



HAL
open science

Catalyse par les métaux de transition : catalyse duale palladium-norbornène pour la synthèse diastéréosélective de dibenzoazépines et construction de biaryles via catalyse photorédox médiée par un complexe de ruthénium

Vanessa Narbonne

► **To cite this version:**

Vanessa Narbonne. Catalyse par les métaux de transition : catalyse duale palladium-norbornène pour la synthèse diastéréosélective de dibenzoazépines et construction de biaryles via catalyse photorédox médiée par un complexe de ruthénium. Catalyse. Université Paris-Saclay, 2015. Français. NNT : 2015SACLS115 . tel-01403465

HAL Id: tel-01403465

<https://theses.hal.science/tel-01403465v1>

Submitted on 7 Dec 2016

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.

NNT : 2015SACLS115

THESE DE DOCTORAT
DE
L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY
PREPAREE A
L'UNIVERSITE PARIS-SUD

ECOLE DOCTORALE N° 571
Sciences chimiques : molécules, matériaux, instrumentation et biosystèmes

Spécialité de doctorat CHIMIE

Par

Mme Vanessa Narbonne

Catalyse par les métaux de transition :

Catalyse duale palladium/norbornène pour la synthèse de dibenzoazépines et construction de biaryles *via* catalyse photorédox médiée par un complexe de ruthénium.

Thèse présentée et soutenue à Gif-sur-Yvette, le 26 novembre 2015 :

Composition du Jury :

Mme Masson Géraldine, Directeur de recherche, ICSN Gif-sur-Yvette, Présidente
M. Ollivier Cyril, Chargé de recherche, UPMC, Paris, Rapporteur
M. Thorimbert Serge, Professeur, UPMC, Paris, Rapporteur
M. Maestri Giovanni, Professeur associé, Université de Parme, Italie, Examineur
M. Malacria Max, Professeur, UPMC, Paris, Directeur de thèse

« Dans la nature, tout a toujours une raison. Si tu comprends cette raison, tu n'as plus besoin de l'expérience. »

Léonard de Vinci.

Remerciements

Après 3 années passées à l'Institut de chimie des substances naturelles, il est temps pour moi de laisser un petit mot, une partie de moi dans ce manuscrit en dehors de l'aspect scientifique.

Une thèse, c'est 3 ans de dure labeur, mais c'est aussi une aventure humaine extraordinaire qui fait grandir, repousser ses propres limites, faire des rencontres déterminantes et extraordinaires. Alors pour tout cela, ici, je me dois de remercier beaucoup de personnes.

Je souhaiterais tout d'abord remercier le Pr Max MALACRIA, qui m'a accueillie dans la nouvelle équipe qu'il a créée en 2012 à l'ICSN. Avec plus de recul, je me rends compte alors combien j'ai eu la chance de faire partie de ton équipe.

J'ai particulièrement apprécié ta bonne humeur et ton accent chantant, t'écouter parler avec nostalgie et entrain de ce qu'était la chimie à ton époque. Merci pour tous les conseils et d'avoir partagé avec passion toute ta connaissance de la chimie.

Merci à Giovanni Maestri. Toute cette aventure a été possible en partie grâce à toi. Tu m'as fait confiance pour le projet de ma thèse. Tu m'as apporté beaucoup de culture en chimie, et c'est peu comparé à tout ce que tu connais ! Merci également pour tous les conseils avisés sur l'état d'esprit à adopter dans le milieu professionnel.

Vraiment un énorme merci à mes deux chefs, ces mots ne suffisent pas à exprimer toute ma reconnaissance pour votre aide, votre soutien, et votre investissement dans les projets, très souvent couronnés de succès, il faut le dire ! Sacrée équipe !

Un grand merci aux membres du jury qui ont accepté de juger mon travail : Dr Géraldine Masson, Pr Serge Thorimbert et Dr Cyril Ollivier. Je voudrais également vous être reconnaissante pour la qualité de la soutenance de thèse que j'ai eue et qui, de mon point de vue, a été enrichissante, plaisante même parfois. L'ensemble du jury a contribué à ce que ce moment, pouvant être stressant, soit unique et inoubliable pour moi.

Ensuite, je tiens à remercier les deux personnes sans qui cette thèse n'aurait pas été la même : Roubacca et le portugês alias Pierre-Alexandre Deyris et Filipe Gomes. Malgré des débuts

Remerciements

un peu délicats, on a peu à peu appris à se connaître. Il est bien difficile de retranscrire en mots tout ce que je peux ressentir et ai envie d'exprimer face à tout ce qu'on a vécu ensembles au labo ! Merci pour tous les fous rires qu'on a eus, l'entraide mutuelle quand la chimie ne marchait pas ! Merci pour toutes les soirées géniales passées à l'institut, au cendrier, etc...

P.-A., je dois sincèrement te remercier pour avoir été un confident hors pair durant toutes ces années ! Tu as toujours été de très bons conseils, dans beaucoup de domaines.

Filipe, toi aussi tu m'as beaucoup apporté. Je n'oublierais pas un de tes fameux conseils que je commence petit à petit à mettre en application. J'ai aussi pu découvrir de nouveaux groupes musicaux géniaux grâce à ta gigantesque playlist !

Encore une fois, on ne peut pas résumer 3 ans aussi extraordinaires en si peu de lignes, je garderais en mémoire les meilleurs souvenirs.

Merci à toi Guapa Tatiana Cañeque. Tu es une personne qui a le cœur sur la main ! Même si on n'a pas beaucoup travaillé ensemble, j'ai apprécié de faire partie de la même équipe, te côtoyer tous les jours ! Merci pour la joie apportée, tes nombreux conseils ! Ne change surtout pas qui tu es. Tu es une formidable chimiste et personne, je te souhaite que du bonheur !

Thanks you Yanlan Wang for your discussion in chemistry and other topics! Your knowledge was very appreciable. Taste new chinese food was a great pleasure!

Ce fût également un plaisir de partager les joies (et petits malheurs) de la chimie avec les stagiaires : Ghania, Emilie, Marion et Anne-Laure.

En dehors de l'équipe 01, je tiens également à remercier le CEI : Matt, Lam, Camille, Amandine, Tatiana, Aude, Maxime, Paul, Valérian et Jonathan. On a passé de très bonnes soirées à l'institut et lors de nos pots de thèses. Le repas du lundi midi a pris un sens tout particulier à mes yeux !

Nous avons partagé nos pauses déjeuners avec l'ensemble de l'équipe Rodriguez et Vauzeilles qui a bien évolué au fil de ces 3 ans. Merci notamment à Jordi, Aurélie, Antoine,

Remerciements

Roxane et Nathan, Manos, Antje, Angélica et Mai. Les repas furent l'occasion de se détendre et de penser à autre chose que la chimie. Il me revient en mémoire ce midi où nous avons bien rigolé sur la traduction de certains mots dans toutes les langues représentées autour de la table !

Je tiens à remercier toutes les personnes que j'ai eu le plaisir de rencontrer au cours de ces trois ans et avec qui j'ai pu échanger un mot, une discussion ou qui ont pu m'apporter une aide que ce soit en chimie ou autre.

Merci à toutes les personnes avec qui j'ai pu partager de bons moments lors des soirées CEI à l'institut ou à l'extérieur!

Merci à mes amis de longues dates, mes proches, pour leur soutien tout au long de ces années malgré la distance.

Enfin un grand merci à mes parents et ma sœur Olivia pour leur inconditionnel soutien tout au long de ces 3 années mais également depuis le tout début de mes études. Ils sont toujours là pour m'aider quoiqu'il arrive et veillent à ce que je ne manque de rien.

Une bonne prose comme celle-ci mérite de se finir sur une note un peu plus philosophique. Cela représente le fruit de mon évolution au cours de ces tous derniers mois.

Je pense sincèrement que dans la vie rien n'arrive jamais par hasard. J'ai été plus que ravie de vivre toute cette aventure qui m'a beaucoup apporté.

Dans la vie, comme en chimie d'ailleurs, toutes les expériences sont enrichissantes, qu'elles soient « bonnes » ou « mauvaises ». C'est à nous d'en tirer le meilleur parti pour apprendre et avancer.

Sincèrement, Dr Franklin ! ;-)

Sommaire

Abréviations	13
Introduction générale	17
CHAPITRE I Catalyse duale palladium/norbornène pour la synthèse de dibenzoazépines	19
<i>I. La catalyse duale Palladium-Norbornène pour la CH ortho fonctionnalisation</i>	<i>21</i>
I.1. Introduction.....	21
I.2. Aspects mécanistiques et applications.....	21
I.2.1 Système catalytique utilisé et addition oxydante.....	22
I.2.1.1. Caractère stéréoelectronique des ligands	23
I.2.1.2. Vitesse de formation du catalyseur	24
I.2.1.3. Solvant	25
I.2.1.4. Base.....	25
I.2.1.5. Addition oxydante.....	27
I.2.2. Carbopalladation	27
I.2.3. Formation du Palladacycle.....	28
I.2.4. Formation de liaison C-C.....	30
I.2.4.1. Réaction du palladacycle avec les halogénures d'alkyles	30
I.2.4.1.1. Mécanisme	30
I.2.4.1.2. Applications.....	33
I.2.4.2. Réaction du palladacycle avec les halogénures d'aryles.....	33
I.2.4.2.1. Données expérimentales de l'effet ortho.	34
I.2.4.2.2. Mécanisme	35
I.2.4.2.3. Applications à la construction de structures biaryliques et polycycliques.....	45
I.3. Conclusion	56
<i>II. La CH ortho-fonctionnalisation appliquée à la synthèse de dibenzoazépines</i>	<i>57</i>
II.1. Nomenclature des dibenzoazépines.....	57
II.2. Intérêts des dibenzoazépines	58
II.2.1. Propriétés biologiques	58
II.2.2. En synthèse organique.....	58
II.2.2.1. Organocatalyseurs	59
II.2.2.2. Ligand de métal.....	61
II.3. Exemples de synthèse dans la littérature.....	61
II.3.1. Création de la liaison carbone-carbone.....	62
II.3.2. Création de liaison entre C-N aliphatiques	64
II.3.3. Synthèse par réarrangement	65

Sommaire

II.3.4. Version atroposélective	66
II.4. Stratégie de synthèse	68
II.5. Optimisation des conditions de réactions	69
II.5.1. Système catalytique.....	70
II.5.2. Quantité de norbornène.....	73
II.5.3. Température, solvant et base utilisée	75
II.5.4. Oléfines.....	76
II.5.1.5. Quantité d'iodure	78
II.5.1.6. Expérience aux micro-ondes.....	79
II.6. Etendue de la réaction.....	79
II.6.1. Synthèse des produits de départ	79
II.6.1.1. Synthèse des iodures de départ.....	79
II.6.1.2. Synthèse des bromobenzylamines de départ	81
II.6.1.3. Synthèse de l'acrylate de menthol.....	81
II.6.2. Dibenzoazépines substituées.....	82
II.6.3. Imine analogues.....	83
II.6.3.1. Réaction de rétro-Mannich	83
II.6.3.2. Résultats.....	83
II.7. Limitations	85
II.8. Mécanisme de la réaction	86
II.9. Calculs DFT.....	87
II.10. Mécanisme de dédoublement cinétique.....	98
II.11. Preuves expérimentales du mécanisme de la réaction	100
II.12. Rayons X	100
II.13. Conclusions/Perspectives	101
<i>III. Experimental Part.....</i>	<i>103</i>
III.1. General remarks	103
III.2. Synthesis of starting materials	104
III.2.1. Synthesis of aryl iodide	104
III.2.2. Synthesis of bromobenzylamine derivatives	107
III.2.3. Synthesis of L-menthyl acrylate 139	112
III.3. Synthesis of products 126-128	113
CHAPITRE II Construction de biaryles <i>via</i> catalyse photorédox médiée par un complexe de ruthénium	143
<i>I. Bibliographie</i>	<i>145</i>
I.1. Les composés biaryliques	145
I.1.1. Intérêts.....	145
I.1.2. Méthode de synthèse	145

Sommaire

I.1.2.1. Couplage par les métaux de transition	146
I.1.2.2. Substitution aromatique homolytique.....	146
I.1.2.2.1. Définition.....	147
I.1.2.2.2. Exemples de couplage par substitution aromatique homolytique	147
I.2. La catalyse photorédox, une alternative pour une chimie plus verte	151
I.2.1. Photocatalyseurs organiques.....	151
I.2.2. Photocatalyseurs organométalliques	152
I.2.2.1. Propriétés.....	153
I.2.2.1. Transfert de charge	153
I.2.2.2. Oxydo-réduction	154
I.2.2.2. Exemples d'utilisation avec les sels de diazonium	155
I.3. Catalyse métal duale	156
I.4 Conclusion	159
<i>II. Résultats-Discussions.....</i>	<i>161</i>
II.1. Construction de biaryles par catalyse photoredox.....	161
II.1.1. Objectif du projet.....	161
II.1.2. Synthèse des arènes diazoniums	162
II.1.2.1. Nitrite de sodium	162
II.1.2.2. Isopentyl nitrite.....	163
II.1.3. Optimisation des conditions réactionnelles	164
II.1.4. Scope.....	167
II.1.4.1. Arylation d'arènes simples.....	168
II.1.4.2. Arylation d'arènes fonctionnalisés.....	171
II.1.4.3. Arylation d'hétérocycles	173
II.1.5. Limitations	175
II.1.6. Mécanisme de la réaction.....	179
II.1.7. Conclusion.....	180
II.2. Mesure de KIE.....	180
II.2.1. Résultats préliminaires	181
II.2.2. Réaction de couplage sélectif	183
II.2.2.1. Objectifs du projet	183
II.2.2.2. Synthèse de composés partiellement deutérés.....	183
II.2.2.2.1. Rétrosynthèse à la synthèse de composés partiellement deutérés	183
II.2.2.2.2. Synthèse des composés partiellement deutérés	185
II.2.2.3. Essais de couplage.....	188
II.2.2.4. Conclusions	194
II.3. Conclusion	195

Sommaire

<i>III. Experimental part</i>	197
III.1. General remarks	197
III.2. Synthesis of complex $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{SbF}_6)_2$	198
III.3. Synthesis of aryldiazonium tetrafluoroborates	198
III.4. Synthesis of 2,4,6-trideuterio- <i>m</i> -toluidine Deut-175	202
III.5. Synthesis of 1-methyl-2,4,6- d_3 -benzene 177.....	202
III.6. Biaryls synthesis.....	203
III.6.1. Toluene as partner.....	203
III.6.2. Benzene as partner	208
III.6.3. Naphtalene as partner	212
III.6.4. Xylene as partner	215
III.6.5. Benzonitrile as partner	216
III.6.6. Anisole as partner	220
III.6.7. Fluorobenzene as partner.....	224
III.6.8. Pyridine as partner.....	225
III.6.9. Furane as partner.....	229
Conclusion générale	231

Abréviations

Abréviations

°C	degré Celsius
μL	microlitre
Ac	acétate
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
Boc	benzyloxycarbonyle
bpy	bipyridine
Bu	butyl
CCDC	Cambridge Crystallographic Data Center
COSY	correlation spectroscopy
d.r.	rapport diastéréomérique
dba	bis(dibenzylideneacetone)
DCE	1,2-dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité
DMA	diméthylaniline
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthyl sulfoxyde
ECS	électrode en calomel saturée
ee	excès énantiomérique
équiv.	équivalent
Et	éthyl
EtOH	éthanol
g	gramme
h	heure
HMBC	heteronuclear multiple-bond correlation
HMQC	heteronuclear multiquantum coherence
HOMO	orbitale occupée de plus haute énergie
HPLC	chromatographie liquide à haute performance
HRMS	spectrométrie de masse à haute résolution
Hz	Hertz
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -propyl

Abréviations

IR	infra-rouge
<i>J</i>	constante de couplage
JP	JohnPhos
K	Kelvin
kcal	kilocalories
KIE	effet cinétique isotopique
LED = DEL	diode électroluminescente
LUMO	orbitale inoccupée de plus basse énergie
M	molaire
M.S	spectrométrie de masse
MCT	transition centrée sur le métal
Me	méthyl
MeCN	acétonitrile
MeOH	méthanol
min	minute
mL	millilitre
MLCT	metal-to-ligand charge transfer = transfert de charge du métal vers le ligand
mol	moles
mp	melting point= point de fusion
MTBE	méthyl <i>tert</i> -butyl éther
NIS	N-iodosuccinimide
NOESY	nuclear overhauser enhancement spectroscopy
PE	éther de pétrole
Ph	phényle
PhOK	phénoxyde de potassium
pKa	potentiel d'acidité
PIFA	phényliodine bis(trifluoroacétate)
PMB	4-méthoxybenzyle éther
ppy	2-phénylpyridinato
RMN= NMR	résonance magnétique nucléaire
s	seconde
SET	single electron transfert– transfert monoélectronique

Abréviations

SFC	supercritical fluid chromatography= chromatographie en phase supercritique
S _N 2	substitution nucléophile d'ordre 2
T.A.	température ambiante
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
<i>t</i> -BuOK	<i>tert</i> -butoxide de potassium
<i>t</i> -BuONa	<i>tert</i> -butylate de sodium
TEMPO	(2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyl
Tf	triflate=trifluorométhylsulfonate
THF	tétrahydrofurane
TFA	acide trifluoroacétique
TFP	trifurylphosphine
TMS	triméthylsilyl
TS	transition state (état de transition)
TTFA	trisfluoroacétate de thallium
UV	ultraviolet
W	Watt
δ	déplacement chimique
ΔG	enthalpie libre
ΔH	enthalpie

Introduction générale

La recherche s'efforce d'améliorer constamment l'efficacité des réactions, en termes d'économie d'atomes, de temps, de coûts financiers et environnementaux. Permettre la création de nouvelles structures originales et complexes constitue un défi de taille. Dans cette optique, les réactions en cascade ou multi-composants répondent à ces exigences.

Le premier chapitre traitera de la réaction de Catellani appliquée à la synthèse de dibenzoazépines. Dans une première partie bibliographique, nous rappellerons les aspects mécanistiques et quelques exemples d'applications. La deuxième partie s'intéressera plus particulièrement au développement d'une méthodologie catalytique permettant d'accéder aux dibenzoazépines. Ces structures représentent un intérêt tant du point de vue biologique que chimique. Les synthèses existantes à ce jour nous ont conduits à vouloir développer une méthode plus attractive et pratique.

Des travaux précédemment effectués dans notre équipe permettaient l'accès aux phénanthridines *via* la réaction de Catellani dont l'étape finale était une cyclisation de type Buchwald intramoléculaire. Afin d'accéder aux dibenzoazépines, l'idée était d'empêcher cette dernière étape, en privilégiant une réaction intermoléculaire de Heck suivie d'une aza-Michael intramoléculaire. L'optimisation fine des conditions réactionnelles nous ont permis de relever ce défi avec succès. Les études mécanistiques permettent d'expliquer les sélectivités observées. Ainsi, la réaction de Catellani a permis la synthèse de dibenzoazépines, créant deux liaisons carbone-carbone et une liaison carbone-azote en une réaction monotope. Parallèlement, nous avons développé une réaction pour la synthèse de composés biaryliques qui constituera le deuxième chapitre. La plupart des méthodes pour accéder à ces structures utilisent des complexes de métaux de transition. Ces derniers sont capables de catalyser la formation de liaison Csp^2-Csp^2 à partir de dérivés halogénés et de composés organométalliques. Une méthode alternative consiste à un radical arylique grâce à une base forte à haute température. Ce radical réagit sur un second partenaire aromatique *via* substitution homolytique aromatique. Afin de pallier à ces conditions plutôt dures et d'éviter d'engendrer des déchets toxiques, nous nous sommes intéressés à la catalyse photorédox. Un complexe de ruthénium peut engendrer un radical arylique à partir d'arène diazonium grâce à la lumière visible. Ce radical peut ensuite réagir avec une grande variété de partenaires aromatiques permettant d'obtenir les biaryles désirés par fonctionnalisation de CH.

CHAPITRE I

Catalyse duale palladium/norbornène pour la synthèse de dibenzoazépines

I. La catalyse duale Palladium-Norbornène pour la CH *ortho* fonctionnalisation

I.1. Introduction

Dans les années 90, Catellani découvre une nouvelle réaction catalytique duale qui met en jeu un catalyseur à base de palladium et une oléfine rigide qui joue le rôle de catalyseur organique, le norbornène. Cette réaction autorise la synthèse de vinylarènes¹ disubstitués en *ortho* **1** selon un procédé impliquant la création de trois liaisons carbone-carbone consécutivement (schéma 1).

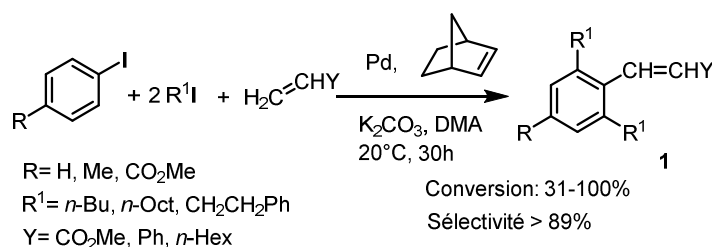


Schéma 1 : Premier exemple de catalyse duale palladium/norbornène : synthèse de vinylarènes

Rapidement, cette réaction est devenue un des outils synthétiques de choix pour la synthèse de composés (poly)aromatiques fonctionnalisés et dès le début des années 2000 a connu de très nombreuses applications en synthèse de composés naturels.

Dans les paragraphes qui suivent, nous allons discuter le mécanisme de cette réaction originale et également illustrer son exploitation à la synthèse de structures élaborées et de composés naturels.

I.2. Aspects mécanistiques et applications

En général, on utilise un complexe de palladium II comme précatalyseur. En présence de phosphines, celui-ci est réduit in situ en palladium zéro valent ; par addition oxydante avec l'iodure d'aryle présent dans le milieu réactionnel un nouveau complexe du palladium II **2** est

¹ Catellani, M.; Frignani, F.; Rangoni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 119-121.

formé. En l'absence de phosphine, il peut se réduire en fixant des molécules d'un solvant ou d'un réactif coordinant². Le palladium II ainsi formé s'additionne sur le norbornène, c'est une syn addition qui, suivie d'une activation C-H, permet la formation du palladacycle **3**. Ce palladium (II) peut alors subir ensuite une seconde addition oxydante avec un halogénure d'aryle ou d'alkyle. L'élimination réductrice permet la formation d'une deuxième liaison C-C, suivie de l'extrusion du norbornène de ce système catalytique particulièrement encombré. Le complexe arylique du palladium(II) **4** résultant peut alors réagir en un couplage classique de type Heck, Suzuki, par exemple et ceci constitue l'étape finale permettant de régénérer le catalyseur (schéma 2).

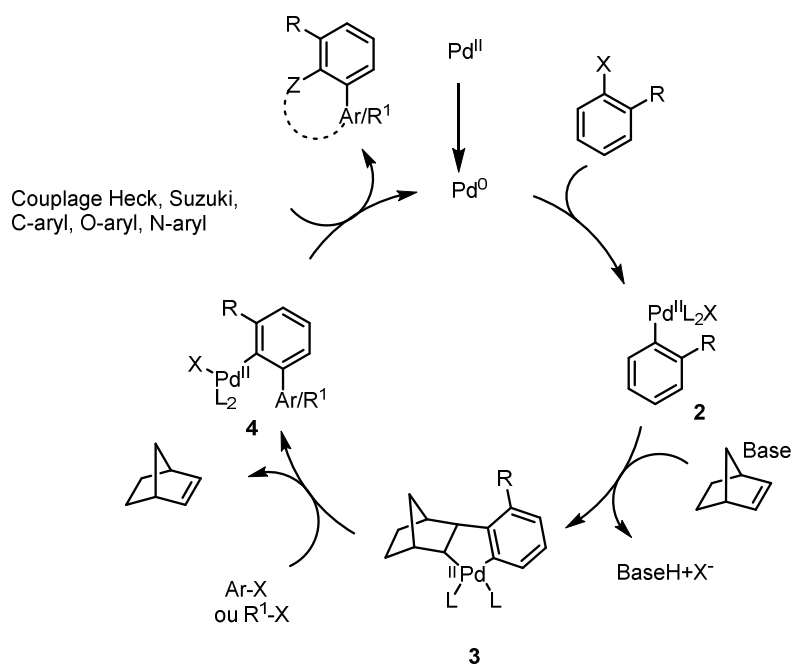


Schéma 2 : Mécanisme générale de la réaction d'*ortho* CH fonctionnalisation

1.2.1 Système catalytique utilisé et addition oxydante

Dans le tout premier exemple¹ de l'utilisation catalytique du norbornène, c'est un complexe dimérique du palladium qui est utilisé (PNP) **5** (figure 1) contenant le motif norbornène. Ce dérivé avait été initialement préparé par Inoue³. Le PNP ou chlorure de phénylnorbornylpalladium se dédimérise, libérant le Pd⁰ après un cycle. En raison de la

² Amatore, C.; Jutand, A.; Khalil, F. *Arkivoc*, **2006**, IV, 38-48.

³ Horino, H.; Arai, M.; Inoue, N. *Tetrahedron. Lett.* **1974**, 647, 647-650.

difficulté liée à la synthèse du PNP, l'utilisation du $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ est devenu plus courante. Il est réduit in situ par des ligands, en général de type phosphine⁴ ou par un solvant coordonnant.

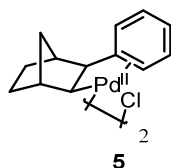


Figure 1 : Chlorure de phénylnorbornylpalladium **5**

I.2.1.1. Caractère stéréoélectronique des ligands

En 1977, Tolman publie une revue⁵ traitant des différents effets électroniques et stériques de ligands phosphorés. Le paramètre « angle de Tolman » θ rend compte de l'encombrement stérique d'un ligand, tandis que les effets électroniques sont quantifiés à partir des vibrations ν du carbonyl du complexe $\text{Ni}(\text{CO})_3\text{L}$ en infrarouge.

Les ligands ayant de grandes valeurs de θ présentent des contraintes de gênes stériques élevées. Plus l'angle de Tolman est grand, plus la liaison métal-phosphore est grande, ce qui facilite la réaction de dissociation et a donc un impact sur la vitesse des réactions.

Le paramètre ν reflète le caractère σ -donneur des ligands, plus il est élevé, moins le ligand est donneur. Par contre cette donnée peut changer en fonction du métal et de son état d'oxydation.

Il est important de noter que les deux paramètres ne sont pas indépendants mais au contraire intimement liés. Augmenter l'angle abaisse le pourcentage du caractère σ -donneur et changer l'électronégativité peut aussi affecter la longueur de liaison et la valeur des angles.

Le tableau 1 présente quelques exemples de ligands phosphorés et leurs propriétés stéréoélectroniques.⁶

⁴ Lautens, M.; Piguel, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1045-1046.

⁵ Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313-348.

⁶ Andersen, N. G.; Keay, B. A. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 997-1030.

ligand	Angle de Tolman (θ)	ν (cm^{-1})
PMe_3	118°	2064.1
PEt_3	132°	2061.7
$\text{P}(2\text{-furyl})_3$	133°	nc ^a
PBu_3	136°	2060.3
$\text{P}(i\text{Pr})_3$	160°	2059.2
PPh_3	145°	2068.9
$\text{P}(4\text{-Tol})_3$	145°	2066.7
PCy_3	170°	2056.4
$\text{P}(t\text{Bu})_3$	182°	2056.1
$\text{P}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$	184°	2090.9
$\text{P}(2\text{-Tol})_3$	118°	2066.6
$\text{P}(\text{OEt})_3$	109°	2076.3
$\text{P}(\text{O-}i\text{Pr})_3$	130°	2075.9

^a nc : non connu, pas de données dans la littérature

Tableau 1 : Propriétés électroniques et stériques de ligands

Ainsi, les phosphines PR_3 peuvent être, selon les substituants, accepteurs ou donneurs, alors que l'angle de Tolman peut changer considérablement. Quant aux phosphites POR_3 , elles ont généralement un caractère faiblement σ -donneur.

I.2.1.2. Vitesse de formation du catalyseur

La réduction du $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ par les ligands a été largement étudiés par Amatore²⁷ et collaborateurs. En présence de PPh_3 , l'espèce active de $\text{Pd}(0)$ est une espèce anionique $[\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_2(\text{OAc})]^-$ alors qu'avec la trifurylphosphine, il s'agit plutôt d'une espèce neutre $\text{SPd}^0(\text{TFP})_2$ (S =Solvant) (schéma 3). La vitesse de formation du complexe de $\text{Pd}(0)$ est influencée par les facteurs stériques et électroniques des ligands. Ils montrent que les ligands pauvres en électron, ainsi que l'augmentation de la température, réduisent plus rapidement le

²⁷ Amatore C.; Carré, E.; Jutand, A.; M'Barki, M. A. *Organometallics* **1995**, *14*, 1818-1826.

Pd(II). A l'inverse, des ligands riches en électron rendent l'addition oxydante d'un halogénure d'aryle plus rapide sur le Pd(0) ainsi formé.

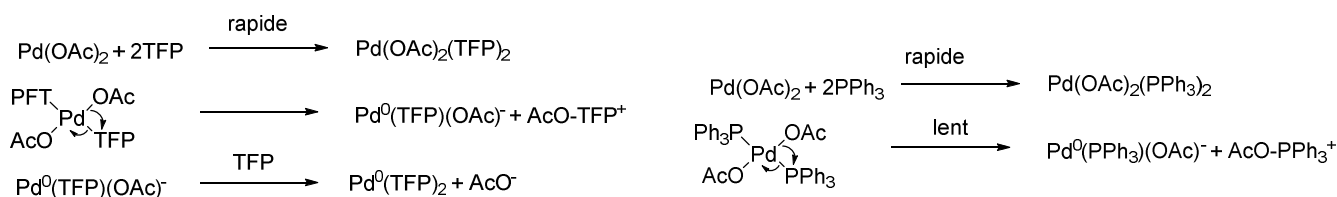


Schéma 3 : Formation des espèces actives de palladium

Dans la réaction de Catellani, les phosphines P(2-Furyl)₃⁴ et PPh₃⁸ sont en général utilisées et conduisent à de bons résultats. Parfois les réactions sont même réalisées en l'absence de ligand additionnel, dans ce cas le solvant ou le norbornène peuvent faire office de ligand⁹.

I.2.1.3. Solvant

Les solvants utilisés pour ce type de réaction sont toujours des solvants polaires aprotiques (DMF, DMA, MeCN). Comme il a été dit précédemment, le solvant peut jouer le rôle de coordinant pour réduire le palladium. Parfois, il est nécessaire de rajouter un agent de transfert de phase comme Bu₄NBr pour solubiliser certains réactifs.

I.2.1.4. Base

Lors des premiers travaux sur l'insertion du norbornène dans une liaison C-Pd, différentes bases organiques ont été testées. L'acétate de potassium¹⁰, qui se coordine au palladium, en présence de deux équivalents de norbornène, conduit au composé **6** (schéma 4). L'utilisation de bases plus fortes telles que le *t*-butoxide de potassium¹¹ conduit à un mélange de quatre composés où le dérivé du phénanthrène **7** est majoritaire (schéma 5). Quant au phénoxyde de potassium¹² (schéma 6), il conduit à des dérivés du cyclobutane **8** ou d'autres produits de couplage **9**. Leurs proportions respectives dépendent des propriétés électroniques et de la position des substituants présents sur l'aromatique.

⁸ Maestri, G.; Larraufie, M.-H.; Derat, E.; Ollivier, C.; Fenstersbank, L.; Lacôte, E.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5692-5695.

⁹ Beletskaya, I.P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009-3066.

¹⁰ Catellani, M.; Chiusoli, G. P.; Ricotti, S. *J. Organomet. Chem.* **1982**, 239, C35-C37.

¹¹ Catellani, M.; Chiusoli, G. P.; Ricotti, S. *J. Organomet. Chem.* **1985**, 286, C13-C16.

¹² Catellani, M.; Chiusoli, G. P.; Ricotti, S. *J. Organomet. Chem.* **1985**, 296, C11-C15.

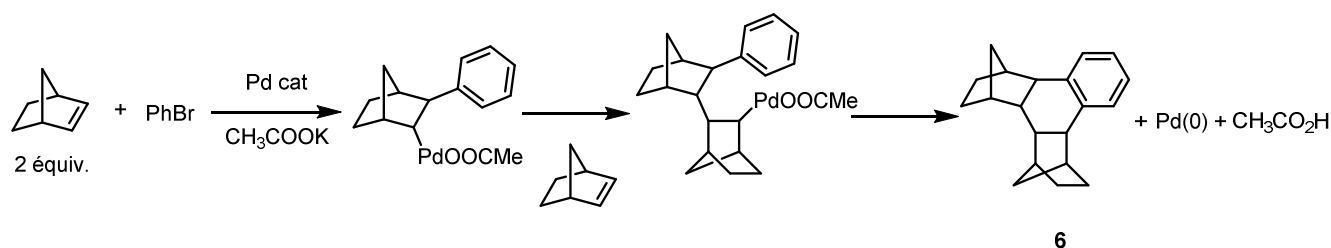


Schéma 4 : Réaction entre le norbornène et le bromobenzène en présence d'acétate de potassium

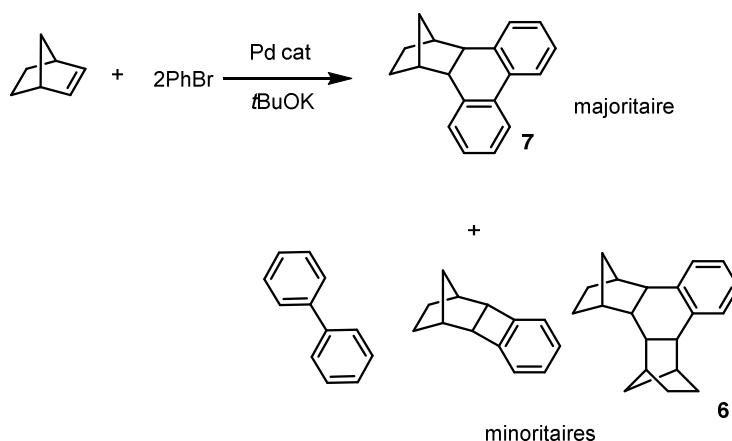


Schéma 5 : Réaction entre le norbornène et le bromobenzène en présence de *t*-butoxide

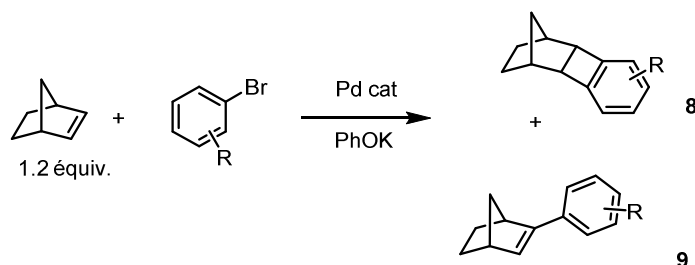


Schéma 6 : Réaction entre le norbornène et des dérivés du bromobenzène en présence de phénoxyde de potassium

S'inspirant des travaux de Jeffery¹³ définissant les meilleures conditions expérimentales pour réaliser la réaction de Heck, le groupe de Catellani dans la plupart des travaux qui ont suivi a choisi l'utilisation de bases inorganiques Cs₂CO₃ ou K₂CO₃ ayant un pKa similaire au phénoxyde de potassium.

¹³ Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2667-2670.

I.2.1.5. Addition oxydante

L'addition oxydante des halogénures d'aryle sur le palladium(0) est une étape commune aux réactions palladocatalysées, bien étudiée dans le cas de la réaction de Heck. L'ordre de force de liaison des halogénures d'aryle est : Ar-Cl > Ar-Br > Ar-I, ce qui correspond à des énergies de dissociation de 96, 81 et 65 kcal/mol respectivement. La réactivité relative des halogénures d'aryle est inversement fonction de la force de liaison carbone-halogène¹⁴. Ainsi, l'addition oxydante sur le palladium(0) est plus rapide avec un iodure d'aryle qu'un bromure ou un chlorure.

Aussi, la nature électronique des substituants sur l'aryle joue un rôle, l'addition oxydante sera plus difficile si le substituant est donneur d'électron, à l'inverse d'un groupement attracteur qui fragilise encore plus la liaison carbone-halogène.

I.2.2. Carbopalladation

Après l'addition oxydante, le palladium(II) **2** peut réagir en un couplage classique ou réaliser une carbopalladation du norbornène. Ce dernier étant très réactif¹⁵ car très tendu (21.6 kcal/mol) et au vue des quantités souvent superstœchiométriques utilisées dans les réactions, la voie privilégiée est la carbopalladation, donnant accès à l'intermédiaire **10** (schéma 7). Cette addition a lieu sur la face exo du norbornène, la plus accessible d'un point de vue stérique, le palladium et le phényl se positionnant en syn l'un par rapport l'autre. Les oléfines rigides, telles que le norbornène, ne peuvent subir de rotation pour présenter un H en syn par rapport au palladium, une étape ultérieure de β -hydride élimination est donc impossible.

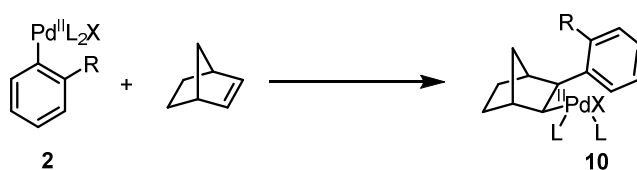


Schéma 7 : Carbopalladation du norbornène

En 1991, Cheng¹⁶ isole et caractérise une série de palladacycle obtenu à partir d'ArPdI(PPh₃)₂ **11** et un excès de norbornadiène. Le groupement aryle et le palladium sont dans une

¹⁴ Whitcombe, N. J.; Hii, K. K.; Gibson, S. E. *Tetrahedron* **2001**, *60*, 7449-7476.

¹⁵ Khoury, P. R.; Goddard, J. D.; Tam, W. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8103-8112.

¹⁶ Li, C.-S.; Cheng, C.-H.; Liao, F.-L.; Wang, S. L. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1991**, 710-712.

configuration *cis* et *exo* par rapport au norbornène, et coordonnés *via* une liaison faible de type η^2 . La sphère de coordination du palladium présente une géométrie plan carré. A 40 °C, la rotation du groupement phényl est possible entre les intermédiaires **12** et **13**, les deux carbones en *ortho* et les deux en *mé*ta sont équivalents en RMN (schéma 8).

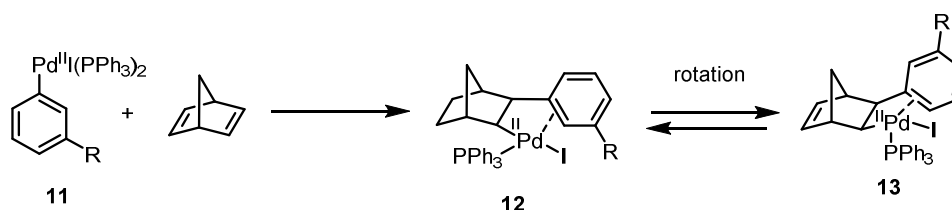
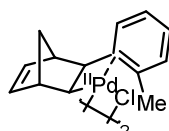


Schéma 8: Liaison de type η^2 entre le palladium et l'aryle

Plus tard, Catellani¹⁷ étudie les complexes dimériques d'arylnorbornylpalladium portant des substituants en *ortho* comme **14**. Dans ce cas, le mode de coordination est η^1 entre le palladium et le carbone *ipso*. La rotation de l'aryle est cette fois-ci bloquée à température ambiante, le méthyle se positionnant en *anti* par rapport au CH₂ ponté du norbornène (figure 2).



14

Figure 2 : Liaison de type η^1 entre le palladium et le carbone *ipso*

1.2.3. Formation du Palladacycle

Comme il a été précisé plus haut, plusieurs types de produits peuvent se former après l'étape de carbopalladation. La plus intéressante reste la formation de palladacycle en présence de base faible et requiert l'activation d'une liaison CH aromatique inerte. Cet intermédiaire a été mis en évidence en 1988¹⁸, (**15**, figure 3) par piégeage avec la phénanthroline, connue pour aider à la cristallisation de composés.

¹⁷ Catellani, M.; Mealli, C.; Motti, E.; Paoli, P.; Perez-Carreno, E.; Pregosin, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4336-4346.

¹⁸ Catellani, M.; Chiusoli, G. P. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *346*, C27-C30.

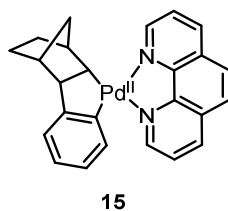


Figure 3 : Piégeage du palladacycle avec la phénanthroline

Le mécanisme de formation du palladacycle a été l'objet d'étude cinétique¹⁹ par RMN, en comparant l'effet des substituants en *para* de la liaison Pd-CH en formation. Les substituants donneurs accélèrent la vitesse de formation du palladacycle tandis que les groupements attracteurs la ralentissent. (R= MeO>H>NO₂). Ces données expérimentales tendent à prouver la formation d'un intermédiaire de type Wheland **16** (schéma 9), stabilisé par un groupement donneur sur l'aryle permettant à la réaction d'être plus rapide.

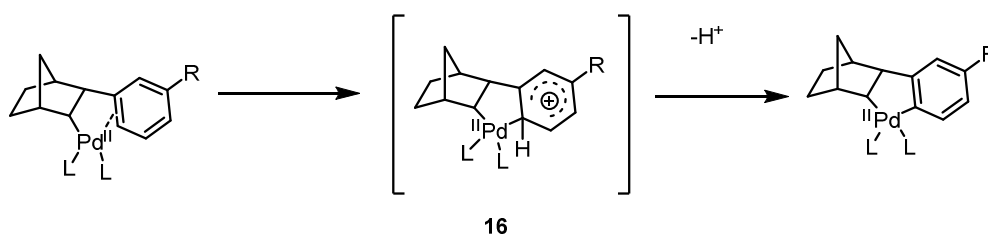


Schéma 9 : formation du palladacycle

Cependant, des études sur les effets cinétiques isotopiques entreprises par Echavarren²⁰ ont montré que la déprotonation n'était pas l'étape limitante par l'obtention de produits isotopes **17** et **18** en quantité identique, ce qui met en doute l'intervention d'un intermédiaire de Wheland (schéma 10).

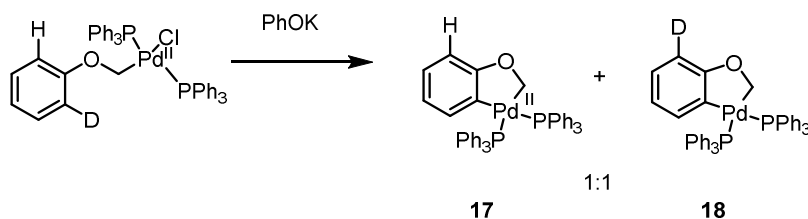


Schéma 10 : effet cinétique isotopique

¹⁹ Catellani, M.; Chiusoli, G. P. *J. Organomet. Chem.* **1992**, 425, 151-154.

²⁰ Martín-Matute, B.; Mateo, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 2341-2348.

En 2007, le même groupe a obtenu des résultats²¹ contrastant les précédents. En effet, la réaction d'arylation palladocatalysée a montré des effets cinétiques isotopiques et des régiosélectivités plus en accord avec un mécanisme de type métathèse dans laquelle la formation de la liaison Pd-C serait concertée avec la rupture de la liaison C-H. L'abstraction du proton peut être assistée par la présence d'une base (B⁻) de manière intermoléculaire (schéma 11) ou intramoléculaire. Dans ce dernier cas, la base déplace l'atome de brome et entre dans la sphère de coordination du palladium.

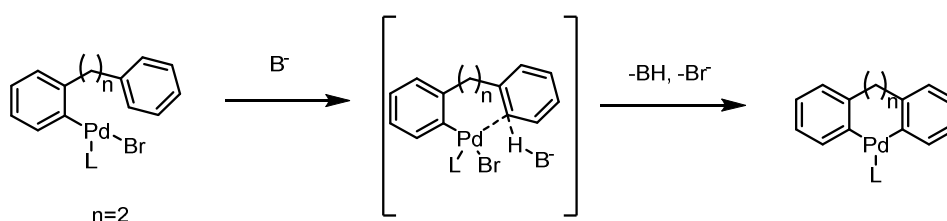


Schéma 11: Mécanisme proposé pour la formation de la liaison Pd-C

L'étape suivante est la formation de la liaison carbone-carbone. Nous considérerons d'abord la création de liaison aryl-alkyl puis celle d'aryl-aryl.

1.2.4. Formation de liaison C-C

1.2.4.1. Réaction du palladacycle avec les halogénures d'alkyles

1.2.4.1.1. Mécanisme

La première réaction catalytique¹ utilisant le norbornène non plus comme réactif mais en tant que co-catalyseur du palladium permettait une seconde addition oxydante d'un halogénure d'alkyle, générant ainsi un complexe de palladium(IV). Plus tôt, Canty²² avait isolé pour la première fois un tel complexe, par addition oxydante d'iodométhane sur le diméthyl(2-2'-bipyridyl)palladium, apportant ainsi la preuve de l'existence du degré d'oxydation IV du palladium, qui était particulièrement controversé. Catellani a pu le confirmer en isolant un complexe de palladium (IV)²³ **19** (schéma 12). De plus, en collaboration avec le groupe d'Amatore et Jutand, elle a été capable d'apporter par une étude électrochimique la preuve

²¹ García-Cuadrado, D.; de Mendoza, P.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6880-6886.

²² Byers, P. K.; Canty, A. J.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1986**, 458, 1722-1724.

²³ Bocelli, G.; Catellani, M.; Ghelli, S. *J. Organomet. Chem.* **1993**, 458, C12-C15.

indubitable de l'intervention d'un complexe du Pd(IV)²⁴ **20** (schéma 13) dans le cas de l'utilisation d'halogénure d'alkyle. Des calculs sur la vitesse d'oxydation du Pd(II) ainsi que celle de la réduction du Pd(IV) ont été entrepris par méthode électrochimique, prouvant qu'un tel complexe pouvait participer dans cette réaction de CH *ortho* fonctionnalisation. Comme attendu, le dérivé bromé PhCH₂Br était plus réactif que son homologue chloré PhCH₂Cl lors de la première étape. Tandis que l'addition oxydante présentait des vitesses de réactions de l'ordre du M⁻¹/s et 10⁻³ M⁻¹/s pour PhCH₂Br et PhCH₂Cl respectivement, l'élimination réductrice s'avérait être plus lente, de l'ordre de 10⁻⁴ M⁻¹/s.

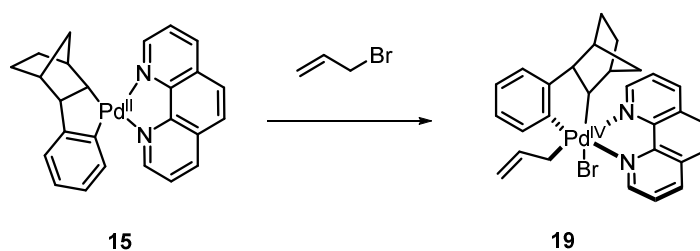


Schéma 12: Isolation d'un complexe de palladium(IV)

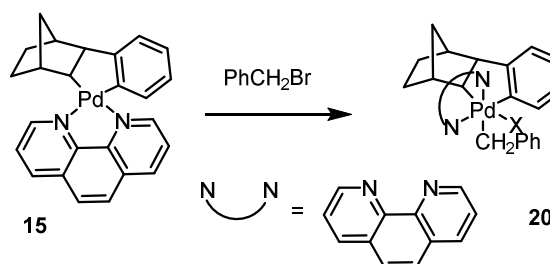


Schéma 13: Complexe de Pd(IV) isolé avec halogénure d'aryle

La stéréochimie de l'addition oxydante a été étudiée par Lautens²⁵ en utilisant un halogénure d'alkyle énanti enrichi **21** (schéma 14). Une inversion de configuration, conduisant au composé **22**, typique d'un mécanisme S_N2, était observée. Les travaux précédents de Stille²⁶ sur l'élimination réductrice à partir de palladium(IV) montrant qu'elle opérait avec rétention de configuration, cela suggère bien un mécanisme S_N2 pour l'addition oxydante.

²⁴ Amatore, C.; Catellani, M.; Deleda, S.; Jutand, A.; Motti, E. *Organometallics* **2008**, *27*, 4549-4554.

²⁵ Rudolph, A.; Rackelmann, N.; Lautens, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1485-1488.

²⁶ *Principles and applications of organotransition metal chemistry*, Collman, J. P.; Hegedus, L. S.; Eds.; University Science Books, Mill Valley, CA, 1980.

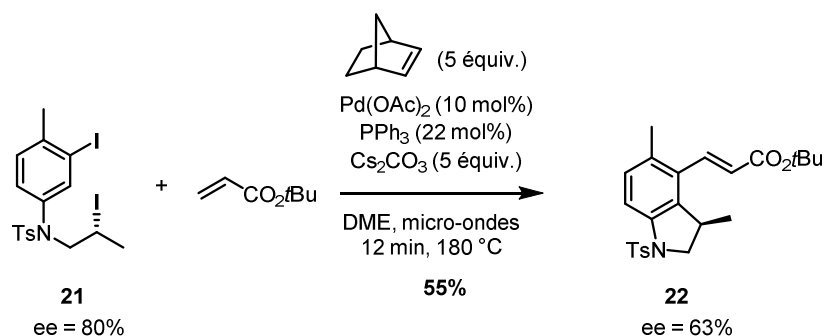


Schéma 14: stéréochimie de l'addition oxydante

Après la formation du complexe de Pd(IV) **23** par addition oxydante, l'élimination réductrice a lieu, créant sélectivement une liaison $\text{Csp}^2\text{-Csp}^3$ entre la partie alkyl et la partie aryle de l'intermédiaire **24** (schéma 15). Ceci est en accord avec les travaux sur la vitesse de formation de liaison carbone-carbone²⁷ dans l'ordre : $\text{sp}^2\text{-sp}^2 > \text{sp}^2\text{-sp}^3 > \text{sp}^3\text{-sp}^3$. Ensuite, dû à des contraintes stériques, à la condition que l'aryle soit substitué en *ortho* et en *ortho'*, la liaison entre l'aryle et le norbornène est fragilisée, conduisant à la désinsertion de ce dernier *via* une élimination β -carbone²⁸ et la formation d'un complexe de palladium(II) **25**. Ce dernier peut ensuite réagir en une réaction classique de couplage de type Heck, Suzuki, Sonogashira et ainsi achever le cycle catalytique, régénérant le palladium(0).

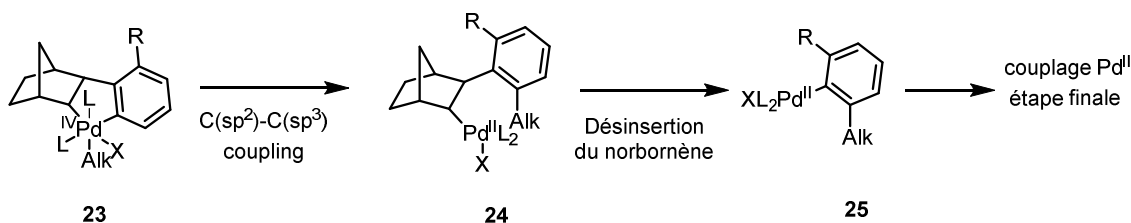


Schéma 15: Dialkylation d'un aryl

Par la suite, nous allons illustrer ce couplage aryl-alkyl lors de synthèse totale.

²⁷ Ananikov, V. P.; Musaev, D. G.; Morokuma, K. *Organometallics* **2005**, *24*, 715-723.

²⁸ Terpkov, M. O.; Heck, R.; F. J. *Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5281-5283.

I.2.4.1.2. Applications

De part cette réaction catalytique duale palladium/norbornène, on a accès à des molécules complexes, créant 2 voire 3 liaisons C-C en monotope. En 2012, Bach²⁹ réalise l'alkylation sélective en alpha de l'indole **26**, permettant l'accès en peu d'étapes à l'aspidospermidine (schéma 16).

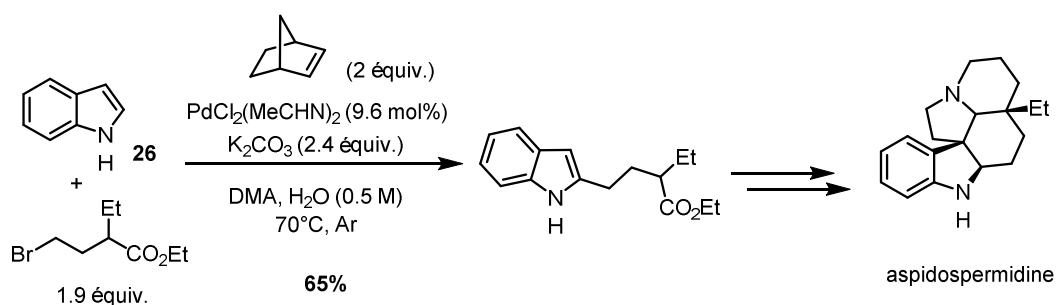


Schéma 16: synthèse de l'aspidospermidine

L'année suivante, Lautens³⁰ publie la synthèse totale de la linoxépine, dont l'étape clef consiste en une CH *ortho* alkylation suivie d'une réaction de Heck intramoléculaire (schéma 17).

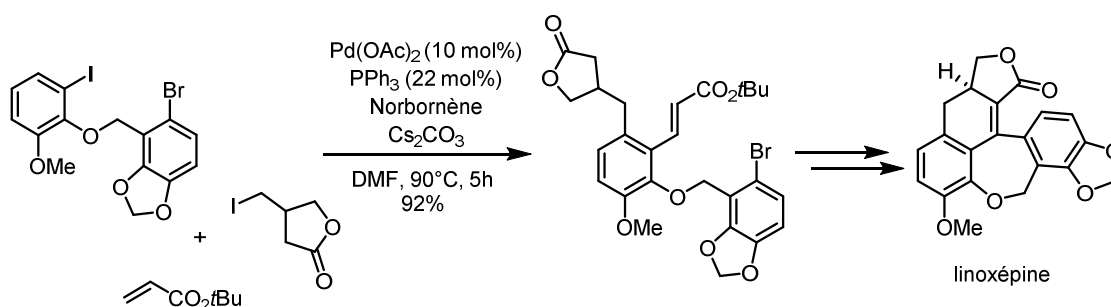


Schéma 17: synthèse de la linoxépine

I.2.4.2. Réaction du palladacycle avec les halogénures d'aryles

La réaction d'*ortho* CH fonctionnalisation a été étendue à la formation de composés biaryliques, qui présentent un intérêt considérable. En effet, ce motif se retrouve dans beaucoup de structures de composés d'intérêt biologique ou dans des produits naturels³¹. Cependant les mécanismes régissant cette réaction s'avèrent plus complexes que lors

²⁹ Jiao, L.; Herdtweck, E.; Bach, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14563-14572.

³⁰ Weinstabl, H.; Suhartono, M.; Qureshi, Z.; Lautens M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5305-5308.

³¹ Bringmann, G.; Gulder, T. Gulder, T. A. M.; Breuning, M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 563-639.

d'addition oxydante avec les halogénures d'alkyles. La découverte de l'« effet *ortho* » représente un puissant pilier pour le développement de cette réaction catalytique. De plus, si en 2008, Amatore avait bien prouvé que le mécanisme passait par un intermédiaire de Pd(IV), la communauté scientifique réfutait que cela pût être le cas avec les halogénures d'aryles, Echavarren proposait de ce fait un mécanisme impliquant une espèce bimétallique. Enfin dans les réactions monotopes, la réactivité relative entre deux partenaires aryliques différents est également à prendre en compte pour la sélectivité du couplage comme nous le verrons dans certains exemples d'applications de la méthode.

1.2.4.2.1. Données expérimentales de l'effet *ortho*.

En 1998, expérimentant la procédure initialement utilisée pour l'obtention de dérivé terphényl avec les halogénures d'aryle à la place d'halogénures d'alkyle, Catellani³² fait état de découvertes inattendues, qui se révéleront fondamentales pour le développement de la catalyse duale palladium/norbornène.

En effet, lors de couplage aryl-aryl, en présence d'un groupement alkyl ou aryle R en position *ortho*, le couplage Csp²-Csp² mène à la formation de l'intermédiaire **27**. Ce dernier libère spontanément le norbornène, permettant la formation de l'intermédiaire **28** qui, après hydrogénolyse génère le biaryle **29** (schéma 18).

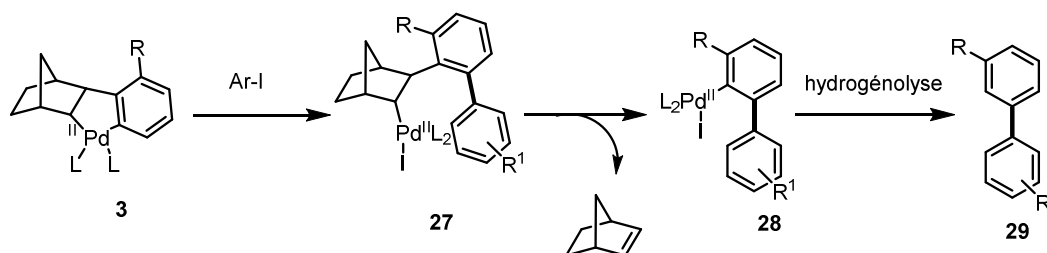
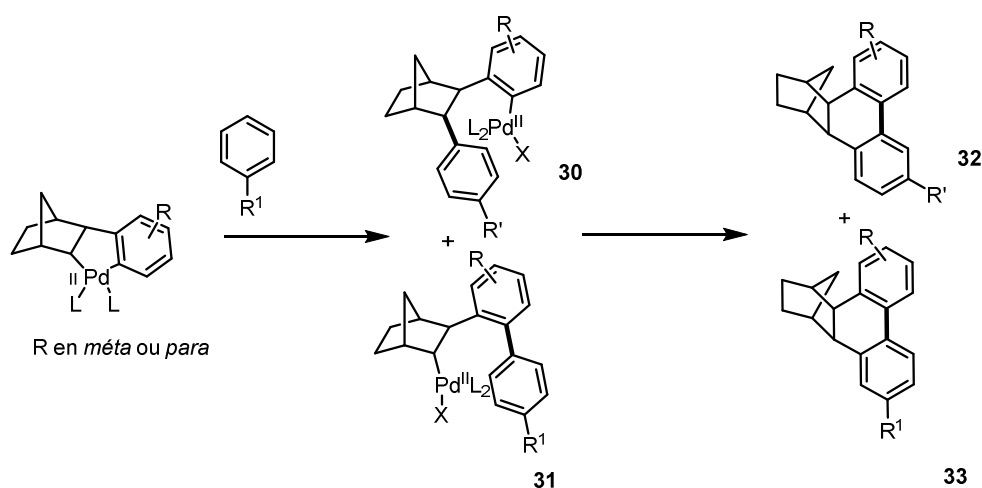


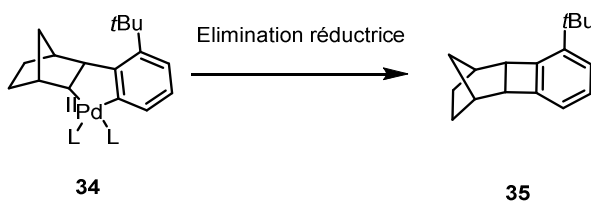
Schéma 18 : Produit formé en présence d'un groupement en *ortho*

En réalisant la même expérience, mais cette fois-ci avec le substituant R en *méta* ou en *para*, un mélange des produits **32** et **33** est obtenu, résultant d'un couplage Csp²-Csp³ entre le deuxième aryle et le norbornène (*via* **30**) et d'un couplage Csp²-Csp² entre les deux aromatiques (*via* **31**) respectivement (schéma 19).

³² Catellani, M.; Motti, E. *New J. Chem.* **1998**, 759-761.


 Schéma 19 : Produit formé en l'absence de groupement en *ortho*

Ces observations suggèrent que l'effet de substituants *ortho* serait de nature stérique pour induire une élimination réductrice sélective et est appelé depuis « l'effet *ortho* ». Il est intéressant de noter que dans le cas d'un substituant en *ortho* trop encombré, comme le *tertio*-butyl, cela conduit majoritairement à un dérivé du cyclobutane **35**, par déstabilisation du métallacycle **34** (schéma 20).


 Schéma 20 : Élimination réductrice en présence d'un groupement encombré en *ortho*

Cependant, bien que l'effet *ortho* a été vérifiée avec de nouveaux exemples³³, cela est resté du domaine de l'empirique pendant longtemps sans explication rationnelle.

1.2.4.2.2. Mécanisme

En 2006, Echevarren³⁴ s'est intéressé aux réactions palladocatalysées conduisant à la formation de liaison Csp^2-Csp^2 , à partir d'halogénures d'aryles ou d'alcényles, notamment la

³³ a) Catellani, M.; Motti, E.; Baratta, S. *Org. Lett.* **2001**, *23*, 3611-3614. b) Catellani, M.; Motti, E.; Della Ca', N.; Ferraccioli, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4153-4165. c) Maestri, G.; Della Ca', N.; Catellani, M. *Chem. Comm.* **2009**, *45*, 4892-4894.

³⁴ Cárdenas, D. J.; Martín-Matute, B.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5033-5040.

réaction développée par Catellani, avec pour objectif de préciser leur mécanisme. Avançant le manque de preuve évidente de l'existence du Pd(IV) dans de telles réactions, bien que cette hypothèse fût postulée (schéma 21 *voie a*), il proposait plutôt une voie impliquant une espèce bimétallique (schéma 21 *voie b*).

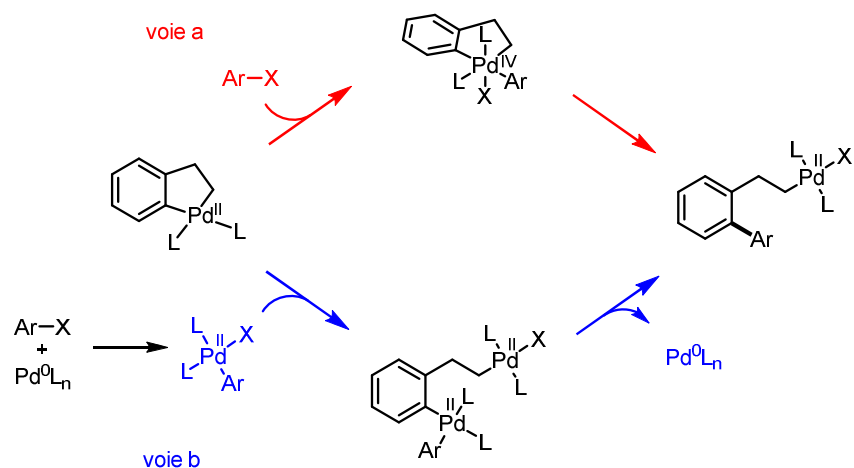
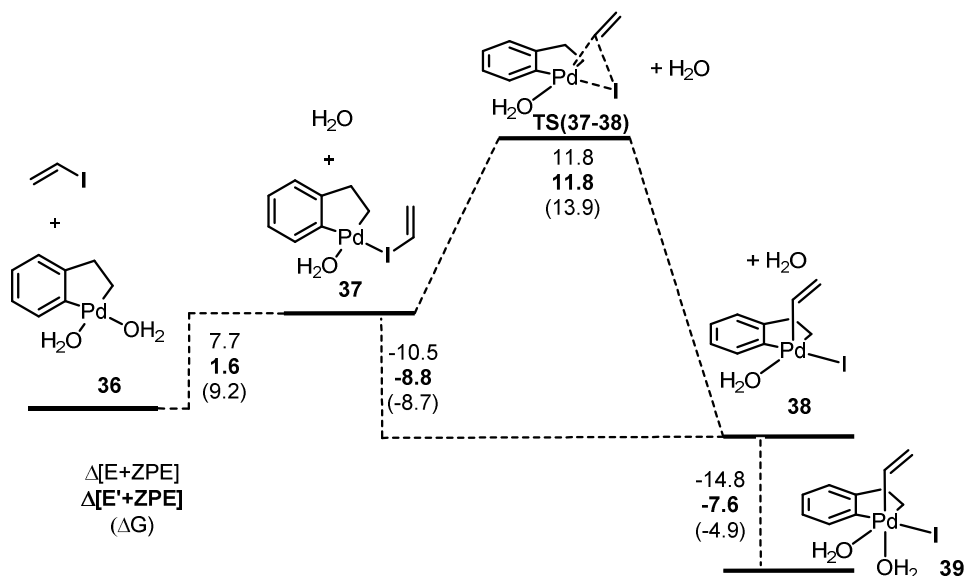


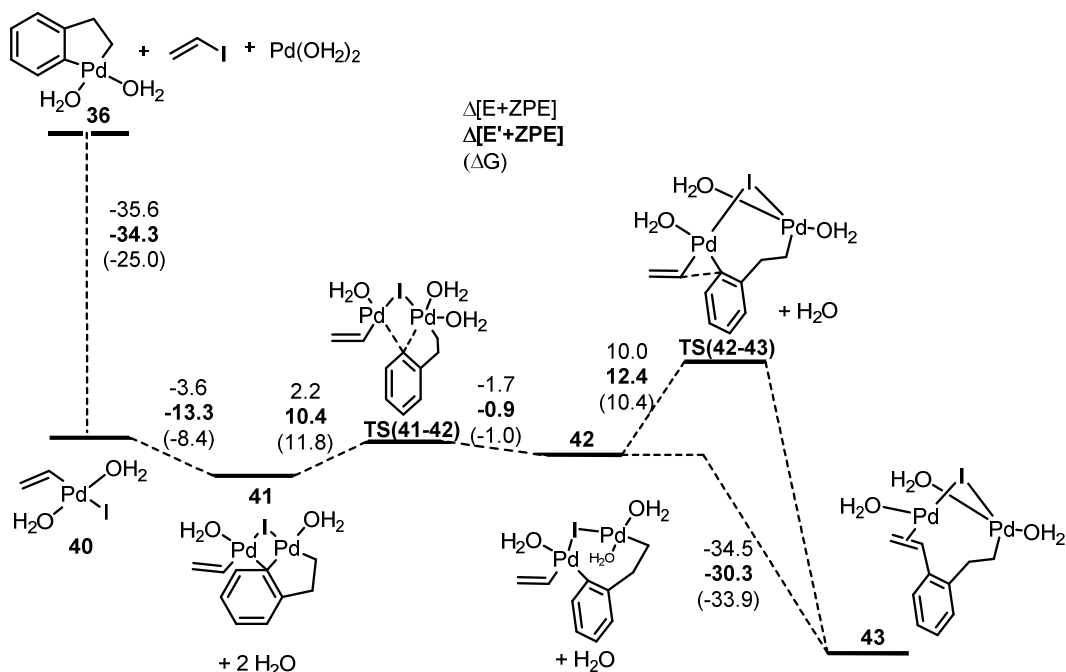
Schéma 21 : les deux voies possibles de formation de liaison Csp²-Csp²

Des calculs DFT ont été effectués, afin de comparer les profils énergétiques des deux mécanismes proposés. Le palladacycle **36**, qui comporte un Csp² et Csp³ en cis, modélise le palladacycle de la réaction de Catellani, et l'iodoéthylène le Csp² de l'aromatique entrant. Deux types de ligands ont été testés : PH₃, pour modéliser les phosphines tertiaires et H₂O pour les solvants coordinants.

Les résultats obtenus avec le Pd(IV) pour l'étape d'addition oxydante sont présentés schéma 22 et pour la transmétalement en schéma 23.


 Schéma 22 : Profil énergétique de la *voie a* avec H₂O comme ligand ancillaire

La première étape de la *voie a* consiste en l'échange endothermique d'un ligand H₂O de **36** avec l'iodure d'éthylène pour former l'intermédiaire **37**. L'énergie d'activation de **TS(37-38)** est modérée (11.8 kcal/mol) et conduit à l'intermédiaire pentacoordiné **38** après l'addition oxydante. La fixation d'un second ligand permet la formation du dérivé octaédrique **39**, énergétiquement favorisée.


 Schéma 23 : Profil énergétique de la *voie b* avec H₂O comme ligand ancillaire

La *voie b* commence par l'addition oxydante de l'iodure d'éthylène une sur le Pd(0), permettant la formation du composé **40**, de manière significativement exothermique et rapidement suivie par l'isomérisation cis-trans. La coordination du complexe ainsi formé avec **36** conduit à une espèce bimétallique **41**, où l'atome d'iode est relié aux deux atomes de palladium, eux-mêmes coordonnés au carbone *ipso* de l'aromatique. Le transfert endothermique du groupement phényle conduit à l'intermédiaire **42**. L'élimination réductrice procède avec une faible énergie d'activation, de ce fait n'est pas l'étape la plus lente de cette voie.

Tandis que l'étape de coordination précédant l'addition oxydante dans la *voie a* est endothermique, celle-ci est exothermique pour la *voie b*, donc favorisée. De plus, les halogénures d'aryle réagissent préférentiellement avec un Pd(0) qu'un Pd(II). Ces résultats suggèrent que la formation d'une espèce bimétallique est favorisée par rapport à un complexe de Pd(IV). Cependant les calculs se basent sur un modèle simplifié et ne permettent pas d'expliquer l'effet *ortho*.

Plus tard, en 2011, Vicente³⁵ reporte le premier exemple d'obtention d'un complexe stable de Pd(IV) par addition oxydante intramoléculaire (schéma 24). Martin³⁶ soutenait en effet l'hypothèse que certains ligands faibles et halogénures d'aryle pouvaient influencer et rendre possible l'étape d'addition oxydante sur un Pd(II), en baissant l'énergie d'activation.

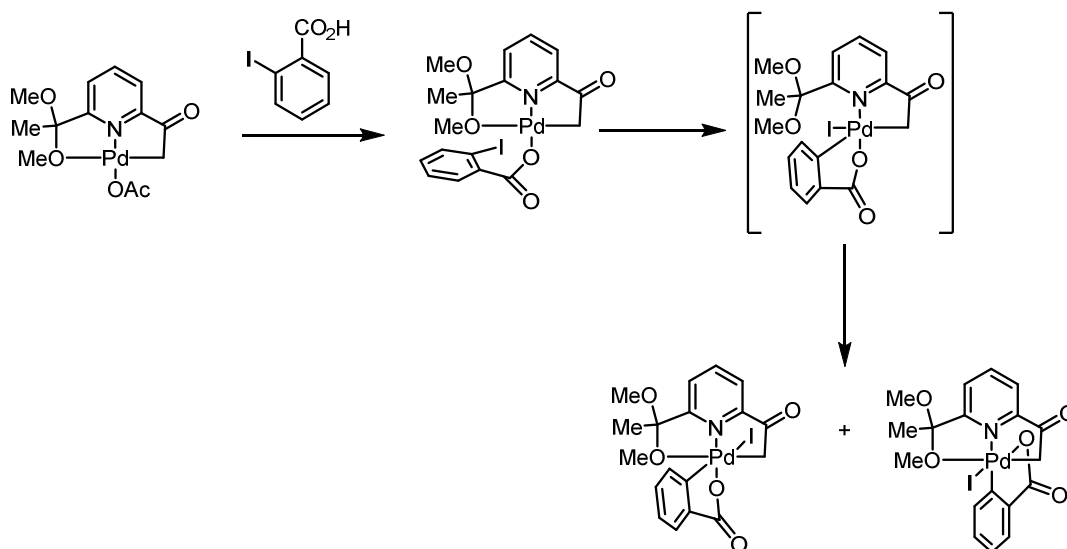


Schéma 24 : Addition oxydante d'un halogénure d'aryle sur un complexe de Pd(II)

³⁵ Vicente, J., Arcas, A., Juliá-Hernandez, F., Bautista, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6896–6899.

³⁶ Sundermann, A.; Uzan, O.; Martin, J. M. L. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1703-1711.

Devant le nombre de preuves augmentant en faveur de l'existence du Pd(IV), des calculs DFT³⁷ ont été effectués au laboratoire sur des modèles moléculaires plus représentatifs de la réaction de Catellani afin de mieux cerner le mécanisme de cette réaction. Deux types de ligand sont testés, DMF et PMe₃, à 25 °C (298K) et à 100 °C (373K), et 7 halogénures d'aryle « entrants ». Des exemples de profils énergétiques sont montrés en schémas 25-28.

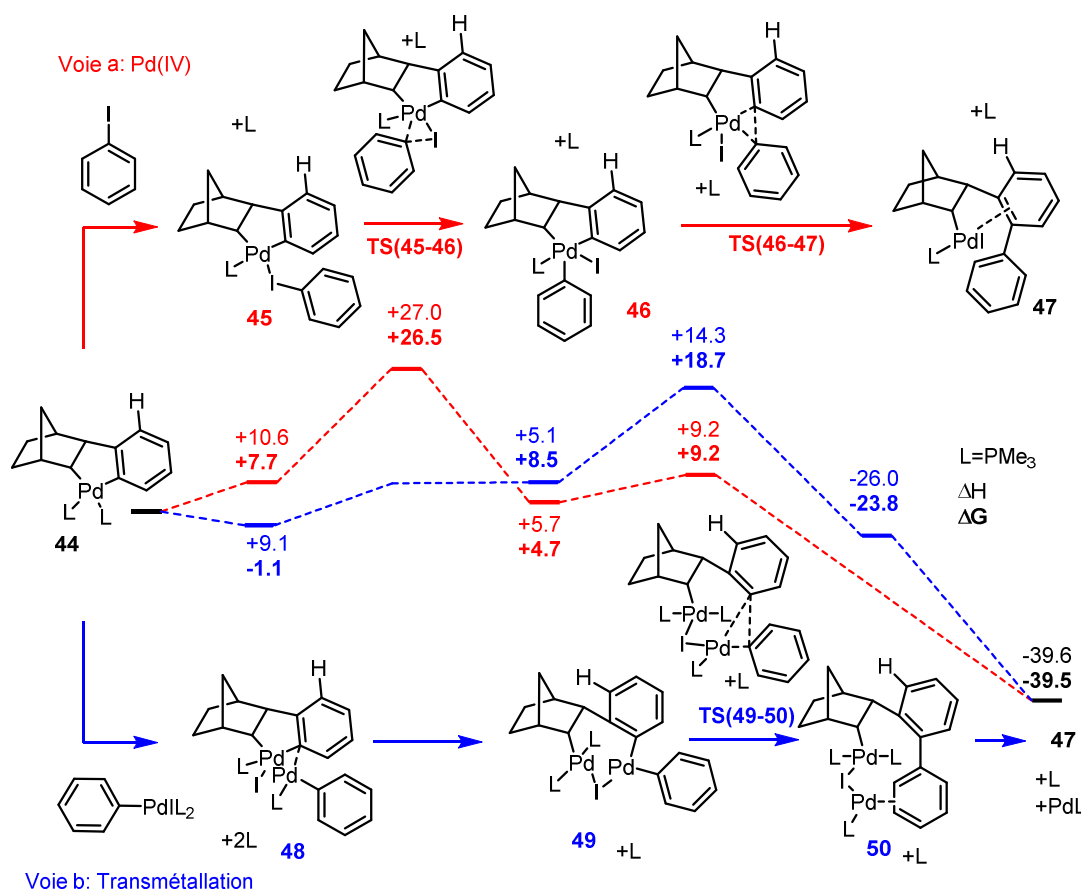


Schéma 25: Profil énergétique pour Pd(IV) et transmétallation de palladacycle non substitué, ligand PMe₃ à 298K.

La première étape de la *voie a* est la coordination de l'iodobenzène sur le palladacycle **44**, par déplacement d'un ligand L pour former l'intermédiaire **45** ($\Delta G = +7.7$ kcal/mol). Ce processus est endothermique ($\Delta H = +10.6$ kcal/mol) mais a une variation d'entropie positive. S'ensuit une addition oxydante, permettant la formation du complexe de Pd(IV) pentacoordiné **46**, qui présente une géométrie de pyramide trigonale déformée, et un coût élevé en énergie ($\Delta G = +26.5$ kcal/mol). L'élimination réductrice entre le Csp² axial du

³⁷ Maestri, G.; Motti, E.; Della Ca', N.; Malacria, M.; Derat, E.; Catellani, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8574-8585.

métallacycle et le Csp^2 équatorial provenant de l'iodobenzène est facilement réalisable ($\Delta G = + 4.5$ kcal/mol par rapport à **46**) et la formation du composé **47** est très exothermique. La version « octaédrique » impliquant deux ligands L a également été envisagée mais requiert des énergies encore plus élevées que celles présentées ici.

La *voie b*, celle de la transmétallation, commence par la complexation de l'arylpalladium, préalablement formé par addition oxydante de l'iodobenzène sur un Pd(0), avec **44** et requiert le déplacement de deux ligands, il en résulte une énergie libre négative ($\Delta G = -1.1$ kcal/mol). Le complexe bimétallique ainsi formé possède deux atomes de palladium ayant une géométrie plan carré légèrement déformée. Le transfert de l'aryle du palladacycle sur le second métal a lieu en même temps que la coordination d'un ligand, formant ainsi le complexe **49** et un ΔG positive de 9.6 kcal/mol comparativement au complexe **48**. Enfin, une élimination réductrice permet d'obtenir le complexe **50**, moyennant un état de transition dont $\Delta G = + 10.2$ kcal/mol par rapport à **49**.

En comparant les profils énergétiques des voies a et b, on remarque que la **transmétallation** est **favorisée** par rapport à la voie du Pd(IV), d'au moins 5 kcal/mol. Cette tendance se retrouve lorsque d'autres halogénures d'aryles sont utilisés ou encore quand le DMF est un ligand. Les énergies d'activations sont toutefois en général plus faibles que dans le cas de PMe_3 . En conclusion, le couplage entre un halogénure d'aryle ne présentant pas de substituant en *ortho* en présence de palladium et de norbornène a une grande probabilité de suivre un mécanisme de type transmétallation.

Expérimentalement, l'élimination réductrice s'avère non sélective, dans le cas d'aryle non substitué en *ortho*, (schéma 25) conduisant à un couplage Csp^2-Csp^2 (*voie b* présentée) et Csp^2-Csp^3 (*voie b'*). Pour mieux comprendre cette observation, les profils énergétiques de ces deux couplages ont été comparés (schéma 26). Une très faible différence énergétique existe entre les deux voies, expliquant la faible sélectivité observée entre les différents produits.

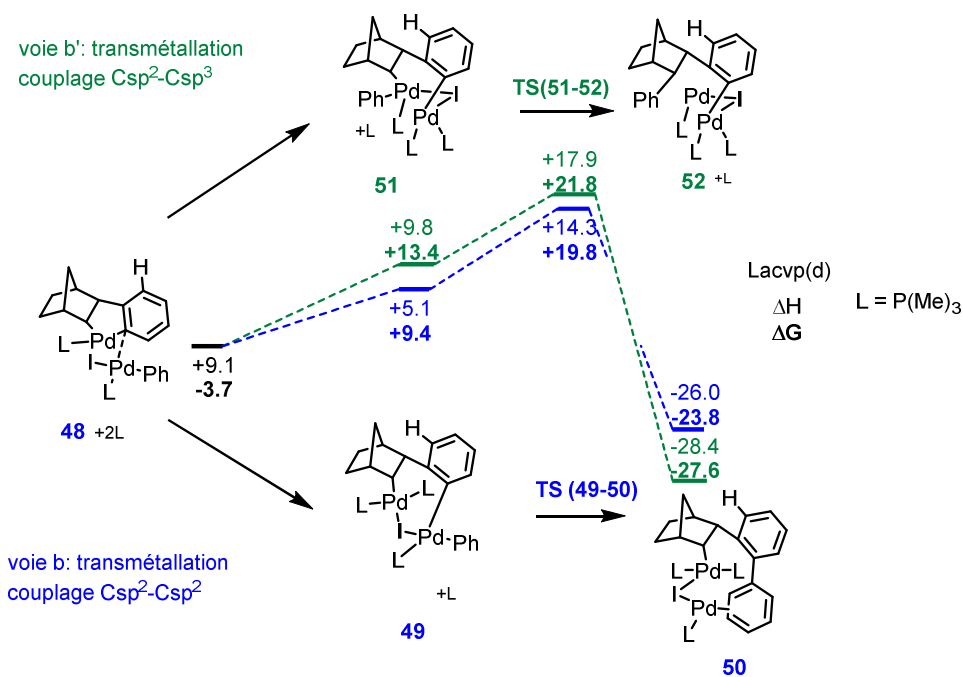


Schéma 26: Energie pour la formation des couplages Csp²-Csp² (voie b) et Csp²-Csp³ (voie b')

De la même façon, les profils énergétiques des voies du Pd(IV) et de la transmétallation ont été calculés en partant d'un palladacycle possédant un substituant en *ortho*. L'exemple montré ici (schéma 27) utilise le PMe₃ comme ligand et l'iodobenzène.

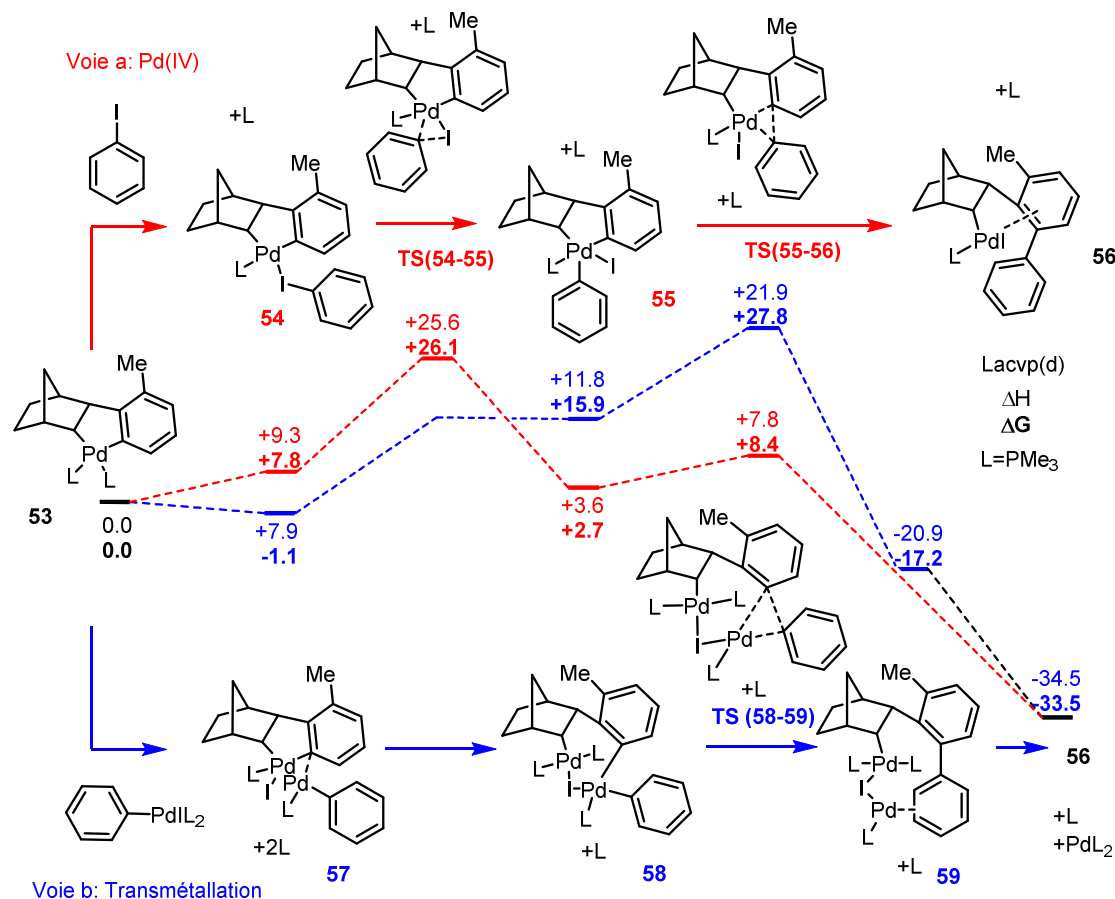
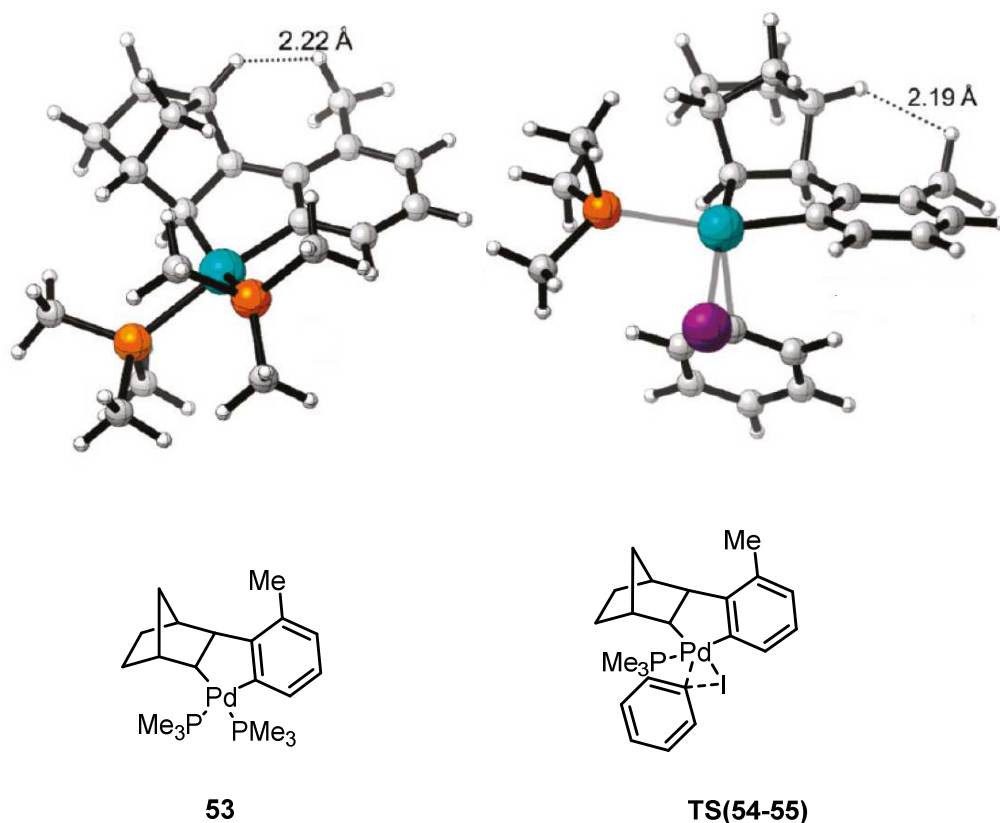


Schéma 27 Profil énergétique pour Pd(IV) et transmétallation de palladacycle substitué, ligand PMe_3 à 298K.

Une certaine similarité peut être observée entre les états de transition impliquant le Pd(IV) dans le cas d'aryle substitué et non substitué. En effet, l'intermédiaire **55** possède la même géométrie de bipyramide trigonale déformée que **46**. En examinant la structure modélisée de **53** (figure 4), on remarque que le palladium, l'aryle et deux carbones sp^3 provenant du norbornène sont dans un même plan, tandis que le méthyl occupe un point de l'espace éloigné du cycle ponté encombré du norbornène. La géométrie de l'état de transition **TS(54-55)** est semblable à celle de **TS(45-46)**. Autrement dit, la présence d'un groupement *ortho* supplémentaire n'exerce aucune contrainte stérique et n'a donc pas d'influence sur l'énergie globale du système.

Figure 4 : Structure du pallacycle **53** et de l'intermédiaire **TS(54-55)**

En ce qui concerne le mécanisme de transmétallation (*voie b*), une différence notable existe en présence ou pas de substituant en *ortho*. Si la présence d'un méthyl en *ortho* n'influence pas du tout la formation du complexe **57** en terme d'énergie, le transfert du palladacycle entre les deux atomes de palladium conduisant à **58** est plus endergonique ($\Delta G = + 17$ kcal/mol de **57** à **58, $\Delta G = + 9.6$ kcal/mol de **48** à **49**). L'élimination réductrice conduisant à **59** a une enthalpie libre de + 27.8 kcal/mol par rapport au palladacycle **53**, cela reste supérieur à l'état de transition de plus haute énergie de la *voie a*. ($\Delta G = + 26.1$ kcal/mol pour **TS(54-55)**). L'état de transition **TS(58-59)** haut en énergie est le reflet d'une géométrie adoptée présentant un encombrement stérique important entre le méthyl en *ortho* et le CH₂ du cycle ponté du norbornène (figure 5).**

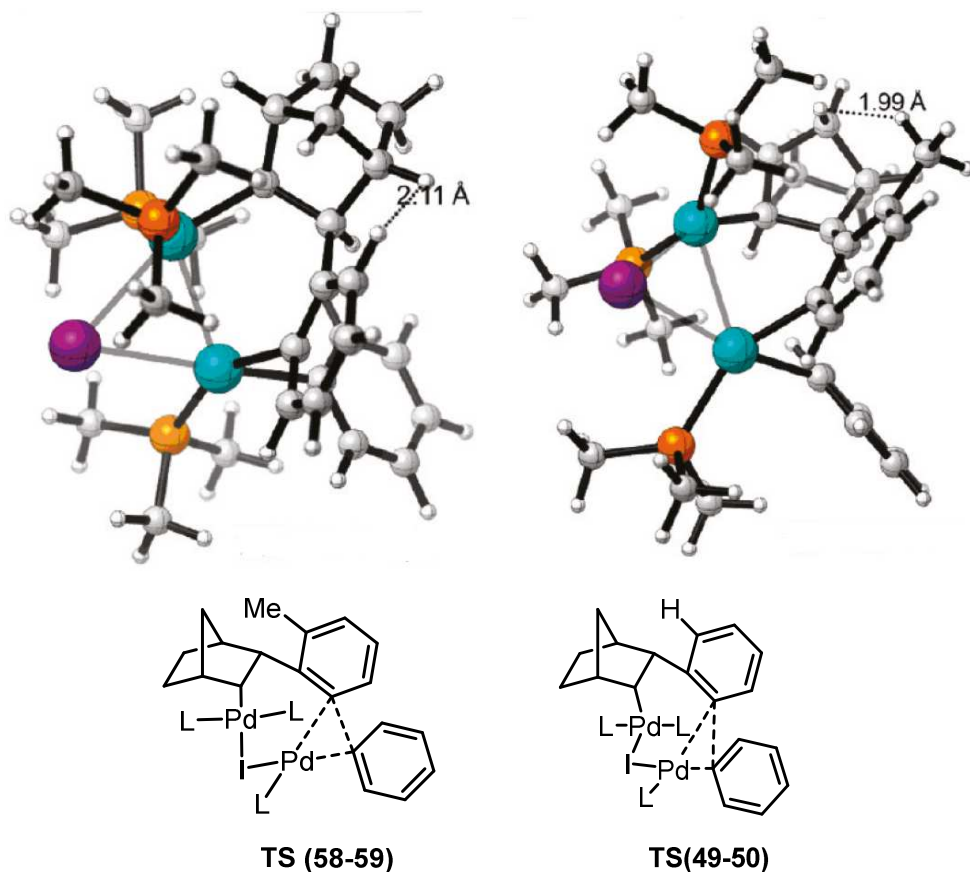


Figure 5 : Structure des états de transition lors de la transmétallation, avec et sans groupement *ortho*

En conclusion, en **présence** d'un groupement *ortho*, la *voie a* est favorisée par rapport à la *voie b*. Cette tendance peut se confirmer avec d'autres aromatiques et le DMF comme ligand, l'encombrement stérique défavorisant la *voie b* dans chaque cas.

Comme il a été montré dans le schéma 18, expérimentalement, le couplage sp^2 - sp^2 est obtenu de manière sélective. Les calculs DFT (schéma 28) montrent en effet que l'énergie d'activation de l'élimination réductrice conduisant au couplage sp^3 - sp^2 (*voie a'*) est plus élevée que pour un couplage sp^2 - sp^2 (*voie a*) ($\Delta G = + 17.5$ kcal/mol, $+ 5.7$ kcal/mol respectivement).

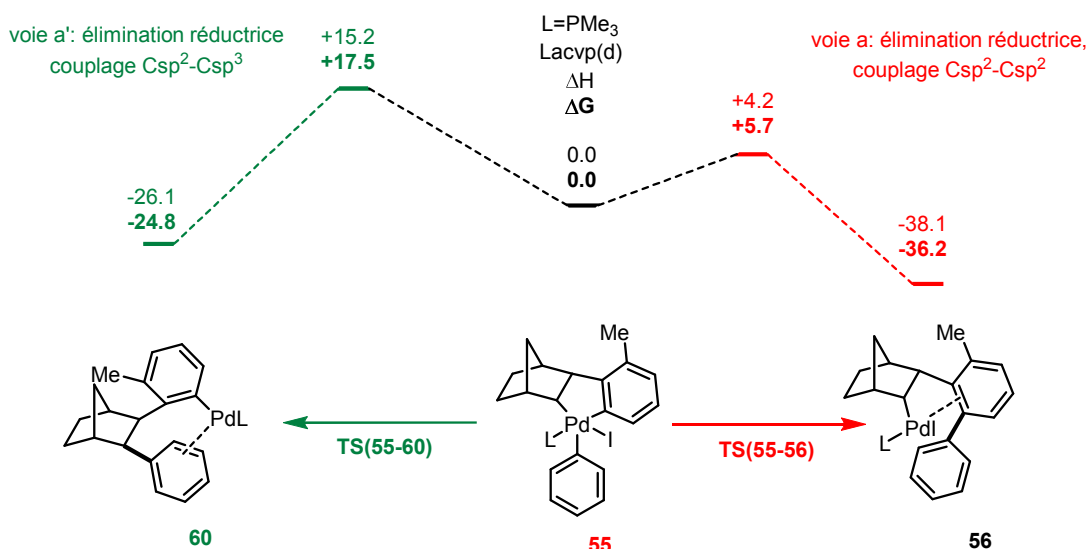


Schéma 28: comparaison des énergies lors de la formation de Csp²-Csp² et Csp³-Csp²

En conclusion de cette partie sur la « règle *ortho* », les calculs effectués ont permis de comprendre les résultats expérimentaux. En absence de groupement *ortho*, la réaction s'effectue selon un mécanisme de transmétallation, conduisant à deux types de couplage non sélectif. En présence d'un groupement *ortho*, le mécanisme passe par un intermédiaire de Pd(IV) permettant exclusivement un couplage Csp²-Csp². Le phénomène crucial justifiant cette sélectivité est d'origine purement stérique.

1.2.4.2.3. Applications à la construction de structures biaryliques et polycycliques

De nombreuses équipes se sont intéressées à la catalyse duale palladium/norbornène. Comme il a été vu plus haut, l'effet *ortho* permet la formation d'un complexe de palladium(II) **25** pouvant être piégé par différents réactifs et réaliser un couplage classique pour régénérer le Pd(0). Ainsi, de nombreuses structures biaryliques³⁸ ont été réalisées grâce à ces réactions multi-composants. Pour certains exemples, il est même possible d'accomplir une dernière étape de cyclisation intramoléculaire, permettant l'accès à des structures polycycliques.

³⁸ Catellani, M.; Motti, E.; Della Ca', N. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1512-1522.

I.2.4.2.3.1. Arylation aromatique suivi d'un couplage de Heck

Le premier exemple appliqué à la catalyse duale palladium/norbornène par Catellani en 1997¹ était un couplage de type Heck. La présence de deux oléfines représente un challenge quant à la sélectivité de la réaction. Cependant, le norbornène même plus volumineux et étant une oléfine tendue, réagit plus vite avec le complexe de Pd(II) **2** alors que seule l'oléfine linéaire réalise le couplage de Heck avec **4** très contraint stériquement. La réaction d'iodure d'aryle substitué avec un alcool allylique en présence de K₂CO₃ donne accès à un motif de type homobiaryle alkylcétone **61**³⁹ (schéma 29).

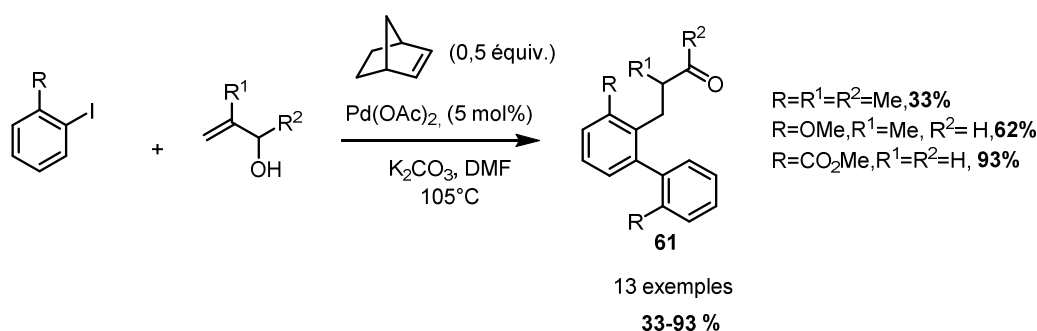
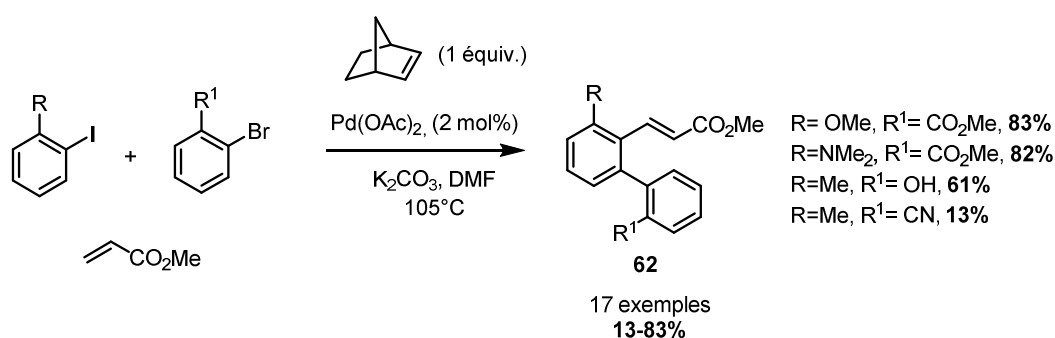


Schéma 29 : Synthèse d'homobiaryle alkylcétone

Il est possible d'utiliser deux aryles différents⁴⁰, sachant qu'un iodure d'aryle est plus réactif avec le Pd(0) et Pd(II) que son homologue bromé. Cela permet de créer plus de diversité moléculaire et d'obtenir un seul régioisomère. En effet, en présence de deux iodures d'aryle, il est difficile d'être sélectif quant au premier aryle qui réagira avec le Pd(0). La synthèse monotopée entre un iodure d'aryle, d'un bromure d'aryle et l'acrylate de méthyle permet de former **62** avec des rendements allant de 13 à 83% (schéma 30).

³⁹ Catellani, M.; Deledda, S.; Ganchevi, B.; Henin, F.; Motti, E.; Muzart, J. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 687, 473-482.

⁴⁰ Faccini, F.; Motti, E.; Catellani, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 78-79.

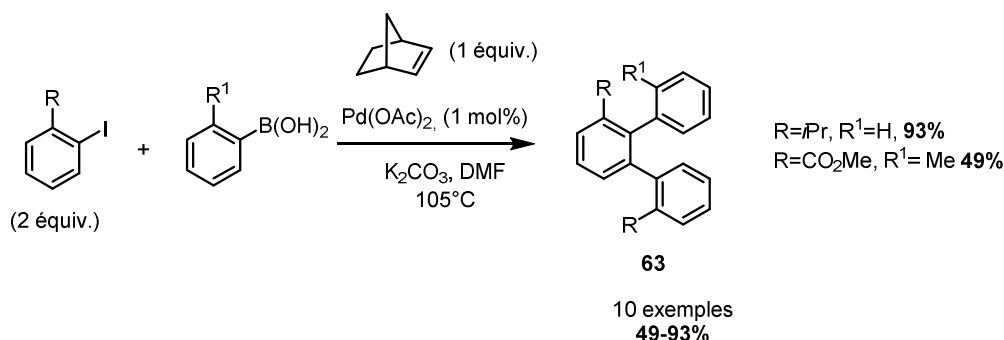
Schéma 30 : Synthèse des composés **62**

Les groupements MeO, Me₂N, donneurs sont tolérés sur l'iodure d'aryle, alors qu'avec des groupements attracteurs, il y aurait compétition avec les bromures d'aryle au niveau de l'addition oxydante du palladacycle. Un groupement hydroxyle et les amines inhibent la réaction, par chélation au palladium. Le bromure d'aryle tolère de nombreux substituants électroniquement et stériquement différents. Par contre dans le cas de l'*o*-bromophénol, la chélation du groupement attracteur hydroxyl au palladium a un effet positif puisque cela permet d'être plus réactif avec le palladacycle que l'iodure d'aryl. Les oléfines terminales électro-enrichies aussi bien qu'électro-appauvries donnent de bons résultats. A noter que dans le cas d'oléfines riches en électron, l'arylation n'est pas sélective et conduit à un mélange de régioisomères.

1.2.4.2.3.2. Arylation aromatique suivi d'un couplage de Suzuki

Les acides boroniques peuvent également être utilisés pour conclure le cycle catalytique et présentent une excellente sélectivité, réagissant exclusivement avec l'intermédiaire de palladium (II).⁴¹ Dans le cas de la synthèse de dérivés d'*o*-terphényls **63**⁴¹ (schéma 31), il n'y a pas de couplage direct entre iodure et acide boronique, le norbornène est donc plus réactif qu'un acide boronique au niveau du complexe **2**. La réaction tolère de nombreux substituants sur le partenaire boré, sauf quand celui-ci est *ortho,ortho*' disubstitué.

⁴¹ Motti, E.; Mignozzi, A.; Catellani, M. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2003**, 204-205, 115-124.


 Schéma 31 : Synthèse d'*o*-terphényls **63** par *o*-arylation/Suzuki couplage

Il est possible de diversifier la structure des dérivés terphényl en remplaçant un des deux iodures d'aryle par un bromure d'aryle⁴² (schéma 32). Cependant, la sélectivité entre les partenaires est telle qu'il est impossible d'obtenir un seul produit de couplage. L'ajout d'une oléfine, le diméthylmaléate **64** en tant que ligand permet toutefois d'améliorer la sélectivité, probablement par stabilisation du Pd(0) et d'obtenir majoritairement un type de dérivés terphényliques **65**.

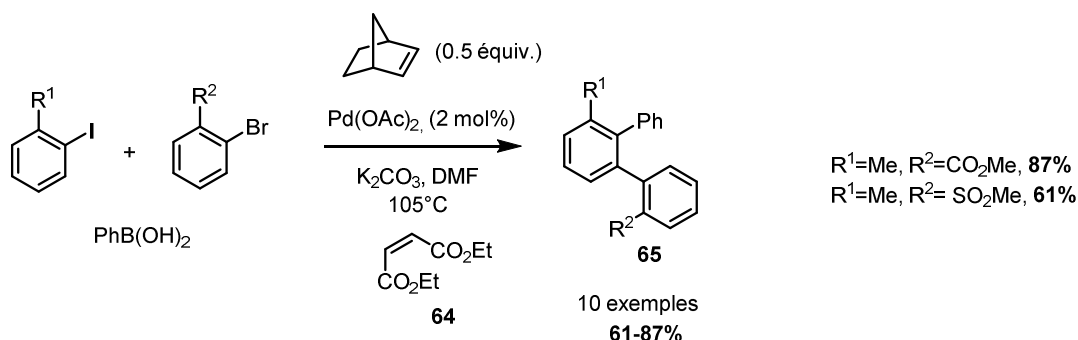


Schéma 32 : Synthèse de dérivés terphényliques

1.2.4.2.3.3. Arylation aromatique suivie d'une cyanation

En présence d'hexacyanoferrate de potassium comme source de cyanure, il est possible de réaliser une réaction de cyanation précédée d'une *ortho* arylation. Ainsi, en partant de bromure d'aryle appauvri en électron, du 1-iodonaphtalène, il est possible de former une large variété de dérivés de benzonitriles **66**⁴³ (schéma 33). Contrairement aux oléfines, le

⁴² Motti, E.; Della Ca', N.; Deledda, S.; Fava, E.; Panciroli, F.; Catellani, M. *Chem Comm*, **2010**, 46, 4291-4293.

⁴³ Mariampilli, B.; Alliot, J.; Li, M.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15372-15379.

mécanisme de couplage du motif nitrile passerait par une transmétallation, entre le fer et l'intermédiaire de palladium II **2**.

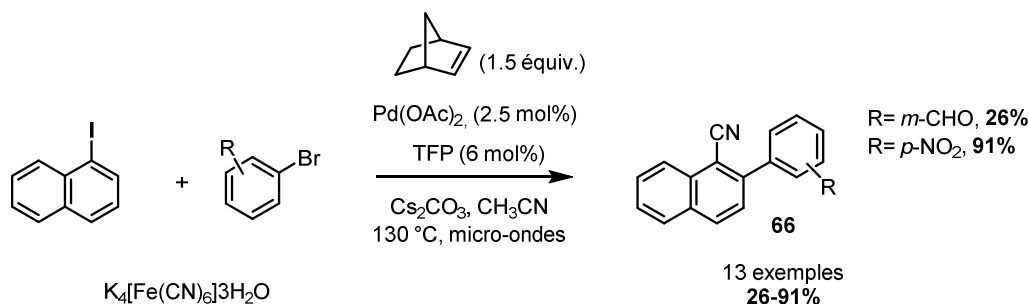
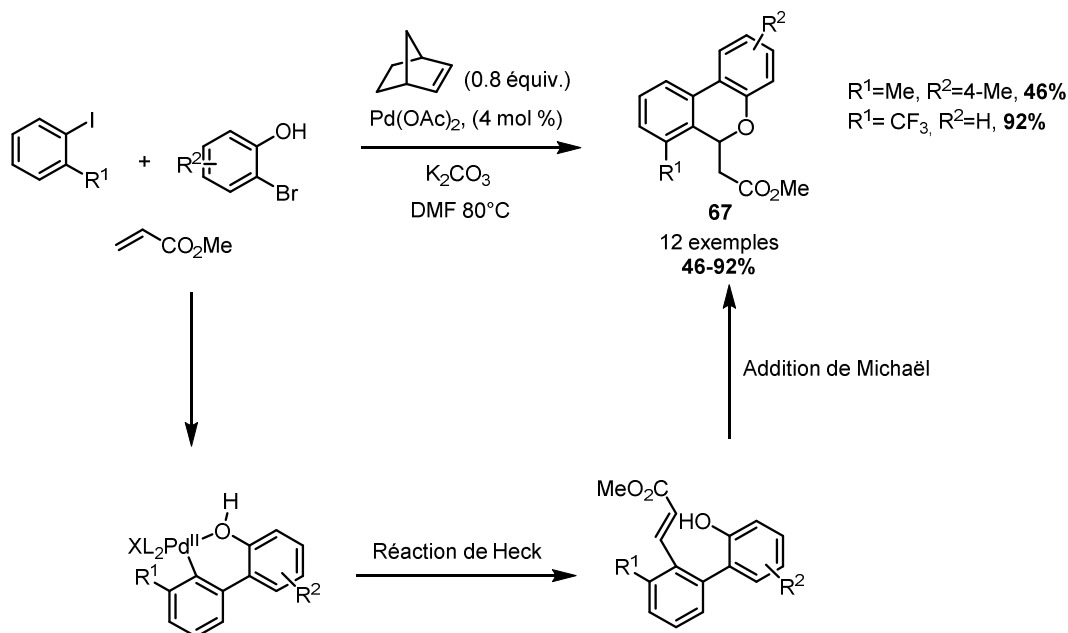


Schéma 33 : Réaction de CH *ortho*-fonctionnalisation/Cyanation

1.2.4.2.3.4. Construction de structures polycycliques « oxygénées »

Il est possible d'accéder à des structures hétérocycliques⁴⁴, (schéma 34) en partant de réactif possédant un nucléophile capable de réaliser une addition, sur un accepteur de Michaël par exemple. Des dérivés de *6H*-dibenzopyranes **67** peuvent être obtenus à partir d'*o*-bromophénol, d'iodure d'aryle et d'une oléfine pauvre en électron comme l'acrylate de méthyl, *via* les réactions séquentielles d'*ortho*-arylation/Heck/addition de Michaël. L'obtention d'un produit d'homocouplage en partant de *p*-bromophénol à la place de d'*o*-bromophénol révèle l'importance du groupement chélatant pour orienter habilement la sélectivité entre les deux aryles.

⁴⁴ Motti, E.; Faccini, F.; Ferrari, I.; Catellani, M.; Ferraccioli, R. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3967-3970.



Il est intéressant de noter que le composé suivant **68** (figure 6) a pu être isolé, prouvant le mécanisme de formation des composés tricycliques.

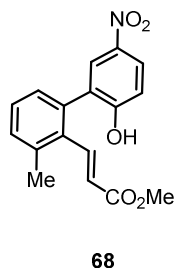


Figure 6: Composé isolé lors de la formation du tricycle correspondant

1.2.4.2.3.5. Construction de structures polycycliques azotées

Un couplage intramoléculaire de type Buchwald-Hartwig terminal permet l'accès à des structures polycycliques azotées.

Un premier exemple est le motif carbazole, présent dans les composés **69**⁴⁵ (schéma 35), obtenus à partir d'iodure d'aryle et de bromoanilines protégées. L'ajout de triphénylphosphine est nécessaire lorsqu'un substrat de départ est peu réactif. Cette réaction a permis de synthétiser la carbozomicine A, qui est un antibiotique, à hauteur de 70%.

⁴⁵ Della Ca', N.; Sassi, G.; Catellani, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2179-2182.

Chapitre I Synthèse de dibenzoazépines Partie I

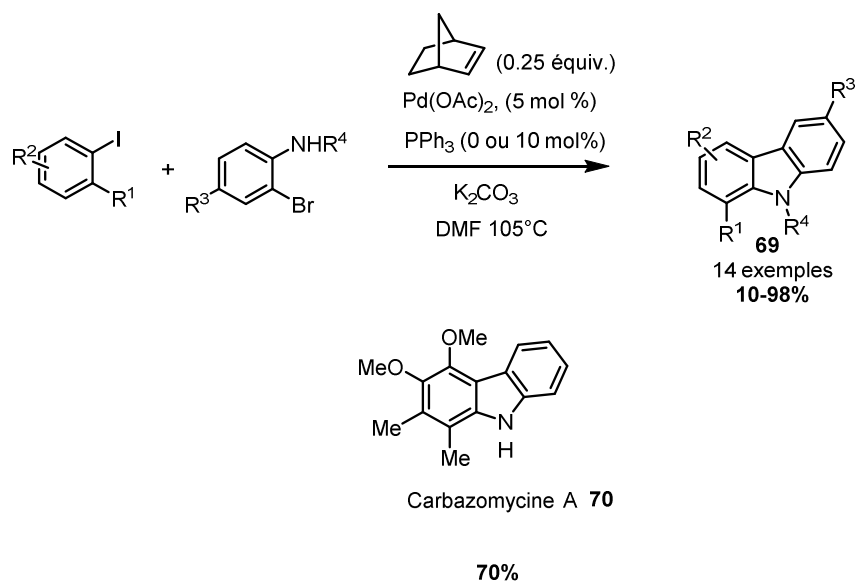


Schéma 35 : *Ortho* arylation suivie de N cyclisation

Cette réaction peut s'étendre à la synthèse de phénanthridines, molécules naturelles possédant des activités biologiques et pharmacologiques. Il en existe de nombreux exemples à travers la réaction d'*ortho* CH fonctionnalisation.

Notamment en 2009, Lautens⁴⁶ développe une méthode permettant d'accéder aux composés **71** à partir de dérivés iodés et de bromure de silylimine, ou bien de leurs analogues chlorés, peu utilisés en général (schéma 36). La méthode s'avère assez générale.

En 2011⁴⁷, il utilise la même stratégie pour la synthèse formelle de phénanthridines naturelles **72** en employant des dérivés de triflates. Cependant, les charges catalytiques utilisées dans ces réactions sont élevées ; de plus, les silylimines présentent des problèmes de stabilité et sont relativement difficile à manipuler, deux équivalents sont nécessaires (schéma 37).

⁴⁶ Candito, D. A.; Lautens, M. *Angew. Chem. Int. Ed* **2009**, *48*, 6713-6716.

⁴⁷ Blanchot, M.; Candito, D. A.; Larnaud, F.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1486-1489.

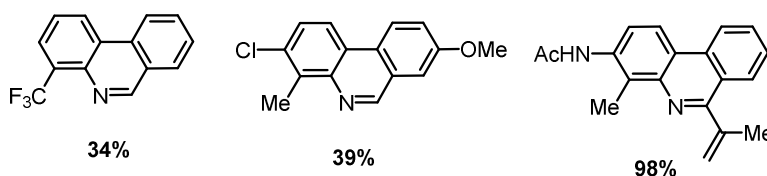
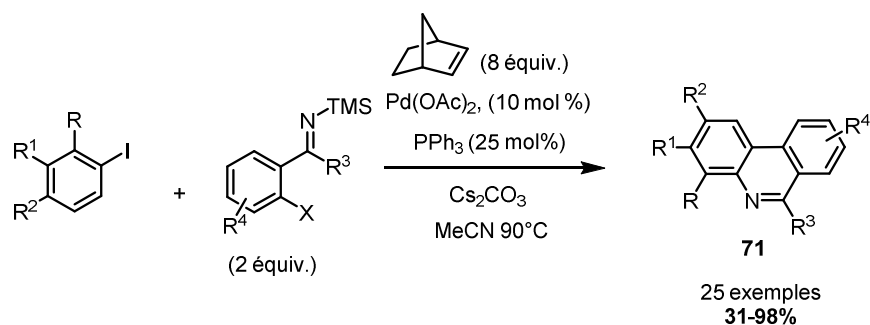


Schéma 36 : *Ortho* arylation suivie de N cyclisation

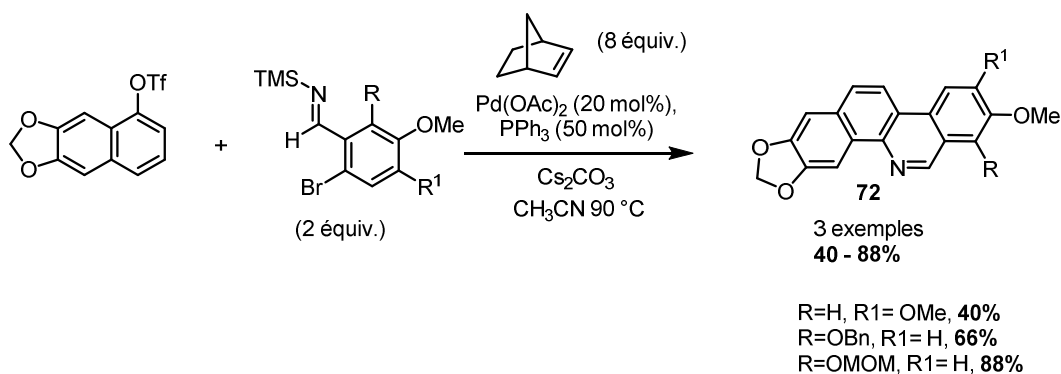


Schéma 37 : Synthèse de phénanthridines à partir de triflate et de silylimines

En 2010, les phénanthridines⁴⁸ sont synthétisées à partir d'iodure d'aryle, de bromure d'aniline protégé et d'une oléfine (schéma 38). Cette dernière réagit avec le complexe de palladium(II) **73**, shuntant la réaction d'amination (schéma 35) en faveur d'une réaction intermoléculaire de type Heck et permettant d'accéder aux dihydrophénanthridines **74**, qui, après une réaction de rétro-Mannich conduit aux produits désirés **75**.

⁴⁸ Della Ca', N.; Motti, E.; Mega, A.; Catellani, M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1451-1454.

Chapitre I Synthèse de dibenzoazépines Partie I

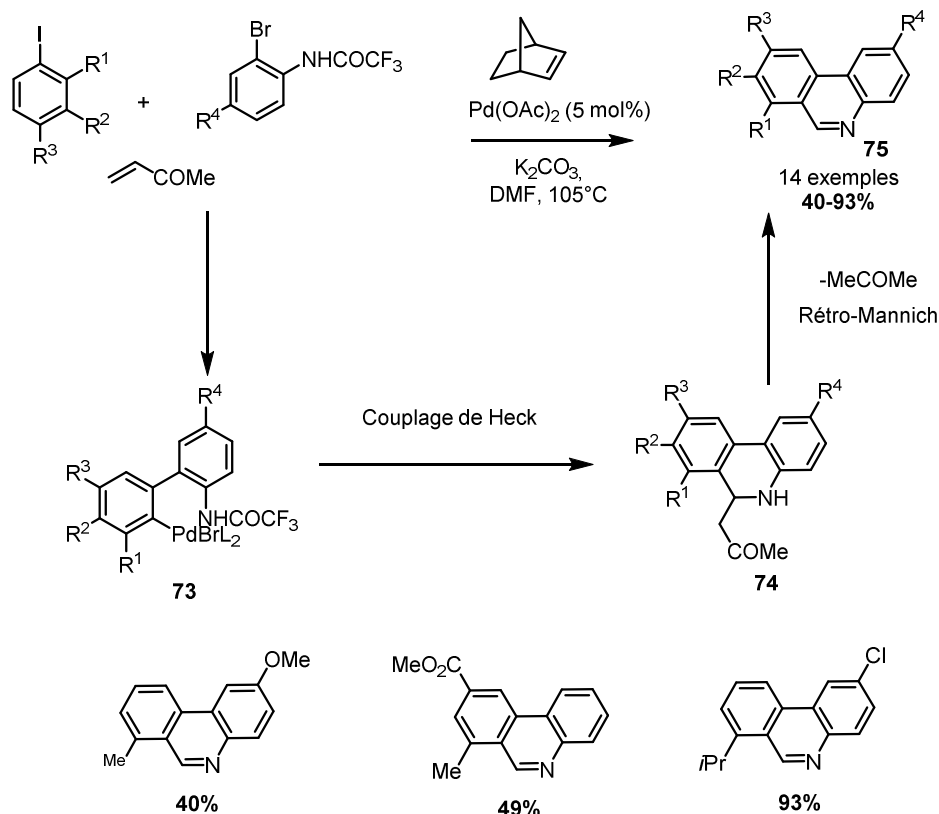
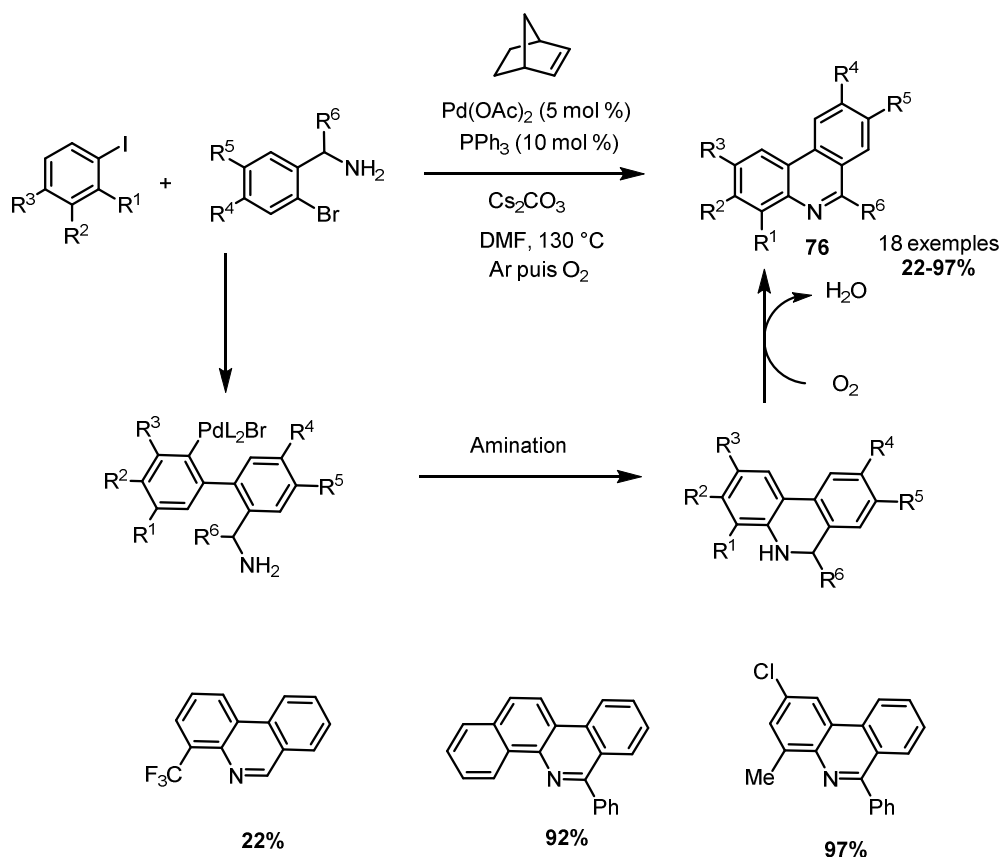


Schéma 38 : *Ortho* arylation suivie de N cyclisation

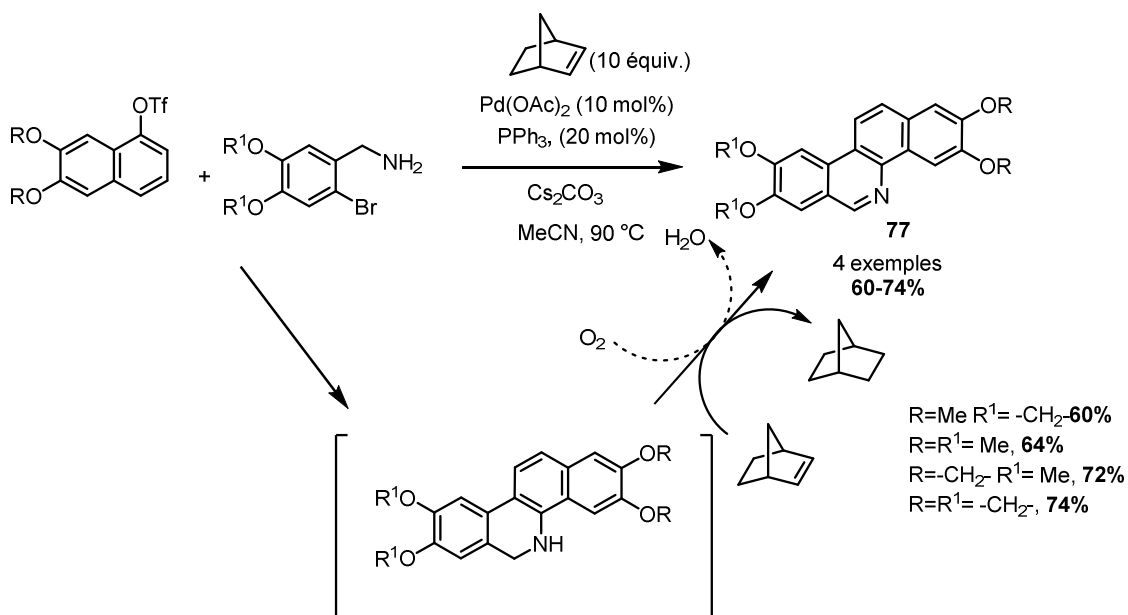
Dans notre groupe, imaginant que le complexe de palladium en présence de norbornène puisse aussi jouer le rôle d'oxydant (agent de réaromatisation), nous avons proposé une approche aux phénanthridines plus rapide, monotope, plus économe en atomes à partir de substrats de départ commerciaux ou aisément accessibles. Ainsi, la réaction d'iodure d'aryle et de bromobenzylamines non protégées, permet un accès direct aux phénanthridines⁴⁹ via une catalyse duale palladium/norbornène suivie d'une amination et d'une oxydation intramoléculaire finale qui permet la réaromatisation (schéma 39). Cette méthode est générale et conduit aux phénanthridines **76** avec d'excellents rendements.

⁴⁹ Maestri, G.; Larraufie, M.-H.; Derat, E.; Ollivier, C.; Fensterbank, L.; Lacôte, E.; Malacria M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5692-5695.

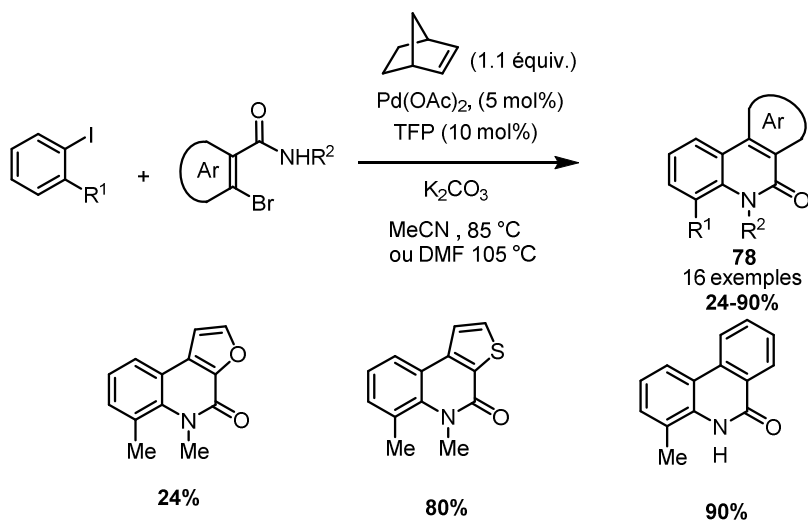

 Schéma 39 : *Ortho* Arylation suivie de N cyclisation

En 2014, notre équipe a appliqué cette nouvelle méthode à la synthèse de phénanthridines naturelles **77**⁵⁰ (schéma 40), à partir de réactifs de départ synthétisés en peu d'étape. Après réoptimisation des conditions réactionnelles précédemment utilisées, 4 produits sont obtenus avec de bons rendements. Le norbornène utilisé en large excès permet la déshydrogénation oxydative finale, à la place de l'O₂ qui générerait de l'H₂O et hydrolyserait les acétals (lorsque R et/ou R¹ = -CH₂-).

⁵⁰ Deyris, P.-A.; Caneque-Cobo, T.; Gomes, F.; Narbonne, V.; Maestri, G.; Malacria, M. *Heterocycles* **2014**, *88*, 807-815.


 Schéma 40: Synthèse de phénanthridines naturelles **77**

La N cyclisation peut être étendue avec l'utilisation des amides correspondants de la bromobenzylamine, donnant l'accès aux phénanthridinones **78**⁵¹ et à ses analogues hétérocycliques (schéma 41). Dû au pouvoir chélatant de l'amide sur le palladium, l'ajout de phosphine dans cette réaction s'est avéré nécessaire.


 Schéma 41 : *Ortho* Arylation suivie de N cyclisation

⁵¹ Ferraccioli, R.; Carenzi, D.; Rombolà, O.; Catellani, M. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4759-4762.

I.3. Conclusion

Depuis les années 90, la réaction de CH *ortho* fonctionnalisation s'est développée de manière considérable. Elle a fait l'objet d'études mécanistiques visant à la compréhension des mécanismes complexes la régissant, permettant de mettre en lumière l'effet *ortho* et l'implication du Pd(IV), dont l'existence est maintenant bien ancrée dans l'esprit de la communauté scientifique. Cette réaction a su prouver depuis lors sa grande utilité et versatilité en synthèse organique pour la construction de structures polycycliques.

Nous souhaiterions utiliser ce procédé pour permettre un accès rapide aux dibenzoazépines, dans une approche à trois composants. Le principal challenge synthétique réside dans le fait de contrecarrer une réaction intramoléculaire par une réaction intermoléculaire, à l'instar de la synthèse de phénanthridines par Della Ca⁴⁸. Les conditions réactionnelles vont devoir être finement ajustées pour accéder aux dibenzoazépines de manière sélective. Le grand intérêt de ces molécules en catalyse asymétrique, en biologie, ainsi que l'absence de synthèse généralisable et élégante rend ce défi très attrayant et permettrait d'étendre le champ d'applications de la réaction de CH *ortho* fonctionnalisation.

II. La CH *ortho*-fonctionnalisation appliquée à la synthèse de dibenzoazépines

La catalyse duale palladium/norbornène représente un puissant outil pour la synthèse de composés complexes. Dans un contexte où la chimie tend à être de plus en plus éco-compatible, avec le moins de déchets possible, la réaction de Catellani nous a semblé attractive pour la construction du motif dibenzoazépines. Ils représentent en effet d'intéressantes structures, en tant qu'organocatalyseurs, ou molécules bioactives. Malgré cela, peu de stratégie de synthèse efficace existe à ce jour. En nous inspirant des travaux précédemment réalisés dans notre laboratoire sur la synthèse de phénanthridines par la réaction d'*ortho* CH fonctionnalisation, nous avons envisagé celle des dibenzoazépines selon une approche à trois composants incluant une bromobenzylamine, un halogénure aromatique et une oléfine substituée par un groupement électro-attracteur.

II.1. Nomenclature des dibenzoazépines

Il existe plusieurs isomères de position des dibenzoazépines (figure 7).

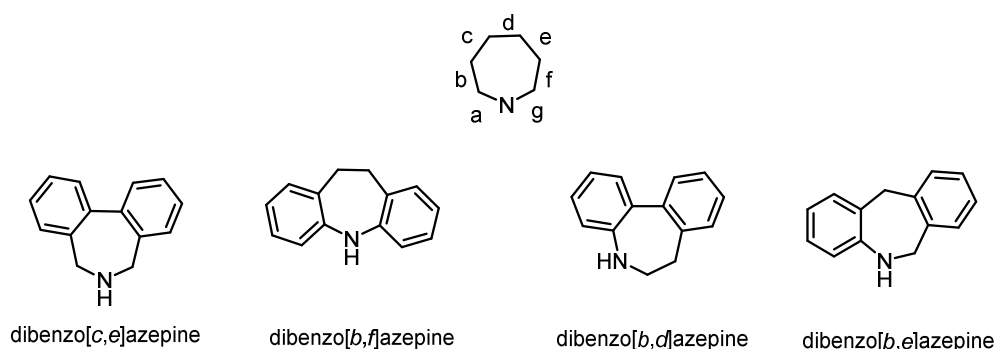


Figure 7 : Nomenclature des dibenzoazépines

Dans le cadre de ce manuscrit, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la synthèse des dibenzo[c,e]azépines, après celle des dibenzo[b,f]azépines effectués au sein de notre laboratoire en 2011⁵².

⁵² Della Ca', N.; Maestri, G.; Malacria, M.; Derat, E.; Catellani, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 12257-12261.

II.2. Intérêts des dibenzoazépines

II.2.1. Propriétés biologiques

Récemment, l'équipe de Zhang⁵³ a synthétisé une librairie d'analogues de dibenzo[*c,e*]azépines **79** (figure 8), possédant des propriétés d'inhibiteurs de P-glycoprotéine. Cette dernière est une protéine transmembranaire surexprimée lors de cancer, induisant un grand efflux des molécules thérapeutiques hors de leur site d'action, les rendant donc inefficaces.

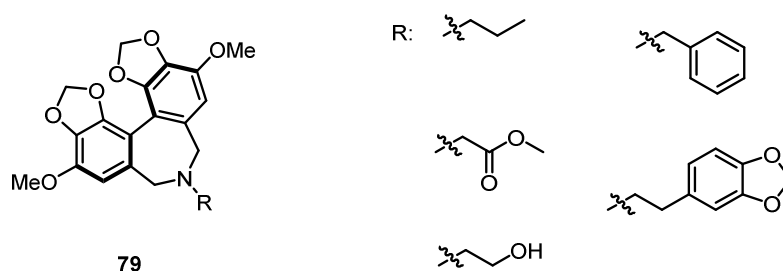


Figure 8 : Inhibiteurs de P-glycoprotéine

II.2.2. En synthèse organique

Un des défis essentiels en synthèse organique est la création d'élément de chiralité (carbone asymétrique, chiralités axiale, hélicoïdale ou planaire). Les stratégies développées à cet effet peuvent se diviser en plusieurs catégories : (1) Réaliser la synthèse du composé d'intérêt à partir du pool chiral; (2) Utilisation d'auxiliaires chiraux; (3) Utilisation d'enzymes; (4) Catalyse asymétrique utilisant ou non des métaux de transition.

Les dibenzo[*c,e*]azépines possédant une chiralité axiale sont capables de jouer le rôle d'organocatalyseurs ou de ligands afin d'induire de la chiralité dans des réactions asymétriques.

⁵³ a) Gu, X.; Ren, Z.; Tang, X.; Peng, H.; Zhao, Q.; Lai, Y.; Peng, S.; Zhang, Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *51*, 137-144. b) Gu, X.; Tang, X.; Zhao, Q.; Peng, H.; Peng, S.; Zhang, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 3419-3421.

II.2.2.1. Organocatalyseurs

L'équipe de Maruoka a développé de nombreuses méthodes de réaction asymétrique. En 2005⁵⁴, il réalise une réaction de Mannich en présence de l'amine **80** présentant une chiralité axiale qui, de façon remarquable, permet d'obtenir l'adduit anti majoritairement, comparé à la L-proline⁵⁵ (schéma 42).

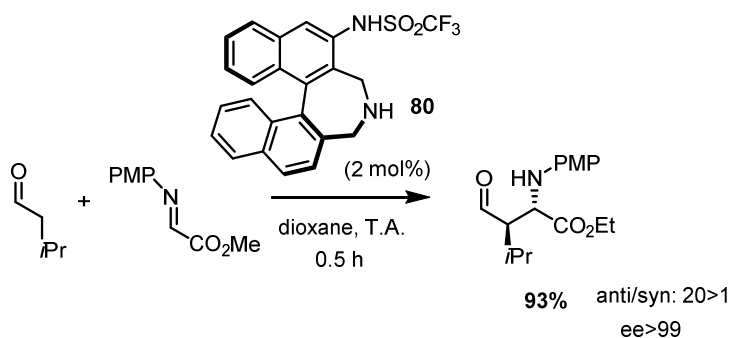


Schéma 42 : Réaction de Mannich asymétrique

En 2011, Maruoka⁵⁶ publie les résultats concernant une réaction d'aldolisation chimio et stéréosélective entre des aldéhydes aliphatiques **81** et des α -chloroaldéhydes **82**, utilisant comme organocatalyseurs soit la L-proline, soit une amine sulfonamide possédant une chiralité axiale. La réaction passe par la formation d'une énamine et la différenciation fonctionnelle des deux aldéhydes permet d'éviter les réactions croisées. L'adduit majoritaire avec la L-proline est l'anti, avec des excès énantiomériques supérieurs à 94%. A l'inverse, en utilisant l'organocatalyseur **83**, le diastéréoisomère majoritaire est le syn **84**, et des excès énantiomériques supérieurs à 96% (schéma 43, gauche). L'état de transition de la réaction proposé montre que le groupement sulfonamide a son importance et stabilise l'intermédiaire *via* une liaison hydrogène (schéma 43, droite).

⁵⁴ Kano, T.; Yamaguchi, T.; Tokuda, O.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16408-16409.

⁵⁵ Córdova, A.; Watanabe, S.-I.; Tanaka, F.; Notz, W.; Barbas, C. F. III *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1866-1867.

⁵⁶ Kano, T.; Sugimoto, H.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18130-18133.

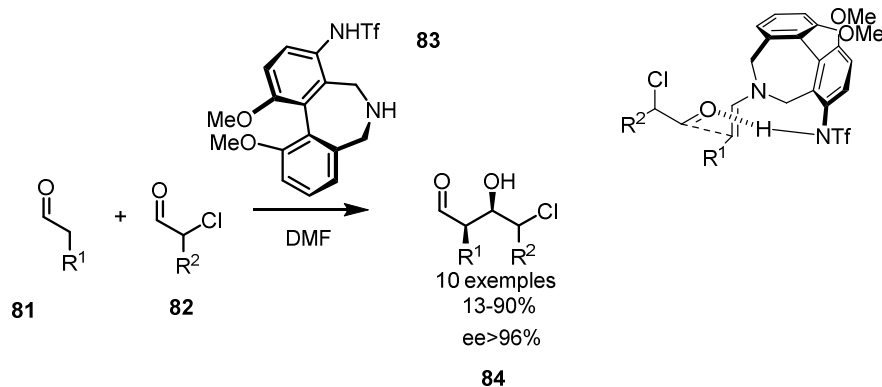


Schéma 43: Réaction d'aldolisation stéréosélective et état de transition

La même année, Maruoka⁵⁷ réalise l'amination asymétrique de nitrooléfines **85** (schéma 44). Le dérivé de dibenzoazépine **86** est alors utilisé comme agent de transfert de phase, la réaction pouvant être ainsi réalisée dans un mélange de solvant, riche en eau. Les excès énantiomériques sont meilleurs en réalisant la réaction à 0 °C et avec 1 mol% de catalyseur plutôt qu'à 20 °C et qu'avec 0.05 mol%.

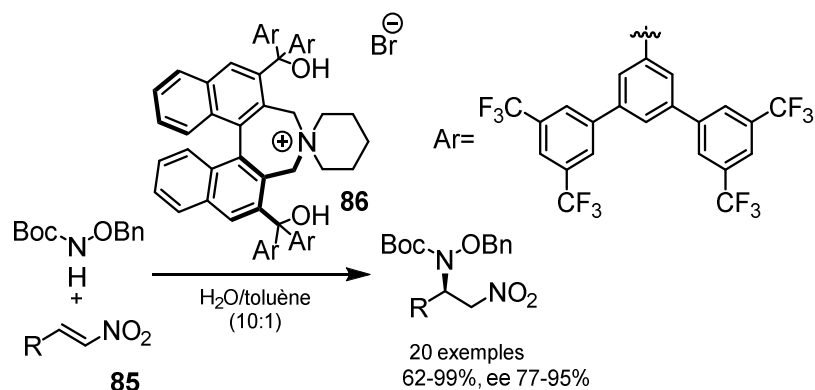
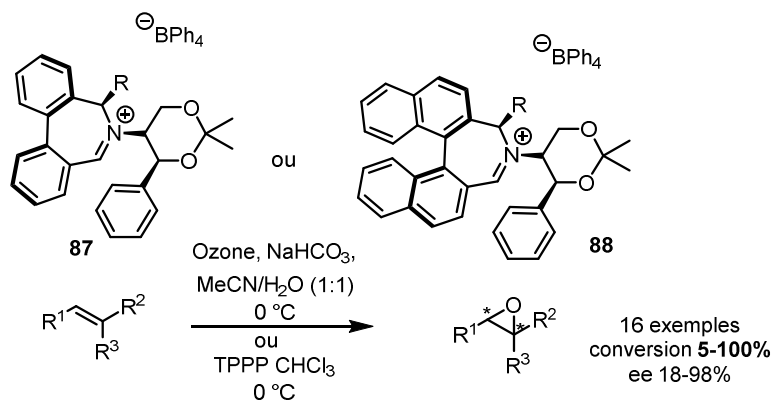


Schéma 44: Amination asymétrique de nitrooléfines

Lacour développe en 2012⁵⁸ une réaction d'époxydation asymétrique avec des sels d'iminium de dérivés de dibenzoazépines **87** et de binaphtyles **88**. L'introduction stéréocontrôlée sur l'atome de carbone en alpha de l'atome d'azote permet d'améliorer de façon considérable les énantiosélectivités (schéma 45).

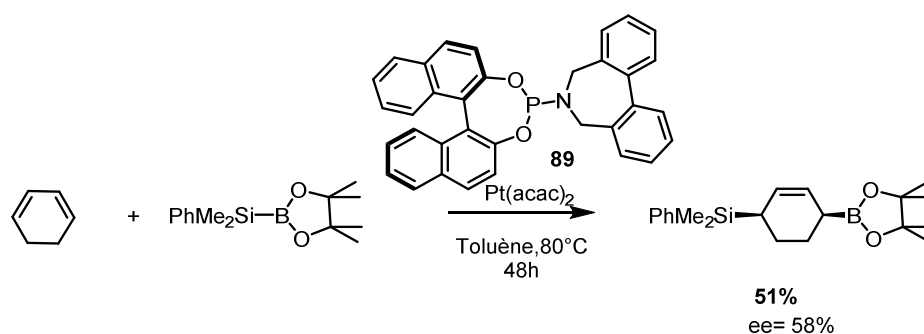
⁵⁷ Wang, L.; Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5327-5330.

⁵⁸ Page, P. C. B.; Bartlett, C. J.; Chan, Y.; Day, D.; Parker, P.; Buckley, B. R.; Rassias, G. A.; Slawin, A. M. Z.; Allin, S. M.; Lacour, J.; Pinto, A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6128-6138.



II.2.2.2. Ligand de métal

Moberg a développé en 2008 la silaboration d'1,3-cyclohexadiène avec un complexe de nickel ou de platine⁵⁹. Dans les réactions effectuées avec ce dernier, le phosphoramidite dérivé de la dibenzoazépine **89** permet d'obtenir un excès énantiomérique correct de 58% (schéma 46).



Devant l'intérêt croissant des dibenzoazépines, dans des domaines différents, il est intéressant de se pencher sur les méthodes de synthèse actuellement existantes.

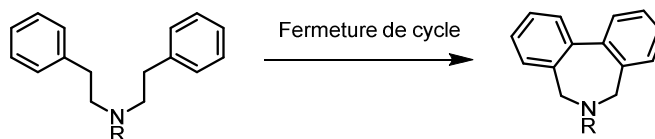
II.3. Exemples de synthèse dans la littérature

Plusieurs stratégies pour la synthèse ont été développées au cours des dernières années. L'azépine peut être construit par réaction intramoléculaire entre les deux aryles ou entre deux

⁵⁹ Guerdin, M.; Penhoat, M.; Petermann, C.; Moberg, C. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 3519–3526.

chaînes aliphatiques, ou par réarrangement. Il existe peu de méthodes diastéréosélectives à ce jour.

II.3.1. Création de la liaison carbone-carbone



En 1980⁶⁰, McKillop reporte la synthèse de dibenzoazépines en présence de trifluoroacétate de thallium (TTFA) et d'une quantité catalytique de trifluorure de bore (schéma 47). Il s'agit d'un couplage oxydatif intramoléculaire d'aromatiques électro-enrichis passant possiblement par un intermédiaire radical cation. Le produit désiré **90** est obtenu avec un rendement de 43%. Cependant, ce type de réaction est connu pour ne pas fonctionner en présence de forts groupements électro-attracteurs⁶¹.

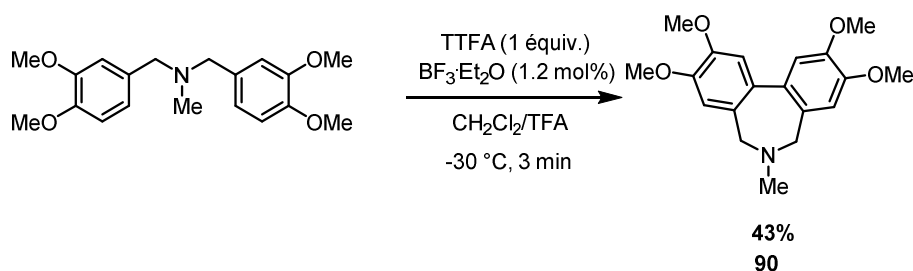


Schéma 47 : Synthèse de dibenzoazépine **90** avec TTFA

En 1998, des dérivés de l'iode hypervalent⁶² permettent la formation des dibenzoazépines **91** par cyclisation intramoléculaire radicalaire (schéma 48). Comme dans le cas du thallium, les substituants se limitent cependant à des groupements donneurs d'électrons tels que des éthers méthyliques.

⁶⁰ Taylor, E. C.; Andrade, J. G.; Rall, G. J. H.; McKillop, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6513-6519.

⁶¹ McKillop, A.; Turrel, A. G.; Young, D. W.; Taylor, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6504-6512.

⁶² Takada, T.; Arisawa, M.; Gyoten, M.; Hamada, R.; Tohma, H.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7698-7706.

Chapitre I Synthèse de dibenzoazépines Partie II

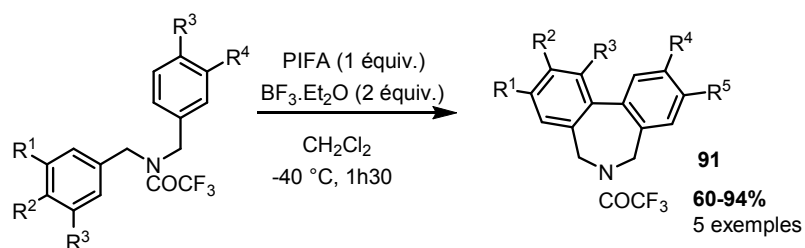


Schéma 48: Synthèse de dibenzoazépines **91** avec PIFA

Il est également possible de réaliser la cyclisation par voie photochimique⁶³ (schéma 49), cependant des temps de réactions assez long sont nécessaires, et les rendements assez moyens pour les composés **92**.

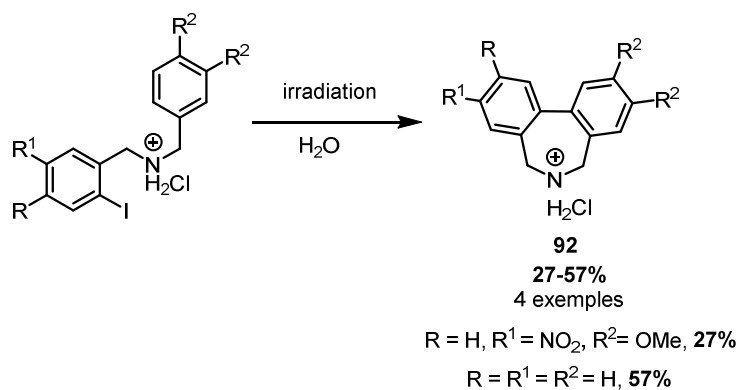


Schéma 49 : Synthèse de dibenzoazépines **92** par voie photochimique

Un couplage au palladium de type Ullmann⁶⁴ peut également être envisagé en partant de dérivés dihalogénés (schéma 50). En général, les produits **93** obtenus sont symétriques, la réaction fonctionne avec plusieurs substituants différents sur l'atome d'azote comme phényl ou alkyl.

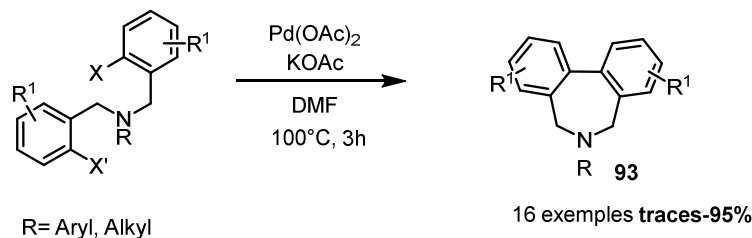
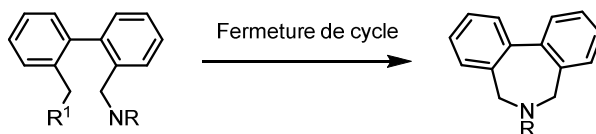


Schéma 50: Couplage de type Ullmann

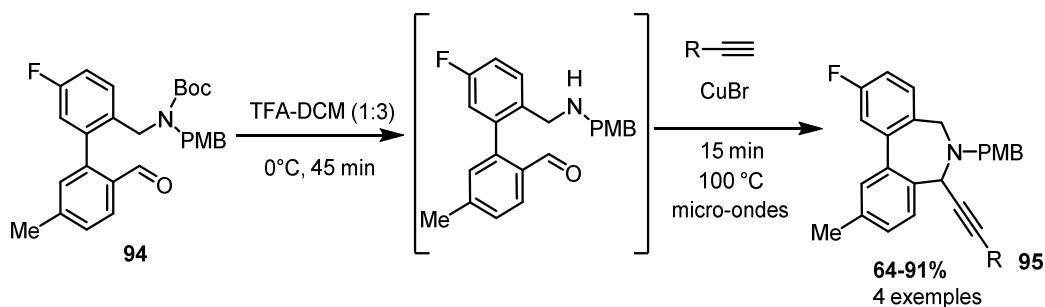
⁶³ Jeffs, P. W; Hansen, J. F.; Brine, G. A. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2883-2890.

⁶⁴ Yu, M.; Tang, R.-Y.; Li, J.-H. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3409-3416.

II.3.2. Création de liaison entre C-N aliphatiques



Une méthode de synthèse par micro-onde a été récemment reportée par Van der Eycken, un couplage intramoléculaire A³ catalysé par le cuivre⁶⁵ (schéma 51). Une réaction A³ est définie comme étant un couplage entre un aldéhyde, une amine et un alcyne, catalysée par un métal pour former un dérivé d'amine propargylique **95**. La méthode permet essentiellement de faire varier le groupement présent sur l'alcyne et le réactif de départ **94** doit être synthétisé au préalable *via* un couplage de Suzuki.

Schéma 51: Couplage intramoléculaire A³

La cyclisation peut s'effectuer en milieu acide entre une amine et un aldéhyde préalablement préparé à partir d'une hydroxylamine et d'un acétal respectivement⁶⁶ (schéma 52). Cette méthode requiert cependant un certain nombre d'étapes relativement important, et ne permet pas de diversifier la structure finale.

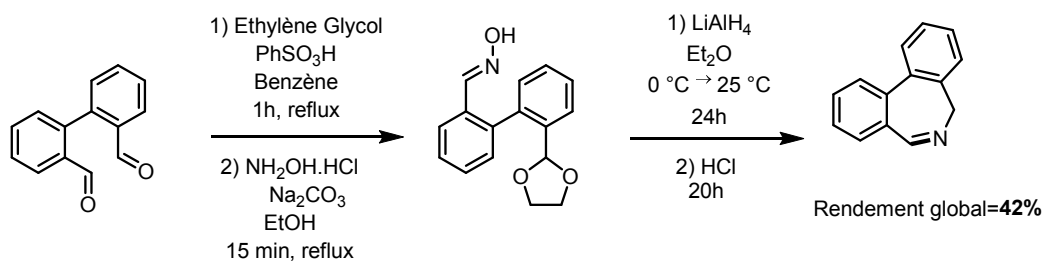


Schéma 52: Cyclisation en milieu acide

⁶⁵ Bariwal, J. B.; Ermolat'ev, D. S.; Glasnov, T. N.; Van Hecke, K.; Mehta, V. P.; Van Meervelt, L.; Kappe, C. O.; Van der Eycken, E. V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2774-2777.

⁶⁶ Weitzberg, M.; Abu-Shakra, E.; Azeb, A.; Aizenshtat, Z.; Blum, J. *J Org Chem* **1987**, *52*, 529-536.

Maruoka, très actif dans le domaine de l'organocatalyse, a breveté en 2007 la synthèse⁶⁷ des sels d'ammonium dérivés des dibenzoazépines **96**. La réaction clef consiste une double alkylation en présence d'une amine secondaire et d'un dérivé dibromé (schéma 53).

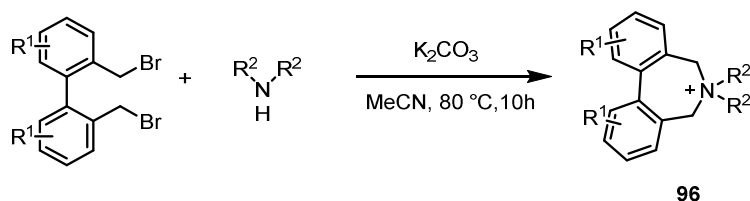


Schéma 53: Synthèse par dialkylation

II.3.3. Synthèse par réarrangement

Le composé **99** peut être obtenu en 2 étapes à partir du dérivé phénolique **97**⁶⁸. La première réaction consiste en une cyclisation intramoléculaire *via* une réaction radicalaire initiée par la formation *in situ* de NO^+ . Le produit spiranique **98** formé réagit avec un acide de Lewis, qui favorise la migration de la liaison (en gras) entre les deux aryles (schéma 54). Bien que les rendements soient assez bons, la méthode est limitée à la présence d'un méthoxy en *para* de la liaison formée pour promouvoir la réaction.

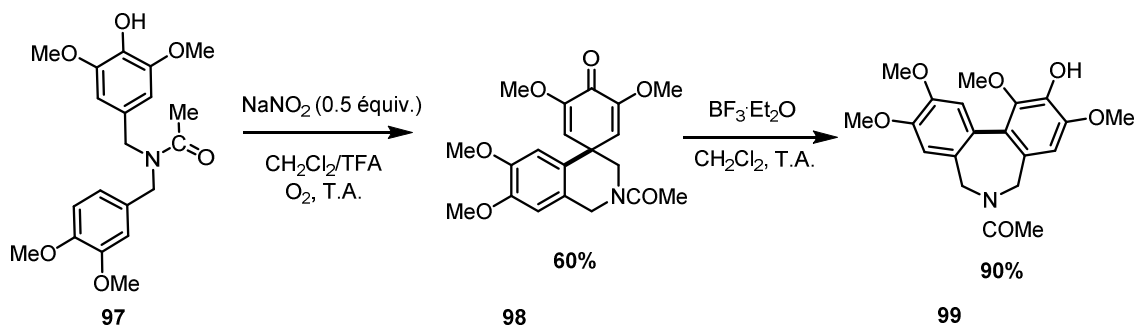


Schéma 54: Synthèse par réarrangement initiée par un acide de Lewis

⁶⁷ Maruoka, K.; Nishimoto, Y.; Yamamoto, K. Optically active quaternary ammonium salt having axial asymmetry and process for producing -amino acid and derivative thereof with the same. EP 1870403 A1, 26 décembre 2007.

⁶⁸ Su, B.; Deng, M.; Wang, Q. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1606-1609.

II.3.4. Version atroposélective

Les méthodes présentées précédemment n'évoquent pas l'aspect chiral de la réaction. L'utilisation d'un auxiliaire chiral pour la synthèse asymétrique est une méthode très répandue. Cependant, celle-ci présente le désavantage de devoir réaliser deux réactions supplémentaires : coupler et cliver la copule chirale. En 2009, Graham⁶⁹ emploie cette stratégie pour la synthèse de dibenzoazépines avec le phénylglycinol **101** (schéma 55). La condensation de ce dernier avec l'acide biphenylcarboxylique **100** permet la formation de l'oxazolidine lactame **102a** et **b** avec un bon ratio diastéréosélectif. Le produit majoritaire **102a** est mis en présence d'un réducteur permettant l'ouverture du lactame et la réduction de la cétone avec une très bonne diastéréosélectivité. L'hydrogénation du produit majoritaire **103a** permet de cliver la copule chirale et d'obtenir le dérivé de la dibenzoazépine **104**.

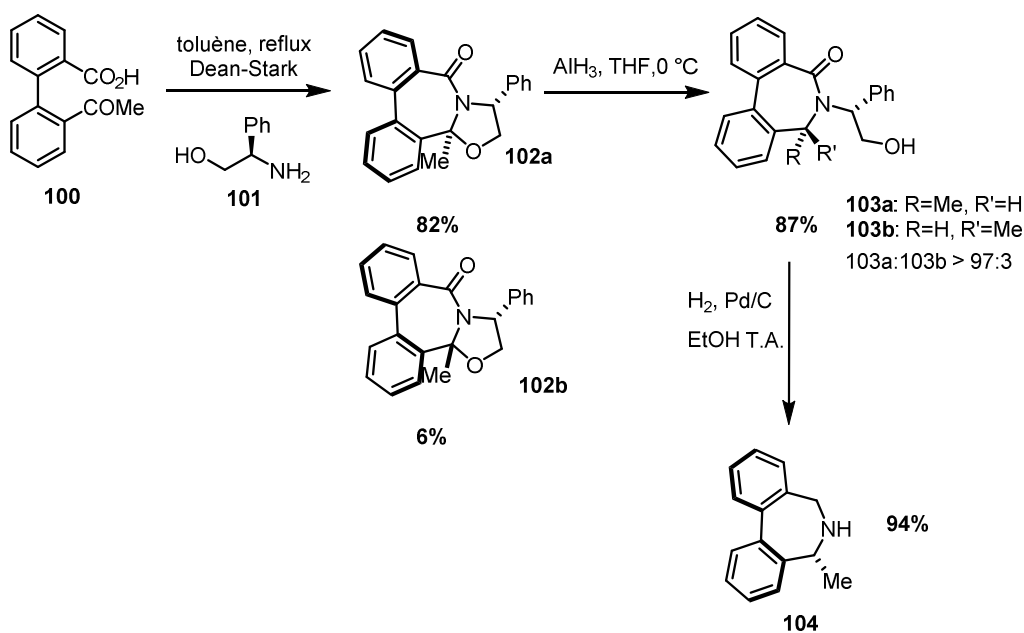


Schéma 55: Synthèse à l'aide d'une copule chirale

Wallace publie deux ans plus tard la formation atroposélective de dibenzoazépine *via* une cyclisation intramoléculaire par activation CH catalysée au palladium⁷⁰. Une amine chiral **105** (ou prochirale si R = Ph) protégée est alkylée. Une cyclisation intramoléculaire

⁶⁹ Pira, S. L.; Wallace, T. W.; Graham, J. P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1663-1666.

⁷⁰ Cheetham, C. A.; Massey, R. S.; Pira, S. L.; Pritchard R. G.; Wallace, T. W. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1831-1838.

diastéréosélective palladocatalysée a lieu sur le produit précédemment obtenu **106**, permettant d'accéder aux dibenzoazépines **107** (schéma 56).

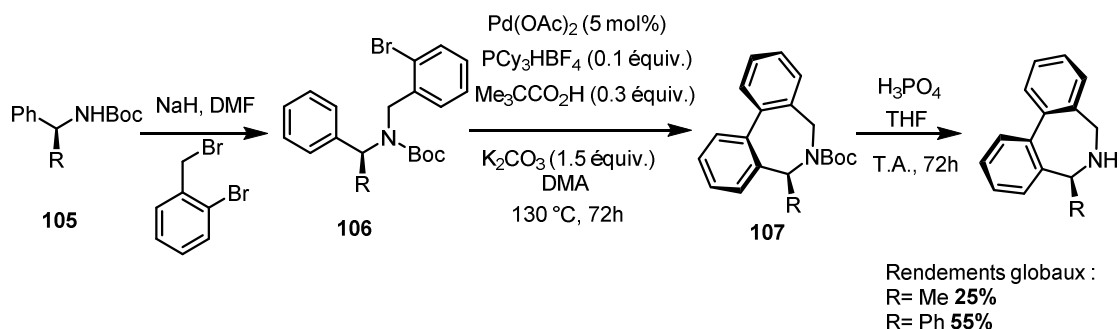


Schéma 56: Synthèse linéaire de dibenzoazépines

Une autre méthode envisagée est la réaction de Strecker⁷¹, bien connue pour préparer des α -aminonitriles à partir d'aldéhydes (schéma 57). Pour accéder aux dibenzoazépines **109a** et **b**, le réactif de départ est le dialdéhyde **108**. Un des aldéhydes est amidifié, puis il y a cyclisation et ensuite une addition nucléophile énantiosélective. L'adduit anti (**109a**) est obtenu majoritairement.

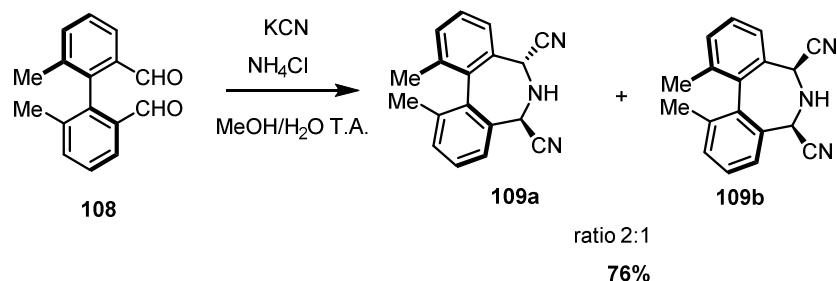


Schéma 57: Synthèse *via* la réaction de Strecker

En 2006, Baudoin⁷² reporte la synthèse de dibenzo[*c,e*]azépines *via* un couplage atropo-diastéréosélectif de type Suzuki. Le centre benzylique stéréogène de l'iodure d'aryle **110** est utilisé comme relais pour induire l'atropoisomérisation bien que dans ce cas le rapport diastéréomérique obtenu reste moyen (60 :40) et le rendement assez faible. La cyclisation sur le diastéréoisomère majoritaire **111** montre une perte de l'excès énantiomérique. En effet, lors de cette étape, c'est la configuration relative du biaryle qui dicte la stéréochimie du carbone

⁷¹ Tichý, M.; Buděšínský, M.; Günterová, J.; Závada, J.; Podlaha, J.; Císařová, I *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7893-7906.

⁷² a) Joncour, A.; Décor, A.; Thoret, S.; Chiaroni, A.; Baudoin, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4149-4152.
 b) Baudoin, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4223-4229.

benzylique, la barrière de rotation est telle que le biaryle de configuration **112** aR peut s'isomériser en aS (schéma 58).

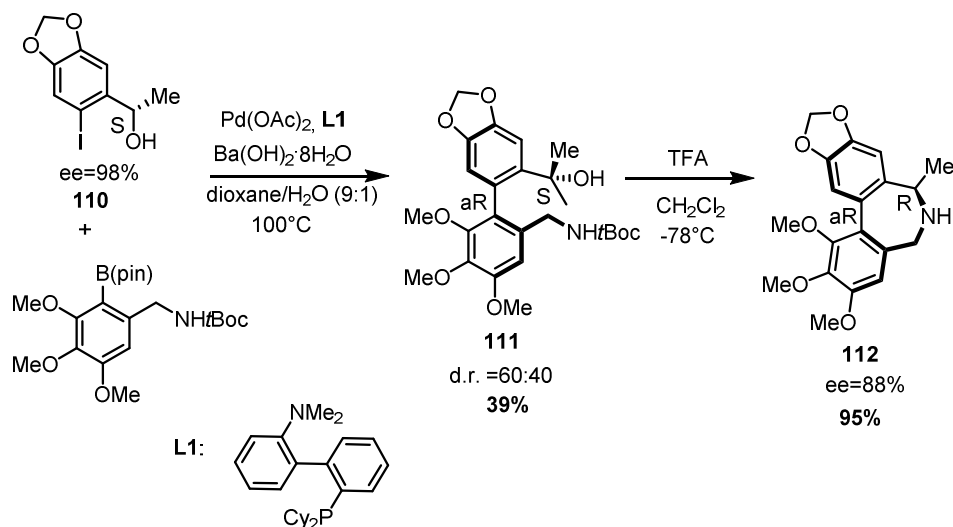


Schéma 58: Synthèse de dibenzoazépine *via* un couplage atropo-diastéréosélectif de type Suzuki.

En conclusion, la synthèse de dibenzoazépine a été peu développée. Elle nécessite souvent de multiples étapes réactionnelles, la diversité moléculaire est assez pauvre en général. Les diastéréosélectivités observées dans les réactions ne sont pas totales. Afin de pallier à tous ces inconvénients, on se propose de réaliser la synthèse de dibenzoazépines selon la stratégie présentée ci-après.

II.4. Stratégie de synthèse

Au laboratoire, nous avons récemment mis au point une méthode générale d'accès aux phénanthridines⁴⁹. Nous avons imaginé que si nous pouvions piéger le dérivé organopalladique **113** dans une réaction intermoléculaire de type Heck avec une oléfine correctement substituée, très réactive et en jouant avec sa concentration, nous pourrions avoir accès de façon très efficace et possiblement stéréosélective aux dibenzoazépines. Si la preuve de la validité du concept a pu être apportée rapidement, la mise au point a été longue mais nous a permis de relever le défi avec succès (schéma 59).

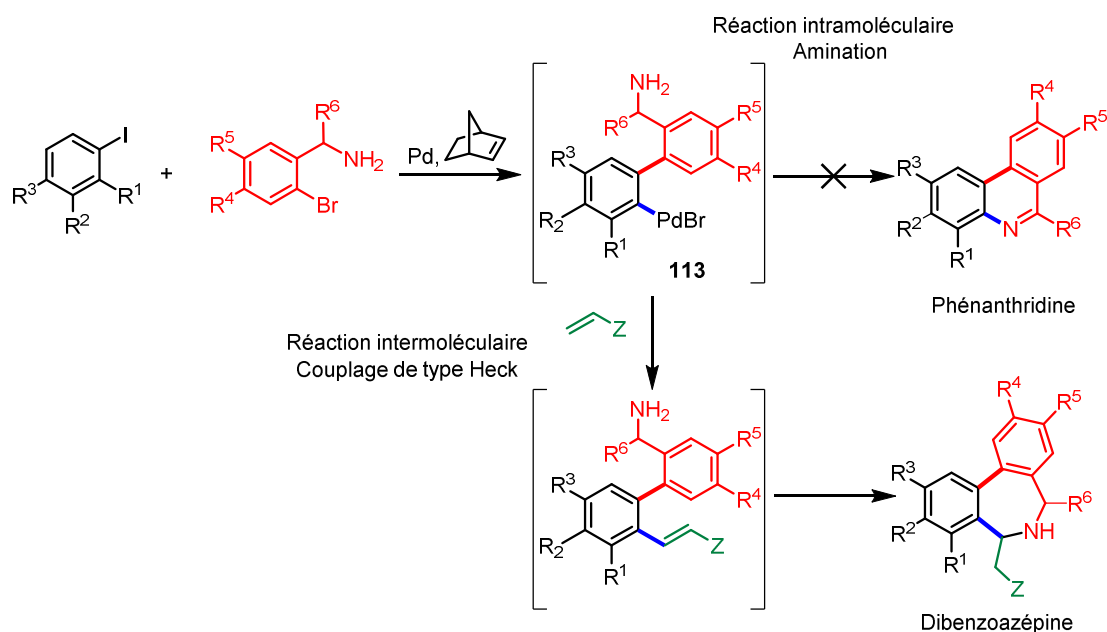


Schéma 59: Piégeage de l'intermédiaire de Palladium II par l'oléfine et accès aux dibenzoazépines

II.5. Optimisation des conditions de réactions

Le schéma 60 représente le cycle catalytique de la formation des dibenzoazépines, ainsi que les sous-produits pouvant également se former selon des mécanismes déjà discutés dans la partie précédente. Au vu du nombre important d'intermédiaires de réaction impliqué et de sous-produits, pour obtenir majoritairement le produit désiré, il n'est pas trivial de prédire les meilleures conditions expérimentales malgré l'étendue de la bibliographie disponible sur le sujet. Ainsi, il est important de bien ajuster les conditions expérimentales. Différents paramètres ont été pris en compte pour réaliser l'optimisation: la quantité de palladium, de norbornene et d'oléfine, la nature de la base et du ligand, le solvant et la température. Parmi le nombre important d'essais effectués, les plus significatifs sont présentés dans le tableau 1. Un chauffage classique ainsi qu'une réaction aux micro-ondes ont été envisagés. Nous allons commenter la contribution individuelle de chacun des paramètres, bien que leur synergie participe sans doute plus au succès de la réaction.

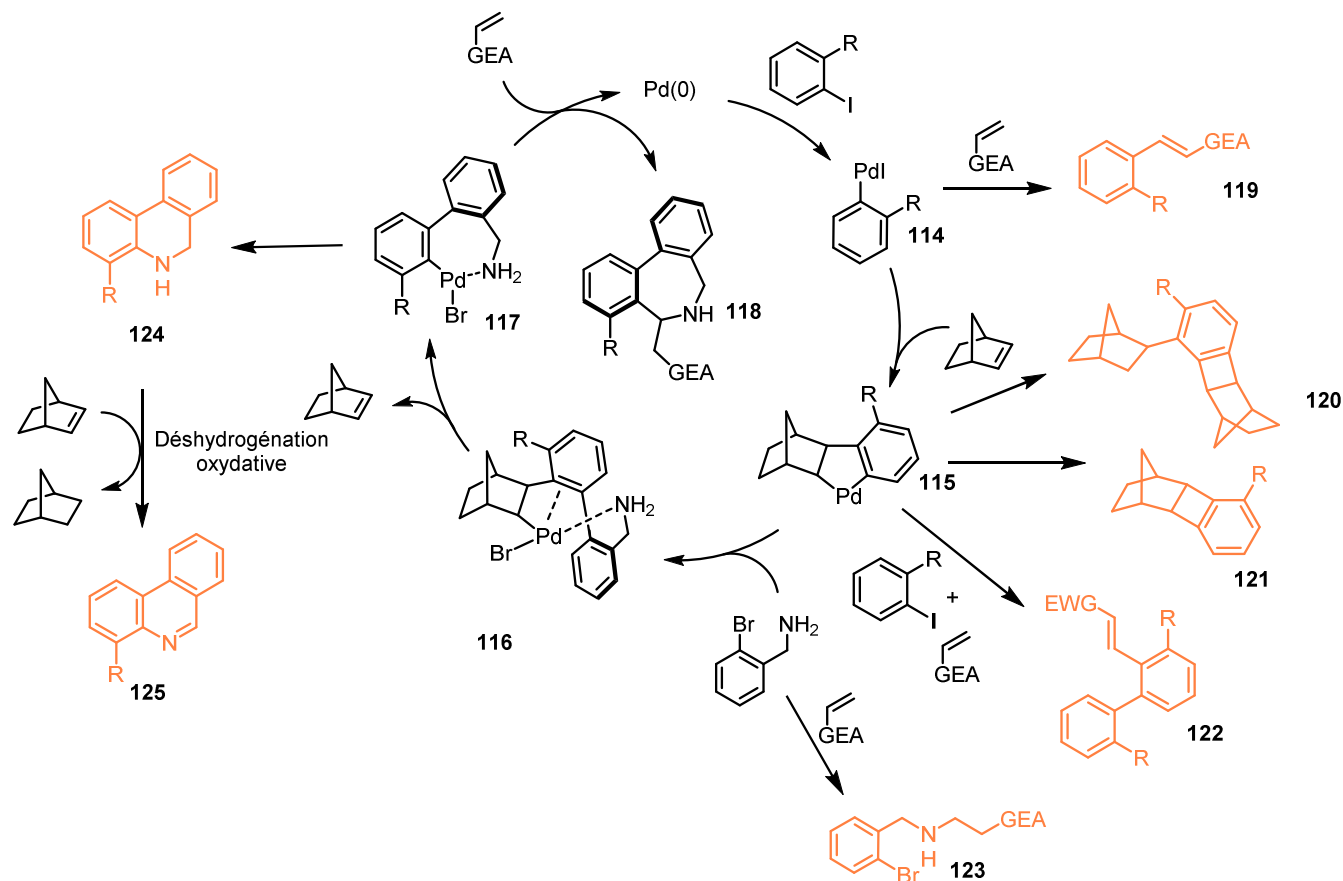


Schéma 60: cycle catalytique et sous-produits de la réaction

II.5.1. Système catalytique

Parmi les différents complexes existant pouvant devenir source de Pd(0) comme Pd(dba)₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂, ce dernier a été choisi pour son coût moins élevé et de sa stabilité. Le cycle commence par l'addition oxydante sur le palladium(0). Il est généré *in situ* grâce à la réduction d'un complexe de palladium(II) par des phosphines ou d'autres espèces chélatantes comme le solvant.

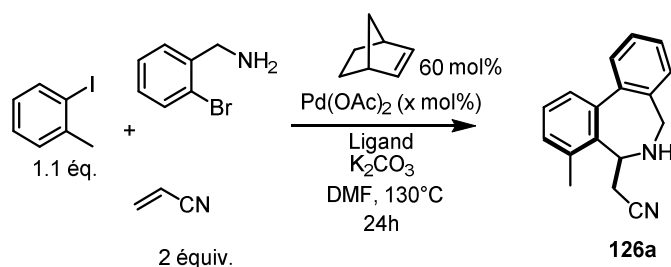
Lors de la synthèse des dibenzoazépines, durant l'addition oxydante de la bromobenzylamine, deux voies sont mécanistiquement possibles : le palladacycle peut perdre un ou deux ligands. Dans le premier cas, cela conduit à un complexe octaédrique, alors qu'il sera pentacoordiné dans le deuxième. Les calculs DFT effectués suggèrent une réactivité plus grande pour le complexe pentacoordiné, donc sans ligands. De plus, le palladium doit posséder un site de coordination libre pour l'insertion de l'oléfine (cf paragraphe II.9. pour plus de détails). Le

choix du ligand s'avère donc déterminant au niveau des étapes se passant jusqu'à la formation de cet intermédiaire, incluant celles des sous-produits.

Une élimination réductrice peut également avoir lieu avant l'addition oxydante du bromobenzylamine, conduisant au produit dérivé du cyclobutane **121**. Si la présence d'un groupement encombré au niveau de l'aryle (comme *t*Bu) favorise sa formation, l'influence de ligand paraît difficile à appréhender. Cependant les travaux récents de Zhou⁷³ semblent suggérer que cette réaction est favorisée par des phosphines encombrées et riches en électron.

Un des produits majoritaires observés est celui résultant d'un couplage de type Heck (**119**) durant le cycle catalytique conduisant à ce produit, un des ligands au moins reste dans la sphère de coordination du palladium. Les meilleurs ligands pour une telle réaction, employant un dérivé bromé, au lieu d'un iodure d'aryle sont la tri-*o*-tolylphosphine et la triphénylphosphine⁹.

⁷³ Wu, X.; Zhou, J. *Chem. Comm.* **2013**, 49, 11035-11037.



Entrée	Pd (mol%)	Ligand	Ligand (mol %)	Rendement
1	5	P(2-Furyl) ₃	10	50%
2	5	PPh ₃	10	24%
3	5	PMe ₃	10	51%
4	5	PEt ₃	10	62%
5	5	PBu ₃	10	52% ^a
6	5	P(<i>i</i>Pr)₃	10	75%
7	5	P(OEt) ₃	10	50%
8	5	P(O <i>i</i> Pr) ₃	10	55%
9	5	O=P(OMe) ₃	10	51%
10	5	-	0	30%
11	5	P(<i>i</i> Pr) ₃	7.5	64%
12	5	P(<i>i</i> Pr) ₃	12.5	74%
13	2,5	P(<i>i</i> Pr) ₃	5	65%

^aRendement après 6 jours de réaction

Tableau 2 : Criblage du système catalytique

Ainsi, 5 mol% de Pd(OAc)₂ et 10 mol% de tris(2-furyl)phosphine ont été utilisés pour les premiers essais, permettant d'obtenir le composé **126a** avec un rendement de 50% (entrée 1, tableau 2). En général, la tris(2-furyl)phosphine, avec la triphénylphosphine, permettent d'obtenir de bons résultats dans ce type de réaction, comme nous l'avons vu dans la partie bibliographique. Cependant ici cette dernière permet un rendement de seulement 24% (entrée 2, tableau 2).

Par la suite, d'autres ligands de type phosphines (entrées 3-6, tableau 2), phosphites (entrées 7 et 8, tableau 2) et phosphate (entrée 9, tableau 2) ont été testés afin de privilégier encore plus la formation des dibenzoazépines. Les ligands possédant des groupements alkyl présentent de meilleurs résultats. Lorsque la réaction est réalisée en présence de PBu₃, celle-ci est particulièrement lente, de l'ordre de 6 jours pour une conversion totale. La sélectivité reste pourtant correcte, puisque le rendement est de 52%. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que

PBU_3 est un ligand donneur, et comme nous l'avons précédemment vu, la réduction du Pd(II) est lente avec des ligands de ce type.

La trisisopropylphosphine est le ligand de choix pour cette réaction, le produit désiré est obtenu avec un rendement de 75%. Parmi les ligands testés, il est celui possédant le plus grand angle de morsure. Comme il a été précisé, plus l'angle est grand, plus cela facilite sa dissociation avec le métal, ce qui est grandement souhaité pour favoriser la synthèse des dibenzoazépines parmi tous les autres produits pouvant se former lors de la réaction multi-composants. Par contre, si l'on prend en compte le deuxième paramètre, il est le plus σ -donneur, ce qui favorise sa fixation au métal. Les deux paramètres de cette phosphine reflètent donc deux tendances différentes, pourtant expérimentalement les résultats obtenus sont satisfaisants. Il semblerait donc que l'encombrement stérique l'emporte sur le caractère donneur. Cela n'est pas si surprenant au vue de la structure particulièrement encombrée du complexe de palladium II juste avant l'addition oxydante de la bromobenzylamine.

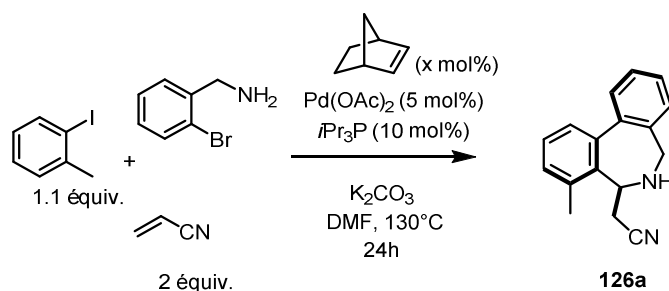
L'absence de ligand additionnel montre une chute du rendement (entrée 10 tableau 2).

En diminuant la quantité de ligand à 1,5 équivalent par rapport au palladium, la formation des sous-produits est observée (entrée 11, tableau 2). L'utilisation de 12,5 mol% de phosphine (2,5 équivalents par rapport au palladium) n'a pas eu d'impact sur le rendement (entrée 12, tableau 2). En divisant la charge catalytique par deux, une légère diminution du rendement du produit désiré **118**, à hauteur de 65% (entrée 13, tableau 2), peut être observée, en faveur du produit de Heck **119**, ainsi qu'un temps plus long de réaction.

II.5.2. Quantité de norbornène

Le norbornène est le co-catalyseur du palladium. Lors de la synthèse de dibenzoazépines, il est inséré au niveau de **114**, et expulsé après la deuxième addition oxydante, lui permettant ainsi d'être recyclé.

Nous avons fait varier la quantité de norbornène de 0,4 à 2,4 équivalents. Il apparaît qu'une quantité croissante de norbornène est bénéfique jusqu'à un certain seuil au-delà duquel le rendement chute de nouveau. Le nombre d'équivalent optimal de norbornène est de 0,6 équivalent pour cette réaction.



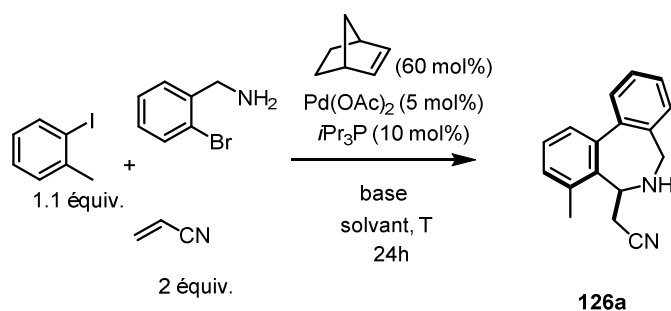
Entrée	Norbornène	Rendement
1	0.4	62%
2	0.6	75%
3	1	64%
4	1.8	50%
5	2.4	42%

Tableau 3: Optimisation de la quantité de norbornène

En examinant de plus près le schéma 60, il en ressort toute la subtilité de l'optimisation de la quantité de norbornène. En effet, au niveau de l'intermédiaire ArPdI **114**, il existe une compétition entre le norbornène et l'oléfine. Cette dernière est dans tous les cas en quantité super-stœchiométriques par rapport à la bromobenzylamine, afin de favoriser l'étape de couplage intramoléculaire entre l'intermédiaire **117** et l'oléfine. Dans une réaction faisant intervenir de multiples intermédiaires réactionnels, il n'est pas possible de prédire quelle quantité de norbornène est optimale pour favoriser son insertion au niveau de l'intermédiaire ArPdI **114**, conduisant par la suite au produit souhaité. De plus, à la lumière des expériences réalisées par Catellani⁴¹, il a été montré que des espèces incorporant deux molécules de norbornène pouvaient être formées comme **120**, notamment lorsque le nombre d'équivalents de norbornène devient élevé. Ceci aurait pour conséquence de diminuer la quantité disponible d'iodure d'aryle et de norbornène, et pourrait ralentir l'étape de désinsertion du norbornène puisque les deux intermédiaires **117** et **116** sont en équilibre. Cette analyse reflète l'importance de bien maîtriser la quantité de norbornène présente dans la réaction afin de privilégier la formation du palladacycle tout en évitant de favoriser celle de **120**.

II.5.3. Température, solvant et base utilisée

La réaction d'*ortho* CH fonctionnalisation est en général effectuée dans des solvants polaires. Les premiers essais ont été effectués à 130 °C dans le DMF. En abaissant la température à 110 °C dans le DMF ou à 90 °C dans l'acétonitrile ne permet pas la formation des dibenzoazépines mais au contraire privilégie presque exclusivement le produit issu du couplage de Heck **119**. Bien qu'en général les réactions à température modérée soient plus appréciées, nous avons vérifié la tendance inverse en réalisant la réaction à 140 °C. De façon surprenante, le produit majoritairement obtenu est également celui de Heck. Une hypothèse plausible pourrait être qu'une température trop élevée diminue la quantité de norbornène présent en solution du fait de sa volatilité. Ceci montre l'importance de bien contrôler la température de la réaction ainsi que la quantité de norbornène.



Entrée	Solvant	t °C	Base	Rendement
1	DMF	130	K₂CO₃	75
2	DMF	140	K ₂ CO ₃	25
3	DMF	110	K ₂ CO ₃	10
4	MeCN	90	K ₂ CO ₃	5
5	DMF	130	Cs ₂ CO ₃	5
6	DMF	130	CH ₃ COOK	40

Tableau 4: Optimisation des paramètres température, base et solvant

La base joue plusieurs rôles dans la réaction. Elle permet de déprotoner la bromobenzylamine qui est en fait utilisée sous la forme d'un sel de chlorure, plus stable pour sa conservation.

Au niveau du cycle catalytique, un équivalent de base est nécessaire à la formation du palladacycle **115**, et un deuxième au niveau de l'élimination réductrice pour la formation de la liaison carbone-carbone entre les deux aromatiques. Plusieurs bases ont été testées : K₂CO₃, Cs₂CO₃, CH₃COOK.

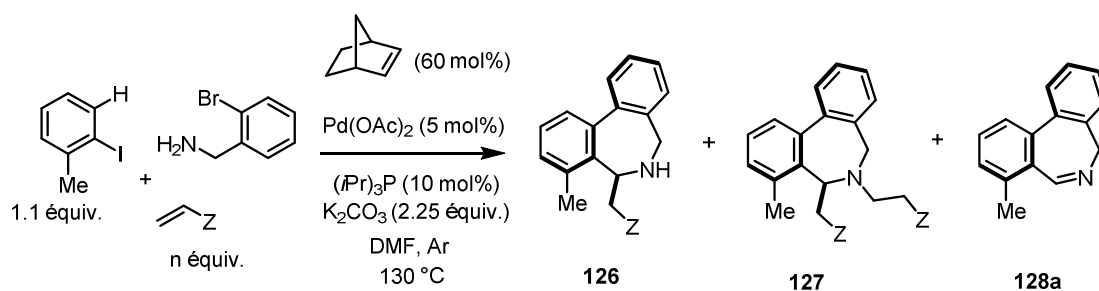
Alors qu'avec K_2CO_3 , on observe de bons résultats, l'emploi de Cs_2CO_3 ne permet pas la formation du composé désiré. L'emploi de CH_3COOK conduit à un rendement modeste. La même remarque a pu être faite lors de la synthèse de phénanthrènes⁷⁴. K_2CO_3 permet d'obtenir une bonne sélectivité contrairement aux deux autres bases.

II.5.4. Oléfines

L'oléfine est l'élément clef permettant d'accéder aux dibenzoazépines. L'un des sous-produits majoritaires est celui issu d'un couplage de type Heck **119** entre l'iodure d'aryle et l'oléfine. En effet, après la première addition oxydante de Ar-I sur le palladium, entrent en compétition deux oléfines : le norbornène, dont l'insertion conduirait aux composés tricycliques **118**, et l'oléfine appauvrie en électron. Cette discussion a déjà été abordée dans la partie optimisation de la quantité du norbornène. Cependant si l'on se place du point de vue de l'oléfine pauvre en électron, l'optimisation fine du nombre d'équivalents contribue à augmenter le rendement du produit désiré. En effet, il y a également une compétition au niveau du complexe (**117**) entre un couplage de type Buchwald conduisant aux phénanthridines **125** et un couplage de type Heck intermoléculaire entre l'oléfine et ce même complexe **117**.

Plusieurs oléfines ont été testées dans cette réaction. Chacune étant différente du point de vue du point d'ébullition et de leurs propriétés électroniques, il a fallu optimiser les équivalents pour chacune d'entre elles.

⁷⁴ Catellani, M.; Motti, E.; Baratta, S. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3611-3614.



entrée	Z	n	Produit	Rendement
1	CN	1,1	126a	65%
2	CN	2	126a	75%
3	CN	4	126a	45%
4	CO ₂ Me	1,1	127a	25%
5	CO ₂ Me	2	127a	33%
6	CO ₂ Me	4	127a	42%
7	CO ₂ Me	8	127a	14%
8	CO₂Me	8	127a	50%^b
9	CO₂Bu	1,1	126j	32%
10	CO ₂ Bu	1,5	126j	20%
11	CO ₂ Bu	4	126j	10%
12	COMe	2	128a	28% ^a
13	COMe	4	128a	77%

^a Conversion à 40% de l'iodotoluène ^b 4 équivalents à t = 0 puis 4 équivalents à conversion totale

Tableau 5: Optimisation des quantités d'oléfines

Les équivalents d'acrylonitrile testés sont de 4, 2 et 1,1. Avec 2 équivalents, on obtient un rendement de 75%. En augmentant à 4 équivalents, le produit issu du couplage entre l'iodure et l'oléfine abaisse le rendement de la dibenzoazépine **126**. On observe également des traces du composé 127 correspondant. En utilisant 1,1 équivalent d'oléfine, cela augmente la proportion relative de phénanthridines **125**. De plus, un temps de réaction plus long est nécessaire en présence de 1,1 équivalent. Comme nous le verrons par la suite, une réaction de type rétro-Mannich permet d'accéder à des composés de type **128**. Lorsque le groupement Z est un nitrile, cette réaction est moins rapide que dans le cas de l'utilisation de la méthyl vinyl cétone comme oléfine et le composé correspondant **128** est observé à l'état de traces.

L'acrylate de méthyl a un point d'ébullition de 80 °C. Cette oléfine est un bon accepteur de Michael capable de réaliser une réaction d'aza-Michael sur l'amine de la dibenzoazépine, et ce quel que soit le nombre d'équivalents ajoutés à la réaction. Nous avons alors décidé de tirer

parti de cette caractéristique pour obtenir sélectivement la N-propanoate-dibenzoazépine **127a** correspondante. Cela permet d'ajouter de la fonctionnalité à la molécule. Dans le cadre de l'optimisation 1,1; 2, 4 et 8 équivalents d'acrylate de méthyle ont été testés. Le meilleur rendement a été obtenu avec 4 équivalents d'oléfines. En effet, à 8 équivalents, dans ce cas on privilégie d'avantage la réaction entre une molécule d'iodure d'aryle et une d'acrylate de méthyl conduisant au composé **119**. A la fin de la réaction avec quatre équivalents d'oléfine, il restait de la dibenzoazépine avec l'amine non alkylée **126**. Pour augmenter le rendement de dibenzoazépine alkylée **127a**, il a été préférable d'attendre la conversion totale et de rajouter directement dans la réaction 4 autres équivalents d'acrylate de méthyle et de la base, permettant d'obtenir le produit désiré avec un rendement de 50%.

Le même raisonnement peut être fait pour l'acrylate de butyle, mais son point d'ébullition est plus élevé que l'acrylate de méthyle du fait de son point moléculaire plus haut. De ce fait, les premiers tests ont été réalisés avec 1,1 équivalent. Augmenter les équivalents abaisse le rendement du produit désiré et privilégie les sous-produits, tout en inversant le ratio entre le produit **126** et **127**. En ayant 1,1 équivalent, on obtient un rendement de 32%. Un des majeurs sous- produit est celui issu de la réaction de rétro-Mannich (22%) **128a**. Cette dernière est plus encline à se réaliser avec l'acrylate de butyle comme oléfine que l'acrylate de méthyle, probablement dû à des effets stériques.

La méthyl vinyl cétone possède un point d'ébullition de 81,4 °C. Quatre équivalents ont permis de former le produit **128a** avec un rendement de 74%, en 24h. Par contre, en présence de la moitié d'équivalents, la vitesse de la réaction est considérablement ralentie, la conversion n'était pas à totale au bout de 2 jours. La réaction se déroulant à 130 °C, il est nécessaire pour cette oléfine d'avoir un nombre d'équivalents suffisamment élevé pour que la quantité réellement présente dans le milieu réactionnel permette d'obtenir un bon rendement.

II.5.1.5. Quantité d'iodure

La quantité relative d'iodure d'aryle par rapport au dérivé bromé peut jouer un rôle sur la sélectivité de la réaction. Le dérivé iodé est en principe plus réactif que son homologue, ce qui lui permet de réagir plus rapidement sur le complexe de Pd(0) que la bromobenzylamine. Sans surprise, augmenter l'équivalent d'iodure à 1,3 équivalent fait augmenter le produit issu d'un couplage de Heck **119**. Par contre, mettre le dérivé iodé en léger défaut baisse légèrement le rendement.

Il est nécessaire de garder un léger excès d'iodure par rapport à la bromobenzylamine de façon à amorcer le cycle catalytique.

II.5.1.6. Expérience aux micro-ondes

En recherche, il est souhaitable d'optimiser les conditions réactionnelles pour obtenir le meilleur des rendements du produit désiré. Il est également très appréciable de pouvoir réaliser des réactions en des temps raisonnables, à fortiori lors d'une synthèse totale. L'utilisation du micro-ondes en chimie est devenu depuis quelques années une alternative appréciable pour accélérer les vitesses de réaction. C'est dans cette optique que nous avons voulu transposer la réaction en un chauffage par les micro-ondes. Dans le but d'accélérer la réaction, nous avons chauffé à 150 °C, en présence de 8 équivalents de norbornène. Nous avons pu constater que la réaction était terminée au bout de 30 minutes et que le produit majoritaire était celui espéré **118**, avec un rendement estimé par RMN de 80%. Cependant, ce résultat s'est avéré être non reproductible. Nous avons donc préféré tourner nos efforts vers le développement de l'étendue de la réaction en chauffage classique.

II.6. Etendue de la réaction

Après de nombreux essais, révélateurs de toute la complexité de l'optimisation de la réaction, nous avons pu tester les meilleures conditions expérimentales obtenues, avec des aryles diversement substitués et différentes oléfines, commerciaux ou synthétisés en une à deux étapes.

II.6.1. Synthèse des produits de départ

II.6.1.1. Synthèse des iodures de départ

Une minorité d'iodure aromatique utilisés dans la synthèse de dibenzoazépines n'étaient pas commerciaux et ont dû être synthétisés en une étape d'iodation choisie en fonction du réactif de départ.

Le 4-methoxy-2-methyliodobenzene **130** a été synthétisé à partir du 1-methoxy-3-methylbenzene **129** par iodation au N-iodosuccinimide, selon une méthode régiospécifique

décrite par Carreño⁷⁵. En effet, le méthoxy est un groupement orientateur en *para* (schéma 61).

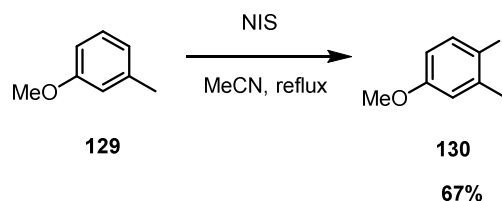


Schéma 61 : Synthèse du 4-methoxy-2-methyliodobenzene **130**

Il est possible de réaliser une réaction d'iodation avec du NIS mais cette fois-ci à température ambiante, simplement en rajoutant quelques gouttes d'acide sulfurique concentré⁴⁸ afin d'accélérer la réaction. Cela a été exemplifié lors de la synthèse du 3,4-dimethoxy-2-methyliodobenzène **132**, obtenu de manière sélective avec un rendement modeste de 47% (schéma 62).

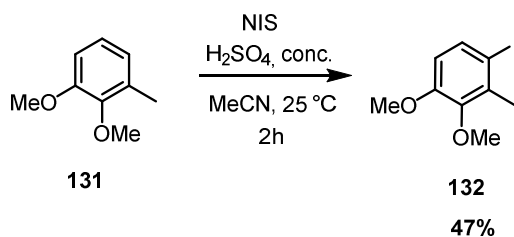


Schéma 62: Synthèse du 3,4-dimethoxy-2-methyliodobenzene **132**

La synthèse de la 4-iodo-*N,N*,3-trimethylaniline **134** a été réalisée par iodation de la *N,N*,3-triméthylaniline avec du diiode en présence de carbonate de sodium⁷⁶. Un rendement modeste est observé (schéma 63).

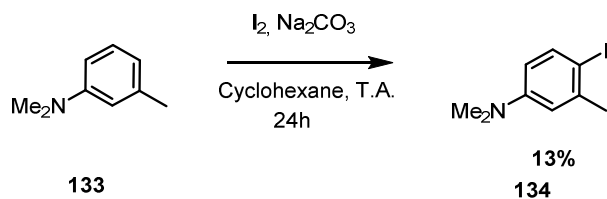


Schéma 63: Synthèse de la 4-iodo-*N,N*,3-trimethylaniline **134**

⁷⁵ Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Sanz, G.; Toledo, M.; Urbano, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4081-4084.

⁷⁶ Slocum, D. W.; Tekin, K. C.; Nguyen, Q.; Whitley, P. E.; Reinscheld, T. K.; Fouzia, B. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *49*, 7141-7145.

II.6.1.2. Synthèse des bromobenzylamines de départ

Les amines **137a-d** sont synthétisées à partir des aldéhydes ou cétones correspondantes par réaction d'hydroxylation suivie d'une réduction non stéréosélective par le zinc en présence d'acide chlorhydrique⁷⁷. Cette dernière étape permet l'obtention de bromobenzylamines racémiques le cas échéant (schéma 64).

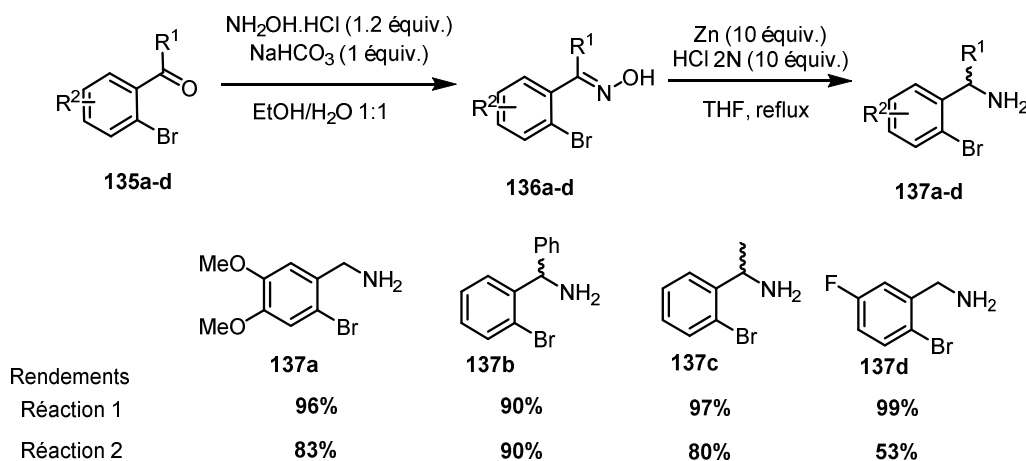


Schéma 64 : Synthèse des bromobenzylamines de départ

II.6.1.3. Synthèse de l'acrylate de menthol

L'acrylate de menthol **139** énantiomériquement enrichi a été obtenu par estérification à partir du L-menthol **138** (ee \geq 99 :1) et du chlorure d'acryloyl en présence de triéthylamine (schéma 65).

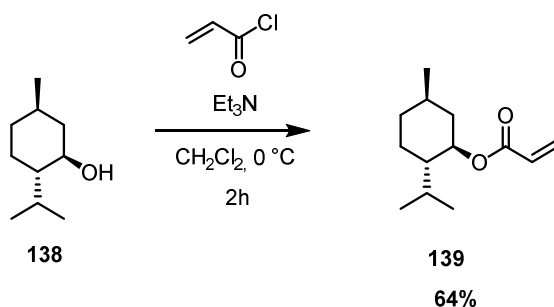


Schéma 65: synthèse de l'acrylate de menthol énantiomériquement enrichi

⁷⁷ Chapsal, B. D.; Ojima, I. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1395-1398.

Cette oléfine va pouvoir être testée dans la réaction et apporter des informations concernant le mécanisme réactionnel.

II.6.2. Dibenzoazépines substituées

Une fois les conditions expérimentales en main ainsi que les réactifs de départ, nous avons pu vérifier l'étendue de la réaction permettant l'obtention d'un large panel de dibenzoazépines substituées (schéma 66).

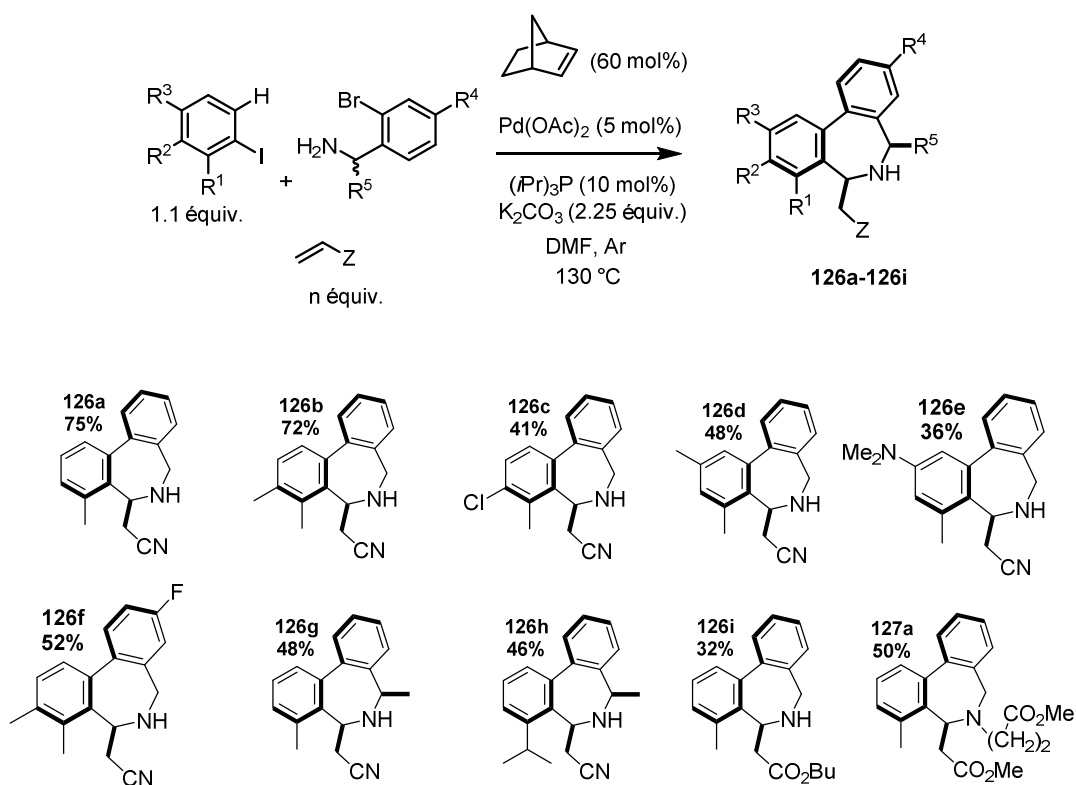


Schéma 66: Scope de la réaction

Tous les composés sont obtenus sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Le sous-produit majoritaire est, dans tous les cas, issu d'un couplage entre l'iodure d'aryle et l'oléfine. Le dérivé bromé n'est pas totalement consommé à la fin de la réaction, tandis que le dérivé iodé est à conversion totale. Concernant les dibenzoazépines obtenues avec l'acrylonitrile comme oléfine, les rendements peuvent varier entre 36% et 75%, ne dépassant jamais le meilleur résultat obtenu lors de l'optimisation. Les groupements donneurs sur l'aryle sont en général bien tolérés (**126b**, **126d**, **126e**) même si, de façon surprenante, un méthyl en position R³ à la place de R² (**126d**) fait chuter le rendement à 48%. Les groupements attracteurs sont mieux tolérés sur le partenaire bromé (**126f**) que l'iodé (**126c**). Il est possible que l'effet stérique

puisse jouer un rôle dans la faiblesse des rendements obtenus lorsqu'il y a des substituants en position R³ (**126d** et **126e**).

La présence d'un groupement attracteur sur le dérivé bromé (**126f**) a un impact sur le rendement puisque l'on passe de 72% à 52% en comparant avec **126b**.

L'emploi de bromure racémique permet l'obtention d'un seul diastéréoisomère parmi les 4 pouvant se former avec des rendements corrects de 48 à 52%. (**126g** et **126h**). Cette observation remarquable sera expliquée par la suite dans les paragraphes sur le mécanisme et les calculs DFT.

II.6.3. Imine analogues

II.6.3.1. Réaction de rétro-Mannich

Comme nous l'avons déjà mentionné dans la partie optimisation, dans toutes les réactions utilisant comme oléfine la méthyl vinyl cétone, les analogues imines des dibenzoazépines ont été observées et sont formées *via* un mécanisme de type rétro-Mannich (schéma 67). Cette réaction a déjà été observée dans le cas de la synthèse de phénanthridines par le groupe de Catellani⁴⁸. Le mécanisme de ce réarrangement a déjà été proposé par Sanchez⁷⁸, qui observait à haute température la fragmentation de γ -aminocétone en cétone et en imine.

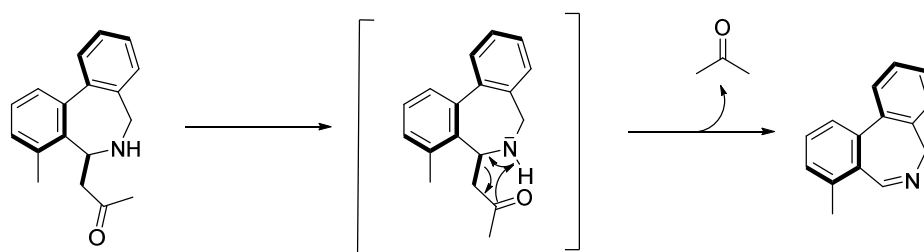


Schéma 67: Mécanisme proposé de la réaction de rétro-Mannich

II.6.3.2. Résultats

L'utilisation de la méthyl vinyl cétone comme oléfine permet d'obtenir sélectivement les imines correspondantes **128a-q** (schéma 68).

⁷⁸ Eisch, J. J.; Sanchez, R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1848-1852.

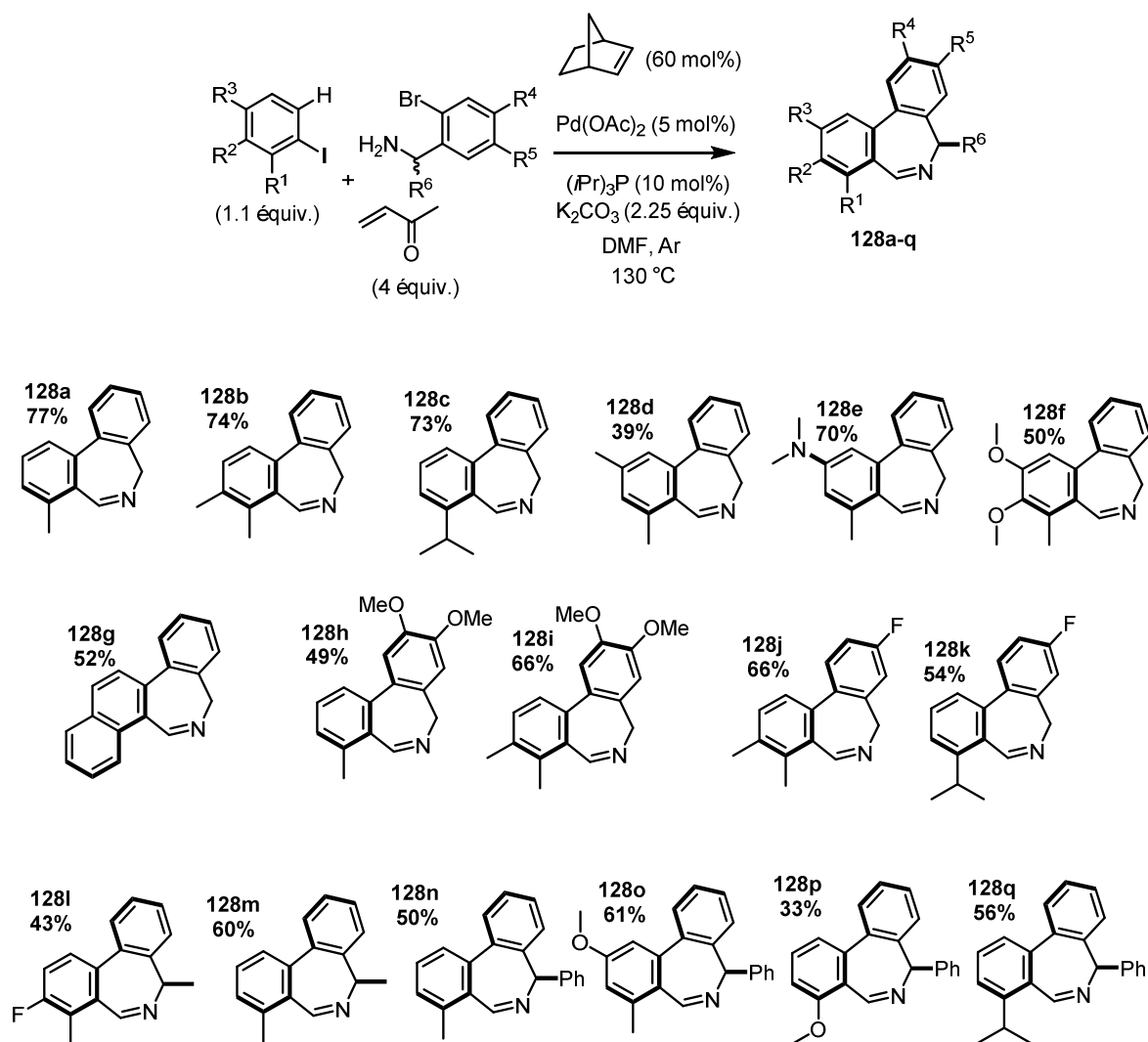


Schéma 68 Etendue de la réaction avec la méthyl vinyl cétone

Comme il a été décrit dans la partie optimisation, l'emploi de 4 équivalents de méthyl vinyl cétone est nécessaire. Aussi des temps de réaction plus long, en général 24h sont requis pour qu'il y ait conversion totale de l'iodure d'aryle. Les rendements obtenus sont dans la plupart des cas supérieurs à 50%. Les imines ont en général un rendement supérieur à leur correspondant dibenzoazépine substituée si on compare les molécules portant les mêmes substitutions sur les aryles et ne différant que de par l'oléfine utilisée (par exemple **128a** vs **126a**). Les groupements donneurs tels que les amines, les éthers, les chaînes alkyles ou les aromatiques sont en général bien tolérés sur les deux aromatiques (**128a**, **128b**, **128c**, **128d**, **128e**, **128f**, **128g**, **128h**, **128i**). On peut faire la remarque qu'un groupement encombré en *ortho* de l'iode comme l'isopropyl est bien toléré (**128c**, 73%) compte tenu du fait qu'un *tert*-butyl conduit rapidement à une élimination réductrice à partir du palladacycle qu'à une addition oxydante. (schéma 20). L'emploi de 4-iodo-*m*-xylène conduit à un rendement faible

(**128d**, 39%), aussi bien lorsque la réaction est réalisée avec la méthyl vinyl cétone que l'acrylonitrile (**126d**, 48%) bien que cette fois-ci le rendement soit plus faible dans la série des imines.

Les bromobenzylamines portant des groupements fluorés (**128j** et **128k**) sont mieux tolérés que sur le partenaire iodé (**128l**), mais leur rendement reste inférieur à leurs homologues non substitués (**128b** et **128c** respectivement).

En utilisant des bromobenzylamines racémiques, l'obtention d'un seul diastéréoisomère est observé, que le substituant en alpha de l'amine soit un méthyl (**128l**, **128m**) ou un groupement plus encombré comme le phényle (**128n**, **128o**, **128p**, **128q**).

II.7. Limitations

La réaction présente donc un champ d'application assez large. Cependant, elle connaît quelques limitations.

En ce qui concerne les iodures testés, la réaction échoue en présence d'un groupement trifluorométhane en *ortho*. L'utilisation du 9-iodophénanthrène n'a pas permis d'obtenir le produit désiré.

Les essais avec un bromure bicyclique, la (1-bromonaphthalen-2-yl)methanamine n'ont pas fonctionné.

La réaction entre deux aromatiques possédant chacun un groupement fluor (2-fluoro-6-iodotoluène et **137d**) permet d'obtenir le produit correspondant, mais avec un rendement inférieur à 10%.

Certaines oléfines n'ont pas permis d'obtenir les produits désirés comme le styrène, sans doute dû à l'encombrement stérique du groupement phényle, rendant la réaction entre l'intermédiaire de palladium II et cette oléfine difficile. La réaction avec la méthylmétaacrylate n'a pas non plus permis d'obtenir le produit escompté.

Le test avec un dérivé triflé à la place d'un dérivé iodé n'a pas permis à la réaction de fonctionner. Cependant, il s'agissait d'un dérivé du naphthalène portant des groupements donneurs méthoxy, donc l'absence de bons résultats pourrait être dû à la structure bicyclique.

Afin d'obtenir les motifs dibenzodiazépines, nous avons testés la réaction avec la 2-bromobenzamide. Malgré tous nos essais, le produit majoritairement formé est la phénanthridinone correspondante. Il semblerait que la réaction intramoléculaire soit

priviliégée par rapport à la réaction intermoléculaire entre l'intermédiaire de palladium II et l'oléfine.

II.8. Mécanisme de la réaction

Une proposition de schéma mécanistique a déjà été présentée lors du paragraphe sur l'optimisation de la réaction, mais il est maintenant nécessaire d'en discuter de façon plus détaillée (schéma 69).

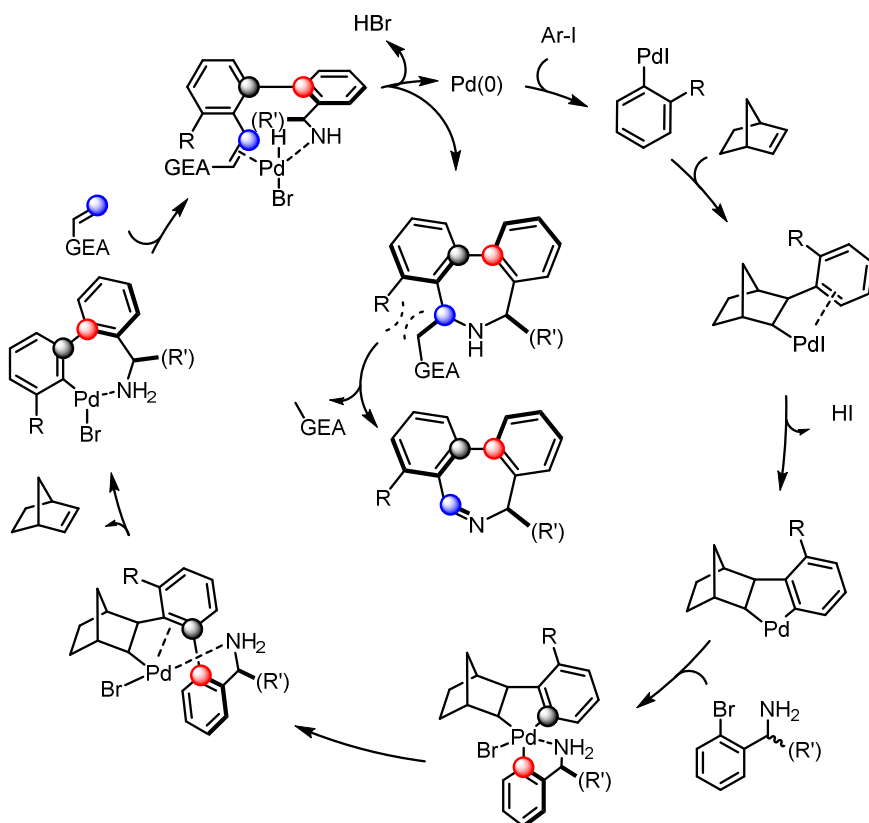


Schéma 69: Mécanisme de la réaction conduisant à la formation de dibenzo[*c,e*]azépines et leurs imines

La réaction débute par l'addition oxydante de l'iodure d'aryle sur le palladium 0 conduisant à l'intermédiaire **I**. L'insertion du norbornène permet la formation du complexe **II** qui, après CH activation assisté par une base, permet d'accéder au palladacycle **III**. Une seconde addition oxydante opérée par l'amine conduit au complexe de Pd(IV) **IV**. L'élimination réductrice induisant un couplage irréversible entre deux carbones sp^2 forme l'intermédiaire **V**. La chélation de l'amine sur le métal est primordiale pour justifier la diastéréosélectivité de la

réaction et elle empêche la libre rotation de la liaison sigma entre les deux aromatiques et assure la sélectivité. L'extrusion aisée du norbornène justifiée par l'encombrement stérique conduit à l'intermédiaire de Pd(II) **VI**. L'oléfine et ce dernier réalisent ensuite un couplage intermoléculaire de type Heck conduisant au composé **140**. La conformation relative du biaryle conservée grâce à la chélation de l'amine-induit une cyclisation d'aza-Michael stéréosélective, le carbone asymétrique portant l'oléfine a donc une stéréochimie parfaitement contrôlée et délivre le composé **126**. La contrainte stérique peut induire une rétro-Mannich en milieu basique, permettant d'assurer la formation du produit **128**.

Le mécanisme détaillé ci-dessus permet en quelques lignes de comprendre les résultats expérimentaux observés. En réalité, une étude détaillée par calculs DFT a permis de comprendre les tenants de cette cascade multi-composants en discriminant d'autres « chemins » possibles par comparaison de leurs barrières énergétiques.

II.9. Calculs DFT

Les calculs DFT présentés ci-après considèrent la réaction de CH *ortho* fonctionnalisation entre l'iodotoluène, l' α -méthyl-2-bromobenzylamine et l'acrylonitrile en présence de triméthylphosphine comme ligand. Pour comparer les différentes voies, les calculs prennent comme point de départ à une énergie de 0 kcal/mol le métallacycle **III**. Nous ne détaillerons ici que les calculs concernant le palladacycle **III**, mais il est important de souligner qu'en solution il se forme également l'énantiomère de **III** (**III'**) dont nous reparlerons plus tard.

*Les symboles en chiffres latins désignent les intermédiaires et états de transition, précédés par une lettre entre parenthèse précisant la configuration absolue du carbone benzylique chiral de bromobenzylamine. La voie impliquant un complexe de palladium (IV) octaédrique est désignée par le suffixe « 6 ». Les différents diastéréoisomères du métallacycle présentés sont identifiés soit par la lettre Z soit par la lettre E, indiquant que le groupement amine et la partie aromatique du palladacycle **III** sont en cis ou en trans respectivement.*

Lors de l'addition oxydante du bromure, une ou deux molécules de ligand peuvent être déplacées, permettant de former un complexe octaédrique ou pentacoordiné respectivement.

Addition oxydante et formation du complexe octaédrique :

Le schéma 70 présente les 4 additions oxydantes possibles sur le métallacycle **III** dans le cas d'un complexe octaédrique. Les barrières d'activation sont comprises entre + 19,2 kcal/mol (**S**)-TS(III-IV-6-E) et + 24,5 kcal/mol (**S**)-TS(III-IV-6-Z) pour le ΔG .

En comparant les ΔG de (**S**)-TS(III-IV-6-E) et de (**R**)-TS(III-IV-6-E), on s'aperçoit qu'il y a une différence de 1,1 kcal/mol entre les deux. Ces deux états de transition ne diffèrent que de par la configuration absolue du bromure d'aryle, suggérant qu'il est possible de discriminer l'un des deux énantiomères de ce composé.

Après ces états de transition, les complexes **IV** obtenus sont parfaitement octaédriques et tous plus stables que leurs précurseurs de Pd(II) (entre -10.2 kcal/mol et -11.8 kcal/mol). A noter que (**S**)-IV-6-Z est 1.4 kcal/mol plus stable que (**R**)-IV-6-Z dû à un encombrement stérique entre le méthyl et l'aromatique du complexe, prouvant une fois de plus la possibilité de discriminer l'un des deux énantiomères du bromure d'aryle (figure 9).

Chapitre I Synthèse de dibenzoazépines Partie II

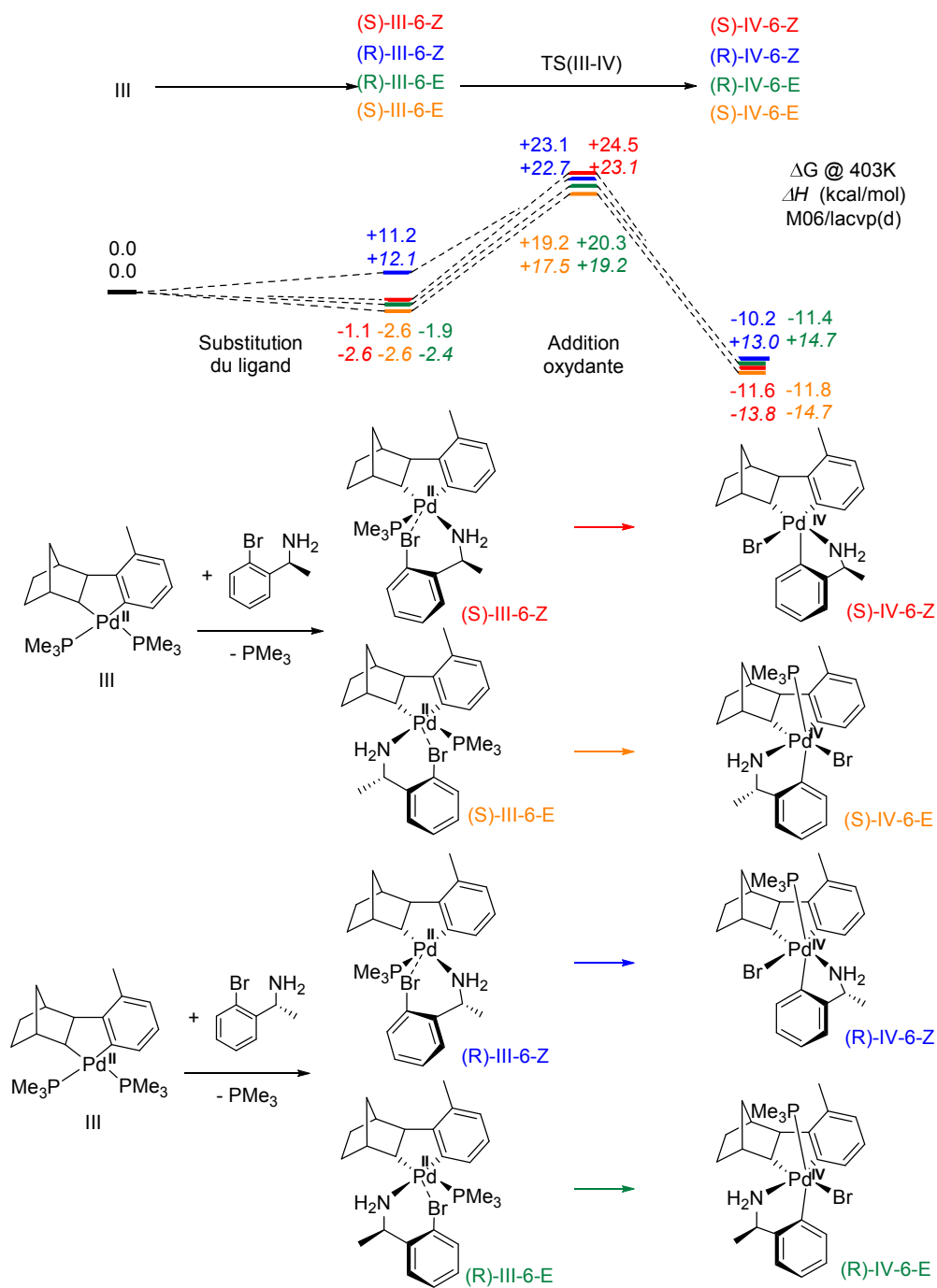


Schéma 70: Comparaison des 4 additions oxydantes sur le métallacycle **III**, avec un ligand PMe_3



Figure 9: Intermédiaires obtenus après addition oxydante

A gauche : Avec l'énantiomère R, A droite : Avec l'énantiomère S

Addition oxydante et formation du complexe pentacoordiné :

Le schéma 71 représente les états de transition obtenus après addition oxydante et déplacement des deux ligands et qui possèdent des barrières d'activation plus faibles que dans le cas de la formation du complexe octaédrique présentée avant.

Malgré la contribution négative de l'enthalpie due à l'absence de liaison Pd-P, celle-ci est contrebalancée par le facteur entropique, particulièrement élevé au vue de la température de l'expérience qui est de 130 °C. Les valeurs du ΔG s'en trouvent donc moins élevées que dans le cas de l'addition oxydante en présence d'un ligand PMe_3 . Parmi les quatre états de transition, celui qui a la plus faible énergie d'activation lors de l'addition oxydante fait intervenir la bromobenzylamine de configuration S. En effet, le ΔG est de + 12.0 kcal/mol pour (S)-TS(III-IV-Z), soit 0.6 kcal/mol de moins que (R)-TS(III-IV-Z), qui incorpore l'autre énantiomère. Il y a également une grande différence entre l'état de transition octaédrique le plus bas, (S)-TS(III-IV-6-E), et (S)-TS(III-IV-Z), puisqu'elle est de -7.2 kcal/mol, montrant la plus grande facilité de réaliser une addition oxydante sur un complexe pentacoordiné (figure 10).

Chapitre I Synthèse de dibenzoazépines Partie II

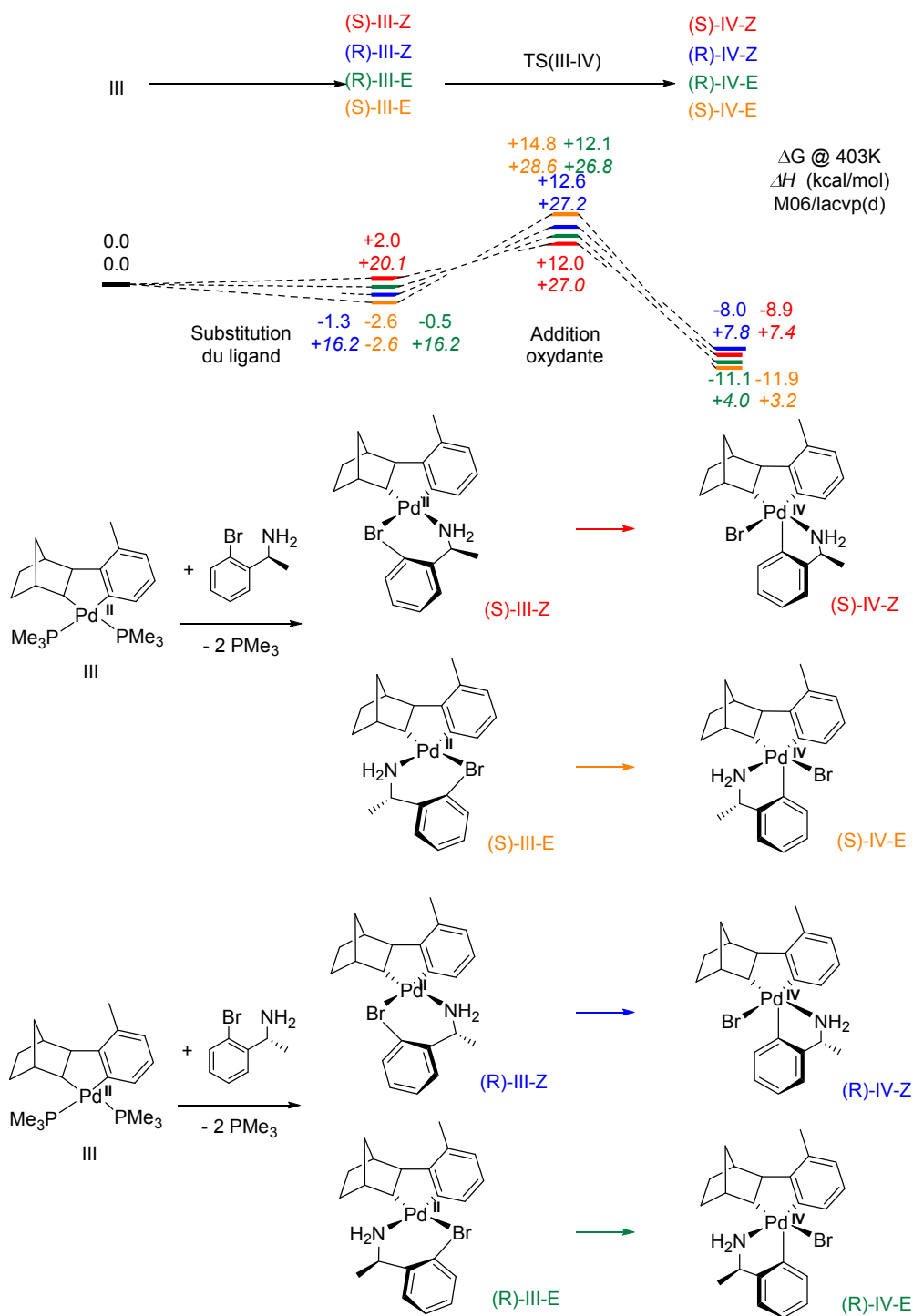
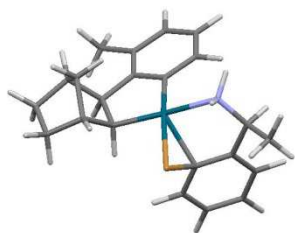


Schéma 71: Comparaison des 4 additions oxydantes sur le métallacycle **III**, sans ligand

(S)-TS(III-IV-Z)



(S)-TS(III-IV-6-E)

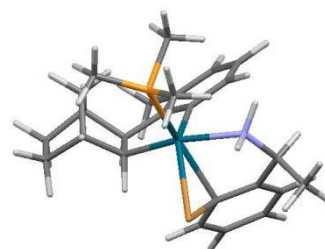


Figure 10: Etats de transition lors de l'addition oxydante

A gauche : complexe pentacoordiné, A droite : complexe octaédrique

Élimination réductrice :

Le schéma 72 ci-dessous présente les éliminations réductrices des complexes octaédriques et pentacoordinés de configuration E. L'élimination réductrice est coûteuse en énergie dû au recouvrement orbitalaire limité. A noter que dans le cas des complexes octaédriques (R)-TS(IV-V-6-E) et (S)-TS(IV-V-6-E), la chélation entre l'amine et le palladium est perdue. Si cette voie avait été privilégiée énergétiquement, des diastéréoisomères auraient pu être observés à l'issue de la réaction. L'élimination réductrice pour les complexes octaédriques nécessitent des énergies d'activation élevées ($\Delta G = + 20$ kcal/mol et $+ 19.8$ kcal/mol pour le bromure *S* et *R* respectivement). Elles sont encore plus élevées dans le cas de leurs homologues pentacoordinés ($\Delta G = + 37.6$ kcal/mol et $+ 33.7$ kcal/mol pour le bromure *S* et *R* respectivement). Par contre, dans ce cas la chélation est retenue. Les barrières énergétiques en ce qui concerne les métallacycles de configuration Z, dans lesquels le groupement amine et l'aromatique du palladacycle sont en cis, sont bien plus faibles que pour leurs homologues E (schéma 73). Il est possible que ces intermédiaires de configuration E, dans le cas où ils se forment bien, s'isomérisent en leurs homologues Z, plus réactifs, *via* un mécanisme dissociatif ou associatif.

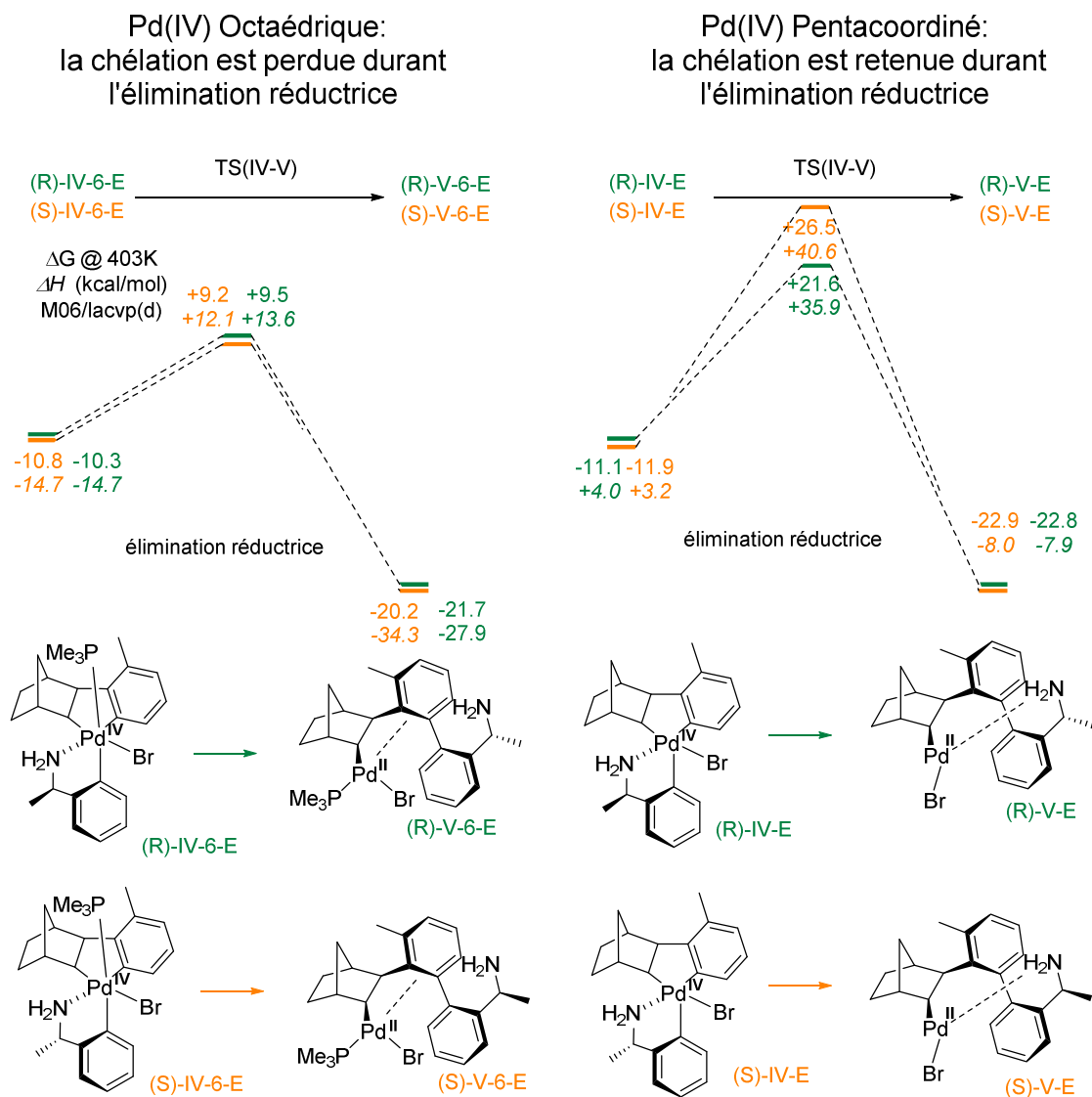


Schéma 72: Elimination réductrice dans les métallacycles de configuration E

Le schéma 73 présente les éliminations réductrices des complexes octaédriques et pentacoordinés de configuration Z. Ces derniers sont plus réactifs que les complexes octaédriques au vue des énergies d'activations. Dans le cas où les complexes octaédriques pourraient permettre l'élimination réductrice, celui incluant l'énantiomère S serait privilégié puisqu'il a une énergie d'activation de 2.0 kcal/mol plus faible que son homologue incorporant l'énantiomère R.

Quant aux complexes pentacoordinés, les barrières énergétiques sont de + 5.3 kcal/mol et + 5.8 kcal/mol pour (S)-TS(IV-V-Z) et (R)-TS(IV-V-Z) respectivement. L'énergie d'activation du premier intermédiaire est 1.4 kcal/mol en dessous du deuxième, ce qui prouve la faisabilité de discriminer les deux énantiomères du bromure d'aryle. Cette différence s'accroît avec

des substituants plus encombrés. En effet, la même réaction effectuée avec un substituant phényle à la place du méthyle sur le partenaire bromé a présenté la même diastéréosélectivité. Remarquablement, les deux états de transition **(S)-TS(IV-V-Z)** et **(R)-TS(IV-V-Z)** présentent des énergies plus faibles que le métallacycle **III**, fixé à 0 kcal/mol par convention.

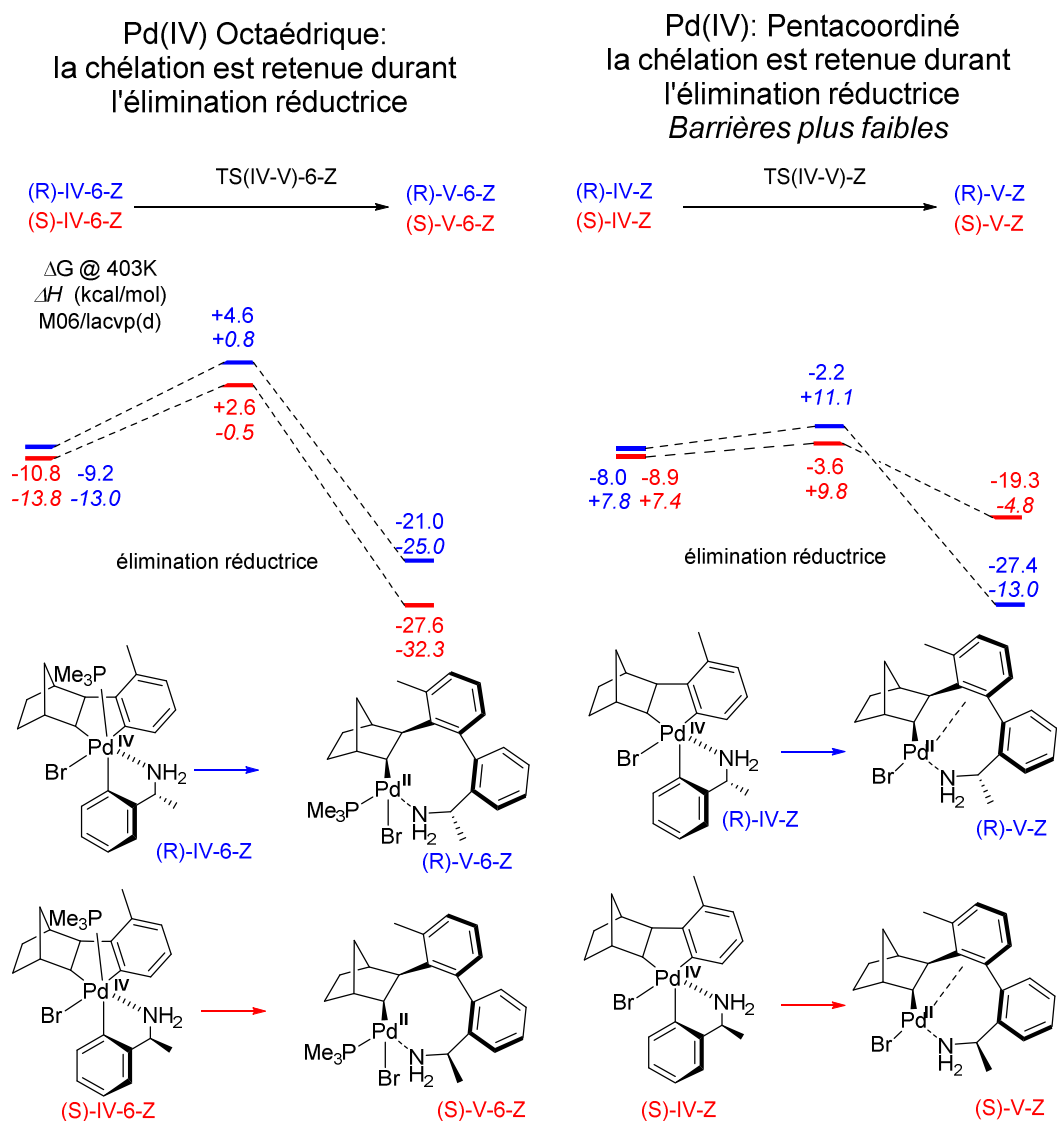


Schéma 73: Elimination réductrice des métallacycles de configuration Z

A partir de cette étape, seuls les complexes pentacoordinés de configuration Z seront présentés, puisque ce sont les plus réactifs. Le schéma 74 présente l'étape de désinsertion du norbornène et l'insertion de l'oléfine.

Désinsertion du norbornène :

La désinsertion du norbornène est plus facile pour le complexe (S)-V-Z à partir de (S)-TS(V-VI)-Z ($\Delta G = + 1.9$ kcal/mol), puisqu'il est plus instable comparé à (R)-V-Z. D'ailleurs, il a été rappelé un bon nombre de fois que c'était l'encombrement stérique d'un tel complexe qui était à l'origine de l'extrusion du norbornène. Il est donc logique de dire dans ce cas précis que plus un complexe est instable, plus il aura de facilité à éliminer le norbornène. Les intermédiaires obtenus présentent une liaison de type η^2 au niveau du norbornène, remplacé par la suite par l'oléfine pauvre en électron, l'acrylonitrile dans notre exemple. Cette étape est plus coûteuse en énergie pour la voie bleue ($\Delta G = + 4.5$ kcal/mol), que la voie rouge ($\Delta G = + 1.9$ kcal/mol).

Insertion de l'oléfine :

L'insertion de type Heck est faiblement favorisée pour la voie bleue ($\Delta\Delta G = - 0.6$ kcal/mol) bien que la stabilité de l'intermédiaire R-VII-Z par rapport à S-VII-Z contribue à ralentir la vitesse du cycle catalytique de celle-ci. Les intermédiaires VII sont en effet les plus stables de tout le cycle catalytique.

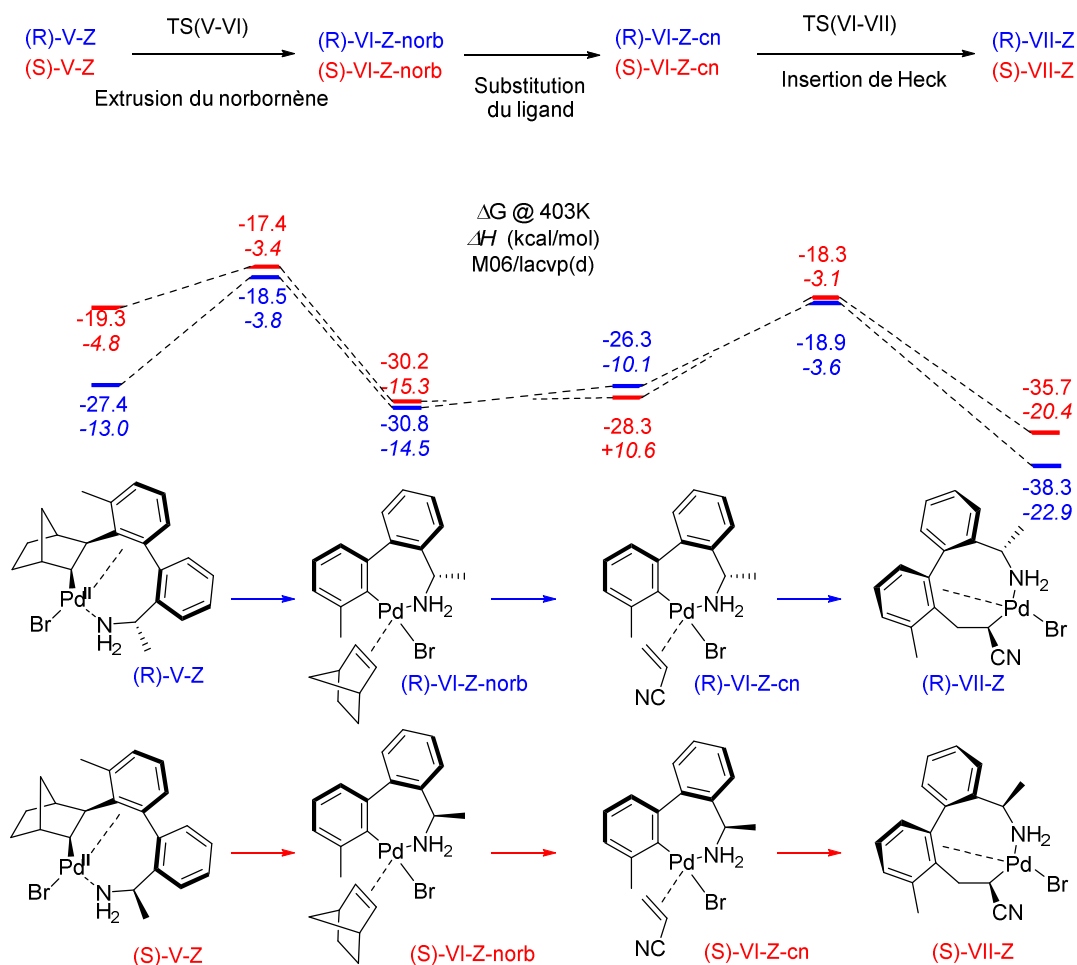


Schéma 74: Désinsertion du norbornène et insertion de l'oléfine pauvre en électron

β -H-élimination :

Le schéma 75 présente l'étape de β -H-élimination. Les complexes **VIII** présente ensuite une interaction de type β -agostique entre le palladium et l'hydrogène benzylique *syn*. L'intermédiaire peut ensuite subir l'élimination réductrice via **TS(VIII-IX)**, permettant la formation du composé « **140** + Pd(II)H trans ».

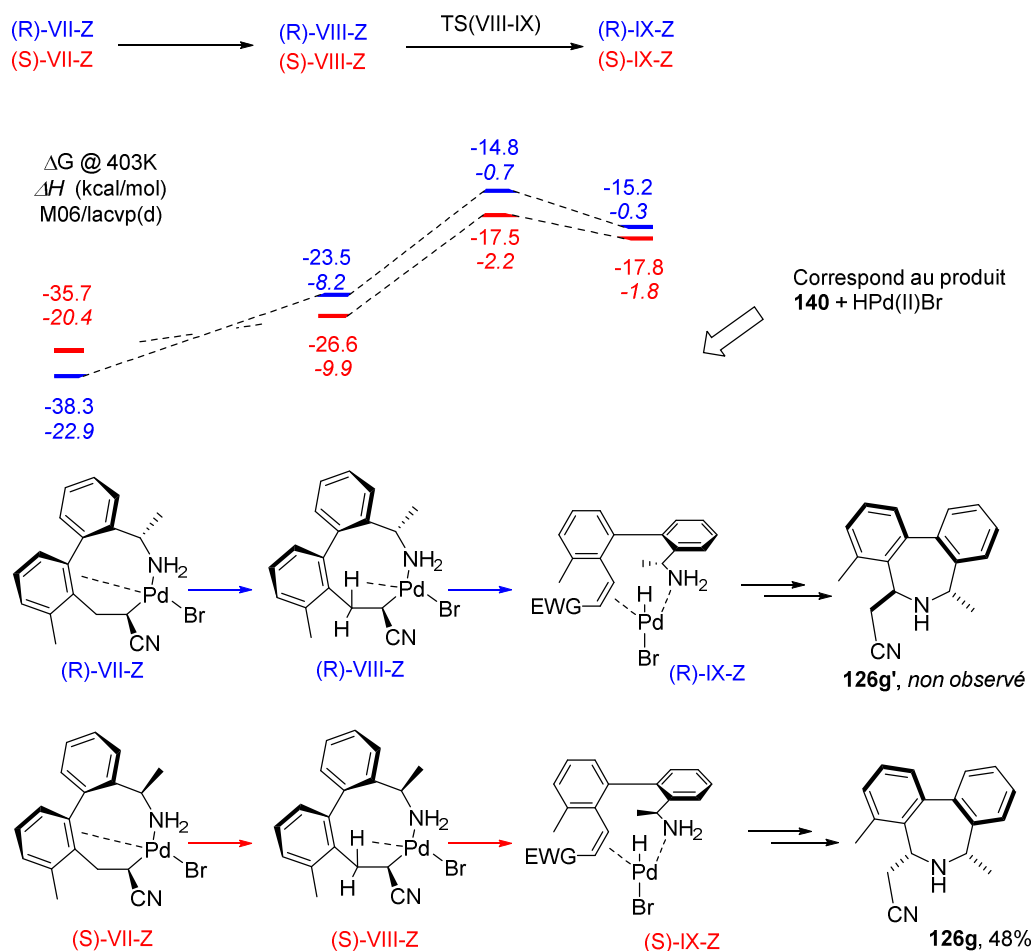


Schéma 75: étape de β -élimination :

Rotation du biaryle vs l'aza-Michael :

Après la formation du produit **140**, celui-ci peut subir l'aza-Michael ou d'abord une rotation de la liaison σ entre les deux aromatiques avant de cycliser, représenté sur le schéma 76. En concordance avec les résultats expérimentaux et les calculs, la cyclisation prédomine largement sur la rotation.

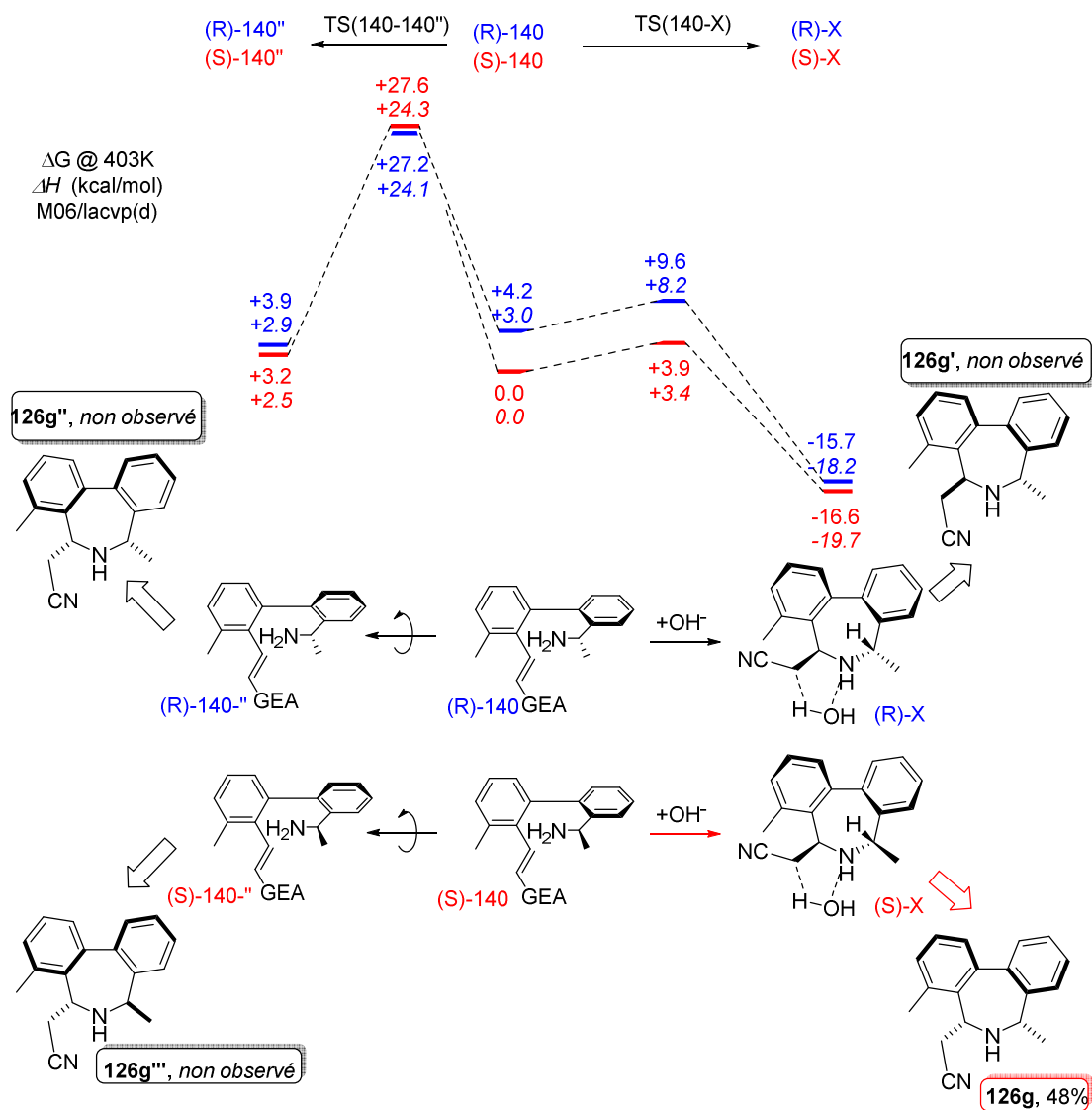


Schéma 76: Compétition entre la rotation du biaryle et la cyclisation

En conclusion, l'énantiomère *S* de la α -méthyl-2-bromobenzylamine réagit plus vite que l'énantiomère *R*, d'une part les états de transition sont moins coûteux en énergie et d'autre part les intermédiaires sont moins stables⁷⁹.

II.10. Mécanisme de dédoublement cinétique

Comme il a été précédemment dit dans le mécanisme, la diastéréosélectivité observée lorsque l'on emploie un racémique de bromobenzylamine vient de la différence entre les énergies des états de transition qui privilégie la réaction de l'énantiomère *S* avec l'intermédiaire de

⁷⁹ Kozuch, S.; Shaik, S. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 101-110.

palladium^{II} **III**. En solution, il se forme les deux énantiomères du palladacycle : **III** et **III'** (figure 11).

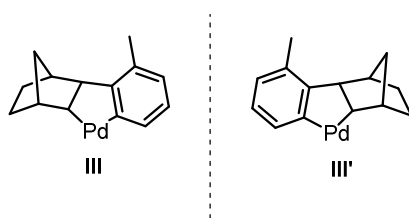


Figure 11: Les énantiomères du palladacycle

La réaction se déroule selon un mécanisme de dédoublement cinétique parallèle comme montré sur le schéma 77 suivant.

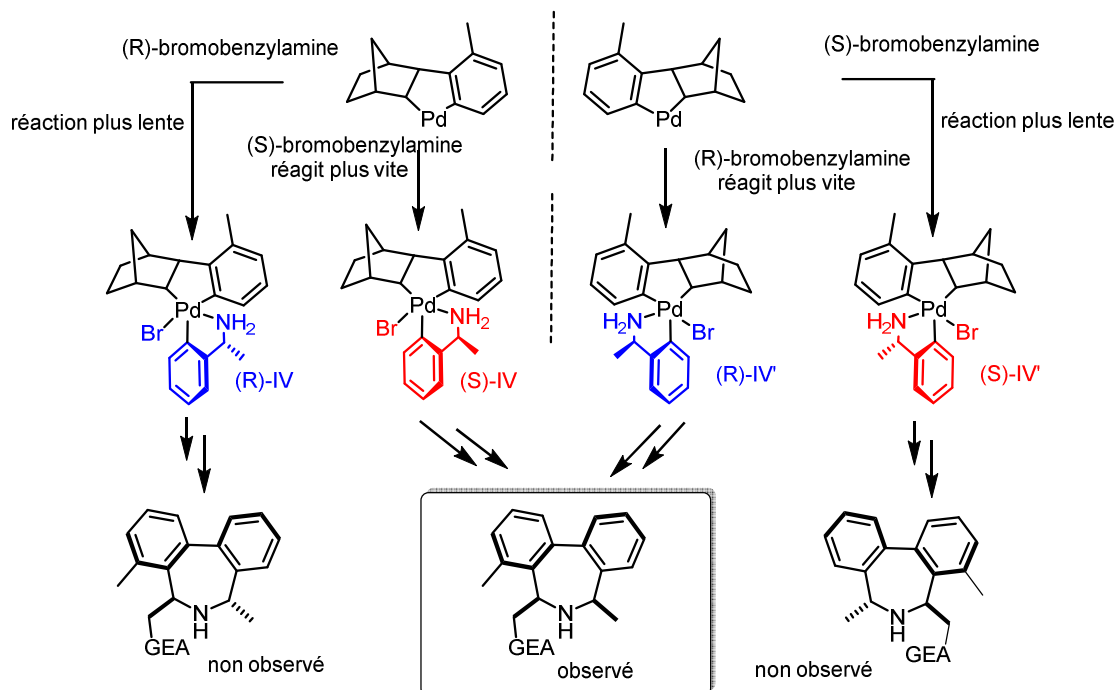


Schéma 77: Dédoubléement cinétique parallèle

Le palladacycle **III** réagit plus vite avec l'énantiomère *S* du dérivé bromé tandis que le palladacycle **III'** réagit plus vite avec le *R*, conduisant de ce fait au même diastéréoisomère.

II.11. Preuves expérimentales du mécanisme de la réaction

Afin de confirmer notre hypothèse, l'excès énantiomérique de l' α -méthyl-2-bromobenzylamine **137c** n'ayant pas réagi à l'issue de la réaction a été mesuré avec une HPLC couplée à une colonne chirale. Le composé ne présentant aucun excès énantiomérique, cela confirme que chaque énantiomère de bromobenzylamine a réagi avec un énantiomère de palladium^{II}. Ce résultat est en accord avec le mécanisme de dédoublement cinétique parallèle.

Une oléfine énatioenrichie, l'acrylate de menthol **139** précédemment synthétisée, a été utilisée lors de l'expérience suivante (schéma 78) :

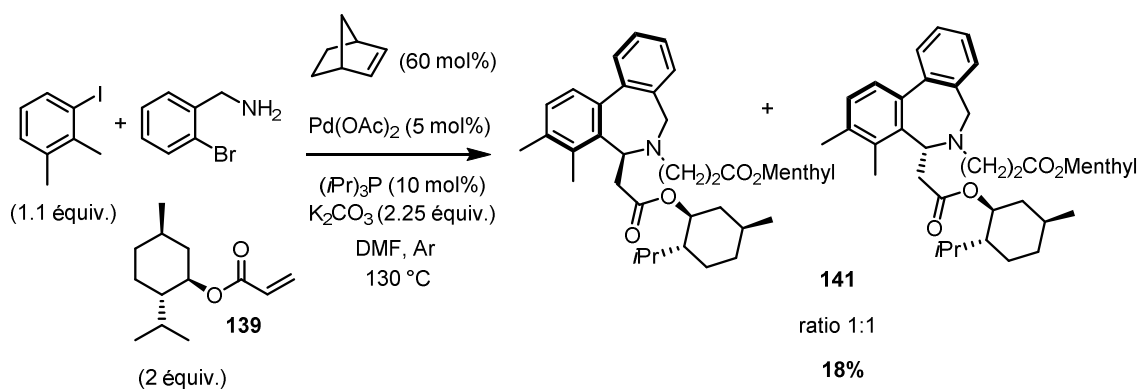
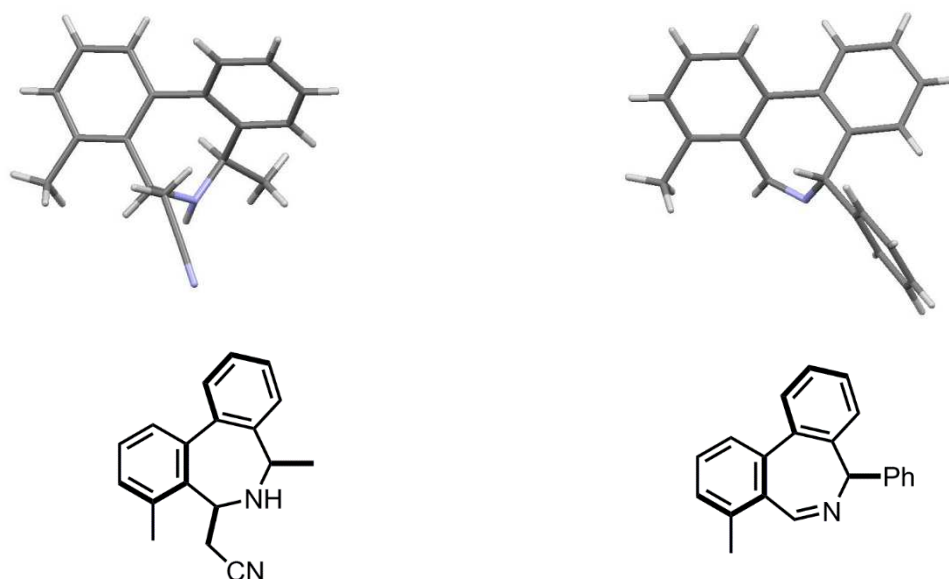


Schéma 78: réaction avec l'acrylate de menthol énatioenrichie

Nous avons obtenu le composé **141** avec un rendement de 18%, en un mélange 1 :1 de deux diastéréoisomères. Ceci est en accord avec le mécanisme proposé.

II.12. Rayons X

Afin de déterminer la configuration relative des dibenzoazépines, il a été nécessaire d'obtenir une structure aux rayons X. Deux de nos produits ont pu être cristallisés (figure 12). Les structures aux rayons X ont été déposées au CCDC.

Figure 12: Clichés de diffraction aux rayons X des composés **126g** et **128n**

II.13. Conclusions/Perspectives

Nous avons développé la synthèse one-pot de dibenzoazépines⁸⁰ et de leurs imines analogues à partir de trois composés facilement disponibles, sans groupement protecteur, *via* une catalyse duale palladium/norbornène, permettant l'accès à une large variété de substrats différents. Une optimisation fine de la réaction permet d'accéder à des rendements convenables par rapport à la complexité réactionnelle et du nombre important de sous-produits pouvant être engendrés. Remarquablement, la séquence CH *ortho* fonctionnalisation/Heck/aza-Michael permet une complète diastéréosélectivité. L'aza-Michael diastéréosélective est liée à la conformation des biaryles et contrôle la configuration du carbone prochiral de l'oléfine. En utilisant des bromures racémiques, un dédoublement cinétique parallèle permet d'observer la même sélectivité.

Les perspectives de ce projet sont multiples. Au vue de la grande versatilité de la réaction, rien qu'en combinant les réactifs de départ utilisés dans cette thèse (5 oléfines, 11 iodures, 6 bromures), 330 produits pourraient être formés et nous en avons synthétisés 28. Les dérivés soufrés pourraient être utilisés à la place des amines, permettant l'accès aux dibenzothiépanes.

⁸⁰ a) Narbonne, V.; Retailleau, P.; Maestri, G.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 628-631. b) Synfacts **2014**, *10*, 253.

Chapitre I Synthèse de dibenzoazépines Partie II

Les dibenzoazépinones pourraient également être obtenues *via* l'insertion d'un carbonyle en présence de monoxyde de carbone.

Puisqu'ils sont reconnus comme organocatalyseurs, les dibenzoazépines pourraient être testées dans de nouvelles réactions énantiosélectives telles que décrites dans les travaux de Maruoka et Lacour.

III. Experimental Part

III.1. General remarks

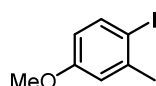
Reagents, ligands and palladium sources were obtained from commercial sources and used as received. Solvents were dried using microwave activated molecular sieves (4 Å for DMF), degassed by bubbling argon for at least 30 minutes and stored under an inert atmosphere. Reactions were carried out under argon using standard Schlenk technique. Flash column chromatography was performed on Merck Geduran SI 60 A silica gel (40–63 µm) and thin-layer chromatography on Merck 60F254 plates. ¹H NMR and ¹³C NMR spectra were recorded in CDCl₃ on a Bruker 300 AVANCE spectrometer fitted with a QNP probehead at 300.1, using the solvent as internal standard (7.26 ppm for ¹H NMR and 77.0 ppm for ¹³C NMR for CDCl₃, 2.50 ppm for ¹H NMR and 39.52 ppm for ¹³C NMR for CDCl₃ for (CD₃)₂SO). Reported assignments and relative configuration of products are based on decoupling, COSY, NOESY, HSQC and HMBC correlation experiments. The terms m, s, d, t, q, quint., and sept. represent multiplet, singlet, doublet, triplet, quadruplet, quintuplet, and septet, respectively, and the term br means a broad signal. Exact masses were recorded on Waters LCT Premier XE mass spectrometer equipped with an electrospray ionization source and a time of flight Infrared spectra were recorded by a Perkin Elmer FT-IR 100 spectrum spectrometer. Samples are analyzed either in solid form, squeezed on a diamond, or in liquid form after solubilization in dichloromethane. Reactions under microwave irradiation were performed in an Anton Parr MCP300 reactor.analyzer. Melting points were determined with a Reichert hot stage apparatus and are uncorrected. CCDC 964478 contains the supplementary crystallographic data for dibenzoazepine **128n**, and CCDC 1427479 for dibenzoazepine **126g** confirming the relative configuration previously assigned by NMR experiments and confirmed by DFT calculations. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

III.2. Synthesis of starting materials

III.2.1. Synthesis of aryl iodide

Synthesis of 4-methoxy-2-methyliodobenzene 130

To a flask, a solution of the 1-methoxy-3-methylbenzene (2 g, 0.016 mmol, 1 equiv.) in 50 mL of MeCN was added followed by N-iodosuccinimide (5.5 g, 0.024 mmol, 1.5 equiv.). The resulting solution was stirred at reflux for 3 days. The mixture was then allowed to cool for room temperature, diluted with MTBE (150 mL), washed three times with a saturated solution of NaCl (3 x 150 mL) and dried over MgSO₄. The solvent was removed under pressure and the crude mixture was analyzed by ¹H NMR spectroscopy. The product was isolated by flash column chromatography on silica gel to obtain the pure product. Spectroscopic data correspond to the literature⁷⁵.



Purification: Cyclohexane

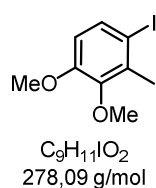
Colorless solid

Yield: 67% (2.7 g)

C_8H_9IO
248,06 g/mol ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 8.4, 3.1 Hz, 1H).

Synthesis of 3,4-dimethoxy-2-methyliodobenzene 132

To a flask containing 2,3-dimethoxytoluene (0.76 g, 5 mmol, 1 equiv.) in MeCN (50 mL) were added H₂SO₄ conc (3 drops) and N-iodosuccinimide (1.12 g, 5 mmol, 1 equiv). The resulting solution was stirred at room temperature for 2h. After evaporation of MeCN under reduced pressure, the residue was dissolved in CH₂Cl₂ and treated with a saturated solution of NaHCO₃. The organic layer was washed with water and dried over with MgSO₄. After filtration and removal of the solvent the residue was purified by flash column chromatography on silica gel to obtain the pure product. Spectroscopic data correspond to the literature⁴⁸.



Purification: Heptane

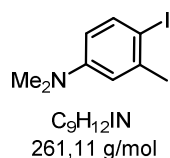
White solid

Yield: 47% (0.65 g)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

Synthesis of 4-iodo-N,N,3-trimethylaniline 134

To a dry flask (250 mL) equipped with a large stir bar was added cyclohexane (40 mL), DMA (1.21 mL, 10 mmol), iodine (2.79 g, 11.0 mmol, 1.1 equiv.) and a saturated sodium carbonate solution (2.8 mL). The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 24 h. MTBE (3.6 mL), saturated sodium carbonate solution (2.8 mL) and water 8.2 mL were then added. This organic layer was washed twice with sodium thiosulfate and brine. The organic layer was dried over MgSO_4 . After filtration and removal of the solvent, the residue was purified by flash column chromatography on silica gel to obtain the crude product. Spectroscopic data correspond to the literature⁷⁶.



Purification: Heptane/EtOAc 8:2

White solid

Yield: 13% (0.35 g)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.32 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 2.92 (s, 6H), 2.38 (s, 3H).

III.2.2. Synthesis of bromobenzylamine derivatives

The amines **137a-d** were synthesized in two steps. The first is a hydroxylation, followed by a reduction of the oxime formed with zinc and hydrochloric acid.

General procedure (A) for the hydroxylation:

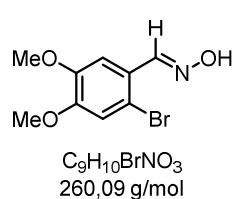
Hydroxylamine hydrochloride (0.775 g, 11.15 mmol, 1.2 equiv.) was added to a solution of NaHCO₃ (0.915 g, 10.9 mmol, 1 equiv.) in 25 mL of water. The solution was added to a vigorously stirred suspension of the aldehyde or the ketone (10.9 mmol, 1 equiv.) in EtOH (25 mL). The mixture was stirred at reflux for 5 h and then left at -20 °C overnight. The precipitate formed was filtered, washed with few mL of cold ethanol and dried under vacuum to give the desired oxime, which is used without further purification.

General procedure (B) for the reduction:

To a solution of the oxime (7 mmol, 1 equiv.) in THF (80 mL), HCl (2N, 35.3 mL, 70.7 mmol, 10 equiv.) and Zn (4.62 g, 70.7 mmol, 10 equiv.) were added and the resulting solution was stirred in reflux for 2h. The mixture was then cooled, filtered on a celite pad and concentrated under reduce pressure to remove THF. The aqueous layer was extracted with EtOAc (30 mL) and the pH of the aqueous layer was adjusted to >10 by addition of a saturated ammonia solution, then extracted with EtOAc (3x 30 mL). These last organic layers were combined and dried over anhydrous K₂CO₃, filtered and evaporated to give a crude product, which was purified by flash column chromatography on silica gel.

Synthesis of 2-bromo-4,5-dimethoxybenzaldehyde oxime 136a

According to the general procedure (A), 2-bromo-4,5-dimethoxybenzaldehyde oxime was synthesized from 2-bromo-4,5-dimethoxybenzaldehyde (2.67 g, 10.9 mmol, 1 equiv.). Spectroscopic data correspond to the literature⁸¹.



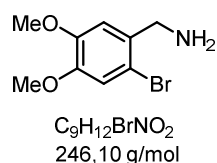
White solid

Yield: 96% (2.72 g)

¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO)) δ 11.42 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.80 (s, 3H). 3.77 (s, 3H).

Synthesis of (2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)methanamine 137a

According to the general procedure (B), (2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)methanamine was prepared from 2-bromo-4,5-dimethoxybenzaldehyde oxime (1.82 g, 7 mmol, 1 equiv.) in THF (80 mL) with HCl (2N, 35.3 mL, 70.7 mmol, 10 equiv.) and Zn (4.62g, 70.7 mmol, 10 equiv.). Spectroscopic data correspond to the literature⁸².



Purification EtOAc/2% Et₃N

White solid

Yield: 83% (1.43 g)

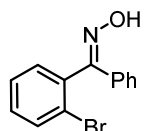
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.01 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.88-3.84 (m, 8H), 1.54, 2H).

⁸¹ Bridges, A. J.; Zhou, H. *J. Heterocycles Chem.* **1997**, *34*, 1163-1172.

⁸² Satyanarayana, G.; Maier, M. E. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1745-1749.

Synthesis of 2-bromophenyl(phenyl)methanone oxime 136b

According to the general procedure (A), 2-bromophenyl(phenyl)methanone oxime was synthesized from (2-bromophenyl)(phenyl)methanone (1 g, 3.8 mmol, 1 equiv.). Spectroscopic data correspond to the literature⁸³.



C₁₃H₁₀BrNO
276,13 g/mol

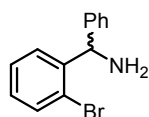
Colorless solid

Yield: 90% (0.95 g)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.50 – 7.23 (m, 8H).

Synthesis of (2-bromophenyl)(phenyl)methanamine 137b

According to the general procedure (B), (2-bromophenyl)(phenyl)methanamine was prepared from 2-bromophenyl(phenyl)methanone oxime (0.9 g, 3.2 mmol, 1 equiv.).



C₁₃H₁₂BrN
262,15 g/mol

Purification: EtOAc/2% Et₃N

Yellow oil

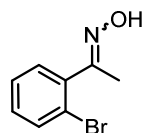
Yield: 90% (769 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.56 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 2H), 7.39-7.28 (m, 4H), 7.12 (td, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 2H), 5.68 (s, 1H), 1.82 (s, 2H).

⁸³ Inamoto, K.; Katsuno, M.; Yoshino, T.; Arai, Y.; Hiroya, K.; Sakamoto, T. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2695-2711.

Synthesis of 1-(2-bromophenyl)ethan-1-one oxime 136c

According to the general procedure (A), 1-(2-bromophenyl)ethan-1-one oxime was synthesized from 1-(2-bromophenyl)ethan-1-one (1 g, 5.0 mmol, 1 equiv.). Spectroscopic data correspond to the literature⁸⁴.



C_8H_8BrNO
214,06 g/mol

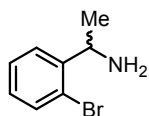
White solid

Yield: 97% (1.04 g)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (mixture of E and Z isomers in a ratio E:Z 70:30) δ 7.63 – 7.58 (m, 1H+1H, E Z), 7.40 – 7.29 (m, 3H+1H, EZ), 2.26 (s, 3H E), 2.20 (s, 3H Z).

Synthesis of (2-bromophenyl)(phenyl)methanamine 137c

According to the general procedure (B), (2-bromophenyl)(phenyl)methanamine was prepared from 1-(2-bromophenyl)ethan-1-one oxime (1 g, 4.7 mmol, 1 equiv.). Spectroscopic data correspond to the literature⁸⁵.



$C_8H_{10}BrN$
200,08 g/mol

Purification: EtOAc/2% Et₃N

Colorless oil

Yield: 80% (748 mg)

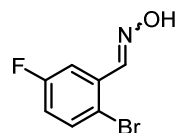
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.85 – 6.86 (m, 4H), 4.49 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.56 (m, 2H), 1.37 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

⁸⁴ Ou, W.; Espinosa, S.; Meléndez, H. J.; Farré, S. M.; Alvarez, J. L.; Torres, V.; Martínez, I.; Santiago, K. M.; Ortiz-Marciales, M. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 5314-5327.

⁸⁵ Klingensmith, L. M.; Nadeau, K. A.; Moniz, G. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4589-4593.

Synthesis of 2-bromo-5-fluorobenzaldehyde oxime 136d

According to the general procedure (A), 2-bromo-5-fluorobenzaldehyde oxime was synthesized from 2-bromo-5-fluorobenzaldehyde (2 g, 9.8 mmol, 1 equiv.), without water, overnight. The crude product was obtained after evaporation of EtOH.



C_7H_5BrFNO
218,03 g/mol

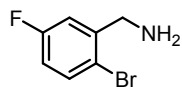
White solid

Yield: 99% (2.12 g)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 6.98 (dt, $J = 8.4, 3.0$ Hz, 1H).

Synthesis of (2-bromophenyl)(phenyl)methanamine 137d

According to the general procedure (B), (2-bromophenyl)(phenyl)methanamine was prepared from 2-bromo-5-fluorobenzaldehyde oxime (2.12 g, 9.8 mmol, 1 equiv.). Spectroscopic data correspond to the literature⁸⁶.



C_7H_7BrFN
204,04 g/mol

Purification: EtOAc/2% Et_3N

Colorless oil

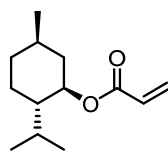
Yield: 53% (1.05 g)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (dd, $J = 8.7, 5.0$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 9.2, 3.1$ Hz, 1H), 7.41 (td, $J = 8.2, 3.0$ Hz, 1H), 1.56 (m, 2H).

⁸⁶ Coulomb, J.; Certal, V.; Larraufie, M.-H.; Ollivier, C.; Corbet, J.-P.; Mignani, G.; Fensterbank, L.; Lacôte, E.; Malacria, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10225-10232.

III.2.3. Synthesis of L-menthyl acrylate 139

To a solution of L-menthol (3.1 g, 20 mmol, 1 equiv.) and triethylamine (4 mL, 30 mmol, 1.5 equiv.) in CH₂Cl₂ (150 mL), is added dropwise at 0 °C acryloyl chloride (1.5 mL, 20 mmol, 1 equiv.). The resulting solution was stirred during 2h. After basification with NaHCO₃ then acidification with HCl (1N), the organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude product was obtained after purification by flash column chromatography on silica gel. Spectroscopic data correspond to the literature⁸⁷.



C₁₃H₂₂O₂
210,32 g/mol

Purification: Heptane/EtOAc 95:5

Colorless oil

Yield: 64% (2.67 g)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.39 (dt, *J* = 17.4, 1.5 Hz, 1H), 6.09 (dd, *J* = 17.4, 10.5 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J* = 10.3, 1.4 Hz, 1H), 4.75 (td, *J* = 10.5, 4.5 Hz, 1H), 2.03 – 1.98 (m, 1H), 1.91 – 1.80 (m, 1H), 1.71 – 1.64 (m, 3H), 1.50-1.35 (m, 2H), 1.12-0.92 (m, 2H), 0.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.76 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

⁸⁷ Sukopp, M.; Schwab, R.; Marinelli, L.; Biron, E.; Heller, M.; Varkondi, E.; Pap, A.; Novellino, E.; Keri, G.; Kessler, H. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2916-2926.

III.3. Synthesis of products 126-128

General procedure (C) for the synthesis of **126a-126i** and **127a**

To a Schlenk-type flask of 22 mL (image 1) was added under argon K_2CO_3 (83 mg; 0.66 mmol; 2.2 equiv). At least 3 vacuum/argon cycles were made before adding a solution of DMF (3 mL) containing the aryl iodide (0.29 mmol, 1.1 equiv.), the (substituted) 2-bromobenzylamine (0.26 mmol, 1 equiv.), norbornene (12 mg, 0.18 mmol, 0.6 equiv.) and olefin (28 mg, 0.52 mmol, 2 equiv. for acrylonitrile or 38 mg, 0.29 mmol, 1.1 equiv. for butyl acrylate) and a solution of $Pd(OAc)_2$ (3.0 mg, 0.013 mmol, 0.05 equiv.) in 3 mL of DMF. A solution of triisopropylphosphine (10 % on weight in hexane, 59.5 μ L; 0.03 mmol, 0.1 equiv.) was then added. The same procedure could be adopted using hydrochloric salts of 2-bromobenzylamines by adding 1 more equiv. of base in the reaction vessel (thus 3.3 equiv. overall, 1 mmol, 138 mg). The resulting suspension was stirred with a magnetic bar at 130 °C until visible formation of palladium black (8-16 h for **126a-126i**). For **127a**, 4 additional equiv. of methyl acrylate (1.04 mmol, 90 mg) were added after full conversion and the mixture was kept at 130 °C for another 8 hours. The mixture was then allowed to cool to room temperature, diluted with EtOAc (30 mL), washed three times with a saturated K_2CO_3 solution (3×30 mL) and dried over $MgSO_4$. The solvent was removed under reduced pressure and the crude mixture was analyzed by 1H NMR spectroscopy. The products were isolated by flash column chromatography on silica gel.

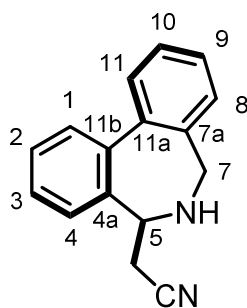
General procedure (D) for the synthesis of **128a-128q**

Following the above-mentioned procedure (C), methyl vinyl ketone (73 mg, 1.04 mmol, 4 equiv.) was added instead as olefin for the Heck coupling. The resulting suspension was stirred with a magnetic bar at 130 °C until visible formation of palladium black (24 h). The mixture was then allowed to cool to room temperature, diluted with EtOAc (30 mL), washed three times with a saturated K_2CO_3 solution (3×30 mL) and dried over $MgSO_4$. The solvent was removed under reduced pressure and the crude mixture was analyzed 1H NMR spectroscopy. The products were isolated by flash column chromatography on silica gel.



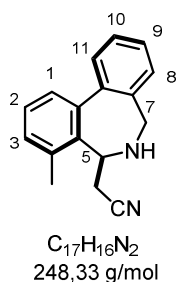
Image 1: Schlenk used for the synthesis of compounds **126-128**

The molecules **126-128** are described in NMR according the followed numerotation:



Synthesis of 2-(4-methyl-6,7-dihydro-7H-dibenzo[*c,e*]azepin-5-yl)acetonitrile 126a

According to the general procedure (C) described above for products **126**, **126a** has been synthesized from 2-bromobenzylamine hydrochloride (58 mg, 0.26 mmol), 2-iodotoluene (63 mg, 0.29 mmol) and acrylonitrile (28 mg, 0.52 mmol). The mixture was heated at 130 °C for 8h.



Purification: heptane/EtOAc 70:30

Colorless oil

Yield: 75% (47 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49-7.37 (m, 2H, H11, H9), 7.36-7.30 (m, 2H, H10, H8, H2), 7.29-7.26 (m, 2H, H3, H1), 4.81 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, H5), 3.72 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz, H7), 3.68 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz, H7), 2.50 (s, 3H, CH_3 (C4)), 2.41 (br s, 1H, NH), 2.09 (dd, 1H, $J = 12.0, 7.8$ Hz, CHH (C5)), 1.91 (dd, 1H, $J = 12.0, 7.8$ Hz, CHH (C5)).

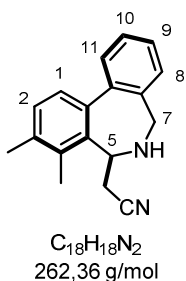
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 141.3 (C7a), 139.7 (C11b), 136.9 (C11a), 136.0 (C4a), 134.8 (C4), 130.7 (C1), 128.8 (C3), 128.58 (C11), 128.56, 128.3 (C8, C10), 128.2 (C9), 128.0 (C2), 118.6 (CN), 52.3 (C5), 48.1 (C7), 25.9 (CH_2 (C5)), 20.7 (CH_3 (C4)).

HRMS calculated for $C_{17}H_{17}N_2^+$: 249.1386, found 249.1379.

IR (cm $^{-1}$): 2962, 2923, 2246, 1457, 1258, 1019, 1011, 787, 761.

Synthesis of 2-(3,4-dimethyl-6,7-dihydro-7H-dibenzo[*c,e*]azepin-5-yl)acetonitrile 126b

According to the general procedure (C) described above for products **126**, **126b** has been synthesized from 2-bromobenzylamine hydrochloride (57.7 mg, 0.26 mmol), 3-iodo-*o*-xylene (67.3 mg, 0.29 mmol) and acrylonitrile (28.2 mg, 0.52 mmol). Time of reaction: 14h.



Purification: heptane/ CH_2Cl_2 /EtOAc 50:20:30

Colorless oil

Yield: 72% (49 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.42 (m, 2H, H11, H9), 7.39-7.34 (m, 2H, H10, H8), 7.26 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H1), 7.21 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H2), 4.90 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, H5), 3.71 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz, H7), 3.64 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz, H7), 2.40 (s, 3H, CH_3 (C3)), 2.39 (s, 3H, CH_3 (C4)), 2.24 (br s, 1H, NH), 2.08 (dd, 1H, $J = 12.0, 7.6$ Hz, CHH (C5)), 1.91 (dd, 1H, $J = 12.0, 7.6$ Hz, CHH (C5)).

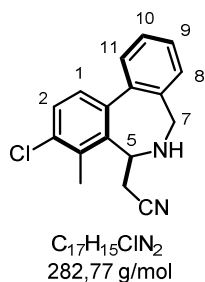
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 141.6 (C7a), 137.4 (C11b), 137.1 (C3), 136.9 (C11a), 134.9 (C4a), 134.3 (C4), 130.1 (C1), 128.6 (C11), 128.5, 128.3 (C10, C8), 127.8 (C9), 127.3 (C2), 118.8 (CN), 52.4 (C5), 48.1 (C7), 26.0 (CH_2 (C5)), 21.5 (CH_3 (C4)), 15.9 (CH_3 (C3)).

HRMS calculated for $C_{18}H_{19}N_2^+$: 263.1545, found 263.1500.

IR (cm $^{-1}$): 3075, 2962, 2250, 1435, 1258, 1093, 1011, 793, 765.

Synthesis of 2-(3-chloro-4-methyl-6,7-dihydro-7H-dibenzo[*c,e*]azepin-5-yl)acetonitrile **126c**

According to the general procedure (C) described above for products **126**, **126c** has been synthesized from 2-bromobenzylamine hydrochloride (57.7 mg, 0.26 mmol), 2-chloro-6-iodotoluene (73.2 mg, 0.29 mmol) and acrylonitrile (27 mg, 0.52 mmol). Time of reaction: 16h.



Purification: heptane/ CH_2Cl_2 /EtOAc 50:20:30

Colorless oil

Yield: 41% (30 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, H2), 7.49-7.35 (m, 4H, H11, H9, H10, H8), 7.25 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, H1), 4.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H5), 3.72 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz, H7), 3.62 (d, $J = 11.7$ Hz, H7), 2.56 (s, 3H, CH_3 (C4)), 2.14 (br s, 1H, NH), 2.08 (dd, $J = 12.0, 7.5$ Hz, CHH (C5)), 1.89 (dd, $J = 12.0, 7.5$ Hz, CHH (C5))

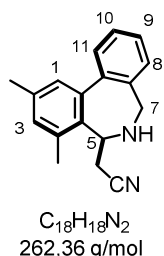
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 140.5 (C3), 138.4 (C11b), 136.8 (C7a), 136.7 (C11a), 135.1 (C4a), 133.9 (C4), 129.4 (C2), 128.9 (C11), 128.8 (C8), 128.7 (C1), 128.6 (C10), 127.9 (C9), 118.3 (CN), 53.0 (C5), 48.0 (C7), 25.8 (CH_2 (C5)), 16.9 (CH_3 (C4)).

HRMS calculated for $C_{17}H_{16}ClN_2^+$: 283.0997, found 283.0979.

IR (cm⁻¹): 2961, 2924, 2221, 1666, 1448, 1258, 1078, 1013, 793, 739.

Synthesis of 2-(2,4-dimethyl-6,7-dihydro-7*H*-dibenzo[*c,e*]azepin-5-yl)acetonitrile 126d

According to the general procedure (C) described above for products **126**, **126d** has been synthesized from 2-bromobenzylamine hydrochloride (57.7 mg, 0.26 mmol), 4-iodo-*m*-xylene (67.3 mg, 0.29 mmol) and acrylonitrile (28.2 mg, 0.52 mmol). Time of reaction: 14h.



Purification: $CH_2Cl_2/EtOAc$ 90:10

Colorless oil

Yield: Yield: 48% (33 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47-7.35 (m, 4H, H8, H9, H10, H11), 7.13 (s, 1H, H1), 7.10 (s, 1H, H3), 4.77 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H5), 3.70 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz, H7), 3.62 (d, $J = 11.8$ Hz, H7), 2.44 (s, 3H, $CH_3(C2)$), 2.38 (s, 3H, $CH_3(C4)$), 2.11 (br s, 1H, NH), 2.07 (dd, $J = 16.6, 6.9$ Hz, $CHH(C5)$), 1.89 (dd, $J = 16.6, 6.9$ Hz, $CHH(C5)$)

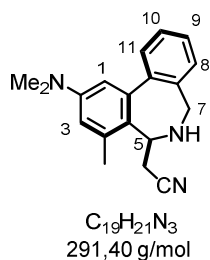
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 141.4 (C11a), 139.6 (C11b), 137.9 (C2), 137.0 (C7a), 135.8 (C4a), 131.9 (C4), 131.5 (C1), 128.8 (C3), 128.7 (C11), 128.48, 128.43 (C8, C10), 127.9 (C9), 118.3 (CN), 52.0 (C5), 48.1 (C7), 26.0 ($CH_2(C5)$), 21.0 ($CH_3(C2)$), 20.6 ($CH_3(C4)$).

HRMS calculated $C_{18}H_{19}N_2^+$: 263.1543, found 263.1539.

IR (cm⁻¹): 2923, 2246, 1607, 1450, 1113, 859, 773, 747.

Synthesis of 2-(2-(dimethylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-7H-dibenzo[*c,e*]azepin-5-yl)acetonitrile **126e**

According to the general procedure (C) described above for products **126**, **126e** has been synthesized from 2-bromobenzylamine hydrochloride (57.7 mg, 0.26 mmol), (4-iodo-3-methyl-phenyl)-dimethyl-amine (75.7 mg, 0.29 mmol) and acrylonitrile (28.2 mg, 0.52 mmol). Time of reaction: 15h.



Purification: heptane/EtOAc 70:30

Colorless oil

Yield: 36% (27 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51-7.34 (m, 4H, H11, H10, H9, H8), 6.65 (s, 2H, H1, H3), 4.71 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H5), 3.69 (s, 2H, H7), 3.02 (s, 6H, NMe_2), 2.44 (s, 3H, $CH_3(C4)$), 2.29 (br s, 1H, NH), 2.10 (dd, $J = 16.8, 7.1$ Hz, 1H, $CHH(C5)$), 1.92 (dd, $J = 16.8, 7.1$ Hz, 1H, $CHH(C5)$).

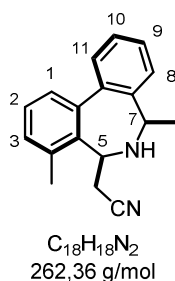
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 149.7 (C2), 142.3 (C11a), 140.4 (C11b), 137.2 (C4a), 136.7 (C7a), 128.6 (C11), 128.38, 128.32, 127.8 (C10, C9, C8), 123.1 (C4), 118.9 (CN), 114.2 (C3), 111.8 (C1), 51.7 (C5), 48.1 (C7), 40.3 (NMe_2), 26.3 ($CH_2(C5)$), 21.2 ($CH_3(C4)$).

HRMS calculated $C_{19}H_{22}N_2^+$: 292.1808, found 292.1811.

IR (cm $^{-1}$): 2962, 2924, 1601, 1495, 1449, 1368, 1260, 1082, 1018, 798.

Synthesis of 2-(4,7-dimethyl-5,6-dihydro-7H-dibenzo[*c,e*]azepin-5-yl)acetonitrile 126g

According to the general procedure (C) described above for products **126**, **126g** has been synthesized from 2'-bromo- α -methylbenzylamine (52,0 mg, 0.26 mmol), 2-iodotoluene (63.2 mg, 0.29 mmol) and acrylonitrile (28.2 mg, 0.52 mmol). Time of reaction: 14h.



Purification: heptane/EtOAc 90:10

Colorless oil Crystals suitable for X-ray diffraction obtained by slow evaporation from a CH_2Cl_2 /Pentane solution

Yield: 48% (33 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46-7.40 (m, 4H, H11, H3, H8, H2), 7.36-7.26 (m, 3H, H10, H9, H1), 4.76 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H5), 3.79 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, H7), 2.47 (s, 3H, $CH_3(C4)$), 2.05 (br s, 1H, NH), 2.01 (dd, $J = 16.8, 8.2$ Hz, 1H, $CHH(C5)$), 1.82 (dd, $J = 16.8, 7.6$ Hz, 1H, $CHH(C5)$), 1.46 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $CH_3(C7)$).

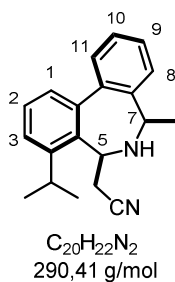
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 141.3 (C11b), 139.7 (C7a), 139.6 (C11a), 135.4 (C4), 135.1 (C4a), 130.6 (C1), 128.5 (C11), 128.2 (2C, C2, C3), 128.1, 128.0 (C9, C10), 124.4 (C8), 118.7 (CN), 52.2 (C5), 49.2 (C7), 25.5 ($CH_2(C5)$), 20.6 ($CH_3(C4)$), 18.7 ($CH_3(C7)$).

HRMS calculated for $C_{18}H_{19}N_2^+$: 263.1543, found 263.1537.

IR (cm-1): 3330, 2965, 2183, 1671, 1456, 1129, 799, 761.

Synthesis of 2-(4-isopropyl-5,6-dihydro-7H-dibenzo[*c,e*]azepin-5-yl)acetonitrile **126h**

According to the general procedure (C) described above for products **126**, **126h** has been synthesized from 2'-bromo- α -methylbenzylamine (52,0 mg, 0.26 mmol), 1-iodo-2-isopropylbenzene (71.3 mg, 0.29 mmol) and acrylonitrile (28.2 mg, 0.52 mmol). Time of reaction: 16h.



Purification: pentane/EtOAc 90:10

Colorless oil

Yield: 46% (35 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46-7.40 (m, 5H, H11, H3, H8, H2, H1), 7.33-7.27 (m, 2H, H10, H9), 4.87 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H5), 3.79 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H, H7), 3.30 (hept, $J = 6.7$ Hz, 1H, CH(C4)), 1.97 (dd, $J = 16.7, 8.0$ Hz, 1H, CHH(C5)), 1.83 (dd, $J = 16.7, 8.0$ Hz, 1H, CHH(C5)), 1.62 (br s, 1H, NH), 1.46 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3 (C7)), 1.35 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3 (C4)), 1.31 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3 (C4)).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 145.8 (C4), 141.6 (C11b), 139.9 (C7a), 139.6 (C11a), 134.1 (C4a), 128.5 (C11), 128.4 (C3), 128.2 (C2), 128.1 (C9), 127.7 (C10), 125.3 (C1), 124.3 (C8), 119.0 (CN), 51.0 (C5), 49.1 (C7), 29.5 (CH(C4)), 25.8 (CH_2 (C5)), 24.2 (2C, CH_3), 18.6 (CH_3 (C7)).

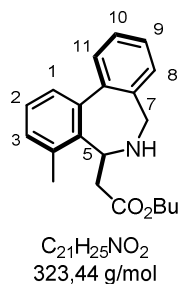
HRMS calculated for $C_{20}H_{23}N_2^+$: 291.1856, found 291.1856.

IR (cm⁻¹): 3675, 2988, 2972, 2901, 2221, 1406, 1394, 1241, 1066, 892,

879.

Synthesis of butyl 2-(4-methyl-5,6-dihydro-7H-dibenzo[*c,e*]azepin-5-yl)acetate 126j

According to the general procedure (C) described above for products **126**, **126j** has been synthesized from 2-bromobenzylamine hydrochloride (57.7 mg, 0.26 mmol), 2-iodotoluene (63.2 mg, 0.29 mmol) and butyl acrylate (36.6 mg, 0.286 mmol). Time of reaction: 14h.



Purification: heptane/EtOAc 70:30

Colorless oil

Yield: 32% (27 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48-7.39 (m, 2H, H11, H9), 7.37-7.32 (m, 2H, H10, H8), 7.30-7.20 (m, 3H, H2, H3, H1), 4.97 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz, H5), 3.88 (q, 2H, $J = 6.2$ Hz, OCH_2), 3.67 (d, 1H, $J = 13.0$ Hz, H7), 3.62 (d, 1H, $J = 13.0$ Hz, H7), 2.51 (s, 3H, $CH_3(C4)$), 2.06 (dd, 1H, $J = 15.3, 7.4$ Hz, $CHH(C5)$), 1.91 (dd, 1H, $J = 15.3, 7.4$ Hz, $CHH(C5)$), 1.76 (br s, NH), 1.47-1.36 (m, 2H, OCH_2CH_2), 1.29-1.14 (m, 2H, CH_2CH_3), 0.85 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, CH_2CH_3).

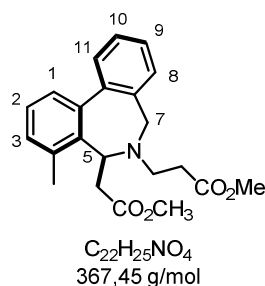
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172.3 (CO), 142.0 (C7a), 137.2 (C11b), 136.4 (C11a), 136.3 (C4), 132.8 (C4a), 130.4 (C1), 128.5 (C3), 128.4 (C11), 128.1, 127.9 (C8, C10), 127.8 (C9), 127.6 (C2), 64.1 (OCH_2), 51.6 (C5), 48.2 (C7), 41.8 ($CH_2(C5)$), 30.5 (OCH_2CH_2), 20.7 ($CH_3(C4)$), 18.9 (CH_2CH_3), 13.6 (CH_2CH_3).

HRMS calculated for $C_{21}H_{26}NO_2^+$: 324.1958, found 324.1955.

IR (cm $^{-1}$): 3676, 2969, 2922, 1729, 1454, 1242, 1075, 1066, 892, 799, 760.

Synthesis of methyl 3-(5-(2-methoxy-2-oxoethyl)-4-methyl-7H-dibenzo[*c,e*]azepin-6-(5*H*)-yl)propanoate **127a**

According to the general procedure (C) described above for products **127**, **127** has been synthesized from 2-bromobenzylamine hydrochloride (57.7 mg, 0.26 mmol), 2-iodotoluene (63.2 mg, 0.29 mmol) and methyl acrylate (24.6 mg, 0.286 mmol). Time of reaction: 24h.



Purification: heptane/EtOAc 70:30

Colorless oil

Yield: 50% (48 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48-7.40 (m, 2H, H11, H9), 7.38-7.31 (m, 2H, H10, H8), 7.30-7.26 (m, 2H, H2, H3), 7.25-7.21 (m, 1H, H1), 4.78 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, H5), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.61 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz, H7), 3.49 (s, 3H, OMe), 3.12 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz, H7), 3.13-2.91 (m, 2H, NCH_2), 2.72-2.59 (m, 2H, NCH_2CH_2), 2.54 (s, 3H, $CH_3(C4)$), 1.98 (dd, 1H, $J = 16.0$ Hz, 7.2 Hz, $CHH(C5)$), 1.77 (dd, 1H, $J = 16.0$ Hz, 7.2 Hz, $CHH(C5)$).

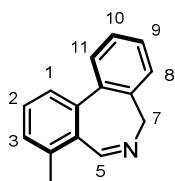
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172.9 (CO), 172.6 (CO), 142.1 (C7a), 139.9 (C11b), 136.9 (C4), 135.7 (C4a), 135.3 (C11a), 130.2 (C1), 129.4 (C8), 128.4 (C3), 128.0 (C11), 127.7 (C10), 127.6 (C9), 127.3 (C2), 57.3 (OCH_3), 55.7 (OCH_3), 53.2 (NCH_2), 51.6 (C7), 51.3 (C5), 41.8 ($CH_2(C5)$), 33.8 (NCH_2CH_2), 21.1 ($CH_3(C4)$).

HRMS calculated for $C_{22}H_{26}NO_4^+$: 368.1856, found 368.1856.

IR (cm $^{-1}$): 2960, 2923, 2853, 1719, 1626, 1455, 1258, 1081, 1013, 794, 760.

Synthesis of 4-methyl-7*H*-dibenzo[*c,e*]azepine **128a**

According to the general procedure (D) described above for products **128**, **128a** has been synthesized from 2-bromobenzylamine hydrochloride (57.7 mg, 0.26 mmol), 2-iodotoluene (63.2 mg, 0.29 mmol) and methyl vinyl ketone (72.8 mg, 1.04 mmol). Time of reaction: 24h.



$C_{15}H_{13}N$
207,28 g/mol

Purification: heptane/ CH_2Cl_2 /EtOAc 70:10:20

White solid

Yield: 77% (42 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H, H5), 7.68-7.63 (m, 1H, H11), 7.58 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, H1), 7.48-7.34 (m, 4H, H2, H8, H9, H10), 7.29 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, H3), 4.84 (d, $J = 12.0$ Hz, H7-*exo*); 3.83 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, H7-*endo*); 3.54 (s, 3H, $CH_3(C4)$).

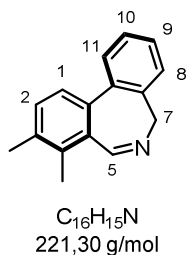
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 160.5 (C5), 140.1 (C11b), 139.8 (C7a), 137.9 (2C, C4, C11a), 137.3 (C4a), 129.7 (C3), 129.4 (C2), 128.7 (C11), 128.0 (C10), 127.7 (C9), 127.6 (C8), 126.8 (C1), 55.3 (C7), 19.7 ($CH_3(C4)$).

HRMS calculated for $C_{15}H_{14}N^+$: 208.1121, found 208.1121.

IR (cm⁻¹): 2958, 2923, 2851, 1625, 1455, 1259, 1089, 1016, 796, 758.

Synthesis of 3,4-dimethyl-7H-dibenzo[*c,e*]azepine 128b

According to the general procedure (D) described above for products **128**, **128b** has been synthesized from 2-bromobenzylamine hydrochloride (57.7 mg, 0.26 mmol), 3-iodo-*o*-xylene (67.3 mg, 0.29 mmol) and methyl vinyl ketone (72.8 mg, 1.04 mmol). Time of reaction: 24h.



Purification: heptane/ CH_2Cl_2 /EtOAc 70:30

White solid

Yield: 74% (43 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz, H5), 7.67-7.61 (m, 1H, H11), 7.49 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H1), 7.47-7.42 (m, 1H, H8), 7.40-7.32 (m, 3H, H9, H10, H2), 4.81 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz, H7-*exo*), 3.82 (dd, 1H, $J = 10.2, 1.9$ Hz, H7-*endo*), 2.44 (s, 3H, $CH_3(C4)$), 2.41 (s, 3H, $CH_3(C3)$).

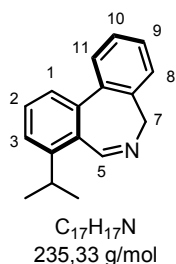
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 160.7 (C5), 139.9 (C7a), 138.0 (C11a), 137.4 (C11b), 136.1 (C4), 135.3 (C3), 131.7 (C4a), 131.4 (C2), 128.5 (C11), 127.7 (C8), 127.6, 127.5 (C9, C10), 126.23 (C1), 55.24 (C7), 20.24 ($CH_3(C3)$), 15.68 ($CH_3(C4)$).

HRMS calculated for $C_{16}H_{16}N^+$: 222.1277, found 222.1282.

IR (cm⁻¹): 2969, 2922, 1627, 1453, 1258, 1066, 764, 747.

Synthesis of 4-isopropyl-7*H*-dibenzo[*c,e*]azepine 128c

According to the general procedure (D) described above for products **128**, **128c** has been synthesized from 2-bromobenzylamine hydrochloride (57.7 mg, 0.26 mmol), 1-iodo-2-isopropylbenzene (71.3 mg, 0.29 mmol) and methyl vinyl ketone (72.8 mg, 1.04 mmol). Time of reaction: 24h.



Purification: heptane/ CH_2Cl_2 /EtOAc 70:10:20

White solid

Yield: 73% (45 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz, H5), 7.69-7.62 (m, 1H, H11), 7.58 (dd, 1H, $J = 7.5, 3.0$ Hz, H1), 7.53 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, H2), 7.47-7.36 (m, 4H, H8, H3, H9, H10), 4.82 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz, H7-*exo*), 3.83 (dd, 1H, $J = 10.4$ Hz, 1.9 Hz, H7-*endo*), 3.44 (hept, 1H, $J = 6.9$ Hz, CH(C4)), 1.39 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, CH_3), 1.29 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz, CH_3).

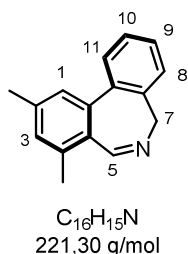
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.8 (C5), 148.0 (C4), 140.3 (C7a), 139.6 (C11a), 138.1 (C11b), 130.5 (C4a), 129.8 (C2), 128.9 (C11), 127.9, 127.6 (C9, C10), 127.5 (C8), 126.7 (C1), 124.2 (C3), 55.2 (C7), 29.3 (CH(C4)), 24.2 (CH_3), 23.1 (CH_3).

HRMS calculated for $C_{17}H_{18}N^+$: 236.1434, found 236.1444.

IR (cm $^{-1}$): 2961, 2925, 1624, 1457, 1259, 1049, 757, 739.

Synthesis of 2,4-dimethyl-7H-dibenzo[*c,e*]azepine 128d

According to the general procedure (D) described above for products **128**, **128d** has been synthesized from 2-bromobenzylamine hydrochloride (57.7 mg, 0.26 mmol), 4-iodo-*m*-xylene (67.3 mg, 0.29 mmol) and methyl vinyl ketone (72.8 mg, 1.04 mmol). Time of reaction: 24h.



Purification: heptane/EtOAc 80:20

White solid

Yield: 39% (22 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, $J= 1.8$ Hz, 1H, H5), 7.67-7.60 (m, 1H, H11), 7.48-7.41 (m, 1H, H8), 7.40-7.34 (m, 3H, H3, H9, H10), 7.12 (s, 1H, H1), 4.82 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz, 1H, H7-*exo*), 3.82 (dd, 1H, $J = 10.5$ Hz, 1.8 Hz, H7-*endo*), 2.50 (s, 3H, $CH_3(C4)$), 2.45 (s, 3H, $CH_3(C2)$).

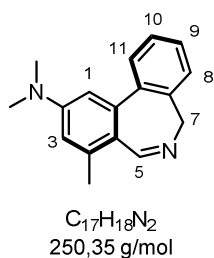
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 160.3 (C5), 139.9 (C7a), 139.8 (C11b), 139.6 (C2), 137.9 (C11a), 137.2 (C4), 130.4 (C1), 129.0 (C4a), 128.6 (C11), 127.9 (C8), 127.5 (2C, C9, C10), 127.2 (C3), 55.3 (C7), 21.5 ($CH_3(C2)$), 19.6 ($CH_3(C4)$).

HRMS calculated for $C_{16}H_{17}N^+$: 222.1277, found 222.1278.

IR (cm⁻¹): 2950, 2921, 1606, 1448, 1203, 1171, 770, 744.

Synthesis of *N,N*,4-trimethyl-7*H*-dibenzo[*c,e*]azepin-2-amine **128e**

According to the general procedure (D) described above for products **128**, **128e** has been synthesized from 2-bromobenzylamine hydrochloride (57.7 mg, 0.26 mmol), (4-iodo-3-methyl-phenyl)-dimethyl-amine (75.7 mg, 0.29 mmol) and methyl vinyl ketone (72.8 mg, 1.04 mmol). Time of reaction: 24h.



Purification: $CH_2Cl_2/EtOAc$ 70:30

White solid

Yield: 70% (46 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz, H5), 7.63 (dd, 1H, $J = 5.9, 3.1$ Hz, 1H, H11), 7.46-7.32 (m, 3H, H8, H9, H10), 6.78 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz, H1), 6.65 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz, H3), 4.77 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz, H7-*exo*), 3.88 (d, 1H, $J = 10.5, 1.5$ Hz, H7-*endo*), 3.08 (s, 6H, NMe_2), 2.50 (s, 3H, CH_3).

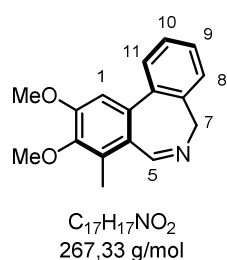
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 160.5 (C5), 150.4 (C2), 141.4 (C7a), 139.9 (C4), 138.9 (C11a), 138.6 (C11b), 128.8 (C11), 128.0 (C9), 127.44, 127.42 (C8, C10), 120.7 (C2), 113.4 (C3), 109.3 (C1), 55.3 (C7), 40.2 (NMe_2), 20.5 (CH_3).

HRMS calculated for $C_{17}H_{19}N_2^+$: 251.1543, found 251.1538.

IR (cm⁻¹): 2922, 2855, 1595, 1575, 1365, 1258, 1086, 1010, 790, 746.

Synthesis of 2,3-dimethoxy-4-methyl-7H-dibenzo[*c,e*]azepine 128f

According to the general procedure (D) described above for products **128**, **128f** has been synthesized from 2-bromobenzylamine hydrochloride (57.7 mg, 0.26 mmol), 3,4-dimethoxy-2-methyliodobenzene (80.6 mg, 0.29 mmol) and methyl vinyl ketone (72.8 mg, 1.04 mmol). Time of reaction: 24h.



Purification: heptane/EtOAc 50:50

White solid

Yield: 50% (35 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, H5), 7.63-7.57 (m, 1H, H11), 7.49-7.44 (m, 1H, H8), 7.42-7.36 (m, 2H, H9, H10), 7.07 (s, 1H, H1), 4.84 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz, H7-*exo*), 3.98 (s, 3H, OCH_3 (C2)), 3.87 (s, 3H, OCH_3 (C3)), 3.81 (dd, 1H, $J = 10.5, 1.8$ Hz, H7-*endo*), 2.44 (s, 3H, CH_3).

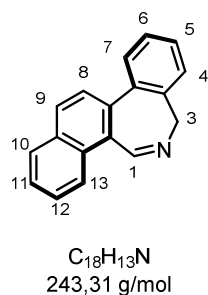
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 160.0 (C5), 153.5 (C2), 148.2 (C3), 139.7 (C7a), 137.7 (C4), 136.6 (C11a), 131.2 (C11b), 128.5 (C11), 128.1 (C9), 127.7 (C10), 127.6 (C8), 125.5 (C4a), 109.6 (C1), 60.5 (OCH_3 (C2)), 55.7 (C7), 55.1 (OCH_3 (C3)), 12.1 (CH_3).

HRMS calculated for $C_{17}H_{18}NO_2^+$: 268.1332, found 268.1330.

IR (cm⁻¹): 2926, 2850, 1623, 1484, 1342, 1252, 1077, 1005, 766, 747.

Synthesis of 3H-benzo[*c*]naphtho[2,1-*e*]azepine 128g

According to the general procedure (D) described above for products **128**, **128g** has been synthesized from 2-bromobenzylamine hydrochloride (57.7 mg, 0.26 mmol), 1-iodonaphthalene (73.7 mg, 0.29 mmol) and methyl vinyl ketone (72.8 mg, 1.04 mmol). Time of reaction: 24h.



Purification: heptane/EtOAc 70:30

White solid

Yield: 52% (33 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, H1), 8.26 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H13), 8.04 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H9), 7.97 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, H10), 7.88 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H8), 7.83-7.75 (m, 1H, H7), 7.70-7.45 (m, 5H, H11, H12, H4, H6, H5), 4.97 (d, 1H, $J = 10.1$ Hz, H3-*exo*), 3.86 (dd, 1H, $J = 10.1, 2.5$ Hz, H7-*endo*).

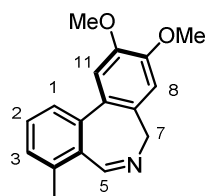
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.2 (C1), 140.1 (C3a), 137.8 (C7a), 136.8 (C7b), 136.0 (C13a), 132.2 (C9a), 131.2 (C13b), 130.4 (C9), 130.0 (C11), 128.6 (C12), 128.5 (C7), 127.81 (C4), 127.78, 127.5 (C5, C6), 126.6 (2C, C8, C10), 124.0 (C13), 55.9 (C3).

HRMS calculated for $C_{18}H_{14}N^+$: 244.1121, found 244.1119.

IR (cm⁻¹): 3057, 2958, 2923, 2852, 1678, 1464, 1259, 1085, 1012, 791, 760.

Synthesis of 8,9-dimethoxy-2,3-dimethyl-7H-dibenzo[*c,e*]azepine 128h

According to the general procedure (D) described above for products **128**, **128h** has been synthesized from 2-bromo-4,5-dimethoxybenzylamine (57.7 mg, 0.26 mmol), 2-iodotoluene (63.2 mg, 0.29 mmol) and methyl vinyl ketone (72.8 mg, 1.04 mmol). Time of reaction: 24h.



$C_{17}H_{17}NO_2$
267,33 g/mol

Purification: heptane/EtOAc 50:50

White solid

Yield: 49% (34 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (s, 1H, H5), 7.56 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, H1), 7.43 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, H2), 7.26-7.23 (m, 1H, H3), 7.12 (s, 1H, H11), 6.97 (s, 1H, H8), 4.75 (d, $J = 10.4$ Hz, H7-*exo*), 3.94 (s, 3H, OCH_3 (C9)), 3.92 (s, 3H, OCH_3 (C10)), 3.74 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, H7-*endo*), 2.53 (s, 3H, CH_3).

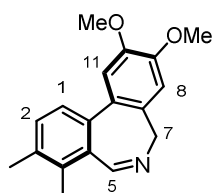
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 160.2 (C5), 149.1 (C10), 148.3 (C9), 139.6 (C11b), 137.4, 133.0 (C3, C4), 130.3 (C7a), 130.2 (C4a), 129.5 (C2), 128.7 (C11a), 126.2 (C1), 111.6 (C11), 110.6 (C8), 56.1 (OCH_3), 55.9 (OCH_3), 54.9 (C7), 19.8 (CH_3 (C4)).

HRMS calculated for $C_{17}H_{18}NO_2^+$: 268.1332, found 268.1338.

IR (cm⁻¹): 2960, 2924, 2853, 1630, 1515, 1463, 1258, 1067, 1011, 790, 661.

Synthesis of 8,9-dimethoxy-2,3-dimethyl-7H-dibenzo[*c,e*]azepine 128i

According to the general procedure (D) described above for products **128**, **128i** has been synthesized from 2-bromo-4,5-dimethoxybenzylamine (57.7 mg, 0.26 mmol), 3-iodo-*o*-xylene (71.4 mg, 0.29 mmol) and methyl vinyl ketone (72.8 mg, 1.04 mmol). Time of reaction: 24h.



$C_{18}H_{19}NO_2$
281,36 g/mol

Purification: heptane/EtOAc 50:50

White solid

Yield: 66% (48 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H5), 7.46 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, H1), 7.32 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, H2), 7.12 (s, 1H, H11), 6.97 (s, 1H, H8), 4.71 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz, H7-*exo*), 3.93 (s, 3H, OCH_3 (C9)), 3.91 (s, 3H, OCH_3 (C10)), 3.72 (dd, 1H, $J = 10.5$ Hz, 2.1 Hz, H7-*endo*), 2.41 (s, 3H, CH_3 (C3)), 2.36 (s, 3H, CH_3 (C4)).

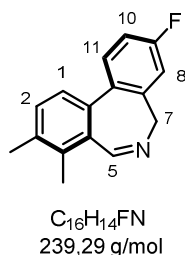
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 160.7 (C5), 149.0 (C10), 148.4 (C9), 137.3 (C11b), 135.6, 135.5 (C3, C4), 132.8 (C7a), 131.5 (C4a), 131.4 (C2), 130.4 (C11a), 125.7 (C1), 111.6 (C11), 110.6 (C8), 56.1 (OCH_3), 56.0 (OCH_3), 54.7 (C7), 20.2 (CH_3 (C4)), 15.7 (CH_3 (C3)).

HRMS calculated for $C_{18}H_{20}NO_2^+$: 282.1489, found 282.1491.

IR (cm $^{-1}$): 2927, 2853, 1514, 1464, 1342, 1257, 1078, 1012, 794.

Synthesis of fluoro-3,4-dimethyl-7H-dibenzo[*c,e*]azepine 128j

According to the general procedure (D) described above for products **128**, **128j** has been synthesized from 2-bromo-5-fluoro-benzylamine (53,0 mg, 0.26 mmol), 3-iodo-*o*-xylene (67.3 mg, 0.29 mmol) and methyl vinyl ketone (72.8 mg, 1.04 mmol). Time of reaction: 24h.



Purification: CH_2Cl_2

White solid

Yield: 66% (41 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (s, 1H, H5), 7.56 (dd, 1H, $J = 8.5$, 5.5 Hz, H11), 7.42 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, H2), 7.34 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, H1), 7.16 (dd, 1H, $J = 8.5$, 3.0 Hz, H8), 7.06 (td, 1H, $J = 8.6$, 3.1 Hz, H10), 4.74 (d, 1H, $J = 9.8$ Hz, H7-*exo*), 3.79 (d, 1H, $J = 9.8$ Hz, H7-*endo*), 2.42 (s, 3H, CH_3 (C4)); 2.39 (s, 3H, CH_3 (C3)).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.3 (d, $^1J_{C-F} = 246.2$ Hz, C9), 160.9 (C5), 141.4 (d, $^3J_{C-F} = 8.2$ Hz, C7a), 136.2 (C3), 136.0 (C11b), 135.3 (C4), 133.9 (d, $^4J_{C-F} = 3.0$ Hz, C11a), 131.25 (C1, C4a), 129.8 (d, $^3J_{C-F} = 8.4$ Hz, C11), 125.8 (C2), 114.2 (d, $^2J_{C-F} = 21.4$ Hz, C10), 114.1 (d, $^2J_{C-F} = 21.0$ Hz, C8), 54.71 (C7), 20.0 (CH_3 (C3)), 15.46 (CH_3 (C4)).

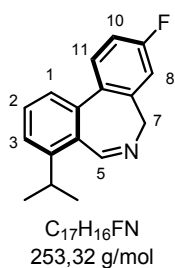
^{19}F NMR (282 MHz) δ -115.49

HRMS calculated for $C_{16}H_{15}FN^+$: 240.1183, found 240.1188.

IR (cm⁻¹): 2924, 2855, 1710, 1469, 1258, 1236, 1152, 814, 768, 734.

Synthesis of 9-fluoro-4-isopropyl-7H-dibenzo[*c,e*]azepine 128k

According to the general procedure (D) described above for products **128**, **128k** has been synthesized from 2-bromo-5-fluoro-benzylamine (53,0 mg, 0.26 mmol), 1-iodo-2-isopropylbenzene (71.3 mg, 0.29 mmol) and methyl vinyl ketone (72.8 mg, 1.04 mmol). Time of reaction: 24h.



Purification: CH_2Cl_2

White solid

Yield: 54% (36 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (d, 1H, $J = 1.3$ Hz, H5), 7.59 (dd, 1H, $J = 8.6, 5.5$ Hz, H11), 7.53-7.49 (m, 2H, H3, H2), 7.43 (dd, 1H, $J = 6.0, 3.0$ Hz, H1), 7.18 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.6$ Hz, H8), 7.08 (td, 1H, $J = 8.5, 2.7$ Hz, H10), 4.77 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz, H7-*exo*), 3.81 (dd, 1H, $J = 10.3, 1.3$ Hz, H7-*endo*), 3.42 (hept, 1H, $J = 6.8$ Hz, CH(C4)), 1.39 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, CH_3), 1.28 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.6 (d, $^1J_{C-F} = 246.7$ Hz, C9), 160.3 (C5), 148.2 (C11b), 138.7 (C4), 134.27 (d, $^3J_{C-F} = 5.3$ Hz, C7a), 134.24 (d, $^4J_{C-F} = 3.0$ Hz, C11a), 130.7 (C4a), 130.5 (d, $^3J_{C-F} = 8.1$ Hz, C11), 129.9 (C3), 126.5 (C2), 124.3 (C1), 114.6 (d, $^2J_{C-F} = 21.2$ Hz, C10), 114.2 (d, $^2J_{C-F} = 21.2$ Hz, C8), 55.0 (C7), 29.4 (CH(C4)), 24.2 (CH_3), 23.1 (CH_3).

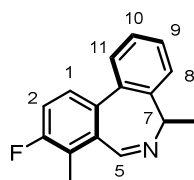
^{19}F NMR (282 MHz) δ -115.17.

HRMS calculated for $C_{17}H_{17}FN^+$: 254.1340, found 254.1336.

IR (cm⁻¹): 2962, 2924, 1623, 1455, 1256, 1080, 1044, 1012, 799, 768, 753.

Synthesis of 3-fluoro-4,7-dimethyl-7H-dibenzo[*c,e*]azepine 128I

According to the general procedure (D) described above for products **128**, **128I** has been synthesized from 2'-bromo- α -methylbenzylamine (52,0 mg, 0.26 mmol), 1-fluoro-3-iodo-2-methylbenzene (68.4 mg, 0.29 mmol) and methyl vinyl ketone (72.8 mg, 1.04 mmol). Time of reaction: 24h.



$C_{16}H_{14}FN$
239,29 g/mol

Purification: heptane/EtOAc 80:20

White solid

Yield: 43% (27 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, H5), 7.60-7.53 (m, 3H, H11, H8, H1), 7.45 (td, 1H, $J = 7.8, 2.8$ Hz, H9), 7.37 (td, 1H, $J = 7.8, 2.8$ Hz, H10), 7.24 (t, 1H, $J = 8.8$ Hz, H2), 3.82 (qd, 1H, $J = 7.6, 2.2$ Hz, H7-endo), 2.45 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, $CH_3(C4)$); 1.87 (d, 3H, $J = 7.6$ Hz, $CH_3(C7)$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.6 (d, $^1J_{C-F} = 244.5$ Hz, C3), 157.2 (d, $^4J_{C-F} = 3.0$ Hz, C5), 142.7 (C7a), 137.0 (C11a), 135.9 (d, $^4J_{C-F} = 3.0$ Hz, C11b), 133.2 (d, $^3J_{C-F} = 3.9$ Hz, C4a), 128.8 (C11), 128.02 (d, $^3J_{C-F} = 6.7$ Hz, C1), 127.98 (C9), 127.2 (C10), 123.1 (C8), 123.0 (d, $^2J_{C-F} = 15.8$ Hz, C4), 116.8 (d, $^2J_{C-F} = 23.2$ Hz, C2), 56.3 (C7), 18.6 ($CH_3(C7)$), 10.7 (d, $^3J_{C-F} = 5.3$ Hz, $CH_3(C4)$).

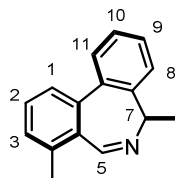
^{19}F NMR (282 MHz) δ -117.09.

HRMS calculated for $C_{16}H_{15}FN^+$: 240.1183, found 240.1177.

IR (cm $^{-1}$): 2962, 2924, 1655, 1449, 1258, 1078, 1011, 787, 701, 661.

Synthesis of 4,7-dimethyl-7H-dibenzo[*c,e*]azepine 128m

According to the general procedure (D) described above for products **128**, **128m** has been synthesized from 2'-bromo- α -methylbenzylamine (52,0 mg, 0.26 mmol), 2-iodotoluene (63.2 mg, 0.29 mmol) and methyl vinyl ketone (72.8 mg, 1.04 mmol). Time of reaction: 24h.



$C_{16}H_{15}N$
221,30 g/mol

Purification: heptane/EtOAc 95:5

White solid

Yield: 60% (35 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, H5), 7.66-7.54 (m, 3H, H11, H3, H8), 7.48-7.42 (m, 2H, H9, H2), 7.37 (td, 1H, $J = 7.8$, 2.8 Hz, H10), 7.29 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, H1), 3.85 (qd, 1H, $J = 6.6$, 2.1 Hz, H7-*endo*), 2.56 (s, 3H, $CH_3(C4)$); 1.87 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, $CH_3(C7)$).

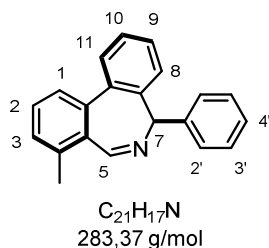
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 158.1 (C5), 143.3 (C7a), 139.9 (C11b), 137.6 (C11a), 136.8 (C4), 131.6 (C4a), 129.5 (C2), 129.2 (C1), 129.0 (C11), 128.0 (C9), 127.0 (C10), 126.8 (C3), 123.0 (C8), 56.2 (C7), 19.6 ($CH_3(C4)$), 18.1 ($CH_3(C7)$).

HRMS calculated for $C_{16}H_{16}N^+$: 222.1277, found 222.1277.

IR (cm⁻¹): 2964, 2923, 1619, 1453, 1258, 1074, 1013, 794, 756.

Synthesis of 4-methyl-7-phenyl-7H-dibenzo[*c,e*]azepine **128n**

According to the general procedure (D) described above for products **128**, **128n** has been synthesized from 2'-bromo- α -phenylbenzylamine (68,1 mg, 0.26 mmol), 2-iodotoluene (63.2 mg, 0.29 mmol) and methyl vinyl ketone (72.8 mg, 1.04 mmol). Time of reaction: 24h.



Purification: heptane/EtOAc 90:10

White solid. Crystals suitable for X-ray diffraction obtained by slow evaporation from a CH_2Cl_2 /EtOH solution

Yield: 50% (37 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, H5), 7.73 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz, H2'), 7.70 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, H3), 7.67 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, H11), 7.53 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, H2), 7.48 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz, H3'), 7.44-7.26 (m, 4H, H4', H1, H9, H10), 6.86 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H8), 5.00 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, H7-endo), 2.59 (s, 3H, CH(C4)).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 158.2 (C5), 144.2 (C7a), 141.0 (C1'), 139.8 (C11b), 137.2 (C4), 137.0 (C11a), 131.5 (C4a), 129.7 (C2), 129.4 (C1), 128.9 (C11), 128.7 (C2'), 128.5 (C3'), 127.9 (C10), 127.2 (C4'), 127.0 (C9), 126.8 (C3), 125.7 (C8), 65.9 (C7), 19.6 (CH_3 (C4)).

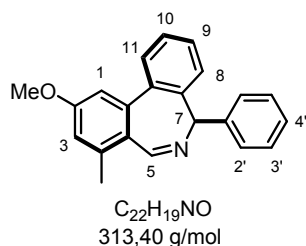
HRMS calculated for $C_{21}H_{18}N^+$: 284.1434, found 284.1430.

IR (cm⁻¹): 3060, 2923, 1622, 1451, 1262, 1030, 913, 795, 757.

Mp 128-129 °C

Synthesis of 2-methoxy-4-methyl-7-phenyl-7*H*-dibenzo[*c,e*]azepine **128o**

According to the general procedure (D) described above for products **128**, **128o** has been synthesized from 2'-bromo- α -phenylbenzylamine (68,1 mg, 0.26 mmol), 2-methyl-4-methoxyiodobenzene (71.9 mg, 0.29 mmol) and methyl vinyl ketone (72.8 mg, 1.04 mmol). Time of reaction: 24h.



Purification: heptane/EtOAc 90:10

White solid

Yield: 61% (50 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, H5), 7.71 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz, H2'), 7.64 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H11), 7.47 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz, H3'), 7.40-7.24 (3H, m, H4', H10, H9), 7.15 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H1), 6.91 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, H3), 6.82 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, H8), 4.98 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, H7-*endo*), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 2.55 (s, 3H, CH_3).

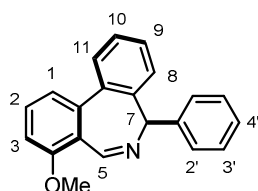
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.8 (C2), 157.9 (C5), 143.8 (C7a), 141.7 (C11b), 141.0 (C1'), 139.3 (C4), 137.1 (C11a), 128.79 (C11), 128.70 (C2'), 128.4 (C3'), 128.0 (C9), 127.1 (C4'), 126.9 (C10), 125.6 (C8), 125.0 (C4a), 116.0 (C3), 111.9 (C1), 65.8 (C7), 55.3 (OCH_3), 19.9 (CH_3 (C4)).

HRMS calculated for $C_{22}H_{20}NO^+$: 314.1539, found 314.1536.

IR (cm $^{-1}$): 2959, 1600, 1338, 1208, 1054, 770, 701.

Synthesis of 4-methoxy-7-phenyl-7H-dibenzo[*c,e*]azepine 128p

According to the general procedure (D) described above for products **128**, **128p** has been synthesized from 2'-bromo- α -phenylbenzylamine (68,1 mg, 0.26 mmol), 1-iodo-2-methoxybenzene (67.9 mg, 0.29 mmol) and methyl vinyl ketone (72.8 mg, 1.04 mmol). Time of reaction: 24h.



$C_{21}H_{17}NO$
299,37 g/mol

Purification: heptane/EtOAc 85:15

White solid

Yield: 33% (26 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, H5), 7.71 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz, H2'), 7.67 (dd, 1H, $J = 7.5, 2.2$ Hz, H11), 7.58 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz, H2), 7.47 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, H3'), 7.36 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H1), 7.40-7.22 (m, 3H, H4', H10, H9), 7.02 (dd, 1H, $J = 8.1, 0.6$ Hz, H3), 6.84 (dd, 1H, $J = 7.5, 1.0$ Hz, H8), 4.99 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, H7-endo), 3.95 (s, 3H, OCH_3).

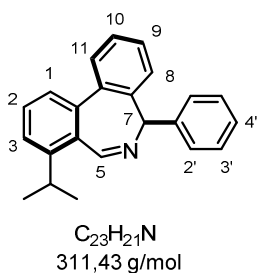
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 158.1 (C4), 156.5 (C5), 143.9 (C7a), 141.1 (C1'), 141.0 (C11b), 136.6 (C11a), 130.8 (C2), 128.8 (C11), 128.7 (C2'), 128.4 (C3'), 128.2 (C9), 127.1 (C4'), 127.0 (C10), 125.8 (C8), 122.2 (C4a), 120.8 (C1), 109.0 (C3), 66.0 (C7), 55.8 (OCH_3).

HRMS calculated for $C_{21}H_{18}NO^+$: 300.1383, found 300.1397.

IR (cm $^{-1}$): 2924, 2852, 1561, 1458, 1256, 1086, 1017, 758, 709.

Synthesis of 4-isopropyl-7-phenyl-7H-dibenzo[*c,e*]azepine 128q

According to the general procedure (D) described above for products **128**, **128q** has been synthesized from 2'-bromo- α -phenylbenzylamine (68,1 mg, 0.26 mmol), 1-iodo-2-isopropylbenzene (71.3 mg, 0.29 mmol) and methyl vinyl ketone (72.8 mg, 1.04 mmol). Time of reaction: 24h.



Purification: heptane/EtOAc 95:5

White solid

Yield: 56% (45 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, H5), 7.72 (d, 2H, $J = 7,7$ Hz, H2'), 7.67 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz, H3, H11), 7.60 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, H4'), 7.48 (t, 3H, $J = 7.7$ Hz, H2, H3'), 7.43-7.22 (m, 3H, H1, H10, H9), 6.83 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, H8), 5.01 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, H7-endo), 3.49 (hept, 1H, $J = 6.8$ Hz, CH(C4)), 1.42 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, CH_3), 1.30 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157.6 (C5), 147.8 (C4), 144.3 (C11a), 140.9 (C1'), 139.6 (C11b), 137.4 (C7a), 130.4 (C4a), 129.9 (C4'), 129.0 (C11), 128.7 (C2'), 128.5 (C3'), 127.8 (C9), 127.3 (C1), 127.0 (C10), 126.8 (C3), 125.5 (C8), 124.4 (C2), 65.7 (C7), 29.4 (CH(C4)), 24.1 (CH_3), 23.2 (CH_3).

HRMS calculated for $C_{23}H_{22}N^+$: 312.1747, found 312.1738.

IR (cm⁻¹): 2962, 2925, 1623, 1451, 1260, 1093, 1019, 798, 759, 699.

CHAPITRE II

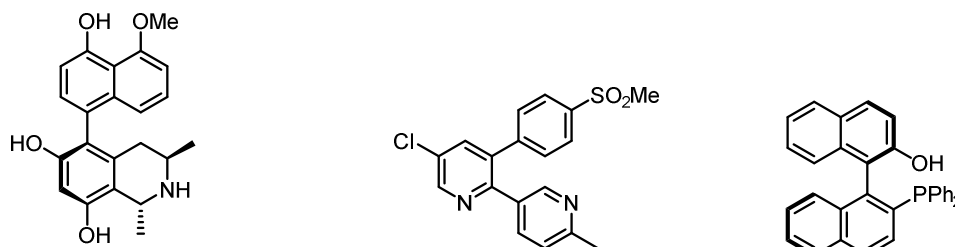
Construction de biaryles *via* catalyse photorédox médiée par un complexe de ruthénium

I. Bibliographie

I.1. Les composés biaryliques

I.1.1. Intérêts

Les composés biaryliques sont présents dans de nombreuses structures tels que des produits naturels⁸⁸, des composés biologiquement actifs (figure 13, a et b). Certains biaryles peuvent aussi être utilisés comme organocatalyseurs pour les réactions asymétriques (figure 13, c). En effet, ils peuvent être selon leur degré d'encombrement stérique, des atropoisomères et porteur d'une chiralité axiale.



a : korupensamine A

b : Etoricobix

c : binaphtyl phosphine

Figure 13: Exemples de composés biaryliques

Depuis quelques années, les chimistes se sont intéressés au développement de la construction d'un tel motif, permettant la création de liaison Csp^2-Csp^2 dont nous allons voir quelques exemples.

I.1.2. Méthode de synthèse

Il existe une multitude de procédés permettant la création de liaison carbone-carbone. Parmi les méthodes existantes on se propose de distinguer les plus utilisées en deux grandes classes: la catalyse par les métaux de transition et la substitution aromatique homolytique.

⁸⁸ Kozłowski, M. C.; Morgan, B. J.; Linton, E. C. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3193–3207.

I.1.2.1. Couplage par les métaux de transition

Le couplage par les métaux de transition a été largement développé durant ces deux dernières décennies et très bien détaillé dans le cadre de la formation de biaryles dans la revue de Lemaire⁸⁹ et *al*, même s'il est impossible d'être exhaustif. L'exemple historique est le couplage développé par Ullmann⁹⁰ en 1901, utilisant une quantité stœchiométrique de cuivre. Plus tard, la catalyse par le palladium ainsi que par le nickel a été très bien développée pour accéder à ces composés biaryliques. Les réactifs de départ peuvent être activés sous la forme d'halogénure d'aryle, de triflate, d'aryl-métal et même de dérivés de diazonium. D'autres dérivés métalliques sont employés comme les organomagnésiens ou de l'indium. Les produits obtenus peuvent être issus d'un homo ou hétérocouplage *via* des mécanismes au cours desquels les métaux subissent des changements de degré d'oxydation. Le schéma 79 représente de façon très générale la formation de composés biaryliques.

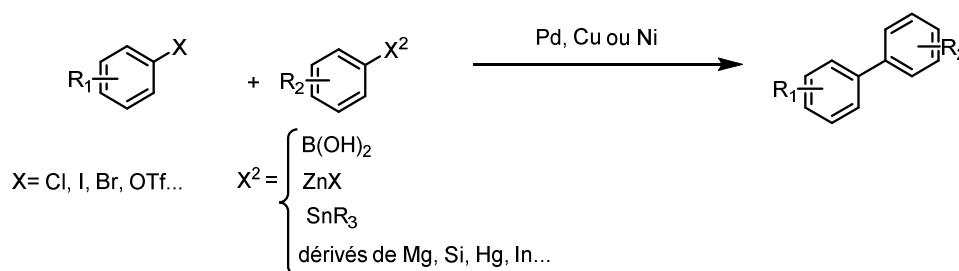


Schéma 79: Construction de biaryles par catalyse par les métaux de transition

Les inconvénients majeurs des métaux résident dans leurs coûts, leur toxicité et leurs présences éventuelles dans les produits finaux.

I.1.2.2. Substitution aromatique homolytique

Un processus alternatif mécanistiquement parlant est la substitution aromatique homolytique, qui fait intervenir des espèces de radicalaire.

⁸⁹ Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359-1469.

⁹⁰ Ullmann, F.; Bielecki, J. *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 2174-2185.

I.1.2.2.1. Définition

La substitution aromatique homolytique consiste en la réaction d'un radical engendré à partir de différents précurseurs, et à son addition sur un composé aromatique accompagné du remplacement d'un groupement partant, habituellement un atome d'hydrogène⁹¹. Le mécanisme général, détaillé schéma 80, implique l'attaque initial du radical **A**, suivi par la perte du groupement partant permettant la formation du composé **C**. Dans beaucoup de cas, la substitution aromatique homolytique implique une étape d'oxydation, pour obtenir le complexe cationique σ **D**, s'ensuit la perte du groupement X^+ .

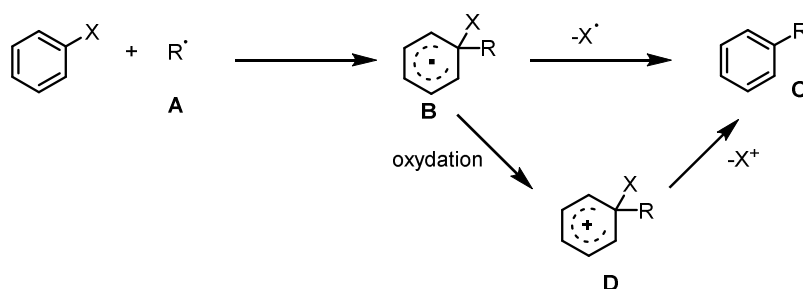


Schéma 80: Mécanisme de la substitution aromatique homolytique

De nombreux exemples dans la littérature tirent parti de ce mécanisme pour la formation de biaryles .

I.1.2.2.2. Exemples de couplage par substitution aromatique homolytique

En 2008, le *tert*-butoxide de potassium est mis en avant par Itami⁹² et *al* qui développe une méthode de couplage rapide et efficace d'iodure d'aryle et d'hétérocycles azotés, en l'utilisant comme seul réactif. Pour exemple (schéma 81), le couplage avec la pyridine et l'iodobenzène permet la formation de trois régioisomères **142** avec 63% de rendement. Un mécanisme radicalaire est proposé, en effet l'addition d'un piège à radical tel que le TEMPO inhibe la réaction. Cette méthode est cependant limitée au couplage des dérivés aromatiques azotés avec des iodures d'aryle.

⁹¹ Bowman, W. R.; Storey, J. M. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1803-1822.

⁹² Yanagisawa, S.; Ueda, K.; Taniguchi, T.; Itami, K. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4673-4676.

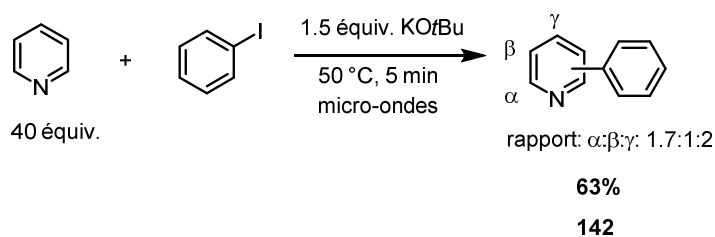


Schéma 81: Couplage biarylique en présence de *tert*-butoxide de potassium

En 2010, les groupes de Shi⁹³ et Kwong⁹⁴ améliorent grandement la praticabilité de la réaction en ajoutant un ligand azoté, et en étendant la réaction aux aryles « simples ».

Shi *et al* reporte dans *Nature Chemistry* le couplage entre des halogénures d'aryles et des aromatiques inertes par CH activation en présence de 1,10-phénanthroline **143** et un excès de *tert*-butoxide à 100 °C (schéma 82). La réaction est compatible avec les iodures et bromures d'aryle ainsi qu'avec différents aromatiques tels que des dérivés du benzène électrons pauvres ou riches, le naphthalène ou encore le N-méthylpyrrole. Une interaction de type π stacking entre l'arène et l'adduit 1,10-phénanthroline- *t*-BuOK⁺ pourrait expliquer la réactivité de ces aromatiques inactivés.

⁹³ Sun, C.-L.; Li, H.; Yu, D.-G.; Yu, M.; Zhou, X.; Lu, X.-Y.; Huang, K.; Zheng, S.-F.; Li, B.-J.; Shi, Z.-J. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 1044–1049.

⁹⁴ Liu, W.; Cao, H.; Zhang, H.; Zhang, H.; Chung, K. H.; He, C.; Wang, H.; Kwong, F. Y.; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16737–16740.

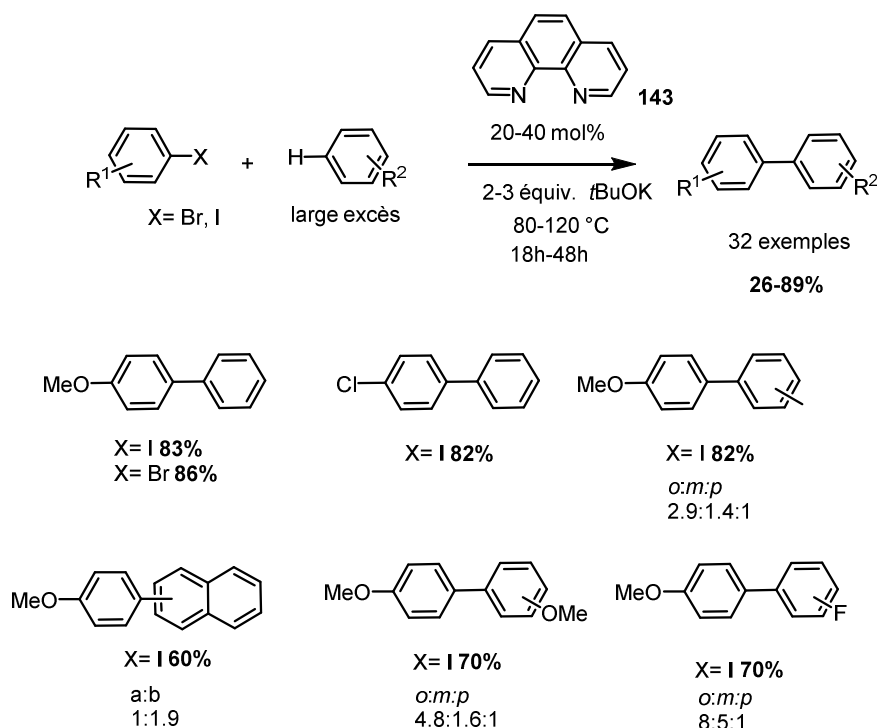


Schéma 82: Couplage biarylique en présence de *tert*-butoxide de potassium et de 1,10-phénanthroline

Hayashi⁹⁵ reporte des résultats similaires, mais en utilisant des dérivés de la 1,10-phénanthroline **144** et le *tert*-butoxide de sodium (schéma 83). L'inconvénient est la température élevée à 155 °C et le large excès de l'accepteur (qui fait office de solvant). Il propose un mécanisme (schéma 84) démarrant par un transfert monoélectronique du complexe de NaOt-Bu-Ph-Phen **A** à l'iodure d'aryle, qui devient un radical anion **B**. Ce dernier se transforme en radical arylique **C** et s'additionne au benzène, formant ainsi l'intermédiaire cyclohexadienyl **D**, oxydé par le radical cation dérivé de la base, pour donner le cation. S'ensuit une déprotonation par *t*-BuO⁻, le produit de couplage **E** est ainsi obtenu. Les études de KIE montrent que l'étape cinétiquement déterminante n'est pas une rupture de liaison C-H.

⁹⁵ Shirakawa, E.; Itoh, K.; Higashino, T.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15537–15539.

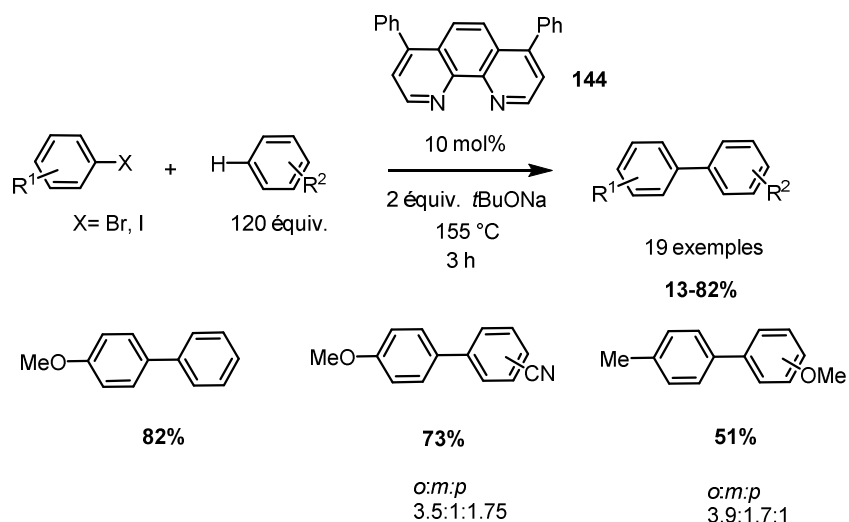


Schéma 83: Couplage biarylique en présence de *tert*-butoxide de sodium et de dérivé de la 1,10-phénanthroline

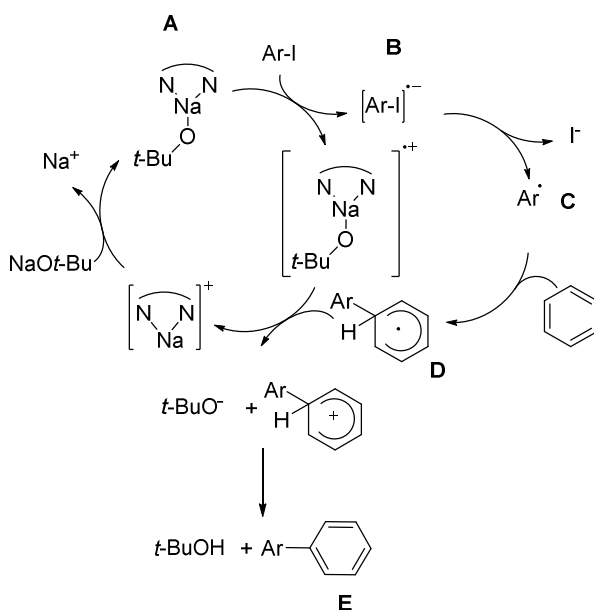


Schéma 84 : Mécanisme proposé du couplage biarylique en présence de *tert*-butoxide de sodium

La substitution aromatique homolytique représente un outil intéressant pour la création de biaryles . Cependant, dans beaucoup d'exemples, l'utilisation de températures élevées et de bases fortes est nécessaire pour engendrer les radicaux et les régiosélectivités ne sont pas totalement contrôlée Il a alors fallu se tourner vers d'autres stratégies de synthèse. La découverte de conditions plus douces, écocompatibles pour réaliser ce couplage représente donc un défi pour le chimiste organicien.

I.2. La catalyse photorédox, une alternative pour une chimie plus verte

Récemment, les chimistes se sont tournés vers l'utilisation d'une source d'énergie « verte », la lumière afin de réaliser ces couplages. Ces réactions font intervenir des transferts monoélectroniques qui permettent d'engendrer des radicaux très réactifs à partir de composés aisément accessibles tels que les diazoniums ou les iodoniums. Plusieurs types de photocatalyseurs ont été utilisés à cet effet : organiques et organométalliques.

I.2.1. Photocatalyseurs organiques

L'équipe de König⁹⁶ développe depuis plusieurs années des réactions de couplages grâce à des photocatalyseurs organiques à base d'éosine. Il permet le couplage intermoléculaire entre un sel de diazonium et un hétéroarène *via* une C-H arylation en présence d'une catalyse photorédox (schéma 85). Le mécanisme proposé fait intervenir la formation d'un radical à partir du diazonium et qui est piégé par l'hétéroarène, suivie d'une réaromatisation. Cette réaction est réalisée en 2h et montre de bons rendements et présente l'avantage d'être réalisée en l'absence de métal. Un seul régioisomère est obtenu lorsque l'hétérocycle n'est pas substitué et les rendements sont en général très bons.

⁹⁶ Hari, D. P.; Schroll, P.; König, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2958-2961.

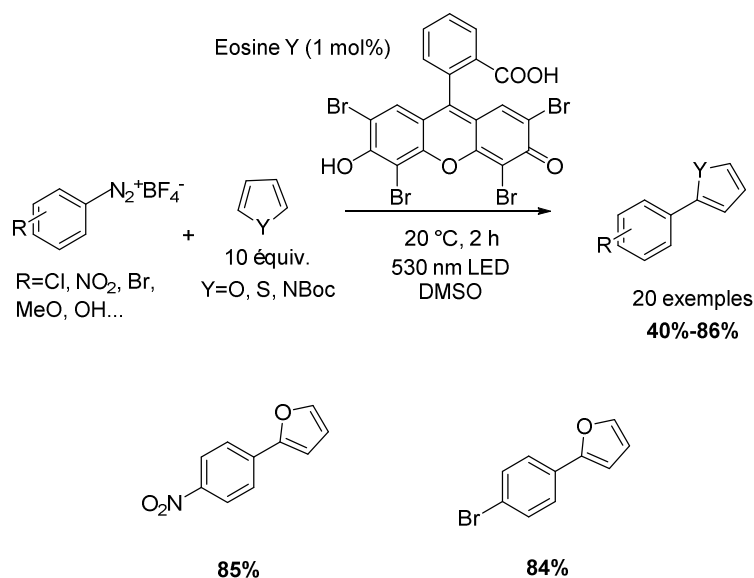


Schéma 85 : Formation de biaryle avec l'éosine Y

Sur le même principe, l'équipe de Carrillo⁹⁷ a utilisé l'acide ascorbique (ou vitamine C) comme initiateur de radicaux pour le couplage aryle-aryle ou aryle-hétéroaryl.

1.2.2. Photocatalyseurs organométalliques

Parmi les photocatalyseurs existants, on retrouve des complexes centrés sur l'iridium et le ruthénium pour les plus connus, mais aussi des complexes d'or ou de rhodium. Dans le cadre de notre projet, nous nous sommes particulièrement intéressés au complexe Ru(bpy)₃²⁺.

⁹⁷ Crisóstomo, F. P.; Martín, T.; Carrillo, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 2181-2185.

I.2.2.1. Propriétés

I.2.2.1. Transfert de charge

Le ruthénium fait partie du bloc d du tableau périodique et possède 8 électrons sur sa couche de valence lorsqu'il est au degré d'oxydation 0 ($5s^1 4d^7$). Dans le complexe $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$, le ruthénium est au degré d'oxydation II et sa configuration électronique est de type $4d^6$. Les ligands bipyridine ont la particularité d'être des ligands à champ fort, c'est-à-dire qu'ils déstabilisent fortement les énergies des orbitales $4d^6$ du métal. De ce fait, la différence d'énergie entre les orbitales t_{2g} (HOMO) et e_g (LUMO) est telle que cela nécessite des photons très énergétiques (domaine de l'UV) Cette transition se nomme « centrée sur le métal ».

En revanche, une transition nécessitant moins d'énergie peut avoir lieu entre la HOMO du métal et la LUMO d'une bipyridine. Dans ce cas, un photon du domaine du visible suffit pour réaliser ce type de transition, appelé MLCT pour « metal to ligand charge-transfert » (figure 14). Le complexe de $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ passe alors dans son état triplet $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+*}$, qui est une espèce réactive possédant un temps de vie très long. Elle peut alors subir soit une désexcitation radiative en émettant un photon, soit une désexcitation non radiative. Dans ce dernier cas, cela confère au complexe ses propriétés d'oxydo-réducteur.

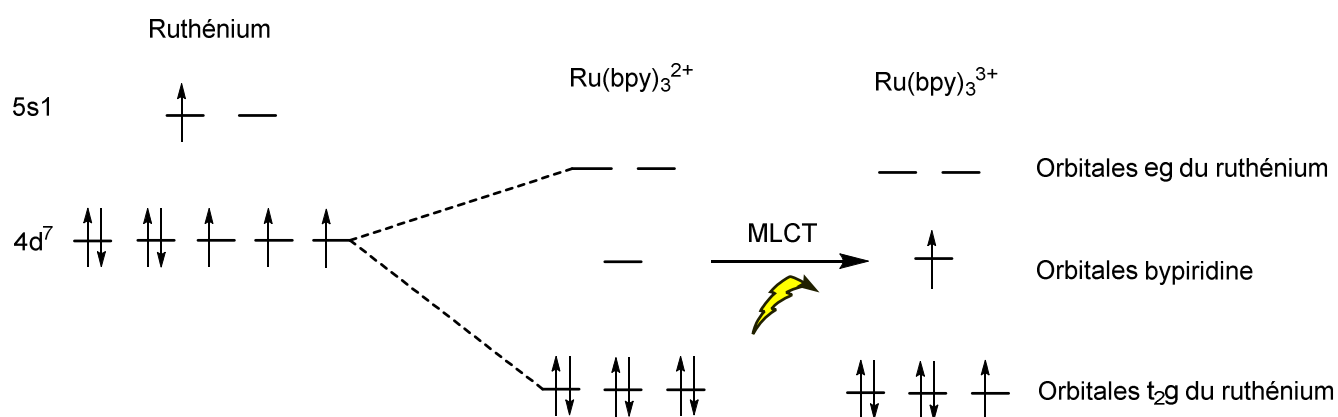
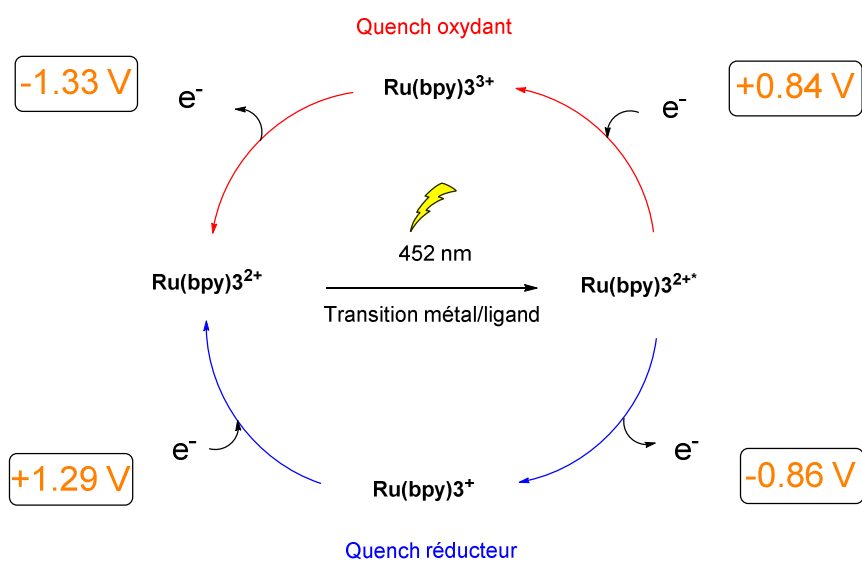


Figure 14: MLCT : transfert d'un électron entre le métal et le ligand

I.2.2.2. Oxydo-réduction

A sa longueur maximale d'absorption ($\lambda_{\text{max}} = 452 \text{ nm}$), $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$, un transfert de charge du métal vers le ligand a donc lieu, générant ainsi le complexe de $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+*}$, plus réactif que son homologue non excité. $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+*}$ possède des propriétés à la fois d'oxydant et de réducteur, mises à profit en fonction des conditions réactionnelles. En effet, lors du quench réducteur, il accepte un électron d'un donneur (+0.84 V vs ECS), permettant la formation d'un radical cation et de l'espèce $\text{Ru}(\text{bpy})_3^+$. Ce dernier est un réducteur fort qui, par la cession d'un électron, va pouvoir revenir à son état fondamental (-1.33 V vs ECS). A l'inverse, lors du quench oxydant, $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+*}$ transfère un électron à un accepteur (-0.86 V vs ECS), formant ainsi un radical anion et l'intermédiaire $\text{Ru}(\text{bpy})_3^+$, qui présente un fort caractère oxydant. Il arrache alors un électron à un donneur (+1.29 V vs ECS) pour revenir à son état fondamental (schéma 86).

Schéma 86: Quench oxydant et réducteur du $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$

Le complexe de stable $\text{Ru}(\text{bpy})_3$ a été utilisé dans beaucoup de réactions dont nous allons voir quelques exemples.

I.2.2.2. Exemples d'utilisation avec les sels de diazonium

Parmi la quantité d'exemples très bien décrite dans la revue de McMillan⁹⁸, intéressons-nous plus particulièrement à la catalyse photorédox appliquée aux sels de diazonium.

En 1984, Deronzier⁹⁹ réalise l'un des premiers exemples de catalyse photorédox appliqué en synthèse organique. Il accomplit la synthèse du phénanthrène **145** par réaction intramoléculaire entre un sel de diazonium et une partie aromatique inactivée (schéma 87). Ceci est une nouvelle version de la réaction de Pschorr, initialement effectuée en présence d'une quantité catalytique de cuivre.

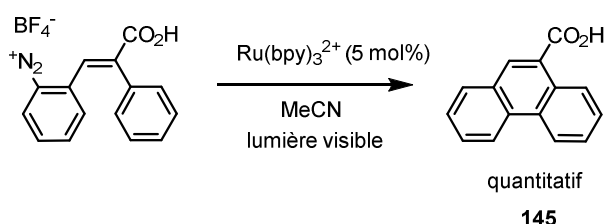


Schéma 87: Synthèse de phénanthrène par réaction intramoléculaire

Xiao¹⁰⁰ développe un couplage direct entre des hétérocycles azotés électron déficients comme des pyridines ou des thiazoles et divers arènediazonium substitués (schéma 88). La réaction est pratique et respectueuse de l'environnement puisqu'elle est conduite en général dans l'eau et à température ambiante avec une faible quantité de $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$. Il est intéressant de noter que dans la majorité des cas, la pyridine, utilisée sous forme de sel, est substituée en position 2 à l'issue de la réaction.

⁹⁸ Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322-5363.

⁹⁹ Cano-Yelo, H.; Deronzier, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1984**, 1093-1098.

¹⁰⁰ Xue, D.; Jia, Z.-H.; Zhao, C.-J.; Zhang, Y.-Y.; Wang, C.; Xiao, J. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2960-2965.

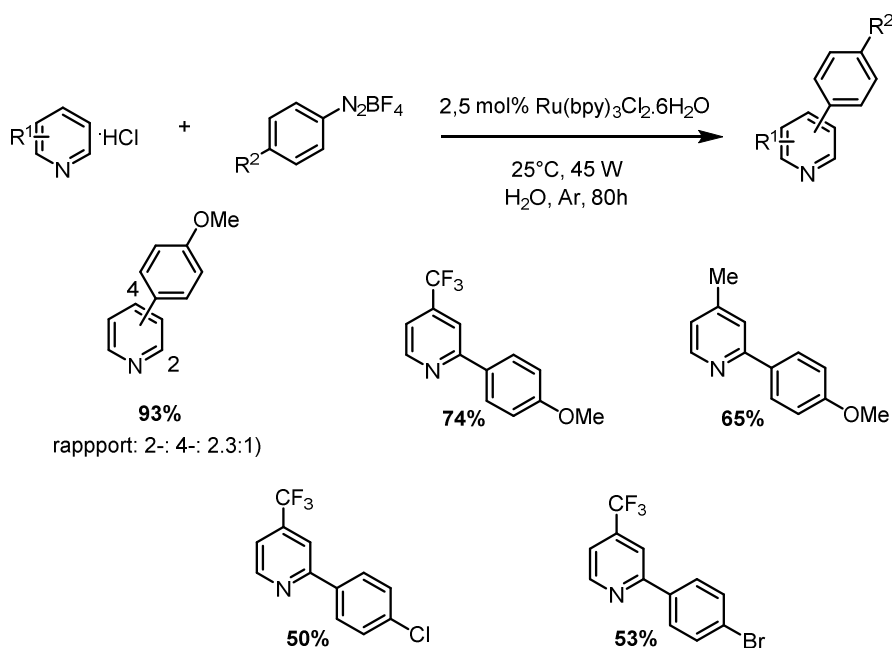


Schéma 88: Synthèse de pyridines substituées

Si la catalyse photorédox a montré qu'elle permettait de synthétiser des composés biaryliques de manière efficace tout autant que les métaux de transition, depuis peu, quelques équipes ont voulu tirer parti de ces deux méthodes alliant catalyse photorédox et CH activation par les métaux de transition.

I.3. Catalyse métal duale

Récemment, Sanford¹⁰¹ a développé une méthode de couplage impliquant une catalyse duale ruthénium/palladium. Il s'agit en fait d'une catalyse photorédox initiée par un complexe de ruthénium permettant de générer des radicaux à partir de sels de diazonium, combinée à la CH activation par Pd(OAc)₂. Cela permet l'*ortho* CH arylation de dérivés de pyridine (schéma 89), d'amides cycliques, de pyrazoles, de pyrimidines ou encore d'oximes dont la fonction est utilisée comme groupement directeur. La méthode est donc assez générale et présente l'avantage de pouvoir être réalisée à température ambiante.

¹⁰¹ Kalyani, D.; McMurtrey, K. B.; Neufeldt, S. R.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18566–18569.

Chapitre II Synthèse de composés biaryliques Partie I

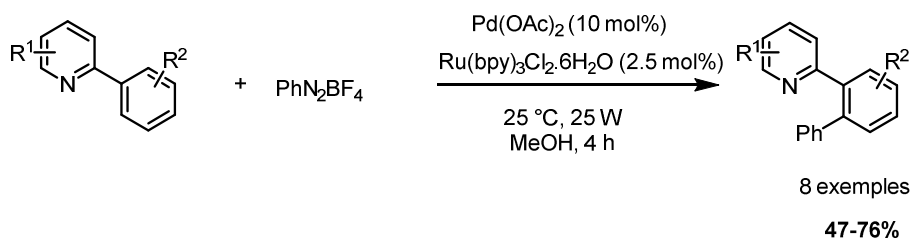


Schéma 89: Catalyse duale palladium/ruthénium

Un mécanisme possible serait la photoexcitation du complexe de ruthénium générant $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+*}$ suivi par la réduction du diazonium **A** en radical arylique **B** concomitant à l'oxydation du ruthénium en $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$. S'ensuit alors la réaction du radical arylique **B** avec le palladacycle **C** précédemment formé par CH activation du substrat, conduisant à la formation d'un complexe de Pd^{III} **D**. Une réaction d'oxydoréduction permet au catalyseur de ruthénium de se régénérer ainsi que la formation d'un complexe de Pd^{IV} **E**. Ce dernier subit une élimination réductrice permettant la formation de la liaison carbone-carbone du composé **F** (schéma 90).

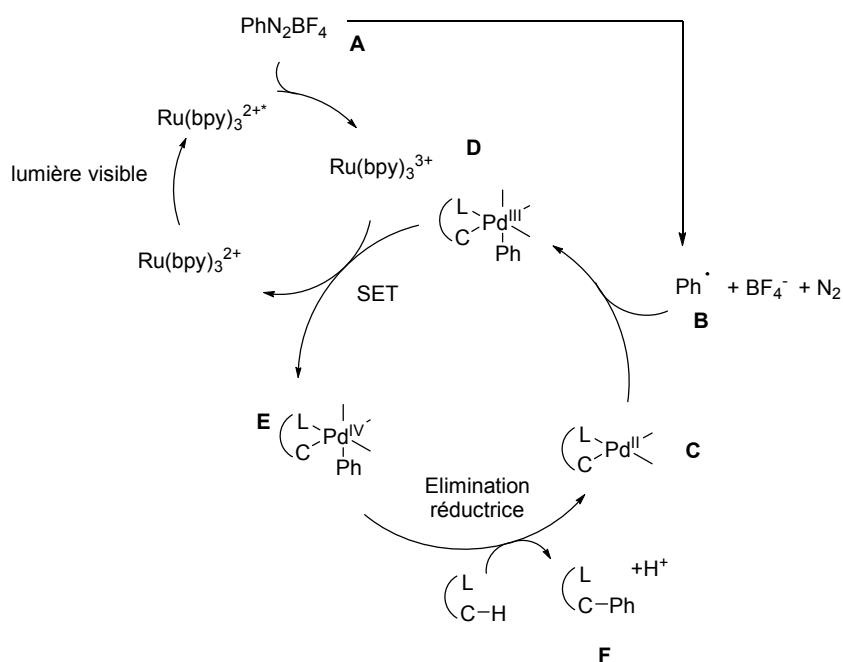


Schéma 90: Mécanisme plausible pour la catalyse duale palladium/ruthénium

Au laboratoire, des travaux ont montrés¹⁰² la faisabilité de l'élimination réductrice à partir de Pd^{III} , contrairement à Sanford qui propose une élimination réductrice à partir du Pd^{IV} (schéma 91). Des barrières énergétiques plus faibles ont été calculées pour l'état de transition

¹⁰² Maestri, G; Malacria, M.; Derat, E. *Chem. Comm.* **2013**, 49, 10424-10426.

TS(Pd^{III}), par rapport à TS(Pd^{IV}). ($\Delta G = +3,5$ kcal/mol vs $+5,8$ kcal/mol). Il est donc probable que l'élimination réductrice se fasse directement à partir du Pd(III) lors de cette réaction.

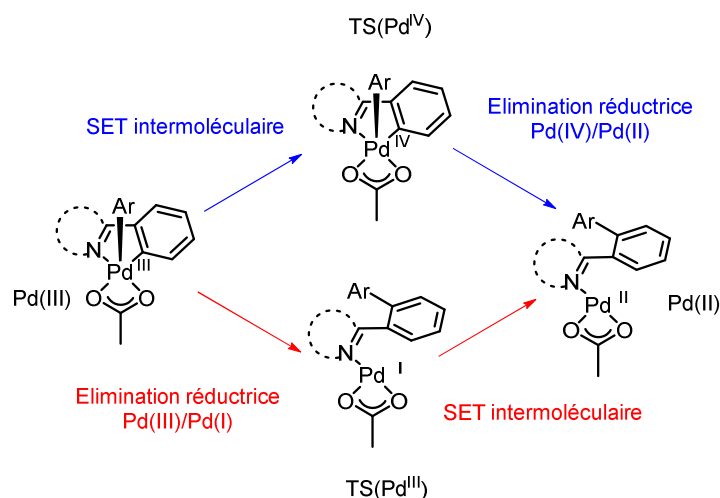


Schéma 91: Éliminations réductrices : à partir de Pd(IV) (en bleu) et Pd(III) (en rouge)

Toste¹⁰³ reporte en 2014 une catalyse duale ruthénium/or (ou iridium/or) dans une réaction d'expansion de cycle en présence d'un arène diazonium et de cycle substitué en β **146** par un alcène ou un allène (schéma 92).

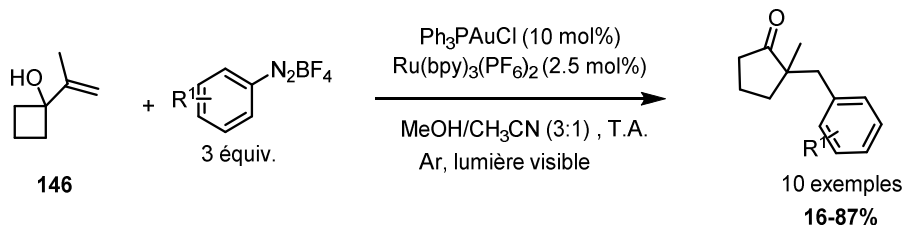


Schéma 92: Catalyse duale Ruthénium/Or dans une réaction d'expansion de cycle

Comme dans les travaux de Sanford, le ruthénium joue un rôle dans la formation d'un radical aryle **A** à partir de diazonium. Celui-ci oxyde le complexe d' Au^{I} en Au^{II} . Une oxydoréduction a alors lieu entre ce dernier et $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$. L'alcène **B** se coordine ensuite au complexe d' Au^{III} , suivie de l'expansion de cycle et de l'élimination réductrice, permettant la formation du composé **C**. (schéma 93).

¹⁰³ Shu, X.-Z.; Zhang, M.; He, Y.; Frei, H.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5844-5847.

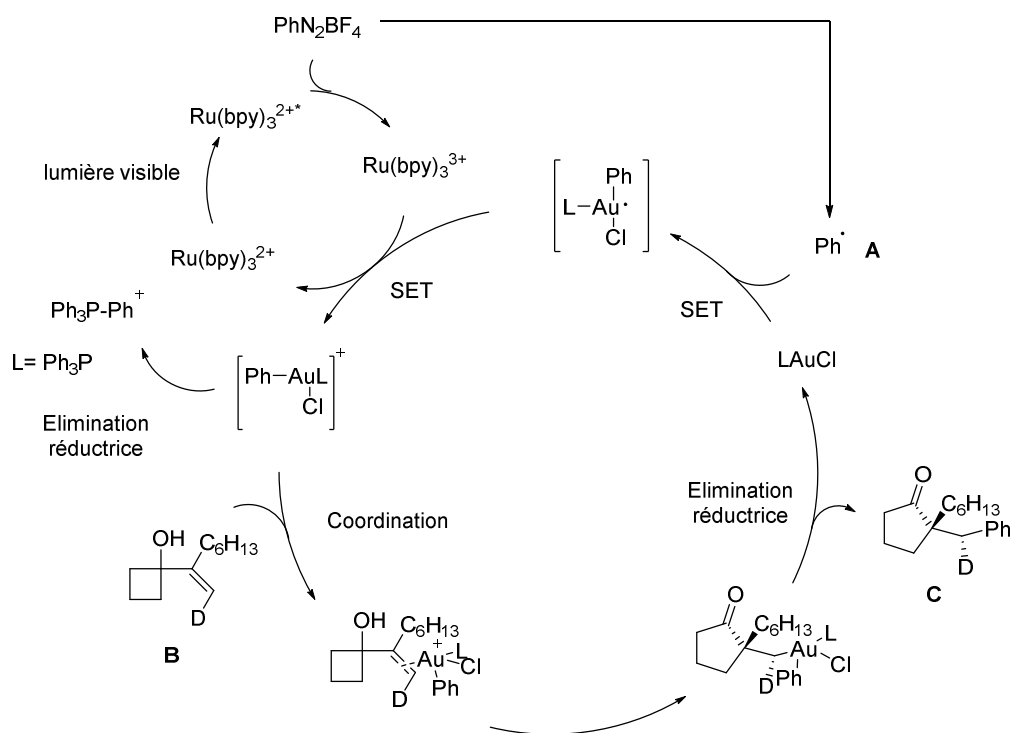


Schéma 93: Cycle catalytique d'expansion de cycle

Inspirés par les nouvelles avancées en matière de catalyse duale et de catalyse photorédox, c'est dans cette optique que nous avons voulu développer une nouvelle réaction pour la création de liaison Csp^2-Csp^2 , alliant catalyse photorédox au ruthénium et CH activation par un complexe d'or I.

I.4 Conclusion

Les composés biaryliques ont un intérêt certain en tant que composés biologiques mais aussi en synthèse organique. Beaucoup de méthodes ont été développées à cet effet impliquant les métaux de transition. En revanche, l'utilisation de la catalyse photorédox est assez récente, et à fortiori associé à un métal capable de réaliser une CH activation. Peu d'exemples existent en effet en catalyse duale et encore moins concernant la synthèse de composés biaryliques. Souhaitant développer une réaction originale pour accéder à ses motifs, nous avons accès nos travaux sur une catalyse duale ruthénium/or.

II. Résultats-Discussions

II.1. Construction de biaryles par catalyse photoredox

II.1.1. Objectif du projet

Dans un contexte où la chimie tend à être de plus en plus verte, nous souhaitons développer les couplages Csp^2-Csp^2 en tirant profit de la catalyse photoredox. Ce projet a été réalisé en collaboration avec Filipe Gomes au sein de l'équipe de Malacria. Nous inspirant des travaux de Sanford, sur la catalyse duale, nous avons pensé à utiliser l'or comme partenaire d'oxydoréduction selon le mécanisme présenté ci-après. L'utilisation de diazonium, composés très réactifs ne générant comme déchets que du diazote et de l'acide tétrafluoroborique formellement, permettrait de réaliser l'addition d'un radical généré suivie d'une CH activation (schéma 94). Les récents travaux de Larrosa¹⁰⁴ et Russell¹⁰⁵ ont en effet montré qu'il était possible de réaliser une telle réaction en présence d'un complexe d'or et d'un oxydant, et ce avec une bonne régiosélectivité.

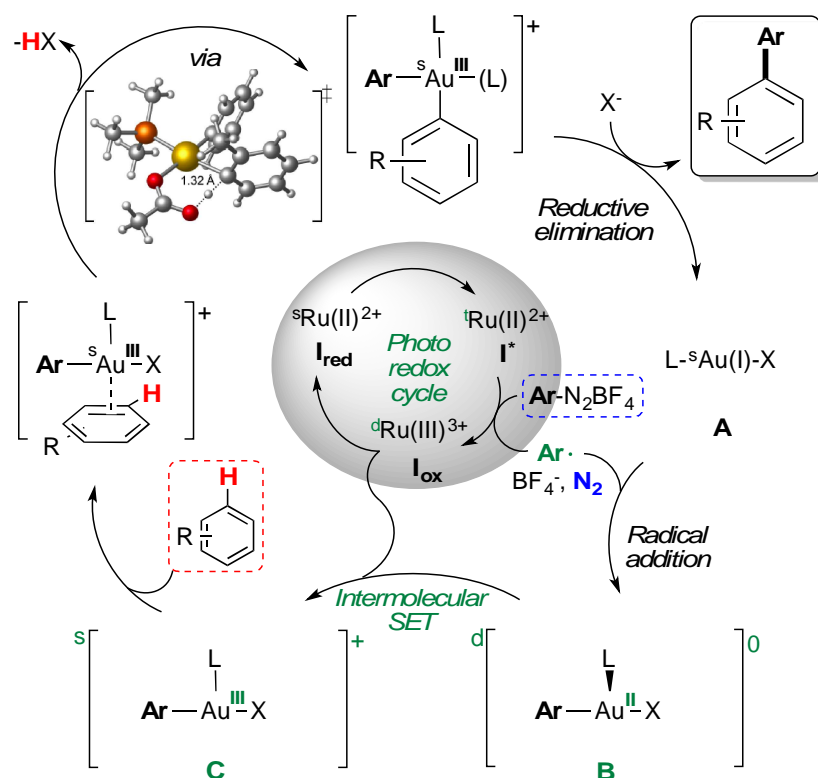


Schéma 94: Stratégie de catalyse duale Au/Ru proposée

¹⁰⁴ Cambeiro, X. C.; Boorman, T. C.; Lu, P.; Larrosa, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1781-1784.

¹⁰⁵ Ball, L. T.; Lloyd-Jones, G. C.; Russell, C. A. *Science* **2012**, 337, 1644-1648.

La lumière permet d'exciter le complexe de ruthénium^{II}. Il passe d'un état singulet à un état triplet. Puis il subit une réduction en cédant un électron à l'arène diazonium, formant ainsi du diazote et un radical aryl. Ce dernier s'additionnerait sur le complexe d'or^I **A**, pour donner l'intermédiaire d'or^{II} **B**. Une étape d'oxydoréduction aurait lieu entre les deux métaux, permettant de régénérer le complexe de ruthénium^{II} du départ ainsi que l'espèce **C** où l'or serait de degré d'oxydation III. Une CH activation sur le 2^{ème} aryle suivie d'une élimination réductrice conduirait au produit de couplage désiré tout en reformant le complexe de d'or **A**.

II.1.2. Synthèse des arènes diazoniums

Afin de rendre le champ d'application de la réaction plus intéressant, il a été nécessaire de réaliser la synthèse de quelques produits de départ non disponibles commercialement. Plusieurs méthodes de diazotation ont été envisagées.

II.1.2.1. Nitrite de sodium

Nos premiers essais ont portés sur la méthode utilisée par Timms¹⁰⁶ faisant réagir le nitrite de sodium sur une aniline en présence d'acide tétrafluoroborique dans l'eau à froid (schéma 95).

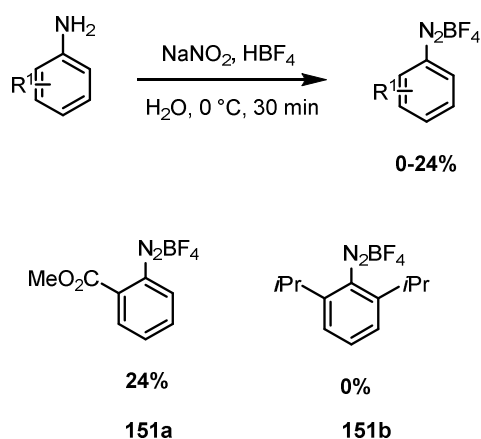


Schéma 95: Synthèse d'arène diazonium

¹⁰⁶ Hanson, P.; Jones, J. R.; Taylor, A. B.; Walton, P. H.; Timms, A. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2002**, 1135-1150.

Cependant les rendements obtenus sont très modestes, ce qui pourrait être dû à la faible solubilité des amines. Partant de cette hypothèse, nous avons envisagé de réaliser cette réaction dans un solvant organique avec un agent nitrant soluble également.

II.1.2.2. Isopentyl nitrite

Une alternative a été l'utilisation d'isopentyl nitrite dans l'éthanol¹⁰⁷ (schéma 96).

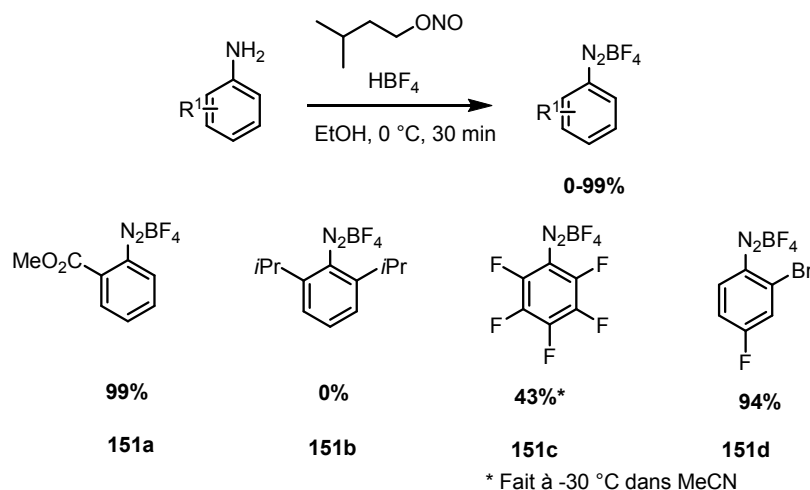


Schéma 96 : Synthèse de diazonium avec l'isopentyl nitrite

Un meilleur rendement a été observé pour le composé **151a**. Les faibles rendements observés avec la méthode précédente provenait donc bien du manque de solubilité des amines dans l'eau. D'autres diazoniums substitués par des groupements fluoro ou bromo ont ainsi pu être synthétisés de la même manière avec de très bons rendements. Le composé pentafluoré présente un rendement plus faible de 43% pouvant s'expliquer par sa grande instabilité, d'ailleurs il a dû être synthétisé à -30 °C. Le composé **151b** n'a pas pu être obtenu, un fort dégagement gazeux a été observé lors de sa filtration. Son instabilité pourrait être due aux groupements isopropyl en *ortho* de la fonction diazotée. Le mécanisme de la réaction de diazotation est représenté en schéma 97:

¹⁰⁷ Murphy, J. A.; Rasheed, F.; Gastaldi, S.; Ravishanker, T.; Lewis, N. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1997**, *10*, 1549-1558.

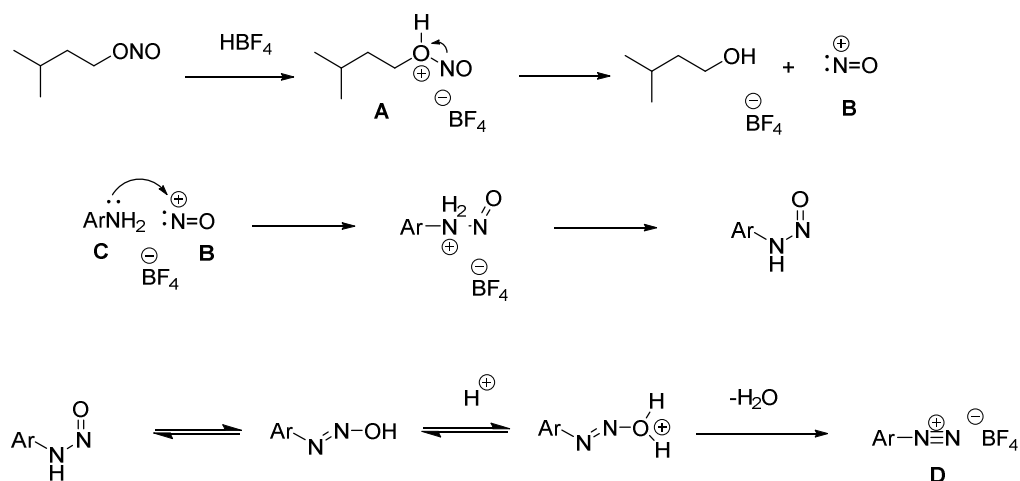
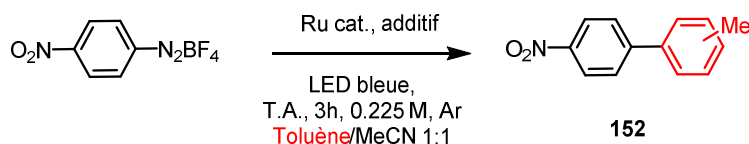


Schéma 97 : Mécanisme de formation du diazonium tétrafluoroborate avec l'isopentylnitrite

L'acide tétrafluoroborique protone le nitrite d'isopentyle permettant de former l'intermédiaire **A**. L'alcool amylique se forme ainsi que l'espèce active, l'ion nitrosonium **B**. Le nucléophile **C** s'additionne ensuite sur l'espèce active **D**. Des équilibres acido-basiques ont lieu avant la formation du diazonium tétrafluoroborate.

II.1.3. Optimisation des conditions réactionnelles

L'optimisation de la réaction s'est effectuée avec le 4-nitrobenzènediazonium tétrafluoroborate et du toluène (tableau 6). Les diazoniums étant de nature très réactive, nous avons au début employé 40 équivalents d'aromatiques. La quantité et la nature des catalyseurs ont été étudiées.



Entrée	Catalyseur, mol%	Additif, mol%	Rendement ^a (%)
1 ^b	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ , 0.5	JP ^c Au(MeCN)SbF ₆ , 10	81
2 ^b	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ , 0.5	PPh ₃ AuCl, 10	63
3	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ , 0.5	PPh ₃ AuCl, 10	62
4	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ , 0.5	--	66
5	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂ , 0.5	--	71
6	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂ , 0.5	JP ^c Au(MeCN)SbF ₆ , 10	70
7	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂ , 0.5	PPh ₃ AuCl, 10	68
8	Ru(bpy) ₃ (SbF ₆) ₂ , 0.5	--	79
9 ^c	Ru(bpy) ₃ (SbF ₆) ₂ , 2.5	--	traces
10 ^d	--	--	10

^a ArN₂BF₄ 0.45 mmol, rendements isolés ^b Avec 0.9 mmol de K₂CO₃ ^c Sans irradiation pendant 24h ^d sans photocatalyseur pendant 72h ^e JP = JohnPhos, (2-biphényl)di-*tert*-butylphosphine.

Tableau 6: Optimisation des conditions réactionnelles

Pour notre premier essai (entrée 1, tableau 6), le 4-nitrobenzènediazonium tétrafluoroborate réagit avec le toluène (40 équivalents) en présence de 0,5 mol% de Ru(bpy)₃Cl₂, commercial, de 10 mol% de JPAu(MeCN)SbF₆ et de deux équivalents de base sous irradiation à 452 nm pendant 3h. Nous avons pu obtenir à notre grande satisfaction le produit désiré **152** avec un très bon rendement de 81% en un mélange de trois régioisomères. Le toluène a été arylé en un ratio de 4 : 1.3 : 1 en *ortho*, *meta* et *para* respectivement. Nous avons constaté que la base n'a pas d'influence sur le rendement (entrées 2 et 3, tableau 6). En changeant le complexe d'or par AuPPh₃Cl, des rendements légèrement plus faibles sont observés (entrée 1 et 2, tableau 6). De plus aucune influence sur la sélectivité n'a été observée, remettant alors en cause notre hypothèse de départ concernant le mécanisme. Une substitution aromatique homolytique a alors été envisagée.

Dans le but de comprendre la chute du rendement en l'absence de complexe d'or (entrée 1 et 4, tableau 6), une hypothèse a été postulée concernant l'influence des contre-ions. Un test a donc été effectué avec Ru(bpy)₃(PF₆)₂ (entrée 5, tableau 6), et à titre de comparaison en présence de complexe d'or (entrées 6 et 7, tableau 6). Nous avons synthétisé le complexe

Chapitre II Synthèse de composés biaryliques Partie II

$\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{SbF}_6)_2$ selon la procédure de Mingos¹⁰⁸ (schéma 98), puisque l'anion SbF_6^- est non-coordinant et permet une meilleure solubilité du complexe.

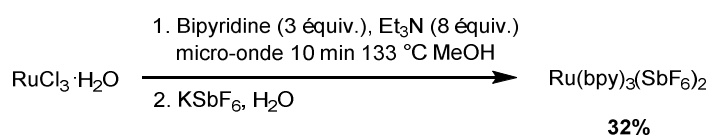


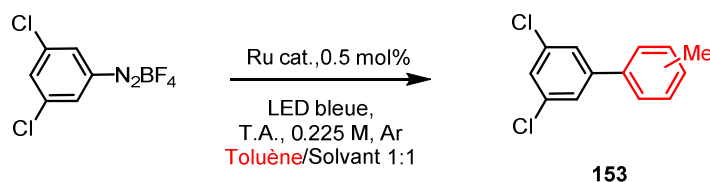
Schéma 98: Synthèse d'un complexe de ruthénium

En réalisant la réaction, nous avons alors pu obtenir le produit désiré avec un rendement de 79% comparable à l'entrée 1. Cela suggère qu'il pourrait y avoir une métathèse d'anions entre l'or et le ruthénium.

En guise de réactions de contrôle, des tests ont été réalisés en absence de lumière ou de catalyseur (entrée 9 et 10, tableau 6 respectivement). Les faibles rendements observés montrent l'importance de ces deux paramètres pour la réaction.

Il est courant d'utiliser l'acétonitrile comme solvant des complexes de ruthénium. Cela dit, notre curiosité nous a amenée à expérimenter d'autres solvants polaires comme le DMF et le DMSO (tableau 7).

¹⁰⁸ Baghurst, D. R.; Mingos, D. M. P. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1992**, 1151-1155.



Entrée	Catalyseur <i>mol %</i>	Solvant	Rendement ^a (%)	Temps (h)
1	Ru(bpy) ₃ (SbF ₆) ₂ 0.5	MeCN	84	6
2	Ru(bpy) ₃ (SbF ₆) ₂ 0.5	DMF	50	1
3	Ru(bpy) ₃ (SbF ₆) ₂ 0.5	DMSO	62	1
4	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ 0.5	MeCN	66	3
5	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ 0.5	DMF	58	1
6	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ 0.5	DMSO	64	1

^a ArN₂BF₄ 0.45 mmol, rendements isolés

Tableau 7: Screening des solvants de la réaction

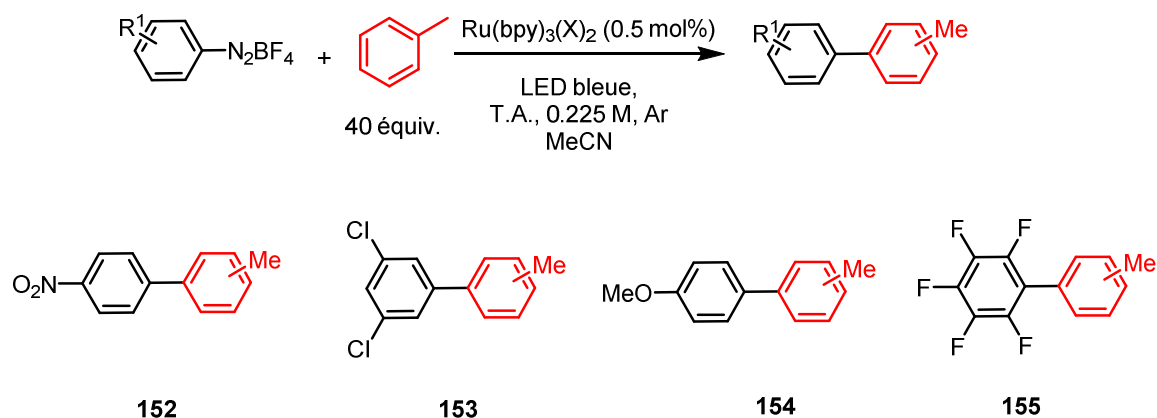
Réalisant la réaction avec le 3,5-dichlorobenzènediazonium tétrafluoroborate dans l'acétonitrile, un rendement de 84% est observé avec le Ru(bpy)₃(SbF₆)₂ (entrée 1 tableau 7), 66% avec Ru(bpy)₃Cl₂ (entrée 2, tableau 7). La conversion totale a lieu au bout de 6h. Nous avons constaté que les temps de réactions étaient plus rapides dans le DMF ou le DMSO quel que soit le catalyseur choisi. Cependant les rendements obtenus sont moins bons que dans l'acétonitrile. C'est pourquoi il est le solvant de choix pour la suite de nos expériences.

II.1.4. Scope

Une fois les conditions expérimentales définies, différents substrats aromatiques ont été testés dans cette réaction : des arènes simples et des arènes fonctionnalisés.

II.1.4.1. Arylation d'arènes simples

La réaction a tout d'abord été testée avec le toluène.



Entrée	Produit	X	Temps (h)	Rendement ^a (%)	Sélectivité (o:m:p)
1	152	Cl	3	66	4:1.3:1
2		SbF ₆		79	3.6:1.3:1
3	153	Cl	3	83	4:1.3:1
4		SbF ₆		84	3.3:1.2:1
5	154	SbF ₆	48	32	4.5:1.6:1
6	155	SbF ₆	12	71	1.8:1.3:1

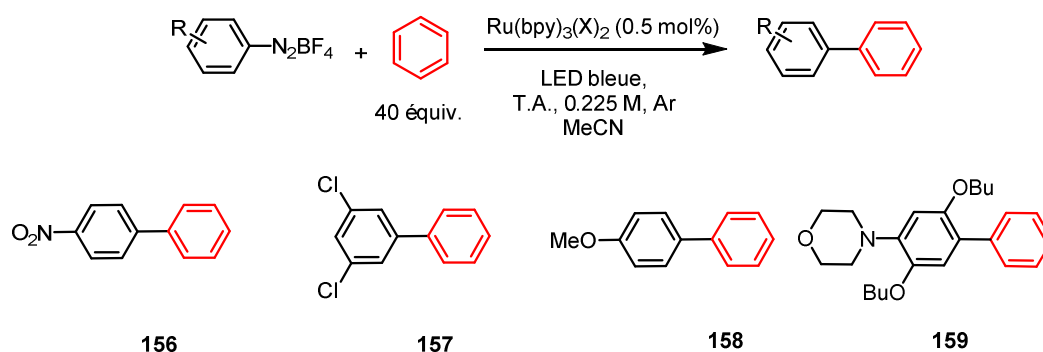
^aArN₂BF₄ 0.45 mmol, rendements isolés

Tableau 8: Résultats de l'arylation du toluène

La réaction a été réalisée avec des diazoniums électro-enrichis (**154**) ou appauvris (produits **152**, **153** et **155**). Dans tous les cas, le produit majoritaire observé est l'*ortho*. Ce qui est généralement observé dans les réactions radicalaires. Les rendements peuvent varier selon le catalyseur utilisé (entrée 1 et 2, tableau 8). L'utilisation de diazonium électroenrichi a considérablement ralenti la réaction puisqu'une conversion totale est observée au bout de 48h, et le rendement obtenu est faible (entrée 5, tableau 8). Dans le cas du pentafluorobenzènediazonium, la sélectivité est moins bonne que dans les autres cas mais les résultats sont assez similaires à ceux obtenus par Kochi¹⁰⁹, qui utilise KI comme initiateur de radicaux.

¹⁰⁹ Kosynkin, D.; Bockman, T. M.; Kochi, J. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 2003-2012.

L'arylation a également été testée en prenant le benzène comme accepteur (tableau 9).



Entrée	Produit	X	Temps (h)	Rendement ^a (%)
1	156	Cl	8	79
2		SbF ₆	23	80
3	157	Cl	13	73
4		Cl ^b	4	86
5		SbF ₆	24	91
6	158	SbF ₆	12	37
7	159	SbF ₆	24	50

^a ArN₂BF₄ 0.45 mmol, rendements isolés ^b Avec 10 mol% de JPAu(MeCN)SbF₆

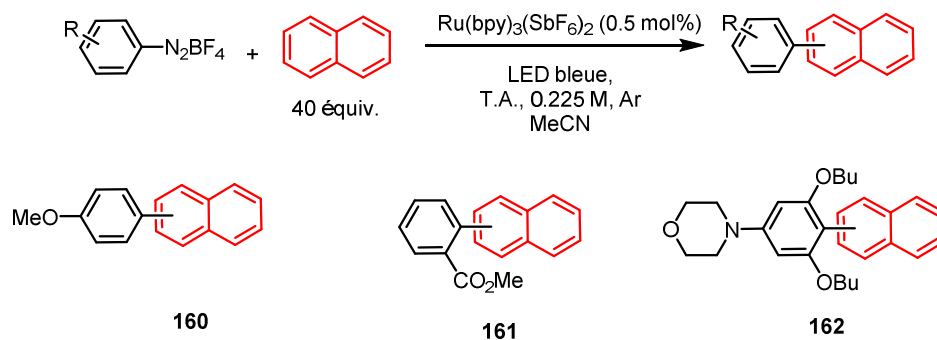
Tableau 9: Résultats de l'arylation du benzène

Les rendements restent corrects avec les diazoniums portant des groupements attracteurs (entrées 1-5 tableau). Si les temps de réaction sont plus rapides en présence de Ru(bpy)₃Cl₂, et même en ajoutant un sel d'or (entrée 4, tableau 9), les rendements sont meilleurs avec le Ru(bpy)₃(SbF₆)₂ (91% vs 73% et 86% pour le composé **157**). Les substituants chlorés ainsi qu'un diazonium portant un groupement plus encombré (entrée 7, tableau 9) sont tolérés. Par contre, les diazonium électroenrichi ont des temps de réaction plus long et un rendement plus faible (entrée 6, tableau 9). Les rendements restent corrects avec les diazoniums portant des groupements attracteurs (entrées 1-5 tableau). Si les temps de réaction sont plus rapides en présence de Ru(bpy)₃Cl₂, et même en ajoutant un sel d'or (entrée 4, tableau 9), les rendements sont meilleurs avec le Ru(bpy)₃(SbF₆)₂ (91% vs 73% et 86% pour le composé **157**). Les substituants chlorés ainsi qu'un diazonium portant un groupement plus encombré

Chapitre II Synthèse de composés biaryliques Partie II

(entrée 7, tableau 9) sont tolérés. Par contre, les diazonium électroenrichi ont des temps de réaction plus long et un rendement plus faible (entrée 6, tableau 9).

Ensuite, des tests ont été effectués en utilisant le naphthalène comme aromatique accepteur (tableau 10).



Entrée	Produit	Temps (h)	Rendement ^a	Sélectivité
			(%)	(α : β)
1	160	24	86	5.8:1
2	161	36	54	4.1:1
3	162	24	50	4.2:1

^a ArN₂BF₄ 0.45 mmol, rendements isolés

Tableau 10: Résultats de l'arylation du naphthalène

Le régioisomère majoritaire est l' α dans tous les exemples. Comme précédemment, lorsque la réaction est réalisée avec le *para*-méthoxybenzenediazonium, la conversion totale a lieu au bout de temps assez long. Les sels de diazonium substitués en *ortho* ont permis d'obtenir les produits correspondants avec des rendements plus modestes (entrées 2 et 3, tableau 10).

Enfin, le *para*-xylène a également été testé dans notre réaction (schéma 99).

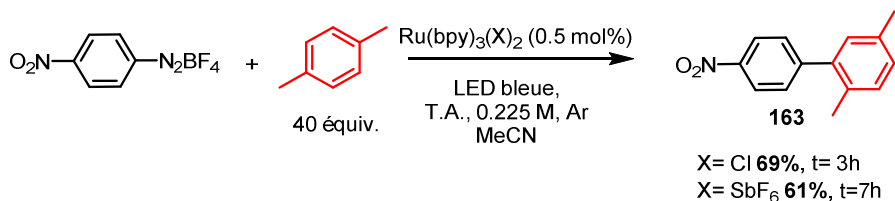
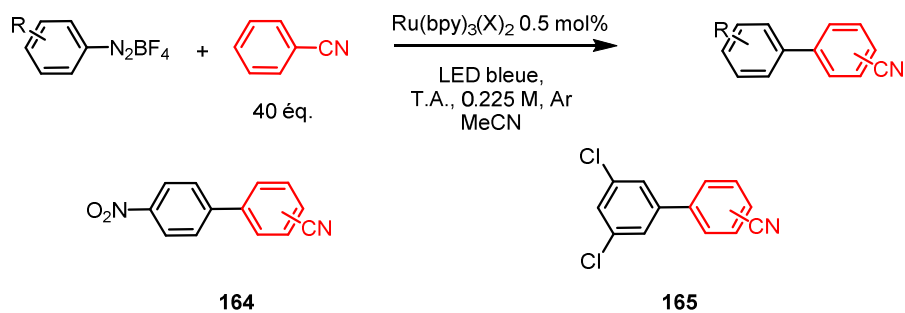


Schéma 99: Résultats de l'arylation du *p*-xylène

Un temps de réaction plus long est observé lorsque le catalyseur possède SbF₆ comme cation, les rendements sont corrects et similaires pour les deux types de photocatalyseur.

II.1.4.2. Arylation d'arènes fonctionnalisés

Plusieurs aromatiques substitués par des groupements attracteurs ou donneurs ont été utilisés. La réaction a tout d'abord été testée avec le benzonitrile (tableau 11).



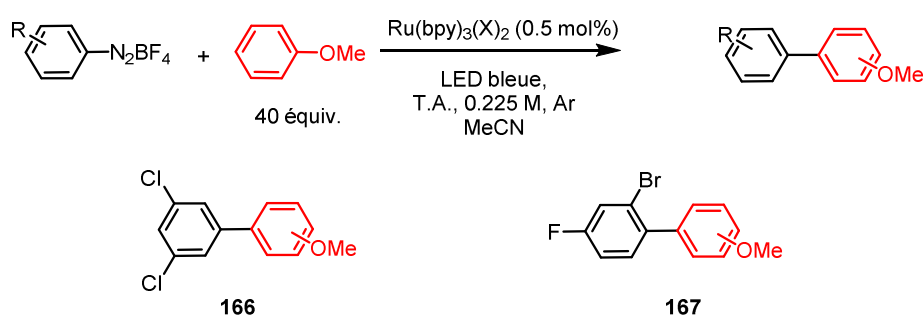
Entrée	Produit	X	Temps (h)	Rendement ^a	Sélectivité
				(%)	(<i>o:m:p</i>)
1	164	SbF ₆	8	67	3.5:1:1.4
2		Cl	7	37	5.8:1:2.1
3		Cl ^b	7	82	5.7:1:2.2
4	165	SbF ₆	24	87	5.5:1:2.3

^a ArN₂BF₄ 0.45 mmol, rendements isolés ^b Avec 10 mol% de JPAu(MeCN)SbF₆

Tableau 11: Résultats de l'arylation du benzonitrile

Dans tous les cas, le régioisomère majoritaire est l'*ortho*. Ces résultats peuvent être comparés avec ceux d'Hayashi⁹⁵ qui a obtenu le même rapport de régioisomères en présence de benzonitrile. De façon surprenante, le rendement obtenu avec Ru(bpy)₃Cl₂ et le 3,5-dichlorobenzediazonium est plus faible (entrée 2, tableau 11) qu'avec le catalyseur dont le contre-ion est SbF₆ (entrée 4, tableau 11) et qu'en présence d'un sel d'or (entrée 3, tableau 11), mais par contre les sélectivités sont très similaires dans les trois cas.

L'anisole a ensuite été testée (tableau 12).



Entrée	Produit	X	Temps (h)	Rendement ^a	Sélectivité
				(%)	(<i>o:m:p</i>)
1	166	Cl	1	92	4.6:1:1.2
2		SbF ₆		91	4.1:1:1.2
3	167	SbF ₆	1	72	3.3:1:1.5

^a ArN₂BF₄ 0.45 mmol, rendements isolés

Tableau 12: Résultats de l'arylation de l'anisol

Les réactions en présence d'anisole sont très rapides et efficaces puisqu'il y a conversion totale en une heure et d'excellents rendements sont observés. L'anisole est donc un très bon partenaire pour cette réaction. Comme dans tous les exemples vus jusqu'à présent, le régioisomère *ortho* est majoritaire, par contre le composé *para* est en plus grande quantité que le *mé*ta, ce qui est différent par rapport aux exemples avec le toluène ou le benzonitrile. Le composé **167** a pu être synthétisé à grande échelle en partant de 2.25 mmol, avec un rendement de 72% et un temps de réaction de 20h.

Enfin un dernier exemple avec les arènes fonctionnalisés montre que cette réaction est compatible en présence d'halogènes (schéma 100).

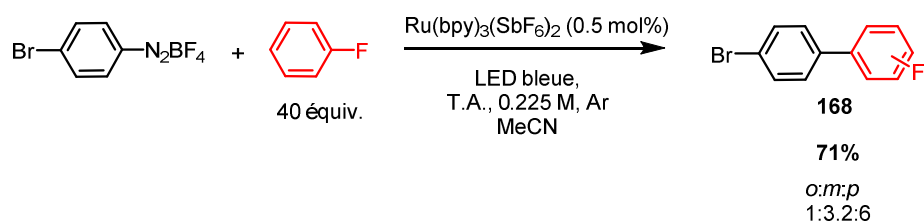
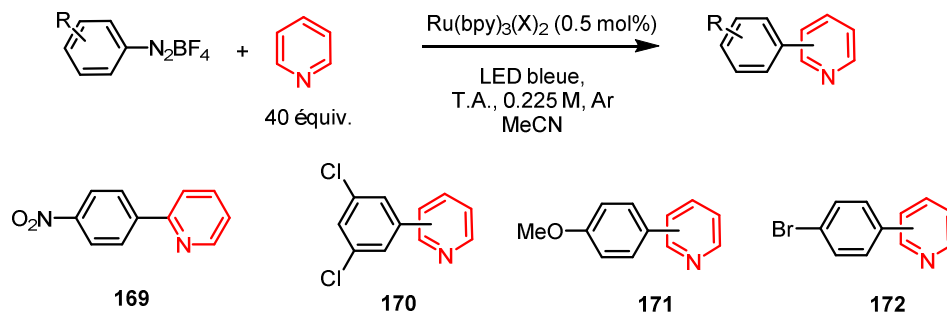


Schéma 100: Résultats de l'arylation du fluorobenzène

Bien qu'en général le régioisomère *ortho* soit majoritaire, dans le cas d'un aromatique substitué par un fluor, le majoritaire est le *para*.

II.1.4.3. Arylation d'hétérocycles

La pyridine et le furane sont les deux hétérocycles à avoir été employés pour ce couplage biarylique (tableau 13 et schéma 101, respectivement).



Entrée	Produit	X	Temps (h)	Rendement ^a	Sélectivité
				(%)	(α : β)
1	169	SbF ₆	2	41	α
2		Cl	1	39	α
3	170	SbF ₆	1	55	2.3:1
4		SbF ₆ ^b	1	73	1:8
5	171	SbF ₆	5	63	2.3:1
6		SbF ₆ ^b	5	72	15.6:1
7	172	Cl	1	18	α
8		SbF ₆	1	21	2:1

^a ArN₂BF₄ 0.45 mmol, rendements isolés ^b Avec 2 équivalents de K₂CO₃

Tableau 13: Résultats de l'arylation de la pyridine

La régiosélectivité sur la pyridine semble très dépendante des conditions réactionnelles ainsi que de la substitution sur le diazonium. L'arylation avec le 4-nitrobenzènediazonium conduit à un seul régioisomère avec un rendement de 41% (entrée 1, tableau 13). Dans les mêmes conditions expérimentales, le 3,5-dichlorobenzènediazonium conduit à un mélange de régioisomères en faveur de α (entrée 3, tableau 13) alors qu'en ajoutant une base, le régioisomère β est majoritaire (entrée 4, tableau 13). Le rendement chute en présence de Ru(bpy)₃Cl₂ (entrée 2, tableau 13). Cette inversion du rapport des régioisomères en présence de base est également observée avec le 4-méthoxybenzènediazonium. Le rendement est meilleur avec une base (72%, entrée 6, tableau). Curieusement, dans les travaux de Xiao, une réaction similaire réalisée dans l'eau avec du Ru(bpy)₃Cl₂ et le 4-méthoxybenzènediazonium permet d'obtenir une régiosélectivité différente de celle que nous avons observée et un temps

de réaction beaucoup plus long. La principale différence entre nos travaux et ceux de Xiao est le solvant. Enfin, la réaction de couplage présente des rendements très faibles avec le bromobenzènediazonium, quel que soit le catalyseur utilisé (entrées 7 et 8, tableau 13).

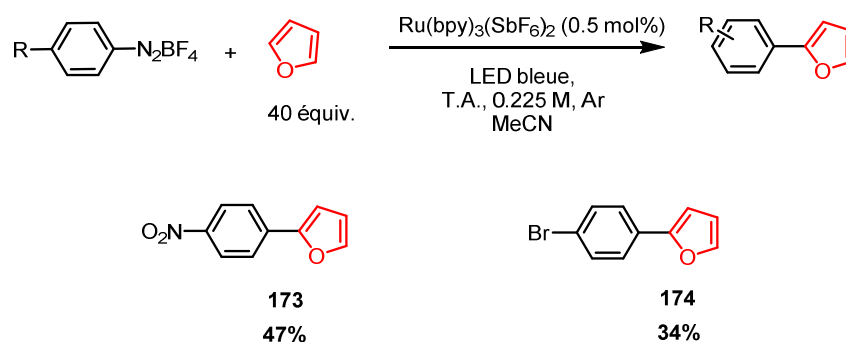
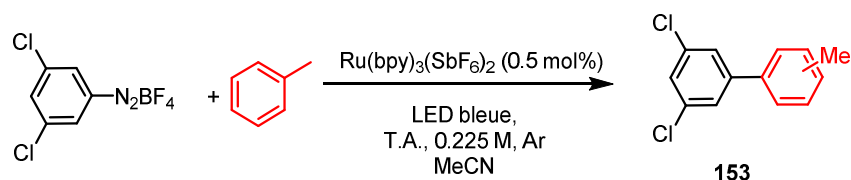


Schéma 101: Résultats de l'arylation du furane

L'arylation avec le furane s'est faite régiosélectivement en α de l'oxygène, malgré des rendements modestes. Ce type de résultat a également été observé dans les travaux de König utilisant l'éosine comme photocatalyseur.

II.1.5. Limitations

L'influence de la quantité d'aromatiques ainsi que celle des conditions expérimentales ont été vérifiées (tableau 14).



Entrée	Equivalents de toluène	Temps (h)	Rendement ^a (%)
1	10	48	59
2	20	23	70
3	40	4	84

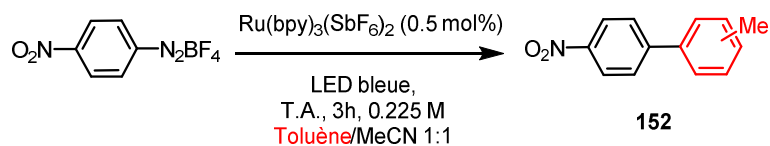
^aArN₂BF₄ 0.45 mmol, rendements isolés

Tableau 14: Influence de la quantité d'aromatiques

Toutes les réactions ont été réalisées avec 40 équivalents de toluène. Si l'on réduit cet excès à 20 équivalents on observe une baisse notable du rendement ainsi qu'un temps de réaction bien plus long (entrée 2, tableau 14). Du fait de la grande réactivité du diazonium, en augmentant la concentration du milieu, pourrait favoriser statistiquement la réaction entre une molécule de diazonium et un arène afin de former des composés diazoïques. Sans surprise en diminuant le nombre d'équivalents à 10 (entrée 1, tableau 14), le temps de réaction augmente tandis que le rendement diminue.

L'influence de l'atmosphère et de l'eau a été quantifiée, puisque nos réactions se déroulent normalement en atmosphère inerte et dans des solvants anhydres et dégazés (tableau 15).

Chapitre II Synthèse de composés biaryliques Partie II



Entrée	Conditions	Temps (h)	Rendement ^a (%)
1	-	6	79
2	A l'air libre	24	63
3	En présence d'eau	1	63

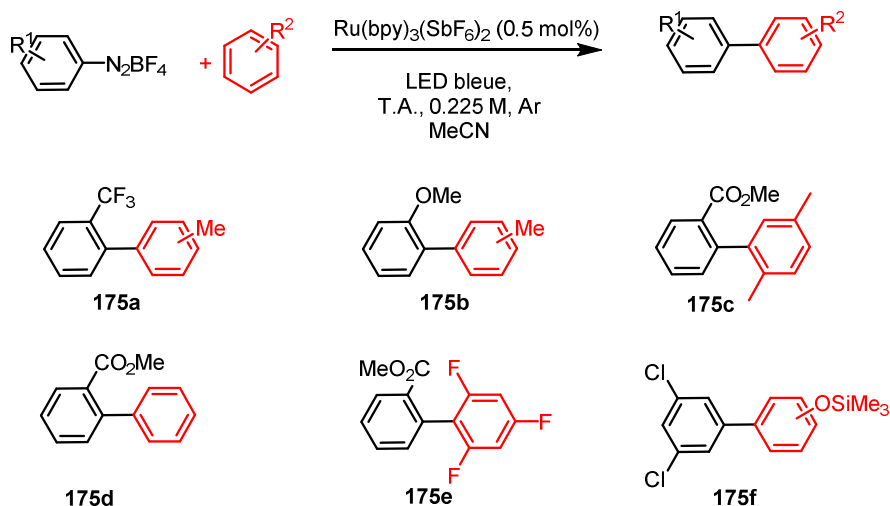
^a ArN₂BF₄ 0.45 mmol, rendements isolés

Tableau 15: Test des limites de la réaction

Il est intéressant de remarquer que la présence d'une petite quantité d'eau accélère la réaction malgré le plus faible rendement obtenu comparé à celle de contrôle (63% entrée 3 vs 79% entrée 1, tableau 15). Le rendement est également plus faible lorsque la réaction a lieu à l'air libre (entrée 2, tableau 15) avec un ralentissement de la réaction.

Certains diazoniums ou arènes ont présentés des résultats insatisfaisants (tableau 16).

Chapitre II Synthèse de composés biaryliques Partie II



Entrée	Produit	Temps (h)	Rendement ^a	Sélectivité
			(%)	(<i>o:m:p</i>)
1	175a	18	10	<i>nd</i>
2	175b	23	30	3:1.7:1
3	175c	15	10	-
4	175d	20	18	-
5	175e	24	22	-
6	175f	1	0	-

^aArN₂BF₄ 0.45 mmol, rendements isolés *nd* : non déterminé

Tableau 16: Limites de l'étendue de la réaction

Les diazoniums substitués en *ortho* forment les produits correspondants avec un faible rendement (entrées 1 à 5, tableau 16). La raison serait qu'ils ont plus tendance à se réduire du fait de l'encombrement stérique. Le composé **175b** est obtenu avec un rendement de 30%, et une régiosélectivité en faveur du composé *ortho*. Les groupements sensibles aux conditions acides comme un silane ne permettent pas d'obtenir le composé souhaité.

II.1.6. Mécanisme de la réaction

En nous basant sur les données expérimentales et les précédents dans la littérature¹¹⁰, le mécanisme serait une substitution homolytique aromatique, présenté dans le schéma 102.

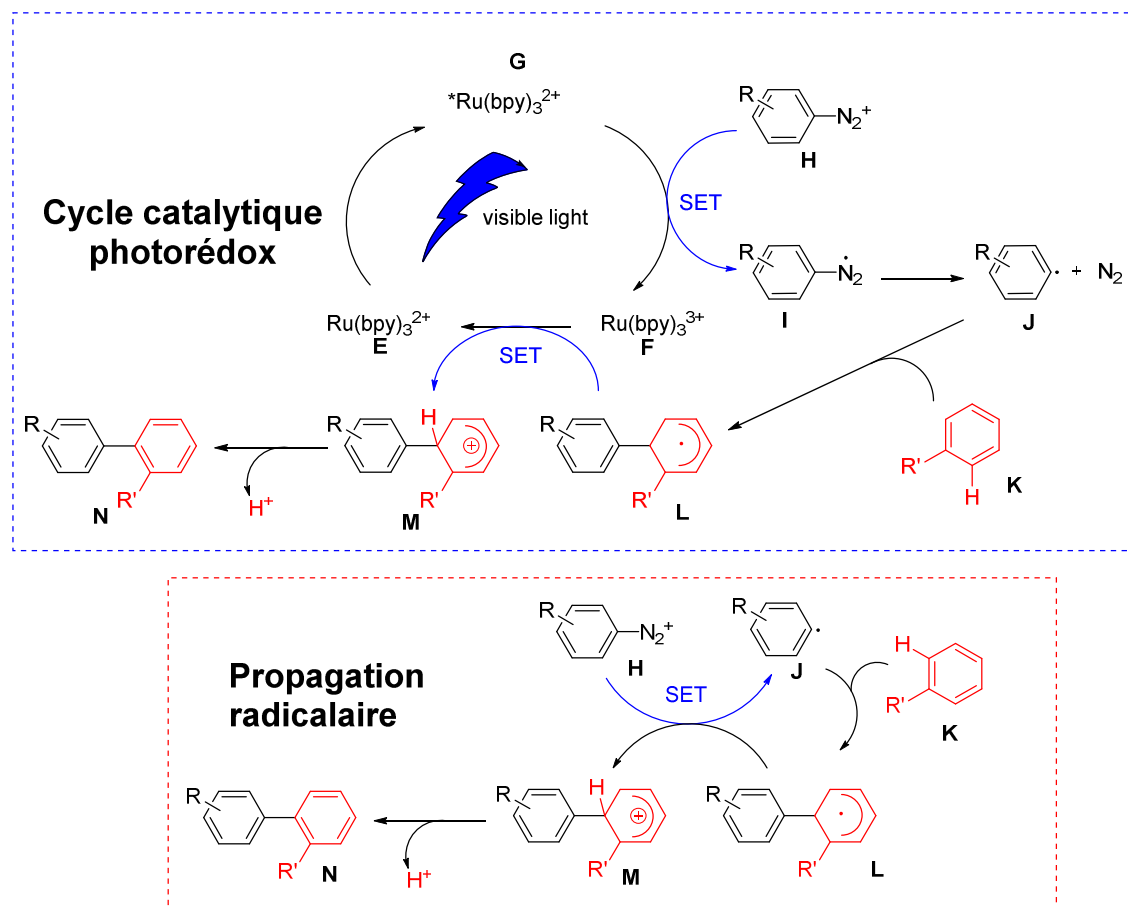


Schéma 102: Mécanisme proposé de la réaction

Le complexe $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ **E** passe à son état excité $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+*}$ **G** via l'irradiation par la lumière du visible. Ce dernier a transféré un électron au sel de diazonium **H**, permettant la formation du complexe de $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$ **F** et du composé **I**. Ce dernier engendre une molécule de diazote et le radical arylique **J**. S'ensuit une addition radicalaire sur un arène, permettant la formation de l'intermédiaire cyclohexadiényle **L**. Ensuite, deux mécanismes en compétition peuvent avoir lieu pour finir le cycle catalytique. Une première alternative est que le $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$, en tant qu'oxydant fort, peut oxyder l'espèce **L**, en régénérant l'espèce **E** et en

¹¹⁰ Studer, A.; Curran, D. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5018-5022.

formant le biaryle **P** après déprotonation. (schéma encadré en bleu). Une deuxième voie possible, proposée dans la littérature⁹⁷ (schéma encadré en rouge), est une propagation en chaîne radicalaire. Dans ce cas un transfert monoélectronique aurait lieu entre **H** et **L**, générant l'intermédiaire de Wheland **M** et le radical arylique **J**. Ensuite le biaryle **P** par réaromatisation, **O** pourrait enfin former le composé biarylique **P**, tandis que l'espèce **J** pourrait s'additionner sur un aromatique et ainsi de suite.

Les deux mécanismes proposés pourraient potentiellement être en compétition. Cependant, au vue des enthalpies libres de l'oxydation de **L** par **F** ($\Delta G = - 26.4 \text{ kcal.mol}^{-1}$) et du transfert monoélectronique ($\Delta G = + 0.6 \text{ kcal.mol}^{-1}$) entre **H** et **L**, l'oxydation est largement favorisée.

II.1.7. Conclusion

Nous avons développés une méthode simple de formation de biaryle à partir de sels de diazonium et d'arène, *via* une catalyse photorédox¹¹¹. C'est une méthode rapide, utilisant une faible quantité de ruthénium, qui tolère une large gamme de groupements fonctionnels sur les deux partenaires et réalisable à plus grande échelle sans diminution du rendement. Toutefois, les diazoniums substitués en *ortho* ne permettent pas d'obtenir les produits de couplage correspondants. Le mécanisme proposé est une substitution homolytique aromatique.

Nous avons pu constater que la réaction est sensible à certains paramètres. Il s'est donc avéré nécessaire que Filipe Gomes et moi-même réalisions les mêmes expériences plusieurs fois afin de s'assurer de la reproductibilité de celles-ci.

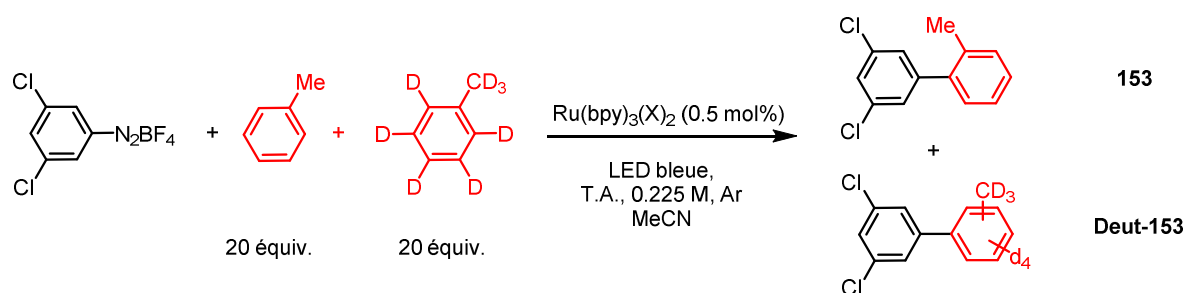
II.2. Mesure de KIE

Afin de mieux comprendre le mécanisme de la réaction nous avons envisagé de réaliser des mesures de KIE. En effet il est bien connu que les réactions dont l'abstraction de proton est l'étape cinétiquement déterminante, un effet cinétique isotopique est observé, une liaison C-H étant plus facilement rompue qu'une liaison C-D. Dans un premier temps, nous avons envisagé cette étude par l'utilisation de toluène/toluène d₈ dans un mélange 1:1 comme aryle, couplé avec le 3,5- dichlorobenzènediazonium.

¹¹¹ Gomes, F., Narbonne, V., Blanchard, F., Maestri, G., Malacria, M. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 464–469.

II.2.1. Résultats préliminaires

Pour mesurer une valeur de KIE, le toluène totalement deutéré et le toluène non deutéré doivent être ajoutés à la réaction en même nombre de moles de façon à avoir 20 équivalents de chaque aromatique. Les résultats sont consignés dans le tableau 17.



Entrée	Produit	X	Temps (h)	Rendement ^a (%)	Valeur du KIE K _H /K _D
1	153+Deut-153	Cl	3	87	1.03
2	153+Deut-153	SbF ₆	8	85	24

^a ArN₂BF₄ 0.45 mmol, rendements isolés

Tableau 17: Valeurs des KIE

Le résultat avec Ru(bpy)₃Cl₂ étant proche de 1, cela suggère qu'il n'y a pas d'effet cinétique isotopique et que l'étape d'abstraction de proton n'est pas l'étape cinétiquement déterminante. Par contre, un résultat assez surprenant est la valeur de KIE de 24 avec l'autre catalyseur, qui ne diffère que de par le contre-ion. La RMN des produits « **153+Deut-153** », obtenus après purification et correspondant à la réaction du tableau entrée 2 est montré sur la figure 15 ci-après.

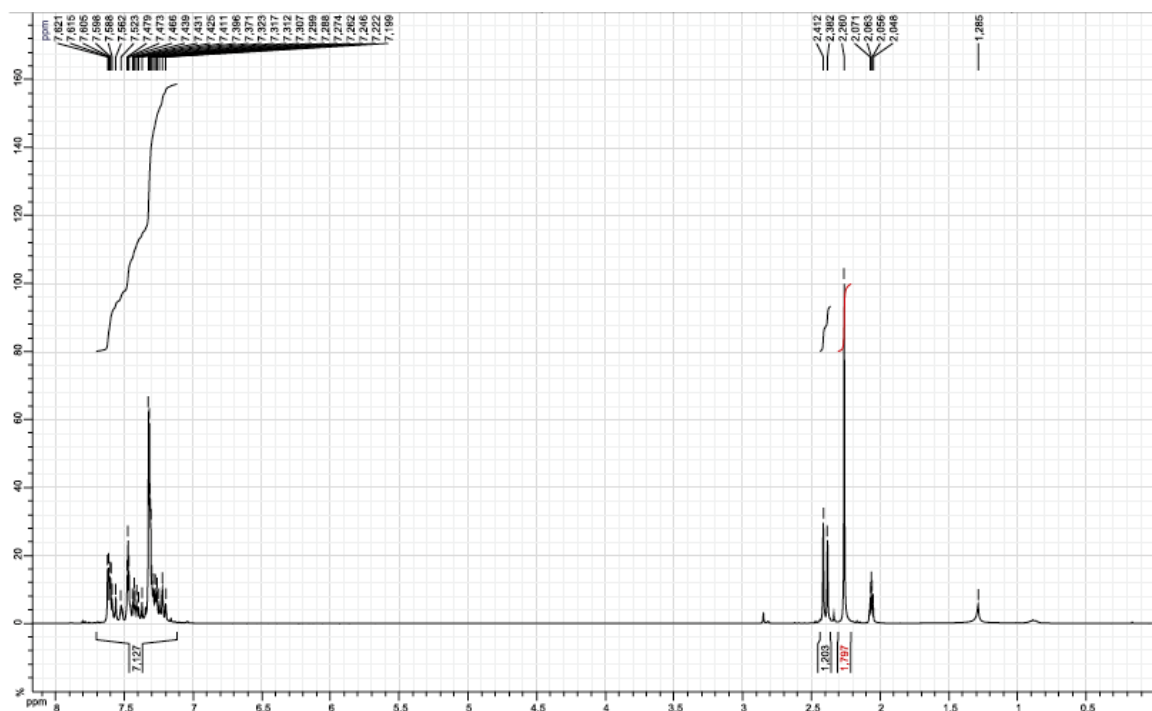


Figure 15: RMN de la réaction tableau entrée 2, temps de relaxation d1 = 1s

Le KIE se calcule comme suit : l'intégration des CH₃ entre 2.4 et 2.0 ppm est fixée à 3 puisque le toluène-d₈ possède un CD₃ et non un CH₃. Ensuite dans les aromatiques, on compte 7H provenant de la molécule non deutérée (**153**). Or, on peut voir une intégration de 7.127, soit une sur-intégration de 0.127 appartenant à la partie chlorée de la molécule **Deut-153**. Cette intégration équivaut donc à 3 protons aromatiques puisque l'autre partie de la molécule provient du toluène deutéré. Le KIE est donc égal à l'inverse du rapport sur-intégration/nombre de protons aromatiques de **Deut-153**. Soit ici : $KIE = 1/(0.127/3) = 24$

Une telle valeur laisse supposer que le produit majoritairement obtenu est issu du couplage entre le diazonium et le toluène non deutéré. Ceci nous a conduits à penser que le deutérium agissait en quelque sorte comme un groupement protecteur. Pour valider cette hypothèse, nous voulions donc synthétiser plusieurs aromatiques sélectivement deutéré et possédant un proton à une seule position ou positions équivalentes (par exemple qu'en *ortho* du méthyl sur le toluène). Une fois ces produits obtenus, nous pourrions les tester dans le couplage photorédox.

II.2.2. Réaction de couplage sélectif

II.2.2.1. Objectifs du projet

Comme énoncé précédemment, l'objectif serait de réaliser un couplage sélectif sur un carbone substitué par un proton entre un diazonium et un aromatique partiellement deutéré (schéma 103).

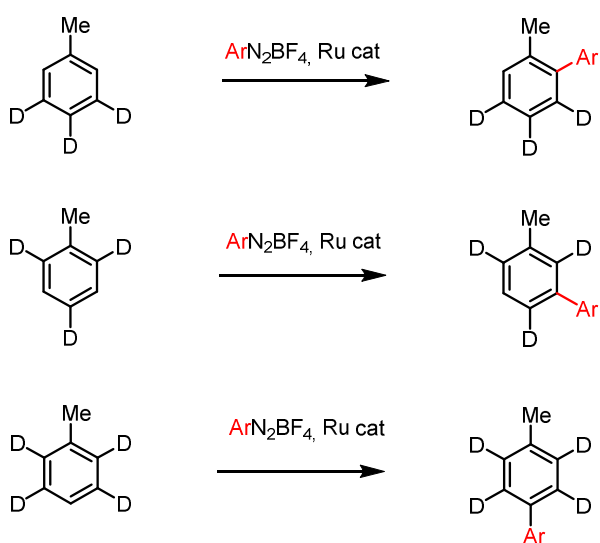


Schéma 103: Couplage sélectif entre toluène-d₃ ou toluène-d₄ et un arène diazonium

Pour cela, il est nécessaire d'obtenir les arènes partiellement deutérés, et nous avons concentré nos efforts à la synthèse du toluène dans un premier temps pour valider notre hypothèse de départ. Nous allons voir que cela n'est pas si évident à réaliser du fait notamment de la purification du toluène qui possède un point d'ébullition bas et est très apolaire.

II.2.2.2. Synthèse de composés partiellement deutérés

II.2.2.2.1. Rétrosynthèse à la synthèse de composés partiellement deutérés

Les toluènes régiosélectivement deutérés peuvent être synthétisés selon les rétrosynthèses suivante (schéma 104).

Chapitre II Synthèse de composés biaryliques Partie II

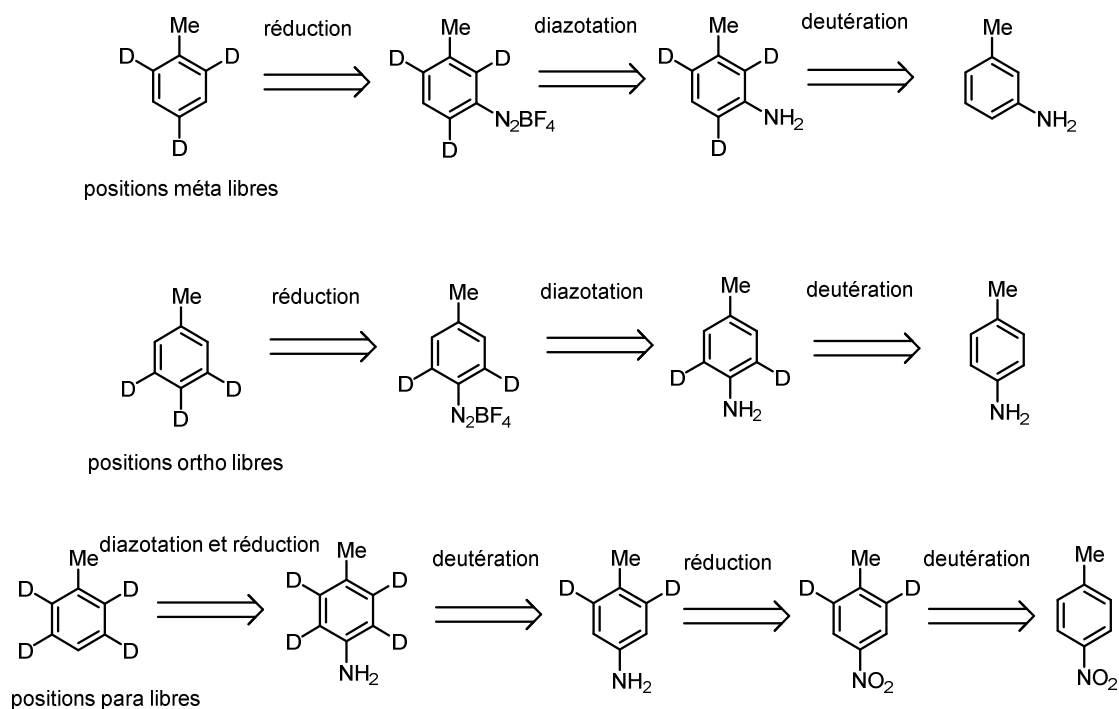


Schéma 104: rétrosynthèses envisagées pour le toluène-d₃ ou d₄

Nous nous sommes inspirés des travaux d'Olah¹¹² pour l'obtention du toluène partiellement deutéré et avec les positions *méta* libres. Le toluène proviendrait de la réduction du diazonium correspondant, obtenu à partir de l'amine correspondante préalablement deutérée.

En ce qui concerne le produit ayant les positions *ortho* de libres, le même principe que précédemment pourrait être appliqué, mais en prenant la *para*-toluidine comme produit de départ. La méthode de réduction du diazonium devra alors contenir une source de deutérium pour deutérer la position *para*.

Enfin, pour la synthèse du dernier produit, il faudrait partir du 4-méthyl-nitrobenzène. En effet, la méthode de deutération ne fonctionne qu'en *ortho* et en *para* de l'amine comme nous le verrons dans les paragraphes suivants. Il a donc fallu trouver une alternative pour deutérer en position *méta* de l'amine. De ce fait, l'amine deutérée est obtenue par réduction à partir du composé nitro deutéré correspondant. Le groupement nitro en présence d'acide sulfurique deutéré oriente la deutération en position *méta*.

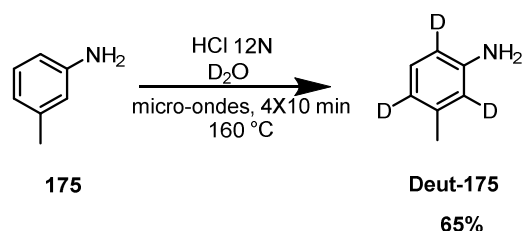
Nos efforts se sont d'abord tournés vers la synthèse du toluène dont les positions *méta* sont libres.

¹¹² Olah, G. A., Olah, J. A., Ohyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5284-5290.

II.2.2.2.2. Synthèse des composés partiellement deutérés

II.2.2.2.2.1. Deutération

Dans les travaux d'Ohyama, la méthode de deutération consistait à faire réagir le sel de chlorure de la *mé*ta-toluidine **175** avec du D₂O à 100 °C pendant 24h. Afin de réaliser les réactions de manière plus rapide, nous avons utilisé une méthode de deutération aux micro-ondes décrites par Lichtenecker¹¹³, consistant à faire réagir l'amine 4 fois 10 minutes à 160 °C, ceci dans le but d'enrichir en deutération à chaque passage. Ainsi, l'aniline **175** peut être deutérée en *ortho* et *para* de la fonction amine, le rendement de 65% étant dû aux pertes liées aux différents changements de verrerie entre chaque passage aux micro-ondes (schéma 105).

Schéma 105: deutération de la *mé*ta-toluidine

Le produit formé **Deut-175** peut alors être engagé dans une réaction de diazotation.

II.2.2.2.2.2. Synthèse de diazonium

Le composé **176** a été synthétisé selon la méthode utilisée pour réaliser nos produits de départ pour le couplage photorédox (schéma 106).

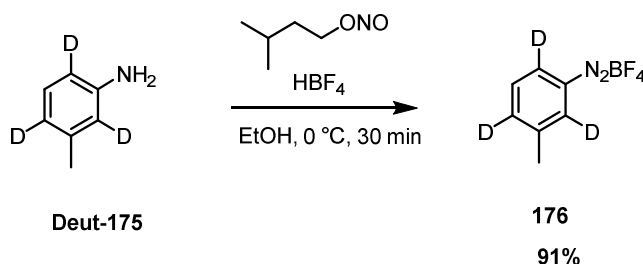


Schéma 106: synthèse du diazonium

¹¹³ Lichtenecker, R. J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7551-7560.

Les deux étapes décrites n'ont pas posé de problème au niveau technique et reproductibilité, contrairement à l'étape de réduction.

II.2.2.2.3. Méthode de réduction des diazoniums

II.2.2.2.3.1. Réduction par le formaldéhyde et de la soude

Une méthode décrite dans la littérature¹¹⁴ emploie le formaldéhyde et de la soude dans l'eau à 0 °C (schéma 107). La source d'hydrogène est le formaldéhyde. L'avantage de l'eau est qu'elle n'est pas miscible au toluène que l'on souhaite former, ce qui faciliterait la séparation. Dans les travaux reportés, la méthode est appliquée aux chlorures de l'*ortho* ou *para*-méthylbenzènediazonium, et le toluène est obtenu avec des rendements très satisfaisants de 80%.

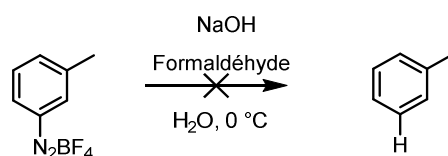


Schéma 107: réduction du diazonium par le formaldéhyde et de la soude

Malgré tous nos efforts, il nous a été impossible de reproduire les résultats décrits.

II.2.2.2.3.2. Réduction par FeSO₄ en présence de DMF

Le DMF¹¹⁵ peut être utilisé comme donneur de proton dans la réduction de diazonium (schéma 108). Comme la réaction passe par un mécanisme radicalaire, la présence de sulfate de fer accélère la réaction avec un accroissement du rendement. La méthode fonctionne très bien avec les diazoniums substitués par des groupements électro-attracteurs comme des nitro ou des halogènes tandis que ceux portant des groupements électro-donneurs sont moins réactifs et nécessitent plus de catalyseur.

¹¹⁴ Brewster, R. Q.; Poje, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 2418-2419.

¹¹⁵ Wassmundt, F. W.; Kiesman, W. F. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1713-1719.

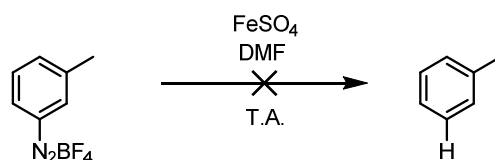


Schéma 108: réduction par le DMF en présence de sulfate de fer

En testant cette méthode, on s'aperçoit qu'il y a des produits secondaires en RMN et que la réaction n'est pas « propre », même en ajoutant des équivalents de FeSO₄. Nous avons donc préféré tester une autre méthode dans l'espoir d'obtenir sélectivement le produit désiré.

II.2.2.2.3.3. Réduction par l'acide hypophosphoreux

L'acide hypophosphoreux est décrit comme étant un agent de réduction, bien connu depuis plus d'un siècle¹¹⁶. La réduction du diazonium a été testée avec 5 équivalents d'acide hypophosphoreux (schéma 109). Différents solvants ont été testés dans cette réaction afin d'obtenir le meilleur rendement possible. Soit le solvant a une basse température d'ébullition pour le séparer facilement du toluène, soit il peut s'enlever par extraction avec l'eau.

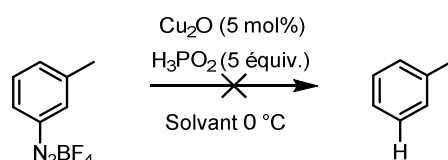


Schéma 109 : Réduction du diazonium avec 5 équivalents d'acide hypophosphoreux

Après d'infructueux essais, nous avons découvert qu'il fallait en fait 10 équivalents¹¹⁷ d'acide hypophosphoreux pour n'obtenir que le toluène sans produit secondaire (schéma 110).

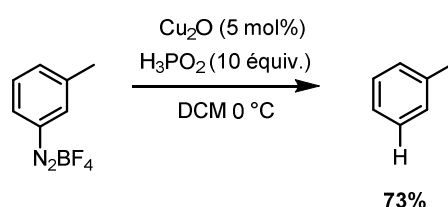


Schéma 110: Réduction avec 10 équivalents d'acide hypophosphoreux en présence de cuivre

¹¹⁶ Griess, P. *Philos. Trans. R. Soc. London, Ser. A* **1864**,164, 683-731.

¹¹⁷ Korzeniowski, S. H.; Blum, L.; Gokel, G. W. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1469-1470.

Après avoir optimisé les conditions réactionnelles, cette réaction a été réalisée à l'échelle du gramme, sur le composé d'intérêt deutéré **177**. La reproductibilité de la réaction nous a permis d'obtenir le produit espéré avec un rendement de 67% (schéma 111).

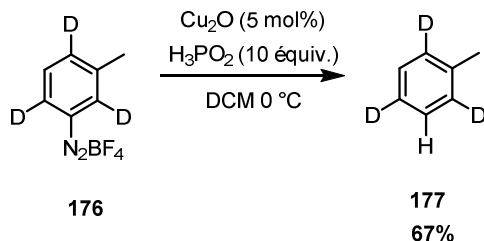


Schéma 111 Formation du toluène-d₃

II.2.2.2.4. Conclusion

Le toluène d₃ **177** a été synthétisé en 3 étapes à partir de la *mé*ta-toluidine **175** avec un rendement global de 40% selon le schéma suivant (schéma 112).

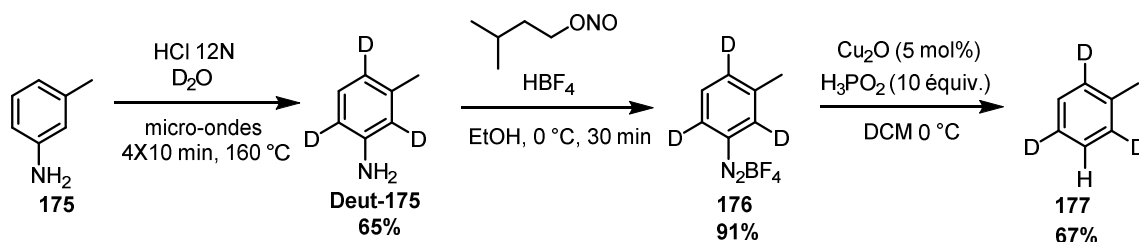


Schéma 112 Synthèse du toluène sélectivement deutéré en 3 étapes

Ce composé a ensuite été engagé dans des réactions de couplage biarylique afin de tester la validité de notre hypothèse d'utiliser le deutérium comme groupement protecteur.

II.2.2.3. Essais de couplage

Le toluène-d₃ **177** a donc été engagé dans une réaction de couplage avec le 3,5-dichlorobenzènediazonium (schéma 113).

Chapitre II Synthèse de composés biaryliques Partie II

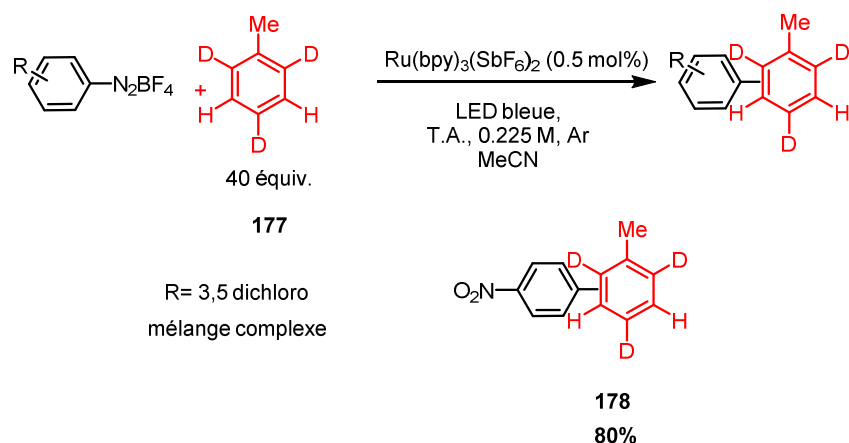


Schéma 113: Couplage entre un arène diazonium et le toluène-d₃

Le produit obtenu est un mélange complexe. Nous avons donc changé d'arène diazonium. Avec le 4-nitrobenzènediazonium, nous avons obtenu le produit **178** avec un rendement de **80%**. Une sélectivité *o:m:p* de 8.9:1.8:1 dans ce cas, ce qui paraît surprenant. En effet, selon notre hypothèse de départ, le résultat attendu aurait dû être le composé *méta* majoritaire. Nous avons également été étonné de voir que le rapport du composé *ortho* était bien supérieur par rapport à ce qui a été observé dans les précédents couplages, à savoir une sélectivité *o:m:p* de 4:1.3:1.

Une remise en question a été nécessaire. Pour vérifier notre hypothèse, nous avons fait réagir le toluène-d₈ avec un arène diazonium en présence du Ru(bpy)₃(SbF₆)₂ (schéma 114).

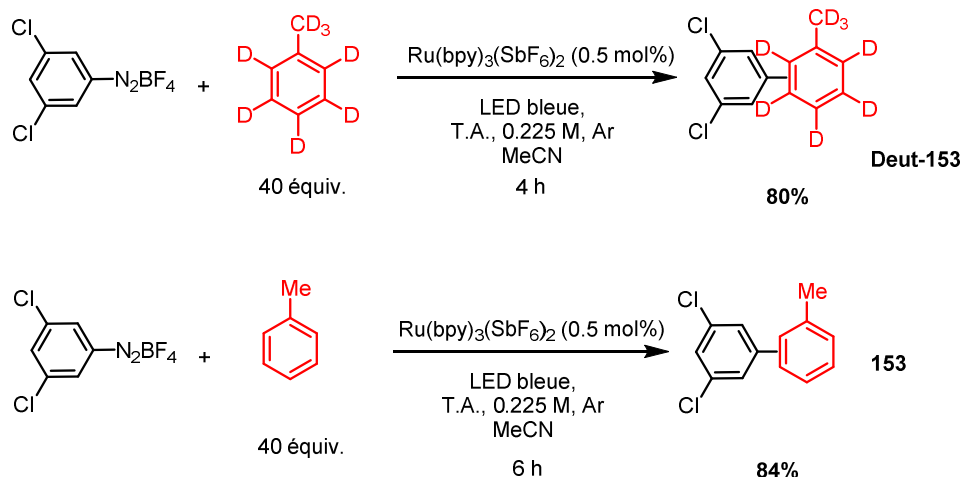
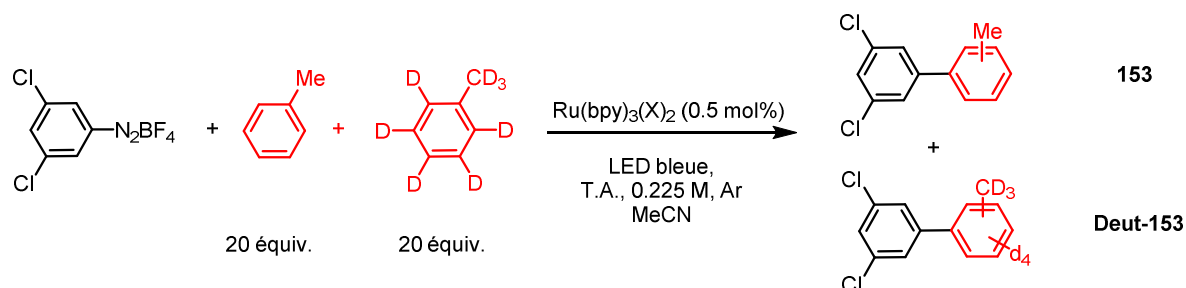


Schéma 114: Expérience de contrôle

Nous avons eu la surprise d'observer que la conversion totale a eu lieu en 4h, temps plus court que la même réaction réalisée en présence de toluène non deutéré. Selon notre

hypothèse sur la différence de réactivité entre une liaison CH et CD, nous nous attendions à observer un temps de réaction plus long, voire qu'il n'y ait pas de réaction du tout. Devant les preuves grandissantes nous forçant de remettre en cause notre théorie, d'autres calculs de KIE ont de nouveau été effectués (tableau 18).



Entrée	Produit	X	Temps (h)	Rendement ^a (%)	Valeur du KIE k_H/k_D
1	153+Deut-153	Cl	5	87	1.03
2	153+Deut-153	SbF ₆	7.5	85	1.23

^a ArN₂BF₄ 0.45 mmol, rendements isolés

Tableau 18: Nouvelles expériences de KIE

La RMN des produits isolés issus de la réaction du tableau entrée 2 est présentée figure 16.

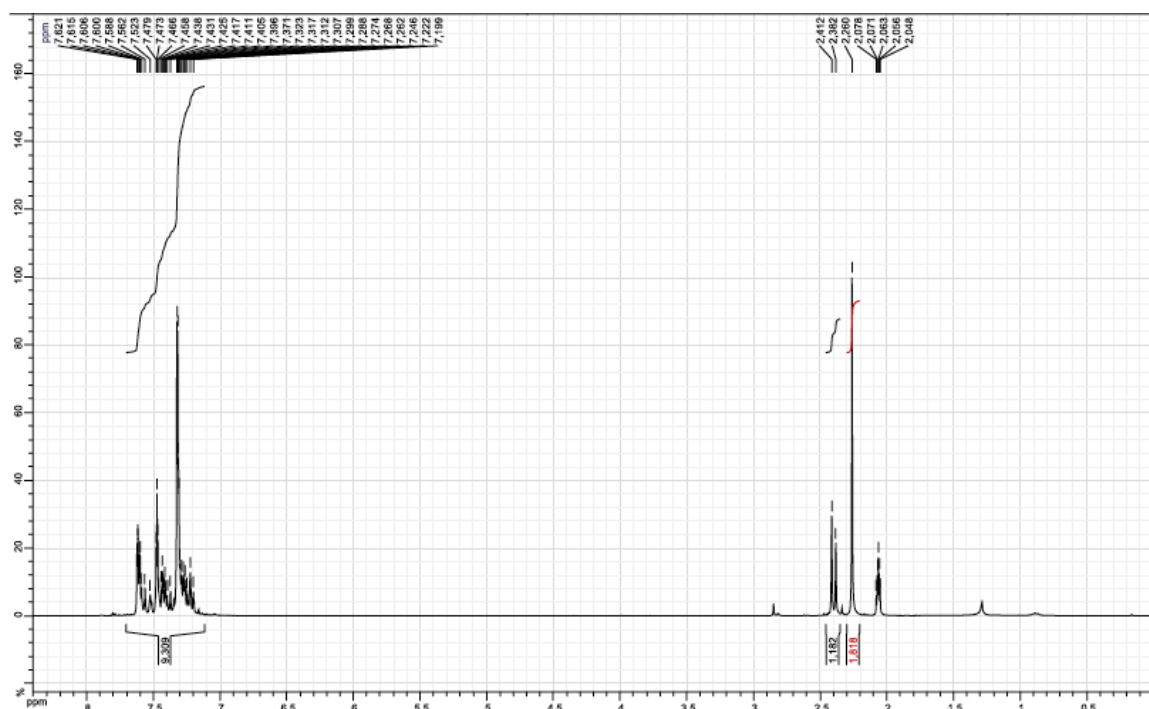


Figure 16: RMN de la réaction tableau entrée 2, temps de relaxation d1 = 10s

Nous n'avons pas obtenu les résultats escomptés en matière d'effet cinétique isotopique. Après de nombreux essais, nous avons observés un point non négligeable pour le calcul de KIE. En effet, nos calculs s'effectuant à partir du spectre RMN de produits purifiés, le problème de reproductibilité des données expérimentales venaient de là. Sachant qu'un hydrogène porté par un carbone sp^2 ne relaxe pas de la même manière qu'un H d'un méthyl, des erreurs dans les intégrations aux niveaux du déplacement chimiques des aromatiques ont été constatés. En effet on observait une intégration inférieure à 7H dans les aromatiques. De ce fait, un protocole d'acquisition a été mis en place au niveau du spectre RMN (les temps de relaxation ont été rallongés) pour rendre les intégrations des protons cohérentes. En réalisant de nouveau les calculs, nous nous sommes aperçus à notre grand regret que les valeurs de KIE n'était pas aussi élevés que ceux escomptés, mais se situaient entre 1 et 2. Notre hypothèse qui consistait à vouloir aryliser le toluène partiellement deutéré qu'à une seule position ne pouvait ainsi pas se réaliser puisque l'effet cinétique isotopique se révèle inexistant. Afin de s'assurer de la non-validité du concept, de nouvelles expériences de KIE ont été entreprises et sont résumées dans le tableau 19 suivant :

Entrée	R	Photocatalyseur	Temps (h)	Rendement ^a (%)	Valeur du KIE k_H/k_D
1	3,5-Cl	Ir(ppy) ₃	20	75	1.04
2	3,5-Cl	Eosine Y	6	67	0.98
3	4-NO ₂	Ru(bpy) ₃ (SbF ₆) ₂	8	85	0.95
4	4-NO ₂	Ru(bpy) ₃ Cl ₂	3	87	0.98
5	4-NO ₂	Ru(bpy) ₃ (SbF ₆) ₂ + H ₂ O	1	78	0.76

^a ArN₂BF₄ 0.45 mmol, rendements isolés

Tableau 19: Mesure des valeurs de KIE

Les RMN à partir desquelles les calculs KIE ont été effectués sont présentées ci-après :

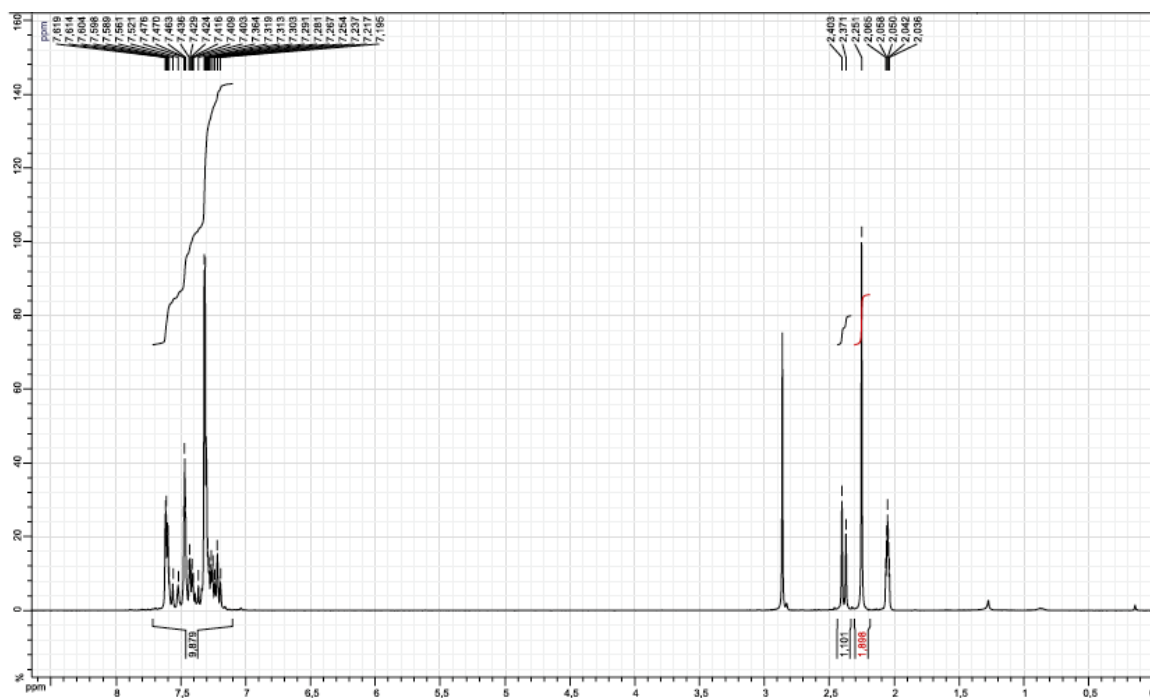


Figure 17: RMN correspondant à l'entrée 1, tableau 18

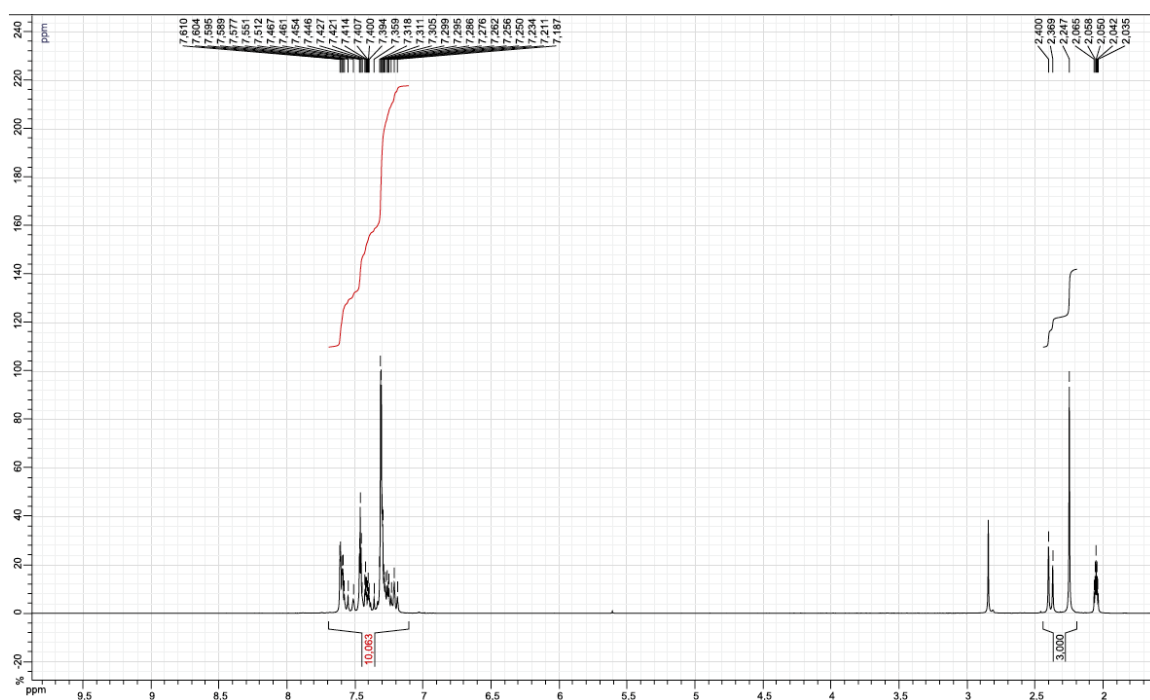


Figure 18: RMN correspondant à l'entrée 2, tableau 18

Chapitre II Synthèse de composés biaryliques Partie II

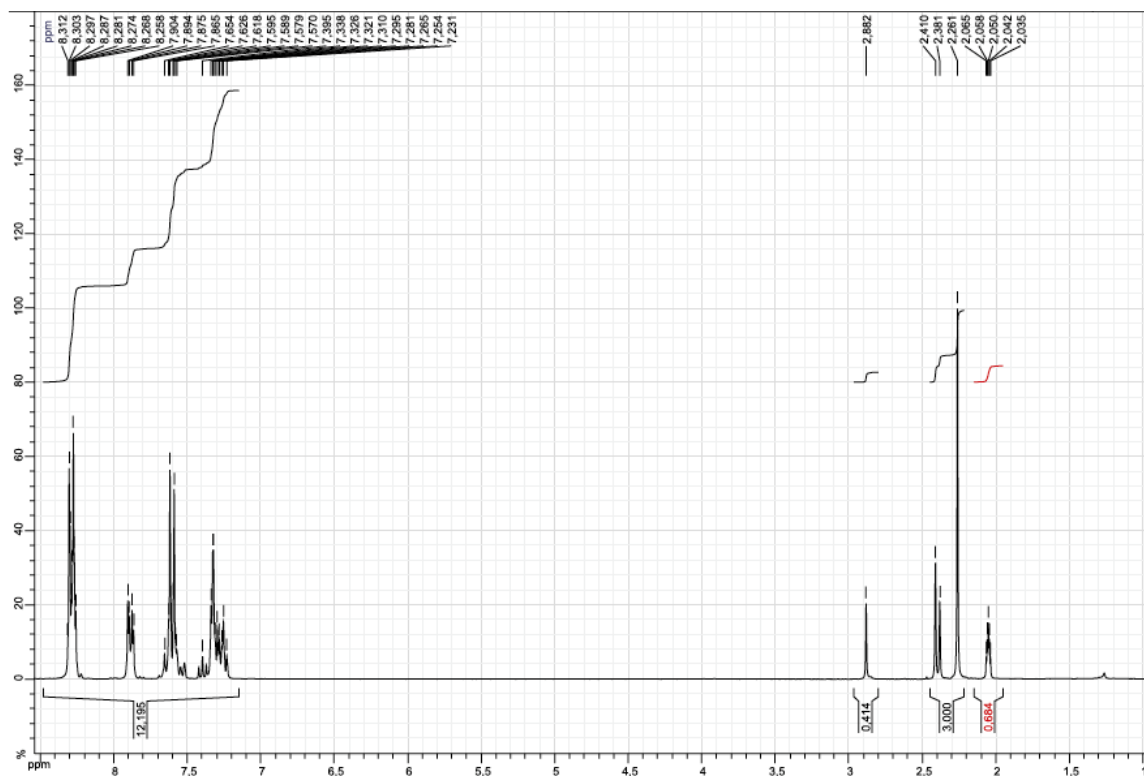


Figure 19: RMN correspondant à l'entrée 3, tableau 18

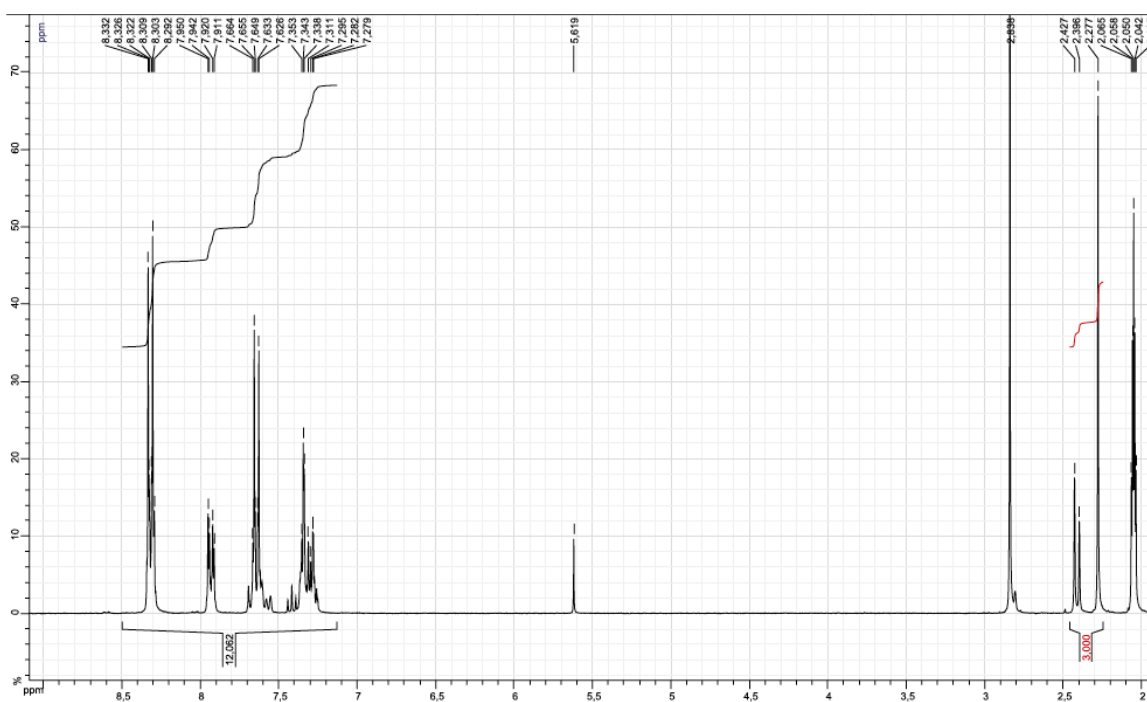


Figure 20: RMN correspondant à l'entrée 4, tableau 18

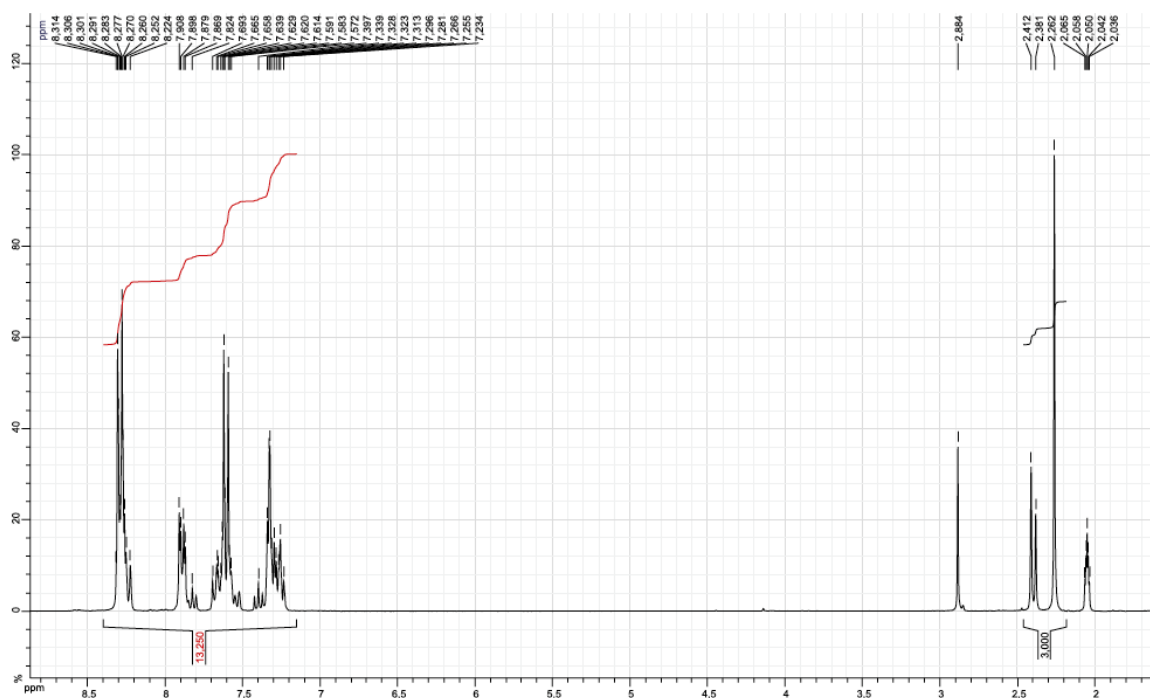


Figure 21: RMN correspondant à l'entrée 5, tableau 18

II.2.2.4. Conclusions

L'hypothèse consistant à considérer le deutérium comme groupement protecteur était une idée originale. Nous avons voulu pour la valider synthétiser du toluène partiellement deutéré. Ceci s'est révélé être un défi sur le plan expérimental du fait de la volatilité du toluène. Les résultats expérimentaux obtenus ont cependant réfutés la théorie de départ.

II.3. Conclusion

La catalyse photorédox a pris de l'ampleur ces dernières années. Nous avons développé une méthode de couplage efficace à partir d'arènes diazonium et d'aromatiques inactivés avec une faible charge catalytique, bien qu'il faille un nombre d'équivalents conséquent d'aromatique pour obtenir un meilleur rendement en des temps raisonnables. Les régioisomères formés sont majoritairement en *ortho* du groupement présent sur l'aromatique le cas échéant. La réaction tolère un grand nombre de combinaisons, notamment les groupements halogènes, permettant de réaliser de la post-fonctionnalisation avec, par exemple, des méthodes de couplages au palladium traditionnel. Certains résultats restent cependant sujets à débat concernant les mécanismes impliqués, notamment ceux réalisés en présence d'additifs tels que des complexes d'or ou une base. Le mécanisme de cette réaction est une substitution homolytique aromatique et les effets cinétiques isotopiques ont montré que la rupture de la liaison C-H n'était l'étape cinétiquement déterminante.

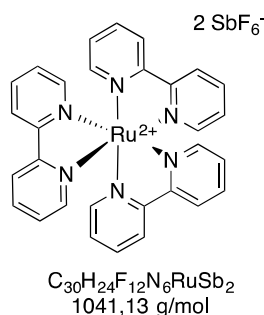
III. Experimental part

III.1. General remarks

Reagents were obtained from commercial sources and used as received. Solvents were dried using microwave activated molecular sieves (3 Å for MeCN), degassed by bubbling argon for at least 30 minutes and stored under an inert atmosphere. Arenes used for coupling were similarly degassed immediately prior to use. Reactions were carried out under argon using standard Schlenk technique. Flash column chromatography was performed on Merck Geduran SI 60 A silica gel (40–63 µm) and thin-layer chromatography on Merck 60F254 plates. ¹H NMR and ¹³C NMR spectra were recorded in CDCl₃, (CD₃)₂CO and CD₃CN on a Bruker 300 AVANCE spectrometer fitted with a QNP probehead using the solvent as internal standard (7.26 ppm for ¹H NMR and 77.0 ppm for ¹³C NMR for CDCl₃, 2.05 ppm for ¹H NMR and 29.84 ppm for ¹³C NMR for (CD₃)₂CO and 1.94 ppm for ¹H NMR and 118.26 ppm for ¹³C NMR for CD₃CN). IR. Reported assignments and relative configuration of products are based on decoupling, COSY, NOESY, HSQC and HMBC correlation experiments. The terms m, s, d, t, q, quint., and sept. represent multiplet, singlet, doublet, triplet, quadruplet, quintuplet, and septet, respectively, and the term br means a broad signal. Exact masses were recorded on Waters LCT Premier XE mass spectrometer equipped with an electrospray ionization source and a time of flight Infrared spectra were recorded by a Perkin Elmer FT-IR 100 spectrum spectrometer. Samples are analyzed either in solid form, squeezed on a diamond, or in liquid form after solubilization in dichloromethane. Reactions under microwave irradiation were performed in an Anton Parr MCP300 reactor.analyzer.

III.2. Synthesis of complex $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{SbF}_6)_2$

The complex was synthesized from $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (137 mg, 0.66 mmol) according the procedure reported in the literature¹⁰⁸ for $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$, replacing KPF_6 with KSbF_6 (363 mg, 1.32 mmol). Upon simple filtration, the complex was retrieved as a red solid in 32% yield. Crystals suitable for X-ray diffraction were obtained by slow evaporation from a MeOH/acetone mixture.



Purification: filtration

Red solid

Yield: 32% (220 mg)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3CN) δ 8.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 6H), 8.05 (td, $J = 7.9$ Hz, 1.5 Hz, 6H), 7.72 (d, $J = 5.6$ Hz, 6H), 7.39 (ddd, $J = 7.5$ Hz, 5.6 Hz, 1.3 Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CD_3CN) δ 152.6, 138.7, 128.5, 125.2.

IR (cm^{-1}) 2924, 1605, 1464, 1447 1162, 759, 730, 651, 511, 501.

HRMS calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{N}_6\text{RuSb}^+$: 805.0048, found: 805.0048.

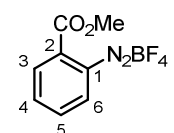
III.3. Synthesis of aryldiazonium tetrafluoroborates

General procedure (E) for the synthesis of aryldiazonium tetrafluoroborates

To a round-bottom flask were added the desired aniline (1 equiv.), 50% aqueous fluoroboric acid (3 equiv.) and EtOH. The mixture was cooled to 0 °C (-30 °C for 2,3,4,5,6-pentafluoroaniline) and isoamyl nitrite (1.25 equiv.) was then added dropwise. Cooling was removed and the reaction mixture was then stirred for 30 min in order to come back to room temperature. Addition of diethylether allowed the precipitation of products that could be then recovered by simple filtration.

Synthesis of 2-(methoxycarbonyl)benzenediazonium tetrafluoroborate 151

According to the general procedure (E) described above, 2-(methoxycarbonyl)benzenediazonium tetrafluoroborate **151** has been synthesized from methyl 2-aminobenzoate (1.4 mL, 10.6 mmol), 50% aqueous fluoroboric acid (2 mL, 31.8 mmol, 3 equiv.) and isoamyl nitrite (1.8 mL, 13.25 mmol, 1.25 equiv.) in EtOH (3 mL). Spectroscopic data correspond to the literature¹¹⁸.



$C_8H_7BF_4N_2O_2$
MW 249,96 g/mol

Purification: filtration (Et₂O)

White solid

Yield: 99% (2.64 g)

¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO) δ 9.02 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H, H6), 8.53 (dtd, *J* = 9.0, 7.9, 1.3 Hz, 2H, H3, H6), 8.32 (ddd, *J* = 8.3, 7.5, 1.6 Hz, 1H, H5), 4.12 (s, 3H, H8).

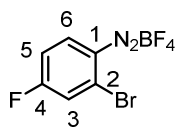
¹³C NMR (75 MHz, (CD₃)₂CO) δ 162.5 (C7), 142.3 (C4), 136.8 (C6), 136.2 (C5), 133.8 (C3), 132.1 (C2), 116.2 (C1), 54.7 (C8).

¹⁹F NMR (120 MHz, (CD₃)₂CO) δ 26.4, 26.3.

IR (cm⁻¹) 3111, 2280, 1725, 1298, 1020, 764.

Synthesis of 2-bromo-4-fluorobenzenediazonium tetrafluoroborate 151d

According to the general procedure (E) described above, 2-bromo-4-fluorobenzenediazonium tetrafluoroborate **151d** has been synthesized from 2-bromo-4-fluoroaniline (1 g, 5.3 mmol), 50% aqueous fluoroboric acid (2 mL, 16.1 mmol, 3 equiv.) and isoamyl nitrite (0.773 g, 6.6 mmol, 1.25 equiv.) in EtOH (3 mL).



$C_6H_3BrF_5N_2$
MW 288,81 g/mol

Purification: filtration (Et₂O)

White solid

Yield: 94% (1.43 g)

¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO) δ 9.05 (dd, *J* = 9.4, 4.7 Hz, 1H, H2), 8.29 (dd, *J* = 8.0, 2.5 Hz, 1H, H3), 7.92 (ddd, *J* = 9.4 Hz, 7.8 Hz, 2.5 Hz, 1H, H5).

¹¹⁸ Heinrich, M. R.; Blank, O.; Ullrich, D.; Kirschstein, M. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9609–9616.

Chapitre II Synthèse de composés biaryliques Experimental Part

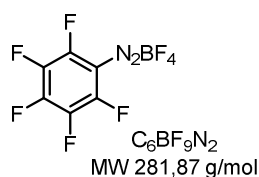
¹³C NMR (75 MHz, (CD₃)₂CO) δ 169.0 (d, *J* = 273.7 Hz, C₄), 138.9 (d, *J* = 13.5 Hz, C₃), 127.9 (d, *J* = 12.9 Hz, C₂), 124.0 (d, *J* = 29.2 Hz, C₆), 119.0 (d, *J* = 25.2, C₅), 114.1 (s, C₁).

¹⁹F NMR (120 MHz, (CD₃)₂CO) δ 93.27 (q, *J* = 5.4 Hz), 26.6, 26.6.

IR (cm⁻¹) 2918, 2285, 1477, 1260, 1048, 801.

Synthesis of 2,3,4,5,6-pentafluorobenzenediazonium tetrafluoroborates 151c

According to the general procedure (E) described above, 2,3,4,5,6-pentafluorobenzenediazonium tetrafluoroborate **151c** has been synthesized from 2,3,4,5,6-pentafluoroaniline (0.96 mg, 5.3 mmol), 50% aqueous fluoroboric acid (2 mL, 15.9 mmol, 3 equiv.) and isoamyl nitrite (0.89 mL, 6.63 mmol, 1.25 equiv.) in MeCN (3 mL). Spectroscopic data correspond to the literature ¹¹⁹.



Purification: filtration (Et₂O)

White solid

Yield: 43% (642 mg)

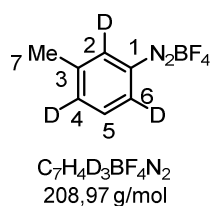
¹³C NMR (75 MHz, (CD₃)₂CO) δ 154.6-152.7 (dm), 149.5-147.5 (dm), 140.2-138.3 (dm).

¹⁹F NMR (120 MHz, CD₃CN) δ -119.9 (m, 1F), -123.7 (m, 2F), -152.1 (s, 4F), -152.8 (m, 2F).

IR (cm⁻¹) 2158, 2128, 1603, 1309, 988.

Synthesis of 3-methyl-2,4,6-d₃-benzenediazonium tetrafluoroborates 176

According to the general procedure (E) described above, 3-methyl-2,4,6-d₃-benzenediazonium tetrafluoroborate **176** has been synthesized from 3-methyl-2,4,6-d₃-aniline **Deut-175** (3.3 g, 30.0 mmol), 50% aqueous fluoroboric acid (11.3 mL, 90.0 mmol, 3 equiv.) and isoamyl nitrite (5.1 mL, 37.9 mmol, 1.25 equiv.) in EtOH (3 mL).



Purification: filtration (Et₂O)

White solid

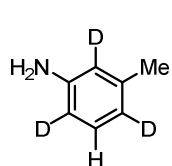
Yield: 94% (1.43 g)

¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO) δ 7.94 (s, 1H, H5), 2.23 (s, H7).

¹¹⁹ Kosynkin, D.; Bockman, T. M.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4846-4855.

III.4. Synthesis of 2,4,6-trideuterio- *m*-toluidine Deut-175

A solution of *m*-toluidine **175** (5g, 46,6 mmol) in D₂O (6 mL) and HCl 12N (1 mL) was heated at 160 °C in a microwave during 10 minutes. The solvent was removed, and another batch of D₂O was added. This last step was repeated twice. Then the medium was quenched with a saturated solution of NaHCO₃, EtOAc was then added to extract the product. The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude product was obtained and use without further purification.



C₇H₆D₃N
110,17 g/mol

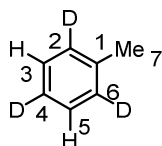
Oil

Yield: 65% (3,33 g)

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃) δ 7,04 (s, 1H).

III.5. Synthesis of 1-methyl-2,4,6-d₃-benzene 177

To a solution of **176** (4.33 g, 20.72 mmol) in 32 mL of DCM at 0 °C, is added hypophosphorous acid (23 mL, 207.2 mmol, 10 équiv.) followed by copper oxide(I) (148 mg, 1.04 mmol, 0.05 équiv.). After 30 min of stirring, the medium was quenched with a saturated solution of potassium carbonate until pH = 8. After phases separation, the organic phase was washed with brine and dried over sulfate magnesium. The medium was evaporated a first time at 50 °C under reduced pressure to eliminate undesirables byproducts, and a second time slowly to eliminate DCM.



C₇H₅D₃
95,16 g/mol

Purification: evaporation

Colorless liquid

Yield: 84% (1.65 g)

¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO)) δ 7.24 (s, 2H, H3, H5), 2.32 (s, 3H, H7).

III.6. Biaryls synthesis

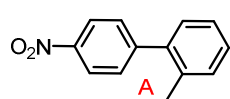
General procedure (F) for biaryl synthesis

To a Schlenk-type flask was added under argon $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{SbF}_6)_2$ (2.3 mg, 0.00225 mmol, 0.005 equiv.). At least three vacuum/argon cycles were made before adding under argon the diazonium salt (0.45 mmol, 1 equiv.). MeCN (2 mL) and the desired arene (18 mmol, 40 equiv.) were then added via syringes in the dark. The resulting mixture was then irradiated by a blue LED and kept under stirring at room temperature until complete conversion of the diazonium salt. The solvent was removed under reduced pressure and the crude mixture was analyzed by ^1H NMR spectroscopy. Products were isolated by flash column chromatography on silica gel with a mixture of petroleum ether (PE) and methyl tertbutyl ether (MTBE) as eluents.

III.6.1. Toluene as partner

Synthesis of 4-nitro-1,1'-biphenyl / 3-methyl-4'-nitro-1,1'-biphenyl / 4-methyl-4'-nitro-1,1'-biphenyl (**152**)

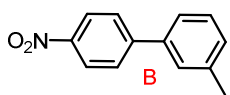
According to the general procedure (F) described above, **152** has been synthesized from 4-nitrobenzenediazonium tetrafluoroborate (106.6 mg, 0.45 mmol) and toluene (2 mL, 18 mmol, 40 equiv.). Reaction time: 3h. Spectroscopic data of regioisomers A, B and C correspond to the literature¹²⁰. Ratio of regioisomeres were determined by ^1H NMR.



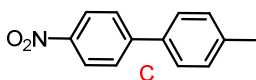
Purification: PE/ MTBE 95:5

White solid

Yield: 79% (82 mg)



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.30-8.29 (m, 2H + 2H + 2H, ABC), 7.76-7.73 (m, 2H + 2H, BC), 7.59-7.55 (m, 2H + 2H, AC), 7.52-7.51 (m, 2H + 2H, AC), 7.47-7.41 (m, 3H, B), 7.36-7.24 (m, 4H + 1H + 2H, ABC), 2.48 (s, 3H, B), 2.45 (s, 3H, C), 2.31 (s, 3H, A).



$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2$
213,24 g/mol

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 148.7 (A), 147.7 (B), 147.4 (C), 146.8 (BC), 146.7 (A), 139.5 (A), 138.9 (C), 138.7 (B), 138.5 (B), 135.6 (C), 134.9 (A), 130.6 (A), 129.9 (A), 129.8 (C), 129.5 (B), 129.3 (A),

¹²⁰ Han, W.;Liu, C.;Jin, Z. *Adv. Synth. Cat.* **2008**, 350, 501-508.

Chapitre II Synthèse de composés biaryliques Experimental Part

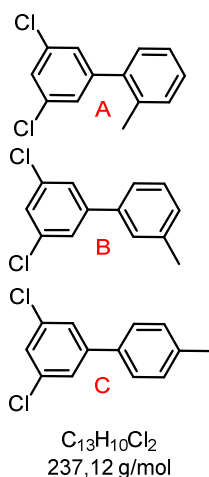
128.9 (B), 128.3 (A), 127.9 (B), 127.6 (B), 127.3 (C), 127.0 (C), 126.0 (A), 124.4 (B), 123.9 (C), 123.3 (A), 21.4 (B), 21.1 (C), 20.2 (A).

HRMS calculated for $C_{13}H_{11}NO_2^+$: 213.0790, found 213.0786.

IR (cm^{-1}): 2920, 1596, 1514, 1344, 1258, 1100, 1007, 854, 789, 748, 699.

Synthesis of 3',5'-dichloro-2-methyl-1,1'-biphenyl / 3,5-dichloro-3'-methyl-1,1'-biphenyl / 3,5-dichloro-4'-methyl-1,1'-biphenyl (153)

According to the general procedure (F) described above, **153** has been synthesized from 3,5-dichlorobenzene diazonium tetrafluoroborate (117.3 mg, 0.45 mmol) and toluene (2 mL, 18 mmol, 40 equiv.). Reaction time: 4h. Spectroscopic data of regioisomers A and C correspond to the literature¹²¹. Ratio of regioisomers were determined by ¹H NMR.



Purification: PE

White solid

Yield: 84% (85 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.47 – 7.17 (m, 7H, H Ar, ABC), 2.44 (s, CH₃, B), 2.42 (s, CH₃, C), 2.28 (s, CH₃, A).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 144.8 (A), 144.3 (B), 144.1 (C), 139.2 (A), 138.7 (B), 138.5 (C), 138.4(B), 135.6 (C), 135.1 (A+C), 134.5 (A), 130.5 (A), 129.7 (C), 129.4 (A), 129.1 (B), 128.8 (B), 128.3 (B), 128.1 (A), 127.7 (B), 127.6 (A), 126.98 (B), 126.9 (A), 126.8 (C), 126.7 (C), 125.9 (A), 125.6 (B), 125.3 (C), 124.1 (B), 21.4 (B), 21.1 (C), 20.2 (A).

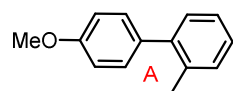
HRMS calculated for C₁₃H₁₀Cl₂⁺: 236.0160, found 236.0148.

IR (cm⁻¹): 3074, 3024, 2956, 2923, 1586, 1556, 1428, 1408, 1381, 1123, 1096, 856, 750, 690.

¹²¹ a) Kikuchi, T.; Nobuta, Y.; Umeda, J.; Yamamoto, Y.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4967-4971. b) Sreedhar, B.; Yada, D.; Surendra Reddy, P. *Adv. Synth. Cat.* **2011**, *353*, 2823-2826.

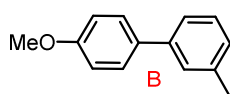
Synthesis of 4'-methoxy-2-methyl-1,1'-biphenyl/4'-methoxy-3-methyl-1,1'-biphenyl/4-methoxy-4'-methyl-1,1'-biphenyl (**154**)

According to the general procedure described above, **154** has been synthesized from 4-methoxybenzenediazonium tetrafluoroborate (100 mg, 0.45 mmol) and toluene (2 mL, 18 mmol, 40 equiv.). Reaction time: 48h. Spectroscopic data of regioisomers A, B and C correspond to the literature¹²². Ratio of regioisomers were determined by ¹H NMR.

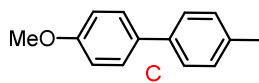


Purification: PE/MTBE 9:1

White solid



Yield: 32% (29 mg)



$C_{14}H_{14}O$
198,27 g/mol

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, B), 7.53 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, C), 7.47 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, C), 7.39-7.33 (m, 3H, B), 7.29-7.24 (m, 2H + 2H, AC), 7.14 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, B), 7.00-6.96 (m, 2H + 2H + 2H, ABC), 3.87 (s, 3H + 3H + 3H, ABC), 2.43 (s, 3H, B), 2.40 (s, 3H, C), 2.30 (s, 3H, A).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158.4 (A), 141.5 (A), 135.4 (A), 134.3 (A), 130.3 (A), 130.2 (A), 129.9 (A), 126.9 (A), 125.7 (A), 113.4 (A), 55.2 (A), 20.5 (A).

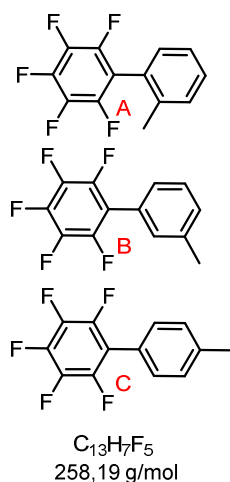
HRMS calculated for C₁₄H₁₄O⁺: 198.1045, found 198.1034.

IR (cm⁻¹): 3020, 2954, 2835, 2058, 1612, 1515, 1483, 1210, 1177, 1038, 833, 761.

¹²² Wang, Z.-Y.; Chen, G.- Q.; Shao, L.- X. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6608-6614.

Synthesis of 2,3,4,5,6-pentafluoro-2'-methyl-1,1'-biphenyl/ 2,3,4,5,6-pentafluoro-3'-methyl-1,1'-biphenyl/ 2,3,4,5,6-pentafluoro-4'-methyl-1,1'-biphenyl (155)

According to the general procedure (F) described above, **155** has been synthesized from 2,3,4,5,6-pentafluorobenzediazonium tetrafluoroborate (126.8 mg, 0.45 mmol) and toluene (2.0 mL, 18 mmol, 40 equiv.). Reaction time: 12h. Spectroscopic data of regioisomers A, B and C correspond to the literature¹²³. Ratio of regioisomeres were determined by ¹⁹F NMR.



Purification: PE/ MTBE 9:1

White solid

Yield: 71% (82 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.19 (m, 12H), 2.44 (s, 6H), 2.21 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 145.8-145.6 (m, ABC), 142.6-141.7 (m, AB), 139.4 (C), 138.5 (B), 137.3-135.9 (m, ABC), 130.7 (B), 130.6 (A), 130.5 (A), 130.0 (B), 129.9 (C), 129.6 (A), 129.4 (C), 128.6 (B), 127.2 (B), 126.3 (B), 125.9 (A), 125.8 (A), 123.4 (C), 115.9-115.7 (m, ABC), 21.36 (B), 21.30 (C), 19.6 (A).

¹⁹F NMR (120 MHz, CDCl₃) δ -140.62 (dd, *J* = 22.9, 8.1 Hz, 2F, A), -143.16 (dd, *J* = 22.8, 8.0 Hz, 2F, B), -143.44 (dd, *J* = 22.8, 8.0 Hz, 2F, C), -155.55 (t, *J* = 20.8 Hz, 1F, A), -156.05 (t, *J* = 20.8 Hz, 1F, B), -156.31 (t, *J* = 20.8 Hz, 1F, C), -162.30-162.70 (m, 6F, ABC).

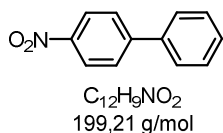
HRMS calculated for C₁₃H₇F₅⁺: 258.0468, found 258.0469.

IR (cm⁻¹): 2928, 1652, 1607, 1510, 1522, 1489, 1063, 984.

¹²³ Zhang, H.-H.; Dong, J.; Hu, Q.-S. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1327-1332.

*III.6.2. Benzene as partner***Synthesis of 4-Nitro-biphenyl (156)**

According to the general procedure (F) described above, **156** has been synthesized from 4-nitrobenzenediazonium tetrafluoroborate (106.6 mg, 0.45 mmol) and benzene (1.7 mL, 18 mmol, 40 equiv.). Reaction time: 8h. Spectroscopic data correspond to the literature¹²⁴.



Purification: PE

White solid

Yield: 79% (71 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ □□8.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.58–7.40 (m, 4H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 147.7, 147.1, 138.8, 129.2, 129.0, 127.9, 127.5, 124.2.

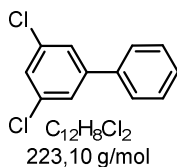
HRMS calculated for C₁₂H₉NO₂⁺: 199.0633, found 199.0625.

IR (cm⁻¹): 1594, 1575, 1506, 1478, 1449, 1338, 1103.

¹²⁴ Qiu, D.; Meng, H.; Liang Jin, L.; Wang, S.; Tang, S.; Wang, X.; Mo, F.; Zhang, Y.; Wang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 11581–11584.

Synthesis of 3,5-dichloro-1,1'-biphenyl (157)

According to the general procedure described above, **157** has been synthesized from 3,5-dichlorobenzene diazonium tetrafluoroborate (117.3 mg, 0.45 mmol) and benzene (1.7 mL, 18 mmol, 40 equiv.). Reaction time: 24h. Spectroscopic data correspond to the literature^{121a}.



Purification: PE/MTBE 9:1

White solid

Yield: 91% (91 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.55-7.41 (m, 7H), 7.35 (t, 1H, *J* = 1.9 Hz).

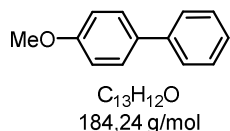
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 144.1, 138.4, 135.2, 128.9, 128.4, 127.0, 126.9, 125.6.

HRMS calculated for C₁₂H₈Cl₂⁺: 222.0003, found 221.9994.

IR (cm⁻¹): 3066, 1739, 1585, 1557 1430, 1407, 1280, 1123, 1097, 856, 801, 710, 695.

Synthesis of 4-methoxy-1,1'-biphenyl (158)

According to the general procedure (F) described above, **158** has been synthesized 4-methoxybenzenediazonium tetrafluoroborate (100 mg, 0.45 mmol) and benzene (1.7 mL, 18 mmol, 40 equiv.). Reaction time: 96h. Spectroscopic data correspond to the literature¹²².



Purification: PE

White solid

Yield: 37% (29 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.58–7.54 (m, 4H), 7.44 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H).

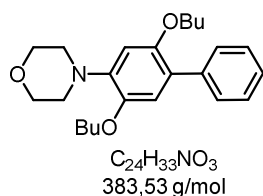
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.3, 141.0, 133.9, 128.9, 128.3, 126.9, 126.8, 114.3, 55.5.

HRMS calculated for C₁₃H₁₂O⁺: 184.0888, found 184.0875.

IR (cm⁻¹): 2920, 2852, 1611, 1454, 1258, 833, 760, 685.

Synthesis of 4-(2,5-dibutoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)morpholine (159)

According to the general procedure (F) described above, **159** has been synthesized from 2,5-dibutoxy-4-morpholinobenzenediazonium tetrafluoroborate (190 mg, 0.45 mmol) and benzene (1.7 mL, 18 mmol, 40 equiv.). Reaction time: 48h.



Purification: PE/ MTBE 9:1

Brown solid

Yield: 35% (60 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58-7.54 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.01 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 3.96-3.86 (m, 4H, CH_2), 3.88 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz, CH_2), 3.18-3.15 (m, 4H, CH_2), 1.86-1.76 (m, 2H, CH_2), 1.71-1.61 (m, 2H, CH_2), 1.57-1.45 (m, 2H, CH_2), 1.45-1.34 (m, 2H, CH_2), 1.00 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, CH_3), 0.91 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 150.3, 146.0, 141.2, 138.5, 129.3, 127.8, 126.3, 124.8, 115.7, 105.3, 69.6, 68.5, 67.1, 51.0, 31.5, 31.4, 19.3, 19.2, 13.8, 13.7.

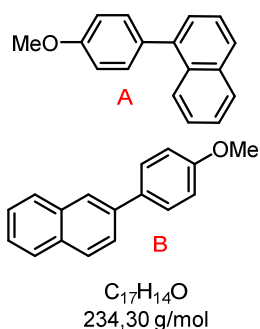
HRMS calculated for $C_{24}H_{34}NO_3^+$: 384.2533, found 384.2580.

IR (cm^{-1}): 2957, 2933, 2871, 1608, 1514, 1489, 1207, 1118, 1158, 902.

III.6.3. Naphthalene as partner

Synthesis of 1-(4-methoxyphenyl)naphthalene / 2-(4-methoxyphenyl)naphthalene (160)

According to the general procedure (F) described above, **160** has been synthesized from 4-methoxybenzenediazonium tetrafluoroborate (100 mg, 0.45 mmol) and naphthalene (2.4 g, 18 mmol, 40 equiv.). Reaction time: 24h. Spectroscopic data of regioisomers A and B correspond to the literature¹²⁵. Ratio of regioisomeres were determined by ¹H NMR.



Purification: PE/ MTBE 9:1

White solid

Yield: 86% (91 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08-7.91 (m, 3H + 3H, AB), 7.82-7.73 (m, 3H, B), 7.61-7.48 (m, 6H + 2H, AB), 7.14-7.08 (m, 2H + 2H, AB), 3.95 (s, 3H, A), 3.92 (s, 3H, B).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.1 (B), 158.8 (A), 139.8 (A), 138.0 (B), 133.8 (A), 133.7 (B), 133.5 (B), 133.0 (A), 132.2 (B), 131.7 (A), 131.0 (A), 128.3 (B), 128.29 (B), 128.20 (A), 127.9 (B), 127.5 (B), 127.2 (A), 126.8 (A), 126.1 (B), 126.0 (A), 125.8 (A), 125.6 (A), 125.5 (B), 125.3 (AB), 124.9 (B), 114.2 (B), 113.6 (A), 55.2 (AB).

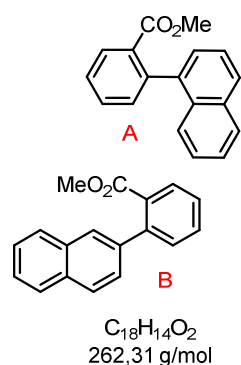
HRMS calculated for C₁₇H₁₄O⁺: 234.1045, found 234.1036.

IR (cm⁻¹): 2834, 1608, 1503, 1241, 1175, 1033, 799, 775.

¹²⁵ a) Saha, D.; Ghosh, R.; Sarkar, A. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3951-3960. b) Zhu, S.; Xiao, Y.; Guo, Z.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 898-901.

Synthesis of Methyl 2-(naphthalen-1-yl)-benzoate / Methyl 2-(naphthalen-2-yl)-benzoate (161)

According to the general procedure (F) described above, **161** has been synthesized from 2-(methoxycarbonyl)benzenediazonium tetrafluoroborate (112.4 mg, 0.45 mmol) and naphthalene (2.4 g, 18 mmol, 40 equiv.). Reaction time: 36h. Spectroscopic data of regioisomers A and B correspond to the literature¹²⁶. of regioisomeres were determined by ¹H NMR.



Purification: PE

White solid

Yield: 54% (64 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H, A), 7.95 – 7.85 (m, 2H + 5H, AB), 7.63 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H, A), 7.58-7.35 (m, 7H + 6H, AB), 3.64 (s, 3H, B), 3.41 (s, 3H, A).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.0 (B), 167.8 (A), 142.4 (B), 141.3 (A), 139.5 (A), 138.9 (B), 133.20 (B), 133.15 (A), 132.4 (B), 131.9 (B), 131.9 (A), 131.8 (A), 131.5 (A), 131.3 (A), 131.0 (B), 130.8 (B), 130.0 (A), 129.9 (B), 128.1 (A), 128.0 (B), 127.8 (B), 127.6 (B), 127.5 (A), 127.3 (A), 127.2 (B), 126.9 (B), 126.7 (B), 126.1 (B), 125.9 (A), 125.8 (A), 125.7 (B), 125.5 (A), 125.4 (A), 125.0 (A), 51.9 (B), 51.7 (A).

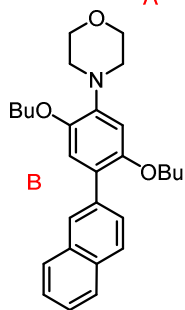
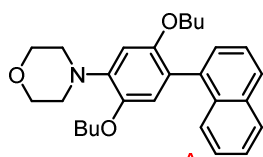
HRMS calculated for C₁₈H₁₅O₂⁺: 262.0994, found 262.1056.

IR (cm⁻¹): 3058, 2948, 1726, 1716, 1285, 1245, 1120, 1080.

¹²⁶ a) Terao, Y.; Wakui, H.; Nomoto, M.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. *J.Org.Chem.*, **2003**, 68, 5236–5243.
b) Meltzer, P. C.; Blundell, P.; Yong, Y. F.; Chen, Z.; George, C.; Gonzalez, M. D.; Madras, B.K. *J.Med.Chem.*, **2000**, 43, 2982–2991.

Synthesis of 4-(2,5-dibutoxy-4-(naphthalen-1-yl)phenyl)morpholine / 4-(2,5-dibutoxy-4-(naphthalen-2-yl)phenyl)morpholine (**162**)

According to the general procedure (F) described above, **162** has been synthesized from 2,5-dibutoxy-4-morpholinobenzenediazonium tetrafluoroborate (190 mg, 0.45 mmol) and naphthalene (2.4 g, 18 mmol, 40 equiv.). Reaction time: 24h. Ratio of regioisomers were determined by ^1H NMR.



$\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NO}_3$
433,59 g/mol

Purification: PE/ MTBE 9:1

Brown oil

Yield: 50% (98 mg)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H, B), 7.90-7.84 (m, 2H + 3H, AB), 7.78 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz, B), 7.73 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, A), 7.55-7.39 (m, 4H + 2H, AB), 7.04 (s, 1H, B), 6.87 (s, 1H, A), 6.71 (s, 1H, A), 6.68 (s, 1H, B), 4.07 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz, B), 3.99-3.89 (m, 4H + 4H, AB), 3.78 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz, A), 3.31-3.18 (m, 4H + 4H, AB), 1.87-0.88 (m, 11H + 14H, AB), 0.67 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, A).

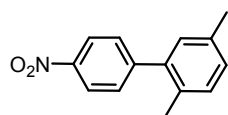
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 150.9 (A), 150.6 (B), 146.1 (B), 145.7 (A), 141.4 (B), 141.3 (A), 136.9 (A), 136.1 (B), 133.4 (A), 133.3 (B), 132.2 (A), 132.1 (B), 128.05 (B), 127.8 (A), 127.6 (B), 127.4 (B), 127.3 (A), 127.2 (A), 126.9 (B), 126.6 (A), 125.7 (B), 125.4 (B), 125.39 (A), 125.36 (A), 125.1 (A), 123.9 (B), 116.6 (A), 115.9 (B), 105.5 (A), 105.3 (B), 69.7 (A), 69.5 (B), 68.5 (B), 68.3 (A), 67.2 (A), 67.1(B), 51.0 (A), 31.5 (A), 31.2 (A), 19.3 (A), 19.2 (B), 18.7 (A), 13.8 (A), 13.7 (B), 13.4 (A).

HRMS calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{NO}_3^+$: 434.2690, found 434.2706.

IR (cm^{-1}): 2956, 2933, 2870, 1511, 1504, 1201, 1118, 778.

*III.6.4. Xylene as partner***Synthesis of 2,5-dimethyl-4'-nitro-1,1'-biphenyl (163)**

According to the general procedure (F) described above, **163** has been synthesized from 4-nitrobenzenediazonium tetrafluoroborate (106.6 mg, 0.45 mmol) and *p*-xylene (2 mL, 18 mmol, 40 equiv.). Reaction time: 7h. Spectroscopic data correspond to the literature¹²⁷.



C₁₄H₁₃NO₂
227.26 g/mol

Purification: PE

White solid

Yield: 69% (70 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.32–8.24 (m, 2H), 7.55–7.46 (m, 2H), 7.23–7.14 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 148.9, 146.7, 139.4, 135.6, 131.8, 130.6, 130.0, 129.1, 123.3, 20.8, 19.8.

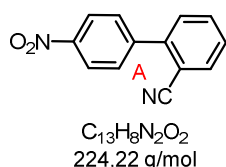
HRMS calculated for C₁₄H₁₃NO₂⁺: 227.0946, found 227.0936.

IR (cm⁻¹): 1595, 1510, 1350, 850.

¹²⁷ Chunxia, Q.; Wenjun, L. *J.Org.Chem.*, **2008**, 73, 7424–7427.

III.6.5. *Benzonitrile as partner***Synthesis of 4'-nitro-[1,1'-biphenyl]-2-carbonitrile/4'-nitro-[1,1'-biphenyl]-3-carbonitrile/4'-nitro-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitrile (164)**

According to the general procedure (F) described above, **164** has been synthesized from 4-nitrobenzenediazonium tetrafluoroborate (106.6 mg, 0.45 mmol) and benzonitrile (1.9 mL, 18 mmol, 40 equiv.) A 3.5:1:1.4 mixture of regioisomers denoted as A, B and C, 67% combined yield. Ratio was determined after separation of regioisomers by SFC, performed with a Viridis Silica-2-EthylPyridine column 250*10mm, 5 μ m (15% EtOAc as cosolvent, 12 ml/min, at 150 bars, 25 $^{\circ}$ C; concentration of sample: 10mg/mL and 90 μ L volume of injection). Reaction time: 5h. Spectroscopic data of regioisomers A and C correspond to the literature¹²⁸.



Purification: PE/ MTBE 7:3 then SFC

White solid

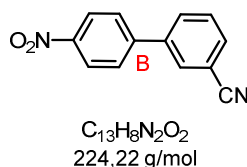
Yield: 39% (40 mg)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 K): δ 8.37-8.34 (m, 2H), 7.83 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.75-7.70 (m, 3H), 7.58-7.53 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 147.9, 144.3, 142.9, 133.9, 133.2, 129.9, 129.8, 128.9, 123.9, 117.9, 111.3.

HRMS calculated for $C_{13}H_8N_2O_2$: 224.0586, found 224.0577.

IR (cm^{-1}): 2901, 2017, 1518, 1066, 858.



Purification: PE/ MTBE 7:3 then SFC

White solid

Yield: 11% (12 mg)

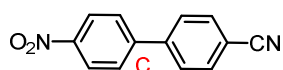
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 K): δ 8.37-8.34 (m, 2H), 7.91-7.84 (m, 2H), 7.78 – 7.70 (m, 1H), 7.63 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 147.8, 145.0, 140.1, 132.2, 131.6, 130.9, 130.1, 128.0, 124.4, 118.2, 113.6.

¹²⁸ a) Li, W.; Xu, Z., Sun, P.; Jiang, X.; Fang, M. *Org.Lett.*, **2011**, 13, 1286-1289. b) Chow, W. K.; Yuen, O. Y.; So, C. M.; Wong, W.T.; Kwong, F.Y. *J.Org.Chem.*, **2012**, 77, 3543-3548.

HRMS calculated for $C_{13}H_8N_2O_2$: 224.0586, found 224.0577.

IR (cm^{-1}): 2901, 2017, 1518, 1066, 858.



$C_{13}H_8N_2O_2$
224,22 g/mol

Purification: PE/ MTBE 7:3 then SFC

White solid

Yield: 16% (16 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1H NMR ($CDCl_3$, 300 K): δ 8.36-8.33 (m, 2H), 7.82-7.72 (m, 6H).

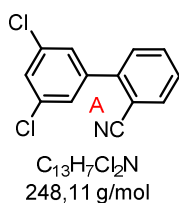
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 147.8, 145.4, 143.1, 132.9, 128.14, 128.08, 124.4, 118.3, 112.7.

HRMS calculated for $C_{13}H_8N_2O_2$: 224.0586, found 224.0577.

IR (cm^{-1}): 2901, 2017, 1518, 1066, 858.

Synthesis of 3',5'-dichloro-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitrile, 3',5'-dichloro-[1,1'-biphenyl]-3-carbonitrile, 3',5'-dichloro-[1,1'-biphenyl]-2-carbonitrile (165)

According to the general procedure (F) described above, **165** has been synthesized from 3,5-dichlorobenzene diazonium tetrafluoroborate (117.3 mg, 0.45 mmol) and benzonitrile (1.9 mL, 18 mmol, 40 equiv.). A 5.5: 1: 2.3 mixture of regioisomers denoted as A, B and C, 82% combined yield. Ratio was determined after separation of regioisomers by SFC, performed with a Viridis Silica-2-EthylPyridine column 250*10mm, 5 μ m (10% EtOAc as cosolvent, 12 ml/min, at 100 bars, 25 $^{\circ}$ C; concentration of sample: 12mg/mL and 90 μ L volume of injection). Reaction time: 24h.



Purification: PE/ MTBE 9:1

White solid

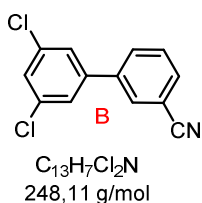
Yield: 55% (62 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (dd, $J = 7.7, 0.9$ Hz, 1H), 7.68 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.51 (td, $J = 7.7$ Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 142.5, 140.9, 135.3, 133.8, 133.0, 129.9, 128.8, 128.6, 127.3, 117.8, 111.3.

HRMS calculated for $C_{13}H_7Cl_2N^+$: 246.9956, found 246.9953.

IR (cm^{-1}): 3075, 2228, 1586, 1556, 1428, 1280, 1124, 1099, 857, 834, 799, 756, 683.



Purification: PE/ MTBE 9:1

White solid

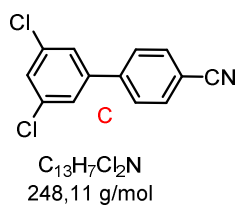
Yield: 9% (10 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82-7.68 (m, 3H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.44-7.41 (m, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 141.8, 139.8, 135.8, 131.8, 131.4, 130.6, 129.9, 128.3, 125.6, 118.3, 113.4.

HRMS calculated for $C_{13}H_7Cl_2N^+$: 246.9956, found 246.9953.

IR (cm^{-1}): 3075, 2228, 1586, 1556, 1428, 1280, 1124, 1099, 857, 834, 799, 756, 683.



Purification: PE/ MTBE 9:1

White solid

Yield: 23% (25 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77-7.62 (m, 4H), 7.45-7.41 (m, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 142.8, 142.1, 135.7, 132.8, 128.5, 127.8, 125.7, 118.4, 112.3.

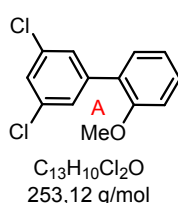
HRMS calculated for $C_{13}H_7Cl_2N^+$: 246.9956, found 246.9953.

IR (cm^{-1}): 3075, 2228, 1586, 1556, 1428, 1280, 1124, 1099, 857, 834, 799, 756, 683.

III.6.6. Anisole as partner

Synthesis of 3',5'-dichloro-2-methoxy-1,1'-biphenyl / 3,5-dichloro-3'-methoxy-1,1'-biphenyl /3,5-dichloro-4'-methoxy-1,1'-biphenyl (166)

According to the general procedure (F) described above, **166** has been synthesized from 3,5-dichlorobenzene diazonium tetrafluoroborate (117.3 mg, 0.45 mmol) and anisole (2.0 mL, 18 mmol, 40 equiv.). A 3.7: 1: 1.2 mixture of regioisomers denoted as A, B and C, 94% combined yield. Ratio was determined after separation of regioisomers by SFC, performed with a Viridis Silica column 250*10mm, 5 μ m (5% (EtOAc-Heptane 25:75) as cosolvent, 12 ml/min, at 100 bars, 25 °C. Concentration of sample: 12mg/mL and 20 μ L volume of injection). Reaction time: 1h. Spectroscopic data of regioisomer C correspond to the literature¹²⁹.



Purification: PE/ MTBE 9:1 then SFC

White solid

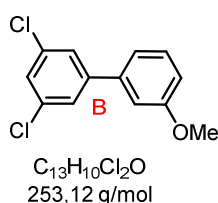
Yield: 59% (64 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 7.37 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.04 (td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 156.3, 141.4, 134.3, 130.5, 129.7, 127.99, 127.93, 126.8, 120.9, 111.4, 55.7.

HRMS calculated for $C_{13}H_{11}Cl_2O^+$: 253.0182, found 253.0172.

IR (cm^{-1}): 3052, 1575, 1558, 1427, 1380, 858, 796.



Purification: PE/ MTBE 9:1 then SFC

White solid

Yield: 15% (16 mg)

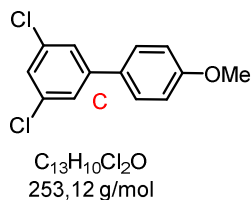
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.11 (ddd, $J = 7.7, 1.6, 0.9$ Hz, 1H), 7.08 – 7.03 (m, 1H), 6.94 (ddd, $J = 8.3, 2.5, 0.8$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).

¹²⁹ Kikuchi, T.; Nobuta, Y.; Umeda, J.; Yamamoto, Y.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 4967-4971.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.1, 144.1, 140.0, 135.2, 130.1, 127.3, 125.7, 119.5, 113.9, 112.8, 55.4.

HRMS calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{O}^+$: 253.0182, found 253.0172.

IR (cm^{-1}): 3052, 1575, 1558, 1427, 1380, 858, 796.



Purification: PE/ MTBE 9:1 then SFC

White solid

Yield: 18% (20 mg)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.53 – 7.44 (m, 1H), 7.28 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.02 – 6.94 (m, 1H), 3.86 (s, 3H) .

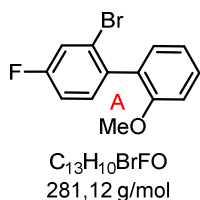
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.0, 143.8, 135.2, 130.9, 128.2, 126.5, 125.1, 114.5, 55.4.

HRMS calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{O}^+$: 253.0182, found 253.0172.

IR (cm^{-1}): 3052, 1575, 1558, 1427, 1380, 858, 796.

Synthesis of 2-bromo-5-fluoro-2'-methoxy-1,1'-biphenyl /2-bromo-5-fluoro-3'-methoxy-1,1'-biphenyl /2-bromo-5-fluoro-4'-methoxy-1,1'-biphenyl (167)

According to the general procedure (F) described above, **167** has been synthesized from 2-bromo-4-fluorobenzenediazonium tetrafluoroborate (130 mg, 0.45 mmol) and anisole (2.0 mL, 18 mmol, 40 equiv). A 3.3: 1: 1.5 mixture of regioisomers denoted as A, B and C, 72% combined yield. (72% starting from 500 mg of 2-bromo-4-fluorobenzenediazonium tetrafluoroborate, reaction time: 20h). Ratio was determined after separation of regioisomers by SFC, performed with a Viridis Silica column 250*10mm, 5 μ m (5% (EtOAc-Heptane 50:50) as cosolvent, 10 ml/min, at 100 bars, 40 °C; concentration of sample: 12mg/mL and 25 μ L volume of injection). Reaction time: 1h.



Purification: PE/ MTBE 9:1 then SFC

Yellow oil

Yield: 41% (52 mg)

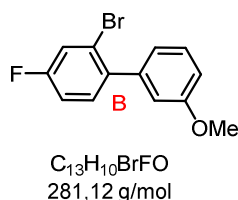
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (dd, $J = 8.2$ Hz, 2.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 7.8$, 1.7 Hz, 1H), 7.26 (dd, $J =$ Hz, 8.5, 6.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 7.4$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2.7 Hz, 1H), 7.05-6.97 (m, 2H), 3.79 (s, 3H) .

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161.5 (d, $J = 249.9$ Hz), 156.6, 135.9 (d, $J = 3.2$ Hz), 132.3 (d, $J = 8.3$ Hz), 130.9, 129.5, 129.3, 124.3 (d, $J = 9.5$ Hz), 120.3, 119.7 (d, $J = 24.3$ Hz), 114.2 (d, $J = 20.9$), 111.0, 55.6.

^{19}F NMR (120 MHz, $CDCl_3$) δ -113.75.

HRMS calculated for $C_{13}H_{11}BrFO^+$: 280.9972, found 280.9962.

IR (cm^{-1}): 3052, 1575, 1558, 1427, 1380, 858, 796.



Purification: PE/ MTBE 9:1 then SFC

Yellow oil

Yield: 12% (16 mg)

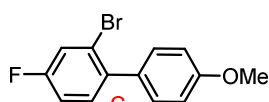
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (dd, $J = 8.1$, 2.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 7.9$, 7.9 Hz, 1H), 7.3 (dd, $J = 8.4$, 6.0 Hz, 1H), 7.07 (td, $J = 8.1$, 2.6 Hz, 1H), 6.96-6.90 (m, 3H), 3.84 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 161.6 (d, *J* = 250.6 Hz), 159.2, 141.5, 138.7 (d, *J* = 3.3 Hz), 131.8 (d, *J* = 6.4 Hz), 129.1, 122.6 (d, *J* = 9.5 Hz), 121.9, 120.2 (d, *J* = 24.3 Hz), 115.2, 114.5 (d, *J* = 20.8 Hz), 113.3, 55.3.

¹⁹F NMR (120 MHz, CDCl₃) δ -113.5.

HRMS calculated for C₁₃H₁₁BrFO⁺: 280.9972, found 280.9962.

IR (cm⁻¹): 3052, 1575, 1558, 1427, 1380, 858, 796.



C₁₃H₁₀BrFO
281,12 g/mol

Purification: PE/ MTBE 9:1 then SFC

Yellow oil

Yield: 19% (23 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (dd, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 3H), 7.11 – 7.02 (m, 1H), 6.99 – 6.93 (m, 2H), 3.86 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 161.40 (d, *J* = 250.3 Hz), 159.2, 138.3 (d, *J* = 3.3 Hz), 132.6, 132.0 (d, *J* = 8.3 Hz), 130.6, 122.9 (d, *J* = 9.7 Hz), 120.1 (d, *J* = 24.2 Hz), 114.5 (d, *J* = 20.8 Hz), 113.5, 55.3.

¹⁹F NMR (120 MHz, CDCl₃) δ -114.1.

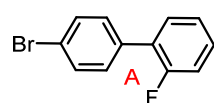
HRMS calculated for C₁₃H₁₁BrFO⁺: 280.9972, found 280.9962.

IR (cm⁻¹): 3052, 1575, 1558, 1427, 1380, 858, 796.

III.6.7. Fluorobenzene as partner

Synthesis of 4'-bromo-2-fluoro-1,1'-biphenyl / 4'-bromo-3-fluoro-1,1'-biphenyl / 4'-bromo-4-fluoro-1,1'-biphenyl (168)

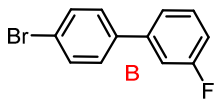
According to the general procedure (F) described above, **168** has been synthesized from 4-bromobenzenediazonium tetrafluoroborate (121.8 mg, 0.45 mmol), fluorobenzene (1.7 mL, 18 mmol, 40 equiv.) and Ru(bpy)₃(SbF₆)₂ (2.3 mg, 2.25.10⁻³ mmol, 0.5 mol%) in MeCN (2 mL). Reaction time: 12h. Spectroscopic data of regioisomer C correspond to the literature¹³⁰. Ratio of regioisomeres were determined by ¹⁹F RMN.



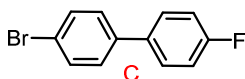
Purification: PE

Colorless liquid

Yield: 71% (80 mg)



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, C), 7.56 – 7.51 (m, ABC), 7.46 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, C), 7.41 – 7.34 (m, ABC), 7.29 – 7.09 (m, ABC).



¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.3 (d, *J* = 246 Hz, quat B), 162.8 (d, *J* = 247 Hz, quat A), 159.7 (d, *J* = 248 Hz, quat C), 142.2 (d, *J* = 9.5 Hz, quat B), 142.0 (quat A), 139.9 (d, *J* = 23.2 Hz, quat C), 138.8 (d, *J* = 40.7 Hz, quat A), 134.6 (quat C), 132.0 (2C), 131.9 (2A), 131.6 (2C), 130.5 (d, *J* = 3.1 Hz, 2C), 130.4 (d, *J* = 2.8 Hz, 2B), 130.3 (quat A), 129.3 (d, *J* = 8.5 Hz, 2C), 128.6 (2B), 128.5 (2A), 128.4 (quat B), 127.6 (d, *J* = 13.6 Hz, quat C), 125.5 (quat B), 124.5 (d, *J* = 3.6 Hz, B), 122.5 (d, *J* = 29.4 Hz, A), 122.1 (d, *J* = 42 Hz, B), 121.5 (A), 116.2 (d, *J* = 22.7 Hz, B), 115.8 (d, *J* = 21.5 Hz, A), 114.4 (d, *J* = 21.2 Hz, B), 113.8 (d, *J* = 22.2 Hz, A).

¹⁹F NMR (120 MHz, CDCl₃) δ -112.6 (B), -114.9 (A), -117.8 (C).

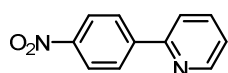
HRMS calculated for C₁₂H₈BrF⁺: 249.9793, found 249.9786.

IR (cm⁻¹): 3066, 2926, 1588, 1477, 1451, 1390, 1211, 1073, 1005, 877, 818, 782, 735, 689.

¹³⁰ a) Steiniger, B.; Wuest, F.R. *J.Label Compd. Radiopharm.*, **2006**, 49, 817-827; for ¹⁹F see b) Dewar, M. J. S.; Marchand, A. P. *J.Am.Chem.Soc.*, **1966**, 88, 3318-3327.

*III.6.8. Pyridine as partner***Synthesis of 4-(4-nitrophenyl)pyridine (169)**

According to the general procedure (F) described above, **169** has been synthesized from 4-nitrobenzenediazonium tetrafluoroborate (106.6 mg, 0.45 mmol), pyridine (1.5 mL, 18.8 mmol, 40 equiv.) and Ru(bpy)₃(SbF₆)₂ (2.3 mg, 2.25·10⁻³ mmol, 0.5 mol%) in MeCN (2 mL). Reaction time: 2h. Spectroscopic data correspond to the literature¹³¹



C₁₁H₉N₂O₂
200,20 g/mol

Purification: PE/ MTBE 7:3 then SFC

White solid

Yield: 41% (37 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ¹H NMR (CDCl₃, 300 K): δ 8.79 – 8.69 (m, 1H), 8.37 – 8.26 (m, 2H), 8.21 – 8.11 (m, 2H), 7.89 – 7.75 (m, 2H), 7.34 (ddd, *J* = 6.3, 4.8, 2.4 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 154.8, 150.0, 148.1, 145.2, 137.1, 127.6, 123.9, 123.5, 121.2.

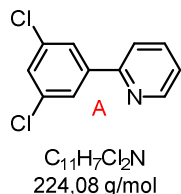
HRMS calculated for C₁₁H₉N₂O₂: 201.0659, found 201.0663.

IR (cm⁻¹): 3013, 1924, 1524, 1468, 1241, 1157, 858, 789.

¹³¹Goggins, S.; Rosevere, E.; Bellini, C.; Allen, J.C.; Marsh, B. J.; Mahon, M. F.; Frost, C.G. *Org.Biomol.Chem.*, **2014**, *12*, 47-52.

Synthesis of 3-(3,5-dichlorophenyl)pyridine / 2-(3,5-dichlorophenyl)pyridine (170)

According to the general procedure (F) described above, **170** has been synthesized from 3,5-dichlorobenzene diazonium tetrafluoroborate (117.3 mg, 0.45 mmol) and pyridine (1.5 mL, 18 mmol, 40 equiv.) A 7: 3 mixture of regioisomers denoted as A and B, 73% combined yield. Reaction time: 1h. Spectroscopic data of regioisomer B correspond to the literature¹³².



Purification: PE/MTBE 7:3

White solid

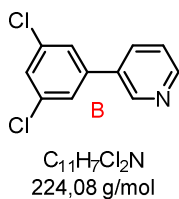
Yield: 65% (66 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.8 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.65 (dd, $J = 4.9$ Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.89-7.78 (m, 1H), 7.45 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 7.41-7.38 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 149.6, 148.0, 140.8, 135.6, 134.3, 128.0, 125.6, 123.7.

HRMS calculated for $C_{11}H_7NCl_2^+$: 224.0028, found 224.0018.

IR (cm^{-1}): 3052, 1575, 1558, 1427, 1380, 858, 796.



Purification: PE/MTBE 7:3

White solid

Yield: 8% (8 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (dd, $J = 4.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 7.79 (td, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 1H), 7.40 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.30 (ddd, $J = 7.4, 4.8, 1.1$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 154.6, 149.9, 142.2, 137.0, 135.4, 128.7, 125.3, 123.1, 120.6.

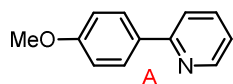
HRMS calculated for $C_{11}H_7NCl_2^+$: 224.0028, found 224.0018.

IR (cm^{-1}): 3052, 1575, 1558, 1427, 1380, 858, 796.

¹³² Stamos, D.; Martinborough, E.; Zimmerman, N.; Neubert, T.; Numa, M. M. D.; Whitney, T.; Kawatkar, A. S. Heterocyclic Derivatives As Modulators Of Ion Channels. U.S. Patent 0,131,440, May, 21, 2009.

Synthesis of 2-(4-methoxyphenyl)pyridine / 3-(4-methoxyphenyl)pyridine (171)

According to the general procedure (F) described above, **171** has been synthesized from 4-methoxybenzenediazonium tetrafluoroborate (100 mg, 0.45 mmol) and pyridine (1.5 mL, 18 mmol, 40 equiv.). A 15.6:1 mixture of regioisomers denoted as A and B, 72% combined yield by adding 2 equiv. of K_2CO_3 . Reaction time: 5h. Spectroscopic data of regioisomers A and B correspond to the literature¹³³.



$C_{12}H_{11}NO$
185,23 g/mol

Purification: PE/ MTBE 7:3

Yellow solid

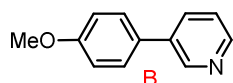
Yield: 68% (56 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.96 (dd, 2H, $J = 6.6$ Hz, 2.0 Hz, 2H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.18 (ddd, $J = 6.7, 4.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H) .

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 160.5, 156.9, 149.2, 136.9, 131.6, 128.2, 121.4, 119.8, 114.1, 55.3.

HRMS calculated for $C_{12}H_{12}NO^+$: 186.0913, found 186.0914.

IR (cm^{-1}): 2932, 1515, 1465, 1246, 1176, 780.



$C_{12}H_{11}NO$
185,23 g/mol

Purification: PE/ MTBE 7:3

Yellow solid

Yield: 4% (3 mg)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.54 (dd, $J = 4.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.83 (ddd, $J = 7.9, 2.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.34 (ddd, $J = 7.9, 4.9, 0.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H) .

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.7, 147.7, 147.6, 136.3, 133.9, 130.1, 128.2, 123.3, 114.5, 55.3.

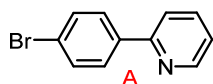
HRMS calculated for $C_{12}H_{12}NO^+$: 186.0913, found 186.0914.

IR (cm^{-1}): 2932, 1515, 1465, 1246, 1176, 780.

¹³³ Núñez, A.; Sánchez, A.; Burgos, C.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 6217-6224.

Synthesis of 2-(4-bromophenyl)pyridine/ 3-(4-bromophenyl)pyridine (172)

According to the general procedure (F) described above, **172** has been synthesized from 4-bromobenzenediazonium tetrafluoroborate (121.8 mg, 0.45 mmol) and pyridine (1.5 mL, 18.8 mmol, 40 equiv.). A 2:1 mixture of regioisomers denoted as A and B 21% combined yield. Reaction time: 1h. Spectroscopic data of regioisomers A and B correspond to the literature¹³⁴.



$C_{11}H_8BrN$
234,10 g/mol

Purification: PE/ MTBE 7:3

White solid

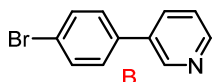
Yield: 14% (14 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.86 – 7.76 (m, 2H), 7.86 – 7.76 (m, 2H), 7.73 – 7.59 (m, 2H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.22 – 7.14 (m, 1H) .

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.2, 149.7, 138.2, 136.9, 131.9, 128.5, 123.5, 122.4, 120.3.

HRMS calculated for C₁₁H₁₀BrN⁺: 233.9913, found 233.9914.

IR (cm⁻¹): 2923, 1587, 1463, 1433, 1007, 772.



$C_{11}H_8BrN$
234,10 g/mol

Purification: PE/ MTBE 7:3

Brown solid

Yield: 7% (7 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.61 (dd, *J* = 4.8, 1.3 Hz, 1H), 7.90 – 7.80 (m, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 2H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 7.38 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H) .

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 148.7, 147.9, 136.7, 135.6, 134.3, 132.3, 128.7, 123.7, 122.6.

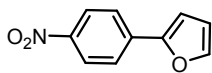
HRMS calculated for C₁₁H₁₀BrN⁺: 233.9913, found 233.9914.

IR (cm⁻¹): 2924, 1586, 1558, 1470, 1072, 999, 798, 710.

¹³⁴a) Li, Y. ; Liu, W. ; Kuang, C. *Chem. Comm.* , **2014**, 50, 7124-7127; b) Wakabayashi, S.; Sugihara, Y.; Takakura, K.; Murata, S.; Tomioka, H.; Ohnishi, S.; Tatsumi, K. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 6999-7008.

*III.6.9. Furane as partner***Synthesis of 2-(4-nitrophenyl)furane (173)**

According to the general procedure described (F) above, **173** has been synthesized from 4-nitrobenzenediazonium tetrafluoroborate (106.6 mg, 0.45 mmol) and furane (1.4 mL, 18 mmol, 40 equiv.). Reaction time: 1h. Spectroscopic data correspond to the literature⁹⁶.



$C_{10}H_7NO_3$
189,17 g/mol

Purification: PE

Yellow solid

Yield: 47% (40 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.49–8.01 (m, 2H), 7.89–7.68 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.94–6.83 (m, 1H), 6.55 (dd, *J* = 3.5, 1.8 Hz, 1H).

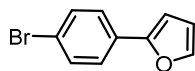
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 151.8, 146.5, 144.2, 136.5, 124.4, 124.0, 112.6, 109.1.

HRMS calculated for C₁₀H₇NO₃ 189.0426, found 189.0424.

IR (cm⁻¹): 3111, 2280, 1725, 1564, 1440, 1298, 1020, 764.

Synthesis of 2-(4-bromophenyl)furane (174)

According to the general procedure (F) described above, **174** has been synthesized from 4-bromobenzenediazonium tetrafluoroborate (121.8 mg, 0.45 mmol) and furane (1.4 mL, 18 mmol, 40 equiv.). Reaction time: 1h. Spectroscopic data correspond to the literature⁹⁶.



$C_{10}H_7BrO$
223,07 g/mol

Purification: PE

Orange solid

Yield: 34% (34 mg)

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46–7.37 (m, 5H), 6.56 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.38 (dd, $J = 3.4, 1.8$ Hz, 1H) .

¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 153.1, 142.5, 131.9, 129.9, 125.4, 121.2, 111.9, 105.7.

HRMS calculated for $C_{10}H_7BrO^+$: 221.9680, found 221.9679.

IR (cm^{-1}): 2923, 1802, 1774, 1681, 1585, 1478, 1399, 1070, 826, 736.

Conclusion générale

Les travaux de cette thèse ont porté sur la catalyse par des complexes métalliques appliquée à la création de liaison Csp^2-Csp^2 .

La première partie traitant de la catalyse palladium/norbornène est une méthode permettant la création de trois liaisons et utilise le norbornène comme groupement protecteur temporaire. Cette réaction a d'ores et déjà été bien étudiée depuis plusieurs années et a prouvé son efficacité au travers de nombreux exemples de la littérature. Elle permet l'élaboration de structures polycycliques complexes en une seule étape.

Dans le cadre de cette thèse, nous souhaitons accéder aux dibenzoazépines, structure d'intérêts biologique et synthétique. La stratégie mise en place s'inspirait de la synthèse des phénanthridines précédemment effectuée au laboratoire, au cours de laquelle la séquence *ortho* CH fonctionnalisation/Buchwald Hartwig avait lieu. Pour accéder aux dibenzoazépines, l'idée consistait à empêcher la dernière étape de cyclisation intramoléculaire en privilégiant une réaction intermoléculaire entre une oléfine et un intermédiaire de biarylpalladium II. L'optimisation pointue des conditions réactionnelles a permis de relever ce défi avec succès. De plus, la réaction est totalement diastéréosélective, le mécanisme sous-jacent est mis en lumière par des preuves expérimentales et par calculs DFT.

La deuxième partie avait pour objectif le développement d'une méthode éco-compatible pour la création de composés biaryliques. Ces motifs se retrouvent dans une vaste palette de molécules d'intérêt pour la société. Nous aurions souhaité réaliser une catalyse duale Or/Ruthénium. Un photocatalyseur à base de ruthénium peut activer un arène diazonium engendrant un radical arylique. Ce dernier viendrait s'ajouter sur un complexe d' or^I , puis une étape de transfert monoélectronique permettrait de former un intermédiaire d' or^{III} . Finalement, ce complexe pourrait réaliser une CH activation sur un aromatique. Une élimination réductrice permettrait d'accéder au composé biarylique souhaité. Après l'optimisation des conditions réactionnelles et des études mécanistiques, nous avons découvert que la réaction se déroulait selon un mécanisme de substitution homolytique aromatique, ne nécessitant que du photocatalyseur. Cette méthode est compatible avec une large variété de réactifs de départ et les biaryles désirés sont obtenus par fonctionnalisation de CH.

Titre : Catalyse par les métaux de transition : Catalyse duale palladium/norbornène pour la synthèse de dibenzoazépines et construction de biaryles *via* catalyse photorédox médiée par un complexe de ruthénium.

Mots clés : Dibenzo[*c,e*]azépines, Palladium, Catalyse, Ruthénium, Photoréduction, Biaryles

Résumé : La réaction de Catellani, impliquant une catalyse duale palladium/norbornène, a permis une grande avancée dans le domaine des réactions multi-composantes. Cette réaction a été appliquée à la synthèse de dibenzoazépines, motifs intéressants pour l'organocatalyse et comme composés bioactifs. Il s'agit d'une approche à trois composants, *via* une séquence de CH *ortho* fonctionnalisation/Heck/aza-Michael. La dernière étape présente une diastéréosélectivité totale. L'emploi de bromobenzylamine substituée racémique montre la même sélectivité grâce à un dédoublement cinétique. L'accès à un large panel de molécules ainsi qu'aux imines correspondantes *via* un mécanisme de rétro-Mannich par l'emploi d'une oléfine énolesable,

démontre la robustesse de la réaction.

La catalyse photorédox connaît un vif intérêt depuis peu et a l'avantage d'utiliser la lumière comme source d'énergie couplé à une faible quantité catalytique de métal ou d'organocatalyseur. Nous avons ainsi développé une méthode de couplage biarylique *via* une catalyse photorédox médiée par un complexe de ruthénium. Les précurseurs à coupler que sont les arènes diazoniums ont l'avantage de ne générer comme déchets que du diazote, et réalise une réaction de substitution homolytique aromatique sur des accepteurs aromatiques ou hétéroaromatiques. De plus elle se déroule à température ambiante en l'absence de base. Elle constitue donc une alternative pour le couplage biarylique en une chimie éco-compatible.

Title : Transition metals as catalysts: Catalysis dual palladium/norbornene for the diastereoselective synthesis of dibenzoazepines and construction of biaryls *via* photoredox catalysis mediated by a ruthenium complexe.

Keywords : Dibenzo[*c,e*]azepines, Palladium, Catalysis, Ruthenium, Photoreduction, Biaryls

Abstract : The Catellani reaction, involving a duale catalysis palladium/norbornene, allowed a breakthrough in the field of multi-component reactions. This reaction has been applied to the synthesis of dibenzoazepines, interesting scaffold both as organocatalysts and as bioactive compounds. It is a three components approach, *via* a CH *ortho* fonctionnalisation/Heck/aza-Michael sequence. The last step presents a total diastereoselectivity. Using racemic substituted bromobenzylamine shows the same selectivity thanks to a parallel kinetic resolution-like mechanism. The access to a wide range of molecules, and the corresponding imine *via* a

retro-Mannich mechanism using an enolisable olefin demonstrates the robustness of the reaction. Photoredox catalysis is a great success recently and has the advantage to use light as energy source and small amounts of metal and organocatalyst. We have developed a method of biarylic coupling *via* a photoredox catalysis mediated by a ruthenium complexe. Arene diazoniums, the precursor coupled, have the advantage to generate diazote as waste, and realise an homolytic aromatic substitution on aromatic and heteroaromatic acceptors. Moreover, it takes place at room temperature without base. It is an alternative for the biarylic coupling and a green chemistry.