



**HAL**  
open science

# Développement de méthodologies de SRN1 et de catalyse photoredox pour la synthèse d'indoles tétracycliques

Cherif Adouama

► **To cite this version:**

Cherif Adouama. Développement de méthodologies de SRN1 et de catalyse photoredox pour la synthèse d'indoles tétracycliques. Chimie organique. Université de Lyon, 2018. Français. NNT : 2018LYSE1223 . tel-02056844

**HAL Id: tel-02056844**

**<https://theses.hal.science/tel-02056844v1>**

Submitted on 4 Mar 2019

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

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

N° d'ordre NNT : xxx



## **THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON**

opérée au sein de  
**l'Université Claude Bernard Lyon 1**

**Ecole Doctorale N° 206**  
**Chimie, Procédés, Environnement**

**Spécialité de doctorat** : Chimie  
**Discipline** : Chimie Organique

Soutenue publiquement le 12/11/2018, par :  
**(Chérif Adouama)**

---

# **Développement de méthodologies de S<sub>RN</sub>1 et de catalyse photoredox pour la synthèse d'indoles tétracycliques**

---

Devant le jury composé de :

Desage-El Murr, Marine	Professeure, Université de Strasbourg	Rapporteuse
Magnier, Emmanuel	Directeur de recherche CNRS, Université de Versailles	Rapporteur
Amgoune, Abderrahmane	Professeur, Université Lyon 1	Examineur
Broggi, Julie	Maître de conférences, Université d'Aix-Marseille	Examinatrice
Médebielle, Maurice	Directeur de recherche CNRS, Université Lyon 1	Directeur de thèse
Joseph, Benoît	Professeur, Université Lyon 1	Co-directeur de thèse
Tlili, Anis	Chargé de recherche CNRS, Université Lyon 1	Invité



# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

## Président de l'Université

Président du Conseil Académique

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil Formation et Vie Universitaire

Vice-président de la Commission Recherche

Directeur Général des Services

**M. le Professeur Frédéric FLEURY**

M. le Professeur Hamda BEN HADID

M. le Professeur Didier REVEL

M. le Professeur Philippe CHEVALIER

M. Fabrice VALLÉE

M. Alain HELLEU

## ***COMPOSANTES SANTE***

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles  
Mérieux

Faculté d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie  
Humaine

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON

Directeur : Mme la Professeure A-M. SCHOTT

## ***COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE***

Faculté des Sciences et Technologies

Département Biologie

Département Chimie Biochimie

Département GEP

Département Informatique

Département Mathématiques

Département Mécanique

Département Physique

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Polytech Lyon

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. F. DE MARCHI

Directeur : M. le Professeur F. THEVENARD

Directeur : Mme C. FELIX

Directeur : M. Hassan HAMMOURI

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Directeur : M. le Professeur G. TOMANOV

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Directeur : M. le Professeur J-C PLENET

Directeur : M. Y. VANPOULLE

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Directeur : M. le Professeur E. PERRIN

Directeur : M. G. PIGNAULT

Directeur : M. le Professeur C. VITON

Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE

Directeur : M. N. LEBOISNE





# Abréviations

**Ac** : Acétyle

**AcOEt** : Acétate d'éthyle

**Bn** : Benzyle

**Boc** : *Tert*-butoxycarbonyle

**Bz** : Benzoyle

**DCM** : Dichlorométhane

**DFT** : « density functional theory »

**DMF** : *N,N*-diméthylformamide

**DMSO** : Diméthylsulfoxyde

**EOM** : Ethoxyméthyle

**EP** : Ether de pétrole

**ESI** : Ionisation par électronébuliseur

**Et** : Ethyle

**GC** : Chromatographie gaseuse

**HOMO** (« highest occupied molecular orbital ») : orbitale moléculaire la plus haute occupée

**LED** : Diode électroluminescente

**LUMO** (« lowest unoccupied molecular orbital ») : orbitale moléculaire la plus basse occupée

**Me** : Méthyle

**MOM** : Methoxyméthyle

**MS** : Spectrométrie de masse

**Ph** : Phényle

**RMN** : Résonance magnétique nucléaire

**THF** : Tétrahydrofurane

***t*-Bu** : *Tert*-butyle

**TBS** : *Tert*-butyldiméthylesilane

**t.a.** : Température ambiante

**UV** : Ultra-violet





# Table des matières

<b>Introduction générale</b> .....	11
<b>Chapitre 1 : Indoles, azaindoles et molécules fluorées, partie bibliographique</b> .....	14
A) Indoles et azaindoles naturels et biologiquement actifs .....	15
1. Les indoles .....	15
a) Généralités .....	15
b) Exemples d'indoles d'intérêt biologiques .....	18
c) Voies d'accès aux indoles tétracycliques .....	19
2. Les azaindoles .....	22
a) Généralités .....	22
b) Exemples d'azaindoles d'intérêt biologiques .....	23
c) Voies d'accès aux azaindoles tétracycliques .....	25
B) Molécules fluorées .....	27
1. Généralités sur l'atome de fluor .....	27
2. Le motif <i>gem</i> -difluorométhylène .....	28
3. Le motif <i>gem</i> -difluoroacycle .....	32
C) Références .....	35
<b>Chapitre 2 : <math>S_{RN}1</math>, électrochimie et catalyse photoredox, partie bibliographique</b> .....	39
A) La réaction $S_{RN}1$ .....	40
1. Le mécanisme $S_{RN}1$ .....	40
2. Les différents nucléophiles employés en $S_{RN}1$ .....	42
a) Généralités .....	42
b) Réactions d'arylation d'énolates par $S_{RN}1$ .....	42
3. Les différents groupes partants employés en $S_{RN}1$ .....	48
B) L'électrochimie .....	49
1. Principes généraux .....	49
2. Exemples de réactions électrochimiques .....	52
a) Fonctionnalisation d'indoles par $S_{RN}1$ électrochimiques .....	52
b) Exemples de difluorométhylations par voie électrochimique .....	53
C) La catalyse photoredox .....	54
1. Généralités .....	54
2. Indoles en catalyse photoredox .....	58
a) Synthèses d'indoles polycycliques par catalyse photoredox .....	58

b) Fonctionnalisation d'indole par catalyse photoredox.....	60
3. Introduction de motifs <i>gem</i> -difluoroacétyles et <i>gem</i> -difluorométhyles par catalyse photoredox.....	62
D) Références.....	64
<b>Chapitre 3 : Synthèse d'indoles tétracycliques <i>gem</i>-difluoroacétylés par catalyse électrochimique et photoredox.....</b>	<b>68</b>
A) Objectifs.....	69
1. Objectifs généraux.....	69
2. Antécédents .....	69
B) Synthèse des substrats .....	73
C) Réactions de cyclisation radicalaires.....	76
1. Détermination des conditions opératoires .....	76
2. Étendu de la réaction .....	78
a) Obtention de molécules tri- et tétracycliques .....	79
b) Synthèse d'indoles tri- et tétracycliques .....	85
3. Études mécanistiques.....	92
D) Conclusions et perspectives .....	100
E) Résultats préliminaires .....	101
F) Partie expérimentale.....	105
G) Références.....	115
<b>Chapitre 4 : Synthèse d'indoles tétracycliques par arylation d'énolates intramoléculaires .....</b>	<b>117</b>
A) Objectifs.....	118
1. Objectifs généraux.....	118
2. Antécédents de synthèses d'indoles tétracycliques 3,4-fusionnés.....	119
a) Méthodes pallado-catalysées.....	120
b) Cyclisations radicalaires.....	124
c) Catalyse au rhodium.....	125
B) Résultats et discussion .....	126
1. Synthèse des substrats .....	126
a) Réactions d'acétylation .....	127
b) Réactions de protection .....	128
c) Réactions de couplage de Suzuki-Miyaura.....	128
2. Réactions de cyclisation .....	130
3. Étude du mécanisme de réaction de l'arylation intramoléculaire .....	137
C) Conclusion et perspectives.....	146
D) Résultats préliminaires .....	147

E) Partie expérimentale.....	151
F) Références.....	161
<b>Conclusion générale.....</b>	<b>164</b>



## Introduction générale

Grâce à leur présence dans de nombreuses molécules naturelles bioactives ainsi que dans des nombreux composés des domaines, pharmaceutiques, agrochimiques, de la parfumerie, de la pigmentation ou encore des matériaux optoélectroniques<sup>1</sup>, les indoles ont depuis toujours suscité l'intérêt des chercheurs. Depuis sa découverte il y a environ 130 ans, de nombreuses voies de synthèse impliquant l'indole ont été découvertes. Dans ce contexte, la synthèse d'indoles tétracycliques 3,4-fusionnés présente un réel intérêt pour l'accès à des molécules naturelles telles que les welwitindolinones, l'acide clavicipitique ou l'acide lysergique (LSD). A ce jour, l'ensemble des stratégies employées pour accéder à ces structures nécessitent pour la réalisation de l'étape clé de cyclisation, l'emploi de métaux (cobalt, étain, magnésium, manganèse et rhodium) ou de complexes de palladium. Bien que leur efficacité ne soit plus à prouver, ces méthodes ont néanmoins l'inconvénient de générer une large quantité de sels inorganiques en fin de réaction ainsi que pour la plupart de nécessiter des conditions dures de chauffage. Dans le cas des réactions pallado-catalysées, la détermination du ligand à employer implique des optimisations longues conduisant à des structures pouvant être complexes, toxiques et/ou onéreuses. Afin de proposer une alternative viable nous souhaitons proposer une voie douce d'accès à des indoles tétracycliques basée sur la chimie radicalaire. Nous avons donc proposé de développer une méthode de synthèse de la structure A en basant l'étape clé de cyclisation sur une réaction de Substitution Radicalaire Nucléophile Unimoléculaire ( $S_{RN}1$ ). Connue depuis les années 1960, la réaction  $S_{RN}1$  permet de réaliser des réactions de couplage entre un nucléophile et un accepteur de radicaux<sup>2</sup>. C'est une réaction catalytique en électrons qui peut être initiée de plusieurs façons : par l'emploi de sels de Fe(II), d'iodure de samarium, par chauffage (conventionnel ou microonde) ainsi que par des méthodes respectueuses de l'environnement comme l'activation photochimique et électrochimique. La stratégie envisagée dans le cadre de ce projet est d'employer la réaction  $S_{RN}1$  pour accéder à la structure A *via* une réaction intramoléculaire d'arylation d'énolate.

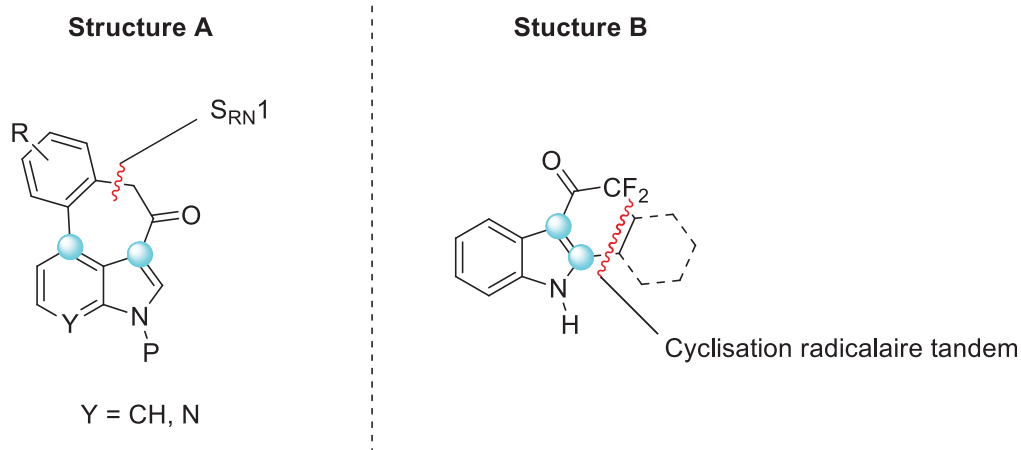
Un second aspect que nous souhaitons étudier dans ce projet est la synthèse d'indoles tétracycliques incorporant un motif *gem*-difluoroacétyle. En effet, les molécules fluorées sont remarquables dans des domaines aussi variés que la science des matériaux, l'agrochimie ou la chimie pharmaceutique. Le motif *gem*-difluorométhyle, présent dans des composés d'intérêt thérapeutique comme la Vinflunine, le Maraviroc ou le Tafluprost, peut être introduit par des réactifs de fluoration nucléophile (tel que le DAST ou par réaction de désulfuration) ou électrophile (tel que le Selectfluor ou NFSI). Les molécules *gem*-difluoroacétylées peuvent être aussi être obtenues par ces méthodes de fluoration mais aussi en par l'emploi d'un synthon (molécule portant la fonction fluorée) qui, par couplage pallado-catalysé peut être associé un partenaire de couplage. D'autres stratégies sont basées sur la réduction mono- ou bi-électronique du synthon afin de pouvoir l'associer à un partenaire. Dans le cadre de ce projet, nous nous sommes intéressés à cette stratégie afin de développer une voie d'accès par cyclisation radicalaire tandem. L'objectif est de réduire mono-électroniquement un synthon halogéno-difluoroacétylé pour former un radical libre capable de réagir avec un partenaire de couplage. Dans l'optique d'employer des méthodes d'activation douces et soucieuse de l'environnement, nous avons décidé, pour accéder à la structure B, d'utiliser la catalyse électrochimique et la catalyse photoredox<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> I.Kumar, R. Kumar et U. Sharma, *Synthesis*, **2018**, 50, 2655 – 2677.

<sup>2</sup> R.A. Rossi, A.B. Pierini et A.B. Peñéñory, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 71 – 167.

<sup>3</sup> M.H. Shaw, J. Twilton et David W. C. MacMillan, *J. Org. Chem.*, **2016**, 81, 6898 – 6926.

La première méthode, permet grâce à un courant électrique d'initier une réaction sélective d'oxydation ou de réduction, soit d'un substrat, soit d'un médiateur redox. La seconde méthode, qui a connu un véritable essor depuis sa redécouverte à la fin des années 2000, est basée sur l'activation à température ambiante d'un photocatalyseur réducteur (ou oxydant) organique ou inorganique sous irradiation visible. Dans son état excité, il peut alors mener à bien une réaction d'oxydation (ou de réduction) mono-électronique puis revenir à son état fondamental après une seconde étape de réduction (ou d'oxydation).





*Chapitre 1 : Indoles, azaindoles et  
molécules fluorées, partie  
bibliographique*



## A) Indoles et azaindoles naturels et biologiquement actifs

### 1. Les indoles

#### a) Généralités

Découvert il y a plus de 140 ans par Adolf Von Baeyer, l'indole (Figure 1), dont le nom provient de la combinaison des mots *indigo* et *oleum* décrivant son processus d'isolation originel<sup>1</sup> a un intérêt dans plusieurs domaines de recherche. En effet, ce noyau est présent dans de nombreux composés d'origine naturel, d'intérêt agrochimiques, de fragrances, de sciences des matériaux, de pigmentations ou encore pharmaceutiques. Dans le domaine pharmaceutique, de nombreuses molécules possédant un noyau indolique sont connues pour posséder des propriétés anti-cancereuses, anti-VIH ou encore antioxydantes<sup>2</sup>.

Le nombre de molécules indoliques étant vaste, nous nous concentrerons, dans ce chapitre, sur quelques dérivés indoliques d'intérêt thérapeutiques ainsi que ceux représentés dans des molécules naturelles<sup>3</sup>.

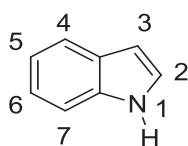


Figure 1. Numérotation standard de l'indole

Pour commencer, il est intéressant de décrire les propriétés de base de cet hétérocycle. Au niveau de leur réactivité, les indoles sont reconnus comme étant de bons nucléophiles. En effet, lorsque la position C3 est libre, cette dernière est la plus réactive vis-à-vis des électrophiles<sup>4</sup>, et la position C2 le devient lorsque la position C3 est substituée (Figure 2)<sup>5</sup>. Enfin, une fois déprotonée, la position N1 peut quant à elle réagir efficacement avec un électrophile ( $pK_a = 21.0$  dans le DMSO<sup>6</sup>).

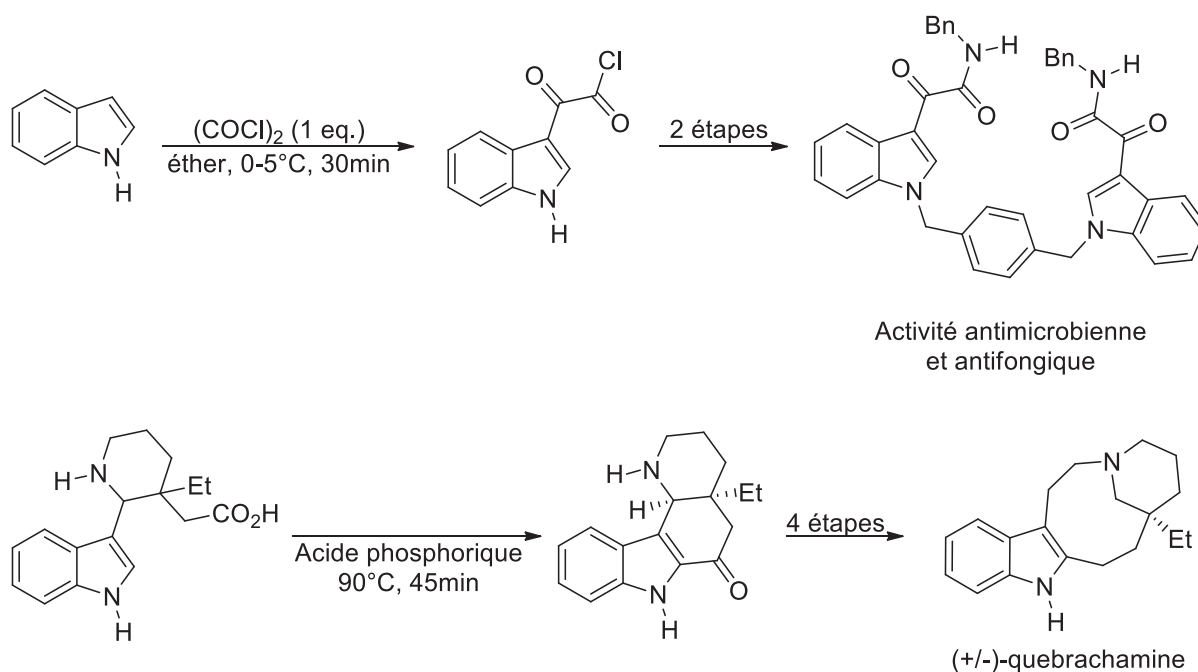


Figure 2. Exemples de réactivité de l'indole avec un électrophile

Au niveau de la réactivité de l'indole non-substitué vis-à-vis de radicaux libres, il a été montré en 2003 par le groupe de Miranda (Figure 3)<sup>7</sup> que le radical issu de la décomposition du peroxyde de dilauryle, réagit sur le xanthate **2** pour conduire à la formation du radical **4** qui réagit préférentiellement en position C2 de l'indole **1**, pour former le radical intermédiaire **5**, stabilisé par délocalisation. Après oxydation et réaromatisation, le produit d'alkylation **3**, peut être obtenu dans un bon rendement. Nous voyons donc ici que lorsque la position C3 de l'indole est non-substituée, la position C2 reste celle plus enclin à réagir avec un radical libre<sup>8</sup>.

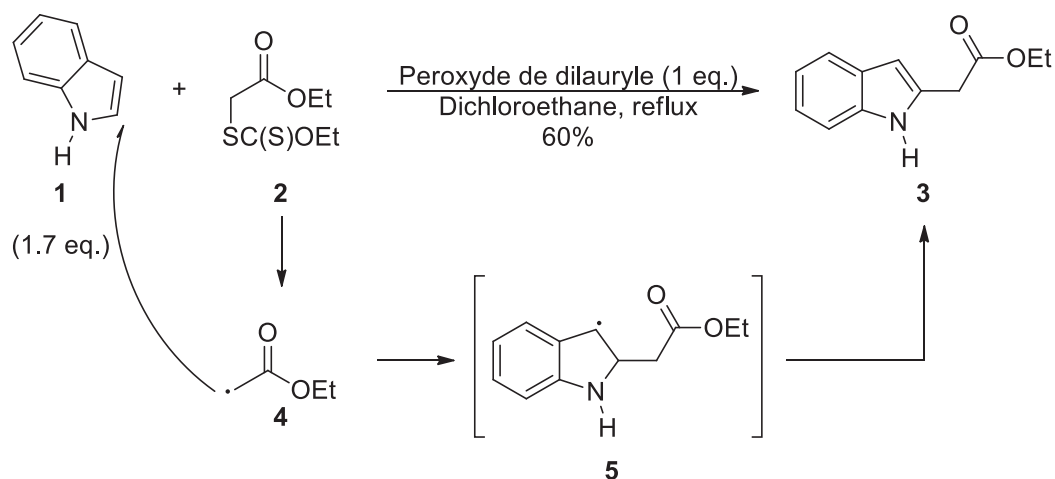


Figure 3. Réactivité de radicaux avec l'indole

Il est également possible de réaliser des cyclisations radicalaires intramoléculaires sur le noyau indolique<sup>9</sup>. Dans ces cas, des dérivés spiranniques peuvent être obtenus (Figure 4), par un processus *5-exo-trig* plus favorisé face à l'addition de type *6-endo-trig*.

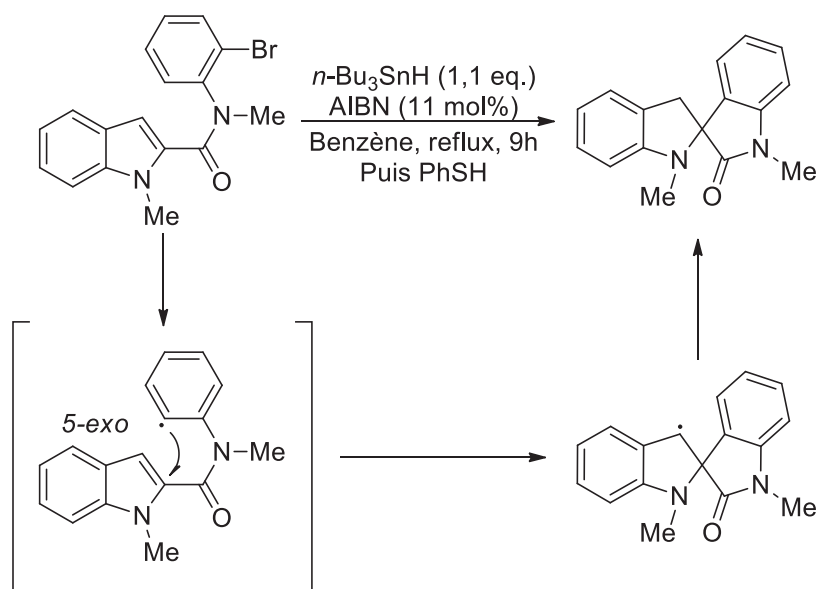


Figure 4. Synthèse de spiroindolones<sup>9a</sup>

Récemment il a été montré qu'en plaçant un indole dans des conditions photocatalytiques il est possible de former un radical-cation stable, par oxydation de l'indole (Figure 5), capable de réagir de manière énantiosélective avec le TEMPO<sup>10</sup>.

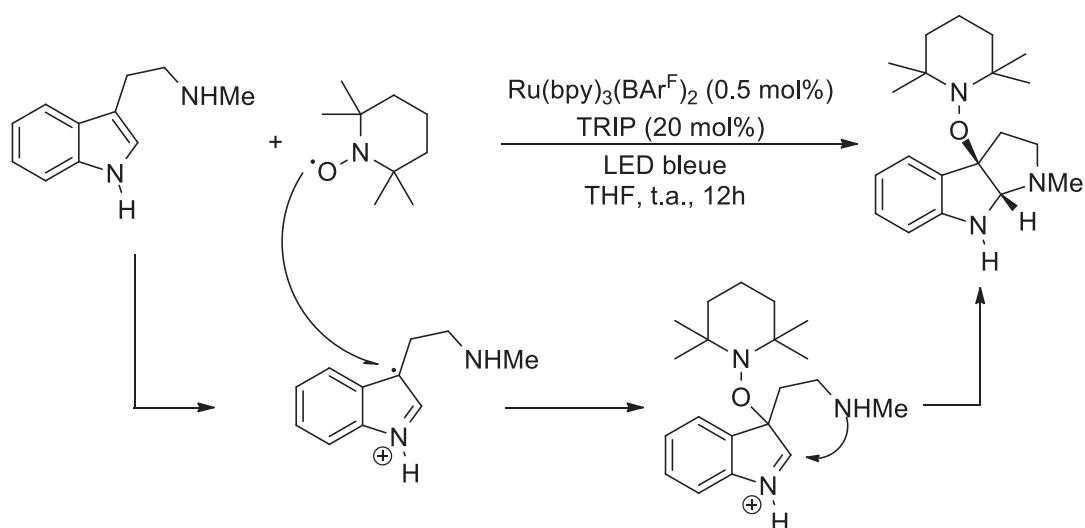


Figure 5. Synthèse énantiosélective de pyrroloindolines

## b) Exemples d'indoles d'intérêt biologiques

Les molécules naturelles comportant un noyau indole sont nombreuses (Figure 6), c'est notamment le cas de la Meriadine G (qui présente également des propriétés inhibitrices de kinase) et de la Paspaline un alcaloïde naturel isolé de la *Claviceps paspali*<sup>3</sup>. Il existe aussi plusieurs molécules synthétiques d'intérêt thérapeutique telles que l'indométhacine, un anti-inflammatoire non-stéroïdien qui à l'instar du tryptophane est un dérivé de l'acide indole 3-acétique<sup>11</sup>. De même le composé **1** présente une activité *in vitro* intéressante contre *Mycobacterium tuberculosis*<sup>12</sup>, ou le composé **2** contre le VIH<sup>13</sup> ou encore le composé **3** contre *Trypanosoma brucei rhodesiense* (maladie du sommeil)<sup>14</sup>.

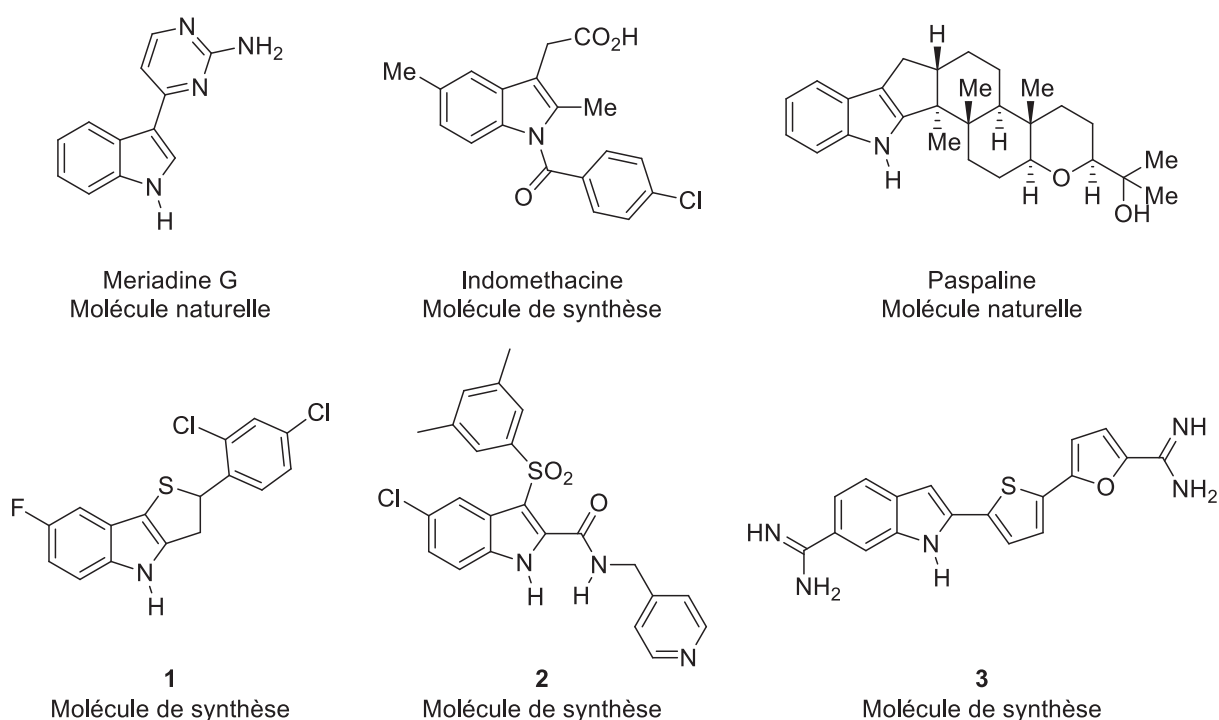


Figure 6. Indoles biologiquement actifs et d'origine naturelle

Les indoles tétracycliques, fusionnés entre les positions 1,2 ou 2,3 ou 3,4, représentent une famille de molécules intéressantes car ils sont présents dans un certain nombre d'alcaloïdes et de nouvelles molécules biologiquement actives (Figure 7). Le développement de nouvelles méthodologies de synthèse pour accéder à ces structures sont donc un enjeu majeur.

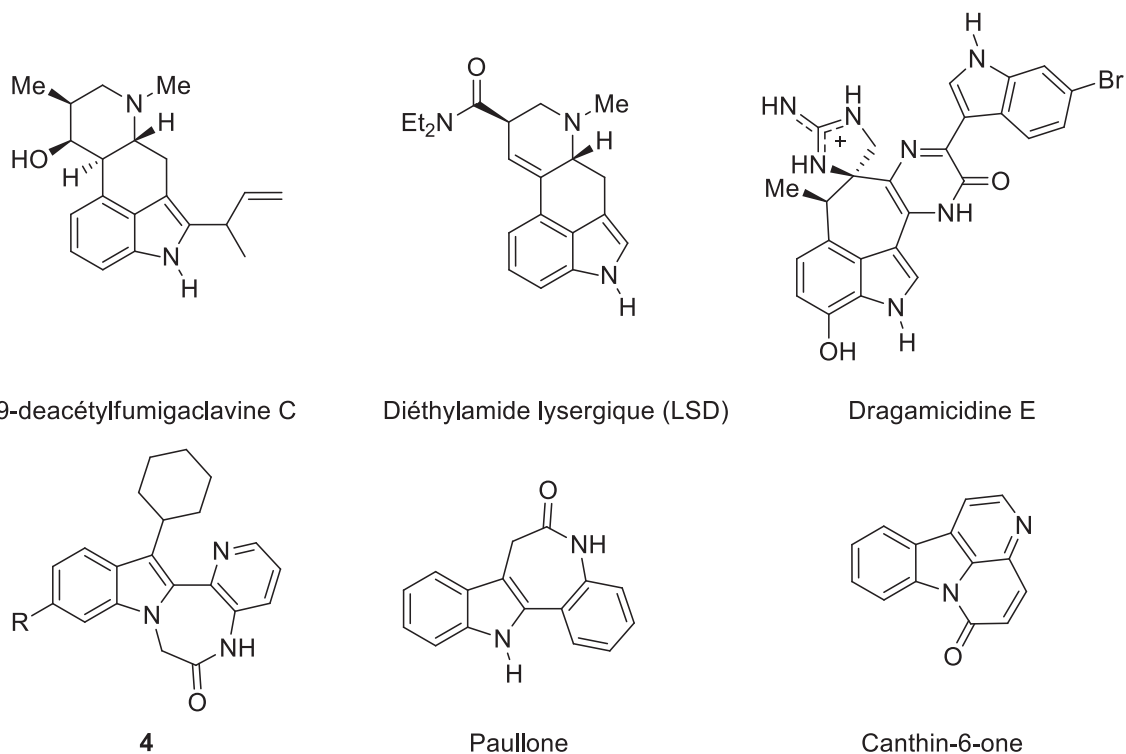


Figure 7. Exemples d'indoles tétracycliques naturels ou d'intérêt thérapeutique

### c) Voies d'accès aux indoles tétracycliques

Diverses méthodes ont été utilisées pour obtenir des indoles polycycliques. Une stratégie couramment utilisée se base sur des couplages pallado-catalysés. La synthèse de la *N*-méthylwelwitindolinone (Figure 8) a par exemple pu être menée à bien par une arylation d'énolate<sup>15,16</sup>.

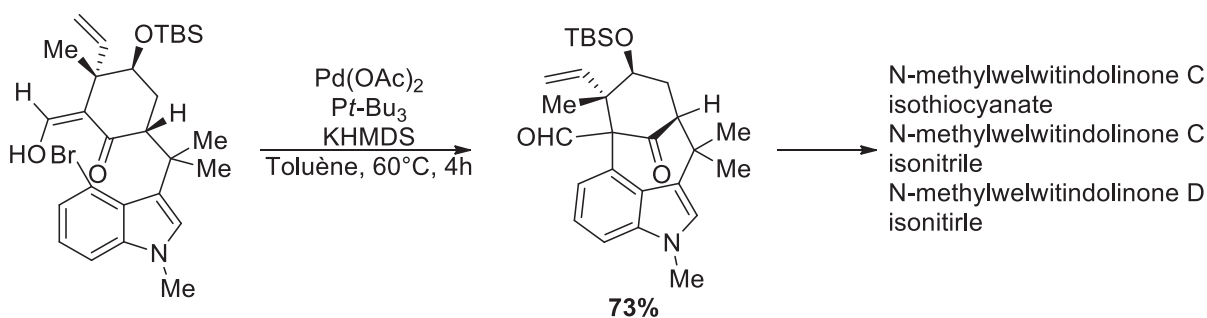


Figure 8. Cyclisation intramoléculaire pallado-catalysée par arylation d'énolate

Le couplage de Heck est une autre approche pallado-catalysée<sup>17</sup>, qui a notamment permis la synthèse de la Paullone (Figure 9). Cette voie de synthèse intramoléculaire s'est avérée particulièrement efficace, formant le produit désiré dans un excellent rendement en peu de temps (30 minutes).

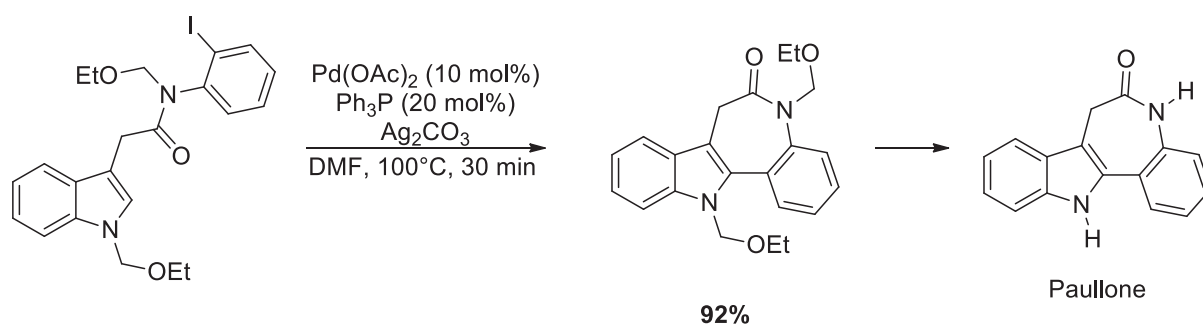


Figure 9. Synthèse de la Paullone

L'indolisation de Fischer est une voie de synthèse d'indole très connue et robuste. Basée sur la condensation d'une hydrazine sur une cétone, elle a aussi été utilisée pour synthétiser des indoles tétracycliques<sup>18</sup>. Dans l'exemple présenté (Figure 10), l'indolisation de Fischer a été utilisée pour la synthèse d'une série de molécules analogues de l'ellipticine possédant des propriétés antiprolifératives.

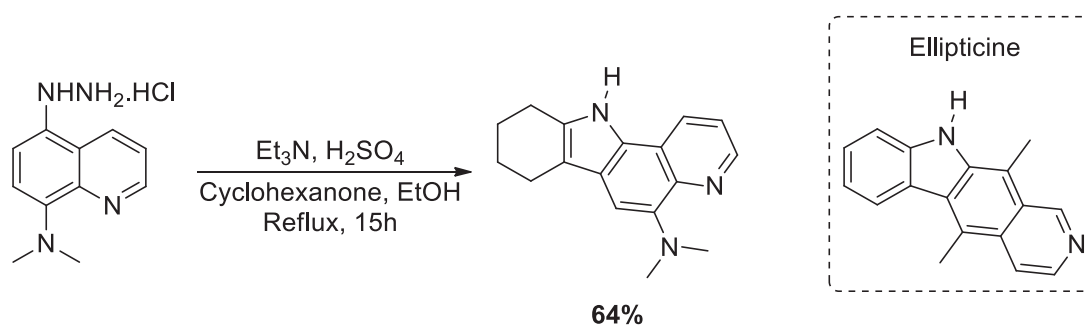


Figure 10. Indolisation de Fischer pour la synthèse d'analogues de l'Ellipticine <sup>18c)</sup>

Une autre méthode similaire qui a été utilisée pour la synthèse de la Paspaline est l'indolisation de Gassman<sup>19</sup>. Assez similaire à l'indolisation de Fischer, elle diffère par le fait qu'il n'est pas nécessaire de préparer une hydrazine mais qu'une amine primaire suffit (Figure 11). Celle-ci, en milieu acide est capable de se condenser sur une cétone pour conduire à l'indole désiré.

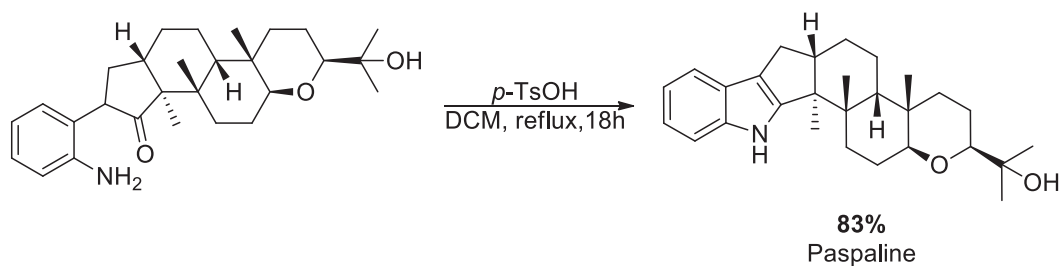


Figure 11. Indolisation de Gassman

De plus en 2013<sup>20</sup>, il a également été possible de décrire la synthèse d'un indole tétracyclique par cycloaddition [4+2] intramoléculaire (Figure 12). Ainsi, en présence de Me<sub>3</sub>SiOTf il a été possible de préparer un intermédiaire synthétique de de l'aspidospermidine.

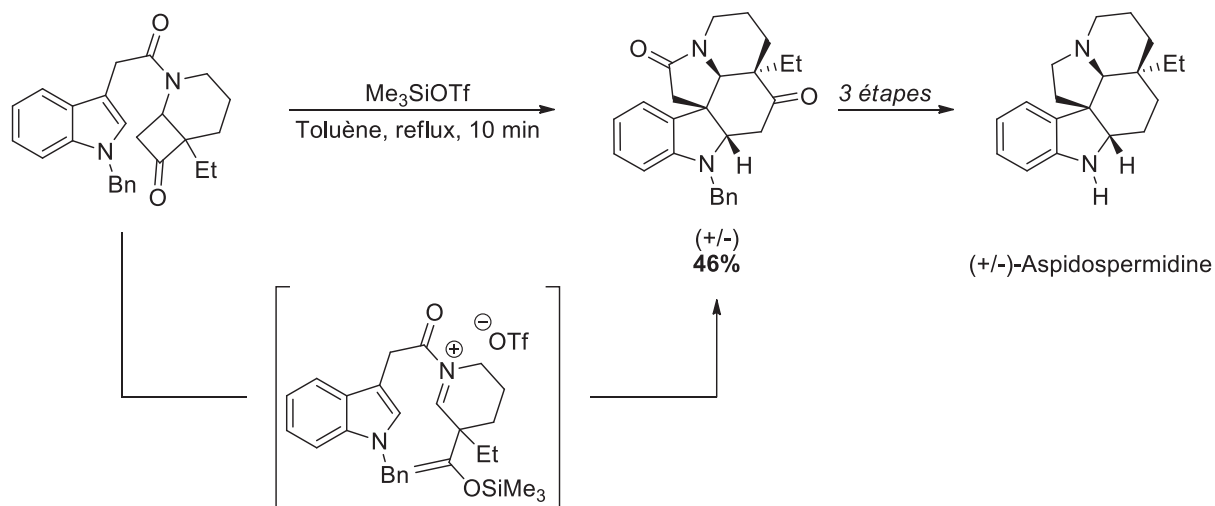


Figure 12. Cycloaddition [4+2] intramoléculaire

Un indole pentacyclique synthétisé en 1997 est particulièrement intéressant car il offre une méthode d'arylation d'énolate inédite<sup>21-22</sup>. Initialement les auteurs voulaient former un oxazole en C3 d'un indole, mais en plaçant leur substrat en présence d'un complexe de rhodium dans l'acétonitrile, une cyclisation intramoléculaire fut réalisée (Figure 13).

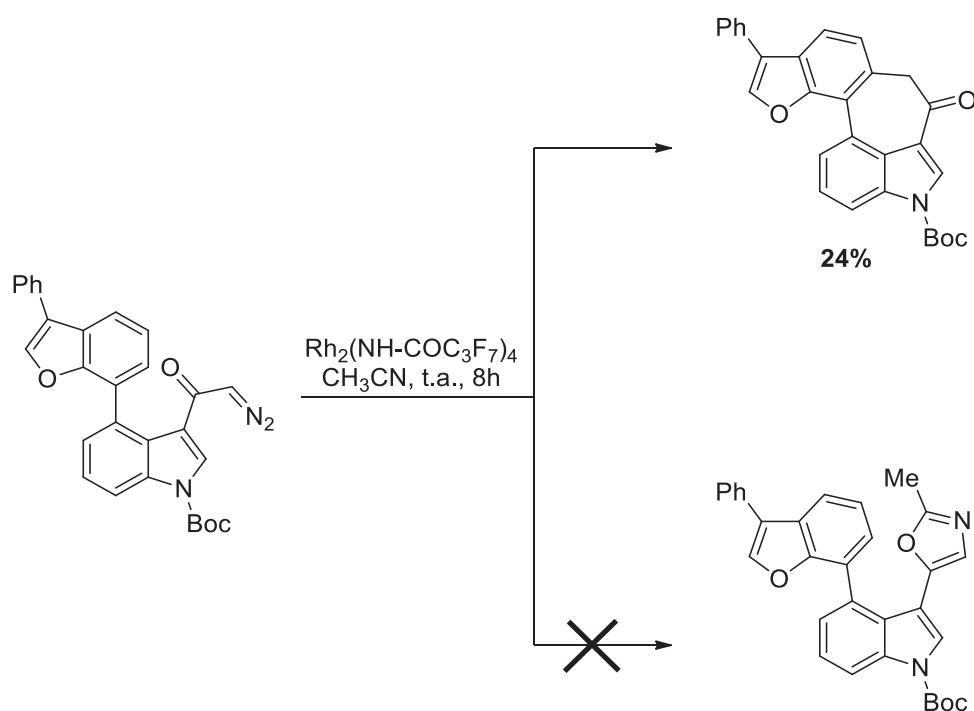


Figure 13. Cyclisation intramoléculaire en présence de rhodium

## 2. Les azaindoles

### a) Généralités

A la différence des indoles, les azaindoles peuvent exister sous la forme de 4 isomères correspondant au positionnement de l'azote sur le noyau pyridinique (Figure 14).

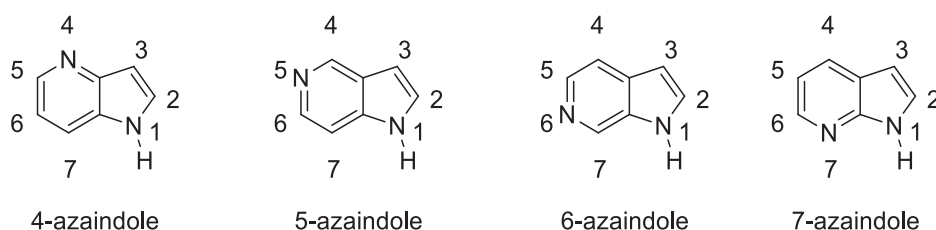


Figure 14. Les 4 isomères de position de l'azaindole

A l'instar des indoles, les 7-azaindoles possèdent une position nucléophile en C3<sup>23</sup> (Figure 15). De plus, dû à son appauvrissement électronique les réactions de substitutions nucléophiles nécessitent l'usage de conditions plus dures. La position N1 une fois déprotonnée devient elle aussi une position nucléophile.

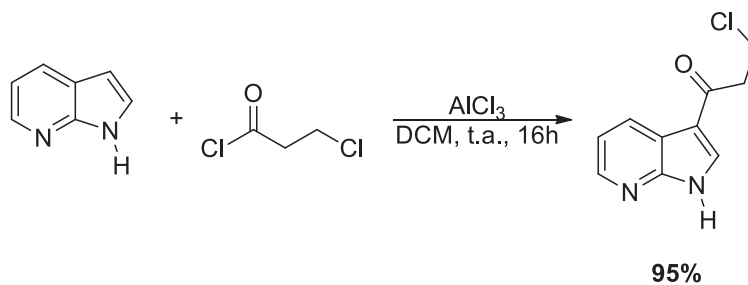


Figure 15. Réaction d'un 7-azaindole avec un électrophile

La position C2 est aussi réactive aux conditions photochimiques<sup>24</sup>. Cette propriété a été employée pour réaliser une photocyclisation intramoléculaire (Figure 16).



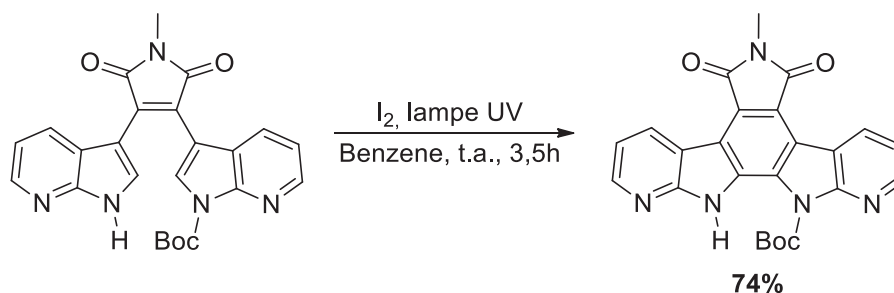


Figure 16. Photocyclisation d'un 7-azaindole

L'existence d'un noyau pyridinique permet d'accéder à une réactivité différente de celle de l'indole. En effet, les positions de ce cycle seront plus réactives ; c'est le cas, par exemple, lors de la préparation du 4-chloro-7-azaindole (Figure 17) où l'halogène est introduit après avoir activé la position C4 en formant le dérivé *N*-oxyde du 7-azaindole<sup>25</sup>. Ce composé s'avère être important car il permet de faire des réactions de Substitution Nucléophile Aromatique ( $S_NAr$ ), ou de réaliser des couplages pallado-catalysés à cette position<sup>24</sup>.

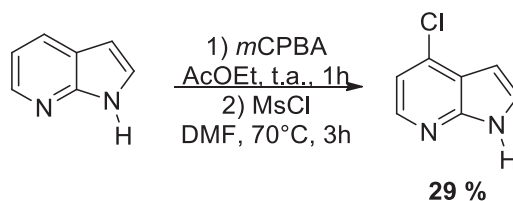


Figure 17. Préparation du 4-chloro-7-azaindole<sup>25</sup>

## b) Exemples d'azaindoles d'intérêt biologiques

Lorsque l'on regarde la représentation des azaindoles dans le paysages des molécules d'intérêt thérapeutique, on trouve de nombreux exemples, particulièrement dans la famille des 7-azaindoles.

Nous pouvons en effet citer les exemples de la molécule **5**, qui possède des propriétés anticancéreuses<sup>26</sup>, du sel du 7-azaindole **6** qui est un potentiel inhibiteur de glycation (un facteur de vieillissement accéléré des tissus chez les personnes diabétiques)<sup>27</sup>, ou du 7-azaindole **7** ayant un fort potentiel d'inhibition de kinases<sup>28</sup>. Le noyau azaindole a aussi été utilisé en tant qu'isostère de l'indole ou de l'imidazole dans la synthèse d'analogues de produits naturels tels que des dérivés de mériolines<sup>29</sup>, de glycozines **8**<sup>30</sup>, ou de la nortopsentine<sup>31</sup> (Figure 18).

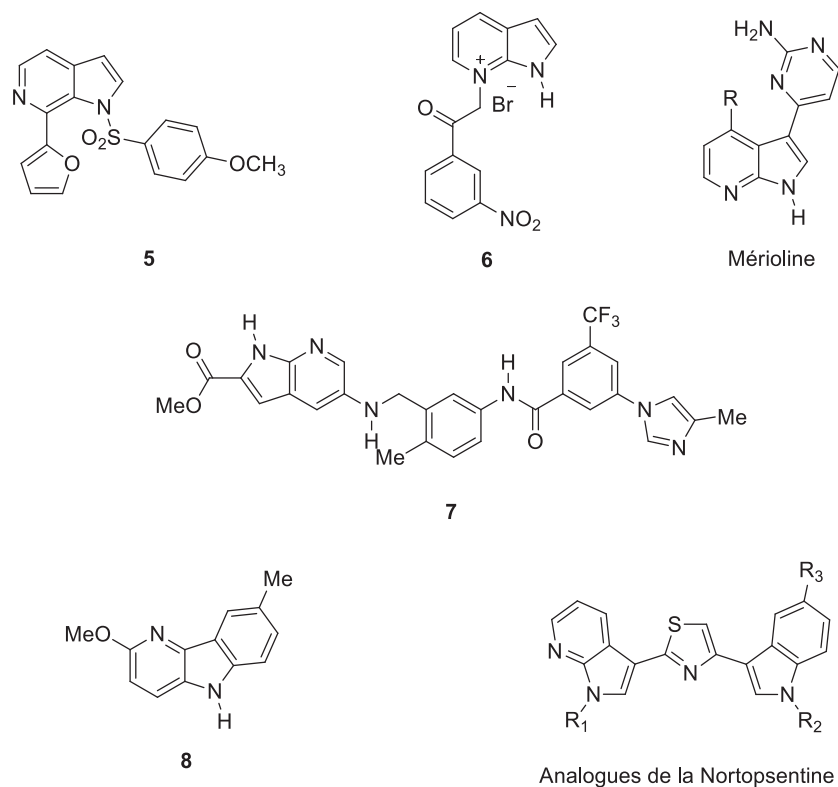
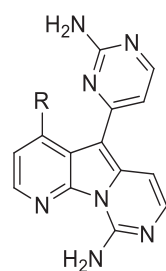
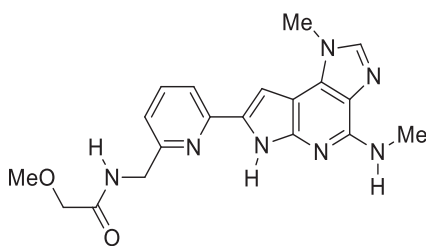


Figure 18. Motifs azaindoliques présents dans des molécules d'intérêt thérapeutiques ou naturelles

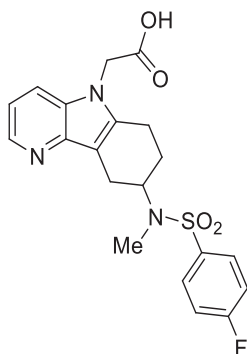
Pas seulement cantonné au rôle de bioisostère, le noyau azaindole est également souvent présent dans des molécules naturelles ou de synthèse aux propriétés thérapeutiques remarquables. C'est notamment le cas de la varioline<sup>29</sup> ou du composé **9** (Figure 19) qui présentent des propriétés encourageantes pour ce qui est lié aux maladies inflammatoires de l'intestin<sup>32</sup>. L'antagoniste de DP2 **10**, composé possédant un noyau 4-azaindole a également été testé par inoculation orale sur des souris souffrantes de rhinites allergiques<sup>33</sup>.



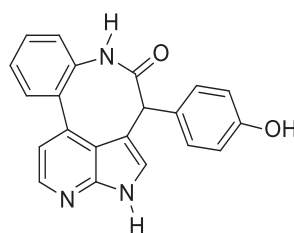
Varioline



9



10



Inhibiteur de Janus 2 kinase

Figure 19. Azaindoles polycycliques naturels ou d'intérêt thérapeutique

### c) Voies d'accès aux azaindoles tétracycliques

Plusieurs stratégies ont été décrites pour accéder à des azaindoles tétracycliques.

Récemment, le groupe de Dong a réalisé une série de [5]azahélicènes par une réaction en cascade catalysée par un complexe de rhodium<sup>34</sup>. Il est intéressant dans ce cas de remarquer que bien que les conditions de réactions soient dures (145°C, 48h) et que les auteurs ne soient intéressés qu'à la formation de [5]azahélicènes, il leur est possible d'obtenir sélectivement les composés **10** et **11** (le tétracycle **12** n'étant décrit qu'à l'état de traces) en modifiant la nature du solvant et de l'additif (Figure 20). En effet, en présence de PivOH dans l'acétonitrile, le composé **10** est majoritairement obtenu (82%) alors que dans la *tert*-butanol le produit **12** est obtenu avec 83% de rendement (et 97% lorsque l'additif est Ph<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>SiCO<sub>2</sub>H).

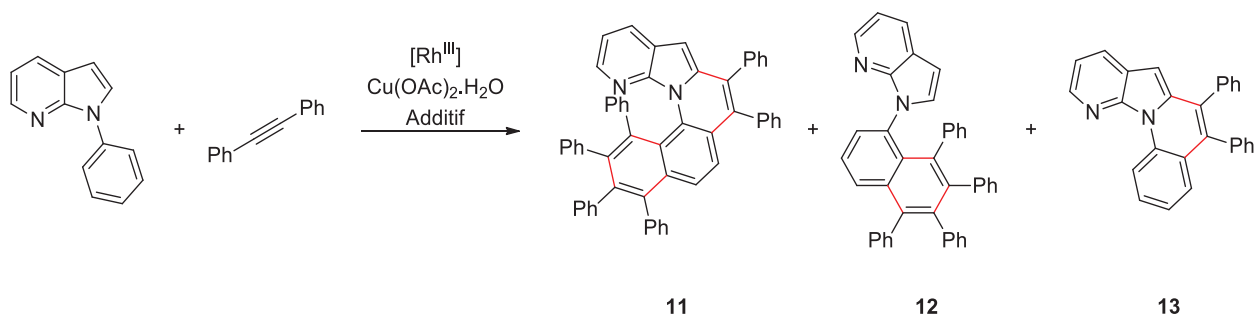
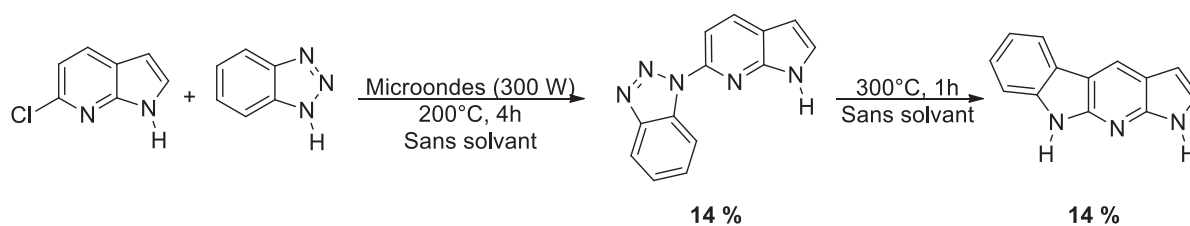


Figure 20. Formation de [5]azahéliacènes par cascade

En 2009<sup>35</sup>, le groupe de P. Moreau a reporté la seule synthèse radicalaire d'un azaindole tétracyclique (Figure 21). La synthèse ayant lieu à haute température ne nécessite pas l'emploi d'aucun additif ou catalyseur, ni de solvant pour être menée à bien. Le benzotriazole est capable de réagir avec le 6-chloro-7-azaindole après 4h à 200°C sous irradiation microondes. Ce produit de couplage à nouveau placé dans un microonde pendant 1h à 300°C peut réaliser une cyclisation intramoléculaire radicalaire conduisant au pyrrolopyridoindole désiré.



Mécanisme proposé :

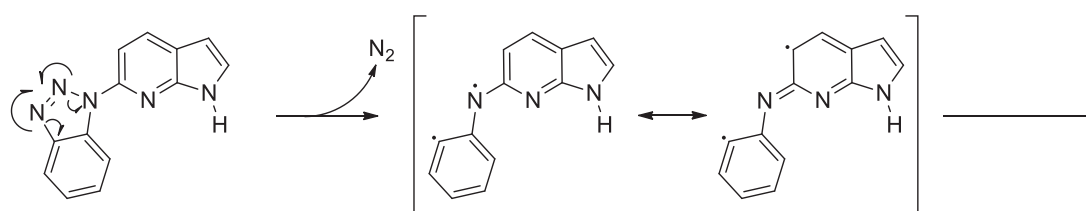


Figure 21. Préparation radicalaire de pyrrolopyridoindole

Enfin, le couple rhodium/cuivre (Figure 22) a aussi été utilisé pour catalyser la cyclisation tandem de styrènes sur des 7-azaindoles<sup>36</sup>. Dans ce cas, le complexe cuivreux sert à activer le complexe de rhodium par un échange de ligand pour conduire à une cyclisation en C2 du noyau principal.

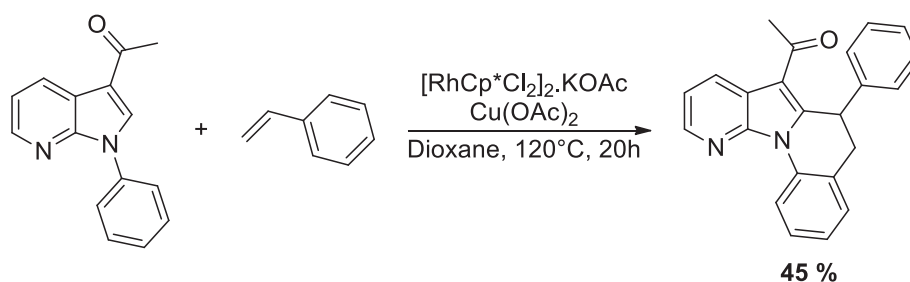


Figure 22. Obtention de 7-azaindoles tétracycliques par cyclisation tandem

## B) Molécules fluorées

### 1. Généralités sur l'atome de fluor

Du fait de leur propriétés avérées et potentielles dans des domaines aussi divers que la science des matériaux, l'agrochimie ou le domaine pharmaceutique, les molécules fluorées bénéficient d'un intérêt continu. En effet, grâce à sa haute électronégativité, sa petite taille et sa faible polarisabilité, l'atome de fluor est susceptible d'induire des modifications physiques et chimiques au sein d'une molécule (augmentation de la lipophilie, de la stabilité métabolique, effets sur la conformation de la molécule etc.). De plus, les groupements fluorés sont des bioisostères de nombreux groupes fonctionnels<sup>37</sup>.

C'est notamment le cas du groupement trifluorométhyle  $\text{CF}_3$  qui est considéré comme ayant une taille proche d'un isopropyle, ce qui lui permet de mimer les chaînes latérales d'acides aminés tels que la valine ou la leucine en leur apportant en plus une affinité lipophile plus importante. De même le groupement  $\text{CF}_2$  est connu pour mimer les groupements  $\text{C}=\text{O}$ , ainsi que les atomes de fluor miment les atomes d'hydrogène.

En revanche, il faut noter que la fluoration d'une chaîne alkyle sur une molécule peut engendrer une modification de la conformation. En effet, la conformation *Gauche* sera favorisée s'il y a deux atomes de fluor contigu dans une molécule (Figure 23), on parle dans ce cas d'*effet gauche*. Pour une molécule à finalité thérapeutique ce changement peut modifier de façon critique l'interaction entre la substance et la macromolécule de la cible (enzyme ou récepteur).

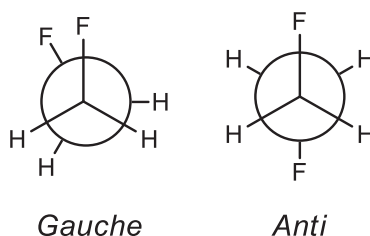


Figure 23. Conformation *Gauche* d'une molécule fluorée

## 2. Le motif *gem*-difluorométhylène

Le motif *gem*-difluorométhylène étant un bioisostère d'une double-liaison carbone-oxygène, il est régulièrement retrouvé dans des molécules d'intérêt biologique afin d'augmenter leur stabilité. A titre d'exemple nous pouvons citer la Gemcitabine qui est utilisée pour la prise en charge des cancers bronchopulmonaires, de l'ovaire, de la vessie, du pancréas et du sein. Le Tafluprost (analogue fluoré de la prostaglandine F<sub>2α</sub>) sert à la prise en charge des cas de glaucomes ou d'hypertonies oculaires. La Vinflunine quant à elle présente une activité antitumorale importante et est utilisée pour le traitement des cancers de la vessie. Enfin, le Maraviroc est utilisé dans les cas de traitement de patients atteints du VIH en se liant sélectivement au récepteur 5 de chémokine de l'homme et en empêchant le virus du VIH de pénétrer à l'intérieur de la cellule<sup>38</sup>.

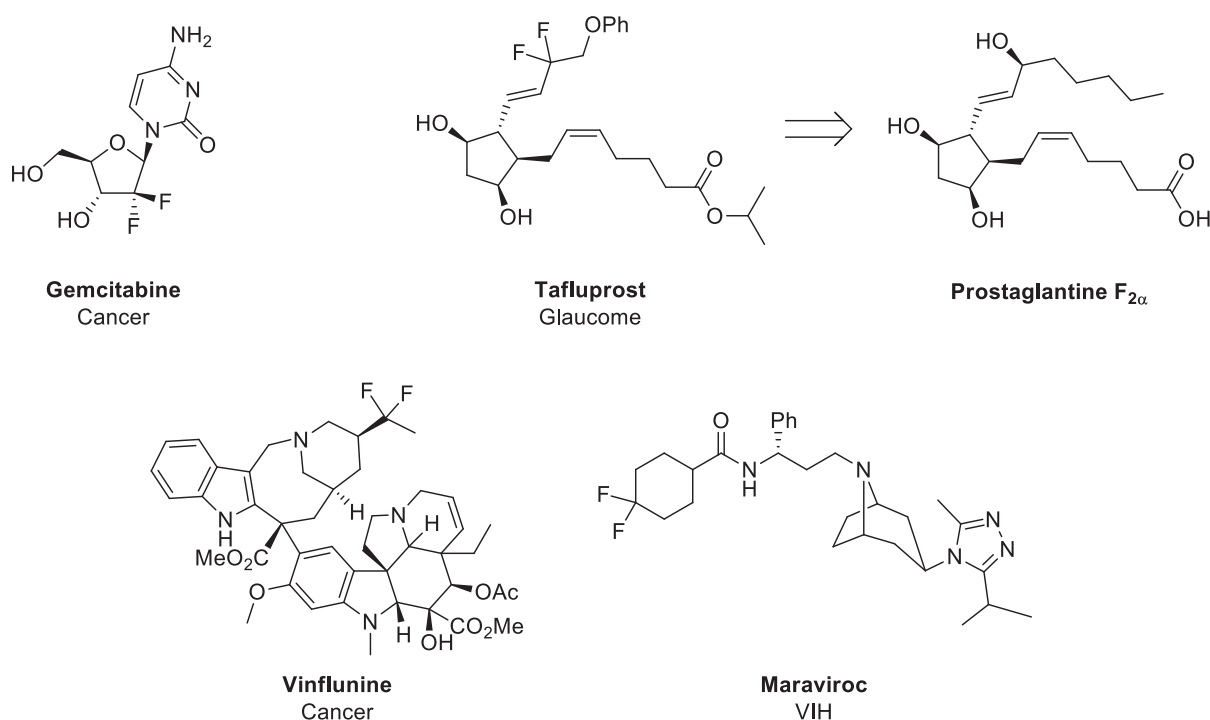


Figure 24. Molécules commerciales *gem*-difluorométhylées

Quatre stratégies peuvent être choisies pour réaliser la difluorométhylation de molécules. 1) L'approche dite nucléophile où l'atome de fluor va être introduit par addition nucléophile grâce à des réactifs tels que le DAST ou l'équivalent du réactif de Ruppert (HCF<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>). Ce sont des réactions efficaces qui peuvent également être assistées par l'emploi de catalyseurs métalliques. 2) L'approche dite électrophile qui nécessite l'utilisation d'un donneur de « F<sup>+</sup> », le Selectfluor étant le réactif le plus connu. 3) L'approche radicalaire. 4) Et enfin l'approche synthon qui consiste en l'introduction d'une molécule préalablement fluorée pour accéder à une cible. Les réactifs standard à la réalisation de ces synthèses seront présentés par les exemples suivants.

Dans la première stratégie employée pour synthétiser la Vinflunine en 1995<sup>39</sup>, les atomes de fluor sont introduits de façon drastique par fluoration directe du substrat avec du pentafluorure d'antimoine en milieu acide (Figure 25), *via* une approche de fluoration nucléophile.

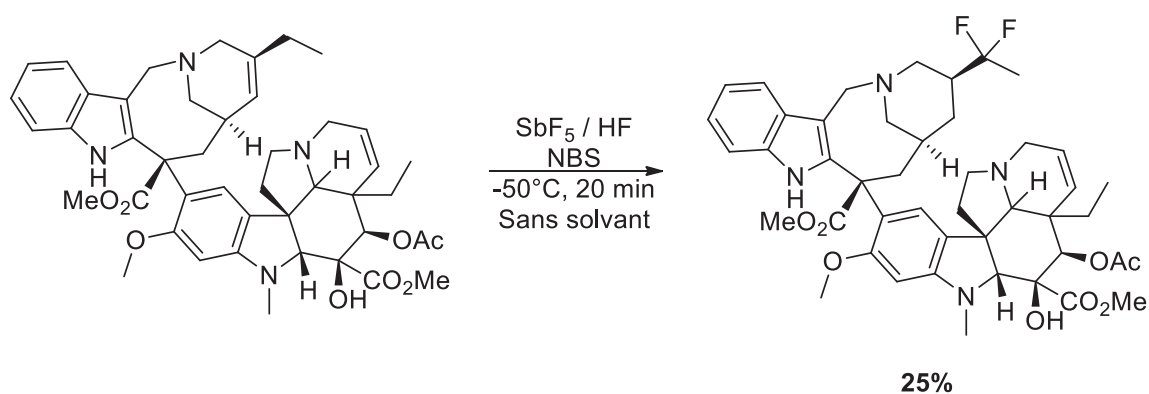


Figure 25. Synthèse de la Vinflunine

En raison des conditions drastiques qui étaient employées par le passé, de nouveaux réactifs plus accessibles et pratiques à utiliser ont été développés. C'est dans ce contexte que le DAST a obtenu un rôle majeur pour les réactions de fluoration nucléophiles (Figure 26)<sup>40</sup>.

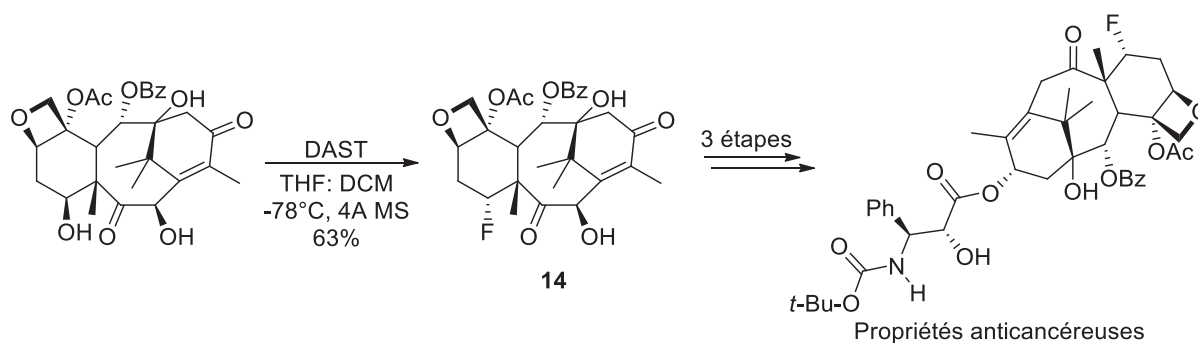


Figure 26. Fluoration par l'emploi du DAST

De même, il a aussi été développé un réactif dérivant du réactif de Ruppert (employé dans des réactions de trifluorométhylation) permettant d'introduire efficacement des motifs  $\text{CF}_2\text{H}$  (Figure 27)<sup>41</sup>. Ces mêmes motifs, peuvent également être introduits en associant un complexe métallique tel que le  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  et un donneur de  $\text{CF}_2\text{H}$  tel que le PDFA (Figure 27)<sup>42</sup>.

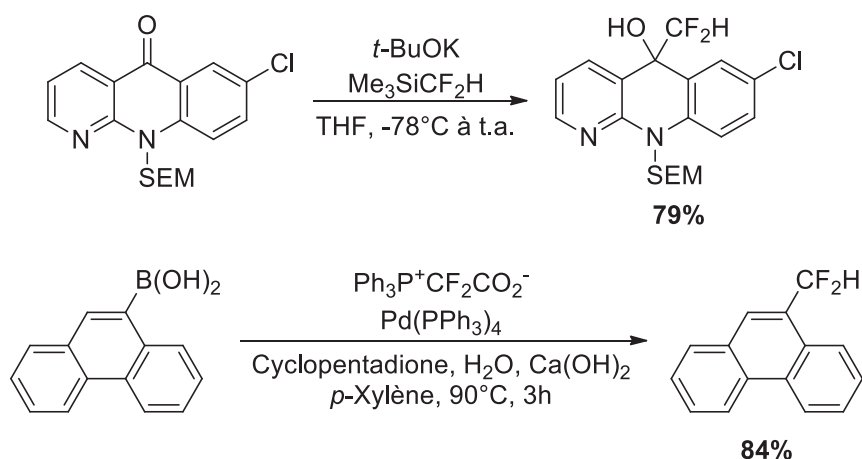


Figure 27. Fluorations par voie nucléophile

Une approche électrophile est basée sur l'utilisation d'un réactif fluoré possédant un fluor  $\delta^+$ . Au cours des dernières années, deux réactifs ont été développés dans ce but, le Selectfluor et le NFSI. Ces composés ont été employés pour l'introduction de difluorométhyle et la Figure 28 présente deux exemples où le Selectfluor<sup>43</sup> et le NFSI<sup>44</sup>, ont été choisi comme agent de fluoration électrophile.

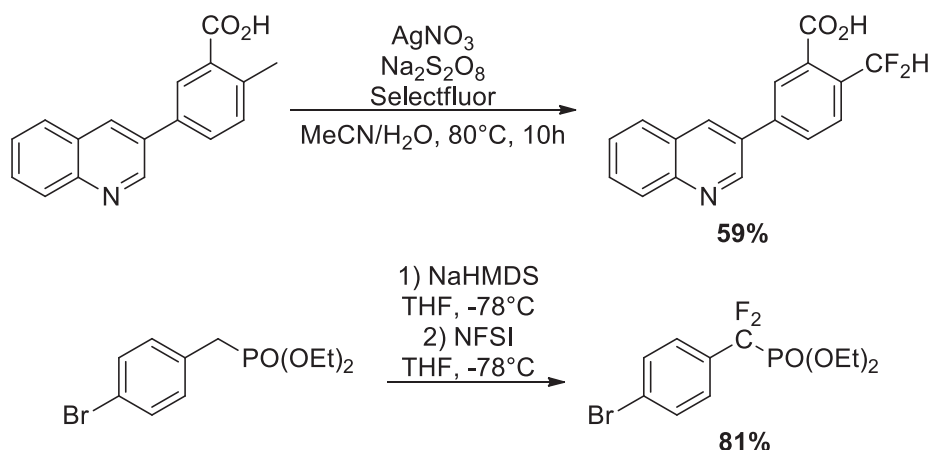


Figure 28. Fluorations par voie électrophile

Dans le contexte de la difluorométhylation par voie radicalaire, le groupe de P. S. Baran a récemment développé un nouveau réactif : le DFMS. Dans les conditions réactionnelles décrites dans la Figure 29, un radical  $\text{HCF}_2\bullet$  est formé et est capable de réagir avec un arène<sup>45</sup>.



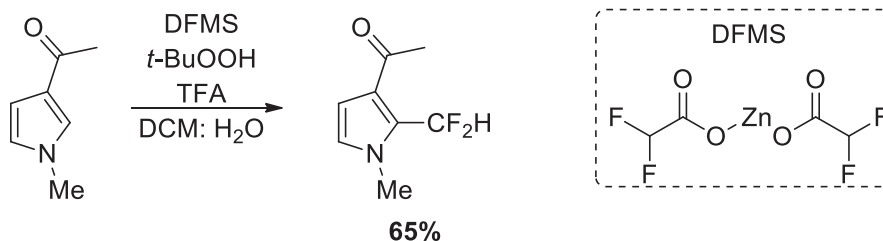


Figure 29. Difluorométhylation par voie radicalaire

Enfin, par la relative simplicité de sa mise en œuvre, la stratégie d'approche par synthon est également largement développée. Dans une première synthèse publiée<sup>46</sup> en 1988, le motif *gem*-difluorométhylène de la Gemcitabine était introduit dès la première étape par une réaction de Réformatsky (Figure 30).

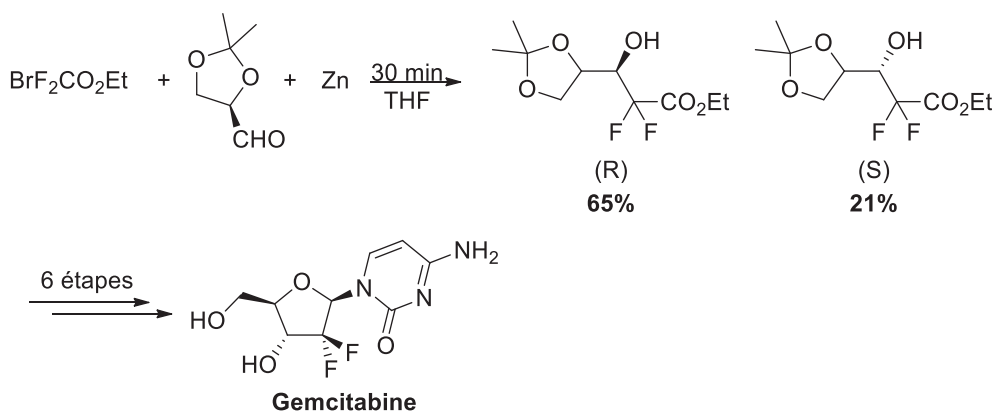


Figure 30. Première synthèse de la Gemcitabine

Il en va de même pour la préparation du Maraviroc où l'un des réactifs contient initialement les atomes de fluor nécessaires<sup>47</sup>. Comme pour la synthèse de la Gemcitabine, c'est donc la stratégie d'introduction d'un substrat difluorométhylé est choisie. La majeure différence réside dans le fait que le celui-ci est introduit en dernière étape de la synthèse dans un bon rendement sans additif ou conditions dures.

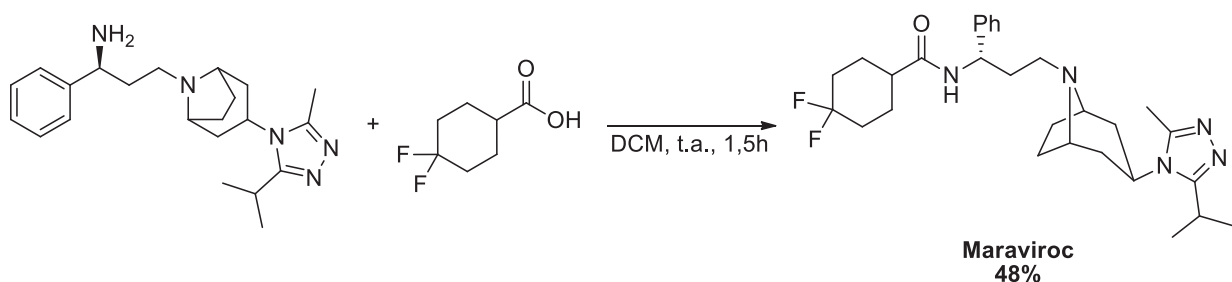


Figure 31. Préparation du Maraviroc

Enfin, il existe des méthodes radicalaires d'introduction de cette fonctionnalité. C'est notamment le cas dans l'exemple suivant (Figure 32) où les auteurs ont choisi d'employer la catalyse photoredox<sup>48</sup>. Dans son état excité, le complexe d'iridium est capable de réduire sélectivement le composé HCF<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl en HCF<sub>2</sub>•. Ce radical peut ensuite réagir avec une double liaison.

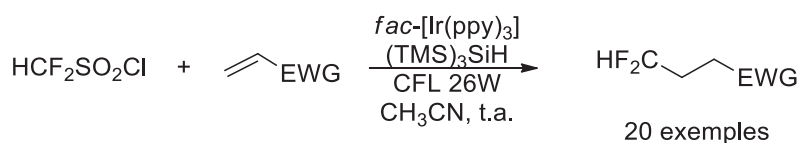
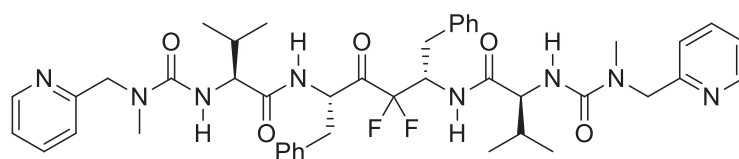


Figure 32. Insertion du motif *gem*-difluorométhylène par voie synthon

### 3. Le motif *gem*-difluoroacycle

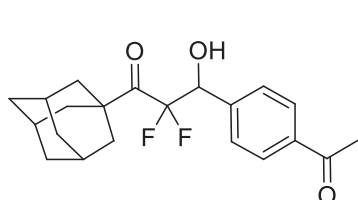
Le motif *gem*-difluoroacycle est, comme la fonction *gem*-difluorométhylène, représenté dans nombre de molécules d'intérêt biologique (Figure 33a), ainsi que dans certaines molécules synthétiques, tels que les stéroïdes<sup>49,50</sup> présentés en Figure 33b. La stratégie de fluoration par introduction de synthon difluorométhyle, qui a précédemment été montré pour la synthèse de la Gemcitabine a également été employée pour la synthèse de la molécule **14**, qui possède des propriétés inhibitrices de protéase du VIH-1<sup>51</sup>.

a) Molécules difluoroacylées d'intérêt thérapeutique

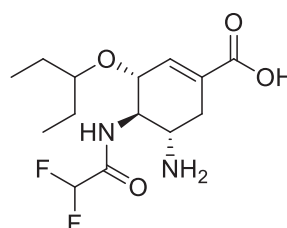


14

Inhibiteur de protéase du VIH-1

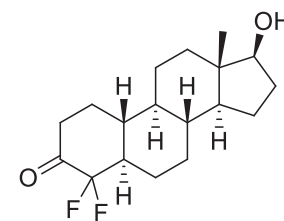
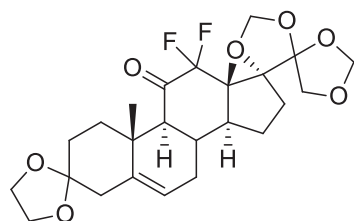


Inhibiteur de récepteur de GABA<sub>B</sub>



Influenzavirus

b) Stéroïdes difluoroacylés synthétiques



Propriétés androgéniques

Figure 33. Exemples de structures difluoroacylées.

La fonction *gem*-difluoroacyle peut être obtenue de diverses façon. Nous pouvons citer un exemple l' $\alpha$ -arylation directe d' $\alpha,\alpha$ -difluorocétones (Figure 34) de 2012<sup>52</sup>, où le produit de couplage est obtenu avec un excellent rendement.

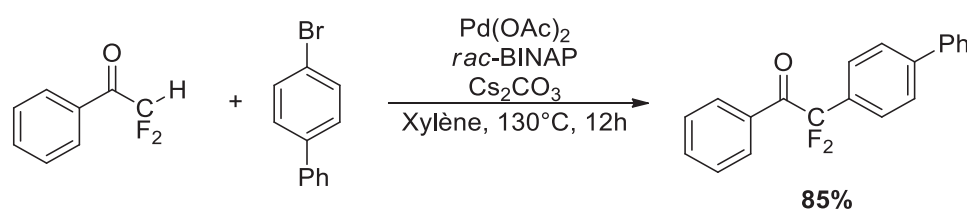


Figure 34. Arylation directe de chlorodifluorocétones

Ce motif peut être également introduit par transfert monoélectronique, comme cela a été le cas en employant du TDAE<sup>53</sup>. Dans cet exemple, un complexe de transfert de charge est formé à -20°C, puis

le transfert électronique se réalise lors du retour à température ambiante (Figure 35). Deux électrons sont successivement transférés au substrat puis l'anion ainsi formé est condensé sur un aldéhyde.

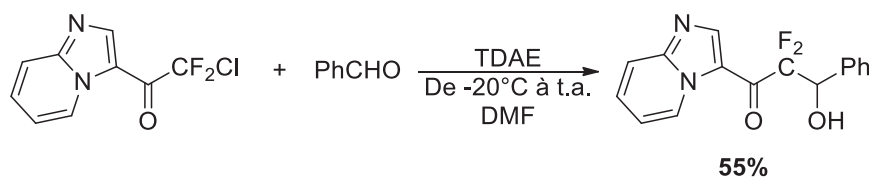


Figure 35. Condensation induite par transfert monoélectronique

Une autre approche invoquant des transferts d'électrons ayant reçu un large intérêt pour l'introduction de ce motif est, comme pour le motif *gem*-difluorométhylène, la catalyse photoredox. Des motifs cycliques<sup>54</sup> comme acycliques peuvent être obtenus ainsi (Figure 36).

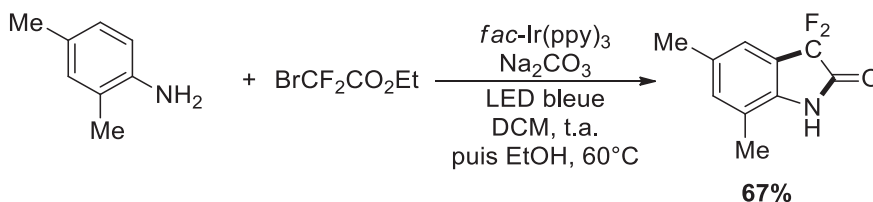


Figure 36. Addition radicalaire par catalyse photoredox

Dans tous ces exemples nous remarquons que la fonction d'intérêt, et notamment les deux atomes de fluors, a été introduite à partir d'un réactif où ceux-ci étaient déjà présents. Cependant, ces atomes de fluors peuvent être introduits d'autres manières.

En 2016<sup>55</sup>, le Selectfluor<sup>®</sup>, un donneur de fluor électrophile commercial, a été employé en présence d'une dicétone pour introduire deux atomes de fluor. L'internétaire ainsi formé leur permettaient de préparer des 3-hydroxy-3-alkyloxindoles dont la structure est proche de composés d'intérêt biologique (Figure 37).

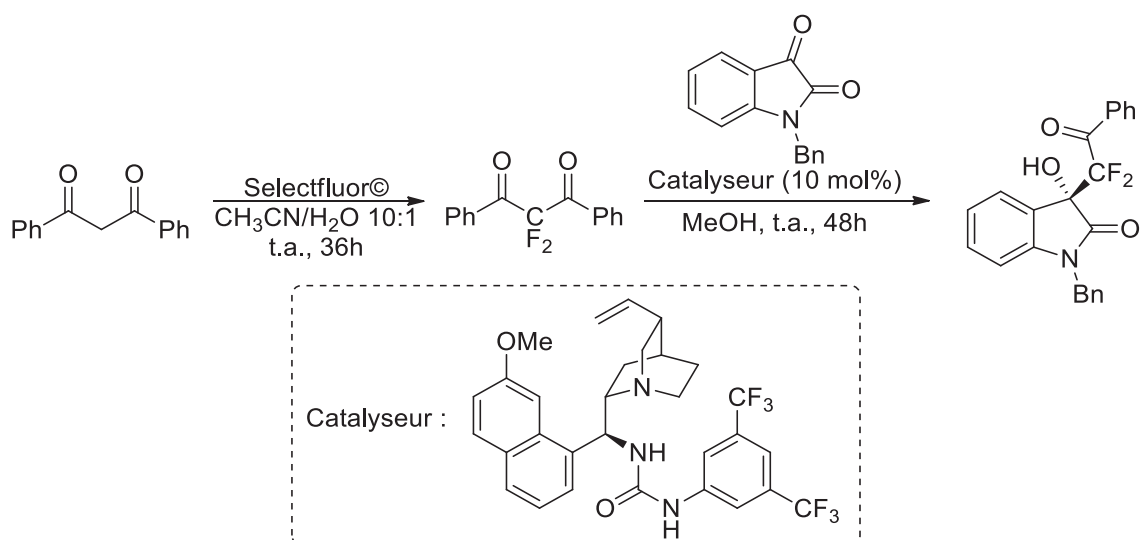


Figure 37. Emploi du Selectfluor® comme donneur de "F<sup>+</sup>"

Bien avant l'apparition du Selectfluor®, d'autres donneurs de fluor électrophile étaient employés. C'est d'ailleurs le choix qui a été fait en 1963<sup>49</sup> pour la synthèse d'un stéroïde aux propriétés androgéniques (Figure 38).

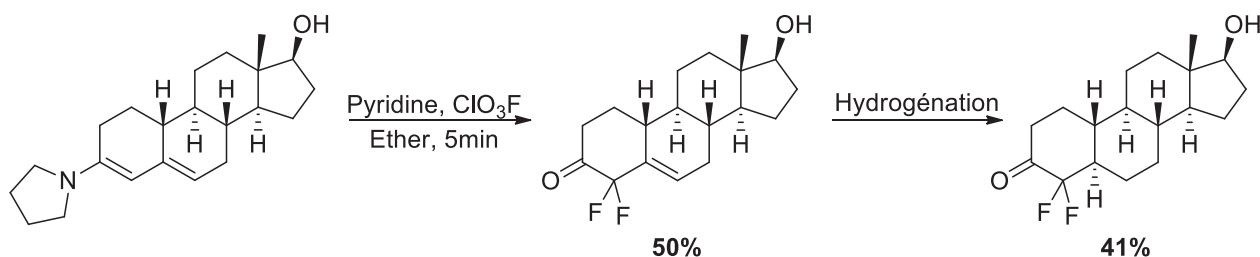


Figure 38. Autre donneur de "F<sup>+</sup>"

De plus, l'emploi de fluorure est également une option viable pour construire un *gem*-difluoroacyle (Figure 39). Dans l'exemple qui suit<sup>56</sup>, IF<sub>5</sub> est choisi en tant que donneur de F<sup>-</sup>; l'atome d'iode va se lier au soufre pour libérer un fluorure qui s'additionnera par une substitution nucléophile d'ordre 1 (S<sub>N</sub>1).

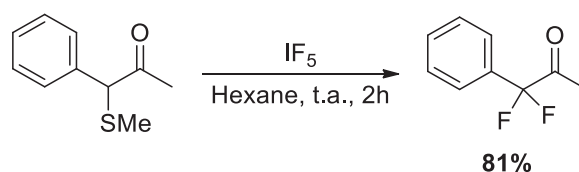


Figure 39. Emploi de IF<sub>5</sub> comme donneur de "F<sup>-</sup>"

## C) Références

- <sup>1</sup> M. Bandini et A. Eichholzer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 9608-9644.
- <sup>2</sup> T.P. Singh et O.M. Singh, *Mini-Rev Med. Chem.*, **2018**, 18, 9-25.
- <sup>3</sup> M.A. Corsello, J. Kim et N.K., Garg, *Chem. Sci.*, **2017**, 8, 5836-5844.
- <sup>4</sup> P. Singh, P Verma, B. Yadav et S.S. Komath, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, 21, 3367 – 3372.
- <sup>5</sup> E. Wenkert et T. Hudlicky, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1953 – 1957.
- <sup>6</sup> F.G. Bordwell, G.E. Drucker et H.E. Fried, *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 632-635.
- <sup>7</sup> Y.M. Osornio, R. Cruz-Almanza, V. Jiménez-Montaño et L.D. Miranda, *Chem. Commun.*, **2003**, 18, 2316 – 2317.
- <sup>8</sup> a) M.A. Guerrero et L.D. Miranda, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 2517 – 2520 ; b) P.E. Reyes-Gutiérrez, R.O. Torres-Ochoa, R. Martínez et Luis D. Miranda, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 1388 – 1396.
- <sup>9</sup> a) A.S. Kyei, K. Tchabanenko, J.E. Baldwin et R.M. Adlington, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 8931 – 8934 ; b) S.R. Flanagan, D.C. Harrowven et M. Bradley, *Tetrahedron Lett.* , **2003**, 44, 1975 – 1798 ; c) C.V. Stevens, E. Van Meenen, K.G.R. Masschelein, Y. Eeckhout, W. Hooghe, B. D'hondt, V.N. Nemykin et V.V. Zhdankin, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 7108 – 7111 ; d) H. Zuleta-Prada et L.D. Miranda, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 5336–5339.
- <sup>10</sup> E.C. Gentry, L.J. Rono, M.E. Hale, R. Matsuura et R.R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, 140, 3394 – 3402.
- <sup>11</sup> C.A. Winter, E.A. Risley et G.W. Nuss, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1963**, 141, 369-376.
- <sup>12</sup> S.V. Karthikeyan, S. Perumal, K.A. Shetty, et P. Yogeewari, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19, 3006-3009.
- <sup>13</sup> G. La Regina, A. Coluccia, A. Brancale, F. Piscitelli, V. Famigliini, S. Cosconati, G. Maga, A. Samuele, E. Gonzalez, B. Clotet, D. Schols, J.A. Esté, E. Novellino et R.J. Silvestri, *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 6634-6638.
- <sup>14</sup> A.A. Farahat, M.A. Ismail, A. Kumar, T. Wenzler, R. Brun, A. Paul, W. D. Wilson et D.W. Boykin, *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, 143, 1590-1596.
- <sup>15</sup> J.A. Mackay, R.L. Bishop et V. H. Rawal, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 3421-3424.
- <sup>16</sup> G. D. Cuny, M. Hellal et S. Singh, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 4123-4130.
- <sup>17</sup> a) L. Joucla, A. Putey et B. Joseph, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 8177 – 8179; b) L. Joucla, F. Popowycz, O. Lozach, L. Meijer et B. Joseph, *Helv. Chim. Acta*, 2007, 90, 753 – 763.
- <sup>18</sup> a) J. Park, S.Y. Kim, J.E. Kim et C.G. Cho, *Org. Lett.*, **2014**, 16, 178 – 181; b) G. Bhattacharya, T.L. Su, C.M. Chia et K.T. Chen, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 426 – 432; c) M.G. Ferlin, O. Gia et L. Dalla Via, *Chem. Med. Chem.*, **2011**, 6, 1872 – 1883 ; d) R.C. Elderfield, J.M. Lagowski, O.L. McCurdy, et S.L. Wythe, *J. Org. Chem.*, **1958**, 23, 435 – 442.
- <sup>19</sup> R.E. Mewshaw, M.D. Taylor et A.B. Smith III, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 3449 – 3462.
- <sup>20</sup> M. Kawano, T. Kiuchi, S. Negishi, H. Tanaka, T. Hoshikawa, J.-I. Matsuo et H. Ishibashi, *Angew. Chem. Int Ed.*, **2013**, 52, 906 – 910.
- <sup>21</sup> C.J. Moody, K.J. Doyle, M.C. Elliott et T.J. Mowlem, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1997**, 16, 2413 – 2419.
- <sup>22</sup> F.V. Singh ; S.R. Mangaonkar, *Pharma Chemica*, **2017**, 9, 1 – 9.
- <sup>23</sup> C.B. Baltusa, R. Jordab, C. Marot, K. Berka, V. Bazgier, V. Kryštof, G. Prié et M.C. Viaud-Massuard, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2016**, 108, 701 – 719.
- <sup>24</sup> F. Popowycz, S. Routier, B. Joseph et J.Y. Mérour, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 1031 – 1064.
- <sup>25</sup> M. Juchum, M. Günther, E. Döring, A. Sievers-Engler, M. Lämmerhofer et S. Laufer, *J. Med. Chem.*, **2017**, 60, 4636-4656.
- <sup>26</sup> H.Y. Lee, S.L. Pan, M.C. Su, Y.M. Liu, C.C. Kuo, Y.T. Chang, J.S. Wu, C.Y. Nien, S. Mehndiratta, C.Y. Chang, S.Y. Wu, M.J. Lai, J.Y. Chang, et J.P. Liou, *J. Med. Chem.*, **2013**, 56, 8008-8018.
- <sup>27</sup> Z.S. Saify, N. Sultana, N. Mushtaq et N.Z. Ul Hasan, *International Journal of Biochemistry Research & Review*, **2014**, 4, 624-643.
- <sup>28</sup> B. Daydé-Cazals, B. Fauvel, M. Singer, C. Feneyrolles, B. Bestgen, F. Gassiot, A. Spenlinhauer, P. Warnault, N. Van Hijfte, N. Borjini, G. Chev   et A. Yasri, *J. Med. Chem.*, **2016**, 59, 3886-3905.
- <sup>29</sup> A. Echali  r, K. Bettayeb, Y. Ferandin, O. Lozach, M. Cl  ment, A. Valette, F. Liger, B. Marquet, J.C. Morris, J.A. Endicott, B. Joseph et L. Meijer, *J. Med. Chem.*, **2008**, 51, 737-751.
- <sup>30</sup> M. Jeanty, J. Blu, F. Suzenet et G. Guillaumet, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 5142-5145.
- <sup>31</sup> A. Carbone, B. Parrino, G. Di Vita, A. Attanzio, V. Span  , A. Montalbano, P. Barraja, L. Tesoriere, M.A. Livrea, P. Diana et G. Cirrincione, *Mar. Drugs*, **2015**, 13, 460-492.
- <sup>32</sup> S.H. Watterson, C.M. Langevine, K. Van Kirk, J. Kempson, J. Guo, S.H. Spergel, J. Das, R.V. Moquin, A.J. Dyckman, D. Nirschl, K. Gregor, M.A. Pattoli, X. Yang, K.W. McIntyre, G. Yang, M.A. Galella, H. Booth-Lute, L. Chen, Z. Yang, D. Wang-Iverson, M. McKinnon, J.H. Dodd, J.C. Barrish, J.R. Burke et W.J. Pitts, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, 21, 7006-7012.
- <sup>33</sup> B.A. Stearns, C. Baccei, G. Bain, A. Broadhead, R.C. Clark, H. Coate, J.F. Evans, P. Fagan, J.H. Hutchinson, C. King, C. Lee, D.S. Lorrain, P. Prasit, P. Prodanovich, A. Santini, J.M. Scott, N.S. Stock et Y.P. Truong, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19, 4647-4651.
- <sup>34</sup> S. Li, C. Liu, G. Zhang, Y. Xia, W. Li et L. Dong, *Chem. Asian J.*, **2017**, 12, 415-418.

- <sup>35</sup> F. Bouchikhi, M. Sassatelli, F. Anizon, M. Prudhomme et P. Moreau, *Synthesis*, **2009**, 5, 755-758.
- <sup>36</sup> B. Liu, R. Li, W. Zhan, X. Wang, Z. Ge, et R. Li, *RSC Adv.*, **2016**, 6, 48205-48211.
- <sup>37</sup> N.A. Meanwell, *J. Med. Chem.*, **2018**, 61, 5822 – 5880.
- <sup>38</sup> <http://www.vidal.fr/> consulté le 9 janvier 2018.
- <sup>39</sup> J-C. Jacquesy, J. Fahy, C. Cerrier, D. Bigg, P. Jouannetaud Marie, F. Zunino, A. Kruczynski et R. Kiss, « Nouveaux dérivés antimittotiques des alcaloïdes binaires du catharantus rosesus, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les comprenant. » Brevet : FR2707988, 27 janvier 1995.
- <sup>40</sup> K.C. Nicolaou et R.A. Valiulin, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, 11, 4154 – 4163.
- <sup>41</sup> Y. Zhao, W. Huang, J. Zheng et J. Hu, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 5342 – 4345.
- <sup>42</sup> X.-Y. Deng, J.-H. Lin et J.-C. Xiao, *Org. Lett.*, **2016**, 18, 4384 – 4387.
- <sup>43</sup> P. Xu, S. Guo, L. Wang et P. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 5955 – 5958.
- <sup>44</sup> S.D. Taylor, C.C. Kotoris, A.N. Dinaut et M.-J. Chen, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 1691 – 1714.
- <sup>45</sup> Y. Fujiwara, J.A. Dixon, R.A. Rodriguez, R.D. Baxter, D.D. Dixon, M.R. Collins, D.G. Blackmond et P.S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 1494 – 1497.
- <sup>46</sup> L. W. Hertel, J. S. Kroin, J. W. Misner, et J. M. Tustin, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 2406-2409.
- <sup>47</sup> M. Perros, D.A. Price, L.C. Stammen Blanda et A. Wood, « Tropane derivatives useful in therapy. » Brevet : WO0190106, 29 novembre 2001.
- <sup>48</sup> X.J. Tang, Z. Zhang, et William R. Dolbier Jr., *Chem. Eur. J.*, **2015**, 21, 18961 – 18965.
- <sup>49</sup> S. Nakanishi, *Steroids*, **1963**, 2, 765-770.
- <sup>50</sup> D.H.R. Barton et R.H. Hesse, Brevet: FR2114753, 30 juin 1972.
- <sup>51</sup> D. Schirlin, S. Baltzer, J.M. Altenburger, C. Tarnus et J.M. Remy, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 305-318.
- <sup>52</sup> C. Guo, R.W. Wanga et F.L. Qing, *J. Fluorine Chem.*, **2012**, 143, 135–142.
- <sup>53</sup> C.R. Burkholder, W.R. Dolbier Jr. et M.Médebielle, *J. Fluorine Chem.*, **2001**, 109, 39-48.
- <sup>54</sup> L.C. Yu, J.W. Gu, S. Zhang et X. Zhang, *J. Org. Chem.*, **2017**, 82, 3943-3949.
- <sup>55</sup> J. Qian, W.Yi, X. Huang, J.P. Jasinski, et W. Zhang, *Adv.Synth. Catal.*, **2016**, 358,2811-2816.
- <sup>56</sup> T. Fukuhara et S. Hara, *Synlett*, **2009**, 2, 198–200.





*Chapitre 2 : S<sub>RN</sub>1, électrochimie et  
catalyse photoredox, partie  
bibliographique*

## A) La réaction $S_{RN}1$

La réaction  $S_{RN}1$  (Substitution Radicalaire Nucléophile Unimoléculaire) est une réaction permettant de réaliser un couplage entre un accepteur d'électrons et une espèce nucléophile<sup>1</sup>. C'est un processus radicalaire en chaîne qui a été décrit pour la première fois en 1966<sup>2,3</sup>.

### 1. Le mécanisme $S_{RN}1$

Le mécanisme de cette réaction présentée sur la Figure 1 (en prenant un halogénure d'aryle comme substrat) est divisé en trois étapes fondamentales<sup>1</sup> : l'initiation, la propagation et la terminaison.

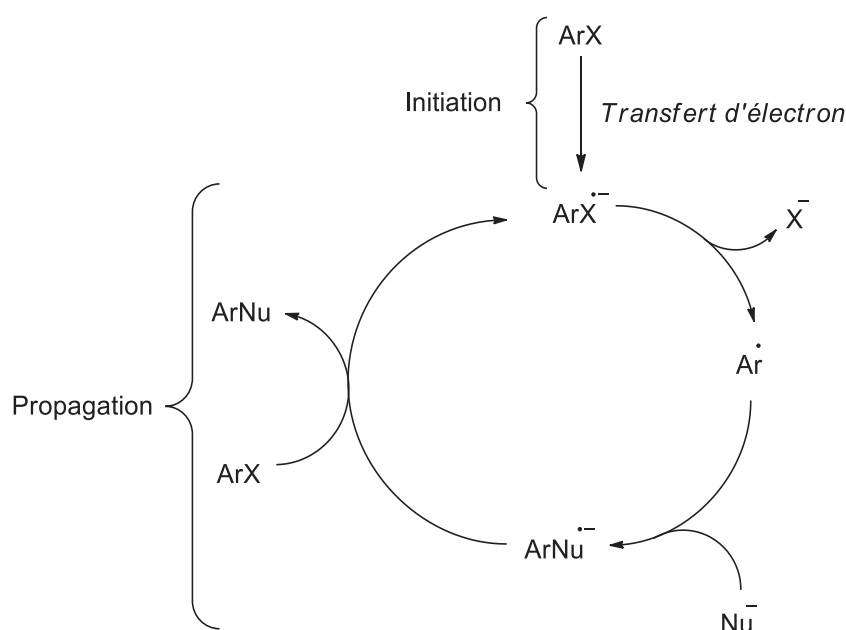


Figure 1. Mécanisme de la réaction  $S_{RN}1$

#### Réaction d'initiation :

La première étape d'initiation consiste en un transfert d'un électron de la part d'un donneur à un halogénure d'aryle ( $ArX$ ) pour former le radical anion ( $ArX^{\bullet-}$ ). Dans quelques cas, ce transfert électronique peut être thermique, c'est-à-dire initié par chauffage (microondes<sup>4</sup> ou conventionnel), ou spontané lorsque réalisé à température ambiante<sup>5</sup>. Si dans ces conditions aucune réaction n'est observée alors il est possible d'envisager d'autres méthodes d'activation telles que : l'induction photochimique<sup>6</sup>, l'induction électrochimique<sup>7</sup>, l'induction par un sel inorganique (généralement le chlorure de fer  $FeCl_2$ ), ou encore, l'emploi d'électrons solvatés de métaux alcalins dans l'ammoniac liquide. Récemment, il a été démontré que la nature du solvant avait un effet drastique sur la valeur de l'énergie d'activation de la réaction d'initiation. Le benzène et le DMSO, deux solvants utilisés en  $S_{RN}1$ , ont été comparés et il a été démontré que cette énergie était plus basse lorsque le solvant était plus polaire<sup>8</sup>. En effet, pour une même réaction de cyclisation  $S_{RN}1$  intramoléculaire une différence de

11.6 kcal/mol est calculée entre les deux valeurs d'énergie d'activation. La conséquence expérimentale est qu'alors que cette réaction, dans le DMSO, à lieu à température ambiante, il est nécessaire de chauffer jusqu'à 120°C dans le benzène.

#### Réactions de propagation :

Une fois le radical anion ( $\text{ArX}^{\bullet-}$ ) formé, celui-ci peut se fragmenter pour donner l'halogénure et le radical aryle ( $\text{Ar}^{\bullet}$ ), qui, en présence d'un nucléophile ( $\text{Nu}^-$ ) forme un nouveau radical anion ( $\text{ArNu}^{\bullet-}$ ). Cette espèce peut être réoxydée par le substrat ( $\text{ArX}$ ) pour donner le produit de couplage ( $\text{ArNu}$ ) et régénérer le radical anion ( $\text{ArX}^{\bullet-}$ ) et ainsi poursuivre le processus en chaîne.

#### Réactions de terminaison :

Les réactions de terminaisons du mécanisme  $\text{S}_{\text{RN}}1$  peuvent varier en fonction des conditions réactionnelles (Figure 2)<sup>1</sup>. En effet, le radical ( $\text{Ar}^{\bullet}$ ) peut : 1) abstraire un atome d'hydrogène du solvant (SH), pour donner ArH et  $\text{S}^{\bullet}$  ; 2) être réduit et l'anion formé ( $\text{Ar}^-$ ) peut éventuellement déprotoner le solvant ; 3) oxyder le radical anion ( $\text{ArNu}^{\bullet-}$ ) pour conduire au produit de couplage ( $\text{ArNu}$ ) et à l'anion ( $\text{Ar}^-$ ) non-réactif ; 4) ou plus rarement, réagir avec un second radical ( $\text{Ar}^{\bullet}$ ), pour générer le produit de dimérisation ( $\text{ArAr}$ ).

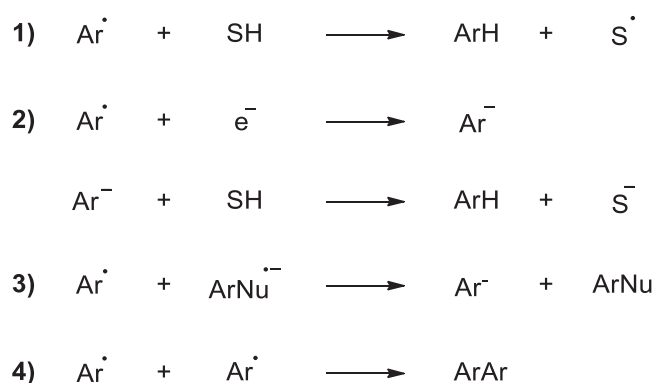
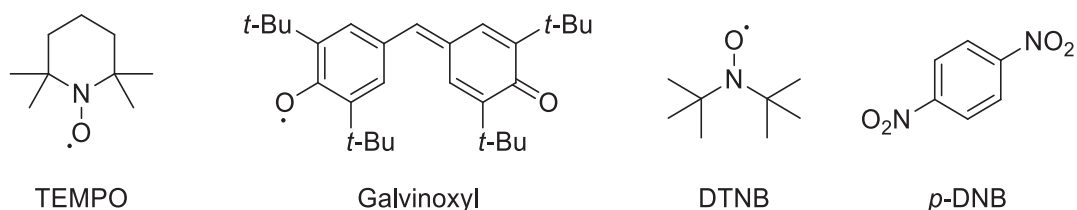


Figure 2. Réactions de terminaison

#### Inhibition :<sup>1</sup>

Afin de prouver l'existence de transfert mono-électronique, il est courant de réaliser des réactions d'inhibition. Pour cela, il est nécessaire d'utiliser des pièges à radicaux et radicaux-anions. Les radicaux libres stables tels que le 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl (TEMPO), le di-*t*-butylnitroxide (DTBN), le galvinoxyl ou encore l'oxygène  $\text{O}_2$  sont couramment employés pour démontrer l'existence de radicaux. Le *p*-dinitrobenzène (*p*-DNB) ainsi que le *m*-dinitrobenzène (*m*-DNB) sont quant à eux généralement utilisés pour démontrer l'existence d'un radical-anion dans le processus (Figure 3).



*Figure 3. Inhibiteurs régulièrement employés en  $S_{RN}1$*

Dans le cas des réactions photo initiées, une réaction qui est annihilée dans l'obscurité est généralement un bon argument en faveur d'un mécanisme  $S_{RN}1$ . Enfin, l'ajout d'accepteurs de radicaux (oléfines, horloges radicalaires...) et l'observation de produits de couplage ont aussi été utilisés pour invoquer l'existence de radicaux.

## 2. Les différents nucléophiles employés en $S_{RN}1$

### a) Généralités

Plusieurs nucléophiles peuvent être employés en  $S_{RN}1$ . Les énolates, que nous détaillerons dans ce paragraphe, ont souvent été utilisés pour former des liaisons C-C, mais celles-ci sont également accessible à partir d'hétérocycles azotés<sup>9</sup>.

La formation de liaisons C-N par  $S_{RN}1$  est peu décrite dans la littérature bien que celles-ci furent accessible dès 1986<sup>10</sup> par la N-alcoylation d'hétérocycles azotés (imidazole, benzimidazole, pyrazole et triazole). La formation de la liaison C-N à partir d'un hétérocycle est relativement ardue comme cela a pu être observé en 1987, où les produits de N-alcoylation ne sont obtenus qu'en faible quantité<sup>11</sup>. Cependant, l'emploi d'amines aromatiques pour former des liaisons C-N peut être une bonne solution comme cela a récemment été démontré par la synthèse d'une série de carbazole<sup>12</sup>.

D'autres liaisons (telles que C-S et C-P) peuvent également être accessibles par  $S_{RN}1$ . Dans un cas, les thiolates sont le plus souvent utilisés comme nucléophiles<sup>13</sup>, alors que dans l'autre ce seront plutôt des anions diéthylphosphites [(EtO)<sub>2</sub>PO]<sup>14</sup> ou diphenylphosphines (Ph<sub>2</sub>P)<sup>15</sup> qui seront choisis.

### b) Réactions d'arylation d'énolates par $S_{RN}1$

Dans le cadre de ce projet, nous nous intéresserons à la synthèse d'une série d'indole tétracycliques où l'étape clé de cyclisation invoquerait une  $\alpha$ -arylation d'un énolate intramolécule par  $S_{RN}1$ . A notre connaissance, à ce jour, cette stratégie n'a pas été employée pour la synthèse de telles structures, cependant, il existe plusieurs exemples d'arylation d'énolates en version inter- et intramolécule que nous décrirons dans ce paragraphe.

#### 1. Arylations d'énolates intramolécule

Sous activation photochimique il est possible de réaliser des réactions d'arylations d'énolates par  $S_{RN}1$ <sup>16</sup>. Un premier exemple intéressant relate de la synthèse d'indoles où l'étape clé implique une arylation d'énolates intermoléculaire<sup>17</sup>. Afin de préparer le 2-méthyl indole deux méthodes pour initier la réaction ont pu être développées : l'induction photochimique et l'utilisation d'un « activateur inorganique », ici le  $FeBr_2$  dont le rôle n'est pas clairement élucidé (Figure 4, conditions **a** et **b**). Antérieurement, il avait aussi été montré que la synthèse de ce même produit pouvait être déclenchée par activation électrochimique, la réaction étant catalytique en électrons (0.43 F/mole) (conditions **c**)<sup>18</sup>. Dans les conditions photochimiques, le brome peut aussi être utilisé comme groupe partant à la place de l'iode<sup>19</sup>.

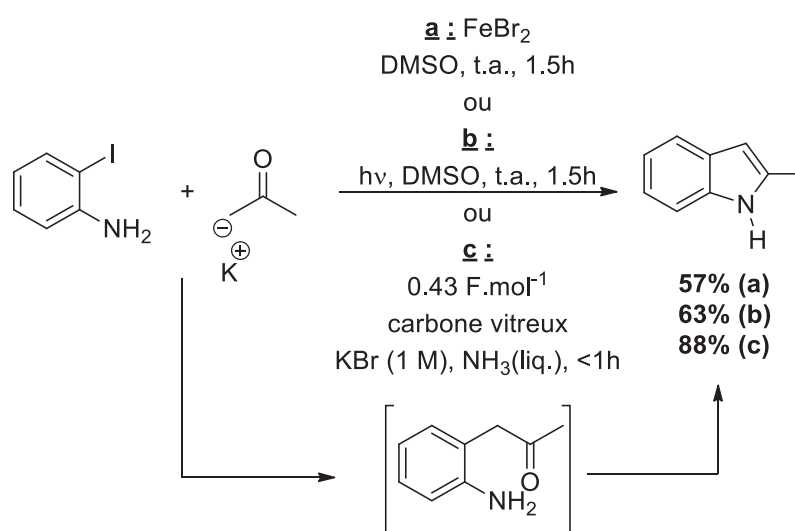


Figure 4. Obtention d'indole par  $S_{RN}1$  intermoléculaire.

Il est remarquable de constater ici que les temps de réaction sont tous relativement faible et que les conditions électrochimiques permettent d'accéder au 2-méthyle indole avec le meilleur rendement. En revanche ici, le rendement ne diffère pas que la réaction soit induite par l'emploi d'un sel de fer ou par photostimulation. Ceci est particulièrement intéressant car cela démontre que des réactions activées par voie photochimique ou électrochimique peuvent aussi être initiées par le bromure de fer (II).

L'extension de l'approche a pu être étendue à la synthèse de 7-azaindoles substitués en position C2, en partant de 3-iodo pyridines (Figure 5)<sup>20</sup> mais également à partir de 3-chloro pyridines<sup>19,21</sup>.

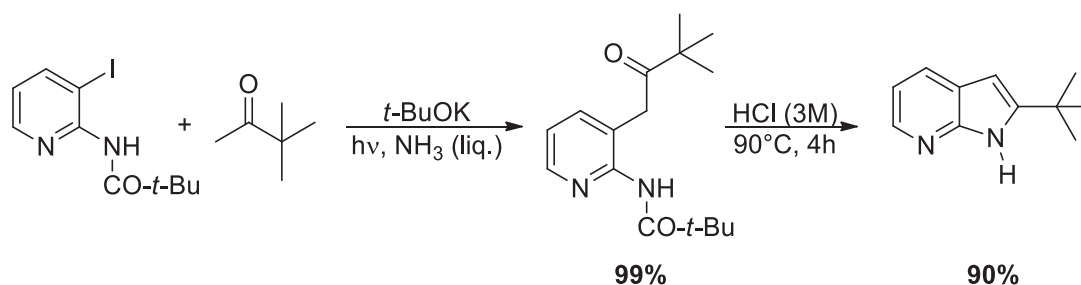


Figure 5. Préparation de 4-azaindoles par  $S_{RN}1$  photostimulée

Parfois il est nécessaire de chauffer le milieu réactionnel pour pouvoir observer une réaction de couplage. Dans l'exemple présenté en Figure 6, une induction aux microondes a été nécessaire pour initier la réaction<sup>4a</sup>.

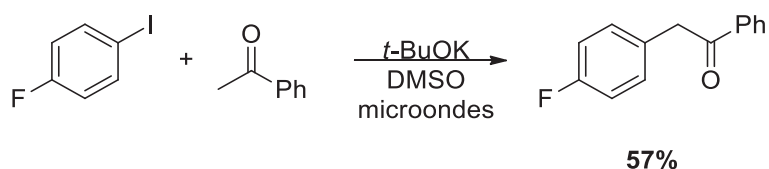


Figure 6.  $S_{RN}1$  intermoléculaire par chauffage aux microondes

Dans ce projet nous souhaitons réaliser une  $\alpha$ -arylation d'énolate d'un acétyl-indole par  $S_{RN}1$ . Ce cas précis n'ayant pas d'antécédent à ce jour, il existe cependant des antécédents d' $\alpha$ -arylation d'énolate de pyrroles. Notamment en 1999, le groupe de Roberto A. Rossi a reporté dans des conditions photochimiques l' $\alpha$ -arylation du 1-méthyl-2-acétylpyrrole dans un excellent rendement (Figure 7)<sup>22</sup>.

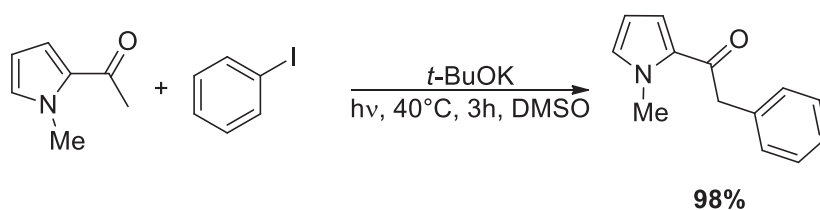


Figure 7. Arylation intermoléculaire d'un pyrrole

Le 2-acétylnaphtalène peut aussi être fonctionnalisé par  $S_{RN}1$  comme cela est décrit dans la Figure 8. Dans cet exemple, il a été possible de préparer une série de di-naphtalènes asymétrique<sup>23</sup>.

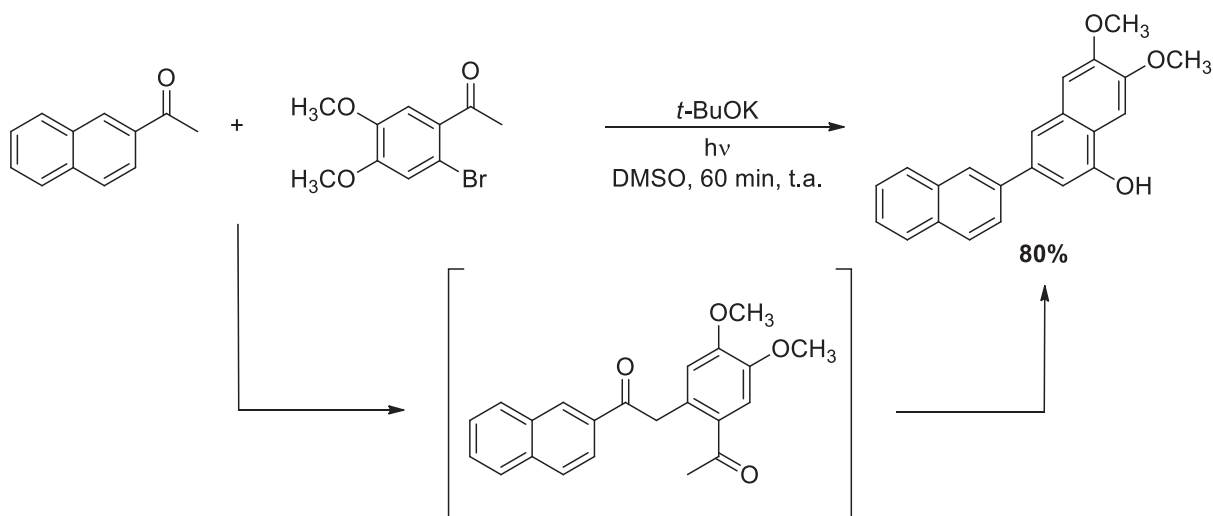


Figure 8. Synthèse de dinaphtalènes par  $S_{RN}1$

Un autre exemple d'arylation d'énolate datant de 2015 (Figure 9) a été décrit par le groupe de M. Taillefer<sup>24</sup>. Outre le fait d'être une réaction activée par chauffage conventionnel, cet exemple est particulièrement remarquable dans le sens où un nouveau donneur d'électrons est proposé pour initier la réaction : l'anion carbamoyl (Figure 10). En effet, les auteurs proposent que l'anion du DMF (solvant de la réaction) serait l'initiateur de la réaction.

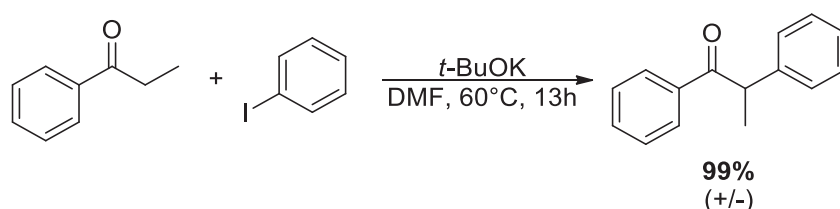


Figure 9. Arylation d'énolate intermoléculaire par chauffage conventionnel

La nature de ce nouvel initiateur a par ailleurs été discutée plus récemment en 2016<sup>25</sup> par le groupe de J.A. Murphy. Dans ce cas, la formation d'un dimère de DMF (issu de la condensation de l'anion carbamoyl sur un autre équivalent de DMF) est proposée, qui serait le donneur d'électron (Figure 10).

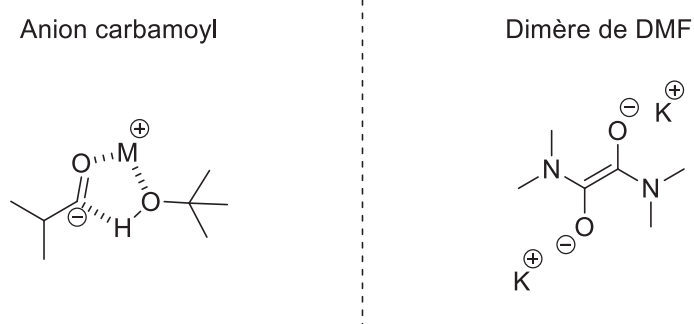


Figure 10. Nouveaux donneurs d'électron proposés

Il a enfin aussi été démontré que la présence d'un centre chiral sur le substrat (ici le nucléophile) pouvait permettre de contrôler la stéréosélectivité de l'arylation<sup>26</sup>. L'effet de plusieurs paramètres réactionnels tels que la nature des contre-ions, le solvant ou la température a été étudié ; bien que le même produit majoritaire ait été obtenu, l'amélioration ou les différences des ratios de diastéréosélectivité n'ont pas pu être rationalisée par les auteurs (Figure 11).

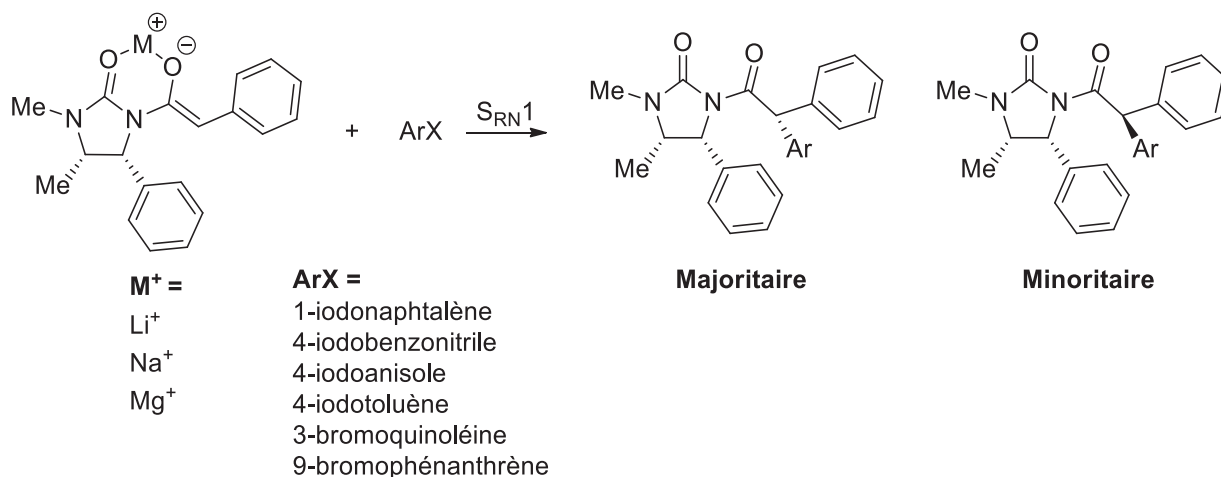


Figure 11. Arylation d'énolate diastérosélective

## 2. Arylations d'énolates intramoléculaires

Les cas d'arylation d'énolate intramoléculaire sont beaucoup moins représentés dans la littérature, mais nous pouvons tout de même présenter ici trois exemples pertinents.

Le premier exemple d'utilisation de la réaction  $S_{RN}1$  intramoléculaire, datant de 1975, est ce cas de synthèse de la céphalotaxinone (Figure 12), un précurseur de la céphalotaxine<sup>27</sup>. Ici, seules les conditions photochimiques permettent d'accéder au produit avec un excellent rendement.

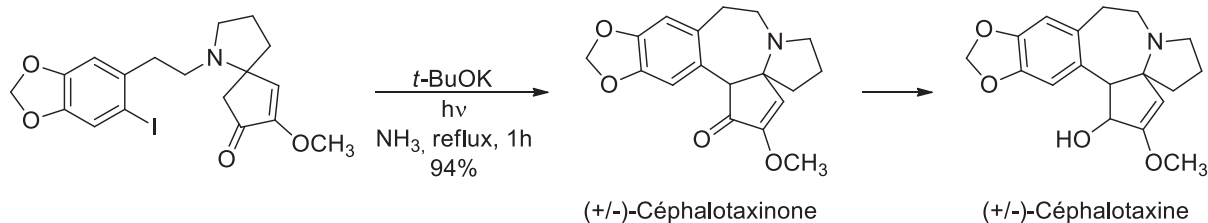


Figure 12. Synthèse de la Céphalotaxine par  $S_{RN}1$

Le second exemple, date de 1994<sup>28</sup> où la  $S_{RN}1$  intramoléculaire a été utilisée lors de la synthèse totale d'un alcaloïde naturel, la Tortuosamine (Figure 13).



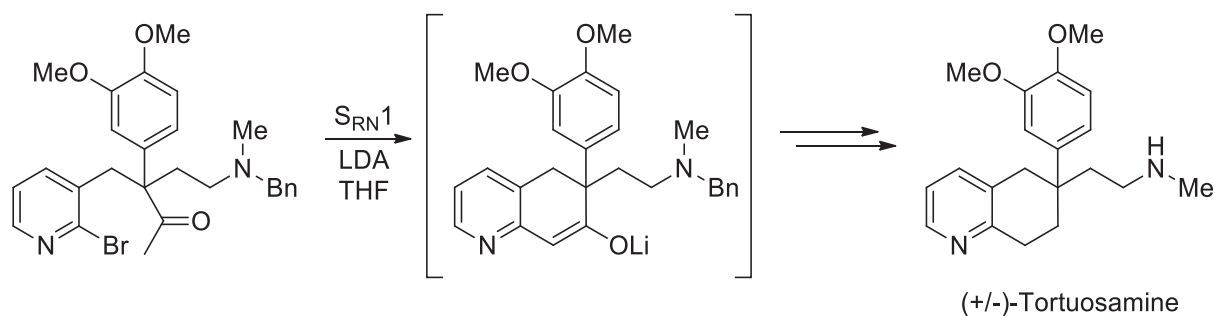


Figure 13.  $S_{RN}1$  intramoléculaire pour la synthèse de la Tortuosamine

Enfin, le troisième exemple, quant à lui est plus récent et s'inscrit dans un contexte de développement méthodologique<sup>29</sup>. Les auteurs arrivent à obtenir une variété de structures proches de produits naturels biologiquement actifs. Dans des conditions photochimiques (conditions a) ils réalisent des cyclisations intramoléculaires à partir d'un pyrrole acétylé avec des chlorures d'aryles (Figure 14). Plus récemment, en 2016, il a été démontré que cette réaction pouvait être initiée dans des conditions thermiques (conditions b). Dans ce cas, seul le produit de cyclisation à 7 membres est obtenu<sup>30</sup>.

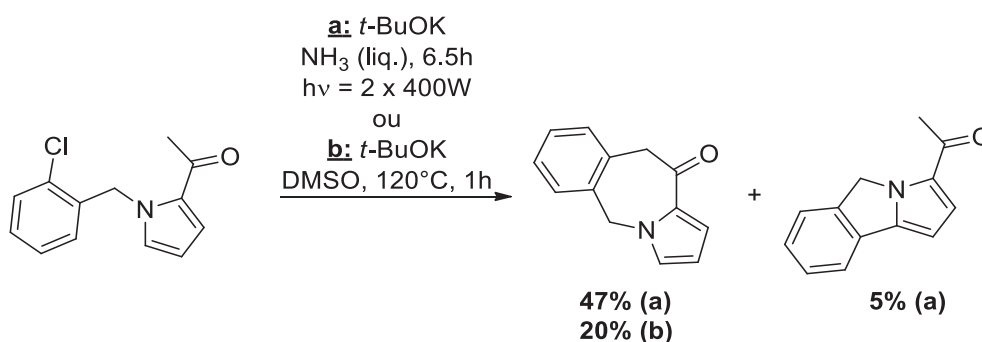


Figure 14.  $S_{RN}1$  intramoléculaire dans des conditions photochimiques

Il est à noter qu'il existe également un seul exemple dans la littérature d'un couplage intramoléculaire d'un énolate apparenté où le groupe partant est porté par un indole (Figure 15).<sup>31</sup> Dans cette étude la réaction clé de  $S_{RN}1$  permet d'accéder à la synthèse totale des Rugulovasines A et B, des produits naturels isolés des champignons *Penicillium concavorugulosium* et *Penicillium islandicum*. Cette réaction a été appliquée pour à l'avant-dernière étape de la synthèse totale. Dans ces conditions, les produits de cyclisation sont obtenus déprotégés en fin de réaction.

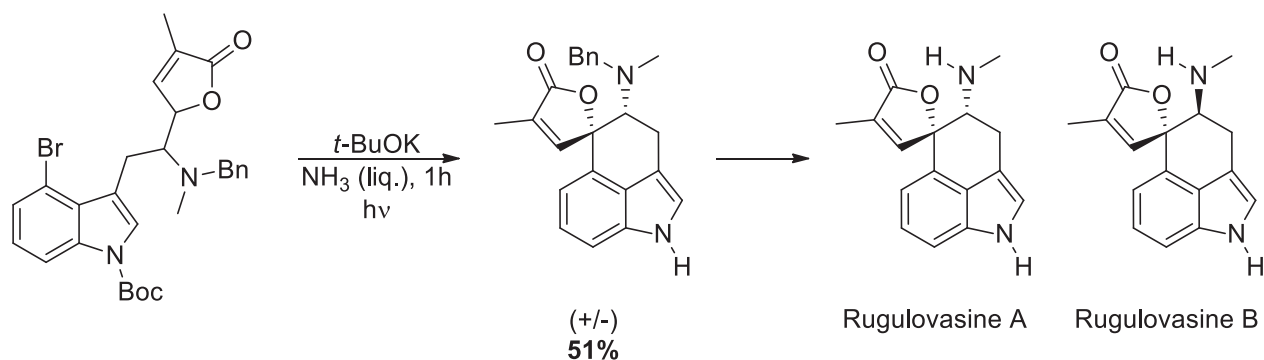


Figure 15. Synthèse de la Rugulovasine par  $S_{RN}1$

### 3. Les différents groupes partants employés en $S_{RN}1$

En raison de leur stabilité et de leur abondance, les halogènes ont été grandement utilisés en tant que groupes partants dans les réactions de  $S_{RN}1$  (notamment le chlore, le brome et l'iode)<sup>1</sup>. Pour cette catégorie de réactions, l'atome de fluor est très rarement choisi comme groupe partant en raison de la stabilité de la liaison C-F. C'est pourquoi, les cas de réactions  $S_{RN}1$  l'incluant, comme celui décrit dans la Figure 16 où le fluorobenzène est un des réactifs<sup>32</sup>, sont rares et exceptionnels.

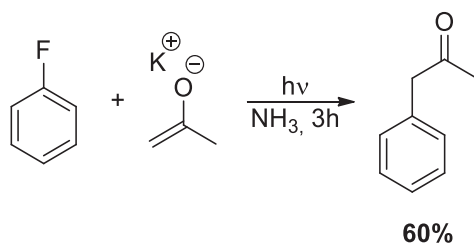


Figure 16. Fluor comme groupe partant

Au contraire, les sels de diazonium sont des espèces relativement faciles à réduire et ont donc rapidement été utilisés bien que peu d'exemples soient représentés<sup>33</sup>. Il est d'ailleurs remarquable dans l'exemple présenté en Figure 17 que la réaction est spontanée et ne nécessite aucune activation particulière.

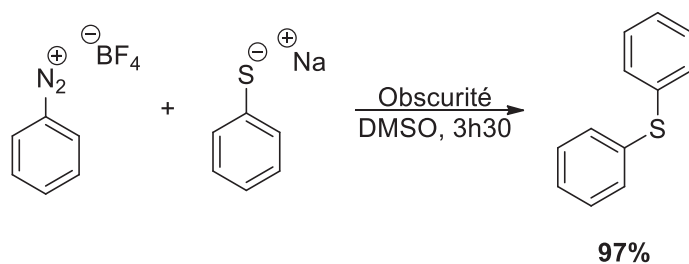


Figure 17.  $S_{RN}1$  thermique avec un sel de diazonium



est possible alors qu'il pourra être plus difficile de trouver un oxydant ou réducteur chimique sélectif. De même, si un composé possède plusieurs degrés d'oxydation ou de réduction accessible, il sera beaucoup plus facile par voie électrochimique de générer un état d'oxydation ou de réduction précis que par une voie plus « classique ». Un autre facteur qui peut être vu comme un avantage est la possibilité d'avoir un *contrôle de la cinétique* d'une réaction par modulation du potentiel appliqué à l'électrode de travail. Au lieu d'augmenter la température du milieu réactionnel, on pourra, par exemple, pour accélérer une réaction de réduction appliquer un potentiel plus négatif (cathodique) ou pour une réaction d'oxydation, un potentiel plus positif (anodique) que celui de la liaison ou fonction à réduire ou oxyder. Enfin, les techniques électrochimiques analytiques sont utiles pour la *détermination de mécanismes réactionnels* pour les réactions d'oxydation et de réduction. Par la quantification possible du nombre d'électrons introduits (ou ôtés) à un système, il est envisageable de pouvoir déduire le nombre et la nature des étapes nécessaires à une transformation chimique.

Bien que performante, cette méthode présente également quelques limites. Malgré un grand spectre de composés oxydables ou réductibles, il faut que leurs potentiels restent dans *la gamme des potentiels accessible dans les solvants*, et qui soit toléré par les électrodes. Les groupements ne rentrant pas dans cette fenêtre ne pourront pas subir une réaction électrochimique, bien qu'un choix judicieux du solvant permette de réaliser des réactions à des potentiels fortement cathodiques ou anodiques. Une autre limitation de cette méthode réside dans le fait que l'on réalise des *réactions de surface*. Cela peut avoir plusieurs conséquences préjudiciables ; premièrement, pour la montée en échelle d'une réaction, il faudra augmenter la taille de l'électrode, sur grande échelle cela pourrait apparaître problématique – une solution pourrait être apportée par l'usage d'électrodes poreuses ; deuxièmement, des phénomènes d'absorption peuvent être constatés ce qui peut avoir un effet sur une réactivité ; enfin, dans le cas d'une réaction où un radical intermédiaire serait plus facile à oxyder ou à réduire que le substrat, celui-ci serait directement réduit ou oxydé de façon à former une espèce potentiellement inactive ou ayant une réactivité non désirée – une solution pourrait être apportée par l'emploi d'un *médiateur redox*.

- Les médiateurs redox

Les médiateurs redox sont utilisés dans une branche de l'électrochimie que l'on appelle *la catalyse électrochimique*. Le but recherché est d'accomplir des réactions de réduction ou d'oxydation mais en ajoutant une espèce catalytique qui permettra, tout en restant sélectif, d'une part d'appliquer un potentiel plus faible, d'éviter des éventuels problèmes d'adsorption et d'autre part d'introduire des effets de diffusion (et non-seulement une réactivité de surface). Le principe est relativement simple, il s'agit, à la surface de l'électrode de réduire (ou d'oxyder) une espèce (le médiateur) plus facilement réductible (ou oxydable) que le substrat de la réaction. Cette espèce sera capable de diffuser dans le milieu réactionnel pour réduire (ou oxyder) le substrat par un transfert électronique régénérant ainsi le médiateur (Figure 20).

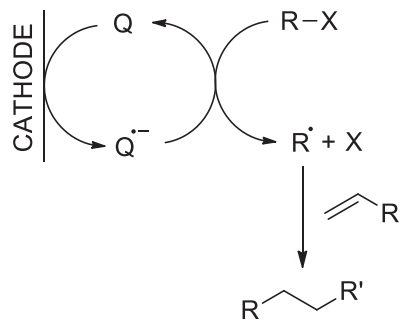


Figure 20. Schéma général du rôle d'un médiateur redox

- La voltamétrie cyclique

La détermination des potentiels d'oxydation et de réduction d'un composé chimique est réalisée grâce à des mesures de *voltamétrie cyclique*. Cette technique très descriptive permet d'identifier les sites réductibles ou oxydables d'une molécule ainsi que les potentiels (d'oxydation ou de réduction) associés. Le principe est d'appliquer, à partir d'un potentiel initial ( $E_i$ ) où aucune réaction n'a lieu un balayage jusqu'au potentiel cathodique ( $E_c$ ) puis jusqu'au potentiel anodique ( $E_A$ ) pour revenir au potentiel de départ ( $E_i$ ), ou vice-versa. La mesure d'une augmentation du courant est représentative d'une réaction au niveau de l'électrode. La Figure 21 représente un exemple de courbe obtenue par voltamétrie cyclique dans le cadre d'un balayage de potentiel initial de  $E_i$  vers un potentiel cathodique  $E_p$  (réduction) puis inversion du potentiel vers un potentiel anodique (oxydation)  $E_A$ . Deux pics  $E_{PC1}$  et  $E_{PA1}$  sont observés correspondant à des processus irréversibles (une réaction électrochimique est donc associée à une réaction chimique). Si le balayage de potentiel est seulement initié vers le potentiel  $E_A$ , aucun pic est observé indiquant que le pic  $E_{PA1}$  correspond à l'oxydation d'un produit formé lors du balayage cathodique.

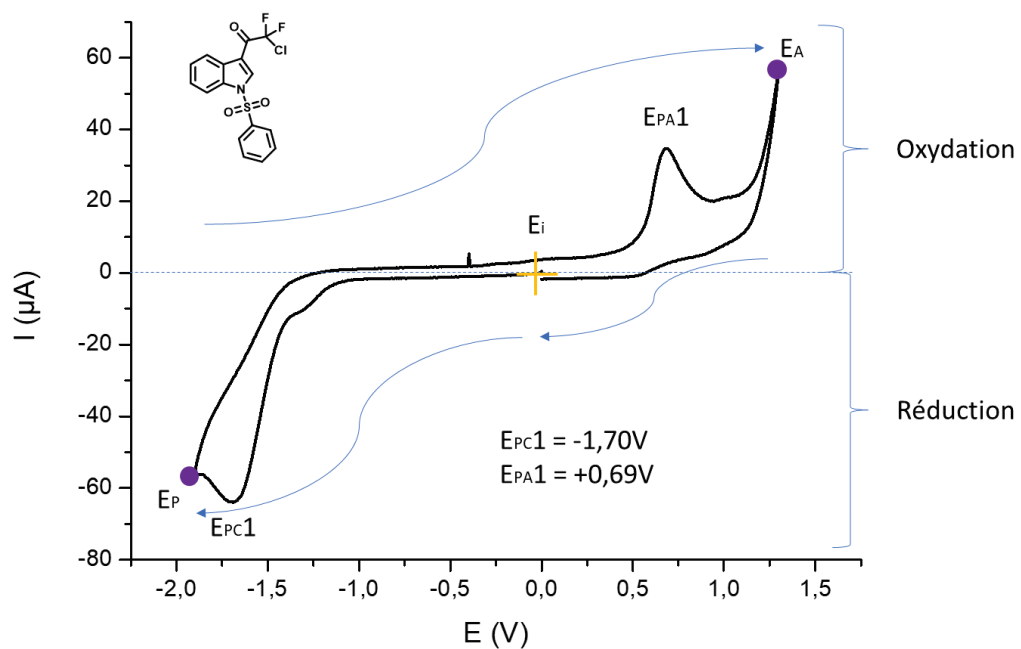


Figure 21. Exemple de courbe de voltamétrie cyclique

Le potentiel mesuré au niveau de l'intensité maximale du courant est appelé *potentiel de pic*. Cette valeur est assimilée au potentiel de réduction (ou d'oxydation) de la molécule et donc au potentiel à appliquer en électrosynthèse.

## 2. Exemples de réactions électrochimiques

Dans le cadre de ce projet nous sommes intéressés par la synthèse d'indoles tétracycliques. D'une part, nous souhaitons les synthétiser par  $S_{RN}1$  et d'autre part nous souhaitons également préparer des composés fluorés. Par conséquent, nous présenterons ici des exemples où l'électrochimie a permis de préparer des molécules par  $S_{RN}1$  et d'introduire des motifs fluorés.

### a) Fonctionnalisation d'indoles par $S_{RN}1$ électrochimiques

Bien qu'il existe plusieurs exemples de réaction  $S_{RN}1$  réalisée grâce à l'électrochimie<sup>37</sup>, il n'existe que peu d'exemples de fonctionnalisation d'indoles par  $S_{RN}1$  électrochimique.

Dans le cas suivant, plusieurs indoles et des purines ont été fonctionnalisés avec une chaîne perfluorée (Figure 22). Les auteurs ont ainsi obtenu par une réaction  $S_{RN}1$  électrochimique une série d'analogues d'inhibiteurs de croissance de plantes<sup>38</sup>. Par le passé, des chaînes perfluorées ou certains fluoroaryles avait pu être additionné sur des imidazoles par catalyse électrochimique<sup>39</sup>.

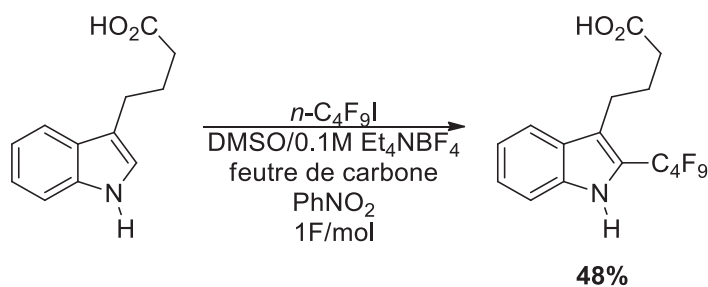


Figure 22. Perfluoroalkylation par  $S_{RN}1$  électrochimique

Un autre cas de réaction  $S_{RN}1$  électrochimique sur le noyau indolique date de 1994<sup>40</sup>. Encore une fois, l'indole est employé comme nucléophile dans la réaction. Cette méthode a permis également la possibilité d'introduire des motifs aryle sur des pyroles.

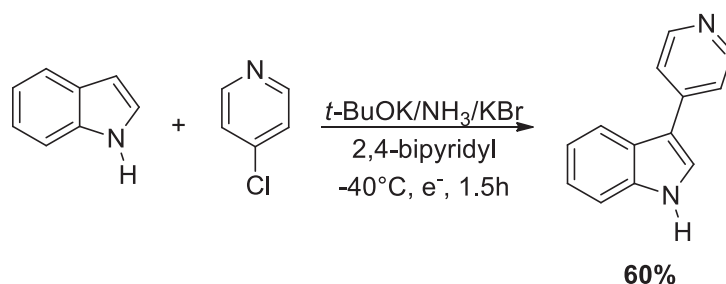


Figure 23. C3 arylation d'indole par  $S_{RN}1$  électrochimique

## b) Exemples de difluorométhylations par voie électrochimique

Concernant l'introduction de motifs *gem*-difluoroacétylés par voie électrochimique il existe beaucoup moins d'exemples dans la littérature. Un exemple du laboratoire relate de la préparation de naphthalènes polycycliques.<sup>41</sup> Un aspect remarquable de ce travail est qu'il a été possible d'accéder à ces produits par cyclisation tandem (Figure 24). Le mécanisme passe par une réduction de la liaison C-Cl en présence d'un médiateur redox (le nitrobenzène) pour former ainsi un radical susceptible de réagir avec une oléfine. Il a été possible d'obtenir des composés tri- ou tétra-cycliques en fonction de la nature de l'oléfine employée (cyclique ou acyclique).

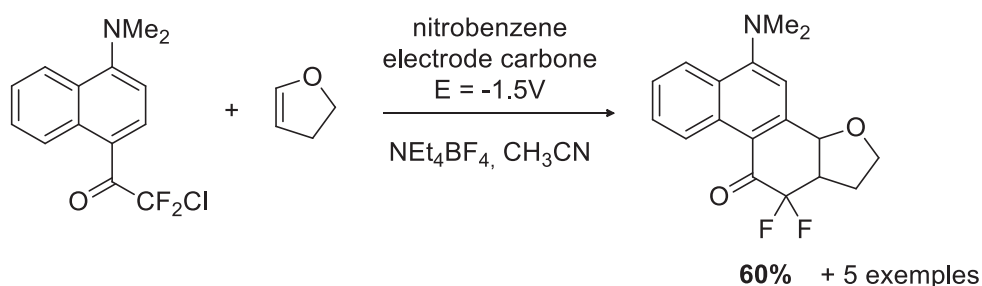


Figure 24. Préparation de cétones *gem*-difluoroacétylées par cyclisation tandem

Enfin, il existe également des cas de fluoration par électrochimie où cette fois-ci au lieu de procéder à une réduction d'un substrat déjà fluoré, le substrat est premièrement oxydé en présence d'un agent fluorant nucléophile<sup>42</sup>. Ici quatre électrons sont nécessaires pour oxyder le système. Les deux atomes de fluor sont issus quant à eux de l'électrolyte ( $\text{Et}_4\text{NF} \cdot 4\text{HF}$ ) qui sert de source de fluorures en plus de rendre le milieu conducteur.

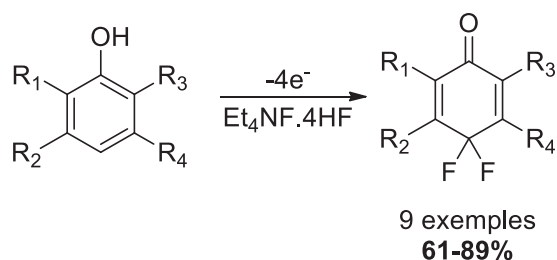


Figure 25. Fluorination de phénols

## C) La catalyse photoredox

### 1. Généralités<sup>43</sup>

- Transferts électroniques

La catalyse photoredox a subi un essor important depuis sa redécouverte en 2008 par le groupe de David W.C. MacMillan. Le principe s'appuie sur la capacité d'un colorant ou d'un complexe organométallique, dans son état excité, à induire une réaction de transfert monoélectronique, que l'on appellera photocatalyseur (PC). Le photocatalyseur est photoexcité par irradiation lumineuse dans le domaine visible. Ainsi, des lampes fluorescentes ou des LEDs sont utilisées pour réaliser les réactions.

Au niveau électronique, au moment de l'irradiation un électron de l'orbitale HOMO du photocatalyseur est transféré à son orbitale LUMO. Dans le cas d'un complexe organométallique, ce transfert de charge s'effectue du métal vers le ligand. L'état excité singulet  $S_1$  souffre ensuite d'un rapide croisement de systèmes (InterSystem Crossing ISC) pour atteindre le premier état excité triplet, plus stable (Figure 26).

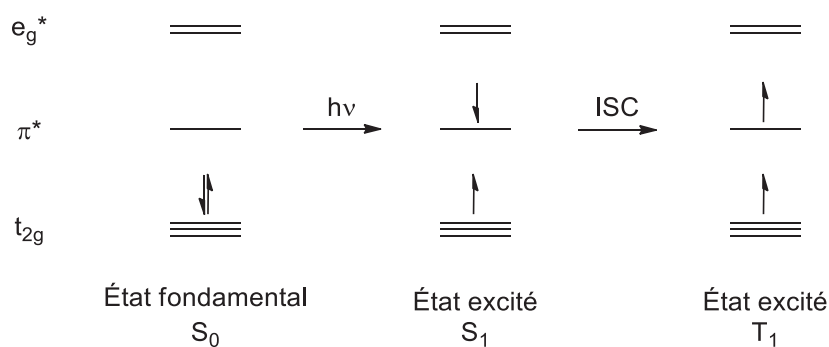


Figure 26. Représentation de l'excitation d'un photocatalyseur

Une fois atteint son premier état excité triplet, le photocatalyseur peut, soit retourner à son état fondamental en libérant son énergie sous forme de lumière (phosphorescence), soit procéder à un transfert monoélectronique bimoléculaire. Dans ce cas, il sera soit oxydé par un accepteur d'électron,



soit réduit par un donneur d'électron (Figure 27). Généralement, le temps de vie de l'état excité des complexes organométalliques sont plus long que ceux des colorants organiques.

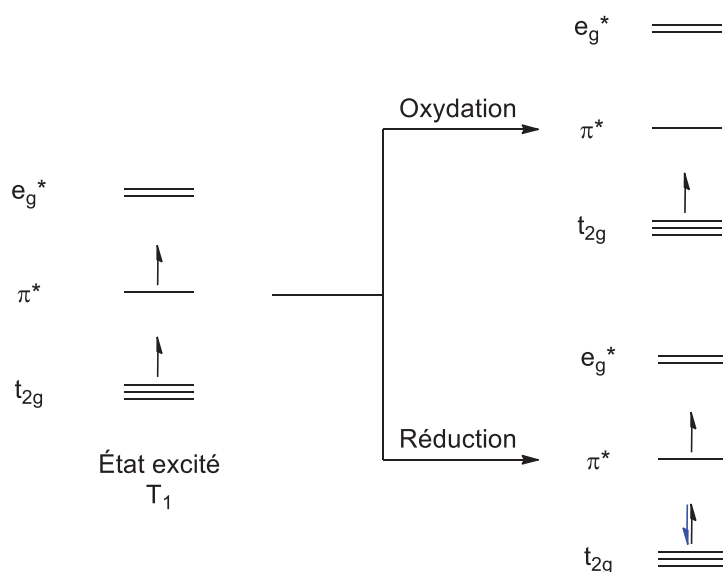


Figure 27. Représentation de la réactivité d'un photocatalyseur

- Mécanismes et photocatalyseurs :

L'une des grandes forces de la catalyse photoredox repose sur le fait qu'en plus de ne nécessiter que des quantités catalytiques en photocatalyseur, celui-ci peut réagir de deux façons différentes en fonction des conditions de réaction (Figure 28). Nous parlerons de *quenchage oxydatif* lorsque dans son état excité le photocatalyseur transfère un électron à un accepteur. Le radical cation ainsi formé pourra être réduit par un donneur d'électron pour revenir dans son état fondamental. A l'inverse, nous parlerons de *quenchage réductif* lorsque dans son état excité, le photocatalyseur est premièrement réduit par un donneur d'électron puis oxydé dans un second temps par un accepteur.

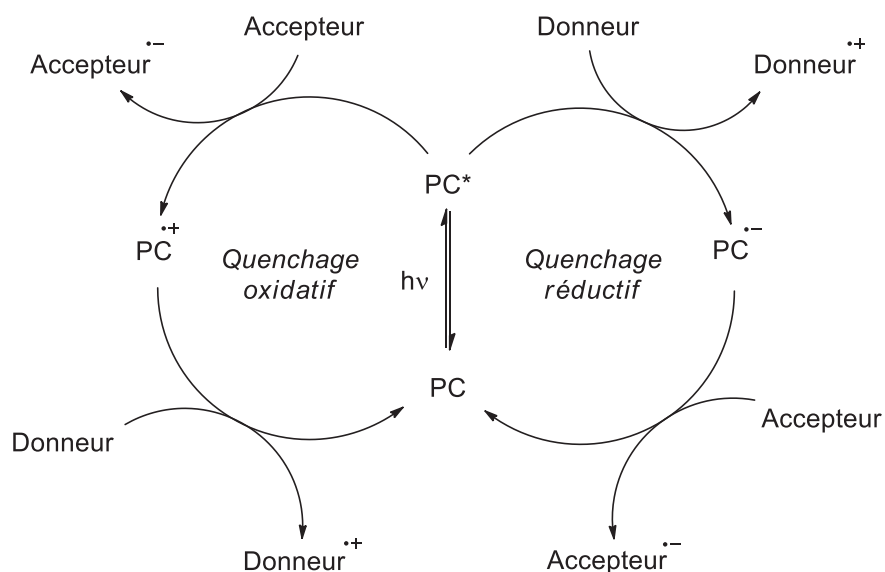


Figure 28. Mécanismes généraux de la catalyse photoredox

Dans des conditions de *quenching oxydatif* ou *réductif*, un même PC aura des potentiels d'oxydation et de réduction différent. Il est donc important de bien choisir les conditions de la réaction pour bénéficier de caractéristiques précises du PC.

Pour initier une réaction de réduction ou d'oxydation, on choisira donc un photocatalyseur au potentiel adapté. Les potentiels d'oxydo-réduction des PC organiques les plus couramment utilisés sont présentés dans le Tableau 1.

A titre d'exemple, en supposant une réaction où nous voudrions oxyder, avec un PC organique, un substrat dont le potentiel d'oxydation aura été mesuré par voltamétrie cyclique à +2.21 V, alors dans ce cas, seul le triphenylpyrylium pourrait être utilisé pour réaliser cette oxydation.

A l'inverse, si nous souhaitons réduire un composé dont le potentiel de réduction aurait été mesuré à -0.89 V par voltamétrie cyclique, l'eosin Y et la fluoresceine possèdent des pouvoir réducteurs suffisant permettant de réduire le substrat.

Entrée	Photocatalyseur	E (S*/S*) (V/ECS)	E (S/S) (V/ECS)
1	Triphenylpyrylium	+ 2.30	- 0.35
2	Mes-Acr <sup>+</sup>	+ 2.06	- 0.57
3	Eosin Y	+ 0.79	- 1.06
4	Fluoresceine	+ 0.78	- 1.27

Tableau 1. Potentiels redox des PC organiques couramment employés

En ce qui concerne les photocatalyseurs organométalliques les plus couramment employés en catalyse photoredox, leurs potentiels d'oxydoréduction sont présentés dans le Tableau 2.

Entrée	Photocatalyseur	E (M*/M <sup>+</sup> ) (V/ECS)	E (M/M <sup>+</sup> ) (V/ECS)	E (M*/M <sup>-</sup> ) (V/ECS)	E (M/M <sup>-</sup> ) (V/ECS)
1	Ru(bpz) <sub>3</sub> <sup>2+</sup>	- 0.26	+ 1.86	+ 1.45	- 0.80
2	Ru(bpm) <sub>3</sub> <sup>2+</sup>	- 0.21	+ 1.69	+ 0.99	- 0.91
3	Ru(phen) <sub>3</sub> <sup>2+</sup>	-0.87	+ 1.26	+ 0.82	- 1.36
4	Ru(bpy) <sub>3</sub> <sup>2+</sup>	- 0.81	+ 1.29	+ 0.77	- 1.33
5	Ir(dF-CF <sub>3</sub> -ppy) <sub>2</sub> (dtbpy) <sup>3+</sup>	- 0.89	+ 1.69	+ 1.21	- 1.37
6	Ir(ppy) <sub>2</sub> (dtbpy) <sup>3+</sup>	- 0.96	+ 1.21	+ 0.66	- 1.51
7	fac-Ir(dF-ppy) <sub>3</sub> <sup>3+</sup>	/	+ 1.18	/	- 2.11
8	fac-Ir(ppy) <sub>3</sub> <sup>3+</sup>	- 1.73	+ 0.77	+ 0.31	- 2.19
9	Cu(dap) <sub>2</sub> <sup>+</sup>	- 1.43	+ 0.62	/	/

Tableau 2. Potentiels redox des PC organométalliques couramment employés

- La relation de Stern-Volmer :

Afin d'élucider un mécanisme réactionnel, il faut réaliser une étude d'*extinction de fluorescence* du photocatalyseur, qui correspond à la diminution de l'intensité de fluorescence d'un PC en présence d'un réactif. Elle peut être expliquée par deux phénomènes différents : le *quenching dynamique* et le *quenching statique*.

Lorsqu'un photocatalyseur absorbe de la lumière, il passe dans un état excité, s'il ne rencontre pas de partenaire il va émettre une fluorescence pour revenir dans son état fondamental. En revanche, s'il rencontre un partenaire (*quencher*) il retournera à son état fondamental *via* un transfert d'énergie au *quencher*; en conséquence une perte de l'intensité de fluorescence dû à cette interaction bimoléculaire sera observée, on parlera donc de *quenching dynamique* (Figure 29 a)).

Il peut aussi arriver que dans son état fondamental, le photocatalyseur soit capable de former un complexe avec un partenaire. Dans ce cas, une *extinction de fluorescence* est également observée, mais on parlera ici de *quenching statique*.

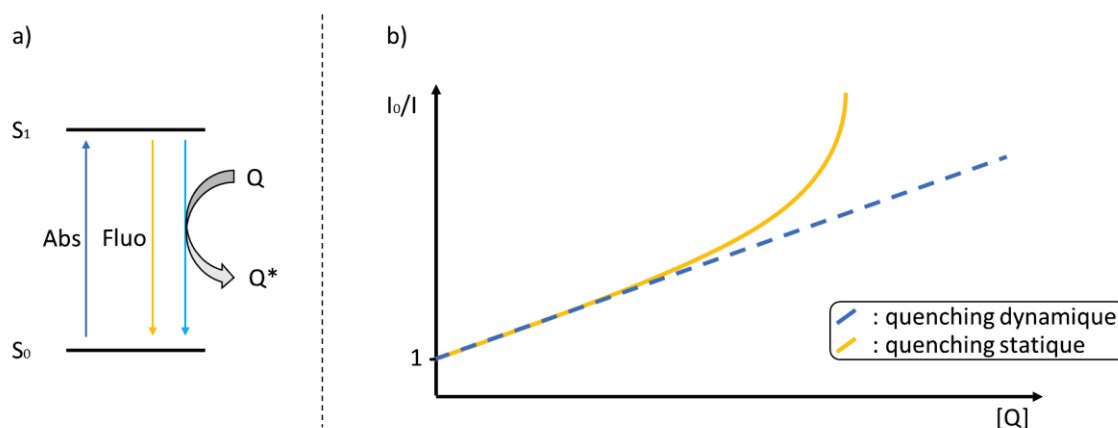


Figure 29. Extinction de fluorescence

Le *quenching dynamique* est décrit par la relation de Stern-Volmer :

$$\frac{I_0}{I} = 1 + K_{SV}[Q]$$

Où  $I_0$  : Intensité de fluorescence en absence de quencher ;  $I$  = Intensité de fluorescence en présence de quencher ;  $K_{SV}$  = Constante de Stern-Volmer ;  $[Q]$  = Concentration en quencher.

Expérimentalement, l'intensité de fluorescence d'une solution de photocatalyseur à diverses concentrations de quencher est mesurée. Si une linéarité est observée (Figure 29 b)), alors la relation de Stern-Volmer est appliquée et il y a donc un *quenching dynamique*. En revanche, s'il y a une perte de linéarité, cela est caractéristique ou d'un *quenching statique*, ou de la somme des deux phénomènes *statique* et *dynamique*.

- Le rendement quantique

Une autre valeur importante pour mener à bien l'élucidation d'un mécanisme de catalyse photoredox est celle du *rendement quantique*  $\Phi$ . Celui-ci décrit le nombre de succès d'un processus (nombre de molécules de produit formées ou nombre de molécules de PC excitées) face au nombre de photons absorbés par le PC. La détermination du rendement quantique d'une réaction est importante car il permet d'identifier le rôle d'un photocatalyseur : soit celui d'initiateur d'un processus en chaîne en formant un intermédiaire capable d'interagir avec le substrat de la réaction (à l'instar des initiateurs de  $S_{RN}1$ ), soit celui de catalyseur où le PC intervient dans un processus catalytique. Le rendement quantique  $\Phi$  est décrit par l'équation suivante :

$$\Phi = \frac{\text{Nombre de succès}}{\text{Nombre de photons absorbé}}$$

Si  $\Phi > 1$  alors il y a un processus en chaîne

Si  $\Phi \leq 1$  alors il y a un processus catalytique

## 2. Indoles en catalyse photoredox

### a) Synthèses d'indoles polycycliques par catalyse photoredox

Des indoles polycycliques ont déjà été obtenus par le passé par catalyse photoredox. En 2010, le groupe de Corey J. Stephenson a présenté une série d'indoles tricycliques obtenus par cyclisation intramoléculaire<sup>44</sup>. Dans le même article, les auteurs ont pu décrire également la formation d'un indole tétracyclique par une cyclisation radicalaire en cascade (Figure 30).

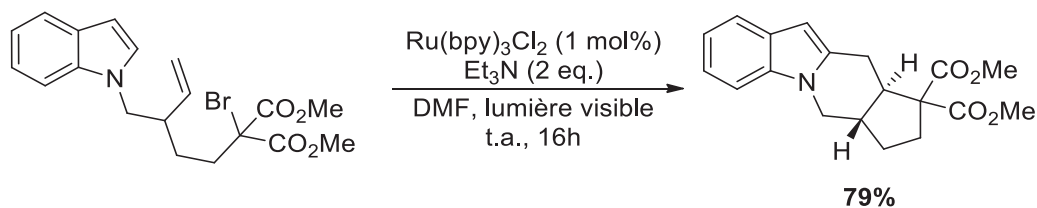


Figure 30. Cyclisation radicalaire en cascade

Une cascade réactionnelle a aussi été employée plus récemment pour à nouveau générer une série d'indolo[2,1-*a*]isoquinolines dont la structure peut être assimilée à celle d'indoles tétracycliques<sup>45</sup>. En revanche, cette fois-ci, l'espèce initialement réduite par le photocatalyseur va s'additionner de manière intermoléculaire sur une oléfine (Figure 31).

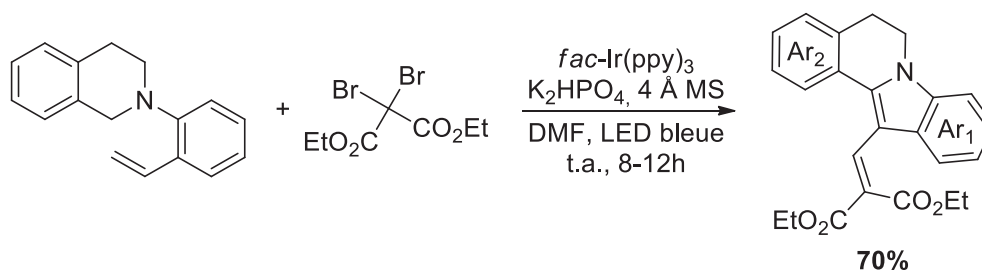


Figure 31. Cyclisation radicalaire en cascade

Par la réduction de la liaison C-Br dans des conditions photoredox, il est possible de former un radical capable de s'additionner sur la position C2 de l'indole. Un indole tétracyclique est ainsi accessible par une cyclisation tandem (Figure 32). Par cette méthode, il a également été possible d'obtenir une série benzofuranes tétracycliques ainsi que de furanes et pyroles tricycliques<sup>46</sup>. Cette stratégie a aussi été réemployée dans le but d'obtenir une série de 2,3-dihydroindoles<sup>47</sup>.

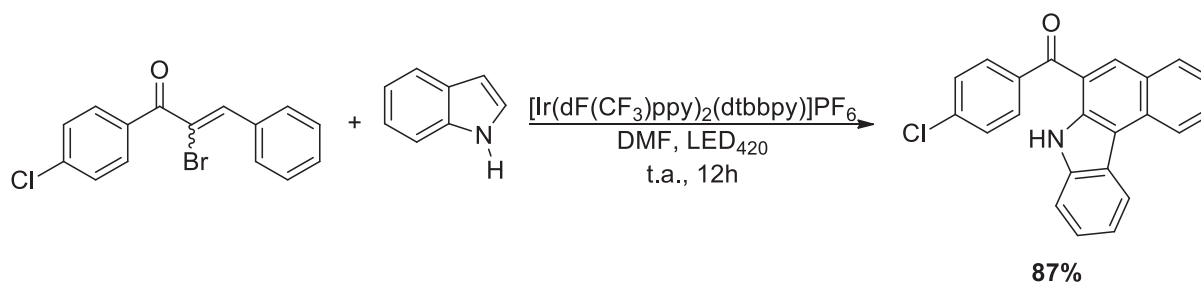


Figure 32. Indole obtenu par cyclisation radicalaire tandem

Il est aussi possible, en version intramoléculaire d'obtenir des indoles tri-tétracycliques sans passer par une réaction tandem ou en cascade, mais par addition directe du radical sur un indole<sup>44, 48</sup>. Dans l'exemple présenté en Figure 33, l'utilisation d'un complexe d'or comme photocatalyseur s'est avéré nécessaire pour réduire la liaison carbone-halogène d'un système aliphatique. En revanche, il n'a pas



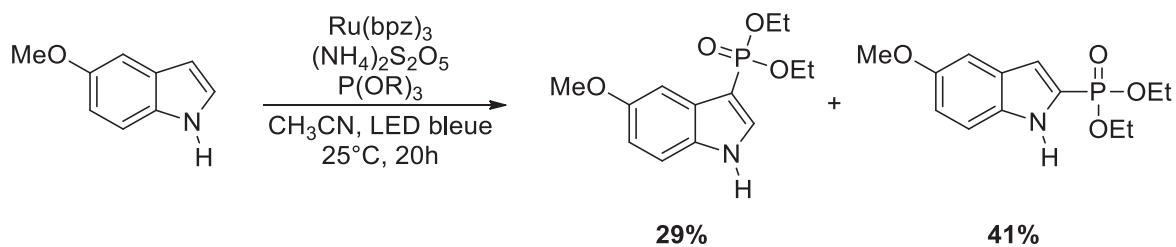


Figure 35. Formation de liaison C-P par photoredox

Enfin, des cas de formation de liaisons C-N<sup>51</sup> sont également possibles par catalyse photoredox. Bien que le rendement obtenu soit faible, il est remarquable de voir que le couple Mes-Acr<sup>+</sup>/TEMPO a réussi à activer la réaction sans la présence de groupement favorisant la réactivité (Figure 36).

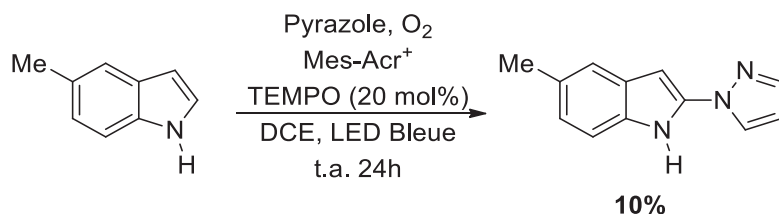


Figure 36. Formation de liaison C-N par catalyse photoredox

A ce jour, la détermination du mécanisme est toujours à l'étude par les auteurs. Cependant dans la littérature, il existe des exemples où un photocatalyseur, le TEMPO et l'oxygène ont été employés pour réaliser l'oxydation d'alcools primaires<sup>52</sup>. Par analogie, nous pouvons proposer le mécanisme décrit dans la Figure 37. Deux cycles catalytiques sont mis en jeu où le TEMPO est oxydé par l'état excité de Mes-Acr<sup>+</sup>, puis réduit par l'indole. L'indole, une fois oxydé pourrait réagir avec le pyrazole pour mener après réaromatisation au produit de cyclisation. L'oxygène présent dans le milieu quant à lui sert à conclure les cycles catalytiques.

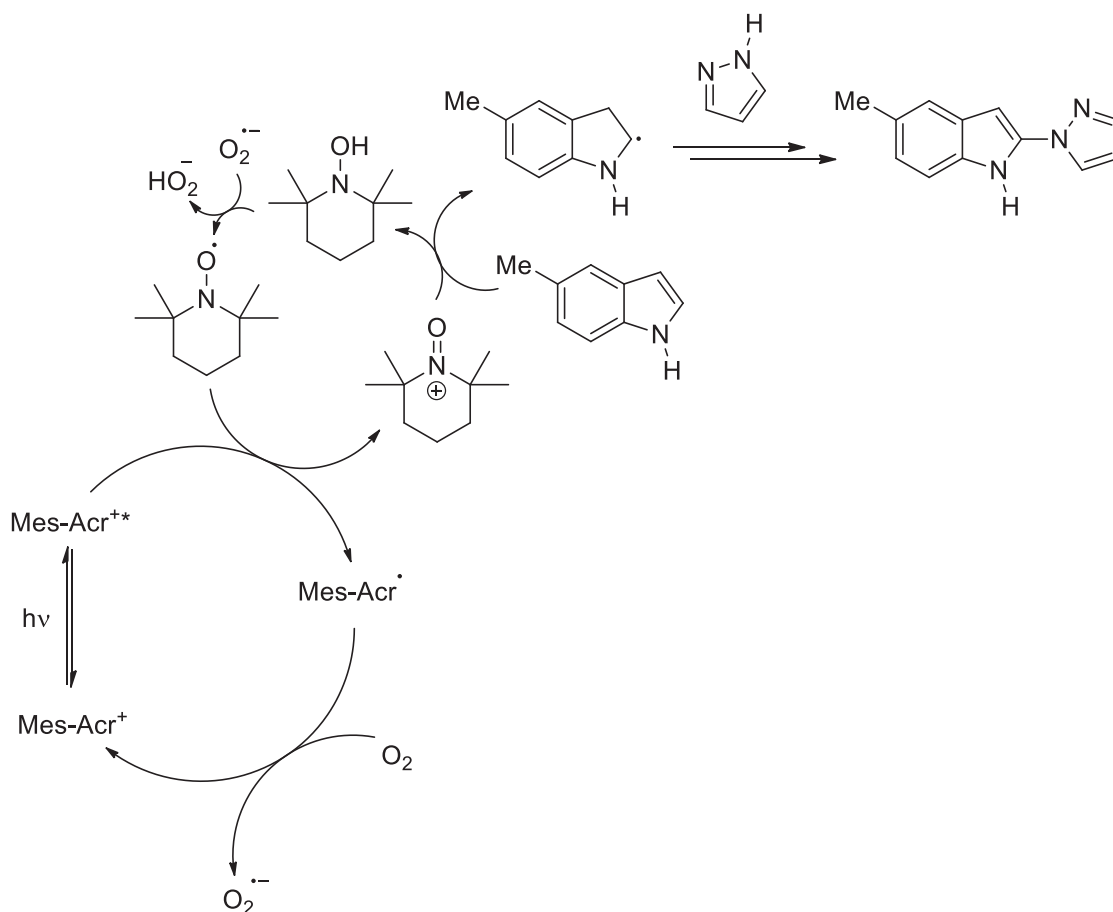


Figure 37. Mécanisme proposé pour la formation de la liaison C-N

### 3. Introduction de motifs *gem*-difluoroacétyles et *gem*-difluorométhyles par catalyse photoredox

Nous avons vu précédemment qu'il était possible *via* la catalyse redox électrochimique de réduire sélectivement une liaison carbone halogène pour former un radical réactif (Figure 24). Pour cela, il faut définir le potentiel de réduction de la liaison ciblée (par voltamétrie cyclique), choisir le médiateur redox adapté puis appliquer le potentiel adéquat.

En catalyse photoredox, le même raisonnement peut être envisagé. Grâce à la mesure du potentiel de réduction d'un substrat par voltamétrie cyclique, il est alors possible de choisir le photocatalyseur approprié (Tableaux 1 et 2) qui dans son état excité serait susceptible de réaliser le transfert mono-électronique désiré. Ce principe a été appliqué notamment dans le cadre de la difluoroalkylation de molécules organiques.

Les esters éthyliques et méthyliques bromo- et chloro-difluorométhylés sont des synthons classiques pour introduire un motif  $\text{CF}_2\text{CO}_2\text{R}$  *via* l'addition radicalaire sur des alcènes, alcynes ou des aryles. Dans les exemples choisis, nous décrivons des réactions utilisant  $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ <sup>53</sup>. Par exemple le radical formé par réduction C-Br est capable de s'additionner sur une énamine pour former un radical intermédiaire qui, une fois oxydé conduit au produit cyclisé par attaque de la fonction -OH sur l'iminium ainsi généré (Figure 38). Ce réactif a aussi été utilisé pour difluoroalkyler des indoles non protégés<sup>54</sup>.



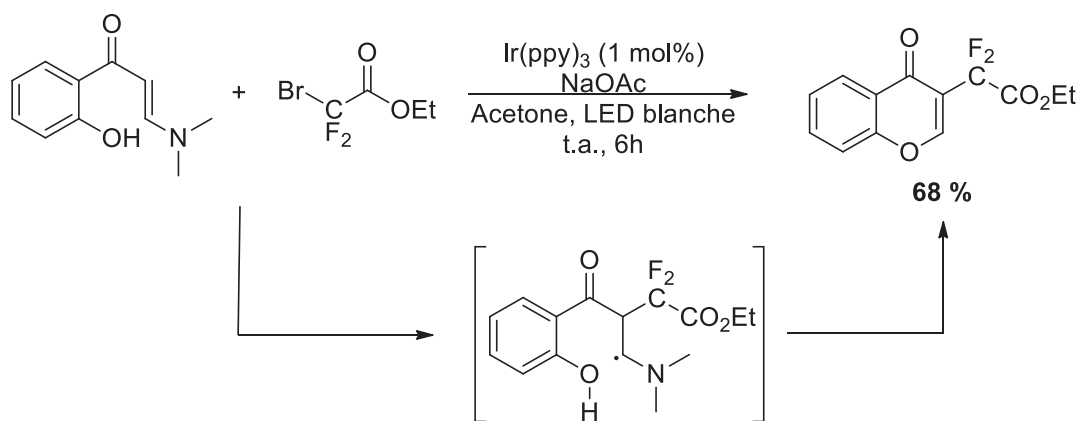


Figure 38. Difluoroacylation d'énaminones

Il est également possible d'introduire des amides par cette méthode<sup>55</sup>. Le cas présenté ici est assez représentatif de la robustesse de cette démarche. En effet, le radical généré est apte à réagir avec une variété d'aryles aussi variée que le benzène, le méthoxybenzène, le thiophène ou encore le naphthalène (Figure 39).

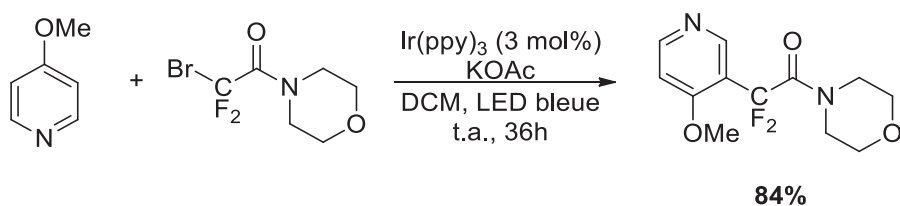


Figure 39. Difluoroamidation d'aryles

Un autre groupement fonctionnel réductible pour former des radicaux  $\text{COCF}_2^\bullet$  est un motif chlorosulfonyle difluorométhylé (Figure 38)<sup>56</sup>. Le réactif utilisé est à comparer à  $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ , notamment au niveau de leur potentiel de réduction.

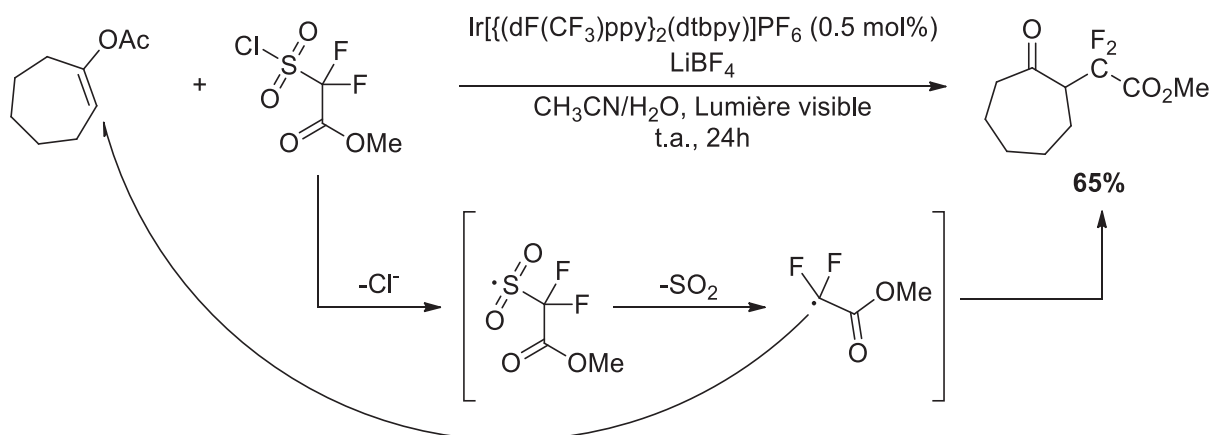


Figure 40. Difluoroacylation d'énolate

Enfin, en utilisant la même stratégie, il est possible d'introduire un motif  $\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Me}$  sur un indole<sup>57</sup>. Le produit substitué en C2 est majoritairement obtenu par réaction avec un indole non fonctionnalisé (Figure 41).

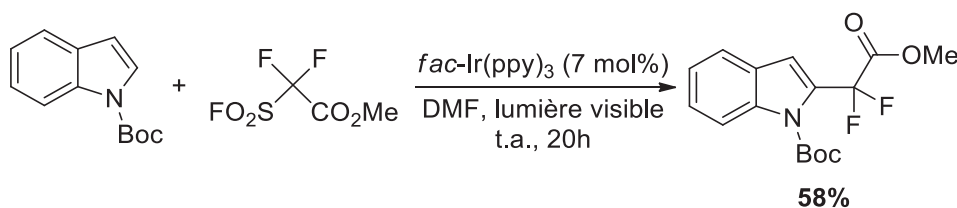


Figure 41. Difluoroacylation d'indole

## D) Références

- <sup>1</sup> a) R.A. Rossi, A.B. Pierini et A.N. Santiago, *Organic Reactions* (Hoboken, NJ, United States), **1999**, 54, 1 - 271 ; b) J.I. Bardagí, M.E. Budén et R.A. Rossi, *Targets in Heterocyclic Systems*, **2016**, 20, 247 – 282 ; c) R.A. Rossi, A.B. Pierini et A.B. Peñéñory, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 71 – 167.
- <sup>2</sup> N. Kornblum, R.E. Michel et R.C. Kerber, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 88, 5662 - 5663.
- <sup>3</sup> G.A. Russell et W.C. Danen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 88, 5663 – 5665.
- <sup>4</sup> a) D.A. Caminos, M. Puiatti, J.I. Bardagí, A.B. Peñéñory, *RSC Adv.*, **2017**, 7, 31148 – 31157 ; b) S.M. Soria-Castro, D.A. Caminos et A.B. Peñéñory, *RSC Adv.*, **2014**, 4, 17490 – 17497.
- <sup>5</sup> a) D.R. Carver, P.A. Komin, J.S. Hubbard et J.F. Wolfe, *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 294 - 299 ; b) D.R. Carver, J.S. Hubbard et J.F. Wolfe, *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 1036 - 1040 ; c) C. Dell'Erba, M. Novi, M. Petrillo et C. Tavani, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 235 – 242 ; d) C. Dell'Erba, M. Novi, M. Petrillo et C. Tavani, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 325 – 334 ; e) C. Dell'Erba, M. Novi, M. Petrillo, C. Tavani et P. Bellandi, *Tetrahedron*, **1991**, 47, 333 – 342.
- <sup>6</sup> a) M.E. Budén, V.A. Vaillard, S.E. Martin et R. A. Rossi, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 4490 – 4498 ; b) M.E. Budén, V.B. Dorn, M. Gamba, A.B. Pierini et R.A. Rossi, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 2206–2218.
- <sup>7</sup> a) M. Genesty et C. Degrand, *New J. Chem.*, **1998**, 349 – 354 ; b) M. Médebielle, J. Pinson et J.-M. Savéant, *Electrochimica Acta.*, **1997**, 42, 2049 – 2055 ; c) C. Degrand, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 5237 – 5252.
- <sup>8</sup> K.J. Emery, J.A. Murphy et T. Tuttle, *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, 15, 920 – 927.
- <sup>9</sup> M. Chahma, C. Combellas et A. Thiébault, *J. Org. Chem.*, **1996**, 60, 8015 – 8022.
- <sup>10</sup> R. Beugelmans, A. Lechevallier, D. Kiffer et P. Maillos, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 6209 – 6212.
- <sup>11</sup> A.B. Pierini, M.T. Baumgartner et R.A. Rossi, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 4653 – 4656.

- <sup>12</sup> W.D. Guerra, R.A. Rossi, A.B. Pierini et S.M. Barolo, *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 928 – 941.
- <sup>13</sup> a) R. Beugelmans, M. Bois-Choussy et B. Boudet, *Tetrahedron*, **1983**, 39, 4153 – 4161 ; b) X.J. Tang et Q.Y. Chen, *J. Fluorine Chem.*, **2015**, 169, 1 – 5 ; c) K. Wu, W. R. Dolbier Jr., M.A. Battiste et Y. Zhai, *Mendeleev Commun.*, **2006**, 16, 146 – 147 ; d) Z.Y. Long et Q.Y. Chen, *J. Fluorine Chem.*, **1998**, 91, 95 – 98.
- <sup>14</sup> R. Beugelmans et M. Chbani, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1995**, 132, 290 – 305.
- <sup>15</sup> E.R. Bornancini, R.A. Alonso et R.A. Rossi, *J. Organomet. Chem.*, **1984**, 270, 177 – 183.
- <sup>16</sup> a) M.T. Baumgartner, M.H. Gallego et A.B. Pierini, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6394 – 6397 ; b) J.F. Bunnett et J.E. Sundberg, *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 1702 – 1706 ; c) R.A. Alonso, C.H. Rodriguez et R.A. Rossi, *J. Org. Chem.*, **1989**, 45, 4203 – 4212.
- <sup>17</sup> M.T. Baumgartner, M.A. Nazareno, M.C. Murguía, A.B. Pierini et R.A. Rossi, *Synthesis*, **1999**, 12, 2053 – 2056.
- <sup>18</sup> K. Boujlel, J. Simonet, G. Roussi et R. Beugelmans, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 173 – 176.
- <sup>19</sup> R.R. Bard et J.F. Bunnett, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1546 – 1547.
- <sup>20</sup> L. Estel, F. Marsais et G. Quéguiner, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 2740 – 2744.
- <sup>21</sup> R. Beugelmans, B. Boudet et L. Quintero, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 1943 – 1944.
- <sup>22</sup> M.T. Baumgartner, A.B. Pierini et R.A. Rossi, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 6487 – 6489.
- <sup>23</sup> R. Beugelmans, M. Bois-Choussy et Q. Tang, *Tetrahedron*, **1989**, 45, 4203 – 4012.
- <sup>24</sup> M. Pichette Drapeau, I. Fabre, L. Grimaud, I. Ciofini, T. Ollevier et M. Taillefer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54, 10587 – 10591.
- <sup>25</sup> J.P. Barham, G. Coulthard, K.J. Emery, E. Doni, F. Cumine, G. Nocera, M.P. John, L.E.A. Berlouis, T. McGuire, T. Tuttle et J.A. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138, 7402 – 7410.
- <sup>26</sup> M.T. Baumgartner, G.A. Lotz et S.M. Palacios, *Chirality*, **2004**, 16, 212 – 219.
- <sup>27</sup> M. F. Semmelhack, B. P. Chong, R. D. Stauffer, T. D. Rogerson, A. Chong et L.D. Jones, *J. Am Chem. Soc.*, **1975**, 97, 2507 – 2516.
- <sup>28</sup> R.R. Goehring, *Tetrahedron letters*, **1994**, 35, 8145 – 8144.
- <sup>29</sup> J.F. Guastavino et R.A. Rossi, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 460 – 472.
- <sup>30</sup> K.J. Emery, T. Tuttle, A.R. Kennedy et J.A. Murphy, *Tetrahedron*, **2016**, 72, 7875 – 7887.
- <sup>31</sup> S.F. Martin et S. Liras, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 10450 – 10451.
- <sup>32</sup> a) M. P. Crozet, L. Giraud, J.F. Sabuco et P. Vanelle, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 1063 – 1064 ; b) R.A. Rossi et J.F. Bunnett, *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 1407 – 1410.
- <sup>33</sup> a) G. Petrillo, M. Novi, G. Garbarino, Giacomo et C. Dell'Erba, *Tetrahedron*, **1986**, 42, 4007 – 4016 ; b) G. Petrillo, M. Novi, G. Garbarino et C. Dell'Erba, *Tetrahedron*, **1987**, 4625 – 4634.
- <sup>34</sup> M.P. Crozet, P. Vanelle, O. Jentzer, S. Donini, et J. Maldonado, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 11253 – 11262.
- <sup>35</sup> a) N. Kornblum, L. Cheng, T. M. Davies, G.W. Earl, N.L. Holy, R.C. Kerber, M.M. Kestner, J.W. Manthey, M.T. Musser, H.W. Pinnick, D.H. Snow, F.W. Stuchal et R.T. Swiger, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 196 – 204 ; b) C. Amatore, M. Gareil, M.A. Oturan, J. Pinson, J.-M. Savéant et A. Thiébault, *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 3757 – 3761.
- <sup>36</sup> a) A. Tallec, *Électrochimie organique, Synthèses et mécanismes*, Masson, **1985**, 1 – 20 ; b) F. Miomandre, S. Sadki, P. Audebert et R. Méallet-Renault, *Électrochimie, Des concepts aux applications*, Dunod, **2005**, 5 – 39 ; c) F. Miomandre, S. Sadki, P. Audebert et R. Méallet-Renault, *Électrochimie, Des concepts aux applications*, Dunod, **2005**, 195 – 215.
- <sup>37</sup> a) J. Simonet et N. Djeghidjeh, *J. Electroanal. Chem.*, **1987**, 218, 367 – 370 ; b) C. Combellas, H. Marzouk, C. Suba, et A. Thiebault, *Synthesis*, **1993**, 8, 788 – 790 ; c) M. Ali Oturan, J. Pinson, J.M. Savéant et A. Thiebault, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 1373 – 1376.
- <sup>38</sup> M. Médebielle, S. Fujii et K. Kato, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 2655 – 2664.
- <sup>39</sup> a) M. Médebielle, J. Pinson et J.-M. Savéant, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 1279 – 1282 ; b) M. Médebielle, J. Pinson et J.-M. Savéant, *Electrochimica Acta.*, **1997**, 42, 2049 – 2055 ; c) M. Médebielle, J. Pinson et J.-M. Savéant, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 1331 – 1340 ; d) M. Chahma, C. Combellas, H. Marzouk et A. Thiébault, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 6121 – 6124.
- <sup>40</sup> M. Chahma, C. Combellas et A. Thiébault, *Synthesis*, **1994**, 4, 366 – 368.
- <sup>41</sup> a) M. Médebielle, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 2071 – 2074 ; b) P. Hapiot et M. Médebielle, *J. Fluorine Chem.*, **2001**, 107, 285 – 300.
- <sup>42</sup> T. Fukuhara, Y. Akiyama, N. Yoneda, T. Tada et S. Hara, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 6583 – 6585.
- <sup>43</sup> a) B. König, *Chemical photocatalysis*, Walter de Gruyter, **2013**, 386 p. ; b) C.K. Prier, D.A. Rankic et D.W.C. MacMillan, *Chem. Rev.*, **2013**, 113, 5322 – 5363 ; M.H. Shaw, J. Twilton et D.W.C. MacMillan, *J. Org. Chem.*, **2016**, 81, 6898 – 6926.
- <sup>44</sup> J.W. Tucker, J.M.R. Narayanam, S.W. Krabbe et C.R.J. Stephenson, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 368 – 371.
- <sup>45</sup> J. Cheng, J. Xie et C. Zhu, *Chem. Commun.*, **2018**, 54, 1655 – 1658.
- <sup>46</sup> S. Paria et O. Reiser, *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, 356, 557 – 562.

- <sup>47</sup> S.K. Pagire et O. Reiser, *Green Chem.*, **2017**, 19, 1721 – 1725.
- <sup>48</sup> S.J. Kaldas, A. Cannillo, T. McCallum et L. Barriault, *Org. Lett.*, **2015**, 17, 2864 – 2866.
- <sup>49</sup> M. Li, J. Yang, X.H. Ouyang, Y. Yang, M. Hu, R.J. Song et J.H. Li, *J. Org. Chem.*, **2016**, 81, 7148 – 7154.
- <sup>50</sup> R.S. Shaikh, I. Ghosh et B. König, *Chem. Eur. J.*, **2017**, 23, 12120 – 12124.
- <sup>51</sup> K.A. Margrey, J.B. McManus, S. Bonazzi, F. Zecri et D.A. Nicewicz, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, 139, 11288 – 11299.
- <sup>52</sup> D. Liu, H. Zhou, X. Gu, X. Shen et P. Li, *Chin. J. Chem.*, **2014**, 32, 117 – 122.
- <sup>53</sup> H. Xiang, Q. Zhao, Z. Tang, J. Xiao, P. Xia, C. Wang, C. Yang, X. Chen et H. Yang, *Org. Lett.*, **2017**, 19, 146 – 149.
- <sup>54</sup> J. Jung, E. Kim, Y. You et E.J. Cho, *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, 356, 2741 – 2748.
- <sup>55</sup> L. Wang, X.J. Wei, W.L. Jia, J.J. Zhong, L.Z. Wu et Q. Liu, *Org. Lett.*, **2014**, 16, 5842 – 5845.
- <sup>56</sup> C.S. Thomason et W.R. Dolbier Jr., *J. Fluorine Chem.*, **2015**, 178, 327 – 331.
- <sup>57</sup> W. Yu, X.H. Xu et F.L. Qing, *Org. Lett.*, **2016**, 18, 5130 – 5133.



*Chapitre 3 : Synthèse d'indoles  
tétracycliques gem-difluoroacétylés par  
catalyse électrochimique et  
photoredox*

## A) Objectifs

### 1. Objectifs généraux

Dans ce chapitre nous présenterons le développement d'une nouvelle voie de synthèse d'indoles tétracycliques possédant un motif *gem*-difluoroacétylé. La Figure 1 représente le type de structure recherché.

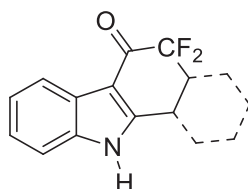


Figure 1. Structure cible des indoles tétracycliques ciblés

### 2. Antécédents

L'utilisation de processus radicalaires tandems pour accéder à des molécules cycliques *gem*-difluorométhylées n'avait été que peu employée par le passé, et peu d'exemples étaient répertoriés au moment de la réalisation de ces travaux. Un premier exemple présente un processus de catalyse photoredox pour la synthèse d'une série de quinoléines *via* la réduction d'une énamine chlorodifluorométhylée **1**, mise en présence d'une série d'oléfines (Figure 2)<sup>1</sup>.

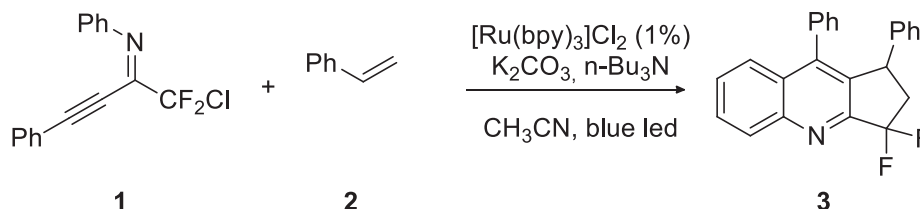


Figure 2. Difluoroacétylation tandem

L'obtention de ces quinoléines résulte d'une double cyclisation radicalaire tandem 5-*exo*/6-*endo* de l'imine (Figure 3). Le processus débute par la réduction du substrat **1**, par un photocatalyseur *via* un transfert monoélectronique pour générer le radical **4**. Celui-ci, peut réagir avec le styrène **2**, pour donner le radical adduit **5**, qui cyclise rapidement en **6** selon un processus 5-*exo*-dig pour conduire enfin à la quinoléine **3** *via* une deuxième cyclisation radicalaire 6-*endo*-trig, suivi d'une oxydation et réaromatisation.

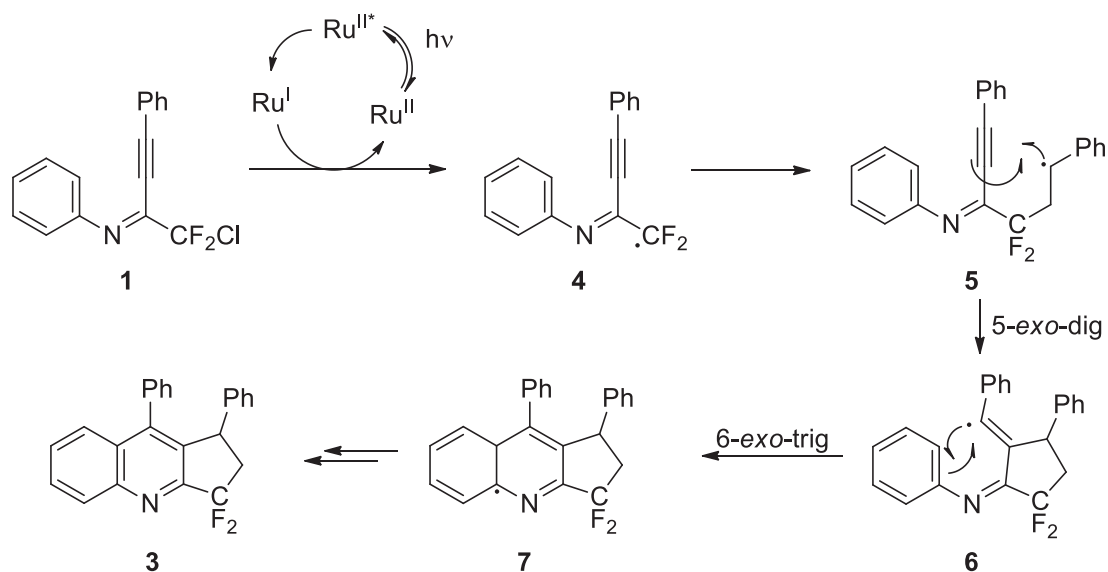


Figure 3. Mécanisme de cyclisation radicalaire

Dans un second exemple de 2015<sup>2</sup>, une série de molécules dont les structures s'apparentent à celles que nous souhaitons obtenir a été décrite (Figure 4). Ici, une  $\alpha$ -bromo- $\alpha,\alpha$ -difluoroacétophénone électriquement enrichie par un groupe méthoxy **8** placée dans des conditions de catalyse photoredox en présence de la lactone **9**, est capable de mener dans un excellent rendement au produit **10**.

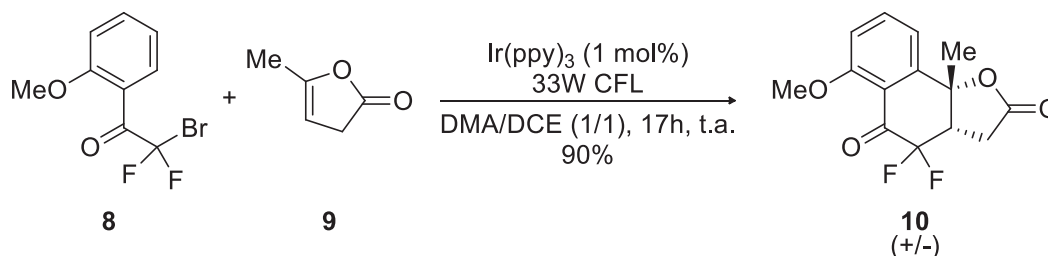


Figure 4. Difluoroacétylation radicalaire tandem

Au niveau mécanistique, le substrat **8** est réduit par l'état excité du photocatalyseur (Figure 5) générant le radical **11**, qui en présence de l'énol-lactone **9** mène au radical-adduit **12**. Celui-ci est ensuite capable de cycliser intramoléculairement (6-endo-trig) pour conduire après des étapes d'oxydation et de réaromatisation au produit désiré **10**.



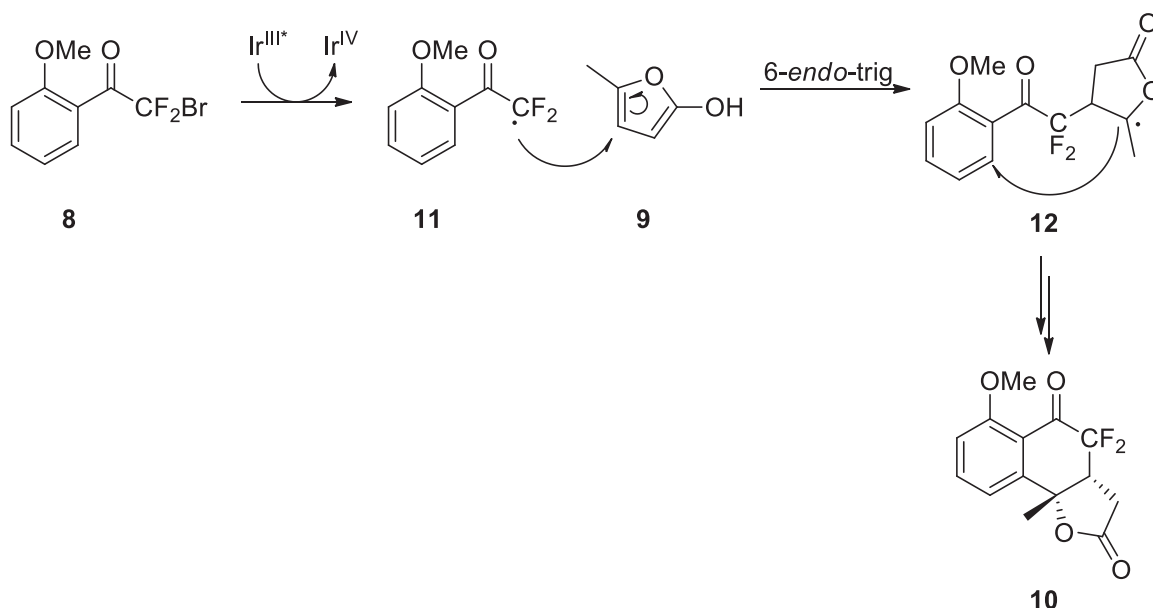


Figure 5. Mécanisme proposé d'obtention du composé **10**

Enfin, deux derniers exemples datant de 1995 et de 2001<sup>3</sup> utilisent une activation électrochimique. M. Médebielle a pu démontrer qu'il était possible d'obtenir une série de molécules cycliques difluoroacétylés par cyclisation radicalaire tandem. La stratégie repose sur l'utilisation d'un hétérocycle chlorodifluoroacétylé et d'une oléfine (partenaire de couplage) en présence d'un médiateur redox (Figure 6).

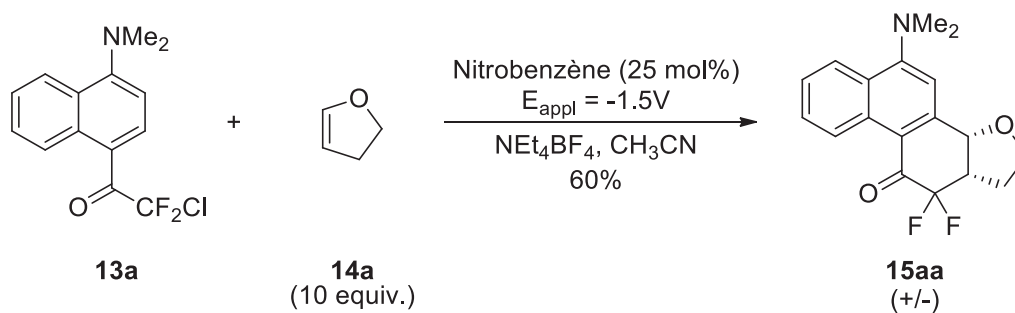


Figure 6. Difluoroacétylation radicalaire tandem par voie électrochimique

Un mécanisme à deux électrons avait été proposé où le nitrobenzène (médiateur redox) est initialement réduit à la cathode pour former un radical anion capable de transférer un électron au substrat, pour conduire au radical  $\text{COCF}_2\cdot$  qui, en présence d'un partenaire de couplage procède à une cyclisation en 6-endo-trig (Figure 7). Le radical adduit est alors réduit par le radical anion du nitrobenzène (il avait été observé qu'un deuxième électron est absolument nécessaire pour atteindre une conversion totale).

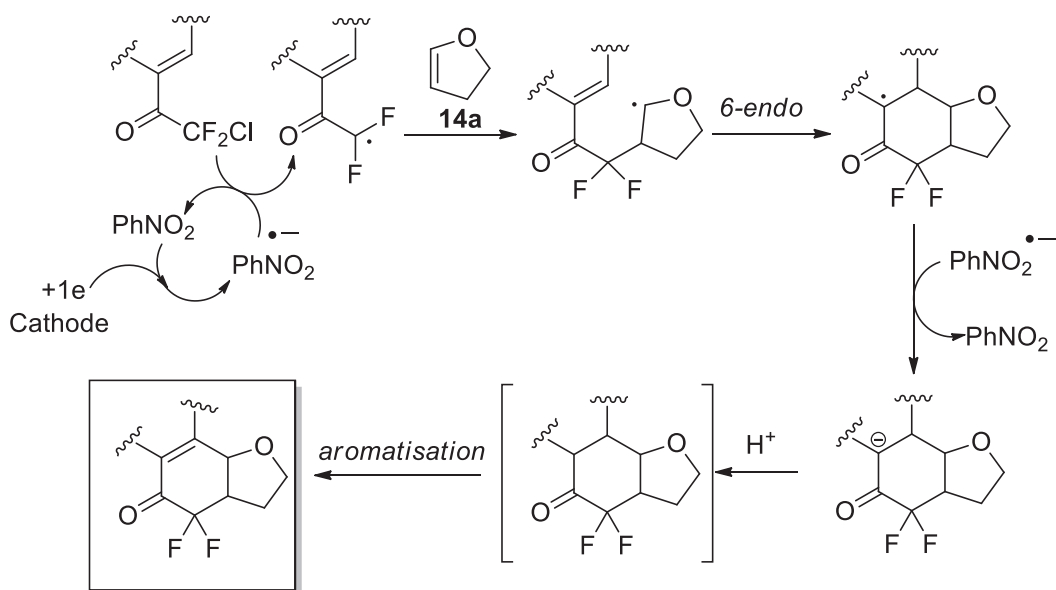


Figure 7. Mécanisme électrochimique proposé

Un élément remarquable ici est que la réaction ne peut être déclenchée que si un médiateur redox est utilisé. En effet, en absence de ce dernier, le radical difluoroacétyle formé à la surface de la cathode (carbone) étant plus facilement réductible que le substrat de départ, a tendance à se réduire pour former l'énolate correspondant, plutôt que de réagir avec l'oléfine. La solution étant donc d'utiliser le nitrobenzène pour travailler à des potentiels de réduction moindre tout en réduisant sélectivement la liaison C-Cl.

Ces résultats nous serviront de base pour obtenir les structures désirées. La catalyse photoredox étant assez proche de la catalyse électrochimique, comme nous l'avons vu au chapitre 2, nous avons envisager de l'employer pour mener à bien, de manière simple et douce, la synthèse d'indoles polycycliques difluoroacétylés. De plus, au moment de la réalisation de ces travaux, à notre connaissance, il n'avait jamais été reporté une comparaison directe entre ces deux méthodes, par conséquent, nous nous sommes proposés de le faire (Figure 8).

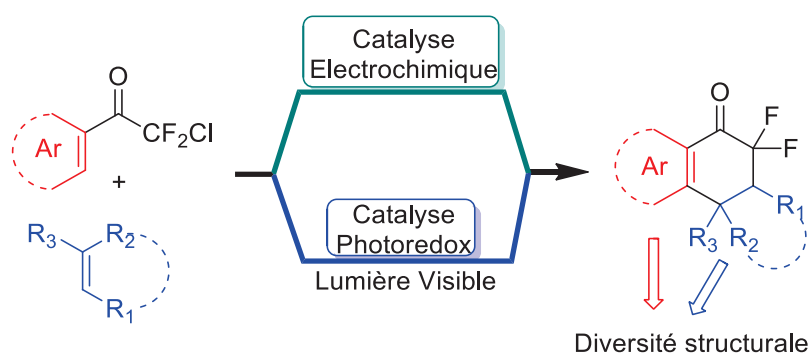


Figure 8. Objectif du projet

La stratégie de la réduction d'un motif CO-CF<sub>2</sub>-X en CO-CF<sub>2</sub>• nous est apparue comme une stratégie pouvant être efficace pour accéder à la structure ciblée ; ainsi, l'analyse rétrosynthétique suivante a donc été menée (Figure 9). La liaison 1-2 de la structure tétracyclique pourrait être obtenue par l'addition d'un radical en position C2 de l'indole (1), ce dernier résultant de l'addition du radical indole-CO-CF<sub>2</sub>• sur une oléfine pour former la liaison 3-4 (2). Le radical résultant du produit de cyclisation pourrait alors, être réduit, oxydé ou pourrait arracher un atome d'hydrogène (du solvant ou d'un autre donneur d'atomes d'hydrogène) pour conduire au produit final. La réduction d'un indole halogéno-difluoroacétylé pourrait être déclenchée par voie électrochimique ou par catalyse photoredox (3).

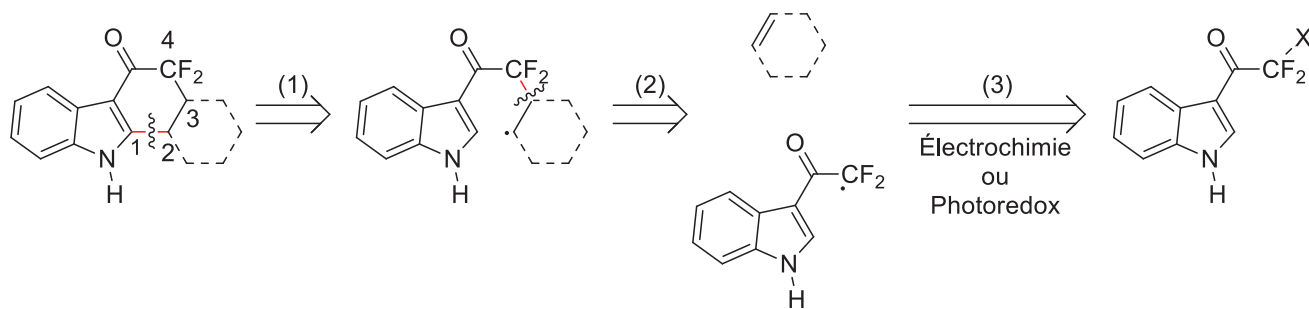


Figure 9. Analyse rétrosynthétique

Dans un premier temps, nous avons étudié la réaction de cyclisation du naphthalène chlorodifluoroacétylé comme substrat modèle en présence de divers partenaires de couplage en condition de catalyse électrochimique et photoredox.

Par la suite, les résultats obtenus nous conduiront à l'étude d'autres substrats pour enfin nous permettre de proposer une stratégie pertinente pour la synthèse d'indoles polycycliques.

## B) Synthèse des substrats

Dans un premier temps, nous avons décidé de procéder à des cyclisations tandems à partir du diméthylamino naphthalène chlorodifluoroacétylé **13a**, précédemment employé dans la littérature. Par la suite, nous avons choisi d'étudier l'étendu de cette réaction à des substrats structurellement assez proches (Figure 10), les quinoléines **13b** et **13c**. L'emploi de l' $\alpha$ -chloro- $\alpha$ , $\alpha$ -difluoroacetophenone **13d**, comme substrat de départ a été choisi pour comparaison. Enfin, les résultats et informations obtenus devraient nous permettre de mener à bien la synthèse de la structure cible à partir des indoles chlorodifluoroacétylés non-protégé **13f**, et protégé **13g**. Ces substrats **13** ont été choisis afin de proposer une voie d'accès à des carbocycles<sup>4</sup>, aminoquinoléines polycycliques<sup>5</sup>, et tetrahydrocarbazoles<sup>6</sup> aux structures biologiquement pertinentes.

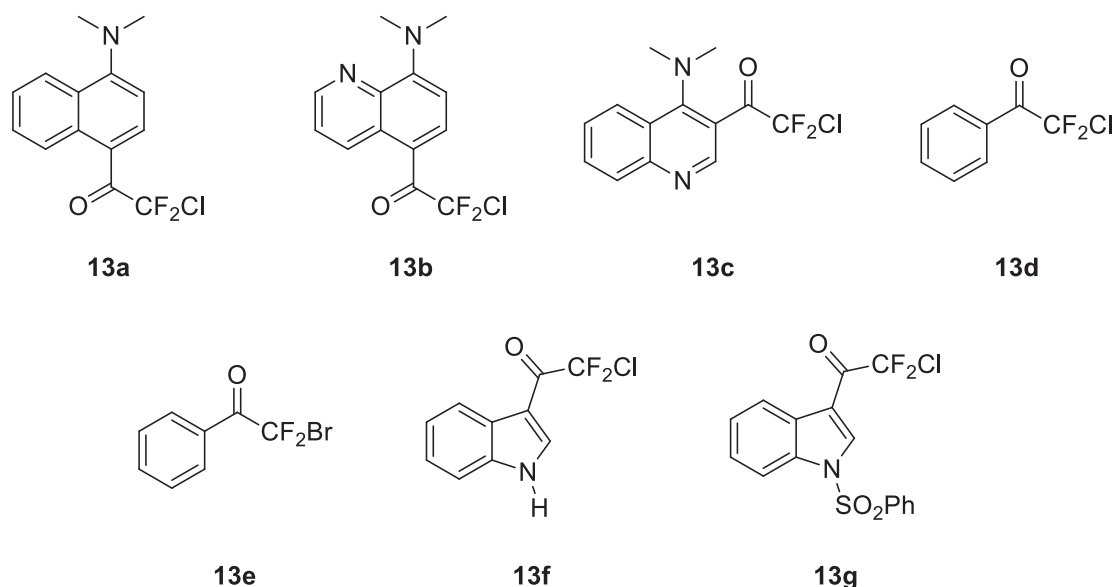


Figure 10. Substrats employés **13**

Le naphthalène **13a**, a été obtenu en une seule étape par une méthode décrite dans la littérature<sup>3b</sup>. Une solution de 4-*N,N*-diméthylamino naphthalène **16** en présence pyridine dans le chloroforme est lentement ajoutée à 0°C à une solution de chloroforme contenant l’anhydride chlorodifluoroacétique. Puis le milieu hydrolysé après 3 heures de réaction et après extraction, le résidu obtenu est recristallisé pour conduire au naphthalène **13a** sous la forme d’un solide jaune (Figure 11).

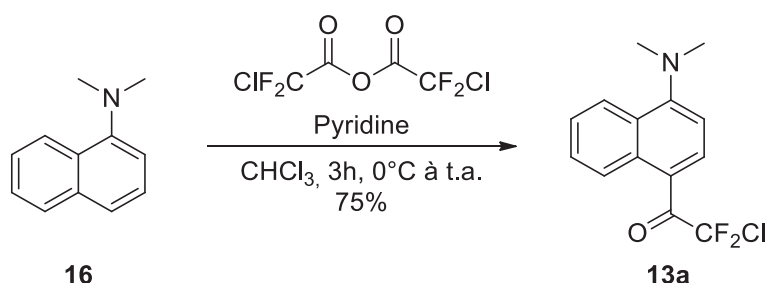


Figure 11. Synthèse de 2-chloro-1-(8-(diméthylamino)quinolin-5-yl)-2,2-difluoroethanone **13a**

La *N,N*-diméthylamino-4-chlorodifluoroacétyle-8-aminoquinoléine **13b**, a été préparée en deux étapes à partir de la 8-aminoquinoléine **17** suivant la procédure décrite dans la littérature (Figure 12)<sup>7</sup>. Une première étape de diméthylation en présence de triméthyle phosphate en milieu basique en chauffant 2h conduit à la formation de l’intermédiaire **18**, qui est purifié sur colonne chromatographique. Le composé **13b** est ensuite obtenu dans un bon rendement à partir de la molécule **18** en adaptant la même stratégie que pour la préparation du naphthalène chlorodifluoroacétylé **13a**.

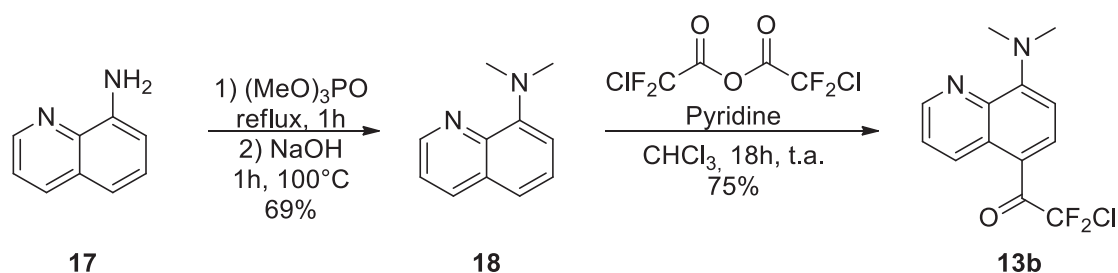


Figure 12. Synthèse de *N,N*-diméthylamino-4-chlorodifluoroacétyle-8-aminoquinoléine **13b**

La 4-aminoquinoléine chlorodifluoroacétylée **13c**, a été synthétisée par la même procédure que pour la préparation du dérivé trifluoroacétylé (Figure 13)<sup>8</sup>. A une solution de DMAP dans le xylène est ajouté à 0°C l'anhydride chlorodifluoroacétique. Après 30 minutes d'agitation le pyridinium chlorodifluoroacétylé (agent de chlorodifluoroacétylation) est formé. La 4-diméthylaminoquinoléine **19**, est ensuite ajouté et le milieu est chauffé pendant 18h au reflux. Suite à une purification sur colonne chromatographique, le produit est isolé dans sa forme pour à l'état d'un solide orange.

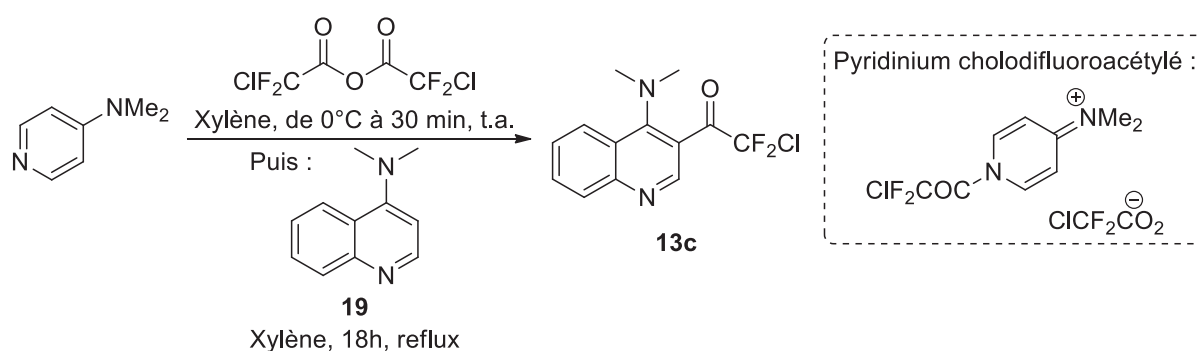


Figure 13. Synthèse de 2-Chloro-1-(4-(diméthylamino)quinolin-3-yl)-2,2-difluoroethanone **13c**

L' $\alpha$ -bromo- $\alpha,\alpha$ -difluoroacétophénone **13e**, a été préparé en une seule étape en additionnant à une solution de bromodifluoroacétate d'éthyle **21**, dans l'éther diéthylique à -78°C, une solution commerciale de phényl-magnésien **20** (Figure 14). Après 3 heures à cette température, une hydrolyse acide et une extraction à l'éther, le résidu est purifié sur colonne chromatographique pour mener au produit **13e** pur sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 57%.

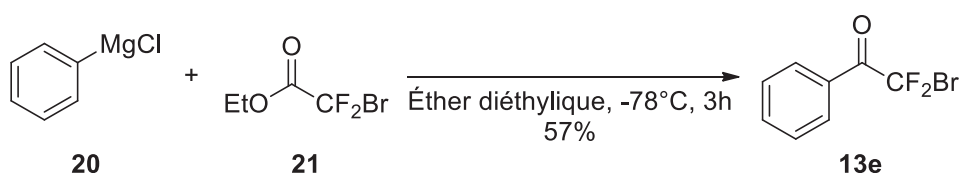


Figure 14. Préparation de l' $\alpha$ -bromo- $\alpha,\alpha$ -difluoroacétophénone **13e**

L'indole **13f** a été obtenu en deux étapes à partir de l'indole **22** (Figure 15). La première étape s'effectue à 0°C sous atmosphère inerte où une solution d'anhydride chlorodifluoroacétique dans l'éther diéthylique est additionné lentement à une solution d'indole dans l'éther diéthylique. Après hydrolyse et une extraction liquide-liquide, une simple recristallisation permet d'accéder à l'intermédiaire **13f** dans un bon rendement. L'anion de ce dernier, sous forme de sel sodique, est généré in-situ grâce à de l'hydrure de sodium et après ajout de PhSO<sub>2</sub>Cl, le milieu est agité 17h à température ambiante. Après hydrolyse et extraction liquide-liquide, le produit est purifié sur colonne chromatographique pour obtenir l'indole protégé pur **13g**.

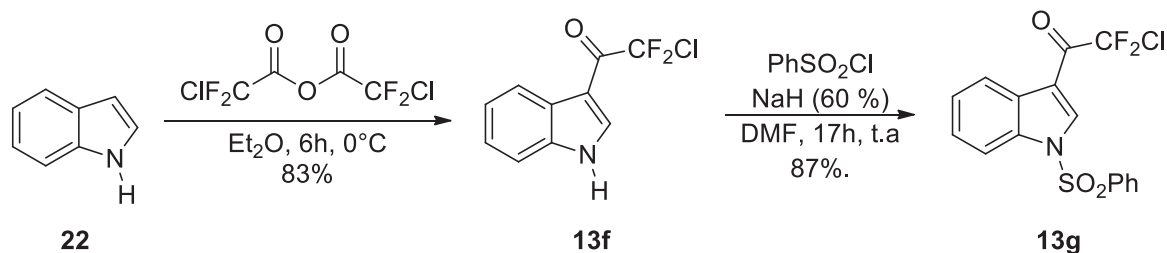


Figure 15. Synthèse de l'indole 1-phenylsulphonyl-3-chlorodifluoroacétylé **13g**

## C) Réactions de cyclisation radicalaires

### 1. Détermination des conditions opératoires

Notre étude a débuté avec la cyclisation du *N,N*-diméthyl-4-(chlorodifluoroacétyl)-1-naphthylamine **13a**, avec le 2,3-dihydrofurane **14a**, en conditions photoredox. Le potentiel nécessaire à la rupture de la liaison C-Cl a été déterminée par voltamétrie cyclique ( $E_{\text{red}} = -1.27$  V vs. ECS). Au vu de cette donnée, le catalyseur Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O a été choisi comme photocatalyseur pour cette réaction car dans le cas d'un *quenching réductif* son potentiel de réduction est estimé à -1.33 V vs. ECS (Figure 16)<sup>9</sup>. Dans ces conditions, il est nécessaire de d'abord réduire l'état excité du photocatalyseur avec un donneur tel que la triéthylamine ( $E_{\text{ox}} = +0.81$  V vs. ECS) pour pouvoir réduire efficacement le substrat.

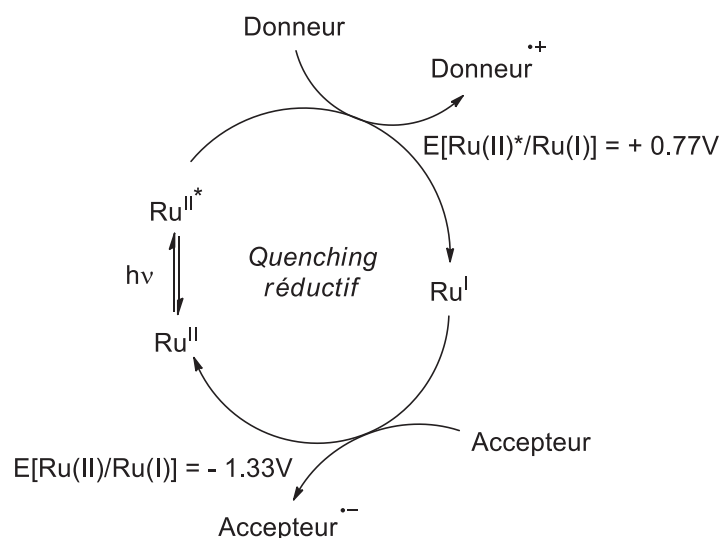


Figure 16. Valeurs de potentiels du  $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  dans le cadre d'un quenching réductif

Afin de débiter cette étude nous avons choisi d'appliquer des conditions réactionnelles préalablement décrites par le groupe de V. Gouverneur<sup>10</sup> en utilisant  $\text{Et}_3\text{N}$  à la place de  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ . Nous avons dissous le substrat **13a** (1 equiv.), sous atmosphère inerte dans le DMF anhydre, puis additionné le 2,3-dihydrofurane **14a** (4.5 equiv.), ainsi que la triéthylamine (2.5 equiv.) et 5.5 mol% de  $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . Le mélange était ensuite irradié *via* une lampe CFL 15W pendant 24h (Figure 17).

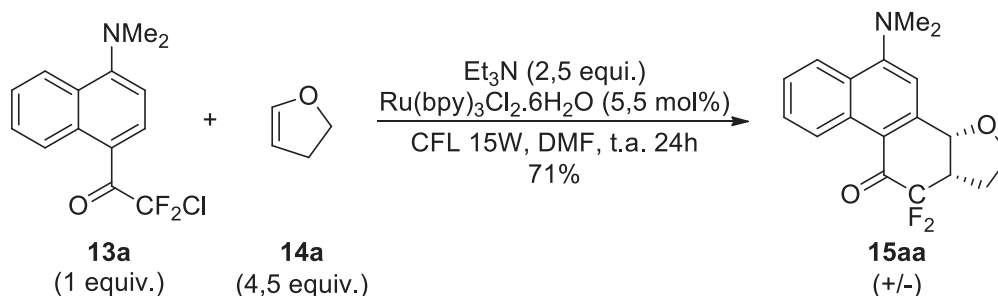
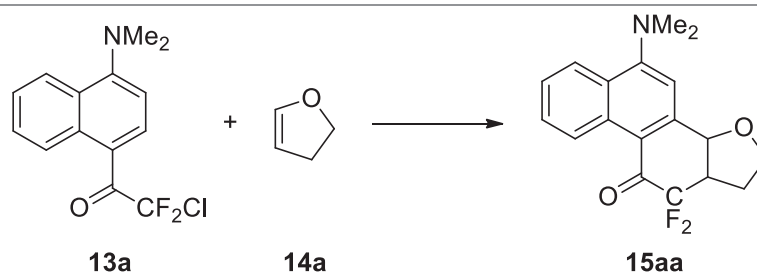


Figure 17. Cyclisation radicalaire tandem photocatalysée

Les résultats obtenus se sont avérés être encourageants puisque le produit de cyclisation **15aa** a été obtenu avec un rendement de 71%, alors que celui de l'électrochimie est de 60%. Cependant il est important de noter la conversion par catalyse électrochimique est complète après deux heures de réaction alors que 24h sont nécessaires dans le cadre de la catalyse photoredox. Avec ces résultats préliminaires en main, nous avons tout d'abord procédé à une série de réactions dans le but d'optimiser ces résultats (Table 1).



Entrée	Photocatalyseur	Solvant	Additif	Rendement <sup>b</sup>
1	Ru(bpy) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	DMF	Et <sub>3</sub> N	71
2	Ru(bpy) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	DMSO	Et <sub>3</sub> N	55
3	Ru(bpy) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CN	Et <sub>3</sub> N	57 <sup>c</sup>
4	Ru(bpy) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	13 <sup>c</sup>
5	Ru(bpy) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	DMF	2,6-Lutidine	NR
6	Ru(bpy) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	DMF	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	NR
7 <sup>d</sup>	Ru(bpy) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	DMF	Et <sub>3</sub> N	36
8	Ru(bpy) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	DMF	/	NR
9	/	DMF	Et <sub>3</sub> N	NR
10 <sup>e</sup>	Ru(bpy) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	DMF	Et <sub>3</sub> N	NR

a) Conditions de réactions : **13a** (0.55 mmol), **14a** (2.5 mmol), additif (1.4 mmol), photocatalyseur (5.5 mol%), solvant (2.5 mL), CFL15W, 24h, t.a. b) Rendement isolé. c) Rendement dosé déterminé par RMN du fluor en employant PhOCF<sub>3</sub> comme étalon interne. d) Photocatalyseur 1 mol%. e) Réaction réalisée dans l'obscurité.

Table 1. Optimisation des conditions réactionnelles avec le substrat **17a** et l'oléfine **22a**

La réaction est apparue comme sensible aux solvants. Le meilleur rendement a été obtenu avec le DMF (entrée 1), alors qu'il chute à 55-57% dans le DMSO et l'acétonitrile (entrées 2 et 3) pour atteindre un rendement de 13% dans le dichlorométhane (entrée 4). Les solvants polaires, connus pour stabiliser les intermédiaires chargés (cations, radicaux-cations, anions, radicaux-anions et radicaux), semble être les plus adaptés pour mener à bien nos réactions.

De plus, aucune conversion n'est observée en remplaçant la triéthylamine par des bases non-oxydables telles que la 2,6-lutidine et le K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (entrées 5 et 6). Ceci démontre que la première étape du processus est la réduction de l'état excité du photocatalyseur par Et<sub>3</sub>N.

Lorsque la quantité de photocatalyseur utilisée est de 1 mol%, le produit **15aa** est obtenu avec un rendement plus faible (entrée 7).

Enfin, les réactions de contrôle ont montré qu'aucune réaction n'est observée en absence de base (entrée 8), de photocatalyseur (entrée 9) ou de lumière (entrée 10).

## 2. Étendu de la réaction

Les conditions réactionnelles ayant été déterminées et la synthèse de substrats réalisée, nous avons choisi une série de partenaires de couplages pertinents pour réaliser notre étude (Figure 18). Des oléfines cycliques (**14a** à **14h**) et acycliques (**14i** à **14l**) ont été choisies. Pour les oléfines cycliques, nous comparerons celles où la double liaison est enrichie (**14a** et **14b**), neutres (**14c**), appauvries (**14d** à **14f**) et encombrées (**14g** et **14h**). Pour les oléfines acycliques, l' $\alpha$ -methylstyrène **14i**, a été choisi pour étudier l'effet de la stabilisation des intermédiaires sur la réactivité, l'alcool allylique **14j**, a été choisi



en tant qu'alcène non-activé et l'éther vinylique **14k**, en tant qu'alcène enrichi. Enfin, l'alcool propargylique **14l**, a été choisi pour étendre le procédé à des partenaires de couplage non-activé et le motif -CH<sub>2</sub>OH pouvant permettre également une post-fonctionnalisation.

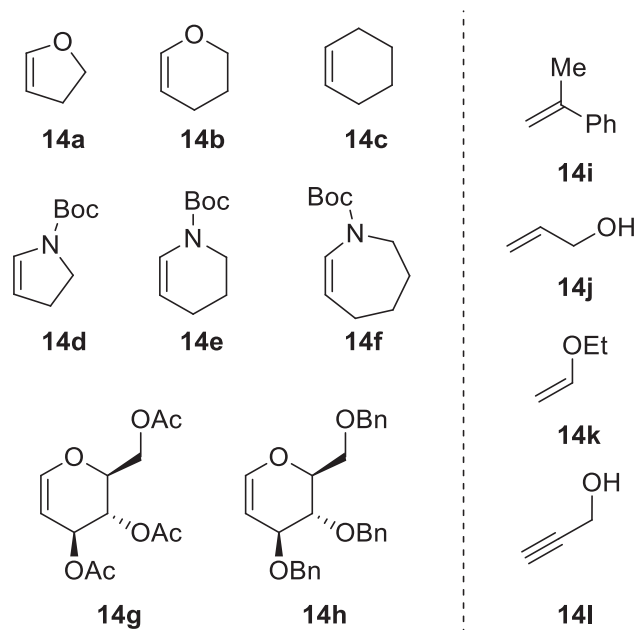


Figure 18. Liste des partenaires de couplage étudiés, **14**

La méthode de travail que nous avons appliqué pour chacun des substrats est la suivante :

- 1- Analyser le substrat par voltamétrie cyclique pour déterminer le potentiel de réduction de la liaison.  
Pour chaque composé, la voltamétrie a été exécutée dans une solution conductrice à 0,1M de *n*-Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub> (électrolyte support) dans le DMF anhydre, une électrode de travail en carbone vitreux (diamètre 3 mm), une électrode auxiliaire de platine et enfin le couple Ag/Ag<sup>+</sup> est pris comme référence. La vitesse de balayage a été fixée à 0.2 V.s<sup>-1</sup>.
- 2- A partir de la valeur de potentiel obtenu, définir quel est le meilleur médiateur redox (pour les réactions électrochimiques) ou photocatalyseur (pour les réactions de catalyse photoredox).
- 3- Réaliser les réactions de cyclisation et, si possible, comparer les résultats de catalyse photoredox et d'électrochimie.

#### a) Obtention de molécules tri- et tétracycliques

La Figure 19 représente la courbe de voltamétrie cyclique obtenue après analyse du 4-N,N-diméthylamino-naphtalène chlorodifluoroacétylé **13a**. Nous y observons deux pics de réduction ( $E_{pc1} = -1.27$  V vs. ECS et  $E_{pc2} = -1.66$  V vs. ECS) et deux pics en oxydation ( $E_{pa1} = +1.11$  V vs. ECS et  $E_{pa2} = +1.45$  V vs. ECS). Comme nous pouvons le remarquer sur la courbe noire, les deux pics d'oxydation caractéristiques de l'oxydation d'un chlorure sont associés à la première vague de réduction  $E_{pc1}$ . Nous

pouvons donc en déduire que cette vague ( $E_{pc1} = -1.27$  V vs. ECS) correspond à celle de la réduction de la liaison C-Cl.

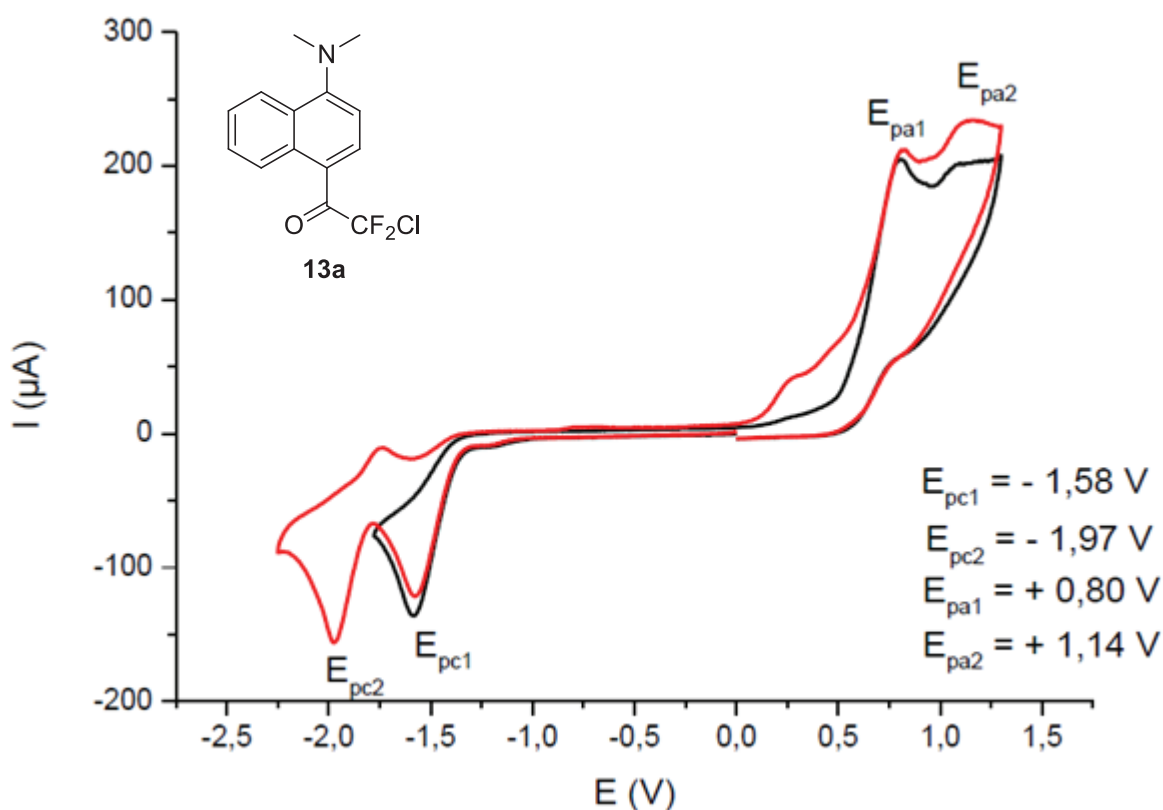


Figure 19. Courbe de voltamétrie cyclique du naphthalène **13a**

La première vague de réduction est une vague à deux électrons ; le radical **23**, lorsqu'il est formé est réduit au même potentiel ou plus facilement que le produit de départ. Cette vague correspond à un transfert de 2 électrons + 2 H<sup>+</sup> pour conduire au produit **24**. Ce dernier, est ensuite réduit ( $E_{pc2} = -1.66$  V vs. ECS) pour conduire au radical anion **25** qui se décompose pour former des produits secondaires.

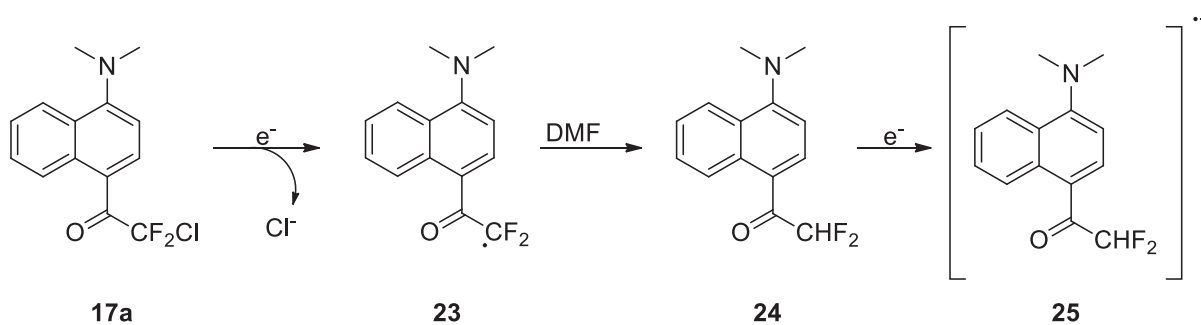
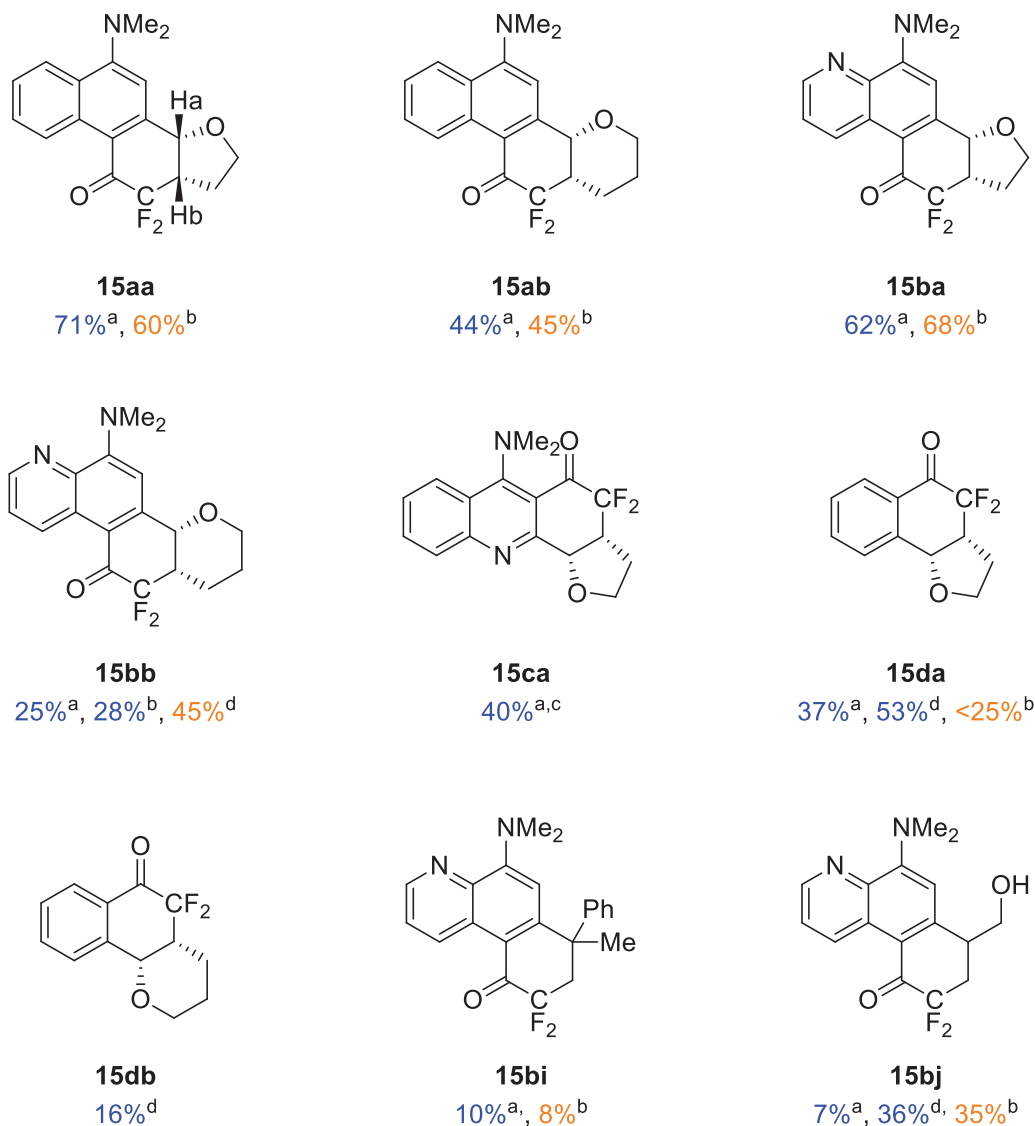


Figure 20. Réactions ayant lieu à chaque pic

De la même manière, nous avons déterminé le potentiel de réduction de la liaison C-Cl de la 8-aminoquinoléine **13b** à -1.14 V vs. ECS, de la 4-aminoquinoléine **13c** à -1.27 V vs. ECS et de la chlorodifluoroacetophenone **13d**, à -1.53 V vs. ECS. Les différents produits de cyclisation **15** obtenus sont présentés dans la Figure 21.



<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : **13** (0.55 mmol), **14** (2.50 mmol), Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (5.5 mol%), Et<sub>3</sub>N (1.40 mmol), DMF (2.5 mL), lampe fluorescente 15W, t.a., sous atmosphère inerte, 24h. <sup>b</sup> Conditions électrochimiques : **13** (0.50 mmol), **14** (5 mmol), PhNO<sub>2</sub> (25 mol%), DMF + 0.1 M Et<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> (15 mL), cellule divisée, cathode de feutre de carbone et anode de platine, E<sub>appl</sub> = -1.20 V vs. ECS, t.a., sous atmosphère inerte, 2h (1.5-1.8 F.mol<sup>-1</sup>). <sup>c</sup> Rendement RMN-<sup>19</sup>F, le produit est contaminé par des impuretés. <sup>d</sup> Ir(ppy)<sub>3</sub> (5.5 mol%) est utilisé.

Figure 21. Molécules obtenues **15**

- Produits tétracycliques

Le produit de cyclisation **15aa**, nous l'avons vu, est obtenu après purification sur colonne chromatographique avec un bon rendement que ce soit dans les conditions électrochimiques (60%) ou de catalyse photoredox (71%). La diastéréoselectivité *cis* de la réaction a été confirmée par la mesure

de la constante de couplage RMN caractéristique  $J_{\text{HaHb}} = 7.1 \text{ Hz}$ , ainsi que par l'analyse de diffraction de rayon-X (Figure 22).

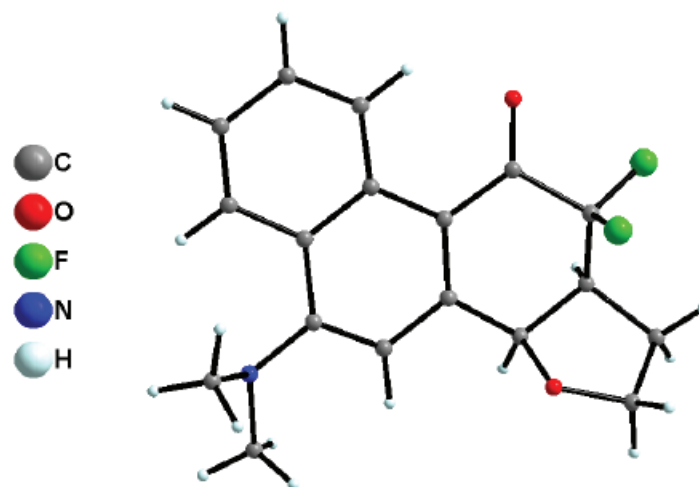


Figure 22. Structure RX du composé **15aa**

Nous proposons que la raison de cette diastéroselectivité soit dû à l'approche de l'alcène qui pourrait se réaliser par seulement l'une des faces du radical (Figure 23).

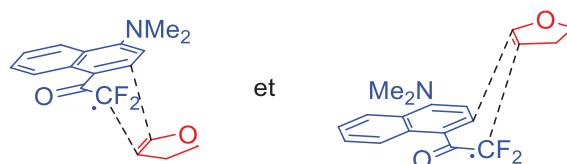


Figure 23. Approche spatiale entre le substrat et l'oléfine

Le produit de cyclisation **15ab** a été obtenu dans un rendement similaire en électrocatalyse et en catalyse photoredox (44% vs. 45%). En revanche la diastéroselectivité *cis* n'a pas pu être démontrée par la mesure de la constante de couplage ( $J_{\text{HaHb}} = 4.9\text{Hz}$ ) mais par RMN-2D (proton fluor). Enfin, il apparait que quelque-soit la méthode d'activation choisie, le rendement est plus faible que lors de la synthèse de **15aa**, ce qui montre un effet de tension de cycle du partenaire **14a** sur le rendement.

Ces effets de diastéroselectivité *cis* est de tension de cycle ont été confirmés par la synthèse des **15ba** et **15bb**. De même, des rendements similaires sont observés par les deux méthodes d'activation pour la synthèse de **15ba** (62% vs. 68%), alors que pour la synthèse de **15bb**, la catalyse électrochimique est la méthode la plus efficace (45% vs. 25%). Pour celui-ci, lorsque nous analysons par RMN du fluor le milieu réactionnel à la fin de la réaction électrochimique, nous pouvons observer que le produit de réduction du substrat est le sous-produit majoritaire. Cependant, pour la réaction photocatalysée, ce produit de réduction n'est pas (ou très peu) formé, et un sous-produit, à ce jour non identifié, hydrosoluble apparait comme étant le produit majoritaire. Ce résultat n'a pas pu être amélioré par

l'emploi d'un photocatalyseur plus fortement réducteur tel que Ir(ppy)<sub>3</sub> à la place du Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O (dans le cas d'un *quenching oxydatif*) où 28% de **15bb** est formé.

Le produit de cyclisation **15ca** a pu être formé dans un rendement dosé de 40%. La valeur de ce rendement peut en partie être expliquée par la difficulté rencontrée pour purifier ce produit (rendement obtenu après plusieurs purifications successives).

En conditions électrochimiques, le produit de cyclisation **15da** est obtenu en mélange avec un rendement inférieur à 25% alors que dans des conditions de catalyse photoredox avec Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O comme catalyseur, le rendement isolé atteint 37%. Ce dernier résultat démontre que le potentiel de réduction de la liaison n'est pas l'unique facteur responsable de l'efficacité ou non d'une réaction car ici le potentiel de réduction de la liaison C-Cl est de -1.57 vs. ECS, ne doit pas être accessible par le Ru(I). Par conséquent, nous avons voulu employer le complexe Ir(ppy)<sub>3</sub>, *a priori* plus adapté à réduire la liaison C-Cl grâce à potentiel de réduction de -1,73V vs. ECS (*quenching oxydatif*), et ainsi nous avons pu améliorer le rendement à 53%. Ces conditions ont permis d'accéder au produit de cyclisation **15db**, a été obtenu avec un rendement de 16%.

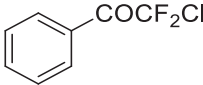

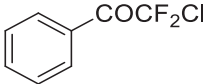

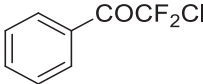

En conclusion, nous avons ici constaté que la réaction, quelque-soit la méthode d'activation employée (catalyse photoredox ou électrocatalyse) présente une diastéréosélectivité *cis* (pour les oléfines cycliques) et est dépendante de la taille du cycle oléfinique.

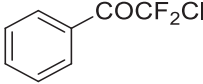

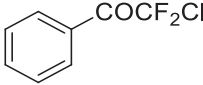

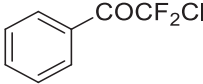

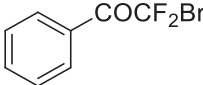

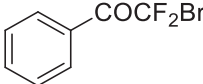

Dans le but d'améliorer les rendements de synthèse des produits **15da** et **15db**, nous avons décidé de comparer plusieurs conditions réactionnelles. Dans un premier temps, nous avons employé différentes lampes dans le but d'exciter plus efficacement le photocatalyseur, puis, dans un deuxième temps, nous avons préparé le substrat **13e** (Figure 14) qui est plus facilement réductible que **13d** (-1.19V vs. ECS).

Les résultats présentés dans la Table 2 montrent que le rendement de formation de **15da** n'a pas été significativement amélioré en utilisant une lampe fluorescente plus puissante (CFL28W), atteignant les 55% isolé (entrée 2). A l'inverse, avec l'emploi d'une LED bleue le rendement chute à 36% (entrée 3).

Au contraire, la synthèse du produit **15db**, ne semble pas être dépendante de la nature de la source lumineuse, le rendement reste fixe quelque-soit la lampe choisie (entrées 4, 5 et 6).

Le choix de **13e** comme substrat ne s'est quant à lui pas avéré pertinent, le rendement de **19da** étant drastiquement réduit (entrées 1 et 7) et celui de **15db** restant inchangé (entrées 2 et 8).

Entrée	Substrat	Oléfine	Lampe	Rendement <sup>b</sup>
1	 <b>13d</b>	 <b>14a</b>	15W	53%
2	 <b>13d</b>	 <b>14a</b>	28W	55%
3	 <b>13d</b>	 <b>14a</b>	LED Bleue	36%

<b>4</b>	 <b>13d</b>	 <b>14b</b>	15W	16%
<b>5</b>	 <b>13d</b>	 <b>14b</b>	28W	16%
<b>6</b>	 <b>13d</b>	 <b>14b</b>	LED Bleue	13% <sup>c</sup>
<b>7</b>	 <b>13e</b>	 <b>14a</b>	15W	13% <sup>c</sup>
<b>8</b>	 <b>13e</b>	 <b>14b</b>	15W	11% <sup>c</sup>

a) Conditions de réactions : Substrat **13** (0.55 mmol), oléfine **14** (2.5 mmol), Et<sub>3</sub>N (1.4 mmol), Ir(ppy)<sub>3</sub> (5.5 mol%), DMF (2.5 mL), Source de lumière, 24h, t.a. b) Rendement isolé. c) Rendement dosé déterminé par RMN du fluor en employant PhOCF<sub>3</sub> comme standard.

Table 2. Effet de la source de lumière et de l'halogène sur le rendement de cyclisation

Bien que le rendement n'ait pas pu être amélioré, les résultats obtenus montrent que le produit de cyclisation **15da** est sensible aux conditions réactionnelles et notamment à la nature de la source lumineuse, au contraire du produit **15db** qui s'avère être plus stable.

- Obtention d'aminoquinoléines tricycliques

Les 8-aminoquinoléines tétracycliques **15bi** et **15bj** ont été préparées à partir du substrat **15b** et des oléfines **18i** et **18j**. Par voie électrochimique ainsi que par catalyse photoredox, le produit de cyclisation **15bj** est obtenu dans des proportions très faibles (8% et 10%). Cela est en partie dû à la stabilisation du radical-adduit **26**, qui permet d'accéder aux produits de simple addition **27**, et d'oligomérisation **28**, qui ont été détectés par spectrométrie de masse et RMN du fluor (Figure 24).

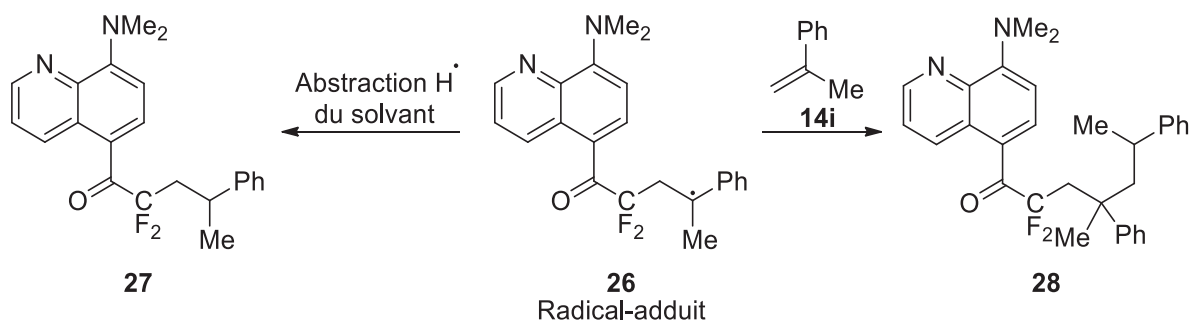


Figure 24. Réactions compétitives probables

En présence de l'alcool allylique **14j**, le rendement obtenu par catalyse photoredox est largement inférieur à celui obtenu par catalyse électrochimique (7% vs. 35%). Bien que le produit hydrosoluble déjà abordé dans ce paragraphe soit le produit majoritaire, il est apparu que le produit majoritaire en phase organique serait issu du couplage entre le substrat et le solvant **31**. La Figure 25 présente un mécanisme envisageable pour sa formation.

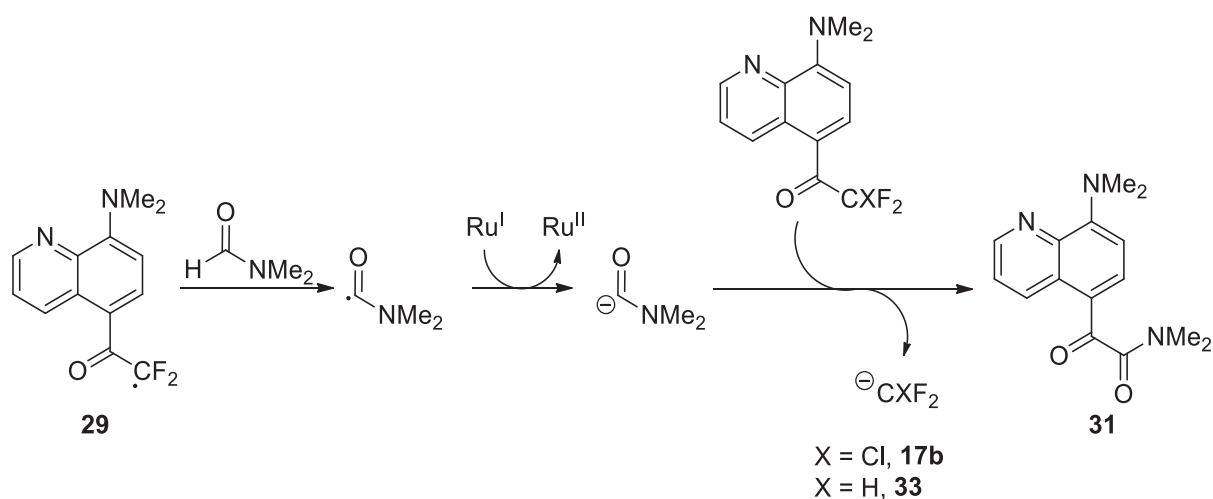


Figure 25. Proposition mécanistique de l'obtention de **31**

Un fait remarquable sur cette réaction est que, comme pour le cas de la synthèse de **15da**, le rendement peut être considérablement amélioré en utilisant  $\text{Ir}(\text{ppy})_3$  comme photocatalyseur, mais que dans ces conditions, le produit **31** n'est pas formé. Dans ces conditions le rendement isolé est de 36%, rejoignant celui obtenu par électrocatalyse.

## b) Synthèse d'indoles tri- et tétracycliques

Fort de l'expérience acquise par l'étude de ces divers substrats et oléfines, nous avons décidé de mettre en œuvre ces connaissances afin de synthétiser une nouvelle série d'indoles tétracycliques. Nous avons donc dans un premier temps préparé un indole-3-chlorodifluoroacétylé protégé par un groupement phényl-sulfonyle **13g**, et nous l'avons analysé par voltamétrie cyclique (Figure 26).

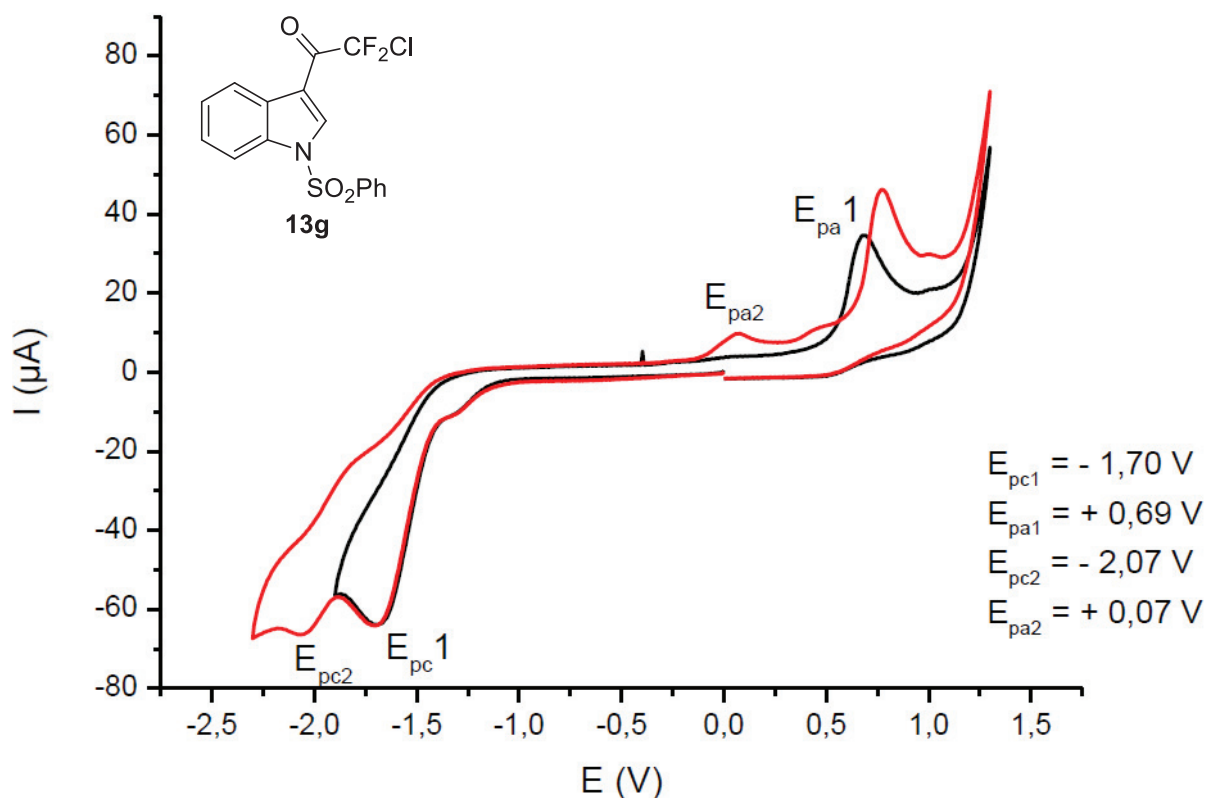


Figure 26. Courbe de voltamétrie cyclique obtenue par l'analyse du substrat **13g**

Deux vagues de réduction ainsi que deux vagues d'oxydation sont observées. Une première vague de réduction irréversible ( $E_{pc1} = -1,70V$  vs.  $Ag/Ag^+ \equiv -1,39V$  vs. ECS) qui est associée à la vague d'oxydation ( $E_{pa1} = +0,69V$  vs.  $Ag/Ag^+ \equiv +1,00V$  vs. ECS). Cette vague pouvant être représentative de l'oxydation d'un chlorure, nous en déduisons le potentiel de réduction de la liaison C-Cl associé. De plus, une seconde vague de réduction ( $E_{pc2} = -2,07V$  vs.  $Ag/Ag^+ \equiv -1,76V$  vs. ECS) irréversible est observée. Celle-ci est associée à la vague d'oxydation ( $E_{pa2} = +0,07V$  vs.  $Ag/Ag^+ \equiv +0,38V$  vs. ECS) représentative de l'oxydation d'un sulfinate. En conséquence, la rupture de la liaison C-S s'effectue à un potentiel de  $-1,76V$  vs. ECS. Au vu de ces résultats, le photocatalyseur  $Ru(bpy)_3Cl_2 \cdot 6H_2O$  devrait être sélectif de la réduction C-Cl.

Dans les conditions préalablement décrites, le produit de cyclisation **15ga** a été préparé avec un rendement de 73% après purification sur colonne chromatographique (Figure 27). Par mesure de la constante de couplage ( $J_{HaHb} = 6.7Hz$ ) nous constatons que la diastéréosélectivité *cis* de la réaction est conservée.



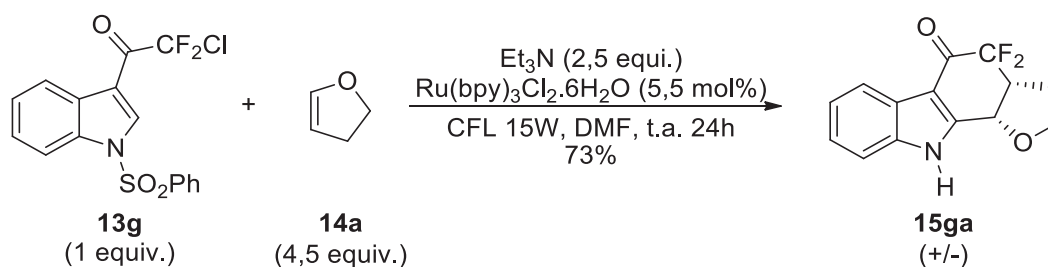


Figure 27. Synthèse de **15ga**

Cependant, il est remarquable de voir que seul produit de cyclisation déprotégé **15ga**, est isolé en fin de réaction et qu'aucune trace de produit de cyclisation protégé est observée. Dès lors, nous nous sommes interrogés sur la nécessité de l'emploi d'un groupement protecteur pour mener à bien cette réaction, et nous avons analysé l'indole-3-chlorodifluoroacétylé non-protégé **13f**, par voltamétrie cyclique (Figure 28).

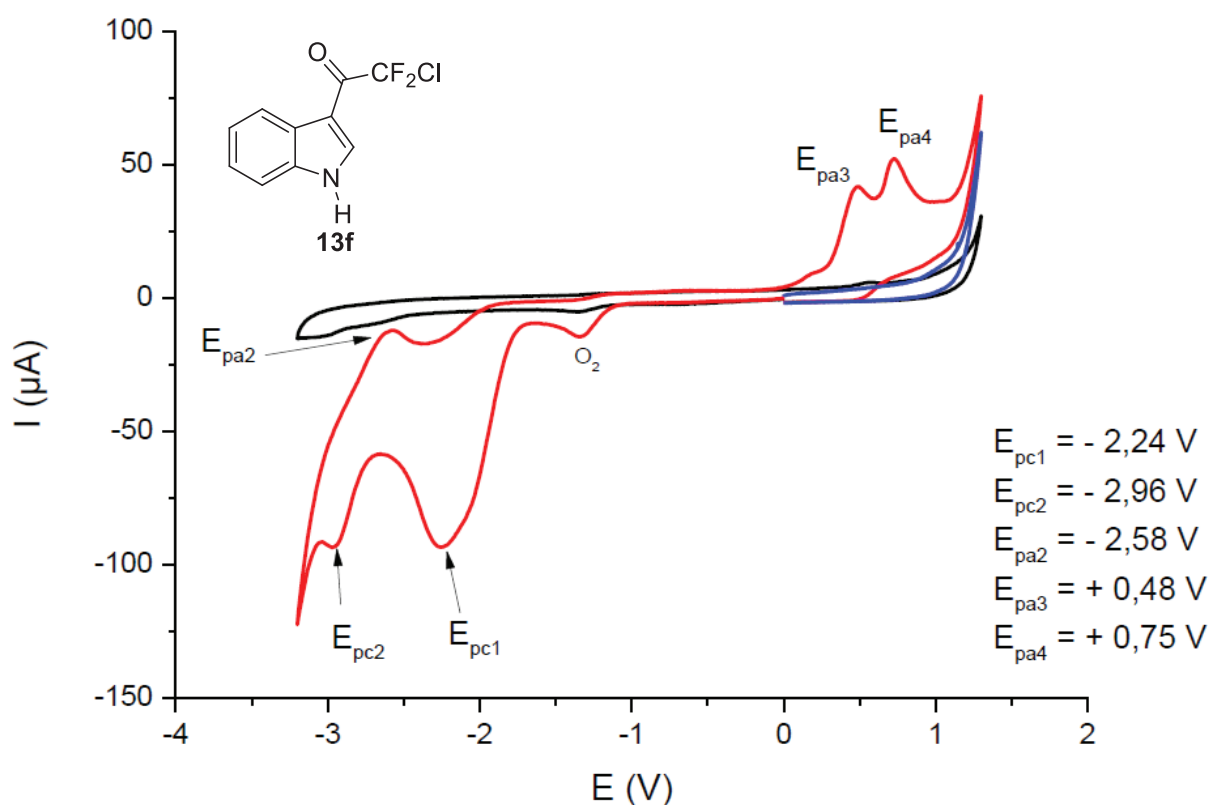


Figure 28. Courbe de voltamétrie cyclique de l'analyse du substrat **13f**

Deux vagues de réductions sont observées. La première ( $E_{\text{pc1}} = -1,93 \text{ V vs. ECS}$ ) vague assez large auxquelles correspond les courbes d'oxydation des ions chlorures ( $E_{\text{pa3}} = +0,79 \text{ V vs. ECS}$  et  $E_{\text{pa4}} = +0,75 \text{ V vs. ECS}$ ) peut être associée à la rupture de la liaison C-Cl ; la seconde étape à un potentiel plus

cathodique ( $E_{pc2} = -2,65 \text{ V vs. ECS}$ ) correspond à la réduction du produit obtenu au niveau de la première vague.

Au vu du potentiel de réduction de la liaison C-Cl mesuré, nous choisissons d'employer le catalyseur  $\text{Ir}(\text{ppy})_3$  pour réaliser la réaction. En effet, dans le cadre d'un *quenching oxydatif*, le potentiel de réduction de l'état excité du complexe d'iridium  $\text{Ir}(\text{ppy})_3$  atteint la valeur de  $-1.73\text{V vs. ECS}$  ( $-2.04 \text{ V vs Ag/Ag}^+$ ) et devrait permettre de réduire le substrat au vu de la voltamétrie cyclique.

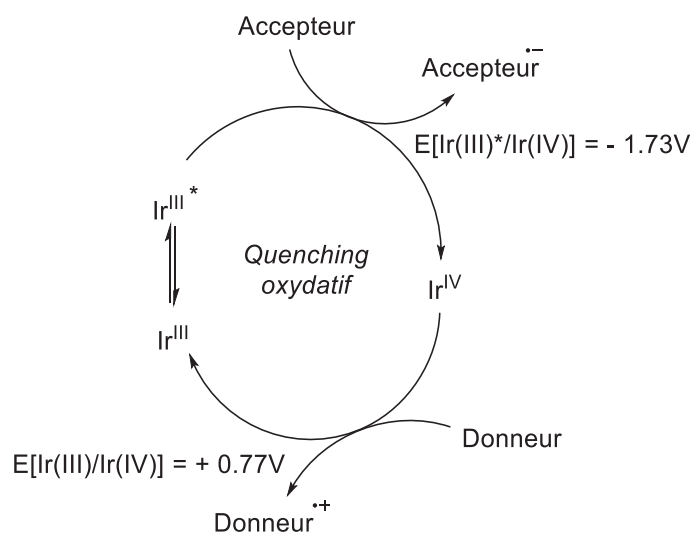


Figure 29. Valeurs de potentiels du  $\text{Ir}(\text{ppy})_3$  dans le cadre d'un quenching oxydatif

En remplaçant le  $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  par  $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ , le produit **15fa** (=15ga) a été obtenu avec un très bon rendement (83%). Le groupement protecteur n'étant donc pas nécessaire pour réaliser efficacement la réaction de cyclisation, nous avons décidé de poursuivre nos travaux en utilisant le l'indole **13f** comme substrat.

- Optimisation de la réaction

Le photocatalyseur employé étant différent de celui employé précédemment, nous avons voulu procéder à une nouvelle étude d'optimisation dans le but de confirmer nos conditions expérimentales. Les résultats obtenus sont présentés dans la Table 3.

Entrée	Photocatalyseur	Solvant	Additif	Rendement <sup>b</sup>
1	$\text{Ir}(\text{ppy})_3$	DMF	$\text{Et}_3\text{N}$	83%

<b>2</b>	Ir(ppy) <sub>3</sub>	DMSO	Et <sub>3</sub> N	56%
<b>3</b>	Ir(ppy) <sub>3</sub>	DCM	Et <sub>3</sub> N	15% <sup>c</sup>
<b>4</b>	Ir(ppy) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CN	Et <sub>3</sub> N	13% <sup>c</sup>
<b>5</b>	Ir(ppy) <sub>3</sub>	DMF	2,6-lutidine	68% <sup>c</sup>
<b>6</b>	Ir(ppy) <sub>3</sub>	DMF	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	9% <sup>c</sup>
<b>7</b>	Ir(ppy) <sub>3</sub>	DMF	/	8% <sup>c</sup>
<b>8<sup>d</sup></b>	Ir(ppy) <sub>3</sub>	DMF	Et <sub>3</sub> N	27% <sup>c</sup>
<b>9</b>	Ru(bpy) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	DMF	Et <sub>3</sub> N	9% <sup>c</sup>
<b>10</b>	/	DMF	Et <sub>3</sub> N	Traces
<b>11<sup>e</sup></b>	Ir(ppy) <sub>3</sub>	DMF	Et <sub>3</sub> N	NR

a) Conditions de réactions : **13f** (0.55 mmol), **14a** (2.5 mmol), additif (1.4 mmol), photocatalyseur (5.5 mol%), solvant (2.5 mL), CFL15W, 24h, t.a. b) Rendement isolé. c) Rendement dosé déterminé par RMN du fluor en employant PhOCF<sub>3</sub> comme étalon interne. d) Photocatalyseur 1 mol%. e) Réaction réalisée dans l'obscurité.

Table 3. Optimisation des conditions de réaction avec le substrat **13f** et l'oléfine **14a**

Comme dans le cas précédent, la réaction est apparue comme sensible aux solvants. Le meilleur rendement (83%) a été obtenu avec le DMF (entrée 1), alors qu'il chute à 56% dans le DMSO (entrée 2). Enfin dans l'acétonitrile et le DCM (entrées 3 et 4) le produit de cyclisation est obtenu avec un faible rendement (13% et 15%).

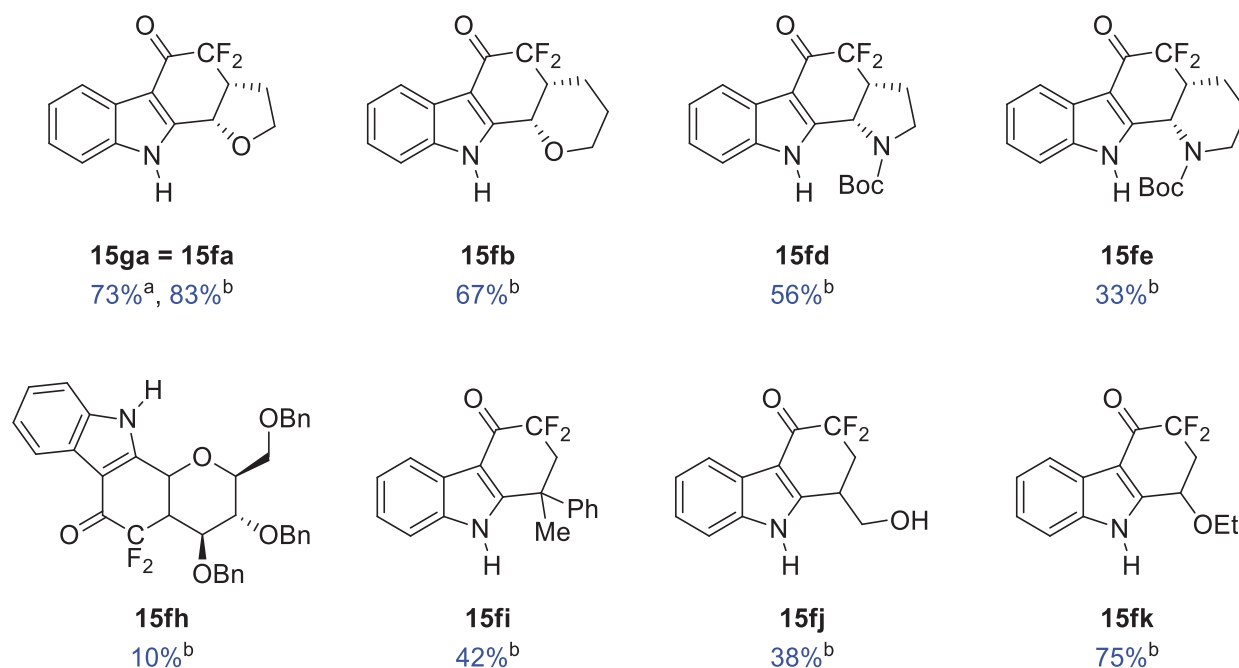
Au contraire du cas précédent, le remplacement de la triéthylamine par la 2,6-lutidine (entrée 5) permet de former le produit de cyclisation à 68%. En revanche, que la réaction ait lieu en présence de K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> ou en l'absence de base (entrées 6 et 7) le produit de cyclisation est formé avec un rendement inférieur à 10%. Ceci est une indication qu'un mécanisme de *quenching oxydatif* est mis en jeu où la base sert à déprotoner un intermédiaire réactionnel.

La diminution de la quantité de photocatalyseur à 1 mol%, entraîne une baisse sensible du rendement du produit **15fa** (entrée 7), et il en est de même lorsque Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O est employé comme photocatalyseur (entrée 8).

Enfin, les réactions de contrôle ont montré qu'aucune réaction n'est observée en absence de photocatalyseur (entrée 10) ou de lumière (entrée 11).

- Étendu de la réaction

L'ensemble des indoles tri- et tétracycliques obtenus sont représentés dans la Figure 30



<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : **13f** (0.55 mmol), **14** (2.50 mmol), Ru(bpy<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (5.5 mol%), Et<sub>3</sub>N (1.40 mmol), DMF (2.5 mL), lampe fluorescente 15W, t.a., sous atmosphère inerte, 24h, <sup>b</sup> Ir(ppy)<sub>3</sub> est employé comme photocatalyseur

Figure 30. Indoles tri- et tétracycliques obtenus **15**

Le produit de cyclisation **15fb** a été obtenu dans les conditions de catalyse photoredox dans un rendement de 67%. Nous pouvons constater que la diastéréosélectivité de la réaction est conservée comme le démontre la structure RX présentée en Figure 31, mais aussi que l'oléfine **14a** est plus réactive que **14b**.

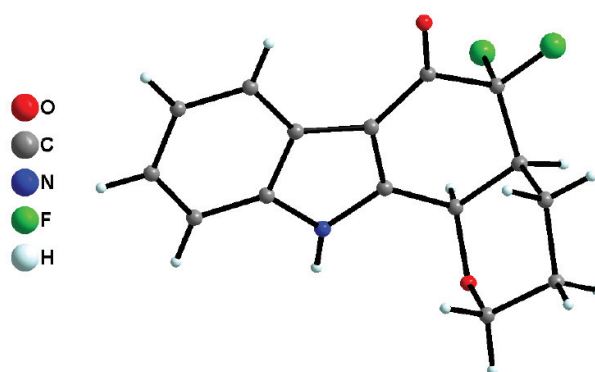


Figure 31. Structure RX du composé **15fb**

Cependant aucune réaction n'est observée entre le substrat **13f** et le cyclohexène **14c**, ce qui démontre qu'il est nécessaire que l'alcène soit activé par un hétéroatome. L'emploi des oléfines cycliques **14d** et **14e**, nous permet d'une part de le confirmer, mais en plus de démontrer qu'un alcène électroniquement enrichi est plus réactif pour cette réaction. De même, nous observons également

une diminution de la réactivité lorsque le cycle oléfinique est plus large (de 56% à 33%). Ainsi, aucune réaction n'est observée lorsque le partenaire de couplage est le *N*-Boc-2,3,4,5-tertahydroazépine **14f**.

La réactivité vis-à-vis d'oléfinés substitués a également été étudiée. Pour cela nous avons choisi comme partenaire de couplage le tri-*O*-acétyl-*D*-glucal **14g**, et le tri-*O*-benzyl-*D*-glucal **14h**. Dans le premier cas, il nous a été impossible de générer le produit de cyclisation ou même le produit de simple addition par notre méthodologie. Deux facteurs peuvent être invoqués pour expliquer cela. Premièrement, l'encombrement stérique provoquerait une gêne au moment de l'approche spatiale des deux molécules empêchant la cyclisation, ou deuxièmement un appauvrissement de la double liaison provoqué par le caractère électroattracteur des groupements acétyles. En revanche, lorsque le tri-*O*-benzyl-*D*-glucal **14h** est utilisé, il est possible, après une purification ardue, d'isoler sous forme d'une huile rouge le produit de cyclisation **15fh** avec un rendement de 10%. Bien que ce rendement soit relativement faible, il démontre l'importance des groupements protecteurs sur la réactivité. Le groupement benzyle étant susceptible de provoquer une gêne stérique importante, cet exemple démontre l'importance de l'enrichissement de l'oléfine.

#### ➤ Préparation d'indoles tricycliques

Par la suite, trois indoles tricycliques **15fi**, **15fj** et **15fk**, ont également été synthétisés.

Le produit de cyclisation **15fi** a pu être obtenu avec un rendement de 42% après purification sur colonne chromatographique. En plus de démontrer l'efficacité de cette stratégie lorsque le partenaire est l' $\alpha$ -methylstyrène (apte à stabiliser le radical-adduit), cette synthèse démontre également qu'il est possible de former un centre quaternaire. Ce résultat est particulièrement important car il nous permet d'envisager d'utiliser cette méthodologie pour accéder à des composés spiranniques au cas où le partenaire de couplage serait une oléfine exocyclique.

De plus, l'indole **13f** est capable de réagir avec des partenaires peu activés tels que l'alcool allylique **14j**, pour former le produit de cyclisation **15fj** (38%), mais la réaction est toutefois plus performante avec un partenaire enrichi tel que **14k**, permettant d'accéder au produit **15fk** (75%).

En revanche, cette méthodologie n'a pas pu être étendue à des partenaires de couplages autres que les alcènes. En effet, aucune réaction n'a lieu lorsqu'un alcyne tel que l'alcool propargylique **14l**, est choisi.

Comme ce qui a pu être observé précédemment, l'usage d'un partenaire de couplage riche permet d'accéder efficacement au produit de cyclisation

L'alcool allylique a ensuite été employé comme oléfine. Nous pouvons considérer cette oléfine comme neutre électroniquement (ni enrichie, ni appauvrie) car bien qu'un hétéroatome soit présent, celui-ci ne se trouve pas en  $\alpha$  de la double liaison et ne doit avoir un effet que très faible sur celle-ci.

#### • Montée en échelle

Une fois les limites du système définies, nous avons étudié l'impact d'une montée en échelle sur la réactivité (Figure 32), et avons donc décidé d'appliquer nos conditions réactionnelles à la synthèse du composé **15fa** qui avait présenté le meilleur rendement.

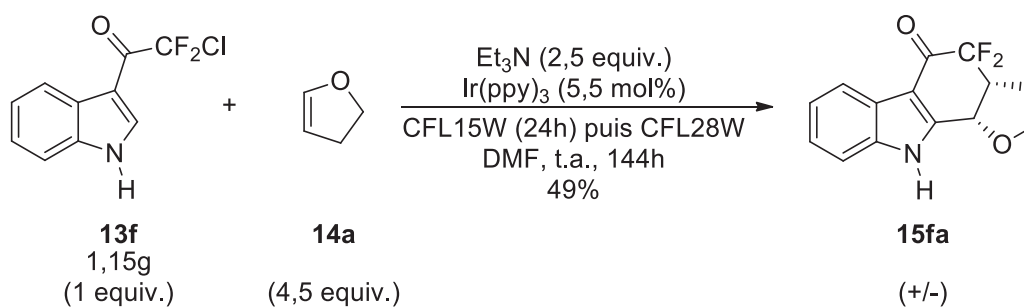


Figure 32. Montée en échelle pour la synthèse du composé **15fa**

Nous avons pu réaliser cette réaction jusqu'à une échelle de 1,15g (5 mmol). Le produit de cyclisation a été généré dans une proportion de seulement 49%, contre 83% à moindre échelle. La réaction a été suivie par RMN du fluor. Dans un premier temps une ampoule CFL15W a été employée, mais au bout de 24h, seulement quelques traces de produit étaient détectées. Le volume de réaction étant relativement important (23mL) et la solution étant complètement opaque, nous avons décidé d'utiliser une lampe plus puissante (CFL 28W) afin de permettre à plus de photons de pénétrer la solution. Dans le but de limiter la perte de photons nous avons également décidé de diminuer la distance entre l'ampoule et le milieu réactionnel.

Après 24h dans ces conditions, une avancée de la réaction a pu être observée et le milieu a été laissé sur irradiation pendant un temps total de 144h (6 jours) et le produit de cyclisation **15fa** a été isolé après traitement et purification avec un rendement de 53%. Il est toutefois important de noter qu'imposer un temps de réaction aussi long a conduit à la formation de nombreux sous-produits jamais observés lorsque la même réaction est réalisée sur 0.5 mmol.

En conclusion, bien que la montée en échelle soit possible, le large volume de solvant employé ne permet pas une pénétration optimale de lumière ce qui impacte négativement sur l'efficacité de la réaction.

### 3. Études mécanistiques

En premier lieu, rappelons qu'il existe deux mécanismes possibles pour un cycle de catalyse photoredox (chapitre 2, figure 29). L'un, le *quenching oxydatif* dans son état excité le photocatalyseur est d'abord oxydé (transfert d'un électron à un accepteur), puis dans un second temps réduit par un donneur pour retourner dans son état fondamental. L'autre, le *quenching réductif*, invoque une réduction de l'état excité du photocatalyseur (par un donneur d'électron) suivi de sa réoxydation pour retourner à son état fondamental. L'enjeu de cette étude mécanistique sera donc de démontrer si le pour chacun des photocatalyseurs employé si un *quenching oxydatif* ou *réductif* est invoqué.

Nous commencerons par l'interprétation des résultats des réactions d'optimisation qui fournissent de bonnes indications quant à la nature du mécanisme impliqué.

- Interprétation des résultats d'optimisation

➤ Complexe de ruthénium Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O

Le premier mécanisme à avoir été étudié est celui du complexe de ruthénium. Les résultats d'optimisations ont été décrit plus tôt dans la Table 1.

Nous remarquons dans un premier temps que la réaction n'a pas lieu en l'absence de Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O ou de lumière (Table 1, entrées 9 et 10). Cela démontre que l'état excité du complexe métallique doit être atteint afin de pouvoir initier la réaction. Ces résultats en mains, nous devons maintenant chercher à savoir si dans son état excité, Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O est oxydé ou réduit par le substrat. La réaction n'ayant pas lieu en l'absence de triéthylamine (entrée 8), indique que celle-ci agit comme *quencher* de la réaction. Cela est confirmé par l'emploi de bases non-oxydables telles que la 2,6-lutidine et du K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (entrées 5 et 6) qui ne permettent pas d'accéder au produit de cyclisation, ce qui indique qu'un *quenching réductif* est mis en jeu.

Cela n'a pas pu être confirmé par des mesures de quenching de fluorescence car les spectres d'émission de **13a** et du photocatalyseur se superposent et empêche la mesure. Ainsi, l'indole 1-phenylsulfonyl-3-chlorodifluoroacétyl **13g** a été choisi pour réaliser les mesures d'extinction de fluorescence du Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O, car ses propriétés spectroscopiques n'interfèrent pas avec celles du complexe.

Dans le but de pouvoir réaliser une expérience de quenching de fluorescence cohérent, il nous a fallu réaliser une nouvelle optimisation des conditions réactionnelle pour confirmer que les mécanismes mis en jeu lorsque le substrat est le naphthalène ou l'indole sont les mêmes. Les résultats sont présentés dans la Table 4. Comme ce qui a été observé avec le naphthalène, il est nécessaire d'impliquer l'état excité du photocatalyseur pour mener à bien la réaction, la réaction n'ayant pas lieu en l'absence de Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O ou de lumière (entrées 2 et 3). De même, la triéthylamine semble être le quencher de la réaction car aucune réaction n'est observée en son absence (entrée 4) et que l'emploi de base non-oxydable ne permettent pas non plus la réaction (entrées 5 et 6).

Ces résultats montrent que le même mécanisme est invoqué lorsque le Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O est le photocatalyseur quelque-soit le substrat naphthalène **13a** ou l'indole **13g**. Dès lors, cela confirme que l'indole **13g** peut être utilisé pertinemment pour réaliser les mesures de quenching de fluorescence et de détermination de rendement quantique pour le complexe de ruthénium.

Entrée	Photocatalyseur	Solvant	Additif	Rendement <sup>b</sup>
<b>1</b>	Ru(bpy) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O	DMF	Et <sub>3</sub> N	73
<b>2</b>	/	DMF	Et <sub>3</sub> N	11 <sup>c</sup>
<b>3<sup>d</sup></b>	Ru(bpy) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O	DMF	Et <sub>3</sub> N	NR
<b>4</b>	Ru(bpy) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O	DMF	/	NR
<b>5</b>	Ru(bpy) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O	DMF	2,6-lutidine	NR

6	Ru(bpy) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O	DMF	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	NR
a) Conditions de réactions : <b>13g</b> (0.55 mmol), <b>14a</b> (2.5 mmol), additif (1.4 mmol), photocatalyseur (5.5 mol%), solvant (2.5 mL), CFL15W, 24h, t.a. b) Rendement isolé. c) Rendement dosé déterminé par RMN du fluor en employant PhOCF <sub>3</sub> comme standard. d) Réaction réalisée dans l'obscurité.				

Table 4. Résultat de l'optimisation de la réaction entre le substrat **13g** et l'oléfine **14a** pour l'étude mécanistique

➤ Complexe d'iridium Ir(ppy)<sub>3</sub>

Les résultats de l'optimisation réalisée lorsque le complexe d'iridium Ir(ppy)<sub>3</sub> est le photocatalyseur de la réaction ont été décrits dans la Table 3.

Les traces de produit (entrée 10) observées en l'absence de photocatalyseur ainsi que la non réactivité du système dans l'obscurité (entrée 11) démontrent que l'excitation du complexe Ir(ppy)<sub>3</sub> est la première étape du processus pour mener à bien la réaction de cyclisation.

Ensuite, nous avons constaté que 8% de produit de cyclisation sont générés en l'absence de triéthylamine (entrée 7), ce qui présuppose que son rôle n'est pas de réduire l'état excité du photocatalyseur, et qu'un *quenching oxydatif* serait cette fois-ci impliqué. C'est ce que nous avons confirmé en utilisant la 2,6-lutidine et le K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (entrée 5 et 6). L'obtention du produit de cyclisation dans un rendement de seulement 9% avec K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> laisse présager que celui-ci est inerte dans cette réaction, alors que le choix de la 2,6-lutidine s'est avéré payant en permettant d'accéder au produit de cyclisation dans un rendement de 68%. Cela démontre que les bases sont utiles pour déprotoner un intermédiaire réactionnel mais ne sont pas des quenchers de la réaction et il est proposé que la réaction suive un *mécanisme oxydatif*.

Pour confirmer nos hypothèses mécanistiques, nous avons mené à bien des mesures de quenching de fluorescence.

- Quenching de fluorescence

Pour procéder aux réactions de quenching de fluorescence, nous avons préparé une solution désoxygénée de Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O ainsi que de Ir(ppy)<sub>3</sub> à une concentration de 10<sup>-5</sup> M dans le DMF anhydre. Après mesure du spectre d'absorption de ces composés, nous avons choisi les longueurs d'ondes d'excitation appropriées à ces composés ( $\lambda = 450$  nm pour Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O et  $\lambda = 400$  nm pour Ir(ppy)<sub>3</sub>). Par la suite, des solutions de quencher [1-phenylsulphonyl-3-chlorodifluoroacetyl indole pour Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O et de 3-chlorodifluoroacetyl indole pour Ir(ppy)<sub>3</sub>] à une concentration 1,5 x 10<sup>-2</sup> M dans le DMF anhydre furent préparées. Ces solutions furent ajoutées de manière fractionnée à la solution de photocatalyseur correspondante. La cuvette réactionnelle a été désoxygénée après chaque ajout. L'intensité du signal d'émission a été mesurée après chaque ajout (valeur d'intégration du signal d'émission). Enfin, la relation  $\frac{I_0}{I} - 1$  face à la concentration de quencher ajoutée a été graphiquement représentée (Figure 33).



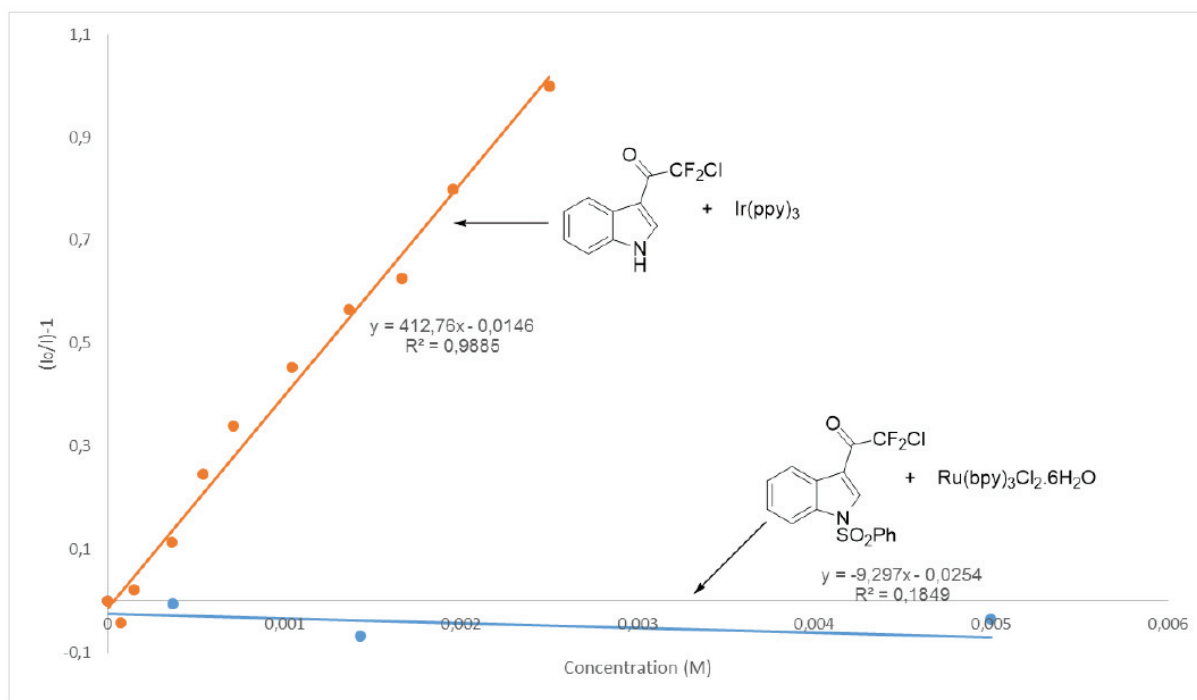


Figure 33. Courbes de Stern-Volmer obtenues

Au final nous avons obtenu deux courbes (une pour chacun des photocatalyseurs), que nous avons représenté sur le même graphique.

Pour le cas du ruthénium (courbe bleue), nous voyons assez clairement que l'intensité d'émission de l'état excité du photocatalyseur reste constante, voire diminue quelque peu, quelque-soit la quantité de substrat ajoutée. Cela nous permet de conclure que dans son état excité le complexe  $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  n'interagit pas avec le substrat de la réaction, et donc de confirmer qu'ici la triéthylamine est premièrement oxydée comme dans un quenching réductif.

Pour le cas de l'iridium (courbe orange), nous voyons au contraire que l'intensité l'émission du photocatalyseur diminue fortement à l'ajout de substrat. La linéarité de la courbe obtenue est caractéristique d'un quenching dynamique, c'est-à-dire d'une interaction proprement bimoléculaire. En d'autres termes, pour cette réaction, l'indole chloro-difluoroacétylé est réduit par l'état excité du complexe d'iridium, comme dans les cas de quenching oxydatif.

Maintenant que nous connaissons la première étape des deux mécanismes, nous devons nous assurer que nous sommes réellement dans un processus catalytique et non en chaîne par la détermination des rendements quantiques.

- Détermination du rendement quantique

Rappelons en premier lieu que le rendement quantique  $\Phi_r$  correspond dans le cas d'une synthèse de produits au ratio du nombre de molécules formées par le nombre de photons absorbés. Il faut donc procéder au suivi de la réaction en quantifiant la quantité de produit de cyclisation généré en fonction du nombre de photons.

Pour cela, nous avons placé dans une cuvette hermétique  $1.5 \times 10^{-7}$  mol de photocatalyseur (Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O ou Ir(ppy)<sub>3</sub>),  $2.7 \times 10^{-6}$  mol de substrat (1-phenylsulphonyl-3-chlorodifluoroacetyl indole ou 3-chlorodifluoroacetyl indole),  $1.2 \times 10^{-5}$  mol de 2,3-dihydrofurane, et  $6.8 \times 10^{-6}$  mol de triethylamine dans du DMF anhydre. Le mélange ainsi formé est désoxygéné.

L'excitation a été réalisée à 380 nm pour l'iridium et à 440 nm pour le ruthénium en présence et en absence de réactifs. Afin de confirmer la stabilité des photocatalyseurs seuls dans les conditions réactionnelles, leur fluorescence a été suivie au cours du temps. Aucun photoblanchissement n'a été observé pour le l'iridium alors qu'une dégradation mineure (environ 10%) a été observée pour le ruthénium.

La puissance incidente d'irradiation a été mesurée en présence et en absence de réactifs, ce qui permet de déterminer la puissance absorbée  $P_{abs}$  (W). Grâce à cette valeur, il est possible de remonter à la valeur d'énergie absorbée  $E_{abs}$  (J) en fonction du temps d'irradiation  $t_{irr}$  (s) par la relation suivante :

$$E_{abs} = P_{abs} * t_{irr}$$

En divisant cette valeur par l'énergie d'un photon, il est possible d'accéder au nombre de mole de photon absorbés :

$$n_{photon} = \frac{E_{abs}}{E_{photon}}$$

Où  $E_{photon}$  (J/mol) correspond à l'énergie d'un seul photon, définie l'équation :

$$E_{photon} = \frac{N_a * h * c}{\lambda_{irr}}$$

Où  $N_a$  est la constante d'Avogadro,  $h$  la constante de Planck,  $c$  la vitesse de la lumière et  $\lambda_{irr}$  la longueur d'onde d'irradiation.

L'évolution de la réaction a été suivie par analyse successive par GC/MS du milieu réactionnel. Le taux de conversion a été déterminé par intégration des signaux obtenus sur le spectre de GC ; ceux-ci ont été corrigés en utilisant le facteur de réponse (produit/substrat), préalablement obtenu par l'injection équimolaire du substrat et du produit de cyclisation. Le taux de conversion  $X_r$  obtenu nous permet d'accéder au nombre de mole de produit de cyclisation formé par grâce à l'équation suivante :

$$N_{prod} = n_{réactif} * X_r$$

Où  $n_{réactif}$  est le nombre de moles de réactif (indole 1-phenylsulphonyl-3-chlorodifluoroacetyl ou indole-3-chlorodifluoroacetyl) initialement introduites au milieu réactionnel.

D'après ces valeurs, le rendement quantique peut être facilement obtenu par la relation :

$$\Phi_r = n_{prod} / n_{photon}$$

Donnant ainsi les valeurs de :

$$\Phi_r^{Iridium} = 0.063$$

$$\Phi_r^{Ruthenium} = 0.021$$

Dans les deux cas, nous constatons que les valeurs de  $\Phi_r$  obtenues sont bien inférieures à 1, ce qui certifie que dans les deux cas un processus catalytique est en jeu et non pas un processus en chaîne. Ces résultats confirment donc le mécanisme de catalyse photoredox. Ceci est une donnée primordiale qui nous permet de proposer une série de mécanismes.

- Propositions mécanistiques

- Complexe de ruthénium

Au vu des résultats obtenus jusqu'à présent, nous savons que nous sommes dans un processus de photocatalytique où la première étape correspond à l'excitation du complexe de ruthénium  $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , puis à sa réduction par la triéthylamine. Nous savons également que lorsque le substrat est l'indole-1-phenylsulfonyl-3-chlorodifluoroacétyle **13g**, le produit déprotégé est obtenu en fin de réaction. Ainsi, nous proposons le mécanisme décrit en Figure 34.

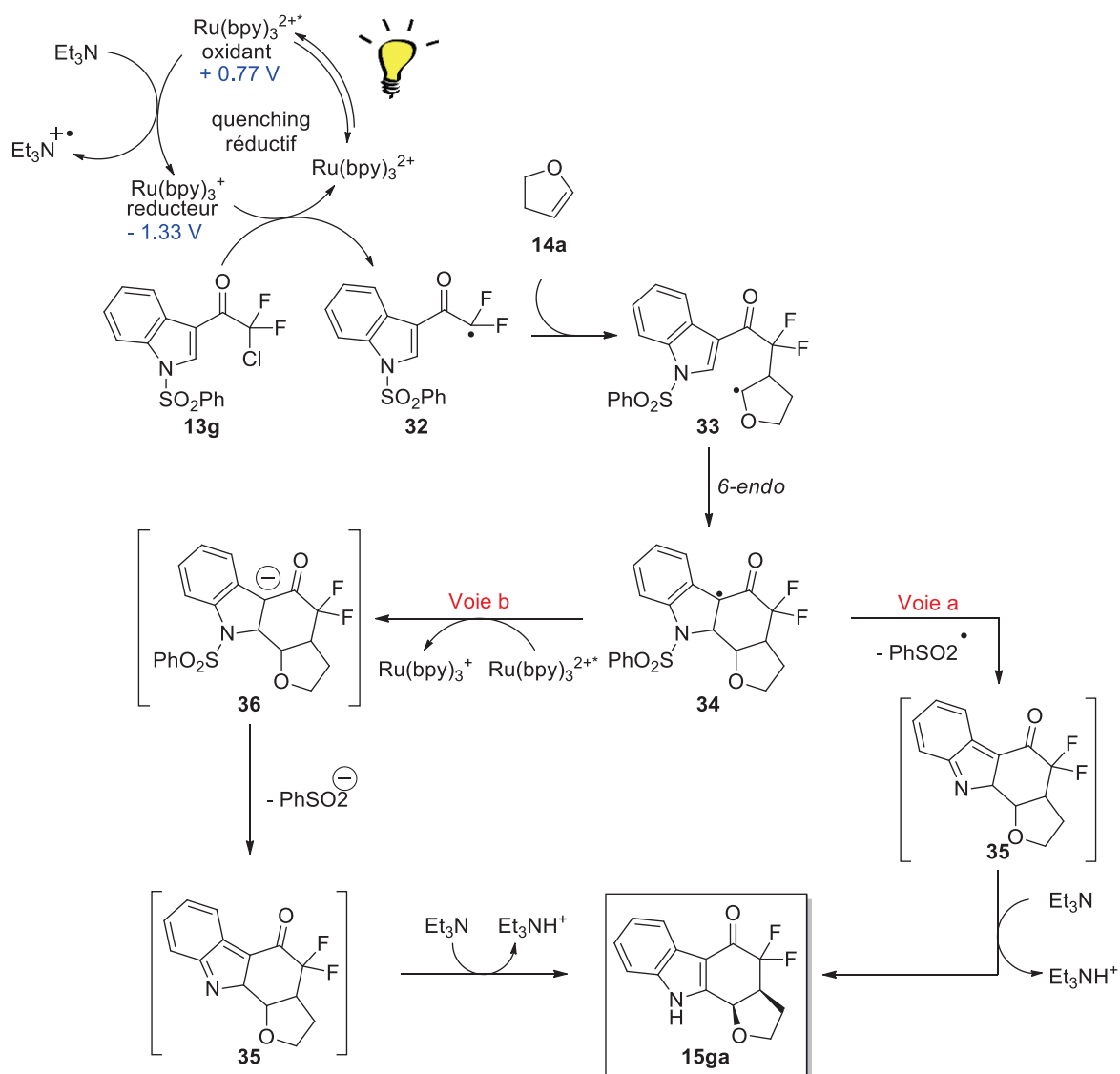


Figure 34. Mécanisme proposé pour le complexe de ruthénium avec le substrat **13g**

Le complexe de ruthénium (II) est tout d'abord excité à la lumière visible, puis est réduit par la triéthylamine pour générer le réducteur de ruthénium (I). Celui-ci est réoxydé par le substrat **13g**, pour d'un côté revenir à son état fondamental et commencer un nouveau cycle et de l'autre côté générer

le radical **32**. En présence de 2,3-dihydrofurane **28a**, le radical réagit avec l'oléfine pour former le radical le plus stable **33**, puis cyclise en 6-endo (à l'instar du mécanisme électrochimique) pour donner l'intermédiaire radicalaire **34**. Dès lors, deux possibilités s'offrent à nous : soit la voie a, où le radical est  $\text{PhSO}_2\cdot$  est éliminé pour former l'intermédiaire **35** qui en présence de base permet d'obtenir le produit de cyclisation **15ga** ; soit la voie b, où le radical **34**, comme dans le mécanisme électrochimique serait réduit par une unité de  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  pour donner l'anion **36** qui conduirait à la perte de l'anion  $\text{PhSO}_2^-$ . L'intermédiaire **35**, ainsi formé, serait comme pour la voie a, déprotonné pour arriver au produit de cyclisation **15ga** désiré.

Comme l'avons vu tout au long de ce paragraphe, les mécanismes induisant le complexe de ruthénium ne semble pas différer que le substrat soit l'indole-1-phenylsulfonyl-3-chlorodifluoroacétyle ou le naphthalène **13a**. Nous pouvons donc nous permettre de proposer le mécanisme présenté sur Figure 35.

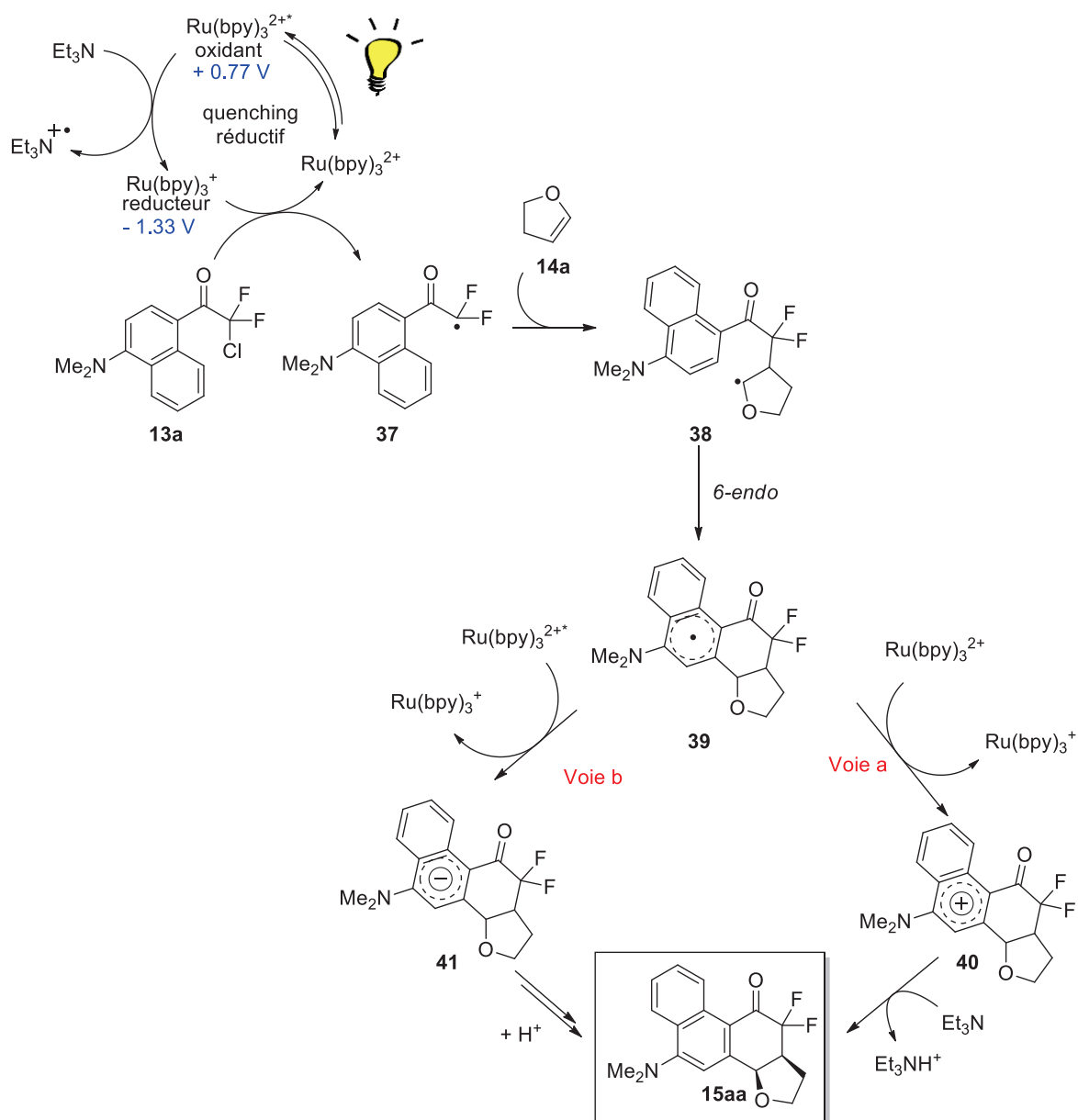


Figure 35. Mécanisme proposé pour le complexe de ruthénium avec le substrat **17a**

La première étape est la même, à savoir l'excitation du complexe de Ru(II) par la lumière visible puis sa réduction par la triéthylamine pour donner le Ru(I) apte à réduire le substrat de départ **13a**, se régénérant ainsi pour compléter le cycle catalytique. Quant au substrat réduit, il se fragmente rapidement pour former le radical **37**, capable de réagir avec le 2,3-dihydrofurane **14a**, et de former le un radical stabilisé **38**, disposé à former l'intermédiaire radicalaire **39**. A partir d'ici, encore une fois, deux voies sont envisageable pour conduire au produit de cyclisation désiré. La voie a, où le radical **39** est oxydé par le Ru(II) pour former le cation stable **40** qui en présence de base mène au produit de cyclisation **19aa**. L'autre voie probable, la voie b, passe par la réduction du radical **39** en anion **41**. Qui après extraction d'un proton pourrait conduire au produit réaromatiser **15aa**.

Bien que les voies b proposées sont communes aux deux substrats, aucun élément expérimental ne nous permet d'écarter les voies a, et donc de conclure sur l'exactitude de la terminaison des mécanismes.

#### ➤ Complexe d'iridium

En ce qui concerne le mécanisme probable impliquant le catalyseur d'iridium Ir(ppy)<sub>3</sub> les indications expérimentales obtenues jusqu'à présent nous informe que, qu'un cycle catalytique est invoqué et que la première étape de ce cycle est l'excitation du photocatalyseur par la lumière visible. De même, nous savons que le substrat est en premier lieu réduit par le complexe excité. Nous avons également appris que l'emploi de base ne servait pas à la régénération du photocatalyseur mais qu'elle était essentielle pour déprotoner un intermédiaire réactionnel. Au vu de toutes ces données, nous pouvons proposer le mécanisme décrit dans la Figure 36.

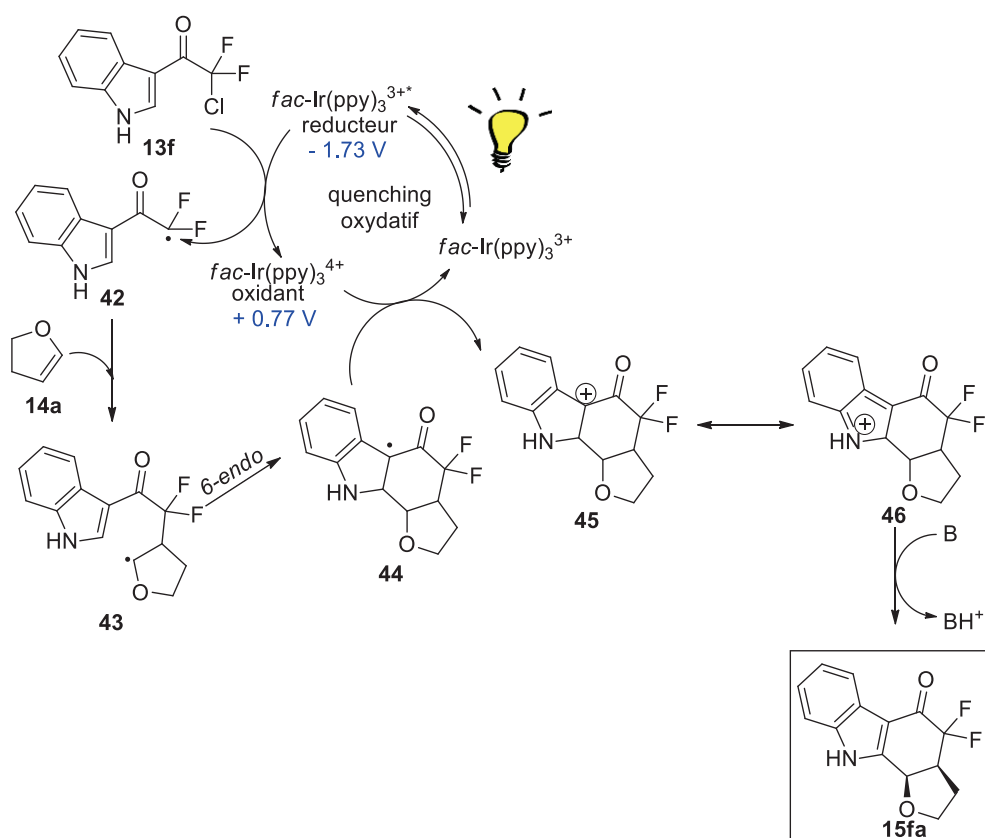


Figure 36. Mécanisme proposé pour le complexe d'iridium

Le complexe Ir(III) est dans un premier temps excité par la lumière visible pour conduire à sa forme excitée. Dans cet état, il est apte se faire oxyder en Ir(IV) par l'indole-3-chlorodifluoroacétylé **13f**, formant ainsi le radical **42**. Ce radical, comme dans les différents mécanismes présentés jusqu'à présent, réagit avec le 2,3-dihydrofurane **14a**, pour former le radical-adduit stabilisé **43**, qui peut cycliser rapidement en *6-endo* pour atteindre la forme **44**. Dans cet état, un électron peut être transféré au complexe Ir(IV) pour régénérer d'une part le photocatalyseur de départ et d'autre part pour former le cation **45**, qui en milieu basique permet d'accéder au produit de cyclisation désiré **15fa**.

## D) Conclusions et perspectives

En conclusion à ce chapitre, nous avons pu développer une méthode de synthèse tétracycliques *gem*-difluoroacétylés par transfert monoélectronique. De même, la stratégie employée a pu être étendue à une variété de substrat et d'oléfines. Par cela, nous avons pu constater que la plus oléfine et le substrat choisis étaient électroniquement enrichis, plus efficace était la réaction. Malgré cela, la catalyse électrochimique et photoredox ont pu être employées comme deux voies complémentaires d'accès à une diversité de molécules.

Bien que la plupart du temps la catalyse électrochimique et la catalyse photoredox ont conduit à la formation des produits de cyclisation dans des rendements proches, chacune de ces deux méthodes présente des avantages et des inconvénients qui leur sont propres. D'un côté, la *catalyse photoredox*

est facile à mettre en œuvre d'un point de vue matériel et nécessite une charge catalytique relativement faible. En revanche les temps de réactions sont assez long, ce qui peut être gênant si un réactif ou le produit n'est pas stable dans les conditions de la réaction. De plus, comme nous avons pu le constater, la montée en échelle n'est pas aisée en utilisant une verrerie classique en raison de la difficulté pour les photons de pénétrer la solution pour exciter le photocatalyseur. En revanche, comme nous avons constaté lors des déterminations de rendements quantique (à dilution importante) que la réaction était plus rapide et générait moins de sous-produits, nous pensons que l'emploi d'un microréacteur en flux continu<sup>11</sup> pourrait nous permettre de résoudre les problèmes d'échelles et de même pourrait permettre de diminuer la formation de sous-produits.

A l'inverse, l'expérience de notre laboratoire nous permet de dire que la montée en échelle en *catalyse électrochimique* est beaucoup plus facile à réaliser. Ceci est un avantage majeur de cette méthode, en plus du fait que la possibilité de quantifier le nombre d'électrons introduits au système permet de donner d'importantes indications mécanistiques. De même, à l'inverse de la catalyse photoredox, ici, les temps de réactions sont relativement court (en moyenne 2h pour nos exemples). En revanche, l'appareillage nécessaire pour mener à bien des synthèses électrochimiques est beaucoup plus onéreux que celui de la catalyse photoredox, ce qui peut apparaître comme une véritable limitation. Également, la quantité de médiateur redox nécessaire au déroulement d'une réaction est assez élevé, malgré son faible coût.

Au vu des résultats obtenus, nous souhaitons à présent présenter la viabilité de la stratégie de catalyse photoredox à des réactifs plus complexes. Pour cela, nous nous sommes intéressés à la possibilité d'accéder à des composés spiranniques en utilisant des oléfines *exo*-cycliques. Ce travail a été effectué en collaboration avec le Dr. David Gueyrard de notre unité qui nous préparé une série d'oléfines *exocycles* dérivées de sucres.

## E) Résultats préliminaires

D'après les résultats présentés précédemment, nous savons qu'il est possible de former un carbone quaternaire par notre stratégie de catalyse photoredox, qu'un hétéroatome en  $\alpha$  de la double liaison ainsi que son enrichissement électronique sont des facteurs permettant de favoriser la réaction. En conséquence, les oléfines *exo*-cycliques dérivées de sucres nous sont apparues comme de bons candidats dans le but de former des composés spiranniques.

L'oléfine *exo*-cyclique **14m** a donc été préparée et placée dans nos conditions réactionnelles en présence de l'indole-3-chlorodifluoroacétylé **13f**, le substrat qui nous avait conduit aux meilleurs résultats à ce jour (Figure 37).

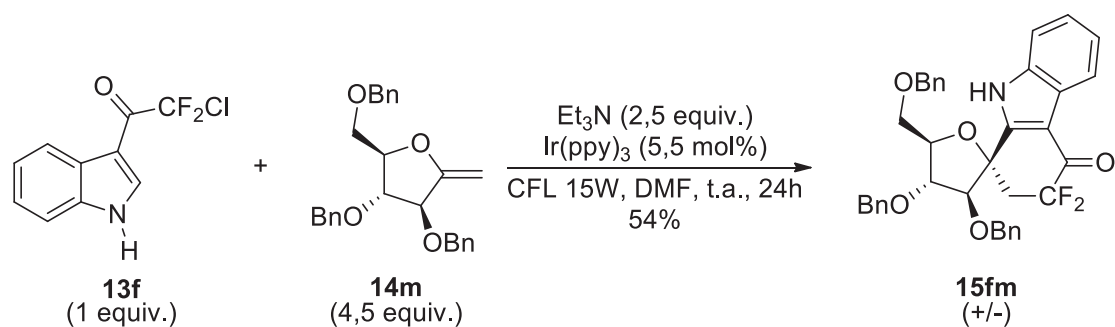


Figure 37. Obtention de l'indole tétracyclique spirannique **15fm**

Après une purification difficile, le produit de cyclisation **15fm** a été obtenu avec un rendement acceptable de 54%. Ce rendement, est assez proche de celui obtenu avec l' $\alpha$ -methylstyrène **14i** (47%) où un carbone quaternaire était formé en cours de réaction. Fort de ce résultat prometteur, nous avons voulu optimiser les conditions réactionnelles. Les résultats obtenus sont présentés dans la Table 5.

Entrée	Photocatalyseur	Solvant	Additif	Rendement <sup>b</sup>
<b>1</b>	$\text{Ir}(\text{ppy})_3$	DMF	$\text{Et}_3\text{N}$	54%
<b>2</b>	$\text{Ir}(\text{ppy})_3$	DMSO	$\text{Et}_3\text{N}$	10% <sup>c</sup>
<b>3</b>	$\text{Ir}(\text{ppy})_3$	$\text{CH}_3\text{CN}$	$\text{Et}_3\text{N}$	Traces <sup>c</sup>
<b>4</b>	$\text{Ir}(\text{ppy})_3$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$\text{Et}_3\text{N}$	33% <sup>c</sup>
<b>5</b>	$\text{Ir}(\text{ppy})_3$	DMF	/	7% <sup>c</sup>
<b>6</b>	$\text{Ir}(\text{ppy})_3$	DMF	2,6-lutidine	15% <sup>c</sup>
<b>7</b>	$\text{Ir}(\text{ppy})_3$	DMF	$\text{K}_2\text{HPO}_4$	26% <sup>c</sup>
<b>8<sup>d</sup></b>	$\text{Ir}(\text{ppy})_3$	DMF	$\text{Et}_3\text{N}$	5% <sup>c</sup>
<b>9</b>	/	DMF	$\text{Et}_3\text{N}$	NR
<b>10<sup>e</sup></b>	$\text{Ir}(\text{ppy})_3$	DMF	$\text{Et}_3\text{N}$	NR
<b>11</b>	$\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	DMF	$\text{Et}_3\text{N}$	47% <sup>c</sup>

a) Conditions de réactions : **13f** (0.55 mmol), **14m** (2.5 mmol), additif (1.4 mmol), photocatalyseur (5.5 mol%), solvant (2.5 mL), CFL15W, 24h, t.a. b) Rendement isolé. c) Rendement dosé déterminé par RMN du fluor en employant  $\text{PhOCF}_3$  comme étalon interne. d) Photocatalyseur 1 mol%. e) Réaction réalisée dans l'obscurité.

Table 5. Optimisation des conditions réactionnelles avec le substrat **13f** et l'exoglycal **14m**

La réaction est apparue comme étant sensible aux effets de solvant. Le rendement du produit de cyclisation est de 54% dans le DMF (entrée 1), alors que dans le DMSO ce dernier est proche de 10% (entrée 2). Des traces de produit sont observées dans l'acétonitrile, (entrée 3), mais dans le dichlorométhane, le rendement atteint 33% (entrée 4).



En l'absence de base, le produit de cyclisation est obtenu avec un rendement de 7% (entrée 5). Le rendement peut être amélioré par l'ajout de 2,6-lutidine (entrée 6) ou de  $K_2HPO_4$  (entrée 7). Ces résultats indiquent qu'un mécanisme de *quenching oxydatif* est mis en jeu, où le rôle de la base étant de déprotonner un intermédiaire réactionnel.

Les réactions de contrôle en absence de photocatalyseur ou de lumière (entrées 9 et 10) confirment qu'il est nécessaire de former d'abord l'état excité du photocatalyseur pour débiter le processus.

Enfin, il est intéressant de constater que le rendement obtenu lorsque le complexe de ruthénium est utilisé restait relativement haut en atteignant 47% (entrée 11).

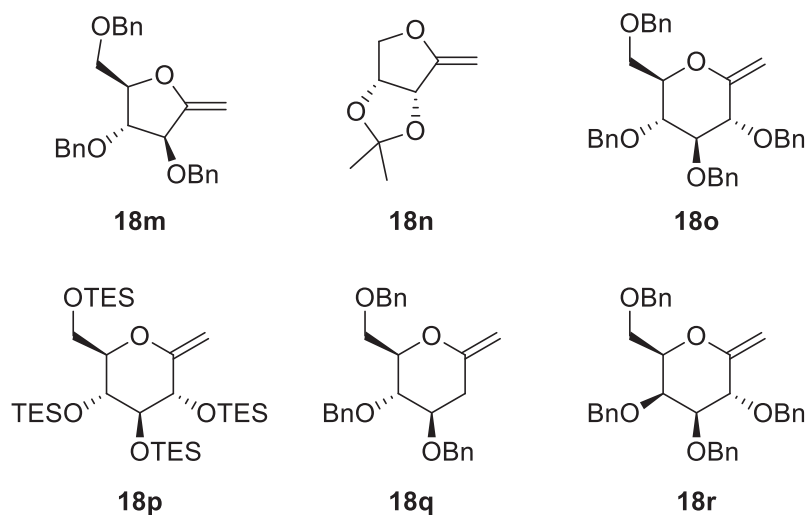
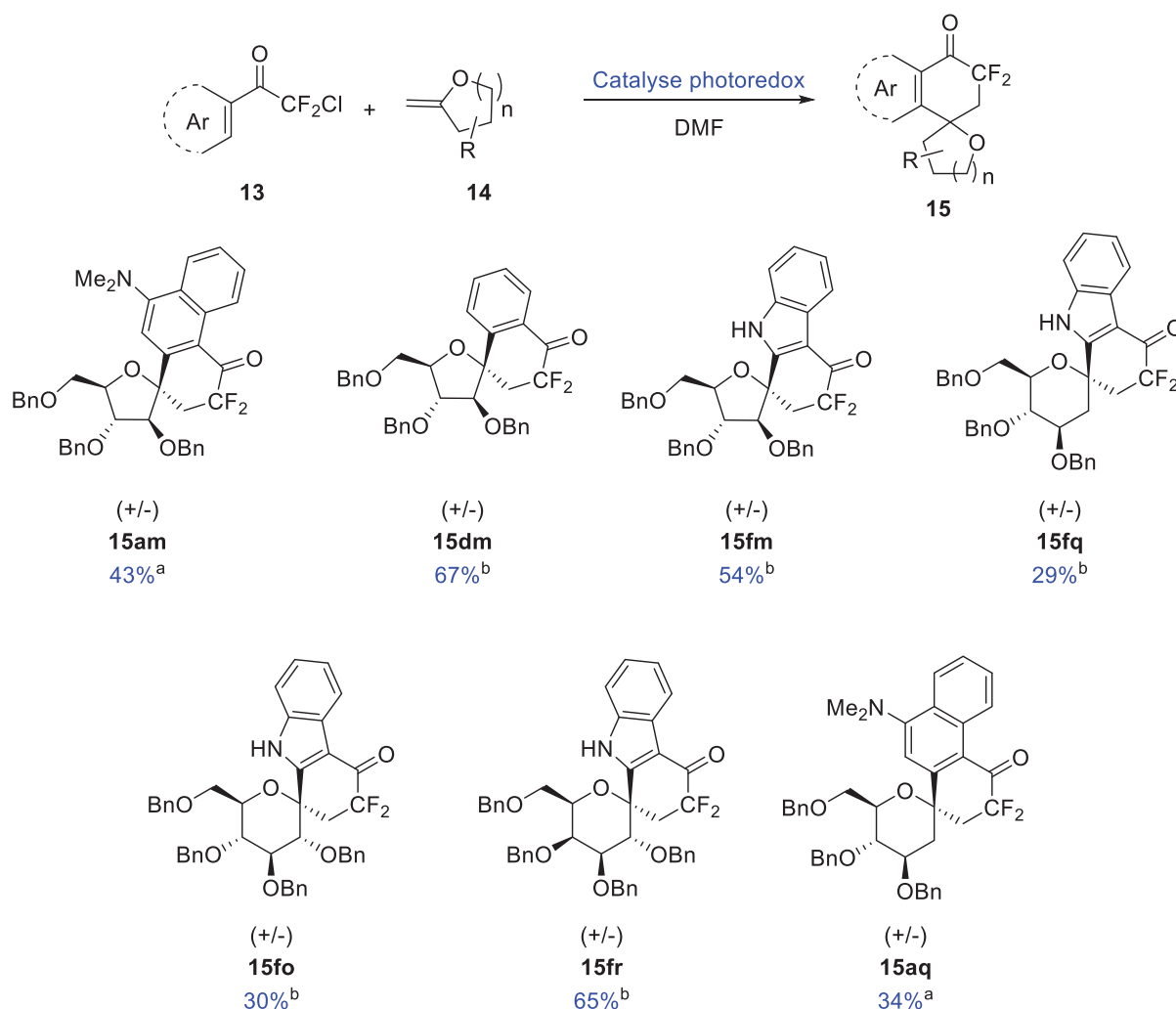


Figure 38. Exoglycals étudiés à ce jour

A ce jour, six différentes oléfines *exo*-cycliques ont été employées pour nos réactions de cyclisation (Figure 38). Afin d'acquérir une meilleure compréhension de cette réactivité, nous avons choisi de les faire réagir avec deux autres substrats en plus de l'indole **13f**, à savoir le naphthalène **13a** et l' $\alpha$ -chloro- $\alpha$ -difluoroacetophenone **13d**. Dans la suite de ce paragraphe, nous présenterons les résultats obtenus pour chaque oléfine.



<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : **13** (0.55 mmol), **14** (2.50 mmol), Ru(bpy<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (5.5 mol%), Et<sub>3</sub>N (1.40 mmol), DMF (2.5 mL), lampe fluorescente 15W, t.a., sous atmosphère inerte, 24h, <sup>b</sup> Ir(ppy)<sub>3</sub> est employé comme photocatalyseur

Figure 39. Produits spiranniques obtenus **15**

L'ensemble des produits spiranniques synthétisés sont présentés dans la Figure 39.

Le produit de cyclisation **15am** est issu du couplage entre l'*exo*-glycal **14m** et le naphthalène **13a** avec un rendement de 43% ; toutefois, la réaction est plus efficace avec le substrat **13d**, le produit de cyclisation **15dm** est accessible dans un meilleur rendement de (67%).

Le choix d'une oléfine électroniquement appauvrie telle que l'*exo*-glycal **14n**, est comme nous l'avons décrit tout au long de ce chapitre, préjudiciable à la réaction. En effet, aucune réaction n'est constatée entre celle-ci et l'indole **13f**. De plus, l'impact des effets conformationnel et/ou de gêne stérique pouvant influencer sur le rendement (présence d'un motif *gem*-diméthyle) sont à ce jour à déterminer.

Par la suite, nous avons voulu savoir si en augmentant la taille du cycle, un effet pouvait être constaté. Un cycle à 6 chaînons étant moins tendu qu'un cycle à 5 chaînons, il peut être enclin à déformations pouvant potentiellement inhiber la réactivité.

La synthèse du produit **15fo** que le choix d'un partenaire de couplage cyclique à 6 carbones impacte directement sur le rendement de la réaction par des effets de conformation. Cette hypothèse est

confirmée par la préparation du produit **15fq** pour laquelle, le rendement reste proche de 30%. En plus, un effet de la stéréochimie de l'*exo*-glycal partenaire a été mis en évidence par la synthèse du produit **15fr**, où le rendement est drastiquement amélioré. Dans ce cas, il semble que l'approche spatiale des deux réactifs est favorisée par une interaction entre l'hétérocycle et le O-benzyle ou par une diminution de l'encombrement stérique. Nous avons donc décidé de présenter à cette oléfine les deux autres substrats que nous avons employé dans ce paragraphe (Figure 40).

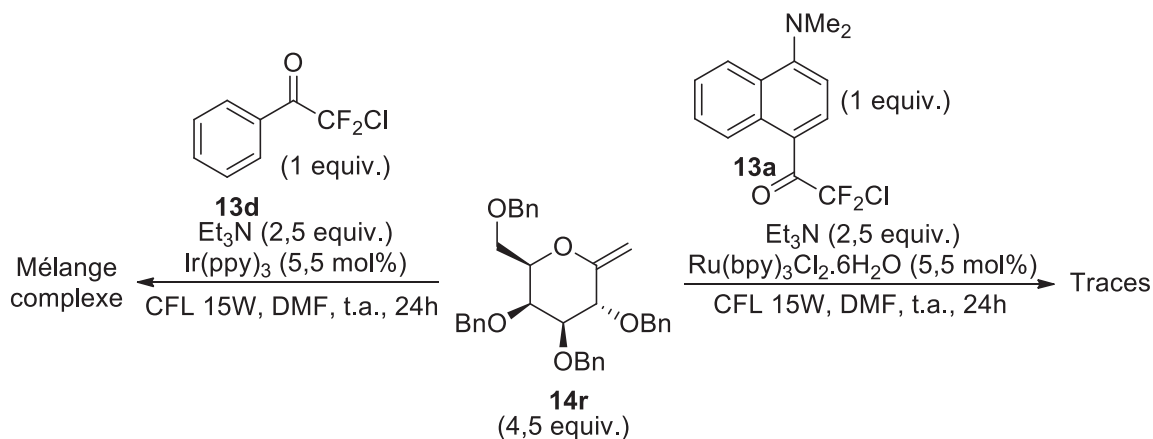


Figure 40. Effet de l'inversion de configuration d'un carbone en fonction du substrat

Dans ces conditions, que le substrat soit le naphthalène **13a**, ou l'acétophénone **13d**, il est possible que la cyclisation ait eu lieu mais soit très peu efficace. Dans le cas du naphthalène, des traces de produit ont pu être détectées par RMN du fluor. Très majoritairement le substrat naphthalénique n'ayant pas réagi. En ce qui concerne le cas du substrat **13d**, ici un mélange très complexe a été obtenu. Là aussi il est possible d'envisager la présence du produit de cyclisation par RMN du fluor. En revanche certains sous-produits générés pourraient correspondre en RMN du fluor à ceux générés lorsque le substrat est placé dans les conditions réactionnelles en absence de partenaire de couplage. En d'autres termes il semblerait que pour une raison qui nous échappe encore, la forme réduite du substrat ne puisse pas ou que peu réagir avec l'*exo*-glycal **14r**.

La préparation du produit **15aq**, nous a permis de confirmer ces résultats où la tension du cycle impact durablement le rendement de la réaction.

Un autre effet que nous avons mis en évidence est que ces réactions sont sensibles aux effets d'encombrement stérique. En effet, le choix d'une oléfine protégée par des groupements triéthylsilylles (TES) **14p**, aucune réaction n'est observée avec l'indole **13f**. La substitution du partenaire de couplage peut donc devenir une limitation de cette méthodologie.

## F) Partie expérimentale

### Généralités

Les différents solvants anhydres utilisés (DMF, éther diéthylique) ainsi que les réactifs nécessaires à la réalisation des réactions et purifications sont obtenus de sources commerciales et utilisés sans autre forme de purification. Les solvants pour réaction suivants : DCM, THF, Toluène, Acétonitrile et MeOH, sont obtenus directement du purificateur de solvant. La triéthylamine été distillée avant utilisation. Les spectres de NMR du proton  $^1\text{H}$ , fluor  $^{19}\text{F}$  et carbone  $^{13}\text{C}$  ont été acquis sur des appareils Bruker Avance 300, à 300 MHz, 282 MHz et 75 MHz, respectivement ou sur un appareil Bruker Avance 400, à 400MHz (RMN  $^1\text{H}$ ) et à 101 MHz (RMN  $^{13}\text{C}$ ).

Les déplacements chimiques  $\delta$ , sont donnés en ppm (s = singlet, d = doublet, dd = doublet de doublet, t = triplet, m = multiplet, br = broad) relatifs au pic résiduel du solvant ( $\delta\text{H} = 7.26$  ppm for  $\text{CHCl}_3$ ,  $\delta\text{C} = 77.0$  ppm for  $\text{CDCl}_3$ ). Les constantes de couplages (J) sont données en Hertz (Hz).

Les Chromatographies sur Couche Mince (CCM) sont réalisées sur des plaque de gel de silice Merck silica Gel 60 F254 et révélée par irradiation sous lampe UV. Dans des cas nécessaires, la révélation peut est réalisée en imprégnant la plaque dans une solution EtOH/H<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (7/2/1) puis en la chauffant à l'aide d'un pistolet à chaleur.

Les chromatographies sur gel de silices ont été effectué en employant Macherey-Nagel Silica gel 60M (0.04-0.063 mm).

Les spectres masses a été aqoise sur un appareil micrOTOF-Q [EI ou ESI<sup>+</sup>].

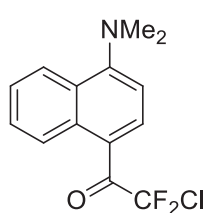
Les points de fusion (non corrigés) ont été mesuré dans des capillaires introduit dans un appareil Büchi.

Les solvants de chromatographie sont : les dichlorométhane DCM, l'éther de pétrole EP, l'acétate d'éthyle AcOEt et le méthanol MeOH.

## Modes opératoires et analyses

Le composé **13a** a été obtenu grâce à des conditions décrites dans la littérature<sup>3b</sup>.

### **2-chloro-1-(4-(dimethylamino)naphthalen-1-yl)-2,2-difluoroethanone (13a)**



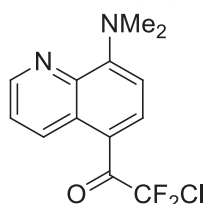
**Aspect** : solide jaune. **P.f.** : 80-81°C.

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  8.97 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.26 (dt,  $J = 8.4, 1.9$  Hz, 1H), 8.22 (dd,  $J = 8.5, 0.9$  Hz, 1H), 7.65 (ddd,  $J = 8.6, 6.8, 1.4$  Hz, 1H), 7.54 (ddd,  $J = 8.2, 6.9, 1.3$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.10 (s, 6H). **RMN  $^{19}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  -57.78. **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  181.29 (t,  $J = 26.8$  Hz), 157.91, 134.29 (t,  $J = 5.3$  Hz), 129.22, 127.55, 126.26, 125.67, 125.51, 121.05 (t,  $J = 305.0$  Hz), 117.90, 110.30,

44.51.

Les composés **13b** et **13c** ont été obtenus grâce à des conditions décrites dans la littérature<sup>7</sup>.

### **2-chloro-1-(8-(dimethylamino)quinolin-5-yl)-2,2-difluoroethanone (13b)**

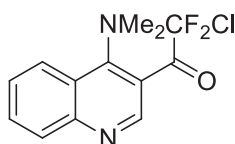


**Aspect** : solide orange. **P.f.** : 37-39°C.

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  9.53 (dd,  $J = 8.8, 1.5$  Hz, 1H), 8.82 (dd,  $J = 3.9, 1.6$  Hz, 1H), 8.30 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 1H), 6.87 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 3.43 (s, 6H). **RMN  $^{19}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  -57.05. **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  179.64 (t,  $J = 26.5$

Hz), 155.44, 146.32, 140.92, 135.72 (t,  $J = 5.1$  Hz), 134.57, 130.78, 123.65, 121.02 (t,  $J = 304.7$  Hz), 113.06, 109.75, 44.33.

### 2-Chloro-1-(4-(dimethylamino)quinolin-3-yl)-2,2-difluoroethanone (13c)



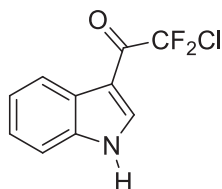
**Rendement** : 32%. **Aspect** : solide jaune.

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  9.00 (s, 1H), 8.18 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.84 – 7.74 (m, 1H), 7.56 (dd,  $J = 11.9, 4.8$  Hz, 1H), 3.21 (s, 6H). **RMN  $^{19}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  -59.92. **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, Acetone- $d_6$ )**  $\delta$  160.12, 151.74, 149.99, 149.92, 132.41, 130.87, 130.43, 127.17, 126.78, 124.80 (t,  $J = 236.3$  Hz), 115.36, 45.68.

**HRMS (ESI)**: masse exacte calculée pour  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}$ )  $m/z$  285.0601, mesurée  $m/z$  285.0600.

### 3-Chlorodifluoroacetyl indole (13f)

Sous atmosphère inerte 8.5 mmol d'indole **22**, sont dissout dans 5 mL de toluène et placés à 0°C. Parallèlement, 21.3 mmol de d'anhydride chlorodifluoroacétique sont dilués sous atmosphère inerte dans 27 mL de toluène. Puis, la solution est additionné à la solution d'indole à 0°C. Après 6h d'agitation à 0°C, une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  est lentement additionnée (30 mL). Le mélange est ensuite extrait avec de l'acétate d'éthyle (2 x 40 mL). La phase organique est ensuite séchée par l'ajout de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  puis les solvants sont évaporés. Le résidu obtenu est recristallisé dans l'éthanol, puis lavé avec de l'éther diéthylique (2 x 10 mL) pour conduire à l'indole chlorodifluoroacétylé **13f**, pur.



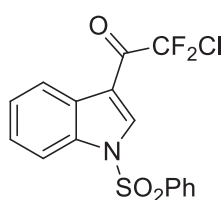
**Rendement** : 83%. **Aspect** : solide blanc. **P.f.** : 207-208°C.

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )**  $\delta$  12.66 (s, 1H), 8.49 – 8.45 (m, 1H), 8.22 – 8.15 (m, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 2H). **RMN  $^{19}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )**  $\delta$  -59.98. **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )**  $\delta$  175.75 (t,  $J = 28.5$  Hz), 137.14, 136.60, 126.20, 124.18, 123.31, 121.19, 120.67 (t,  $\text{CF}_2$ ,  $J = 303.8$  Hz), 113.00, 107.36.

**LRMS (ESI)**  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 230.0$ .

### 1-Phenylsulphonyl-3-chlorodifluoroacetyl indole (13g)

Sous atmosphère inerte, 4.74 mmol d'une suspension d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile est dissout à 0°C dans 18 mL de DMF anhydre. Parallèlement, l'indole 3-chlorodifluoroacétylé **13f** est dissout sous atmosphère inerte dans 18 mL de DMF anhydre puis à 0°C est canulé à la solution d'hydrure de sodium. Le milieu est agité 1h à 0°C, puis 3.32 mmol de chlorure de phenyl-sulfonyl est lentement ajouté à la réaction. Le milieu est laissé se réchauffer jusqu'à température ambiante puis est laissé sous agitation 17h. L'hydrolyse est ensuite réalisée par l'ajout de 25 mL d'une solution de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturée est ensuite utilisée pour hydrolyser la réaction puis le mélange est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 30 mL). Les fractions organiques sont jointes puis lavée avec de l'eau (3 x 30 mL) et enfin avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 30 mL). La phase organique est séchée avec  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , puis est filtrée. Les solvants sont éliminés du filtrat par évaporation sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique (EP/DCM : 7/3) pour conduire au produit protégé **13g**, pur.



**Rendement** : 87%. **Aspect** : solide blanc. **P.f.** : 131-132°C.

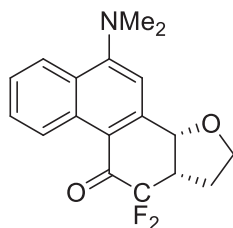
**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.46 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.37 – 8.31 (m, 1H), 7.95 – 8.02 (m, *J* = 5.4, 3.8, 2.4, 1.5 Hz, 3H), 7.69 – 7.62 (m, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 7.49 – 7.38 (m, 2H). **RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -61.77. **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 177.19 (t, *J* = 30.2 Hz), 136.99, 135.12, 134.82 (t, *J* = 7.0 Hz), 134.43, 129.92, 127.80, 127.36, 126.72, 125.67, 124.21, 120.17 (t, *J* = 302.6 Hz), 113.32, 112.69.

**HRMS (ESI)**: masse exacte calculée pour [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>ClF<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>S) *m/z* 370.0111, mesurée *m/z* 370.0108.

## Procédure générale pour les réactions de cyclisation :

Dans un ballon préalablement séché, 0.55 mmol de substrat chlorodifluoroacétylé **13** sont dissout sous atmosphère inerte dans 2.5 mL DMF. Le milieu est ensuite désoxygéné par bullage sous flux d'argon sous agitation pendant 15 minutes. Suite à ce temps, puis l'oléfine **14** (2.5 mmol) et le photocatalyseur (5.5 mol%) sont introduits et le mélange est à nouveau désoxygéné 10 minutes. Enfin, la base (triéthylamine distillée) est additionnée et la solution (1.4 mmol) est placée à 4 centimètres d'une ampoule CFL 15W et irradiée pendant 24h sous agitation à température ambiante. L'hydrolyse est ensuite réalisée par l'ajout de 2 mL d'une solution de NH<sub>4</sub>Cl saturée est ensuite utilisée pour hydrolyser la réaction puis le mélange est extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 15 mL). Les fractions organiques sont jointes puis lavée avec de l'eau (3 x 15 mL) et enfin avec une solution saturée de chlorure de sodium (1 x 15 mL). La phase organique est séchée avec Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, puis est filtrée. Les solvants sont éliminés du filtrat par évaporation sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique pour conduire au produit pur **15**.

### **5-(Diméthylamino)-11,11-difluoro-1,2,11,11a-tetrahydrophenanthro[1,2-b]furan-10(3aH)-one (15aa)**



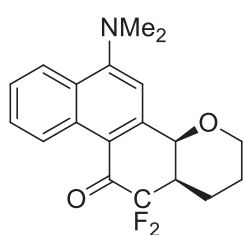
**Eluant** : EP / AcOEt : 90/10. **Rendement** : 71%. **Aspect** : solide brun. **P.f.** : 97-99°C.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 9.32 (dd, *J* = 8.7, 0.7 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.69 – 7.62 (m, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.33 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.04 – 3.93 (m, 1H), 3.92 – 3.82 (m, 1H), 3.52 – 3.32 (m, 1H), 3.08 (s, 6H), 2.41 – 2.25 (m, 1H), 2.16 – 1.92 (m, 1H). **RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -99.58 (dd, *J* = 261.9, 12.2 Hz), -111.60 (dd, *J* = 261.9, 10.5 Hz). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 184.43 (t, *J* = 26.3 Hz), 158.06, 144.57, 132.84, 129.34, 127.19, 126.76,

125.90, 125.18, 117.68 (d, *J* = 1.5 Hz), 114.7 (dd, *J* = 250.5, 241.5 Hz), 111.89, 76.89 (dd, *J* = 6.8, 2.3 Hz), 67.32, 45.22, 44.91 (dd, *J* = 24.0, 21.0 Hz), 26.03 (d, 5.3 Hz).

**HRMS (ESI)**: masse exacte calculée pour [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) *m/z* 318.1300, mesurée *m/z* 318.1293.

### **6-(Diméthylamino)-12,12-difluoro-2,3,12,12a-tetrahydro-1H-naphtho[1,2-h]chromen-11(4aH)-one (15ab)**



**Eluant** : EP / AcOEt : 95/5. **Rendement** : 44%. **Aspect** : solide brun. **P.f.** : 132-134°C.

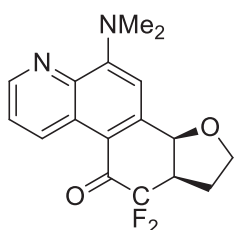
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 9.36 (dd, *J* = 8.7, 0.6 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.74 – 7.67 (m, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.20 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.74 (dt, *J* = 11.3, 3.7 Hz, 1H), 3.49 – 3.38 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 7H), 1.88 – 1.76 (m, 1H), 1.69 – 1.56 (m, 2H), 1.55 – 1.39 (m, 1H). **RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ -104.36 (dd, *J* = 265.2, 9.8 Hz), -113.15 (d, *J* = 263.7 Hz). **RMN <sup>13</sup>C**

**(101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 183.01 (t, *J* = 25.9 Hz), 158.01, 146.00, 133.24, 129.50, 126.05, 125.98, 125.59,

125.49, 115.53 (d,  $J = 2.4$  Hz), 115.28 (dd,  $J = 254.1, 234.6$  Hz), 109.68, 70.38 (dd,  $J = 6.7, 3.8$  Hz) 62.54, 44.00, 40.92 (t,  $J = 21.0$  Hz), 22.68, 19.25 (d,  $J = 5.2$  Hz).

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour  $[M+H]^+$  ( $C_{19}H_{20}F_2NO_2$ )  $m/z$  332.1457, mesurée  $m/z$  322.1447.

**11-(diméthylamino)-6,6-difluoro-6a,7,8,9a-tetrahydrobenzofuro[6,7-f]quinolin-5(6H)-one (15ba)**



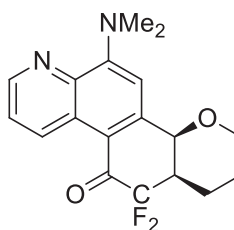
**Eluant :** EP / AcOEt : 90/10. **Rendement :** 62%. **Aspect :** solide brun. **P.f. :** 148-150°C.

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  9.73 (dd,  $J = 8.8, 1.7$  Hz, 1H), 8.82 (dd,  $J = 4.1, 1.7$  Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J = 8.8, 4.1$  Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.30 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.98 (dd,  $J = 15.8, 7.9$  Hz, 1H), 3.92 – 3.82 (m, 1H), 3.45 – 3.30 (m, 1H), 2.38 – 2.25 (m, 1H), 2.14 – 1.98 (dd,  $J = 13.1, 7.9$  Hz, 1H). **RMN  $^{19}F$  (282 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  -98.55 (dd,  $J = 265.8, 12.4$  Hz), -111.33 (dd,  $J = 265.8, 10.3$  Hz). **RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $DMSO-d_6$ )**  $\delta$

182.11 (t,  $J = 27$  Hz), 154.26, 146.68, 145.57, 139.72, 133.79, 128.48, 124.01, 114.81 (dd,  $J = 249.0, 241.5$  Hz), 111.73, 110.95, 75.93, 75.90, 66.83, 43.93, 43.53 (dd,  $J = 24.0, 21.8$  Hz), 25.47 (d,  $J = 3.0$  Hz).

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour  $[M+H]^+$  ( $C_{17}H_{17}F_2N_2O_2$ )  $m/z$  319.1253, mesurée  $m/z$  319.1242.

**(12-(Diméthylamino)-6,6-difluoro-6a,8,9,10a-tetrahydro-6H-chromeno[7,8-f]quinolin-5(7H)-one (15bb)**



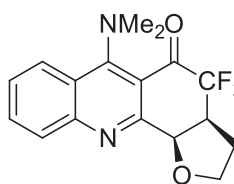
**Eluant :** EP / AcOEt : 97/3. **Rendement :** 25%. **Aspect :** solide orange. **P.f. :** 140-142°C.

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  9.86 (dd,  $J = 8.8, 1.7$  Hz, 1H), 8.80 (dd,  $J = 4.1, 1.7$  Hz, 1H), 7.52 (dd,  $J = 8.8, 4.1$  Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.29 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 3.81 – 3.75 (m, 1H), 3.50 – 3.37 (m, 7H), 3.08 – 2.97 (m, 1H), 1.98 – 1.87 (m, 1H), 1.81 – 1.67 (m, 1H), 1.64 – 1.54 (m, 1H), 1.53 – 1.39 (m, 1H). **RMN  $^{19}F$  (282 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  -104.75 (dd,  $J = 269.9, 10.3$  Hz), -117.20 (d,  $J = 270.4$  Hz). **RMN  $^{13}C$  (101 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  182.97

(t,  $J = 25.3$  Hz), 155.90, 146.70, 146.16, 140.70, 135.34, 130.05 (d,  $J = 1.7$  Hz) 123.83, 115.04 (dd,  $J = 255.5, 244.4$  Hz), 113.85 (d,  $J = 3.0$  Hz), 109.28, 70.66 (dd,  $J = 8.1, 2.0$  Hz), 62.31, 44.38, 42.84 (t,  $J = 21.2$  Hz), 23.59, 19.58 (d,  $J = 6.1$  Hz).

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour  $[M+H]^+$  ( $C_{18}H_{19}F_2N_2O_2$ )  $m/z$  333.1409, mesurée  $m/z$  333.1406.

**6-(Diméthylamino)-4,4-difluoro-2,3,3a,4-tetrahydrofuro[3,2-c]acridin-5(11bH)-one (15ca)**



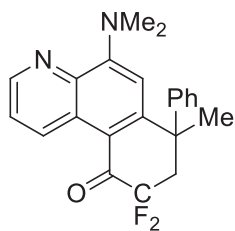
**Eluant :** EP / AcOEt : 80/20. **Aspect :** huile rouge.

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  8.18 (dd,  $J = 8.6, 1.0$  Hz, 1H), 8.09 (dd,  $J = 8.4, 0.9$  Hz, 1H), 7.72 (ddd,  $J = 8.3, 6.9, 1.3$  Hz, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 1H), 5.17 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.02 (ddd,  $J = 23.8, 12.2, 6.6$  Hz, 2H), 3.20 (s, 6H), 2.44 – 2.20 (m, 3H). **RMN  $^{19}F$  (282 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  -111.95 (dd,  $J = 256.0, 15.1$  Hz).

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour  $[M+H]^+$  ( $C_{17}H_{17}F_2N_2O_2$ )  $m/z$  319.1253, mesurée  $m/z$  319.1243.

**5-(Diméthylamino)-9,9-difluoro-7-méthyl-7-phenyl-8,9-dihydrobenzo[f]quinolin-10(7H)-one (15bj)**





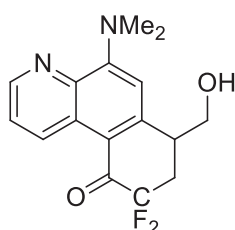
**Eluant** : EP/AOEt : 90/10. **Rendement** : 10%. **Aspect** : huile brune.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 9.94 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 4H), 8.86 (d, *J* = 2.7 Hz, 5H), 7.60 (dd, *J* = 8.8, 4.1 Hz, 1H), 7.33 – 7.30 (m, 3H), 7.25 – 7.21 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 3.20 (s, 6H), 3.00 – 2.85 (m, 1H), 2.77 – 2.65 (m, 1H), 1.99 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H). **RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -98.58 (ddd, *J* = 274.9, 29.6, 13.0 Hz), -103.03 (dt, *J* = 274.9, 9.2 Hz). **RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 184.09 (t, *J* = 25.4 Hz), 156.40, 148.08, 146.67, 136.43, 129.88, 129.03, 128.69, 127.31, 127.13, 125.39,

123.98, 123.89, 112.67 (t, *J* = 2.4 Hz), 47.23 (t, *J* = 21.2 Hz), 44.14, 29.80 (d, *J* = 3.8 Hz).

**HRMS (ESI)**: masse exacte calculée pour [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O) m/z 367.1616, mesurée m/z 367.1601

#### 5-(Diméthylamino)-9,9-difluoro-7-(hydroxyméthyl)-8,9-dihydrobenzo[f]quinolin-10(7H)-one (15bj)



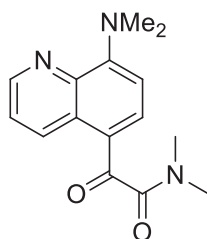
**Eluant** : 70/33. **Aspect** : huile orange.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 9.83 (dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 8.77 (dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.8, 4.1 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.07 – 3.90 (m, 2H), 3.39 (s, 7H), 2.82 – 2.47 (m, 2H). **RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -99.53 (ddd, *J* = 274.1, 27.3, 12.2 Hz), -101.51 – -103.79 (m). **RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 182.36 (t, *J* = 25.3 Hz), 153.74, 149.67, 146.07, 139.35, 133.90, 129.51, 123.79, 114.31 (t, *J* = 245.4 Hz), 112.54, 111.24, 64.89 (d, *J* = 2.3 Hz), 43.93, 39.79, 32.36 (t, *J* = 22.2

Hz).

**HRMS (ESI)**: masse exacte calculée pour [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) m/z 307.1253, mesurée m/z 307.1253.

#### 2-(8-(Diméthylamino)quinolin-5-yl)-N,N-diméthyl-2-oxoacétamide (31)

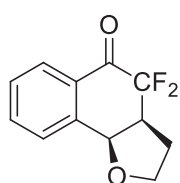


**Eluant** : EP / AcOEt : 7/3. **Aspect** : huile orange.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 9.79 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.84 (dd, *J* = 4.1, 1.8 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.7, 4.1 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 7.3 Hz, 6H), 3.13 (s, 3H), 3.00 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 191.83, 168.23, 155.37, 146.64, 146.41, 140.99, 137.36, 134.81, 129.52, 123.52, 117.44, 110.80, 44.25, 37.39, 34.11.

**HRMS (ESI)**: masse exacte calculée pour [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) m/z 272.1394, mesurée m/z 272.1392.

#### 4,4-Difluoro-2,3,3a,4-tetrahydronaphtho[1,2-b]furan-5(9bH)-one (15da)



**Eluant** : EP / AcOEt : 90/10. **Rendement** : 53%. **Aspect** : huile incolore.

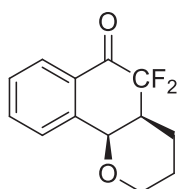
**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.04 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 15.9, 7.9 Hz, 1H), 3.86-3.77 (m, 1H), 3.49 – 3.30 (m, 1H), 2.35-2.26 (m, 1H), 2.03 – 1.86 (m, 1H).

**RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -100.46 (dd, *J* = 273.8, 12.1 Hz), -112.78 (dd, *J* = 273.8, 10.9 Hz). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 184.80 (t, *J* = 26.6 Hz), 140.74, 136.06, 130.29, 129.41, 128.55 (d, *J* = 3.8 Hz), 126.82, 114.63 (dd, *J* = 249.1, 244.0 Hz), 75.17 (t, *J* = 4.4 Hz), 67.03, 43.77 (dd, *J* = 23.0, 20.4 Hz), 24.95 (dd, *J* = 3.8, 1.8 Hz).

**HRMS (ESI)**: masse exacte calculée pour [M+Na]<sup>+</sup> (C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>F<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>) m/z 247.0541, mesurée m/z 247.0545.

#### 5,5-Difluoro-3,4,4a,10b-tetrahydro-2H-benzo[h]chromen-6(5H)-one (15db)





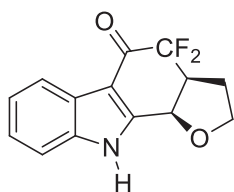
**Eluant :** EP / AcOEt : 97/3. **Rendement :** 16%. **Aspect :** solide blanc. **P.f. :** 58-60°C.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.17 – 8.10 (m, 1H), 7.79 – 7.68 (m, 2H), 7.54 – 7.46 (m, 1H), 5.33 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.80 – 3.70 (m, 1H), 3.40 (td, *J* = 11.5, 2.7 Hz, 1H), 3.14 – 2.97 (m, 1H), 1.97 – 1.84 (m, 1H), 1.81 – 1.67 (m, 1H), 1.66 – 1.55 (m, 1H), 1.45 – 1.29 (m, 1H). **RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -107.28 (dd, *J* = 274.9, 7.9 Hz), -118.16 – -119.76 (m).

**RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 184.85 (t, *J* = 26.3 Hz), 141.36, 135.95, 129.54 (d, *J* = 3.0 Hz), 128.88, 128.40 (d, *J* = 2.0 Hz), 127.90, 115.0 (dd, *J* = 258.6, 243.4 Hz), 70.10 (dd, *J* = 7.1, 3.0 Hz), 61.91, 43.09 (t, *J* = 21.2 Hz), 23.89, 19.09 (d, *J* = 8.1 Hz).

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour [M+Na]<sup>+</sup> (C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>) m/z 261.0698, mesurée m/z 261.0694.

#### 4,4-Difluoro-3a,4,10,10b-tetrahydro-2H-furo[2,3-a]carbazol-5(3H)-one (15fa)



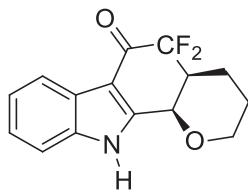
**Eluant :** DCM / EP: 90/10. **Rendement :** 83%. **Aspect :** solide blanc. **P.f. >** 210°C.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)** δ 8.09 – 8.03 (m, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 1H), 7.30 (pd, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 2H), 5.49 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.00-4.08 (m, 1H), 3.78-3.85 (m, 1H), 3.48-3.58 (m, 1H), 2.39 – 2.23 (m, 1H), 2.05 – 1.89 (m, 1H). **RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CD<sub>3</sub>OD)** δ -95.24 (dd, *J* = 280.6, 13.5 Hz), -113.36 (dd, *J* = 280.5, 7.6 Hz). **RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 177.93 (t, *J* = 26.1 Hz), 148.83 (s), 137.7 (s), 124.51 (s),

123.49 (d, *J* = 1.6 Hz), 122.90 (s), 120.75 (s), 115.78 (dd, *J* = 252.4, 243.3 Hz), 112.74 (s), 109.27 (s), 70.91 (d, *J* = 6.9 Hz), 67.75 (s), 46.25 (dd, *J* = 25.5, 22.2 Hz), 25.50 (d, *J* = 5.8 Hz).

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) m/z 264.0831, mesurée m/z 264.0840.

#### 5,5-Difluoro-3,4,4a,5,11,11b-hexahydropyrano[2,3-a]carbazol-6(2H)-one (15fb)

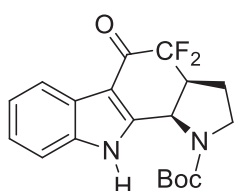


**Eluant :** DCM / EP: 90/10. **Rendement :** 67 %. **Aspect :** solide blanc. **P.f. >** 210°C.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.88 (br. s, 1H), 8.23 (dd, *J* = 6.3, 2.9 Hz, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 1H), 7.40 – 7.31 (m, 2H), 5.51 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.88 (ddt, *J* = 11.4, 4.0, 1.9 Hz, 1H), 3.38 (td, *J* = 11.7, 2.4 Hz, 1H), 3.14-3.04 (m, 1H), 2.02 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 1.84 – 1.66 (m, 1H), 1.57 – 1.48 (m, 2H). **RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -102.58 (dd, *J*<sub>AB</sub> = 278.2, 10.6 Hz), -119.51 (d, *J* = 277.8 Hz). **RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 178.07 (t, *J* = 25.9 Hz), 149.45, 137.37, 124.24, 124.00, 122.88, 120.60, 116.51 (dd, *J* = 256.5, 242.4 Hz), 112.76, 109.30 (d, *J* = 5.2 Hz), 66.46, 63.39, 41.86 (t, *J* = 22.2 Hz), 22.61, 19.59.

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) m/z 278.0987, mesurée m/z 278.0991.

#### tert-Butyl 4,4-difluoro-5-oxo-3,3a,4,5,10,10b-hexahydropyrrolo[2,3-a]carbazole-1(2H)-carboxylate (19fd)



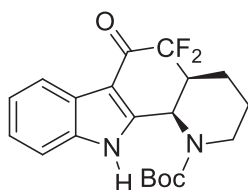
**Eluant :** EP / DCM: 60/40. **Rendement :** 44%. **Aspect :** solide jaunâtre. **P.f. :** 178-180°C.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 11.37 (br. s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 2H), 5.49 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.67 – 3.48 (m, 2H), 3.23 – 3.16 (m, 1H), 2.25 – 2.12 (m, 1H), 1.91 – 1.83 (m, 1H), 1.53 (s, 9H). **RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -92.72 (ddd, *J* = 280.5, 14.0, 1.3 Hz), -117.86 (dd, *J* = 280.5, 4.4 Hz). **RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 177.24 (t, *J* = 25.3 Hz), 149.06, 137.44, 123.96, 123.27, 122.60, 120.25, 115.03 (dd, *J* = 252.5, 243.4 Hz), 113.28, 108.35 (d, *J* = 3.0 Hz), 80.13, 45.93, 45.24, 27.95, 27.77 (t, *J* = 11.1 Hz), 24.67, 23.99.

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) m/z 363.1515, mesurée m/z 363.1503.

**tert-Butyl  
carboxylate (15fe)**

**5,5-difluoro-6-oxo-2,3,4,4a,5,6,11,11b-octahydro-1H-pyrido[2,3-a]carbazole-1-**

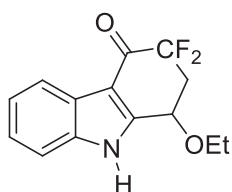


**Eluant :** DCM/EP: 70/30. **Rendement :** 33%. **Aspect :** solide jaunâtre. **P.f. >** 210 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)** δ 11.69 (s, 1H), 11.53 (s, 1H), 8.12 – 8.04 (m, 2H), 7.50 (ddd, *J* = 10.1, 8.1, 3.9 Hz, 2H), 7.35 – 7.26 (m, 4H), 6.17 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.09 – 2.91 (m, 4H), 2.71 (dd, *J* = 18.7, 7.3 Hz, 1H), 2.55 (dd, *J* = 19.1, 8.1 Hz, 1H), 1.91 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 1.67 – 1.40 (m, 20H). **RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)** δ -102.71 – -104.67 (m), -121.06 (dd, *J* = 276.0, 81.0 Hz). **RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)** δ 178.74 (t, *J* = 25.3 Hz, CO), 178.65 (t, *J* = 25.3 Hz, CO), 155.41, 154.27, 149.72, 149.63, 138.17, 125.72, 124.94, 123.73, 121.69, 117.22 (dd, *J* = 257.6, 244.4 Hz), 113.28, 113.24, 110.95 (d, *J* = 5.1 Hz), 110.64 (d, *J* = 5.1 Hz), 81.26, 81.10, 60.50, 49.27 (d, *J* = 9.1 Hz), 47.98 (d, *J* = 9.1 Hz), 45.12 (t, *J* = 22.2 Hz), 44.74 (t, *J* = 22.2 Hz), 41.72, 40.13, 28.36, 23.91, 23.65, 21.33, 20.80, 14.43.

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) m/z 377.1671, mesurée m/z 377.1656.

**1-Ethoxy-3,3-difluoro-2,3-dihydro-1H-carbazol-4(9H)-one (15fk)**

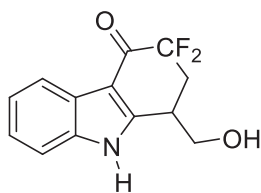


**Eluant :** DCM / EP : 90/10. **Rendement :** 75%. **Aspect :** solide brunâtre. **P.f. :** 194-196 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 9.07 (br. s, 1H), 8.27 – 8.20 (m, 1H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 5.08 (dd, *J* = 9.6, 5.2 Hz, 1H), 3.82-3.94 (m, 1H), 3.67-3.78 (m, 1H), 3.13-3.26 (m, 1H), 2.34-2.56 (m, 1H), 1.37 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -102.43 (ddd, *J* = 281.5, 35.0, 10.5 Hz), -108.41 (ddd, *J* = 281.4, 6.5, 4.0 Hz). **RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 178.55 (t, *J* = 25.7 Hz), 151.28, 137.17, 124.30, 123.92, 122.87, 120.66, 114.93 (dd, *J* = 250.0 Hz, 244 Hz), 112.79, 108.92, 67.61 (dd, *J* = 7.5, 3.8 Hz), 64.62, 38.23 (t, *J* = 22.2 Hz), 15.29.

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) m/z 266.0987, mesurée m/z 266.0985.

**3,3-Difluoro-1-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1H-carbazol-4(9H)-one (15fj)**

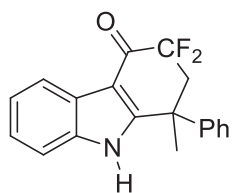


**Eluant :** EP / AcOEt : 50/50. **Rendement :** 38%. **Aspect :** solide orange. **P.f. :** 151-153°C.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)** δ 8.08 – 8.02 (m, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 7.31 – 7.20 (m, 2H), 4.05 – 3.87 (m, 2H), 3.59 – 3.48 (m, 1H), 2.76 – 2.62 (m, 1H), 2.62-2.42 (m, 1H). **RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CD<sub>3</sub>OD)** δ -106.46 (ddd, *J* = 275.1, 27.0, 10.9 Hz), -108.73 (ddd, *J* = 275.1, 14.5, 8.1 Hz). **RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD)** δ 181.60 (t, *J* = 26.3 Hz), 154.68, 138.91, 125.80, 125.27, 123.98, 121.98, 116.57 (dd, *J* = 249.5, 246.44 Hz), 113.19, 111.85, 63.97, 36.17 (dd, *J* = 6.1, 3.0 Hz), 35.81 (t, *J* = 24.2 Hz).

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) m/z 252.0831, mesurée m/z 252.0837.

**3,3-Difluoro-1-methyl-1-phenyl-2,3-dihydro-1H-carbazol-4(9H)-one (15fi)**



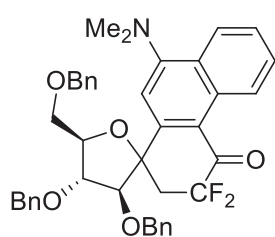
**Eluant :** EP/DCM : 70/30. **Rendement :** 42%. **Aspect :** solide verdâtre. **P.f. >** 210°C.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 12.43 (br s, 1H), 8.10-8.06 (m, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.37 – 7.24 (m, 5H), 7.15 – 7.07 (m, 2H), 3.13 – 2.97 (m, 1H), 2.95-2.82 (m, 1H), 1.90 (s, 3H). **RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ -100.68 (ddd, *J* = 276.3, 27.3, 11.2 Hz), -103.62 (*J* = 276.3, 12.8, 8.8 Hz). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ

179.08 (t, *J* = 25.4 Hz), 156.61, 145.82, 137.21, 128.40, 126.84, 126.14, 124.17, 124.10, 122.88, 120.64, 114.54 (t, *J* = 246.4 Hz), 111.26, 110.01, 46.80 (t, *J* = 21.3 Hz), 40.61 (d, *J* = 7.4 Hz), 27.76.

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>NO) *m/z* 312.1194, mesurée *m/z* 312.1184.

**(3S,4R,5R)-3,4-bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)-9'-(dimethylamino)-3',3'-difluoro-4,5-dihydro-2'H,3H-spiro[furan-2,1'-phenanthren]-4'(3'H)-one (15am)**

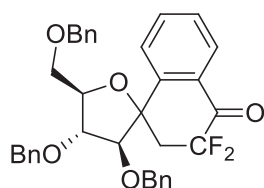


**Eluant :** EP/AcOEt : 95/5. **Rendement :** 43%. **Aspect :** huile orange.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 9.27 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 12H), 7.14 (ddd, *J* = 6.0, 4.0, 2.2 Hz, 4H), 4.57 (dd, *J* = 6.7, 3.2 Hz, 4H), 4.53 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 4.50 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 4.30 (dd, *J* = 14.0, 8.6 Hz, 2H), 3.66 – 3.57 (m, 3H), 2.99 (s, 6H). **RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -99.64 (ddt, *J* = 265.1, 28.8, 14.8 Hz). **RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 185.00, 150.80, 148.88, 137.97, 137.57, 136.78, 129.47, 128.61, 128.59, 128.34, 128.32, 128.06, 128.03, 128.00, 127.96, 127.91, 124.85, 89.44, 83.08, 82.25, 73.74, 73.16, 73.05, 70.20, 65.51, 44.65.

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>41</sub>H<sub>40</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>5</sub>) *m/z* 664,2869; mesurée *m/z* 664,2850.

**(3S,4R,5R)-3,4-bis(benzyloxy)-5-((benzyloxy)methyl)-3',3'-difluoro-4,5-dihydro-2'H,3H-spiro[furan-2,1'-naphthalen]-4'(3'H)-one (15dm)**

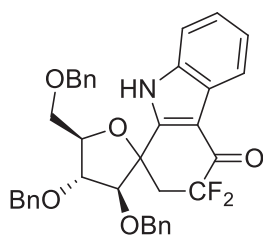


**Eluant :** EP/AcOEt : 95/5. **Rendement :** 67%. **Aspect :** huile orange.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.35 (ddd, *J* = 11.1, 9.9, 3.0 Hz, 26H), 4.74 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 4.67 – 4.51 (m, 9H), 4.35 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 6.2, 2.9 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H). **RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -103.03 (dddd, *J* = 275.6, 27.5, 19.7, 11.0 Hz).

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour [M+Na]<sup>+</sup> (C<sub>35</sub>H<sub>32</sub>F<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub>) *m/z* 593.2110, mesurée *m/z* 593.2092.

**(3'S,4'R,5'R)-3',4'-bis(benzyloxy)-5'-((benzyloxy)methyl)-3,3'-difluoro-2,3,4',5'-tetrahydro-3'H-spiro[carbazole-1,2'-furan]-4(9H)-one (15fm)**

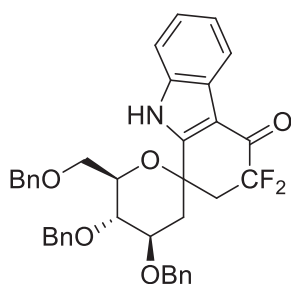


**Eluant :** EP/AcOEt : 95/5. **Rendement :** 54%. **Aspect :** huile jaune.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 10.08 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 4.9, 2.2 Hz, 3H), 7.39 – 7.31 (m, 10H), 7.30 – 7.26 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.65 – 4.51 (m, 6H), 4.28 (d, *J* = 29.4 Hz, 2H), 3.76 – 3.57 (m, 2H), 3.25 – 3.07 (m, 1H), 2.91 – 2.68 (m, 1H). **RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -103.38 (dddd, *J* = 278.1, 26.2, 20.1, 9.4 Hz). **RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 179.90, 149.85, 137.95, 136.63, 136.42, 136.15, 129.15, 129.00, 128.84, 128.63, 128.58, 128.57, 128.37, 128.04, 127.93, 124.99, 123.45, 122.30, 111.90, 86.28, 84.78, 84.53, 73.67, 73.34, 72.41, 70.07.

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour [M+Na]<sup>+</sup> (C<sub>37</sub>H<sub>33</sub>F<sub>2</sub>NNaO<sub>5</sub>) *m/z* 632.2219, mesurée *m/z* 632.2202.

**(4'R,5'S,6'R)-4',5'-bis(benzyloxy)-6'-((benzyloxy)methyl)-3,3-difluoro-2,3,3',4',5',6'-hexahydrospiro[carbazole-1,2'-pyran]-4(9H)-one (15fq)**



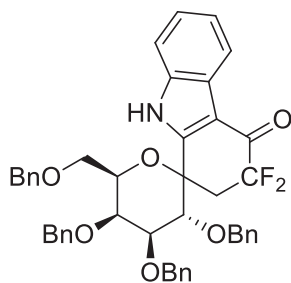
**Eluant :** EP/AcOEt : 95/5. **Rendement :** 29%. **Aspect :** huile jaune.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 9.82 (s, 1H), 8.30 – 8.17 (m, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 18H), 4.67 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 4.61 – 4.45 (m, 6H), 4.29 – 4.14 (m, 1H), 4.06 – 3.95 (m, 1H), 3.85 – 3.55 (m, 5H).

**RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -99.43 (ddd, *J* = 287.7, 27.5, 12.0 Hz), -102.51 (dt, *J* = 287.5, 9.3 Hz).

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>38</sub>H<sub>36</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>5</sub>) *m/z* 624.2556, mesurée *m/z* 624.2545.

**(3'R,4'S,5',6'R)-3',4',5'-tris(benzyloxy)-6'-((benzyloxy)methyl)-3,3-difluoro-2,3,3',4',5',6'-hexahydrospiro[carbazole-1,2'-pyran]-4(9H)-one (15fr)**

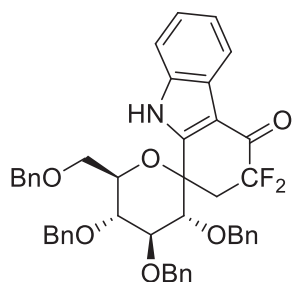


**Eluant :** DCM/EP : 50/50. **Rendement :** 65%. **Aspect :** huile orange.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)** δ 11.31 (s, 1H), 8.27 – 8.16 (m, 1H), 7.58 – 7.49 (m, 2H), 7.40 – 7.14 (m, 21H), 5.10 – 4.98 (m, 2H), 4.91 – 4.75 (m, 4H), 4.69 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.48 – 4.35 (m, 3H), 4.24 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.04 – 3.94 (m, 1H), 3.70 (dd, *J* = 9.5, 7.2 Hz, 1H), 3.53 – 3.41 (m, 1H), 3.23 – 2.90 (m, 1H), 2.75 (ddd, *J* = 20.0, 10.4, 3.8 Hz, 1H). **RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)** δ -99.97 (dddd, *J* = 284.5, 19.2, 15.1, 9.5 Hz). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)** δ 149.35, 139.99, 139.52, 139.29, 138.97, 137.93, 129.24, 129.05, 129.02, 128.80, 128.63, 128.59, 128.48, 128.41, 128.27, 125.49, 124.00, 122.20, 113.59, 82.13, 80.31, 76.52, 75.38, 74.29, 73.88, 73.69, 72.44, 69.43.

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>45</sub>H<sub>42</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>6</sub>) *m/z* 730.2975, mesurée *m/z* 730.2941.

**(3'R,4'S,5'R,6'R)-3',4',5'-tris(benzyloxy)-6'-((benzyloxy)methyl)-3,3-difluoro-2,3,3',4',5',6'-hexahydrospiro[carbazole-1,2'-pyran]-4(9H)-one (15fo)**

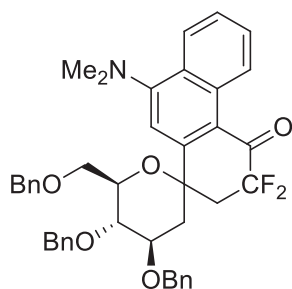


**Eluant :** EP/AcOEt : 95/5. **Rendement :** 54%. **Aspect :** huile jaune.

**RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ -99.04 (dd, *J* = 1321.9, 282.4 Hz). **RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 149.19, 138.29, 138.21, 137.98, 137.44, 128.42, 128.29, 128.19, 128.03, 127.96, 127.70, 127.67, 127.56, 127.47, 127.37, 124.72, 123.22, 120.85, 114.53, 113.24, 82.35, 77.71, 74.16, 73.59, 73.46, 73.06, 72.37, 68.56, 64.95, 54.94.

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>45</sub>H<sub>42</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>6</sub>) m/z 730.2975, mesurée m/z 730.2941.

**(4'R,5'S,6'R)-4',5'-bis(benzyloxy)-6'-((benzyloxy)methyl)-9-(dimethylamino)-3,3-difluoro-3',4',5',6'-tetrahydro-2H-spiro[phenanthrene-1,2'-pyran]-4(3H)-one (15aq)**



**Eluant :** EP/AcOEt : 95/5. **Rendement :** 34%. **Aspect :** huile orange.

**RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -101.31 (ddd, *J* = 282.1, 278.4, 7.2 Hz).

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>41</sub>H<sub>40</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>5</sub>) m/z 664,2869 ; mesurée m/z 664,2854.

## G) Références

- <sup>1</sup> T. Xiao, L. Li, Y. Xie, Z.W. Mao, et L. Zhou, *Org. Lett.*, **2016**, 18, 1004 – 1007.
- <sup>2</sup> C. Qu, P. Xu, W. Ma, Y. Cheng et C. Zhu, *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 13508 – 13510.
- <sup>3</sup> M. Médebielle, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 2071 – 2074. ; b) P. Hapiot et M. Médebielle, *J. Fluorine Chem.*, **2001**, 107, 285 – 300.
- <sup>4</sup> a) A. Raja, B.-C. Hong et G.-H. Lee, *Org. Lett.*, **2014**, 16, 5756 – 5759 ; b) M.A. González, *Nat. Prod. Rep.*, **2015**, 32, 684 – 704.
- <sup>5</sup> a) M. Médebielle, S. Hohn, E. Okada, H. Myoken et D. Shibata, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 7817 – 7821 ; b) G.R. Proctor et A.L. Harvey, *Curr. Med. Chem.*, **2000**, 7, 295 – 302 ; c) K. Oukoloff, S. Chao, M. Cieslikiewicz-Bouet, R. Mougéot, L. Jean et P.-Y. Renard, *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 7, 1337 – 1343.
- <sup>6</sup> a) Y. Shimoji, K. Tomita, T. Hashimoto, F. Saito, Y. Morisawa, H. Mizuno, R. Yorikane et H. Koike, *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 816 – 822 ; b) M. Ishikura, T. Abe, T. Choshi et S. Hibino, *Nat. Prod. Rep.*, **2015**, 32, 1389 – 1471.
- <sup>7</sup> M. Médebielle, R. Keyrouz, E. Okada et T. Ahida, *Synlett*, **2001**, 6, 821 – 823.
- <sup>8</sup> E. Okada, M. Hatakenaka, T. Sakaemura, N. Shimomura et T. Ashida, *Heterocycles*, **2012**, 86, 1177 – 1185.
- <sup>9</sup> C.K. Prier, D.A. Rankic et D.W.C. MacMillan, *Chem. Rev.*, **2013**, 113, 5322 – 5363.
- <sup>10</sup> S. Mizuta, K.M. Engle, S. Verhoog, O. Galicia-López, M. O'Duill, M. Médebielle, K. Wheelhouse, G. Rassias, A.L. Thompson et Véronique Gouverneur, *Org. Lett.*, **2013**, 15, 1250 – 1253.
- <sup>11</sup> D. Cambié, C. Bottecchia, N.J.W. Straathof, V. Hessel et T. Noël, *Chem. Rev.*, **2016**, 116, 10276 – 10341.



*Chapitre 4 : Synthèse d'indoles  
tétracycliques par arylation d'énolates  
intramoléculaires*

## A) Objectifs

### 1. Objectifs généraux

Les indoles 3,4-fusionnés sont des structures présentes dans un certain nombre de produits naturels ou encore dans des molécules de synthèse aux applications médicales diverses ; nous avons donc souhaité développer une méthodologie de synthèse qui pourrait se démarquer des approches couramment utilisées avec la possibilité de s'affranchir de catalyseurs métalliques, de ligands ou autre réactifs coûteux. Dans le cadre de cette thèse, notre objectif premier était de pouvoir valider notre approche méthodologique en se proposant d'accéder à un motif en série indolique et 7-azaindolique représenté dans la Figure 1 et qui est très peu présent dans la littérature.

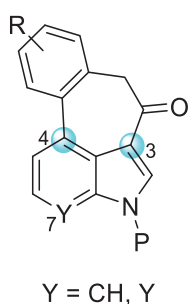


Figure 1. Structure cible

L'étape clé de la formation du cycle à 7 chaînons devrait pouvoir être accessible par une  $\alpha$ -arylation intramoléculaire d'un énolate. Comme nous le verrons dans le paragraphe suivant, dans la majorité des cas, ces réactions nécessitent l'emploi d'un complexe de palladium en présence de ligand pouvant être onéreux et/ou des conditions dures de chauffage. Quant aux méthodes n'employant pas de métaux de transition, elles nécessitent généralement l'usage de réactifs toxiques et/ou cher dans des conditions pouvant être non compatibles avec d'autres substitutions. Afin d'apporter une alternative à ces approches nous avons envisagé de réaliser l'étape clé de cyclisation dans des conditions radicalaires. De ce fait, la  $S_{RN}1$  nous est apparue comme une méthode potentiellement viable et nous avons donc procédé à l'analyse rétrosynthétique décrite dans la Figure 2 où (1) : la molécule cible pourrait être obtenue par une arylation d'énolate *via* un radical intermédiaire, entre un énolate et un halogénure d'aryle. (2) : l'halogénure d'aryle pourrait être introduit par une réaction de Suzuki-Miyaura alors que l'énolate, pourrait être généré à partir d'une cétone en milieu basique. (3) : l'introduction d'un groupement protecteur stable en milieu basique est nécessaire. (4) : enfin, le carbonyle pourra être introduit par une réaction de Friedel-Crafts à partir d'un indole ou 7-azaindole commercial.



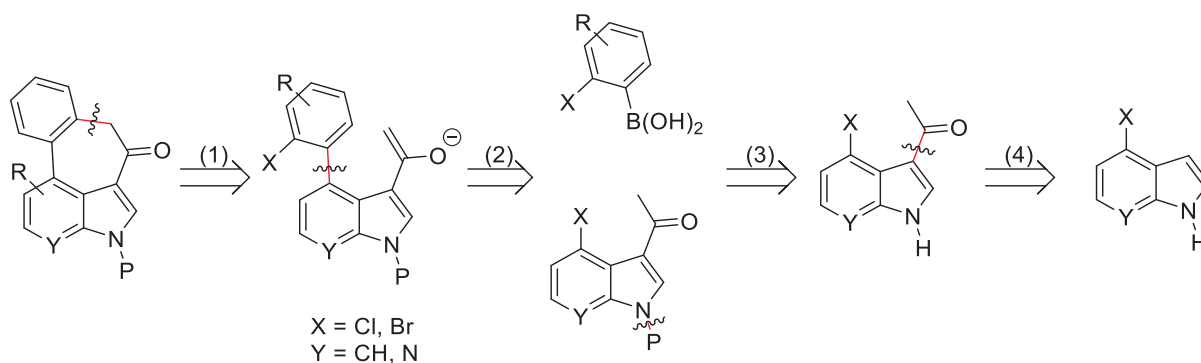


Figure 2. Analyse rétrosynthétique

## 2. Antécédents de synthèses d'indoles tétracycliques 3,4-fusionnés

Il existe un grand nombre de méthodes de synthèse d'indoles tri- ou tétracycliques dans la littérature. De ce fait, nous nous limiterons ici à présenter les méthodes de synthèse de structures 3,4-fusionnées. Pour atteindre ces diverses structures, les méthodes employées sont des réactions catalysées par un métal de transition, des cycloadditions, ou des cyclisations radicalaires.

La réaction dite de Pauson-Khand (Figure 3) qui est une réaction de cycloaddition [2+2+1] entre un alcyne, un alcène et un donneur de C=O permet d'accéder à l'indole tétracyclique **3**<sup>1</sup>. Le substrat **2**, porteur de la double et de la triple liaison permettant de réaliser une cyclisation intramoléculaire, est obtenu en deux étapes à partir de **1**, après un couplage de Stille puis le déplacement sur sel d'ammonium correspondant avec un réactif de Grignard<sup>2</sup>.

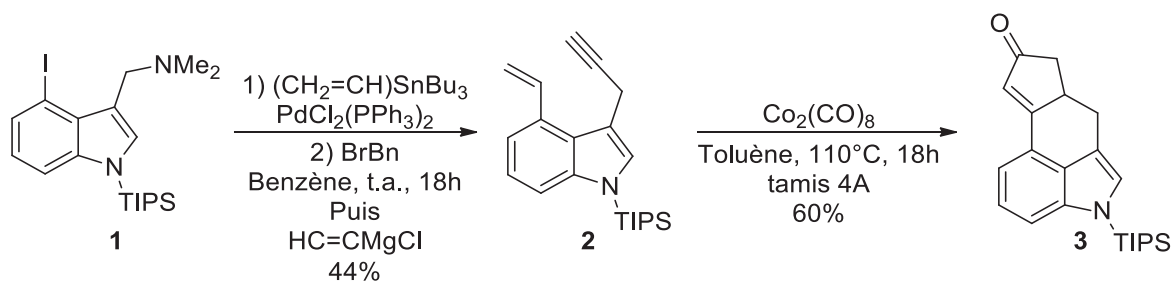


Figure 3. Synthèse d'indole tétracyclique par réaction de Pauson-Khand

Une autre stratégie de cycloaddition employée pour l'obtention d'un indole tétracyclique 3,4-fusionné (Figure 4), est une cyclisation [4+2] intramoléculaire de Diels-Alder<sup>3</sup>. Pour cette réaction, le substrat **5** comportant le diène en position C-4 et le diénophile en position C-3, est préparé en 5 étapes à partir du 4-bromo-indole **4**. La réaction de cyclisation conduit au produit **6**, avec un rendement de 50%.

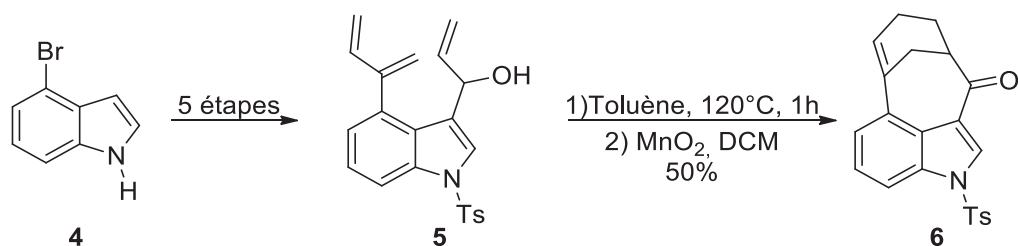


Figure 4. Synthèse d'indole tétracyclique par Diels-Alder intramoléculaire

Enfin, il est également envisageable d'accéder à des indoles polycycliques 3,4-fusionnés par des réactions de cyclisations polaires. Un exemple le démontrant, est celui d'une aminocyclisation intramoléculaire présentée en Figure 5 dans le cadre de la synthèse de l'acide (-)-*cis*-clavicipitique **9**. En plaçant le substrat **7** en présence d'un sel de magnésium, il est possible d'obtenir l'indole tricyclique **8** dans un excellent rendement<sup>4</sup>. La relation *cis/trans* (5/1) observée lors de cette synthèse est également un élément marquant.

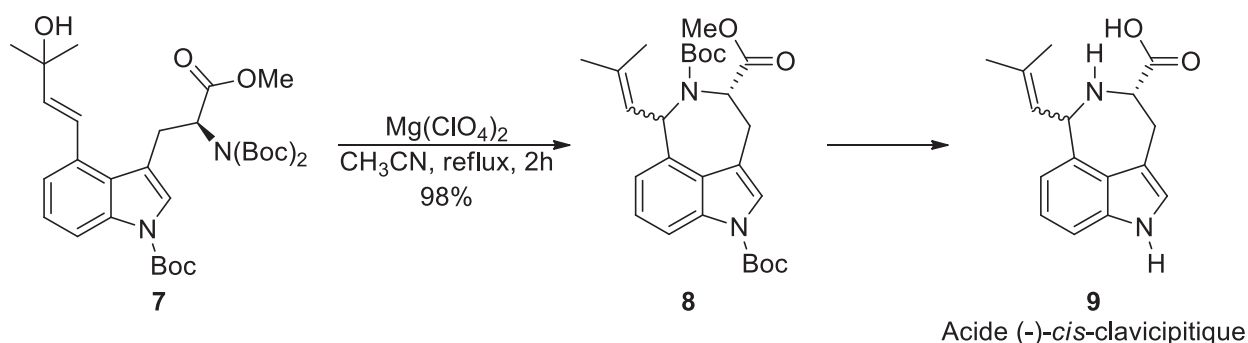


Figure 5. Réaction d'aminocyclisation intramoléculaire

La chimie des complexes du palladium, très développée, permet d'accéder à un large spectre de fonctionnalisation. Elle s'est, elle aussi, révélée très utile au moment de la synthèse d'indoles polycycliques 3,4-fusionnés.

#### a) Méthodes pallado-catalysées

- Arylation d'énolates

Les premières voies de synthèse que nous présenterons dans ce paragraphe sont les arylations d'énolates pallado-catalysées. Robustes pour un bon nombre de réactions, ces méthodes ont également été employées en version intramoléculaire pour l'obtention d'indoles polycycliques. En formant dans des conditions basiques l'énolate de l'indole **10**, il est possible en présence de Pd(0) d'accéder au tétracyclique **11** avec un bon rendement (Figure 6)<sup>5</sup>.

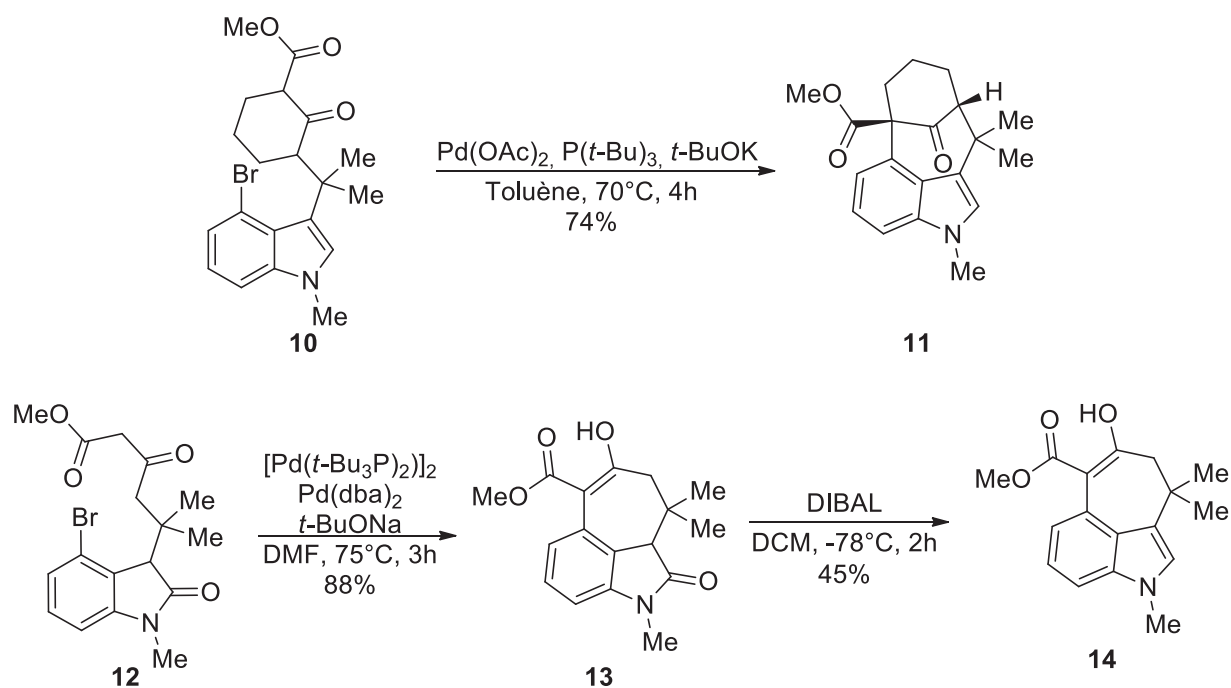


Figure 6. Arylations d'énolates intramoléculaires

Par ailleurs, l'arylation d'énolate peut également avoir lieu en employant un béta-céto ester acyclique comme pour la synthèse de l'indole **14**. Ici, aussi, le produit de cyclisation est obtenu assez rapidement avec un bon rendement dans des conditions similaires<sup>6</sup>. Un aspect structural commun aux substrats **10** et **12** est la présence d'un motif *gem*-diméthyle dans la molécule naturelle finale qui est aussi susceptible d'aider à l'obtention du produit de cyclisation par la répulsion entre les deux  $\text{CH}_3$ .

L'une des limitations de ces méthodes de couplage pallado-catalysées est qu'en fonction de la substitution du substrat, il peut être nécessaire d'étudier une série de ligands, afin de déterminer les meilleures conditions. Par exemple pour le substrat **15**, le complexe PEPPSI-*i*Pr permettant d'accéder le plus efficacement au produit de cyclisation **16** a été identifié par suite d'une série de tests (Figure 7)<sup>7</sup>.

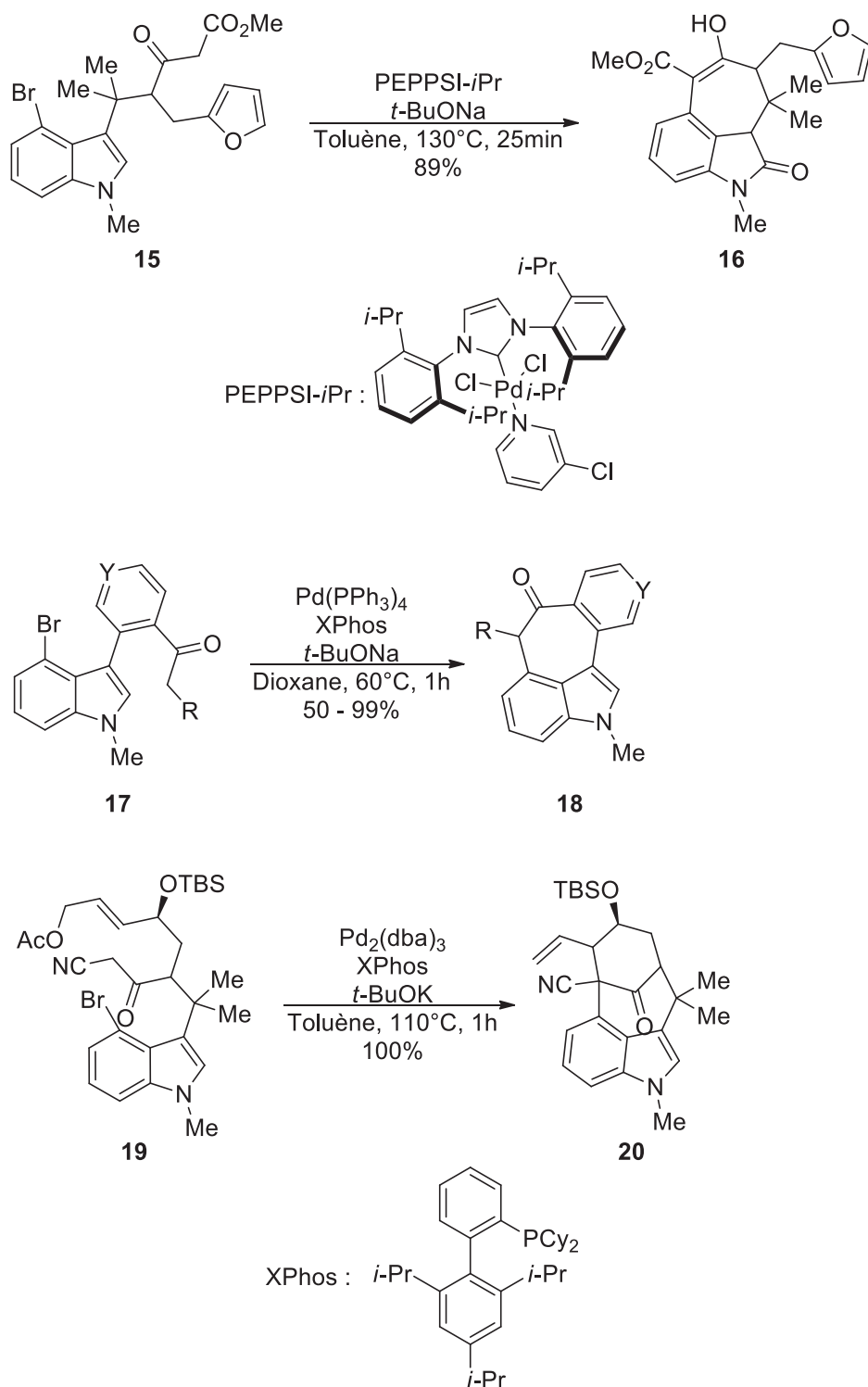


Figure 7. Arylations d'énolates nécessitant un ligand

Pour la synthèse de la série de composés **18**, plusieurs ligands ont été évalués afin de déterminer les conditions les plus adaptées aux réactions de cyclisations. Dans ce cas, le XPhos s'est avéré être le ligand le plus pertinent. Une série de composés a été obtenue avec des rendements allant de 50% à 99% après un temps de réaction relativement faible<sup>8</sup>.

Par la modification de quelques paramètres réactionnels un même complexe de palladium est capable de permettre l'accès à l'indole tétracyclique **20** en réalisant en cascade réactionnelles, une arylation d'énolate et un couplage de Tsuji-Trost intramoléculaires<sup>9</sup>.

- Couplages de Heck

Afin d'accéder à des indoles tétracycliques 3,4-fusionnés, il a également été envisager de réaliser des couplages de Heck. Cette méthode a été utilisée à deux reprises pour réaliser des réactions de cyclisation intramoléculaire.

La première, décrite dans la Figure 8 a été réalisée dans des conditions de Heck classiques<sup>10</sup>. A partir de l'indole **21**, il est possible d'accéder au précurseur **22** de l'acide lysergique (LSD) par une réaction de couplage entre la liaison C-Br et la double liaison.

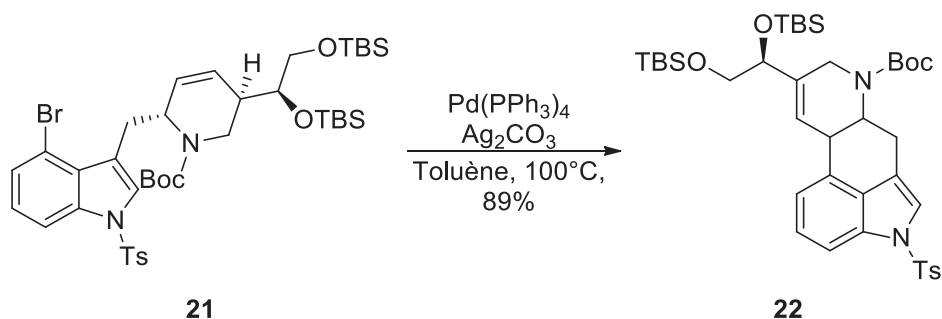


Figure 8. Couplage de Heck intramoléculaire

L'utilisation du catalyseur **A** a été décrite lors de la synthèse de l'indole tétracyclique 3,4-fusionné **24**.<sup>11</sup> Ce catalyseur s'est avéré être celui qui permettait d'accéder à la molécule cible avec un rendement optimal (Figure 9).

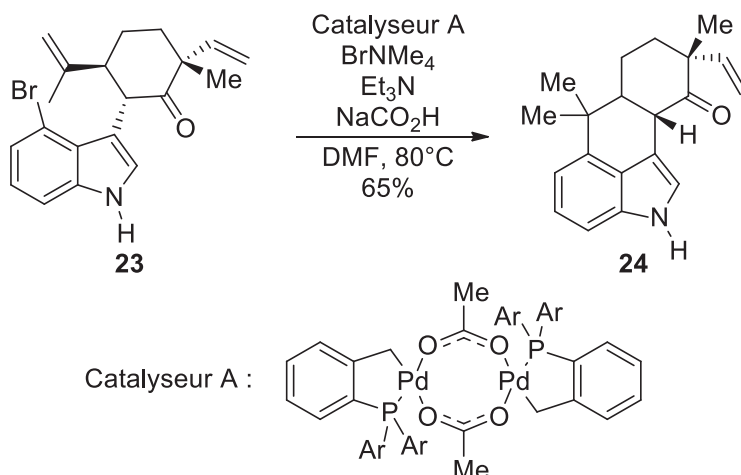


Figure 9. Couplage de Heck intramoléculaire nécessitant un ligand

## b) Cyclisations radicalaires

Une autre catégorie de réaction ayant été employée pour la synthèse d'indole tétracycliques 3,4-fusionnés, est celle des cyclisations radicalaires. A ce jour, cette stratégie n'a été employée qu'à trois reprises pour accéder à ce type de structure. Le premier exemple ici présenté<sup>11</sup>, a été réalisé en plaçant l'indole **25** dans des conditions réductrices ( $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , AIBN) au reflux du toluène (Figure 10). Ainsi, la réduction de la liaison C-Br est réalisée et le radical obtenu permet d'accéder au produit **26** selon un processus *7-endo* via la formation du radical adduit le plus stable.

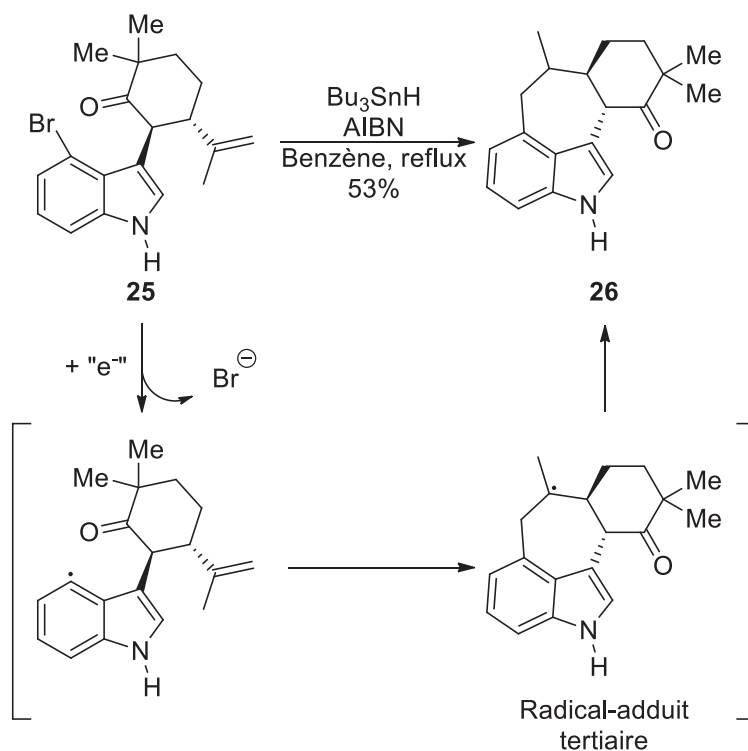


Figure 10. Cyclisation radicalaire intramoléculaire

Le second, réalisé par le groupe de V.H. Rawal en 2011, permet d'accéder à des précurseurs de welwitindolinones<sup>12</sup>. La stratégie repose sur une arylation oxydante en présence de Mn(III) dans l'acide acétique à 80°C du substrat **27** pour former le produit **28** (Figure 11).

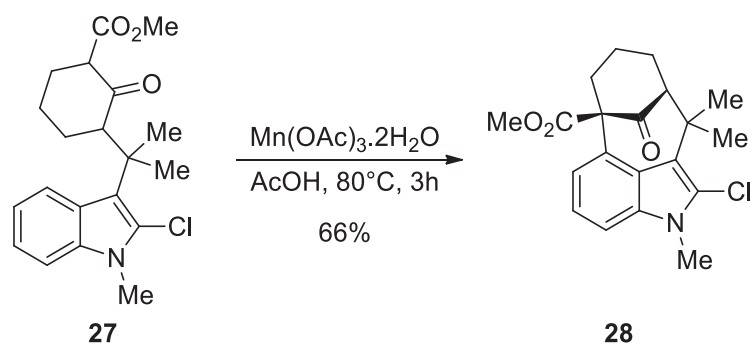


Figure 11. Cyclisation par arylation oxydante

Le dernier exemple d'accès à un indole tétracyclique 3,4-fusionné par voie radicalaire (Figure 12)<sup>13</sup>, invoque un mécanisme  $S_{RN}1$ . Par cette méthode, le produit **30**, un intermédiaire de synthèse des Rugulovasines A et B (ratio 1 : 2), a pu être obtenu. Dans des conditions photochimiques, la liaison C-Br est réduite, pour former le radical dianion **31** qui fragmente en radical anion **32**. L'association du radical et de l'anion conduit au produit **30** déprotégé avec un excellent rendement. Cet exemple est d'autant plus remarquable, qu'il s'agit, à ce jour, du le seul cas décrivant la synthèse d'un indole polycyclique 3,4-fusionné par  $S_{RN}1$ .

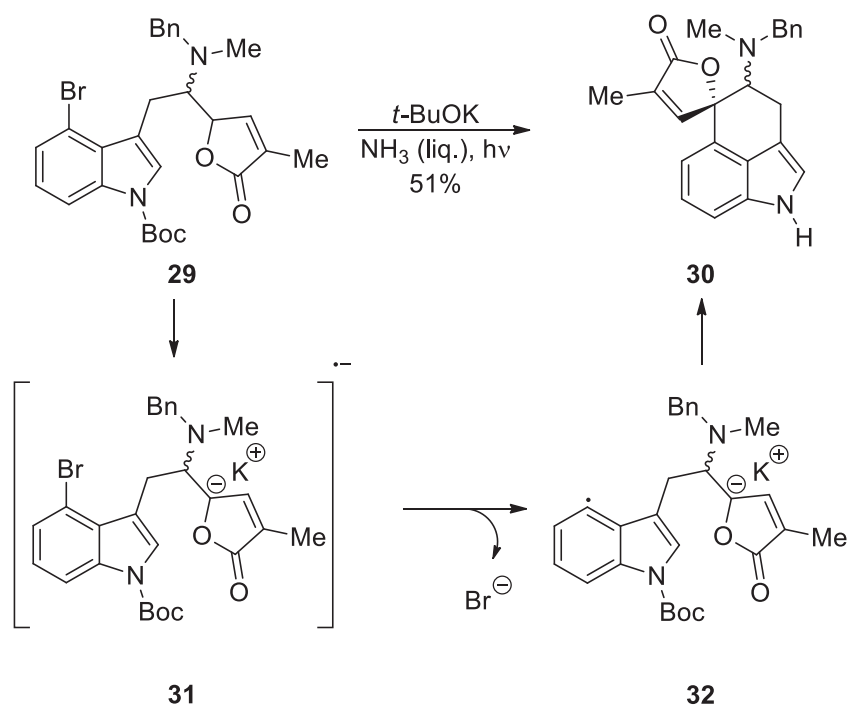


Figure 12.  $S_{RN}1$  intramoléculeire

### c) Catalyse au rhodium

La dernière synthèse d'indole tétracyclique 3,4-fusionné est celui de la préparation du composé **34**, car sa structure est proche de celle ciblée dans le projet décrite dans la Figure 1. Celui-ci est obtenu à

24% à partir du substrat **33** en présence d'un catalyseur de rhodium (II). De manière inattendue, le complexe de rhodium (II) a permis de former une liaison C-C *via* une insertion dans la liaison C-H de la position 6 du benzofurane (Figure 13)<sup>14</sup>.

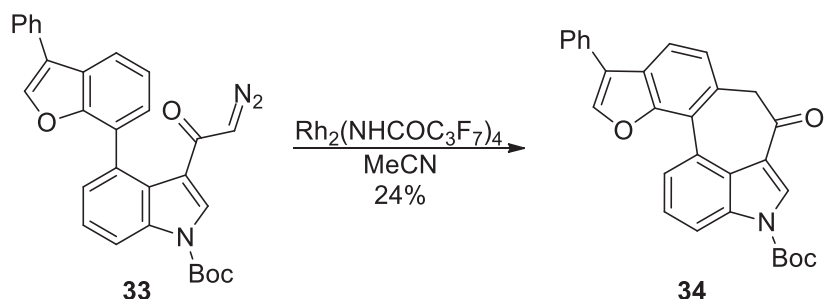


Figure 13. Cyclisation catalysée au rhodium

## B) Résultats et discussion

### 1. Synthèse des substrats

La synthèse du précurseur **38**, sera réalisée en 3 étapes (Figure 14). Tout d'abord, le 4-halogéno indole ou 7-azaindole commercial **35**, sera acétylé par une réaction de Friedel-Crafts pour obtenir les dérivés **36**. Au vu des conditions basiques nécessaires pour réaliser une réaction de  $\text{S}_{\text{RN}}1$ , nous nous sommes interrogés sur la nécessité d'introduire un groupement protecteur. D'après les tables de Bordwell, nous avons estimé que les pKa dans de DMSO de l'indole et de l'acétyle devraient être relativement proche [pKa (NH) indole = 20.95 et pKa  $\text{COCH}_3$  acétophénone = 21.8]. En conséquence, la présence d'un groupement protecteur permettra de déprotoner sélectivement l'acétyle. Le groupe protecteur ethoxymethyle (EOM), stable en milieu basique a par conséquent été choisi. Enfin, la série de précurseurs **38**, désirés sera obtenue par réaction de couplage de Suzuki-Miyaura.



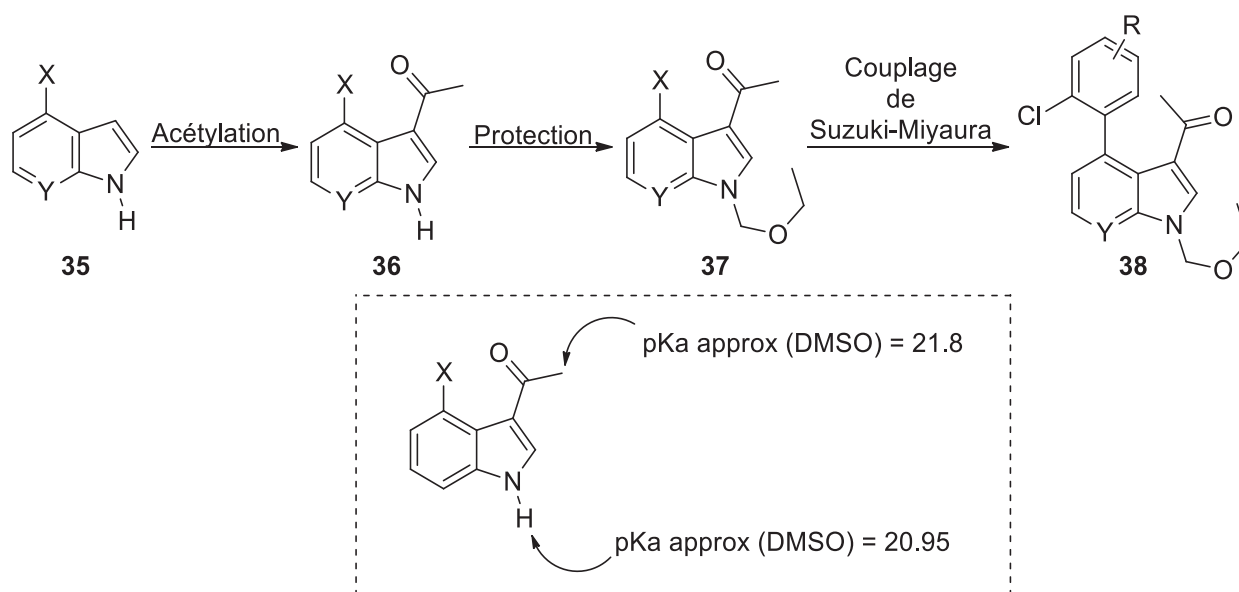


Figure 14. Synthèse générale

### a) Réactions d'acétylation

Pour accéder aux produits acétylés, des réactions de Friedel-Crafts ont été réalisées. Le 3-acétyl-4-bromoindole **40**, a été obtenu par une voie préalablement décrite dans la littérature<sup>5</sup>. Le 4-bromoindole **39**, est dissout à 0°C sous atmosphère interne dans du toluène anhydre en présence de chlorure d'acétyle (Figure 15). Puis une solution contenant 2 équivalents de SnCl<sub>4</sub> est ajoutée. Après 2h d'agitation à 0°C, et extraction, le produit désiré **40**, est obtenu pur après recristallisation et avec un bon rendement.

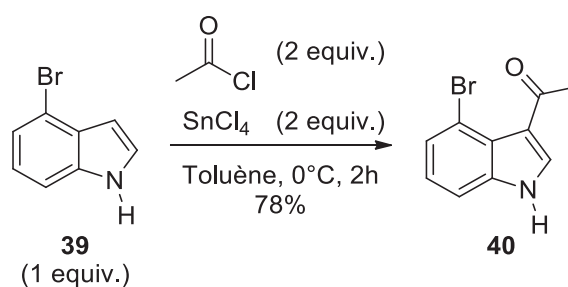


Figure 15. Préparation du 3-acétyl-4-bromoindole **40**

Ces dernières conditions ont été appliquées à la synthèse du 3-acétyl-4-chloro-7-azaindole **42**, mais la formation d'un mélange complexe obtenu signifie que d'autres conditions étaient nécessaires. A partir de données de la littérature<sup>15</sup> nous avons décidé de placer le 4-chloro-7-azaindole **41**, dans le dichlorométhane en présence de 5 équivalents de chlorure d'acétyle et de chlorure d'aluminium préalablement sublimé (Figure 16). Après 72h de réaction et traitement, le produit désiré **42**, est isolé par purification sur colonne chromatographique avec un bon rendement.

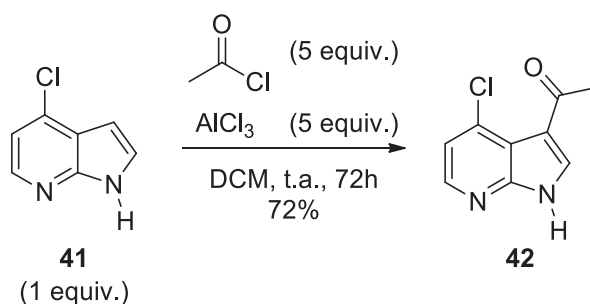


Figure 16. Préparation du 3-acétyl-4-chloro-7-azaindole **42**

## b) Réactions de protection

Les réactions de protections de l'indole **40**, et du 7-azaindole **42**, ont été réalisées sans difficulté particulière (Figure 17). Les mêmes conditions ont pu être appliquées cette fois-ci pour la synthèse des composés **43** et **44**. L'anion du substrat est généré sous atmosphère inerte dans le DMF anhydre par l'ajout de 1,5 équivalent d'hydruide de sodium, puis après une heure d'agitation 2 équivalents de chlorure d'éthoxyméthyle sont additionnés. Enfin, le milieu réactionnel est agité 24h à température ambiante pour mener après traitement et purifications sur colonnes chromatographiques aux produits protégés **43** et **44** purs.

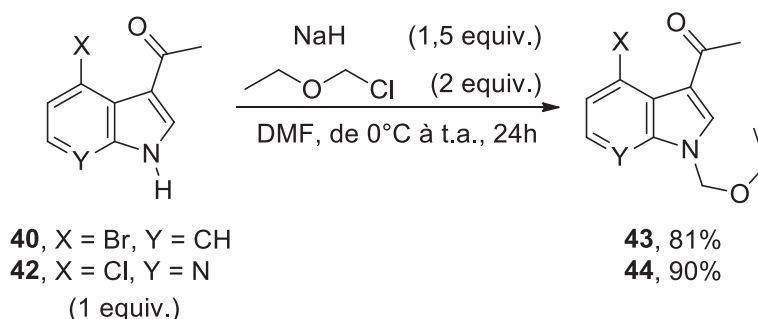
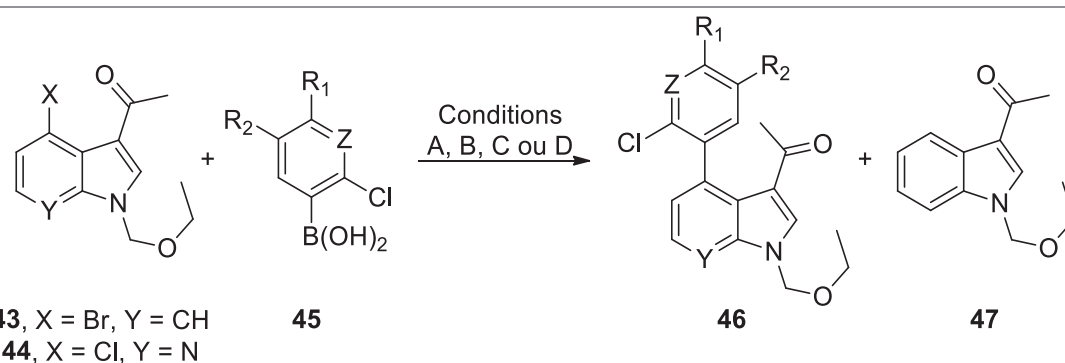


Figure 17. Réactions de protection

## c) Réactions de couplage de Suzuki-Miyaura

Les réactions de couplages entre les substrats 3-acétyl-4-bromo-1-éthoxyméthyl indole **43**, ou 3-acétyl-4-chloro-1-éthoxyméthyl-7-azaindole **44**, et les différents acides boroniques **45**, ont été réalisées dans différentes conditions (méthodes A à D). Les résultats sont présentés dans la Table 1.



Entrée	Substrat	ArB(OH) <sub>2</sub> , <b>45</b> (R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , Z)	Méthode	Rendement % <sup>b</sup>
<b>1</b>		<b>45a</b> (R <sub>1</sub> = CF <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> = H, Z = CH)	A	<b>46a</b> , 94
<b>2</b>		<b>45b</b> (R <sub>1</sub> = H, R <sub>2</sub> = CF <sub>3</sub> , Z = CH)	A	<b>46b</b> , 84
<b>3<sup>c</sup></b>		<b>45c</b> (R <sub>1</sub> = F, R <sub>2</sub> = H, Z = CH)	B	<b>46c</b> , 76 + <b>47</b> , 11
<b>4</b>	<b>43</b>	<b>45d</b> (R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = H, Z = CH)	B	<b>46d</b> , 93
<b>5</b>		<b>45e</b> (R <sub>1</sub> = Me, R <sub>2</sub> = H, Z = CH)	B	<b>46e</b> , 87
<b>6</b>		<b>45f</b> (R <sub>1</sub> = H, R <sub>2</sub> = OMe, Z = CH)	B	<b>46f</b> , 96
<b>7<sup>d</sup></b>		<b>45g</b> (R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = H, Z = N)	C	<b>46g</b> , 29
<b>8</b>		<b>45a</b>	A	<b>46h</b> , 78
<b>9</b>		<b>45c</b>	A	<b>46i</b> , 96
<b>10</b>		<b>45d</b>	A	<b>46j</b> , 85
<b>11</b>	<b>44</b>	<b>45e</b>	A	<b>46k</b> , 70
<b>12</b>		<b>45f</b>	A	<b>46l</b> , 90
<b>13<sup>e</sup></b>		<b>45g</b>	C	<b>46m</b> , 39
<b>14</b>		<b>45h</b> (R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = H, Z = C-Cl)	D	<b>46n</b> , 85

<sup>a</sup>Méthode **A** : Substrat (1 equiv.), ArB(OH)<sub>2</sub> (1,2 equiv.), KF (3 equiv.), 10 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Dioxane/H<sub>2</sub>O (10 : 1), 100 °C, 17h. Méthode **B** : Substrat (1 equiv.), ArB(OH)<sub>2</sub> (1,6 equiv.), 5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1M), DMF, microondes, 110 °C, 2h. Méthode **C** : Substrat (1 equiv.), ArB(OH)<sub>2</sub> (1,5 equiv.), 4 mol% Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 8 mol % ligand (XPhos ou SPhos), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 equiv.), 1-butanol, microondes, 150 °C, 40 - 60 min. Méthode **D** : Substrat (1 equiv.), ArB(OH)<sub>2</sub> (1,2 equiv.), CsF (3 equiv.), 10 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 mol% PPh<sub>3</sub>, Dioxane/H<sub>2</sub>O (10 : 1), 100 °C, 17h. <sup>b</sup>Rendement isolé. <sup>c</sup>Rendement estimé dans un mélange observé par RMN du proton. <sup>d</sup>Méthode C en employant le ligand SPhos pendant 60min. <sup>e</sup>Méthode C en employant le ligand XPhos pendant 40min.

Table 1. Synthèse des précurseurs

Pour la synthèse du composé **46a**, ce dernier a été obtenu en plaçant l'indole **43** (1 equiv.) en présence de 1,2 équivalents d'acide boronique **45a**, de 3 équivalents de KF (3 equiv.) et de 10 mol% de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. Après 17h au reflux, traitement et purification sur colonne chromatographique, le produit **46a** a pu être isolé pur dans un excellent rendement (entrée 1). En appliquant ces mêmes conditions opératoires, le produit **46b** a également pu être synthétisé dans un bon rendement (entrée 2).

Cependant, ces conditions ne sont pas adaptées à la synthèse des produits **46c-g**. En effet, lors de la synthèse du dérivé **46c**, la formation du produit de réduction **47**, est observé avec un rendement non-négligeable. Ces deux produits étant très difficilement séparables par chromatographie sur gel de silice, nous avons dû employer de nouvelles conditions décrites dans la littérature (méthode B)<sup>16</sup>. Il apparait qu'en augmentant la quantité d'acide boronique à 1,6 équivalents et en diminuant la quantité de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> à 5 mol% dans un mélange de DMF et d'une solution aqueuse Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1M) sous chauffage microonde, il est possible d'accéder aux produits de couplages de **46c** à **46f** avec de bons à excellents rendements (76-96%).

Il est important de remarquer que le produit de couplage **46c** (entrée 3), n'a jamais pu être isolé pur malgré de nombreuses tentatives d'optimisation, mais toujours en mélange avec le produit de réduction **47**. Bien que la méthode B nous ait donné les meilleurs résultats pour cette synthèse, nous avons donc dans ce cas du tenir compte de la présence de **47** lors des réactions de cyclisation.

La synthèse de l'indole **46g** s'est avérée plus complexe car, quelques soient les méthodes A ou B employées, aucune réaction n'a jamais été observée. Il est probable que le Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> soit complexé par le doublet non-liant de l'azote de l'acide boronique, inhibant ainsi sa réactivité. La littérature rapporte que la réalisation de ces réactions de couplage peut nécessiter l'usage d'un ligand pour être menée à bien. Nous avons donc dans un premier temps réalisé la synthèse de **46g** (entrée 7) en utilisant le ligand SPhos (Figure 18) et des conditions de la littérature<sup>17</sup>, cependant pour la synthèse de **46m** (entrée 13), le ligand XPhos est le plus adéquat. Malgré cela, les rendements isolés sont les plus faibles de cette série.

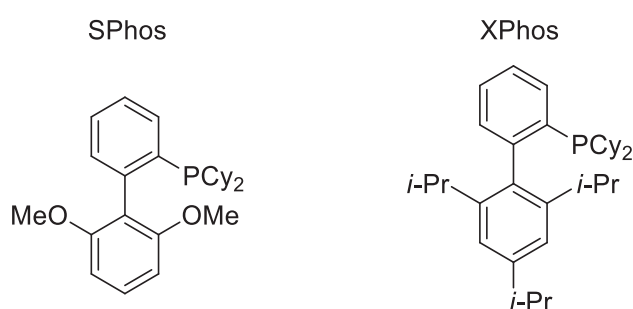


Figure 18. Structure des ligands

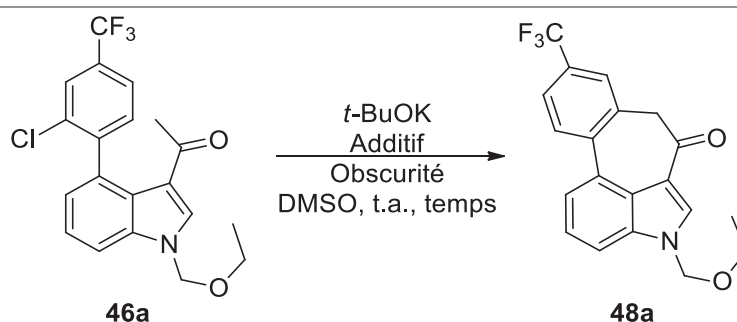
En ce qui concerne les réactions de couplage impliquant le 3-acétyl-4-chloro-1-ethoxyméthyl-7-azaindole **44** comme substrat de départ, beaucoup moins de problèmes ont été rencontrés. En effet, la méthode A s'est avérée être particulièrement adaptée, les produits de couplages **46h** à **46l** (entrées 8 à 12), avec de bons à excellents rendements (de 78 à 96%). Pour des raisons de disponibilités de réactifs, une nouvelle méthode a été appliquée à la synthèse du produit **46n** (entrée 14) (méthode D). Celle-ci est une adaptation directe de la méthode A où au lieu d'utiliser 10 mol% de catalyseur Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> commercial il est généré *in situ* en introduisant au système réactionnel 10 mol% de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ainsi que 20 mol% de PPh<sub>3</sub>. De même, le fluorure de potassium (KF) utilisée pour la méthode A est substituée par la même quantité de fluorure de césium (CsF).

Ainsi, nous avons pu réaliser avec succès, en trois étapes, la synthèse de 14 substrats susceptibles de pouvoir cycliser dans des conditions de S<sub>RN</sub>1 intramoléculaires. Des acides boroniques électroniquement enrichis et appauvris ont été utilisés.

## 2. Réactions de cyclisation

La dernière étape du processus consiste en l' $\alpha$ -arylation intramoléculaire des cétones **46** pour conduire aux produits **48**. Comme nous avons pu le voir au chapitre 2, il a été démontré dans la littérature qu'il était possible de réaliser des  $\alpha$ -arylations de pyroles par voie S<sub>RN</sub>1 en employant du fer (II) ainsi que l'énolate de la pinacolone, un bon réducteur<sup>18</sup>. Ces conditions nous ont servi de point de départ et

nous les avons adaptés au substrat **46a**, pour former le produit de cyclisation **48a** (Table 2, entrée 1)<sup>18b</sup>. A partir, d'un équivalent de substrat **46a** en présence de 5 équivalents de *t*-BuOK, de 3 équivalents de pinacolone et de 50 mol% de fer (II), dans le DMSO, le produit a été obtenu avec un bon rendement isolé de 69% après 4,5h d'agitation dans l'obscurité.



Entrée <sup>a</sup>	<i>t</i> -BuOK (équiv.)	Pinacolone (équiv.)	FeCl <sub>2</sub> (équiv.)	Additif (équiv.)	Temps	Rendement (%)
1	5	3	0.5	/	4.5h	69
2	5	3	/	/	4.5h	63
3	5	/	0.5	/	4.5h	61
4	5	/	/	/	4.5h	85
5	2	/	/	/	4.5h	1/1.4 <sup>b</sup>
6	2	/	0.5	/	4.5h	16.7/1 <sup>b</sup>
7	5	/	/	/	20min	78
8	5	/	/	<i>p</i> -DNB (0.4)	20min	7
9	5	/	/	TEMPO (0.4)	20min	4

<sup>a</sup> Les réactions ont eu lieu dans les conditions indiquées sous atmosphère inerte. <sup>b</sup> Relation de **46a/48a** obtenue par <sup>1</sup>H-RMN.

Table 2. Optimisation des conditions de cyclisation

Par la suite, nous avons procédé à une étude d'optimisation des conditions réactionnelles en retirant tout d'abord le fer (II) du milieu (entrée 2). Le produit de cyclisation **48a** a été ici obtenu dans un rendement acceptable de 63% proche de celui obtenu précédemment. Il en va de même lorsque la pinacolone seule est ôtée du milieu (entrée 3) où le produit est obtenu dans un rendement acceptable de 61%. Au vu de ces résultats il semblerait que la présence de l'énolate de la pinacolone ainsi que du fer (II) ne soient pas nécessaire à la réalisation de la réaction. Il a d'ailleurs été démontré (entrée 4) que la réaction pouvait être efficace en l'absence de ces derniers et pouvait conduire au produit de cyclisation avec un rendement à 85%.

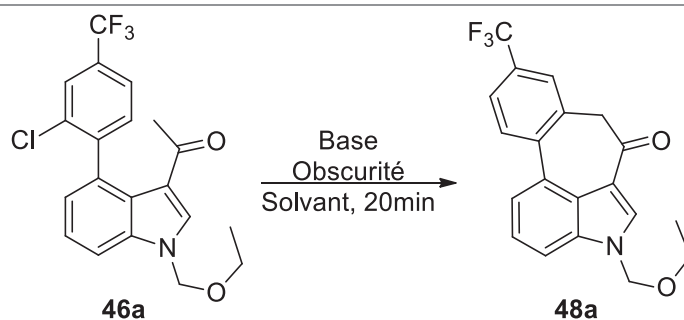
Lorsque le substrat **46a** est placé dans ces conditions en présence d'une quantité de base réduite à deux équivalents (entrée 5), la réaction est beaucoup moins efficace puisque le produit de cyclisation est obtenu en mélange avec le substrat de départ n'ayant pas réagi dans un ratio de 1.4 : 1 (RMN <sup>1</sup>H). La réaction de cyclisation est par ailleurs peu efficace en présence de 2 équivalents de base et de 50 mol% de Fe(II). Dans ce cas, au bout de 4,5h, la conversion est faible et le produit de cyclisation est minoritaire (entrée 6).

Nous avons donc défini les conditions optimales de la réaction, à savoir l'utilisation de 5 équivalents de *t*-BuOK sans additif. Après avoir réalisé un suivi de la réaction par RMN du proton, nous avons même

pu démontrer que le temps pouvait être réduit à 20 minutes en conservant un excellent rendement de 78% (entrée 7).

Il a été démontré qu'un radical-anion était impliqué dans le mécanisme ; en effet en utilisant 40 mol% de *para*-dinitrobenzène (*p*-DNB) comme inhibiteur (entrée 8), le rendement de cyclisation n'est plus que de 7 % indiquant qu'un radical anion est invoqué. De même, il est probable que des radicaux libres soient présents dans le processus car lorsque 40 mol% de TEMPO sont ajoutés au milieu, le rendement chute à 4 % en produit de cyclisation (entrée 9).

A la suite de cela, nous avons voulu identifier le donneur (D<sup>-</sup>) initiateur de la réaction (*t*-BuO<sup>-</sup>, énolate de ou l'anion dimsyl). Ainsi, nous nous sommes proposés d'utiliser différents solvants et bases. Les résultats obtenus sont présentés dans la Table 3.



Entrée	Solvant	Base (5 equiv.)	Rendement
1	DMSO	<i>t</i> -BuOK	78%
2	DMSO	<i>t</i> -BuONa	Pas de réaction
3	DMSO	NaH	Pas de réaction
4	DMSO	KHMDS	20%
5	DMSO	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> OH	Pas de réaction
6	THF	<i>t</i> -BuOK	65%

Table 3. Effet de la base et du solvant

Nous voyons ici qu'aucune réaction n'a lieu lorsque le contre-ion employé est le sodium la réaction (entrées 2 et 3) alors que la cyclisation est possible en utilisant le KHMDS comme base (entrée 4). Il semblerait en conséquence qu'une paire d'ion trop intime (énolate ou dimsyl de sodium) ne soit pas adapté à la réactivité. Cet effet est particulièrement notable que l'on remarque de même que lorsqu'un contre-ion très volumineux défavorisant l'association de la paire d'ion est utilisé, la réaction n'a pas lieu non plus (entrée 5). En revanche, l'hypothèse faisant du dimsyl de potassium le donneur d'électron initiant la réaction peut être écartée car, dans le THF, la réaction est relativement efficace (entrée 6), en permettant d'accéder au produit de cyclisation dans un rendement correct de 65%. Ces résultats nous donnent donc une indication primordiale quant à la nature du donneur d'électron dans la première étape de transfert en identifiant l'énolate de potassium.

Ayant déterminé les conditions opérationnelles optimales, nous avons procédé aux diverses réactions de cyclisation. Dans un premier temps nous avons tenté de mener à bien les cyclisations pour les substrats possédant des groupements électroattracteurs et électrodonneurs, ainsi que pour ceux non-substitués (Figure 19).

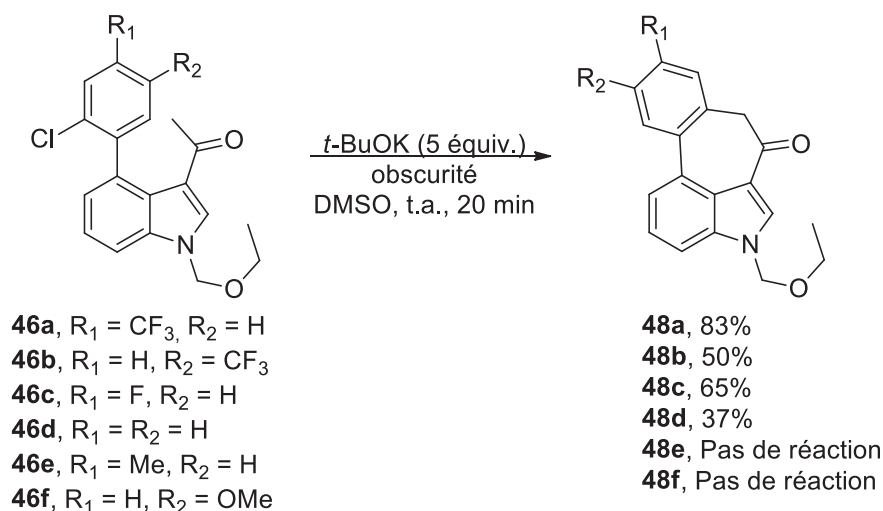


Figure 19. Synthèse des indoles tétracycliques **48**

Les résultats obtenus à partir des indoles **46a-f** sont présentés dans la Figure 19. Dans ces conditions réactionnelles le produit de cyclisation **48a** a pu être obtenu après purification dans un excellent rendement (83%). Un effet majeur a été observé pour le groupement CF<sub>3</sub> (électroattracteur) car lorsque celui-ci est en position *para* vis-à-vis de la liaison C-Cl à réduire, le rendement n'est plus que de 50% pour la génération du composé **48b**. Une hypothèse envisageable, pourrait être que dans le cas, où le groupe CF<sub>3</sub> se trouve en position *para* de la liaison à réduire (**46a**), il déstabiliserait un intermédiaire réactionnel, ce qui ne serait pas le cas en position *méta* où le groupement CF<sub>3</sub> induirait un appauvrissement électronique de l'aryle.

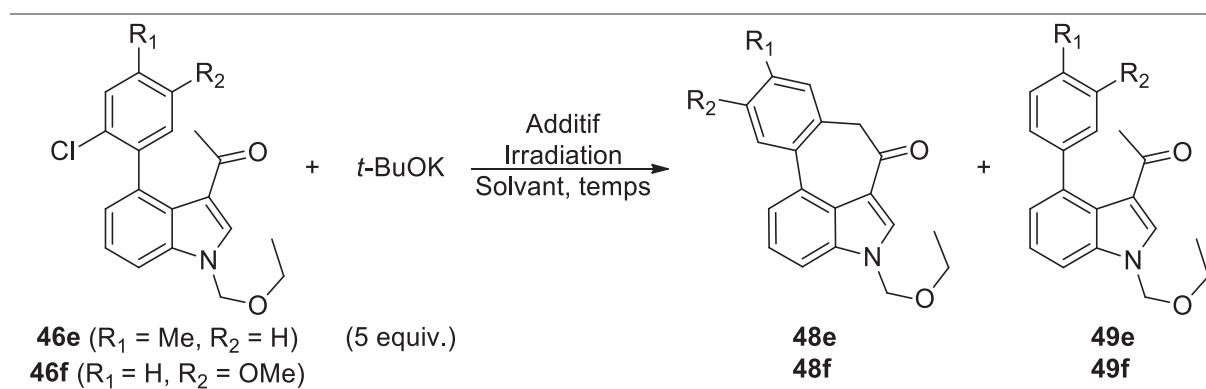
Lorsque le groupement attracteur cette fois-ci est un simple atome de fluor en position *méta* de la liaison à réduire, le rendement de cyclisation décroît également pour atteindre 65% pour la préparation de **48c**. Il est envisageable ici de remarquer que le fluor étant moins électroattracteur que le CF<sub>3</sub>, l'efficacité de la réaction en est directement impactée. Des résultats obtenus pour les synthèses des produits **48a** et **48c**, la tendance est que la réactivité est plus importante lorsque l'aryle est électroniquement appauvri.

Celle-ci semble se confirmer lorsque le substrat **46d**, est placé dans les conditions de la réaction. En effet, dans ce cas, le produit de cyclisation **48d**, est obtenu avec un rendement modéré de 37%. Ce résultat n'a pas pu être amélioré en augmentant le temps de réaction. Ainsi, en passant de 20min à 2h de réaction le rendement diminue drastiquement en passant de 37% à 8% alors que la conversion reste sensiblement la même (de 44% à 47%). Ce résultat peut être révélateur de deux choses : d'une part, un manque de stabilité du produit de cyclisation **48d** dans ces conditions basiques ; et d'autre part, soit l'indole **46d**, est également instable dans les conditions réactionnelles, soit le maximum de conversion est obtenu après 20 minutes. A ce jour, le seul moyen que nous avons identifié pour améliorer légèrement le rendement est d'irradier le milieu 20 minutes avec une lampe UV de 250W. Dans ce cas, le produit de cyclisation **48d**, peut être isolé dans un rendement de 46%. Cependant, il est important de modérer ce résultat, car cette amélioration est peut-être simplement dû à une purification qui est beaucoup plus facile dans ce cas que dans le précédent. Le substrat **46d** et le produit **48d**, ayant des polarités très proche, leur séparation sur colonne chromatographique est plutôt complexe, elle est facilitée lorsque le substrat **46d** est entièrement consommé ce qui est le cas lorsque la lampe UV 250W est employée.

Enfin, lorsque l'aryle est substitué en position *mé*ta par un groupement électrodonneur tel que le groupement méthyle (**46e**), aucune réaction n'a lieu. Ainsi, nous constatons que plus l'aryle est électrodéficient, plus la réaction est efficace.

La même conclusion est réalisée lorsque l'aryle est substitué en position *para* de la liaison à réduire. En effet, alors que la synthèse de **48b** a lieu avec un rendement de 50%, celui-ci diminue à 37% pour la synthèse de **48d**, pour enfin être nul lorsque le substrat porte un groupement méthoxy en position *para* de la liaison C-Cl (**46f**).

La synthèse des composés **48e** et **48f** n'étant pas possible dans les conditions mises en évidence, nous avons tenté de trouver d'autres conditions réactionnelles susceptible de nous permettre d'accéder aux produits de cyclisations désirés. Les résultats obtenus sont décrits dans le Table 4.



Entrée	Substrat	Solvant	Additif	Irradiation	Temps	Rendement	Conversion
1		DMSO	/	/	20min	0%	0%
2	<b>46e</b>	DMSO	/	2 x Lampe UV 400W	8h	Mélange	91%
3		DMSO	/	Lampe UV 250W	20min	Mélange	100%
4		NH <sub>3</sub>	/	2 x Lampe UV 400W	2h	Mélange	100%
5		DMSO	/	/	20min	0%	0%
6	<b>46f</b>	DMSO	Pinacolone (1 équiv.)	2 x Lampe UV 400W	4h	Mélange	96%
7		NH <sub>3</sub>	/	2 x Lampe UX 400W	3h	<b>46f/49f</b> 47/13	
8		NH <sub>3</sub>	Pinacolone (1 équiv.)	2 x Lampe UV 400W	3h	0%	0%

Table 4. Réactivité des substrats électroniquement enrichis

Comme nous venons de le voir, l'indole **46e** dans les conditions optimisées après 20 minutes de réaction ne permet pas d'accéder au produit de cyclisation souhaité (entrée 1). Une stratégie que nous avons donc considérée a été de procéder à la réduction de l'état excité. C'est pour cela que nous avons irradié le milieu à l'aide de deux lampes UV de 400W (entrée 2), la consommation du substrat fut suivie par chromatographie en phase gazeuse. Après 8 heures de réaction, un mélange complexe est obtenu avec une excellente conversion. En conséquence, nous avons décidé d'employer une seule lampe UV, moins puissante, et d'irradier le milieu pendant les 20 minutes standard (entrée 3). Cependant malgré



une conversion totale, un mélange excluant le produit de cyclisation souhaité est obtenu. L'ammoniac liquide nous permettant de travailler à basse température ( $T_{\text{éb}} = -33^{\circ}\text{C}$ ) et permettant ainsi d'illuminer le milieu réactionnel a été choisi comme solvant (entrée 4) dans le but d'étudier l'effet de la température sous irradiation. Deux lampes UV de 400W chacune ont été utilisées, et là encore, le substrat en entièrement consommé cependant pour conduire à un mélange complexe.

Ces résultats n'étant pas concluants, nous avons décidé de procéder à une étude de la réactivité du substrat **46f**, lui-même non réactif dans les conditions de réaction standard (entrée 5). Par l'ajout de l'énolate de la pinacolone, qui est un bon réducteur, nous avons tenté réduire d'état excité de l'énolate du substrat (entrée 6). Cependant, au bout de 4h de réaction et une conversion presque totale, nous n'avons observé que la formation d'un mélange complexe ne contenant pas de traces du produit de cyclisation désiré. Un impact négatif de la température étant une nouvelle fois soupçonné, l'ammoniac liquide a été choisi comme solvant (entrée 7). Dans ces conditions, bien que le produit de cyclisation ne soit pas obtenu, nous détectons pour la première fois par GC-MS la formation minoritaire du produit de réduction **49f**. Encouragés par ce résultat, et par une conversion modérée, nous avons décidé d'ajouter un équivalent d'énolate de pinacolone au milieu afin de pouvoir réduire une quantité plus importante de substrat (entrée 8). Malheureusement, à notre étonnement, aucune réaction n'a été observée ici, le substrat **46f**, n'ayant pas réagi.

N'ayant pas réussi à améliorer les résultats pour la cyclisation des substrats **46e** et **46f**, nous avons poursuivi notre étude vers la formation des 7-azaindoles tétracycliques. Aux 7-azaindoles **46**, nous avons appliqué les conditions préalablement déterminées pour réaliser la réaction d' $\alpha$ -arylation d'énolate. Les résultats obtenus sont présentés dans la Figure 20.

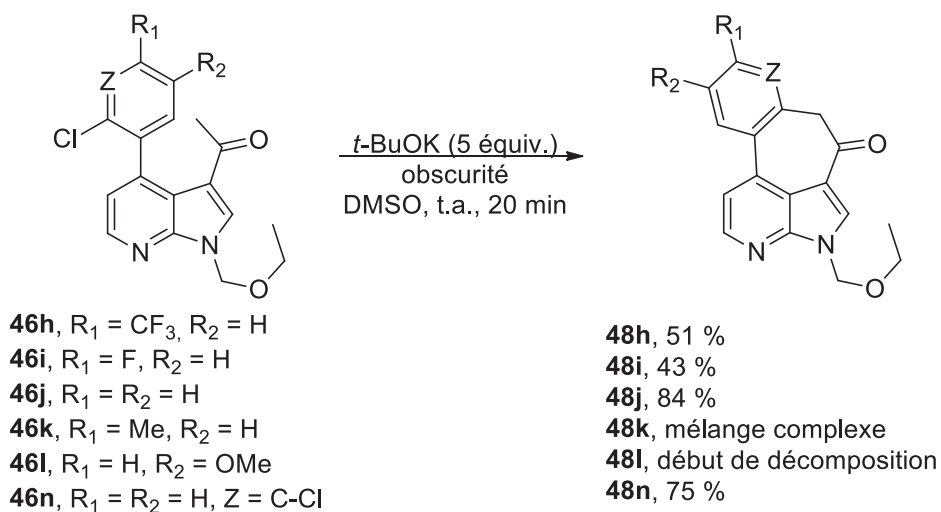


Figure 20. Synthèse des azaindoles tétracycliques **48**

Après 20 minutes de réactions dans l'obscurité, dans le DMSO en présence de 5 équivalents *t*-BuOK, le produit de cyclisation **48h**, est obtenu dans un rendement acceptable de 51%. Ce résultat, inférieur à celui obtenu lors de la synthèse de l'indole **48a**, peut en partie être expliqué par l'instabilité du produit de cyclisation sur la silice. En effet, l'analyse du produit **48h** par CCM-2D montre la formation d'un produit de dégradation polaire qui n'a pas pu être isolé à ce jour. De plus, lorsque le milieu réactionnel est directement purifié sur une colonne chromatographique sans traitement préalable, un solide blanc, soluble dans l'eau dont la structure n'a pu être déterminée à ce jour, a pu être isolé.

Nous avons ensuite procédé à la cyclisation du substrat **46i**. Dans nos conditions, le produit **48i**, est obtenu dans un rendement modéré de 43% légèrement inférieur au substrat substitué par un CF<sub>3</sub>. Dès lors, il semble que comme pour de **48c**, l'appauvrissement de l'aryle favorise la réactivité.

Ainsi, lorsque nous avons voulu obtenir le produit de cyclisation **48j**, nous nous attendions à observer une diminution du rendement. Or, le produit a été obtenu après traitement dans un excellent rendement (84%). Ce résultat démontre que l'enrichissement ou l'appauvrissement de l'aryle n'est pas l'unique facteur impliqué dans ces réactions d' $\alpha$ -arylation d'énolate intramoléculaires.

En ce qui concerne les substrats où l'aryle est électroniquement enrichi **46k** et **46l**, il nous a été impossible dans nos conditions de former le produit escompté. Le premier après, 20 minutes de réaction dans l'obscurité est entièrement consommé pour mener à un mélange excluant le produit de cyclisation. De même, malgré l'irradiation l'énolate de **46k**, dans l'ammoniac liquide avec deux lampes de 400W pendant 2h, un mélange complexe est obtenu. L'analyse du mélange, nous permet cependant d'éliminer la formation du produit **48k**. En ce qui concerne le substrat **46l**, seule sa dégradation est augmentée lorsque le temps de réaction est allongé à 4,5h. En revanche, lorsqu'il est placé dans des conditions photochimiques, il est possible de synthétiser le produit **48l**, dans un rendement acceptable de 59% (Figure 21). La 7-azaindoles substitués par des groupements électrodonneurs étant généralement instable dans des conditions photochimiques<sup>19</sup>, l'obtention de **48l** est remarquable.

Enfin, à partir du substrat **46n**, il a également été possible de synthétiser le produit **48n**, dans un bon rendement (75%). Cela démontre la viabilité de cette méthodologie à des molécules possédant plusieurs sites réductibles. De plus, la rétention de l'atome de chlore est particulièrement intéressante dans le but d'une éventuelle post-fonctionnalisation.

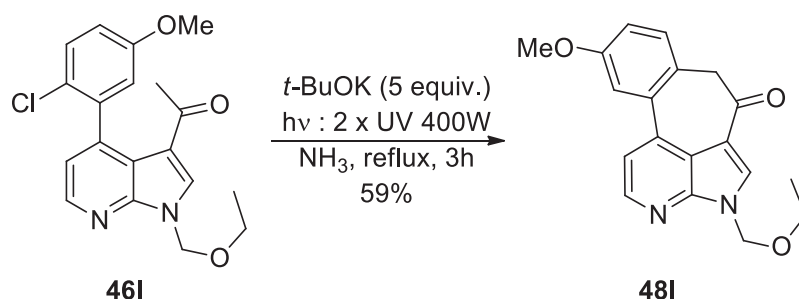


Figure 21. Cyclisation en conditions photochimiques

Enfin, cette méthodologie a pu être étendue à une autre catégorie d'aryles par l'introduction d'un hétérocycle, ici la pyridine (Figure 22).

Ainsi, l'indole **46g** et le 7-azaindole **46m** tétracycliques ont pu être obtenus avec un rendement correct de 39%.

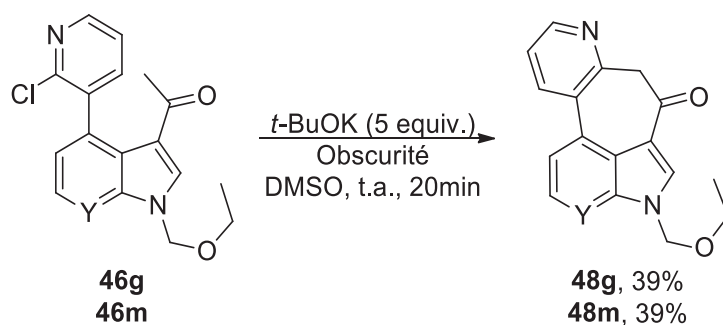


Figure 22. Cyclisation intramoléculaire sur un hétérocycle

Nous avons ainsi pu développer une méthodologie simple pour accéder à des indoles et 7-azaindoles tétracycliques 3,4-fusionnés. La limite majeure de cette stratégie est la nécessité de la substitution de l'aryle par un groupement électroattracteur, les résultats obtenus étant meilleurs lorsque ceux-ci sont employés. La prochaine étape de cette étude continue pour l'heure à la détermination du mécanisme réactionnel.

### 3. Étude du mécanisme de réaction de l'arylation intramoléculaire

Au vu des résultats obtenus trois mécanismes radicalaires peuvent être proposés, ils sont représentés dans la Figure 23. Tout d'abord, après la déprotonation du substrat **46**, pour former l'énolate **50**, celui-ci (voie a) peut être réduit en intermoléculaire par un donneur ( $D^-$ ) d'électrons qui peut être pour conduire au radical-anion **51**. Par la suite, ce radical-anion peut se fragmenter rapidement pour accéder au radical **52**, qui, en présence de l'énolate peut cycliser en intramoléculaire pour former le radical-anion **53**. Celui-ci, suivant le processus du mécanisme  $S_{RN}1$ , peut être réoxydé par un équivalent de molécule de substrat **50**, pour d'une part régénérer le radical anion **51**, et d'autre part former le produit de cyclisation **48**.

Deux voies supplémentaires, impliquant un transfert électronique sont également à envisager. L'énolate **50** peut être susceptible de transférer un électron en intramoléculaire à l'aryle formant ainsi un radical libre d'une part et un radical-anion d'autre part formant ainsi le diradical anion **54**. Dès lors, le mécanisme invoqué peut être celui décrit par la voie b où un couplage entre le radical et le radical-anion est réalisé afin d'accéder à l'anion **55**. L'anion ainsi généré peut provoquer l'expulsion d'un chlorure pour conduire au produit de cyclisation **48**.

Une autre voie plausible est décrite sur la Figure 23 par la voie c. Le diradical anion **54**, peut souffrir de l'expulsion d'un chlorure, pour former le diradical **56**. Un couplage radical-radical intramoléculaire conduisant ainsi à la formation du produit cyclique **48** peut ensuite être envisagé.

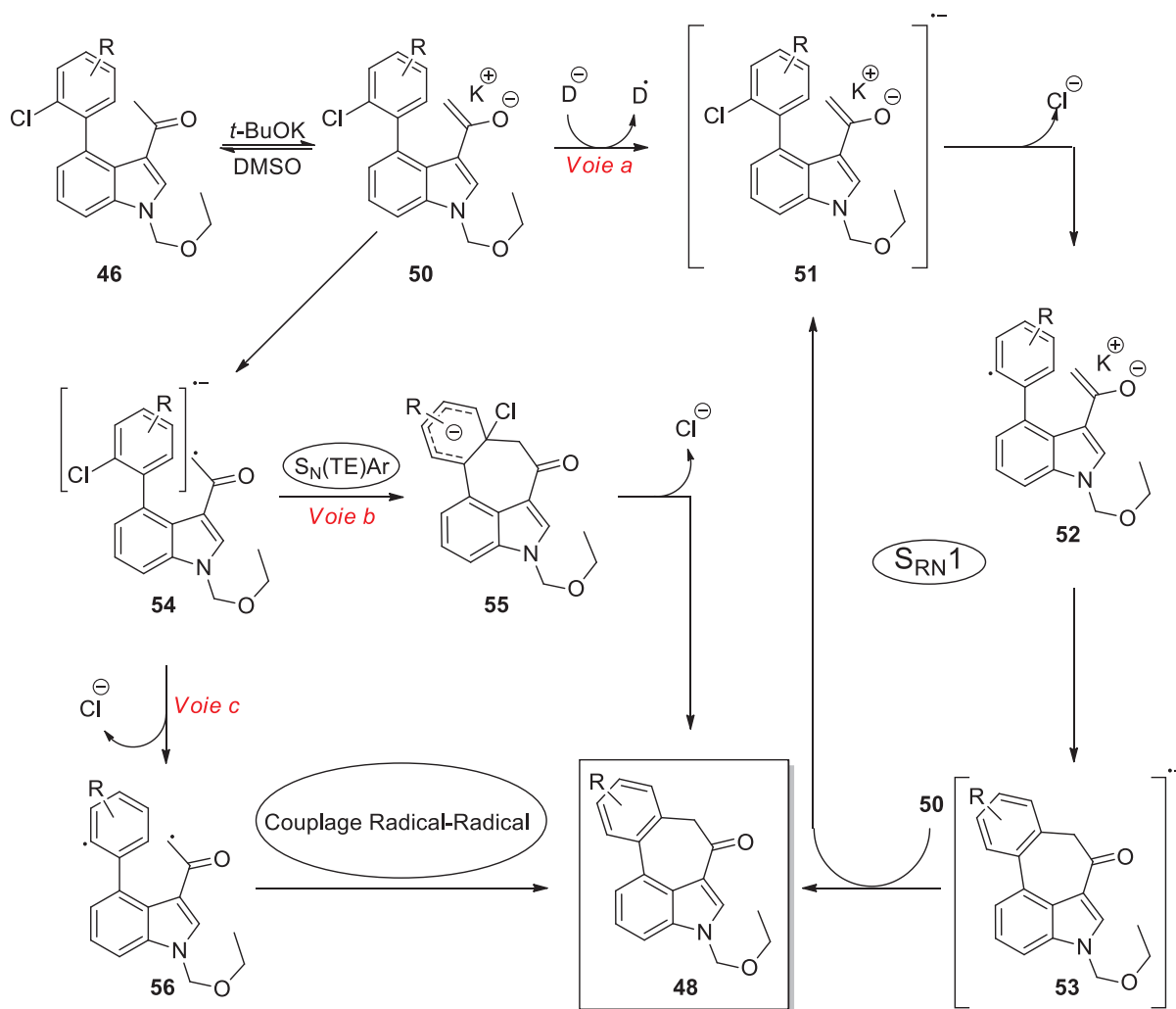


Figure 23. Mécanismes probables

Afin de d'apporter de nouveaux éléments pour élucider le mécanisme réactionnel, des calculs théorique DFT ont été réalisés. Le but de ce travail a été de définir la nature du premier transfert électronique impliqué dans le mécanisme : soit un transfert *intermoléculaire* conduisant à la formation du radical dianion **51**, soit un transfert *intramoléculaire* conduisant à la formation du diradical anion **54**. Les calculs ont été réalisés par la méthode DFT avec la fonction B3LYP et la base 6-31+G\*, l'effet du solvant (DMSO) a été inclus par le modèle de solvant continu PCM.

Dans un premier temps la recherche des conformères de plus basse énergie de l'anion **57** a été faite en modifiant le groupement protecteur éthoxy-méthyle par un méthoxy-méthyle dans le but de réduire le coût de calcul. Les angles dièdres d'intérêt, correspondant aux rotations du système biphenyl (dièdre<sub>1,2,3,4</sub>) et de l'acétyle (dièdre<sub>4,5,6,7</sub>) ont pu ainsi être déterminés. Deux énolates isomères ont ainsi été décrits, les deux structures diffèrent particulièrement au niveau du dièdre<sub>1,2,3,4</sub> qui pour l'énolate **1** a la valeur de  $118^\circ$  et qui pour l'énolate **2** a la valeur de  $77^\circ$ . La différence entre les deux énolates est que pour l'énolate **1**, la liaison C=O, de l'acétyle fait face à la liaison C-Cl de l'aryle alors que pour l'énolate **2**, c'est le CH<sub>2</sub> de l'acétyle qui fait face à la liaison C-Cl. Les deux conformères possèdent cependant des énergies similaires, bien que le l'énolate **1** soit plus stable que l'énolate **2** d'environ 1 kcal/mol (Figure 24).

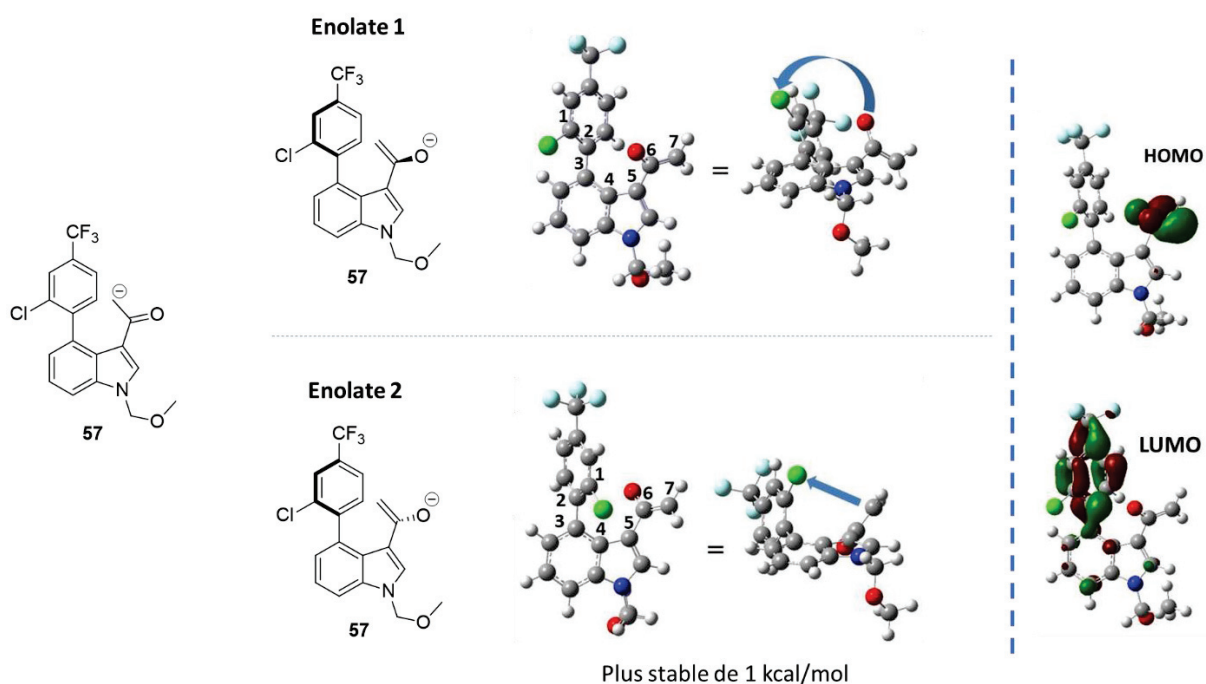


Figure 24. Optimisations de géométries de 57

La description des orbitales ici représentée dans la Figure 24, est équivalente pour les deux anions. Nous pouvons observer que l'orbitale HOMO du système est centrée sur l'énolate alors que l'orbitale LUMO est localisée l'est sur l'aryle. Ainsi, le donneur d'électrons pourrait être est l'énolate, alors que l'aryle au contraire pourrait être un accepteur dans le cas d'un mécanisme *intra* ou *intermoléculaire*.

Ensuite, nous avons procédé à l'étude théorique du premier transfert électronique. Comme cela est représenté sur la Figure 25, si le premier transfert est initié par un donneur *intermoléculaire* ( $D^{\bullet}$ ), alors le radical dianion **58**, est formé. Le minimum de la superficie d'énergie potentielle de celui-ci a été caractérisé, et la densité de *spin* est localisée sur le système  $\pi^*$  de l'aryle porteur de la liaison C-Cl. En conséquence, le transfert électronique ne peut pas être de type dissociatif. Le radical dianion **58**, est cependant capable de se fragmenter, de coupler avec le nucléophile, puis de transférer un électron au substrat pour générer un nouveau radical dianion **58**, selon le mécanisme  $S_{RN}1$ .

En revanche, si le transfert électronique *intramoléculaire* est invoqué comme représenté sur la Figure 25, alors ce sera le diradical anion **59** qui sera formé. De même, le minimum de sa superficie d'énergie potentielle a été déterminée et une distribution de *spin* importante a été trouvée sur l'acétyle ainsi que sur le reste du noyau aromatique portant la liaison C-Cl.

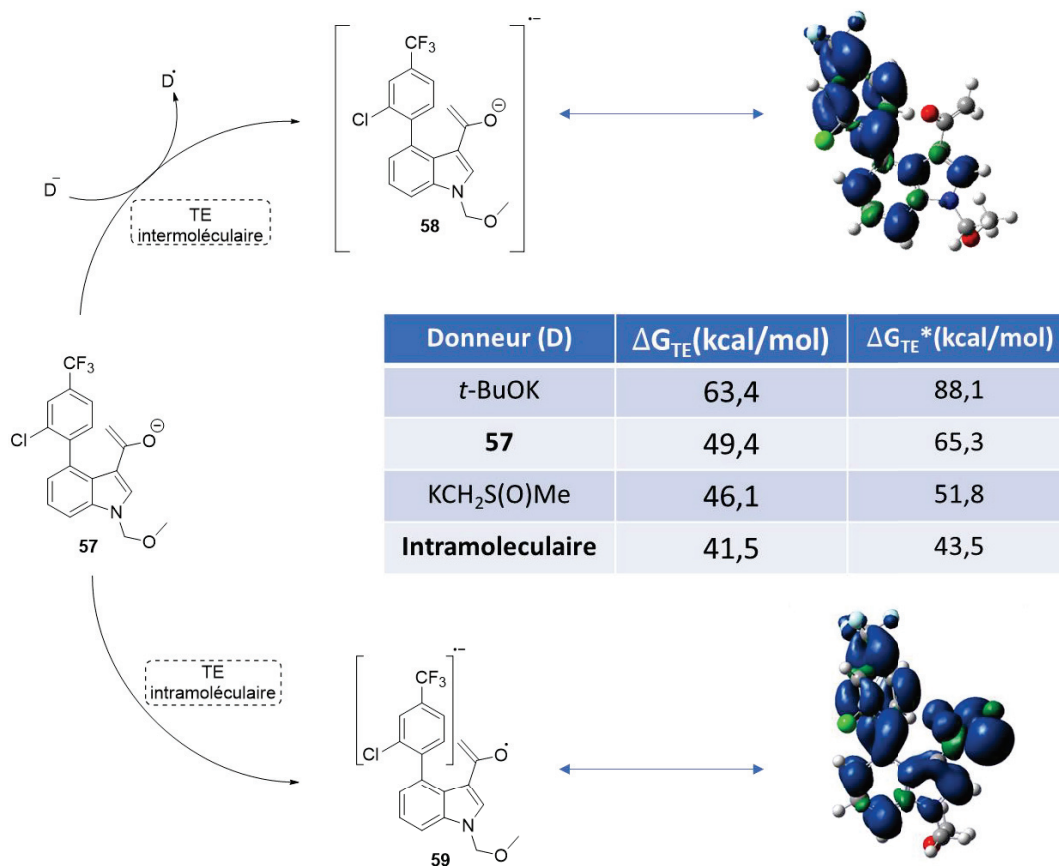


Figure 25. Energies de transferts électroniques

La théorie de Marcus-Hush concernant les transferts électroniques de sphère externe a été considérée afin de calculer l'énergie libre d'activation du processus de transfert électronique  $\Delta G(ET)^*$ , grâce à l'équation :

$$\Delta G_{TE}^* = \frac{\lambda}{4} * \left( 1 + \frac{\Delta G_{rel}}{\lambda} \right)^2$$

Où  $\lambda$  correspond à l'énergie totale de réorganisation du système et  $\Delta G_{rel}$  est l'énergie libre totale du système. Les résultats obtenus pour le transfert d'un électron de manière *intermoléculaire* à l'anion **57** (le donneur D<sup>-</sup> pouvant être le *t*-BuOK, le dimsyle de potassium KCH<sub>2</sub>S(O)Me, ou l'anion **57**) et pour un transfert *intramoléculaire* sont représentés sur la Figure 25.

D'après les calculs comparant les différents donneurs possibles, le donneur le plus apte à transférer un électron au substrat serait le dimsyle de potassium ; cependant, et thermodynamiquement ( $\Delta G_{TE}$ ) et cinétiquement ( $\Delta G_{TE}^*$ ), un processus *intramoléculaire* semble être le cas le plus favorable.

En admettant un que la première étape soit un transfert intramoléculaire, il reste ensuite à déterminer la nature du second pas réactionnel qui peut être soit un mécanisme de type S<sub>N</sub>(TE)Ar, qui formant le l'intermédiaire **55**, conduit au produit désiré **48**, après l'exclusion du chlorure, soit, une première

expulsion du chlorure pour permettre à l'intermédiaire **56** d'accéder au produit final de cyclisation **48**, après un couplage radical-radical, comme décrit sur la Figure 26.

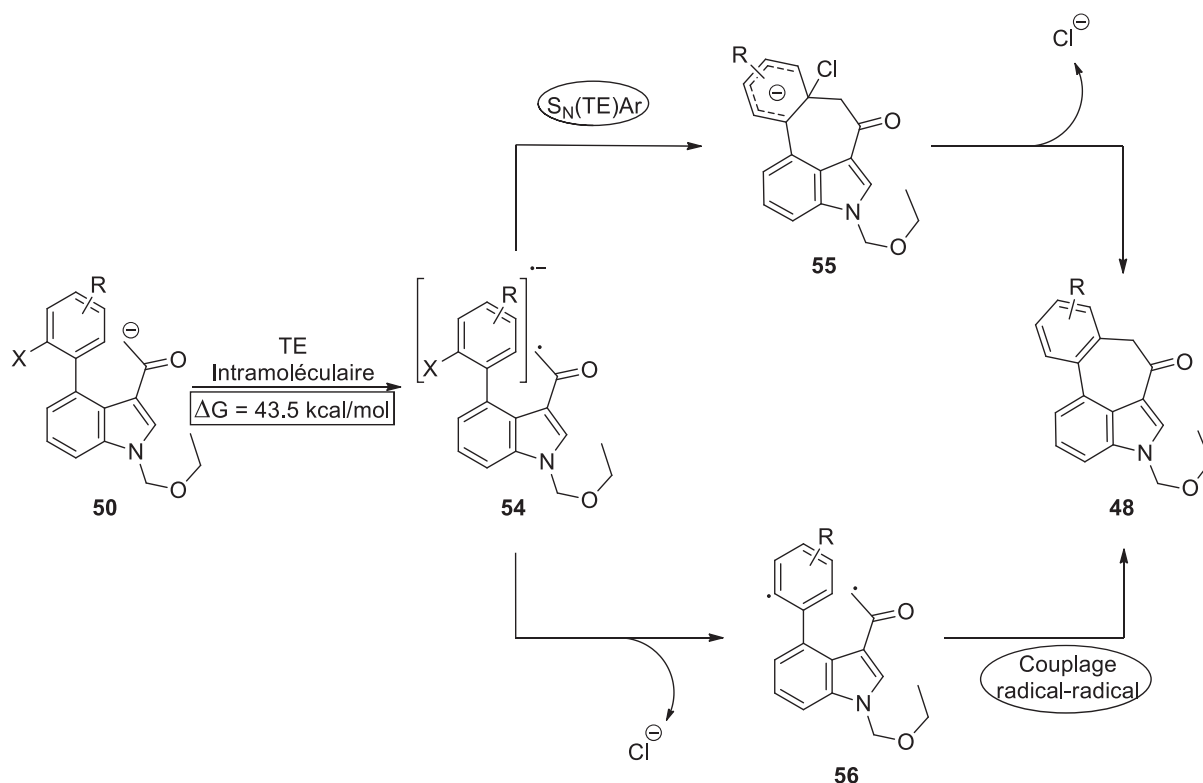


Figure 26. Mécanismes probables après un transfert intramoléculaire

Dans le but de discriminer l'une ou l'autre de ces voies, nous avons voulu piéger le diradical **56**, par un bon donneur de H•, le 1,3-cyclohexadiène. Deux substrats ont été choisis pour mener à bien ces réactions, à savoir les indoles **46a**, et **46d**.

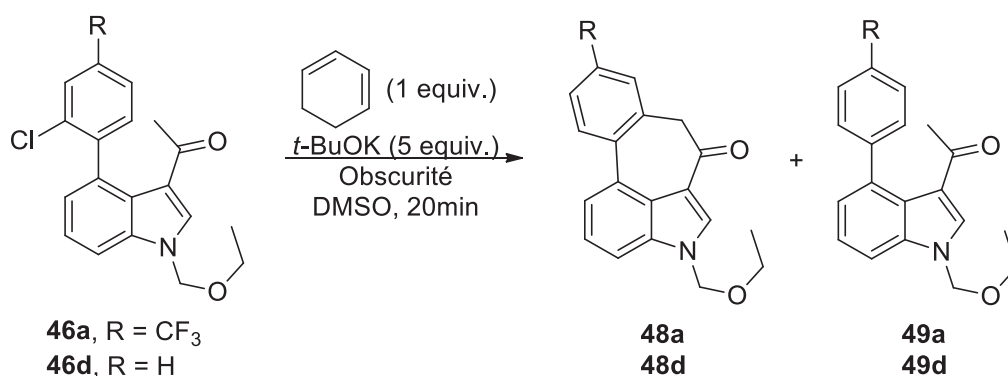
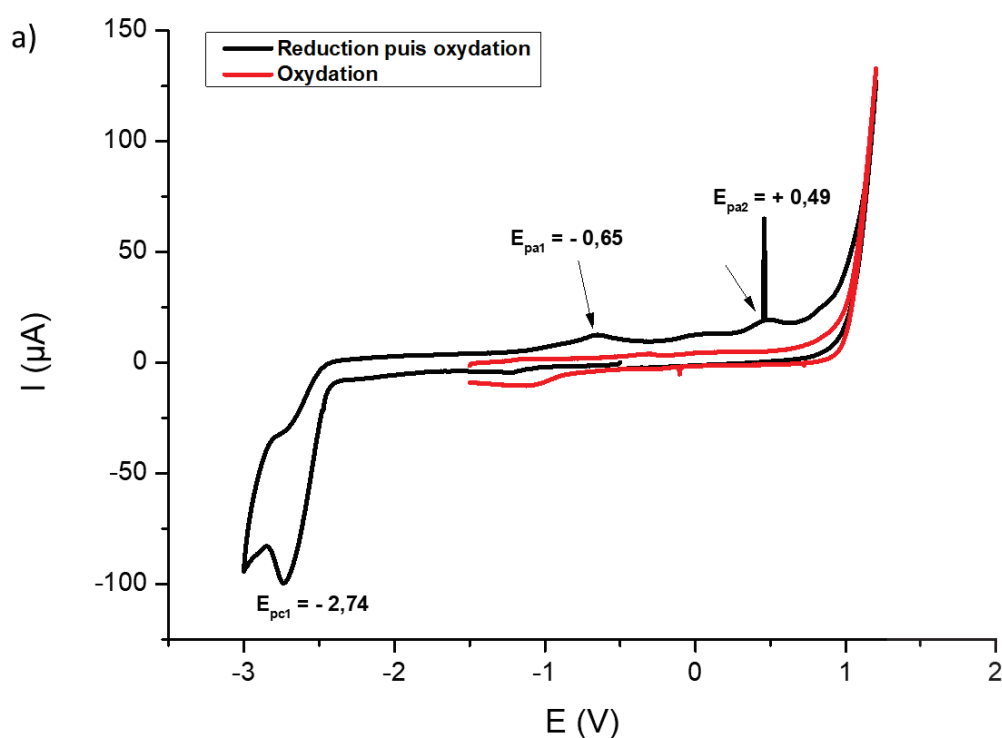


Figure 27. Réduction du substrat

Dans les deux cas (Figure 27), le produit de réduction est détecté par GC-MS à l'état de traces, ce qui permet d'envisager que le mécanisme soit plutôt en faveur d'un transfert électronique *intramoléculaire* pour former le diradical anion **54**, qui fragmenterait ensuite rapidement en diradical **56**, pour enfin, après couplage radical-radical accéder au produit de cyclisation désiré **48**.

Au vu de nos résultats théoriques et expérimentaux, nous avons voulu pousser plus loin cette étude en analysant par voltamétrie cyclique les anions le l'indole **46a** et du 7-azaindole **46h**. Les valeurs de potentiels de réduction et d'oxydation de ces substrats pouvant nous permettre d'identifier l'existence d'intermédiaires réactionnels mais aussi déterminer si un transfert électronique entre le donneur et l'accepteur est à priori envisageable. Ces mesures ont été réalisées en suivant la même méthode déjà décrite au chapitre 3.





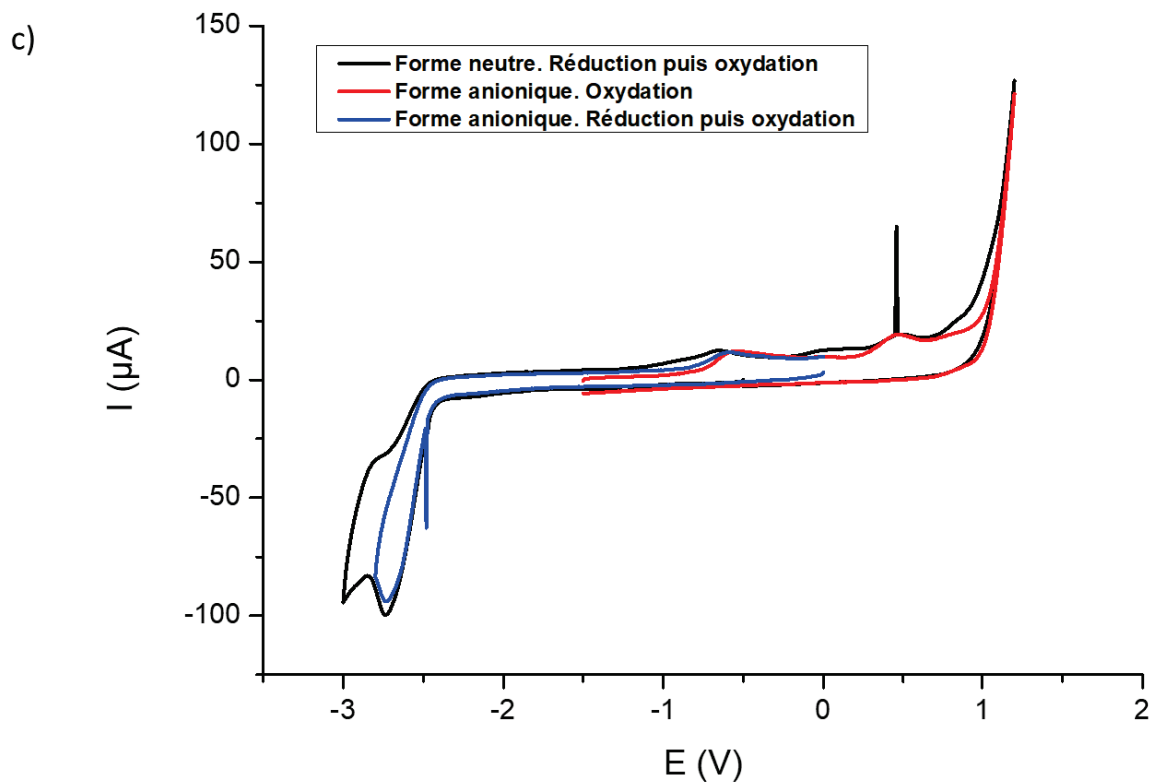
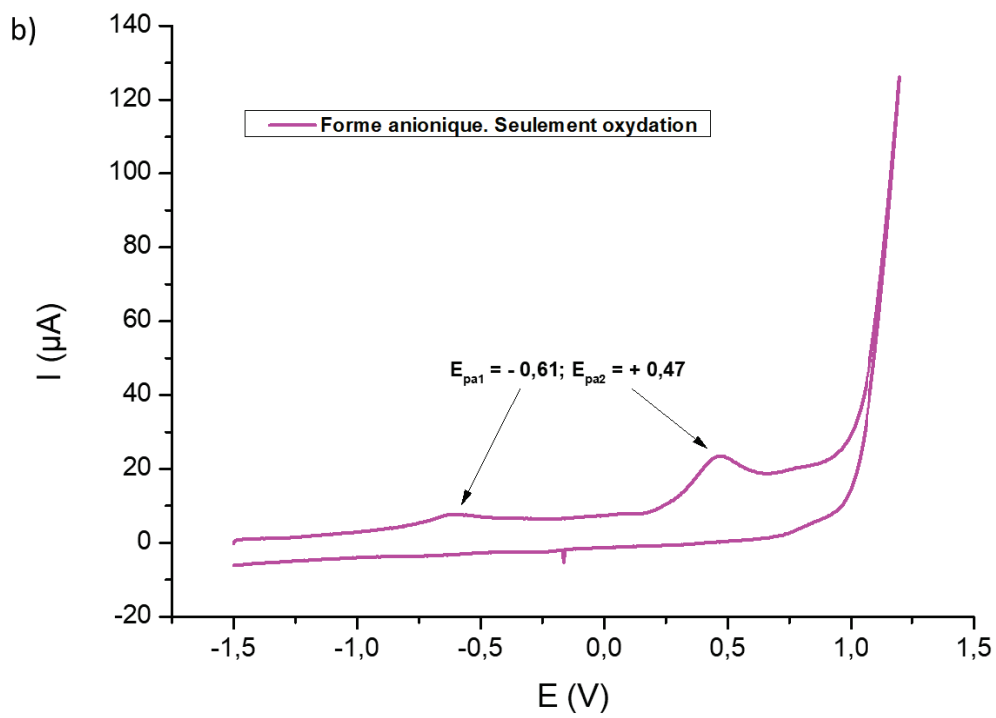
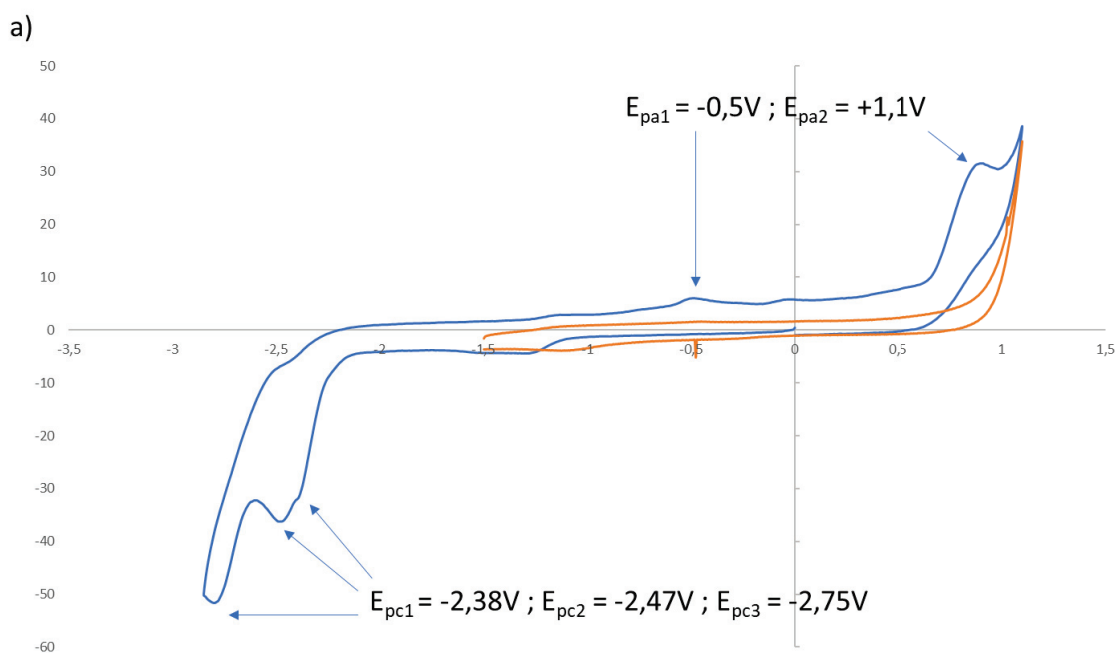


Figure 28. Voltamogrammes de l'indole **46a**

C'est l'indole **46a**, qui a été premièrement analysé, d'abord sous sa forme neutre, puis sous sa forme anionique générée par l'ajout de 5 équivalents de la base organique soluble Me<sub>4</sub>NOH. Les mesures ont été réalisées dans le DMSO contenant 0.1 M de NBu<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> sur une électrode de carbone vitreux. Les courbes de voltamétrie obtenues sont décrites dans la Figure 28.

Pour l'indole **46a**, aucune vague d'oxydation n'est observée lorsqu'un courant anodique est appliqué (Figure 28.a) courbe rouge). Cependant, en appliquant d'abord un courant réductif, puis un courant oxydatif, une vague de réduction irréversible est observée à  $E_{pc1} = -2,74V$  vs. Ag/Ag<sup>+</sup> (équivalent à  $-2,43V$  vs. ECS) qui peut correspondre soit à la réduction de l'acétyle, soit à la réduction de la liaison C-Cl. Au balayage anodique, deux vagues de faibles intensités apparaissent à des potentiels de  $E_{pa1} = -0.65V$  (pouvant correspondre à l'oxydation de l'énolate<sup>20</sup>) et  $E_{pa2} = +0.49V$  vs. Ag/Ag<sup>+</sup> (courbe noire).

Lors de l'addition de base (1.35 équivalent de Me<sub>4</sub>NOH) permet de générer l'énolate de tétraméthylammonium deux vagues d'oxydation sont observées à  $E_{pa1} = -0.61V$  et  $E_{pa2} = +0.47V$  vs. Ag/Ag<sup>+</sup> (Figure 28.b)). Enfin, nous remarquons sur la Figure 28.c) que la vague de réduction  $E_{pc1} = -2,74V$  vs. Ag/Ag<sup>+</sup> (courbe bleue) demeure inchangée ce qui indique que ce potentiel correspond à la réduction de la liaison C-Cl.



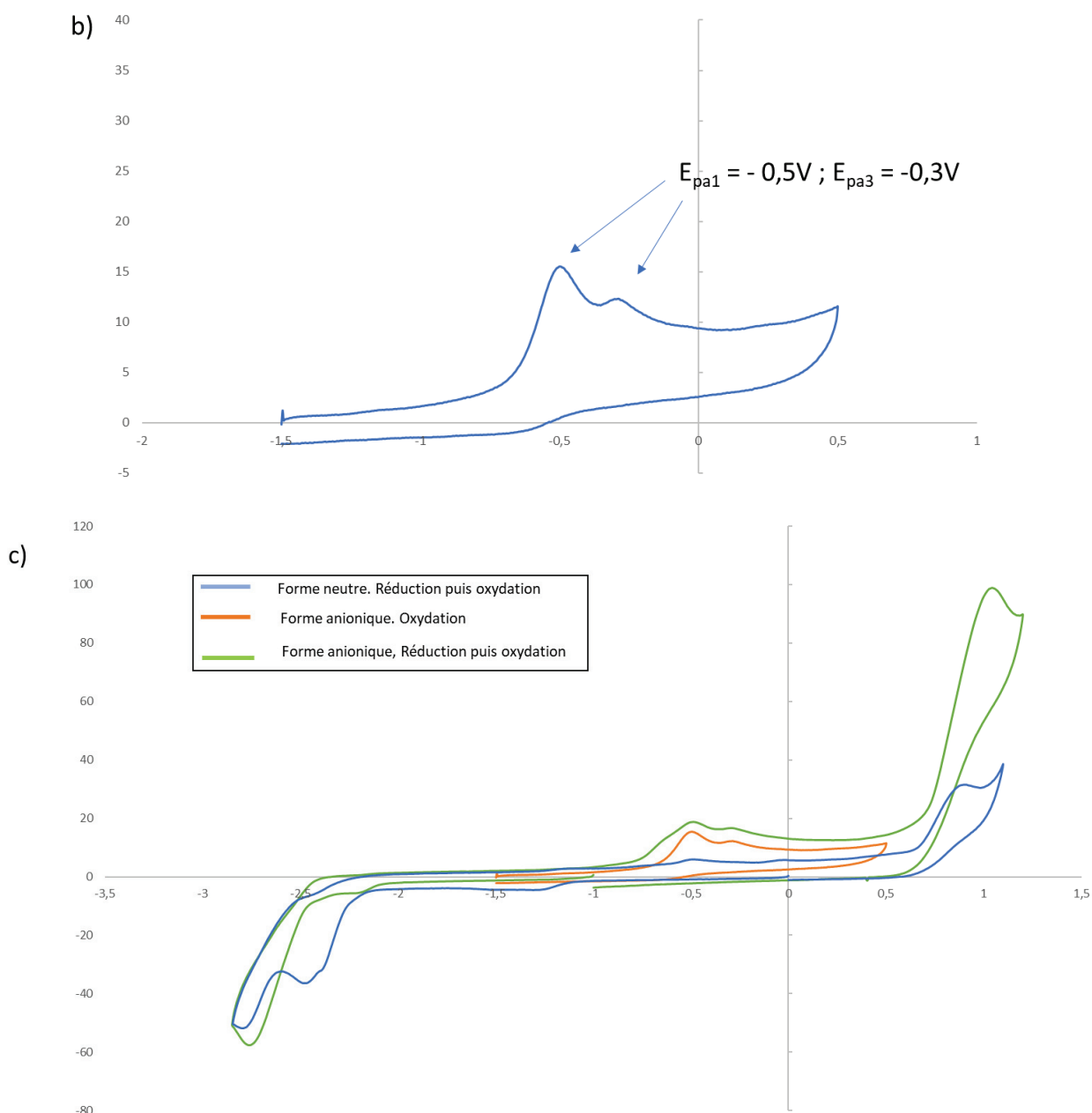


Figure 29. Voltammogrammes de l'azaindole **46h**

Concernant le 7-azaindole **46h**, l'analyse des formes neutres et anioniques a également été réalisée (Figure 29).

Pour la forme neutre de l'azaindole **46h**, aucune vague d'oxydation à l'application d'un balayage de courant oxydatifs. En revanche, lorsque le balayage est d'abord réductif puis oxydatif, trois vagues de réductions sont observées à  $E_{pc1} = -2,38V$ ,  $E_{pc2} = -2,47V$  et  $E_{pc3} = -2,75V$  vs.  $Ag/Ag^+$  (soit  $-2,07V$ ,  $-2,16V$  et  $-2,44V$  vs. ECS), ainsi que deux vagues d'oxydation à  $E_{pa1} = -0,5V$  vs.  $Ag/Ag^+$  et  $E_{pa3} = +1,1V$  vs.  $Ag/Ag^+$

(Figure 29.a)). A l'ajout de 5 équivalents de base ( $\text{Me}_4\text{NOH}$ ) nous observons deux vagues d'oxydations dont une nouvelle (Figure 29.b)) à  $E_{pa1} = -0.5\text{V vs. Ag/Ag}^+$  et  $E_{pa3} = -0.3\text{V vs. Ag/Ag}^+$ .

Enfin nous pouvons voir sur la Figure 29.c) qu'en milieu basique, la de réduction  $E_{pc3} = -2,75\text{V vs. Ag/Ag}^+$  ( $-2.44\text{V vs. ECS}$ ) reste présente en milieu basique (au contraire de  $E_{pc1}$  et  $E_{pc2}$ ) et peut donc être associée à la réduction de la liaison C-Cl.

Ces résultats préliminaires indiquent que : a) la coupure de la liaison C-Cl prend place à des potentiels de réduction très négatifs et que b) compte-tenu des valeurs de potentiels d'oxydation des énolates, le transfert électronique serait peu favorable. Cela est en inadéquation avec la spontanéité de notre système. En ajoutant ces observations aux valeurs de  $\Delta G(\text{TE})$  et  $\Delta G^*(\text{TE})$  calculés (Figure 25), nous nous devons envisager un autre chemin réactionnel.

C'est ainsi que nous proposons le mécanisme de  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  décrit dans la Figure 30, où l'énolate **50**, attaque le carbone porteur de l'halogène pour former l'anion **55**, qui conduit au produit de cyclisation **48** le plus stable suite à la perte du chlorure.

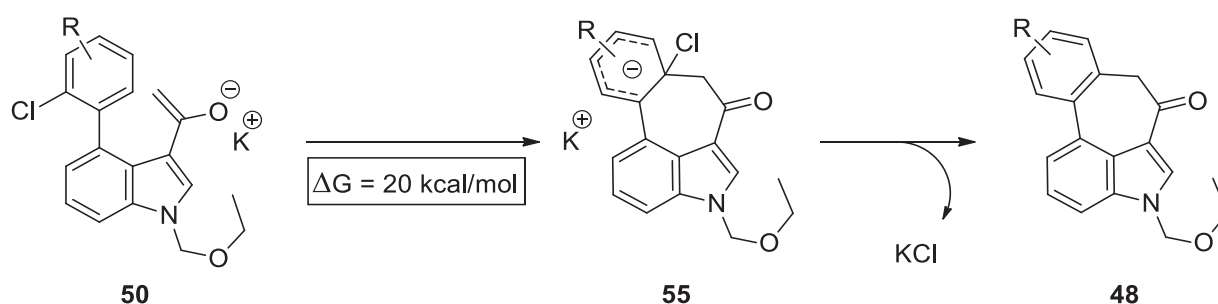


Figure 30. Mécanisme de  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$

Afin d'appuyer cette hypothèse, de nouveaux calculs de  $\Delta G$  pour la formation de **55** ont été réalisés. La valeur de  $\Delta G$  obtenue ( $20 \text{ kcal/mol}$ ) étant beaucoup plus faible que celles mises en évidence pour les processus radicalaires nous pouvons supposer que la  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  est le chemin réactionnel privilégié. En revanche, au vu de l'ensemble des résultats obtenus lors de cette étude mécanistique, il apparaît cohérent de dire qu'un processus radicalaire est également impliqué lors de ces synthèses mais qu'il reste néanmoins minoritaire vis-à-vis de la  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ .

## C) Conclusion et perspectives

Au cours de cette étude, nous avons développé une nouvelle voie d'accès aux indoles et de 7-azaindoles tétracycliques pour laquelle réaction clé de cyclisation intramoléculaire, une  $\alpha$ -arylation d'énolate réalisée dans des conditions douces. Par cette méthode, dix nouveaux indoles et 7-azaindoles tétracycliques ont pu être synthétisés. Il a également été démontré que la présence d'un groupement électroattracteur sur l'aryle permettait de favoriser la réaction alors qu'au contraire, la présence de groupement électrodonneurs ne permet pas d'accéder aux produits de cyclisation désirés.

En revanche, il est apparu que sous des conditions photochimiques (3h d'irradiation avec une lampe UV dans l'ammoniac liquide), il a été possible de préparer un 7-azaindole tétracyclique substitué par un groupement électrodonneur.

Une large étude mécanistique a également été menée à bien. Celle-ci nous a permis de mettre en évidence que la substitution aromatique nucléophile était la processus favorisé vis-à-vis quelconque processus radicalaire. Toutefois, l'identification par GC-MS de produit de produit de déhalogénéation prouvent qu'un transfert *intra* ou *intermoléculaire* participe également, mais minoritairement aux réactions de cyclisation.

A présent, plusieurs défis s'offrent à nous. Tout d'abord, nous pourrions étudier la possibilité d'initier les réactions de cyclisation par un mécanisme  $S_{RN}1$  électrochimique. Il faudrait générer le radical aryle par réduction directe ou par catalyse redox en utilisant  $NMe_4OH$  (ou  $NBu_4OH$ ) comme base dans le DMSO pour former l'énolate. Aucune réaction spontanée n'étant observée avec l'emploi de ces bases, l'obtention d'un produit de cyclisation permettrait de repousser les limites de notre système.

Une autre ouverture à ce projet que nous pouvons entrevoir serait le développement d'une méthode de synthèse de précurseurs n'impliquant pas de couplage métallo-catalysés. En effet, bien que le couplage de Suzuki-Miyaura se soit avéré très performant lors des synthèses de précurseurs du projet, nous avons été forcés de constater qu'il avait été nécessaire de tester plusieurs ligands et conditions lors des synthèses des molécules **46g**, et **46m**. Ainsi, nous envisageons de développer une nouvelle méthodologie basée sur la réduction de la liaison carbone-halogène de l'indole **43** et du 7-aza-indole **44** et capture du radical en présence de divers aryle et hétérocycles, pour la synthèse des précurseurs **46** (Figure 31). Un autre avantage de cette stratégie serait qu'il ne serait plus nécessaire d'employer des acides boroniques pour accéder aux précurseurs voulus, ce qui permettrait d'accéder à une diversité de produits plus importante.

## D) Résultats préliminaires

Nous avons commencé à étudier une seconde voie de synthèse n'impliquant pas de réaction pallado-catalysée dans la chaîne réactionnelle (Figure 31). Au travers du transfert d'un électron au composé **37**, nous pourrions accéder au radical anion **60** qui après fragmentation générerait l'intermédiaire radicalaire **61**. En présence d'un noyau aromatique (hétéroaromatique ou non), une nouvelle série de précurseurs **62** serait potentiellement accessibles. Par la suite, nous pourrions former en milieu basique l'énolate **63**, qui pourrait être oxydé en **64** pour conduire après cyclisation et réaromatisation à des composés possédant la structure A.

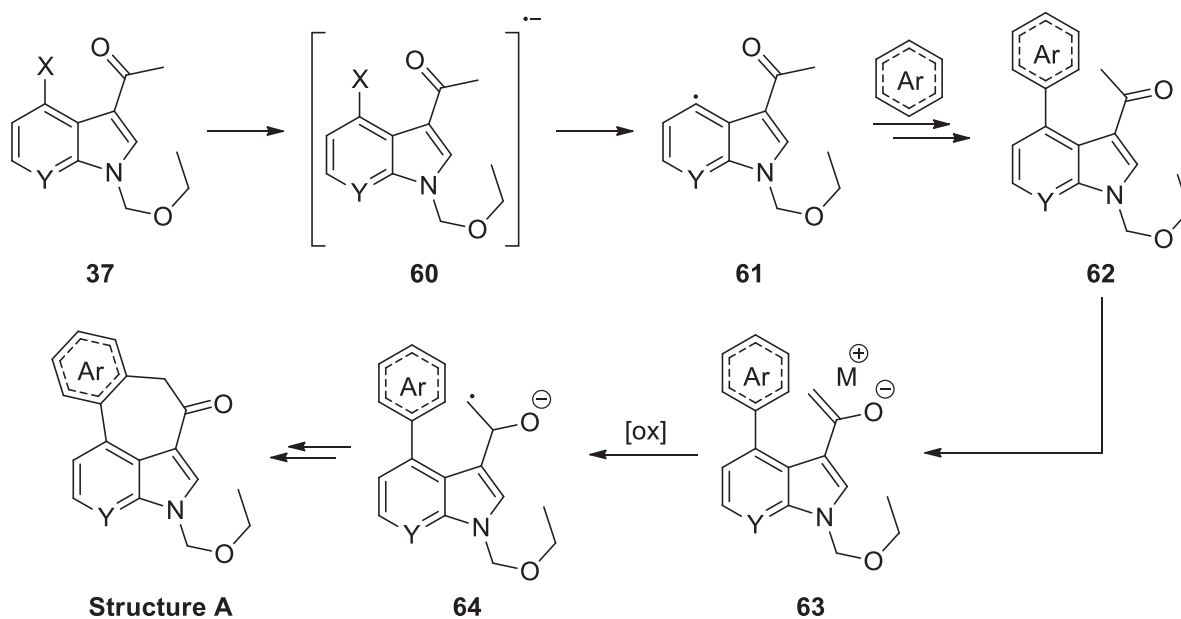


Figure 31. Nouvelle voie de synthèse

Dans un premier temps que nous avons voulu développer une voie d'accès douce pour la réduction du substrat **37**, et nous avons réalisé l'analyse par voltamétrie cyclique de l'indole **43** ainsi que de l'azaindole **44**.

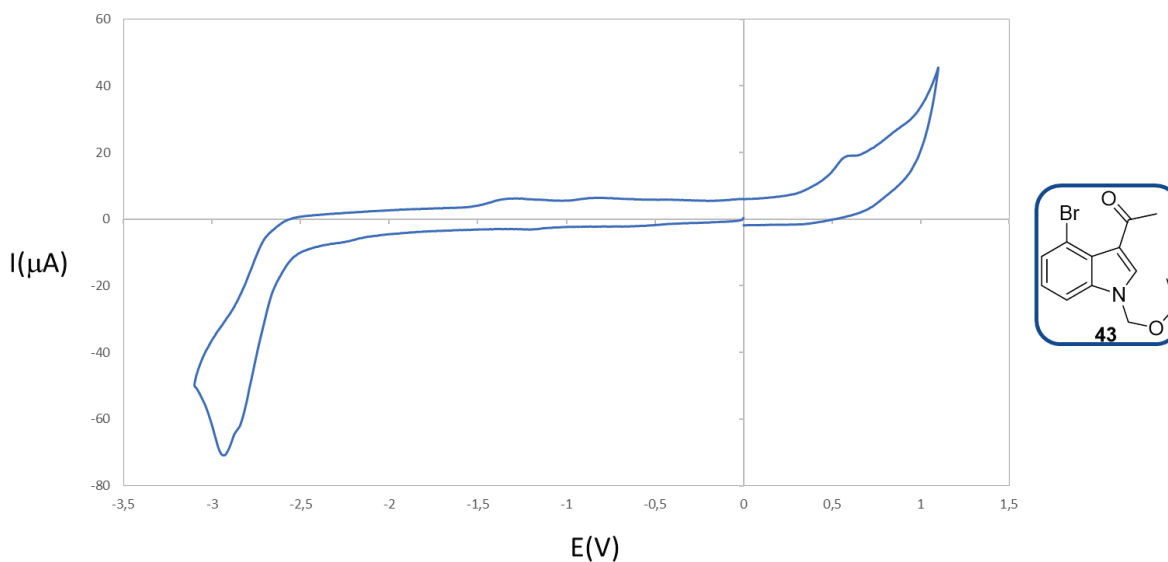


Figure 32. Voltammogramme de l'indole **43**

Sur la courbe de voltamétrie cyclique de l'indole **43**, nous observons une vague de réduction à  $-2,93V$  vs.  $Ag/Ag^+$  ( $-2,62V$  vs. ECS) (Figure 32) avec un pré-vague. Lorsque le 7-azaindole **44**, est analysé par cette méthode (Figure 33), nous observons deux pics observables en réduction à  $-2,59V$  vs.  $Ag/Ag^+$  ( $-2,28V$  vs. ECS) et à  $-2,73V$  vs.  $Ag/Ag^+$  ( $-2,42V$  vs. ECS).

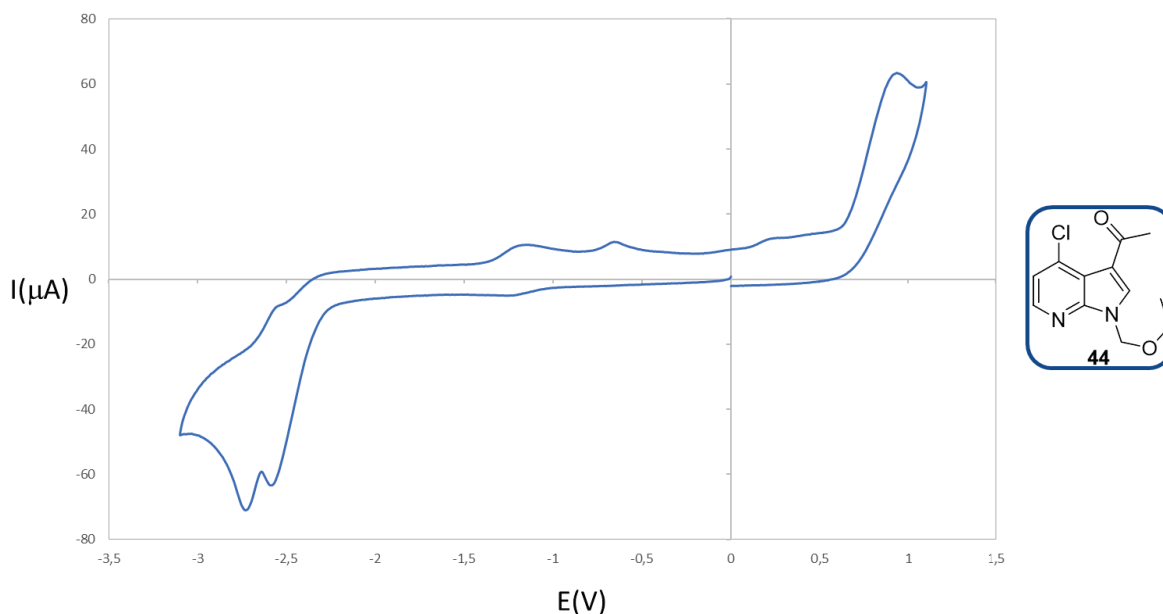
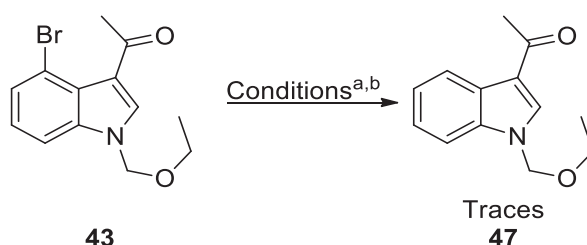


Figure 33. Voltammogramme de l'azaindole **44**

Bien qu'une différence de 200mV soit observée entre les potentiels de réduction de ces deux substrats, il est évident que de forts réducteurs seront nécessaires pour mener à bien ces transferts électroniques.

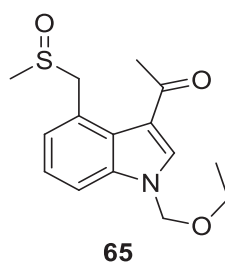
Il a été décrit dans la littérature l'emploi d'excellents réducteurs aptes à réagir dans des conditions douces<sup>21</sup>. L'une<sup>21a)</sup>, basée sur la formation d'un réducteur *via* un transfert d'énergie propose qu'un équivalent de substrat soit placé en présence de 2 mol% de Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O, de 4 mol% de pyrène et de 1,4 équivalent de DIPEA dans le DMSO sous l'irradiation d'une LED bleue pendant 24h ; l'autre<sup>21b,c)</sup>, basée sur l'excitation du radical anion du photocatalyseur propose qu'un équivalent de substrat soit mis en contact avec 10 mol% de rhodamine 6G et 1,4 équivalent de DIPEA dans le DMSO et soumis à une irradiation par une LED bleue pendant 24h. Nous avons donc choisi d'imposer ces conditions réactionnelles, d'abord au substrat **43**. Nous avons été cependant forcés de constater que, quelques soient les conditions employées, seulement des traces de produit de réduction **47**, n'ont pu être détectées par GC-MS (Figure 34).



<sup>a</sup> Conditions opératoires : **43** (1 equiv.), DIPEA (1.4 equiv.), Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O (2 mol%), Pyrène (4 mol%), DMSO, LED bleue, t.a., 24h ; <sup>b</sup> Conditions opératoires : **43** (1 equiv.), DIPEA (1.4 equiv.), Rhodamine-6G (10 mol%), DMSO, LED bleue, t.a., 24h.

Figure 34. Réduction de l'indole **43**

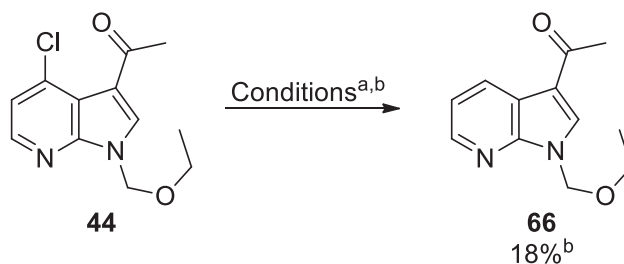
Nous avons par la suite voulu appliquer placer l'indole **43**, dans d'autres conditions déjà reportées dans la littérature où il avait été montré que dans son premier état excité, le dimsyle de potassium était un excellent réducteur<sup>22</sup>. Ainsi, en irradiant avec une LED bleue une solution d'un équivalent de l'indole **43**, et de 3 équivalents de *t*-BuOK, dans le DMSO pendant 24h, la présence du produit de substitution **65**, a pu être détecté par GC-MS. Bien qu'une très faible quantité de produit soit observé, ce résultat est encourageant car il démontre qu'il est possible de fonctionnaliser de manière radicalaire la position 4 de l'indole **43** (Figure 35).



<sup>a</sup> Conditions opératoires : **43** (1 equiv.), *t*-BuOK (3 equiv.) DMSO, LED bleue, t.a., 24h.

Figure 35. Produit de substitution détecté

Concernant le 7-azaindole **44**, les conditions décrites ont été appliquées pour la réduction de l'indole **43** (Figure 34). Alors qu'aucune réaction n'est constatée lorsque le couple Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O/Pyrène est choisi, nous avons pu voir qu'en présence de Rhodamine-6G, le produit de réduction **66**, été obtenu dans un rendement de 18% (RMN <sup>1</sup>H) (Figure 36).



<sup>a</sup> Conditions opératoires : **44** (1 equiv.), DIPEA (1.4 equiv.), Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O (2 mol%), Pyrène (4 mol%), DMSO, LED bleue, t.a., 24h ; <sup>b</sup> Conditions opératoires : **44** (1 equiv.), DIPEA (1.4 equiv.), Rhodamine-6G (10 mol%), DMSO, LED bleue, t.a., 24h.

Figure 36. Réaction de réduction de l'azaindole **44**

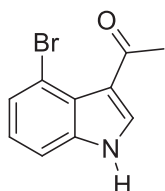
Ces résultats démontrent que bien que l'indole **43** et le 7-azaindole **44** sont deux espèces difficilement réductibles, mais qu'il est possible de générer le radical **61** dans des conditions douces. Des conditions réactionnelles plus adaptées sont encore à déterminer avant de pouvoir envisager la synthèse du précurseur **62**.



## E) Partie expérimentale

### 1-(4-bromo-1H-indol-3-yl)ethenone (**40**)

Le 3-acétyl-4-bromoindole **40**, a été obtenu en appliquant les conditions décrites dans la littérature<sup>5</sup>.

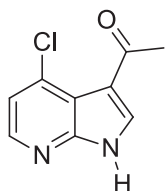


**Rendement:** 78 %. **Aspect:** solide beige. **P.f.:** 167 – 168 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.60 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H).

### 1-(4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)ethenone (**42**)

Le 4-chloro-7-azaindole **41** (6.55 mmol, 1 eq.), est dissout dans un ballon propre et sec sous atmosphère inerte dans 60mL de DCM anhydre, puis le chlorure d'aluminium sublime est ajouté (32.75 mmol, 5 eq.), le milieu est agité 1h à température ambiante puis le chlorure d'acétyle (32.75 mmol, 5 eq.) est introduit au goutte-à-goutte. Le mélange est agité 72h à température ambiante puis refroidi à 0°C où du méthanol, est lentement ajouté au mélange jusqu'à dissolution complète de la suspension. Ensuite une solution saturée en NaHCO<sub>3</sub> est utilisée jusqu'à atteindre pH≈5. Le milieu est extrait avec DCM (3 x 20 mL) puis lavé avec de l'eau (1 x 30 mL). Les fractions organiques sont collectées et séchées par l'ajout de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après filtration et évaporation des solvants le résidu est purifié sur colonne chromatographique (EP/AcOEt : 1/1) pour conduire au produit d'acétylation **42**, pur.



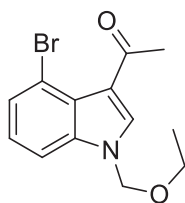
**Rendement:** 72 %. **Aspect:** solide jaunâtre. **P.f.** > 210 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.26 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H).

### Conditions des réactions de protections :

Dans un ballon propre sous atmosphère inerte est dissout à 0°C dans 9,7mL de DMF anhydre le substrat **36** (4.47 mmol, 1 eq.), puis l'hydrure de sodium NaH est lentement additionné (6.70 mmol, 1.5 eq.). Le mélange est agité 1h à 0°C puis le chlorure d'éthoxyméthyle est ajouté au goutte-à-goutte (8.97 mmol, 2 eq.) et le mélange est réchauffé à température ambiante puis agité pendant 24h. Suite à cela, le milieu est à nouveau refroidi à 0°C puis hydrolysé par l'ajout lent d'eau. Une extraction est ensuite réalisée avec du DCM (3 x 10 mL) et les fractions organiques sont réunies puis lavées avec de l'eau (3 x 10 mL) et une solution saturée en NaCl (1 x 10 mL). La phase organique est enfin séchée par l'ajout de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis filtrée. Après élimination des solvants par évaporation sous pression réduite le résidu est purifié sur colonne chromatographique pour conduire au produit de protégé **37**, pur.

### 1-(4-bromo-1-(ethoxymethyl)-1H-indol-3-yl)ethenone (43)

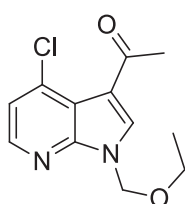


**Eluant:** EP/AcOEt 70:30. **Rendement:** 63 %. **Aspect:** solide blanc. **P.f.:** 83 – 84 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.74 (s, 1H), 7.57 – 7.41 (m, 1H), 7.20 – 7.09 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.45 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.17 (t, *J* = 7 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 193.0, 138.5, 134.8, 128.0, 125.7, 124.6, 119.4, 114.9, 109.9, 77.8, 64.6, 30.3, 14.8.

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>ClNO<sub>2</sub>) *m/z* 252.0786, mesurée *m/z* 252.0789.

### 1-(4-chloro-1-(ethoxymethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)ethenone (44)



**Eluant:** EP/AcOEt: 70/30. **Rendement:** 90 %. **Aspect:** solide blanc. **P.f.:** 111-113 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.27 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.57 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.20 (t, *J* = 7 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 191.8, 149.9, 144.9, 138.2, 135.0, 120.5, 117.8, 116.6, 74.2, 65.3, 29.0, 15.0.

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) *m/z* 253.0738, mesurée *m/z* 253.0750.

### Synthèse des produits de couplages de Suzuki-Miyaura, 46:

Quatre méthodes de synthèse ont été employées pour accéder aux produits de couplage **46**:

**Méthode A:** Dans un ballon sec et sous atmosphère inerte sont introduits le substrat **37** (0.4 mmol, 1 eq.), l'acide boronique **45** (0.48 mmol, 1.2 eq.), le fluorure de potassium (1.2 mmol, 3 eq.), et le catalyseur de palladium Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.04 mmol, 10 mol%), puis 4mL de dioxane et 0.4 mL d'eau sont ajoutés. Le milieu est chauffé à 100 °C et agité pendant 17h. Après le temps, le milieu est refroidi à température ambiante et séché par l'ajout de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La phase organique restante est filtrée puis séchée et purifiée sur colonne chromatographique avec l'éluant adapté, pour conduire après évaporation au produit de couplage **46**, pur.

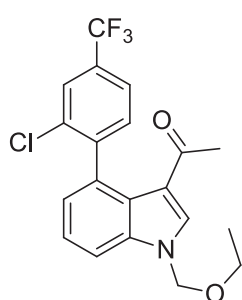
**Méthode B:** Dans un vial microondes sec et sous atmosphère inerte, sont introduit le substrat **37** (0.17 mmol, 1 eq.), l'acide boronique **45** (0.27mmol, 1.6 eq.), et le catalyseur de palladium Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.0083mmol, 5 mol%). Enfin sont introduits 2.6mL de DMF et 0.9mL d'une solution à 1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Le vial est scellé puis chauffé à 110°C pendant 2h dans un microonde. Après ce temps, le milieu réactionnel est extrait avec AcOEt (3 x 10 mL). Les fractions organiques sont jointes puis lavées avec de l'eau (3 x 10 mL) et avec une solution saturée en NaCl (1 x 10 mL). Après filtration et évaporation des solvants, le résidu est purifié sur colonne chromatographique pour conduire au produit de couplage **46**, pur.

**Méthode C:** Dans un vial microonde sous atmosphère inerte sont introduits, le substrat **37** (0.25 mmol, 1 eq.), l'acide boronique **45** (0.38 mmol, 1.5 eq.), le carbonate de sodium (0.5 mmol, 2 eq.), le catalyseur de palladium Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.01 mmol, 4 mol%), et le ligand (XPhos ou SPhos, 0.02mmol, 8 mol%), puis 2mL de 1-butanol sont ajoutés. Le milieu est chauffé dans un microonde à 150 °C, le temps indiqué. Après ce temps, le milieu réactionnel est extrait avec AcOEt (3 x 10 mL). Les fractions organiques sont jointes puis lavées avec de l'eau (3 x 10 mL) et avec une solution saturée en NaCl (1 x

10 mL). Après filtration et évaporation des solvants, le résidu est purifié sur colonne chromatographique pour conduire au produit de couplage **46**, pur.

**Méthode D:** Dans un ballon sec et sous atmosphère inerte sont introduits le substrat **37** (0.4 mmol, 1 eq.), l'acide boronique **45** (0.48 mmol, 1.2 eq.), le fluorure de césium (1.2 mmol, 3 eq.), le catalyseur de palladium Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.Cl<sub>2</sub> (0.04 mmol, 10 mol%) et le ligand PPh<sub>3</sub> (0.08 mmol, 20 mol%), puis 4mL de dioxane et 0.4 mL d'eau sont ajoutés. Le milieu est chauffé à 100 °C et agité pendant 17h. Après le temps, le milieu est refroidi à température ambiante et séché par l'ajout de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La phase organique restante est filtrée puis séchée et purifiée sur colonne chromatographique avec l'éluant adapté, pour conduire après évaporation au produit de couplage **46**, pur.

#### 1-(4-(2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(ethoxymethyl)-1H-indol-3-yl)ethanone (46a)

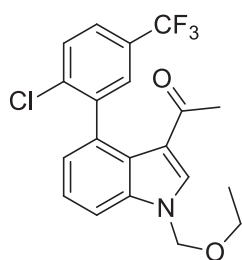


**Méthode A. Eluant:** EP/AcOEt: 80/20. **Rendement:** 94 %. **Aspect:** solide brun  
**P.f.:** 111-113 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.85 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.2 Hz, 1 Hz, 1H), 7.59 – 7.56 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 7.13 (dd, *J* = 7.4 Hz, 0.9 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 3.53 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -62.23. **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 191.6, 146.0, 137.6, 135.7, 134.5, 133.2, 131.0, 130.3 (q; *J* = 33.0 Hz, 1C), 125.6 (q; *J* = 4 Hz, 1C), 125.4, 124.0, 123.7, 122.9 (q; *J* = 4.0 Hz, 1C), 122.0 (q; *J* = 280.3 Hz, 1C), 119.5, 110.9, 77.0, 64.7, 22.8, 14.9.

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>) m/z 396.0973, mesurée m/z 396.0965.

#### 1-(4-(2-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(ethoxymethyl)-1H-indol-3-yl)ethanone (46b)

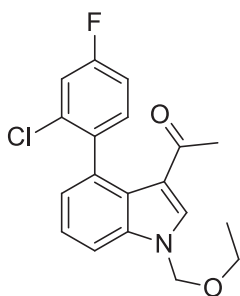


**Méthode D. Eluant:** EP/AcOEt: 80/20. **Rendement:** 84 %. **Aspect:** solide jaune pâle.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.85 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.1 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 3H), 7.44 – 7.39 (m, 1H), 7.18 (dd, *J* = 7.3 Hz, 0.9 Hz, 1H), 5.62 (d; *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.52 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -62.16. **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 191.4, 142.8, 137.6, 137.5, 135.5, 132.9, 128.9, 128.2 (q, *J* = 33.2 Hz, 1C), 127.6 (q, *J* = 267.2 Hz, 1C), 127.5 (q, *J* = 4.1 Hz, 1C), 125.3, 124.8 (q, *J* = 4.5 Hz, 1C), 124.1, 123.6, 119.4, 110.8, 76.8, 64.6, 27.7, 14.8.

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>) m/z 396.0973, mesurée m/z 396.0965.

#### 1-(4-(2-chloro-4-fluorophenyl)-1-(ethoxymethyl)-1H-indol-3-yl)ethanone (46c)

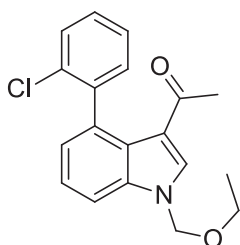


**Méthode B. Eluant:** EP/AcOEt: 80/20. **Rendement:** 76 %. **Aspect:** Huile rougeâtre.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.83 (s, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.3 Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.6 Hz, 2.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 7.4 Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.03 (td, *J* = 8.3 Hz, 2.6 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.53 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.52 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClFNO<sub>2</sub>) m/z 346.1005, mesurée m/z 346.1025.

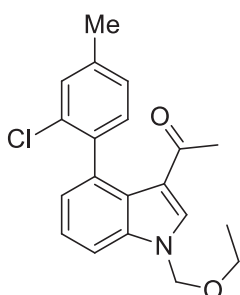
#### 1-(4-(2-chlorophenyl)-1-(ethoxymethyl)-1H-indol-3-yl)ethanone (46d)



**Eluant:** EP/AcOEt : 80/20. **Rendement:** 93 %. **Aspect:** solide brun.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.81 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.3 Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.46 – 7.43 (m, 1H), 7.42 – 7.39 (m, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 3H), 7.18 (dd, *J* = 7.3 Hz, 1.1 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.52 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 191.7, 141.7, 137.1, 134.7, 133.9, 133.5, 130.5, 128.3, 127.9, 125.7, 124.9, 123.9, 123.1, 119.6, 109.8, 76.4, 64.2, 27.6, 14.5. **HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClNO<sub>2</sub>) m/z 328.1099, mesurée m/z 328.1089.

#### 1-(4-(2-chloro-4-methylphenyl)-1-(ethoxymethyl)-1H-indol-3-yl)ethanone (46e)

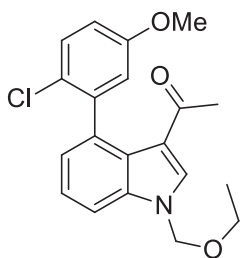


**Méthode B. Eluant:** EP/AcOEt: 70/30. **Aspect:** huile jaune.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.83 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.3 Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.30 – 7.29 (m, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 5.63 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 5.55 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.54 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 192.31, 139.09, 138.22, 137.50, 135.05, 134.31, 133.46, 130.59, 129.23, 127.01, 125.56, 124.45, 123.51, 120.07, 110.10, 76.83, 64.59, 28.17, 21.19, 14.91.

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClNO<sub>2</sub>) m/z 342,1255, mesurée m/z 342,1250.

#### 1-(4-(2-chloro-5-methoxyphenyl)-1-(ethoxymethyl)-1H-indol-3-yl)ethanone (46f)

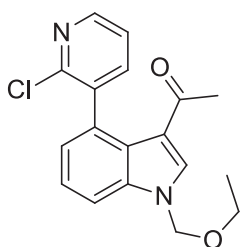


**Méthode B. Eluant:** EP/AcOEt: 70/30. **Rendement:** 96 %. **Aspect:** solide brun.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.80 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.3 Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.5 Hz, 0.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 7.3 Hz, 1.0 Hz, 1H), 6.94 – 6.87 (m, 2H), 5.60 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.51 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.51 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 192.0, 157.6, 142.6, 137.3, 134.8, 134.1, 129.1, 125.4, 125.1, 124.0, 123.3, 119.9, 116.1, 113.8, 110.1, 76.6, 64.4, 55.4, 27.9, 14.7.

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClNO<sub>3</sub>) *m/z* 358.1204, mesurée *m/z* 358.1199.

**1-(4-(2-chloropyridin-3-yl)-1H-indol-3-yl)ethanone (46g)**

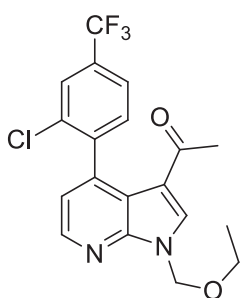


**Méthode C:** t = 60 min. **Eluant:** EP /AcOEt: 50/50. **Rendement:** 29 %. **Aspect:** huile rouge

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.42 (dd, *J* = 4.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.67 (dd, *J* = 7.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.3 Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 1H), 7.32 (dd, *J* = 7.5 Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 7.3 Hz, 1.0 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.52 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 191.54, 171.10, 147.43, 138.94, 138.62, 137.46, 135.96, 132.13, 125.12, 123.65, 121.74, 119.21, 110.93, 64.59, 60.37, 27.67, 21.03, 14.81, 14.19.

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub>) *m/z* 329.1051, mesurée *m/z* 329.1043.

**1-(4-(2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)ethanone (46h)**

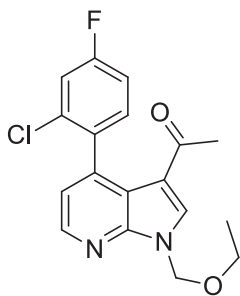


**Méthode A. Eluant:** EP /AcOEt: 70/30. **Rendement:** 78 %. **Aspect:** huile jaune.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.46 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.72 – 7.71 (m, 1H), 7.61 – 7.57 (m, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.84 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.61 – 3.58 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.48 – 1.06 (m, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 191.29, 148.98, 144.52, 143.68, 141.53, 135.39, 133.97, 131.09 (d, *J* = 33 Hz), 130.43, 125.80 (q, *J* = 7.8 Hz), 125.37, 122.98, 121.76 (q, *J* = 7.8 Hz), 120.40, 117.99, 116.04, 74.09, 65.27, 27.18, 14.95.

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>) *m/z* 397.0925, mesurée *m/z* 397.0915.

**1-(4-(2-chloro-4-fluorophenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)ethanone (46i)**

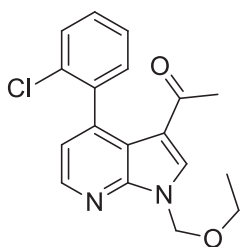


**Méthode A. Eluant:** EP /AcOEt: 50/50. **Rendement:** 96 %. **Aspect:** huile incolore.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8,45 (d; J = 4,9; 1H); 8,05 (s; 1H); 7,26 – 7,15 (m; 2H); 7,17 – 7,05 (m; 2H); 5,86 (d; J = 10,5; 1H); 5,77 (d; J = 10,5; 1H); 3,66 – 3,59 (m; 2H); 2,40 (s; 3H); 1,22 (t; J = 7,0; 3H). **RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -112,25. **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 191.52 (s), 163.77 (s), 160.46 (s), 148.99 (s), 144.47 (s), 142.11 (s), 136.16 (d, J = 3.8 Hz), 135.20 (s), 134.08 (d, J = 10.4 Hz), 130.95 (d, J = 8.8 Hz), 120.86 (s), 118.26 (s), 116.28 (d, J = 24.8 Hz), 113.45 (d, J = 21.2 Hz), 74.09 (s), 65.26 (s), 27.45 (s), 15.02 (s).

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>): 347.0957; mesurée: 347.0944.

**1-(4-(2-chlorophenyl)-1-(ethoxymethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)ethanone (46j)**



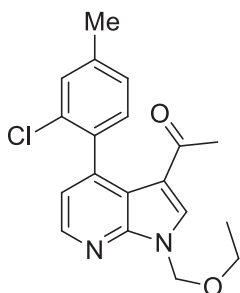
**Méthode A. Eluant:** EP/AcOEt: 50/50. **Rendement:** 85 %. **Aspect:** huile brune.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.44 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 7.12 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.61 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 191.5, 148.9, 144.3, 142.9, 139.8, 134.9, 133.3, 130.1, 129.1, 128.8, 126.1, 120.6, 118.4, 116.4, 74.0, 65.1, 27.4,

15.0.

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>) m/z 329.1051, mesurée m/z 329.1052.

**1-(4-(2-chloro-4-methylphenyl)-1-(ethoxymethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)ethanone (46k)**

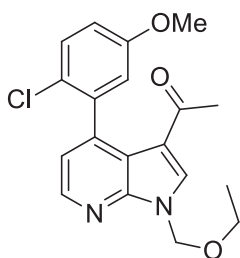


**Méthode A. Eluant:** EP /AcOEt: 70/30. **Rendement:** 70 %. **Aspect:** huile brune.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8,42 (d; J = 4,9; 1H); 8,03 (s; 1H); 7,29 – 7,26 (m; 1H); 7,21 – 7,12 (m; 2H); 7,10 (d; J = 4,9; 1H); 5,82 (d; J = 10,5; 1H); 5,73 (d; J = 10,5; 1H); 3,65 – 3,56 (m; 2H); 2,41 (s; 3H); 2,35 (s; 3H); 1,20 (t; J = 7,0; 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 191.65, 148.80, 144.17, 143.16, 139.24, 136.88, 134.82, 132.91, 129.86, 129.38, 127.07, 120.91, 118.58, 116.65, 74.09, 65.18, 27.56, 21.22, 15.01.

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>): 343,1208; mesurée 343,1203.

**1-(4-(2-chloro-5-methoxyphenyl)-1-(ethoxymethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)ethanone (46l)**

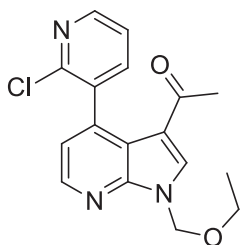


**Méthode A. Eluant:** EP/AcOEt: 70/30. **Rendement:** 90 %. **Aspect:** solide Brun.  
**P.f.:** 109 – 111 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.44 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 8.8 Hz, 3.0 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.64 – 3.56 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 191.58, 157.78, 148.87, 144.32, 142.90, 140.52, 134.75, 129.48, 124.96, 120.58, 118.57, 116.38, 115.85, 114.55, 74.10, 65.21, 55.59, 27.54, 15.03.

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) m/z 359.1157, mesurée m/z 359.1151.

**1-(4-(2-chloropyridin-3-yl)-1-(ethoxymethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)ethanone (46m)**

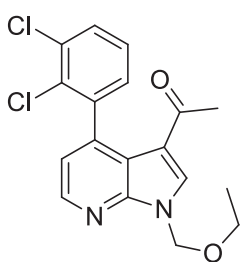


**Méthode C:** t = 40 min. **Eluant:** EP/AcOEt: 50/50. **Rendement:** 39 %. **Aspect:** huile jaune.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.42 – 8.40 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.68 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.59 – 3.48 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) m/z 330.1004, mesurée m/z 330.1002.

**1-(4-(2,3-dichlorophenyl)-1-(ethoxymethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)ethanone (46n)**



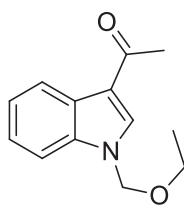
**Méthode A. Eluant:** Pentane /AcOEt: 70/30. **Rendement:** 85 %. **Aspect:** solide jaune.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.45 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.84 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.65 – 3.58 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 191.2, 149.0, 144.5, 142.4, 142.0, 135.0, 132.6, 131.6, 129.7, 128.2, 126.5, 120.3, 118.1, 116.2, 74.0, 65.2, 27.3, 14.9.

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour [M+Na]<sup>+</sup> (C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>) m/z 385.0481, mesurée m/z 385.0485.

**1-(1-(ethoxymethyl)-1H-indol-3-yl)ethenone (47)**





**Eluant:** EP/AcOEt: 70/30. **P.f.:** 57 – 59 °C. **Aspect:** huile incolore.

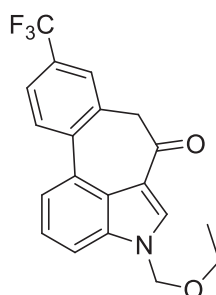
**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.41 – 8.34 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 5.54 (s, 2H), 3.48 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 193.2, 136.7, 134.8, 126.4, 123.6, 122.8, 122.4, 117.6, 110.3, 76.4, 64.3, 27.4, 14.7.

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>) m/z 218.1176, mesurée m/z 218.1171.

### Synthèse des produits de cyclisation, 48:

A 17.3 mL de DMSO désoxygénés dans un schlenk propre est sec, est introduit dans l'obscurité le *t*-BuOK (2.60 mmol, 5 eq.). Après 10 minutes de désoxygénation supplémentaires le substrat **46** (0.52 mmol, 1 eq.) est ajouté et le milieu est agité 20 minutes à température ambiante. Suite à cela, la réaction est hydrolysée par l'ajout d'une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl. Une extraction est ensuite réalisée avec AcOEt (4 x 20 mL), les fractions organiques sont collectées puis lavées avec de l'eau (4 x 20 mL) et une solution saturée en NaCl (1 x 20 mL), et enfin séchée par l'ajout de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après filtration et évaporation des solvants, le résidu est purifié sur colonne chromatographique pour conduire au produit de cyclisation pur, **48**.

### **1-(ethoxymethyl)-6-(trifluorométhyl)-1H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2,3-cd]indol-3(4H)-one (48a)**

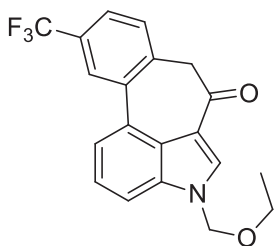


**Eluant:** EP/AcOEt: 70/30. **Rendement:** 78 %. **Aspect:** Solide orange. **P.f.:** 131 – 133 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.91 (s, 1H), 7.86 – 7.79 (m, 2H), 7.68 – 7.61 (m, 3H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.48 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.21 – 1.16 (m, 3H). **RMN <sup>19</sup>F (280 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -62.46. **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 190.1, 140.8, 137.9, 132.3, 132.1, 131.7, 130.0, 130.0 (q, *J* = 33.1 Hz, 1C), 128.3 (q, *J* = 4.2 Hz, 1C), 127.9 (q, *J* = 280.1 Hz, 1C), 125.9, 124.4, 124.2 (q, *J* = 4.3 Hz, 1C), 121.8, 118.6, 111.6, 77.2, 64.7, 52.8, 14.8.

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>) m/z 360.1206, mesurée m/z 360.1218.

### **1-(ethoxyméthyl)-7-(trifluorométhyl)-1H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2,3-cd]indol-3(4H)-one (48b)**



**Eluant:** EP/AcOEt: 70:30. **Rendement:** 50 %. **Aspect:** Solide orange.

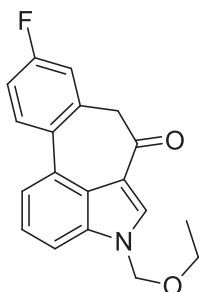
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.98 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H); 7.67 – 7.65 (m, 1H), 7.61 – 7.58 (m, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 2H), 5.59 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.51 – 3.42 (m, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -62.44. **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 189.8, 137.9, 136.8, 135.2, 131.9, 131.9, 131.7, 129.8 (q, *J* = 33.1 Hz, 1C), 126.8 (q, *J* = 270.3 Hz, 1C), 126.4 (q, *J* = 4.2 Hz, 1C), 125.7, 124.6 (q, *J* = 4.0 Hz, 1C), 124.4, 121.4, 118.5, 111.3, 77.3,

64.6, 52.8, 14.7.



**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour  $[M+H]^+$  ( $C_{20}H_{17}F_3NO_2$ )  $m/z$  360.1206, mesurée  $m/z$  360.1195.

**1-(ethoxymethyl)-6-fluoro-1H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2,3-cd]indol-3(4H)-one (48c)**

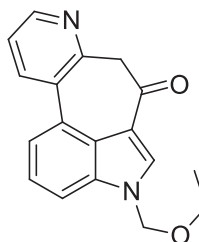


**Eluant:** EP/AcOEt: 70/30. **Rendement:** 65 %. **Aspect:** Huile jaune foncée

**RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  7.89 (s, 1H), 7.75 – 7.66 (m, 2H), 7.59 (dd,  $J = 8.2$  Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 1H), 7.17 – 7.04 (m, 2H), 5.57 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.47 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.17 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H). **RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  190.3, 161.3 (d,  $J = 247.2$  Hz, 1C), 136.8, 133.7 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1C), 132.2, 131.7, 131.3 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1C), 127.3, 125.5, 124.3, 121.0, 118.5, 117.9 (d,  $J = 37.1$  Hz, 1C), 114.3 (d,  $J = 21.2$  Hz, 1C), 110.4, 77.1, 64.6, 29.7, 14.7.

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour  $[M+H]^+$  ( $C_{19}H_{17}FNO_2$ )  $m/z$  310.1238, mesurée  $m/z$  310.1240.

**1-(ethoxymethyl)-1H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2,3-cd]indol-3(4H)-one (48d)**

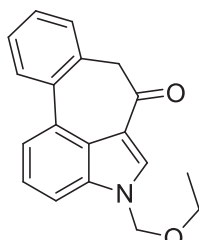


**Eluant:** EP/AcOEt: 70/30. **Rendement:** 37 %. **Aspect:** Huile jaunâtre.

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  7.88 (s, 1H), 7.78 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.76 – 7.73 (m, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 7.48 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 3H), 5.56 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.46 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.17 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H). **RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )** 191.1, 137.2, 136.7, 133.1, 131.6, 131.5, 131.4, 129.6, 128.2, 127.4, 125.7, 124.2, 121.1, 118.8, 110.4, 64.5, 53.0, 14.7.

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour  $[M+H]^+$  ( $C_{19}H_{18}NO_2$ )  $m/z$  292.1332, mesurée  $m/z$  292.1324.

**1-(ethoxymethyl)-1H-pyrido[3',2':4,5]cyclohepta[1,2,3-cd]indol-3(4H)-one (48g)**

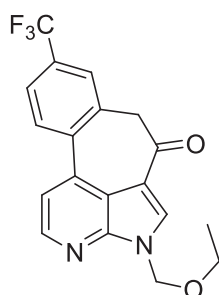


**Eluant:** EP/AcOEt: 70/30. **Rendement:** 39 %. **Aspect:** Huile jaunâtre.

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  8.60 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.76 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.52 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J = 7.9, 4.7$  Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.49 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.19 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H). **RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  189.3, 150.7, 148.7, 136.8, 136.7, 132.6, 131.9, 130.2, 125.4, 124.3, 122.3, 121.1, 118.6, 111.2, 77.1, 64.6, 56.4, 14.7.

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour  $[M+Na]^+$  ( $C_{18}H_{16}NaN_2O_2$ )  $m/z$  315,1104; mesurée  $m/z$  315,1134.

**4-(ethoxymethyl)-9-trifluoromethyl-4,7-dihydro-6H-3,4-diazadibenzo[cd,f]azulen-6-one (48h)**

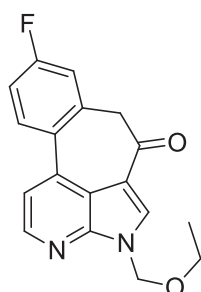


**Eluant:** EP/AcOEt: 70/30. **Rendement:** 54 %. **Aspect:** Huile jaunâtre.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.56 (d, *J* = 5.1, 1H). 8.08 (s, 1H). 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H). 7.75 – 7.61 (m, 3H). 5.77 (s, 2H). 4.09 (s, 2H). 3.58 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H). 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -62.73. **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 189.2. 148.7. 145.3. 139.3. 138.4. 133.4. 131.6 (q, *J* = 31.2 Hz, 1C). 131.4. 129.9. 128.9 (q, *J* = 4.1 Hz, 1C). 124.5 (q, *J* = 4.1 Hz, 1C). 123.8 (q, *J* = 270.1 Hz, 1C). 117.7. 117.0. 115.7. 74.4. 65.3. 53.0. 14.9.

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) *m/z* 361.1158, mesurée *m/z* 361.1153.

**1-(ethoxymethyl)-6-(trifluoromethyl)-1H-1,11-diazadibenzo[cd,f]azulen-3(4H)-one (48i)**

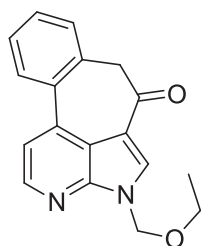


**Eluant:** EP/AcOEt: 70/30. **Rendement:** 41%. **Aspect:** solide Brun. **P.f.:** 102 – 104°C.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.50 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.86 – 7.72 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.19 – 7.05 (m, 2H), 5.76 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.57 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.30 – 0.92 (m, 3H). **RMN <sup>19</sup>F (280 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -111.73. **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 190.3, 161.3 (d, *J* = 247 Hz, 1C), 136.8, 133.7 (d, *J* = 8 Hz, 1C), 132.2, 131.7, 131.3 (d, *J* = 8.0 Hz, 1C), 127.3, 125.5, 124.3, 121.0, 118.5, 117.9 (d, *J* = 37.2 Hz, 1C), 114.3 (d, *J* = 21.0 Hz, 1C), 110.4, 77.1, 64.6, 29.7, 14.7.

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>FNO<sub>2</sub>) 310.1238, mesurée *m/z* 310.1240.

**1-(ethoxymethyl)-1H-1,11-diazadibenzo[cd,f]azulen-3(4H)-one (48j)**

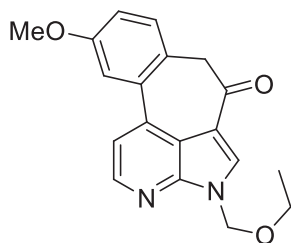


**Eluant:** EP/AcOEt: 70/30. **Rendement:** 84 %. **Aspect:** Huile brune.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.52 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.88 – 7.77 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 5.76 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.57 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.22 – 1.21 (m, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 190.4, 148.2, 144.7, 141.5, 134.9, 132.7, 132.3, 130.9, 130.2, 129.6, 127.9, 117.9, 117.4, 115.4, 74.6, 65.3, 53.3, 15.0.

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) *m/z* 293.1285, mesurée *m/z* 293.1281.

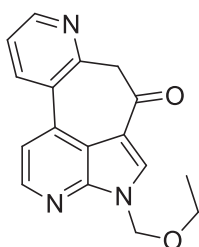
**1-(ethoxymethyl)-6-methoxy-1H-1,11-diazadibenzo[cd,f]azulen-3(4H)-one (48l)**



**Eluant:** EP/AcOEt: 70/30. **Rendement:** 53 %. **Aspect:** Huile brune.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.52 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.35 – 7.33 (m, 2H), 6.98 (dd, *J* = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.57 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 190.7, 159.1, 148.7, 145.1, 140.8, 136.0, 133.2, 130.6, 124.8, 117.6, 117.2, 115.2, 115.1, 115.0, 74.3, 65.1, 55.5, 52.2, 14.9.

#### 4-(ethoxymethyl)-4,7-dihydro-6H-3,4-triazadibenzo[cd,f]azulen-6-one (48m)

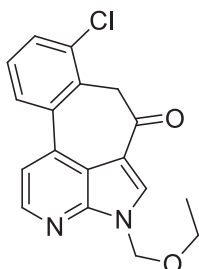


**Eluant:** EP/AcOEt: 50/50. **Rendement:** 39 %. **Aspect:** Huile brune.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.66 – 8.64 (m, 2H), 8.55 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.19 – 8.06 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.58 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

**GC-MS (EI): m/z:** 294 (7), 293 (M', 35), 250 (17), 249 (100), 248 (35), 235 (15), 243 (29), 233 (15), 232 (99), 221 (16), 220 (57), 219 (11), 207 (23), 206 (37), 180 (12), 179 (38), 152 (22), 125 (10), 83 (16), 59 (32).

#### 5-chloro-1-(ethoxymethyl)-1H-1,11-diazadibenzo[cd,f]azulen-3(4H)-one (48n)



**Eluant:** EP/AcOEt 70:30. **Rendement:** 41%. **Aspect:** solide blanc. **P.f.:** 102 – 104°C.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.51 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 2H), 7.53 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.3, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.57 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz CDCl<sub>3</sub>)** δ 188.7, 148.6, 145.1, 140.1, 137.5, 136.0, 130.8, 130.7, 130.1, 128.3, 128.1, 128.1, 117.8, 117.5, 115.6, 74.3, 65.2, 47.2, 14.8.

**HRMS (ESI):** masse exacte calculée pour [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) m/z 327.0895, mesurée m/z 327.0903.

## F) Références

- <sup>1</sup> L. Pérez-Serrano, G. Domínguez et J. Pérez-Castells, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 5413 – 5418.
- <sup>2</sup> L. Pérez-Serrano, L. Casarrubios, G. Domínguez, G. Freire et J. Pérez-Castells, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 5407 – 5415.
- <sup>3</sup> R. Lauchli et K.J. Shea, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5287 – 5289.
- <sup>4</sup> Z. Xu, Q. Li, L. Zhang et Y. Jia, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6859 – 6862.
- <sup>5</sup> J.A. MacKay, R.L. Bishop et V.H. Rawal, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 3421 – 3424.
- <sup>6</sup> R.W. Heidelbrecht Jr, B. Gullledge et S.F. Martin, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 2492 – 2495.

- <sup>7</sup> T.H. Fu, W.T. McElroy, M. Shamszad, et S.F. Martin, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 3834 – 3837.
- <sup>8</sup> M. Hellal, S. Singh et G.D. Cuny, G. D., *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 4123 – 4129.
- <sup>9</sup> K. Komine, Y. Nomura, J. Ishihara et S. Hatakeyama, *Org. Lett.*, **2015**, 17, 3918 – 3921.
- <sup>10</sup> S. Umezaki, S. Yokoshima et T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **2013**, 15, 4230 – 4233.
- <sup>11</sup> T.J. Maimone, Y. Ishihara et P.S. Baran, *Tetrahedron.*, **2015**, 71, 3652 – 3664.
- <sup>12</sup> V. Bhat, J.A. MacKay, et V. H. Rawal, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 3214 – 3217.
- <sup>13</sup> a) S.F. Martin et S. Liras, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 10450 – 10451; b) S. Liras, C.L. Lynch, A.M. Fryer, B.T., Vu et S.F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 5918 – 5924.
- <sup>14</sup> C.J. Moody, K.J. Doyle, M.C. Elliott et T.J. Mowlem, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.*, **1997**, 16, 2413 – 2419.
- <sup>15</sup> Z. Zhang, Z. Yang, H. Wong, J. Zhu, N.A. Meanwell, J.F. Kadow et T. Wan, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 6226 – 6227.
- <sup>16</sup> S. Vichier-Guerre, L. Dugue et S. Pochet, *Tetrahedron Letters*, **2014**, 55, 6347 – 6350.
- <sup>17</sup> P.D. Thornton, N. Brown, D. Hill, B. Neuenswander, G.H. Lushington, C. Santini et K.R. Buszek, *ACS Comb. Sci.*, **2011**, 13, 443 – 448.
- <sup>18</sup> a) M.T. Baumgartner, A.B. Pierini et R.A. Rossi, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 6487 – 6489 ; b) J.F., Guastavino et R.A. Rossi, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 460 – 472.
- <sup>19</sup> F. Bouchikhi, M. Sassatelli, F. Anizon, M. Prudhomme, et P. Moreau, *Synthesis*, **2009**, 5, 755 – 758.
- <sup>20</sup> M. Schmittel, M. Lal, R. Lal, M. Röck, A. Langels, Z. Rappoport, A. Basheer, J. Schlirf, H.-J. Deiseroth, U. Flörke et G. Gescheidt, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 10842 – 10855.
- <sup>21</sup> a) I. Ghosh, R.S. Shaikh and B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56, 8544 – 8549; b) A. Das, I. Ghosh and B. König, *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 8695 – 8698 ; c) I. Ghosh and B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 7676 – 7679.
- <sup>22</sup> M.E. Budén, J.I. Bardagí, M. Puiatti and R.A. Rossi, *J. Org. Chem.*, **2017**, 82, 8325 – 8333.



## Conclusion générale

L'objectif de cette thèse était de développer des méthodes radicalaires d'accès à des indoles *gem*-difluoroacétylés ainsi qu'à des indoles 3,4-fusionnés.

Au cours de ces travaux, nous avons développé une stratégie de synthèse d'indoles *gem*-difluoroacétylés, mais également une extension à d'autres substrats, basée sur la réduction d'un synthon chloro-difluoroacétylé par électrocatalyse et par catalyse photoredox, et sept indoles tétracycliques inédits ont été décrit. A ceux-ci s'ajoutent une série de neuf nouveaux composés tétracycliques dérivés de naphthalènes, amino-quinoléines ou du benzène en incluant une large diversité de partenaires de couplages. La comparaison des rendements ne permet pas d'affirmer la supériorité d'une méthode d'activation sur l'autre. Une différence majeure repose sur la nature du sous-produit majoritaire formé en cours de réaction où, alors qu'en catalyse électrochimique il s'agit du produit de réduction du substrat, en catalyse photoredox il se forme un produit hydrosoluble non-identifié à ce jour. Une autre différence majeure repose sur les conditions expérimentales. Alors qu'en catalyse électrochimique il est nécessaire d'utiliser un équipement spécifique nécessitant une maîtrise de l'appareil, il est possible de mener à bien des réactions de photoredox avec du matériel de laboratoire standard. De plus, bien que la charge catalytique en médiateur redox est supérieure en électrocatalyse qu'en catalyse photoredox, celui-ci est beaucoup moins onéreux que les complexes  $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  et  $\text{Ir}(\text{ppy})_3$  commerciaux que nous avons utilisés. Enfin les réactions électrochimiques offrent l'avantage d'être plus rapide que celles déclenchées par catalyse photoredox. Le choix de l'une ou l'autre des stratégies pour synthétiser ces composés dépendra donc du choix de l'opérateur, du matériel disponible et éventuellement de la synthèse à plus grande échelle. La viabilité de la méthodologie a également été démontrée avec l'obtention de composés tétracycliques spiranniques inédits.

Au cours de cette étude, nous avons également développé une méthode d'accès à indoles tétracycliques 3,4-fusionnés par une réaction d'arylation d'énolates *intramoléculaire* dans des conditions douces. Dans l'obscurité et en présence d'un excès de base, cinq indoles tétracycliques ont été obtenus et ainsi que six 7-azaindoles tétracycliques. La réaction s'est avérée être plus efficace pour les substrats substitués par des groupements électroattracteurs. Un seul substrat substitué par un groupement électrodonneur a été accessible par photostimulation dans l'ammoniac liquide ce qui semble être une indication que le mécanisme  $\text{S}_{\text{RN}}1$  est réellement invoqué. Ce résultat est en adéquation avec l'inhibition constatée lors de l'utilisation de pièges à radicaux (TEMPO) et radicaux-anions (*p*-DNB). Cependant, les résultats de calculs théoriques sont en faveur d'un processus mixte de transfert électronique (étape initiale) suivi d'une réaction polaire de Substitution Nucléophile Aromatique ( $\text{S}_{\text{NAr}}$ ). Bien que, ces deux résultats ne permettent pas de conclure quant à la nature du mécanisme invoqué, nous avons démontré qu'il était possible d'accéder efficacement à des indoles tétracycliques 3,4-fusionnés dans des conditions douces.