



HAL
open science

Fonctionnalisation d'hétérocycles par catalyse organométallique et photorédox

Morgan Languet

► **To cite this version:**

Morgan Languet. Fonctionnalisation d'hétérocycles par catalyse organométallique et photorédox. Chimie organique. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2017. Français. NNT : 2017PA066497 . tel-02387677

HAL Id: tel-02387677

<https://theses.hal.science/tel-02387677>

Submitted on 30 Nov 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 Pierre et Marie Curie

Ecole doctorale : Chimie Moléculaire (ED 406)

Laboratoire de Chimie Organique / ESPCI Paris

Fonctionnalisation d'hétérocycles par catalyse organométallique et photorédox

Par M. Morgan LANGUET

Thèse de doctorat de Chimie Organique

Dirigée par Pr. Janine Cossy et Dr. Stellios Arseniyadis

Présentée et soutenue publiquement le 28 Novembre 2017

Devant un jury composé de :

Pr. Janine Cossy	Professeur	Directrice de thèse
Dr. Stellios Arseniyadis	Directeur de Recherche	Co-Directeur de thèse
Dr. Laurent Chabaud	Chargé de Recherche	Rapporteur
Dr. Sandrine Piguel	Maître de Conférences	Rapporteur
Pr. Franck Ferreira	Professeur	Examineur
Dr. Etienne Brachet	Maître de Conférences	Examineur

Université Pierre et Marie Curie

Ecole doctorale : Chimie Moléculaire (ED 406)

Laboratoire de Chimie Organique / ESPCI Paris

Fonctionnalisation d'hétérocycles par catalyse organométallique et photorédox

Par M. Morgan LANGUET

Thèse de doctorat de Chimie Organique

Dirigée par Pr. Janine Cossy et Dr. Stellios Arseniyadis

Présentée et soutenue publiquement le 28 Novembre 2017

Devant un jury composé de :

Pr. Janine Cossy	Professeur	Directrice de thèse
Dr. Stellios Arseniyadis	Directeur de Recherche	Co-Directeur de thèse
Dr. Laurent Chabaud	Chargé de Recherche	Rapporteur
Dr. Sandrine Piguel	Maître de Conférences	Rapporteur
Pr. Franck Ferreira	Professeur	Examineur
Dr. Etienne Brachet	Maître de Conférences	Examineur

Sommaire

Liste des Abréviations.....	7
Avant-propos	11
Introduction générale.....	13
Fonctionnalisation d'hétérocycles à 5 chaînons par activation de liaison C–H catalysée par le rhodium(III)	17
1. Introduction à la fonctionnalisation de liaison C–H.....	19
1.1. Généralités	19
1.2. Fonctionnalisation de liaisons C–H : un défi synthétique	19
1.2.1. Considérations énergétiques et orbitales	19
1.2.2. Intérêt de l'utilisation d'un métal de transition pour activer une liaison C–H.	20
1.3. C–H activation vs. C–H fonctionnalisation.....	22
1.4. Différents mécanismes conduisant à la formation d'une liaison C–[M]	23
2. Etude bibliographique : utilisation du rhodium(III) pour l'activation d'une liaison C–H.....	24
2.1. Propriétés du rhodium.....	24
2.2. Régiosélectivité et groupe directeur.....	26
2.3. Génération de l'espèce active de rhodium	27
2.4. Oxydant externe ou oxydant interne	28
2.5. Formation de liaison C–C par activation C–H catalysée par le rhodium(III).	32
2.5.1. Réactions d'addition nucléophile.....	32
2.5.1.1. Réaction d' α -amination	32
2.5.1.2. Réaction d'acylation.....	35
2.5.1.3. Addition de type 1,2.....	39
2.5.2. Couplage croisé déshydrogénant.....	45
2.5.3. Hydroarylation d'alcyne	49
2.5.4. Réaction de Heck oxydante.....	56
2.5.4.1. Les esters et acides carboxyliques.....	57

2.5.4.2.	Les acétanilides	60
2.5.4.3.	Les amides.....	62
2.5.4.4.	Les carbamates	65
2.5.4.5.	Considérations mécanistiques	68
2.6.	Bilan de l'étude bibliographique.....	72
3.	Intérêt et synthèse de furanes fonctionnalisés	74
3.1.	Structure du furane.....	74
3.2.	Voies d'accès aux furanes polysubstitués.....	76
3.2.1.	Par construction du cycle furanique	76
3.2.2.	Par fonctionnalisation du cycle furanique	77
3.3.	Objectifs de l'étude.....	79
4.	Résultats et discussion.....	81
4.1.	Synthèse de furan-2-yl carbamates.....	81
4.1.1.	Synthèse des furanones substituées en position C5	81
4.1.2.	Synthèse des lactones à 5 chaînons substituées en position C5	82
4.1.3.	Synthèse des lactones à 5 chaînons substituées en position C4	85
4.1.4.	Installation du groupe directeur.....	88
4.1.5.	Premier essai de couplage par activation C–H.....	92
4.1.6.	Étude des différents paramètres réactionnels	93
4.1.6.1.	Influence du solvant	93
4.1.6.2.	Influence de la température	94
4.1.6.3.	Influence de la stœchiométrie	95
4.1.6.4.	Influence de l'oxydant.....	96
4.1.6.5.	Influence du groupe directeur	97
4.1.7.	Généralisation de la méthode	99
4.1.7.1.	Diversification des acrylates	99
4.1.7.2.	Diversification des diénol carbamates	100
4.1.7.2.1.	Substituants aromatiques en position C5.....	100
4.1.7.2.2.	Substituants aliphatiques en position C5.....	103
4.2.	Diénol carbamates issues d'hétérocycles azotés et soufrés	105
4.2.1.	Synthèse des substrats requis pour l'étude.....	105
4.2.1.1.	Hétérocycles azotés	105
4.2.1.2.	Hétérocycle soufré	108
4.2.2.	Généralisation de la méthode de couplage par activation C–H	108
4.3.	Limites de la réaction	110

4.3.1.	Substituants en position C5 du furane incompatibles avec la réaction de couplage	110
4.3.2.	Influence du substituant du furane en position C4.....	111
4.3.3.	Partenaires non-tolérés	112
4.4.	Proposition de mécanisme	114
4.5.	Post-fonctionnalisation des furanes	116
4.5.1.	Coupure du groupe directeur	116
4.5.2.	Réactions de réduction et de couplage croisé.....	116
4.5.2.1.	Réduction du groupe directeur	116
4.5.2.2.	Couplage croisé.....	117
4.5.3.	Réduction de la fonction ester	118
5.	Conclusion et perspectives.....	119
	Partie Expérimentale	123
1.	General experimental.....	125
2.	Spectroscopic data.....	127
2.1.	Synthesis of 5-substituted furan-2(5 <i>H</i>)-one	127
2.2.	Synthesis of 4-substituted furan-2(5 <i>H</i>)-one	138
2.3.	Synthesis of dienol carbamate / carbonate / ester	141
2.4.	Synthesis of C–H activation products	158
2.4.1.	Optimization of directing group.....	159
2.4.2.	Scope of acrylates.....	162
2.4.3.	Scope of dienol carbamates.....	164
2.5.	Others heterocycles: lactames and thiophene.....	173
2.5.1.	Synthesis of starting materials.....	173
2.5.2.	Synthesis of C–H activation products	178
2.6.	Limitations of reaction.....	182
2.7.	Post-functionalization of furans	183
	Fonctionnalisation de 2-quinolones en C3 par catalyse photorédox	190
1.	Etude bibliographique : fonctionnalisation des 2-quinolones en position C3	192
1.1.	Structure, propriétés et intérêt des 2-quinolones	192

1.2.	Formation de liaison C–C et C–N par couplage croisé palladocatalysé	195
1.2.1.	Couplage de Suzuki-Miyaura	195
1.2.2.	Autres couplages croisés palladocatalysés	197
1.2.2.1.	Couplage de Sonogashira	198
1.2.2.2.	Couplage de Heck	199
1.2.2.3.	Couplage croisé avec des hydrazones	200
1.2.3.	Réaction d'arylation palladocatalysée	202
1.2.4.	Amination de Buchwald-Hartwig	204
1.2.5.	Couplage croisé décarboxylatif	206
1.3.	Formation de liaison C–C par voie radicalaire	208
1.3.1.	Utilisation d'acides boroniques	209
1.3.2.	Utilisation de sels d'aryldiazonium	213
1.4.	Catalyse photorédox : principes et généralités	216
1.4.1.	Les photocatalyseurs organiques	216
1.4.2.	Les photocatalyseurs organométalliques	218
1.4.3.	Etats excités et transferts de charge	218
1.4.4.	Propriétés oxydoréductrices des photocatalyseurs	220
1.5.	Formation de liaison C–C par catalyse photorédox	222
1.6.	Bilan de l'étude bibliographique	225
1.7.	Objectif de l'étude	228
2.	Résultats et discussion	229
2.1.	Synthèse des substrats de départ	229
2.1.1.	Synthèse de la 1-méthylquinolin-2(1 <i>H</i>)-one	229
2.1.2.	Synthèse des sels d'aryldiazonium tétrafluoroborate	230
2.2.	Optimisation des conditions réactionnelles	233
2.2.1.	Influence du photocatalyseur	233
2.2.2.	Influence du solvant	235
2.3.	Généralisation de la méthode	236
2.3.1.	Champ d'application des sels d'aryldiazonium tétrafluoroborate	236
2.3.2.	Limite de la réaction	239
2.4.	Etude du mécanisme de la réaction	240
2.4.1.	Réactions de contrôle	240
2.4.2.	Expérience ON/OFF	241
2.4.3.	Spectres d'absorption UV-visible des espèces en solution	242

2.4.4.	Piégeage d'intermédiaire(s) radicalaire(s)	244
2.4.5.	Proposition de mécanisme pour la réaction d'arylation photocatalysée	245
3.	Conclusion et perspectives	247
	Partie Expérimentale	250
1.	General experimental.....	252
2.	Spectroscopic data.....	254
2.1.	Synthesis of Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	254
2.2.	Synthesis of 1-méthylquinolin-2(1 <i>H</i>)-one (II.5)	255
2.3.	Synthesis of aryldiazonium tetrafluoroborate salts (II.8).....	256
2.4.	Synthesis of 3-aryl-1-méthylquinolin-2(1 <i>H</i>)-one (II.12)	260
2.5.	Data for ON/OFF experiment	266
	Conclusion générale	268
	Références bibliographiques	272

Liste des Abréviations

Symbole	λ :	longueur d'onde (en nm)	
A	A :	aire	
	Ac :	acétate	
	AcOEt :	acétate d'éthyle	
	Acr :	acridinium	
	Ad :	adamantyle	
	Alk :	alkyle	
	aq. :	aqueux	
	Ar :	aromatique	
	B	BHT :	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylphénol
		BINAP :	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
BINOL :		1,1'-bi-2-naphtol	
Bn :		benzyle	
Boc :		<i>tert</i> -butyloxycarbonyle	
bpy :		2,2'-bipyridyle	
bpz :		2,2'-bipyrazine	
Bu :		butyle	
C		cal :	calorie
		cat. :	catalytique
	CCM :	Chromatographie sur Couche Mince	
	<i>cf.</i> :	<i>confer</i>	
	CFL :	<i>Compact Fluorescent Lamp</i> (lampe compacte fluorescente)	
	Cp :	pentaméthylcyclopentadiène	
	Cp* :	1,2,3,4,5-pentaméthylcyclopentadiène	
	CMD :	<i>Concerted Metalation Deprotonation</i> (métalation déprotonation concertée)	
	CPME :	méthoxycyclopentane	
	Cy :	cyclohexyle	
D	dba :	dibenzylidèneacétone	
	DCE :	dichloroéthane	
	DFT :	<i>Density Functional Theory</i> (théorie de la fonctionnelle de la densité)	
	DMAc :	<i>N,N</i> -diméthylacétamide	
	DMAP :	<i>N,N</i> -diméthylaminopyridine	
	dmb :	4,4'-diméthyl-2,2'-dipyridyle	
	DME :	diméthoxyéthane	
	DMF :	<i>N,N</i> -diméthylformamide	
	dmp :	2,6-Diméthyl-1,10-phénanthroline (Néocuproïne)	
	DMPP :	tris(2,6-diméthoxyphényl)phosphine	
E	DMSO :	diméthylsulfoxyde	
	dtbpy :	4,4'-di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-dipyridyle	
	<i>e.g.</i> :	<i>exempli gratia</i>	
	<i>et al.</i> :	<i>et alii</i>	
	éq :	équation	
	équiv :	équivalent	
	Et :	éthyle	
	F	<i>f</i> :	fonction
		<i>fac</i> :	<i>facial</i>

G	Fur :	furyle	
	G-II :	catalyseur de Grubbs de 2 ^{de} génération	
	GC/MS :	<i>Gas Chromatography/Mass Spectrometry</i> (chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse)	
	GD :	Groupe Directeur	
	GEA :	groupe électroattracteur	
	GED :	groupe électrodonneur	
	GF :	Groupe Fonctionnel	
	GP :	Groupe Protecteur	
H	h :	heure	
	Hal :	halogène	
	Het :	hétéroaromatique	
	Hex :	hexyle	
	HFIP :	1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol	
	H-G II :	catalyseur d'Hoveyda-Grubbs de 2 ^{de} génération	
	HOMO :	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i> (orbitale la plus haute occupée)	
	Hz :	Hertz	
J	<i>J</i> :	constante de couplage de spin	
K	<i>kie</i> :	<i>kinetic isotope effects</i> (effets isotopique cinétique)	
L	L :	ligand	
	LDA :	diisopropylamidure de lithium	
	LED :	<i>Light-Emitting Diode</i> (diode électroluminescente)	
	LUMO :	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i> (orbitale la plus basse vacante)	
	M	[M] :	complexe métallique
		M :	mol.L ⁻¹
<i>m</i> :		<i>méta</i>	
<i>m/z</i> :		rapport masse sur charge d'un ion	
MC :		<i>Metal Centered</i> (centré sur le métal)	
Me :		méthyle	
Mes :		mésityle	
min :		minute	
MLCT :		<i>Metal to Ligand Charge Transfer</i> (transfert de charge du métal vers le ligand)	
MW :		<i>microwave</i> (micro-ondes)	
N	NAHMDS :	bis(triméthylsilyl)amidure de sodium	
	Napht :	naphtyle	
	NBP :	<i>N</i> -bromophtalimide	
	NIS :	<i>N</i> -iodosuccinimide	
	nm :	nanomètre	
	NMR :	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i> (résonance magnétique nucléaire)	
	Ns :	nosyle	
	O	<i>o</i> :	<i>ortho</i>
ox :		oxydant	
P	<i>p</i> :	<i>para</i>	
	PC :	photocatalyseur	
	Ph :	phényle	
	pH :	potentiel Hydrogène	
	PIDA :	(diacétoxyiodo)benzène	

	Piv :	pivalate
	PMB :	<i>para</i> -méthoxybenzyle
	ppm :	<i>parts per million</i> (parties par millions)
	ppy :	2-phénylpyridine
	Pr :	propyle
	pz :	pyrazole
R	Rdt :	rendement
	Red :	réducteur
	RMN :	Résonance Magnétique Nucléaire
S	SCE :	<i>Saturated Calomel Electrode</i> (électrode au calomel saturée)
	SET :	<i>Single Electron Transfer</i> (transfert monoélectronique)
T	t :	temps
	ta :	température ambiante
	TBS :	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
	temp :	température
	TEMPO :	2,2,6,6-tétraméthylpipéridine-1-oxyl
	Tf :	triflate
	THF :	tétrahydrofurane
	THP :	tétrahydropyrane
	TLC :	<i>Thin Layer Chromatography</i> (chromatographie sur couche mince)
	TMDSO :	1,1,3,3-tétraméthylidisiloxane
	TMEDA :	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylènediamine
	TMS :	triméthylsilyle
	Tol :	toluène
	Ts :	tosyle
U	UV :	UltraViolet
V	vis :	visible
	<i>vs.</i> :	<i>versus</i>
W	W :	Watt
X	Xantphos :	4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène

Avant-propos

Ce manuscrit comporte deux chapitres distincts.

Le premier chapitre est dédié à la formation de liaisons C–C et à la fonctionnalisation de furane en position C3 par activation de liaisons carbone–hydrogène catalysée par un complexe de rhodium(III). Après une étude bibliographique, les différents résultats obtenus seront présentés et discutés. Pour finir, les diverses post-fonctionnalisations réalisées seront exposées.

Le second chapitre est consacré à une étude bibliographique concernant les différentes méthodes synthétiques permettant d'obtenir des 2-quinolones substituées en position C3. Dans ce second chapitre seront également présentés les différents résultats obtenus pour la fonctionnalisation de ces motifs ainsi que l'étude mécanistique qui a été menée sur cette réaction.

Afin de simplifier la lecture de ce manuscrit le terme « activation/fonctionnalisation de la liaison carbone–hydrogène » sera remplacé par « activation/fonctionnalisation C–H » ou bien « C–H ». Par analogie le terme « C–C » signifiera « liaison carbone–carbone ».

Les molécules, schémas, tableaux et figures seront numérotés par ordre d'apparition croissant à partir de l'introduction générale. La numérotation des molécules sera effectuée de la manière suivante :

- Les molécules présentées dans les chapitres **1** et **2** seront respectivement précédées du numéro de chapitre correspondant en chiffre romain (**I** pour le chapitre **1** et **II** pour le chapitre **2**). Par exemple, **I.1** pour une molécule synthétisée ou présentée dans le chapitre **1** et **II.1** pour une molécule synthétisée ou présentée dans le chapitre **2**.
- Les molécules se rapportant à des résultats issus de la littérature seront précédés de la lettre **L**. Par exemple, **LI.1** pour une molécule issue de la littérature dans le chapitre **1** et **LII.1** pour une molécule issue de la littérature dans le chapitre **2**.
- Les composés issus de la littérature et ceux synthétisés lors de nos travaux seront numérotés à partir de **1** dans chaque nouveau chapitre.
- Les molécules illustrant un concept général (ou des exemples) et ne se rapportant pas à des résultats issus de la littérature seront nommées par ordre alphabétique de **A** à **Z**.

Les molécules, schémas, tableaux et figures seront numérotés par ordre d'apparition croissant à partir de l'introduction générale.

Introduction générale

Depuis une trentaine d'années, les questions environnementales sont au cœur de tous les débats et au centre de toutes les préoccupations. Ainsi, tous les domaines de recherches sont concernés par cet effort général et bien entendu la chimie n'en est pas exempte. C'est en ce sens que les chimistes américains Paul Anastas et John C. Warner ont introduit en 1998 le concept de « chimie verte » et en ont érigé les 12 principes (Figure 1).^{1,2}



Figure 1

C'est en prenant compte de ces considérations que les chimistes organiciens se sont efforcés de développer des réactions toujours plus respectueuses de l'environnement. Parmi les méthodes permettant d'atteindre cet objectif, nous pouvons notamment citer l'essor de la catalyse. Qu'elle soit organique ou organométallique cette dernière permet de s'affranchir des quantités stœchiométriques de réactif majoritairement utilisées dans le passé.

La catalyse organométallique qui se base sur l'utilisation de métaux de transition (Pd, Rh, Ru, Ir, Ni, Fe, Co...), a très largement été utilisée pour la fonctionnalisation directe de molécules organiques. C'est ce que nous avons appelé la « fonctionnalisation de liaison carbone–hydrogène ». Cette méthode présente l'avantage de ne pas nécessiter la pré-fonctionnalisation de la molécule que l'on souhaite fonctionnaliser, comme c'est le cas dans les couplages croisés par exemple où la présence d'un halogène (ou d'un équivalent) est requise. Cette stratégie, économe en atome, permet de diminuer la quantité de déchets potentiellement nocifs pour la faune et la flore, respectant ainsi les principes de la « chimie verte ».

¹ Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New-York, **1998**, p.30.

² L'illustration de la Figure 1 est tirée de l'article suivant : Simon, M. C.; Darses, S. *l'actualité chimique*, **2011**, 353-354, 33–36.

Depuis 2008, une catalyse, toujours basée sur l'utilisation de métaux de transition, a connu un regain. Celle-ci repose sur l'utilisation d'une source lumineuse comme source d'énergie. Le premier avantage de cette approche repose sur l'utilisation d'une ressource inépuisable et abondante qui est la lumière visible. Le second est que les quantités de catalyseur utilisées pour ces réactions sont extrêmement faibles, pouvant atteindre les 0.1 mol % dans certains cas.

C'est dans ce contexte que les travaux réalisés au cours de cette thèse s'inscrivent. Ce manuscrit est divisé en deux chapitres indépendants traitant de deux sujets distincts. En guise de préambule, ces chapitres contiennent une étude bibliographique portant sur le sujet traité suivi des différents résultats obtenus.

Le **premier chapitre** est consacré à la fonctionnalisation de la position C3 d'hétérocycles à cinq chaînons par divers alcènes et catalysée par le rhodium (Schéma 1). Une étude bibliographique portant sur les différentes réactions de fonctionnalisation de liaison carbone-hydrogène qu'il est possible d'effectuer avec une catalyse au rhodium sera exposée. Cette partie sera suivie des différents résultats obtenus.

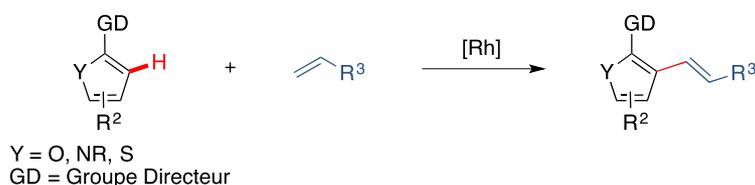


Schéma 1

Le **second chapitre** est quant à lui dévolu à la fonctionnalisation de dérivés de 2-quinolones en position C3 par une catalyse photochimique (Schéma 2). Après une présentation des diverses méthodes permettant de fonctionnaliser ces 2-quinolone en position C3, une brève introduction sur les principes généraux de la photorédox sera exposée. Pour finir, les différents résultats obtenus seront discutés.

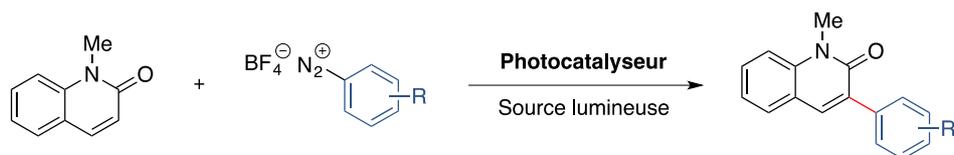


Schéma 2

CHAPITRE



**Fonctionnalisation d'hétérocycles à 5 chaînons par activation de liaison
C–H catalysée par le rhodium(III)**

1. Introduction à la fonctionnalisation de liaison C–H

1.1. Généralités

La synthèse organique repose principalement sur la transformation de groupes fonctionnels ou de structures présentant une haute réactivité chimique. L'approche que nous qualifierons de « traditionnelle » consiste en la transformation d'un **groupe fonctionnel 1** en un **groupe fonctionnel 2**. Cette approche a pour inconvénient la pré-fonctionnalisation des substrats entraînant par conséquent un nombre important d'étapes de synthèse (Schéma 3).³

Plus récemment, de nouvelles méthodes de synthèse consistant en la fonctionnalisation directe de liaisons C–H et ce, malgré leur apparente inertie, ont fait l'objet de nombreuses études. Cette approche, plus simple, plus rapide et plus économe en atome s'inscrit parfaitement dans le concept de « chimie verte » (Schéma 3).⁴

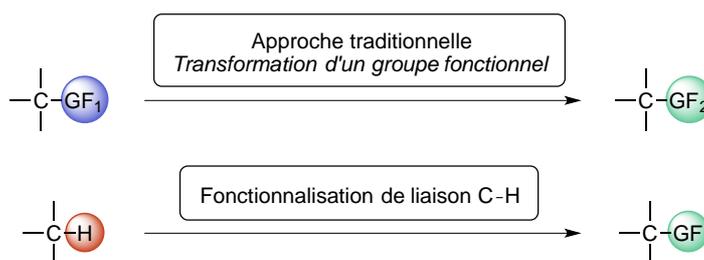


Schéma 3

1.2. Fonctionnalisation de liaisons C–H : un défi synthétique

1.2.1. Considérations énergétiques et orbitales

En dépit du grand enthousiasme qu'elle suscite, la fonctionnalisation de liaisons C–H n'est pas aisée. Possédant une grande énergie de dissociation ($\approx 105 \text{ kcal.mol}^{-1}$ pour le méthane et $\approx 113 \text{ kcal.mol}^{-1}$ pour le benzène),⁵ cette liaison est considérée comme inerte chimiquement vis-à-vis des acides et des bases.⁶

³ Godula, K.; Sames, D. *Science* **2006**, *312* (5770), 67–72.

⁴ Trost, B. M. *Science* **1991**, *254* (5037), 1471–1477.

⁵ Blanksby, S. J.; Ellison, G. B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36* (4), 255–263.

⁶ *Orbital Interaction Theory of Organic Chemistry*; 2nd ed.; A. Rauk, Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 2001.

Cette apparente inertie peut être expliquée par des considérations orbitales intrinsèques à cette liaison (Schéma 4) :

- L'orbitale $\sigma_{\text{C-H}}$ étant très basse en énergie et très peu polarisée, son caractère σ donneur d'électrons est fortement réduit. Par conséquent, cette liaison sera réactive uniquement en présence d'acides de Lewis forts (*e.g.* HSbF₆).⁷
- L'orbitale $\sigma^*_{\text{C-H}}$ étant haute en énergie et très peu polarisée, son caractère accepteur d'électrons s'en retrouve fortement diminué. Par conséquent, cette liaison ne réagira qu'en présence d'une superbase.⁸

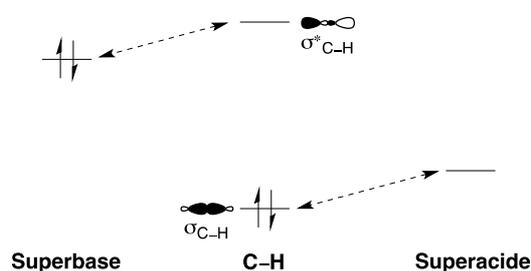


Schéma 4

D'autre part, le pouvoir donneur ou accepteur d'électrons est nécessairement accompagné d'un transfert de charge sur l'un des deux atomes (ici le carbone et l'hydrogène) or, dans le cas de la liaison C-H, la faible différence d'électronégativité entre ces deux atomes ne favorise pas ce transfert.⁹

1.2.2. Intérêt de l'utilisation d'un métal de transition pour activer une liaison C-H

Les métaux de transition possèdent la particularité d'avoir leur sous-couche électronique *d* incomplète et cette particularité leur confère une réactivité spécifique. En effet, ces métaux vont être capables de donner mais aussi d'accepter des électrons ce qui leur permettra d'interagir avec une liaison C-H. Ainsi, l'orbitale π -donneuse d_{xz} du métal va être en mesure de réagir

⁷ (a) Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70 (7), 2413–2429. (b) Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1995**, 34, 1393–1405.

⁸ M. Schlosser, *Modern Synthetic Methods: Superbases as Powerful Tools in Organic Synthesis* **1992**, 6, 227.

⁹ Allred, A. L. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1961**, 17 (3), 215–221.

avec l'orbitale $\sigma^*_{\text{C-H}}$ de même symétrie et l'orbitale σ -acceptrice d_{z^2} du métal va quant à elle pouvoir interagir avec l'orbitale $\sigma_{\text{C-H}}$ de même symétrie (Schéma 5).¹⁰

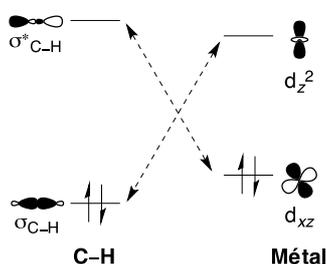


Schéma 5

Il est important de noter que ces interactions ont uniquement lieu si les niveaux d'énergie entre les orbitales d du métal et les orbitales σ de la liaison C–H sont relativement proches. L'utilisation de métaux de transition laisse sous-entendre l'utilisation de ligand(s) autour du centre métallique, permettant de moduler les niveaux d'énergie et par conséquent de moduler leur réactivité. De plus, comme les métaux de transition peuvent à la fois être réduits et oxydés, cela laisse entrevoir la possibilité de développer des réactions catalytiques au lieu de réactions stœchiométriques, ce qui constitue un réel avantage d'un point de vue économique et environnemental.^{11,12}

¹⁰ S. Sakaki, *Topics in Organometallic Chemistry: Theoretical Studies of C–H σ -Bond Activation and Related Reactions by Transition-Metal Complexes* **2005**, 12, 31.

¹¹ Pour les premiers exemples d'activation de liaison C–H par un métal de transition, voir : (a) Kleiman, J. P.; Dubeck, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85 (10), 1544–1545. (b) Chatt, J.; Davidson, J. M. *J. Chem. Soc.* **1965**, 843–855. (c) Vaska, L. *Acc. Chem. Res.* **1968**, 1 (11), 335–344.

¹² Pour des revues portant sur l'activation de liaisons C–H et leurs applications en synthèse, voir : (a) Shilov, A. E.; Shul'pin, G. B. *Chem. Rev.* **1997**, 97 (8), 2879–2932. (b) Kakiuchi, F.; Chatani, N. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345 (910), 1077–1101. (c) Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Nature Chem.* **2013**, 5 (5), 369–375. (d) Gutekunst, W. R.; Baran, P. S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40 (4), 1976–1991. (e) McMurray, L.; O'Hara, F.; Gaunt, M. *J. Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40 (4), 1885–1898. (f) Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A. D.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51 (36), 8960–9009. (g) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36 (7), 1173–1194. (h) Crabtree, R. H. *Chem. Rev.* **1985**, 85 (4), 245–269. (i) Armdtsen, B. A.; Bergman, R. G.; Mobley, T. A.; Peterson, T. H. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28 (3), 154–162. (j) Ritleng, V.; Sirlin, C.; Pfeffer, M. *Chem. Rev.* **2002**, 102 (5), 1731–1770. (k) Dyker, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38 (12), 1698–1712. (l) Herrerias, C. I.; Yao, X.; Li, Z.; Li, C.-J. *Chem. Rev.* **2007**, 107 (6), 2546–2562.

1.3. C–H activation vs. C–H fonctionnalisation

Si l'on s'en tient à la définition donnée par Crabtree en 2001, la différence entre les termes d'« activation C–H » et de « fonctionnalisation C–H » réside simplement dans une différence de mécanisme au niveau de la sphère de coordination du métal.¹³ Ainsi, le terme « activation C–H » désignera tous processus de rupture de liaison C–H ayant lieu dans la sphère interne du métal et entraînant la formation d'un complexe organométallique dans lequel le degré d'oxydation du métal est augmenté de deux unités. Quant au terme « fonctionnalisation C–H », il désignera le processus de remplacement de l'atome d'hydrogène de la liaison C–H par un autre groupe fonctionnel et ce dans la sphère externe du métal. Dans ce cas, la rupture de la liaison C–H ne conduit pas à la formation d'une liaison C–[M] (Schéma 6).¹⁴

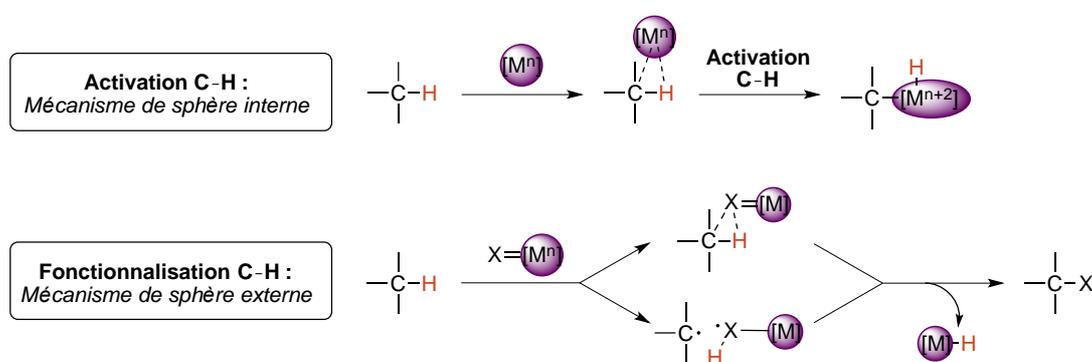


Schéma 6

Dans la suite de l'exposé, nous considérerons uniquement le mécanisme de sphère interne à savoir l'activation de la liaison C–H. D'autre part, nous emploierons le terme « fonctionnalisation » pour désigner d'une manière générale les réactions mises en jeu afin d'en simplifier la compréhension.

¹³ Crabtree, R. H. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2011**, 2437–2450.

¹⁴ Jazsar, R.; Hitce, J.; Renaudat, A.; Sofack-Kreutzer, J.; Baudouin, O. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16* (9), 2654–2672.

1.4. Différents mécanismes conduisant à la formation d'une liaison C-[M]

Lorsque nous parlons d'activation C-H nous pourrions penser qu'il n'existe qu'un seul type de mécanisme conduisant à la formation de l'intermédiaire organométallique or ce processus peut se dérouler selon un mécanisme d'addition oxydante,¹⁵ de métathèse de liaison σ ,¹⁶ selon un mécanisme radicalaire¹⁷ ou électrophile¹⁸ ou encore selon un mécanisme d'addition 1,2¹⁹ (Schéma 7).^{18,20}

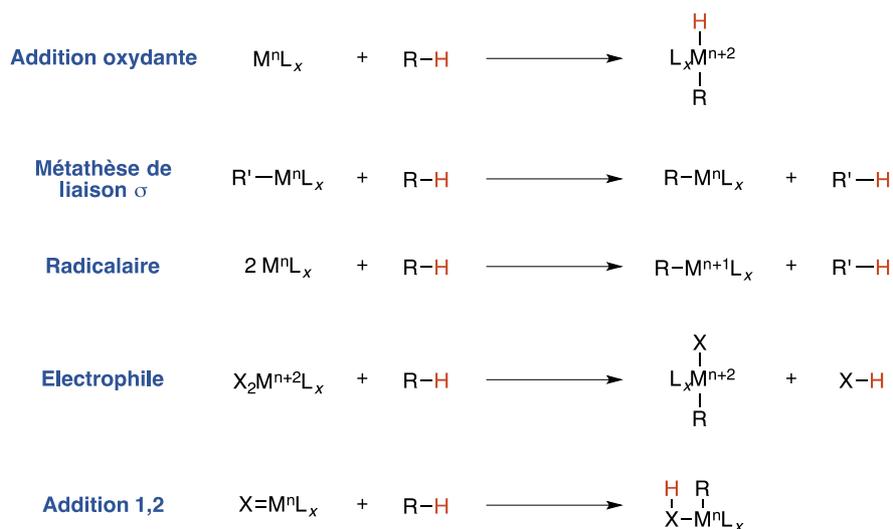


Schéma 7

¹⁵ Janowicz, A. H.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *111* (1), 352–354.

¹⁶ (a) Watson, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105* (21), 6491–6493. (b) Rothwell, I. P. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21* (4), 153–159. (c) Thompson, M. E.; Baxter, S. M.; Bulls, A. R.; Burger, B. J.; Nolan, M. C.; Santarsiero, B. D.; Schaefer, W. P.; Bercaw, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* (1), 203–219. (d) Niccolai, G. P.; Basset, J.-M. *Appl. Catal., A* **1996**, *146* (1), 145–156. (e) Vidal, V.; Théolier, A.; Thivolle-Cazat, J.; Basset, J.-M.; Corker, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (19), 4595–4606.

¹⁷ (a) Sherry, A. E.; Wayland, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (3), 1259–1261. (b) Wayland, B. B.; Ba, S.; Sherry, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (14), 5305–5311.

¹⁸ Stahl, S. S.; Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37* (16), 2180–2192.

¹⁹ (a) Bennett, J. L.; Wolczanski, P. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (44), 10696–10719. (b) Cummins, C. C.; Baxter, S. M.; Wolczanski, P. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (26), 8731–8733. (c) Tran, E.; Legzdins, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (21), 5071–5072. (d) Schafer, D. F.; Wolczanski, P. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (19), 4881–4882.

²⁰ (a) Periana, R. A.; Bhalla, G.; Tenn, W. J., III; Young, K. J. H.; Liu, X. Y.; Mironov, O.; Jones, C. J.; Ziatdinov, V. R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *220* (1), 7–25. (b) Arndtsen, B. A.; Bergman, R. G.; Mobley, T. A. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28* (3), 154–162. (c) Lersch, M.; Tilset, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (6), 2471–2526. (d) Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Nature* **2002**, *417* (6888), 507–514. (e) Jia, C.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34* (8), 633–639.

L'activation de liaison C–H est sans aucun doute le mode d'activation le plus intéressant en synthèse organique puisqu'il permet, à partir d'un intermédiaire organométallique (C–[M]), d'obtenir une large gamme de produits fonctionnalisés.²¹ Dans le cadre de notre étude bibliographique nous ne présenterons que l'activation de liaison C–H utilisant le rhodium(III) comme métal.²²

2. Etude bibliographique : utilisation du rhodium(III) pour l'activation d'une liaison C–H

2.1. Propriétés du rhodium

Le rhodium est un métal de transition rare et dont le coût est relativement élevé comparé à ses homologues du bloc *d* (Fe, Co, Ni, Cu, Pd...). En effet, son prix est 1.8 fois supérieur à celui du palladium et jusqu'à 600 fois supérieur à celui du nickel (Figure 2).²³

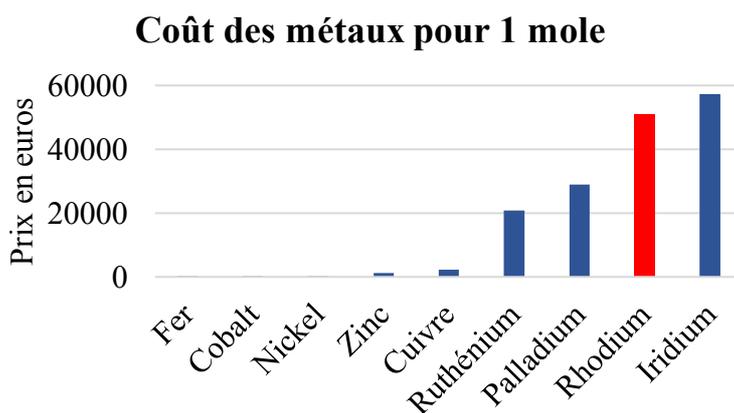


Figure 2

En dépit de son coût non négligeable, le rhodium possède de nombreux avantages qui font qu'il est très largement utilisé à l'heure actuelle pour réaliser des réactions de fonctionnalisation

²¹ Pour des articles traitant des autres modes d'activation et des mécanismes, voir : (a) Fenton, H. J. H. *J. Chem. Soc., Trans.* **1894**, 65 (0), 899–910. (b) Walling, C. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31 (4), 155–157. (c) Sawyer, D. T.; Sobkowiak, A.; Matsushita, T. *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29 (9), 409–416. (d) Gunay, A.; Theopold, K. H. *Chem. Rev.* **2010**, 110 (2), 1060–1081. (e) Dick, A. R.; Sanford, M. S. *Tetrahedron* **2006**, 62 (11), 2439–2463.

²² Pour des revues sur l'utilisation du rhodium en activation C–H, voir : (a) Colby, D. A.; Tsai, A. S.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45 (6), 814–825. (b) Fagnou, K.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2003**, 103 (1), 169–196. (c) Song, G.; Li, X. *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48 (4), 1007–1020. (d) Colby, D. A.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, 110 (2), 624–655.

²³ Source catalogue Sigma Aldrich au 15/07/2017 pour 1 mole de métal(0) avec une pureté >99%.

C–H. L'éventail des réactions catalysées par le rhodium(III) s'étend de l'oléfination à l'halogénéation en passant par l'alcynylation, l'arylation, la cyclisation ou l'addition nucléophile. D'autre part, comparé au palladium, qui est de loin le métal le plus utilisé en fonctionnalisation C–H, la charge catalytique requise pour le rhodium est en moyenne beaucoup plus faible que celle requise pour le palladium (0.5–5 mol % pour le rhodium contre 5–20 mol % pour le palladium) relativisant ainsi son coût. Enfin, les sélectivités et le champ d'application sont en général plus grands pour le rhodium que pour le palladium.

Deux exemples illustrent parfaitement ces propos. En 2002, Van Leeuwen *et al.* ont rapporté la fonctionnalisation de la 3-méthyl-acétanilide **LI.1** par l'acrylate de *n*-butyle catalysée par du Pd(OAc)₂ en milieu acide pour conduire au composé **LI.2** avec un rendement de 91% (Schéma 8, éq 1).²⁴ En 2012, le groupe de Glorius a rapporté la synthèse du même produit **LI.2** en utilisant cette fois du rhodium(III) comme catalyseur. Dans ce cas, le produit **LI.2** a été obtenu avec un rendement de 98% et la charge catalytique a pu être divisée par 12 (Schéma 8, éq 2).²⁵ Notons également que dans le cas de la catalyse au rhodium, la réaction n'est pas seulement limitée aux acrylates.

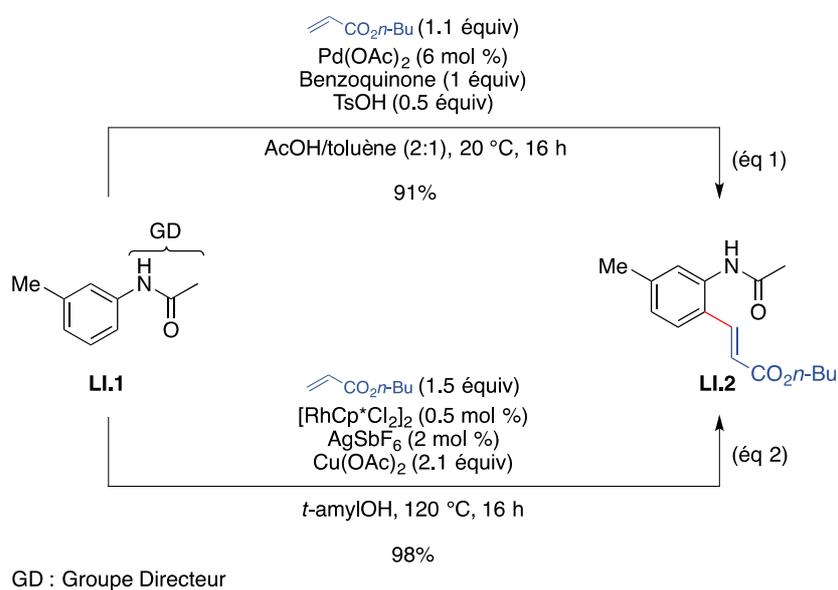


Schéma 8

²⁴ Boele, M. D. K.; van Strijdonck, G. P. F.; de Vries, A. H. M.; Kamer, P. C. J.; de Vries, J. G.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (8), 1586–1587.

²⁵ Patureau, F. W.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (29), 9982–9983.

Pour la suite de l'étude bibliographique, nous focaliserons notre attention uniquement sur la formation de liaison C–C par activation de liaison C–H catalysée par le rhodium(III).

2.2. Régiosélectivité et groupe directeur

En raison de l'omniprésence de la liaison C–H au sein d'un grand nombre de composés, les chimistes organiciens se sont efforcés de développer de nouvelles voies de synthèse reposant sur la fonctionnalisation directe de cette liaison en utilisant des métaux de transition. Cependant, les chimistes vont se heurter à un problème de taille qui est celui de la régiosélectivité. Comment deux liaisons C–H, *a priori* identiques, vont pouvoir être discriminées afin d'en fonctionnaliser une plutôt que l'autre ? A cette question les chimistes organiciens ont apporté un début de réponse qui repose sur l'utilisation d'un groupe fonctionnel chélatant pouvant être un amide,²⁶ un carbamate,²⁷ une oxime,²⁸ une pyridine,²⁹ une cétone³⁰ ou un alcool.³¹ Ce groupe chélatant sera situé au voisinage de la liaison C–H que l'on souhaite fonctionnaliser afin de diriger la réaction de fonctionnalisation. Ce groupe fonctionnel sera appelé groupe directeur (GD) et la chélation sera le plus souvent assurée par la présence d'un hétéroatome.

²⁶ (a) Rakshit, S.; Grohmann, C.; Besset, T.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (8), 2350–2353. (b) Wang, F.; Song, G.; Li, X. *Org. Lett.* **2010**, *12* (23), 5430–5433. (c) Patureau, F. W.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (29), 9982–9983. (d) Hyster, T. K.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (30), 10565–10569. (e) Guimond, N.; Gouliaras, C.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (20), 6908–6909.

²⁷ (a) Schröder, N.; Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (20), 8298–8301. (b) Gong, T.-J.; Xiao, B.; Liu, Z.-J.; Wan, J.; Xu, J.; Luo, D.-F.; Fu, Y.; Liu, L. *Org. Lett.* **2011**, *13* (12), 3235–3237. (c) Feng, C.; Loh, T.-P. *Chem. Commun.* **2011**, *47* (37), 10458–10460. (d) Bouladakis-Arapinis, M. L.; Hopkinson, M. N.; Glorius, F. *Org. Lett.* **2014**, *16* (6), 1630–1633.

²⁸ (a) Guimond, N.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (34), 12050–12051. (b) Fukutani, T.; Umeda, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Chem. Commun.* **2009**, *41* (34), 5141–5143. (c) Tsai, A. S.; Brasse, M. L.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2011**, *13* (3), 540–542.

²⁹ (a) Guan, Z.-H.; Ren, Z.-H.; Spinella, S. M.; Yu, S.; Liang, Y.-M.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (2), 729–733. (b) Umeda, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (18), 7094–7099. (c) Li, L.; Brennessel, W. W.; Jones, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (37), 12414–12419. (d) Umeda, N.; Tsurugi, H.; Satoh, T.; Miura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (21), 4019–4022. (e) Morimoto, K.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2010**, *12* (9), 2068–2071.

³⁰ (a) Patureau, F. W.; Besset, T.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *50* (5), 1064–1067. (b) Patureau, F. W.; Besset, T.; Kuhl, N.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (7), 2154–2156.

³¹ (a) Mochida, S.; Shimizu, M.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Chem. Asian J.* **2010**, *5* (4), 847–851. (b) Uto, T.; Shimizu, M.; Ueura, K.; Tsurugi, H.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (1), 298–300.

Le groupe directeur devra répondre à certains critères essentiels (Schéma 9) :

- Il devra être facilement introduit sur le substrat que l'on souhaite fonctionnaliser,
- il devra être robuste et compatible avec les conditions réactionnelles choisies,
- un métallacycle à 5 ou 6 chaînons devra être formé intermédiairement,
- la coupure ou la possibilité d'utiliser ce groupe directeur dans des réactions de post-fonctionnalisation sera grandement appréciée.

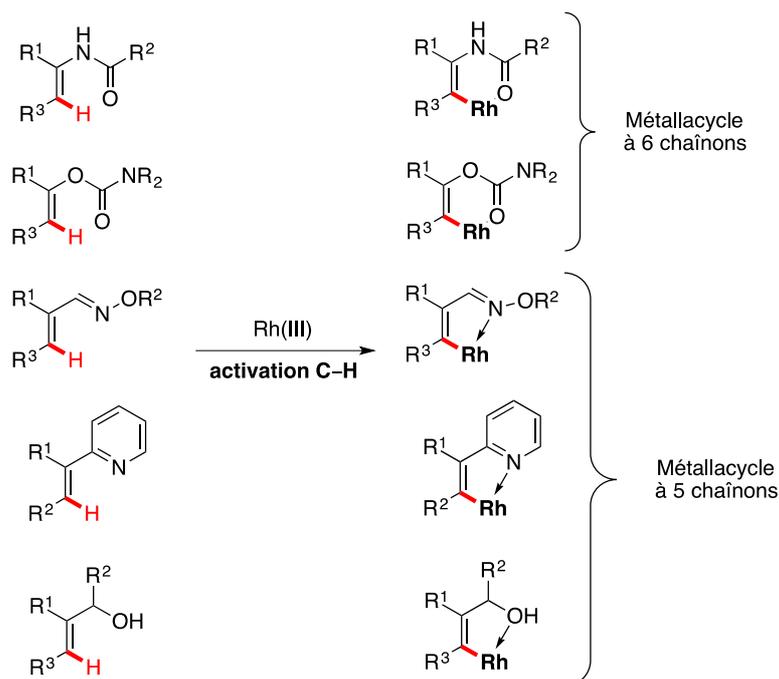


Schéma 9

2.3. Génération de l'espèce active de rhodium

Comme nous le verrons par la suite, la plupart des complexes de rhodium(III) utilisés en activation de liaison C-H se présentent sous la forme d'un dimère du type $[RhCp^*Y_2]_2$ où Y est dans la majeure partie des cas un halogène. Cette espèce ne constituant pas l'espèce active, ce dimère sera le plus souvent associé à un sel d'argent (AgX) fortement encombré (*e.g.* $AgSbF_6$ ou $AgBF_4$) pour permettre un déplacement d'un ligand anionique et générer un rhodium(III) cationique *in situ*. L'utilisation d'un sel d'argent (AgX) n'est pas anodine puisqu'elle va

permettre de déplacer l'équilibre vers la formation de l'espèce active par précipitation du sel d'argent (AgY) correspondant (Schéma 10).³²

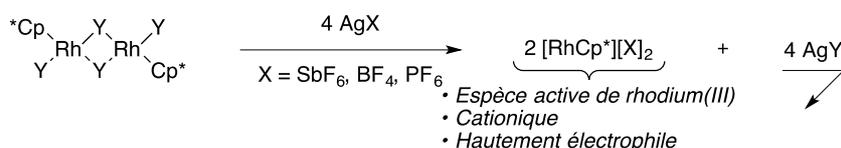


Schéma 10

2.4. Oxydant externe ou oxydant interne

L'une des étapes essentielles dans le mécanisme d'activation C–H par le rhodium(III) est celle de la réoxydation du métal en fin de cycle catalytique. Dès lors, deux possibilités s'offrent aux chimistes pour effectuer cette réoxydation. La première possibilité consiste en l'utilisation d'un oxydant que l'on qualifiera d'« externe » et par opposition, la seconde sera qualifiée d'« interne ». Dans le premier cas, l'oxydation sera réalisée par simple réaction d'oxydoréduction entre une espèce présente dans le milieu et qui sera le plus souvent un sel d'argent(I) ou de cuivre(II) [e.g. AgOAc, Ag₂CO₃, Cu(OAc)₂] et le rhodium(I). Dans le second cas, l'oxydant sera incorporé au groupe directeur et il s'agira le plus souvent d'un groupe possédant une liaison RN–O, RO–N ou RN–N (Schéma 11).

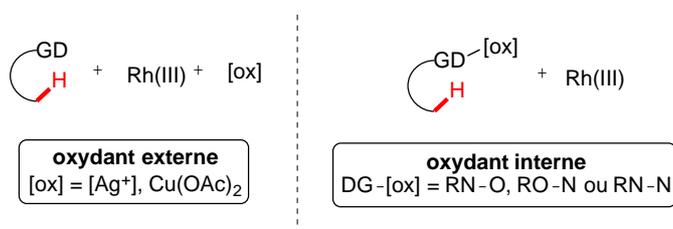


Schéma 11

En 2010 et 2011, les groupes de Fagnou et de Glorius ont mené de manière indépendante les premières études concernant l'utilisation d'un groupe directeur oxydant lors de l'activation C–H par le rhodium(III). Grâce à l'utilisation d'un tel groupe directeur, ces équipes ont respectivement décrit la formation d'isoquinolones **LI.4** à partir de la *N*-méthoxybenzamide

³² Ojima, I.; Vu, T. A.; Bonafoux, D. "Organometallic Complexes of Rhodium" in *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations Vol. 1*, Georg Thiem Verlag, **2001**, 531–616.

LI.3 et l'*ortho*-alcénylation de la *N*-méthoxybenzamide **LI.3** pour produire les benzamides **LI.5** (Schéma 12).³³

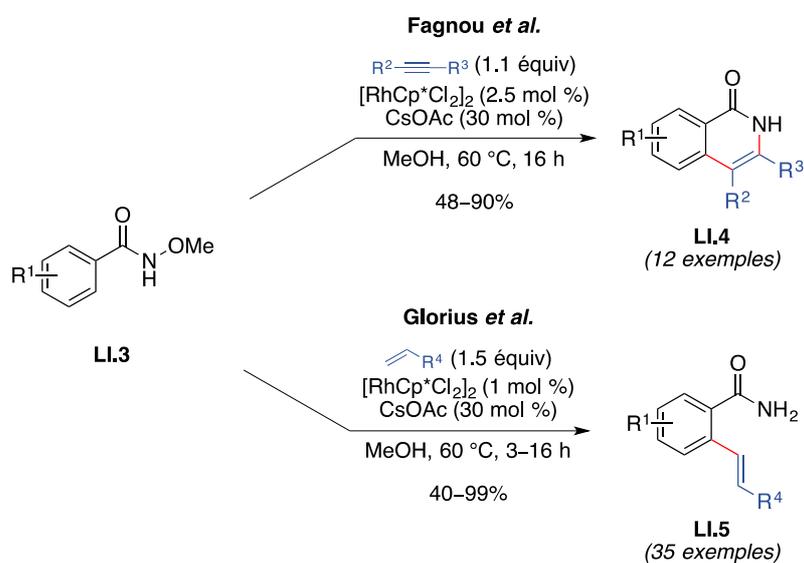


Schéma 12

³³ (a) Guimond, N.; Gouliaras, C.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (20), 6908–6909. (b) Rakshit, S.; Grohmann, C.; Besset, T.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (8), 2350–2353. (c) Guimond, N.; Gorelsky, S. I.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (16), 6449–6457.

D'un point de vue mécanistique, Glorius *et al.* postulent l'existence d'un rhodacycle intermédiaire à 7 chaînons, **LI.6a**, qui évoluerait vers la formation du produit **LI.5a** grâce à une β -H élimination. Afin de vérifier cette hypothèse, les auteurs ont répété la réaction en présence d'un groupe *N*-pivaloyle (**LI.3b**) qui, par coordination au métal par la fonction carbonyle du pivaloyle, bloquerait la β -H élimination. L'obtention du produit **LI.7** dans ces conditions permet de mettre en évidence le passage par l'intermédiaire **LI.6**. On notera que dans des conditions réactionnelles quasi similaires ($[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$, CsOPiv, PivOH, EtOH, 80 °C) le produit **LI.5a** n'évolue pas vers le produit **LI.7** (Schéma 13).^{33b}

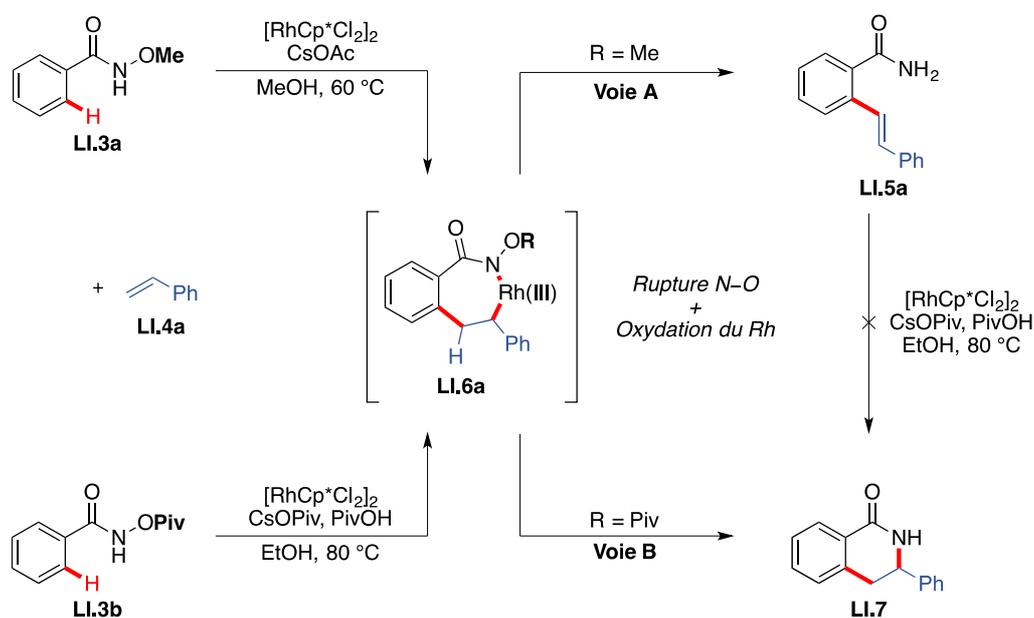


Schéma 13

La récupération quasi-quantitative du substrat **LI.5a** lors d'une expérience de compétition avec le composé **LI.8** en présence de 4-méthylstyrène (**LI.9**) dans les conditions standards ($[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$, CsOAc, MeOH, 60 °C) met en évidence le fait que nous sommes bien en présence d'une oxydation intramoléculaire et non intermoléculaire comme nous aurions pu le suggérer (Schéma 14).^{29b}

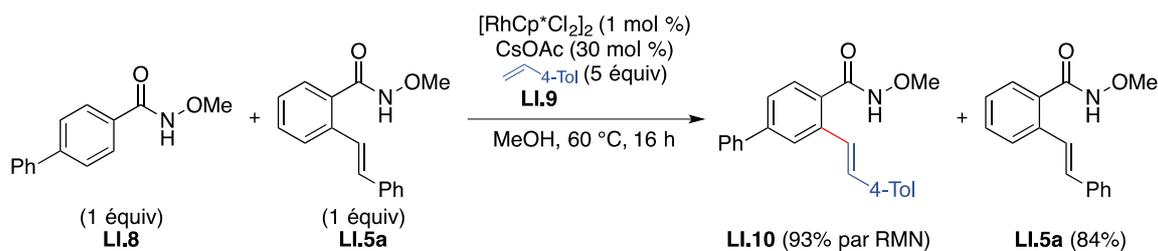


Schéma 14

En 2012, en se basant sur des calculs de DFT (*Density Functional Theory*), le groupe de Xia a proposé un mécanisme pour cette réaction d'activation C–H. Le produit de β -H élimination **LI.11** serait alors obtenu à partir de l'intermédiaire **LI.6**, postulé par Glorius *et al.* à partir de l'acide hydroxamique **LI.3a**. Au sein de cet intermédiaire **LI.11**, un transfert d'atome d'hydrogène du rhodium vers l'azote permettrait de générer l'intermédiaire de Rh(I) **LI.12**. Par le biais d'une liaison hydrogène entre **LI.12** et une molécule d'AcOH (**LI.12** vers **LI.13**), l'élimination de MeOH entraînerait la formation d'une liaison covalente entre l'atome d'azote et le rhodium pour générer l'intermédiaire cationique de Rh(III) **LI.15**. La protonation de **LI.15** conduirait au produit désiré **LI.16** et à la régénération du Rh(III). Notons qu'en raison de la grande barrière énergétique ($36 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), la réaction de migration 1,2 du groupe méthoxy de l'azote vers le rhodium n'est pas envisageable (Schéma 15).^{34,35}

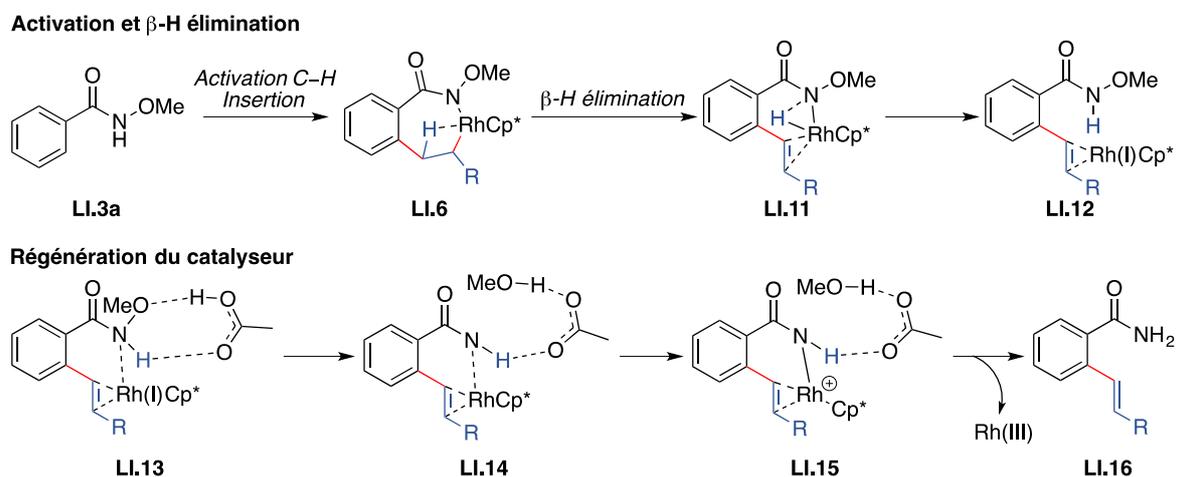


Schéma 15

³⁴ Xu, L.; Huang, G.; Cheng, B.; Xia, Y. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (7), 3017–3024.

³⁵ Pour d'autres exemples d'utilisation d'oxydant interne en activation C–H, voir : (a) Wu, J.; Cui, X.; Chen, L.; Jiang, G.; Wu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (39), 13888–13889. (b) Huang, X.; Huang, J.; Du, C.; Zhang, X.; Song, F.; You, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *125* (49), 13208–13212.

2.5. Formation de liaison C–C par activation C–H catalysée par le rhodium(III)

2.5.1. Réactions d'addition nucléophile

2.5.1.1. Réaction d' α -amination

De par le nombre important de produits naturels ou pharmaceutiques présentant une amine α -branchées, la mise au point de méthodes permettant d'accéder à ces amines suscite un intérêt important. La voie traditionnelle fait en général intervenir plusieurs étapes de synthèse et utilisent des dérivés halogénés comme produit de départ. Dans le cas de la synthèse de benzylamines **LI.D** à partir de dérivés benzéniques **LI.A**, une étape d'halogénéation du noyau aromatique conduisant au composé **LI.B** suivie d'une étape de métallation (**LI.C**) ont été nécessaires. Ce composé organométallique (**LI.C**) est alors additionné sur une imine pour conduire à la benzylamine **LI.D** correspondante. Cependant, ces voies d'accès sont généralement fastidieuses et peu respectueuses de l'environnement (Schéma 16).³⁶

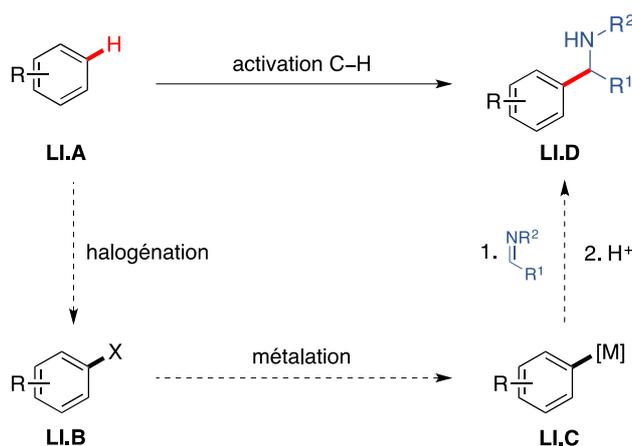


Schéma 16

En 2011, dans le but de s'affranchir de l'étape d'halogénéation, Shi *et al.* ont décrit l'addition directe de la 2-phénylpyridine (**LI.17**) sur des *N*-sulfonyl aldimines (**LI.18**) en utilisant comme catalyseur un complexe cationique de rhodium(III) (**LI.19**). La réaction ne semble pas sensible à l'encombrement stérique (**LI.20a** vs. **LI.20b**). Néanmoins, comme les auteurs le mentionnent, le groupe électroattracteur porté par l'azote de l'imine est extrêmement important car il influence sur l'électrophilicité du carbone de l'imine. Ainsi, des groupes fonctionnels tels qu'un sulfinyle,

³⁶ Li, Y.; Li, B.-J.; Wang, W.-H.; Huang, W.-P.; Zhang, X.-S.; Chen, K.; Shi, Z.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (9), 2115–2119.

un carbamyle ou encore un phosphoryle, moins électroattracteurs que le sulfonyle (**LI.20c-g**), ne permettent pas d'obtenir le produit désiré. Cette réaction est hautement chimiosélective puisqu'un grand nombre de groupes fonctionnels, tels qu'un carbamate, un alcool ou un ester habituellement sensibles sont tolérés (**LI.20h-k**) (Schéma 17).³⁶

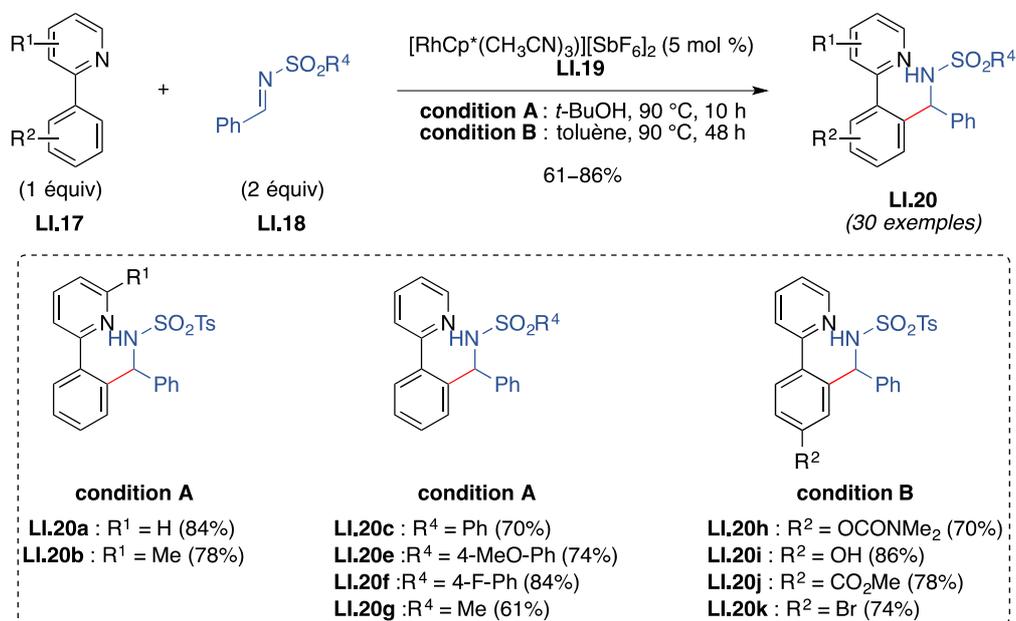


Schéma 17

La même année, le groupe d'Ellman a étendu cette réaction à des imines aromatiques substituées par différents groupes électroattracteurs (**LI.24a-c**) et à des imines aliphatiques *N*-tosylées (**LI.24d**). On notera cependant que pour les imines aliphatiques, la protection de l'azote par un groupe *N*-Boc entraîne une autocondensation de cette dernière par tautomérie imine/énamine. Pour pallier ce problème, la substitution de l'imine par un groupe *N*-tosyle (**LI.24d**) a donc été nécessaire (Schéma 18).³⁷

³⁷ Tsai, A. S.; Tauchert, M. E.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (5), 1248–1250.

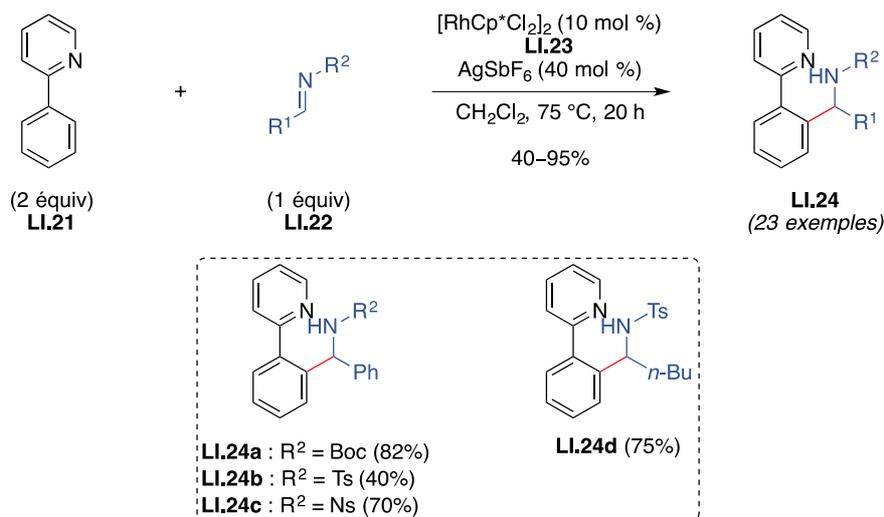


Schéma 18

Ellman *et al.* expliquent que le faible rendement obtenu pour le composé **LI.24b** est en partie dû à la réversibilité de la réaction. Une réaction de contrôle a permis de vérifier cette hypothèse. En effet, lorsque l'on soumet le produit **LI.24b** aux conditions réactionnelles ($[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$, AgSbF_6 , CH_2Cl_2 , 75°C , 20 h), la 2-phénylpyridine **LI.20** et l'imine **LI.22b** sont majoritairement obtenues (Schéma 19). Cette réactivité parallèle peut alors être modulée par l'utilisation d'un groupe électroattracteur sur l'azote beaucoup plus électronégatif comme le groupe *N*-nosyle (*cf.* Schéma 18, composé **LI.24c**). Remarquons que cette réversibilité n'est pas observée dans le cas des imines aromatiques possédant un groupe *tert*-butyloxycarbone (*N*-Boc) sur l'azote (Schéma 18, composé **LI.24a**) et les imines aliphatiques portant un groupe *N*-tosyle (Schéma 18, composé **LI.24c**).

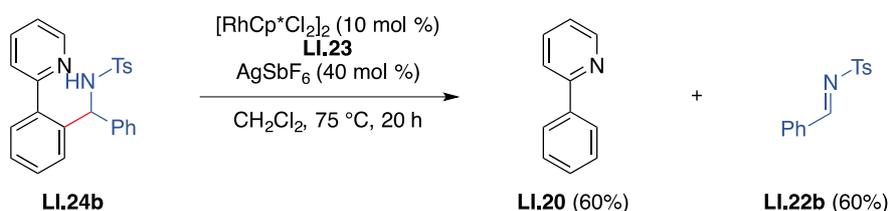


Schéma 19

Pour cette réaction d'activation C–H, Ellman *et al.* postulent un mécanisme dans lequel la première étape serait la génération de l'intermédiaire **LI.26** qui serait obtenu par déprotonation électrophile. La coordination de l'imine **LI.22a** par le Rh(III) (**LI.27**) permettrait d'activer l'imine et une addition aurait lieu sur celle-ci (**LI.27** vers **LI.28**). Enfin une protonolyse permettrait d'obtenir le produit souhaité **LI.24a** et régénérer le catalyseur (**LI.25**).

Un mécanisme par substitution électrophile aromatique peut également être envisagé, toutefois, cette voie a été exclue par les auteurs qui n'ont observé que la fonctionnalisation en position *ortho*, électroniquement désactivée, ce qui n'est pas en accord avec un mécanisme de substitution électrophile aromatique (Schéma 20).^{37,38}

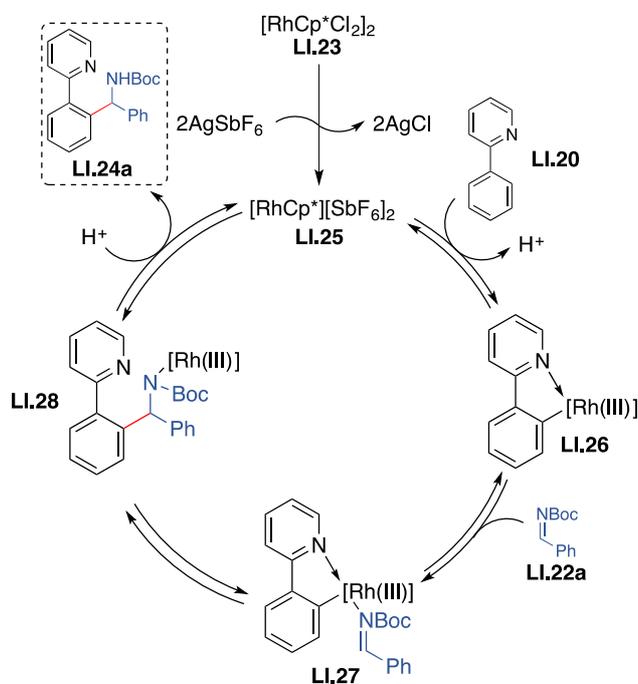


Schéma 20

2.5.1.2. Réaction d'acylation

Dans la continuité des travaux présentés précédemment, le groupe d'Ellman a rapporté la synthèse de *N*-acyle anthranilamides (**LI.31a-j**) et de β -énamide amides (**LI.31k-l**) par acylation de liaisons C–H aryliques et vinyliques dirigée par un groupe *N*-acyle et utilisant un isocyanate (**LI.30**) comme source d'acyle. L'utilisation de ces isocyanates confère un réel avantage à la méthode puisque ces derniers sont commerciaux. La méthode est compatible avec une large gamme d'isocyanates qu'ils soient aromatiques ou aliphatiques (**LI.30a-e**) et les composés souhaités **LI.31a-e** sont obtenus avec des rendements allant de 48% à 76%. La substitution du noyau aromatique dans le cas des acétanilides **LI.29f-i** n'entrave pas la réaction. D'autre part des composés hétéroaromatiques, tel qu'un indole, sont également tolérés (**LI.31j**). Dans le cas de l'énamide **LI.29k**, l'utilisation d'un isocyanate possédant un centre

³⁸ Tauchert, M. E.; Incarvito, C. D.; Rheingold, A. L.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (3), 1482–1485.

stéréogène permet d'obtenir le produit souhaité **LI.31k** sans racémisation de ce dernier. Signalons que la réaction appliquée à des énamides semble fortement dépendante de l'encombrement stérique. En effet, dans le cas de l'énamide **LI.29I**, possédant deux liaisons C–H potentiellement activables, seule la moins encombrée est fonctionnalisée (Schéma 21).^{39,40}

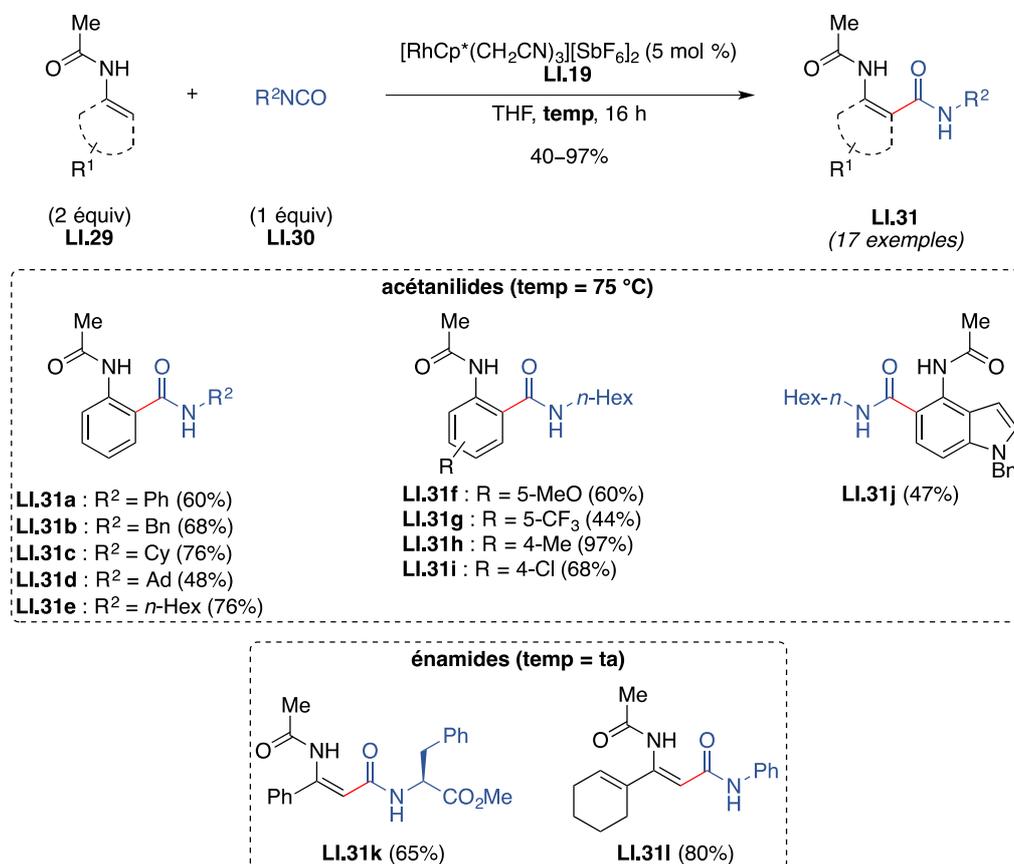


Schéma 21

Cette réaction d'acylation catalysée par du rhodium(III) est également réalisable lorsqu'un aldéhyde est utilisé comme source d'acyle. C'est ainsi, qu'en 2011 Kim *et al.* ont rapporté l'*ortho*-acylation de benzamides (**LI.32**) à l'aide d'aldéhydes (**LI.33**) facilement accessibles dans des conditions relativement douces. Cependant, en dépit du fort potentiel synthétique de la méthode, celle-ci semble limitée aux aldéhydes aromatiques. Ainsi, en présence de seulement 5 mol % de [RhCp*Cl₂]₂ (**LI.23**), de 20 mol % d'AgSbF₆ et de 2 équivalents d'Ag₂CO₃ comme oxydant externe, les aryles cétones correspondantes (**LI.34a-f**) sont obtenues avec des rendements faibles à modérés. On notera que les benzamides encombrés (**LI.32a** vs. **LI.32b**)

³⁹ Hesp, K. D.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (30), 11430–11433.

⁴⁰ Pour l'utilisation d'isocyanate comme source d'acyle en activation de liaison C–H, voir : Kuninobu, Y.; Kikuchi, K.; Tokunaga, Y.; Nishina, Y.; Takai, K. *Tetrahedron* **2008**, *64* (26), 5974–5981.

sont moins réactifs vis-à-vis des aldéhydes aromatiques et que les aldéhydes déficients en électrons sont moins réactifs que leurs homologues riches en électrons (**LI.33d** vs. **LI.33e**). Signalons que des aldéhydes hétéroaromatiques sont également tolérés mais conduisent, la plupart du temps, à des rendements plus faibles en produits de couplage (**LI.34f**) (Schéma 22).⁴¹

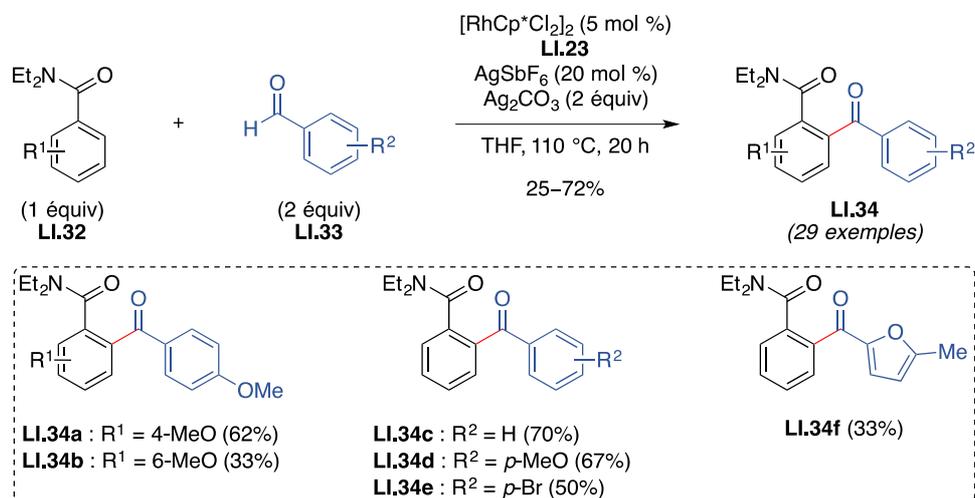


Schéma 22

Cette méthode a ensuite été utilisée par le même groupe pour réaliser la synthèse de 3-hydroxyisoindolinones (**LI.37**). Le remplacement du benzamide tertiaire (**LI.32**) par un benzamide secondaire (**LI.35**) permet dans des conditions quasi-similaires (5 mol % de $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$, 20 mol % d'AgSbF₆, 3 équiv d'Ag₂CO₃ dans le THF à 150 °C) d'obtenir le produit de cyclisation intramoléculaire **LI.37** avec des rendements allant de 30% à 83% (Schéma 23).⁴²

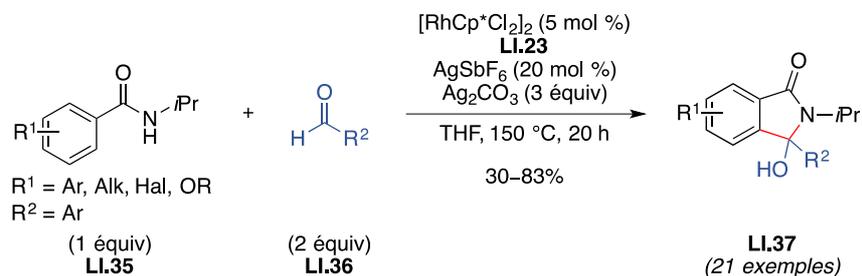


Schéma 23

⁴¹ Park, J.; Park, E.; Kim, A.; Lee, Y.; Chi, K.-W.; Kwak, J. H.; Jung, Y. H.; Kim, I. S. *Org. Lett.* **2011**, *13* (16), 4390–4393.

⁴² Sharma, S.; Park, E.; Park, J.; Kim I. S. *Org. Lett.* **2012**, *14* (3), 906–909.

Sur la base de ces résultats et de différentes expériences de deutération, les auteurs postulent un mécanisme dans lequel l'intermédiaire **LI.38** serait formé par l'insertion du Rh(III) dans la liaison C–H en *ortho* et où cette insertion serait dirigée par la présence de la fonction amide. Une addition oxydante du complexe **LI.38** dans la liaison (O=)C–H de l'aldéhyde prendrait place pour générer une espèce de Rh(V) **LI.39**. Après expulsion de dihydrogène (H₂) et élimination réductrice, l'intermédiaire **LI.40** subirait une attaque de l'atome d'azote sur le carbonyle pour donner l'intermédiaire **LI.41** qui conduirait au produit désiré **LI.37a** par assistance de l'amide de départ **LI.35a** et d'Ag₂CO₃ pour réoxyder le Rh(I) en Rh(III) (Schéma 24).⁴²

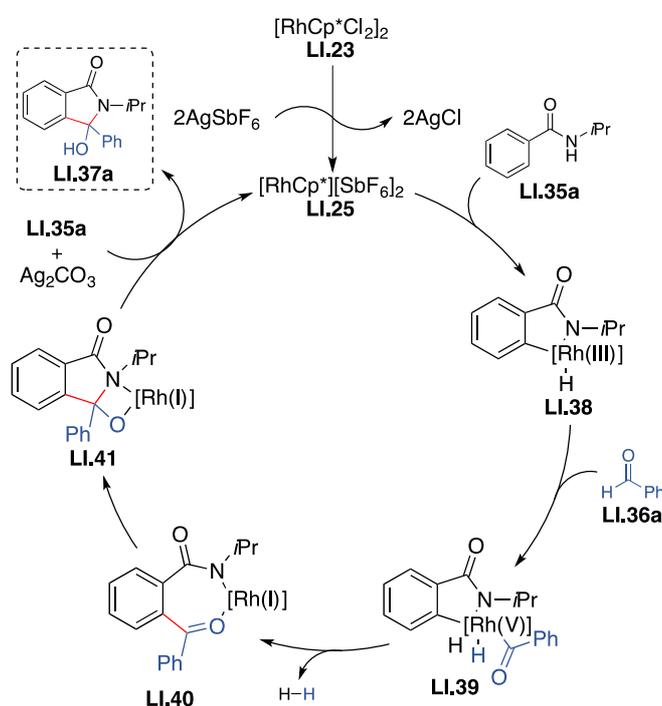


Schéma 24

Dans le cas des benzamides tertiaires (**LI.32**) présentés précédemment (*cf.* § 2.5.1.2, Schéma 22), nous pouvons imaginer que le mécanisme de la réaction est sensiblement identique à celui présenté ci-dessus (Schéma 24), à ceci près que la coordination serait orientée par le carbonyle du benzamide **LI.32** et que le produit de la réaction (**LI.34**) serait obtenu à partir de l'intermédiaire **LI.44** (Schéma 25).

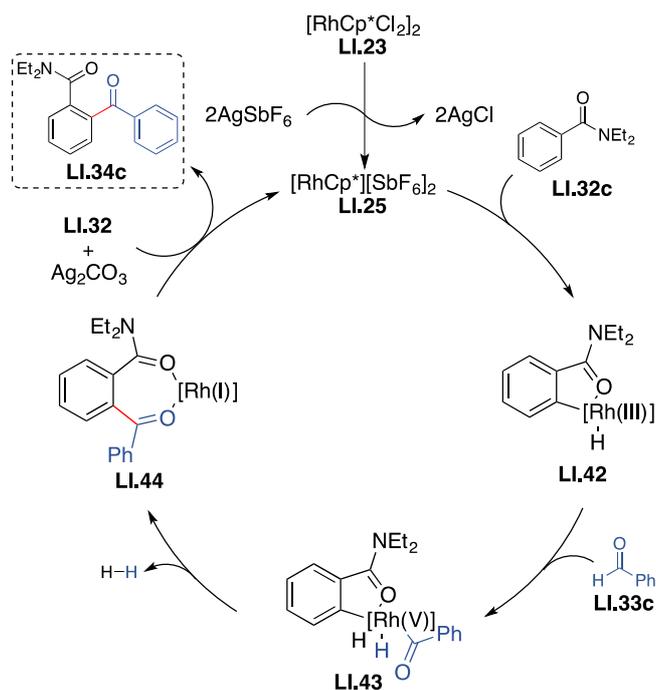


Schéma 25

2.5.1.3. Addition de type 1,2

L'obtention d'alcools benzyliques à partir d'aldéhydes met souvent en jeu des réactions utilisant des conditions relativement dures (*e.g.* réaction de Friedel-Crafts) ou nécessitant des précautions particulières car les réactifs sont sensibles aux traces d'eau (*e.g.* addition 1,2 de Grignard). Partant de ce constat, Li *et al.* ont rapporté en 2011, l'addition de 2-phénylpyridine **LI.45** sur l'éthyle glycoxalate **LI.46** catalysée par un complexe cationique de Rh(III) (**LI.19**), conduisant aux alcools benzyliques correspondants **LI.48** dans des conditions douces. La réaction n'est pas sensible à l'encombrement stérique du substrat de départ (**LI.45a** vs. **LI.45b**) et les alcools benzyliques résultants sont obtenus avec des rendements allant de 63% à 95%. Ajoutons que des groupes directeurs tels que des groupes quinolyne (**LI.48e**), pyrimidinyle (**LI.48f**), pyrazolyle (**LI.48g**) ou oxazolyle (**LI.48h**) sont utilisables pour cette réaction et que les dérivés d'alcools benzyliques correspondants sont obtenus avec des rendements pouvant varier entre 40 et 94% (Schéma 26).⁴³

⁴³ Yang, L.; Correia, C. A.; Li, C.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353 (8), 1269–1273.

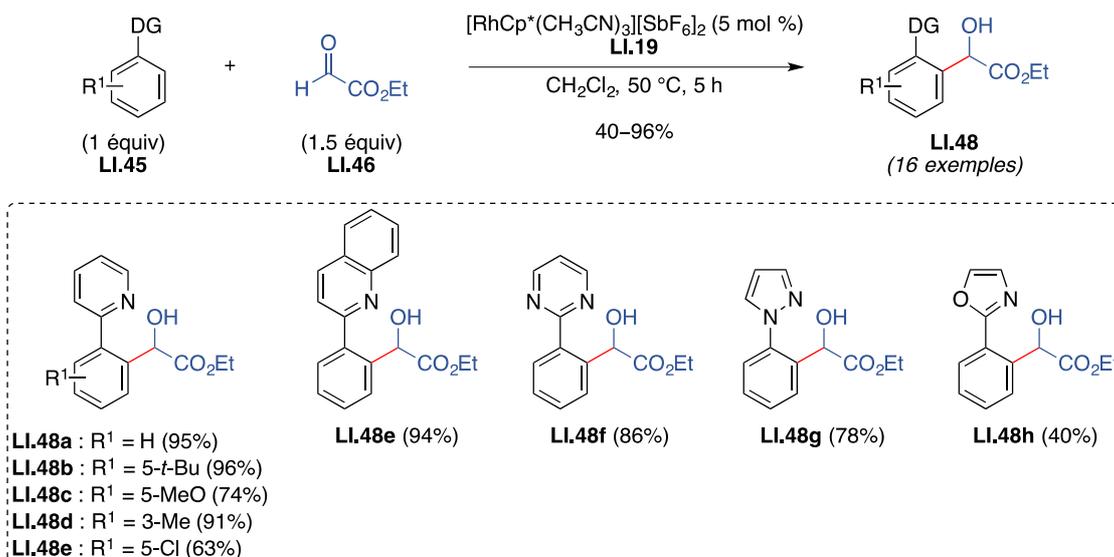


Schéma 26

La réaction a également été étendue aux dérivés du benzaldéhyde (**LI.47**) conduisant ainsi aux alcools benzyliques **LI.49** avec des rendements allant de 45% à 85%. On remarquera cependant que seuls des aldéhydes possédant un groupe électroattracteur ont été utilisés (Schéma 27).⁴³

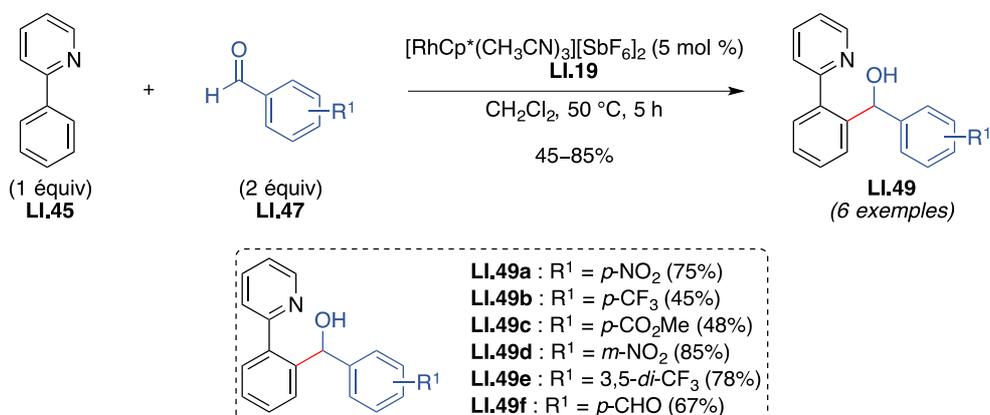


Schéma 27

Pour cette réaction, les auteurs postulent un mécanisme dans lequel le complexe de rhodium cationique **LI.19** serait coordonné à la 2-phénylpyridine **LI.45** et, après activation de la liaison C–H en *ortho*, un équivalent de proton serait relâché dans le milieu (**LI.50**). L'intermédiaire **LI.51** serait alors obtenu suite à la coordination du carbonyle de l'aldéhyde **LI.47**. Pour finir, une addition nucléophile produirait le produit **LI.52** qui, après protonation, conduirait au produit désiré **LI.49**. Remarquons que dans ce mécanisme, le degré d'oxydation du rhodium ne varie pas, ce qui explique l'absence d'oxydant externe (Schéma 28).

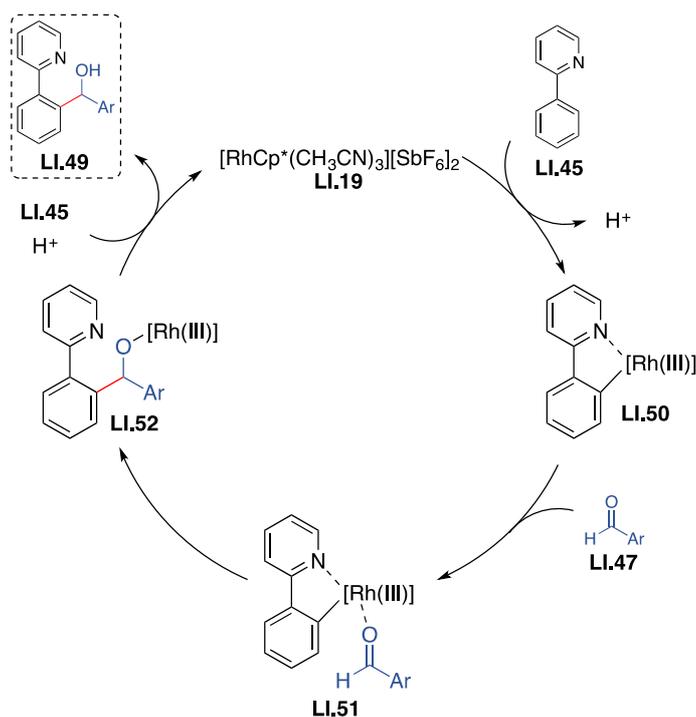


Schéma 28

En comparant cette réaction avec celle décrite précédemment par le groupe de Kim (Schéma 22),⁴¹ nous pouvons légitimement nous demander quel(s) facteur(s) a (ont) permis ici d'obtenir exclusivement le produit d'addition 1,2 sur l'aldéhyde et non le produit d'acylation. A cette interrogation les auteurs n'apportent pas de réponses précises, cependant nous pouvons supposer que la nature de l'aldéhyde joue un rôle primordial dans l'obtention du produit d'addition ou d'acylation. En effet, nous pouvons constater que le produit d'addition 1,2 est exclusivement obtenu pour des aldéhydes fortement électrophiles du fait de la présence d'un ester, comme dans le cas de l'éthyle glyoxalate (**LI.48a-h**), ou lorsqu'un substituant électroattracteur est présent sur le cycle aromatique dans le cas des dérivés du benzaldéhyde (**LI.49a-f**). De plus, dans le cas de Kim *et al.* nous avons vu que la réaction d'acylation était favorisée pour des aldéhydes enrichis en électrons, appuyant l'hypothèse selon laquelle l'addition 1,2 et l'acylation sont dépendantes de la nature de l'aldéhyde (Schéma 29).^{43,44}

⁴⁴ Zhou, B.; Yang, Y.; Li, Y. *Chem. Commun.* **2012**, 48 (42), 5163–5165.

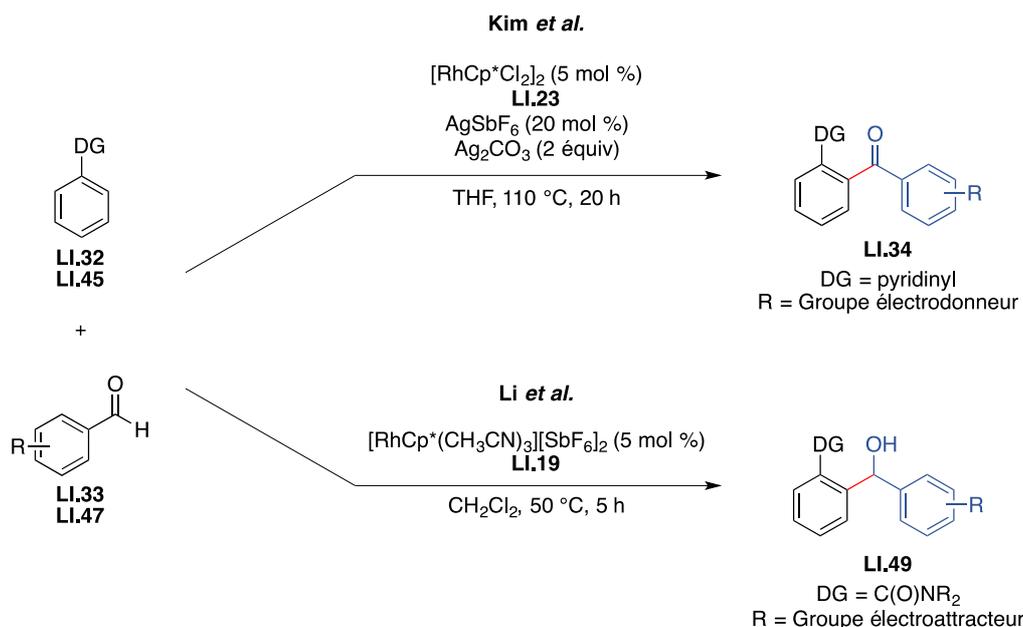


Schéma 29

En 2013, Ellman *et al.* ont utilisé cette réaction pour synthétiser des (2*H*)-indazoles (**LI.54**) en utilisant un azobenzène **LI.53** comme produit de départ. Dans le cas du 4-nitroazobenzène **LI.53a**, la fonctionnalisation a majoritairement lieu sur le cycle le plus riche en électrons (sélectivité de 9:1 en faveur de **LI.54a**). *A contrario*, dans le cas du 4-méthoxyazobenzène **LI.53b**, la fonctionnalisation s'effectue avec une très faible sélectivité (1.8:1 en faveur de **LI.54b**) mais cette fois-ci sur le cycle le moins riche en électrons. Pour justifier cette observation, les auteurs émettent l'hypothèse que pour le composé **LI.54b'** le groupe méthoxy se trouve en position *mé*ta lors de la réaction et par conséquent ne contribue à une stabilisation par résonance. Pour valider, ou non, cette hypothèse Ellman *et al.* ont utilisé le 3-méthoxyazobenzène **LI.53c** qui, lui, permet une stabilisation par résonance. Dans ce cas, la réaction opère avec une meilleure sélectivité (1:9 en faveur de **LI.54c'**) et sur le cycle le plus riche en électrons. Ces observations mettent en avant le fait que les effets inductifs et la stabilisation par résonance jouent un rôle important dans la sélectivité de la réaction. Remarquons que cette réaction est particulièrement sensible à l'encombrement stérique puisque dans le cas d'azobenzènes 3,5-disubstitués, la réaction a lieu exclusivement sur le cycle le moins encombré, indépendamment des effets électroniques (**LI.54d-f**) (Tableau 1).⁴⁵

⁴⁵ Lian, Y.; Bergman, R. G.; Lavis, L. D.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (19), 7122–7125.

Tableau 1

Entrée	LI.53	LI.54 + LI.54'	sélectivité (LI.54:LI.54')	Rdt (%)
1			9:1	62
2			1.8:1	42 + 24
3			1:9	61
4			>19:1	61
5			>19:1	53
6			>19:1	68

Pour s'affranchir du problème de la régiosélectivité, l'équipe de Kim a pris le parti de n'utiliser que des azobenzènes symétriques (LI.55) pour synthétiser des 3-acyl-(2H)-indazoles (LI.56 et LI.56'). Malgré une optimisation intensive des conditions réactionnelles, l'emploi d'azobenzènes *mé*ta disubstitués (LI.55a) a conduit au produit de double fonctionnalisation LI.56a, excepté dans le cas d'azobenzènes déficients en électrons (LI.56b'). Pour les azobenzènes LI.55c disubstitués en position *para*, le constat est le même que précédemment (LI.56c). En revanche, comme nous pouvions l'anticiper, l'utilisation d'azobenzène

ortho-disubstitués empêche la formation du produit de double fonctionnalisation puisque seul le produit **LI.56d'** a été obtenu (Schéma 30).⁴⁶

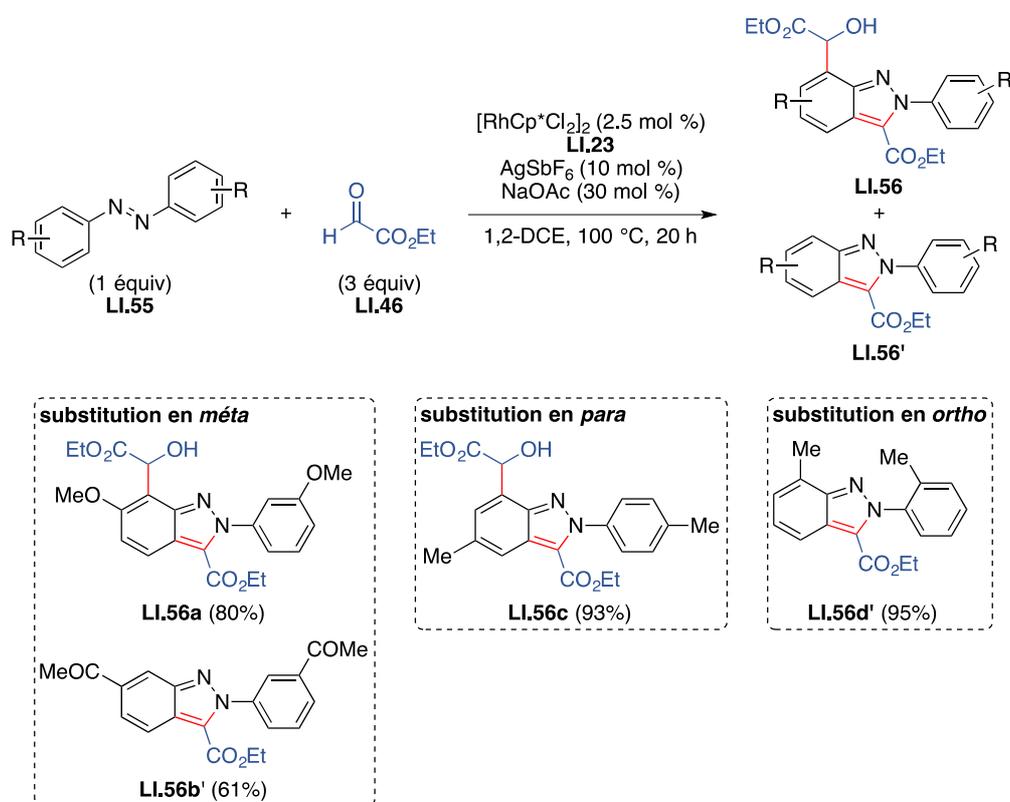


Schéma 30

Pour cette réaction de formation de (2*H*)-indazoles, les équipes d'Ellman et de Kim ont postulé un mécanisme similaire dans lequel, après l'activation dirigée par le groupe azo de la liaison C–H (**LI.57**) en position *ortho* de l'azobenzène **LI.53**, l'addition sur l'aldéhyde **LI.36a** conduirait à l'alcool intermédiaire **LI.58** qui après substitution nucléophile intramoléculaire permettrait d'obtenir le produit désiré **LI.54** (Schéma 31).^{45,47}

⁴⁶ Jeong, T.; Han, S. H.; Han, S.; Sharma, S.; Park, J.; Lee, J. S.; Kwak, J. H.; Jung, Y. H.; Kim, I. S. *Org. Lett.* **2016**, *18* (2), 232–235.

⁴⁷ Pour d'autres exemples d'activation de liaisons C–H par le rhodium utilisant un aldéhyde comme partenaire, voir : (a) Lian, Y.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Chem. Sci.* **2012**, *3* (10), 3088–3092. (b) Lian, Y.; Huber, T.; Hesp, K. D.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (2), 629–633. (c) Li, Y.; Zhang, X.-S.; Chen, K.; He, K.-H.; Pan, F.; Li, B.-J.; Shi, Z.-J. *Org. Lett.* **2012**, *14* (2), 636–639.

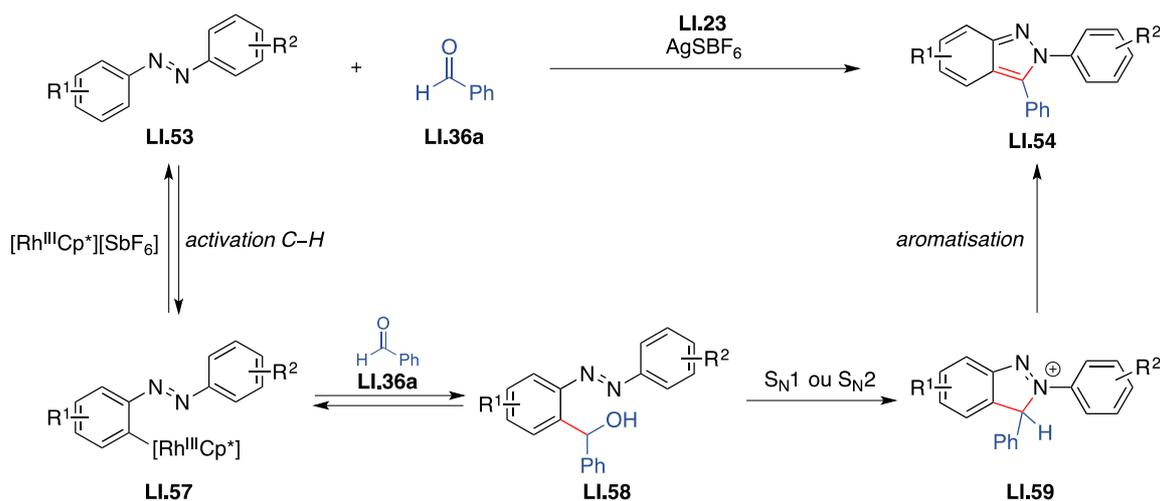


Schéma 31

2.5.2. Couplage croisé déshydrogénant

En 2012, le groupe de Glorius a décrit pour la première fois la formation de composés biaryliques par activation de liaison C–H catalysée par du rhodium(III). Ainsi, en présence de 2.5 mol % de complexe $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$, de 10 mol % d'AgSbF₆ pour piéger les ions chlorures (Cl⁻) et former le rhodium(III) cationique et de 2.1 équivalents de Cu(OAc)₂ comme oxydant externe, Glorius *et al.* ont réalisé l'arylation de benzamides **LI.60** avec, comme partenaire de couplage, un halogénure d'aryle **LI.61**.⁴⁸ Dans la plupart des cas, les produits **LI.62** sont isolés sous forme d'un mélange de régioisomères *méta* et *para*. Ainsi, le couplage avec le bromobenzène **LI.61a** conduit avec un rendement de 81% à un mélange de produit *méta* et *para* dans un rapport 2.8:1. L'utilisation du toluène **LI.61b** permet d'obtenir le biaryle **LI.62b** mais avec un rendement qui chute à 16%. Le 1-bromonaphtalène **LI.61c** conduit quant à lui à un mélange de 3 isomères **LI.62c** (79%). Le couplage d'un benzamide *méta*-substitué **LI.60e** riche en électrons avec le 1-bromo-3-trifluorométhylbenzène **LI.61e** conduit au seul régioisomère **LI.62e** (84%). Par ailleurs, l'emploi de bromo-arènes 1,3 disubstitués conduit systématiquement au régioisomère *méta*. Les auteurs soulignent que l'utilisation de CsOPiv en quantité catalytique et de PivOH en quantité stœchiométrique permet de prévenir la formation des produits d'homocouplage sans pour autant en expliquer les raisons (Schéma 32).⁴⁹

⁴⁸ Patureau, F. W.; Nimphius, C.; Glorius, F. *Org. Lett.* **2011**, *13* (24), 6346–6349.

⁴⁹ Wencel-Delord, J.; Nimphius, C.; Patureau, F. W.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (9), 2247–2251.

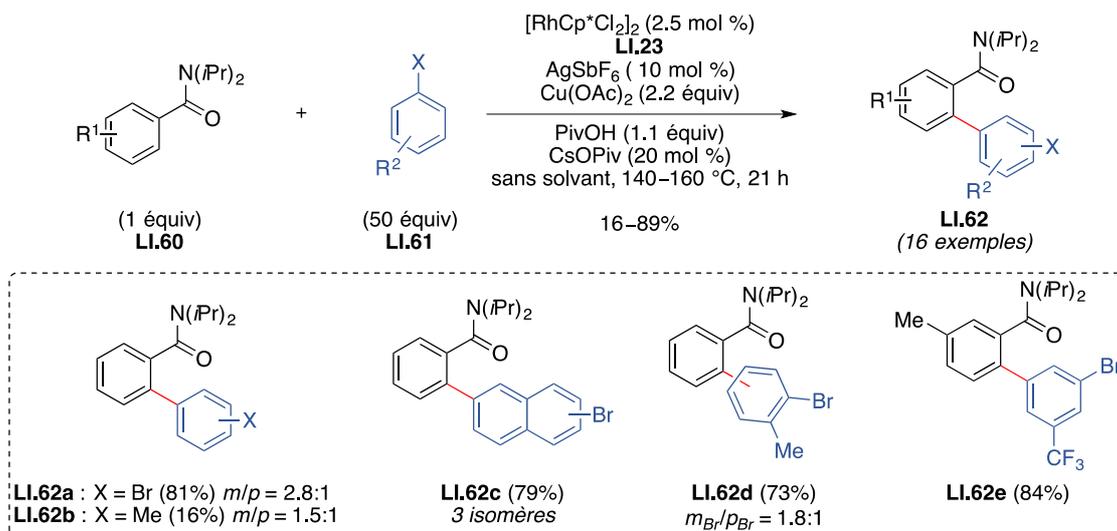


Schéma 32

Afin de mettre en évidence un mécanisme par activation de la liaison C–H, des expériences compétitives intermoléculaires entre le bromobenzène **LI.61a** et le *ds*-bromobenzène *ds*-**LI.61a** en utilisant l'amide **LI.60a** ont été réalisées. Un rapport k_H/k_D de 3.5 a été obtenu (Schéma 33, *Exp. 1*). De même, quand le substrat *ds*-**LI.60a** est soumis aux mêmes conditions réactionnelles le rapport k_H/k_D obtenu est identique (Schéma 33, *Exp. 3*). De plus, des valeurs de k_H/k_D de respectivement 1.8 et 2.0 ont été obtenues lorsqu'un mélange 1:1 de **LI.60a** et *ds*-**LI.60a** a été mis à réagir avec *ds*-**LI.61a** (Schéma 33, *Exp. 4*) et **LI.61a** (Schéma 33, *Exp. 2*). Ces mesures de l'effet isotopique cinétique ainsi que les variations de vitesse observées en fonction de l'isotope ont permis aux auteurs de mettre en évidence le passage par une étape d'activation de la liaison C–H et ce sur les deux partenaires de couplage (Schéma 33).⁴⁹

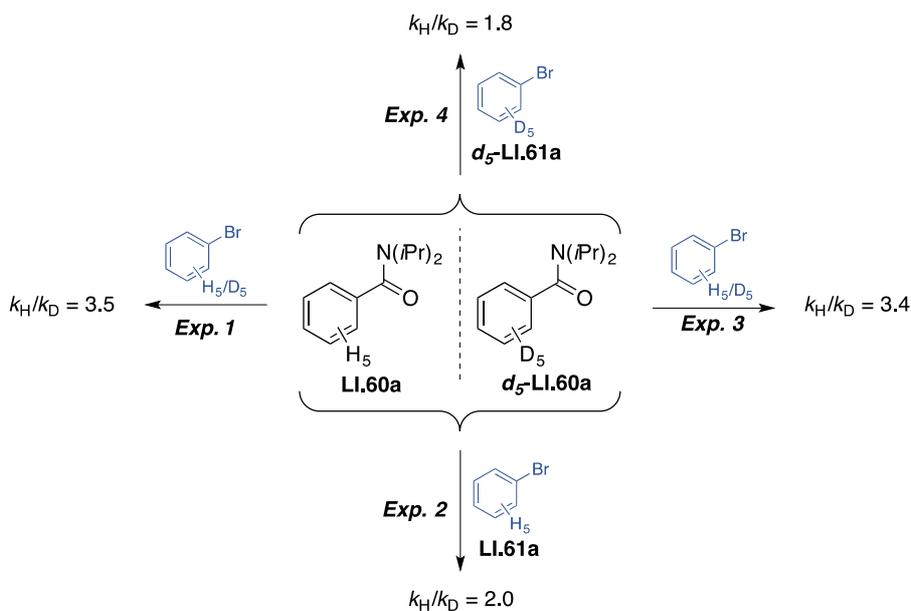


Schéma 33

Sur la base des résultats obtenus, les auteurs postulent un mécanisme dans lequel une espèce de Rh(III) cationique hautement électrophile **LI.25** serait obtenu à partir du complexe $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ en présence d' AgSbF_6 . Après une coordination du métal par le carbonyle du groupe directeur (**LI.60**) et avec l'assistance d'une base, la liaison C–H en *ortho* serait alors activée pour former le rhodacycle à 5 chaînons **LI.64**. Ce dernier possédant un site de coordination vacant, la coordination du bromobenzène **LI.61a** est alors possible (**LI.65**). A ce stade, deux possibilités sont envisageables :

- 1) Une première possibilité serait que le bromobenzène subisse une activation C–H par métathèse d'une liaison σ générant un intermédiaire dans lequel le degré d'oxydation du rhodium n'a pas varié (**LI.66**). Après élimination réductrice, le composé **LI.62a** serait libéré et le cycle catalytique serait bouclé par réoxydation du Rh(I) en Rh(III) (Schéma 34, **voie A**).
- 2) Une seconde possibilité serait que le bromobenzène (**LI.61a**) subisse une activation de la liaison C–H par une addition oxydante pour former l'intermédiaire **LI.67** de Rh(V). Aidé par le haut degré d'oxydation du Rh, l'élimination réductrice aurait lieu formant alors le produit désiré **LI.62a** (Schéma 34, **voie B**).

Au vu des différents résultats obtenus, il est difficile pour les auteurs de trancher en faveur d'un mécanisme plutôt que l'autre (Schéma 34).⁴⁹

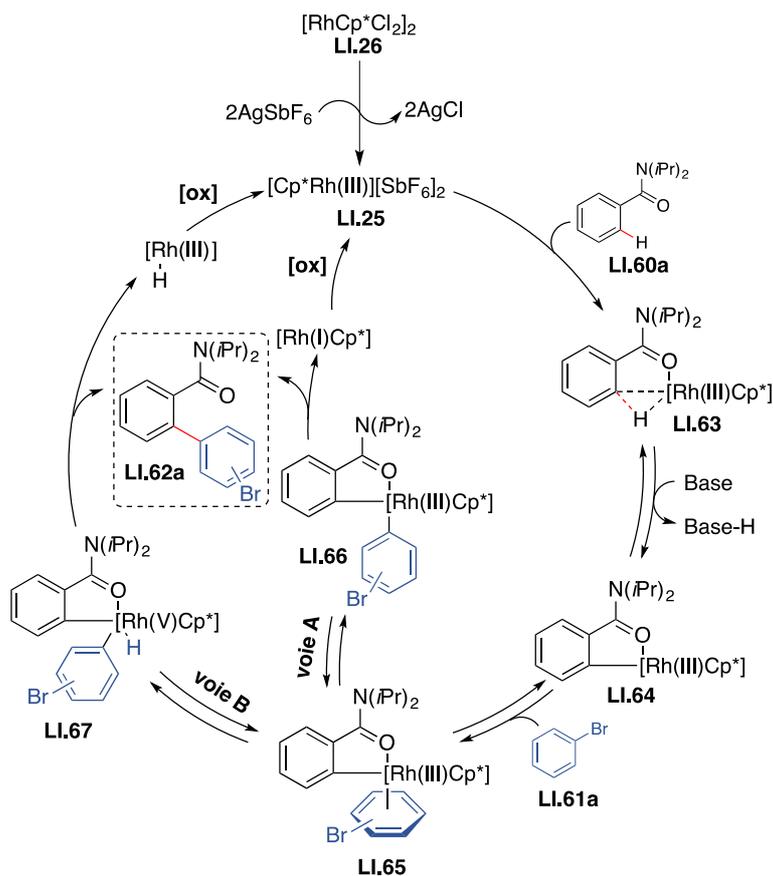


Schéma 34

Deux ans plus tard, en 2012, l'équipe de Glorius a étendu cette réaction aux substrats vinyliques possédant un amide comme groupe directeur (**LI.68**). Dans des conditions similaires à celles présentées précédemment (*cf.* Schéma 32),⁴⁹ les produits de couplage (**LI.69**) sont obtenus avec une sélectivité totale en faveur de l'isomère (*Z*) et des rendements modérés compris entre 27% et 65% (Schéma 35).⁵⁰

⁵⁰ Wencel-Delord, J.; Nimphius, C.; Patureau, F. W.; Glorius, F. *Chem. Asian J.* **2012**, 7 (6), 1208–1212.

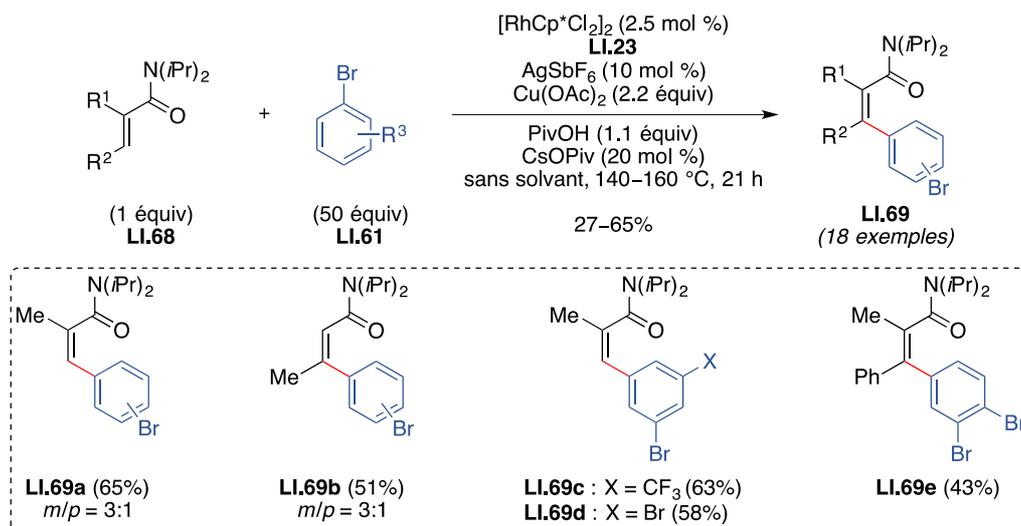


Schéma 35

Cette parfaite stéréosélectivité en faveur de l'isomère (*Z*) a amené les auteurs à s'interroger sur les raisons permettant l'obtention de cette stéréosélectivité. Ils ont alors soumis le produit **LI.69d** aux conditions réactionnelles standard en utilisant le *d*₅-bromobenzène (*d*₅-**LI.61a**) comme partenaire de couplage. Le produit **LI.69d** a été récupéré à hauteur de 87% signifiant qu'aucune isomérisation de la double liaison n'est observée dans ces conditions et que l'activation de la liaison C–H a exclusivement lieu du côté du groupe directeur entraînant la formation du stéréoisomère (*Z*) (Schéma 36).⁵⁰

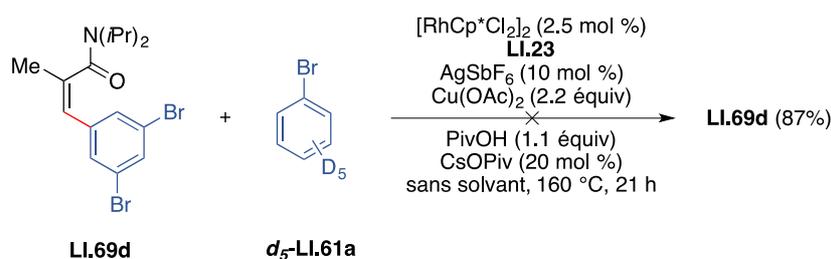


Schéma 36

2.5.3. Hydroarylation d'alcyne

Le premier exemple d'hydroarylation a été décrit par Fagnou *et al.* en 2010. Dans leur publication, les auteurs rapportent la fonctionnalisation d'indole **LI.70** en position C2 catalysée par un complexe cationique de rhodium(III) (**LI.19**) en présence d'un excès d'acide pivalique qui favorise ici l'étape de protonolyse. Mis à part le fait d'être essentiel à la fonctionnalisation régiosélective de **LI.70**, le groupe directeur carboxamide présente l'avantage d'être facilement

coupé en milieu alcalin pour générer l'amine correspondante. Un grand nombre de groupes fonctionnels tels que des silanes (**LI.72a**), des cyclopropyles (**LI.72b**), des esters (**LI.72c**) ou des éthers silylés (**LI.72d**) sont tolérés dans les conditions réactionnelles utilisées ([RhCp*(CH₃CN)₃][SbF₆]₂, PivOH, *i*PrOAc, 90 °C, 15 h) et les rendements obtenus s'étendent de 67% à 99%. Des alcynes hétérocycliques sont également tolérés comme le montre l'obtention de **LI.72e** à partir de **LI.71e** avec un excellent rendement de 99% (Schéma 37).⁵¹

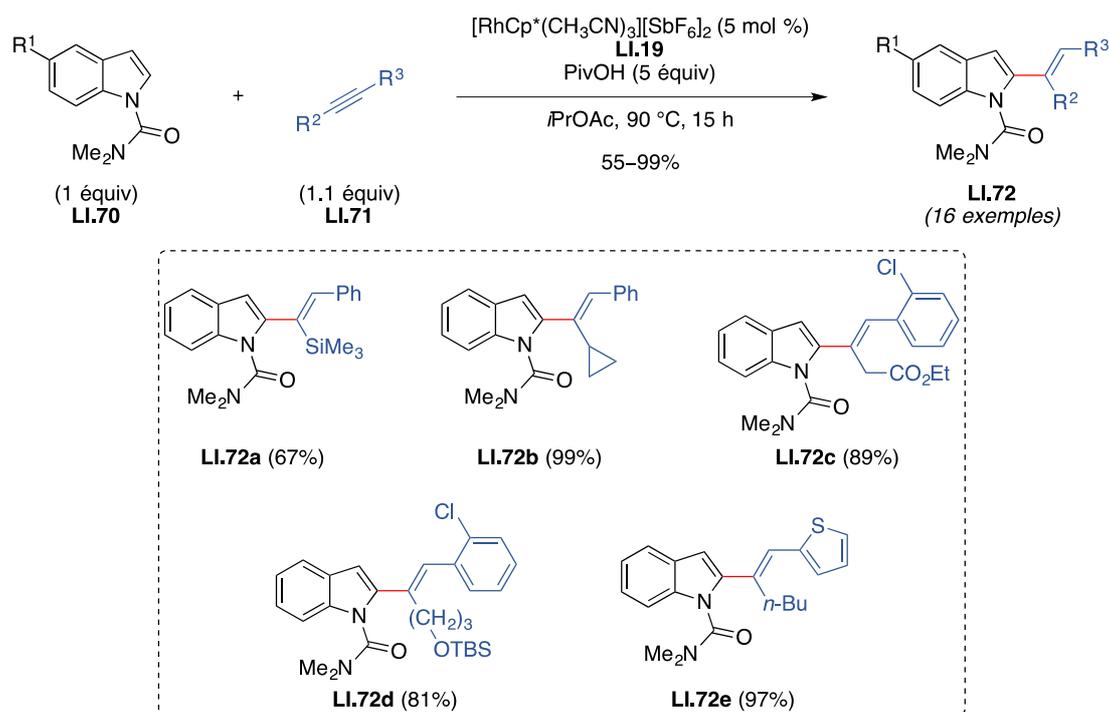


Schéma 37

L'obtention majoritaire du produit d'addition *syn* permet d'écartier la possibilité d'une activation électrophile de l'alcyne par le complexe cationique **LI.19** qui, si tel été le cas, donnerait majoritairement le composé *trans*.⁵² Cependant les auteurs soulignent que cette addition *syn* pourrait provenir d'une isomérisation du produit d'addition *trans*, mais cette hypothèse a été rapidement réfutée, puisqu'une expérience contrôle menée à partir d'un mélange (*Z*)/(*E*) (2.2:1) a montré qu'aucune isomérisation n'avait lieu dans les conditions réactionnelles utilisées. Ces observations ont amené les auteurs à postuler un mécanisme dans lequel l'intermédiaire **LI.73** serait obtenu après métallation dirigée par le groupe carboxamide. La coordination de l'alcyne **LI.71** par le rhodium (**LI.74**) puis l'insertion migratoire du rhodium

⁵¹ Schipper, D. J.; Hutchinson, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (20), 6910–6911.

⁵² Kitamura, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009* (8), 1111–1125.

dans la triple liaison conduirait à l'intermédiaire **LI.75**. Enfin, la protonolyse mènerait au produit souhaité **LI.72** et le catalyseur serait régénéré pour boucler le cycle catalytique. Notons que ce mécanisme restera valable pour les réactions présentées par la suite (Schéma 38).⁵¹

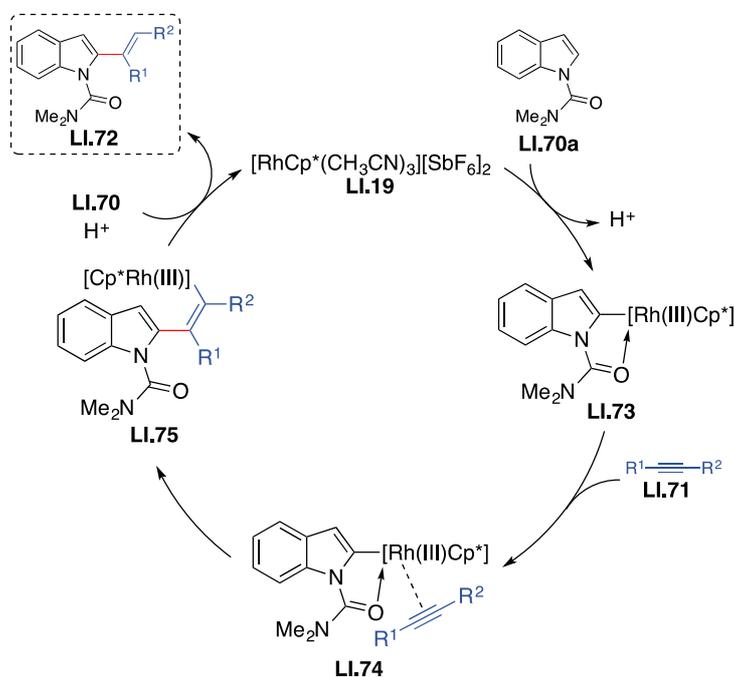


Schéma 38

En 2014 et 2016, les équipes de Shi et de Loh ont décrit l'hydroarylation d'alcynes avec, comme point commun, l'utilisation d'un amide primaire comme groupe directeur. Dans un premier temps, Shi *et al.* ont utilisé cette stratégie pour fonctionnaliser la position C3 de la pyridine **LI.76**. En dépit d'une sensibilité à l'encombrement stérique en position C4 comme dans le composé **LI.78f**, la méthode développée présente une très haute tolérance fonctionnelle notamment vis-à-vis des halogènes ou des esters (**LI.78a-g**). La gamme d'alcynes utilisables n'est pas restreinte à des alcynes substitués par des groupes aromatiques puisque la réaction est particulièrement efficace avec des alcynes substitués par des groupes aliphatiques comme ça a été le cas avec le 4-octyne **LI.77g** qui conduit au produit **LI.78g** avec un rendement de 94%. On notera que le rôle de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ n'est pas celui d'oxydant comme nous avons l'habitude de le voir mais celui d'acide de Lewis permettant ici de complexer l'azote de la pyridine, évitant ainsi sa coordination au rhodium qui entraînerait une inhibition de la réaction de couplage (Schéma 39).⁵³

⁵³ Qian, Z.-C.; Zhou, J.; Li, Bo.; Hu, F.; Shi, B.-F. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (22), 3594–3597.

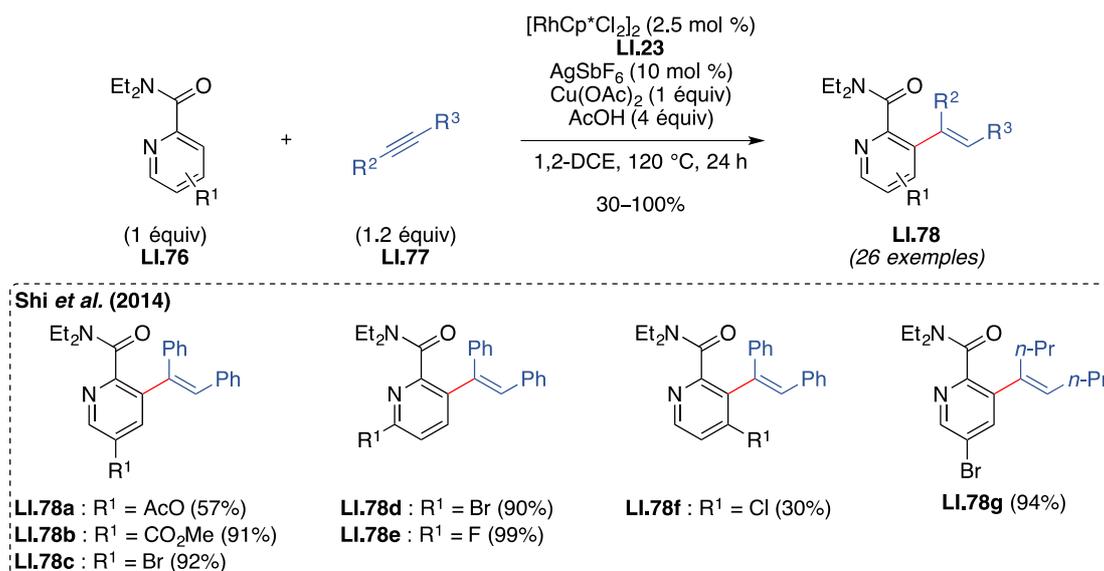


Schéma 39

Par la suite, l'équipe de Loh a réalisé l'*ortho*-fonctionnalisation de benzamides (**LI.79**) avec des limites similaires à celles évoquées précédemment (Schéma 40).⁵⁴

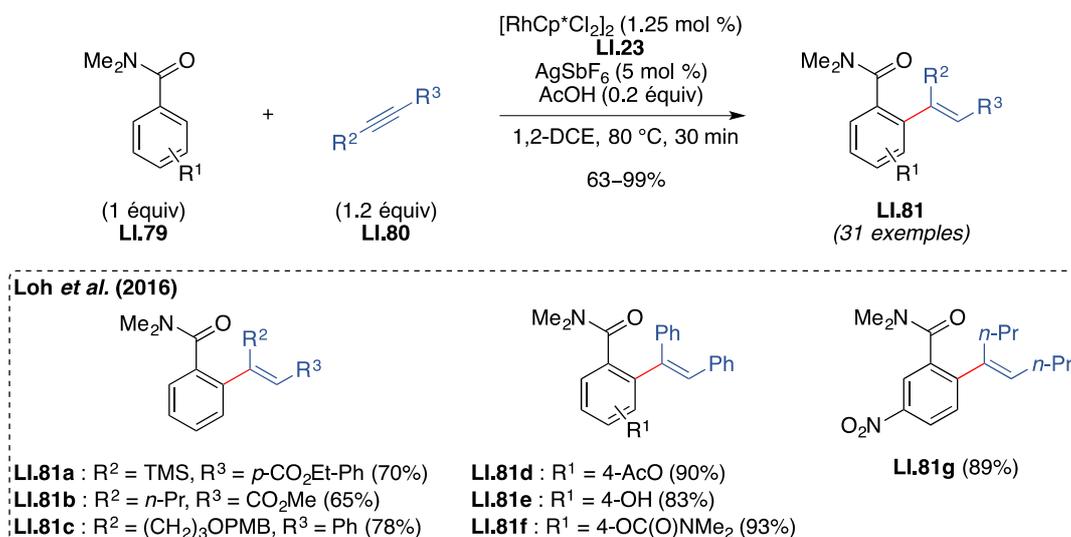


Schéma 40

L'emploi de tétrazole comme groupe directeur a également été étudié, notamment par le groupe de Yu qui, en 2015, a décrit la mono- et la difonctionnalisation de dérivés de 2-méthyl-5-phényl-2*H*-tétrazoles **LI.82** par hydroarylation d'alcynes **LI.83** catalysée par le rhodium(III). Ces auteurs ont montré que dans le cas d'alcynes possédant des groupes aryles

⁵⁴ Wang, C.-Q.; Feng, C.; Loh, T.-P. *Asian. J. Org. Chem.* **2016**, 5 (8), 1002–1007.

para-substitués ou non substitués (**LI.82a-e**), la réaction était difficilement contrôlable et que seuls les produits difonctionnalisés **LI.84a-e** étaient obtenus et cela indépendamment de la nature des substituants en position *para*. Cette réactivité peut en partie être expliquée par un excès d'alcynes **LI.83** (3 équiv) dans le milieu réactionnel. En revanche, la substitution du noyau aromatique en position *méta* (**LI.82f**) permet l'obtention du produit de monofonctionnalisation sur le carbone du noyau aromatique le moins encombré, en position *ortho* (**LI.84f**) et ce, avec un rendement de 94%. Bien entendu, la substitution en *ortho* (**LI.82g**) conduit au produit monofonctionnalisé en position *ortho* (**LI.84g**) avec un rendement de 92%. Cela étant, la réaction est relativement efficace et de très bons rendements allant de 57% à 99% en produits de couplage sont obtenus (Schéma 41).⁵⁵

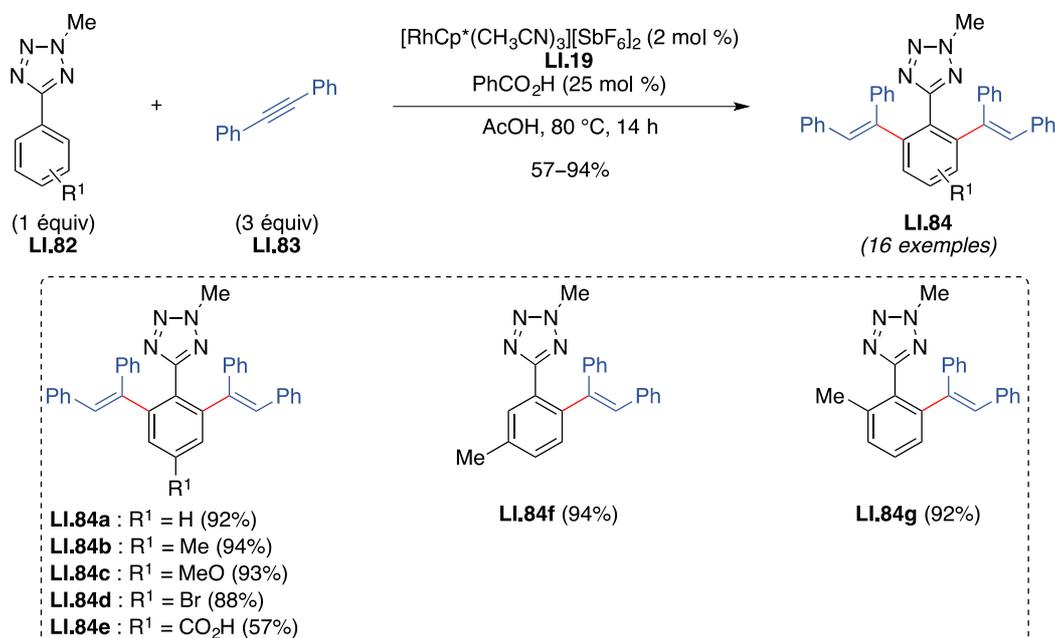


Schéma 41

Signalons que le rhodium(I) est également capable d'activer des liaisons C–H. Il semble donc inéluctable de discuter les travaux de Deng *et al.* qui, dans la même veine, ont rapporté l'hydroarylation d'alcynes en employant un benzotriazole comme groupe directeur (**LI.85**) et un complexe de rhodium(I) **LI.87** comme catalyseur. Ainsi, en présence de 2.5 mol % de catalyseur de Wilkinson **LI.87** et de 5 mol % d'AgOTf les produits d'*ortho*-fonctionnalisation **LI.88** sont obtenus de manière relativement efficaces (39–98%). L'originalité de cette méthode réside dans la gamme d'alcynes pouvant être impliquée dans

⁵⁵ Chen, B.; Jiang, Y.; Cheng, J.; Yu, J.-T. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (10), 2901–2904.

cette réaction puisque des alcynes non symétriques et aliphatiques **LI.88g-h** peuvent être utilisés (Schéma 42).⁵⁶

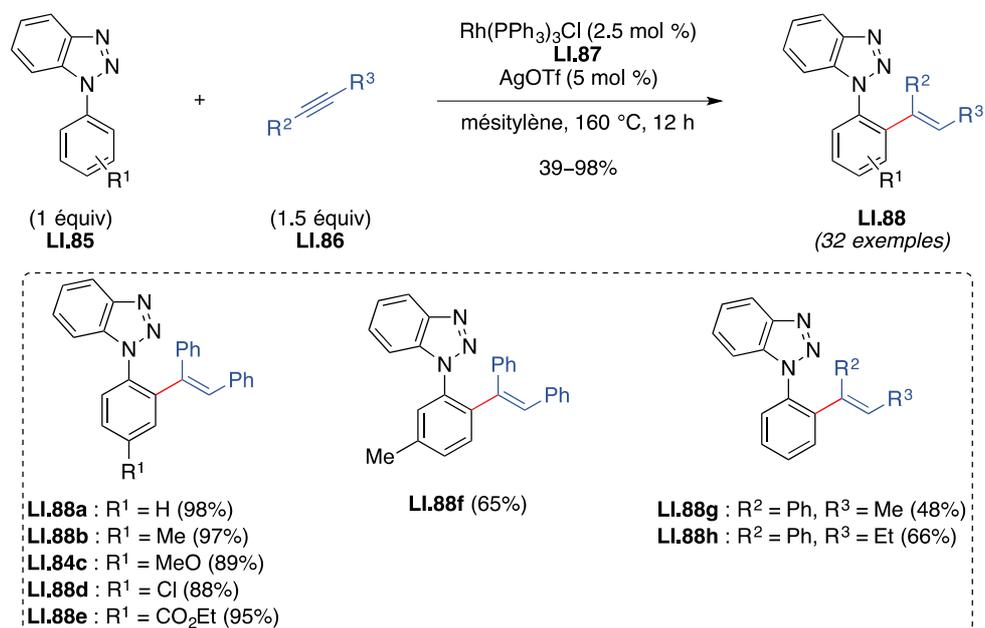


Schéma 42

Au vu de ces résultats, nous pouvons nous demander si l'obtention exclusive du produit de monofonctionnalisation **LI.88** provient de l'utilisation du benzotriazole comme groupe directeur, bien plus encombrant que celui utilisé précédemment par l'équipe de Yu (Schéma 41), qui favoriserait la monofonctionnalisation, ou si cela provient de l'utilisation du catalyseur de rhodium(I), en l'occurrence, le catalyseur de Wilkinson. À ces questions, les auteurs n'apportent pas de réponses. Cependant, ces derniers proposent un mécanisme comparable à celui décrit auparavant dans le cas du rhodium(III) (Schéma 38). Ainsi, après génération d'une espèce cationique de rhodium(I) **LI.89** par action d'AgOTf, l'intermédiaire **LI.90** serait obtenu après activation de la liaison C–H du noyau aromatique en position *ortho*. Une coordination de l'alkyne par le rhodium (**LI.91**) suivie d'une insertion *syn* de ce dernier dans la triple liaison conduirait à l'intermédiaire **LI.92**. Après élimination réductrice, le produit désiré **LI.88a** serait obtenu et le rhodium(I) serait régénéré (Schéma 43).

⁵⁶ Zhou, W.; Yang, Y.; Wang, Z.; Deng, G.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (2), 251–254.

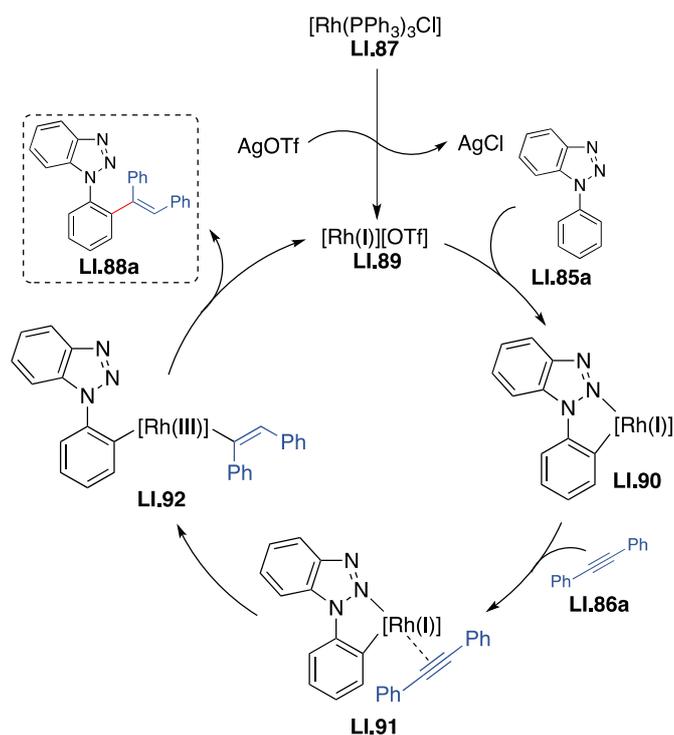


Schéma 43

Dernièrement, Nicholls *et al.* ont rapporté l'*ortho*-fonctionnalisation de *N*-pivaloyl anilines **LI.93** par hydroarylation d'alcynes (**LI.94**). En dépit du large champ d'application de cette méthode, plusieurs limites sont à noter. Tout d'abord, la substitution du noyau aromatique en position *ortho* diminue de manière drastique l'efficacité de la réaction mais surtout, la sélectivité (*E*)/(*Z*) n'est pas contrôlée (**LI.95a-b**). Nous pouvons imaginer que l'encombrement stérique et la forte répulsion entre le groupe *tert*-butyle et le groupe R^1 en *ortho* ne favorise pas la formation du rhodacycle intermédiaire, entraînant une perte de réactivité. Cette hypothèse est confirmée par les résultats obtenus lors de l'utilisation de *N*-pivaloyl anilines substituées en position *mé*ta sur le cycle aromatique (**LI.93c-e**). Les produits correspondants (**LI.95c-e**) sont alors obtenus avec des rendements allant de 50% à 90% et une bien meilleure sélectivité (*E*)/(*Z*) de 99:1. D'autre part, les alcynes disubstitués portant des substituants alkyles conduisent dans

le meilleur des cas à de faibles rendements (**LI.88o**) et même à une absence de réactivité comme dans le cas du substrat **LI.88q** (Schéma 44).^{57,58,59}

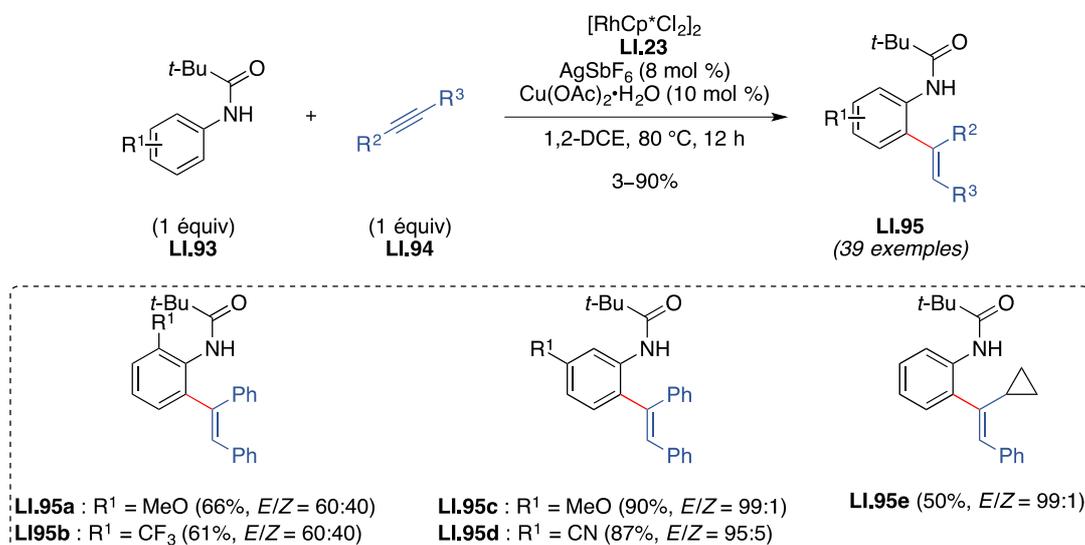


Schéma 44

2.5.4. Réaction de Heck oxydante

La réaction de Heck oxydante a été décrite pour la première fois par Fujiwara et Moritani en 1967 et fait appel à un complexe de palladium comme catalyseur.^{60,61} Cette réaction métallocatalysée consiste en la fonctionnalisation directe d'une liaison C–H aromatique (ou vinylique) par une oléfine et c'est certainement l'une des réactions de couplage les plus utilisées à l'heure actuelle. Elle fait encore aujourd'hui l'objet d'un nombre important de publications, notamment dans le cadre d'une catalyse au rhodium(III). Un très grand nombre de groupes directeurs (DG) a été étudiés pour fonctionnaliser des dérivés vinyliques et aromatiques (Schéma 45).

⁵⁷ Katiravan, S.; Nicholls, I. A. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58 (1), 1–4.

⁵⁸ Pour l'utilisation de phosphonate comme groupe directeur en hydroarylation catalysée au rhodium, voir : (a) Zhao, D.; Nimphius, C.; Lindale, M.; Glorius, F. *Org. Lett.* **2013**, 15 (17), 4504–4507. (b) Yokoyama, Y.; Unoh, Y.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M.; *J. Org. Chem.* **2014**, 79 (16), 7649–7655.

⁵⁹ Pour d'autres exemples d'hydroarylations catalysées par le rhodium, voir : (a) Zhang, X.; Li, Y.; Shi, H.; Zhang, L.; Zhang, S.; Xu, X.; Liu, Q. *Chem. Commun.* **2014**, 50 (55), 7306–7309. (b) Min, M.; Kim, D.; Hong, S. *Chem. Commun.* **2014**, 50 (59), 8028–8031.

⁶⁰ (a) Moritani, I.; Fujiwara, Y. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8 (12), 1119–1122. (b) Fujiwara, Y.; Moritani, I.; Matsuda, M. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 24 (13), 4819–4824. (c) Jia, C.; Piao, D.; Oyamada, J.; Lu, W.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Science* **2000**, 287 (5460), 1992–1995.

⁶¹ Pour des revues sur la réaction de Fujiwara-Moritani, voir : (a) Jia, C.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34 (8), 633–639. (b) Beccalli, E. M.; Broggini, G.; Martinelli, M.; Sottocornola, S. *Chem. Rev.* **2007**, 107 (11), 5318–5365.

Réaction de Heck oxydante

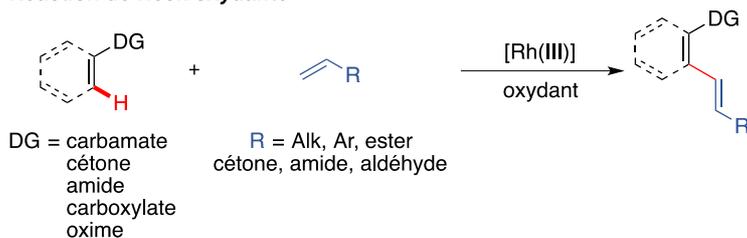


Schéma 45

Dans ce paragraphe, nous focaliserons notre attention sur la description des groupes directeurs les plus souvent utilisés pour effectuer cette réaction de Heck oxydante. Bien entendu, nous retrouvons dans cette section des groupes directeurs déjà rapportés dans les réactions présentées précédemment.

2.5.4.1. Les esters et acides carboxyliques

L'utilisation d'esters comme groupes directeurs pour réaliser des oléfinations d'aryles a été rapportée en 2011 par Chang *et al.* et a permis d'accéder à une grande variété d'esters aromatiques et hétéroaromatiques **LI.98** substitués en position *ortho* par une oléfine pauvre en électrons (**LI.97**). En présence d'une quantité catalytique de complexe de rhodium **LI.23**, d' AgSbF_6 et de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, les produits souhaités **LI.98** sont isolés avec des rendements relativement moyens allant de 30% à 80%. Malgré ces résultats, nous pouvons mettre en avant le fait que la méthode n'est pas seulement limitée à l'utilisation d'acrylates puisque des oléfines telles que l'acide acrylique (**LI.97i**) ou encore des styrènes (**LI.97k**) peuvent être utilisées (**LI.98i-k**). Notons également que l'utilisation d'une quantité catalytique d'oxydant $[\text{Cu}(\text{OAc})_2]$ est possible lorsque la réaction est effectuée à l'air ce qui permet la réoxydation du cuivre(I) en cuivre (II) (Schéma 46).⁶²

⁶² Park, S. H.; Kim, J. Y.; Chang, S. *Org. Lett.* **2011**, 13 (9), 2372–2375.

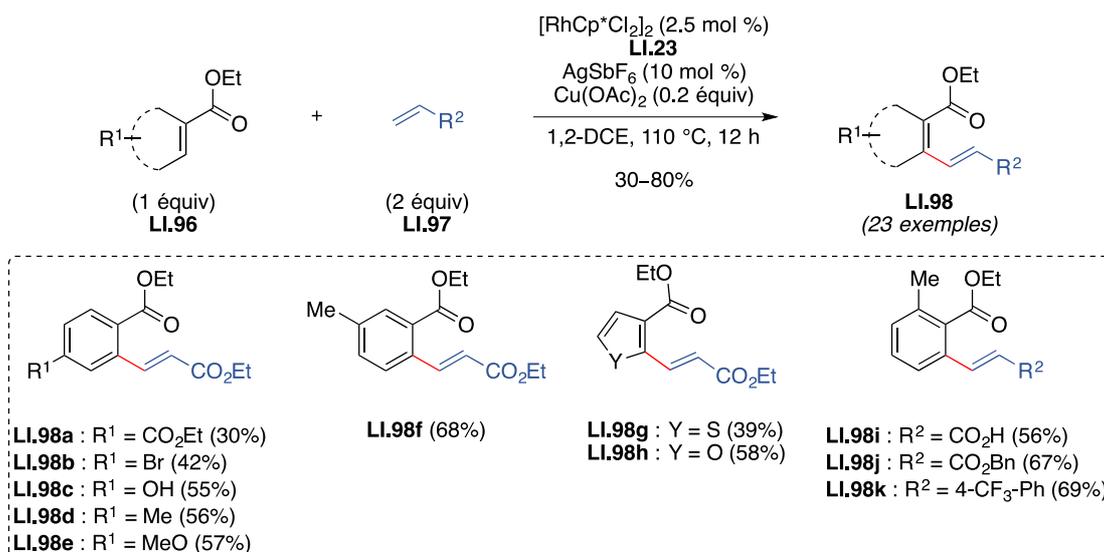


Schéma 46

Par analogie aux esters, les acides carboxyliques ont également été utilisés comme groupes directeurs pour réaliser des réactions d'*ortho*-oléfination. L'avantage d'un tel groupe directeur réside dans la facilité d'élimination de ce dernier, après avoir réalisée la fonctionnalisation, dans des conditions relativement douces (chauffage en présence de K₂CO₃). De plus, la fonction acide carboxylique est facilement transformable en ester, en amide ou en aldéhyde ouvrant ainsi la porte à de nombreuses réactions de post-fonctionnalisation.

C'est ainsi, que le groupe de Miura a développé en 2010 une méthode d'oléfination catalysée par le rhodium(III), basée sur l'utilisation d'un acide carboxylique **LI.99** comme groupe directeur et en exploitant la labilité de l'acide carboxylique, ont effectué de manière monotope une séquence *ortho*-oléfination/décarboxylation conduisant efficacement à la formation de dérivés stilbéniques **LI.101** avec des rendements allant de 55% à 85% (Schéma 47).⁶³

⁶³ Mochida, S.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2010**, 12 (24), 5776–5779.

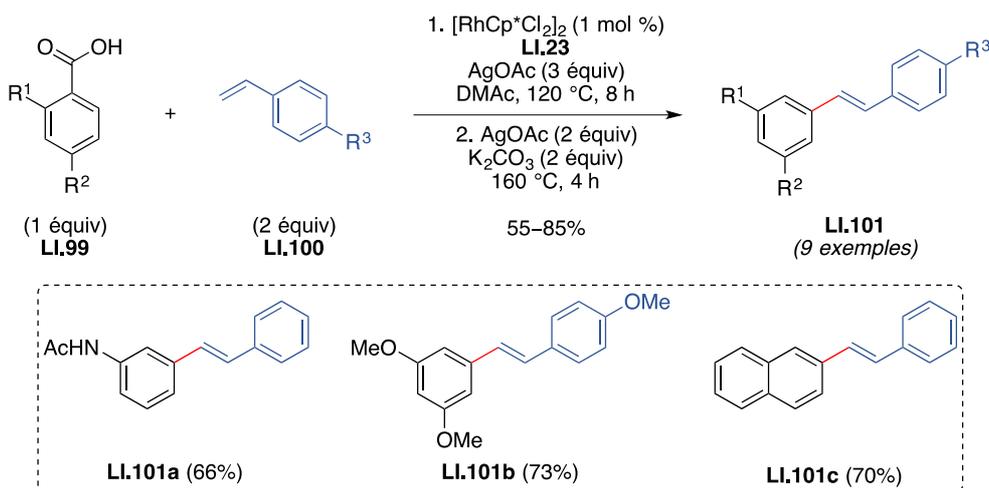


Schéma 47

Un an plus tard, en 2011, le même groupe a élargi le champ d'application de cette méthode aux composés hétéroaromatiques **LI.102** et à des acrylates **LI.103b-f** comme partenaires de couplage. Ainsi, en présence de 2 mol % de $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ (**LI.23**) et de 2 équivalents de $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, les produits de couplage **LI.104a-f** ont été obtenus avec des rendements compris entre 64% et 84% (Schéma 48).⁶⁴

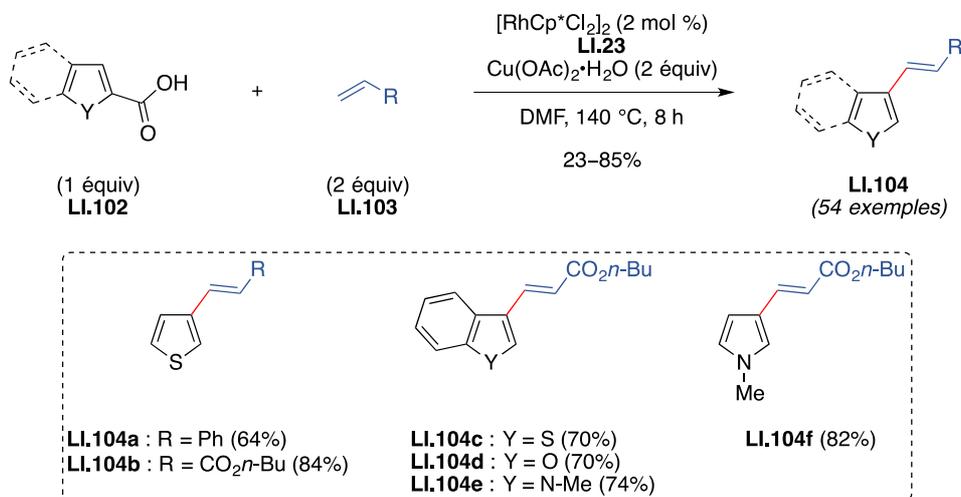


Schéma 48

⁶⁴ Mochida, S.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2011**, 76 (9), 3024–3033.

2.5.4.2. Les acétanilides

L'utilisation d'un acétanilide comme groupe directeur pour activer des liaisons C–H permet, après réaction d'hydrolyse, d'accéder rapidement et efficacement à une grande variété d'anilines α -fonctionnalisées.

Ainsi, dans des conditions optimisées (0.5 mol % de [RhCp*Cl₂]₂, 2 mol % d'AgSbF₆, et 2.1 équivalents de Cu(OAc)₂), l'équipe de Glorius a montré qu'il était possible de réaliser cette transformation avec des rendements relativement bons (37–98%) en présence d'une quantité très faible de complexe **LI.23**. La charge catalytique extrêmement faible illustre parfaitement l'avantage du rhodium sur les autres métaux que nous avons cités au début de ce chapitre (*cf.* § 2.1). Les effets électroniques des substituants en position *para* sur le noyau aromatique de l'acétanilide **LI.105a-b** ne semblent pas avoir d'incidence sur la réaction et les produits de couplage **LI.107a-b** sont obtenus avec des rendements de 80%. En revanche, la substitution de l'acétanilide par un groupe électroattracteur ou électrodonneur en position *para* ou *mé*ta a tendance à diminuer la réactivité de l'acétanilide (**LI.107c-d**). Remarquons que l'encombrement de la position *ortho* de l'acétanilide **LI.105e** par un groupe méthyle conduit au produit **LI.107e** avec un rendement modéré de 51%. Ceci peut s'expliquer par l'encombrement stérique entre le méthyle en *ortho* et le groupe directeur qui induit un changement de conformation de l'acétanilide, défavorisant ainsi l'activation C–H. Il en va de même pour les partenaires de couplage dont le noyau aromatique est substitué en position *ortho*, comme par exemple le styrène **LI.106d**, qui conduit au produit désiré **LI.107d** avec un rendement modeste de 47%. D'autre part, avec l'éthylène **LI.106f** (2 bars), oléfine que nous pouvons considérée comme non-activé au regard de celles utilisées jusqu'à présent, le produit d'oléfination **LI.107f** est obtenu avec un rendement de 48%, il s'agit ici d'un exemple illustrant parfaitement la grande efficacité de cette méthode. Enfin, signalons que la réaction est également possible avec des acrylates comme en témoigne l'obtention du produit **LI.107g** avec un excellent rendement de 98 % (Schéma 49).⁶⁵

⁶⁵ Patureau, F. W.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (29), 9982–9983.

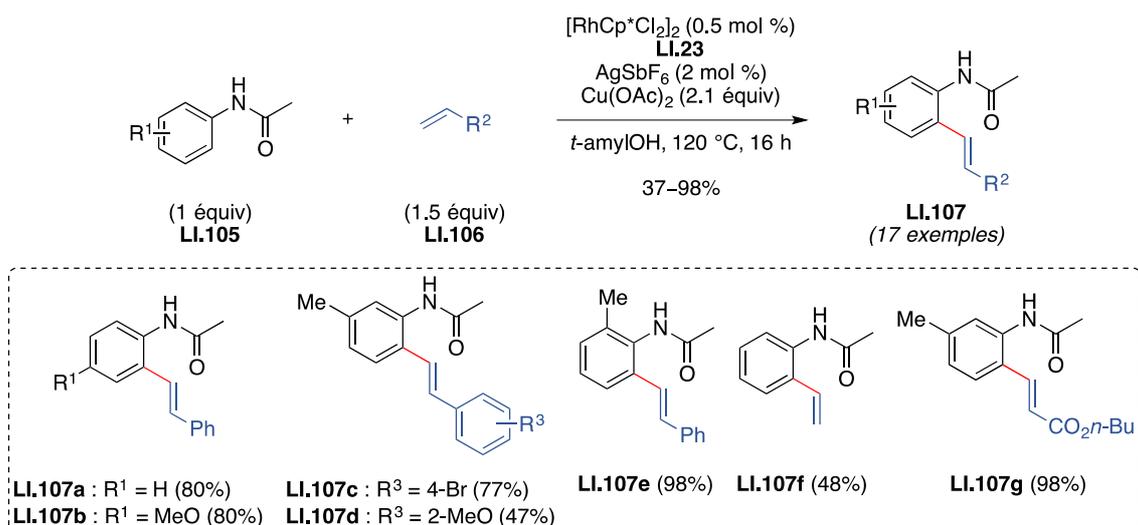


Schéma 49

Le potentiel de cette réaction a ensuite été élargi aux énammides **LI.108** par l'équipe de Glorius. Cette réaction constitue une voie d'accès intéressante à l'obtention d' α -aminoacides diéniques. La réaction procède de manière diastéréosélective avec une préférence pour la formation de l'isomère (*E,E*), excepté dans le cas de l'utilisation de l'acrylate de butyle **LI.109f**, de la vinyle sulfone **LI.109g** et du *trans*-1-phényl-1,3-butadiène **LI.109h** où les produits sont obtenus sous forme d'un mélange de trois stéréoisomères inséparables (*Z,E*)/(*E,E*)/(*Z,Z*). Comme précédemment, les conditions réactionnelles sont compatibles avec un groupe fonctionnel tel qu'un ester (**LI.110b**) mais également avec des substituants halogènes (**LI.110d-e**) sans qu'aucune réaction de proto-déhalogénéation, que l'on rencontre souvent dans ce type de couplage, ne soit observée (Schéma 50).⁶⁶

⁶⁶ Besset, T.; Kuhl, N.; Patureau, F. W.; Glorius, F. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17* (26), 7167–7171.

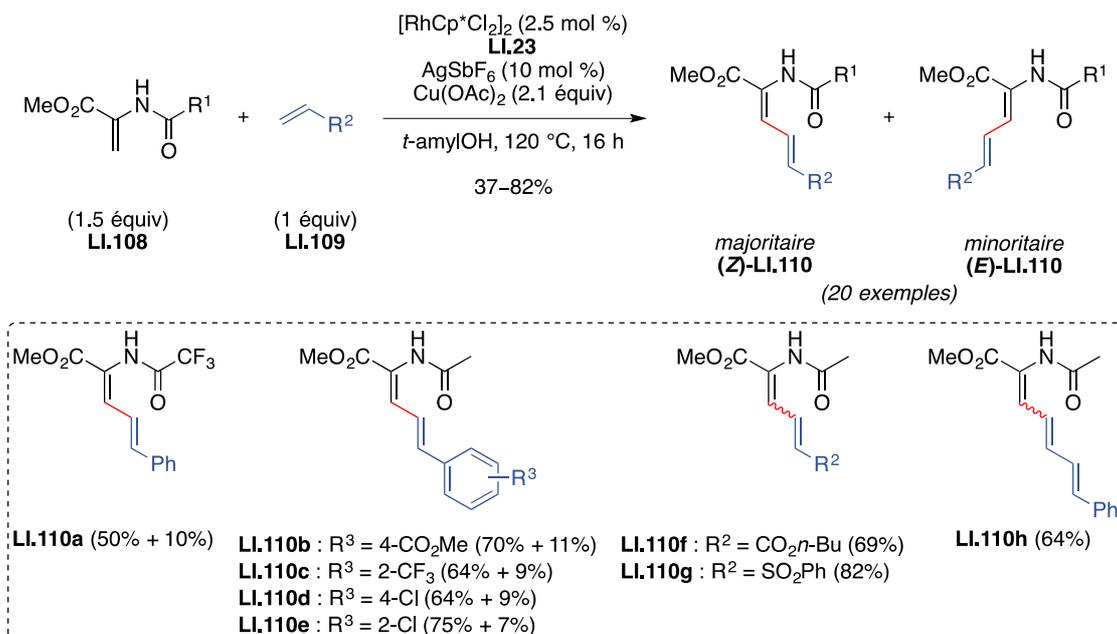


Schéma 50

2.5.4.3. Les amides

L'utilisation d'amides comme groupe directeur pour l'activation d'une liaison C–H laisse entrevoir la possibilité d'utiliser ce groupe directeur également comme oxydant interne comme signalé au paragraphe 2.4.^{33b}

En 2011, Glorius *et al.* ont décrit une réaction de couplage mais cette fois en présence d'un oxydant externe. Dans ce cas, des benzamides libres [C(O)NH₂] peuvent être utilisés comme groupe directeur (**LI.111a-e**) pour réaliser cette transformation, permettant un accès rapide aux benzamides *ortho*-fonctionnalisés correspondants **LI.113a-e** avec des rendements compris entre 74% et 86%. Outre cette particularité, des acrylates substitués tels que le méthacrylate de méthyle **LI.112f** ou le *trans*-2-buténoate de butyle **LI.112g**, réputés pour être très peu réactifs vis-à-vis de ces réactions, sont tolérés et permettent l'obtention des produits de couplage correspondants **LI.113f** et **LI.113g** avec des rendements et des diastéréosélectivités modérés (Schéma 51).⁶⁷

⁶⁷ Patureau, F. W.; Besset, T.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50 (5), 1064–1067.

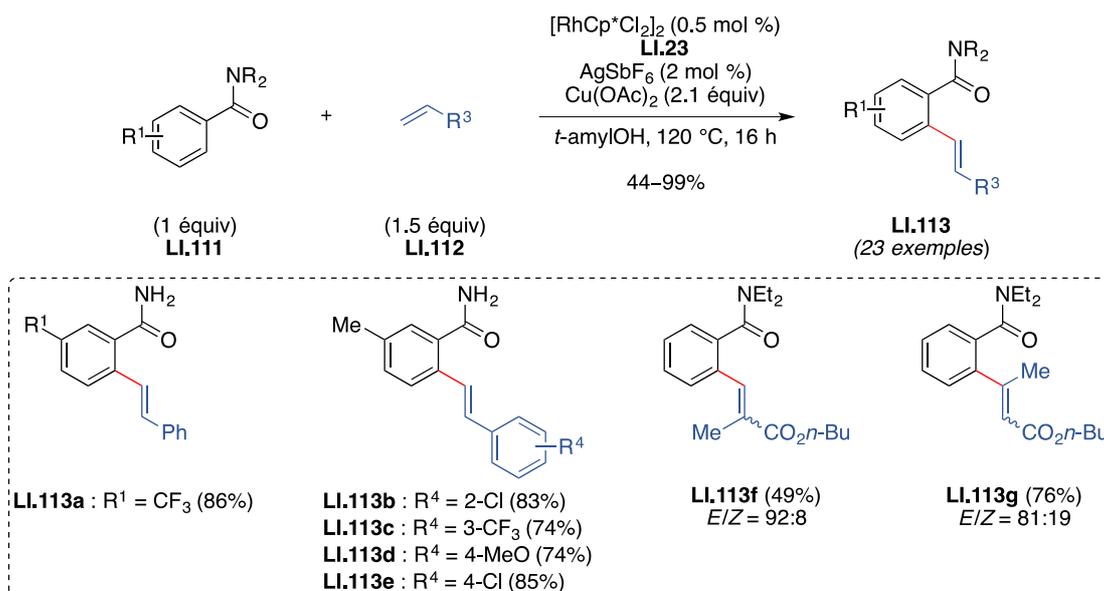


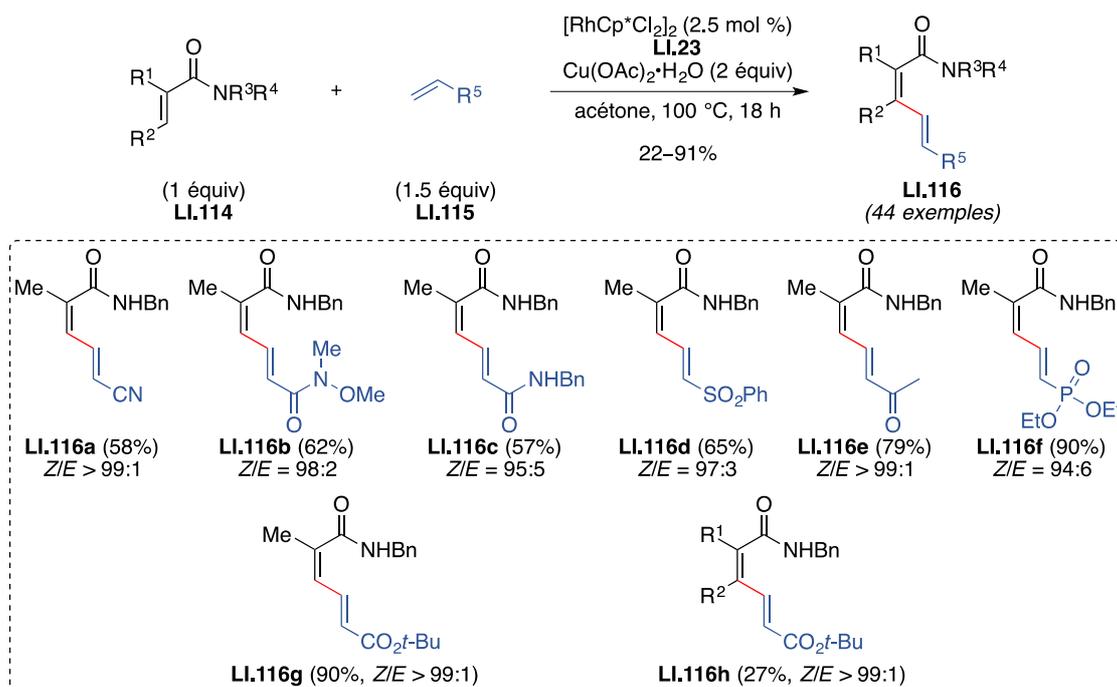
Schéma 51

Dans la même veine que les travaux rapportés par Glorius *et al.* en 2011,⁶⁶ l'équipe de Loh a décrit l'accès à des diénamides **LI.116** par fonctionnalisation d'acrylamides **LI.114** par des alcènes déficients en électrons, **LI.115**. L'intérêt de la méthode réside dans la large gamme d'oléfines utilisables. Ainsi, l'acrylonitrile **LI.115a** et l'acrylamide de Weinreb **LI.115b**, qui peuvent permettre des post-fonctionnalisations ultérieures, se trouvent être d'excellents partenaires de couplage. Les produits de couplage sont obtenus avec des rendements respectifs de 58% et 62% pour **LI.116a** et **LI.116b**. Des oléfines possédant des groupes fonctionnels tels qu'un amide (**LI.115c**), une sulfone (**LI.115d**), une cétone (**LI.115e**) ou un phosphonate (**LI.115f**) sont tolérés et les produits de couplage correspondants sont isolés avec des rendements allant de 57% à 90%. Notons que la substitution en β de l'amide semble avoir plus d'incidence sur l'efficacité de la réaction que la substitution en α (**LI.116g** vs. **LI.116h**) (Schéma 52).^{68,69,70}

⁶⁸ Zhang, J.; Loh, T.-P. *Chem. Commun.* **2012**, 48 (91), 11232–11234.

⁶⁹ Pour un autre exemple de fonctionnalisation d'acrylamide par activation C–H catalysée par le rhodium(III), voir : Besset, T.; Kuhl, N.; Patureau, F. W.; Glorius, F. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17 (26), 7167–7171.

⁷⁰ Pour un exemple récent d'activation C–H catalysée par le rhodium(III) utilisant un amide comme groupe directeur, voir : Oh, H.; Park, J.; Han, S. H.; Mishra, N. K.; Lee, S. H.; Oh, Y.; Jeon, M.; Seong, G.-J.; Chung, K. Y.; Kim, I. S. *Tetrahedron* **2017**, 73 (32), 4739–4749.



Sch\u00e9ma 52

D'un point de vue de la r\u00e9activit\u00e9 des acrylamides, les auteurs mentionnent, exp\u00e9riences \u00e0 l'appui, que les substrats \u00e9lectro-enrichis par la pr\u00e9sence de groupe aussi bien sur l'azote que sur la double liaison sont plus efficacement converties que leurs homologues \u00e9lectro-d\u00e9ficients, ce qui sugg\u00e8re une activation C–H \u00e9lectrophile. On remarquera au passage l'absence de sels d'argent habituellement utilis\u00e9s pour g\u00e9n\u00e9rer une esp\u00e8ce de rhodium(III) cationique. Nous pouvons alors supposer qu'un \u00e9change de ligands entre le chlore et l'ac\u00e9tate a lieu et permet d'engendrer l'esp\u00e8ce active de rhodium(III).

2.5.4.4. Les carbamates

L'utilisation de carbamates comme groupe directeur dans l'activation C–H représente une voie rapide et originale pour l'obtention de phénols ou d'énols fonctionnalisés. Néanmoins, la sensibilité de ce groupe directeur aux conditions acides font, qu'à l'heure actuelle, il reste sous-exploité. Pourtant les carbamates offrent de multiples possibilités de post-fonctionnalisations notamment grâce à l'utilisation de réactions de couplages croisés catalysés par des complexes de nickel ou de fer.^{71,72,73}

C'est dans ce contexte qu'en 2011, les groupes de Loh et de Liu ont indépendamment décrit l'*ortho*-oléfination de dérivés phénoliques en utilisant un carbamate comme groupe directeur (**LI.117**). Comparé à ce que nous avons vu précédemment avec des acétanilides comme groupe directeur, la substitution de la position *ortho* du noyau aromatique n'entrave pas la réaction (**LI.119a-c**). En revanche, dans le cas de la substitution en position *méta*, l'efficacité du couplage est directement corrélée aux effets électroniques et à l'encombrement stérique du substituant en position *méta*. Ainsi, dans le cas du composé **LI.117d**, possédant un groupe méthyle en position *méta* sur le noyau aromatique, la fonctionnalisation a lieu sur le carbone en position *ortho* le moins encombré et conduit exclusivement au produit monofonctionné **LI.119d** avec un rendement de 92%. En revanche, dans le cas du composé **LI.117e** possédant un groupe méthoxy électrodonneur en position *méta* sur le noyau aromatique, un mélange de produits mono- et difonctionnés est obtenu, montrant ainsi la prédominance des effets électroniques sur les effets stériques lorsqu'un substituant est présent en position *méta* sur **LI.117**. Les auteurs ont contourné ce problème en utilisant 5 mol % de complexe de rhodium(III) **LI.23** et 4 équivalents d'acrylate d'éthyle **LI.118**. Ainsi, seul le produit de difonctionnement **LI.119e** a été obtenu avec un rendement de 90% (Schéma 53).⁷⁴

⁷¹ (a) Quasdorf, K. W.; Riener, M.; Petrova, K. V.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (49), 17748–17749. (b) Quasdorf, K. W.; Antoft-Finch, A.; Liu, P.; Silberstein, A. L.; Komaromi, A.; Blackburn, T.; Ramgren, S. D.; Houk, K. N.; Snieckus, V.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (16), 6352–6363. (c) Mesganaw, T.; Fine Nathel, N. F.; Garg, N. K. *Org. Lett.* **2012**, *14* (11), 2918–2921. (d) Ohtsuki, A.; Yanagisawa, K.; Furukawa, T.; Tobisu, M.; Chatani, N. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (19), 9409–9414. (e) Wang, Y.; Wu, S.-B.; Shi, W.-J.; Shi, Z.-J. *Org. Lett.* **2016**, *18* (11), 2548–2551.

⁷² Li, B.-J.; Wu, Z.-H.; Guan, B.-T.; Sun, C.-L.; Wang, B.-Q.; Shi, Z.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (41), 14656–14657.

⁷³ Pour l'intérêt du carbamate en chimie médicinale, voir : Ghosh, A. K.; Brindisi, M. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (7), 2895–2940.

⁷⁴ Feng, C.; Loh, T.-P. *Chem. Commun.* **2011**, *47* (37), 10458–10460.

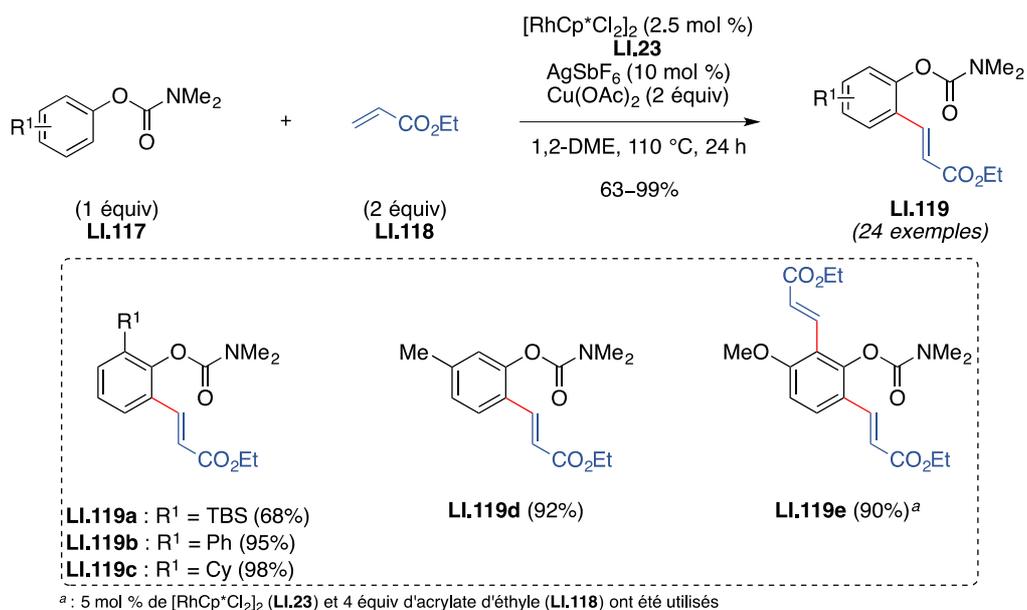


Schéma 53

Le groupe de Liu a étendu cette réaction à un styrène (**LI.121a**) et à d'autres oléfines portant un groupe électroattracteur tels qu'un phosphonate (**LI.121b**) ou une sulfone (**LI.121c**). Des rendements modestes en produits de couplage **LI.122a-c** ont été obtenus (48% à 72%). On soulignera le fait que cette méthode de couplage est également compatible avec des substrats que nous pourrions qualifier d'« élaborés » tels que le dérivé du BINOL (**LI.120d**), qui offre le produit désiré **LI.122d** sans perte de chiralité et avec un rendement de 82%, ou encore le dérivé de type stéroïdique **LI.120e** qui conduit au produit d'oléfination **LI.122e** avec un rendement de 65% (Schéma 54).⁷⁵

⁷⁵ Gong, T.-J.; Xiao, B.; Liu, Z.-J.; Wan, J.; Xu, J.; Luo, D.-F.; Fu, Y.; Liu, L. *Org. Lett.* **2011**, *13* (12), 3235–3237.

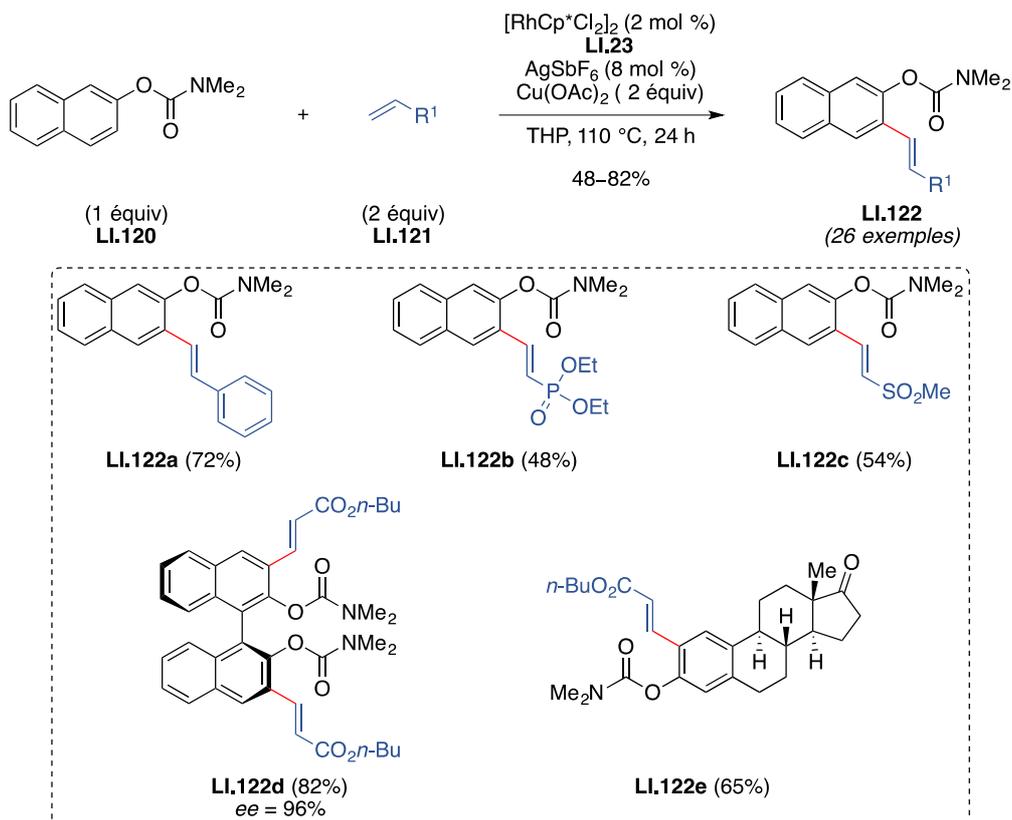


Schéma 54

Signalons que Glorius *et al.* ont montré que l'utilisation de carbamates comme groupe directeur était tout aussi efficace pour effectuer la fonctionnalisation d'énol carbamates. Par cette méthode, une grande variété d'énol carbamates portant différents groupes fonctionnels (**LI.123a-f**) a pu être *ortho*-fonctionnalisée par l'acrylate de *n*-butyle **LI.124a** avec des rendements allant de 62% à 85% (**LI.125a-f**). Si la réaction ne semble pas être dépendante de la substitution sur le cycle aromatique ou de la présence d'hétérocycles oxygénés (**LI.123l**) et sulfurés (**LI.123m**) à 5 chaînons, il en est tout autrement pour ce qui est de la pyridine. En effet, lorsque l'énol carbamate est substitué par une pyridine le rendement chute drastiquement à 19%. Cette chute de rendement peut s'expliquer par une coordination du rhodium par l'atome d'azote de la pyridine entraînant son empoisonnement. Ajoutons que la méthode développée ici est également compatible avec diverses oléfines (**LI.124g-k**) et que les rendements en produits de couplage **LI.125g-k** sont compris entre 45% et 96% (Schéma 55).⁷⁶

⁷⁶ Boultadakis-Arapinis, M.; Hopkinson, M. N.; Glorius, F. *Org. Lett.* **2014**, *16* (6), 1630–1633.

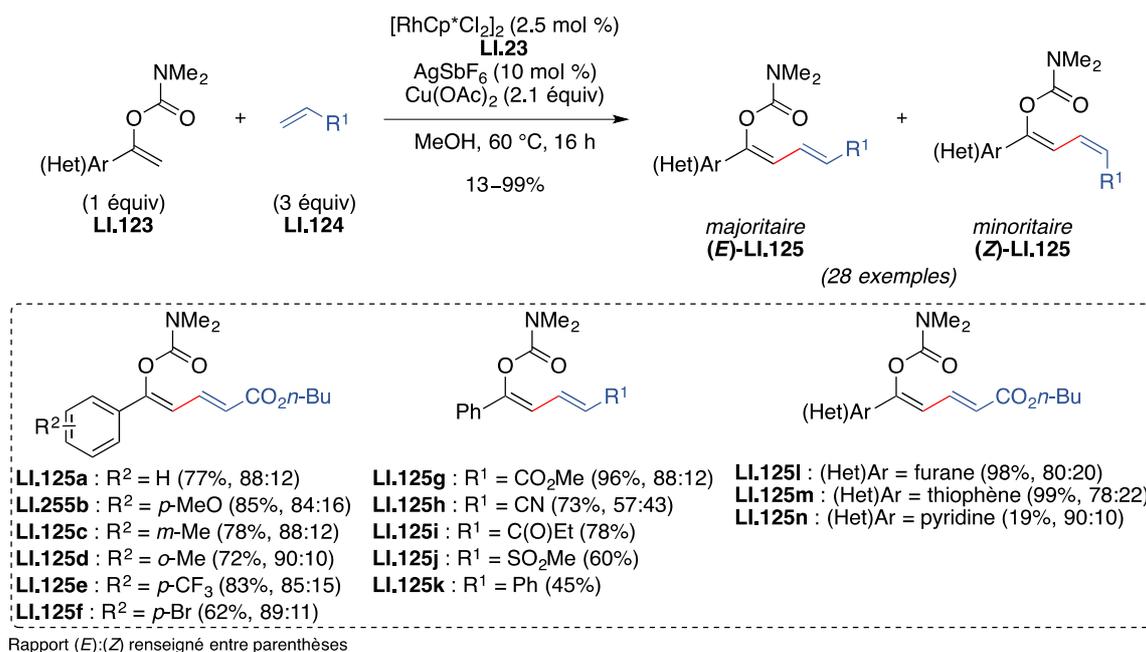


Schéma 55

2.5.4.5. Considérations mécanistiques

La compréhension du mécanisme d'oléfination catalysée par le rhodium(III) est essentielle pour l'amélioration des systèmes catalytiques et permet d'envisager l'utilisation de diverses oléfines. Pour cette étude, nous nous appuyerons sur les travaux de Fu *et al.* publiés en 2013 et qui ont été menés sur le substrat **LI.117d**, l'acrylate d'éthyle **LI.118** comme oléfine, le complexe $[\text{RhCpCl}_2]_2$ comme catalyseur et le $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ comme oxydant externe.⁷⁷ Par souci de concision nous considérerons uniquement le mécanisme de type CMD (*Concerted Metalation Deprotonation*), toutefois il est important de mentionner que les auteurs ont envisagé tous les scénarii possibles (addition oxydante, métathèse de liaison σ ...) pour l'étape d'activation C–H.

Deux mécanismes réactionnels sont alors possibles. Le premier consisterait en une activation C–H du noyau aromatique puis une activation de l'oléfine (Schéma 56, éq 1), tandis que le second mécanisme réactionnel consisterait en une activation de l'oléfine suivie de celle du noyau aromatique (Schéma 56, éq 2). Les premiers résultats obtenus par des calculs de DFT (*Density Functional Theory*) ont mis en évidence l'existence d'un équilibre entre les espèces **LI.128** et **LI.127** fortement déplacé vers la formation de **LI.127** validant ainsi la première hypothèse. Les auteurs mentionnent également qu'une barrière énergétique très élevée empêche

⁷⁷ Zhang, Q.; Yu, H. Z.; Li, Y.-T.; Liu, L.; Huang, Y.; Fu, Y. *Dalton Trans.* **2013**, 42 (12), 4175–4184.

l'étape d'activation C–H de procéder directement *via* l'intermédiaire **LI.127** suggérant ainsi la mise en jeu d'autres espèces ou l'intervention d'autres facteurs lors de cette étape clé (Schéma 56).

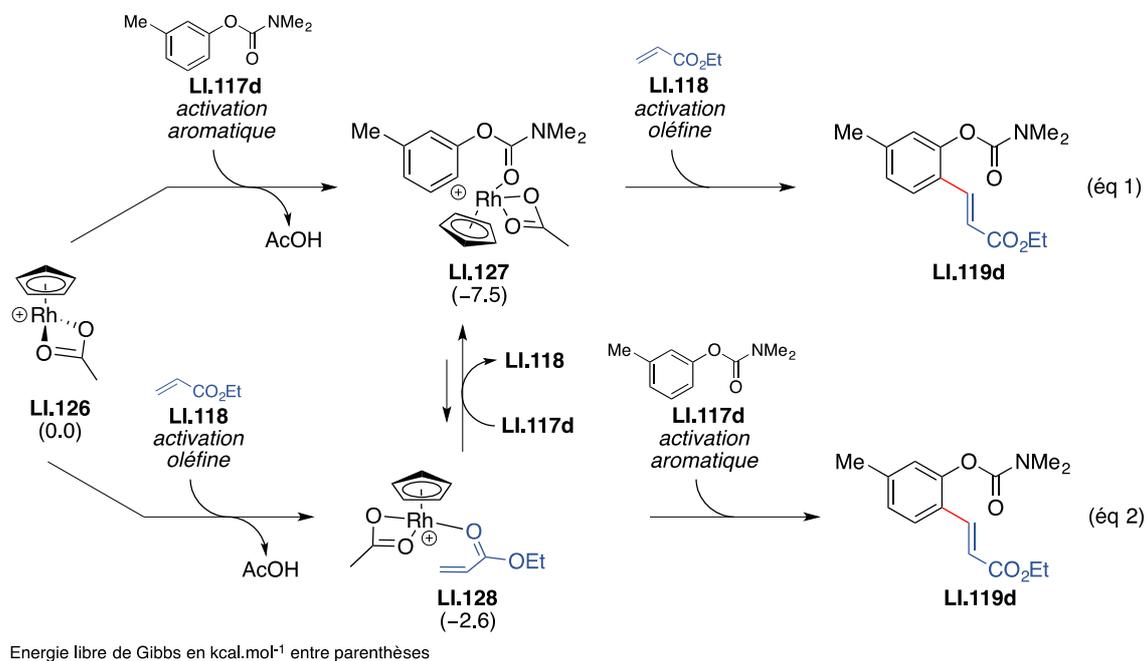


Schéma 56

La comparaison des deux profils énergétiques des deux chemins réactionnels a permis, dans un premier temps, de confirmer l'activation de la liaison C–H aromatique comme étape initiale. En effet, la barrière énergétique pour l'activation de la liaison C–H de l'oléfine **LI.118** est bien plus importante (24 kcal.mol⁻¹) que celle calculée pour **LI.117d** (17.1 kcal.mol⁻¹), excluant ainsi la possibilité d'une activation de l'oléfine.

Dans un second temps, l'activation de la liaison C–H du noyau aromatique est rendue possible par l'isomérisation de l'intermédiaire **LI.127** en **LI.129**, ce qui permet à l'ion acétate d'approcher la liaison C–H aromatique en *ortho* du groupe directeur, la distance entre cet ion et l'hydrogène passe alors de 5.973 Å à 2.841 Å (**LI.130**). Le rhodacycle à 6 chaînons **LI.131** est alors obtenu *via* un mécanisme de type CMD (*Concerted Metalation Deprotonation*). Notons que ce processus de rupture de liaison C–H et la formation de la liaison Rh–C procède de manière synchrone (Figure 3).

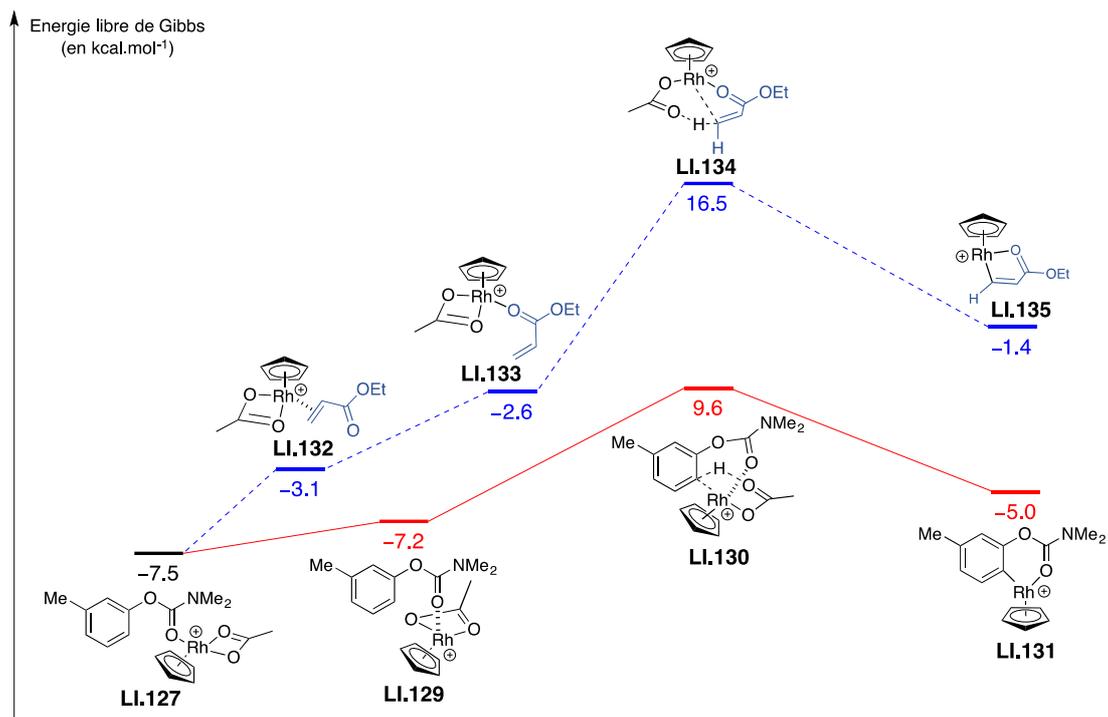


Figure 3

Pour finir, une coordination de la double liaison de l'alcène **LI.118** au rhodium conduit à l'intermédiaire **LI.136**. L'insertion du rhodium dans la double liaison a ensuite lieu *via* un état de transition à quatre centres (**LI.137**) pour générer l'intermédiaire à huit chaînons **LI.138**. Une β -H élimination *via* un état de transition à quatre chaînons conduit alors à l'intermédiaire **LI.140** qui, avec l'aide de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ et d'une molécule de substrat **LI.117d**, conduit au produit de couplage désiré **LI.119d** (Figure 4).

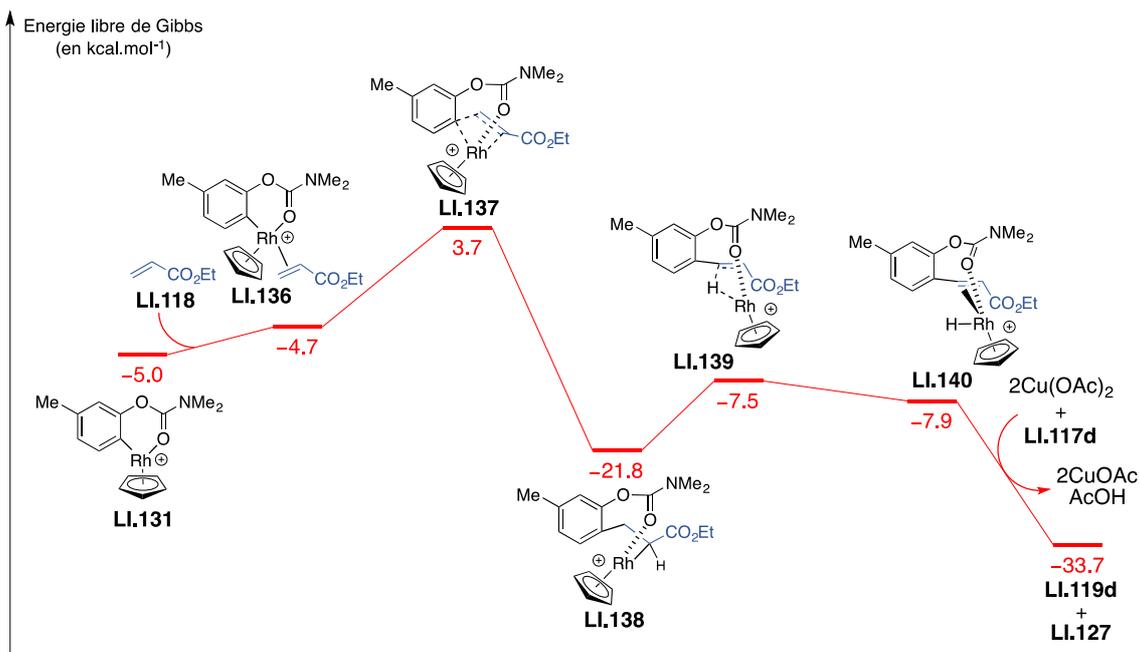


Figure 4

Avec cette étude, menée par Fu *et al.*, quelques zones d'ombres mécanistiques ont pu être éclaircies, notamment l'étape d'activation C–H en elle-même. Toutefois, nous pourrions être tenté de généraliser ce mécanisme à toutes les réactions d'oléfination catalysées par le rhodium(III). Cependant, un nombre important de paramètres peuvent influencer sur le mécanisme tels que les ligands, le solvant, les additifs et sont donc à prendre en considération. Nous pouvons néanmoins considérer que certaines étapes sont communes à toutes ces réactions, comme par exemple la coordination de l'alcène au métal ou encore l'étape de β-H élimination.

2.6. Bilan de l'étude bibliographique

En résumé, depuis le milieu du XX^e les chimistes organiciens ont mis au point un nombre important de méthodes basées sur l'activation de liaison C–H. Ces méthodes possèdent toutes un point commun : celui de faire appel à un métal de transition (Pd, Ni, Co, Fe, Rh, Ir, Ru...) pour effectuer cette activation. Parmi tous les métaux utilisés, le rhodium se révèle être particulièrement intéressant, notamment grâce à des conditions réactionnelles relativement douces et simples à mettre en œuvre et à des charges catalytiques extrêmement faibles (0.5–5 mol %). Plusieurs tendances ressortent de l'étude bibliographique rapportée précédemment :

- Le complexe de rhodium(III) utilisé est cationique ou rendu cationique par l'utilisation d'un sel d'argent (*e.g.* AgSbF₆).
- Les charges catalytiques utilisées pour effectuer ces réactions n'excèdent que très rarement 5 mol %.
- Le Cu(OAc)₂ est le plus souvent utilisé comme oxydant externe.
- Tout groupe capable d'assurer une coordination du rhodium(III) peut être utilisé comme groupe directeur.
- La gamme de réactions impliquant une activation C–H catalysée par le rhodium(III) est relativement vaste (Schéma 57).

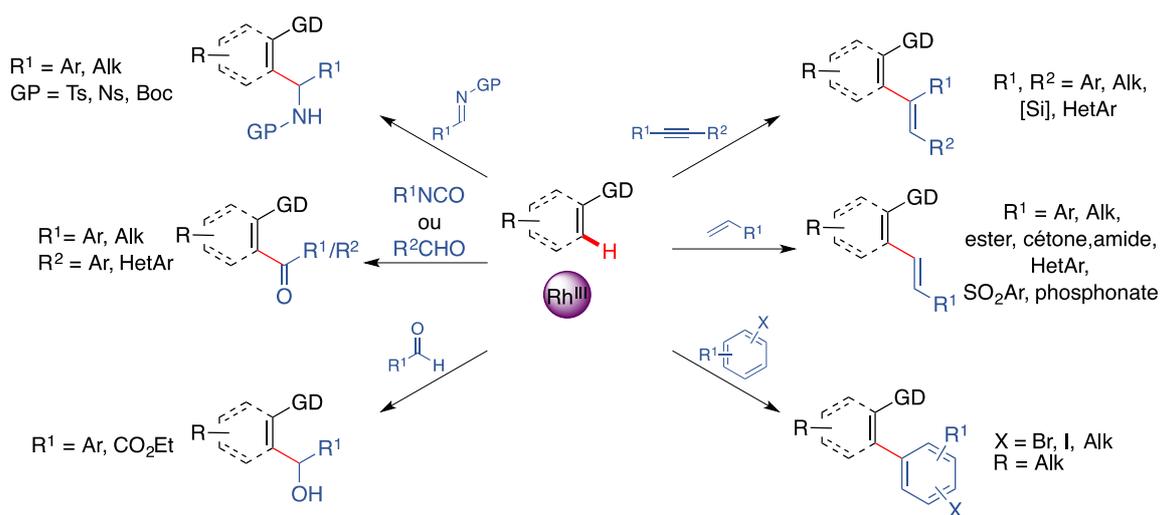


Schéma 57

Néanmoins toutes ces méthodes ont pour la plupart été utilisées pour activer des liaisons C–H dans des substrats vinyliques ou aromatiques exclusivement carbonés. En revanche, à notre connaissance, peu d'exemples de catalyse au rhodium(III) appliquée à la fonctionnalisation d'hétérocycles à 5 chaînons, et plus particulièrement à celles des furanes, ont été décrits.

3. Intérêt et synthèse de furanes fonctionnalisés

3.1. Structure du furane

Les furanes sont des hétérocycles aromatiques à 5 chaînons, de géométrie plane et comportant un atome d'oxygène. Ils sont électroniquement riches ce qui les rend très réactifs vis-à-vis des réactions de substitutions électrophiles ou de Diels-Alder (Figure 5).⁷⁸

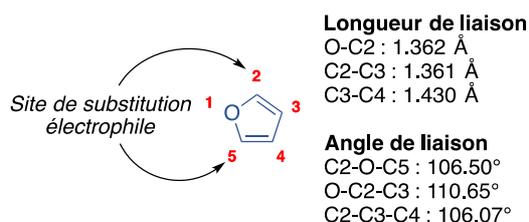


Figure 5

Les furanes sont des précurseurs et des intermédiaires synthétiques utilisés dans la préparation de nombreuses molécules cycliques et acycliques.⁷⁹ Il sont aussi bien présents dans un grand nombre de produits naturels (*e.g.* furanoflavonoïdes, furanolactones ou furanocoumarines) que dans des produits à visées thérapeutiques.⁸⁰ Les propriétés médicinales des composés furaniques sont variées et ils peuvent avoir des propriétés anxiolytique (**LI.E**),⁸¹ anti-inflammatoire (**LI.F**),⁸² antihypertenseur (**LI.G**)⁸³ antimicrobienne (**LI.H**)⁸⁴ ou encore antibiotique (**LI.I**)⁸⁵ (Figure 6).

Les propriétés pharmacologiques intéressantes des dérivés furaniques leurs sont conférées, entre autres, par la présence de l'atome d'oxygène dans son cycle qui leurs permet d'établir des

⁷⁸ (a) Lipshutz, B. H. *Chem. Rev.* **1986**, 86 (5), 795–819. (b) Données obtenus sur le site <http://www.scripps.edu/baran/heterocycles/Essentials2-2009.pdf>

⁷⁹ Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. *J. Med. Chem.* **2014**, 57 (14), 5845–5859.

⁸⁰ (a) Maurya, R.; Yadav, P. P. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22 (3), 400–425. (b) Erickson, G.; Guo, J.; McClure, M.; Mitchell, M.; Salaun, M.-C.; Whitehead, A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55 (43), 6007–6010. (c) Marshall, J. A.; Van Devender, E. A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66 (24), 8037–8041.

⁸¹ Mirza, N. R.; Nielsen, E. Ø. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2006**, 316 (3), 1378–1385.

⁸² Munro, T. A.; Duncan, K. K.; Xu, W.; Wang, Y.; Liu-Chen, L.-Y.; Carlezon, W. A., Jr; Cohen, B. M.; Béguin, C. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16 (3), 1279–1286.

⁸³ Howard, S.; Illustrated Pharmacology Memory Cards: Pharmnemonics, **2007**, 282.

⁸⁴ Donaldson, S. C.; Straley, B. A.; Hegde, N. V.; Sawant, A. A.; DebRoy, C.; Jayarao, B. M. *Appl. Environ. Microbiol.* **2006**, 72 (6), 3940–3948.

⁸⁵ Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42 (31), 3582–3603. (b) Fürstner, A.; Weintritt, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120 (12), 2817–2825.

liaisons hydrogènes avec leur environnement, améliorant ainsi la pharmacocinétique, la solubilité et la biodisponibilité de ces composés biologiquement actifs.⁸⁶

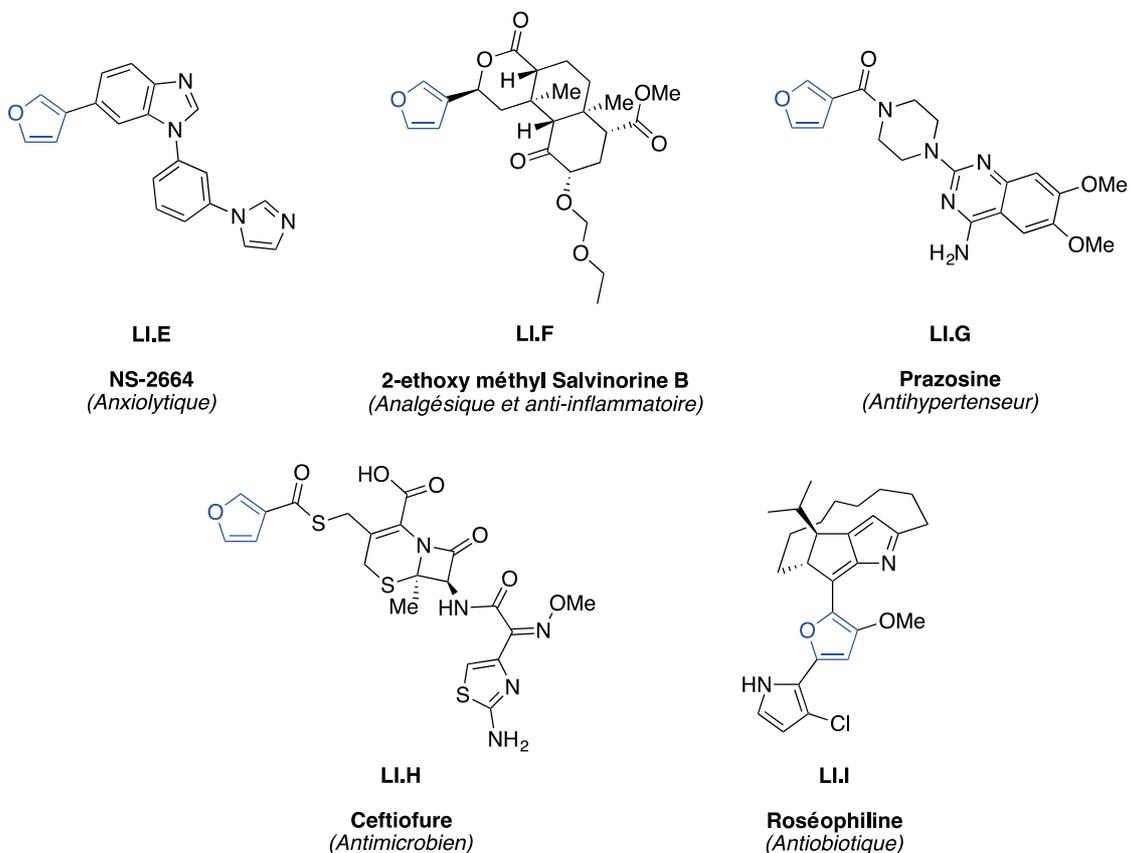


Figure 6

⁸⁶ Banerjee, R.; HKS, K.; Banerjee, M. *Int. J. Rev. Life. Sci.* **2012**, 2 (1), 7–16.

3.2. Voies d'accès aux furanes polysubstitués

3.2.1. Par construction du cycle furanique

Vu les propriétés biologiques des composés comportant un cycle furanique et du nombre d'applications potentielles que génère leur utilisation, un grand nombre de méthodes permettant la construction du cycle furanique ont été rapportées dans la bibliographie.⁸⁷ Parmi les plus anciennes, nous retrouvons la réaction de Paal-Knorr qui permet, en milieu acide, d'obtenir des furanes di-, tri- ou tétrasubstitués **LI.J** à partir de 1,4-dicétones **LI.K** (Schéma 58, éq 1) ou la réaction de Feist-Benary qui permet d'obtenir, en milieu basique, des motifs furaniques **LI.J** en partant de cétones α -halogénées **LI.L** et de composés β -dicarboxylés **LI.M** (Schéma 58, éq 2).^{88,89}

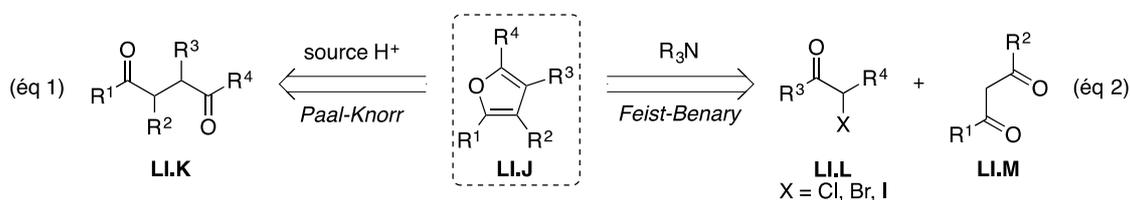


Schéma 58

Une alternative à ces approches repose sur l'utilisation de métaux de transition (Pd, Cu, Au...) qui permet de synthétiser des furanes polysubstitués *via* une réaction de cycloisomérisation

⁸⁷ Pour différents exemples de synthèses de furanes fonctionnalisés, voir : (a) Hou, X. L.; Cheung, H. Y.; Hon, T. Y.; Kwan, P. L.; Lo, T. H.; Tong, S. Y.; Wong, H. N. C. *Tetrahedron* **1998**, *54* (10), 1955–2020. (b) Kao, T.-T.; Syu, S.-E.; Jhang, Y.-W.; Lin, W. *Org. Lett.* **2010**, *12* (13), 3066–3069. (c) Lapina, I. M.; Pevzner, L. M.; Potekhin, A. A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2006**, *76* (8), 1304–1309. (d) Chen, Z.; Huang, G.; Jiang, H.; Huang, H.; Pan, X. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (4), 1134–1139. (e) Wang, Z.-L.; Li, H.-L.; Ge, L.-S.; An, X.-L.; Zhang, Z.-G.; Luo, X.; Fossey, J. S.; Deng, W.-P. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (3), 1156–1165. (f) Fan, M.; Yan, Z.; Liu, W.; Liang, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (20), 8204–8207. (g) Sniady, A.; Wheeler, K. A.; Dembinski, R. *Org. Lett.* **2005**, *7* (9), 1769–1772. (h) Li, L.; Zhao, M.-N.; Ren, Z.-H.; Li, J.; Guan, Z.-H. *Synthesis* **2011**, *2012* (4), 532–540. (i) Liu, W.; Jiang, H.; Zhang, M.; Qi, C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (3), 966–968. (j) Petrov, K. A.; Adreev, L. N. *Russ. Chem. Rev.* **2007**, *40* (6), 505–524. (k) Wong, H. N. C. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68* (2), 335–344.

⁸⁸ Pour la réaction de Paal-Knorr, voir : (a) Stauffer, F.; Neier, R. *Org. Lett.* **2000**, *2* (23), 3535–3537. (b) Surya Prakash Rao, H.; Jothilingam, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (13), 5392–5394. (c) Minetto, G.; Raveglia, L. F.; Sega, A.; Taddei, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005* (24), 5277–5288. (d) Amarnath, V.; Amarnath, K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (2), 301–307.

⁸⁹ Pour la réaction de Feist-Benary, voir : (a) Benary, E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1911**, *44* (1), 489–493. (b) Feist, F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1902**, *35* (2), 1537–1544. (c) Calter, M. A.; Phillips, R. M.; Flaschenriem, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (42), 14566–14567.

d'alcools, d'époxydes ou de cétones acétylénique (**LI.I-L**) ou encore de cétones alléniques (**LI.M**) (Schéma 59).^{90,91,92}

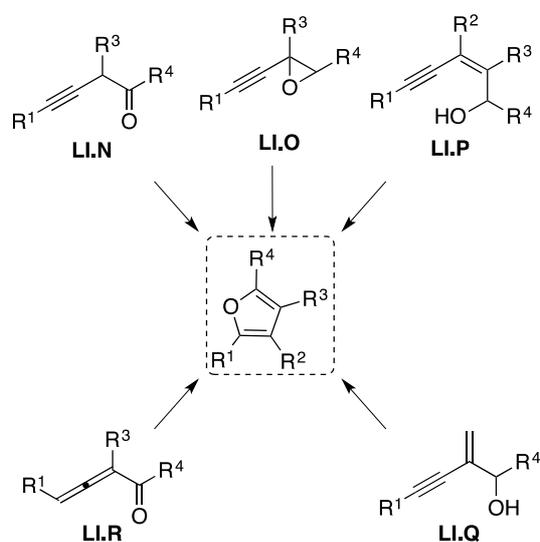


Schéma 59

3.2.2. Par fonctionnalisation du cycle furanique

Différentes méthodes permettent d'effectuer la fonctionnalisation du cycle furanique. Par exemple, un traitement du furane en milieu basique permet d'introduire un substituant en position α ou β selon les conditions utilisées.

Au laboratoire, une méthode de polyfonctionnalisation de furanes a été développée en 2012 par le Dr. Jérémy Fournier. Ainsi, en partant de diénol carbonates diéniques **LI.141**, il a été montré qu'il était possible d'atteindre des furanes mono-, di-, tri- ou tétrasubstitués **LI.145** via une séquence alkylation allylique décarboxylative, catalysée par un complexe de palladium(0),

⁹⁰ Brown, R. C. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (6), 850–852.

⁹¹ Pour des exemples de cycloisomérisations d'alcynes, voir : (a) Hashmi, A. S. K.; Sinha, P. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346* (4), 432–438. (b) Miller, D. *J. Chem. Soc.* **1969**, *0*, (1), 12–15. (c) Hashmi, A. S. K.; Schwarz, L.; Choi, J.-H.; Frost, T. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39* (13), 2285–2288. (d) Fukuda, Y.; Shiragami, H.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (20), 5816–5819. (e) Marshall, J. A.; Schon, C. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (18), 5966–5968. (f) Seiller, B.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Tetrahedron* **1995**, *51* (47), 13089–13102.

⁹² Pour des exemples de cycloisomérisations d'allènes, voir : (a) Marshall, J. A.; Robinson, E. D. *J. Org. Chem.* **1990**, *55* (11), 3450–3451. (b) Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34* (15), 1581–1583. (c) Hashmi, A. S. K.; Schwarz, L.; Choi, J.-H.; Frost, T. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39* (13), 2285–2288.

réarrangement de Cope, addition nucléophile et déshydratation. Notons que cette séquence est réalisée de manière monotopie (Schéma 60).^{93,94}

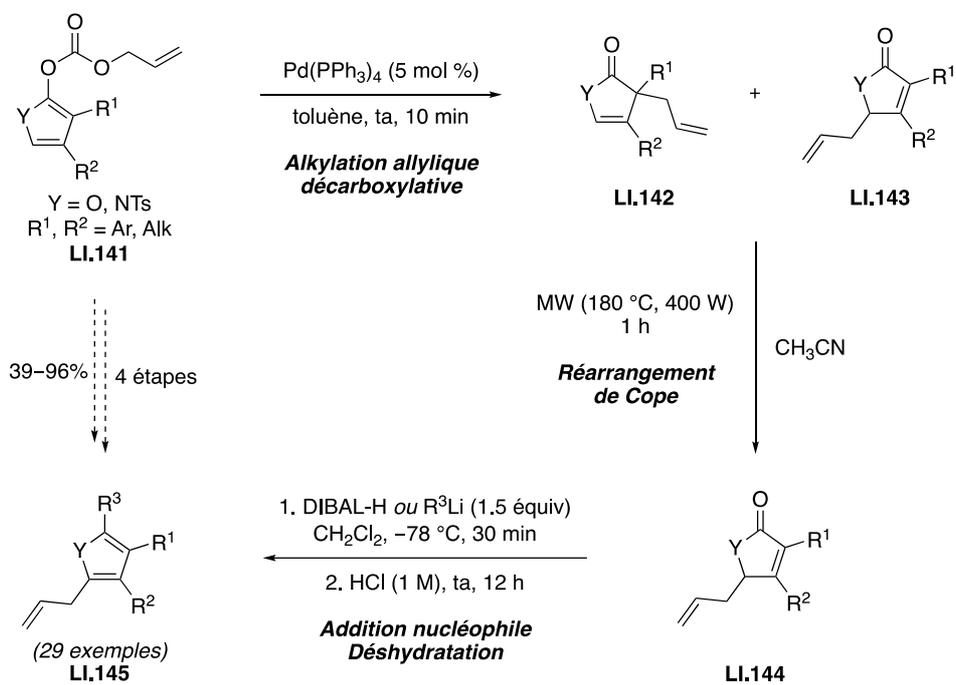


Schéma 60

⁹³ Fournier, J.; Arseniyadis, S.; Cossy, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (30), 7562–7566.

⁹⁴ Pour la synthèse et la fonctionnalisation de furanes, voir : Rao, Y. S. *Chem. Rev.* **1976**, *76* (5), 625–694.

3.3. Objectifs de l'étude

Un nombre important de méthodes reposent sur la construction du cycle furanique en lui-même par des réactions nécessitant, la plupart du temps, des conditions relativement dures et la pré-fonctionnalisation des substrats (*e.g.* réaction de Paal-Knorr en milieu acide). D'autre part la méthode mise au point au laboratoire (Schéma 60) nécessite 4 étapes pour accéder à des furanes fonctionnalisés sans compter les étapes de synthèse pour accéder à **LI.141** (Schéma 60).

Finalemt, peu de méthodes existent pour fonctionnaliser directement un furane *via* une réaction d'activation C–H métallocatalysée. Glorius *et al.* ont rapporté, en 2015, une réaction d'halogénéation de furane *via* une catalyse par le rhodium(III), mais malheureusement cette méthode n'a pas été étendu à la formation de liaison C–C (Schéma 61).⁹⁵

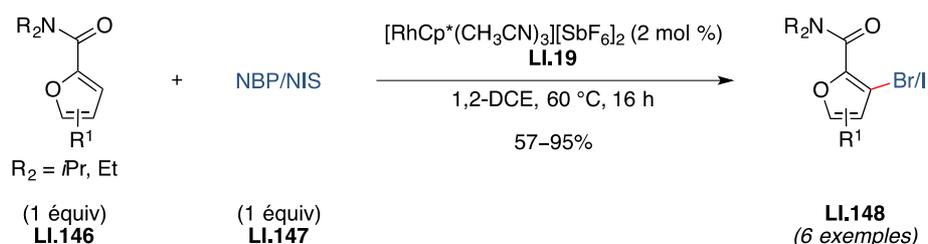


Schéma 61

C'est dans ce contexte que nous avons envisagé de développer une réaction d'activation C–H de dérivés furaniques catalysée par le rhodium(III). La réaction de Heck oxydante nous a semblé être un excellent point de départ pour évaluer la faisabilité de cette réaction. Pour cette transformation le choix du groupe directeur est un élément clé et il devra répondre à trois critères essentiels :

- 1) Etre facilement introduit sur notre substrat et relativement robuste vis-à-vis des conditions réactionnelles,
- 2) être coupé aisément,
- 3) permettre d'effectuer des réactions de post-fonctionnalisation mettant en jeu des couplages croisés.

⁹⁵ Schröder, N.; Lied, F.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (4), 1448–1451.

C'est pour ces raisons, que notre choix s'est dirigé vers l'utilisation d'un carbamate comme groupe directeur, seul groupe qui, à nos yeux, répondait à ces trois critères (Schéma 62).



Schéma 62

4. Résultats et discussion

Avant de débiter cette partie, il semble nécessaire de faire un petit point concernant la numérotation des molécules qui vont suivre. Ainsi, tous les hétérocycles synthétisés dans cette partie seront numérotés à partir de l'hétéroatome du cycle (O, N, S) comme le montre la figure ci-dessous (Figure 7).

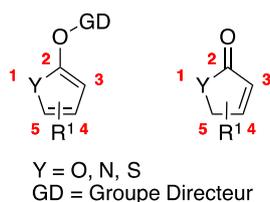


Figure 7

4.1. Synthèse de furan-2-yl carbamates

4.1.1. Synthèse des furanones substituées en position C5

Dans un premier temps, nous avons envisagé de travailler sur des diénol carbamates de type **I.1** substitués en position C5. La stratégie envisagée pour l'obtention de ces composés consiste à utiliser, comme substrats de départ, des composés simples, accessibles commercialement et bon marché comme par exemple des aldéhydes (**I.4**) et un Grignard vinylique. Les aldéhydes **I.4** pourront être transformés en esters insaturés **I.3** par addition du vinyle Grignard suivi d'une *O*-acylation de l'intermédiaire par le chlorure d'acryloyle. Après réaction de métathèse cyclisante la lactone **I.2** devrait pouvoir être obtenue. Cette dernière nous permettra d'accéder à **I.1** après une réaction avec le chlorure de carbamoyle correspondant (Schéma 63).

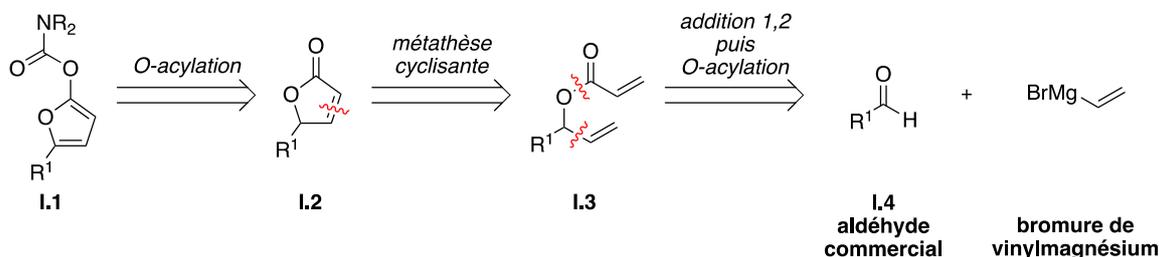


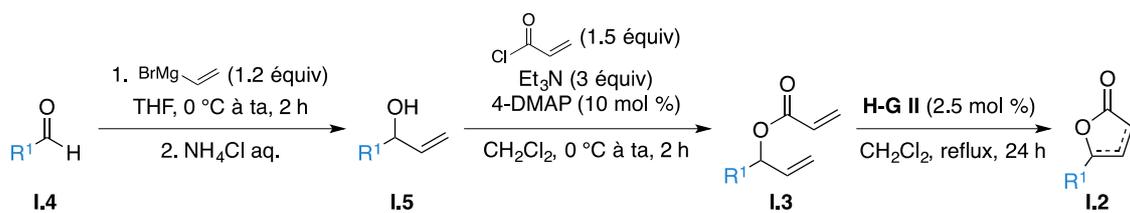
Schéma 63

4.1.2. Synthèse des lactones à 5 chaînons substituées en position C5

La synthèse des lactones **I.2** débute par l'addition du bromure de vinylmagnésium sur l'aldéhyde **I.4** dans le THF à 0 °C, pour donner les alcools allyliques correspondants **I.5**.⁹⁶ Ces alcools ont été acylés par le chlorure d'acryloyle en présence de triéthylamine et d'une quantité catalytique de 4-DMAP pour fournir les produits **I.3**. Une métathèse cyclisante catalysée par le complexe d'Hoveyda-Grubbs de 2^{de} génération (**H-G II**) a permis d'obtenir les furan-2(5*H*)-ones **I.2** substituées en position C5. Notons que dans le cas de substituants R¹ électroattracteurs, la double liaison n'est pas conjuguée avec le carbonyle tandis que pour des substituants R¹ électrodonneurs elle l'est (à l'exception du composé **I.2g**). Néanmoins, cette observation n'aura aucune incidence pour l'accès aux composés **I.1** que nous verrons par la suite. Signalons que cette séquence réactionnelle ne nécessite qu'une seule purification après l'étape de métathèse cyclisante, ce qui représente un réel avantage en termes de temps. Les lactones **I.2a-j** ont été obtenues avec des rendements globaux allant de 11% à 32%. Les aldéhydes **I.4** possédant des substituants aromatiques, qu'ils soient électro-enrichies ou électro-appauvris (**I.2a-g**), sont tolérés dans la séquence réactionnelle. Enfin, un substituant aliphatique relativement intéressant tel que le cyclopropyle (**I.2h**) est toléré et le produit **I.2h** a été isolé avec un rendement global de 7%. Cette synthèse n'étant pas l'objet principal de nos travaux, aucune optimisation n'a été menée sur la séquence réactionnelle (Tableau 2).

⁹⁶ Brandt, D.; Bellosta, V.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2012**, *14* (21), 5594–5597.

Tableau 2



Entrée	I.4	I.2	Entrée	I.4	I.2
1		 I.2a (16%)	6		 I.2f (19%)
2		 I.2b (22%)	7		 I.2g (26%)
3		 I.2c (26%)	8		 I.2h (7%)
4		 I.2d (23%)	9		 I.2i (32%)
5		 I.2e (11%)	10		 I.2j (18%)

Rendements isolés entre parenthèses.

Pour l'obtention des composés **I.2k-m** une voie de synthèse différente de la précédente a été entreprise. Ces composés ont été préparés par voie photochimique à partir du furfural **I.6** *via* la lactone **I.7**. Ainsi, le traitement du furfural **I.6** par l'oxygène singulet, généré à partir de l'oxygène par irradiation à la lumière visible en présence de rose bengale, conduit au produit de cycloaddition **I.8**. Après réarrangement de **I.8** assisté par le MeOH, le produit **I.7** a été obtenu avec un rendement modéré de 44% (Schéma 64).⁹⁷

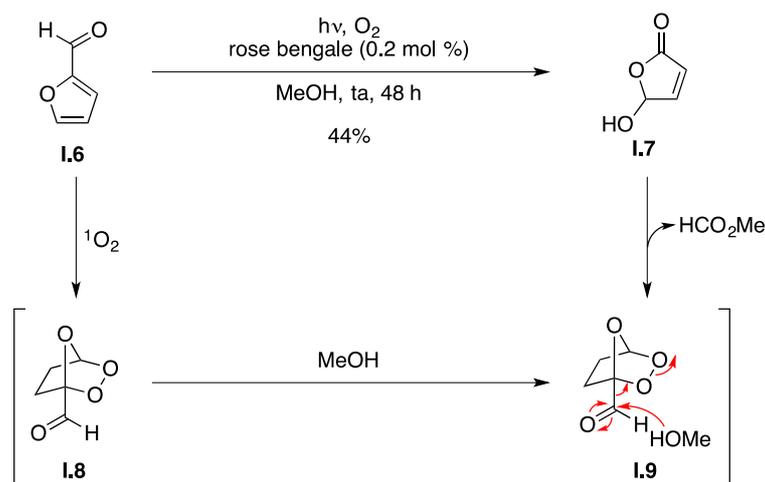


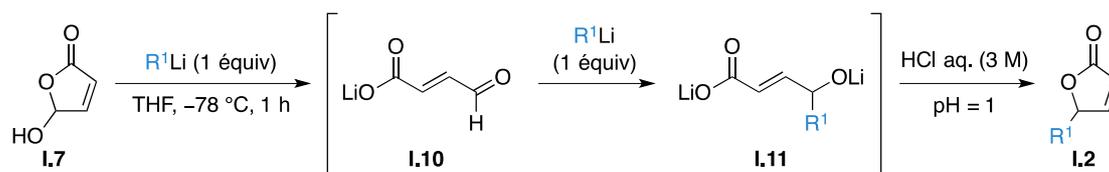
Schéma 64

Le composé **I.7** en main, celui-ci a été traité par un premier équivalent d'organolithien, généré *in situ*, entraînant l'ouverture de la lactone **I.7** pour former l'intermédiaire **I.10**. Puis, après l'addition d'un second équivalent d'organolithien, une cyclisation se produit pour conduire aux produits désirés **I.2k-m**. Cette stratégie de synthèse a permis d'introduire des substituants *n*-butyle (**I.2k**), 1-octyne (**I.2l**) et 2-thiophényle (**I.2m**) en position C5 avec des rendements allant de 46% à 77% (Tableau 3).⁹⁸ Malheureusement, cette suite réactionnelle plus convergente que celle faisant intervenir la métathèse cyclisante, n'a pu être utilisée pour la synthèse des composés précédemment présentés (Tableau 2, **I.2a-j**) car celle-ci est fortement dépendante de la nature de l'organolithien utilisé.

⁹⁷ (a) Moradei, O. M.; Paquette, L. A. *Org. Synth.* **2003**, *80*, 66–74. (b) Lee, G. C. M.; Syage, E. T.; Harcourt, D. A.; Holmes, J. M.; Garst, M. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (25), 7007–7014. (c) DeRosa, M. C.; Crutchley, R. J. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *233*, 351–371. (d) Esser, P.; Pohlmann, B.; Scharf, H.-D. *Angew. Chem.* **1994**, *106* (20), 2093–2108. (e) Gollnick, K.; Griesbeck, A.; *Tetrahedron* **1985**, *41* (11), 2057–2068. (f) Patil, S. N. *Org. Lett.* **2007**, *9* (2), 195–198.

⁹⁸ Welbancide Machado-Araujo, F.; Gore, J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22* (21), 1969–1972.

Tableau 3



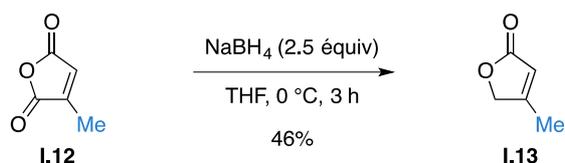
Entrée	R ¹ Li	I.2	Rdt (%) ^a
1			68
2			46
3			77

^a : rendements isolés.

4.1.3. Synthèse des lactones à 5 chaînons substituées en position C4

Comparée à la voie de synthèse empruntée précédemment pour l'obtention des lactones insaturées substituées en C5, la voie utilisée pour accéder aux lactones substituées en C4 est plus rapide et convergente et a été réalisée à partir de l'anhydride citraconique **I.12** ou de l'acide tétronique **I.14**. Ainsi, avec un rendement moyen de 46%, l'anhydride citraconique **I.12** a pu être converti en une étape en 4-méthylfuranone **I.13** en réalisant une réduction à l'aide de NaBH₄ (Schéma 65).⁹⁹

⁹⁹ Sharma, V.; Kelly, G. T.; Watanabe, C. M. H. *Org. Lett.* **2008**, *10* (21), 4815–4818.



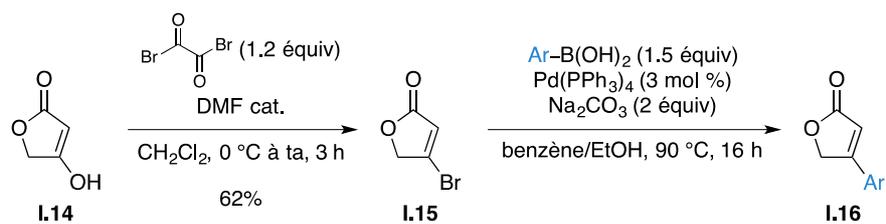
Sch\u00e9ma 65

Pour l'introduction de substituants aromatiques en position C4, la 4-bromolactone **I.15** a \u00e9t\u00e9 obtenue par bromation de l'acide t\u00e9tronique commercial **I.14** \u00e0 l'aide de bromure d'oxalyle (1.2 \u00e9quiv) et d'une quantit\u00e9 catalytique de DMF dans le CH_2Cl_2 \u00e0 $0\text{ }^\circ\text{C}$ (62%).¹⁰⁰ Cette lactone brom\u00e9e **I.15** en main, la diversification en position C4 a alors \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9e gr\u00e2ce \u00e0 un couplage crois\u00e9 de Suzuki mettant en jeu divers acides boroniques. C'est ainsi que le traitement de **I.15** par un acide arylboronique (1.5 \u00e9quiv), de Na_2CO_3 (2 \u00e9quiv) et de $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (3 mol %) permet d'obtenir les lactones insatur\u00e9es **I.16** aryl\u00e9es en position C4 avec des rendements compris entre 88% et 91% (Tableau 4).¹⁰¹

¹⁰⁰ Le V\u00e9zou\u00eat, R.; White, A. J. P.; Burrows, J. N.; Barrett, A. G. M. *Tetrahedron* **2006**, *62* (52), 12252–12263.

¹⁰¹ Boukouvalas, J.; Lachance, N.; Ouellet, M.; Trudeau, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (42), 7665–7668.

Tableau 4



Entrée	ArB(OH) ₂	I.16	Rdt (%) ^a
1			88
2			89
3			91

^a : rendements isolés.

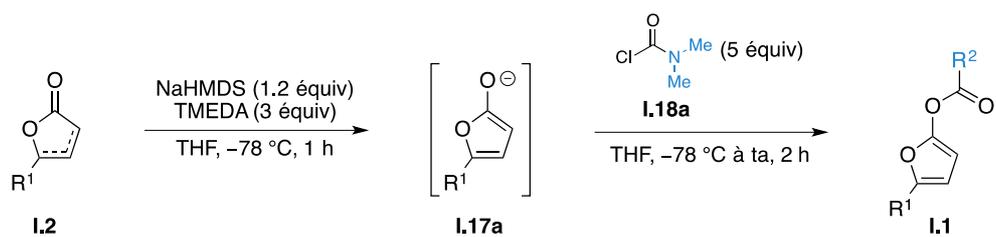
4.1.4. Installation du groupe directeur

La dernière étape requise pour notre étude est l'installation du groupe directeur qui est ici un carbamate. Pour ce faire, les lactones **I.2**, **I.13** et **I.16** ont été traitées par 1.2 équivalents de NaHMDS en présence de 3 équivalents de TMEDA dans le THF à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Après piégeage de l'énolate intermédiaire **I.17a** par le chlorure d'acyle **I.18** correspondant, les diénol carbamates désirés **I.1** ont été obtenus. Signalons que l'emploi de 3 équivalents de TMEDA permet de complexer le sodium et d'obtenir un énolate nu réactif ce qui favorise la *O*-acylation plutôt que la *C*-acylation en C3. Il faut également noter que l'utilisation de 5 équivalents de chlorure d'acyle **I.18** est nécessaire pour l'obtention des produits **I.1** avec des rendements acceptables.¹⁰²

Dans le cas des furanones **I.2** substituées en position C5 par un groupe aromatique, la réaction avec le chlorure de diméthylcarbamoyle **I.18a** conduit aux diénol carbamates **I.1a-m** avec des rendements compris entre 34% et 87%. Soulignons que la présence d'un groupe *para*-méthoxyphényle en C5 n'a pas permis d'obtenir le produit désiré et ce malgré des essais d'optimisation des conditions réactionnelles (température, base...) (Tableau 5).

¹⁰² (a) Fournier, J.; Arseniyadis, S.; Cossy, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (30), 7562–7566. (b) Fournier, J.; Lozano, O.; Menozzi, C.; Arseniyadis, S.; Cossy, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (4), 1257–1261.

Tableau 5

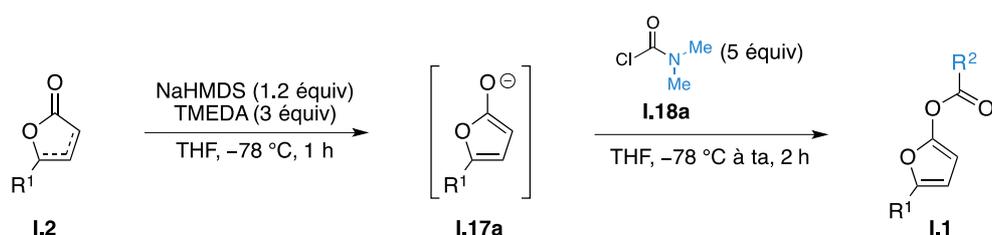


Entr\u00e9e	I.2	I.1	Entr\u00e9e	I.2	I.1
1			5		
2			6		
3			7		
4			8		

Rendements isol\u00e9s entre parenth\u00e8ses.

Les furanones insaturées substituées en position C5 par des groupes aliphatiques permettent d'accéder aux produits souhaités **I.1h-l** avec des rendements globalement inférieurs à ceux obtenus avec les furanones substituées en position C5 par des groupes aromatiques puisque les rendements sont compris entre 43% et 53% (Tableau 6).

Tableau 6



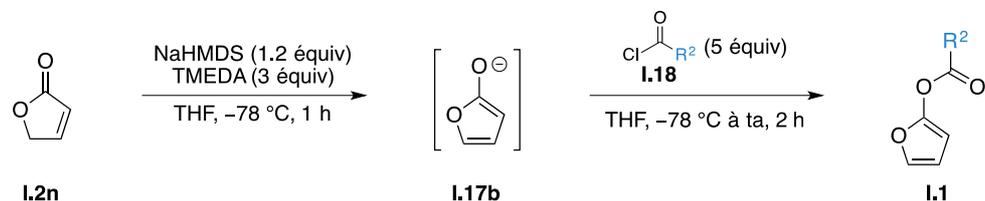
Entrée	I.2	I.1	Entrée	I.2	I.1
1		 I.1h (43%)	3		 I.1j (43%)
2		 I.1i (45%)	4		 I.1k (53%)
5		 I.1l (46%)			

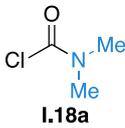
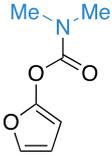
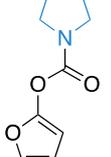
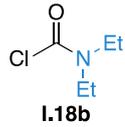
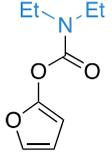
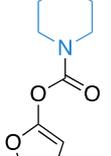
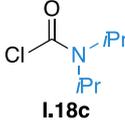
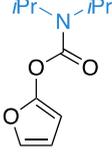
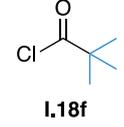
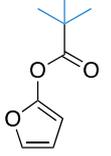
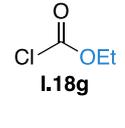
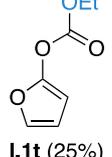
Rendements isolés entre parenthèses.

D'autres chlorures de carbamoyle (**I.18b-e**) ont été utilisés pour produire avec la même efficacité les carbamates (**I.1o-r**), avec des rendements compris entre 36% et 70%. Un ester (**I.1s**) et un carbonate (**I.1t**) ont également été synthétisés avec des rendements respectifs de

38% et 25% en utilisant le chlorure de pivaloyle **I.18f** ou le chloroformate d'éthyle **I.18g** (Tableau 7).¹⁰³

Tableau 7



Entr\u00e9e	I.18	I.1	Entr\u00e9e	I.18	I.1
1	 I.18a	 I.1n (41%)	4	 I.18d	 I.1q (44%)
2	 I.18b	 I.1o (36%)	5	 I.18e	 I.1r (70%)
3	 I.18c	 I.1p (45%)	6	 I.18f	 I.1s (38%)
7	 I.18g	 I.1t (25%)			

Rendements isol\u00e9s entre parenth\u00e8ses.

¹⁰³ La furan-2(5H)-one **I.2n** est disponible commercialement.

L'installation du groupe carbamate sur les lactones **I.13** et **I.16a-c** substituées en position C4 a été menée dans des conditions similaires à celles utilisées précédemment. De cette manière, en présence de NaHMDS (1.2 équiv), de TMEDA (3 équiv) et de chlorure de diméthylcarbamoyle (5 équiv) dans le THF à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, les lactones **I.13** et **I.16a-c** ont été converties en diénol carbamates (**I.19a-d**) avec des rendements compris entre 35% et 57% (Schéma 66).

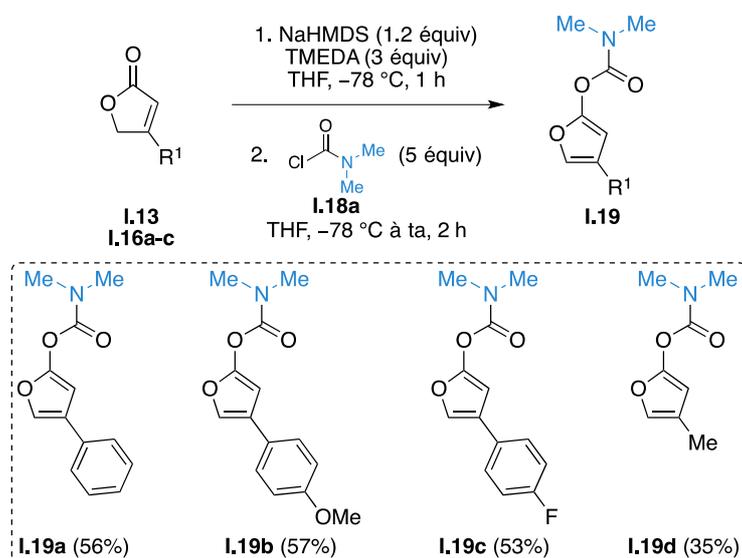


Schéma 66

4.1.5. Premier essai de couplage par activation C–H

Disposant d'une variété de diénol carbamates diversement substitués, la faisabilité de la réaction de couplage par activation C–H a été étudiée. Le composé **I.1n** et l'acrylate de *n*-butyle **I.20a** ont été choisis comme substrats modèles pour initier cette étude.

Ainsi, en s'inspirant des conditions décrites par Glorius *et al.* en 2014,⁷⁶ **I.1n** et **I.20a** ont été traités par 5 mol % de $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ (**LI.23**), 20 mol % d' AgSbF_6 et 2.1 équivalents de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ comme oxydant externe, dans le méthanol à $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 24 h. Le produit désiré **I.21n** a été détecté et quantifié par GC/MS avec un rendement d'environ 7%¹⁰⁴ et l'analyse du spectre RMN ^1H a montré la présence d'un unique isomère de configuration (*E*). Notons qu'en fin de réaction, du produit de départ **I.1n** est toujours présent mais comme ce dernier est très volatil il est très difficile de déterminer avec précision et reproductibilité le taux de conversion de **I.1n**.

¹⁰⁴ Rendement(s) calculé(s) à l'aide d'une courbe d'étalonnage et en utilisant le 1,3,5-tri-*tert*-butylbenzène comme étalon interne.

Signalons qu'aucun sous-produit n'a été observé ce qui témoigne de la grande régiosélectivité de cette réaction. Ce résultat satisfaisant obtenu lors de notre premier essai nous a incité à optimiser les conditions réactionnelles afin d'obtenir le produit de couplage **I.21n** avec un meilleur rendement (Schéma 67).



Schéma 67

4.1.6. Étude des différents paramètres réactionnels

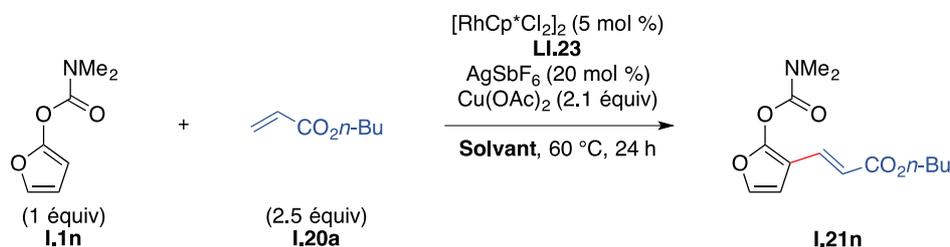
Encouragés par ce premier résultat, chacun des différents paramètres de la réaction à savoir le solvant, la température, la stœchiométrie de la réaction, la nature de l'oxydant et l'influence du groupe directeur a été étudié.

4.1.6.1. Influence du solvant

Dans un premier temps, l'influence du solvant sur la réaction a été étudiée. Lorsque la réaction est menée dans des solvants polaires et protiques, tels que des alcools, le composé **I.21n** est formé avec des rendements inférieurs à 5% (Tableau 8, entrées 1-3). Une légère amélioration a été observée lors de l'utilisation de solvants aromatiques apolaires et aprotiques avec des rendements en **I.21n** atteignant 37% dans le cas du chlorobenzène (Tableau 8, entrées 4-6). Le passage à des éthers n'induit pas d'augmentation significative du rendement en **I.21n** (Tableau 8, entrées 7-8). Des solvants que nous pourrions qualifier de coordinants tels que l'acétonitrile ou le DMF entraînent une importante chute de rendement (Tableau 8, entrées 9-10). Curieusement, l'utilisation 1,2-diméthoxyéthane (1,2-DME) relativement polaire et capable de coordonner certains métaux, permet d'obtenir le produit **I.21n** avec un rendement encourageant de 47% (Tableau 8, entrée 11). Le meilleur résultat a été obtenu avec le 1,2-dichloroéthane (1,2-DCE) qui nous a permis d'obtenir le produit **I.21n** avec un rendement

de 55%. Signalons qu'un temps de réaction de 48 h n'a pas permis d'améliorer le rendement en **I.21n** (Tableau 8, entrée 12).^{104,105}

Tableau 8



Entrée	Solvant	I.21n (%) ^a
1	MeOH	< 5
2	<i>t</i> -amylOH	< 5
3	HFIP	< 5
4	toluène	< 5
5	chlorobenzène	37
6	hexafluorobenzène	23
7	1,4-dioxane	26
8	THF	40
9	MeCN	< 5
10	DMF	25
11	1,2-DME	47
12	1,2-DCE	55 (45%) ^b

^a : rendements calculés par GC/MS à l'aide d'une courbe d'étalonnage et en utilisant le 1,3,5-tri-*tert*-butylbenzène comme étalon interne.

^b : rendement obtenu après 48 h de réaction.

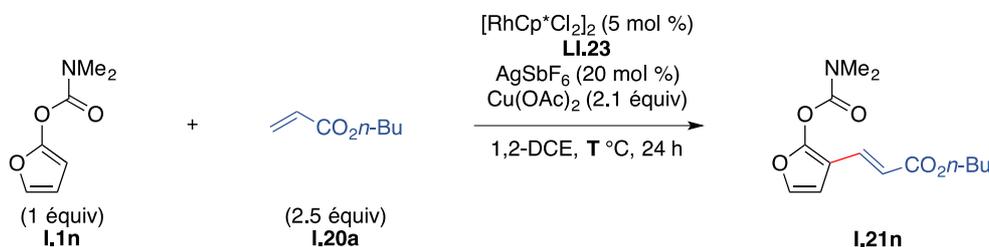
4.1.6.2. Influence de la température

Dans un deuxième temps, l'influence de la température sur la réaction de couplage a été étudiée. Une augmentation de la température de 60 °C à 120 °C est accompagnée d'une érosion du rendement de **I.21n** qui passe alors de 55% à 10% (Tableau 9, entrées 1-3). La disparition totale

¹⁰⁵ La volatilité du substrat **I.1n** n'a pas permis de déterminer de manière précise et reproductible la conversion de cette réaction.

de **I.1n** à 120 °C¹⁰⁶ laisse supposer une forte instabilité de ce dernier lorsqu'il est soumis à de hautes températures.

Tableau 9



Entrée	T (°C)	I.21n (%) ^a
1	60	55
2	85	36
3	120	10

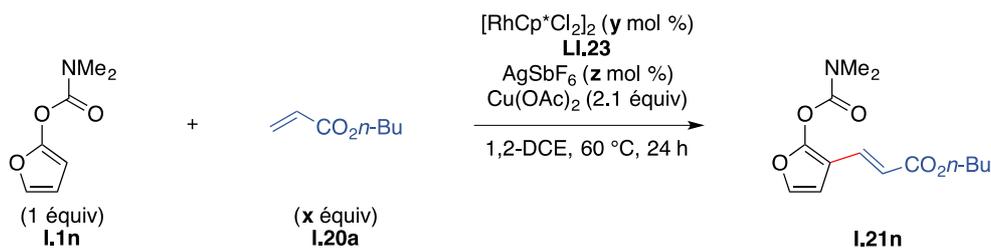
^a: rendements calculés par GC/MS à l'aide d'une courbe d'étalonnage et en utilisant le 1,3,5-tri-*tert*-butylbenzène comme étalon interne.

4.1.6.3. Influence de la stœchiométrie

L'emploi de 5 équivalents d'acrylate de *n*-butyle **I.20a** entraîne une nette augmentation de l'efficacité de la réaction de couplage puisque **I.21n** est obtenu avec un rendement de 77% (Tableau 10, entrée 1). De plus, la charge catalytique ($[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2/\text{AgSbF}_6$) a pu être divisée par 2 sans aucune incidence sur le rendement de **I.21n** (Tableau 10, entrée 2). Une efficacité optimale a été trouvée en utilisant 10 équivalents d'acrylate **I.20a**, une charge catalytique de 2.5 mol % en complexe de rhodium(III) **LI.23** et 10 mol % en AgSbF_6 . Dans ces conditions, le produit **I.21n** a été obtenu avec un rendement de 91% et aucune trace de produit de départ **I.1n** n'a été détectée (Tableau 10, entrées 3-4).¹⁰⁶

¹⁰⁶ Disparition de **I.1n** observée par analyse du brut réactionnel par GC/MS et CCM.

Tableau 10



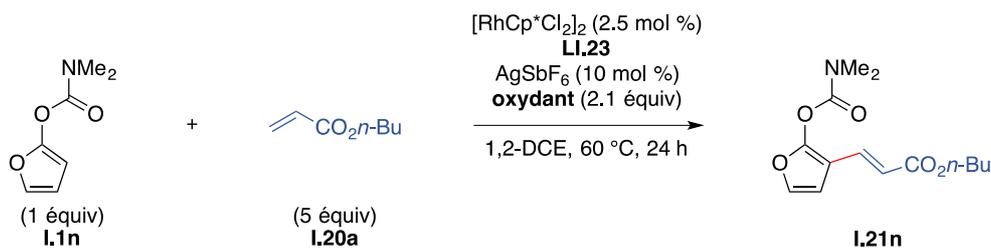
Entr\u00e9e	I.20a (x \u00e9quiv)	y/z (mol %)	I.21n (%) ^a
1	5	5:20	77
2	5	2.5:10	78
3	10	5:20	94
4	10	2.5:10	91

^a : rendements calcul\u00e9s par GC/MS \u00e0 l'aide d'une courbe d'\u00e9talonnage et en utilisant le 1,3,5-tri-*tert* butylbenz\u00e8ne comme \u00e9talon interne.

4.1.6.4. Influence de l'oxydant

L'unique oxydant ayant montr\u00e9 une grande efficacit\u00e9 vis-\u00e0-vis de la r\u00e9action s'est trouv\u00e9 \u00eatre Cu(OAc)₂. \u00c0 titre de comparaison AgOAc et K₂S₂O₈ (Tableau 11, entr\u00e9es 1-2) conduisent \u00e0 de faibles rendements en **I.21n**, de 30% et de 20% respectivement. Quant au (diac\u00e9toxyiodo)benz\u00e8ne (PIDA) et au Cu(OTf)₂, des produits de d\u00e9gradation non identifi\u00e9s ont \u00e9t\u00e9 observ\u00e9s (Tableau 11, entr\u00e9es 3-4).

Tableau 11



Entrée	Oxydant	I.21n (%) ^a
1	AgOAc	30
2	K ₂ S ₂ O ₈	21
3	PIDA	– ^b
4	Cu(OTf) ₂	– ^b

^a : rendements calculés par GC/MS à l'aide d'une courbe d'étalonnage et en utilisant le 1,3,5-tri-*tert*-butylbenzène comme étalon interne.

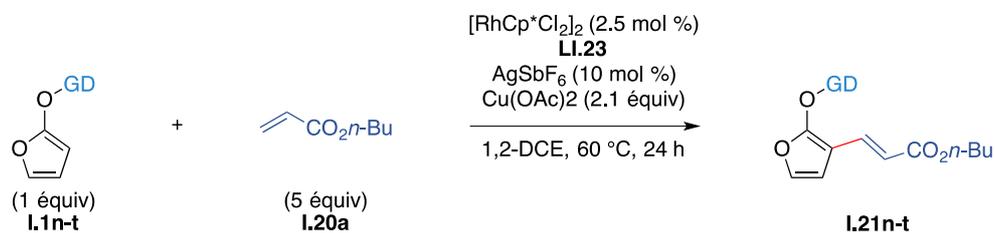
^b : dégradation du milieu réactionnel observée.

4.1.6.5. Influence du groupe directeur

Les conditions de solvant, de température et d'oxydant mises au point, l'étude de l'influence du groupe directeur sur la réaction de couplage a été entreprise. Pour ce faire, les substrats **I.1n-t** synthétisés précédemment (*cf.* Tableau 7) ont été soumis aux conditions réactionnelles optimisées à ceci près que ce ne sont pas 10 équivalents mais seulement 5 équivalents d'acrylate de *n*-butyle **I.20a** qui ont été utilisés afin de pouvoir mettre en évidence une variation significative du rendement, traduisant l'efficacité ou non d'un groupe directeur par rapport à un autre. Ainsi, nous avons constaté que la réaction semble dépendante de l'encombrement stérique généré par le groupe directeur. En effet, le remplacement du carbamate de diméthyle (**I.1n**) par le carbamate de diéthyle (**I.1o**) ou de diisopropyle (**I.1p**) s'accompagne d'une baisse de rendement en **I.21n-p** de 78% à 52% (Tableau 12, entrées 1-3). L'utilisation de carbamates de pyrrolidine (**I.1q**) ou de morpholine (**I.1r**), moins encombrants que le carbamate de diisopropyle (**I.1p**), a conduit à des rendements modérés en **I.21q-r** de 71% et 70% respectivement (Tableau 12, entrées 4-5). Le remplacement de la fonction carbamate par une fonction ester (**I.1s**) ou carbonate (**I.1t**) n'a pas permis d'obtenir les produits de couplage correspondant (Tableau 12, entrées 6-7). De plus, il a été observé une disparition totale des produits de départ **I.1s-t** laissant suggérer une dégradation de ces derniers. Cette observation n'est pas étonnante, puisque ces composés ont la réputation d'être beaucoup moins stables que

les carbamates dans les conditions utilisées. C'est donc le carbamate de diméthyle qui sera utilisé lors de la généralisation de la réaction de couplage par activation C–H.

Tableau 12



Entrée	GD	I.21	Rdt (%) ^a
1		I.21n	78
2		I.21o	61
3		I.21p	52
4		I.21q	71
5		I.21r	70
6		I.21s	– ^b
7		I.21t	– ^b

^a : rendements isolés.

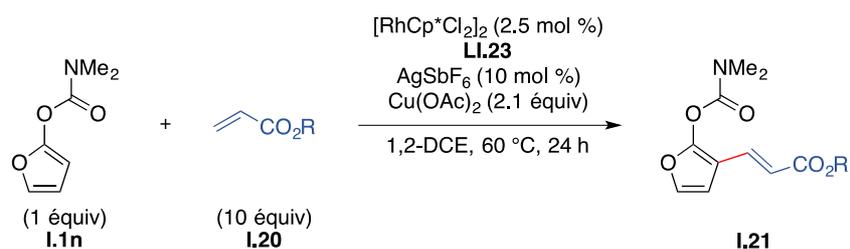
^b : dégradation du produit de départ.

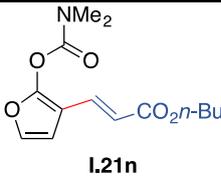
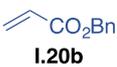
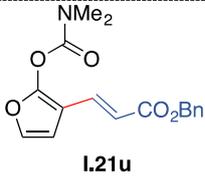
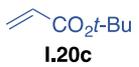
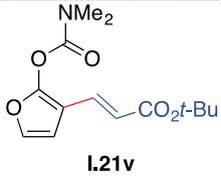
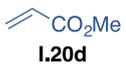
4.1.7. Généralisation de la méthode

4.1.7.1. Diversification des acrylates

En utilisant les conditions réactionnelles mises au point précédemment (*cf.* § 4.1.6), différents acrylates (**I.20a-d**) ont été impliqués dans la réaction de couplage par activation C–H. Cette étude a été menée sur le substrat modèle **I.1n**. Ainsi, l'acrylate de benzyle **I.20b** a fourni le produit de couplage correspondant **I.21u** avec un rendement moyen de 50%. L'acrylate de *tert*-butyle **I.20c** et l'acrylate de méthyle **I.20d** ont quant à eux permis d'obtenir les produits de couplage (**I.21v** et **I.21w**) avec des rendements respectifs de 73% et 90%. Chose particulièrement intéressante, la réaction peut être aisément menée à l'échelle du gramme avec un montage que nous pourrions qualifier de « classique » (réfrigérant à eau, pression atmosphérique) et sans chute significative de rendement (**I.21n**, 75%). Suite à cette étude nous constatons que plus le groupe R sur l'ester (**I.20**) est encombrant plus le rendement diminue. Néanmoins, il est difficile de considérer la taille du groupe R comme étant responsable de cette diminution de l'efficacité de la réaction. En effet, si l'on considère que le mécanisme de cette réaction est sensiblement identique à celui présenté dans la partie bibliographique (*cf.* § 2.5.4.5, Figure 3 et Figure 4) on se rend compte que l'ester, et *a fortiori* le groupe R de l'ester, se trouve relativement éloigné du centre métallique et donc du lieu de réaction. Il est donc difficile de concevoir que la taille du groupe R puisse jouer un quelconque rôle dans l'efficacité de la réaction de couplage (Tableau 13).

Tableau 13



Entrée	I.20	I.21	Rdt (%) ^a
1	 I.20a	 I.21n	91 (75) ^b
2	 I.20b	 I.21u	50
3	 I.20c	 I.21v	73
4	 I.20d	 I.21w	90

^a : rendements isolés.

^b : réaction menée sur 1.56 g de **I.1n** (10 mmol).

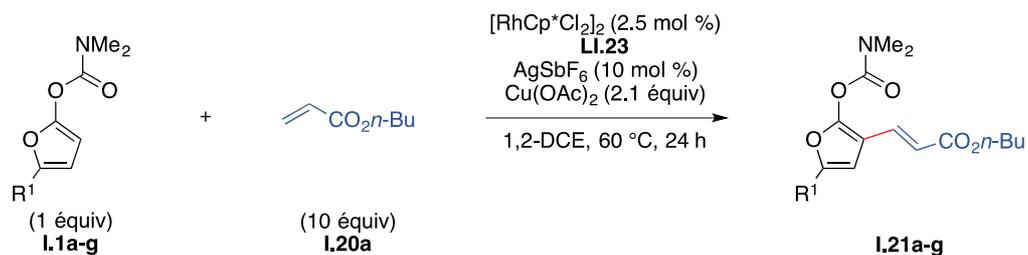
4.1.7.2. Diversification des diénoles carbamates

4.1.7.2.1. Substituants aromatiques en position C5

Les divers diénoles carbamates (**I.1a-g**) substitués en position C5 synthétisés précédemment (*cf.* § **Error! Reference source not found.**, Tableau 5 et Tableau 6) ont été évalués dans la réaction de couplage par activation C–H. Dans un premier temps, la réactivité des diénoles carbamates substitués en position C5 par un noyau aromatique a été étudiée. Ainsi, la présence d'un noyau benzénique non substitué, en position C5 sur le cycle furanique (**I.1a**) a conduit au produit désiré **I.21a** avec un rendement de 77%. Lorsque le groupe *para*-tolyle (**I.1b**) est présent en position C5, le produit de couplage **I.21b** a été isolé avec un rendement de 65%. Notons que

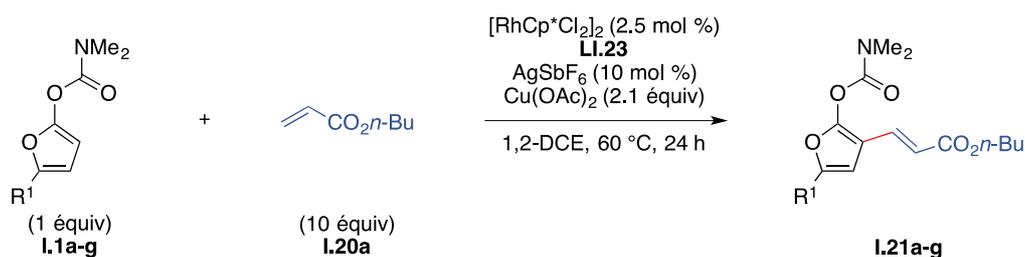
la présence d'un substituant plus encombrant tel que l'*ortho*-tolyle (**I.2c**) n'entrave pas la réaction puisque le composé **I.21c** est obtenu avec un rendement de 67%. La présence de substituants aromatiques appauvries en électrons (**I.1d-g**) conduit aux produits de couplage avec une meilleure efficacité que lorsque des noyaux aromatiques enrichis en électrons sont utilisés (**I.21d-g** vs. **I.21a-c**). Cette différence de réactivité pourrait être due à la présence du groupe électroattracteur qui affaiblirait la liaison C–H là rendant ainsi plus labile. C'est ainsi que la substitution du diénol carbamate par le 4-bromophényle **I.1d** conduit au produit **I.21d** avec un excellent rendement de 92%. Signalons que dans ce cas, aucun produit de déshalogénéation n'a été observé démontrant la grande chimiosélectivité de cette réaction de couplage. Lorsqu'un substituant 4-(trifluorométhyl)phényle (**I.1e**) ou 4-nitrophényle (**I.1f**) est présent en position C5 du cycle furanique les produits correspondants **I.21e** et **I.21f** sont obtenus avec des rendements de 91% et 92% respectivement. La présence d'un ester (**I.1g**) est également tolérée et seul le produit **I.21g** a été observé avec un excellent rendement de 93%. Pour ce dernier exemple, une fonctionnalisation du noyau benzénique dirigée par l'ester aurait pu se produire mais fort heureusement, il semblerait que dans les conditions réactionnelles, le carbamate soit un meilleur groupe chélatant pour l'espèce active de Rh(III) que le groupe ester (Tableau 14).

Tableau 14



Entrée	I.1	I.21	Rdt (%) ^a
1	<p>I.1a</p>	<p>I.21a</p>	77
2	<p>I.1b</p>	<p>I.21b</p>	65
3	<p>I.1c</p>	<p>I.21c</p>	67
4	<p>I.1d</p>	<p>I.21d</p>	92
5	<p>I.1f</p>	<p>I.21e</p>	91

Tableau 14 (suite)



Entrée	I.1	I.21	Rdt (%) ^a
6			92
7			93

^a : rendements isolés.

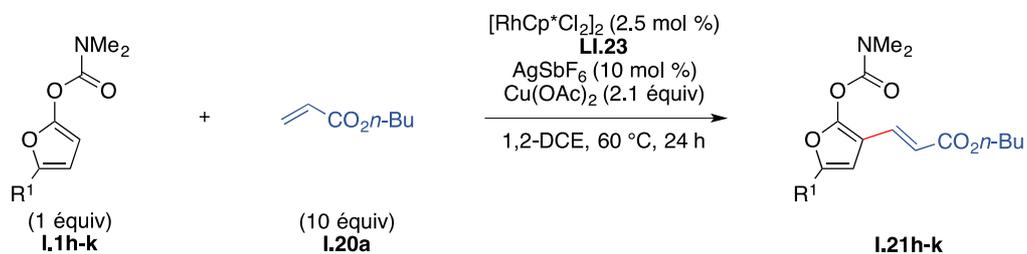
4.1.7.2.2. Substituents aliphatiques en position C5

La présence de substituents aliphatiques en position C5 du cycle furanique est également tolérée par la réaction avec, comme seul bémol, une efficacité plus modérée que dans le cas de substituents aromatiques.

Toutefois, l'exemple le plus marquant de la grande tolérance de la réaction de couplage vis-à-vis de groupes fonctionnels sensibles est sans aucun doute la substitution de la position C5 par un cyclopropyle (**I.1h**), puisque le produit de couplage souhaité **I.21h** a été isolé avec un rendement de 65% mais sans aucune trace de sous-produits, ce qui lorsque l'on connaît la grande réactivité de ce motif vis-à-vis des métaux de transition, n'aurait pas été surprenant. La substitution par le groupe phénylène (**I.1i**) permet d'obtenir le produit **I.21i** avec un rendement de 78%. La présence du cyclohexyle (**I.1j**) en position C5 conduit quant à elle au produit **I.21j** avec un excellent rendement de 91%. Enfin, la présence d'une chaîne aliphatique tel que le

groupe *n*-butyle (**I.1k**) permet d'isoler le produit désiré **I.21k** avec un très bon rendement de 82% (Tableau 15).

Tableau 15



Entrée	I.1	I.21	Rdt (%) ^a
1	<p>I.1h</p>	<p>I.21h</p>	65
2	<p>I.1i</p>	<p>I.21i</p>	78
3	<p>I.1j</p>	<p>I.21j</p>	91
4	<p>I.1k</p>	<p>I.21k</p>	82

^a : rendement isolés.

4.2. Diénoles carbamates issues d'hétérocycles azotés et soufrés

4.2.1. Synthèse des substrats requis pour l'étude

4.2.1.1. Hétérocycles azotés

Désireux de développer et d'étendre cette méthode de fonctionnalisation de furanes à d'autres hétérocycles à 5 chaînons, la synthèse de substrats dérivés du pyrrole, possédant un carbamate comme groupe directeur en position C2 a été envisagée.

Les lactames à 5 chaînons n'étant pas commerciaux, par analogie à la méthode décrite précédemment pour l'obtention des lactones **I.2a-j** (cf. § 4.1.2, Tableau 2), une première stratégie basée sur la formation du cycle à 5 chaînons par métathèse cyclisante a été envisagée. Ainsi, après acylation de l'allylamine **I.22** à l'aide du chlorure d'acryloyle **I.23** en présence d'Et₃N (3 équiv) dans le THF à 0 °C pendant 1 h, l'amide **I.24** a été obtenu avec un excellent rendement de 95%. Ce dernier a alors été alkylé par le bromure de benzyle en milieu basique (1.1 équiv de NaH dans le THF à 0 °C) pour donner avec un rendement de 94% le substrat insaturé **I.25**. Grâce à une métathèse cyclisante catalysée par le complexe de Grubbs de 2^{de} génération (**G-II**), le composé **I.25** a été transformé en lactame insaturé **I.26** avec un faible rendement de 20% (Schéma 68).¹⁰⁷

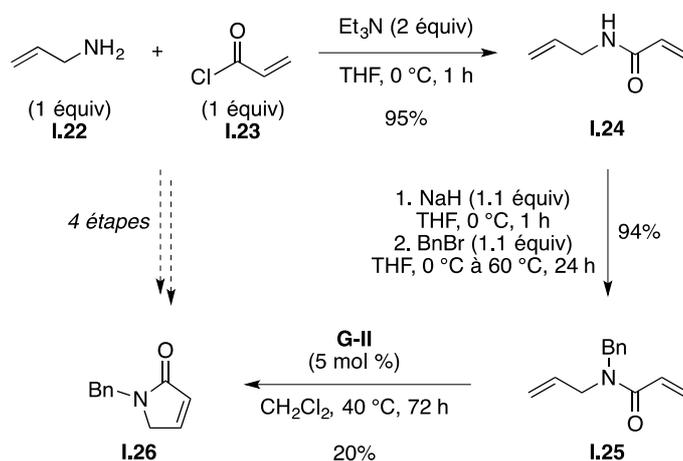


Schéma 68

Le faible rendement obtenu lors de l'étape de métathèse cyclisante aurait pu être amélioré en augmentant la charge catalytique en complexe **G-II**. Cependant pour des raisons économiques

¹⁰⁷ Travail effectué en collaboration avec Alexandre Dupas, stagiaire de 3^{ème} année de l'ESPCI Paris.

évidentes cette solution n'a pas été retenue et une voie de synthèse différente a donc été entreprise. Cette nouvelle stratégie débute par la protection de l'azote de la 2-pyrrolidinone **I.27** par un groupe tosyle pour conduire au composé **I.28** avec un très bon rendement de 80%. Une α -phénylsélation réalisée en milieu basique (1.1 équiv de LDA puis 1.2 équiv de PhSeCl) a conduit au produit **I.29** avec un rendement de 25%. L'oxydation du sélénium a alors été menée en présence de peroxyde d'hydrogène à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans l'AcOEt et le lactame insaturé **I.30** a été isolé avec un rendement de 72%. Le groupe directeur a ensuite été installé dans des conditions similaires à celles utilisées précédemment (1.2 équiv de NaHMDS, 3 équiv de TMEDA dans le THF à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ puis ajout de 5 équiv de **I.18a**) pour donner **I.31** avec un rendement de 48% (Schéma 69).^{107,108}

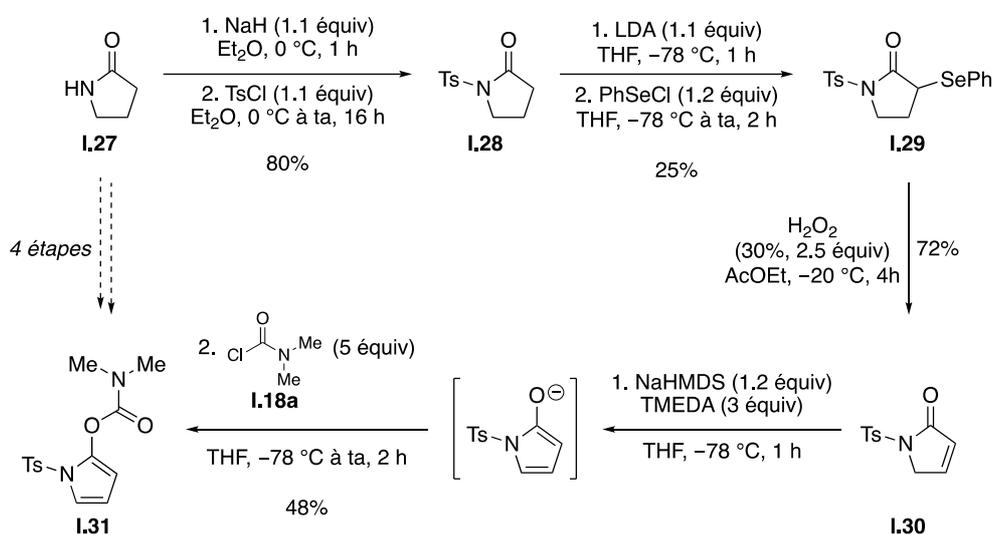


Schéma 69

La synthèse du lactame **I.26** a quant à elle été revue et a été réalisée en une étape à partir du 2,5-diméthoxydihydrofurane **I.32**. Ainsi, après addition de la benzylamine **I.33** sur le dialdéhyde **I.34**, généré en milieu acide à partir de **I.32**, l'intermédiaire **I.35** a été obtenu et une réaction de cyclisation suivie d'un transfert d'hydrure 1,3 a lieu pour conduire au composé **I.26** désiré avec un rendement de 34% (Schéma 70).^{107,109}

¹⁰⁸ Curti, C.; Ranieri, B.; Battistini, L.; Rassa, G.; Zambrano, V.; Pelosi, G.; Casiraghi, G.; Zanardi, F. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352 (11), 2011–2022.

¹⁰⁹ (a) Xie, Y.; Zhao, Y.; Qian, B.; Yang, L.; Xia, C.; Huang, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50 (25), 5682–5686. (b) Benachenhou, F.; Mesli, M. A. *J. Heterocyclic Chem.* **1988**, 25 (5), 1531–1534. (c) DoMinh, T.; Johnson, A. L.; Jones, J. E.; Senise, P. P. *J. Org. Chem.* **1977**, 42 (26), 4217–4221. (d) Grigg, R.; Gunaratne, H. Q.; Sridharan, V. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 0 (17), 1183–1184.

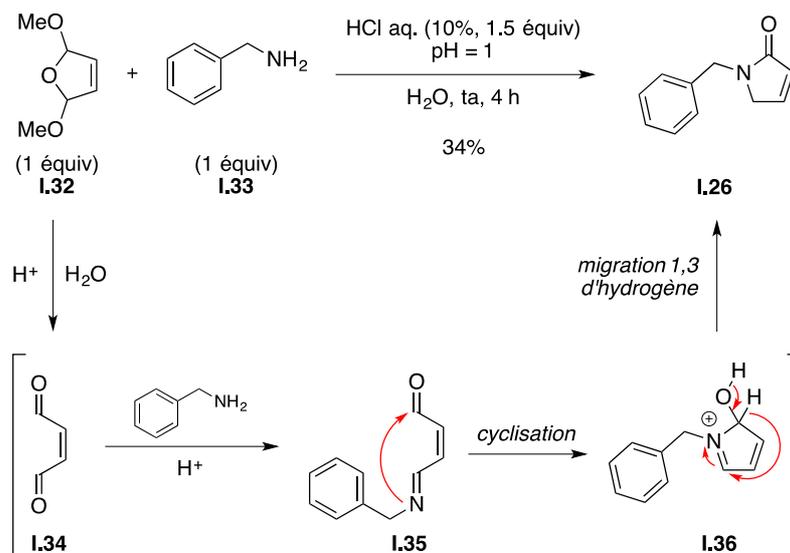


Schéma 70

L'installation du groupe directeur dans les conditions précédemment décrites (1.2 équiv de NaHMDS, 3 équiv de TMEDA dans le THF à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ puis ajout de 5 équiv de **I.18a**) a permis d'obtenir le produit **I.37** à partir de **I.26** avec un rendement de 53% (Schéma 71).¹⁰⁷

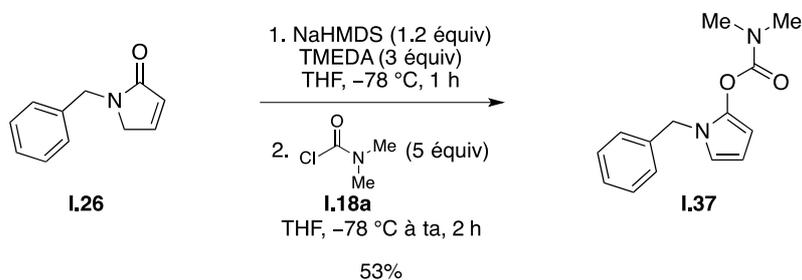


Schéma 71

4.2.1.2. Hétérocycle soufré

La 2-thiophénone **I.38** étant accessible commercialement, la synthèse du dérivé soufré **I.39** s'est montrée aisée. Ainsi, en soumettant la 2-thiophénone **I.38** aux conditions standard utilisées pour l'introduction de notre groupe directeur (1.2 équiv de NaHMDS, 3 équiv de TMEDA dans le THF à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ puis ajout de 5 équiv de **I.18a**), le produit souhaité **I.39** a été isolé avec un rendement de 45% (Schéma 72).¹⁰⁷

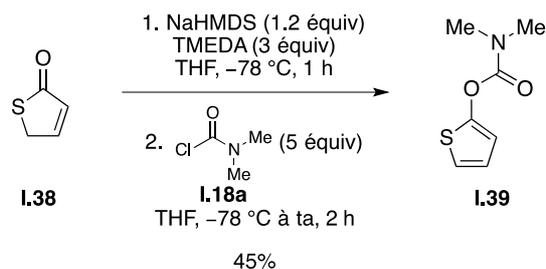
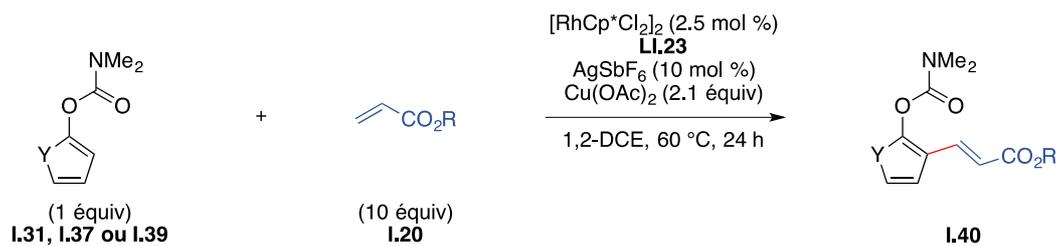


Schéma 72

4.2.2. Généralisation de la méthode de couplage par activation C–H

Les différents substrats hétérocycliques en main, ceux-ci ont été évalués dans les conditions optimisées de notre réaction de couplage par activation C–H. Ainsi, la présence d'un hétérocycle soufré (**I.39**) ne semble pas incommoder la réaction puisque le produit de couplage **I.40a** issu de la réaction entre le dérivé thiophénique **I.39** et l'acrylate de *n*-butyle **I.20a** a été obtenu avec un très bon rendement de 87%. La protection de l'azote du pyrrole par un groupe tosyloxy ou par un groupe benzyle (**I.31** et **I.37**) permet d'accéder aux produits de couplage **I.40b** et **I.40c** avec d'excellents rendements de 91% et 85% respectivement. De manière similaire à ce que nous avons observé dans le cas des dérivés furaniques (Tableau 13), l'utilisation de l'acrylate de méthyle (**I.20d**) permet l'obtention du produit de couplage **I.40e** avec un rendement de 97% tandis que l'utilisation de l'acrylate de benzyle (**I.20b**) conduit au produit **I.40d** avec un faible rendement de 40% (Tableau 16).¹⁰⁷

Tableau 16



Entrée	I.31, I.37 ou I.39	I.20	I.40	Rdt (%) ^a
1	 I.39	 I.20a	 I.40a	87
2	 I.31	 I.20a	 I.40b	91
3	 I.37	 I.20a	 I.40c	85
4	 I.37	 I.20b	 I.40d	40
5	 I.37	 I.20d	 I.40e	97

^a : rendements isolés.

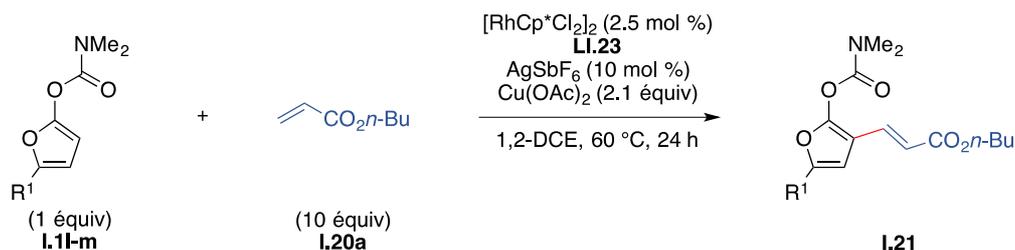
4.3. Limites de la réaction

4.3.1. Substituants en position C5 du furane incompatibles avec la réaction de couplage

En dépit d'une grande tolérance vis-à-vis d'un nombre important de groupes fonctionnels, certains d'entre eux restent incompatibles avec la méthode développée. Ainsi, dans le cas de la substitution de la position C5 du cycle furanique par un groupe 2-thiophényle, une très faible conversion de **I.1m** a été observée¹¹⁰ et par conséquent le rendement en **I.21m** est faible (30%). Ce résultat ne peut pas être dû à la présence de l'atome de soufre pouvant complexer le catalyseur **LI.23** puisque dans le cas du composé **I.39** possédant un thiophène (Schéma 72), le produit de couplage **I.40a** a été obtenu avec un rendement de 87% (Tableau 16) contrecarrant ainsi cette hypothèse. La présence d'un alcyne sur le diénol carbamate (**I.11**) inhibe, quant à elle, toute forme de réactivité puisque **I.211** n'est pas formé. Ce résultat peut être expliqué par la coordination du rhodium par la triple liaison ce qui entraînerait l'empoisonnement du catalyseur au rhodium **LI.23** (Tableau 17).

¹¹⁰ Conversion évaluée par analyse CCM et GC/MS sur le brut réactionnel.

Tableau 17



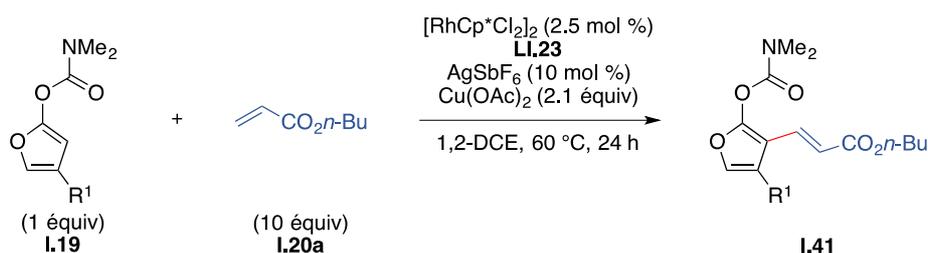
Entrée	I.1	I.21	Rdt (%) ^a
1	<p>I.1</p>	<p>I.21</p>	0
2	<p>I.1m</p>	<p>I.21m</p>	30

^a : rendements isolés.

4.3.2. Influence du substituant du furane en position C4

La nature du substituant en position C4 du cycle furanique influe de manière importante sur l'efficacité de la réaction. Ainsi, la présence d'un noyau aromatique en cette position conduit à une inhibition totale de la réaction (Tableau 18, entrée 1). La présence d'un substituant électroattracteur ou électrodonneur sur ce noyau aromatique ne permet pas d'améliorer la réaction de couplage (Tableau 18, entrées 2-3). Cette non réactivité est sans doute due à un encombrement stérique trop important pour permettre l'activation de la liaison C–H. En revanche, le produit de couplage issu de **I.19d**, possédant un groupe méthyle moins encombrant qu'un phényle, en position C4 est possible et le produit de couplage correspondant **I.41d** a été isolé avec un rendement de 61% (Tableau 18, entrée 4).

Tableau 18



Entrée	I.19	I.41	Entrée	I.19	I.41
1		— ^a	4		— ^a
2		— ^a	5		

^a : Pas de réaction.

^b : Rendements isolés entre parenthèses.

4.3.3. Partenaires non-tolérés

Nous avons vu lors de l'étude bibliographique qu'un nombre important d'oléfines portant un groupe électroattracteur peuvent être utilisées comme partenaire de couplage. Cependant lorsque nous avons souhaité étendre notre réaction à d'autres partenaires oléfiniques que des acrylates, nous nous sommes heurtés à une non-réactivité de **I.1n**. A notre grand regret, lorsque **I.1n** a été mis en réaction avec des oléfines relativement activées tels que des styrènes (**I.42a-b**), l'acrylonitrile (**I.42c**), la vinylsulfone (**I.42d**), le vinylphosphonate de diéthyle (**I.42e**) mais également la méthyl vinyl cétone (**I.42f**) et l'acroléine (**I.42g**) aucun des produits de couplage correspondants (**I.43**) n'a été détecté (Schéma 73).

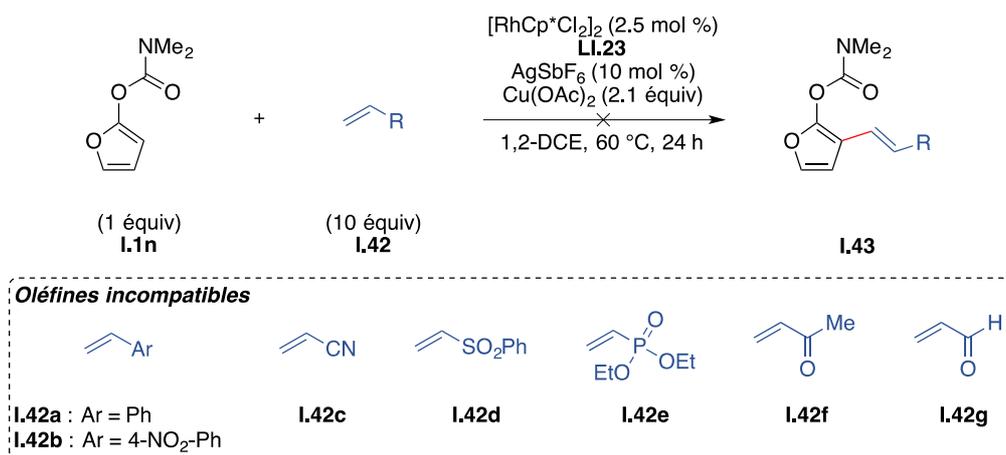


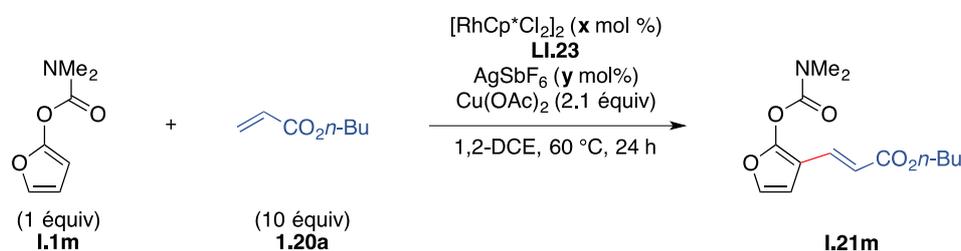
Schéma 73

Il est difficile à ce jour d'apporter une explication rationnelle à cette non réactivité. Quoiqu'il en soit, cette restriction en termes de partenaires oléfiniques compatibles constitue une limite importante à cette réaction.

4.4. Proposition de mécanisme

Afin d'obtenir des informations sur le mécanisme de la réaction de couplage par activation C–H deux expériences de contrôle ont été menées en parallèle. La première a permis de montrer qu'en absence de complexe de rhodium(III) la réaction n'avait pas lieu (Tableau 19, entrée 1). La seconde a mis en évidence la nécessité de générer une espèce de rhodium(III) cationique à partir de $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ (**LI.23**), pour obtenir une réaction efficace (Tableau 19, entrée 2). Ces deux expériences ont ainsi montré le caractère métallocatalytique de la réaction *via* la formation d'un rhodium(III) cationique.

Tableau 19



Entrée	LI.23 (x mol %)	AgSbF₆ (y mol %)	I.21m (%) ^a
1	–	10	–
2	2.5	–	20

^a : rendements calculés par GC/MS à l'aide d'une courbe d'étalonnage et en utilisant le 1,3,5-tri-*tert*-butylbenzène comme étalon interne.

La réalisation de la réaction en absence de groupe directeur n'a pas permis de détecter la moindre trace de produit de couplage (**I.45**) par activation C–H. Il semblerait donc que sa présence soit nécessaire au bon déroulement de la réaction. De plus, cette observation réfute l'hypothèse d'une réaction du substrat **I.44** sur l'acrylate **I.20a** par activation électrophile (Schéma 74).

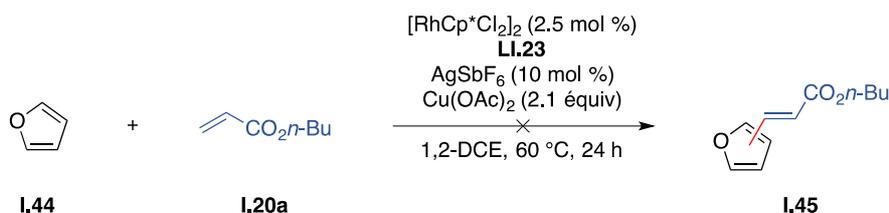
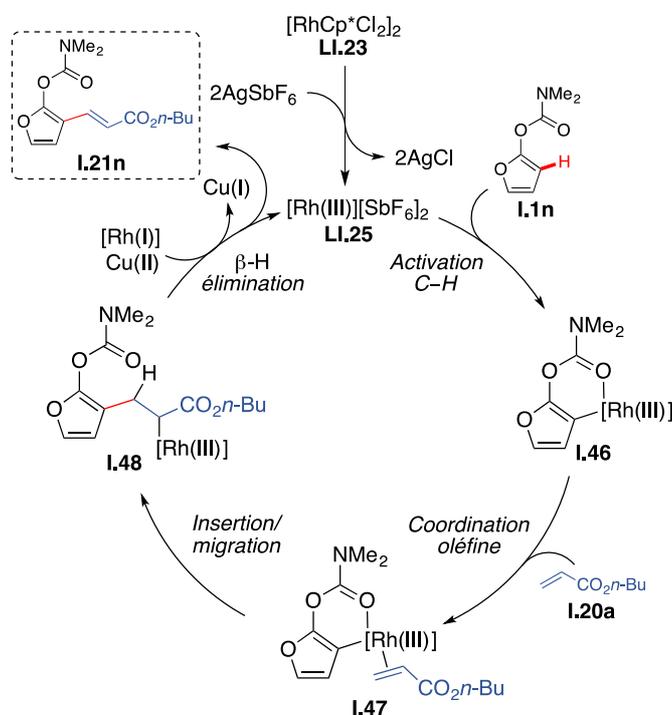


Schéma 74

Au vu des résultats obtenus et des études rapportées dans la bibliographie concernant le mécanisme de cette réaction d'activation C–H catalysée par le rhodium(III) et bien que spéculatif, un mécanisme peut être proposé pour expliquer la formation des produits de couplage à partir de diénol carbamates (**I.1**). Ainsi, après génération de l'espèce cationique de rhodium(III) (**LI.25**), formée à partir de $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ (**LI.23**) et d' AgSbF_6 , l'intermédiaire **I.46** serait obtenu par activation C–H de **I.1n** dirigée par le carbonyle de la fonction carbamate. La coordination (**I.47**) puis l'insertion de l'oléfine dans la liaison C–H conduiraient à l'intermédiaire **I.48** qui subirait une réaction β -H élimination pour libérer le produit désiré **I.21n**. Le rhodium(I) généré lors de cette étape serait ensuite réoxydé en rhodium(III) par le cuivre(II) complétant ainsi le cycle catalytique (Schéma 75).



Pour plus de clarté les ligands ont été omis.

Schéma 75

Bien entendu la véracité de ce mécanisme reste à prouver notamment en réalisant des expériences de deutération qui permettraient de mettre en évidence et sans ambiguïté, le passage ou non par une véritable activation C–H et de déterminer s'il s'agit de l'étape limitante ou non de la réaction de couplage. De plus, ces expériences nous permettraient d'obtenir des indications quant à la réversibilité ou non de chaque étape.

4.5. Post-fonctionnalisation des furanes

4.5.1. Coupure du groupe directeur

Comme nous l'avons mentionné dans l'introduction de cette partie, il est important de pouvoir couper le groupe directeur après réaction afin de générer une lactone substituée. C'est ainsi que le traitement du produit **I.21n** en milieu fortement acide (HCl, 6 M) et alcoolique conduit à la lactone **I.49** souhaitée avec un rendement de 55%. Comme nous pouvions le craindre, l'utilisation d'éthanol comme solvant a entraîné une transestérification. Notons que l'emploi de *n*-BuOH en lieu et place d'éthanol, a permis d'obtenir la lactone initialement souhaitée mais avec un faible rendement de 25% (Schéma 76).¹¹¹

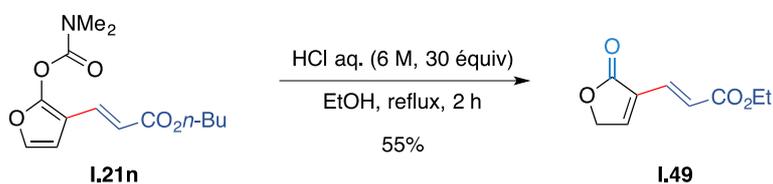


Schéma 76

4.5.2. Réactions de réduction et de couplage croisé

4.5.2.1. Réduction du groupe directeur

Le choix du groupe directeur carbamate a en partie été motivé par sa capacité à être utilisé dans des réactions catalysées au nickel. Une réduction du carbamate (**I.21n**) a ainsi été réalisée en présence de 20 mol % de Ni(PCy)₂Cl₂, de 2.5 équivalents de 1,1,3,3-tétraméthylidisiloxane (TMDSO) comme agent réducteur et de 4.5 équivalents de K₃PO₄ comme base inorganique dans le toluène à 135 °C. Le furane monosubstitué en position C3 **I.50** a alors été isolé avec un rendement de 77% (Schéma 77).¹¹²

¹¹¹ Hao, X.-Y.; Zhou, Z.-M.; Xue, W.-Z.; Y, J.; Xu, B.-C. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, 28 (10), 1756–1760.

¹¹² Mesganaw, T.; Fine Nathel, N. F.; Garg, N. K. *Org. Lett.* **2012**, 14 (11), 2918–2921.

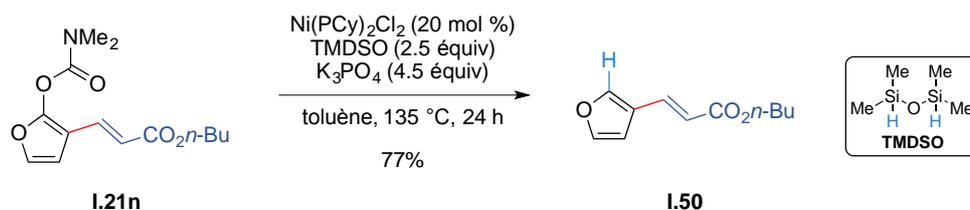


Schéma 77

4.5.2.2. Couplage croisé

À l'aide du même système catalytique que celui utilisé précédemment [$\text{Ni(PCy)}_3\text{Cl}_2$, K_3PO_4 , dans le toluène] (Schéma 77), le couplage croisé entre **1.21n** et l'acide 4-méthoxyphénylboronique a été effectué, générant ainsi le furane 2,3-disubstitué **1.51** avec un rendement de 45% (Schéma 78, éq 1).¹¹³ L'utilisation de 5 mol % de FeCl_2 comme catalyseur, de 6 équivalents de LiCl comme additif et du bromure de *n*-hexyle magnésium (2.5 équiv) comme partenaire permet d'obtenir le produit de couplage croisé **1.52** (54%) (Schéma 78, éq 2).¹¹⁴ La possibilité d'effectuer ce couplage croisé avec des réactifs de Grignard confère un véritable avantage à la méthode puisqu'en plus d'être facilement accessibles commercialement, ces derniers nous offre la possibilité d'utiliser des partenaires aliphatiques. De plus, d'un point de vue économique le fer reste l'un des métaux les plus abordables mais surtout, ce métal fait partie de ceux répertorié comme les moins polluants.

¹¹³ (a) Quasdorf, K. W.; Riener, M.; Petrova, K. V.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (49), 17748–17749.
 (b) Quasdorf, K. W.; Antoft-Finch, A.; Liu, P.; Silberstein, A. L.; Komaromi, A.; Blackburn, T.; Ramgren, S. D.; Houk, K. N.; Snieckus, V.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (16), 6352–6363.

¹¹⁴ Li, B.-J.; Wu, Z.-H.; Guan, B.-T.; Sun, C.-L.; Wang, B.-Q.; Shi, Z.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (41), 14656–14657.

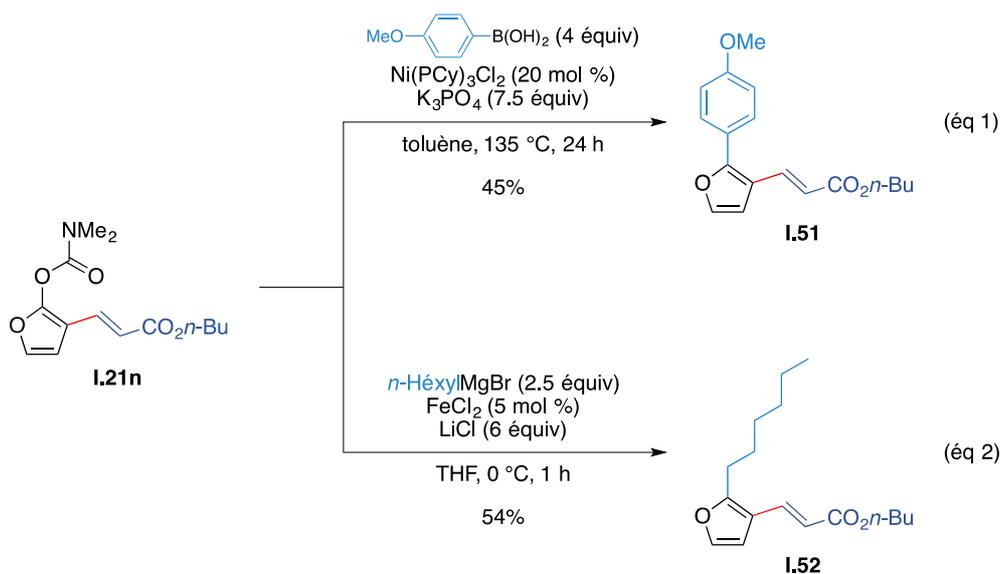


Schéma 78

4.5.3. Réduction de la fonction ester

Initialement le réactif de Schwartz $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}]$ avait été choisi dans l'optique d'une coupure de notre groupe directeur carbamate telle que l'ont rapportée Snieckus *et al.* en 2013.^{76,115} Cependant dans les conditions standard de réaction à savoir, 4 équivalents de réactif de Schwartz dans le THF à température ambiante, seul le produit de réduction de l'ester **I.53** a été observé avec un rendement de 76% (Schéma 79). Il semblerait donc que, dans ces conditions, l'ester soit bien plus réactif que le carbamate, comme le montre la chimiosélectivité observée.

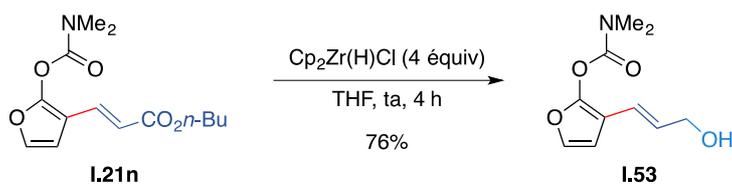


Schéma 79

¹¹⁵ Morin, J.; Zhao, Y.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2013**, 15 (16), 4102–4105.

5. Conclusion et perspectives

Au cours de cette étude, nous avons montré la possibilité de fonctionnalisation de la position C3 d'hétérocycles à 5 chaînons (**I.1**, **I.19**, **I.31**, **I.39**). Pour ce faire, le système catalytique constitué du complexe $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$, d' AgSbF_6 et d'un oxydant externe, le $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, s'est montré relativement robuste et a conduit à l'introduction de motifs oléfiniques en position C3 *via* une activation de la liaison C–H dirigée par un groupe directeur, ici un carbamate de diméthyle (**I.21**, **I.40**, **I.41**).

Concernant les furanes, l'introduction en position C3 de divers acrylates (**I.20**) a été réalisée. La substitution du noyau furanique en position C5 par des groupes aromatiques a conduit à l'obtention de furanes trisubstitués avec des rendements allant de modérés à excellents. Cette méthode est très chimiosélective puisque des groupes tels que des esters, des halogènes ou un groupe nitro sont tolérés. Dans le cas de furanes substitués en position C5 par des groupes aliphatiques, le couplage a également lieu et l'un des exemples les plus frappants est celui du groupe cyclopropyle qui a permis d'obtenir le furane correspondant avec un très bon rendement mais surtout sans formation de sous-produits. La méthode de couplage par activation C–H étendue aux hétérocycles azotés et soufrés s'est révélée être également très efficace (Schéma 80).

En dépit de la grande efficacité de la méthode, malheureusement de nombreuses limites existent. Pour commencer, la substitution du furane en position C4 agit fortement sur le rendement en produit de couplage. Ainsi, en présence de noyaux aromatiques en C4 la réaction est totalement inhibée. Seul un groupe méthyle en C4 est toléré et conduit au produit de couplage avec un rendement modéré. La présence d'un alcyne dans le substrat de départ constitue également une limite à la réaction, ceci est certainement dû à un empoisonnement du catalyseur par la triple liaison. Enfin, d'autres limites et pas des moindres, concernent les oléfines portant un groupe électroattracteur, autre qu'un ester, qui ne permettent pas d'atteindre les produits de couplage correspondants, limitant, pour le moment, la réaction à l'utilisation des acrylates d'alkyle (Schéma 80).

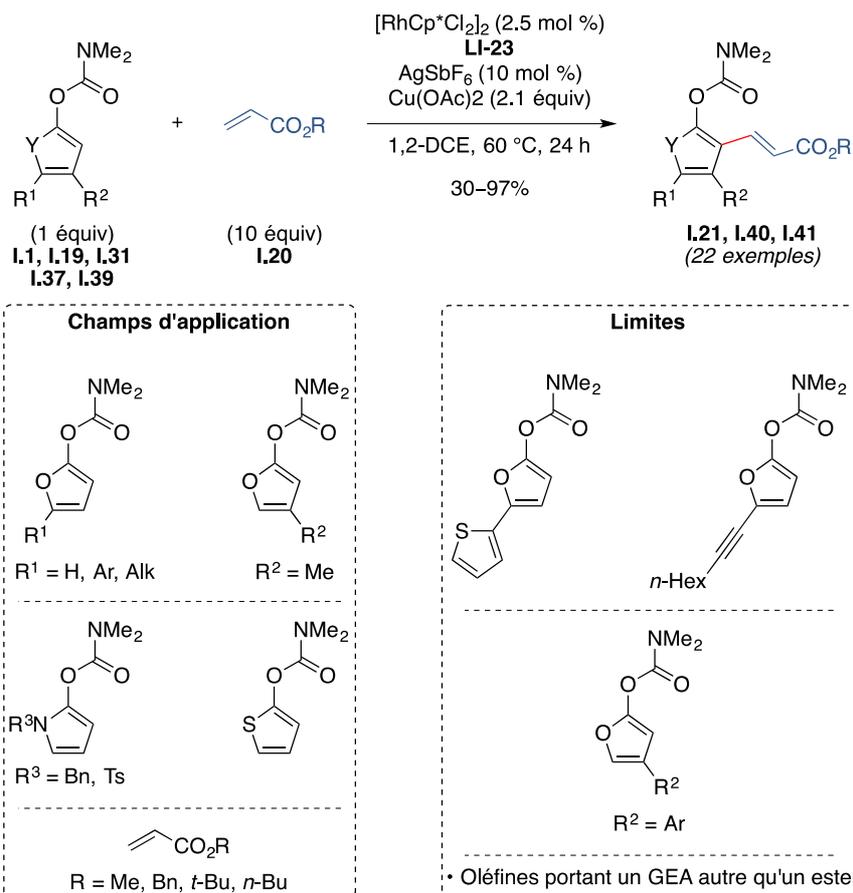


Schéma 80

En revanche, la présence du groupe directeur carbamate permet de réaliser des réactions de post-fonctionnalisation relativement intéressantes. La coupure du groupe directeur a ainsi pu être facilement réalisée grâce à une hydrolyse en milieu acide (**I.49**). La présence de ce carbamate nous a également permis d'effectuer un grand nombre de transformations, notamment des couplages croisés catalysés par du nickel (**I.50-51**) ou par du fer (**I.52**) et permettre l'accès à une librairie d'hétérocycles disubstitués ou trisubstitués permettant de valoriser notre méthode (Schéma 81).

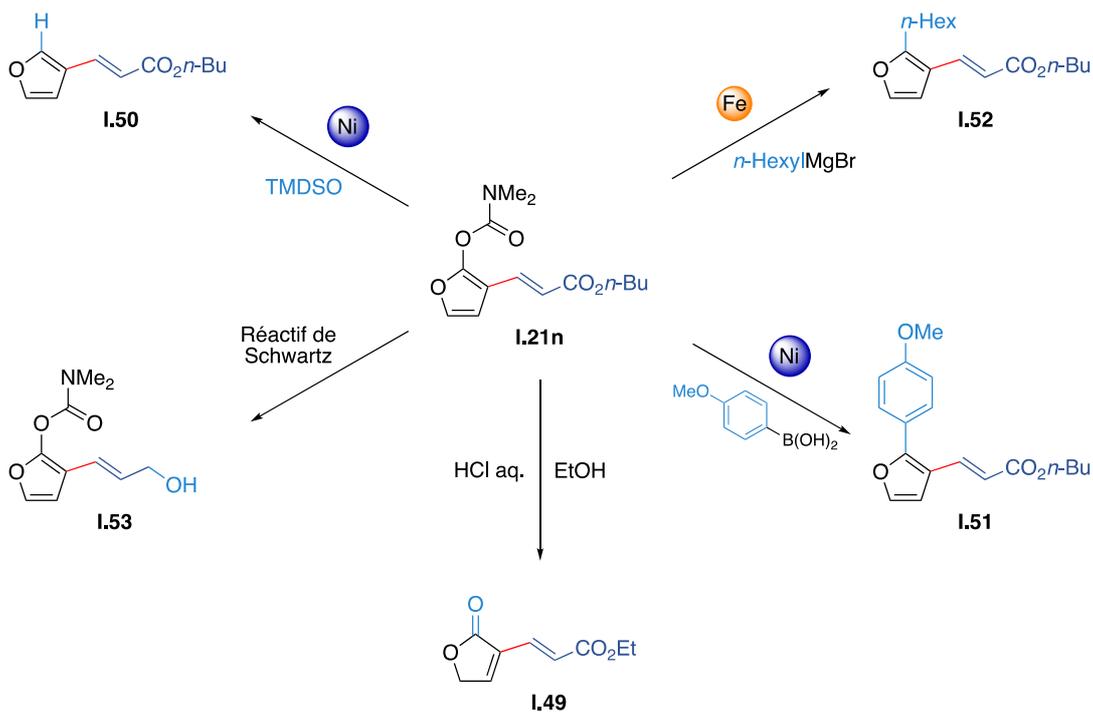


Schéma 81

Pour la suite de ce projet, il serait bien entendu intéressant de pouvoir introduire d'autres oléfines que des acrylates. L'utilisation de catalyseur différents tel que le $[\text{RhCp}^*(\text{CH}_3\text{CN})_3][\text{SbF}_6]_2$ (LI.19) que nous avons eu l'occasion de rencontrer lors de l'étude bibliographique ou de conditions beaucoup plus dures (chauffage, additifs...) peuvent être des solutions pour atteindre cet objectif. Etant donné le fort potentiel que représente l'utilisation de carbamates comme groupe directeur notamment en termes de possibilité de post-fonctionnalisation, il serait intéressant d'évaluer la faisabilité d'une réaction monotope basée sur une séquence activation C-H/couplage croisé catalysé par le nickel ou par le fer.

CHAPITRE



Partie Expérimentale

1. General Experimental.....	129
2. Spectroscopic data.....	131
2.1. Synthesis of 5-substituted furan-2(5<i>H</i>)-one	131
2.2. Synthesis of 4-substituted furan-2(5<i>H</i>)-one	142
2.3. Synthesis of dienol carbamate / carbonate / ester	145
2.4. Synthesis of C–H activation products	162
2.4.1. Optimization of directing group	163
2.4.2. Scope of acrylates	166
2.4.3. Scope of dienol carbamates	168
2.5 Others heterocycles: lactames and thiophene.....	177
2.5.1. Synthesis of starting materials.....	177
2.5.2. Synthesis of C–H activation products	181
2.6. Limitations of reaction	185
2.7. Post-functionalization of furans	187

1. General experimental

All reactions were carried out under argon atmosphere. Flasks were flame-dried under *vacuum* and cooled under argon atmosphere. THF and Et₂O were distilled from sodium/benzophenone, CH₂Cl₂, 1,2-DCE and toluene were distilled over calcium hydride. Dimethylcarbamoyl chloride was distilled under reduced pressure. Other solvents and reagents were obtained from commercial suppliers and used as received without purification. 34W CFL was used for the photochemical reaction.

¹H NMR Spectra were recorded on a Bruker Avance 400 at 400 MHz. The chemical shifts δ are reported in ppm relative to tetramethylsilane (TMS: $\delta_{\text{H}} = 0.00$ ppm) or residual protonated solvents ($\delta_{\text{H}} = 7.26$ ppm in CDCl₃). The multiplicity and shape of signals are designated by the following abbreviations: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet or overlap of non-equivalent resonances, br = broad. Coupling constants J are reported in Hertz (Hz).

¹³C NMR Spectra were recorded on a Bruker Avance 400 at 100 MHz. The chemical shifts δ are reported in ppm relative to the solvent as an internal indicator ($\delta_{\text{C}} = 77.2$ ppm in CDCl₃). The numbers of protons present on each carbon, as deduced from the DEPT 135 spectrum, is designed by the following abbreviations: C = quaternary carbons, CH = tertiary carbon, CH₂ = secondary carbons, CH₃ = primary carbons. Coupling constants J are reported in Hertz (Hz).

TLCs were performed on Merck 60F₂₅₄ silica gel plates and visualized with UV lamp (at 254 nm) and by using a solution of KMnO₄ followed by heating. Flash chromatographies were performed with Merck Geduran Si 60 silica gel (40-63 μm).

High Resolution Mass Spectra (HRMS) were performed by the “Centre Régional de Microanalyse” (Université Pierre et Marie Curie, Paris VI, France).

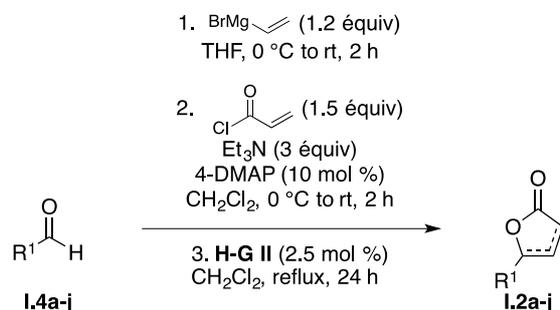
Melting points were determined on a Büchi Melting Point M-560 apparatus with open capillaries and are uncorrected.

IR-Spectra were recorded on a Bruker TENSOR™ 27 (IRTF). The samples were prepared as neat films or as fine powder. Only selected absorbances (ν_{max}) are reported, and wave numbers are reported in cm⁻¹.

Organic compounds were named according to IUPAC rules. The numbering of atoms used for signals attribution was given arbitrarily.

2. Spectroscopic data

2.1. Synthesis of 5-substituted furan-2(5H)-one

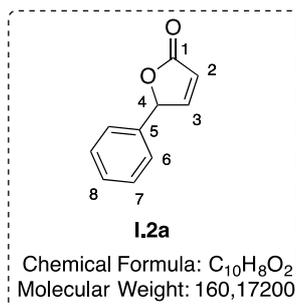


GP-1: To a solution of aldehyde (1.0 equiv) in THF (0.1 M) at 0 °C, vinylmagnesium bromide (1.5 equiv, 1 M in THF) was added dropwise under argon. After stirring 15 min, the reaction mixture was stirred 2 h at rt. A saturated NH_4Cl aqueous solution was added and the mixture was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to give a crude allylic alcohol (**I.5a-j**). *This compound was directly engaged in the next transformation without purification.*

To a solution of crude allylic alcohol (1 equiv), Et_3N (3 equiv) and 4-DMAP (10 mol %) in CH_2Cl_2 (0.2 M) at 0 °C, acryloyl chloride (1.5 equiv) was added dropwise under argon. After stirring 30 min, the reaction mixture was stirred 2 h at rt. Water was added and the mixture was extracted 3 times with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with an aqueous solution of HCl (1 M) then water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting crude mixture was diluted into a pentane/ Et_2O (4:1) mixture and filtered through a short pad of silica gel and the filtrate was concentrated under reduced pressure to afford a crude allylic ester (**I.3a-j**). *This compound was directly engaged in the next transformation without purification.*

To a solution of crude allylic ester (1 equiv) in CH_2Cl_2 (0.2 M) was added Hoveyda-Grubbs II (**H-G II**) catalyst (2.5 mol %) under argon. The reaction mixture was stirred 24 h at 50 °C. The reaction mixture was cooled to rt, diluted with CH_2Cl_2 and filtered through a short pad of Celite®. The filtrate was concentrated under reduced. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/ Et_2O = 19:1 to 1:1) to afford a corresponding substituted furan-2(5H)-one (**I.2a-j**).

5-phenylfuran-2(5H)-one (I.2a)



I.2a was prepared from benzaldehyde (2.0 g, 18.9 mmol, 1 equiv) and vinylmagnesium bromide (28.3 mL, 1.0 M in THF, 1.5 equiv) following **GP-1**. Purification by flash column chromatography on silica gel (pentane/Et₂O) afforded **I.2a** (484 mg, 3.02 mmol, 16%) as a red oil.

Yield: 16%.

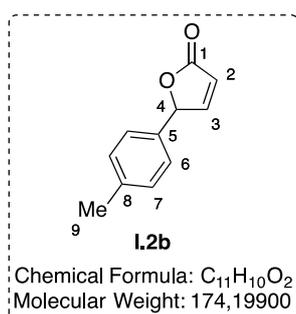
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.46 (dd, *J* = 5.6, 1.7 Hz, 1H, H₃), 7.34–7.29 (m, 3H, H₇, H₈), 7.21–7.18 (m, 2H, H₆), 6.15 (dd, *J* = 5.6, 2.1 Hz, 1H, H₂), 5.94 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.1 (C, C₁), 155.9 (CH, C₃), 134.2 (C, C₅), 129.4 (CH, C₈), 129.1 (2 × CH, C₇), 126.5 (2 × CH, C₆), 121.0 (CH, C₂), 84.4 (CH, C₄).

IR (neat): 2361, 1789, 1749, 1600, 1495, 1455, 1295, 1268, 1156, 1089, 1029, 1001, 894, 852, 812, 797, 761, 699 cm⁻¹

HRMS: Calculated for C₁₀H₈O₂Na [M+Na⁺]: 183.0417 found: 183.0411.

5-(*p*-tolyl)furan-2(5*H*)-one (**I.2b**)



I.2b was prepared from 4-methylbenzaldehyde (1.0 g, 8.33 mmol, 1 equiv) and vinylmagnesium bromide (12.5 mL, 1.0 M in THF, 1.5 equiv) following **GP-1**. Purification by flash column chromatography on silica gel (pentane/Et₂O) afforded **I.2b** (315 mg, 1.81 mmol, 22%) as a red oil.

Yield: 22%.

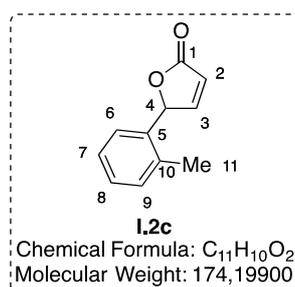
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.51 (dd, *J* = 5.6, 1.6 Hz, 1H, H₃), 7.21–7.12 (m, 4H, H₆, H₇), 6.21 (dd, *J* = 5.6, 2.1 Hz, 1H, H₄), 5.98 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H, H₂), 2.35 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.3 (C, C₁), 156.0 (C, C₃), 139.5 (C, C₅), 131.2 (C, C₈), 129.8 (2 × CH, C₇), 126.6 (2 × CH, C₆), 121.0 (C, C₂), 84.5 (CH, C₄), 21.3 (CH₃, C₉).

IR (neat): 3030, 2923, 1790, 1749, 1514, 1297, 1266, 1157, 1086, 1026, 895, 858, 813 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₁H₁₁O₂ [M+H⁺]: 175.07536 found: 175.07547.

5-(*o*-tolyl)furan-2(5*H*)-one (I.2c)



I.2c was prepared from 2-methylbenzaldehyde (1.0 g, 8.33 mmol, 1 equiv) and vinylmagnesium bromide (12.5 mL, 1.0 M in THF, 1.5 equiv) following **GP-1**. Purification by flash column chromatography on silica gel (pentane/Et₂O) afforded **I.2c** (380 mg, 2.18 mmol, 26%) as a brown oil.

Yield: 26%.

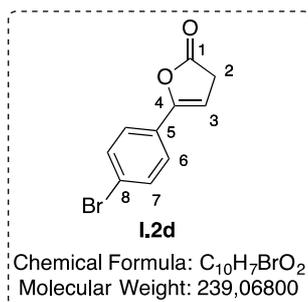
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.63–7.56 (m, 1H, H₃), 7.30–7.18 (m, 3H, H₆, H₇, H₈), 7.09 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H, H₉), 6.27–6.22 (m, 2H, H₂, H₄), 2.46 (s, 3H, H₁₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.3 (C, C₁), 155.4 (CH, C₃), 136.2 (C, C₅), 132.6 (C, C₁₀), 131.1 (CH, C₈), 129.3 (CH, C₉), 126.7 (CH, C₆), 126.1 (CH, C₇), 121.5 (CH, C₂), 82.0 (CH, C₄), 19.2 (CH₃, C₁₁).

IR (neat): 2919, 2361, 1792, 1753, 1601, 1462, 1291, 1268, 1160, 1085, 1032, 897, 851, 818, 756 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₁H₁₁O₂ [M+H⁺]: 175.07536 found: 175.07546.

5-(4-bromophenyl)furan-2(3*H*)-one (I.2d)



I.2d was prepared from 4-bromobenzaldehyde (1.0 g, 5.41 mmol, 1 equiv) and vinylmagnesium bromide (8.0 mL, 1.0 M in THF, 1.5 equiv) following **GP-1**. Purification by flash column chromatography on silica gel (pentane/Et₂O) afforded **I.2d** (300 mg, 1.26 mmol, 23%) as a colorless oil.

Yield: 23%.

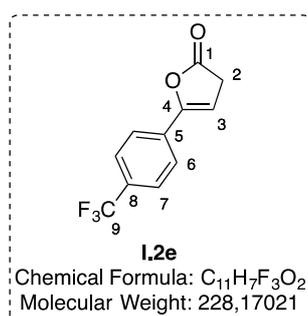
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.57–7.52 (m, 2H, H₇), 7.50 – 7.42 (m, 2H, H₆), 5.81 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H, H₃), 3.41 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 175.6 (C, C₁), 153.2 (C, C₄), 132.1 (2 × CH, C₇), 127.4 (C, C₅), 126.4 (2 × CH, C₆), 123.9 (C, C₈), 98.5 (CH, C₃), 34.8 (CH₂, C₂).

IR (neat): 2926, 2852, 1782, 1685, 1648, 1589, 1486, 1400, 1124, 1003, 895, 846, 824, 757, 631 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₀H₈BrO₂ [M+H⁺]: 240.96817 found: 240.96824.

5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)furan-2(3H)-one (**I.2e**)



I.2e was prepared from 4-(trifluoromethyl)benzaldehyde (1.0 g, 5.75 mmol, 1 equiv) and vinylmagnesium bromide (8.6 mL, 1.0 M in THF, 1.5 equiv) following **GP-1**. Purification by flash column chromatography on silica gel (pentane/Et₂O) afforded **I.2e** (150 mg, 0.658 mmol, 11%) as a yellow oil.

Yield: 11%.

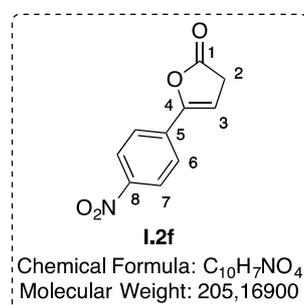
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.75–7.64 (m, 4H, H₆, H₇), 5.94 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H, H₃), 3.47 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 175.1 (C, C₁), 152.8 (C, C₄), 131.6 (C, C₅), 131.4 (q, *J* = 32.6 Hz, C, C₈), 125.8 (q, *J* = 3.9 Hz, 2 × CH, C₇), 125.1 (q, *J* = 253.4 Hz, C, C₉), 125.0 (2 × CH, C₆), 100.1 (CH, C₃), 34.7 (CH₂, C₂).

IR (neat): 2940, 2361, 1808, 1735, 1702, 1414, 1325, 1298, 1249, 1168, 1113, 1068, 1012, 847 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₁H₇F₃O₂Na [M+Na⁺]: 251.02904 found: 251.02939.

5-(4-nitrophenyl)furan-2(3*H*)-one (**I.2f**)



I.2f was prepared from 4-nitrobenzaldehyde (1.0 g, 6.62 mmol, 1 equiv) and vinylmagnesium bromide (9.9 mL, 1.0 M in THF, 1.5 equiv) following **GP-1**. Purification by flash column chromatography on silica gel (pentane/Et₂O) afforded **I.2f** (258 mg, 1.26 mmol, 19%) as a brown solid.

Yield: 19%.

Mp: 145–147 °C

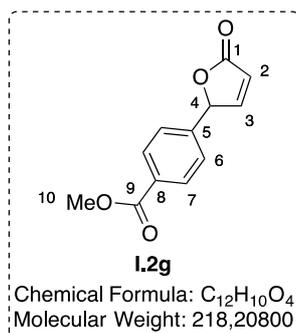
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.33–8.22 (m, 2H, H₇), 7.81–7.73 (m, 2H, H₆), 6.05 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H, H₃), 3.50 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 174.5 (C, C₁), 152.1 (C, C₄), 148.1 (C, C₈), 134.0 (C, C₅), 125.5 (2 × CH, C₇), 124.1 (2 × CH, C₆), 102.2 (CH, C₃), 34.8 (CH₂, C₂).

IR (neat): 3734, 2928, 2361, 2341, 1808, 1604, 1593, 1514, 1412, 1388, 1350, 1338, 1310, 1108 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₀H₆NO₄ [M-H⁻]: 204.0291 found: 204.0283.

methyl 4-(5-oxo-4,5-dihydrofuran-2-yl)benzoate (**I.2g**)



I.2g was prepared from methyl 4-formylbenzoate (1.0 g, 6.10 mmol, 1 equiv) and vinylmagnesium bromide (9.1 mL, 1.0 M in THF, 1.5 equiv) following **GP-1**. Purification by flash column chromatography on silica gel (pentane/Et₂O) afforded **I.2g** (346 mg, 1.59 mmol, 26%) as a brown solid.

Yield: 26%.

Mp: 130–133 °C

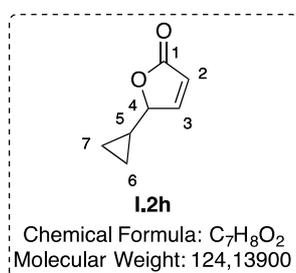
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₇), 7.48 (dd, *J* = 5.7, 1.7 Hz, 1H, H₃), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₆), 6.18 (dd, *J* = 5.6, 2.1 Hz, 1H, H₂), 6.00 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H, H₄), 3.86 (s, 3H, H₁₀).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 172.7 (C, C₁), 166.3 (C, C₉), 155.3 (CH, C₃), 139.2 (C, C₅), 131.0 (C, C₈), 130.3 (2 × CH, C₇), 126.3 (2 × CH, C₆), 121.2 (CH, C₂), 83.6 (CH, C₄), 52.3 (CH₃, C₁₀).

IR (neat): 3729, 3100, 2930, 2355, 2361, 2342, 1795, 1749, 1722, 1644, 1279, 1197, 1169, 1140, 1121, 1047, 1020, 983, 828, 751 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₂H₁₀O₄Na [M+Na⁺]: 241.0471 found: 241.0469.

5-cyclopropylfuran-2(5*H*)-one (**I.2h**)



I.2h was prepared from cyclopropanecarboxaldehyde (1.0 g, 14.27 mmol, 1 equiv) and vinylmagnesium bromide (21.4 mL, 1.0 M in THF, 1.5 equiv) following **GP-1**. Purification by

flash column chromatography on silica gel (pentane/Et₂O) afforded **I.2h** (125 mg, 1.01 mmol, 7%) as a brown oil.

Yield: 7%.

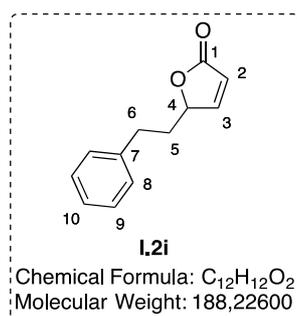
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44–7.40 (m, 1H, H₃), 6.04 (dd, *J* = 5.8, 1.9 Hz, 1H, H₂), 4.48 (dt, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H, H₄), 0.91 (m, 1H, H₅), 0.58 (m, 2H, H₆, H₇), 0.46–0.35 (m, 2H, H₆, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.0 (C, C₁), 155.6 (CH, C₃), 121.6 (CH, C₂), 86.6 (CH, C₄), 12.8 (CH, C₅), 3.0 (CH₂, C₆ or C₇), 1.4 (CH₂, C₆ or C₇).

IR (neat): 3088, 3011, 2361, 2341, 1775, 1744, 1602, 1311, 1161, 1087, 1038, 988, 886, 870, 814, 699 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₇H₈O₂Na [M+Na⁺]: 147.04165 found: 147.04154.

5-phenethylfuran-2(5*H*)-one (**I.2i**)



I.2i was prepared from hydrocinnamaldehyde (1.0 g, 7.46 mmol, 1 equiv) and vinylmagnesium bromide (11.2 mL, 1.0 M in THF, 1.5 equiv) following **GP-1**. Purification by flash column chromatography on silica gel (pentane/Et₂O) afforded **I.2i** (450 mg, 2.39 mmol, 32%) as a brown oil.

Yield: 32%.

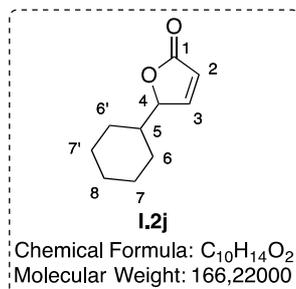
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40 (dd, *J* = 5.8, 1.5 Hz, 1H, H₃), 7.34–7.15 (m, 5H, H₈, H₉, H₁₀), 6.10 (dd, *J* = 5.7, 2.0 Hz, 1H, H₂), 5.01 (m, 1H, H₄), 2.81 (m, 2H, H₆), 2.12–2.03 (m, 1H, H₅), 1.93 (m, 1H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.1 (C, C₁), 156.3 (C, C₃), 140.3 (C, C₇), 128.7 (2 × CH, C₉), 128.6 (2 × CH, C₈), 126.4 (C, C₁₀), 121.6 (CH, C₂), 82.5 (CH, C₄), 35.0 (CH₂, C₅), 31.4 (CH₂, C₆).

IR (neat): 3086, 3027, 2927, 1745, 1602, 1496, 1455, 1328, 1161, 1103, 1040, 895, 816, 753, 699 cm^{-1} .

HRMS: Calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 211.07295 found: 211.07299.

5-cyclohexylfuran-2(5H)-one (I.2j)



I.2j was prepared from cyclohexylcarboxaldehyde (1.1 g, 10.0 mmol, 1 equiv) and vinylmagnesium bromide (15 mL, 1.0 M in THF, 1.5 equiv) following **GP-1**. Purification by flash column chromatography on silica gel (pentane/ Et_2O) afforded **I.2j** (303 mg, 1.82 mmol, 18%) as a brown oil.

Yield: 18%.

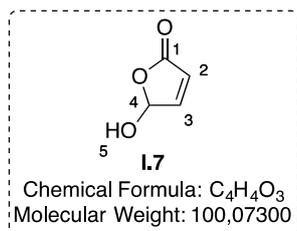
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.46 (dd, $J = 5.8, 1.5$ Hz, 1H, H_3), 6.11 (dd, $J = 5.8, 2.0$ Hz, 1H, H_2), 4.84 (dt, $J = 5.6, 1.8$ Hz, 1H, H_4), 1.80–1.65 (m, 6H, H_7, H_8), 1.26–1.06 (m, 5H, H_5, H_6).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 173.2 (C, C_1), 155.1 (CH, C_3), 121.9 (CH, C_2), 87.5 (CH, C_4), 41.2 (CH, C_5), 28.5 (CH_2 , $\text{C}_{7'}$ or C_7), 28.2 (CH_2 , C_7 or $\text{C}_{7'}$), 26.1 (CH_2 , C_8), 25.8 (CH_2 , $\text{C}_{6'}$ or C_6), 25.7 (CH_2 , C_6 or $\text{C}_{6'}$).

IR (neat): 2928, 2855, 2361, 2342, 1751, 1600, 1451, 1163, 1112, 1091, 1030, 983, 903, 886, 864, 820, 743 cm^{-1} .

HRMS: Calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 189.0886 found: 189.0881.

5-hydroxyfuran-2(5H)-one (I.7)



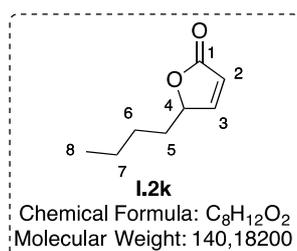
According to the literature procedure.^{97a} To a three-neck flask equipped with a condenser was introduced furfural (50 g, 0.52 mol, 1 equiv), dry MeOH (260 mL) and rose bengal (1.09 g, 1.04 mmol, 0.2 mol %). Oxygen was bubbled (gentle flow) from the bottom of reactor and the solution was irradiated with a lamp during 48 h. The reaction temperature must be maintained below 30 °C at all times (air stream can be used). The solution is carefully concentrated under reduced pressure. The resulting solid is taken up in cold CHCl₃ (−78 °C) and the resulting solid was collected by *vacuum* filtration, washed with CHCl₃ then 3 times with petroleum ether and dried under high *vacuum* to afford 5-hydroxy-2(5*H*)-furanone **I.7** (230 mmol, 23 g, 44%) as a pink solid. *The spectral data are in agreement with the literature report.*^{97a}

Yield: 44%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.31 (dd, *J* = 5.7, 1.2 Hz, 1H, H₃), 6.25 (m, 1H, H₄), 6.21 (dd, *J* = 5.7, 1.2 Hz, 1H, H₂), 5.43 (br s, 1H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 172.0 (C, C₁), 152.5 (CH, C₃), 124.6 (CH, C₂), 99.1 (CH, C₄).

5-butylfuran-2(5*H*)-one (I.2k)



According to the literature procedure.⁹⁸ To a solution 5-hydroxy-2(5*H*)-furanone **I.7** (1.0 g, 10.0 mmol, 1 equiv) in THF (100 mL, 0.1 M) at −78 °C was slowly added *n*-BuLi (8.0 mL, 2.5 M in hexane, 2.0 equiv). After 1 h at −78 °C the reaction mixture was allowed to warmed to 0 °C. An aqueous solution of HCl (3 M) was slowly added until pH = 1 and the reaction mixture was extracted 3 times with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting oil was kept at 0 °C during 24 h (without stirring). Purification by flash column chromatography on silica

gel (pentane/Et₂O) afforded **I.2k** (955 mg, 6.81 mmol, 68%) as a yellow oil. *The spectral data are in agreement with the literature report.*¹¹⁶

Yield: 68%.

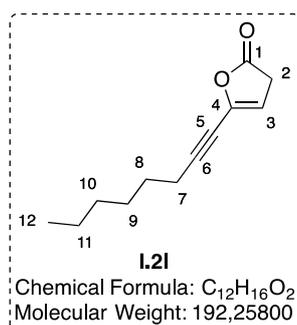
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.45 (dd, *J* = 5.7, 1.5 Hz, 1H, H₃), 6.09 (dt, *J* = 5.7, 1.5 Hz, 1H, H₂), 5.02 (ddt, *J* = 7.2, 5.3, 1.7 Hz, 1H, H₄), 1.80–1.62 (m, 2H, H₅), 1.46–1.32 (m, 4H, H₇, H₆), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H₈).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.3 (C, C₁), 156.5 (CH, C₃), 121.6 (CH, C₂), 83.5 (CH, C₄), 33.0 (CH₂, C₅), 27.1 (CH₂, C₆), 22.5 (CH₂, C₇), 13.9 (CH₃, C₈).

IR (neat): 2958, 2933, 2864, 1746, 1601, 1467, 1332, 1162, 1113, 1097, 1024, 919, 892, 818, 731 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₈H₁₂O₂Na [M+Na⁺]: 163.07295 found: 163.07288.

5-(oct-1-yn-1-yl)furan-2(5H)-one (**I.2l**)



*According to the literature procedure.*⁹⁸ To a solution of 1-octyne (1.5 mL, 10.0 mmol, 2 equiv) in 10 mL of THF at 0 °C, *n*-BuLi (4.0 mL, 2.5 M in hexane, 2 equiv) was slowly added and the reaction mixture was maintained at this temperature during 30 min. After 30 min, this solution was transferred through a cannula to a solution of 5-hydroxy-2(5H)-furanone **I.7** (500 mg, 5.0 mmol, 1 equiv) in THF (50 mL, 0.1 M) at -78 °C. After 1 h at -78 °C, the reaction mixture was allowed to warm to 0 °C. An aqueous solution of HCl (3 M) was slowly added until pH = 1 and the reaction mixture was extracted 3 times with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting oil was kept at 0 °C during 24 h (without stirring). Purification by flash column

¹¹⁶ Mao, B.; Geurts, K.; Fañanas-Mastral, M.; van Zijl, A. W.; Fletcher, S. P.; Minnaard, A. J.; Feringa, B.-L. *Org. Lett.* **2011**, *13* (5), 948–951.

chromatography on silica gel (pentane/Et₂O) afforded **I.2I** (44.2 mg, 2.30 mmol, 46%) as a yellow oil.

Yield: 46%.

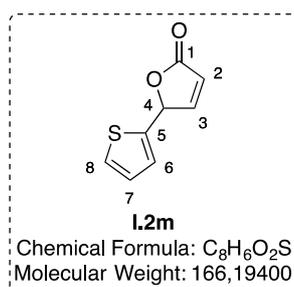
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.62 (m, 1H, H₃), 3.27 (m, 2H, H₂), 2.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H₇), 1.63–1.54 (m, 2H, H₈), 1.45–1.26 (m, 6H, H₉, H₁₀, H₁₁), 0.93–0.88 (m, 3H, H₁₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 174.9 (C, C₁), 138.1 (C, C₄), 108.0 (CH, C₃), 96.9 (C, C₅), 69.5 (C, C₆), 34.0 (CH₂, C₂), 31.2 (CH₂, C₉), 28.5 (CH₂, C₁₀), 27.9 (CH₂, C₈), 22.5 (CH₂, C₁₁), 19.3 (CH₂, C₇), 14.0 (CH₃, C₁₂).

IR (neat): 2929, 2858, 2240, 1802, 1634, 1466, 1389, 1329, 1282, 1260, 1222, 1099, 980, 942, 880, 839, 744, 673 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₂H₁₆O₂Na [M+Na⁺]: 215.1043 found: 215.1038.

5-(thiophen-2-yl)furan-2(5H)-one (**I.2m**)



*According to the literature procedure.*⁹⁸ To a solution of thiophene (0.8 mL, 10.0 mmol, 2 equiv) in 10 mL of THF at 0 °C, *n*-BuLi (4.0 mL, 2.5 M in hexane, 2 equiv) was slowly added and the reaction mixture was maintained at this temperature during 30 min. After 30 min, this solution was transferred through a cannula to a solution of 5-hydroxy-2(5H)-furanone **I.7** (500 mg, 5.0 mmol, 1 equiv) in THF (50 mL, 0.1 M) at -78 °C. After 1 h at -78 °C, the reaction mixture was allowed to warm to 0 °C. An aqueous solution of HCl (3 M) was slowly added until pH = 1 and the reaction mixture was extracted 3 times with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting oil was kept at 0 °C during 24 h (without stirring). Purification by flash column chromatography on silica gel (pentane/Et₂O) afforded **I.2I** (640 mg, 3.85 mmol, 77%) as a yellow oil.

Yield: 77%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.49 (dd, *J* = 5.4, 1.9 Hz, 1H, H₃), 7.32–7.26 (m, 1H, H₈), 7.06–7.00 (m, 1H, H₆), 7.00–6.91 (m, 1H, H₇), 6.20–6.12 (m, 2H, H₂, H₄).

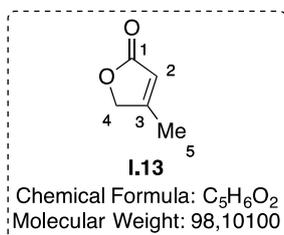
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 172.4 (C, C₁), 154.6 (CH, C₃), 136.4 (C, C₅), 127.7 (CH, C₆), 127.5 (CH, C₇), 127.3 (CH, C₈), 121.9 (CH, C₂), 79.6 (CH, C₄).

IR (neat): 2923, 2361, 1788, 1749, 1281, 1237, 1156, 1083, 1018, 960, 933, 893, 821, 764, 709 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₈H₆O₂SNa [M+Na⁺]: 188.9981 found: 188.9978.

2.2. Synthesis of 4-substituted furan-2(5*H*)-one

4-methylfuran-2(5*H*)-one (I.13)



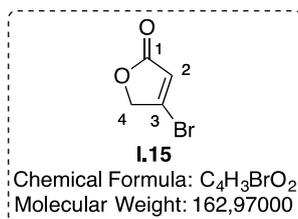
According to the literature procedure.⁹⁹ To a stirred solution of citraconic anhydride **I.12** (13.4 mmol, 1.5 g, 1 equiv) in THF (30 mL, 0.45 M) at 0 °C was added NaBH₄ (34.4 mmol, 1.3 g, 2.5 equiv) in one portion. The reaction was allowed to stir at 0 °C for 2 h. The reaction was quenched with water, acidified with dilute HCl (1 M) and extracted with EtOAc (3 times). The organic layers were washed with water, brine and dried over MgSO₄. After filtration, the crude mixture was concentrated *in vacuo*. The purification of the residue on silica gel using a mixture of EtOAc and petroleum ether (3:7) furnished **I.13** (6.1 mmol, 600 mg, 46%) as a colourless oil. *The spectral data are in agreement with the literature report.*⁹⁹

Yield: 46%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.92–5.66 (m, 1H, H₂), 4.94–4.52 (m, 2H, H₄), 2.09 (s, 3H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 174.2 (C, C₁), 166.4 (C, C₃), 116.2 (CH, C₂), 74.0 (CH₂, C₄), 14.1 (CH₃, C₅).

4-bromofuran-2(5H)-one (I.15)

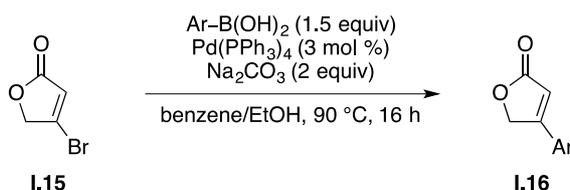


According to the literature procedure.¹⁰⁰ Oxalyl bromide (18.0 mmol, 2.3 mL, 1.2 equiv) was added dropwise to a solution of tetronic acid **I.14** (15.0 mmol, 1.5 g, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (35 mL, 0.45 M) at 0 °C and DMF (5 drops). After 1 h at 0 °C, the solution was warmed to rt and allowed to stir 2 h. The mixture was quenched with water and extracted with EtOAc (5 times). The organic layers were washed with water, saturated aqueous solution of NaHCO₃, brine and dried over MgSO₄. After filtration, the solution was concentrated *in vacuo*. The purification of residue on silica gel using a mixture of petroleum ether and EtOAc (3:7) furnished **I.15** (9.3 mmol, 1.5 g, 62%) as a brown solid. *The spectral data are in agreement with the literature report.*¹⁰⁰

Yield: 62%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.30 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H, H₄), 4.81 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H, H₂).

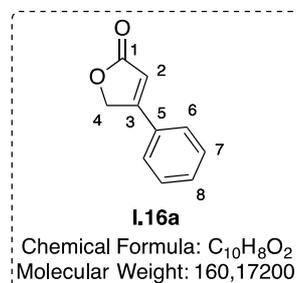
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.8 (C, C₁), 146.1 (C, C₃), 121.9 (CH, C₂), 74.9 (CH₂, C₄).



GP-2: According to the literature procedure.¹⁰¹ In a flask under argon were successively added 4-bromofuran-2(5H)-one **I.15** (3.1 mmol, 500 mg, 1 equiv), Na₂CO₃ (6.2 mmol, 654 mg, 2 equiv), Pd(PPh₃)₄ (0.091 mmol, 106 mg, 0.03 equiv) and the corresponding arylboronic acid (4.65 mmol, 1.5 equiv) followed by a mixture of benzene/EtOH (4:1, 1 M). The reaction mixture was allowed to stir at 90 °C for 16 h. The mixture was cooled to rt, quenched with water and extracted with EtOAc (3 times). The organic layers were washed with water, brine and dried over MgSO₄. After filtration, the mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was

purified by flash chromatography on silica gel to afford the corresponding 4-substituted furan-2(5*H*)-one **I.16**.

4-phenylfuran-2(5*H*)-one (**I.16a**)



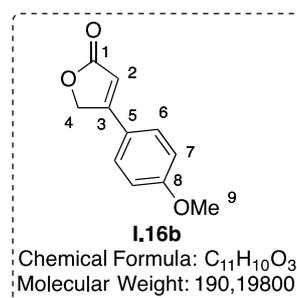
Prepared in accordance with the **GP-2**. *The spectral data are in agreement with the literature report.*¹¹⁷

Yield: 88%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.43–7.40 (m, 5H, H₆, H₇, H₈), 6.29 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, H₂), 5.13 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H, H₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 174.0 (C, C₁), 164.0 (C, C₃), 135.6 (C, C₅), (2 × CH, C₇), 128.0 (CH, C₈), 126.5 (2 × CH, C₆), 113.1 (CH, C₂), 71.1 (CH₂, C₈).

4-(4-methoxyphenyl)furan-2(5*H*)-one (**I.16b**)



Prepared in accordance with the **GP-2**. *The spectral data are in agreement with the literature report.*¹¹⁷

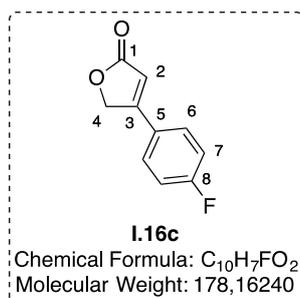
Yield: 89%.

¹¹⁷ Karak, M.; Barbosa, L. C. A.; Maltha, C. R. A.; Silva, T. M.; Boukouvoulas, J. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58* (29), 2830–2834.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H₆), 6.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H₇), 6.15 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, H₂), 5.10 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H, H₄), 3.78 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 174.4 (C, C₁), 163.6 (C, C₃), 162.4 (C, C₈), 137.5 (C, C₅), 128.2 (2 × CH, C₆), 114.7 (2 × CH, C₇), 113.5 (CH, C₂), 71.0 (CH₂, C₄), 55.5 (CH₃, C₉).

4-(4-fluorophenyl)furan-2(5H)-one (I.16c)



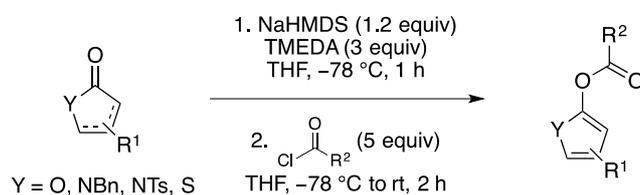
Prepared in accordance with the **GP-2**. *The spectral data are in agreement with the literature report.*¹¹⁷

Yield: 91%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.57–7.47 (m, 2H, H₆), 7.23–7.12 (m, 2H, H₇), 6.33 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, H₂), 5.20 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H, H₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 172.6 (C, C₁), 163.6 (d, *J* = 254.0 Hz, C, C₈), 162.4 (C, C₃), 127.6 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 × CH, C₆), 125.0 (d, *J* = 3.6 Hz, C, C₅), 115.6 (d, *J* = 22.2 Hz, 2 × CH, C₇), 111.9 (d, *J* = 2.2 Hz, CH, C₂), 69.9 (CH₂, C₄).

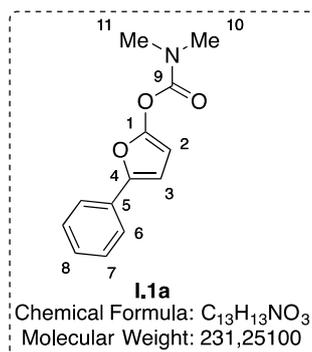
2.3. Synthesis of dienol carbamate / carbonate / ester



GP-3: *Adapting from literature procedure.*¹⁰² To a solution of anhydrous THF (0.1 M) was added NaHMDS (1.0 M in THF, 1.2 equiv) and TMEDA (3 equiv). The mixture was cooled to -78 °C and a solution of substituted lactone, lactame or 2-thiophenone (1 equiv) in anhydrous THF was slowly added. After stirring 1 h at -78 °C, the corresponding acyl chloride (5 equiv) was added and after 15 min the reaction mixture was slowly warmed to rt and stirred for

additional 2 h. NH_4Cl was added and the aqueous phase was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic phases were washed 3 times with H_2O then brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under *vacuum* to afford a crude residue, which was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/Et₂O = 19:1 to 1:1) to afford the corresponding dienol carbamate.

5-phenylfuran-2-yl dimethylcarbamate (I.1a)



Prepared in accordance with the **GP-3**.

Yield: 42%.

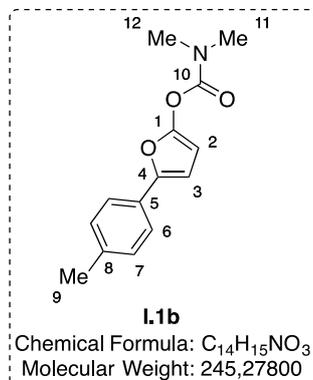
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.63–7.59 (m, 2H, H₆), 7.38–7.33 (m, 2H, H₇), 7.25–7.20 (m, 1H, H₈), 6.62 (d, J = 3.4 Hz, 1H, H₃), 5.93 (d, J = 3.4 Hz, 1H, H₂), 3.08 (s, 3H, H₁₁ or H₁₀), 3.01 (s, 3H, H₁₀ or H₁₁).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 152.5 (C, C₉), 151.4 (C, C₄), 146.8 (C, C₁), 130.5 (C, C₅), 128.6 (2 \times CH, C₇), 127.0 (CH, C₈), 123.2 (2 \times CH, C₆), 106.2 (CH, C₃), 94.6 (CH, C₂), 36.9 (CH₃, C₁₁ or C₁₀), 36.5 (CH₃, C₁₀ or C₁₁).

IR (neat): 3059, 2932, 1740, 1623, 1600, 1555, 1487, 1449, 1388, 1357, 1284, 1237, 1142, 1056, 1011, 969, 828, 757, 692 cm^{-1} .

HRMS: Calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 254.07876 found: 254.07892.

5-(*p*-tolyl)furan-2-yl dimethylcarbamate (**I.1b**)



Prepared in accordance with the **GP-3**.

Yield: 87%.

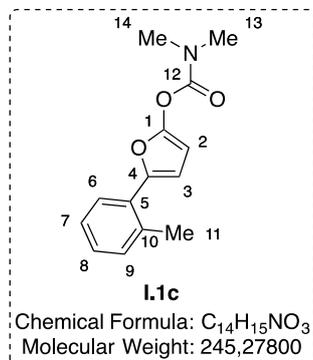
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.52–7.47 (m, 2H, H₆), 7.18–7.14 (m, 2H, H₇), 6.54 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H₃), 5.89 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H₂), 3.10 (s, 3H, H₁₂ or H₁₁), 3.02 (s, 3H, H₁₁ or H₁₂), 2.35 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 152.6 (C, C₁₀), 151.1 (C, C₄), 147.1 (C, C₁), 136.8 (C, C₈), 129.3 (2 × CH, C₇), 127.9 (C, C₅), 123.3 (2 × CH, C₆), 105.5 (CH, C₃), 94.6 (CH, C₂), 37.0 (CH₃, C₁₂ or C₁₁), 36.7 (CH₃, C₁₁ or C₁₂), 21.3 (CH₃, C₉).

IR (neat): 3026, 2924, 1741, 1624, 1557, 1500, 1447, 1388, 1357, 1285, 1237, 1143, 1052, 1011, 969, 918, 815, 774, 734, 644, 603 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₄H₁₅NO₃Na [M+Na⁺]: 268.09441 found: 268.09415.

5-(*o*-tolyl)furan-2-yl dimethylcarbamate (**I.1c**)



Prepared in accordance with the **GP-3**.

Yield: 64%.

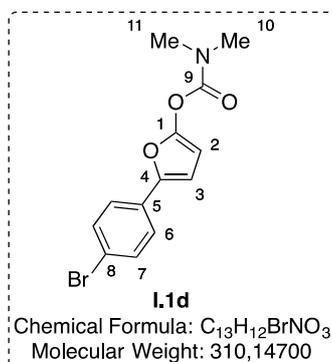
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.64 (m, 1H, H₆), 7.25 – 7.16 (m, 3H, H₇, H₈, H₉), 6.49 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H₃), 5.94 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H₂), 3.11 (s, 3H, H₁₄ or H₁₃), 3.03 (s, 3H, H₁₃ or H₁₄), 2.49 (s, 3H, H₁₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 152.6 (C, C₁₂), 151.2 (C, C₄), 146.4 (C, C₁), 134.4 (C, C₁₀), 131.1 (C, C₅), 129.9 (CH, C₉), 127.2 (CH, C₈), 126.7 (CH, C₆), 126.0 (CH, C₇), 110.1 (CH, C₃), 94.3 (CH, C₂), 37.1 (CH₃, C₁₄ or C₁₃), 36.7 (CH₃, C₁₃ or C₁₄), 21.9 (CH₃, C₁₁).

IR (neat): 2932, 1742, 1621, 1546, 1487, 1460, 1389, 1354, 1240, 1144, 1013, 972, 919, 829, 759, 720 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₄H₁₅NO₃Na [M+Na⁺]: 268.09441 found: 268.09428.

5-(4-bromophenyl)furan-2-yl dimethylcarbamate (**I.1d**)



Prepared in accordance with the **GP-3**.

Yield: 80%.

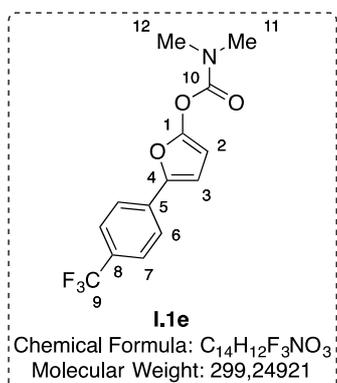
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.48–7.42 (m, 4H, H₆, H₇), 6.60 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H₃), 5.91 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H₂), 3.11 (s, 3H, H₁₁ or H₁₀), 3.03 (s, 3H, H₁₀ or H₁₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 152.5 (C, C₉), 151.7 (C, C₄), 145.9 (C, C₁), 131.8 (2 × CH, C₇), 129.5 (C, C₅), 124.8 (2 × CH, C₆), 120.8 (C, C₈), 107.0 (CH, C₃), 95.0 (CH, C₂), 37.1 (CH₃, C₁₁ or C₁₀), 36.7 (CH₃, C₁₀ or C₁₁).

IR (neat): 2933, 2361, 1743, 1622, 1572, 1548, 1480, 1388, 1356, 1238, 1146, 1073, 1008, 970, 820, 777 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₃H₁₂BrNO₃Na [M+Na⁺]: 333.98723 found: 333.98716.

5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)furan-2-yl dimethylcarbamate (**I.1e**)



Prepared in accordance with the **GP-3**.

Yield: 56%.

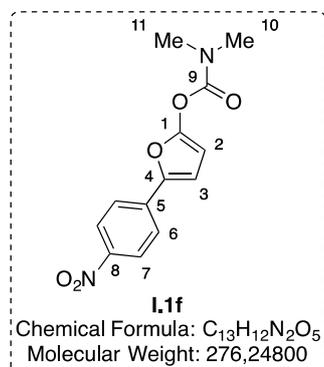
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.69–7.65 (m, 2H, H₇), 7.61–7.55 (m, 2H, H₆), 6.72 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H₃), 5.95 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H₂), 3.12 (s, 3H, H₁₂ or H₁₁), 3.04 (s, 3H, H₁₁ or H₁₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 152.3 (C, C₁₀), 152.2 (C, C₁), 145.3 (C, C₄), 133.6 (C, C₅), 128.5 (q, *J* = 32.4 Hz, C, C₈), 125.6 (q, *J* = 3.9 Hz, 2 × CH, C₇), 124.2 (q, *J* = 271.7 Hz, C, C₉), 123.1 (2 × CH, C₆), 108.4 (CH, C₃), 95.1 (CH, C₂), 37.0 (CH₃, C₁₂ or C₁₁), 36.6 (CH₃, C₁₁ or C₁₂).

IR(neat): 3142, 2931, 2361, 1742, 1609, 1555, 1497, 1390, 1361, 1322, 1241, 1145, 1110, 1070, 1018, 969, 833, 783, 739, 662 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₄H₁₂F₃NO₃Na [M+Na⁺]: 322.06615 found: 322.06631.

5-(4-nitrophenyl)furan-2-yl dimethylcarbamate (I.1f)



Prepared in accordance with the **GP-3**.

Yield: 34%.

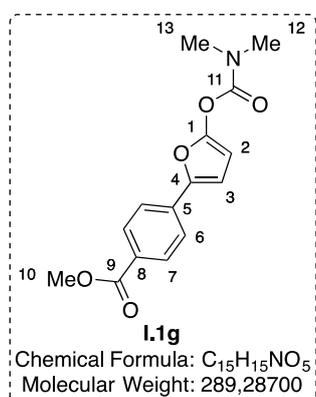
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₇), 7.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₆), 6.83 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H₃), 6.00 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H₂), 3.12 (s, 3H, H₁₁ or H₁₀), 3.03 (s, 3H, H₁₀ or H₁₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.2 (C, C₉), 152.1 (C, C₄), 146.1 (C, C₁), 144.5 (C, C₈), 136.2 (C, C₅), 124.4 (2 × CH, C₆), 123.3 (2 × CH, C₇), 110.8 (CH, C₃), 95.8 (CH, C₂), 37.2 (CH₃, C₁₁ or C₁₀), 36.8 (CH₃, C₁₀ or C₁₁).

IR (neat): 3110, 2928, 1750, 1640, 1592, 1550, 1513, 1389, 1335, 1242, 1147, 1109, 1021, 970, 853, 752 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₃H₁₂N₂O₅Na [M+Na⁺]: 299.06384 found: 299.06400.

methyl 4-(5-((dimethylcarbamoyloxy)furan-2-yl)benzoate (I.1g)



Prepared in accordance with the **GP-3**.

Yield: 47%.

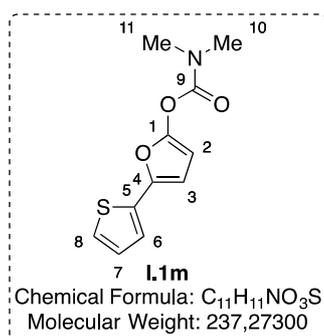
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₇), 7.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₆), 6.74 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H₃), 5.95 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H₂), 3.91 (s, 3H, H₁₀), 3.11 (s, 3H, H₁₃ or H₁₂), 3.03 (s, 3H, H₁₂ or H₁₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.9 (C, C₉), 152.3 (C, C₁₁), 145.8 (C, C₁), 134.5 (C, C₅), 130.2 (2 × CH, C₇), 128.3 (C, C₈), 122.8 (2 × CH, C₆), 108.8 (CH, C₃), 95.3 (CH, C₂), 52.2 (CH₃, C₁₀), 37.1 (CH₃, C₁₃ or C₁₂), 36.8 (CH₃, C₁₂ or C₁₃). (*C₄ was not detected*).

IR (neat): 2949, 1747, 1715, 1603, 1573, 1551, 1436, 1389, 1356, 1275, 1242, 1145, 1109, 1014, 969, 919, 857, 827, 769, 699 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₅H₁₅NO₅Na [M+Na⁺]: 312.08424 found: 312.08399.

5-(thiophen-2-yl)furan-2-yl dimethylcarbamate (**I.1m**)



Prepared in accordance with the **GP-3**.

Yield: 36%.

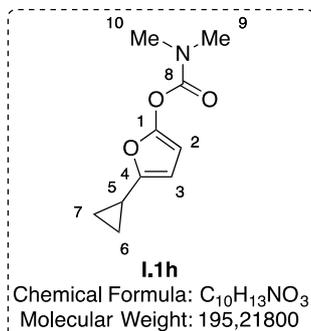
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.11–7.06 (m, 2H, H₆, H₈), 6.92 (dd, *J* = 4.8, 3.8 Hz, 1H, H₇), 6.36 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H₃), 5.80 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H₂), 3.02 (s, 3H, H₁₁ or H₁₀), 2.94 (s, 3H, H₁₀ or H₁₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 152.4 (C, C₉), 150.8 (C, C₁), 142.5 (C, C₄), 133.4 (C, C₅), 127.5 (CH, C₈), 123.6 (CH, C₇), 122.2 (CH, C₆), 106.3 (CH, C₃), 94.6 (CH, C₂), 37.0 (CH₃, C₁₁ or C₁₀), 36.6 (CH₃, C₁₀ or C₁₁).

IR (neat): 2925, 1742, 1621, 1569, 1493, 1390, 1235, 1144, 1048, 1000, 967, 845, 775, 743, 697 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₁H₁₁NO₃SNa [M+Na⁺]: 260.0352 found: 260.0347.

5-cyclopropylfuran-2-yl dimethylcarbamate (I.1h)



Prepared in accordance with the **GP-3**.

Yield: 43%.

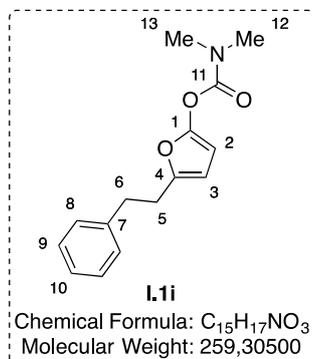
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.87 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, H₂), 5.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, H₃), 3.05 (s, 3H, H₁₀ or H₉), 2.98 (s, 3H, H₉ or H₁₀), 1.79 (m 1H, H₅), 0.82–0.77 (m, 2H, H₇, H₆), 0.71–0.67 (m, 2H, H₆, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.0 (C, C₈), 150.5 (C, C₄), 149.5 (C, C₁), 104.9 (CH, C₃), 93.0 (CH, C₂), 37.0 (CH₃, C₁₀ or C₉), 36.6 (CH₃, C₉ or C₁₀), 8.6 (CH, C₅), 6.2 (2 × CH₂, C₆, C₇).

IR (neat): 3011, 2934, 1740, 1627, 1581, 1488, 1451, 1391, 1364, 1341, 1234, 1145, 1066, 1054, 1009, 970, 954, 872, 839, 772 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₀H₁₄NO₃ [M+H⁺]: 196.09682 found: 196.09711.

5-phenethylfuran-2-yl dimethylcarbamate (I.1i)



Prepared in accordance with the **GP-3**.

Yield: 45%.

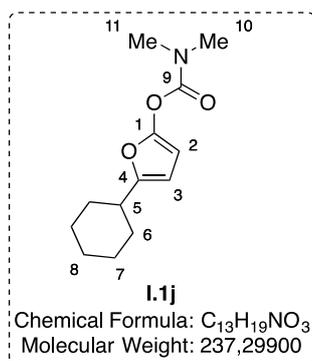
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37–7.29 (m, 2H, H₈), 7.29–7.18 (m, 3H, H₉, H₁₀), 5.95 (dt, *J* = 3.2, 0.9 Hz, 1H, H₃), 5.71 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, H₂), 3.11 (s, 3H, H₁₃ or H₁₂), 3.04 (s, 3H, H₁₂ or H₁₃), 3.00–2.94 (m, 2H, H₆), 2.92–2.85 (m, 2H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 152.9 (C, C₁₁), 150.1 (C, C₁), 148.3 (C, C₄), 141.1 (C, C₇), 128.5 (2 × CH, C₈), 128.4 (2 × CH, C₉), 126.1 (CH, C₁₀), 106.5 (CH, C₃), 92.9 (CH, C₂), 36.9 (CH₃, C₁₃ or C₁₂), 36.5 (CH₃, C₁₂ or C₁₃), 34.3 (CH₂, C₆), 30.0 (CH₂, C₅).

IR (neat): 2930, 1740, 1626, 1577, 1495, 1454, 1363, 1234, 1143, 1015, 957, 840, 775, 746, 698 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₅H₁₇NO₃Na [M+Na⁺]: 282.1101 found: 282.1097.

5-cyclohexylfuran-2-yl dimethylcarbamate (I.1j)



Prepared in accordance with the **GP-3**.

Yield: 43%.

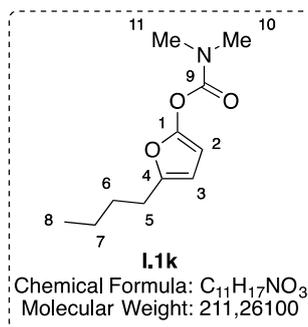
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.87 (d, *J* = 3.2, 1H, H₃), 5.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, H₂), 3.06 (s, 3H, H₁₁ or H₁₀), 2.99 (s, 3H, H₁₀ or H₁₁), 2.02–1.96 (m, 1H, H₅), 1.91–1.54 (m, 4H, H₆), 1.37–1.17 (m, 6H, H₇, H₈).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.9 (C, C₉), 153.1 (C, C₁), 149.8 (C, C₄), 103.9 (CH, C₃), 92.6 (CH, C₂), 37.1 (CH, C₅), 37.0 (CH₃, C₁₁ or C₁₀), 36.6 (CH₃, C₁₀ or C₁₁), 31.4 (2 × CH₂, C₆), 26.2 (CH₂, C₈), 26.0 (2 × CH₂, C₇).

IR (neat): 2927, 2854, 1741, 1625, 1573, 1449, 1391, 1352, 1232, 1145, 1009, 970, 952, 891, 839, 772, 747 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₃H₁₉NO₃Na [M+Na⁺]: 260.12571 found: 260.12554.

5-butylfuran-2-yl dimethylcarbamate (I.1k)



Prepared in accordance with the **GP-3**.

Yield: 53%.

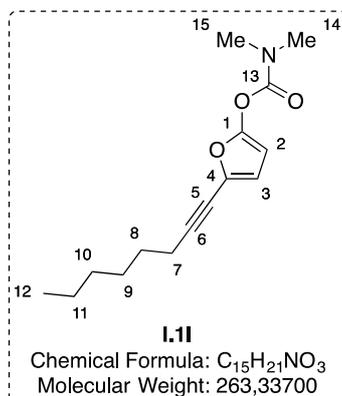
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.90 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H₃), 5.65 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H₂), 3.06 (s, 3H, H₁₁ or H₁₀), 2.99 (s, 3H, H₁₀ or H₁₁), 2.55–2.51 (m, 2H, H₅), 1.62–1.56 (m, 2H, H₆), 1.39–1.33 (m, 2H, H₇), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H₈).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.1 (C, C₉), 149.9 (C, C₁), 149.6 (C, C₄), 105.8 (CH, C₃), 92.8 (CH, C₂), 37.0 (CH₃, C₁₁ or C₁₀), 36.6 (CH₃, C₁₀ or C₁₁), 30.0 (CH₂, C₅), 27.8 (CH₂, C₆), 22.3 (CH₂, C₇), 13.9 (CH₃, C₈).

IR (neat): 2957, 2932, 1742, 1627, 1577, 1458, 1391, 1363, 1235, 1144, 1064, 1008, 971, 950, 840, 771, 747 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₁H₁₇NO₃Na [M+Na⁺]: 234.11006 found: 234.10947.

5-(oct-1-yn-1-yl)furan-2-yl dimethylcarbamate (I.1l)



Prepared in accordance with the **GP-3**.

Yield: 46%.

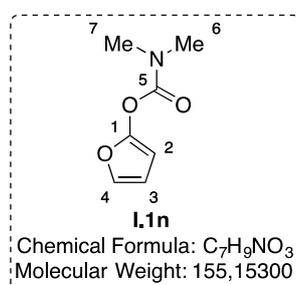
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.39 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H₃), 5.77 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H₂), 3.04 (s, 3H, H₁₅ or H₁₄), 2.98 (s, 3H, H₁₄ or H₁₅), 2.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₇), 1.60–1.51 (m, 2H, H₈), 1.45–1.37 (m, 2H, H₉), 1.36–1.20 (m, 4H, H₁₀, H₁₁), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H₁₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 152.1 (C, C₁₃), 150.6 (C, C₁), 130.7 (C, C₄), 115.3 (CH, C₃), 94.2 (C, C₅), 93.5 (CH, C₂), 70.6 (C, C₆), 36.9 (CH₃, C₁₅ or C₁₄), 36.5 (CH₃, C₁₄ or C₁₅), 31.3 (CH₂, C₁₀), 28.6 (CH₂, C₈), 28.4 (CH₂, C₉), 22.5 (CH₂, C₁₁), 19.4 (CH₂, C₇), 14.1 (CH₃, C₁₂).

IR (neat): 2929, 2858, 1747, 1614, 1548, 1389, 1352, 1236, 1194, 1065, 1007, 969, 829, 776, 743 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₅H₂₁NO₃Na [M+Na⁺]: 286.1414 found: 286.1407.

furan-2-yl dimethylcarbamate (I.1n)



Prepared in accordance with the **GP-3**.

Yield: 41%.

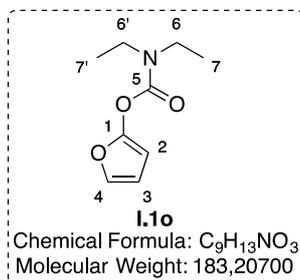
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.04 (dd, *J* = 2.2, 1.1 Hz, 1H, H₄), 6.33 (dd, *J* = 3.3, 2.2 Hz, 1H, H₃), 5.79 (dd, *J* = 3.3, 1.1 Hz, 1H, H₂), 3.07 (s, 3H, H₇ or H₆), 2.99 (s, 3H, H₆ or H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 152.7 (C, C₅), 151.8 (C, C₁), 135.7 (CH, C₄), 111.2 (CH, C₃), 92.5 (CH, C₂), 37.0 (CH₃, C₇ or C₆), 36.6 (CH₃, C₆ or C₇).

IR (neat): 2939, 1738, 1617, 1488, 1398, 1371, 1237, 1222, 1142, 1065, 998, 945, 838, 787, 718, 651, 600 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₇H₉NO₃Na [M+Na⁺]: 178.04746 found: 178.04760.

furan-2-yl diethylcarbamate (I.1o)



Prepared in accordance with the **GP-3**.

Yield: 36%.

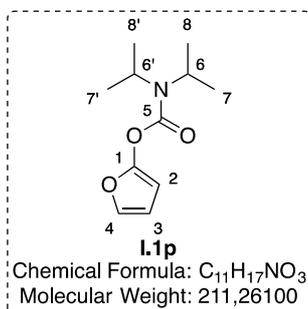
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.04 (dd, *J* = 2.3, 1.1 Hz, 1H, H₄), 6.33 (dd, *J* = 3.3, 2.1 Hz, 1H, H₃), 5.79 (dd, *J* = 3.3, 1.1 Hz, 1H, H₂), 3.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, H₆, H_{6'}), 1.24–1.17 (m, 6H, H₇, H_{7'}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 152.1 (C, C₅), 151.9 (C, C₁), 135.6 (CH, C₄), 111.2 (CH, C₃), 92.4 (CH, C₂), 42.7 (CH₂, C₆ or C_{6'}), 42.2 (CH₂, C₆ or C_{6'}), 14.1 (CH₃, C₇ or C_{7'}), 13.2 (CH₃, C₇ or C_{7'}).

IR (neat): 2978, 1734, 1617, 1515, 1474, 1420, 1380, 1272, 1238, 1214, 1143, 1067, 1036, 1008, 965, 920, 880, 785, 716, 600 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₉H₁₃NO₃Na [M+Na⁺]: 206.07876 found: 206.07882.

furan-2-yl diisopropylcarbamate (I.1p)



Prepared in accordance with the **GP-3**.

Yield: 45%.

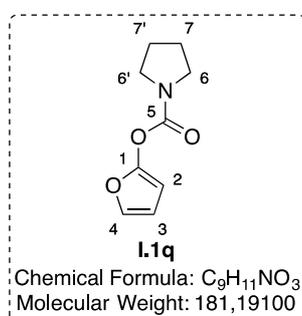
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.98 (dd, *J* = 2.2, 1.0 Hz, 1H, H₄), 6.26 (dd, *J* = 2.2, 3.2 Hz, 1H, H₃), 5.72 (dd, *J* = 3.2, 1.0 Hz, 1H, H₂), 3.98 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₆, H_{6'}), 1.29 (t, *J* = 5.8 Hz, 12H, H₇, H_{7'}, H₈, H_{8'}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 151.8 (C, C₅), 151.5 (C, C₁), 135.6 (CH, C₄), 111.1 (CH, C₃), 92.5 (CH, C₂), 47.2 (CH, C_{6'} or C₆), 46.8 (CH, C₆ or C_{6'}), 21.4 (2 × CH₃, C_{7'}, C_{8'} or C₇, C₈), 20.3 (2 × CH₃, C₇, C₈ or C_{7'}, C_{8'}).

IR (neat): 2966, 1731, 1614, 1511, 1428, 1372, 1306, 1236, 1217, 1206, 1158, 1128, 1064, 1037, 976, 937, 888, 819, 726, 601 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₁H₁₇NO₃Na [M+Na⁺]: 234.11006 found: 234.11022.

furan-2-yl pyrrolidine-1-carboxylate (I.1q)



Prepared in accordance with the **GP-3**.

Yield: 44%.

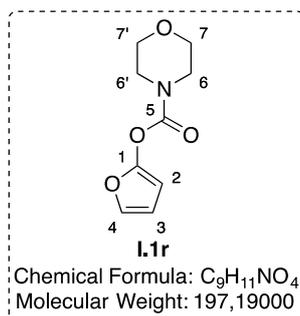
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.99 (dd, *J* = 2.1, 1.1 Hz, 1H, H₄), 6.29 (dd, *J* = 3.3, 2.1 Hz, 1H, H₃), 5.75 (dd, *J* = 3.3, 1.1 Hz, 1H, H₂), 3.46 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H, H₆, H_{6'}), 1.92–1.80 (m, 4H, H₇, H_{7'}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 151.7 (C, C₅), 150.6 (C, C₁), 135.3 (CH, C₄), 111.0 (CH, C₃), 92.1 (CH, C₂), 46.6 (CH₂, C_{6'} or C₆), 46.4 (CH₂, C₆ or C_{6'}), 25.6 (CH₂, C_{7'} or C₇), 24.7 (CH₂, C₇ or C_{7'}).

IR (neat): 2977, 2882, 1742, 1617, 1514, 1407, 1371, 1341, 1240, 1222, 1173, 1049, 1005, 944, 858, 721 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₉H₁₁NO₃Na [M+Na⁺]: 204.06311 found: 204.06315.

furan-2-yl morpholine-4-carboxylate (I.1r)



Prepared in accordance with the **GP-3**.

Yield: 70%.

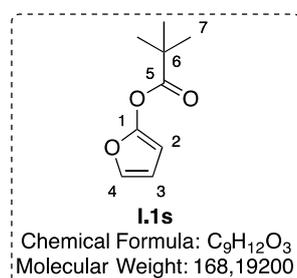
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.85 (dd, *J* = 2.2, 1.1 Hz, 1H, H₄), 6.15 (dd, *J* = 3.3, 2.2 Hz, 1H, H₃), 5.99 (dd, *J* = 3.3, 1.1 Hz, 1H, H₂), 3.18 (s, 4H, H₇, H_{7'}), 3.10 (dt, *J* = 29.5, 4.7 Hz, 4H, H₆, H_{6'}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 151.3 (C, C₅), 151.3 (C, C₁), 135.7 (CH, C₄), 111.2 (CH, C₃), 92.6 (CH, C₂), 66.4 (CH₂, C_{6'} or C₆), 66.2 (CH₂, C₆ or C_{6'}), 44.9 (CH₂, C_{7'} or C₇), 44.3 (CH₂, C₇ or C_{7'}).

IR (neat): 3675, 3128, 2987, 2926, 2859, 1747, 1617, 1510, 1427, 1377, 1277, 1228, 1207, 1116, 1038, 976, 941, 850, 828, 730, 600 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₉H₁₁NO₄Na [M+Na⁺]: 220.05803 found: 220.05799.

furan-2-yl pivalate (I.1s)



Prepared in accordance with the **GP-3**.

Yield: 38%.

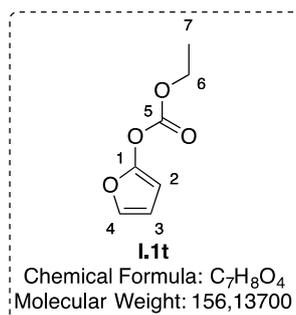
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.07 (dd, *J* = 2.2, 1.1 Hz, 1H, H₄), 6.37 (dd, *J* = 3.3, 2.1 Hz, 1H, H₃), 5.88 (dd, *J* = 3.3, 1.1 Hz, 1H, H₂), 1.36 (s, 9H, H₇).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 174.5 (C, C₅), 151.5 (C, C₁), 135.2 (CH, C₄), 111.2 (CH, C₃), 92.1 (CH, C₂), 39.2 (C, C₆), 26.9 (3 \times CH₃, C₇).

IR (neat): 2977, 1809, 1773, 1611, 1513, 1480, 1385, 1238, 1084, 1064, 1043, 951, 870, 787, 716 cm^{-1} .

HRMS: Calculated for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 191.0679 found: 191.0678.

ethyl furan-2-yl carbonate (I.1t)



Prepared in accordance with the **GP-3**.

Yield: 25%.

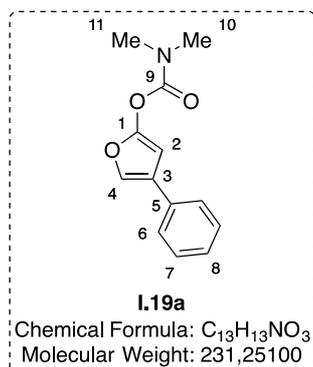
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.93 (dd, $J = 2.2, 1.1$ Hz, 1H, H₄), 6.22 (dd, $J = 3.3, 2.2$ Hz, 1H, H₃), 5.74 (dd, $J = 3.3, 1.1$ Hz, 1H, H₂), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H₆), 1.25 (d, $J = 14.3$ Hz, 3H, H₇).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 151.6 (C, C₁), 151.0 (C, C₇), 135.8 (CH, C₄), 111.1 (CH, C₃), 92.2 (CH, C₂), 65.8 (CH₂, C₆), 14.1 (CH₃, C₇).

IR (neat): 1776, 1617, 1512, 1468, 1370, 1262, 1234, 1205, 1154, 1065, 990, 977, 944, 888, 775, 723 cm^{-1} .

HRMS: Calculated for $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 179.0315 found: 179.0311.

4-phenylfuran-2-yl dimethylcarbamate (I.19a)



Prepared in accordance with the **GP-3**.

Yield: 56%.

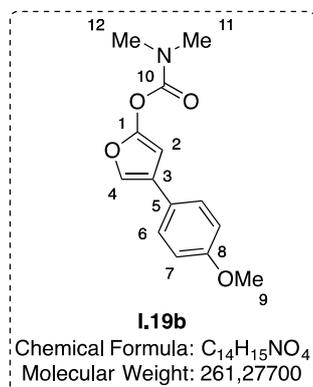
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34–7.27 (m, 2H, H₆), 7.24–7.16 (m, 3H, H₇, H₈), 7.13–7.08 (m, 1H, H₄), 6.01 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, H₂), 3.00 (s, 3H, H₁₁ or H₁₀), 2.95 (s, 3H, H₁₀ or H₁₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 152.4 (C, C₉), 152.3 (C, C₁), 132.4 (CH, C₄), 131.0 (C, C₅), 128.7 (2 × CH, C₇), 127.6 (C, C₃), 127.1 (CH, C₈), 125.6 (2 × CH, C₆), 91.8 (CH, C₂), 37.0 (CH₃, C₁₁ or C₁₀), 36.6 (CH₃, C₁₀ or C₁₁).

IR (neat): 2926, 2361, 1739, 1627, 1606, 1578, 1561, 1366, 1313, 1193, 1152, 1123, 1048, 1027, 1002, 956, 925, 840, 732 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₃H₁₃NO₃Na [M+Na⁺]: 254.0788 found: 254.0787.

4-(4-methoxyphenyl)furan-2-yl dimethylcarbamate (I.19b)



Prepared in accordance with the **GP-3**.

Yield: 57%.

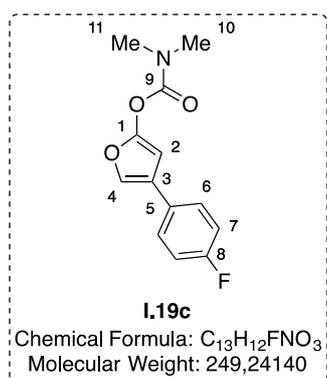
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42–7.33 (m, 2H, H₆), 7.28 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, H₄), 6.94–6.85 (m, 2H, H₇), 6.11 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, H₂), 3.82 (s, 3H, H₉), 3.09 (s, 3H, H₁₂ or H₁₁), 3.02 (s, 3H, H₁₁ or H₁₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 158.8 (C, C₈), 152.5 (C, C₁₀), 152.2 (C, C₁), 130.1 (CH, C₄), 127.3 (C, C₃), 126.8 (2 × CH, C₆), 125.1 (CH, C₂), 114.2 (2 × CH, C₇), 91.8 (CH, C₂), 55.3 (CH₃, C₉), 37.0 (CH₃, C₁₂ or C₁₁), 36.6 (CH₃, C₁₁ or C₁₂).

IR (neat): 2930, 2361, 1740, 1564, 1506, 1393, 1313, 1249, 1152, 1120, 1048, 1028, 957, 925, 908, 833, 790, 728 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₄H₁₅NO₄Na [M+Na⁺]: 284.0893 found: 284.0896.

4-(4-fluorophenyl)furan-2-yl dimethylcarbamate (**I.19c**)



Prepared in accordance with the **GP-3**.

Yield: 53%.

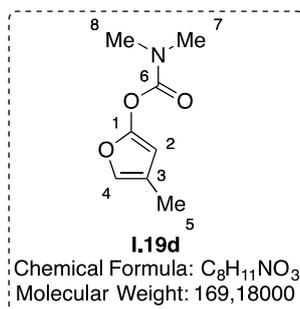
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.45–7.35 (m, 2H, H₆), 7.30 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, H₄), 7.10–6.99 (m, 2H, H₇), 6.11 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, H₂), 3.09 (s, 3H, H₁₁ or H₁₀) 3.02 (s, 3H, H₁₀ or H₁₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 162.0 (d, *J* = 246.1 Hz, C, C₈), 152.4 (C, C₉), 152.4 (C, C₁), 130.7 (d, *J* = 1.6 Hz, CH, C₄), 128.5 (d, *J* = 3.4 Hz, C, C₅), 127.2 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 × CH, C₆), 126.7 (CH, C₂), 115.7 (d, *J* = 21.6 Hz, 2 × CH, C₇), 91.8 (CH, C₂), 37.0 (CH₃, C₁₁ or C₁₀), 36.6 (CH₃, C₁₀ or C₁₁).

IR (neat): 3126, 2945, 2360, 2342, 1704, 1593, 1504, 1415, 1359, 1302, 1226, 1199, 1122, 1069, 1037, 1003, 926, 844, 819, 787, 774, 741 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₃H₁₂FNO₃Na [M+Na⁺]: 272.0693 found: 272.0690.

4-methylfuran-2-yl dimethylcarbamate (I.19d)



Prepared in accordance with the **GP-3**.

Yield: 35%.

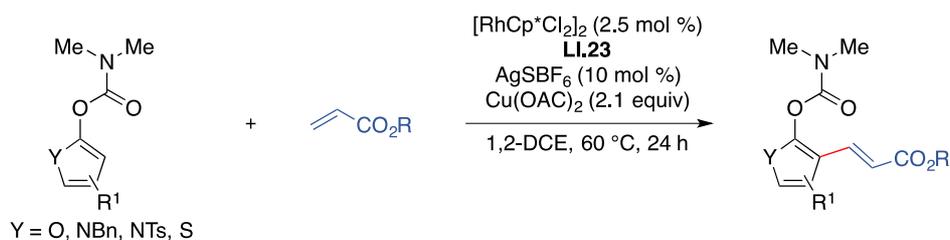
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.76 (p, *J* = 1.3 Hz, 1H, H₄), 5.60 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, H₂), 2.99 (s, 3H, H₈ or H₇), 2.92 (s, 3H, H₇ or H₈), 1.93 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 152.7 (C, C₆), 151.4 (C, C₁), 132.0 (CH, C₄), 121.5 (C, C₃), 95.0 (CH, C₂), 36.9 (CH₃, C₈ or C₇), 36.5 (CH₃, C₇ or C₈), 10.5 (CH₃, C₅).

IR (neat): 3735, 2927, 2360, 2342, 1742, 1630, 1387, 1365, 1290, 1269, 1211, 1159, 1002, 950, 913, 841, 788, 733 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₈H₁₁NO₃Na [M+Na⁺]: 192.0631 found: 192.0629.

2.4. Synthesis of C–H activation products

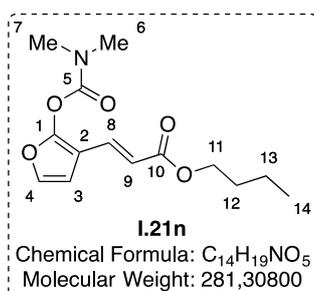


GP-4: A microwave tube (10 mL) equipped with a stirring bar was flame-dried under *vacuum* and cooled under argon. [Cp*RhCl₂]₂ (3.1 mg, 0.005 mmol, 0.025 equiv), AgSbF₆ (6.9 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv) and Cu(OAc)₂ (76.3 mg, 0.42 mmol, 2.1 equiv) were introduced into the reaction vessel. A solution of dienol carbamate (or others) (1 equiv) in dry solvent (1 mL, 0.2 M) was added followed by the corresponding olefin (287 μL, 2 mmol, 10 equiv). The reaction vessel was flushed with argon, sealed and allowed to stir at 60 °C for 24 h. The reaction mixture was cooled to rt, diluted with CH₂Cl₂ and the resulting solution was filtered through a short pad of Celite[®] and concentrated under reduced pressure. The residue was

purified by flash chromatography on silica gel (pentane/Et₂O = 1:0 to 1:1) to afford the desired product.

2.4.1. Optimization of directing group

butyl (*E*)-3-(2-((dimethylcarbamoyl)oxy)furan-3-yl)acrylate (**I.21n**)



Prepared in accordance with the **GP-4**.

Yield: 91%.

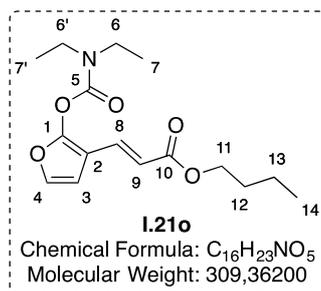
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₈), 7.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H₄), 6.54 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H₃), 6.08 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H₁₃), 4.17 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₁₁), 3.12 (s, 3H, H₇ or H₆), 3.02 (s, 3H, H₆ or H₇), 1.72–1.60 (m, 2H, H₁₂), 1.49–1.34 (m, 2H, H₁₃), 0.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₁₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.1 (C, C₁₀), 152.1 (C, C₅), 151.3 (C, C₁), 137.3 (CH, C₄), 133.0 (CH, C₈), 117.2 (CH, C₉), 108.7 (CH, C₃), 105.7 (C, C₂), 64.2 (CH₂, C₁₁), 37.1 (CH₃, C₇ or C₆), 36.7 (CH₃, C₆ or C₇), 30.8 (CH₂, C₁₂), 19.2 (CH₂, C₁₃), 13.7 (CH₃, C₁₄).

IR (neat): 2959, 1749, 1707, 1643, 1380, 1313, 1261, 1229, 1176, 1134, 1081, 1063, 1041, 980, 898, 859, 829, 741, 676, 655 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₄H₁₉NO₅Na [M+Na⁺]: 304.1155 found: 304.1145.

butyl (*E*)-3-(2-((diethylcarbamoyl)oxy)furan-3-yl)acrylate (I.21o)



Prepared in accordance with the **GP-4**.

Yield: 61%.

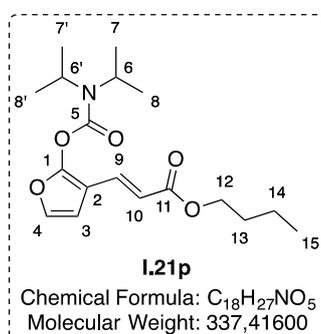
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H₈), 7.09 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H₄), 6.52 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H₃), 6.07 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₉), 4.16 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₁₁), 3.41 (dq, *J* = 26.9, 7.1 Hz, 4H, H₆, H_{6'}), 1.71–1.60 (m, 2H, H₁₂), 1.46–1.35 (m, 2H, H₁₃), 1.25 (dt, *J* = 25.4, 7.0 Hz, 6H, H₇, H_{7'}), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₁₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.1 (C, C₁₀), 151.5 (C, C₅), 151.4 (C, C₁), 137.3 (CH, C₄), 133.0 (CH, C₈), 117.2 (CH, C₉), 108.7 (CH, C₃), 105.7 (C, C₂), 64.2 (CH₂, C₁₁), 42.9 (CH₂, C_{6'} or C₆), 42.4 (CH₂, C₆ or C_{6'}), 30.8 (CH₂, C₁₂), 19.2 (CH₂, C₁₃), 14.1 (CH₃, C_{7'} or C₇), 13.7 (CH₃, C₁₄), 13.1 (CH₃, C₇ or C_{7'}).

IR (neat): 2961, 2361, 1746, 1710, 1645, 1610, 1525, 1459, 1407, 1383, 1313, 1260, 1234, 1216, 1177, 1139, 1081, 1025, 977, 948, 931, 859, 785, 742, 674, 652 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₆H₂₃NO₅Na [M+Na⁺]: 332.1468 found: 332.1492.

butyl (*E*)-3-(2-((diisopropylcarbamoyl)oxy)furan-3-yl)acrylate (I.21p)



Prepared in accordance with the **GP-4**.

Yield: 52%.

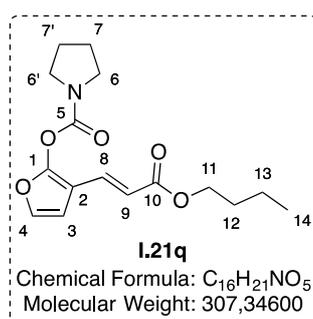
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44–7.35 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₉), 7.10 (dd, *J* = 2.3, 0.7 Hz, 1H, H₄), 6.52 (dd, *J* = 2.4, 0.5 Hz, 1H, H₃), 6.06 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₁₀), 4.15 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₁₂), 4.10 (dt, *J* = 14.3, 6.7 Hz, 2H, H₆, H_{6'}), 1.68–1.61 (m, 2H, H₁₃), 1.43–1.39 (m, 2H, H₁₄), 1.36–1.28 (m, 12H, H₇, H_{7'}, H₈, H_{8'}), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₁₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.1 (C, C₁₁), 151.5 (C, C₅), 150.8 (C, C₁), 137.3 (CH, C₄), 133.1 (CH, C₉), 117.1 (CH, C₁₀), 108.8 (CH, C₃), 105.7 (C, C₂), 64.2 (CH₂, C₁₂), 47.6 (CH, C_{6'} or C₆), 47.2 (CH, C₆ or C_{6'}), 30.8 (CH₂, C₁₃), 21.3 (2 × CH₃, C_{7'}, C_{8'} or C₇, C₈), 20.2 (2 × CH₃, C₇, C₈ or C_{7'}, C_{8'}), 19.2 (CH₂, C₁₄), 13.7 (CH₃, C₁₅).

IR (neat): 2961, 2361, 2341, 1737, 1711, 1645, 1525, 1417, 1304, 1268, 1232, 1206, 1176, 1139, 1082, 1037, 978, 957, 912, 861, 732 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₈H₂₇NO₅Na [M+Na⁺]: 360.1781 found: 360.1778.

(E)-3-(3-butoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)furan-2-yl pyrrolidine-1-carboxylate (I.21q)



Prepared in accordance with the **GP-4**.

Yield: 71%.

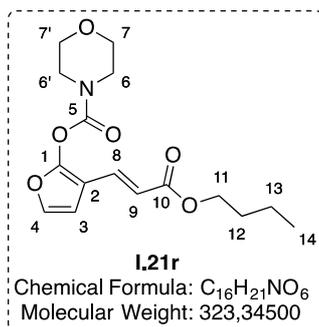
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₈), 7.09 (dd, *J* = 2.4, 0.7 Hz, 1H, H₄), 6.52 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H₃), 6.07 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₉), 4.16 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₁₁), 3.58 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H_{6'} or H₆), 3.47 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₆ or H_{6'}), 2.03–1.89 (m, 4H, H₇, H_{7'}), 1.69–1.61 (m, 2H, H₁₂), 1.45–1.36 (m, 2H, H₁₃), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₁₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.2 (C, C₁₀), 151.4 (C, C₁), 150.2 (C, C₅), 137.2 (CH, C₄), 133.2 (CH, C₈), 117.1 (CH, C₉), 108.7 (CH, C₃), 105.6 (C, C₂), 64.2 (CH₂, C₁₁), 46.9 (CH₂, C_{6'} or C₆), 46.8 (CH₂, C₆ or C_{6'}), 30.8 (CH₂, C₁₂), 25.7 (CH₂, C_{7'} or C₇), 24.9 (CH₂, C₇ or C_{7'}), 19.2 (CH₂, C₁₃), 13.7 (CH₃, C₁₄).

IR (neat): 2959, 2876, 2363, 1753, 1708, 1644, 1525, 1462, 1436, 1381, 1312, 1276, 1227, 1172, 1140, 1083, 1035, 998, 964, 913, 897, 856, 813, 742, 664, 642 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₆H₂₁NO₅Na [M+Na⁺]: 330.1312 found: 330.1323.

(E)-3-(3-butoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)furan-2-yl morpholine-4-carboxylate (I.21r)



Prepared in accordance with the **GP-4**.

Yield: 70%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₈), 7.10 (dd, *J* = 2.4, 0.7 Hz, 1H, H₄), 6.53 (dd, *J* = 2.4, 0.6 Hz, 1H, H₃), 6.07 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H₉), 4.16 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₁₁), 3.79–3.71 (m, 4H, H₇, H_{7'}), 3.71–3.63 (m, 2H, H_{6'} or H₆), 3.59–3.51 (m, 2H, H₆ or H_{6'}), 1.71–1.59 (m, 2H, H₁₂), 1.47–1.33 (m, 2H, H₁₃), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₁₄).

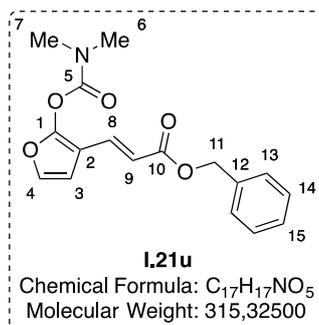
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.1 (C, C₁₀), 151.0 (C, C₈), 150.9 (C, C₁), 137.5 (CH, C₄), 132.7 (CH, C₈), 117.5 (CH, C₉), 108.9 (CH, C₃), 105.9 (C, C₂), 66.4 (CH₂, C_{7'} or C₇), 66.3 (CH₂, C₇ or C_{7'}), 64.3 (CH₂, C₁₁), 45.2 (CH₂, C_{6'} or C₆), 44.6 (CH₂, C₆ or C_{6'}), 30.8 (CH₂, C₁₂), 19.2 (CH₂, C₁₃), 13.7 (CH₃, C₁₄).

IR (neat): 2960, 1746, 1707, 1644, 1439, 1403, 1314, 1271, 1212, 1175, 1140, 1116, 1082, 1050, 1030, 974, 919, 896, 854, 734, 654 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₆H₂₁NO₆Na [M+Na⁺]: 346.1261 found: 346.1258.

2.4.2. Scope of acrylates

benzyl (E)-3-(2-((dimethylcarbamoyl)oxy)furan-3-yl)acrylate (I.21u)



Prepared in accordance with the **GP-4**.

Yield: 50%.

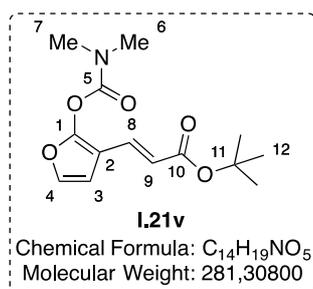
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38 (dt, *J* = 15.8, 0.7 Hz, 1H, H₈), 7.33–7.20 (m, 5H, H₁₃, H₁₄, H₁₅), 7.00 (dd, *J* = 2.4, 0.7 Hz, 1H, H₄), 6.43 (dd, *J* = 2.4, 0.6 Hz, 1H, H₃), 6.05 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₉), 5.13 (s, 2H, H₁₁), 3.01 (s, 3H, H₇ or H₆), 2.92 (s, 3H, H₆ or H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.9 (C, C₁₀), 152.1 (C, C₅), 151.5 (C, C₁), 137.4 (CH, C₄), 136.2 (C, C₁₂), 133.7 (CH, C₈), 128.6 (2 × CH, C₁₄), 128.3 (2 × CH, C₁₃), 128.2 (CH, C₁₅), 116.8 (CH, C₉), 108.8 (CH, C₃), 105.8 (C, C₂), 66.2 (CH₂, C₁₁), 37.1 (CH₃, C₇ or C₆), 36.7 (CH₃, C₆ or C₇).

IR (neat): 1749, 1708, 1643, 1497, 1455, 1379, 1312, 1262, 1230, 1168, 1135, 1081, 981, 909, 727, 697, 655 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₇H₁₇NO₅Na [M+Na⁺]: 338.0999 found: 338.0994.

***tert*-butyl (*E*)-3-(2-((dimethylcarbamoyl)oxy)furan-3-yl)acrylate (I.21v)**



Prepared in accordance with the **GP-4**.

Yield: 73%.

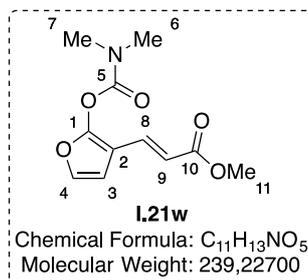
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.31 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₈), 7.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H₄), 6.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H₃), 6.00 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₉), 3.09 (s, 3H, H₇ or H₆), 3.00 (s, 3H, H₆ or H₇), 1.49 (s, 9H, H₁₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.4 (C, C₁₀), 152.2 (C, C₅), 151.1 (C, C₁), 137.2 (CH, C₄), 132.0 (CH, C₈), 119.0 (CH, C₉), 108.8 (CH, C₃), 105.7 (C, C₂), 80.3 (C, C₁₁), 37.1 (CH₃, C₇ or C₆), 36.7 (CH₃, C₆ or C₇), 28.2 (3 × CH₃, C₁₂).

IR (neat): 2930, 1750, 1703, 1644, 1368, 1319, 1260, 1234, 1132, 1080, 980, 900, 858, 831, 819, 742, 674, 653 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₄H₁₉NO₅Na [M+Na⁺]: 304.1155 found: 304.1159.

methyl (*E*)-3-(2-((dimethylcarbamoyl)oxy)furan-3-yl)acrylate (I.21w)



Prepared in accordance with the **GP-4**.

Yield: 90%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.39 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H₈), 7.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H₄), 6.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H₃), 6.06 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H₉), 3.74 (s, 3H, H₁₁), 3.10 (s, 3H, H₇ or H₆), 3.00 (s, 3H, H₆ or H₇).

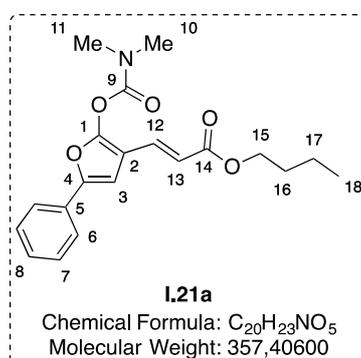
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.5 (C, C₁₀), 152.1 (C, C₅), 151.4 (C, C₁), 137.4 (CH, C₄), 133.3 (CH, C₈), 116.8 (CH, C₉), 108.8 (CH, C₃), 105.8 (C, C₂), 51.6 (CH₃, C₁₁), 37.2 (CH₃, C₇ or C₆), 36.8 (CH₃, C₆ or C₇).

IR (neat): 2951, 1750, 1714, 1645, 1609, 1435, 1382, 1318, 1265, 1231, 1138, 1082, 983, 893, 859, 742, 678, 656 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₁H₁₃NO₅ [M+Na⁺]: 262.06859 found: 262.06860.

2.4.3. Scope of dienol carbamates

butyl (*E*)-3-(2-((dimethylcarbamoyl)oxy)-5-phenylfuran-3-yl)acrylate (I.21a)



Prepared in accordance with the **GP-4**.

Yield: 77%.

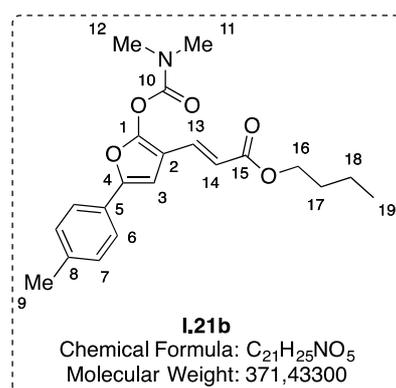
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.53–7.48 (m, 1H, H₁₂), 7.33–7.25 (m, 2H, H₆), 7.20–7.16 (m, 3H, H₇, H₈), 6.67 (s, 1H, H₃), 6.05 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₁₃), 4.10 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₁₅), 3.06 (s, 3H, H₁₁ or H₁₀), 2.95 (s, 3H, H₁₀ or H₁₁), 1.62–1.55 (m, 2H, H₁₆), 1.37–1.30 (m, 2H, H₁₇), 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₁₈).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.3 (C, C₁₄), 152.2 (C, C₉), 150.9 (C, C₄), 148.6 (C, C₁), 133.0 (CH, C₁₂), 129.6 (C, C₅), 128.8 (2 × CH, C₇), 128.0 (CH, C₈), 123.7 (2 × CH, C₆), 117.4 (CH, C₃), 108.0 (CH, C₁₃), 103.1 (C, C₂), 64.4 (CH₂, C₁₅), 37.3 (CH₃, C₁₁ or C₁₀), 36.9 (CH₃, C₁₀ or C₁₁), 30.9 (CH₂, C₁₆), 19.3 (CH₂, C₁₇), 13.9 (CH₃, C₁₈).

IR (neat): 2960, 2933, 2874, 1757, 1717, 1644, 1598, 1450, 1382, 1307, 1242, 1176, 1140, 1063, 1022, 983, 860, 762, 698 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₂₀H₂₄NO₅ [M+H⁺]: 358.16490 found: 358.16507.

butyl (*E*)-3-(2-((dimethylcarbamoyl)oxy)-5-(*p*-tolyl)furan-3-yl)acrylate (I.21b**)**



Prepared in accordance with the **GP-4**.

Yield: 65%.

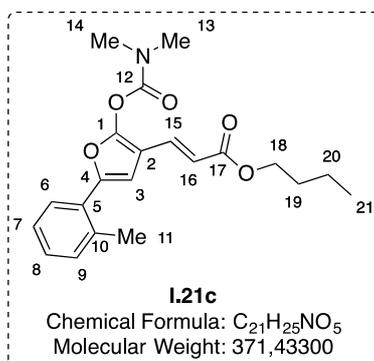
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.49 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H₆), 7.43 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₁₃), 7.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H₇), 6.69 (s, 1H, H₃), 6.13 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₁₄), 4.18 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₁₆), 3.15 (s, 3H, H₁₂ or H₁₁), 3.05 (s, 3H, H₁₁ or H₁₂), 2.35 (s, 3H, H₉), 1.70–1.64 (m, 2H, H₁₇), 1.46–1.39 (m, 2H, H₁₈), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₁₉).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.3 (C, C₁₅), 152.3 (C, C₁₀), 150.7 (C, C₄), 148.9 (C, C₁), 137.9 (C, C₈), 133.1 (CH, C₁₃), 129.5 (2 × CH, C₇), 127.0 (C, C₅), 123.7 (2 × CH, C₆), 117.3 (CH, C₃), 107.9 (CH, C₁₄), 102.3 (C, C₂), 64.4 (CH₂, C₁₆), 37.3 (CH₃, C₁₂ or C₁₁), 36.9 (CH₃, C₁₁ or C₁₂), 30.9 (CH₂, C₁₇), 21.4 (CH₃, C₉), 19.3 (CH₂, C₁₈), 13.9 (CH₃, C₁₉).

IR (neat): 2958,2873, 2361, 2342, 1753, 1709, 1644, 1586, 1504, 1457, 1379, 1305, 1240, 1173, 1136, 1064, 1042, 982, 925, 818, 742, 689 cm^{-1} .

HRMS: Calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_5$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 372.18055 found: 372.18064.

butyl (*E*)-3-(2-((dimethylcarbamoyl)oxy)-5-(*o*-tolyl)furan-3-yl)acrylate (I.21c**)**



Prepared in accordance with the **GP-4**.

Yield: 67%.

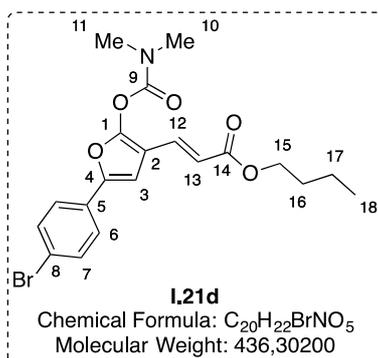
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.64–7.58 (m, 1H, H₆), 7.43 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H₁₅), 7.23–7.18 (m, 3H, H₇, H₈, H₉), 6.63 (s, 1H, H₃), 6.15 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H₁₆), 4.19 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H₁₈), 3.15 (s, 3H, H₁₄ or H₁₃), 3.04 (s, 3H, H₁₃ or H₁₄), 2.48 (s, 3H, H₁₁), 1.71–1.64 (m, 2H, H₁₉), 1.45–1.40 (m, 2H, H₂₀), 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H₂₁).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 167.3 (C, C₁₇), 152.2 (C, C₁₂), 150.8 (C, C₄), 148.3 (C, C₁), 134.9 (C, C₁₀), 133.1 (CH, C₁₅), 131.2 (CH, C₉), 128.9 (CH, C₈), 128.0 (CH, C₆), 127.1 (C, C₅), 126.1 (CH, C₇), 117.2 (CH, C₃), 107.5 (CH, C₁₆), 106.9 (C, C₂), 64.4 (CH₂, C₁₈), 37.2 (CH₃, C₁₄ or C₁₃), 36.9 (CH₃, C₁₃ or C₁₄), 30.9 (CH₂, C₁₉), 21.8 (CH₃, H₁₁), 19.3 (CH₂, C₂₀), 13.8 (CH₃, C₂₁).

IR (neat): 3064, 2958, 2873, 2360, 2342, 1752, 1708, 1644, 1459, 1378, 1308, 1258, 1235, 1173, 1134, 1063, 1026, 980, 924, 859, 826, 759, 720, 692, 652 cm^{-1} .

HRMS: Calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 394.16249 found: 394.16249.

butyl (*E*)-3-(5-(4-bromophenyl)-2-((dimethylcarbamoyl)oxy)furan-3-yl)acrylate (I.21d)



Prepared in accordance with the **GP-4**.

Yield: 92%.

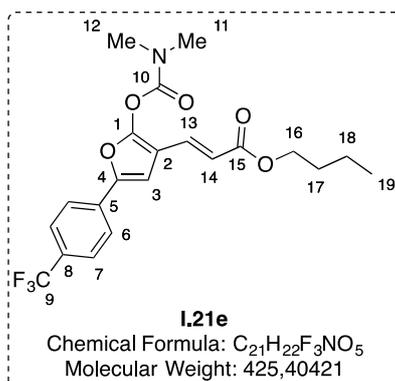
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.50–7.42 (m, 4H, H₆, H₇), 7.33 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₁₂), 6.74 (s, 1H, H₃), 6.11 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₁₃), 4.17 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₁₅), 3.13 (s, 3H, H₁₁ or H₁₀), 3.03 (s, 3H, H₁₀ or H₁₁), 1.68–1.62 (m, 2H, H₁₆), 1.44–1.38 (m, 2H, H₁₇), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₁₈).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.1 (C, C₁₄), 152.0 (C, C₉), 151.0 (C, C₄), 147.5 (C, C₁), 132.7 (CH, C₁₂), 131.9 (2 × CH, C₆), 128.5 (C, C₈), 125.1 (2 × CH, C₇), 121.7 (C, C₂), 117.6 (CH, C₃), 108.1 (CH, C₁₃), 103.7 (C, C₅), 64.4 (CH₂, C₁₅), 37.2 (CH₃, C₁₁ or C₁₀), 36.8 (CH₃, C₁₀ or C₁₁), 30.8 (CH₂, C₁₆), 19.2 (CH₂, C₁₇), 13.8 (CH₃, C₁₈).

IR (neat): 2958, 2361, 1751, 1707, 1644, 1481, 1378, 1313, 1301, 1267, 1239, 1174, 1135, 1071, 980, 910, 859, 823, 802, 730, 678 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₂₀H₂₃BrNO₅ [M+H⁺]: 437.07877 found: 437.07902.

butyl (*E*)-3-(2-((dimethylcarbamoyl)oxy)-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)furan-3-yl)acrylate (I.21e)



Prepared in accordance with the **GP-4**.

Yield: 91%.

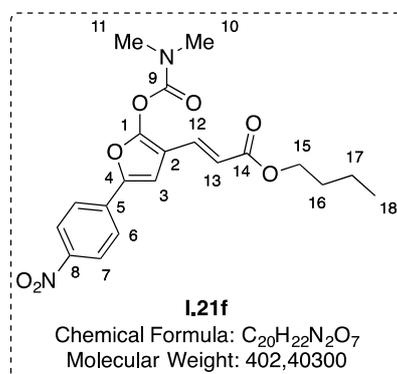
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₆), 7.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₇), 7.39 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H₁₃), 6.87 (s, 1H, H₃), 6.15 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H₁₄), 4.18 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₁₆), 3.15 (s, 3H, H₁₂ or H₁₁), 3.04 (s, 3H, H₁₁ or H₁₂), 1.70–1.62 (m, 2H, H₁₇), 1.44–1.38 (m, 2H, H₁₈), 0.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₁₉).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.0 (C, C₁₅), 151.9 (C, C₁₀), 151.4 (C, C₄), 146.9 (C, C₁), 132.7 (C, C₅), 132.4 (CH, C₁₃), 129.4 (q, *J* = 32.7 Hz, C, C₈), 125.7 (q, *J* = 3.8 Hz, 2 × CH, C₇), 124.0 (q, *J* = 272.1 Hz, C, C₉), 123.6 (2 × CH, C₆), 122.7 (C, C₂), 117.9 (CH, C₃), 108.2 (CH, C₁₄), 64.4 (CH₂, C₁₆), 37.2 (CH₃, C₁₂ or C₁₁), 36.8 (CH₃, C₁₁ or C₁₂), 30.8 (CH₂, C₁₇), 19.2 (CH₂, C₁₈), 13.7 (CH₂, C₁₉).

IR (neat): 2961, 2875, 1753, 1709, 1645, 1619, 1567, 1497, 1567, 1497, 1460, 1380, 1322, 1267, 1240, 1166, 1120, 1068, 1015, 980, 910, 843, 826, 731, 674, 664, 648 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₂₁H₂₂F₃NO₅Na [M+Na⁺]: 448.13423 found: 448.13433.

butyl (*E*)-3-(2-((dimethylcarbamoyl)oxy)-5-(4-nitrophenyl)furan-3-yl)acrylate (I.21f**)**



Prepared in accordance with the **GP-4**.

Yield: 92%.

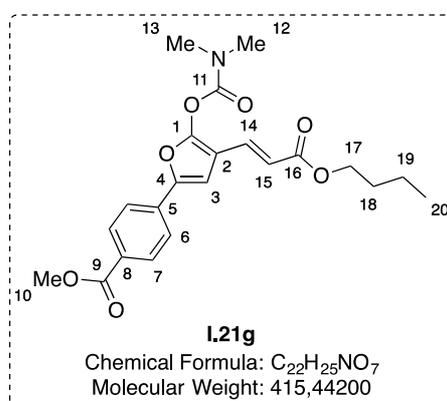
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H₇), 7.67 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H₆), 7.38 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H₁₂), 6.97 (s, 1H, H₃), 6.14 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H₁₃), 4.17 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₁₅), 3.15 (s, 3H, H₁₁ or H₁₀), 3.05 (s, 3H, H₁₀ or H₁₁), 1.68–1.62 (m, 2H, H₁₆), 1.42–1.38 (m, 2H, H₁₇), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₁₈).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.9 (C, C₁₄), 152.1 (C, C₉), 151.7 (C, C₄), 146.7 (C, C₁), 146.1 (C, C₈), 135.2 (CH, C₁₂), 132.1 (C, C₅), 124.3 (2 × CH, C₇), 123.8 (2 × CH, C₆), 118.4 (CH, C₃), 108.7 (CH, C₁₃), 107.2 (C, C₂), 64.5 (CH₂, C₁₅), 37.3 (CH₃, C₁₁ or C₁₀), 36.9 (CH₃, C₁₀ or C₁₁), 30.8 (CH₂, C₁₆), 19.2 (CH₂, C₁₇), 13.8 (CH₃, C₁₈).

IR (neat): 3118, 2961, 2874, 1751, 1704, 1644, 1594, 1564, 1508, 1465, 1378, 1336, 1272, 1136, 1066, 1045, 974, 926, 857, 820, 753, 693, 660 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₂₀H₂₃N₂O₇ [M+H⁺]: 403.14998 found: 403.14992.

methyl (*E*)-4-(4-(3-butoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-5-((dimethylcarbamoyl)oxy)furan-2-yl)benzoate (I.21g)



Prepared in accordance with the **GP-4**.

Yield: 93%.

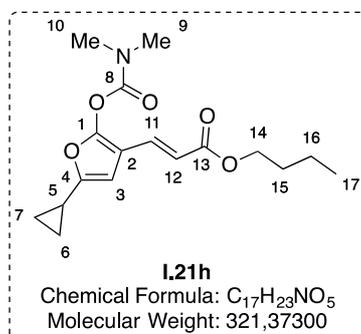
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₇), 7.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₆), 7.40 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H₁₄), 6.89 (s, 1H, H₃), 6.14 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₁₅), 4.17 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₁₇), 3.90 (s, 3H, H₁₀), 3.15 (s, 3H, H₁₃ or H₁₂), 3.04 (s, 3H, H₁₂ or H₁₃), 1.69–1.62 (m, 2H, H₁₈), 1.44–1.38 (m, 2H, H₁₉), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₂₀).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.1 (C, C₁₆), 166.7 (C, C₉), 152.0 (C, C₁₁), 151.5 (C, C₄), 147.5 (C, C₁), 133.5 (CH, C₁₄), 132.6 (C, C₈), 130.1 (2 × CH, C₇), 129.1 (C, C₅), 123.3 (2 × CH, C₆), 117.9 (CH, C₃), 108.3 (C, C₁₅), 105.4 (C, C₂), 64.5 (CH₂, C₁₇), 52.2 (CH₃, C₁₀), 37.3 (CH₃, C₁₃ or C₁₂), 36.9 (CH₃, C₁₂ or C₁₃), 30.8 (CH₂, C₁₈), 19.3 (CH₃, C₁₉), 13.8 (CH₃, C₂₀).

IR (neat): 2956, 2874, 1753, 1711, 1644, 1604, 1581, 1435, 1379, 1273, 1175, 1135, 1109, 1064, 1043, 1016, 979, 916, 858, 823, 770, 731, 698, 679, 648 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₂₂H₂₅NO₇Na [M+Na⁺]: 438.15232 found: 438.15214.

butyl (*E*)-3-(5-cyclopropyl-2-((dimethylcarbamoyl)oxy)furan-3-yl)acrylate (I.21h)



Prepared in accordance with the **GP-4**.

Yield: 65%.

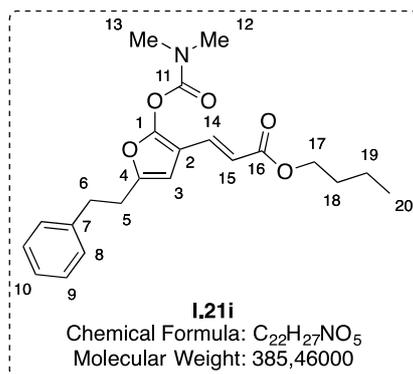
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.33 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₁₁), 6.06 (s, 1H, H₃), 5.97 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₁₂), 4.14 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₁₄), 3.08 (s, 3H, H₁₀ or H₉), 2.99 (s, 3H, H₉ or H₁₀), 1.80–1.75 (m, 1H, H₅), 1.66–1.61 (m, 2H, H₁₅), 1.41–1.36 (m, 2H, H₁₆), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₁₇), 0.85–0.81 (m, 2H, H₇, H₆), 0.74–0.70 (m, 2H, H₆, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.4 (C, C₁₃), 152.4 (C, C₈), 152.4 (C, C₄), 149.5 (C, C₁), 133.3 (CH, C₁₁), 116.5 (CH, C₁₂), 106.5 (CH, C₃), 102.2 (C, C₂), 64.2 (CH₂, C₁₄), 37.1 (CH₃, C₁₀ or C₉), 36.8 (CH₃, C₉ or C₁₀), 30.9 (CH₂, C₁₅), 19.2 (CH₂, C₁₆), 13.8 (CH₃, C₁₇), 8.6 (CH, C₅), 6.4 (2 × CH₂, C₆, C₇).

IR (neat): 2959, 2874, 1751, 1708, 1643, 1593, 1457, 1378, 1304, 1252, 1233, 1173, 1134, 1062, 1025, 982, 954, 856, 826, 741, 693, 652 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₇H₂₄NO₅ [M+H⁺]: 322.16490 found: 322.16509.

butyl (*E*)-3-(2-((dimethylcarbamoyl)oxy)-5-phenethylfuran-3-yl)acrylate (I.21i)



Prepared in accordance with the **GP-4**.

Yield: 78%.

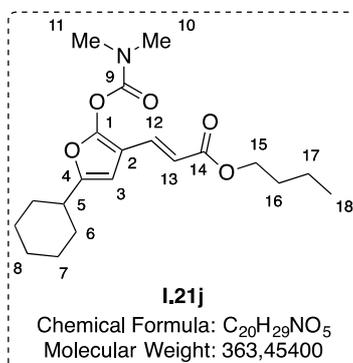
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₁₄), 7.37–7.32 (m, 2H, H₈), 7.28–7.21 (m, 3H, H₉, H₁₀), 6.17 (s, 1H, H₃), 6.05 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₁₅), 4.23 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₁₇), 3.18 (s, 3H, H₁₃ or H₁₂), 3.09 (s, 3H, H₁₂ or H₁₃), 3.02–2.97 (m, 2H, H₆), 2.94–2.88 (m, 2H, H₅), 1.75–1.68 (m, 2H, H₁₈), 1.51–1.44 (m, 2H, H₁₉), 1.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₂₀).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.3 (C, C₁₆), 152.4 (C, C₁₁), 150.3 (C, C₄), 150.0 (C, C₇), 140.7 (C, C₁), 133.3 (CH, C₁₄), 128.5 (2 × CH, C₈), 128.4 (2 × CH, C₉), 126.3 (CH, C₁₀), 116.7 (CH, C₁₅), 106.4 (CH, C₃), 104.1 (C, C₂), 64.3 (CH₂, C₁₇), 37.2 (CH₃, C₁₃ or C₁₂), 36.8 (CH₃, C₁₂ or C₁₃), 33.8 (CH₂, C₆), 30.8 (CH₂, C₁₈), 30.0 (CH₂, C₅), 19.2 (CH₂, C₁₉), 13.8 (CH₃, C₂₀).

IR (neat): 2959, 2873, 2360, 2341, 2253, 1751, 1706, 1644, 1591, 1382, 1308, 1258, 1224, 1176, 1136, 1064, 977, 908, 859, 829, 728, 699, 648 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₂₂H₂₈NO₅ [M+H⁺]: 386.19620 found: 386.19651.

butyl (*E*)-3-(5-cyclohexyl-2-((dimethylcarbamoyl)oxy)furan-3-yl)acrylate (I.21j)



Prepared in accordance with the **GP-4**.

Yield: 91%.

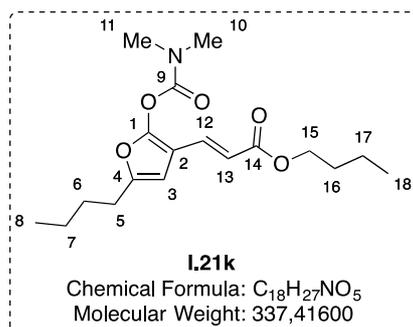
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.31 (d, *J* = 15.8, 1H, H₁₂), 6.02–5.99 (m, 1H, H₃), 5.94 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₁₃), 4.09 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₁₅), 3.04 (s, 3H, H₁₁ or H₁₀), 2.94 (s, 3H, H₁₀ or H₁₁), 1.96–1.89 (m, 1H, H₅), 1.74–1.67 (m, 2H, H₁₆), 1.63–1.52 (m, 4H, H₆), 1.40–1.14 (m, 8H, H₇, H₈, H₁₇), 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₁₈).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.4 (C, C₁₄), 155.6 (C, C₉), 152.3 (C, C₄), 149.7 (C, C₁), 133.5 (CH, C₁₂), 116.3 (CH, C₁₃), 106.0 (CH, C₃), 101.4 (C, C₂), 64.1 (CH₂, C₁₅), 37.1 (CH₃, C₁₁ or C₁₀), 36.9 (CH₃, C₁₀ or C₁₁), 36.7 (CH, C₅), 30.9 (2 × CH₂, C₆), 30.8 (CH₂, C₁₆), 26.0 (CH₂, C₈), 25.7 (2 × CH₂, C₇), 19.2 (CH₂, C₁₇), 13.7 (CH₃, C₁₈).

IR (neat): 2930, 2855, 2361, 1751, 1707, 1643, 1450, 1381, 1301, 1256, 1236, 1136, 1063, 984, 913, 829, 799, 730, 649 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₂₀H₂₉NO₅Na [M+Na]: 386.1938 found: 386.1933.

butyl (*E*)-3-(5-butyl-2-((dimethylcarbamoyl)oxy)furan-3-yl)acrylate (I.21k)



Prepared in accordance with the **GP-4**.

Yield: 82%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.36 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₁₂), 6.10 (s, 1H, H₃), 5.99 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₁₃), 4.15 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₁₅), 3.10 (s, 3H, H₁₁ or H₁₀), 3.00 (s, 3H, H₁₀, H₁₁), 2.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₅), 1.66–1.56 (m, 4H, H₆, H₁₆), 1.42–1.32 (m, 4H, H₇, H₁₇), 0.92 (m, 6H, H₈, H₁₈).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.4 (C, C₁₄), 152.4 (C, C₉), 151.5 (C, C₁), 149.9 (C, C₄), 133.5 (CH, C₁₂), 116.5 (CH, C₁₃), 106.3 (CH, C₃), 103.4 (C, C₂), 64.2 (CH₂, C₁₅), 37.2 (CH₃, C₁₁ or C₁₀), 36.8 (CH₃, C₁₀ or C₁₁), 30.9 (CH₂, C₁₆), 29.6 (CH₂, C₅), 27.7 (CH₂, C₆), 22.2 (CH₂, C₇), 19.3 (CH₂, C₁₇), 13.8 (2 × CH₃, C₈, C₁₈).

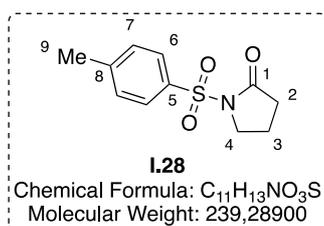
IR (neat): 2959, 2933, 2874, 1751, 1707, 1644, 1591, 1465, 1381, 1305, 1259, 1227, 1175, 1136, 1107, 1063, 1025, 978, 911, 858, 829, 729, 648 cm^{-1} .

HRMS: Calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 360.17814 found: 360.17697.

2.5. Others heterocycles: lactames and thiophene

2.5.1. Synthesis of starting materials

1-tosylpyrrolidin-2-one (**I.28**)



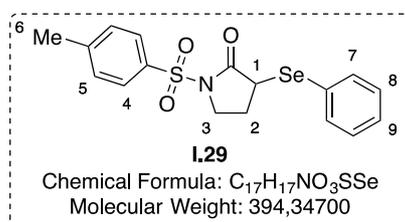
*Adapting from literature procedure.*¹⁰⁸ To a solution of NaH (18.7 mmol, 750 mg, 1.1 equiv) in dry Et₂O (85 mL, 0.2 M) cooled to 0 °C, 2-pyrrolidone **I.27** was added (17 mmol, 1.35 mL, 1 equiv) under argon atmosphere. The reaction was allowed to stir at the same temperature for 1 h, then TsCl (18.7 mmol, 3.6 g, 1.1 equiv) was added in one portion and the reaction mixture was allowed to warm to rt and the stirring is maintaining for 16 h. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl. The mixture was extracted with EtOAc (3 times). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtrated and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/EtOAc = 7:3) to afforded the title compound **I.28** (3.4 g, 50%). *The spectral data are consistent with the literature.*¹⁰⁸

Yield: 50%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.87 (d, J = 7.5 Hz, 2H, H₆), 7.27 (d, J = 8 Hz, 2H, H₇), 3.83 (t, J = 4.0 Hz, 2H, H₄), 2.37 (t, J = 8.1 Hz, 2H, H₂), 2.36 (s, 3H, H₉), 2.01 (m, 2H, H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.4 (C, C₁), 145.2 (C, C₈), 135.1 (C, C₅), 129.7 (2 × CH, C₇), 128.1 (2 × CH, C₆), 47.3 (CH₂, C₄), 32.2 (CH₂, C₂), 21.7 (CH₃, C₉), 18.2 (CH₂, C₃).

3-(phenylselanyl)-1-tosylpyrrolidin-2-one (I.29)



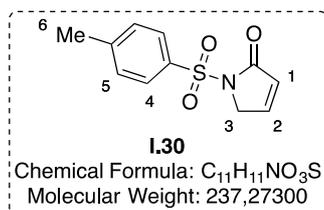
According from literature procedure.¹⁰⁸ To a flame-dried flask charged with *i*Pr₂NEt (11.6 mmol, 1.6 mL, 1.1 equiv), anhydrous THF (52 mL, 0.2 M) and cooled to -78 °C, *n*-BuLi (2.5 M in hexane, 12.6 mmol, 5.1 mL, 1.2 equiv) was slowly added dropwise. After 30 min, a solution of **I.28** (10.5 mmol, 2.5 g, 1.0 equiv) in THF (10 mL) was added *via* cannula. After 1 h, PhSeCl (12.6 mmol, 2.4 g, 1.2 equiv) was added in one portion. The reaction mixture was allowed to warm to rt and the stirring is maintaining for 2 h. The reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl, extracted with EtOAc (3 times). The combined organic layers were wash with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by flash chromatograph on silica gel (pentane/EtOAc = 7:3) to afforded the title compound **I.29** (870 mg, 21%). *The spectral data are consistent with the literature.*¹⁰⁸

Yield: 21%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₄), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₅), 7.32–7.22 (m, 3H, H₈, H₉), 7.16–7.10 (m, 2H, H₇), 3.75 (m, 2H, H₃), 3.51 (ddd, *J* = 9.9, 7.9, 7.5 Hz, 1H, H₁), 2.39 (s, 3H, H₆), 1.98 (m, 2H, H₂).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (relative intensity) = 55 (18), 65 (35), 77 (21), 91 (100), 116 (32), 155 (19), 173 (21), 391 (9), 394 (81).

1-tosyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (I.30)



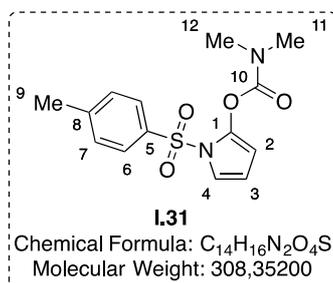
According from literature procedure.¹⁰⁸ A solution of **I.29** (2.2 mmol, 870 mg, 1 equiv) in EtOAc (6 mL, 0.35 M) was cooled to $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. 30% of aqueous H₂O₂ (1.3 mL) was added and the reaction mixture was allowed to stir at the same temperature for 4 h. The reaction mixture was allowed to warm to rt, quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl, extracted with EtOAc (3 times), dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/EtOAc = 1:9) to afford **I.30** (380 mg, 72%). The spectral data are consistent with the literature.¹⁰⁸

Yield: 72%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H₄), 7.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H₅), 7.20–7.16 (m, 1H, H₁), 6.00 (dt, $J = 6.1, 1.9$ Hz, 1H, H₂), 4.43 (t, $J = 2$ Hz, 2H, H₃), 2.37 (s, 3H, H₆).

MS (EI, 70 eV): m/z (relative intensity) = 55 (11), 65 (55), 82 (12), 91 (100), 118 (19), 130 (11), 144 (22), 173 (41), 237 (2).

1-tosyl-1H-pyrrol-2-yl dimethylcarbamate (I.31)



Prepared in accordance with the **GP-3**.

Yield: 48%.

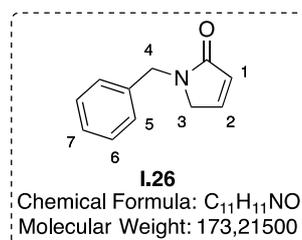
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₆), 7.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_b), 6.89–6.86 (m, 1H, H₄), 6.09 (t, 1H, H₃), 5.82–5.77 (m, 1H, H₂), 3.02 (s, 3H, H₁₂ or H₁₁), 2.89 (s, 3H, H₁₁ or H₁₂), 2.34 (s, 3H, H₉).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 152.5 (C, C₁₀), 145.0 (C, C₁), 137.2 (C, C₈), 135.9 (C, C₅), 129.9 (2 × CH, C₇), 127.0 (2 × CH, C₆), 116.6 (CH, C₄), 110.2 (CH, C₃), 101.2 (CH, C₂), 37.0 (CH₃, C₁₂ or C₁₁), 36.5 (CH₃, C₁₁ or C₁₂), 21.7 (CH₃, C₉).

IR (neat): 2930, 1744, 1596, 1482, 1399, 1372, 1290, 1239, 1191, 1177, 1150, 1089, 1048, 1019, 985, 841, 814, 745, 704, 672 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₄H₁₆N₂O₄SNa [M+Na⁺]: 331.34122 found: 331.34197.

1-benzyl-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one (I.26)

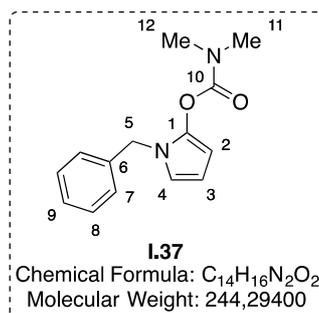


According from literature procedure.^{109a} To a solution of 2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuran **I.32** (19.2 mmol, 2.3 mL, 1 equiv) and benzyl amine **I.33** (19.2 mmol, 2.1 mL, 1 equiv) in water (75 mL, 0.26 M), 9.7 mL of concentrated HCl (10%) was added. The reaction mixture was stirred at rt for 4 h. The mixture was carefully neutralized by the slowly addition of solid NaHCO₃ and then extracted with CH₂Cl₂ (3 times). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtrated and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/AcOEt = 2:8) to give **I.26** (6.5 mmol, 1.13 g, 34%). *The spectral data are consistent with the literature.*^{109a}

Yield: 34%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.30–7.14 (m, 5H, H₅, H₆, H₇), 6.98 (dt, *J* = 6.0, 1.8 Hz, 1H, H₁), 6.15 (dt, *J* = 6.1, 1.9 Hz, 1H, H₂), 4.56 (s, 2H, H₄), 3.80 (t, *J* = 1.8 Hz, 2H, H₃).

1-benzyl-1*H*-pyrrol-2-yl dimethylcarbamate (I.37)



Prepared in accordance with the **GP-3**.

Yield: 53%.

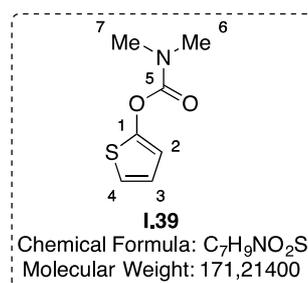
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.27–7.14 (m, 3H, H₈ et H₉), 7.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, H₇), 6.28 (dd, *J* = 3.2, 2.0 Hz, 1H, H₄), 6.00 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H, H₃), 5.74 (dd, *J* = 3.7, 2.0 Hz, 1H, H₂), 4.85 (s, 2H, H₅), 2.87 (s, 3H, H₁₂ or H₁₁), 2.82 (s, 3H, H₁₁ or H₁₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.7 (C, C₁₀), 137.6 (C, C₁), 137.0 (C, C₆), 128.6 (2 × CH, C₈), 127.5 (CH, C₉), 127.0 (2 × CH, C₇), 115.3 (CH, C₄), 106.1 (CH, C₃), 95.2 (CH, C₂), 49.2 (CH₂, C₅), 36.9 (CH₃, C₁₂ or C₁₁), 36.4 (CH₃, C₁₁ or C₁₂).

IR (neat): 2979, 2362, 1727, 1698, 1561, 1496, 1453, 1380, 1302, 1269, 1211, 1151, 1065, 1028, 995, 892, 843, 796, 751, 694, 641 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₄H₁₆N₂O₂Na [M+Na⁺]: 267.11040 found: 267.11024.

thiophen-2-yl dimethylcarbamate (**I.39**)



Prepared in accordance with the **GP-3**.

Yield: 45%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.83 (dd, *J* = 5.8, 1.6 Hz, 1H, H₃), 6.79 (dd, *J* = 5.8, 3.8 Hz, 1H, H₂), 6.62 (dd, *J* = 3.8, 1.6 Hz, 1H, H₄), 3.08 (s, 3H, H₇ or H₆), 3.02 (s, 3H, H₆ or H₇).

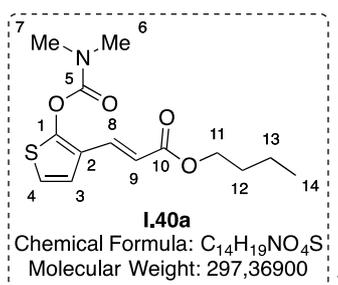
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.3 (C, C₅), 153.2 (C, C₁), 123.1 (CH, C₃), 117.5 (CH, C₄), 112.6 (CH, C₂), 36.8 (CH₃, C₇ or C₆), 36.3 (CH₃, C₆ or C₇).

IR (neat): 2935, 2362, 1723, 1542, 1499, 1437, 1382, 1271, 1234, 1198, 1149, 1064, 1034, 995, 913, 847, 806, 749, 681, 646, 603 cm^{-1} .

HRMS: Calculated for $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 172.04268 found: 172.04280.

2.5.2. Synthesis of C–H activation products

butyl (*E*)-3-(2-((dimethylcarbamoyl)oxy)thiophen-3-yl)acrylate (**I.40a**)



Prepared in accordance with the **GP-4**.

Yield: 87%.

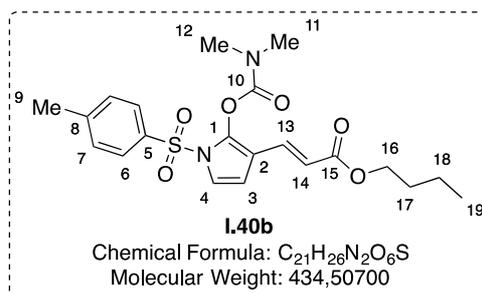
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.70 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H₈), 7.00 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, H₃), 6.84 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, H₄), 6.21 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H₉), 4.19 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H₁₁), 3.17 (s, 3H, H₇ or H₆), 3.05 (s, 3H, H₆ or H₇), 1.77–1.56 (m, 2H, H₁₂), 1.47–1.38 (m, 2H, H₁₃), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H₁₄).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 167.5 (C, C₁₀), 153.2 (C, C₅), 152.4 (C, C₁), 134.4 (CH, C₈), 121.6 (CH, C₃), 121.1 (C, C₂), 118.2 (CH, C₄), 116.9 (CH, C₉), 64.3 (CH₂, C₁₁), 37.1 (CH₃, C₇ or C₆), 36.5 (CH₃, C₆ or C₇), 30.8 (CH₂, C₁₂), 19.2 (CH₂, C₁₃), 13.8 (CH₃, C₁₄).

IR (neat): 2929, 2360, 1735, 1706, 1627, 1455, 1385, 1297, 1269, 1246, 1160, 1065, 981, 911, 732 cm^{-1} .

HRMS: Calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 320.0927 found: 320.0922.

butyl (*E*)-3-(2-((dimethylcarbamoyl)oxy)-1-tosyl-1*H*-pyrrol-3-yl)acrylate (I.40b**)**



Prepared in accordance with the **GP-4**.

Yield: 91%.

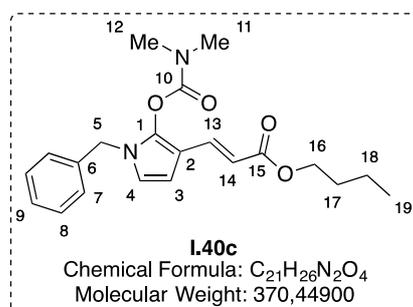
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₆), 7.23 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₁₃), 7.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H₆), 6.91 (d, *J* = 4 Hz, 1H, H₄), 6.29 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H₃), 5.99 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H₁₄), 4.06 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₁₆), 3.06 (s, 3H, H₁₂ or H₁₁), 2.91 (s, 3H, H₁₁ or H₁₂), 2.33 (s, 3H, H₉), 1.55 (dt, *J* = 14.6, 6.7 Hz, 2H, H₁₇), 1.36–1.27 (m, 2H, H₁₈), 0.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₁₉).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.2 (C, C₁₅), 152.3 (C, C₁₀), 145.7 (C, C₈), 136.7 (C, C₁), 135.5 (C, C₅), 133.6 (CH, C₁₃), 130.0 (2 × CH, C₇), 127.3 (2 × CH, C₆), 118.0 (CH, C₄), 117.2 (CH, C₃), 112.8 (C, C₂), 107.9 (CH, C₁₄), 64.2 (CH₂, C₁₆), 37.2 (CH₃, C₁₂ or C₁₁), 36.7 (CH₃, C₁₁ or C₁₂), 30.8 (CH₂, C₁₇), 21.7 (CH₃, C₉), 19.2 (CH₂, C₁₈), 13.7 (CH₃, C₁₉).

IR (neat): 2959, 2361, 1752, 1707, 1637, 1595, 1493, 1379, 1319, 1267, 1173, 1143, 1089, 1063, 1021, 980, 860, 816, 742, 695, 671 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₂₁H₂₆N₂O₆SNa [M+Na⁺]: 457.14038 found: 457.14033.

butyl (*E*)-3-(1-benzyl-2-((dimethylcarbamoyl)oxy)-1*H*-pyrrol-3-yl)acrylate (I.40c**)**



Prepared in accordance with the **GP-4**.

Yield: 85%.

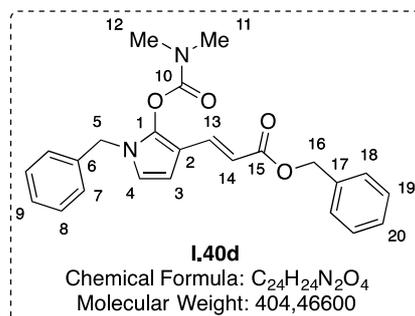
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H₁₃), 7.29–7.20 (m, 3H, H₈, H₉), 7.10 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₇), 6.29 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H₄), 6.24 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, H₃), 5.96 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H₁₄), 4.82 (s, 2H, H₅), 4.08 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₁₆), 2.93 (s, 3H, H₁₂ or H₁₁), 2.92 (s, 3H, H₁₁ or H₁₂), 1.62–1.54 (m, 2H, H₁₇), 1.39–1.49 (m, 2H, H₁₈), 0.87 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₁₉).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 168.2 (C, C₁₅), 153.1 (C, C₁₀), 137.6 (C, C₁), 136.4 (C, C₆), 135.8 (CH, C₁₃), 128.8 (2 × CH, C₈), 127.9 (CH, C₉), 127.4 (2 × CH, C₇), 117.5 (CH, C₄), 112.8 (CH, C₁₄), 107.8 (C, C₂), 104.6 (CH, C₃), 63.9 (CH₂, C₁₆), 49.5 (CH₂, C₅), 37.1 (CH₃, C₁₂ or C₁₁), 36.6 (CH₃, C₁₁ or C₁₂), 30.9 (CH₂, C₁₇), 19.2 (CH₂, C₁₈), 13.8 (CH₃, C₁₉).

IR (neat): 2958, 1738, 1699, 1626, 1562, 1510, 1455, 1383, 1299, 1247, 1172, 1141, 1065, 1029, 991, 853, 833, 777, 728, 699, 653 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₂₁H₂₆N₂O₄Na [M+Na⁺]: 393.17848 found: 393.17852.

benzyl (*E*)-3-(1-benzyl-2-((dimethylcarbamoyl)oxy)-1*H*-pyrrol-3-yl)acrylate (I.40d)



Prepared in accordance with the **GP-4**.

Yield: 40%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.46 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H₁₃), 7.33–7.18 (m, 8H, H₈, H₉, H₁₈, H₁₉, H₂₀), 7.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₇), 6.28 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H₄), 6.22 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H₃), 6.00 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H₁₄), 5.12 (s, 2H, H₁₆), 4.80 (s, 2H, H₅), 2.90 (s, 3H, H₁₂ or H₁₁), 2.89 (s, 3H, H₁₁ or H₁₂).

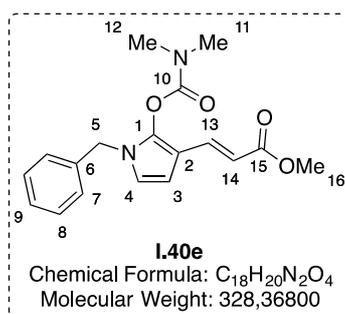
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.9 (C, C₁₅), 153.1 (C, C₁₀), 138.0 (C, C₁), 136.6 (C, C₁₆), 136.5 (CH, C₁₃), 136.4 (C, C₆), 128.8 (2 × CH, C₈), 128.5 (2 × CH, C₁₉), 128.1 (2 × CH, C₁₈), 128.0 (CH, C₂₀), 127.9 (CH, C₉), 127.4 (2 × CH, C₇), 117.6 (CH, C₄), 112.3 (CH, C₁₄),

107.8 (C, C₂), 104.7 (CH, C₃), 65.8 (CH₂, C₁₆), 49.5 (CH₂, C₅), 30.3 (CH₃, C₁₂ or C₁₁), 29.7 (CH₃, C₁₁ or C₁₂).

IR (neat): 2934, 1739, 1703, 1626, 1561, 1510, 1455, 1381, 1296, 1250, 1141, 1065, 1028, 992, 852, 834, 732, 698, 653 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₂₄H₂₄N₂O₄Na [M+Na⁺]: 427.1628 found: 427.1624.

methyl (*E*)-3-(1-benzyl-2-((dimethylcarbamoyl)oxy)-1*H*-pyrrol-3-yl)acrylate (I.40e)



Prepared in accordance with the **GP-4**.

Yield: 97%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₁₃), 7.27–7.17 (m, 3H, H₈, H₉), 7.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₇), 6.28 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H₄), 6.22 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H₃), 5.94 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₁₄), 4.79 (s, 2H, H₅), 3.65 (s, 3H, H₁₆), 2.90 (s, 3H, H₁₂ or H₁₁), 2.89 (s, 3H, H₁₁ or H₁₂).

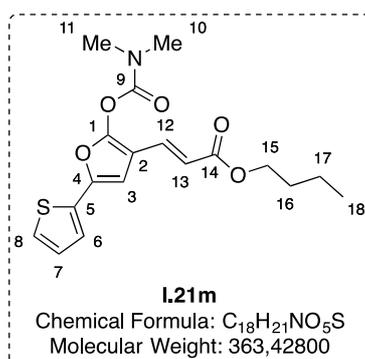
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 168.5 (C, C₁₅), 153.0 (C, C₁₀), 137.8 (C, C₁), 136.4 (C, C₆), 136.2 (CH, C₁₃), 128.8 (2 × CH, C₈), 128.0 (CH, C₉), 127.4 (2 × CH, C₇), 117.5 (CH, C₄), 112.3 (CH, C₁₄), 107.8 (C, C₂), 104.7 (CH, C₃), 51.3 (CH₃, C₁₆), 49.5 (CH₂, C₅), 37.1 (CH₃, C₁₂ or C₁₁), 36.6 (CH₃, C₁₁ or C₁₂).

IR (neat): 2947, 1736, 1699, 1625, 1561, 1509, 1433, 1382, 1303, 1248, 1171, 1140, 1065, 1030, 990, 853, 833, 724, 653 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₈H₂₀N₂O₄Na [M+Na⁺]: 351.13153 found: 351.13124.

2.6. Limitations of reaction

butyl (*E*)-3-(2-((dimethylcarbamoyl)oxy)-5-(thiophen-2-yl)furan-3-yl)acrylate (**I.21m**)



Prepared in accordance with the **GP-4**.

Yield: 30%.

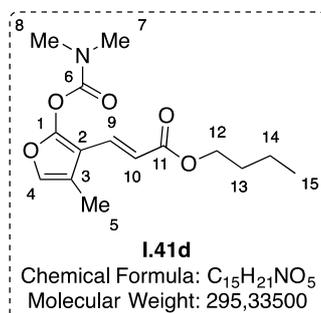
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.33 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₁₂), 7.18–7.13 (m, 2H, H₆, H₈), 6.94 (dd, *J* = 4.8, 3.9 Hz, 1H, H₇), 6.53 (s, 1H, H₃), 6.04 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H₁₃), 4.11 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₁₅), 3.07 (s, 3H, H₁₁ or H₁₀), 2.97 (s, 3H, H₁₀ or H₁₁), 1.63–1.56 (m, 2H, H₁₆), 1.38–1.33 (m, 2H, H₁₇), 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₁₈).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.1 (C, C₁₄), 152.0 (C, C₉), 150.3 (C, C₁), 144.2 (C, C₄), 132.6 (CH, C₁₂), 132.3 (C, C₅), 127.6 (CH, C₆), 124.8 (CH, C₇), 123.4 (CH, C₈), 117.6 (CH, C₃), 107.9 (CH, C₁₃), 103.0 (C, C₂), 64.3 (CH₂, C₁₅), 37.2 (CH₃, C₁₁ or C₁₀), 36.8 (CH₃, C₁₀ or C₁₁), 30.8 (CH₂, C₁₆), 19.2 (CH₂, C₁₇), 13.8 (CH₃, C₁₈).

IR (neat): 2958, 2361, 1753, 1707, 1644, 1459, 1380, 1307, 1262, 1234, 1173, 1135, 979, 908, 857, 824, 731, 698 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₈H₂₁NO₅Na [M+Na⁺]: 386.1033 found: 386.1038.

butyl (E)-3-(2-((dimethylcarbamoyl)oxy)-4-methylfuran-3-yl)acrylate (I.41d)



Prepared in accordance with the **GP-4**.

Yield: 61%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.35 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, H₉), 6.84 (q, *J* = 1.4 Hz, 1H, H₄), 6.09 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H₁₀), 4.11 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₁₂), 3.06 (s, 3H, H₈ or H₇), 2.95 (s, 3H, H₇ or H₈), 2.06 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, H₅), 1.62–1.57 (m, 2H, H₁₃), 1.37–1.32 (m, 2H, H₁₄), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₁₅).

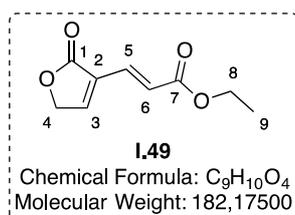
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.5 (C, C₁₁), 152.1 (C, C₆), 151.7 (C, C₁), 133.7 (CH, C₉), 133.6 (CH, C₄), 120.4 (C, C₃), 116.8 (CH, C₁₀), 105.5 (C, C₂), 64.3 (CH₂, C₁₂), 37.1 (CH₃, C₈ or C₇), 36.8 (CH₃, C₇ or C₈), 30.8 (CH₂, C₁₃), 19.2 (CH₂, C₁₄), 13.8 (CH₃, C₁₅), 10.5 (CH₃, C₅).

IR (neat): 2928, 1752, 1710, 1644, 1619, 1459, 1377, 1306, 1175, 1138, 1099, 1046, 857, 831, 741 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₅H₂₁NO₅Na [M+Na⁺]: 318.1312 found: 318.1310.

2.7. Post-functionalization of furans

ethyl (E)-3-(2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl)acrylate (I.49)



According to the literature procedure.¹¹¹ In a microwave tube (10 mL), **I.21n** (0.2 mmol, 56,2 mg, 1 equiv) was introduced. Then EtOH (0.2 M) and an aqueous solution of HCl (6 M) were introduced and the reaction mixture was heated at 110 °C during 2 h. Once cooled at rt,

the reaction mixture was quenched with H₂O and extracted with EtOAc (3 times). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtrated and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/EtOAc = 1:1) to give **I.49** (0.11 mmol, 20.1 mg, 55%)

Yield: 55%.

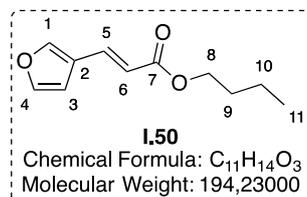
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (td, *J* = 1.7, 1.0 Hz, 1H, H₃), 7.37 (dq, *J* = 15.9, 0.7 Hz, 1H, H₅), 7.04 (dt, *J* = 16.0, 0.8 Hz, 1H, H₆), 4.91 (dt, *J* = 1.9, 0.9 Hz, 2H, H₄), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₈), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₉).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.9 (C, C₁), 166.5 (C, C₇), 150.6 (CH, C₃), 131.3 (CH, C₅), 128.0 (C, C₂), 124.9 (CH, C₆), 70.0 (CH₂, C₄), 60.9 (CH₂, C₈), 14.2 (CH₃, C₉).

IR (neat): 2925, 2852, 1756, 1713, 1655, 1445, 1369, 1342, 1309, 1289, 1267, 1205, 1178, 1089, 1054, 911, 824, 731 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₉H₁₀O₄Na [M+Na⁺]: 205.0471 found: 205.0476.

butyl (*E*)-3-(furan-3-yl)acrylate (**I.50**)



*According to the literature procedure.*¹¹² A microwave tube (10 mL) equipped with a stirring bar and K₃PO₄ (318 mg, 1.50 mmol, 7.5 equiv) was flame-dried under *vacuum* and cooled under argon. NiCl₂(PCy₃)₂ (28.5 mg, 0.041 mmol, 0.20 equiv) and a solution of butyl (*E*)-3-(2-((dimethylcarbamoyl)oxy)furan-3-yl)acrylate **I.21n** (56.3 mg, 0.20 mmol, 1 equiv) in anhydrous toluene (0.67 mL, 0.3 M) then 1,1,3,3-tetramethyldisiloxane (92 μL, 0.52 mmol, 2.5 equiv) were added. The vial was then evacuated and backfilled with argon 5 times and the vial was sealed. The heterogeneous mixture was allowed to stir at 135 °C for 24 h. The reaction vessel was cooled to rt, diluted with CH₂Cl₂ and the resulting solution was filtered through a short pad of Celite[®] and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/Et₂O = 1:0 to 3:1) to afford the desired product **I.50** (30 mg, 0.16 mmol, 77%) as a colorless oil.

Yield: 77%.

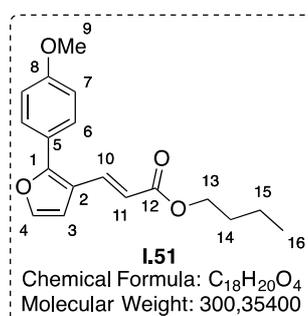
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.64 (s, 1H, H₁), 7.56 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₅), 7.42 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₄), 6.59 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₃), 6.16 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H₆), 4.18 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₈), 1.70–1.64 (m, 2H, H₉), 1.45–1.40 (m, 2H, H₁₀), 0.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₁₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.2 (C, C₇), 144.6 (CH, C₁), 144.5 (CH, C₄), 134.6 (CH, C₅), 122.8 (C, C₂), 118.2 (CH, C₃), 107.6 (CH, C₆), 64.5 (CH₂, C₈), 30.9 (CH₂, C₉), 19.3 (CH₂, C₁₀), 13.9 (CH₃, C₁₁).

IR (neat): 3126, 2960, 2933, 2874, 1710, 1643, 1511, 1465, 1390, 1465, 1390, 1313, 1267, 1219, 1176, 1154, 1081, 1065, 1021, 977, 871, 795, 737, 670 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₁H₁₄O₃Na [M+Na⁺]: 217.08352 found: 217.08361.

butyl (*E*)-3-(2-(4-methoxyphenyl)furan-3-yl)acrylate (**I.51**)



According to the literature procedure.¹¹³ A microwave tube (10 mL) equipped with a stirring bar and K₃PO₄ (318 mg, 1.50 mmol, 7.5 equiv) was flame-dried under *vacuum* and cooled under argon. 4-methoxyphenylboronic acid (121 mg, 0.80 mmol, 4 equiv), NiCl₂(PCy₃)₂ (28.5 mg, 0.041 mmol, 0.20 equiv) and a solution of butyl (*E*)-3-(2-((dimethylcarbamoyl)oxy)furan-3-yl)acrylate **I.21n** (56.3 mg, 0.20 mmol, 1 equiv) in anhydrous toluene (0.67 mL, 0.3 M) were added. The vial was then evacuated and backfilled with argon 5 times and the vial was sealed. The heterogeneous mixture was allowed to stir at rt for 1 h, then heated to 135 °C during 24 h. The reaction vessel was cooled to rt, diluted with CH₂Cl₂ and the resulting solution was filtered through a short pad of Celite® and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/Et₂O = 1:0 to 3:1) to afford the desired product **I.51** (27 mg, 0.090 mmol, 45%) as a colorless oil.

Yield: 45%.

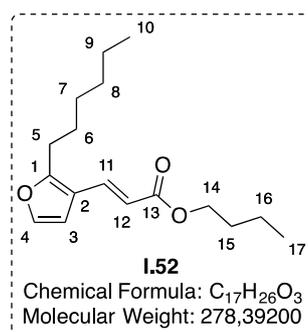
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H₁₀), 7.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H₆), 7.41 (d, *J* = 2.0, 1H, H₄), 6.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H₇), 6.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₃), 6.21 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H₁₁), 4.19 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₁₃), 3.86 (s, 3H, H₉), 1.71–1.64 (m, 2H, H₁₄), 1.46–1.40 (m, 2H, H₁₅), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₁₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.5 (C, C₁₂), 159.2 (C, C₈), 153.9 (C, C₁), 141.2 (CH, C₄), 135.0 (CH, C₁₀), 127.9 (2 × CH, C₆), 121.9 (C, C₂), 117.0 (C, C₅), 116.0 (CH, C₃), 113.5 (2 × CH, C₇), 108.4 (CH, C₁₁), 63.4 (CH₂, C₁₃), 54.5 (CH₃, C₉), 29.9 (CH₂, C₁₄), 18.4 (CH₂, C₁₅), 12.9 (CH₃, C₁₆).

IR (neat): 2959, 2934, 1708, 1631, 1612, 1527, 1498, 1464, 1317, 1255, 1175, 1148, 1118, 1073, 1033, 982, 888, 834, 804, 756, 726, 678, 609 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₈H₂₀O₄Na [M+Na⁺]: 323.12538 found: 323.12537.

butyl (*E*)-3-(2-hexylfuran-3-yl)acrylate (**I.52**)



According to the literature procedure.¹¹⁴ A microwave tube (10 mL) equipped with a stirring bar and LiCl (50.9 mg, 1.20 mmol, 6 equiv) was flame-dried under *vacuum* and cooled under argon. A solution of butyl (*E*)-3-(2-((dimethylcarbamoyl)oxy)furan-3-yl)acrylate **I.21n** (56.3 mg, 0.20 mmol, 1 equiv) and FeCl₂ (1.3 mg, 0.010 mmol, 0.05 equiv) in anhydrous THF (1 mL, 0.2 M) was added. The vial was then evacuated and backfilled with argon 5 times and the vial was sealed. The reaction mixture was cooled down to 0 °C then a solution of hexylmagnesium bromide (0.25 mL, 2 M in Et₂O) was dropwise added. After 1 h, the reaction mixture was quenched by saturated aqueous NH₄Cl and the resulting mixture was extracted with EtOAc (3 times). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/Et₂O = 1:0 to 4:1) to afford the desired product **I.52** (30 mg, 0.108 mmol, 54%) as a yellow oil.

Yield: 54%.

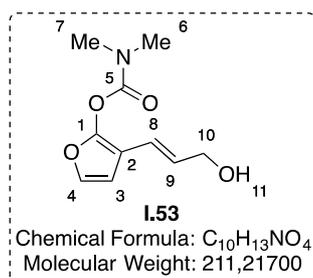
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H₁₁), 7.28 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₄), 6.48 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H₃), 6.07 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H₁₂), 4.18 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₁₄), 2.72 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₅), 1.81–1.49 (m, 2H, H₆), 1.45–1.40 (m, 2H, H₁₅), 1.34–1.24 (m, 8H, H₇, H₈, H₉, H₁₆), 0.95 (m, 6H, H₁₀, H₁₇).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.7 (C, C₁₃), 157.8 (C, C₁), 140.8 (CH, C₄), 134.2 (CH, C₁₁), 116.2 (CH, C₃), 115.2 (C, C₂), 106.7 (CH, C₁₂), 63.3 (CH₂, C₁₄), 30.6 (CH₂, C₁₅), 30.0 (CH₂, C₁₅), 27.9 (CH₂, C₇), 27.6 (CH₂, C₅), 25.4 (CH₂, C₆), 21.6 (CH₂, C₉), 18.3 (CH₂, C₁₆), 13.2 (CH₃, C₁₀), 12.9 (CH₃, C₁₇).

IR (neat): 2958, 2930, 2872, 2860, 1711, 1638, 1524, 1466, 1381, 1311, 1266, 1230, 1171, 1136, 1064, 1024, 975, 895, 857, 800, 747 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₇H₂₆O₃Na [M+Na⁺]: 301.17742 found: 301.17725.

(*E*)-3-(3-hydroxyprop-1-en-1-yl)furan-2-yl dimethylcarbamate (I.53**)**



According to the literature procedure.¹¹⁵ A microwave tube (10 mL) equipped with a stirring bar was flame-dried under *vacuum* and cooled under argon. Cp₂Zr(H)Cl (162 mg, 0.63 mmol, 4 equiv) was added followed by a solution of butyl (*E*)-3-(2-((dimethylcarbamoyl)oxy)furan-3-yl)acrylate **I.21n** (56.3 mg, 0.20 mmol, 1 equiv) in anhydrous THF (2 mL, 0.1 M). The vial was then evacuated and backfilled with argon 5 times and the vial was sealed. The heterogeneous mixture was allowed to stir at rt for 4 h. The reaction mixture was quenched by an aqueous solution of HCl (1 M) and the resulting mixture was extracted with EtOAc (3 times). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/Et₂O = 1:0 to 2:1) to afford the desired product **I.53** (32 mg, 0.152 mmol, 76%) as a brown oil.

Yield: 76%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.03 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H₄), 6.47 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H₃), 6.28 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H₈), 6.04–5.97 (m, 1H, H₇), 4.22 (dd, *J* = 5.8, 1.5 Hz, 2H, H₁₀), 3.10 (s, 3H, H₇ or H₆), 3.00 (s, 3H, H₆ or H₇), 1.86 (br s, 1H, H₁₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 152.8 (C, C₅), 148.1 (C, C₁), 136.6 (CH, C₄), 128.1 (CH, C₉), 119.4 (CH, C₈), 109.2 (CH, C₃), 106.4 (C, C₂), 63.7 (CH₂, C₁₀), 37.1 (CH₃, C₇ or C₆), 36.8 (CH₃, C₆ or C₇).

IR (neat): 3413, 2929, 2859, 1738, 1673, 1618, 1499, 1454, 1382, 1265, 1233, 1142, 1103, 1067, 991, 966, 896, 835, 746, 660 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₀H₁₃NO₄Na [M+Na⁺]: 234.07368 found: 234.07375.

CHAPITRE



Fonctionnalisation de 2-quinolones en C3 par catalyse photorédox

1. Etude bibliographique : fonctionnalisation des 2-quinolones en position C3

1.1. Structure, propriétés et intérêt des 2-quinolones

Les 2-quinolones, également appelées 2-quinolinones ou carbostyriles, sont des amides aromatiques formés de deux cycles condensés et dérivés de la quinoline. Les 2-quinolones sont en équilibre tautomérique avec leur forme minoritaire 2-quinolinols (Schéma 82).¹¹⁸

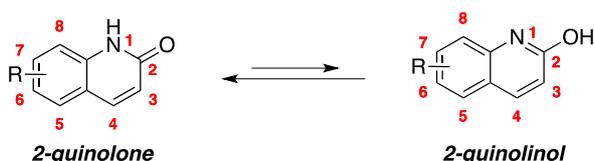


Schéma 82

De par sa conformation cyclique, la fonction amide de la 2-quinolone est figée en conformation *cis* et peut ainsi former des liaisons hydrogène avec des peptides, des acides nucléiques ou avec des molécules d'eau. Les 2-quinolones diffèrent des peptides présents dans les organismes vivants dont la conformation de la liaison amide est *trans*. Cependant, l'isomérisation de la configuration *trans* vers la configuration *cis* peut être induite par une protéine, la Peptidyl Prolyl Isomérase (PPIase), comme c'est le cas ci-dessous avec le peptide comportant un résidu de type proline (Schéma 83).¹¹⁹

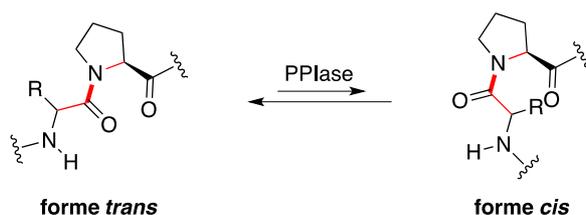


Schéma 83

¹¹⁸ Tashima, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25 (17), 3415–3419.

¹¹⁹ (a) Shaw, P. E. *EMBO rep.* **2002**, 3 (6), 521–526. (b) Hinderaker, M. P.; Raines, R. T. *Protein Science* **2003**, 12 (6), 1188–1194. (c) Galat, A. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, 3 (12), 1315–1347.

Comparées à un amide non cyclique, les 2-quinolones sont plus difficiles à hydrolyser en milieu alcalin, ce qui rend ces composés métaboliquement plus stables que les amides non cycliques et permet ainsi d'éviter la formation de métabolites secondaires toxiques de type anilines.¹¹⁸

C'est pour ces nombreux avantages que le motif 2-quinolone a fait l'objet de nombreuses études synthétiques dans le but d'accéder à des molécules présentant une activité biologique. Ainsi, la molécule **LII.A** (Figure 8), récemment synthétisée, inhibe l'activité de l'enzyme PDK1, suspectée de favoriser la croissance et la prolifération de cellules cancéreuses, notamment dans le cas du cancer du sein.¹²⁰ L'affinité spécifique de la molécule **LII.B** (Figure 8) pour les récepteurs NMDA (GluN2C/D), permet d'envisager une modulation de la concentration intracellulaire en Ca²⁺ et d'entrevoir une application thérapeutique potentielle, notamment dans le cas de maladies affectant les fonctions cognitives telles que les maladies d'Alzheimer ou de Parkinson.^{118,121} La molécule **LII.C** (Figure 8), identifiée par *Bristol-Myers Squibb*, a montré une efficacité dans l'ouverture des canaux potassiques Maxi-K ce qui pourrait être utile dans le cadre d'un traitement des dysfonctionnements érectiles masculins.¹²² Quant à la molécule **LII.D** (Figure 8), contenant un groupe aryle en position C3, celle-ci inhibe l'activité des kinases MAP (Figure 8).^{123,124}

¹²⁰ (a) Mora, A.; Komander, D.; Van Aalten, D. M. F.; Alessi, D. R. *Semin. Cell Dev. Biol.* **2004**, *15* (2), 161–170. (b) O'Brien, N. J.; Brzozowski, M.; Wilson, D. J. D.; Deady, L. W.; Abbott, B. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22* (14), 3781–3790.

¹²¹ Wyllie, D. J. A.; Livesey, M. R.; Hardingham, G. E. *Neuropharmacol.* **2013**, *74*, 4–17.

¹²² Glasnov, T. N.; Stadlbauer, W.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (10), 3864–3870.

¹²³ (a) He, C.-Y.; Kong, J.; Li, X.; Li, X.; Yao, Q.; Yuan, F.-M. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (2), 910–917. (b) Murayama, T.; Shibuya, M.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (23), 11940–11949.

¹²⁴ Pour des informations complémentaires concernant l'activité biologique des 2-quinolones, voir : (a) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12* (5), 465–475. (b) Joseph, B.; Darro, F.; Béhard, A.; Lesur, B.; Collignon, F.; Decaestecker, C.; Frydman, A.; Guillaumet, G.; Kiss, R. *J. Med. Chem.* **2002**, *45* (12), 2543–2555. (c) Milecki, J.; Baker, S. P.; Standifer, K. M.; Ishizu, T.; Chida, Y.; Kusiak, J. W.; Pitha, J. *J. Med. Chem.* **1987**, *30* (9), 1563–1566. (d) Leclerc, G.; Marciniak, G.; Decker, N.; Schwartz, J. *J. Med. Chem.* **1986**, *29* (12), 2427–2432.

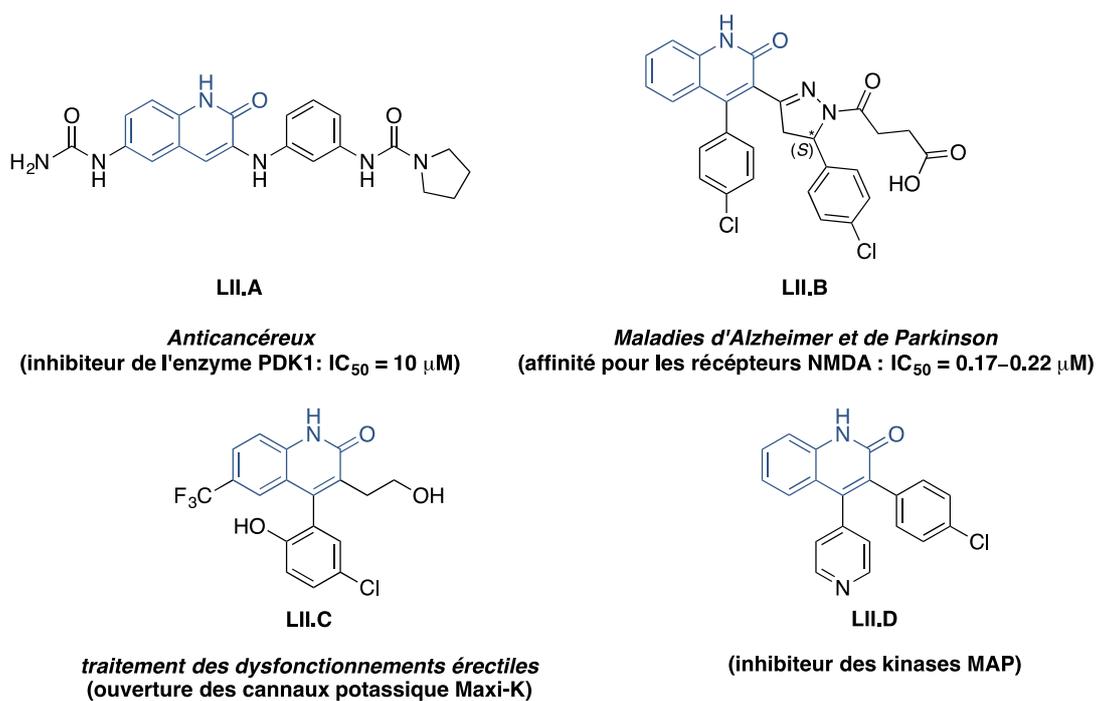


Figure 8

Les nombreuses propriétés que génère l'emploi du motif 2-quinolone dans l'élaboration de substances thérapeutiques potentielles ont entraîné l'émergence d'un grand nombre de méthodes synthétiques permettant la construction de ce bicyclic ou sa fonctionnalisation.¹²⁵ Chacune de ces stratégies a eu pour but l'obtention de grandes bibliothèques de dérivés de 2-quinolone le plus simplement et rapidement possible.

Dans la partie qui suit, nous nous efforcerons de présenter uniquement la fonctionnalisation de 2-quinolones en position C3. En effet, au regard des exemples présentés précédemment (Figure 8), la fonctionnalisation de cette position semble essentielle pour obtenir des produits biologiquement actifs, mais curieusement c'est celle la moins étudiée dans la bibliographie et celle qui nous a par conséquent interpellés.

Nous ciblerons principalement les réactions permettant la formation de liaisons C–C en position C3 de 2-quinolones. Nous nous attarderons plus particulièrement sur les stratégies, les réactions ainsi que les partenaires envisageables pour la fonctionnalisation de cette position.

¹²⁵ Pour des exemples de construction de 2-quinolones polysubstituées, voir : (a) Aksenov, A. V.; Smirnov, A. N.; Aksenov, N. A.; Aksenova, I. V.; Frolova, L. V.; Kornienko, A.; Magedov, I. V.; Rubin, M. *Chem. Commun.* **2013**, 49 (81), 9305–9307. (b) Aksenov, A. V.; Smirnov, A. N.; Aksenov, N. A.; Aksenova, I. V.; Matheny, J. P.; Rubin, M. *RSC Adv.* **2015**, 5 (12), 8647–8656.

1.2. Formation de liaison C–C et C–N par couplage croisé palladocatalysé

1.2.1. Couplage de Suzuki-Miyaura

La réaction la plus connue et la plus utilisée pour créer rapidement et efficacement une liaison C(sp²)–C(sp²) est le couplage de Suzuki-Miyaura.¹²⁶ Ce couplage, catalysé par le palladium, mettant en jeu un dérivé halogéné et un acide boronique, a bien entendu été appliqué à la fonctionnalisation de 2-quinolones en position C3.

En 2005, le groupe de Wu a développé une méthode de fonctionnalisation de 2-quinolones en C3 en utilisant le couplage de Suzuki-Miyaura. Ainsi, le dérivé de la 3-bromo-1-méthylquinolin-2(1*H*)-one **LII.1** a pu être utilisé comme plateforme pour l'obtention d'une librairie de 2-quinolones diversement substituées.¹²⁷ Après une courte optimisation, les 3-aryl-quinolin-2(1*H*)-ones **LII.3** ont été obtenues avec des rendements compris entre 69% et 85%, à température ambiante. Notons que dans ces conditions, le triflate en position C4, est également réactif vis-à-vis du couplage croisé avec des acides boroniques (**LII.2**). De ce fait, si la réaction est menée à 60 °C, le produit de difonctionnalisation en C3 et C4 sera majoritairement obtenu à hauteur de 60%. Néanmoins, l'efficacité de la réaction ne semble pas être impactée ni par la présence d'un substituant encombrant en position *ortho* sur l'acide arylboronique (**LII.2a**) ni par la présence de substituants électrodonneurs (**LII.3a-b**) ou électroattracteurs sur celui-ci (**LII.2c-d**) (Schéma 84).¹²⁸

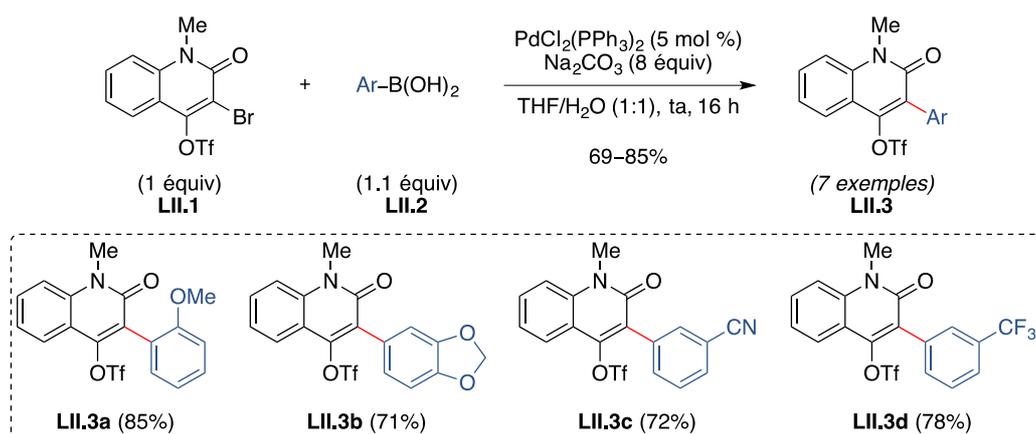


Schéma 84

¹²⁶ Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95 (7), 2457–2483.

¹²⁷ Pour la synthèse de **LII.1**, voir : Yang, D.; Yan, Y.-L.; Lui, B. *J. Org. Chem.* **2002**, 67 (21), 7429–7431.

¹²⁸ Wu, J.; Zhang, L.; Sun, X. *Chem. Lett.* **2005**, 34 (4), 550–551.

Deux ans plus tard, le même groupe a amélioré l'efficacité de ce couplage en utilisant non plus un triflate en C4 mais un tosylate. En effet, bien que l'addition oxydante dans une liaison C(sp²)-OTs soit plus aisée lorsque le groupe tosylate est présent sur une double liaison substituée par un groupe électroattracteur, cette liaison reste tout de même moins réactive comparée aux triflates ou aux dérivés halogénés correspondants.¹²⁹ C'est en partant de ce constat que les auteurs sont parvenus à obtenir uniquement le produit de couplage sur la position bromée (*plus réactive*) en C3 (**LII.4**). La suppression du produit de difonctionnalisation permet d'effectuer la réaction à une température plus élevée et d'obtenir les produits **LII.6**, issus du couplage de **LII.4** avec divers acides boroniques **LII.5**, avec de meilleurs rendements (**LII.3a** vs. **LII.6a**, **LII.3d** vs. **LII.6d**) compris entre 55% et 98% (Schéma 85).¹³⁰ Le contrôle de la régiosélectivité grâce à l'utilisation d'un tosylate confère un véritable avantage par rapport à la méthode précédente utilisant des triflates (Schéma 84) puisque différents acides boroniques peuvent être utilisés pour fonctionnaliser les positions C3 et C4, permettant ainsi d'accroître la diversité des 2-quinolones obtenus.

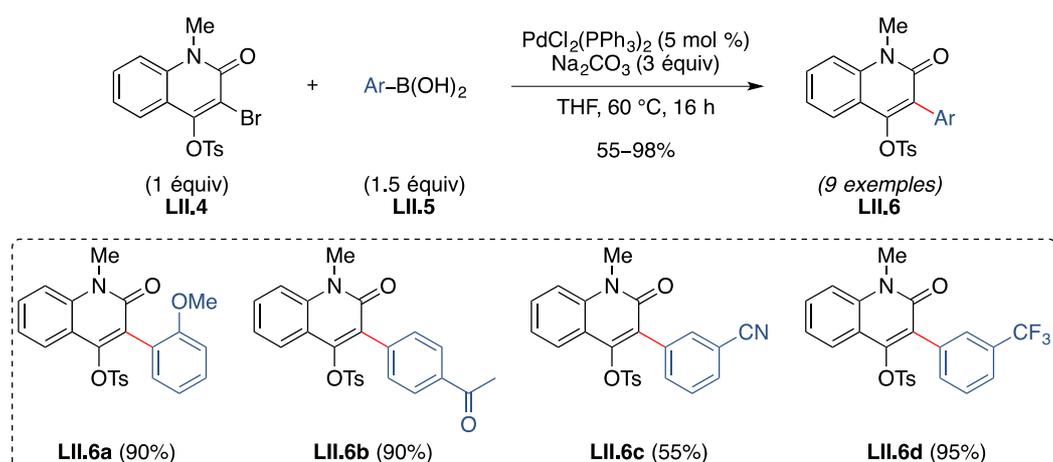


Schéma 85

En 2004, le couplage de Suzuki-Miyaura a été utilisé par Edmunds *et al.* pour synthétiser le composé **LII.8** avec un rendement de 74%. Ce composé se trouve être un intermédiaire commun à l'élaboration de molécules présentant une affinité pour l'enzyme FXa (*Factor Xa*),

¹²⁹ (a) Wu, J.; Zhang, L.; Gao, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006 (23), 5260–5263. (b) Wu, J.; Zhang, L.; Xia, H.-G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47 (10), 1525–1528. (c) Wu, J.; Zhang, L.; Luo, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47 (38), 6747–6750. (d) Wu, J.; Zhu, Q.; Wang, L.; Fathi, R.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2003**, 68 (2), 670–673. (e) Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Guerra, R. B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43 (18), 3395–3397. (f) Wu, J.; Liao, Y.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2001**, 66 (10), 3642–3645. (g) Jie, W.; Xiaoyu, S.; Liang, Z. *Chem. Lett.* **2005**, 34 (6), 796–797.

¹³⁰ Wang, Z.; Fan, R.; Wu, J. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349 (11-12), 1943–1948.

impliquée dans le mécanisme de la coagulation sanguine. C'est le cas du composé **LII.9** qui possède des propriétés antithrombotiques (Schéma 86).^{131,132}

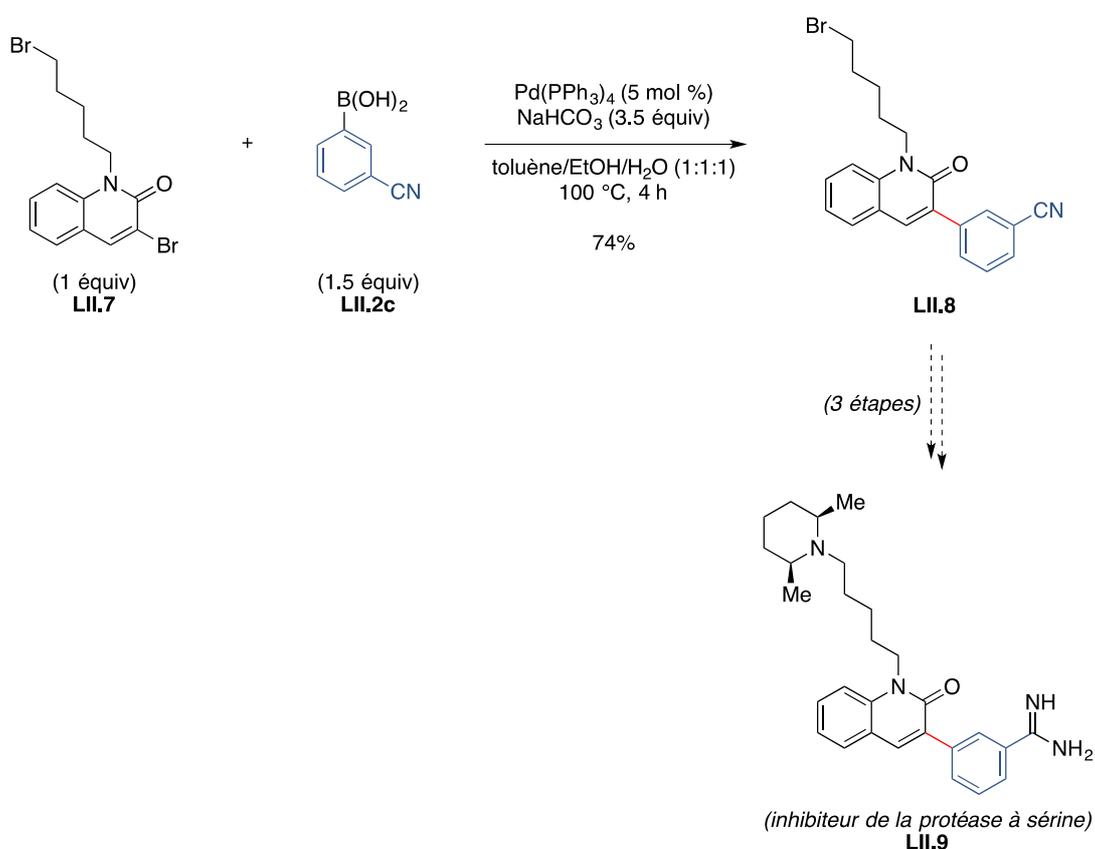


Schéma 86

1.2.2. Autres couplages croisés palladocatalysés

L'introduction de motifs acétyléniques ou vinyliques en position C3 de 2-quinolones par des réactions palladocatalysées de type Sonogashira¹³³ ou Heck¹³⁴ n'a été que très peu étudiée. Les seuls exemples que l'on recense dans la bibliographie relatifs à ces réactions font souvent état

¹³¹ Willardsen, J. A.; Dudley, D. A.; Cody, W. L.; Chi, L.; McClanahan, T. B.; Mertz, T. E.; Potoczak, R. E.; Narasimhan, L. S.; Holland, D. R.; Rapundalo, S. T.; Edmunds, J. J. *J. Med. Chem.* **2004**, *47* (16), 4089–4099.

¹³² Pour un autre exemple de couplage croisé de Suzuki-Miyaura appliqué à la fonctionnalisation de 2-quinolone en position C3 via l'utilisation d'un dérivé chloré, voir : Hao, F.; Asahara, H.; Nishiwaki, N. *Tetrahedron* **2017**, *73* (9), 1255–1264.

¹³³ (a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16* (50), 4467–4470. (b) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (11), 5084–5121. (c) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (3), 874–922.

¹³⁴ (a) Heck, R. F. *Org. React.* **1985**, *27*, 345–390. (b) Heck, R. F. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12* (4), 146–151. (c) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37* (14), 2320–2322.

d'une unique réaction intervenant dans le cadre de la synthèse de produits bioactifs. Toutefois, il nous a semblé judicieux et pertinent d'en détailler ici les conditions.

1.2.2.1. Couplage de Sonogashira

En 2014, Arsenyan *et al.* ont eu recours à l'utilisation d'un couplage croisé de Sonogashira pour introduire un motif acétylénique en C3 sur un dérivé de la 2-quinolone. Ainsi, en présence de 10 mol % de PdCl₂(PPh₃)₂, de 10 mol % de CuI et d'un large excès de triéthylamine (11.5 équiv) dans le DMF à 50 °C, le couplage entre la 3-bromo-1-méthylquinolin-2(1H)-one **LII.10** et divers alcynes terminaux (**LII.11a-c**) a été effectué avec des rendements en **LII.12** compris entre 57% et 62%. Nous pouvons remarquer que la réaction tolère parfaitement la présence d'un alcool libre (**LII.11a**) ainsi que celle d'hétérocycles (**LII.11b-c**). L'utilisation de ce couplage croisé s'inscrit dans le cadre d'une synthèse de molécules présentant une activité cytotoxique vis-à-vis de cellules tumorales (Schéma 87).^{135,136}

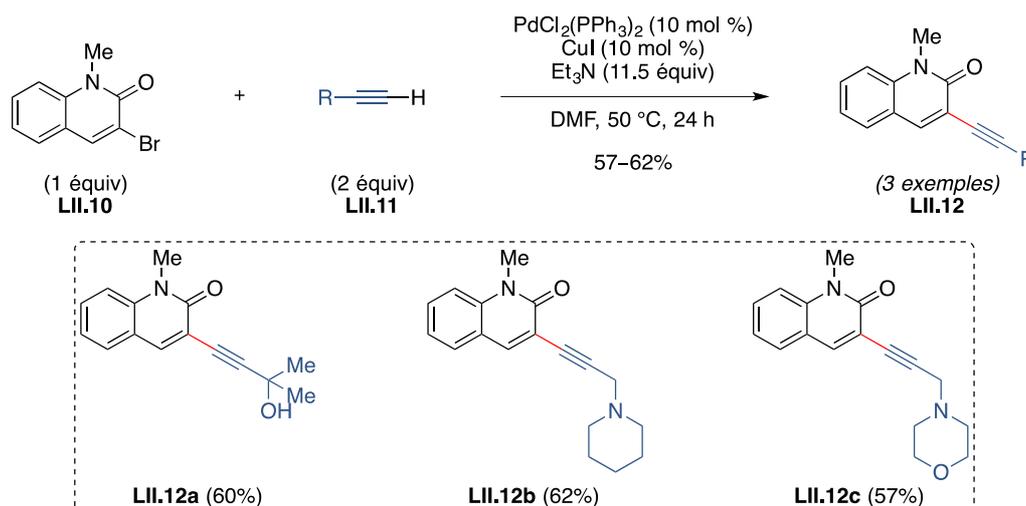


Schéma 87

¹³⁵ Arsenyan, P.; Vasiljeva, J.; Shestakova, I.; Domracheva, I.; Belyakov, S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 49 (11), 1674–1680.

¹³⁶ Pour des synthèses faisant intervenir un couplage croisé de Sonogashira pour la fonctionnalisation de 2-quinolone en position C3, voir : (a) Wang, Z.; Wu, J. *Tetrahedron* **2008**, 64 (8), 1736–1742. (b) Aillaud, I.; Bossharth, E.; Conreaux, D.; Desbordes, P.; Monteiro, N.; Balme, G. *Org. Lett.* **2006**, 8 (6), 1113–1116.

1.2.2.2. Couplage de Heck

Comme nous avons pu le voir tout au long du premier chapitre, la réaction de Heck est certainement l'une des réactions les plus efficaces et les plus utilisées à l'heure actuelle pour la formation des liaisons C(sp²)-C(sp²). C'est donc sans grande surprise que cette réaction a été utilisée pour fonctionnaliser les 2-quinolones en C3.

En 2007, Wu *et al.* ont rapporté l'introduction d'un motif vinylique en cette position en utilisant un dérivé de la 3-bromo-1-méthylquinolin-2(1*H*)-one (**LII.13**) et un acrylate **LII.14** comme partenaire. Ainsi, en présence de 5 mol % de Pd(OAc)₂, de 10 mol % de tris(2,6-diméthoxyphényl)phosphine (DMPP) comme ligand et de triéthylamine (3 équiv), les produits de couplage **LII.15** correspondants sont isolés avec des rendements compris entre 60% et 81%. L'efficacité de la réaction n'est pas impactée par la présence d'un groupe encombrant en C4 (R¹) sur la 3-bromo-1-méthylquinolin-2(1*H*)-one (**LII.13a**). La présence de groupes électroattracteurs en position *mé*ta et *para* sur le noyau aromatique R¹ (**LII.13b-c**) est également tolérée et les produits de couplage (**LII.15b-c**) sont obtenus avec des rendements de 67% et 65% respectivement (Schéma 88).^{137,138}

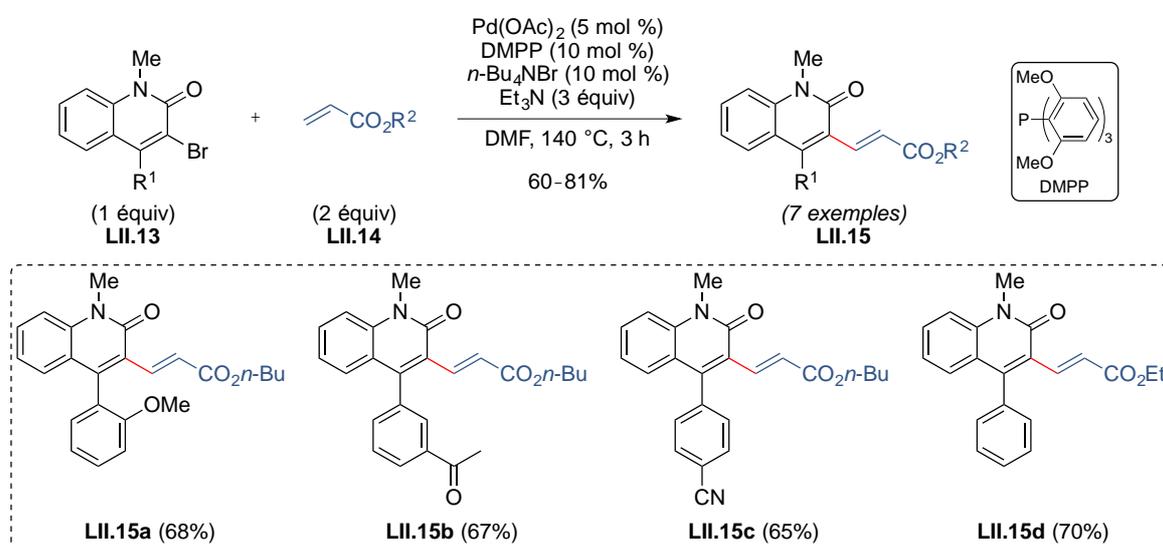


Schéma 88

¹³⁷ Wang, Z.; Wang, B.; Wu, J. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9* (5), 811–817.

¹³⁸ Pour un autre exemple de couplage croisé de Heck, en position C3 de 2-quinolone, voir : (a) Borhade, S. R.; Waghmode, S. B. *Can. J. Chem.* **2011**, *89* (11), 1355–1363. (b) Glasnov, T. N.; Stadlbauer, W.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (10), 3864–3870.

Les auteurs soulignent que la présence de 10 mol % de bromure de tétrabutylammonium (*n*-Bu₄NBr) comme additif est essentielle pour obtenir une réaction efficace et des rendements élevés. En effet, il a été montré que dans certains cas la présence d'anions (ici Br⁻) accéléreraient certaines étapes du cycle catalytique, comme l'étape d'addition oxydante, en augmentant la densité électronique autour de l'atome de palladium, formant ainsi une espèce de palladium(0) anionique hautement réactive. Cet additif peut également servir d'agent stabilisant permettant d'augmenter la durée de vie des espèces palladiées sous-ligandées. L'addition oxydante est alors accélérée ce qui permet d'obtenir les produits de couplage avec des substrats qui de prime abord peuvent sembler peu réactifs.¹³⁹

1.2.2.3. Couplage croisé avec des hydrazones

Une stratégie de couplage élégante a été rapportée en 2015 par l'équipe d'Alami et d'Hamze et consiste en la synthèse de 1,1-diaryléthylènes (**LII.19**) hautement substitués grâce à une réaction multicomposant impliquant : une *N*-tosylhydrazone (**LII.17**), un composé aromatique dihalogéné (**LII.16**) et un acide boronique. Cette réaction palladocatalysée, réalisée de manière monotopie, a été utilisée pour la polyfonctionnalisation de 2-quinolones. De cette manière, la 1-méthylquinolin-2(1*H*)-one 3,6-disubstituée **LII.19** a été isolée avec un rendement de 31%. Soulignons que la première étape de cette séquence, à savoir le couplage croisé entre le dérivé dibromé **LI.16** et la *N*-tosylhydrazone **LII.17**, s'effectue exclusivement en C3 et conduit à la formation de l'intermédiaire **LII.18** (Schéma 89).¹⁴⁰

¹³⁹ (a) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100* (8), 3009–3066. (b) Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35* (19), 3051–3054. (c) Bucsi, I.; Mastalir, Á.; Molnár, Á.; Juhász, K. L.; Kunfi, A. *Struct. Chem.* **2017**, *28* (2), 501–509. (d) Wang, Z.; Feng, X.; Fang, W.; Tu, T. *Synlett* **2011**, *7*, 951–954. (e) Whitcombe, N. J.; Hii, K. K. M.; Gibson, S. E. *Tetrahedron* **2001**, *57* (35), 7449–7476.

¹⁴⁰ Roche, M.; Salim, S. M.; Bignon, J.; Levaique, H.; Brion, J.-D.; Alami, M.; Hamze, A. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (13), 6715–6727.

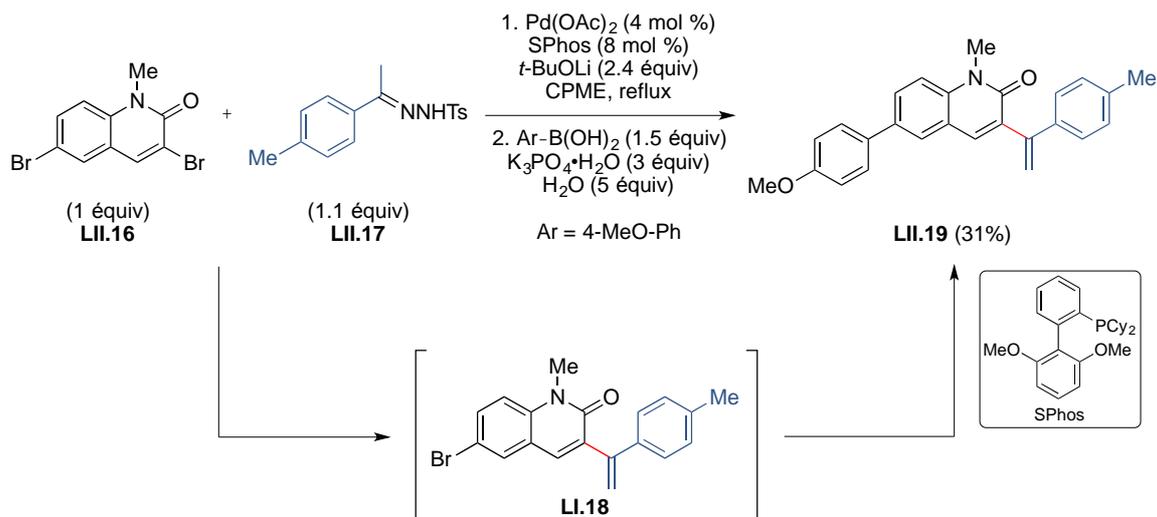


Schéma 89

Les auteurs ne proposent pas de mécanisme pour la première étape de couplage, néanmoins, nous pouvons postuler un mécanisme dans lequel l'espèce intermédiaire **LII.20** serait obtenue après addition oxydante du complexe de palladium(0) dans la liaison C–Br de **LII.16**. Un complexe palladium-carbénique (**LII.22**) serait formé après génération du composé diazo **LII.21** issu du traitement de **LII.17** par une base (ici *t*-BuOLi). L'intermédiaire **LII.22** ainsi obtenu subirait une étape de migration/insertion pour donner **LII.23** qui, après une β-H élimination, libérerait le produit désiré **LII.18** et régénérerait le catalyseur (Schéma 90).¹⁴¹

¹⁴¹ (a) Barluenga, J.; Valdés, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (33), 7486–7500. (b) Zhao, X.; Jing, J.; Lu, K.; Zhang, Y.; Wang, J. *Chem. Commun.* **2010**, *46* (10), 1724–1726. (c) Prasan Ojha, D.; Ramaiah Prabhu, K. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (23), 12136–12143.

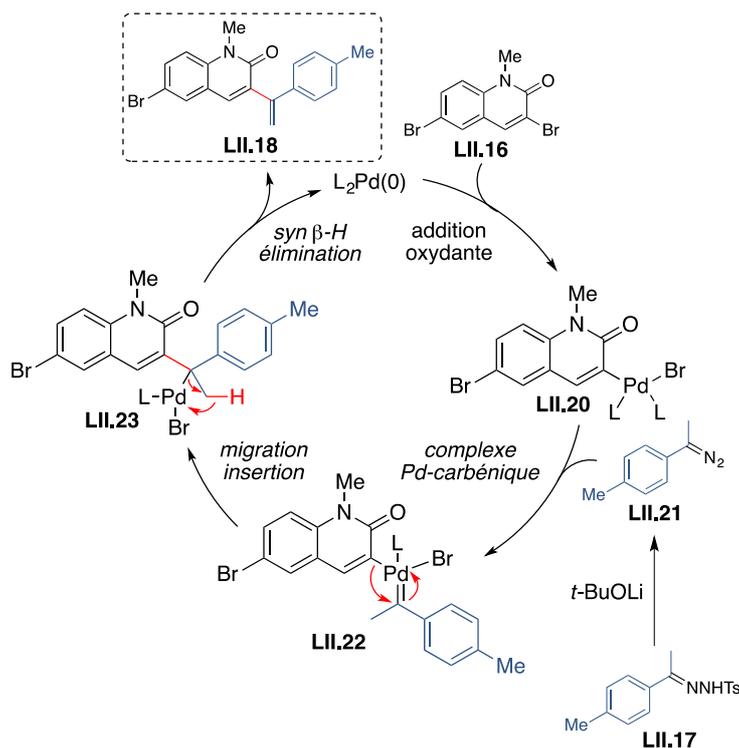


Schéma 90

1.2.3. Réaction d'arylation palladocatalysée

L'arylation palladocatalysée de 2-quinolones en position C3, partant de la 3-bromo-1-méthylquinolin-2(1*H*)-one **LII.10**, met en jeu la plupart du temps un acide boronique comme partenaire de couplage (*cf.* § 1.2.1, réaction de Suzuki-Miyaura). Toutefois, il est également possible de s'affranchir de leur utilisation et d'effectuer la réaction d'arylation directe grâce à une réaction palladocatalysée de fonctionnalisation C–H d'hétérocycles.

C'est ainsi qu'en 2014, Alami, Messaoudi *et al.* ont décrit l'hétéroarylation de la 3-bromo-quinolin-2(1*H*)-one **LII.24** en utilisant divers hétérocycles **LII.25** comme partenaires de couplage. Ce couplage a été réalisé entre le benzimidazole **LII.25a** et le dérivé de la 2-quinolone **LII.24** pour conduire au produit désiré **LII.26a** avec un rendement de 73%. Soulignons que la présence d'un atome de brome en C7 (**LII.24b**) est toléré puisque **LII.26b** a été isolé avec un rendement de 58%. La présence d'un groupe phényle, relativement encombrant, en position C4 de la 2-quinolone (**LII.24c**) n'entrave pas la réaction de couplage et **LII.26c** a été obtenu avec un rendement de 79%. D'autres hétérocycles tels que le benzothiazole **LII.25d** ou le benzoxazole **LII.25e** peuvent également être couplés avec la

2-quinolone **LII.24b** et les produits de couplage correspondants **LII.26d** et **LII.26e** ont été respectivement isolés avec des rendements de 79% et 91% (Schéma 91).^{142,143}

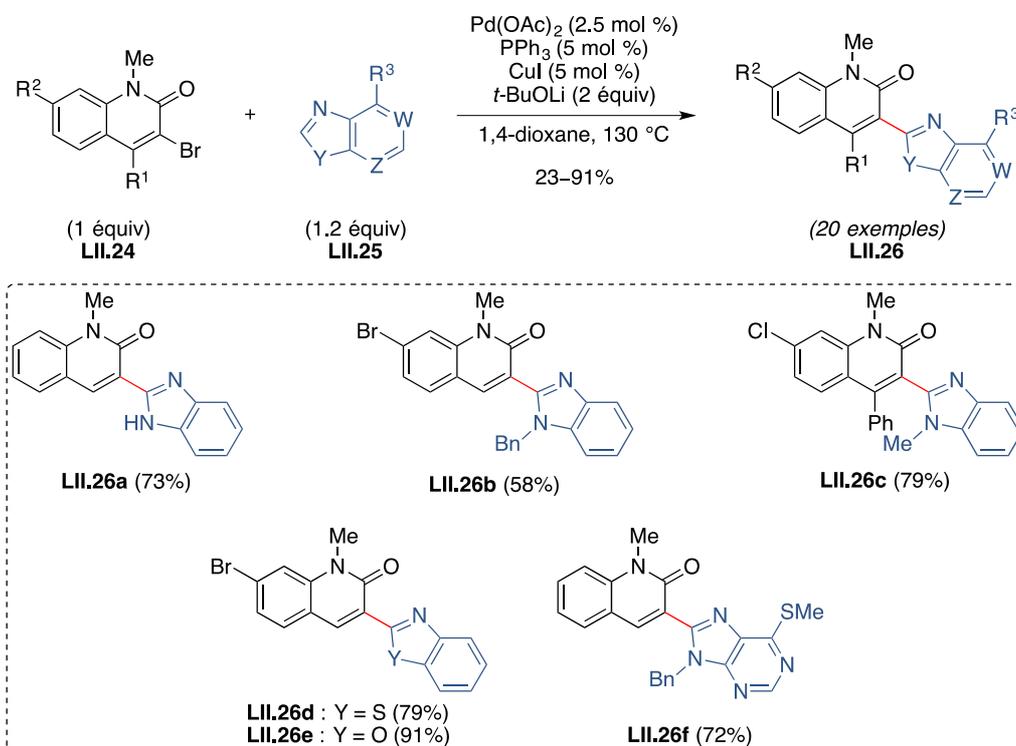


Schéma 91

Par ailleurs, les auteurs soulignent que l'utilisation de 5 mol % de CuI comme co-catalyseur est essentielle à l'efficacité de la réaction et que sans palladium la réaction n'a pas lieu. Toutefois, il est intéressant de noter que cette réaction est réalisable sans palladium à condition d'utiliser une quantité stœchiométrique de CuI. C'est alors, que la même année, Hong *et al.* ont réalisé l'hétéroarylation de la 3-iodo-1-méthylquinolin-2(1*H*)-one **LII.27** par le benzothiazole **LII.25d** (2 équiv) en utilisant 3 équivalents de CuI et 2 équivalents de *t*-BuOLi comme base. Le produit de couplage correspondant **LII.30** a été isolé avec un rendement de 63%. Dans cette réaction, les auteurs postulent un mécanisme qui débiterait par la cupration du benzothiazole **LII.25d**, assistée par une base, pour former l'espèce **LII.28**. Cet intermédiaire cuivreux réagirait avec

¹⁴² Bruneau, A.; Brion, J.-D.; Messaoudi, S.; Alami, M. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (42), 8533–8541.

¹⁴³ Pour un autre exemple d'arylation de 2-quinolone en position C3 par fonctionnalisation C–H directe, voir : Mackey, K.; Pardo, L. M.; Prendergast, A. M.; Nolan, M.-T.; Bateman, L. M.; McGlacken, G. P. *Org. Lett.* **2016**, *18* (11), 2540–2543.

LII. 27 selon un processus d'addition oxydante pour conduire à l'espèce intermédiaire **LII.29**. Une élimination réductrice libérerait le produit désiré **LII.30** (Schéma 92).¹⁴⁴

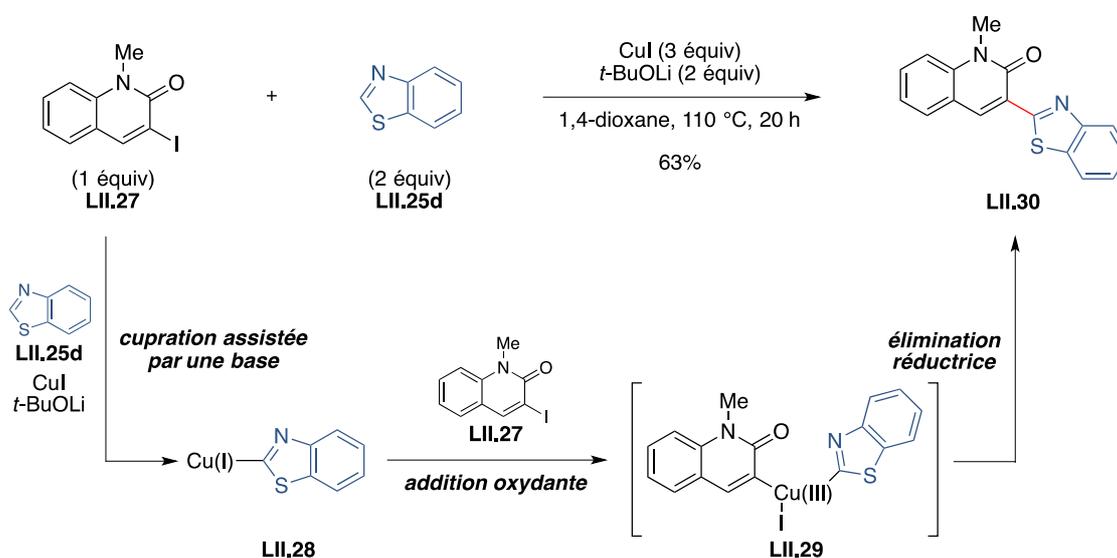


Schéma 92

1.2.4. Amination de Buchwald-Hartwig

Comme nous avons pu le voir en introduction de ce chapitre, certaines 2-quinolones présentent des propriétés biologiques intéressantes lorsqu'elles sont substituées par une amine en position C3 (Figure 8). L'une des méthodes utilisées pour l'introduction d'un tel motif est l'amination palladocatalysée de type Buchwald-Hartwig.

En 2007, le groupe de Wu a rapporté l'amination palladocatalysée de 4-aryl-3-bromo-1-méthylquinolin-2(1*H*)-one **LII.31** en C3. Ainsi, en présence de 3 mol % de Pd(dba)₃, de 4.5 mol % de (*R*)-BINAP comme ligand, et 1.4 équivalents de Cs₂CO₃, les amines secondaires correspondantes **LII.33** ont été isolées avec des rendements allant de 72% à 95%. Des amines primaires aromatiques portant un groupe électroattracteur sur le noyau aromatique (**LII.32a**) peuvent être impliquées dans la réaction de couplage (**LII.33a**, 93%). Il est également possible d'effectuer un couplage avec des amines primaires aliphatiques comme c'est le cas avec les amines **LII.32b-c** qui conduisent aux produits de couplage **LII.33b-c** avec des rendements de 79% et 91% respectivement. En revanche, les amines aromatiques possédant des substituants en position *ortho* sur le cycle aromatique (**LII.32d-e**) ne sont pas réactives dans

¹⁴⁴ Shin, S.; Kim, Y.; Kim, K.; Hong, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (30), 5719–5726.

ces conditions (**LII.33d-e**). L'efficacité de la réaction semble indéniablement corrélée à l'encombrement stérique des amines partenaires (Schéma 93).¹⁴⁵

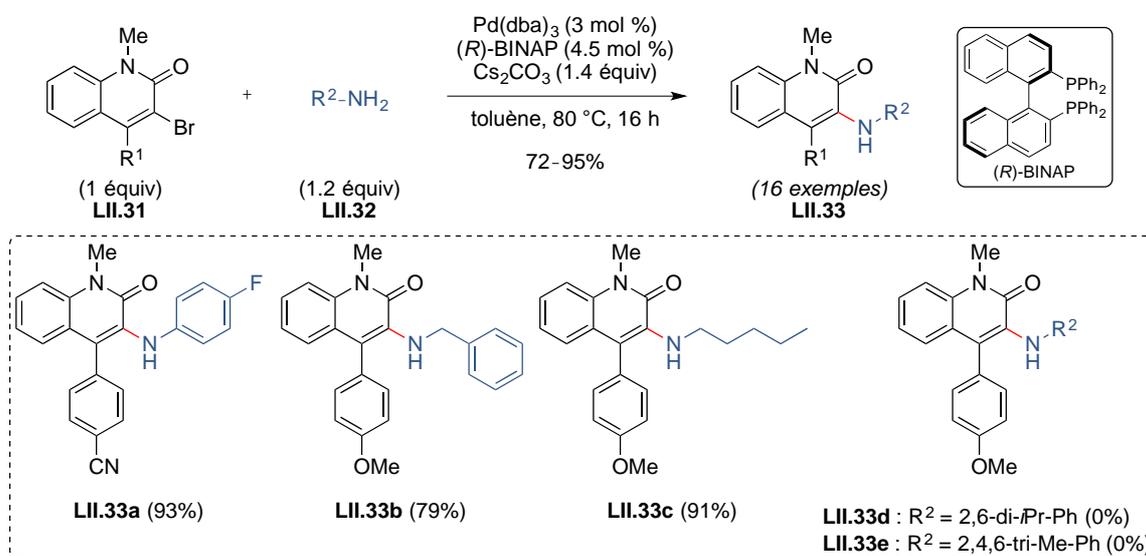


Schéma 93

La même année, Alami *et al.* ont généralisé la réaction à des amines diversement substituées par des groupes fonctionnels. Ainsi, des amines possédant un alcool libre ou un ester (**LII.35a-b**) sont réactives et conduisent aux produits d'amination correspondants **LII.36a-b** avec des rendements de 60% et 57% respectivement. La 4-toluènesulfonamide **LII.35c** est un excellent partenaire de couplage puisque **LII.36c** a été isolé avec un rendement de 85%. L'amine primaire optiquement active, **LII.35d**, a permis d'accéder au produit de couplage **LII.36d** avec un rendement de 74% mais, et il est surtout important de noter, qu'aucune érosion de l'excès énantiomérique dans le produit d'arrivée n'a été observée (Schéma 94).^{146,147}

¹⁴⁵ Wang, Z.; Wang, B.; Wu, J. *J. Comb. Chem.* **2007**, 9 (5), 811–817.

¹⁴⁶ Messaoudi, S.; Audisio, D.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Tetrahedron* **2007**, 63 (41), 10202–10210.

¹⁴⁷ Pour un autre exemple d'amination de Buchwald-Hartwig en position C3 de 2-quinolone, voir : O'Brien, N. J.; Brzozowski, M.; Wilson, D. J. D.; Deady, L. W.; Abbott, B. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22 (14), 3781–3790.

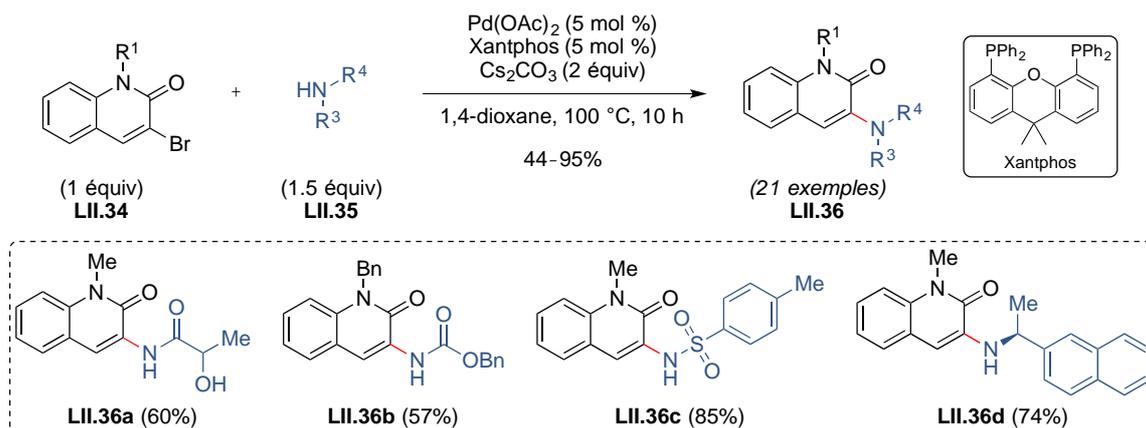


Schéma 94

1.2.5. Couplage croisé décarboxylatif

Nous l'avons vu, il est possible de réaliser la fonctionnalisation de 2-quinolones en C3 en utilisant comme précurseur des 3-bromo-quinolin-2(1*H*)-ones **LII.10**. Toutefois, une alternative intéressante consiste à utiliser des 2-quinolones substituées en C3 par un acide carboxylique.

En 2013, l'équipe d'Alami et de Messaoudi a rapporté la fonctionnalisation de 2-quinolones en C3 par couplage croisé décarboxylatif entre l'acide carboxylique dérivé de la 2-quinolone (**LII.37**) et un dérivé halogéné (**LII.38**), catalysé par un complexe palladium(II) (PdBr₂) et en utilisant la triphénylarsine (AsPh₃) comme ligand. Les produits de couplage correspondants **LII.39** ont été obtenus avec des rendements compris entre 33% et 99%. Les conditions réactionnelles permettent d'effectuer ce couplage aussi bien avec des partenaires bromés que iodés (**LII.39a-c** vs. **LII.39d**). L'utilisation d'un halogénure d'aryle substitué en position *ortho* (**LII.38a**) n'entrave pas la réaction et le produit de couplage correspondant **LII.39a** est obtenu avec un rendement de 82%. De plus, l'emploi d'hétéroaryles halogénés tels qu'une pyridine ou une quinoléine (**LII.38c-d**) ne bloque pas le cycle catalytique et les produits de couplage sont respectivement obtenus avec des rendements de 79%, 78% et 68%. Soulignons que dans ce dernier cas, seule la position C3 du substrat **LII.37** est réactive. En effet, dans le cas du composé **LII.37e** possédant un atome de chlore en C7, le produit issu de la fonctionnalisation en cette position ou le produit de difonctionnalisation n'ont jamais été

observé montrant la forte chimiosélectivité des conditions réactionnelles adoptées (Schéma 95).^{148,149}

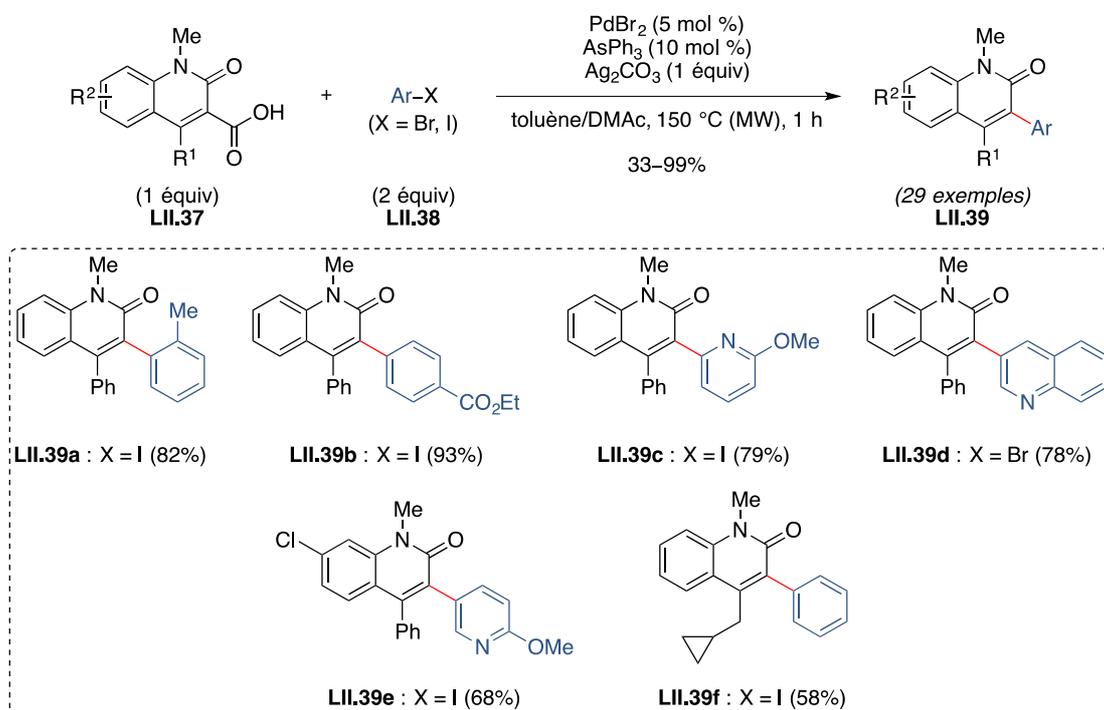


Schéma 95

En 2016, un mécanisme pour ce couplage croisé décarboxylatif a été proposé par Alami *et al.*. La première étape serait l'extrusion de dioxyde de carbone (CO_2) à partir de l'intermédiaire **LII.40**, obtenu par traitement de l'acide carboxylique **LII.37a** par le carbonate d'argent (Ag_2CO_3), ce qui conduirait à l'intermédiaire **LII.41**. Une réaction de transmétallation entre **LII.41** et l'intermédiaire **LII.42**, issu de l'addition oxydante du complexe de palladium(0) dans la liaison $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-I}$ du composé **LII.38a**, permettrait de générer l'intermédiaire **LII.43**. Après une élimination réductrice, le produit désiré **LII.39a** serait libéré et le catalyseur au palladium serait régénéré (Schéma 96).¹⁵⁰

¹⁴⁸ Carrër, A.; Brion, J.-D.; Messaoudi, S.; Alami, M. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355 (10), 2044–2054.

¹⁴⁹ Pour un autre exemple de fonctionnalisation de la position C3 de 2-quinolone par couplage croisé décarboxylatif par le même groupe, voir : Messaoudi, S.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Org. Lett.* **2012**, 14 (6), 1496–1499.

¹⁵⁰ Vardhan Reddy, K. H.; Brion, J.-D.; Messaoudi, S.; Alami, M. *J. Org. Chem.* **2016**, 81 (2), 424–432.

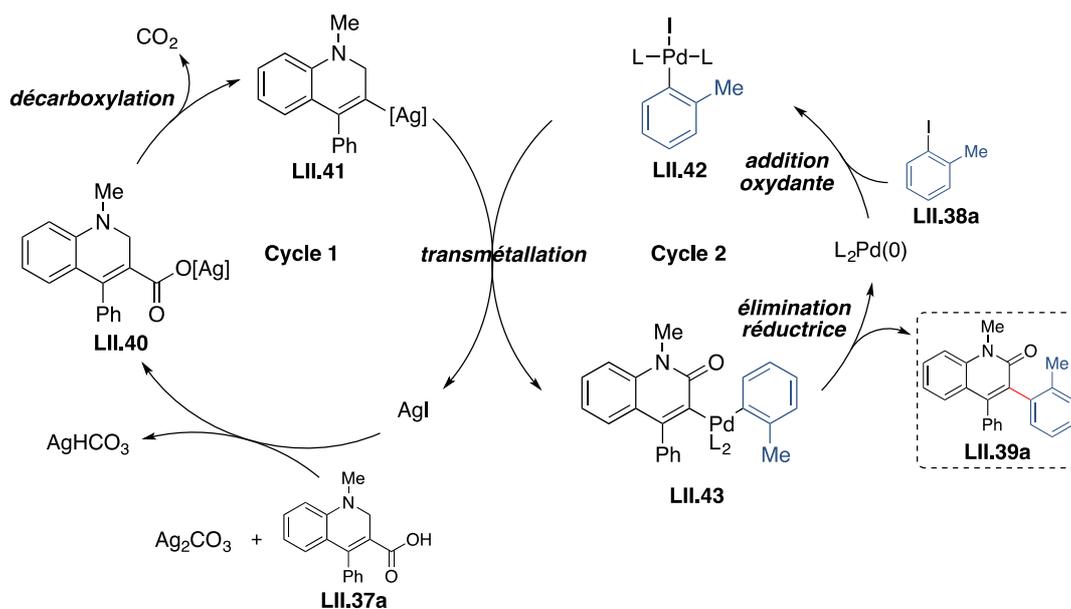


Schéma 96

Bien entendu, les réactions métallocatalysées présentées dans ces paragraphes et permettant la fonctionnalisation de 2-quinolones en C3 ne représentent qu'un échantillon des fonctionnalisations possibles. Il est important d'avoir à l'esprit que d'autres réactions telles que des réactions de cyanation¹⁵¹ ou de trifluorométhylation¹⁵² de 2-quinolones en position C3 sont également possibles.

1.3. Formation de liaison C–C par voie radicalaire

Comme nous venons de l'exposer précédemment, la fonctionnalisation de 2-quinolones en C3 repose essentiellement sur l'utilisation de couplage croisé métallocatalysée. Ces couplages, bien qu'efficaces, ont un inconvénient : celui d'utiliser une 2-quinolone halogénée (*souvent bromée*) ou possédant un acide carboxylique en C3, ce qui nécessite des étapes de pré-fonctionnalisation. De plus, ces couplages ont la fâcheuse tendance à générer un nombre important de sous-produits potentiellement toxiques.

La fonctionnalisation de motifs 2-quinolones par voie radicalaire se pose alors comme une alternative avantageuse à l'utilisation de dérivés halogénés ou carboxyliques. C'est ainsi que

¹⁵¹ (a) Murayama, T.; Shibuya, M.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (23), 11940–11949. (b) Benjahad, A.; Oumouch, S.; Guillemont, J.; Pasquier, E.; Mabire, D.; Andries, K.; Nguyen, C. H.; Grierson, D. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (3), 712–716.

¹⁵² Clarke, S. L.; McGlacken, G. P. *Tetrahedron* **2015**, *71* (19), 2906–2913.

des fonctionnalisations par voie radicalaire ont été développées pour accéder à des 2-quinolones substituées en C3. Dans la plupart des cas, il s'agit de réactions d'arylations, du fait de la grande disponibilité de précurseurs de radicaux aryliques facilement générés *in situ*. Dans ce qui va suivre nous nous focaliserons sur la génération de radicaux aryliques et nous présenterons quelques précurseurs utilisés pour effectuer des couplages en position C3 de 2-quinolones.

1.3.1. Utilisation d'acides boroniques

Les acides boroniques aryliques sont connus pour générer facilement des radicaux aryliques en présence d'un oxydant. De plus, ils présentent l'avantage d'être relativement stables à l'air et en milieu aqueux ce qui rend leur utilisation véritablement aisée.¹⁵³

En 2016, le groupe de Qu a rapporté l'arylation radicalaire de 2-quinolones **LII.44** en utilisant des acides boroniques aromatiques **LII.45** comme partenaires de couplage et du permanganate de potassium (KMnO₄) comme oxydant. La réaction est hautement régiosélective et les produits de couplage en C3 de la 2-quinolone ont été obtenus avec des rendements compris entre 60% et 75%. La réaction est compatible avec des 2-quinolones substituées par un halogène comme c'est le cas avec la 6-bromo-1-méthylquinolin-2(1*H*)-one **LII.44a** qui permet d'accéder sélectivement au produit **LII.46a** avec un rendement de 75%. Des groupes électrodonneurs présent sur l'acide boronique (**LII.45b**) sont également tolérés dans les conditions de couplage. Enfin, le composé **LII.44c**, sans groupe protecteur sur l'azote, permet d'isoler le produit **LII.46c** correspondant avec un rendement de 60%, démontrant la chimiosélectivité de ce couplage (Schéma 97).¹⁵⁴

¹⁵³ (a) Demir, A. S.; Reis, Ö.; Emrullahoglu, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (2), 578–580. (b) Dickschat, A.; Studer, A. *Org. Lett.* **2010**, *12* (18), 3972–3974. (c) Ollivier, C.; Renaud, P. *Chem. Rev.* **2001**, *101* (11), 3415–3434. (d) Riant, O.; Samuel, O.; Flessner, T.; Taudien, S.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (20), 6733–6745.

¹⁵⁴ Yuan, J.-W.; Yang, L.-R.; Yin, Q.-Y.; Mao, P.; Qu, L.-B. *RSC Adv.* **2016**, *6* (42), 35936–35944.

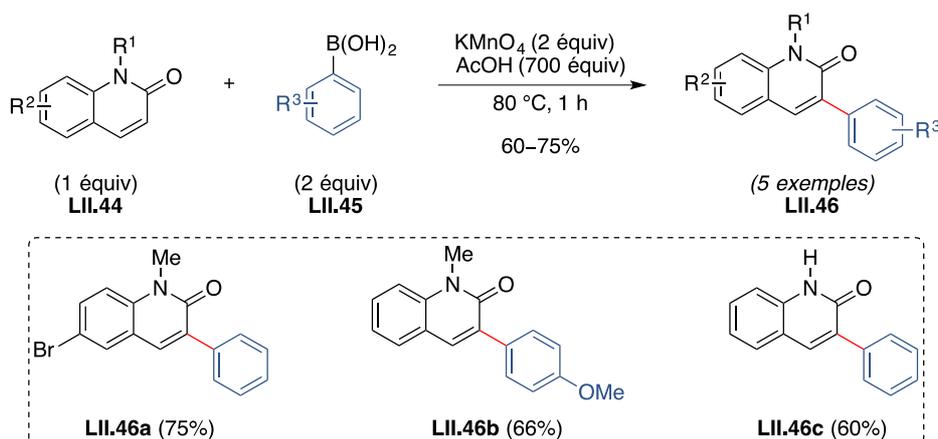


Schéma 97

D'un point de vue mécanistique, Qu *et al.* postulent un mécanisme dans lequel du manganèse(III) serait formé en milieu acide à partir du permanganate de potassium (KMnO₄). Le manganèse(III) permettrait de générer le radical aryle **LII.47** à partir de l'acide boronique correspondant **LII.45a**. Après addition de ce radical sur le composé **LII.44a** en position C3, le radical **LII.48** serait formé puis oxydé par le manganèse(III) pour donner l'intermédiaire **LII.49**. Après perte d'un proton et réaromatisation, le produit **LII.46b** serait alors obtenu. Des expériences en présence d'inhibiteurs de radicaux (TEMPO et BHT) ont permis de mettre en évidence des espèces radicalaires ce qui permet de justifier le mécanisme proposé. Enfin, la régiosélectivité de cette réaction peut être expliquée par la stabilisation du radical en position benzylique (**LII.48**) favorisant ainsi la fonctionnalisation de la 2-quinolone **LII.44a** en C3 (Schéma 98).^{154,155}

¹⁵⁵ Pour un exemple supplémentaire de fonctionnalisation de 2-quinolone en position C3 par génération d'un radical aryle à partir d'acide boronique et de Mn(III), voir : Nakatani, A.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2014**, 79 (3), 1377–1385.

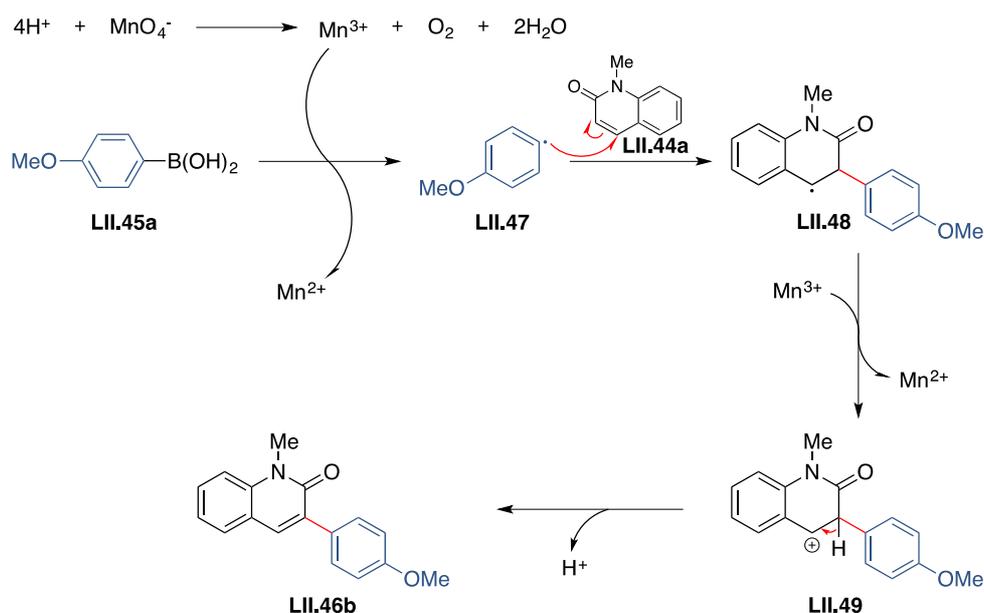


Schéma 98

Maiti *et al.* ont montré qu'il était également possible de générer ces radicaux aryliques à partir d'acides boroniques en utilisant comme oxydant le persulfate de potassium ($\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$) en présence de nitrate de fer(III) [$\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$]. Ainsi, en présence d'une quantité catalytique de $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (10 mol %), de $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (4 équiv) et de 1.5 équivalents de carbonate de potassium (K_2CO_3), les produits de couplage **LII.52** de la 1-méthylquinolin-2(1*H*)-one **LII.50** avec divers acides boroniques **LII.51** ont été isolés avec des rendements de 21% dans le cas de l'acide *para*-tolylphénylboronique (**LII.52a**) et de 34% dans le cas de l'acide *ortho*-méthoxyphénylboronique (**LII.52b**) (Schéma 99).^{156,157}

¹⁵⁶ Modak, A.; Rana, S.; Maiti, D. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (1), 296–303.

¹⁵⁷ Pour un exemple de génération de radicaux aryles à partir d'acides boroniques et de nitrate de fer(III), voir : Komeyama, K.; Nagao, Y.; Abe, M.; Takaki, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2014**, *87* (2), 301–313.

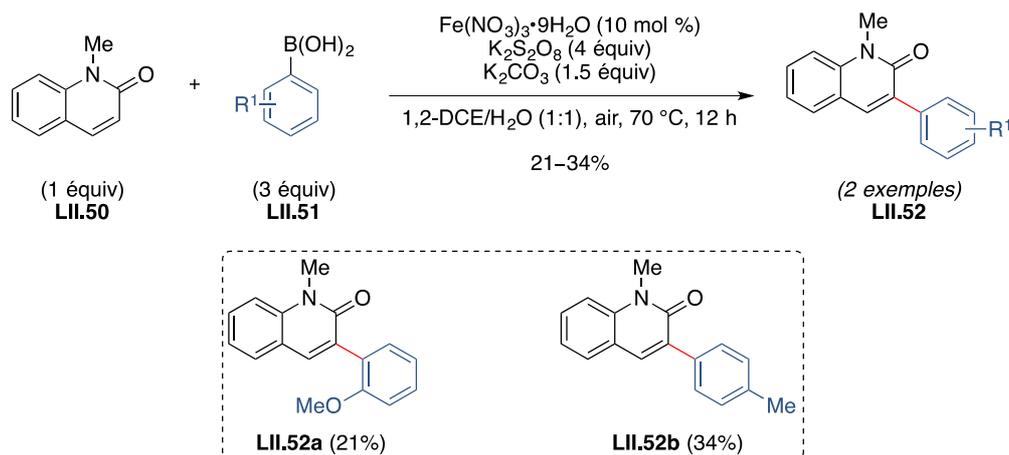


Schéma 99

Suite à leurs observations expérimentales et à des travaux rapportés dans la bibliographie, les auteurs postulent que $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ serait thermiquement¹⁵⁸ [ou en présence de fer(II)]¹⁵⁹ décomposé en radical anion $\text{SO}_4^{\cdot-}$ et celui-ci réagirait avec l'acide boronique **LII.51a** pour générer le radical aryle **LII.53**.¹⁶⁰ Ce radical viendrait s'additionner sur la 1-méthylquinolin-2(1*H*)-one **LII.50** en position C3, conduisant au radical intermédiaire **LII.54** stabilisé par résonance. L'oxydation de ce radical conduirait à l'intermédiaire **LII.55** qui, après perte d'un proton, permettrait d'obtenir le produit désiré **LII.52a**. En présence de dioxygène (O_2), le fer(II) généré serait alors réoxydé en fer(III). Notons que pour la génération du fer(III) à partir du fer(II) l'intervention des ions $\text{SO}_4^{\cdot-}$ ou $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ peut également être envisagée (Schéma 100).¹⁵⁶

¹⁵⁸ (a) Bartlett, P. D.; Cotman, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71* (4), 1419–1422. (b) Kolthoff, I. M.; Miller, I. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73* (7), 3055–3059.

¹⁵⁹ (a) Komeyama, K.; Kashihara, T.; Takaki, K. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (9), 1084–1086. (b) Wille, U. *Org. Lett.* **2000**, *2* (22), 3485–3488.

¹⁶⁰ (a) Riyajan, S.-A.; Sasithornsonti, Y. *J. Polym. Environ.* **2013**, *21* (2), 472–478. (b) Manna, S.; Maity, S.; Rana, S.; Agasti, S.; Maiti, D. *Org. Lett.* **2012**, *14* (7), 1736–1739. (c) Wang, J.; Wang, S.; Wang, G.; Zhang, J.; Yu, X.-Q. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (96), 11769–11771. (d) Seiple, I. B.; Su, S.; Rodriguez, R. A.; Gianatassio, R.; Fujiwara, Y.; Sobel, A. L.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (38), 13194–13196.

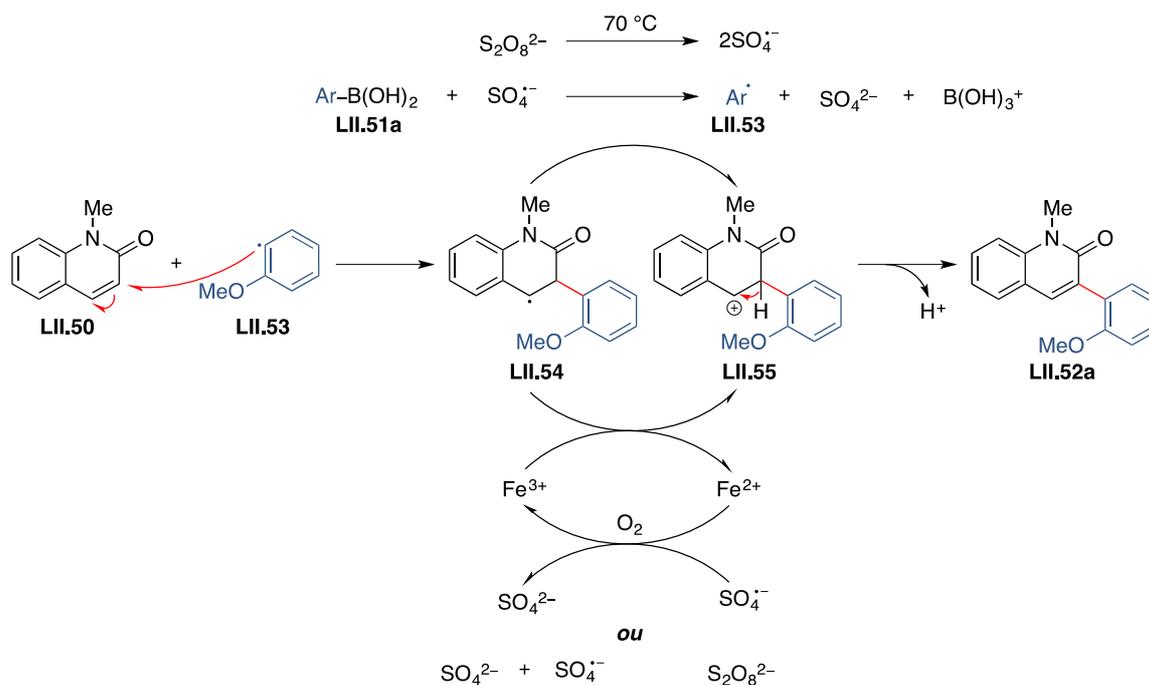


Schéma 100

1.3.2. Utilisation de sels d'aryldiazonium

Des radicaux aryles peuvent également être générés à partir de sels d'aryldiazonium (ArN_2^+ ; X^-). Ces radicaux peuvent être obtenus thermiquement,¹⁶¹ chimiquement, en utilisant un initiateur de radicaux tel que l'hydroperoxyde de *tert*-butyle (*t*-BuOOH),¹⁶² à l'aide de sels métalliques, comme le chlorure de titane(III),¹⁶³ ou encore photochimiquement.¹⁶⁴

En 2016, Elenich *et al.* ont choisi d'utiliser un sel métallique, le chlorure de cuivre(II) (CuCl_2), pour générer un radical aryle à partir d'un sel d'aryldiazonium et ainsi effectuer la fonctionnalisation de la 1-méthylquinolin-2(1*H*)-one **LII.50** en C3. L'utilisation d'une quantité catalytique de CuCl_2 (7.5 mol %) et de seulement 1 équivalent de

¹⁶¹ Pour un exemple de génération de radicaux aryles par voie thermique, voir : Kindt, S.; Wicht, K.; Heinrich, M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (30), 8744–8747.

¹⁶² Pour des exemples de génération de radicaux aryles par voie chimique, voir : (a) Kindt, S.; Wicht, K.; Heinrich, M. R. *Org. Lett.* **2015**, *17* (24), 6122–6125. (b) Tripathi, S.; Singh, S. N.; Yadav, L. D. S. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (28), 4211–4214. (c) Zheng, D.; Yu, J.; Wu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (39), 11925–11929.

¹⁶³ Pour des exemples de génération de radicaux aryles par utilisation de TiCl_3 , voir : (a) Fürst, M. C. D.; Bock, L. R.; Heinrich, M. R. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (13), 5752–5758. (b) Fehler, S. K.; Pratsch, G.; Östreicher, C.; Fürst, M. C. D.; Pischetsrieder, M.; Heinrich, M. R. *Tetrahedron* **2016**, *72* (48), 7888–7893.

¹⁶⁴ Pour des exemples de génération de radicaux aryles par voie photochimique, voir : (a) Hopkinson, M. N.; Tlahuext-Aca, A.; Glorius, F. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49* (10), 2261–2272. (b) Ghosh, I.; Marzo, L.; Das, A.; Shaikh, R.; König, B. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49* (8), 1566–1577. (c) Gomes, F.; Narbonne, V.; Blanchard, F.; Maestri, G.; Malacria, M. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2* (5), 464–469. (d) Guo, W.; Lu, L.-Q.; Wang, Y.; Wang, Y.-N.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (7), 2265–2269.

chlorure de 4-acétylbenzènediazonium **LII.56** a permis d'accéder au produit désiré **LII.57** avec un rendement de 34% (Schéma 101).¹⁶⁵

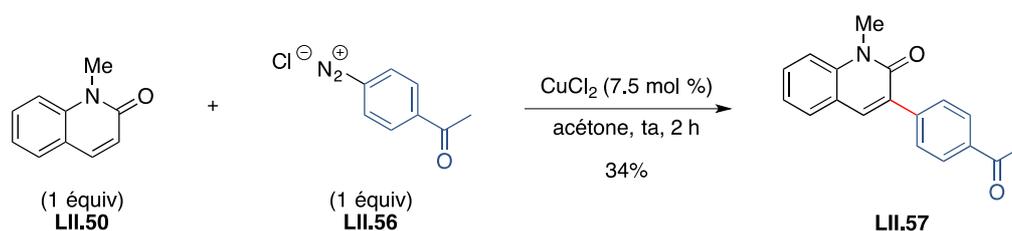


Schéma 101

La même année, Yuan *et al.* ont rapporté une réaction d'arylation de 1-méthylquinolin-2(1H)-ones **LII.58** en C3 en utilisant l'arylhydrazine **LII.59** comme partenaire. La particularité de cette méthode réside dans la génération *in situ* d'un aryldiazène, pouvant être apparenté à un diazonium, en utilisant un oxydant puissant : le permanganate de potassium (KMnO₄). Une variété de 2-quinolones **LII.58a-d** peut être impliquée dans cette réaction de couplage mettant en évidence une grande tolérance fonctionnelle. Ainsi, des 2-quinolones dont l'atome d'azote n'est pas protégé (**LII.58a-b**) conduisent aux produits **LII.60a-b** avec des rendements de 65% et 50% respectivement. La 4-méthoxyphénylhydrazine **LII.59c** conduit au produit **LII.60c** avec un très bon rendement de 83%. En revanche, la réaction semble ne pas tolérer la présence d'un atome de brome (**LII.58d**) puisque le produit correspondant **LII.60d** est isolé avec un faible rendement de 30% (Schéma 102).¹⁶⁶

¹⁶⁵ Elenich, O. V.; Lytvyn, R. Z.; Skripskaya, O. V.; Lyavinets, O. S.; Pitkovych, K. E.; Yagodinets, P. I.; Obushak, M. D. *Russ. J. Organ. Chem.* **2016**, 52 (3), 373–378.

¹⁶⁶ Jin-Wei, Y.; Wei-Jie, L.; Liang-Ru, Y.; Pu, M.; Yong-Mei, X. *Z. Naturforsch. B* **2016**, 71 (11), 1115–1123.

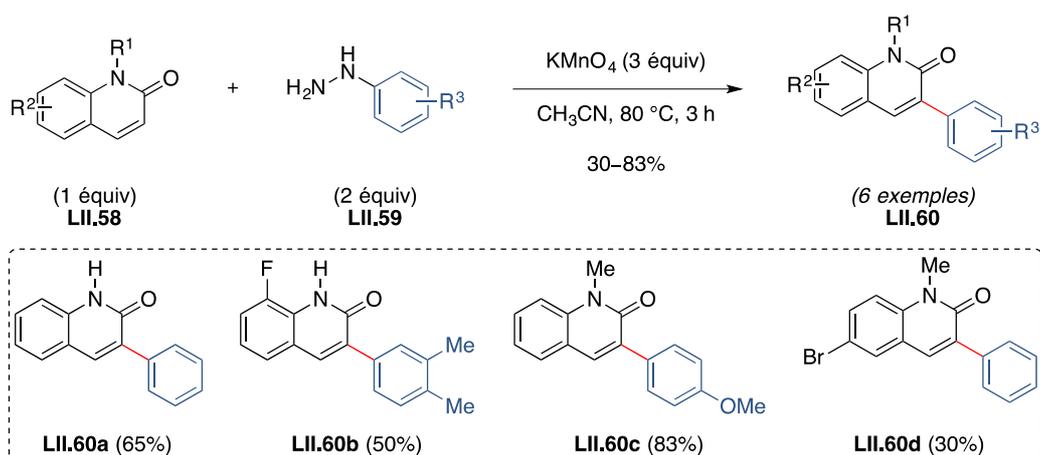


Schéma 102

D'un point de vue mécanistique, les auteurs postulent que la phénylhydrazine **LII.59a** serait oxydée par KMnO_4 pour former la phénylhydrazine **LII.61**. Cette phénylhydrazine serait rapidement convertie en radical phényle **LII.62** par action de KMnO_4 et extrusion de diazote (N_2). Ce radical viendrait alors s'additionner sur la quinolin-2(1*H*)-one **LII.58a** en position C3 pour conduire au radical intermédiaire **LII.63**. Un transfert monoélectronique permettrait de générer l'espèce carbocationique **LII.64**, qui après perte d'un proton, conduirait au produit d'arylation souhaité **LII.60a** (Schéma 103).^{166,167,168}

¹⁶⁷ Pour des informations supplémentaires concernant le mécanisme et sur la génération de radicaux aryles à partir d'arylhydrazines, voir : (a) Hofmann, J.; Hannelore, J.; Heinrich, M. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (5), 2314–2320. (b) Jiang, T.; Chen, S.-Y.; Zhang, G.-Y.; Zeng, R.-S.; Zou, J.-P. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (35), 6922–6926. (c) Jiang, T.; Chen, S.-Y.; Zhuang, H.; Zeng, R.-S.; Zou, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (33), 4549–4552. (d) Li, M.; Ye, Y. *ChemCatChem* **2015**, *7* (24), 4137–4142.

¹⁶⁸ Pour un exemple de fonctionnalisation de 2-quinolone en position C3 par voie radicalaire et en utilisant un sel d'aryliodonium, voir : Yin, K.; Zhang, R. *Org. Lett.* **2017**, *19* (7), 1530–1533.

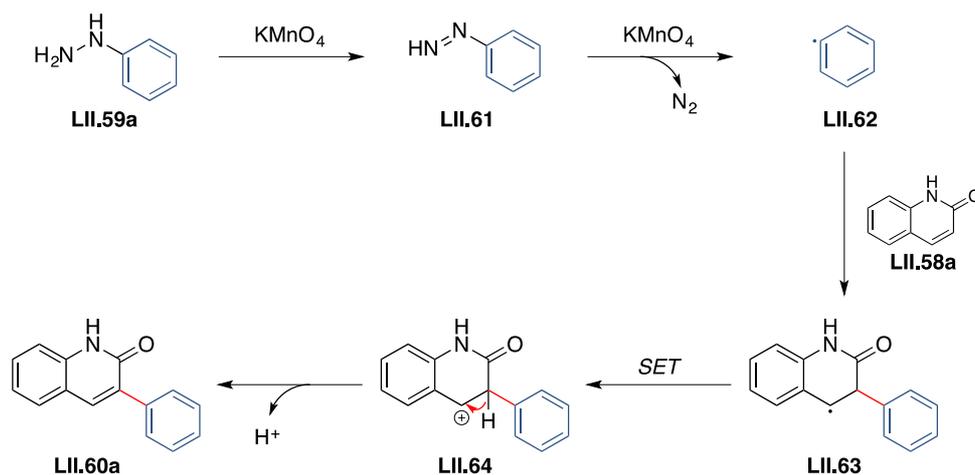


Schéma 103

1.4. Catalyse photorédox : principes et généralités

La génération de radicaux peut également être effectuée par catalyse photorédox. Cette méthode dont le nombre de publications a connu une croissance exponentielle entre 2008 et 2016, permet de générer des radicaux dans des conditions douces, propres et plus économiques comparées aux méthodes déjà existantes.¹⁶⁹ Cette stratégie, qui repose sur l'utilisation d'un photocatalyseur organométallique ou organique et d'une source lumineuse, a été appliquée à la fonctionnalisation de 2-quinolones en C3 et plus particulièrement à la formation de liaison C–C. Avant de détailler les travaux qui ont été réalisés dans ce domaine, il nous a semblé judicieux de faire une brève introduction sur la catalyse photorédox et de revenir sur quelques principes de base mis en jeu dans cette catalyse.

1.4.1. Les photocatalyseurs organiques

Comme nous l'avons mentionné précédemment, la catalyse photorédox repose sur l'utilisation d'un catalyseur possédant la particularité d'être sensible à la lumière. Les photocatalyseurs organiques possèdent la faculté de pouvoir absorber un photon et atteindre un état excité hautement réactif. De cet état excité, des réactions mettant en jeu des transferts monoélectroniques, autrement dit, des réactions d'oxydoréduction vont avoir lieu.

¹⁶⁹ Augmentation de près de 4415% du nombre de publication entre 2008 et 2016. Source : apps.webofknowledge.com/ au 07/08/2017.

Dans la grande majorité de cas, les photocatalyseurs utilisés appartiennent à la famille des xanthènes¹⁷⁰ comme c'est le cas avec le rose bengale,¹⁷¹ l'éosine Y¹⁷² et la rhodamine 6G,¹⁷³ à la famille des thiazines comme par exemple le bleu de méthylène¹⁷⁴ ou encore à la famille des acridiniums comme avec le 10-méthyl-9-mésitylacridinium (Mes-Acr-Me⁺) (Figure 9).¹⁷⁵

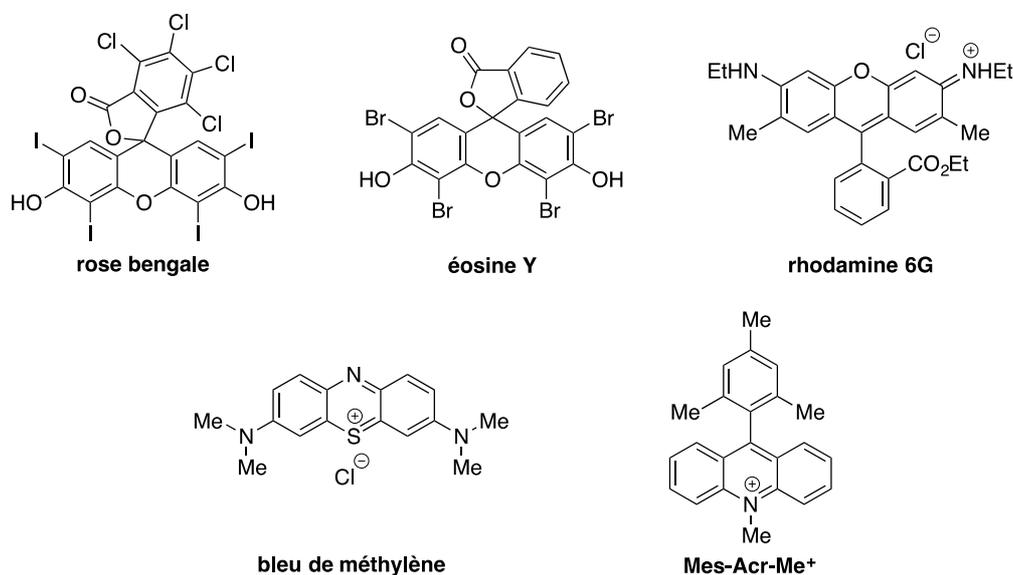


Figure 9

Par souci de concision et dû au fait que ces photocatalyseurs organiques ne rentrent pas dans le cadre de nos travaux, ces derniers ne feront pas l'objet d'une étude approfondie. Toutefois, signalons qu'une excellente revue sur ce sujet a été réalisée par de Nicewicz *et al.* et pourra venir étayer nos propos.^{176,177}

¹⁷⁰ Neckers, D. C. *J. Chem. Educ.* **1987**, 64 (8), 649–656.

¹⁷¹ Ludvíková, L.; Friš, P.; Heger, D.; Šebej, P.; Wirz, J.; Klán, P. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, 18 (24), 16266–16273.

¹⁷² Hari, D. P.; König, B. *Chem. Commun.* **2014**, 50 (51), 6688–6699.

¹⁷³ (a) Carruthers, R. A.; Crellin, R. A.; Ledwith, A. *J. Chem. Soc. D.* **1969**, 0 (6), 252–253. (b) Griesbeck, A. G.; Hundertmark, T.; Steinwascher, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37 (46), 8367–8370.

¹⁷⁴ Pitre, S. P.; McTiernan, C. D.; Ismaili, H.; Scaiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135 (36), 13286–13289.

¹⁷⁵ Ohkubo, K.; Fujimoto, A.; Fukuzumi, S. *Chem. Commun.* **2011**, 47 (30), 8515–8517.

¹⁷⁶ Pour une revue concernant les photocatalyseurs organiques, voir : Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem Rev.* **2016**, 116 (17), 10075–10166.

¹⁷⁷ Zhao, J.; Wu, W.; Sun, J.; Guo, S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42 (12), 5323–5351.

1.4.2. Les photocatalyseurs organométalliques

D'autres photocatalyseurs, peuvent également être utilisés dans le cadre d'une catalyse photorédox. Ces catalyseurs possèdent la particularité de posséder un métal de transition. Parmi les photocatalyseurs organométalliques les plus souvent rencontrés, nous pouvons citer les complexes polypyridyles de ruthénium¹⁷⁸ et d'iridium¹⁷⁹ mais également des complexes de cuivre (Figure 10).^{180,181}

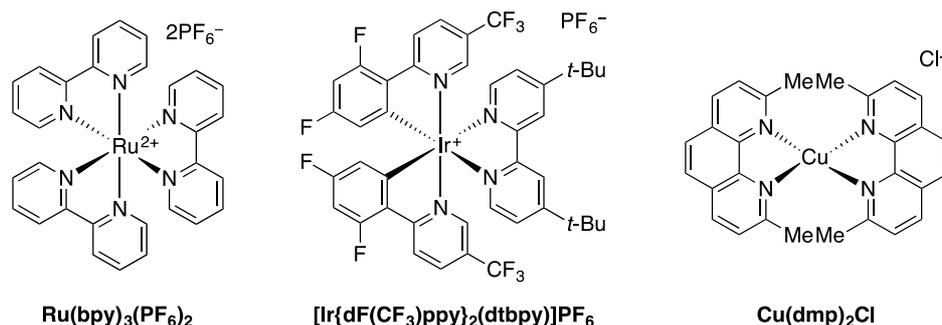


Figure 10

Ces complexes sont capables d'absorber un photon dans la gamme du visible (400–800 nm) pour donner une espèce photoexcitée stable et possédant une longue durée de vie (100 à 2500 ns). Ces espèces excitées se trouvent être à la fois d'excellents oxydants et d'excellents réducteurs. Ainsi, des réactions mettant en jeu des transferts monoélectroniques peuvent être envisagées. Les propriétés rédox de ces catalyseurs proviennent de la possibilité d'un transfert de charge entre le métal et les ligands autour de celui-ci.

Afin d'illustrer nos propos, nous prendrons le complexe de ruthénium(II), Ru(bpy)₃(PF₆)₂, comme exemple.

1.4.3. Etats excités et transferts de charge

Le ruthénium est un métal de transition de la deuxième ligne du tableau périodique et la configuration électronique de l'ion Ru²⁺ associé est [Kr]4d⁶. La 2,2'-bipyridine possède des

¹⁷⁸ Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. *J. Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40 (1), 102–113.

¹⁷⁹ Day, J. I.; Teegardin, K.; Weaver, J.; Chan, J. *Org. Process. Res. Dev.* **2016**, 20 (7), 1156–1163.

¹⁸⁰ Paria, S.; Reiser, O. *ChemCatChem* **2014**, 6 (9), 2477–2483.

¹⁸¹ Pour des exemples de photocatalyseurs à base d'or, voir : (a) Shimidzu, T.; Segawa, H.; Iyoda, T.; Honda, K. *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 2*, **1987**, 83 (12), 2191–2200. (b) Fukuzumi, S.; Endo, Y.; Kashiwagi, Y.; Araki, Y.; Ito, O.; Imahori, H. *J. Phys. Chem. B*, **2003**, 107 (43), 11979–11986. (c) Chen, Y.; Li, A.; Huang, Z.-H.; Wang, L.-N.; Kang, F. *Nanomaterials* **2016**, 6 (3), 51–68.

orbitales σ donneuses centrées sur l'atome d'azote et des orbitales π/π^* acceptrices délocalisées sur les cycles aromatiques pyridiniques. Dans le complexe $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$, le Ru^{2+} se trouve au centre d'un tétraèdre (symétrie D_3). Sous l'effet du champ électrostatique généré par les ligands, les orbitales d du métal vont être perturbées et vont être « séparées » en deux (t_{2g} et e_g), c'est ce que nous appelons une levée de dégénérescence. Les orbitales t_{2g} (LUMO) se trouveront alors stabilisées et les orbitales e_g (HOMO) seront quant à elles déstabilisées. La différence d'énergie entre ces deux niveaux sera notée Δ_0 et représentera l'éclatement du champ cristallin. Dans cette configuration, des transitions électroniques entre ces orbitales vont pouvoir avoir lieu générant des états excités. Ainsi, la promotion d'un électron de l'orbital π_M vers σ_M^* donne un état excité MC (*Metal Centered*). La promotion d'un électron de l'orbitale π_M vers π_L^* conduit à un état excité MLCT (*Metal to Ligand Charge Transfer*). C'est cette dernière transition qui se produit lors de l'irradiation du complexe $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ par une source lumineuse pour générer l'état excité $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+*}$. D'autres transitions électroniques sont également permises mais ne seront pas exposées ici (Figure 11).¹⁸²

¹⁸² (a) Juris, A.; Balzani, V. *Coord. Chem. Rev.* **1988**, *84*, 85–277. (b) Lytle, F. E.; Hercules, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91* (2), 253–257. (c) Shakhashiri, B. Z., *Chemical Demonstrations: A Handbook for Teachers of Chemistry Volume I*, Wisconsin, University of Wisconsin, **1982**, 368 p.

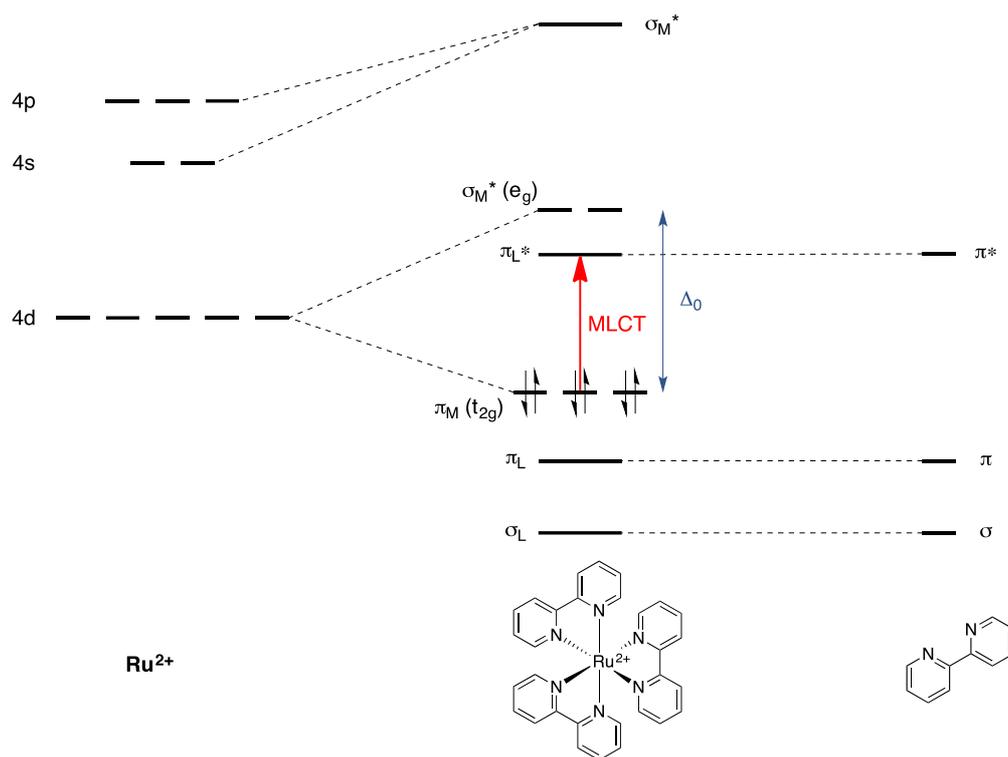


Figure 11

1.4.4. Propriétés oxydoréductrices des photocatalyseurs

Comme mentionné précédemment, le $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ va être capable d'absorber un photon dans le visible ($\lambda_{\text{max}} = 452 \text{ nm}$) et de générer, après MLCT, un $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+*}$ dans un état excité. Cette espèce excitée $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+*}$ pourra être aisément oxydée ou réduite, selon le potentiel redox de l'espèce utilisée pour effectuer la réaction. Ainsi, lors d'un *quench oxydant*, un électron va être transféré du $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+*}$ vers une espèce acceptrice \mathbf{A}_1 qui pourra être un viologène, un polyhalométhane, un dinitro- ou dicyanobenzène ($E_{1/2} = -0.81 \text{ V/SCE}$). Il en résulte la formation d'un radical anion $\mathbf{A}_1^{\cdot-}$ et de $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$. Etant un oxydant fort ($E_{1/2} = +1.29 \text{ V/SCE}$), le $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$ va pouvoir arracher un électron à une espèce \mathbf{D}_1 (donneuse) pour revenir à son état fondamental $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$. Lors d'un *quench réducteur*, le transfert d'électron d'une espèce donneuse \mathbf{D}_2 , qui sera le plus souvent une amine tertiaire (e.g. Et_3N , $i\text{Pr}_2\text{NEt}$), vers le $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+*}$ ($E_{1/2} = +0.77 \text{ V/SCE}$) sera réalisé, générant alors un radical cation $\mathbf{D}_2^{\cdot+}$ et le $\text{Ru}(\text{bpy})_3^+$. Cette espèce étant fortement réductrice ($E_{1/2} = -1.33 \text{ V/SCE}$), un électron va alors

être transféré du $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$ à une espèce acceptrice A_2 et le photocatalyseur se retrouvera alors à l'état fondamental $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ (Figure 12).^{183,184,185}

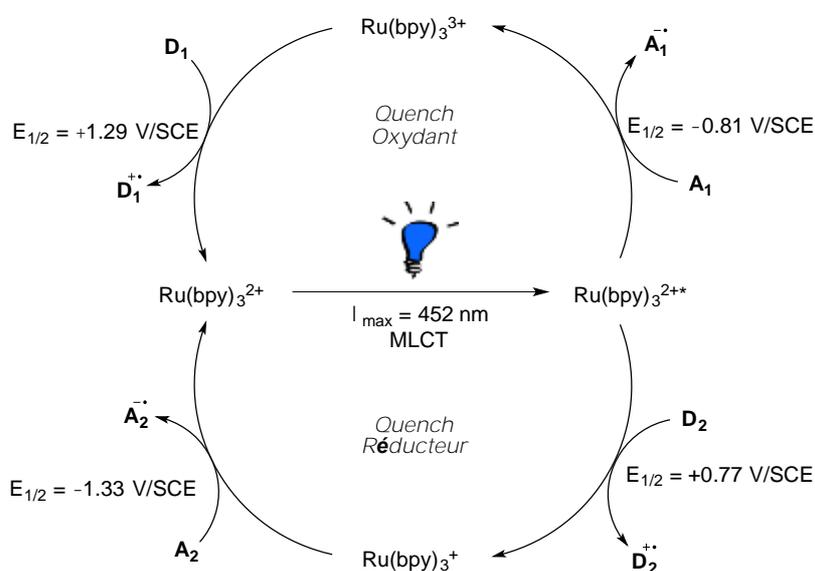


Figure 12

Les potentiels rédox de ces complexes de ruthénium pourront être facilement modulés en fonction de la nature des substituants fixés sur les ligands et de la densité électronique autour du métal qui en résulte. Ainsi, d'une façon générale, plus la densité électronique (*apportée par les ligands*) autour du centre métallique sera importante plus le pouvoir réducteur du photocatalyseur sera élevé (Figure 13).^{183,186,187}

¹⁸³ (a) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113* (7), 5322–5363. (b) Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (16), 6898–6926.

¹⁸⁴ Kalyanasundaram, K. *Coord. Chem. Rev.* **1982**, *46*, 159–244.

¹⁸⁵ Campagna, S.; Puntoriero, F.; Nastasi, F.; Bergamini, G.; Balzani, V. *Top. Curr. Chem.* **2007**, *280*, 117–214.

¹⁸⁶ Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (4), 1617–1622.

¹⁸⁷ Pour les valeurs de potentiel redox de photocatalyseurs couramment utilisés en catalyse photorédox, voir : <https://yoon.chem.wisc.edu/sites/yoon.chem.wisc.edu/files/Merck-Photocatalysis-Chart.pdf>

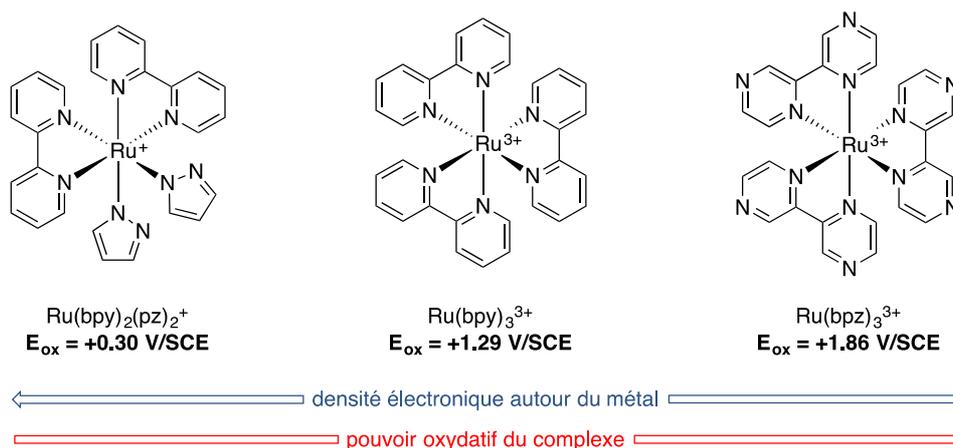


Figure 13

La présence de substituants électroattracteurs sur les ligands donnera lieu à des photocatalyseurs ayant un pouvoir oxydatif élevé (Figure 14).^{183,186,187}

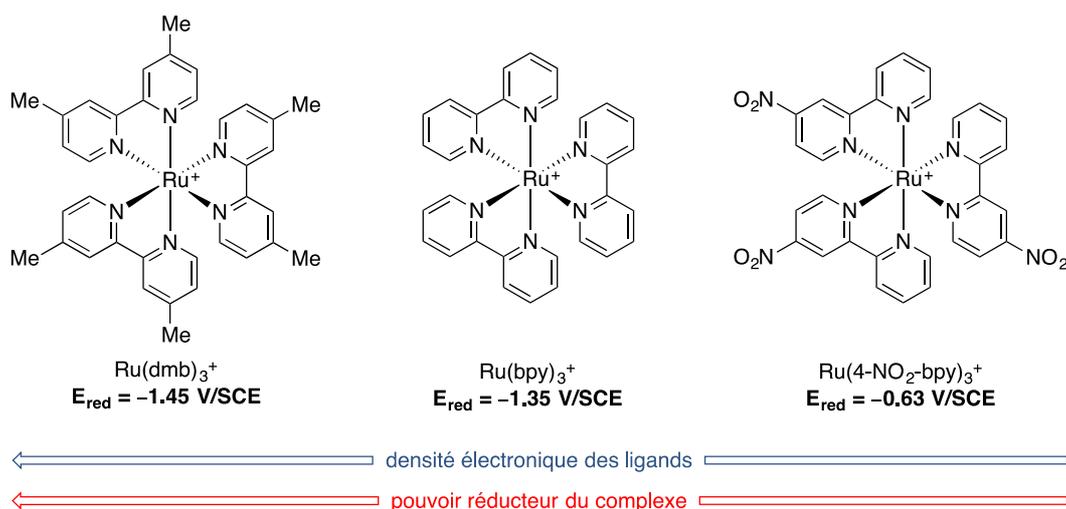


Figure 14

1.5. Formation de liaison C–C par catalyse photorédox

La catalyse photorédox a bien entendu été utilisée pour fonctionnaliser des 2-quinolones en position C3 par formation de liaison C–C.

A notre connaissance un seul exemple de formation de liaison C–C par catalyse photorédox en position C3 de 2-quinolones a été rapporté dans la bibliographie. Il s'agit des travaux du groupe de He qui, en 2017, a effectué la difluoroalkylation de dérivés de 2-pyridones en C3. Les auteurs ont utilisé le bromodifluoroacétate d'éthyle **LII.66** particulièrement réputé pour générer des

radicaux α,α' -difluorés par catalyse photorédox.¹⁸⁸ Ainsi, en présence de seulement 0.5 mol % de photocatalyseur *fac*-Ir(ppy)₃, de K₂HPO₄ (2 équiv), de bromodifluoroacétate d'éthyle **LII.66** (2 équiv), en irradiant avec des LED bleues, les produits de difluoroalkylation (**LII.67**) des 2-quinolones **LII.65** ont pu être isolés avec des rendements compris entre 70% et 81%. Les conditions réactionnelles permettent d'effectuer la réaction avec des 2-quinolones non protégées (**LII.65a-b**) et les produits correspondants (**LII.67a-b**) ont été obtenus avec des rendements de 70% et 75% respectivement. Signalons que la présence d'atome de brome sur le substrat **LII.65b** n'entrave pas la réaction et qu'aucun produit de déshalogénéation n'a été observé (Schéma 104).¹⁸⁹

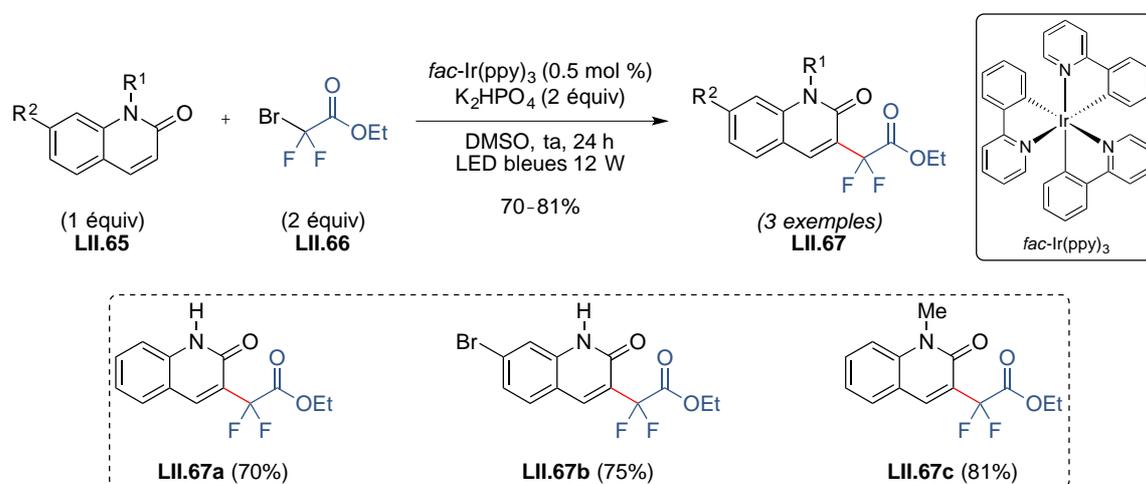


Schéma 104

Pour cette réaction de difluoroalkylation, les auteurs postulent un mécanisme pour lequel la première étape serait l'excitation du photocatalyseur [*fac*-Ir(III)(ppy)₃] par la lumière visible pour conduire à l'état excité *fac*-Ir(III)(ppy)₃*. Le photocatalyseur dans son état excité étant un excellent réducteur ($E_{1/2} = -1.73$ V/SCE),^{183,187} un premier transfert monoélectronique (SET) a lieu entre cette espèce excitée et le bromodifluoroacétate d'éthyle **LII.66** générant le radical

¹⁸⁸ Pour des exemples de difluoroalkylation par photorédox en utilisant le bromodifluoroacétate d'éthyle, voir : (a) Xu, P.; Wang, G.; Zhu, Y.; Li, W.; Cheng, Y.; Li, S.; Zhu, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55 (8), 2939–2943. (b) Fu, W.; Zhu, M.; Zou, G.; Xu, C.; Wang, Z.; Ji, B. *J. Org. Chem.* **2015**, 80 (9), 4766–4770. (c) Gu, Z.; Zhang, H.; Xu, P.; Cheng, Y.; Zhu, C. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357 (14-15), 3057–3063. (d) Yu, C.; Iqbal, N.; Park, S.; Cho, E. J. *Chem. Commun.* **2014**, 50 (85), 12884–12887. (e) Wang, L.; Wei, X.-J.; Jia, W.-L.; Zhong, J.-J.; Wu, L.-Z.; Liu, Q. *Org. Lett.* **2014**, 16 (22), 5842–5845. (f) Wang, L.; Wei, X.-J.; Lei, W.-L.; Chen, H.; Wu, L.-Z.; Liu, Q. *Chem. Commun.* **2014**, 50 (100), 15916–15919. (g) Sun, X.; Yu, S. *Org. Lett.* **2014**, 16 (11), 2938–2941. (h) Su, Y.-M.; Hou, Y.; Yin, F.; Xu, Y.-M.; Li, Y.; Zheng, X.; Wang, X.-S. *Org. Lett.* **2014**, 16 (11), 2958–2961. (i) Jung, J.; Kim, E.; You, Y.; Cho, E. J. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356 (13), 2741–2748. (j) Lin, Q.; Chu, L.; Qing, F.-L. *Chin. J. Chem.* **2013**, 31 (7), 885–891. (k) Nagib, D. A.; Scott, M. E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131 (31), 10875–10877. (l) Tang, X.-J.; Dolbier, W. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54 (14), 4246–4249.

¹⁸⁹ He, C.-Y.; Kong, J.; Li, X.; Li, X.; Yao, Q.; Yuan, F.-M. *J. Org. Chem.* **2017**, 82 (2), 910–917.

LII.68 et le *fac*-Ir(IV)(ppy)₃. Le radical **LII.68**, hautement électrophile, va alors s'additionner en C3 de la 2-quinolone **LII.65a** pour former le radical benzylique intermédiaire **LII.69** stabilisé par la présence du noyau aromatique. Un second transfert monoélectronique (SET) a lieu conduisant à l'intermédiaire cationique **LII.70** et à la régénération du photocatalyseur *fac*-Ir(III)(ppy)₃. L'élimination d'un proton assistée par une base (K₂HPO₄) conduit au produit désiré **LII.67a** (Schéma 105).^{189,190,191}

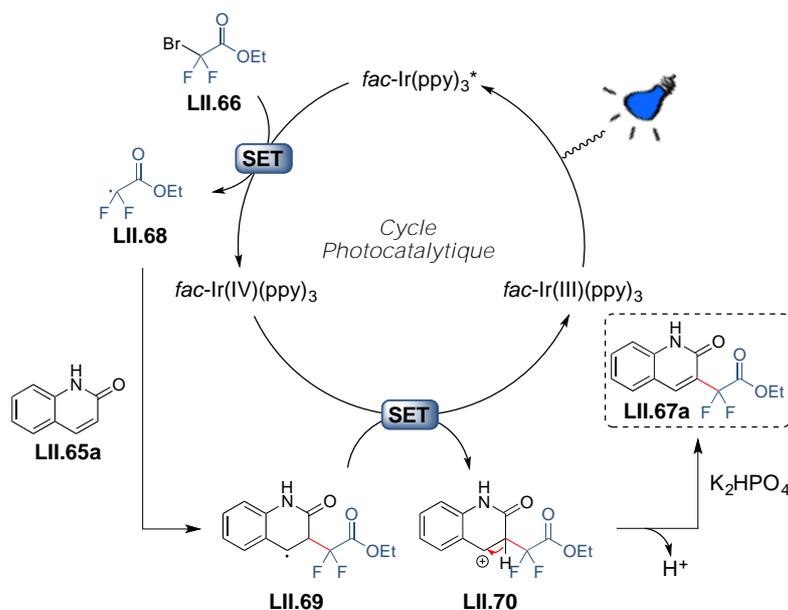


Schéma 105

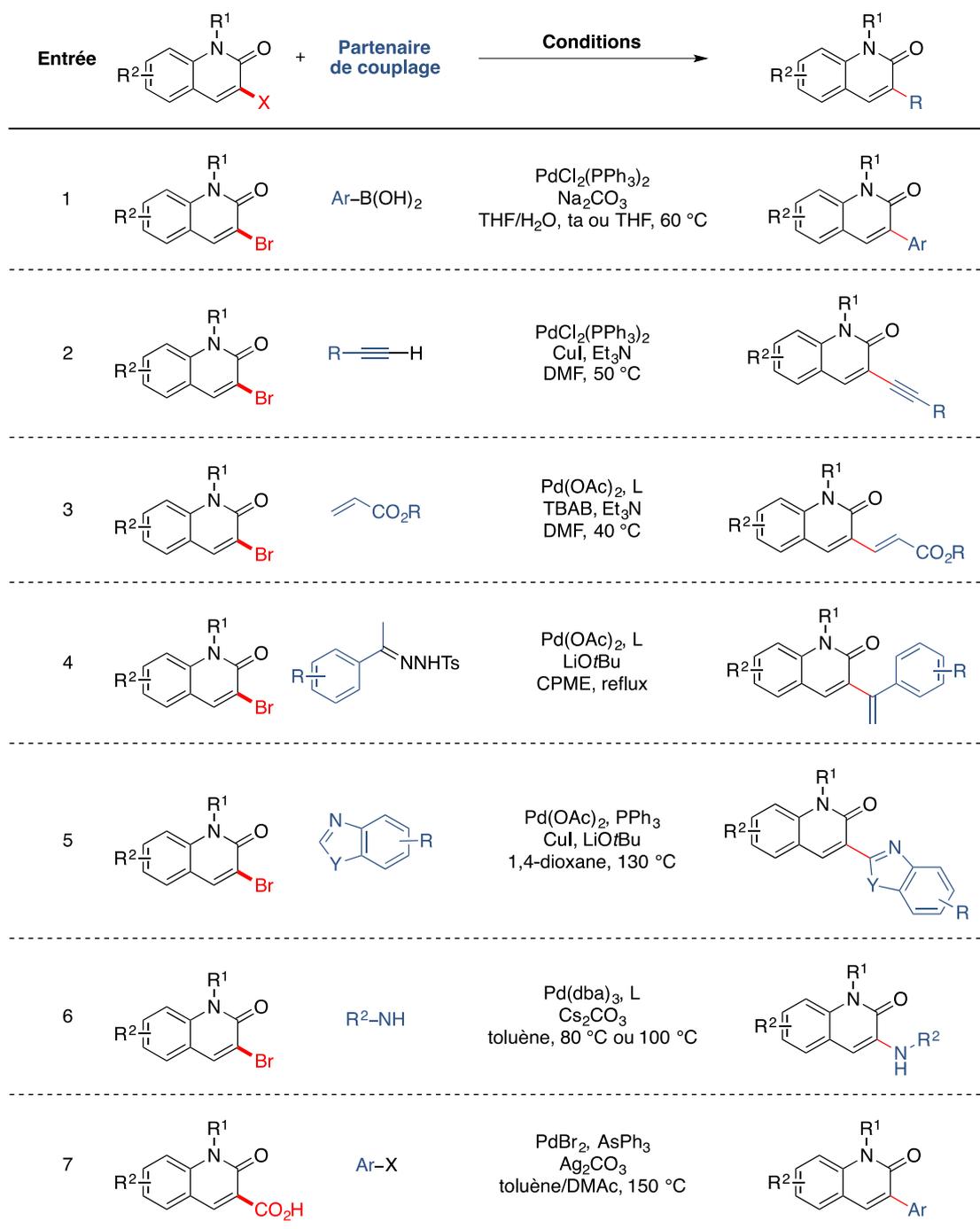
¹⁹⁰ Pour un exemple de phosphorylation de 2-quinolone en position C3 par catalyse photorédox, voir : Kim, I.; Min, M.; Kang, D.; Kim, K.; Hong, S. *Org. Lett.* **2017**, *19* (6), 1394–1397.

¹⁹¹ Pour un exemple d'addition anti-Michael par catalyse photorédox sur des 2-quinolones en position C3, voir : Lovett, G. H.; Sparling, B. A. *Org. Lett.* **2016**, *18* (14), 3494–3497.

1.6. Bilan de l'étude bibliographique

Comme nous avons pu le voir au début de ce chapitre, un nombre important de molécules comportant un motif 2-quinolone présentent une activité biologique. Par ailleurs, ces composés se trouvent dans la majeure partie des cas substitués en position C3 (*cf.* § 1.1, Figure 8). En partant de ce constat, plusieurs groupes de recherche ont cherché à élaborer de nouvelles voies d'accès toujours plus rapides et économiques pour fonctionnaliser ces motifs 2-quinolones en C3 et plus particulièrement en introduisant des motifs alkyles et aryles par création d'une liaison C–C. L'étude bibliographique menée a mis en lumière deux principales approches pour atteindre cet objectif. La première méthode, consiste en l'utilisation de couplages croisés catalysés par le palladium. Ces méthodes ont l'avantage d'être très efficaces et tolérantes vis-à-vis d'une large gamme de substrat. Cependant l'utilisation de métaux de transition, de conditions relativement dures (chauffage, utilisation de bases fortes...) ainsi que la nécessité de préparer un substrat halogéné en amont entraîne des étapes de pré-fonctionnalisation supplémentaires qui peuvent être un frein pour une entreprise souhaitant développer de tels composés à grande échelle (Tableau 20).

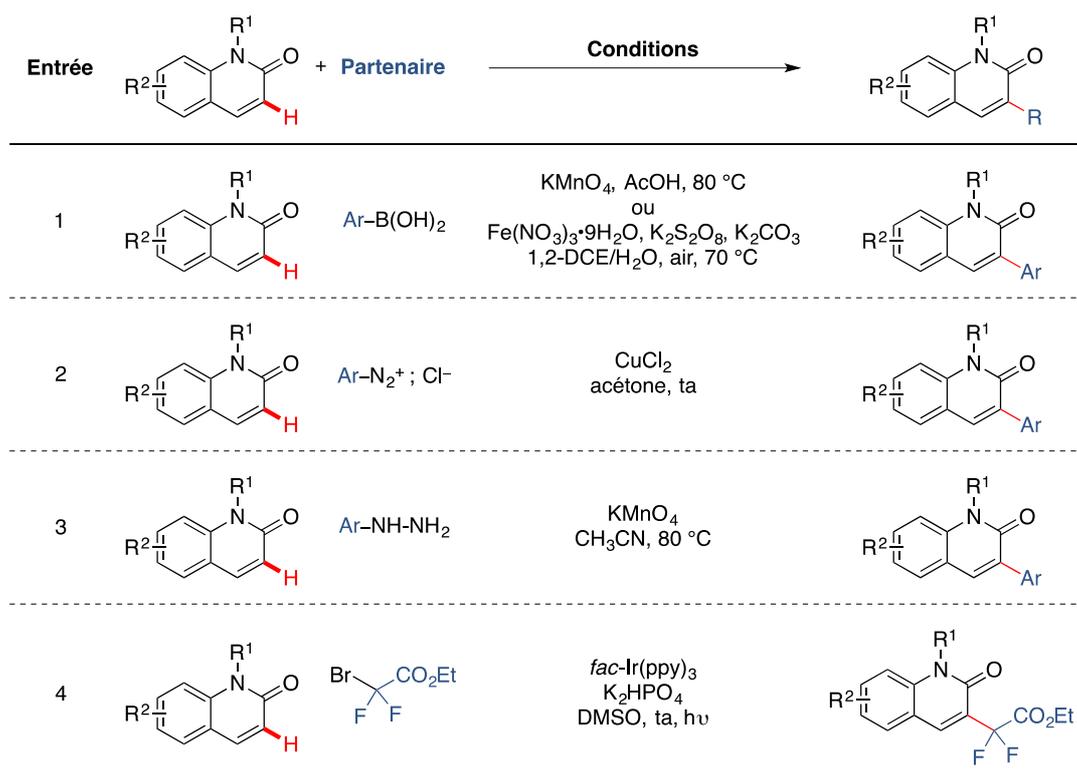
Tableau 20



La seconde méthode repose sur la génération de radicaux pour effectuer cette fonctionnalisation. Comme les 2-quinolones comportent un noyau aromatique, l'addition d'un radical sur ces composés s'effectue exclusivement en position C3. La présence de ce noyau aromatique permet de stabiliser le radical benzylique généré au cours du processus et entraîne

une parfaite régiosélectivité de la réaction.¹⁹² Si cette méthode présente de nombreux avantages comme celui de ne pas nécessiter de pré-fonctionnalisation des substrats, l'utilisation d'oxydants relativement puissants en large excès (*e.g.* KMnO_4 , $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$...) pour la génération de ces radicaux limite la méthode à des substrats robustes et non sensibles à ces conditions (Tableau 21, entrée 1-3). En revanche, l'utilisation de la catalyse photorédox pour générer ces radicaux est venue se substituer à l'emploi d'oxydants puissants. L'avantage d'une telle méthode réside dans l'utilisation de conditions réactionnelles relativement douces (utilisation de lumière, température ambiante...) et à des charges catalytiques très basses comparées à celles employées pour les couplages croisés. De plus, cette catalyse photorédox fait appel à un réactif facile d'accès, peu coûteux et abondant qui est la lumière visible. Cette stratégie reste cependant sous-exploitée lorsqu'il s'agit de former des liaisons C–C en position C3 de 2-quinolones (Tableau 21, entrée 4).

Tableau 21



¹⁹² Le radical généré se trouve alors en position benzylique stabilisant ce dernier par résonance.

1.7. Objectif de l'étude

A l'heure actuelle et à notre connaissance, seule une méthode permet la création d'une liaison C–C en C3 de 2-quinolones par catalyse photorédox. Il s'agit plus précisément de la formation de liaison C(sp²)–C(sp³) pour réaliser la difluorométhylation de 2-quinolones en position C3 (*cf.* § 1.5).

Un grand nombre de dérivés de 2-quinolones présentent des propriétés biologiques intéressantes lorsqu'elles sont substituées en C3 par un noyau aromatique. C'est dans ce contexte que nous avons souhaité développer une nouvelle réaction de formation de liaison C(sp²)–C(sp²) par catalyse photorédox. Pour notre part, nous avons envisagé de réaliser l'arylation, que nous pourrions qualifier d'« anti-Michael », de la 1-méthylquinolin-2(1*H*)-one **II.5** en position C3 par voie radicalaire en utilisant un sel d'aryldiazonium tétrafluoroborate **II.8** comme précurseur de radical aryle et en utilisant un photocatalyseur (Schéma 106).

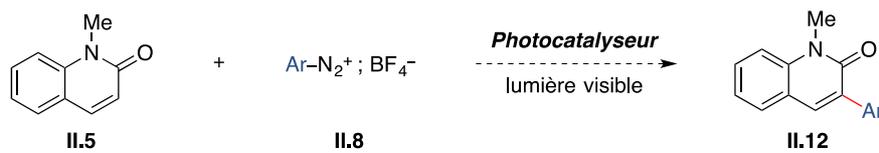


Schéma 106

Le choix des sels d'aryldiazonium **II.8** ne s'est pas fait au hasard. En effet, ces derniers sont relativement faciles d'accès mais surtout leur efficacité en matière d'arylation de composés aromatiques et hétéroaromatiques n'est plus à démontrer.¹⁹³ C'est donc tout naturellement que notre choix s'est tourné vers l'utilisation de ces sels de diazonium pour initier notre étude.

¹⁹³ Pour l'utilisation de sels d'aryldiazonium dans des réactions d'arylation par catalyse photorédox, voir : (a) Zhang, Y.-P.; Feng, X.-L.; Yang, Y.-S.; Cao, B.-X. *Tetrahedron Letters* **2016**, 57 (21), 2298–2302. (b) Dixit, S.; Siddiqui, Q. T.; Muneer, M.; Agarwal, N. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57 (37), 4228–4231. (c) Milanese, S.; Fagnoni, M.; Albini, A. *Chem. Commun.* **2003**, 0 (2), 216–217. (d) Hari, D. P.; Schroll, P.; König, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134 (6), 2958–2961. (e) Natarajan, P.; Kumar, N.; Sharma, M. *Org. Chem. Front.* **2016**, 3 (10), 1265–1270. (f) Xue, D.; Jia, Z.-H.; Zhao, C.-J.; Zhang, Y.-Y.; Wang, C.; Xia, J. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20 (10), 2960–2965. (g) Fehler, S. K.; Pratsch, G.; Östreicher, C.; Fürst, M. C. D.; Pischetsrieder, M.; Heinrich, M. R. *Tetrahedron* **2016**, 72 (48), 7888–7893. (h) Zuo, X.; Wu, W.; Su, W. *Acta Chim. Sinica* **2015**, 73 (12), 1298–1301.

2. Résultats et discussion

2.1. Synthèse des substrats de départ

2.1.1. Synthèse de la 1-méthylquinolin-2(1*H*)-one

Pour débiter notre étude et démontrer sa faisabilité, nous avons choisi de travailler avec un substrat relativement facile d'accès, contenant peu d'étapes de synthèse et accessible à partir de produits commerciaux à savoir la 1-méthylquinolin-2(1*H*)-one (**II.5**).

La synthèse de ce composé (**II.5**) débute par le traitement de la quinoline **II.1** par 1 équivalent de diméthylsulfate (Me₂SO₄) puis, en milieu alcalin, l'intermédiaire **II.2**, appelé pseudobase, est obtenu. Ce dernier est alors oxydé en milieu aqueux basique (4 équiv de NaOH) par le ferricyanure de potassium [K₃Fe(CN)₆] (4.1 équiv), à 0 °C pour conduire à la 1-méthylquinolin-2(1*H*)-one **II.5** souhaitée avec un rendement de 67%. Signalons que cette synthèse présente l'avantage de pouvoir être réalisée de façon monotope et à très grande échelle (Schéma 107).^{194,195,196,197}

¹⁹⁴ Prill, E. A.; McElvain, S. M. *Org. Synth.* **1935**, *15*, 41–44.

¹⁹⁵ (a) Nesvabda, P.; Kuthan, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1984**, *49* (2), 543–548. (b) Nesvabda, P.; Kuthan, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1983**, *48* (2), 511–516.

¹⁹⁶ Pour des informations supplémentaires concernant le mécanisme d'oxydation de cette réaction, voir : (a) Simánek, V.; Preininger, V. *Heterocycles* **1977**, *6* (4), 475–497. (b) Thyagarajan, B. S. *Chem. Rev.* **1958**, *58* (3), 439–460. (c) Weber, H.; von der Lippe, G. *Chem. Ber.* **1985**, *118* (10), 4086–4098. (d) Decker, H. *J. Prakt. Chem.* **1893**, *47* (1), 28–44.

¹⁹⁷ Pour une synthèse par voie photochimique de **II.5**, voir : Jin, Y.; Ou, L.; Fu, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (40), 14237–14243.

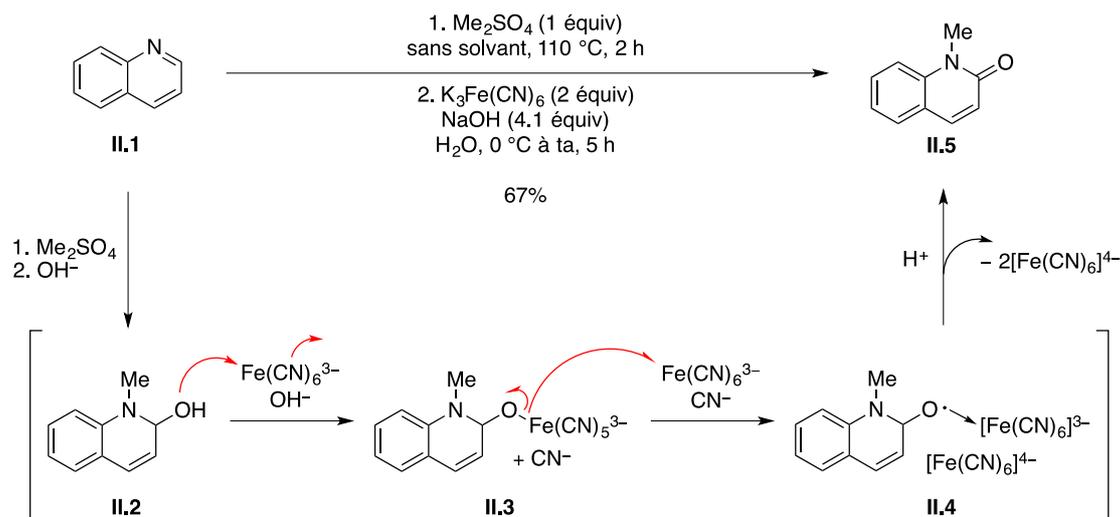


Schéma 107

2.1.2. Synthèse des sels d'aryldiazonium tétrafluoroborate

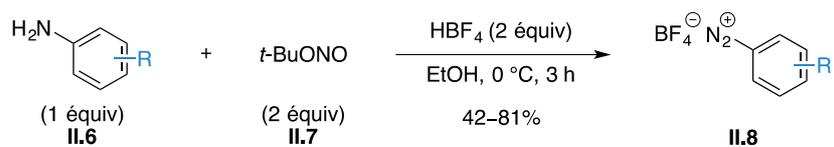
Les sels d'aryldiazonium sont largement utilisés en synthèse organique notamment pour l'introduction de groupe fonctionnels aromatiques ou bien dans la réaction de Sandmeyer.¹⁹⁸ La synthèse de ces sels d'aryldiazonium est relativement aisée puisqu'elle s'effectue à partir d'anilines disponibles commercialement.

Une librairie de sels d'aryldiazonium tétrafluoroborates **II.8** a pu être synthétisée à partir des anilines **II.6** en présence de 2 équivalents de nitrite de *tert*-butyle **II.7** (*t*-BuONO) et d'acide tétrafluoroborique (HBF_4) dans l'EtOH à 0 °C pendant 3 h. Après précipitation des sels d'aryldiazonium tétrafluoroborate **II.8** dans l'Et₂O, les produits désirés ont été isolés avec des rendements compris entre 42% et 81%. La *para*-méthoxyaniline (**II.6b**) a permis d'accéder au sel de diazonium correspondant **II.8b** avec un rendement de 63%. La présence de groupes électroattracteurs est tolérée (**II.6c-f**) et les produits correspondants **II.8c-f** ont été isolés avec des rendement allant de 42% à 74%. La présence d'un groupe méthyle en position *ortho* de l'aniline **II.6g** conduit au sel de diazonium **II.8g** correspondant avec un rendement modeste de 44%. Ce rendement modeste peut être expliqué par l'encombrement de la position *ortho* du noyau aromatique (**II.6g**) par un groupe méthyle (Tableau 22).¹⁹⁹

¹⁹⁸ (a) Sandmeyer, T. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1884**, 17 (2), 1633–1635. (b) Hodgson, H. H. *Chem Rev.* **1947**, 40 (2), 251–277.

¹⁹⁹ (a) Erb, W.; Hellal, A.; Albini, M.; Rouden, J.; Blanchet, J. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20 (22), 6608–6612. (b) Youn, S. W.; Lee, E. M. *Org. Lett.* **2016**, 18 (21), 5728–5731. (c) Gemoets, H. P. L.; Kalvet, I.; Nyuchev, A. V.; Erdmann, N.; Hessel, V.; Schoenebeck, F.; Noël, T. *Chem. Sci.* **2017**, 8 (2), 1046–1055.

Tableau 22



Entrée	II.6	I.8	Rdt (%) ^a
1	 II.6a	 II.8a	81
2	 II.6b	 II.8b	63
3	 II.6c	 II.8c	74
4	 II.6d	 II.8d	45
5	 II.6e	 II.8e	73
6	 II.6f	 II.8f	42
7	 II.6g	 II.8g	44

^a : rendements isolés.

Le mécanisme de cette réaction peut être apparenté au mécanisme rationalisant la génération d'aryle diazoniums avec le nitrite de sodium (NaNO_2). Dans le cas présent, le nitrite de *tert*-butyle (*t*-BuONO) **II.7** est équivalent à NaNO_2 .²⁰⁰ Ainsi, l'intermédiaire **II.9** serait formé après protonation de l'oxygène du nitrite de *tert*-butyle **II.7** par HBF_4 . L'espèce intermédiaire **II.9** formée se comporterait comme un électrophile et réagirait avec l'aniline **II.6** pour conduire à l'intermédiaire **II.10**. Après perte d'une molécule de *t*-BuOH, l'intermédiaire **II.11** serait obtenu et la perte d'une molécule d'eau permettrait d'obtenir le sel d'aryldiazonium tétrafluoroborate **II.8** (Schéma 108).²⁰¹

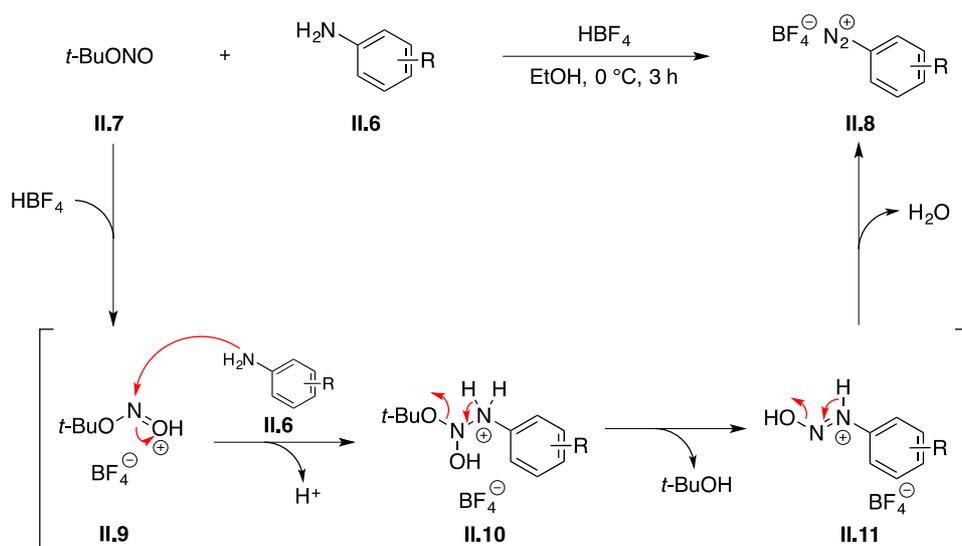


Schéma 108

²⁰⁰ Il s'agit ici de la diazotisation de Knœvenagel.

²⁰¹ (a) Wang, Z. **2010**, "Knœvenagel Diazotization" In *Method Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; John Wiley & Sons, Inc. 362: 1627–1630. (b) Clark, L. V. *Ind. Eng. Chem.* **1933**, 25 (6), 663–669. (c) Friedman, L.; Chlebowski, J. *J. Org. Chem.* **1968**, 33 (4), 1633–1636. (d) Friedman, L.; Chlebowski, J. *J. Org. Chem.* **1968**, 33 (4), 1636–1638.

2.2. Optimisation des conditions réactionnelles

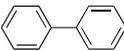
Disposant d'une variété de sels d'aryldiazonium tétrafluoroborates (**II.8**), leur réactivité dans la réaction de fonctionnalisation de 2-quinolone (**II.5**) en C3 a été étudiée. Les composés **II.5** et **II.8a** ont été utilisés pour optimiser les différents paramètres réactionnels.

2.2.1. Influence du photocatalyseur

Dans un premier temps, l'influence du photocatalyseur (PC) et son efficacité vis-à-vis de la réaction d'arylation en C3 de 2-quinolone ont été étudiées. Pour commencer, 1 équivalent de **II.5** et 5 équivalents de sel de benzènediazonium tétrafluoroborate **II.8a** dans le MeOH, ont été irradiés à l'aide de LED bleue ($\lambda = 450 \text{ nm}$) à température ambiante pendant 24 h en présence de différents catalyseurs. Signalons que, dû à leur instabilité dans le temps et leur tendance à dimériser facilement, 5 équivalents de sels d'aryldiazonium ont été employés.²⁰²

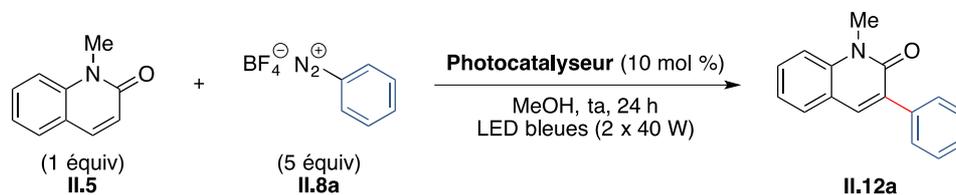
Ainsi, l'irradiation de **II.5** et de **II.8a** en présence de photocatalyseurs de type organique tels que le rose bengale ou la rhodamine 6G a conduit au produit désiré **II.12a** avec des rendements de 28% et 32% respectivement (Tableau 23, entrées 1 et 3). Les photocatalyseurs organométalliques possédant un atome d'iridium ont permis d'isoler le produit d'arylation **II.12a** correspondant avec des rendements compris entre 30% et 36% (Tableau 23, entrées 2, 4 et 5). C'est le $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ qui a donné le meilleur résultat et **II.12a** a été isolé avec un rendement de 42% (Tableau 23, entrée 6).

Cette étude nous a permis de mettre en évidence l'existence d'une corrélation entre l'efficacité de la réaction et le potentiel réducteur des photocatalyseurs utilisés (*aux erreurs expérimentales près*). Nous avons pu constater que plus le potentiel réducteur du photocatalyseur était faible plus le rendement en produit de couplage **II.12a** de la réaction était élevé. Cette observation est plutôt surprenante car il se trouve que le sel d'aryldiazonium **II.8a** est un excellent accepteur d'électrons (*oxydant*) et par conséquent le photocatalyseur jouerait ici le rôle de réducteur (*cf.* Figure 12, *quench oxydant*). En toute logique, dans une réaction d'oxydoréduction, la réaction est d'autant plus favorable que l'écart entre le potentiel de l'oxydant (ici l'aryldiazonium) et celui du réducteur [ici l'état excité $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+*}$] est important. Or, nous observons le contraire, ce qui permet de mettre en évidence l'intervention d'autre(s)

²⁰² La dimérisation pour former le biaryle correspondant  a été constaté par analyse GC/MS.

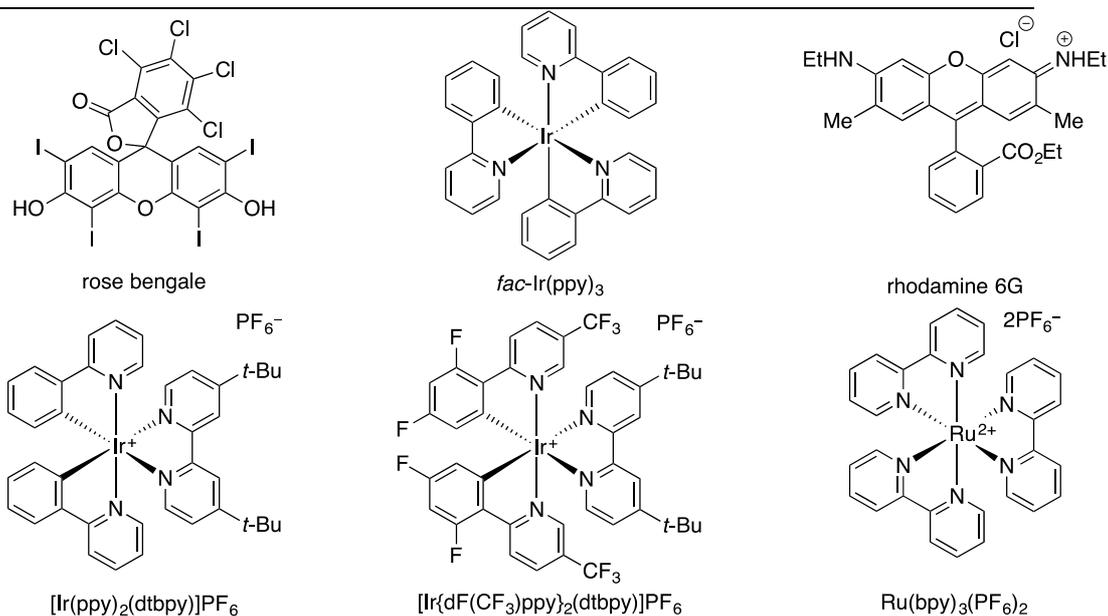
paramètre(s) pour expliquer les résultats obtenus lors de cette étude des photocatalyseurs (Tableau 23).^{187,203}

Tableau 23



Entrée	Photocatalyseurs	$E_{1/2} (\text{PC}^*/\text{PC}^+)$	Rdt (%) ^a
1	rose bengale	-1.33	28
2	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	-1.73	30
3	rhodamine 6G	-1.09	32
4	[Ir(ppy) ₂ (dtbpy)]PF ₆	-0.96	34
5	[Ir{dF(CF ₃)ppy} ₂ (dtbpy)]PF ₆	-0.89	36
6	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	-0.81	42

potentiel réducteur



^a : rendements isolés.

²⁰³ Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (17), 10075–10166.

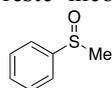
2.2.2. Influence du solvant

Dans un second temps, l'influence du solvant sur l'efficacité de la réaction a été étudiée. Ainsi, des solvants peu polaires comme le THF ou le 1,2-DCE conduisent à une absence de réactivité ou à l'obtention du produit **II.12a** à l'état de traces (Tableau 24, entrées 1-2).²⁰⁴ L'emploi de solvants relativement polaires tels que l'acétonitrile (CH₃CN) ou l'acétate d'éthyle (AcOEt) a également conduit à des traces du produit désiré **II.12a** (Tableau 24, entrées 3-4).²⁰⁴ L'utilisation de l'acétone comme solvant à quant à elle menée à un mélange complexe de produits dont les structures n'ont pas pu être déterminées (Tableau 24, entrée 5).²⁰⁵ Dès lors que des solvants polaires sont utilisés, le produit d'arylation **II.12a** est observé. C'est ainsi que le DMF et le DMSO permettent d'isoler le produit **II.12a** avec des rendements de 27% et 53% respectivement (Tableau 24, entrées 6-7). Lorsque la réaction est réalisée à une concentration de 0.2 M dans le MeOH, le rendement en **II.12a** a été significativement amélioré et est passé de 42% à 53% (Tableau 24, entrée 9 vs. Tableau 23, entrée 6). A une concentration similaire (0.2 M) mais cette fois-ci dans le DMSO, le produit **II.12a** est également isolé avec un meilleur rendement (Tableau 24, entrée 7 vs. entrée 8). Toutefois, un sous-produit inséparable du produit **II.12a** a été observé nous contraignant d'abandonner ce solvant.²⁰⁶ L'oxygène étant un puissant oxydant, celui-ci pourrait également réagir avec le photocatalyseur pour générer le radical anion O₂^{•-}, ce qui par conséquent empêcherait la réaction de se dérouler correctement ou conduirait à des produits secondaires. Le dégazage du MeOH a donc été réalisé et le rendement en produit **II.12a** a été légèrement amélioré à 57% (Tableau 24, entrée 9 vs. entrée 10).^{207,208}

²⁰⁴ Les traces de produit **II.12a** ont été constatées par analyse CCM et GC/MS sur le brut réactionnel.

²⁰⁵ Identification d'éventuel(s) sous-produit(s) impossible(s).

²⁰⁶ Pour l'heure ce sous-produit reste inconnu. Toutefois, il pourrait s'agir du produit de réaction entre

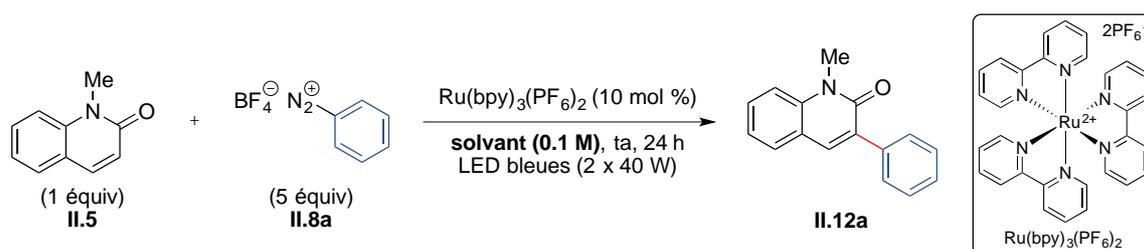


l'aryldiazonium **II.8a** et le DMSO, comme le rapporte Rastogi *et al.* : Pramanik, M. M. D.; Rastogi, N. *Chem. Commun.* **2016**, 52 (55), 8557–8560.

²⁰⁷ Le dégazage est réalisé 5 fois en utilisant la technique dites du « Freeze-Pump-Thaw ».

²⁰⁸ Sauf indication contraire la concentration molaire est de 0.1 M par rapport à **II.5**.

Tableau 24



Entrée	Solvant	Rdt (%) ^b
1	THF	— ^a
2	1,2-DCE	Trace
3	CH ₃ CN	Trace
4	AcOEt	Trace
5	acétone	Mélange complexe
6	DMF	27
7	DMSO	53
8	DMSO ^c	64
9	MeOH ^c	53
10	MeOH ^{c,d}	57

^a : pas de réaction.

^b : rendements isolés.

^c : réaction conduite à une concentration de 0.2 M.

^d : solvant dégazé.

2.3. Généralisation de la méthode

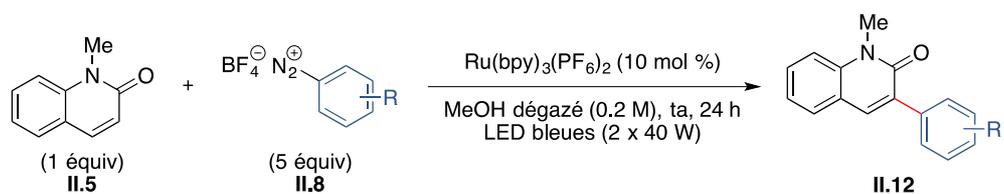
Les conditions optimales ayant été mises au point pour réaliser l'arylation radicalaire de la 1-méthylquinolin-2(1H)-one **II.5** par le sel de benzènediazonium tétrafluoroborate **II.8a** (Tableau 25, entrée 1), la généralisation de cette réaction en utilisant différents sels d'aryldiazonium tétrafluoroborate **II.8** a été effectuée afin d'en déterminer le champ d'application et les limites.

2.3.1. Champ d'application des sels d'aryldiazonium tétrafluoroborate

Lorsque le 4-méthoxybenzènediazonium tétrafluoroborate **II.8b** a été mis en réaction avec le substrat **II.5** dans les conditions optimales [$\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$, MeOH dégazé, lumière bleue], le produit d'addition en C3 a été obtenu avec un rendement de 58% (Tableau 25, entrée 2). La substitution du noyau aromatique du sel de diazonium en position *para* par un groupe nitro

(II.8c) a permis d'isoler le produit **II.12c** correspondant avec un rendement modeste de 48% (Tableau 25, entrée 3). La présence d'un groupe cyano en position *para* sur le noyau aromatique du sel de diazonium (**II.8d**) a conduit au produit d'arylation **II.12d** avec un rendement de 58% (Tableau 25, entrée 4). Notons que la compatibilité de la réaction avec ce groupe cyano ouvre la porte à une multitude de post-fonctionnalisations de la 2-quinolone (réduction, hydrolyse ou alkylation du groupe cyano...). La méthode tolère également la présence d'halogène comme dans le cas du sel de diazonium **II.8e** qui possède un atome de brome en position *para*. Dans ce cas, le produit d'addition **II.12e** en C3 de **II.5** a été isolé avec un rendement de 64% (Tableau 25, entrée 5). Il est intéressant de noter qu'aucun produit de débromation n'a été observé mettant en exergue la forte chimiosélectivité de cette réaction. Un sel de diazonium porteur d'un groupe acétyle (**II.8f**) a également permis d'obtenir le produit correspondant **II.12f** avec un bon rendement de 61% (Tableau 25, entrée 6).

Tableau 25



Entrée	II.8	II.12	Rdt (%) ^a
1	<chem>[N+]#Nc1ccccc1.[B-](F)(F)F</chem> II.8a	<chem>CN1C=CC2=CC=CC=C12C(=O)Oc3ccccc3</chem> II.12a	57
2	<chem>[N+]#Nc1ccc(OC)cc1.[B-](F)(F)F</chem> II.8b	<chem>CN1C=CC2=CC=CC=C12C(=O)Oc3ccc(OC)cc3</chem> II.12b	58
3	<chem>[N+]#Nc1ccc([N+](=O)[O-])cc1.[B-](F)(F)F</chem> II.8c	<chem>CN1C=CC2=CC=CC=C12C(=O)Oc3ccc([N+](=O)[O-])cc3</chem> II.12c	48
4	<chem>[N+]#Nc1ccc(C#N)cc1.[B-](F)(F)F</chem> II.8d	<chem>CN1C=CC2=CC=CC=C12C(=O)Oc3ccc(C#N)cc3</chem> II.12d	58
5	<chem>[N+]#Nc1ccc(Br)cc1.[B-](F)(F)F</chem> II.8e	<chem>CN1C=CC2=CC=CC=C12C(=O)Oc3ccc(Br)cc3</chem> II.12e	64
6	<chem>[N+]#Nc1ccc(C(=O)C)cc1.[B-](F)(F)F</chem> II.8f	<chem>CN1C=CC2=CC=CC=C12C(=O)Oc3ccc(C(=O)C)cc3</chem> II.12f	61

^a : rendement isolés.

2.3.2. Limite de la réaction

Une des limites de la réaction est lorsque le sel de benzènediazonium tétrafluoroborate possède un groupe fonctionnel en position *ortho* sur le cycle aromatique. Lorsque le sel de diazonium **II.8g**, possédant un groupe méthyle en position *ortho* est impliqué dans le réaction d'arylation, le produit **II.12g** a été isolé avec un très faible rendement de 26%. Dans l'état actuel des choses, seul l'encombrement stérique causé par la présence du groupe méthyle en position *ortho* sur le cycle aromatique (**II.8g**) nous permet de justifier cette importante chute de réactivité (Schéma 109).

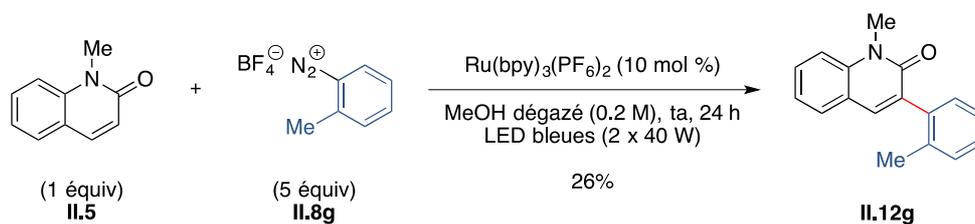


Schéma 109

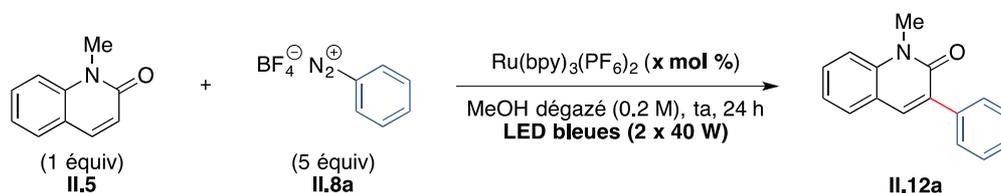
2.4. Etude du mécanisme de la réaction

Afin de proposer un mécanisme pour cette réaction d'arylation de 2-quinolone, des expériences de contrôle ont été menées afin de nous aider à mieux comprendre cette transformation. Ces expériences ont été menées en utilisant la 1-méthylquinolin-2(1*H*)-one **II.5** et le sel de benzènediazonium tétrafluoroborate **II.8a**.

2.4.1. Réactions de contrôle

Dans un premier temps, la réaction a été conduite en absence d'une quelconque source lumineuse dans les conditions standard précédemment mises au point [Ru(bpy)₃(PF₆)₂, 5 équiv de **II.8a**, MeOH dégazé, 24 h]. Dans ces conditions la réaction ne se déroule pas, montrant clairement qu'une source lumineuse est nécessaire pour réaliser le couplage (Tableau 26, entrée 1). Lorsque la réaction a été menée dans les conditions standard (5 équiv de **II.8a**, MeOH dégazé, lumière bleue, 24 h) mais cette fois-ci en absence de photocatalyseur [Ru(bpy)₃(PF₆)₂], seules des traces de produit d'arylation **II.12a** ont été observées (Tableau 26, entrée 2).

Tableau 26



Entrée	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂ (x mol %)	LED bleues	Rdt (%)
1	10	Non ^a	— ^b
2	0	Oui	Trace ^c

^a : réaction menée dans l'obscurité totale.

^b : pas de réaction.

^c : trace détectée par analyse RMN ¹H du brut réactionnel.

L'observation du produit d'arylation **II.12a** peut être expliquée par la génération d'une faible quantité de radical benzénique **II.13** par action de la lumière. Ce dernier s'additionnerait sur le substrat **II.5** en C3 et le radical qui en résulterait (**II.14**) serait alors oxydé par une molécule de benzènediazonium **II.8a** pour donner le carbocation intermédiaire **II.15** qui après perte d'un proton (H⁺) conduirait au produit **II.12a**. Toutefois, même s'il ne peut pas être exclu, le

mécanisme par propagation présenté ci-dessous semble très minoritaire au vu du très faible rendement en **II.12a** obtenu dans ces conditions. Notons que le mécanisme proposé ici reste purement spéculatif (Schéma 110). Pour vérifier cette hypothèse, une expérience dite « **ON/OFF** » a été réalisée.

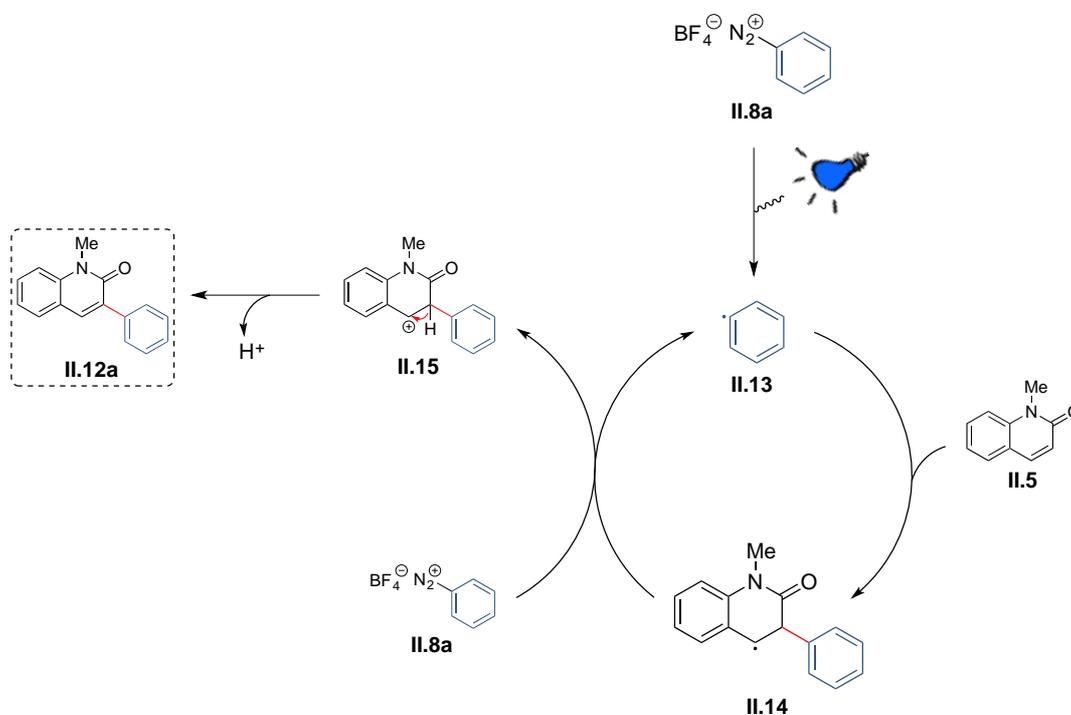


Schéma 110

2.4.2. Expérience ON/OFF

Une expérience **ON/OFF** a été mise en place dans le but de vérifier le caractère photocatalytique et non photoinitié de la réaction d'arylation de 2-quinolone (**II.5**) en C3. Ainsi, la 2-quinolone **II.5** et le sel de benzènediazonium **II.8a** ont été irradiées avec de la lumière bleue pendant 3 min (**ON**) dans les conditions standards [$\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$, 5 équiv de **II.8a**, MeOH dégazé] puis laissés pendant 10 min dans l'obscurité totale (**OFF**). Le milieu réactionnel a été analysé par GC/MS toutes les 3 min et 10 min, à la fin de chaque cycle, afin de déterminer le rapport entre l'aire du produit **II.12a** formé et l'aire du produit de départ **II.5**. Le tracé de ce rapport en fonction du temps (t) devrait nous permettre de mettre en évidence ou non, un mécanisme en chaîne.

Avec le tracé de $\frac{A_{\text{II.12a}}}{A_{\text{II.5}}} = f(t)$ nous constatons, que lorsque la réaction est soumise à la lumière bleue pendant 3 min (**ON**) le produit d'arylation **II.12a** est formé (pente > 0). En revanche,

lorsque le milieu est réactionnel est plongé dans l'obscurité totale pendant 10 min (**OFF**), la production du produit d'arylation **II.12a** est arrêtée (pente ≈ 0). On peut également se rendre compte de la cinétique de réaction puisqu'en 70 min presque la moitié du substrat **II.5** a été converti en produit d'arylation **II.12a**. Cette étude nous a donc permis d'infirmer l'hypothèse d'un mécanisme en chaîne par propagation radicalaire (cf. Schéma 110, mécanisme photoinitié) et de confirmer l'aspect photocatalytique de cette réaction d'arylation (Figure 15).²⁰⁹

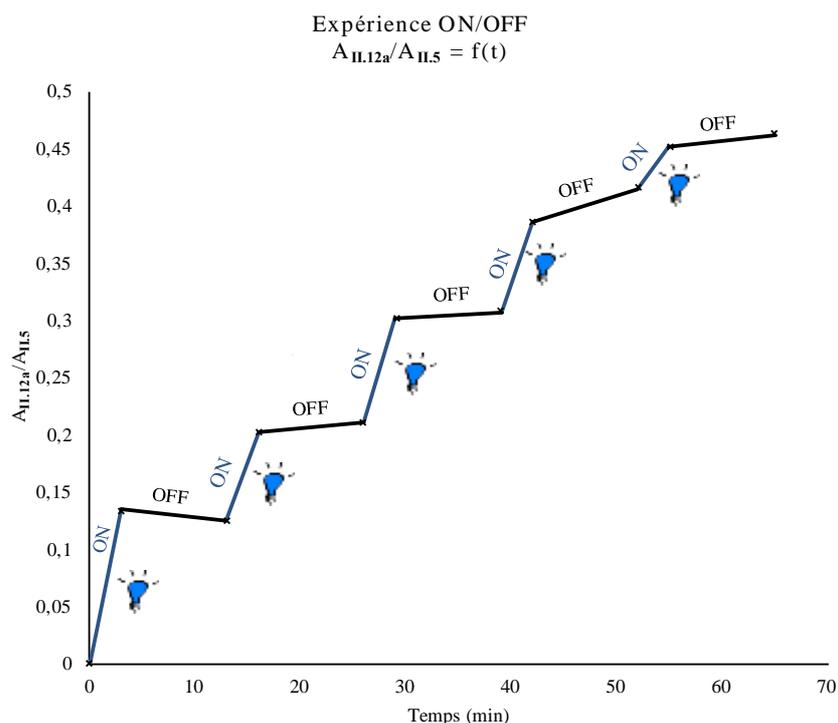


Figure 15

2.4.3. Spectres d'absorption UV-visible des espèces en solution

Pour poursuivre l'élucidation du mécanisme, nous avons réalisé les spectres d'absorption UV-visible des différentes espèces présentes en solution dans le but de déterminer quelles sont celles qui absorbent la lumière visible. En toute logique, il semble très peu probable qu'une autre espèce que le photocatalyseur $Ru(bpy)_3(PF_6)_2$ absorbe la lumière à 450 nm, toutefois nous avons souhaité le confirmer. Signalons que les spectres d'absorption qui vont suivre ont été réalisés dans le MeOH à des longueurs d'onde comprises entre 800 nm et 192 nm.

²⁰⁹ Les données expérimentales concernant cette expérience **ON/OFF** sont données dans la partie expérimentale de ce chapitre.

Dans un premier temps, le spectre d'absorption UV-visible de chaque espèce seule en solution a été réalisé. Comme nous pouvions nous y attendre, le spectre d'absorption du photocatalyseur $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ montre un maximum d'absorption à 450 nm, correspondant bien à la longueur d'onde utilisée pour réaliser notre réaction d'arylation. Par ailleurs cette mesure est en accord avec la valeur rapportée dans la bibliographie ($\lambda = 452 \text{ nm}$).¹⁸⁷ Nous constatons également que la 1-méthylquinolin-2(1*H*)-one **II.5** ainsi que le sel de benzènediazonium tétrafluoroborate **II.8a** n'absorbent pas à 450 nm (Figure 16).

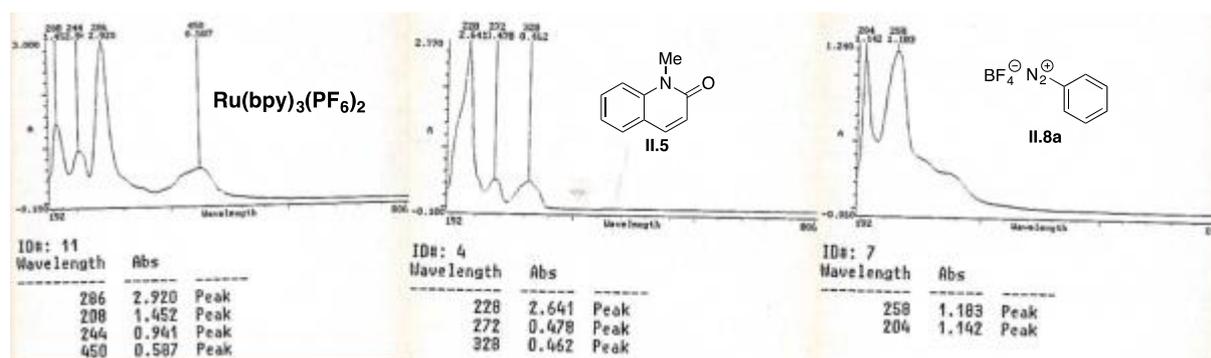


Figure 16

Dans un second temps, les spectres d'absorption UV-visible des espèces mises ensemble en solution ont été réalisés. Signalons que la stœchiométrie utilisée pour réaliser la réaction a été parfaitement respectée pour ces mesures. Ainsi, la mesure du spectre d'absorption UV-visible de la 1-méthylquinolin-2(1*H*)-one **II.5** (1 équiv) et du sel de benzènediazonium **II.8a** (5 équiv) a mis en évidence des maximums d'absorption à 316 nm, 262 nm, 206 nm et 226 nm qui sont hors de la zone de longueur utilisée pour la réaction, à savoir 450 nm. L'ajout de 10 mol % de $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ ne change pas les maximums d'absorption obtenus précédemment. Remarquons seulement que le pic caractéristique du photocatalyseur $[\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2]$ n'apparaît pas sur le spectre d'absorption UV-visible tout simplement parce qu'il est présent en trop faible quantité pour être détecté (Figure 17).

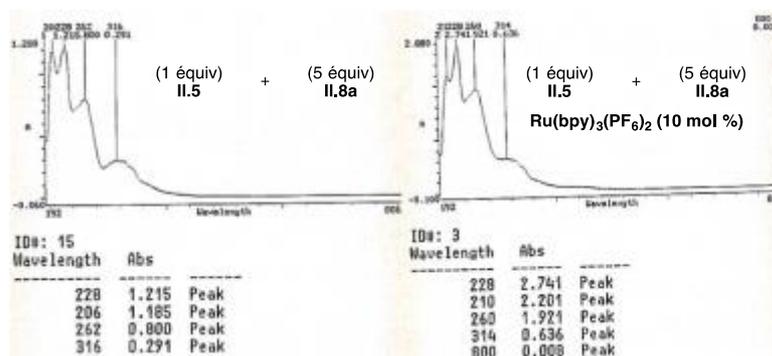


Figure 17

Le spectre d'absorption UV-visible du produit d'arylation **II.12a** a également été établi. Celui-ci montre des maximums d'absorption à 228 nm, 290 nm et 340 nm, toujours en dehors de la longueur d'onde utilisée pour la réaction (Figure 18).

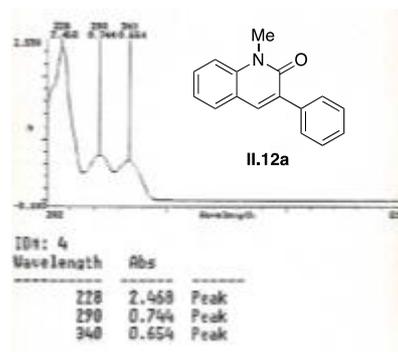


Figure 18

La réalisation des spectres d'absorption UV-visible a permis de confirmer le fait que dans les conditions réactionnelles optimales $[\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2]$, MeOH dégazé, lumière bleue] seul le photocatalyseur organométallique absorbe la lumière visible. L'absorption de la lumière par d'autres espèces présentes dans le milieu réactionnel peut être exclue, ou tout du moins, être fortement négligée.

2.4.4. Piégeage d'intermédiaire(s) radicalaire(s)

Une tentative de piégeage d'éventuel(s) intermédiaire(s) radicalaire(s) formé(s) par la catalyse photorédox a été entreprise afin de rendre compte de la formation d'espèces radicalaires en solution. L'emploi d'un inhibiteur de radicaux, le 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine-1-oxyl, plus connu sous le nom TEMPO a été utilisé. Ce dernier est réputé pour être extrêmement réactif

vis-à-vis de radicaux et, par conséquent, si une espèce radicalaire est générée au cours de notre réaction celle-ci devrait être piégée par le TEMPO et détectée *a posteriori*.

Un large excès de TEMPO (10 équiv) a été introduit dans le milieu réactionnel. Dans ces conditions, aucun produit d'arylation de **II.5** en position C3 (**II.12a**) n'a été observé. En revanche, une très faible quantité de composé **II.17** a été détectée par analyse GC/MS et la formation du biphenyle **II.16** a été majoritairement observée. La formation de biphenyle témoigne du passage par un radical benzénique (**II.13**),²¹⁰ l'observation de **II.17** en plus grande proportion nous aurait permis d'affirmer sans ambiguïté la formation d'espèce radicalaire. Enfin, à notre grand regret le produit **II.18**, résultant du piégeage du radical benzylique par le TEMPO n'a pas pu être observé dans ces conditions (Schéma 111).

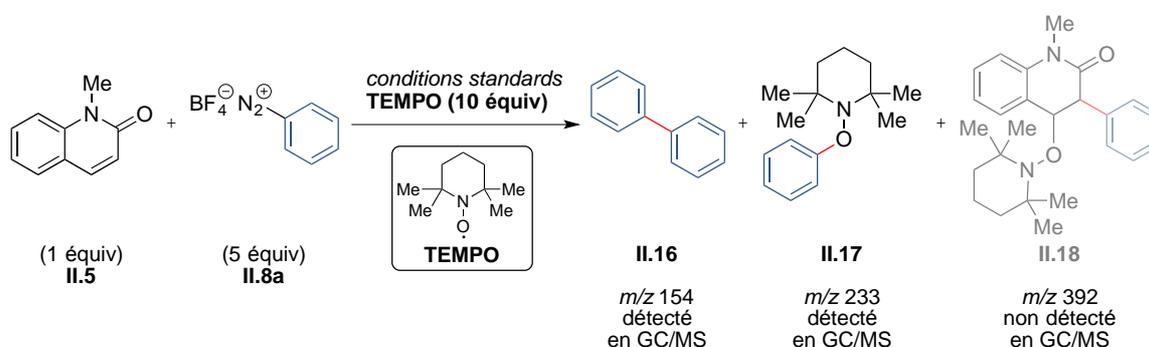


Schéma 111

Bien que **II.17** et **II.18** n'est pas été détecté (ou pas suffisamment), il semblerait qu'un mécanisme radicalaire soit responsable de l'arylation de **II.5** par **II.8a**, notamment grâce à la mise en évidence de **II.16**.

2.4.5. Proposition de mécanisme pour la réaction d'arylation photocatalysée

Suite aux expériences menées précédemment pour élucider le mécanisme et aux résultats rapportés dans la bibliographie, un mécanisme permettant de rationaliser la réaction d'arylation de 2-quinolone en position C3 par des sels de diazonium dans des conditions photocatalytiques peut être proposé.

L'excitation du photocatalyseur $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ par la lumière bleue permettrait de générer l'espèce excitée $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+*}$ ($E_{1/2} = -0.81 \text{ V/SCE}$).¹⁸⁷ Un premier transfert monoélectronique (SET) entre

²¹⁰ cf. Schéma 110 pour la structure du radical benzénique **II.13**.

cette espèce excitée fortement réductrice et le benzènediazonium **II.8a**, qui jouerait le rôle d'oxydant, permettrait de générer le radical benzénique **II.13**. Ce radical s'additionnerait sur la 2-quinolone **II.5** en C3 pour conduire à l'intermédiaire radicalaire benzylique **II.14**.²¹¹ Le $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$ généré au cours de ce premier transfert monoélectronique étant un oxydant fort ($E_{1/2} = +1.29 \text{ V/SCE}$),¹⁸⁷ ce dernier viendrait oxyder l'intermédiaire **II.14** grâce un second transfert monoélectronique (SET), ce qui conduirait à l'espèce cationique **II.15**. Après perte d'un proton (H^+) le produit désiré **II.12a** serait alors obtenu, et le $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ serait régénéré (Schéma 112). Enfin, si nous nous référons au Schéma 105 présenté précédemment (cf. § 1.5) nous sommes ici dans le cas d'un *quench oxydant*.

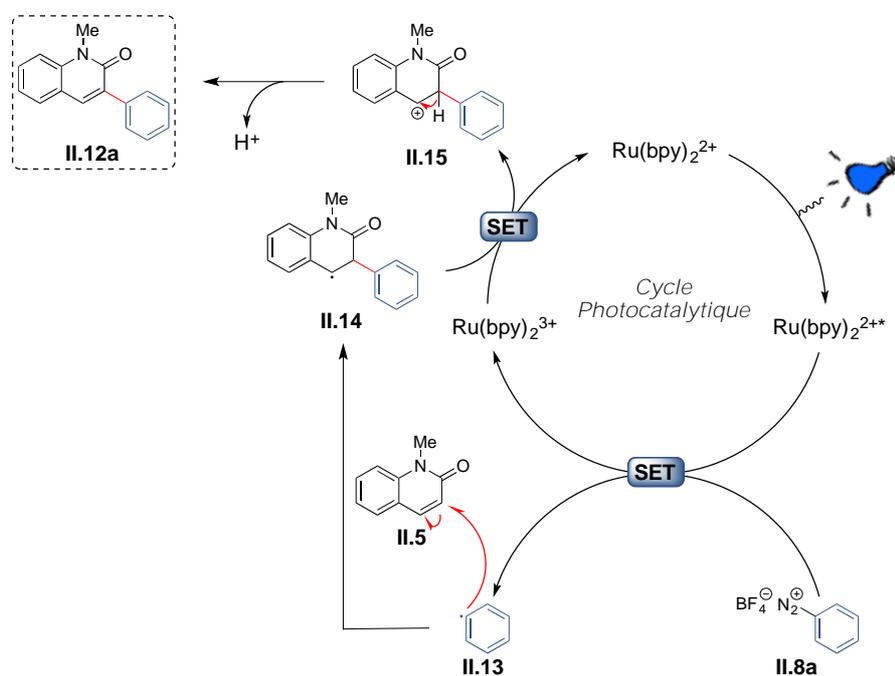


Schéma 112

²¹¹ Stabilisation par résonance du radical benzylique **II.14**.

3. Conclusion et perspectives

Dans ce second chapitre, nous avons montré que l'utilisation de la catalyse photorédox pouvait parfaitement venir substituer la catalyse organométallique qualifiée de « classique » (e.g. couplages croisés...) pour effectuer la fonctionnalisation de 2-quinolones en position C3. L'avantage d'une telle approche repose sur des conditions réactionnelles relativement douces (température ambiante, pas d'additifs...) comparées à celles utilisées dans le cadre d'un couplage croisé (chauffage à haute température, conditions acides...).

Au cours de notre étude nous avons pu montrer que différents sels d'aryldiazonium tétrafluoroborates **II.8** comme précurseurs de radicaux aryyles pouvaient être utilisés pour réaliser l'arylation de la 1-méthylquinolin-2(1*H*)-one **II.5** avec des rendements en produits de couplage **II.12** compris entre 26% et 64%. Quelques limites ont été mises en évidence comme l'encombrement stérique dû à la substitution en position *ortho* du noyau aromatique des sels d'aryldiazonium qui conduit à un faible rendement (26%). Excepté cet exemple, la méthode tolère une large variété de groupes fonctionnels sur le noyau aromatique du sel d'aryldiazonium. Par exemple, un atome de brome, un groupe cyano ou un groupe acétyle, pour n'en citer que quelques un, sont parfaitement tolérés (Schéma 113).

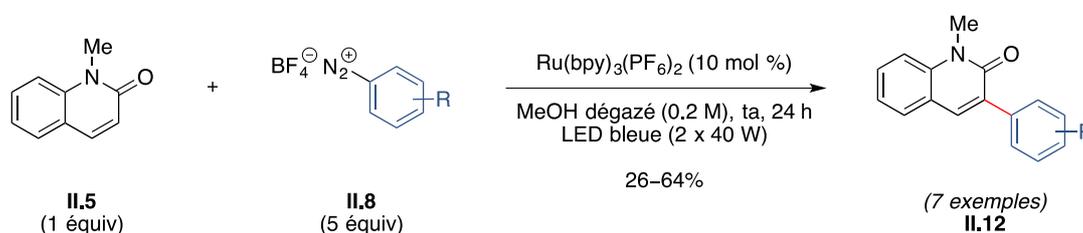


Schéma 113

Dans une seconde partie, une étude du mécanisme de cette réaction a été entreprise. Pour ce faire, une série d'expériences a été menée. Ainsi, nous avons montré que la présence de photocatalyseur et l'irradiation lumineuse étaient nécessaires pour réaliser l'arylation des 2-quinolones par des sels d'aryldiazonium. Une expérience de type « **ON/OFF** » est venue ensuite confirmer le caractère photocatalytique de la réaction et a permis d'exclure un mécanisme de propagation radicalaire en chaîne. La mesure des spectres d'absorption UV-visible des différentes espèces présentes en solution a, comme nous pouvions nous en douter, montré que, dans les conditions optimisées, seul le photocatalyseur Ru(bpy)₃(PF₆)₂ absorbait la lumière visible ($\lambda = 450$ nm). L'utilisation de TEMPO (10 équiv) nous a permis

de confirmer la présence de radicaux libres en solution. Toutes ces expériences nous ont amené à proposer un mécanisme où l'arylation des 2-quinolones en position C3 serait réalisée grâce à la génération photocatalytique de radicaux aryles (*cf.* Schéma 112).

Pour la suite de ce projet, il serait intéressant, d'une part, de généraliser cette réaction à d'autres sels de diazonium qu'ils soient aromatiques ou hétéroaromatiques. La réactivité de différentes 2-quinolones polysubstituées nous permettrait de rendre compte de l'influence de groupes fonctionnels sur l'efficacité de la réaction. Au vu du nombre important de produits biologiquement actifs comportant une coumarine,²¹² il serait également intéressant d'évaluer l'arylation photocatalysée de ces composés (Figure 19). D'autre part, comme nous l'avons vu précédemment (*cf.* Schéma 111), la formation du biphényle comme sous-produit de la réaction a été inévitable. Toutefois, nous pouvons envisager qu'une diminution de la charge catalytique en Ru(bpy)₃(PF₆)₂, de 10 mol % à 1 mol % par exemple, permettrait d'obtenir une quantité plus faible de radicaux aryle libre en solution et de potentiellement éviter la formation du biphényle (Schéma 112).

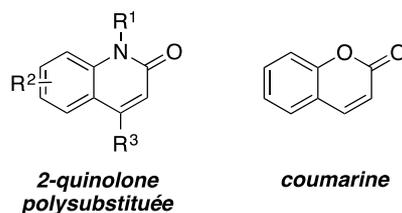


Figure 19

Pour conclure, l'utilisation de sels d'aryldiazonium s'est montrée particulièrement efficace pour générer des radicaux aromatiques. En revanche, il est très difficile voire impossible, d'utiliser des sels de diazonium aliphatiques car ces derniers sont très instables rendant leurs manipulations très délicate. Cette contrainte qui nous empêche, pour le moment, de fonctionnaliser la position C3 des 2-quinolones par un groupe alkyle pourrait être contournée en utilisant d'autres précurseurs de radicaux. En effet, il se trouve que les *N*-(acyloxy)-phthalimides (**II.19**) sont d'excellents accepteurs d'électrons. Ces derniers nous permettraient donc dans nos conditions réactionnelles [Ru(bpy)₃(PF₆)₂, MeOH dégazé, lumière bleue] de générer facilement des radicaux tertiaires ou secondaires aliphatiques (**II.20**).

²¹² (a) Venugopala, K. N.; Rashmi, V.; Odhav, B. *BioMed Research International* **2013**, 2013, 1–14. (b) Medina, F. G.; Marrero, J. G.; Macías-Alonso, M.; Gonzáles, M. C.; Córdova-Guerrero, I.; Teissier García, A. G.; Osegueda-Robles, S. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, 32 (10), 1472–1507.

Par conséquent, ils constitueraient des réactifs de choix pour venir compléter la réaction d'arylation photocatalysée développée au cours de ce travail (Schéma 114).²¹³

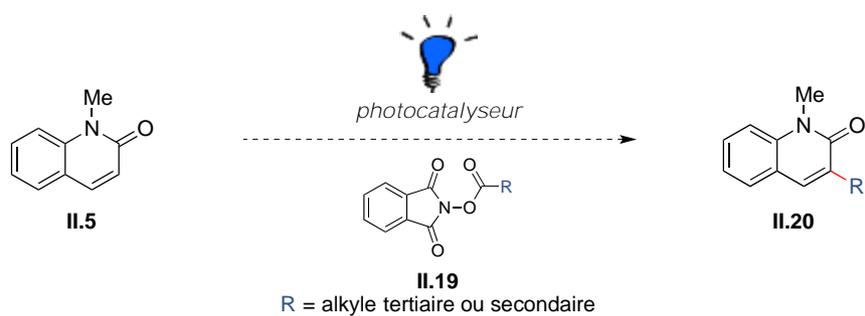


Schéma 114

²¹³ (a) Jamison, C. R.; Overman, L. E. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49* (8), 1578–1586. (b) Pratsch, G.; Lackner, G. L.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (12), 6025–6036. (c) Huang, H.; Jia, K.; Chen, Y. *ACS Catal.* **2016**, *6* (8), 4983–4988.

CHAPITRE



2

Partie Expérimentale

1. General Experimental.....	255
2. Spectroscopic data.....	257
2.1 Synthesis of Ru(bpy)₃(PF₆)₂.....	257
2.2 Synthesis of 1-methylquinolin-2(1<i>H</i>)-one (II.5).....	258
2.3 Synthesis of aryldiazonium tetrafluoroborate salts (II.8).....	259
2.4 Synthesis of 3-aryl-1-méthylquinolin-2(1<i>H</i>)-one (II.12)	263
2.5 Data for ON/OFF experiment	269

1. General experimental

All reactions were carried out under argon atmosphere. Flasks were flame-dried under *vacuum* and cooled under argon atmosphere. THF was distilled from sodium/benzophenone, 1,2-DCE was distilled over calcium hydride. Other solvents and reagents were obtained from commercial suppliers and used as received without purification. Rose bengale, *fac*-Ir(ppy)₃, rhodamine 6G, [Ir(ppy)₂(dtbpy)]PF₆, [Ir{dF(CF₃)ppy}₂(dtbpy)]PF₆ were purchased from Sigma-Aldrich and used as received without purification. MeOH used for photoredox reaction was degas 5 times prior to use using the “Freeze-Pump-Thaw” method (http://chem.chem.rochester.edu/~nvd/pages/how-to.php?page=degas_solvents)

The Kessil® blue LED (40 W) for photoredox reaction was obtained from Amazon website: <https://www.amazon.com/Kessil-A160WE-Controllable-Aquarium-Light/dp/B00QHC6D7O?th=1> and the protecting glasses was obtained from Amazon website: https://www.amazon.com/Uvex-Blocking-Computer-Glasses-SCT-Orange/dp/B000USRG90/ref=pd_lpo_469_bs_t_2?ie=UTF8&psc=1&refRID=6RKDJ5FPBJ242V6N4ZRV

¹H NMR Spectra were recorded on a Bruker Avance 400 at 400 MHz. The chemicals shifts δ are reported in ppm relative to tetramethylsilane (TMS: $\delta_{\text{H}} = 0.00$ ppm) or residual protonated solvents ($\delta_{\text{H}} = 7.26$ ppm in CDCl₃, $\delta_{\text{H}} = 2.50$ ppm in DMSO-*d*₆). The multiplicity and shape of signals are designated by the following abbreviations: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet or overlap of non-equivalent resonances, br = broad. Coupling constants *J* are reported in Hertz (Hz).

¹³C NMR Spectra were recorded on a Bruker Avance 400 at 100 MHz. The chemicals shifts δ are reported in ppm relative to the solvent as an internal indicator ($\delta_{\text{C}} = 77.2$ ppm in CDCl₃, $\delta_{\text{C}} = 39.5$ ppm in DMSO-*d*₆). The numbers of protons present on each carbon, as deduced from the DEPT 135 spectrum, is designed by the following abbreviations: C = quaternary carbons, CH = tertiary carbon, CH₂ = secondary carbons, CH₃ = primary carbons. Coupling constants *J* are reported in Hertz (Hz).

Microwave Anton Paar Monowave 300 was used for the synthesis of Ru(bpy)₃(PF₆)₂.

TLCs were performed on Merck 60F₂₅₄ silica gel plates and visualized with UV lamp (at 254 nm) and by using a solution of KMnO₄ followed by heating. Flash chromatographies were performed with Merck Geduran Si 60 silica gel (40-63 μm).

High Resolution Mass Spectra (HRMS) were performed by the “Centre Régional de Microanalyse” (Université Pierre et Marie Curie, Paris VI, France).

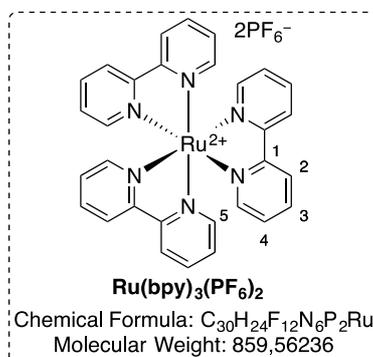
IR-Spectra were recorded on a Bruker TENSOR™ 27 (IRTF). The samples were prepared as neat films or as fine powder. Only selected absorbances (ν_{max}) are reported, and wave numbers are reported in cm⁻¹.

Organic compounds were named according to IUPAC rules. The numbering of atoms used for signals attribution was given arbitrarily.

2. Spectroscopic data

2.1. Synthesis of Ru(bpy)₃(PF₆)₂

Tris(2,2'-bipyridine)ruthenium(II) hexafluorophosphate



Adapting from literature procedure.^{214a} In a microwave tube charged with RuCl₃•3H₂O (0.65 mmol, 135 mg, 1 equiv.), 2,2'-bipyridine (1.98 mmol, 310 mg, 3.1 equiv.) and Et₃N (5.38 mmol, 0.75 mL, 8.3 equiv.) was added a MeOH (0.05 M). The reaction tube is placed in a microwave and it heated at 140 °C during 15 minutes. Once cooled at room temperature, an aqueous solution (0.3 M) of KPF₆ (2.01 mmol, 370 mg, 3.1 equiv.) is added to reaction tube. The solid is filtered, washed with water and then dried under *vacuum* (P₂O₅) during 24 h to give the red powder. (0.47 mmol, 270 mg, 73%).

Yield: 73%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 6H, H₂), 8.18 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H, H₅), 7.74 (d, *J* = 5.5 Hz, 6H, H₃), 7.53 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, H₄).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 156.5 (6 × C, C₁), 151.2 (6 × CH, C₅), 137.9, (6 × CH, C₃) 127.8 (6 × CH, C₂), 124.4 (6 × CH, C₄).

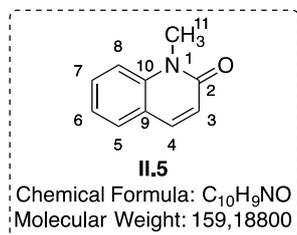
IR (neat): 2516, 2159, 2029, 1976, 1606, 1464, 1446, 1423, 831, 762 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₃₀H₂₄F₆N₆PRu [M⁺]: 715.0742 found: 715.0761.

²¹⁴ (a) Ross, H. B.; Boldaji, M.; Rillema, D. P.; Blanton, C. B.; White, R. P. *Inorg. Chem.* **1989**, *28* (6), 1013–1021. (b) Baghurst, D. R.; Mingos, D. M. P. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1992**, *0* (7), 1151–1155. (c) Xiao, X.; Sakamoto, J.; Tanabe, M.; Yamazaki, S.; Yamabe, S.; Matsumura-Inoue, T. *J. Electroanal. Chem.* **2002**, *527* (1), 33–40. (d) Matsumura-Inoue, T.; Tanabe, M.; Minami, T.; Ohashi, T. *Chem. Lett.* **1994**, *23* (12), 2443–2446.

2.2. Synthesis of 1-methylquinolin-2(1H)-one (II.5)

1-methylquinolin-2(1H)-one (II.5)



Following the literature procedure.¹⁹⁴ In a three-neck round-bottomed flask equipped with a separatory funnel and a reflux condenser, quinoline (19.4 mmol, 2.3 mL, 1 equiv) was placed. Dimethyl sulfate (19.4 mmol, 1.9 mL, 1 equiv) was added dropwise through the separatory funnel. After the addition, the flask was heated at 110 °C during 2 h. The resulting salt was dissolved by adding 5 mL of H₂O and the mixture was cooled to 0 °C. Separate solutions of K₃Fe(CN)₆ (38.8 mmol, 12.8 g, 2 equiv) in 8.5 mL of H₂O and NaOH (79.5 mmol, 3.2 g, 4.1 equiv) in 5.5 mL of H₂O were prepared and dropwise added from two separatory funnels to the stirred solution of salt. The reaction temperature does not rise above 10 °C. The rate of addition of these two solutions is regulated so that all the NaOH solution has been added into the reaction mixture when one-half of K₃Fe(CN)₆ solution has been added. The remaining half of the K₃Fe(CN)₆ was then added during another hour. The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 5 h. The reaction mixture was quenched by adding anhydrous Na₂CO₃ to the stirred solution. When no more Na₂CO₃ dissolves, the reaction mixture was extracted with EtOAc (5 times). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in *vacuo*. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/EtOAc = 9:1 to 1:1) to afford 1-methylquinolin-2(1H)-one **II.5** (13 mmol, 2.1 g, 67%). The spectral data are in agreement with the literature report.²¹⁵

Yield: 67%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H₄), 7.62–7.52 (m, 2H, H₅, H₈), 7.37 (dd, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H, H₇), 7.26–7.21 (m, 1H, H₆), 6.71 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, H₃), 3.72 (s, 3H, H₁₁).

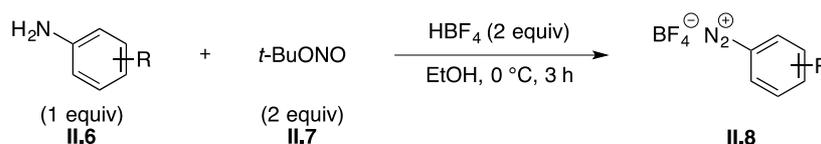
²¹⁵ Hartman, T.; Cibulka, R. *Org. Lett.* **2016**, *18* (15), 3710–3713.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 162.4 (C, C₂), 140.1 (C, C₁₀), 139.0 (CH, C₄), 130.6 (CH, C₇), 128.8 (CH, C₅), 122.1 (CH, C₆), 121.8 (CH, C₃), 120.7 (C, C₉), 114.1 (CH, C₈), 29.4 (CH₃, C₁₁).

IR (neat): 3476, 3046, 1643, 1584, 1500, 1452, 1420, 1398, 1314, 1268, 1222, 1165, 1141, 1117, 1060, 1040, 924, 855, 829, 752, 601 cm⁻¹.

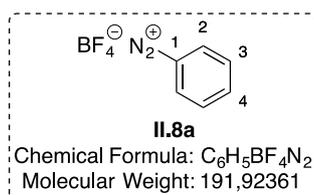
HRMS: Calculated for C₁₀H₉NONa [M+Na⁺]: 182.0576 found: 182.0592.

2.3. Synthesis of aryldiazonium tetrafluoroborate salts (II.8)



GP-1: Following the literature procedure.²¹⁶ To a solution of aniline **II.6** (1 equiv) in absolute EtOH (3.3 M) at rt was added HBF₄ (48% in H₂O, 2 equiv). The reaction mixture was cooled to 0 °C and *tert*-butyl nitrite **II.7** (2 equiv) was dropwise added. After addition, the mixture was stirred at 0 °C for 15 min and then 3 h at rt. Et₂O (50 mL) was added to the reaction mixture and the resulting solids were filtered, washed with Et₂O (5 times) and dried under high *vacuum* to give the corresponding aryldiazonium tetrafluoroborate salt **II.8**.

benzenediazonium tetrafluoroborate (II.8a)



Prepared in accordance with the **GP-1**. The spectral data are in agreement with the literature report.²¹⁶

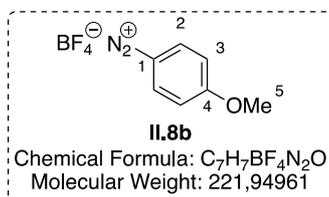
Yield: 81%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H₂), 8.25 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₄), 7.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H₃).

²¹⁶ Erb, W.; Hellal, A.; Albini, M.; Rouden, J.; Blanchet, J. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20* (22), 6608–6619.

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 140.8 (CH, C₄), 132.6 (2 \times CH, C₃), 131.2 (2 \times CH, C₂), 115.1 (C, C₁).

4-methoxybenzenediazonium tetrafluoroborate (II.8b)



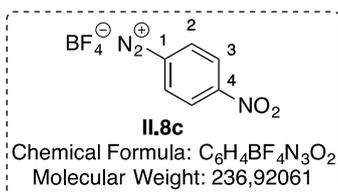
Prepared in accordance with the **GP-1**. *The spectral data are in agreement with the literature report.*²¹⁶

Yield: 63%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.60 (d, J = 9.4 Hz, 2H, H₂), 7.48 (d, J = 9.4 Hz, 2H, H₃), 4.04 (s, 3H, H₅).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 174.0 (C, C₄), 141.3 (2 \times CH, C₂), 122.5 (2 \times CH, C₃), 108.5 (C, C₁), 62.6 (CH₃, C₅).

4-nitrobenzenediazonium tetrafluoroborate (II.8c)



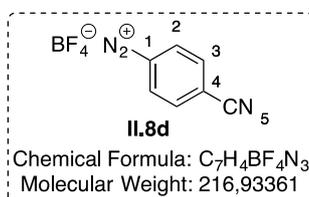
Prepared in accordance with the **GP-1**. *The spectral data are in agreement with the literature report.*²¹⁶

Yield: 74%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.94 (d, J = 9.3 Hz, 2H, H₂), 8.73 (d, J = 9.2 Hz, 2H, H₃).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 153.2 (C, C₄), 134.5 (2 \times CH, C₃), 126.0 (2 \times CH, C₂), 121.7 (C, C₁).

4-cyanobenzenediazonium tetrafluoroborate (II.8d)



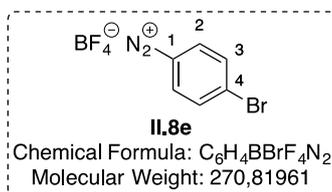
Prepared in accordance with the **GP-1**. *The spectral data are in agreement with the literature report.*²¹⁶

Yield: 45%.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H₂), 8.45 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H₃).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 134.7 (2 \times CH, C₃), 133.0 (2 \times CH, C₂), 121.8 (C, C₁), 120.8 (C, C₅), 116.3 (C, C₄).

4-bromobenzenediazonium tetrafluoroborate (II.8e)



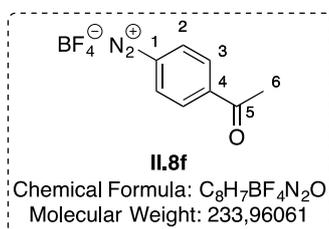
Prepared in accordance with the **GP-1**. *The spectral data are in agreement with the literature report.*²¹⁶

Yield: 73%.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.57 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H₂), 8.25 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H₃).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 136.5 (C, C₄), 134.5 (2 \times CH, C₃), 133.9 (2 \times CH, C₂), 115.0 (C, C₁).

4-acetylbenzenediazonium tetrafluoroborate (II.8f)



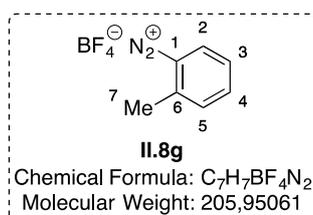
Prepared in accordance with the **GP-1**. *The spectral data are in agreement with the literature report.*²¹⁶

Yield: 42%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₃), 8.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H₂), 2.71 (s, 3H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 196.6 (C, C₅), 144.6 (C, C₄), 133.2 (2 × CH, C₃), 130.0 (2 × CH, C₂), 115.1 (C, C₁), 27.3 (CH₃, C₆).

2-methylbenzenediazonium tetrafluoroborate (II.8g)



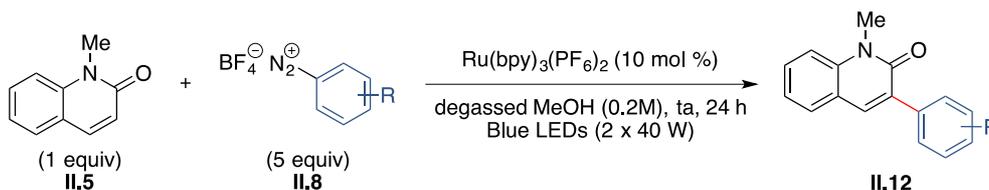
Prepared in accordance with the **GP-1**. *The spectral data are in agreement with the literature report.*²¹⁶

Yield: 44%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.64 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H, H₂), 8.14 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H, H₄), 7.85–7.76 (m, 2H, H₃, H₅), 2.74 (s, 3H, H₇).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 155.2 (C, C₆), 130.5 (CH, C₄), 126.6 (CH, C₅), 123.6 (C, C₁), 118.7 (CH, C₃), 114.4 (CH, C₂), 15.9 (CH₃, C₇).

2.4. Synthesis of 3-aryl-1-méthylquinolin-2(1H)-one (II.12)

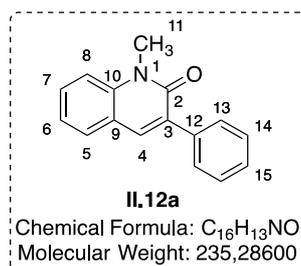


GP-2: A microwave tube (10 mL) equipped with a stirring bar was flame-dried under *vacuum* and cooled under argon. Ru(bpy)₃(PF₆)₂ (0.02 mmol, 17.2 mg, 0.01 equiv), 1-méthylquinolin-2(1H)-one **II.5** (0.2 mmol, 31.9 mg, 1 equiv) and the corresponding aryldiazonium tetrafluoroborate salt **II.8** (1 mmol, 5 equiv) were introduced into reaction vessel. Then the freshly degassed MeOH (0.2 M) was introduced into flask.²⁰⁷ The reaction vessel was flushed with argon, sealed and irradiated with 2 blue LEDs (40 W) during 24 h. The distance between the microwave tube and LEDs was about 5 cm. The temperature is maintained at rt through a high circulation of air. After 24 h, the reaction mixture was filtered through a short pad of Celite® and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/Et₂O = 1:0 to 1:1) to afford the desired product **II.12**.



Picture of setup for photoredox reaction

1-methyl-3-phenylquinolin-2(1H)-one (II.12a)



Prepared in accordance with the **GP-2**. *The spectral data are in agreement with the literature report.*²¹⁷

Yield: 57%.

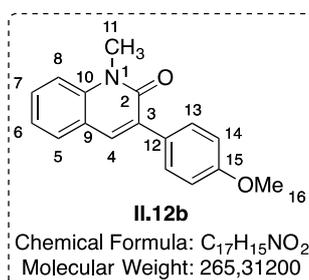
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.73 (s, 1H, H₄), 7.66–7.61 (m, 2H, H₁₃), 7.56–7.53 (m, 1H, H₅), 7.53–7.48 (m, 1H, H₁₅), 7.39–7.34 (m, 2H, H₁₄), 7.33–7.29 (m, 2H, H₇, H₈), 7.21–7.16 (m, 1H, H₆), 3.73 (s, 3H, H₁₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.6 (C, C₂), 139.6 (C, C₁₀), 136.9 (CH, C₄), 136.8 (C, C₃), 132.5 (C, C₁₂), 130.3 (CH, C₇), 129.0 (2 × CH, C₁₃), 128.9 (CH, C₅), 128.2 (2 × CH, C₁₄), 128.1 (CH, C₁₅), 122.2 (CH, C₆), 120.8 (C, C₉), 114.0 (CH, C₈), 30.0 (CH₃, C₁₁).

IR (neat): 3054, 2924, 2361, 1643, 1592, 1495, 1459, 1415, 1368, 1300, 1239, 1166, 1116, 1077, 1059, 1030, 942, 911, 831, 791, 752, 721, 696, 638 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₆H₁₃NONa [M+Na⁺]: 258.0889 found: 258.0920.

3-(4-methoxyphenyl)-1-methylquinolin-2(1H)-one (II.12b)



²¹⁷ (a) Park, K. K.; Jung, J. Y. *Heterocycles* **2005**, 65 (9), 2095–2105. (b) Aksenov, A. V.; Smirnov, A. N.; Aksenov, N. A.; Aksenova, N. A.; Aksenova, I. V.; Matheny, J. P.; Rubin, M. *RSC Adv.* **2015**, 5 (12), 8647–8656.

Prepared in accordance with the **GP-2**. *The spectral data are in agreement with the literature report.*²¹⁸

Yield: 58%.

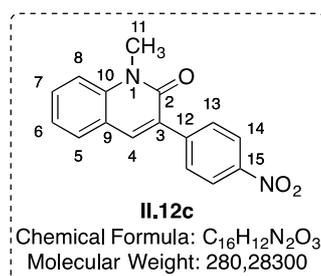
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.69 (s, 1H, H₄), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₁₃), 7.55–7.51 (m, 1H, H₇), 7.51–7.45 (m, 1H, H₅), 7.34–7.27 (m, 1H, H₈), 7.19–7.15 (m, 1H, H₆), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₁₄), 3.78 (s, 3H, H₁₆), 3.73 (s, 3H, H₁₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.7 (C, C₂), 159.6 (C, C₁₅), 139.4 (C, C₁₀), 135.8 (CH, C₄), 132.0 (C, C₃), 130.2 (2 × CH, C₁₃), 130.0 (CH, C₅), 129.2 (C, C₁₂), 128.7 (CH, C₇), 122.1 (CH, C₆), 120.9 (C, C₉), 114.0 (CH, C₈), 113.6 (2 × CH, C₁₄), 55.4 (CH₃, C₁₆), 30.0 (CH₃, C₁₁).

IR (neat): 2933, 1639, 1606, 1594, 1571, 1511, 1460, 1412, 1302, 1280, 1248, 1180, 1115, 1032, 944, 831, 780, 753, 649, 619 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₇H₁₅NO₂Na [M+Na⁺]: 288.0995 found: 288.1026.

1-methyl-3-(4-nitrophenyl)quinolin-2(1H)-one (**II.12c**)



Prepared in accordance with the **GP-2**.

Yield: 58%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₁₄), 7.87–7.86 (m, 1H, H₄), 7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H₁₃), 7.67–7.62 (m, 1H, H₅), 7.60–7.57 (m, 1H, H₇), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₈), 7.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₆), 3.75 (s, 3H).

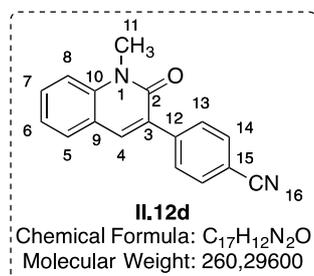
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.9 (C, C₂), 147.3 (C, C₁₅), 143.4 (C, C₁₂), 140.0 (C, C₁₀), 138.2 (CH, C₄), 132.6 (C, C₃), 131.4 (CH, C₇), 129.8 (2 × CH, C₁₃), 129.3 (CH, C₅), 123.4 (2 × CH, C₁₄), 122.6 (CH, C₆), 120.3 (C, C₉), 114.3 (CH, C₈), 30.1 (CH₃, C₁₁).

²¹⁸ (a) Yuan, J.-W.; Yang, L.-R.; Yin, Q.-Y.; Mao, P.; Qu, L.-B. *RSC Adv.* **2016**, *6* (42), 35936–35944. (b) Liu, L.; Lu, H.; Wang, H.; Yang, C.; Zhang, X.; Zhang-Negerie, D.; Du, F.; Zhao, K. *Org. Lett.* **2013**, *15* (12), 2906–2909.

IR (neat): 2925, 2360, 1643, 1592, 1571, 1516, 1458, 1409, 1345, 1242, 1110, 944, 854, 825, 784, 755, 725, 691 cm^{-1} .

HRMS: Calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 303.0740 found: 303.0738.

4-(1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)benzonitrile (II.12d)



Prepared in accordance with the **GP-2**.

Yield: 58%.

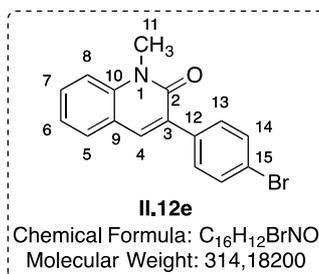
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.81–7.76 (m, 3H, H_4 , H_{14}), 7.68–7.60 (m, 3H, H_7 , H_{14}), 7.58–7.56 (m, 1H, H_5), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H_8), 7.22 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_6), 3.74 (s, 3H, H_{11}).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 160.9 (C, C_2), 141.4 (C, C_{12}), 140.0 (C, C_{10}), 138.0 (CH, C_4), 131.9 (2 \times CH, C_{14}), 131.2 (CH, C_7), 130.5 (C, C_3), 129.6 (2 \times CH, C_{13}), 129.3 (CH, C_5), 122.6 (CH, C_6), 120.3 (C, C_9), 118.9 (C, C_{16}), 114.2 (CH, C_8), 111.6 (C, C_{15}), 30.0 (CH_3 , C_{11}).

IR (neat): 2923, 2853, 2360, 2341, 2229, 1638, 1594, 1570, 1503, 1461, 1410, 1369, 1299, 1247, 1225, 1182, 1119, 1060, 1041, 1024, 952, 847, 833, 781, 748, 735, 688, 634, 607 cm^{-1} .

HRMS: Calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{ONa}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 283.0842 found: 283.0837.

3-(4-bromophenyl)-1-methylquinolin-2(1H)-one (II.12e)



Prepared in accordance with the **GP-2**. *The spectral data are in agreement with the literature report.*²¹⁸

Yield: 64%.

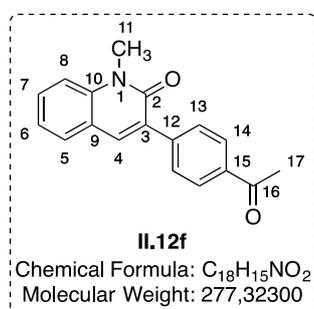
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.72 (s, 1H, H₄), 7.56–7.46 (m, 6H, H₅, H₇, H₁₃, H₁₄), 7.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₈), 7.21–7.17 (m, 1H, H₆), 3.72 (s, 3H, H₁₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.3 (C, C₂), 139.7 (C, C₁₀), 136.8 (CH, C₄), 135.7 (C, C₃), 132.0 (C, C₁₂), 131.3 (2 × CH, C₁₄), 130.6 (2 × CH, C₁₃), 130.1 (CH, C₇), 128.9 (CH, C₅), 122.4 (CH, C₆), 122.3 (C, C₁₅), 120.6 (C, C₉), 114.1 (CH, C₈), 30.0 (CH₃, C₁₁).

IR (neat): 2927, 2361, 1715, 1641, 1593, 1571, 1491, 1459, 1417, 1399, 1346, 1292, 1239, 1166, 1116, 1077, 1040, 1010, 940, 918, 824, 752, 731, 689, 644 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₆H₁₂BrNONa [M+Na⁺]: 335.9994 found: 336.0058.

3-(4-acetylphenyl)-1-methylquinolin-2(1*H*)-one (II.12f)



Prepared in accordance with the **GP-2**. *The spectral data are in agreement with the literature report.*²¹⁹

Yield: 64%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.95 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₁₃), 7.79 (s, 1H, H₄), 7.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₁₄), 7.59–7.55 (m, 1H, H₇), 7.55–7.47 (m, 1H, H₅), 7.35–7.30 (m, 1H, H₈), 7.24–7.19 (m, 1H, H₆), 3.74 (s, 3H, H₁₁), 2.57 (s, 3H, H₁₇).

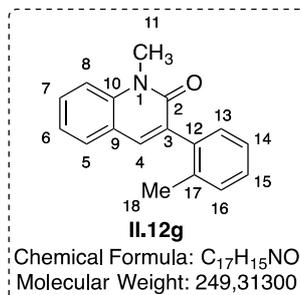
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 197.9 (C, C₁₆), 161.2 (C, C₂), 141.6 (C, C₁₅), 139.9 (C, C₁₀), 137.6 (CH, C₄), 136.4 (C, C₃), 131.3 (C, C₁₂), 130.9 (CH, C₅), 129.1 (2 × CH, C₁₄), 128.2 (2 × CH, C₁₃), 122.4 (CH, C₆), 120.5 (C, C₉), 114.1 (CH, C₈), 30.0 (CH₃, C₁₁), 26.7 (CH₃, C₁₇). C₇ was not detected due to overlap with C₁₄.

²¹⁹ (a) Yelenich, O. V.; Lytvyn, R. Z.; Skrypska, O. V.; Pitkovych, K. Y.; Kachkovskii, A. D.; Obushak, M. D.; Yagodinets, P. I. *Russ. J. Organ. Chem.* **2016**, *86* (8), 1838–1844. (b) Elenich, O. V.; Lytvyn, R. Z.; Skripskaya, O. V.; Lyavinets, O. S.; Pitkovych, K. E.; Yagodinets, P. I.; Obushak, M. D. *Russ. J. Organ. Chem.* **2016**, *52* (3), 373–378.

IR (neat): 2926, 2360, 1678, 1639, 1593, 1570, 1499, 1460, 1407, 1360, 1303, 1268, 1239, 1117, 1016, 958, 942, 919, 843, 830, 755, 732, 647, 617 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₈H₁₅NO₂Na [M+Na⁺]: 300.0995 found: 300.1038.

1-methyl-3-(*o*-tolyl)quinolin-2(1*H*)-one (II.12g)



Prepared in accordance with the **GP-2**.

Yield: 26%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.59 (s, 1H, H₄), 7.52 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H₁₃), 7.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₈), 7.23–7.21 (m, 1H, H₇), 7.21–7.17 (m, 3H, H₅, H₁₄, H₁₅), 7.17–7.15 (m, 2H, H₆, H₁₆), 3.73 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.4 (C, C₂), 139.8 (C, C₁₀), 138.1 (CH, C₄), 137.0 (C, C₁₇), 136.8 (C, C₃), 133.9 (C, C₁₂), 130.4 (CH, C₇), 130.1 (CH, C₁₆), 129.9 (CH, C₁₃), 128.8 (CH, C₅), 128.2 (CH, C₁₅), 125.7 (CH, C₁₄), 122.3 (CH, C₆), 120.6 (C, C₉), 114.2 (CH, C₈), 30.1 (CH₃, C₁₁), 20.0 (CH₃, C₁₈).

IR (neat): 3062, 2925, 2852, 2361, 2342, 1643, 1595, 1460, 1366, 1303, 1239, 1214, 1166, 1123, 1039, 945, 843, 792, 754, 733, 701, 636 cm⁻¹.

HRMS: Calculated for C₁₇H₁₅NONa [M+Na⁺]: 272.1046 found: 272.1104.

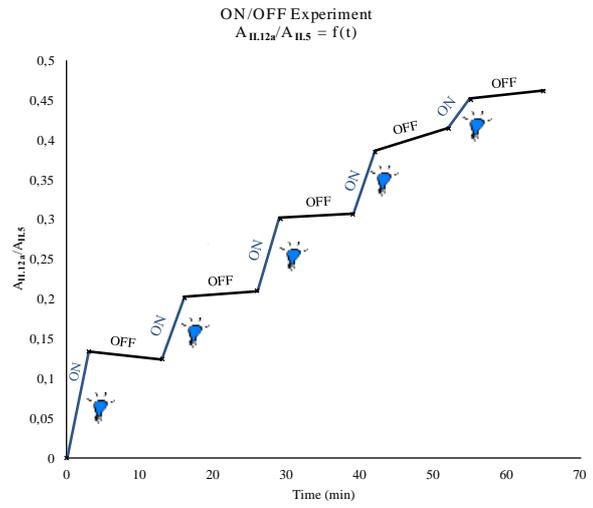
2.5. Data for ON/OFF experiment

Time (min)	A _{Pdt}	A _{SM}	A _{Pdt} /A _{SM}		
0	0,00	100,00	0,00	<input type="checkbox"/>	ON :
3	11,89	88,11	0,13	<input type="checkbox"/>	OFF
13	11,08	88,92	0,12	<input type="checkbox"/>	ON :
16	16,88	83,12	0,20	<input type="checkbox"/>	OFF
26	17,41	82,59	0,21	<input type="checkbox"/>	ON :
29	23,22	76,78	0,30	<input type="checkbox"/>	OFF
39	23,50	76,50	0,31	<input type="checkbox"/>	ON :
42	27,86	72,14	0,39	<input type="checkbox"/>	ON :
52	29,34	70,66	0,42	<input type="checkbox"/>	OFF
55	31,13	68,87	0,45	<input type="checkbox"/>	ON :
65	31,59	68,41	0,46	<input type="checkbox"/>	OFF

A: Area

Pdt: Product (II.12a)

SM: Starting Material (II.5)



Conclusion générale

Les travaux menés durant cette thèse ont permis de développer des méthodes de synthèse efficaces, robuste et facile à mettre en œuvre. Ces méthodes présentent l'avantage d'être en parfait accord avec les principes de la « chimie verte » énoncés dans l'introduction générale. L'utilisation d'un métal de transition (le rhodium et le ruthénium) constitue quant à elle la pierre angulaire des deux méthodes présentées tout au long de ce manuscrit.

Dans un premier temps, l'utilisation de $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ couplé avec l' AgSbF_6 a permis de réaliser l'oléfination d'hétérocycles à 5 chaînons (**I.1**, **I.19**, **I.31**, **I.39**) en position C3 (**I.21**, **I.40**, **I.41**). La méthode s'est montrée compatible avec une large variété d'hétérocycles substitués en position C5. Ainsi, des groupes aromatiques en position C5 sont tolérés à l'exception du groupe 2-thiophényle. Des substituants aliphatiques en cette position peuvent également être utilisés sans impact sur l'efficacité de la réaction. En revanche, la présence d'une triple liaison sur le substrat empoisonne le catalyseur entraînant une absence totale de réactivité. Si la présence d'un groupe méthyle en position C4 est permise (*avec une chute de réactivité*), la présence de substituants aromatiques, plus encombrant, est quant à elle non tolérée. L'utilisation d'un groupe directeur de type carbamate est un réel atout puisque ce dernier peut être facilement coupé en milieu acide aqueux et il peut également être utilisé dans des réactions de type couplage croisé catalysées par des complexes de fer ou de nickel. En dépit d'une grande efficacité, cette réaction a montré de fortes limites. En effet, à l'heure actuelle seul des acrylates (**I.20**) sont tolérés comme partenaires de couplage dans cette réaction de fonctionnalisation C–H. Il en va que la réalisation de cette réaction avec d'autres partenaires de couplage constituerait un incroyable bon en avant en termes d'impact synthétique. C'est pour cette raison que l'optimisation de cette réaction de fonctionnalisation doit continuer en ce sens (Schéma 115).



Schéma 115

Dans un second temps, l'utilisation de $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ comme photocatalyseur a permis d'effectuer l'arylation de dérivés de 2-quinolone (**II.5**) en position C3. Les sels d'aryldiazonium

tétrafluoroborate **II.8** utilisés comme précurseur de radicaux aryles se sont montrés particulièrement redoutable pour effectuer cette réaction d'arylation. Par cette méthode, les produits d'arylation **II.12** en position C3 ont pu être obtenus avec des rendements compris entre 26% et 64% (Schéma 116). Dans l'état actuel des choses, la seule limite à cette méthode reste l'utilisation de sel d'aryldiazonium fortement encombré. Par la suite, une étude mécanistique constituée de réactions de contrôle, de piégeages d'intermédiaires, de mesure de spectre UV-visible et d'expérience « **ON/OFF** » a permis de postuler, avec une certaine confiance, un mécanisme pour cette réaction photocatalysée. Etant qu'aux prémices de ce projet, la route vers l'élaboration d'une méthode robuste, efficace et compatible avec une large gamme de substrat et de partenaires est encore longue. C'est pour cette raison qu'il serait important de commencer par étendre cette réaction à d'autres sels d'aryldiazonium. L'évaluation de substrats tels que la coumarine dans cette réaction serait un plus pour cette méthode. Enfin, l'addition de radicaux aliphatiques générés à partir de précurseurs différents pourrait également être envisagée ce qui constituerait une véritable plus-value sur la méthode.



Schéma 116

Références bibliographiques

- ¹ Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New-York, **1998**, p.30.
- ² L'illustration de la Figure 1 est tirée de l'article suivant : Simon, M. C.; Darses, S. *l'actualité chimique*, **2011**, 353-354, 33–36.
- ³ Godula, K.; Sames, D. *Science* **2006**, 312 (5770), 67–72.
- ⁴ Trost, B. M. *Science* **1991**, 254 (5037), 1471–1477.
- ⁵ Blanksby, S. J.; Ellison, G. B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36 (4), 255–263.
- ⁶ *Orbital Interaction Theory of Organic Chemistry*; 2nd ed.; A. Rauk, Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 2001.
- ⁷ (a) Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70 (7), 2413–2429. (b) Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1995**, 34, 1393–1405.
- ⁸ M. Schlosser, *Modern Synthetic Methods: Superbases as Powerful Tools in Organic Synthesis* **1992**, 6, 227.
- ⁹ Allred, A. L. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1961**, 17 (3), 215–221.
- ¹⁰ S. Sakaki, *Topics in Organometallic Chemistry: Theoretical Studies of C–H σ -Bond Activation and Related Reactions by Transition-Metal Complexes* **2005**, 12, 31.
- ¹¹ Pour les premiers exemples d'activation de liaison C–H par un métal de transition, voir : (a) Kleiman, J. P.; Dubeck, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85 (10), 1544–1545. (b) Chatt, J.; Davidson, J. M. *J. Chem. Soc.* **1965**, 843–855. (c) Vaska, L. *Acc. Chem. Res.* **1968**, 1 (11), 335–344.
- ¹² Pour des revues portant sur l'activation de liaisons C–H et leurs applications en synthèse, voir : (a) Shilov, A. E.; Shul'pin, G. B. *Chem. Rev.* **1997**, 97 (8), 2879–2932. (b) Kakiuchi, F.; Chatani, N. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345 (910), 1077–1101. (c) Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Nature Chem.* **2013**, 5 (5), 369–375. (d) Gutekunst, W. R.; Baran, P. S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40 (4), 1976–1991. (e) McMurray, L.; O'Hara, F.; Gaunt, M. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40 (4), 1885–1898. (f) Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A. D.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51 (36), 8960–9009. (g) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36 (7), 1173–1194. (h) Crabtree, R. H. *Chem. Rev.* **1985**, 85 (4), 245–269. (i) Arndtsen, B. A.; Bergman, R. G.; Mobley, T. A.; Peterson, T. H. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28 (3), 154–162. (j) Ritleng, V.; Sirlin, C.; Pfeffer, M. *Chem. Rev.* **2002**, 102 (5), 1731–1770. (k) Dyker, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38 (12), 1698–1712. (l) Herreras, C. I.; Yao, X.; Li, Z.; Li, C.-J. *Chem. Rev.* **2007**, 107 (6), 2546–2562.
- ¹³ Crabtree, R. H. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2011**, 2437–2450.
- ¹⁴ Jazzar, R.; Hitce, J.; Renaudat, A.; Sofack-Kreutzer, J.; Baudouin, O. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16 (9), 2654–2672.
- ¹⁵ Janowicz, A. H.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 111 (1), 352–354.
- ¹⁶ (a) Watson, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105 (21), 6491–6493. (b) Rothwell, I. P. *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21 (4), 153–159. (c) Thompson, M. E.; Baxter, S. M.; Bulls, A. R.; Burger, B. J.; Nolan, M. C.; Santarsiero, B. D.; Schaefer, W. P.; Bercaw, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109 (1), 203–219. (d) Niccolai, G. P.; Basset, J.-M. *Appl. Catal., A* **1996**, 146 (1), 145–156. (e) Vidal, V.; Théolier, A.; Thivolle-Cazat, J.; Basset, J.-M.; Corker, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118 (19), 4595–4606.
- ¹⁷ (a) Sherry, A. E.; Wayland, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112 (3), 1259–1261. (b) Wayland, B. B.; Ba, S.; Sherry, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113 (14), 5305–5311.
- ¹⁸ Stahl, S. S.; Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37 (16), 2180–2192.
- ¹⁹ (a) Bennett, J. L.; Wolczanski, P. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119 (44), 10696–10719. (b) Cummins, C. C.; Baxter, S. M.; Wolczanski, P. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110 (26), 8731–8733. (c) Tran, E.; Legzdins, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119 (21), 5071–5072. (d) Schafer, D. F.; Wolczanski, P. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120 (19), 4881–4882.

²⁰ (a) Periana, R. A.; Bhalla, G.; Tenn, W. J., III; Young, K. J. H.; Liu, X. Y.; Mironov, O.; Jones, C. J.; Ziatdinov, V. R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *220* (1), 7–25. (b) Arndtsen, B. A.; Bergman, R. G.; Mobley, T. A. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28* (3), 154–162. (c) Lersch, M.; Tilset, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (6), 2471–2526. (d) Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Nature* **2002**, *417* (6888), 507–514. (e) Jia, C.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34* (8), 633–639.

²¹ Pour des articles traitant des autres modes d'activation et des mécanismes, voir : (a) Fenton, H. J. H. *J. Chem. Soc., Trans.* **1894**, *65* (0), 899–910. (b) Walling, C. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31* (4), 155–157. (c) Sawyer, D. T.; Sobkowiak, A.; Matsushita, T. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29* (9), 409–416. (d) Gunay, A.; Theopold, K. H. *Chem. Rev.* **2010**, *110* (2), 1060–1081. (e) Dick, A. R.; Sanford, M. S. *Tetrahedron* **2006**, *62* (11), 2439–2463.

²² Pour des revues sur l'utilisation du rhodium en activation C–H, voir : (a) Colby, D. A.; Tsai, A. S.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45* (6), 814–825. (b) Fagnou, K.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2003**, *103* (1), 169–196. (c) Song, G.; Li, X. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48* (4), 1007–1020. (d) Colby, D. A.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110* (2), 624–655.

²³ Source catalogue Sigma Aldrich au 15/07/2017 pour 1 mole de métal(0) avec une pureté >99%.

²⁴ Boele, M. D. K.; van Strijdonck, G. P. F.; de Vries, A. H. M.; Kamer, P. C. J.; de Vries, J. G.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (8), 1586–1587.

²⁵ Patureau, F. W.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (29), 9982–9983.

²⁶ (a) Rakshit, S.; Grohmann, C.; Besset, T.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (8), 2350–2353. (b) Wang, F.; Song, G.; Li, X. *Org. Lett.* **2010**, *12* (23), 5430–5433. (c) Patureau, F. W.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (29), 9982–9983. (d) Hyster, T. K.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (30), 10565–10569. (e) Guimond, N.; Gouliaras, C.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (20), 6908–6909.

²⁷ (a) Schröder, N.; Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (20), 8298–8301. (b) Gong, T.-J.; Xiao, B.; Liu, Z.-J.; Wan, J.; Xu, J.; Luo, D.-F.; Fu, Y.; Liu, L. *Org. Lett.* **2011**, *13* (12), 3235–3237. (c) Feng, C.; Loh, T.-P. *Chem. Commun.* **2011**, *47* (37), 10458–10460. (d) Boultadakis-Arapinis, M. L.; Hopkinson, M. N.; Glorius, F. *Org. Lett.* **2014**, *16* (6), 1630–1633.

²⁸ (a) Guimond, N.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (34), 12050–12051. (b) Fukutani, T.; Umeda, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Chem. Commun.* **2009**, *41* (34), 5141–5143. (c) Tsai, A. S.; Brasse, M. L.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2011**, *13* (3), 540–542.

²⁹ (a) Guan, Z.-H.; Ren, Z.-H.; Spinella, S. M.; Yu, S.; Liang, Y.-M.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (2), 729–733. (b) Umeda, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (18), 7094–7099. (c) Li, L.; Brennessel, W. W.; Jones, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (37), 12414–12419. (d) Umeda, N.; Tsurugi, H.; Satoh, T.; Miura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (21), 4019–4022. (e) Morimoto, K.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2010**, *12* (9), 2068–2071.

³⁰ (a) Patureau, F. W.; Besset, T.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *50* (5), 1064–1067. (b) Patureau, F. W.; Besset, T.; Kuhl, N.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (7), 2154–2156.

³¹ (a) Mochida, S.; Shimizu, M.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Chem. Asian J.* **2010**, *5* (4), 847–851. (b) Uto, T.; Shimizu, M.; Ueura, K.; Tsurugi, H.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (1), 298–300.

³² Ojima, I.; Vu, T. A.; Bonafoux, D. “Organometallic Complexes of Rhodium” in *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations Vol. 1*, Georg Thiem Verlag, **2001**, 531–616.

- ³³ (a) Guimond, N.; Gouliaras, C.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (20), 6908–6909. (b) Rakshit, S.; Grohmann, C.; Besset, T.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (8), 2350–2353. (c) Guimond, N.; Gorelsky, S. I.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (16), 6449–6457.
- ³⁴ Xu, L.; Huang, G.; Cheng, B.; Xia, Y. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (7), 3017–3024.
- ³⁵ Pour d'autres exemples d'utilisation d'oxydant interne en activation C–H, voir : (a) Wu, J.; Cui, X.; Chen, L.; Jiang, G.; Wu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (39), 13888–13889. (b) Huang, X.; Huang, J.; Du, C.; Zhang, X.; Song, F.; You, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *125* (49), 13208–13212.
- ³⁶ Li, Y.; Li, B.-J.; Wang, W.-H.; Huang, W.-P.; Zhang, X.-S.; Chen, K.; Shi, Z.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (9), 2115–2119.
- ³⁷ Tsai, A. S.; Tauchert, M. E.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (5), 1248–1250.
- ³⁸ Tauchert, M. E.; Incarvito, C. D.; Rheingold, A. L.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (3), 1482–1485.
- ³⁹ Hesp, K. D.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (30), 11430–11433.
- ⁴⁰ Pour l'utilisation d'isocyanate comme source d'acyle en activation de liaison C–H, voir : Kuninobu, Y.; Kikuchi, K.; Tokunaga, Y.; Nishina, Y.; Takai, K. *Tetrahedron* **2008**, *64* (26), 5974–5981.
- ⁴¹ Park, J.; Park, E.; Kim, A.; Lee, Y.; Chi, K.-W.; Kwak, J. H.; Jung, Y. H.; Kim, I. S. *Org. Lett.* **2011**, *13* (16), 4390–4393.
- ⁴² Sharma, S.; Park, E.; Park, J.; Kim, I. S. *Org. Lett.* **2012**, *14* (3), 906–909.
- ⁴³ Yang, L.; Correia, C. A.; Li, C.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353* (8), 1269–1273.
- ⁴⁴ Zhou, B.; Yang, Y.; Li, Y. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (42), 5163–5165.
- ⁴⁵ Lian, Y.; Bergman, R. G.; Lavis, L. D.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (19), 7122–7125.
- ⁴⁶ Jeong, T.; Han, S. H.; Han, S.; Sharma, S.; Park, J.; Lee, J. S.; Kwak, J. H.; Jung, Y. H.; Kim, I. S. *Org. Lett.* **2016**, *18* (2), 232–235.
- ⁴⁷ Pour d'autres exemples d'activation de liaisons C–H par le rhodium utilisant un aldéhyde comme partenaire, voir : (a) Lian, Y.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Chem. Sci.* **2012**, *3* (10), 3088–3092. (b) Lian, Y.; Huber, T.; Hesp, K. D.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (2), 629–633. (c) Li, Y.; Zhang, X.-S.; Chen, K.; He, K.-H.; Pan, F.; Li, B.-J.; Shi, Z.-J. *Org. Lett.* **2012**, *14* (2), 636–639.
- ⁴⁸ Patureau, F. W.; Nimphius, C.; Glorius, F. *Org. Lett.* **2011**, *13* (24), 6346–6349.
- ⁴⁹ Wencel-Delord, J.; Nimphius, C.; Patureau, F. W.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (9), 2247–2251.
- ⁵⁰ Wencel-Delord, J.; Nimphius, C.; Patureau, F. W.; Glorius, F. *Chem. Asian J.* **2012**, *7* (6), 1208–1212.
- ⁵¹ Schipper, D. J.; Hutchinson, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (20), 6910–6911.
- ⁵² Kitamura, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009* (8), 1111–1125.
- ⁵³ Qian, Z.-C.; Zhou, J.; Li, Bo.; Hu, F.; Shi, B.-F. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (22), 3594–3597.
- ⁵⁴ Wang, C.-Q.; Feng, C.; Loh, T.-P. *Asian. J. Org. Chem.* **2016**, *5* (8), 1002–1007.
- ⁵⁵ Chen, B.; Jiang, Y.; Cheng, J.; Yu, J.-T. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (10), 2901–2904.
- ⁵⁶ Zhou, W.; Yang, Y.; Wang, Z.; Deng, G.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (2), 251–254.
- ⁵⁷ Katiravan, S.; Nicholls, I. A. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58* (1), 1–4.
- ⁵⁸ Pour l'utilisation de phosphonate comme groupe directeur en hydroarylation catalysée au rhodium, voir : (a) Zhao, D.; Nimphius, C.; Lindale, M.; Glorius, F. *Org. Lett.* **2013**, *15* (17), 4504–4507. (b) Yokoyama, Y.; Unoh, Y.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M.; *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (16), 7649–7655.

- ⁵⁹ Pour d'autres exemples d'hydroarylations catalysées par le rhodium, voir : (a) Zhang, X.; Li, Y.; Shi, H.; Zhang, L.; Zhang, S.; Xu, X.; Liu, Q. *Chem. Commun.* **2014**, 50 (55), 7306–7309. (b) Min, M.; Kim, D.; Hong, S. *Chem. Commun.* **2014**, 50 (59), 8028–8031.
- ⁶⁰ (a) Moritani, I.; Fujiwara, Y. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8 (12), 1119–1122. (b) Fujiwara, Y.; Moritani, I.; Matsuda, M. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 24 (13), 4819–4824. (c) Jia, C.; Piao, D.; Oyamada, J.; Lu, W.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Science* **2000**, 287 (5460), 1992–1995.
- ⁶¹ Pour des revues sur la réaction de Fujiwara-Moritani, voir : (a) Jia, C.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34 (8), 633–639. (b) Beccalli, E. M.; Brogini G.; Martinelli, M.; Sottocornola, S. *Chem. Rev.* **2007**, 107 (11), 5318–5365.
- ⁶² Park, S. H.; Kim, J. Y.; Chang, S. *Org. Lett.* **2011**, 13 (9), 2372–2375.
- ⁶³ Mochida, S.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2010**, 12 (24), 5776–5779.
- ⁶⁴ Mochida, S.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2011**, 76 (9), 3024–3033.
- ⁶⁵ Patureau, F. W.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132 (29), 9982–9983.
- ⁶⁶ Besset, T.; Kuhl, N.; Patureau, F. W.; Glorius, F. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17 (26), 7167–7171.
- ⁶⁷ Patureau, F. W.; Besset, T.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50 (5), 1064–1067.
- ⁶⁸ Zhang, J.; Loh, T.-P. *Chem. Commun.* **2012**, 48 (91), 11232–11234.
- ⁶⁹ Pour un autre exemple de fonctionnalisation d'acrylamide par activation C–H catalysée par le rhodium(III), voir : Besset, T.; Kuhl, N.; Patureau, F. W.; Glorius, F. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17 (26), 7167–7171.
- ⁷⁰ Pour un exemple récent d'activation C–H catalysée par le rhodium(III) utilisant un amide comme groupe directeur, voir : Oh, H.; Park, J.; Han, S. H.; Mishra, N. K.; Lee, S. H.; Oh, Y.; Jeon, M.; Seong, G.-J.; Chung, K. Y.; Kim, I. S. *Tetrahedron* **2017**, 73 (32), 4739–4749.
- ⁷¹ (a) Quasdorf, K. W.; Riener, M.; Petrova, K. V.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131 (49), 17748–17749. (b) Quasdorf, K. W.; Antoft-Finch, A.; Liu, P.; Silberstein, A. L.; Komaromi, A.; Blackburn, T.; Ramgren, S. D.; Houk, K. N.; Snieckus, V.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133 (16), 6352–6363. (c) Mesganaw, T.; Fine Nathel, N. F.; Garg, N. K. *Org. Lett.* **2012**, 14 (11), 2918–2921. (d) Ohtsuki, A.; Yanagisawa, K.; Furukawa, T.; Tobisu, M.; Chatani, N. *J. Org. Chem.* **2016**, 81 (19), 9409–9414. (e) Wang, Y.; Wu, S.-B.; Shi, W.-J.; Shi, Z.-J. *Org. Lett.* **2016**, 18 (11), 2548–2551.
- ⁷² Li, B.-J.; Wu, Z.-H.; Guan, B.-T.; Sun, C.-L.; Wang, B.-Q.; Shi, Z.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131 (41), 14656–14657.
- ⁷³ Pour l'intérêt du carbamate en chimie médicinale, voir : Ghosh, A. K.; Brindisi, M. *J. Med. Chem.* **2015**, 58 (7), 2895–2940.
- ⁷⁴ Feng, C.; Loh, T.-P. *Chem. Commun.* **2011**, 47 (37), 10458–10460.
- ⁷⁵ Gong, T.-J.; Xiao, B.; Liu, Z.-J.; Wan, J.; Xu, J.; Luo, D.-F.; Fu, Y.; Liu, L. *Org. Lett.* **2011**, 13 (12), 3235–3237.
- ⁷⁶ Bouladakis-Arapinis, M.; Hopkinson, M. N.; Glorius, F. *Org. Lett.* **2014**, 16 (6), 1630–1633.
- ⁷⁷ Zhang, Q.; Yu, H. Z.; Li, Y.-T.; Liu, L.; Huang, Y.; Fu, Y. *Dalton Trans.* **2013**, 42 (12), 4175–4184.
- ⁷⁸ (a) Lipshutz, B. H. *Chem. Rev.* **1986**, 86 (5), 795–819. (b) Données obtenus sur le site <http://www.scripps.edu/baran/heterocycles/Essentials2-2009.pdf>
- ⁷⁹ Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. *J. Med. Chem.* **2014**, 57 (14), 5845–5859.
- ⁸⁰ (a) Maurya, R.; Yadav, P. P. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22 (3), 400–425. (b) Erickson, G.; Guo, J.; McClure, M.; Mitchell, M.; Salaun, M.-C.; Whitehead, A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55 (43), 6007–6010. (c) Marshall, J. A.; Van Devender, E. A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66 (24), 8037–8041.
- ⁸¹ Mirza, N. R.; Nielsen, E. Ø. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2006**, 316 (3), 1378–1385.
- ⁸² Munro, T. A.; Duncan, K. K.; Xu, W.; Wang, Y.; Liu-Chen, L.-Y.; Carlezon, W. A., Jr; Cohen, B. M.; Béguin, C. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16 (3), 1279–1286.
- ⁸³ Howard, S.; *Illustrated Pharmacology Memory Cards: Pharmnemonics*, **2007**, 282.

- ⁸⁴ Donaldson, S. C.; Straley, B. A.; Hegde, N. V.; Sawant, A. A.; DebRoy, C.; Jayarao, B. M. *Appl. Environ. Microbiol.* **2006**, *72* (6), 3940–3948.
- ⁸⁵ Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42* (31), 3582–3603. (b) Fürstner, A.; Weintritt, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (12), 2817–2825.
- ⁸⁶ Banerjee, R.; HKS, K.; Banerjee, M. *Int. J. Rev. Life. Sci.* **2012**, *2* (1), 7–16.
- ⁸⁷ Pour différents exemples de synthèses de furanes fonctionnalisés, voir : (a) Hou, X. L.; Cheung, H. Y.; Hon, T. Y.; Kwan, P. L.; Lo, T. H.; Tong, S. Y.; Wong, H. N. C. *Tetrahedron* **1998**, *54* (10), 1955–2020. (b) Kao, T.-T.; Syu, S.-E.; Jhang, Y.-W.; Lin, W. *Org. Lett.* **2010**, *12* (13), 3066–3069. (c) Lapina, I. M.; Pevzner, L. M.; Potekhin, A. A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2006**, *76* (8), 1304–1309. (d) Chen, Z.; Huang, G.; Jiang, H.; Huang, H.; Pan, X. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (4), 1134–1139. (e) Wang, Z.-L.; Li, H.-L.; Ge, L.-S.; An, X.-L.; Zhang, Z.-G.; Luo, X.; Fossey, J. S.; Deng, W.-P. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (3), 1156–1165. (f) Fan, M.; Yan, Z.; Liu, W.; Liang, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (20), 8204–8207. (g) Sniady, A.; Wheeler, K. A.; Dembinski, R. *Org. Lett.* **2005**, *7* (9), 1769–1772. (h) Li, L.; Zhao, M.-N.; Ren, Z.-H.; Li, J.; Guan, Z.-H. *Synthesis* **2011**, *2012* (4), 532–540. (i) Liu, W.; Jiang, H.; Zhang, M.; Qi, C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (3), 966–968. (j) Petrov, K. A.; Adreev, L. N. *Russ. Chem. Rev.* **2007**, *40* (6), 505–524. (k) Wong, H. N. C. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68* (2), 335–344.
- ⁸⁸ Pour la réaction de Paal-Knorr, voir : (a) Stauffer, F.; Neier, R. *Org. Lett.* **2000**, *2* (23), 3535–3537. (b) Surya Prakash Rao, H.; Jothilingam, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (13), 5392–5394. (c) Minetto, G.; Raveglia, L. F.; Sega, A.; Taddei, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005* (24), 5277–5288. (d) Amarnath, V.; Amarnath, K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (2), 301–307.
- ⁸⁹ Pour la réaction de Feist-Benary, voir : (a) Benary, E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1911**, *44* (1), 489–493. (b) Feist, F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1902**, *35* (2), 1537–1544. (c) Calter, M. A.; Phillips, R. M.; Flaschenriem, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (42), 14566–14567.
- ⁹⁰ Brown, R. C. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (6), 850–852.
- ⁹¹ Pour des exemples de cycloisomérisations d'alcynes, voir : (a) Hashmi, A. S. K.; Sinha, P. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346* (4), 432–438. (b) Miller, D. *J. Chem. Soc.* **1969**, *0*, (1), 12–15. (c) Hashmi, A. S. K.; Schwarz, L.; Choi, J.-H.; Frost, T. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39* (13), 2285–2288. (d) Fukuda, Y.; Shiragami, H.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (20), 5816–5819. (e) Marshall, J. A.; Sehon, C. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (18), 5966–5968. (f) Seiller, B.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Tetrahedron* **1995**, *51* (47), 13089–13102.
- ⁹² Pour des exemples de cycloisomérisations d'allènes, voir : (a) Marshall, J. A.; Robinson, E. D. *J. Org. Chem.* **1990**, *55* (11), 3450–3451. (b) Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34* (15), 1581–1583. (c) Hashmi, A. S. K.; Schwarz, L.; Choi, J.-H.; Frost, T. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39* (13), 2285–2288.
- ⁹³ Fournier, J.; Arseniyadis, S.; Cossy, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (30), 7562–7566.
- ⁹⁴ Pour la synthèse et la fonctionnalisation de furanes, voir : Rao, Y. S. *Chem. Rev.* **1976**, *76* (5), 625–694.
- ⁹⁵ Schröder, N.; Lied, F.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (4), 1448–1451.
- ⁹⁶ Brandt, D.; Bellosta, V.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2012**, *14* (21), 5594–5597.
- ⁹⁷ (a) Moradei, O. M.; Paquette, L. A. *Org. Synth.* **2003**, *80*, 66–74. (b) Lee, G. C. M.; Syage, E. T.; Harcourt, D. A.; Holmes, J. M.; Garst, M. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (25), 7007–7014. (c) DeRosa, M. C.; Crutchley, R. J. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *233*, 351–371. (d) Esser, P.; Pohlmann, B.; Scharfet, H.-D. *Angew. Chem.* **1994**, *106* (20), 2093–2108. (e) Gollnick, K.; Griesbeck, A.; *Tetrahedron* **1985**, *41* (11), 2057–2068. (f) Patil, S. N. *Org. Lett.* **2007**, *9* (2), 195–198.
- ⁹⁸ Welbancide Machado-Araujo, F.; Gore, J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22* (21), 1969–1972.
- ⁹⁹ Sharma, V.; Kelly, G. T.; Watanabe, C. M. H. *Org. Lett.* **2008**, *10* (21), 4815–4818.
- ¹⁰⁰ Le Vézouët, R.; White, A. J. P.; Burrows, J. N.; Barrett, A. G. M. *Tetrahedron* **2006**, *62* (52), 12252–12263.

- ¹⁰¹ Boukouvalas, J.; Lachance, N.; Ouellet, M.; Trudeau, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (42), 7665–7668.
- ¹⁰² (a) Fournier, J.; Arseniyadis, S.; Cossy, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (30), 7562–7566. (b) Fournier, J.; Lozano, O.; Menozzi, C.; Arseniyadis, S.; Cossy, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (4), 1257–1261.
- ¹⁰³ La furan-2(5*H*)-one **I.2n** est commercialement disponible.
- ¹⁰⁴ Rendement(s) calculé(s) à l'aide d'une courbe d'étalonnage et en utilisant le 1,3,5-tri-*tert*-butylbenzène comme étalon interne.
- ¹⁰⁵ La volatilité du substrat **I.1n** n'a pas permis de déterminer de manière précise et reproductible la conversion de cette réaction.
- ¹⁰⁶ Disparition de **I.1n** observée par analyse du brut réactionnel par GC/MS et CCM.
- ¹⁰⁷ Travail effectué en collaboration avec Alexandre Dupas, stagiaire de 3^{ème} année de l'ESPCI Paris.
- ¹⁰⁸ Curti, C.; Ranieri, B.; Battistini, L.; Rassu, G.; Zambrano, V.; Pelosi, G.; Casiraghi, G.; Zanardi, F. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352* (11), 2011–2022.
- ¹⁰⁹ (a) Xie, Y.; Zhao, Y.; Qian, B.; Yang, L.; Xia, C.; Huang, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (25), 5682–5686. (b) Benachenhou, F.; Mesli, M. A. *J. Heterocyclic Chem.* **1988**, *25* (5), 1531–1534. (c) DoMinh, T.; Johnson, A. L.; Jones, J. E.; Senise, P. P. *J. Org. Chem.* **1977**, *42* (26), 4217–4221. (d) Grigg, R.; Gunaratne, H. Q.; Sridharan, V. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, *0* (17), 1183–1184.
- ¹¹⁰ Conversion évaluée par analyse CCM et GC/MS sur le brut réactionnel.
- ¹¹¹ Hao, X.-Y.; Zhou, Z.-M.; Xue, W.-Z.; Y, J.; Xu, B.-C. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28* (10), 1756–1760.
- ¹¹² Mesganaw, T.; Fine Nathel, N. F.; Garg, N. K. *Org. Lett.* **2012**, *14* (11), 2918–2921.
- ¹¹³ (a) Quasdorf, K. W.; Riener, M.; Petrova, K. V.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (49), 17748–17749. (b) Quasdorf, K. W.; Antoft-Finch, A.; Liu, P.; Silberstein, A. L.; Komaromi, A.; Blackburn, T.; Ramgren, S. D.; Houk, K. N.; Snieckus, V.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (16), 6352–6363.
- ¹¹⁴ Li, B.-J.; Wu, Z.-H.; Guan, B.-T.; Sun, C.-L.; Wang, B.-Q.; Shi, Z.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (41), 14656–14657.
- ¹¹⁵ Morin, J.; Zhao, Y.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2013**, *15* (16), 4102–4105.
- ¹¹⁶ Mao, B.; Geurts, K.; Fañanás-Mastral, M.; van Zijl, A. W.; Fletcher, S. P.; Minnaard, A. J.; Feringa, B.-L. *Org. Lett.* **2011**, *13* (5), 948–951.
- ¹¹⁷ Karak, M.; Barbosa, L. C. A.; Maltha, C. R. A.; Silva, T. M.; Boukouvous, J. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58* (29), 2830–2834.
- ¹¹⁸ Tashima, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25* (17), 3415–3419.
- ¹¹⁹ (a) Shaw, P. E. *EMBO rep.* **2002**, *3* (6), 521–526. (b) Hinderaker, M. P.; Raines, R. T. *Protein Science* **2003**, *12* (6), 1188–1194. (c) Galat, A. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3* (12), 1315–1347.
- ¹²⁰ (a) Mora, A.; Komander, D.; Van Aalten, D. M. F.; Alessi, D. R. *Semin. Cell Dev. Biol.* **2004**, *15* (2), 161–170. (b) O'Brien, N. J.; Brzozowski, M.; Wilson, D. J. D.; Deady, L. W.; Abbott, B. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22* (14), 3781–3790.
- ¹²¹ Wyllie, D. J. A.; Livesey, M. R.; Hardingham, G. E. *Neuropharmacol.* **2013**, *74*, 4–17.
- ¹²² Glasnov, T. N.; Stadlbauer, W.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (10), 3864–3870.
- ¹²³ (a) He, C.-Y.; Kong, J.; Li, X.; Li, X.; Yao, Q.; Yuan, F.-M. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (2), 910–917. (b) Murayama, T.; Shibuya, M.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (23), 11940–11949.

- ¹²⁴ Pour des informations complémentaires concernant l'activité biologique des 2-quinolones, voir : (a) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12* (5), 465–475. (b) Joseph, B.; Darro, F.; Béhard, A.; Lesur, B.; Collignon, F.; Decaestecker, C.; Frydman, A.; Guillaumet, G.; Kiss, R. *J. Med. Chem.* **2002**, *45* (12), 2543–2555. (c) Milecki, J.; Baker, S. P.; Standifer, K. M.; Ishizu, T.; Chida, Y.; Kusiak, J. W.; Pitha, J. *J. Med. Chem.* **1987**, *30* (9), 1563–1566. (d) Leclerc, G.; Marciniak, G.; Decker, N.; Schwartz, J. *J. Med. Chem.* **1986**, *29* (12), 2427–2432.
- ¹²⁵ Pour des exemples de construction de 2-quinolone polysubstituées, voir : (a) Aksenov, A. V.; Smirnov, A. N.; Aksenov, N. A.; Aksenova, I. V.; Frolova, L. V.; Kornienko, A.; Magedov, I. V.; Rubin, M. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (81), 9305–9307. (b) Aksenov, A. V.; Smirnov, A. N.; Aksenov, N. A.; Aksenova, I. V.; Matheny, J. P.; Rubin, M. *RSC Adv.* **2015**, *5* (12), 8647–8656.
- ¹²⁶ Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95* (7), 2457–2483.
- ¹²⁷ Pour la synthèse de **LII.1**, voir : Yang, D.; Yan, Y.-L.; Lui, B. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (21), 7429–7431.
- ¹²⁸ Wu, J.; Zhang, L.; Sun, X. *Chem. Lett.* **2005**, *34* (4), 550–551.
- ¹²⁹ (a) Wu, J.; Zhang, L.; Gao, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006* (23), 5260–5263. (b) Wu, J.; Zhang, L.; Xia, H.-G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (10), 1525–1528. (c) Wu, J.; Zhang, L.; Luo, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (38), 6747–6750. (d) Wu, J.; Zhu, Q.; Wang, L.; Fathi, R.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (2), 670–673. (e) Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Guerra, R. B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (18), 3395–3397. (f) Wu, J.; Liao, Y.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (10), 3642–3645. (g) Jie, W.; Xiaoyu, S.; Liang, Z. *Chem. Lett.* **2005**, *34* (6), 796–797.
- ¹³⁰ Wang, Z.; Fan, R.; Wu, J. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349* (11-12), 1943–1948.
- ¹³¹ Willardsen, J. A.; Dudley, D. A.; Cody, W. L.; Chi, L.; McClanahan, T. B.; Mertz, T. E.; Potoczak, R. E.; Narasimhan, L. S.; Holland, D. R.; Rapundalo, S. T.; Edmunds, J. J. *J. Med. Chem.* **2004**, *47* (16), 4089–4099.
- ¹³² Pour un autre exemple de couplage croisé de Suzuki-Miyaura appliqué à la fonctionnalisation de 2-quinolone en position C3 via l'utilisation d'un dérivé chloré, voir : Hao, F.; Asahara, H.; Nishiwaki, N. *Tetrahedron* **2017**, *73* (9), 1255–1264.
- ¹³³ (a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16* (50), 4467–4470. (b) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (11), 5084–5121. (c) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (3), 874–922.
- ¹³⁴ (a) Heck, R. F. *Org. React.* **1985**, *27*, 345–390. (b) Heck, R. F. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12* (4), 146–151. (c) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37* (14), 2320–2322.
- ¹³⁵ Arsenyan, P.; Vasiljeva, J.; Shestakova, I.; Domracheva, I.; Belyakov, S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *49* (11), 1674–1680.
- ¹³⁶ Pour des synthèses faisant intervenir un couplage croisé de Sonogoshira pour la fonctionnalisation de 2-quinolone en position C3, voir : (a) Wang, Z.; Wu, J. *Tetrahedron* **2008**, *64* (8), 1736–1742. (b) Aillaud, I.; Bossharth, E.; Conreaux, D.; Desbordes, P.; Monteiro, N.; Balme, G. *Org. Lett.* **2006**, *8* (6), 1113–1116.
- ¹³⁷ Wang, Z.; Wang, B.; Wu, J. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9* (5), 811–817.
- ¹³⁸ Pour un autre exemple de couplage croisé de Heck en position C3 de 2-quinolone, voir : (a) Borhade, S. R.; Waghmode, S. B. *Can. J. Chem.* **2011**, *89* (11), 1355–1363. (b) Glasnov, T. N.; Stadlbauer, W.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (10), 3864–3870.
- ¹³⁹ (a) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100* (8), 3009–3066. (b) Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35* (19), 3051–3054. (c) Bucsi, I.; Mastalir, Á.; Molnár, Á.; Juhász, K. L.; Kunfi, A. *Struct. Chem.* **2017**, *28* (2), 501–509. (d) Wang, Z.; Feng, X.; Fang, W.; Tu, T. *Synlett* **2011**, *7*, 951–954. (e) Whitcombe, N. J.; Hii, K. K. M.; Gibson, S. E. *Tetrahedron* **2001**, *57* (35), 7449–7476.

- ¹⁴⁰ Roche, M.; Salim, S. M.; Bignon, J.; Levaique, H.; Brion, J.-D.; Alami, M.; Hamze, A. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (13), 6715–6727.
- ¹⁴¹ (a) Barluenga, J.; Valdés, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (33), 7486–7500. (b) Zhao, X.; Jing, J.; Lu, K.; Zhang, Y.; Wang, J. *Chem. Commun.* **2010**, *46* (10), 1724–1726. (c) Prasan Ojha, D.; Ramaiah Prabhu, K. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (23), 12136–12143.
- ¹⁴² Bruneau, A.; Brion, J.-D.; Messaoudi, S.; Alami, M. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (42), 8533–8541.
- ¹⁴³ Pour un autre exemple d'arylation de 2-quinolone en position C3 par fonctionnalisation C–H directe, voir : Mackey, K.; Pardo, L. M.; Prendergast, A. M.; Nolan, M.-T.; Bateman, L. M.; McGlacken, G. P. *Org. Lett.* **2016**, *18* (11), 2540–2543.
- ¹⁴⁴ Shin, S.; Kim, Y.; Kim, K.; Hong, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (30), 5719–5726.
- ¹⁴⁵ Wang, Z.; Wang, B.; Wu, J. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9* (5), 811–817.
- ¹⁴⁶ Messaoudi, S.; Audisio, D.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Tetrahedron* **2007**, *63* (41), 10202–10210.
- ¹⁴⁷ Pour un autre exemple d'amination de Buchwald-Hartwig en position C3 de 2-quinolone, voir : O'Brien, N. J.; Brzozowski, M.; Wilson, D. J. D.; Deady, L. W.; Abbott, B. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22* (14), 3781–3790.
- ¹⁴⁸ Carrër, A.; Brion, J.-D.; Messaoudi, S.; Alami, M. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355* (10), 2044–2054.
- ¹⁴⁹ Pour un autre exemple de fonctionnalisation de la position C3 de 2-quinolone par couplage croisé décarboxylatif par le même groupe, voir : Messaoudi, S.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Org. Lett.* **2012**, *14* (6), 1496–1499.
- ¹⁵⁰ Vardhan Reddy, K. H.; Brion, J.-D.; Messaoudi, S.; Alami, M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (2), 424–432.
- ¹⁵¹ (a) Murayama, T.; Shibuya, M.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (23), 11940–11949. (b) Benjahad, A.; Oumouch, S.; Guillemont, J.; Pasquier, E.; Mabire, D.; Andries, K.; Nguyen, C. H.; Grierson, D. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (3), 712–716.
- ¹⁵² Clarke, S. L.; McGlacken, G. P. *Tetrahedron* **2015**, *71* (19), 2906–2913.
- ¹⁵³ (a) Demir, A. S.; Reis, Ö.; Emrullahoglu, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (2), 578–580. (b) Dickschat, A.; Studer, A. *Org. Lett.* **2010**, *12* (18), 3972–3974. (c) Ollivier, C.; Renaud, P. *Chem. Rev.* **2001**, *101* (11), 3415–3434. (d) Riant, O.; Samuel, O.; Flessner, T.; Taudien, S.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (20), 6733–6745.
- ¹⁵⁴ Yuan, J.-W.; Yang, L.-R.; Yin, Q.-Y.; Mao, P.; Qu, L.-B. *RSC Adv.* **2016**, *6* (42), 35936–35944.
- ¹⁵⁵ Pour un exemple supplémentaire de fonctionnalisation de 2-quinolone en position C3 par génération d'un radical aryle à partir d'acide boronique et de Mn(III), voir : Nakatani, A.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (3), 1377–1385.
- ¹⁵⁶ Modak, A.; Rana, S.; Maiti, D. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (1), 296–303.
- ¹⁵⁷ Pour un exemple de génération de radicaux aryles à partir d'acides boroniques et de nitrate de fer(III), voir : Komeyama, K.; Nagao, Y.; Abe, M.; Takaki, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2014**, *87* (2), 301–313.
- ¹⁵⁸ (a) Bartlett, P. D.; Cotman, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71* (4), 1419–1422. (b) Kolthoff, I. M.; Miller, I. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73* (7), 3055–3059.
- ¹⁵⁹ (a) Komeyama, K.; Kashihara, T.; Takaki, K. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (9), 1084–1086. (b) Wille, U. *Org. Lett.* **2000**, *2* (22), 3485–3488.
- ¹⁶⁰ (a) Riyajan, S.-A.; Sasithornsonti, Y. *J. Polym. Environ.* **2013**, *21* (2), 472–478. (b) Manna, S.; Maity, S.; Rana, S.; Agasti, S.; Maiti, D. *Org. Lett.* **2012**, *14* (7), 1736–1739. (c) Wang, J.; Wang, S.; Wang, G.; Zhang, J.; Yu, X.-Q. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (96), 11769–11771. (d) Seiple, I. B.; Su, S.; Rodriguez, R. A.; Gianatassio, R.; Fujiwara, Y.; Sobel, A. L.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (38), 13194–13196.

- ¹⁶¹ Pour un exemple de génération de radicaux aryles par voie thermique, voir : Kindt, S.; Wicht, K.; Heinrich, M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (30), 8744–8747.
- ¹⁶² Pour des exemples de génération de radicaux aryles par voie chimique, voir : (a) Kindt, S.; Wicht, K.; Heinrich, M. R. *Org. Lett.* **2015**, *17* (24), 6122–6125. (b) Tripathi, S.; Singh, S. N.; Yadav, L. D. S. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (28), 4211–4214. (c) Zheng, D.; Yu, J.; Wu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (39), 11925–11929.
- ¹⁶³ Pour des exemples de génération de radicaux aryles par utilisation de TiCl₃, voir : (a) Fürst, M. C. D.; Bock, L. R.; Heinrich, M. R. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (13), 5752–5758. (b) Fehler, S. K.; Pratsch, G.; Östreicher, C.; Fürst, M. C. D.; Pischetsrieder, M.; Heinrich, M. R. *Tetrahedron* **2016**, *72* (48), 7888–7893.
- ¹⁶⁴ Pour des exemples de génération de radicaux aryles par voie photochimique, voir : (a) Hopkinson, M. N.; Tlahuext-Aca, A.; Glorius, F. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49* (10), 2261–2272. (b) Ghosh, I.; Marzo, L.; Das, A.; Shaikh, R.; König, B. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49* (8), 1566–1577. (c) Gomes, F.; Narbonne, V.; Blanchard, F.; Maestri, G.; Malacria, M. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2* (5), 464–469. (d) Guo, W.; Lu, L.-Q.; Wang, Y.; Wang, Y.-N.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (7), 2265–2269.
- ¹⁶⁵ Elenich, O. V.; Lytvyn, R. Z.; Skripskaya, O. V.; Lyavinets, O. S.; Pitkovych, K. E.; Yagodinets, P. I.; Obushak, M. D. *Russ. J. Organ. Chem.* **2016**, *52* (3), 373–378.
- ¹⁶⁶ Jin-Wei, Y.; Wei-Jie, L.; Liang-Ru, Y.; Pu, M.; Yong-Mei, X. *Z. Naturforsch. B* **2016**, *71* (11), 1115–1123.
- ¹⁶⁷ Pour des informations supplémentaires concernant le mécanisme et sur la génération de radicaux aryles à partir d'arylhyaazines, voir : (a) Hofmann, J.; Hannelore, J.; Heinrich, M. R. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (5), 2314–2320. (b) Jiang, T.; Chen, S.-Y.; Zhang, G.-Y.; Zeng, R.-S.; Zou, J.-P. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (35), 6922–6926. (c) Jiang, T.; Chen, S.-Y.; Zhuang, H.; Zeng, R.-S.; Zou, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (33), 4549–4552. (d) Li, M.; Ye, Y. *ChemCatChem* **2015**, *7* (24), 4137–4142.
- ¹⁶⁸ Pour un exemple de fonctionnalisation de 2-quinolone en position C3 par voie radicalaire et en utilisant un sel d'aryliodonium, voir : Yin, K.; Zhang, R. *Org. Lett.* **2017**, *19* (7), 1530–1533.
- ¹⁶⁹ Augmentation de près de 4415% du nombre de publication entre 2008 et 2016. Source : apps.webofknowledge.com/ au 07/08/2017.
- ¹⁷⁰ Neckers, D. C. *J. Chem. Educ.* **1987**, *64* (8), 649–656.
- ¹⁷¹ Ludvíková, L.; Friš, P.; Heger, D.; Šebej, P.; Wirz, J.; Klán, P. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18* (24), 16266–16273.
- ¹⁷² Hari, D. P.; König, B. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (51), 6688–6699.
- ¹⁷³ (a) Carruthers, R. A.; Crellin, R. A.; Ledwith, A. *J. Chem. Soc. D.* **1969**, *0* (6), 252–253. (b) Griesbeck, A. G.; Hundertmark, T.; Steinwascher, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (46), 8367–8370.
- ¹⁷⁴ Pitre, S. P.; McTiernan, C. D.; Ismaili, H.; Scaiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (36), 13286–13289.
- ¹⁷⁵ Ohkubo, K.; Fujimoto, A.; Fukuzumi, S. *Chem. Commun.* **2011**, *47* (30), 8515–8517.
- ¹⁷⁶ Pour une revue concernant les photocatalyseurs organiques, voir : Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem Rev.* **2016**, *116* (17), 10075–10166.
- ¹⁷⁷ Zhao, J.; Wu, W.; Sun, J.; Guo, S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42* (12), 5323–5351.
- ¹⁷⁸ Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (1), 102–113.
- ¹⁷⁹ Day, J. I.; Teegardin, K.; Weaver, J.; Chan, J. *Org. Process. Res. Dev.* **2016**, *20* (7), 1156–1163.
- ¹⁸⁰ Paria, S.; Reiser, O. *ChemCatChem* **2014**, *6* (9), 2477–2483.

- ¹⁸¹ Pour des exemples de photocatalyseurs à base d'or, voir : (a) Shimidzu, T.; Segawa, H.; Iyoda, T.; Honda, K. *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 2*, **1987**, 83 (12), 2191–2200. (b) Fukuzumi, S.; Endo, Y.; Kashiwagi, Y.; Araki, Y.; Ito, O.; Imahori, H. *J. Phys. Chem. B*, **2003**, 107 (43), 11979–11986. (c) Chen, Y.; Li, A.; Huang, Z.-H.; Wang, L.-N.; Kang, F. *Nanomaterials* **2016**, 6 (3), 51–68.
- ¹⁸² (a) Juris, A.; Balzani, V. *Coord. Chem. Rev.* **1988**, 84, 85–277. (b) Lytle, F. E.; Hercules, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91 (2), 253–257. (c) Shakhshiri, B. Z., *Chemical Demonstrations: A Handbook for Teachers of Chemistry Volume 1*, Wisconsin, University of Wisconsin, **1982**, 368 p.
- ¹⁸³ (a) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, 113 (7), 5322–5363. (b) Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. *J. Org. Chem.* **2016**, 81 (16), 6898–6926.
- ¹⁸⁴ Kalyanasundaram, K. *Coord. Chem. Rev.* **1982**, 46, 159–244.
- ¹⁸⁵ Campagna, S.; Puntoriero, F.; Nastasi, F.; Bergamini, G.; Balzani, V. *Top. Curr. Chem.* **2007**, 280, 117–214.
- ¹⁸⁶ Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. *J. Org. Chem.* **2012**, 77 (4), 1617–1622.
- ¹⁸⁷ Pour les valeurs de potentiel redox de photocatalyseurs couramment utilisés en catalyse photorédox, voir : <https://yoon.chem.wisc.edu/sites/yoon.chem.wisc.edu/files/Merck-Photocatalysis-Chart.pdf>
- ¹⁸⁸ Pour des exemples de difluoroalkylation par photorédox en utilisant le bromodifluoroacétate d'éthyle, voir : (a) Xu, P.; Wang, G.; Zhu, Y.; Li, W.; Cheng, Y.; Li, S.; Zhu, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55 (8), 2939–2943. (b) Fu, W.; Zhu, M.; Zou, G.; Xu, C.; Wang, Z.; Ji, B. *J. Org. Chem.* **2015**, 80 (9), 4766–4770. (c) Gu, Z.; Zhang, H.; Xu, P.; Cheng, Y.; Zhu, C. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357 (14-15), 3057–3063. (d) Yu, C.; Iqbal, N.; Park, S.; Cho, E. J. *Chem. Commun.* **2014**, 50 (85), 12884–12887. (e) Wang, L.; Wei, X.-J.; Jia, W.-L.; Zhong, J.-J.; Wu, L.-Z.; Liu, Q. *Org. Lett.* **2014**, 16 (22), 5842–5845. (f) Wang, L.; Wei, X.-J.; Lei, W.-L.; Chen, H.; Wu, L.-Z.; Liu, Q. *Chem. Commun.* **2014**, 50 (100), 15916–15919. (g) Sun, X.; Yu, S. *Org. Lett.* **2014**, 16 (11), 2938–2941. (h) Su, Y.-M.; Hou, Y.; Yin, F.; Xu, Y.-M.; Li, Y.; Zheng, X.; Wang, X.-S. *Org. Lett.* **2014**, 16 (11), 2958–2961. (i) Jung, J.; Kim, E.; You, Y.; Cho, E. J. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356 (13), 2741–2748. (j) Lin, Q.; Chu, L.; Qing, F.-L. *Chin. J. Chem.* **2013**, 31 (7), 885–891. (k) Nagib, D. A.; Scott, M. E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131 (31), 10875–10877. (l) Tang, X.-J.; Dolbier, W. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54 (14), 4246–4249.
- ¹⁸⁹ He, C.-Y.; Kong, J.; Li, X.; Li, X.; Yao, Q.; Yuan, F.-M. *J. Org. Chem.* **2017**, 82 (2), 910–917.
- ¹⁹⁰ Pour un exemple de phosphorylation de 2-quinolone en position C3 par catalyse photorédox, voir : Kim, I.; Min, M.; Kang, D.; Kim, K.; Hong, S. *Org. Lett.* **2017**, 19 (6), 1394–1397.
- ¹⁹¹ Pour un exemple d'addition anti-Michael par catalyse photorédox sur des 2-quinolones en position C3, voir : Lovett, G. H.; Sparling, B. A. *Org. Lett.* **2016**, 18 (14), 3494–3497.
- ¹⁹² Le radical généré se trouve alors en position benzylique stabilisant ce dernier par résonance.
- ¹⁹³ Pour l'utilisation de sels d'aryldiazonium dans des réactions d'arylation par catalyse photorédox, voir : (a) Zhang, Y.-P.; Feng, X.-L.; Yang, Y.-S.; Cao, B.-X. *Tetrahedron Letters* **2016**, 57 (21), 2298–2302. (b) Dixit, S.; Siddiqui, Q. T.; Muneer, M.; Agarwal, N. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57 (37), 4228–4231. (c) Milanese, S.; Fagnoni, M.; Albin, A. *Chem. Commun.* **2003**, 0 (2), 216–217. (d) Hari, D. P.; Schroll, P.; König, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134 (6), 2958–2961. (e) Natarajan, P.; Kumar, N.; Sharma, M. *Org. Chem. Front.* **2016**, 3 (10), 1265–1270. (f) Xue, D.; Jia, Z.-H.; Zhao, C.-J.; Zhang, Y.-Y.; Wang, C.; Xia, J. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20 (10), 2960–2965. (g) Fehler, S. K.; Pratsch, G.; Östreicher, C.; Fürst, M. C. D.; Pischetsrieder, M.; Heinrich, M. R. *Tetrahedron* **2016**, 72 (48), 7888–7893. (h) Zuo, X.; Wu, W.; Su, W. *Acta Chim. Sinica* **2015**, 73 (12), 1298–1301.
- ¹⁹⁴ Prill, E. A.; McElvain, S. M. *Org. Synth.* **1935**, 15, 41–44.

¹⁹⁵ (a) Nesvabda, P.; Kuthan, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1984**, *49* (2), 543–548. (b) Nesvabda, P.; Kuthan, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1983**, *48* (2), 511–516.

¹⁹⁶ Pour des informations supplémentaires concernant le mécanisme d'oxydation de cette réaction, voir : (a) Simánek, V.; Preininger, V. *Heterocycles* **1977**, *6* (4), 475–497. (b) Thyagarajan, B. S. *Chem. Rev.* **1958**, *58* (3), 439–460. (c) Weber, H.; von der Lippe, G. *Chem. Ber.* **1985**, *118* (10), 4086–4098. (d) Decker, H. *J. Prakt. Chem.* **1893**, *47* (1), 28–44.

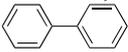
¹⁹⁷ Pour une synthèse par voie photochimique de **II.5**, voir : Jin, Y.; Ou, L.; Fu, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (40), 14237–14243.

¹⁹⁸ (a) Sandmeyer, T. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1884**, *17* (2), 1633–1635. (b) Hodgson, H. H. *Chem. Rev.* **1947**, *40* (2), 251–277.

¹⁹⁹ (a) Erb, W.; Hellal, A.; Albin, M.; Rouden, J.; Blanchet, J. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20* (22), 6608–6612. (b) Youn, S. W.; Lee, E. M. *Org. Lett.* **2016**, *18* (21), 5728–5731. (c) Gemoets, H. P. L.; Kalvet, I.; Nyuchev, A. V.; Erdmann, N.; Hessel, V.; Schoenebeck, F.; Noël, T. *Chem. Sci.* **2017**, *8* (2), 1046–1055.

²⁰⁰ Il s'agit ici de la diazotisation de Knœvenagel.

²⁰¹ (a) Wang, Z. **2010**, "Knœvenagel Diazotization" In *Method Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; John Wiley & Sons, Inc. 362: 1627–1630. (b) Clark, L. V. *Ind. Eng. Chem.* **1933**, *25* (6), 663–669. (c) Friedman, L.; Chlebowski, J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33* (4), 1633–1636. (d) Friedman, L.; Chlebowski, J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33* (4), 1636–1638.

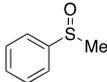
²⁰² La dimérisation pour former le biaryle correspondant  a été constaté par analyse GC/MS.

²⁰³ Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (17), 10075–10166.

²⁰⁴ Les traces de produit **II.12a** ont été constatées par analyse CCM et GC/MS sur le brut réactionnel.

²⁰⁵ Identification d'éventuel(s) sous-produit(s) impossible(s).

²⁰⁶ Pour l'heure ce sous-produit reste inconnu. Toutefois, il pourrait s'agir du produit de réaction

entre l'aryldiazonium **II.8a** et le DMSO, , comme le rapporte Rastogi *et al.* : Pramanik, M. M. D.; Rastogi, N. *Chem. Commun.* **2016**, *52* (55), 8557–8560.

²⁰⁷ Le dégazage est réalisé 5 fois en utilisant la technique dites du « Freeze-Pump-Thaw ».

²⁰⁸ Sauf indication contraire la concentration molaire est de 0.1 M par rapport à **II.5**.

²⁰⁹ Les données expérimentales concernant cette expérience ON/OFF sont données dans la partie expérimentale de ce chapitre.

²¹⁰ *cf.* Schéma 110 pour la structure du radical benzénique **II.13**.

²¹¹ Stabilisation par résonance du radical benzylque issu de l'addition de **II.13** sur **II.5**.

²¹² (a) Venugopala, K. N.; Rashmi, V.; Odhav, B. *BioMed Research International* **2013**, *2013*, 1–14. (b) Medina, F. G.; Marrero, J. G.; Macías-Alonso, M.; Gonzáles, M. C.; Córdova-Guerrero, I.; Teissier García, A. G.; Osegueda-Robles, S. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32* (10), 1472–1507.

²¹³ (a) Jamison, C. R.; Overman, L. E. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49* (8), 1578–1586. (b) Pratsch, G.; Lackner, G. L.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (12), 6025–6036. (c) Huang, H.; Jia, K.; Chen, Y. *ACS Catal.* **2016**, *6* (8), 4983–4988.

²¹⁴ (a) Ross, H. B.; Boldaji, M.; Rillema, D. P.; Blanton, C. B.; White, R. P. *Inorg. Chem.* **1989**, *28* (6), 1013–1021. (b) Baghurst, D. R.; Mingos, D. M. P. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1992**, *0* (7), 1151–1155. (c) Xiao, X.; Sakamoto, J.; Tanabe, M.; Yamazaki, S.; Yamabe, S.; Matsumura-Inoue, T. *J. Electroanal. Chem.* **2002**, *527* (1), 33–40. (d) Matsumura-Inoue, T.; Tanabe, M.; Minami, T.; Ohashi, T. *Chem. Lett.* **1994**, *23* (12), 2443–2446.

²¹⁵ Hartman, T.; Cibulka, R. *Org. Lett.* **2016**, *18* (15), 3710–3713.

- ²¹⁶ Erb, W.; Hellal, A.; Albini, M.; Rouden, J.; Blanchet, J. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20* (22), 6608–6619.
- ²¹⁷ (a) Park, K. K.; Jung, J. Y. *Heterocycles* **2005**, *65* (9), 2095–2105. (b) Aksenov, A. V.; Smirnov, A. N.; Aksenov, N. A.; Aksenova, N. A.; Aksenova, I. V.; Matheny, J. P.; Rubin, M. *RSC Adv.* **2015**, *5* (12), 8647–8656.
- ²¹⁸ (a) Yuan, J.-W.; Yang, L.-R.; Yin, Q.-Y.; Mao, P.; Qu, L.-B. *RSC Adv.* **2016**, *6* (42), 35936–35944. (b) Liu, L.; Lu, H.; Wang, H.; Yang, C.; Zhang, X.; Zhang-Negrerie, D.; Du, F.; Zhao, K. *Org. Lett.* **2013**, *15* (12), 2906–2909.
- ²¹⁹ (a) Yelenich, O. V.; Lytvyn, R. Z.; Skrypska, O. V.; Pitkovich, K. Y.; Kachkovskii, A. D.; Obushak, M. D.; Yagodinets, P. I. *Russ. J. Organ. Chem.* **2016**, *86* (8), 1838–1844. (b) Elenich, O. V.; Lytvyn, R. Z.; Skripskaya, O. V.; Lyavinets, O. S.; Pitkovich, K. E.; Yagodinets, P. I.; Obushak, M. D. *Russ. J. Organ. Chem.* **2016**, *52* (3), 373–378.

Morgan Languet

Fonctionnalisation d'hétérocycles par catalyse organométallique et photorédox

Dans le cadre de nos travaux, deux méthodes de fonctionnalisation d'hétérocycles par catalyse organométallique ont été développées.

Dans un premier temps, l'introduction d'un motif oléfinique en position C3 sur des hétérocycles à 5 chaînons a été réalisée grâce à un système catalytique basé sur l'utilisation d'un sel de rhodium(III) et d'un sel d'argent. Malgré quelques limites au niveau du champ d'application de la méthode, cette dernière se trouve être particulièrement efficace pour l'introduction d'acrylate en position C3 sur ces hétérocycles. L'emploi ici d'un carbamate comme groupe directeur nous a permis d'effectuer un grand nombre de réaction de post-fonctionnalisation tels que des couplages croisés catalysés par des sels de nickel et de fer.

La seconde partie de nos travaux concerne la mise au point d'une réaction d'arylation de 2-quinolone en position C3 par catalyse photorédox. Dans des conditions particulièrement douces (température ambiante, sans additifs), l'arylation de ces 2-quinolones a été effectuée en utilisant des sels d'aryldiazonium tétrafluoroborate comme précurseur de radicaux aryles. Des expériences de contrôles, des mesures de spectres d'absorption UV-visible ainsi qu'une expérience de type ON/OFF ont également été entrepris afin d'élucider le mécanisme de cette réaction d'arylation photocatalysée.

Mots-clés : catalyse, organométallique, rhodium, furanes, hétérocycles, 2-quinolone, photorédox, ruthénium, aryldiazonium.

The work presented in this manuscript concerns two methods of functionalization of heterocycles by using organometallic catalysis.

Firstly, the introduction of an olefinic moiety at the C3 position of 5-membered heterocycles was achieved by a catalytic system based on the use of a rhodium(III) salt and a silver salt. Despite some limitations in the scope, this method was found to be particularly effective for the introduction of an acrylate group at the C3 position of these heterocycles. Furthermore, the use of carbamate as a directing group, has allowed a large number of post-functionalization reactions such as cross-couplings catalyzed by nickel and iron salts.

The second part of our work was devoted to the arylation of 2-quinolone at the C3 position by photoredox catalysis. More particularly, under mild conditions (ambient temperature, without additives), the arylation of these 2-quinolones was carried out using aryldiazonium tetrafluoroborate salts as a precursor of aryl radicals. Control experiments, measurements of UV-visible absorption spectra and an ON/OFF experiment were also performed to elucidate the mechanism of this photocatalysed arylation.

Keywords: catalysis, organometallic, rhodium, furans, heterocycles, 2-quinolone, photoredox, ruthenium, aryldiazonium.

Morgan Languet

Fonctionnalisation d'hétérocycles par catalyse organométallique et photorédox

Dans le cadre de nos travaux, deux méthodes de fonctionnalisation d'hétérocycles par catalyse organométallique ont été développées.

Dans un premier temps, l'introduction d'un motif oléfinique en position C3 sur des hétérocycles à 5 chaînons a été réalisée grâce à un système catalytique basé sur l'utilisation d'un sel de rhodium(III) et d'un sel d'argent. Malgré quelques limites au niveau du champ d'application de la méthode, cette dernière se trouve être particulièrement efficace pour l'introduction d'acrylate en position C3 sur ces hétérocycles. L'emploi ici d'un carbamate comme groupe directeur nous a permis d'effectuer un grand nombre de réaction de post-fonctionnalisation tels que des couplages croisés catalysés par des sels de nickel et de fer.

La seconde partie de nos travaux concerne la mise au point d'une réaction d'arylation de 2-quinolone en position C3 par catalyse photorédox. Dans des conditions particulièrement douces (température ambiante, sans additifs), l'arylation de ces 2-quinolones a été effectuée en utilisant des sels d'aryldiazonium tétrafluoroborate comme précurseur de radicaux aryles. Des expériences de contrôles, des mesures de spectres d'absorption UV-visible ainsi qu'une expérience de type ON/OFF ont également été entrepris afin d'élucider le mécanisme de cette réaction d'arylation photocatalysée.

Mots-clés : catalyse, organométallique, rhodium, furanes, hétérocycles, 2-quinolone, photorédox, ruthénium, aryldiazonium.

The work presented in this manuscript concerns two methods of functionalization of heterocycles by using organometallic catalysis.

Firstly, the introduction of an olefinic moiety at the C3 position of 5-membered heterocycles was achieved by a catalytic system based on the use of a rhodium(III) salt and a silver salt. Despite some limitations in the scope, this method was found to be particularly effective for the introduction of an acrylate group at the C3 position of these heterocycles. Furthermore, the use of carbamate as a directing group, has allowed a large number of post-functionalization reactions such as cross-couplings catalyzed by nickel and iron salts.

The second part of our work was devoted to the arylation of 2-quinolone at the C3 position by photoredox catalysis. More particularly, under mild conditions (ambient temperature, without additives), the arylation of these 2-quinolones was carried out using aryldiazonium tetrafluoroborate salts as a precursor of aryl radicals. Control experiments, measurements of UV-visible absorption spectra and an ON/OFF experiment were also performed to elucidate the mechanism of this photocatalysed arylation.

Keywords: catalysis, organometallic, rhodium, furans, heterocycles, 2-quinolone, photoredox, ruthenium, aryldiazonium.