



HAL
open science

Réactions de cycloisomérisation catalysées par des complexes d'argent ou de rhodium pour accéder à des dérivés de furoquinoléine, pyranoquinoléine et dibenzofurane

Évelyne Parker

► **To cite this version:**

Évelyne Parker. Réactions de cycloisomérisation catalysées par des complexes d'argent ou de rhodium pour accéder à des dérivés de furoquinoléine, pyranoquinoléine et dibenzofurane. Autre. Université Claude Bernard - Lyon I, 2010. Français. NNT : 2010LYO10306 . tel-00864994

HAL Id: tel-00864994

<https://theses.hal.science/tel-00864994v1>

Submitted on 23 Sep 2013

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

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



N° d'ordre : 306 – 2010

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1
ÉCOLE DOCTORALE DE CHIMIE

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

par

PARKER Evelyne

Réactions de cycloisomérisation catalysées par des complexes
d'argent ou de rhodium pour accéder à des dérivés de
Furoquinoléine, Pyranoquinoléine et Dibenzofurane.

Soutenue publiquement le **16 Décembre 2010**

Thèse dirigée par le Docteur Philippe BELMONT

JURY :

M. le Professeur Olivier PIVA	Président du Jury, Examineur
M ^{me} le Docteur Véronique MICHELET	Rapporteur
M. le Docteur Mouad ALAMI	Rapporteur
M. le Docteur Philippe BELMONT	Directeur de thèse, Examineur



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1
ÉCOLE DOCTORALE DE CHIMIE

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

par

PARKER Evelyne

Réactions de cycloisomérisation catalysées par des complexes
d'argent ou de rhodium pour accéder à des dérivés de
Furoquinoléine, Pyranoquinoléine et Dibenzofurane.

Soutenue publiquement le **16 Décembre 2010**

Thèse dirigée par le Docteur Philippe BELMONT

JURY :

M. le Professeur Olivier PIVA	Président du Jury, Examineur
M ^{me} le Docteur Véronique MICHELET	Rapporteur
M. le Docteur Mouad ALAMI	Rapporteur
M. le Docteur Philippe BELMONT	Directeur de thèse, Examineur

Résumé

Ce mémoire de thèse est composé de deux parties distinctes ayant comme thématique commune, les réactions de cycloisomérisation.

Nous nous sommes intéressés dans un premier temps au développement d'une réaction tandem d'acétalisation/cycloisomérisation catalysée par des sels d'argent. Cette méthodologie nous a permis d'accéder sélectivement aux familles des furoquinoléines et des pyranoquinoléines. Ces composés ont été testés comme agents antipaludiques et ont donné des résultats prometteurs. Une gamme de dérivés de furoquinoléine a également donné des activités cytotoxiques intéressantes. L'étude de leur potentielle activité antitumorale s'inscrit dans le cadre d'un projet financé par la Ligue Nationale contre le Cancer.

Une étude approfondie de la réaction tandem, nous a permis de mettre en évidence l'influence de composés azotés sur le comportement du sel d'argent. Cette caractéristique nous a conduit à catalyser nos réactions grâce à un complexe inusité jusqu'alors en catalyse organométallique : l'imidazolate d'argent.

Dans un deuxième temps, nous avons étudié une réaction de benzannélation catalysée par des sels de rhodium ou d'argent. La stratégie de synthèse implique des systèmes de type benzofurane, porteurs d'ényne fonctionnalisées par un éther d'énol silylé, et conduit à des dérivés de dibenzofuranes. Ces hétérocycles, connus pour être biologiquement actifs, présentent un intérêt particulier dans la chimie thérapeutique. Nous avons également travaillé sur des indoles et avons pu synthétiser des dérivés d'oxindole originaux.

Mots clés :

cycloisomérisation, réaction tandem d'acétalisation/ cycloisomérisation, 6-*endo*-dig, 5-*exo*-dig, réaction de benzannélation, catalyse, argent, rhodium furoquinoléine, pyranoquinoléine, dibenzofurane, oxindole, propriétés antipaludiques et antitumorales.

Des milliers et des milliers d'années
Ne sauraient suffire ...

Jacques Prévert

Remerciements

Je ne peux commencer ce manuscrit sans remercier Philippe qui a dû se faire des cheveux blancs ces trois dernières années. Depuis que tu as accepté de m'encadrer durant mon stage de Master, tu m'as accordé ta confiance en m'offrant l'opportunité de ce sujet de recherche. Comme tu le dis si bien, nous sommes là pour acquérir une formation de chercheurs et non pas de techniciens de laboratoire, alors tu m'as donné la plus grande liberté pour mener ce projet à bien. Finalement tu m'as laissée me débrouiller pour que j'apprenne, et je dois t'avouer que j'ai retenu certaines leçons... Il faut que j'arrête de toujours être dans le "rush" et les coups de stress de dernières minutes, mais que veux-tu, je suis vraiment une "vahine des îles" qui croit que tout va bien se passer... On a eu des moments de frayeurs tous les deux mais je me rappelle tellement mieux des quarts d'heure de fous rires qu'on a pu avoir. En tout cas, je crois que mon oreille s'est surdéveloppée – je veux dire par là ma capacité d'écoute – parce qu'avec les trois mille mots que tu dé bites à la minute (j'exagère légèrement bien sûr) j'ai dû apprendre à recevoir un maximum d'information en un laps de temps très court. Tu as d'ailleurs pu remarquer que ma réception était parfois défectueuse. Enfin, tout ça pour dire que tu es un super directeur de thèse, hyper dynamique qui m'a permis de m'accrocher dans les moments de blues et je te remercie pour ta bonne humeur et tes conseils précieux dans tous les domaines.

Je voudrais désormais remercier Mme le Docteur Véronique Michelet et M. le Docteur Mouad Alami pour avoir accepté d'examiner mes travaux de thèse. Je remercie également le Professeur Olivier Piva que je connais déjà depuis quelques années, et qui me fait l'honneur d'assister à ma soutenance de thèse.

Mes pensées les plus profondes vont à ma mère et à mon frère qui m'ont toujours soutenu même à 20 000 km... Et oui, Tahiti est bien au bout du monde mais j'ai eu la chance de pouvoir vous avoir à mes côtés par la pensée et le cœur ces huit dernières années, mais surtout de vous avoir eu à la maison ces dernières semaines pour m'accompagner dans mes instants de panique de fin de thèse. Maman, tu as toujours eu confiance en moi même quand le moral n'y était pas et je t'en serai éternellement

reconnaissante. Quant à toi Alex, tu as grandi tellement vite ces dernières années que je me demande parfois si je suis encore ta grande soeur. Je tiens aussi à remercier deux autres personnes qui ont su me redonner du courage et de la joie : ma sœur de cœur Caroline qui s'est occupée de moi depuis mon arrivée en France il y a huit ans déjà et mon Pouni qui s'est souvent montré très patient en m'attendant le soir à la sortie du labo. Et ce n'est pas dans ses traits de caractères, je peux vous l'assurer...

Je tiens à remercier tous les membres du LSMO (qui n'existe plus) et avec qui j'ai pu partager de sacrées journées. Merci à Johann qui m'a pris sous son aile lors de mon arrivée au labo et qui m'a appris à bricoler, fouiner dans la stock room pour trouver du matériel et de la verrerie, enfin, qui m'a appris à me débrouiller. C'était une époque inoubliable pour moi où je chantais avec Johann, je riais avec Alice et je jouais avec Roro et je n'oublierai jamais ces instants de plaisir. J'en ai connues des personnes depuis que je n'oublie pas : Riccardo, les Thomas (Simler et Godet), Riccardo, mes stagiaires Jen et Carole, Pedro, Flo... et aujourd'hui Juju, Guigui, Aurélie, Sam l'anglais et Philippe l'allemand que j'adore. Je n'oublie pas la dream team avec Cato Cat, Mathieu, Benjamin, Michael... Je fais une spéciale dédicace à Roro avec qui je n'ai vraiment aucun intérêt commun mais que j'affectionne tout particulièrement. Nous ne sommes pas toujours d'accord et nos "crises" passagères l'ont bien montré mais je pense que nous sommes tous les deux dotés d'une grande sensibilité qui nous rapproche. Je pense que c'est aussi ta grande générosité que j'apprécie en toi, enfin, sauf quand tu dis "oui oui bien sûr il y a pas de problème" mais que tu ranges l'info dans je ne sais quelle abysse de ton cerveau !

Je n'oublie pas ma petite Lydie, la maman du labo qui a toujours su nous remettre dans le droit chemin quand il le fallait. Mais sincèrement Lydie, tu es d'une patiente avec tous les sacrés phénomènes que tu as connus depuis toutes ces années ! Garde bien ma petite fiche en souvenir de moi ! Je voudrais aussi remercier le Professeur Olivier Baudoin qui m'a permis de rester en thèse au laboratoire même après le départ de Philippe.

J'ai aussi une petite pensée pour Caro qui a fait son possible pour me passer un ou deux tubes RMN alors que le passeur était blindé, mais aussi à Denis, Natali et Christian qui ont fait preuve d'efficacité pour toutes mes masses de dernière minute.

Je remercie toutes les personnes que j'ai croisées durant ces trois dernières années dans tant dans l'univers de la recherche (Nuno, Marie-Christine, Marie-Noëlle, Bouboule, Sébastien,...) que dans celui de l'enseignement (Fred, Manu, Loic, Didier, Florence, Eric, Cathy...), et qui m'ont témoigné leur sympathie.

Je ne saurai terminer sans dédicacer ce travail à la mémoire de mon défunt Père qui avait la passion de la découverte.

Abbréviations

A	aq. Ac Ar	Aqueux Acétyle Aryle
B	Bn	Benzyle
C	cat. COD CI₅₀ conv. Cy	Quantité catalytique Cycloocta-1,5-diène Concentration en un composé inhibant 50 % d'un paramètre Conversion Cyclohexyle
D	DABCO DBU DCC DCE DCM DMA DMAP DMF DMSO DTBP DPPA DPE-Phos	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene Dicyclohexyl carbodiimide 1,2-dichloroéthane Dichlorométhane <i>N,N</i> -diméthylacétamide 4- <i>N,N</i> -diméthylaminopyridine <i>N,N</i> -diméthylformamide Diméthylsulfoxyde 2,6-di- <i>tert</i> -butylpyridine Diphénylphosphoryl azide Bis[2-(diphénylphosphino)phényl]éther (DPE-Phos)
E	<i>e.d.</i> ee éq. ou équiv. EI ESI EWG	Excès diastéréomérique Excès énantiomérique Nombre d'équivalents molaires Electronic Impact (Impact Electronique) Electrospray Ionization (Ionisation par électrospray) Electron withdrawing group (groupement électroattracteur)
G	GC-MS	Gas Chromatography and Mass Spectrometry (Chromatographie en Phase Gazeuse et Spectrométrie de Masse)
H	HRMS HSAB	High Resolution Mass Spectrometry (Spectrométrie de Masse à Haute Résolution) Hard and Soft (Lewis) Acids and Bases (Acides et Bases (de Lewis) durs et mous)
I	IBX inter intra <i>i</i>-Pr IR	2-Iodoxybenzoic acid Intermoléculaire Intramoléculaire <i>iso</i> -propyle Infrared (Infrarouge)
L	LDA	Lithium di- <i>iso</i> -propylamide
M	M	Métal

Abbréviations

	Mp	Melting point (Point de fusion)
	MS	Molecular Sieves (Tamis moléculaire)
N	n.d.	non déterminé
	n.r.	non réalisé
	NMR	Nuclear Magnetic Resonance (Résonance Magnétique Nucléaire)
	n.O.e	nuclear Overhauser effect
O	OXONE®	Potassium peroxomonosulfate (2KHSO ₅ , KHSO ₄ , K ₂ SO ₄)
P	Ph	Phényle
	Py	Pyridine
Q	quant.	quantitatif
R	rdt	Rendement
S	Sat. sol.	Solution saturée
T	T	Température
	t.a.	Temperature ambiante
	TBDMS (TBS)	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
	<i>t</i>-Bu	<i>tert</i> -butyle
	TES	Triéthylsilyle
	Tf	Trifluorométhanesulfonate
	TFA	Acide trifluoroacétique
	TfOH	Acide triflique (ou acide trifluorométhanesulfonique)
	THF	Tétrahydrofurane
	TIPS	Tri(<i>iso</i> -propyl)silyle
	TLC	Thin layer chromatography (Chromatographie sur couche mince)
	TMS	Triméthylsilyle

Table des matières

INTRODUCTION GENERALE	11
I ACCES AUX FURO[3,4-B]QUINOLEINES ET PYRANO[4,3-B]QUINOLEINES PAR REACTION TANDEM D'ACETALISATION/CYCLOISOMERISATION	14
I.1 Introduction.....	15
I.2 Étude bibliographique de la réaction tandem d'acétalisation/cycloisomérisation	17
I.2.1 Addition d'un nucléophile oxygéné.....	19
I.2.1.1 Catalyse au palladium	19
I.2.1.2 Catalyse au cuivre.....	24
I.2.1.3 Catalyse à l'argent	31
I.2.1.4 Catalyse à l'or	36
I.2.2 Addition d'un nucléophile carboné.....	38
I.2.2.1 Réaction d'acétylation/cyclisation catalysée à l'or	38
I.2.2.2 Réaction d'allylation/cyclisation catalysée au palladium et au cuivre	42
I.2.3 Cyclisation par activation électrophile	46
I.2.3.1 Activation par IPy ₂ BF ₄	46
I.2.3.2 Activation par I ₂	49
I.2.4 Conclusion	50
I.3 Résultats et discussion	51
I.3.1 Historique de la réaction tandem	51
I.3.1.1 Découverte de la catalyse basique.....	51
I.3.1.2 De la catalyse basique à la catalyse métallique.....	52
I.3.1.3 Etude des systèmes catalytiques à l'argent.....	53
I.3.1.4 Influence du sel d'argent et du substrat sur la cyclisation	55
I.3.1.5 Le contrôle de la régiosélectivité par le sel d'argent.....	56
I.3.2 Synthèse des précurseurs de la réaction tandem	59
I.3.2.1 Synthèse des quinoléines de départ	60
I.3.2.2 Couplage de Sonogashira	61
I.3.2.3 Préparation des dérivés d'alcyne.....	65
I.3.3 Etude de la régiosélectivité et de la réactivité de l'argent.....	67
I.3.3.1 Vérification de l'influence du sel d'argent.....	67
I.3.3.2 Etude de la dualité du sel d'argent.....	68
I.3.3.3 Mécanismes proposés pour les deux types de sels d'argent	72
I.3.3.4 Influence des conditions réactionnelles sur la réactivité du sel d'argent	74
I.3.4 Importance du métal dans la catalyse	78
I.3.4.1 Choix de l'argent comme métal de transition	78
I.3.4.2 Etude de la catalyse par un acide de Brønsted	80
I.3.4.3 Etude de la cyclisation en présence de piègeurs de protons	81
I.3.4.4 Conclusion :	85

I.3.5	Synthèse de dérivés furoquinoléines	86
I.3.5.1	Effet de l'azote présent dans le substrat	86
I.3.5.2	Addition d'un nucléophile de type aminoalcool	89
I.3.5.3	Influence d'un catalyseur d'argent avec un ligand imidazolate	95
I.3.6	Applications et valoriation des molécules de synthèse	100
I.3.6.1	Les propriétés anti-paludiques	100
I.3.6.2	Les réactions d'hydrogénation	103
I.3.6.3	Réactions de Diels-Alder	105
I.4	Conclusion	106
II	ACCES A DES DERIVES DE DIBENZOFURANES PAR REACTION DE BENZANNELATION. SYNTHESE DE DERIVES D'OXINDOLE ORIGINAUX.....	108
II.1	Introduction.....	109
II.2	Étude bibliographique de la réaction de benzannélation	110
II.2.1	Les méthodes sans catalyse métallique	110
II.2.1.1	Les conditions acides	110
II.2.1.2	Conditions basiques	111
II.2.1.3	Conditions thermiques, Pyrolyse, Rayonnement UV	113
II.2.2	La réaction de benzannélation catalysée par les métaux de transition	115
II.2.2.1	La réaction de Dötz.....	115
II.2.2.2	Trimérisation d'alcynes	118
II.2.2.3	Les réactions de benzannélation de type [4+2].....	120
II.2.2.4	Réactions de cycloisomérisation d'énynes.....	124
II.3	Étude préliminaire de la réaction de benzannélation et des molécules cibles	127
II.3.1	Travaux antérieurs du laboratoire	127
II.3.1.1	Réaction de benzannélation catalysée au rhodium	127
II.3.1.2	Réaction de benzannélation catalysée par des sels d'argent.....	128
II.3.2	Les molécules hétérocycliques visées	130
II.3.2.1	Quelques propriétés biologiques des dibenzofuranes et des carbazoles	131
II.3.2.2	Les méthodes de préparation décrites dans la littérature	133
II.3.2.3	Synthèse envisagée pour préparer les précurseurs de la réaction	135
II.4	Résultats et discussion	138
II.4.1	Résultats obtenus en série benzofurane.....	138
II.4.1.1	Préparation des précurseurs de benzannélation	138
II.4.1.2	Etude du système catalytique de la réaction de benzannélation.....	144
II.4.1.3	Exemplification de la réaction de benzannélation	152
II.4.2	Résultats obtenus en série indole	154
II.4.2.1	Travaux de préparation des précurseurs de benzannélation.....	154
II.4.2.2	Valorisation des composés d'oxindole	160
II.5	Conclusion	161
III	PARTIE EXPERIMENTALE	163

Introduction générale

Les hétérocycles constituent le plus large groupe de composés organiques avec près de 10 millions de molécules répertoriées.¹ Ils deviennent de plus en plus importants, non seulement par leur abondance, mais surtout pour l'intérêt qu'ils suscitent en chimie de synthèse pure et dans leurs applications biologiques. Les hétérocycles sont présents dans de nombreux produits naturels comme les vitamines, les hormones, les antibiotiques et les alcaloïdes, mais également dans les produits pharmaceutiques, les herbicides, les teintures et les produits plus techniques (inhibiteurs de corrosion, agents stabilisateurs, sensibilisateurs, etc...). Aujourd'hui, les chimistes organiciens déploient des efforts considérables pour développer des méthodes d'accès aux hétérocycles.

Parmi les transformations synthétiques les plus innovantes, les réactions catalysées par les métaux de transition sont devenues des méthodologies de choix dans la synthèse de composés hétérocycliques. En effet, elles ont permis la construction de molécules complexes à partir de substrats de départ facilement accessibles, dans des conditions réactionnelles douces. Ainsi, l'utilisation de divers métaux de transition tels que le palladium, le nickel, le ruthénium et le rhodium pour la synthèse d'hétérocycles a largement été étudiée et rapportée dans la littérature.²⁻⁹

Au cours de ces travaux de thèse, des composés hétérocycliques ont été étudiés et synthétisés, et pour ce faire, nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux métaux historiquement utilisés pour fabriquer des pièces de monnaies^a à savoir : le cuivre, l'or et l'argent.¹⁰

¹ Eicher, T.; Haputmann S.; Suschiyzyky H. in *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Syntheses and Applications*. 2nd Ed. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2003**.

² Nakamura, I. and Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127-2198.

³ Alonso, F.; Beletskaya, I. P. and Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079-3160.

⁴ Zeni, G. and Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285-2310.

⁵ Yet, L. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963-3008.

⁶ D'Souza, D. M. and Müller, T. J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1095-1108.

⁷ Tsuji, J. *Transition Metal Reagents and Catalysts*. John Wiley & Sons Ltd., New York **2000**.

⁸ Beller, M. and Bolm, C. *Transition Metals for Organic Synthesis*. Eds. Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, **1998**

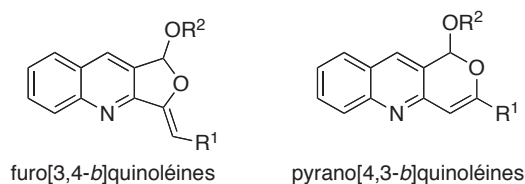
⁹ Murahashi, S. and Davies, S. G. *Transition Metal Catalyzed Reactions*. Eds. Blackwell Science, Oxford, **1999**.

^a Le terme anglais "coinage metal" n'est pas reconnu par l'IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) mais il est très largement usité dans les revues pour faire référence aux métaux de transition du groupe 11 (IB) ; Cu, Au et Ag.

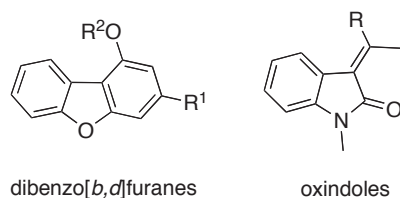
¹⁰ Lipshutz, B. H. and Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2793-2795.

L'utilisation des métaux de cette triade en catalyse homogène s'est montrée très efficace dans la création de diverses liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome. Ils ont longtemps été employés en catalyse bimétallique dans des systèmes tels que : Pd-Cu, Pd-Ag, Rh-Ag, Pt-Ag, Au-Ag et Mn-Cu. Ce n'est que très récemment qu'ils ont été utilisés seuls^b dans les réactions de cycloisomérisation, de réarrangements sigmatropiques, d'activations C-H, de réactions de cycloadditions, d'hétérocyclisations,...

Deux réactions de cycloisomérisation ont été étudiées au cours de ces travaux de thèse. La première est une réaction tandem d'acétalisation/cycloisomérisation qui conduit à des hétérocycles azotés et oxygénés de la famille des furoquinoléines et des pyranoquinoléines. Ces familles de molécules sont connues pour être biologiquement actives¹¹⁻¹³ et nous verrons que nos composés de synthèse présenteront des activités antipaludiques intéressantes. La réaction tandem procède efficacement grâce à une activation des substrats de départ par des sels d'argent.



Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à une réaction de benzannélation afin d'accéder à d'autres types de noyaux hétérocycliques. Après avoir étudié des systèmes catalytiques à l'or et à l'argent, nous avons finalement utilisé un sel de rhodium pour préparer une gamme de dibenzofuranes. Par ailleurs nous verrons que nous pouvons accéder à des dérivés d'oxindole biologiquement intéressants.



^b Un numéro spécial de chemical reviews a été dédié à ces nouvelles transformations au mois d'août **2008** : Chem. Rev. 108 (8), pp 2793-3442.

¹¹ Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 166-187.

¹² Cohen, P. *Biochem. J.* **2010**, *425*, 53-54.

¹³ Glatt, H. R.; Schwind, H.; Zajdela, F.; Croisy, A.; Jacquignon, P. C. and Oesch, F. *Mutation Research.* **1979**, *66*, 307 - 328.

**I Accès aux furo[3,4-*b*]quinoléines
et pyrano[4,3-*b*]quinoléines
par réaction tandem
d'acétalisation/cycloisomérisation**

I.1 Introduction

La première partie de ces travaux de thèse concerne une réaction tandem d'acétalisation/cycloisomérisation catalysée par des sels d'argent, qui permet d'accéder à deux familles d'hétérocycles : les furoquinoléines et les pyranoquinoléines (Schéma 1).

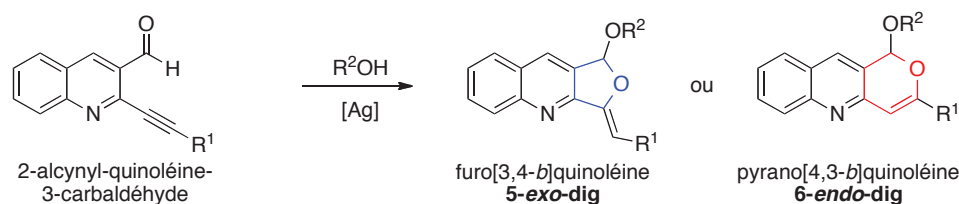


Schéma 1 : Réaction tandem d'acétalisation/cycloisomérisation

Cette réaction tandem permet d'effectuer en une seule opération, l'addition d'un nucléophile oxygéné (R^2OH) et une cyclisation de type 5-*exo-dig* ou 6-*endo-dig*¹⁴ (Schéma 1). Les substrats mis en jeu dans cette combinaison réactionnelle sont des quinoléines fonctionnalisées par un aldéhyde et une triple liaison substituée.

Alors que la réaction tandem en catalyse basique a initialement été découverte de manière fortuite au laboratoire,¹⁵ nous avons voulu étudier le mode d'activation de ces réactions de cycloisomérisation par les métaux de transition du groupe 11 (IB). Nous nous sommes tout d'abord tournés vers les complexes d'or qui ont émergé ces dernières années car ce sont des catalyseurs performants dans l'activation électrophile d'alcynes.¹⁶⁻¹⁹ En effet, les espèces cationiques d'or (I) possèdent des propriétés d'acide de Lewis supérieures à celles du cuivre et de l'argent,²⁰ notamment grâce à la contraction relativistique de ses orbitales 6s qui abaisse sa LUMO.

¹⁴ Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 18, 734-736.

¹⁵ Godet, T.; Bosson, J.; Belmont, P. *Synlett* **2005**, 16, 2786-2790.

¹⁶ Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3180-3211.

¹⁷ Li, Z.; Brouwer, C.; He, C. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3239-3265.

¹⁸ Hashmi, A. S. K.; Matthias, R. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1766-1775.

¹⁹ Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3326-3350.

²⁰ Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature* **2007**, 446, 395-403.

Le caractère alcynophile de l'or peut aussi s'expliquer par sa forte électronégativité (2.4 comparé à 1.9 pour l'argent).²¹

Pourtant, comme vous le verrez dans notre système, les sels d'argent se montrent plus efficaces que les sels d'or^a et un choix judicieux de leur contre-ion nous permet de contrôler la régiosélectivité de la réaction (6-*endo*-dig vs 5-*exo*-dig) (Schéma 2). Par exemple, Ag₂O permet d'obtenir une cyclisation en mode 5-*exo*-dig alors que AgOTf favorise la cyclisation en mode 6-*endo*-dig.

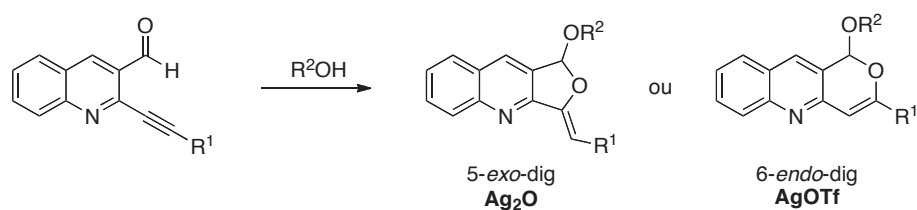


Schéma 2 : Contrôle de la régiosélectivité de la réaction par le sel d'argent

Nous tenterons de rationaliser ce phénomène de dualité de l'argent par la nature de son contre-ion qui lui confère, soit des propriétés carbophiles de type π -acide, soit un caractère oxophile de type acide de Lewis.

Nous avons également étudié l'influence des sels de cuivre analogues (Cu₂O, CuOTf et Cu(OTf)₂) sur notre système. Par la suite, un ensemble de réactions de contrôle permettra de mettre en évidence l'influence de composés aminés sur la régiosélectivité de la cycloisomérisation engendrée par sel d'argent et ainsi de développer l'utilisation en catalyse organométallique d'un complexe d'imidazolate d'argent pour catalyser la réaction tandem d'acétalisation/cycloisomérisation.

²¹ Bartlett *Gold Bull.* **1998**, *31*, 22-25.

^a AuCl₃ est inefficace et Ph₃PAuCl nécessite une activation par un sel d'argent comme AgSbF₆

I.2 Étude bibliographique de la réaction tandem d'acétalisation/cycloisomérisation

Cette revue bibliographique ne se veut en aucune manière exhaustive. Nous étudierons les réactions tandem d'addition nucléophile/cycloisomérisation catalysées par différents métaux de transition ou des électrophiles, en nous focalisant uniquement sur les systèmes qui mettent en jeu un groupement carbonylé et une triple liaison.

Ainsi, les réactions d'hétérocyclisation qui font intervenir des groupements fonctionnels saturés (alcools, amines, thiols,...) ou des dérivés d'acide (acides carboxyliques, amides,...) ne seront pas rapportées.^{16,22-27} Les réactions de cycloisomérisation d'enyne,²⁸⁻³⁵ ou celles qui mettent en jeu des allènes³⁶⁻⁴¹ et/ou des imines^{2,42-45} ne seront pas décrites non plus.

²² Shen, H. C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3885-3903.

²³ Shen, H. C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7847-7870.

²⁴ Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 349-358.

²⁵ Widenhofer, R. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5382-5391.

²⁶ Michelet, V. *Actual. Chim.* **2007**, 49-52.

²⁷ Muzart, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5815 - 5849.

²⁸ Charruault, L.; Michelet, V.; Taras, R.; Gladiali, S.; Genêt, J. P. *Chem. Commun.* **2004**, 850-851.

²⁹ Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402-2406.

³⁰ Lee, S. I.; Kim, S. M.; Choi, M. R.; Kim, S. Y.; Chung, Y. K.; Han, W. -S.; Kang, S. O. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9366-9372.

³¹ Shibata, T.; Ueno, Y.; Kanda, K. *Synlett* **2006**, *17*, 411-414.

³² Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; López, S.; Jiménez-Núñez, E.; Nevado, C.; Herrero-Gómez, E.; Raducan, M.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1677-1693.

³³ Zriba, R.; Gandon, V.; Aubert, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1482-1491.

³⁴ Jiménez-Núñez, E.; Claverie, C.; Bour, C.; Cárdenas, D.; Echavarren, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7892-7895.

³⁵ Michelet, V.; Toullec, P.; Genêt, J. -P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268-4315.

³⁶ Lemièrre, G.; Gandon, V.; Cariou, K.; Hours, A.; Fukuyama, T.; Dhimane, A. -L.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2993-3006.

³⁷ Lee, J.; Toste, F. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 912-914.

³⁸ Weber, D.; Tarselli, M.; Gagné, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5733-5736.

³⁹ Mitasev, B. B. K. M.; Brummond, K. M. *Synlett* **2006**, *17*, 3100-3104.

⁴⁰ Dudnik, A. S.; Sromek, A. W.; Rubina, M.; Kim, J. T.; Kel'i, A. V.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1440-1452.

⁴¹ Xia, Y.; Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V.; Li, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6940-6941.

⁴² Asao, N.; Salprima, Y. Y.; Nogami, T.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5526-5528.

⁴³ Su, S.; Porco, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7744-7745.

⁴⁴ Ding, Q.; Wu, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4959-4962.

⁴⁵ Asao, N.; Salprima, Y. Y.; Nogami, T.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5526-5528.

Nous verrons que deux types de mécanismes peuvent être envisagés pour la réaction tandem (Schéma 3) :

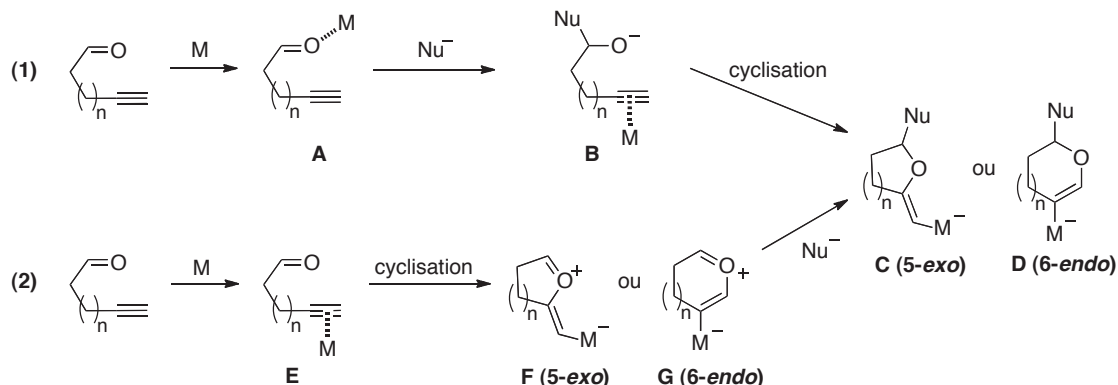


Schéma 3 : Mécanismes possibles pour la réaction tandem d'addition nucléophile/cycloisomérisation

- (1)** Si le métal possède un caractère particulièrement oxophile (Schéma 3, éq. **(1)**), il se coordonnera d'abord à l'oxygène du groupement carbonyle (espèce **A**), favorisant ainsi l'attaque du nucléophile (espèce **B**).^a Ses propriétés d'acide de Lewis lui permettront ensuite d'activer la triple liaison et d'engager la réaction de cyclisation en mode *exo* (espèce **C**) ou *endo* (espèce **D**).
- (2)** À l'inverse, si le métal est carbophile (Schéma 3, éq. **(2)**), il se comportera comme un π -acide en complexant d'abord la triple liaison (espèce **E**) afin de favoriser la cyclisation en mode *exo* (espèce **F**) ou *endo* (espèce **G**). L'espèce cationique générée pourra ensuite subir l'addition du nucléophile et conduire aux produits de cyclisation **C** et **D**.

^a On parlera d'acétalisation pour Nu = ROH.

I.2.1 Addition d'un nucléophile oxygéné

I.2.1.1 Catalyse au palladium

Dès 2002, le groupe de **Kato** et **Akita** s'est intéressé à l'utilisation de sels de palladium (II) pour catalyser une réaction domino. Cette dernière met en jeu une cyclisation, une étape d'acétalisation et une réaction de carbonylation (Schéma 4). Les travaux portent sur des substrats aliphatiques fonctionnalisés par un alcyne terminal et un motif carbonyle de type cétone.^{46,a} La réaction de cyclisation se fait dans des conditions douces (0°C à t.a.) en présence de *p*-benzoquinone. L'étape finale de carbonylation est menée sous une atmosphère de monoxyde de carbone qui permet la formation d'un ester méthylique en position vinylique.

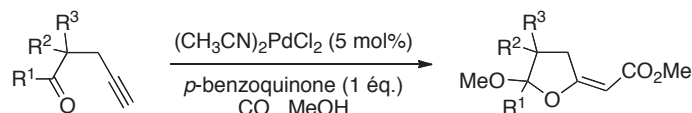
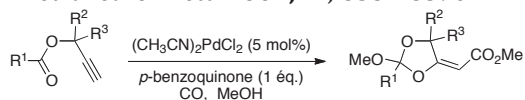


Schéma 4 : Réaction domino cyclisation-acétalisation-carbonylation catalysée par Pd^{II}

Dans le mécanisme suggéré par les auteurs (Schéma 5), c'est l'étape de cyclisation qui s'opère avant la réaction d'acétalisation. La réaction est amorcée par la coordination du catalyseur sur la triple liaison carbone-carbone (complexe **A**). L'alcyne ainsi activé peut alors subir l'attaque de la fonction carbonylée et conduire à l'intermédiaire de palladium vinylique **B**. L'addition nucléophile d'une molécule de méthanol sur le carbone électrophile du groupement carbonyle génère l'acétal cyclique **C** qui peut désormais être engagé dans l'étape de carbonylation. Pour cela, le monoxyde de carbone s'insère dans la liaison carbone-palladium vinylique (**D**), puis la méthanolyse consécutive conduit à l'ester vinylique attendu et à l'élimination du palladium réduit. Ce palladium (0) est enfin réoxydé par la *p*-benzoquinone en palladium (II).

⁴⁶ Kato, K.; Yamamoto, Y.; Akita, H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4915-4917.

^a Les travaux ont également été appliqués à des acétates propargyliques : Kato, K.; Yamamoto, Y.; Akita, H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6587-6590.



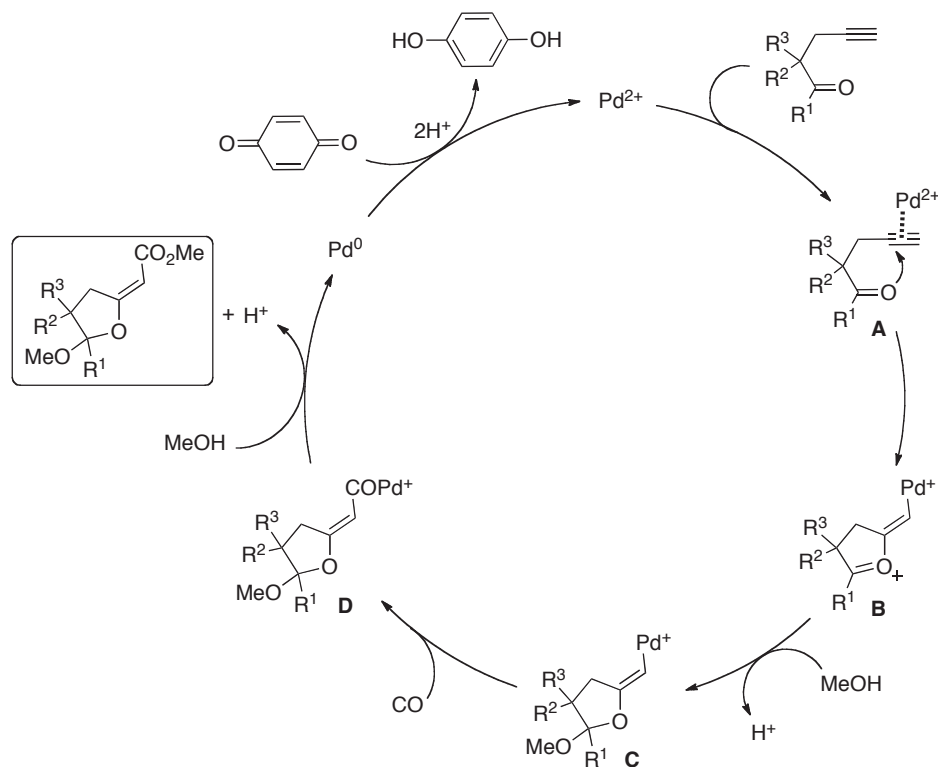


Schéma 5 : Mécanisme de la réaction domino cyclisation-acétalisation-carbonylation.

Remarque : Il est intéressant de noter que les auteurs mentionnent que la présence du groupement carbonyle situé à proximité de la triple liaison est nécessaire pour que la réaction s'amorce.^b Pourtant, ils ne font aucunement allusion au caractère ambivalent du palladium qui ne joue ici que le rôle de métal de transition. Par ailleurs, la *p*-benzoquinone est, dans le mécanisme suggéré, la source d'oxydation du palladium. Elle n'est donc pas régénérée en fin de réaction comme nous pourrions l'observer dans les travaux de Yamamoto (cf. ci-dessous).

Le groupe de **Yamamoto** a également rapporté en 2002 que l'utilisation de sels de palladium (II) permettait de catalyser des réactions tandem d'acétalisation/cycloisomérisation avec de bons rendements.⁴⁷ L'étude a porté sur deux séries de substrats : des dérivés de type aromatique (Schéma 6, éq. **(1)**) et des dérivés de type aliphatique (éq. **(2)**).

^b En remplaçant le groupement C=O par un motif C=CH₂, seul le produit de départ est récupéré.

⁴⁷ Asao, N.; Nogami, T.; Takahashi, K.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 764-765.

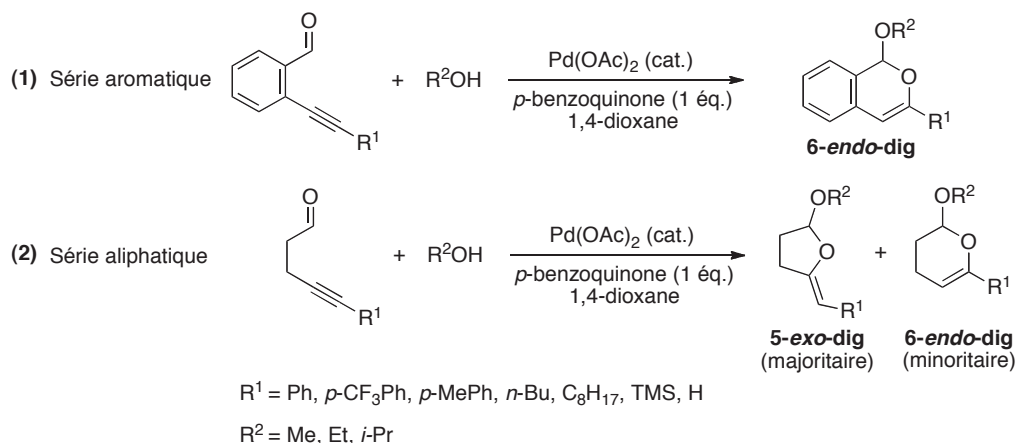


Schéma 6 : Effet du substrat sur le mode de cyclisation.

En série aromatique la cyclisation a lieu exclusivement en mode 6-*endo*-dig alors qu'en série aliphatique les dérivés réagissent selon les deux modes de cyclisation, avec une large préférence pour les produits 5-*exo*-dig.

Plusieurs études ont été menées sur l'un des substrats de la série aliphatique (éq. **(2)**, $R^1 = \text{Ph}$). Elles ont révélé qu'en présence de palladium (0) et avec PdCl_2 la réaction de cyclisation n'a pas lieu. Par ailleurs, il semblerait que l'ajout d'un équivalent de *p*-benzoquinone soit nécessaire pour que le rendement ne chute pas drastiquement, même si cette dernière est récupérée à 83 % en fin de réaction. Les auteurs précisent qu'elle n'agirait pas comme un agent oxydant, mais plutôt comme un ligand du palladium.

De manière générale, les résultats ont également montré qu'en série aliphatique, le substituant de l'alcyne (R^1) exerce une influence significative sur le ratio des produits 5-*exo* : 6-*endo* (Tableau 1). En effet, contrairement aux groupements riches en électrons (Entrées 1-2) un groupement électroniquement déficient (Entrée 3) entraîne la formation du cycle à 5 chaînons. De même, si l'alcyne porte un substituant alkyle (Entrée 4), seul le produit 5-*exo*-dig est obtenu, cependant avec un mauvais rendement.

Entrée	R^1	Produit 5- <i>exo</i> -dig (%)	Produit 6- <i>endo</i> -dig (%)
1	Ph	66	9
2	<i>p</i> -MePh	46	17
3	<i>p</i> -CF ₃ Ph	64	0
4	C ₈ H ₁₇	28	0

Tableau 1 : Influence du substituant acétylénique des substrats aliphatiques

Le mécanisme envisagé par les auteurs met en lumière un double rôle du catalyseur qui est capable de se comporter simultanément comme un acide de Lewis (oxophile) et comme un métal de transition (carbophile) (Schéma 7).^c Dans un premier temps, l'activation du groupement carbonyle par le sel de palladium (II) (intermédiaire **A**) facilite l'addition nucléophile de l'alcool (R^2OH) et permet ainsi la formation de l'hémiacétal **B**. En se coordinant ensuite aux électrons π de la triple liaison, le sel de palladium (II) contribue à l'abaissement de la densité électronique des carbones acétyléniques. La triple liaison ainsi activée (**B**) subit l'attaque nucléophile du groupement hydroxyle précédemment formé, par la face opposée au complexe de palladium. Les intermédiaires de palladium vinyliques **C_{5-exo}** et **C_{6-endo}** issus respectivement de la cyclisation en mode 5-*exo*-dig ou 6-*endo*-dig peuvent enfin conduire, après protonolyse par l'acide acétique, aux produits cyclisés attendus.

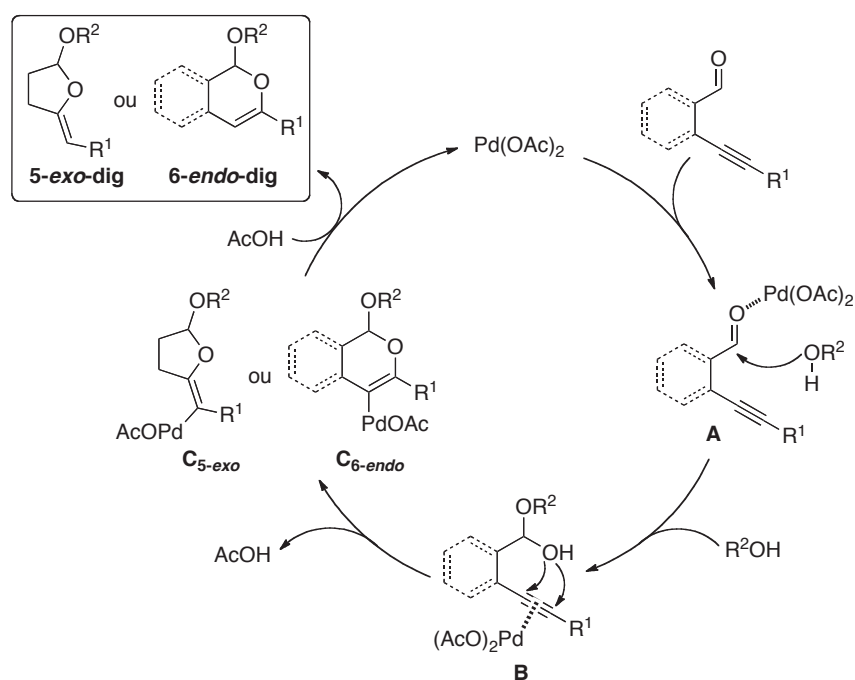


Schéma 7 : Mécanisme impliquant une double réactivité du sel Pd^{II}

Remarque : Dans le mécanisme proposé par le groupe de Yamamoto, les auteurs ne font pas intervenir la *p*-benzoquinone. Nous sommes donc en droit de nous demander quel est son véritable rôle dans la réaction.

^c Yamamoto a réalisé une étude poussée sur l'affinité de différents sels métalliques vis-à-vis des groupements insaturés : C=O, C=N, C=C et C≡C. Cette étude, basée sur des calculs enthalpiques, montrent qu'en fonction du métal et du contre ion, le catalyseur peut avoir un caractère prépondérant d'acide de Lewis ou de métal de transition. Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7817-7831.

Par ailleurs, les auteurs ont étudié le caractère oxophile et carbophile de l'acétate de palladium par des analyses en RMN ^{13}C (Schéma 8). Ils ont commencé par comparer les déplacements chimiques d'un substrat seul **A** avec ceux d'un mélange équimolaire de substrat et de palladium (intermédiaire **A_{Pd}**). Seul un déblindage de 0.06 ppm du carbone de l'aldéhyde (C=O) a été observé. Ce phénomène peut s'expliquer par l'attraction électronique que crée le palladium en se chélatant à l'atome oxygène du groupement carbonyle. C'est en qualité d'acide de Lewis qu'il est valorisé ici. Au cours d'une seconde étude, les auteurs se sont intéressés au déplacement chimique des carbones acétyléniques α et β du 1-phénylpropyne **B** en présence de palladium (intermédiaire **B_{Pd}**). Les effets de déblindage sont respectivement de 0.03 et de 0.01 ppm. Ces déplacements chimiques sont certes moins importants, mais ils confirment que le palladium est capable de se coordiner à la triple liaison grâce à ses propriétés de métal de transition.

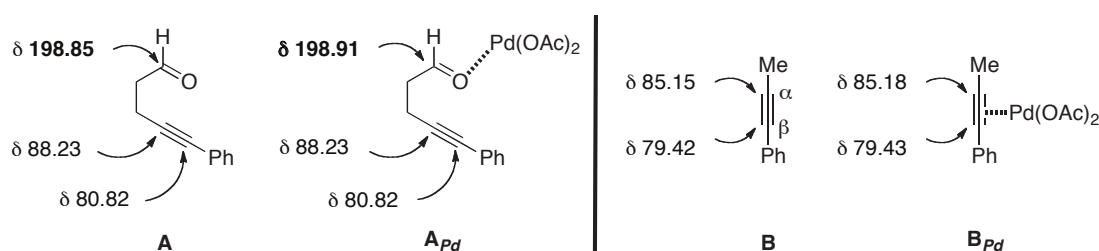


Schéma 8 : Analyse RMN ^{13}C montrant le caractère oxophile accentué de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$

Ces résultats indiquent clairement que l'acétate de palladium peut se coordiner à la fois à l'oxygène de l'aldéhyde et à l'alcyne, mais qu'en présence des deux sites de complexation, c'est son caractère oxophile qui est prépondérant.

Remarque : En série aromatique, la réaction connaît des limitations avec l'utilisation d'un alcyne terminal (Schéma 6, éq. **(1)**, $\text{R}^1 = \text{H}$). Le produit de cyclisation est obtenu avec 22 % de rendement, et s'accompagne de plusieurs sous produits non identifiés.

I.2.1.2 Catalyse au cuivre

Après avoir développé une méthodologie pallado-catalysée efficace pour synthétiser des acétals cycliques, le groupe de Yamamoto s'est tourné vers l'utilisation de sels de cuivre (I) pour palier les limitations précédemment observées (Schéma 9).⁴⁸

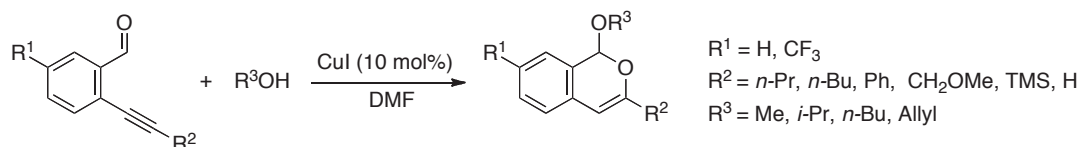
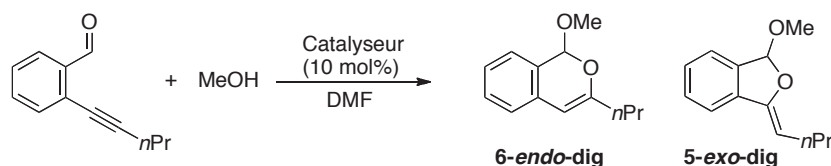


Schéma 9 : Synthèse de produits 6-endo-dig catalysée par des sels de Cu^I

Plusieurs travaux d'optimisation ont montré que la combinaison du iodure de cuivre et du diméthylformamide était le système catalytique de choix pour cette réaction. Les auteurs ont observé une particularité intéressante en comparant différents catalyseurs de cuivre (Tableau 2). En effet, les sels de cuivre (I) se sont montrés particulièrement efficaces et sélectifs en générant exclusivement des produits de cyclisation 6-endo-dig (Tableau 2, Entrées 2-4). Par contre, CuCl₂ qui est un sel de cuivre (II), conduit à un mélange équimolaire de régioisomères 5-exo-dig et 6-endo-dig (Tableau 2, Entrée 5).



Entrée	Catalyseur	Rendement RMN (%)	6-endo : 5-exo
1	-	0	-
2	CuBr	92	100 : 0
3	CuCl	97	100 : 0
4	CuI	99	100 : 0
5	CuCl ₂	89	50 : 50

Tableau 2 : Influence du sel de cuivre

⁴⁸ Patil, N. T.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5139-5142.

Cette méthodologie a été appliquée avec succès à un large éventail de substrats et d'alcools mais elle présente néanmoins une limitation : l'utilisation d'alcool benzylique comme nucléophile (Schéma 9, $R^3 = \text{CH}_2\text{Ph}$) ne permet d'obtenir que 51 % de produit désiré malgré de nombreux essais d'optimisation. Il est également intéressant de noter que lorsque l'alcyne est substitué par un groupement silylé (Schéma 9, $R^2 = \text{TMS}$) le produit de cyclisation 6-*endo*-dig est déprotégé.

Les auteurs ont largement discuté du mécanisme de cette réaction tandem. Comme dans le cas de la catalyse au palladium, ils pensent que la formation de l'hémiacétal précède l'étape de cyclisation. Pourtant, ils proposent deux voies d'accès pour amorcer la réaction : soit une activation du groupement carbonyle par le sel de cuivre (I) (Schéma 10, **Voie A**), soit une catalyse basique du DMF par déprotonation du méthanol (**Voie B**).

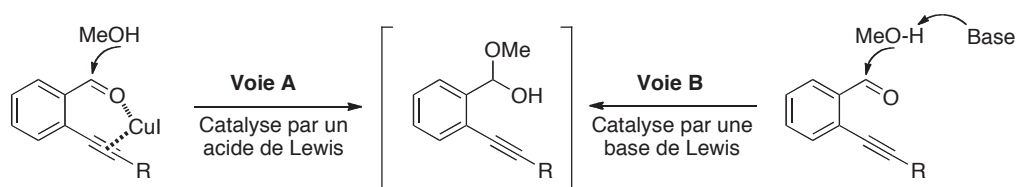
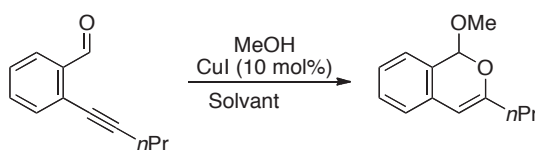


Schéma 10 : Catalyse acide ou basique de la formation de l'hémiacétal

Pour étudier la question, différentes expériences ont été menées :



Entrée	Solvant	T (°C)	Additif	Rendement (%)
1	DMF	70	-	99
2	Benzène	80	-	Traces
3	Benzène	80	Et ₃ N (2 éq.)	70

Tableau 3 : Etude du rôle de la base de Lewis

Lorsque la réaction est réalisée dans les conditions « classiques » en présence de 10 mol % de catalyseur dans le DMF, la conversion est quantitative (Tableau 3, Entrée 1). En revanche, en remplaçant le DMF par du benzène, même après 12 h, la quasi-totalité du produit de départ est récupérée (Entrée 2).

Ce n'est qu'en présence de deux équivalents de base (Et_3N) que la cyclisation s'opère et conduit au produit attendu avec 70 % de rendement (Entrée 3). Sachant que l'iodure de cuivre n'est ni soluble dans le DMF, ni dans le benzène, ni dans le mélange benzène- Et_3N , la différence de réactivité ne provient pas de cette différence de solubilité. Ces résultats laissent donc suggérer que la formation de l'hémiacétal est catalysée par une base de Lewis.

Les auteurs proposent donc une voie mécanistique amorcée par l'étape d'acétalisation (Schéma 11, **Voie 1**). Le méthanol réagit avec l'aldéhyde du substrat **A** pour former l'hémiacétal **B**. Le sel de cuivre (I) se coordine ensuite au système π de l'alcyne. C'est alors que le groupement hydroxyle s'additionne sur la triple liaison activée, en suivant deux modes de cyclisation : le mode **a** permet d'accéder au complexe de cuivre vinylique **C_{5-exo}** alors que le mode **b** conduit à son analogue **C_{6-endo}**. Après protonolyse et régénération du catalyseur, les produits 5-*exo*-dig et 6-*endo*-dig sont obtenus respectivement.

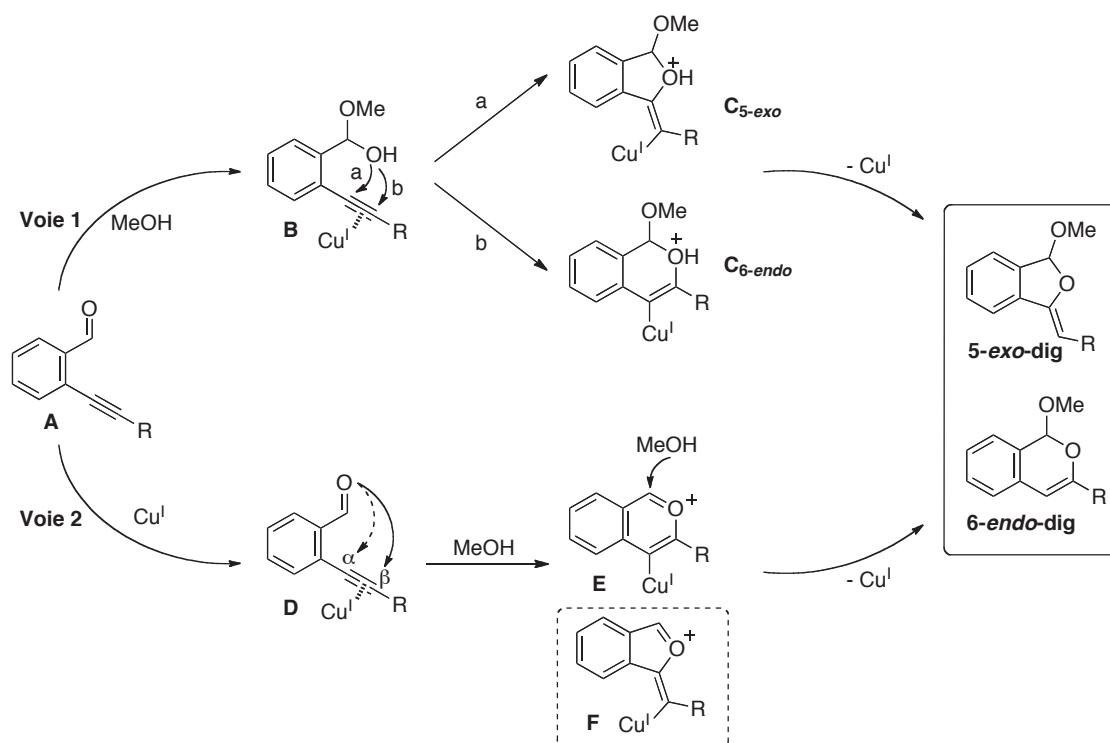


Schéma 11 : Deux mécanismes proposés par le groupe de Yamamoto pour la réaction tandem

Néanmoins, les auteurs ne s'arrêtent pas à une seule hypothèse mécanistique, et envisagent même une autre voie d'accès. Cette fois, la réaction serait amorcée par l'activation de la triple liaison du substrat **A** par le sel de cuivre (Schéma 11, **Voie 2**, intermédiaire **D**). Ensuite, l'oxygène de l'aldéhyde s'ajouterait sur le carbone β de l'alcyne pour former l'ion oxonium **E**, stabilisé par résonance. Selon les auteurs, l'attaque nucléophile du méthanol suivie d'une protonolyse conduirait, soit à l'isomère 5-*exo*-dig, soit à l'isomère 6-*endo*-dig.

Remarques : Plusieurs points sont à soulever sur les mécanismes proposés par les auteurs.

- Dans un premier temps, les deux voies décrites mettent en jeu un sel de cuivre (I) et permettent d'obtenir chacun des produits de cyclisation 5-*exo*-dig ou 6-*endo*-dig. Or, nous avons vu précédemment que les sels de cuivre (I) présentent l'avantage d'être sélectifs du mode 6-*endo*-dig.
- Par ailleurs, la **voie 2** suggère la formation du cation benzopyrilium **E** (Schéma 11) qui conduirait selon toute logique au produit de cyclisation 6-*endo*-dig. Pourtant les auteurs ne font nullement mention de l'attaque possible de l'aldéhyde sur le carbone α de la triple liaison (composé **D**). L'intermédiaire résultant de cette cyclisation correspondrait à l'ion **F**. On peut envisager que le produit final 5-*exo*-dig est plutôt obtenu par protonolyse de cet oxonium **F**.

Les sels de 2-benzopyrilium : des intermédiaires de cycloisomérisation

Les ions 2-benzopyriliums, appelés également isobenzopyriliums, sont des intermédiaires de synthèse retrouvés dans de nombreuses réactions tandem. Souvent décrits comme de putatifs intermédiaires dipolaires de type « métallate » (Schéma 12, intermédiaire **A**), ils ont néanmoins déjà été isolés sous forme de sels (intermédiaire **B**).

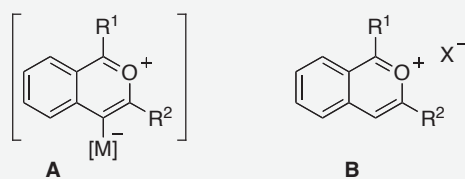


Schéma 12 : Représentation d'un complexe et d'un sel de 2-benzopyrilium

Certains exemples sont illustrés dans ce manuscrit, mais ils ne constituent en aucun cas une liste exhaustive de ce qui est rapporté dans la littérature.

En 1999, **Swager** a décrit une méthodologie de synthèse qui permet d'accéder à des dérivés de type 3-arylisoquinoléine (Schéma 13, produit **D**) via la formation d'un sel de 2-benzopyrilium **C**.⁴⁹ La réaction est menée en présence d'acides forts tels que TfOH et HBF₄.

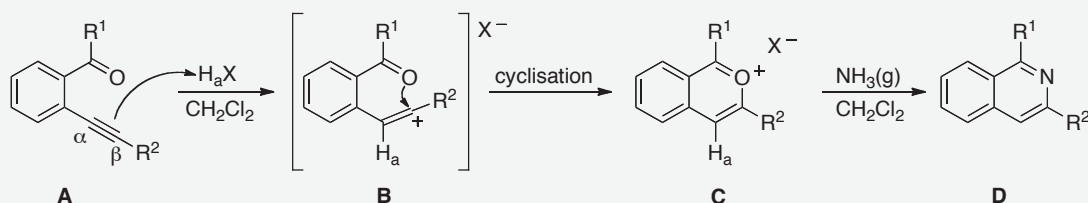


Schéma 13 : Synthèse en deux pots de dérivés de type 3-arylisoquinoléine.

La première étape correspond à une protonation de la triple liaison du substrat **A**. Le carbone α se protone (**H_a**, intermédiaire **B**) et un carbocation se forme sur le carbone β . L'atome d'oxygène du groupe carbonyle attaque ensuite le site électrophile et conduit au sel de pyrilium **C**. Un dernier traitement à l'ammoniac gazeux permet d'obtenir le produit azoté **D**. Plusieurs sels de triflate ($X = OTf$) et de tétrafluoroborate ($X = BF_4$) de benzopyrilium ont été isolés, puis analysés par infrarouge, masse haute résolution, RMN du ¹³C et du ¹H.

Le groupe de **Porco** s'est également intéressé à l'utilisation de sels de 2-benzopyrilium comme intermédiaires de synthèse.⁵⁰ En 2004, il a développé une méthodologie pour accéder à des dérivés de la famille des azaphilones (Schéma 14, produit **C**). Les substrats de départ sont aussi de type o-alcynylbenzaldéhyde (**A**).

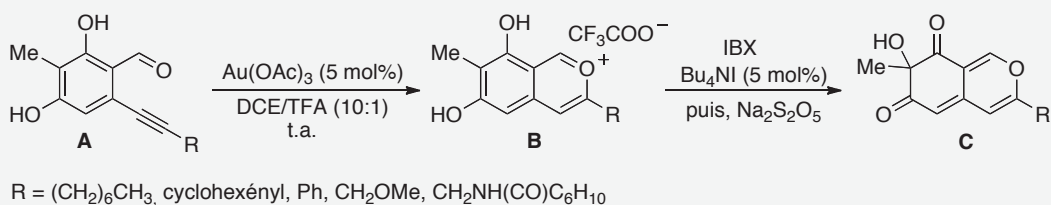


Schéma 14 : Méthodologie de synthèse d'azaphilones

⁴⁹ Tovar, J. D.; Swager, T. M. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6499-6504.

⁵⁰ Zhu, J.; Germain, A. R.; Porco, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1239-1243.

Cette fois les sels de trifluoroacétate de benzopyrilium **B** sont obtenus grâce à une catalyse métallique. Il s'agit d'une réaction de cycloisomérisation réalisée dans un mélange dichloroéthane/acide trifluoroacétique (10:1). Les auteurs ont montré que les trois métaux de la triade (Au, Ag et Cu) catalysent cette réaction, mais les meilleurs résultats ont été obtenus avec l'acétate d'or (III) (1 minute de réaction pour Au(OAc)₃ contre 20 minutes pour les autres catalyseurs). Par ailleurs, l'influence de l'acide trifluoroacétique a également été étudiée. Il a été prouvé que pour le substrat substitué par R = (CH₂)₆CH₃, le sel de 2-benzopyrilium se forme complètement en 2 h, à 60°C dans le TFA comme solvant. Même l'activation métallique de la triple liaison n'est pas nécessaire dans ce cas précis, des expérimentations complémentaires ont confirmé qu'elle était nécessaire pour les autres substrats.

En 2001, le groupe d'**Iwasawa** décrit l'usage d'ions 2-benzopyriliums à base de tungstène (Schéma 15, espèces **C**) comme intermédiaires de synthèse de polycycles complexes (produits **G**).⁵¹

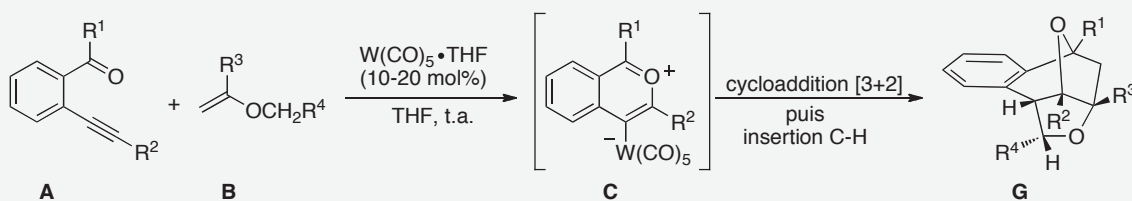


Schéma 15 : les 2-benzopyriliums comme précurseurs de cycloadditions [3+2]

Les auteurs expliquent que les substrats de type *o*-éthynylphénylcétone **A** (Schéma 15) traités par une quantité catalytique de W(CO)₅•THF génèrent des espèces zwitterioniques **C**, capables de réagir efficacement avec des dipôles électroniquement riches tels que les alcènes **B**.⁵² Ce sont donc des précurseurs performants pour les réactions tandem de cycloaddition [3+2]/insertion C-H qui conduisent aux polycycles élaborés **G**.

Le mécanisme envisagé par les auteurs commence par une étape de coordination du complexe électrophile de tungstène sur la triple liaison du substrat **A** (Schéma 16). Les carbones acétyléniques de l'intermédiaire **A'** sont activés et peuvent désormais subir une attaque nucléophile de la fonction carbonyle.

⁵¹ Iwasawa, N.; Shido, M.; Kusama, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5814-5815.

⁵² Kusama, H.; Funami, H.; Shido, M.; Hara, Y.; Takaya, J.; Iwasawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2709-2716.

La cyclisation en mode 6-endo-dig se fait sur le carbone β et conduit à l'intermédiaire 2-benzopyrilium **C** qui est en équilibre avec l'ylure de carbonyle **D**. Cette espèce zwitterionique peut être piégée par un alcène (intermédiaire **E**) via une réaction de cycloaddition [3+2]. Le complexe carbénique de tungstène **F**, non stabilisé, subit immédiatement une insertion C-H du groupement méthylène-oxy voisin. Cette opération s'accompagne de la libération du complexe $W(CO)_5 \cdot THF$ et du polycycle **G**.

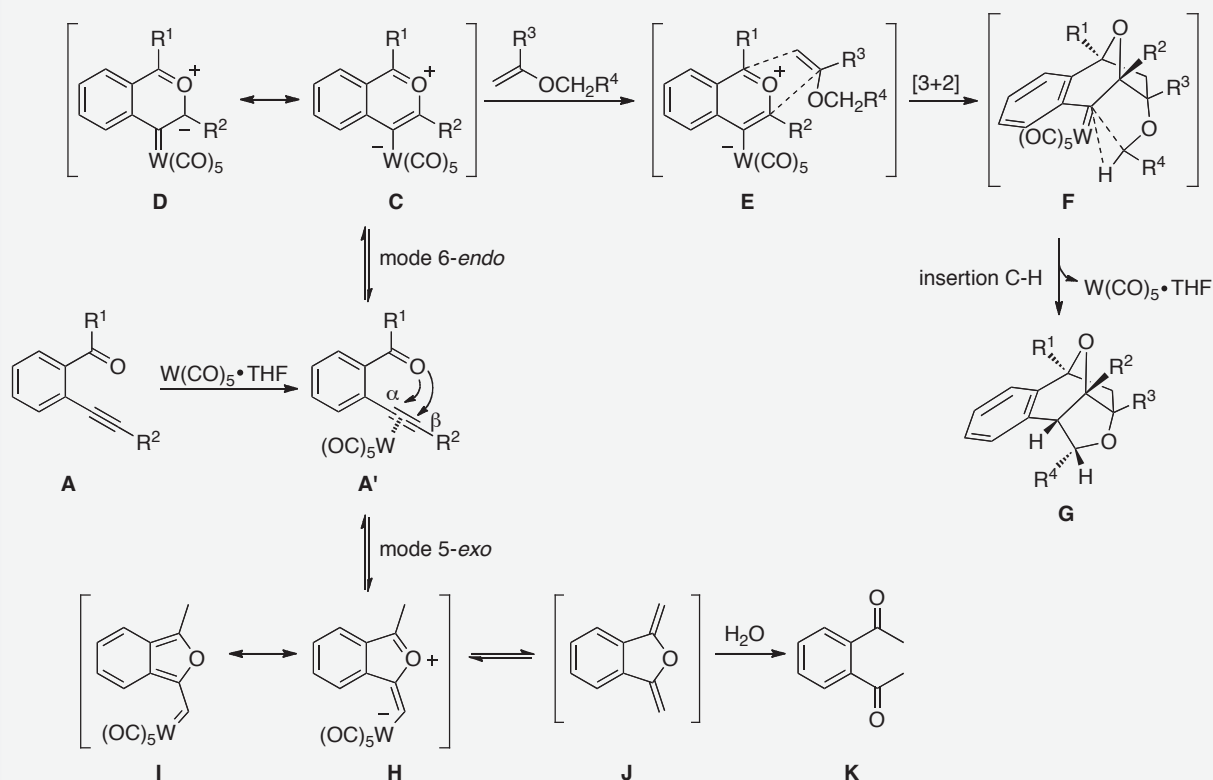


Schéma 16 : Modes de cyclisation catalysés par le complexe de tungstène $W(CO)_5 \cdot THF$

Il est également intéressant de noter que les auteurs ont étudié le traitement de l'*o*-éthynylacétophénone (substrat **A**, $R^1 = Me$ et $R^2 = H$) par le complexe de tungstène en présence de 5 équivalents d'eau. Cette fois c'est l'*o*-acétylacétophénone **K** qui est isolée avec 50 % de rendement. Pour cela, l'intermédiaire **A'** subit une cyclisation en mode 5-endo-dig par attaque nucléophile du groupement carbonyle sur le carbone α de l'alcyne. Le complexe de tungstène vinylique **H**, en équilibre avec le carbène **I**, peut subir une déprotonation du groupement méthylique ainsi qu'une protonation de la liaison C-W. Le dérivé isobenzofurane **J** formé a été clairement identifié par une expérience menée dans le THF- d_8 . Une dernière réaction d'ouverture de l'isobenzofurane dans l'eau conduit à la dicétone **K**.

Nous verrons dans le deuxième chapitre de ce manuscrit que les ions benzopyrilium servent aussi de précurseurs efficaces dans les réactions de benzannélation.

I.2.1.3 Catalyse à l'argent

Après s'être intéressé à la cyclisation d'aldéhydes acétyléniques (cf. § I.2.1.1 p.19 et I.2.1.2, p.24), **Yamamoto** s'est tourné vers l'étude de la réactivité d'alcynones **A** en présence d'alcools (Schéma 17). Les produits de cyclisation formés **B** appartiennent à la famille des 1-allénylisochromènes.⁵³

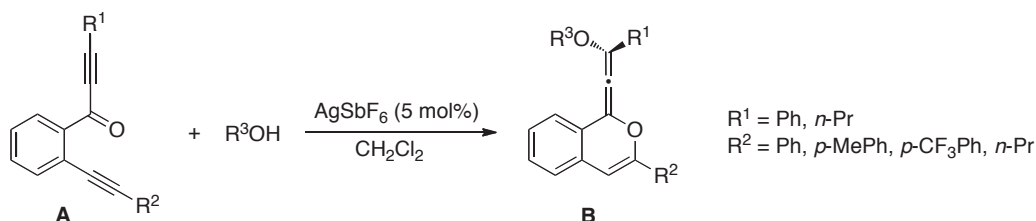
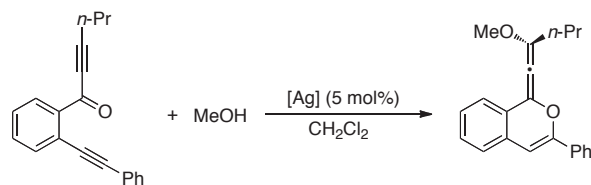


Schéma 17 : Synthèse de 1-allénylisochromènes catalysée par Ag^I

Les conditions catalytiques précédemment utilisées par le groupe avec $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ⁴⁷ ou CuI ,⁴⁸ sont totalement inadaptées à ce genre de substrats car elles donnent des mélanges complexes de produits non identifiés. L'utilisation de sels d'or tels que AuCl_3 s'est révélée inefficace. En revanche, après avoir testés divers catalyseurs, AgSbF_6 a donné les meilleurs résultats pour la synthèse d'allénylisochromènes **B**. Plusieurs sels d'argent (I) ont été testés sur le substrat témoin porteur des substituants $R^1 = n\text{-Pr}$ et $R^2 = \text{Ph}$ (Tableau 4). La réaction est menée au reflux du dichlorométhane en présence de méthanol (2 équivalents).



Entrée	Catalyseur	Rendement (%)
1	-	0
2	AgOTf	94
3	AgSbF_6	100
4	AgClO_4	48
5	AgBF_4	56
6	AgPF_6	79
7	Ag_2SO_4	0

Tableau 4 : Effet des sels d'argent (I) sur la cyclisation

⁵³ Patil, N. T.; Pahadi, N. K.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10096-10098.

En l'absence de sel d'argent ou avec Ag_2SO_4 (Tableau 4, Entrées 1 et 7), la réaction de cyclisation ne se produit pas. Les sels d'argent tels que AgClO_4 , AgBF_4 catalysent la réaction à hauteur de 50 % (Entrées 4 et 5) et AgPF_6 est plus efficace (79 %, Entrée 6). En revanche, les deux catalyseurs qui se démarquent nettement des autres sont AgOTf et AgSbF_6 (Entrées 2 et 3), avec des rendements respectifs de 94 et 100 %. Compte tenu de ces résultats, les auteurs ont sélectionné AgSbF_6 pour catalyser leur réaction tandem.

Les conditions optimisées ont été appliquées avec succès à divers réactifs **A** (Schéma 17, R^1 et R^2 = alkyle ou aromatique), à l'exception des composés porteurs d'alcyne terminaux ou substitués par un groupement -TMS. En effet, en présence de sels d'argent (I), les alcynes terminaux peuvent former des acétylures métalliques⁵⁴⁻⁵⁶ (cf. § I.2.2.1, p. 38) qui viennent gêner la formation d'allénylisochromènes. En ce qui concerne les alcynes protégés par un groupement -TMS, c'est probablement l'encombrement des trois méthyles qui empêche la réaction de cyclisation.

Parallèlement les auteurs ont pu engager, dans cette réaction de cyclisation, des alcools de structure variée. En se focalisant sur le réactif témoin précédemment étudié ($\text{R}^1 = n\text{-Pr}$ et $\text{R}^2 = \text{Ph}$), six alcools différents ont été testés (Tableau 5).

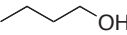
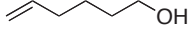
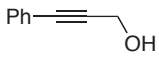


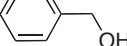
Entrée	R^3OH	Rendement (%)
1		93
2		95
3		78
4		92
5		mélange complexe
6		73

Tableau 5 : Résultats obtenus avec différents alcools

Les alcools aliphatiques linéaires conduisent au produit de cyclisation avec des rendements quasi-quantitatifs (Entrées 1 et 2).

⁵⁴ Halbes-Letinois, U.; Weibel, J. M.; Pale, P. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 759-769.

⁵⁵ Fässler, R.; Tomooka, C. S.; Frantz, D. E.; Carreira, E. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, 101, 5843-5845.

⁵⁶ Yao, X.; Li, C. *J. Org. Lett.* **2005**, 7, 4395-4398.

La réaction procède également aisément avec les alcools secondaires comme par exemple, l'isopropanol (Entrée 4). En revanche, l'utilisation d'alcools β -insaturés de type propargylique (Entrée 3) ou benzylique (Entrée 6) donne de moins bons résultats, avec des rendements avoisinants les 75 %. Malheureusement, l'encombrement stérique du *tert*-butanol défavorise fortement la réaction de cyclisation et conduit à un mélange complexe de produits non identifiés.

Le groupe de Yamamoto propose un mécanisme basé sur la formation intermédiaire d'un cation benzopyrylium C_{II} (Schéma 18). Pour commencer, l'activation préalable du réactif **A** par le sel d'argent génère l'espèce C_I . L'oxygène du groupement carbonyle procède alors à une cyclisation en mode 6-*endo*-dig sur la triple liaison π -coordonnée au métal. Le complexe cationique C_{II} généré est ensuite piégé par l'alcool présent dans le milieu selon une attaque nucléophile de type Michaël sur la cétone α,β -insaturée, activée sous forme d'oxonium. Une protonolyse permet de libérer le produit attendu **B** et de régénérer le catalyseur.

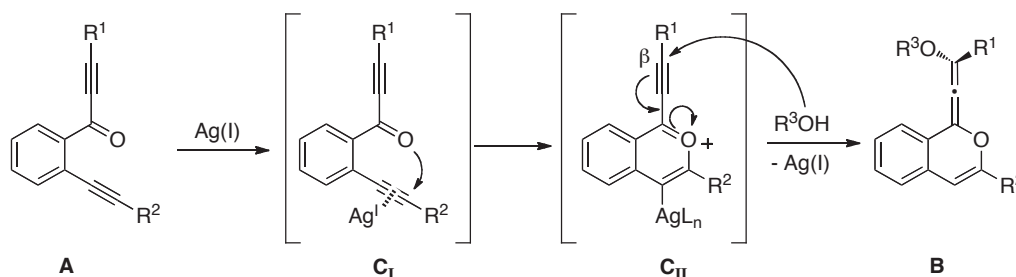


Schéma 18 : Mécanisme de cyclisation par formation d'un complexe benzopyrylium d'argent

Une autre approche mécanistique a été envisagée par les auteurs, au cours de laquelle l'addition nucléophile de l'alcool précède l'étape de cyclisation (Schéma 19). Cette fois-ci, les auteurs assimilent le sel d'argent à un catalyseur d'addition de Michaël. Il activerait donc la cétone acétylénique et permettrait l'attaque de l'alcool sur le carbone β pour former l'intermédiaire C_{III} . Le complexe d'argent jouerait ensuite son rôle de π -acide en se coordinant à la triple liaison située à proximité de l'alcool allénique. Le complexe C_{IV} se protonerait ensuite pour donner le produit final **B**.

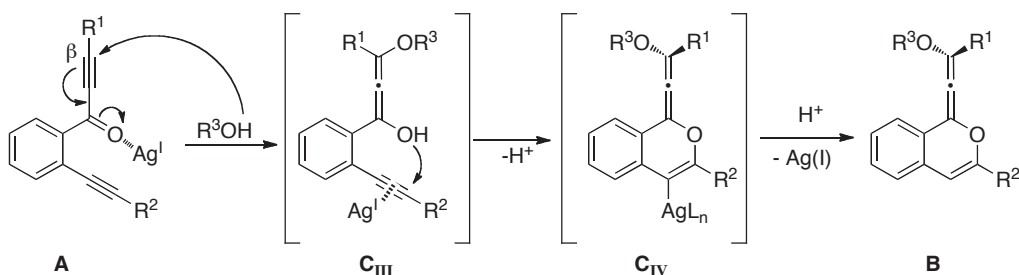
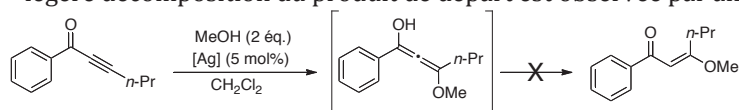


Schéma 19 : Mécanisme proposé par formation d'un alcool allénique

Cette hypothèse a rapidement été démentie par une expérience témoin. En effet, les auteurs ont mis en jeu le 1-benzoyl-pentyne^d et le méthanol dans les conditions catalytiques précédentes. Aucun produit d'addition de Michaël n'a été observé mis à part des produits de dégradation. En revanche, la première proposition mécanistique semble être confirmée par des études RMN. En effet, un mélange (1:1) de substrat témoin ($R^1 = n\text{-Pr}$ et $R^2 = \text{Ph}$) et d' AgSbF_6 dans le dichlorométhane est analysé à température ambiante (1 h). La formation de l'ion benzopyrylium est vérifiée par la disparition des signaux correspondants aux carbones acétyléniques et le déplacement du pic du $\text{C}=\text{O}$.

^d Après 16h de réaction à 35°C en tube scellé, aucun produit d'addition de Michaël n'est détecté. Une légère décomposition du produit de départ est observée par analyses CCM et RMN ¹H.



I.2.1.4 Catalyse à l'or

Le groupe de **Liu** possède un intérêt particulier pour les réactions de cyclisation catalysées à l'or permettant d'accéder à des hétérocycles oxygénés fonctionnalisés. Après avoir concentré ses efforts sur la synthèse de dihydrofuranes et de furanes,⁵⁷ Liu a développé une méthodologie efficace pour obtenir des dérivés de type (2*H*)-furan-3-one (Schéma 20).⁵⁸

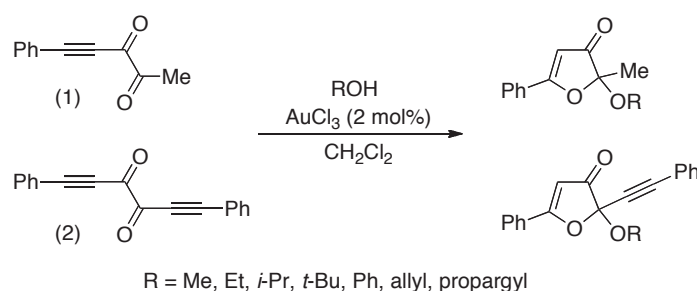


Schéma 20 : Synthèse de (2*H*)-furan-3-ones catalysée par des sels d'or

Cette méthodologie s'appuie sur une réaction tandem d'acétalisation/cycloisomérisation qui met en jeu des alcynyl- α,β -diones. Les auteurs ont travaillé avec trois types de substrats : le 1-phényl-1-pentyn-3,4-dione (**1**), le dialcynyl-1,2-dione (**2**) et des esters 2-oxo-3-butynoates.^a

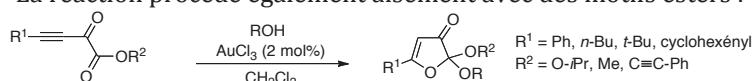
Les expériences ont montré que la réaction pouvait être catalysée par AuCl₃ ou par le complexe d'or (I) cationique formé à partir d'AuCl(PPh₃) et d'AgSbF₆. Un essai de contrôle a permis de confirmer que le sel d'argent n'est pas responsable de la cyclisation. Par ailleurs, une catalyse acide par HCl (10 %) ne génère que des traces de produit cyclisé, ce qui prouve que la réaction est bien une catalyse à l'or.

L'un des points forts de la méthodologie développée par Liu réside dans l'introduction, à température ambiante, d'une large gamme de nucléophiles oxygénés (Schéma 20, ROH) avec de bons rendements.

⁵⁷ Liu, Y.; Song, F.; Song, Z.; Liu, M.; Yan, B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5409-5412.

⁵⁸ Liu, Y.; Liu, M.; Guo, S.; Tu, H.; Zhou, Y.; Gao, H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3445-3448.

^a La réaction procède également aisément avec des motifs esters :



Les alcools peuvent être aliphatiques (Me, Et), aromatiques (Ph) ou β,γ -insaturés (allyl, propargyl) et même encombrés (*i*-Pr, *t*-Bu).

Les auteurs proposent un mécanisme en quatre étapes en s'appuyant sur le caractère "alcynophile" du sel d'or (Schéma 21).

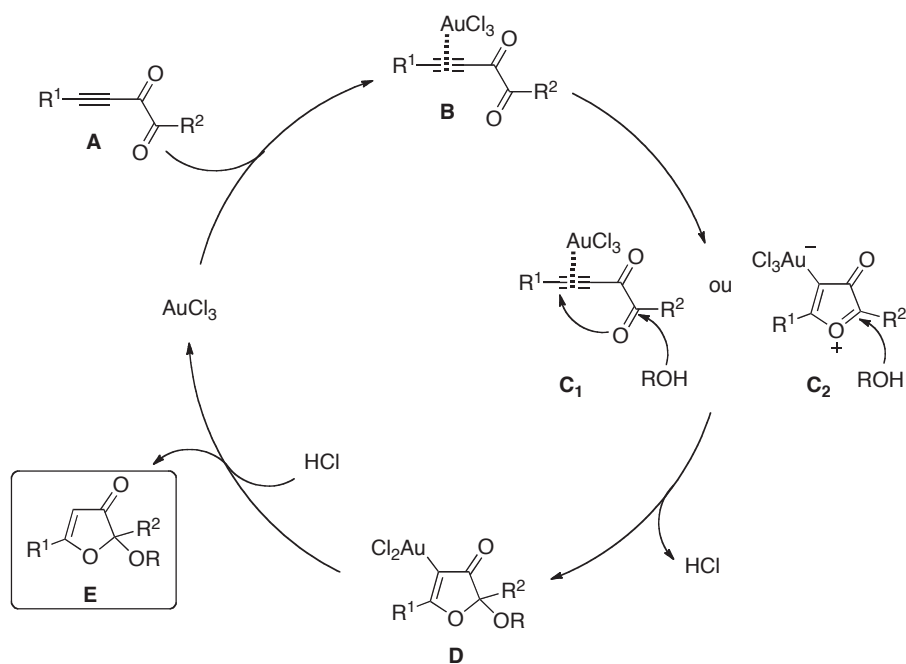


Schéma 21 : Mécanisme de formation des (2*H*)-furan-3-ones catalysé par un complexe d'or

Ainsi, à l'approche du substrat **A**, le sel d'or se coordine à la triple liaison. Grâce au caractère électrophile accru des carbones acétyléniques, l'intermédiaire **B** est le précurseur idéal pour la réaction tandem d'addition nucléophile/cyclisation en mode 5-*endo*-dig (intermédiaire **C**₁). Il est aussi possible d'envisager la formation de l'ion oxonium **C**₂ qui résulte de l'attaque intramoléculaire préalable du carbonyle sur l'alcyne. L'addition successive de l'alcool sur ces espèces fortement électrophiles (**C**₁ et **C**₂) conduit au complexe d'or vinylique **D**. La protonation de ce composé permet à la fois de régénérer le catalyseur d'or (III) et de libérer la furanone désirée **E**.

I.2.2 Addition d'un nucléophile carboné

I.2.2.1 Réaction d'acétylation/cyclisation catalysée à l'or

En 2006, le groupe de Li a développé une réaction tandem d'addition nucléophile/cyclisation sur des *o*-alcynylbenzaldéhydes pour former des dérivés de type 1-alcynyl-1*H*-isochromène (Schéma 22).⁵⁹ La méthodologie est basée sur l'utilisation d'un complexe à base d'or et de phosphine, et d'une quantité catalytique d'amine tertiaire en milieu aqueux. Mais le point clé de cette réaction réside dans l'utilisation d'un alcyne terminal comme nucléophile.

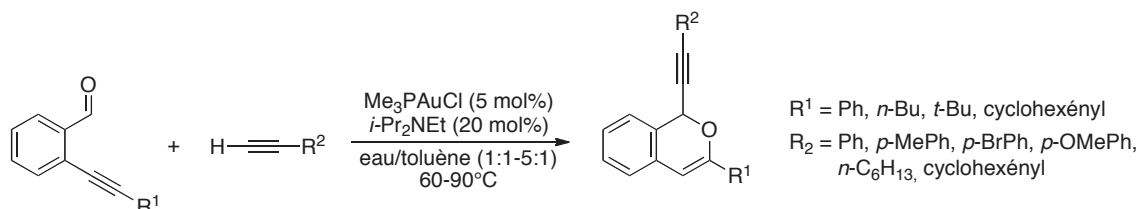


Schéma 22 : Réaction tandem d'alcynylation/cyclisation catalysée à l'or

Les méthodes classiquement utilisées pour former une liaison C-C entre un alcyne et un dérivé carbonyle sont de type Grignard. Elles font généralement intervenir des acétylures de lithium, de magnésium ou de zinc. La préparation préalable de ces nucléophiles nécessite l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de réactifs métalliques et d'halogénures organiques. Ces paramètres ne s'inscrivent pas dans la dynamique de développer des méthodologies efficaces et économiques en atomes. En revanche, la génération *in situ* de l'acétylure par une activation métallique catalytique suscite un intérêt grandissant. Les métaux du groupe IB comme Cu(I), Ag(I) ou Au(I) sont capables d'activer la liaison C-H de l'alcyne terminal⁶⁰ en présence d'une base faible.⁵⁵

Dans ce contexte, Li publie en 2005 une stratégie efficace d'alcynylation d'aldéhydes, catalysée par des sels d'argent, dans l'eau (Schéma 23).⁵⁶

⁵⁹ Yao, X.; Li, C.-J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1953-1955.

⁶⁰ Wei, C.; Li, Z.; Li, C.-J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4473-4475.

⁵⁶ Yao, X.; Li, C. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4395-4398.

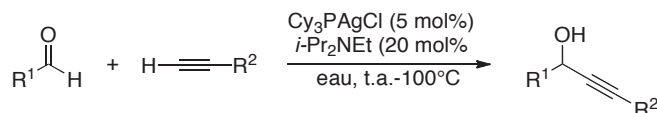


Schéma 23 : Alcynylation d'aldéhydes par catalyse aux sels d'argent^a

Plusieurs paramètres de la réaction ont été étudiés : l'utilisation de chlorures d'argent et de phosphines électrodonneuses a donné de bons résultats. Ainsi, la meilleure combinaison met en jeu le catalyseur Cy_3PAgCl et la diisopropyléthylamine dans l'eau.

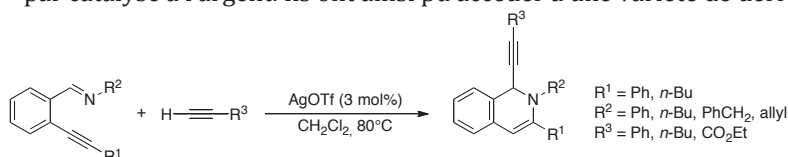
Ces conditions ont été appliquées à la réaction tandem d'alcynylation/cyclisation des *o*-alcynylbenzaldéhydes mais n'ont donné aucun résultat concluant. C'est pour cela que les auteurs se sont tournés vers l'utilisation de complexes d'or et que plusieurs phosphines ont été testées (Schéma 22). La présence d'un contre-ion chlorure et d'une phosphine semble être nécessaire puisque le complexe qui possède la meilleure activité catalytique est Me_3PAuCl . Par ailleurs, le rôle primordial que joue l'eau dans la réaction a été confirmé, mais cette fois, l'ajout de toluène comme co-solvant, donne de meilleurs résultats.

De manière générale, la réaction tandem est compatible avec des alcynes terminaux riches en électrons (Schéma 22, $\text{R}^2 = \text{Ph}, p\text{-MePh}, p\text{-OMePh}, n\text{-C}_6\text{H}_{13}, \text{cyclohexène}$) ou électroniquement appauvris (Schéma 22, $\text{R}^2 = p\text{-BrPh}$). En ce qui concerne les substrats *o*-alcynylbenzaldéhydes, les substituants de la triple liaison (Schéma 22, R^1) peuvent être aromatiques ($\text{R}^1 = \text{Ph}$) ou aliphatiques.

Les meilleurs rendements ont été obtenus avec la chaîne acétylénique ($\text{R}^1 = n\text{-Bu}$) alors que l'encombrement stérique des deux autres substitutants ($\text{R}^1 = t\text{-Bu}$ et cyclohexényle) semble limiter la réaction.

Les auteurs proposent un mécanisme pour cette réaction tandem catalysée par un complexe d'or (I) (Schéma 24).

^a La même année, les auteurs ont également publié une méthodologie efficace d'acétylation d'imines par catalyse à l'argent. Ils ont ainsi pu accéder à une variété de dérivés d'isoquinoléine.



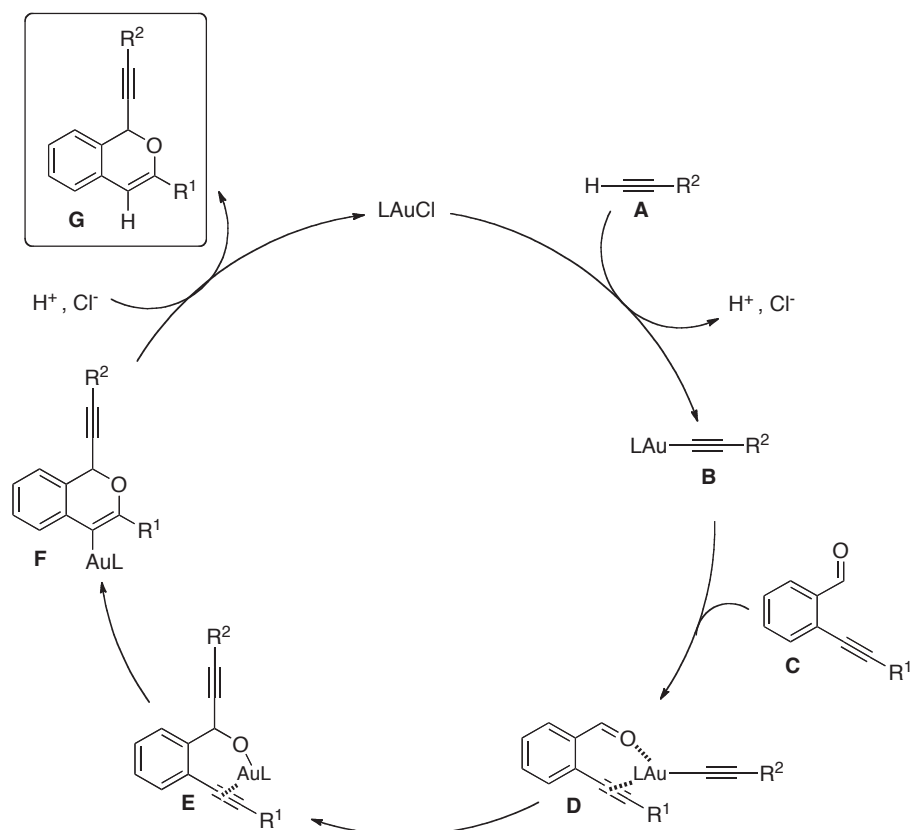


Schéma 24 : Mécanisme de formation des 1-alcynyl-1*H*-isochromènes proposé par Li

En premier lieu ils envisagent l'activation de l'alcynyle terminal **A** (Schéma 24) *via* une étape de métallation. Le complexe d'or **B** formé interagit avec le substrat *o*-alcynylbenzaldéhyde **C** en se coordonnant à la fois à la triple liaison et au groupement carbonyle (intermédiaire **D**). L'acétylure peut alors réagir avec l'aldéhyde activé et donner l'intermédiaire **E**. L'étape de cyclisation consécutive conduit au complexe d'or **F**, qui, après protonolyse libère le produit 6-*endo*-dig attendu **G**.

Remarque : Le mécanisme présenté dans la publication ne fait nullement intervenir d'amine tertiaire pourtant indispensable à la réaction. Néanmoins les auteurs stipulent clairement que la formation de l'acétylure d'or **B** nécessite la contribution d'une base faible. Par ailleurs, la double chélation de l'acétylure d'or dans l'intermédiaire **D** place la triple liaison dans un alignement qui semble rendre l'attaque nucléophile difficile. Ainsi, nous proposons un mécanisme alternatif en intégrant la *N,N*-diisopropyléthylamine dans le schéma réactionnel et en activant l'alcynyle **A** et le substrat **C** séparément (Schéma 25).

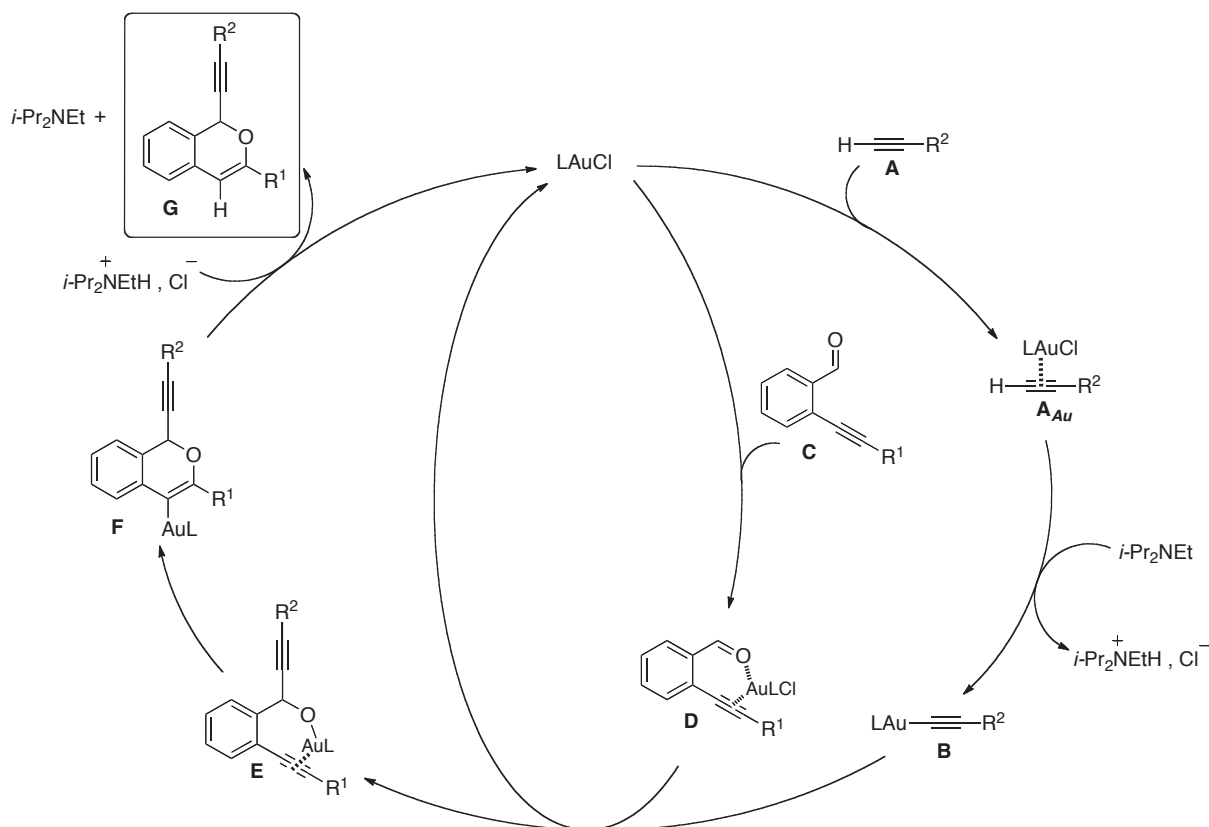


Schéma 25 : Mécanisme alternatif proposé pour la tandem acétylation/cyclisation

Ce mécanisme conserve la dualité du catalyseur en tant que métal de transition et acide de Lewis. Dans un premier temps, nous envisageons la métallation de l'alcyne terminal **A** en deux étapes. Pour cela nous nous sommes inspirés des travaux d'activation d'alcynes terminaux par le zinc⁵⁵ et l'indium.⁶¹ Ainsi, le sel d'or se coordine à la triple liaison pour former le complexe π **A_{Au}**. Cet alcyne activé possède un proton terminal suffisamment acide pour être arraché par une base faible telle que la *N,N*-diisopropyléthylamine. Le produit issu de cette déprotonation est l'acétylure d'or **B**. Parallèlement, le substrat **C** est doublement complexé par le catalyseur pour former l'intermédiaire **D**. Ce dernier peut alors subir l'attaque nucléophile de l'acétylure généré *in situ* et conduire au complexe **E**. La cyclisation en mode 6-endo-dig transite par l'intermédiaire **F** avant de libérer le composé final attendu **G** par protonolyse.

⁵⁵ Fässler, R.; Tomooka, C. S.; Frantz, D. E.; Carreira, E. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5843-5845.

⁶¹ Takita, R.; Fukuta, Y.; Tsuji, R.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1363-1366.

1.2.2.2 Réaction d'allylation/cyclisation catalysée au palladium et au cuivre

Dans le domaine de la synthèse de composés hétérocycliques azotés, Yamamoto a montré que la combinaison des métaux Pd(0) et Cu(I) constituait un système catalytique performant.⁶²⁻⁶⁴ En utilisant le même type de catalyse bimétallique, son groupe a développé une réaction domino d'allylation/cyclisation au moyen d'un système Pd(II)-Cu(II) pour obtenir des dérivés d'isochromènes (Schéma 26).⁶⁵

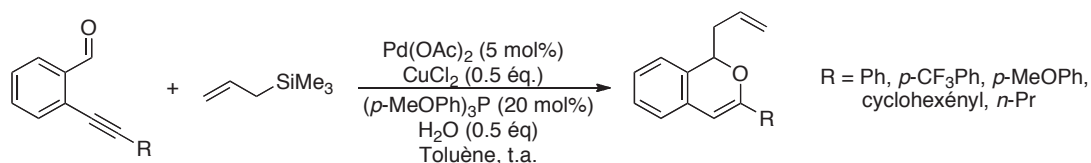


Schéma 26 : Réaction domino allylation/cyclisation catalysée par le système [Pd]^{II}-[Cu]^{II}

Les conditions de catalyse au palladium⁴⁷ ou au cuivre⁴⁸ précédemment décrites par le groupe de Yamamoto dans les réactions d'acétalisation/cycloisomérisation (cf. § I.2.1.1, p.19 et § I.2.1.2, p.24), s'avèrent inefficaces dans l'addition de l'allyltriméthylsilane sur les substrats *o*-alkynylbenzaldéhydes. Ainsi, plusieurs travaux d'optimisation ont été menés sur l'*o*-phényléthynylbenzaldéhyde **A** (Tableau 6).

Le palladium et le cuivre utilisés séparément (Tableau 6, Entrées 1 et 4) ne sont pas capables de catalyser la réaction domino. Ces témoins prouvent que la combinaison des deux métaux est nécessaire pour que l'addition de l'allyltriméthylsilane et la cyclisation se produisent. Les auteurs utilisent Pd(OAc)₂ comme source de palladium et CuCl₂ comme sel de cuivre mais la réaction peut aussi être catalysée par PdCl₂ (Entrée 5).^b

⁶² Kamijo, S.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3230-3233.

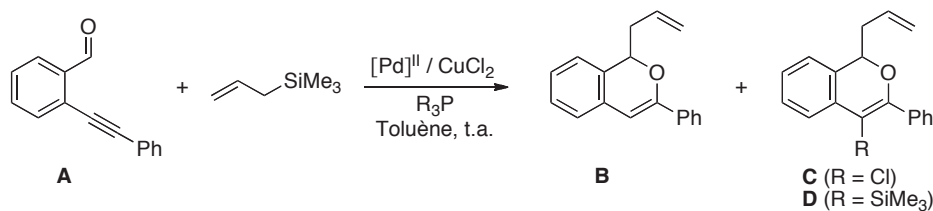
⁶³ Kamijo, S.; Jin, T.; Huo, Z.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7786-7787.

⁶⁴ Kamijo, S.; Jin, T.; Huo, Z.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2386-2393.

⁶⁵ Asao, N.; Chan, C. S.; Takahashi, K.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11322-11326.

^b Les auteurs ont néanmoins observé que la réaction est plus lente avec PdCl₂.

I. La réaction tandem d'acétalisation/cycloisomérisation
 I.2. Étude bibliographique : Addition d'un nucléophile carboné



Entrée	[Pd] (5 mol%)	CuCl ₂ (éq.)	H ₂ O (éq.)	R ₃ P (20 mol%)	B (%)	C (%)
1	Pd(OAc) ₂	0	0	0	0	0
2	Pd(OAc) ₂	1.2	0	PPh ₃	29	21
3	Pd(OAc) ₂	1.2	0.5	PPh ₃	37	0
4	0	1.2	0.5	PPh ₃	0	0
5	PdCl ₂	1.2	0.5	PPh ₃	34	0
6	Pd(OAc) ₂	1.2	0.5	(<i>p</i> -MeOPh) ₃ P	72	6
7	Pd(OAc) ₂	0.5	0.5	(<i>p</i> -MeOPh) ₃ P	81	0
8	Pd(OAc) ₂	0.5	0.5	(<i>m</i> -MeOPh) ₃ P	62	0
9	Pd(OAc) ₂	0.5	0.5	(<i>p</i> -CF ₃ Ph) ₃ P	46	10
10	Pd(OAc) ₂	0.5	0.5	[2,4,6-tri(MeO)Ph] ₃ P	43	0

Tableau 6 : Etude d'optimisation de la réaction domino

Les auteurs nous informent que deux sous-produits de réaction sont envisageables : le composé **C** comportant un chlore vinylique et le produit triméthylsilylé **D**. Dès le premier essai de catalyse bimétallique (Tableau 6, Entrée 2), les auteurs ont obtenu 29 % de produit désiré **B** et presque autant de sous-produit chloré **C**, alors que le dérivé silylé **D** ne se forme pas. Pour les auteurs, ces résultats sont liés aux traces d'eau présentes dans le milieu réactionnel qui, selon eux, favoriseraient la formation du produit **B** au détriment de **D**. D'ailleurs, ce sous-produit n'est jamais observé. Les meilleurs résultats qui conduisent au composé désiré **B** (sélectivité totale et rendement supérieur) ont été obtenus avec l'ajout de 0.5 équivalents d'eau dans le milieu (Entrée 3).

Cinq phosphines ont été testées (Entrées 3, 6-10) et la tri(*p*-méthoxyphényl)phosphine a donné les meilleurs résultats, particulièrement avec une quantité plus faible de cuivre (Entrée 7). Ces conditions optimisées ont été appliquées avec succès à divers substrats (Schéma 26), que l'alcyne soit substitué par des groupements aromatiques (R = Ph, *p*-MeOPh et *p*-CF₃Ph) ou aliphatiques (cyclohexényl et *n*-Pr).

Pour déterminer et proposer un mécanisme cohérent, les auteurs ont procédé à des expériences témoins. Dans un premier temps, ils ont voulu vérifier que le sel de cuivre (II) ne sert pas d'agent oxydant. Pour cela, ils l'ont remplacé par de la benzoquinone, et aucun produit de réaction n'a été obtenu. Ceci prouve que CuCl_2 joue bien un rôle de catalyseur dans le mécanisme. Par ailleurs, l'allylation du benzaldéhyde dans les conditions précédemment mises au point est impossible. Seul le réactif de départ est récupéré, ce qui montre que la liaison entre le complexe métallique et la triple liaison carbone-carbone est nécessaire pour déclencher la réaction domino. À partir de ces deux informations, un mécanisme général est envisagé par le groupe de Yamamoto (Schéma 27).

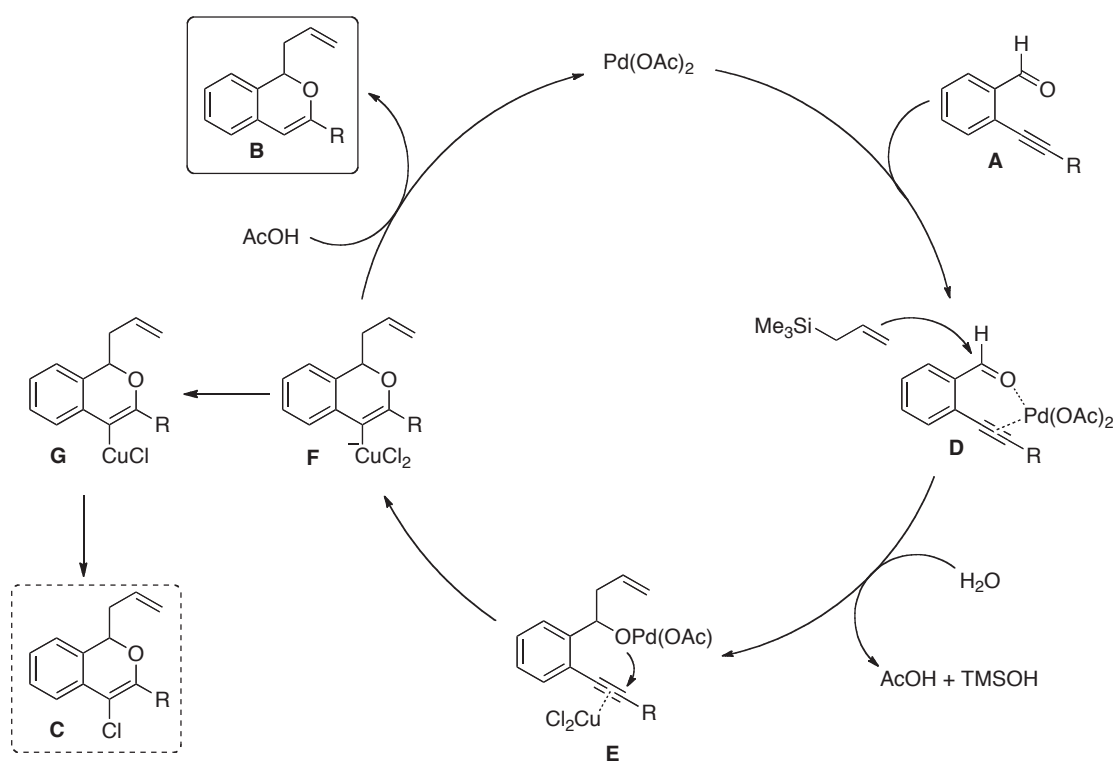


Schéma 27 : Mécanisme d'allylation/cyclisation proposé par Yamamoto

Les auteurs pensent que la réaction d'allylation précède l'étape de cyclisation. Pour que cette réaction d'allylation soit amorcée, la présence de la triple liaison sur le substrat **A** est essentielle. Les auteurs suggèrent donc qu'au cours de la première étape, le palladium se coordine doublement à l'oxygène de l'aldéhyde et à la liaison π acétylénique, pour former le complexe **D**. Contrairement à la coordination σ classique du groupement $\text{C}=\text{O}$ déjà décrite par Yamamoto (cf. § I.2.1.1, p.19), cette chélation bidentate σ - π accroît davantage le caractère électrophile du carbonyle et rend l'attaque nucléophile de l'allyltriméthylsilane particulièrement efficace.

Remarques :

- Les auteurs ont bien montré en quoi la présence de l'alcyne est primordiale, mais ils n'expliquent pas pourquoi, dans ce cas-ci, le palladium forme un complexe bidentate alors que leurs travaux publiés 2002 montrent que Pd(OAc)₂ se chélate uniquement à la fonction carbonylée (analyses RMN à l'appui). Il est vrai, cependant que le substrat étudié est différent, notamment parce que dans des *o*-alcynylbenzaldéhydes, la fonction carbonylée est conjuguée au cycle aromatique et indirectement à l'alcyne.
- Bien que la phosphine soit un additif capital pour la réaction, les auteurs ne l'incluent pas dans le mécanisme et n'expliquent pas quel est son impact sur le palladium.

Grâce à la contribution de l'eau, l'intermédiaire **E** se forme en s'accompagnant de la libération d'acide acétique et de triméthylsilanol. La coordination simultanée de CuCl₂ à la triple liaison de **E** promeut la réaction de cyclisation en faveur du complexe « ate » de cuivre **F**. Les auteurs mentionnent qu'à partir de **F** et de l'acide acétique précédemment libéré dans le milieu, le produit d'allylation/cyclisation **B** est obtenu et le catalyseur Pd(OAc)₂ est régénéré.

- Pour étayer le rôle de l'acide acétique (passage F→B) les auteurs ont réalisé une expérience d'allylation sur l'*o*-phényléthynylbenzaldéhyde (Schéma 27, substrat **A**, R = Ph) en remplaçant l'eau par AcOH. La réaction est complète en 3h et le produit de cyclisation **B** (R = Ph) est obtenu avec 80 % de rendement.
- Selon le mécanisme, un équivalent d'eau est nécessaire pour que la réaction soit totale, pourtant les expériences précédentes (Tableau 6, Entrée 3) montrent que l'utilisation de 0.5 équivalents suffisent. Les auteurs pensent que le triméthylsilanol généré au cours de l'étape D→E peut être converti en siloxane (TMS-O-TMS) dans les conditions de la réaction, ce qui constituerait une source d'eau complémentaire.

Comme nous avons pu l'observer au cours des travaux d'optimisation (Tableau 6), l'absence de source protique (Entrée 2) favorise la formation du sous-produit chloré **C** (vs Entrées 6 et 9). Les auteurs expliquent qu'il provient de l'élimination réductrice du cuivre de l'intermédiaire **G** issu de **F**.

I.2.3 Cyclisation par activation électrophile

I.2.3.1 Activation par IPy_2BF_4

Barluenga est connu depuis les années 1985⁶⁶ pour le réactif iodé hautement électrophile qu'il a développé : IPy_2BF_4 . Cet agent de iodation a largement été utilisé dans l'activation de systèmes π ($C=C$,⁶⁷ $C=O$ ⁶⁸ et $C\equiv C$ ^{69,70}) impliqués dans des réactions de cyclisation. Inspiré de ces résultats, le groupe de Barluenga a développé une réaction domino de iodocyclisation et d'addition nucléophile, basée sur l'assistance électrophile d'un ion iodonium (I^+).⁷¹ Cette stratégie de synthèse permet d'introduire des nucléophiles oxygénés ou carbonés, et d'accéder à une large gamme de 4-iodo-1*H*-isochromènes (Schéma 28).

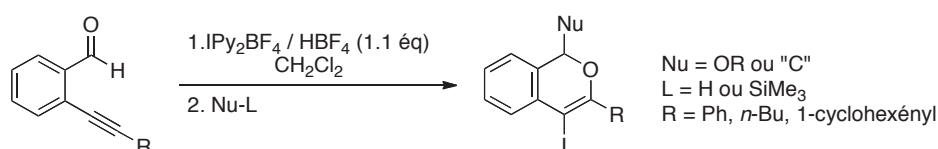


Schéma 28 : Synthèse de 4-iodo-1*H*-isochromènes par activation électrophile de type I^+

Cette méthodologie est séquentielle et régiosélective car la cyclisation se fait exclusivement en mode 6-*endo*-dig et les réactifs sont ajoutés en deux temps. En effet, les substrats *o*-alcynylbenzaldéhydes sont d'abord traités par une solution contenant IPy_2BF_4 et HBf_4 avant que le nucléophile choisi soit ajouté dans le milieu. Les auteurs proposent un mécanisme impliquant la formation intermédiaire d'un sel iodobenzopyriliium (**B**, Schéma 29).

⁶⁶ Barluenga, J.; González, J. M.; Campos, P. J.; Asensio, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 319-320.

⁶⁷ Barluenga, J.; Trincado, M.; Rubio, E.; González, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3416-3417.

⁶⁸ Barluenga, J.; Trincado, M.; Rubio, E.; González, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3140-3143.

⁶⁹ Barluenga, J.; Trincado, M.; Rubio, E.; González, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2406-2409.

⁷⁰ Barluenga, J.; Trincado, M.; Marco-Arias, M.; Ballesteros, A.; Rubio, E.; González, J. M. *Chem. Commun.* **2005**, 2008-2010.

⁷¹ Barluenga, J.; Vázquez-Villa, H.; Ballesteros, A.; González, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9028-9029.

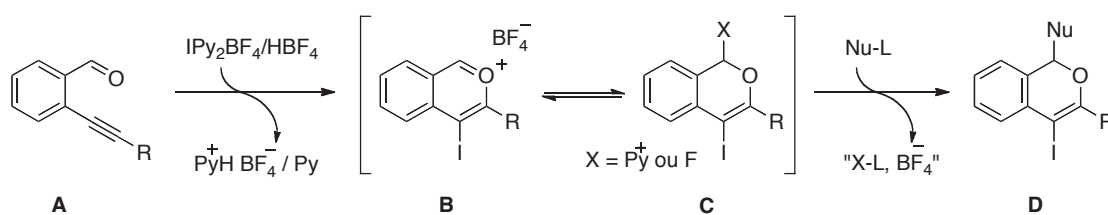


Schéma 29: Mécanisme séquentiel initié IPy₂BF₄

IPy₂BF₄ est classiquement utilisé avec HBF₄ pour libérer une espèce iodonium (I⁺) très réactive et capable d'activer la triple liaison du substrat **A**. Cette interaction facilite probablement l'addition du groupement carbonylé situé à proximité et permet la formation du tétrafluoroborate de benzopyrylium **B**. Cet intermédiaire peut rentrer en équilibre avec l'espèce **C** par incorporation d'un nucléophile présent dans le milieu réactionnel : soit une pyridine, soit un ion fluorure.^a L'ajout subséquent du nucléophile choisi permet de générer le produit cyclique iodé désiré **D**.

Cette méthodologie a initialement été menée avec des nucléophiles oxygénés (**1**) (Schéma 30). Plusieurs types d'alcool, qu'ils soient linéaires (MeOH),^b branchés (*i*-PrOH, *t*-BuOH) ou fonctionnalisés (alcool propargylique, *p*-méthylphénol) ont été des partenaires de *O*-cyclisation efficaces. Le système d'activation par I⁺ permet aussi l'addition de nucléophiles carbonés tels que les composés aromatiques riches en électrons (**2**).⁷² Cette méthodologie est également compatible avec des partenaires silylés (**3**) connus pour avoir des propriétés nucléophiles.⁷³ Les réactions correspondantes sont des exemples d'allylation de Hosomi-Sakurai et de couplage type Mukaiyama impliquant des oxoniums vinyliques iodés.

^a Les auteurs étayent leur hypothèse en se référant à leurs travaux précédents de fluoration dans les mêmes conditions : Barluenga, J.; Campos, P. J.; González, J. M.; Suárez, J. L.; Asensio, G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2234-2237. Cependant, les auteurs n'excluent pas la possibilité d'un autre mécanisme basé sur le pouvoir d'activation des fluorures.

^b Il est possible de se passer de l'addition de méthanol en utilisant B(OMe)₃ à la place d'HBF₄, capable d'être à la fois un acide de Lewis et une source de groupement méthoxy.

⁷² Barluenga, J.; Vázquez-Villa, H.; Merino, I.; Ballesteros, A.; González, J. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5790-5805.

⁷³ Mayr, H.; Kempf, B.; Ofial, A. R. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 66-77.

I. La réaction tandem d'acétalisation/cycloisomérisation
 I.2. Étude bibliographique : Activation électrophile

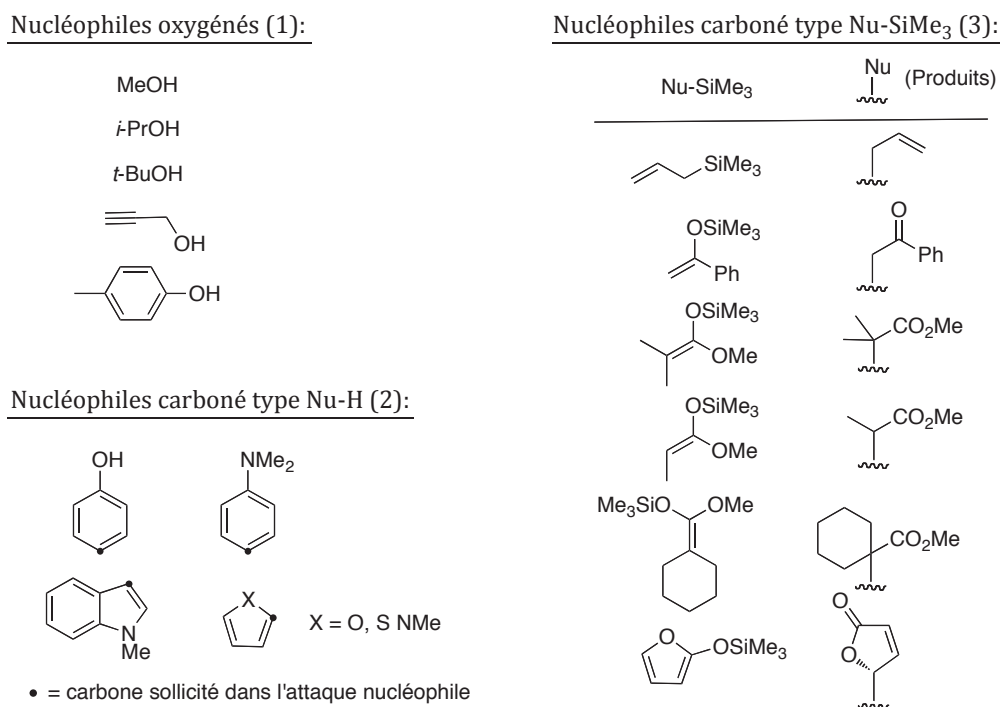


Schéma 30 : Types de nucléophiles utilisés dans la réaction de iodocyclisation

Une caractéristique intéressante est soulevée par les auteurs. Dans le cas des substrats fonctionnalisés par une méthylcétone et non par un aldéhyde, la cyclisation a lieu en mode 5-*exo*-dig (Schéma 31).

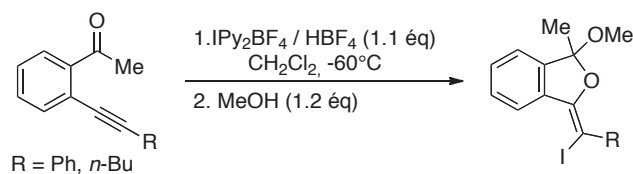


Schéma 31 : Cyclisation des alcynylacétophénonnes activées par IPy₂BF₄

Remarque : Les auteurs n'ont proposé aucune explication pour tenter de comprendre ce phénomène de changement de régiosélectivité. Peut-être que le mécanisme est dans ce cas différent et qu'il ne passe pas par un intermédiaire 2-benzopyrilium. On peut envisager que l'étape d'acétalisation précède la cyclisation et que l'hémiacétal formé s'additionne préférentiellement sur le carbone acétylénique qui conduit à la formation d'un cycle à 5.

I.2.3.2 Activation par I₂

Le groupe de **Larock** a également étudié cette réaction de iodocyclisation et leurs travaux sont proches de ceux de Barluenga (Schéma 32).⁷⁴ Larock explique que la réaction s'opère aisément avec des agents de iodation moins onéreux et plus faciles à manipuler (*e.g.* I₂) que IPy₂BF₄. Cette fois la réaction est monotope mais nécessite tout de même l'ajout d'un équivalent de base pour tamponner le milieu.

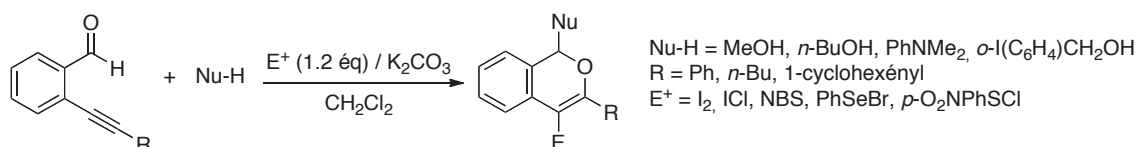


Schéma 32 : Réaction tandem d'addition nucléophile/cyclisation électrophile

La réaction développée par le groupe de Larock présente l'avantage d'être activée par différentes sources électrophiles (E⁺) et de conduire ainsi à des produits iodés,^c bromés, soufrés et sélénés. Le mécanisme proposé par les auteurs est proche de celui de Barluenga et implique la formation intermédiaire d'un ion 2-benzopyrilium **C** (Schéma 33). Ce dernier provient de la cyclisation du composé **B** qui est activé par coordination de l'électrophile. La dernière étape consiste à piéger le sel **C** par le nucléophile présent dans le milieu réactionnel et à conduire au produit 6-*endo*-dig **D**.

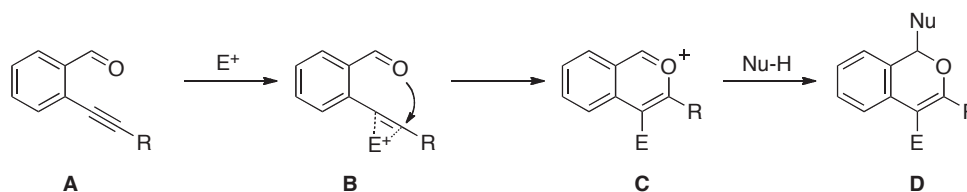


Schéma 33 : Schéma réactionnel de cyclisation amorcé par assistance électrophile

Comme l'a observé Barluenga, seule la réaction de iodocyclisation en mode 5-*exo*-dig est observée avec un substrat fonctionnalisé par une méthylcétone (Schéma 34).

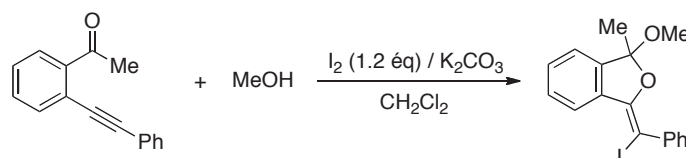


Schéma 34 : Cyclisation d'alcynealdéhydes fonctionnalisés par une méthylcétone

⁷⁴ Yue, D.; Della Cà, N.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1581-1584.

^c Les produits de iodocyclisation obtenus dans les conditions de Larock ont été isolés avec de meilleurs rendements qu'avec IPy₂BF₄.

I.2.4 Conclusion

Nous avons pu remarquer que différents métaux de transition (Pd, Cu, Ag, Au) peuvent être impliqués dans les réactions tandem. Une certaine dualité a pu être observée pour un même métal c'est-à-dire qu'il est dans certains cas capable d'activer le groupement carbonyle, et dans d'autres systèmes il se coordine à la triple liaison π . Cette dernière peut également être activée par un électrophile (IPy₂BF₄ ou I₂ par exemple) qui assure simultanément la réaction de cyclisation et la iodation du composé.

Pour étudier notre système, nous verrons qu'après avoir essayé la catalyse par des complexes d'or, nous nous sommes rapidement tournés vers l'utilisation de sels d'argent.

I.3 Résultats et discussion

Pour introduire ce chapitre, je commencerai par vous présenter les travaux de thèse du Dr. Thomas GODET avec la découverte de la catalyse basique puis les raisons qui ont conduit à la catalyse métallique.⁷⁵ Mon implication dans le développement et l'étude de la réaction tandem vous sera spécifiée un peu plus loin dans le manuscrit.

I.3.1 Historique de la réaction tandem

I.3.1.1 *Découverte de la catalyse basique*

La réaction tandem d'acétalisation/cycloisomérisation catalysée par une base a initialement été observée au laboratoire de manière fortuite, au cours d'une approche synthétique de dérivés d'acridines. L'un des substrats étudiés était une quinoléine fonctionnalisée par un aldéhyde et un alcyne triméthylsilylé (Schéma 35, composé **I**). C'est lors d'une étape de déprotection qui visait à obtenir l'alcyne terminal **II**, qu'une réactivité originale a été découverte. En effet, contre toute attente, l'utilisation d'une méthode classique de désilylation en milieu basique a conduit exclusivement et quantitativement au produit de cyclisation 5-*exo*-dig déprotégé **III** (famille des furo[3,4-*b*]quinoléines).

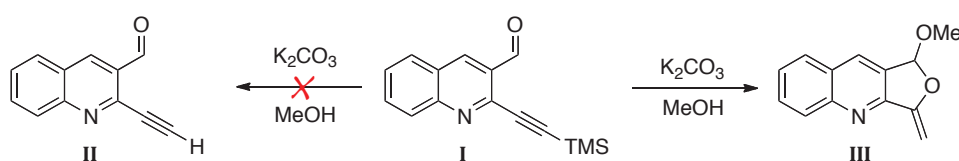


Schéma 35 : Essai de déprotection d'un alcyne silylé

La réaction observée correspond à l'addition de l'alcool sur la fonction carbonylée (hémiacétalisation) et sa cyclisation sur la fonction alcyne non activée.^a Cette réaction tandem menée en milieu catalytique basique, a été étudiée et développée au laboratoire.¹⁵

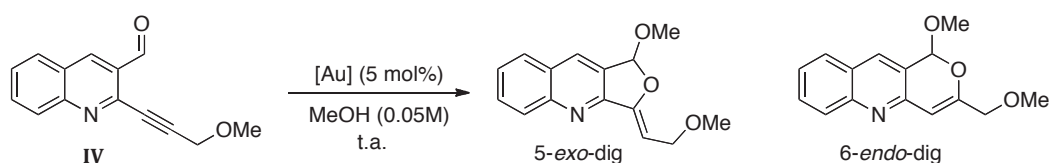
⁷⁵ Godet T. ; Thèse de doctorat ; Université Claude Bernard, Lyon I ; **2007**.

^a Ici, le terme d'activation de la triple liaison fait seulement appel à l'utilisation d'un métal de transition ou d'un électrophile

Elle a été appliquée à divers substrats^b et a permis l'introduction de dérivés d'alcools variés.^c Une large gamme de dérivés de la famille des furo[3,4-*b*]quinoléines a ainsi été synthétisée. Néanmoins, la méthodologie s'est avérée inefficace avec l'utilisation d'alcools benzyliques ou encombrés. Pour pallier ces limitations, le laboratoire s'est tourné vers la catalyse métallique pour activer la triple liaison et favoriser la réaction de cyclisation.

I.3.1.2 De la catalyse basique à la catalyse métallique.

Les propriétés de l'or en catalyse homogène ont émergé ces dix dernières années, notamment dans les réactions d'addition de nucléophiles sur des systèmes π .¹⁶⁻¹⁹ Ce métal a donc été retenu pour catalyser notre réaction tandem d'acétalisation/cycloisomérisation. Ainsi, sur un substrat judicieusement choisi,^d trois catalyseurs d'or ont été testés (Tableau 7).



Entrée	Catalyseur	Produit	Conversion [a]
1	AuCl ₃	0 [b]	-
2	[Au(PPh ₃)Cl]	6-endo-dig	25
3	[Au(PPh ₃)Cl]/AgSbF ₆ [c]	6-endo-dig	> 95
4	AgSbF ₆	6-endo-dig	> 95

[a] Déterminée par analyse RMN ¹H ; [b] Le produit de départ récupéré est contaminé par des produits non identifiés ; [c] Un mélange de 5 mol% de chaque sel est agité 15 minutes avant l'introduction du substrat de départ.

Tableau 7 : Catalyse de la réaction tandem par des complexes d'or et d'argent

^b La réaction est réalisée avec des quinoléines nues ou substituées, par un ou deux groupements méthoxy, et des motifs acétyléniques porteurs de groupements aliphatiques ou aromatiques.

^c Les seuls travaux alors connus pour ce type de réaction sont ceux du groupe d'Ohshiro. Ce dernier a rapporté un unique exemple de cyclisation d'une fonction carbonyle sur un alcène non activé. Les conditions utilisées pour ce type de cyclisation sont très dures et utilisent de la soude 2N au reflux du méthanol qui joue à la fois le rôle du solvant et du nucléophile : Nishiwaki, N.; Minakata, S.; Komatsu, M.; Ohshiro, Y. *Synlett* **1990**, 273-275.

^d Le substrat IV a été choisi pour des raisons d'accessibilité en grandes quantités à partir de produits commerciaux peu onéreux et pour des facilités d'identification des produits de cyclisation 5-*exo*-dig vs 6-*endo*-dig par analyse RMN ¹H.

Contrairement au sel d'or (III) qui s'est montré totalement inefficace à température ambiante (Tableau 7, Entrée 1), le complexe d'or (I) a donné des résultats plus encourageants avec 25 % de conversion en faveur de l'unique produit de cyclisation 6-*endo*-dig^e (Entrée 2). L'activation du sel Au(PPh₃)Cl par AgSbF₆^{29,76-78} permet de générer *in situ* une espèce d'or cationique plus réactive^f et conduit effectivement à une réaction quasi-quantitative et de même régiosélectivité (Entrée 3). Pourtant, la réaction de contrôle qui ne met en jeu que le sel d'argent conduit au même résultat (Entrée 4).

La catalyse à l'argent s'est donc révélée particulièrement efficace, c'est pourquoi elle a été adoptée pour étudier les limitations de notre système. Ce choix est également justifié par le fait que, contrairement aux sels d'or, les propriétés catalytiques des sels d'argent^{54,79-81} ont retenu beaucoup moins l'attention des chercheurs.

I.3.1.3 Etude des systèmes catalytiques à l'argent

Dès lors, plusieurs sels d'argent ont été testés sur la réaction témoin précédemment étudiée. Nous avons pu observer une influence surprenante de ces catalyseurs sur la régiosélectivité de la cyclisation (Tableau 8).

^e Il est à noter qu'un changement de régiosélectivité par rapport à la catalyse basique est observé.

⁷⁶ Luzung, M. R.; Markham, J. P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10858-10859.

⁷⁷ Staben, S. T.; Kennedy-Smith, J. J.; Toste, F. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5350-5352.

⁷⁸ Mamane, V.; Gress, T.; Krause, H.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654-8655.

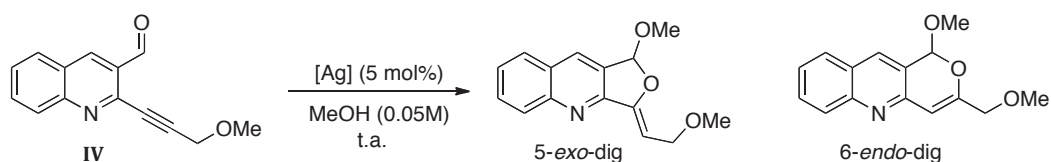
^f Par méthathèse d'anion, un sel d'argent AgX (X = contre-ion faiblement coordinant comme TfO⁻, SbF₆⁻) fait abstraction de l'ion Cl⁻ du sel d'or R₃PAuCl et permet de générer un complexe d'or cationique plus réactif : R₃PAuX (comme par exemple R₃PAuOTf ou R₃PAuSbF₆)

⁷⁹ Weibel, J. M.; Blanc, A.; Pale, P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3149-3173.

⁸⁰ Naodovic, M.; Yamamoto, H. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3132-3148.

⁸¹ Álvarez-Corral, M.; Muñoz-Dorado, M.; Rodríguez-García, I. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3174-3198.

I. La réaction tandem d'acétalisation/cycloisomérisation
I.3. Résultats et discussion : Historique



Entrée	Catalyseur	5- <i>exo</i> -dig	6- <i>endo</i> -dig	pKa [a]	Catégorie
1	AgSbF ₆	0	100	< 0	A
2	AgPF ₆	0	100	< 0	
3	AgOTf	0	100	< 0	
4	AgNO ₃	0	100	< 0	
5	Ag ₂ SO ₄	5	95	2	B
6	AgF	5	95	3.2	
7	AgOCN	40	60	3.7	
8	AgOAc	48	52	4.8	
9	Ag ₂ CO ₃	100	0	10.3	C
10	Ag ₂ O	100	0	15.7	
11	AgO	100	0	15.7	

[a] Valeur du pKa de l'acide conjugué des contre-ions de l'argent

Tableau 8 : Etude de la régiosélectivité des sels sur la cyclisation

Les sels d'argent ont pu être classés en trois catégories selon qu'ils conduisent exclusivement à l'un des produits de cyclisation ou à un mélange des deux régioisomères :

- la catégorie **A** conduit à l'isomère 6-*endo*-dig (Tableau 8, Entrées 1-4)
- la catégorie **C** favorise la formation de l'isomère 5-*exo*-dig (Entrées 9-11)
- le groupe intermédiaire **B** donne un mélange variable des deux produits de cyclisation (Entrées 5-8).

La régiosélectivité de la réaction semble évoluer avec les valeurs de pKa de l'acide conjugué des contre-ions de l'argent. En effet, les contre-ions de la catégorie **A** (SbF₆⁻, PF₆⁻, TfO⁻, NO₃⁻) sont des bases conjuguées d'acides forts (pKa < 0), alors que ceux de la catégorie **B** (SO₄²⁻, F⁻, NCO⁻, AcO⁻) correspondent à des bases conjuguées d'acides plus faibles (pKa = 2 à 4.8). Les sels d'argent de la catégorie **C** (Ag₂CO₃, Ag₂O, AgO) sont quant à eux connus pour leurs propriétés basiques. Ces différences de régiosélectivité (5-*exo*-dig vs 6-*endo*-dig) démontrent qu'une espèce métallique (*e.g.* Ag) peut voir son activité catalytique drastiquement modifiée en fonction de son contre-ion. Ce phénomène laisse suggérer que le catalyseur d'argent peut présenter deux mécanismes réactionnels distincts (cf. § I.3.3.3, p.72).

I.3.1.4 Influence du sel d'argent et du substrat sur la cyclisation

Pour représenter chacune des deux catégories qui ont permis d'observer des réactions régiosélectives, un sel d'argent a été choisi : AgOTf (pour la catégorie A, Tableau 8) et Ag₂O (pour la catégorie C).

La réaction tandem d'acétalisation/cycloisomérisation a été étudiée avec ces deux catalyseurs et appliquée à un grand nombre de substrats.⁸² Toujours en série quinoléine, les alcynes utilisés sont substitués par des groupements alkyles ou aromatiques, enrichis ou appauvris en électrons.

Deux points sont à noter sur cette catalyse métallique :

- L'utilisation de sels d'argent a permis d'introduire les alcools encombrés et benzyliques qui limitaient la réaction lors de la catalyse basique.
- Pour un substrat donné, chaque catalyseur (*e.g.* AgOTf et Ag₂O) conduit à l'un des deux produits de cyclisation (*e.g.* 5-*exo*-dig vs 6-*endo*-dig) en fonction de la nature de l'alcyne.

Selon les premières conclusions qui ont été définies, la régiosélectivité de la réaction dépendait à la fois de la nature du sel d'argent et du substituant acétylénique. Une corrélation a ainsi été établie (Schéma 36).

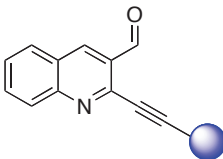
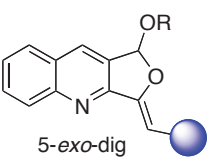
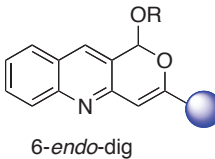
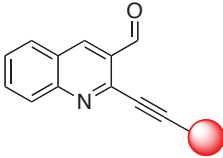
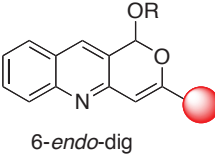
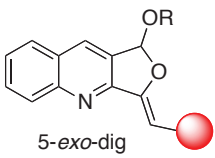
Substrat	Substituant	Cyclisation avec Ag ₂ O	Cyclisation avec AgOTf
(1) 	Alkyle	 5- <i>exo</i> -dig	 6- <i>endo</i> -dig
(2) 	Aromatique	 6- <i>endo</i> -dig	 5- <i>exo</i> -dig

Schéma 36 : Régiosélectivité en fonction du sel d'argent et du substrat

⁸² Godet, T.; Vaxelaire, C.; Michel, C.; Milet, A.; Belmont, P. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5632-5641.

Pour la série des substituants acétyléniques alkyles (Schéma 36, série **(1)**), les structures des produits (5-*exo*/6-*endo*) ont été attribuées assez simplement par analyse RMN ^1H (Figure 1). En effet, la multiplicité des protons éthyléniques est caractéristique dans chacun des cas : pour l'isomère 5-*exo*-dig, le signal correspondant sort sous la forme d'un doublet ou d'un triplet (couplage 3J avec les protons CH ou CH_2 voisins), alors que pour l'isomère 6-*endo*-dig, le signal du proton éthylénique correspond à un singulet (couplage 4J non visible).

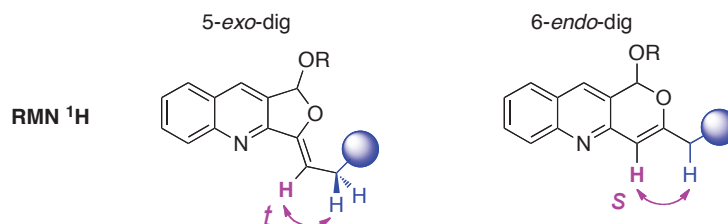


Figure 1 : Détermination des structures en série alkyle par RMN ^1H

Pour les dérivés fonctionnalisés par un substituant aromatique (Schéma 36, série **(2)**), la méthodologie précédente est inadaptée. En effet, en l'absence de proton sur le carbone voisin, le proton éthylénique apparaît comme un singulet pour chacun des isomères (5-*exo* et 6-*endo*). Les attributions ont alors été évaluées par des expériences RMN longue distance type n.O.e. (Figure 2). Les distances (d) calculées entre le proton éthylénique et le proton situé en position ortho du noyau aromatique donnent une valeur de distance d_1 (5-*exo*-dig) supérieure à d_2 (6-*endo*-dig).

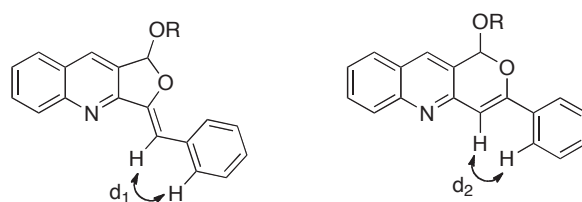


Figure 2 : Expériences n.O.e effectuées sur deux isomères

C'est à ce niveau que mon implication dans le projet a débuté.

[I.3.1.5 Le contrôle de la régiosélectivité par le sel d'argent](#)

Le changement supposé de régiosélectivité observé pour la série de composés porteurs de groupements acétyléniques aromatiques a suscité notre intérêt et nous a poussé à réaliser des études complémentaires pour confirmer les structures des produits de cyclisation. Au cours de ces travaux de thèse, nous avons trouvé une méthode d'analyse efficace qui nous a permis d'atteindre nos objectifs.

En effet, grâce à des expériences de RMN 2D basées sur le couplage longue distance $^{15}\text{N}-^1\text{H}$, nous avons pu identifier les deux types de structure (5-*exo* vs 6-*endo*) avec plus de certitude (Schéma 37). Ces études ont été réalisées en collaboration avec le Dr. Bernard FENET (Centre Commun de RMN, Université Claude Bernard Lyon 1).

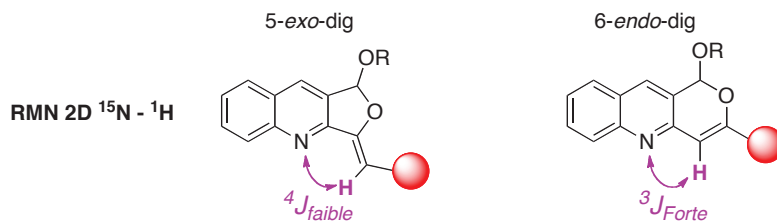


Schéma 37 : Détermination des structures en série aromatique par RMN 2D $^{15}\text{N}-^1\text{H}$

Dans le cas des composés de structure 5-*exo*-dig, le couplage entre l'azote de la quinoléine et le proton éthylénique donne un signal d'intensité plus faible que celui des isomères 6-*endo*-dig (e.g. $4J < 3J$). Pour que la comparaison de l'intensité des signaux étudiés soit fiable, nous utilisons une « référence interne ». En effet, le couplage spécifique entre l'azote de la quinoléine et le proton voisin (H^7) sera toujours représenté par une tache d'intensité « forte » caractéristique du couplage $3J$ (Figure 3).

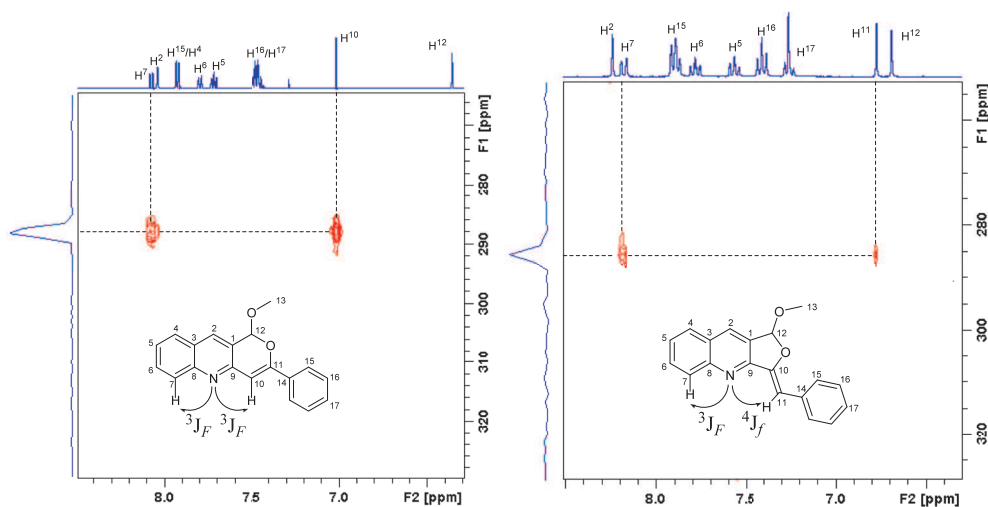


Figure 3 : Spectres de RMN 2D représentatifs des couplages $^{15}\text{N}-^1\text{H}$ des produits cyclisés

En travaillant avec le composé fonctionnalisé par le groupement phénylacétylène, les analyses RMN 2D ci-dessus (Figure 3) ont été particulièrement révélatrices. En effet, les résultats obtenus sont contraires aux attributions structurales déterminées précédemment par expériences n.O.e.

Autrement dit, contrairement aux premières conclusions, AgOTf a permis d'obtenir le produit de cyclisation 6-*endo*-dig et Ag₂O a conduit à l'autre isomère, exactement comme dans le cas de la série aliphatique (Schéma 36). Ces informations ont pu être confirmées par l'analyse aux rayons X du composé 5-*exo*-dig (Figure 4), validant de ce fait, la méthode de couplage ¹⁵N-¹H. Par ailleurs, la structure aux rayons X montre clairement que la double liaison exocyclique est de géométrie (Z).

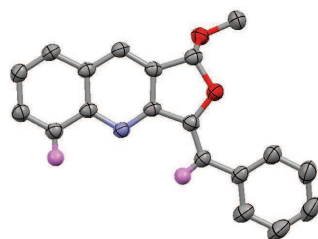
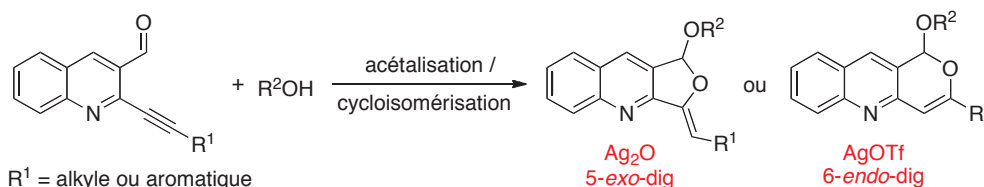


Figure 4 : Structure RX du composé 5-*exo*-dig substitué par un groupement phényle

Ces résultats nous ont amenés à reconsidérer l'exactitude de nos premières déductions et à proposer que **la régiosélectivité de la cyclisation est gouvernée par la nature du sel d'argent utilisé (Ag₂O ou AgOTf), que la triple liaison soit substituée par un groupement aromatique ou aliphatique.**



Mes travaux de thèse ont donc consisté, en partie, à vérifier que chaque sel d'argent conduit bien à un isomère donné, surtout avec divers substrats porteurs de groupements acétyléniques aromatiques.

Pour la suite de ce manuscrit, je commencerai donc par vous présenter les étapes de synthèse qui mènent aux précurseurs de la réaction tandem. Je vous exposerai ensuite les résultats apportés par l'étude de la réaction tandem, et notamment concernant :

1. Les cyclisations obtenues en présence de chaque sel d'argent (*e.g.* AgOTf et Ag₂O)
2. La réalisation d'expériences témoins qui nous a ensuite conduit à mettre à jour l'effet des amines sur notre système catalytique.
3. L'utilisation de ces données pour développer un nouveau catalyseur à base de sel d'argent.

I.3.2 Synthèse des précurseurs de la réaction tandem

Les précurseurs de la réaction tandem d'acétalisation/cycloisomérisation peuvent être obtenus en trois étapes à partir d'anilines commerciales (Schéma 38). Une réaction de Sonogashira (étape C) permet de fonctionnaliser efficacement le noyau quinoléine en position 2, à partir des dérivés de la 2-chloroquinoléine-3-carbaldéhyde. Ces derniers sont obtenus par une réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold appliquée à des acétanilides (étape B). Ces composés sont commerciaux mais peuvent aussi être synthétisés par une simple étape d'acétylation d'anilines (étape A).

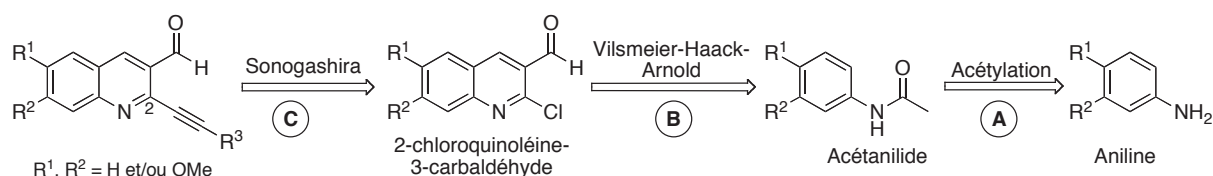


Schéma 38 : Schéma rétrosynthétique des précurseurs

Nous avons pu synthétiser une gamme de précurseurs en substituant la partie ouest de la quinoléine (positions 6 et 7) et en introduisant différents groupements acétyléniques sur la partie sud (Figure 5). Nous pourrions étudier la part d'implication de ces derniers dans la réaction tandem.

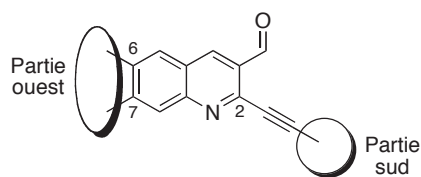


Figure 5 : Zones de fonctionnalisation des substrats quinoléine

I.3.2.1 Synthèse des quinoléines de départ

Les dérivés d'acétanilide sont des produits commerciaux mais les substrats substitués par un ou deux groupements méthoxy sont préparés à grosse échelle au laboratoire. La réaction mise en jeu est une acétylation⁸³ d'anilines qui donne de bons rendements (70 – 96 %) (Schéma 39).

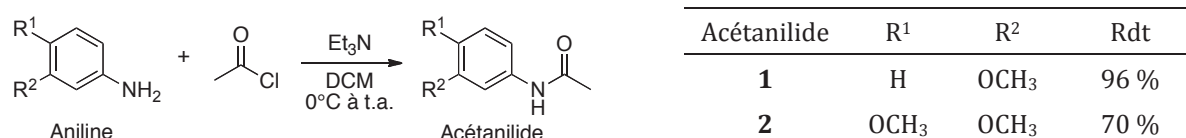


Schéma 39 : Synthèse des acétanilides méthoxylés par acétylation d'anilines

Les acétanilides nues (R¹, R² = H) et fonctionnalisées (R¹, R² = H et/ou OMe) sont ensuite converties en quinoléines par une réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold (Schéma 40). Cette stratégie de synthèse décrite par Meth-Cohn⁸⁴ en 1981 nous permet d'accéder à trois composés de la famille des 2-chloroquinoléine-3-carbaldéhydes.^a Ces dernières sont commercialement disponibles (142.60 €/10g chez Aldrich pour le composé **3**) mais chez des fournisseurs moins classiques pour les quinoléines méthoxylées **4** et **5**.

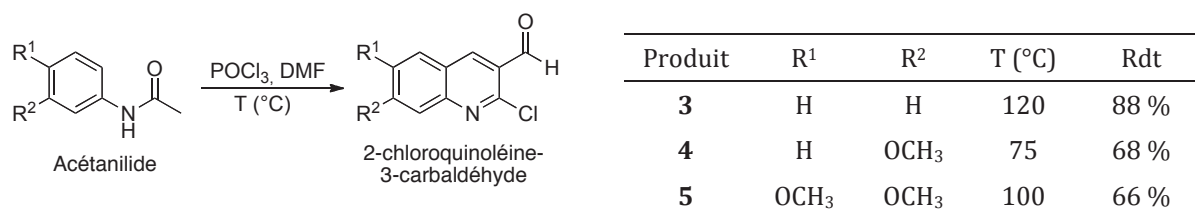


Schéma 40 : Synthèse de quinoléines par réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold

Les rendements obtenus sont compris entre 66 et 88 % ce qui est plutôt efficace si l'on se réfère aux données de la littérature.^b De plus, la procédure ne nécessite pas de purification car les quinoléines sont isolées pures par précipitation dans l'eau. Ainsi, elles peuvent être directement engagées dans l'étape suivante.

⁸³ Whiteley, C. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1221 - 1227.

⁸⁴ Meth-Cohn, O.; Narine, B.; Tarnowski, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 1520-1530.

^a Malgré des conditions particulièrement drastiques (24h à 120°C en tube scellé), seuls des acétanilides portant des groupements électrodonneurs (OMe) peuvent être convertis en quinoléines. A l'heure actuelle, la fonctionnalisation des quinoléines par des groupements électroattracteurs fait l'objet d'un sujet d'étude au laboratoire.

^b Rendements compris entre 65 et 68 % dans la littérature (Ref. 84)

I.3.2.2 Couplage de Sonogashira

La réaction de Sonogashira⁸⁵ est une méthode de couplage pallado-catalysée qui, en présence de cuivre (I), permet de créer une liaison C-C entre un halogénure ou un triflate vinylique et un alcyne terminal. Les dérivés chlorés sont connus pour être moins réactifs que leurs analogues iodés ou bromés. Cependant, dans sa synthèse de la mappicine, **Toyota** décrit un couplage de Sonogashira efficace entre une quinoléine chorée en position 2⁸⁶ et le triméthylsilylacétylène.⁸⁷ La réaction se fait en milieu particulièrement concentré (1 mol/L) mais conduit à un excellent rendement. Cette réactivité des 2-chloroquinoléines est mise à profit dans notre méthodologie de synthèse (Tableau 9).

Nous avons pu greffer une large gamme d'alcynes terminaux. En effet, les groupements des substituants acétyléniques peuvent être de type alkyle (Tableau 9, Entrées 1-4 et 5-10), porteur d'un hétéroatome (Entrée 4), de type aromatique (Entrées 11-14), hétéroaromatiques (Entrées 15-17), et même organométallique (Entrée 18).

Il est à noter que ces alcynes peuvent être :

- stériquement encombrés (Composé **7**).
- fonctionnalisés par des hétéroatomes (Composés **9-15**).^a
- fonctionnalisés par des noyaux pyridine (Composés **20-22**).
- substitués par un groupement aromatique électrodonneur (+M) (Composé **17**).
- substitués par des groupements aromatiques électroattracteurs par effet inductif (-I) (Composé **18**) et mésomère (-M) (Composé **19**).

Les rendements obtenus après purification sont globalement supérieurs à 90 % sauf pour les dérivés aminés (composés **14-15**, **20-22**) et pour le ferrocène (composé **23**).

⁸⁵Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470.

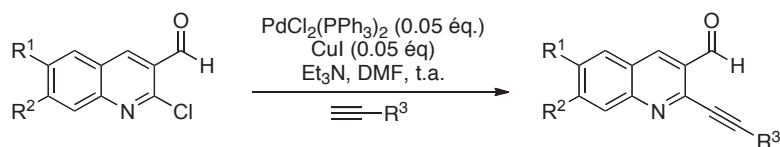
⁸⁶Ciufolini, M. A.; Mitchell, J. W.; Roschangar, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8281-8284.

Le groupe de Ciufolini a également décrit des réactions de substitution de l'atome de chlore sur des dérivés de 2-chloroquinoléine en présence de Pd(PPh₃)₄ (4 mol %) et de CuI (33 mol %) à 80°C.

⁸⁷Toyota, M.; Komori, C.; Ihara, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7110-7113.

^aPrincipalement électroattracteurs par effet inductif ($\chi_{O}= 3.44$ et $\chi_{N}= 3.04$ sauf $\chi_{Si}= 1.90$).

I. La réaction tandem d'acétalisation/cycloisomérisation
 I.3. Résultats et discussion : Synthèse des précurseurs



Entrée	R ¹	R ²	≡-R ³	Produit	Rendement
1	H	H	≡- <i>n</i> -Bu	6	98 %
2	H	H	≡- <i>t</i> -Bu	7	94 %
3	H	H	≡-Cyclopropyl	8	95 %
4	H	H	≡-SiMe ₃	9	95 %
5	H	H	≡-CH ₂ OMe	10	98 %
6	H	OMe	≡-CH ₂ OMe	11	95 %
7	OMe	OMe	≡-CH ₂ OMe	12	73 %
8	H	H	≡-CH ₂ OTHP	13	95 %
9	H	H	≡-CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ Ph	14	88 %
10	H	OMe	≡-CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ Ph	15	65 %
11	H	H	≡-C ₆ H ₅	16	97 %
12	H	H	≡-3-MeOC ₆ H ₄	17	91 %
13	H	H	≡-3-F ₃ CC ₆ H ₄	18	90 %
14	H	H	≡-3-MeO ₂ C ₆ H ₄	19	92 %
15	H	H	≡-2-Pyridyl	20	89 %
16	H	OMe	≡-2-Pyridyl	21	52 %
17	H	H	≡-4-Pyridyl	22	65 %
18	H	H	≡-Cyclopentadienyl-Fe	23	71 %

Tableau 9 : Résultats des couplages de Sonogashira

Il convient de rappeler que certains de ces composés ont déjà été décrits au laboratoire.^{82,88,89}

Malheureusement, l'introduction d'alcynes fortement désactivés avec les groupements $R^3 = o\text{-NO}_2\text{Ph}^b$ ou $R^3 = \text{CO}_2\text{Me}$ n'a pas été possible. Il est vrai qu'en série aliphatique nous n'avons aucun exemple de substituant électroattracteur par effet mésomère (-M), c'est pourquoi nous avons tenté plusieurs approches pour obtenir le produit désiré.

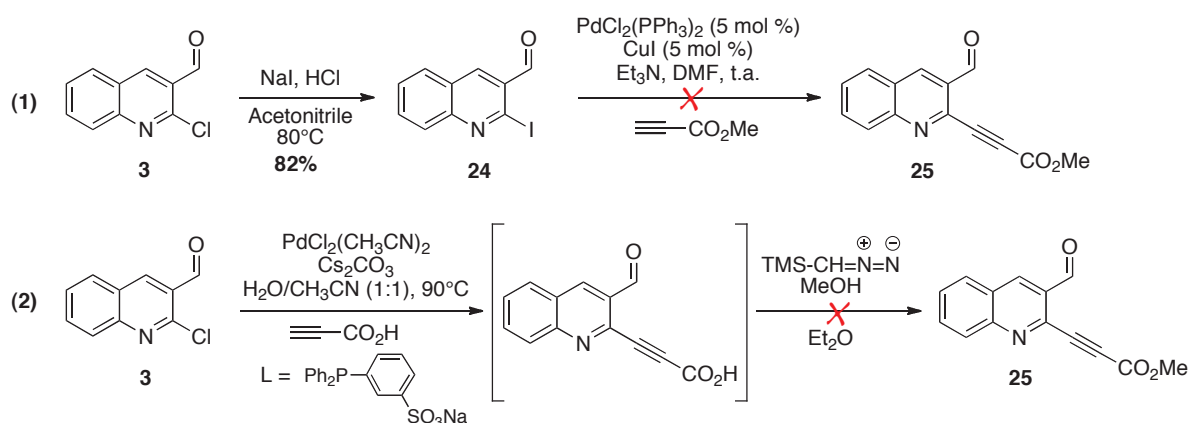


Schéma 41: Approches de fonctionnalisation par un alcyne aliphatique électroattracteur

Dans un premier temps, nous avons tenté d'effectuer la réaction de Sonogashira sur la 2-iodoquinoléine-3-carbaldéhyde **24** obtenue par réaction d'échange d'halogène,⁹⁰ dans le but de faciliter l'addition oxydante du Pd (0) (Schéma 41, éq. **(1)**). Le couplage du propiolate de méthyle n'a pas été concluant. Un mélange complexe composé à la fois du substrat de départ et de divers produits non identifiés a été obtenu. Ces résultats ne sont pas surprenants car les alcynes substitués pas des groupements appauvris en électrons, sont connus pour être de piètres partenaires dans la réaction de Sonogashira.

⁸⁸ Patin, A.; Belmont, P. *Synthesis* **2005**, 2400-2406.

⁸⁹ Godet, T.; Vaxelaire, C.; Michel, C.; Milet, A.; Belmont, P. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5632-5641.

^b Récupération de la 2-chloroquinoléine de départ après 2 jours de chauffage à 40°C.

⁹⁰ Meth-Cohn; Narine; Tarnowski; Hayes; Keyzad; Rhouati; Robinson *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 2509-2517.

Traditionnellement, l'alcyne est activé par l'iodure de cuivre (I), cependant des alternatives qui mettent en jeu l'utilisation d'une quantité stœchiométrique d'argent sont également décrites.⁵⁴ Récemment, le groupe de **Sarkar** a pu insérer le propiolate de méthyle sur le *p*-bromotoluène en remplaçant le cuivre par un complexe d'or (Schéma 42).⁹¹

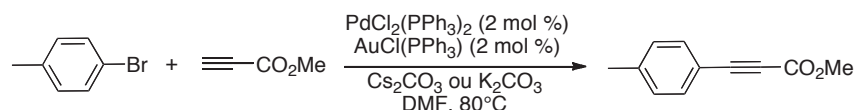


Schéma 42 : Réaction de couplage décrite par le groupe de Sarkar

Les auteurs mentionnent également que, dans ce cas précis, les bases telles que Cs_2CO_3 ou K_2CO_3 doivent être utilisées à la place de la triéthylamine.^c Cette méthodologie de type Sonogashira pourrait être appliquée à notre système pour aboutir au produit ciblé **25**.

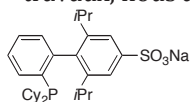
Selon une autre approche, nous nous sommes inspirés des travaux de **Buchwald** dans lesquels une méthodologie de couplage efficace de l'acide propiolique est décrite (Schéma 41, éq. **(2)**).⁹² La réaction procède en milieu biphasique grâce à un ligand de type sulfonate^d qui permet de générer un système catalytique hautement performant et stable en phase aqueuse. Les auteurs expliquent que pour des facilités de purification, le produit de couplage brut est directement converti en ester méthylique par utilisation du triméthylsilyldiazométhane. Dans notre cas, le produit de cyclisation n'a pas été observé par analyse RMN ¹H. Seuls des produits de dégradation ont été obtenus.

⁹¹ Panda, B.; Sarkar, T. K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 301 - 305.

^cEn présence de bases aminées, les esters d'acide propiolique subissent des additions de Michael, et plus particulièrement, en présence de triéthylamine, des condensations sur eux même : Eckert, T.; Ipaktschi, J. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 327-327.

⁹² Anderson, K. W.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6173-6177.

^d Buchwald utilise la phosphine représentée ci-dessous qu'il prépare lui-même en une étape. Pour nos travaux, nous avons testé une phosphine commerciale disponible au laboratoire.



I.3.2.3 Préparation des dérivés d'alcyne

Dérivés d'alcyne aromatiques

Deux alcyne aromatiques utilisés précédemment (cf. § 0, p.61) ont été préparés au laboratoire pour des raisons économiques (Schéma 43, R = OMe) et de non disponibilité commerciale (R = CO₂Me). Ils peuvent être obtenus en deux étapes à partir des dérivés iodobenzéniques correspondants grâce à une réaction de Sonogashira qui permet de greffer le groupement triméthylsilylacétylène, puis une réaction de déprotection du groupement TMS (Schéma 43).

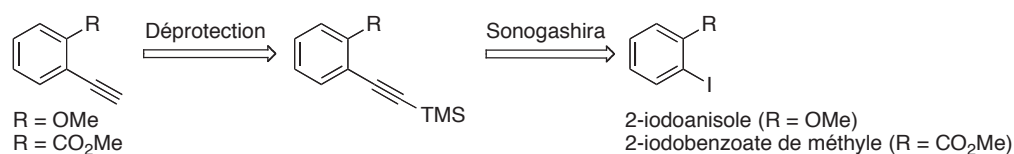


Schéma 43 : Schéma rétrosynthétique des alcyne terminaux aromatiques

La réaction de couplage sur le 2-iodoanisole est menée dans la triéthylamine à 50°C (Schéma 44). Ces conditions permettent d'obtenir le produit attendu **26** avec un rendement quasi-quantitatif (contre 85 % à température ambiante).⁹³ Le produit déprotégé **27** est ensuite obtenu selon des conditions basiques (KOH, MeOH) en deux heures.

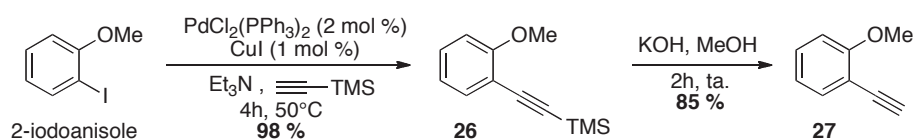


Schéma 44 : Synthèse de l'alcyne 2-ethynylanisole

Le substrat 2-iodobenzoate de méthyle **28** est préparé au laboratoire par estérification de l'acide benzoïque correspondant (Schéma 45).⁹⁴ Le couplage pallado-catalysé est ensuite réalisé en présence de 2.5 mol % de PPh₃⁹⁵ et permet d'obtenir le dérivé silylé **29** avec bon rendement (88 %). Ce dernier est très rapidement déprotégé par les ions fluorure.

⁹³Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10292-10296.

⁹⁴Crawford, L. A.; McNab, H.; Mount, A. R.; Wharton, S. I. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6642-6646.

⁹⁵Spivey, A. C.; McKendrick, J.; Srikanan, R.; Helm, B. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1843-1851.

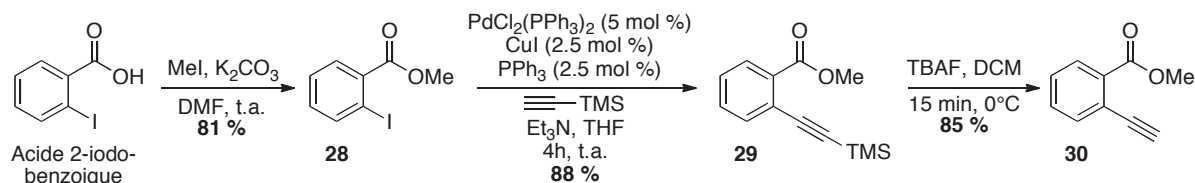


Schéma 45 : Synthèse en quatre étapes du 2-éthynylbenzoate de méthyle

Dérivé d'alcynes aliphatiques

Compte tenu des difficultés que nous avons rencontrés lors du couplage du propiolate de méthyle, nous avons décidé de synthétiser un composé homologue en insérant un carbone entre le groupement ester et la triple liaison. En effet, nous nous sommes intéressés à la synthèse du 3-butynoate de méthyle **32** (Schéma 46). Il peut être obtenu en deux étapes à partir du 3-butyn-1-ol. Cette synthèse a été décrite dans la littérature en 1987 par l'équipe de Collins.⁹⁶ Après oxydation de l'alcool primaire dans les conditions de Jones, l'acide carboxylique obtenu est engagé, sans être caractérisé, dans une réaction d'estérification dans le méthanol.

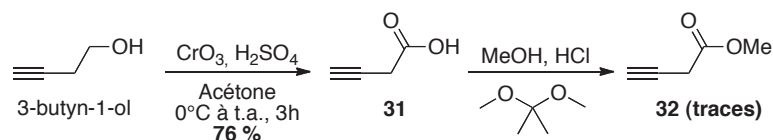


Schéma 46 : Synthèse du 3-butynoate de méthyle inspirée des travaux de Collins

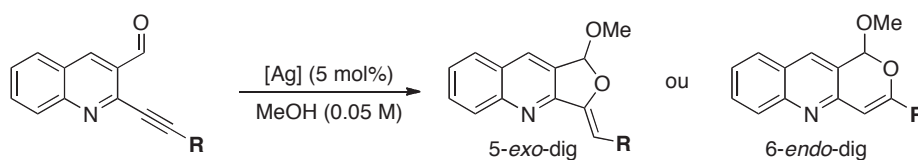
L'acide 3-butynoïque **31** a pu être isolé pur grâce à des lavages aqueux répétés par une solution saturée de NaCl. Ensuite, la réaction d'estérification s'effectue en milieu acide dans le méthanol en présence de diméthoxypropane (Schéma 46). Dans la littérature, l'ester méthylique **32** est purifié par distillation sous pression réduite (30-35°C sous 10-15 mm Hg). Cette étape est délicate et nous n'avons pu isoler qu'une très faible quantité d'ester ce qui rend cette méthode non utilisable.

⁹⁶Collins, P. W.; Kramer, S. W.; Gasielki, A. F.; Weier, R. M.; Jones, P. H.; Gullikson, G. W.; Bianchi, R. G.; Bauer, R. F. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 193-197.

I.3.3 Etude de la régiosélectivité et de la réactivité de l'argent

I.3.3.1 Vérification de l'influence du sel d'argent

Comme nous l'avons expliqué au début de cette partie, il est primordial d'établir avec certitude une corrélation entre le type de sel d'argent utilisé et le mode de cyclisation observé. Les doutes portaient principalement sur les substituants acétyléniques **R** aromatiques (Entrées 2 – 5, Tableau 10). Ainsi, quatre substrats aromatiques ont été engagés dans la réaction tandem, et les structures des produits de cyclisation obtenus ont été confirmées par analyses RMN 2D ¹⁵N-¹H. (Tableau 10).



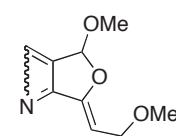
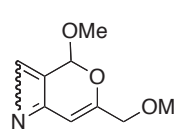
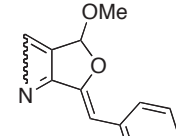
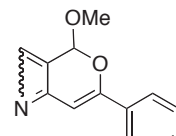
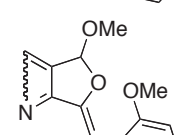
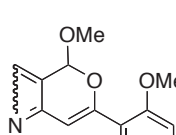
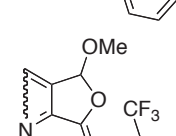
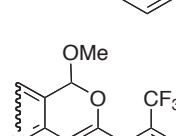
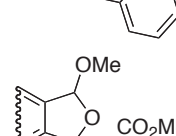
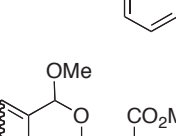
Entrée	Ag ₂ O		AgOTf	
	Produit	Rendement	Produit	Rendement
1	33 	95 %	34 	90 %
2	35 	97 %	36 	89 %
3	37 	Quant.	38 	90 %
4	39 	80 %	40 	85 %
5	41 	99 %	42 	95 %

Tableau 10 : Produits de cyclisation obtenus dans le méthanol avec Ag₂O et AgOTf

L'ensemble des résultats obtenus sont clairs : le mode de cyclisation est régi par le sel d'argent (Tableau 10, Entrées 1–5). Le caractère aliphatique (Entrée 1) vs aromatique (Entrées 2–5), ou électrodonneur (Entrée 3) vs électroattracteur (Entrée 4–5) des substituants acétyléniques ne jouent aucun rôle dans le mode de cyclisation adopté. Les conclusions sont les suivantes : avec Ag_2O , la cyclisation s'effectue selon le mode 5-*exo*-dig alors que AgOTf oriente la cyclisation en mode 6-*endo*-dig (Schéma 47).

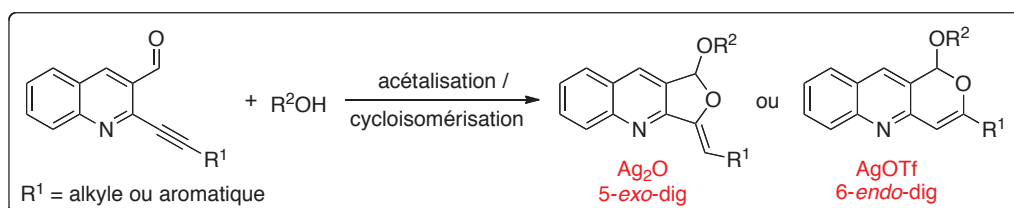


Schéma 47 : Contrôle de la régiosélectivité de la cyclisation par les sels d'argent

1.3.3.2 Etude de la dualité du sel d'argent

Le sel d'argent est capable de conduire sélectivement à un régioisomère donné. Comme nous avons pu l'observer dans la littérature, ce phénomène de cyclisation 5-*exo*-dig vs 6-*endo*-dig peut s'expliquer par la dualité (carbophile vs oxophile) du catalyseur.

D'ailleurs dans ses travaux de 2007, **Yamamoto** montre qu'un métal peut avoir un comportement différent face à des composés insaturés tels que les aldéhydes, les imines, les alcènes et les alcynes.⁹⁷ Contrairement aux acides de Lewis classiques tels que BCl_3 , AlCl_3 , etc... , qui sont connus pour former de solides complexes σ avec les groupements carbonyles et imines, les sels de métaux de transition peuvent avoir un double rôle. Ils peuvent effectivement interagir soit avec une liaison carbone-carbone multiple ($\text{C}=\text{C}$ ou $\text{C}\equiv\text{C}$) par liaison π , soit former des complexes σ avec les hétéroatomes ($\text{C}=\text{O}$ ou $\text{C}=\text{N}$) de la même façon que les acides de Lewis classiques. Et parfois même, ces métaux de transition peuvent se complexer aux deux sites σ et π en même temps.

⁹⁷Yamamoto, Y. J. *Org. Chem.* **2007**, 72, 7817-7831.

Tout comme les espèces cationiques d'or,²⁰ le cation Ag^+ est un acide de Lewis^{98,99} considéré comme mou selon la théorie HSAB de Pearson.¹⁰⁰ Les sels d'argent sont donc capables d'activer le site mou de notre système et donc de se complexer à la triple liaison carbone-carbone (base molle, Figure 6).

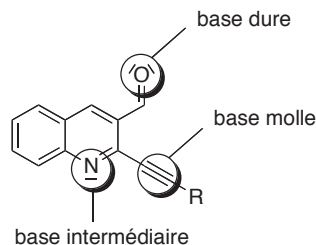


Figure 6 : Sites basiques au sens de Lewis des substrats

Ce caractère d'acide de Lewis mou n'explique pas comment l'argent peut interagir avec l'oxygène du groupement carbonyle (site basique dur). Pour rationaliser la différence de régiosélectivité observée avec Ag_2O et AgOTf , nous nous sommes tournés vers la nature des contre-ions de l'argent. En effet, Yamamoto a montré que l'affinité d'un métal vis-à-vis d'un alcyne ou d'un aldéhyde variait avec son contre-ion. Pour cela, il a effectué des calculs d'enthalpies libres de formation (ΔH) entre divers complexes d'acide de Lewis avec le benzaldéhyde ou au phénylacétylène (Figure 7).

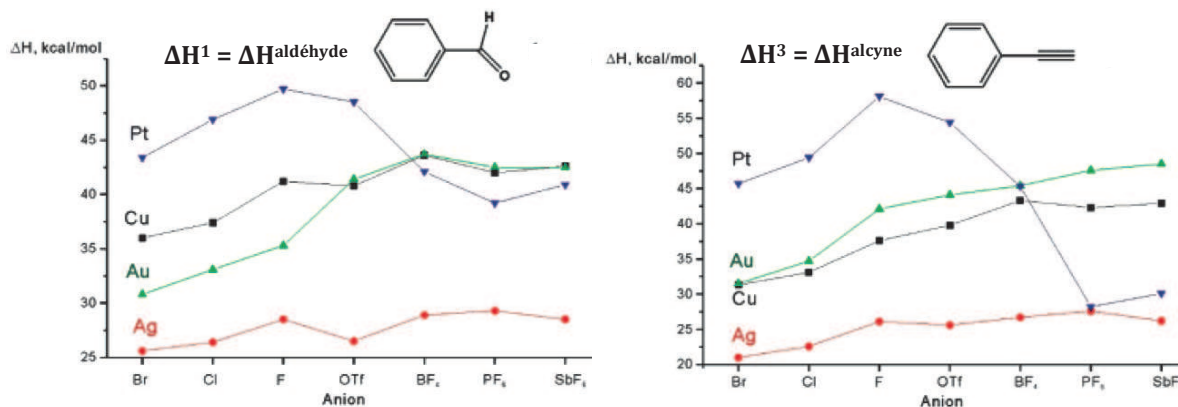


Figure 7 : Représentation des enthalpies libres de formation absolues de complexation entre différents métaux et substrats⁹⁷

⁹⁷ Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7817-7831.

⁹⁸ Lewis, G. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1916**, *38*, 762-785.

⁹⁹ Jensen, W. B. *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 1-22.

¹⁰⁰ Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533-3539.

En nous focalisant sur les courbes en rouge (Figure 7), on constate bien que la coordination de l'argent avec l'aldéhyde ($\Delta H^1 = \Delta H^{\text{aldéhyde}}$) ou avec un alcyne ($\Delta H^3 = \Delta H^{\text{alcyne}}$) varie avec le contre-ion. On remarque aussi que l'énergie nécessaire à la formation d'un complexe σ ($\Delta H^{\text{aldéhyde}}$) ou π (ΔH^{alcyne}) est très différente d'un métal à un autre.

Pour étudier l'affinité d'un sel métallique par rapport au système C=O ou C≡C, il faut étudier les valeurs relatives des rapports $\Delta H^{\text{aldéhyde}}/\Delta H^{\text{alcyne}}$ ($\Delta H^1/\Delta H^3$) (Figure 8).

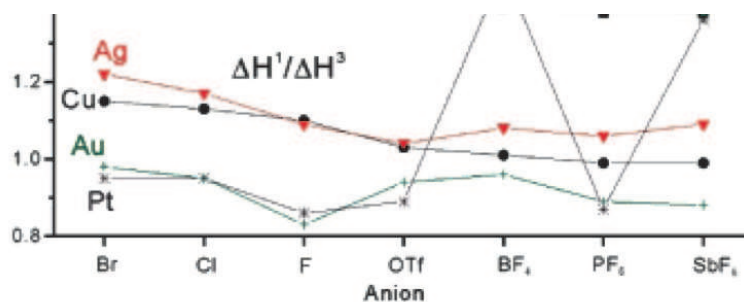


Figure 8 : Valeur relatives du rapport $\Delta H^1/\Delta H^3$ pour les divers sels métalliques

Plus le rapport $\Delta H^{\text{aldéhyde}}/\Delta H^{\text{alcyne}}$ ($\Delta H^1/\Delta H^3$) est faible, plus la coordination du métal à la triple liaison est forte. En se concentrant sur les sels d'argent (en rouge, Figure 8), on constate que pour les quatre contre-ions SbF_6^- , PF_6^- , TfO^- , BF_4^- , les valeurs sont voisines. Ceci reflète un comportement proche qui est en accord avec la classification des sels d'argent que nous avons établies précédemment (catégorie A, cf. §I.3.1.3 p.53). Par contre avec un rapport de 1.1, on a tendance à penser que ces sels d'argent sont à priori autant capables de se complexer à l'aldéhyde qu'à l'alcyne. Mais Yamamoto explique que cette valeur reste faible par rapport aux acides de Lewis classique comme BCl_3 et que l'interaction aldéhyde/alcyne est discutable.

Il a en effet comparé plusieurs chlorures de métaux entre eux (Tableau 11).

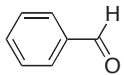
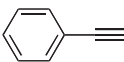
	BCl_3	MgCl_2	AlCl_3	CuCl	CuCl_2	AgCl	AuCl	AuCl_3	PtCl_2
ΔH^1 	18.9	34.5	40.7	25.4	26.4	26.4	33.1	35.9	46.9
ΔH^3 	0.9	15.2	19.1	33.1	14.3	22.6	34.7	32.5	49.4
$\Delta H^1/\Delta H^3$	21.0	2.3	2.1	1.1	1.8	1.2	1.0	1.1	1.0

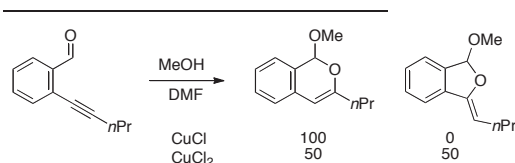
Tableau 11 : Calculs des enthalpies libres de formation de complexes (en kcal/mol) entre différents acides de Lewis chlorés et des systèmes π

Les valeurs des rapports $\Delta H^1/\Delta H^3$ sont comprises entre 21.0 pour BCl_3 et 1.0 pour AuCl et PtCl_2 (Tableau 11). BCl_3 se démarque clairement des autres avec sa forte préférence pour le système carbonylé. Les complexes MgCl_2 et AlCl_3 restent eux aussi plutôt oxophiles mais les valeurs relatives correspondantes sont beaucoup plus faibles (2.3 et 2.1 respectivement).

De manière intéressante, la différence observée entre CuCl et CuCl_2 ($\Delta H^1/\Delta H^3$ de 1.1 et 1.8 respectivement) expliquerait pourquoi Yamamoto avait obtenu des régiosélectivités différentes lors de sa réaction tandem (cf. § I.2.1.2, p.15).⁴⁸ Avec un rapport $\Delta H^1/\Delta H^3$ de 1.8, CuCl_2 se rapproche du caractère oxophile de MgCl_2 et AlCl_3 c'est pourquoi un mélange d'isomères 5-*exo*-dig et 6-*endo*-dig avait été obtenu. Par contre CuCl donnait exclusivement le composé 6-*endo*-dig. Pourtant son rapport $\Delta H^1/\Delta H^3$ est de 1.1 et c'est la triple liaison carbone-carbone qu'il active. Ce résultat montre bien que cette valeur ne signifie pas que le catalyseur a autant d'affinité pour l'aldéhyde que pour l'alcyne, mais que bien au contraire elle peut correspondre à un caractère carbophile prononcé du métal.

Par ailleurs, les plus faibles valeurs de l'étude sont obtenues avec AuCl et PtCl_2 pour un rapport $\Delta H^1/\Delta H^3$ de 1.0 (Tableau 11). Sachant que ce dernier est connu pour être un catalyseur électrophile très carbophile,¹⁰¹ il confirme que c'est une valeur représentative des complexes π -acides.

Finalement, avec des valeurs de $\Delta H^1/\Delta H^3$ avoisinant les 1.1, les sels d'argent comme AgSbF_6 , AgPF_6 , AgOTf et AgBF_4 , sont à priori plutôt carbophiles. Il ne faut cependant pas négliger le fait que de faibles fluctuations des valeurs $\Delta H^1/\Delta H^3$ peuvent refléter une grande différence de réactivité (interaction aldéhyde/alcyne) des sels d'argent en fonction de leur contre-ion.



¹⁰¹Fürstner, A.; Davies, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 3410-3449.

I.3.3.3 Mécanismes proposés pour les deux types de sels d'argent

Le mode de cyclisation 6-*endo*-dig

Le mode de cyclisation 6-*endo*-dig est observé avec les sels d'argent de la catégorie **A** (AgSbF_6 , AgPF_6 , AgOTf , and AgNO_3), connus pour former des complexes π avec les alcynes. Ces contre-ions, faiblement voire non-coordinants, permettent à l'argent de garder ses propriétés d'acide de Lewis mou.¹⁰⁰ L'argent est alors carbophile et agit comme un métal de transition en activant la triple liaison. Nous venons également de voir avec les travaux de Yamamoto que cette catégorie de sels d'argent serait plutôt alcynophile. Un mécanisme est proposé pour la cyclisation avec cette catégorie de catalyseurs (**Voie 1**, Schéma 48).

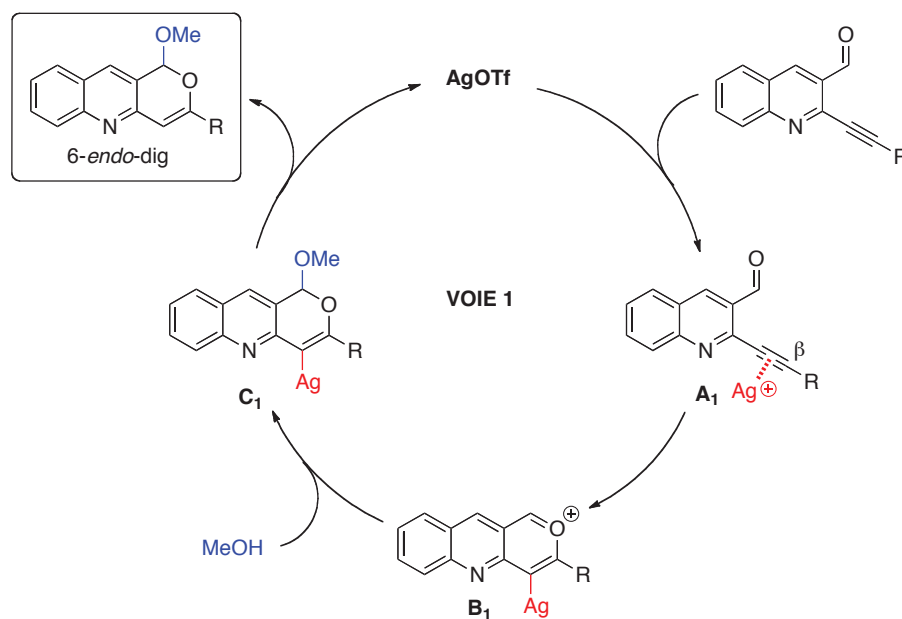


Schéma 48 : Mécanisme réactionnel envisagé pour AgOTf

Grâce à ses propriétés carbophiles, les catalyseurs comme AgOTf peuvent former un complexe π avec la triple liaison carbone-carbone (Intermédiaire **A₁**, Schéma 48). L'alcyne devient alors électrodéficient et la fonction carbonylée située à proximité peut réaliser une addition nucléophile intramoléculaire sur le carbone β . L'espèce cyclique **B₁** formée est de type pyrilium, comme nous l'avons déjà rencontré dans de nombreux mécanismes de la partie bibliographique.

¹⁰⁰ Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533-3539.

Le motif carbonyle devient à son tour l'électrophile et peut subir l'attaque nucléophile du méthanol. Le complexe d'argent **C**₁ généré peut ensuite libérer le produit 6-*endo*-dig correspondant après protonolyse.

Le mode de cyclisation 5-*exo*-dig

Le mode de cyclisation 5-*exo*-dig est obtenu avec les sels d'argent de la catégorie **C** (Ag₂CO₃, Ag₂O, AgO). Même si la catalyse basique par K₂CO₃ permet aussi de synthétiser des dérivés furoquinoléines,¹⁵ le rôle de l'argent dans la réaction de cyclisation est indubitable. En revanche, le fait d'observer la même régiosélectivité laisse suggérer que les mécanismes présentent des similitudes, notamment par la formation d'un hémiacétal **B**₂,^a tel que nous le proposons avec la **voie 2** (Schéma 49).

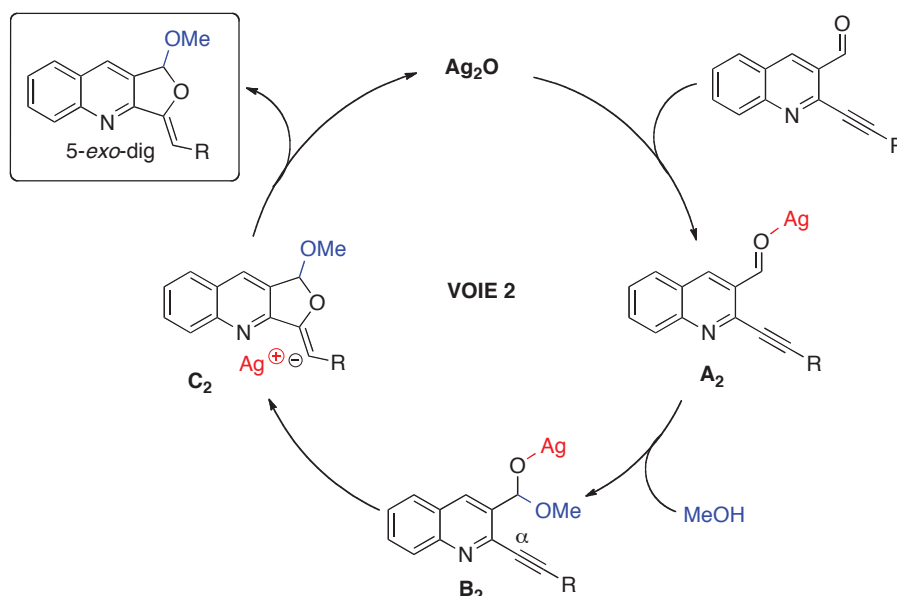


Schéma 49 : Mécanisme réactionnel envisagé pour Ag₂O

Cette fois le catalyseur activerait, non plus la triple liaison, mais le dérivé carbonyle afin de faciliter l'addition du méthanol. Nous avons précédemment décrit l'espèce argent comme un acide de Lewis mou, or ici, il se comporte plutôt comme un acide de Lewis dur. Il est vrai que les sels d'argent tels que Ag₂CO₃, Ag₂O et AgO, sont principalement connus pour leurs propriétés oxydantes des fonctions oxygénées.¹⁰²

^a Des études RMN ¹H avaient été menées lors de l'étude de la catalyse basique et la formation de l'hémiacétal avait été observée.

¹⁰² Fétizon, M.; Parker, K. A.; Su, D. S. *Handbook of reagents for organic synthesis, Oxidizing and Reducing Agents*. Ed. Wiley, New York, **1999**.

Cette qualité prouve qu'ils ont une certaine affinité avec l'atome d'oxygène, donc qu'ils peuvent être considérés comme oxophiles. En effet, les ligands « oxygénés » sont fortement coordinants et plus électronégatifs que l'argent ($\chi_{\text{Ag}} = 1.93 < \chi_{\text{O}} = 3.44$).¹⁰³ L'environnement électronique de l'argent est appauvri et ce dernier devient alors beaucoup plus dur. Ce phénomène peut expliquer pourquoi le groupement carbonyle est dans ce cas préférentiellement activé (Schéma 49).

Ainsi, dans le mécanisme que nous proposons, l'oxyde d'argent (I) interagit avec l'oxygène du groupement carbonyle pour former l'adduit **A**₂ (Schéma 49). Le site carboné correspondant devient électrodéficient ce qui favorise l'attaque nucléophile du méthanol. L'acétal formé **B**₂ peut cycliser sur le carbone α acétylénique et donner l'espèce zwitterionique **C**₂. Finalement, la protonolyse du complexe libère le produit atténué 5-*exo*-dig et régénère l'espèce catalytique.

1.3.3.4 Influence des conditions réactionnelles sur la réactivité du sel d'argent

Dans le cadre d'un **stage de licence L3 réalisé par Thomas SIMLER**, il a été démontré que la réactivité du sel d'argent utilisé était particulièrement sensible aux conditions de concentration en alcool dans le milieu.

En effet, la réaction tandem a été menée sur des substrats variés (R = CH₂OMe, Ph, *o*-CO₂MePh, *o*-OMePh), soit en utilisant le méthanol comme solvant, soit dans le dichloroéthane. Les résultats ne sont pas développés dans ce manuscrit mais les conclusions obtenues sont les suivantes (Schéma 50) :

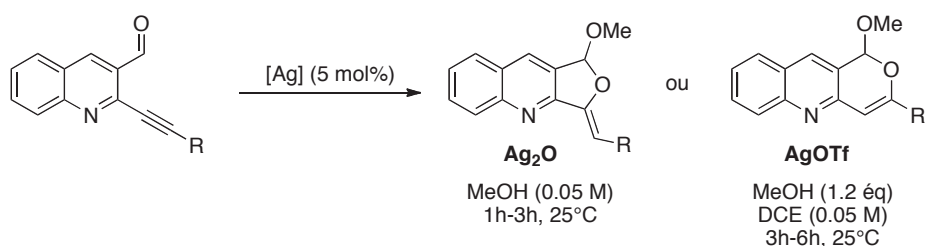


Schéma 50 : Conditions optimisées pour chaque sel d'argent

¹⁰³ Deb, A.; Chatterjee, A. K. *J. Phys. : Condens. Matter* **1998**, *10*, 11719.

- La catalyse à l'oxyde d'argent (I) est plus rapide dans le méthanol, avec une conversion totale en moins de 3h contre une réactivité très faible voire inexistante dans le dichloroéthane. Ce résultat peut s'expliquer par un manque de solubilité de ce sel d'argent dans un grand nombre de solvant.¹⁰³
- Inversement, le triflate d'argent est un catalyseur plus efficace dans le dichloroéthane puisque les cyclisations sont généralement terminées en quelques heures (excepté pour le substituant 2-pyridinyl qui nécessite 24 h) alors qu'il faut parfois plusieurs jours de réaction dans le méthanol.

Nous avons voulu suivre l'évolution de la réaction catalysée par AgOTf en travaillant avec le substrat témoin **10**. Grâce à un suivi réactionnel effectué par analyse GC-MS, nous avons pu étudier l'influence du solvant sur la cinétique de la réaction.

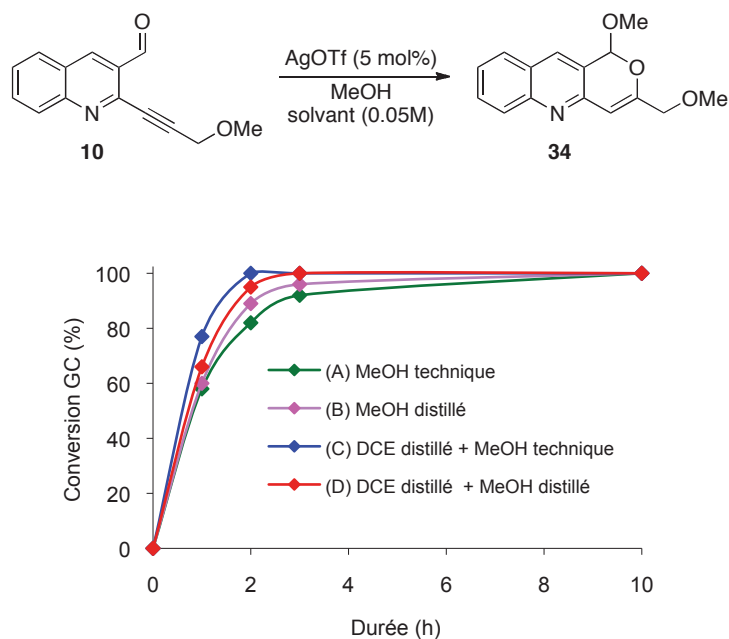


Figure 9 : Influence du solvant de la catalyse à AgOTf dans des conditions anhydres ou non

¹⁰³ Deb, A.; Chatterjee, A. K. *J. Phys. : Condens. Matter* **1998**, *10*, 11719.

Quatre types d'expériences ont été réalisés :

- La première est menée dans du méthanol technique ($C = 0.05 \text{ M}$) comme solvant.
- Dans le deuxième essai, le solvant utilisé est du méthanol distillé ($C = 0.05 \text{ M}$).
- La troisième expérience est réalisée dans le DCE distillé ($C = 0.05 \text{ M}$), et du méthanol technique est introduit comme nucléophile (1.2 éq).
- Les dernières conditions font intervenir du DCE distillé ($C = 0.05 \text{ M}$) et du méthanol distillé comme solvant (1.2 éq).

Les courbes de suivi (Figure 9) confirment que la réaction est bien plus rapide dans le dichloroéthane (entre 2 et 4h, conditions **C** et **D**) que dans le méthanol (plus de 4h, conditions **A** et **B**). De plus la réaction n'est pas sensible aux traces d'eau présentes dans le milieu. Une autre étude a montré que lorsque le sel d'argent est conservé et utilisé en boîte à gant, il est beaucoup plus réactif que s'il est utilisé à l'air ambiant et conservé dans un dessiccateur (Figure 10).

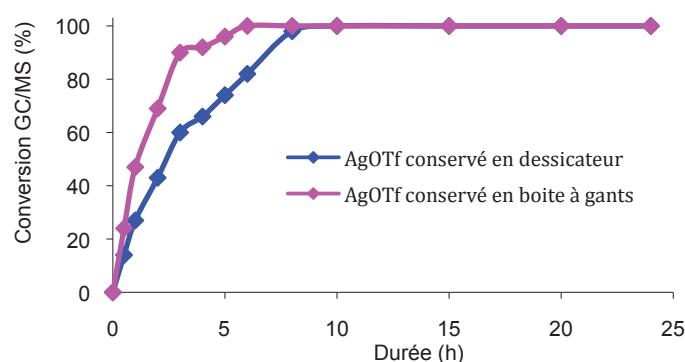
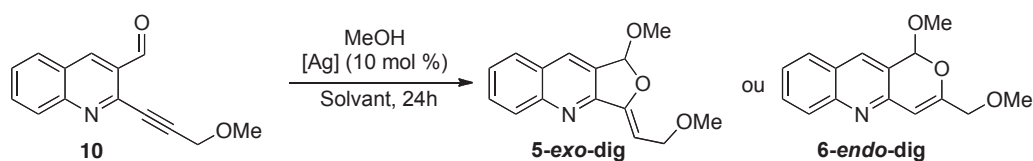


Figure 10 : Influence de l'hydratation du catalyseur sur la cinétique de la réaction

L'ensemble de ces résultats montre que sur le long terme, l'hydratation du complexe diminue sa réactivité.

La réaction tandem d'acétalisation/cycloisomérisation donne de bons résultats à température ambiante. Nous nous sommes interrogés sur l'influence que peut avoir la température sur la régiosélectivité de la cyclisation. Ainsi, des essais ont été réalisés avec chaque sel d'argent, soit au reflux du méthanol, soit au reflux du dichloroéthane (Tableau 12).



Entrée	Catalyseur	Solvant	T (°C)	Sélectivité		Rendements (%)
				5- <i>exo</i> -dig : 6- <i>endo</i> -dig		
1	AgOTf	MeOH	65	0 : 100		96
2	Ag ₂ O	MeOH	65	100 : 0		93
3	AgOTf	DCE	80	0 : 100		93
4	Ag ₂ O	DCE	80	0 : 0		0

Tableau 12 : Sélectivité de la cyclisation au reflux du solvant

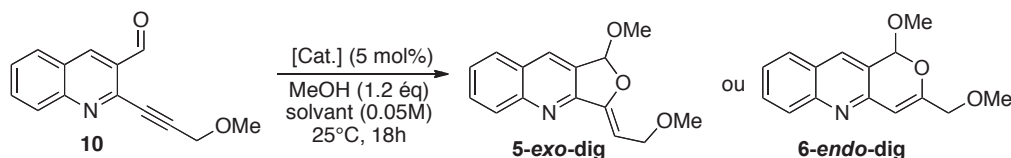
Le triflate d'argent conduit toujours au produit de cyclisation 6-*endo*-dig avec des conversions totales, quelles que soient les conditions utilisées (Entrées 1 et 3). Par contre, l'oxyde d'argent (I) est totalement inefficace dans le dichloroéthane et le substrat de départ est récupéré (Entrée 4). Dans le méthanol, le mode de cyclisation reste inchangé à 65°C car seul l'isomère 5-*exo*-dig est obtenu avec une conversion de 100 % (Entrée 2). Ces résultats montrent qu'il n'est pas possible de déplacer thermodynamiquement la régiosélectivité de la réaction. Seul le sel d'argent engagé oriente la cyclisation.

I.3.4 Importance du métal dans la catalyse

Dans le cadre de réactions catalysées par un métal de transition, une question essentielle se pose : quelle est l'activité catalytique réelle de l'espèce métallique ? Ainsi, il est important de savoir si l'argent est vraiment nécessaire à l'accomplissement de la réaction tandem, ou si le contre-ion est impliqué dans une catalyse acide ou basique. Un premier élément de réponse nous a été donné lors des performances des sels d'argent pour dépasser les limitations rencontrées avec la catalyse basique.^a Ces réactions ont permis de récuser toute activation par une simple catalyse basique, au profit de la catalyse métallique. D'autres études ont été menées afin de défendre le rôle primordial de l'argent.

I.3.4.1 Choix de l'argent comme métal de transition

Nous avons vu que la réaction tandem pouvait être catalysée par des sels d'or ou d'argent, et nous avons voulu connaître la réactivité du cuivre dans notre système (Tableau 13).



Entrée	[Cat.]	Solvant	Conversion (%) ^[a]	Sélectivité 5- <i>exo</i> : 6- <i>endo</i> ^[b]
1	AgOTf	DCE	100	0 : 100
2	Ag ₂ O	DCE	0	-
3	Ag ₂ O	MeOH	100	100 : 0
4	Cu(OTf) ₂	DCE	55	0 : 100
5	CuOTf	DCE	35	0 : 100
6	Cu ₂ O	DCE	traces	0 : 100
7	Cu ₂ O	MeOH	100	0 : 100
8	Cu(Phen)(PPh ₃) ₂ NO ₃	DCE	0	-

^[a] déterminée par analyse RMN ¹H

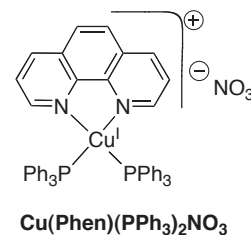


Tableau 13 : catalyse de la réaction tandem par des sels de cuivre

^a L'introduction d'alcools encombrés, peu nucléophiles et benzyliques a été possible grâce à la catalyse aux sels d'argent.

Nous avons choisi d'utiliser des complexes de cuivre (I) analogues aux sels d'argent^b (Tableau 13, Entrées 5–7,) un sel de cuivre (II) (Entrée 4) et un complexe préparé au laboratoire^c (Entrée 8).

Seuls les triflates de cuivre (I) et (II) sont capables de convertir la quinoléine de départ en dérivé pyranoquinoléine (Tableau 13, Entrées 4–5) mais les conversions respectives après 18 h de réaction ne sont que de 35 % et 55 %. Le cuivre est moins performant que l'argent dans notre réaction tandem. Par ailleurs, le degré d'oxydation du cuivre n'a aucune influence sur la régiosélectivité de la réaction. Cette fois-ci, le caractère π -électrophile du cuivre (I) et σ -électrophile du cuivre (II) observé par Yamamoto⁹⁷ lors de ses travaux n'est pas vérifié avec notre système.

Tout comme le $[\text{Cu}(\text{Phen})(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$, Cu_2O est inefficace dans le DCE (Entrées 6 et 8). La faible réactivité de Cu_2O rappelle celle d' Ag_2O (Entrée 2), c'est pourquoi nous avons mené la réaction dans le méthanol. Cette fois-ci Ag_2O et Cu_2O donnent des conversions totales (Entrée 3 et 7 respectivement). Par contre les régiosélectivités observées sont opposées (6-*endo* pour Cu_2O vs 5-*exo* avec Ag_2O).

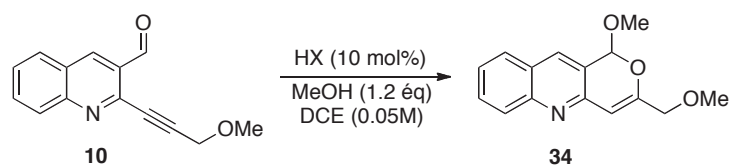
Finalement le cuivre n'est pas aussi intéressant que l'argent car il ne permet pas de contrôler la régiosélectivité de la réaction. Les sels de triflate de cuivre ne sont pas performants puisqu'ils ne permettent pas de cycliser la totalité du substrat.

^b Par exemple Cu_2O pour remplacer Ag_2O , et CuOTf pour remplacer AgOTf .

^cLe complexe $[\text{Cu}(\text{Phen})(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3^-]$ est préparé par le Dr. D. Bouyssi et a montré son efficacité dans une réaction de Conia-Ene : Montel, S.; Bouyssi, D.; Balme, G. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2315-2320.

I.3.4.2 Etude de la catalyse par un acide de Brønsted

De récentes publications ont mis en lumière le pouvoir catalytique des acides de Brønsted dans les réactions de cyclisation que l'on croyait être promues par des métaux de transition.^{40,104-107} Pour pouvoir exclure cette éventualité, il faut que le véritable rôle que jouent les acides protiques dans notre réaction de cyclisomérisation, s'il y en a un, soit étudié. Pour cela, différents acides de Brønsted disponibles au laboratoire ont été testés pour catalyser la réaction témoin suivante (Tableau 14).



Entrée	HX	pKa [a]	T (°C)	Durée (h)	Conversion (%) [b]
1	-	-	50	18	0
2	TfOH	- 14	25	77h	50
3	HBF ₄ [c]	-0.4	50	18	50
4	HBF ₄ [d]	-0.4	50	18	45
5	HCl [e]	- 8.0	50	18	20
6	HOAc	- 4.8	50	18	5

[a] tirés du *March's Advanced Organic Chemistry Reactions*, 5th ed. Wiley, New York, **2001** et The Merck Index, 12th ed. (Ed.: S. Budavari), Merck, White- house Station, NJ, **1996** ; [b] déterminée par analyse RMN ¹H; [c] 48 % massique dans H₂O ; [d] 50-55 % dans Et₂O ; [e] dans Et₂O

Tableau 14 : Influence des acides de brønsted sur la réaction tandem

En l'absence de catalyseur (acide ou métallique), aucune réaction de cyclisation ne se produit (Tableau 14, Entrée 1), même en chauffant le mélange réactionnel. Ce résultat confirme qu'une activation est nécessaire.

¹⁰⁴ Hashmi, A. S. K. *Catal. Today* **2007**, *122*, 211-214.

¹⁰⁵ Li, Z.; Zhang, J.; Brouwer, C.; Yang, C. -G.; Reich, N. W.; He, C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4175-4178.

¹⁰⁶ Rosenfeld, D. C.; Shekhar, S.; Takemiya, A.; Utsunomiya, M.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4179-4182.

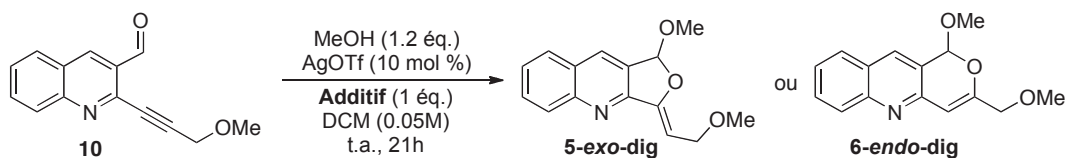
¹⁰⁷ Rhee, J. U.; Krische, M. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2493-2495.

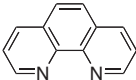

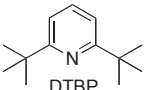
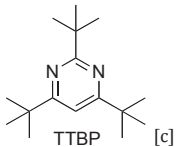
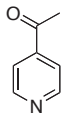
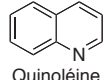

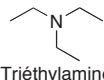
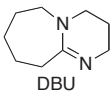
La catalyse protique conduit uniquement à la formation du produit 6-*endo*-dig **34**. En présence d'une quantité catalytique d'acides forts tels que HOTf, HBF₄ et HCl (Tableau 14, Entrées 2-5), il est possible d'obtenir entre 20 et 50 % de produit de cyclisation. Avec un acide faible comme HOAc (Entrée 6) les conversions sont plus faibles. Pourtant, des temps de réaction très long (77 h à 25°C, Entrée 2) ou des conditions plus fortes (50°C au lieu de 25°C, Entrées 3-6) ont été utilisées. Ces résultats nous montrent que les traces d'acide ne peuvent participer que partiellement à la réaction de cyclisation, et il est clair que c'est la réactivité intrinsèque du métal qui permet d'obtenir des réactions totales en moins de 3 heures.

1.3.4.3 Etude de la cyclisation en présence de piègeurs de protons

Une autre approche a été envisagée pour vérifier que les acides protiques ne sont pas impliqués dans la catalyse. Cette fois, l'étude consiste à piéger l'acide par une base. Nous savons que les bases inorganiques telles que K₂CO₃ sont efficaces pour obtenir des dérivés furoquinoléines¹⁵ c'est pourquoi nous avons choisi d'utiliser des dérivés d'amine (Tableau 15).

I. La réaction tandem d'acétalisation/cycloisomérisation
I.3. Résultats et discussion : Importance du métal



Entr\u00e9e	Additif	pKa ^[a]	Conversion ^[b]	S\u00e9lectivit\u00e9 5- <i>exo</i> : 6- <i>endo</i> ^[b]
1	-	-	100	0 : 100
2	 1,10-ph\u00e9nantroline	4.93	0	-
3	 DABCO	8.82	0	-
4	 DTBP	-	100	0 : 100
5	 TTBP ^[c]	-	100	0 : 100
6	 4-ac\u00e9tylpyridine	3.51	100	0 : 100
7	 Quinol\u00e9ine	4.92	95	0 : 100
8	 Pyridine	5.21 (12.53)	100	75 : 25
9	 Tri\u00e9thylamine	10.75 (18.82)	55	85 : 15
10	 DBU	(24.34)	10	90 : 10

^[a] D\u00e9termin\u00e9 par d\u00e9protonation de l'acide conjugu\u00e9 dans l'eau^{108,109} (les valeurs entre parenth\u00e8ses sont d\u00e9termin\u00e9es dans l'ac\u00e9tonitrile¹¹⁰) ; ^[b] d\u00e9termin\u00e9e par analyse RMN ¹H ; ^[c] 20 mol % de TTBP et 2h de r\u00e9action

Tableau 15 : Influence des bases amin\u00e9es sur la r\u00e9gios\u00e9lectivit\u00e9 de la cyclisation

¹⁰⁸ (a) Smith, M. B.; March, J. in *March's Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure*, **2000**, 5th ed. Wiley, New York, **2001**. (b) S. Kotrl, S.; Sucha, L. *Handbook of Chemical Equilibrium in Analytical Chemistry*, Ellis Horwood Ellis Horwood, Chichester, UK, **1985**.

¹⁰⁹ Rabold, A.; Bauer, R.; Zundel, G. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 1889-1895.

¹¹⁰ Kaljurand, I.; K\u00fctt, A.; Soov\u00e4li, L.; Rodima, T.; M\u00e4emets, V.; Leito, I.; Koppel, I. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1019-1028.

En présence de DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane) ou de 1,10-phénantroline la réaction de cyclisation ne se produit pas (Tableau 15, Entrée 2 et 3). Si l'on se réfère à certaines données de la littérature,¹¹¹⁻¹¹³ le DABCO peut former avec l'argent un polymère insoluble $[Ag_n\text{-DABCO}_m]_n$ qui inhibe la réactivité du métal.

Depuis les années 1988,¹¹⁴ l'argent est connu pour se coordiner de façon pentavalente avec le ligand quinquepyridine (Figure 11). D'autres complexes cristallins tel que le catalyseur bismétallique d'argent coordonné au ligand tridentate tri-*tert*-butyl-terpyridine (*t*ButPy) ont été isolés.¹¹⁵

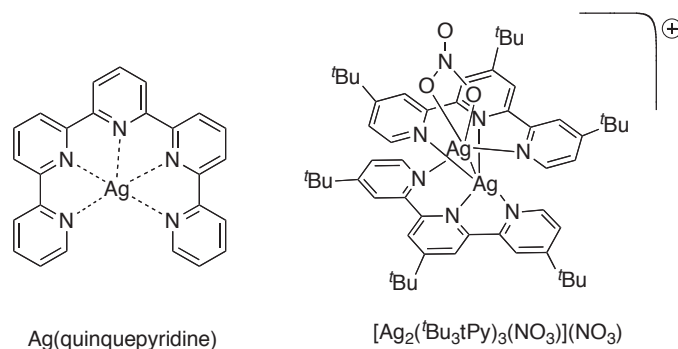


Figure 11 : Exemple de complexation entre l'argent et des ligand de type pyridine

Ainsi l'argent présente une forte affinité avec les systèmes azotés.^{116,117} Dans le cas de la phénantroline, peut-être qu'une double, voire une triple complexation enclave le métal et inhibe sa réactivité (Figure 12).

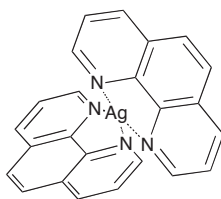


Figure 12 : Proposition de complexation de la phénantroline

¹¹¹Krishna, H.; Krishnamurthy, S. S.; Nethaji, M. *Inorg. Chim. Acta* **2009**, *362*, 38 - 42.

¹¹² Qu, Y.; Su, L.; Wu, J. *J. Chem. Crystallogr.* **2007**, *37*, 579-582.

¹¹³ Sampanthar, J. T.; Vittal, J. *J. Cryst. Eng.* **2000**, *3*, 117 - 133.

¹¹⁴ Constable, E. C.; Drew, M. G. B.; Forsyth, G.; Ward, M. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1450-1451.

¹¹⁵ Cui, Y.; He, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16202-16203.

¹¹⁶ Feazell, R. P.; Carson, C. E.; Klausmeyer, K. K. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 935-944.

¹¹⁷ Del Piero, S.; Fedele, R.; Melchior, A.; Portanova, R.; Tolazzi, M.; Zangrando, E. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 4683-4691.

L'utilisation de « piègeurs de protons » performants ^{40,118} comme la DTBP (2,6-di-*tert*-butylpyridine, Entrée 4) et la TTBP (2,4,6-tri-*tert*-butylpyrimidine, Entrée 5) permet de conserver la réactivité d'AgOTf (conversion et sélectivité totale en faveur du composé 6-*endo*-dig, Entrée 1). Ces réactions témoins nous permettent d'exclure définitivement toute possibilité de catalyse acide.

L'addition de 4-acétylpyridine (Entrée 6) ou de quinoléine (Entrée 7) dans le milieu permet une fois de plus de conserver la réactivité d'AgOTf (Entrée 1) en favorisant le mode 6-*endo*-dig. Pour le motif quinoléine, le résultat était prévisible puisque nos substrats de départ portent tous ce noyau hétérocyclique. Nous confirmerons ultérieurement par des expériences témoins que l'azote de la quinoléine est inerte dans la réaction tandem (cf. § I.3.5.1, p.86).

La présence de pyridine, de triéthylamine et de DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene) donne, en revanche, des mélanges variables des deux isomères mais conduit préférentiellement au produit de cyclisation 5-*exo*-dig (Entrées 8–10). Ce dernier est toujours majoritaire mais sa proportion semble évoluer inversement à la conversion de la réaction. Par exemple, nous atteignons jusqu'à 100 % de conversion avec la pyridine mais le rapport (5-*exo* : 6-*endo*) ne dépasse pas (75 : 25) (Entrée 8). En revanche la DBU donne seulement 10 % de transformation mais cette fois-ci, la régiosélectivité est presque totale avec un rapport (5-*exo* : 6-*endo*) de (90 : 10) (Entrée 10). La triéthylamine quant à elle donne des résultats intermédiaires avec une conversion modérée (Entrée 9).^d

Le fait que la présence de l'amine change la régiochimie de la réaction, et probablement le caractère carbophile du sel d'argent, peut s'expliquer par une chélation entre le métal et le ligand azoté. L'amine jouerait donc un rôle de "contre ion" semblable à Ag₂O. Nous pouvons essayer de rationaliser les résultats obtenus en nous référant aux valeurs de pK_a de ces bases aminées (Entrée 8–10).

¹¹⁸ Schwier, T.; Sromek, A. W.; Yap, D. M. L.; Chernyak, D.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9868-9878.

^d Des essais supplémentaires ont montré que la quantité d'amine (0.5, 1 et 5 équivalents) ne change pas le rapport 5-*exo* : 6-*endo* et les conversions sont également voisines.

En effectuant une comparaison assez minutieuse de ces valeurs, on constate que plus le pK_a augmente, plus la réaction en faveur du produit 5-*exo*-dig est favorisée.^e Finalement la valeur du pK_a peut être corrélée à la disponibilité électronique du doublet non liant de l'azote (Figure 13). Par exemple avec la 4-acétylpyridine ($pK_a = 3.51$), le doublet libre de l'azote est moins disponible que dans le cas de la triéthylamine ($pK_a = 5.21$). Dans ce cas l'argent ne peut pas se lier et ne bénéficie pas du caractère basique du ligand.

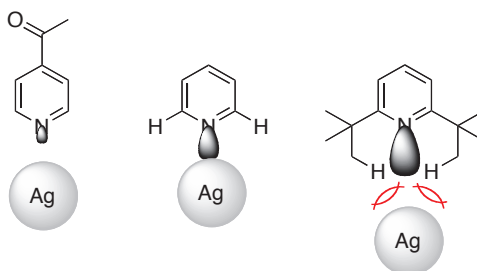


Figure 13 : Condition de chélation de l'argent à la pyridine

Par contre, le phénomène de non complexation s'expliquerait différemment pour la TTBP et la DTBP puisque cette fois c'est pour des raisons d'encombrement stérique que le métal ne se coordine pas à l'azote.

I.3.4.4 Conclusion :

L'ensemble des études menées convergent vers la même finalité. Seul le cation Ag^+ est capable de catalyser la réaction tandem. Le choix du sel d'argent utilisé ($AgOTf$ vs Ag_2O) permet d'avoir un contrôle total de la régiosélectivité de la cyclisation, sauf en présence d'une amine de pK_a supérieur à 5 dans le milieu. Nous avons pu remarquer que dans ces cas là, le comportement du triflate d'argent est complètement bouleversé et s'apparente à celui de l'oxyde d'argent (I).¹¹⁹

Nous avons voulu approfondir l'étude de cet « effet de l'azote » en jouant sur trois paramètres : le substrat, le nucléophile et le sel d'argent.

^e Ces résultats sont cohérents avec l'analyse et la classification que nous avons faite avec les différents types de sels d'argent.

¹¹⁹Parker, E.; Leconte, N.; Godet, T.; Belmont, P. *Chem. Commun.* **2011**, 47, (1), 343-345.

I.3.5 Synthèse de dérivés furoquinoléines

I.3.5.1 Effet de l'azote présent dans le substrat

Pour vérifier que l'atome d'azote de la quinoléine dans nos substrats n'a aucune interaction avec les sels d'argent, des tests complémentaires ont été effectués au laboratoire avec deux composés modèles dépourvus d'atomes d'azote (Schéma 51).⁸²

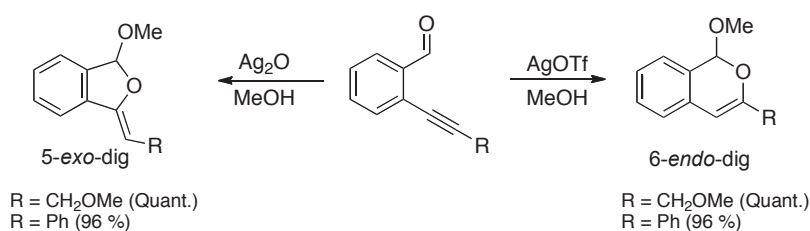


Schéma 51 : Réactions témoins sur des substrats benzéniques

Les sélectivités sont parfaitement conservées avec chacun des sels d'argent, que l'alcyne soit fonctionnalisé par un groupement alkyle ou aromatique (R = CH₂OMe ou Ph) : Ag₂O conduit exclusivement au composé 5-*exo*-dig et AgOTf mène toujours à la cyclisation 6-*endo*-dig. Ces expériences prouvent que l'atome d'azote de la quinoléine n'est pas impliqué dans la cyclisation.

Si la présence de l'atome d'azote avait un effet sur la réaction, on aurait pu envisager une coordination qui favoriserait la complexation de l'argent sur la triple liaison de l'alcyne (Figure 14). Mais la conséquence directe de ce mode d'activation serait, à priori, l'obtention d'un mode de cyclisation identique quel que soit le sel d'argent utilisé : Ag₂O ou AgOTf.

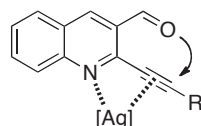
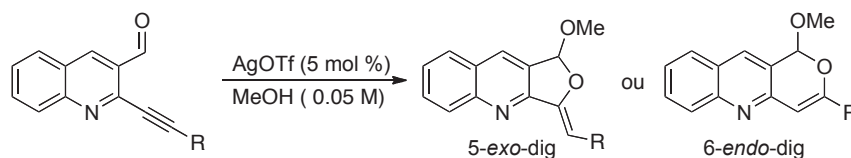


Figure 14 : Orientation de la complexation par l'azote de la quinoléine

Nous avons alors pensé introduire un atome d'azote sur le groupement acétylénique de nos substrats afin d'étudier leur influence (Tableau 16).

⁸² Godet, T.; Vaxelaire, C.; Michel, C.; Milet, A.; Belmont, P. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5632-5641.



Entrée	R	Produit	Conversion % [a]	Sélectivité [a] 5- <i>exo</i> : 6- <i>endo</i>	Rendement
1		43	100	100 : 0	93 %
2		44	100	100 : 0	70 %
3		45	100	85 : 15	n.d.[b]

[a] déterminée par analyse RMN ¹H ; [b] non déterminé

Tableau 16 : Influence des amines portées par le substrat

La fonctionnalisation de l'alcyne par une 2-pyridine (Tableau 16, Entrée 1) ou une 4-pyridine (Entrée 2) conduit exclusivement aux dérivés furoquinoléines.^a Le groupement N-méthylbenzylamine favorise également la cyclisation en mode 5-*exo*-dig mais la "flexibilité" du bras acétylénique semble diminuer la sélectivité en faveur de l'isomère à 5 chaînons. Les résultats montrent néanmoins qu'en présence d'un atome d'azote le résidu alcyne, AgOTf se comporte comme Ag₂O.

Nous pouvons envisager des activations intramoléculaires avec le groupement 2-pyridinyl et N-méthylbenzylamine (Schéma 52).

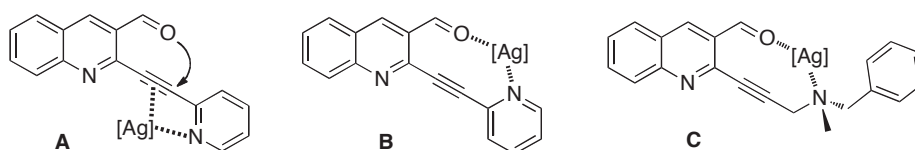


Schéma 52 : Complexation intramoléculaires proposées par assistance de l'atome d'azote

Si l'atome d'azote favorisait la coordination du triflate d'argent et de l'alcyne comme le décrit le modèle **A** (Schéma 52), la cyclisation classique en mode 6-*endo*-dig aurait dû se produire *via* la formation de l'espèce pyrilium.

^a La réaction a également été catalysée par Ag₂O et la cyclisation prévue en mode 5-*exo*-dig a bien été obtenue.

Pour retrouver le comportement d'Ag₂O, il faut que l'espèce métallique active d'abord le groupement carbonyle pour permettre l'acétalisation. Les modèles **B** et **C** seraient alors plus logiques mais d'après les règles de Baldwin, les intermédiaires à 9 chaînons ne sont pas très favorisés.

Finale­ment, la ré­gio­sé­lec­tivité de la ré­ac­tion est aus­si mo­di­fi­ée avec le sub­sti­tuant 4-pyridinyl. Cette fois la com­plexa­tion in­tra­molé­cu­laire n'est pas pos­si­ble et il faut peut-être trou­ver un élé­ment de ré­pon­se dans l'ac­ti­va­tion (Schéma 53). Le modèle **D** serait finale­ment ap­pli­cable aux trois sub­strats étu­diés.

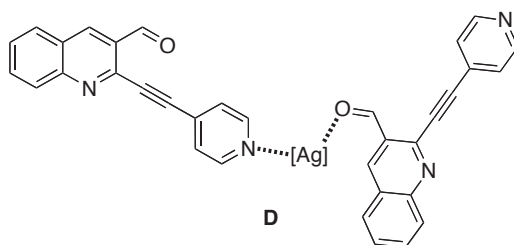


Schéma 53 : Complexation intermoléculaire possible par assistance de l'atome d'azote

L'ensemble des résultats montre que la présence d'une base aminée dans le milieu réactionnel peut avoir une réelle influence sur la ré­gio­sé­lec­tivité de la ré­ac­tion tan­dem. Nous ne connaissons pas le mécanisme d'action exact qui permet d'expliquer le changement de cyclisation, mais nous savons que la réactivité du triflate d'argent est certainement modifiée par une complexation de l'atome d'azote. Pour la suite de ces travaux de thèse, nous avons décidé d'introduire l'amine par le nucléophile.

I.3.5.2 Addition d'un nucléophile de type aminoalcool

Avant de donner les résultats que nous avons obtenus dans cette partie, je voudrais exposer brièvement les raisons pour lesquelles nous nous sommes tournés vers un nucléophile de type aminoalcool. Pour étudier la réaction tandem, nous avons sélectionné le *N,N*-diéthylaminoéthanol. En effet, les molécules cyclisées que l'on obtient avec ce nucléophile présente des analogies structurales avec certains dérivés antipaludiques, et particulièrement avec la Chloroquine (Figure 15).^{120,121}

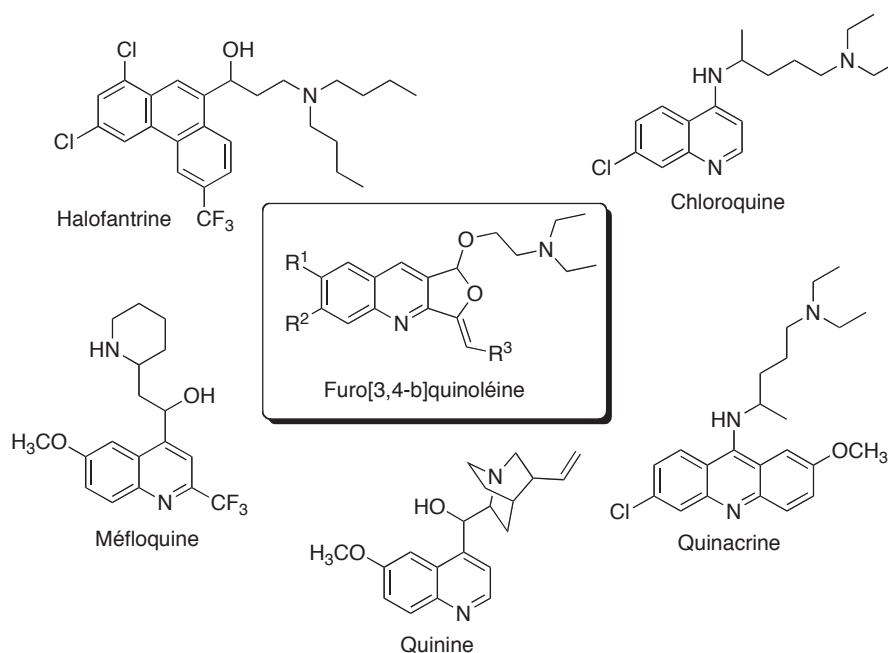


Figure 15 : Quelques composés antipaludiques classiques

Nous verrons plus tard dans le manuscrit que nos molécules présentent une certaine activité antipaludique.

Addition de HO(CH₂)₂N(Et)₂ (aminoalcool à 2 chaînons)

Une première série de molécules a été synthétisée en utilisant l'aminoalcool comme solvant. Seul le triflate d'argent a été étudié afin d'observer l'influence que peut avoir l'atome d'azote du nucléophile sur la régiosélectivité de la réaction.

¹²⁰ Wiesner, J.; Ortmann, R.; Jomaa, H.; Schlitzer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5274-5293.

¹²¹ Biot, C.; Chibale, K. *Infect. Disord. Drug Targets* **2006**, *6*, 173-204.

I. La réaction tandem d'acétalisation/cycloisomérisation
 I.3. Résultats et discussion : Synthèse de furoquinoléines

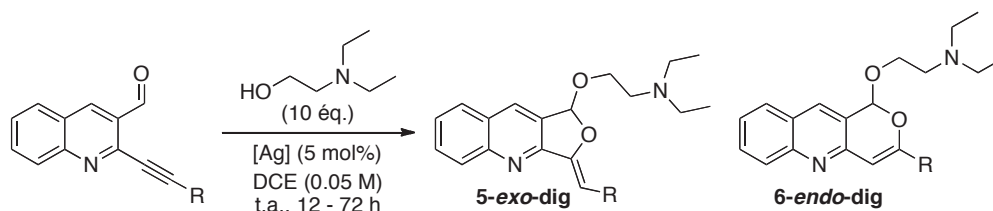
Entrée			Produit	Conversion (%) [a]	Sélectivité [a] 5- <i>exo</i> : 6- <i>endo</i>	Rendement
1			46	100	100 : 0	74 %
2			47	100	100 : 0	77 %
3			48	100	100 : 0	53 %
4			49	90	100 : 0	20 %
5			50	100	100 : 0	92 %
6			51	100	100 : 0	29 %
7			52	100	100 : 0	32 %
8			53	100	100 : 0	40 %

[a] déterminée par analyse RMN ¹H

Tableau 17 : Résultats de cyclisation avec le *N,N*-diéthylaminoéthanol comme solvant

Les résultats prouvent clairement que l'atome d'azote porté par le nucléophile aminoalcool favorise la cyclisation en mode 5-*exo*-dig. La réaction est menée avec divers substrats, notamment avec des quinoléines fonctionnalisées par un ou deux méthoxy (**Tableau 17**, Entrées 2-4, 6). Nous avons également pu travailler avec des alcynes comportant un substituant aliphatique (Entrées 1-4) ou aromatique (Entrées 5-7) et même un noyau ferrocène (Entrée 8). Globalement la réaction donne de très bonnes conversions en faveur du composé 5-*exo*-dig, et il est à noter que les faibles rendements isolés sont dûs à des problèmes de purification. Dans le cas du noyau ferrocène, le fer doit certainement interagir avec le sel d'argent et limiter sa réactivité c'est pourquoi la réaction nécessite 24 h de réaction.

En travaillant avec le méthanol comme nucléophile, nous avons pu observer que la catalyse avec AgOTf était beaucoup plus efficace si le solvant utilisé était le DCE, alors que pour Ag₂O on n'observait qu'une très faible voire aucune réactivité. En appliquant cette fois-ci ces conditions réactionnelles (*e.g.* 0.05 M dans le DCE) avec le nucléophile aminoalcool, les deux systèmes catalytiques ont permis d'obtenir des produits de cyclisation (Tableau 18). Le nucléophile aminé doit probablement contribuer à la solubilisation d'Ag₂O dans le solvant chloré.



Entrée	≡R	AgOTf		Ag ₂ O	
		Conversion (%) [a]	Sélectivité [a] 5- <i>exo</i> : 6- <i>endo</i>	Conversion (%) [a]	Sélectivité [a] 5- <i>exo</i> : 6- <i>endo</i>
1		100	50 : 50	96	100 : 0
2		0 [b]	-	30	100 : 0
3		100 [c]	85 : 15	70 [c]	100 : 0
4		18	100 : 0	75	100 : 0
5		100	100 : 0	50	100 : 0
6		45 [c]	100 : 0	n.r.[d]	n.r.
7		100	100 : 0	16	100 : 0
8		85	100 : 0	30	100 : 0
9		73	95 : 5	50	100 : 0
10		100	100 : 0	n.r.	n.r.
11		100 [c]	100 : 0	n.r.	n.r.

[a] Déterminé par analyse RMN ¹H ; [b] Substrat de départ récupéré ; [c] 1.2 éq. de HO(CH₂)₂N(Et)₂ ; [d] n.r. = non réalisé

Tableau 18 : Résultats obtenus par addition du N,N-diéthyléthanolamine dans le DCE

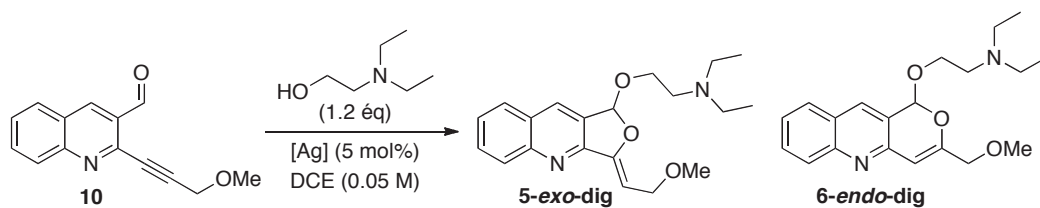
De manière générale, la cyclisation en mode 5-*exo*-dig est toujours favorisée sauf dans le cas du groupement cyclopropyle (Tableau 18, Entrée 1) pour lequel AgOTf donne un mélange équimolaire d'isomères. Ce catalyseur conduit également à des réactions non sélectives pour deux autres substrats (Entrée 3 et 9). Si le caractère électroattracteur du substituant permettait d'expliquer la formation partielle du produit de cyclisation 6-*endo*-dig, le phénomène aurait dû se reproduire avec d'autres groupements diversement activés (Entrées 4–5, 8, 10–11).

Ce qui est tout de même intéressant est la sélectivité observée avec le substrat témoin (Entrée 3) qui rappelle curieusement les résultats obtenus avec la triéthylamine lors des essais de neutralisation (cf. Tableau 15, Entrée 9, p.82). Si l'on fait le rapprochement, l'aminoalcool mime partiellement la triéthylamine. Dans le même contexte, cette fois le groupement *N*-méthylbenzylamine (Tableau 18, Entrée 4) donne une sélectivité totale, certainement grâce à l'action supplémentaire de l'aminoalcool.

L'oxyde d'argent (I) quant à lui, conduit exclusivement à des produits de type furoquinoléine, mais les réactions ne sont jamais totales. En effet, les conversions obtenues avec AgOTf sont globalement supérieures à celles d'Ag₂O. Ce dernier est moins réactif en raison d'une plus faible solubilité. Mais deux exceptions sont à noter (Entrées 2 et 4). Alors que le triflate d'argent est totalement incapable de catalyser la réaction lorsque le substituant R est encombré (Entrée 2), l'oxyde d'argent permet d'obtenir 30 % de conversion. La gêne stérique du groupement *tert*-butyle limite probablement l'étape de cyclisation. Le catalyseur Ag₂O est également plus efficace avec le groupement *N*-méthylbenzylamine (Entrée 4).

Les résultats obtenus ne sont pas rationalisables. On constate que l'atome d'azote du nucléophile conserve toujours son influence avec la formation exclusive ou privilégiée du dérivé furoquinoléine. Nous ne pouvons pas conclure sur l'assistance intra ou intermoléculaire de l'amine. Par contre, la réactivité du sel d'argent semble diminuer, car même avec AgOTf, les conversions ne sont pas toujours totales.

Avec le substrat témoin **10** habituellement utilisé, nous avons voulu étudier l'influence de la température sur la proportion du mélange d'isomères obtenu. Pour cela, les deux types de catalyseur ont été testés (Tableau 19).



Entrée	T (°C)	Conversion ^[a] après 24h (%)	Sélectivité ^[a] 5- <i>exo</i> : 6- <i>endo</i>	Catalyseur
1	25	100	85 : 15	AgOTf
2	40	100	75 : 25	
3	60	100	55 : 45	
4	25	70	100 : 0	Ag ₂ O
5	40	80	90 : 10	
6	60	95	65 : 35	

^[a] Déterminée par analyse RMN ¹H

Tableau 19 : Influence de la température sur la sélectivité de la réaction

Avec AgOTf, la réaction est toujours totale (Entrées 1–3) et la proportion de produit 6-*endo*-dig augmente avec la température (5-*exo* : 6-*endo* = (85 : 15) à 25°C contre (55 : 45) à 60°C). Ag₂O donne aussi de bonnes conversions dans le dichloroéthane (70 % à 95 %). La température favorise également la cyclisation en mode 6-*endo*-dig (5-*exo* : 6-*endo* = (100 : 0) à 25°C contre (65 : 35) à 60°C). Compte tenu de ces résultats, il est possible d'envisager un équilibre entre les deux formes cycliques (Schéma 54).

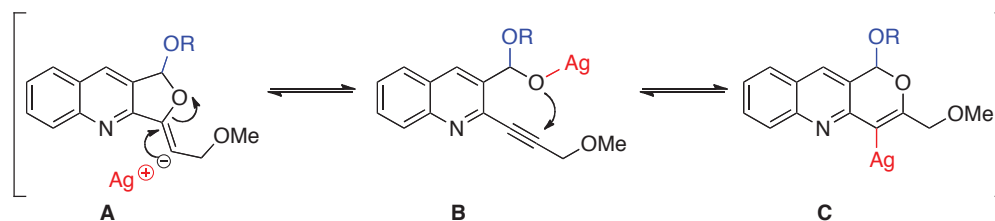


Schéma 54 : Equilibre entre les formes cycliques 5-*exo*/6-*endo* et la forme ouverte

Même si le complexe furoquinoléine **A** (Schéma 54) est initialement favorisé, sous l'effet de la température il peut se réouvrir et générer l'acétal d'argent **B**. Ce dernier peut attaquer de nouveau la triple liaison en mode 6-*endo*-dig et générer l'isomère **C**.

Addition de HO(CH₂)₃N(Et)₂ (aminoalcool à 3 chaînons)

Dans une autre optique, nous avons voulu savoir si la longueur de la chaîne carbonée qui sépare l'alcool et l'amine du nucléophile avait un rôle sur la sélectivité de la cyclisation. Pour cela, nous avons rallongé le "bras" d'un carbone. Malheureusement, l'aminoalcool correspondant (*e.g.* *N,N*-diéthylpropanolamine) est plus coûteux que son analogue à deux carbones (*e.g.* *N,N*-diéthyléthanolamine), c'est pourquoi les essais ont été menés dans le dichloroéthane (*vs* **Tableau 17**, p.90). Quatre substrats ont pu être testés dans la réaction tandem catalysée par AgOTf.

Entrée	 R^1 R^2	 $\equiv\text{R}$	Sélectivité [a] 5- <i>exo</i> : 6- <i>endo</i>	Rendement isolé (%) 5- <i>exo</i> / 6- <i>endo</i>
1		 $\equiv\text{CH}_2\text{OMe}$	70 : 30	54_{exo} (46%) / 54_{endo} (12%)
2		 $\equiv\text{CH}_2\text{OMe}$	60 : 40	55_{exo} (32%) / 55_{endo} (21%)
3		 $\equiv\text{CH}_2\text{Py}$	100 : 0	56 (68%) / —
4		 $\equiv\text{CH}_2\text{Py}$	100 : 0	57 (59%) / —

[a] Déterminée par analyse RMN 1H ; [b] rendement isolé

Tableau 20 : Influence de la longueur de chaîne de l'aminoalcool

L'introduction d'une chaîne aminée plus longue conserve globalement la sélectivité privilégiée du mode 5-*exo*-dig. Mais comme nous l'avons précédemment observé, le substrat fonctionnalisé par un groupement méthoxyméthyle donne un mélange de produits (Entrées 1 et 2, Tableau 20). Le rapport 5-*exo* : 6-*endo* est plus faible dans le premier cas (70 : 30 *vs* 85 : 15 pour la chaîne en C₂). Le bras plus long et plus flexible peut expliquer la perte de sélectivité en faveur de la cyclisation à 5 chaînons.

En série pyridine, les résultats sont en revanche toujours aussi efficaces avec des sélectivités et des conversions totales (Entrées 3-4). La contribution du noyau azoté mais aussi la "rigidité du squelette" doit rectifier la perte de sélectivité observée avec les groupements alkyles (Entrées 1 et 2).

I.3.5.3 Influence d'un catalyseur d'argent avec un ligand imidazolate

L'ensemble des informations que nous avons obtenues jusqu'à présent prouve qu'un atome d'azote peut avoir un effet notable sur le comportement de l'argent. Il permet en effet de retrouver la même réactivité que les sels d'argent possédant des contre-ions aux pKa supérieurs à 10 (Ag_2O , AgO , Ag_2CO_3).⁸² Inspirés par ces données, nous avons tout d'abord essayé d'utiliser le catalyseur AgNTf_2 pour vérifier que l'atome d'azote directement ligandé au métal modifiait bien sa sélectivité (**Schéma 55**).

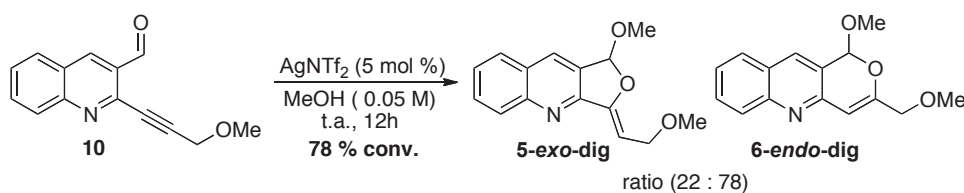


Schéma 55 : Résultats de la réaction tandem catalysée par AgNTf_2

Ce catalyseur est moins réactif qu' AgOTf mais permet d'atteindre 78 % de conversion en 12 h. Par contre, on constate bien qu'un mélange des deux isomères est obtenu avec un rapport 5-*exo* : 6-*endo* de 22 : 78. L'acide HNTf_2 a un pKa de 1.7¹²² ce qui classe le sel d'argent AgNTf_2 dans la catégorie intermédiaire **B** que nous avons précédemment établie (cf. § I.3.1.3, Tableau 8, p.54). Ce paramètre peut expliquer pourquoi un mélange de produit est obtenu et aussi pourquoi la réaction n'est pas régiosélective comme AgOTf (pKa de $\text{HOTf} < 0$).

Nous avons alors imaginé catalyser notre réaction tandem par un complexe de type "Ag-ligand azoté" en trouvant le contre-ion de choix pour avoir un contrôle total de la régiosélectivité.

¹²²Antoniotti, S.; Dalla, V.; Duñach, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7860-7888.

Ce travail a été réalisé en collaboration avec le Dr. Nicolas Leconte.¹¹⁹

Le polymère connu d'imidazolate d'argent $[Ag(Im)]_n$ remplit les conditions nécessaires que nous recherchons avec un pK_a de 14.52 pour l'anion imidazolate ($pK_a = 6.92$ pour l'imidazole).¹ Isolé en 1964 par Bauman et Wang,¹²³ il n'a été complètement caractérisé que trente ans plus tard.¹²⁴⁻¹²⁶ Principalement connu pour ses propriétés dans le domaine de la science des matériaux,^b des activités antimicrobiennes¹²⁷ lui ont été découvertes. Il a également été utilisé en tant que promoteur stoechiométrique dans les réactions de glycosylation.¹²⁸ À notre connaissance, aucune autre propriété catalytique n'a été rapportée.

Le polymère a été facilement préparé au laboratoire à partir de nitrate d'argent et d'imidazole, en présence d'hydroxyde d'ammonium (Schéma 56).¹²⁴

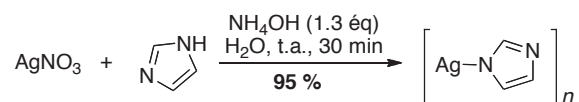


Schéma 56 : Synthèse du polymère $[Ag(Im)]_n$

Ce polymère est stable à la lumière et à l'humidité, ce qui le rend facile à manipuler contrairement aux sels d'argent classiques. Les propriétés catalytiques du complexe $[Ag(Im)]_n$ ont été comparées à celles d' Ag_2O . La réaction tandem a été menée sur le substrat **16** dans le méthanol (Tableau 21).

¹²³ Bauman, J. E.; Wang, J. C. *Inorg. Chem.* **1964**, *3*, 368-373.

¹²⁴ Masciocchi, N.; Moret, M.; Cairati, P.; Sironi, A.; Ardizzoia, G. A.; Monica, G. L. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, 1671-1675.

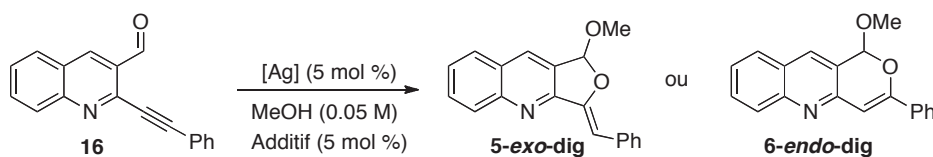
¹²⁵ Nomiya, K.; Tsuda, K.; Tanabe, Y.; Nagano, H. *J. Inorg. Biochem.* **1998**, *69*, 9-4.

¹²⁶ Ardizzoia, G. A.; Brenna, S.; Castelli, F.; Galli, S.; LaMonica, G.; Masciocchi, N.; Maspero, A. *Polyhedron* **2004**, *23*, 3063-3068.

^b Il a été décrit comme étant un catalyseur latent dans la réticulation activable à chaud des revêtements et les résines époxy.

¹²⁷ Nomiya, K.; Tsuda, K.; Sudoh, T.; Oda, M. *J. Inorg. Biochem.* **1997**, *68*, 39-44.

¹²⁸ Garegg, P. J.; Samuelsson, B. *Carbohydr. Res.* **1980**, *84*, C1 - C4.



Entrée	[Ag]	Additif	Durée	Conversion (%) [a]	Sélectivité [a] 5- <i>exo</i> : 6- <i>endo</i>
1	Ag ₂ O	-	30 min	100	100 : 0
2	[Ag(Im)] _n	-	40 h	100	100 : 0
3	[Ag(Im)] _n	PPh ₃	10 min	100	100 : 0
4	-	PPh ₃	48 h	0	-
5	AgNO ₃	-	12 h	66	Traces : 100

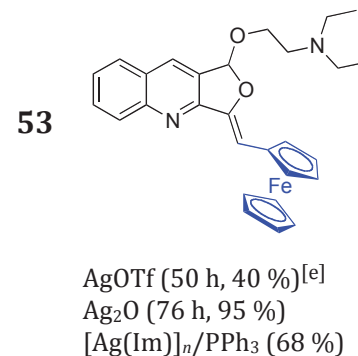
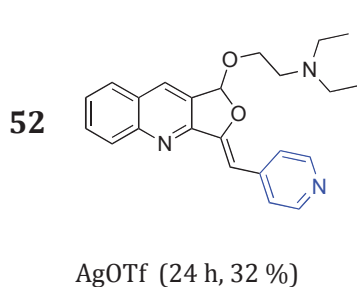
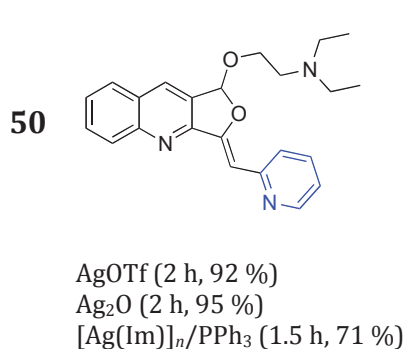
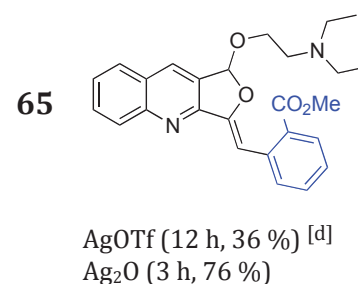
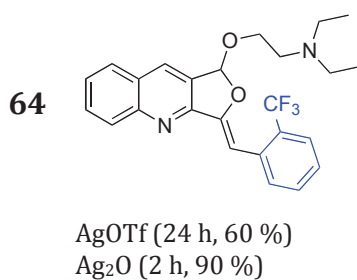
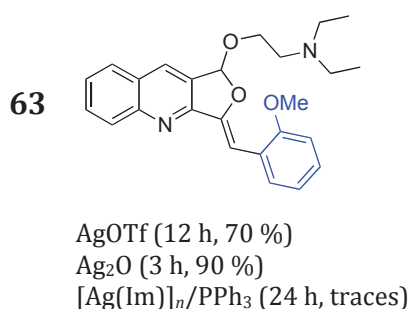
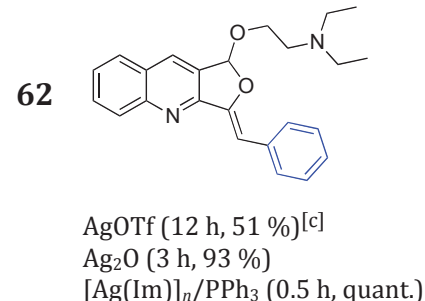
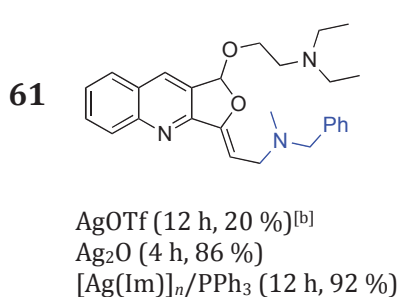
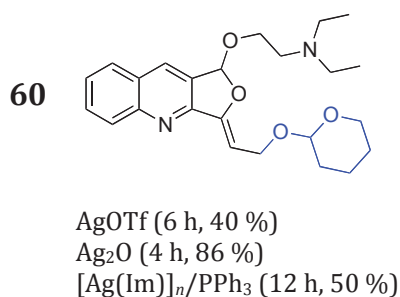
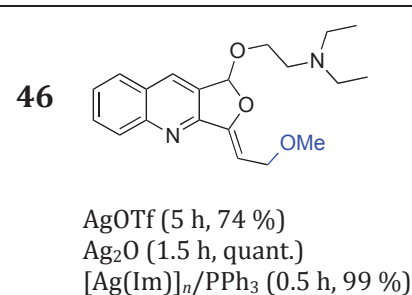
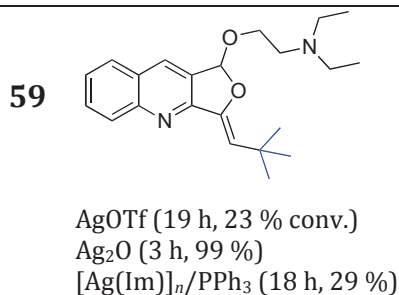
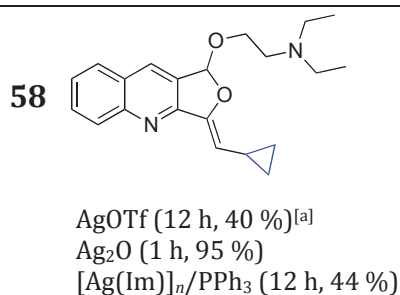
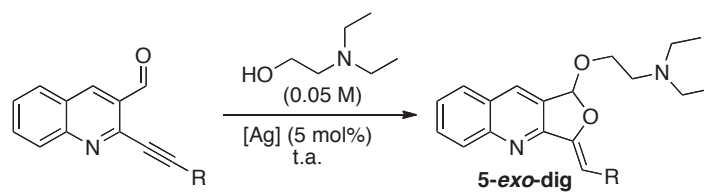
[a] déterminée par analyse RMN ¹H

Tableau 21 : Propriétés catalytiques de l'imidazolate d'argent

L'utilisation d'un contre-ion imidazolate (Tableau 21, Entrée 2) permet de contrôler la régiosélectivité de la réaction de la même manière que Ag₂O (Entrée 1). En revanche, le polymère est très faiblement soluble dans le milieu réactionnel c'est pourquoi il est nécessaire d'utiliser une phosphine telle que PPh₃ pour générer des complexes plus solubles et donc plus réactifs.^{125,126} En effet, grâce à l'ajout de 5 mol % de PPh₃ la réaction est terminée en 10 minutes (Entrée 3) contre 40 h pour le polymère seul.

L'essai réalisé avec la phosphine seule prouve qu'elle n'a aucune activité catalytique dans notre système (Entrée 4). Une dernière expérience témoin a montré qu'aucune trace résiduelles d'AgNO₃ ne contamine le polymère [Ag(Im)]_n car le produit 6-*endo*-dig aurait été observé (Entrée 5).

L'activité particulièrement intéressante du système [Ag(Im)]_n nous a encouragés à poursuivre les essais de cyclisation sur une large gamme de composés (tableau 22). Nous avons également voulu comparer la réactivité des trois systèmes catalytiques d'argent, c'est pourquoi les réactions ont été réalisées en parallèle avec AgOTf et Ag₂O.



[a] 40 % de rendement isolé mais 100 % de conversion en faveur d'un mélange 5-*exo* : 6-*endo* (85 : 15) ;
 [b] 71 % conv. ; [c] 92 % conv. ; [d] 70 % conv. ; [e] 92 % conv.

Tableau 22 : Comparatif des résultats de cyclisation obtenus avec AgOTf, Ag₂O et [Ag(Im)]_n/PPh₃

La catalyse à AgOTf nécessite globalement un temps de réaction supérieur à celui d'Ag₂O (2–24 h vs 1–4 h), mais le système [Ag(Im)]_n/PPh₃ présente une plage horaire plus large (0.5 – 24 h) (Tableau 22). Les gammes de rendement sont également très larges pour AgOTf (20 – 92 %) et [Ag(Im)]_n/PPh₃ (29 % – quantitatif), mais les valeurs moyennées sont plus explicites : 88 % pour Ag₂O, 65 % pour [Ag(Im)]_n/PPh₃ et 56 % pour AgOTf.

Ces résultats montrent que l'imidazolate d'argent n'est pas le plus efficace puisque sa réactivité n'est pas aussi performante que celle d'Ag₂O. Mais d'un autre côté, il donne dans 7 cas sur 9 de meilleurs résultats que AgOTf. De plus, le système [Ag(Im)]_n/PPh₃ reste bien plus pratique à utiliser compte tenu de sa stabilité à la lumière et à l'humidité.

L'ensemble des remarques mentionnées ci-dessus ne s'appliquent pas à la synthèse du dérivé **53** qui nécessite plusieurs jours de réaction quel que soit le catalyseur. Comme nous l'avons déjà observé, le ferrocène doit interagir avec le catalyseur et limiter sa réactivité. Globalement, les rendements moyens obtenus avec AgOTf et [Ag(Im)]_n/PPh₃ sont principalement issus de conversions non totales et de purifications difficiles.

Avec le système catalytique [Ag(Im)]_n/PPh₃, les dérivés de furoquinoléine **58** et **59**, portant des groupement acétyléniques alkyles sont obtenus avec des rendements moyens à faibles (44 % et 29 %). De plus, le composé **63** fonctionalisé par le groupement *o*-MeOPh donne un résultat plus médiocre, puisque seulement des traces de produit ont été détectées. Il est à noter que nous n'avons pas testé le complexe d'imidazolate d'argent sur les substrats possédant les groupements acétyléniques aromatiques comme *o*-CF₃Ph et *o*-CO₂MePh. Mais il est fort probable que les résultats eussent été similaires en raison de la position en *ortho* du substituant. En effet, dans ces trois cas l'encombrement stérique proche de la triple liaison peut expliquer le manque de réactivité du complexe d'argent car les rendements sont meilleurs dès que le substituant acétylénique possède un groupement méthylène supplémentaire (composés **46** (99 %), **60** (50 %), **61** (92 %)) ou que le système est plan (composés **62** (quant.) et **50** (71 %)).

I.3.6 Applications et valorisation des molécules de synthèse

I.3.6.1 Les propriétés anti-paludiques

Le paludisme^a (connu aussi sous le nom de malaria^b) est la maladie parasitaire la plus meurtrière au monde. Avec plus de 2 millions de morts par an, elle touche principalement les enfants âgés de moins de cinq ans des régions tropicales et subtropicales. Le parasite responsable de l'infection est un protozoaire du genre *Plasmodium* qui est transmis par un moustique (Anophèle femelle).¹²⁰ L'espèce *Plasmodium falciparum* la plus répandue est également la plus pathogène car elle développe une résistance sévère aux médicaments antipaludiques actuellement utilisés, comme la Chloroquine (CQ).¹²⁹ La découverte de nouvelles molécules efficaces contre les souches résistantes de *P. falciparum* est donc nécessaire.

Dans cette lutte contre le paludisme, les dérivés de 4-anilinoquinoléine présentent de bonnes activités antipaludiques sur les souches parasitaires du *P. falciparum*.¹³⁰ En raison de fortes similitudes que possèdent nos composés avec les dérivés de 4-anilinoquinoléine et les antipaludéens actuels, un échantillon de nos molécules de synthèse a été testé en collaboration avec le groupe du Pr. S. Picot (EA 4170, Laboratoire de Parasitologie Mycologie Médicale et Pathologie Exotique, Faculté de Médecine de Lyon). Les tests biologiques ont été réalisés sur deux types de souches parasitaires : celle dite "sensible à la chloroquine" (clones 3D7) et celle qui est "résistante à la chloroquine" (clones Dd2) (Tableau 23).

^aDérivé du mot ancien « *palud* » : marais car à l'origine on pensait que la maladie venait des zones marécageuses.

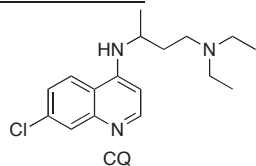
^bDe l'italien « *mal aria* » : mauvais air

¹²⁹ Loria, P.; Miller, S.; Foley, M.; Tilley, L. *Biochem J* **1999**, 339 (Pt 2), 363-370.

¹³⁰ De, D.; Krogstad, F. M.; Byers, L. D.; Krogstad, D. J. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 4918-4926.

I. La réaction tandem d'acétalisation/cycloisomérisation
 I.3. Résultats et discussion : Applications et valorisation des molécules cyclisées

Référence : la chloroquine



3D7

$CI_{50} = 0.035 \mu M$

Dd2

$CI_{50} = 0.14 \mu M$

Composés			Composés				
	3D7 [a]	Dd2 [b]		3D7 [a]	Dd2 [b]		
62		0.09	n.d.	60		0.3	n.d.
64		0.2	n.d.	58		0.2	n.d.
63		0.09	n.d.	61		0.08	n.d.
52		3.2	n.d.	49		4	1.6
50		0.2	1.6	46		37.9	n.d.
51		1.4	n.d.	47		15	n.d.
56		0.9	1.5	48		27.8	n.d.
53		0.1	0.4	54		47	n.d.

[a] Valeur de CI_{50} (en μM) sur les souches sensibles à la CQ ; [b] Valeur de CI_{50} (en μM) sur les souches résistantes à la CQ

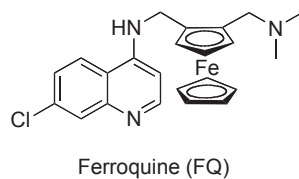
Tableau 23 : Valeurs des CI_{50} des dérivés de furoquinoléine et pyranoquinoléine testés sur les souches de *P. falciparum*

Les molécules testées portent différents groupements sur la fonction alcyne. Le noyau quinoléine est nu ou substitué par des groupements méthoxy. Nous avons également fait varier la longueur de la chaîne aminée et testé un mélange d'isomères furoquinoléines et pyranoquinoléines. Aucun des composés n'est aussi voire plus efficace que la chloroquine sur les souches 3D7 et Dd2 car ils ne permettent pas d'inhiber la croissance du parasite à des doses similaires.

Globalement les composés qui donnent les meilleurs résultats sur la souche 3D7 possèdent un noyau aromatique (Valeurs en bleu). Les dérivés porteurs d'une chaîne de type méthoxyméthyle sont inefficaces avec un CI_{50} minimal de 15 μM (Composé **47**). On constate que la fonctionnalisation de la quinoléine par un groupement méthoxy n'accroît pas l'activité anti-parasitaire de la molécule dans les cas des composés **51** et **49** (vs **50** et **61**). De la même manière, l'introduction d'une chaîne aminée à trois carbones est néfaste. En effet, la CI_{50} augmente (0.9 pour le composé **56** vs 0.2 pour le composé **50**).

Certains dérivés ont été testés sur la souche parasitaire résistante Dd2. Le seul composé actif qui donnait déjà de bons résultats sur la souche sensible est celui qui comporte le noyau ferrocène **53**. De plus avec une valeur de 0.4 μM , ce composé **53** présente une activité intéressante car n'est que trois fois supérieure à celle de la Chloroquine (0.14 μM).

L'activité accrue qu'apporte le noyau ferrocène est tout à fait en accord avec les travaux récemment publiés sur la Ferroquine.¹³¹ Actuellement en phase de développement clinique II chez Sanofi-Aventis, cette molécule est effectivement très prometteuse.



¹³¹ Dubar, F.; Khalife, J.; Brocard, J.; Dive, D.; Biot, C. *Molecules* **2008**, *13*, 2900-2907.

I.3.6.2 Les réactions d'hydrogénation

Ces travaux ont été réalisés dans le cadre du stage de M2 de Carole SAUER

Les structures de type furoquinoléine et pyranoquinoléine, obtenues par réaction tandem d'acétalisation/cycloisomérisation, possèdent respectivement une double liaison exocyclique et endocyclique. Nous nous sommes intéressés à la réactivité de ces doubles liaisons, notamment vis-à-vis des réactions d'hydrogénation.

Dérivés de furoquinoléine

Un premier essai a été réalisé sur le composé 5-*exo*-dig **33**, dans des conditions d'hydrogénation catalysée au palladium sur charbon (Schéma 57).

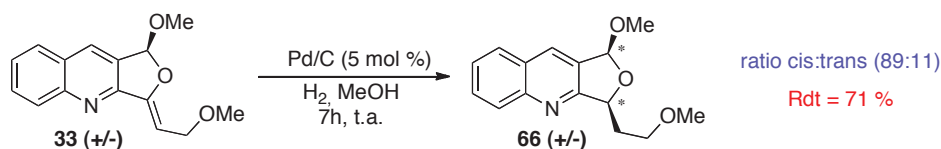


Schéma 57 : Hydrogénation d'un composé 5-*exo*-dig par du Pd/C

Un mélange de diastéréoisomères a été isolé et des études RMN n.O.e. ont montré que les protons portés par les carbones asymétriques sont de stéréochimie *syn* (Figure 16).

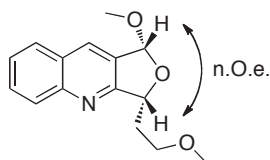


Figure 16 : Expérience n.O.e. réalisée sur le mélange de diastéréoisomères majoritaire

D'autres catalyseurs hétérogènes ont été testés afin de déterminer le système le plus diastéréosélectif (**Tableau 24**).

Entrée	Catalyseur	% de catalyseur (en moles)	Ratios <i>Syn</i> : <i>trans</i>	e.d. [a]
1	Pd/C	20	86 : 14	72 %
2	Pd/C	5	89 : 11	78 %
3	Rh/C	20	87 : 13	74 %
4	Ru/C	20	-	-
5	Pt/C	20	88 : 12	76 %
6	Pd/Al ₂ O ₃	20	92 : 8	84 %

[a] Détermination par analyse RMN ¹H

Tableau 24 : Réaction d'hydrogénation par des catalyseurs hétérogènes

La réaction d'hydrogénation procède avec l'ensemble des catalyseurs à l'exception du Ru/C (**Tableau 24**, Entrée 4). Les essais avec Pd/C et Pd/Al₂O₃ nous donnent les meilleurs résultats avec des excès diastéréoisomériques compris entre 78 et 84 % (Entrée 2 et 6). En travaillant avec ces deux catalyseurs, plusieurs essais ont été menés, notamment en changeant le solvant (dioxane, éthanol), la température (50°C, 100°C) et la pression (20 bars) du système. Aucune amélioration de nos résultats n'a été observée.

Pour augmenter l'excès diastéréoisomérique de la réaction, nous avons pensé à remplacer le groupement méthoxy de la partie nord par un substituant plus encombré comme l'isopropoxy (Schéma 58).

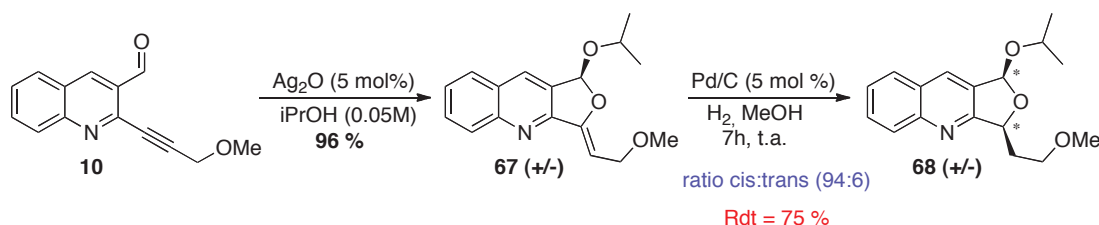


Schéma 58 : Influence du type d'alcool utilisé sur la réaction d'hydrogénation

La réaction tandem d'acétalisation/cycloisomérisation permet d'obtenir aisément le composé **67** attendu. Ce dernier a été engagé dans une réaction d'hydrogénation catalysée par du Pd/C et les résultats sont satisfaisants puisque l'excès diastéréoisomérique obtenu a augmenté de 10 % comparativement à son analogue méthoxylé (e.d. = 88 % vs 78 %).

Les essais d'hydrogénation sur les substrats fonctionnalisés par des groupements acétyléniques aromatiques n'ont pas été efficaces. Des études sont actuellement en cours pour mener à bien cette réaction.

Dérivés de pyranoquinoléine

Les doubles liaisons endocycliques semblent moins réactives que les liaisons exocycliques car malgré de nombreux essais, le substrat de départ est dans la majorité des cas récupéré. Si les conditions sont un peu plus drastiques (température et pression élevées), la réaction conduit à la dégradation du composé de type pyranoquinoléine. Nous travaillons encore sur ces systèmes afin de trouver le catalyseur approprié pour la réduction de la double liaison endocyclique.

I.3.6.3 Réactions de Diels-Alder

La double liaison exocyclique des furoquinoléines présente une certaine réactivité vis-à-vis des réactions d'hydrogénation, ce qui nous a poussés à étudier des réactions de Diels-Alder à demande inverse. Nous nous sommes immédiatement tournés vers la réaction d'hétéro Diels-Alder en utilisant l'acroléine comme diène (**Schéma 59**). En travaillant avec des systèmes simples comme le composé **69**, la réaction peut être catalysée avec succès par le dichlorure de zinc dans le toluène (rendement quantitatif et e.d. de 84 %).

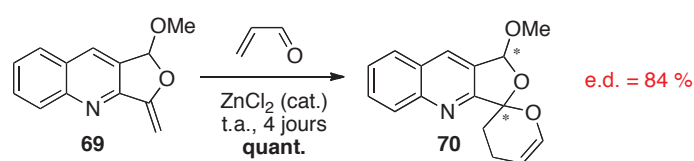


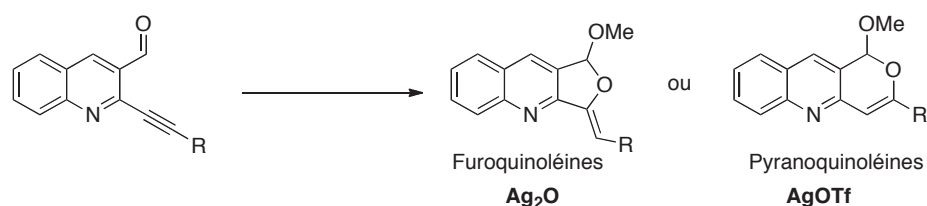
Schéma 59: Réaction d'hétéro Diels-Alder catalysée par ZnCl_2

Actuellement, ces travaux font l'objet d'un projet de recherche au laboratoire.

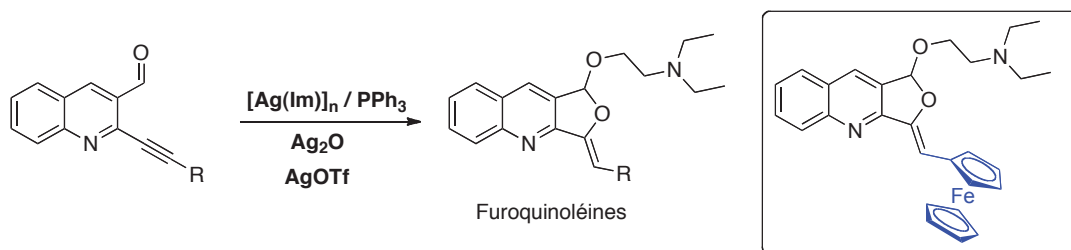
I.4 Conclusion

La réaction tandem d'acétalisation/cycloisomérisation que nous avons développée au laboratoire nous a permis d'accéder à deux familles de molécules : les furoquinoléines et les pyranoquinoléines.

L'utilisation de sels d'argent judicieusement choisis nous a permis de contrôler la régiosélectivité de la réaction alors que d'autres métaux comme l'or ou le cuivre se sont montrés moins performants. Nous avons pu vérifier grâce à des études RMN que seul le catalyseur régissait le mode de la cyclisation (5-*exo*-dig vs 6-*endo*-dig) sans aucune contribution du substituant de l'alcyne (sauf si celui-ci est aminé). Nous avons également pu étudier l'impact des conditions réactionnelles sur cette régiosélectivité et optimisé la réaction pour chaque sel d'argent.

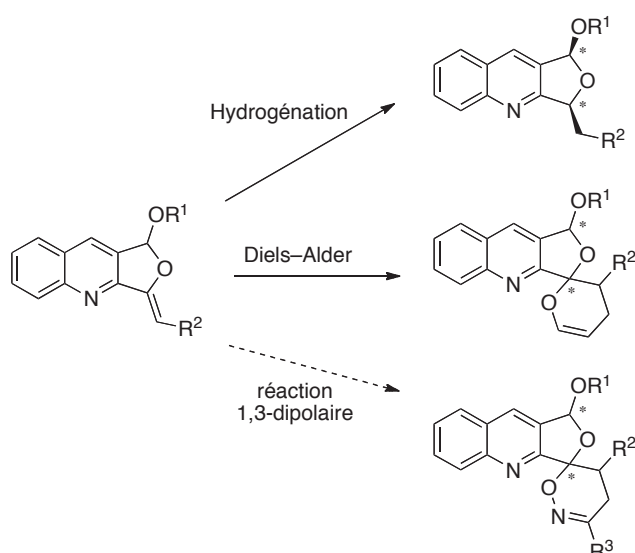


Nous nous sommes aperçus que la nature intrinsèque de l'argent (par exemple carbophile pour AgOTf) pouvait être fortement modifiée par des composés azotés. Ce paramètre nous a permis d'accéder à une large famille de furoquinoléines grâce à l'introduction d'un nucléophile de type aminoalcool. Les molécules obtenues possèdent des propriétés antipaludiques prometteuses et une touche intéressante a pu être mise en évidence. En effet, le composé porteur du noyau férrocène a donné de très bons résultats sur les souches résistantes Dd2 du parasite *P. falciparum*. Nous avons également développé un complexe d'imidazolate d'argent efficace et robuste pour catalyser la réaction tandem.

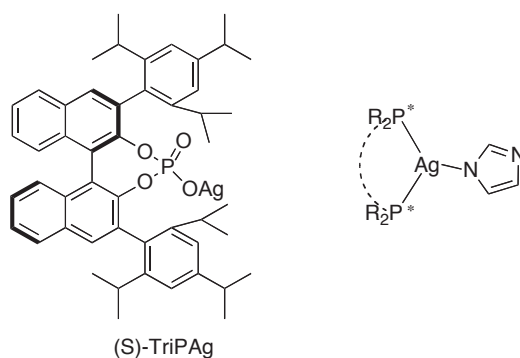


Les doubles liaisons exocycliques des furoquinoléines présentent une réactivité particulièrement intéressante. Elles permettent de réaliser des réactions d'hydrogénation et des réactions de Diels-Alder à demande inverse.

Les réactions de cycloaddition [4+2] permettent d'accéder à des dérivés spiraniques intéressants. Dans le même élan, des perspectives d'addition 1,3-dipolaires ont été envisagées, et aujourd'hui ces réactions sont étudiées et développées au laboratoire par un post-doctorant. De nombreux résultats positifs ont récemment été obtenus en Diels-Alder et en réaction 1,3-dipolaires.



Pour finir, la catalyse asymétrique doit aussi être développée. Les essais réalisés à ce jour n'ont donné que des résultats limités en terme d'excès énantiomérique (17–30 %). Mais certains complexes d'argent comme le (S)-TriPAg ou l'utilisation de phosphines chirales avec l'imidazolate d'argent sont assez prometteurs.



**II Accès à des dérivés de dibenzofuranes
par réaction de benzannélation.**

Synthèse de dérivés d'oxindole originaux

II.1 Introduction

La réaction de benzannélation est un important processus dans la synthèse de cycles aromatiques. Elle permet la construction *de novo* d'un cycle benzénique fonctionnalisé. Dans le "Glossaire des termes utilisés en chimie physique organique" établi par l'International Union for Pure and Applied Chemistry (IUPAC), le terme « annulation » est défini comme suit : « transformation involving fusion of a new ring to a molecule *via* two new bonds ». Par analogie, le terme benzannélation concerne donc la création d'un nouveau cycle benzénique par la formation d'au moins deux liaisons. Cependant dans la littérature, la réaction de benzannélation est généralement associée à la formation d'un nouveau noyau benzénique même si une seule liaison est créée. C'est cette extension de définition que nous adopterons pour la majeure partie de notre exposé.

En 1866, Berthelot est le premier à décrire la synthèse du benzène par réaction de cyclotrimérisation thermique de l'acétylène.¹³² La réaction est menée dans un "œuf électrique" à la "température de ramollissement du verre vert" soit 400°C. Dans ces conditions drastiques, le benzène n'est formé que minoritairement et s'accompagne de produits "goudronneux" de masse plus importante (naphtalène, ...). Il a fallu plus de 80 ans aux chimistes pour trouver une méthodologie de trimérisation plus efficace. Finalement, Reppe démontre en 1948 que la réaction peut être réalisée à température ambiante grâce à une catalyse au Nickel (0).¹³³ Depuis, l'utilisation de métaux de transition est devenue un outil très utilisé et développé dans la réaction de benzannélation car il permet d'opérer dans des conditions réactionnelles plus douces.

De nombreuses méthodes permettent de réaliser la réaction de benzannélation.¹³⁴ Les procédés qui mettent en jeu l'utilisation d'acides ou de bases très forts seront très brièvement abordés. Nous verrons également que dans des conditions thermiques élevées et ou par rayonnement UV, il est possible de former des noyaux benzéniques. Finalement, nous nous intéresserons plus particulièrement aux méthodes de benzannélation catalysées par les métaux de transition (et les agents électrophiles).

¹³² (a) Berthelot, M. *Ann. chim.* **1866**, 9, 445. (b) Berthelot M. *C. R. Acad. Sci.* **1866**, 62, 905-909.

¹³³ Reppe, W.; Schlichting, O.; Klager, K.; Toepel, T. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, 560, 1-92.

¹³⁴ Belmont, P. in *Modern Approaches to the synthesis of O- and N-Heterocycles*, Kaufman T. S.; Larghi EL; **2007**.

II.2 Étude bibliographique de la réaction de benzannélation

II.2.1 Les méthodes sans catalyse métallique

II.2.1.1 Les conditions acides

Deux exemples de réaction de benzannélation en milieu acide sont proposés (Tableau 25).

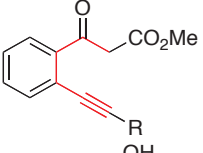
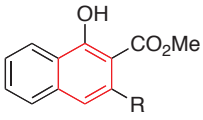
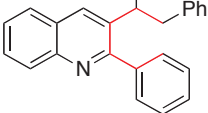
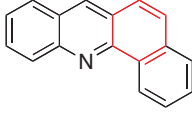
Entrée	Groupe	Substrats	Conditions	Produit	Rt
1	Ciufolini		CSA (1 éq.) CHCl ₃ , reflux		75 - 90 %
2	Klumpp		TfOH Benzène, 25°C		63 %

Tableau 25 : Réactions de benzannélation dans des conditions acides

Le groupe de **Ciufolini** a publié la synthèse de naphthols par réaction de benzannélation au moyen de l'acide camphorsulfonique (CSA) (Tableau 25, Entrée 1).¹³⁵ Cette méthodologie met en jeu des composés benzéniques substitués par une triple liaison en *ortho* d'un système β -céto-ester.

Certains travaux de **Klumpp** décrivent la synthèse de polycycles azotés (Entrée 2) basée sur la formation d'un système cationique.¹³⁶ La réaction est réalisée au moyen de l'acide triflique (TfOH).

¹³⁵Ciufolini, M. A.; Weiss, T. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1127 - 1130.

¹³⁶Li, A.; Kindelin, P. J.; Klumpp, D. A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1233-1236.

II.2.1.2 Conditions basiques

Différentes bases permettent de réaliser des réactions de benzannélation (Tableau 26). En effet, les exemples suivants montrent qu'il est possible d'utiliser des bases oxygénées (NaOAc ou *t*BuOK), des composés alcalins (MeLi ou KHMDS) ou des bases azotées (Et₃N).

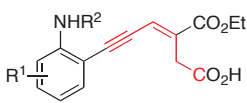
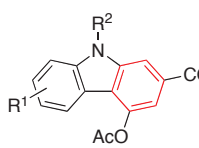
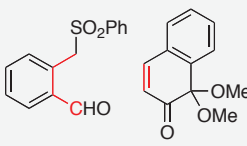
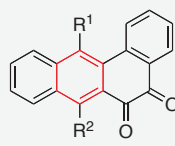
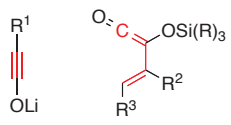

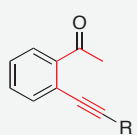
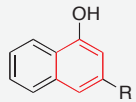
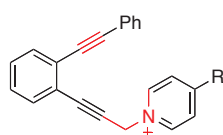
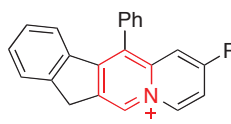
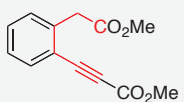
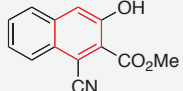
Entrée	Groupe	Substrats	Conditions	Produit	Rdt
1	Serra		NaOAc Ac ₂ O, reflux		77 – 91 %
2	Mal		1. <i>t</i> -BuOK ou <i>t</i> -BuOLi THF, 25°C 2. HCl, MeOH		73 – 75 %
3	Danheiser		MeLi THF, t.a.		44 – 71 %
4	Makra		KHMDS Toluène ou THF 75°C		70 – 95 %
5	Wang		Et ₃ N MeOH, reflux		Quant.
6	Behar		NaCN DMSO, t.a.		88 %

Tableau 26 : Réactions de benzannélation dans des conditions basiques

Entrée 1 : Une méthode élégante de préparation de carbazoles a été décrite par le groupe de **Serra**.¹³⁷ La réaction mise en jeu est une double annélation amorcée par de l'acétate de sodium dans de l'anhydride acétique.

¹³⁷ Serra, S.; Fuganti, C. *Synlett* **2005**, 16, 809-812.

Entrée 2 : Dans ses travaux, **Mal** présente la synthèse d'une famille de benz[*a*]anthracèn-5,6-diones.¹³⁸ La méthodologie débute par l'activation d'espèces sulfonées par des sels de lithium ou potassium. Les anions formés réagissent avec des naphthoquinones fonctionnalisées par un groupement acétal. Le produit attendu est finalement obtenu après une déprotection en milieu acide.

Entrée 3 : Grâce à la méthodologie développée par **Danheiser**, il est possible d'accéder à des phénols tétrasubstitués.^{139,140} La réaction met en jeu des dérivés de (trialkylsilyl)cétène vinyliques et des ynolates de lithium engagés dans une électrocyclisation à 6 électrons π .

Entrée 4 : Le groupe de **Makra** a décrit une procédure générale de préparation de 3-alkyl-1-naphtols à partir de dérivés *o*-alcylnylacétophénones.¹⁴¹ La réaction procéderait par une déprotonation du groupement méthylcétone en présence d'hexaméthylidisilylamidure de potassium (KHMDS).

Entrée 5 : Le groupe de **Wang** propose la synthèse de sels de quinolizinium aromatiques en présence de triéthylamine.¹⁴²

Entrée 6 : La réaction tandem d'addition conjuguée de cyanure – condensation de type **Dieckmann** développée par Behar est également intéressante.¹⁴³ Elle permet d'accéder à un dérivé d'anthracène hautement fonctionnalisé. Dans ce cas, la base utilisée (NaCN) joue aussi le rôle de nucléophile.

D'autres travaux qui ne sont pas rapportés ici permettent de construire des produits de benzannélation. L'une des méthodologies met en jeu une réaction de Baylis-Hillman suivie par une cyclisation de type [4+2].^{144,145}

¹³⁸ Patra, A.; Ghorai, S. K.; De, S. R.; Mal, D. *Synthesis* **2006**, 2556-2562.

¹³⁹ Austin, W. F.; Zhang, Y.; Danheiser, R. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3905-3908.

¹⁴⁰ Austin, W. F.; Zhang, Y.; Danheiser, R. L. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 915 - 925.

¹⁴¹ Makra, F.; Rohloff, J. C.; Muehldorf, A. V.; Link, J. O. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6815 - 6818.

¹⁴² Dai, W.; Petersen, J. L.; Wang, K. K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6647-6652.

¹⁴³ Deville, J. P.; Behar, V. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1403-1405.

¹⁴⁴ Lee, M. J.; Lee, K. Y.; Gowrisankar, S.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1355-1358.

¹⁴⁵ Lee, M. J.; Lee, K. Y.; Park, D. Y.; Kim, J. N. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3128-3136.

II.2.1.3 Conditions thermiques, Pyrolyse, Rayonnement UV

La réaction de **Bergman** découverte en 1972 est une réaction de benzannélation thermique appliquée à des systèmes ène-diyne capables de générer un diradical aromatique (Schéma 60).¹⁴⁶ Cette méthodologie a acquis une importance particulière à la fin des années 1980, lorsque l'on découvrit que plusieurs molécules naturelles¹⁴⁷ comportaient le motif ène-diyne. En effet, ces molécules ont présenté une certaine activité antitumorale grâce à la capacité du diradical à couper l'ADN.

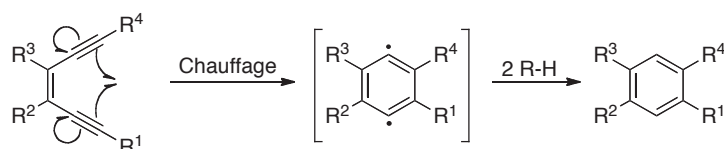


Schéma 60 : Principe de la réaction de Bergmann

D'autres réactions ont néanmoins été développées avec différents modes d'activation (Tableau 27).

Entrée 1 : Des produits de benzannélation peuvent être obtenus par irradiation aux ultraviolets d'une cyclobuténone qui subit une ouverture électrocyclique à 4 électrons, et dont le produit d'ouverture réagit avec un motif de type benzyloxyacétylène *via* une cycloaddition [2+2].¹⁴⁸ Après différents réarrangements électrocycliques, un phénol polyfonctionnalisé est obtenu.

Entrée 2 : **Danheiser** a aussi développé une stratégie de synthèse efficace d'indolines (et d'indoles après oxydation) par réaction de cycloaddition [4+2] intramoléculaire sur des alcynes reliés à des ényamides conjugués.¹⁴⁹

Entrée 3 : Le groupe de **Saá** a développé une réaction de déshydro-Diels-Alder qui permet d'accéder à des carbazoles (et analogues benzannelés) à partir de dérivés d'ynamides.¹⁵⁰

¹⁴⁶Jones, R. R.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 660-661.

¹⁴⁷Galm, U.; Hager, M. H.; Van Lanen, S. G.; Ju, J.; Thorson, J. S.; Shen, B. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 739-758.

¹⁴⁸Dudley, G. B.; Takaki, K. S.; Cha, D. D.; Danheiser, R. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3407-3410.

¹⁴⁹Dunetz, J. R.; Danheiser, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5776-5777.

¹⁵⁰Martínez-Esperón, M. F.; Rodríguez, D.; Castedo, L.; Saá, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2213-2216.

Entrée	Groupe	Substrats	Conditions	Produit	Rdt
1	Danheiser		hv		65 %
2	Danheiser		110°C		72 - 96 %
3	Saá		150°C		10 - 90 %
4	Pigge		110°C		9 - 49 %
5	Greene		1. FVP (550°C) 2. Pd/C		77 %

Tableau 27 : Conditions thermiques, de pyrolyse ou de rayonnement UV.

Entrée 4 : Le groupe de **Pigge** rapporte qu'au reflux du toluène, la réaction de benzannélation entre une énaminone et un partenaire de type dicétoacétylénique s'accompagne d'une macrocyclisation concomitante.¹⁵¹

Entrée 5 : Au cours d'une approche synthétique de la camptothécine, le groupe de **Greene** a réalisé une réaction de benzannélation à haute température et à basse pression (FVP : *Flash Vacuum Pyrolysis*).¹⁵² La cyclisation effectuée entre une pyridone liée à un motif diène est suivie d'une étape d'aromatisation par déshydrogénation avec du palladium sur charbon.

¹⁵¹Pigge, F. C.; Ghasedi, F.; Schmitt, A. V.; Dighe, M. K.; Rath, N. P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5363 - 5371.

¹⁵²Babjak, M.; Kanazawa, A.; Anderson, R. J.; Greene, A. E. *Org Biomol Chem* **2006**, *4*, 407-409.

II.2.2 La réaction de benzannélation catalysée par les métaux de transition

De nombreux métaux de transition peuvent être utilisés dans la réaction de benzannélation, en quantité stœchiométrique ou catalytique, notamment le tungstène,¹⁵³ l'antimoine,¹⁵⁴ le tellurium,¹⁵⁵ l'ytterbium,¹⁵⁶ le ruthénium,¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ le rhodium,^{160,161} le nickel,¹⁶² le palladium,¹⁶³ le cuivre,^{164,165} l'or,¹⁶⁶ etc... Nous vous présenterons quelques systèmes décrits dans la littérature.

II.2.2.1 La réaction de Dötz

En 1975 **Dötz**¹⁶⁷ décrit la synthèse d'un dérivé de naphтол obtenu par réaction de cycloaddition de type [3+2+1] entre un complexe carbénique de chrome et un alcyne, avec l'insertion d'une molécule de monoxyde de carbone (CO) provenant de la sphère de coordination du chrome (Schéma 61).

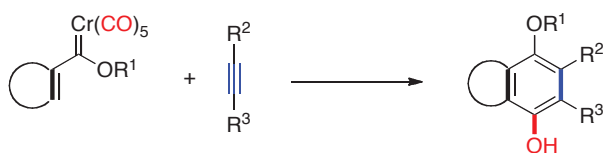


Schéma 61 : Modèle général de la réaction de Dötz

¹⁵³Iwasawa, N.; Shido, M.; Maeyama, K.; Kusama, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10226-10227.

¹⁵⁴Nunes, R. L.; Bieber, L. W. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 219 - 221.

¹⁵⁵Landis, C. A.; Payne, M. M.; Eaton, D. L.; Anthony, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1338-1339.

¹⁵⁶Murakami, M.; Kadowaki, S.; Fujimoto, A.; Ishibashi, M.; Matsuda, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2059-2061.

¹⁵⁷Shen, H. -C.; Tang, J. -M.; Chang, H. -K.; Yang, C. -W.; Liu, R. -S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10113-10116.

¹⁵⁸Lin, M. Y.; Maddirala, S. J.; Liu, R. S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1745-1748.

¹⁵⁹Kotha, S.; Mandal, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2585 - 2588.

¹⁶⁰Novák, P.; Pohl, R.; Kotora, M.; Hocek, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2051-2054.

¹⁶¹Dankwardt, J. W. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5809 - 5812.

¹⁶²Deaton, K. R.; Gin, M. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2477-2480.

¹⁶³Rubina, M.; Conley, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5818-5827.

¹⁶⁴Bull, J. A.; Hutchings, M. G.; Quayle, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 1869-1872.

¹⁶⁵Asao, N.; Aikawa, H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5249-5253.

¹⁶⁶Li, G.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2903-2909.

¹⁶⁷Dötz, K. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 644-645.

Dans sa revue de 2000, **De Mejeire** annonce que plus de cent publications ont été rapportées sur la réaction de Dötz.¹⁶⁸ Un mécanisme est proposé pour cette réaction (Schéma 62).

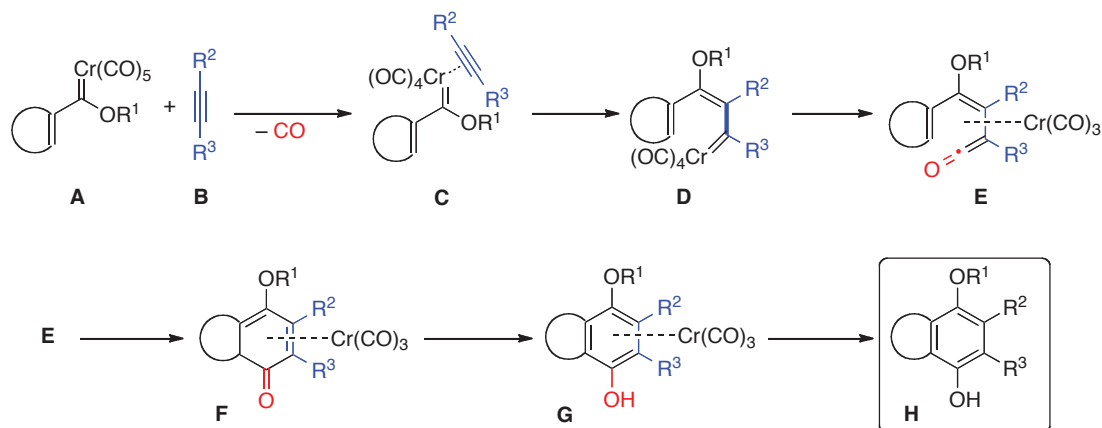


Schéma 62 : Mécanisme de la réaction de Dötz

L'initiation de la réaction, qui est probablement l'étape limitante, consiste en la dissociation d'un des ligands carbonyle du complexe de chrome **A** (Schéma 62). L'intermédiaire **C** est ensuite obtenu par coordination de l'alcyne **B** sur le métal. Après l'insertion de cet alcyne dans la liaison carbone-chrome, le carbène **D** est obtenu. L'insertion consécutive d'un ligand CO permet de générer le cétène **E** qui subit une réaction d'électrocyclisation pour conduire au complexe **F**. Cet intermédiaire cyclohexadiénone donne par tautomérisation le complexe *p*-alkoxyphénol **G**. Le produit final **H** est obtenu après décomplexation du sel de chrome.

La réaction de Dötz dont la limitation principale est liée à l'utilisation de dérivés du chrome hautement toxiques, a pu être utilisée lors de synthèses totales comme celle de la (*S,S*)-isodityrosine (Schéma 63, éq. **(1)**)¹⁶⁹ ou de la (-)-Kendomycine (éq. **(2)**).¹⁷⁰ De manière intéressante, une réaction hautement régiosélective de la réaction de Dötz a pu être appliquée à la synthèse de dérivés d'ester boronique (éq. **(3)**).¹⁷¹

¹⁶⁸ De Meijere A; Schirmer, H.; Duetsch, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3964-4002.

¹⁶⁹ Gupta, A.; Sen, S.; Harmata, M.; Pulley, S. R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7422-7425.

¹⁷⁰ White, J. D.; Smits, H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 235-238.

¹⁷¹ Davies, M. W.; Johnson, C. N.; Harrity, J. P. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3525-3532.

Récemment, la réaction a également été utilisée pour une synthèse en version diastéréosélective d'un composé biarylique de type colchicine (éq. (4)).¹⁷²

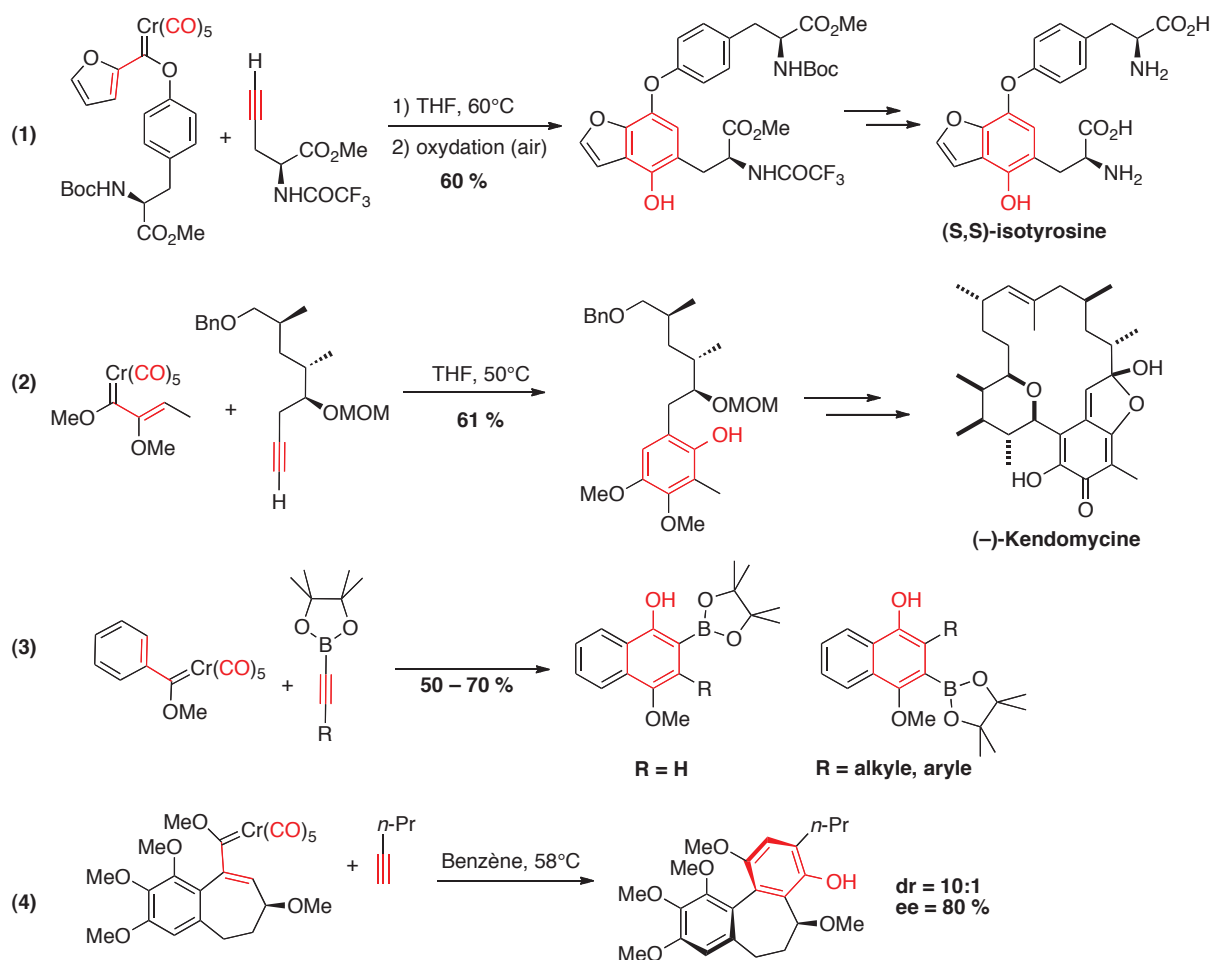


Schéma 63 : Exemples d'application de la réaction de Dötz

Une variante de la réaction de Dötz a été décrite par Merlic en 1992.^{173,174} Cette fois la méthodologie met en jeu l'insertion d'un isonitrile au lieu de l'insertion du monoxyde de carbone, ce qui permet d'accéder à des dérivés d'aniline.

¹⁷²Vorogushin, A. V.; Wulff, W. D.; Hansen, H. -J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 949 - 968.

¹⁷³Merlic, C. A.; Burns, E. E.; Xu, D.; Chen, S. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8722-8724.

¹⁷⁴Merlic, C. A.; Burns, E. E. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5401-5404.

II.2.2.2 Trimérisation d'alcynes

Dès les années 1977, **K.P.C. Vollhardt** a développé une réaction de cyclotrimérisation [2+2+2] d'alcynes, catalysée par le complexe de Cobalt $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ (Schéma 64).¹⁷⁵

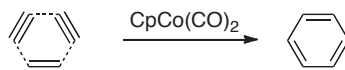


Schéma 64 : Modèle général de la réaction de cyclotrimérisation [2+2+2]

Grâce à des études théoriques,^{176,177} un mécanisme est proposé pour cette réaction (Schéma 65).

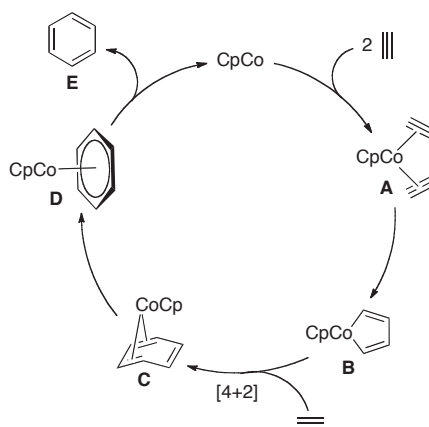


Schéma 65 : Mécanisme possible de la réaction de trimérisation catalysée au cobalt

Au cours de la première étape, le métal se coordine à deux triples liaisons carbone-carbone. Le complexe bisalcyne **A** subit ensuite un couplage oxydant spontané et conduit à l'espèce cobaltacyclopentadiène **B**. Cet intermédiaire est engagé dans une réaction de cycloaddition [4+2] telle que l'espèce **C** se forme. Il semblerait que la réaction transite par le complexe $\text{CpCo}(\eta^6\text{-benzène})$ **D** avant de libérer le noyau benzénique **E** et le catalyseur.

Cette réaction a été appliquée efficacement à la synthèse d'hormones stéroïdiennes (Schéma 66, éq. **(1)**),^{178,179} d'antraquinones (éq. **(2)**)¹⁸⁰ et de polyphénylènes qui sont des sous-structures de l'Archimédène (éq. **(3)**).¹⁸¹

¹⁷⁵ Vollhardt, K. P. C. *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 1-8.

¹⁷⁶ Hardesty, J. H.; Koerner, J. B.; Albright, T. A.; Lee, G. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6055-6067.

¹⁷⁷ Agenet, N.; Gandon, V.; Vollhardt, K. P. C.; Malacria, M.; Aubert, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8860-8871.

Le groupe de **Malacria** a développé une réaction [2+2+2] totalement chimio et régiosélective en travaillant avec des poly-yne silylés, pour obtenir des dérivés d'alcool benzyliques substitués (éq. (4)).¹⁸²

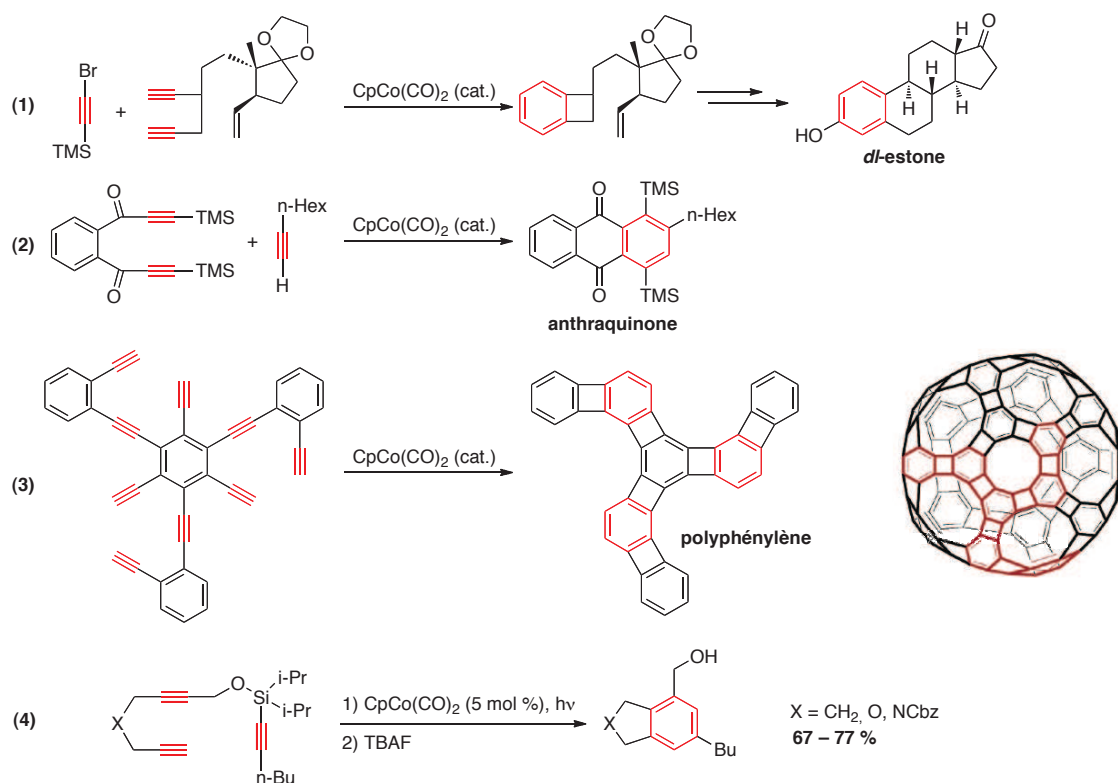


Schéma 66 : Exemples d'application de la réaction de trimérisation catalysée par CpCo(CO)_2

Les réactions de cyclotrimérisation [2+2+2] d'alcyne ont été largement reconnues dans le domaine de la synthèse benzénique. Cependant, ces méthodologies présentent un inconvénient majeur dans la difficulté de contrôler la chimio- et la régiosélectivité de la réaction. Par la suite, les réactions de cycloaddition [4+2] de systèmes enyne-yne ont été rapportés avec succès.¹⁸³⁻¹⁸⁶ Voici donc un aperçu des méthodes utilisant des cycloadditions [4+2] en version inter- et intramoléculaires.

¹⁷⁸ Funk, R. L.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5483-5484.

¹⁷⁹ Funk, R. L.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5253-5261.

¹⁷⁹ Hillard III, R. L.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4058-4069.

¹⁸⁰ Bruns, D.; Miura, H.; Vollhardt, K. P. C.; Stanger, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 549-552.

¹⁸¹ Chouraqui, G.; Petit, M.; Aubert, C.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1519-1521.

¹⁸³ Danheiser, R. L.; Gould, A. E.; de la Pradilla, R. F.; Helgason, A. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5514-5515.

¹⁸⁴ Wills, M. S. B.; Danheiser, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9378-9379.

¹⁸⁵ Bradley, A. Z.; Johnson, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9917-9918.

¹⁸⁶ Burrell, R. C.; Daoust, K. J.; Bradley, A. Z.; DiRico, K. J.; Johnson, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4218-4219.

II.2.2.3 Les réactions de benzannélation de type [4+2]

Catalyse au palladium

Le groupe de **Yamamoto** a décrit en 1996 la première réaction de benzannélation [4+2] pallado-catalysée (Schéma 67, éq. **(1)**).¹⁸⁷ Il a pu mettre au point une stratégie de synthèse intermoléculaire régiospécifique pour construire le squelette benzénique, basée sur une réaction d'homodimérisation d'enyne conjuguées (éq. **(1)** et **(2)**).¹⁸⁸ Il s'est ensuite intéressé à des réactions de cross-benzannélation (éq. **(3)**) en faisant varier les substituants du système enyne (R^1 , R^2 et R^3) et de la triple liaison (R^4).¹⁸⁹

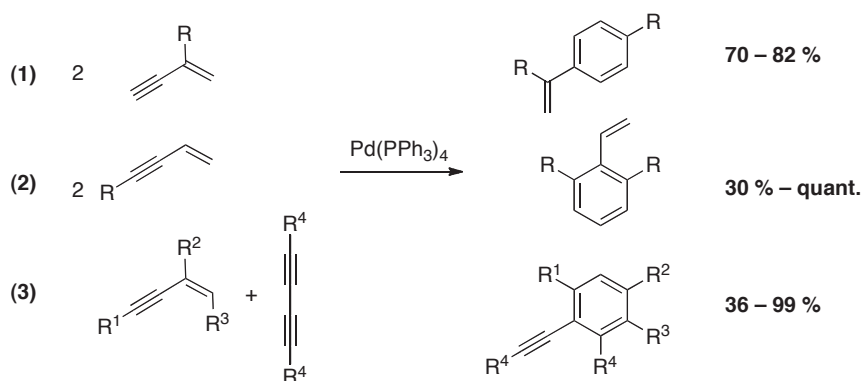


Schéma 67 : Réaction de cycloaddition [4+2] pallado-catalysée

Catalyse à l'or et au cuivre

Plus tard, **Yamamoto** s'est intéressé à la synthèse de noyaux naphtyles à partir de dérivés *o*-alcynylbenzaldéhydes. De manière intéressante, selon le catalyseur utilisé, la réaction conduit à des produits différents (Schéma 68).

¹⁸⁷Saito, S.; Salter, M. M.; Gevorgyan, V.; Tsuboya, N.; Tando, K.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3970-3971.

¹⁸⁸Gevorgyan, V.; Tando, K.; Uchiyama, N.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7022-7025.

¹⁸⁹Gevorgyan, V.; Takeda, A.; Homma, M.; Sadayori, N.; Radhakrishnan, U.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6391-6402.

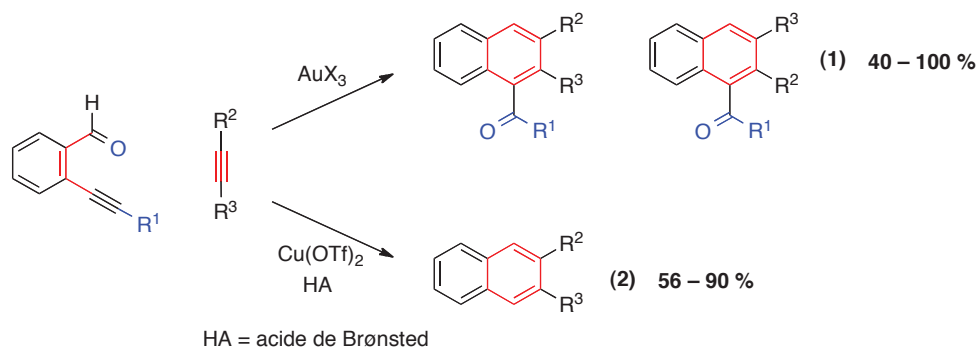


Schéma 68 : Synthèse de noyaux naphtyles par catalyse à l'or ou au cuivre

La catalyse à l'or (III) (AuCl_3 ou AuBr_3) peut conduire à deux produits de benzannélation de type acylnaphtyle (Schéma 68, éq. **(1)**). La sélectivité de la réaction est principalement régie par les substituants de la triple liaison (R^2 et R^3).¹⁹⁰ L'utilisation de sels de cuivre (II) en présence d'un acide de Brønsted (HA) conduit à des composés décarbonylés (éq. **(2)**).¹⁹¹

Pour expliquer la différence de réactivité observée, les auteurs proposent un mécanisme qui transite par un sel de benzopyrilium (Schéma 69, intermédiaire **C**). Comme nous l'avons vu dans la première partie de ce manuscrit, les sels de benzopyrilium sont des intermédiaires synthétiques très utilisés dans les réactions de cycloisomérisation. Ils interviennent aussi dans les réactions de benzannélation de type [4+2]. Le groupe de **Dyker** l'avait observé lors de ses travaux de 1999¹⁹² et l'a aussi utilisé plus tard dans la synthèse de l'héliophénantrone.¹⁹³

¹⁹⁰ Asao, N.; Takahashi, K.; Lee, S.; Kasahara, T.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12650-12651.

¹⁹¹ Asao, N.; Nogami, T.; Lee, S.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10921-10925.

¹⁹² Dyker, G.; Stimer, W.; Henkel, G.; Köckerling, M. *Tetrahedron* **1999**, 7457-7458.

¹⁹³ Dyker, G.; Hildebrandt, D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6093-6096.

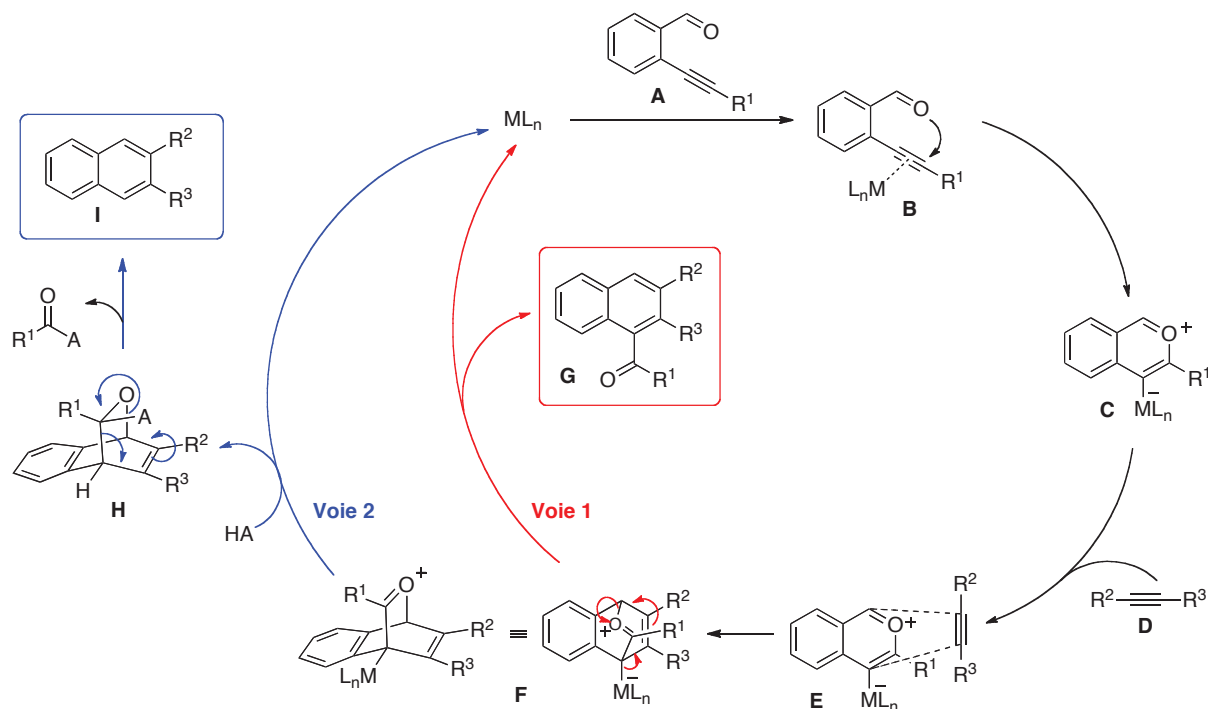


Schéma 69 : Mécanismes des réactions [4+2] proposés par le groupe de Yamamoto

Selon les auteurs, le début du mécanisme est commun aux deux systèmes catalytiques. Pour commencer, la coordination de la triple liaison du substrat **A** par le catalyseur métallique ($\text{ML}_n = \text{AuX}_3$ ou $\text{Cu}(\text{OTf})_2$) permet de rendre les carbones acétyléniques de l'intermédiaire **B** électrodéficients. L'atome d'oxygène de l'aldéhyde attaque le système π activé et génère le complexe "ate" d'or ou de cuivre **C**. Selon l'approche représentée par l'intermédiaire **E**, le dérivé de benzopyriliium peut réagir avec l'alcyne **D** par réaction de cycloaddition [4+2] de type Diels-Alder, et conduire à l'adduit **F**. C'est à partir de ce point que les chemins réactionnels divergent pour les deux catalyseurs.

- **Voie 1** : Lorsque la réaction est catalysée par un sel d'or AuX_3 , le composé **F** se réarrange suivant le mécanisme représenté en rouge. Le dérivé de naphthalène carbonylé **G** est ainsi formé et le catalyseur régénéré.
- **Voie 2** : Dans le cas d'une catalyse par le système $\text{Cu}(\text{OTf})_2\text{-HA}$, la liaison carbone-métal (C-Cu) du composé **F** est coupée par protonolyse par l'acide de Brønsted (HA) et l'attaque consécutive de l'anion A^- sur le carbonyle génère l'intermédiaire **H**. Finalement une réaction rétro Diels-Alder représentée par les flèches bleues conduit à la formation du dérivé de naphthalène décarbonylé **I**.

La méthodologie a été décrite en version intramoléculaire pour synthétiser des polycycles fonctionnalisés.¹⁹⁴ Récemment, le groupe de **Dudley** a utilisé une autre variante de cette réaction intramoléculaire pour accéder à des dérivés d'indanes benzéniques.¹⁹⁵ Nous pouvons également citer les travaux récents d'Asao concernant la préparation de dérivés d'anthracène grâce à l'utilisation de sels d'or (I).^{196,197}

N.B Cette méthodologie de benzannélation [4+2] qui transite par un intermédiaire de type benzopyriliium est également rendue possible par des agents électrophiles non métalliques.

La réaction a été développée par l'équipe de **Barluenga**^{72,198} et de **Larock**^{74,199} en utilisant cette fois, un électrophile iodé (IPy₂BF₄ ou I₂). De manière intéressante, la formation du dérivé de naphthalène carbonylé (Schéma 70, éq. (1)) ou iodé (éq. (2)) est régi par le système π utilisé lors de la réaction de Diels-Alder : soit un alcène dans le premier cas, soit un alcyne dans le second cas.

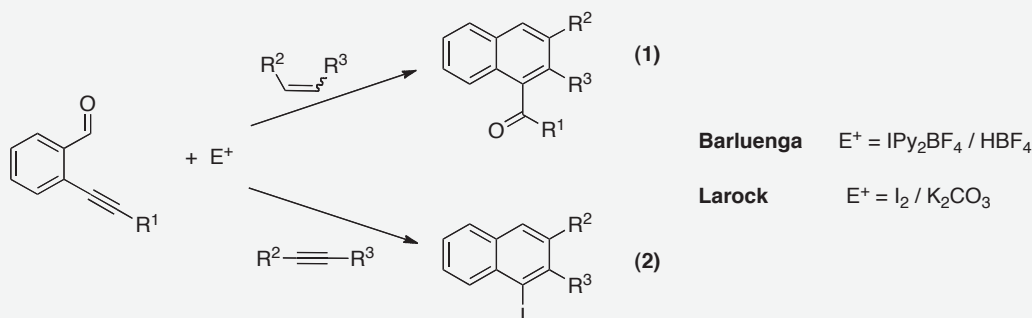


Schéma 70 : Benzannélation [4+2] par activation électrophile de type I⁺

¹⁹⁴ Asao, N.; Sato, K.; Menggenbater; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3682-3685.

¹⁹⁵ Jones, D. M.; Dudley, G. B. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4860 - 4866.

¹⁹⁶ Asao, N.; Sato, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5361-5363.

¹⁹⁷ Sato, K.; Menggenbater; Kubota, T.; Asao, N. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 787 - 796.

¹⁹⁸ Barluenga, J.; Vázquez-Villa, H.; Merino, I.; Ballesteros, A.; González, J. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5790-5805.

¹⁹⁹ Yue, D.; Della Cá, N.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3381-3388.

II.2.2.4 Réactions de cycloisomérisation d'énynes

Catalyse à l'or

Le groupe d'**Hashmi** a décrit une réaction de cycloisomérisation intramoléculaire permettant d'accéder à des phénols variés grâce à une catalyse à AuCl_3 ou $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{NTf}_2$ (Schéma 71).²⁰⁰ Il s'agit d'une méthodologie appliquée à des furanes porteurs d'un alcyne terminal. Selon la nature du lien entre le furane et l'alcyne et sa longueur, différents produits peuvent être obtenus : des indanes (éq. **(1)**, $\text{X} = \text{CH}_2$), des dihydroisobenzofuranes (éq. **(1)**, $\text{X} = \text{O}$), des dihydroisoindoles (éq. **(1)**, $\text{X} = \text{NR}^4$), des isochromanes (éq. **(2)**, $\text{X} = \text{O}$)²⁰¹ et des tétrahydroisoquinoléines (éq. **(2)**, $\text{X} = \text{NR}^4$).²⁰²

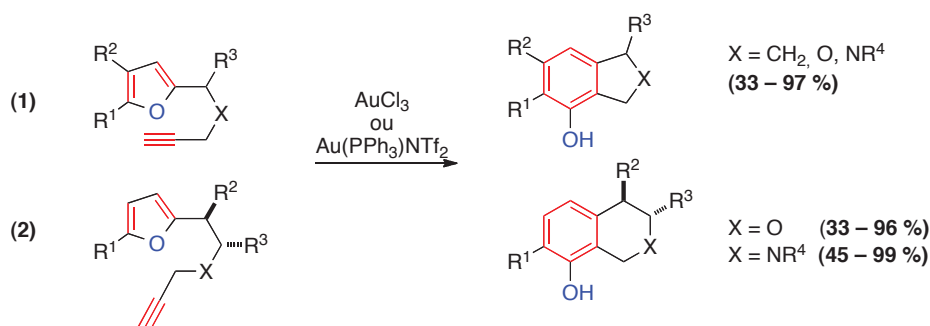


Schéma 71 : Synthèse de phénols fonctionnalisés par catalyse à l'or

La catalyse à l'or rend la réaction particulièrement sélective car aucun sous-produit n'est détecté. Les auteurs proposent un mécanisme complexe impliquant une migration de l'atome d'oxygène du furane, prouvée par marquage isotopique (Schéma 72).²⁰²

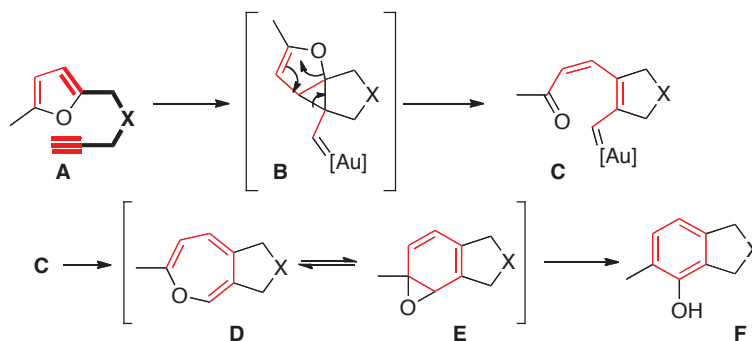


Schéma 72 : Mécanisme de la réaction de cycloisomérisation développée par Hashmi

²⁰⁰Hashmi, A. S. K.; Frost, T. M.; Bats, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 11553-11554.

²⁰¹Hashmi, A. S.; Wölflé, M.; Ata, F.; Hamzic, M.; Salathé, R.; Frey, W. *Adv. Synth. Catal.* 2006, 348, 2501-2508.

²⁰²Hashmi, A. S. K.; Ata, F.; Kurpejovic, E.; Huck, J.; Rudolph, M. *Top. Catal.* 2007, 44, 245-251.

La première étape est une réaction de cycloisomérisation du système 1,6-enyne du composé **A** (représenté en gras).²⁰³ Le carbène d'or **B** formé subit une ouverture de cycle générant **C** (le carbène vinylique correspondant avec un groupement carbonyle). La réaction intramoléculaire réalisée entre ces deux espèces conduit au dérivé d'oxépine **D** qui est en équilibre tautomérique avec l'époxyarène **E**. Finalement, l'ouverture cyclique de l'époxyde tendu permet d'obtenir le phénol **F**. Hashmi a appliqué cette méthodologie à la synthèse des diastéréoisomères Jungianol et *epi*-Jungianol.²⁰⁴

Nous pouvons citer les travaux de **Barriault** qui décrivent une réaction de benzannélation catalysée par des sels d'or (**I**) à partir de 3-hydroxy-1,5-enynes (Schéma 73, éq. **(1)**).²⁰⁵ Cette méthode permet de synthétiser des dérivés de tétrahydronaphtalène substitués.

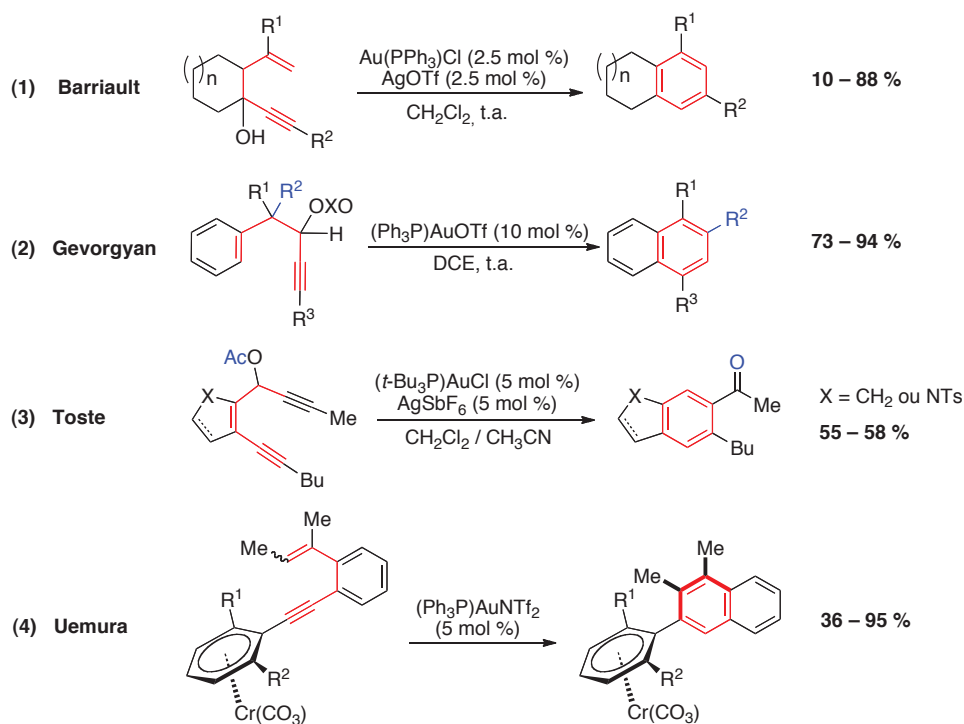


Schéma 73 : Réactions de cycloisomérisation catalysées par des sels d'or

Le groupe de **Gevorgyan** a développé une nouvelle réaction de cycloisomérisation d'esters propargyliques, catalysée par le sel d'or $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuOTf}$, et

²⁰³ Ma, S.; Yu, S.; Gu, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 200-203.

²⁰⁴ Hashmi, A. S.; Ding, L.; Bats, J. W.; Fischer, P.; Frey, W. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4339-4345.

²⁰⁵ Grisé, C. M.; Barriault, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5905-5908.

conduisant à des naphthalènes dissymétriques (Schéma 73, éq. **(2)**).²⁰⁶ C'est une réaction en cascade qui implique une séquence de double migration 1,3- (groupe OXO = acyloxy ou phosphatyloxy) et 1,2- (groupement R²) de deux différents substituants, puis une étape de benzannélation. Les auteurs mentionnent que la réaction procéderait *via* la formation d'un intermédiaire de type 1,3-diène qui subirait l'étape de cyclisation et d'aromatisation pour générer le noyau naphthalène.

Toste a également travaillé avec des esters propargyliques pour synthétiser des cétones aromatiques (Schéma 73, éq. **(3)**).²⁰⁷ Les substrats à cinq chaînons peuvent cycliser en présence de (*t*-Bu₃P)AuCl et donner un indane ou un indole avec des rendements moyens. Dans ces deux cas, les sels d'argent ont été inefficaces alors qu'ils ont donné de meilleurs résultats que les sels d'or à partir des substrats de départ benzéniques.

Dans ses travaux, Uemura décrit une réaction de cycloisomérisation de systèmes enynes porteurs de complexes d'arène-chrome-tricarbonyl énantiomériquement purs (Schéma 73, éq. **(4)**).²⁰⁸ En effet, en présence de (Ph₃P)AuNTf₂, des composés biaryliques énantiopurs présentant une diastéréosélectivité axiale peuvent être obtenus.

Catalyse au rhodium

En 2001, **Dankwardt** a montré que des systèmes d'éther d'énol silylés pouvaient cycliser en mode 6-*endo*-dig sur des alcynes pour générer des dérivés de naphthalène.¹⁶¹ Différents catalyseurs ont été testés [Rh(CO)₂Cl]₂, PtCl₂, PdCl₂, Pd(PhCN)₂Cl₂, [RuCl₂(CO)₃]₂, AuCl₃ et des quantités stœchiométriques de AgOCOCF₃. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le complexe de rhodium (Schéma 74).

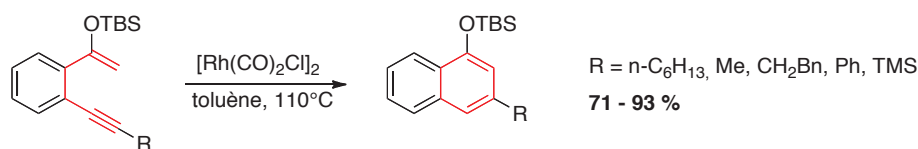


Schéma 74 : Réaction de benzannélation par catalyse au Rhodium

²⁰⁶ (a) Dudnik, A. S.; Schwier, T.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1465-1468.

(b) Dudnik, A. S.; Schwier, T.; Gevorgyan, V. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1859 - 1870.

²⁰⁷ Zhao, J.; Hughes, C. O.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7436-7437.

²⁰⁸ (a) Michon, C.; Liu, S.; Hiragushi, S.; Uenishi, J.; Uemura, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11756 - 11762.

(b) Michon, C.; Liu, S.; Hiragushi, S.; Uenishi, J.; Uemura, M. *Synlett* **2008**, *19*, 1321-1324.

II.3 Étude préliminaire de la réaction de benzannélation et des molécules cibles

II.3.1 Travaux antérieurs du laboratoire

II.3.1.1 Réaction de benzannélation catalysée au rhodium

La réaction de benzannélation a initialement été développée au laboratoire pour accéder à des dérivés d'acridine.²⁰⁹ En effet, ces systèmes aromatiques polycycliques sont particulièrement intéressants en raison de leurs nombreuses propriétés biologiques. Connus pour être des agents antibactériens, antiparasitaires et antitumoraux, plusieurs revues sont parues ces dix dernières années sur les dérivés d'acridines et leur mode d'action.²¹⁰⁻²¹⁴ Malheureusement, les méthodologies de synthèse décrites dans la littérature nécessitent souvent des conditions drastiques,^a limitant les possibilités de fonctionnalisation du noyau acridine. Ainsi, les travaux préliminaires du laboratoire se sont inspirés des résultats publiés par Dankwardt.¹⁶¹ En remplaçant le motif benzénique par un noyau quinoléine, la réaction conduirait non plus à des dérivés de naphthalène, mais à des dérivés d'acridine fonctionnalisés (Schéma 75).

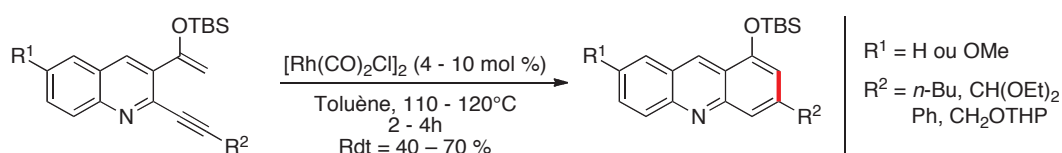


Schéma 75 : Accès à des dérivés d'acridines par réaction de benzannélation catalysée par un sel de rhodium

²⁰⁹ Belmont, P.; Andrez, J. C.; Allan, C. S. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2783-2786.

²¹⁰ Belmont, P.; Dorange, I. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2008**, *18*, 1211-1224.

²¹¹ Belmont, P.; Bosson, J.; Godet, T.; Tiano, M. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2007**, *7*, 139-169.

²¹² Demeunynck, M. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2004**, *14*, 55-70.

²¹³ Demeunynck, M.; Charmantray, F.; Martelli, A. *Curr Pharm Des* **2001**, *7*, 1703-1724.

²¹⁴ Denny, W. A.; Baguley, B. C. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 339-353.

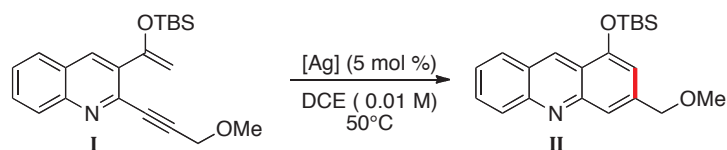
^a La réaction de Bernthsen (chauffage de la diphenylamine entre 200 et 270°C, en présence de ZnCl₂ pendant plus de 40h) est probablement la plus connue. La diphenylamine-2-carboxaldéhyde peut également être cyclisé en présence d'acides forts (TFA, H₂SO₄) et/ou température élevée. La réaction de Pfitzinger a été adaptée avec succès à la synthèse d'acridines mais nécessite des conditions plus dures (solution de NaOH au reflux pendant plusieurs heures). Il est aussi possible de transformer des acridones en acridines dans des conditions difficiles de réduction (amalgame de sodium, d'aluminium et de mercure) puis d'oxydation (acide chromique, chlorure de cuivre (III)/HCl, acide nitrique). Cf: Belmont, P.; Andrez, J. C.; Allan, C. S. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2783-2786, et références citées.

¹⁶¹ Dankwardt, J. W. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5809 - 5812.

L'utilisation des sels de rhodium (I) a permis de synthétiser une série de dérivés d'acridines polyfonctionnalisées avec des rendements moyens à bons (40 – 70 %).²⁰⁹ La méthodologie nécessite néanmoins une température de réaction élevée et des conditions inertes. Par ailleurs, le catalyseur doit être introduit par portions pour éviter tout empoisonnement^b et donc l'arrêt de la réaction. Compte tenu de ces limitations, le laboratoire s'est intéressé à développer une autre méthodologie.

II.3.1.2 Réaction de benzannélation catalysée par des sels d'argent

Tout comme nous l'avons vu pour la réaction tandem d'acétalisation/cycloisomérisation, les premiers essais ont été menés en présence de sels d'or (I) et (III), mais sans succès. L'activation de ces complexes d'or par des sels d'argent a effectivement permis d'atteindre jusqu'à 95 % de conversion, mais la réaction de contrôle n'utilisant *que* le sel d'argent, a conduit à des résultats similaires. Un échantillonnage de sels d'argent a donc été testé sur le substrat témoin I (Tableau 28).



Entrée	Catalyseur	Temps (h)	Conversion % ^[a]	pKa ^[b]	Catégorie
1	AgSbF ₆	1	> 95	< 0	A
2	AgPF ₆	1	> 95	< 0	
3	AgOTf	0.5	> 95	< 0	
4	AgNO ₃	1.5	> 95	< 0	
5	AgCO ₂ CF ₃	0.5	> 95	< 0	
6	Ag ₂ SO ₄	12	NA ^[c]	2	B
7	AgF	12	NA	3.2	
8	AgOAc	12	NA	4.8	
9	Ag ₂ CO ₃	12	NA	10.3	
10	Ag ₂ O	12	NA	15.7	

^[a] Déterminé par analyse RMN ¹H ; ^[b] Valeur du pKa de l'acide conjugué des contre-ions de l'argent ;
^[c] NA = non applicable (l'intégralité du produit de départ est récupéré)

Tableau 28 : Résultats des sels d'argents utilisés dans la réaction de benzannélation

²⁰⁹ Belmont, P.; Andrez, J. C.; Allan, C. S. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2783-2786.

^b Des études RMN ¹H ont montré que l'introduction de « grandes » quantités de catalyseur entraînaient un déplacement des signaux correspondants au noyau quinoléine. Il est probable que le complexe de rhodium vienne se complexer à l'azote de la quinoléine, justifiant la chute du rendement à 30 %.

Cette fois, les sels d'argent peuvent être classés en deux catégories :

- La catégorie **A** rassemble les sels d'argent dont le contre-ion est la base conjuguée d'un acide fort ($pK_a < 0$). Dans ce cas la catalyse est efficace.
- La catégorie **B** liste le reste des sels d'argent qui n'ont aucun effet sur la réaction.

Après diverses études, un mécanisme a été proposé pour cette réaction de cycloisomérisation (Schéma 76). Ce dernier fait intervenir une activation de la triple liaison ce qui explique pourquoi les sels d'argent qui se comportent comme des acides de Lewis oxophiles (Catégorie **B**) sont inefficaces.

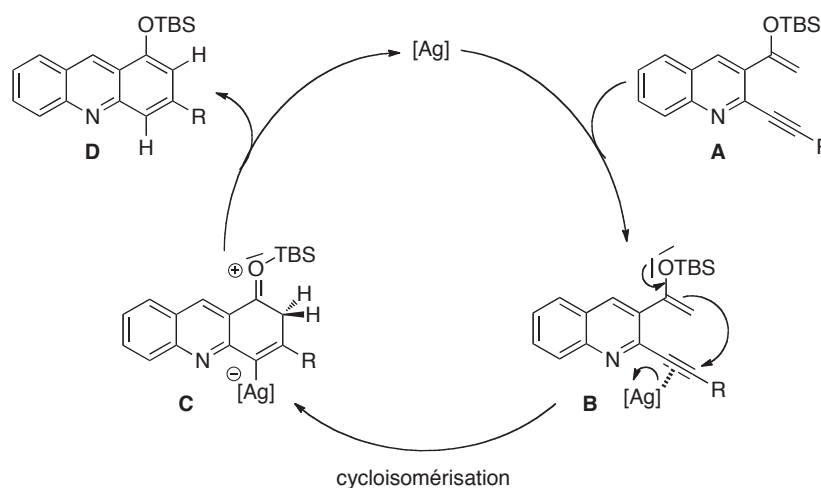


Schéma 76 : Mécanisme de la réaction de benzannélation catalysée à l'argent

Tout d'abord, nous proposons une activation de la triple liaison carbone-carbone par le sel d'argent afin de générer le complexe **B** (Schéma 76). Grâce à l'assistance électronique de l'éther d'énol silylé, l'alcène peut attaquer cet alcyne électrodéficient par une réaction de cycloisomérisation en mode *6-endo-dig*. L'espèce zwitterionique **C** générée subit ensuite une étape d'aromatisation par migration d'un proton pour former un nouveau cycle benzénique. Le produit désiré est ainsi obtenu et le catalyseur est régénéré.

Un protocole standard a ensuite été choisi et appliqué à un grand nombre de substrats, avec des groupements acétyléniques variés (Schéma 77).²¹⁵

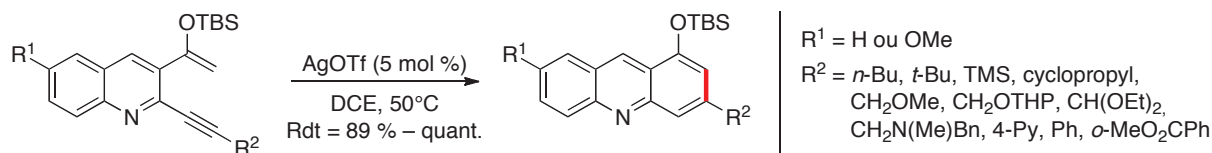


Schéma 77 : Réaction de benzannélation catalysée par un sel d'argent

La réaction a pu être exemplifiée efficacement, en travaillant avec des groupements acétyléniques alkyles carbonés, oxygénés ou azotés. L'utilisation de substituants hétéroaromatiques ou aromatiques, qu'ils soient riches ou pauvres en électrons, a également donné de bons résultats.

II.3.2 Les molécules hétérocycliques visées

Nous avons voulu étudier la réaction de benzannélation sur d'autres types de noyaux hétérocycliques tels que les benzofuranes et les indoles, afin d'obtenir respectivement des dibenzofuranes et des carbazoles (Schéma 78).

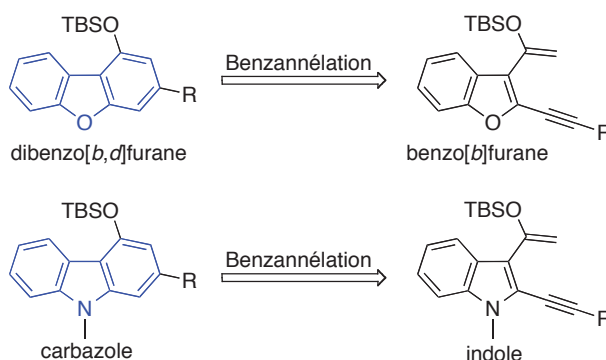


Schéma 78 : Molécules ciblées : dibenzofuranes et carbazoles par réaction de benzannélation

²¹⁵ Godet, T.; Belmont, P. *Synlett* **2008**, 2513-2517.

II.3.2.1 Quelques propriétés biologiques des dibenzofuranes et des carbazoles

Les dibenzofuranes

Les dibenzofuranes sont assez rares dans la nature, mais on peut trouver quelques exemples intéressants de produits naturels dans la littérature.

Les kekokorines sont une petite famille de dibenzofuranes isolés récemment du champignon *Trichia favoginea* var. *persimilis*.²¹⁶ La kekokorine A exhibe une cytotoxicité intéressante à l'encontre de la lignée cellulaire HeLa de carcinome épithélial humain ($IC_{50} = 1.5 \mu\text{g.mL}^{-1}$).

L'acide usnique a été isolé de lichens par W. **Knopp** en 1844.²¹⁷ Ce dibenzofurane aux propriétés antibiotiques est utilisé dans l'industrie cosmétique.^a

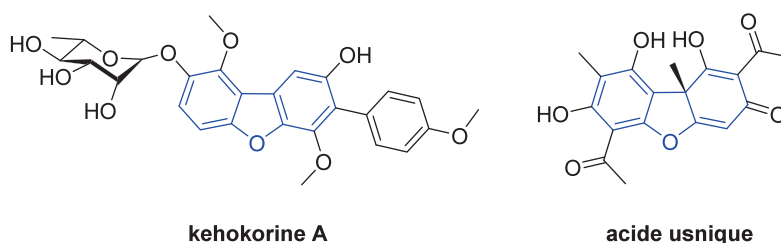


Figure 17 : Dérivés de dibenzofurane biologiquement actifs

Les carbazoles

En 1872, **Graebe** et **Glazer** isolent du goudron de houille le premier dérivé de carbazole **A** (Figure 18). Ce n'est qu'en 1965 que l'équipe de Chakraborty décrit l'isolement de la murrayanine **B** extraite de la plante *Murraya koenigii* Spreng (Figure 18).²¹⁸ C'est le premier alcaloïde de la famille des carbazoles, aux propriétés antibiotiques, qui est rapporté.

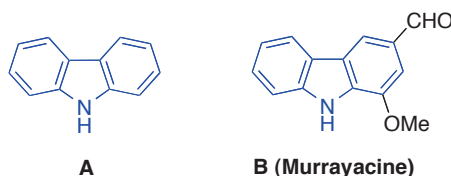


Figure 18 : Les premiers composés de carbazole isolés

²¹⁶Kaniwa, K.; Ohtsuki, T.; Yamamoto, Y.; Ishibashi, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1505 - 1508.

²¹⁷Knop, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1844**, *49*, 103.

^a Milcent R. *Chimie organique hétérocyclique*, Ed. EDP Science, **2003**, 406

²¹⁸Knölker, H. J.; Reddy, K. R. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4303-4427.

Les carbazoles constituent une importante classe de molécules aromatiques tricycliques, possédant en particulier des propriétés anticancéreuses remarquables.²¹⁹

L'ellipticine (Figure 19) est un carbazole tétracyclique inhibiteur de topoisomérase II découvert en 1959 dans un arbre tropical.²²⁰ Plusieurs centaines d'analogues de cette molécule ont été synthétisées et évaluées, ce qui a permis la conception de l'elliptinium, carbazole utilisé en clinique.²¹⁹

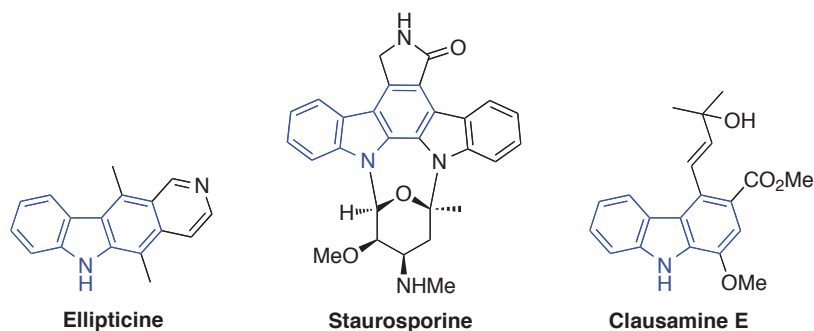


Figure 19 : Dérivés de carbazoles biologiquement actifs

La staurosporine (Figure 19) a été isolée du micro-organisme *streptomyces staurosporeus* en 1977.²²¹ Elle fait partie de la famille des indolocarbazoles et est un inhibiteur non sélectif de protéine kinase.²¹⁹

La calausamine E (Figure 19) extraite des souches de *Clausena anisata* (Thaïlande) a récemment démontré une activité cytotoxique contre les cellules leucémiques de la lignée HL-60.²²²

²¹⁹Asche, C.; Demeunynck, M. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2007**, *7*, 247-267.

²²⁰Goodwin, S.; Smith, A. F.; Horning, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1903-1908.

²²¹Omura, S.; Iwai, Y.; Hirano, A.; Nakagawa, A.; Awaya, J.; Tsuchya, H.; Takahashi, Y.; Masuma, R. *J. Antibiot.* **1977**, *30*, 275-282.

²²²Ito, C.; Itoigawa, M.; Aizawa, K.; Yoshida, K.; Ruangrunsi, N.; Furukawa, H. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1202-1204.

II.3.2.2 Les méthodes de préparation décrites dans la littérature

Les dibenzofuranes

Les méthodologies d'accès aux dérivés dibenzofuranes sont très rares dans la littérature.^b Nous en avons retenu deux (Schéma 79).

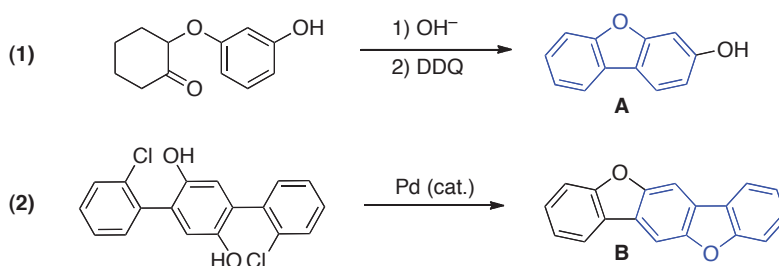


Schéma 79 : Méthode de préparation des dérivés de dibenzofurane

Nous pouvons citer les travaux de **MacLeod** qui a préparé dans les années 70, à partir du dérivé de réSORCINOL, le dibenzofurane **A** par une réaction de cyclisation en milieu basique puis une déshydrogénation (éq. **(1)**, Schéma 79).²²³

Nozaki et son groupe a développé une voie d'accès à des hétéroacènes qui comportent le motif dibenzo[*b,d*]furane. Il s'agit d'une réaction de *O*-cyclisation intramoléculaire pallado-catalysée (éq. **(2)**). Les substrats de départ sont des hydroquinones qui portent deux groupements *o*-chlorophényle.²²⁴

Les carbazoles

De nombreuses méthodes ont été développées pour accéder aux noyaux carbazoles.²¹⁸ Nous vous en proposons quelques unes qui permettent de construire le cycle azoté central ou l'un des deux noyaux benzéniques (Schéma 80).

^bLa recherche de l'expression clé "dibenzofuran synthesis" sur le moteur de recherche SciFinder donne 19 références.

²²³ MacLeod, J. K.; Worth, B. R. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 237 - 240.

²²⁴ Kawaguchi, K.; Nakano, K.; Nozaki, K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5119-5128.

²¹⁸ Knölker, H. J.; Reddy, K. R. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4303-4427.

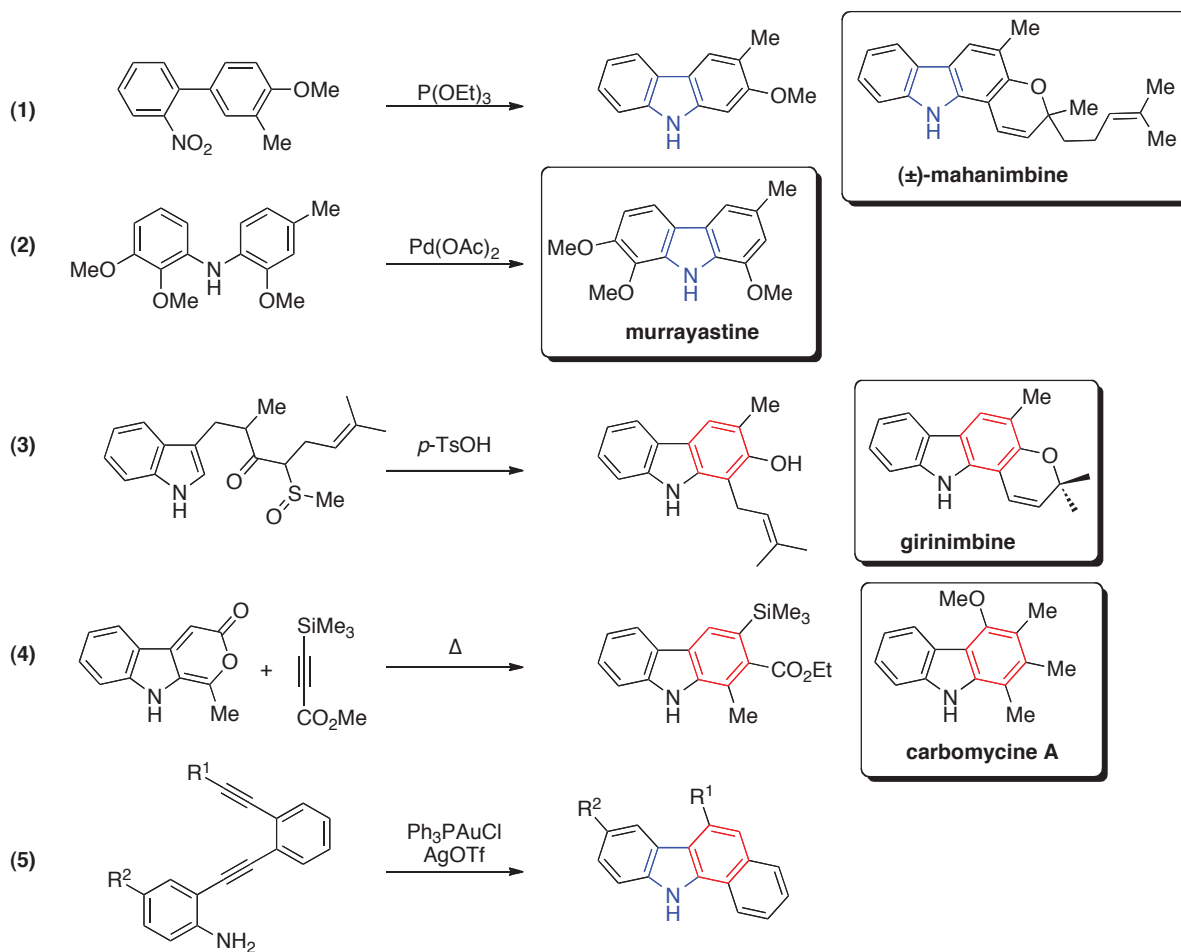


Schéma 80 : Méthodes de préparation des dérivés de carbazole

Une méthodologie développée par **Cadogan**²²⁵ permet de construire le cycle azoté par une réaction de cyclisation réductrice de dérivés d'*o*-nitrobiaryles, en présence de triéthylphosphite (éq. **(1)**). Le groupe de Popli s'en est inspiré pour synthétiser différents dérivés de carbazole dont la (±)-mahanimbine.

Furukawa a pu accéder à la murrayastine par réaction de cyclodéshydrogénation d'une diarylamine en présence de palladium (II) (éq. **(2)**).²²⁶

²²⁵Cadogan, J. I. G.; Cameron-Wood, M.; Mackie, R. K.; Searle, R. J. G. *J. Chem. Soc.* **1965**, 4831-4837.

²²⁶Furukawa, H.; Ito, C.; Yogo, M.; Tian-Shung, W. U. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 2672-2675.

Oikawa et **Yonemitsu** ont décrit une réaction de cyclisation intramoléculaire catalysée par un acide de Brønsted (éq. **(3)**).²²⁷ Basée sur une réaction de Pummerer, la méthodologie met en jeu des précurseurs de type β -cétoalcyne. Ainsi, une synthèse de la girinimbine a pu être développée.²²⁸

Le groupe de **Moody** a décrit une réaction de Diels-Alder hautement régiosélective utilisant des esters acétyléniques (éq. **(4)**).²²⁹ La réaction de cycloaddition s'accompagne de la perte concomitante de dioxyde de carbone et génère des carbazoles trisubstitués comme la Carbomycine A.

Le groupe d'**Ohno** (Eq. **(5)**) a récemment mis au point une réaction en cascade d'hydroamination/cycloisomérisation catalysée par des complexes d'or. Cette méthodologie est économique en atomes et ne génère pas de sous-produits.²³⁰

II.3.2.3 Synthèse envisagée pour préparer les précurseurs de la réaction

La synthèse de dibenzofuranes et de carbazoles a déjà fait l'objet d'une étude au laboratoire. Une méthodologie basée sur une réaction de cyclisation a d'ailleurs été élaborée. Les noyaux hétérocycliques peuvent effectivement être obtenus par réaction d'aminobenzannélation (Schéma 81).²³¹

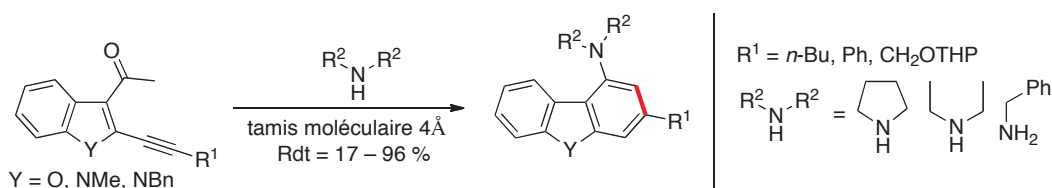


Schéma 81 : Synthèse de Dibenzofuranes et de Carbazoles par réaction d'aminobenzannélation

²²⁷ Oikawa, Y.; Yonemitsu, O. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1118-1124.

²²⁸ Yuji, O.; Osamu, Y. *Heterocycles* **1976**, *5*, 233-238.

²²⁹ Moody, C. J.; Shah, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, *1989*, 2463-2471.

²³⁰ Hirano, K.; Inaba, Y.; Watanabe, T.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 368-372.

²³¹ Tiano, M.; Belmont, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4101-4109.

Les précurseurs de la réaction d'aminobenzannélation (porteurs d'un groupement méthyl cétone) sont parfaits pour préparer les éthers d'énol silylés correspondants, qui pourront être à leur tour engagés dans la réaction de benzannélation. La stratégie de synthèse mise au point pour obtenir ces précurseurs nécessite quatre à cinq étapes à partir de la 2-coumaranone et de l'oxindole commerciaux (Schéma 82).

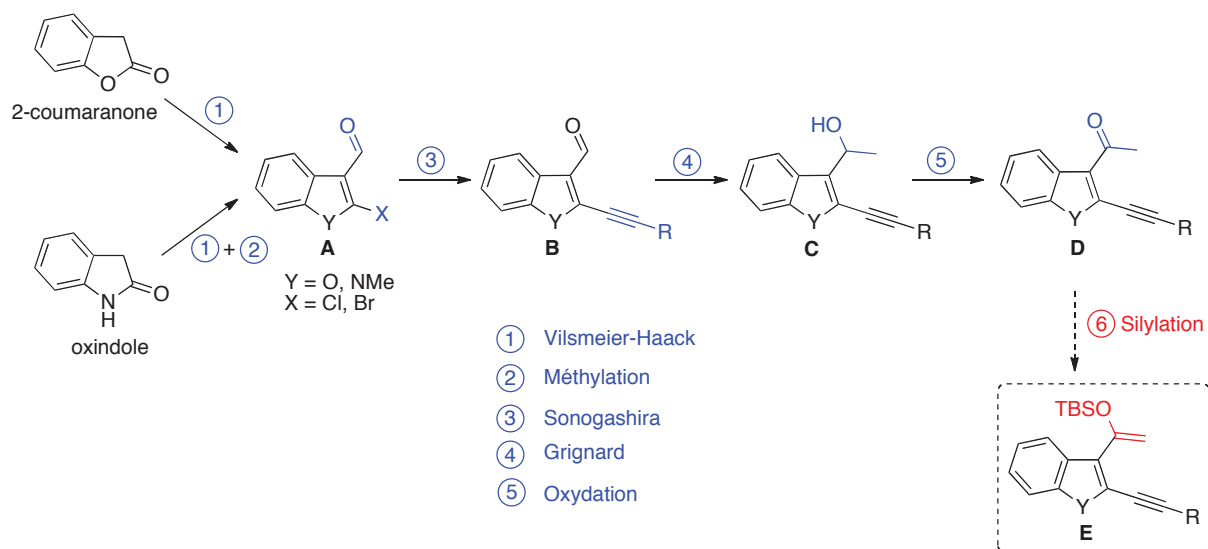


Schéma 82 : Méthodologie d'accès aux précurseurs d'aminobenzannélation

Après une réaction de Vilsmeier-Haack et une étape de méthylation dans le cas des dérivés d'indoles, Les composés halogénés **A** peuvent être obtenus. Il est ensuite possible d'introduire différents motifs acétyléniques par réaction de Sonogashira. Les composés **B** donnent par réaction de Grignard les alcools **C**, qui sont immédiatement oxydés en méthyl cétones **D**. A partir de ces dérivés, une étape de silylation permettrait de générer les éthers d'énol silylés **E** désirés.

Cependant, nous voulons apporter de la diversité le plus tardivement possible dans la synthèse. Ainsi, nous envisageons d'introduire le groupement R par réaction de Sonogashira dans la dernière étape de préparation du composé **E** (Schéma 83).

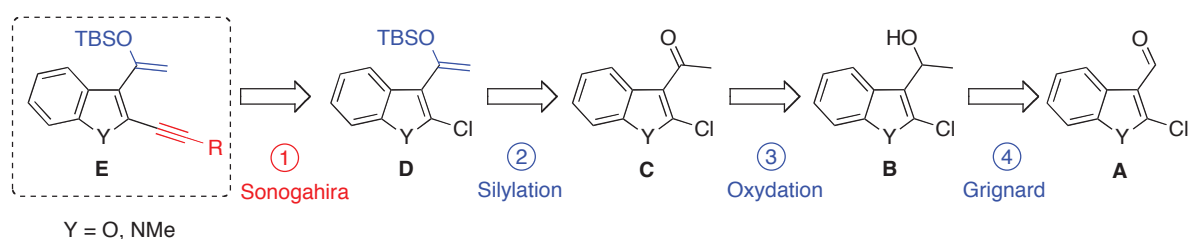


Schéma 83 : Etude rétrosynthétique envisagée pour le précurseur de la benzannélation **E**

Cette stratégie nous permettrait donc de mettre au point la synthèse d'un intermédiaire clé **D**. En effet, cet éther d'énol silylé pourra être obtenu à partir de la méthyl cétone chlorée **C**, elle-même issue d'une réaction d'oxydation de l'alcool **B**. Ce composé pourra être préparé à partir de l'aldéhyde correspondant grâce à une réaction de Grignard.

Nous commencerons par étudier la synthèse des composés en série benzofurane avant d'analyser les résultats que nous avons obtenus en série indole.

II.4 Résultats et discussion

II.4.1 Résultats obtenus en série benzofurane

II.4.1.1 Préparation des précurseurs de benzannélation

À partir de substrats chlorés

La réaction de Vilsmeier-Haack réalisée sur la 2-coumaranone commerciale permet d'accéder au composé 2-chlorobenzofuran-3-carbaldéhyde **70** avec un rendement de 63 % (Schéma 84). Ce résultat est optimisé compte tenu des travaux rapportés dans la littérature (46 % de rendement).²³²

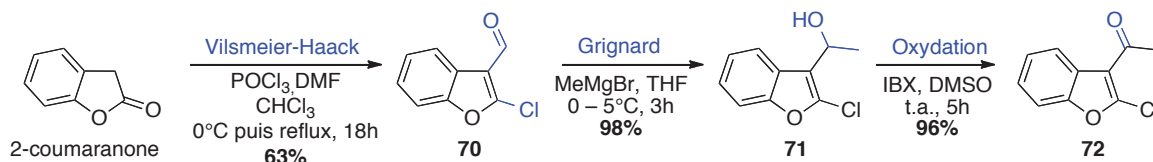


Schéma 84 : Synthèse des dérivés chlorés

La réaction de Grignard procède aisément et permet d'obtenir l'alcool **71** avec 98 % de rendement. Contrairement aux conditions de Ley (TPAP/NMO)²³³ usuellement utilisées au laboratoire pour obtenir la méthylcétone correspondante, nous avons choisi de réaliser l'étape d'oxydation avec l'acide 2-iodoxybenzoïque (IBX) préparé en grande quantité au laboratoire.²³⁴ Le dérivé **72** est cependant obtenu selon ces deux méthodes avec un rendement du même ordre de grandeur (91 %).

Pour la suite de la synthèse, nous avons choisi le groupement *tert*-butyldiméthylsilyl (TBDMS ou TBS) utilisé dans la réaction décrite sur les noyaux quinoléine, pour préparer l'éther d'énol silylé (Schéma 85).

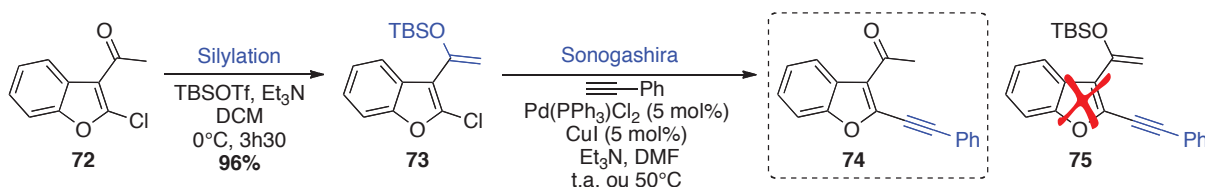


Schéma 85 : Étude de la réactivité de l'éther d'énol silylé **83**

²³² Coppola, G. M. J. *Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 845-846.

²³³ Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marden, S. P. *Synthesis* **1994**, 639-666.

²³⁴ Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. J. *Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.

L'éther d'énol silylé **73** (Schéma 85) est obtenu avec un excellent rendement de 96%.^a La réaction de Sonogashira est totalement inefficace dans les conditions classiques à température ambiante, car elle ne permet pas d'obtenir le produit attendu **75** et seul le produit de départ est récupéré. En chauffant le mélange réactionnel à 50°C, la réaction de couplage se produit mais seul le dérivé déprotégé correspondant **74** est obtenu. Le groupement protecteur TBS s'est avéré particulièrement sensible ici et nous verrons ultérieurement qu'il est effectivement inadapté à la réaction de benzannélation.

À partir de substrats bromés

Au regard des difficultés que nous avons rencontrées lors du couplage de Sonogashira sur l'éther d'énol silylé **73**, nous avons pensé introduire un atome de brome à la place du chlore, afin de faciliter l'insertion du palladium dans la liaison carbone-halogène. Pour cela, nous appliquons la réaction de Vilsmeier-Haack à la 2-coumaranone en utilisant cette fois-ci de l'oxybomure de phosphore (POBr₃) au lieu de l'oxychlorure de phosphore (POCl₃) (Schéma 86).

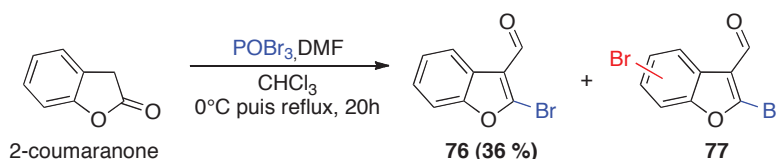


Schéma 86 : Réaction de Vilsmeier-Haack avec POBr₃ et DMF

Deux produits se forment au cours de la réaction : le composé attendu 2-bromobenzofuran-3-carbaldéhyde **76** est obtenu en mélange avec le sous-produit dibromé **77** difficilement séparable. Ce dernier aurait été particulièrement gênant pour la réaction de Sonogashira et nous n'avons pu isoler le produit ciblé qu'avec un rendement de 36 %. Ces résultats ne sont pas suffisamment performants pour cette première étape de la synthèse.

^aDes lavages aqueux permettent d'obtenir le produit pur sans purification sur gel de silice. En effet, dans ce cas seulement 56 % de produit silylé est récupéré, le reste étant du produit déprotégé.

Nous avons alors tenté de réaliser la réaction de Vilsmeier-Haack, non pas avec du diméthylformamide (DMF) mais avec du diméthylacétamide (DMA) afin de générer directement la méthylcétone correspondante **78** (Schéma 87). Malheureusement, après 15 h de réaction au reflux du dichlorométhane, seul le produit de départ est récupéré.

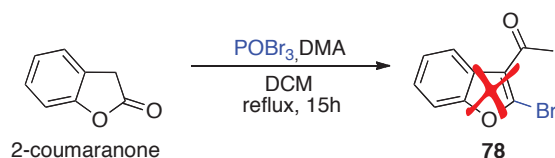


Schéma 87 : Réaction de Vilsmeier-Haack avec POBr₃ et DMA

Aussi, nous avons abandonné les voies d'accès aux dérivés bromés au profit d'une approche d'échange de l'atome de chlore par un atome d'iode.

À partir de substrats iodés

Nous avons tout d'abord effectué une réaction de type Finkelstein sur le composé chloré **70** initialement synthétisé (Schéma 88).

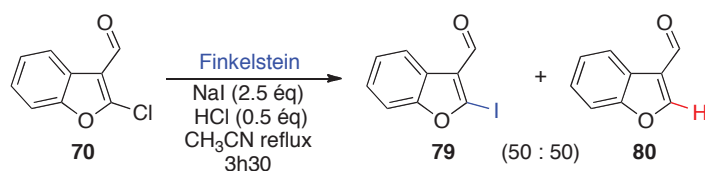
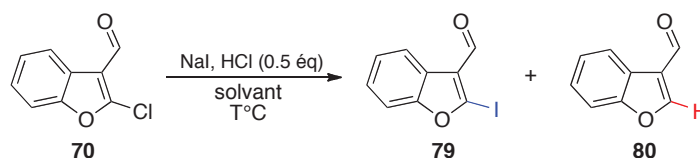


Schéma 88 : Réaction de Finkelstein sur le 2-chlorobenzofuran-3-carbaldehyde **70**

En nous inspirant des travaux de Meth-Cohn,⁹⁰ nous nous sommes aperçus que la formation du produit iodé s'accompagnait d'une réaction secondaire de déshalogénéation dans un mélange (50 : 50). Nous avons tenté d'optimiser ces résultats en faisant varier différents paramètres : la quantité de l'iodure de sodium, la température, le solvant et la durée de la réaction (Tableau 29).

⁹⁰Meth-Cohn; Narine; Tarnowski; Hayes; Keyzad; Rhouati; Robinson *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 2509-2517.

II. Accès à des dibenzofuranes par réaction de benzannélation et synthèse d'oxindole
 II.4. Résultats et discussion : la série benzofurane



Entrée	NaI (éq.)	Solvant	T (°C)	Durée (min)	Conv. (%) [a]	Sélectivité
						iodé : déshalogéné (R _{I/H})
1	1.2	acétone	56	10	70	97 : 3
2	1.2	CH ₃ CN	80	10	80	100 : 0
3	1.2	CH ₃ CN	80	90	83	97 : 3
4	2.5	CH ₃ CN	80	10	88	87 : 13
5	2.5	CH ₃ CN	60	10	65	99 : traces
6	2.5	CH ₃ CN	40	10	55	99 : traces
7	2.5	CH ₃ CN	25	10	40	100 : 0
8	3	CH ₃ CN	80	10	94	86 : 14
9	3	CH ₃ CN	80	6	92	90 : 10
10	3	CH ₃ CN	80	4	90	93 : 7

[a] Déterminée par analyse GC-MS par intégration des aires des pics. En l'absence de référence interne, les conversions données sont approximatives.

Tableau 29 : Travaux d'optimisation de la réaction de Finkelstein

Classiquement, la réaction de Finkelstein se déroule dans l'acétone.^b Dans ces conditions, notre système atteint 70 % de conversion au bout de 10 minutes de réaction à 56°C (Tableau 29, Entrée 1). Comparativement, de meilleurs résultats sont obtenus dans l'acétonitrile à 80°C car on obtient 80 % de conversion et une sélectivité totale en faveur du dérivé iodé (Entrée 2). Après 90 minutes, la conversion augmente légèrement (83%) mais du produit déshalogéné 80 se forme (R_{I/H} = 97 : 3) (Entrée 3). La réaction semble atteindre une conversion quasi-maximale dès 10 minutes de réaction. L'utilisation d'un excès de NaI a permis d'augmenter la conversion de la réaction jusqu'à 88 % mais elle favorise également la réaction secondaire de déshalogénéation (R_{I/H} = 87 : 13) (**Entrée 4**).

A priori, les deuxièmes conditions (Entrée 2) permettent d'avoir un bon compromis entre conversion (80 %) et sélectivité (100 % de produit iodé **79**).

^b La réaction de Finkelstein est par définition un échange d'halogène appliqué à des substrats aliphatiques qui est réalisé dans l'acétone afin que le NaCl formé, moins soluble, précipite et que l'équilibre de la réaction soit déplacé vers la formation du dérivé iodé.

Pourtant, nous avons préféré privilégier la conversion à la sélectivité car il est plus facile de séparer par chromatographie le produit iodé ($R_f = 0.41$) du composé déshalogéné ($R_f = 0.26$) par rapport au substrat chloré ($R_f = 0.50$).^c D'autres essais ont donc été menés pour tenter d'améliorer la conversion de la réaction.

L'abaissement de la température de réaction limite la formation de sous-produit déshalogéné mais ne donne que des conversions moyennes entre 0 et 65 % (Entrées 5–7). En travaillant avec 3 équivalents de NaI (Entrées 8–10), nous avons étudié la transformation pour des temps de réaction très courts de 4 à 10 minutes. Au reflux de l'acétonitrile, l'échange d'halogène est extrêmement rapide. Malheureusement, la réaction de déshalogénéation se produit avant que la conversion ne soit totale. Nous avons tout de même choisi les conditions suivantes pour synthétiser le produit iodé : **NaI (3 éq.), CH₃CN au reflux, 4 minutes.**

Dans ces conditions, le produit iodé **79** a pu être isolé pur avec un rendement de 57 % et engagé dans la réaction de Grignard suivante (Schéma 89).

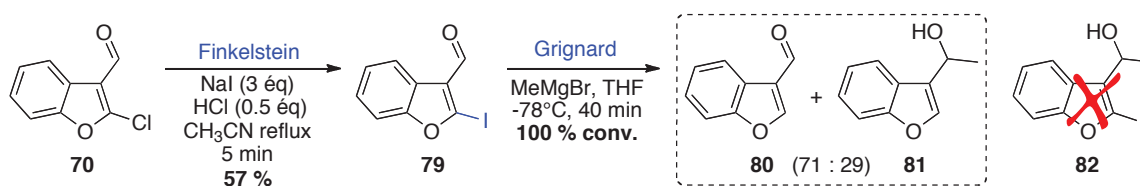


Schéma 89 : Résultats de la réaction de Grignard sur le substrat iodé

La réaction de Grignard a uniquement conduit à des produits déshalogénés, même en travaillant à basse température (-78°C). On retrouve l'aldéhyde **80** précédemment observé et l'alcool méthylique **81**, dans des proportions (71 : 29). Un suivi par analyses GC-MS a montré que le bromure de méthylmagnésium réagit sur le produit déshalogéné. Le composé iodé **82** attendu ne se forme donc jamais dans le milieu.

L'ensemble des résultats obtenus reflète parfaitement la réactivité accrue de la liaison carbone–iode en position 2 du benzofurane.

^c Nous aurions aussi pu choisir les conditions de l'Entrée 2 qui nous permettent d'obtenir uniquement le produit iodé même si la conversion de la réaction n'est que de 80 %. Le mélange des produits chloré et iodé aurait été engagé dans l'étape de Sonogashira suivante et seul ce dernier aurait réagi. Nous nous serions alors affranchis du substrat chloré **70** lors de la purification de la réaction de couplage. Mais nous voulions isoler le produit iodé pur.

Ceci est très encourageant pour la réaction de Sonogashira prévue ultérieurement, mais par manque de résultats sur l'étape d'alkylation de Grignard, nous avons décidé d'introduire l'atome d'iode plus tard dans la synthèse. Ainsi, l'échange d'halogène a été réalisé non pas sur le substrat chloré **70**, mais sur le dérivé chloré **72** (Schéma 90), juste avant la formation de l'éther d'énol silylé.

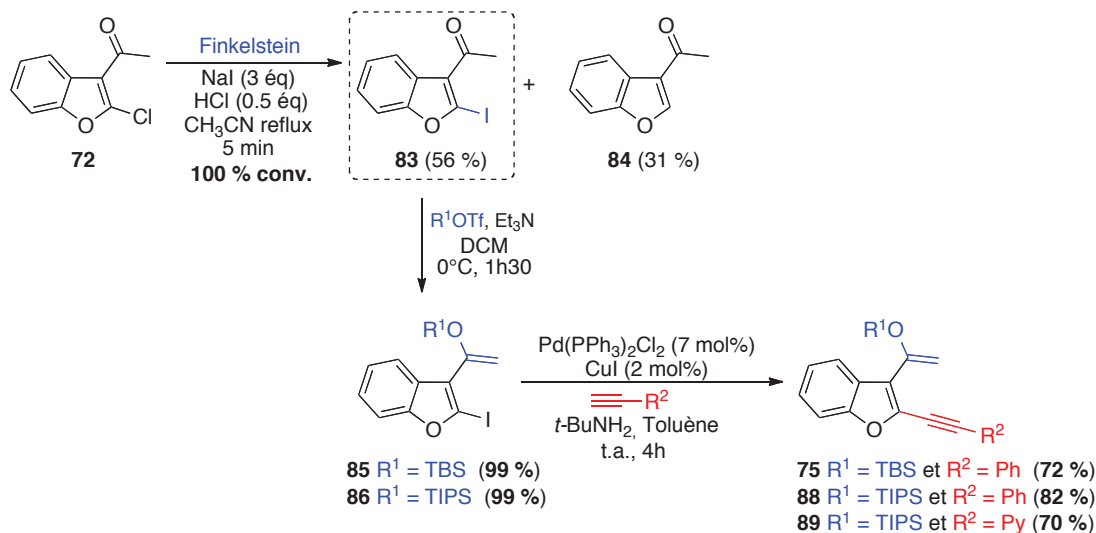


Schéma 90 : préparation des précurseurs de benzannélation à partir de **72**

Comme précédemment observé avec le substrat **70** (Schéma 89), le composé de type méthylcétone **72** (Schéma 90) présente les mêmes limitations. En effet, la réaction s'accompagne fortement du phénomène parasite de déshalogénation (composé **84**). Grâce aux conditions optimisées de la réaction de Finkelstein, la réaction est totale et le produit désiré **83** a pu être isolé pur avec un rendement de 56 % (Schéma 90). Ce dérivé iodé **83** a finalement pu être engagé dans la réaction de préparation des éthers d'énol silylés **85** et **86** qui ont été isolés quantitativement (Schéma 90). Compte tenu de la sensibilité du groupement TBS, nous avons effectivement décidé de préparer un analogue plus résistant aux conditions acides, en choisissant le groupement triisopropylsilyl (TIPS).^d

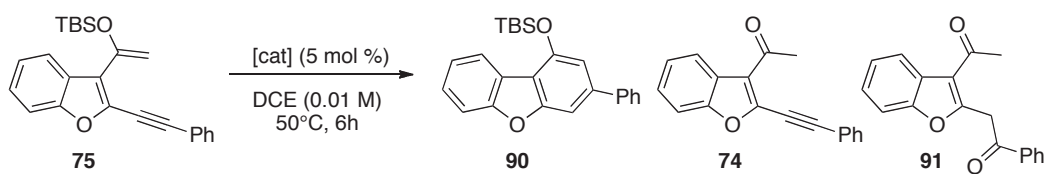
Des conditions douces de Sonogashira ont ensuite permis de coupler le phénylacétylène et la 2-éthynylpyridine sans déprotéger les éthers d'énol silylés. Ainsi les trois précurseurs de benzannélation **75**, **88** et **89** ont été obtenus avec de bons rendements (72 %, 82 % et 70 % respectivement) (Schéma 90).

^d Wuts, P. G. M.; Greene T.W. *Greene's protective groups in organic chemistry*. 4th Ed. Wiley-Interscience, New Jersey, 2007

II.4.1.2 Etude du système catalytique de la réaction de benzannélation

Pour effectuer les premiers essais de benzannélation nous nous sommes inspirés des travaux antérieurs du laboratoire qui permettaient d'accéder à des dérivés d'acridine. Ainsi, une série de sels d'argent et d'or ont été testés dans le dichlorométhane, en chauffant le mélange réactionnel à 50°C.

Nous avons tout d'abord étudié la réactivité du précurseur **75**. Trois produits de réaction ont pu être identifiés : le produit de benzannélation attendu **90**, le composé déprotégé **74** et la dicétone **91** (**Tableau 30**).



Entrée	[cat]	pKa	Conv. (%) ^[a]	Produits (rapport %) ^[a]		
				90	74	91
1	AuCl ₃	-	100	12	75	13
2	AuCl(PPh ₃) – AgSbF ₆	-	100	37		63
3	AgSbF ₆	< 0	100	-	67	33
4	AgOTf	< 0	100	-	91	9
5	AgNO ₃	< 0	100	-	100	-
6	AgF	3.2	64	-	100	-
7	Ag ₂ CO ₃	10.3	0	-	-	-
8	Ag ₂ O	15.7	0	-	-	-

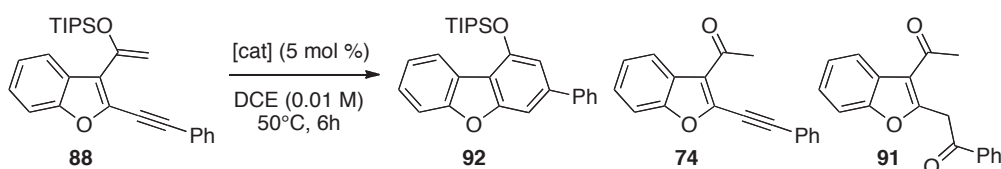
^[a] Déterminée par analyse RMN ¹H

Tableau 30: Résultats des essais de benzannélation obtenus avec le groupement TBS

Les sels d'or et les sels d'argent dont le contre-ion est la base conjuguée d'un acide fort (pKa < 0) ont donné des réactions totales (Entrées 1–5). Pour les catalyseurs d'argent basiques, aucune réaction n'est observée (Entrées 7–8). Quant à AgF, il déprotège 64 % du substrat de départ pour donner la méthylcétone **74**. Ce résultat était prévisible compte tenu de la capacité des ions fluorures à réagir avec les groupements silylés.

Globalement, le composé désilylé **74** a été obtenu majoritairement ou quantitativement (Entrées 1, 3–6) et dans certains cas le produit d'ouverture cyclique **91** a pu être observé (Entrées 1–4). Le produit de benzannélation attendu **90** n'a été identifié qu'avec les catalyseurs d'or mais dont les proportions restent minoritaires (12 à 37 %). Nous avons donc abandonné l'utilisation du groupement TBS au profit du groupement plus TIPS.

Une fois de plus, un panel de sels d'argent et d'or a été étudié pour catalyser la réaction du précurseur **88**. Les trois produits de réactions sont de nouveaux identifiés : le produit de benzannélation attendu **92** et les deux autres sous produits désilylés **74** et **91** (Tableau 31).



Entrée	[cat]	pKa	Conv. (%) ^[a]	Produits (rapport %) ^[a]		
				92	74	91
1	AuCl(PPh ₃)	-	0			
2	AuCl ₃	-	78	44	54	2
4	AuCl(PPh ₃) / AgSbF ₆	-	19	21	79	
3	AuCl ₃ / 3 AgSbF ₆	-	100		52	48
5	AgSbF ₆	< 0	42	50	22	28
6	AgPF ₆	< 0	95	39	78	
7	AgBF ₄	< 0	21	0	71	29
8	Ag ₂ SO ₄	2	0			
9	AgF	3.2	10		100	
10	AgOAc	4.8	0			
11	AgCN	9.3	0			
12	Ag ₂ CO ₃	10.3	0			

^[a] Déterminée par analyse RMN ¹H

Tableau 31 : Résultats préliminaires de benzannélation obtenus avec le groupement TIPS

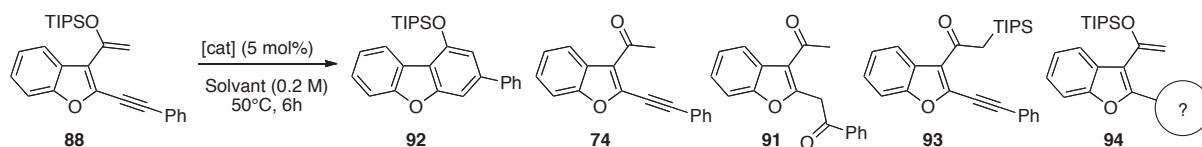
Comme précédemment, les sels d'argent avec un pKa pour l'acide conjugué du contre-ion supérieur à 2, se sont montrés inefficaces. (Entrées 8, 10–12). Par contre AgF réussi à déprotéger 10 % du substrat de départ (Entrée 9).

L'utilisation d'un sel d'or (I) est totalement inefficace (Entrée 1) sauf s'il est activé par AgSbF_6 (Entrée 3) car dans ce cas l'espèce cationique $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuSbF}_6$ convertit 19 % du substrat. Par contre seulement 21 % du produit désiré **92** est obtenu contre 79 % pour le composé déprotégé **74**. Le sel d'or (III) est quant à lui capable de convertir jusqu'à 78 % du substrat de départ (Entrée 2). Parmi les produits obtenus, le composé déprotégé **74** est encore majoritaire (54 %) mais le produit de benzannélation **92** a aussi été obtenu à hauteur de 44 %. L'activation de AuCl_3 par AgSbF_6 n'a pas été probante puisque la réaction n'a donné que les produits désylilés **74** et **91** (Entrée 4).

Les sels d'argent que nous classons dans la catégorie **A** (AgSbF_6 , AgPF_6 et AgBF_4 ; cf. § II.3.1.2, p.128) donnent des conversions comprises entre 21 et 95 % (Entrées 5–7). AgSbF_6 donne la meilleure sélectivité en faveur du produit de benzannélation mais les deux sous produits de réaction se forment aussi (Entrée 5). AgPF_6 convertit presque la totalité du substrat de départ mais au bénéfice de la méthylcétone **74** (Entrée 6). AgBF_4 est très peu réactif et ne permet pas de former le produit désiré **92** (Entrée 6).

Finalement nous avons décidé de mener la réaction dans des conditions plus concentrées (0.2 M), en utilisant différents solvants (DCE, toluène, dioxane), à deux températures différentes (50 ou 80°C) et en étudiant uniquement AuCl_3 et les sels d'argent de la catégorie **A** (Tableau 32).

II. Accès à des dibenzofuranes par réaction de benzannélation et synthèse d'oxindole
 II.4. Résultats et discussion : la série benzofurane



Entrée	[cat]	Solvant	T(°C)	Conv. (%) ^[a]	Produits (rapport %) ^[a]				
					92	74	91	93	94
1	AuCl ₃	DCE	50	77	9	78		4	9
2	AgPF ₆	DCE	50	89	10	57	33	-	-
3	AgSbF ₆	DCE	50	60	29	53	7	4	7
4	AgBF ₄	DCE	50	31	35	49	16	-	-
5	AuCl ₃ / AgBF ₄	DCE	50	59	3	97	-	-	-
6	AuCl ₃ / 2 AgBF ₄	DCE	50	97	4	81	4	2	9
7	AuCl ₃ / 3 AgBF ₄	DCE	50	88	6	75	6	1	12
8	AuCl ₃ / 3 AgBF ₄	DCE	80	36	-	86	14	-	-
9	AgBF ₄	DMA	50	10	-	-	-	100	-
10	AgBF ₄	CH ₃ CN	50	3	-	100	-	-	-
11	AgBF ₄	Toluène	50	1	-	100	-	-	-
12	AgBF ₄	dioxane	50	6	-	50	50	-	-
13	AgBF ₄	Toluène	80	8	37	50	13	-	-
14	AuCl ₃	Toluène	80	6	-	100	-	-	-
15	AuCl ₃ / AgBF ₄	Toluène	80	19	-	95	5	-	-
16	AuCl ₃ / 3 AgBF ₄	Toluène	80	10	-	100	-	-	-

^[a] Déterminée par analyse RMN ¹H

Tableau 32 : Etude des différents paramètres de la réaction de benzannélation

En travaillant en milieu plus concentré nous avons observé deux produits de réactions supplémentaires. L'un d'entre eux correspond à une migration du groupement silylé sur le carbone situé en α du motif carbonyle **93**. Le composé **94** n'a pas été totalement identifié mais nous savons qu'il possède toujours l'éther d'énol silylé. Globalement le tableau montre que la méthylcétone **74** se forme encore très majoritairement dans le milieu.

Les complexes d'argent et d'or (Entrées 1–4) utilisés seuls dans le DCE donnent des conversions moyennes à bonnes (31 à 89 %), voisines de celles obtenues en milieu dilué. Le sel d'or (III) (Entrée 1) et AgPF₆ (Entrée 2) donnent de bonnes conversions (77 % et 89 %) mais favorisent la déprotection du groupement du TIPS.

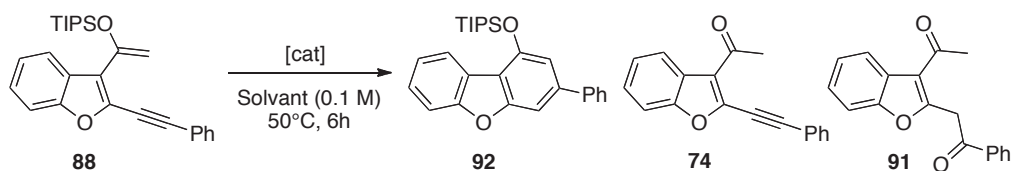
On constate que les meilleures proportions du produit de benzannélation sont obtenues avec AgBF_4 et AgSbF_6 mais la réaction est moins propre dans ce dernier cas (Entrées 3–4).

Nous avons essayé de combiner les performances des catalyseurs AuCl_3 (bonne conversion) et AgBF_4 (meilleure sélectivité obtenue en faveur du produit de benzannélation) (Entrées 5–8). Pour cela, nous avons substitué l'un, les deux ou les trois ions chlorures du sel d'or par l'anion BF_4^- . Malheureusement les résultats sont insatisfaisants car les conversions sont bonnes mais la méthylcétone **74** est toujours obtenue à plus de 75 %. Le chauffage du milieu à 80°C empêche complètement la formation du produit de benzannélation (Entrée 8).

Pour étudier les effets du solvant, nous avons choisi de travailler avec AgBF_4 (Entrées 9–12). Comparativement au dichloroéthane, la réactivité du sel d'argent est totalement inhibée. L'acétonitrile et le toluène (Entrées 10–11) ne donnent que des traces du composé **74** (1 à 3 % de conversion). Dans le diméthoxyacétamide il y a conversion jusqu'à 10 % du substrat en isomère **93** (Entrée 9). Le dioxane conduit à un mélange équimolaire de produits déprotégés **74** et **91** (Entrée 12). Aucun de ces solvants n'apporte d'amélioration au système, ni en terme de conversion, ni en terme de sélectivité.

Une autre série d'expériences avait été réalisée, en parallèle, dans le toluène à 80°C (Entrées 13–16), mais nous venons de voir que ce solvant était inapproprié à la réaction. Il aurait plutôt fallu mener les essais dans le dichloroéthane. Cependant, les résultats confirment que les complexes d'or (Entrées 14–16) perdent aussi leur réactivité (conversions faibles de 6 à 19 %). Par contre pour AgBF_4 on retrouve les mêmes proportions de produit dans le toluène à 80°C (Entrée 13) que dans le DCE à 50°C (Entrée 4). Seule la conversion est plus faible.

A ce stade, nous n'avons toujours pas trouvé les conditions qui permettent d'obtenir majoritairement le produit de benzannélation avec une bonne conversion. Mais les meilleurs résultats ont été obtenus avec AgBF_4 et AuCl_3 dans le DCE, à 50°C. Nous avons alors fini par travailler de nouveau en milieu plus dilué (0.1 M) afin de limiter la formation des sous-produits et nous avons fait varier la quantité de catalyseur (Tableau 33).



Entrée	[cat]	mol %	Conv. (%) ^[a]	Produits (rapport %) ^[a]		
				92	74	91
1	AgBF ₄	5	21	10	71	24
2	AgBF ₄	10	30	37	26	37
3	AgBF ₄	20	38	34	32	34
4	AgBF ₄	30	76	30	30	40
5	AgBF ₄ / TTBP	30	100	80	6	14
6	AuCl ₃ / TTBP	30	97	58	41	42
7	AgBF ₄	100	100	100	-	-

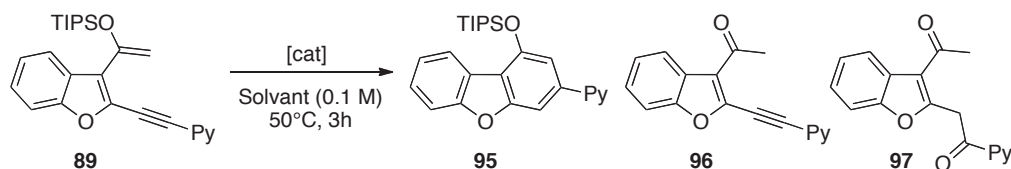
^[a] Déterminée par analyse RMN ¹H

Tableau 33 : Conditions optimales de benzannélation par catalyse à l'argent

Cette fois les essais ont permis de nous donner des informations cruciales quant à la catalyse de la réaction de benzannélation par les sels d'or et d'argent. En effet, nous avons pu observer que l'augmentation de la quantité de catalyseur AgBF₄ (de 5 à 30 mol %) permettait d'accroître la conversion de la réaction de (21 à 76 %) (Entrées 1–4). En revanche, le rapport entre le produit désiré 92 et les composés désilylés 74 et 91 restait constant (pour les Entrées 2–4). Nous avons alors rajouté un piègeur de protons (TTBP) (Entrées 5–6) dans le milieu ce qui nous a permis d'obtenir des réactions avec des conversions totales en faveur du composé attendu : 80 % avec AgBF₄ et 58 % avec AuCl₃. Ce dernier a une trop forte tendance à déprotéger le précurseur silylé malgré l'utilisation d'un piègeur de protons (TTBP). Ainsi nous avons réalisé une ultime expérience en utilisant cette fois-ci une quantité stœchiométrique en sel d'argent (Entrée 7).

La réaction conduit enfin à 100 % de produit de benzannélation ! Cette transformation n'est malheureusement pas catalytique en sels d'argent et force est de constater que le cycle catalytique n'est capable de s'effectuer que trois ou quatre fois au maximum pour la réaction désirée.

Compte tenu de cette révélation, nous nous sommes d'abord demandés si le substrat **88** choisi pour optimiser la réaction était vraiment le plus approprié, c'est pourquoi nous avons voulu vérifier que le composé **89** fonctionnalisé par une pyridine donnait bien les mêmes résultats (**Tableau 34**). Nous avons aussi testé de nouveaux systèmes catalytiques.



Entrée	[cat]	(mol %)	Solvant	Conv. (%) ^[a]	Products (rapport %)		
					95	96	97
1	AuCl(PPh ₃)	15	DCE	0	-	-	-
2	AuCl(PPh ₃)/AgNTf ₂	15	DCE	0	-	-	-
3	AuCl(PPh ₃)/AgBF ₄	15	DCE	21	-	-	100
4	AuCl ₃	15	DCE	85	-	100	-
5	AuCl ₃ / 2 AgNTf ₂	15	DCE	0	-	-	-
6	AuCl ₃ / 2 AgBF ₄	15	DCE	61	-	-	100
7	AgNTf ₂	5	DCE	1	-	-	100
8	AgNTf ₂	30	DCE	100	80	-	20
9	[Ag(Im) _n]+PPh ₃	100	DCE	0	-	-	-
10	AgBF ₄	5	DCE	14	-	-	100
11	AgBF ₄	5	MeOH	33	-	100	-
12	AgBF ₄ / TTBP	5	DCE	18	100	-	-
13	AgBF ₄	100	DCE	100	100	-	-

^[a] Déterminée par analyse RMN ¹H

Tableau 34 : Résultats de benzannélation réalisés sur le composé pyridinique

Les réactions obtenues avec ce substrat **89** sont sélectives contrairement au composé **88** précédent (Tableau 34).

Les sels d'or (I) sont une fois de plus inefficaces (Entrée 1) même avec une activation par AgNTf₂ (Entrée 2). Le sel d'or cationique AuCl(BF₄) est légèrement plus réactif mais conduit au composé désilylé 97 (Entrée 3).

Avec AuCl_3 seul le produit déprotégé **96** est obtenu (Entrée 4). L'activation par AgNTf_2 inhibe la réactivité du sel d'or (Entrée 5). Comme précédemment, l'ajout d' AgBF_4 conduit uniquement au composé désilylé **97** (Entrée 6).

Le sel d'argent AgNTf_2 est inefficace (Entrée 7) sauf s'il est introduit à hauteur de 30 mol % (Entrée 8). Dans ce cas là le produit de benzannélation est obtenu majoritairement. Le complexe d'imidazolate d'argent qui s'est montré performant dans notre réaction tandem d'acétalisation/cycloisomérisation ne donne ici aucun résultat (Entrée 9).

Pour finir, AgBF_4 libère des produits de désilylation : soit le composé **97** dans le DCE (Entrée 10), soit le composé **96** dans le méthanol (Entrée 11). Si on introduit un piègeur de proton dans le milieu (TTBP), le produit de benzannélation se forme (Entrée 12).

Mais une fois de plus, on constate qu'il faut un équivalent de catalyseur pour que la réaction de benzannélation se produise quantitativement et sélectivement.

Les résultats sont confirmés : l'utilisation de sels d'or ou d'argent ne permettent pas de catalyser efficacement la réaction de benzannélation, contrairement à ce que nous avons pu observer lors de nos travaux antérieurs sur les dérivés de quinoléine. Nous avons donc été contraints de trouver un autre système catalytique adapté à nos substrats. Nos premières pensées se sont tournées vers l'utilisation de complexes de rhodium qui avaient permis de synthétiser des dérivés d'acridines polyfonctionnalisés au laboratoire.²⁰⁹

Ainsi, voici les résultats que nous avons obtenus avec les deux précurseurs déjà étudiés mais cette fois *via* une catalyse au rhodium (Schéma 91).

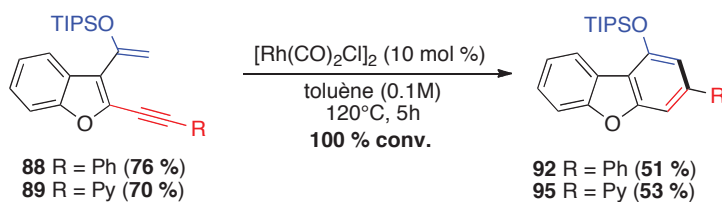
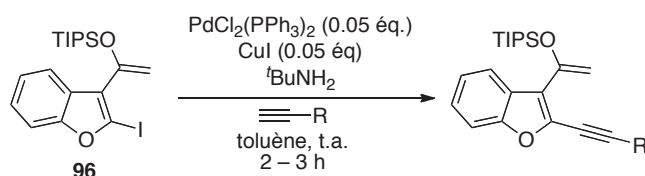


Schéma 91 : Réaction de benzannélation catalysée au rhodium

La réaction est quantitative et ne donne que le produit de benzannélation. Tous les sous-produits précédemment observés avec les sels d'argent et d'or ne se forment pas avec le rhodium. Pourtant les rendements isolés des produits **92** et **95** ne dépassent pas les 53 %. Nous verrons effectivement au cours de l'exemplification qu'il est difficile d'obtenir de bons rendements de cyclisation.

II.4.1.3 Exemplification de la réaction de benzannélation

Grâce à la méthodologie que nous avons mise au point pour la synthèse des précurseurs, plusieurs dérivés ont pu être synthétisés (Tableau 35).

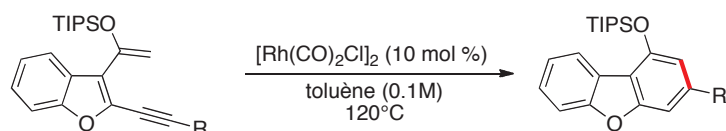


Entrée	\equiv -R	Produit	Rendement
1		88	82 %
2		89	70 %
3		98	56 %
4		99	65 %
5		100	51 %
6		101	63 %
7		102	62 %
8		103	61 %
9		104	74 %

Tableau 35 : Synthèse des précurseurs de benzannélation par réaction de Sonogashira

Une gamme de composés a été préparée notamment en greffant des alcynes variés. Nous avons pu introduire des substituants aliphatiques (Entrées 1–5) et aromatiques (Entrées 6–9). Certains sont de type alkyle (Entrée 1), d'autres sont activés par effet inductif attracteur (Entrées 2–5, 7). Nous avons également couplé un groupement aromatique riche en électrons (Entrée 8) et un hétéroaromatique (Entrée 9). Les rendements sont moyens à bons (51 à 82 %) en raisons des difficultés de purification.

L'ensemble de ces précurseurs a été engagé dans la réaction de benzannélation catalysée par des sels de rhodium (**Tableau 36**).



Entrée	≡-R	Produit	Temps (h)	Rendement
1		92	5	51 %
2		95	5	52 %
3		105	3	48 %
4		106	3	53 %
5		107	4	30 %
6		108	5	21 %
7		109	4	26 %
8		110	4	31 %
9		111	3	45 %

Tableau 36 : Résultats de benzannélation

La réaction est totale au bout de 3 à 5 h. Pourtant les rendements obtenus ne dépassent pas les 53 %. Les analyses RMN du proton ne révèlent la formation d'aucun sous produit de réaction. En analysant plus finement les spectres, nous avons remarqué que la ligne de base n'est pas linéaire au niveau de la région aromatique. Nous pensons que le produit polymérise dans le milieu ce qui explique les faibles rendements en produits isolés. Pourtant de récents essais en milieu plus dilué (0.01 M), ce qui permet de limiter les réactions parasites intermoléculaires, ont conduit aux mêmes résultats.

Les conditions seront optimisées dans de futurs travaux. Nous envisageons d'essayer d'autres catalyseurs de rhodium tel que le $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ et éventuellement de les activer par des sels d'argent : $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2/\text{AgX}$. Par exemple, les complexes cationiques de rhodium (I) se sont montrés bien plus efficaces que les sels neutres dans les réactions de cycloaddition $[4+2+2]$ d'énynes et de diyynes.²³⁵

II.4.2 Résultats obtenus en série indole

II.4.2.1 Travaux de préparation des précurseurs de benzannélation

Pour commencer ce chapitre, je voudrais vous informer qu'aucune réaction de benzannélation n'a pu être étudiée sur les dérivés d'indole. En effet, malgré plusieurs approches de synthèse, nous n'avons pas pu obtenir les précurseurs de la réaction selon la méthodologie rétrosynthétique initialement déterminée (Schéma 92).

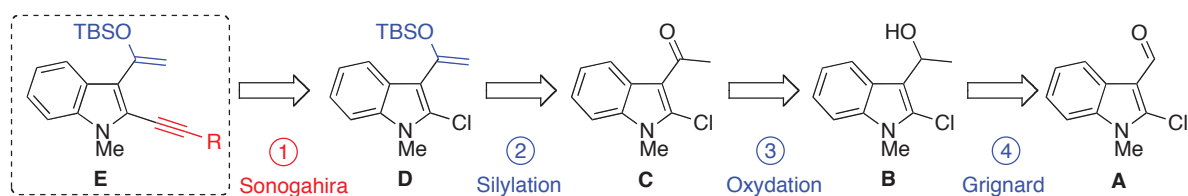


Schéma 92 : Etude rétrosynthétique envisagée pour les précurseurs E de la série indole

²³⁵ Lee, S. I.; Park, S. Y.; Chung, Y. K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2531-2539.

Je vous présenterai donc succinctement les diverses limitations que nous avons rencontrées et qui nous ont poussées à choisir une autre voie de synthèse. Puis je vous exposerai comment nous avons finalement pu accéder à des dérivés d'oxindole très intéressants.

Comme dans le cas de la série benzofurane, nous sommes partis d'un produit commercial : l'oxindole (ou 2-indolinone) (Schéma 94).

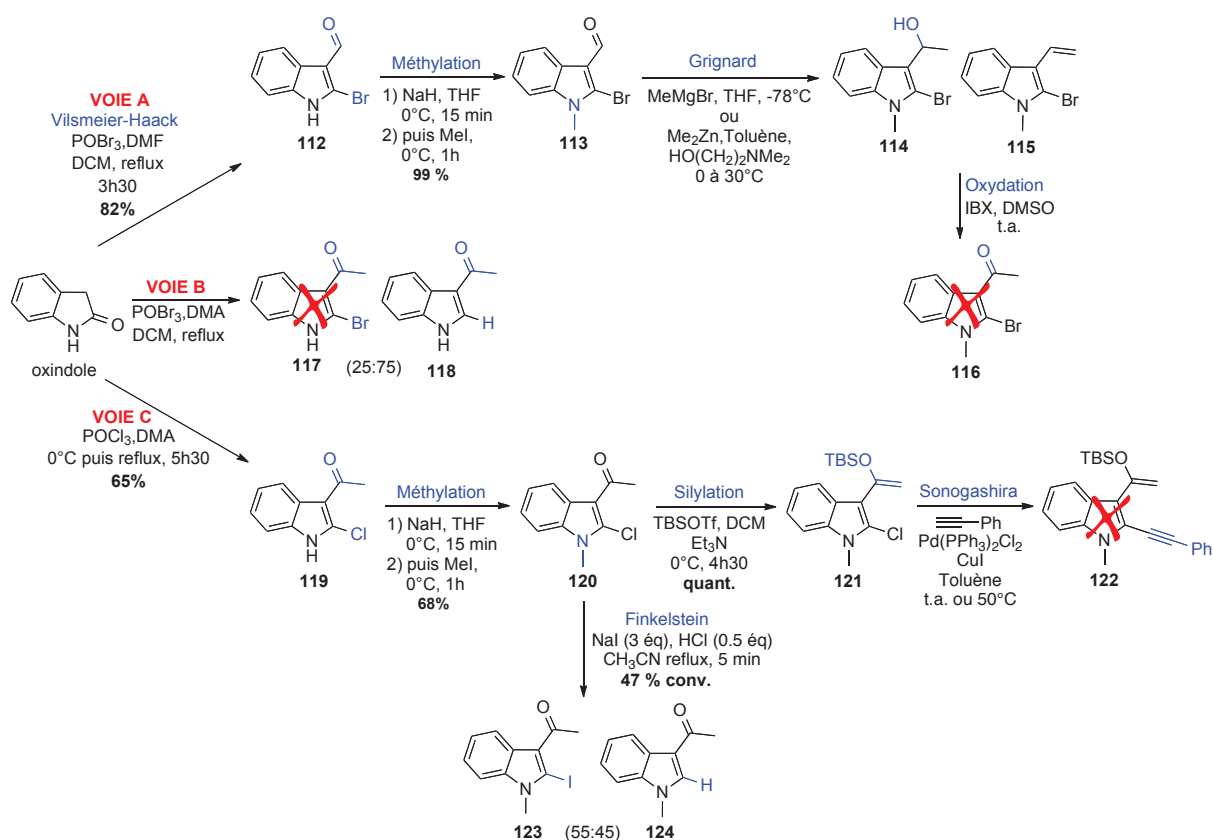


Schéma 93 : Limitations des voies de synthèse envisagées

Trois voies de synthèse ont été envisagées à partir de l'oxindole commercial. Chacune d'entre elles débute par une réaction de Vilsmeier-Haack afin d'accéder à des dérivés bromés (112 et 117) ou chlorés (119).

VOIE A

Ainsi, le composé **112** a pu être obtenu avec un rendement de 82 % dans les conditions classique de bromoformylation.^{236,237} Une étape de protection efficace permet de générer l'indole méthylé **113** quantitativement. Malheureusement la réaction de Grignard consécutive qui a déjà été appliquée avec succès en série benzofurane (98 % de rendement) est inadaptée aux analogues azotés. En effet, elle conduit à un mélange complexe de produits non purifiables par chromatographie en raison de gros problèmes de dégradation. Nous avons néanmoins pu identifier au vu des spectres RMN ¹H et des analyses GC-MS que l'alcool méthylique attendu **114** se forme et est accompagné du dérivé déshydraté **115**. Dans l'incapacité d'isoler le composé ciblé, nous avons engagé le mélange de produits dans l'étape d'oxydation suivante, sans succès. Cette fois-ci, aucun produit n'a pu être identifié à partir du résidu brut obtenu. Cette voie de synthèse a été abandonnée et nous avons entrepris les essais de la **Voie B**.

VOIE B

Nous avons décidé d'accéder directement à la méthylcétone bromée **117** afin de s'affranchir de la réaction de Grignard. La réaction de Vilmeier-Haack a été tentée en remplaçant le diméthylformamide par le diméthylacétamide. Un suivi par analyses GC-MS de la réaction montre qu'un mélange de dérivé bromé **117** et de composé déshalogéné **118** se forme dans le milieu à hauteur d'un ratio (25 : 72). Cette information révèle la grande réactivité de la position 2 de l'indole. D'ailleurs le produit bromé n'a jamais pu être isolé.

VOIE C

Finalement, nous nous sommes tournés vers la synthèse de la méthylcétone chlorée **119** qui est décrite dans la littérature.^{238,239} Après l'avoir isolée avec un rendement de 65 %, nous avons protégé l'azote comme précédemment.

²³⁶ Brahma, S.; Ray, J. K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2883 - 2896.

²³⁷ Gilchrist, T. L.; Kemmitt, P. D.; Germain, A. L. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4447 - 4456.

²³⁸ Monge, A.; Palop, J.; Ramirez, C.; Font, M.; Fernandez-Alvarez, E. *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, *26*, 179 - 188.

²³⁹ Lu, S. C.; Duan, X. Y.; Shi, Z. J.; Li, B.; Ren, Y. W.; Zhang, W.; Zhang, Y. H.; Tu, Z. F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3902-3905.

Le composé **120** obtenu a permis de générer quantitativement l'éther d'énol silylé **121**. Malheureusement, la dernière étape de Sonogashira qui permet d'accéder au précurseur **122** de la réaction de benzannélation, n'a pas abouti. Seuls le substrat de départ et le produit d'homocouplage de Glaser sont obtenus.

Une dernière tentative de iodation en position 2 de l'indole a été réalisée dans les conditions de Finkelstein optimisées en série benzofurane. À partir du composé chloré **120**, seulement 47 % de conversion est obtenue en donnant un mélange quasi-équimolaire de produit iodé **123** et de produit déshalogéné **124**. La trop grande sensibilité du composé souhaité ne permet pas de l'isoler.

Finalement, nous avons été contraints d'adopter une autre méthodologie de synthèse pour préparer les précurseurs de la réaction de benzannélation. Des travaux récemment rapportés dans la littérature décrivent une réaction d'acétylation efficace de dérivés d'oxindole en présence d'anhydride acétique et d'une quantité catalytique de DMAP (Schéma 94).²⁴⁰

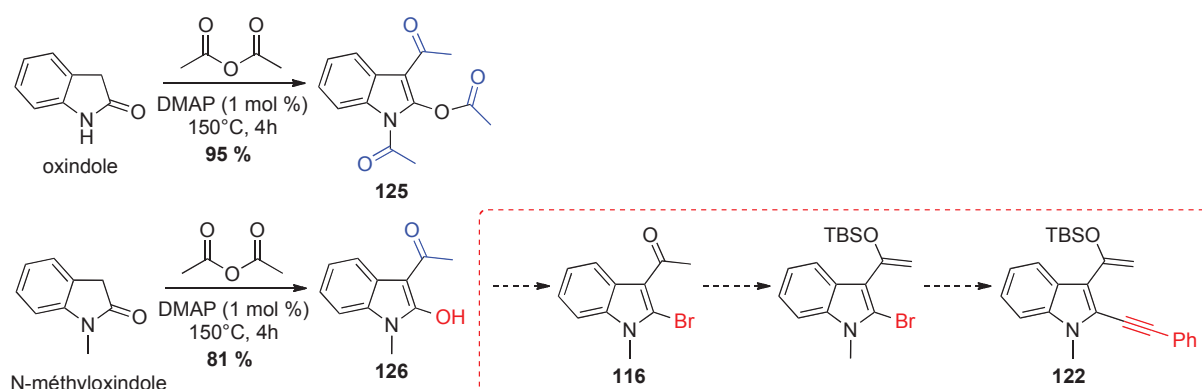


Schéma 94 : Autre approche synthétique envisagée pour les précurseurs de la série indole

Les auteurs ont pu observer trois types d'acétylation en travaillant avec l'oxindole : une *N*-acétylation, une *O*-acétylation et une *C*-acétylation en position 3 qui conduisent au produit **125**. Par contre en exemplifiant leur méthodologie, ils ont constaté que le *N*-méthyl-oxindole ne permettait que la *C*-acétylation générant le composé **126**. Nous nous sommes intéressés à cette méthodologie de synthèse qui offrait des opportunités de bromation en position 2 (Schéma 94) afin d'obtenir le

²⁴⁰Jha, M.; Blunt, B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6044-6047.

composé **116** (non obtenu précédemment lors de la **VOIE A, Schéma 93**) et par la suite de permettre la réaction de Sonogashira qui conduit au précurseur **122**.

Or, une analyse rigoureuse des données spectrales du composé **125**, données dans la publication, nous a amenés à corriger sa structure. L'analyse RMN ^{13}C donne des valeurs de 170.9 ppm, 167.8 ppm et 167.0 ppm pour les trois motifs carbonylés. Sachant que le carbone d'une cétone avoisine plutôt les 190 ppm, nous pensons que c'est le composé tautomère (composé **125_{corrigé}**, Figure 20) qui est obtenu en réalité.

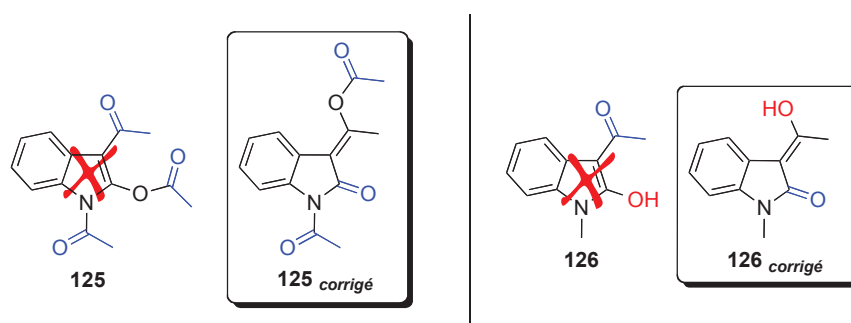


Figure 20 : Structures corrigées des produits d'acétylation

Par analogie, c'est certainement l'oxindole **126_{corrigé}** qui est isolé par le groupe de Jha (nous montrerons que la stéréochimie de la liaison exocyclique est bien de configuration *E*). Or la réactivité du composé **126_{corrigé}** sera différente du composé **126** nécessaire à notre méthodologie, ce qui vous sera présenter ci-dessous.

Voici donc la méthodologie de synthèse "corrigée" que nous avons étudiée (Schéma 95).

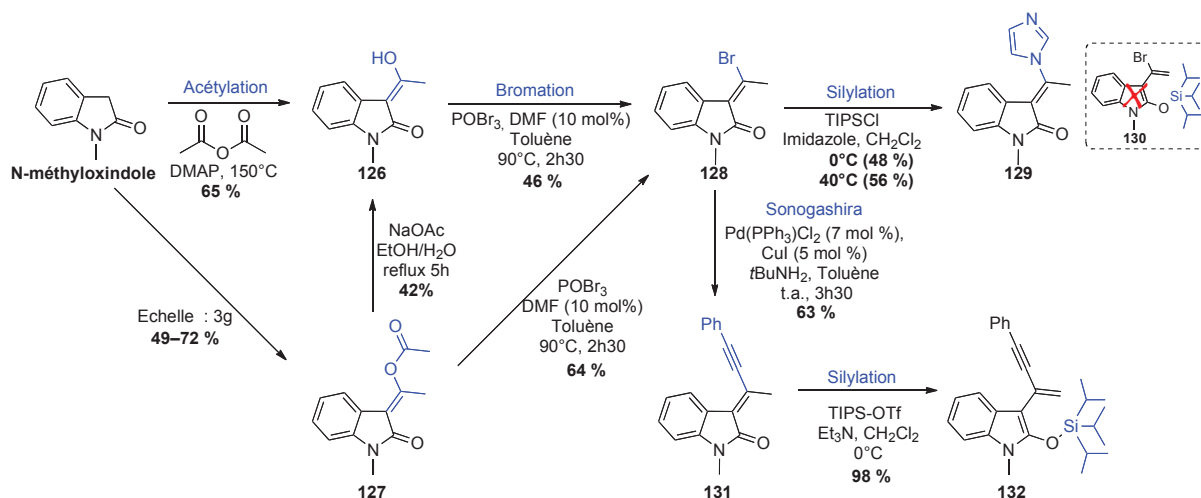


Schéma 95 : Méthodologie d'accès à des dérivés d'oxindole

La réaction d'acétalisation du *N*-méthoxyindole par l'anhydride acétique en présence de DMAP conduit à l'énol **126** avec un rendement de 64 %. Par contre, en travaillant sur grosse échelle (3 g vs 300 mg) c'est le de dérivé **127** qui est isolé. Ce dernier peut être désacétylé en présence d'acétate de sodium et donner **126** l'énol initialement attendu. Cependant, des essais ultérieurs ont montré qu'il pouvait être directement converti en dérivé bromé **128** avec un bon rendement (64 %) en présence de POBr₃.²⁴¹

La réaction de silylation classique utilisée en série benzofurane (TIPSOTf, DCM, 0°C) aurait pu conduire au dérivé silylé **130** mais seuls des produits de dégradation ont été observés. En utilisant des conditions plus douces (TIPSCl, imidazole, 0°C) c'est le composé **129**, issu de l'introduction du motif imidazole, qui est obtenu. Finalement, la réaction procède au reflux du dichlorométhane simplement en présence d'imidazole et permet d'isoler le composé **129** avec un rendement moyen de 52 %.

Le dérivé bromé **128** a prouvé son efficacité dans la réaction de Sonogashira puisque le produit de couplage avec le phénylacétylène **131** a été isolé avec 71 % de rendement. De manière intéressante, ce dernier a finalement pu conduire au dérivé d'oxindole silylé **132**.

La stéréochimie de la double liaison exocyclique a été confirmée avec les deux produits de couplage **129** et **131** grâce à des analyses RMN par effet n.O.e. (Figure 21).

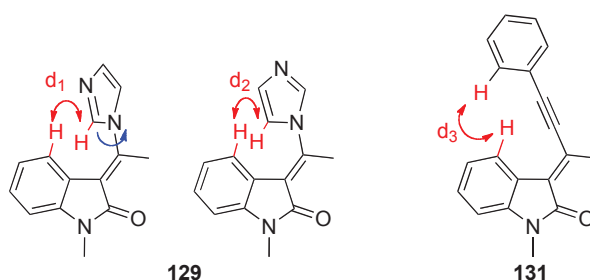


Figure 21 : Confirmation des structures par expérience RMN n.O.e

Le proton aromatique situé en position 4 de l'indole voit les deux protons de l'imidazole selon d₁ et d₂ pour le composé **129** et le proton aromatique du phényle selon d₃ pour le produit **131**.

²⁴¹O'Shea, P. D.; Gauvreau, D.; Gosselin, F.; Hughes, G.; Nadeau, C.; Roy, A.; Shultz, C. S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4547-4553.

II.4.2.2 Valorisation des composés d'oxindole

La méthodologie de synthèse que nous avons développée permet d'accéder à des composés de type 3-alcényl-oxindole. Grâce au bromure vinylique que nous avons identifié, nous envisageons d'introduire divers groupements notamment par des couplages pallado-catalysés de type Suzuki, Heck, etc...

Ces composés 3-alcényl-oxindole sont structuralement intéressants car ils sont présents dans de nombreux produits naturels.²⁴² Certaines molécules présentent des activités biologiques intéressantes (**Figure 22**).

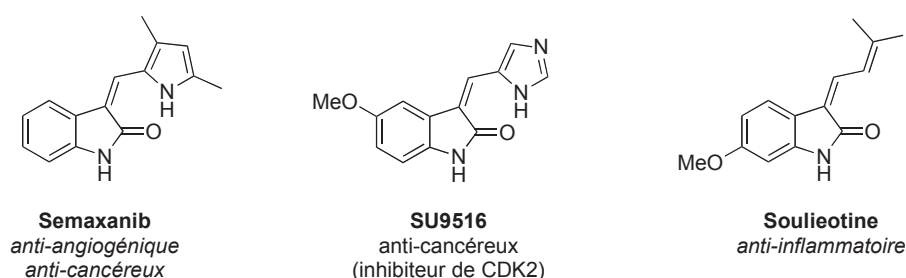


Figure 22 : Dérivés 3-alcényl-oxindoles biologiquement actifs

Ces composés font aujourd'hui l'objet de nombreuses études synthétiques.^{42,243-}
²⁴⁷ Peu d'entre elles sont stéréosélectives et le produit majoritaire obtenu possède une double liaison exocyclique de géométrie *Z*. Notre méthodologie offre l'opportunité d'accéder de manière sélective à des composés de stéréochimie *E*.

Par ailleurs, les produits dérivés de type spirooxindole suscitent également l'intérêt des chercheurs.²⁴⁸⁻²⁵⁰ Nous avons donc l'opportunité d'appliquer des réactions de Diels –Alder, des réactions 1,3-diplolaires sur l'alcène exocyclique de nos composés.

²⁴²Lubkoll, J.; Millemaggi, A.; Perry, A.; Taylor, R. J. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6606 - 6612.

²⁴³Tang, S.; Peng, P.; Zhong, P.; Li, J. -H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5476-5480.

²⁴⁴Peng, P.; Tang, B. -X.; Pi, S. -F.; Liang, Y.; Li, J. -H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3569-3572.

²⁴⁵Park, J. H.; Kim, E.; Chung, Y. K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4719-4721.

²⁴⁶(a) Miura, T.; Toyoshima, T.; Takahashi, Y.; Murakami, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4887-4889.; (b) Oh, C. H.; Karmakar, S.; Park, H.; Ahn, Y.; Kim, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1792-1793.

²⁴⁷Lu, B.; Ma, D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6115-6118.

²⁴⁸Antonchick, A. P.; Gerding-Reimers, C.; Catarinella, M.; Schürmann, M.; Preut, H.; Ziegler, S.; Rauh, D.; Waldmann, H. *Nat Chem* **2010**, *2*, 735-740.

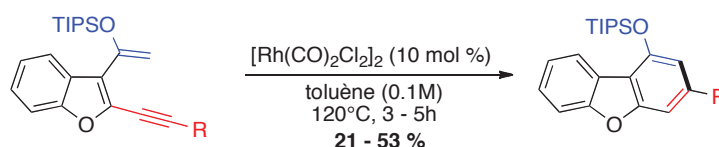
²⁴⁹Jiang, K.; Jia, Z. -J.; Yin, X.; Wu, L.; Chen, Y. -C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2766-2769.

²⁵⁰Marti, C.; Carreira, E. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 2209-2219.

II.5 Conclusion

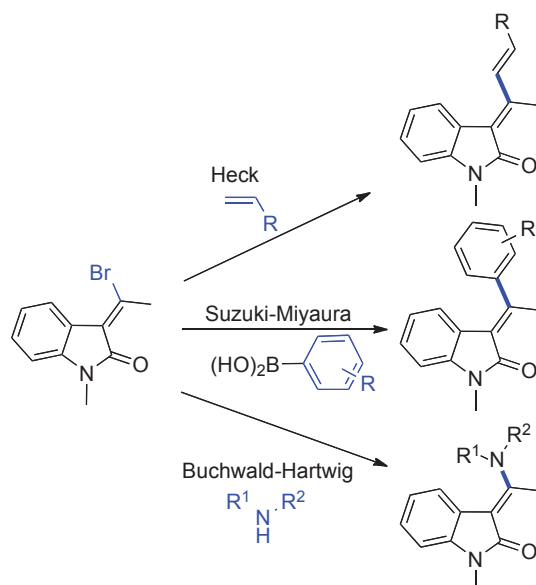
Au cours de ces travaux, nous avons pu constater la différence de réactivité des noyaux benzofurane et indole. Nous nous sommes heurtés à des difficultés majeures dans la synthèse des précurseurs de benzannélation alors que les travaux antérieurs du laboratoire avaient permis de travailler efficacement avec les noyaux quinoléines.

Finalement, nous avons réussi à mettre au point une stratégie de synthèse rapide en série benzofurane ce qui nous a permis d'étudier la réaction clé de benzannélation. Après de nombreux essais de catalyse à l'or et à l'argent, nous avons pu mettre en évidence que ces complexes devaient être introduits en quantité stœchiométrique pour que la réaction soit quantitative et sélective. En revanche, le complexe de rhodium (I) a prouvé son efficacité sur ces systèmes hétérocycliques. Une gamme de composés variés a pu être synthétisée avec des rendements moyens. Peu de méthodologies de synthèse des noyaux dibenzofuranes sont rapportés dans la littérature, c'est pourquoi ces résultats sont encourageants et des travaux ultérieurs permettront d'optimiser les rendements isolés en produits de benzannélation.



En série indole, les différentes méthodologies de synthèse mises au point n'ont pas été concluantes pour accéder aux dérivés d'éther d'énol silylé nécessaires à la réaction de benzannélation. Aucun dérivé de carbazoles n'a été obtenu mais la réaction de cycloisomérisation pourrait quand même être étudiée grâce à la méthode de préparation longue des précurseurs qui a déjà été développée au laboratoire. Finalement, ces travaux nous ont permis d'accéder à deux composés d'oxindole qui pourraient présenter des propriétés biologiques intéressantes.

À partir du dérivé bromé, d'autres réactions de couplage pallado-catalysées pourront être envisagées : Heck, Suzuki-Miyaura, Buchwald-Hartwig afin d'introduire différents groupements.



La présence de cette double liaison exocyclique est intéressante puisqu'elle nous permet d'envisager des réactions qui permettent d'accéder à des dérivés d'oxindole spiraniques très convoités de nos jours.

III Partie expérimentale

PARTIE EXPERIMENTALE

General considerations

Reactions were performed using oven-dried glassware under a positive pressure of argon and monitored by thin layer chromatography (TLC, Analtech 1000 μm or 250 μm) or by GC/MS on a Shimadzu QP2010 GCMS apparatus, with simultaneous double injection on a DB-5ms column lined with a mass (EI). TLC plates were visualized by exposure to UV light (254 or 365 nm) or revealed using vaniline or KMnO_4 .

All commercially available chemicals were used without further purification unless otherwise specified. Silver, gold and rhodium catalysts were stored in a glovebox. Flash column chromatography and preparative thin-layer chromatography were performed using normal phase silica gel (40-63 μm , and 1000 μm respectively).

^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^2D NMR spectra were recorded on a Bruker at 400 and 100 or 300 and 75 MHz respectively. Chemical shifts (δ) are quoted in parts per million (ppm) and are reported relative to chloroform for ^1H NMR ($\delta = 7.26$ ppm) and for ^{13}C NMR ($\delta = 77.16$ ppm) unless otherwise specified.¹ Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qn = quintet, spt = septuplet, m = multiplet and br = broad), coupling constant in Hz, integration.

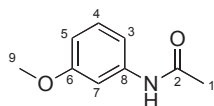
Infrared spectra were taken on a Perkin Elmer Spectrum One FTIR and are reported in reciprocal centimeters (cm^{-1}).

High resolution mass spectra were measured on a Thermofinnigan mat 95xL under chemical ionization (CI), electronic impact (EI) or electron spray ionization (ESI) mode. Melting points were obtained on a Büchi melting point apparatus and are uncorrected.

ACETANILIDE AND QUINOLINE SYNTHESIS

N-(3-methoxyphenyl)acetamide

1



Formula: C₉H₁₁NO₂

Mol. Wt.: 165.19 g.mol⁻¹

Aspect: beige solid

Yield : 96 %

To a stirred solution of *m*-anisidin (9.85 g, 80 mmol, 1 eq) in distilled DCM (40 mL) was added under argon was introduced triethylamine (11 mL). Then, a solution of 33 % (v/v) of acetyl chloride (10.5 mL, 148 mmol, 1.85 eq) in DCM was added dropwise at 0°C and the mixture was stirred from 0°C to r.t. during 3h. After hydrolysis with water, the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtrated and concentrated under reduced pressure to afford a beige solid (12.71 g, 76.9 mmol, 96 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (brs, 1H, NH), 7.25 (m, 1Hz, 1H, H⁷), 7.16 (dd, *J* = 8.1, 8.2 Hz, 1H, H⁴), 6.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H³), 6.62 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H, H⁵), 3.33 (s, 3H, H⁹), 2.12 (s, 3H, H¹) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 169.0 (CO, C²), 160.1 (C, C⁶), 139.4 (C, C⁸), 129.7 (CH, C⁴), 112.3 (CH, C³), 110.0 (CH, C⁵), 105.9 (CH, C⁷), 55.3 (CH₃, C⁹), 24.6 (CH₃, C¹) ppm.

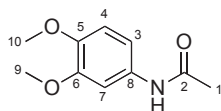
Mp: 82°C

IR (neat): ν 3255, 3195, 3012, 2928, 2841, 1662, 1603, 1484, 1417, 1284, 1154, 1047, 858, 759, 688 cm⁻¹.

MS (ESI): [MH⁺] 166.

N-(3,4-dimethoxyphenyl)acetamide

2



Formula: C₁₀H₁₃NO₃

Mol. Wt.: 195.22 g.mol⁻¹

Aspect: violet solid

Yield : 70 %

To a stirred solution of 3,4-dimethoxyaniline (9.85 g, 80 mmol, 1 eq) in distilled DCM (40 mL) was added under argon was introduced triethylamine (11 mL). Then, a solution of 33% (v/v) of acetyl chloride (10.5 mL, 148 mmol, 1.85 eq) in DCM was added dropwise at 0°C and the mixture was stirred from 0°C to r.t. during 3h. After hydrolysis with water, the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtrated and concentrated Under reduced pressure to afford a beige solid (10.96 g, 56 mmol, 70 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.31 (brs, 1H, NH), 7.24 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H⁷), 6.89 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H, H³), 6.71 (d, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H, H⁴), 3.78 (s, 3H, H¹⁰), 3.73 (s, 3H, H⁹), 2.08 (s, 3H, H¹) ppm.

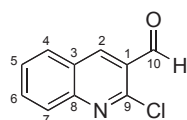
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168.9 (CO, C²), 148.8 (C, C⁶), 145.7 (C, C⁵), 131.8 (C, C⁸), 112.3 (CH, C³), 111.3 (CH, C⁴), 105.2 (CH, C⁷), 56.0 (CH₃, C¹⁰), 55.7 (CH₃, C⁹), 24.2 (CH₃, C¹) ppm.

Mp: 135 – 136°C

IR (neat): ν 3245, 3082, 2951, 1652, 1606, 1505, 1442, 1400, 1236, 1163, 1132, 1022, 845, 762 cm⁻¹.

2-chloro-quinoline-3-carbaldehyde

3



Formula: C₁₀H₆ClNO

Mol. Wt.: 191.61 g.mol⁻¹

Aspect: yellow pale solid

Yield : 88 %

To anhydrous DMF (11.2 mL, 150 mmol, 3 eq) in a sealed tube at 0°C was added dropwise POCl₃ (32.7 mL, 350 mmol, 7 eq). Then, acetanilide (6.76 g, 50 mmol, 1 eq) was added portionwise to the mixture which was stirred at 120°C for 4h. Then the reaction mixture was cooled to r.t. and poured into 500 mL of ice. A yellow pale precipitate appeared overnight. The precipitate was filtrated and then dissolved in DCM. The aqueous layer was removed and the organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a yellow solid (6.85 g, 35.8 mmol, 72 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.57 (s, 1H, H¹⁰), 8.76 (s, 1H, H²), 8.08 (dd, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 1H, H⁷), 7.99 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H, H⁴), 7.89 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.4 Hz, 1H, H⁶), 7.66 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.0 Hz, 1H, H⁵) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 189.2 (CHO, C¹⁰), 150.2 (C, C⁹), 149.7 (C, C⁸), 140.4 (C, C²), 133.7 (CH, C⁶), 129.8 (CH, C⁴), 128.7 (CH, C⁵), 128.2 (CH, C⁷), 126.6 (C, C¹), 126.5 (C, C³) ppm.

IR (neat): ν 3042, 2868, 1685, 1575, 1489, 1454, 1368, 1332, 1165, 1131, 1043, 912, 807, 761, 749 cm⁻¹.

Mp: 150°C (literature : 148–149°C).

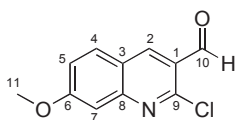
MS (CI): [MH⁺] 192.

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₀H₇ClNO [M+H]⁺: 192.0211, found: 192.0224.

Ref : Meth-Cohn, O.; Narine, B.; Tarnowski, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 1520-1530.

2-chloro-7-methoxyquinoline-3-carbaldehyde

4



Formula: C₁₁H₈ClNO₂

Mol. Wt.: 221.64 g.mol⁻¹

Aspect: yellow solid

Yield : 68 %

To anhydrous DMF (9.5 mL, 125 mmol, 2.5 eq) in an open flask at 0°C was added dropwise POCl₃ (32.7 mL, 350 mmol, 7 eq). Then, 3-(methoxyphenyl)acetamide (**1**) (8.26 g, 50 mmol, 1 eq) was added portionwise to the mixture which was stirred at 75°C for 4h. Then the reaction mixture was cooled to r.t. and poured into 500 mL of ice. A yellow pale precipitate appeared overnight. The precipitate was filtrated and then dissolved in DCM. The aqueous layer was removed and the organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a yellow solid (7.53 g, 34 mmol, 68 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.49 (s, 1H, H¹⁰), 8.64 (s, 1H, H²), 7.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H⁴), 7.36 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H⁷), 7.25 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H, H⁵), 3.97 (s, 3H, H¹¹) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 189.2 (CHO, C¹⁰), 164.3 (C, C⁶), 152.1 (C, C⁸), 151.2 (C, C⁹), 139.6 (CH, C²), 130.9 (CH, C⁴), 124.5 (C, C¹), 121.9 (C, C³), 121.6 (CH, C⁵), 107.0 (CH, C⁷), 56.0 (CH₃, C¹¹) ppm.

Mp: 194°C (Literature : 197 – 198°C)

IR (neat): ν 3052, 2976, 2881, 1689, 1618, 1584, 1491, 1345, 1127, 1047, 1018, 853, 813 cm^{-1} .

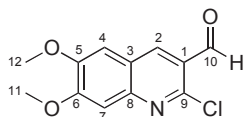
MS (CI): $[\text{MH}^+]$ 222.

HRMS (CI): m/z calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 222.0316, found: 222.0320.

Ref : Meth-Cohn, O.; Narine, B.; Tarnowski, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 1520-1530

2-chloro-6,7-dimethoxyquinoline-3-carbaldehyde

5



Formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3$

Mol. Wt.: 251.67 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect: beige solid

Yield : 66 %

To anhydrous DMF (11.2 mL, 150 mmol, 3 eq) in a sealed tube at 0°C was added dropwise POCl_3 (32.7 mL, 350 mmol, 7 eq). Then, 3,4-dimethoxy-acetanilide (**2**) (9.76 g, 50 mmol, 1 eq) was added portionwise to the mixture which was stirred at 100°C for 1h30. Then the reaction mixture was cooled to r.t. and poured into 500 mL of ice. A white pale precipitate appeared overnight. The precipitate was filtrated and then dissolved in DCM. The aqueous layer was removed and the organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford a beige solid (8.31 g, 33 mmol, 66 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10.48 (s, 1H, H^{10}), 8.55 (s, 1H, H^2), 7.35 (s, 1H, H^7), 7.12 (s, 1H, H^4), 4.04 (s, 3H, H^{11}), 4.02 (s, 3H, H^{12}) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 189.4 (CHO, C^{10}), 156.0 (C, C^6), 151.0 (C, C^5), 148.8 (C, C^9), 147.6 (C, C^8), 137.7 (CH, C^2), 124.7 (C, C^1), 122.4 (C, C^3), 107.3 (CH, C^7), 106.3 (CH, C^4), 56.6 (CH_3 , C^{12}), 54.4 (CH_3 , C^{11}) ppm.

IR (neat): ν 2948, 2836, 1675, 1492, 1398, 1254, 1221, 1138, 1053, 999, 845, 715 cm^{-1} .

Mp: 215°C (literature 215°C)

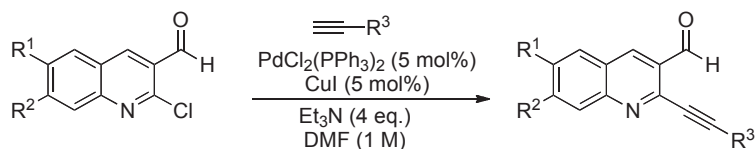
MS (CI): $[\text{MH}^+]$ 252.

HRMS (CI): m/z calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClNO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 252.0422, found: 252.0419.

Ref : Meth-Cohn, O.; Narine, B.; Tarnowski, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 1520-1530.

SONOGASHIRA COUPLING REACTION

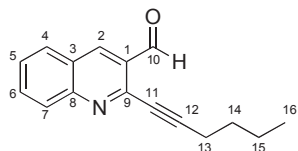
General procedure



To a mixture of the appropriate chlorinated compound (1 mmol, 1 eq), PdCl₂(PPh₃)₂ (35 mg, 0.05 mmol, 0.05 eq) and CuI (9 mg, 0.05 mmol, 0.05 eq) was added under argon atmosphere DMF (1 mL) and triethylamine (0.6 mL, 4 eq). Then, the alkyne derivative (1.20 mmol, 1.2 eq) was added dropwise and the reaction media was stirred at r.t. until completion (monitoring by TLC analysis). The reaction was filtered through a short pas of silica gel and eluted with EtOAc. The filtrate was evaporated to dryness and the residue was chromatographed on silica gel.

2-(hex-1-yn-1-yl)quinoline-3-carbaldehyde

6



Formula: C₁₆H₁₅NO

Mol. Wt.: 237.30 g.mol⁻¹

Aspect: yellow oil

Yield : 98 %

Purification by flash chromatography on silica gel using a mixture of CyHex/EtOAc (90:10)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.68 (s, 1H, H¹⁰), 9.06 (s, 1H, H²), 8.06 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H, H⁷), 7.93 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H, H⁴), 7.84 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.5 Hz, 1H, H⁶), 7.55 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H, H⁵), 2.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H¹³), 1.72 (tt, *J* = 15.3, 7.5 Hz, 2H, H¹⁴), 1.52-1.36 (m, 2H, H¹⁵), 0.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H¹⁶) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 190.7 (CHO, C¹⁰), 149.7 (C, C⁸), 144.1 (C, C⁹), 136.4 (CH, C²), 132.5 (CH, C⁶), 129.3 (CH, C⁴), 128.8 (CH, C⁷), 128.4 (C, C¹), 127.5 (CH, C⁵), 125.9 (C, C³), 97.8 (C, C¹²), 77.2 (C, C¹¹), 29.9 (CH₂, C¹³), 21.9 (CH₂, C¹⁴), 19.0 (CH₂, C¹⁵), 13.3 (CH₃, C¹⁶) ppm.

IR (neat): ν 2956, 2861, 2216, 1690, 1580, 1358, 1110 cm⁻¹.

Mp: 49 – 50°C.

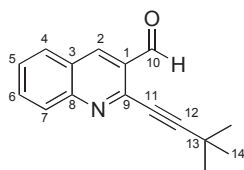
MS (ESI): [MH⁺] 238.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₆H₁₆NO [M+H]⁺: 238.1232, found: 238.1235.

Ref : Patin, A.; Belmont, P. *Synthesis* **2005**, 2400-2406.

2-(3,3-dimethylbut-1-yn-1-yl)quinoline-3-carbaldehyde

7



Formula: C₁₆H₁₅NO

Mol. Wt.: 237.30 g.mol⁻¹

Aspect: beige solid

R_f = 0.73 (CyHex/EtOAc, 50:50)

Yield : 94 %

Purification by flash chromatography on silica gel using a mixture of CyHex/EtOAc (90:10)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.69 (s, 1H, H¹⁰), 8.70 (s, 1H, H²), 8.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H⁷), 7.93 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H, H⁴), 7.83 (ddd, *J* = 8.6, 6.9, 1.5 Hz, 1H, H⁶), 7.60 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.1 Hz, 1H, H⁵), 1.43 (s, 9H, H¹⁴) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 191.4 (CHO, C¹⁰), 150.1 (C, C⁸), 144.6 (C, C⁹), 136.8 (CH, C²), 132.9 (CH, C⁶), 129.7 (CH, C⁴), 129.3 (CH, C⁷), 128.2 (C, C¹), 127.9 (CH, C⁵), 126.3 (C, C³), 105.8 (C, C¹²), 76.2 (C, C¹¹), 30.6 (3×CH₃, C¹⁴), 28.5 (C, C¹³) ppm.

IR (neat): ν 3068, 2965, 2951, 2851, 2234 (C≡C), 1695 (C=O), 1613, 1582, 1553, 1488, 1452, 1386, 1370, 1152, 914, 783, 759, 726 cm⁻¹.

Mp: 143 – 144°C.

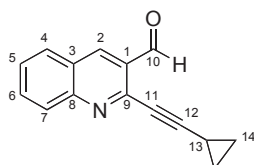
MS (ESI): [MH⁺] 238.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₆H₁₆NO [M+H]⁺: 238.1232, found: 238.1231.

Ref : Godet, T.; Vaxelaire, C.; Michel, C.; Milet, A.; Belmont, P. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5632-5641.

2-(cyclopropylethynyl)quinoline-3-carbaldehyde

8



Formula: C₁₅H₁₁NO

Mol. Wt.: 221.25 g.mol⁻¹

Aspect: beige solid

R_f = 0.66 (CyHex/EtOAc, 50:50)

Yield : 95 %

Purification by flash chromatography on silica gel using a mixture of cyHex/EtOAc (90:10)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.65 (s, 1H, H¹⁰), 8.68 (s, 1H, H²), 8.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H⁷), 7.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H⁴), 7.83 (ddd, *J* = 8.6, 7.0, 1.4 Hz, 1H, H⁶), 7.59 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H, H⁵), 1.67-1.58 (m, 1H, H¹³), 1.02 (d, *J* = 6.7 Hz, 4H, H¹⁴) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 191.0 (CHO, C¹⁰), 150.0 (C, C⁸), 143.3 (C, C⁹), 136.8 (CH, C²), 132.8 (CH, C⁶), 129.5 (CH, C⁴), 129.0 (CH, C⁷), 128.7 (C, C¹), 127.8 (CH, C⁵), 126.1 (C, C³), 101.3 (C, C¹²), 72.8 (C, C¹¹), 9.2 (2×CH₂, C¹⁴), 0.4 (CH, C¹³) ppm.

IR (neat): ν 3025, 2845, 2211 (C≡C), 1691 (C=O), 1582, 1553, 1489, 1371, 1156, 961, 917, 785, 754, 744, 710 cm⁻¹.

Mp: 109 – 110°C.

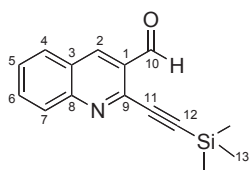
MS (ESI): [MH⁺] 222.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₅H₁₂NO [M+H]⁺: 222.0919, found: 222.0927.

Ref : Godet, T.; Vaxelaire, C.; Michel, C.; Milet, A.; Belmont, P. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5632-5641.

7-methoxy-2-(3-methoxyprop-1-yn-1-yl)quinoline-3-carbaldehyde

9



Formula: C₁₅H₁₅NOSi

Mol. Wt.: 253.37 g.mol⁻¹

Aspect: beige pale solid

R_f = 0.56 (CyHex/EtOAc, 80:20)

Yield : 95 %

Purification by flash chromatography on silica gel using a mixture of CyHex/EtOAc (90:10)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.70 (s, 1H, H¹⁰), 8.72 (s, 1H, H²), 8.16 (dd, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 1H, H⁷), 7.95 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H, H⁴), 7.85 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.4 Hz, 1H, H⁶), 7.63 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.0 Hz, 1H, H⁵), 0.34 (s, 9H, H¹³) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 191.0 (CHO, C¹⁰), 150.0 (C, C⁸), 143.6 (C, C⁹), 136.8 (CH, C²), 133.0 (CH, C⁶), 129.7 (CH, C⁴), 129.4 (CH, C⁷), 128.8 (C, C¹), 128.4 (CH, C⁵), 126.5 (C, C³), 102.5 (C, C¹²), 100.1 (C, C¹¹), -0.3 (CH₃, C¹³) ppm.

IR (neat): ν 2956, 2850, 2167 (C≡C), 1695, 1579, 1554, 1488, 1369, 1252, 1149, 1096, 842, 759, 707 cm⁻¹.

Mp: 125°C (literature : 125°C).

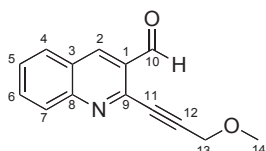
MS (ESI): [MNa⁺] 286, [MH⁺] 254, [MH⁺-TMS] 180.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₅H₁₆NOSi [M+H]⁺: 254.1001 found: 254.0997.

Ref : Patin, A.; Belmont, P. *Synthesis* **2005**, 2400-2406.

2-(3-methoxyprop-1-yn-1-yl)quinoline-3-carbaldehyde

10



Formula: C₁₄H₁₁NO₂

Mol. Wt.: 225.24 g.mol⁻¹

Aspect: orange solid

R_f = 0.46 (CyHex/EtOAc, 50:50)

Yield : 98 %

Purification by flash chromatography on silica gel using a mixture of CyHex/EtOAc (70:30)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.70 (s, 1H, H¹⁰), 8.75 (s, 1H, H²), 8.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H⁷), 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H⁴), 7.88 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.5 Hz, 1H, H⁶), 7.65 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.1 Hz, 1H, H⁵), 4.49 (s, 2H, H¹³), 3.53 (s, 3H, H¹⁴) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 190.5 (CO, C¹⁰), 150.0 (C, C⁸), 143.1 (C, C⁹), 137.2 (CH, C²), 133.1 (CH, C⁶), 129.6 (CH, C⁴), 129.3 (CH, C⁷), 128.8 (C, C¹), 128.4 (CH, C⁵), 126.5 (C, C³), 91.6 (C, C¹²), 82.4 (C, C¹¹), 60.3 (CH₂, C¹³), 58.3 (CH₃, C¹⁴) ppm.

IR (neat) ν 3046, 2989, 2853, 2223 (C≡C), 1689, 1582, 1552, 1489, 1375, 1154, 1114, 1093, 939, 916, 818, 786, 755, 710 cm⁻¹.

Mp: 102°C

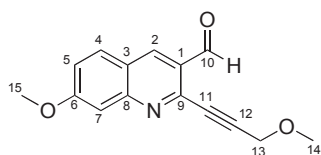
MS (ESI): [MH⁺] 226.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₄H₁₂NO₂ [M+H]⁺: 226.0868, found: 226.0876.

Ref : Godet, T.; Vaxelaire, C.; Michel, C.; Milet, A.; Belmont, P. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 5632-5641.

7-methoxy-2-(3-methoxyprop-1-yn-1-yl)quinoline-3-carbaldehyde

11



Formula: C₁₅H₁₃NO₃

Mol. Wt.: 255.27 g.mol⁻¹

Aspect: orange brownish solid

R_f = 0.45 (CyHex/EtOAc, 50:50)

Yield: 95 %

Purification by flash chromatography on silica gel using a mixture of CyHex/EtOAc (70:30)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.64 (s, 1H, H¹⁰), 8.60 (s, 1H, H²), 8.64 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H⁴), 7.45 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H⁷), 7.27 (dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 1H, H⁵), 4.49 (s, 2H, H¹³), 3.54 (s, 3H, H¹⁵), 3.14 (s, 3H, H¹⁴) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 190.4 (CO, C¹⁰), 163.7 (C, C⁶), 152.3 (C, C⁸), 143.8 (C, C⁹), 136.4 (CH, C²), 130.7 (CH, C⁴), 127.2 (CH, C⁷), 122.0 (C, C¹), 121.9 (CH, C⁵), 107.0 (C, C³), 91.3 (C, C¹²), 82.6 (C, C¹¹), 60.3 (CH₂, C¹³), 58.2 (CH₃, C¹⁴), 55.8 (CH₃, C¹⁵) ppm.

IR (neat): ν 2948, 2826, 2235, 1687, 1620, 1579, 1494, 1372, 1224, 1136, 1096, 1015, 898, 872, 843, 762, 707 cm⁻¹.

Mp: 125 – 126°C.

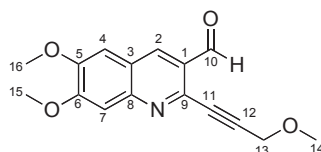
MS (ESI): [MH⁺] 256.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₅H₁₄NO₃ [M+H]⁺: 256.0974, found: 256.0982.

Ref : Godet, T.; Vaxelaire, C.; Michel, C.; Milet, A.; Belmont, P. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5632-5641.

6,7-dimethoxy-2-(3-methoxyprop-1-yn-1-yl)quinoline-3-carbaldehyde

12



Formula: C₁₆H₁₅NO₄

Mol. Wt.: 285.29 g.mol⁻¹

Aspect: orange solid

R_f = 0.18 (CyHex/EtOAc, 80:20)

Yield : 73 %

Purification by flash chromatography on silica gel using a mixture of CyHex/EtOAc (30:70)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.57 (s, 1H, H¹⁰), 8.47 (s, 1H, H²), 7.37 (s, 1H, H⁷), 7.06 (s, 1H, H⁴), 4.43 (s, 2H, H¹³), 4.00 (s, 3H, H¹⁶), 3.99 (s, 3H, H¹⁵), 3.48 (s, 3H, H¹⁴) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 190.6 (CO, C¹⁰), 155.6 (C, C⁶), 151.3 (C, C⁵), 148.0 (C, C⁸), 141.5 (C, C⁹), 134.3 (CH, C²), 127.7 (C, C¹), 122.7 (C, C³), 107.7 (CH, C⁷), 106.1 (CH, C⁴), 90.6 (C, C¹²), 82.8 (C, C¹¹), 60.4 (CH₂, C¹³), 58.2 (CH₃, C¹⁴), 56.5 (CH₃, C¹⁵), 56.3 (CH₃, C¹⁶) ppm.

IR (neat): ν 2995, 2925, 2828, 1686, 1579, 1502, 1418, 1398, 1273, 1219, 1168, 1122, 1100, 1004, 903, 856, 845, 722 cm⁻¹.

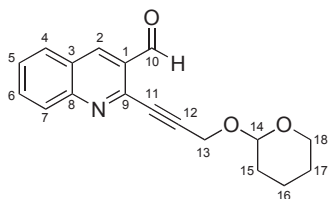
Mp: 144°C.

SM (ESI): [MH⁺] 286.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₆H₁₆NO₄ [M+H]⁺: 286.1074, found: 286.1073.

2-(3-methoxyprop-1-yn-1-yl)quinoline-3-carbaldehyde

13



Formula: C₁₈H₁₇NO₃

Mol. Wt.: 295.33 g.mol⁻¹

Aspect: brown solid

R_f = 0.54 (CyHex/EtOAc, 50:50)

Yield : 95 %

Purification by flash chromatography on silica gel using a mixture of CyHex/EtOAc (70:30)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.65 (s, 1H, H¹⁰), 8.69 (s, 1H, H²), 8.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H⁷), 7.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H⁴), 7.83 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H⁶), 7.60 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.1 Hz, 1H, H⁵), 4.91 (dd, *J* = 3.0, 3.0 Hz, 1H, H¹⁴), 4.65 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, H¹³), 4.58 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, H¹³), 3.92-3.84 (m, 1H, H¹⁸), 3.60-3.53 (m, 1H, H¹⁸), 3.90-1.52 (m, 6H, H¹⁵, H¹⁶ and H¹⁷) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 190.9 (CHO, C¹⁰), 150.2 (C, C⁸), 143.5 (C, C⁹), 137.2 (CH, C²), 133.2 (CH, C⁶), 129.8 (CH, C⁴), 129.5 (CH, C⁷), 129.0 (C, C¹), 128.5 (CH, C⁵), 126.7 (C, C³), 97.6 (C, C¹⁴), 92.2 (C, C¹²), 82.1 (C, C¹¹), 62.3 (2×CH₂, C¹⁸), 54.8 (2×CH₂, C¹³), 30.4 (2×CH₂, C¹⁵), 25.5 (2×CH₂, C¹⁷), 19.1 (2×CH₂, C¹⁶) ppm.

IR (neat): ν 3052, 2938, 2853, 1692 (C=O), 1613, 1581, 1490, 1371, 1344, 1200, 1118, 1058, 1024, 986, 902, 815, 754 cm⁻¹.

Mp: 77°C.

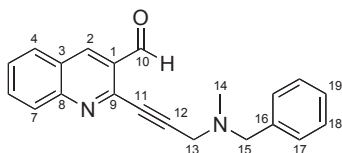
MS (ESI): [MH⁺] 296, [MH⁺-THP] 212.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₈H₁₈NO₃ [M+H]⁺: 296.1285 found: 296.1287.

Ref : Belmont, P.; Belhadj, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1793-1795.

2-(3-(benzyl(methyl)amino)prop-1-yn-1-yl)quinoline-3-carbaldehyde

14



Formula: C₂₁H₁₈N₂O

Mol. Wt.: 314.38 g.mol⁻¹

Aspect: orange brownish solid

R_f = 0.37 (CyHex/EtOAc, 50:50)

Yield : 88 %

Purification by flash chromatography on silica gel using a mixture of CyHex/EtOAc (60:40)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.76 (s, 1H, H¹⁰), 8.73 (s, 1H, H²), 8.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H⁷), 7.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H⁴), 7.86 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.5 Hz, 1H, H⁶), 7.62 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.1 Hz, 1H, H⁵), 7.40-7.24 (m, 5H, H¹⁷, H¹⁸ and H¹⁹), 3.73 (s, 2H, H¹³), 3.72 (s, 3H, H¹⁵), 2.49 (s, 3H, H¹⁴) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 190.6 (CHO, C¹⁰), 150.0 (C, C⁸), 143.6 (C, C⁹), 138.1 (C, C¹⁶), 137.1 (CH, C²), 133.0 (CH, C⁶), 129.6 (CH, C⁴), 129.2 (CH, C⁷), 129.1 (2×CH, C¹⁷), 128.7 (C, C¹), 128.4 (2×CH, C¹⁸), 128.2 (CH, C⁵), 127.4 (CH, C¹⁹), 126.4 (C, C³), 91.9 (C, C¹²), 82.3 (C, C¹¹), 60.5 (CH₂, C¹⁵), 45.9 (CH₂, C¹³), 42.2 (CH₃, C¹⁴) ppm.

IR (neat): ν 3049, 2945, 2845, 2826, 2226 (C≡C), 1693 (C=O), 1610, 1581, 1551, 1490, 1453, 1369, 1321, 1151, 1107, 1018, 915, 787, 755, 738, 698 cm⁻¹

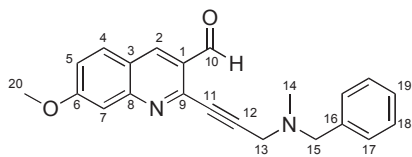
Mp: 82°C.

MS (CI): [MH⁺] 315.

HRMS (CI): *m/z* calcd. C₂₁H₁₉N₂O for [M+H]⁺: 315.1497, found: 315.1497.

2-(3-(benzyl(methyl)amino)prop-1-yn-1-yl)-7-methoxyquinoline-3-carbaldehyde

15



Formula: C₂₂H₂₀N₂O₂

Mol. Wt.: 344.41 g.mol⁻¹

Aspect: orange solid

R_f = 0.15 (CyHex/EtOAc, 50:50)

Yield : 65 %

Purification by flash chromatography on silica gel using a mixture of CyHex/EtOAc (30:70)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.69 (s, 1H, H¹⁰), 8.60 (s, 1H, H²), 7.79 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H⁴), 7.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H⁷), 7.39-7.31 (m, 4H, H¹⁷ and H¹⁸), 7.28-7.25 (m, 1H, H¹⁹), 7.23 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1H, H⁵), 3.95 (s, 3H, H²⁰), 3.70 (s, 4H, H¹³ and H¹⁵), 2.48 (s, 3H, H¹⁴) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 190.6 (CHO, C¹⁰), 163.7 (C, C⁶), 152.3 (C, C⁸), 144.4 (C, C⁹), 138.2 (C, C¹⁶), 136.4 (CH, C²), 130.7 (CH, C⁴), 129.2 (CH, 2×C¹⁷), 128.5 (2×CH, C¹⁸), 127.4 (CH, C¹⁹), 127.3 (C, C¹), 121.9 (C, C³), 121.8 (CH, C⁵), 107.1 (CH, C⁷), 91.7 (C, C¹²), 82.4 (C, C¹¹), 60.6 (CH₂, C¹⁵), 55.9 (CH₃, C²⁰), 46.0 (CH₂, C¹³), 42.3 (CH₃, C¹⁴) ppm.

IR (neat): ν 3031, 2979, 2829, 2787, 2217 (C≡C), 1687 (C=O), 1619, 1578, 1492, 1443 1377, 1222, 1132, 1017, 875, 843, 819, 741, 698 cm⁻¹.

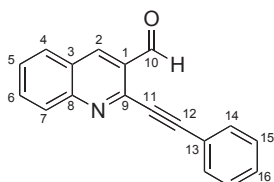
Mp: 114°C.

MS (ESI): [MH⁺] 345.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. C₂₂H₂₁N₂O₂ for [M+H]⁺: 345.1598, found: 345.1595.

2-(phenylethynyl)quinoline-3-carbaldehyde

16



Formula: C₁₈H₁₁NO

Mol. Wt.: 257.29 g.mol⁻¹

Aspect: orange solid

R_f = 0.67 (CyHex/EtOAc, 50:50)

Yield : 97 %

Purification by flash chromatography on silica gel using a mixture of CyHex/EtOAc (80:20)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.82 (s, 1H, H¹⁰), 8.76 (s, 1H, H²), 8.19 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H⁷), 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H⁴), 7.86 (ddd, *J* = 8.6, 7.0, 1.5 Hz, 1H, H⁶), 7.73-7.70 (m, 2H, H¹⁴), 7.64 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.1 Hz, 1H, H⁵), 7.46-7.40 (m, 3H, H¹⁵ and H¹⁶) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 190.6 (CHO, C¹⁰), 150.1 (C, C⁸), 147.8 (C, C⁹), 137.1 (CH, C²), 133.0 (CH, C⁶), 132.3 (2×CH, C¹⁴), 129.8 (CH, C⁴), 129.6 (CH, C⁷), 129.3 (CH, C¹⁶), 128.8 (C, C¹), 128.6 (2×CH, C¹⁵), 128.2 (CH, C⁵), 126.3 (C, C³), 121.3 (C, C¹³), 95.5 (C, C¹²), 85.6 (C, C¹¹) ppm.

IR (neat): ν 3048, 2854, 2209 (C≡C), 1691 (C=O), 1581, 1556, 1493, 1374, 1169, 1147, 1088, 918, 880, 784, 748, 687 cm⁻¹

Mp: 116°C (litt. 126°C).

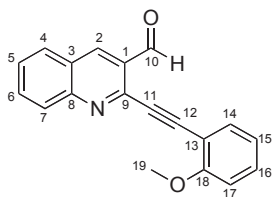
MS (CI): [MH⁺] 258.

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₈H₁₂NO [M+H]⁺: 258.0919, found: 258.0919.

Ref : Patin, A.; Belmont, P. *Synthesis* **2005**, 2400-2406.

2-((2-methoxyphenyl)ethynyl)quinoline-3-carbaldehyde

17



Formula: C₁₉H₁₃NO₂

Mol. Wt.: 287.31 g.mol⁻¹

Aspect: yellow solid

R_f = 0.57 (CyHex/EtOAc, 50:50)

Yield : 91 %

Purification by flash chromatography on silica gel using a mixture of CyHex/EtOAc (80:20)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.91 (s, 1H, H¹⁰), 8.71 (s, 1H, H²), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H⁷), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H⁴), 7.88 (ddd, J = 8.5, 7.0, 1.4 Hz, 1H, H⁶), 7.64 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H, H¹⁴), 7.58 (ddd, J = 8.1, 7.0, 1.0 Hz, 1H, H⁵), 7.38 (ddd, J = 8.4, 7.5, 1.7 Hz, 3H, H¹⁶), 7.00-6.94 (m, 1H, H¹⁵), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H¹⁷), 3.94 (s, 3H, H¹⁹) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 192.2 (CHO, C¹⁰), 161.3 (C, C¹⁸), 150.3 (C, C⁸), 144.6 (C, C⁹), 136.6 (CH, C²), 133.9 (CH, C¹⁴), 132.9 (CH, C⁶), 131.5 (CH, C¹⁵), 129.8 (CH, C⁴), 129.4 (CH, C⁷), 129.1 (C, C¹), 128.1 (CH, C⁵), 126.5 (C, C³), 120.7 (CH, C¹⁵), 110.7 (C, C¹³), 110.6 (CH, C¹⁷), 92.8 (C, C¹²), 89.9 (C, C¹¹), 55.9 (CH₃, C¹⁹) ppm.

IR (neat): ν 2954, 2887, 2207, 1687, 1583, 1552, 1489, 1455, 1278, 1245, 1116, 1020, 784, 743, 708 cm⁻¹

Mp: 146 – 147°C.

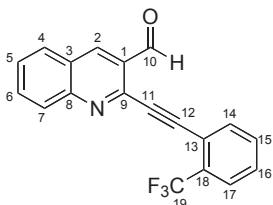
MS (ESI): [MH⁺] 288.

HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₉H₁₄NO₂ [M+H]⁺: 288.1025, found: 288.1044.

Ref : Godet, T.; Vaxelaire, C.; Michel, C.; Milet, A.; Belmont, P. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5632-5641.

2-((2-(trifluoromethyl)phenyl)ethynyl)quinoline-3-carbaldehyde

18



Formula: C₁₉H₁₀F₃NO

Mol. Wt.: 325.28 g.mol⁻¹

Aspect: yellowish solid

R_f = 0.62 (CyHex/EtOAc, 50:50)

Yield : 90 %

Purification by flash chromatography on silica gel using a mixture of CyHex/EtOAc (90:10)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.68 (s, 1H, H¹⁰), 8.72 (s, 1H, H²), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H⁷), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H⁴), 7.89 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H¹⁴), 7.84 (ddd, J = 8.5, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H⁶), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H¹⁷), 7.61 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.2 Hz, 1H, H⁵), 7.58-7.48 (m, 2H, H¹⁵ and H¹⁶) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 190.8 (CHO, C¹⁰), 150.2 (C, C⁸), 143.4 (C, C⁹), 136.9 (CH, C²), 135.1 (CH, C¹⁴), 133.1 (CH, C⁶), 131.9 (q, J = 30.7 Hz, C, C¹⁸), 131.8 (CH, C¹⁶), 129.8 (CH, C⁴), 129.7 (CH, C¹⁵), 129.5 (CH, C⁷), 129.4 (C, C¹), 128.6 (CH, C⁵), 126.7 (C, C³), 126.2 (q, J = 5.1 Hz, CH, C¹⁷), 123.5 (q, J = 273.4 Hz, CF₃, C¹⁹), 119.7 (q, J = 2.2 Hz, C, C¹³), 90.6 (C, C¹¹), 90.4 (C, C¹²) ppm.

IR (neat): ν 2888, 2208 (C≡C), 1692 (C=O), 1582, 1491, 1371, 1317, 1259, 1171 (C-F), 1147, 1188 (C-O), 1055, 1033, 761, 745, 708 cm⁻¹.

Mp: 106°C

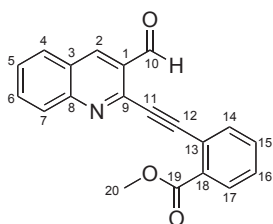
GC/MS: [M⁺] 325.

HRMS (ESI) m/z calcd. for C₁₉H₁₀F₃NO [M+H]⁺: 326.0793, found: 326.0801.

Ref : Godet, T.; Vaxelaire, C.; Michel, C.; Milet, A.; Belmont, P. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5632-5641.

methyl 2-((3-formylquinolin-2-yl)ethynyl)benzoate

19



Formula: C₂₀H₁₃NO₃

Mol. Wt.: 315.32 g.mol⁻¹

Aspect: yellowish solid

R_f = 0.56 (CyHex/EtOAc, 50:50)

Yield : 92 %

Purification by flash chromatography on silica gel using a mixture of CyHex/EtOAc (80:20)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.96 (s, 1H, H¹⁰), 8.73 (s, 1H, H²), 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H⁷), 8.04 (dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H, H¹⁷), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H⁴), 7.86 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H, H¹⁴), 7.83 (ddd, J = 8.5, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H⁶), 7.60 (ddd, J = 8.1, 6.9, 1.0 Hz, 1H, H⁵), 7.55 (ddd, J = 7.6, 7.5, 1.2 Hz, 1H, H¹⁵), 7.46 (ddd, J = 7.7, 7.6, 1.2 Hz, 1H, H¹⁶), 3.95 (s, 3H, H²⁰) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 192.2 (CHO, C¹⁰), 166.0 (C(O)O, C¹⁹), 150.3 (C, C⁸), 144.2 (C, C⁹), 136.7 (C, C²), 135.1 (CH, C¹⁴), 132.9 (CH, C⁶), 132.9 (C, C¹⁸), 132.1 (CH, C¹⁵), 130.8 (CH, C¹⁷), 129.7 (CH, C⁴), 129.5 (CH, C¹), 129.4 (CH, C¹⁶), 129.3 (CH, C⁷), 128.3 (CH, C⁵), 126.6 (C, C³), 122.1 (C, C¹³), 93.7 (C, C¹²), 90.3 (C, C¹¹), 52.6 (CH₃, C²⁰) ppm.

IR (neat): ν 2965, 2025, 2206 (C≡C), 1721 (C=O aldehyde), 1688 (C=O ester), 1582, 1491, 1448, 1433, 1305, 1253, 1127, 1079, 950, 888, 743, 698 cm⁻¹.

Mp: 154°C

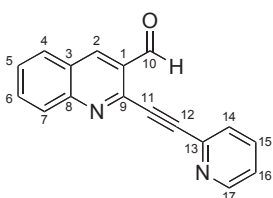
MS (ESI): [MH⁺] 316.

HRMS (ESI): m/z calcd. for C₂₀H₁₄NO₃ [M+H]⁺: 316.0974, found: 316.0085.

Ref : Godet, T.; Vaxelaire, C.; Michel, C.; Milet, A.; Belmont, P. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5632-5641.

2-(pyridin-2-ylethynyl)quinoline-3-carbaldehyde

20



Formula: C₁₇H₁₀N₂O

Mol. Wt.: 258.27 g.mol⁻¹

Aspect: brownish solid

R_f = 0.25 (CyHex/EtOAc, 50:50)

Yield : 89%

Purification by flash chromatography on silica gel using a mixture of CyHex/EtOAc (60:40)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.78 (s, 1H, H¹⁰), 8.71 (s, 1H, H²), 8.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H, H¹⁷), 8.11 (d, J = 8.5, 1H, H⁷), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H⁴), 7.82 (ddd, J = 8.5, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H⁶), 7.70 (m, 2H, H¹⁴ and H¹⁵), 7.60 (ddd, J = 8.1, 6.9, 1.1 Hz, 1H, H⁵), 7.30 (ddd, J = 6.8, 4.8, 1.9 Hz, 1H, H¹⁶) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 190.5 (CHO, C¹⁰), 150.5 (C, C¹⁷), 150.2 (C, C⁸), 143.2 (C, C⁹), 142.1 (C, C²), 135.1 (CH, C¹³), 137.2 (CH, C⁷), 136.5 (CH, C¹⁵), 133.2 (CH, C⁶), 129.8 (CH, C⁴), 129.5 (CH, C⁶), 129.2 (C, C¹), 128.7 (CH, C⁵), 128.2 (CH, C¹⁴), 126.7 (C, C³), 124.2 (CH, C¹⁶), 93.7 (C, C¹²), 84.5 (C, C¹¹) ppm.

IR (neat): ν 3049, 2859, 2215, 1692, 1580, 1554, 1489, 1465, 1429, 1373, 1117, 1050, 887, 784, 750 cm⁻¹

Mp: 167-168 °C.

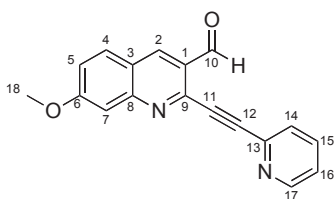
MS (CI): [MH⁺] 259.

HRMS (CI): m/z calcd. for C₁₇H₁₀N₂O [M+H]⁺: 259.0871, found: 259.0872.

Ref: Belmont, P.; Belhadj, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1793-1795.

7-methoxy-2-(pyridin-2-ylethynyl)quinoline-3-carbaldehyde

21



Formula: C₁₈H₁₂N₂O₂

Mol. Wt.: 288.30 g.mol⁻¹

Aspect: orange solid

R_f = 0.15 (CyHex/EtOAc, 50:50)

Yield : 52 %

Purification by flash chromatography on silica gel using a mixture of CyHex/EtOAc (40:60)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.79 (s, 1H, H¹⁰), 8.70 (ddd, *J* = 6.7, 1.6, 1.0 Hz, 1H, H¹⁷), 8.69 (s, 1H, H²), 7.86 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H⁴), 7.76 (ddd, *J* = 7.8, 5.1, 1.6 Hz, 1H, H¹⁵), 7.72 (ddd, *J* = 7.8, 1.7, 1.0 Hz, 1H, H¹⁴), 7.49 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H⁷), 7.35 (ddd, *J* = 6.7, 5.1, 1.7 Hz, 1H, H¹⁶), 7.29 (dd, *J* = 9.1, 2.5 Hz, 1H, H⁵), 4.00 (s, 3H, H¹⁸) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 190.5 (CHO, C¹⁰), 163.9 (C, C⁶), 152.5 (C, C⁸), 150.5 (CH, C¹⁷), 143.9 (C, C⁹), 136.5 (C, C²), 136.5 (CH, C¹⁵), 130.9 (CH, C⁴), 128.2 (CH, C¹⁴), 127.8 (C, C¹), 124.1 (CH, C¹⁶), 122.4 (CH, C⁵), 122.2 (C, C³), 107.3 (CH, C⁷), 93.5 (C, C¹²), 84.6 (C, C¹¹), 56.0 (CH₃, C¹⁸) ppm.

IR (neat): ν 3070, 3015, 2866, 2226 (C≡C), 1684 (C=O), 1620, 1579, 1497, 1463, 1421, 1389, 1375, 1310, 1233, 1161, 1134, 1015, 891, 843, 818, 779, 761 cm⁻¹

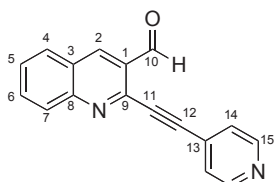
Mp: 203 – 205°C

MS (ESI): [MH⁺] 289.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₈H₁₃N₂O₂ [M+H]⁺: 289.0972, found: 289.0970.

2-(pyridin-4-ylethynyl)quinoline-3-carbaldehyde

22



Formula: C₁₇H₁₀N₂O

Mol. Wt.: 258.27 g.mol⁻¹

Aspect: yellow solid

R_f = 0.12 (CyHex/EtOAc, 50:50)

Yield : 65 %

Purification by flash chromatography on silica gel using a mixture of CyHex/EtOAc (40:60)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.70 (s, 1H, H¹⁰), 8.74 (s, 1H, H²), 8.69 (brs, 2H, H¹⁵), 8.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H⁷), 7.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H⁴), 7.88 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H⁶), 7.65 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 0.9 Hz, 1H, H⁵), 7.52 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H, H¹⁴) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 190.0 (CHO, C¹⁰), 150.2 (C, C⁸), 150.2 (2×CH, C¹⁵), 142.7 (C, C⁹), 137.8 (C, C²), 133.4 (CH, C⁶), 129.8 (CH, C⁴), 129.7 (C, C¹³), 129.6 (CH, C⁷), 129.2 (C, C¹), 128.9 (CH, C⁵), 126.8 (C, C³), 125.9 (CH, C¹⁴), 91.7 (C, C¹²), 89.4 (C, C¹¹) ppm.

IR (neat): ν 3034, 2924, 2851, 2214 (C≡C), 1687 (C=O), 1591, 1579, 1555, 1491, 1405, 1376, 1172, 1092, 816, 781, 749 cm⁻¹.

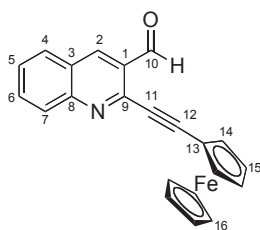
Mp: 166-167 °C.

GC/MS: [M⁺] 258.

HRMS (ESI) *m/z* calcd. for C₁₇H₁₁N₂O [M+H]⁺: 259.0866, found: 259.0866.

2-(ferrocenyl)quinoline-3-carbaldehyde

23



Formula: C₂₂H₁₅FeNO

Mol. Wt.: 365.21 g.mol⁻¹

Aspect: red solid

R_f = 0.70 (CyHex/EtOAc, 50:50)

Yield : 71 %

Purification by flash chromatography on silica gel using a mixture of CyHex/EtOAc (50:50)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.77 (s, 1H, H¹⁰), 8.72 (s, 1H, H²), 8.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H⁷), 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H⁴), 7.85 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.5 Hz, 1H, H⁶), 7.61 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.1 Hz, 1H, H⁵), 4.68 (t, *J* = 1.9 Hz, 2H, H¹⁴), 4.37 (t, *J* = 1.9 Hz, 2H, H¹⁵), 4.29 (s, 5H, H¹⁶) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 191.1 (CO, C¹⁰), 150.3 (C, C⁸), 144.5 (C, C⁹), 137.0 (C, C²), 133.0 (CH, C⁶), 129.7 (CH, C⁴), 129.1 (CH, C⁷), 128.6 (C, C¹), 127.8 (CH, C⁵), 126.1 (C, C³), 97.0 (C, C¹²), 82.7 (C, C¹¹), 72.3 (2×CH, C¹⁴), 70.3 (5×CH, C¹⁶), 70.0 (2×CH, C¹⁵), 62.5 (C, C¹³) ppm.

IR (neat): ν 3114, 2916, 2847, 2196 (C≡C), 1689 (C=O), 1581, 1551, 1491, 1368, 1095, 1032, 914, 847, 809, 782, 756, 691 cm⁻¹

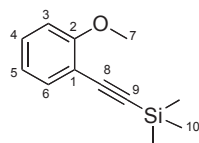
Mp: 180-181°C.

MS (CI): [MH⁺] 266.

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₂₂H₁₆FeNO [M+H]⁺: 366.0581, found: 366.0581.

((2-methoxyphenyl)ethynyl)trimethylsilane

26



CAS: 40230-91-9

109.7 € / 5 g (Sigma-Aldrich)

Formula: C₁₂H₁₆OSi

Mol. Wt.: 204.34 g.mol⁻¹

Aspect: yellow oil

R_f = 0.48 (CyHex/EtOAc, 80:20)

Yield : 98 %

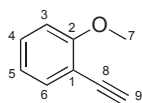
To a stirred solution of 2-iodoanisole (200 mg, 0.85 mmol, 1 eq) and trimethylsilylacetylene (15 μL, 1.02 mmol, 1.2 eq) in triethylamine (2.6 mL) were added PdCl₂(PPh₃)₂ (12 mg, 0.017 mmol, 0.02 eq) and CuI (2 mg, 0.01 mmol, 0.01 eq) under argon. Then, the resulting yellow mixture was heated at 50°C for 4 hours. Then the mixture was diluted in EtOAc, filtrated through a short pad of silica gel and elued with EtOAc. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography using a mixture of CyHex/EtOAc (95:5) to afford a yellow oil (170 mg, 0.83 mmol, 98 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.43 (dd, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H, H⁶), 7.28 (ddd, *J* = 8.3, 7.5, 1.6 Hz, 1H, H⁴), 6.88 (ddd, *J* = 7.5, 7.5, 1.0 Hz, 1H, H⁵), 6.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H³), 3.88 (s, 3H, H⁷), 0.26 (s, 3H, H¹⁰) ppm.

Ref : Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10292-10296.

1-ethynyl-2-methoxybenzene

27



CAS: 767-91-9

193.5 € / 5 g (Sigma-Aldrich)

Formula: C₁₀H₈O

Mol. Wt.: 132.16 g.mol⁻¹

Aspect: yellow oil

R_f = 0.39 (CyHex/EtOAc, 80:20)

Yield : 85 %

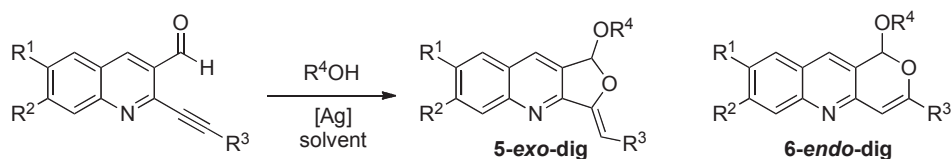
A solution of KOH (48 mg, 0.85 mmol, 1 eq) in water (0.4 mL) was added dropwise and under argon atmosphere to a solution of compound **26** (170 mg, 0.83 mmol, 1 eq) in CH₃OH (3.5 mL). The mixture was stirred at r.t. for 3 h. After that time, the residue was added to 3 mL of brine solution and extracted with EtOAc. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and evaporated under vacuum to afford yellow oil (95 mg, 0.72 mmol, 85 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.47 (dd, 1H, *J* = 7.6, 1.7 Hz, H⁶), 7.33 (ddd, 1H, *J* = 8.3, 7.6, 1.7 Hz, H⁴), 6.91 (ddd, 1H, *J* = 7.6, 7.6, 0.8 Hz, H⁵), 6.90 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H³), 3.91 (s, 3H, H⁷), 3.31 (s, 1H, H⁹) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 160.7 (C, C²), 134.3 (CH, C⁶), 130.4 (CH, C⁴), 120.6 (CH, C⁵), 111.3 (C, C¹), 110.7 (CH, C³), 81.2 (CH, C⁹), 80.2 (C, C⁸), 56.0 (CH₃, C⁷) ppm.

Ref : Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10292-10296.

ACETALISATION/CYCLOISOMERISATION REACTION



General procedure for the AgOTf-catalyzed cyclization/acetalization tandem reaction.

Silver triflate (5 mol%) was added in one portion to a solution of 2-alkynyl-3-carbaldehyde quinoline (0.1 mmol) in corresponding alcohol (or DCE) (2 mL, 0.05M) under argon (then alcohol was added). The mixture was stirred at r.t. until completion of the reaction (TLC monitoring) and filtered through celite. The celite pad was abundantly washed with dichloromethane (20 mL) and the filtrate was washed with sat. aq. solution of NaHCO₃ (×3) and brine. The organic layer was then dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (*c*-Hexane / EtOAc (1%Et₃N) ; 9 : 1 to 0 : 1) afforded the desired product.

General procedure for the Ag₂O-catalyzed cyclization/acetalization tandem reaction.

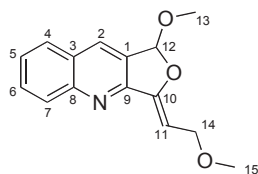
Silver(I) oxide (5 mol%) was added in one portion to a solution of 2-alkynyl-3-carbaldehyde quinoline (0.1 mmol) in alcohol (2 mL, 0.05M) under argon. The mixture was stirred at r.t. until completion of the reaction (TLC monitoring) and filtered through celite. The celite pad was abundantly washed with dichloromethane (20 mL) and the filtrate was washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (×3) and brine to afford the desired product.

Representative procedure for the [Ag(Im)]_n-catalyzed cyclization/acetalization tandem reaction.

A *N,N*-diethylaminoethanol solution (1 mL) containing [Ag(Im)]_n (1.7 mg, 9.7 μmol, 5 mol%) and PPh₃ (2.6 mg, 9.7 μmol, 5 mol%) is vigorously stirred during 30 min at r.t. and the 2-alkynyl-3-carbaldehyde (0.2 mmol) is added in one portion. After 30 min (TLC monitoring) the reaction mixture was filtered through celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Flash chromatography on basic alumina (*c*-Hexane / EtOAc ; 8 : 2 to 0 : 1) afforded the desired product.

(Z)-1-methoxy-3-(2-methoxyethylidene)-1,3-dihydrofuro[3,4-b]quinoline

33



Formula: C₁₅H₁₅NO₃

Mol. Wt.: 257.28 g.mol⁻¹

Aspect: yellow solid

R_f = 0.28 (CyHex/EtOAc, 50:50)

Yield : 95 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (s, 1H, H²), 8.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H⁷), 7.87 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H, H⁴), 7.76 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.1 Hz, 1H, H⁶), 7.56 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.1 Hz, 1H, H⁵), 6.51 (s, 1H, H¹²), 5.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H¹¹), 4.31 (dd, *J* = 12.4, 7.3 Hz, 1H, H¹⁴), 4.31 (dd, *J* = 12.4, 7.3 Hz, 1H, H¹⁴), 3.55 (s, 3H, H¹³), 3.43 (s, 3H, H¹⁵) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 153.4 (C, C⁹), 153.0 (C, C¹⁰), 150.0 (C, C⁸), 131.6 (CH, C²), 130.7 (CH, C⁶), 129.7 (CH, C⁷), 129.1 (C, C¹), 128.6 (CH, C⁴), 127.9 (C, C³), 127.1 (CH, C⁵), 104.6 (CH, C¹²), 97.5 (CH, C¹¹), 66.3 (CH₂, C¹⁴), 57.9 (CH₃, C¹⁵), 55.1 (CH₃, C¹³) ppm.

IR (neat): ν 3000, 2886, 2823, 1626, 1505, 1415, 1398, 1358, 1313, 1196, 1121, 1081, 995, 973, 934, 778, 765, 721 cm⁻¹.

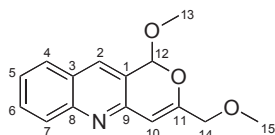
MS (ESI): [MH⁺] 258.

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₅H₁₆NO₃ [M+H]⁺: 258.1130, found: 258.1130.

Ref : Godet, T.; Vaxelaire, C.; Michel, C.; Milet, A.; Belmont, P. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5632-5641.

1-methoxy-3-(methoxymethyl)-1H-pyrano[4,3-b]quinoline

34



Formula: C₁₅H₁₅NO₃

Mol. Wt.: 257.28 g.mol⁻¹

Aspect: yellow solid

R_f = 0.30 (CyHex/EtOAc, 50:50)

Yield : 90 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.10 (s, 1H, H²), 8.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H⁷), 7.79 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H, H⁴), 7.70 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.2 Hz, 1H, H⁶), 7.47 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.1 Hz, 1H, H⁵), 6.43 (s, 1H, H¹⁰), 6.21 (s, 1H, H¹²), 4.18 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, H¹⁴), 4.08 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, H¹⁴), 3.63 (s, 3H, H¹³), 3.47 (s, 3H, H¹⁵) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 158.4 (C, C¹¹), 149.1 (C, C⁹), 147.3 (C, C⁸), 135.0 (CH, C⁶), 131.0 (CH, C⁷), 128.2 (CH, C⁴), 127.9 (CH, C³), 127.2 (C, C³), 126.2 (CH, C⁵), 122.6 (CH, C²), 103.6 (CH, C¹²), 99.8 (CH, C¹⁰), 71.5 (CH₂, C¹⁴), 58.5 (CH₃, C¹⁵), 55.8 (CH₃, C¹³) ppm.

IR (neat): ν 2970, 2919, 2832, 1652, 1620, 1427, 1381, 1316, 1189, 1158, 1119, 1091, 1077, 1017, 993, 962, 906, 753 cm⁻¹.

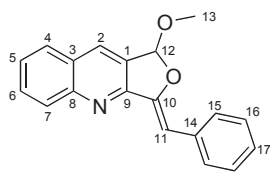
MS (ESI): [MH⁺] 258.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₅H₁₆NO₃ [M+H]⁺: 258.1130, found: 258.1146.

Ref : Godet, T.; Vaxelaire, C.; Michel, C.; Milet, A.; Belmont, P. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5632-5641.

(Z)-3-benzylidene-1-methoxy-1,3-dihydrofuro[3,4-*b*]quinoline

35



Formula: C₁₉H₁₅NO₂

Mol. Wt.: 289.33 g.mol⁻¹

Aspect: yellow solid

R_f = 0.64 (CyHex/EtOAc, 50:50)

Yield : 97 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.23 (s, 1H, H²), 8.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H⁷), 7.92-7.86 (m, 3H, H⁴ and H¹⁵), 7.78 (ddd, *J* = 8.6, 6.9, 1.5 Hz, 1H, H⁶), 7.56 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.1 Hz, 1H, H⁵), 7.43-7.38 (m, 2H, H¹⁶), 7.26 (dd, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H, H¹⁷), 6.77 (s, 1H, H¹²), 6.68 (s, 1H, H¹¹), 3.62 (s, 3H, H¹³) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 154.8 (C, C⁹), 150.8 (C, C¹⁰), 150.2 (C, C⁸), 135.3 (C, C¹⁴), 131.6 (CH, C²), 130.8 (CH, C⁶), 129.6 (CH, C⁷), 129.4 (CH, 2×C¹⁵), 128.7 (CH, 2×C¹⁶), 128.6 (CH, C¹²), 127.8 (C, C¹), 126.9 (CH, C¹⁷), 126.9 (CH, C⁵), 126.6 (C, C³), 105.3 (CH, C¹¹), 101.3 (CH, C¹²), 55.1 (CH₃, C¹³) ppm.

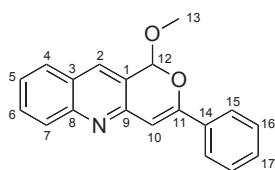
IR (neat): ν 3052, 2961, 2915, 2829, 1620, 1399, 1245, 1198, 1082, 940, 758, 745, 686 cm⁻¹.

GC/MS: [M⁺] 289.

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₉H₁₅NO₂ [M⁺] : 289.1103, found: 289.1139.

1-methoxy-3-phenyl-1*H*-pyrano[4,3-*b*]quinoline

36



Formula: C₁₉H₁₅NO₂

Mol. Wt.: 289.33 g.mol⁻¹

Aspect: yellow solid

R_f = 0.55 (CyHex/EtOAc, 50:50)

Yield : 89 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H⁷), 8.103 (s, 1H, H²), 7.92-7.89 (m, 2H, H¹⁵), 7.80 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H, H⁴), 7.71 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.4 Hz, 1H, H⁶), 7.50-7.42 (m, 4H, H⁵, H¹⁶ and H¹⁷), 6.98 (s, 1H, H¹⁰), 6.37 (s, 1H, H¹²), 3.70 (s, 3H, H¹³) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 155.9 (C, C¹¹), 150.0 (C, C⁹), 149.1 (C, C⁸), 133.9 (C, C¹⁴), 133.3 (CH, C²), 130.4 (CH, C⁶), 130.0 (CH, C¹⁷), 128.8 (3×CH, C⁷ and 2×C¹⁶), 128.1 (CH, C⁴), 127.3 (CH, C³), 125.8 (CH, C⁵), 125.6 (CH, 2×C¹⁵), 122.7 (C, C¹), 102.3 (C, C¹⁰), 100.3 (CH, C¹²), 56.0 (CH₃, C¹³) ppm.

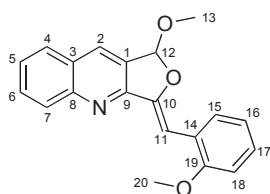
IR (neat): ν 3055, 2918, 2826, 1618, 1495, 1429, 1077, 1015, 957, 910, 753, 689 cm⁻¹.

GC/MS: [M⁺] 289.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₉H₁₆NO₂ [M+H]⁺: 290.1176, found: 290.1181.

(Z)-1-methoxy-3-(2-methoxybenzylidene)-1,3-dihydrofuro[3,4-b]quinoline

37



Formula: C₂₀H₁₇NO₃

Mol. Wt.: 319.35 g.mol⁻¹

Aspect: yellow solid

R_f = 0.62 (CyHex/EtOAc, 50:50)

Yield : Quant.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.34 (d, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H, H¹⁵), 8.22 (s, 1H, H²), 8.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H⁷), 7.87 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H, H⁴), 7.76 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.2 Hz, 1H, H⁶), 7.55 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.1 Hz, 1H, H⁵), 7.21-7.26 (m, 2H, H¹¹ and H¹⁷), 7.03 (td, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H, H¹⁶), 6.92 (dd, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H, H¹⁸), 6.68 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H, H¹²), 3.93 (s, 3H, H²⁰), 3.60 (s, 3H, H¹³) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 157.0 (C, C¹⁹), 154.9 (C, C⁹), 150.8 (C, C¹⁰), 150.3 (C, C⁸), 131.4 (CH, C²), 130.6 (CH, C⁶), 130.1 (CH, C⁷), 129.7 (CH, C¹⁵), 128.6 (CH, C⁴), 128.5 (C, C¹), 128.1 (CH, C¹⁷), 127.7 (C, C¹), 126.7 (CH, C⁵), 124.3 (C, C¹⁴), 120.7 (CH, C¹⁶), 110.5 (CH, C¹⁸), 105.2, (CH, C¹¹), 94.9 (CH, C¹²), 55.6 (CH₃, C²⁰), 55.3 (CH₃, C¹³) ppm.

Mp: 152-153°C.

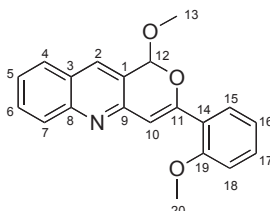
IR (neat): ν 3013, 2936, 2837, 1625, 1491, 1459, 1394, 1251, 1232, 1183, 1107, 1075, 1021, 974, 955, 918, 746 cm⁻¹.

MS (ESI): [MH⁺] 320.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₀H₁₈NO₃ [M+H]⁺: 320.1281, found: 320.1279.

1-methoxy-3-(2-methoxyphenyl)-1H-pyrano[4,3-b]quinoline

38



Formula: C₂₀H₁₇NO₃

Mol. Wt.: 319.35 g.mol⁻¹

Aspect: yellow solid

R_f = 0.43 (CyHex/EtOAc, 50:50)

Yield : 97 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.23 (s, 1H, H²), 8.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H⁷), 7.92-7.86 (m, 3H, H⁴ and H¹⁵), 7.78 (ddd, *J* = 8.6, 6.9, 1.5 Hz, 1H, H⁶), 7.56 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.1 Hz, 1H, H⁵), 7.43-7.38 (m, 2H, H¹⁶), 7.26 (dd, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H, H¹⁷), 6.77 (s, 1H, H¹⁰), 6.68 (s, 1H, H¹²), 3.62 (s, 3H, H¹³) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 154.8 (C, C⁹), 150.8 (C, C¹¹), 150.2 (C, C⁸), 135.3 (C, C¹⁴), 131.6 (CH, C²), 130.8 (CH, C⁶), 129.6 (CH, C⁷), 129.4 (CH, 2×C¹⁵), 128.7 (CH, 2×C¹⁶), 128.6 (CH, C¹²), 127.8 (C, C¹), 126.9 (CH, C¹⁷), 126.9 (CH, C⁵), 126.6 (C, C³), 105.3 (CH, C¹⁰), 101.3, (CH, C¹²), 55.1 (CH₃, C¹³) ppm.

IR (neat): ν 2919, 2850, 1616, 1491, 1433, 1247, 1180, 1125, 1073, 1058, 1012, 956, 902, 752 cm⁻¹.

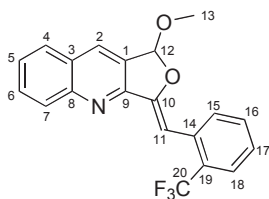
MS (ESI): [MH⁺] 320.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₀H₁₈NO₃ [M+H]⁺: 320.1282, found: 320.1291.

Ref : Godet, T.; Vaxelaire, C.; Michel, C.; Milet, A.; Belmont, P. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5632-5641.

(Z)-1-methoxy-3-(2-(trifluoromethyl)benzylidene)-1,3-dihydrofuro[3,4-b]quinoline

39



Formula: C₂₀H₁₄F₃NO₃

Mol. Wt.: 357.33 g.mol⁻¹

Aspect: yellow oil

R_f = 0.62 (CyHex/EtOAc, 50:50)

Yield : 80 %

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H¹⁵), 8.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H⁷), 8.17 (s, 1H, H²), 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H⁴), 7.76 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.2 Hz, 1H, H⁶), 7.72 (d, *J* = 8.8, 1H, H¹⁸), 7.58 (dd, *J* = 8.8, 7.8 Hz 1H, H¹⁷), 7.54 (dd, *J* = 8.3, 7.0 Hz, 1H, H⁵), 7.31 (dd, *J* = 8.0, 7.8 Hz, 1H, H¹⁶), 7.11 (s, 1H, H¹²), 6.63 (s, 1H, H¹¹), 3.59 (s, 3H, H¹³) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 154.0 (C, C⁹), 152.5 (C, C¹⁰), 150.2 (C, C⁸), 133.6 (q, *J* = 1.6 Hz, C, C¹⁴), 131.7 (CH, C¹⁷), 131.4 (CH, C²), 130.9 (CH, C¹⁵), 130.7 (CH, C⁶), 130.0 (CH, C⁷), 128.5 (CH, C⁴), 128.2 (C, C¹), 127.8 (C, C³), 127.6 (q, *J* = 29.6 Hz, C, C¹⁹), 127.1 (CH, C⁴), 126.2 (CH, C¹⁶), 125.9 (q, *J* = 5.8 Hz, CH, C¹⁸), 124.7 (q, *J* = 273.1 Hz, CF₃, C²⁰), 105.8 (CH, C¹¹), 95.4 (CH, C¹²), 55.2 (CH₃, C¹³) ppm.

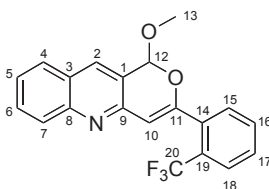
IR (neat): ν 3064, 2964, 2933, 1619, 1505, 1489, 1312 (C-F), 1153, 1108, 1085, 1036, 941, 754 cm⁻¹.

MS (ESI): [MH⁺] 358.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₁H₁₈NO₄ [M+H]⁺: 358.1049, found: 358.1047.

1-methoxy-3-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrano[4,3-b]quinoline

40



Formula: C₂₀H₁₄F₃NO₃

Mol. Wt.: 357.33 g.mol⁻¹

Aspect: yellow oil

R_f = 0.58 (CyHex/EtOAc, 50:50)

Yield : 85 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H, H²), 8.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H⁷), 7.81 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H, H¹⁸), 7.81–7.77 (m, 2H, H⁴ and H¹⁸), 7.72–7.69 (m, 1H, H⁶), 7.68–7.54 (m, 3H, H⁵, H¹⁶ and H¹⁵), 7.49–7.745 (m, 1H, H¹⁷), 6.51 (s, 1H, H¹⁰), 6.35 (s, 1H, H¹²), 3.72 (s, 3H, H¹³) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 156.8 (C, C¹¹), 149.9 (C, C⁹), 148.7 (C, C⁸), 133.8 (q, *J* = 2.1 Hz, C, C¹⁴), 133.2 (CH, C²), 132.0 (CH, C¹⁶), 131.3 (C, C¹⁷), 130.5 (CH, C⁶), 129.8 (C, C¹⁵), 128.9 (q, *J* = 31.1 Hz, C, C¹⁹), 128.8 (CH, C⁷), 128.1 (CH, C⁴), 127.6 (C, C³), 126.9 (q, *J* = 5.1 Hz, CH, C¹⁸), 126.8 (q, *J* = 274.2 Hz, CF₃, C²⁰), 126.0, (CH, C⁵), 122.7 (C, C¹), 106.7 (CH, C¹⁰), 101.8 (CH, C¹²), 57.0 (CH₃, C¹³) ppm.

IR (neat): ν 2917, 2849, 1620, 1495, 1431, 1312 (C-F), 1167, 1128, 1109, 1067, 1015, 951, 911, 753 cm⁻¹.

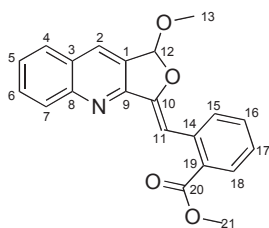
MS (ESI): [MH⁺] 358.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₁H₁₈NO₄ [M+H]⁺: 358.1049, found: 358.1069.

Ref : Godet, T.; Vaxelaire, C.; Michel, C.; Milet, A.; Belmont, P. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5632-5641.

(Z)-methyl 2-((1-methoxyfuro[3,4-*b*]quinolin-3(1*H*)-ylidene)methyl)benzoate

41



Formula: C₂₁H₁₇NO₄

Mol. Wt.: 347.36 g.mol⁻¹

Aspect: yellow solid

R_f = 0.54 (CyHex/EtOAc, 80:20)

Yield : 99 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.39 (d, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, H⁷), 8.23 (s, 1H, H²), 8.21 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H⁴), 7.92 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H, H¹⁵), 7.87 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H, H¹⁸), 7.78 (ddd, *J* = 7.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H, H⁵), 7.63 (s, 1H, H¹¹), 7.59-7.52 (m, 2H, H⁶ and H¹⁷), 7.29 (d, *J* = 7.8, 7.7, 1.1 Hz, 1H, H¹⁶), 6.66 (s, 1H, H¹²), 3.98 (s, 3H, H²¹), 3.60 (s, 3H, H¹³) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168.4 (CO, C²⁰), 154.5 (C, C⁹), 152.0 (C, C¹⁰), 150.3 (C, C⁸), 135.7 (C, C¹⁹), 131.7 (CH, C⁶), 131.5 (CH, C²), 130.7 (CH, C⁵), 130.6 (CH, C¹⁵), 130.6 (CH, C⁷), 130.0 (CH, C³), 129.3 (C, C¹⁴), 128.5 (CH, C¹⁸), 128.4 (C, C¹), 127.8 (C, C³), 127.0, (CH, C¹⁷), 126.3 (CH, C¹⁶), 105.6 (CH, C¹²), 98.1 (CH, C¹¹), 55.3 (CH₃, C¹³), 52.4 (CH₃, C²¹) ppm.

IR (neat): ν 3055, 2930, 2833, 1713, 1666, 1619, 1482, 1419, 1351, 1296, 1258, 1206, 1188, 1129, 1091, 1049, 929, 846, 745, 713 cm⁻¹.

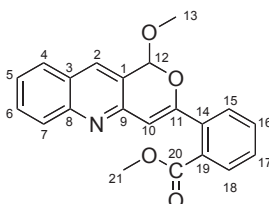
MS (ESI): [MH⁺] 348.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₁H₁₈NO₄ [M+H]⁺: 348.1236, found: 348.1254.

Ref : Godet, T.; Vaxelaire, C.; Michel, C.; Milet, A.; Belmont, P. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5632-5641.

methyl 2-(1-methoxy-1*H*-pyrano[4,3-*b*]quinolin-3-yl)benzoate

42



Formula: C₂₁H₁₇NO₄

Mol. Wt.: 347.36 g.mol⁻¹

Aspect: yellow solid

R_f = 0.42 (CyHex/EtOAc, 80:20)

Yield : 95 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (s, 1H, H²), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H⁷), 7.81 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H, H¹⁸), 7.82-7.77 (m, 1H, H⁴), 7.69 (ddd, *J* = 8.4, 7.0, 1.5 Hz, 1H, H⁶), 7.65 (dd, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H, H¹⁵), 7.56 (ddd, *J* = 7.4, 7.3, 1.4 Hz, 1H, H¹⁶), 7.53-7.77 (m, 2H, H⁵ and H¹⁷), 6.56 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H, H¹⁰), 6.35 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H, H¹²), 3.88 (s, 3H, H²¹), 3.68 (s, 3H, H¹³) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168.6 (CO, C²⁰), 158.0 (C, C¹¹), 150.5 (C, C⁹), 148.8 (C, C⁸), 135.0 (C, C¹⁴), 132.7 (CH, C²), 131.5 (CH, C¹⁶), 131.3 (C, C¹⁹), 130.3 (CH, C⁶), 129.8 (CH, C¹⁸), 129.7 (CH, C¹⁷), 129.6 (C, C¹⁵), 128.8 (CH, C⁷), 128.1 (CH, C⁴), 127.4 (C, C³), 125.8, (CH, C⁵), 122.8 (C, C¹), 105.3 (CH, C¹⁰), 101.8 (CH, C¹²), 56.6 (CH₃, C¹³), 52.5 (CH₃, C²¹) ppm.

IR (neat): ν 3058, 2951, 2836, 1723, 1618, 1497, 1430, 1261, 1123, 1087, 1017, 952, 913, 753, 721 cm⁻¹.

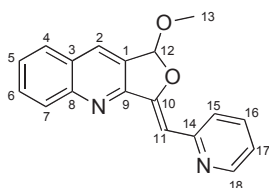
MS (ESI): [MH⁺] 348.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₁H₁₈NO₄ [M+H]⁺: 348.1236, found: 348.1230.

Ref : Godet, T.; Vaxelaire, C.; Michel, C.; Milet, A.; Belmont, P. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5632-5641.

(Z)-1-methoxy-3-(pyridin-2-ylmethylene)-1,3-dihydrofuro[3,4-b]quinoline

43



Formula: C₁₈H₁₄N₂O₂

Mol. Wt.: 290.32 g.mol⁻¹

Aspect: brownish solid

R_f = 0.10 (CyHex/EtOAc, 80:20)

Yield : 93 %

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.63 (ddd, *J* = 4.9, 1.8, 0.8 Hz, 1H, H¹⁸), 8.17 (s, 1H, H²), 8.17–8.12 (m, 2H, H⁷ and H¹⁵), 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H⁴), 7.74 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1H, H⁶), 7.67 (ddd, *J* = 7.4, 7.4, 1.8 Hz, 1H, H¹⁶), 7.53 (ddd, *J* = 8.0, 6.9, 1.0 Hz, 1H, H⁵), 7.08 (ddd, *J* = 7.3, 4.9, 0.8 Hz, 1H, H¹⁷), 6.98 (s, 1H, H¹¹), 6.67 (s, 1H, H¹²), 3.59 (s, 3H, H¹³) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.8 (C, C¹⁴), 154.1 (C, C⁹), 153.3 (C, C¹⁰), 150.2 (C, C⁸), 149.7 (C, C¹⁸), 136.1 (CH, C¹⁶), 131.5 (CH, C²), 130.8 (CH, C⁶), 129.9 (CH, C⁷), 128.5 (CH, C⁴), 128.3 (C, C¹), 127.9 (C, C³), 127.2 (CH, C⁵), 124.2 (CH, C¹⁵), 120.9 (CH, C¹⁷), 105.9 (CH, C¹²), 101.8 (CH, C¹¹), 55.2 (CH₃, C¹³) ppm.

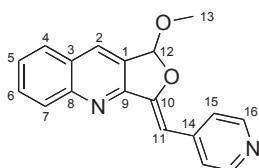
IR (neat): ν 3206, 3056, 2961, 1667, 1581, 1463, 1429, 1398, 1241, 1122, 1093, 1077, 982, 941, 754 cm⁻¹.

MS (ESI): [MH⁺] 291.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₈H₁₅N₂O₂ [M+H]⁺: 291.1134, found: 291.1133.

(Z)-1-methoxy-3-(pyridin-4-ylmethylene)-1,3-dihydrofuro[3,4-b]quinoline

44



Formula: C₁₈H₁₄N₂O₂

Mol. Wt.: 290.32 g.mol⁻¹

Aspect: brownish solid

R_f = 0.15 (CyHex/EtOAc, 80:20)

Yield : 70 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H¹⁶), 8.15 (s, 1H, H²), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H⁷), 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H⁴), 7.72 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.3 Hz, 1H, H⁶), 7.62 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H¹⁵), 7.51 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 0.9 Hz, 1H, H⁶), 6.63 (s, 1H, H¹²), 6.61 (s, 1H, H¹¹), 3.59 (s, 3H, H¹³) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 154.6 (C, C¹⁰), 153.6 (C, C⁹), 150.1 (C, C⁸), 149.8 (2×CH, C¹⁶), 142.8 (C, C¹⁴), 131.8 (CH, C²), 131.0 (CH, C⁶), 129.6 (CH, C⁷), 128.6 (CH, C⁴), 128.5 (C, C¹), 128.0 (C, C³), 127.4 (CH, C⁵), 122.2 (2×CH, C¹⁵), 106.2 (CH, C¹²), 98.1 (CH, C¹¹), 55.6 (CH₃, C¹³) ppm.

Mp: 140 – 150°C.

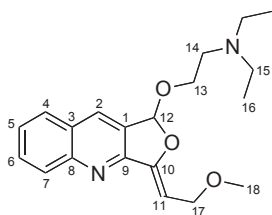
IR (neat): ν 3024, 2992, 2941, 1668, 1597, 1504, 1399, 1194, 1124, 1093, 1079, 1039, 939, 922, 850, 750, 724 cm⁻¹.

GC/MS: [M⁺] 290.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₈H₁₅N₂O₂ [M+H]⁺: 291.1134, found: 291.1135.

(Z)-N,N-diethyl-2-((3-(2-methoxyethylidene)-1,3-dihydrofuro[3,4-b]quinolin-1-yl)oxy)ethanamine

46



Formula: C₂₀H₂₆N₂O₃

Mol. Wt.: 342.43 g.mol⁻¹

Aspect: yellow oil

Yield : 74 - 99 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.19 (s, 1H, H²), 8.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H⁷), 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H⁴), 7.75 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.5 Hz, 1H, H⁶), 7.54 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.0 Hz, 1H, H⁵), 6.60 (s, 1H, H¹²), 5.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H¹¹), 4.38 (dd, *J* = 12.4, 7.3 Hz, 1H, H¹⁷), 4.32 (dd, *J* = 12.4, 7.3 Hz, 1H, H¹⁷), 3.80-3.76 (m, 2H, H¹³), 3.41 (s, 3H, H¹⁸), 2.74 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H¹⁴), 2.58 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, H¹⁵), 1.02 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, H¹⁶) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.5 (C, C⁹), 153.1 (C, C¹⁰), 150.0 (C, C⁸), 131.6 (CH, C²), 130.7 (CH, C⁶), 129.7 (C, C¹), 129.4 (CH, C⁷), 128.6 (CH, C⁴), 127.9 (C, C³), 127.0 (CH, C⁵), 104.1 (CH, C¹²), 97.4 (CH, C¹¹), 66.5 (CH₂, C¹³), 66.4 (CH₂, C¹⁷), 57.9 (CH₃, C¹⁸), 52.4 (CH₂, C¹⁴), 47.7 (2×CH₂, C¹⁵), 11.9 (2×CH₃, C¹⁶) ppm.

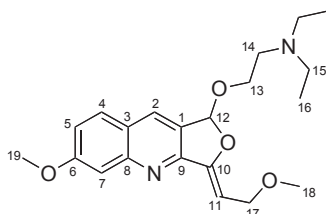
IR (neat): ν 2968, 2925 (C-H), 2871, 2819, 1624, 1505, 1413, 1383, 1313, 1235 (C-N), 1115 (C-O), 1074 (C-C), 994, 928, 902, 755 cm⁻¹.

MS (CI): [MH⁺] 343.

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₂₀H₂₇N₂O₃ [M+H]⁺: 343.2022, found: 343.2022.

(Z)-N,N-diethyl-2-(((6-methoxy-3-(2-methoxyethylidene)-1,3-dihydrofuro[3,4-b]quinolin-1-yl)oxy)ethanamine

47



Formula: C₂₁H₂₈N₂O₄

Mol. Wt.: 372.46 g.mol⁻¹

Aspect: yellow oil

Yield : 77 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H, H²), 7.69 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H⁴), 7.41 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H⁷), 7.17 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H, H⁵), 6.55 (s, 1H, H¹²), 5.86 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H¹¹), 4.36 (dd, *J* = 12.2, 7.3 Hz, 1H, H¹⁷), 4.28 (dd, *J* = 12.2, 7.3 Hz, 1H, H¹⁷), 3.93 (s, 3H, H¹⁹), 3.85-3.72 (m, 2H, H¹³), 3.39 (s, 3H, H¹⁸), 2.71 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H¹⁴), 2.55 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, H¹⁵), 1.00 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, H¹⁶) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 161.7 (C, C⁶), 153.6 (CH, C⁹), 153.2 (C, C¹⁰), 151.9 (C, C⁸), 130.2 (CH, C²), 129.4 (CH, C⁴), 127.4 (C, C¹), 123.2 (C, C³), 120.5 (CH, C⁵), 107.4 (CH, C⁷), 104.2 (CH, C¹²), 96.9 (CH, C¹¹), 66.4 (CH₂, C¹⁷), 66.3 (CH₂, C¹³), 57.8 (CH₃, C¹⁸), 55.7 (CH₃, C¹⁹), 52.4 (CH₂, C¹⁴), 47.6 (2×CH₂, C¹⁵), 11.8 (2×CH₃, C¹⁶) ppm.

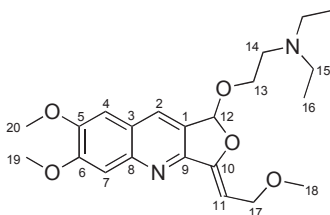
IR (neat): ν 2968, 2928 (C-H), 2874, 2819, 1616, 1504, 1371, 1324, 1227 (C-N), 1153 (C-O), 1117, 1074 (C-C), 993, 927, 849, 819 cm⁻¹.

MS (CI): [MH⁺] 373.

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₂₁H₂₉N₂O₄ [M+H]⁺: 373.2127, found: 373.2128.

(Z)-2-((6,7-dimethoxy-3-(2-methoxyethylidene)-1,3-dihydrofuro[3,4-*b*]quinolin-1-yl)oxy)-*N,N*-diethylethanamine

48



Formula: C₂₂H₃₀N₂O₅

Mol. Wt.: 402.48 g.mol⁻¹

Aspect: yellow oil

Yield : 53 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.01 (s, 1H, H²), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H⁷), 7.05 (s, 1H, H⁴), 6.57 (s, 1H, H¹²), 5.79 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H¹¹), 4.36 (dd, *J* = 12.3, 7.4 Hz, 1H, H¹⁷), 4.28 (dd, *J* = 12.3, 7.4 Hz, 1H, H¹⁷), 4.03 (s, 3H, H¹⁹), 4.00 (s, 3H, H²⁰), 3.87-3.72 (m, 2H, H¹³), 3.39 (s, 3H, H¹⁸), 2.74 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H¹⁴), 2.58 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, H¹⁵), 1.02 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, H¹⁶) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.6 (C, C⁹), 153.5 (C, C⁶), 151.3 (CH, C¹⁰), 150.3 (C, C⁵), 147.3 (C, C⁸), 129.5 (CH, C²), 127.9 (C, C¹), 123.8 (C, C³), 108.1 (CH, C⁷), 105.7 (CH, C⁴), 104.3 (CH, C¹²), 95.9 (CH, C¹¹), 66.3 (CH₂, C¹⁷), 66.2 (CH₂, C¹³), 57.8 (CH₃, C¹⁸), 56.4 (CH₃, C²⁰), 56.2 (CH₃, C¹⁹), 52.5 (CH₂, C¹⁴), 47.7 (2×CH₂, C¹⁵), 11.9 (2×CH₃, C¹⁶) ppm.

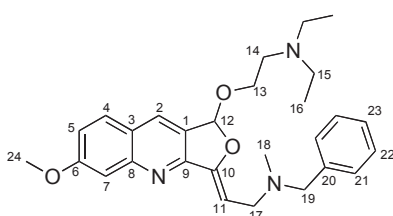
IR (neat): ν 2968, 2932 (C-H), 2874, 2816, 1620, 1501, 1431 (C=C and C=N), 1380, 1247 (C-N), 1213, 1148 (C-O), 1120, 1083 (C-C), 994, 926, 848 cm⁻¹.

MS (ESI): [MH⁺] 403.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₂H₃₁N₂O₅ [M+H]⁺: 402.2227, found: 403.2217.

(Z)-*N*-benzyl-2-(1-(2-(diethylamino)ethoxy)-6-methoxyfuro[3,4-*b*]quinolin-3(1*H*)-ylidene)-*N*-methylethanamine

49



Formula: C₂₈H₃₅N₃O₃

Mol. Wt.: 461.60 g.mol⁻¹

Aspect: orange oil

Yield : 20 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.10 (s, 1H, H²), 7.72 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H⁴), 7.45 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H⁷), 7.38 – 7.36 (m, 2H, H²¹), 7.33 – 7.29 (m, 2H, H²²), 7.26 – 7.22 (m, 1H, H²³), 7.20 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 2H, H⁵), 6.57 (s, 1H, H¹²), 5.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H¹¹), 3.97 (s, 3H, H²⁴), 3.85-3.76 (m, 2H, H¹³), 3.65 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, H¹⁹), 3.61 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, H¹⁹), 3.50 (dd, *J* = 14.1, 7.4 Hz, 1H, H¹⁷), 3.45 (dd, *J* = 14.1, 7.4 Hz, 1H, H¹⁷), 2.74 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H¹⁴), 2.57 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, H¹⁵), 2.31 (s, 3H, H¹⁸), 1.02 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, H¹⁶) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.7 (C, C⁶), 153.9 (C, C⁹), 153.0 (C, C¹⁰), 152.0 (C, C⁸), 139.4 (C, C²⁰), 131.3 (CH, C²), 129.5 (CH, C⁴), 129.4 (C, C¹), 129.2 (2×CH, C²¹), 128.3 (2×CH, C²²), 127.5 (C, C¹), 127.0 (CH, C²³), 123.2 (C, C³), 120.3 (CH, C⁵), 107.4 (CH, C⁷), 103.9 (CH, C¹²), 97.7 (CH, C¹¹), 66.3 (CH₂, C¹³), 61.6 (CH₂, C¹⁹), 55.8 (CH₃, C²⁴), 52.5 (CH₂, C¹⁴), 52.2 (CH₂, C¹⁷), 47.7 (2×CH₂, C¹⁵), 42.2 (CH₃, C¹⁸), 11.9 (2×CH₃, C¹⁶) ppm.

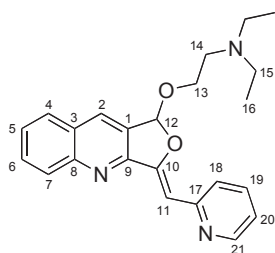
IR (neat): ν 2966, 2931, 2828, 2788 (C-H), 1616, 1504, 1444, 1424, 1371, 1323, 1227 (C-N), 1153 (C-O), 1073 (C-N), 1025, 967, 932, 849, 819, 737, 698 cm⁻¹.

MS (ESI): [MH⁺] 462.

HRMS (ESI): m/z calcd. for C₂₈H₃₆N₃O₃ [M+H]⁺: 462.2751, found: 462.2735.

**(Z)-N,N-diethyl-2-((3-(pyridin-2-ylmethylene)-1,3-dihydrofuro
[3,4-b]quinolin-1-yl)oxy)ethanamine**

50



Formula: C₂₃H₂₅N₃O₂

Mol. Wt.: 375.46 g.mol⁻¹

Aspect: yellow oil

Yield: 71 – 95 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.61 (d, J = 4.9 Hz, 1H, H²¹), 8.21 (s, 1H, H²), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H⁷), 8.14 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H¹⁸), 7.83 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H, H⁴), 7.74 (ddd, J = 8.4, 7.0, 1.4 Hz, 1H, H⁶), 7.66 (ddd, J = 7.4, 7.4, 1.8 Hz, 1H, H¹⁹), 7.53 (ddd, J = 8.0, 7.0, 1.0 Hz, 2H, H⁵), 7.07 (ddd, J = 7.4, 4.9, 1.0 Hz, 1H, H²⁰), 6.97 (s, 1H, H¹¹), 6.78 (s, 1H, H¹²), 3.96-3.83 (m, 2H, H¹³), 2.76 (t, J = 6.3 Hz, 2H, H¹⁴), 2.57 (q, J = 7.2 Hz, 4H, H¹⁵), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 6H, H¹⁶) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 154.8 (C, C¹⁷), 154.2 (C, C⁹), 153.4 (C, C¹⁰), 150.2 (C, C⁸), 149.6 (CH, C²¹), 136.1 (CH, C¹⁹), 131.5 (CH, C²), 130.8 (CH, C⁶), 129.7 (CH, C⁷), 128.7 (C, C¹), 128.5 (CH, C⁴), 127.9 (C, C³), 127.2 (CH, C⁵), 124.2 (CH, C¹⁸), 121.0 (CH, C²⁰), 105.4 (CH, C¹¹), 101.7 (CH, C¹²), 66.8 (CH₂, C¹³), 52.4 (CH₂, C¹⁴), 47.6 (CH₂, C¹⁵), 11.7 (CH₃, C¹⁶) ppm.

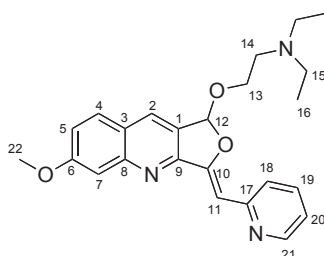
IR (neat): ν 3056, 2965, 2932, 2810 (C-H), 1664, 1620, 1582, 1561, 1505, 1465, 1432 (C=C and C=N), 1415, 1341, 1239 (C-N), 1127, 1099 (C-O), 1070, 1036 (C-C), 934, 848, 793, 754 cm⁻¹.

MS (ESI): [MH⁺] 376, [MH⁺ - HO(CH₂)₂NEt₂] 259.

HRMS (ESI): m/z calcd. for C₂₃H₂₅N₃O₂Na [M+Na]⁺: 398.1844, found: 398.1845.

**(Z)-N,N-diethyl-2-((6-methoxy-3-(pyridin-2-ylmethylene)-1,3-dihydrofuro
[3,4-b]quinolin-1-yl)oxy)ethanamine**

51



Formula: C₂₄H₂₇N₃O₃

Mol. Wt.: 405.49 g.mol⁻¹

Aspect: yellow oil

Yield : 71 – 95 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.59 (ddd, J = 4.9, 1.8, 0.9 Hz, 1H, H²¹), 8.12 (ddd, J = 8.1, 1.0, 0.9 Hz, 1H, H¹⁸), 8.07 (s, 1H, H²), 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H⁴), 7.64 (ddd, J = 8.1, 7.4, 1.8 Hz, 1H, H¹⁹), 7.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H⁷), 7.16 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H, H⁵), 7.04 (ddd, J = 7.4, 4.9, 1.0 Hz, 1H, H²⁰), 6.90 (s, 1H, H¹¹), 6.71 (s, 1H, H¹²), 3.93 (s, 3H, H²²), 3.90-3.77 (m, 2H, H¹³), 2.73 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H¹⁴), 2.54 (q, J = 7.1 Hz, 4H, H¹⁵), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H¹⁶) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 161.7 (C, C⁶), 154.9 (C, C¹⁷), 154.2 (C, C⁹), 153.6 (C, C¹⁰), 152.1 (C, C⁸), 149.6 (CH, C²¹), 135.9 (CH, C¹⁹), 131.0 (CH, C²), 129.3 (CH, C⁴), 126.7 (CH, C¹⁸), 124.1 (C, C¹), 123.2 (C, C³), 120.8 (CH, C²⁰), 120.6 (CH, C⁵), 107.5 (CH, C⁷), 105.5 (CH, C¹²), 101.4 (CH, C¹¹), 66.6 (CH₂, C¹³), 56.7 (CH₃, C²²), 52.4 (CH₂, C¹⁴), 47.6 (CH₂, C¹⁵), 11.7 (CH₃, C¹⁶) ppm.

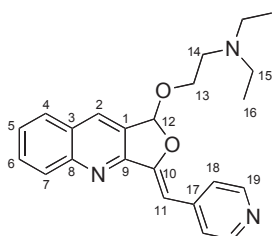
IR (neat): ν 2965, 2928, 2807 (C-H), 1612, 1583, 1503, 1465, 1431, 1372, 1336, 1229 (C-N), 1151, 1099, 1073, 1025, 934, 847, 787, 732 cm⁻¹.

MS (ESI): [MH⁺] 406.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₄H₂₈N₃O₃ [M+H]⁺: 406.2131, found: 406.2134.

(Z)-N,N-diethyl-2-((3-(pyridin-4-ylmethylene)-1,3-dihydrofuro[3,4-*b*]quinolin-1-yl)oxy)ethanamine

52



Formula: C₂₃H₂₅N₃O₂

Mol. Wt.: 375.46 g.mol⁻¹

Aspect: yellow oil

Yield: 32 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.58 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H, H¹⁹), 8.28 (s, 1H, H²), 8.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H⁷), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H⁴), 7.80 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.4 Hz, 1H, H⁶), 7.70 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H, H¹⁸), 7.60 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.0 Hz, 2H, H⁵), 6.82 (s, 1H, H¹²), 6.65 (s, 1H, H¹¹), 4.01-3.91 (m, 2H, H¹³), 2.81 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H¹⁴), 2.61 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, H¹⁵), 1.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, H¹⁶) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 154.6 (C, C¹⁰), 153.9 (C, C⁹), 150.2 (C, C⁸), 150.1 (CH, C¹⁹), 142.7 (C, C¹⁷), 131.9 (CH, C²), 131.1 (CH, C⁶), 129.8 (CH, C⁷), 128.9 (C, C¹), 128.7 (CH, C⁴), 128.1 (C, C³), 127.5 (CH, C⁵), 123.2 (CH, C¹⁸), 105.7 (CH, C¹²), 98.2 (CH, C¹¹), 67.2 (CH₂, C¹³), 52.5 (CH₂, C¹⁴), 47.8 (2×CH₂, C¹⁵), 11.8 (2×CH₃, C¹⁶) ppm.

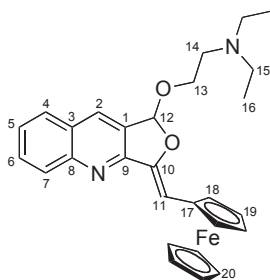
IR (neat): ν 3053, 2965, 2922, 2807 (C-H), 1657, 1594, 1561, 1508 (C=C and C=N), 1408, 1344, 1125, 1069 (C-O), 1042 (C-C), 931, 849, 756 cm⁻¹.

MS (ESI): [MH⁺] 376, [MH⁺ - HO(CH₂)₂NEt₂] 259.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₃H₂₆N₃O₂ [M+H]⁺: 376.2025, found: 376.2026.

(Z)-N,N-diethyl-2-((3-(pyridin-4-ylmethylene)-1,3-dihydrofuro[3,4-b]quinolin-1-yl)oxy)ethanamine

53



Formula: C₂₈H₃₀FeN₂O₂

Mol. Wt.: 482.39 g.mol⁻¹

Aspect: red oil

Yield: 40 – 95 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.19 (s, 1H, H²), 8.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H⁷), 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H⁴), 7.75 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.5 Hz, 1H, H⁶), 7.53 (ddd, *J* = 408.2, 6.9, 1.4 Hz, 2H, H⁵), 6.71 (s, 1H, H¹²), 6.52 (s, 1H, H¹¹), 4.82-4.81 (m, 1H, H¹⁸), 4.74-4.72 (m, 1H, H¹⁸), 4.32-4.30 (m, 2H, H¹⁹), 4.14 (s, 5H, H²⁰), 3.99-3.85 (m, 2H, H¹³), 2.81 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H¹⁴), 2.62 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, H¹⁵), 1.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, H¹⁶) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 154.4 (C, C⁹), 150.2 (C, C⁸), 149.0 (C, C¹⁰), 131.6 (CH, C²), 130.7 (CH, C⁶), 129.3 (CH, C⁷), 129.0 (C, C¹), 128.7 (CH, C⁴), 127.6 (C, C³), 126.4 (CH, C⁵), 104.1 (CH, C¹²), 100.3 (CH, C¹¹), 79.6 (C, C¹⁷), 69.4 (5×C²⁰), 69.6 (2×CH, C¹⁸), 69.2 and 69.1 (2×CH, C¹⁹), 66.2 (CH₂, C¹³), 52.5 (CH₂, C¹⁴), 47.7 (2×CH₂, C¹⁵), 11.9 (2×CH₃, C¹⁶) ppm.

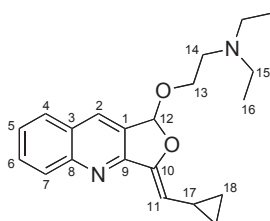
IR (neat): ν 3086, 2968, 2932, 2801, 1619, 1505, 1410, 1385, 1316, 1235, 1158, 1123, 1071, 1045, 1027, 949, 814, 790, 754 cm⁻¹.

MS (ESI) : [MH⁺] 483, [MH⁺ – HO(CH₂)₂NEt₂] 366.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₈H₃₁FeN₂O₂ [M+H]⁺: 483.1735, found: 483.1738.

(Z)-2-((3-(cyclopropylmethylene)-1,3-dihydrofuro[3,4-b]quinolin-1-yl)oxy)-N,N-diethylethanamine

58



Formula: C₂₁H₂₆N₂O₂

Mol. Wt.: 338.44 g.mol⁻¹

Aspect: yellow oil

Yield : 40 – 95%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.15 (s, 1H, H²), 8.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H⁷), 7.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H⁴), 7.70 (ddd, *J* = 8.6, 6.9, 1.3 Hz, 1H, H⁶), 7.49 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.1 Hz, 1H, H⁵), 6.62 (s, 1H, H¹²), 5.33 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H¹¹), 3.92-3.79 (m, 2H, H¹³), 2.78 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H¹⁴), 2.60 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H, H¹⁵), 2.01-1.89 (m, 1H, H¹⁷), 1.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, H¹⁶), 0.94-0.88 (m, 2H, H¹⁸), 0.64-0.59 (m, 2H, H¹⁸) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.8 (C, C⁹), 150.4 (C, C¹⁰), 149.9 (C, C⁸), 131.6 (CH, C²), 130.5 (CH, C⁶), 129.3 (CH, C⁷), 129.0 (C, C¹), 128.6 (CH, C⁴), 127.6 (C, C³), 126.4 (CH, C⁵), 107.4 (CH, C¹¹), 103.7 (CH, C¹²), 66.6 (CH₂, C¹³), 52.4 (CH₂, C¹⁴), 47.7 (2×CH₂, C¹⁵), 11.7 (2×CH₃, C¹⁶), 8.8 (CH, C¹⁷), 8.0 (CH₂, C¹⁸), 7.8 (2×CH₂, C¹⁸) ppm.

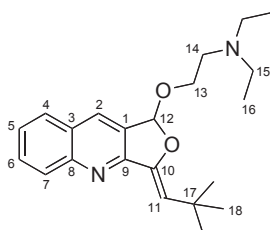
IR (neat): ν 2965, 2925 (C-H), 1623, 1505, 1455 (C=C and C=N), 1372, 1308, 1232 (C-N), 1159, 1122 (C-O), 1065, 1027 (C-C), 959, 788, 747 cm⁻¹.

MS (ESI): [MH⁺] 339.

HRMS (ESI): m/z calcd. for C₂₁H₂₇N₂O₂ [M+H]⁺: 339.2067, found: 339.2068.

**(Z)-2-((3-(2,2-dimethylpropylidene)-1,3-dihydrofuro[3,4-b]quinolin-1-yl)oxy)-
N,N-diethylethanamine**

59



Formula: C₂₂H₃₀N₂O₂

Mol. Wt.: 354.49 g.mol⁻¹

Aspect: yellow oil

Yield : 23-99 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.16 (s, 1H, H²), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H⁷), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H⁴), 7.71 (ddd, J = 8.5, 6.9, 1.5 Hz, 1H, H⁶), 7.50 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.2 Hz, 1H, H⁵), 6.58 (s, 1H, H¹²), 5.82 (s, 1H, H¹¹), 3.80 (dt, J = 6.5, 0.9 Hz, 2H, H¹³), 2.76 (t, J = 6.5 Hz, 2H, H¹⁴), 2.58 (q, J = 7.1 Hz, 4H, H¹⁵), 1.31 (s, 9H, H¹⁸), 1.02 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H¹⁶) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155.2 (C, C⁹), 149.9 (C, C⁸), 148.8 (C, C¹⁰), 131.5 (CH, C²), 130.5 (CH, C⁶), 129.4 (CH, C⁷), 128.6 (C, C¹), 128.5 (CH, C⁴), 127.7 (C, C³), 126.5 (CH, C⁵), 112.0 (CH, C¹¹), 103.5 (CH, C¹²), 65.7 (CH₂, C¹³), 52.4 (CH₂, C¹⁴), 47.7 (2×CH₂, C¹⁵), 31.9 (C, C¹⁷), 30.5 (3×CH₃, C¹⁸), 11.8 (2×CH₃, C¹⁶) ppm.

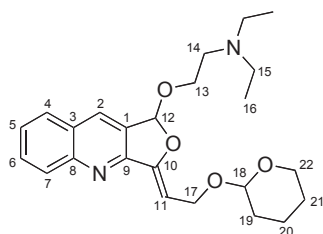
IR (neat): ν 2960, 2868, 2807 (C-H), 1625, 1502, 1456 (C=C and C=N), 1412, 1334, 1239 (C-N), 1156, 1123 (C-O), 1069, 1023 (C-C), 954, 787, 753 cm⁻¹.

MS (ESI): [MH⁺] 355.

HRMS (ESI): m/z calcd. for C₂₂H₃₁N₂O₂ [M+H]⁺: 355.2380, found: 355.2382.

**(Z)-N,N-diethyl-2-((3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)ethylidene)-1,3-
dihydrofuro[3,4-b]quinolin-1-yl)oxy)ethanamine**

60



Formula: C₂₄H₃₂N₂O₄

Mol. Wt.: 412.52 g.mol⁻¹

Aspect: yellow oil

Yield : 40-86%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.18 (s, 1H, H²), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H⁷), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H⁴), 7.74 (ddd, J = 8.5, 6.9, 1.3 Hz, 1H, H⁵), 7.53 (ddd, J = 8.1, 6.9, 1.0 Hz, 1H, H⁵), 7.38 (d, J = 7.2 Hz, 2H, H²¹), 7.31 (dd, J = 7.2, 7.1 Hz, 2H, H²²), 7.24 (d, J = 7.1 Hz, 1H, H²³), 6.59 (s, 1H, H¹²), 5.99 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H¹¹), 3.86-3.75 (m, 2H, H¹³), 3.66 (d, J = 13.2 Hz, 1H, H¹⁹), 3.61 (d, J = 13.2 Hz, 1H, H¹⁹), 3.52-3.58 (m, 2H, H¹⁷), 2.74 (t, J = 6.3 Hz, 2H, H¹⁴), 2.57 (q, J = 7.2 Hz, 4H, H¹⁵), 2.31 (s, 3H, H¹⁸), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 6H, H¹⁶) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.7 (C, C⁹), 152.7 (C, C¹⁰), 150.0 (C, C⁸), 139.4 (C, C²⁰), 131.6 (CH, C²), 130.6 (CH, C⁶), 129.6 (CH, C⁷), 129.4 (C, C¹), 129.2 (2×CH, C²¹), 128.6 (CH, C⁴), 128.3 (2×CH, C²²), 127.8 (C, C³), 127.0 (CH, C²³), 126.8 (CH, C⁵), 103.7 (CH, C¹²), 98.1 (CH, C¹¹), 66.3 (CH₂, C¹³), 61.6 (CH₂, C¹⁹), 52.4 (CH₂, C¹⁴), 52.7 (CH₂, C¹⁷), 47.7 (2×CH₂, C¹⁵), 42.2 (CH₃, C¹⁸), 11.9 (2×CH₃, C¹⁶) ppm.

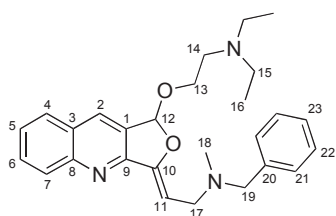
IR (neat): ν 2937, 2871 2847 (C-H), 1623, 1505 (C=C and C=N), 1413, 1386, 1349, 1312, 1200 (C-N), 1114 (C-O), 1075, 1021 (C-C), 1002, 903, 868, 812, 755, 730 cm⁻¹.

MS (ESI): [MH⁺] 413.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₇H₃₃N₃O₂ [M+H]⁺: 413.2435, found: 413.2445.

(Z)-N-benzyl-2-(1-(2-(diethylamino)ethoxy)furo[3,4-*b*]quinolin-3(1*H*)-ylidene)-*N*-methylethanamine

61



Formula: C₂₇H₃₃N₃O₂

Mol. Wt.: 431.53 g.mol⁻¹

Aspect: yellow oil

Yield: 21 – 92 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.18 (s, 1H, H²), 8.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H⁷), 7.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H⁴), 7.74 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.3 Hz, 1H, H⁶), 7.53 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.0 Hz, 1H, H⁵), 7.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H²¹), 7.31 (dd, *J* = 7.2, 7.1 Hz, 2H, H²²), 7.24 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H²³), 6.59 (s, 1H, H¹²), 5.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H¹¹), 3.86-3.75 (m, 2H, H¹³), 3.66 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, H¹⁹), 3.61 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, H¹⁹), 3.48 (dd, *J* = 7.4, 2.8 Hz, 2H, H¹⁷), 2.74 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H¹⁴), 2.57 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H, H¹⁵), 2.31 (s, 3H, H¹⁸), 1.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, H¹⁶) ppm.

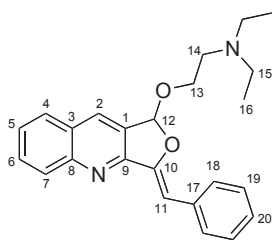
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.7 (C, C⁹), 152.7 (C, C¹⁰), 150.0 (C, C⁸), 139.4 (C, C²⁰), 131.6 (CH, C²), 130.6 (CH, C⁶), 129.6 (CH, C⁷), 129.4 (C, C¹), 129.2 (2×CH, C²¹), 128.6 (CH, C⁴), 128.3 (2×CH, C²²), 127.8 (C, C³), 127.0 (CH, C²³), 126.8 (CH, C⁵), 103.7 (CH, C¹²), 98.1 (CH, C¹¹), 66.3 (CH₂, C¹³), 61.6 (CH₂, C¹⁹), 52.4 (CH₂, C¹⁴), 52.7 (CH₂, C¹⁷), 47.7 (2×CH₂, C¹⁵), 42.2 (CH₃, C¹⁸), 11.9 (2×CH₃, C¹⁶) ppm.

IR (neat): ν 2968, 2928, 2786 (C-H), 1623, 1505, 1453 (C=C and C=N), 1411, 1311, 1232 (C-N), 1122 (C-O), 1073 (C-N), 979, 861, 786, 734, 698 cm⁻¹.

MS (ESI): [MH⁺] 432.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₇H₃₃N₃O₂ [M+H]⁺: 432.2646, found: 432.2642.

(Z)-2-((3-benzylidene-1,3-dihydrofuro[3,4-*b*]quinolin-1-yl)oxy)-*N,N*-diethylethanamine 62



Formula: C₂₄H₂₆N₂O₂

Mol. Wt.: 374.48 g.mol⁻¹

Aspect: yellow oil

Yield: 51-quant

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.18 (s, 1H, H²), 8.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H⁷), 7.89 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 2H, H¹⁸), 7.82 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H, H⁴), 7.73 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H⁶), 7.51 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.1 Hz, 1H, H⁵), 7.39 (dd, *J* = 7.9, 7.3 Hz, 2H, H¹⁹), 7.24 (dddd, *J* = 7.3, 7.3, 1.1, 1.1 Hz, 1H, H²⁰), 6.75 (s, 1H, H¹²), 6.72 (s, 1H, H¹¹), 3.99-3.85 (m, 2H, H¹³), 2.79 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H¹⁴), 2.60 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, H¹⁵), 1.03 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, H¹⁶) ppm.

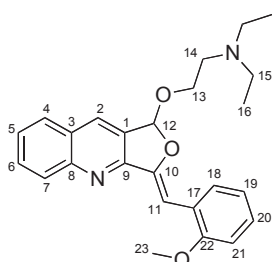
¹³C NMR (100 MHz, (CD₃)₂CO): δ 155.1 (C, C⁹), 151.9 (C, C¹⁰), 150.7 (C, C⁸), 136.3 (C, C¹⁷), 132.6 (CH, C²), 131.4 (CH, C⁶), 130.1 (CH, C⁷), 130.0 (C, C¹), 129.9 (2×CH, C¹⁸), 129.7 (CH, C⁴), 129.3 (2×CH, C¹⁹), 128.7 (C, C³), 127.6 (CH, C⁵), 127.5 (CH, C²⁰), 106.2 (CH, C¹²), 100.9 (CH, C¹¹), 68.0 (CH₂, C¹³), 53.2 (CH₂, C¹⁴), 48.3 (2×CH₂, C¹⁵), 12.2 (2×CH₃, C¹⁶) ppm.

IR (neat): ν 2965, 2932, 2834 (C-H), 1661, 1620, 1594, 1504, 1489, 1461 (C=C and C=N), 1411, 1307, 1234 (C-N), 1110 (C-O), 1055, 1026 (C-N) cm⁻¹.

MS (CI): [MH⁺] 375.

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₂₄H₂₇N₂O₂ [M+H]⁺: 375.2073, found: 375.2073.

(Z)-methyl-2-((1-(2-(diethylamino)ethoxy)furo[3,4-*b*]quinolin-3(1*H*)-ylidene)methyl)benzoate 63



Formula: C₂₅H₂₈N₂O₃

Mol. Wt.: 404.50 g.mol⁻¹

Aspect: yellow oil

Yield: 70 – 90%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.35 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H, H¹⁸), 8.19 (s, 1H, H²), 8.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H⁷), 7.84 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H, H⁴), 7.74 (ddd, *J* = 8.6, 6.9, 1.3 Hz, 1H, H⁶), 7.52 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.1 Hz, 1H, H⁵), 7.25 (s, 1H, H¹¹), 7.23 (ddd, *J* = 8.2, 7.6, 1.7 Hz, 1H, H²⁰), 7.02 (ddd, *J* = 7.8, 7.6, 0.8 Hz, 1H, H¹⁹), 6.91 (dd, *J* = 8.2, 0.8 Hz, 1H, H²¹), 6.75 (s, 1H, H¹²), 3.98 (s, 3H, H²³), 3.96-3.81 (m, 2H, H¹³), 2.78 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H¹⁴), 2.58 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, H¹⁵), 1.03 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, H¹⁶) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.0 (C, C²²), 154.9 (C, C⁹), 150.7 (C, C¹⁰), 150.2 (C, C⁸), 131.5 (CH, C²), 130.6 (CH, C⁶), 130.0 (CH, C¹⁸), 129.6 (CH, C⁷), 128.7 (CH, C¹), 128.6 (CH, C⁴), 128.1 (CH, C²⁰), 127.7 (C, C³), 126.6 (CH, C⁵), 124.2 (C, C¹⁷), 120.6 (CH, C¹⁹), 110.4 (CH, C²¹), 104.7 (CH, C¹²), 94.8 (CH, C¹¹), 66.1 (CH₂, C¹³), 55.6 (CH₃, C²³), 52.2 (CH₂, C¹⁴), 47.5 (2×CH₂, C¹⁵), 11.4 (2×CH₃, C¹⁶) ppm.

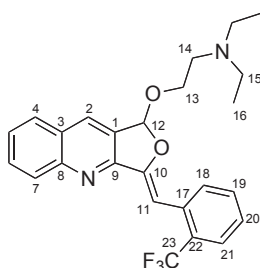
IR (neat): ν 2965, 2935, 2831 (C-H), 1620, 1489, 1461 (C=C and C=N), 1411, 1291, 1234 (C-N), 1185, 1161, 1110 (C-O), 1055, 1026 (C-N), 941, 858, 791, 749 cm⁻¹.

MS (ESI): [MH⁺] 405.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₅H₂₉N₂O₄ [M+H]⁺: 405.2173, found: 405. 2172.

(Z)-N,N-diethyl-2-((3-(2-(trifluoromethyl)benzylidene)-1,3-dihydrofuro[3,4-*b*]quinolin-1-yl)oxy)ethanamine

64



Formula: C₂₅H₂₅F₃N₂O₂

Mol. Wt.: 442.47 g.mol⁻¹

Aspect: yellow oil

Yield: 60 – 90 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H¹⁸), 8.21 (s, 1H, H²), 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H⁷), 7.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H⁴), 7.76 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.1 Hz, 1H, H⁶), 7.70 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H¹⁹), 7.59-7.51 (m, 2H, H⁵ and H²¹), 7.30 (dd, *J* = 7.9, 7.9 Hz, 1H, H²⁰), 7.08 (s, 1H, H¹¹), 6.74 (s, 1H, H¹²), 3.97-3.84 (m, 2H, H¹³), 2.79 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H¹⁴), 2.60 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, H¹⁵), 1.03 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, H¹⁶) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.1 (C, C⁹), 152.5 (C, C¹⁰), 150.2 (C, C⁸), 133.6 (q, *J* = 1.5 Hz, C, C¹⁷), 131.6 (CH, C¹⁹), 131.5 (CH, C²), 130.9 (CH, C¹⁸), 130.7 (CH, C⁶), 130.0 (CH, C⁷), 128.5 (CH, C⁴), 127.9 (C, C³), 127.6 (q, *J* = 29.4 Hz, C, C²²), 127.1 (CH, C⁵), 126.2 (CH, C²⁰), 126.1 (C, C¹), 126.0 (q, *J* = 5.9 Hz, CH, C²¹), 124.7 (q, *J* = 274.5 Hz, C, C²²), 105.3 (CH, C¹²), 95.4 (CH, C¹¹), 66.7 (CH₂, C¹³), 52.4 (CH₂, C¹⁴), 47.7 (2×CH₂, C¹⁵), 11.7 (2×CH₃, C¹⁶) ppm.

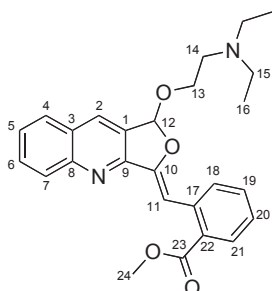
IR (neat): ν 2968, 2928, 2810 (C-H), 1657, 1617, 1505, 1487 (C=C and C=N), 1313 (C-F), 1271 (C-N), , 1154, 1117 (C-O), 1040 (C-N), 937, 759, 656 cm⁻¹.

MS (ESI): [MH⁺] 443.

HRMS (ESI) *m/z* calcd. for C₂₅H₂₆F₃N₂O₂ [M+H]⁺: 443.1941, found: 443.1931.

(Z)-methyl-2-((1-(2-(diethylamino)ethoxy)furo[3,4-*b*]quinolin-3(1*H*)-ylidene)methyl)benzoate

65



Formula: C₂₆H₂₈N₂O₄

Mol. Wt.: 432.51 g.mol⁻¹

Aspect: yellow oil

Yield: 36 – 76 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H¹⁸), 8.19 (s, 1H, H²), 8.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H⁷), 7.91 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H, H²¹), 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H⁴), 7.74 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H⁶), 7.63 (s, 1H, H¹¹), 7.55-7.49 (m, 2H, H⁵ and H¹⁹), 7.29-7.23 (m, 1H, H²⁰), 6.73 (s, 1H, H¹²), 3.96 (s, 3H, H²⁴), 3.92-3.80 (m, 2H, H¹³), 2.76 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H¹⁴), 2.57 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, H¹⁵), 1.01 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, H¹⁶) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 168.5 (CO, C²³), 154.6 (C, C⁹), 152.0 (C, C¹⁰), 150.3 (C, C⁸), 135.8 (C, C¹⁷), 131.7 (CH, C¹⁹), 131.6 (CH, C²), 130.7 (2×CH, C⁶ and C²¹), 130.6 (CH, C¹⁸), 130.0 (CH, C⁷), 129.0 (C, C²²), 128.7 (CH, C¹), 128.6 (CH, C⁴), 127.9 (C, C³), 127.0 (CH, C⁵), 126.3 (CH, C²⁰), 105.1 (CH, C¹¹), 98.1 (CH, C¹²), 66.5 (CH₂, C¹³), 52.4 (CH₂, C¹⁴), 52.3 (CH₃, C²⁴), 47.7 (2×CH₂, C¹⁵), 11.7 (2×CH₃, C¹⁶) ppm.

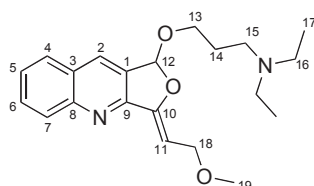
IR (neat): ν 2968, 2919 (C-H), 1717 (C=O), 1651, 1614, 1505, 1481 (C=C and C=N), 1414 (C-N), 1249, 1129 (C-O), 1078 (C-N), 938, 791, 750, 706 cm⁻¹.

MS (ESI): [MH⁺] 433.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₆H₂₉N₂O₄ [M+H]⁺: 433.2122, found: 433.2115.

(Z)-N,N-diethyl-3-((3-(2-methoxyethylidene)-1,3-dihydrofuro[3,4-b]quinolin-1-yl)oxy)propan-1-amine

54_{exo}



Formula: C₂₁H₂₈N₂O₃

Mol. Wt.: 356.46 g.mol⁻¹

Aspect: orange oil

Yield : 46 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.17 (s, 1H, H²), 8.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H⁷), 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H⁴), 7.75 (ddd, *J* = 8.6, 7.0, 1.3 Hz, 1H, H⁶), 7.55 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 0.9 Hz, 1H, H⁵), 6.55 (s, 1H, H¹²), 5.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H¹¹), 4.38 (dd, *J* = 12.4, 7.3 Hz, 1H, H¹⁸), 4.30 (dd, *J* = 12.4, 7.3 Hz, 1H, H¹⁸), 3.90-3.73 (m, 2H, H¹³), 3.42 (s, 3H, H¹⁹), 2.56-2.50 (m, 2H, H¹⁵), 2.51 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, H¹⁶), 1.85-1.76 (m, 2H, H¹⁴), 1.01 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, H¹⁷) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.5 (C, C⁹), 153.1 (C, C¹⁰), 150.0 (C, C⁸), 131.5 (CH, C²), 130.6 (CH, C⁶), 129.8 (C, C⁷), 129.6 (CH, C¹), 128.6 (CH, C⁴), 127.2 (C, C³), 127.0 (CH, C⁵), 104.1 (CH, C¹²), 97.3 (CH, C¹¹), 67.1 (CH₂, C¹³), 66.4 (CH₂, C¹⁸), 57.9 (CH₃, C¹⁹), 49.5 (CH₂, C¹⁵), 47.1 (2×CH₂, C¹⁶), 27.5 (CH₂, C¹⁴), 11.9 (2×CH₃, C¹⁷) ppm.

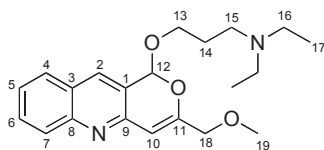
IR (neat): ν 2966, 2925, 2817, 1687, 1625, 1505, 1413, 1383, 1313, 1164, 1116, 1074, 994, 929, 902, 784, 755 cm⁻¹.

MS (ESI): [MH⁺] 357.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₁H₂₉N₂O₃ [M+H]⁺: 357.2173, found: 357.2181.

N,N-diethyl-3-((3-(methoxymethyl)-1H-pyrano[4,3-b]quinolin-1-yl)oxy)propan-1-amine

54_{endo}



Formula: C₂₁H₂₈N₂O₃

Mol. Wt.: 356.46 g.mol⁻¹

Aspect: orange oil

Yield : 12 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H⁷), 7.99 (s, 1H, H²), 7.78 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H, H⁴), 7.69 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.2 Hz, 1H, H⁶), 7.46 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.0 Hz, 1H, H⁵), 6.40 (s, 1H, H¹⁰), 6.29 (s, 1H, H¹²), 4.18 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H, H¹⁸), 3.98 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H, H¹⁸), 4.04-3.98 (m, 1H, H¹³), 3.84-3.79 (m, 1H, H¹³), 3.45 (s, 3H, H¹⁹), 2.65-2.53 (m, 2H, H¹⁵), 2.59 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, H¹⁶), 1.88-1.79 (m, 2H, H¹⁴), 1.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, H¹⁷) ppm.

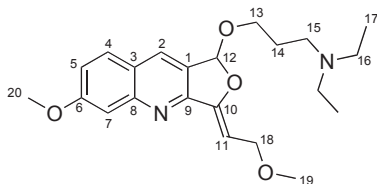
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 156.7 (C, C¹¹), 149.3 (C, C⁹), 148.9 (C, C⁸), 133.5 (CH, C²), 130.3 (CH, C⁶), 128.9 (CH, C⁷), 128.1 (CH, C⁴), 127.3 (C, C³), 125.8 (CH, C⁵), 122.8 (C, C¹), 104.8 (CH, C¹⁰), 99.2 (CH, C¹⁰), 72.0 (CH₂, C¹⁸), 66.9 (CH₂, C¹³), 58.6 (CH₃, C¹⁹), 49.4 (CH₂, C¹⁵), 46.9 (2×CH₂, C¹⁶), 26.8 (CH₂, C¹⁴), 11.3 (2×CH₃, C¹⁷) ppm.

MS (ESI): [MH⁺] 357.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₁H₂₉N₂O₃ [M+H]⁺: 357.2173, found: 357.2164.

(Z)-N,N-diethyl-3-((6-methoxy-3-(2-methoxyethylidene)-1,3-dihydrofuro[3,4-b]quinolin-1-yl)oxy)propan-1-amine

55_{exo}



Formula: C₂₂H₃₀N₂O₄

Mol. Wt.: 386.48 g.mol⁻¹

Aspect: orange oil

Yield : 32 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H, H²), 7.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H⁴), 7.43 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H⁷), 7.19 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1H, H⁵), 6.52 (s, 1H, H¹²), 5.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H¹¹), 3.95 (s, 3H, H²⁰), 4.37 (dd, *J* = 12.4, 7.3 Hz, 1H, H¹⁸), 4.29 (dd, *J* = 12.4, 7.3 Hz, 1H, H¹⁸), 3.87-3.72 (m, 2H, H¹³), 3.41 (s, 3H, H¹⁹), 2.57-2.48 (m, 2H, H¹⁵), 2.52 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, H¹⁶), 1.84-1.77 (m, 2H, H¹⁴), 1.01 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, H¹⁷) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.5 (C, C⁹), 153.1 (C, C¹⁰), 150.0 (C, C⁸), 131.5 (CH, C²), 130.6 (CH, C⁶), 129.8 (CH, C⁷), 129.6 (CH, C¹), 128.6 (CH, C⁴), 127.2 (C, C³), 127.0 (CH, C⁵), 104.1 (CH, C¹²), 97.3 (CH, C¹¹), 67.1 (CH₂, C¹³), 66.4 (CH₂, C¹⁸), 57.9 (CH₃, C¹⁹), 49.5 (CH₂, C¹⁵), 47.1 (2×CH₂, C¹⁶), 27.5 (CH₂, C¹⁴), 11.9 (2×CH₃, C¹⁷) ppm.

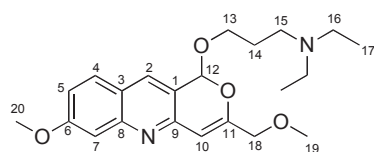
IR (neat): ν 2966, 2929, 2817, 1616, 1504, 1444, 1424, 1372, 1325, 1227, 1153, 1117, 1076, 994, 926, 849, 818, 765 cm⁻¹.

MS (ESI): [MH⁺] 387.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₂H₃₁N₂O₄ [M+H]⁺: 387.2278, found: 387.2261.

N,N-diethyl-3-((7-methoxy-3-(methoxymethyl)-1H-pyrano[4,3-b]quinolin-1-yl)oxy)propan-1-amine

55_{endo}



Formula: C₂₂H₃₀N₂O₄

Mol. Wt.: 386.48 g.mol⁻¹

Aspect: orange oil

Yield : 12 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (s, 1H, H²), 7.63 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H⁴), 7.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H⁷), 7.09 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H, H⁵), 6.34 (s, 1H, H¹⁰), 6.25 (s, 1H, H¹²), 4.16 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, H¹⁸), 4.08 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, H¹⁸), 4.00-3.93 (m, 1H, H¹³), 3.92 (s, 3H, H¹⁹), 3.80-3.75 (m, 1H, H¹³), 3.44 (s, 3H, H²⁰), 2.54-2.41 (m, 2H, H¹⁵), 2.48 (dq, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 4H, H¹⁶), 1.78-1.72 (m, 2H, H¹⁴), 0.98 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, H¹⁷) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.4 (C, C⁶), 156.4 (C, C¹¹), 150.6 (C, C⁸), 149.4 (C, C⁹), 133.1 (CH, C²), 129.0 (CH, C⁴), 122.4 (C, C³), 120.6 (C, C¹), 118.9 (CH, C⁵), 107.0 (CH, C⁷), 104.7 (CH, C¹⁰), 99.4 (CH, C¹²), 72.0 (CH₂, C¹⁸), 67.1 (CH₂, C¹³), 58.5 (CH₃, C²⁰), 55.6 (CH₃, C¹⁹), 49.5 (CH₂, C¹⁵), 47.0 (2×CH₂, C¹⁶), 27.3 (CH₂, C¹⁴), 11.9 (2×CH₃, C¹⁷) ppm.

IR (neat): ν 2968, 2928, 2816, 1616, 1504, 1452, 1379, 1244, 1144, 1094, 983, 957, 909, 849, 811 cm⁻¹.

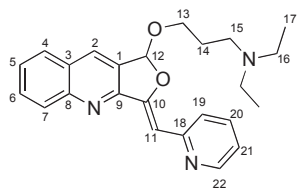
MS (ESI): [MH⁺] 387.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₂H₃₁N₂O₄ [M+H]⁺: 387.2278, found: 387.2268.

(Z)-N,N-diethyl-3-((3-(pyridin-2-ylmethylene)-1,3-dihydrofuro

56

[3,4-b]quinolin-1-yl)oxy)propan-1-amine



Formula: C₂₄H₂₇N₃O₂

Mol. Wt.: 398.49 g.mol⁻¹

Aspect: orange oil

Yield: 48 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.62 (ddd, *J* = 4.9, 1.7, 0.9 Hz, 1H, H²²), 8.20 (s, 1H, H²), 8.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H⁷), 8.15 (ddd, *J* = 7.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H, H¹⁹), 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H⁴), 7.76 (ddd, *J* = 8.6, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H⁶), 7.68 (ddd, *J* = 7.8, 7.4, 1.8 Hz, 1H, H²⁰), 7.55 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.1 Hz, 2H, H⁵), 7.08 (ddd, *J* = 7.4, 4.9, 1.0 Hz, 1H, H²¹), 6.98 (s, 1H, H¹¹), 6.75 (s, 1H, H¹²), 3.99-3.80 (m, 2H, H¹³), 2.56-2.48 (m, 2H, H¹⁵), 2.49 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, H¹⁶), 1.88-1.79 (m, 2H, H¹⁴), 0.98 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, H¹⁷) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 155.0 (C, C¹⁸), 154.2 (C, C⁹), 153.4 (C, C¹⁰), 150.3 (C, C⁸), 149.7 (CH, C²²), 136.0 (CH, C²⁰), 131.4 (CH, C²), 130.7 (CH, C⁶), 130.0 (CH, C⁷), 128.9 (C, C³), 128.5 (CH, C⁴), 128.0 (C, C¹), 127.1 (CH, C⁵), 124.2 (CH, C¹⁹), 120.9 (CH, C²¹), 105.4 (CH, C¹²), 101.7 (CH, C¹¹), 67.2 (CH₂, C¹³), 49.5 (CH₂, C¹⁵), 47.0 (2×CH₂, C¹⁶), 27.5 (CH₂, C¹⁴), 11.9 (2×CH₃, C¹⁷) ppm.

IR (neat): ν 3059, 2968, 2932, 2801, 1663, 1620, 1582, 1504, 1465, 1432, 1384, 1340, 1126, 1098, 1074, 1035, 933, 848, 793, 754 cm⁻¹.

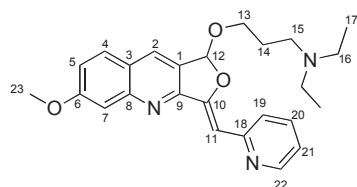
MS (CI): [MH⁺] 390.

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₂₄H₂₇N₃O₂ [M+H]⁺: 390.2182, found: 390.2184.

(Z)-N,N-diethyl-3-((6-methoxy-3-(pyridin-2-ylmethylene)-1,3-dihydrofuro

57

[3,4-b]quinolin-1-yl)oxy)propan-1-amine



Formula: C₂₅H₂₉N₃O₃

Mol. Wt.: 419.52 g.mol⁻¹

Aspect: orange oil

Yield : 59 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.62 (d, *J* = 4.9, 1.5, 0.9 Hz, 1H, H²²), 8.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H¹⁹), 8.13 (s, 1H, H²), 7.74 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H⁴), 7.69 (ddd, *J* = 7.9, 7.3, 1.5 Hz, 1H, H²⁰), 7.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H⁷), 7.22 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1H, H⁵), 7.08 (ddd, *J* = 7.3, 4.9, 0.9 Hz, 1H, H²¹), 6.93 (s, 1H, H¹¹), 6.73 (s, 1H, H¹²), 3.98 (s, 3H, H²³), 3.97-3.81 (m, 2H, H¹³), 2.64-2.50 (m, 2H, H¹⁵), 2.57 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, H¹⁶), 1.93-1.85 (m, 2H, H¹⁴), 1.02 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, H¹⁷) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 161.8 (C, C⁶), 155.0 (C, C¹⁸), 154.3 (C, C⁹), 153.7 (C, C¹⁰), 152.2 (C, C⁸), 149.7 (CH, C²²), 136.0 (CH, C²⁰), 131.1 (CH, C²), 129.4 (CH, C⁴), 126.9 (C, C¹), 124.2 (CH, C¹⁹), 123.4 (C, C³), 120.9 (CH, C²¹), 120.8 (CH, C⁵), 107.6 (CH, C⁷), 105.5 (CH, C¹²), 101.4 (CH, C¹¹), 66.9 (CH₂, C¹³), 55.8 (CH₃, C²³), 49.5 (CH₂, C¹⁵), 46.9 (2×CH₂, C¹⁶), 27.0 (CH₂, C¹⁴), 11.3 (2×CH₃, C¹⁷) ppm.

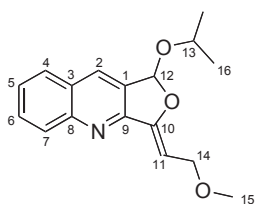
IR (neat): ν 2965, 2930, 2808, 1612, 1582, 1503, 1466, 1426, 1372, 1336, 1231, 1156, 1076, 1023, 934, 847, 786, 741 cm⁻¹.

MS (ESI): [MH⁺] 420.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₅H₃₀N₃O₃ [M+H]⁺: 420.2282, found: 420.2282.

(Z)-1-isopropoxy-3-(2-methoxyethylidene)-1,3-dihydrofuro[3,4-*b*]quinoline

67



Formula: C₁₇H₁₉NO₃

Mol. Wt.: 285.34 g.mol⁻¹

Aspect: brownish oil

R_f = 0.55 (CyHex/EtOAc, 50:50)

Yield : 96 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H⁷), 8.02 (s, 1H, H²), 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H⁴), 7.63 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.3 Hz, 1H, H⁶), 7.42 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.0 Hz, 1H, H⁵), 6.49 (s, 1H, H¹²), 5.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H¹¹), 4.34 (dd, *J* = 12.3, 7.4 Hz, 1H, H¹⁴), 4.25 (dd, *J* = 12.3, 7.4 Hz, 1H, H¹⁷), 4.14 (sept, *J* = 6.2 Hz, 1H, H¹³), 3.37 (s, 3H, H¹⁵), 1.27 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H¹⁶), 1.26 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H¹⁶) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 153.2 (C, C⁹), 152.0 (C, C¹⁰), 149.7 (C, C⁸), 131.1 (CH, C²), 130.2 (CH, C⁶), 129.9 (C, C¹), 129.4 (CH, C⁷), 128.3 (CH, C⁴), 127.7 (C, C³), 126.6 (CH, C⁵), 102.9 (CH, C¹²), 96.8 (CH, C¹¹), 72.1 (CH, C¹³), 66.2 (CH₂, C¹⁴), 57.6 (CH₃, C¹⁵), 22.4 (2×CH₃, C¹⁶) ppm.

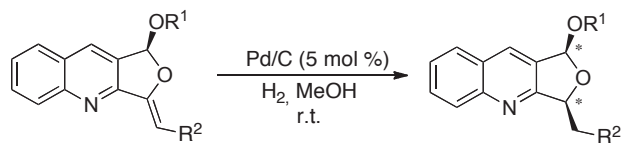
IR (neat): ν 2975, 2922, 2886, 2806, 1694, 1623, 1505, 1414, 1381, 1368, 1312, 1115, 1079, 991, 952, 916, 780, 761, 722 cm⁻¹.

MS (ESI): [MH⁺] 286.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₇H₂₀NO₃ [M+H]⁺: 286.1438, found: 286.1442.

HYDROGENATION REACTION

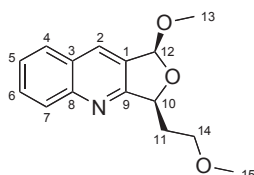
Procedure for reduction by palladium-catalyzed hydrogenation



To a solution of the appropriate furoquinoline (1 equiv.) in degassed (argon bubbling for 5 min) methanol (0.06 M) was added Pd/C (20% in mass). The mixture was stirred under argon bubbling for 5 min and hydrogen was then bubbled for 5 min. The reaction media was then stirred at room temperature for 4h under 1atm of hydrogen. The mixture was flushed with argon and dissolved in ethyl acetate. After filtration through a pad of celite, the filtrate was washed with water (x3) and brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC or flash chromatography on silica gel using mixtures of cyclohexane and ethyl acetate to afford the pure product.

(1*S*,3*S*)-1-methoxy-3-(2-methoxyethyl)-1,3-dihydrofuro[3,4-*b*]quinoline

66



Formula: C₁₅H₁₇NO₃

Mol. Wt.: 259.39 g.mol⁻¹

Aspect: yellow solid.

Yield : 45 %

According to the procedure described above, **66** was obtained as a mixture of diastereoisomers 89:11 in 71% yield. The major isomer was isolated pure in 45% yield (yellow solid).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): Major isomer = δ 8.15 (s, 1H, H²), 8.11 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H⁷), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H⁴), 7.74 (ddd, J = 8.7, 7.0, 1.6 Hz, 1H, H⁶), 7.54 (ddd, J = 7.6, 7.0., 1.1 Hz, 1H, H⁵), 6.22 (s, 1H, H¹²), 5.33 (dd, J = 9.0, 3.7 Hz, 1H, H¹⁰), 3.77–3.70 (m, 1H, part of AB system H¹⁴), 3.69–3.67 (m, 1H, part of AB system H¹⁴), 3.58 (s, 3H, H¹³), 3.39 (s, 3H, H¹⁵), 2.48–2.42 (m, 1H, part of AB system H¹¹), 2.12–2.04 (m, 1H, part of AB system H¹¹) ppm.

Minor isomer (selected peak) δ = 6.26 (s, 1H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): Major isomer = δ 164.4 (C, C⁹), 149.4 (C, C⁸), 131.4 (CH, C²), 130.2 (CH, C⁶), 129.4 (C, C¹), 129.3 (CH, C⁷), 128.6 (CH, C⁴), 127.5 (C, C³), 126.6 (CH, C⁵), 105.0 (CH, C¹²), 79.8 (CH, C¹⁰), 69.4 (CH₂, C¹⁴), 58.8 (CH₃, C¹⁵), 55.3 (CH₃, C¹³), 36.6 (C, C¹¹) ppm.

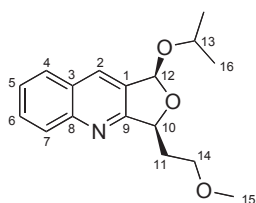
IR (neat): ν 2956, 2921, 2883, 2829, 1631, 1580, 1504, 1420, 1191, 1119, 1050, 987, 962, 750 cm⁻¹.

GC/MS: [M⁺] 259.

HRMS (EI): m/z calcd. for C₁₅H₁₇NO₃ [M⁺]: 259.1208, found: 259.1209.

(1*S*,3*S*)-1-isopropoxy-3-(2-methoxyethyl)-1,3-dihydrofuro[3,4-*b*]quinoline

68



Formula: C₁₇H₂₁NO₃

Mol. Wt.: 287.35 g.mol⁻¹

Aspect: yellow solid.

Yield : 45 %

According to the procedure described above, **68** was obtained as a mixture of diastereoisomers 94:6 in 75% yield. The major isomer was isolated pure in 49% yield (yellow solid).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): Major isomer = δ 8.11 (s, 1H, H²), 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H⁷), 7.85 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H, H⁴), 7.72 (ddd, J = 8.7, 7.0, 1.4 Hz, 1H, H⁶), 7.52 (ddd, J = 8.1, 7.0, 1.0 Hz, 1H, H⁵), 6.37 (s, 1H, H¹²), 5.29 (dd, J = 8.9, 3.9 Hz, 1H, H¹⁰), 4.23 (sept, J = 5.9 Hz, 1H, H¹³), 3.80–3.68 (m, 1H, part of AB system H¹⁴), 3.67–3.62 (m, 1H, part of AB system H¹⁴), 3.39 (s, 3H, H¹⁵), 2.49–2.38 (m, 1H, part of AB system H¹¹), 2.18–2.06 (m, 1H, part of AB system H¹¹), 1.31 (t, J = 5.9 Hz, 6H, H¹⁶) ppm.

Minor isomer (selected peak) δ = 6.40 (s, 1H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): Major isomer = δ 164.7 (C, C⁹), 149.3 (C, C⁸), 131.2 (CH, C²), 130.2 (C, C¹), 130.1 (CH, C⁶), 129.3 (CH, C⁷), 128.6 (CH, C⁴), 127.7 (C, C³), 126.5 (CH, C⁵), 102.7 (CH, C¹²), 79.6 (CH, C¹⁰), 71.0 (CH, C¹³), 69.4 (CH₂, C¹⁴), 58.8 (CH₃, C¹⁵), 36.7 (C, C¹¹), 23.9 (CH₃, C¹⁶), 22.4 (CH₃, C¹⁶) ppm.

IR (neat): ν 2963, 2918, 2868, 2823, 1630, 1504, 1332, 1121, 1085, 1053, 1017, 985, 913, 752 cm⁻¹.

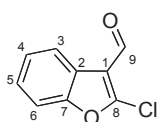
GC/MS: [M⁺] 287.

HRMS (ESI): m/z calcd. for C₁₇H₂₂NO₃ [M+H]⁺: 288.1591, found: 288.1594

SYNTHESIS OF BENZOFURAN PRECURSORS

2-Chloro-benzofuran-3-carbaldehyde

70



Formula: C₉H₅ClO₂

Mol. Wt.: 180,59 g.mol⁻¹

Aspect: yellow pale solid

R_f = 0.52 (CyHex/EtOAc, 80:20)

Yield: 63 %

To a solution of DMF (21 mL, 272 mmol, 3.4 eq) in chloroform (100 mL) was added POCl₃ (18.6 mL, 200 mmol, 2.5 eq) at 0°C. After stirring between 0-5°C for 5 minutes, a solution of 2-coumaranone (10.7 g, 80 mmol, 1 eq) in chloroform (75 mL) was added dropwise under ice cooling and then refluxed during 18 hours. The chloroform was removed under reduce pressure and water was added to the residue. Potassium acetate was added until pH 5 then 2N sodium hydroxide was added until pH 7 was reached. The mixture was extracted with dichloromethane, dried over Na₂SO₄, and the solvent was removed under reduced pressure. The residual DMF was removed *via* co-distillation of cyclohexane. The residue was chromatographed on a column of silica gel using a mixture of CyHex/EtOAc (98:2) as eluent to afford a pale yellow solid (9.0 g, 63 % yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.15 (s, 1H, CHO, H⁹), 8.14-8.10 (m, 1H, H³), 7.49-7.44 (m, 1H, H⁶), 7.40-7.35 (m, 2H, H⁵ and H⁴) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 184.3 (C⁹), 153.7 (C⁷), 151.9 (C⁸), 126.2 (C⁵), 125.5 (C⁴), 124.1 (C²), 121.9 (C³), 116.4 (C¹), 111.1 (C⁶) ppm.

IR (neat): ν 3073, 2831, 2747 (C-H), 1677, 1666 (C=O), 1552, 1476, 1446 (C=C), 1434, 1390, 1371, 1165, 1148 (C-O), 1085 (C-C), 927, 838, 755 (C-Cl), 739 cm⁻¹.

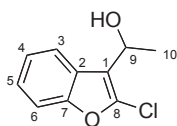
Mp: 87°C (Lit. 83 – 86°C)

GC/MS: C₉H₅³⁵ClO₂ [M⁺] 180, C₉H₅³⁷ClO₂ [M⁺] 182.

Ref: Coppola, G. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 845-846.

1-(2-Chloro-benzofuran-3-yl)-ethanol

71



Formula: C₁₀H₉ClO₂

Mol. Wt.: 196.63 g.mol⁻¹

Aspect: yellow oil

R_f = 0.47 (CyHex/EtOAc, 80:20)

Yield: 98 %

To a stirred solution of 2-Chloro-benzofuran-3-carbaldehyde (**70**) (3.68 g, 20.4 mmol, 1 eq) in distilled tetrahydrofuran (102 mL) was added dropwise methylmagnesium bromide (8.8 mL, 26.5 mmol, 1.3 eq) at 0°C, under argon. After 2 hours, the reaction was quenched by addition of a saturated solution of NH₄Cl. The mixture was diluted in EtOAc, washed with water and brine, dried over Na₂SO₄. After concentration under reduced pressure, the product was obtained without further purification, as a yellow oil (3.94 g, 98%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.78-7.76 (m, 1H, H³), 7.43-7.41 (m, 1H, H⁶), 7.31-7.23 (m, 2H, H⁵ and H⁴), 5.17 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H, H⁹), 1.91 (brs, 1H, OH), 1.65 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H¹⁰) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.7 (C⁷), 137.1 (C⁸), 126.6 (C²), 124.6 (C⁵), 123.4 (C⁴), 120.5 (C³), 118.2 (C¹), 111.1 (C⁶), 63.4 (C⁹), 22.7 (C¹⁰) ppm.

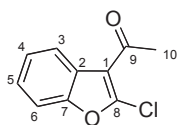
IR (neat): ν 3239 (O-H), 2973 (C-H), 1588, 1446 (C=C), 1270, 1147 (C-O), 1075 (C-C), 749 (C-Cl) cm⁻¹.

GC/MS: C₁₀H₉³⁵ClO₂ [M⁺] 196, C₁₀H₉³⁷ClO₂ [M⁺] 198.

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₀H₉ClO₂ [M⁺]: 196.0291, found: 196.0291.

1-(2-Chloro-benzofuran-3-yl)-ethanone

72



Formula: C₁₀H₇ClO₂

Mol. Wt.: 194.61 g.mol⁻¹

Aspect: yellow solid

R_f = 0.47 (CyHex/EtOAc, 80:20)

Yield : 96 %

A solution of 1-(2-Chloro-benzofuran-3-yl)-ethanol (**71**) (1.97 g, 10 mmol, 1 eq) in anhydrous dimethylsulfoxide (24 mL) was stirred under argon. The 2-Iodoxybenzoic acid (IBX) freshly prepared (8.2 g, 30 mmol, 3 eq) was added in one portion. After 1,5 hours, water was added and a white precipitate appeared. The mixture was filtered through coton. Then, the two layers were separated, and the aqueous layer was extracted with DCM (3×50 mL). The combined organic layers were washed with water (×5) and brine (×3), then dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to afford a yellow solid (1.90 g, 96%) without further purification.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.22- 8.16 (m, 1H, H³), 7.47-7.40 (m, 1H, H⁶), 7.38-7.31 (m, 2H, H⁵ and H⁴), 2.68 (s, 3H, H¹⁰) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 191.6 (C⁹), 152.6 (C⁷), 145.9 (C⁸), 125.4 (C²), 125.2 (C⁵), 124.5 (C⁴), 122.2 (C³), 116.2 (C¹), 110.1 (C⁶), 29.9 (C¹⁰) ppm.

IR (neat): ν 2918 (C-H), 1661 (C=O), 1531, 1441 (C=C), 1143 (C-O), 1102 (C-C), 751 (C-Cl) cm⁻¹.

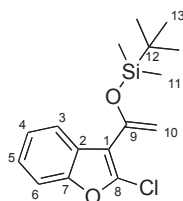
Mp: 68 – 69°C.

GC/MS: C₁₀H₇³⁵ClO₂ [M⁺] 194, *m/z* C₁₀H₇³⁷ClO₂ [M⁺] 196.

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₀H₇ClO₂ [M⁺]: 194.0135, found: 194.0134.

***tert*-butyl((1-(2-chlorobenzofuran-3-yl)vinyl)oxy)dimethylsilane**

73



Formula: C₁₆H₂₁ClO₂Si

Mol. Wt.: 309.88 g.mol⁻¹

Aspect: colorless oil

R_f = 0.69 (CyHex/EtOAc, 80:20)

Yield: 96 %

To a stirred solution of 1-(2-Chloro-benzofuran-3-yl)-ethanone (**72**) (8.90 g, 4.6 mmol, 1 eq) and triethylamine (1.9 ml, 13.7 mmol, 3 eq), in distilled dichloromethane (23 ml) was added *tert*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (1.6 ml, 6.9 mmol, 1.5 eq) at 0°C, under argon. The mixture was stirred for 3 hours, and then quenched with a saturated solution of NaHCO₃. After dilution in DCM, the organic layer was washed with water (×5) and brine (×6), then dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using a cyclohexane as eluent to afford a colorless oil (1.35 g, 56 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.62-7.56 (m, 1H, H³), 7.30-7.25 (m, 1H, H⁶), 7.18-7.10 (m, 2H, H⁵ and H⁴), 4.69 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H¹⁰), 4.61 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H¹⁰), 0.83 (s, 9H, H¹¹), 0.06 (s, 6H, H¹³) ppm.

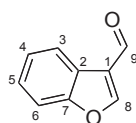
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.2 (C⁷), 148.6 (C⁹), 138.7 (C⁸), 127.2 (C²), 124.7 (C⁵), 123.5 (C⁴), 121.1 (C³), 114.9 (C¹), 110.9 (C⁶), 96.9 (C¹⁰), 25.9 (C¹³), 18.5 (C¹²), -4.5 (C¹¹) ppm.

GC/MS: [M⁺ - Cl] 273.

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₆H₂₁ClO₂Si [M⁺]: 308.0999, found: 308.1000.

Benzofuran-3-carbaldehyde

80



Formula: C₉H₆O₂

Mol. Wt.: 146,14 g.mol⁻¹

Aspect: yellow oil

R_f = 0.57 (CyHex/EtOAc, 80:20)

Dehalogenated by-product of the finkelstein reaction on **70**.

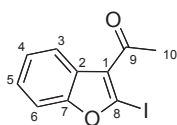
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.18 (s, 1H, CHO, H⁹), 8.28 (s, 1H, H⁸), 8.21–8.16 (m, 1H, H³), 7.57–7.53 (m, 1H, H⁶), 7.45-7.39 (m, 2H, H⁵ and H⁴) ppm.

IR (neat): ν 2823, 2810 (C-H), 1644 (C=O), 1590, 1515, 1478, 1440 (C=C), 1128 (C-O), 1081 (C-C) cm⁻¹

GC/MS: [M⁺] 146.

1-(2-Iodo-benzofuran-3-yl)-ethanone

83



Formula: C₁₀H₇IO₂

Mol. Wt.: 286.07 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

R_f = 0.33 (CyHex/EtOAc, 80:20)

Yield: 56 %

In a dried shlenk tube was introduced anhydrous sodium iodide (3.9 g, 26 mmol, 3 eq) in the glove box. Then, distilled acetonitrile and chlorhydric acid 12N (2.2 ml, 4.3 mmol, 0.5 eq) were added under argon. After stirring for 2 minutes, 1-(2-Chloro-benzofuran-3-yl)-ethanone (**72**) (1.7g, 8.5 mmol, 1 eq) was added in one portion and the mixture was heated at reflux for 5 minutes. After hydrolysis with a saturated solution of NaHCO₃, the aqueous layer was extracted with ether (twice). The combined organic layers were washed with a solution of Na₂S₂O₃ (×3) and brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using a mixture of CyHex/EtOAc (98 : 2) as eluent to afford a white solid (1.4 g, 56 % yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.14- 8.09 (m, 1H, H³), 7.51-7.46 (m, 1H, H⁶), 7.36-7.27 (m, 2H, H⁵ and H⁴), 2.75 (s, 3H, H¹⁰) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 193.1 (C⁹), 158.4 (C⁷), 127.5 (C²), 126.1 (C¹), 125.6 (C⁵), 124.7 (C⁴), 122.1 (C³), 111.0 (C⁶), 106.3 (C⁸), 30.9 (C¹⁰) ppm.

IR (neat): ν 2924 (C-H), 1644 (C=O), 1584, 1505, 1436 (C=C), 1095 (C-C), 1120 (C-O), 670 (C-I) cm⁻¹.

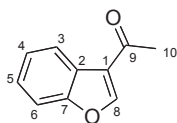
Mp: 98 – 99°C.

GC/MS: [M⁺] 286.

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₀H₇IO₂ [M⁺]: 285.9491, found: 285.9498.

1-(benzofuran-3-yl)-ethanone

84



Formula: C₁₀H₈O₂

Mol. Wt.: 160.17 g.mol⁻¹

Aspect: yellow pale solid

R_f = 0.29 (CyHex/EtOAc, 80:20)

Yield: 46 %

Dehalogenated by-product of the finkelstein reaction on **72**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.30- 8.27 (m, 1H, H³), 8.25 (s, 1H, H²), 7.58-7.52 (m, 1H, H⁶), 7.43-7.37 (m, 2H, H⁵ and H⁴), 2.57 (s, 3H, H¹⁰) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 122.8 (C⁹), 155.4 (C⁷), 151.3 (C⁸), 125.4 (C⁵), 124.3 (C⁴), 124.0 (C²), 122.7 (C³), 122.4 (C¹), 111.3 (C⁶), 27.8 (C¹⁰) ppm.

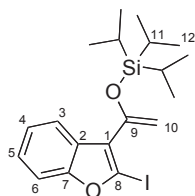
IR (neat): ν 3139, 2918 (C-H), 1667 (C=O), 1554, 1478, 1449 (C=C), 1291, 1128 (C-O), 1102 (C-C) cm⁻¹

Mp: 36 – 37°C

GC/MS: [M⁺] 160.

tert-butyl((1-(2-chlorobenzofuran-3-yl)vinyl)oxy)dimethylsilane

86



Formula: C₁₉H₂₇IO₂Si

Mol. Wt.: 442.41 g.mol⁻¹

Aspect: yellow pale oil

R_f = 0.68 (CyHex/EtOAc, 80:20)

Yield: 99 %

To a stirred solution of 1-(2-Iodo-benzofuran-3-yl)-ethanone (**83**) (4.84 mg, 16.9 mmol, 1 eq) and triethylamine (7.1 ml, 50.8 mmol, 3 eq), in distilled dichloromethane (85 ml) was added triisopropylsilyl trifluoromethanesulfonate (5.5 ml, 20.0 mmol, 1.2 eq) at 0°C, under argon. The mixture was stirred for 1 hour, and then quenched with a saturated solution of NaHCO₃. After dilution in DCM, the organic layer was washed with water (×5) and brine (×6), then dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on neutral alumina using cyclohexane as éluent to afford a yellow pale oil (7.38 g, 99%)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.74-7.72 (m, 1H, H³), 7.46-7.41 (m, 1H, H⁶), 7.41-7.25 (m, 2H, H⁵ and H⁴), 4.75 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H¹⁰), 4.70 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H⁹), 1.37-1.25 (m, 3H, H¹¹), 1.13 (d, *J* = 7.4 Hz, 18H, H¹²)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 158.1 (C⁷), 149.9 (C⁹), 127.1 (C²), 127.0 (C¹), 124.6 (C⁵), 123.1 (C⁴), 120.6 (C³), 110.9 (C⁶), 97.8 (C⁸), 96.0 (C¹⁰), 18.2 (C¹²), 12.8 (C¹¹) ppm.

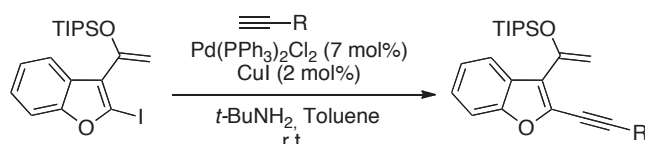
IR (neat): ν 2958, 2940, 2863 (C-H), 1618, 1548, 1463, 1444 (C=C), 1280, 1242, 1123 (C-O), 1089, 1041, 1018 (C-C), 678 (C-Cl) cm⁻¹.

MS (CI): [MH⁺] 443.

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₁₉H₂₈IO₂Si [M+H]⁺: 443.0903, found: 443.0904.

SONOGASHIRA REACTION ON SILYLATED BENZOFURANS

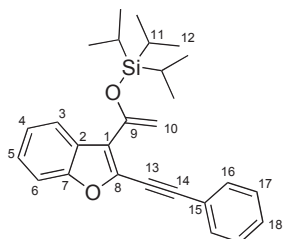
General procedure for the Sonogashira reaction on *tert*-butyl((1-(2-chlorobenzofuran-3-yl)vinyl)oxy)dimethylsilane **86**



To a mixture of the iodied compound **86** (442 mg, 1 mmol, 1 eq), PdCl₂(PPh₃)₂ (49 mg, 0.07 eq) and Cul (38 mg, 0.2 eq) was added under argon atmosphere distilled toluene (1 mL, C = 0.6 M) and *tert*-butylamine (210 μL, 2 eq). Then, the alkyne derivative (1.2 mmol, 1.3 eq) was added dropwise and the reaction media was stirred at r.t. until completion (monitoring by TLC analysis). The reaction was filtered through a short pas of silica gel and eluted with EtOAc. The filtrate was evaporated to dryness and the residue was chromatographed on silica gel.

Triisopropyl((1-(2-(phenylethynyl)benzofuran-3-yl)vinyl)oxy)silane

88



Formula: C₂₇H₃₂O₂Si

Mol. Wt.: 416.63 g.mol⁻¹

Aspect: yellow pale oil

R_f = 0.68 (CyHex/EtOAc, 80:20)

Yield: 82 %

The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using a mixture of cyclohexane/ethyl acetate (98:2) (1% triethylamine) as eluent to afford a yellow pale oil (342 mg, 82 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H³), 7.59-7.54 (m, 2H, H¹⁶), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H⁶), 7.39-7.36 (m, 3H, H¹⁷ and H¹⁸), 7.36-7.32 (m, 1H, H⁵), 7.27 (ddd, *J* = 7.8, 7.1, 1.0 Hz, 1H, H⁴), 5.10 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H¹⁰), 4.77 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H¹⁰), 1.34 (spt, *J* = 7.0 Hz, 3H, H¹¹), 1.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 18H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.5 (C⁷), 150.2 (C⁹), 135.6 (C⁸), 132.6 (C¹⁵), 131.7 (C¹⁶), 129.2 (C¹⁸), 128.6 (C¹⁷), 126.5 (C²), 125.9 (C⁵), 124.0 (C¹), 123.3 (C⁴), 122.3 (C³), 111.2 (C⁶), 98.6 (C¹⁴), 95.4 (C¹⁰), 80.4 (C¹³), 18.2 (C¹²), 12.9 (C¹¹) ppm.

IR (neat): ν 2943, 2865 (C-H), 1445 (C=C), 1279, 1241, 1092, 1037, 1012 (C-C), 882, 744, 673 cm⁻¹.

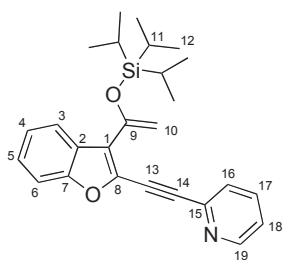
GC/MS: [M⁺] 416.

MS (CI): [MH⁺] 417.

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₂₇H₃₃O₂Si [M+H]⁺: 417.2250, found: 417.2250.

2-((3-(1-((triisopropylsilyl)oxy)vinyl)benzofuran-2-yl)ethynyl)pyridine

89



Formula: C₂₆H₃₁NO₂Si

Mol. Wt.: 417.62 g.mol⁻¹

Aspect: yellow pale oil

R_f = 0.37 (CyHex/EtOAc, 80:20)

Yield: 70 %

The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using a mixture of cyclohexane/ethyl acetate (95:5) (1% triethylamine) as eluent to afford a yellow pale oil (295 mg, 70 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.65 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H¹⁹), 7.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H³), 7.68 (ddd, *J* = 7.7, 7.7, 1.7 Hz, 1H, H¹⁷), 7.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H¹⁶), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H⁶), 7.36 (ddd, *J* = 8.2, 7.3, 1.1 Hz, 1H, H⁵), 7.28-7.24 (m, 2H, H⁴ and H⁸), 5.14 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H¹⁰), 4.76 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H¹⁰), 1.33 (spt, *J* = 7.5 Hz, 3H, H¹¹), 1.28 (d, *J* = 7.5 Hz, 18H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.8 (C⁷), 150.5 (C¹⁹), 149.9 (C⁹), 142.8 (C¹⁵), 136.2 (C¹⁷), 134.8 (C⁸), 127.6 (C¹⁶), 126.3 (C²), 126.2 (C⁵), 125.4 (C¹), 123.4 (C¹⁸), 123.3 (C⁴), 122.6 (C³), 111.4 (C⁶), 97.5 (C¹⁴), 95.7 (C¹⁰), 79.9 (C¹³), 18.7 (C¹²), 12.9 (C¹¹) ppm.

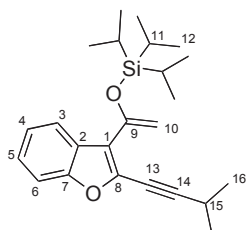
IR (neat): ν 2941, 2865 (C-H), 2206 (C≡C), 1581, 1465, 1356, 1271, 1250, 1047, 1015 (C-C), 883, 771, 756, 679 cm⁻¹.

MS (CI): [MH⁺] 418.

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₂₆H₃₂NO₂Si [M+H]⁺: 418.2202, found: 418.2203.

Triisopropyl((1-(2-(3-methylbut-1-yn-1-yl)benzofuran-3-yl)vinyl)oxy)silane

98



Formula: C₂₄H₃₄O₂Si

Mol. Wt.: 382.61 g.mol⁻¹

Aspect: yellow pale oil

R_f = 0.74 (CyHex/EtOAc, 80:20)

Yield: 56 %

The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using a mixture of cyclohexane/ethyl acetate (99:1) (1% triethylamine) as eluent to afford a yellow pale oil (213 mg, 56%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H³), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H⁶), 7.24 (ddd, *J* = 8.1, 7.2, 1.4 Hz, 1H, H⁵), 7.18 (ddd, *J* = 7.8, 7.2, 1.2 Hz, 1H, H⁴), 4.96 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H¹⁰), 4.64 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H¹⁰), 2.83 (spt, *J* = 6.9 Hz, 1H, H¹⁵), 1.31-1.22 (m, 3H, H¹¹), 1.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, H¹⁶), 1.10 (d, *J* = 7.3 Hz, 18H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.0 (C⁷), 150.3 (C⁹), 136.1 (C⁸), 126.6 (C²), 125.3 (C⁵), 123.0 (C⁴), 122.6 (C¹), 122.1 (C³), 111.0 (C⁶), 94.8 (C¹⁰), 71.1 (C¹³), 22.6 (C¹⁶), 21.7 (C¹⁵), 18.1 (C¹²), 12.9 (C¹¹) ppm.

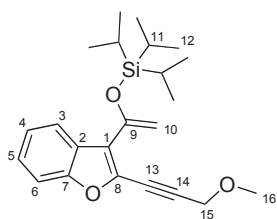
IR (neat): ν 2967, 2944, 2867, 2221 (C≡C), 1448 (C=C), 1243, 1049, 1014 (C-C), 882, 745, 677 cm⁻¹.

MS (ESI): [MH⁺] 383.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₄H₃₅O₂Si [M+H]⁺: 383.2386, found: 383.2401.

Triisopropyl((1-(2-(3-methoxyprop-1-yn-1-yl)benzofuran-3-yl)vinyl)oxy)silane

99



Formula: C₂₃H₃₂O₃Si

Mol. Wt.: 384.58 g.mol⁻¹

Aspect: yellow pale oil

R_f = 0.66 (CyHex/EtOAc, 80:20)

Yield : 65 %

The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using a mixture of cyclohexane/ethyl acetate (99:1) (1% triethylamine) as eluent to afford a yellow pale oil (256 mg, 65 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (ddd, *J* = 7.9, 1.3, 0.6 Hz, 1H, H³), 7.42 (ddd, *J* = 8.3, 1.2, 0.6 Hz, 1H, H⁶), 7.34 (ddd, *J* = 8.3, 7.0, 1.3 Hz, 1H, H⁵), 7.25 (ddd, *J* = 7.9, 7.0, 1.2 Hz, 1H, H⁴), 4.98 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H¹⁰), 4.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H¹⁰), 4.41 (s, 2H, H¹⁵), 3.45 (s, 3H, H¹⁶), 1.30 (spt, *J* = 7.2 Hz, 3H, H¹¹), 1.13 (d, *J* = 7.1 Hz, 18H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.4 (C⁷), 149.9 (C⁹), 134.9 (C⁸), 126.3 (C²), 126.0 (C⁵), 124.3 (C¹), 123.3 (C⁴), 122.3 (C³), 111.3 (C⁶), 95.3 (C¹⁰), 94.7 (C¹⁴), 77.5 (C¹³), 60.5 (C¹⁵), 57.9 (C¹⁶), 18.1 (C¹²), 12.9 (C¹¹) ppm.

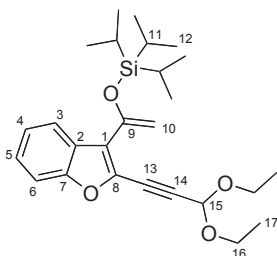
IR (neat): ν 2943, 2866, 2215 (C≡C), 1448, 1351, 1243, 1190, 1110 (C-O), 1055, 1012, 882, 746, 681 cm⁻¹.

MS (CI): [MH⁺] 385.

HRMS (CI): *m/z* calcd. for C₂₇H₃₃O₃Si [M+H]⁺: 385.2199, found: 385.2198.

((1-(2-(3,3-diethoxyprop-1-yn-1-yl)benzofuran-3-yl)vinyl)oxy)triisopropylsilane

100



Formula: C₂₆H₃₈O₄Si

Mol. Wt.: 442.66 g.mol⁻¹

Aspect: yellow pale oil

R_f = 0.56 (CyHex/EtOAc, 80 : 20)

Yield: 51 %

The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using a mixture of cyclohexane/ethyl acetate (97:3) (1% triethylamine) as eluent to afford a yellow pale oil (234 mg, 51%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H³), 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H⁶), 7.32 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.2 Hz, 1H, H⁵), 7.23 (ddd, *J* = 7.9, 7.1, 0.9 Hz, 1H, H⁴), 5.54 (s, 1H, H¹⁵), 4.97 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H¹⁰), 4.68 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H¹⁰), 3.82 (dq, *J* = 9.4, 7.1 Hz, 2H, H¹⁶), 3.67 (dq, *J* = 9.4, 7.1 Hz, 2H, H¹⁶), 1.29 (spt, *J* = 7.3 Hz, 3H, H¹¹), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, H¹⁷), 1.12 (d, *J* = 7.3 Hz, 18H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.5 (C⁷), 149.8 (C⁹), 134.4 (C⁸), 126.1 (C²), 126.1 (C⁵), 124.9 (C¹), 123.3 (C⁴), 122.4 (C³), 111.3 (C⁶), 95.4 (C¹⁰), 93.8 (C¹⁴), 91.9 (C¹⁵), 76.1 (C¹³), 61.3 (C¹⁶), 18.1 (C¹²), 15.2 (C¹⁷), 12.8 (C¹¹) ppm.

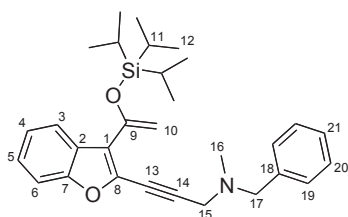
IR (neat): ν 2944, 2866, 2221 (C≡C), 1612, 1448 (C=C), 1368, 1324, 1289, 1245, 1193 (C-O), 1113, 1060, 1048, 1012, 884, 752, 683 cm⁻¹.

MS (ESI): [MNa⁺] 465, [MH⁺] 443.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₆H₃₈NaO₄Si [M+Na]⁺: 465.2415, found: 465.2132.

***N*-benzyl-*N*-methyl-3-(3-(1-((triisopropylsilyl)oxy)vinyl)benzofuran-2-yl)-
prop-2-yn-1-amine**

101



Formula: C₃₀H₃₉NO₂Si

Mol. Wt.: 473.72 g.mol⁻¹

Aspect: yellow oil

R_f = 0.39 (CyHex/EtOAc, 80:20)

Yield: 63 %

The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using a mixture of cyclohexane/ethyl acetate (99:1) (1% triethylamine) as eluent to afford a yellow pale oil (306 mg, 63 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.84 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H³), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H⁶), 7.38-7.34 (m, 2H, H¹⁹), 7.34-7.29 (m, 3H, H⁵ and H²⁰), 7.29-7.26 (m, 1H, H²¹), 7.26-7.21 (m, 1H, H⁴), 5.03 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H¹⁰), 4.72 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H¹⁰), 3.65 (s, 2H, H¹⁷), 3.63 (s, 2H, H¹⁵), 2.43 (s, 3H, H¹⁶), 1.29 (spt, *J* = 7.2 Hz, 3H, H¹¹), 1.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 18H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.2 (C⁷), 150.3 (C⁹), 138.5 (C¹⁸), 135.4 (C⁸), 129.3 (C¹⁹), 128.5 (C²⁰), 127.4 (C²¹), 126.5 (C²), 125.7 (C⁵), 123.6 (C¹), 123.2 (C⁴), 122.4 (C³), 111.1 (C⁶), 95.2 (C¹⁰), 94.7 (C¹⁴), 76.8 (C¹³), 60.2 (C¹⁷), 46.0 (C¹⁵), 42.2 (C¹⁶), 18.2 (C¹²), 12.9 (C¹¹) ppm.

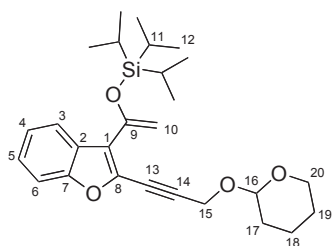
IR (neat): ν 2943, 2866, 2794 (C-H), 1448 (C=C), 1242 (C-O), 1190 (C-N), 1053, 1014 (C-C), 882, 745, 697, 681 cm⁻¹.

MS (ESI): 474 [MH⁺]

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₃₀H₄₀NO₂Si [M+H]⁺: 474.2836, found: 474.2823.

**triisopropyl((1-(2-(3-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)benzofuran-
3-yl)vinyl)oxy)silane**

102



Formula: C₂₇H₃₈O₄Si

Mol. Wt.: 454.67 g.mol⁻¹

Aspect: colorless oil

R_f = 0.62 (CyHex/EtOAc, 80 : 20)

Yield: 62 %

The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using a mixture of CyHex/EtOAc (99:1) (1% triethylamine) as eluent to afford a yellow pale oil (282 mg, 62%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H³), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H⁶), 7.32 (ddd, *J* = 8.2, 7.2, 1.1 Hz, 1H, H⁵), 7.24 (ddd, *J* = 7.8, 7.2, 1.0 Hz, 1H, H⁴), 4.98 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H¹⁰), 4.91 (dd, *J* = 3.4, 3.4 Hz, 2H, H¹⁶), 4.68 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H¹⁰), 4.57 (s, 2H, H¹⁵), 3.88 (ddd, *J* = 10.5, 9.2, 3.1 Hz, 1H, H²⁰), 3.59-3.54 (m, 1H, H²⁰), 1.89-1.80 (m, 1H, H¹⁸), 1.79-1.72 (m, 1H, H¹⁷), 1.69-1.64 (m, 1H, H¹⁷), 1.64-1.59 (m, 1H, H¹⁹), 1.59-1.51 (m, 2H, H¹⁹ and H¹⁸), 1.31 (spt, *J* = 7.2 Hz, 3H, H¹¹), 1.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 18H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.4 (C⁷), 149.9 (C⁹), 135.0 (C⁸), 126.2 (C²), 125.9 (C⁵), 124.2 (C¹), 123.2 (C⁴), 122.3 (C³), 111.2 (C⁶), 97.0 (C¹⁶), 95.2 (C¹⁰), 95.1 (C¹⁴), 76.7 (C¹³), 62.2 (C²⁰), 54.7 (C¹⁵), 30.4 (C¹⁷), 25.5 (C¹⁹), 19.2 (C¹⁸), 18.1 (C¹²), 12.9 (C¹¹) ppm.

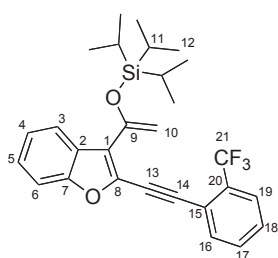
IR (neat): ν 2943, 2866 (C-H), 1448 (C=C), 1244, 1120 (C-O), 1054, 1024 (C-C), 882, 746, 680 cm⁻¹.

MS (ESI): 477 [MNa⁺], 455 [MH⁺]

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₇H₃₈NaO₄Si [M+Na]⁺: 477.2440, found: 477.2432.

Triisopropyl((1-(2-((2-(trifluoromethyl)phenyl)ethynyl)benzofuran-3-yl)vinyl)oxy)silane

103



Formula: C₂₈H₃₁F₃O₂Si

Mol. Wt.: 484.63 g.mol⁻¹

Aspect: yellow oil

R_f = 0.61 (CyHex/EtOAc, 80 : 20)

Yield: 61 %

The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using a mixture of cyclohexane/ethyl acetate (90:10) (1% triethylamine) as eluent to afford a yellow pale oil (292 mg, 61%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.89 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H³), 7.70 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H¹⁶), 7.69 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H¹⁹), 7.52 (dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 1H, H¹⁷), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H⁶), 7.49-7.45 (m, 1H, H¹⁸), 7.34 (ddd, *J* = 8.2, 7.2, 1.2 Hz, 1H, H⁵), 7.26 (ddd, *J* = 7.8, 7.2, 0.8 Hz, 1H, H⁴), 5.10 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, H¹⁰), 4.76 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, H¹⁰), 1.32 (spt, *J* = 7.3 Hz, 3H, H¹¹), 1.13 (d, *J* = 7.4 Hz, 18H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.8 (C, C⁷), 149.8 (C, C⁹), 134.8 (C, C⁸), 134.3 (CH, C¹⁶), 131.6 (CH, C¹⁷), 131.4 (q, *J* = 30.9 Hz, C, C²⁰), 128.9 (CH, C¹⁸), 126.5 (C, C²), 126.2 (CH, C⁵), 126.1 (q, *J* = 5.1 Hz, CH, C¹⁹), 125.2 (C, C¹), 123.5 (q, *J* = 274.7 Hz, CF₃, C²¹), 123.3 (CH, C⁴), 122.8 (CH, C³), 120.5 (q, *J* = 2.1 Hz, C, C¹⁵), 111.3 (CH, C⁶), 96.1 (CH₂, C¹⁰), 94.2 (C, C¹⁴), 85.4 (C, C¹³), 18.1 (6×CH₃, C¹²), 12.9 (3×CH, C¹¹) ppm.

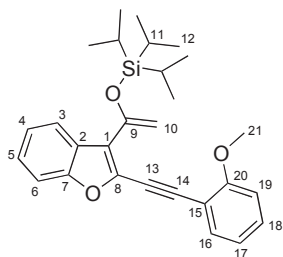
IR (neat): ν 2945, 2867 (C-H), 2209 (C≡C), 1452 (C=C), 1317, 1247, 1174, 1133 (C-F), 1111 (C-O), 1046, 1013 (C-C), 882, 763, 746, 680 cm⁻¹.

MS (ESI): 485 [MH⁺].

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₈H₃₂F₃O₂Si [M+H]⁺: 485.2119, found: 485.2118.

Triisopropyl((1-(2-((2-methoxyphenyl)ethynyl)benzofuran-3-yl)vinyl)oxy)silane

104



Formula: $C_{28}H_{34}O_3Si$

Mol. Wt.: 446.65 g.mol⁻¹

Aspect: yellow oil

R_f = 0.59 (CyHex/EtOAc, 80 : 20)

Yield: 74 %

The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using a mixture of cyclohexane/ethyl acetate (99:1) (1% triethylamine) as eluent to afford a yellow pale oil (33 mg, 74 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H³), 7.49 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H, H¹⁶), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H⁶), 7.34-7.29 (m, 2H, H⁵ and H¹⁸), 7.24 (ddd, J = 8.1, 7.1, 0.9 Hz, 1H, H⁴), 6.93 (ddd, J = 7.6, 7.6, 0.8 Hz, 1H, H¹⁷), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H¹⁹), 5.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H¹⁰), 4.73 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H¹⁰), 3.88 (s, 3H, H²¹), 1.32 (spt, J = 7.4 Hz, 3H, H¹¹), 1.13 (d, J = 7.4 Hz, 18H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.5 (C, C²⁰), 154.5 (C, C⁷), 150.3 (C, C⁹), 135.8 (C, C⁸), 133.4 (CH, C¹⁶), 130.7 (CH, C¹⁸), 126.6 (C, C²), 125.7 (CH, C⁵), 123.5 (C, C¹), 123.1 (CH, C⁴), 122.5 (CH, C³), 120.6 (CH, C¹⁷), 111.6 (C, C¹⁵), 111.1 (CH, C⁶), 110.8 (CH, C¹⁹), 95.7 (C, C¹⁴), 95.1 (CH₂, C¹⁰), 84.1 (C, C¹³), 55.8 (CH₃, C²¹), 18.2 (6×CH₃, C¹²), 12.9 (3×CH, C¹¹) ppm.

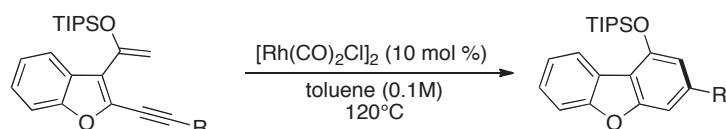
IR (neat): ν 2941, 2866 (C-H), 2206 (C≡C), 1490, 1461, 1269, 1242, 1045, 1012 (C-C), 882, 744, 678 cm⁻¹.

MS (ESI): 447 [MH⁺].

HRMS (ESI): m/z calcd. for $C_{28}H_{35}O_3Si$ [M+H]⁺: 447.2354, found: 447.2350.

BENZANNULATION REACTION

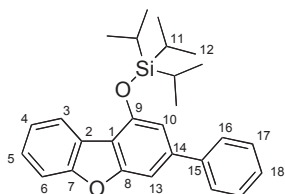
General procedure for the benzannulation procedure :



To a stirred solution of the corresponding silyl enol ether (0.2 mmol) in distilled toluene was added under argon the rhodium catalyst $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$. Then the mixture was stirred at reflux for 3 to 5 hours. The reaction was followed by GC-MS analysis. The products were purified by TLC preparative using a mixture CyHex/EtOAc (97 : 3) (1% of Et_3N) as eluent.

triisopropyl((3-phenyldibenzo[*b,d*]furan-1-yl)oxy)silane

92



Formula: $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$

Mol. Wt.: 416.63 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect: yellow pale oil

$R_f = 0.75$ (CyHex/EtOAc, 80:20)

Yield: 51 %

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.17 (dd, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H, H^3), 7.66–7.63 (m, 2H, H^{16}), 7.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H^6), 7.52–7.46 (m, 2H, H^{17}), 7.43–7.37 (m, 2H, H^5 and H^{18}), 7.41 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, H^{13}), 7.36 (ddd, $J = 7.5, 7.1, 1.0$ Hz, 1H, H^4), 7.04 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, H^{10}), 1.51 (spt, $J = 7.4$ Hz, 3H, H^{11}), 1.23 (d, $J = 7.4$ Hz, 18H, H^{12}) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 158.3 (C, C^8), 156.1 (C, C^7), 152.2 (C, C^9), 141.5 (C, C^{14}), 141.4 (C, C^{15}), 129.1 (2 \times CH, C^{17}), 127.6 (CH, C^{18}), 127.5 (2 \times CH, C^{16}), 126.3 (CH, C^5), 123.8 (C, C^2), 122.9 (CH, C^4), 122.7 (CH, C^3), 115.0 (C, C^1), 111.4 (CH, C^{10}), 111.2 (CH, C^6), 103.4 (CH, C^{13}), 18.3 (6 \times CH₃, C^{12}), 13.5 (3 \times CH, C^{11}) ppm.

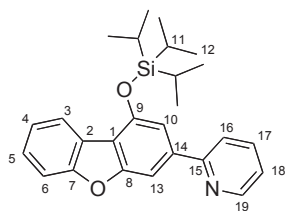
IR (neat): ν 2944, 2866, 1596, 1573, 1449, 1402, 1338, 1225, 1188, 1082, 882, 788, 747, 684 cm^{-1} .

GC/MS: 416 [M^+].

HRMS (EI) m/z calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$ [M^+]: 416.2172, found: 416.2171.

2-(1-((triisopropylsilyl)oxy)dibenzo[*b,d*]furan-3-yl)pyridine

95



Formula: C₂₆H₃₁NO₂Si

Mol. Wt.: 417.62 g.mol⁻¹

Aspect: yellow pale oil

R_f = 0.48 (CyHex/EtOAc, 80:20)

Yield: 52 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.73 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H¹⁹), 8.19 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H³), 7.86 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, H¹³), 7.77 (ddd, *J* = 7.8, 6.4, 1.7 Hz, 1H, H¹⁷), 7.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H¹⁶), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H⁶), 7.50 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, H¹⁰), 7.44 (ddd, *J* = 8.2, 7.4, 1.4 Hz, 1H, H⁵), 7.37 (ddd, *J* = 7.7, 7.4; 0.8 Hz, 1H, H⁴), 7.24 (ddd, *J* = 6.4, 4.6, 1.3 Hz, 1H, H¹⁸), 1.52 (spt, *J* = 7.5 Hz, 3H, H¹¹), 1.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 18H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 158.3 (C, C⁸), 157.2 (C, C¹⁵), 156.4 (C, C⁷), 152.2 (C, C⁹), 150.0 (CH, C¹⁹), 139.6 (CH, C¹⁴), 136.9 (CH, C¹⁷), 126.6 (CH, C⁵), 123.8 (C, C²), 123.0 (CH, C⁴), 122.9 (CH, C³), 122.3 (CH, C¹⁸), 120.7 (CH, C¹⁶), 116.5 (C, C¹), 111.3 (CH, C⁶), 111.0 (CH, C¹⁰), 103.3 (CH, C¹³), 18.3 (6×CH₃, C¹²), 13.5 (3×CH, C¹¹) ppm.

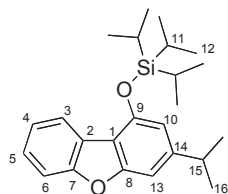
IR (neat): ν 2944, 2865, 1583, 1567, 1450, 1426, 1401, 1336, 1240, 1080, 1013, 903, 880, 793, 779, 746, 734, 685 cm⁻¹.

MS (ESI): [MH⁺] 418.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₆H₃₂NO₂Si [M+H]⁺: 418.2197, found: 418.2215.

triisopropyl((3-isopropyl)dibenzo[*b,d*]furan-1-yl)oxy)silane

105



Formula: C₂₄H₃₄O₂Si

Mol. Wt.: 382.61 g.mol⁻¹

Aspect: yellow pale oil

R_f = 0.83 (CyHex/EtOAc, 80:20)

Yield: 48 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.11 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H, H³), 7.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H⁶), 7.38 (ddd, *J* = 7.8, 7.4, 1.4 Hz, 1H, H⁵), 7.31 (ddd, *J* = 7.6, 7.4, 1.0 Hz, 1H, H⁴), 7.04 (s, 1H, H¹³), 6.68 (s, 1H, H¹⁰), 3.00 (spt, *J* = 6.9 Hz, 1H, H¹⁵), 1.46 (spt, *J* = 7.4 Hz, 3H, H¹¹), 1.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, H¹⁶), 1.20 (d, *J* = 7.4 Hz, 18H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 158.1 (C, C⁸), 155.8 (C, C⁷), 151.9 (C, C⁹), 149.9 (C, C¹⁴), 125.7 (CH, C⁵), 124.1 (C, C²), 122.7 (CH, C⁴), 122.4 (CH, C³), 114.7 (C, C¹), 111.1 (CH, C⁶), 110.8 (CH, C¹⁰), 102.3 (CH, C¹³), 34.8 (CH, C¹⁵), 24.4 (2×CH₃, C¹⁶), 18.3 (6×CH₃, C¹²), 13.5 (3×CH, C¹¹) ppm.

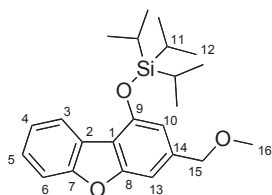
IR (neat): ν 2945, 2866, 1597, 1584, 1450, 1412, 1082, 1060, 881, 791, 746, 682 cm⁻¹.

GC/MS: [M⁺] 382.

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₂₄H₃₄O₂Si [M⁺]: 382.2323, found: 382.2322.

triisopropyl((3-(methoxymethyl)dibenzo[*b,d*]furan-1-yl)oxy)silane

106



Formula: C₂₃H₃₂O₃Si

Mol. Wt.: 384.58 g.mol⁻¹

Aspect: yellow pale oil

R_f = 0.75 (CyHex/EtOAc, 80:20)

Yield: 53 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H³), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H⁶), 7.41 (ddd, *J* = 8.1, 7.4, 1.4 Hz, 1H, H⁵), 7.33 (ddd, *J* = 7.6, 7.4, 0.9 Hz, 1H, H⁴), 7.15 (s, 1H, H¹³), 7.77 (s, 1H, H¹⁰), 4.56 (s, 2H, H¹⁵), 3.39 (s, 3H, H¹⁶), 1.47 (spt, *J* = 7.5 Hz, 3H, H¹¹), 1.20 (d, *J* = 7.5 Hz, 18H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.9 (C, C⁸), 155.9 (C, C⁷), 152.1 (C, C⁹), 138.9 (C, C¹⁴), 126.2 (CH, C⁵), 123.8 (C, C²), 122.8 (CH, C⁴), 122.6 (CH, C³), 115.3 (C, C¹), 111.3 (CH, C¹⁰), 111.2 (CH, C⁶), 103.7 (CH, C¹³), 74.8 (CH₂, C¹⁵), 58.0 (CH₃, C¹⁶), 18.2 (6×CH₃, C¹²), 13.4 (3×CH, C¹¹) ppm.

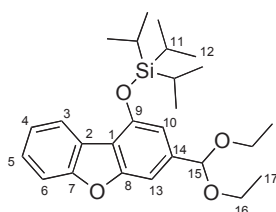
IR (neat): ν 2941, 2864, 1597, 1586, 1449, 1410, 1319, 1084, 882, 805, 774, 693 cm⁻¹.

GC/MS: [M⁺] 384.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₃H₃₃O₃Si [M+H]⁺: 385.2193, found: 385.2201.

((3-(diethoxymethyl)dibenzo[*b,d*]furan-1-yl)oxy)triisopropylsilane

107



Formula: C₂₆H₃₈O₄Si

Mol. Wt.: 442.66 g.mol⁻¹

Aspect: yellow pale oil

R_f = 0.65 (CyHex/EtOAc, 80:20)

Yield: 30 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.15 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H³), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H⁶), 7.41 (ddd, *J* = 8.1, 7.4, 1.4 Hz, 1H, H⁵), 7.32 (ddd, *J* = 7.6, 7.4, 1.1 Hz, 1H, H⁴), 7.32 (s, 1H, H¹³), 6.94 (s, 1H, H¹⁰), 5.62 (s, 2H, H¹⁵), 3.67-3.52 (m, 4H, H¹⁶), 1.46 (spt, *J* = 7.5 Hz, 3H, H¹¹), 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, H¹⁷), 1.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 18H, H¹²) ppm.

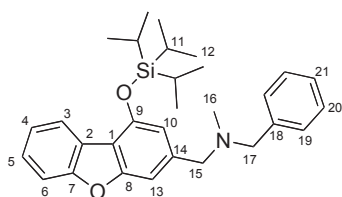
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.7 (C, C⁸), 156.0 (C, C⁷), 151.9 (C, C⁹), 139.6 (C, C¹⁴), 126.3 (CH, C⁵), 123.8 (C, C²), 122.8 (CH, C⁴), 122.7 (CH, C³), 115.7 (C, C¹), 111.2 (CH, C⁶), 110.6 (CH, C¹⁰), 103.1 (CH, C¹³), 101.1 (CH, C¹⁵), 60.8 (2×CH₂, C¹⁶), 18.2 (6×CH₃, C¹²), 15.3 (2×CH₃, C¹⁷), 13.4 (3×CH, C¹¹) ppm.

IR (neat): ν 2944, 2067, 1598, 1450, 1335, 1054, 1012, 881, 747, 680 cm⁻¹.

MS (ESI): [MNa⁺] 465, [2MNa⁺] 907.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₆H₃₈O₃NaOSi [M+Na]⁺: 465.2432, found: 465.2421.

***N*-benzyl-*N*-methyl-1-(1-((triisopropylsilyl)oxy)dibenzo[*b,d*]furan-3-yl)methanamine** 108



Formula: C₃₀H₃₉NO₂Si

Mol. Wt.: 473.72 g.mol⁻¹

Aspect: yellow pale oil

R_f = 0.48 (CyHex/EtOAc, 80:20)

Yield: 21 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H³), 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H⁶), 7.42-7.36 (m, 3H, H⁵ and H¹⁹), 7.34-7.29 (m, 3H, H⁴ and H²⁰), 7.26-7.23 (m, 1H, H²⁰), 7.15 (s, 1H, H¹³), 6.90 (s, H, H¹⁰), 3.60 (s, 2H, H¹⁵), 3.58 (s, 2H, H¹⁷), 2.21 (s, 3H, H¹⁶), 1.47 (spt, *J* = 7.5 Hz, 3H, H¹¹), 1.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 18H, H¹²) ppm.

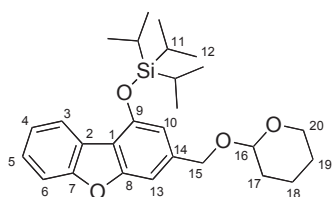
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.9 (C, C⁸), 155.8 (C, C⁷), 151.9 (C, C⁹), 140.4 (C, C¹⁴), 139.7 (C, C¹⁸), 128.9 (2×CH, C¹⁹), 128.3 (2×CH, C²⁰), 127.1 (CH, C²¹), 125.9 (CH, C⁵), 124.0 (C, C²), 122.7 (CH, C⁴), 122.5 (CH, C³), 114.7 (C, C¹), 112.6 (CH, C¹⁰), 111.1 (CH, C⁶), 104.7 (CH, C¹³), 62.1 (CH₂, C¹⁵), 62.0 (CH₂, C¹⁷), 42.4 (CH₃, C¹⁶), 18.2 (6×CH₃, C¹²), 13.5 (3×CH, C¹¹) ppm.

IR (neat): ν 2944, 2866, 2786, 1597, 1584, 1450, 1410, 1081, 881, 799, 746, 695 cm⁻¹.

MS (ESI): [MH⁺] 474.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₃₀H₄₀NO₂Si [M+H]⁺: 474.2823, found: 474.2818.

triisopropyl((3-(((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)methyl)dibenzo[*b,d*]furan-1-yl)oxy)silane 109



Formula: C₂₇H₃₈O₄Si

Mol. Wt.: 454.67 g.mol⁻¹

Aspect: yellow pale oil

R_f = 0.71 (CyHex/EtOAc, 80:20)

Yield: 26 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H³), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H⁶), 7.40 (ddd, *J* = 8.1, 7.4, 1.4 Hz, 1H, H⁵), 7.32 (ddd, *J* = 7.6, 7.4, 0.9 Hz, 1H, H⁴), 7.17 (s, 1H, H¹³), 6.83 (s, 1H, H¹⁰), 4.88 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, H¹⁵), 4.74 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H, H¹⁶), 4.63 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, H¹⁵), 3.97-3.91 (m, 1H, H²⁰), 3.58-3.53 (m, 1H, H²⁰), 1.94-1.85 (m, 1H, H¹⁸), 1.80-1.52 (m, 5H, 2×H¹⁷, H¹⁸ and 2×H¹⁹), 1.46 (spt, *J* = 7.4 Hz, 3H, H¹¹), 1.19 (d, *J* = 7.4 Hz, 18H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.9 (C, C⁸), 155.9 (C, C⁷), 152.0 (C, C⁹), 139.0 (C, C¹⁴), 126.1 (CH, C⁵), 123.9 (C, C²), 122.8 (CH, C⁴), 122.6 (CH, C³), 115.1 (C, C¹), 111.3 (CH, C¹⁰), 111.2 (CH, C⁶), 103.6 (CH, C¹³), 97.6 (CH, C¹⁶), 68.8 (CH₂, C¹⁵), 62.2 (CH₂, C²⁰), 30.7 (CH₂, C¹⁷), 25.7 (CH₂, C¹⁹), 19.4 (CH₂, C¹⁸), 18.2 (6×CH₃, C¹²), 13.5 (3×CH, C¹¹) ppm.

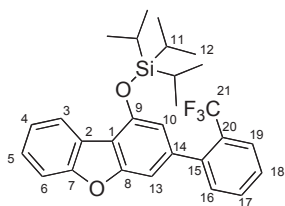
IR (neat): ν 2943, 2866, 1585, 1597, 1450, 1413, 1064, 1034, 970, 881, 799, 747, 680 cm⁻¹.

MS (ESI): [MNa⁺] 477, [2MNa⁺] 931.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₇H₃₈NaO₄Si [M+Na]⁺: 477.2432, found: 477.2416.

triisopropyl((3-(2-(trifluoromethyl)phenyl)dibenzo[*b,d*]furan-1-yl)oxy)silane

110



Formula: C₂₈H₃₁F₃O₂Si

Mol. Wt.: 484.63 g.mol⁻¹

Aspect: yellow pale oil

R_f = 0.70 (CyHex/EtOAc, 80:20)

Yield: 31 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.17 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H³), 7.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H¹⁹), 7.60-7.52 (m, 2H, H⁶ and H¹⁶), 7.52-7.48 (m, 1H, H¹⁸), 7.44 (ddd, *J* = 8.2, 7.3, 1.3 Hz, 1H, H⁵), 7.40-7.33 (m, 2H, H⁴ and H¹⁷), 7.13 (s, 1H, H¹³), 6.74 (s, 1H, H¹⁰), 1.43 (spt, *J* = 7.5 Hz, 3H, H¹¹), 1.17 (d, *J* = 7.5 Hz, 18H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.2 (C, C⁸), 156.0 (C, C⁷), 151.3 (C, C⁹), 141.4 (q, *J* = 1.5 Hz, C, C¹⁵), 139.7 (C, C¹⁴), 132.2 (CH, C¹⁷), 131.5 (CH, C¹⁶), 128.7 (q, *J* = 30.2 Hz, C, C²⁰), 127.6 (CH, C¹⁸), 126.4 (CH, C⁵), 126.2 (q, *J* = 5.2 Hz, CH, C¹⁹), 124.0 (q, *J* = 274.0 Hz, CF₃, C²¹), 123.7 (C, C²), 123.0 (CH, C⁴), 122.8 (CH, C³), 115.3 (C, C¹), 113.4 (CH, C¹⁰), 111.3 (CH, C⁶), 105.7 (CH, C¹³), 18.1 (6×CH₃, C¹²), 13.5 (3×CH, C¹¹) ppm.

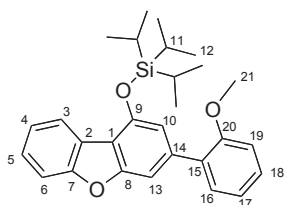
IR (neat): ν 2923, 2867, 1600, 1583, 1445, 1404, 1313 (C-F), 1168, 1128, 1083, 882, 766, 748, 683 cm⁻¹.

GC/MS: [M⁺] 484.

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₂₈H₃₁F₃O₂Si [M⁺]: 484.2040, found: 484.2037.

triisopropyl((3-(2-methoxyphenyl)dibenzo[*b,d*]furan-1-yl)oxy)silane

111



Formula: C₂₈H₃₄O₃Si

Mol. Wt.: 446.65 g.mol⁻¹

Aspect: yellow pale oil

R_f = 0.67 (CyHex/EtOAc, 80:20)

Yield: 45 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H³), 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H⁶), 7.44-7.38 (m, 2H, H⁵ and H¹⁶), 7.36-7.32 (m, 2H, H⁴ and H¹⁸), 7.34 (s, 1H, H¹³), 7.10-7.02 (m, 2H, H¹⁷ and H¹⁹), 7.04 (s, 1H, H¹⁰), 3.84 (s, 3H, H²¹), 1.48 (spt, *J* = 7.4 Hz, 3H, H¹¹), 1.22 (d, *J* = 7.4 Hz, 18H, H¹²) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.7 (C, C⁸), 156.7 (C, C⁹), 156.0 (C, C⁹), 151.2 (C, C¹⁴), 138.4 (C, C²⁰), 131.1 (CH, C¹⁶), 130.7 (C, C¹⁵), 128.9 (CH, C¹⁸), 127.6 (CH, C¹⁸), 126.1 (CH, C⁵), 124.0 (C, C²), 122.8 (CH, C⁴), 122.7 (CH, C³), 121.1 (CH, C¹⁷), 114.7 (C, C¹), 114.0 (CH, C¹⁹), 111.5 (CH, C¹⁰), 111.1 (CH, C⁶), 105.6 (CH, C¹³), 55.6 (CH₃, C²¹), 18.2 (CH₃, C¹²), 13.5 (CH, C¹¹) ppm.

IR (neat): ν 2944, 2866, 1598, 1584, 1448, 1402, 1240, 1080, 881, 747, 682 cm⁻¹.

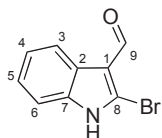
GC/MS: [M⁺] 446.

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₂₈H₃₄O₃Si [M⁺]: 446.2272, found: 446.2263.

SYNTHESIS OF INDOLE DERIVATIVES

2-bromo-1*H*-indole-3-carbaldehyde

112



Formula: C₉H₆BrNO

Mol. Wt.: 224,05 g.mol⁻¹

Aspect: yellow solid

Yield: 82 %

To a solution of DMF (8.2 mL, 105 mmol, 3 eq) in distilled DCM (28 mL) was added dropwise a solution of POBr₃ (25 g, 87 mmol, 2.5 eq) in DCM (48 mL) at 0°C under argon atmosphere. The thick white mixture was refluxed during 15 minutes, then oxindole (4.7 g, 35 mmol, 1 eq) was added portionwise. The mixture was stirred at reflux for 1 hour. After hydrolysis by addition of crushed ice, the media was stirred for 20 minutes. Then the two layers were separated and the aqueous layer was neutralized with solid K₂CO₃. The pale yellow solid which appeared was filtered, washed with cold water and cold DCM. The solid was chromatographed on a column of silica gel using a mixture of CyHex/EtOAc (70 : 30) as eluent to afford a pale yellow solid (6.4 g, 82 % yield).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.05 (brs, 1H, NH), 9.98 (s, 1H, CHO, H⁹), 8.49 (dd, *J* = 8.6, 1.0 Hz, 1H, H³), 7.44 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz 1H, H⁶), 7.30-7.20 (m, 2H, H⁵ and H⁴) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 184.5 (CHO, C⁹), 136.5 (C, C⁷), 124.8 (C, C⁸), 123.7 (CH, C⁵), 123.4 (C, C²), 122.6 (CH, C⁴), 119.7 (CH, C³), 114.3 (C, C¹), 111.7 (CH, C⁶) ppm

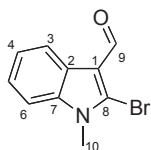
Mp: 190 °C (Lit. 196-198°C)

GC/MS: *m/z* C₉H₆⁷⁹BrNO [M⁺] 223, *m/z* C₉H₆⁸¹BrNO [M⁺] 225.

Ref : Gilchrist, T. L.; Kemmitt, P. D.; Germain, A. L. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4447 - 4456.

2-bromo-1-methyl-1*H*-indole-3-carbaldehyde

113



Formula: C₁₀H₈BrNO

Mol. Wt.: 238,08 g.mol⁻¹

Aspect: beige solid

Yield: 99 %

To a solution of 2-Bromo-1*H*-indole-3-carbaldehyde **112** (4.48 g, 20 mmol, 1 eq) in distilled THF (40 mL) was added at 0°C under argon sodium hydride (60 % weight in mineral oil, 960 mg, 24 mmol, 1.2 eq). The mixture was stirred during 15 minutes, then MeI (1.5 mL, 24 mmol, 1.2 eq) was added dropwise. The mixture was stirred 1 hour at 0°C. After hydrolysis with water, the aqueous layer was extracted twice with DCM, then combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the pure desired product as a beige solid (4.71 g, 99 %).

¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO): δ 9.97 (s, 1H, CHO, H⁹), 8.19 (dd, *J* = 7.0, 1.0 Hz, 1H, H³), 7.51 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz 1H, H⁶), 7.34-7.23 (m, 2H, H⁵ and H⁴), 3.86 (s, 3H, H¹⁰) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, (CD₃)₂CO): δ 185.0 (CHO, C⁹), 138.4 (C, C⁷), 127.2 (C, C⁸), 125.8 (C, C²), 124.7 (CH, C⁵), 123.7 (CH, C⁴), 121.1 (CH, C³), 115.6 (C, C¹), 111.5 (CH, C⁶), 32.2 (CH₃, C¹⁰) ppm

IR (neat): ν 2922, 2853, 2810, 1644 (C=O), 1498, 1468, 1385, 1372, 1325, 1253, 1091, 1035, 797, 735 cm⁻¹.

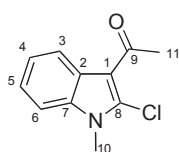
Mp: 110°C (Lit. 110 – 111°C)

GC/MS: C₁₀H₈⁷⁹BrNO [M⁺] 237, C₁₀H₈⁸¹BrNO [M⁺] 239.

Ref : Showalter, H. D. H. et al. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 413-426.

1-(2-chloro-1-methyl-1H-indol-3-yl)ethanone

120



Formula: C₁₁H₁₀ClNO

Mol. Wt.: 207,66 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

Yield: 68 %

To a solution of 1-(2-chloro-1H-indol-3-yl)ethanone **119** (1.43 g, 7.37 mmol, 1 eq) in distilled THF (14.7 mL) was added at 0°C under argon, sodium hydride (60 % weight in mineral oil, 354 mg, 8.85 mmol, 1.2 eq). The mixture was stirred during 15 minutes, then methyl iodide (551 μL, 8.85 mmol, 1.2 eq) was added dropwise. The mixture was stirred from 0°C to r.t. during 2.5 hours. After hydrolysis with water, the aqueous layer was extracted twice with DCM, then combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed on a column of silica gel using a mixture of CyHex/EtOAc (90 : 10) as eluent to afford a white solid (1041 mg, 68 % yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.40-8.35 (m, 1H, H³), 7.33-7.26 (m, 3H, H⁴, H⁵ and H⁶), 3.79 (s, 3H, H¹⁰), 2.68 (s, 3H, H¹¹) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 192.8 (CO, C⁹), 135.6 (C, C⁷), 132.0 (C, C⁸), 125.9 (C, C²), 123.7 (CH, C⁵), 123.1 (CH, C⁴), 122.2 (CH, C³), 113.1 (C, C¹), 109.5 (CH, C⁶), 31.0 (CH₃, C¹¹), 30.3 (CH₃, C¹⁰) ppm.

Mp: 115°C (Lit. 124°C).

IR (neat): ν 3054, 2945, 1645, 1633, 1489, 1468, 1420, 1366, 1347, 1212, 1101, 1003, 936, 739, 662 cm⁻¹

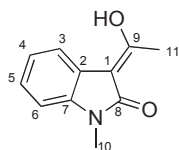
GC/MS: C₁₁H₁₀⁷⁹BrNO [M⁺] 207, C₁₁H₁₀⁸¹BrNO [M⁺] 209.

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₁H₁₀ClNO [M⁺]: 207.0451, found: 207.0450.

Ref: Monge, A.; Palop, J.; Ramirez, C.; Font, M.; Fernandez-Alvarez, E. *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, *26*, 179-188.

(E)-3-(1-hydroxyethylidene)-1-methylindolin-2-one

126



Formula: C₁₁H₁₁NO₂

Mol. Wt.: 189,21 g.mol⁻¹

Aspect: white solid

Yield: 65 %

In a round bottom flask equipped with air condenser and CaCl₂ guard tube was heated at 150°C, a solution N-methyl-2-oxindole (294 mg, 2 mmol ; 1eq) acetic anhydride (1.9 mL, 20 mmol, 10 eq) and DMAP (2.4 mg, 10 mol%) for 4 hours. Then, the excess of acyl anhydride was removed under reduced pressure. Water was added to the residue and the mixture was neutralized with NaOAc and KOAc until pH = 6-7. The aqueous layer was extracted with DCM, the combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on a column of silica gel using a mixture of CyHex/EtOAc (97:3) as eluent to afford a white solid (229 mg, 65 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 13.80–13.00 (brs, 1H, OH), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H³), 7.20 (ddd, *J* = 7.7, 7.6, 1.1 Hz, 1H, H⁵), 7.10 (ddd, *J* = 7.8, 7.6, 1.1 Hz, 1H, H⁴), 6.93 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H⁶), 3.32 (s, 3H, H¹⁰), 2.43 (s, 3H, H¹¹) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 172.7 (C, C⁹), 170.7 (C, C⁷), 138.7 (CO, C⁸), 125.0 (C, C²), 122.0 (CH, C⁵), 121.9 (CH, C⁴), 119.5 (CH, C³), 108.2 (C, C⁶), 101.3 (C, C¹), 25.4 (CH₃, C¹⁰), 20.1 (CH₃, C¹¹) ppm.

Mp: 111-112 °C

IR (neat): ν 1644, 1603, 1436, 1366, 1323, 1290, 1262, 1212, 1149, 1088, 977, 902, 780, 747, 697 cm⁻¹.

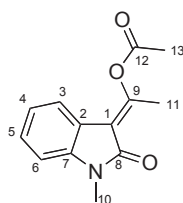
GC/MS: [M⁺] 189.

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₁H₁₁NO [M⁺]: 189.0790, found: 189.0790.

Ref: Jha, M.; Blunt, B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6044-6047 (the procedure used for the synthesis is described in the publication but the structure of the product determined by the authors is not correct).

(E)-1-(1-methyl-2-oxoindolin-3-ylidene)ethyl acetate

127



Formula: C₁₃H₁₃NO₃

Mol. Wt.: 231,25 g.mol⁻¹

Aspect: yellow solid

Yield: 49 – 72 %

This product was obtained as a by-product of the (*E*)-3-(1-hydroxyethylidene)-1-methylindolin-2-one **126** synthesis, and as the major product when the reaction was made on high scale.

In a round bottom flask equipped with air condenser and CaCl₂ guard tube was heated at 150°C, a solution N-methyl-2-oxindole (2944 mg, 20 mmol ; 1eq) acetic anhydride (18 mL, 200 mmol, 10 eq) and DMAP (25 mg, 0.01 eq) for 4 hours. Then, the excess of acyl anhydride was removed under reduced pressure. Water was added to the residue and the mixture was neutralized with NaOAc and KOAc until pH = 6-7. The aqueous layer was extracted with DCM, the combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on a column of silica gel using a mixture of CyHex/EtOAc (90:10) as eluent to afford a yellow solid (2256 mg to 3330 mg, 49 % to 72 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H³), 7.21 (ddd, *J* = 7.8, 7.6, 1.1 Hz, 1H, H⁵), 6.97 (ddd, *J* = 7.8, 7.6, 1.1 Hz, 1H, H⁴), 6.75 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H⁶), 3.19 (s, 3H, H¹⁰), 2.66 (s, 3H, H¹¹), 2.34 (s, 3H, H¹³) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 167.3 (2×CO, C⁸ and C¹²), 159.6 (C, C⁹), 141.5 (C, C⁷), 128.6 (CH, C⁵), 123.2 (CH, C³), 122.0 (CH, C⁴), 120.8 (C, C²), 116.2 (C, C¹), 107.7 (CH, C⁶), 25.8 (CH₃, C¹⁰), 21.2 (CH₃, C¹³), 18.1 (CH₃, C¹¹) ppm.

Mp: 115-116°C

IR (neat): ν 3056, 2932, 1751, 1695, 1648, 1608, 1468, 1364, 1336, 1209, 1175, 1086, 1021, 998, 975, 923, 783, 748, 681 cm⁻¹.

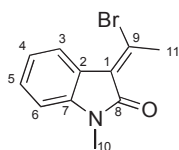
GC/MS: [M⁺] 231.

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₃H₁₃NO₃ [M⁺]: 231.0895, found: 231.0892.

Ref: Jha, M.; Blunt, B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6044-6047 (the procedure used for the synthesis is described in the publication but the structure of the product determined by the authors is not correct).

(E)-3-(1-bromoethylidene)-1-methylindolin-2-one

128



Formula: C₁₁H₁₀BrNO

Mol. Wt.: 252,11 g.mol⁻¹

Aspect: yellow solid

Yield: 64 %

To a stirred solution of (*E*)-1-(1-methyl-2-oxoindolin-3-ylidene)ethyl acetate **127** (9 mmol, 2.08 g, 1eq) in distilled toluene (12 mL) was added the anhydrous DMF (70 μL, 0.1 eq) under argon atmosphere. Then, the argon outlet of the reaction apparatus was connected to a bubbler containing aqueous NaOH 10%. The reaction mixture was heated at 90°C and a solution of POBr₃ (10.8 mmol, 3.10 g, 1.2 eq) in distilled toluene (10 mL) was added over 1 hour (seringe pump). The reaction was followed by GC-MS analysis. After 2h30, the mixture was cooled down to r.t. and water was added to the residue. The reaction media was neutralized with NaOAc until pH = 6–7. The mixture was extracted with DCM and combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed on a column of silica gel using a mixture of CyHex/EtOAc (95:5) as eluent to afford a yellow solid (1.46 g, 64 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.29 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H³), 7.31 (ddd, *J* = 7.7, 7.7, 0.9 Hz, 1H, H⁵), 7.06 (ddd, *J* = 7.7, 7.7, 0.9 Hz, 1H, H⁴), 6.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H⁶), 3.21 (s, 3H, H¹⁰), 3.19 (s, 3H, H¹¹) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 165.8 (CO, C⁸), 142.5 (C, C⁷), 140.8 (C, C⁹), 129.4 (CH, C⁵), 126.2 (C, C¹), 124.3 (CH, C³), 122.5 (C, C²), 121.7 (CH, C⁴), 107.6 (CH, C⁶), 28.2 (CH₃, C¹¹), 25.8 (CH₃, C¹¹) ppm.

Mp: 110 – 111°C

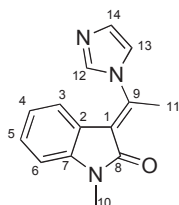
IR (neat): ν 2928, 1691, 1604, 1468, 1369, 1338, 1261, 1135, 1117, 1089, 999, 778, 741, 727, 652 cm⁻¹.

GC/MS: C₁₁H₁₀⁷⁹BrNO [M⁺] 251, C₁₁H₁₀⁸¹BrNO [M⁺] 253.

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₁H₁₀BrNO [M⁺]: 250.9946, found: 251.9946.

(E)-3-(1-(1*H*-imidazol-1-yl)ethylidene)-1-methylindolin-2-one

129



Formula: C₁₄H₁₃N₃O

Mol. Wt.: 239,27 g.mol⁻¹

Aspect: orange solid

Yield: 56 %

A solution of (*E*)-3-(1-bromoethylidene)-1-methylindolin-2-one **128** (50 mg, 0.2 mmol, 1 eq) and imidazole (41 mg, 0.6 mmol, 3 eq) in distilled DCM was stirred under argon, at reflux for 6 hours. After hydrolysis with a solution of NaHCO₃, the aqueous layer was extracted twice with DCM and combined layers were washed with water and brine, then dried over Na₂SO₄ and evaporated to dryness. The residue was chromatographed on a column of silica gel using a mixture of CyHex/EtOAc (50:50) as eluent to afford an yellow solid (27 mg, 56 % yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (brs, 1H, H¹²), 7.28 (brs, 1H, H¹⁴), 7.22 (ddd, *J* = 7.7, 7.7, 1.0 Hz, 1H, H⁵), 7.05 (dd, *J* = 1.2, 1.2 Hz, 1H, H¹³), 6.79 (ddd, *J* = 7.7, 7.7, 1.0 Hz, 1H, H⁴), 6.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H⁶), 6.15 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H³), 3.24 (s, 3H, H¹⁰), 2.81 (s, 3H, H¹¹) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.3 (CO, C⁸), 143.8 (C, C⁹), 142.4 (C, C⁷), 135.7 (CH, C¹²), 130.9 (CH, C⁴), 130.0 (CH, C⁵), 122.9 (C, C¹), 122.7 (CH, C³), 122.6 (CH, C¹⁴), 120.0 (C, C²), 117.6 (CH, C¹³), 108.1 (CH, C⁶), 26.1 (CH₃, C¹⁰), 21.1 (CH₃, C¹¹) ppm.

Mp: 139-140°C (dec.)

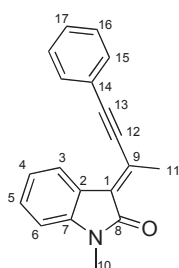
IR (neat): ν 3470-3423, 3108, 2928, 1691, 1655, 1605, 1468, 1421, 1369, 1341, 1301, 1239, 1087, 1069, 1012, 784, 745, 682, 659 cm⁻¹.

GC/MS: [M⁺] 239.

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₄H₁₃N₃O [M⁺]: 239.1059, found: 239.1059.

(*E*)-3-(1-(1*H*-imidazol-1-yl)ethylidene)-1-methylindolin-2-one

131



Formula: C₁₉H₁₅NO

Mol. Wt.: 273,33 g.mol⁻¹

Aspect: orange solid

Yield: 68 %

To a stirred solution of (*E*)-3-(1-bromoethylidene)-1-methylindolin-2-one **128** (504 mg, 2 mmol, 1 eq), PdCl₂(PPh₃)₂ (98 mg, 0.14 mmol, 0.07 eq) and CuI (76 mg, 0.4 mmol, 0.2 eq) in distilled toluene (3 mL, C=0.6M), was added under Ar(g) the *t*BuNH₂ (0.42 mL, 4 mmol, 2 eq), and then the phenylacetylene (286 μL, 2.6 mmol, 1.3 eq) dropwise. The mixture was stirred at r.t. for 2h. The reaction media was filtered trough a short pad of celite and silica gel, and washed with 300 mL of EtOAc. After evaporation, the residue was chromatographed on a column of silica gel using a mixture of CyHex/EtOAc (95:5) as eluent to afford an orange solid (371 mg, 68 % yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H³), 7.62-7.58 (m, 2H, H¹⁵), 7.45-7.41 (m, 3H, H¹⁶ and H¹⁷), 7.28 (ddd, *J* = 7.7, 7.6, 0.9 Hz, 1H, H⁵), 7.05 (ddd, *J* = 7.7, 7.7, 0.9 Hz, 1H, H⁴), 6.79 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H⁶), 3.24 (s, 3H, H¹⁰), 2.73 (s, 3H, H¹¹) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.5 (CO, C⁸), 142.4 (C, C⁷), 131.9 (CH, 2×C¹⁵), 130.2 (C, C⁹), 129.5 (CH, C¹⁷), 129.0 (CH, C⁵), 128.7 (CH, C¹⁶), 128.4 (C, C¹), 122.9 (CH, C³), 122.7 (C, C²), 122.4 (C, C¹⁴), 121.8 (CH, C⁴), 107.4 (CH, C⁶), 103.2 (C, C¹³), 91.5 (C, C¹²), 25.6 (CH₃, C¹⁰) 20.7 (CH₃, C¹¹), ppm.

Mp: 114-115°C.

IR (neat): ν 3065, 2913, 2185, 1676, 1600, 1469, 1375, 1329, 1257, 1086, 786, 756, 739, 689 cm⁻¹.

GC/MS: [M⁺] 273.

HRMS (EI): *m/z* calcd. for C₁₉H₁₅NO [M⁺]: 273.1154, found: 273.1152.