



HAL
open science

Synthèses de biaryles atropoenrichis et de biphénylènes via des arynes substitués

David Augros

► **To cite this version:**

David Augros. Synthèses de biaryles atropoenrichis et de biphénylènes via des arynes substitués. Chimie organique. Université de Strasbourg, 2018. Français. NNT : 2018STRAF040 . tel-02336228

HAL Id: tel-02336228

<https://theses.hal.science/tel-02336228v1>

Submitted on 28 Oct 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.

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG



ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

UMR 7042 – Laboratoire d'Innovation Moléculaire et Applications

THÈSE

présentée par :

David AUGROS

soutenue le **16 novembre 2018**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Chimie organique

Synthèses de biaryles atropoenrichis et de biphénylènes *via* des arynes substitués

THÈSE dirigée par :

Dr. LEROUX Frédéric

Directeur de recherche CNRS, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

Pr. CASTANET Anne-Sophie

Pr. ALEXAKIS Alexandre

Professeur, Université du Maine

Professeur, Université de Genève

AUTRES MEMBRES DU JURY :

Dr. BLOND Gaëlle

Pr. CLAYDEN Jonathan

Chargée de recherche CNRS, Université de Strasbourg

Professeur, Université de Bristol

INVITÉS

Dr. COMOY Corinne

Dr. PANOSSIAN Armen

Maître de conférences, Université de Lorraine

Chargé de recherche CNRS, Université de Strasbourg

Remerciements

Suite à ces travaux de thèse, je tiens à remercier une nouvelle fois les membres du jury, présidé par la **Pr. Anne-Sophie Castanet** et constitué de la **Dr. Gaëlle Blond**, du **Pr. Alexandre Alexakis** et du **Pr. Jonathan Clayden** pour avoir accepté de juger les travaux réalisés durant ces trois années. Ce fut un immense honneur pour moi de pouvoir débattre avec vous des résultats présentés dans ce manuscrit. Je vous remercie pour votre regard expert et pour les discussions qui ont suivi la soutenance, qui m'ont non seulement permis de mieux apprécier le travail effectué mais également de mieux définir le futur de ce projet.

Un grand merci à toute l'équipe du L2CM de Nancy et plus particulièrement à la **Dr. Corinne Comoy**, au **Pr. Yves Fort** et à la nouvelle **Dr. Catherine Demangeat**. Ce fut un plaisir de collaborer avec vous sur ce projet et d'unifier nos forces pour le mener à bien.

Egalement membre du jury mais avec un tout autre rôle, je remercie le **Dr. Frédéric Leroux** pour ces trois années et demie passées au laboratoire. Tu m'as accordé une confiance presque aveugle dès le début de ce projet, tant au niveau scientifique que managérial, ce qui m'a permis de me développer tout au long de cette thèse, comme tu l'as déjà souligné. Tu es d'un professionnalisme exemplaire et inspirant avec un parcours qui force le respect et l'admiration. Merci de m'avoir inculqué tes valeurs et de m'avoir donné les clés de la réussite. Merci également de m'avoir donné la possibilité de présenter mes résultats à travers de nombreux congrès scientifiques renommés et ce jusqu'à l'autre bout du monde. Je garderai de très nombreux souvenirs de mon passage dans l'équipe et tout ça ne serait jamais arrivé sans toi, alors une fois encore et parce que je ne te l'ai pas assez dit durant les précédentes années, merci pour tout.

Cette thèse ne serait également pas ce qu'elle a été sans le **Dr. Armen Panossian**. Je ne vais pas m'étaler sur des pages et des pages pour faire ton éloge, tu sais tout le bien que je pense de toi et il faudrait une thèse entière pour dresser la liste de tes qualités. Je vais simplement te remercier pour TOUT. Tu es et resteras un modèle pour moi, tant au niveau scientifique qu'humain. Je te dirai simplement de ne pas changer car c'est bel et bien toi le meilleur !

Arrivé tardivement dans l'équipe mais qui a néanmoins eu un effet bénéfique indéniable sur cette thèse, je remercie le **Dr. Morgan Donnard**. Ce fut un réel plaisir de partager ton bureau durant la rédaction de ce manuscrit, qui n'est pourtant pas la période la plus appréciable de la thèse ! Merci pour toutes ces discussions scientifiques et humaines, tes conseils avisés et ta sagesse.

Je remercie également tous les autres permanents du R2N2 : **Françoise** pour votre bienveillance et pour m'avoir accueilli dans votre laboratoire lors de mon arrivée en master ; **Sabine** pour ta bonne humeur quotidienne et pour m'avoir confié une mission d'enseignement à l'ECPM ; **Sandrine** et **Karima** pour votre travail, votre gentillesse et toutes les conversations qui m'ont permis de m'échapper de la chimie ; **Didier** pour ta sympathie et tous les services rendus ; **Arlette** pour toutes ces discussions sur la vie au labo et en dehors. Merci également à **Virginie**, **Matthieu**, **Emeric**, **Joanna**, **Gilles**, **Bouchra**... et à tous les autres membres du LIMA pour votre présence durant ces trois années et pour votre contribution plus ou moins importante à ces travaux de thèse.

Merci au **Dr. Aurélien Blanc** ainsi qu'au **Pr. Vincent Ritleng** pour avoir contribué à la réussite de cette thèse en faisant partie de mon jury de mi-thèse et en orientant mon projet de recherche.

Un immense merci à tous les enseignants rencontrés durant ma scolarité et qui m'ont donné la soif d'apprendre dès le plus jeune âge, rien de tout cela n'aurait été possible sans vous et votre passion pour transmettre vos connaissances. Ainsi je remercie **Michelle Pillet** avec qui tout a commencé, **Mme Picaud**, **Mme Bréchet**, **Mme Vennetier**, **Mr Parot**, **Mr Couterut**, **Mr Schmittbuhl**, **Mme Hirschler**, **Mme Sabatier**, **Mr Compain** et beaucoup d'autres encore...

Un très grand merci à tous mes collègues et amis étudiants, doctorants et post-doctorants du laboratoire que j'ai côtoyé durant toutes ces années et qui ont contribué sans nul doute à la réussite de cette thèse : **Aabid** pour ton positivisme et les discussions philosophiques ; **Alberto** pour ta maturité et les discussions inspirantes ; **Augustin** même si ce fut court pour les discussions philosophiques et ton optimisme ; **Ayyoub** pour ta bonne humeur et ton humour ; **Bruno** pour ta sympathie, ta maturité et ta sagesse ; **Charles** pour ton soutien psychologique dans les moments difficiles ; **Chloé** pour ta gentillesse inégalable et ta personnalité en or, ainsi que pour l'entraide tout au long de cette thèse ; **Etienne** pour avoir dressé le portrait du thésard modèle et pour avoir été l'un des rares footeux du labo, ça fait du bien de ne pas parler chimie tout le temps ; **Fallia**, alias Jean-Michelle, pour ce caractère hors du commun, qui m'a fait peur au début mais qui est surtout la raison pour laquelle je t'apprécie tant aujourd'hui ; **Gaspard**, Gaston, Gustave, je ne sais plus... pour tous les bons moments passés ensemble, y compris lors de mes défaites au tennis, mais je t'aurai un jour ; **James** pour tous ces moments biens cuisinés, pour ta générosité et pour avoir eu la patience d'assister à mes conversations en français, qui aujourd'hui ressemble un peu plus à de l'anglais grâce à toi ; **Jeremy** pour ta bonne humeur et tes déclarations d'amour trop mignonnes quand t'es bourré... mais pas pour tes talents de chanteur ! **Johanna** pour ta gentillesse et ces discussions humaines qui font le plus grand bien ; **Jordan**, le meilleur des Padawan et déjà doté d'une grande sagesse et d'une grande maturité, pour ta gentillesse et les discussions philosophiques, en plus de tes talents et goûts musicaux ; **Julien** pour toutes tes blagues plus grasses les unes que les autres, tu nous auras bien fait rire au long de cette thèse et merci aussi pour tous ces moments d'entraide ; **Loïc** pour avoir enduré tous les clichés belges possibles, on se sera bien fendu la gueule à coup de frites une fois ; **Lucas** pour tous ces moments passés au labo et (surtout) en dehors, il faudrait aussi un manuscrit tout entier pour raconter tout ce qu'on aura vécu jusqu'ici, et j'espère que l'histoire ne s'arrêtera pas là ; **Lucie** pour ta force de caractère et pour m'avoir si bien accueilli au labo ; **Maëva** pour toutes ces belles anecdotes vécues ensemble, que ce soit à l'école ou en thèse, et j'espère qu'il y en aura encore beaucoup à l'avenir ; **Maria** pour toutes tes ahurissades, ta gentillesse, ta générosité, ta bonne humeur contagieuse et pour toutes tes petites incompréhensions de la langue française, légitimes mais surtout terriblement drôles ; **Marie-Charlotte** pour avoir partagé les moments difficiles mais également les plus drôles au labo ; **Mickaël**, alias le tert-buliteur fou, pour ta joie de vivre et ta folie contagieuse ; **Nicolas J** pour ta bonne humeur et ton humour ; **Nicolas K** pour avoir accepté de partager ne serait-ce qu'une infime partie de tes connaissances et pour les discussions philosophiques et décalées ; **Paul** pour m'avoir supporté en cette fin de thèse et pour ta bonne humeur (presque) quotidienne ; **Peter** pour ta sympathie et toutes les discussions musicales ; **Pierre** pour ton accent et ta pêche typiquement alsacienne, yet's geht's los ! ; **Soufyan** pour tous ces bons moments partagés depuis la Belgique et pour toutes tes qualités trop longues à énumérer mais qui font que je t'apprécie au plus haut point ; **Thibaud** pour ta gentillesse et ces bons moments passés ensemble, dont le plus beau qui restera cette deuxième étoile ; **Thomas** pour ton esprit décalé qui fait le plus grand bien et pour tous les clichés que je t'ai fait endurer... et merci aussi à **Quentin**, **Matus**, **Alalleh**, **Rajesh**, **Laura**, **Faouzi**, **Rahul**, **Arnaud**, **Antonio**, **Francesco**, **Clémence**, **Marco**, **Pauline**, **Stefania**... et tous les membres passés ou présents au LIMA.

Egalement merci à tous mes fidèles compagnons hors labo pour leur soutien durant ces trois ans et qui rendent ma vie si joyeuse à chaque fois que je les vois, notamment la muletterie (**Alex, Bobby, Flo, H, Matthieu, PA et Vlad**), le gang des (ex)-strasbourgeois (**Alice, Elodie, Eloyse, Boris, Fallia et Blandine**), mais également **Aziz, Thibaud, Fleur, Marine, Jordan, Lucas** et tant d'autres, merci à vous d'avoir partagé ce WE festif avec moi et de faire partie de ma vie tout simplement.

Je tiens à remercier du fond du cœur la **Dr. Blandine Courel**, même si le titre n'a que peu d'importance pour ce que tu représentes pour moi. Merci de m'avoir soutenu durant cette thèse, toi seule sais à quel point certains moments ont pu être difficiles. Merci de partager ma vie au quotidien depuis toutes ces années et pour ton amour inconditionnel.

Enfin, je tiens à remercier **toute ma famille** sans qui je n'en serais pas là aujourd'hui. Merci de m'avoir permis de grandir dans un environnement aussi chaleureux et bienveillant. Merci plus particulièrement à mes parents, **Gilles et Anne-Marie**, pour la confiance que vous m'avez accordée durant toutes ces années d'études même si vous n'avez pas toujours compris dans quoi je m'embarquais et comment tout cela allait finir. Si je n'ai aucun doute sur le fait que vous n'aurez rien compris à ma thèse et c'est légitime, soyez certains que rien n'aurait été possible sans vous, et je ne vous remercierai jamais assez pour cela.

Préambule

Les travaux présentés dans ce manuscrit s'inscrivent dans la continuité des précédentes recherches réalisées dans l'équipe de Chimie Organique et Hétérochimie Appliquées. Parmi les différentes thématiques de recherches étudiées, notre équipe s'intéresse depuis plusieurs années à une technique de synthèse de biaryles baptisée « couplage aryne ». Cette stratégie d'approche, qui ne fait pas intervenir de métaux de transition, est basée sur la réaction entre deux partenaires de couplage générés *in situ* dans le milieu réactionnel : une espèce aryllithiée nucléophile et un aryne électrophile.

Après avoir optimisé cette réaction durant plusieurs années, notre équipe s'est intéressée à l'obtention de biaryles atropoenrichis. Des premiers travaux sur la désymétrisation/déracémisation des biaryles issus du couplage aryne ont ainsi été réalisés. Une variante asymétrique du couplage a ensuite été développée grâce à l'introduction d'auxiliaires de chiralité divers, liés de manière covalente, rendant la réaction atropodistéréosélective. Enfin, il restait à remplacer les auxiliaires de chiralités par des ligands chiraux afin de développer la version atropoénantiosélective du couplage. Dans ce contexte, le but principal de cette thèse a été d'étudier ce dernier volet de la réaction.

Durant les travaux réalisés sur la version énantiosélective du couplage aryne, nous avons constaté la formation de nombreux sous-produits, parmi lesquels des composés membres de la famille des biphénylènes. Bien qu'ils soient connus depuis de nombreuses années, très peu de techniques de synthèse permettent de préparer efficacement ces composés. De fait, leurs propriétés restent en partie méconnues malgré les nombreux champs d'applications potentiels. Etant donnée la situation, les biphénylènes représentant un intérêt certain et étant formés par inadvertance dans les conditions réactionnelles du couplage aryne, une autre partie de cette thèse a été consacrée à l'optimisation de la formation de ces composés par dimérisation des arynes.

Ainsi, ce manuscrit débutera par un premier chapitre d'introduction générale sur les arynes qui constituent le fil conducteur de ces travaux de thèse. Le deuxième chapitre sera consacré aux recherches portant sur la synthèse de biaryles atropoenrichis. Après une introduction sur les biaryles, les derniers travaux consacrés à l'optimisation du couplage aryne atropodistéréosélectif seront brièvement présentés, ainsi que leur application à la synthèse formelle de la stéganacine, molécule bioactive possédant une chiralité axiale de conformation stable et définie. La suite du deuxième chapitre sera consacrée à l'étude du couplage aryne atropoénantiosélectif. Le troisième chapitre sera constitué d'une introduction sur les biphénylènes, suivie de l'optimisation de leur synthèse par réaction de dimérisation des arynes. Dans le quatrième et dernier chapitre, les conclusions des résultats des différents projets seront présentées et quelques perspectives seront proposées pour chacun d'entre eux.

Avant de parcourir ce manuscrit de thèse, le lecteur est invité à s'équiper d'une copie des annexes, à consulter en parallèle de la lecture afin d'en faciliter la progression. Ces annexes sont constituées de la liste des références bibliographiques mentionnées tout au long du manuscrit, ainsi que de la liste des molécules étudiées, triées par catégories.

Sommaire

Remerciements	5
Préambule	9
Sommaire	11
Abréviations	14
Chapitre 1 Introduction générale sur les arynes	17
I. Histoire des arynes	19
II. Structure des arynes	20
III. Formation des arynes	21
1. Réactions de fragmentation.....	22
2. Zwitterions aromatiques.....	23
3. Cations aromatiques.....	23
4. Anions aromatiques.....	24
5. Radicaux aromatiques.....	25
6. La réaction d'hexadéhydro-Diels-Alder (HDDA).....	26
IV. Réactivité des arynes	27
1. Réactions péricycliques.....	27
a. Cycloaddition [2+2].....	27
b. Cycloaddition [3+2].....	29
c. Cycloaddition [4+2].....	30
d. Réaction ène.....	32
2. Réactions d'additions nucléophiles.....	33
3. Réactions de catalyse aux métaux de transition.....	35
V. Utilisation des arynes	37
VI. Objectifs de la thèse	39
Chapitre 2 Synthèse de biaryles atropénrichis	41
I. Introduction sur les biaryles	43
1. Histoire.....	43
2. Chiralité axiale et atropoisomérisation.....	43
3. Synthèse de biaryles atropénrichis.....	44
a. Désymétrisation et déracémisation.....	44
b. Construction atroposélective du cycle aromatique.....	46
c. Couplage aryle-aryle atroposélectif.....	47
4. Couplage aryne.....	50
a. Généralités.....	50
b. Vers la synthèse de biaryles atropénrichis.....	51
II. Couplage aryne diastéréosélectif	53
1. Optimisation du couplage.....	54
2. Synthèse formelle de la stéganacine.....	55
III. Couplage aryne énantiosélectif	57

1. Définition du projet.....	57
a. Introduction et objectifs	57
b. Défis synthétiques	58
2. Synthèse des différents précurseurs	59
a. Précurseurs d'aryllithiens (pronucléophiles)	59
b. Précurseurs d'arynes	65
c. Ligands	67
3. Etudes préliminaires	69
a. Généralités.....	69
b. Choix du solvant	70
c. Choix du précurseur d'aryne	73
d. Choix de la base lithiée	77
4. Introduction des ligands	80
a. Diamines	80
b. Diéthers	84
5. Optimisation des paramètres réactionnels.....	86
a. Optimisation du pronucléophile	86
b. Optimisation du précurseur d'aryne	92
c. Optimisation du ligand	95
d. Temps de réaction	97
e. Température de réaction.....	98
f. Nature de la base lithiée.....	100
6. Sous-produits	101
a. <i>ortho</i> -Diiodoarènes.....	101
b. Thioéthers aromatiques	104
c. Biphénylènes	108
7. Etudes complémentaires	112
a. RMN du lithium.....	112
b. DFT	116
IV. Conclusion.....	118
Chapitre 3 Synthèse de biphénylènes.....	121
I. Etat de l'art.....	123
1. Histoire.....	123
2. Méthodes de préparation	124
a. Couplages C-C oxydants.....	124
b. Réarrangements	125
c. Dimérisation des arynes	125
d. Cyclotrimérisation d'alcyne.....	126
e. Autres méthodes récemment développées	127
3. Propriétés.....	130
a. Propriétés structurales et électroniques	130
b. Propriétés physiques	131
c. Propriétés chimiques	133
II. Dimérisation des arynes.....	138
1. Objectifs du projet	138
2. Tests préliminaires	138
a. Choix du système « X/GP »	138
b. Température et nature du lithien	140
c. Autres paramètres	141
d. Sous-produits.....	142

e. Etalon interne	145
3. Optimisation des paramètres réactionnels.....	146
a. Choix du solvant	146
b. Choix du réactif organolithié	148
c. Tests complémentaires.....	149
4. Synthèse de biphényles fonctionnalisés	152
a. Synthèse du biphényle tétrasilylé B02.....	152
b. Synthèse du tétraméthylbiphényle B03	154
c. Synthèse du dibenzobiphényle B04.....	155
d. Synthèse du tétrachlorobiphényle B05	156
e. Substituants à effet mésomère attracteur	157
f. Substituants à effet mésomère donneur.....	158
g. Hétérobiphényles	161
h. Sous-produits.....	162
III. Conclusion.....	164
Chapitre 4 Conclusion générale et perspectives	167
I. Synthèse de biaryles atropo-enrichis	169
1. Couplage aryne diastéréosélectif.....	169
a. Conclusion	169
b. Perspectives.....	169
2. Couplage aryne énantiosélectif	170
a. Conclusion	170
b. Perspectives.....	171
II. Synthèse de biphényles.....	173
1. Conclusion.....	173
2. Perspectives	173
Chapitre 5 Experimental part	177
I. General remarks	179
II. Pronucleophiles (N)	180
III. Aryne precursors (A)	185
IV. Ligands (L)	199
V. Coupling products (P).....	201
VI. Biphenylenes (B).....	214
VII. Thioethers (S)	220
VIII. Other molecules	222
Références bibliographiques	229
Annexe 1	240
Annexe 2	244

Abréviations

ACN	Acétonitrile
AFM	Microscopie à force atomique (Atomic Force Microscopy)
BHT	3,5-Di- <i>tert</i> -butyl-4-hydroxytoluène
BINAM	1,1'-Binaphthyl-2,2'-diamine
BINOL	1,1'-Bi-2-naphtol
Cat.	Catalyseur
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
DCM	Dichlorométhane
DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité (Density Functional Theory)
DIPA	Diisopropylamine
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DMAP	4-(Diméthylamino)pyridine
DME	1,2-Diméthoxyéthane
DMM	Diméthoxyméthane
E	Electrophile
ed	Excès diastéréoisomérique
EDG	Substituant électrodonneur (Electron Donating Group)
ee	Excès énantiomérique
Esp	Espaceur
EWG	Substituant électroattracteur (Electron Withdrawing Group)
FTIR	Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (Fourier-Transform Infrared Spectroscopy)
FVP	Pyrolyse sous vide (Flash Vacuum Pyrolysis)
GP	Groupe Partant
Hal	Halogène
HDDA	Réaction d'hexadéhydro Diels-Alder
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance (High Pressure Liquid Chromatography)
HRMS	Spectrométrie de masse haute résolution
LDA	Diisopropylamidure de lithium
LTMP	Tétraméthylpipéridure de lithium
LUMO	Orbitale basse vacante (Lowest Unoccupied Molecular Orbital)
MCPBA	Acide métachloroperbenzoïque
ML _n	Complexe metal-ligand
MOM	Méthoxyméthyl
Mp	Point de fusion (Melting point)
MTBE	Méthyl <i>tert</i> -butyl éther
ND	Non déterminé
NIS	<i>N</i> -Iodosuccinimide
NMR	Résonance magnétique nucléaire (Nuclear Magnetic Resonance)
Nu	Nucléophile
PAH	Hydrocarbures aromatiques polycycliques (Polycyclic Aromatic Hydrocarbon)
POA	Polyacènes contenant des unités phényléniques (Phenylene-containing oligoacenes)
PPTS	<i>p</i> -Toluènesulfonate de pyridinium

rd	Ratio diastéréoisomérique
Rac.	Racémique
Rdt	Rendement
R_f	Rapport frontal
re	Ratio énantiomérique
RMN	Résonance magnétique nucléaire
r.t.	Température ambiante (room temperature)
STM	Microscopie à effet tunnel (Scanning Tunneling Microscopy)
Sv	Solvant
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBAT	Difluorotriphénylsilicate de tétrabutylammonium
TBS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyl
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TM	Métal de transition
TMS	Triméthylsilyl
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

Chapitre 1

Introduction générale sur les arynes

I. Histoire des arynes

Aujourd'hui connu de tous les scientifiques, le benzyne, qui est le plus simple représentant de la famille des arynes, fait son apparition sous sa dénomination actuelle en 1953.¹ Le benzyne existe sous différentes formes : *ortho*, *méta* et *para* (voir Figure 1).

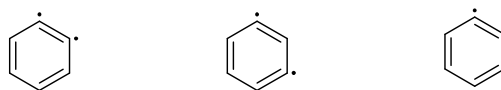


Figure 1 : Formes *ortho*, *méta* et *para* du benzyne

Quelques années plus tôt et pour la première fois en 1902, R. Stoermer et B. Kahlert supposaient la formation d'un intermédiaire réactionnel instable s'apparentant à un aryne : le 2,3-didehydrobenzofurane (voir Figure 2).^{2,3}

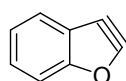


Figure 2 : Structure du 2,3-didehydrobenzofurane

Cependant, malgré différentes études menées au début du XX^{ème} siècle par H. Gilman, F. W. Bergstrom et G. Wittig, aucune preuve de formation de tels intermédiaires ne fût apportée rapidement.^{4,5} Il fallut attendre les travaux de J. D. Roberts plus d'un demi-siècle plus tard pour obtenir des preuves expérimentales de la formation d'un intermédiaire aryne (voir Schéma 1).¹

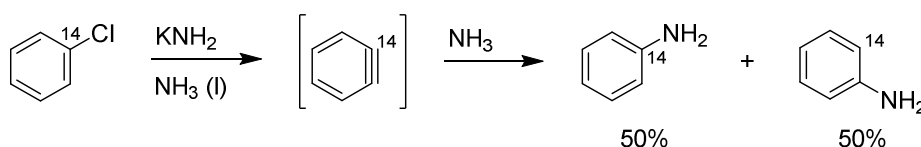


Schéma 1 : Expérimentation menée par Roberts et al. avec du chlorobenzène enrichi en ¹⁴C

La distribution statistique des produits obtenus lors de cette expérience est en faveur de l'hypothèse impliquant un intermédiaire réactionnel symétrique de type benzyne.

Quelques années plus tard, G. Wittig apporte une nouvelle preuve de la formation d'arynes en réalisant une réaction de Diels-Alder entre le 2-bromofluorobenzène et le furane. Le produit de la réaction de Diels-Alder étant obtenu avec un bon rendement, ce résultat tend à confirmer la formation d'un intermédiaire aryne (voir Schéma 2).⁶

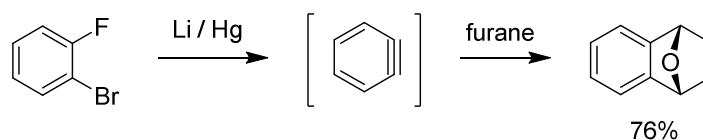


Schéma 2 : Réaction de Diels-Alder réalisée par Wittig et al. pour caractériser l'intermédiaire aryne

Une nouvelle preuve de l'existence du benzyne est apportée par R. S. Berry qui caractérise le benzyne par spectroscopie UV^{7,8} et par spectrométrie de masse⁹ en phase gazeuse. Le benzyne est généré par photolyse du carboxylate de 2-benzenediazonium, pour ensuite former du biphenylène (voir Schéma 3).

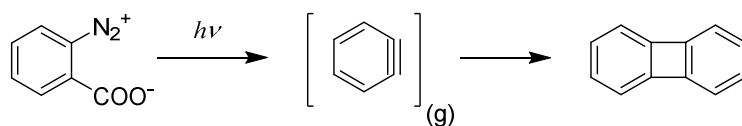


Schéma 3 : Formation de biphénylene par photolyse du carboxylate de 2-benzenediazonium

Bien que la formation d'un intermédiaire réactionnel aryne soit prouvée et que les premiers résultats tendent à confirmer la présence d'une triple liaison endocyclique, différentes études vont remettre en question la structure proposée des arynes.

II. Structure des arynes

Depuis la publication des premiers travaux faisant apparaître des arynes, la communauté scientifique a cherché à mieux comprendre la structure de ces intermédiaires réactionnels. Ces derniers étant très instables, ils sont extrêmement réactifs dans des conditions normales de température et de pression, ne rendant pas les études aisées. Différentes structures ont néanmoins été proposées : la forme diradicalaire, la forme alcyne et la forme cumulène (voir Figure 3).

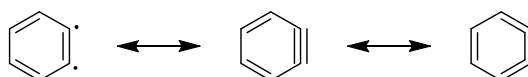


Figure 3 : Structures possibles des arynes

La première mesure de la fréquence d'élongation de la liaison triple de l'aryne a été mesurée par Chapman et al. en 1975,¹⁰ avec une fréquence de 2085 cm^{-1} , qui coïncide avec les valeurs usuelles des alcynes aliphatiques. Cette valeur fut tour à tour soutenue puis contestée par de nombreuses autres études expérimentales et théoriques jusqu'à l'attribution définitive de la fréquence de vibration à 1846 cm^{-1} par le groupe de J. G. Radziszewski en 1992.¹¹ Ces résultats seront confirmés par l'étude de dérivés fluorés du benzyne.¹² Cette valeur plus faible place la liaison aryne entre une triple liaison et une double liaison, à l'image d'un alcyne tendu. Cette observation est en accord avec la longueur de la liaison, puisqu'elle a été mesurée à $1.24 \pm 0.02\text{ \AA}$ et se situe donc entre une liaison double et une liaison triple.¹³

La forme biradicalaire a été écartée en considérant l'écart d'énergie entre les états singulet et triplet de l'*ortho*-benzyne, d'une valeur de $37.5 \pm 0.3\text{ kcal.mol}^{-1}$.^{14,15} De plus, la réactivité des arynes dans des réactions de type Diels-Alder tend à privilégier la forme alcyne à la forme biradicalaire.

Le groupe de R. Warmuth s'est également intéressé à l'étude des arynes sous différents aspects. Les résultats de leurs travaux théoriques privilégient la forme alcyne.¹⁶ Cependant, leur remarquable étude RMN expérimentale va en faveur de la prédominance de la forme cumulène.¹⁷ Pour la première fois dans ces travaux, les spectres RMN ^1H et ^{13}C du benzyne furent réalisés après avoir stabilisé l'intermédiaire réactionnel dans une cavité moléculaire inerte.

Une nouvelle étude récente du groupe de N. Pavliček a permis d'observer des dérivés aryne à l'échelle moléculaire grâce à la microscopie à force atomique (AFM) et à la spectroscopie à effet tunnel (STM).¹⁸ Dans ces travaux, l'aryne est généré à des températures cryogéniques à partir du précurseur *ortho*-diiodé et ensuite observé par microscopie. L'analyse des longueurs de liaison confirme le caractère principal de l'aryne comme étant de type cumulène. Les contributions restantes sont dues à la forme alcyne, plutôt qu'à la forme biradicalaire.

Malgré les nombreux travaux publiés concernant l'étude de la structure des arynes, aucune réponse définitive quant à la nature de la liaison qui confère cette réactivité si particulière aux arynes n'a pu être formulée. Les résultats semblent dépendre des techniques utilisées mais également des conditions opératoires de température et de pression. Les hypothèses se succèdent en se confortant ou en se contredisant parfois. Il ne fait aucun doute que de nouvelles théories feront leur apparition dans les années à venir, le développement des technologies analytiques aidant.

Parallèlement aux études physico-chimiques concernant les arynes, différentes techniques de production de ces intermédiaires ont été développées jusqu'à nos jours.

III. Formation des arynes

Du fait de la trop grande réactivité des arynes, ces espèces doivent être générées *in situ* au sein du milieu réactionnel. De nombreuses stratégies de formation ont été développées depuis leur découverte au début du XX^{ème} siècle. Ces méthodes peuvent être classées en six grandes catégories : à partir d'anions, de cations, ou de zwitterions aromatiques, par voie radicalaire, par réactions de fragmentation et par réaction d'hexadehydro-Diels-Alder (voir Figure 4).¹⁹

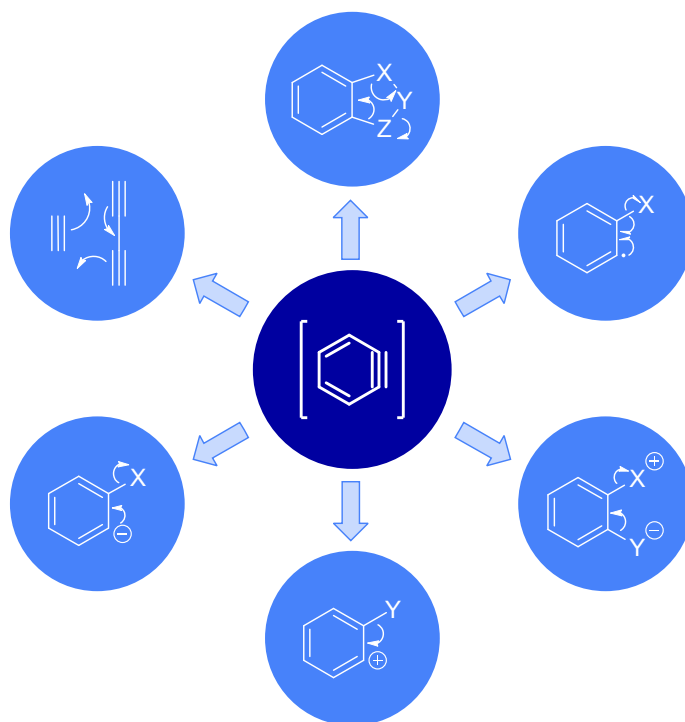


Figure 4 : Grandes catégories de synthèse des arynes

1. Réactions de fragmentation

Une des premières stratégies de formation des arynes a consisté en la fragmentation de différents précurseurs par réarrangements électroniques (voir Schéma 4).

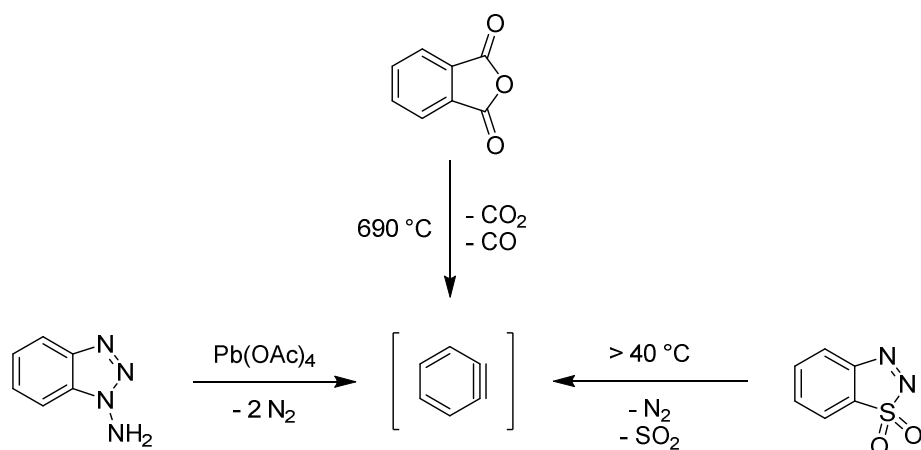


Schéma 4 : Réactions de fragmentation pour produire du benzyne

Le groupe de S. Meyerson a travaillé sur la pyrolyse de dérivés d'anhydride phthalique pour former des arynes substitués en phase gazeuse.²⁰ Pour des raisons évidentes de mise en œuvre de la réaction, qui nécessite des températures extrêmement élevées, cette technique n'a pas été démocratisée.

Quelques années plus tard et dans la continuité de ses études sur le benzyne, G. Wittig a mis au point le 1,1-dioxyde de 1,2,3-benzothiadiazole comme précurseur d'aryne (voir Schéma 4).²¹ Ce précurseur étant relativement instable, potentiellement explosif et se décomposant à température ambiante, il n'a également pas été largement utilisé.

Le groupe de C. W. Rees a également mis au point le 1-aminobenzotriazole, qui après oxydation par de l'acétate de plomb (IV) produit du benzyne dans des conditions plus douces que les précédents précurseurs (voir Schéma 4).²² Néanmoins, ce procédé n'a pas été développé à cause de la toxicité de l'agent oxydant utilisé.

Toutes les techniques de formation d'arynes par stratégie de fragmentation font face à des problèmes similaires. Les produits de réarrangements moléculaires se doivent d'être thermodynamiquement plus stables pour que la réaction soit favorisée. Ces produits sont donc pour la plupart gazeux, ce qui pose des problèmes d'explosivité et de possible toxicité des gaz produits. Cette stratégie étant peu fiable, d'autres techniques de synthèse ont vu le jour.

2. Zwitterions aromatiques

De façon similaire aux réactions de fragmentation vues précédemment, F. M. Logullo et L. Friedman développèrent une voie d'accès au benzyne par diazotation *in situ* de dérivés d'acide anthranilique (voir Schéma 5).²³ La nature explosive des diazoniums, couplée aux dégagements gazeux importants lors de la mise en œuvre de la réaction ont eu raison de la démocratisation de cette stratégie.²⁴

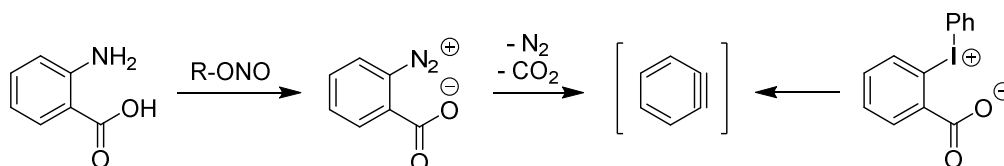


Schéma 5 : Formation de benzyne à partir de zwitterions aromatiques

Dans un souci de transformer le benzyne en un intermédiaire réactionnel largement utilisé en synthèse organique, E. Le Goff a développé une stratégie faisant intervenir un iode hypervalent plutôt qu'un diazonium, limitant les émanations gazeuses problématiques jusqu'à lors (voir Schéma 5).²⁵ Cette technique n'a cependant pas trouvé de plus large application.

3. Cations aromatiques

La stratégie de R. W. Franck et K. Yanagi est également basée sur le relargage d'un équivalent de diazote, pour générer un cation aromatique, puis l'aryne par abstraction du proton en *ortho* (voir Schéma 6).²⁶

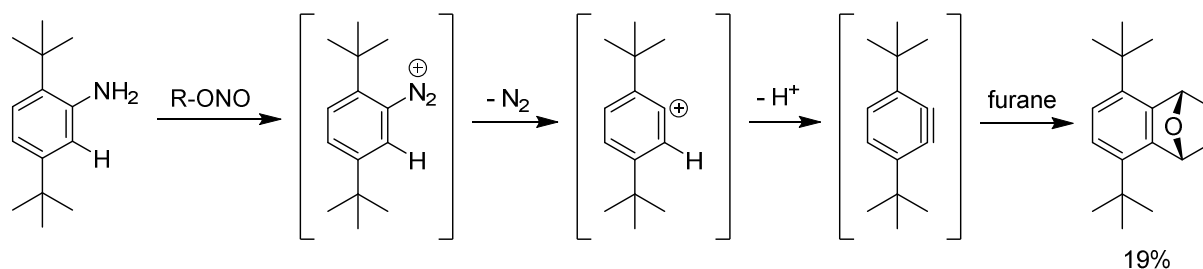


Schéma 6 : Formation d'aryne via un cation aromatique et piégeage par réaction de Diels Alder

Outre le problème toujours présent du relargage de gaz, bien qu'en quantité inférieure par rapport aux autres techniques précédemment mentionnées, la formation de l'aryne est difficile. Le faible rendement de la réaction de Diels-Alder avec le furane atteste de la difficulté de générer l'aryne.

4. Anions aromatiques

Première stratégie découverte pour générer des arynes et de loin la plus utilisée, cette technique possède plusieurs variantes (voir Schéma 7).²⁷

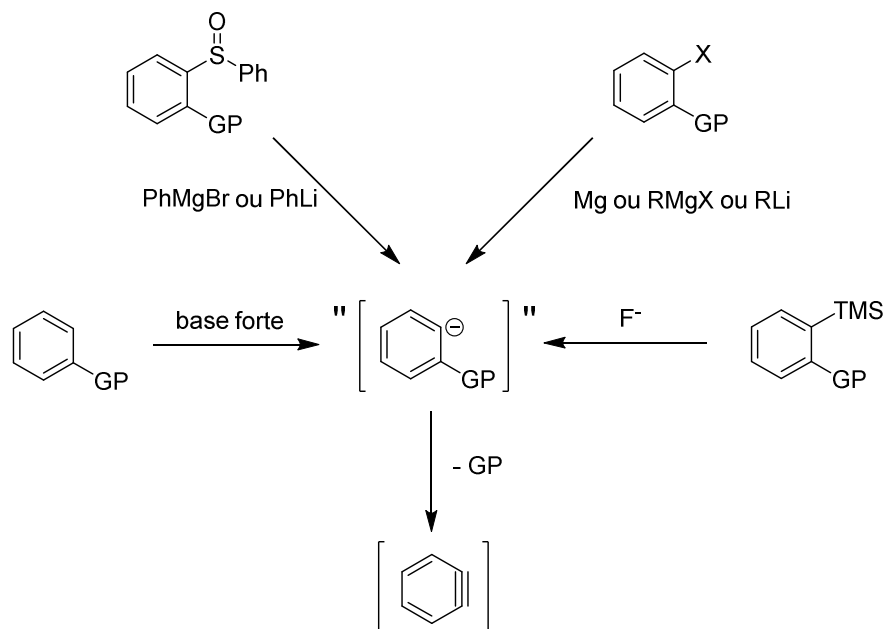


Schéma 7 : Différentes approches pour accéder aux arynes via un anion aromatique

Le but de cette approche est de générer un intermédiaire réactionnel s'apparentant à un anion aromatique en position *ortho* d'un groupe partant, générant ainsi l'aryne après départ de ce dernier.

Traditionnellement, cet anion était obtenu par métallation directe en position *ortho* d'un halogène en tant que groupe partant, grâce à une base forte telle qu'un amidure alcalin. Cependant, la très grande basicité de ces réactifs peut poser des problèmes de compatibilité avec les autres groupements fonctionnels du substrat. Ces amidures ont également des propriétés nucléophiles et peuvent s'ajouter sur l'aryne de façon non contrôlée.

Pour remédier à ce problème, les échanges entre certains groupements fonctionnels et des métaux ont été développés, ainsi les échanges halogène / lithium ont été largement utilisés, tout comme les réactifs de Grignard. Il est également possible d'échanger certains sulfoxydes grâce à des organomagnésiens ou des organolithiens.

Ces techniques ont rendu plus accessible l'utilisation des arynes. Cependant, les réactifs utilisés sont très durs et peuvent toujours poser des problèmes de compatibilité avec les autres groupements fonctionnels du substrat. Dans le but de contourner ce problème, le groupe de H. Kobayashi a développé une nouvelle stratégie d'approche en utilisant le groupement triméthylsilyle, associé à un réactif fournisseur d'ion fluorure, pour créer l'anion aromatique et générer l'aryne (voir Schéma 8).²⁸

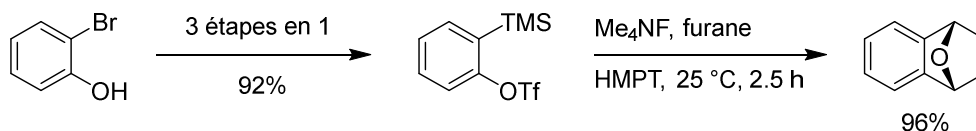


Schéma 8 : Le réactif de Kobayashi comme précurseur d'aryne

Cette technique, beaucoup plus douce que celles précédemment développées, a permis d'étendre l'utilisation des arynes en synthèse organique de façon significative. De plus, les précurseurs sont facilement synthétisables à partir d'*ortho*-halophénols et la formation de l'aryne peut être contrôlée grâce à l'ajout maîtrisé d'ions fluorure. Dans le même esprit, le groupe de T. Kitamura a changé le groupement triflate par un iode hypervalent (I(Ph)OTf) pour améliorer le groupe partant.²⁹

De nouveaux précurseurs utilisant les ions fluorures comme réactif pour former des arynes continuent à être développés.³⁰ Cependant, cette technique n'est pas parfaite et ne convient pas à tous les substrats, qui sont parfois difficiles à préparer. Pour cette raison, de nombreux groupes continuent à travailler sur l'émergence de nouveaux précurseurs d'arynes, ne faisant pas intervenir d'ions fluorures.³¹

5. Radicaux aromatiques

Lors de l'explosion de l'intérêt pour les arynes au milieu du XX^{ème} siècle, le groupe de J. A. Kampmeier s'intéressa à une stratégie d'approche au benzyne par voie radicalaire (voir Schéma 9).³²

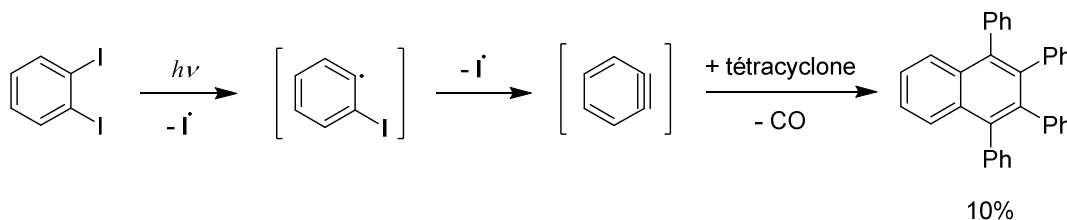


Schéma 9 : Formation de benzyne par voie radicalaire

L'étude de la photolyse du 1,2-diiodobenzène en solution dans différents solvants atteste de la formation du radical 2-iodophényle grâce à la formation de sous-produits. La formation du benzyne comme intermédiaire réactionnel est également prouvée par la formation du produit de Diels-Alder avec un rendement de 10%. Ce rendement est cependant faible, la réaction étant probablement réversible, le diiode formé peut réagir avec l'aryne pour reformer le produit de départ, qui conduira à la formation de sous-produits *via* l'intermédiaire radicalaire.

Malgré des travaux d'optimisation complémentaires, cette stratégie d'approche des arynes n'a pas trouvé d'applications plus entendues.

6. La réaction d'hexadehydro-Diels-Alder (HDDA)

Cette stratégie récente est développée par le groupe de T. Hoya depuis 2012, qui s'est inspiré des premières études de I. Ueda et R. P. Johnson.^{33,34} Le principe de cette réaction consiste en la cycloaddition [4+2] d'un alcyne et d'un 1,3-diène pour générer un dérivé de benzyne (voir Schéma 10).³⁵

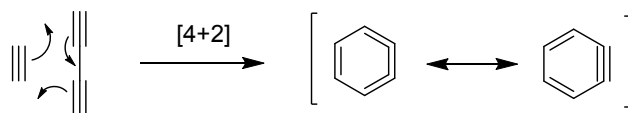


Schéma 10 : Formation de benzyne par réaction d'HDDA

Dans les travaux de T. Hoya, les deux partenaires sont en fait une seule et unique entité, les centres réactifs étant reliés par un espaceur, permettant la synthèse de cycles fusionnés hautement fonctionnalisés. De plus, l'aryne généré suite à la réaction de cycloaddition peut être piégé de manière intramoléculaire ou intermoléculaire (voir Schéma 11).³⁵

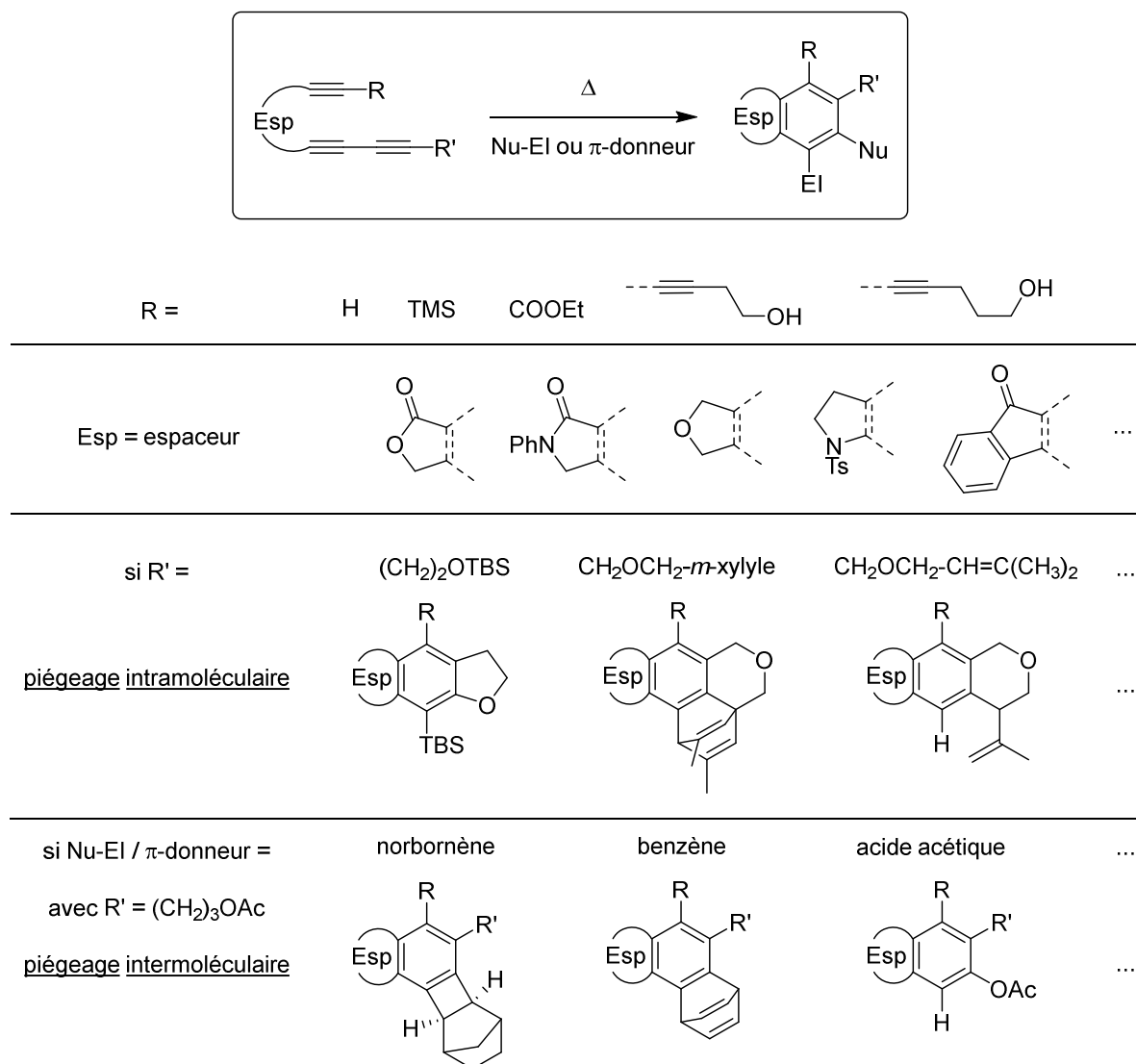


Schéma 11 : Exemples de motifs accessibles par réaction d'HDDA

Contrairement aux autres réactions de formation des arynes, cette technique ne nécessite aucun réactif additionnel et la réaction s'effectue donc dans des conditions très douces, nécessitant seulement un chauffage modéré dans la plupart des cas.

Le groupe de T. Hoya a ouvert une nouvelle voie d'accès à l'obtention d'arynes avec la réaction d'HDDA. Devant les nombreux avantages présentés par cette méthode, plusieurs groupes se sont d'ores et déjà intéressés à l'optimisation de cette stratégie.^{36,37} Grâce à ses nombreux atouts, nul doute que cette réaction va contribuer à l'essor de la chimie des arynes et susciter de nouvelles avancées en la matière.

IV. Réactivité des arynes

Grâce à leur structure particulière (voir II) et à leur orbitale basse vacante (LUMO) basse en énergie,^{38,39} les arynes possèdent trois grandes catégories de réactivité. Ils peuvent effectuer des réactions péricycliques, des réactions en tant qu'espèce électrophile et des réactions catalysées mettant en jeu des métaux de transition.^{27,40}

1. Réactions péricycliques

A l'image des alcynes, les arynes, riches en électrons, peuvent être impliqués dans des réactions de cycloaddition pour former de nouveaux cycles fusionnés (voir Figure 5).

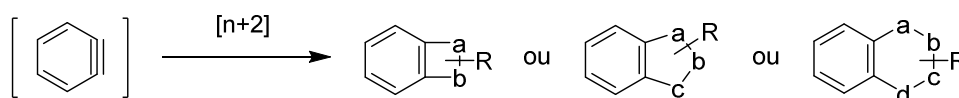


Figure 5 : Motifs accessibles par réaction de cycloaddition avec des arynes

L'aryne va réagir avec le système π du partenaire de couplage utilisé pour former de nouveaux cycles, de différentes tailles.

a. Cycloaddition [2+2]

Les arynes peuvent réagir *via* des réactions de cycloaddition [2+2] avec différents partenaires.

i. [2+2] avec C=C

La cycloaddition [2+2] des arynes avec des alcènes conduit à la formation de benzocyclobutènes (voir Schéma 12).⁴¹

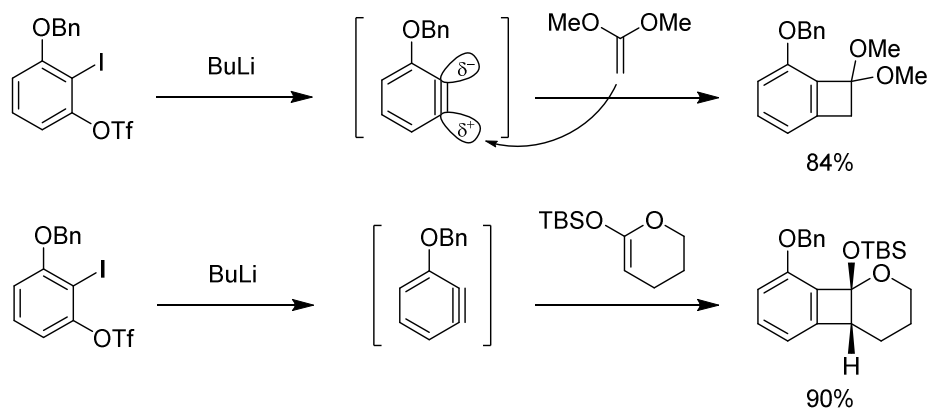


Schéma 12 : cycloaddition [2+2] d'un aryne avec un alcène

La régiosélectivité de la réaction est contrôlée par l'effet inductif attracteur du groupement en *ortho* de l'aryne, qui polarise la triple liaison et favorise la formation du produit obtenu. Malgré l'encombrement stérique engendré par des groupements volumineux comme le TBS, l'autre régioisomère n'est pas observé.

ii. [2+2] avec C=Het

Les arynes peuvent également réagir par réaction de cycloaddition [2+2] avec des liaisons doubles carbone-hétéroatome (voir Schéma 13).^{42,43}

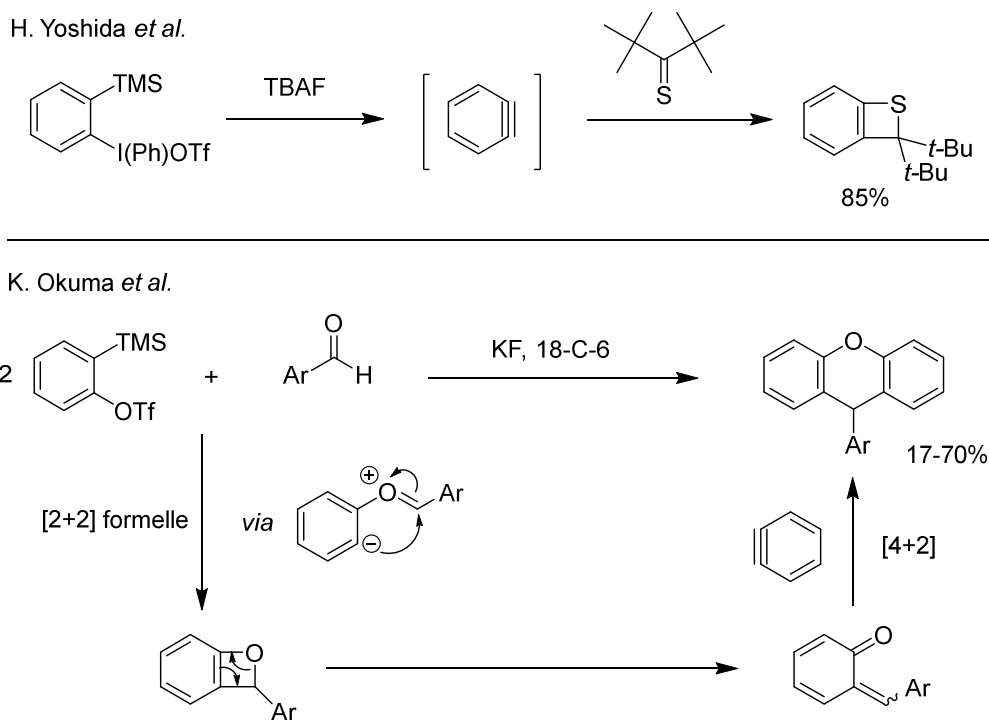


Schéma 13 : Cycloaddition [2+2] d'un aryne avec des doubles liaisons carbone-hétéroatome

Ces deux exemples non exhaustifs démontrent la possibilité de construire des cycles fusionnés contenant des hétéroatomes par réaction de cycloaddition [2+2], même si les mécanismes mis en jeu ne font pas toujours intervenir une cycloaddition concertée au sens strict.

iii. [2+2] avec des arynes

Avec le développement des premiers précurseurs d'arynes au milieu du XX^{ème} siècle, les premières réactions mettant en jeu ces intermédiaires réactionnels ont conduit à la formation de biphenylène, parmi d'autres sous-produits de réaction de cycloaddition (voir Schéma 14).⁴⁴

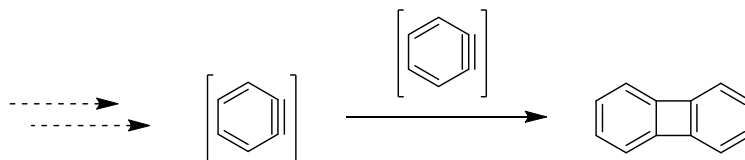


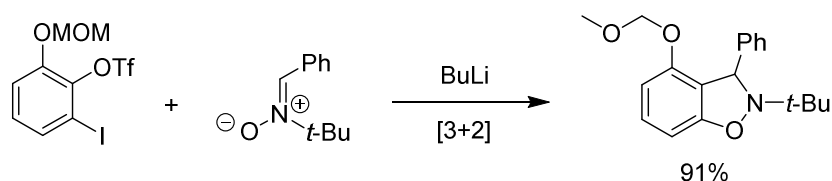
Schéma 14 : Cycloaddition [2+2] des arynes

Ces réactions ont par la suite été développées pour synthétiser les biphenylènes de manière volontaire et non plus de manière accidentelle comme sous-produits (voir chapitre 3).⁴⁵

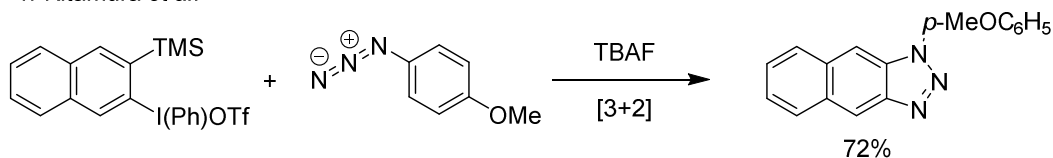
b. Cycloaddition [3+2]

Les arynes réagissent également dans des réactions à [3+2] électrons avec de nombreux dipôles 1,3 pour former des cycles à 5 membres (voir Schéma 15).⁴⁶⁻⁴⁸

K. Suzuki *et al.*



T. Kitamura *et al.*



T. Durst *et al.*

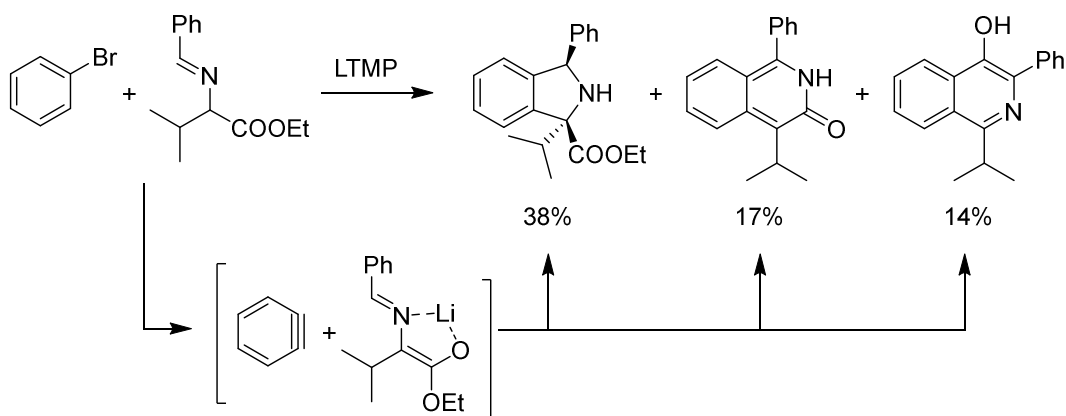


Schéma 15 : Cycloaddition [3+2] des arynes pour former des cycles à 5 membres

Cette liste non exhaustive de réactions de cycloadditions [3+2] montre qu'il est possible de former des hétérocycles variés à 5 membres.⁴⁹ Cependant, et comme le démontre l'exemple de T. Durst, il est également possible d'accéder à des tailles de cycles plus importantes grâce à des réactions de réarrangements.⁵⁰

c. Cycloaddition [4+2]

i. Dipôle 1,4

A l'instar des cycloadditions [3+2], il existe diverses partenaires avec lesquels les arynes peuvent réagir pour conduire à la formation d'hétérocycles *via* des cycloadditions [4+2] (voir Schéma 13 et Schéma 16).^{42,51}

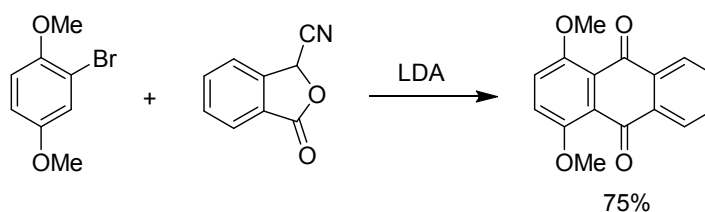


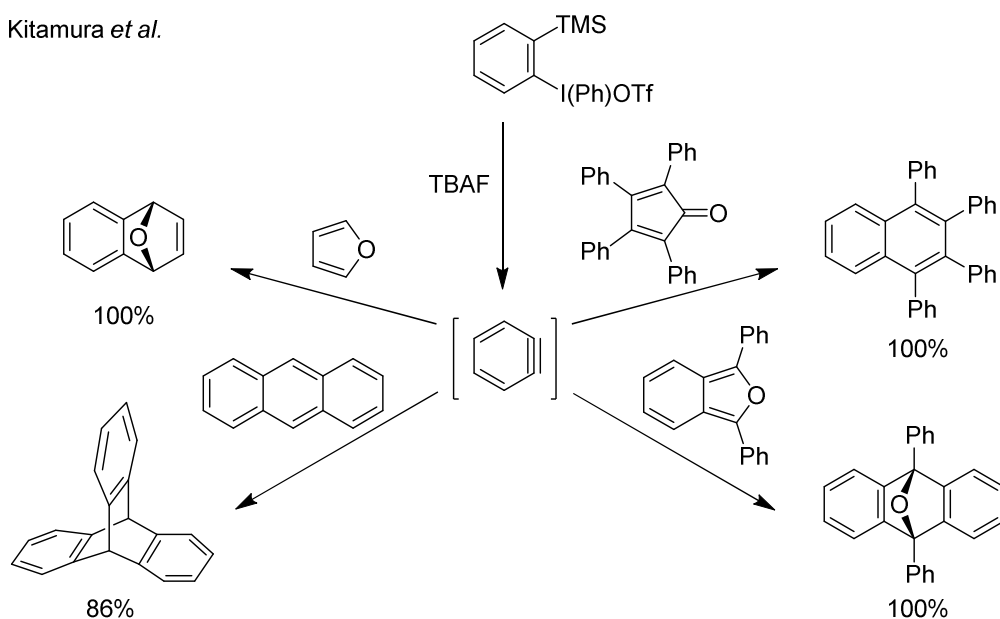
Schéma 16 : Cycloaddition [4+2] des arynes pour former des cycles à 6 membres

Une autre réaction, très répandue, met également en jeu une cycloaddition [4+2] avec des diènes : la réaction de Diels-Alder.

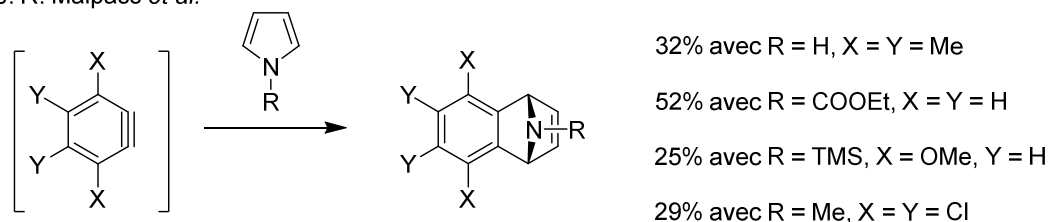
ii. Diels-Alder

Peu de temps après que ses inventeurs ont reçu le prix Nobel pour leurs travaux en 1950, la réaction de Diels-Alder a été utilisée pour prouver la formation des intermédiaires réactionnels arynes (voir I). Elle a ensuite été développée pour devenir une des réactions les plus importantes de la chimie des arynes. De nombreux diènes peuvent être utilisés en tant que partenaires (voir Schéma 17).^{29,52,53}

T. Kitamura *et al.*



J. R. Malpass *et al.*



R. L. Danheiser *et al.*

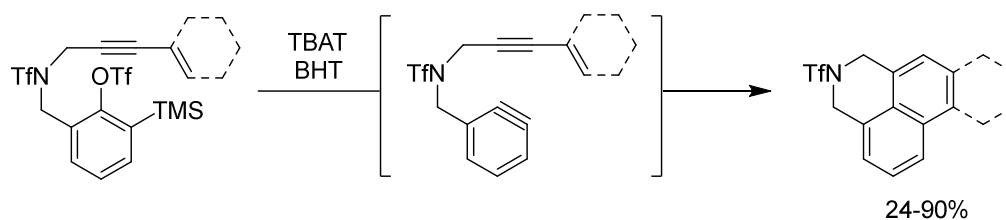


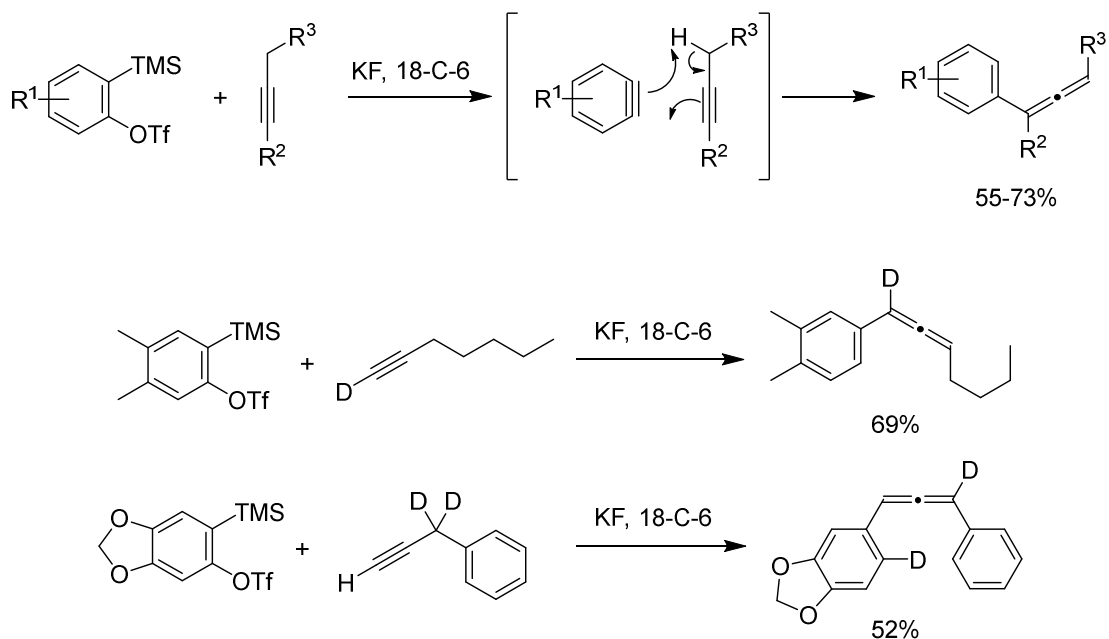
Schéma 17 : Réactions de Diels-Alder avec des arynes

Comme le montrent les exemples précédents, la gamme de diènes pouvant être utilisés est vaste. Qu'ils soient aliphatiques, aromatiques ou même hétéroaromatiques, la réaction peut donner jusqu'à des rendements quantitatifs. Elle peut s'effectuer de façon intramoléculaire ou intermoléculaire, et tolère des systèmes yne/ène en tant que diène. Il est également possible d'utiliser des diènes plus exotiques tels que des benzoquinones, des styrenes ou des benzofuranes.⁵⁴

d. Réaction ène

En plus de réaliser des réactions de cycloadditions avec des systèmes π , les arynes peuvent réagir avec ces mêmes systèmes sous forme de réactions dites ène. Il faut pour cela que le partenaire alcène ou alcyne possède respectivement un atome d'hydrogène en position allylique ou propargylique. Le groupe de C.-H. Cheng a étudié cette réaction entre des arynes et différents alcynes substitués (voir Schéma 18).⁵⁵ Très récemment, le groupe de D. Lee a découvert une nouvelle réaction ène impliquant la déaromatisation de systèmes aromatiques lors de travaux portant sur la réaction d'HDDA (voir Schéma 18).⁵⁶ Les études mécanistiques réalisées tendent à expliquer la réactivité observée par le comportement dicarbénique de l'aryne.

C.-H. Cheng *et al.*



D. Lee *et al.*

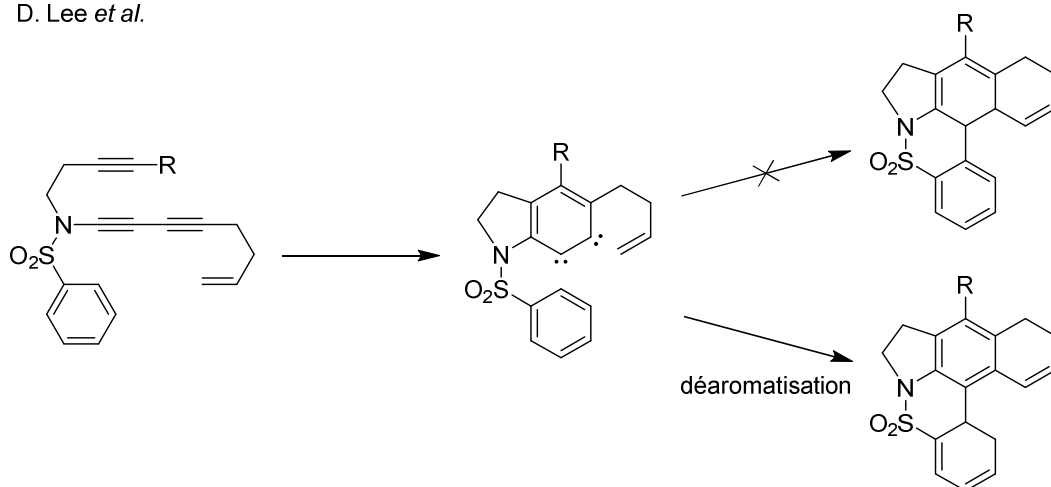


Schéma 18 : Réactions ène entre des arynes et des alcynes

A travers ces quelques exemples de réactions péricycliques, nous avons eu un aperçu de la large gamme de réactivité des arynes. Cependant, ces derniers possèdent également des propriétés électrophiles notables qui leur permettent de réagir avec de nombreux nucléophiles.

2. Réactions d'additions nucléophiles

Les arynes, espèces riches en électrons, sont prompts à réagir avec des nucléophiles variés. Bien qu'ils aient été découverts au début du XX^{ème} siècle, ce n'est que très récemment que le paramètre électrophile du benzyne et de certains dérivés arynes fut évalué.⁵⁷ Il ne fallut cependant pas attendre les résultats de cette étude pour que leurs propriétés électrophiles soient exploitées. L'attaque de nucléophiles peut conduire à la formation de différents types de produits (voir Schéma 19).¹⁹

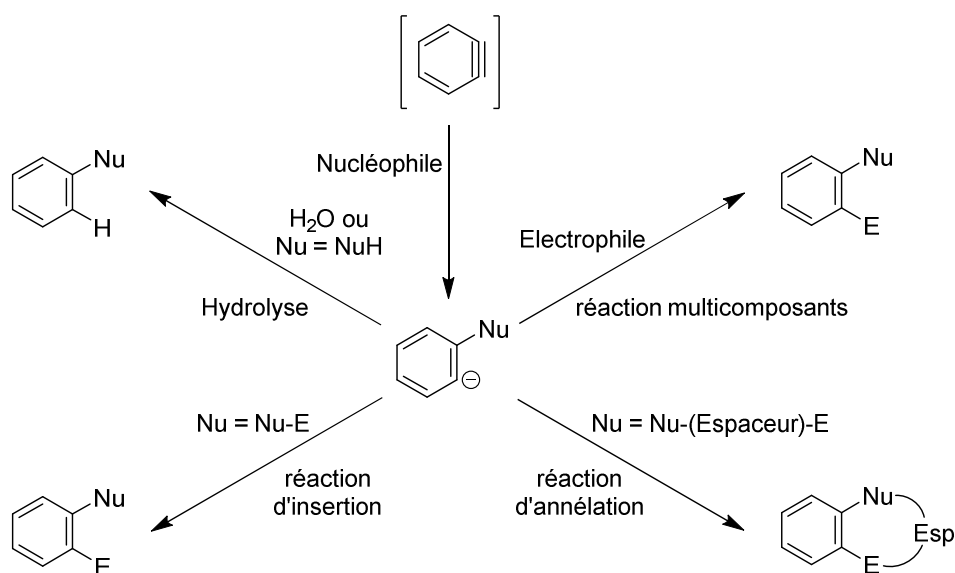


Schéma 19 : Différents schémas d'attaques nucléophiles des arynes

Il est primordial de pouvoir contrôler la régiosélectivité de l'attaque nucléophile sur l'aryne, qui est régie par les substituants présents en *ortho* et en *meta* de la liaison triple. Plusieurs théories existent pour expliquer les régiosélectivités observées : le modèle stérique,^{58,59} le modèle par contrôle de charges,⁵⁸⁻⁶⁰ le modèle de distorsion de l'aryne⁶¹ et le modèle des orbitales frontières.⁶² Bien qu'elles reposent sur des arguments propres à chacune d'elles, ces théories s'accordent majoritairement sur la régiosélectivité des attaques sur les arynes (voir Figure 6).

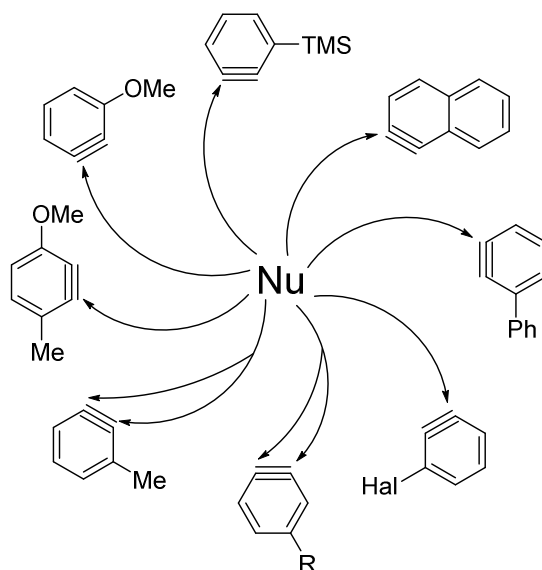
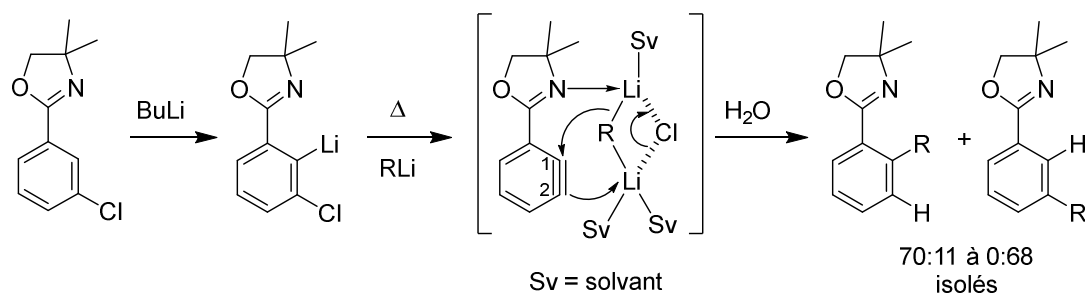


Figure 6 : Régiosélectivités des attaques nucléophiles sur des arynes substitués

Quelques exemples notables ont cependant été reportés dans la littérature. Le groupe de A. I. Meyers a reporté l'attaque d'organolithiens en *ortho* de groupements oxazolines, grâce à une précoordination entre les deux espèces (voir Schéma 20).⁶³ En fonction des conditions expérimentales, le produit cinétique ou thermodynamique peut être obtenu avec une bonne sélectivité. Dans un autre exemple, le groupe de S. Akai a réalisé l'introduction d'amines primaires en *ortho* d'un groupement triméthylsilyle.⁶⁴ La régiosélectivité est contrôlée par l'effet inductif du groupement triméthylsilyle, malgré la répulsion stérique avec le nucléophile. L'ion fluorure utilisé pour générer l'aryne vient également former une liaison silicium-fluor, qui renforce l'effet inductif et polarise la triple liaison pour favoriser l'attaque en *ortho* (voir Schéma 20).

A. I. Meyers *et al.*



S. Akai *et al.*

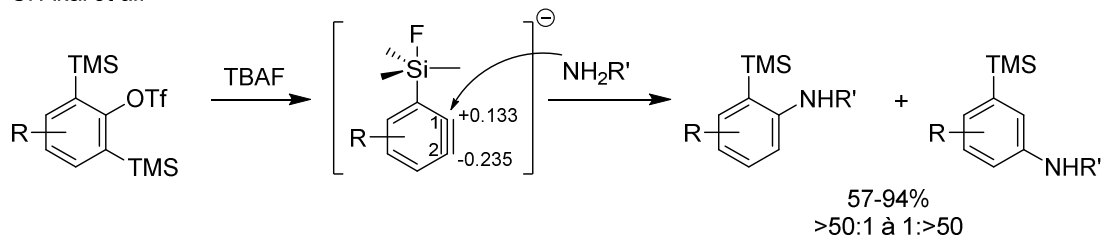


Schéma 20 : Exemples d'additions nucléophiles en position C1

Ces réactions d'additions nucléophiles complètent la palette déjà large des possibilités synthétiques offertes par les arynes à travers les réactions de cycloadditions (voir IV.1). Ces techniques sont en constante amélioration et de nouvelles avancées continuent d'enrichir cette chimie.^{54,65} Une autre facette de la chimie des arynes permet cependant d'accéder à des motifs inédits. Si les réactions développées jusqu'à lors ne faisaient pas intervenir de métaux de transition, il est également possible d'avoir recours à la catalyse dans les réactions impliquant des arynes.

3. Réactions de catalyse aux métaux de transition

La première réaction métallo-catalysée impliquant des arynes a été décrite par le groupe de E. Guitián en 1998.⁶⁶ Grâce au précurseur d'aryne développé par S. Kobayashi, le groupe réussit à réaliser la cyclotrimérisation du benzyne en présence d'une quantité catalytique de palladium (voir Schéma 21).

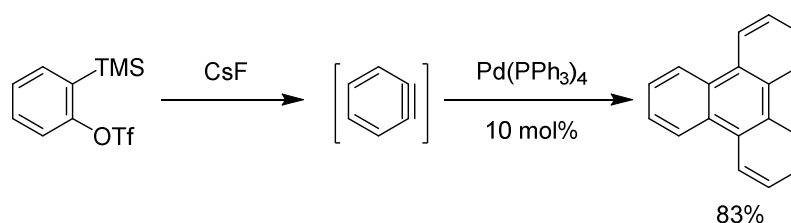


Schéma 21 : Synthèse du triphénylène par cyclotrimérisation du benzyne

En se basant sur cette stratégie, plusieurs groupes se sont intéressés aux réactions de cyclotrimérisation [2+2+2] catalysées. De nombreux dérivés d'hydrocarbures aromatiques polycycliques (PAH) ont ainsi été synthétisés,^{67,68} en combinant les arynes à d'autres systèmes insaturés, tels que des allènes,⁶⁹ des alcynes,⁷⁰ des alcènes,⁷¹ ou une combinaison de ces deux derniers (voir Schéma 22).⁷²

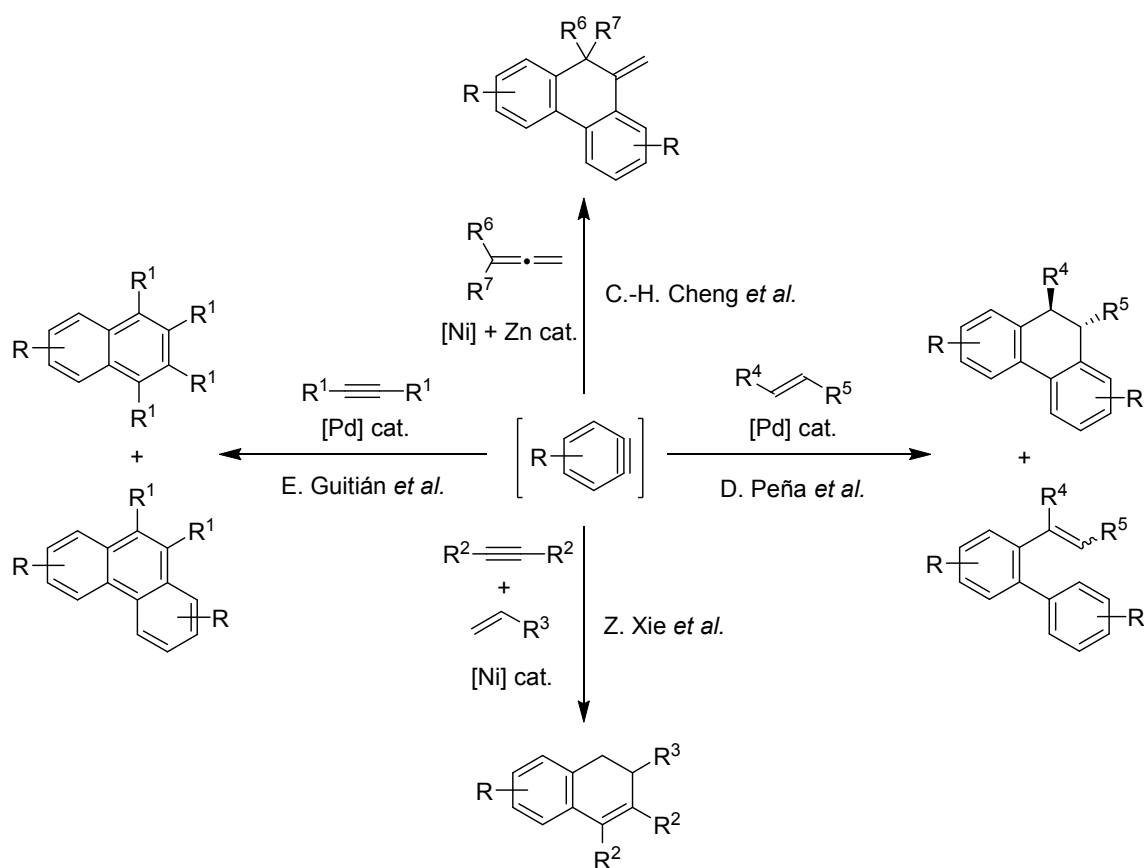


Schéma 22 : Réactions de cycloadditions [2+2+2] métallo-catalysées avec des arynes

Ces réactions catalysées au palladium et au nickel permettent de construire des polycycles condensés fonctionnalisés, qui peuvent aussi être synthétisés par carbopalladation intermoléculaire.⁷³ Le palladium peut également réaliser d'autres réactions telles que des activations de liaisons C-H, des réactions d'insertion des arynes dans des liaisons σ ou des réactions multicomposants.^{19,74}

Le palladium n'est cependant pas le seul métal à interagir avec les arynes pour leur permettre de développer des nouvelles réactivités, ainsi le cobalt, le cuivre, le césium, le nickel, l'or, le platine, ou encore l'argent permettent d'enrichir la palette des possibilités que peuvent offrir les arynes en matière de synthèse.⁷⁴⁻⁷⁷

Dans ce chapitre d'introduction, seuls les *ortho* arynes ont été traités, il existe cependant les formes *meta* et *para*, qui possèdent également leurs spécificités, ainsi que les dérivés de benzdiyne et de benztriyne.^{3,78} D'autre part, il a uniquement été fait mention des arynes aromatiques entièrement carbonés, or il existe également des arynes hétéroaromatiques : les hétéroarynes. Ces derniers possèdent également des réactivités caractéristiques, qui viennent élargir le champs des possibles et permettent d'accéder à des motifs moléculaires inédits.^{79,80}

En combinant toutes les réactivités exposées et en y ajoutant de nombreuses réactions de réarrangements en voie de développement,⁵⁰ les possibilités de synthèse offertes par les arynes semblent infinies. Ils sont cependant loin d'avoir livré tous leurs secrets, comme en témoignent les nombreuses incompréhensions concernant certaines réactivités ou les mécanismes réactionnels mis en jeu.⁸¹ La communauté scientifique s'intéressant de près aux arynes, il ne fait aucun doute que de nouvelles avancées seront faites dans un futur proche. Néanmoins, cette chimie en voie de développement a d'ores et déjà trouvé de nombreuses applications.

V. Utilisation des arynes

Grâce au nombre de découvertes croissant concernant la réactivité des arynes, ces intermédiaires trouvent de nombreuses applications dans la synthèse totale de molécules complexes, permettant parfois d'accéder à des motifs inaccessibles par d'autres voies.

Le groupe de H.-S. Reißig a par exemple utilisé un intermédiaire aryne dans la synthèse totale de dérivés de rubromycines (voir Schéma 23).⁸² Ces molécules présentent diverses activités biologiques en fonction de la nature des substituants, notamment des propriétés antifongiques ou contre le VIH.

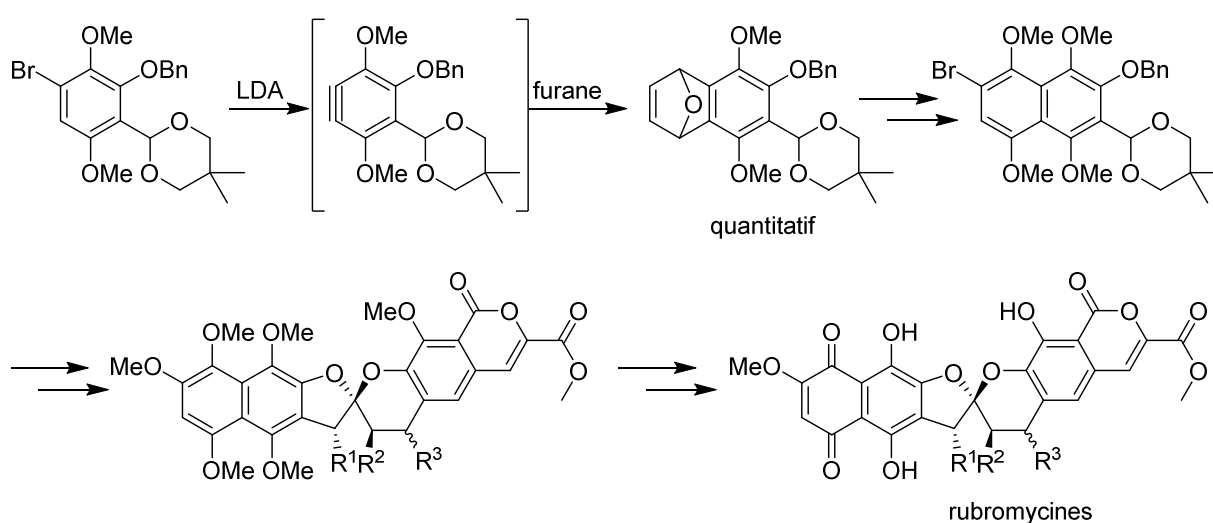


Schéma 23 : Synthèse de dérivés de rubromycines impliquant un intermédiaire aryne

Alors que d'autres voies de synthèses se révélaient inefficaces, le recours à une réaction de cycloaddition [4+2] permet d'obtenir de bons rendements et de bonnes régiosélectivités pour former l'intermédiaire clé de la synthèse.

Outre leurs capacités à réaliser des réactions de cycloadditions, les propriétés électrophiles des arynes ont également été exploitées en synthèse totale. Par exemple, le groupe de A. G. M. Barrett a réalisé la synthèse totale de la *ent*-clavilactone B en faisant intervenir un intermédiaire aryne dans une réaction multicomposants (voir Schéma 24).⁸³ Cette molécule possède entre autres des propriétés antibactériennes.

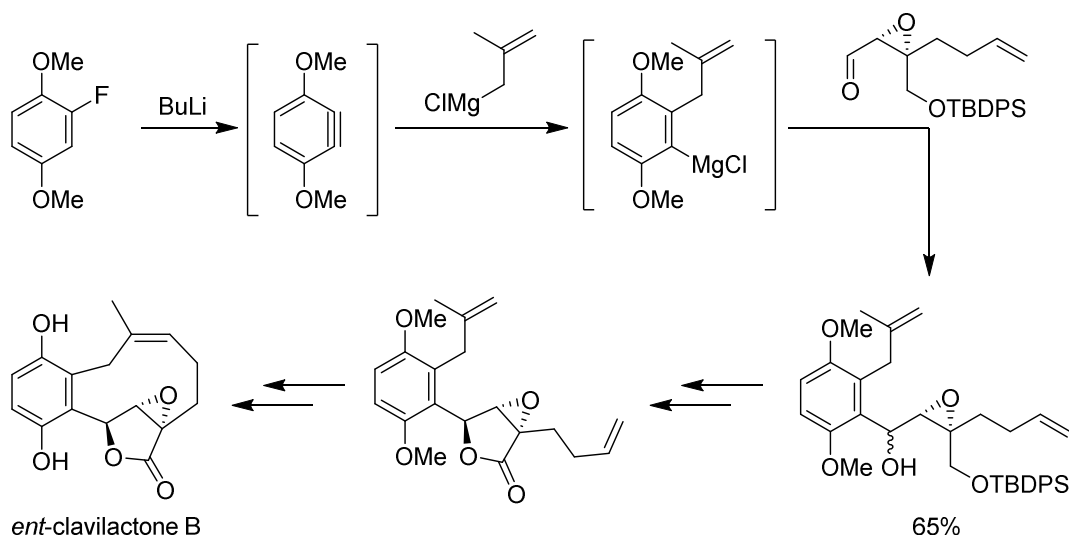


Schéma 24 : Synthèse totale de la ent-clavilactone B impliquant un intermédiaire aryne

Cette synthèse a non seulement permis d'isoler pour la première fois un isomère énantiopur de la clavilactone B et déterminer sa structure absolue, mais également de mieux comprendre les relations structure-activité mises en jeu dans ses activités biologiques.

Un autre exemple, publié par le groupe de Y. Sato montre l'utilité des arynes dans des réactions pallado-catalysées pour synthétiser des dérivés de lignanes naturels possédant diverses activités biologiques (voir Schéma 25).⁸⁴

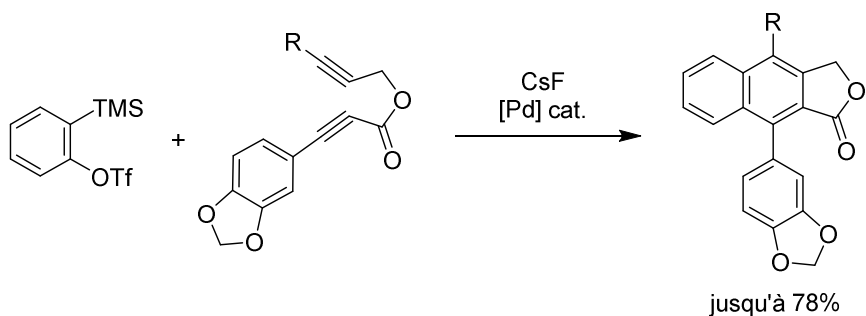


Schéma 25 : Synthèse de dérivés d'arylnaphtalènes par réaction pallado-catalysée impliquant un intermédiaire aryne

À travers ces différents exemples, nous avons constaté l'utilité des arynes à travers chacune de leurs réactivités. Cette liste n'est cependant pas exhaustive et de nombreux autres exemples ont été rapportés en synthèse totale.^{85,86} En plus des cycles aromatiques carbonés, il est possible d'accéder à des hétérocycles variés.⁴⁹ Les récentes avancées en matière d'hétéroarynes promettent également de voir s'étendre encore plus les applications de cette chimie dans les années à venir.^{79,80}

VI. Objectifs de la thèse

Bien que de nombreux domaines concernant la réactivité des arynes aient été explorés, il reste des zones à découvrir et/ou à optimiser. Ainsi, dans le second chapitre de cette thèse, nous nous intéresserons à l'exploitation des propriétés électrophiles des arynes dans le but de construire des plateformes biaryliques à chiralité axiale (voir Figure 7), dans la continuité d'une thématique de recherche précédemment développée au laboratoire.

Dans le troisième chapitre, les arynes seront utilisés en tant qu'intermédiaires réactionnels pour la construction de biphénylènes substitués (voir Figure 7).

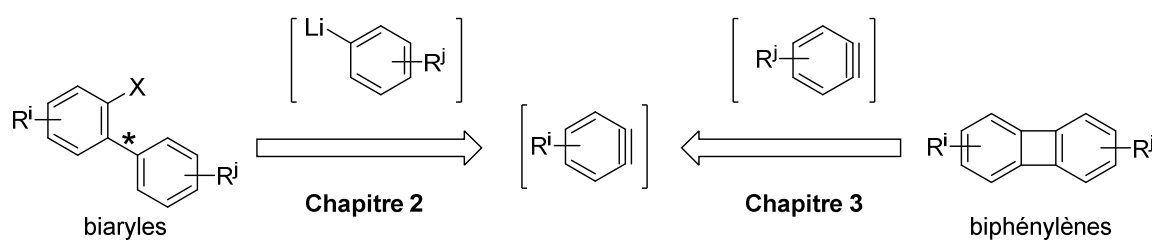


Figure 7 : Accès à des biaryles et à des biphénylènes via des arynes substitués

Les objectifs inhérents à chacun de ces projets seront développés plus en détails dans les chapitres respectifs.

Chapitre 2

Synthèse de biaryles atropoenrichis

I. Introduction sur les biaryles

1. Histoire

Souvent attribuée à tort à F. Ullmann,⁸⁷ la première synthèse de biaryles remonte en réalité à l'année 1862 et est le fruit des travaux de R. Fittig pour sa réaction entre deux molécules de bromobenzène en présence de sodium (voir Schéma 26).⁸⁸

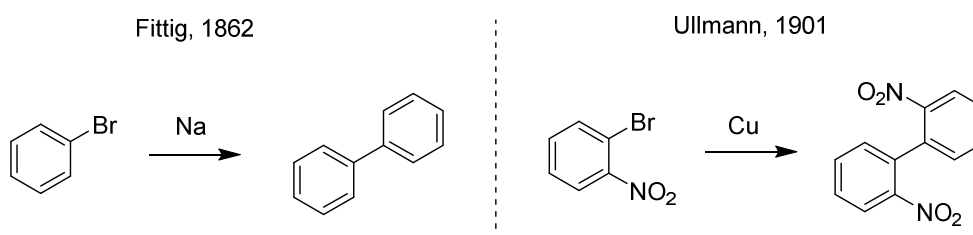


Schéma 26 : Synthèses de biaryles par Fittig et Ullmann

Depuis, les biaryles sont devenus un motif moléculaire incontournable, que l'on retrouve aujourd'hui dans de nombreuses molécules, dans des domaines d'applications très variés. On peut trouver ce type de structure en chimie des matériaux, notamment dans les cristaux liquides,⁸⁹ ainsi que dans les panneaux solaires⁹⁰ et plus largement dans les domaines de l'électronique et de l'optoélectronique à travers les systèmes PAH.⁶⁷ Les biaryles sont cependant plus largement présents dans des domaines liés à la chimie du vivant. On les retrouve dans une multitude de molécules naturelles,^{91,92} ainsi que dans de nombreux principes actifs en industrie pharmaceutique et agronomique.^{93,94} Les biaryles se sont également abondamment répandus en tant que catalyseurs et ligands en chimie fine.⁹⁵⁻⁹⁷

Cet intérêt croissant pour ce type de structure trouve son origine dans le fait que les biaryles peuvent posséder un axe de chiralité configurationnellement stable, donnant naissance à des atropoisomères, dont les propriétés seront différentes.

2. Chiralité axiale et atropoisométrie

La chiralité axiale résulte de l'agencement spatial non coplanaire de 4 substituants, rassemblés par paires autour d'un axe de chiralité. Les biaryles substitués ne sont cependant pas les seules molécules à bénéficier de ce type de chiralité (voir Figure 8).⁹⁸

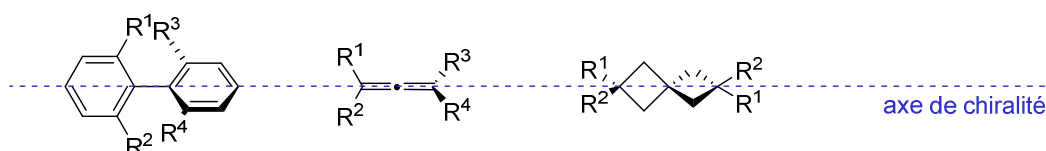


Figure 8 : Exemples de molécules possédant une chiralité axiale

L'atropoisomérisation est une sous-catégorie de chiralité axiale, dans laquelle on retrouve les biaryles. Elle se caractérise par le fait que les deux stéréoisomères deviennent distinguables et théoriquement séparables à cause d'une trop haute barrière de rotation autour d'une liaison simple. Cette stabilité nécessaire à la distinction des deux atropoisomères est donc fonction du temps et de la température. Dans des conditions données, un apport d'énergie suffisamment important, peut permettre de franchir la barrière d'épimérisation, au-delà de laquelle il n'est plus possible de faire la différence entre les deux composés.⁹⁹⁻¹⁰¹ A titre d'exemple, cette barrière est d'environ 22 kcal.mol⁻¹ à température ambiante.¹⁰²

En plus de posséder des propriétés optiques opposées, les deux atropoisomères peuvent posséder des propriétés chimiques et biologiques bien distinctes. De ce fait, cette famille de composés ne cesse de trouver des applications en chimie médicinale,⁹³ mais également en synthèse en tant que ligands et catalyseurs.^{103,104} Pour être valorisables en tant que molécules chirales, les biaryles doivent être énantiomériquement purs. Pour accéder à de tels composés, des méthodes de synthèses variées ont vu le jour.

3. Synthèse de biaryles atropoenrichis

De très nombreuses méthodes de synthèse ont été développées pour préparer des biaryles,^{19,74,105,106} et il existe également des voies d'accès par biocatalyse¹⁰⁷ et par électrochimie.¹⁰⁸ Cependant, la plupart d'entre elles ne permettent pas d'accéder à des produits atropoenrichis, ce qui est préjudiciable pour de nombreuses applications. Pour pallier à ce manque d'outils synthétiques, de nombreux groupes se sont penchés sur cette problématique et ont développé de nouvelles méthodologies d'accès, qui peuvent être classées en trois grandes catégories :

- Désymétrisation et déracémisation
- Construction atroposélective du cycle aromatique
- Couplage aryl-aryl atroposélectif

Ces stratégies sont développées depuis de nombreuses années et plusieurs revues permettent d'avoir une vue d'ensemble des techniques mises au point.^{94,109,110} D'autres revues se sont focalisées sur les techniques faisant intervenir des organocatalyseurs^{111,112} ou des métaux de transition.^{113,114}

a. Désymétrisation et déracémisation

La stratégie de dédoublement cinétique consiste en la fonctionnalisation d'un mélange racémique de biaryle en présence d'un inducteur de chiralité, dans le but d'obtenir un mélange atropoenrichi (voir Schéma 27). Cette stratégie repose sur l'effet match/mismatch entre le réactif ou catalyseur chiral et les deux conformères du biaryle.

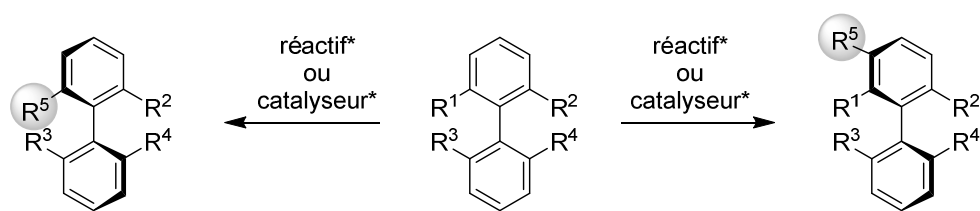


Schéma 27 : Stratégies de dédoublement cinétique des biaryles

Cette fonctionnalisation peut s'effectuer par l'ajout d'un groupement fonctionnel, ou par fonctionnalisation d'un groupement préexistant. Dans le cas où $R^1 = R^2$ ou $R^3 = R^4$, on parle alors de stratégie de désymétrisation.^{115,116} Divers réactifs, organocatalyseurs, complexes métalliques ou enzymes peuvent être utilisés en tant qu'inducteurs de chiralité.^{110,117} Des exemples pertinents avec le projet seront détaillés par la suite (voir Schéma 58, p. 80). Cette technique est cependant limitée par l'obtention du produit avec un rendement maximal de 50%. Pour parer ce manque d'efficacité, le dédoublement dynamique a également été développé (voir Figure 9).

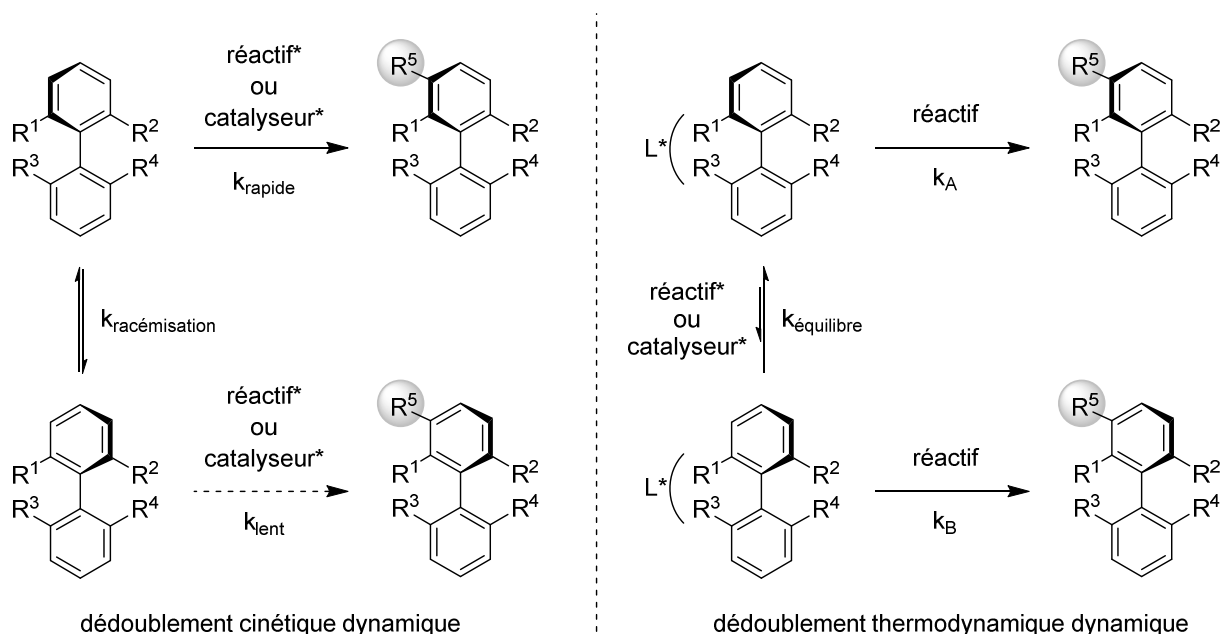


Figure 9 : Dédoublements dynamiques cinétique et thermodynamique

Le principe reste le même que pour la précédente stratégie, au détail près que l'effet mismatch, responsable de la faible conversion du substrat en produit, est contré par l'épimérisation *in situ* du biaryle de départ ou de l'intermédiaire réactionnel ($k_{\text{racémisation}}$ élevée). Le rendement théorique attendu passe donc ainsi de 50% à 100%. De la même manière que précédemment, des réactifs ou catalyseurs chimiques ou biologiques peuvent être utilisés pour réaliser cette transformation.^{110,117}

Des variantes thermodynamiques à ce dédoublement dynamique ont également été développées.¹¹⁸ Dans ce cas de figure, l'intervention du réactif ou du catalyseur chiral vient déplacer l'équilibre ($k_{\text{équilibre}}$) en faveur de l'un des diastéréoisomères. Les constantes des réactions qui s'ensuivent peuvent également être impactées. Pour une meilleure efficacité du dédoublement, la constante de réaction du diastéréoisomère préférentiellement formé devra être supérieure à la constante de l'autre

diastéréoisomère ($k_a > k_b$). Plusieurs exemples de dédoublements de ce type ont ainsi été développés pour obtenir des biaryles atropoenrichis.^{119–121}

Ces stratégies de désymétrisation et de dédoublement chiral permettent d'obtenir des biaryles avec de très bonnes richesses énantiomériques mais elles ne sont cependant pas applicables à tous les substrats. D'autres méthodes ont également été développées pour accéder à de tels produits.

b. Construction atroposélective du cycle aromatique

Différentes stratégies d'accès à des biaryles atropoenrichis ont été développées *via* la construction sélective d'un ou des deux cycles aromatiques (voir Schéma 28).^{122,123}

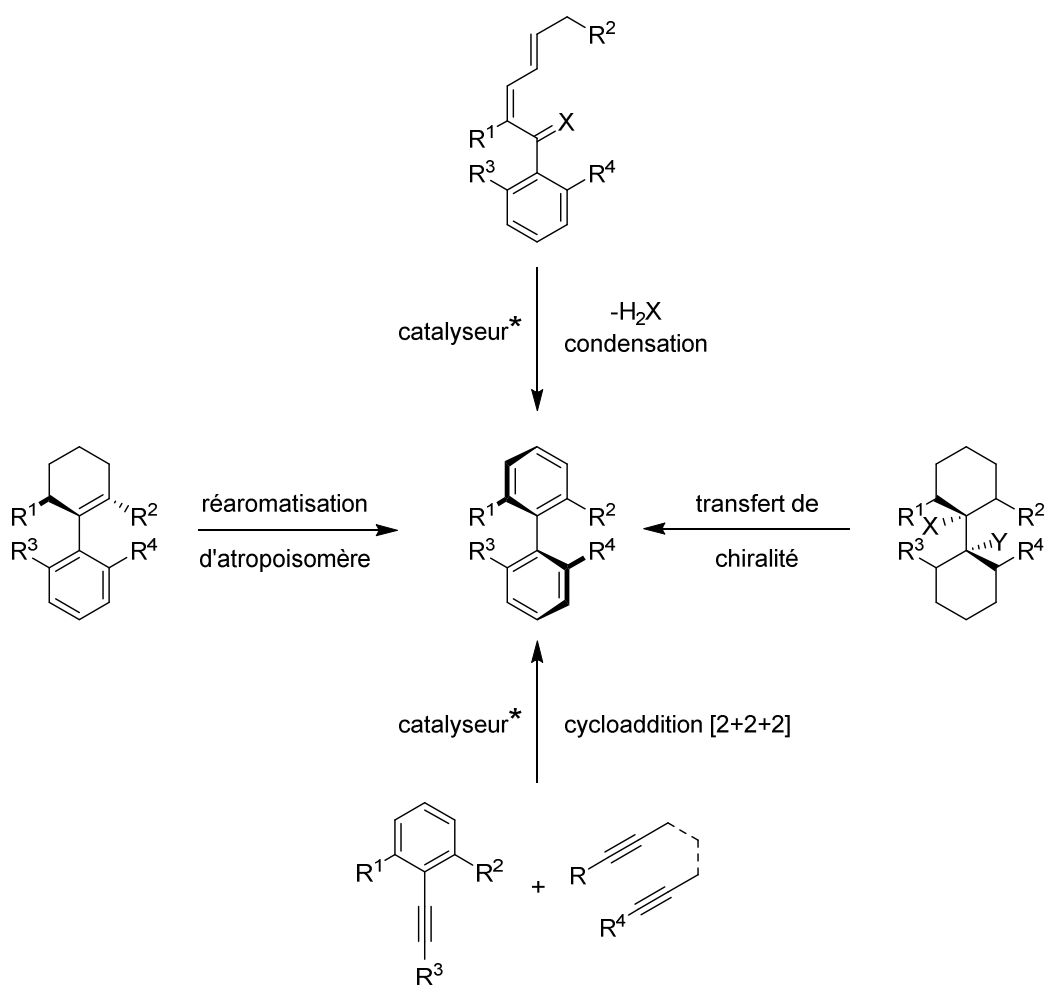


Schéma 28 : Construction atroposélective de cycles aromatiques

Une méthode classique de construction aromatique consiste en la réaromatisation d'atropoisomères préalablement formés mais il est également possible de former des biaryles atropoenrichis par transfert de chiralité centrale vers une chiralité axiale. Dans les deux cas, la chiralité est contrôlée par le substrat. Deux autres techniques proposent un contrôle de la chiralité grâce à un catalyseur ou organocatalyseur extérieur, *via* une réaction de condensation ou de cycloaddition [2+2+2].^{124,125} Cette dernière peut également être contrôlée par le substrat pour former des diastéréoisomères.

Cette liste non exhaustive de méthodes de construction atroposélective de cycles aromatiques permet d'accéder à de nombreux biaryles chiraux. Bien que les excès énantiomériques puissent être excellents, ces techniques sont applicables à un nombre limité de substrats à cause du manque de tolérance envers certains groupements fonctionnels.

c. Couplage aryle-aryle atroposélectif

Pour compléter les stratégies précédemment développées, des couplages aryle-aryle ont été développés afin de permettre l'obtention de biaryles chiraux. Ils peuvent être classés en deux grandes catégories : les couplages atropodistéréosélectifs et les couplages atropoénantiosélectifs (voir Schéma 29).⁹¹

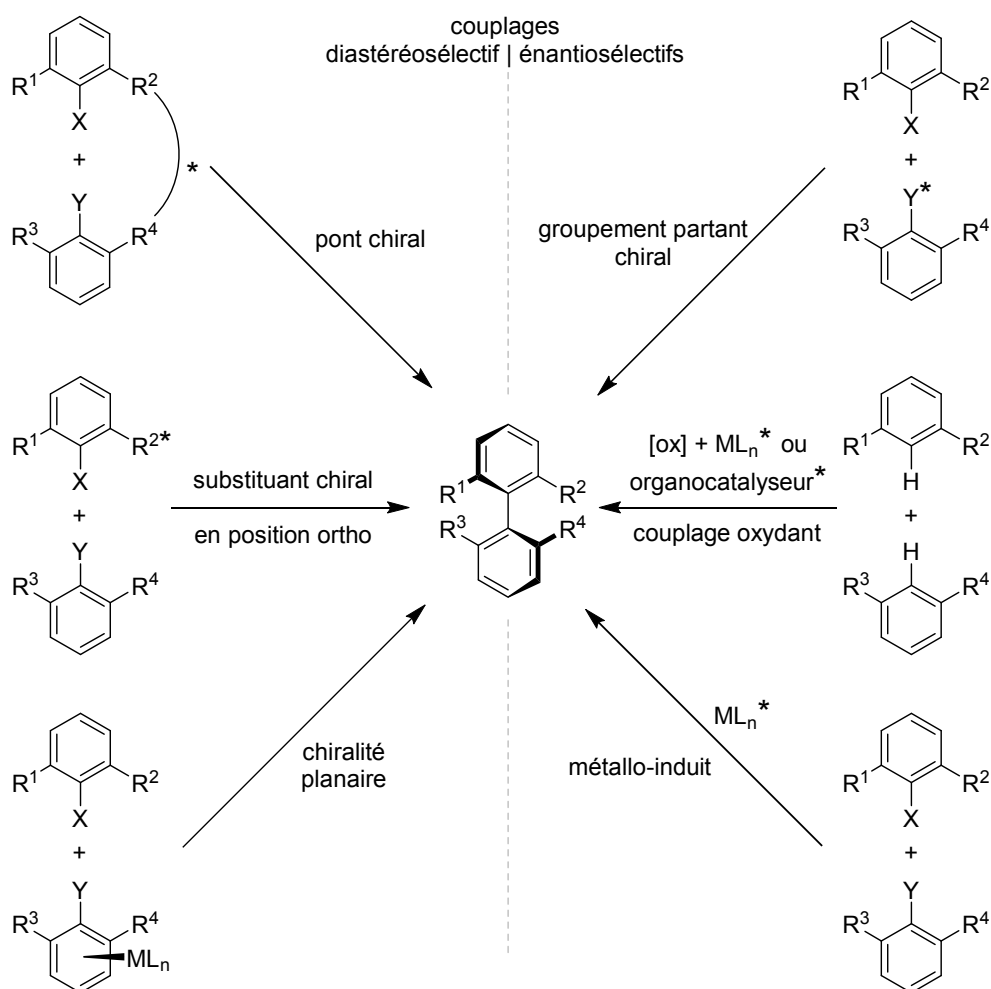


Schéma 29 : Couplages aryle-aryle diastéréosélectifs et énantiosélectifs

Les techniques de couplages diastéréosélectifs, basées sur une stratégie globale commune de contrôle de la chiralité par le substrat, permettent d'obtenir d'excellents excès stéréoisomériques allant jusqu'à l'obtention d'un seul diastéréoisomère. Cependant, elles demandent de nombreuses étapes de

pré- et de post-fonctionnalisation pour synthétiser des biaryles atropopurs. Il en va de même pour les couplages faisant intervenir des groupements partants chiraux.

En revanche, d'autres techniques de couplages énantiosélectifs se révèlent très efficaces en matière d'économie d'atomes, puisque la chiralité est introduite *via* un catalyseur chiral (voir Schéma 30).

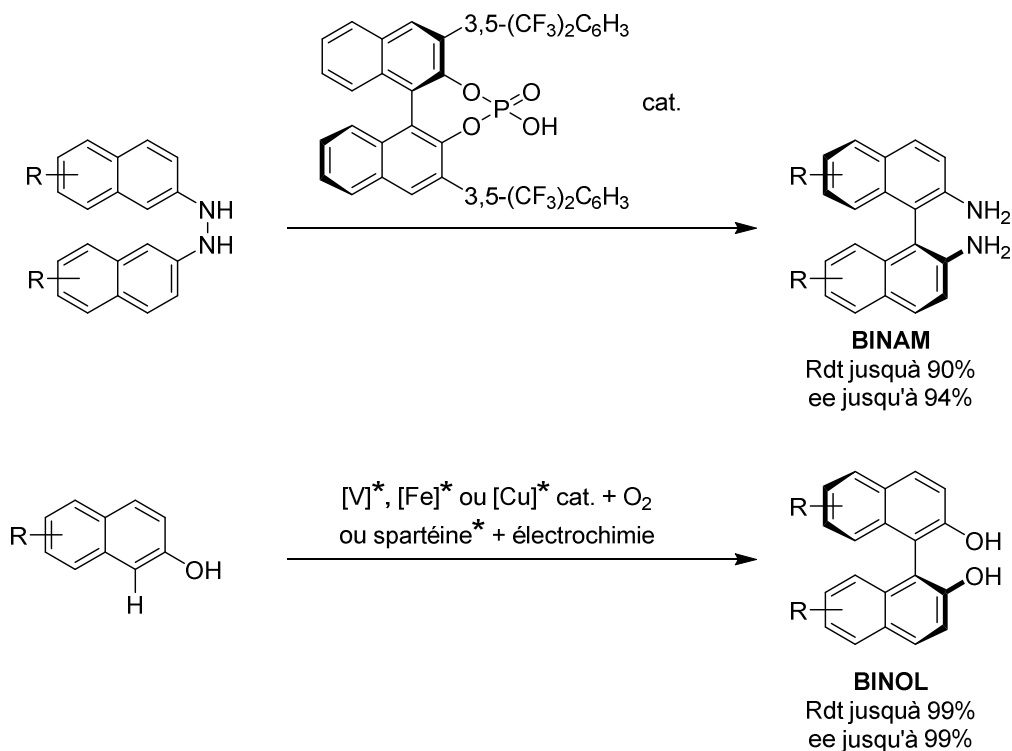


Schéma 30 : Synthèse de dérivés de BINAM et de BINOL par couplage aryle-aryle

La synthèse de BINAM est à ce jour la seule stratégie de couplage énantiosélectif connue pour accéder à des biaryles atropoenrichis sans nécessiter l'intervention de métaux de transition, à l'exception des réactions de substitutions nucléophiles aromatiques asymétriques qui seront développées ultérieurement (voir Schéma 58). L'énantiosélectivité de cette réaction de réarrangement est contrôlée par la présence d'un organocatalyseur dérivé d'acide phosphorique.^{126,127} Cette réaction n'est cependant pas applicable à d'autres substrats à l'heure actuelle. De plus, elle requiert l'utilisation d'un biaryle à chiralité axiale en tant que catalyseur, ce qui est assez cocasse.

Devant l'importance synthétique que représentent les dérivés de BINOL, plusieurs groupes se sont intéressés à leurs synthèses.⁹⁵ De nombreuses réactions de couplages oxydants ont été développées, conduisant à de bons rendements et de bonnes sélectivités. Ces stratégies ne sont toutefois pas applicables à d'autres types de substrats. La méthode offrant les meilleurs résultats pour la synthèse de BINOL a été publiée par le groupe de T. Osa, qui propose une approche électrochimique et permet d'isoler le BINOL avec un rendement de 94% et un excès énantiomérique de 99,5%.¹²⁸ Cette technique requiert néanmoins l'utilisation de moyens matériels non standards ainsi qu'une quantité stœchiométrique de spartéine, dont l'approvisionnement reste compliqué.

Pour pallier aux problèmes de sélectivité et de manque d'une méthode générale applicable à une très large gamme de substrats, de nombreux couplages métallo-catalysés ont été développés (voir Schéma 31).

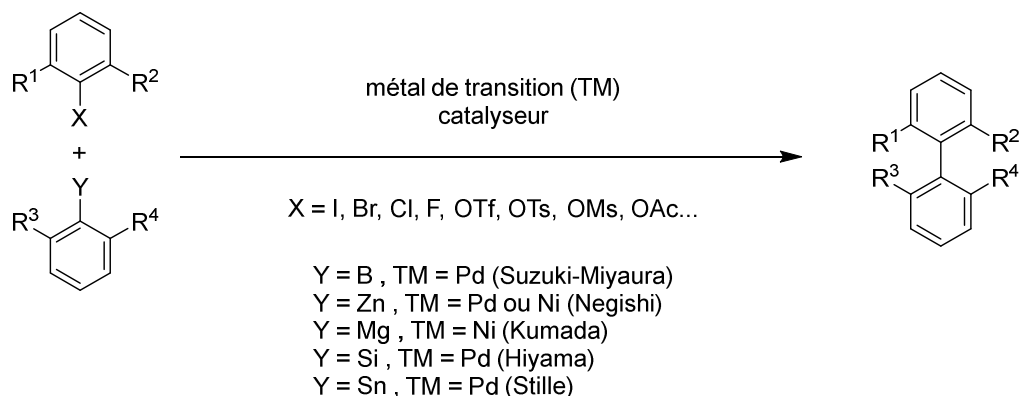


Schéma 31 : Couplages aryle-aryle métallo-catalysés

Ces couplages représentent aujourd'hui les méthodes les plus utilisées pour synthétiser des biaryles. Ils ont même révolutionné les réactions de couplage C-C de manière générale, à tel point que R. F. Heck, E. Negishi et A. Suzuki ont été récompensés par le prix Nobel de chimie en 2010 pour leur travaux dans ce domaine.

Parmi ces réactions, le couplage de Suzuki est le plus développé car il présente de nombreux avantages. Il peut être réalisé dans des conditions très douces, à température ambiante et tolérant l'eau comme solvant de réaction. Il n'est également pas sensible à l'oxygène et peut être adapté à la chimie en flux, en plus de tolérer de nombreux groupements fonctionnels sur les différents partenaires de couplage.

Pour répondre aux attentes et aux besoins en biaryles atropoenrichis, des versions asymétriques de ces couplages ont ainsi été développées.^{96,113,114} Bien que les résultats soient globalement excellents en termes de rendements et très bons en matière d'énantiosélectivité, la richesse énantiomérique des produits de couplage offre toujours une marge de progression. De plus, ces techniques demandent une préfonctionnalisation des substrats qui n'est pas toujours possible à cause du manque d'outils synthétiques et/ou à cause de problèmes de stabilité. Pour contourner ce problème, de plus en plus d'études se tournent vers l'activation directe de liaisons C-H, toujours grâce aux métaux de transitions tel que le palladium et le rhodium, mais également vers la double activation C-H pour former des biaryles.¹²⁹ Ces méthodes sont actuellement en cours de développement et il ne fait aucun doute que des variantes asymétriques de ces couplages feront leur apparition dans un futur proche.

Toutes les stratégies présentées précédemment constituent des outils synthétiques précieux pour l'obtention de biaryles atropoenrichis. Chacune présente ses avantages et le vaste choix de techniques à disposition permet de contourner les potentiels problèmes rencontrés. Cependant, peu d'entre elles permettent d'accéder à des biaryles possédant des richesses énantiomériques très élevées et les méthodes les plus performantes nécessitent l'utilisation de métaux de transition. Or, la présence de ces métaux peut se révéler problématique, même à l'état de traces, notamment dans les produits issus de l'industrie pharmaceutique. En effet, l'Agence Européenne du Médicament a fixé les expositions maximales journalières à 100, 10 et 1,0 µg/jour, respectivement par voies orale, parentérale et

nasale.¹³⁰ Malgré les récents progrès en matière de suppression de ces métaux lourds durant les procédés industriels,^{131,132} ces étapes de purification restent coûteuses et chronophages. Une méthodologie alternative ne faisant pas intervenir de métaux de transitions serait donc la bienvenue pour compléter la liste des différentes possibilités d'accès à des biaryles atropopurs. Notre laboratoire a développé une expertise dans la synthèse de biaryles *via* des arynes sans l'intervention de métaux de transition. D'autres stratégies basées sur l'utilisation d'arynes comme intermédiaires réactionnels pour synthétiser des biaryles ont également été mises au point, mais leurs variantes asymétriques n'ont pas été explorées.¹³³ Après la présentation de la stratégie développée par notre équipe dans la prochaine section, nous nous intéresserons à ses variantes asymétriques.

4. Couplage aryne

a. Généralités

Le « couplage aryne » permet d'accéder à des motifs biaryles par réaction entre un aryllithium et un intermédiaire réactionnel de type *ortho*-aryne généré *in situ* (voir Schéma 32).^{134,135} Il a été développé par F. Leroux et M. Schlosser en s'inspirant des travaux menés par H. Gilman au milieu du XX^{ème} siècle,¹³⁶ lui-même inspiré par les résultats obtenus par G. Wittig quelques années auparavant.^{4,137}

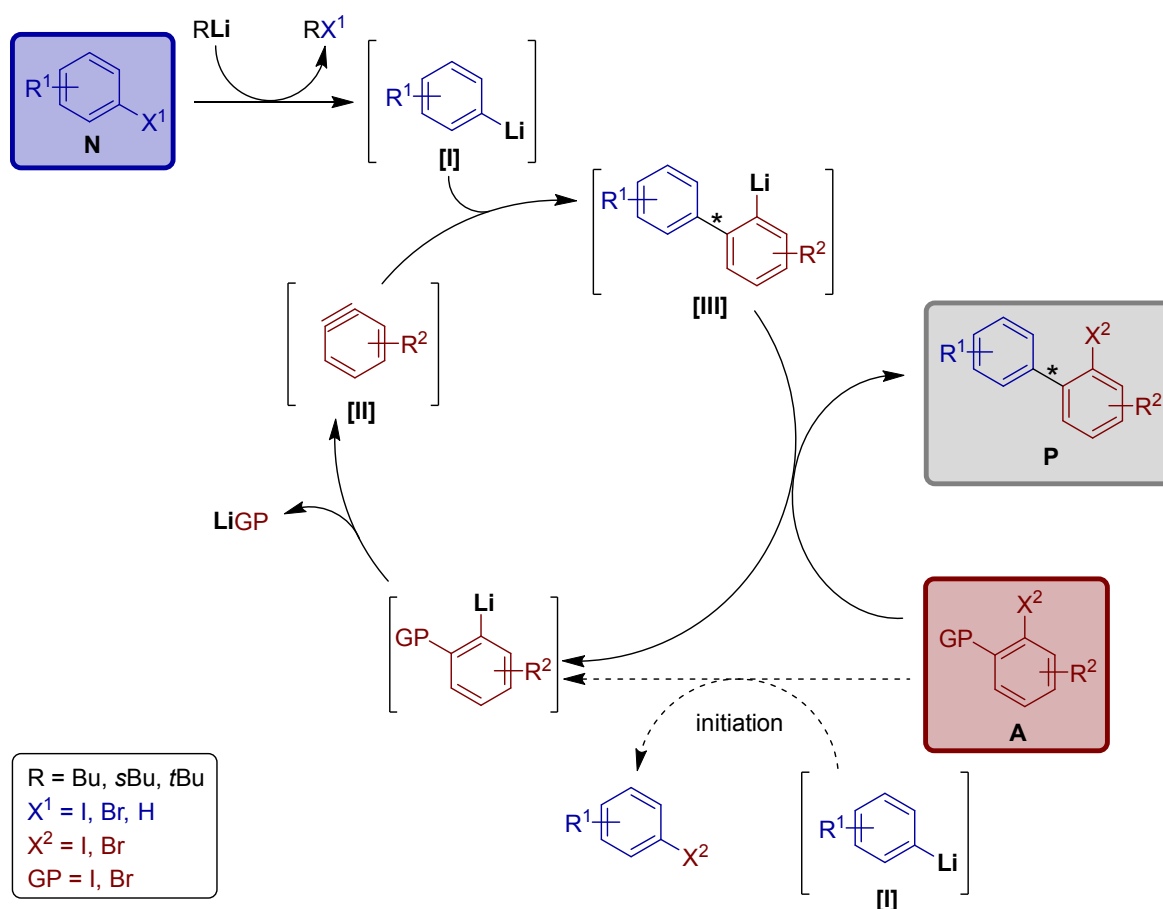


Schéma 32 : Mécanisme réactionnel du couplage aryne

Après formation quantitative de l'intermédiaire aryllithium stable **[I]** à partir du partenaire de couplage pronucléophile **N**, le précurseur d'aryne **A** est ajouté au mélange réactionnel en quantité stœchiométrique. Pour amorcer la réaction, un échange halogène/lithium entre une partie de l'intermédiaire aryllithium **[I]** et le précurseur d'aryne **A** a lieu, pour conduire à l'intermédiaire aryne instable **[II]** après élimination d'un sel de lithium. Il s'ensuit une attaque nucléophile de l'aryllithium **[I]** sur l'aryne **[II]** pour former l'intermédiaire réactionnel stable biaryllithium **[III]**. Ce dernier procède à son tour à un échange halogène/lithium avec le précurseur d'aryne **A** qui n'a pas réagi pour former le produit de couplage final **P** et de nouveau l'intermédiaire aryne **[II]**. Une nouvelle attaque nucléophile de **[I]** sur **[II]** a lieu pour former **[III]**, qui conduit de nouveau à la formation du produit final **P** et de **[II]**, entretenant ainsi la réaction en chaîne jusqu'à épuisement des différentes espèces réactives.

Le bon déroulement de cette réaction repose sur les stabilités relatives et les équilibres entre les différentes espèces lithiées formées au cours de la réaction,¹³⁸ ainsi que sur les propriétés nucléophiles de chacune d'entre elles. Cette réaction permet de synthétiser des biaryles sans l'intervention de métaux de transition, et permet d'obtenir des biaryles pouvant être hautement fonctionnalisés,¹³⁹⁻¹⁴⁴ ainsi que d'autres types de structures dérivées à haute valeur ajoutée.¹⁴⁵

La réaction de couplage aryne vient compléter la liste des différentes méthodologies de synthèse de biaryles (voir I.3), et vient enrichir l'éventail des réactions qu'offrent les organolithiens.¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ Dans le but de répondre aux besoins en biaryles atropoenrichis, cette méthodologie a été optimisée pour obtenir des produits de couplages non racémiques.

b. Vers la synthèse de biaryles atropoenrichis

Dans un premier temps, la désymétrisation/déracémisation des produits du couplage aryne a été choisie comme stratégie pour accéder à des biaryles atropoenrichis, en s'inspirant des précédents travaux du groupe de J. Clayden sur les binaphtyles.¹⁴⁹ Pour ce faire, un échange halogène/lithium régiosélectif sur le biaryle trihalogéné **P01** ou **P02** a été réalisé et l'intermédiaire biaryllithié correspondant a été piégé par le sulfinate de menthyle énantiopur (**1R,2S,5R,S₅**)-**01** pour former les deux diastéréoisomères correspondants **P03** et **P04** (voir Schéma 33).¹⁵⁰

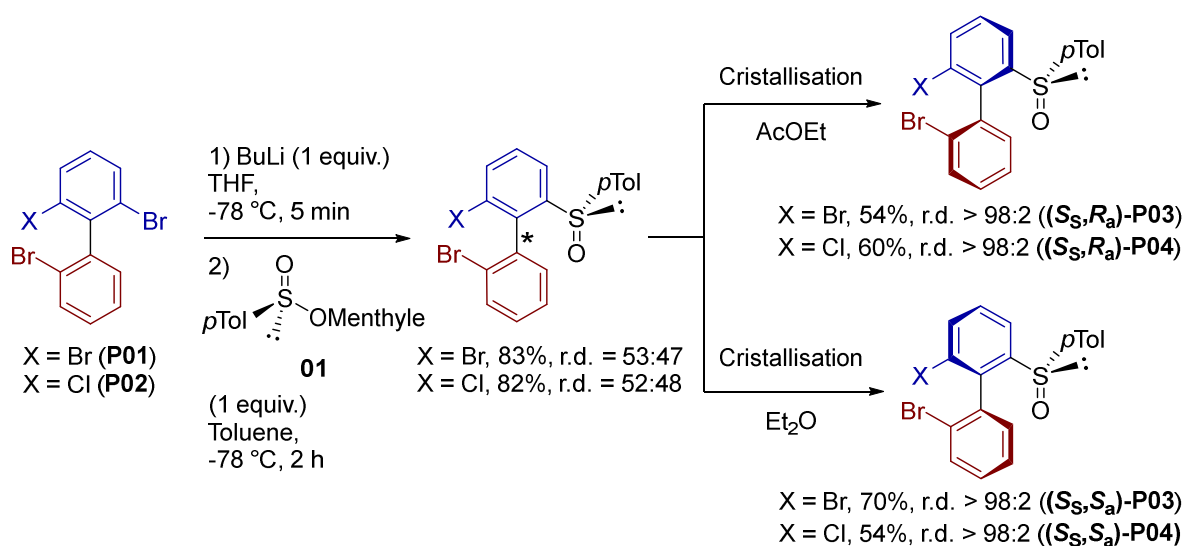


Schéma 33 : Dédoublé chirale de biaryles atropoenrichis par désymétrisation ou déracémisation

Les biaryles diastéréopurs **P03** et **P04** peuvent être isolés par simple cristallisation dans différents solvants. Il est ensuite possible de les fonctionnaliser pour obtenir des biaryles polysubstitués énantiométriques, grâce à des échanges successifs entre le lithium et les halogènes/sulfoxyde et piégeage par divers électrophiles (voir Schéma 34).^{142,150}

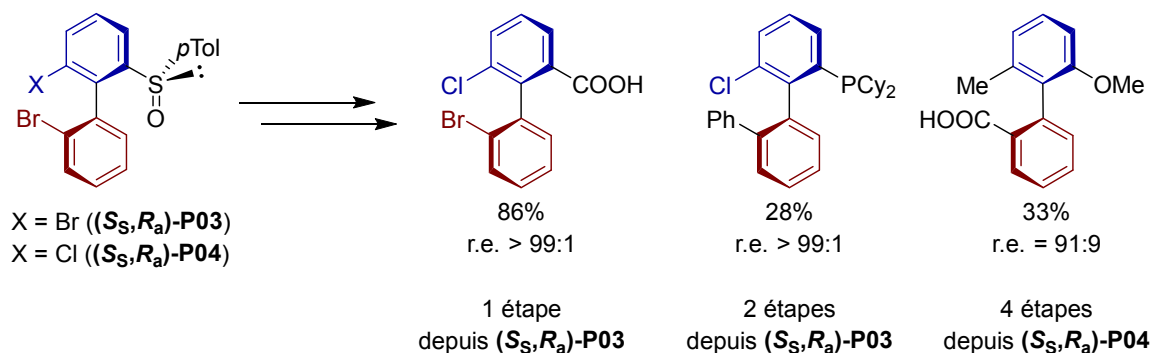


Schéma 34 : Exemples de post-fonctionnalisation régiosélective après dédoublement chiral

La post fonctionnalisation de chaque position peut être réalisée de façon régiosélective avec une bonne rétention de la chiralité axiale. Devant l'intérêt de ces résultats et étant donnée la capacité des groupements sulfoxydes à induire de la chiralité lors de séquences de métallations latérales ou d'*ortho* métallations, suivies de piégeages électrophiles diastéréosélectifs,¹⁵¹⁻¹⁵⁴ notre équipe s'est intéressée à ces groupements en tant qu'auxiliaires de chiralité pour rendre le couplage aryne diastéréosélectif.

II. Couplage aryne diastéréosélectif

N.B. :

Ce projet ne fait pas partie intégrante de la thèse car réalisé en majorité durant le précédent stage de Master. Tous les résultats obtenus ayant été publiés, seuls les résultats finaux résumés sont présentés dans cette section. Pour de plus amples informations concernant le cheminement scientifique et pour obtenir les résultats détaillés, le lecteur est invité à se référer aux documents cités ci-après.

Plutôt que de désymétriser/déracémiser les produits de couplages, une nouvelle stratégie d'approche a été abordée. En introduisant un groupement chiral sur l'un des partenaires de couplages, il devrait être possible de contrôler la stéréosélectivité de l'attaque de l'aryllithien [I] sur l'aryne [II] et/ou de favoriser une certaine configuration de l'intermédiaire biaryllithié [III]. Pour des raisons synthétiques et pour éviter l'attaque de [I] sur le carbone en beta du groupement chiral, synonyme de mauvaise induction de chiralité si présent sur l'aryne, cet auxiliaire a été introduit sur le partenaire de couplage pronucléophile (voir Schéma 35).

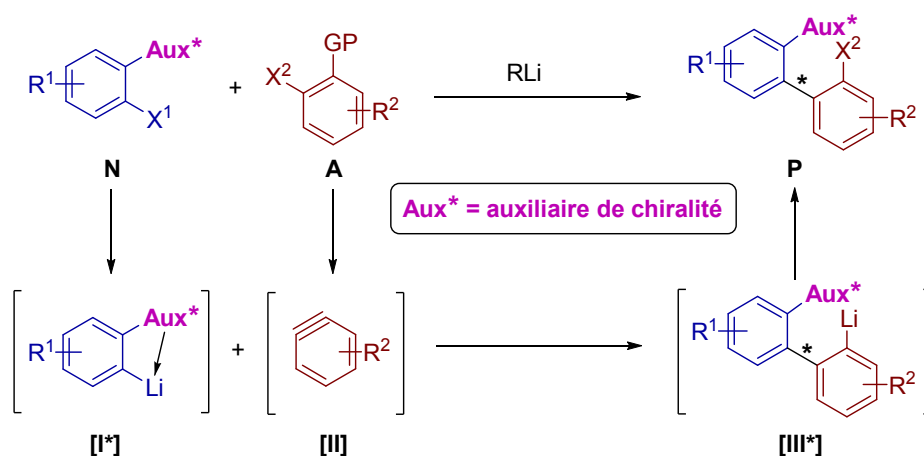


Schéma 35 : Couplage aryne atropodiastéréosélectif

En plus d'induire la chiralité lors du couplage, le rôle de l'auxiliaire de chiralité est également de coordonner le lithium pour stabiliser l'intermédiaire aryllithié [I*]. Cette coordination peut potentiellement conduire à la formation d'un métallacycle, permettant de fixer la conformation de l'auxiliaire et ainsi de mieux transmettre l'information chirale.

1. Optimisation du couplage

Afin de rendre le couplage aryne diastéréosélectif, différents auxiliaires de chiralité ont été évalués. Suite aux travaux précédents sur la désymétrisation, des sulfoxydes chiraux ont dans un premier temps été testés (voir Figure 10).¹⁴¹

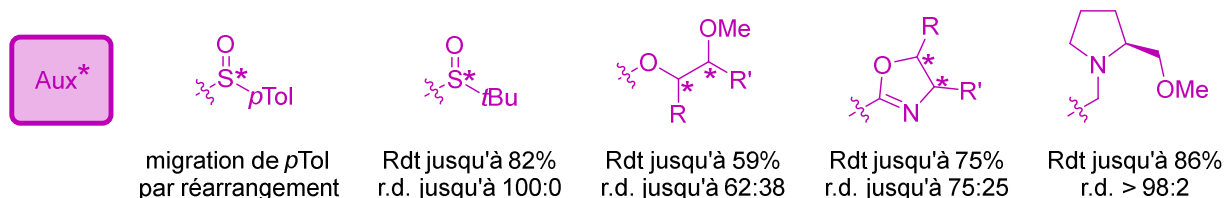


Figure 10 : Auxiliaires de chiralité utilisés pour le couplage aryne diastéréosélectif

Les résultats sont mitigés, d'une part car divers sous-produits peuvent se former par réactions de cyclisations intramoléculaires avec l'auxiliaire, d'autre part car le produit de couplage souhaité est parfois obtenu avec de très bons rendements, parfois avec de très bonnes sélectivités, mais pas simultanément. Pour tenter d'obtenir de meilleurs résultats, les sulfoxydes chiraux ont été remplacés par des diéthers et des oxazolines substitués (voir Figure 10).^{155,156} Les résultats obtenus sont plus homogènes en termes de rendements et de sélectivités. Le meilleur résultat a toutefois été obtenu avec la copule chirale dérivée du prolinol, même si un seul substrat a été évalué et que l'auxiliaire n'a pas pu être post-fonctionnalisé.¹⁵⁷

La nouvelle méthode d'approche présentée dans ce projet vient compléter les stratégies précédemment développées autour du couplage aryne en vue d'obtenir des biaryles atropoenrichis.¹⁴⁴ Dans l'optique de prouver l'efficacité de cette nouvelle technique de synthèse, elle a été appliquée à la synthèse totale d'un produit naturel.

2. Synthèse formelle de la stéganacine

Afin de valoriser cette nouvelle approche de contrôle de la chiralité axiale sur les biaryles, la synthèse formelle de la stéganacine **02** et de ses dérivés a été réalisée en ayant recours au couplage aryne atropodiasélectif (voir Figure 11).¹⁵⁸

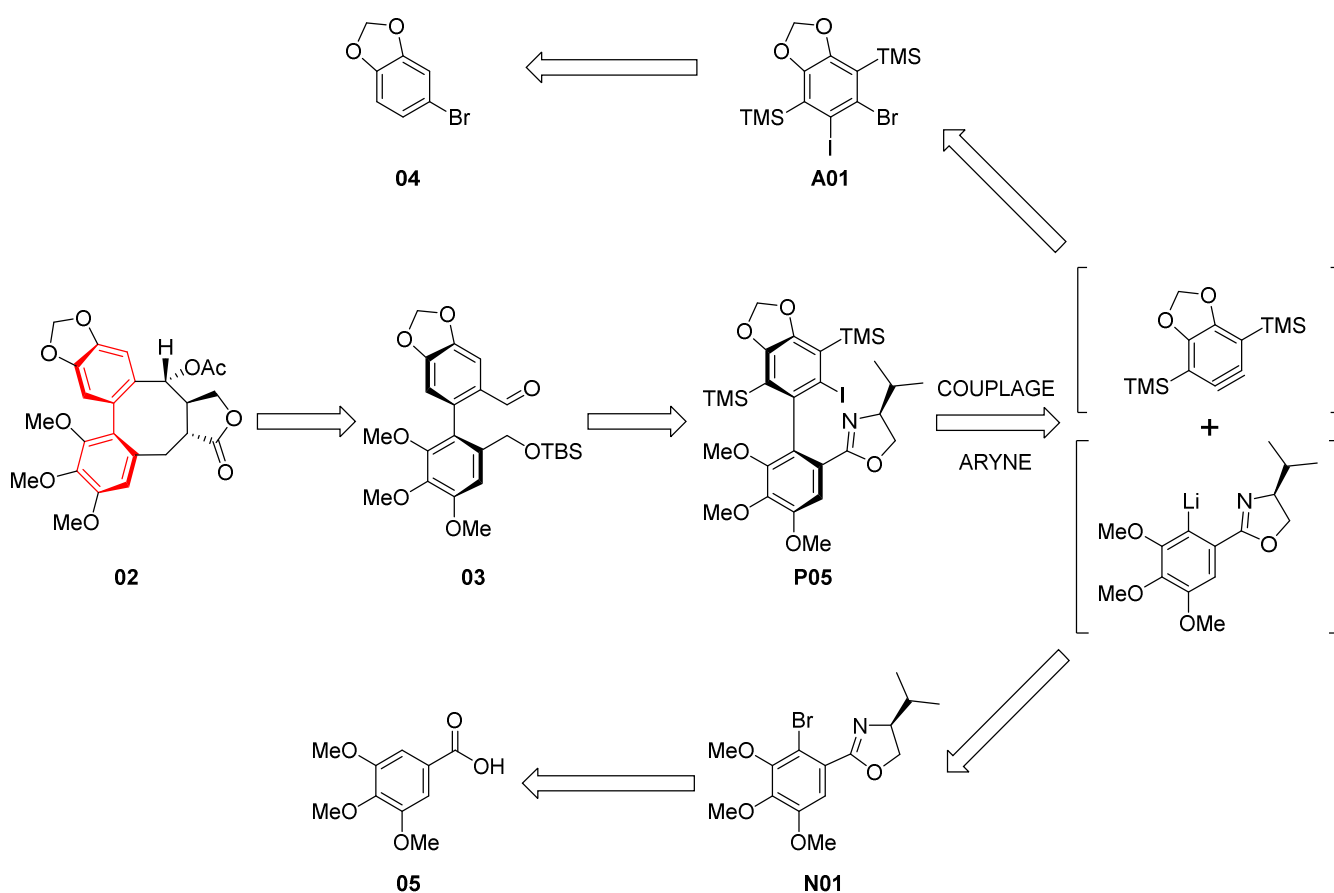


Figure 11 : Schéma rétrosynthétique de la synthèse de la stéganacine **02**

Les produits de départ commerciaux **04** et **05** ont été fonctionnalisés pour obtenir les partenaires de couplages respectifs **A01** et **N01**. Une réaction de couplage aryne diastéréosélectif a ensuite été réalisée pour former **P05** avec des rendements allant jusqu'à 75% et des ratios diastéromériques allant jusqu'à 75:25. Les deux isomères obtenus ont ensuite été séparés par chromatographie sur gel de silice, permettant d'isoler **P05** qui a ensuite été fonctionnalisé pour obtenir **03**,^{159,160} connu comme étant un précurseur de la stéganacine **02**.^{161,162}

Cette stratégie constitue une alternative efficace aux autres synthèses précédemment publiées, offrant un rendement global de 22% sur 9 étapes avec une parfaite rétention de la chiralité axiale (ee > 98%). De plus, cette approche par couplage aryne diastéréosélectif permet de former l'intermédiaire **03** sans nécessiter l'utilisation de métaux de transition tout au long de la synthèse.

Depuis la publication des résultats de ce projet, de nouveaux travaux ont eu pour but de réaliser la synthèse formelle de la stéganacine. Ainsi, l'équipe de F. Colobert a réalisé la synthèse de l'intermédiaire **03** en 10 étapes et 42% de rendement global avec une richesse énantiomérique similaire.¹⁶³ L'étape clé du contrôle de la chiralité axiale du biaryle est réalisée grâce à une réaction de Heck *via* une approche par dédoublement cinétique dynamique. Le groupe de B.-F. Shi s'est également intéressé à la synthèse de la stéganacine en contrôlant la chiralité axiale du biaryle grâce à une réaction de C-H activation pallado-catalysée.¹⁶⁴ Cette approche a permis d'isoler un intermédiaire plus avancé de la synthèse totale de la stéganacine en seulement 7 étapes avec un rendement global de 32%. Bien que la richesse énantiomérique du produit obtenu soit légèrement inférieure (96% ee), cette stratégie est applicable à une échelle supérieure au gramme et permet d'obtenir la stéganone en seulement deux étapes additionnelles.

Plusieurs auxiliaires de chiralité ont été développés dans le but de rendre le couplage aryne atropodistéréosélectif. Les résultats sont très variables en termes de rendement et de sélectivité et dépendent des structures des partenaires de couplages et des conditions expérimentales. Si aucun groupement universel n'a été identifié pour contrôler la chiralité axiale des biaryles, les sulfoxydes et les oxazolines substitués semblent néanmoins les plus adaptés pour obtenir les résultats les plus probants, à l'exception de la pyrrolidine substituée non fonctionnalisable.

Cette stratégie a été utilisée pour réaliser la synthèse formelle de la stéganacine avec succès. Bien que de nouvelles approches offrent de meilleurs rendements sur un nombre d'étapes équivalent voire réduit, notre technique permet de synthétiser un intermédiaire clé de la synthèse avec un excellent enrichissement au niveau de l'axe de chiralité. De plus, elle est à notre connaissance la seule à permettre la synthèse dudit intermédiaire sans nécessiter l'utilisation de métaux de transition.

Le développement de nouveaux auxiliaires de chiralité permettrait probablement d'améliorer les résultats obtenus jusqu'alors. Cependant, cette stratégie nécessite plusieurs étapes de fonctionnalisation avant et après couplage pour introduire et retirer l'auxiliaire de chiralité. Dans le but d'éviter ces étapes superflues, nous nous sommes intéressés à l'introduction de la chiralité durant le couplage entre deux partenaires achiraux grâce à l'intervention d'un ligand chiral, rendant ainsi la réaction énantiosélective.

III. Couplage aryne énantiosélectif

1. Définition du projet

a. Introduction et objectifs

Pour éviter les nombreuses étapes de pré- et de post-fonctionnalisation des partenaires de couplage, nous nous sommes intéressés à l'introduction de la chiralité directement lors du couplage, non plus grâce à un auxiliaire de chiralité lié de manière covalente au pronucléophile, mais par le biais d'un ligand chiral L^* (voir Schéma 36). Le but est de créer un environnement chiral autour de l'intermédiaire aryllithié **[I]**, et ainsi de favoriser une attaque stéréocontrôlée sur l'aryne **[II]**. Il est également envisageable que le transfert de l'information chirale du ligand à l'axe biarylique ait lieu sur l'intermédiaire **[III-L*]**, *via* une approche par dédoublement dynamique.

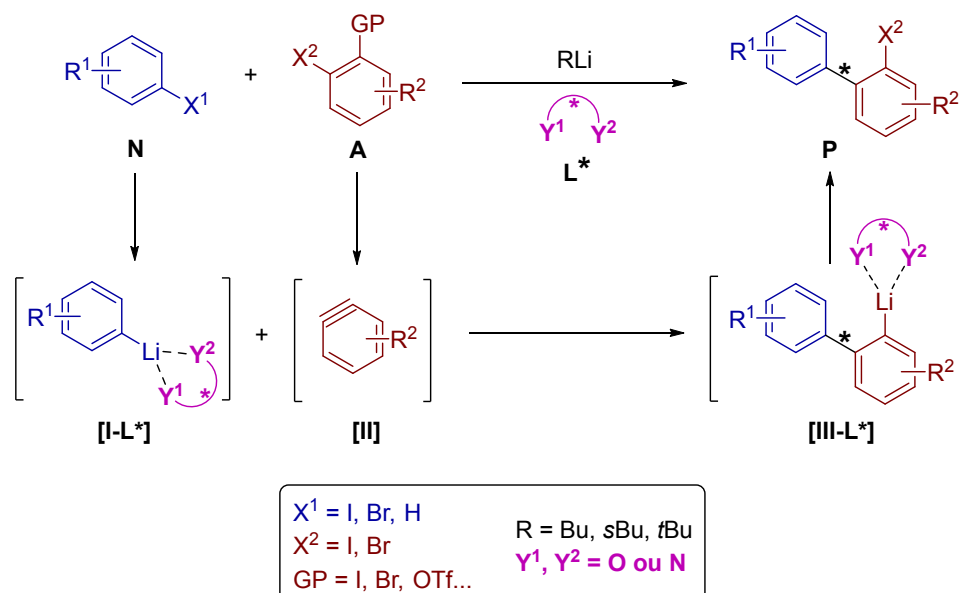


Schéma 36 : Couplage aryne atropoénantiosélectif

Le but de ce projet est de synthétiser des biaryles atropoenrichis avec les meilleurs rendements et richesses énantiomériques possibles.

Pour ce faire, différents ligands devront être synthétisés et évalués, avec pour objectif final de les utiliser en quantités substœchiométriques, voire catalytiques, mais également de les recycler pour de futures réactions. Il sera également nécessaire d'étudier les différents paramètres structuraux de ces ligands. L'utilisation de techniques spectroscopiques spéciales en RMN, ainsi que le recours à des calculs théoriques par DFT permettront de modéliser et rationaliser les résultats obtenus et de contribuer à l'optimisation des relations structure/sélectivité des différents agrégats lithiés.

Une fois tous ces paramètres optimisés, divers biaryles polysubstitués énantio-purs seront synthétisés en faisant varier la nature des substituants.

b. Défis synthétiques

Le premier défi sera de trouver un solvant alternatif au THF. En effet, à cause de ses propriétés coordinantes, il pourrait rentrer en compétition avec les ligands chiraux pour coordiner les espèces lithiées et ainsi avoir un rôle néfaste sur la sélectivité. De nombreux paramètres précédemment optimisés dans le THF devront ainsi être réévalués dans le nouveau solvant de réaction. De la même façon, l'introduction de ligands va influencer la nature des agrégats lithiés en solution et leur réactivité,¹⁶⁵ obligeant à revoir de nombreux paramètres réactionnels.

Outre les plausibles difficultés associées au changement de solvant, l'induction de la chiralité durant le couplage s'annonce également ardue. En effet, bien que de nombreuses réactions asymétriques faisant intervenir des lithiens aient été développées,^{146,147,166} la grande majorité d'entre elles font intervenir des dérivés alkylolithiés et non aryllithiés. Seulement quelques exemples ont été reportés en carbolithiations intramoléculaires,^{167,168} intermoléculaires,^{169,170} ainsi que dans le piégeage d'électrophiles par divers dérivés aryllithiés.^{171,172} Un seul exemple, publié par le groupe de K. Tomioka, permet d'aboutir à la formation de biaryles atropoénantioenrichis par substitution nucléophile aromatique.¹⁷³ D'autres travaux de recherche sont toutefois en cours.¹⁷⁴ L'induction de chiralité s'annonce donc difficile et l'utilisation de ligands en quantités catalytiques encore plus ambitieuse, très peu de réactions permettant un transfert de chiralité dans de telles conditions étant connues à ce jour.^{175,176}

Indépendamment de l'aryllithien, d'autres défis incombent au partenaire de couplage électrophile. Peu de réactions diastéréosélectives mettent en effet en jeu des aryènes en dehors de la stratégie de couplage aryne précédemment développée dans notre laboratoire (voir II). Elle est d'ailleurs la seule connue à ce jour permettant de créer de la chiralité axiale. Les quelques autres exemples permettent de créer de nouveaux centres stéréogènes dont les configurations sont contrôlées par le substrat.¹⁷⁷⁻¹⁸³ D'autre part, seuls trois exemples de réactions énantiosélectives impliquant des aryènes ont été publiés à ce jour à notre connaissance. Deux d'entre elles impliquent l'utilisation de catalyseurs métalliques chiraux, permettant de former de nouveaux centres asymétriques ou d'engendrer de la chiralité hélicoïdale.^{184,185} Le troisième et dernier exemple est le seul à permettre la création d'un centre asymétrique en présence d'un organocatalyseur.¹⁸⁶ L'utilisation d'aryènes pour créer de la chiralité axiale est donc sans précédent et de manière plus générale, un seul exemple de réaction énantiosélective ne faisant pas intervenir de métaux de transitions a été reporté.

Ce projet s'avère donc ambitieux de par son impact scientifique potentiel mais également de par les défis synthétiques relevés. En cas de succès, le couplage aryne énantiosélectif se présenterait comme une alternative aux couplages métallo-catalysés développés ces dernières années, tout en s'affranchissant de l'utilisation de métaux de transition. Du point de vue synthétique, le projet relève des défis concernant chacun des partenaires de couplages, qui devront être impliqués dans des réactions asymétriques, peu développées jusqu'alors. Enfin, l'induction de chiralité grâce à une quantité catalytique de ligand représente également un défi.

Avant la mise en œuvre de réactions en présence de ligands, les premiers travaux ont consisté en la synthèse de chacun des partenaires de couplages.

2. Synthèse des différents précurseurs

Dans cette section sont présentés les résultats concernant les synthèses des différents partenaires de couplages et ligands utilisés lors de ce projet. Les raisons ayant amené aux choix de ces différentes structures seront développées au fur et à mesure dans les sections suivantes. Ces synthèses ont été rendues possibles grâce à la diversité des réactions offertes par la chimie des lithiens.^{146,187,188}

a. Précurseurs d'aryllithiens (pronucléophiles)

A l'exception des précurseurs **N02** et **N03** commerciaux (voir Figure 12), chacun des partenaires de couplages pronucléophiles a été synthétisé au laboratoire.

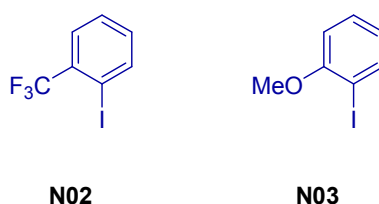


Figure 12 : Précurseurs d'aryllithiens **N02** et **N03**

i. 2-(3-Chloro-2-iodophényl)-4,4-diméthyl-4,5-dihydrooxazole (**N04**)

La synthèse de **N04** a été directement adaptée de la synthèse des oxazolines chirales utilisées pour le projet de couplage diastéréosélectif.¹⁵⁵ Les aminoalcools chiraux utilisés auparavant ont été remplacés par le 2-amino-2-méthylpropan-1-ol achiral (voir Schéma 37).

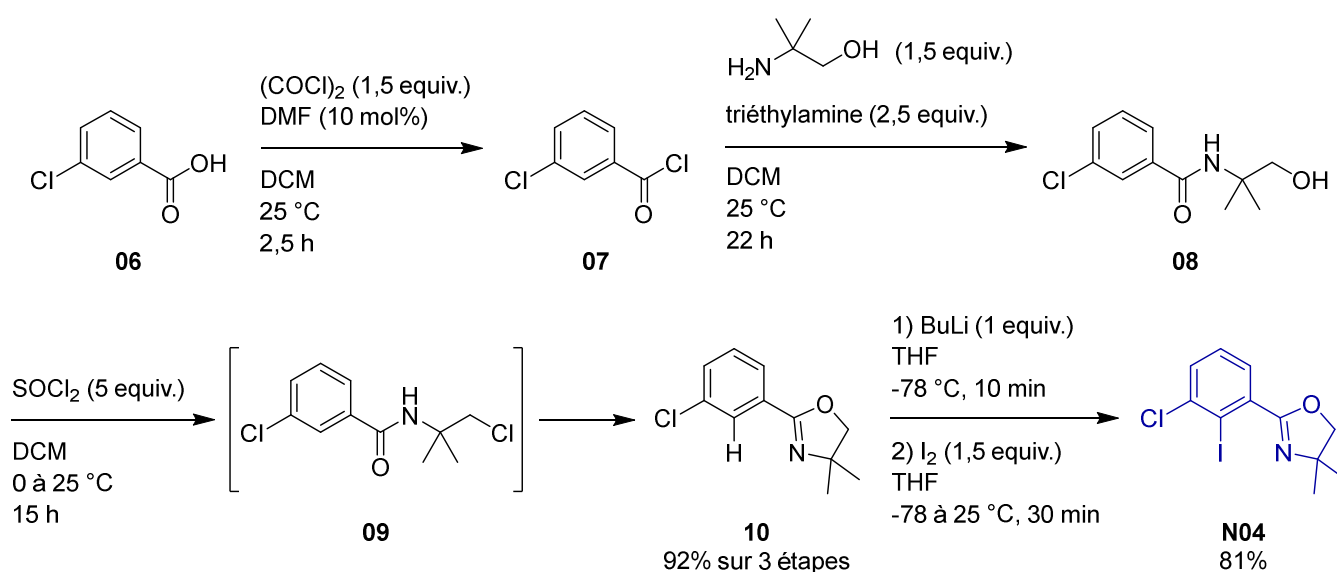


Schéma 37 : Synthèse du partenaire de couplage **N04**

L'acide 3-chlorobenzoïque (**06**) a été converti en chlorure d'acyle **07** grâce au chlorure d'oxalyle. L'amide **08** a ensuite été formé suite à l'attaque nucléophile du 2-amino-2-méthylpropan-1-ol. L'alcool est ensuite substitué par un chlore pour former **09** dont la cyclisation *in situ* permet d'obtenir **10**. Ce chemin réactionnel ne nécessite aucune purification intermédiaire et **10** est obtenu avec un rendement de 92% sur 3 étapes après simple filtration sur gel de silice en guise de purification. Le substrat est ensuite métallé avec du BuLi et le lithien correspondant piégé avec du diiode pour former **N04** avec 81 % de rendement. Toutes les étapes de cette procédure ont été réalisées à des échelles allant jusqu'à 20 g, pour un rendement global de 75% sur 5 étapes.

La synthèse du composé **N04** a été publiée en 2015 par le groupe de G. C. Clososki.¹⁸⁹ Les caractéristiques physicochimiques publiées ici ne correspondent cependant pas à celles obtenues suite à la synthèse du même précurseur réalisée dans notre laboratoire.

ii. 2-(3-Chloro-2-iodophényl)pyridine (**N05**)

Pour synthétiser le pronucléophile **N05**, plusieurs réactions de couplages aryne ont été testées (voir Schéma 38).

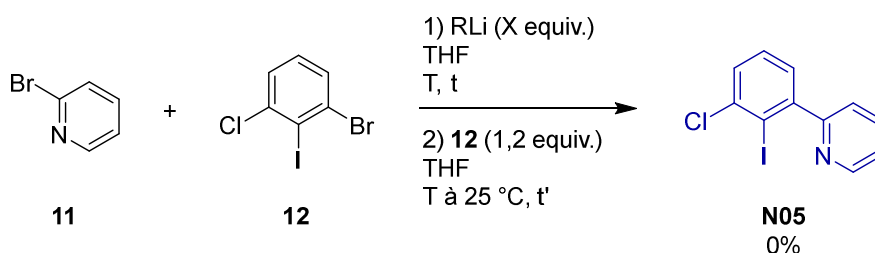


Schéma 38 : Synthèse de **N05** par couplage aryne

Ni les changements de réactifs organolithiés, ni ceux de la température ou du temps de réaction n'ont permis de détecter le produit de couplage **N05**. Ce dernier a donc été synthétisé par couplage de Suzuki (voir Schéma 39).

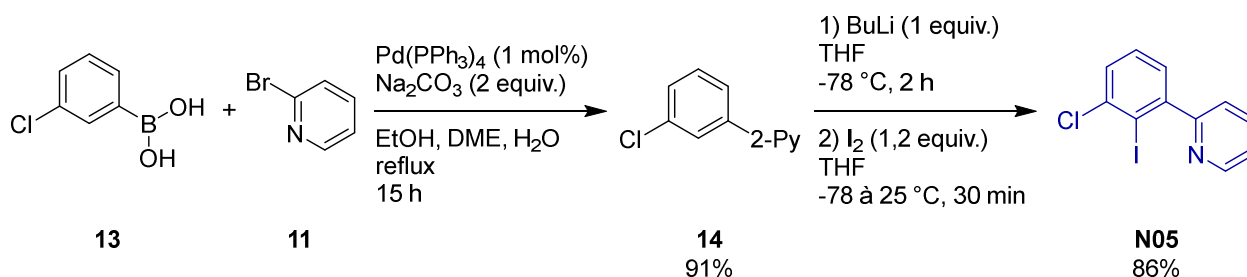


Schéma 39 : Synthèse de **N05** par couplage de Suzuki

Le couplage de Suzuki a permis d'obtenir le biaryle **14** avec un rendement de 91%. Ce dernier a ensuite été métallé avec du BuLi et le lithien correspondant a été piégé avec du diiode pour former le pronucléophile **N05** avec un rendement de 86%.¹⁹⁰ Cette séquence a été réalisée sur une échelle de 10 g avec un rendement global de 78% sur 2 étapes.

iii. 1-Chloro-2-iodo-3-(méthoxyméthoxy)benzène (N06)

Le pronucléophile **N06** a été synthétisé selon la séquence suivante, en utilisant le groupement méthoxyméthyle comme groupement *ortho*-directeur pour faciliter l'étape de métallation (voir Schéma 40).

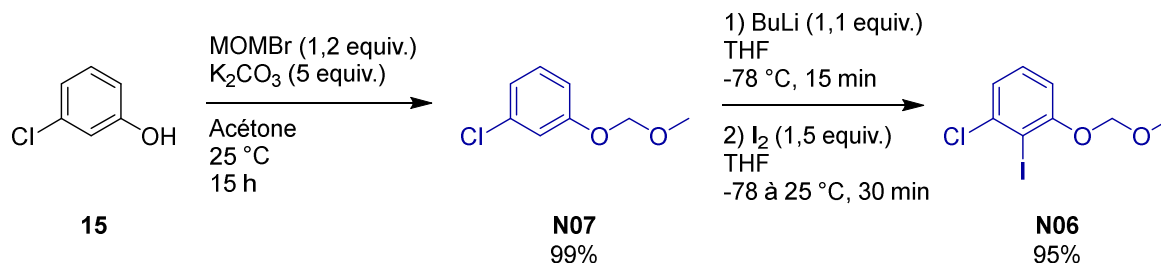


Schéma 40 : Synthèse de **N06**

Le composé **N07** a été isolé avec un rendement quantitatif et sera également utilisé en tant que pronucléophile, en plus du partenaire de couplage **N06**.

iv. 1-Chloro-2-iodo-3-méthoxybenzène (N08)

Contrairement au composé précédent, **N08** ne possède aucun groupement permettant de coordonner intramoléculairement le lithium.¹³⁸ La même stratégie de synthèse a toutefois été envisagée (voir Schéma 41).

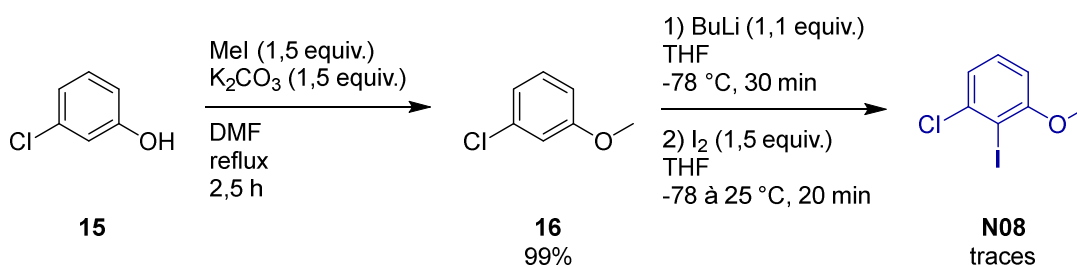


Schéma 41 : Synthèse de **N08**

Bien que **16** ait été synthétisé quantitativement, l'absence de groupement coordonnant sur ce dernier n'a pas permis de réaliser une bonne métallation pour obtenir **N08**. L'augmentation de la température permet une meilleure métallation, mais l'absence de groupement stabilisant l'intermédiaire aryllithié conduit à l'élimination du chlore pour former l'aryne, générant de nombreux sous-produits.

v. 4-Iodo-5-méthoxybenzo[d][1,3]dioxole (N09)

Le partenaire de couplage pronucléophile **N09** a été synthétisé à partir du sésamol **17** (voir Schéma 42).

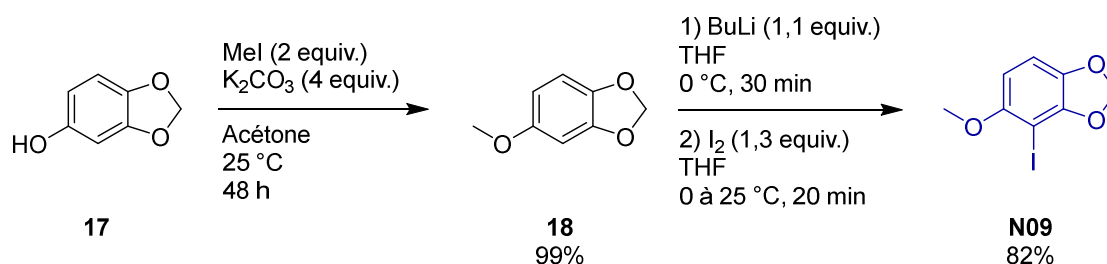
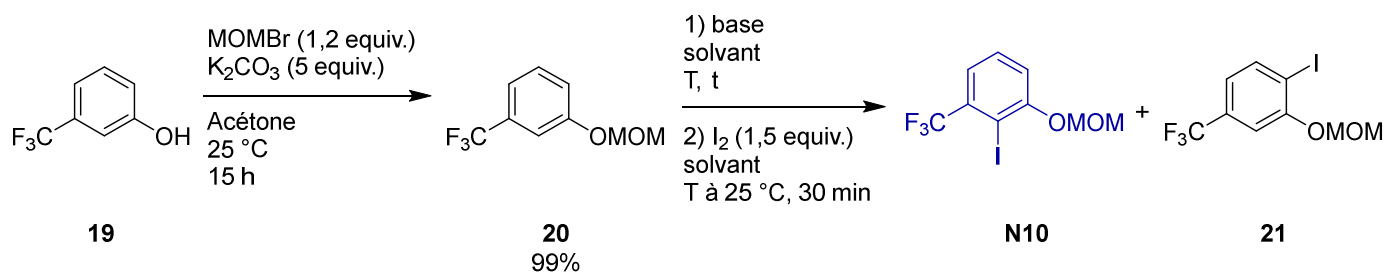


Schéma 42 : Synthèse de **N09**

Après avoir isolé le composé **18** quantitativement, la réaction a été réalisée à 0 °C, aucun groupement coordonnant ne favorisant la métallation contrairement à la plupart des molécules précédemment synthétisées. Après piégeage du lithien par du diiode, le pronucléophile **N09** a été isolé avec un rendement global de 81% sur deux étapes, sur une échelle allant jusqu'à 5 g.

vi. 1-Trifluorométhyl-2-iodo-3-(méthoxyméthyl)benzène (N10)

Le pronucléophile **N10** a été synthétisé selon la même approche que le partenaire de couplage **N06** (voir Tableau 1).



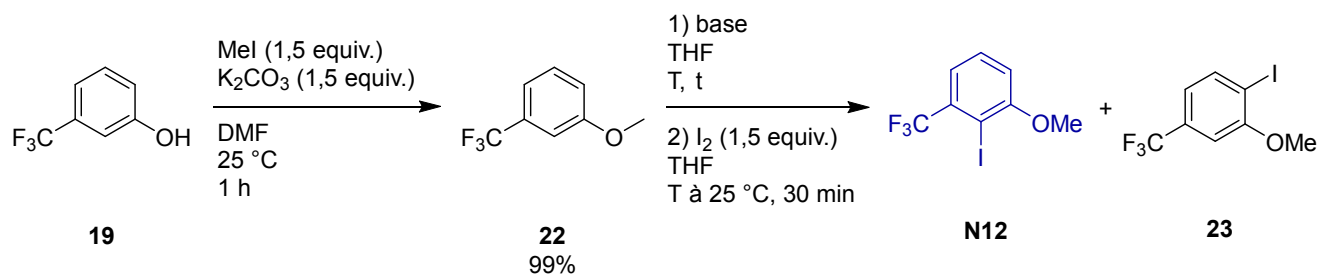
Entrée	base (equiv.)	solvant	T (°C)	t (min)	Conversions RMN ¹⁹ F		
					20	N10	21
1	BuLi (1)	THF	-78	30	24	9	67
2	BuLi (1)	THF	-78	120	63	8	29
3	BuLi (1)	THF	0	15	21	18	61
4	BuLi (1)	THF	25	60	27	37	36
5	BuLi (1)	ether	25	60	18	17	65
6	BuLi (1)	toluène	25	90	34	32	34
7	BuLi + <i>t</i> BuOK (1)	THF	-78	30	66	21	13
8	BuLi + <i>t</i> BuOK (1)	THF	-78	120	81	19	0
9	BuLi + <i>t</i> BuOK (1)	THF	-78 à 25	15 h	100	0	0

Tableau 1 : Synthèse de **N10**

Après avoir été isolé quantitativement, le composé **20** a été soumis à différentes conditions réactionnelles pour obtenir **N10**. En plus de ce dernier, le produit cinétique **21** a été formé à de nombreuses reprises, à cause de l'encombrement stérique engendré par le groupement trifluorométhyle. Afin de permettre une migration du lithium vers la position favorisée thermodynamiquement, la réaction a été réalisée sur une période plus longue, sans succès (entrées 1 et 2). L'augmentation de la température a permis d'augmenter la conversion en produit désiré, sans toutefois donner de résultats très probants (entrées 3 et 4). Le changement de solvant n'a pas non plus permis d'augmenter la conversion en **N10** (entrées 5 et 6). Suite à ces résultats non concluants, du *tert*-butanolate de potassium a été ajouté en tant qu'additif pour favoriser la formation du produit thermodynamique. En présence de BuLi, il forme une « superbasse » appelée LICKOR. Cette dernière est peu influencée par les effets coordinants des substituants et déprotone ainsi la position la plus acide, en l'occurrence celle qui permet de former **N10**.¹⁹¹ Cette stratégie a permis d'augmenter la conversion en produit désiré en comparaison avec son isomère **21** (entrées 7 et 8). La conversion reste cependant faible et les résultats peu reproductibles, le milieu réactionnel se dégradant avec le temps (entrée 9). A défaut d'avoir trouvé une méthode de synthèse efficace, ce partenaire de couplage n'a pas été utilisé par la suite.

vii. 2-Bromo-1-(trifluorométhyl)-3-méthoxybenzène (N11)

Suite aux échecs concernant la préparation de **N10**, le groupement méthoxyméthyle a été remplacé par un groupement méthoxy afin de supprimer la coordination intramoléculaire stabilisant le lithien et ainsi faciliter le déplacement de l'équilibre vers la forme lithiée la plus stable. Plusieurs conditions réactionnelles ont été évaluées (voir Tableau 2).



Entrée	base (equiv.)	T (°C)	t (min)	Conversions RMN ¹⁹ F		
				22	N12	23
1	BuLi (1,2)	0	60	40	51	9
2	BuLi + <i>t</i> BuOK (1)	-78	120	100	0	0
3	LDA (1,1)	0	60	83	17	0
4	LTMP (1,1)	0	60	55	45	0
5	LTMP (1,5)	25	240	38	60	3
6	BuLi (1,3) + LTMP (0,2)	25	240	6	93	2

Tableau 2 : Synthèse de **N12**

Le composé **22**, isolé quantitativement après méthylation de **19**, a été métallé selon diverses procédures pour obtenir **N12**. Comme dans l'exemple précédent, les résultats obtenus avec le BuLi ne permettent pas de former exclusivement le composé le plus stable, **23** étant également formé (entrée 1). Le LICKOR ne permet toujours pas d'obtenir de résultats reproductibles, malgré les nombreux essais

réalisés (entrée 2). En revanche, l'utilisation de LDA et de LTMP s'est révélée très intéressante puisque seul le produit désiré **N12** a été formé, malgré les conversions assez faibles (entrées 3 et 4). De manière assez surprenante, l'utilisation de LTMP en quantité surstœchiométrique associée à un temps de réaction prolongé n'ont pas permis de nette amélioration des résultats (entrée 5). De manière encore plus surprenante, c'est l'association du BuLi et d'une quantité catalytique de LTMP¹⁹² qui a abouti au meilleur résultat, permettant une conversion à hauteur de 93% malgré la formation de traces de l'isomère indésirable **23** (entrée 6). Bien que ce dernier résultat soit à première vue exploitable, **N12** n'a pas pu être utilisé en tant que pronucléophile car aucune tentative de purification n'a permis de séparer les deux régioisomères. Les polarités similaires des deux composés n'ont pas rendu possible la purification par chromatographie sur gel de silice et des tentatives de recristallisations ont abouti à la co-cristallisation des deux produits. La distillation sous pression réduite à quant à elle mené à la dégradation des produits. Pour faciliter la purification et réduire l'encombrement stérique lors de l'introduction de l'halogène, l'iode a été remplacé par du brome (voir Schéma 43).

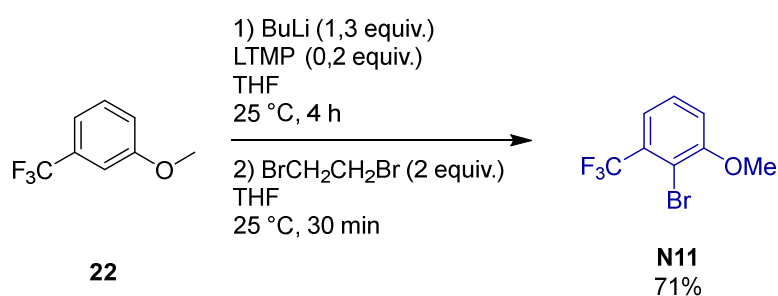


Schéma 43 : Synthèse de **N11**

Dans les mêmes conditions optimisées précédemment et en utilisant le 1,2-dibromoéthane comme électrophile pour piéger le lithien, le pronucléophile **N11** a pu être synthétisé. Bien que son régioisomère ait également été formé, la distillation sous pression réduite a permis d'isoler le partenaire de couplage souhaité avec un rendement de 71%. Ce dernier a ensuite été introduit dans des réactions de couplage.

viii. 2-Bromo-3-(trifluorométhyl)-1-(triméthylsilyl)benzène (**N13**)

Le partenaire de couplage **N13** avait été synthétisé préalablement au laboratoire en s'inspirant d'une procédure publiée par le groupe de J. Serwatowski (voir Schéma 44).¹⁹³



Schéma 44 : Synthèse de **N13**

Contrairement aux composés **N10** et **N11**, cette approche ne nécessite pas l'introduction du brome entre les deux groupements très volumineux que sont le trifluorométhyle et le triméthylsilyle. Le pronucléophile **N13** est obtenu grâce à une approche par métallation suivie d'un piégeage *in situ* qui permet d'isoler le produit avec un rendement de 78%, sans générer l'aryne par élimination du brome.

b. Précurseurs d'arynes

i. Précurseurs d'arynes fonctionnalisés

Avant de s'intéresser à d'autres structures, le précurseur d'aryne **A01** utilisé lors du projet précédent a été réutilisé. Sa synthèse s'effectue en deux étapes grâce à une stratégie inspirée d'une procédure précédemment développée au laboratoire (voir Schéma 45).¹⁵⁵

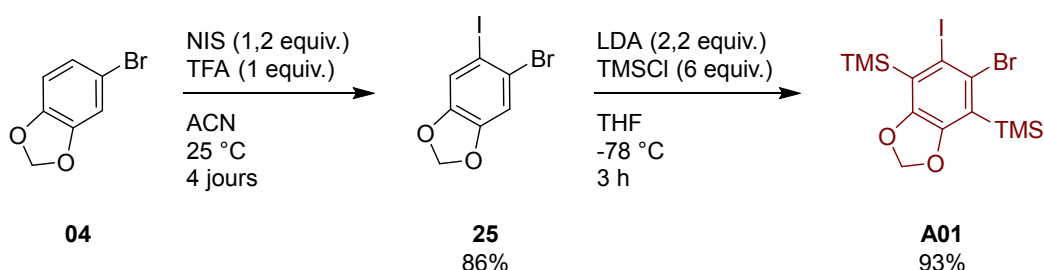


Schéma 45 : Synthèse du précurseur d'aryne **A01**

Les groupements triméthylsilyles sont introduits grâce à un piégeage *in situ* de la forme lithiée de **25**. Cela permet d'éviter la formation de l'aryne par élimination de brome ou d'iode qui conduirait à la dégradation du milieu réactionnel. Le partenaire de couplage **A01** est obtenu avec un rendement de 80% sur deux étapes sur des échelles dépassant la dizaine de grammes.

Le précurseur dichloré en positions *ortho*, moins encombré, a également été synthétisé préalablement au laboratoire puis évalué (voir Schéma 46).

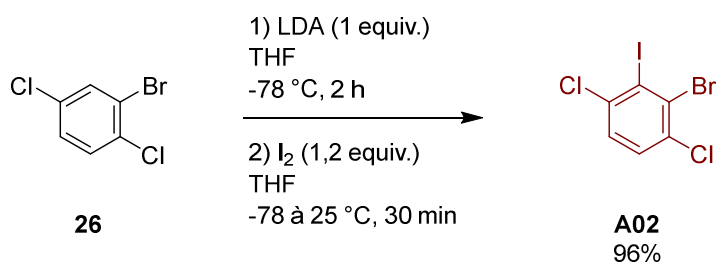
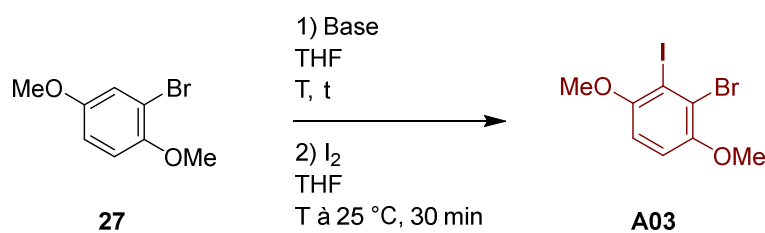


Schéma 46 : Synthèse du précurseur d'aryne **A02**

Le contrôle de la température de réaction est crucial pour la synthèse de ce précurseur car des possibilités d'éliminations existent pour générer l'aryne. Contrairement à l'exemple précédent, le diiode ne permet pas de réaliser de piégeage *in situ* et la réaction doit donc être menée de façon séquentielle. Il en va de même pour la synthèse du précurseur **A03** (voir Tableau 3).



Entrée	Base (equiv.)	T (°C)	t (h)	Rdt A03 (%)
1	LDA (1)	-78	1	0
2	<i>t</i> Bu ₂ Zn(TMP)Li (2)	-30	18	43
3	<i>t</i> Bu ₂ Zn(TMP)Li (2)	-78	18	15

Tableau 3 : Synthèse du précurseur d'aryne **A03**

Après les essais avec le LDA, seul du substrat déhalogéné a été retrouvé, ainsi que du produit d'addition de la diisopropylamine sur l'aryne. Contrairement à l'exemple précédent, les groupements méthoxy ne permettent pas de stabiliser la forme lithiée intermédiaire, même à -78 °C (entrée 1). Une élimination du brome a donc lieu pour former l'aryne, expliquant l'origine des sous-produits observés. Pour éviter l'élimination du brome, la stratégie développée par le groupe de R. Sanz faisant intervenir des organozinciques a été testée (entrées 2 et 3).¹⁹⁴ Outre la complexité du mode opératoire, la procédure requiert six équivalents de réactifs organolithiés en plus des deux équivalents de zinc, et n'a permis d'isoler que 43% de produit.

Pour contourner le problème de l'élimination du brome, des essais de piégeage *in situ* avec du TMSCl après lithiation de **27** avec du LDA ont été réalisés, dans le but d'accéder ensuite à **A03** par iododésilylation du produit intermédiaire. Cette stratégie ne s'est pas révélée payante et les mêmes produits d'élimination du brome ont été observés. Bien que les résultats obtenus grâce à l'utilisation des organozinciques ne soient pas à la hauteur escomptée, ils ont néanmoins permis de réaliser des couplages avec le précurseur d'aryne **A03**.

ii. Précurseurs d'arynes non fonctionnalisés

D'autres précurseurs n'ayant pas de substituants en position *ortho* ont également été examinés, principalement pour les études préliminaires. Le composé **A04** a été choisi et synthétisé quantitativement suite aux travaux du groupe de P. Knochel (voir Schéma 47).¹⁹⁵

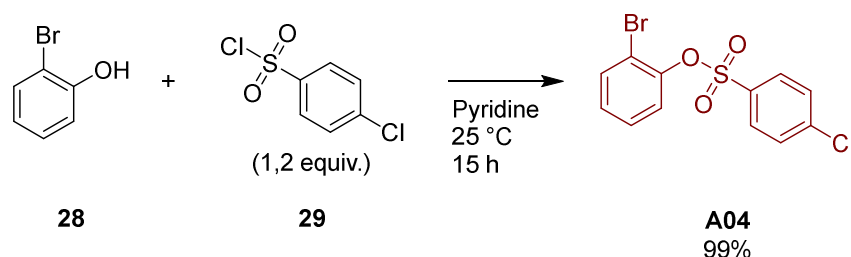


Schéma 47 : Synthèse du précurseur d'aryne **A04**

Les partenaires de couplages **A05** et **A06** ont également été synthétisés par simple fonctionnalisation du phénol correspondant (voir Schéma 48).

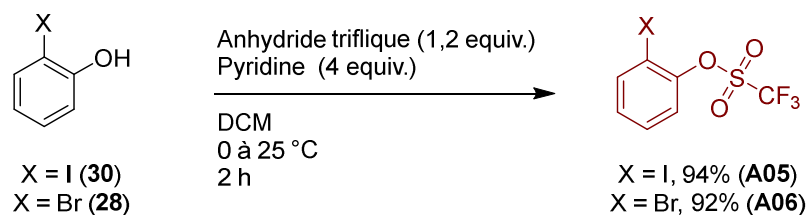


Schéma 48 : Synthèse des précurseurs d'arynes de type triflate d'aryle **A05** et **A06**

Enfin, des précurseurs d'arynes *ortho*-dihalogénés commerciaux ont également été évalués (voir Figure 13).

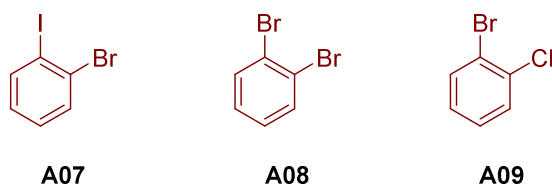


Figure 13 : Précurseurs d'arynes commerciaux dihalogénés

c. Ligands

Une fois les partenaires de couplages synthétisés, divers ligands ont été préparés ou achetés afin de les introduire dans les réactions de couplages (voir Figure 14).

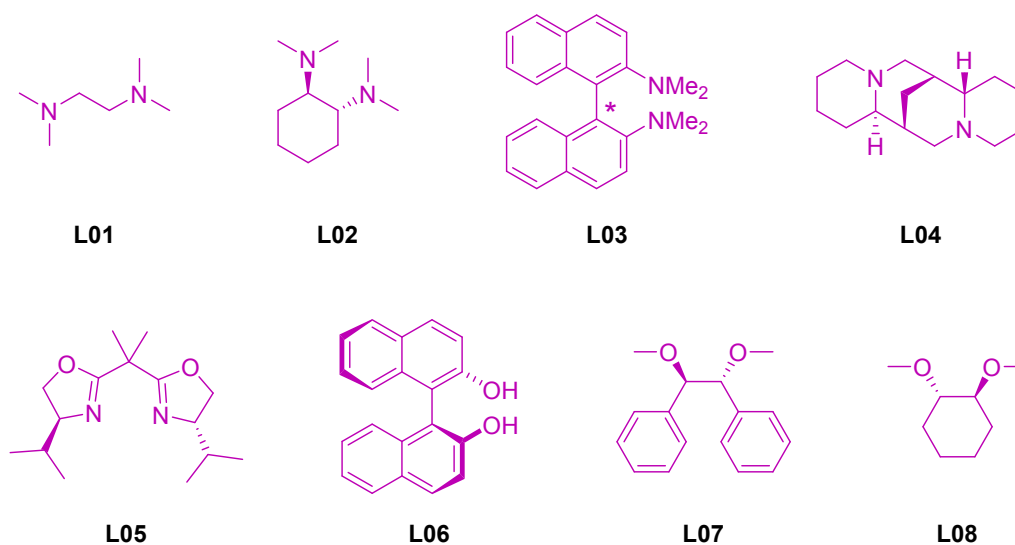


Figure 14 : Ligands utilisés pour le couplage aryne

Même s'il est aujourd'hui possible de se procurer tous ces ligands directement chez des fournisseurs de produits chimiques variés, certains d'entre eux ont été synthétisés en peu d'étapes à partir de précurseurs commerciaux. Ainsi **L02** et **L03** ont été obtenus par aminations réductrices des amines primaires correspondantes (voir Schéma 49).

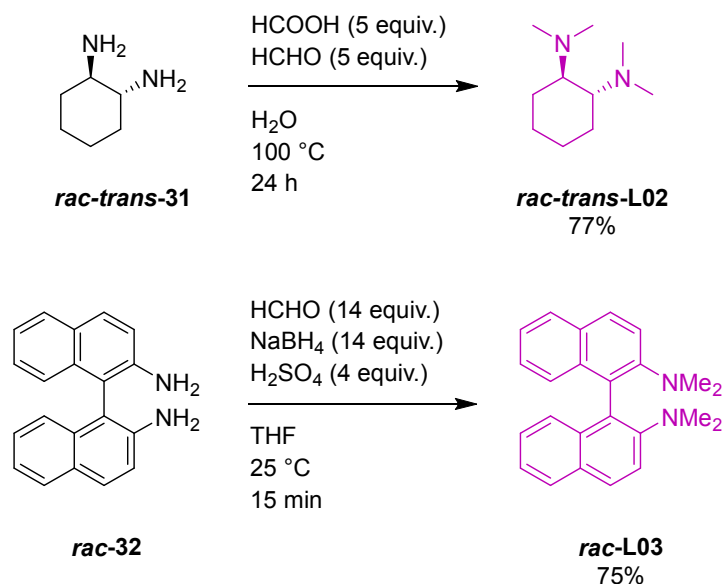


Schéma 49 : Synthèses de **L02** et **L03** par amination réductrice

Ces techniques ont permis d'obtenir **L02** et **L03** avec de bons rendements. **L05** a également été synthétisé en suivant une procédure de la littérature (voir Schéma 50).¹⁹⁶

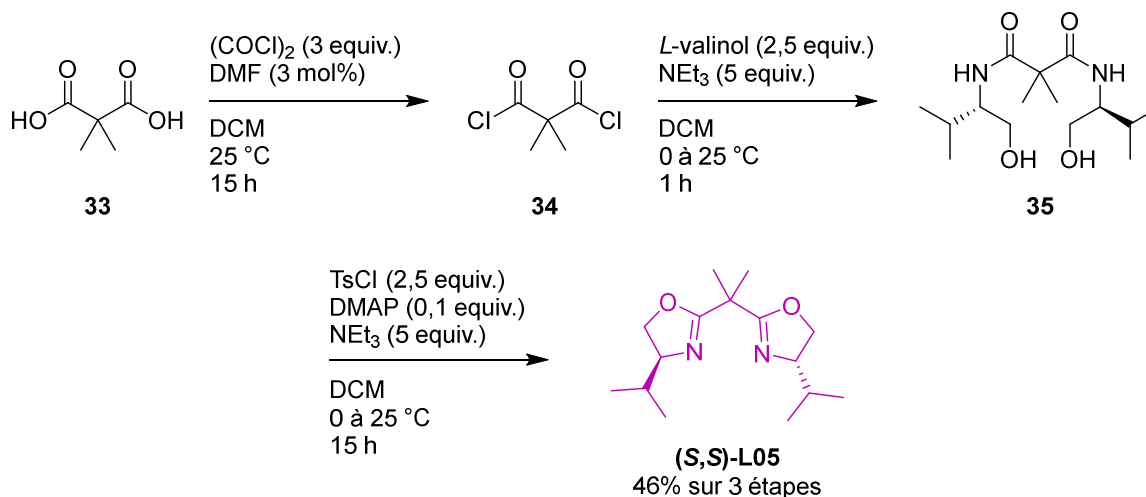


Schéma 50 : Synthèse de **L05**

Les diéthers **L07** et **L08** ont été synthétisés respectivement à partir de l'hydrobenzoïne énantiopure **36** et du cyclohexanediol **37** racémique de configuration *trans* après dédoublement chiral avec un dérivé d'acide mandélique (voir Schéma 51).¹⁹⁷

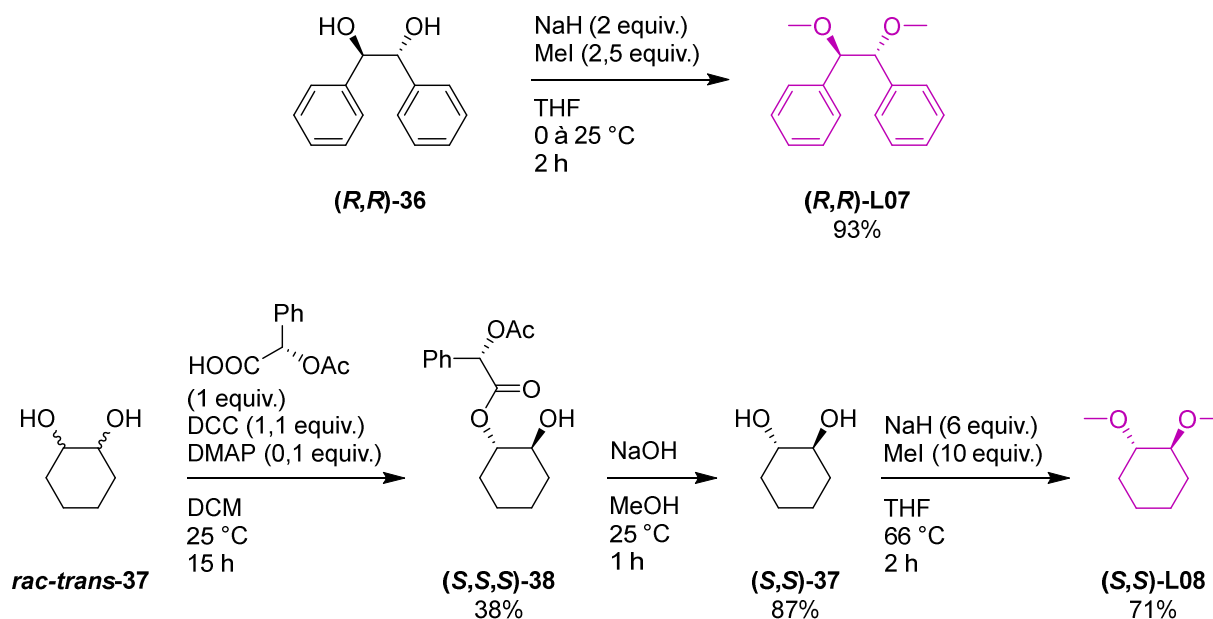


Schéma 51 : Synthèses des diéthers L07 et L08

Il est bien évidemment possible d'accéder aux deux énantiomères de ces ligands en partant des énantiomères des produits de départ. Les autres ligands L01, L04 et L06 ont été achetés directement.

Après avoir synthétisé les différents partenaires de couplages ainsi que les ligands, les premières réactions ont été réalisées.

3. Etudes préliminaires

a. Généralités

Pour les réactions de couplage, les conditions expérimentales sont, dans la mesure du possible, identiques pour chaque réaction et similaires à celles précédemment optimisées pour le couplage aryne diastéréosélectif, de sorte à ne pas introduire de nouveaux paramètres pouvant influencer les résultats du couplage énantiosélectif.

Ainsi, avant chaque réaction, la verrerie utilisée est flambée sous vide et l'atmosphère rendue inerte avec de l'argon, les solvants utilisés sont anhydres (séchés par distillation sur desséchant approprié ou sur tamis moléculaire activé) et les réactifs organolithiens commerciaux sont dosés régulièrement.^{198,199} Les réactions sont réalisées à l'échelle millimolaire pour chaque précurseur (pronucléophile et précurseur d'aryne), permettant de réduire les erreurs de stœchiométrie lors de l'addition des réactifs organolithiés (volumes <1 mL plus précis). Les partenaires de couplage sont introduits après pesée et non par mesure de volume qu'ils soient solides ou liquides, pour permettre une plus grande précision. Les concentrations sont les mêmes pour chaque réaction, sous réserve de bonne solubilité des partenaires de couplage, à savoir 0,25 mol.L⁻¹ pour la lithiation ou l'échange

halogène/lithium qui permet de générer l'aryllithien nucléophile. Le précurseur d'aryne est quant à lui ajouté par cannulation en solution dans le même solvant à une concentration de 0.25 mol.L⁻¹.

L'étape de métallation ou d'échange halogène/lithium étant propre à chaque pronucléophile, elle fait l'objet d'une étude systématique (durée, température, nature du lithien). Une fois le pronucléophile complètement métallé, la solution contenant l'aryllithien est refroidie à -78 °C et la solution contenant le précurseur d'aryne est prérefroidie à -78 °C puis canulée sur la première. Le mélange est ensuite laissé sous agitation (ainsi que le bain pour une meilleure homogénéité de la température) durant toute la nuit (environ 15 h), permettant au milieu réactionnel de remonter lentement en température sur toute cette période, avant que la réaction ne soit traitée le lendemain.

Les conditions optimales d'introduction des ligands étant inconnues, elles devront être optimisées afin d'obtenir les meilleures sélectivités possibles. Différents paramètres seront évalués : ajout avant ou après l'étape de formation de l'aryllithien, ajout sec ou en solution, concentration de la solution le cas échéant, nombre d'équivalents, température d'ajout, temps nécessaire pour la coordination à l'aryllithien avant l'ajout du précurseur d'aryne...

Avant de s'intéresser aux ligands, différents paramètres doivent être pris en compte.

b. Choix du solvant

Depuis les débuts de son développement, le couplage aryne a été réalisé dans le THF ou dans des mélanges de solvants en contenant majoritairement. Cependant, le THF peut poser problème pour la réussite de ce projet. En effet, il peut interagir avec les espèces aryllithiées, en lieu et place d'autres espèces supposées plus coordinantes, tel un atome d'azote (voir Schéma 52).²⁰⁰

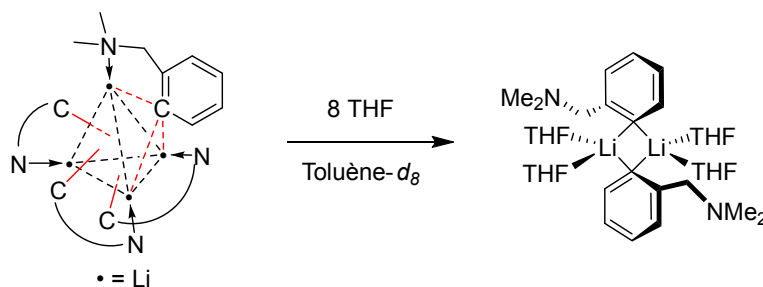
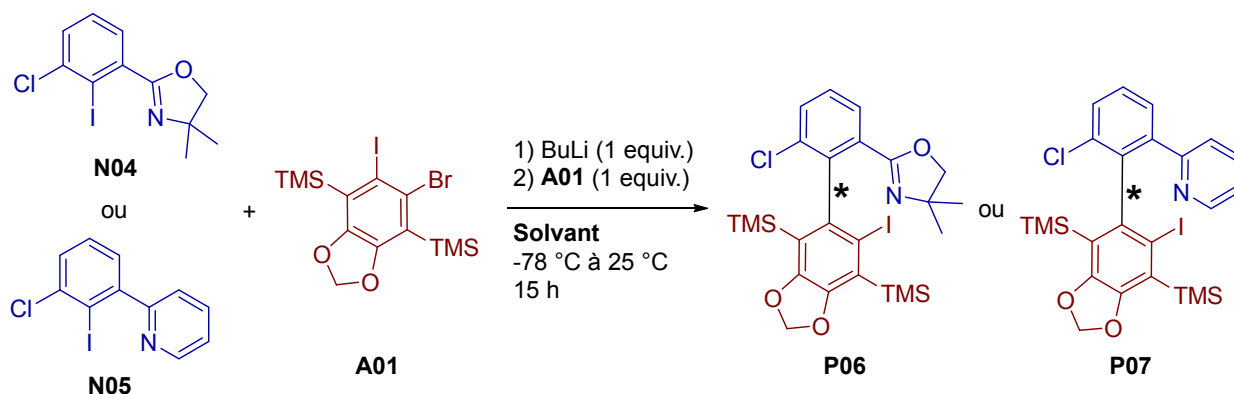


Schéma 52 : Décoordination N-Li par ajout de THF

En considérant que cet atome d'azote appartiendra au ligand chiral dans notre cas, il pourrait y avoir compétition entre le ligand et le solvant pour se coordiner à l'aryllithien, accompagnée d'une perte potentielle d'information chirale. L'un des défis majeurs de ce projet est donc de réaliser le couplage aryne dans un autre solvant moins coordinant que le THF, ce qui n'a jamais été réalisé auparavant. Dans l'optique de trouver le solvant de substitution le plus adapté, l'éther, le dichlorométhane et le toluène ont été évalués pour réaliser le couplage aryne, dans un premier temps sans ligand (voir Tableau 4). Le choix des partenaires de couplage découle directement des précédents travaux réalisés sur le couplage diastéréosélectif, dont l'aryllithien a été modifié en **N04** pour être achiral. Un autre pronucléophile **N05** présentant une pyridine comme substituant a été testé à titre de comparaison.



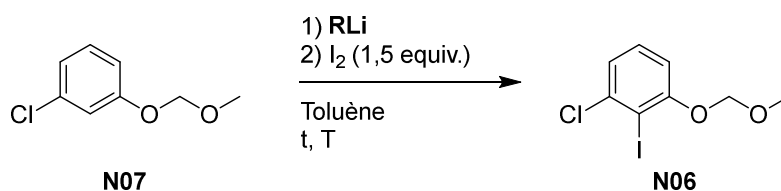
Entrée	Pronucléophile	Solvant	Rdt P06 (%)	Rdt P07 (%)
1	N04	THF	59	-
2	N04	Toluène	91	-
3	N04	Et ₂ O	34	-
4	N04	DCM	36	-
5	N05	THF	-	24
6	N05	Toluène	-	56
7	N05	Et ₂ O	-	ND
8	N05	DCM	-	ND

Tableau 4 : Evaluation de solvants apolaires pour réaliser le couplage aryne

Contrairement aux faibles rendements calculés dans l'éther et le dichlorométhane (entrées 3 et 4), ceux obtenus dans le toluène sont largement supérieurs en regard de ceux obtenus dans le THF (entrées 2 et 6). Etant de plus un solvant non coordonnant, le toluène s'avère très prometteur pour la suite de ce projet.

Le couplage aryne n'ayant jamais été réalisé dans le toluène auparavant, ses différents paramètres réactionnels devront être réévalués, car vraisemblablement différents de ceux optimisés dans le THF à ce jour. D'autre part, bien que le mécanisme réactionnel du couplage aryne n'ait pas été étudié dans le toluène, il est fort probable que celui-ci soit inchangé, la formation d'arynes étant connue dans le toluène à partir de précurseurs *ortho*-dihalogénés après échange halogène/lithium.²⁰¹ Une étude mécanistique sera néanmoins réalisée pour valider ce modèle (voir III.7).

Un inconvénient cependant est que le toluène ne permet pas d'effectuer de métallations directes pour obtenir l'intermédiaire aryllithié **[I]** (voir Tableau 5). Pour ces tests, le groupement oxazolin-2-yl a été remplacé par le groupement méthoxyméthyle supposé moins coordonnant, pour éviter une potentielle future compétition avec le ligand. Ce groupement présente toutefois des propriétés *ortho* directrices pour faciliter la métallation. Le diiode a été choisi comme électrophile modèle pour vérifier l'efficacité de la métallation.



Entrée	RLi (equiv.)	t (h)	T (°C)	Rdt N06 (%)
1	BuLi (1,1)	0,5	-78	0
2	sBuLi (1,1)	0,5	-78	0
3	tBuLi (1,1)	0,5	-78	0
4	BuLi (2,1)	2	-50	0

Tableau 5 : Tests de métallations directes dans le toluène

Aucun des essais n'a permis de réaliser la métallation directe de **N07**, et ce même après augmentation de la température, du temps de réaction et du nombre d'équivalents de réactif organolithié. Le produit de départ a été récupéré intégralement dans chacun des essais réalisés. Il est très probable que les températures n'aient pas été assez élevées pour permettre la lithiation. Si tant est que la métallation ait eu lieu après une nouvelle hausse de température, l'élimination de LiCl pour former l'aryne aurait conduit à la formation de sous-produits.

Des recherches plus approfondies permettraient probablement de réaliser cette métallation *in situ* avant l'introduction de l'aryne. L'ajout du ligand pourrait également aider en cassant les agrégats du réactif organolithié, le rendant ainsi plus réactif. La hausse des températures nécessaire à cette lithiation pourrait être problématique avec certains groupements fonctionnels. Toujours est-il que la réussite de cette métallation *in situ* n'est pas cruciale pour la réussite du projet. Les échanges halogène/lithium sont en effet une technique largement utilisée pour accéder à des intermédiaires aryllithiés. De plus, ces échanges peuvent être réalisés à basses températures et sont souvent plus rapides que la réaction de métallation correspondante. Pour la suite de ce projet, cette technique sera donc utilisée pour accéder aux intermédiaires aryllithiés.

c. Choix du précurseur d'aryne

Après avoir choisi la méthode d'accès à l'intermédiaire aryllithié **[I]**, nous avons cherché à savoir quel était le précurseur le plus adéquat pour former l'intermédiaire aryne **[II]**, ou plus exactement quel était la meilleure association « X/GP » (halogène échangeable/groupement partant) permettant d'obtenir les meilleurs rendements. Pour ce faire, divers partenaires de couplages ont été utilisés (voir Schéma 53).

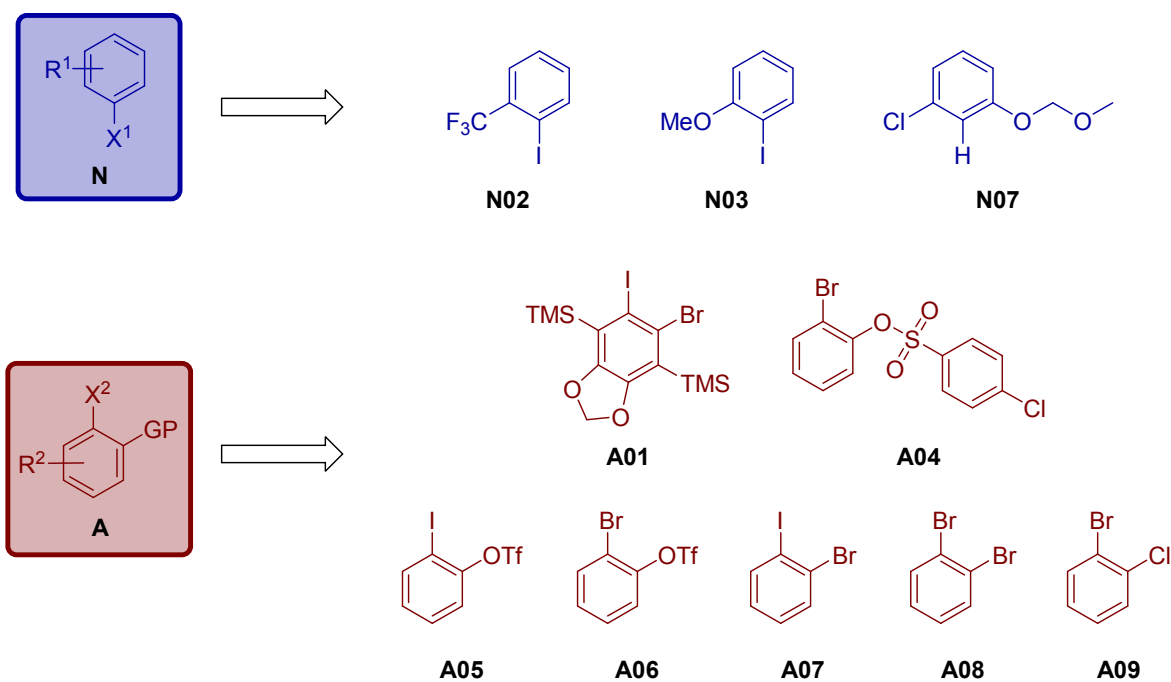
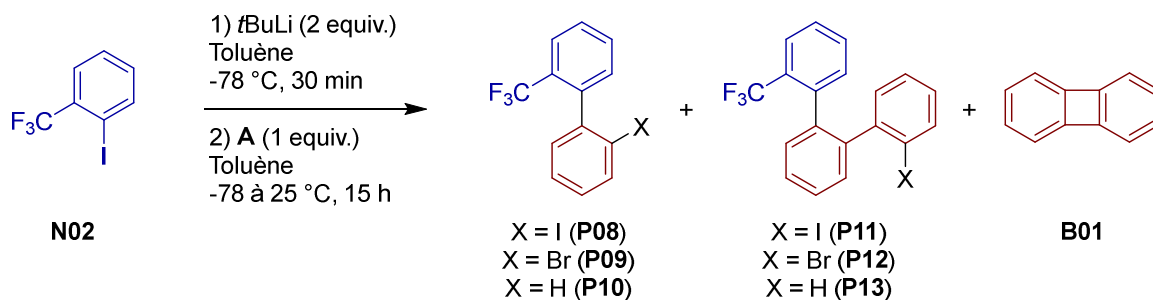


Schéma 53 : Partenaires de couplages utilisés pour la détermination du meilleur système "X/GP"

Afin de déterminer le meilleur système « X/GP », des couplages croisés ont été réalisés entre ces différents précurseurs dans le toluène (voir Tableau 6).



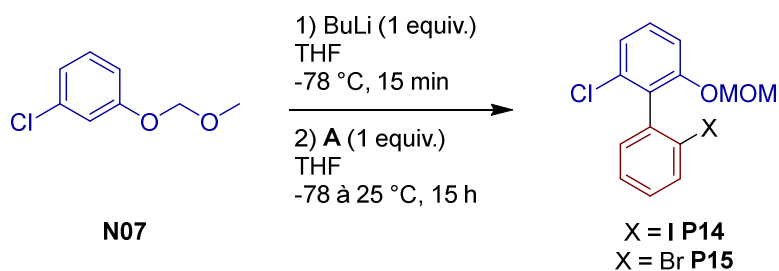
Entrée	Précurseur d'aryne A	Conversions RMN ¹⁹ F									GC-MS B01 ?
		retrouvé N02	A	P08	P09	P10	P11	P12	P13	Autres	
1	A04	0	ND	18	37	26	0	7	2	10	Non
2	A05	94	0	6	0	0	0	0	0	0	Oui
3	A06	19	58	17	0	0	0	0	0	6	Non
4	A07	0	ND	66	0	34	0	0	0	0	Non

Tableau 6 : Couplages aryne avec le pronucléophile **N02** dans le toluène

Cette première série de tests révèle de nombreux résultats surprenants. En plus du produit de couplage attendu, des biaryles hydrogénés ont été observés (entrées 1 et 4), mais également des biaryles iodés (X = I) au lieu de bromés (X = Br) (entrées 1 et 3). Dans le cas de **A06**, le produit bromé attendu **P09** n'est même pas formé, au profit de **P08** (entrée 3). Des dérivés de terphényles ont également été observés (entrée 1), ainsi que la présence de biphenylène **B01** (entrée 2). Cette dernière observation s'accompagne d'un rendement très faible en produit attendu **P08**, le substrat de départ **N02** étant retrouvé en quasi intégralité, malgré un échange iode/lithium quantitatif (entrée 2).

Les raisons pouvant expliquer la formation des différents sous-produits seront traitées ultérieurement (voir 6). Du fait de leur présence, il est difficile de dégager une tendance concernant le meilleur système « X/GP ». Une nouvelle série de tests impliquant le 2-iodoanisole (**N03**) comme pronucléophile en lieu et place du pronucléophile **N02** a été réalisée. Les différentes espèces formées ne contenant pas d'atome de fluor et ayant toutes des polarités semblables, les résultats ont été plus compliqués à traiter et sont difficilement quantifiables. Néanmoins une tendance similaire se dessine, à savoir l'impossibilité de tirer une conclusion suite à ces tests.

Malgré ces déconvenues et afin d'avoir tout de même une idée de la réactivité des différents systèmes « X/GP », une nouvelle série a été réalisée dans le THF, en escomptant que les résultats soient transférables au toluène (voir Tableau 7). Pour ces tests, le pronucléophile **N07** a été utilisé.



Entrée	Précurseur d'aryne A	Conversions RMN ¹ H (%)	
		P14 (%)	P15 (%)
1	A04	0	88
2	A05	48	0
3	A06	0	97 ^a
4	A07	92 ^b	0
5	A08	0	73
6	A09	0	71

^a 97% isolé ; ^b 88% isolé

Tableau 7 : Couplages aryne avec le pronucléophile **N07** dans le THF

Contrairement aux résultats obtenus dans le toluène, tous les produits attendus ont été formés dans le THF avec le bon atome d'halogène incorporé en position 2' du biaryle. Les rendements sont dans l'ensemble très satisfaisants. Une nette tendance apparaît concernant la nature du meilleur groupe partant (entrées 1, 3, 5 et 6), où OTf apparaît comme étant le meilleur. Sans surprise, pour un même groupe partant, l'iode fait office de meilleur atome d'halogène échangeable comparé au brome (entrées 4 et 5). Cependant un résultat vient remettre en cause ces observations, puisque l'association « I/OTf » n'offre que 48% de rendement (entrée 2), alors qu'il était censé être le meilleur système par extrapolation des deux précédentes observations. Pour mieux comprendre ce résultat, il est nécessaire de se pencher un peu plus en détail sur la réaction entre **N07** et **A05** (voir Schéma 54).

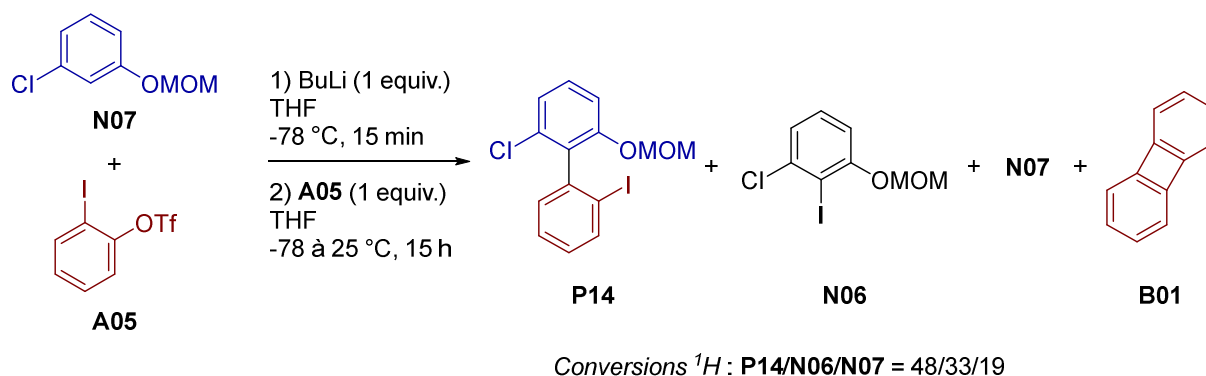


Schéma 54 : Couplage aryne entre le pronucléophile **N07** et le précurseur d'aryne **A05**

Outre le produit de couplage souhaité **P14** formé à hauteur de 48%, du réactif de départ **N07** est régénéré, malgré la métallation quantitative avant l'ajout du précurseur d'aryne **A05**. Une quantité importante de dérivé iodé **N06** est également trouvée, accompagnée de la formation de biphénylène **B01**, qui n'a cependant pas pu être quantifié.

En considérant que le couple « I/OTf » génère le benzyne très rapidement, *i.e.* plus rapidement que l'aryllithien ne soit capable d'effectuer l'attaque nucléophile, il réagit sur lui-même pour former **B01**. L'aryllithien, n'ayant d'autre espèce avec qui réagir, continue d'effectuer l'échange I/Li avec **A05**, conduisant à la formation de **N06** en quantités plus importantes que le mécanisme de la réaction ne le prévoit. Cette hypothèse sera développée plus en détails par la suite (voir III.6.c). A ce stade, elle valide néanmoins le fait que l'association « I/OTf » soit la plus efficace pour générer l'aryne dans le THF, permettant de classer les précurseurs par ordre de réactivité (voir Schéma 55).

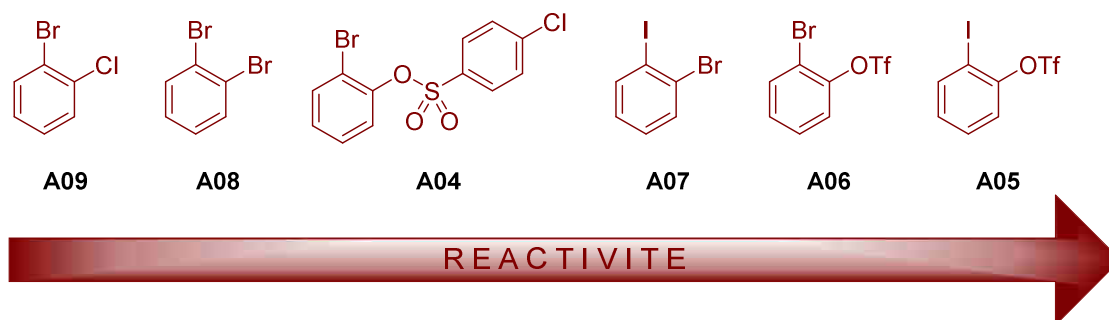


Schéma 55 : Classement des couples "X/GP" par réactivité pour générer l'aryne dans le THF

Le couple « I/OTf » est donc le plus réactif, et même trop réactif puisqu'il conduit à formation de sous-produits. En comparant ces résultats à ceux obtenus dans le toluène, on constate également la formation de biphénylène **B01** uniquement dans le cas de l'utilisation de **A05** (voir Tableau 6, entrée 2). Le choix de du système « I/OTf » ne parait donc pas être judicieux pour la suite du projet.

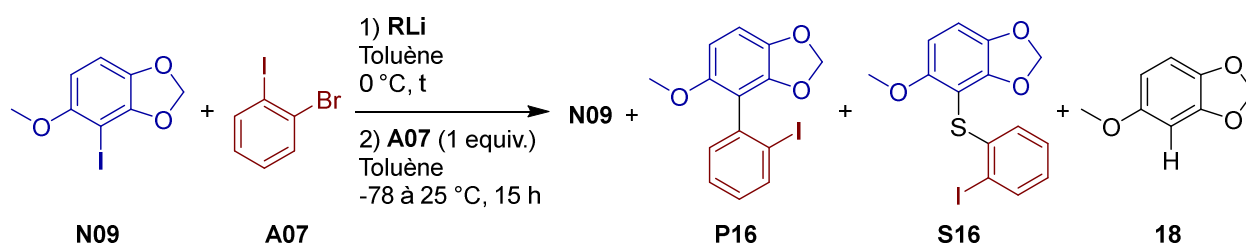
En deuxième position arrive le couple « Br/OTf ». Bien qu'offrant le meilleur rendement dans le THF, il n'a pas conduit à la formation du produit désiré dans le toluène (voir Tableau 6, entrée 3). De plus, par rapport au brome, l'iode favorise davantage la réaction en chaîne du couplage aryne durant le dernier échange halogène/lithium entre **[III]** et **A** conduisant à **[II]** et **P** par rapport à d'autres processus compétitifs (voir Schéma 36). De précédents travaux ont permis de privilégier l'iode au brome sur le précurseur d'aryne.¹⁵⁵ Les conditions réactionnelles n'étaient toutefois pas exactement identiques.

Le suivant sur l'échelle de réactivité est le couple « I/Br », largement utilisé au laboratoire lors des précédents travaux sur le couplage aryne et donc bien connu. En prenant une nouvelle fois en compte les résultats obtenus dans le toluène, c'est bien le précurseur d'aryne **A07** qui a permis d'obtenir la meilleure conversion en produit désiré (voir Tableau 6, entrée 4), il sera donc conservé pour la suite du projet.

Après avoir classé les différents précurseurs d'aryne par ordre de réactivité dans le THF et bien que l'équivalent n'ait pu être réalisé dans le toluène, quelques similitudes apparaissent entre ces deux solvants. Bien que les résultats ne soient pas transposables avec certitude, le système « I/Br » semble être adapté tout aussi bien au THF qu'au toluène et sera donc utilisé pour la suite de ce projet, sous réserve de faisabilité synthétique.

d. Choix de la base lithiée

Le recours à un échange halogène/lithium plutôt qu'à une métallation directe ayant été acté pour générer l'aryllithien (voir III.3.b), il reste à choisir le réactif organolithié pour réaliser cet échange. Le *t*BuLi est souvent préféré au BuLi car il conduit souvent à des réactions plus propres, grâce à un échange halogène/métal qui conduit à la formation de sous-produits peu susceptibles de créer des réactions parasites. Le *s*BuLi, moins stable, est quant à lui beaucoup moins utilisé pour réaliser des échanges et trouve plus d'applications en métallations directes. Bien qu'aboutissant tous à la formation de l'intermédiaire aryllithien **[I]** et n'intervenant plus dans le mécanisme de la réaction après cela, le choix de l'organolithien peut avoir une importance cruciale sur la sélectivité de réactions asymétriques.¹¹⁵ Pour évaluer l'influence de chacun d'eux, quelques tests ont été réalisés (voir Tableau 8). Dans l'optique d'introduire rapidement des ligands, le pronucléophile **N09** a été choisi pour créer de la congestion stérique autour de l'axe biarylique afin d'en bloquer la rotation. Ses substituants n'ont également pas d'effet coordinant intramoléculaire,¹³⁸ de manière à ne pas rentrer en compétition avec le futur ligand pour sa coordination au lithium.



Entrée	RLi (equiv.)	t (min)	Conversions RMN ¹ H			
			N09	P16	S16	18
1	BuLi (1)	30	11	26	8	56
2	<i>s</i> BuLi (1)	60	13	18	4	64
3	<i>t</i> BuLi (2)	15	0	11	0	89

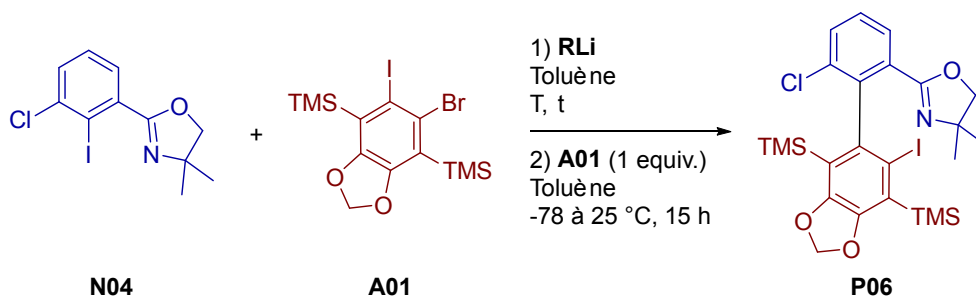
Tableau 8 : Influence des réactifs organolithiés sur le couplage aryne dans le toluène

La première observation frappante est l'apparition du sous-produit **S16**, semblable en tout point au produit de couplage attendu **P16** au détail près qu'un atome de soufre est venu s'insérer dans la liaison biarylique, formant un thioéther aromatique (entrées 1 et 2). Les raisons de l'apparition de ce sous-produit seront débattues ultérieurement (voir III.6.b.ii).

La deuxième observation concerne les grandes quantités de produit hydrolysé **18** observées, au détriment du produit de couplage **P16**. Bien que les rendements soient faibles, le BuLi offre un meilleur rendement que le *s*BuLi. Le *t*BuLi arrive en dernière position malgré sa supposée meilleure réactivité.

La troisième et dernière observation révèle la présence de produit de départ **N09** en fin de réaction (entrées 1 et 2), malgré un échange I/Li quantitatif pour former l'aryllithien.

Dans le but de confirmer cette tendance, une nouvelle série de tests a été effectuée avec d'autres partenaires de couplages (voir Tableau 9).



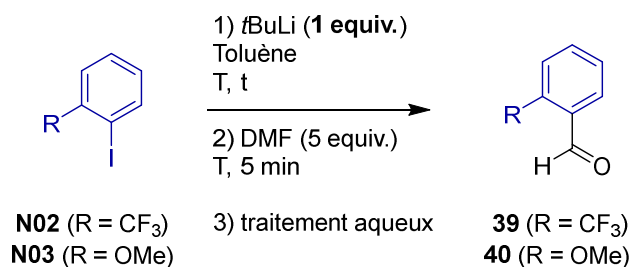
Entrée	RLi	T (°C)	t (min)	Conversions RMN ¹ H (%)	
					P06
1	BuLi (1)	-78	30		92 ^a
2	<i>t</i> BuLi (2)	-78	30		34
3	<i>t</i> BuLi ^b (2)	-78	15		traces

^a 91% isolé ; ^b addition inverse

Tableau 9 : Etude complémentaire de l'influence de l'organolithien sur le couplage dans le toluène

Avec ces nouveaux précurseurs, les résultats sont beaucoup plus nets et mettent en avant la supériorité du BuLi, qui permet d'obtenir le produit de couplage **P06** avec un rendement de 91% (entrée 1). L'utilisation de *t*BuLi ne permet d'obtenir qu'une conversion à hauteur de 34% (entrée 2), tandis que l'addition inversée du substrat sur le *t*BuLi conduit majoritairement à une dégradation du milieu réactionnel (entrée 3).

Les mauvais résultats obtenus lors de l'utilisation de *t*BuLi sont assez inhabituels et soulèvent des interrogations. Des études remettant en question le recours systématique à deux équivalents de *t*BuLi^{167,202,203} pourraient laisser penser que le deuxième équivalent puisse conduire à la dégradation du milieu réactionnel. Afin d'écartier cette possibilité, des tests d'échanges I/Li ont été effectués sur deux pronucléophiles en n'utilisant qu'un seul équivalent de lithien (voir Tableau 10).



Entrée	R	Nucléophile N	T (°C)	t (min)	Conversions RMN ¹ H + ¹⁹ F (%)	
					39	40
1	CF ₃	N02	0	15	42	-
2	CF ₃	N02	-78	30	47	-
3	OMe	N03	0	15	-	40
4 ^a	OMe	N03	0	15	-	99

^a Réaction réalisée avec 2 équivalents de tBuLi

Tableau 10 : Echanges I/Li avec 1 équivalent de tBuLi

L'utilisation d'un seul équivalent de tBuLi ne permet pas de réaliser un échange I/Li quantitatif dans ces conditions réactionnelles (entrées 1, 2 et 3). Les conversions étant inférieures à 50%, l'utilisation de deux équivalents est donc requise et n'explique pas les mauvais résultats précédemment obtenus (entrée 4). L'emploi de tBuLi semble donc à éviter. Il est cependant nécessaire de noter que son utilisation s'accompagne de la formation de sels de lithium, en plus de ceux générés naturellement durant la réaction (voir Schéma 32). La présence de sels influençant la nature et exacerbant parfois la réactivité des agrégats lithiés en solution,²⁰⁴⁻²⁰⁶ il serait intéressant d'étudier l'influence des sels de lithium sur la réaction de couplage. Pour mener une telle étude de manière rigoureuse, il faudrait toutefois disposer de réactifs organolithiés exempts de sels, or les solutions commerciales en regorgent.

Toujours est-il que des premiers résultats inattendus laissent présager l'intervention de sels de lithium sur le mécanisme de la réaction (voir Tableau 6, entrée 3). Dans cette expérience, seul le produit de couplage iodé **P08** est formé tandis que le biaryle bromé **P09** était attendu. La seule source d'iode présente dans le milieu réactionnel étant le LiI formé suite à l'échange I/Li entre **N02** et le tBuLi, les sels de lithium ont vraisemblablement une importance non négligeable dans le mécanisme du couplage aryne lorsque le toluène est utilisé comme solvant.

Dans l'attente d'études complémentaires sur le sujet des sels, l'utilisation du BuLi sera privilégiée pour la suite de ce projet car offrant de meilleurs rendements. Il conviendra cependant de réévaluer les différents réactifs organolithiés une fois les premiers résultats obtenus sur la version asymétrique du couplage, ces derniers pouvant avoir un effet sur la sélectivité.

Quelques paramètres réactionnels ont été évalués avant l'ajout de ligands. Le toluène a été identifié comme un solvant alternatif au THF. Dépourvu de propriétés coordinantes, il devrait permettre aux ligands d'exprimer tout leur potentiel. D'autre part, les précurseurs d'arynes ont été classés par réactivité et le BuLi semble le réactif le plus adapté pour réaliser les échanges halogène/lithium. L'apparition de sous-produits inattendus vient toutefois contraster ces résultats encourageants.

4. Introduction des ligands

Quelques paramètres primordiaux ont été évalués avant de procéder à l'ajout de ligands. En analysant les différents travaux publiés sur les synthèses asymétriques mettant en jeu des organolithiens, on constate que dans la majorité des cas, les ligands utilisés sont bidentates et que des atomes d'azote et/ou d'oxygène sont à l'origine des coordinations avec le lithium pour transférer la chiralité du ligand (voir III.1.b). Les diamines et les diéthers constituent donc deux des grandes familles de ligands capables de coordonner les espèces aryllithiées.^{147,207} Des ligands issus de ces deux familles vont donc être évalués dans le cadre du couplage aryne énantiosélectif.

a. Diamines

Plusieurs diamines vont être introduites dans les réactions de couplage (voir Figure 15). Les plus simples d'entre elles seront d'abord testées afin de comprendre l'influence de tels ligands sur la réaction de couplage dans le toluène.

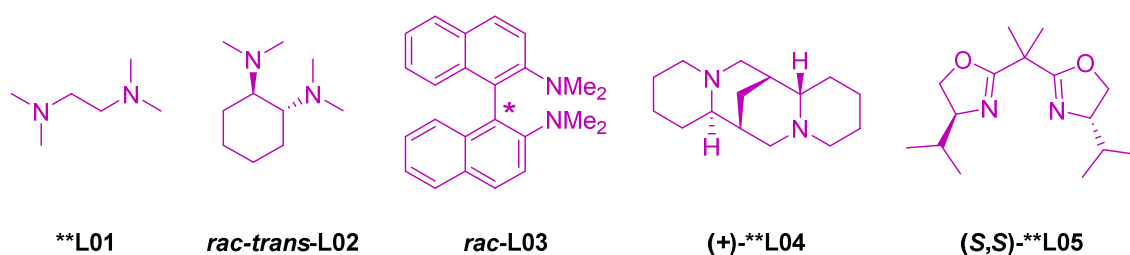
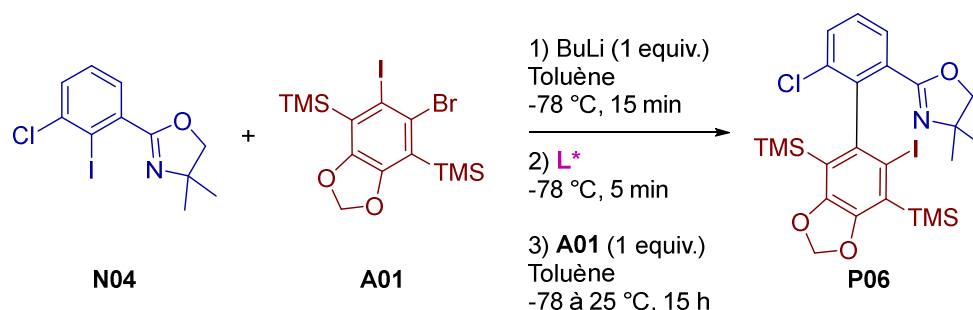


Figure 15 : Ligands diaminés évaluées pour le couplage aryne

Le recours à des amidures de lithium chiraux aurait également pu se révéler intéressant, ces espèces permettent en effet de réaliser de nombreuses réactions avec de très bonnes sélectivité.^{208,209} En revanche, en présence d'intermédiaires réactionnels hautement électrophiles comme les arynes dans notre cas, leurs propriétés nucléophiles semblent rédhitoires à leur utilisation.

i. Amines achirales ou racémiques

Dans un premier temps, par souci économique et dans le but de comprendre l'influence de ligands aminés sur la réaction de couplage, différentes amines achirales et/ou racémiques ont été testées en quantités catalytiques et stœchiométriques (voir Tableau 11).



Entrée	rac. L* (equiv.)	Rdt P06 (%)
1	L01 (0,2)	76
2	L01 (1,0)	traces ^a
3	L02 (0,2)	24
4	L02 (1,0)	18
5	L03 (0,2)	ND ^b
6	-	91

^a mélange complexe ; ^b L03 insoluble

Tableau 11 : Influence de ligands diamminés sur le couplage aryne

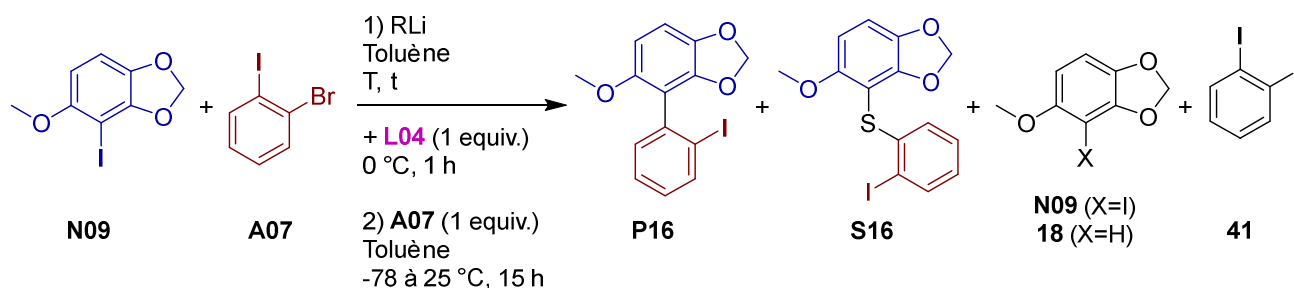
Toutes les réactions avec des diamines offrent des rendements plus faibles qu'en l'absence de ligand (entrée 6). A l'exception du ligand L03 qui s'est révélé insoluble dans les conditions de la réaction (entrée 5), les autres ligands donnent de meilleurs rendements lorsqu'ils sont introduits en quantités catalytiques plutôt qu'en quantités stœchiométriques (entrées 1 à 4).

De manière générale, ces résultats ne sont pas très encourageants. Cependant, la spartéine étant réputée pour être un des meilleurs ligands du lithium, quelques essais ont été réalisés avec ce ligand.

ii. (+)-Spartéine

La spartéine est connue pour être un excellent inducteur de chiralité grâce à sa coordination à de nombreux métaux, dont le lithium.^{210,211} En opposition avec ses qualités synthétiques, la spartéine souffre du fait qu'il soit difficile de s'en procurer. En plus d'être onéreux, les deux isomères de la spartéine ne sont en effet pas disponibles en permanence à l'achat chez les fournisseurs de produits chimiques traditionnels.²¹² Pour pallier à ces pénuries récurrentes, le groupe de P. O'Brien a développé un composé analogue à la (+)-spartéine, cette dernière n'étant pas commercialisée à l'époque.²¹³ Quelques années plus tard, c'est l'énantiomère (-)-spartéine qui vient à manquer, incitant P. O'Brien à travailler de nouveau sur le sujet.²¹⁴ Grâce à ces méthodes et à la procédure développée par N. Maulide,²¹⁵ les deux énantiomères ne devraient plus manquer aux scientifiques pour leurs recherches.

Par chance, nous avons quand même pu nous procurer une quantité exploitable de (+)-sparteine **L04** qui a pu être utilisée dans des réactions de couplages (voir Tableau 12).



Entrée	RLi (equiv.)	T (°C)	t (min)	L04	Conversions RMN ¹ H (%)				Rdt 41 (%)
					N09	P16 (% ee)	S16	18	
1	BuLi (1)	0	30	a	32	2 (ND)	8	52	0
2	<i>t</i> BuLi (2)	0	15	a	12	27 (0)	7	51	19
3	<i>t</i> BuLi (2)	0	60	b	21	32 (0)	6	28	18
4	<i>t</i> BuLi (2)	0	60	c	18	28 (0)	8	34	20

^a **L04** ajouté sur mélange de **N09** et RLi (après échange I/Li quantitatif)

^b RLi ajouté sur mélange de **L04** et **N09**

^c **N09** ajouté sur mélange de **L04** et RLi

Tableau 12 : Evaluation de la (+)-sparteine comme ligand chiral

Contrairement aux observations effectuées précédemment, le *t*BuLi donne de meilleurs rendements que le BuLi, et ce avec les mêmes partenaires de couplage (voir Tableau 8). Le rendement a par ailleurs augmenté de 11% à environ 30% (entrées 2,3 et 4), attestant de l'influence de **L04** sur la réaction. Aucune des réactions n'a toutefois permis d'obtenir de produit énanti enrichi. Parmi les sous-produits formés, on retrouve le thioéther **S16**, ainsi que le diiodobenzène **41**.

Afin de compléter la gamme de ligands aminés testés et malgré les résultats peu concluants, nous nous sommes intéressés à un autre ligand possédant cette fois-ci une symétrie C₂.

iii. Bisoxazoline

Les groupements oxazolin-2-yl ont la particularité d'être très coordinants envers de nombreux métaux, notamment le lithium,²¹⁶ raison pour laquelle les structures de type bisoxazoline ont été et sont toujours largement utilisées comme ligands ou organocatalyseurs en synthèse asymétrique.²¹⁷⁻²¹⁹ Leurs analogues « Trisox » se montrent encore plus efficaces en terme d'induction chirale mais ces derniers sont moins stables et plus difficilement synthétisables.²²⁰ Dans un premier temps, le ligand bisoxazoline **L05** a été évalué (voir Schéma 56).

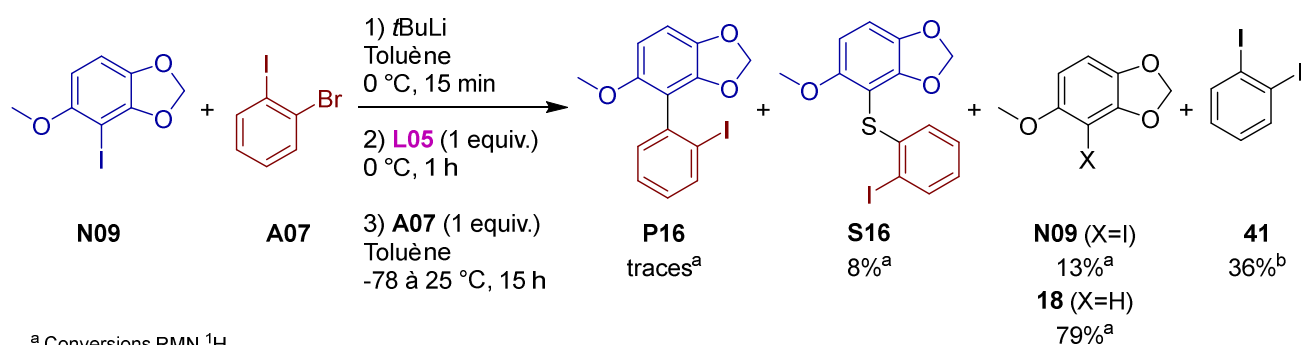


Schéma 56 : Evaluation de l'iPr-bisox dans le toluène

Les analyses sur cette réaction n'ont permis de déceler que des traces de produit de couplage **P16**, ne permettant pas d'en mesurer l'excès énantiomérique. Une très grande quantité de produit hydrolysé **18** est formée et on relève une nouvelle fois la présence des sous-produits **S16** et **41**.

Ce ligand étant très coordinant, une autre réaction test a été réalisée dans le THF, en espérant que ce dernier ne vienne pas perturber la potentielle induction de chiralité (voir Schéma 57).

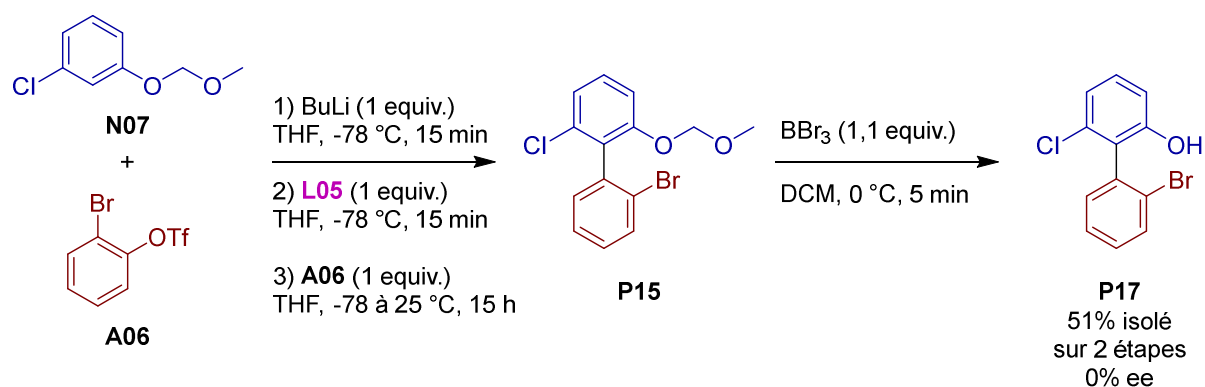


Schéma 57 : Evaluation de l'iPr-bisox dans le THF

A cause de sa très faible polarité, le produit de couplage **P15** a dû être post-fonctionnalisé pour pouvoir être analysé en HPLC chirale. Le rendement global est intéressant bien que réduit de moitié comparé à la version achirale (voir Tableau 7, entrée 3), mais le biaryle **P17** obtenu est racémique. Cette absence de richesse énantiomérique peut s'expliquer par une mauvaise transmission de l'information chirale par le ligand au cours de la réaction. Rien ne prouve cependant que le ligand se soit coordonné correctement aux espèces lithiées durant la réaction, ce qui pourrait également expliquer l'absence de stéréosélectivité. Quoi qu'il en soit, le ligand **L05** ne semble pas faire partie des meilleurs candidats pour la réussite du projet.

Plusieurs ligands diaminés ont été introduits dans des réactions de couplages impliquant différents substrats. A l'exception de certains exemples, une tendance générale de baisse des rendements est observée lorsque les ligands sont ajoutés. De plus, aucun des ligands énantiopurs testés **L04** ou **L05** n'a permis d'obtenir de biaryles atropoenrichis. Face à ces résultats plus que mitigés, un changement de stratégie s'impose quant au choix du ligand.

b. Diéthers

De nombreux composés chiraux dérivés de diols peuvent être utilisés comme source de chiralité.²²¹ Devant les résultats non convaincants donnés par les amines et étant données les qualités reconnues des diéthers, cette nouvelle famille de ligands a été testée (voir Figure 16).

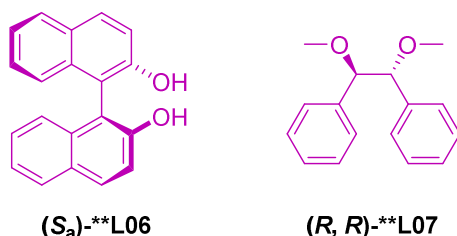
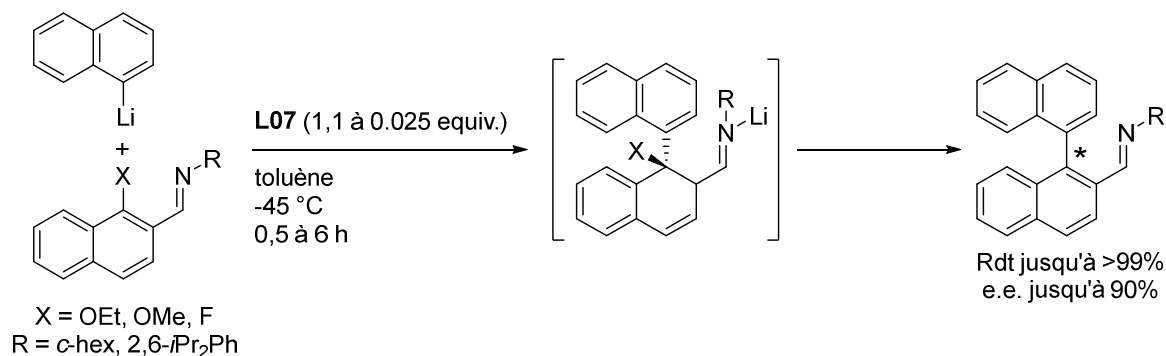


Figure 16 : Ligands bidentates oxygénés évalués pour le couplage aryne

Les essais ont été réalisés avec le dianion du BINOL **L06**, l'un des réactifs chiraux les plus répandus.⁹⁵ Le choix du dianion a été motivé par les résultats obtenus dans la série précédente, le ligand **L03** possédant également une structure binaphtyle s'était révélé insoluble dans les conditions réactionnelles (voir Tableau 11). Un dérivé d'un autre composé chiral très répandu, l'hydrobenzoïne,²²² a également été testé sous sa forme *O,O'*-diméthylée : le diéther de Tomioka **L07**. Ce ligand a donné de très bons résultats dans diverses réactions asymétriques mettant en jeu des espèces lithiées pour obtenir des biaryles atropoenrichis (voir Schéma 58).^{115,173}

K. Tomioka *et al.*



A. Alexakis *et al.*

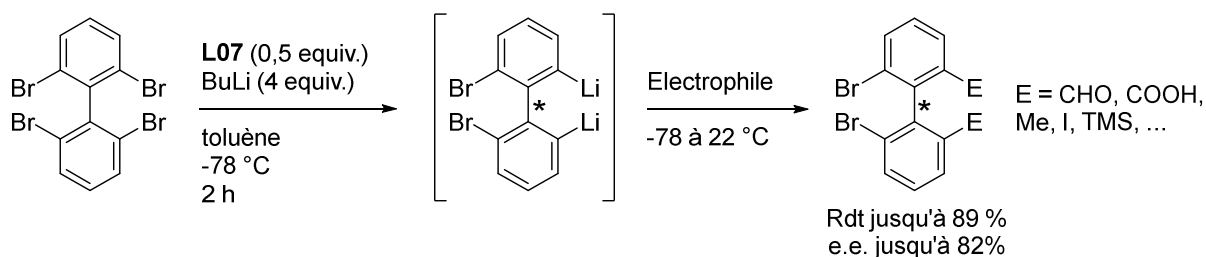
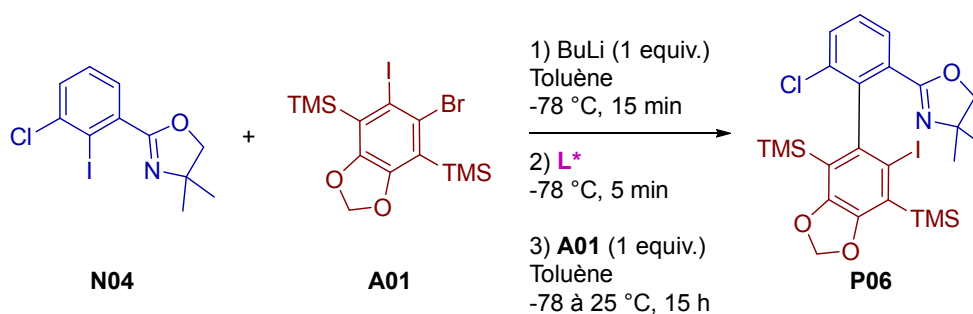


Schéma 58 : **L07** utilisé comme inducteur de chiralité pour obtenir des biaryles atropoenrichis

Développé par K. Tomioka, **L07** lui a permis de réaliser des réactions de substitutions nucléophiles aromatiques pour obtenir des binaphtyles avec d'excellents rendements et de très bonnes richesses énantiomériques. Cet exemple est d'ailleurs le seul reporté à ce jour permettant de synthétiser des biaryles atropoenrichis par couplage aryle-aryle énantiosélectif sans faire intervenir de métaux de transition. Le groupe d'A. Alexakis a également utilisé ce ligand pour ses travaux sur la désymétrisation de biaryles. Parmi les nombreux ligands testés, le diéther de Tomioka **L07** s'avère être le plus sélectif.^{115,223-226} Bien que cette stratégie d'approche à des biaryles atropoenrichis soit à première vue bien différente de celle du couplage aryne qui est basée sur le couplage aryle-aryle direct, des aspects mécanistiques pourraient rendre l'analogie avec les travaux d'Alexakis bien plus proche qu'en apparence. Cet aspect sera discuté dans la prochaine section avec la compétition entre les différents phénomène stéréoinducteurs. De plus, ces exemples ont été réalisés en présence d'une quantité catalytique de **L07**, qui est l'un des objectifs de ce projet. Pour ces raisons, ces deux ligands ont été évalués pour le couplage aryne énantiosélectif (voir Tableau 13).



Entrée	L* (equiv.)	Rdt P06 (%)	ee (%)
1 ^a	L06 (0,2)	71	0
2	L07 (0,2)	67	0
3	L07 (1,0)	60	11
4	-	91	-

^a **L06** préalablement déprotoné avec 2 équivalents de BuLi.
Ajout de 10% de THF pour solubiliser le complexe avant canulation

Tableau 13 : Influence de ligands bidentates oxygénés sur le couplage aryne

Bien que les rendements obtenus soient inférieurs au rendement sans ligand (entrée 4), ces derniers sont satisfaisants et exploitables. L'utilisation du ligand **L07** en quantité stœchiométrique a permis d'obtenir un produit de couplage avec un début d'excès énantiomérique de 11% (entrée 3). En revanche, son utilisation en quantités substœchiométriques a abouti à l'obtention d'un mélange racémique (entrée 2), au même titre que **L06** (entrée 1). Pour ce dernier, l'absence d'excès énantiomérique pourrait être justifiée par l'ajout de THF, nécessaire à la solubilisation du complexe dianionique.

Suite aux premiers essais d'introduction de ligands, une baisse générale des rendements a été observée. Cette tendance est d'autant plus accentuée pour les ligands diaminés, qui par ailleurs n'ont pas permis d'obtenir de biaryles énantiométriques. L'emploi du diéther de Tomioka **L07** a conduit à l'obtention d'un biaryle atropoenrichi avec un excès énantiomérique de 11%, validant ainsi le concept du couplage aryne atropoénantiosélectif. Cette valeur encourageante est toutefois trop faible pour être exploitable à l'heure actuelle. Elle devrait cependant pouvoir être augmentée en optimisant les différents paramètres réactionnels.

5. Optimisation des paramètres réactionnels

Après avoir introduit divers ligands dans des réactions de couplage, seul le diéther de Tomioka **L07** a permis de mesurer un excès énantiomérique non nul, mais qui reste cependant faible. Dans le but d'augmenter la sélectivité de la réaction, divers paramètres ont été optimisés.

a. Optimisation du pronucléophile

Le premier excès énantiomérique a été mesuré en utilisant le partenaire de couplage **N04**. Ce précurseur a pour particularité de posséder un groupement oxazolin-2-yl très coordonnant en *ortho* de la position lithiée,^{216,227} ce qui a pour avantage de stabiliser l'intermédiaire aryllithié **[I]**. En contrepartie, ce groupement diminue vraisemblablement le transfert de l'information chirale en rentrant en compétition avec le ligand pour coordiner les intermédiaires lithiés **[I]** et **[III]**. Dans le but de contrer ce potentiel phénomène et de valider ou non cette hypothèse, le design du pronucléophile a été repensé. De façon similaire, le partenaire de couplage **N05** a également été écarté pour éviter la coordination intramoléculaire compétitive entre le lithium et le groupement pyridine. De nouveaux partenaires de couplage ont donc été synthétisés (voir Figure 17).

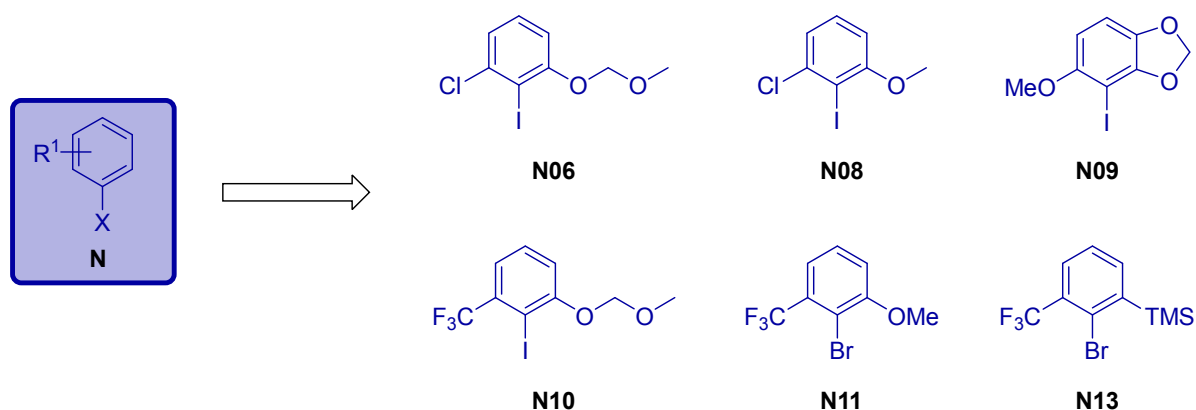
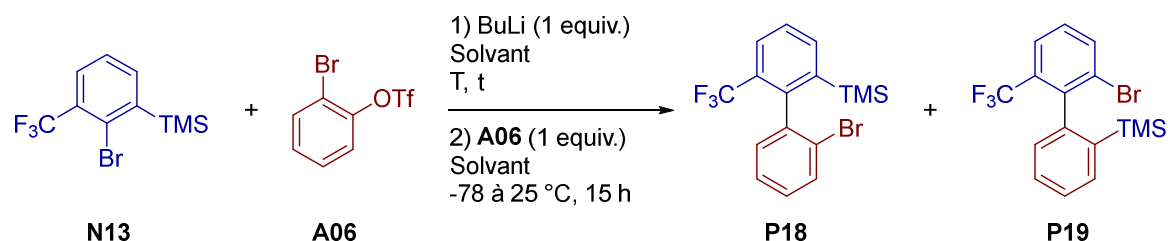


Figure 17 : Nouveaux pronucléophiles pour le couplage aryne énantiosélectif

Dans un premier temps le pronucléophile **N08** a été choisi. Dépourvu de tout groupement permettant une coordination intramoléculaire,¹³⁸ ce précurseur n'a cependant pas pu être synthétisé (voir III.2.a.iv). Pour pallier au problème de stabilité de l'espèce lithiée, le groupement méthyle a été remplacé par un méthoxyméthyle pour donner **N06**. Cette stratégie s'est révélée payante puisque le précurseur a pu être synthétisé avec un très bon rendement (voir III.2.a.iii). Impliqué dans des réactions de couplage, ce précurseur donne de très bons rendements dans le THF (voir Tableau 7) mais aucun produit de couplage n'a pu être formé dans le toluène. Le problème est imputable au groupement méthoxyméthyle qui ne stabilise pas suffisamment l'intermédiaire lithié **[I]**, ce qui conduit à l'élimination du chlore et à une dégradation du mélange réactionnel.

Pour éviter ce problème d'élimination du groupement en position *ortho*, le chlore a été remplacé par un groupement trifluorométhyle pour former le composé **N10**. Ce composé n'a cependant pas pu être

exploité à cause d'une compétition entre les deux substituants, conduisant à des régioisomères lors de l'étape de métallation (voir III.2.a.vi). Le choix s'est ensuite porté sur le pronucléophile **N13**, qui a pu être introduit dans des réactions de couplages (voir Tableau 14).

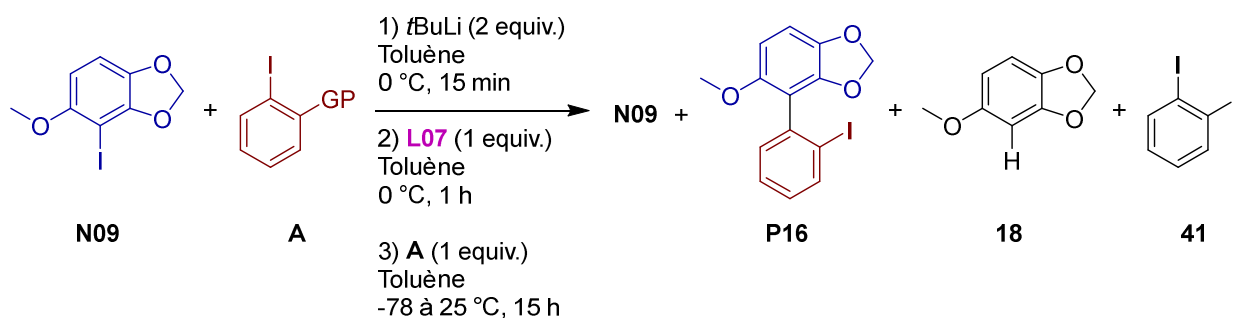


Entrée	Solvant	T (°C)	t (min)	Rdt P18 (%)	Rdt P19 (%)
1	THF	-78	15	0	99
2	Toluène	-78	30	0	0

Tableau 14 : Evaluation du pronucléophile **N13**

Le produit de couplage **P18** n'a pas été formé dans le toluène, seul le précurseur **N13** a été récupéré, malgré un échange Br/Li complet (entrée 2). Dans le THF, le produit de couplage a été isolé quantitativement, au détail près qu'une migration du groupement TMS a été observée, formant le composé **P19**. Cette migration peut s'expliquer par la différence de stabilité entre les deux précurseurs biaryllithiés de **P18** et **P19**. Passant par un intermédiaire silicium pentavalent, la migration du groupement TMS s'accompagnerait de la racémisation du produit de couplage en présence d'un ligand. Le recours à un groupement TMS a donc été abandonné, au profit du précurseur **N09**.

Les substituants du partenaire de couplage **N09** ont été choisis pour contrer tous les problèmes rencontrés jusqu'alors. Il ne possède pas de groupement coordinant et ses substituants ne devraient pas conduire à la formation de sous-produits. Une fois synthétisé à partir du sésamol (voir III.2.a.v), il a été introduit en couplage (voir Tableau 15).



Entrée	GP	A	Conversions RMN ¹ H (%)			Rdt 41 (%)
			N09	P16 (% ee)	18	
1	Br	A07	13	11 ^a (10)	59	50
2	OTf	A05	34	43 ^b (10)	23	42

^a 13% isolé ; ^b 30% isolé

Tableau 15 : Evaluation du pronucléophile **N09**

Contrairement aux résultats mitigés observés précédemment (voir Tableau 12 et Schéma 56), le précurseur **N09** donne des résultats plus intéressants en présence du diéther de Tomioka **L07**. Les excès énantiomériques sont de l'ordre de 10%, à l'instar du pronucléophile **N04** (voir Tableau 13). Une grande quantité de diiodobenzène **41** a également été formée et le thioéther **S16** a une nouvelle fois été détecté. Une dernière observation concerne l'augmentation significative du rendement en passant du précurseur d'aryne **A07** au **A05**, alors que ce dernier avait été jugé trop réactif auparavant (voir III.3.c).

Le choix du partenaire de couplage **N09** s'est révélé judicieux, ses substituants n'ayant pas conduit à la formation de sous-produits autres que ceux habituellement observés. Le produit de couplage obtenu n'est pas racémique mais l'excès énantiomérique n'a pas été augmenté malgré l'absence de substituants coordinants. La taille relative des substituants pourrait expliquer ce manque de sélectivité (voir Figure 18).

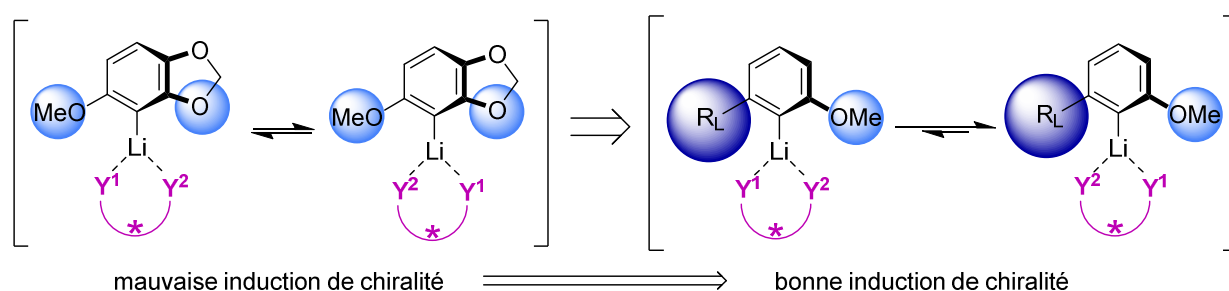
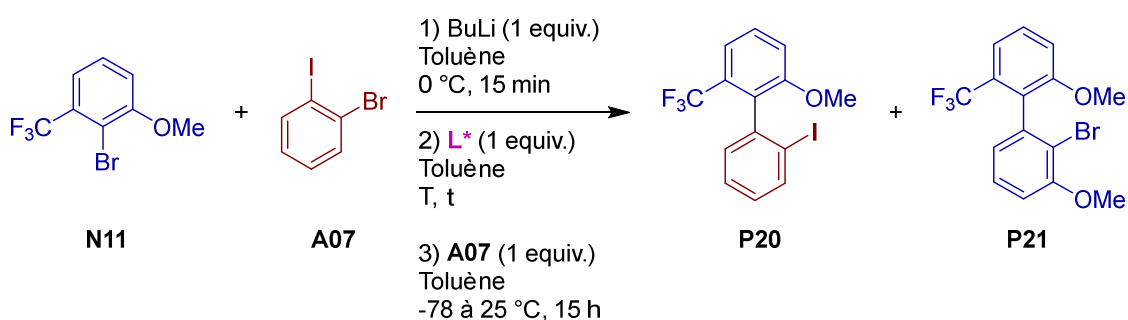


Figure 18 : Influence de la taille relative des substituants sur le nucléophile

Le ligand possède plusieurs possibilités pour se coordonner à l'intermédiaire aryllithié **[I]**, chacune conduisant à un complexe de géométrie différente, bien que la nature exacte des agrégats mis en jeu ne soit pas connue. Il est plausible que des substituants de tailles semblables ne favorisent pas un

complexe par rapport à l'autre et que les deux soient présents dans le milieu réactionnel, chacun conduisant à un des énantiomères et expliquant le faible excès énantiomérique mesuré. L'introduction d'un substituant plus volumineux pourrait discriminer les deux complexes et favoriser la formation de l'un des deux, conduisant à l'obtention d'un produit de couplage plus énantiomériquement enrichi. Ce raisonnement est ici basé sur des agrégats monomériques pour plus de clarté, mais l'hypothèse peut également être formulée sur des agrégats plus complexes de type dimère, tétramère...

Pour tenter de valider ce modèle, de nouveaux substituants ont été introduits sur le partenaire de couplage pronucléophile en prenant en compte leurs facteurs *B*. Ce paramètre a été introduit et étudié par le groupe de Schlosser pour permettre de prédire l'encombrement stérique de divers substituants aromatiques.^{100,228} Le précurseur **N11** qui possède un groupement trifluorométhyle environ deux fois plus volumineux que le groupement méthoxy a ainsi été synthétisé puis introduit dans des réactions de couplages (voir Tableau 16).



Entrée	L*	T (°C)	t (min)	Rendements isolés (%)	
				P20 (% ee)	P21
1	-	-	-	46 (-)	0
2	L04	-78	60	traces (ND)	0
3	L07	0	30	59 (5)	13

Tableau 16 : Evaluation du pronucléophile **N11**

Le rendement obtenu en l'absence de ligand est satisfaisant (entrée 1). Alors que la spartéine **L04** n'a pas permis d'isoler de produit, le rendement a augmenté en présence du diéther de Tomioka **L07** (entrées 2 et 3). Le produit de couplage **P20** a été isolé avec un rendement de 59%, accompagné de la présence du sous-produit **P21**, fruit de la substitution formelle du groupement trifluorométhyle par le lithien issu de **N11**. Les raisons conduisant à la formation de **P21** ne sont pas connues et ce sous-produit n'a jamais été détecté dans aucune des autres réactions impliquant le partenaire de couplage **N11**.

Il est intéressant de noter que l'excès énantiomérique a diminué suite à ce couplage pour tomber à 5%, remettant en question l'hypothèse précédemment formulée de choisir des substituants de tailles différentes sur le partenaire de couplage pronucléophile pour améliorer l'atroposélectivité. Un paramètre n'a cependant pas été pris en compte jusqu'alors, à savoir l'encombrement stérique apporté par le précurseur d'aryne qui, vraisemblablement, stabilise configurationnellement l'intermédiaire biaryllithié **[III]** (voir Figure 19).

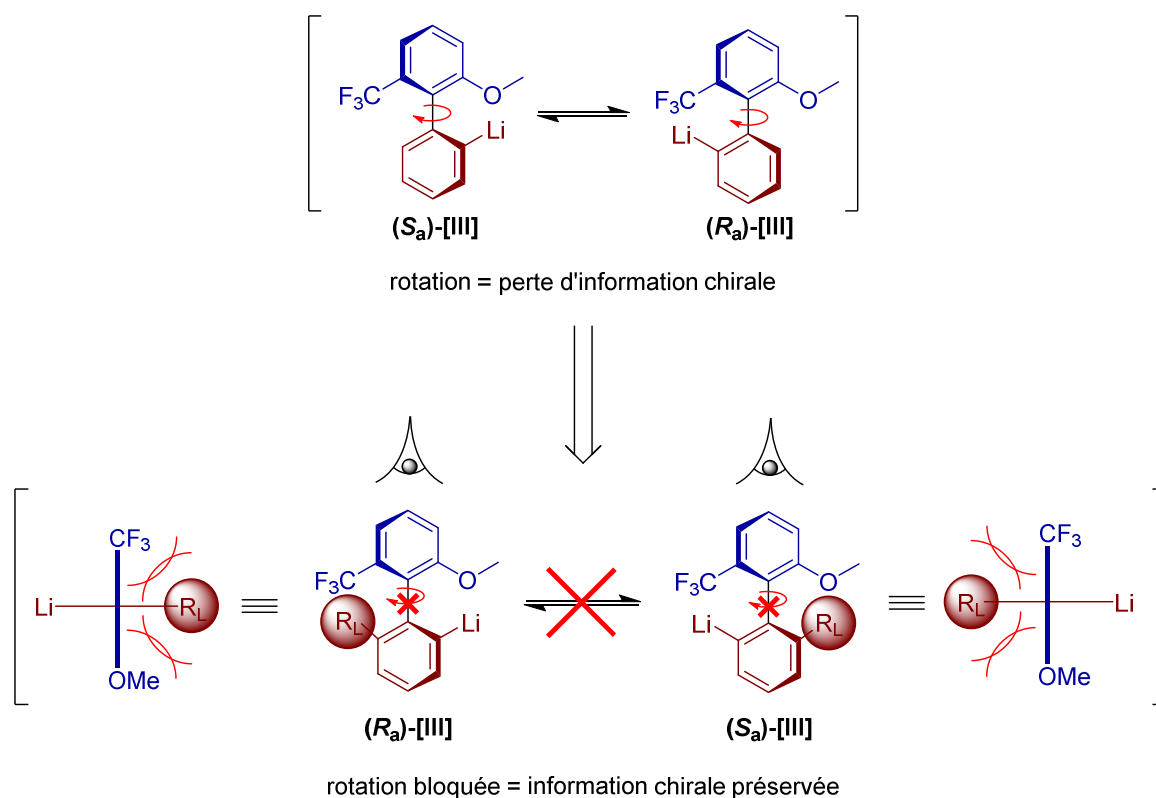


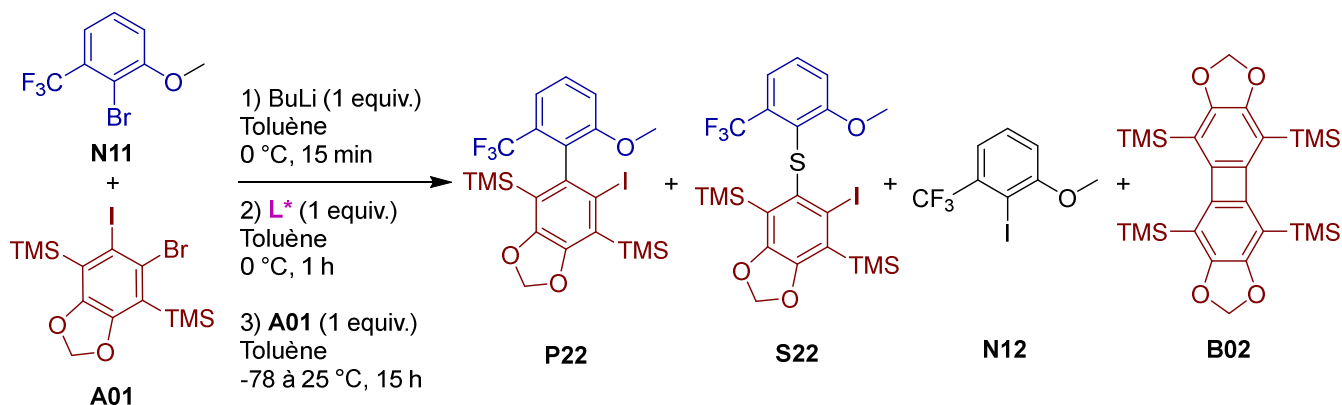
Figure 19 : Blocage de la rotation autour de l'axe de chiralité par introduction de substituents encombrants

Dans la série précédente aucun substituant n'était présent sur la partie aryne, ce qui a pu avoir deux conséquences. Dans le premier cas, à cause du manque d'encombrement stérique de l'électrophile qui ne favorise aucun angle d'attaque, l'addition nucléophile de **[I-L*]** sur le benzyne peut ne pas être sélective. Dans le second cas, en considérant que cette même attaque ait été sélective, l'intermédiaire **[III-L*]** atropoenrichi peut s'épimériser au niveau de l'axe biarylique, toujours à cause du manque d'encombrement stérique. Dans les deux cas, de nouveaux phénomènes peuvent avoir lieu :

- ❖ Le ligand peut se décoordonner de **[III-L*]**, diminuant encore plus l'encombrement stérique autour de l'axe biarylique et accentuant l'épimérisation.
- ❖ Les deux diastéréoisomères du complexe **[III-L*]** peuvent s'équilibrer et l'un pourrait être plus stable que l'autre, conduisant à un dédoublement thermodynamique dynamique (voir Figure 9).
- ❖ L'un des diastéréoisomères du complexe **[III-L*]** peut piéger l'halogène du précurseur d'aryne plus rapidement que l'autre, conduisant à un dédoublement cinétique dynamique (voir Figure 9).

En plus de considérer ces différentes possibilités, il faut noter que ces phénomènes de stéréodiscrimination peuvent aller à l'encontre les uns des autres. Par exemple, le diastéréoisomère formé minoritairement suite à l'attaque nucléophile de **[I-L*]** peut être ensuite favorisé par l'un des scénarios de dédoublements dynamiques. Dans un autre cas de figure, les deux scénarios de dédoublements dynamiques peuvent chacun favoriser l'un des deux diastéréoisomères, selon le principe de Curtin-Hammett,²²⁹ et ainsi contribuer à l'érosion de l'enrichissement atropoisomérique du mélange final. Enfin, la température de réaction n'étant pas constante, la prévalence de chacun des phénomènes présentés peut varier au cours de la réaction.

Pour tester ces hypothèses d'une possible équilibration des atropoisomères, le précurseur d'aryne **A01** précédemment utilisé et substitué par des groupements volumineux a été couplé avec le pronucléophile **N11** (voir Tableau 17).



Entrée	L*	Rdt P22 (%)	ee (%)	Analyses RMN + GC-MS		
				S22 ?	N12 ?	B02 ?
1	-	89	-	non	non	non
2	L04	traces	ND	oui	majoritaire	oui
3	L07	55	17	~ 10%	non	non

Tableau 17 : Influence de l'encombrement stérique sur les partenaires de couplages

Bien que la forme lithiée de **N11** forme des agrégats insolubles dans le toluène, le produit de couplage est obtenu avec un très bon rendement de 89% (entrée 1). Concernant l'utilisation de la spartéine **L04**, elle ne permet toujours pas d'obtenir de produit de couplage en quantités exploitables (entrée 2). Le thioéther **S22** est formé en plus grande quantité que **P22** et les composés **N12** et **B02** sont les produits majoritaires de la réaction, bien qu'ils n'aient pas pu être quantifiés. La formation de **N12** atteste de la bonne lithiation de **N11**, dont le caractère nucléophile de la forme lithiée semble inhibé par la spartéine **L04**. Ce phénomène sera débattu plus en détail ultérieurement (voir III.6.c).

Contrairement à la série précédente, l'ajout de diéther de Tomioka **L07** diminue significativement le rendement (entrée 3). En contrepartie, l'excès énantiomérique a été augmenté pour atteindre 17%, contre 5% avec le précurseur d'aryne non encombré **A07** (voir Tableau 16, entrée 3). En considérant le facteur *B* de Schlosser pour chacun des substituants de **P22**,¹⁰⁰ il est possible d'estimer la barrière de rotation de l'intermédiaire biaryllithié correspondant :

$$\Delta G_{\text{rot}}^{\ddagger}([\text{III-L}^*]_{\text{P22}}) \approx B(\text{CF}_3) + B(\text{OMe}) + B(\text{TMS}) + B(\text{Li-L}^*) \approx 10,5 + 5,6 + 10,4 + ? \approx 26.5 \text{ kcal.mol}^{-1}$$

La barrière de stabilité configurationnelle des biaryles étant estimée à 22 kcal.mol⁻¹ à température ambiante ($t_{1/2} = 1000 \text{ s}$ à 25 °C),¹⁰² la forme lithiée de **P22** ne devrait pas permettre d'épimérisation de l'axe biarylique dans les conditions réactionnelles. La température de la réaction est en effet plus basse et les calculs sont sous-estimés en ne prenant pas en compte la contribution du lithium coordonné comme substituant. En considérant ce point, il est possible d'affirmer que la stéréosélectivité de 17% obtenue pour **P22** est principalement due à l'attaque sélective de l'aryllithien **[I-L*]** sur l'aryne **[II]**, la barrière de rotation étant trop élevée pour envisager un atropoenrichissement grâce aux scénarios de dédoublements dynamiques.

Le même calcul effectué pour le précurseur lithié de **P20** donnant une barrière de rotation d'environ 17 kcal.mol⁻¹, il est possible que ce dernier s'épimérise au moins partiellement dans les conditions réactionnelles. Il est par conséquent difficile de conclure quant à la contribution des différents scénarios précédemment proposés pour ce biaryle.

Ces résultats tendent à valider les hypothèses préalablement formulées concernant l'introduction de groupements encombrants sur les deux partenaires de couplage, tout en prenant garde à différencier les deux positions *ortho* sur le pronucléophile d'un point de vue stérique. Ces conclusions sont toutefois à prendre avec des réserves, tous les scénarios n'ayant pas été explorés et le sous-produit **S22** contaminant l'échantillon du produit de couplage analysé **P22**.

Le partenaire de couplage pronucléophile a été modifié pour ne plus conduire à la formation de sous-produits dus aux réactions parasites de ses substituants. Ainsi les partenaires de couplages **N09** et **N11** semblent les plus adaptés pour la suite du projet, même si aucune preuve n'a été apportée concernant la perte d'information chirale due aux propriétés coordinantes de **N04**.

De nombreux sous-produits sont formés et compliquent les purifications et les analyses des produits de couplages. Néanmoins, l'hypothèse selon laquelle le blocage de la rotation de l'axe biarylique sur l'intermédiaire biaryllithié **[III]** conduirait à une augmentation de la stéréosélection semble validée. Le précurseur d'aryne **A01** convient parfaitement pour bloquer cette rotation et est de plus très réactif. Il serait toutefois intéressant de développer de nouveaux précurseurs pour faire varier la structure des produits de couplage et mieux comprendre leur influence sur la réaction.

b. Optimisation du précurseur d'aryne

Les précurseurs d'arynes ont été classés par réactivité en fonction de la faculté de leur système « X/GP » à générer l'aryne rapidement (voir III.3.c). Dans la section précédente, la conclusion a été tirée qu'il serait préférable d'encombrer la position adjacente de la liaison triple pour que le substituant se retrouve en position *ortho* de l'axe biarylique et contribue ainsi au blocage de la rotation des intermédiaires biaryllithiés, permettant d'obtenir de meilleurs excès énantiomériques

Compte tenu de la régiosélectivité des attaques nucléophiles sur les arynes, (voir Chap1.IV.2), il est toutefois nécessaire de fonctionnaliser les deux positions en *ortho* de la liaison triple pour bloquer la rotation de l'axe sur l'intermédiaire biaryllithié **[III]** (voir Figure 20).

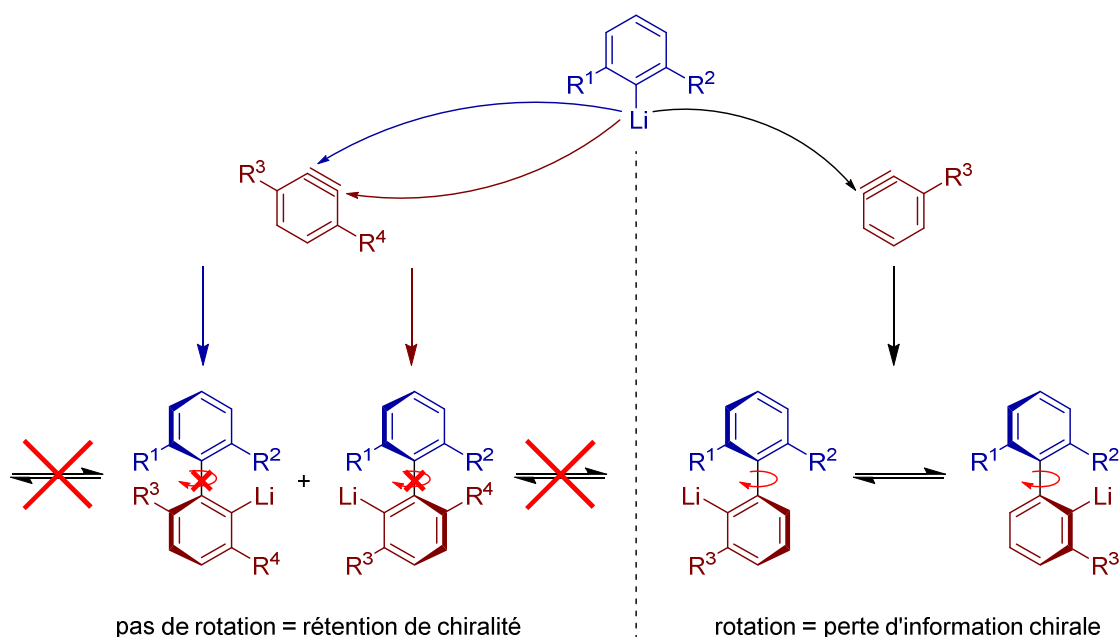


Figure 20 : Introduction de substituents encombrants sur le précurseur d'aryne

La monosubstitution d'un aryne en *ortho* conduira majoritairement à une attaque nucléophile en position *meta*, n'empêchant pas la rotation de l'axe et donc l'épimérisation. La double fonctionnalisation réglerait le problème de la rotation mais conduirait à la formation de deux régioisomères, dont la séparation et l'analyse ne seront pas aisées. Pour éviter ce souci, il est préférable d'introduire des substituents R₃ et R₄ identiques. La synthèse du précurseur en sera également facilitée.

En réponse à ces critères, trois précurseurs d'aryne fonctionnalisés ont été synthétisés (voir Figure 21).

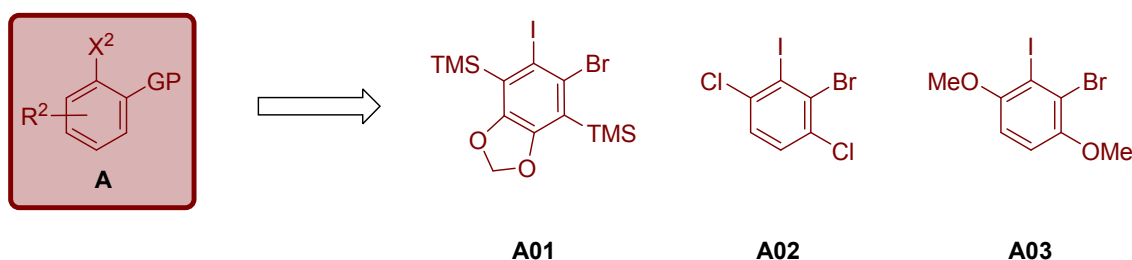


Figure 21 : Précurseurs d'aryne encombrés

Le précurseur d'aryne **A01** possède de nombreux avantages. En plus d'être facilement synthétisable,¹⁵⁵ plusieurs réactions ont d'ores et déjà été réalisées avec ce partenaire qui a montré une bonne réactivité et dont les substituents ne participent pas à des réactions parasites. De plus, son design offre la possibilité de post fonctionnaliser le produit de couplage de façon sélective.¹⁵⁸

Le partenaire de couplage **A02** a également été synthétisé aisément en une étape à partir d'un précurseur commercial (voir III.2.a.i). Il a ensuite été introduit dans des réactions de couplage (voir Schéma 59).

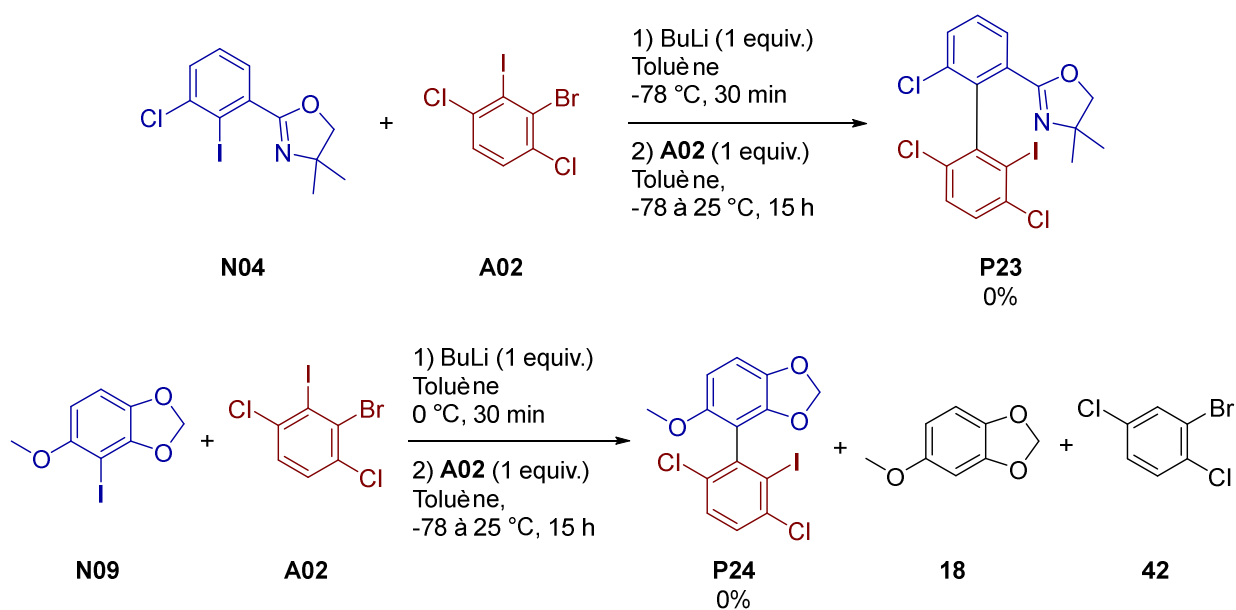


Schéma 59 : Evaluation du précurseur d'aryne **A02**

Les deux réactions dans lesquelles **A02** a été engagé n'ont fourni aucune trace des produits de couplages souhaités **P23** et **P24**. La formation du sous-produit **42** atteste néanmoins la formation de l'intermédiaire lithié de **A02**. Cette forme lithiée étant probablement stabilisée par les atomes d'halogènes environnants, l'aryne ne peut être formé à défaut d'élimination de LiBr. Ce précurseur d'aryne ne semble donc pas adapté.

Après une synthèse délicate (voir III.2.b.i), le partenaire de couplage **A03** a été isolé et évalué avec **N04** (voir Schéma 60).

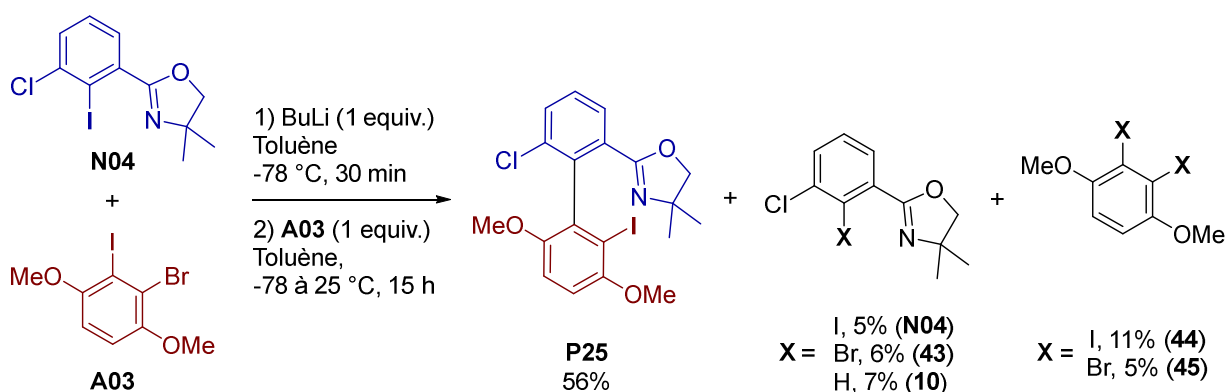


Schéma 60 : Evaluation du précurseur d'aryne **A03**

Le produit de couplage **P25** a été isolé avec un rendement acceptable de 56%. De nombreux sous-produits ont toutefois été formés avant même l'introduction de ligands. Outre ce problème, le principal frein à l'utilisation de ce précurseur est sa très mauvaise solubilité. Pour être dissout, il a en effet nécessité trois fois plus de solvant à température ambiante que la réaction n'en requiert habituellement à -78 °C. Tous ces inconvénients ont contribué à l'abandon de ce précurseur.

Bien que de nouveaux composés aient été évalués, aucun d'entre eux ne semble égaler les propriétés de **A01**. Seul ce dernier sera donc conservé.

c. Optimisation du ligand

Les deux partenaires de couplage ont été optimisés pour permettre d'obtenir des biaryles avec des structures variées. Pour l'heure, seul le diéther de Tomioka a permis d'obtenir des biaryles légèrement énanti enrichis. Dans l'optique d'améliorer cet excès, le (1S,2S)-1,2-diméthoxycyclohexane (**L08**) a été synthétisé¹⁹⁷ puis évalué (voir Figure 22).

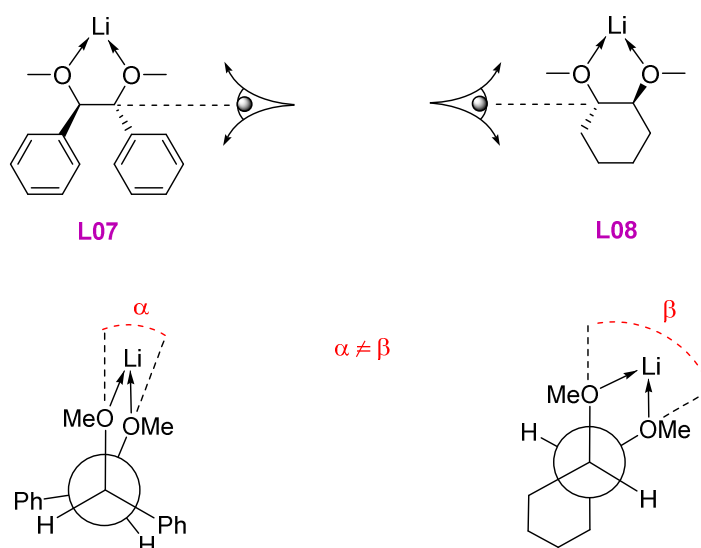
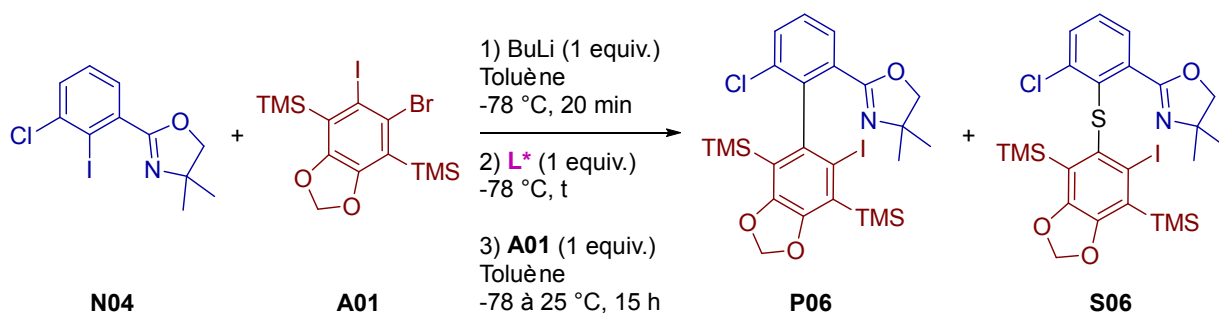


Figure 22 : Angles dièdres du diéther de Tomioka et du diméthoxycyclohexane

Bien qu'étant un dérivé de 1,2-diol et de symétrie C_2 au même titre que le diéther de Tomioka, il est peu probable que **L08** ait la même conformation que **L07**. Sa rigidité cyclique devrait permettre à **L08** d'adopter une conformation *gauche* sensiblement différente de celle de **L07** une fois le lithium complexé, avec un angle β plus ou moins proche de 60° en considérant une conformation *chaise* du squelette cyclohexane avec les groupements méthoxy en positions équatoriales. En ce qui concerne **L07**, la répulsion des deux groupements phényle lui ferait adopter une conformation *éclipsée* avec un angle α très inférieur à 60° .^{169,230} L'aptitude de **L07** à réaliser des interactions d'empilement π (π -stacking) contrairement à **L08** pourrait également contribuer à l'obtention de résultats différents entre les deux ligands.

Pour vérifier cette hypothèse, **L08** a été introduit dans certaines réactions de couplages précédemment développées (voir Tableau 18).

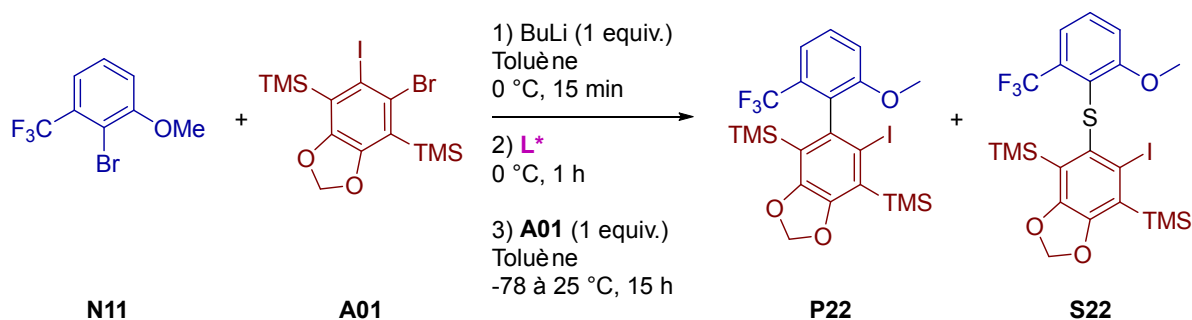


Entrée	L*	t (min)	Rdt P06 (%)	
			(% ee)	Rdt S06 (%)
1	L07	5	60 (11)	ND
2	L08	60	12 (15)	7
3	-	-	91 (-)	0

Tableau 18 : Influence du diméthoxycyclohexane avec un nucléophile coordonnant

Une diminution très nette du rendement est constatée lors de l'utilisation du nouveau ligand **L08** (entrée 2). Une grande quantité du précurseur d'aryne **A01** qui n'a pas réagi a été retrouvée, ainsi que du nucléophile hydrolysé **10**. L'excès énantiomérique a été augmenté à 15%, valeur non significative par rapport à la précédente et qui de plus a été mesurée en présence du thioéther **S06** contaminant l'échantillon.

Un nouvel essai a été réalisé avec le pronucléophile précédemment optimisé **N11** pour déterminer si le manque de sélectivité est imputable au groupement coordonnant oxazolin-2-yl (voir Tableau 19).



Entrée	L* (equiv.)	Rdt P22 (%)	
		(% ee)	Rdt S22 (%)
1	L07 (1)	55 (17)	12
2	L07 (2)	26 (14)	11
3	L08 (1)	54 (16)	13
4	-	89 (-)	0

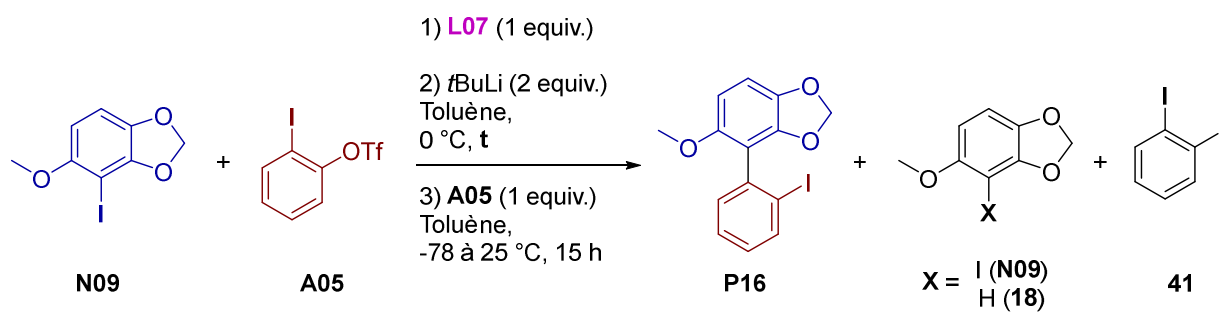
Tableau 19 : Influence du diméthoxycyclohexane avec un nucléophile non coordonnant

Une nouvelle fois, le rendement en produit de couplage **P22** est significativement inférieur au rendement sans ligand (entrées 3 et 4), mais cette fois-ci égal à celui obtenu avec le diéther de Tomioka **L07** (entrée 1), contrairement à la série précédente. L'excès énantiomérique est de nouveau sensiblement identique (entrées 1 et 3), remettant en question l'hypothèse concernant la baisse de transmission d'information chirale à cause de la présence de groupements coordinants sur le partenaire pronucléophile. L'introduction de deux équivalents de ligands **L07** a également été testée (entrée 2). Elle ne s'est pas révélée bénéfique pour la sélectivité et s'est même révélée préjudiciable pour le rendement.

D'après ces résultats, le ligand **L08** ne semble pas plus adapté que **L07** pour transférer la chiralité aux biaryles. Ce dernier étant UV actif, cristallin et donc plus facile à manipuler, il sera préféré à **L08** pour les futures optimisations. A défaut d'avoir trouvé un meilleur ligand que le diéther de Tomioka, il reste d'autres paramètres à évaluer pour améliorer les résultats.

d. Temps de réaction

Les designs de chaque partenaire de couplage et du ligand ont été optimisés pour améliorer les rendements et la sélectivité des couplages, sans grand succès. La solution peut se trouver dans l'optimisation des paramètres physiques de la réaction, à commencer par le temps de réaction (voir Tableau 20).



Entrée	t (min)	Conversions RMN ¹ H (%)			Rdt 41 (%)
		P16 (% ee)	N09	18	
1	15	43 (10) ^a	34	23	42
2	120	36 (10) ^b	43	22	40

^a 30% isolé ; ^b 14% isolé

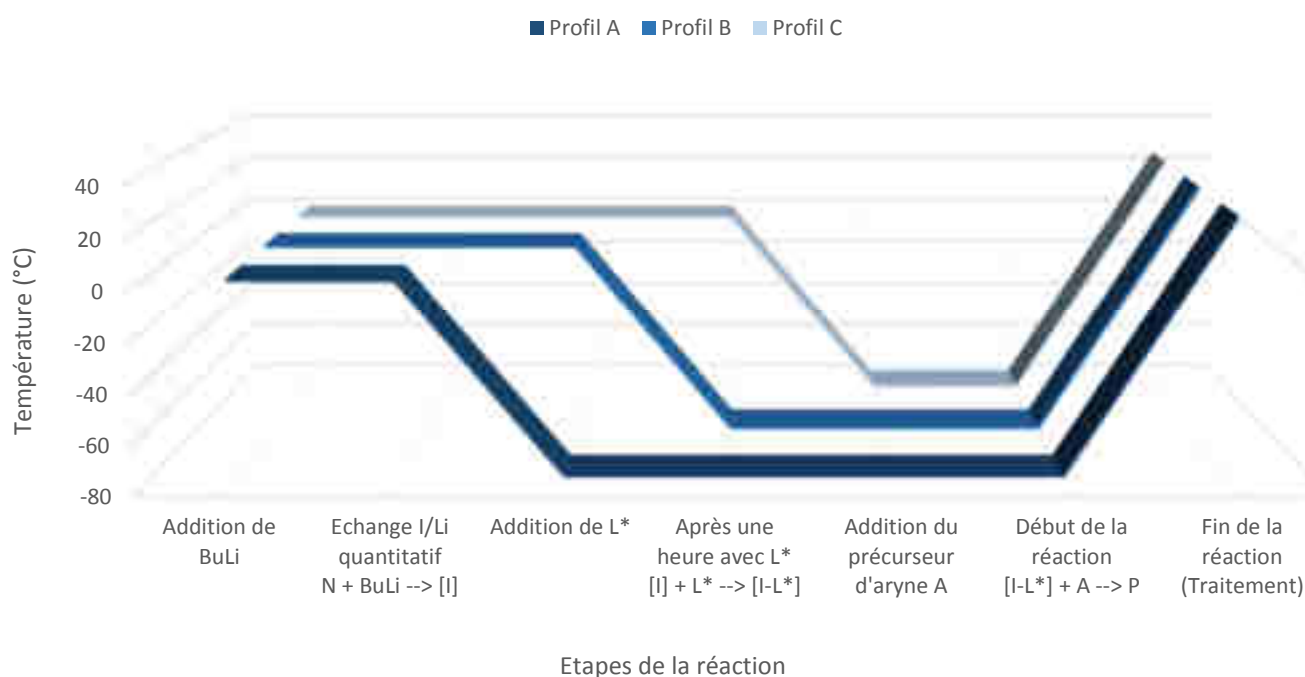
Tableau 20 : Influence du temps de réaction

Ces résultats semblent indiquer qu'il n'est pas nécessaire de laisser l'intermédiaire aryl-lithié longtemps en présence du ligand pour que la coordination ait lieu. La sélectivité est inchangée et de façon surprenante le rendement est légèrement inférieur quand la réaction est prolongée. A noter que dans ces réactions, le ligand **L07** a été introduit avant l'ajout de *t*BuLi et non après échange I/Li avec le partenaire de couplage **N09**. Du diiodobenzène est une nouvelle fois généré en grandes quantités ainsi que du nucléophile hydrolysé **18**. Une grande partie du pronucléophile **N09** est également régénérée durant la réaction de couplage.

Le temps de réaction ne semble pas affecter outre mesure les résultats du couplage. Si ce paramètre n'influence pas la réaction, qu'en est-il de la température ?

e. Température de réaction

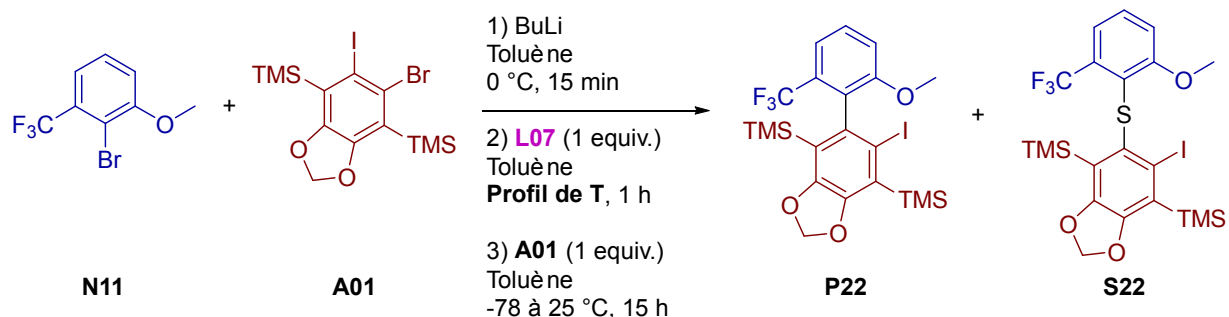
Si la coordination du ligand à l'aryllithien ne semble pas être dépendante du facteur temps, la température à laquelle le ligand est ajouté peut avoir un rôle crucial pour la sélectivité de la réaction. Plusieurs études ont en effet démontré l'influence de la température sur la nature des agrégats lithiés en solution, et donc sur leur réactivité.^{231,232} Pour comprendre l'influence de ce paramètre, une même réaction de couplage a été réalisée en suivant différents profils de températures (voir Graphique 1).



Graphique 1 : Profils de températures en fonction des étapes de la réaction

Dans tous les profils étudiés, le ligand est ajouté après échange I/Li complet. Le mélange réactionnel est préalablement refroidi à -78 °C avant l'addition de L* pour le profil A, puis une heure est laissée au ligand pour se coordiner à l'aryllithien avant l'ajout du précurseur d'aryne. Dans le profil C, L* est ajouté à 0 °C et la coordination a également lieu à 0 °C avant que le mélange ne soit refroidi pour l'ajout du précurseur d'aryne. Le profil B est un mélange des deux premiers, le ligand étant ajouté à 0 °C puis le mélange réactionnel est immédiatement refroidi pour que la coordination ait lieu à -78 °C pendant une heure.

La réaction entre les partenaires de couplages optimisés **N11** et **A01** a été étudiée dans chacun de ces profils de températures (voir Tableau 21).



Entrée	Profil de T	Rdt P22 (%)	
		(% ee)	Rdt S22 (%)
1	A	68 (10)	12
2	B	32 (13)	12
3	C	55 (17)	13
4 ^a	-	89 (-)	0

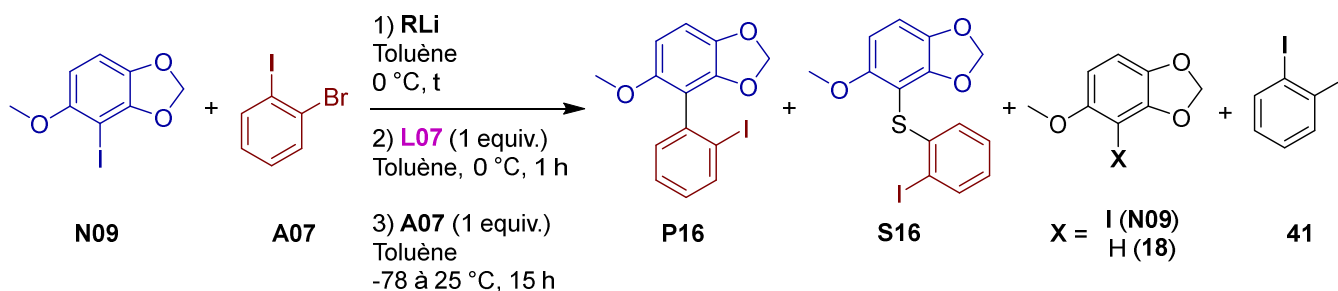
^a réaction sans ligand

Tableau 21 : Influence de la température sur le couplage

Même si les rendements obtenus sont sensiblement diminués par rapport à l'absence de ligand (entrée 4) et s'il est difficile de tirer une conclusion concernant l'influence de la température sur ce paramètre, il apparaît plus clairement que cette dernière influence la sélectivité de la réaction. Il semblerait en effet que le ligand se coordine mieux à l'aryllithien et transmette mieux l'information chirale à 0 °C avec un excès énantiomérique de 17% (entrée 3) qu'à -78 °C (entrée 1). Le profil B confirme cette tendance avec un excès énantiomérique intermédiaire (entrée 2). Ces résultats sont cependant à interpréter avec prudence car les échantillons analysés en HPLC chirale ne sont pas représentatifs de la totalité du produit (un seul tube analysé durant la chromatographie sur gel de silice) ou contaminés par le thioéther **S22**.

f. Nature de la base lithiée

L'influence de l'alkyllithien sur le couplage aryne dans le toluène a déjà été étudiée (voir III.3.d). Toutefois, l'introduction de ligands remettant en question certaines observations et l'influence du lithien sur la sélectivité de réactions asymétriques étant avérée,¹¹⁵ ce paramètre va être réévalué en présence de ligands. Pour permettre de comparer les résultats avec les tests préalablement effectués, la même réaction entre les partenaires de couplages **N09** et **A07** a été étudiée (voir Tableau 22).



Entrée	RLi (equiv.)	t (min)	L07	Conversions RMN ¹ H (%)				Rdt 41 (%)
				N09	P16 (% ee)	S16	18	
1	BuLi (1)	30	sans	11	26 (-)	8	56	0
2	BuLi (1)	30	avec	14	42 (10) ^a	10	33	3
3	sBuLi (1)	60	sans	13	18 (-)	4	64	0
4	sBuLi (1)	60	avec	24	43 (10) ^b	9	23	14
5	tBuLi (2)	15	sans	0	11 (-)	0	89	0
6	tBuLi (2)	15	avec	13	11 (10) ^c	4	59	50

^a 32% isolé ; ^b 36% isolé ; ^c 13% isolé

Tableau 22 : Influence des réactifs alkyllithiés sur le couplage aryne énantiosélectif

Lors de l'introduction de **L07**, on constate une diminution générale de la formation du produit d'hydrolyse **18**, au bénéfice d'une conversion plus importante en produit de couplage **P16**, mais également en sous-produits **N09** et **S16**. Les excès énantiomériques restent inchangés, à hauteur de 10%, quel que soit le lithien utilisé (entrées 2, 4 et 6). Un rendement nettement supérieur en sous-produit **41** est observé lors de l'utilisation de *t*BuLi comparé aux autres lithiens (entrée 6). Ce sous-produit est d'ailleurs formé uniquement en présence de ligands.

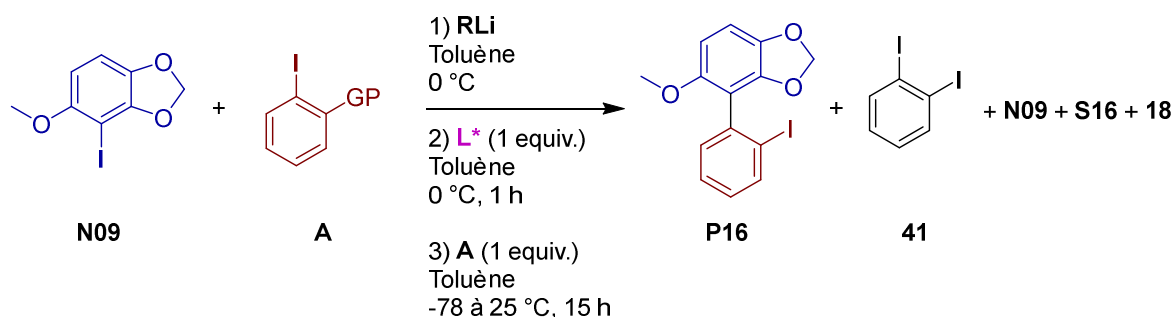
Suite aux premiers essais d'introduction de ligands, chacun des partenaires de couplage a été optimisé pour augmenter les rendements et la sélectivité des réactions. Il est difficile de dégager une tendance générale concernant l'évolution des résultats, les réactions étant très dépendantes des substrats. L'excès énantiomérique a été augmenté mais plafonne toutefois à 17% et reste donc peu exploitable. La présence de nombreux sous-produits pose des problèmes de purification et d'analyse des produits de couplages, raisons pour lesquels ces résultats doivent être interprétés avec prudence. De plus, certains de ces sous-produits pourraient avoir une influence néfaste sur le mécanisme de la réaction et ainsi diminuer les rendements et la sélectivité. Pour mieux comprendre leur influence et tenter d'éviter leur formation, il faut d'abord s'intéresser aux conditions dans lesquelles ils apparaissent.

6. Sous-produits

a. *ortho*-Diiodoarènes

Dans plusieurs exemples précédemment exposés, la formation de 1,2-diiodobenzène en plus ou moins grandes quantités a été relevée. De façon générale, ce sous-produit a été observé uniquement dans le toluène et uniquement dans des réactions de couplages faisant intervenir des ligands. Seul l'exemple faisant apparaître le dérivé d'*ortho*-diiodobenzène diméthoxylé **44** déroge à cette règle (voir Schéma 60), exemple dans lequel aucun ligand n'a été introduit.

Si leur présence ne pose pas de problèmes particuliers pour le traitement, la purification ou l'analyse des réactions, ces sous-produits impactent les rendements et soulèvent néanmoins des interrogations concernant leur formation. En effet, le mécanisme admis de la réaction de couplage aryne n'explique pas l'apparition de ce type de composé (voir Schéma 32). Pour comprendre les raisons de leur formation, il faut s'intéresser de plus près aux conditions réactionnelles (voir Tableau 23).



Entrée	RLi (equiv.)	GP	A	L*	P16 ^a (% ee)	41 ^b
1	<i>t</i> BuLi (2)	Br	A07	-	11 (-)	0
2	<i>t</i> BuLi (2)	Br	A07	L05	traces (ND)	36
3	<i>t</i> BuLi (2)	Br	A07	L07	11 (10)	50
4	<i>t</i> BuLi (2)	OTf	A05	L07	43 (10)	42
5	<i>t</i> BuLi (2)	OTf	A05	L04	13 (ND)	50 ^c
6	<i>t</i> BuLi (2)	Br	A07	L04	27 (0)	19
7	BuLi (1)	Br	A07	L04	2 (ND)	0
8	BuLi (1)	Br	A07	- ^d	31 (-)	0

^a conversion RMN ¹H (%); ^b rendement isolé (%); ^c estimation; ^d réaction réalisée avec 1 équivalent de LiI à la place du ligand

Tableau 23 : Analyse de la formation de 1,2-diiodobenzène

On constate la formation de diiodobenzène **41** dans toutes les réactions mettant en jeu un ligand et du *t*BuLi, non seulement avec le diéther de Tomioka **L07** comme vu précédemment (entrée 3 et voir Tableau 15, Tableau 20 et Tableau 22), mais également avec les ligands **L04** et **L05** (entrées 2, 5 et 6). La formation de **41** est également indépendante de la nature du groupement partant sur le précurseur d'aryne (entrées 3 et 4, 5 et 6).

En réalisant une réaction avec du BuLi en lieu et place du *t*BuLi, la formation de **41** est évitée (entrée 7). Or à la différence du BuLi, le *t*BuLi produit un équivalent de sel de lithium lors d'un échange halogène/métal. Les sels de lithium semblent donc jouer un rôle crucial dans la formation de ce sous-produit.

D'autre part, en réalisant deux expériences sans ligand mais en présence de sels de lithium *via* l'utilisation de *t*BuLi ou en ajoutant volontairement ces sels au BuLi (entrées 1 et 8), on constate l'absence de diiodobenzène **41**. La présence de sels de lithium semble donc être une condition nécessaire mais non suffisante à la formation de ces sous-produits, qui requiert également la présence d'un ligand. Cette hypothèse n'est cependant pas en adéquation avec le fait que la réaction de couplage génère elle-même des sels de lithium. Ainsi du diiodobenzène **41** devrait être observé à chaque réaction, que les sels soient introduits de manière volontaire ou non. Quoiqu'il en soit, pour mener une étude rigoureuse concernant l'implication des sels de lithium, il serait nécessaire d'utiliser des solutions de réactifs organolithiés ne contenant pas de sels.

Le partenaire de couplage pronucléophile est également impliqué dans la formation de ces sous-produits. En considérant la formation de diiodobenzène à hauteur de 50% dans la réaction entre **N09** et **A07** en présence de **L07** (entrée 3), on pourrait imaginer que le rendement maximal en diiodobenzène soit atteint. Or suite à cette réaction, du précurseur d'aryne **A07** est également récupéré à hauteur de 25%. Les atomes d'iode présents sur le sous-produit **41** ne peuvent donc venir en intégralité du précurseur d'aryne **A07**, impliquant l'intervention de l'atome d'iode du pronucléophile. Une expérience réalisée avec des partenaires de couplage radiomarqués permettrait d'évaluer la contribution de chacun dans la formation de diiodobenzène.

Une explication possible à la formation de ce sous-produit pourrait être la substitution du groupement triflate par un iode. Le groupe de C.-J. Li a en effet réalisé la synthèse de nombreux iodoarènes à partir d'aryles triflates.²³³ Le mécanisme proposé fait intervenir un échange monoélectronique photoinduit entre un ion iodure et un aryle triflate pour générer un radical aromatique après départ de l'anion triflate. Le radical est ensuite piégé par une source d'iode électrophile pour former l'iodoarène. Le groupe de J. Hu a également fait des observations similaires et a constaté la formation de diiodobenzène dans des réactions faisant intervenir des aryènes.²³⁴ Pour le couplage aryne, il est en revanche difficile d'imaginer de tels mécanismes, l'iode étant plus prompt à réaliser des coupures homolytiques que le groupement triflate, cela favoriserait la formation d'un radical aryle triflate et non celle du radical iodoaryle. Or c'est bien ce dernier qui conduit à la formation de **41**. Ce type de mécanisme semble donc peu adapté pour expliquer la formation de diiodobenzène à partir de **A05**, et est encore moins valable avec le précurseur d'aryne bromé **A07**.

Selon une autre approche, le groupe d'E. Guitián a développé la formation de diiodarènes *via* des aryènes.²³⁵ Dans cette stratégie, un ion iodure effectue une attaque nucléophile sur l'aryne pour former un anion aromatique qui est ensuite piégé par une source d'iode électrophile. Dans le cas du couplage aryne, le précurseur d'aryne pourrait jouer le rôle de ce dernier et mener à la formation du diiodobenzène **41** *via* un échange iode/lithium (voir Schéma 61).

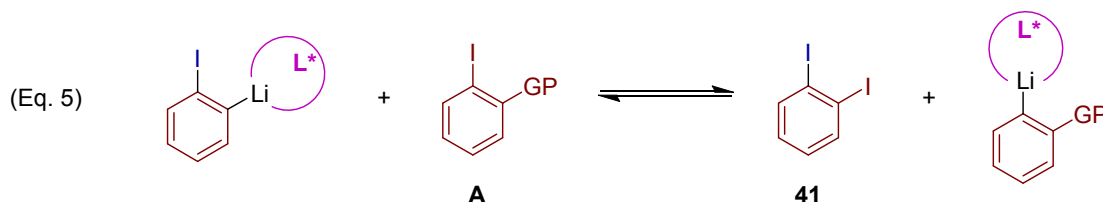
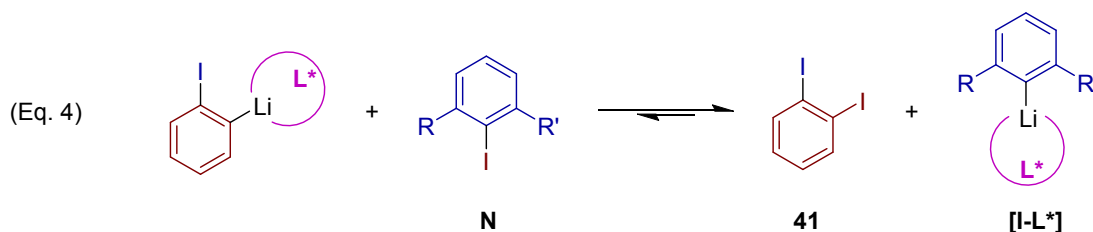
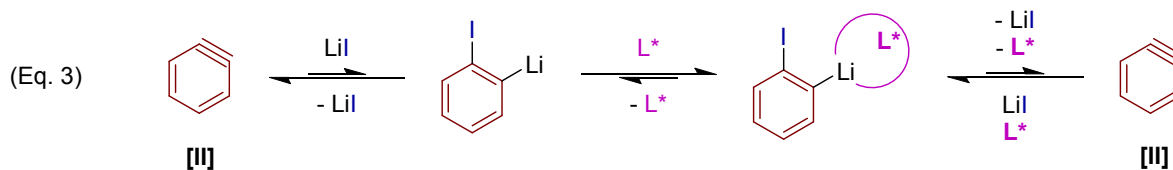
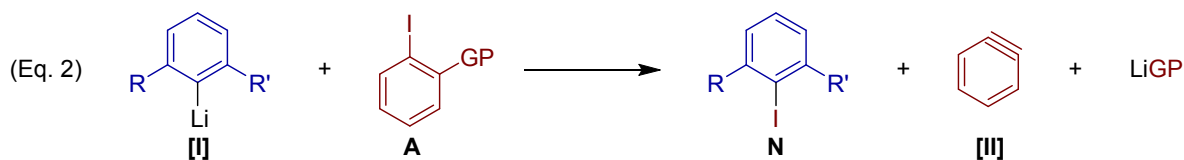
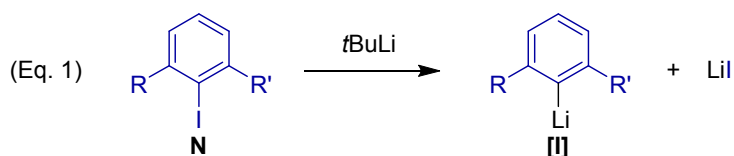


Schéma 61 : Proposition de mécanisme de formation du 1,2-diiodobenzène

Dans un premier temps, l'aryllithien **[I]** est formé avec production de LiI suite à l'échange I/Li entre **N** et le *t*BuLi (Eq. 1). Il s'ensuit un échange I/Li entre **[I]** et le précurseur d'aryne **A** pour former de nouveau **N** et **[II]** après élimination de LiGP (Eq. 2). Cette réaction est l'étape d'initiation habituelle du couplage aryne qui permet à la réaction en chaîne de débiter par l'attaque nucléophile de **[I]** sur **[II]**. Dans ce cas-ci, le manque de nucléophilie de **[I]** permettrait à l'iodure de lithium précédemment formé de s'ajouter sur l'aryne (Eq. 3). L'équilibre de cette réaction tend vers la formation de l'aryne mais l'intervention du ligand permettrait de stabiliser l'anion aromatique et ainsi de recentrer l'équilibre. Le ligand pourrait également servir à activer directement les sels de lithium qui s'additionneraient sur l'aryne (Eq. 3). L'anion aromatique ainsi formé réaliserait un échange I/Li avec le pronucléophile **N** pour former le diiodobenzène **41** et le lithien **[I-L*]** plus stable (Eq. 4). Cette théorie démontre l'implication conjointe des sels de lithium et du ligand et fait intervenir l'atome d'iode du pronucléophile dans la formation de **41**. Elle explique également la régénération du pronucléophile **N** ainsi que la formation du produit d'hydrolyse à cause du manque de nucléophilie de **[I]**. Il est également possible d'envisager

la formation de **41** par échange I/Li avec le précurseur d'aryne **A** (Eq. 5). L'équilibre de cette réaction dépendrait de la nature du groupement partant GP.

Cet enchaînement réactionnel est une proposition pour expliquer la formation de **41**, aucune preuve expérimentale ne permet de valider ce modèle à l'heure actuelle. En excluant les baisses de rendements dues à la formation des diiodoarènes, ces sous-produits ne sont pas problématiques pour l'isolement et l'analyse des produits de couplages, contrairement aux thioéthers aromatiques.

b. Thioéthers aromatiques

Plusieurs sous-produits de type thioéthers aromatiques ont été observés dans les réactions précédemment développées. Leurs structures s'apparentent à celles des produits de couplages désirés mais avec l'insertion formelle d'un atome de soufre entre les deux cycles aromatiques (voir Figure 23).

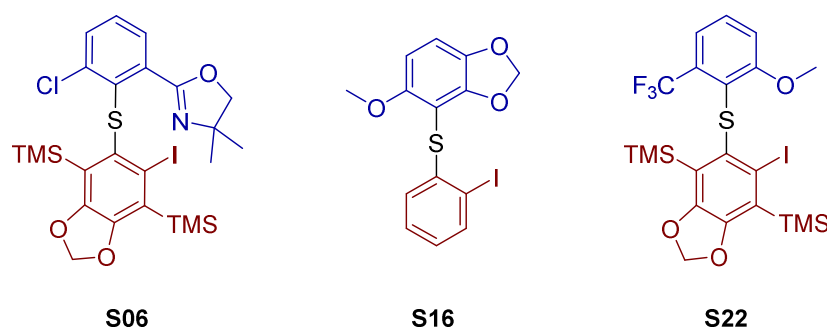


Figure 23 : Sous-produits thioéthers identifiés

Ces sous-produits ont été détectés dans de nombreuses réactions, à hauteur de 5 à 10 %, et parfois même en plus grandes quantités que les produits de couplages désirés (voir Tableau 12, entrée 1 et Schéma 56). Ces molécules ont des polarités similaires aux produits de couplages respectifs et sont par conséquent quasi impossibles à séparer, rendant leur caractérisation complexe.

i. Caractérisation des thioéthers

La première difficulté a donc consisté à identifier les structures de ces composés. Différents indices ont permis de s'orienter vers des structures de type thioéthers aromatiques, à commencer par l'obtention d'une structure partielle grâce à une analyse de cristaux aux rayons X (voir Figure 24).

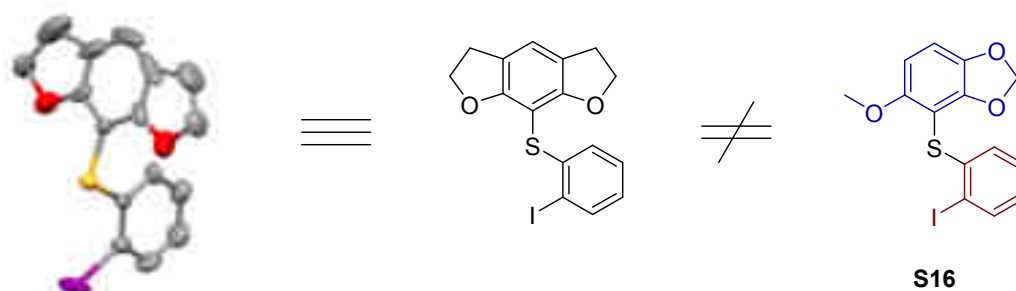
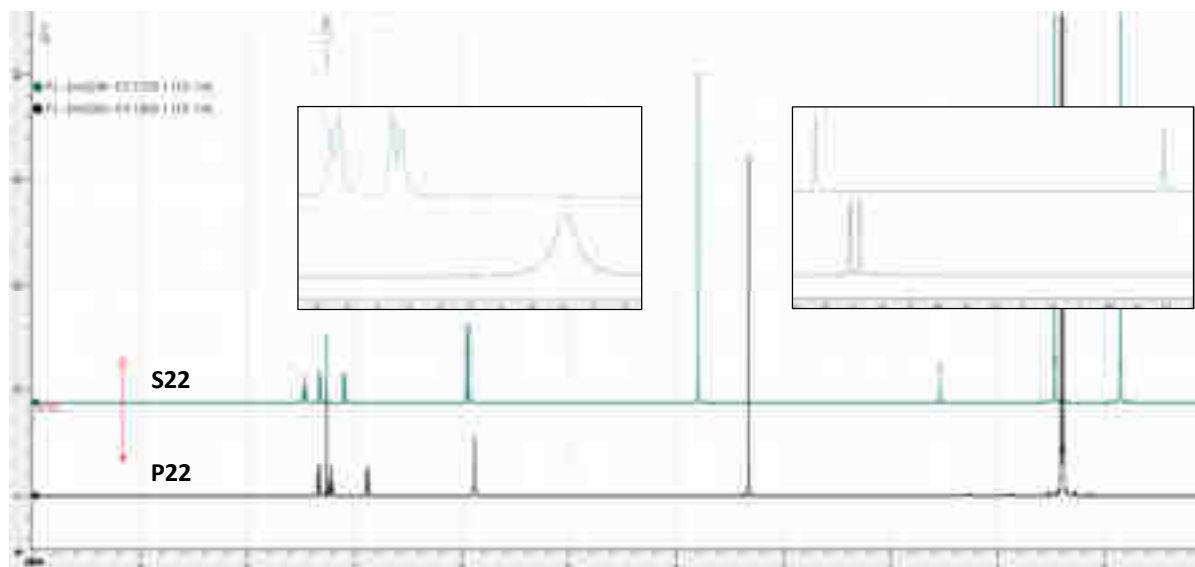
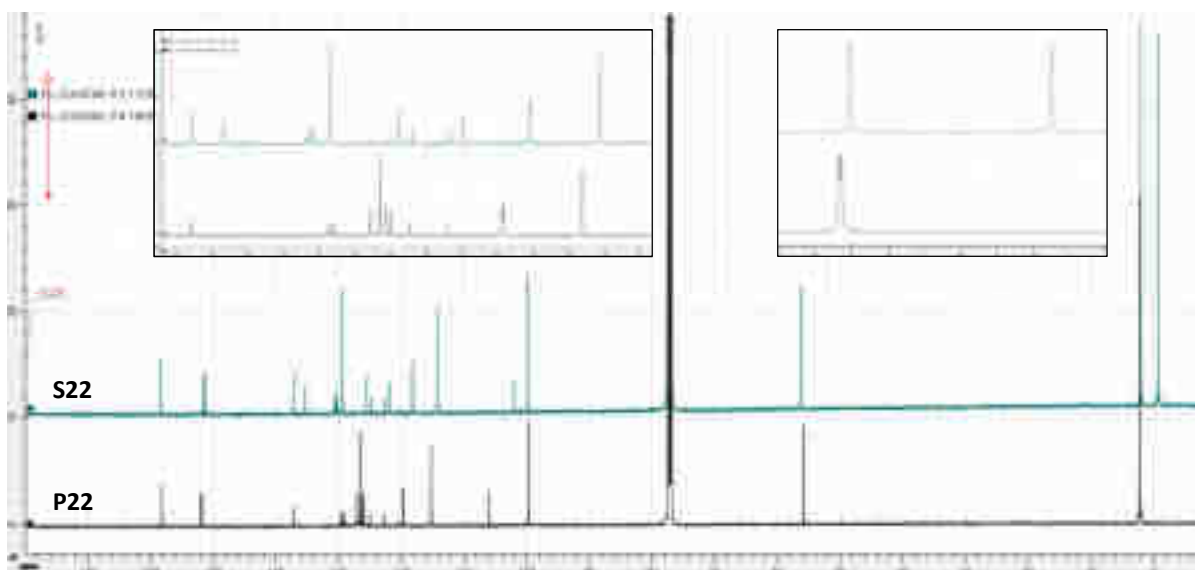


Figure 24 : Structures RX et semi-développée supposée du composé thioéthéré **S16**

Cette structure correspond à l'analyse par rayons X du thioéther **S16**, sous-produit correspondant au biaryle **P16**. Compte tenu de la structure des partenaires de couplages **A07** et **N09** utilisés pour la réaction, il est impossible que le fragment « nord » de la structure RX proposée corresponde à la structure réelle du produit **S16**. Cette structure a néanmoins permis d'orienter les recherches concernant la nature de ces sous-produits, dont il ne fait maintenant aucun doute qu'ils contiennent un atome de soufre. Cette hypothèse a en effet été confirmée d'une part par l'obtention de spectres RMN ^1H et ^{13}C comportant les mêmes nombres de signaux que les biaryles correspondants, avec toutefois des décalages visibles entre les déplacements chimiques (voir Spectre 1 et Spectre 2).



Spectre 1 : RMN ^1H de **P22** et **S22**



Spectre 2 : RMN ^{13}C de **P22** et **S22**

En plus de posséder le même nombre de signaux, on constate que les protons diastéréotopes du groupement méthylènedioxy de **P22** deviennent équivalents sur la structure **S22**. La présence du soufre éloigne les deux groupements aromatiques et permet la rotation autour des liaisons C-S, caractérisant la disparition de la chiralité axiale. En RMN du proton et du carbone, on constate également le déblindage des signaux correspondant au groupement triméthylsilyle en *ortho* de l'axe biarylique. La présence du soufre éloignant les deux cycles aromatiques sur la structure **S22**, le groupement TMS ne se trouve plus dans le cône d'anisotropie du cycle aromatique et voit donc ses signaux être déblindés en comparaison de la structure **P22**.

D'autre part, ces indices caractérisant la présence d'un atome de soufre ont été confortés par des analyses de chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. Les spectres des analogues soufrés comportaient systématiquement un pic moléculaire avec un rapport m/z majoré de 32 unités par rapport aux biaryles attendus, correspondant au poids moléculaire du soufre élémentaire. Enfin, des analyses élémentaires ont permis de caractériser la présence de soufre dans les sous-produits, bien que les valeurs obtenues aient été en dehors des intervalles réglementaires pour que les mesures soient validées.

La présence de ces thioéthers a posé de nombreux problèmes de purification des biaryles à cause des polarités similaires des deux composés. Les problèmes de coélution ont également perturbé les mesures des excès énantiomériques, rendant les résultats peu fiables. De plus, il est possible que la présence de soufre impacte la réactivité des espèces lithiées et influence le rendement et la sélectivité des réactions. Il est donc nécessaire d'éviter la formation de ces produits soufrés.

ii. Formation des thioéthers

Une fois les sous-produits soufrés identifiés, la cause de leur formation a dû être déterminée pour éviter leur apparition. Les thioéthers ont été détectés dans de nombreuses réactions impliquant divers partenaires de couplages. Aucun d'entre eux ne comporte d'atome de soufre, hormis les précurseurs d'aryne possédant un groupement triflate comme groupe partant. Il est toutefois difficile d'imaginer une réaction parasite générant les thioéthers aromatiques à partir de ces groupements. De plus, peu de réactions où les sous-produits soufrés ont été détectés faisaient intervenir ces précurseurs d'aryne.

Pour trouver l'origine du soufre, de nombreuses sources potentielles de contamination ont été vérifiées. Chacun des partenaires de couplages a été analysé par analyse élémentaire et/ou ICP-AES, en vain. D'autre part, la présence de ligand n'est pas requise pour que ces sous-produits soient formés et leur apparition est indépendante de la nature du lithien. Le toluène utilisé pour la réaction, habituellement distillé sur un mélange de sodium et de benzophénone, a parfois été séché grâce à du tamis moléculaire de différentes tailles, voire même utilisé sans séchage préalable, sans permettre l'élimination des thioéthers. Du toluène et des réactifs organolithiés provenant de différents fournisseurs ont également été testés, en vain. Des doutes ont cependant subsisté quant à la qualité des réactifs organolithiés. Pour les lever, du BuLi a été préparé au laboratoire à partir de chlorobutane puis a ensuite été utilisé comme réactif dans des réactions de couplages, sans permettre d'obtenir de meilleurs résultats. Le THF et l'éther diéthylique ont été évalués comme solvant de la réaction et les produits soufrés ont été détectés dans les deux cas. Le changement d'autres paramètres tels que la verrerie, le gaz inerte et même la réalisation des expériences dans un autre laboratoire n'ont pas permis de supprimer la formation des sous-produits.

Bien que l'origine du soufre n'ait pas été identifiée, et bien que les partenaires de couplages ne soient pas contaminés d'après les résultats des analyses élémentaires, un doute persiste sur la pureté de ces derniers. En effet, la dernière étape de synthèse des précurseurs consiste souvent en l'introduction de l'atome d'iode par une métallation suivie du piégeage électrophile par de l'iode élémentaire. Lors du traitement de ces réactions, du thiosulfate de sodium est utilisé pour réduire l'excès d'iode utilisé et il a été remarqué à plusieurs reprises que du soufre se formait par dismutation du thiosulfate de sodium. Il est donc possible que la source de contamination soit la dernière étape de synthèse des partenaires de couplages, malgré les purifications par chromatographie sur gel de silice et/ou par recristallisations qui s'ensuivent. De plus, les analyses élémentaires de ces précurseurs sont réalisées en milieu très acide et aqueux, alors que les réactions de couplage sont réalisées en milieu alcalin et dans des solvants organiques. Il est donc envisageable que les espèces soufrées responsables de la formation des thioéthers ne soient pas solubles dans les conditions d'analyses et qu'elles ne soient par conséquent pas détectées. Afin de lever le doute concernant ce point, une réaction de couplage en présence de soufre élémentaire a été réalisée (voir Schéma 62).

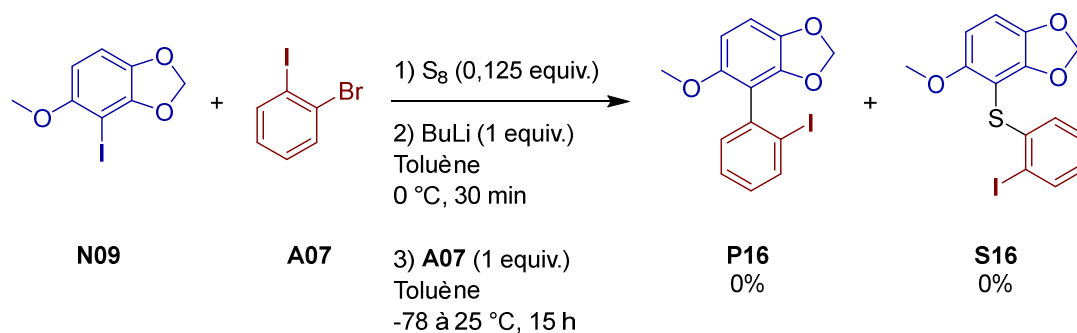


Schéma 62 : Couplage aryne en présence de soufre

Bien que du soufre commercial ait été introduit en quantité stœchiométrique en début de réaction, aucune trace de thioéther **S16** n'a été détectée, ni même de produit de couplage **P16**. Dans le cas où le soufre utilisé ne serait pas dans la forme active qui permette de former le thioéther, du soufre a été préparé au laboratoire selon le protocole de préparation des précurseurs. Ainsi un traitement fictif de réaction a été réalisé et une espèce soufrée a été isolée après dismutation du thiosulfate de sodium. Le solide obtenu a été introduit dans une nouvelle réaction de couplage, en supposant qu'il s'agisse de soufre élémentaire (voir Schéma 63).

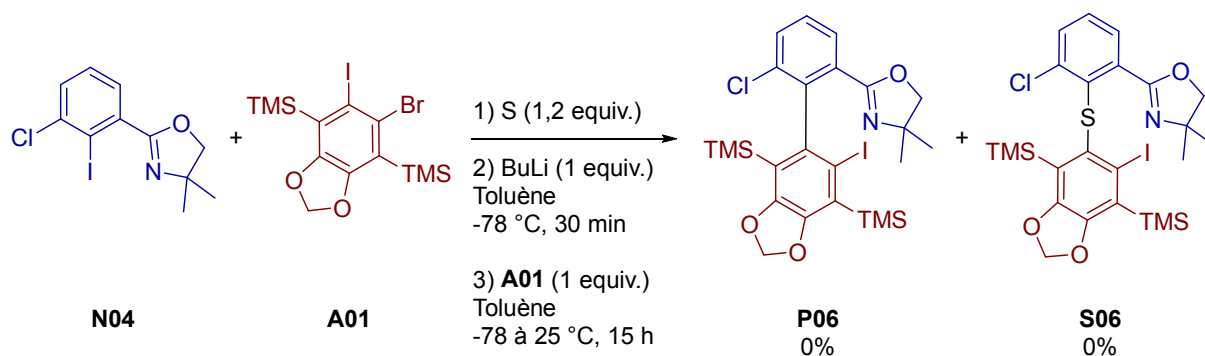


Schéma 63 : Couplage aryne en présence de soufre issu de dismutation

Une nouvelle fois, ni le thioéther attendu **S06**, ni même le produit de couplage **P06** n'ont été formés. Bien que ces réactions n'aient pas permis d'isoler de thioéthers, il ne serait cependant pas rigoureux d'affirmer que les traces de produits soufrés qui peuvent être issus de la dismutation du thiosulfate de sodium ne sont pas à l'origine de la formation des sous-produits.

Après avoir identifié la nature des sous-produits soufrés et après avoir mené de nombreuses investigations pour trouver la cause de leur formation, aucune origine n'a pu être identifiée avec certitude, malgré les quelques doutes qui planent sur la pureté des partenaires de couplage. Contrairement aux autres sous-produits, il est presque impossible de les séparer des produits de couplages souhaités du fait de leurs polarités similaires. La présence des thioéthers pose donc de gros problèmes de purification mais également d'analyse, la mesure des excès énantiomériques étant faussée par une coélution des produits de couplage et de leurs analogues thioéthérés en HPLC chirale.

c. Biphénylènes

Parmi les autres sous-produits, la présence de dérivés de biphénylène est fréquemment relevée. Ainsi les composés **B01** et **B02** ont été observés dans plusieurs réactions, indépendamment de la nature du solvant ou de la présence ou non de ligands et parfois en grandes quantités (voir Schéma 64).

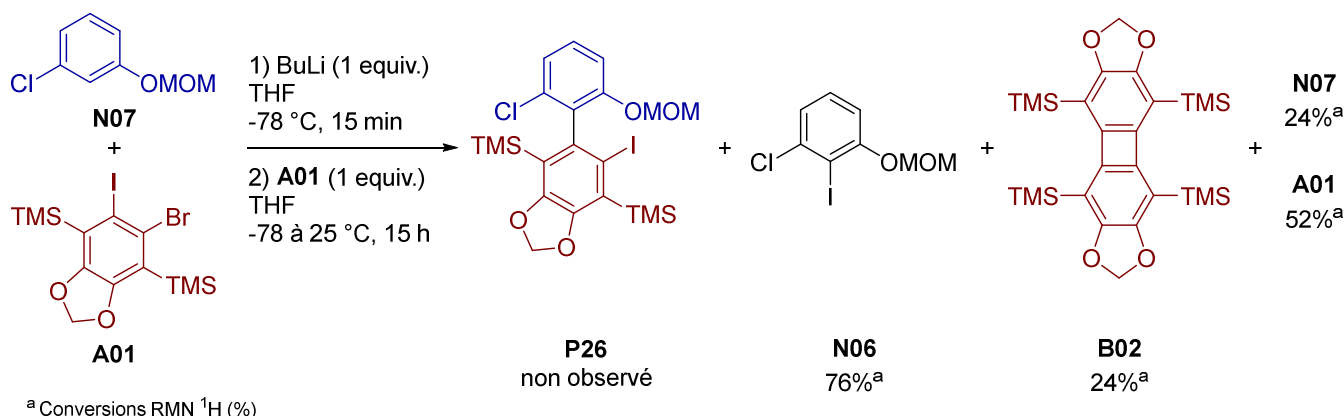


Schéma 64 : Exemple de réaction conduisant à la formation de biphénylène **B02**

Dans cet exemple, la conversion en biphénylène **B02** a été mesurée à hauteur de 24%. En revanche, aucun produit de couplage attendu **P26** n'a été formé. Les partenaires de couplages **N07** et **A01** ont également été récupérés en quantités non négligeables et une grande partie du nucléophile a été convertie en **N06**, attestant la bonne formation du lithien. Cet exemple est représentatif de la majorité des réactions dans lesquelles des dérivés de biphénylène ont été observés, même si il arrive que du produit de couplage désiré soit également formé. Il est toutefois surprenant de ne pas observer de produit de couplage avec le pronucléophile **N07**, ce dernier ayant donné de très bons rendements lors des tests sur les différents précurseurs d'aryne dans les mêmes conditions réactionnelles (voir III.3.c). Il semblerait donc qu'à l'instar de **A05** (voir Schéma 54), le précurseur d'aryne **A01** soit trop réactif en comparaison de la nucléophilie de la forme lithiée de **N07**.

En reprenant le mécanisme réactionnel de la réaction de couplage aryne, il est possible d'expliquer la formation des biphenylènes (voir Schéma 65).

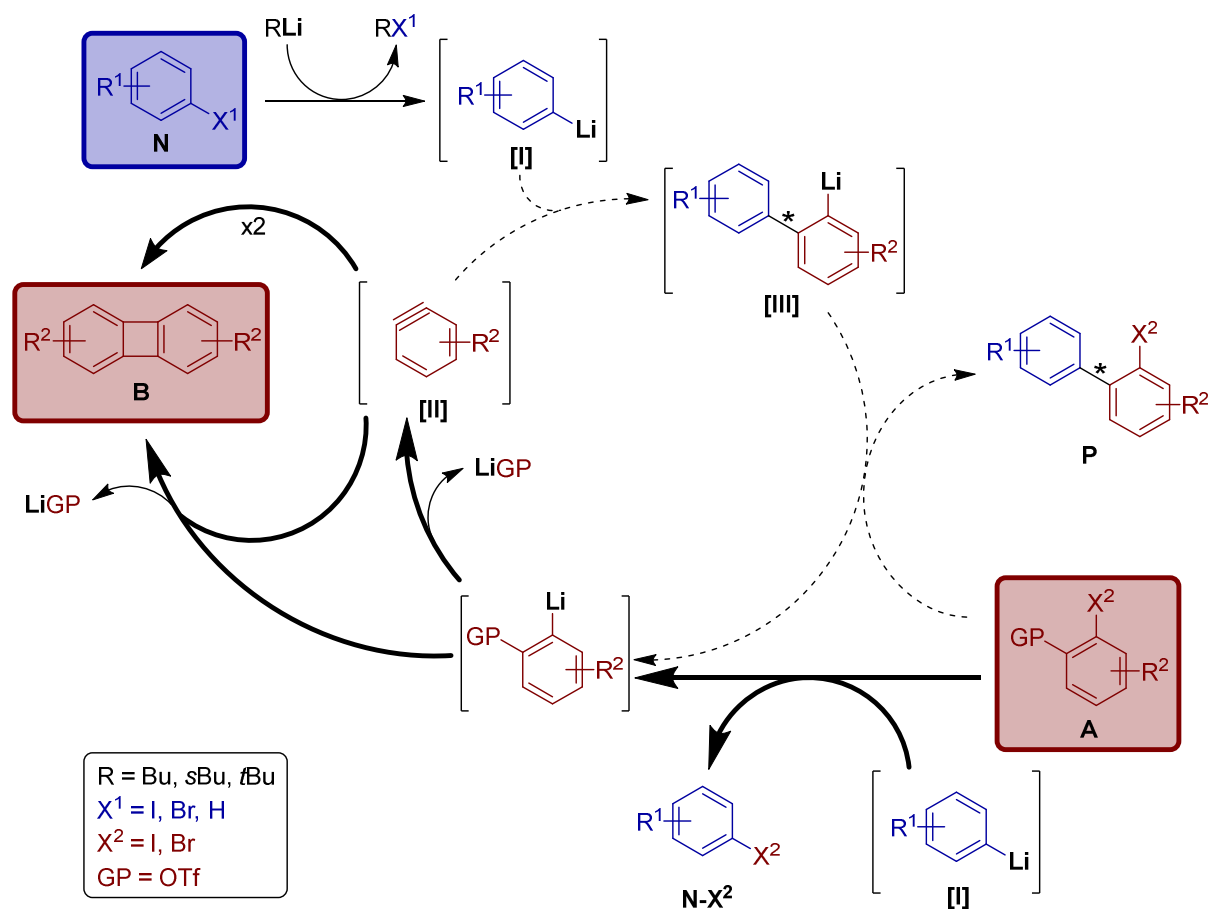
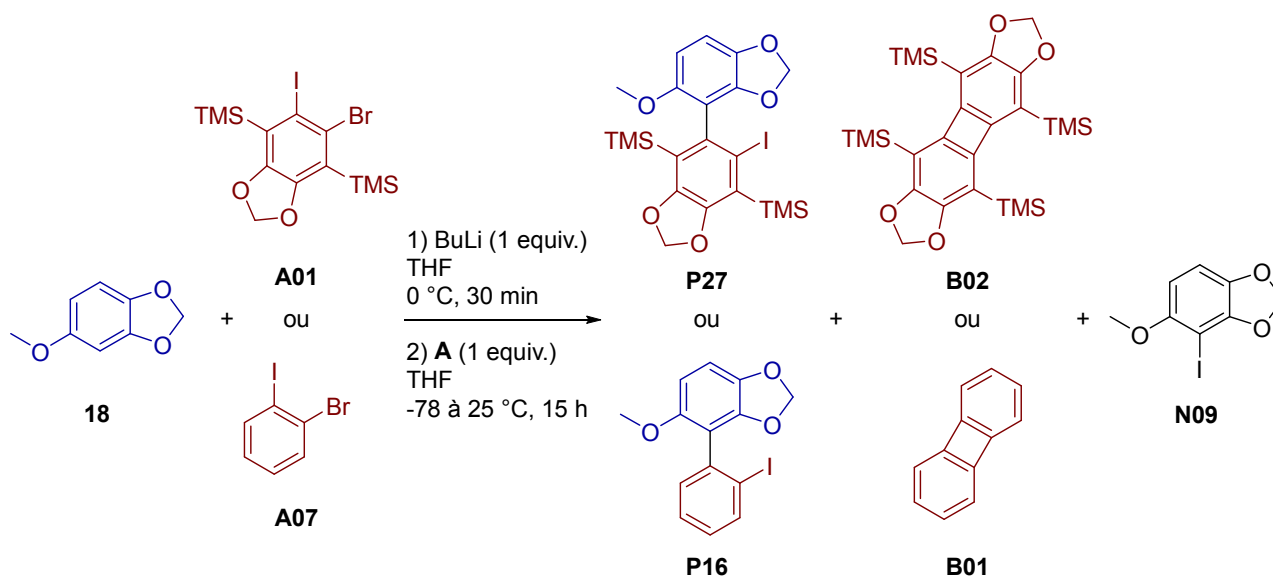


Schéma 65 : Formation de biphenylène lors de réactions de couplages

Le mécanisme se déroule normalement dans un premier temps avec la formation quantitative de [I] à partir de N. Il s'ensuit un échange halogène/lithium entre A et [I] pour former [II] après élimination d'un sel de lithium, étape d'initiation classique du couplage aryne. En revanche, en faisant l'hypothèse que l'intermédiaire [I] n'est pas assez nucléophile pour attaquer l'aryne [II], la réaction en chaîne est enrayée. L'intermédiaire [III] n'est donc pas ou peu formé et ne peut donc pas régénérer l'aryne [II] par échange halogène/lithium avec le précurseur d'aryne A. La réaction d'initiation originelle devient donc prépondérante, ce qui conduit à l'accumulation de l'aryne dans le milieu réactionnel. N'ayant pas de nucléophile avec qui réagir, l'aryne conduit à la formation de biphenylène B par dimérisation et/ou par réaction avec son précurseur lithié. Ce mécanisme explique également la formation du dérivé du pronucléophile N-X² en grandes quantités alors qu'il n'est habituellement pas ou peu observé lors du bon déroulement de la réaction en chaîne.

La formation de biphenylènes semble donc imputable au manque de nucléophilie de l'aryllithien [I] mais également à la trop grande réactivité du précurseur d'aryne A. Un autre exemple vient mettre en avant ce deuxième point en comparant les précurseurs d'arynes A01 et A07 avec un même nucléophile (voir Tableau 24).



Entrée	A	Conversions RMN ¹ H (%)						
		P27	ou	P16	B02	ou	B01	N09
1	A01	0	-	-	10	-	-	50
2	A07	-	-	69	-	0	-	6
3 ^a	A01	0	-	-	20	-	-	40
4 ^a	A07	-	-	12	-	0	-	18

^a réaction réalisée avec 1 équivalent de spartéine **L04**

Tableau 24 : Comparaison des précurseurs d'arynes **A01** et **A07**

Bien que les deux précurseurs d'arynes possèdent le même système « X/GP », cet exemple montre de façon flagrante la différence de réactivité entre **A01** et **A07** (entrées 1 et 2). Alors que **A01** ne permet pas former de produit de couplage **P27**, **A07** permet de former une grande quantité de **P16**. En parallèle, **A01** conduit à la formation du biphenylène **B02** contrairement à **A07** avec lequel **B01** n'est pas observé. Le précurseur d'aryne **A01** est donc trop réactif compte tenu de la nucléophilie du lithien issu de **18** dans ces conditions réactionnelles.

D'autre part, le manque de nucléophilie de certains partenaires de couplages ne semble pas uniquement dû à leurs propriétés intrinsèques mais également à la coordination de ligands. En ajoutant de la spartéine **L04** avec **A07** (entrée 4), une nette diminution du rendement en produit de couplage **P16** est constatée, tout comme l'augmentation de la formation du sous-produit **N09**. Dans cet exemple, le précurseur d'aryne ne conduit pas pour autant à la formation de biphenylène **B01** par manque de réactivité de **A07**. Dans le cas du précurseur **A01** plus réactif, l'ajout de **L04** conduit à une augmentation de la formation du biphenylène **B02** (entrée 3). Ce comportement coordinant de certains ligands inhibant la nucléophilie d'aryllithiens est encore plus flagrant avec le partenaire de couplage **N11** précédemment étudié (voir Tableau 17, entrées 1 et 2). Dans cette réaction, aucun biphenylène **B02** n'est formé en l'absence de ligand alors qu'il devient le produit majoritaire de la réaction lors d'ajout de **L04**.

Les ligands sont pourtant réputés pour leur habilité à casser les agrégats des espèces lithiées en solution et ainsi augmenter leur réactivité. Des travaux publiés par l'équipe de D. B. Collum vont cependant à l'encontre de cette règle.²³⁶⁻²³⁸ Dans ces études, le groupe démontre que l'intervention d'espèces coordinantes telles que des solvants polaires ou des ligands n'est pas toujours synonyme de désagrégation et d'augmentation de la réactivité des espèces lithiées, allant ainsi dans le sens des observations effectuées dans le cas du couplage aryne énantiosélectif et crédibilisant donc cette hypothèse.

Le bon déroulement de la réaction en chaîne du couplage aryne semble donc tributaire du bon équilibre entre les réactivités des deux partenaires de couplage. La modification de substituants sur le nucléophile ou l'aryne influence leurs réactivités respectives, ainsi que la présence et la nature du ligand. Ces observations attestent de la difficulté à identifier les combinaisons idéales de réactifs, la réaction étant très dépendante des substrats.

En cas de manque notoire de nucléophilie de l'aryllithien et d'utilisation d'un précurseur d'aryne très réactif, des sous-produits dérivés de biphénylène sont formés en plus ou moins grande quantité. La présence de ligands influence également le caractère nucléophile des aryllithiens et impacte la formation de ces sous-produits.

Différentes hypothèses ont été formulées concernant la formation des sous-produits observés lors de la mise en œuvre du couplage aryne énantiosélectif. Si certains d'entre eux ne posent pas de problèmes particuliers, d'autres sont extrêmement problématiques concernant la purification et l'analyse des produits de couplage. Le recours à des études mécanistiques et analytiques poussées de la réaction permettra peut-être de confirmer les hypothèses formulées, en plus de renseigner sur les raisons expliquant le manque de sélectivité de la réaction de couplage.

7. Etudes complémentaires

Dans le but de comprendre les raisons conduisant à la formation de produits de couplages peu énanti enrichis, des études spectroscopiques et mécanistiques ont été envisagées. Elles pourraient également apporter des informations sur la formation non expliquée de certains sous-produits.

a. RMN du lithium

i. Etat de l'art

A l'origine étudiées en phase solide par diffraction aux rayons X, les structures des composés organolithiés font de plus en plus l'objet de recherches en RMN.¹⁶⁵ Cette technique a pour avantage de renseigner sur la nature des agrégats lithiés véritablement présents dans le milieu réactionnel, contrairement aux analyses RX effectuées sur des cristaux non représentatifs des espèces en solution.²³⁹ S'il est aujourd'hui admis que le lithium préfère adopter une géométrie tétraédrique, de nombreux paramètres restent méconnus, notamment la compréhension des relations structure/activité des différents agrégats lithiés, en termes d'efficacité synthétique et de sélectivité. L'arrivée de nouvelles techniques spectroscopiques a notamment pour but d'éclaircir ces points.²⁴⁰ Néanmoins, des réactions énantiosélectives variées ont été développées malgré le manque d'outils permettant de rationaliser les résultats obtenus. Ainsi des réactions de déprotonation, carbolithiation ou piégeage d'électrophiles de manière asymétrique ont entre autres été réalisées en présence de ligands chiraux.²⁰⁷

Parmi les nombreuses études réalisées en RMN du lithium, le butyllithium est sans conteste le réactif organolithié le plus communément utilisé. Ainsi il est connu que la nature des agrégats dépend non seulement de la température mais également du solvant.¹⁶⁵ Si quelques travaux ont été menés en présence de ligands coordinants, peu d'entre eux ont été réalisés dans le toluène, les solvants éthers étant la plupart du temps privilégiés.^{237,241}

S'il est difficile de trouver des résultats complets sur les alkyllithiens, les recherches sur les aryllithiens sont encore moins répandues. Le plus simple d'entre eux, le phényllithium, fait l'objet de la grande majorité des expérimentations réalisées. A l'instar des alkyllithiens, un nombre réduit d'études a été réalisé en présence de ligands dans des solvants coordinants,^{242,243} et ce nombre est encore plus restreint dans le toluène.²³⁷ Un manque cruel de données concernant des réactions impliquant des réactifs aryllithiés en présence de ligands chiraux dans le toluène incite donc à s'intéresser à ce sujet. De plus, aucun des travaux publiés ne fait référence à des molécules aromatiques substituées, or les substituants peuvent jouer un rôle crucial sur la sélectivité des réactions, comme le laissent penser les résultats précédemment obtenus (voir III.5.a).

Quelques recherches ont été effectuées sur des aryllithiens substitués mais en l'absence de ligands.^{200,244} La seule présence d'un groupement méthyle ou méthoxy en position *ortho* du lithium modifie l'état d'agrégation de dimère à tétramère respectivement dans le toluène. L'ajout de TMEDA change le substrat méthoxylé de tétramère à dimère. L'introduction de THF conduit ensuite à la formation d'un nouveau tétramère solvaté puis à un dimère en présence d'un excès de THF. En comparaison, la présence d'un groupement diméthylaminométhyle, ersatz intramoléculaire de TMEDA, conduit à la formation du tétramère. Lorsque du THF est ajouté, le lithium est décoordiné de l'azote pour former le dimère. Ces exemples traduisent la grande influence des substituants sur la

nature des agrégats en solution et par conséquent leur probable influence sur la réactivité de ces agrégats.

En considérant les points précédemment évoqués, il ne fait aucun doute que l'étude des agrégats lithiés dans le toluène en présence de ligands chiraux ne pourrait qu'apporter des informations intéressantes pour la compréhension du projet.

ii. Expériences RMN

Les espèces lithiées présentent simultanément durant la réaction de couplage aryne étant nombreuses, seuls des aryllithiens substitués en présence de ligands ont été analysés dans un premier temps, sans ajout du précurseur d'aryne. Les expériences ont été réalisées à différentes températures dans du toluène deutéré avec le pronucléophile **N09** (voir Schéma 66).

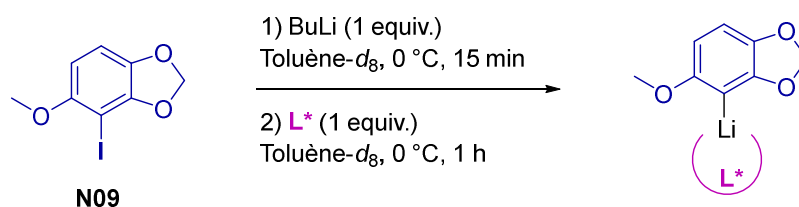
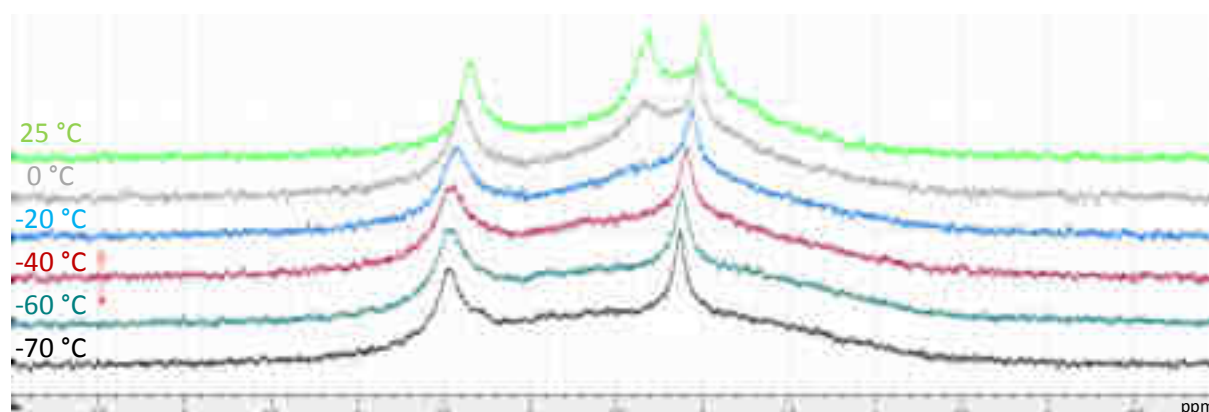


Schéma 66 : Etude RMN en présence de ligands

Après une heure en présence du ligand, l'aryllithien a été analysé par RMN ^1H et ^7Li à différentes températures (25 °C, 0 °C, -20 °C, -40 °C, -60 °C et -70 °C).

• En l'absence de ligand

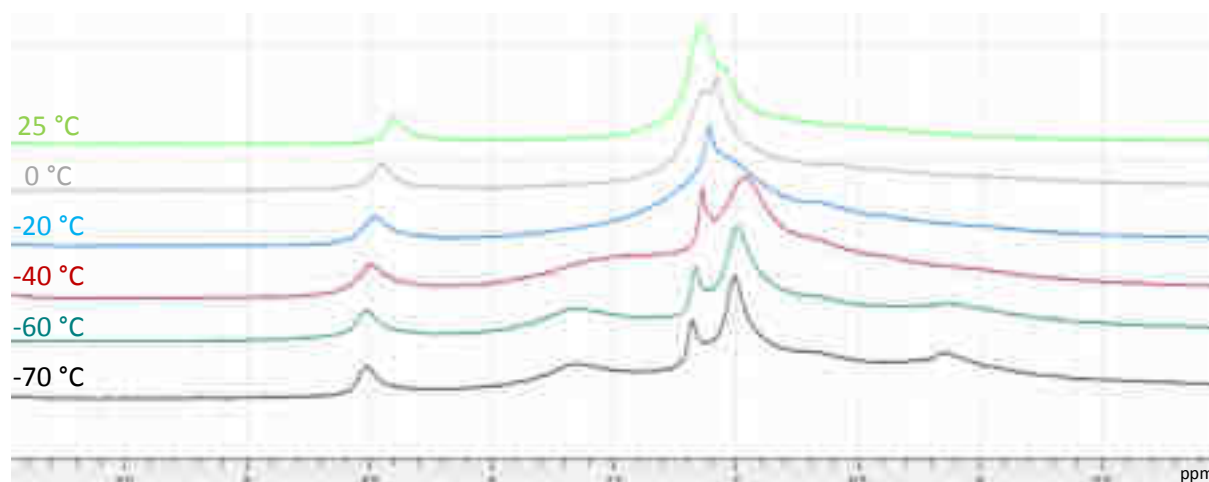


Spectre 3 : RMN ^7Li en absence de ligand

Sans ligand, on constate un net changement dans les signaux du lithium (voir Spectre 3). Il semblerait que 3 espèces lithiées coexistent en solution à 25 °C et que les agrégats changent progressivement

avec la baisse de la température pour ne former que deux espèces par la suite. Des observations similaires ont été réalisées sur les spectres ^1H , réalisés en parallèle de ceux sur le lithium. Il est néanmoins difficile de tirer des enseignements de ces expériences, ne connaissant pas la nature des agrégats. Des ligands ont ensuite été introduits dans le but de voir l'évolution des signaux.

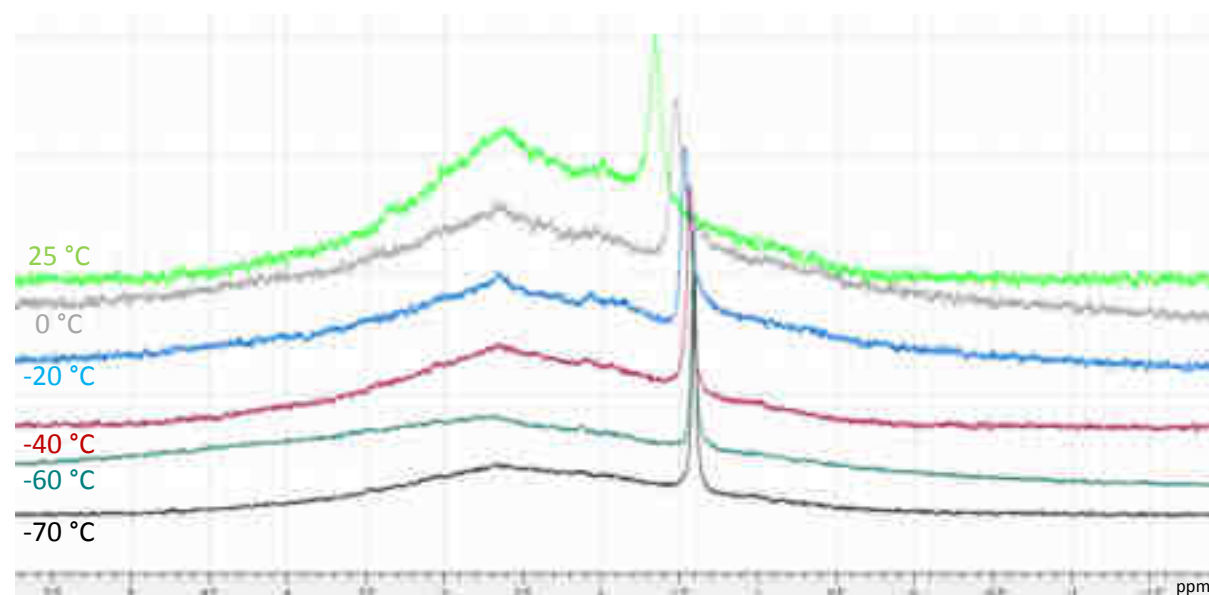
- **L* = (+)-Spartéine (L04)**



Spectre 4 : RMN ^7Li avec L04

En présence d'un équivalent de (+)-spartéine (L04), on constate que les signaux sont plus nombreux à basse température qu'à température ambiante (voir Spectre 4), contrairement au cas précédent. L'évolution est également progressive. A noter qu'il ne faut pas tenir compte de la valeur du déplacement chimique, le spectromètre n'ayant pas réussi à se calibrer sur le signal résiduel du toluène. Une fois de plus, des observations similaires ont été faites sur les spectres ^1H .

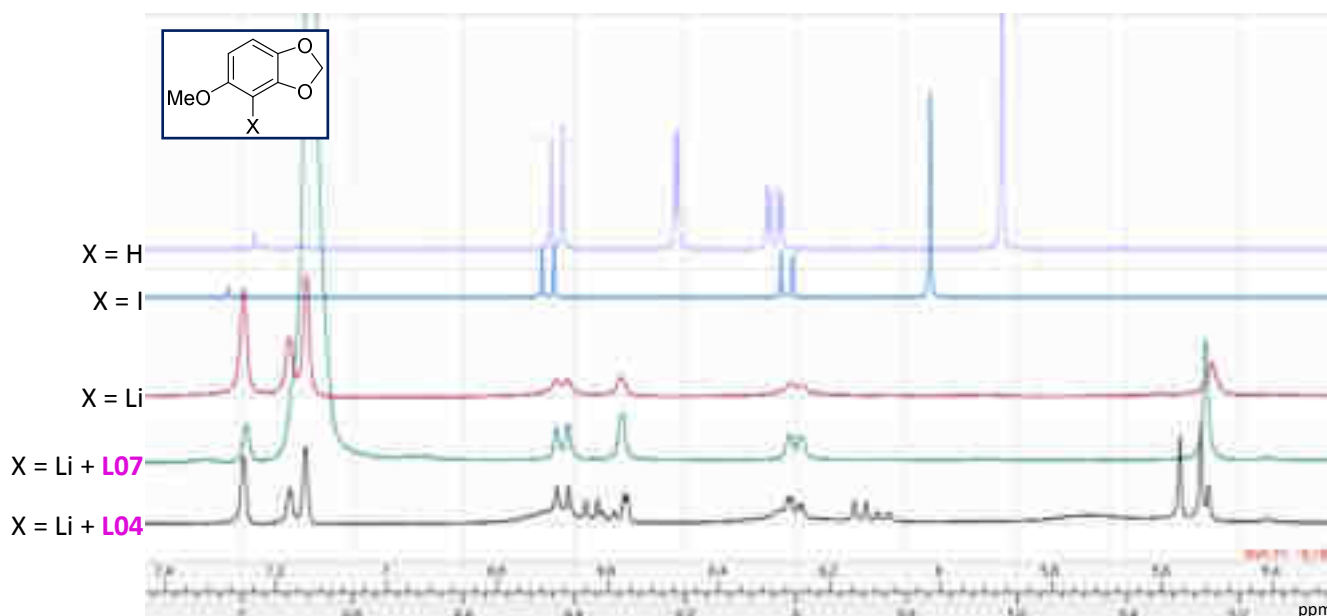
- **L* = diéther de Tomioka (L07)**



Spectre 5 : RMN ^7Li avec L07

Contrairement à la spartéine, dans le cas du diéther de Tomioka (**L07**), il semblerait que les signaux ne se dédoublent pas avec la baisse de la température (voir Spectre 5). On observe cependant un léger déplacement des signaux. Les agrégats sont donc probablement identiques et ne dépendent pas de la température sur cette plage. Une fois de plus, les observations sur le spectre ^1H sont similaires.

- **L04 vs L07**



Spectre 6 : RMN ^1H de dérivés de **N09** avec et sans ligand

Après avoir zoomé sur la partie aromatique du spectre proton, on constate que les signaux correspondants à la forme lithiée sont relativement semblables à ceux en présence de **L07** (voir Spectre 6), laissant penser à une absence de coordination du ligand. Ces derniers se rapprochent étrangement de ceux du substrat hydrolysé. Dans le cas de la présence de **L04**, les mêmes signaux que précédemment sont observés en plus de certains nouveaux. Le signal apparaissant entre 5,5 et 5,6 ppm pourrait être attribué aux protons du groupement méthylènedioxy. Après coordination de la spartéine au lithium, ces deux protons diastéréotopes pourraient ne plus être équivalents et apparaître sous forme de deux singulets distincts. Ces observations ont été réalisées à $0\text{ }^\circ\text{C}$ dans le toluène deutéré (sauf pour X = H et X = I, réalisés dans le chloroforme à température ambiante). En comparant les mêmes systèmes à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, les observations effectuées sont semblables.

Ces résultats, bien que difficilement exploitables, démontrent la différence de comportement d'un intermédiaire aryllithié en présence d'un diéther ou d'une diamine. La nature des espèces lithiées en solution semble également dépendre de la température. Néanmoins, ces observations sont contradictoires avec les excès énantiomériques mesurés lorsque ce partenaire de couplage est utilisé avec les ligands en question. En effet, **L04** n'a jamais permis de former de produit de couplage énantiomériquement enrichi malgré sa coordination avérée, contrairement à **L07** bien qu'il n'influence pas les signaux en RMN du proton à première vue.

Ces raisonnements doivent toutefois être considérés avec prudence car les expériences ont été réalisées dans des conditions précaires. En effet, n'ayant pas de tubes d'Young à disposition, des tubes RMN classiques et donc moins étanches ont été utilisés. De plus, le spectromètre ne permet pas l'introduction d'échantillons directement à basse température. Les échantillons doivent donc rester à température ambiante pendant une durée non négligeable, durée durant laquelle la stabilité du contenu n'est pas assurée. Toujours est-il que plusieurs indices visuels laissent penser à une dégradation partielle du lithien avant l'acquisition des données. De plus, le BuLi utilisé pour réaliser l'échange iode/lithium provient d'une solution commerciale. Pour obtenir de meilleurs résultats, l'utilisation d'hexane deutéré serait préférable, ainsi que le recours à du BuLi enrichi en ^6Li , ce dernier offrant une bien meilleure résolution que le ^7Li .²⁴⁵

En attendant des études plus poussées et en dépit de ces inconvénients techniques, les expériences préliminaires réalisées ont d'ores et déjà prouvé la faisabilité de l'analyse de différentes espèces lithiées en présence de ligands dans le toluène à diverses températures. Les précédents dans la littérature ayant permis de déterminer la structure de différents agrégats et ainsi de mieux comprendre les réactivités associées, des recherches plus approfondies dans cette direction permettraient probablement de répondre à certaines interrogations quant au manque de sélectivité des réactions de couplages.

En parallèle de ces analyses RMN, des calculs théoriques ont été réalisés pour modéliser la réaction de couplage aryne.

b. DFT

Apparue à la fin du XX^{ème} siècle, la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) a permis une explosion des connaissances, notamment concernant la chimie des organolithiens.²⁴⁶ Cette technique a permis de prendre en compte pour la première fois les effets de solvant et d'agrégation des lithiens, mais également l'influence de ligands, permettant parfois de prédire les stéréosélectivités observées.

Bien qu'en constant développement depuis une quinzaine d'années, la réaction de couplage aryne n'a jamais fait l'objet de calculs de ce type. Les premiers travaux ont donc consisté en la modélisation de la réaction de couplage, dans un premier temps dans le THF, le couplage ayant été développé originellement dans ce solvant. Ces études ont été réalisées au Laboratoire de Physique et Chimie Théoriques (UMR 7019) de Nancy.²⁴⁷ La réaction entre le phényllithium et le 1,2-dibromobenzène (**A08**), deux substrats modèles, a été modélisée (voir Figure 25).

Conformément au mécanisme admis de la réaction, un échange halogène/lithium a lieu entre l'aryllithien et le précurseur d'aryne pour démarrer la réaction en chaîne. Cette étape nécessite un apport d'énergie de 6,5 kcal/mol pour franchir la barrière d'activation menant à la formation d'**Int3**, agrégat entre le bromobenzène et le 2-bromophényllithium. Toutefois, le lithien formé ne semble pas générer l'aryne par simple élimination de sel de LiBr, la barrière d'activation de 24,5 kcal/mol étant trop élevée. Au lieu de cela, l'intervention de l'aryllithien permet de former l'agrégat **Int4** entre le phényllithium et le 2-bromophényllithium, et abaisse la barrière d'activation à 11,9 kcal/mol pour former l'agrégat **Int6** entre le phényllithium, le benzyne et LiBr. Ce dernier conduit ensuite à la formation de l'agrégat **Int8** entre le biaryle, lithié en position *ortho*, et LiBr. Le dernier échange halogène/lithium a lieu avec le précurseur d'aryne **A08** pour former le biaryle final et de nouveau le 2-bromophényllithium qui alimente la réaction en chaîne.

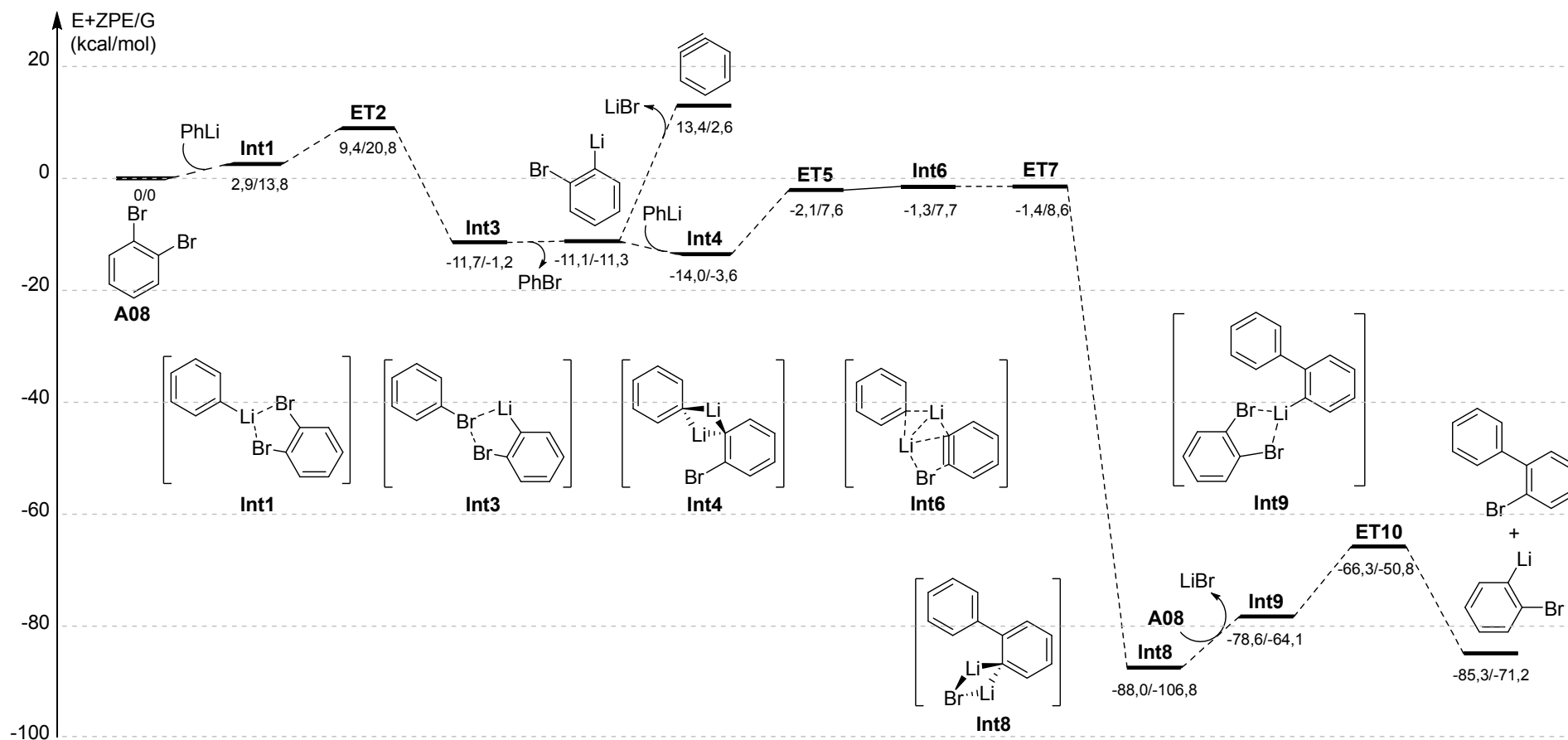


Figure 25 : Energies des intermédiaires réactionnels formés lors du couplage aryne, calculées par DFT

D'après la modélisation, le mécanisme de la réaction semble bien faire intervenir un intermédiaire réactionnel de type aryne, conformément aux observations expérimentales.

Une autre étude théorique a été menée en parallèle en utilisant cette fois le 3-lithiothiophène comme nucléophile dans le toluène et en conservant le dibromobenzène comme précurseur d'aryne. Les résultats obtenus montrent également l'implication d'un intermédiaire de type aryne.²⁴⁷ De plus, l'introduction de diméthoxyméthane en tant que ligand coordinant et la présence de sels de lithium semblent abaisser les barrières énergétiques, favorisant la formation de l'hétérobiaryle correspondant. Ces théories ont été confirmées expérimentalement et bien qu'elles ne soient pas directement transposables au couplage aryne ici étudié, des indices laissent penser à un comportement semblable à celui observé pour l'hétérobiaryle. Même si la règle n'est pas générale, des augmentations de rendements en produits de couplages ont été observées à plusieurs reprises dans ce chapitre lors de l'ajout de ligands et de sels de lithium (*via* l'utilisation de *t*BuLi).

Pour confirmer cette tendance, il serait intéressant de réaliser la modélisation du couplage aryne dans le toluène et de voir l'influence de différents additifs et notamment de ligands.

IV. Conclusion

Dans ce chapitre, plusieurs méthodes d'accès à des biaryles atropénrichis ont été abordées. L'optimisation du couplage aryne diastéréosélectif a été réalisée grâce à l'utilisation d'oxazolines chirales en tant qu'auxiliaires de chiralité. Bien que les rendements et les excès diastéréoisomériques soient perfectibles, cette stratégie d'approche a permis d'accéder à différentes structures biaryliques. La post-fonctionnalisation sélective des produits de couplage ainsi que la réalisation de la synthèse formelle de la stéganacine en font une alternative crédible à d'autres techniques de synthèses métallo-catalysées.

Afin d'éviter l'introduction et la transformation de la copule chirale liée de manière covalente, le but a ensuite été de développer le couplage aryne énantiosélectif grâce à l'intervention d'un ligand chiral. Ce projet relevait de nombreux défis, à commencer par l'adaptation de la réaction dans un nouveau solvant. L'objectif a été atteint grâce à l'utilisation du toluène, qui a parfois même offert de bien meilleurs rendements que le THF utilisé auparavant. L'optimisation de nombreux paramètres réactionnels a ensuite été réalisée, ainsi que l'optimisation des partenaires de couplages. Divers ligands ont été synthétisés, évalués et recyclés conformément aux objectifs.

Dans le but d'obtenir les meilleurs rendements et sélectivités, diverses hypothèses ont été formulées et examinées. Celle concernant le blocage de la rotation de l'intermédiaire birayllithié par l'introduction de substituants sur les deux partenaires de couplages semble vérifiée. Aussi pour obtenir une meilleure sélectivité, il semble judicieux de choisir des groupements de tailles différentes pour discriminer les deux positions *ortho* sur l'intermédiaire aryllithié. En revanche, aucun résultat n'a permis de conclure que la présence de groupements coordinants sur ce même intermédiaire était préjudiciable à la sélectivité de la réaction.

Les résultats obtenus suite à ces hypothèses ont à ce jour permis d'isoler plusieurs biaryles avec des rendements modérés et des excès énantiomériques allant jusqu'à 17%. Bien que cette valeur ne

permette pas à l'heure actuelle d'exploiter cette réaction pour synthétiser des biaryles énantioenrichis de façon efficace, elle est néanmoins non nulle et représente une avancée majeure pour la chimie des arynes et la chiralité axiale. Cette réaction est en effet la première du genre à permettre le couplage aryle-aryle intermoléculaire direct de façon énantiosélective sans faire intervenir de métaux de transition. Le seul précédent semblable dans la littérature publié par le groupe de Tomioka faisait quant à lui intervenir un transfert de chiralité centrale vers la chiralité axiale et non un couplage biarylique atroposélectif direct.¹⁷³ Elle est également le premier exemple répertorié de réaction atroposélective permettant de former un produit non racémique possédant une chiralité axiale, *via* un intermédiaire réactionnel de type aryne.

Bien que de nombreux efforts d'optimisation aient été engagés, la rencontre de difficultés variées n'a pas rendu possible l'obtention d'excès énantiomériques plus importants. De nombreuses autres réactions entre les différents partenaires de couplages ont en effet été réalisées dans le THF et le toluène mais n'ont pas été décrites dans ce chapitre. En effet, la grande majorité de ces couplages n'a pas permis d'obtenir de résultats constructifs, voire même exploitables. Les problèmes de solubilité des réactifs et des intermédiaires réactionnels dans le toluène constituent une partie des difficultés récurrentes rencontrées. La très grande dépendance de la réaction aux différents substrats oblige également à reconsidérer les nombreux paramètres réactionnels dès lors que l'un d'entre eux est modifié. La preuve en est qu'aucune règle générale n'a pu être identifiée concernant l'influence des ligands sur la réaction, leur présence augmentant tantôt les rendements, et inhibant parfois totalement la réaction.

Au-delà de ces difficultés, la formation de nombreux sous-produits a été défavorable à la formation des produits de couplages désirés. Si des hypothèses peuvent justifier la formation de certains d'entre eux, aucune preuve expérimentale ou théorique n'a permis de les étayer. La formation des thioéthers aromatiques reste quant à elle inexplicée et extrêmement problématique pour la poursuite du projet, rendant inexploitable les résultats obtenus à cause de problèmes de purification et d'analyse, sans compter leur influence potentiellement néfaste sur le déroulement de la réaction. Devant la diversité des problèmes rencontrés et en considérant l'attrait croissant de la communauté scientifique pour un autre type de sous-produit formé durant la réaction, ce projet a été relayé au second plan pour se focaliser sur la synthèse de ces sous-produits : les biphénylènes.

Chapitre 3

Synthèse de biphénylènes

I. Etat de l'art

1. Histoire

Sujet de nombreuses recherches infructueuses à la fin du XIX^{ème} siècle, le premier échantillon de biphenylène fût isolé en 1911 par J. J. Dobbie, J. J. Fox et A. J. H. Gauge.^{248,249} Les auteurs revendiquent un rendement quasi quantitatif à partir du 2,2'-dibromobiphényle en présence de sodium (voir Schéma 67).

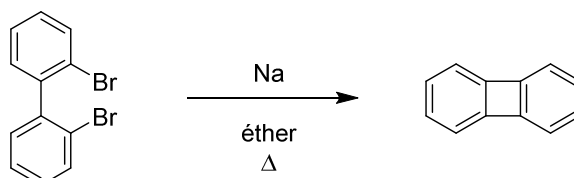


Schéma 67 : Synthèse du biphenylène par Dobbie, Fox et Gauge

Dans les décennies suivantes, cette synthèse fut remise en question car non reproductible. Il fallut attendre 1937 et les travaux d'E. Rosenhauer, F. Braun, R. Pummerer et G. Riegelbauer qui synthétisèrent le dibenzobiphénylène pour redonner un attrait à cette famille de composés, avec un rendement toutefois inconnu (voir Schéma 68).²⁵⁰

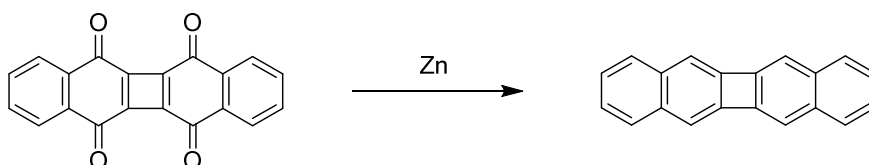


Schéma 68 : Synthèse du binaphtylène par Rosenhauer, Braun, Pummerer et Riegelbauer

Suite à ces études, W. C. Lothrop s'intéressa de plus près à ces molécules qu'il rebaptisa « biphenylènes » (auparavant diphenylènes).²⁵¹ En 1941, il développa une nouvelle voie d'accès grâce au couplage d'Ullman dans le but d'étudier leurs propriétés aromatiques (voir Schéma 69).

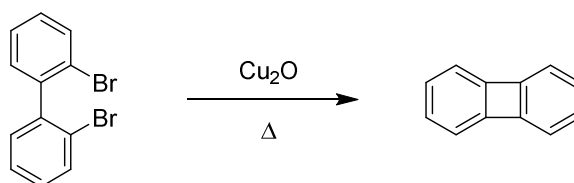


Schéma 69 : Synthèse du biphenylène par Lothrop

Bien que des rendements très faibles aient été obtenus, ce travail eu pour effet de relancer l'intérêt de la communauté scientifique pour les biphenylènes, en facilitant l'accès à ces motifs. Depuis cette avancée, plusieurs techniques de synthèse ont été développées, et ce jusqu'à nos jours, dans le but de mieux comprendre les propriétés de ces structures particulières et de percer leurs mystères afin de pouvoir les exploiter (voir I.3).

2. Méthodes de préparation

Depuis la première synthèse en 1911,²⁴⁸ différentes stratégies ont été développées pour accéder à des structures biphényliques.^{45,252} Elles peuvent être classées en quatre grandes catégories (voir Figure 26).

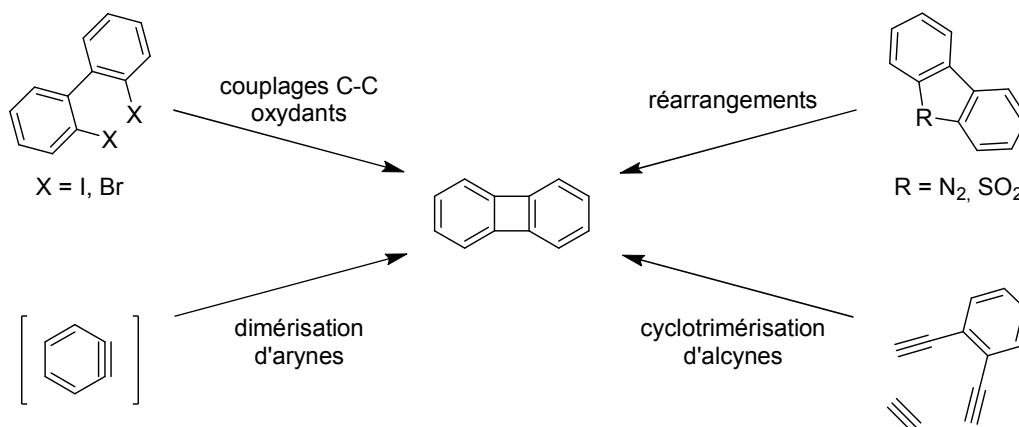


Figure 26 : Grandes méthodes de préparation des biphénylènes

a. Couplages C-C oxydants

Utilisée par Lothrop pour réaliser une des premières synthèses de biphénylènes,²⁵¹ cette méthode fait intervenir un biaryle dihalogéné en positions *ortho* et *ortho'*. Elle nécessite la présence d'une source oxydante de cuivre (voir Schéma 69) ou procède par transmétaillations successives *via* un intermédiaire zincique (voir Schéma 70).²⁵³

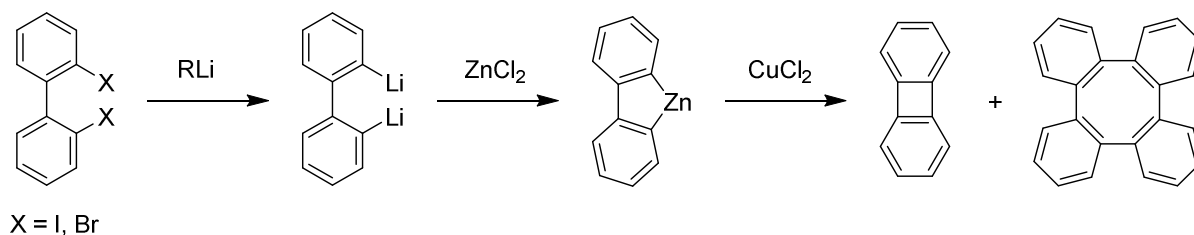


Schéma 70 : Synthèse de biphénylènes par couplages C-C oxydants

Si cette stratégie permet de synthétiser des biphénylènes avec de très bons rendements, allant jusqu'à 81%, elle n'est cependant pas sélective et le tétraphénylène correspondant est systématiquement produit, parfois même exclusivement. De plus, elle ne tolère que peu de groupements fonctionnels sur le biaryle de départ.

b. Réarrangements

Cette stratégie est basée sur des réarrangements intramoléculaires conduisant à l'élimination de petites molécules volatiles telles du dioxyde de soufre ou du diazote. Elle permet de synthétiser divers biphénylènes avec de très bons rendements, mais également des hétérobiphénylènes (voir Schéma 71).²⁵⁴⁻²⁵⁶

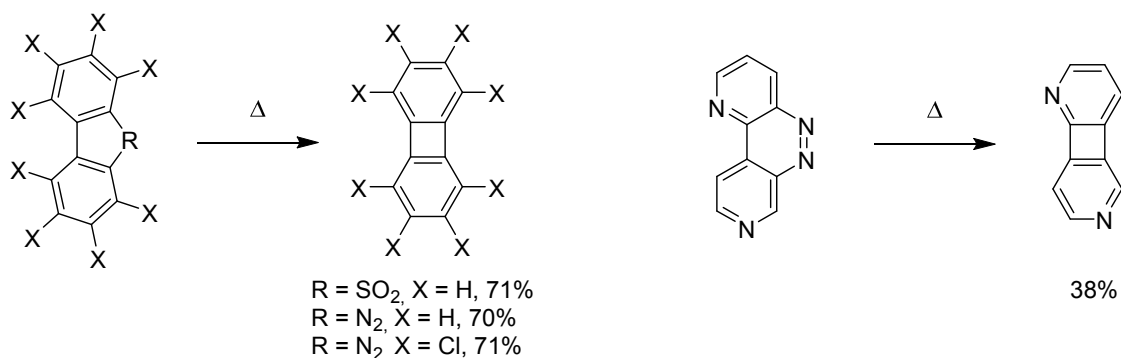


Schéma 71 : Synthèses de biphénylènes par réarrangements intramoléculaires

Si cette approche permet l'introduction de quelques substituants sur les biphénylènes, la synthèse des précurseurs n'en reste pas moins complexe. Le problème majeur reste cependant l'accès aux moyens matériels nécessaires à la fabrication des biphénylènes. La pyrolyse sous vide (FVP) ou l'utilisation de plasma à basse pression requiert en effet des équipements spéciaux, dont la plupart des laboratoires ne disposent pas.

c. Dimérisation des arynes

Avec le développement des précurseurs d'arynes dans la deuxième moitié du XX^{ème} siècle (voir Chap1.I) de nombreux groupes ont constaté la formation de biphénylènes par dimérisation du benzyne généré *in situ*, parmi d'autres sous-produits (voir Schéma 72).^{44,257}

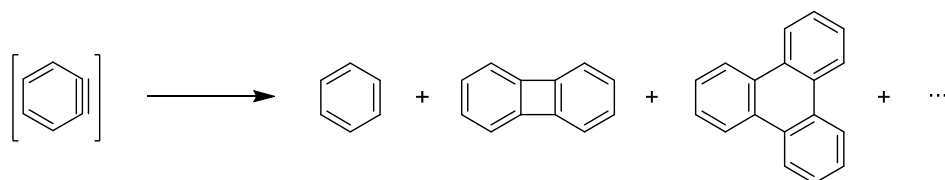


Schéma 72 : Formation de biphénylène par dimérisation des arynes

Bien que le but originel n'ait pas été la synthèse de biphénylènes, ces derniers ont été formés dans de nombreuses réactions faisant intervenir des arynes, parmi d'autres sous-produits tels que des dérivés de triphénylènes et des produits de réactions variées entre le benzyne et les réactifs de départ. Les mécanismes réactionnels semblent impliquer une dimérisation concertée pour les biphénylènes mais la formation de triphénylènes s'opèrerait vraisemblablement en plusieurs étapes successives.²⁵⁸ Des études mécanistiques récentes vont en ce sens en attestant l'habileté des arynes à réaliser des

réactions de dimérisation sur une gamme de températures donnée.²⁵⁹ Ces réactions étant la plupart du temps conduites à hautes températures, la dimérisation est donc possible dans ces conditions réactionnelles.

Intrigués par les propriétés des biphenylènes (voir I.3), de nombreux groupes se sont intéressés à leurs synthèses par FVP en utilisant divers précurseurs d'arynes.^{25,260,261} Outre la formation simultanée et quasi systématique de triphenylènes, la limitation majeure reste, comme pour la section précédente, l'accès aux appareils nécessaires pour réaliser ces réactions. Quelques biphenylènes fonctionnalisés ont toutefois été synthétisés par cette méthode,^{262,263} mais de manière générale les rendements ne dépassent pas les 20-30%, exception faite de quelques rares exemples.^{22,264}

Cette technique est cependant restée la plus répandue jusqu'à la fin des années 80 pour être ensuite remplacée par une nouvelle approche par cyclotrimérisation d'alcynes. Une récente découverte fortuite grâce à un nouveau précurseur laisse néanmoins la porte entrouverte à l'accès aux biphenylènes par dimérisation d'arynes dans des conditions douces.²⁶⁵

d. Cyclotrimérisation d'alcynes

La chimie des biphenylènes, difficiles d'accès jusqu'alors, connaît un renouveau grâce aux travaux du groupe de K. P. C. Vollhardt. Dans cette nouvelle méthodologie d'accès, l'accès aux biphenylènes se fait par une réaction de cyclotrimérisation [2+2+2] impliquant trois entités alcyne (voir Schéma 73).²⁵²

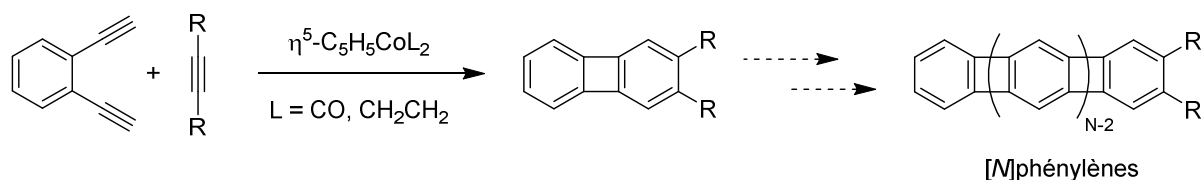


Schéma 73 : Accès aux [N]phénylènes par réactions de cycloadditions [2+2+2] catalysées au cobalt

Les substrats, aisément synthétisés par réactions pallado-catalysées, permettent de synthétiser directement les biphenylènes souhaités en présence d'un catalyseur au cobalt. Les produits de la réaction sont souvent facilement fonctionnalisables, permettant l'introduction de nouveaux motifs pour former les [N]phénylènes. Suite aux premiers travaux sur les biphenylènes publiés en 1982,²⁶⁶ le groupe s'est ensuite intéressé aux [3]phénylènes,²⁶⁷ puis aux homologues [4],²⁶⁸⁻²⁷⁰ [5],²⁶⁹⁻²⁷¹ [6],²⁷² ... tout en jouant sur les formes des macromolécules, parfois linéaires, angulaires, courbées, ramifiées ou même en zigzag. Le groupe a exploré la quasi-totalité des géométries possibles,²⁵² seulement freiné par des rendements de plus en plus faibles et inversement proportionnels à l'augmentation de la taille des structures.

Pour aller encore plus loin, le groupe s'est intéressé à la synthèse de phénylènes circulaires mais également hélicoïdaux (voir Figure 27).²⁵²

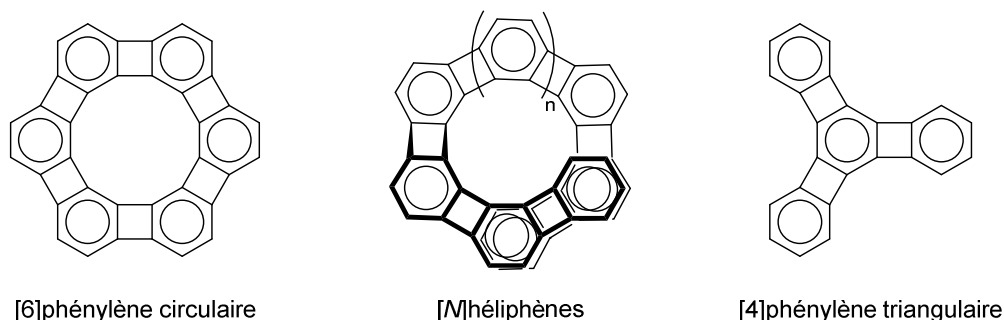


Figure 27 : Phénylènes à hautes valeurs ajoutées

Si la synthèse de phénylènes circulaires reste encore aujourd'hui un défi synthétique non relevé, le groupe de Vollhardt peut s'enorgueillir d'avoir accompli de nombreuses prouesses. Non content de la quantité de structures synthétisées, le groupe a réussi à isoler divers héliophènes,²⁷² ainsi que le remarquable [4]phénylène triangulaire.^{273,274} Ce dernier possède des propriétés très intéressantes, à l'image de la famille toute entière des phénylènes (voir I.3).

Si les travaux réalisés par l'équipe de Vollhardt ont permis une avancée incontestable concernant la chimie des [N]phénylènes, la réaction de cyclotrimérisation ne tolère que peu de groupements fonctionnels, malgré la simplicité de post-fonctionnaliser les produits de réactions. L'élément le plus simple de la famille des [N]phénylènes, le [2]phénylène ou biphenylène souffre donc toujours de l'absence d'une méthodologie d'accès direct qui permette une haute fonctionnalisation de la structure. D'autres techniques ont été récemment développées dans le but de résoudre ce problème.

e. Autres méthodes récemment développées

Suite au regain d'intérêt pour les biphenylènes impulsé par le groupe de Vollhardt, plusieurs équipes ont tenté de trouver des synthèses alternatives. Le groupe de T. M. Swager a ainsi développé une méthodologie basée sur des réactions de Diels-Alder successives (voir Schéma 74).^{275,276}

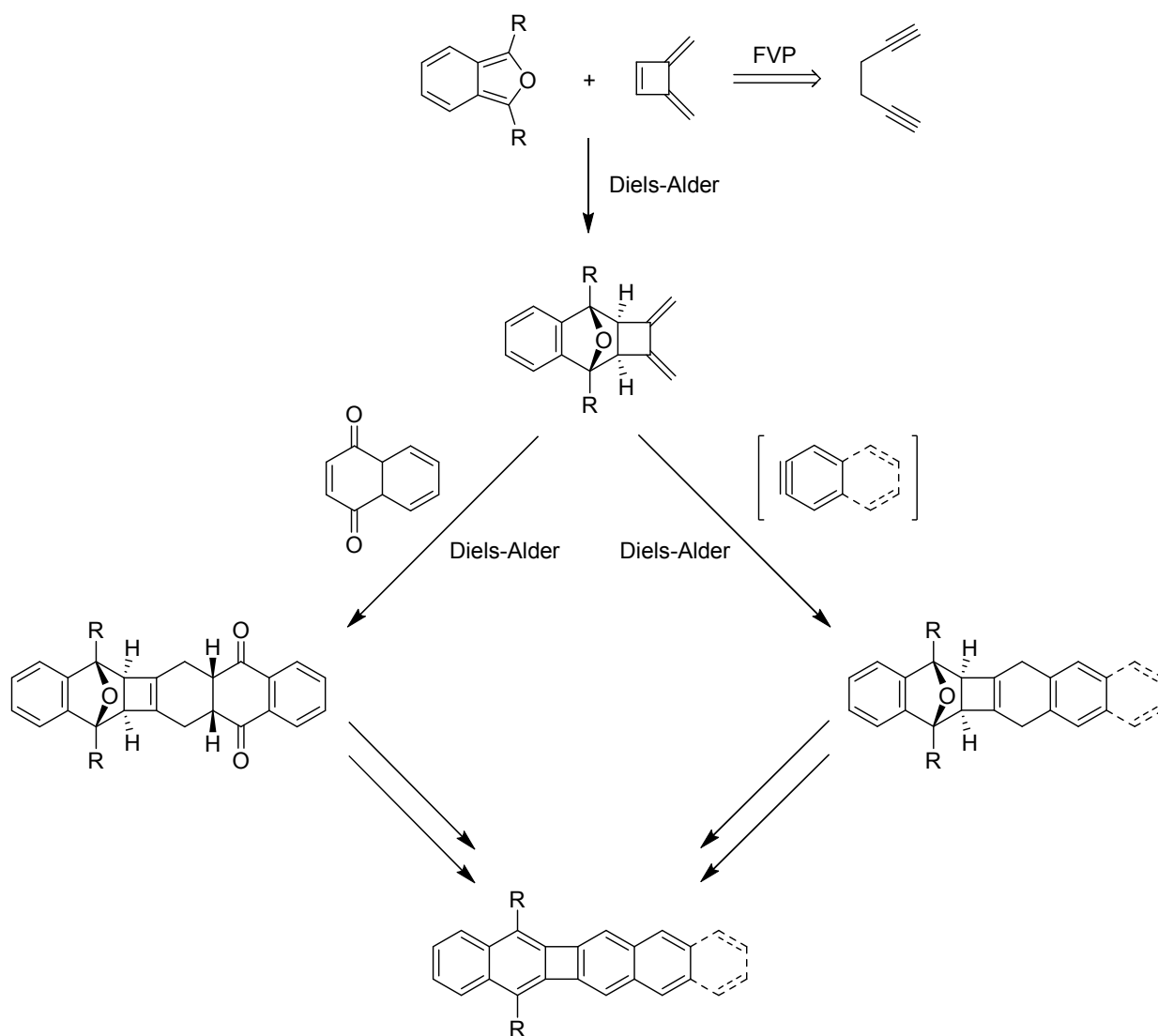


Schéma 74 : Stratégies de Swager pour accéder aux motifs biphenyléniques

Dans cette stratégie, l'étape clé de formation du cycle à quatre membres est réalisée par FVP. Outre les problèmes précédemment évoqués concernant cette technique, le cyclobutène obtenu n'est pas stable à l'air et demande donc des précautions particulières concernant sa manipulation. De plus, peu de substituants ont été introduits jusqu'alors et cette technique ne permet pas l'accès à des biphenylènes simples mais comportant systématiquement des motifs acènes.

Le groupe d'Y. Xia a développé une approche par annélation pallado-catalysée pour la construction du motif cyclobutane, baptisée CANAL (voir Schéma 75).^{277,278}

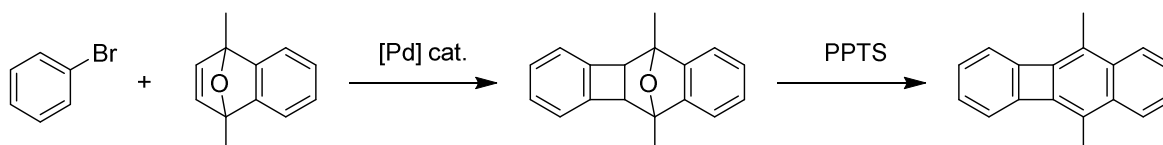


Schéma 75 : Stratégies de Xia pour accéder aux motifs biphenyléniques

Cette technique permet de synthétiser de nombreux dérivés biphenyliques substitués en seulement deux étapes à partir de substrats facilement accessibles et pouvant être fonctionnalisés. La réaction offre de très bons rendements mais doit toutefois être réalisée à haute température dans des tubes scellés et sous pression. Cet élément non négligeable, associé au fait que les produits obtenus comportent systématiquement un motif naphthyle, ne permettent pas à cette stratégie de se poser en alternative solide pour la synthèse de biphenylènes.

Le groupe d'Y.-T. Wu a de son côté développé une approche originale, s'apparentant à une réaction de couplage aryne intramoléculaire (voir Schéma 76).²⁷⁹

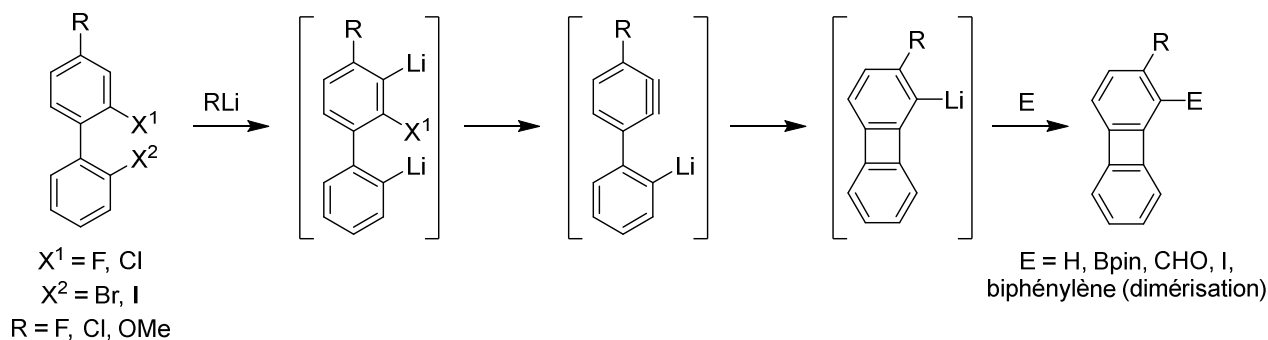


Schéma 76 : Stratégies de Wu pour accéder aux motifs biphenyliques

Cette technique permet la synthèse de nombreux biphenylènes substitués avec de très bons rendements. Il est également possible de former des [3]phénylènes en partant de terphényles et de former les deux cycles cyclobutadiène en une seule et même étape. Cette approche nécessite toutefois la construction préalable de biaryles hautement fonctionnalisés, ce qui peut représenter un frein à son utilisation. De plus, la présence d'un groupement *ortho*-directeur R en position *meta* du biaryle de départ est indispensable pour pouvoir réaliser la lithiation, sans quoi l'aryne ne peut pas être formé. Contrairement à la plupart des autres techniques précédemment présentées qui nécessitaient le recours à des températures très élevées, cette approche requiert un contrôle très précis des températures entre -100 °C et -50 °C.

Dans un registre plus spécifique, le groupe de S. Yamaguchi a réalisé la cyclodimérisation formelle intramoléculaire de deux alcynes pour former des biphenylènes substitués.²⁸⁰ Une étude sur les formes allotropiques du carbone prédit également la possibilité de synthétiser des graphènes constitués de réseaux de biphenylènes à partir de pentagraphène.²⁸¹

Toutes ces réactions très récemment développées démontrent le regain d'intérêt de la communauté scientifique pour les biphenylènes. Cette tendance peut s'expliquer par la démocratisation de l'accès à cette famille de molécules rendue possible par le groupe de Vollhardt. Grâce à ces travaux, certaines propriétés intéressantes leur ont en effet été découvertes mais nombre d'entre elles restent méconnues, attisant la curiosité des chercheurs.

3. Propriétés

Suite aux premières études de Lothrop et grâce au développement concomitant des premiers précurseurs d'aryne permettant de synthétiser des biphenylènes, les chercheurs ont pu commencer à étudier les propriétés de cette famille de molécules bien particulière. La présence de deux cycles aromatiques reliés par un cyclobutadiène, synonyme d'antiaromaticité selon la définition de Hückel, a en effet nourri de nombreux fantasmes chez les scientifiques durant des années. Aidés par la suite par les travaux de Vollhardt, des avancées ont donc été faites sur la compréhension de ce motif moléculaire et de ses différentes caractéristiques.

a. Propriétés structurales et électroniques

Les biphenylènes peuvent être représentés sous cinq formes mésomères différentes selon les structures de Kékulé (voir Figure 26). La forme α représente un dérivé de cyclobutane, les formes β et γ , équivalentes, représentent un dérivé de cyclobutène, tandis que les formes δ et ϵ représentent des dérivés de cyclobutadiène.

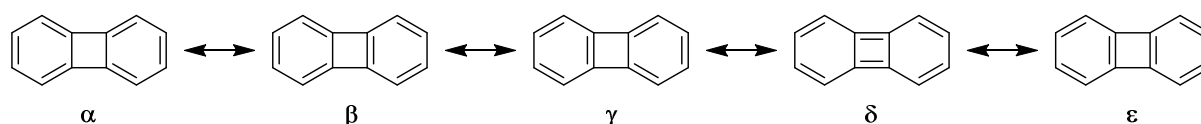


Figure 28 : Formes mésomères du biphenylène

Quand la simple théorie de la résonance prévoit une contribution égale de chacune des formes, des analyses structurales ainsi que des informations sur la réactivité du biphenylène tendent à faire prévaloir la forme α comme contributeur majeur.^{282,283} Les contributions des formes δ et ϵ contenant un motif cyclobutadiène seraient quant à elles négligeables.²⁸⁴ Les travaux de Vollhardt sur le [4]phénylène triangulaire tendent à confirmer ces résultats en démontrant que le cycle central se comporte plus comme un cyclohexatriène avec des doubles liaisons localisées, plutôt que comme un cycle aromatique avec des électrons délocalisés.^{273,274} Cette hypothèse implique la perte du caractère aromatique des cycles concernés. Alors que d'autres études démentent cette théorie,^{285,286} il semble plus juste de formuler que l'association de cycles benzéniques et d'un cyclobutadiène diminue les propriétés aromatiques et antiaromatiques respectives de chacun.^{287,288} Il serait cependant intéressant d'étudier l'influence de différents substituants sur ces propriétés.

A l'échelle macromoléculaire, les travaux de Vollhardt ont démontré que bien qu'ils possèdent un plan de symétrie, de nombreux [N]phénylènes ne sont pas parfaitement plans sous forme cristalline.²⁸⁹ Plus souples que leurs analogues acènes, les [N]phénylènes pourraient permettre de synthétiser de nouveaux fullerènes tels que le C₄₈ de forme cuboctaédrique tronquée ou le C₁₂₀ de forme icosidodécahédrique tronquée.^{290,291} Bien que le biphenylène soit également planaire,²⁸² des interactions de Van der Waals contraignent également sa structure cristalline et lui font adopter une structure légèrement courbée.²⁸⁴ Une fois encore, il serait intéressant d'étudier l'influence de différents substituants sur ces propriétés, aucune corrélation n'ayant pu être établie par Vollhardt.²⁸⁹

b. Propriétés physiques

Les propriétés structurales et électroniques des biphenylènes à l'échelle moléculaire influencent leurs propriétés à l'échelle macroscopique. La chimie des biphenylènes étant toujours en développement, certaines d'entre elles ont pu être mesurées expérimentalement, quand d'autres ont fait l'objet de calculs théoriques.

i. Propriétés simulées

Surfant sur la mode du graphène et des autres allotropes du carbone, les biphenylènes font de plus en plus l'objet d'attention de la part des scientifiques, intéressés par les propriétés uniques que pourrait avoir un réseau constitué de motifs biphenyléniques. En l'absence de voies de synthèse pour disposer de tels matériaux, les réseaux carbonés composés de biphenylènes (ou graphénylène) ont fait l'objet de simulations théoriques. Deux types d'agencement ont ainsi été étudiés, l'un comporte une maille composée de 8 atomes de carbone hybridés sp^2 , tandis que l'autre en comporte 12 (voir Figure 29).^{292,293}

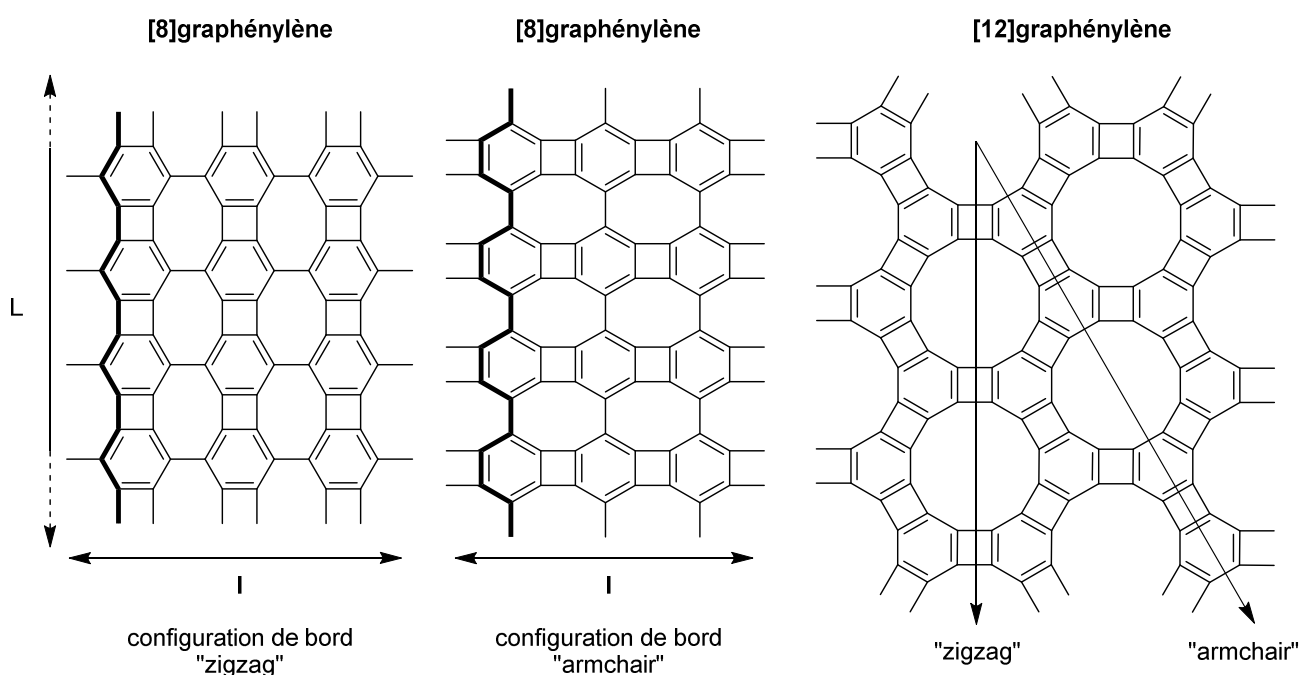


Figure 29 : Graphénylènes modélisés

Chacun des agencements a été modélisé sous différentes formes macromoléculaires : en feuilles de dimensions « infinies », en nanorubans de quelques mailles de largeur, et en nanotubes. Pour les nanorubans, on distingue deux types d'agencement en fonction de la configuration des atomes en bordure : les configurations de bord dites en « zigzag » ou « armchair ». En refermant ces rubans sur eux-mêmes en les « roulant », des nanotubes peuvent être obtenus. Ces derniers possèdent également une configuration en « zigzag » ou « armchair ».

Le groupe de J. Peralta s'est intéressé à la conductivité électrique du [8]graphényle sous chacune de ces formes.²⁹² La conductivité des rubans dépend de leur configuration de bord : quand le ruban en « zigzag » possède des propriétés métalliques, à l'instar du feuillet de dimensions infinies, la conductivité des rubans « armchair » dépend de leur largeur. Plus le ruban sera étroit, plus la bande interdite de transition énergétique sera large et plus le matériau sera isolant. Dans le cas des nanotubes, moins stables que les rubans, chacune des configurations présente des propriétés métalliques. Des travaux menés par T. Rabczuk ont permis de simuler d'autres propriétés du [8]graphényle, en plus de confirmer celles précédemment formulées.²⁸¹ Des calculs énergétiques démontrent la possible existence de ce type de structure sous forme stable dans les conditions normales de température et de pression, et même jusqu'à 5000 K. Au-delà, le matériau se transformerait progressivement en graphène, plus stable. Les propriétés de la structure ne seraient également pas altérées par la présence de défauts structurels, dont la présence est inévitable. Enfin, la résistance mécanique de ces structures permettrait de les utiliser comme nanomatériaux.

D'autres simulations prêtent les mêmes attributs de conductivité électrique au [12]graphényle sous forme de rubans et de feuilles.²⁹³ Cette propriété est relativement étonnante étant donné la très forte localisation des doubles liaisons dans les unités hexagonales. Les électrons sont peu délocalisés, ce qui ne favorise normalement pas la circulation du courant. Pour expliquer la circulation des électrons à travers ce réseau π figé et parsemé de cycles antiaromatiques, le groupe de H. Ottosson a réalisé une étude théorique sur les états excités du biphényle. Les résultats attestent l'aromaticité des unités biphényliques dans leur état triplet, avec un total de 12 électrons délocalisés, synonyme de possible circulation de courant. Ces résultats restent toutefois théoriques et même si le monomère [6]phénylene circulaire n'a pour l'heure jamais été synthétisé,²⁹⁴ les calculs montrent que des réseaux constitués de pareilles unités seraient énergétiquement et thermodynamiquement stables.²⁹³ En plus des propriétés sensiblement identiques présentées par le [8]graphényle, le [12]graphényle possède des pores de taille propice au passage de molécules de dihydrogène de façon sélective par rapport à d'autres gaz. Outre ses potentielles applications comme matériau semi-conducteur modulable, le [12]graphényle posséderait donc des propriétés exploitables pour la séparation et le stockage de dihydrogène, qui reste un enjeu majeur à ce jour.

Les propriétés simulées des graphényles présentés promettent des avancées dans divers domaines. Elles renforcent l'intérêt des scientifiques à réussir à synthétiser de telles structures. Si l'obtention de réseaux étendus est encore utopique aujourd'hui, des progrès sont en cours et permettent d'ores et déjà de mesurer expérimentalement les propriétés de structures moins étendues.

ii. Propriétés expérimentales

Bien qu'aucune conductivité électrique sur des réseaux de biphényles n'ait été mesurée, la forme unitaire de ce dernier semble propice à la circulation de courant électrique.²⁹⁵ Toujours à l'échelle moléculaire, la substitution du biphényle par des groupements électroattracteurs confère à la molécule fonctionnalisée des propriétés fluorescentes remarquables.²⁸⁰

Dans le même domaine, le groupe de Swager s'intéresse aux propriétés optiques d'oligoacènes contenant des motifs biphényliques (POAs, voir Schéma 74).^{275,276} Il conclut que plus les POAs sont longs, plus la bande interdite de transition énergétique rétrécit et plus le rendement quantique diminue. De manière visible, ces changements s'accompagnent d'un effet bathochrome inhabituel. En

effet, des analogues azaacènes ont été étudiés par le groupe d'U. H. F. Bunz, qui constate un comportement hypsochrome au fur et à mesure de l'augmentation de la taille du système.²⁹⁶ Cette observation est également confirmée par les études de l'équipe de K. Müllen, pionnière en matière de synthèse de graphényle.²⁹⁷ Le groupe a en effet réussi à synthétiser des rubans stables de [8]graphényle par polymérisation, confirmant les calculs de stabilité.²⁸¹ Les propriétés optiques des rubans obtenus confirment les précédents résultats, à savoir l'observation d'un effet hypsochrome croissant avec l'augmentation de la longueur du ruban. Un effet bathochrome inverse est cependant observé sur une structure conjuguée en hélice construite autour d'un biphenyle.

Ces observations démontrent la possibilité de jouer sur la structure pour affiner la taille de la bande interdite du composé et ainsi modifier ses propriétés en fonction des applications souhaitées. Afin de synthétiser des réseaux de biphenyles, il est avant tout indispensable d'étudier leurs propriétés chimiques.

c. Propriétés chimiques

Une fois formés, les biphenyles possèdent plusieurs types de réactivité. Dans cette section, les principales d'entre elles sont exposées.

i. S_EAr

Même si la plupart des biphenyles substitués le sont grâce à la fonctionnalisation des produits de départ avant la formation du cyclobutadiène, il est possible de fonctionnaliser les biphenyles par substitution électrophile aromatique (voir Schéma 77).²⁹⁸

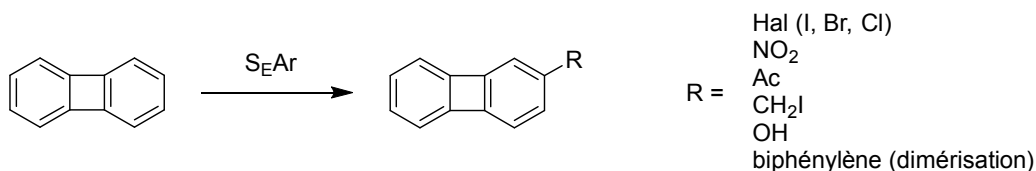


Schéma 77 : Substitutions électrophiles aromatiques sur le biphenyle

Il est possible d'introduire des substituants variés sur le biphenyle. Ces groupements peuvent à leur tour être modifiés et permettent d'accéder à de nouveaux substituants indirectement. Les rendements sont toutefois généralement assez faibles et il est parfois difficile de stopper la réaction au stade de la monosubstitution, conduisant le cas échéant à la formation de régioisomères.

ii. Insertion de métaux

Les insertions oxydantes de métaux dans la liaison C-C du cyclobutadiène font partie des réactions les plus étudiées des biphenylènes. Ces insertions sont rendues possibles par la forte tension de cycle qui affaiblit cette liaison et favorise l'insertion du métal.²⁹⁹ De plus, les liaisons créées entre le métal et chacun des atomes de carbone sont très fortes dans la plupart des cas. Diverses réactions ont ainsi été développées grâce à l'intervention de différents métaux (voir Figure 30).³⁰⁰

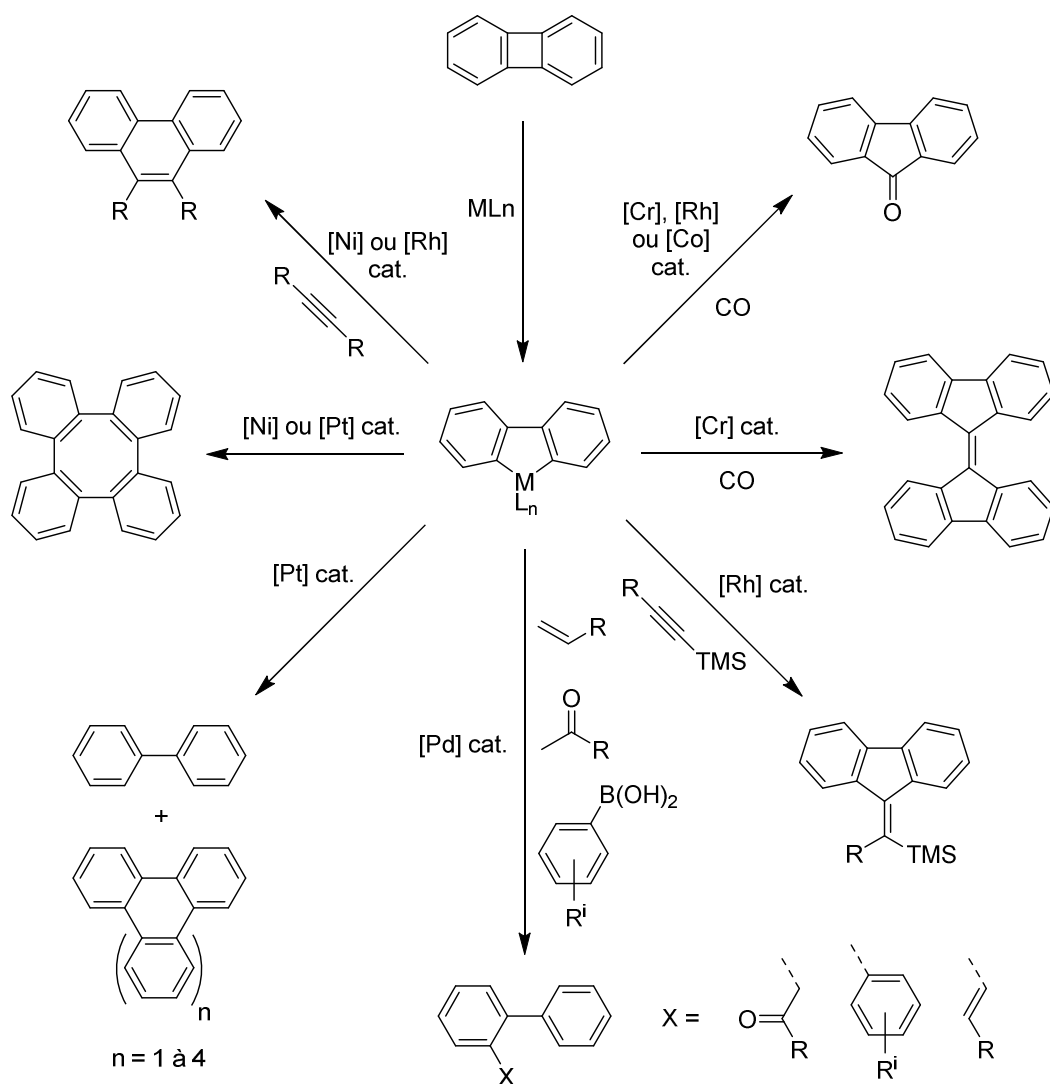


Figure 30 : Insertions oxydantes de métaux dans les biphenylènes

De nombreuses réactions peuvent être réalisées grâce à l'insertion de métaux de transition sur les biphenylènes. Les possibilités réactionnelles présentées ici ne sont pas exhaustives, d'autres métaux tels que le fer, l'iridium, le ruthénium, l'osmium ou encore l'or pouvant également s'insérer.³⁰¹⁻³⁰³ Certains de ces complexes métalliques peuvent avoir des activités remarquables en catalyse.³⁰⁴ Ces réactions d'insertion sont toutefois réalisées avec du biphenylène non substitué dans la plupart des cas. L'introduction de différents groupements permettrait sans doute de moduler les comportements des complexes et d'étendre leurs champs d'applications.

iii. Déaromatisation

Le groupe de Vollhardt a travaillé sur la post-fonctionnalisation des [N]phénylènes, pour transformer les cycles centraux de façon sélective par rapport aux cycles périphériques (voir Figure 31).²⁵²

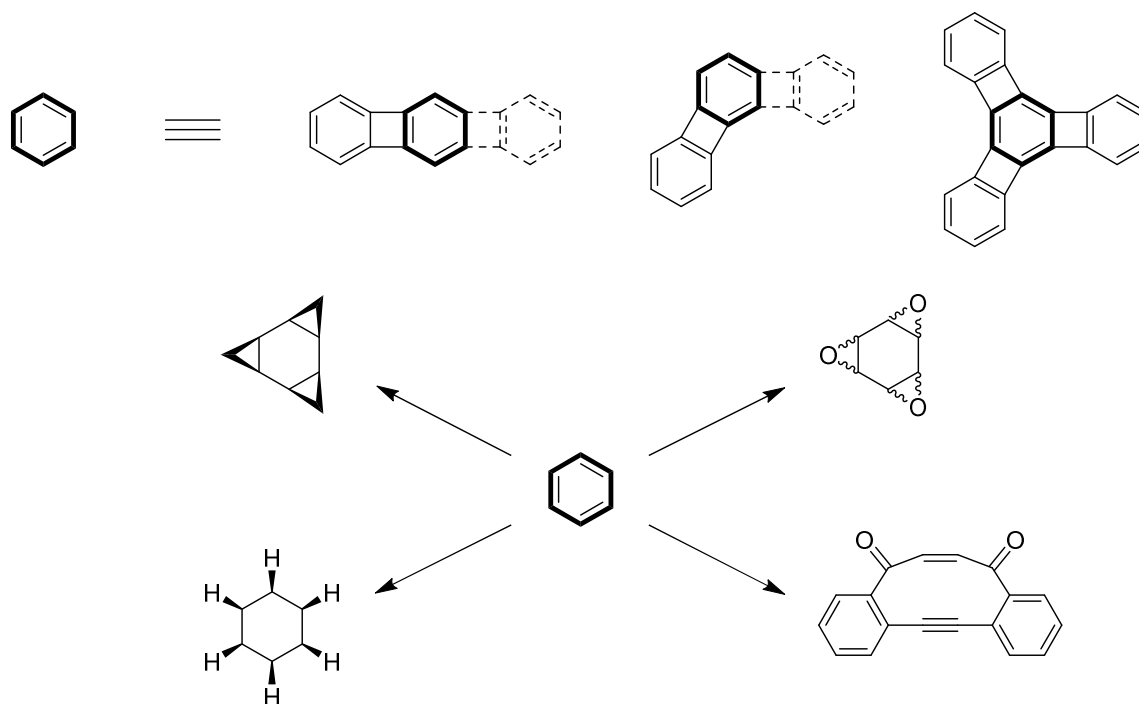


Figure 31 : Transformations des [N]phénylènes

De très bons rendements peuvent être atteints pour ces transformations. Les réactions sont sélectives des cycles internes à cause de la délocalisation plus faible des électrons dans ces derniers, les rendant moins stables que les cycles aux extrémités des structures. Les cycles angulaires réagissent également préférentiellement par rapport à ceux situés dans les parties linéaires des [N]phénylènes.

iv. Autres

Si les biphénylènes sont connus pour dimériser en tétraphénylène à des températures élevées,³⁰⁵ il est également possible d'induire des réarrangements de [N]phénylènes par FVP pour obtenir des PAHs variés, plus stables (voir Schéma 78).²⁵²

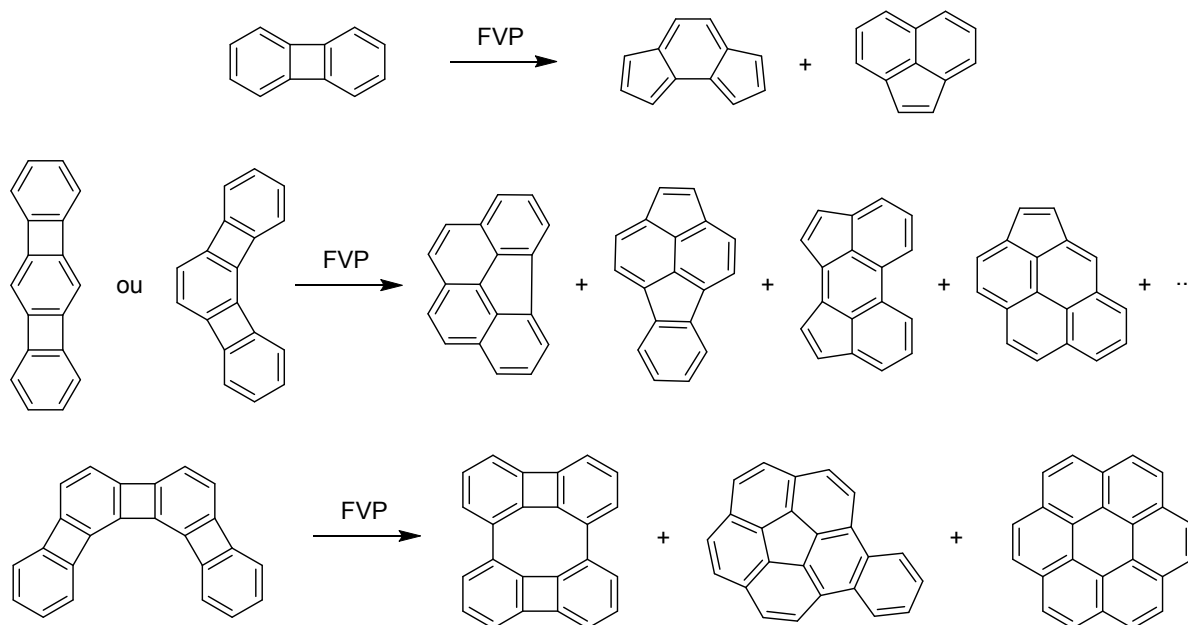


Schéma 78 : Synthèse de PAHs par FVP

Les produits sont formés en proportions différentes en fonction de la forme initiale des [N]phénylènes. Les réactions ne sont cependant pas sélectives et un mélange de structures est obtenu dans chacun des cas étudiés, limitant les applications possibles. On note cependant une tendance de réarrangements vers des systèmes conjugués composés de cycles aromatiques à 6 membres, en accord avec les calculs théoriques.²⁸¹

En synthétisant les [N]phénylènes, le groupe de Vollhardt a réalisé que les catalyseurs au cobalt utilisés pour la réaction se coordinaient également aux produits de réaction. Coordiné aux cycles cyclobatadiéniques internes à l'état fondamental, le complexe migre vers les cycles externes sous irradiation en stockant de l'énergie. Le retour à l'état non excité se fait par diffusion de l'énergie emmagasinée sous forme de chaleur (voir Schéma 79).^{306,307}

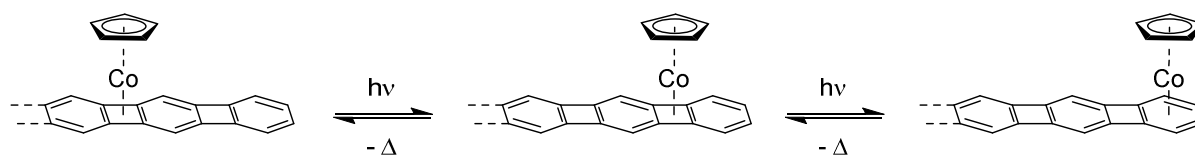


Schéma 79 : Migrations de CpCo par photoexcitation

En réalisant ces excitations photochimiques à basses températures, le groupe a réalisé que le complexe de cobalt était non seulement capable de migrer sélectivement de cyclobutadiènes en cyclobutadiènes, mais également de former un complexe- η^4 avec le cycle aromatique terminal du [N]phénylène, permettant de stocker une quantité encore plus importante d'énergie.³⁰⁸ Ces propriétés uniques pourraient trouver diverses applications, en stockage et conversion de l'énergie solaire notamment.

En plus de propriétés physiques prometteuses à l'échelle macromoléculaire, les phénylènes possèdent également des propriétés très intéressantes à l'échelle moléculaire. Nombre d'entre elles n'ont été que récemment découvertes ou ne sont que le fruit de simulations théoriques à l'heure actuelle. Néanmoins, en considérant l'impact des potentielles applications proposées dans les domaines des nanomatériaux ou de l'énergie, des efforts destinés à une meilleure maîtrise et une meilleure compréhension de la chimie des phénylènes pourraient permettre de solutionner divers enjeux sociétaux actuels.

Pour pouvoir déboucher sur de telles applications, il est avant tout nécessaire de trouver une technique de synthèse viable, reproductible, rapide et tolérante envers divers groupements fonctionnels, dont la nature permettrait de modifier les propriétés globales des structures en fonction des applications souhaitées. Aucune des techniques actuellement disponibles ne permettant de satisfaire ces différents critères, des travaux ont été réalisés dans le but de trouver une alternative aux méthodologies existantes.

II. Dimérisation des arynes

1. Objectifs du projet

Comme développé précédemment, malgré la diversité des réactions qui rendent possible l'accès aux biphénylènes, aucune méthode de synthèse rapide, efficace, dans des conditions douces et permettant une fonctionnalisation des produit n'a été développée jusqu'alors. La dimérisation des arynes a fait partie des premières techniques mises au point dans la deuxième partie du XX^{ème} siècle mais elle n'a pas permis d'obtenir de rendements très élevés, en plus d'être opérée dans des conditions réactionnelles difficiles à mettre en œuvre (voir I.2.c). Cependant, des améliorations récentes en matière de dimérisation ont permis de largement augmenter les rendements en biphénylène, jusqu'à hauteur de 60%.²⁶⁵ Il est donc bel et bien possible d'améliorer les résultats *via* cette approche synthétique.

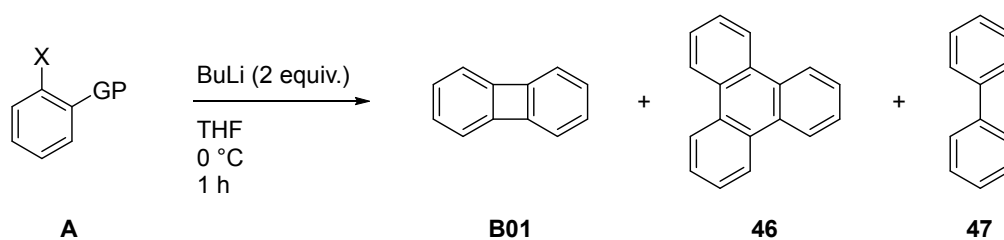
Etant donnée la présence récurrente de biphénylènes, formés de manière fortuite dans le projet concernant le couplage aryne énantiosélectif, et en considérant les intérêts que représentent ce type de composé, une attention plus particulière a été accordée à leur synthèse. En partant des conditions réactionnelles du couplage aryne, le but de ce projet sera donc d'optimiser la formation de biphénylène en évaluant l'influence et en optimisant les différents paramètres réactionnels. L'objectif sera ensuite d'introduire différents substituants sur les précurseurs pour former des biphénylènes fonctionnalisés, symétriques ou non, et d'étudier les paramètres qui régissent la régiosélectivité de la réaction, le cas échéant. Il sera ensuite intéressant de déterminer l'influence de ces substituants sur les propriétés physiques et chimiques des biphénylènes ainsi formés.

2. Tests préliminaires

Pour des raisons économiques et par souci de praticité, les tests préliminaires seront réalisés sur le plus simple des biphénylènes, le produit de dimérisation **B01** non substitué. Plusieurs paramètres devront être évalués, du choix des réactifs aux conditions réactionnelles.

a. Choix du système « X/GP »

De la même manière que lors du projet portant sur le couplage aryne énantiosélectif, les choix de l'atome d'halogène échangeable, ainsi que celui du groupement partant peuvent se révéler cruciaux pour la réussite du projet. Une étude de réactivité des différents précurseurs d'arynes ayant été réalisée dans le projet précédent (voir Chap2.III.3.c), les résultats devraient être transposables pour le projet sur les biphénylènes. Afin d'être certain de ce point, des tests ont toutefois été réalisés pour identifier le meilleur précurseur d'aryne (voir Tableau 25).



Entrée	X	GP	A	RMN ¹ H + GC-MS		
				B01	46	47
1	I	OTf	A05	oui	non	non
2	I	Br	A07	traces	oui	majoritaire

Tableau 25 : "I/OTf" vs "I/Br"

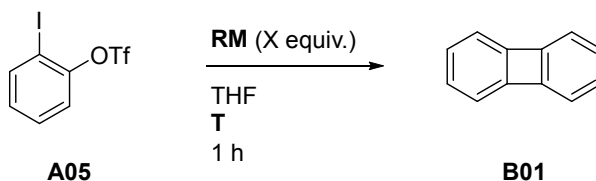
Ces tests ont été réalisés en effectuant l'échange I/Li avec deux équivalents de BuLi, l'utilisation d'un seul équivalent ne permettant pas de consommer tout le substrat de départ (voir II.2.b). Bien que les rendements des différents produits n'aient pu être calculés à cause de problèmes de purification, les analyses réalisées sur le brut réactionnel montrent que la réaction réalisée avec le précurseur d'aryne **A05** offre de meilleurs résultats que celle réalisée avec **A07**. Dans les deux cas, plusieurs sous-produits sont formés et tous n'ont pas été identifiés. Les analyses réalisées en RMN du proton et en GC-MS suggèrent la formation de **46** et **47**, ce dernier étant même le produit majoritaire de la réaction lorsque **A07** est utilisé comme précurseur d'aryne.

Dans les mêmes conditions réactionnelles, un test de réaction par métallation directe a été réalisé en utilisant le triflate de phényle comme substrat. Aucune trace de biphenylène **B01** n'a pu être détectée après une heure de réaction.

La supériorité du système « I/OTf » par rapport au système « I/Br » étant confirmée, il sera conservé pour la suite du projet, sous réserve de faisabilité synthétique.

b. Température et nature du lithien

Après avoir identifié le meilleur système précurseur d'aryne, des essais ont été réalisés dans le but de déterminer le meilleur réactif pour réaliser l'échange I/Li. La réaction étant vraisemblablement dépendante de la température, ce paramètre a été testé par la même occasion (voir Tableau 26).



Entrée	RM (equiv.)	T (°C)	RMN ¹ H + GC-MS B01	RMN ¹⁹ F A05 totalement consommé ?
1	Me ₃ SiCH ₂ MgCl (2)	25	traces	non
2 ^a	Mg (1,1)	25	oui	non
3	Mg (1,1)	66	traces	oui
4	<i>t</i> BuLi (2)	-78	oui	oui
5	<i>t</i> BuLi (2)	0	oui	oui
6	MesLi (1)	-78	25% ^b	oui
7	MesLi (1)	0	28% ^b	oui
8	BuLi (1,1)	-78	oui	oui
9	BuLi (0,9)	-78	oui	non
10	BuLi (1)	0	oui	non
11	BuLi (2)	-78	oui	oui
12	BuLi (2)	0	oui	oui
13	BuLi (2)	55	oui	oui

^a Réaction réalisée dans un bain à ultrasons

^b Rendement RMN ¹H, calculé par rapport aux signaux de Mes-I, dont la formation est supposée quantitative

Tableau 26 : Influence de la température et de la source métallique sur la dimérisation

Une fois de plus, les rendements des réactions réalisées n'ont pas pu être déterminés à cause de la formation de divers sous-produits, posant des problèmes de purification (voir II.2.d). Les analyses effectuées sur les bruts réactionnels sont donc purement qualitatives, mais leur comparaison permet toutefois de voir émerger certaines tendances.

L'utilisation de réactifs de Grignard silylés ayant été reportée comme plus efficace que plusieurs réactifs organolithiens ou autres « turbo » réactifs de Grignard pour générer des aryènes à partir du système « I/OTf »,³⁰⁹ ce réactif a été testé pour la dimérisation du benzyne (entrée 1). Aucune trace de produit n'ayant été observée malgré la conversion quasi complète du réactif **A05**, l'attention a ensuite été portée sur le magnésium élémentaire. La réaction réalisée à température ambiante permet d'obtenir une bonne conversion en biphénylène **B01**, bien qu'elle n'ait pu être quantifiée (entrée 2). Le produit de départ n'est toutefois pas totalement converti malgré l'assistance d'ultrasons. La même réaction réalisée à reflux dans le THF règle le problème de la conversion du substrat mais aboutit à la

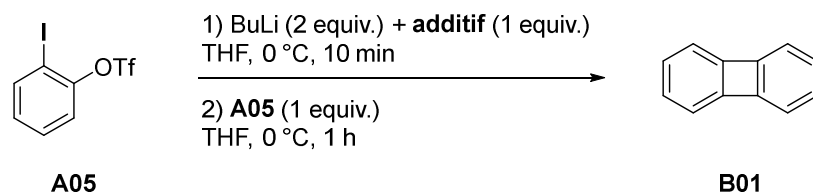
formation de triphénylène **46** en quantités beaucoup plus importantes que le biphenylène attendu (entrée 3). Cette observation est surprenante compte tenu des récentes observations du groupe de W. R. Dichtel concernant la relation entre la température et la sélectivité de la dimérisation par rapport à la trimérisation.²⁶⁵

Ces résultats n'étant pas convaincants, des réactifs organolithiés plus classiques ont été évalués. La réaction menée avec le *t*BuLi à -78 °C s'est révélée plus propre que celle à 0 °C, malgré la formation de **46** et **47** en quantités non négligeables, parmi d'autres sous-produits (entrées 4 et 5). L'utilisation de mésityllithium a permis d'évaluer la formation de **B01** à 25% et 28%, respectivement à -78 °C et 0 °C (entrées 6 et 7). Le butyllithium permet de former **B01** parmi différents sous-produits d'addition de la chaîne butyle sur l'aryne (entrée 8). Utilisé en quantité substœchiométrique, le butyllithium ne permet pas la conversion totale de **A05** et la formation de ces mêmes sous-produits n'est pas évitée (entrée 9). L'augmentation de la température de la réaction à 0 °C permet de totalement éliminer la formation des produits d'addition mais la majorité du substrat **A05** ne réagit pas (entrée 10). Le recours à deux équivalents de butyllithium résout les problèmes de conversion du substrat (entrées 11, 12 et 13). La réaction est cette fois-ci plus propre à 0 °C qu'à -78 °C et l'augmentation de la température à 55 °C conduit une fois de plus à la formation de triphénylène **46** en quantités plus importantes.

Parmi les différents réactifs utilisés pour générer l'aryne, le butyllithium utilisé en quantité surstœchiométrique semble être le réactif le plus adapté.

c. Autres paramètres

Le changement des agrégats lithiés pourrait avoir une influence sur les produits de la réaction. Pour évaluer ce paramètre, quelques additifs ont été ajoutés au milieu réactionnel (voir Tableau 27).



Entrée	additif	RMN ¹ H + GC-MS B01	RMN ¹⁹ F A05 totalement consommé ?
1	LiCl	oui	oui
2	KI	oui	oui
3	CuCN	non	oui

Tableau 27 : Influence d'additifs sur la dimérisation

Ni la présence de chlorure de lithium, ni celle d'iodure de potassium ne semblent augmenter la formation de **B01**. Seuls de nouveaux sous-produits ont été détectés sans avoir été identifiés. Testé par analogie aux travaux de Dichtel,²⁶⁵ l'ajout de cyanure de cuivre (I) n'a pas permis de former de biphenylène mais a conduit à la dégradation/polymérisation du substrat. Seuls ces quelques additifs

ont été évalués durant ces tests préliminaires, sans succès. Il sera néanmoins intéressant de réévaluer leur influence une fois les conditions réactionnelles optimisées.

D'autre part, la concentration de la réaction est considérée comme étant un facteur clé pour la bonne dimérisation du benzyne.²² Afin de vérifier cette affirmation, une réaction en milieu très dilué a été réalisée (0,01 mol.L⁻¹ au lieu de 0,125 mol.L⁻¹ habituellement). La conversion en biphénylène ne semble pas érodée d'après les analyses effectuées sur le brut réactionnel. Si la concentration ne paraît pas avoir un impact déterminant sur la réaction, il semblerait que le temps de réaction en ait un. Habituellement réalisée sur une période d'une heure avant le traitement, une réaction test a été stoppée seulement 5 minutes après l'ajout du butyllithium. Bien qu'aucun rendement n'ait pu être calculé une fois de plus, la réaction réalisée sur l'intervalle plus court paraît plus propre et le substrat est consommé en intégralité. Les réactions seront donc écourtées à l'avenir.

d. Sous-produits

Durant cette série de tests préliminaires, l'influence de différents paramètres a été évaluée sur la réaction de dimérisation du benzyne. Si certaines tendances semblent se dessiner, aucun rendement isolé n'a pu être calculé, obligeant à considérer ces résultats avec précaution. En effet, la formation de nombreux sous-produits est à l'origine des difficultés rencontrées pour la purification des réactions et donc la détermination des rendements (voir Figure 32).

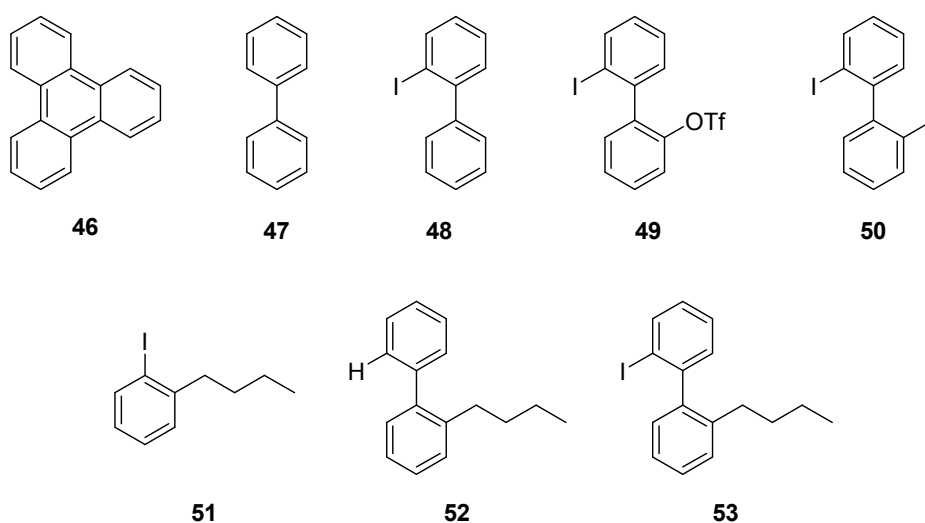
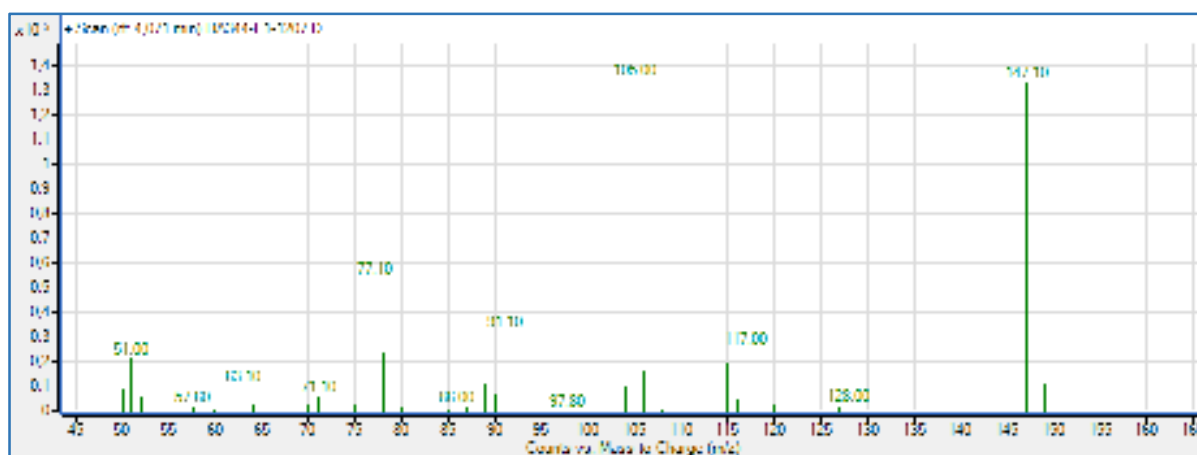


Figure 32 : Sous-produits supposément formés durant les tests préliminaires de dimérisation

Possédant tous des polarités semblables, les produits présentés ci-dessus n'ont pas pu être isolés les uns des autres. Les structures ne sont donc pas confirmées et découlent simplement d'indices relevés en RMN ainsi qu'en GC-MS. Cette liste est non exhaustive et la plupart d'entre eux n'ont pas pu être identifiés. Différentes techniques de purification ont pourtant été testées, de la cristallisation à la chromatographie sur gel de silice. Pour cette dernière, les résultats n'ont pas été concluants, que la silice utilisée ait été classique, démétaillée, sphérique, ou même greffée. Plusieurs tentatives de purification par chromatographie en phase inverse ont également été réalisées, sans succès. Bien que

certaines impuretés aient été séparées, aucune technique de purification n'a permis d'isoler d'échantillon pur de biphénylène **B01**.

Parmi les sous-produits inconnus, un composé attire particulièrement l'attention. Formé dans chacune des réactions précédemment mentionnées, ce dernier possède un spectre de masse caractéristique (voir Spectre 7), ainsi que des signaux aromatiques en RMN du proton. La superposition des signaux empêche néanmoins de déterminer les multiplicités et les intégrations des signaux de ce composé.



Spectre 7 : Spectre de masse du composé aromatique inconnu

Le seul point commun de toutes les réactions précédemment réalisées est le solvant. Le THF a en effet été utilisé dans chacune des réactions test, et est par conséquent suspecté de jouer un rôle dans la formation du sous-produit inconnu. Cette hypothèse est d'autant plus probable que des preuves expérimentales ont été apportées concernant des additions nucléophiles de THF sur des arynes.³⁰⁹ Le produit d'addition ne possède cependant pas la masse observée expérimentalement, quel que soit l'isomère formé (voir Schéma 80).

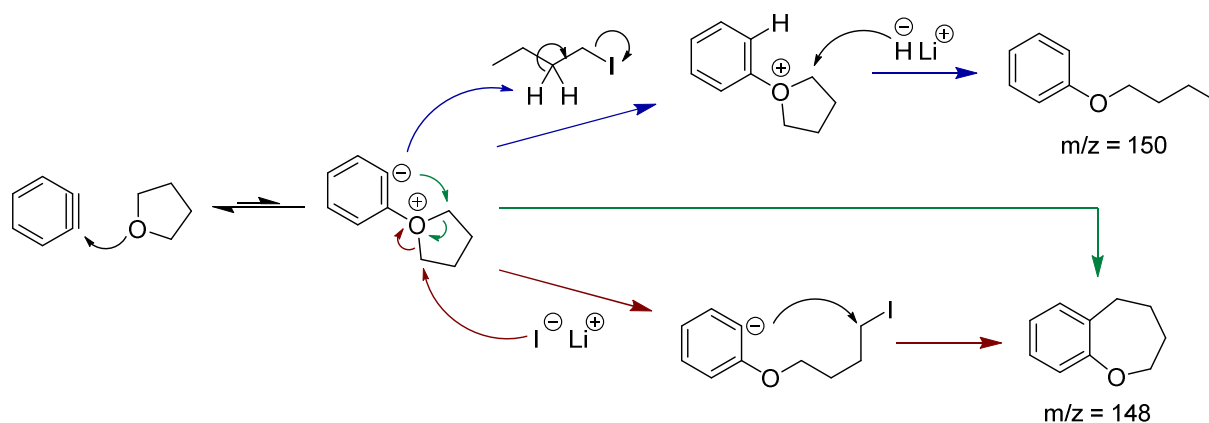


Schéma 80 : Produits d'addition du THF sur le benzyne

Les travaux du groupe de T. Hoye ont également révélé une réactivité particulière des arynes, capables de désaturer des alcanes aliphatiques pour former les alcènes correspondants ainsi qu'un dérivé benzénique.³¹⁰ Cette réaction opère par un transfert simultané de deux atomes d'hydrogène vicinaux et est également réalisable avec le THF. Des études mécanistiques ont conforté les observations réalisées sur cette réaction qui produit ainsi du 2,3-dihydrofurane.³¹¹ D'autres calculs ont montré que ce dernier peut ensuite réagir avec une autre molécule de benzyne pour former différents produits (voir Schéma 81).³¹²

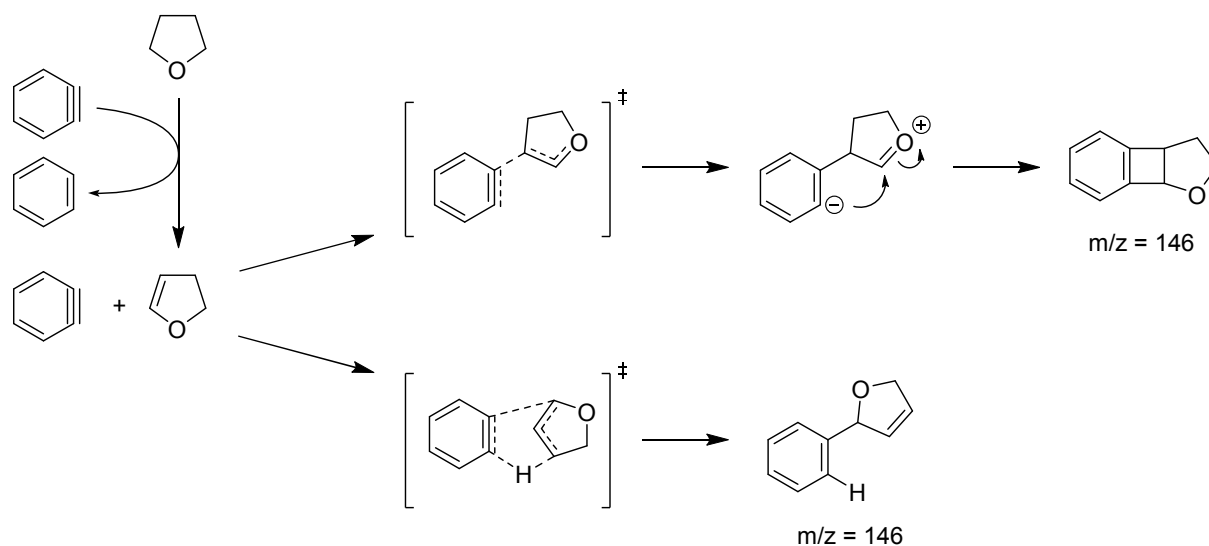


Schéma 81 : Produits de réaction entre le benzyne et le 2,3 dihydrofurane

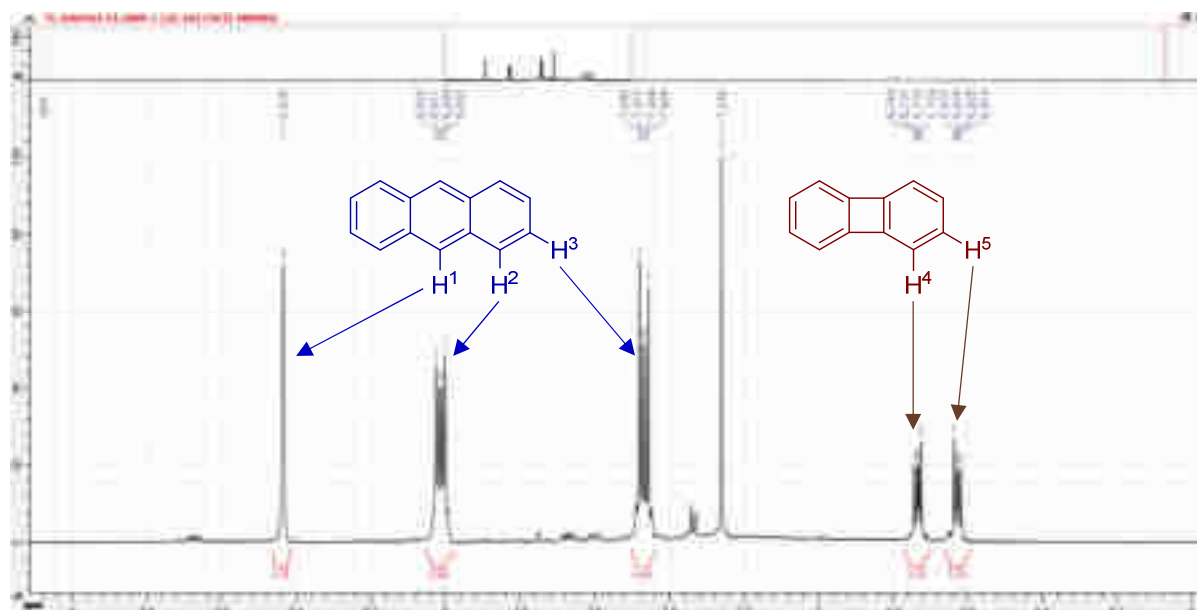
Bien que des observations expérimentales aient prouvé la formation du premier de ces deux produits dans des conditions réactionnelles semblables à celles du présent projet,³¹³ les masses ne correspondent pas au pic moléculaire observé en GC-MS. Quoi qu'il en soit, même s'il n'est pas certain que le sous-produit inconnu corresponde à l'une de ces structures, il y a de fortes probabilités pour que des sous-produits issus de réactions parasites avec le THF se forment. D'autres solvants de réaction vont donc être évalués en espérant que les autres sous-produits précédemment identifiés ne soient également plus formés.

Dans tous les cas, afin d'obtenir des résultats exploitables même en cas de formation de sous-produits inséparables, il est nécessaire de connaître les rendements en biphenylènes. Pour contourner les problèmes de purification et en attendant de trouver des solutions pour éviter leur formation, les rendements seront calculés grâce à l'ajout d'un étalon interne à la réaction.

e. Etalon interne

L'étalon interne se doit d'être inerte dans les conditions réactionnelles mises en œuvre et doit avoir un comportement physique et chimique proche du composé à analyser. En considérant ces critères, le naphthalène fait figure de candidat le plus adapté. L'anthracène lui a pourtant été préféré car moins toxique et possédant trois signaux différents en RMN ^1H , contre deux pour le naphthalène. En plus de constituer un troisième point de contrôle, ce signal additionnel, plus déblindé et par conséquent plus à l'écart des autres signaux aromatiques pourrait s'avérer utile pour la future détermination des rendements par RMN du proton. Il ne devrait ainsi pas se superposer aux autres signaux aromatiques et par conséquent ne pas perturber les mesures. Le biphenyle aurait également pu être utilisé mais étant parfois formé comme sous-produit de la réaction, les calculs de rendements auraient été faussés.

Concernant le protocole d'introduction du standard interne, l'anthracène est ajouté après que la réaction a été stoppée par l'ajout d'eau, à hauteur d'un demi-équivalent par rapport au substrat de départ **A05**. Il subit ensuite le même traitement que **B01** (extractions, lavages, séchage, filtration et évaporation) jusqu'à l'obtention du brut réactionnel. Dans le cas présenté ci-après, la réaction a été réalisée dans le THF à température ambiante et pendant 15 min, en utilisant deux équivalents de butyllithium pour réaliser l'échange I/Li (voir Spectre 8).



Spectre 8 : RMN ^1H du brut réactionnel en présence d'anthracène

Comme attendu, les signaux de l'anthracène sont très distincts de ceux du biphenylène. Les signaux H¹, H², H⁴ et H⁵ sont situés légèrement à l'écart de la zone aromatique comprise entre 7 et 8 ppm et ne se superposent pas avec les sous-produits formés, comme prévu. Ces derniers sont d'ailleurs étrangement absents du spectre RMN, malgré la conversion totale de **A05**. Le rendement calculé est de 35% en biphenylène **B01**, basé sur l'intégration des différents signaux.

Une autre réaction test a été réalisée en introduisant l'anthracène dans le milieu réactionnel avant l'ajout du butyllithium. Si l'anthracène ne semble pas avoir réagi directement avec ce dernier, il a en revanche réagi en partie avec le benzyne généré durant la réaction pour former du produit de Diels-Alder. Ce protocole d'introduction n'est donc pas fiable, le standard interne n'étant pas inerte.

Durant cette série de tests préliminaires, différentes tendances ont été identifiées concernant l'influence de divers paramètres sur la réaction de dimérisation du benzyne, bien qu'aucun rendement isolé n'ait pu être déterminé. Le biphénylène et les sous-produits formés étant totalement apolaires, aucune technique de purification n'a permis de les séparer les uns des autres.

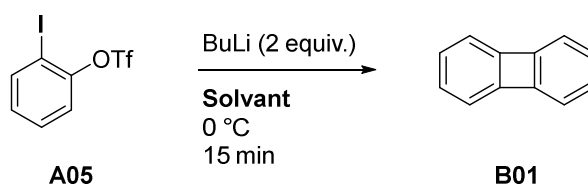
Dans l'attente de trouver des conditions permettant d'éviter la formation de sous-produits et afin de permettre l'exploitation de résultats chiffrés, de l'anthracène a été introduit dans le mélange réactionnel comme standard interne. Ainsi, un rendement de 35% a pu être calculé, confirmant les tendances observées durant les premiers tests sur l'influence des paramètres réactionnels. Ce rendement est très prometteur et est d'ores et déjà supérieur à ceux habituellement observés lors de réactions de dimérisation (voir I.2.c). Il devrait pouvoir être augmenté en optimisant de nouveaux facteurs.

3. Optimisation des paramètres réactionnels

Suite aux premiers tests préliminaires, le butyllithium a été identifié comme étant un réactif de choix pour réaliser les réactions de dimérisation. Ces réactions semblent être plus efficaces lorsqu'elles sont conduites à 0 °C et sur un intervalle de temps très court. D'autres optimisations et l'introduction de l'anthracène comme standard interne devraient permettre de rationaliser les résultats obtenus et d'améliorer le rendement de 35% précédemment obtenu.

a. Choix du solvant

Comme exposé précédemment, les travaux de Hoye ont mis en avant une réactivité sans précédent des aryènes, capables d'oxyder des alcanes aliphatiques saturés en alcènes correspondants.³¹⁰ Le transfert d'hydrogènes opérant également avec le THF, il serait préférable de trouver un autre solvant pour réaliser la réaction de dimérisation. Dans l'étude menée, le dioxane est le seul solvant non enclin à effectuer cette réaction parasite. Il sera donc évalué pour ce projet, parmi d'autres solvants (voir Tableau 28).



Entrée	Solvant	Rdt RMN ¹ H (%) ^a
		B01
1	THF	35
2	1,4-dioxane	47
3	Et ₂ O	43
4	MTBE	43
5	DME	35
6	DMM	51
7	hexane	37
8	toluène	23
9	-	ND

^a Anthracène (0,5 equiv.) utilisé comme standard interne

Tableau 28 : Influence du solvant sur la dimérisation

Le dioxane permet une augmentation du rendement à 47% (entrée 2). Aucun indice ne permet toutefois d'affirmer que cette augmentation de rendement est en lien avec les précédentes observations de Hoyer. D'autres éthers ont été testés, pour être comparés au dioxane. L'éther diéthylique et le méthyl *tert*-butyl éther offrent des rendements intéressants de 43% mais ils restent légèrement inférieurs à celui du dioxane (entrées 2 et 3). Le 1,2-diméthoxyéthane ne permet quant à lui d'obtenir que 35% de **B01**, comme le THF (entrée 5).

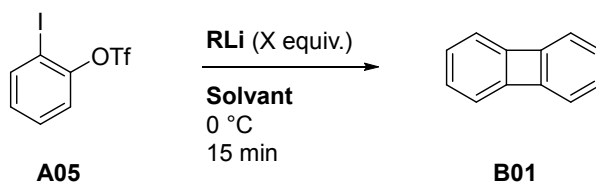
Le mécanisme du transfert d'hydrogènes proposé par Hoyer faisant intervenir deux atomes d'hydrogène vicinaux, le choix d'un solvant ne disposant pas d'une telle propriété devrait éviter cette réaction parasite, potentiellement à l'origine de diminutions de rendements. Le diméthoxyméthane a ainsi été testé et a permis d'augmenter la formation de biphenylène **B01** à hauteur de 51% (entrée 6). L'évaluation de solvants non éthers s'est révélée moins intéressante (entrées 7 et 8) et l'absence de solvant n'a pas permis de déterminer de rendement (entrée 9). Dans cette dernière réaction, le butyllithium, en solution dans l'hexane, a été introduit sur le substrat **A05** non solvato. Bien que du produit ait été formé, plusieurs sous-produits d'oligomérisation du produit de départ ont été identifiés, rendant le calcul du rendement non fiable à cause de la superposition des signaux. Ce dernier est de toute évidence inférieur à celui offert par l'hexane et donc loin des résultats obtenus dans le DMM.

Bien que le substrat de départ ait été intégralement consommé dans chacun des cas, à l'exception de la réaction sans solvant, et bien que le meilleur des rendements n'ait atteint « que » la moitié du rendement théorique, aucun sous-produit n'a pu être détecté. Les analyses RMN effectuées sur les bruts réactionnels sont relativement propres, à l'image du spectre obtenu suite à la réaction conduite dans le THF (voir Spectre 8). Les sous-produits sont donc supposés volatils.

Le diméthoxyméthane ayant été identifié comme le meilleur solvant parmi ceux testés durant cette série, il sera conservé pour la suite du projet, en continuant toutefois à considérer le dioxane, dont les résultats sont relativement proches. La préoptimisation du réactif organolithié ayant été effectuée dans un solvant différent, ce paramètre va de nouveau être évalué.

b. Choix du réactif organolithié

Les tests préliminaires ont conclu que le butyllithium utilisé en quantité surstœchiométrique était le meilleur réactif pour réaliser la réaction de dimérisation dans le THF. Le changement de solvant amène cependant à réévaluer la nature du réactif organolithié utilisé pour réaliser l'échange I/Li (voir Tableau 29).



Entrée	Solvant	RLi (equiv.)	<i>Rdt RMN ¹H (%)^a</i>
			B01
1	dioxane	BuLi (2)	47
2	dioxane	<i>t</i> BuLi (2)	22
3	dioxane	MesLi (1)	40
4	dioxane	MeLi (1)	63
5	DMM	BuLi (2)	51
6	DMM	<i>t</i> BuLi (2)	25
7	DMM	MesLi (1)	46
8	DMM	MeLi (1)	73
9	DMM	MeLi (2)	72
10	DMM	PhLi (1)	66

^a Anthracène (0,5 equiv.) utilisé comme standard interne

Tableau 29 : Influence du lithien sur la dimérisation

Le remplacement du BuLi par du *t*BuLi engendre une baisse des rendements de moitié, que ce soit dans le dioxane ou le DMM (entrées 2 et 6). Le mésityllithium offre des rendements plus intéressants mais toutefois inférieurs à ceux du BuLi (entrées 3 et 7). L'utilisation de phényllithium en quantité stœchiométrique permet d'augmenter le rendement à 66% dans le DMM, tout en conduisant à la formation de produits d'oligomérisation (entrée 10). Le méthyllithium a cependant été identifié comme le meilleur réactif, permettant d'obtenir le biphénylène **B01** avec des rendements de 63% et 73% dans le dioxane et le DMM respectivement (entrées 4 et 8). Le méthyllithium sera donc conservé pour la suite du projet et sera utilisé en léger excès afin d'éviter les erreurs de stœchiométrie et de s'assurer de la conversion totale du substrat de départ, ce léger excès n'impactant pas le rendement en biphénylène (entrée 9).

Pour un réactif donné, les rendements sont systématiquement plus élevés dans le diméthoxyméthane par rapport au dioxane, confirmant le choix du DMM comme meilleur solvant. De manière générale, les bruts réactionnels sont relativement propres en RMN du proton, que le rendement de la réaction soit élevé ou non. Aucune formation de sous-produit n'a pu être identifiée, en dehors d'impuretés présentes à l'état de traces et par conséquent non identifiables. Le mystère demeure donc à l'heure actuelle concernant le devenir du précurseur **A05** qui ne conduit pas à la formation de **B01**.

Dans le but d'améliorer encore le rendement de la réaction, divers changements de paramètres réactionnels ont été réalisés.

c. Tests complémentaires

Bien que la réaction ait atteint un rendement de 73%, il reste encore une marge de progression. Quelques essais supplémentaires ont été effectués dans le but d'améliorer ce rendement.

i. Elimination du solvant

Les optimisations précédemment effectuées ont démontré l'importance cruciale du choix du solvant et le DMM a été identifié comme le meilleur parmi ceux évalués. Il n'est cependant pas le seul présent dans la réaction puisque le méthyllithium est ajouté au milieu réactionnel sous forme de solution commerciale dans l'éther, or l'éther diminue le rendement de la réaction (voir Tableau 28). Pour tenter d'améliorer encore le rendement, l'éther a donc été retiré de la réaction.

Pour ce faire, le méthyllithium a été introduit dans un ballon sous forme de solution commerciale puis l'éther a été évaporé sous vide, laissant le MeLi non solvato précipiter sous forme de poudre blanche. Le substrat **A05** a ensuite été canulé en solution directement sur le MeLi solide. Après traitement, non seulement une partie du substrat n'a pas réagi mais un sous-produit aromatique inédit a fait son apparition. Ce dernier n'a cependant pas pu être identifié. Le rendement en biphénylène **B01** a été calculé à 26%, ce qui représente une baisse significative.

A l'inverse, et de façon similaire au test réalisé précédemment avec le butyllithium, une solution commerciale de méthyllithium dans l'éther a été ajoutée au substrat non solvato. Aucune trace du substrat n'ayant pas réagi n'a été relevée cette fois-ci. Le produit est toutefois formé avec un rendement de 29% seulement. Une fois de plus, aucune trace de sous-produit n'a été détectée. Pour tenter de comprendre ce qu'il advient du substrat **A05** qui ne conduit pas à la formation de **B01**, quelques tests ont été effectués.

ii. Formation de l'aryne

Le rendement de la réaction de dimérisation n'est pour l'heure pas quantitatif et aucun sous-produit n'est détecté après la réaction la plupart du temps. Une partie du substrat semble donc « disparaître », ce qui n'est bien évidemment pas possible. Pour tenter de comprendre le devenir du substrat qui ne forme pas de biphénylène, il faut dans un premier temps s'assurer que ce dernier génère quantitativement le benzyne. Pour vérifier ce point, une réaction de Diels-Alder a été réalisée (voir Schéma 82).

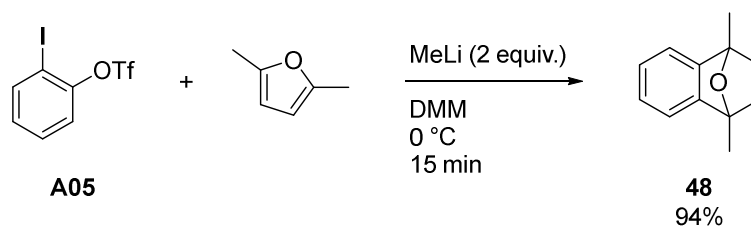
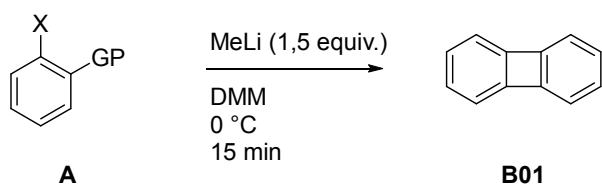


Schéma 82 : Contrôle de la formation de l'aryne par réaction de Diels-Alder

Avec un rendement calculé de 94% en se basant sur les signaux de l'antracène, cette réaction prouve que l'intégralité du substrat **A05** génère correctement l'aryne. Les quelques pourcents manquants peuvent être attribués aux erreurs de mesure ainsi qu'à la réaction de Diels-Alder en elle-même, non quantitative. Il est donc en théorie possible d'augmenter encore le rendement de la réaction de dimérisation. Cette expérience incite également à penser que la « disparition » d'une partie du substrat, ou plutôt sa transformation en sous-produits indétectables jusqu'alors, serait liée à une réaction parasite du benzyne.

Toujours en relation avec la formation de l'aryne, de nouvelles réactions ont été réalisées afin de s'assurer que le système « I/OTf » est le plus adapté dans les conditions réactionnelles optimisées (voir Tableau 30).



Entrée	X	GP	A	Rdt RMN ¹ H (%) ^a	
				B01	
1	I	OTf	A05	73	
2	Br	OTf	A06	25	
3	I	Br	A07	30	

^a Anthracène (0,5 equiv.) utilisé comme standard interne

Tableau 30 : Influence du système "X/GP"

Comparés au système « I/OTf », les systèmes « Br/OTf » et « I/Br » offrent des rendements beaucoup moins élevés. Ces expériences démontrent la nécessité pour le précurseur d'aryne d'avoir un atome d'halogène qui s'échange très rapidement, mais également de disposer d'un très bon groupe partant, à l'image du groupement triflyloxy.

iii. Température et temps de réaction

Considérée comme optimale à 0 °C durant les tests préliminaires, la température a fait l'objet de nouveaux essais avec les conditions optimisées. Etant très rapidement limité par les températures d'ébullition du diméthoxyméthane et de l'éther constituant la solution de méthyllithium, seules des températures basses ont pu être évaluées, jusqu'à -78 °C. Aucun des essais réalisés n'a permis de montrer une quelconque influence de ce paramètre sur les résultats de la dimérisation. Les futures réactions seront donc réalisées à température ambiante.

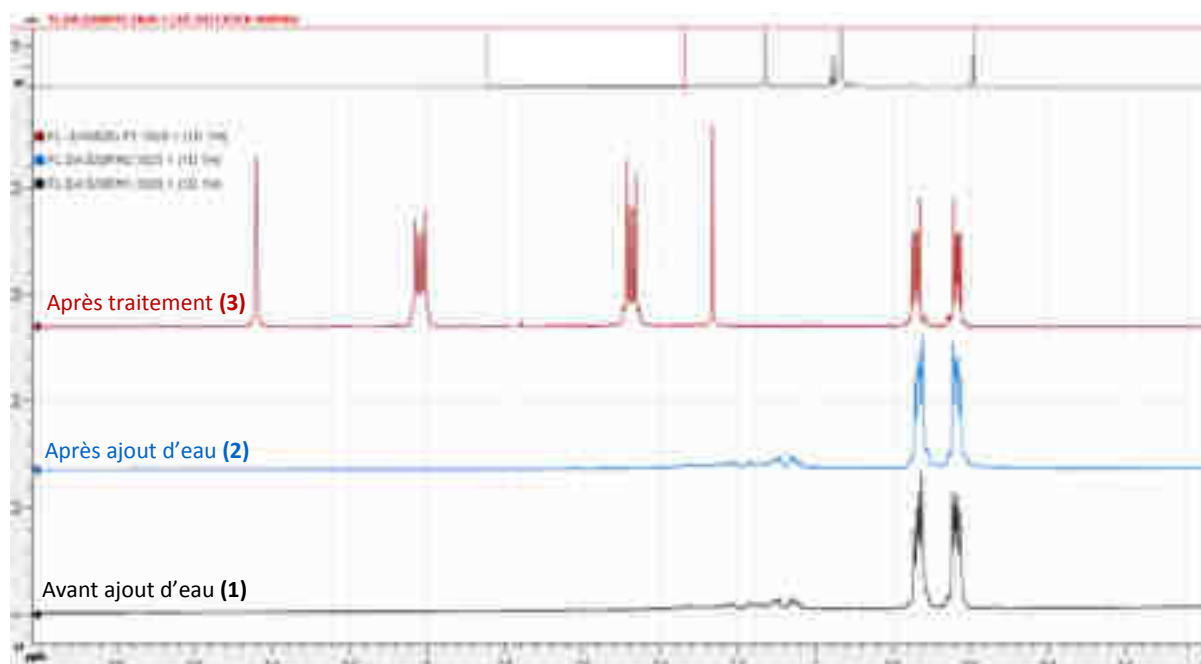
Concernant le temps de réaction, plusieurs tests ont été réalisés, de l'ordre de quelques minutes à plusieurs heures. L'allongement du temps de réaction ne semble pas être un paramètre favorisant la production de biphénylène en plus grande quantité. Les rendements semblent même très légèrement s'éroder avec le prolongement des réactions. Visuellement, la réaction paraît se dérouler en quelques secondes, presque instantanément si l'on considère le temps nécessaire à l'introduction du réactif lithié. Par précaution et en considérant les cinétiques probablement plus lentes des réactions mettant en jeu des aryènes encombrés, les futures réactions seront réalisées sur des échelles de temps de l'ordre de dix minutes.

iv. Sous-produits

Aucune des réactions présentées jusqu'alors n'a permis d'obtenir **B01** quantitativement. Parallèlement, le substrat **A05** est consommé en intégralité dans chacune de ces réactions, à l'exception de quelques rares exemples. Compte tenu de la loi de conservation de la matière, des sous-produits devraient être formés dans chacune de ces réactions. Cependant, même si quelques traces de sous-produits ont parfois été détectées, aucun d'entre eux n'est présent en assez grande quantité pour permettre d'expliquer les rendements observés. Qu'advient-il alors du substrat qui ne conduit pas à la formation de biphénylène ?

Pour tenter de répondre à cette question, plusieurs types de traitements post réactionnels ont été réalisés, dans le but de récupérer des sous-produits potentiellement solubles en phase aqueuse. Ni les extractions de phases aqueuses alcalines ou acides, ni l'absence de filtration de la phase organique n'ont permis de lever le mystère. Il est cependant possible que ces sous-produits soient volatils et qu'ils soient par conséquent évacués du milieu réactionnel durant l'évaporation permettant d'obtenir le brut réactionnel.

Afin de vérifier ces hypothèses, des analyses RMN ont été réalisées sur le milieu réactionnel avant traitement (voir Spectre 9).



Spectre 9 : Spectres RMN 1H du milieu réactionnel et du brut réactionnel

Un spectre RMN a été réalisé sur le mélange réactionnel dix minutes après l'ajout du méthyllithium **(1)**, puis un autre juste après l'ajout d'eau pour stopper la réaction **(2)**. Quelques traces de produits aromatiques viennent perturber la ligne de base du spectre entre 7,0 et 7,4 ppm, mais aucun produit connu ne peut être identifié. Le spectre du brut réactionnel après traitement et évaporation **(3)** montre l'anthracène et le biphénylène sans ces signaux perturbateurs, comme à l'accoutumée. Le rendement calculé dans cet exemple est de 70%.

Il est difficile de tirer des conclusions de ces expériences. Quelques signaux minoritaires disparaissent durant le traitement de la réaction, soit pendant les extractions, soit pendant l'évaporation. Aucune information supplémentaire émanant des analyses en RMN du fluor ou du lithium ne permettent cependant de savoir à quelles espèces correspondent ces signaux, ni si ils sont véritablement à l'origine des rendements non quantitatifs calculés.

L'introduction de l'antracène comme standard interne a permis de rationaliser les résultats obtenus avec succès. Les conditions réactionnelles ont pu être optimisées et permettent dorénavant de former le biphénylène avec un rendement de 73%. Bien que ce rendement soit sans précédent en matière de dimérisation d'arynes, il devrait pouvoir être encore augmenté. Une partie du substrat ne conduit pas à la formation du biphénylène et son devenir reste inconnu à l'heure actuelle. La fonctionnalisation des précurseurs d'arynes pour obtenir des biphénylènes fonctionnalisés pourrait permettre d'éclaircir ce point.

4. Synthèse de biphénylènes fonctionnalisés

Les conditions de la réaction de dimérisation ont été optimisées jusqu'à obtenir un rendement de 73% pour le biphénylène non substitué **B01**. Plusieurs substituants vont être introduits sur les précurseurs d'arynes dans le but d'obtenir des biphénylènes fonctionnalisés et d'étudier leurs propriétés par la suite. Des structures variées ont été ciblées, à commencer par le biphénylène **B02** dont la formation avait été observée comme sous-produit dans le projet sur couplage aryne énantiosélectif.

a. Synthèse du biphénylène tétrasilylé **B02**

Bien que l'optimisation de la réaction ait démontré la supériorité du couple « I/OTf » sur le couple « I/Br » pour générer des biphénylènes, le précurseur d'aryne **A01** a été directement évalué car déjà disponible (voir Schéma 83).

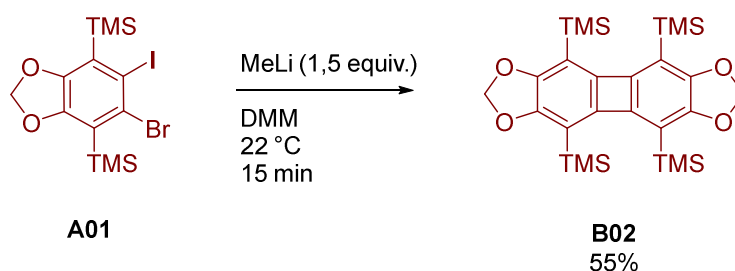


Schéma 83 : Synthèse du biphénylène **B02**

Compte tenu de l'absence d'atomes d'hydrogène aromatiques sur **B02**, l'antracène n'a pas pu être utilisé comme standard interne en RMN ^1H pour déterminer le rendement de la réaction. D'autres molécules aromatiques portant des groupements méthylènedioxy ont été introduites comme standards internes. La grande quantité de protons aliphatiques correspondant aux groupements TMS écrase toutefois le spectre, à tel point que les protons correspondant au groupement méthylènedioxy

de **B02** sont confondus avec la ligne de base, rendant impossible l'intégration et donc la détermination du rendement. Ce dernier a finalement été calculé grâce à l'anthracène comme standard interne mais en GC-MS, après avoir établi une courbe d'étalonnage. Cette procédure a permis de calculer un rendement de 55% pour cette réaction, rendement confirmé par l'obtention de cristaux de **B02** à plus de 50%. Des analyses par rayons X sur les cristaux obtenus ont fait apparaître la structure tout à fait remarquable de **B02** (voir Figure 33).

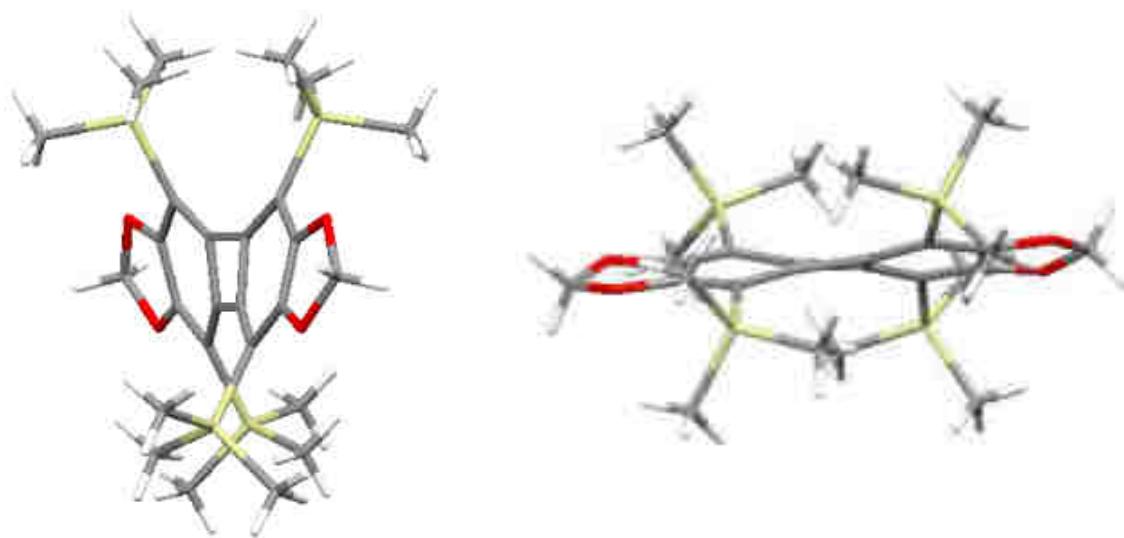


Figure 33 : Structure RX de **B02**

De par la distorsion de la structure, ces représentations permettent de visualiser la tension imposée par l'encombrement stérique des groupements TMS. La molécule est toutefois stable dans les conditions normales de température et de pression à l'échelle de plusieurs semaines puis se détériore progressivement, sans que les produits de dégradation n'aient pu être identifiés.

Compte tenu de l'encombrement de l'aryne correspondant, il est surprenant d'obtenir un rendement si élevé. Ce dernier serait vraisemblablement encore meilleur si le même intermédiaire aryne avait été généré depuis le précurseur « I/OTf ». Avant de s'intéresser à cette éventualité, d'autres structures ont été investiguées. Des substituants moins volumineux devraient favoriser d'autant plus l'obtention de biphénylènes avec de bons rendements.

b. Synthèse du tétraméthylbiphénylène B03

Moins encombré que **B02**, le biphénylène **B03** a été synthétisé par dimérisation du précurseur d'aryne **A10**, lui-même synthétisé à partir du phénol **49** commercial (voir Schéma 84).

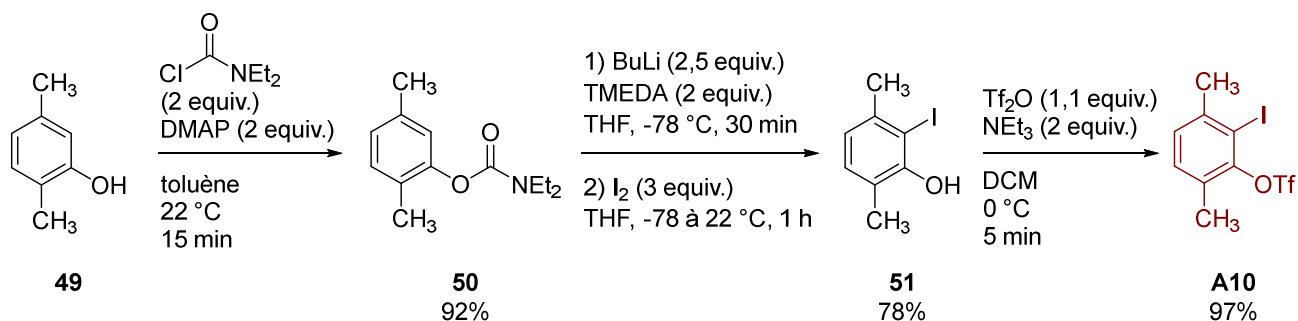


Schéma 84 : Synthèse du précurseur d'aryne **A10**

Dans un premier temps, le groupement méthoxyméthyle a été utilisé comme groupement *ortho* directeur pour effectuer la métallation du substrat et introduire l'iode. Aucune condition de lithiation efficace n'a cependant été trouvée pour obtenir **51**. Le groupement méthoxyméthyle a donc été remplacé par le groupement diéthyl carbamoyl, possédant un pouvoir *ortho* directeur plus puissant, pour former **50**. La lithiation/iodation s'opère efficacement mais la difficulté réside dans la réduction du carbamate, difficile à effectuer sans que l'iode précédemment introduit ne soit touché. Finalement, après optimisation des conditions opératoires, la lithiation/iodation et la déprotection du carbamate ont été effectuées *in situ* pour former le phénol **51** avec un rendement de 78%. Ce dernier a ensuite été triflé pour former le précurseur d'aryne diméthylé **A10**, synthétisé avec un rendement global de 70% sur trois étapes.

Une fois synthétisé, **A10** a été soumis aux conditions réactionnelles précédemment optimisées pour synthétiser le biphénylène **B03** (voir Schéma 85).

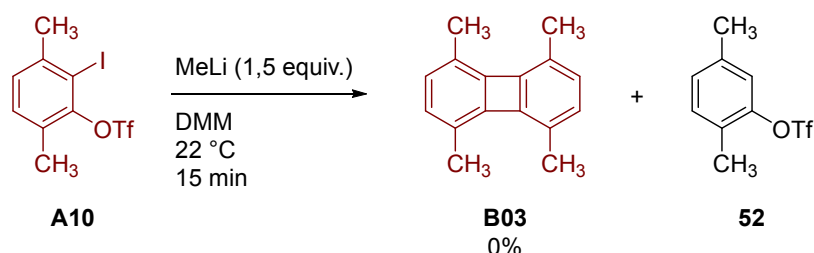


Schéma 85 : Synthèse du biphénylène **B03**

Aucune trace de biphénylène **B03** n'a été détectée, seules des traces de produits aromatiques ont été relevées en RMN ¹H, attribuées à **52** par analyse GC-MS. La majeure partie du substrat a donc une nouvelle fois disparu sans laisser de trace. Le sous-produit le plus léger ayant pu se former est a priori le *para*-xylène qui possède une température d'ébullition de 138 °C. L'évaporation de la phase organique après le traitement devrait permettre de conserver ce produit dans le brut réactionnel s'il

venait à être formé. Aucune trace de *para*-xylène n'a cependant été détectée, remettant en question la crédibilité de l'hypothèse concernant la baisse des rendements à cause de la formation de produits volatils.

c. Synthèse du dibenzobiphénylène B04

Afin d'avoir des informations supplémentaires concernant la formation des sous-produits, le biphénylène **B04** a été synthétisé. De façon similaire au cas précédent, le naphthalène semble ici être le sous-produit le plus léger pouvant être formé au cours de la réaction. Avec une température d'ébullition de 218 °C, il est impossible qu'il s'évapore du milieu réactionnel.

Le précurseur d'aryne **A11** a été synthétisé à partir du réactif commercial **53** (voir Schéma 86).

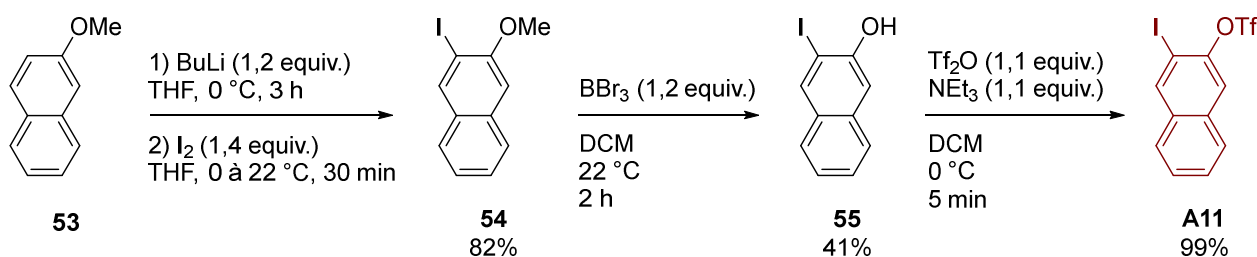


Schéma 86 : Synthèse du précurseur d'aryne **A11**

A11 a été synthétisé en trois étapes avec un rendement de 33% à partir de **53**. Le rendement global est drastiquement abaissé par l'étape de déprotection de **54** pour former le phénol **55** qui n'est pas très stable. Cette stratégie de synthèse a toutefois permis d'isoler **A11** qui a pu être dimérisé (voir Schéma 87).

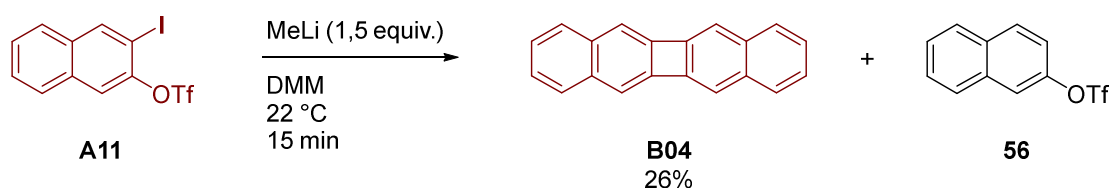


Schéma 87 : Synthèse du biphénylène **B04**

Suite aux premiers essais, aucune trace de **B04** n'a été observée, les analyses RMN ne faisant apparaître que le standard interne et quelques traces de produit perdues dans la ligne de base. Quant à la GC-MS, seules quelques traces de **56** étaient détectées. Par chance, grâce aux propriétés fluorescentes de **B04**, ce dernier a pu être repéré en concentrations infimes dans la phase organique. Il se révèle en effet quasi insoluble dans tous les solvants testés pour effectuer les extractions et était donc jeté par mégarde avec les résidus de filtration après séchage de la phase organique. A cause de sa très faible solubilité, il est difficile de déterminer le rendement de la réaction et même d'analyser le produit isolé, **B04** précipitant également dans les solvants deutérés utilisés en RMN. Un rendement

RMN calculé sur un échantillon avant filtration permet toutefois de déterminer la formation du biphenylène à hauteur de 26%.

Ce rendement est assez faible en comparaison des 75% précédemment isolés par J. W. Barton et S. A. Jones, qui mentionnent également des problèmes de solubilité.³¹⁴ Bien que réalisées en phase gazeuse, L. Lohmann conclut également de ses expériences que le benzobenzynes dimérise plus rapidement que le benzyne non substitué.³¹⁵ Un protocole de traitement plus adapté devrait donc permettre d'isoler **B04** en quantités plus importantes. Etant donné les problèmes de solubilité avérés, une simple filtration du milieu réactionnel en guise de traitement a été réalisée, ne permettant toutefois d'obtenir **B04** qu'avec un rendement isolé de 16%.

L'introduction d'autres substituants devrait permettre de régler les problèmes de solubilité rencontrés.

d. Synthèse du tétrachlorobiphenylène B05

Un nouveau précurseur d'aryne *ortho* dichloré a été synthétisé dans le but de former le biphenylène tétrachloré **B05** (voir Schéma 88).

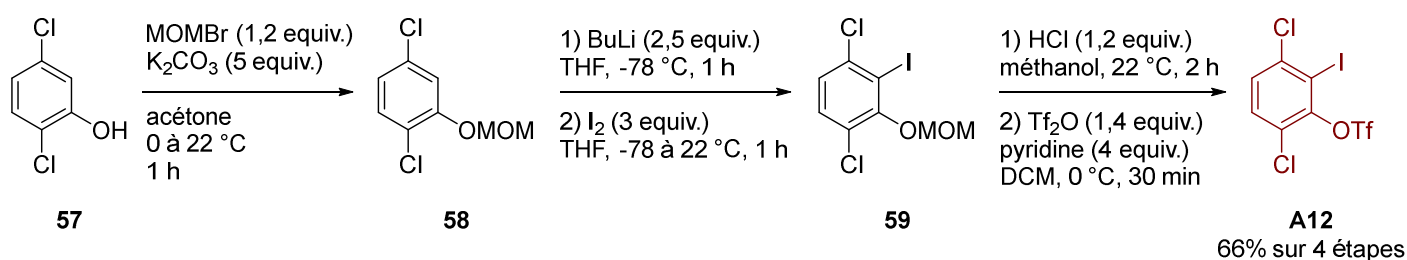


Schéma 88 : Synthèse du précurseur d'aryne **A12**

Cette séquence réactionnelle a été réalisée sans la moindre purification intermédiaire et a permis de synthétiser le précurseur d'aryne **A12** avec un rendement global de 66% sur quatre étapes avec une simple filtration suivie d'une recristallisation en guise de purification finale. **A12** a ensuite été introduit dans les conditions optimisées de dimérisation (voir Schéma 89).



Schéma 89 : Synthèse du biphenylène **B05**

Aucune trace du biphénylène **B05** n'a pu être détectée par les différentes analyses réalisées. En revanche, de très nombreux signaux ont été relevés en RMN ^1H et en GC-MS, sans pour autant permettre de déterminer la nature des sous-produits formés. La température élevée du milieu réactionnel est suspectée comme n'étant pas favorable à la réaction, favorisant l'élimination des atomes de chlores adjacents pour former des nouveaux arynes et ainsi favoriser la formation de sous-produits. Une réaction similaire réalisée à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ n'a cependant pas permis d'améliorer les résultats.

e. Substituants à effet mésomère attracteur

L'effet mésomère attracteur des substituants sera étudié dans cette section. Pour ce faire, le précurseur d'aryne **A13** a été synthétisé puis évalué (voir Schéma 90).

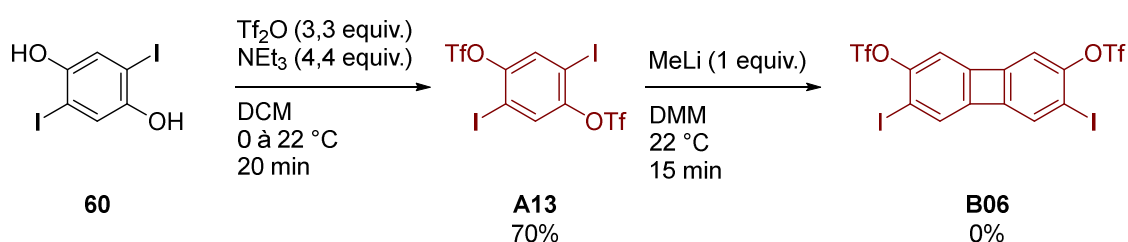


Schéma 90 : Synthèse du biphénylène **B06**

Afin d'éviter la polymérisation de **A13**, un seul équivalent de méthyllithium a été utilisé. Une fois de plus aucune trace de produit ni de sous-produit n'a été relevée. Seul le précurseur d'aryne **A13** a été récupéré à hauteur de 70%. L'insolubilité de ce dernier dans le diméthoxyméthane pourrait expliquer le manque de réactivité observé.

Le comportement mésomère donneur de l'iode peut contrebalancer celui attracteur du groupement triflate. Afin de mieux évaluer l'influence d'un groupement mésomère attracteur, l'un des plus puissants d'entre eux, le groupement nitro, a été testé *via* le précurseur d'aryne **A14** (voir Schéma 91).

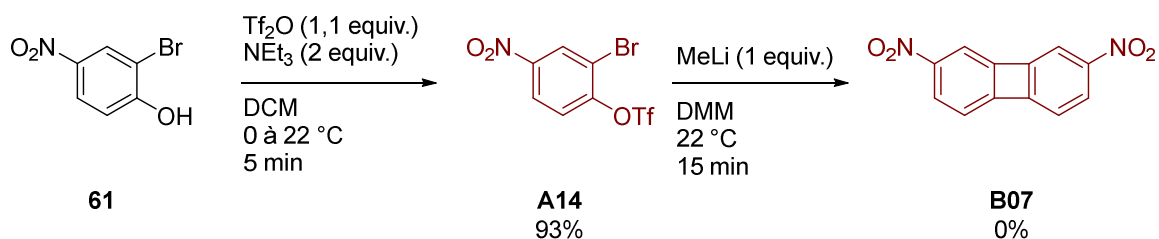


Schéma 91 : Synthèse du biphénylène **B07**

La molécule **61** étant commerciale, le précurseur d'aryne **A14** est équipé du système « Br/OTf » et non « I/OTf ». Même si sa réactivité est donc diminuée, cela ne devrait pas empêcher la formation du biphénylène **B07** correspondant, or aucune trace de ce dernier n'a été détectée. Le méthyllithium pouvant réagir directement avec le groupement nitro, la précaution avait été prise de n'introduire qu'un seul équivalent de réactif. Il semblerait que cette précaution ait été vaine puisque 40% de **A14** n'a pas réagi, bien qu'aucun sous-produit ne puisse prouver cette affirmation.

f. Substituants à effet mésomère donneur

Les substituants à effet mésomère attracteur n'ont pas donné satisfaction, même s'il n'est pas prouvé que le manque de résultats soit imputable à cet attribut. Quelques groupements à effet mésomère donneur ont également été testés en comparaison.

i. Substituants méthylènedioxy

Le premier précurseur à avoir été testé est **A15**, qui l'équivalent de **A01** mais sans les groupements silylés encombrants et avec le groupement triflyloxy à la place du brome (voir Schéma 71).

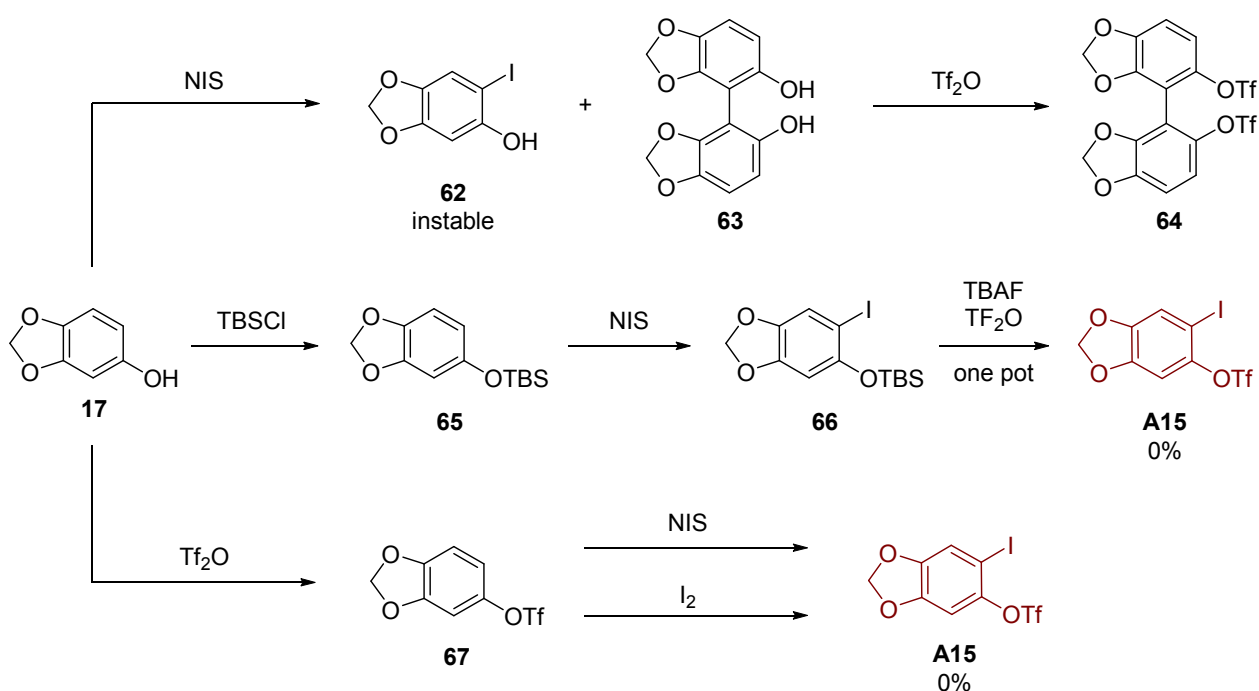


Schéma 92 : Synthèse du précurseur d'aryne **A15**

L'iodation directe du sésamol (**17**) ne permet pas d'obtenir **62**, instable durant le traitement de la réaction. Une tentative de iodation/triflation en une seule étape et donc sans traitement n'a permis d'obtenir que le biaryle **64**. Connue pour être plus facilement réalisable sur le sésamol silylé **65**, la iodation a permis d'obtenir **66** conformément à la procédure répertoriée.³¹⁶ Aucune tentative de désilylation/triflation n'a cependant permis d'obtenir le précurseur d'aryne **A15** par la suite. L'iodation directe du sésamol triflé **67** s'est révélée inefficace, le cycle aromatique étant trop appauvri en électrons pour être réactif.

Finalement, le précurseur d'aryne **A15** a été préparé par iodo-désilylation du réactif de Kobayashi **68** correspondant, puis il a été dimérisé (voir Schéma 93).

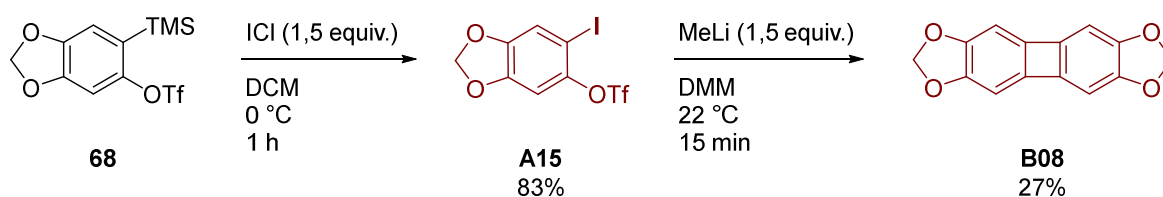


Schéma 93 : Synthèse du biphénylène **B08**

La RMN ^1H du brut réactionnel fait apparaître un produit majoritaire parmi des signaux de sous-produits non identifiables. Une analyse GC-MS fait apparaître un pic moléculaire à $m/z = 240$, correspondant à la masse molaire de **B08**. Les purifications réalisées n'ont pas permis d'obtenir le produit avec une pureté suffisante pour réaliser sa caractérisation complète, probablement à cause de problèmes de stabilité. S'il s'agit bien du biphénylène **B08**, le rendement calculé grâce à l'antracène est de 27%, soit beaucoup plus faible que le rendement observé pour son homologue **B02**, malgré l'absence de gêne stérique de la part des substituants.

L'hydrodésilylation de **B02** pourrait permettre de comparer les deux produits et de conclure concernant la formation ou non de **B08**. Pour faire le lien entre ces deux expériences, la dimérisation du composé **25** a été réalisée mais n'a pas permis d'obtenir la moindre trace de produit. Deux conclusions peuvent être tirées de ces expériences : la première est la confirmation que le précurseur d'aryne doit être équipé du meilleur système « X/GP » possible pour former le biphénylène correspondant. La seconde et de manière contre intuitive est que les groupements TMS, bien que volumineux, favorisent la dimérisation de l'aryne. Des études théoriques réalisées sur des structures proches confirment l'influence bénéfique des groupements TMS sur la dimérisation.²⁹⁷ En attendant d'autres expériences permettant de confirmer ces calculs ainsi que les premières observations expérimentales, l'analogue angulaire de **B08** a été testé (voir Schéma 94).

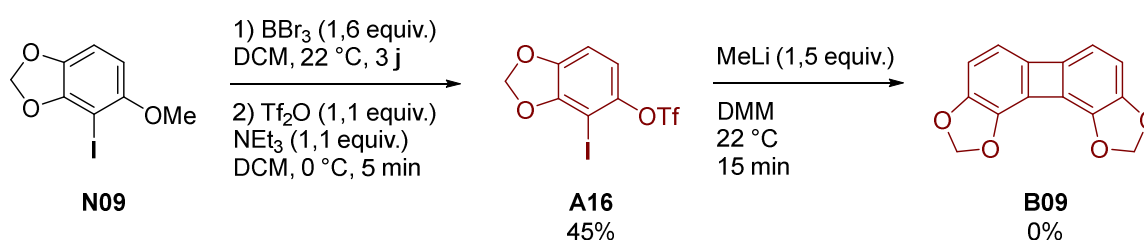


Schéma 94 : Synthèse du biphénylène **B09**

A16 a été synthétisé en deux étapes à partir du nucléophile **N09** utilisé dans le précédent projet. Cette fois-ci l'intermédiaire phénol est stable et a permis d'isoler le précurseur d'aryne après triflation. Ce dernier n'a toutefois pas conduit à la formation de biphénylène **B09**. Une nouvelle fois, des traces de produits viennent perturber la ligne de base en RMN ^1H mais aucune masse n'apparaît en GC-MS.

ii. Substituants méthoxy

Après avoir testé les substituants méthylènedioxy, les groupements méthoxy ont également été étudiés comme groupements électro-donneurs. Le premier évalué est l'analogue du précurseur d'aryne **A03** utilisé dans le précédent projet (voir Schéma 95).

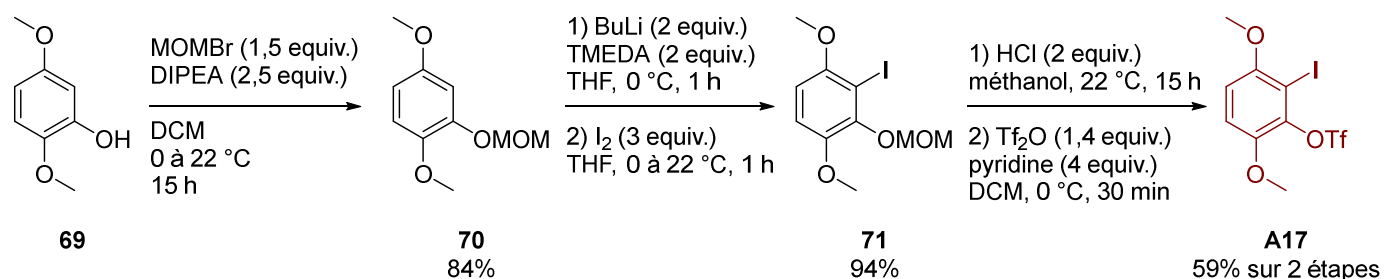


Schéma 95 : Synthèse du précurseur d'aryne **A17**

Le précurseur d'aryne **A17** diméthoxylé a été préparé selon la stratégie habituelle avec un rendement global de 47% sur quatre étapes. Il a ensuite été dimérisé (voir Schéma 96).

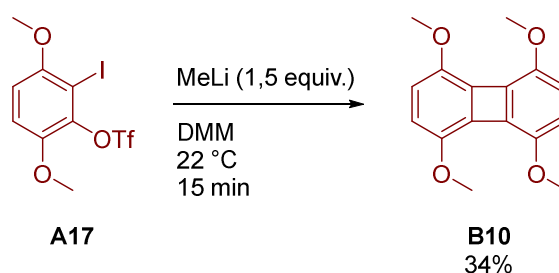


Schéma 96 : Synthèse du biphénylène **B10**

B10 a été formé avec un rendement de 34% dans les conditions de dimérisation optimisées. Sa structure, analysée aux rayons X, montre que la molécule est beaucoup moins soumise à la contrainte stérique des substituants méthoxy par rapport aux TMS de **B02**. La structure de **B10** est ainsi quasi plane (voir Chap5.V). Il serait intéressant de comparer ce rendement de 34% avec celui de son isomère **B11** (voir Schéma 97).

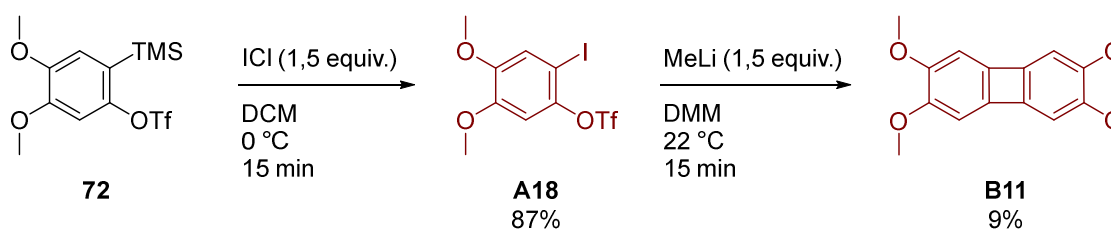


Schéma 97 : Synthèse du biphénylène **B11**

Préparé à partir du réactif de Kobayashi correspondant **72**, **A18** a permis de former le biphénylène **B11** avec un rendement de 9%, soit un rendement bien inférieur à celui observé pour son isomère **B10**. Ces résultats sont contre intuitifs en considérant l'aspect stérique des arynes impliqués. L'aspect électronique des substituants joue vraisemblablement un rôle déterminant dans le bon déroulement de la réaction de dimérisation et mériterait de faire l'objet d'études plus approfondies.

g. Hétérobiphénylènes

Méconnus et ayant fait l'objet de très peu d'études contrairement aux arynes, les hétéroarynes attirent de plus en plus l'attention de la communauté scientifique. Toute une série de nouveaux arynes contenant des hétéroatomes est ainsi en train d'être développée.^{79,80} Quelques essais ont été réalisés sur des hétéroarynes azotés afin de comparer leur capacité à dimériser par rapport à leurs homologues carbonés (voir Schéma 98).

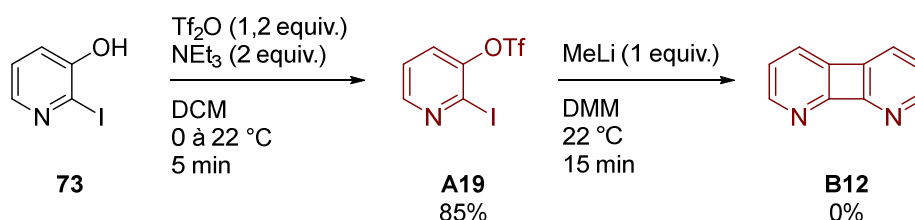


Schéma 98 : Synthèse du biphénylène **B12**

Préparé à partir du composé **73** commercial, le précurseur de pyridyne **A19** n'a pas permis de détecter de trace de biphénylène **B12** après avoir été soumis aux conditions de dimérisation. Bien qu'un seul équivalent de méthyllithium ait été utilisé afin d'éviter des potentielles réactions parasites, il semblerait que certaines d'entre elles se soient tout de même produites. Une partie du précurseur **A19** a en effet été retrouvée intacte, impliquant qu'une partie du méthyllithium a effectué d'autres réactions que l'échange I/Li. Aucun sous-produit n'a toutefois été détecté.

Après avoir testé l'aryne en position 2,3 par rapport à l'azote, la position 3,4 a été évaluée avec la quinoléine **A20** (voir Schéma 99).

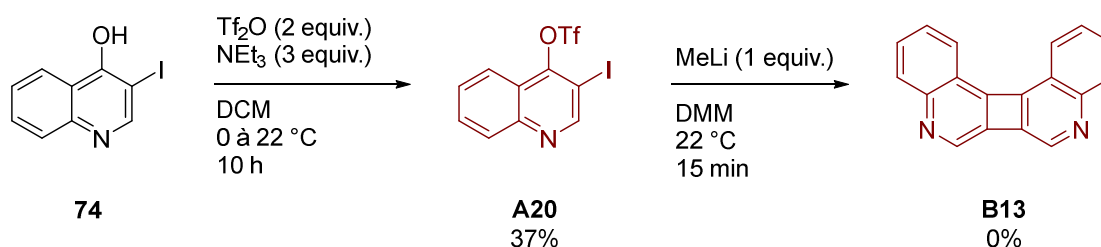


Schéma 99 : Synthèse du biphénylène **B13**

Une fois encore, aucun produit n'a été formé et pas la moindre trace de sous-produit n'a pu être détectée en RMN ou en GC-MS.

h. Sous-produits

Suite aux différents tests précédemment réalisés, plusieurs hypothèses et conclusions peuvent être formulées. Premièrement, parmi tous les précurseurs d'arynes évalués, aucun n'a permis de former de biphenylène substitué avec de bons rendements. De plus, le précurseur a été complètement converti dans la très grande majorité des cas. Des sous-produits auraient donc dû être détectés dans chacune des réactions, or dans la plupart des exemples aucune trace n'a été relevée, que ce soit en RMN ou en GC-MS. La formation de sous-produits volatils peut toutefois être écartée selon toute vraisemblance. Les précurseurs utilisés sont en effet hautement fonctionnalisés pour la plupart d'entre eux et même en cas de double transfert d'hydrogène, à l'image des observations de Hoye,³¹⁰ les sous-produits correspondants ne seraient pas volatils.

D'autre part, les masses des bruts réactionnels sont bien souvent élevées par rapport à la masse de produit attendu. Il est donc peu probable que de la matière ait été perdue pour une quelconque raison. Cette matière étant « invisible » par les analyses de routine effectuées, il est possible qu'à l'inverse, les sous-produits aient des masses moléculaires si élevées qu'ils ne soient pas élués en GC-MS ou qu'ils rencontrent des problèmes de solubilité en RMN. Au lieu de dimériser, il est possible que les arynes formés polymérisent. Il serait donc intéressant d'analyser les bruts réactionnels par différentes techniques capables de détecter la présence de telles molécules, pour confirmer ou infirmer cette hypothèse.

D'autres phénomènes pourraient également expliquer les observations effectuées. Le benzyne est en effet connu pour se réarranger en cyclopentadiénylidèncarbène (voir Schéma 100).³¹⁷

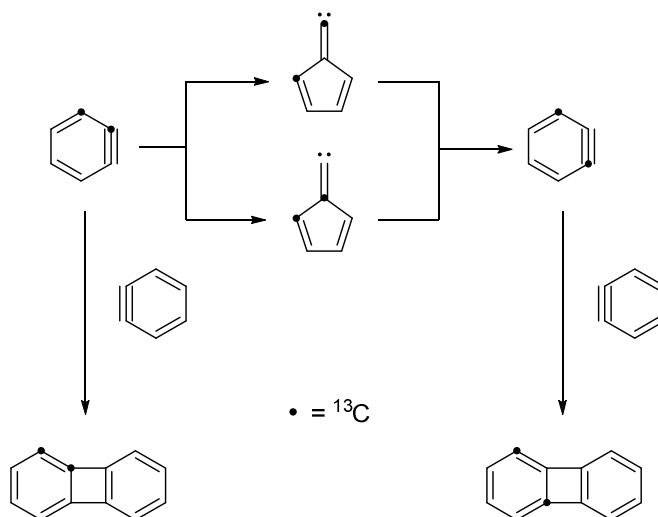


Schéma 100 : Réarrangement du benzyne

Ces réarrangements étant avérés, on peut imaginer que les substituants peuvent jouer un rôle sur la stabilité des différentes espèces, et qu'ils peuvent potentiellement conduire à la décomposition du mélange réactionnel, expliquant l'absence de sous-produits. Ces réarrangements ont toutefois été observés à de très hautes températures, lorsque le benzyne est généré par FVP. Rien ne prouve que ces réarrangements aient lieu dans les conditions de dimérisation optimisées pour ce projet.

Le biphénylène une fois formé est également susceptible d'être attaqué par un excès de lithien présent dans le milieu réactionnel.²⁶⁷ Cette possibilité pourrait expliquer les faibles rendements calculés mais pas l'absence de sous-produits. Elle est de toute manière peu probable puisque des tests réalisés dans ce projet ont démontré que la quantité de méthyllithium utilisée n'avait pas d'influence sur le rendement de la réaction de dimérisation du benzyne.

Enfin, des problèmes de stabilités intrinsèques de certains biphénylènes fonctionnalisés pourraient expliquer les faibles rendements obtenus.

L'introduction de substituants sur les précurseurs d'arynes a conduit à une baisse significative des rendements de dimérisation. Certains d'entre eux n'ont même pas permis de détecter les biphénylènes correspondants, malgré la conversion totale du substrat. Grâce à l'optimisation des conditions réactionnelles, les purifications des structures fonctionnalisées se sont révélées plus aisées, aucun sous-produit n'étant détecté dans la majorité des cas étudiés. L'introduction de substituants permet également d'augmenter les polarités des biphénylènes et d'améliorer leur capacité à cristalliser.

III. Conclusion

Dans ce chapitre, la dimérisation des arynes pour former des biphénylènes a été étudiée. Contrairement aux techniques précédemment développées, la méthode optimisée ici permet de synthétiser le biphénylène non substitué avec un rendement de 73% dans des conditions douces, à savoir à température ambiante, dans un solvant vert et sans avoir recours à des métaux de transition, le tout en quelques secondes et sans obtenir de sous-produits. Ce résultat est sans précédent en matière de synthèse de biphénylène. Fort de ce succès, divers groupements ont ensuite été introduits sur les précurseurs d'arynes afin d'obtenir des biphénylènes fonctionnalisés (voir Figure 34), le but étant de moduler les propriétés de ces structures en fonction des applications souhaitées.

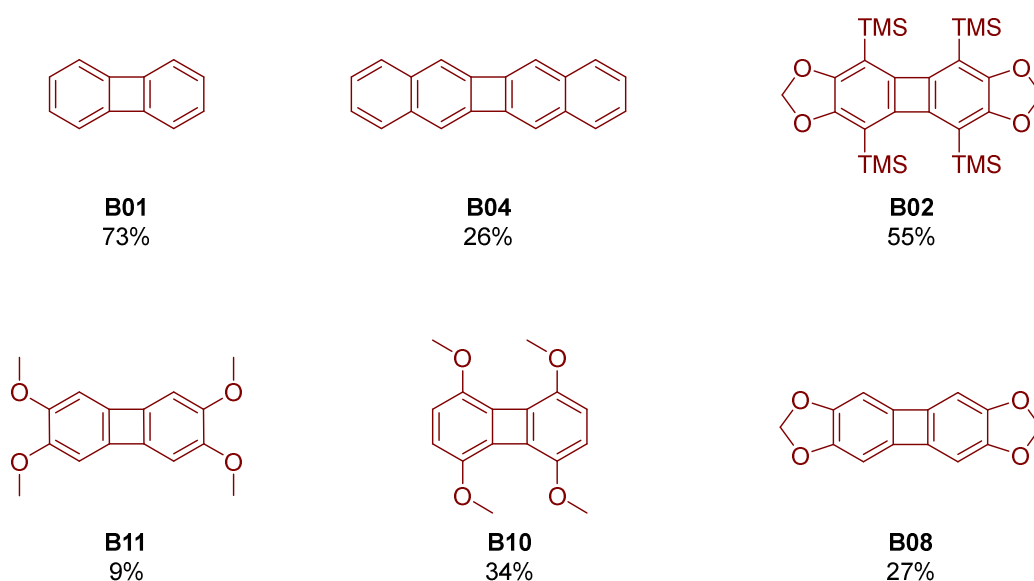


Figure 34 : Biphénylènes synthétisés

Bien que les rendements soient plus faibles que pour le biphénylène non substitué, plusieurs produits fonctionnalisés ont pu être isolés et ont révélé des caractéristiques structurales remarquables, à l'image de **B02**. Les propriétés physiques et chimiques de ces nouveaux biphénylènes n'ont pour l'heure pas été étudiées mais feront l'objet de travaux complémentaires à l'avenir. Des études plus poussées devraient permettre de rationaliser le rôle des substituants sur ces propriétés mais également sur la réaction de dimérisation elle-même. De façon surprenante, les meilleurs rendements en biphénylènes fonctionnalisés ont en effet été obtenus avec les intermédiaires arynes les plus encombrés en position *ortho*. Des études théoriques plus approfondies pourraient permettre de compléter les études déjà réalisées ainsi que d'identifier les paramètres majeurs influençant la réaction de dimérisation.

Ce projet n'en est qu'à sa genèse et de nombreux aspects restent inexplorés. Les premiers résultats présentés ici laissent espérer de nouvelles améliorations permettant de synthétiser de nouvelles structures biphényléniques qui composeront les matériaux de demain.

Chapitre 4

Conclusion générale et perspectives

I. Synthèse de biaryles atropo-enrichis

1. Couplage aryne diastéréosélectif

a. Conclusion

Les précédents travaux réalisés au laboratoire sur le « couplage aryne » ont permis de synthétiser de nombreux biaryles fonctionnalisés. L'obtention de biaryles atropoenrichis par stratégie de déracémisation / désymétrisation a ensuite été développée, suivie par la mise au point de la variante diastéréosélective du couplage grâce à l'intervention de divers auxiliaires de chiralité liés de manière covalente. Ce projet a consisté en l'optimisation de cette dernière stratégie et plus principalement en l'optimisation des oxazolines en tant que copules chirales, qui ont finalement permis de former des biaryles hautement fonctionnalisés avec des ratios diastéroisomériques allant jusqu'à 75:25.

La synthèse totale formelle de la stéganacine atropopure a ensuite été réalisée en utilisant la stratégie précédemment développée pour l'étape clé d'introduction de la chiralité axiale sur le composé biaotif. Cette approche a permis de synthétiser un intermédiaire clé de la synthèse totale de la stéganacine avec un rendement global de 22% sur 9 étapes, tout en contrôlant la rétention de la conformation axiale de l'axe biarylique tout au long de la fonctionnalisation post-couplage (ee > 98%).

b. Perspectives

Les résultats obtenus pourraient vraisemblablement être améliorés en continuant d'optimiser les paramètres réactionnels du couplage aryne diastéréosélectif. Par exemple la nature du solvant, paramètre non exploré jusqu'alors, permet de modifier les résultats du couplage de façon notable. En effet, compte tenu des résultats obtenus dans le projet de couplage aryne énantiosélectif dans lequel le toluène a été utilisé comme solvant, quelques tests sur le couplage diastéréosélectif ont été réalisés avec ce même solvant à la place du THF habituellement employé. En fixant les autres paramètres réactionnels, la diastéréosélectivité de la réaction a ainsi été inversée et améliorée de 54:46 dans le THF à 25:75 dans le toluène.¹⁵⁶

Outre le solvant, le design de l'auxiliaire de chiralité permet également d'influencer la sélectivité du couplage. Dans ce projet, l'optimisation a été réalisée avec le groupement *iso*-propyl comme substituant du groupement oxazolin-2-yl en *ortho* de l'azote. Les résultats préliminaires montrent cependant que d'autres groupements comme le *tert*-butyl ou le phényl offraient de meilleures sélectivités avant optimisation des conditions réactionnelles.¹⁵⁶ L'introduction de nouveaux substituants ou la reconsidération de ces derniers pourraient donc améliorer les résultats obtenus. Certains sulfoxydes chiraux ont également donné de très bonnes sélectivités. Peu d'essais ayant été réalisés, ces auxiliaires de chiralité pourraient également permettre d'améliorer les sélectivités, au même titre que les substituants dérivés de prolinol.¹⁵⁷

Concernant la synthèse totale formelle de la stéganacine, l'intermédiaire clé a été obtenu sans l'intervention de métaux de transition. En revanche, les étapes de synthèses entre l'intermédiaire précité et la stéganacine comportent plusieurs étapes qui impliquent l'utilisation de ces métaux. Afin de revendiquer la réalisation de la totalité de la synthèse sans avoir recours à ces métaux, les dernières étapes de fonctionnalisation de l'intermédiaire devraient être repensées.

2. Couplage aryne énantiosélectif

a. Conclusion

Ce projet représentait de nombreux défis synthétiques, très peu d'exemples de réactions stéréosélectives ayant été rapportés dans la littérature impliquant des intermédiaires réactionnels aryllithiés ou aryènes. La combinaison de deux représentait par conséquent un enjeu supplémentaire. Le transfert du couplage aryne du THF vers un solvant non coordinant représentait néanmoins le premier défi, afin d'éviter la compétition entre le solvant et le ligand pour coordiner les intermédiaires réactionnels lithiés. Ce premier point a été réalisé avec succès en optimisant les conditions réactionnelles du couplage dans le toluène. Différents ligands bidentates ont ensuite été introduits et plusieurs paramètres réactionnels évalués dans le but d'obtenir les meilleurs rendements et les meilleures sélectivités possibles.

Les premiers excès énantiomériques non nuls ont été rapidement mesurés, bien qu'ils n'atteignent que 10%. Pour améliorer cette sélectivité, plusieurs choix stratégiques ont été faits et plusieurs hypothèses ont été formulées. Les substituants coordinants ont été remplacés par des groupements volumineux afin d'éviter une fois encore la compétition avec le ligand, mais également afin de bloquer l'épimérisation *in situ* de l'axe biarylique au cours de la réaction. Plusieurs biaryles atropoenrichis ont ainsi été isolés en utilisant des diéthers comme ligands chiraux (voir Figure 35).

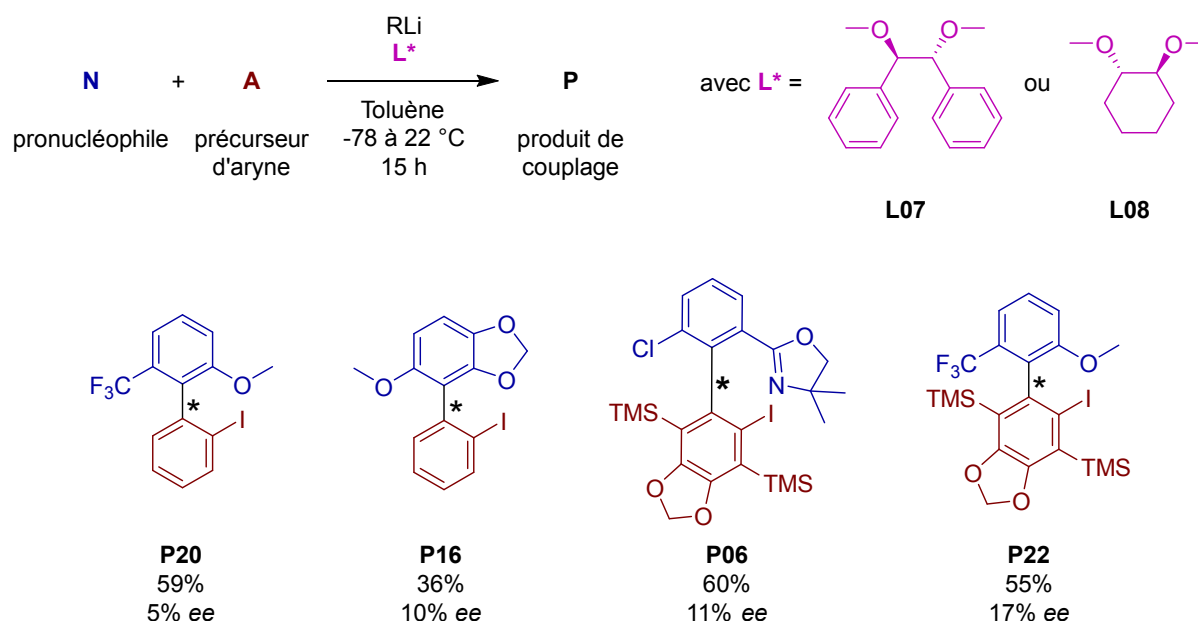


Figure 35 : Biaryles atropoenrichis isolés

Compte tenu de la formation de divers sous-produits, posant des problèmes de purification et d'analyse, ces résultats doivent être considérés avec prudence. Si des hypothèses ont été formulées pour justifier la formation de ces sous-produits, aucune preuve expérimentale n'a permis de les confirmer.

Trop faibles pour être exploités à l'heure actuelle, les rendements et sélectivités obtenus sont toutefois non nuls et permettent de valider le concept de la réaction de couplage aryne atropoénantiosélectif. Cette réaction devient ainsi le premier exemple de couplage aryle-aryle intermoléculaire direct et énantiosélectif ne faisant pas intervenir de métaux de transition. Afin d'améliorer les résultats obtenus jusqu'alors, plusieurs pistes peuvent être envisagées.

b. Perspectives

Dans ce projet, les efforts d'optimisation ont été concentrés sur le design des partenaires de couplage et non sur celui du ligand. En introduisant des groupements volumineux en *ortho* de la liaison aryle-aryle et en bloquant de fait la rotation de l'intermédiaire biaryllithié dans certains exemples, il a été conclu que l'information chirale du ligand était transmise lors de l'attaque du nucléophile sur l'aryne. Pour les biaryles moins encombrés, aucune conclusion quant au mode de stéréodiscrimination ne peut toutefois être tirée. Les excès énantiomériques mesurés ne dépassant pas 17% avec les biaryles encombrés, le changement de tactique vers un autre mode de transfert de chiralité pourrait s'avérer judicieux.

Contrairement à la stratégie développée jusqu'alors, le recours à des substrats moins fonctionnalisés pourrait permettre une épimérisation *in situ* de l'intermédiaire biaryllithié. Par coordination avec le ligand et *via* un dédoublement cinétique et/ou thermodynamique dynamique, il pourrait être possible de favoriser la formation de l'un des intermédiaires diastéréoisomères. L'étude des effets match/mismatch pourrait ainsi permettre de conduire à la formation de biaryles plus atropoenrichis. La preuve de concept ayant été apportée par les travaux du groupe d'Alexakis,^{115,223-226} les futures recherches sur ce projet pourraient être réalisées dans ce sens.

L'optimisation du design du ligand permettrait également d'améliorer les excès énantiomériques, que la transmission de l'information chirale ait lieu par dédoublement dynamique ou lors de l'attaque du nucléophile. Bien que les deux diéthers utilisés lors du projet aient donné des résultats semblables malgré leurs agencements spatiaux vraisemblablement différents, de nombreuses autres structures peuvent être testées et pourraient conduire à de meilleures sélectivités. D'autres familles de ligands pourraient également être considérées, comme les ligands polydentates (étudiés par nos collaborateurs à Nancy), ioniques, ou les aminoéthers, pas ou peu évalués jusqu'alors.

Cette dernière famille pourrait s'avérer très intéressante compte tenu de résultats récemment publiés mettant en jeu des espèces aryllithiées¹⁶⁷ et compte tenu des tests probants réalisés avec le dérivé de prolinol comme auxiliaire de chiralité dans le projet sur le couplage diastéréosélectif.¹⁵⁷ Les aminoéthers pourraient être utilisés directement comme ligands libres mais également en tant qu'auxiliaires de chiralité éphémères liés de manière covalente au nucléophile (voir Schéma 101).

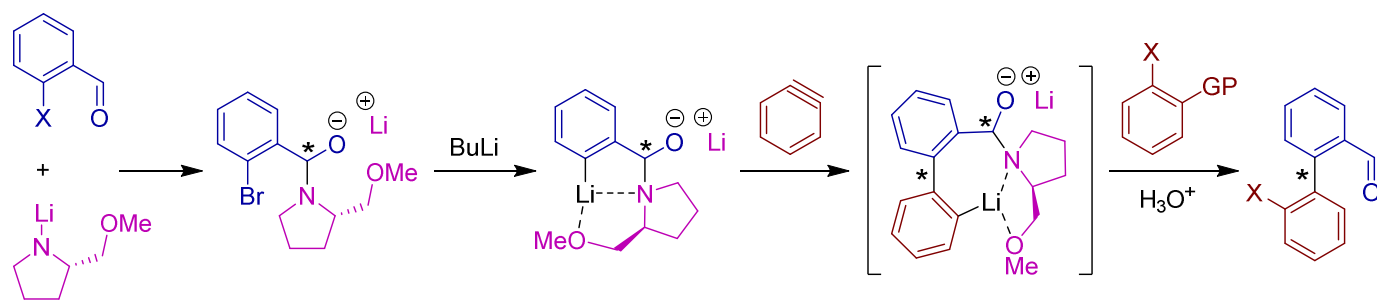


Schéma 101 : Amidure chiral lié de manière covalente au substrat en tant qu'inducteur de chiralité

De la même manière que précédemment, la stéréodiscrimination pourrait avoir lieu durant l'attaque du nucléophile ou par dédoublement dynamique. Plusieurs possibilités de coordination existent : le lithium peut se coordonner aux hétéroatomes de l'auxiliaire de chiralité et également à l'alcoolate résultant de l'attaque de l'amidure sur le carbonyle, créant au passage un nouveau centre asymétrique (interactions non représentées). Les différentes coordinations dépendront vraisemblablement de la nature des agrégats impliqués.

Quelle que soit la stratégie adoptée, la nature de ces agrégats semble être un paramètre crucial qui régit la sélectivité des réactions. Très peu d'études sur la nature des agrégats aryllithiés dans des solvants apolaires ont toutefois été réalisées à l'heure actuelle, rendant difficile la rationalisation des résultats obtenus. De très nombreux paramètres peuvent être modifiés et tous sont plus ou moins connexes à cause de la dépendance de la réaction à chacun des substrats. Des analyses RMN poussées et/ou des calculs théoriques adaptés constitueraient un appui solide et permettraient de concentrer les efforts synthétiques sur les paramètres les plus déterminants. Les premiers calculs et analyses RMN réalisés durant cette thèse démontrent leur faisabilité et de récents travaux ont prouvé leur utilité dans la compréhension de relations structure/activité.^{318,319}

Les pistes sont nombreuses et vastes pour améliorer les résultats d'ores et déjà obtenus durant ces travaux de thèse. La chimie évoluant toujours plus vers des procédés verts et donc sans métaux de transition, le couplage aryne se poste en tant que candidat crédible pour les futures synthèses de motifs biaryliques. Cette réaction suscite déjà l'intérêt, à l'image d'une variante récemment développée dans des réacteurs en flux par le groupe de Yoshida.³²⁰ Il ne fait aucun doute que le couplage aryne a de beaux jours devant lui.

II. Synthèse de biphénylènes

1. Conclusion

Suite au projet de couplage aryne atroposélectif, de nombreux sous-produits ont été identifiés, parmi lesquels le biphénylène. En considérant les potentielles applications de ce dernier et de ses dérivés grâce à leurs propriétés physiques et chimiques, une partie des travaux de recherche menés lors de cette thèse ont été consacrés à leur synthèse. Peu de techniques étant disponibles à l'heure actuelle, la stratégie de dimérisation des arynes a été optimisée et a permis de former le biphénylène avec un rendement de 73% dans des conditions « douces ». Ce rendement est sans précédent et les conditions développées permettent de s'affranchir de la formation de sous-produits perturbant les purifications.

Les précurseurs d'arynes ont ensuite été fonctionnalisés pour synthétiser des biphénylènes substitués. Les rendements obtenus sont nettement inférieurs à celui du biphénylène non substitué mais plusieurs produits ont été isolés. Le processus de dimérisation n'est pas totalement élucidé à l'heure actuelle et de manière contre-intuitive, les arynes les plus encombrés sont ceux qui offrent les meilleurs rendements. Une multiplication des exemples et la réalisation d'études théoriques permettraient de mieux comprendre et d'optimiser les paramètres qui influencent cette réaction.

Une des clés a toutefois déjà été identifiée et concerne la génération de l'aryne. Les meilleures conditions trouvées font intervenir l'iode en tant qu'halogène échangeable, associé au groupement triflyloxy en position *ortho* comme groupement partant. Une amélioration de ce groupement partant permettrait probablement d'améliorer encore plus les rendements et d'accéder à plus de structures fonctionnalisées, le but étant de mieux comprendre les propriétés de ces structures et de pouvoir les moduler en fonction des applications souhaitées en jouant sur la nature des substituants.

2. Perspectives

L'obtention de rendements plus élevés suite à l'utilisation de précurseurs d'arynes encombrés en position *ortho* est pour l'heure inexplicée, surprenante et révélatrice du manque de connaissances concernant cette réaction de dimérisation. Des calculs théoriques complétant ceux déjà réalisés²⁹⁷ pourraient permettre de mieux comprendre les paramètres qui régissent cette réaction et de les optimiser. Des investigations plus poussées concernant l'identification des sous-produits formés permettraient également de répondre à plusieurs questions. En fonction de la nature de ces derniers, plusieurs solutions pourraient être envisagées, notamment l'utilisation d'un réacteur en flux pour réaliser la réaction.

Du point de vue synthétique, les prochaines étapes consisteront dans un premier temps à améliorer le système « X/GP » qui a clairement été identifié comme un facteur déterminant pour obtenir des rendements élevés. La substitution du groupement triflyloxy par un sel d'oxonium serait l'un des premiers tests réalisés, ce groupement étant réputé comme très bon groupe partant.³²¹⁻³²³ Dans un second temps, des réactions mettant en jeu différents précurseurs d'arynes de manière simultanée seraient réalisées afin d'analyser la distribution des produits d'hétérodimérisation. Des précurseurs d'arynes disymétriques pourraient ensuite être synthétisés et évalués dans le but de comprendre les

facteurs stériques et/ou électroniques qui contrôlent la régiosélectivité de la réaction. Ces expériences permettraient ensuite de mieux comprendre les propriétés des biphenylènes à l'échelle moléculaire. A l'échelle macromoléculaire, plusieurs études théoriques ont prédit des propriétés remarquables aux graphénylènes dans les domaines optique, électrique ou mécanique.^{281,292} Certaines de ces propriétés ont été vérifiées suite à l'obtention de nanorubans de [8]graphénylène par le groupe de Müllen,²⁹⁷ attestant de fait la possibilité de fabriquer de tels composés ainsi que leur stabilité. Compte tenu des études théoriques réalisées sur le [12]graphénylène et de ses potentielles propriétés en matière de séparation³²⁴ et de stockage³²⁵ d'hydrogène, les futurs travaux devraient se focaliser sur l'obtention de ce type de macrostructure. L'un des biphenylènes synthétisé au laboratoire pourrait permettre d'y accéder (voir Figure 36).

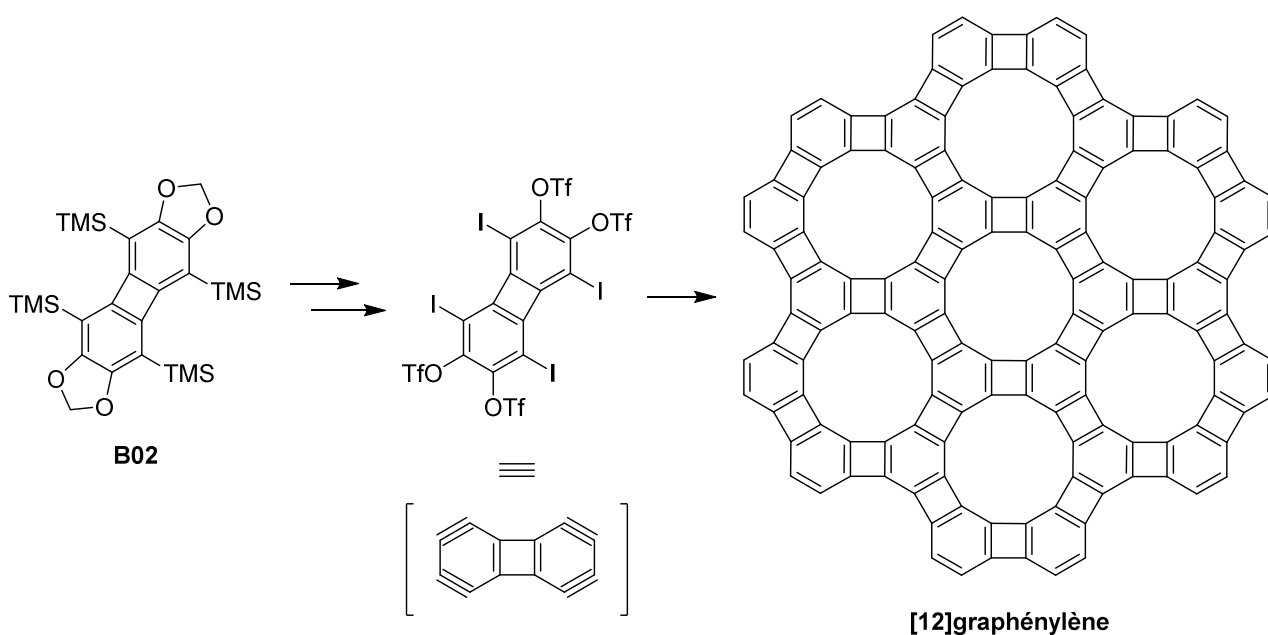


Figure 36 : Synthèse de [12]graphénylène à partir du biphenylène **B02**

L'obtention de structures tridimensionnelles de [12]graphénylène permettrait également d'accéder à de nouvelles propriétés.³²⁶ D'autres types de structures macromoléculaires pourraient également être synthétisées, à l'image des [N]hélichènes de Vollhardt.²⁷² Il serait intéressant d'optimiser ces travaux en contrôlant la chiralité des hélices formées, dans l'optique de les utiliser comme supports chiraux pour des réactions de catalyse par exemple. Des travaux récents sur des paires de Lewis frustrées démontrent la capacité des biphenylènes à constituer des plateformes fonctionnalisables.³²⁷

De manière générale, les propriétés des biphenylènes ne sont pas toutes connues ni maîtrisées à l'heure actuelle. Cependant, plus les connaissances évolueront et plus la liste déjà bien fournie des potentielles applications s'allongera. Sous réserve qu'ils puissent être synthétisés, il ne fait aucun doute que les graphénylènes occuperont une place de choix dans la composition des matériaux de demain.

Chapitre 5

Experimental part

I. General remarks

All the chemicals that were used as reagents or reactants were purchased from various chemical suppliers and used without any purification, unless specified. Solvents were either distilled over sodium/benzophenone (THF, dioxane) or calcium hydride (DMM), or dried over molecular sieves under argon (toluene, diethyl ether, DCM, MTBE, DME, hexane). Diisopropylamine and trimethylamine were distilled over calcium hydride and stored over potassium hydroxide under argon. Organolithium reagents were purchased from Sigma-Aldrich as solutions in pentane, hexanes or ether and were regularly titrated prior to use, according to the Wittig-Harborth double titration method.^{198,199}

All reactions were performed under an argon atmosphere at room temperature, unless specified.

Purifications by flash chromatography were performed on an automated Interchim apparatus, using Biotage SNAP cartridges filled with 60 μm silica when new cartridges were used, and with 40-63 μm commercially available silica when recycled.

NMR analysis were recorded on Bruker spectrometers (500, 400 or 300 MHz) in the specified deuterated solvent and treatment was performed with the NMRnotebook software. Experiments involving yield determination by NMR were realised with addition of anthracene as internal standard. The quantity of anthracene was determined by the theoretical quantitative yield of the reaction (equimolar amount added). Multiplicities are given as “s”, “d”, “t” and “m”, respectively singlet, doublet, triplet and multiplet. Broad signals were sometimes observed and are mentioned as “br”.

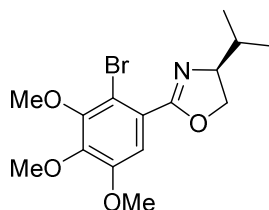
Melting points were recorded on a Buchi M-560 apparatus. Infrared experiments were performed on a PerkinElmer UATR Two FT – IR C92778 spectrometer.

Enantiomeric excess of biaryls was measured by Chiral HPLC analysis, on a Shimadzu system equipped with a quaternary low-pressure LC – 20AD pump, an automatic SIL – 20A HT injector, a CTO – 10 AS oven and a SPD – M20 A diode array detector (DAD). The injection volume was 1 μL , the oven temperature was set to 35°C and the concentration of the samples was around 1 mg/mL.

HRMS and elemental analysis was performed by the Institut de Chimie at the University of Strasbourg. X-ray analysis was performed by the Radiocrystallography Service at the University of Strasbourg. DFT calculations were performed at the Laboratoire de Physique et Chimie Théoriques (UMR 7019) in Nancy.

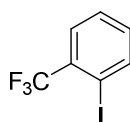
II. Pronucleophiles (N)

(S)-2-(2-bromo-3,4,5-trimethoxyphenyl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazole (N01)



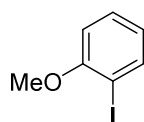
Pronucleophile **N01** was prepared from 3,4,5-trimethoxybenzoic acid by bromination in position 2 followed by oxazoline formation, according to our previously published procedure (molecule **11b** herein).¹⁵⁵

1-iodo-2-(trifluoromethyl)benzene (N02)



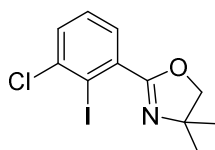
Pronucleophile **N02** was purchased from a chemical provider and used as such.

1-iodo-2-methoxybenzene (N03)



Pronucleophile **N03** was purchased from a chemical provider and used as such.

2-(3-chloro-2-iodophenyl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazole (N04)



Pronucleophile **N04** was previously described by Clososki *et al.*, but the physicochemical data did not match ours.¹⁸⁹

To a stirred solution of 2-(3-chlorophenyl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazole (**10**, 17.17 g, 81.87 mmol, 1 equiv.) in THF (0.325 M) at -78 °C was added BuLi (1 equiv.) dropwise. The mixture was stirred at -78 °C for 10 minutes and was then quenched with a r.t. solution of iodine (31.17 g, 122.8 mmol, 1.5 equiv.) in THF (2 M). Excess iodine was quenched with an aqueous solution of Na₂S₂O₃ and the mixture was extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to give a sticky yellow solid. The crude residue was purified by recrystallizations in EtOH to afford the pure product as colorless crystals (22.2 g, 66.1 mmol, 81%).

R_f = 0.21 (DCM)

Mp = 102-103 °C

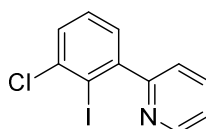
FTIR (film): $\tilde{\nu}$ = 2961.8, 2894.8, 1660.9 (C=N), 1306.5, 1108.6, 1071.6 (C-O), 961.8, 780.2, 758.4, 714.5, 702.7, 509.6 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.51 (dd, 1H, ³J = 7.7 Hz, ⁴J = 1.9 Hz, Ar-H), 7.34 (td, 1H, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, Ar-H), 7.30 (t, ³J = 7.6 Hz, Ar-H), 4.16 (s, 2H, O-CH₂), 1.43 (s, 6H, CH₃) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 163.1 (C_{IV}, C=N), 140.2 (C_{IV}, C^{Ar}), 138.0 (C_{IV}, C^{Ar}), 130.7 (CH^{Ar}), 129.1 (CH^{Ar}), 128.2 (CH^{Ar}), 99.9 (C_{IV}, C-I), 79.8 (O-CH₂), 68.4 (C_{IV}, C-N), 28.3 (CH₃) ppm

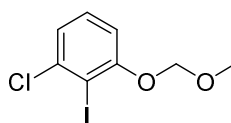
Elemental analysis for C₁₁H₁₁ClINO (334.96): calculated C 39.37, H 3.30, N 4.17; found C 39.39, H 3.31, N 4.22.

2-(3-chloro-2-iodophenyl)pyridine (N05)



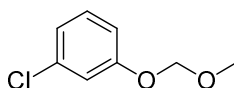
Pronucleophile **N05** was prepared from 2-(3-chlorophenyl)pyridine (**14**) by metalation in position 2 followed by an electrophilic trap with iodine, according to the procedure published by Mongin et al. (molecule **8a** herein).¹⁹⁰

1-chloro-2-iodo-3-(methoxymethoxy)benzene (N06)



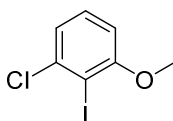
Pronucleophile **N06** was prepared from 1-chloro-3-(methoxymethoxy)benzene (**N07**) by metalation in position 2 followed by an electrophilic trap with iodine, according to our previously published procedure (molecule **11** herein).¹⁵⁶

1-chloro-3-(methoxymethoxy)benzene (N07)



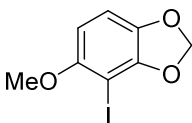
Pronucleophile **N07** was prepared from 3-chlorophenol (**15**), which was reacted with bromomethyl methyl ether according to our previously published procedure (molecule **10** herein).¹⁵⁶

1-chloro-2-iodo-3-methoxybenzene (N08)



Pronucleophile **N08** was not isolated because of metalation issues in position 2 with 1-chloro-3-methoxybenzene (**16**), leading to the elimination of LiCl to give the aryne.

4-iodo-5-methoxybenzo[*d*][1,3]dioxole (N09)



To a stirred solution of 5-methoxybenzo[*d*][1,3]dioxole (**18**, 2.40 g, 15.8 mmol, 1 equiv.) in THF (0.25 M) at 0 °C was added BuLi (1 equiv.) dropwise. The mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes and was then quenched with a r.t. solution of iodine (5.61 g, 1.40 mmol, 1.4 equiv.) in THF (0.25 M). Excess iodine was quenched with an aqueous solution of Na₂S₂O₃ and the mixture was extracted with Et₂O. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to give a brown solid. The crude residue was purified by filtration over silica, eluted with toluene, followed by recrystallizations in EtOH to afford the pure product as colorless needles (3.48 g, 12.5 mmol, 79%).

*R*_f = 0.62 (toluene)

Mp = 84-85 °C

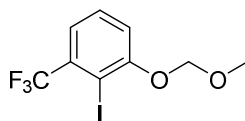
FTIR (film): $\tilde{\nu}$ = 2910.8, 1466.5, 1455.1, 1432.3, 1243.2 (C-OMe), 1075.6, 938.3, 924.7 (O-CH₂-O), 776.1 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 6.68 (d, 1H, ³*J* = 8.5 Hz, Ar-*H*), 6.25 (d, 1H, ³*J* = 8.5 Hz, Ar-*H*), 5.99 (s, 2H, O-CH₂-O), 3.82 (s, 3H, O-CH₃) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 153.8 (C_{IV}, C^{Ar}), 150.6 (C_{IV}, C^{Ar}), 140.9 (C_{IV}, C^{Ar}), 107.5 (CH^{Ar}), 102.7 (CH^{Ar}), 101.0 (O-CH₂-O), 65.2 (C_{IV}, C-I), 57.2 (O-CH₃) ppm

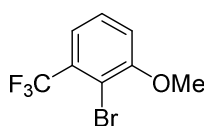
Elemental analysis for C₈H₇IO₃ (277.94): calculated C 34.56, H 2.54; found C 34.72, H 2.66.

1-trifluoromethyl-2-iodo-3-(methoxymethyl)benzene (N10)



Pronucleophile **N10** was not isolated because of metalation issues with 1-trifluoromethyl-3-(methoxymethyl)benzene (**20**). Both 2-iodo and 4-iodo isomers were formed and all attempts to separate them revealed unsuccessful.

2-bromo-1-(trifluoromethyl)-3-methoxybenzene (N11)



At r.t., under an Ar atmosphere, BuLi (1.5 equiv.) was added dropwise to a stirred solution of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (1.12 mL, 6.56 mmol, 0.2 equiv.) in THF (20 mL). After 15 min stirring, 1-trifluoromethyl-3-methoxybenzene (**22**, 4.78 mL, 32.8 mmol, 1 equiv.) was added and the mixture was stirred for around 4 h at the same temperature (the regioselectivity of the lithiation must be monitored by GCMS or NMR). The mixture was quenched with 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetrafluoroethane (2.4 mL, 20 mmol, 2 equiv.). Aqueous hydrochloric acid was added until pH = 2 and the mixture was extracted with ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to give the crude, which was distilled under reduced pressure (75 °C, 10 mbar) to give the pure product as a colorless solid (5.94 g, 23.3 mmol, 71%).

Mp = 39-41 °C

FTIR (film): $\tilde{\nu}$ = 1578.1, 1475.2, 1434.8, 1317.7, 1273.9, 1132.0, 1044.8, 1030.1, 787.1 (C-F) cm⁻¹

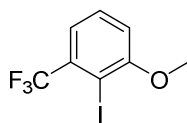
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.37 (t, 1H, ³J = 8.1 Hz, Ar-H), 7.30 (dd, 1H, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, Ar-H), 7.07 (dd, 1H, ³J = 8.2 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, Ar-H), 3.94 (s, 3H, OCH₃) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 157.2 (C_{IV}, C^{Ar}-O), 131.9 (q, ²J = 30.9 Hz, C_{IV}, C^{Ar}-CF₃), 128.3 (CH^{Ar}), 123.1 (q, ¹J = 273.8 Hz, C_{IV}, CF₃), 119.6 (q, ³J = 5.5 Hz, CH^{Ar}), 115.1 (CH^{Ar}), 110.4 (C_{IV}, C-Br), 56.9 (OCH₃) ppm

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ = -62.26 (s, 3F) ppm

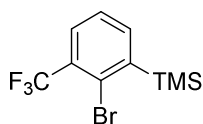
Elemental analysis for C₈H₆BrF₃O (253.96): calculated C 37.68, H 2.37; found C 37.58, H 2.39.

1-trifluoromethyl-2-iodo-3-methoxybenzene (**N12**)



Pronucleophile **N12** was not isolated because of purification issues owing to the presence of its regioisomer 1-trifluoromethyl-3-methoxy-4-iodobenzene (**23**). All attempts to separate them revealed unsuccessful.

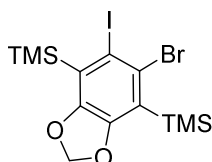
2-bromo-3-(trifluoromethyl)-1-(trimethylsilyl)benzene (**N13**)



Pronucleophile **N13** was prepared from 1-bromo-2-(trifluoromethyl)benzene by metalation in position 6 with LDA and *in situ* trapping with chlorotrimethylsilane, according to the procedure published by Serwatowski *et al.* (molecule **16a** herein).¹⁹³

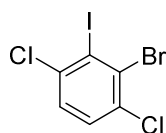
III. Aryne precursors (A)

(5-bromo-6-iodobenzo[*d*][1,3]dioxole-4,7-diyl)bis(trimethylsilane) (A01)



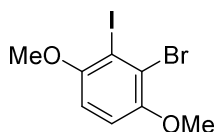
Aryne precursor **A01** was prepared from 5-bromo-6-iodobenzo[*d*][1,3]dioxole (**25**) by double metalation in positions 4 and 7 with LDA and *in situ* trapping with chlorotrimethylsilane, according to our previously published procedure (molecule **5b** therein).¹⁵⁵

2-bromo-1,4-dichloro-3-iodobenzene (A02)



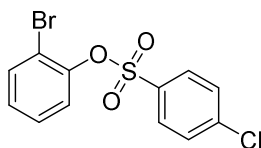
Aryne precursor **A02** was prepared from 2-bromo-1,4-dichlorobenzene (**26**) by metalation in position 3 with LDA followed by an electrophilic trap with iodine, according to the procedure previously optimized in our laboratory.³²⁸

2-bromo-3-iodo-1,4-dimethoxybenzene (A03)



Aryne precursor **A03** was prepared from 2-bromo-1,4-dimethoxybenzene (**27**) by metallation in position 3 with *t*Bu₂Zn(TMP)Li complex followed by an electrophilic trap with iodine, according to the procedure published by Sanz *et al.* (molecule **4f** therein).¹⁹⁴

2-bromophenyl 4-chlorobenzenesulfonate (A04)



Aryne precursor **A04** was prepared from 2-bromophenol (**28**) using a procedure adapted from Knochel *et al.*¹⁹⁵

To a stirred solution of 2-bromophenol (**28**, 1.00 g, 5.78 mmol, 1 equiv.) in pyridine (1 M) was added 4-chloro-benzenesulfonyl chloride (**29**, 1.46 g, 6.94 mmol, 1.2 equiv.) portionwise. The mixture was stirred overnight at r.t. before being evaporated to dryness. The residue was taken up in 2 M aqueous HCl and was extracted with AcOEt. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to give a whitish solid. The crude residue was purified by recrystallizations in EtOH to afford the pure product as colorless needles (1.99 g, 5.72 mmol, 99%).

Mp = 113-114 °C

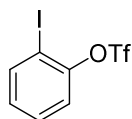
FTIR (film): $\tilde{\nu}$ = 3094.8, 1585.9, 1468.5, 1383.9 (S=O), 1205.0, 1181.7 (S=O), 1088.9, 1045.1, 864.9, 773.6, 709.2, 621.7, 556.4, 485.25 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.86-7.82 (m, 2H, Ar-H), 7.55-7.49 (m, 3H, Ar-H), 7.40-7.30 (m, 2H, Ar-H), 7.18-7.12 (m, 1H, Ar-H) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 146.8 (C_{IV}, C^{Ar}), 141.5 (C_{IV}, C^{Ar}), 134.3 (C_{IV}, C^{Ar}), 134.1 (CH^{Ar}), 130.3 (CH^{Ar}), 129.7 (CH^{Ar}), 128.8 (CH^{Ar}), 128.6 (CH^{Ar}), 124.3 (CH^{Ar}), 116.5 (C_{IV}, C^{Ar}) ppm

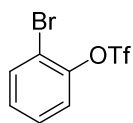
Elemental analysis for C₁₂H₈BrClO₃S (345.91): calculated C 41.46, H 2.32; found C 41.45, H 2.33.

2-iodophenyl trifluoromethanesulfonate (A05)



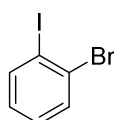
Aryne precursor **A05** was prepared from 2-iodophenol (**30**) according to the procedure published by Knochel *et al.*¹⁹⁵

2-bromophenyl trifluoromethanesulfonate (A06)



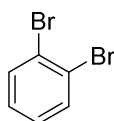
Aryne precursor **A06** was prepared from 2-bromophenol (**28**) according to the procedure published by Knochel *et al.*¹⁹⁵

1-bromo-2-iodobenzene (A07)



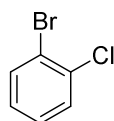
Aryne precursor **A07** was purchased from a chemical provider and used as such.

1,2-dibromobenzene (A08)



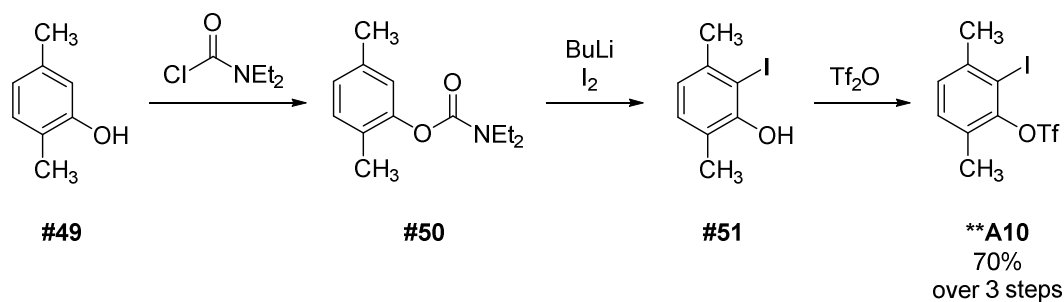
Aryne precursor **A08** was purchased from a chemical provider and used as such.

1-bromo-2-chlorobenzene (A09)



Aryne precursor **A09** was purchased from a chemical provider and used as such.

2-iodo-3,6-dimethylphenyl trifluoromethanesulfonate (A10)



2,5-dimethylphenol (49)

Compound (**49**) was directly purchased from a chemical provider and used as such.

2,5-dimethylphenyl *N,N*-diethylcarbamate (50)

Compound **50** was synthesized from 2,5-dimethylphenol (**49**) by acylation with *N,N*-diethylcarbamic chloride according to the procedure published by Gao *et al.* (molecule **8** therein).³²⁹

2-iodo-3,6-dimethylphenol (51)

Compound **51** was prepared using a procedure inspired by the work of Garg *et al.*³³⁰

To a stirred solution of 2,5-dimethylphenyl *N,N*-diethylcarbamate (**50**, 2.2 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv.) and TMEDA (3.0 mL, 20.0 mmol, 2.0 equiv.) in THF (0.25 M) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ was added BuLi (1.58 M, 15.8 mL, 25 mmol, 2.5 equiv.) dropwise. The mixture was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 min and was then quenched with a r.t. solution of iodine (7.6 g, 30.0 mmol, 3.0 equiv.) in THF (0.75 M). Once warmed up to r.t. over 30 min, excess iodine was quenched with an aqueous solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and the mixture was extracted with ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated to dryness to give the crude as a yellow oil. The crude was then purified by flash chromatography on silica gel, eluted with a cyclohexane/DCM mixture from 0% to 70% to afford the product as a colorless solid (1.92 g, 7.76 mmol, 78%). An analytical sample was obtained after recrystallization in cyclohexane to give the pure product as colorless needles.

$R_f = 0.48$ (DCM)

$\text{Mp} = 96\text{-}97\text{ }^\circ\text{C}$

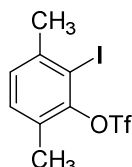
FTIR (film): $\tilde{\nu} = 3332.0, 1492.8, 1411.7, 1255.9, 1151.7, 1137.0, 879.6, 853.2, 603.9\text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.52$ (s, 1H, Ar-H), 6.68 (s, 1H, Ar-H), 4.79 (s, 1H, OH), 2.33 (s, 3H, CH_3), 2.17 (s, 3H, CH_3) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 154.0 (C_{IV}, C^{Ar}), 140.6 (CH^{Ar}), 140.1 (C_{IV}, C^{Ar}), 123.8 (C_{IV}, C^{Ar}), 116.6 (CH^{Ar}), 89.6 (C_{IV}, C-I), 27.6 (CH₃), 15.0 (CH₃) ppm

Elemental analysis for C₈H₉IO (247.97): calculated C 38.74, H 3.66; found C 39.04, H 3.83.

2-iodo-3,6-dimethylphenyl trifluoromethanesulfonate (**A10**)



To a stirred solution of 2-iodo-3,6-dimethylphenol (**51**, 1.15 g, 4.66 mmol, 1 equiv.) and trimethylamine (1.29 mL, 9.31 mmol, 2 equiv.) in DCM (0.17 M) at 0 °C was added triflic anhydride (0.87 mL, 5.12 mmol, 1.1 equiv.) dropwise. The reaction mixture was stirred from 0 °C to r.t. for 5 min. Water was then added and the mixture was extracted with ether. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to give a brown oil. The crude was then filtered over a silica pad with cyclohexane to afford the pure product as a colorless oil (1.72 g, 4.53 mmol, 97%).

R_f = 0.26 (cyclohexane)

FTIR (film): $\tilde{\nu}$ = 1482.7, 1421.3, 1230.9, 1208.1, 1139.1, 1087.0, 999.3, 880.6, 841.1, 608.4 cm⁻¹

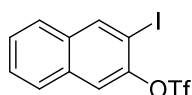
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.76 (s, 1H, Ar-H), 7.09 (s, 1H, Ar-H), 2.42 (s, 3H, CH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 148.4 (C_{IV}, C^{Ar}), 142.0 (CH^{Ar}), 141.6 (C_{IV}, C^{Ar}), 130.1 (C_{IV}, C^{Ar}), 122.2 (CH^{Ar}), 118.7 (q, ¹J = 320.9 Hz, C_{IV}, CF₃), 100.1 (C_{IV}, C-I), 27.9 (CH₃), 15.6 (CH₃) ppm

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ = -73.77 (s, 3F) ppm

Elemental analysis for C₉H₈F₃IO₃S (379.92): calculated C 28.44, H 2.12; found C 28.39, H 2.23.

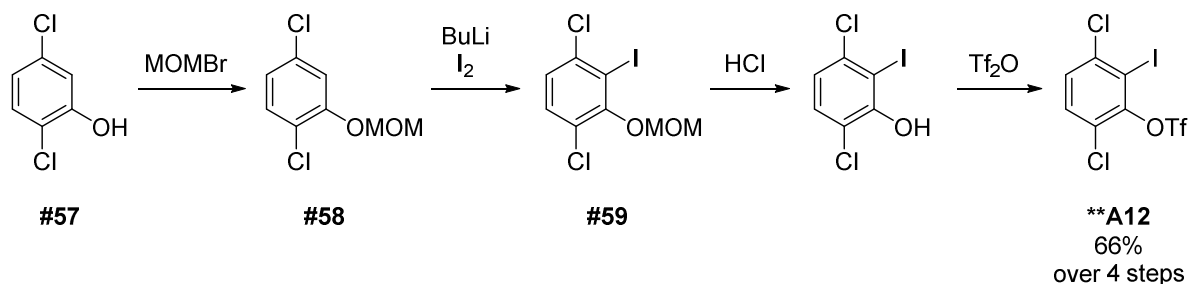
3-iodonaphthalen-2-yl trifluoromethanesulfonate (**A11**)



Aryne precursor **A11** was prepared from 2-hydroxy-3-iodonaphthalene (**55**) according to the procedure published by Yoshida, Hosoya *et al.* (molecule **16** therein).³³¹

3,6-dichloro-2-iodophenyl trifluoromethanesulfonate (A12)

Aryne precursor **A12** was synthesized from 2,5-dichlorophenol (**57**) over 4 steps without isolation of the pure intermediates 1,4-dichloro-2-(methoxymethoxy)benzene (**58**), 1,4-dichloro-2-iodo-3-(methoxymethoxy)benzene (**59**) and 3,6-dichloro-2-iodophenol. The whole synthetic pathway only required a simple filtration over silica followed by a recrystallization as the sole purification step to afford pure **A12**. Therefore, physicochemical data are only available for this last compound.



2,5-dichlorophenol (**57**)

Compound (**57**) was directly purchased from a chemical provider and used as such.

1,4-dichloro-2-(methoxymethoxy)benzene (**58**)

To a stirred suspension of 2,5-dichlorophenol (**57**, 10.0 g, 61.4 mmol, 1 equiv.) and potassium carbonate (42.4 g, 306.7 mmol, 5 equiv.) in acetone (0.33 M) at 0 °C was added methoxymethyl bromide (6.0 mL, 73.6 mmol, 1.2 equiv.) dropwise. The reaction mixture was stirred from 0 °C to r.t. overnight. Water was then added and the mixture was extracted with ether. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to give the crude as a light yellow oil, which was used as such in the next step.

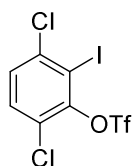
1,4-dichloro-2-iodo-3-(methoxymethoxy)benzene (**59**)

To a stirred solution of 1,4-dichloro-2-(methoxymethoxy)benzene (crude **58**, 12.2 g, 1 equiv.) in THF (0.4 M) at -78 °C was added BuLi (2.5 equiv.) dropwise. The mixture was stirred at -78 °C for 1.5 h and was then quenched with a r.t. solution of iodine (40.4 g, 159.3 mmol, 2.7 equiv.) in THF (1.6 M). Once warmed up to r.t. over 30 min, excess iodine was quenched with an aqueous solution of Na₂S₂O₃ and the mixture was extracted with ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to give the crude as a sticky brown oil, which was used as such in the next step.

3,6-dichloro-2-iodophenol

To a stirred solution of 1,4-dichloro-2-iodo-3-(methoxymethoxy)benzene (crude **59**, 19.31 g, 1 equiv.) in methanol (0.5 M) was added aqueous chlorhydric acid (12 M, 5.8 mL, 70 mmol, 1.2 equiv.). The mixture was stirred overnight at r.t. and then diluted with water and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with water until pH became neutral, then washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to give the crude as a brown oil, which was used as such in the next step.

3,6-dichloro-2-iodophenyl trifluoromethanesulfonate (A12)



To a stirred solution of crude 3,6-dichloro-2-iodophenol (16.8 g, 58,0 mmol, 1 equiv.) in pyridine (0.6 M) at 0 °C was added triflic anhydride (13.7 mL, 81.2 mmol, 1.4 equiv.) dropwise. The reaction mixture was stirred from 0 °C to r.t. for 30 min. Water was then added, followed by sat. CuSO₄ and the mixture was extracted with ether. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to give a brown oil. The crude was then filtered over a silica pad with cyclohexane to afford a yellow solid which was then recrystallized in cyclohexane to give the pure product as a colorless solid (16.12 g, 38.29 mmol, 66% over 4 steps).

*R*_f = 0.18 (cyclohexane)

Mp = 67-69 °C

FTIR (film): $\tilde{\nu}$ = 1427.8, 1365.8, 1208.8, 1198.2, 1129.0, 909.2, 795.6, 714.8, 592.7 cm⁻¹

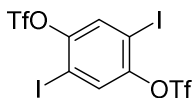
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.48-7.42 (m, 2H, Ar-H) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 148.0 (C_{IV}, C^{Ar}), 140.0 (C_{IV}, C^{Ar}), 131.6 (CH^{Ar}), 129.1 (CH^{Ar}), 126.3 (C_{IV}, C^{Ar}), 118.7 (q, ¹J = 321.6 Hz, C_{IV}, CF₃), 97.8 (C_{IV}, C-I) ppm

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ = -71.15 (s, 3F) ppm

Elemental analysis for C₇H₂Cl₂F₃IO₃S (419.81): calculated C 19.97, H 0.48; found C 19.93, H 0.48.

2,5-diiodo-1,4-phenylene bis(trifluoromethanesulfonate) (A13)



To a stirred solution of 2,5-diiodobenzene-1,4-diol (**60**, 1.07 g, 2.94 mmol, 1 equiv.) and trimethylamine (0.90 mL, 6.47 mmol, 2.2 equiv.) in DCM (0.17 M) at 0 °C was added triflic anhydride (1.64 mL, 9.71 mmol, 3.3 equiv.) dropwise. The reaction mixture was stirred from 0 °C to r.t. for 20 min. Water was then added and the mixture was extracted with ether. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to give a light yellow solid. The crude was then filtered over a silica pad with DCM and then recrystallized in cyclohexane to afford the pure product as a colorless powder (1.30 g, 2.07 mmol, 70%).

R_f = 0.26 (cyclohexane/DCM = 9/1)

Mp = 154-156 °C

FTIR (film): $\tilde{\nu}$ = 1454.4, 1421.3, 1244.8, 1209.9, 1138.6, 1053.8, 899.3, 886.3, 648.5, 594.5 cm⁻¹

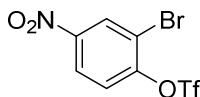
¹H NMR ((CD₃)₂SO, 400 MHz): δ = 8.10 (s, 2H, Ar-*H*) ppm

¹³C NMR ((CD₃)₂SO, 100 MHz): δ = 149.4 (C_{iv}, C^{Ar}), 132.9 (CH^{Ar}), 118.1 (q, ¹J = 321.0 Hz, C_{iv}, CF₃), 92.2 (C_{iv}, C-I) ppm

¹⁹F NMR ((CD₃)₂SO, 376 MHz): δ = -72.90 (s, 3F) ppm

Elemental analysis for C₈H₂F₆I₂O₆S₂ (625.73): calculated C 15.35, H 0.32; found C 15.46, H 0.41.

2-bromo-4-nitrophenyl trifluoromethanesulfonate (A14)



To a stirred solution of 2-bromo-4-nitrophenol (**61**, 0.65 g, 3.00 mmol, 1.0 equiv.) and trimethylamine (0.83 mL, 6.00 mmol, 2.0 equiv.) in DCM (0.17 M) at 0 °C was added triflic anhydride (0.56 mL, 3.30 mmol, 1.1 equiv.) dropwise. The reaction mixture was stirred from 0 °C to r.t. for 5 min. Water was then added and the mixture was extracted with ether. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to give a brown oil. The crude was then purified by flash chromatography over silica gel, eluted with a cyclohexane/DCM mixture from 0% to 20% to afford the pure product as a yellow/green oil (0.98 g, 2.79 mmol, 93%).

$R_f = 0.74$ (DCM)

FTIR (film): $\tilde{\nu} = 1534.6, 1429.9, 1349.2, 1209.4, 1184.9, 1131.6, 1039.6, 891.3, 862.6, 779.9, 755.2, 742.5, 671.3, 608.1 \text{ cm}^{-1}$

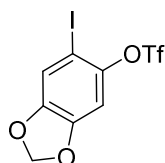
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 8.59$ (d, 1H, $^4J = 2.6 \text{ Hz}$, Ar-H), 8.29 (dd, 1H, $^3J = 9.1 \text{ Hz}$, $^4J = 2.7 \text{ Hz}$, Ar-H), 7.56 (d, 1H, $^3J = 9.0 \text{ Hz}$, Ar-H) ppm

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 151.1$ (C_{IV} , C^{Ar}), 147.1 (C_{IV} , C^{Ar}), 130.0 (CH^{Ar}), 124.5 (CH^{Ar}), 123.7 (CH^{Ar}), 118.7 (q, $^1J = 321.2 \text{ Hz}$, C_{IV} , CF_3), 117.2 (C_{IV} , C^{Ar}) ppm

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz): $\delta = -72.99$ (s, 3F) ppm

Elemental analysis for $\text{C}_7\text{H}_3\text{BrF}_3\text{NO}_5\text{S}$ (348.89): calculated C 24.02, H 0.86 N 4.00; found C 24.14, H 0.94, N 3.97

6-iodobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl trifluoromethanesulfonate (A15)



To a stirred solution of 6-(trimethylsilyl)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl trifluoromethanesulfonate (**68**, 1.74 g, 5.08 mmol, 1.0 equiv.) in DCM (0.25 M) at 0 °C was added a solution of iodine chloride (1 M, 7.62 mL, 7.62 mmol, 1.5 equiv.) in DCM dropwise. The reaction mixture was stirred from 0 °C to r.t. for 1 h. Sat. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ was then added to the mixture, which was then extracted with DCM. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated to dryness to give a colorless oil. The crude was then purified by flash chromatography over silica gel, eluted with a cyclohexane/DCM mixture from 0% to 5% to afford the pure product as a colorless solid (1.66 g, 4.20 mmol, 83%).

$R_f = 0.10$ (cyclohexane/DCM = 9/1)

Mp = 49-51 °C

FTIR (film): $\tilde{\nu} = 1504.9, 1475.2, 1424.5, 1243.6, 1210.8, 1136.3, 1111.3, 1036.4, 963.7, 862.8, 820.7, 643.0, 602.5 \text{ cm}^{-1}$

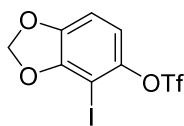
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.23$ (s, 1H, Ar-H), 6.83 (s, 1H, Ar-H), 6.07 (s, 2H, O- CH_2 -O) ppm

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 149.2$ (C_{IV} , C^{Ar}), 148.3 (C_{IV} , C^{Ar}), 144.4 (C_{IV} , C^{Ar}), 118.8 (q, $^1J = 320.7 \text{ Hz}$, C_{IV} , CF_3), 118.2 (CH^{Ar}), 103.7 (O- CH_2 -O), 103.2 (CH^{Ar}), 78.0 (C_{IV} , C-I) ppm

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz): $\delta = -73.18$ (s, 3F) ppm

Elemental analysis for C₈H₄F₃IO₅S (395.88): calculated C 24.26, H 1.02; found C 24.44, H 1.05.

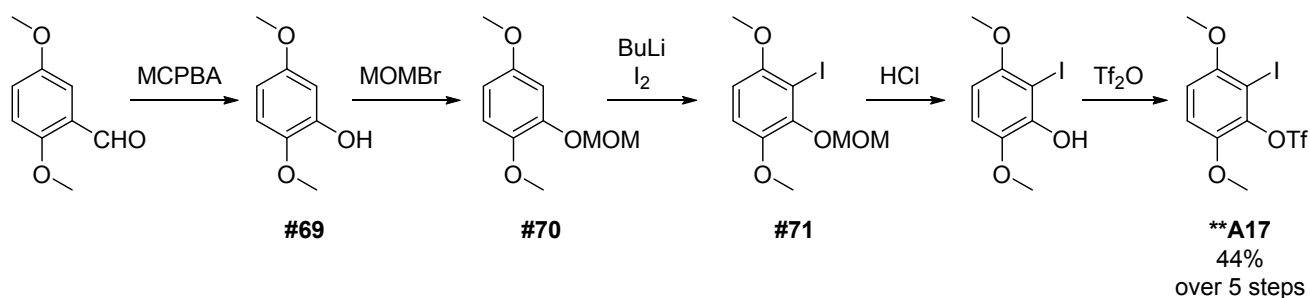
4-iodobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl trifluoromethanesulfonate (A16)



Aryne precursor **A16** was synthesized from sesamol (**17**) by protection of the phenol, followed by a metalation in position 4 and electrophilic trap with iodine. The phenol is then deprotected and the triflate group is introduced during the last step, according to a procedure adapted from Suzuki *et al.*³³² A mistake appeared in this procedure, where “4-Iodo-1,3-benzodioxole” must be considered as 5-hydroxy-4-Iodo-1,3-benzodioxole.

2-iodo-3,6-dimethoxyphenyl trifluoromethanesulfonate (A17)

Aryne precursor **A17** was synthesized using the same pathway as **A12**



2,5-dimethoxyphenol (69)

Compound **69** was synthesized from commercially available 2,5-dimethoxybenzaldehyde by oxidation with MCPBA following the procedure published by Moore *et al.* (compound **30** therein).³³³

1,4-dimethoxy-2-(methoxymethoxy)benzene (70)

Compound **70** was synthesized from 2,5-dimethoxyphenol (**69**) following the procedure published by de Koning *et al.* (compound **13** therein).³³⁴

2-iodo-1,4-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzene (71)

Compound **71** was synthesized from 1,4-dimethoxy-2-(methoxymethoxy)benzene (**70**) by metalation in position 2 with BuLi and TMEDA, followed by an electrophilic trap with iodine, following the procedure published by de Koning *et al.* for the metalation conditions and just changing the electrophile to iodine.³³⁴ The crude product was used as such in the next step without being purified. Therefore, no physicochemical data are given for this compound.

2-iodo-3,6-dimethoxyphenol

To a stirred solution of 2-iodo-1,4-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzene (**71**, 2.68 g, 8.25 mmol, 1 equiv.) in methanol (0.3 M) was added aqueous chlorhydric acid (12 M, 1.38 mL, 16.5 mmol, 2 equiv.). The mixture was stirred overnight and then extracted with AcOEt after dilution with water. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to give a brown oil. The crude was then purified by filtration over silica, eluted with DCM. The filtrate was evaporated to dryness and recrystallized in cyclohexane to give the pure product as gold needles (1.36 g, 4.85 mmol, 59%).

R_f = 0.49 (DCM)

M_p = 115-117 °C

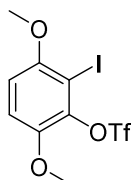
FTIR (film): $\tilde{\nu}$ = 3377.6 (br, O-H), 1488.6, 1475.2, 1438.9, 1258.0 (C-OH, C-OMe), 1069.2, 1023.1, 786.9, 716.4 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 6.79 (d, 1H, ³J = 8.8 Hz, Ar-H), 6.35 (d, 1H, ³J = 8.8 Hz, Ar-H), 6.19 (s, 1H, OH), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 153.4 (C_{IV}, C^{Ar}), 147.0 (C_{IV}, C^{Ar}), 141.0 (C_{IV}, C^{Ar}), 110.9 (CH^{Ar}), 101.5 (CH^{Ar}), 75.1 (C_{IV}, C-I), 56.9 (OCH₃), 56.9 (OCH₃) ppm

Elemental analysis for C₈H₉I O₃ (279.96): calculated C 34.31, H 3.24; found C 34.28, H 3.30.

2-iodo-3,6-dimethoxyphenyl trifluoromethanesulfonate (**A17**)



To a stirred solution of 2-iodo-3,6-dimethoxyphenol (1.34 g, 4.78 mmol, 1 equiv.) and pyridine (1.55 mL, 19.1 mmol, 4 equiv.) in DCM (0.3 M) at 0 °C was added triflic anhydride (0.97 mL, 5.74 mmol, 1.2 equiv.) dropwise. The mixture was stirred from 0 °C to r.t. for 2 h. An aqueous solution of CuSO₄ was then added and the mixture was extracted twice with DCM. The combined organic layers were washed with water until complete disappearance of the blue color, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated

to dryness to give the crude, which was purified by filtration over a silica pad, eluted with DCM to give the pure product as a whitish solid (1.98 g, 4.79 mmol, 99%). An analytical sample was obtained after recrystallization in cyclohexane to give the pure product as colorless needles.

$R_f = 0.73$ (DCM)

Mp = 43-45 °C

FTIR (film): $\tilde{\nu} = 1483.8, 1420.2, 1267.5$ (C-O), 1206.6 (S=O), $1134.4, 1069.4, 1032.4, 841.3, 709.6, 598.1$ cm^{-1}

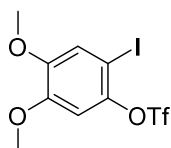
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 6.98$ (d, 1H, $^3J = 9.1$ Hz, Ar-H), 6.76 (d, 1H, $^3J = 9.1$ Hz, Ar-H), 3.85 (s, 6H, OCH_3) ppm

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 153.6$ ($\text{C}_{\text{IV}}, \text{C}^{\text{Ar}}$), 146.0 ($\text{C}_{\text{IV}}, \text{C}^{\text{Ar}}$), 141.0 ($\text{C}_{\text{IV}}, \text{C}^{\text{Ar}}$), 118.8 (q, $^1J = 320.9$ Hz, $\text{C}_{\text{IV}}, \text{CF}_3$), 113.4 (CH^{Ar}), 110.1 (CH^{Ar}), 84.0 ($\text{C}_{\text{IV}}, \text{C-I}$), 57.3 (OCH_3), 56.8 (OCH_3) ppm

^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz): $\delta = -72.24$ (s, 3F) ppm

Elemental analysis for $\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_3\text{IO}_5\text{S}$ (411.91): calculated C 26.23, H 1.96; found C 26.31, H 2.08.

2-iodo-4,5-dimethoxyphenyl trifluoromethanesulfonate (A18)



To a stirred solution of 4,5-dimethoxy-2-(trimethylsilyl)phenyl trifluoromethanesulfonate (**72**, 760 mg, 2.12 mmol, 1.0 equiv.) in DCM (0.20 M) at 0 °C was added a solution of iodine chloride (1 M, 3.18 mL, 3.18 mmol, 1.5 equiv.) in DCM dropwise. The reaction mixture was stirred from 0 °C to r.t. for 30 min. Sat. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ was then added to the mixture, which was then extracted with DCM. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated to dryness to give a whitish solid. The crude was then purified by flash chromatography over silica gel, eluted with a cyclohexane/DCM mixture from 0% to 20% to afford the pure product as a colorless solid (1.66 g, 4.20 mmol, 83%). An analytical sample was obtained after recrystallization in cyclohexane to give the pure product as colorless needles

$R_f = 0.65$ (DCM)

Mp = 98-100 °C

FTIR (film): $\tilde{\nu} = 1504.6, 1421.5, 1210.0, 1181.1, 1136.4, 1027.2, 958.0, 847.8, 601.6$ cm^{-1}

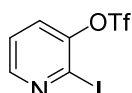
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.21$ (s, 1H, Ar-H), 6.82 (s, 1H, Ar-H), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 150.2 (C_{IV}, C^{Ar}), 149.3 (C_{IV}, C^{Ar}), 144.0 (C_{IV}, C^{Ar}), 121.2 (CH^{Ar}), 118.9 (q, ¹J = 321.0 Hz, C_{IV}, CF₃), 105.8 (CH^{Ar}), 76.9 (C_{IV}, C-I), 56.6 (OCH₃), 56.5 (OCH₃) ppm

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ = -73.13 (s, 3F) ppm

Elemental analysis for C₉H₈F₃IO₅S (411.91): calculated C 26.23, H 1.96; found C 26.26, H 1.97.

2-iodopyridin-3-yl trifluoromethanesulfonate (A19)



To a stirred solution of 2-iodopyridin-3-ol (**73**, 970 mg, 4.39 mmol, 1.0 equiv.) and triethylamine (1.22 mL, 8.78 mmol, 2.0 equiv.) in DCM (0.3 M) at 0 °C was added triflic anhydride (0.89 mL, 5.27 mmol, 1.2 equiv.) dropwise. The mixture was stirred from 0 °C to r.t. for 5 min. Water was then added and the mixture was extracted with ether. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to give the crude as a dark orange oil, which was purified by flash chromatography over silica gel, eluted with a cyclohexane/DCM mixture from 0% to 20% to afford the pure product as a light yellow oil (1.32 g, 3.74 mmol, 85%).

R_f = 0.24 (cyclohexane/DCM = 9/1)

FTIR (film): $\tilde{\nu}$ = 1430.3, 1403.4, 1218.3, 1179.8, 1135.3, 1040.3, 870.8, 749.0, 624.4, 596.3 cm⁻¹

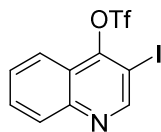
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.40 (dd, 1H, ³J = 4.6 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, Ar-H), 7.57 (dd, 1H, ³J = 8.2 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, Ar-H), 7.36 (dd, 1H, ³J = 8.2 Hz, ³J = 4.6 Hz, Ar-H) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 149.9 (CH^{Ar}), 148.4 (C_{IV}, C^{Ar}), 129.0 (CH^{Ar}), 124.0 (CH^{Ar}), 118.7 (q, ¹J = 320.6 Hz, C_{IV}, CF₃), 113.6 (C_{IV}, C-I) ppm

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ = -72.99 (s, 3F) ppm

Elemental analysis for C₆H₃F₃INO₃S (352.88): calculated C 20.41, H 0.86, N 3.97; found C 20.43, H 0.93, N 3.88.

3-iodoquinolin-4-yl trifluoromethanesulfonate (A20)



To a stirred solution of 3-iodoquinolin-4-ol (**74**, 990 mg, 3.65 mmol, 1.0 equiv.) and triethylamine (1.22 mL, 8.78 mmol, 2.4 equiv.) in DCM (0.25 M) at 0 °C was added triflic anhydride (1.23 mL, 7.29 mmol, 2.0 equiv.) dropwise. The mixture was stirred from 0 °C to r.t. for 10 h. Water was then added and the mixture was extracted with ether. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to give the crude as a brown oil, which was purified by flash chromatography over silica gel, eluted with a cyclohexane/DCM mixture from 20% to 100% to afford the pure product as a whitish solid (550 mg, 1.36 mmol, 37%). An analytical sample was obtained after recrystallization in cyclohexane to give the pure product as colorless needles

R_f = 0.44 (DCM)

Mp = 139-141 °C

FTIR (film): $\tilde{\nu}$ = 1660.3, 1603.2, 1462.4, 1423.0, 1209.7, 1129.0, 1102.2, 1037.1, 960.0, 754.5, 726.4, 705.2, 597.3, 581.8, 573.3, 519.11 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.59 (s, 1H, Ar-H), 8.42 (dd, 1H, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, Ar-H), 8.23 (dd, 1H, ³J = 8.9 Hz, ⁴J = 0.8 Hz, Ar-H), 7.77 (ddd, 1H, ³J = 8.9 Hz, ³J = 7.2 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, Ar-H), 7.59 (ddd, 1H, ³J = 8.1 Hz, ³J = 7.2 Hz, ⁴J = 0.7 Hz, Ar-H) ppm

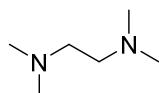
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 173.8 (C_{IV}, C^{Ar}), 141.1 (CH^{Ar}), 136.8 (C_{IV}, C^{Ar}), 134.1 (CH^{Ar}), 128.7 (CH^{Ar}), 127.9 (CH^{Ar}), 123.0 (C_{IV}, C^{Ar}), 119.4 (q, ¹J = 325.8 Hz, C_{IV}, CF₃), 118.6 (CH^{Ar}), 88.3 (C_{IV}, C-I) ppm

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ = -72.52 (s, 3F) ppm

Elemental analysis for C₁₀H₅F₃INO₃S (402.90): calculated C 29.80, H 1.25, N 3.47; found C 29.85, H 1.28, N 3.41.

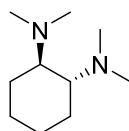
IV. Ligands (L)

N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine (L01)



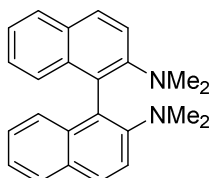
Ligand **L01** was purchased from a chemical provider and purified by distillation over CaH₂ prior to use.

rac-trans-N,N,N',N'-tetramethylcyclohexane-1,2-diamine (L02)



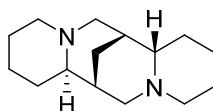
Ligand **L02** was synthesized from *rac-trans*-cyclohexane-1,2-diamine (**31**) by reductive amination according to the procedure published by Alexakis *et al.* (molecule **1a** therein).¹⁷²

rac-N,N,N',N'-tetramethyl-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diamine (L03)



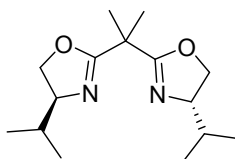
Ligand **L03** was synthesized from *rac*-1,1'-binaphthalene-2,2'-diamine (**32**) by reductive amination according to the procedure published by Müller *et al.* (molecule **III** therein).³³⁵

(+)-sparteine (L04)



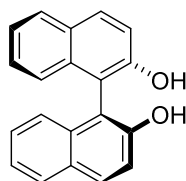
Ligand **L04** was purchased from a chemical provider and purified by distillation over CaH₂ prior to use.

(4*S*,4'*S*)-2,2'-(propane-2,2-diyl)bis(4-isopropyl-4,5-dihydrooxazole) (L05)



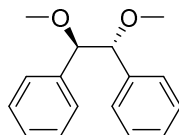
Ligand **L05** was prepared from dimethylmalonic acid (**33**) and *L*-valinol according to the procedure published by Zhong, Bian *et al.* (molecule **L2** therein).¹⁹⁶

(*S*)-BINOL (L06)



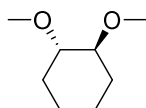
Ligand **L06** was purchased from a chemical provider and used as such.

(1*R*,2*R*)-1,2-dimethoxy-1,2-diphenylethane or Tomioka's diether (L07)



Ligand **L07** was synthesized from (*R,R*)-hydrobenzoin (**36**) according to the procedure published by Bull *et al.* (molecule **2** therein).³³⁶

(1*S*,2*S*)-1,2-dimethoxycyclohexane (L08)



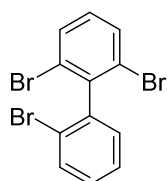
Ligand **L08** was synthesized from (1*S*,2*S*)-1,2-cyclohexanediol (**37**) after chiral resolution of *rac-trans*-1,2-cyclohexanediol with (*S*)-*O*-acetylmandelic acid according to the procedure published by Joshi *et al.* (molecule (+)-**1** therein).¹⁹⁷ Methylation of **37** with methyl iodide after deprotonation with sodium hydride afforded **L08**, whose physicochemical data matched with those previously reported by Kropp *et al.* (molecule **22** therein).³³⁷

V. Coupling products (P)

General procedure for aryne coupling

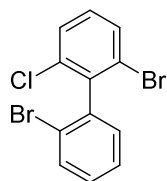
BuLi (1 equiv.) or *tert*-BuLi (2 equiv.) was added dropwise to a stirred solution of the pronucleophile **N** (1 equiv.) in the desired anhydrous solvent (0.25 M) at the specified temperature. The mixture was stirred for a known time and was then cooled down to -78 °C. A precooled solution of the aryne precursor **A** (1 equiv.) in the same solvent (0.25 M) was then cannulated from -78 °C to -78 °C into the first one. The mixture was stirred overnight (around 15 h) from -78 °C to r.t. and then quenched with water and extracted with Et₂O. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to give the crude, which was then purified by flash chromatography on silica gel to afford the pure biaryl product **P**.

2,2',6-tribromobiphenyl (P01)



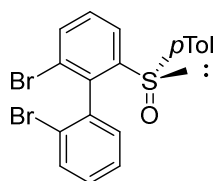
Biaryl **P01** was synthesized according to our previously published procedure (molecule **1** therein).³³⁸

2,2'-dibromo-6-chlorobiphenyl (P02)



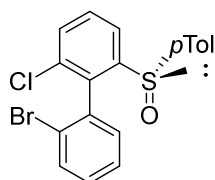
Biaryl **P02** was synthesized according to our previously published procedure (molecule **2d** therein).¹³⁹

2,2'-Dibromo-6-(*p*-tolylsulfinyl)biphenyl (P03)



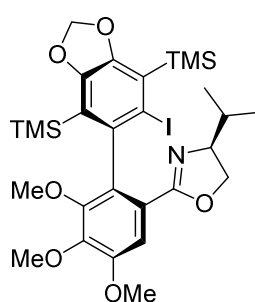
Biaryls (S_s, R_a)-P03 and (S_s, S_a)-P03 were synthesized according to our previously published procedure (molecules **2a** therein).¹⁵⁰

2'-Bromo-2-chloro-6-(*p*-tolylsulfinyl)biphenyl (P04)



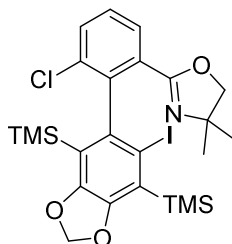
Biaryls (S_s, R_a)-P04 and (S_s, S_a)-P04 were synthesized according to our previously published procedure (molecules **2b** therein).¹⁵⁰

(S, R_a)-2-(2-(6-Iodo-4,7-bis(trimethylsilyl)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-3,4,5-trimethoxyphenyl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazole (P05)



Biaryl P05 was synthesized according to our previously published procedure (molecule **12b** therein).¹⁵⁵

2-(3-chloro-2-(6-iodo-4,7-bis(trimethylsilyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)phenyl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazole (P06)



P06 was prepared according to the general procedure from 2-(3-chloro-2-iodophenyl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydro-1,3-oxazole (**N04**, 671 mg, 2.00 mmol) and (5-bromo-6-iodobenzo[d][1,3]dioxole-4,7-diyl)bis(trimethylsilane) (**A01**, 943 mg, 2.00 mmol), using toluene as solvent and performing the halogen/lithium exchange at -78 °C for 30 minutes with BuLi. The pure product was obtained as a colorless solid (1.089 g, 1.815 mmol, 91%).

$R_f = 0.47$ (DCM)

Mp = 132-133 °C

FTIR (film): $\tilde{\nu} = 2960.6, 2889.3, 1648.7$ (C=N), 1348.8, 1243.0 (C-Si), 1073.6 (C-O), 1042.9, 962.0, 921.4 (O-CH₂-O), 836.7 (Si-(CH₃)₃), 799.7, 751.6, 693.1, 635.4 cm⁻¹

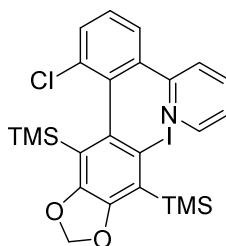
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7.69$ (dd, 1H, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, Ar-H), 7.52 (dd, 1H, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, Ar-H), 7.34 (t, 1H, ³J = 7.9 Hz, Ar-H), 5.93 (ABq, 2 H, $\Delta\delta_{AB} = 0.03$, $J_{AB} = 1.4$ Hz, O-CH₂-O), 3.73 (ABq, 2 H, $\Delta\delta_{AB} = 0.09$, $J_{AB} = 8.0$ Hz, O-CH₂), 1.17 (br s, 6H, CH₃), 0.46 (s, 9H, Si(CH₃)₃), -0.10 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 161.6$ (C_{IV}, C=N), 151.5 (C_{IV}, C^{Ar}), 151.1 (C_{IV}, C^{Ar}), 145.5 (C_{IV}, C^{Ar}), 140.7 (C_{IV}, C^{Ar}), 136.0 (C_{IV}, C^{Ar}), 132.1 (C_{IV}, C^{Ar}), 131.4 (CH^{Ar}), 129.0 (CH^{Ar}), 128.1 (CH^{Ar}), 125.2 (C_{IV}, C^{Ar}), 122.1 (C_{IV}, C^{Ar}), 100.0 (C_{IV}, C-I), 99.6 (O-CH₂-O), 79.3 (O-CH₂), 67.6 (C_{IV}, C-N), 28.3 (CH₃), 28.0 (CH₃), 2.0 (Si(CH₃)₃), -0.6 (Si(CH₃)₃) ppm

Elemental analysis for C₂₄H₃₁ClINO₃Si₂ (599.06): calculated C 48.04, H 5.21, N 2.33; found C 48.08, H 5.18, N 2.39.

Chiral phase HPLC $t_R = 7.46, 9.31$ min (Chiralpak IA column, hexane/isopropanol = 95/5, 0.5 mL.min⁻¹).

2-(3-chloro-2-(6-iodo-4,7-bis(trimethylsilyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)phenyl)pyridine (P07)



P07 was prepared according to the general procedure from 2-(3-chloro-2-iodophenyl)pyridine (**N05**, 631 mg, 2.00 mmol) and (5-bromo-6-iodobenzo[d][1,3]dioxole-4,7-diyl)bis(trimethylsilane) (**A01**, 943 mg, 2.00 mmol), using toluene as solvent and performing the halogen/lithium exchange at -78 °C for 15 minutes with BuLi. The pure product was obtained as light pink crystals (652 mg, 1.12 mmol, 56%).

$R_f = 0.44$ (DCM)

Mp = 179-180 °C

FTIR (film): $\tilde{\nu} = 2892.7, 1362.3, 1348.7, 1242.60$ (C-Si), 1212.2, 1036.8, 922.0 (O-CH₂-O), 837.6 (Si-(CH₃)₃), 772.6, 754.6, 747.6, 695.6, 634.0, 622.5 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 8.57$ -8.53 (m, 1H, Ar-H), 7.63 (dd, 1H, ³J = 7.7 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, Ar-H), 7.52-7.40 (m, 3H, Ar-H), 7.15 (d, 1H, ³J = 7.9 Hz, Ar-H), 7.10-7.06 (m, 1H, Ar-H), 5.89 (ABq, 2 H, $\Delta\delta_{AB} = 0.02$, $J_{AB} = 1.1$ Hz, O-CH₂-O), 0.43 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.17 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 157.6$ (C_{IV}, C^{Ar}), 151.9 (C_{IV}, C^{Ar}), 151.1 (C_{IV}, C^{Ar}), 149.1 (CH^{Ar}), 144.4 (C_{IV}, C^{Ar}), 142.3 (C_{IV}, C^{Ar}), 140.6 (C_{IV}, C^{Ar}), 135.8 (C_{IV}, C^{Ar}), 135.4 (CH^{Ar}), 129.5 (CH^{Ar}), 129.2 (CH^{Ar}), 128.9 (CH^{Ar}), 125.6 (C_{IV}, C^{Ar}), 124.0 (CH^{Ar}), 122.5 (C_{IV}, C^{Ar}), 121.8 (CH^{Ar}), 102.4 (C_{IV}, C-I), 99.7 (O-CH₂-O), 2.0 (Si(CH₃)₃), -0.9 (Si(CH₃)₃) ppm

Elemental analysis for C₂₄H₂₇ClINO₂Si₂ (579.03): calculated C 49.70, H 4.69, N 2.41; found C 49.67, H 4.68, N 2.36.

Chiral phase HPLC $t_R = 7.69, 8.50$ min (Chiralpak IA column, hexane/isopropanol = 95/5, 0.5 mL.min⁻¹).

2-(trifluoromethyl)-2'-iodobiphenyl (P08)

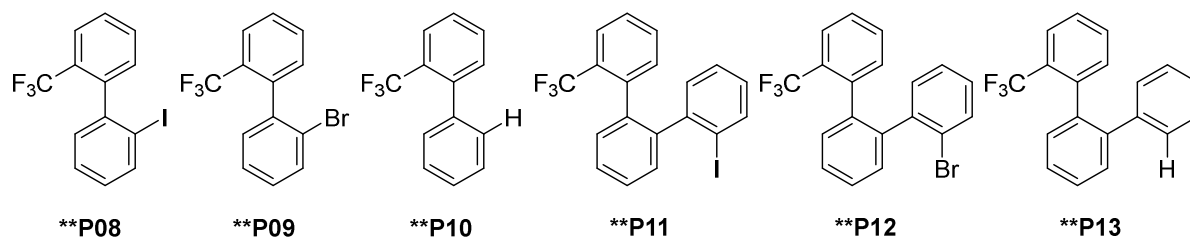
2-bromo-2'-(trifluoromethyl)biphenyl (P09)

2-(trifluoromethyl)biphenyl (P10)

2-(trifluoromethyl)-2''-iodo-1,1':2',1''-terphenyl (P11)

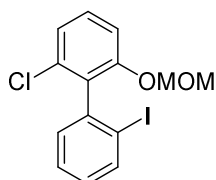
2-bromo-2''-(trifluoromethyl)-1,1':2',1''-terphenyl (P12)

2-(trifluoromethyl)-1,1':2',1''-terphenyl (P13)



Biaryls **P08** to **P13** were not isolated as pure products because of purification issues. Therefore, no physicochemical data were recorded for those molecules. They were identified only according to their mass spectra in GCMS analysis.

2-chloro-2'-iodo-6-(methoxymethoxy)biphenyl (**P14**)



P14 was prepared according to the general procedure from 1-chloro-3-(methoxymethoxy)benzene (**N07**, 345 mg, 2.00 mmol) and 2-bromoiodobenzene (**A07**, 572 mg, 2.00 mmol), using THF as solvent and performing the lithiation at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 15 minutes with BuLi. The pure product was obtained as a colorless solid (662 mg, 1.77 mmol, 88%).

$R_f = 0.29$ (Cyclohexane/AcOEt: 96/4)

Mp = $76\text{-}77\text{ }^{\circ}\text{C}$

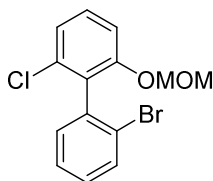
FTIR (film): $\tilde{\nu} = 1573.5, 1451.6, 1249.3$ ($\text{C}^{\text{Ar}}\text{-O}$), $1146.7, 1079.6$ ($\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$), $992.1, 921.1, 778.9, 752.9, 734.6\text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.97$ (d, 1H, $^3J = 8.0\text{ Hz}$, Ar-H), 7.44 (t, 1H, $^3J = 7.4\text{ Hz}$, Ar-H), 7.31 (t, 1H, $^3J = 8.2\text{ Hz}$, Ar-H), 7.22 (dd, 1H, $^3J = 7.7\text{ Hz}$, $^4J = 1.6\text{ Hz}$, Ar-H), $7.20\text{-}7.14$ (m, 2H, Ar-H), 7.1 (td, 1H, $^3J = 7.7\text{ Hz}$, $^4J = 1.6\text{ Hz}$, Ar-H), 5.10 (ABq, 2 H, $\Delta\delta_{\text{AB}} = 0.02$, $J_{\text{AB}} = 6.8\text{ Hz}$, CH_2), 3.39 (s, 3H, CH_3) ppm

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 155.5$ (C_{IV} , C^{Ar}), 141.6 (C_{IV} , C^{Ar}), 138.8 (CH^{Ar}), 134.4 (C_{IV} , C^{Ar}), 133.3 (C_{IV} , C^{Ar}), 130.6 (CH^{Ar}), 129.8 (CH^{Ar}), 129.2 (CH^{Ar}), 128.1 (CH^{Ar}), 122.7 (CH^{Ar}), 113.1 (CH^{Ar}), 100.5 (C_{IV} , C-I), 94.7 (CH_2), 56.4 (CH_3) ppm

Elemental analysis for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClIO}_2$ (373.96): calculated C 44.89, H 3.23; found C 44.90, H 3.20.

2'-bromo-2-chloro-6-(methoxymethoxy)biphenyl (P15)



P15 was prepared according to the general procedure from 1-chloro-3-(methoxymethoxy)benzene (**N07**, 345 mg, 2.00 mmol) and 2-bromophenyl trifluoromethanesulfonate (**A06**, 610 mg, 2.00 mmol), using THF as solvent and performing the lithiation at -78 °C for 15 minutes with BuLi. The pure product was obtained as a colorless solid (633 mg, 1.93 mmol, 97%).

R_f = 0.29 (Cyclohexane/AcOEt: 96/4)

Mp = 78-79 °C

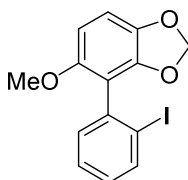
FTIR (film): $\tilde{\nu}$ = 1574.5, 1453.0, 1250.9 ($C^{Ar}-O$), 1148.4, 1081.2 (CH_2-O-CH_3), 998.0, 922.5, 780.5, 755.0, 736.5 cm^{-1}

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.63 (dd, 1H, 3J = 8.0 Hz, 4J = 0.9 Hz, Ar-H), 7.40 (td, 1H, 3J = 7.5 Hz, 4J = 1.1 Hz, Ar-H), 7.30 (t, 1H, 3J = 8.2 Hz, Ar-H), 7.29-7.22 (m, 2H, Ar-H), 7.19-7.13 (m, 2H, Ar-H), 5.09 (ABq, 2 H, $\Delta\delta_{AB}$ = 0.01, J_{AB} = 6.9 Hz, CH_2), 3.36 (s, 3H, CH_3) ppm

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 155.6 (C_{IV} , C^{Ar}), 137.3 (C_{IV} , C^{Ar}), 134.5 (C_{IV} , C^{Ar}), 132.5 (CH^{Ar}), 131.6 (CH^{Ar}), 130.3 (C_{IV} , C^{Ar}), 129.7 (CH^{Ar}), 129.4 (CH^{Ar}), 127.3 (CH^{Ar}), 124.5 (C_{IV} , C^{Ar}), 122.8 (CH^{Ar}), 113.1 (CH^{Ar}), 94.7 (CH_2), 56.2 (CH_3) ppm

Elemental analysis for $C_{14}H_{12}BrClO_2$ (325.97): calculated C 51.33, H 3.69; found C 51.26, H 3.55.

4-(2-iodophenyl)-5-methoxybenzo[d][1,3]dioxole (P16)



P16 was prepared according to the general procedure from 5-methoxybenzo[d][1,3]dioxole (**18**, 152 mg, 1.00 mmol) and 2-bromoiodobenzene (**A07**, 283 mg, 1.00 mmol), using THF as solvent and performing the lithiation at 0 °C for 30 minutes with BuLi. The pure product was obtained as colorless needles after recrystallization in ethanol (246 mg, 0.695 mmol, 69%).

$R_f = 0.19$ (Cyclohexane/AcOEt: 95/5)

Mp = 119-120 °C

FTIR (film): $\tilde{\nu} = 2923.4, 1458.9, 1435.0, 1425.0, 1234.1$ (C-OMe), 1075.4, 935.8 (O-CH₂-O), 787.8, 767.0, 753.0, 745.1, 733.9, 641.4 cm⁻¹

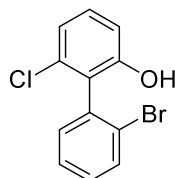
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7.96$ (dd, 1H, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, Ar-H), 7.42 (td, 1H, ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, Ar-H), 7.30 (dd, 1H, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, Ar-H), 7.06 (td, 1H, ³J = 7.7 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, Ar-H), 6.80 (d, 1H, ³J = 8.5 Hz, Ar-H), 6.39 (d, 1H, ³J = 8.5 Hz, Ar-H), 5.93 (s, 2H, O-CH₂-O), 3.72 (s, 3H, OCH₃) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 152.2$ (C_{IV}, C^{Ar}), 145.9 (C_{IV}, C^{Ar}), 141.7 (C_{IV}, C^{Ar}), 139.2 (CH^{Ar}), 138.4 (C_{IV}, C^{Ar}), 131.2 (CH^{Ar}), 129.4 (CH^{Ar}), 128.1 (CH^{Ar}), 116.8 (C_{IV}, C^{Ar}), 107.3 (CH^{Ar}), 102.8 (CH^{Ar}), 101.5 (O-CH₂-O), 100.8 (C_{IV}, C-I), 56.6 (O-CH₃) ppm

Elemental analysis for C₁₄H₁₁IO₃ (353.98): calculated C 47.48, H 3.13; found C 47.64, H 3.24.

Chiral phase HPLC $t_R = 10.89, 11.84$ min (Chiralpak IB column, hexane/isopropanol = 95/5, 0.5 mL.min⁻¹).

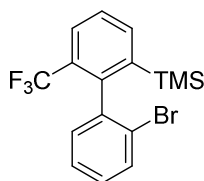
2'-bromo-6-chloro-2-hydroxybiphenyl (P17)



Biaryl **P17** was synthesized from 2'-bromo-2-chloro-6-(methoxymethoxy)biphenyl (**P15**) by deprotection of the phenol using boron tribromide in DCM at 0 °C for 5 min. **P17** was obtained after usual aqueous workup and purification by flash chromatography as a whitish oil. As the aim was just to perform a qualitative analysis in chiral HPLC, the physicochemical data were not recorded for this compound.

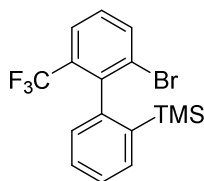
Chiral phase HPLC $t_R = 14.44, 15.32$ min (Chiralpak IC column, hexane/isopropanol = 98/2, 0.5 mL.min⁻¹).

(2'-bromo-6-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)trimethylsilane (P18)



Biaryl **P18** was expected to be formed in the aryne coupling reaction involving 2-bromo-3-(trifluoromethyl)-1-(trimethylsilyl)benzene (**N13**) and 2-bromophenyl trifluoromethanesulfonate (**A06**) as coupling partners. Instead of **P18**, only **P19** was formed.

(2'-bromo-6'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)trimethylsilane (P19)



P19 was prepared according to the general procedure from 2-bromo-3-(trifluoromethyl)-1-(trimethylsilyl)benzene (**N13**, 594 mg, 2.00 mmol) and 2-bromophenyl trifluoromethanesulfonate (**A06**, 610 mg, 2.00 mmol), using THF as solvent and performing the bromine/lithium exchange at 0 °C for 15 minutes with BuLi. The pure product was obtained as colorless oil (748 mg, 2.00 mmol, 99%).

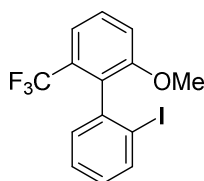
$R_f = 0.32$ (cyclohexane)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.89$ (d, 1H, $^3J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.78 (d, 1H, $^3J = 7.7$ Hz, Ar-H), 7.69 (dd, 1H, $^3J = 7.2$ Hz, $^4J = 1.9$ Hz, Ar-H), 7.45-7.31 (m, 3H, Ar-H), 7.09 (dd, 1H, $^3J = 7.2$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, Ar-H), -0.06 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ppm

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 143.2$ (C_{IV} , C^{Ar}), 143.0 (C_{IV} , C^{Ar}), 139.9 (C_{IV} , C-TMS), 135.9 (CH^{Ar}), 134.7 (CH^{Ar}), 131.2 (q, $^2J = 29.5$ Hz, C_{IV} , C- CF_3), 129.5 (CH^{Ar}), 128.9 (CH^{Ar}), 128.0 (CH^{Ar}), 127.7 (C_{IV} , C-Br), 127.5 (CH^{Ar}), 125.1 (q, $^3J = 5.1$ Hz, CH^{Ar}), 123.4 (q, $^1J = 274.0$ Hz, C_{IV} , CF_3), 0.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ppm

$^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 376 MHz): $\delta = -57.98$ (s, 3F) ppm

6-(trifluoromethyl)-2'-iodo-2-methoxybiphenyl (P20)



To a stirred solution of 2-bromo-1-(trifluoromethyl)-3-methoxybenzene (**N11**, 255 mg, 1.00 mmol, 1 equiv.) in toluene (0.5 M) at 0 °C was added BuLi (1.55 M, 0.64 mL, 1.00 mmol, 1 equiv.) dropwise. After 15 min stirring at 0 °C, a 0 °C solution of Tomioka's diether (**L07**, 242 mg, 1.00 mmol, 1 equiv.) in toluene (0.5 M) was cannulated into the first one. After 30 min stirring at 0 °C, the mixture was cooled down to -78 °C and a -78 °C solution of 1-bromo-2-iodobenzene (**A07**, 283 mg, 1.00 mmol) in toluene (0.25 M) was cannulated into the first one. The mixture was stirred from -78 °C to r.t. overnight. Following workup and purification from the general procedure, the pure product was obtained as a colorless oil (222 mg, 0.59 mmol, 59%)

$R_f = 0.28$ (Cyclohexane/AcOEt: 95/5)

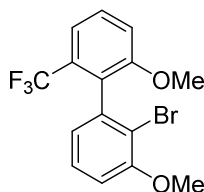
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.94\text{-}79.90$ (m, 1H, Ar-H), 7.54-7.48 (m, 1H, Ar-H), 7.43-7.36 (m, 2H, Ar-H), 7.23-7.19 (m, 1H, Ar-H), 7.16 (d, 1H, $^3J = 8.3$ Hz, Ar-H), 7.10-7.05 (m, 1H, Ar-H), 3.79 (s, 3H, OCH_3) ppm

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 157.6$ (C_{IV} , C^{Ar}), 140.3 (C_{IV} , C^{Ar}), 138.5 (CH^{Ar}), 132.0 (C_{IV} , C^{Ar}), 130.6 (CH^{Ar}), 129.9 (C_{IV} , C^{Ar}), 129.6 (CH^{Ar}), 129.3 (CH^{Ar}), 127.6 (CH^{Ar}), 123.7 (q, $^1J = 274.3$ Hz, C_{IV} , CF_3), 117.9 (q, $^3J = 5.3$ Hz, CH^{Ar}), 114.6 (CH^{Ar}), 101.3 (C_{IV} , C-I), 56.4 (OCH_3) ppm

$^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 376 MHz): $\delta = -58.50$ (s, 3F) ppm

Chiral phase HPLC $t_R = 11.22, 11.94$ min (Chiralpak IA column, hexane/isopropanol = 99.9/0.1, 0.5 mL.min $^{-1}$).

2-bromo-2',3-dimethoxy-6'-(trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl (P21)



P21 was synthesized according to the same procedure as **P20**

R_f = 0.15 (Cyclohexane/AcOEt: 95/5)

Mp = 141-143 °C

FTIR (film): $\tilde{\nu}$ = 1449.8, 1252.1, 1235.3, 1071.8, 1007.7, 952.1, 745.4 (C-F) cm^{-1}

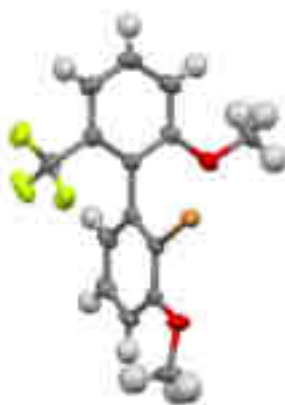
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.49 (t, 1H, 3J = 8.2 Hz, Ar-H), 7.37 (d, 1H, 3J = 7.8 Hz, Ar-H), 7.33 (t, 1H, 3J = 8.0 Hz, Ar-H), 7.16 (d, 1H, 3J = 8.4 Hz, Ar-H), 6.93 (dd, 1H, 3J = 8.3 Hz, 4J = 1.3 Hz, Ar-H), 6.85 (d, 1H, 3J = 7.7 Hz, Ar-H), 3.94 (s, 3H, CH_3), 3.76 (s, 3H, CH_3) ppm

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 157.6 (C_{IV} , $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-OMe}$), 155.8 (C_{IV} , $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-OMe}$), 137.9 (C_{IV} , C^{Ar}), 129.9 (q, 2J = 30.0 Hz, C_{IV} , $\text{C}^{\text{Ar}}\text{-CF}_3$), 129.4 (CH^{Ar}), 129.0 (C_{IV} , C^{Ar}), 127.4 (CH^{Ar}), 123.8 (q, 1J = 273.9 Hz, C_{IV} , CF_3), 123.6 (CH^{Ar}), 117.9 (q, 3J = 5.3 Hz, CH^{Ar}), 114.4 (C_{IV} , C^{Ar}), 114.4 (CH^{Ar}), 111.1 (CH^{Ar}), 56.4 (O- CH_3), 56.4 (O- CH_3) ppm

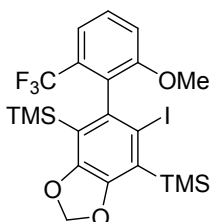
^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz): δ = -58.79 (s, 3F) ppm

HRMS (ESI) for $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrF}_3\text{O}_2$): calculated 361.0046; found 361.0045.

X-ray analysis:



(5-iodo-6-(2-methoxy-6-(trifluoromethyl)phenyl)benzo[d][1,3]dioxole-4,7-diyl)bis(trimethylsilane)
(P22)



P22 was prepared according to the general procedure from 2-bromo-1-methoxy-3-(trifluoromethyl)benzene (**N11**, 255 mg, 1 mmol) and (5-bromo-6-iodobenzo[d][1,3]dioxole-4,7-diyl)bis(trimethylsilane) (**A01**, 471 mg, 1 mmol), using toluene as solvent and performing the halogen/lithium exchange at 0 °C for 15 minutes with BuLi. The pure product was obtained as a colorless solid (504 mg, 0.890 mmol, 89%).

R_f = 0.1 (Cyclohexane)

Mp = 101-103 °C

FTIR (film): $\tilde{\nu}$ = 1474.0, 1354.1, 1319.0, 1041.9, 921.1 (O-CH₂-O), 842.1 (Si-(CH₃)₃), 757.8 (C-F) cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.47 (t, 1H, ³J = 8.2 Hz, Ar-H), 7.32 (d, 1H, ³J = 7.9 Hz, Ar-H), 7.10 (d, 1H, ³J = 8.2 Hz, Ar-H), 5.94 (ABq, 2 H, $\Delta\delta_{AB}$ = 0.02, J_{AB} = 1.45 Hz, CH₂), 3.80 (s, 3H, O-CH₃), 0.47 (s, 9H, Si(CH₃)₃), -0.15 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ppm

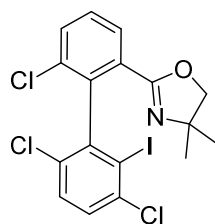
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 158.5 (C_{IV}, C^{Ar}-OMe), 151.6 (C_{IV}, C^{Ar}-O), 151.3 (C_{IV}, C^{Ar}-O), 137.1 (C_{IV}, C^{Ar}), 135.3 (C_{IV}, C^{Ar}), 130.4 (q, ²J = 29.0 Hz, C_{IV}, C^{Ar}-CF₃), 129.4 (CH^{Ar}), 125.6 (C_{IV}, C^{Ar}), 123.7 (q, ¹J = 275.2 Hz, C_{IV}, CF₃), 121.9 (C_{IV}, C^{Ar}), 118.2 (q, ³J = 5.4 Hz, CH^{Ar}), 114.2 (CH^{Ar}), 102.0 (C_{IV}, C-I), 99.8 (O-CH₂-O), 56.2 (O-CH₃), 2.0 (Si(CH₃)₃), -0.8 (Si(CH₃)₃) ppm

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ = -58.87 (s, 3F) ppm

Elemental analysis for C₂₁H₂₆F₃IO₃Si₂ (566.04): calculated C 44.52, H 4.63; found C 44.60, H 4.44.

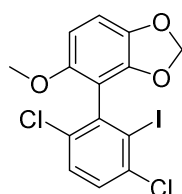
Chiral phase HPLC t_R = 8.35, 9.78 min (Chiralpak IC column, hexane/isopropanol = 99.9/0.1, 0.5 mL.min⁻¹).

4,4-dimethyl-2-(3',6,6'-trichloro-2'-iodo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-4,5-dihydrooxazole (P23)



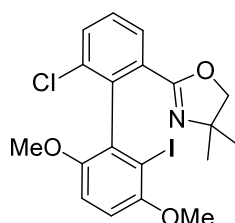
Biaryl **P23** was expected to be formed in the aryne coupling reaction involving 2-(3-chloro-2-iodophenyl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazole (**N04**) and 2-bromo-1,4-dichloro-3-iodobenzene (**A02**) as coupling partners, but no trace of product was detected.

4-(3,6-dichloro-2-iodophenyl)-5-methoxybenzo[d][1,3]dioxole (P24)



Biaryl **P24** was expected to be formed in the aryne coupling reaction involving 4-iodo-5-methoxybenzo[d][1,3]dioxole (**N09**) and 2-bromo-1,4-dichloro-3-iodobenzene (**A02**) as coupling partners, but no trace of product was detected.

2-(6-chloro-2'-iodo-3',6'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazole (P25)

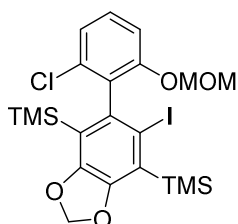


To a stirred solution of 2-(3-chloro-2-iodophenyl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazole (**N04**, 335 mg, 1 mmol) in toluene (0.25 M) at -78 °C was added BuLi (1.57 M, 0.64 mL, 1.00 mmol, 1 equiv.) dropwise. After 30 min stirring at -78 °C, a r.t. solution of 2-bromo-3-iodo-1,4-dimethoxybenzene (**A03**, 343 mg, 1 mmol) in toluene (0.08 M) was cannulated into the first one. The mixture was stirred from -78 °C to r.t. overnight. Following workup and purification from the general procedure, the product was obtained as a yellow oil (263 mg, 0.56 mmol, 56%).

As **P25** was not perfectly pure, and as this was the only experiment performed to synthesize this compound because of solubility issues with **A03**, the physicochemical data were not recorded for **P25**, excluding proton NMR.

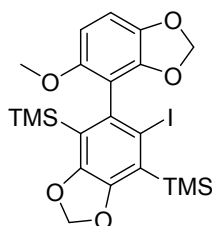
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.81 (dd, 1H, 3J = 7.8 Hz, 4J = 1.2 Hz, Ar-H), 7.57 (dd, 1H, 3J = 8.0 Hz, 4J = 1.1 Hz, Ar-H), 7.36 (t, 1H, 3J = 7.9 Hz, Ar-H), 6.86 (ABq, 2 H, $\Delta\delta_{\text{AB}}$ = 0.06, J_{AB} = 8.9 Hz, Ar-H), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 1.47 (s, 1H, OCH₂), 1.42 (s, 1H, OCH₂), 1.19 (s, 3H, CH₃), 1.12 (s, 3H, CH₃) ppm

(5-(2-chloro-6-(methoxymethoxy)phenyl)-6-iodobenzo[*d*][1,3]dioxole-4,7-diyl)bis(trimethylsilane) (P26)



Biaryl **P26** was expected to be formed in the aryne coupling reaction involving 1-chloro-3-(methoxymethoxy)benzene (**N07**) and (5-bromo-6-iodobenzo[*d*][1,3]dioxole-4,7-diyl)bis(trimethylsilane) (**A01**) as coupling partners, but no trace of product was detected.

(6'-iodo-5-methoxy-[4,5'-bibenzo[*d*][1,3]dioxole]-4',7'-diyl)bis(trimethylsilane) (P27)



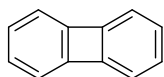
Biaryl **P27** was expected to be formed in the aryne coupling reaction involving 4-iodo-5-methoxybenzo[*d*][1,3]dioxole (**N09**) and (5-bromo-6-iodobenzo[*d*][1,3]dioxole-4,7-diyl)bis(trimethylsilane) (**A01**) as coupling partners, but no trace of product was detected.

VI. Biphenylenes (B)

General procedure for the preparation of biphenylenes

A solution of MeLi (1.5 equiv.) in ether (about 1.5 M) was added dropwise to a stirred solution of the aryne precursor **A** (1 equiv.) in freshly distilled dimethoxymethane (0.25 M) at room temperature. The mixture was stirred for 10 min and was then quenched with water. Anthracene (0.5 equiv.) was added as internal standard and the mixture was extracted with Et₂O. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to give the crude, which was then analyzed in ¹H NMR to determine the yield. The pure biphenylene **B** was then obtained after purification by flash chromatography on silica gel and/or recrystallization in the adapted solvent.

biphenylene (B01)

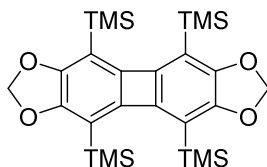


Biphenylene **B01** was prepared according to the general procedure from 2-iodophenyl trifluoromethanesulfonate (**A05**, 352 mg, 1.0 mmol). The yield was calculated to be 73% and the pure product was obtained as colorless needles. Analytical data matched with those previously recorded by Vollhardt *et al.* (compound **2** therein).²⁶⁷

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 6.75-6.71 (m, 4H, Ar-H), 6.65-6.60 (m, 4H, Ar-H) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 151.5 (C_{iv}, C^{Ar}), 128.4 (CH^{Ar}), 117.5 (CH^{Ar}) ppm

4,5,9,10-tetrakis(trimethylsilyl)biphenylene[2,3-*d*:6,7-*d'*]bis([1,3]dioxole) (B02)



Biphenylene **B02** was prepared according to the general procedure from (5-bromo-6-iodobenzo[*d*][1,3]dioxole-4,7-diyl)bis(trimethylsilane) (**A01**, 471 mg, 1.0 mmol). The yield was calculated to be 55% in GCMS using anthracene as internal standard, and the pure product was isolated as orange crystals after recrystallization in EtOH (140 mg, 0.26 mmol, 53%).

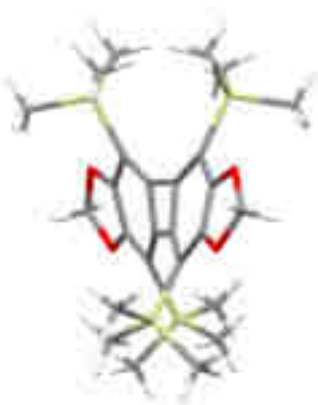
Mp = 280-282 °C

FTIR (film): $\tilde{\nu}$ = 2948.9, 1579.9, 1312.1, 1244.1 (C-Si), 1187.1, 1038.9, 827.8 (Si-(CH₃)₃), 758.0, 633.3, 587.6 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 5.71 (br s, 4H, CH₂), 0.29 (s, 36H, CH₃) ppm

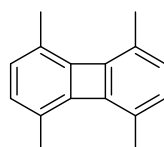
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 154.5 (C_{IV}, C^{Ar}), 148.1 (C_{IV}, C^{Ar}), 115.0 (C_{IV}, C^{Ar}), 99.1 (CH₂), -0.5 (CH₃) ppm

Elemental analysis for C₂₆H₄₀O₄Si₄ (528.20): calculated C 59.04, H 7.62; found C 58.75, H 7.46.



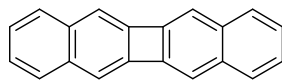
X-ray analysis:

1,4,5,8-tetramethylbiphenylene (B03)



Biphenylene **B03** was expected to be formed in the dimerization reaction, using 2-iodo-3,6-dimethylphenyl trifluoromethanesulfonate (**A10**) as aryne precursor, but no trace of product was detected.

dibenzo[*b,h*]biphenylene (B04)

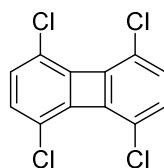


Biphenylene **B04** was prepared according to the general procedure from 3-iodonaphthalen-2-yl trifluoromethanesulfonate (**A11**, 402 mg, 1.0 mmol). The yield was calculated to be 26% and the pure product was isolated as a light yellow powder (20 mg, 0.08 mmol, 16%). Analytical data matched with those previously recorded by Iyoda *et al.* (compound **9** therein).³³⁹

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.62-7.58 (m, 4H, Ar-H), 7.35-7.31 (m, 4H, Ar-H), 7.27 (s, 4H, Ar-H) ppm

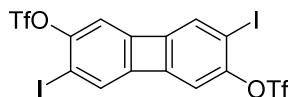
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 146.6 (C_{IV}, C^{Ar}), 135.5 (C_{IV}, C^{Ar}), 129.0 (CH^{Ar}), 126.5 (CH^{Ar}), 117.3 (CH^{Ar}) ppm

1,4,5,8-tetrachlorobiphenylene (B05)



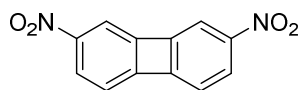
Biphenylene **B05** was expected to be formed in the dimerization reaction, using 3,6-dichloro-2-iodophenyl trifluoromethanesulfonate (**A12**) as aryne precursor, but no trace of product was detected.

3,7-diiodobiphenylene-2,6-diyl bis(trifluoromethanesulfonate) (B06)



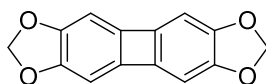
Biphenylene **B06** was expected to be formed in the dimerization reaction, using 2,5-diiodo-1,4-phenylene bis(trifluoromethanesulfonate) (**A13**) as aryne precursor, but no trace of product was detected.

2,7-dinitrobiphenylene (B07)



Biphenylene **B07** was expected to be formed in the dimerization reaction, using 2-bromo-4-nitrophenyl trifluoromethanesulfonate (**A14**) as aryne precursor, but no trace of product was detected.

biphenyleno[2,3-*d*:6,7-*d'*]bis([1,3]dioxole) (B08)

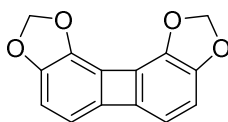


Biphenylene **B08** was prepared according to the general procedure from 6-iodobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl trifluoromethanesulfonate (**A15**, 396 mg, 1.0 mmol). The yield was calculated to be 27% but the pure product could not be isolated yet. Therefore, the physicochemical data are not available yet.

$R_f = 0.15$ (cyclohexane/DCM = 8/2)

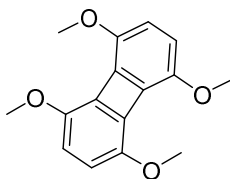
$^1\text{H NMR}$ (C_6D_6 , 400 MHz): $\delta = 5.95$ (s, 4H), 5.18 (s, 4H) ppm

biphenyleno[1,2-*d*:7,8-*d'*]bis([1,3]dioxole) (B09)



Biphenylene **B09** was expected to be formed in the dimerization reaction, using 4-iodobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl trifluoromethanesulfonate (**A16**) as aryne precursor, but no trace of product was detected.

1,4,5,8-tetramethoxybiphenylene (B10)



Biphenylene **B10** was prepared according to the general procedure from 2-iodo-3,6-dimethoxyphenyl trifluoromethanesulfonate (**A17**, 412 mg, 1.0 mmol). The yield was calculated to be 34% and the pure product was isolated as yellow needles after recrystallization in EtOH.

R_f = 0.50 (DCM)

Mp = 140-142 °C

FTIR (film): $\tilde{\nu}$ = 2836.6, 1594.2, 1492.2, 1272.9 (C-O), 1265.0 (C-O), 1159.8, 1049.9, 790.1, 776.3 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 6.39 (s, 4H, Ar-H), 3.82 (s, 12 H, Ar-H) ppm

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 144.7 (C_{IV} , C-OMe), 130.4 (C_{IV} , C^{Ar}), 119.1 (CH^{Ar}), 57.3 (OCH_3) ppm

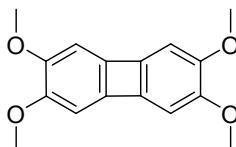
Elemental analysis for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (272.10): calculated C 70.58, H 5.92; found C 70.48, H 5.96.



X-ray analysis:



2,3,6,7-tetramethoxybiphenylene (B11)



Biphenylene **B11** was prepared according to the general procedure from 2-iodo-4,5-dimethoxyphenyl trifluoromethanesulfonate (**A18**, 412 mg, 1.0 mmol). The yield was calculated to be 9% and the pure product was isolated as yellow specks after recrystallization in a cyclohexane/EtOH mixture. Physicochemical are still being recorded for this molecule. NMR analysis gave strangely broad peaks in both proton and carbon.

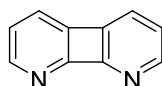
$R_f = 0.17$ (DCM)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 6.32$ (s, 4H, Ar-H), 3.80 (s, 12H, OCH_3) ppm

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 147.9, 143.1, 105.6, 56.98$ (OCH_3) ppm

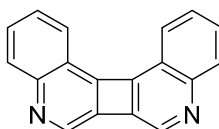
Elemental analysis for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (272.10): calculated C 70.58, H 5.92; found C 70.33, H 5.94.

cyclobuta[1,2-*b*:4,3-*b'*]dipyridine (B12)



Biphenylene **B12** was expected to be formed in the dimerization reaction, using 2-iodopyridin-3-yl trifluoromethanesulfonate (**A19**) as aryne precursor, but no trace of product was detected.

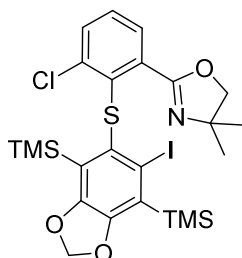
cyclobuta[1,2-*c*:4,3-*c'*]diquinoline (B13)



Biphenylene **B13** was expected to be formed in the dimerization reaction, using 3-iodoquinolin-4-yl trifluoromethanesulfonate (**A20**) as aryne precursor, but no trace of product was detected.

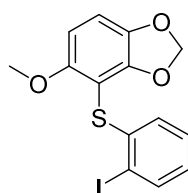
VII. Thioethers (S)

2-(3-chloro-2-((6-iodo-4,7-bis(trimethylsilyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)thio)phenyl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazole (S06)



Thioether **S06** was formed in the same reaction condition as **P06** but was not isolated in its pure form because of purification issues. Only clues observed in ^1H NMR (same number of signals and small chemical shifts) and LCMS ($[\text{M}_{\text{P06}}+32]$) were noticed for this compound.

4-((2-iodophenyl)thio)-5-methoxybenzo[d][1,3]dioxole (S16)



Thioether **S16** was prepared according to the general procedure of aryne coupling from 4-iodo-5-methoxybenzo[d][1,3]dioxole (**N09**, 278 mg, 1 mmol) and 2-bromoiodobenzene (**A07**, 283 mg, 1 mmol), using toluene as solvent and performing the halogen/lithium exchange at 0 °C for 30 minutes with BuLi. This reaction was performed in the presence of Tomioka's diether (**L07**, 242 mg, 1 mmol, 1 equiv.) as chiral ligand. The pure product was obtained as a colorless solid (24 mg, 0.062 mmol, 6%).

R_f = 0.18 (Cyclohexane/AcOEt: 95/5)

Mp = 129-131 °C

FTIR (film): $\tilde{\nu}$ = 1567.0, 1461.3, 1436.3, 1424.4, 1319.6, 1260.9 (C-OMe), 1166.7, 1116.1, 1096.6, 1036.7, 1019.2, 799.9, 781.9, 744.7, 722.9 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.76 (dd, 1H, 3J = 7.8 Hz, 4J = 1.3 Hz, Ar-H), 7.14 (ddd, 1H, 3J = 8.0 Hz, 3J = 7.3 Hz, 4J = 1.4 Hz, Ar-H), 6.85 (d, 1H, 3J = 8.5 Hz, Ar-H), 6.80 (td, 1H, 3J = 7.6 Hz, 4J = 1.4 Hz, Ar-H), 6.68 (dd, 1H, 3J = 8.0 Hz, 4J = 1.5 Hz, Ar-H), 6.40 (d, 1H, 3J = 8.6 Hz, Ar-H), 5.96 (s, 2H, O-CH₂-O), 3.76 (s, 3H, OCH₃) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 155.5 (C_{IV}, C^{Ar}), 151.0 (C_{IV}, C^{Ar}), 142.1 (C_{IV}, C^{Ar}), 141.3, (C_{IV}, C^{Ar}), 139.4 (CH^{Ar}), 128.5 (CH^{Ar}), 126.4 (CH^{Ar}), 126.0 (CH^{Ar}), 109.4 (CH^{Ar}), 103.1 (CH^{Ar}), 102.7 (C_{IV}, C^{Ar}), 102.0 (O-CH₂-O), 95.7 (C_{IV}, C-I), 56.9 (O-CH₃) ppm

HRMS (ESI) for [M+Na]⁺ (C₁₄H₁₁INaO₃S): calculated 408.9344; found 408.9366

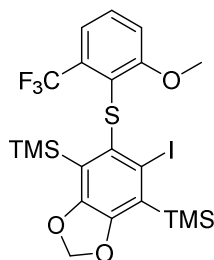
X-ray analysis:

Abnormal top part due to crystal disorder



Well defined bottom –S-Ph-I part

(5-iodo-6-((2-methoxy-6-(trifluoromethyl)phenyl)thio)benzo[d][1,3]dioxole-4,7-diyl)bis(trimethylsilane) (S22)



Thioether **S22** was prepared according to the general procedure of aryne coupling from 2-bromo-1-(trifluoromethyl)-3-methoxybenzene (**N11**, 255 mg, 1 mmol) and (5-bromo-6-iodobenzo[d][1,3]dioxole-4,7-diyl)bis(trimethylsilane) (**A01**, 471 mg, 1 mmol), using toluene as solvent and performing the halogen/lithium exchange at 0 °C for 15 minutes with BuLi, in presence of (1S,2S)-1,2-dimethoxycyclohexane (144 mg, 1 mmol, 1 equiv.). The pure product was obtained as a light yellow solid (68 mg, 0.11 mmol, 11%).

R_f = 0.32 (Cyclohexane/AcOEt 95/5)

Mp = 173-174 °C

FTIR (film): $\tilde{\nu}$ = 1358.6, 1316.0, 1248.2 (C-OMe), 1131.5, 1038.1, 920.7 (O-CH₂-O), 843.2 (Si-(CH₃)₃) cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.33 (d, 1H, ³J = 7.9 Hz, Ar-H), 7.22 (d, 1H, ³J = 8.0 Hz, Ar-H), 6.88 (d, 1H, ³J = 8.4 Hz, Ar-H), 5.88 (s, 2H, CH₂), 3.32 (s, 3H, O-CH₃), 0.41 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.39 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 158.2 (C_{IV}, C^{Ar}-OMe), 151.9 (C_{IV}, C^{Ar}-O), 151.8 (C_{IV}, C^{Ar}-O), 137.1 (C_{IV}, C^{Ar}), 129.3 (q, ²J = 30.5 Hz, C_{IV}, C^{Ar}-CF₃), 127.1 (C_{IV}, C^{Ar}), 126.6 (CH^{Ar}), 126.2 (C_{IV}, C^{Ar}), 126.0 (C_{IV}, C^{Ar}), 123.9 (q, ¹J = 274.8 Hz, C_{IV}, CF₃), 119.7 (q, ³J = 6.0 Hz, CH^{Ar}), 115.2 (CH^{Ar}), 106.0 (C_{IV}, C-I), 99.7 (O-CH₂-O), 55.8 (O-CH₃), 2.2 (Si(CH₃)₃), 2.1 (Si(CH₃)₃) ppm

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ = -60.55 (s, 3F) ppm

HRMS (ESI) for [M]⁺ (C₂₁H₂₆F₃IO₃SSi₂): calculated 598.0113; found 598.0132

VIII. Other molecules

(1R,2S,5R)-(-)-menthyl-(S)-p-toluenesulfinate (01) was prepared according to the procedure published by Solladié *et al.*³⁴⁰

(-)-steganacin (02) see our previously published work and references therein¹⁵⁸

(R_a)-6-(6-(((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2,3,4-trimethoxyphenyl)-2H-benzo[d][1,3]dioxole-5-carbaldehyde (03) was synthesized according to our previously published procedure¹⁵⁸

5-bromobenzo[d][1,3]dioxole (04) was commercially available

3,4,5-trimethoxybenzoic acid (05) was commercially available

3-chlorobenzoic acid (06) was commercially available

3-chlorobenzoyl chloride (07) was prepared according to the procedure published by Meyers *et al.*⁶³

3-chloro-N-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)benzamide (08) was prepared according to the procedure published by Meyers *et al.*⁶³

3-chloro-N-(1-chloro-2-methylpropan-2-yl)benzamide (09) was prepared according to the procedure published by Meyers *et al.*⁶³

2-(3-chlorophenyl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazole (10) was prepared according to the procedure published by Meyers *et al.*⁶³

2-bromopyridine (11) was commercially available

1-bromo-3-chloro-2-iodobenzene (12) was prepared according to the procedure published by Schlosser *et al.*¹³⁴

(3-chlorophenyl)boronic acid (13) was commercially available

2-(3-chlorophenyl)pyridine (14) was prepared according to the procedure published by Mongin *et al.*¹⁹⁰

3-chlorophenol (15) was commercially available

1-chloro-3-methoxybenzene (16) was prepared according to the procedure published by Zarantonello, Cardullo *et al.*³⁴¹

sesamol (17) was commercially available

5-methoxybenzo[d][1,3]dioxole (18) was prepared according to the procedure published by Schuda *et al.*³⁴²

3-(trifluoromethyl)phenol (19) was commercially available

1-(trifluoromethyl)-3-(methoxymethyl)benzene (20) was prepared according to a procedure inspired from Sakaguchi, Ohfuné *et al.*³⁴³

4-(trifluoromethyl)-1-iodo-2-(methoxymethoxy)benzene (21) was formed in many metalation reactions involving **20** and was characterized in GCMS and NMR, in accordance with the physicochemical data previously reported by Rawal *et al.*³⁴⁴

1-(trifluoromethyl)-3-methoxybenzene (22) was prepared with the same procedure as **16** but using **19** as starting material.

4-(trifluoromethyl)-1-iodo-2-methoxybenzene (23) was formed in many metalation reactions involving **22** and was characterized in GCMS and NMR, in accordance with the physicochemical data previously reported by Mikami *et al.*³⁴⁵

1-bromo-2-(trifluoromethyl)benzene (24) was commercially available

5-bromo-6-iodobenzo[*d*][1,3]dioxole (25) was synthesized according to our previously published procedure¹⁵⁵

2-bromo-1,4-dichlorobenzene (26) was commercially available

2-bromo-1,4-dimethoxybenzene (27) was commercially available

2-bromophenol (28) was commercially available

4-chloro-benzenesulfonyl chloride (29) was commercially available

2-iodophenol (30) was commercially available

***rac-trans*-cyclohexane-1,2-diamine (31)** was commercially available

***rac*-1,1'-binaphthalene-2,2'-diamine (32)** was commercially available

2,2-dimethylmalonic acid (33) was commercially available

2,2-dimethylmalonyl dichloride (34) was prepared according to the procedure published by Zhong, Bian *et al.*¹⁹⁶

***N*¹,*N*³-bis((*S*)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-2,2-dimethylmalonamide (35)** was prepared according to the procedure published by Zhong, Bian *et al.*¹⁹⁶

(*R,R*)-hydrobenzoin (36) was commercially available

(1*S*,2*S*)-1,2-cyclohexanediol (37) was prepared according to the procedure published by Joshi *et al.*¹⁹⁷

(1S,2S)-2-hydroxycyclohexyl (S)-2-acetoxy-2-phenylacetate (38) was prepared according to the procedure published by Joshi *et al.*¹⁹⁷

2-(trifluoromethyl)benzaldehyde (39) was synthesized from **N02** by iodine/lithium exchange and electrophilic trap with DMF to study its metalation conditions. Physicochemical data were identical to the commercially available reference compound.

2-methoxybenzaldehyde (40) was synthesized from **N03** by iodine/lithium exchange and electrophilic trap with DMF to study its metalation conditions. Physicochemical data were identical to the commercially available reference compound.

1,2-diiodobenzene (41) was formed in various aryne coupling reactions. Its physicochemical data matched with those of the commercially available reference compound.

2-bromo-1,4-dichlorobenzene (42) was identified as a side product in aryne coupling reactions involving **A03** as aryne precursor. Its physicochemical data matched with those of the commercially available reference compound.

2-(2-bromo-3-chlorophenyl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazole (43) was identified as a side product in aryne coupling reactions involving **N04** as pronucleophile. It was not isolated in its pure form because of purification issues. Only clues observed in ¹H NMR (same signals as **N04** with small chemical shifts in ¹H NMR) and GCMS (molecular peak *m/z* = 289.0, with an isotopic pattern matching with a bromine containing molecule) were noticed for this compound.

2,3-diiodo-1,4-dimethoxybenzene (44) was identified as a side product in aryne coupling reactions involving **A03** as aryne precursor. It was not isolated in its pure form because of purification issues. Only clues observed in ¹H NMR (same signals as **A03** with small chemical shifts in ¹H NMR) and GCMS (molecular peak *m/z* = 389.9) were noticed for this compound.

2,3-dibromo-1,4-dimethoxybenzene (45) was identified as a side product in aryne coupling reactions involving **A03** as aryne precursor. It was not isolated in its pure form because of purification issues. Only clues observed in ¹H NMR (same signals as **A03** with small chemical shifts in ¹H NMR) and GCMS (molecular peak *m/z* = 295.9, with an isotopic pattern matching with a molecule containing two bromines) were noticed for this compound.

triphenylene (46) was identified as a side product in various dimerization reactions of benzyne. Its physicochemical data matched with those of the commercially available reference compound.

byphenyl (47) was identified as a side product in various dimerization reactions of benzyne. Its physicochemical data matched with those of the commercially available reference compound.

1,4-dimethyl-1,4-dihydro-1,4-epoxynaphthalene (48) was formed in various reaction in order to prove the formation of benzyne, which is then trapped by 2,5-dimethylfuran. Physicochemical data were identical to those previously reported by Xia, Jiang *et al.*²⁰¹

2,5-dimethylphenol (49) was commercially available

2,5-dimethylphenyl *N,N*-diethylcarbamate (50) see 2-iodo-3,6-dimethylphenyl trifluoromethanesulfonate (**A10**)

2-iodo-3,6-dimethylphenol (51) see 2-iodo-3,6-dimethylphenyl trifluoromethanesulfonate (**A10**)

2,5-dimethylphenyl trifluoromethanesulfonate (52) is thought to be formed in dimerization reactions involving **A10** as aryne precursor. It was only detected as a trace compound in GCMS analysis (molecular peak $m/z = 254$, with a $m/z = 121$ fragment that matched with the corresponding phenol radical anion)

2-methoxynaphthalene (53) was commercially available

2-iodo-3-methoxynaphthalene (54) was prepared according to the procedure published by Yoshida, Hosoya *et al.*³³¹

2-hydroxy-3-iodonaphthalene (55) was prepared according to the procedure published by Yoshida, Hosoya *et al.*³³¹

naphthalen-2-yl trifluoromethanesulfonate (56) is thought to be formed in dimerization reactions involving **A11** as aryne precursor. It was only detected as a trace compound in GCMS analysis (molecular peak $m/z = 276$, with a $m/z = 143$ fragment that matched with the corresponding phenol radical anion)

2,5-dichlorophenol (57) was commercially available

1,4-dichloro-2-(methoxymethoxy)benzene (58) see 3,6-dichloro-2-iodophenyl trifluoromethanesulfonate (**A12**)

1,4-dichloro-2-iodo-3-(methoxymethoxy)benzene (59) see 3,6-dichloro-2-iodophenyl trifluoromethanesulfonate (**A12**)

2,5-diiodobenzene-1,4-diol (60) was commercially available

2-bromo-4-nitrophenol (61) was commercially available

6-iodobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-ol (62) was not isolated because of stability issues,³¹⁶ despite various attempts of iodination of sesamol **17**

[4,4'-bibenzo[*d*][1,3]dioxole]-5,5'-diol (63) was formed during the expected synthesis of **A15** *via* **62**. As the aim was to avoid treatments and purifications because of stability issues with **62**, it was not isolated in its pure form.

[4,4'-bibenzo[d][1,3]dioxole]-5,5'-diyl bis(trifluoromethanesulfonate) (64)

NIS (12.4 g, 55.0 mmol, 1.1 equiv.) was added portionwise to a stirred solution of sesamol (**17** 6.91 g, 50.0 mmol, 1 equiv.) in acetonitrile (50 mL). After 1.5 h stirring, the mixture was quenched with saturated aq. Na₂S₂O₃ and then extracted with AcOEt. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum to give the crude as a black oil, which was diluted in DCM (70 mL). The mixture was cooled down to 0 °C, then pyridine (6.86 mL, 84.8 mmol, 4 equiv.) and triflic anhydride (4.3 mL, 25.5 mmol, 1.2 equiv.) were successively added dropwise under Argon. The mixture was stirred for 30 min, allowing the temperature to reach r.t. After being directly concentrated under vacuum, the residue was taken up in saturated aq. CuSO₄ and then extracted with ether. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum to give the crude product, which was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with a cyclohexane/DCM mixture). The pure product was obtained as colorless needles (3.86 g, 7.17 mmol, 29% over 2 steps) after recrystallization in ethanol.

R_f = 0.698 (DCM)

Mp = 112-113 °C

FTIR (film): $\tilde{\nu}$ = 1477.7, 1421.0, 1246.6, 1208.2 (S=O), 1137.4, 1036.2, 861.4 (O-CH₂-O), 605.0 cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 6.85 (s, 2H, Ar-H), 6.80 (s, 2H, Ar-H), 6.11 (s, 4H, CH₂) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 149.0 (C_{IV}, C^{Ar}), 147.6 (C_{IV}, C^{Ar}), 140.8 (C_{IV}, C^{Ar}), 122.7 (C_{IV}, C^{Ar}), 118.5 (q, ¹J = 320.6 Hz, C_{IV}, CF₃), 110.9 (CH^{Ar}), 103.3 (CH^{Ar}), 103.0 (O-CH₂-O) ppm

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ = -72.98 (s, 3F) ppm

HRMS (ESI) for [M+Na]⁺ (C₁₆H₈F₆NaO₁₀S₂): calculated 560.9355; found 560.9340

Elemental analysis for C₁₆H₈F₆O₁₀S₂ (537.95): calculated C 35.70, H 1.50; found C 35.65, H 1.48.

tert-Butyl(6-iodobenzo[d][1,3]dioxol-5-yloxy)dimethylsilane (65) was prepared according to the procedure published by Poli *et al.*³¹⁶

tert-Butyl(6-iodobenzo[d][1,3]dioxol-5-yloxy)dimethylsilane (66) was prepared according to the procedure published by Poli *et al.*³¹⁶

benzo[d][1,3]dioxol-5-yl trifluoromethanesulfonate (67) was prepared according to the procedure published by Stille *et al.*³⁴⁶

6-(trimethylsilyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl trifluoromethanesulfonate (68) was commercially available

2,5-dimethoxyphenol (69) see 2-iodo-3,6-dimethoxyphenyl trifluoromethanesulfonate (**A17**)

1,4-dimethoxy-2-(methoxymethoxy)benzene (70) see 2-iodo-3,6-dimethoxyphenyl trifluoromethanesulfonate (**A17**)

2-iodo-1,4-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzene (71) see 2-iodo-3,6-dimethoxyphenyl trifluoromethanesulfonate (**A17**)

4,5-dimethoxy-2-(trimethylsilyl)phenyl trifluoromethanesulfonate (72) was commercially available

2-iodopyridin-3-ol (73) was commercially available

3-iodoquinolin-4-ol (74) was commercially available

Références bibliographiques

- 1 J. D. Roberts, H. E. Simmons, L. A. Carlsmith, C. W. Vaughan, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3290.
- 2 R. Stoermer, B. Kahlert, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1902**, *35*, 1633.
- 3 H. H. Wenk, M. Winkler, W. Sander, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 502.
- 4 G. Wittig, *Naturwissenschaften* **1942**, *30*, 696.
- 5 J. F. Bunnett, R. E. Zahler, *Chem. Rev.* **1951**, *49*, 273.
- 6 G. Wittig, L. Pohmer, *Angew. Chem.* **1955**, *67*, 348.
- 7 R. S. Berry, G. N. Spokes, M. Stiles, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3570.
- 8 M. E. Schafer, R. S. Berry, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4497.
- 9 R. S. Berry, J. Clardy, M. E. Schafer, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2738.
- 10 O. L. Chapman, C. C. Chang, J. Kolc, N. R. Rosenquist, H. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6586.
- 11 J. G. Radziszewski, B. A. Hess, R. Zahradnik, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 52.
- 12 J. G. Radziszewski, J. Waluk, P. Kaszynski, J. Spanget-Larsen, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 6730.
- 13 A. M. Orendt, J. C. Facelli, J. G. Radziszewski, W. J. Horton, D. M. Grant, J. Michl, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 846.
- 14 D. G. Leopold, A. E. Miller, W. C. Lineberger, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1379.
- 15 P. G. Wenthold, R. R. Squires, W. C. Lineberger, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5279.
- 16 H. Jiao, P. von R. Schleyer, R. Warmuth, K. N. Houk, B. R. Beno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2761.
- 17 R. Warmuth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1347.
- 18 N. Pavliček, B. Schuler, S. Collazos, N. Moll, D. Pérez, E. Guitián, G. Meyer, D. Peña, L. Gross, *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 623.
- 19 *Arene chemistry: reaction mechanisms and methods for aromatic compounds*, ed. by Jacques Mortier, Wiley, Hoboken, **2016**.
- 20 E. K. Fields, S. Meyerson, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3307.
- 21 G. Wittig, R. W. Hoffmann, *Org. Synth.* **1967**, *47*, 4.
- 22 C. D. Campbell, C. W. Rees, *J. Chem. Soc. C*, **1969**, 742.
- 23 L. Friedman, F. M. Logullo, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1549.
- 24 F. M. Logullo, A. H. Seitz, L. Friedman, *Org. Synth.* **1968**, *48*, 12.
- 25 E. Le Goff, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3786.
- 26 R. W. Franck, K. Yanagi, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5814.
- 27 R. Sanz, *Org. Prep. Proced. Int.* **2008**, *40*, 215.
- 28 Y. Himeshima, T. Sonoda, H. Kobayashi, *Chem. Lett.* **1983**, *12*, 1211.
- 29 T. Kitamura, M. Yamane, K. Inoue, M. Todaka, N. Fukatsu, Z. Meng, Y. Fujiwara, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11674.
- 30 T. Ikawa, S. Masuda, H. Nakajima, S. Akai, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4242.
- 31 F. I. M. Idiris, C. R. Jones, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 9044.
- 32 J. A. Kampmeier, E. Hoffmeister, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3787.
- 33 K. Miyawaki, R. Suzuki, T. Kawano, I. Ueda, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3943.
- 34 A. Z. Bradley, R. P. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9917.
- 35 T. R. Hoye, B. Baire, D. Niu, P. H. Willoughby, B. P. Woods, *Nature* **2012**, *490*, 208.
- 36 W. Li, L. Zhou, J. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 1558.
- 37 O. J. Diamond, T. B. Marder, *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 891.
- 38 N. G. Rondan, L. N. Domelsmith, K. N. Houk, A. T. Bowne, R. H. Levin, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3237.
- 39 R. W. Strozier, P. Caramella, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1340.
- 40 H. Pellissier, M. Santelli, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 701.
- 41 T. Hosoya, T. Hasegawa, Y. Kuriyama, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Synlett* **1995**, 177.

- 42 K. Okuma, S. Sonoda, Y. Koga, K. Shioji, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2997.
- 43 H. Yoshida, M. Watanabe, H. Fukushima, J. Ohshita, A. Kunai, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4049.
- 44 A. K. Sadana, R. K. Saini, W. E. Billups, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1539.
- 45 F. Toda, P. Garratt, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1685.
- 46 H. Hussain, E. Kianmehr, T. Durst, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2245.
- 47 T. Kitamura, N. Fukatsu, Y. Fujiwara, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8579.
- 48 T. Matsumoto, T. Sohma, S. Hatazaki, K. Suzuki, *Synlett* **1993**, 843.
- 49 A. V. Dubrovskiy, N. A. Markina, R. C. Larock, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 191.
- 50 T. Roy, A. T. Biju, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 2580.
- 51 A. Genot, J. C. Florent, C. Monneret, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1057.
- 52 J. W. Davies, M. L. Durrant, M. P. Walker, D. Belkacemi, J. R. Malpass, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 861.
- 53 M. E. Hayes, H. Shinokubo, R. L. Danheiser, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3917.
- 54 S. S. Bhojgude, A. Bhunia, A. T. Biju, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1658.
- 55 T. T. Jayanth, M. Jeganmohan, M.-J. Cheng, S.-Y. Chu, C.-H. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2232.
- 56 R. Karmakar, A. Le, P. Xie, Y. Xia, D. Lee, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4168.
- 57 N. F. Fine Nathel, L. A. Morrill, H. Mayr, N. K. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10402.
- 58 Z. Liu, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3198.
- 59 H. Yoshida, S. Sugiura, A. Kunai, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2767.
- 60 T. Hamura, Y. Ibusuki, K. Sato, T. Matsumoto, Y. Osamura, K. Suzuki, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3551.
- 61 J. M. Medina, J. L. Mackey, N. K. Garg, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15798.
- 62 S. Mirzaei, H. Khosravi, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3362.
- 63 P. D. Pansegrau, W. F. Rieker, A. I. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7178.
- 64 T. Ikawa, T. Nishiyama, T. Shigeta, S. Mohri, S. Morita, S. Takayanagi, Y. Terauchi, Y. Morikawa, A. Takagi, Y. Ishikawa, S. Fujii, Y. Kita, S. Akai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5674.
- 65 A. Bhunia, S. R. Yetra, A. T. Biju, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3140.
- 66 D. Peña, S. Escudero, D. Pérez, E. Guitián, L. Castedo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2659.
- 67 D. Pérez, D. Peña, E. Guitián, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5981.
- 68 D. Wu, H. Ge, S. H. Liu, J. Yin, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 22727.
- 69 J.-C. Hsieh, D. K. Rayabarapu, C.-H. Cheng, *Chem. Commun.* **2004**, 532.
- 70 D. Pena, D. Pérez, E. Guitián, L. Castedo, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5827.
- 71 I. Quintana, A. J. Boersma, D. Peña, D. Pérez, E. Guitián, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3347.
- 72 Z. Qiu, Z. Xie, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5729.
- 73 E. Yoshikawa, Y. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 173.
- 74 *Modern Arylation Methods*, ed. by Lutz Ackermann, Wiley, Weinheim, **2009**.
- 75 M. Feng, X. Jiang, *Synthesis* **2017**, *49*, 4414.
- 76 R. Karmakar, D. Lee, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4459.
- 77 G. Fang, X. Bi, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 8124.
- 78 J. Shi, Y. Li, Y. Li, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 1707.
- 79 T. K. Shah, J. M. Medina, N. K. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 4948.
- 80 A. E. Goetz, T. K. Shah, N. K. Garg, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 34.
- 81 C. Wu, F. Shi, *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 116.
- 82 S. Sörgel, C. Azap, H.-U. Reißig, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4405.
- 83 I. Larrosa, M. I. Da Silva, P. M. Gómez, P. Hannen, E. Ko, S. R. Lenger, S. R. Linke, A. J. P. White, D. Wilton, A. G. M. Barrett, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14042.
- 84 Y. Sato, T. Tamura, A. Kinbara, M. Mori, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 647.
- 85 C. M. Gampe, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3766.
- 86 P. M. Tadross, B. M. Stoltz, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3550.

- 87 F. Ullmann, J. Bielecki, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1901**, *34*, 2174.
- 88 R. Fittig, *Ann. Chem. Pharm.* **1862**, *121*, 361.
- 89 S. Pieraccini, S. Masiero, A. Ferrarini, G. Piero Spada, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 258.
- 90 J.-S. Wu, S.-W. Cheng, Y.-J. Cheng, C.-S. Hsu, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 1113.
- 91 G. Bringmann, T. Gulder, T. A. M. Gulder, M. Breuning, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 563.
- 92 M. C. Kozlowski, B. J. Morgan, E. C. Linton, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3193.
- 93 S. R. LaPlante, L. D. Fader, K. R. Fandrlick, D. R. Fandrlick, O. Hucke, R. Kemper, S. P. Miller, P. J. Edwards, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7005.
- 94 G. Bringmann, A. J. Price Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384.
- 95 J. M. Brunel, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857.
- 96 D. Zhang, Q. Wang, *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *286*, 1.
- 97 J.-P. Genet, T. Ayad, V. Ratovelomanana-Vidal, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2824.
- 98 E. Kumarasamy, R. Raghunathan, M. P. Sibi, J. Sivaguru, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 11239.
- 99 F. Leroux, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 644.
- 100 L. Lunazzi, M. Mancinelli, A. Mazzanti, S. Lepri, R. Ruzziconi, M. Schlosser, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1847.
- 101 E. Masson, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2859.
- 102 E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, *Stereochemistry of organic compounds*, Wiley, New York, **1994**.
- 103 M. McCarthy, P. J. Guiry, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3809.
- 104 W. Fu, W. Tang, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 4814.
- 105 I. Cepanec, *Synthesis of biaryls*, Elsevier, New York, **2004**.
- 106 J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.
- 107 H. Aldemir, R. Richarz, T. A. M. Gulder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8286.
- 108 L. Schulz, M. Enders, B. Elsler, D. Schollmeyer, K. M. Dyballa, R. Franke, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 4877.
- 109 T. W. Wallace, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3197.
- 110 J. Wencel-Delord, A. Panossian, F. R. Leroux, F. Colobert, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3418.
- 111 Y.-B. Wang, B. Tan, *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 534.
- 112 P. Renzi, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 4506.
- 113 P. Loxq, E. Manoury, R. Poli, E. Deydier, A. Labande, *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *308*, 131.
- 114 H. Yang, X. Yang, W. Tang, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 6143.
- 115 Q. Perron, A. Alexakis, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2611.
- 116 S. Staniland, B. Yuan, N. Giménez-Agulló, T. Marcelli, S. C. Willies, D. M. Grainger, N. J. Turner, J. Clayden, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13084.
- 117 G. Ma, M. P. Sibi, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 11644.
- 118 W. K. Lee, Y. S. Park, P. Beak, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 224.
- 119 J. Clayden, S. P. Fletcher, J. J. W. McDouall, S. J. M. Rowbottom, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5331.
- 120 A. J. Meyers, T. D. Nelson, H. Moorlag, D. J. Rawson, A. Meier, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4459.
- 121 Y. Zhang, S.-M. Yeung, H. Wu, D. P. Heller, C. Wu, W. D. Wulff, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1813.
- 122 A. Link, C. Sparr, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 3804.
- 123 B. Zilate, A. Castrogiovanni, C. Sparr, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 2981.
- 124 M. Amatore, C. Aubert, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 265.
- 125 K. Tanaka, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 508.
- 126 C. K. De, F. Pesciaoli, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9293.
- 127 G.-Q. Li, H. Gao, C. Keene, M. Devonas, D. H. Ess, L. Kürti, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7414.

- 128 T. Osa, Y. Kashiwagi, Y. Yanagisawa, J. M. Bobbitt, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2535.
- 129 Y. Yang, J. Lan, J. You, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8787.
- 130 ICH guideline Q3D (R1) on elemental impurities EMA/CHMP/ICH/353369/2013.
- 131 H. Miyamoto, C. Sakumoto, E. Takekoshi, Y. Maeda, N. Hiramoto, T. Itoh, Y. Kato, *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1054.
- 132 G. Szczepaniak, A. Ruszczynska, K. Kosiński, E. Bulska, K. Grela, *Green Chem.* **2018**, *20*, 1280.
- 133 J.-A. García-López, M. F. Greaney, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 6766.
- 134 F. Leroux, M. Schlosser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4272.
- 135 F. R. Leroux, L. Bonnafoux, C. Heiss, F. Colobert, D. A. Lanfranchi, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2705.
- 136 H. Gilman, B. Gaj, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 447.
- 137 G. Wittig, G. Pieper, G. Fuhrmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1940**, *73*, 1193.
- 138 J. Gorecka-Kobylnska, M. Schlosser, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 222.
- 139 L. Bonnafoux, R. Gramage-Doria, F. Colobert, F. R. Leroux, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11008.
- 140 L. Bonnafoux, F. R. Leroux, F. Colobert, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1278.
- 141 A. Berthelot-Bréhier, A. Panossian, F. Colobert, F. R. Leroux, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 634.
- 142 M. J. Fer, J. Cinqualbre, J. Bortoluzzi, M. Chessé, F. R. Leroux, A. Panossian, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4545.
- 143 A. Panossian, F. R. Leroux, *Chim. Int. J. Chem.* **2016**, *70*, 43.
- 144 F. R. Leroux, A. Panossian, D. Augros, *Comptes Rendus Chim.* **2017**, *20*, 682.
- 145 V. Diemer, A. Berthelot, J. Bayardon, S. Jugé, F. R. Leroux, F. Colobert, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6117.
- 146 J. Clayden, *Organolithiums: selectivity for synthesis*, Pergamon, Amsterdam/Boston, **2002**.
- 147 *Organolithiums in Enantioselective Synthesis*, ed. by David M. Hodgson, Springer, Heidelberg, **2003**.
- 148 *Lithium Compounds in Organic Synthesis*, ed. by Renzo Luisi, Vito Capriati, Wiley, Weinheim, **2014**.
- 149 J. Clayden, P. M. Kubinski, F. Sammiceli, M. Helliwell, L. Diorazio, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4387.
- 150 F. R. Leroux, A. Berthelot, L. Bonnafoux, A. Panossian, F. Colobert, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14232.
- 151 J. L. García Ruano, L. Marzo, V. Marcos, C. Alvarado, J. Alemán, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9775.
- 152 Y. Arroyo, M. A. Sanz-Tejedor, A. Parra, J. L. García Ruano, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5314.
- 153 N. Le Fur, L. Mojovic, N. Plé, A. Turck, V. Reboul, P. Metzner, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2609.
- 154 S. Ogawa, N. Furukawa, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5723.
- 155 B. Yalcouye, A. Berthelot-Bréhier, D. Augros, A. Panossian, S. Choppin, M. Chessé, F. Colobert, F. R. Leroux, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 725.
- 156 D. Augros, B. Yalcouye, A. Berthelot-Bréhier, M. Chessé, S. Choppin, A. Panossian, F. R. Leroux, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5208.
- 157 Travaux non publiés.
- 158 D. Augros, B. Yalcouye, S. Choppin, M. Chessé, A. Panossian, F. R. Leroux, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 497.
- 159 H. Abe, S. Takeda, T. Fujita, K. Nishioka, Y. Takeuchi, T. Harayama, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2327.
- 160 S. Takeda, H. Abe, Y. Takeuchi, T. Harayama, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 396.
- 161 M. Uemura, A. Daimon, Y. Hayashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1943.
- 162 A. I. Meyers, J. R. Flisak, R. A. Aitken, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5446.
- 163 Q. Dherbassy, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5238.
- 164 G. Liao, Q.-J. Yao, Z.-Z. Zhang, Y.-J. Wu, D.-Y. Huang, B.-F. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 3661.

- 165 H. J. Reich, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7130.
- 166 K. Tomioka, *Synthesis* **1990**, 541.
- 167 H. Guyon, A. Boussonnière, A.-S. Castanet, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4949.
- 168 M. J. Mealy, M. R. Luderer, W. F. Bailey, M. B. Sommer, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6042.
- 169 K. Tomioka, M. Shindo, K. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8266.
- 170 M. Yamashita, K. Yamada, K. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1954.
- 171 J. Granander, J. Eriksson, G. Hilmersson, *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 2021.
- 172 N. Cabello, J.-C. Kizirian, S. Gille, A. Alexakis, G. Bernardinelli, L. Pinchard, J.-C. Caille, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4835.
- 173 M. Shindo, K. Koga, K. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8732.
- 174 T. T. T. Nguyen, H. Guyon, A. Boussonnière, J. Mortier, A.-S. Castanet, Atropo-enantioselective biaryl synthesis by chiral ligand-mediated SNAr reaction, 11th International Symposium on Carbanion Chemistry, Rouen, 20/07/16.
- 175 A. Harrison-Marchand, H. Gérard, J. Maddaluno, *New J. Chem.* **2012**, *36*, 2441.
- 176 B. Lecachey, C. Fressigné, H. Oulyadi, A. Harrison-Marchand, J. Maddaluno, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9915.
- 177 W. Ye, L. Zhang, C. Ni, J. Rong, J. Hu, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10596.
- 178 R. K. Khangarot, K. P. Kaliappan, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5844.
- 179 R. Webster, M. Lautens, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4688.
- 180 C. Dockendorff, S. Sahli, M. Olsen, L. Milhau, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15028.
- 181 E. P. Jones, P. Jones, A. G. M. Barrett, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1012.
- 182 E. Rémond, J. Bayardon, S. Takizawa, Y. Rousselin, H. Sasai, S. Jugé, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1870.
- 183 E. Picazo, S. M. Anthony, M. Giroud, A. Simon, M. A. Miller, K. N. Houk, N. K. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 7605.
- 184 H. Jia, Z. Guo, H. Liu, B. Mao, X. Shi, H. Guo, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 7050.
- 185 J. Caeiro, D. Peña, A. Cobas, D. Pérez, E. Guitián, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2466.
- 186 K. Mohanan, Y. Coquerel, J. Rodriguez, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4686.
- 187 F. Leroux, M. Schlosser, E. Zohar, I. Marek, in *The Chemistry of Organolithium Compounds*, ed. by Elinor Zohar, Ilan Marek, Wiley, Chichester, **2004**, pp. 435–493.
- 188 M. Schlosser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 376.
- 189 J. H. C. Batista, F. M. dos Santos, L. A. Bozzini, R. Vessecchi, A. R. M. Oliveira, G. C. Clososki, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 967.
- 190 F. Mongin, A.-S. Rebstock, F. Trécourt, G. Quéguiner, F. Marsais, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6766.
- 191 E. Marzi, F. Mongin, A. Spitaleri, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2911.
- 192 M. G. Smith, M. A. Pobanz, G. A. Roth, M. A. Gonzalez, US 6 462 240 B2, **2002**.
- 193 S. Luliński, J. Serwatowski, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9384.
- 194 V. Guilarte, M. P. Castroviejo, E. Álvarez, R. Sanz, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1255.
- 195 I. Sapountzis, W. Lin, M. Fischer, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4364.
- 196 J. Mao, F. Liu, M. Wang, L. Wu, B. Zheng, S. Liu, J. Zhong, Q. Bian, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17662.
- 197 A. Chatterjee, M. Sasikumar, N. N. Joshi, *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 1727.
- 198 H. Gilman, F. K. Cartledge, *J. Organomet. Chem.* **1964**, *2*, 447.
- 199 G. Wittig, G. Harborth, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1944**, *77*, 315.
- 200 E. Wehman, J. T. Jastrzebski, J.-M. Ernsting, D. M. Grove, G. van Koten, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *353*, 133.
- 201 H. Zhou, J. Li, H. Yang, C. Xia, G. Jiang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4628.
- 202 Y. Miyake, M. Wu, M. J. Rahman, Y. Kuwatani, M. Iyoda, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6110.
- 203 C. Waldmann, O. Schober, G. Haufe, K. Kopka, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2954.

- 204 A. Harrison-Marchand, F. Mongin, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7470.
- 205 F. Mongin, A. Harrison-Marchand, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7563.
- 206 D. Tilly, F. Chevallier, F. Mongin, P. C. Gros, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1207.
- 207 K. Tomioka, Y. Yamamoto, K.-I. Yamada, in *Comprehensive Chirality*, ed. by Hisashi Yamamoto, Erick Moran Carreira, Elsevier, Amsterdam, **2012**, pp. 626–654.
- 208 P. O'Brien, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1439.
- 209 P. J. Cox, N. S. Simpkins, *Tetrahedron Asymmetry* **1991**, *2*, 1.
- 210 O. Chuzel, O. Riant, in *Chiral Diazaligands for Asymmetric Synthesis*, ed. by Marc Lemaire, Pierre Mangeney, Springer, Berlin, **2005**, pp. 59–92.
- 211 D. Hoppe, T. Hense, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2282.
- 212 S. K. Ritter, *Chem. Eng. News* **2017**, *95*, 18.
- 213 M. J. Dearden, C. R. Firkin, J.-P. R. Hermet, P. O'Brien, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11870.
- 214 J. D. Firth, S. J. Canipa, L. Ferris, P. O'Brien, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 223.
- 215 N. Maulide, B. Peng, C. A. Mateus Afonso, R. F. Machado Frade, EP 3 004 105 B1, **2017**.
- 216 K. L. Jantzi, I. A. Guzei, H. J. Reich, *Organometallics* **2006**, *25*, 5390.
- 217 D. M. Hodgson, G. P. Lee, *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 2303.
- 218 G. Desimoni, G. Faita, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561.
- 219 D. P. Hari, J. Waser, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8420.
- 220 C. Foltz, M. Enders, S. Bellemin-Laponnaz, H. Wadepohl, L. H. Gade, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5994.
- 221 K. C. Bhowmick, N. N. Joshi, *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 1901.
- 222 K. Okano, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2483.
- 223 J. Praz, J. Graff, L. Egger, L. Guénée, S. Wagschal, E. P. Kündig, A. Alexakis, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 16912.
- 224 Q. Perron, J. Praz, A. Alexakis, *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, *20*, 1004.
- 225 J. Graff, T. Debande, J. Praz, L. Guénée, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4270.
- 226 J. Graff, E. Łastawiecka, L. Guénée, F. Leroux, A. Alexakis, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2833.
- 227 A. I. Meyers, K. Lutowski, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4464.
- 228 R. Ruzziconi, S. Spizzichino, L. Lunazzi, A. Mazzanti, M. Schlosser, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2645.
- 229 J. I. Seeman, *J. Chem. Educ.* **1986**, *63*, 42.
- 230 M. Shindo, K. Koga, K. Tomioka, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9351.
- 231 H. J. Reich, W. S. Goldenberg, A. W. Sanders, K. L. Jantzi, C. C. Tzschucke, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3509.
- 232 H. J. Reich, K. J. Kulicke, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6621.
- 233 W. Liu, X. Yang, Y. Gao, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8621.
- 234 Y. Zeng, G. Li, J. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10773.
- 235 D. Rodríguez-Lojo, A. Cobas, D. Peña, D. Pérez, E. Guitián, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1363.
- 236 D. B. Collum, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 448.
- 237 J. L. Rutherford, D. Hoffmann, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 264.
- 238 D. B. Collum, A. J. McNeil, A. Ramirez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3002.
- 239 E. Carl, D. Stalke, in *Lithium Compounds in Organic Synthesis*, ed. by Renzo Luisi, Vito Capriati, Wiley, Weinheim, **2014**, pp. 1–32.
- 240 M. Sebban, L. Guilhaudis, H. Oulyadi, in *Lithium Compounds in Organic Synthesis*, ed. by Renzo Luisi, Vito Capriati, Wiley, Weinheim, **2014**, pp. 85–122.
- 241 Y. Yuan, S. Desjardins, A. Harrison-Marchand, H. Oulyadi, C. Fressigné, C. Giessner-Prettre, J. Maddaluno, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3325.
- 242 R. Sott, M. Håkansson, G. Hilmersson, *Organometallics* **2006**, *25*, 6047.
- 243 H. Oulyadi, C. Fressigné, Y. Yuan, J. Maddaluno, A. Harrison-Marchand, *Organometallics* **2012**, *31*, 4801.

- 244 S. Harder, J. Boersma, L. Brandsma, G. P. van Mier, J. A. Kanters, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *364*, 1.
- 245 H. Oulyadi, *Synthesis* **2018**, *50*, 3603.
- 246 S. O. Nilsson Lill, in *Lithium Compounds in Organic Synthesis*, ed. by Renzo Luisi, Vito Capriati, Wiley, Weinheim, **2014**, pp. 33–52.
- 247 C. Demangeat, T. Saied, R. Ramozzi, F. Ingrosso, M. Ruiz-Lopez, A. Panossian, F. R. Leroux, Y. Fort, C. Comoy, *Eur. J. Org. Chem.* 10.1002/ejoc201801173
- 248 J. J. Dobbie, J. J. Fox, A. J. H. Gauge, *J. Chem. Soc., Trans.* **1911**, *99*, 683.
- 249 J. J. Dobbie, J. J. Fox, A. J. H. Gauge, *J. Chem. Soc., Trans.* **1911**, *99*, 1615.
- 250 E. Rosenhauer, F. Braun, R. Pummerer, G. Riegelbauer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1937**, *70*, 2281.
- 251 W. C. Lothrop, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 1187.
- 252 O. Š. Miljanić, K. P. C. Vollhardt, in *Carbon-Rich Compounds: From Molecules to Materials*, ed. by Michael M. Haley, Rik R. Tykwinski, Wiley, Weinheim, **2006**, pp. 140–197.
- 253 M. Iyoda, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 984.
- 254 J. A. H. MacBride, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 1219.
- 255 H. Suhr, P. Henne, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 1610.
- 256 J. A. H. MacBride, P. H. Wright, B. J. Wakefield, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4545.
- 257 C. Wentrup, R. Blanch, H. Briehl, G. Gross, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1874.
- 258 H. Heaney, *Chem. Rev.* **1962**, *62*, 81.
- 259 S. Li, Q. Zhang, *Comput. Theor. Chem.* **2015**, *1061*, 80.
- 260 G. Wittig, H. F. Ebel, *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 564.
- 261 H. Günther, *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 1801.
- 262 R. Bowie, D. Gardner, J. McOmie, R. Solly, *Aust. J. Chem.* **1967**, *20*, 139.
- 263 D. V. Gardner, J. F. W. McOmie, P. Albriksten, R. K. Harris, *J. Chem. Soc. C*, **1969**, 1994.
- 264 G. Wittig, R. W. Hoffmann, *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 2718.
- 265 S. J. Hein, D. Lehnerr, W. R. Dichtel, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 5675.
- 266 B. C. Berris, Y.-H. Lai, K. P. C. Vollhardt, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 953.
- 267 B. C. Berris, G. H. Hovakeemian, Y. H. Lai, H. Mestdagh, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5670.
- 268 P. I. Dosa, Z. Gu, D. Hager, W. L. Karney, K. P. C. Vollhardt, *Chem. Commun.* **2009**, 1967.
- 269 C. Eickmeier, D. Holmes, H. Junga, A. J. Matzger, F. Scherhag, M. Shim, K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 800.
- 270 R. H. Schmidt-Radde, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9713.
- 271 D. T.-Y. Bong, E. W. L. Chan, R. Diercks, P. I. Dosa, M. M. Haley, A. J. Matzger, O. Š. Miljanić, K. P. C. Vollhardt, A. D. Bond, S. J. Teat, A. Stanger, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2249.
- 272 S. Han, A. D. Bond, R. L. Disch, D. Holmes, J. M. Schulman, S. J. Teat, K. P. C. Vollhardt, G. D. Whitener, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3223.
- 273 R. Diercks, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3150.
- 274 H.-D. Beckhaus, R. Faust, A. J. Matzger, D. L. Mohler, D. W. Rogers, C. Rüchardt, A. K. Sawhney, S. P. Verevkin, K. P. C. Vollhardt, S. Wolff, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7819.
- 275 R. R. Parkhurst, T. M. Swager, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15351.
- 276 S. Luppino, T. Swager, *Synlett* **2017**, *28*, 323.
- 277 Z. Jin, Y. C. Teo, N. G. Zulaybar, M. D. Smith, Y. Xia, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1806.
- 278 Z. Jin, Y. C. Teo, S. J. Teat, Y. Xia, *Synlett* **2018**, 5.
- 279 S.-L. Wang, M.-L. Pan, W.-S. Su, Y.-T. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 14694.
- 280 A. Fukazawa, H. Oshima, S. Shimizu, N. Kobayashi, S. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8738.
- 281 O. Rahaman, B. Mortazavi, A. Dianat, G. Cuniberti, T. Rabczuk, *FlatChem* **2017**, *1*, 65.

- 282 T. C. W. Mak, J. Trotter, *J. Chem. Soc.* **1962**, 1.
- 283 W. Baker, J. F. W. McOmie, D. R. Preston, V. Rogers, *J. Chem. Soc.* **1960**, 414.
- 284 J. K. Fawcett, J. Trotter, *Acta Crystallogr.* **1966**, 20, 87.
- 285 *The chemistry of cyclobutanes*, ed. by Zvi Rappoport, Joel F. Liebman, Wiley, Hoboken, **2005**.
- 286 A. Stanger, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8277.
- 287 S. Kawai, K. Takahashi, S. Ito, R. Pawlak, T. Meier, P. Spijker, F. F. Canova, J. Tracey, K. Nozaki, A. S. Foster, E. Meyer, *ACS Nano* **2017**, 11, 8122.
- 288 R. Ayub, O. E. Bakouri, K. Jorner, M. Solà, H. Ottosson, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 6327.
- 289 D. Holmes, S. Kumaraswamy, A. J. Matzger, K. P. C. Vollhardt, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 3399.
- 290 B. I. Dunlap, R. Taylor, *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 11018.
- 291 D. Bruns, H. Miura, K. P. C. Vollhardt, A. Stanger, *Org. Lett.* **2003**, 5, 549.
- 292 M. A. Hudspeth, B. W. Whitman, V. Barone, J. E. Peralta, *ACS Nano* **2010**, 4, 4565.
- 293 Q. Song, B. Wang, K. Deng, X. Feng, M. Wagner, J. D. Gale, K. Müllen, L. Zhi, *J. Mater. Chem. C*, **2013**, 1, 38.
- 294 C. Eickmeier, H. Junga, A. J. Matzger, F. Scherhag, M. Shim, K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 2103.
- 295 S. Schneebeli, M. Kamenetska, F. Foss, H. Vazquez, R. Skouta, M. Hybertsen, L. Venkataraman, R. Breslow, *Org. Lett.* **2010**, 12, 4114.
- 296 P. Biegger, M. Schaffroth, O. Tverskoy, F. Rominger, U. H. F. Bunz, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 15896.
- 297 F. Schlütter, T. Nishiuchi, V. Enkelmann, K. Müllen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 1538.
- 298 W. Baker, J. W. Barton, J. F. W. McOmie, *J. Chem. Soc.* **1958**, 2666.
- 299 C. Perthuisot, B. L. Edelbach, D. L. Zubris, W. D. Jones, *Organometallics* **1997**, 16, 2016.
- 300 W. D. Jones, in *C-C Bond Activation*, ed. by Guangbin Dong, Springer, Berlin, Heidelberg, **2013**, Vol. 346, pp. 1–31.
- 301 J. M. Darmon, S. C. E. Stieber, K. T. Sylvester, I. Fernández, E. Lobkovsky, S. P. Semproni, E. Bill, K. Wieghardt, S. DeBeer, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 17125.
- 302 W.-Y. Yeh, S. C. N. Hsu, S.-M. Peng, G.-H. Lee, *Organometallics* **1998**, 17, 2477.
- 303 M. Joost, L. Estévez, K. Miqueu, A. Amgoune, D. Bourissou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 5236.
- 304 C.-Y. Wu, T. Horibe, C. B. Jacobsen, F. D. Toste, *Nature* **2015**, 517, 449.
- 305 J. P. Droske, J. K. Stille, *Macromolecules* **1984**, 17, 1.
- 306 T. A. Albright, P. I. Dosa, T. N. Grossmann, V. N. Khrustalev, O. A. Oloba, R. Padilla, R. Paubelle, A. Stanger, T. V. Timofeeva, K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9853.
- 307 T. A. Albright, S. Oldenhof, O. A. Oloba, R. Padilla, K. P. C. Vollhardt, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9039.
- 308 T. A. Albright, R. Drissi, V. Gandon, S. Oldenhof, O. A. Oloba-Whenu, R. Padilla, H. Shen, K. P. C. Vollhardt, V. Vreeken, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 4546.
- 309 S. Yoshida, K. Uchida, K. Igawa, K. Tomooka, T. Hosoya, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 15059.
- 310 D. Niu, P. H. Willoughby, B. P. Woods, B. Baire, T. R. Hoyer, *Nature* **2013**, 501, 531.
- 311 I. Fernández, F. P. Cossío, *J. Comput. Chem.* **2016**, 37, 1265.
- 312 F. Cervantes-Navarro, A. de Cózar, F. P. Cossío, M. A. Fernández-Herrera, G. Merino, I. Fernández, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 5302.
- 313 V. R. Yedulla, P. Pradhan, L. Yang, M. K. Lakshman, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 750.
- 314 J. W. Barton, S. A. Jones, *J. Chem. Soc. C*, **1967**, 1276.
- 315 J. Lohmann, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1* **1972**, 68, 814.
- 316 F. Liron, F. Fontana, J.-O. Zirimwabagabo, G. Prestat, J. Rajabi, C. L. Rosa, G. Poli, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4378.

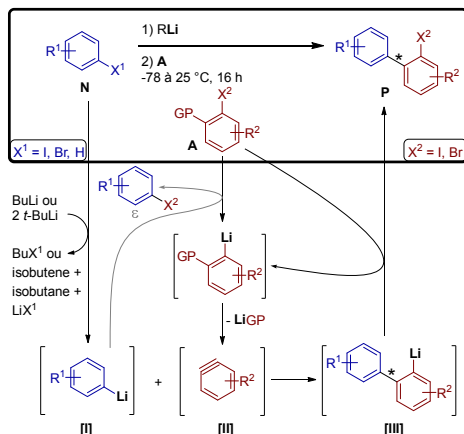
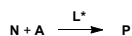
- 317 M. Winkler, H. H. Wenk, W. Sander, in *Reactive Intermediate Chemistry*, ed. by Robert A. Moss, Matthew S. Platz, Maitland Jones, Wiley, Hoboken, **2005**, pp. 741–794.
- 318 A. Harrison-Marchand, G. Barozzino-Consiglio, J. Maddaluno, *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 622.
- 319 Y. Ma, K. A. Mack, J. Liang, I. Keresztes, D. B. Collum, A. Zakarian, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10093.
- 320 A. Nagaki, D. Ichinari, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12245.
- 321 A. N. Nesmeyanov, L. G. Makarova, T. P. Tolstaya, *Tetrahedron* **1957**, *1*, 145.
- 322 K. Fukui, K. Ohkubo, T. Yamabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, *42*, 312.
- 323 T. P. Tolstaya, D. A. Tsariev, Y. N. Luzikov, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4457.
- 324 L. Zhu, Y. Jin, Q. Xue, X. Li, H. Zheng, T. Wu, C. Ling, *J. Mater. Chem. A*, **2016**, *4*, 15015.
- 325 T. Hussain, M. Hankel, D. J. Searles, *J. Phys. Chem. C*, **2017**, *121*, 14393.
- 326 A. T. Koch, A. H. Khoshaman, H. D. E. Fan, G. A. Sawatzky, A. Nojeh, *J. Phys. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 3982.
- 327 J. Li, C. G. Daniliuc, G. Kehr, G. Erker, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 6344.
- 328 Manuscrit de thèse de J. Bortoluzzi, *Biphényles à chiralité axiale : vers la synthèse de paires de Lewis frustrées pour la catalyse énantiosélective*, Université de Strasbourg, **2018**.
- 329 M. Xu, S. Zhu, Z. Xu, Y. Wu, P. Gao, *Chin. J. Chem.* **2015**, *33*, 729.
- 330 S. M. Bronner, N. K. Garg, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8842.
- 331 S. Yoshida, K. Shimizu, K. Uchida, Y. Hazama, K. Igawa, K. Tomooka, T. Hosoya, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 15332.
- 332 N. Fukui, K. Ohmori, K. Suzuki, *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 2194.
- 333 U. Wriede, M. Fernandez, K. F. West, D. Harcour, H. W. Moore, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4485.
- 334 T. Capecchi, C. B. de Koning, J. P. Michael, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2681.
- 335 P. Müller, C. Boléa, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 1093.
- 336 R. M. Archer, M. Hutchby, C. L. Winn, J. S. Fossey, S. D. Bull, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 8838.
- 337 R. I. Davidson, P. J. Kropp, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1904.
- 338 L. Bonnafoux, F. Colobert, F. Leroux, *Synlett* **2010**, 2953.
- 339 S. M. Humayun Kabir, M. Hasegawa, Y. Kuwatani, M. Yoshida, H. Matsuyama, M. Iyoda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 159.
- 340 G. Solladié, J. Hutt, A. Girardin, *Synthesis* **1987**, 173.
- 341 P. Zarantonello, E. Bettini, A. Paio, C. Simoncelli, S. Terreni, F. Cardullo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2059.
- 342 P. F. Schuda, W. A. Price, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1972.
- 343 K. Sakaguchi, M. Ayabe, Y. Watanabe, T. Okada, K. Kawamura, T. Shiada, Y. Ohfuné, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5449.
- 344 Y. E. Türkmen, V. H. Rawal, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8340.
- 345 K. Aikawa, Y. Miyazaki, K. Mikami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2012**, *85*, 201.
- 346 A. M. Echavarren, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5478.

Deux ouvrages concernant les biphénylènes n'ayant pu être consultés à défaut de posséder les droits d'accès, ils n'ont pas été cités dans le manuscrit. Néanmoins, leurs références sont données ci-dessous :

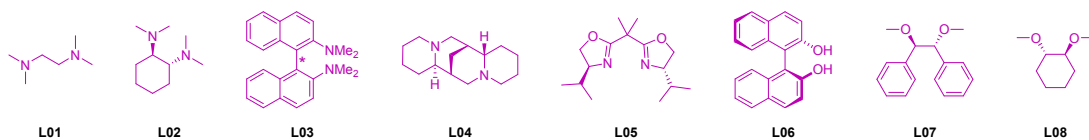
M. K. Shepherd, *Cyclobutarenes: the chemistry of benzocyclobutene, biphenylene, and related compounds*, Elsevier, Amsterdam, **1991**.

S. Toyota, in *Science of Synthesis, 45b: Category 6, Compounds with All-Carbon Functions*, ed. by J. S. Siegel, Y. Tobe, I. Shinkai, Thieme, Stuttgart, **2009**.

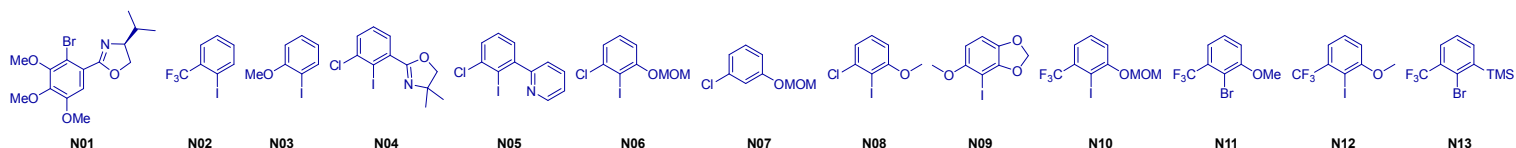
Annexe 1



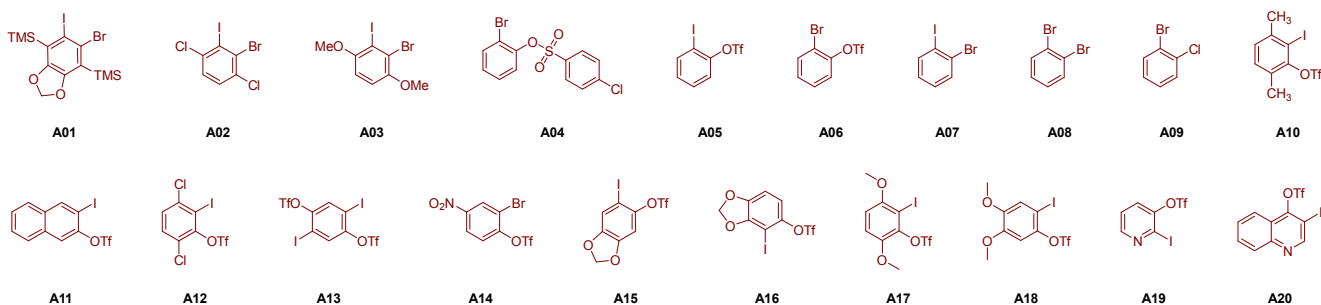
Ligands L



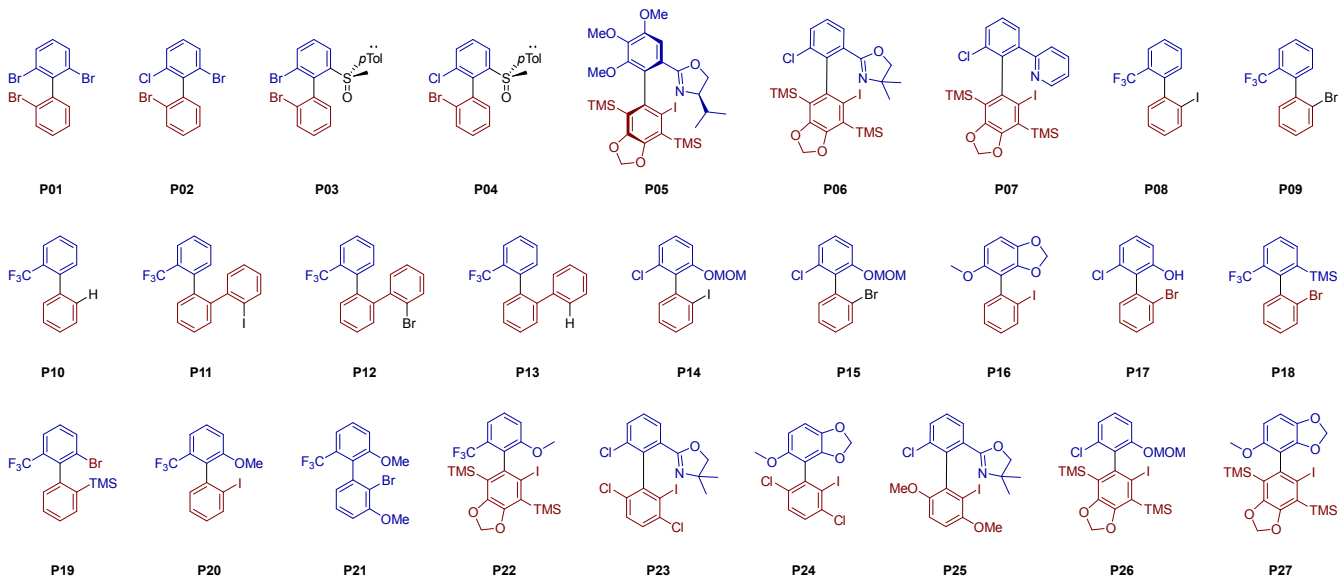
Pronucléophiles N



Précurseurs d'aryne A

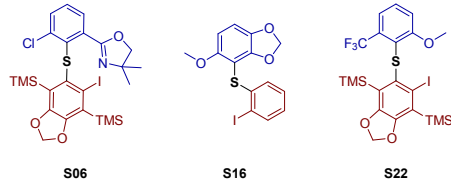


Produits de couplages P

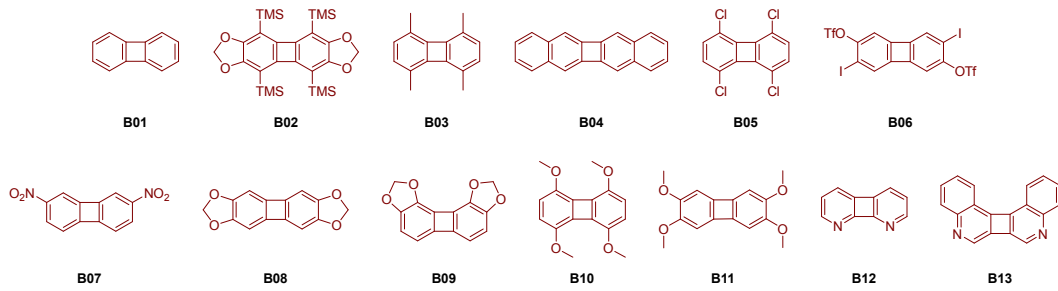


Annexe 1

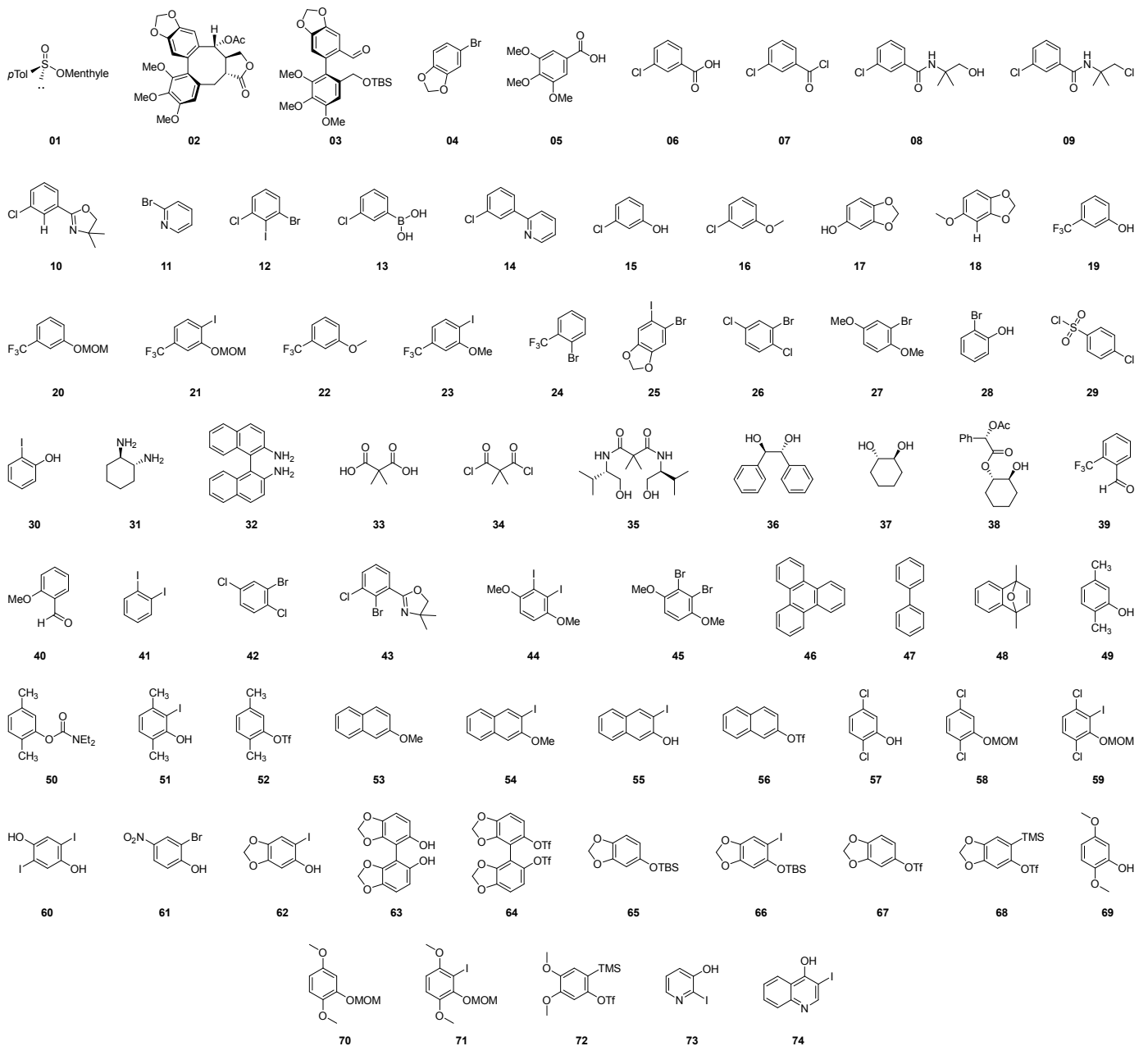
Thioéthers S



Biphényles B



Autres molécules



Annexe 2

- 1 J. D. Roberts, H. E. Simmons, L. A. Carlsmith, C. W. Vaughan, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3290.
- 2 R. Stoermer, B. Kahlert, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1902**, *35*, 1633.
- 3 H. H. Wenk, M. Winkler, W. Sander, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 502.
- 4 G. Wittig, *Naturwissenschaften* **1942**, *30*, 696.
- 5 J. F. Bunnett, R. E. Zahler, *Chem. Rev.* **1951**, *49*, 273.
- 6 G. Wittig, L. Pohmer, *Angew. Chem.* **1955**, *67*, 348.
- 7 R. S. Berry, G. N. Spokes, M. Stiles, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3570.
- 8 M. E. Schafer, R. S. Berry, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4497.
- 9 R. S. Berry, J. Clardy, M. E. Schafer, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2738.
- 10 O. L. Chapman, C. C. Chang, J. Kolc, N. R. Rosenquist, H. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6586.
- 11 J. G. Radziszewski, B. A. Hess, R. Zahradnik, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 52.
- 12 J. G. Radziszewski, J. Waluk, P. Kaszynski, J. Spanget-Larsen, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 6730.
- 13 A. M. Orendt, J. C. Facelli, J. G. Radziszewski, W. J. Horton, D. M. Grant, J. Michl, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 846.
- 14 D. G. Leopold, A. E. Miller, W. C. Lineberger, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1379.
- 15 P. G. Wenthold, R. R. Squires, W. C. Lineberger, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5279.
- 16 H. Jiao, P. von R. Schleyer, R. Warmuth, K. N. Houk, B. R. Beno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2761.
- 17 R. Warmuth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1347.
- 18 N. Pavliček, B. Schuler, S. Collazos, N. Moll, D. Pérez, E. Guitián, G. Meyer, D. Peña, L. Gross, *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 623.
- 19 *Arene chemistry: reaction mechanisms and methods for aromatic compounds*, ed. by Jacques Mortier, Wiley, Hoboken, **2016**.
- 20 E. K. Fields, S. Meyerson, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3307.
- 21 G. Wittig, R. W. Hoffmann, *Org. Synth.* **1967**, *47*, 4.
- 22 C. D. Campbell, C. W. Rees, *J. Chem. Soc. C*, **1969**, 742.
- 23 L. Friedman, F. M. Logullo, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1549.
- 24 F. M. Logullo, A. H. Seitz, L. Friedman, *Org. Synth.* **1968**, *48*, 12.
- 25 E. Le Goff, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3786.
- 26 R. W. Franck, K. Yanagi, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5814.
- 27 R. Sanz, *Org. Prep. Proced. Int.* **2008**, *40*, 215.
- 28 Y. Himeshima, T. Sonoda, H. Kobayashi, *Chem. Lett.* **1983**, *12*, 1211.
- 29 T. Kitamura, M. Yamane, K. Inoue, M. Todaka, N. Fukatsu, Z. Meng, Y. Fujiwara, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11674.
- 30 T. Ikawa, S. Masuda, H. Nakajima, S. Akai, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4242.
- 31 F. I. M. Idiris, C. R. Jones, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 9044.
- 32 J. A. Kampmeier, E. Hoffmeister, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3787.
- 33 K. Miyawaki, R. Suzuki, T. Kawano, I. Ueda, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3943.
- 34 A. Z. Bradley, R. P. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9917.
- 35 T. R. Hoyer, B. Baire, D. Niu, P. H. Willoughby, B. P. Woods, *Nature* **2012**, *490*, 208.
- 36 W. Li, L. Zhou, J. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 1558.
- 37 O. J. Diamond, T. B. Marder, *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 891.
- 38 N. G. Rondan, L. N. Domelsmith, K. N. Houk, A. T. Bowne, R. H. Levin, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3237.
- 39 R. W. Strozier, P. Caramella, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1340.
- 40 H. Pellissier, M. Santelli, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 701.
- 41 T. Hosoya, T. Hasegawa, Y. Kuriyama, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Synlett* **1995**, 177.
- 42 K. Okuma, S. Sonoda, Y. Koga, K. Shioji, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2997.
- 43 H. Yoshida, M. Watanabe, H. Fukushima, J. Ohshita, A. Kunai, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4049.
- 44 A. K. Sadana, R. K. Saini, W. E. Billups, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1539.
- 45 F. Toda, P. Garratt, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1685.
- 46 H. Hussain, E. Kianmehr, T. Durst, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2245.
- 47 T. Kitamura, N. Fukatsu, Y. Fujiwara, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8579.
- 48 T. Matsumoto, T. Sohma, S. Hatazaki, K. Suzuki, *Synlett* **1993**, 843.
- 49 A. V. Dubrovskiy, N. A. Markina, R. C. Larock, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 191.
- 50 T. Roy, A. T. Biju, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 2580.
- 51 A. Genot, J. C. Florent, C. Monneret, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1057.
- 52 J. W. Davies, M. L. Durrant, M. P. Walker, D. Belkacemi, J. R. Malpass, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 861.
- 53 M. E. Hayes, H. Shinokubo, R. L. Danheiser, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3917.
- 54 S. S. Bhojgude, A. Bhunia, A. T. Biju, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1658.
- 55 T. T. Jayanth, M. Jeganmohan, M.-J. Cheng, S.-Y. Chu, C.-H. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2232.
- 56 R. Karmakar, A. Le, P. Xie, Y. Xia, D. Lee, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4168.
- 57 N. F. Fine Nathel, L. A. Morrill, H. Mayr, N. K. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10402.
- 58 Z. Liu, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3198.
- 59 H. Yoshida, S. Sugiura, A. Kunai, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2767.
- 60 T. Hamura, Y. Ibusuki, K. Sato, T. Matsumoto, Y. Osamura, K. Suzuki, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3551.
- 61 J. M. Medina, J. L. Mackey, N. K. Garg, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15798.

- 62 S. Mirzaei, H. Khosravi, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3362.
- 63 P. D. Pansegrau, W. F. Rieker, A. I. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7178.
- 64 T. Ikawa, T. Nishiyama, T. Shigeta, S. Mohri, S. Morita, S. Takayanagi, Y. Terauchi, Y. Morikawa, A. Takagi, Y. Ishikawa, S. Fujii, Y. Kita, S. Akai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5674.
- 65 A. Bhunia, S. R. Yetra, A. T. Biju, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3140.
- 66 D. Peña, S. Escudero, D. Pérez, E. Guitián, L. Castedo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2659.
- 67 D. Pérez, D. Peña, E. Guitián, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5981.
- 68 D. Wu, H. Ge, S. H. Liu, J. Yin, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 22727.
- 69 J.-C. Hsieh, D. K. Rayabarapu, C.-H. Cheng, *Chem. Commun.* **2004**, 532.
- 70 D. Pena, D. Pérez, E. Guitián, L. Castedo, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5827.
- 71 I. Quintana, A. J. Boersma, D. Peña, D. Pérez, E. Guitián, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3347.
- 72 Z. Qiu, Z. Xie, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5729.
- 73 E. Yoshikawa, Y. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 173.
- 74 *Modern Arylation Methods*, ed. by Lutz Ackermann, Wiley, Weinheim, **2009**.
- 75 M. Feng, X. Jiang, *Synthesis* **2017**, *49*, 4414.
- 76 R. Karmakar, D. Lee, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4459.
- 77 G. Fang, X. Bi, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 8124.
- 78 J. Shi, Y. Li, Y. Li, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 1707.
- 79 T. K. Shah, J. M. Medina, N. K. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 4948.
- 80 A. E. Goetz, T. K. Shah, N. K. Garg, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 34.
- 81 C. Wu, F. Shi, *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 116.
- 82 S. Sörgel, C. Azap, H.-U. Reißig, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4405.
- 83 I. Larrosa, M. I. Da Silva, P. M. Gómez, P. Hannen, E. Ko, S. R. Lenger, S. R. Linke, A. J. P. White, D. Wilton, A. G. M. Barrett, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14042.
- 84 Y. Sato, T. Tamura, A. Kinbara, M. Mori, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 647.
- 85 C. M. Gampe, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3766.
- 86 P. M. Tadross, B. M. Stoltz, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3550.
- 87 F. Ullmann, J. Bielecki, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1901**, *34*, 2174.
- 88 R. Fittig, *Ann. Chem. Pharm.* **1862**, *121*, 361.
- 89 S. Pieraccini, S. Masiero, A. Ferrarini, G. Piero Spada, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 258.
- 90 J.-S. Wu, S.-W. Cheng, Y.-J. Cheng, C.-S. Hsu, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 1113.
- 91 G. Bringmann, T. Gulder, T. A. M. Gulder, M. Breuning, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 563.
- 92 M. C. Kozlowski, B. J. Morgan, E. C. Linton, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3193.
- 93 S. R. LaPlante, L. D. Fader, K. R. Fandrick, D. R. Fandrick, O. Hucke, R. Kemper, S. P. Miller, P. J. Edwards, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7005.
- 94 G. Bringmann, A. J. Price Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384.
- 95 J. M. Brunel, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857.
- 96 D. Zhang, Q. Wang, *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *286*, 1.
- 97 J.-P. Genet, T. Ayad, V. Ratovelomanana-Vidal, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2824.
- 98 E. Kumarasamy, R. Raghunathan, M. P. Sibi, J. Sivaguru, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 11239.
- 99 F. Leroux, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 644.
- 100 L. Lunazzi, M. Mancinelli, A. Mazzanti, S. Lepri, R. Ruzziconi, M. Schlosser, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1847.
- 101 E. Masson, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2859.
- 102 E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, *Stereochemistry of organic compounds*, Wiley, New York, **1994**.
- 103 M. McCarthy, P. J. Guiry, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3809.
- 104 W. Fu, W. Tang, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 4814.
- 105 I. Cepanec, *Synthesis of biaryls*, Elsevier, New York, **2004**.
- 106 J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.
- 107 H. Aldemir, R. Richarz, T. A. M. Gulder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8286.
- 108 L. Schulz, M. Enders, B. Elsler, D. Schollmeyer, K. M. Dyballa, R. Franke, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 4877.
- 109 T. W. Wallace, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3197.
- 110 J. Wencel-Delord, A. Panossian, F. R. Leroux, F. Colobert, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3418.
- 111 Y.-B. Wang, B. Tan, *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 534.
- 112 P. Renzi, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 4506.
- 113 P. Loxq, E. Manoury, R. Poli, E. Deydier, A. Labande, *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *308*, 131.
- 114 H. Yang, X. Yang, W. Tang, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 6143.
- 115 Q. Perron, A. Alexakis, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2611.
- 116 S. Staniland, B. Yuan, N. Giménez-Agulló, T. Marcelli, S. C. Willies, D. M. Grainger, N. J. Turner, J. Clayden, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13084.
- 117 G. Ma, M. P. Sibi, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 11644.
- 118 W. K. Lee, Y. S. Park, P. Beak, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 224.
- 119 J. Clayden, S. P. Fletcher, J. J. W. McDouall, S. J. M. Rowbottom, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5331.
- 120 A. . Meyers, T. D. Nelson, H. Moorlag, D. J. Rawson, A. Meier, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4459.
- 121 Y. Zhang, S.-M. Yeung, H. Wu, D. P. Heller, C. Wu, W. D. Wulff, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1813.
- 122 A. Link, C. Sparr, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 3804.
- 123 B. Zilate, A. Castrogiovanni, C. Sparr, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 2981.
- 124 M. Amatore, C. Aubert, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 265.

- 125 K. Tanaka, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 508.
- 126 C. K. De, F. Pesciaioli, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9293.
- 127 G.-Q. Li, H. Gao, C. Keene, M. Devonas, D. H. Ess, L. Kürti, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7414.
- 128 T. Osa, Y. Kashiwagi, Y. Yanagisawa, J. M. Bobbitt, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2535.
- 129 Y. Yang, J. Lan, J. You, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8787.
- 130 ICH guideline Q3D (R1) on elemental impurities EMA/CHMP/ICH/353369/2013.
- 131 H. Miyamoto, C. Sakumoto, E. Takekoshi, Y. Maeda, N. Hiramoto, T. Itoh, Y. Kato, *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1054.
- 132 G. Szczepaniak, A. Ruszczyńska, K. Kosiński, E. Bulska, K. Grela, *Green Chem.* **2018**, *20*, 1280.
- 133 J.-A. García-López, M. F. Greaney, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 6766.
- 134 F. Leroux, M. Schlosser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4272.
- 135 F. R. Leroux, L. Bonnafoux, C. Heiss, F. Colobert, D. A. Lanfranchi, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2705.
- 136 H. Gilman, B. Gaj, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 447.
- 137 G. Wittig, G. Pieper, G. Fuhrmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1940**, *73*, 1193.
- 138 J. Gorecka-Kobylnska, M. Schlosser, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 222.
- 139 L. Bonnafoux, R. Gramage-Doria, F. Colobert, F. R. Leroux, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11008.
- 140 L. Bonnafoux, F. R. Leroux, F. Colobert, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1278.
- 141 A. Berthelot-Bréhier, A. Panossian, F. Colobert, F. R. Leroux, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 634.
- 142 M. J. Fer, J. Cinqualbre, J. Bortoluzzi, M. Chessé, F. R. Leroux, A. Panossian, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4545.
- 143 A. Panossian, F. R. Leroux, *Chim. Int. J. Chem.* **2016**, *70*, 43.
- 144 F. R. Leroux, A. Panossian, D. Augros, *Comptes Rendus Chim.* **2017**, *20*, 682.
- 145 V. Diemer, A. Berthelot, J. Bayardon, S. Jugé, F. R. Leroux, F. Colobert, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6117.
- 146 J. Clayden, *Organolithiums: selectivity for synthesis*, Pergamon, Amsterdam/Boston, **2002**.
- 147 *Organolithiums in Enantioselective Synthesis*, ed. by David M. Hodgson, Springer, Heidelberg, **2003**.
- 148 *Lithium Compounds in Organic Synthesis*, ed. by Renzo Luisi, Vito Capriati, Wiley, Weinheim, **2014**.
- 149 J. Clayden, P. M. Kubinski, F. Sammiceli, M. Helliwell, L. Diorazio, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4387.
- 150 F. R. Leroux, A. Berthelot, L. Bonnafoux, A. Panossian, F. Colobert, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14232.
- 151 J. L. García Ruano, L. Marzo, V. Marcos, C. Alvarado, J. Alemán, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9775.
- 152 Y. Arroyo, M. A. Sanz-Tejedor, A. Parra, J. L. García Ruano, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5314.
- 153 N. Le Fur, L. Mojovic, N. Plé, A. Turck, V. Reboul, P. Metzner, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2609.
- 154 S. Ogawa, N. Furukawa, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5723.
- 155 B. Yalcouye, A. Berthelot-Bréhier, D. Augros, A. Panossian, S. Choppin, M. Chessé, F. Colobert, F. R. Leroux, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 725.
- 156 D. Augros, B. Yalcouye, A. Berthelot-Bréhier, M. Chessé, S. Choppin, A. Panossian, F. R. Leroux, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5208.
- 157 Travaux non publiés.
- 158 D. Augros, B. Yalcouye, S. Choppin, M. Chessé, A. Panossian, F. R. Leroux, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 497.
- 159 H. Abe, S. Takeda, T. Fujita, K. Nishioka, Y. Takeuchi, T. Harayama, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2327.
- 160 S. Takeda, H. Abe, Y. Takeuchi, T. Harayama, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 396.
- 161 M. Uemura, A. Daimon, Y. Hayashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1943.
- 162 A. I. Meyers, J. R. Flisak, R. A. Aitken, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5446.
- 163 Q. Dherbassy, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5238.
- 164 G. Liao, Q.-J. Yao, Z.-Z. Zhang, Y.-J. Wu, D.-Y. Huang, B.-F. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 3661.
- 165 H. J. Reich, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7130.
- 166 K. Tomioka, *Synthesis* **1990**, 541.
- 167 H. Guyon, A. Boussonnière, A.-S. Castanet, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4949.
- 168 M. J. Mealy, M. R. Luderer, W. F. Bailey, M. B. Sommer, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6042.
- 169 K. Tomioka, M. Shindo, K. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8266.
- 170 M. Yamashita, K. Yamada, K. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1954.
- 171 J. Granander, J. Eriksson, G. Hilmersson, *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 2021.
- 172 N. Cabello, J.-C. Kizirian, S. Gille, A. Alexakis, G. Bernardinelli, L. Pinchard, J.-C. Caille, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4835.
- 173 M. Shindo, K. Koga, K. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8732.
- 174 T. T. T. Nguyen, H. Guyon, A. Boussonnière, J. Mortier, A.-S. Castanet, Atropo-enantioselective biaryl synthesis by chiral ligand-mediated SNAr reaction, 11th International Symposium on Carbanion Chemistry, Rouen, 20/07/16.
- 175 A. Harrison-Marchand, H. Gérard, J. Maddaluno, *New J. Chem.* **2012**, *36*, 2441.
- 176 B. Lecachey, C. Fressigné, H. Oulyadi, A. Harrison-Marchand, J. Maddaluno, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9915.
- 177 W. Ye, L. Zhang, C. Ni, J. Rong, J. Hu, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10596.
- 178 R. K. Khangarot, K. P. Kaliappan, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5844.
- 179 R. Webster, M. Lautens, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4688.
- 180 C. Dockendorff, S. Sahli, M. Olsen, L. Milhau, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15028.
- 181 E. P. Jones, P. Jones, A. G. M. Barrett, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1012.

- 182 E. Rémond, J. Bayardon, S. Takizawa, Y. Rousselin, H. Sasai, S. Jugé, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1870.
- 183 E. Picazo, S. M. Anthony, M. Giroud, A. Simon, M. A. Miller, K. N. Houk, N. K. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 7605.
- 184 H. Jia, Z. Guo, H. Liu, B. Mao, X. Shi, H. Guo, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 7050.
- 185 J. Caeiro, D. Peña, A. Cobas, D. Pérez, E. Guitián, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2466.
- 186 K. Mohanan, Y. Coquerel, J. Rodriguez, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4686.
- 187 F. Leroux, M. Schlosser, E. Zohar, I. Marek, in *The Chemistry of Organolithium Compounds*, ed. by Elinor Zohar, Ilan Marek, Wiley, Chichester, **2004**, pp. 435–493.
- 188 M. Schlosser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 376.
- 189 J. H. C. Batista, F. M. dos Santos, L. A. Bozzini, R. Vessecchi, A. R. M. Oliveira, G. C. Clososki, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 967.
- 190 F. Mongin, A.-S. Rebstock, F. Trécourt, G. Quéguiner, F. Marsais, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6766.
- 191 E. Marzi, F. Mongin, A. Spitaleri, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2911.
- 192 M. G. Smith, M. A. Pobanz, G. A. Roth, M. A. Gonzalez, US 6 462 240 B2, **2002**.
- 193 S. Luliński, J. Serwatowski, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9384.
- 194 V. Guilarte, M. P. Castroviejo, E. Álvarez, R. Sanz, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1255.
- 195 I. Sapountzis, W. Lin, M. Fischer, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4364.
- 196 J. Mao, F. Liu, M. Wang, L. Wu, B. Zheng, S. Liu, J. Zhong, Q. Bian, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17662.
- 197 A. Chatterjee, M. Sasikumar, N. N. Joshi, *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 1727.
- 198 H. Gilman, F. K. Cartledge, *J. Organomet. Chem.* **1964**, *2*, 447.
- 199 G. Wittig, G. Harborth, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1944**, *77*, 315.
- 200 E. Wehman, J. T. Jastrzebski, J.-M. Ernsting, D. M. Grove, G. van Koten, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *353*, 133.
- 201 H. Zhou, J. Li, H. Yang, C. Xia, G. Jiang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4628.
- 202 Y. Miyake, M. Wu, M. J. Rahman, Y. Kuwatani, M. Iyoda, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6110.
- 203 C. Waldmann, O. Schober, G. Haufe, K. Kopka, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2954.
- 204 A. Harrison-Marchand, F. Mongin, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7470.
- 205 F. Mongin, A. Harrison-Marchand, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7563.
- 206 D. Tilly, F. Chevallier, F. Mongin, P. C. Gros, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1207.
- 207 K. Tomioka, Y. Yamamoto, K.-I. Yamada, in *Comprehensive Chirality*, ed. by Hisashi Yamamoto, Erick Moran Carreira, Elsevier, Amsterdam, **2012**, pp. 626–654.
- 208 P. O'Brien, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1439.
- 209 P. J. Cox, N. S. Simpkins, *Tetrahedron Asymmetry* **1991**, *2*, 1.
- 210 O. Chuzel, O. Riant, in *Chiral Diazaligands for Asymmetric Synthesis*, ed. by Marc Lemaire, Pierre Mangeney, Springer, Berlin, **2005**, pp. 59–92.
- 211 D. Hoppe, T. Hense, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2282.
- 212 S. K. Ritter, *Chem. Eng. News* **2017**, *95*, 18.
- 213 M. J. Dearden, C. R. Firkin, J.-P. R. Hermet, P. O'Brien, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11870.
- 214 J. D. Firth, S. J. Canipa, L. Ferris, P. O'Brien, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 223.
- 215 N. Maulide, B. Peng, C. A. Mateus Afonso, R. F. Machado Frade, EP 3 004 105 B1, **2017**.
- 216 K. L. Jantzi, I. A. Guzei, H. J. Reich, *Organometallics* **2006**, *25*, 5390.
- 217 D. M. Hodgson, G. P. Lee, *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 2303.
- 218 G. Desimoni, G. Faita, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561.
- 219 D. P. Hari, J. Waser, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8420.
- 220 C. Foltz, M. Enders, S. Bellemin-Laponnaz, H. Wadepohl, L. H. Gade, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5994.
- 221 K. C. Bhowmick, N. N. Joshi, *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 1901.
- 222 K. Okano, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2483.
- 223 J. Praz, J. Graff, L. Egger, L. Guénée, S. Wagschal, E. P. Kündig, A. Alexakis, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 16912.
- 224 Q. Perron, J. Praz, A. Alexakis, *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, *20*, 1004.
- 225 J. Graff, T. Debande, J. Praz, L. Guénée, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4270.
- 226 J. Graff, E. Łastawiecka, L. Guénée, F. Leroux, A. Alexakis, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2833.
- 227 A. I. Meyers, K. Lutomski, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4464.
- 228 R. Ruzziconi, S. Spizzichino, L. Lunazzi, A. Mazzanti, M. Schlosser, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2645.
- 229 J. I. Seeman, *J. Chem. Educ.* **1986**, *63*, 42.
- 230 M. Shindo, K. Koga, K. Tomioka, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9351.
- 231 H. J. Reich, W. S. Goldenberg, A. W. Sanders, K. L. Jantzi, C. C. Tzschucke, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3509.
- 232 H. J. Reich, K. J. Kulicke, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6621.
- 233 W. Liu, X. Yang, Y. Gao, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8621.
- 234 Y. Zeng, G. Li, J. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10773.
- 235 D. Rodríguez-Lojo, A. Cobas, D. Peña, D. Pérez, E. Guitián, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1363.
- 236 D. B. Collum, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 448.
- 237 J. L. Rutherford, D. Hoffmann, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 264.
- 238 D. B. Collum, A. J. McNeil, A. Ramirez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3002.
- 239 E. Carl, D. Stalke, in *Lithium Compounds in Organic Synthesis*, ed. by Renzo Luisi, Vito Capriati, Wiley, Weinheim, **2014**, pp. 1–32.

- 240 M. Sebban, L. Guilhaudis, H. Oulyadi, in *Lithium Compounds in Organic Synthesis*, ed. by Renzo Luisi, Vito Capriati, Wiley, Weinheim, **2014**, pp. 85–122.
- 241 Y. Yuan, S. Desjardins, A. Harrison-Marchand, H. Oulyadi, C. Fressigné, C. Giessner-Prettre, J. Maddaluno, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3325.
- 242 R. Sott, M. Håkansson, G. Hilmersson, *Organometallics* **2006**, *25*, 6047.
- 243 H. Oulyadi, C. Fressigné, Y. Yuan, J. Maddaluno, A. Harrison-Marchand, *Organometallics* **2012**, *31*, 4801.
- 244 S. Harder, J. Boersma, L. Brandsma, G. P. van Mier, J. A. Kanters, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *364*, 1.
- 245 H. Oulyadi, *Synthesis* **2018**, *50*, 3603.
- 246 S. O. Nilsson Lill, in *Lithium Compounds in Organic Synthesis*, ed. by Renzo Luisi, Vito Capriati, Wiley, Weinheim, **2014**, pp. 33–52.
- 247 C. Demangeat, T. Saied, R. Ramozzi, F. Ingrosso, M. Ruiz-Lopez, A. Panossian, F. R. Leroux, Y. Fort, C. Comoy, *Eur. J. Org. Chem.* 10.1002/ejoc201801173
- 248 J. J. Dobbie, J. J. Fox, A. J. H. Gauge, *J. Chem. Soc., Trans.* **1911**, *99*, 683.
- 249 J. J. Dobbie, J. J. Fox, A. J. H. Gauge, *J. Chem. Soc., Trans.* **1911**, *99*, 1615.
- 250 E. Rosenhauer, F. Braun, R. Pummerer, G. Riegelbauer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1937**, *70*, 2281.
- 251 W. C. Lothrop, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 1187.
- 252 O. Š. Miljanić, K. P. C. Vollhardt, in *Carbon-Rich Compounds: From Molecules to Materials*, ed. by Michael M. Haley, Rik R. Tykwinski, Wiley, Weinheim, **2006**, pp. 140–197.
- 253 M. Iyoda, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 984.
- 254 J. A. H. MacBride, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 1219.
- 255 H. Suhr, P. Henne, *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1977**, 1610.
- 256 J. A. H. MacBride, P. H. Wright, B. J. Wakefield, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4545.
- 257 C. Wentrup, R. Blanch, H. Briehl, G. Gross, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1874.
- 258 H. Heaney, *Chem. Rev.* **1962**, *62*, 81.
- 259 S. Li, Q. Zhang, *Comput. Theor. Chem.* **2015**, *1061*, 80.
- 260 G. Wittig, H. F. Ebel, *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 564.
- 261 H. Günther, *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 1801.
- 262 R. Bowie, D. Gardner, J. McOmie, R. Solly, *Aust. J. Chem.* **1967**, *20*, 139.
- 263 D. V. Gardner, J. F. W. McOmie, P. Albriksten, R. K. Harris, *J. Chem. Soc. C*, **1969**, 1994.
- 264 G. Wittig, R. W. Hoffmann, *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 2718.
- 265 S. J. Hein, D. Lehnerr, W. R. Dichtel, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 5675.
- 266 B. C. Berris, Y.-H. Lai, K. P. C. Vollhardt, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 953.
- 267 B. C. Berris, G. H. Hovakeemian, Y. H. Lai, H. Mestdagh, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5670.
- 268 P. I. Dosa, Z. Gu, D. Hager, W. L. Karney, K. P. C. Vollhardt, *Chem. Commun.* **2009**, 1967.
- 269 C. Eickmeier, D. Holmes, H. Junga, A. J. Matzger, F. Scherhag, M. Shim, K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 800.
- 270 R. H. Schmidt-Radde, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9713.
- 271 D. T.-Y. Bong, E. W. L. Chan, R. Diercks, P. I. Dosa, M. M. Haley, A. J. Matzger, O. Š. Miljanić, K. P. C. Vollhardt, A. D. Bond, S. J. Teat, A. Stanger, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2249.
- 272 S. Han, A. D. Bond, R. L. Disch, D. Holmes, J. M. Schulman, S. J. Teat, K. P. C. Vollhardt, G. D. Whitener, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3223.
- 273 R. Diercks, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3150.
- 274 H.-D. Beckhaus, R. Faust, A. J. Matzger, D. L. Mohler, D. W. Rogers, C. Rüchardt, A. K. Sawhney, S. P. Verevkin, K. P. C. Vollhardt, S. Wolff, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7819.
- 275 R. R. Parkhurst, T. M. Swager, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15351.
- 276 S. Luppino, T. Swager, *Synlett* **2017**, *28*, 323.
- 277 Z. Jin, Y. C. Teo, N. G. Zulaibar, M. D. Smith, Y. Xia, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1806.
- 278 Z. Jin, Y. C. Teo, S. J. Teat, Y. Xia, *Synlett* **2018**, 5.
- 279 S.-L. Wang, M.-L. Pan, W.-S. Su, Y.-T. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 14694.
- 280 A. Fukazawa, H. Oshima, S. Shimizu, N. Kobayashi, S. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8738.
- 281 O. Rahaman, B. Mortazavi, A. Dianat, G. Cuniberti, T. Rabczuk, *FlatChem* **2017**, *1*, 65.
- 282 T. C. W. Mak, J. Trotter, *J. Chem. Soc.* **1962**, 1.
- 283 W. Baker, J. F. W. McOmie, D. R. Preston, V. Rogers, *J. Chem. Soc.* **1960**, 414.
- 284 J. K. Fawcett, J. Trotter, *Acta Crystallogr.* **1966**, *20*, 87.
- 285 *The chemistry of cyclobutanes*, ed. by Zvi Rappoport, Joel F. Liebman, Wiley, Hoboken, **2005**.
- 286 A. Stanger, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8277.
- 287 S. Kawai, K. Takahashi, S. Ito, R. Pawlak, T. Meier, P. Spijker, F. F. Canova, J. Tracey, K. Nozaki, A. S. Foster, E. Meyer, *ACS Nano* **2017**, *11*, 8122.
- 288 R. Ayub, O. E. Bakouri, K. Jorner, M. Solà, H. Ottosson, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6327.
- 289 D. Holmes, S. Kumaraswamy, A. J. Matzger, K. P. C. Vollhardt, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3399.
- 290 B. I. Dunlap, R. Taylor, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11018.
- 291 D. Bruns, H. Miura, K. P. C. Vollhardt, A. Stanger, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 549.
- 292 M. A. Hudspeth, B. W. Whitman, V. Barone, J. E. Peralta, *ACS Nano* **2010**, *4*, 4565.
- 293 Q. Song, B. Wang, K. Deng, X. Feng, M. Wagner, J. D. Gale, K. Müllen, L. Zhi, *J. Mater. Chem. C*, **2013**, *1*, 38.
- 294 C. Eickmeier, H. Junga, A. J. Matzger, F. Scherhag, M. Shim, K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2103.

- 295 S. Schneebeli, M. Kamenetska, F. Foss, H. Vazquez, R. Skouta, M. Hybertsen, L. Venkataraman, R. Breslow, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4114.
- 296 P. Biegger, M. Schaffroth, O. Tverskoy, F. Rominger, U. H. F. Bunz, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 15896.
- 297 F. Schlütter, T. Nishiuchi, V. Enkelmann, K. Müllen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1538.
- 298 W. Baker, J. W. Barton, J. F. W. McOmie, *J. Chem. Soc.* **1958**, 2666.
- 299 C. Perthuisot, B. L. Edelbach, D. L. Zubris, W. D. Jones, *Organometallics* **1997**, *16*, 2016.
- 300 W. D. Jones, in *C-C Bond Activation*, ed. by Guangbin Dong, Springer, Berlin, Heidelberg, **2013**, Vol. 346, pp. 1–31.
- 301 J. M. Darmon, S. C. E. Stieber, K. T. Sylvester, I. Fernández, E. Lobkovsky, S. P. Semproni, E. Bill, K. Wieghardt, S. DeBeer, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17125.
- 302 W.-Y. Yeh, S. C. N. Hsu, S.-M. Peng, G.-H. Lee, *Organometallics* **1998**, *17*, 2477.
- 303 M. Joost, L. Estévez, K. Miqueu, A. Amgoune, D. Bourissou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5236.
- 304 C.-Y. Wu, T. Horibe, C. B. Jacobsen, F. D. Toste, *Nature* **2015**, *517*, 449.
- 305 J. P. Droske, J. K. Stille, *Macromolecules* **1984**, *17*, 1.
- 306 T. A. Albright, P. I. Dosa, T. N. Grossmann, V. N. Khrustalev, O. A. Oloba, R. Padilla, R. Paubelle, A. Stanger, T. V. Timofeeva, K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9853.
- 307 T. A. Albright, S. Oldenhof, O. A. Oloba, R. Padilla, K. P. C. Vollhardt, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9039.
- 308 T. A. Albright, R. Drissi, V. Gandon, S. Oldenhof, O. A. Oloba-Whenu, R. Padilla, H. Shen, K. P. C. Vollhardt, V. Vreeken, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4546.
- 309 S. Yoshida, K. Uchida, K. Igawa, K. Tomooka, T. Hosoya, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15059.
- 310 D. Niu, P. H. Willoughby, B. P. Woods, B. Baire, T. R. Hoye, *Nature* **2013**, *501*, 531.
- 311 I. Fernández, F. P. Cossío, *J. Comput. Chem.* **2016**, *37*, 1265.
- 312 F. Cervantes-Navarro, A. de Cózar, F. P. Cossío, M. A. Fernández-Herrera, G. Merino, I. Fernández, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 5302.
- 313 V. R. Yedulla, P. Pradhan, L. Yang, M. K. Lakshman, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 750.
- 314 J. W. Barton, S. A. Jones, *J. Chem. Soc. C*, **1967**, 1276.
- 315 J. Lohmann, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1* **1972**, *68*, 814.
- 316 F. Liron, F. Fontana, J.-O. Zirimwabagabo, G. Prestat, J. Rajabi, C. L. Rosa, G. Poli, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4378.
- 317 M. Winkler, H. H. Wenk, W. Sander, in *Reactive Intermediate Chemistry*, ed. by Robert A. Moss, Matthew S. Platz, Maitland Jones, Wiley, Hoboken, **2005**, pp. 741–794.
- 318 A. Harrison-Marchand, G. Barozzino-Consiglio, J. Maddaluno, *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 622.
- 319 Y. Ma, K. A. Mack, J. Liang, I. Keresztes, D. B. Collum, A. Zakarian, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10093.
- 320 A. Nagaki, D. Ichinari, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12245.
- 321 A. N. Nesmeyanov, L. G. Makarova, T. P. Tolstaya, *Tetrahedron* **1957**, *1*, 145.
- 322 K. Fukui, K. Ohkubo, T. Yamabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, *42*, 312.
- 323 T. P. Tolstaya, D. A. Tsariev, Y. N. Luzikov, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4457.
- 324 L. Zhu, Y. Jin, Q. Xue, X. Li, H. Zheng, T. Wu, C. Ling, *J. Mater. Chem. A*, **2016**, *4*, 15015.
- 325 T. Hussain, M. Hankel, D. J. Searles, *J. Phys. Chem. C*, **2017**, *121*, 14393.
- 326 A. T. Koch, A. H. Khoshaman, H. D. E. Fan, G. A. Sawatzky, A. Nojeh, *J. Phys. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 3982.
- 327 J. Li, C. G. Daniliuc, G. Kehr, G. Erker, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 6344.
- 328 Manuscrit de thèse de J. Bortoluzzi, *Biphényles à chiralité axiale : vers la synthèse de paires de Lewis frustrées pour la catalyse énantiosélective*, Université de Strasbourg, **2018**.
- 329 M. Xu, S. Zhu, Z. Xu, Y. Wu, P. Gao, *Chin. J. Chem.* **2015**, *33*, 729.
- 330 S. M. Bronner, N. K. Garg, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8842.
- 331 S. Yoshida, K. Shimizu, K. Uchida, Y. Hazama, K. Igawa, K. Tomooka, T. Hosoya, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 15332.
- 332 N. Fukui, K. Ohmori, K. Suzuki, *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 2194.
- 333 U. Wriede, M. Fernandez, K. F. West, D. Harcour, H. W. Moore, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4485.
- 334 T. Capecchi, C. B. de Koning, J. P. Michael, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2681.
- 335 P. Müller, C. Boléa, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 1093.
- 336 R. M. Archer, M. Hutchby, C. L. Winn, J. S. Fossey, S. D. Bull, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 8838.
- 337 R. I. Davidson, P. J. Kropp, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1904.
- 338 L. Bonnafoux, F. Colobert, F. Leroux, *Synlett* **2010**, 2953.
- 339 S. M. Humayun Kabir, M. Hasegawa, Y. Kuwatani, M. Yoshida, H. Matsuyama, M. Iyoda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 159.
- 340 G. Solladié, J. Hutt, A. Girardin, *Synthesis* **1987**, 173.
- 341 P. Zarantonello, E. Bettini, A. Paio, C. Simoncelli, S. Terreni, F. Cardullo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2059.
- 342 P. F. Schuda, W. A. Price, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1972.
- 343 K. Sakaguchi, M. Ayabe, Y. Watanabe, T. Okada, K. Kawamura, T. Shiada, Y. Ohfuné, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5449.
- 344 Y. E. Türkmen, V. H. Rawal, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8340.
- 345 K. Aikawa, Y. Miyazaki, K. Mikami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2012**, *85*, 201.
- 346 A. M. Echavarren, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5478.

Synthèses de biaryles atropoenrichis et de biphénylènes *via* des aryènes substitués

Résumé

Les travaux présentés dans ce manuscrit s'inscrivent dans la continuité des précédentes recherches réalisées sur le « couplage aryne », une technique de synthèse qui produit des biaryles sans l'intervention de métaux de transition, grâce à la réaction entre deux intermédiaires générés *in situ* au cours de la réaction : un aryllithien nucléophile et un aryne électrophile. Afin d'obtenir des biaryles atropoenrichis, différentes stratégies ont été développées : la désymétrisation/déracémisation des produits de couplage, et le couplage atropodiasélectif. Les travaux réalisés ont consisté en l'optimisation de ce dernier, qui a ensuite été appliqué à la synthèse formelle de la (-)-stéganacine. Dans un second temps, les premières études sur la version énantiosélective du couplage ont été réalisées, en introduisant des ligands chiraux à la réaction et en évaluant l'influence de différents paramètres réactionnels. Les premiers excès énantiomériques ont ainsi été obtenus, parfois accompagnés de la formation de divers sous-produits, parmi lesquels des dérivés de biphénylène. Devant l'intérêt que représentent ces composés, une partie des travaux a été consacrée à leur synthèse par dimérisation des aryènes.

Mots clés : biaryle, lithium, aryne, stéganacine, chiralité axiale, atropoisomérisation, biphénylène

Abstract

This work consisted in the study of the "aryne coupling", a transition-metal free process to access biaryl moieties, which involves the reaction between two *in situ* generated intermediates: a nucleophilic aryllithium derivative and an electrophilic aryne, namely dehydrobenzene. To access atropoenriched biaryls, our team first focused its attention on the desymetrisation/deracemisation of the coupling products. Then the atropodiasereoselective version of the reaction was developed. This work resided in the optimization of the latter and its application to the formal synthesis of (-)-steganacin. We then moved to the atropoenantioselective version of the aryne coupling, by introducing chiral ligands in the reaction mixture, which aim was to coordinate the aryllithium species and to transfer their chiral information to the biaryl axis. After optimization of various reaction parameters, some enantiomeric excesses were obtained as well as various side products in some cases, among which biphenylene derivatives. According to the potential applications of these compounds, another part of this work was dedicated to their synthesis by means of aryne dimerization reactions.

Keywords: biaryl, aryllithium, aryne, (-)-steganacin, axial chirality, atropisomerism, biphenylene