



HAL
open science

Activation sélective de naphthalènes et synthèse d'architectures polycycliques étendues

Benjamin Large

► **To cite this version:**

Benjamin Large. Activation sélective de naphthalènes et synthèse d'architectures polycycliques étendues. Chimie organique. Université Paris Saclay (COMUE), 2019. Français. NNT : 2019SACLV070 . tel-02448287

HAL Id: tel-02448287

<https://theses.hal.science/tel-02448287>

Submitted on 22 Jan 2020

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.

Activation sélective de naphthalènes et synthèse d'architectures polycycliques étendues

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à l'Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines

École doctorale n°571 : sciences chimiques : molécules, matériaux,
instrumentation et biosystèmes (2MIB)
Spécialité de doctorat : chimie

Thèse présentée et soutenue à Versailles, le 14/11/2019, par

Benjamin Large

Composition du Jury :

Jérôme Hannedouche Directeur de Recherche (HDR), Université Paris-Sud (ICMMO)	Président
Sabine Berteina-Raboin Professeure, Université d'Orléans (ICOA)	Rapporteur
Estelle Metay Chargée de Recherche (HDR), Université Claude Bernard (ICBMS)	Rapporteur
Jean-Marc Campagne Professeur, ENSCM (ICGM)	Examineur
Sami Lakhdar Chargé de Recherche (HDR), ENSICAEN (LCMT)	Examineur
Damien Prim Professeur, Université de Versailles St Quentin (ILV)	Directeur de thèse

Remerciements

Avant toute chose, je souhaiterais tout d'abord remercier les personnes sans lesquelles ce travail n'aurait pas pu être possible, tout particulièrement mon jury, pour avoir accepté d'évaluer les travaux que j'ai pu effectuer au cours de ma thèse, en commençant par le Dr Jérôme Hannedouche, qui a présidé mon jury, et m'a également suivi durant mes trois années de thèse, mais également mes rapporteurs, le Pr Sabine Berteina-Raboin et le Dr Estelle Metay et mes examinateurs, le Pr Jean-Marc Campagne, grâce à qui, je pense, j'ai pu obtenir cette thèse, et le Dr Sami Lakhdar.

J'aimerais tout particulièrement remercier le dernier membre de mon jury, un membre un peu spécial pour moi puisqu'il s'agit de celui qui m'a appris tant de choses au cours de ces 3 années, celui qui a su me guider à chaque moment où je ne savais plus comment faire pendant chacun de mes projets, celui qui m'a fait confiance pour accomplir ce travail et qui est en grande partie celui qui m'a fait devenir le chercheur que je suis aujourd'hui, mon directeur de thèse, le Pr Damien Prim. Merci encore de m'avoir choisi, de m'avoir laissé réorganiser totalement le laboratoire à mon image, de m'avoir laissé proposer des idées et partir dans des projets fous pour lesquels je ne connaissais rien, et de simplement avoir été là quand la soif se faisait sentir ! Merci pour tout, je n'aurais pas pu rêver d'un meilleur directeur de thèse et j'espère, sans vraiment y croire, qu'un jour je retrouverais une équipe comme la tienne où continuer ma recherche.

Mes remerciements vont également au Pr Delphine Joseph, et au Dr Nicolas Gigant pour leur aide très précieuse apportée durant certains de mes projets et au Dr Gilles Clavier, sans qui il m'aurait été beaucoup plus difficile d'apprendre à maîtriser les calculs DFT.

Je vais maintenant passer aux membres permanents de l'Institut Lavoisier de Versailles, avec qui j'ai pu travailler.

Je vais commencer l'équipe « Prim » : le Dr Anne Gaucher, merci pour ta constante bonne humeur ! Ça a été un plaisir pour moi de faire ma thèse en ta compagnie et tu as toujours été de bon conseil ! Et j'aimerais également remercier de Dr Serge Perato, si tu lis ces lignes, merci de m'avoir encadré pendant ma première année, tu m'as vraiment fait me sentir chez moi très tôt dans ce laboratoire et j'ai adoré t'avoir comme co-labo !

Je vais également remercier les membres de l'équipe « fluor », merci pour les Menguy's et les apéros du vendredi en général, merci pour votre humour et votre bonne humeur, même si, (sauf toi Bruce) vous n'avez clairement pas de goût concernant la bière 😊.

Je vais aussi remercier le Pr Xavier Moreau, celui qui a tout raflé aux cours de ces 3 dernières années, les Angewandte, les thésards, les post-docs, le poste de Prof, les responsabilités tellement désirées (ou pas !) à l'ED, et j'en passe ! Merci pour ton aide, je te souhaite encore plus de bonnes choses pour la suite (s'il en reste !!).

Je remercie également notre super duo d'ingénieurs Masse/RMN, Aurélie Damond et Flavien Bourdreux, vous êtes géniaux, tant au niveau humain que scientifique, et cet institut a vraiment de la chance de vous avoir !

Et merci à tous les autres membres de l'ILV que je n'ai pas cités ici, je n'ai pas travaillé directement avec vous, mais vous participez à l'ambiance générale, qui rend cet institut si unique et si agréable. Merci à tous.

Maintenant, les doctorants.

Anne-Laure, évidemment, par qui d'autre aurais-je pu commencer ? Celle qui a vécu la même aventure que moi, au même moment et juste une porte coupe-feu plus loin. Merci. Mais merci pour quoi au juste ? Merci d'avoir été là quand mes projets, bah c'était tout pourri et rien ne marchait, merci d'avoir été là, toujours de bonne humeur, toujours souriante, merci pour avoir organisé tous nos week-end doctorants, toutes les sorties au parc Astérix et tous nos apéros et nos restos. Merci pour les dessins d'excréments sur mon cahier de labo, les sessions sauna, les projets communs qui ne marchent pas, et j'en passe... Sans toi, et bien cette thèse aurait été vraiment, vraiment dur. Tu es vraiment la meilleure personne que j'aurais pu rencontrer pendant ce doctorat, et même si je pourrais écrire des pages entières juste pour te dire merci, je vais quand même m'arrêter là. A bientôt pour de nouvelles aventures en Angleterre !

Thibaut/Titi/Suisse/Lapin/Parasite-Alpha/Trésorier-du-Club-Ski et d'autres surnoms que j'ai certainement oubliés, j'ai vraiment adoré passer ma thèse avec toi, en tant que stagiaire puis thésard. On rigole toujours avec toi (quand on ne boit pas !) et c'est vraiment super de t'avoir eu parmi nous ! Ça me rassure de savoir que grâce à toi, il y aura toujours cette synergie entre les doctorants après notre départ ! Bonne chance pour la fin de ta thèse, on t'attend avec impatience dans la colonie de post-doc d'outre-mer !

Il me faut maintenant remercier le chef de la résistance, le grand Yohan Ristretto d'la Night. Tu t'es bien battu, mais il est maintenant temps de déposer les armes, et surtout de rendre le contrôle des enceintes du labo... Merci de m'avoir hébergé à de multiples reprises, merci de nous avoir invité pour des soirées mémorables chez toi, merci pour ton humour et tes idées inattendues, éclate-toi bien pendant ces dernières années, je vous souhaite plein de bonheur à toi et Cyrielle !

Anne-Sophie Marie Josiane Marques... tu pensais qu'en traversant la Manche, tu pourrais nous échapper ? C'était bien mal nous connaître... Merci pour tout ce que tu m'as fait vivre pendant ma thèse, mais sache que les aventures des Alcoolytes ne sont pas terminées ! A bientôt chez les Rosbifs !

Maitre Tang ! Le doctorant le plus haut perché de l'ILV (c'est haut le 2eme étage...) ! C'est dommage que ton équipe soit si haut, on n'a pas passé beaucoup de temps ensemble mais le peu que j'ai vu m'a donné envie de plus ! Je te souhaite bonne chance pour la suite !

Merci également aux autres doctorants, sans qui cette thèse n'aurait pas été aussi agréable : Marina La Parfumeuse, Mamour AuNomComplicé, Manon la Sussetrice, Floflo le Fourbe (oui je te mets là même si t'es un post-doc), Safa la BonneHumeur, Mathis J'AimeLesVoitures (Merci pour les calculs quand j'en avais besoin !!!), Jad le Parisien, Melvin Sourire, Somia Déléguée, Arcadie Ballond'Or, Fadwa la Stagiaire et Romain l'Héritier, je te lègue le labo, c'est dur pour moi, prends en soin !

Merci également aux vieux, pour m'avoir intégré au début de ma thèse : Fatma, Maxime, Loic, Hamza, Amandine, Pierre, Kevin, Greg, William et Vincent.

Un petit merci tout spécial pour les Tapas de Montpellier, merci d'être venu à ma soutenance, merci pour les cadeaux, encore merci pour le BDE, c'est super d'avoir des amis comme vous sur qui compter !

Et finalement, last but not least, merci Maman, merci Papa, merci grande sœur, merci petit frère, qui serais-je sans vous ? Vous m'avez toujours guidé dans mes choix (et dans la bonne direction !), j'ai toujours pris exemple sur vous, vous avez toujours été là pour moi, je sais que je ne parle pas beaucoup mais je vais le dire ici, je suis vraiment fier de faire partie de cette famille, je vous adore et je n'ai rien à envier à personne grâce à vous. Plein de bisous !

Table des matières

Liste des abréviations.....	5
Préambule	7
Chapitre 1 : Des structures polycycliques aromatiques <i>via</i> C–H activation	11
I. Polycycles aromatiques.....	11
1. Des hydrocarbures polycycliques aromatiques (PAH).....	11
2. Graphènes.....	11
3. Fullerènes et tubes.....	12
4. Acènes et dérivés.....	13
5. Des structures polycycliques hétéro-aromatiques (PHA).....	14
II. C–H Activation.....	15
1. Définitions & défis actuels	15
2. Exemples de C–H activation d’arènes.....	18
a) Création de la liaison C–B.....	18
b) Création de la liaison C–C.....	19
c) Création de la liaison C–N.....	21
d) Création de la liaison C–O.....	22
e) Création des liaisons C–S et C–Se.....	23
f) Création de la liaison C–Halogène.....	24
III. Objectifs de la thèse.....	27
Chapitre 2 : C–H activation du naphthalene.....	31
I. Introduction.....	31
1. Le naphthalene : généralités.....	31
a) Présentation du motif.....	31
b) Similarités & différences avec le benzène.....	31
2. Une brique moléculaire vers des architectures aux applications variées.....	34
a) Applications en catalyse.....	34
b) Applications thérapeutiques.....	34
c) Autres applications.....	35
3. Synthèse et fonctionnalisation du naphthalene.....	36
a) Construction du squelette carboné.....	36
b) Fonctionnalisation du naphthalene par C–H activation.....	40
II. Etude préliminaire : alkoxylation.....	49



1. Alkoxylation du naphthalene	49
a) Travaux préliminaires sur le benzène	49
b) Extension de la méthodologie au naphthalene	50
c) Extension vers d'autres alcools	51
2. Alkoxylation : Benzène vs Naphthalene	53
a) Inversion de la régiosélectivité	53
b) Difonctionnalisation	54
III. Arylation du naphthalene	56
1. Objectif de l'étude	56
2. Détermination des conditions expérimentales optimales	57
3. Etude du champ d'application de la réaction	60
a) Avec le groupe directeur en position 2 du naphthalene	60
b) Avec le groupe directeur en position 1 du naphthalene	61
IV. Conclusion	63
Chapitre 3 : Vers des architectures étendues	67
I. Introduction	68
1. Le motif fluorenone : synthèse & applications	68
a) Présentation du motif	68
b) Les domaines d'applications des fluorenones et de ses dérivés	69
2. Synthèse de fluorenones	74
a) Construction du cycle E	74
b) Construction des cycles E et C	81
c) Sans construction de cycle	84
3. Phenanthridinones	88
a) Présentation du motif	88
b) Applications des phenanthridinones	88
c) Exemples de synthèses	90
4. Isoindolinones	94
a) Présentation du motif	94
b) Applications des isoindolinones	94
c) Exemples de synthèse	95
II. Synthèse de fluorenones étendues	97
1. But du projet	97
2. Optimisation des conditions expérimentales	97
3. Etude du champ d'application de la réaction	99



a) Des fluorenones étendues linéairement	99
b) Des fluorenones étendues angulairement	101
III. Analyse de la régiosélectivité de la réaction	103
1. Mise en évidence	103
2. Premières tentatives de rationalisation	104
a) Les charges de Mulliken	104
b) Un contrôle orbitalaire ?	105
3. Etude du profil énergétique de la réaction	108
a) La régiosélectivité de la cyclisation vers des benzo[<i>b</i>]fluorenones	108
b) La régiosélectivité de la cyclisation vers des benzo[<i>a</i>]fluorenones	110
IV. Synthèse de phenanthridinones étendues	113
1. Premiers essais	113
2. Optimisation des conditions expérimentales	114
3. Etude du champ d'application de la réaction	116
V. Synthèse d'isoindolinones étendues	118
1. Intérêt synthétique	118
2. Optimisation des conditions expérimentales	120
3. Etude du champ d'application de la réaction	123
VI. Conclusion	125
Chapitre 4 : La fonction cétone comme groupe directeur	129
I. Introduction	130
1. La tetralone, un précurseur du naphthalene	130
a) Le motif tetralone	130
b) Applications des tetralones	130
c) De la tetralone au naphthalene	132
2. Des groupes directeurs éphémères	137
a) Définition	137
b) Réactions de C–H activations guidées par des imines éphémères	137
c) Autres méthodologies	141
d) Le cas des cétones cycliques	142
II. Arylation sélective de tetralones	144
1. But du projet	144
2. Optimisation des conditions expérimentales	144
a) Tests préliminaires	144
b) Recherche d'un groupe directeur éphémère adapté à la transformation	145



c) Adaptation du système catalytique	146
3. Examen du champ d'application de la réaction	152
a) Variation des substituants sur le cycle F	152
b) Application des conditions réactionnelles à des dérivés de la tetralone	153
III. Analyse du mécanisme réactionnel.....	156
1. Mécanisme supposé.....	156
2. Etude théorique	157
IV. Etudes complémentaires	164
1. L'arylation d'indanone	164
2. Vers l'activation d'une position supplémentaire	165
3. Réaromatisation de la tetralone	166
4. Vers des travaux précédents de l'équipe.....	167
V. Conclusion	168
Conclusion générale	169
Parties Expérimentales.....	171
General Information.....	171
Partie expérimentale du chapitre 2.....	172
Partie expérimentale du chapitre 3.....	213
Partie expérimentale du chapitre 4.....	287



Liste des abréviations

Ac :	Acétyle	Gly :	Glycine
acac :	Acétylacétone	HFIP :	Hexafluoropropan-2-ol
ACID :	Anisotropie du courant induit	HOMA :	Modèle harmonique oscillant de l'aromaticité
ADN :	Acide désoxyribonucléique	HOMO :	Orbitale la plus haute occupée
Alk :	Groupe alkyle	HRMS :	Spectrométrie de masse de haute résolution
amphos :	di-tert-butyl(4-dimethylaminophenyl)phosphine	i :	iso
APTS :	Acide <i>p</i> -toluène sulfonique	IMes :	1,3-Dimesitylimidazol-2-ylidene
Ar :	Groupe aromatique	IUPAC :	Union internationale de chimie pure et appliquée
atm :	Atmosphère (1.013 bar)	LDA :	Lithium diisopropylamide
BHT :	Butylated hydroxytoluene	LMOG :	Gélifiant organique de masse moléculaire faible
BINAP :	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl	LUMO :	Orbitale la plus basse libre
BINOL :	1,1'-Bi-2-naphthol	m :	<i>méta</i>
BTC :	1,3,5-benzenetricarboxylic acid	M :	Mol.L ⁻¹ (par rapport à 1 eq)
Bu :	Butyle	M :	Masse molaire (g.mol ⁻¹)
Bz :	Benzoate	Me :	Méthyle
CC₅₀ :	Concentration cytotoxique médiane	mCPBA :	Acide <i>m</i> -chloroperbenzoïque
cod :	Cyclooctadiène	MOF :	Structure organométallique
Cp* :	Pentamethylcyclopentadienyl	MP :	Matière première
Cy :	Cyclohexyl	Ms :	Methanesulfonic
DABCO :	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane	NBE :	Norbornene
dba :	Dibenzylidèneacétone	NBO :	Natural Bond Orbital
DCE :	Dichloroethane	NBS :	<i>N</i> -bromosuccinimide
DCM :	Dichloromethane	NCI :	Interaction non-covalente
DFT :	Théorie de la fonctionnelle de la densité	NXS :	<i>N</i> -halogénosuccinimide
DIEA :	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine	NMR :	Nuclear magnetic resonance
DMA :	<i>N</i> -diméthylamine	NHPI :	<i>N</i> -hydroxyphthalimide
DMAP :	4-diméthylaminopyridine	Ns :	Nosyle
DME :	Diméthoxyéthane	N/D :	Non déterminé
DMF :	<i>N,N</i> -diméthylformamide	o :	<i>ortho</i>
DMSO :	Diméthylsulfoxyde	ODCB :	<i>o</i> -dichlorobenzène
dppf :	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene	p :	<i>para</i>
dppen :	1,2-bis(diphenylphosphino)ethane	PAH :	Hydrocarbures polycycliques aromatiques
dtbpy :	4,4'-di-tert-butyl-2,2'-dipyridyl	PEG :	Polyéthylène glycol
EC₅₀ :	Concentration efficace médiane	Ph :	Phényl
EDG :	Electron Donating Group	PHA :	Structures polycycliques hétéro-aromatiques
eg :	ethylene glycolate	PIDA :	Phenyliodonium diacetate
EP :	Ether de pétrole	pin :	Pinacol
ESI :	Electrospray ionization	Piv :	Pivaloyl
Et :	Éthyle	pK_a :	Constante logarithmique d'acidité
eq :	Equivalent molaire	PPA :	Polyphosphoric acid
GD :	Groupe directeur	Pr :	Propyl
GF :	Groupe fonctionnel		



redox :	d'Oxydoréduction	TLC :	Thin Layer Chromatography
RMN :	Résonance Magnétique Nucléaire	TMS :	Triméthylsilyl
RSE :	Résonance de Spin Electronique	Ts :	Tosyl
Su :	Succinimide	TS :	Etat de transition
t :	tert	UV :	Ultraviolet
t.a. :	Température ambiante	v :	Volume (par rapport au solvant)
TBHP :	<i>tert</i> -butyl hydroperoxide	VIH :	Virus de l'immunodéficience humaine
tDG	Groupe directeur éphémère	Xantphos :	4,5-Bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène
Tf :	Triflate	μW :	Microwave (Micro-Onde)
TFA :	Trifluoro acetic acid	%_{mol} :	Pourcentage molaire (par rapport à 1 eq)
TFAA :	Trifluoro acetic Anhydride	%_{wt} :	Pourcentage massique
TFE :	2,2,2-Trifluoroéthanol		
THF :	Tetrahydrofurane		



Préambule

Au cours des dernières années, la synthèse de structures polycycliques aromatiques a connu un essor sans précédent, notamment dû à la grande variété d'applications de ces architectures, dans des domaines divers et en phase avec les défis scientifiques et sociétaux actuels. En effet, ces molécules sont à la base de technologies modernes appliquées pour la conception de panneaux solaires, de films organiques conducteurs, ou encore de traitements médicaux. Ces structures sont pour la plupart composées de multiples noyaux aromatiques condensés, décorés par différents groupes fonctionnels.

En parallèle, le développement de méthodes de synthèse plus respectueuses de l'environnement est devenu un centre d'intérêt majeur de la totalité de la communauté scientifique. En ce sens, de nombreuses méthodologies de C–H activation, permettant à la fois une économie d'atomes et d'étapes réactionnelles, ont récemment été décrites.

Durant cette thèse, afin de combiner ces deux aspects, de nouvelles conditions expérimentales permettant l'accès à diverses architectures polycycliques par des méthodes de C–H activation ont été développées. Dans le but d'atteindre une plus grande diversité de polycycles, ces travaux sont axés autour de la fonctionnalisation d'une brique moléculaire commune : le naphthalène.

Ainsi, par C–H fonctionnalisation régiosélective, puis par aménagement fonctionnel et/ou réaction d'annulation sur le socle aromatique, plusieurs familles de polycycles aromatiques ont pu être synthétisées, isolées et caractérisées. Dans certains cas, la régiosélectivité observée a également pu être expliqué par des calculs théoriques.

Ce document est structuré en quatre chapitres. Le premier servira de base bibliographique sur les structures polycycliques aromatiques et sur la C–H activation. Dans le deuxième chapitre, il sera traité de la C–H activation du naphthalène puis, dans le chapitre suivant, de la transformation de ces naphthalènes fonctionnalisés en architectures polycycliques. Enfin, dans un dernier chapitre, la fonctionnalisation sélective d'un précurseur de cette brique élémentaire aromatique sera abordée.

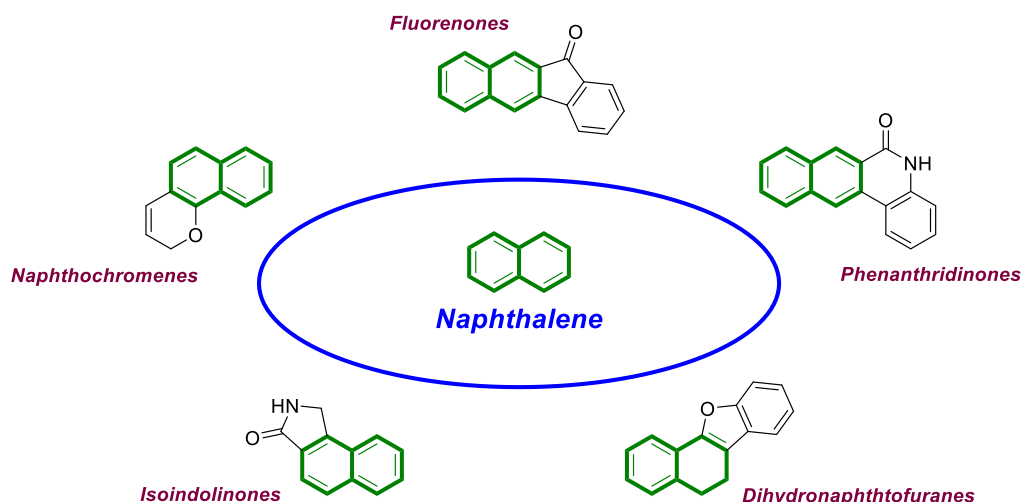


FIGURE 1 - INTRODUCTION

Ce document sera ponctué par une conclusion et une section expérimentale.

Chapitre 1

Des structures polycycliques aromatiques
via C–H activation



Chapitre 1 : Des structures polycycliques aromatiques *via* C–H activation

Cette section rassemble de manière non exhaustive plusieurs types d'architectures polycycliques construites à partir de noyaux aromatiques et donne des exemples de leurs applications. Le point commun entre toutes ces structures réside dans la présence d'une unité naphthalène, la plus petite unité polycyclique aromatique. Les exemples choisis dans cette section couvrent les systèmes polycycliques plans, mais également les systèmes courbes et hélicoïdaux en trois dimensions.

Ce premier chapitre résume également les éléments clés de la C–H activation qui sera la méthodologie principalement utilisée dans ce travail. Il sera ponctué par un aperçu des objectifs de la thèse.

I. Polycycles aromatiques

Les polycycles aromatiques possèdent de nombreuses applications dans les domaines des matériaux organiques conducteurs, des colorants et des sondes fluorescentes par exemple. Comme ces applications présentent actuellement un intérêt majeur, ces structures ont été très étudiées au cours des dernières années.

Cette section décrit plusieurs types de structures polycycliques aromatiques ainsi que certaines de leurs applications.

1. Des hydrocarbures polycycliques aromatiques (PAH)

Les PAHs sont une famille d'hydrocarbures composés de multiples noyaux aromatiques condensés. Les PAHs sont naturellement produits lors d'une combustion incomplète ou d'une pyrolyse de matériaux avant tout composés d'atomes de carbone ou d'hydrogène, comme le charbon, le bois ou le pétrole. De fait, les PAHs sont massivement relâchés dans notre atmosphère depuis la première révolution industrielle, or ces composés sont presque tous reconnus comme cancérigènes, tératogènes ou génotoxiques, mais surtout comme des polluants atmosphériques¹.

Malgré ces défauts, les PAHs possèdent des nombreuses applications dépendantes de leur topologie, de leur substitution² et de leur charge³. Ainsi, les nanostructures carbonées ont trouvé leurs places dans les domaines des composites hautes performances, de l'électronique, du stockage énergétique ou encore des matériaux biologiques^{4,5,6,7,8,9,10}.

2. Graphènes

Le graphène est une feuille de carbone composé un assemblage infini de cycles aromatiques condensés (Figure 2). Il est, entre autres, le constituant principal des mines de crayon. Le graphène est décrit pour la première fois en 1962 par Boehm¹¹ comme un unique feuillet de carbone. Depuis cette date, il a fait l'objet de multiples études, et du prix Nobel de physique de 2010, attribué à Geim et Novoselov.

¹ N.-D. Dat, M. B. Chang, *Sci. Total Environ.* **2017**, 609, 682.

² Z. Li, Z. Liu, H. Sun, C. Gao, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 7046.

³ A. J. Clancy, M. K. Bayazit, S. A. Hodge, N. T. Skipper, C. A. Howard, M. S. P. Shaffer, *Chem. Rev.* **2018**, 118, 7363.

⁴ C. Liu, F. Li, L.-P. Ma, H.-M. Cheng, *Adv. Mater.* **2010**, 22, E28.

⁵ D. Jariwala, V. K. Sangwan, L. J. Lauhon, T. J. Marks, M. C. Hersam, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 2824.

⁶ R. H. Baughman, *Science (80-)*. **2002**, 297, 787.

⁷ A. Zurutuza, C. Marinelli, *Nat. Nanotechnol.* **2014**, 9, 730.

⁸ Z. Li, Y. Guo, Z. Liu, X. Wu, J. Zeng, Z. Hou, W. Zhou, S. Liao, *Electrochim. Acta* **2016**, 216, 8.

⁹ B. C. Thompson, J. M. J. Fréchet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 58.

¹⁰ Y. Sun, K. Fu, Y. Lin, W. Huang, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 1096.

¹¹ H. P. Boehm, A. Clauss, G. O. Fischer, U. Hofmann, *Zeitschrift für Anorg. und Allg. Chemie* **1962**, 316, 119.



Le graphène, comme la plupart des architectures polycycliques aromatiques carbonées, possèdent une densité de trous et d'électrons élevée, cette caractéristique a justement été étudiée par Novoselov et Geim en 2004¹². L'évolution de la capacité à conduire les électrons en passant du benzène au graphène a, quant à elle, été étudiée plus récemment par Tao¹³.

Outre cette application en électronique, le graphène est également utilisé comme sonde servant à mesurer des phénomènes physiques, mais également à contrôler la présence de biomolécules. Lorsqu'il est couplé à un colorant de façon non covalente, le graphène devient alors un capteur optique de très grande qualité, et possédant de multiples applications, résumées dans la revue de Renuka¹⁴.

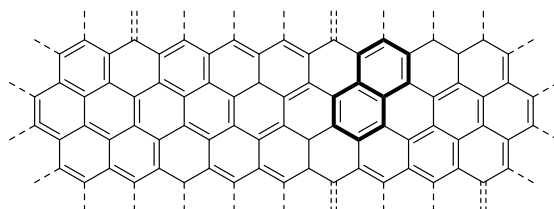


FIGURE 2 - GRAPHENE

Le graphène peut également interagir de façon non covalente avec d'autres composés, ce qui lui permet de trouver des applications dans le stockage énergétique, les cellules solaires et l'imagerie médicale¹⁵. Pour ces différentes raisons, le commerce du graphène et de ses dérivés a explosé aux cours des dernières années¹⁶.

3. Fullerènes et tubes

Les fullerènes sont des assemblages de carbones possédant aussi bien des cycles à 6 chaînons, que des cycles à 5 chaînons, ce qui leur permet de se replier sur eux-mêmes et donc de former des sphères (Figure 3). Le fullerène est découvert en 1965 par Smalley¹⁷, ce qui lui vaut le prix Nobel de chimie en 1996.

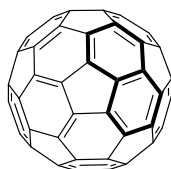


FIGURE 3 - FULLERENE

Le fullerène et ses dérivés ont de nombreuses applications similaires aux graphènes, on les retrouve notamment dans l'imagerie et dans la vectorisation¹⁸ mais surtout dans le domaine de l'énergie photovoltaïque¹⁹. Les fullerènes peuvent également se comporter comme des ligands de métaux et donc trouver des applications dans la catalyse et les semiconducteurs²⁰.

¹² K. S. Novoselov, *Science* (80-.). **2004**, 306, 666.

¹³ F. Chen, N. J. Tao, *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 429.

¹⁴ M. Anju, N. K. Renuka, *Nano-Structures & Nano-Objects* **2019**, 17, 194.

¹⁵ V. Georgakilas, J. N. Tiwari, K. C. Kemp, J. A. Perman, A. B. Bourlinos, K. S. Kim, R. Zboril, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 5464.

¹⁶ A. Zurutuza, C. Marinelli, *Nat. Nanotechnol.* **2014**, 9, 730.

¹⁷ H. W. Kroto, J. R. Heath, S. C. O'Brien, R. F. Curl, R. E. Smalley, *Nature* **1985**, 318, 162.

¹⁸ M. A. Lebedeva, T. W. Chamberlain, A. N. Khlobystov, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 11301.

¹⁹ B. C. Thompson, J. M. J. Fréchet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 58.

²⁰ A. L. Balch, K. Winkler, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 3812.

Dans la famille des fullerènes, on trouve également les nanotubes de carbones, il s'agit dans ce cas de fullerènes possédant un ou plusieurs orifices au sein de leur structure (Figure 4). Les nanotubes de carbones ont été découvert en 1952 par Radushkevich et Lukyanovich, deux chercheurs russes²¹, mais cette découverte a été négligée par la communauté scientifique jusqu'à ce que Iijima redécouvre cet assemblage en 1991²².

Dès lors, les nanotubes de carbones deviennent un sujet de recherche majeur, notamment à cause de leurs propriétés physiques impressionnantes : une résistance mécanique longitudinale exceptionnelle, couplée à une excellente conductivité électronique, qui leur permettent de trouver des applications dans de nombreux domaines, qu'ils soient fonctionnalisés²³ ou non²⁴. On peut par exemple les trouver au cœur de la conception de films conducteurs transparents, utilisés dans de nombreux appareils électroniques²⁵.

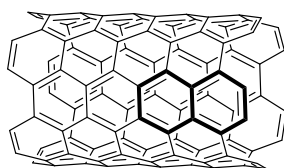


FIGURE 4 - NANOTUBE DE CARBONE

Lorsque ces tubes sont fermés à une de leurs extrémités, ils forment alors ce qu'on appelle des nanocônes. Les procédés de synthèse, de fonctionnalisation et les applications de ces assemblages carbonés sont résumés dans la revue de Tagmatarchis²⁶.

4. Acènes et dérivés

Les acènes sont des enchainements linéaires de noyaux benzyliques condensés (Figure 5). Les acènes sont largement répandus dans des matériaux techniques²⁷, en particulier le pentacène, qui trouve de nombreuses applications dans le domaine des semi-conducteurs²⁸.

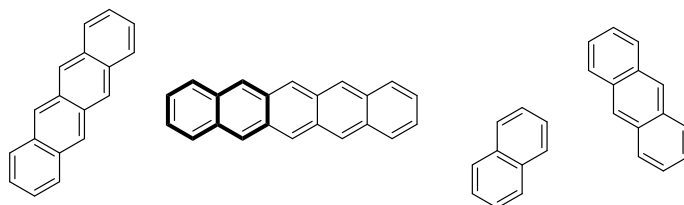


FIGURE 5 - DIFFERENTS ACENES

Malgré leur structure complètement aromatique, les acènes les plus longs sont peu stables et s'oxydent rapidement en présence d'oxygène. Des méthodes ont cependant été développées pour améliorer la stabilité de ces composés, notamment en les substituant par des triples liaisons²⁹.

²¹ M. Monthieux, V. L. Kuznetsov, *Carbon N. Y.* **2006**, *44*, 1621.

²² S. Iijima, *Nature* **1991**, *354*, 56.

²³ Y. Sun, K. Fu, Y. Lin, W. Huang, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 1096.

²⁴ R. H. Baughman, *Science (80-.)*. **2002**, *297*, 787.

²⁵ L. Yu, C. Shearer, J. Shapter, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 13413.

²⁶ N. Karousis, I. Suarez-Martinez, C. P. Ewels, N. Tagmatarchis, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 4850.

²⁷ Q. Ye, C. Chi, *Chem. Mater.* **2014**, *26*, 4046.

²⁸ A. Maliakal, K. Raghavachari, H. Katz, E. Chandross, T. Siegrist, *Chem. Mater.* **2004**, *16*, 4980.

²⁹ W. Fudickar, T. Linker, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15071.

Lorsque les noyaux aromatiques s'enchainent en zigzag, on parle alors de phenacènes, et lorsqu'ils sont condensés de façon hélicoïdale, d'hélicènes (Figure 6).

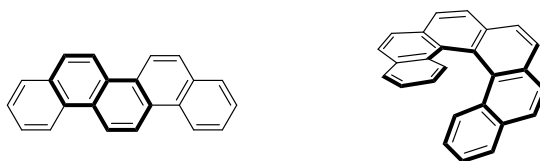


FIGURE 6 - HELICENE ET PHENACENE

Les hélicènes, comme architectures chirales, ont notamment été utilisés dans le domaine de la catalyse. La première utilisation d'un hélicène en tant que ligand chiral est décrite par le groupe de Reetz en 1997³⁰, qui l'utilise pour effectuer une hydrogénation énantiosélective. Les hélicènes ont par la suite bénéficié d'une recherche accrue, ce qui leurs a permis de trouver des applications dans différents domaines, notamment dans les machines moléculaires³¹.

5. Des structures polycycliques hétéro-aromatiques (PHA)

L'introduction d'hétéroatome dans les structures précédentes permet d'en améliorer les propriétés. Ainsi, de nombreux acènes possédant des atomes de soufres ou d'azotes ont été utilisés comme semi-conducteurs et font toujours l'objet de recherches. Les progrès récents fait dans ce domaine peuvent être consultés dans les revues de Yamashita³² et Li³³.

Des teintures techniques basées sur des pérylènes bisimides (Figure 7) ont également été misent au point. Les développements les plus récents concernant ces architectures sont résumés dans la revue de Würthner³⁴.

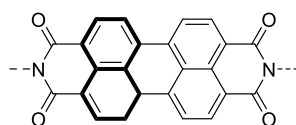


FIGURE 7 - PERYLENE BISIMIDE

Plus particulièrement, le dopage de PAHs au bore permet de réduire l'écart entre leurs orbitales HOMO et LUMO, et augmente ainsi leur propriété de fluorescence. Ce genre de dopage a également été utilisé pour développer de nouveaux catalyseurs, comme a pu le décrire Wagner³⁵.

³⁰ M. T. Reetz, E. W. Beuttenmüller, R. Goddard, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3211.

³¹ Y. Shen, C.-F. F. Chen, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1463.

³² Y. Yamashita, *Sci. Technol. Adv. Mater.* **2009**, *10*, 024313.

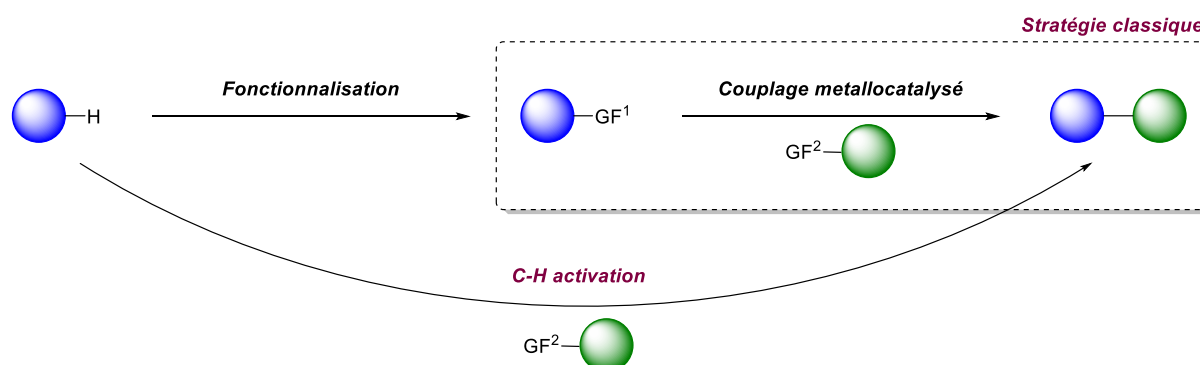
³³ J. T. E. Quinn, J. Zhu, X. Li, J. Wang, Y. Li, *J. Mater. Chem. C* **2017**, *5*, 8654.

³⁴ F. Würthner, C. R. Saha-Möller, B. Fimmel, S. Ogi, P. Leowanawat, D. Schmidt, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 962.

³⁵ E. von Grotthuss, A. John, T. Kaese, M. Wagner, *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 37.

II. C–H Activation

La construction d'architectures complexes nécessite la création efficace de liaisons C–C. Usuellement, la construction de ces liaisons se fait par des couplages metallocatalysés, permettant de lier deux parties de molécule au niveau de fonctions préexistantes (Schéma 1).



SCHEMA 1 - COUPLAGES CLASSIQUES VS C–H ACTIVATION

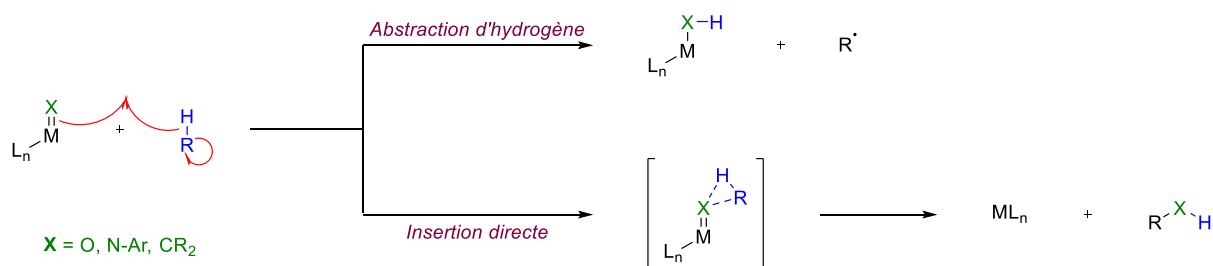
Avant de pouvoir effectuer ce couplage, l'installation d'une fonction réactive est nécessaire et requièrent une ou plusieurs étapes préliminaires, dans lesquelles des sous-produits pourront être formés, au détriment du bilan d'atome.

Afin d'éviter ces pertes de matières, une solution élégante est de faire réagir directement la liaison C–H, bien moins réactive que les liaisons C–Halogène habituellement utilisée.

1. Définitions & défis actuels

Comme elle permet de réduire le nombre d'étape nécessaire à la fonctionnalisation d'une structure, les réactions de C–H activation apparaissent donc comme une solution attractive tant au niveau de l'économie d'atome que du respect de l'environnement. Cependant, les méthodologies de C–H activations actuellement développées sont pour la plupart toutes basées sur l'utilisation de métaux de transition, rares, couteux et polluants.

Plusieurs mécanismes supposés permettent d'expliquer les processus d'activation de la liaison C–H, résumés dans la revue d'Ackermann³⁶. Les liaisons relativement faibles peuvent être facilement coupées selon un mécanisme radicalaire (Schéma 2), même en l'absence de métaux de transition³⁷.



SCHEMA 2 - C–H ACTIVATION PAR VOIE RADICALEIRE

³⁶ P. Gandeepan, T. Müller, D. Zell, G. Cera, S. Warratz, L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2192.

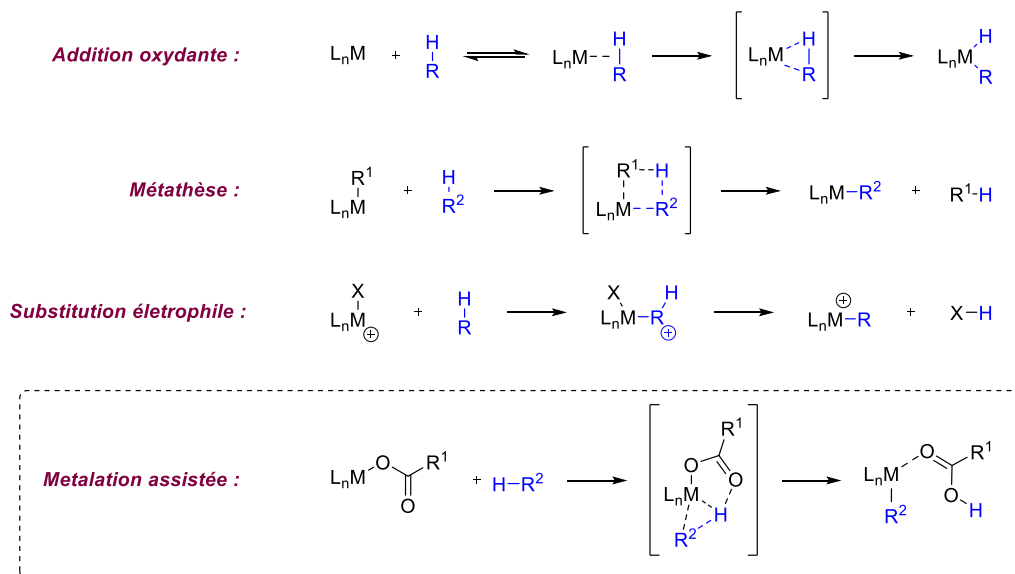
³⁷ H. Yi, G. Zhang, H. Wang, Z. Huang, J. Wang, A. K. Singh, A. Lei, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9016.



Ce procédé est utilisé par Hock lors d'une oxydation du cumène à l'aide d'un diradical³⁸. La réaction de Minisci³⁹, qui utilise un initiateur de radical, et ses développements plus récents utilisant un photocatalyseur⁴⁰ rentrent également dans cette catégorie.

La C–H activation métallo-catalysée quant à elle, est la conversion d'une liaison C–H inerte en une liaison C–M, beaucoup plus réactive. L'utilisation de métaux de transition permet donc de dépasser la réactivité limitée du substrat et donc d'effectuer potentiellement toutes les autres réactions catalysées par un métal.

Les réactions de C–H activation métallo-catalysées se déroulent généralement selon plusieurs mécanismes communément admis, représentés en Schéma 3.



SCHEMA 3 - MECANISMES COMMUNS DE C–H ACTIVATION

Si la plupart des mécanismes de C–H activation sont décrits selon des mécanismes d'addition oxydante, de métathèse ou de substitution électrophile, en fonction du type de liaison C–H à activer⁴¹, un mode d'action de plus en plus courant met en avant le rôle d'un ligand non innocent du métal, usuellement un carboxylate, qui participe à l'insertion du métal dans la liaison C–H. L'influence de ce ligand non innocent a pu être quantifiée dans diverses situations à l'aide de calculs DFT^{42,43,44,45,46}, qui ont pu prouver que sa participation permettait de réduire la taille de la barrière énergétique menant au substrat C–H activé.

L'un des principaux défis concernant la C–H activation est l'utilisation de catalyseurs plus respectueux de l'environnement. En effet, les catalyseurs les plus souvent utilisés sont des métaux de transition de

³⁸ H. Hock, S. Lang, *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft (A B Ser.)* **1944**, 77, 257.

³⁹ F. Minisci, R. Bernardi, F. Bertini, R. Galli, M. Perchinummo, *Tetrahedron* **1971**, 27, 3575.

⁴⁰ R. S. J. Proctor, H. J. Davis, R. J. Phipps, *Science (80-.)* **2018**, 360, 419.

⁴¹ X.-S. Xue, P. Ji, B. Zhou, J.-P. Cheng, *Chem. Rev.* **2017**, 117, 8622.

⁴² D. L. Davies, S. A. Macgregor, C. L. McMullin, *Chem. Rev.* **2017**, 117, 8649.

⁴³ P. E. M. Siegbahn, M. R. A. Blomberg, *Dalt. Trans.* **2009**, 5832.

⁴⁴ D. Lapointe, K. Fagnou, *Chem. Lett.* **2010**, 39, 1118.

⁴⁵ S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10848.

⁴⁶ D. García-Cuadrado, P. de Mendoza, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6880.

la 5^{ème}, voire de la 6^{ème} ligne du tableau périodique (ces métaux possédant des couches de valences 4d et 5d, ils seront appelés métaux 4d et 5d) comme le palladium, le rhodium, l'or ou le platine.

Comme ces catalyseurs sont généralement coûteux, toxiques et rares, des progrès considérables ont récemment été fait concernant l'utilisation alternative de métaux 3d, de la 4^{ème} ligne de la classification périodique, plus accessibles, plus sûrs et plus abondants^{36,47,48}. Dans la même optique, l'introduction de catalyseurs purement organiques aidant, voire remplaçant les catalyseurs métalliques, a également fait l'objet d'une recherche intensive ces dernières années⁴⁹.

Un autre objectif de la C–H activation concerne également la sélectivité. En effet, une molécule organique présente généralement de nombreuses liaisons C–H, qui doivent, pour la majeure partie, rester inertes. Différentes stratégies permettant de diriger des réactions de C–H activation de façon régiosélective ou énantiosélective⁵⁰ ont donc été développées. Certains exemples récents de C–H activation dirigées sont discutés dans la section suivante.

⁴⁷ R. Shang, L. Ilies, E. Nakamura, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9086.

⁴⁸ S. Prakash, R. Kuppusamy, C. H. Cheng, *ChemCatChem* **2018**, *10*, 683.

⁴⁹ Y. Qin, L. Zhu, S. Luo, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9433.

⁵⁰ C. G. Newton, S.-G. Wang, C. C. Oliveira, N. Cramer, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8908.



2. Exemples de C–H activation d'arènes

Dans cette section, des exemples, sélectionnés parmi les publications les plus récentes de C–H activation, permettant la création de différentes liaisons covalentes à partir de la liaison C–H inerte seront présentés de façon non exhaustive.

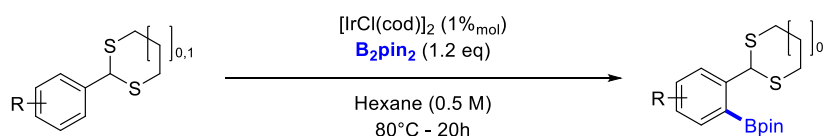
Cette thèse étant avant tout dédiée aux systèmes aromatiques, les méthodologies de C(sp³)–H activation, bien qu'étant actuellement d'un intérêt majeur, ne seront pas abordées ici. Cependant, différents exemples peuvent être trouvés dans les revues suivantes : la revue de Chatani, sur la C–H activation catalysée au rhodium⁵¹ et celle de Yu pour le palladium⁵². Des versions énantiosélectives de C(sp³)–H activation sont décrits dans la revue de Cramer⁵³ et des exemples d'activation tardives sur des macro peptides dans celle d'Ackermann⁵⁴.

La C–H activation du naphthalene, quant à elle, sera abordée plus en détail dans la section correspondante, page 40.

a) Création de la liaison C–B

La création de la liaison C–B à partir de l'activation de la liaison C–H se fait généralement par l'introduction d'un groupe -Bpin, en position *ortho* de différents groupes directeurs.

Ainsi, en utilisant un dithioacetal cyclique comme groupe directeur et un catalyseur d'iridium, Li effectue une C–H activation en position *ortho*, et parvient à introduire un groupe -Bpin de façon totalement régiosélective (Schéma 4)⁵⁵.



SCHEMA 4 - BORYLATION DE LI

Les conditions réactionnelles décrites ont pu être appliquées à différents substrats aromatiques possédant des substituants aussi bien donneurs qu'accepteurs avec des rendements avoisinant les 85%. Cette réaction atteint cependant ses limites face à des substrats possédant un substituant en *ortho* du groupe directeur. Une baisse du rendement est également observée lors de l'application de cette méthodologie à des hétérocycles.

Cette réaction peut également être dirigé par une simple amine, comme a pu le montrer Chattopadhyay, lors de son étude des réactions d'*o*-borylation de l'aniline⁵⁶. Cependant, un mélange d'isomère est obtenu lors de l'introduction directe du groupe -Bpin. Chattopadhyay a su résoudre ce problème de sélectivité en modifiant les substituants du bore introduit (Schéma 5).

D'autres méthodologies similaires, utilisant les couples (Catalyseur/GD) suivant : ([Y]/-OMe)⁵⁷, ([Rh]/-pyridine)⁵⁸ et ([Ru]/-PPh₂)⁵⁹, ont également été utilisées pour introduire régiosélectivement un

⁵¹ S. Rej, N. Chatani, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8304.

⁵² J. He, M. Wasa, K. S. L. Chan, Q. Shao, J.-Q. Yu, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8754.

⁵³ C. G. Newton, S.-G. Wang, C. C. Oliveira, N. Cramer, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8908.

⁵⁴ W. Wang, M. M. Lorion, J. Shah, A. R. Kapdi, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 14700.

⁵⁵ L. Liu, G. Wang, J. Jiao, P. Li, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6132.

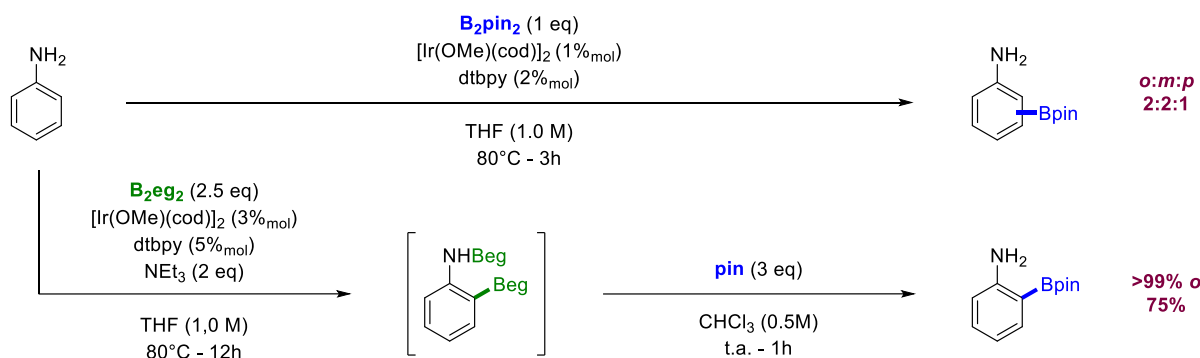
⁵⁶ M. R. Smith, R. Bisht, C. Haldar, G. Pandey, J. E. Dannatt, B. Ghaffari, R. E. Maleczka, B. Chattopadhyay, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 6216.

⁵⁷ C. Xue, Y. Luo, H. Teng, Y. Ma, M. Nishiura, Z. Hou, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 5017.

⁵⁸ J. Thongpaen, T. E. Schmid, L. Toupet, V. Dorcet, M. Mauduit, O. Baslé, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 8202.

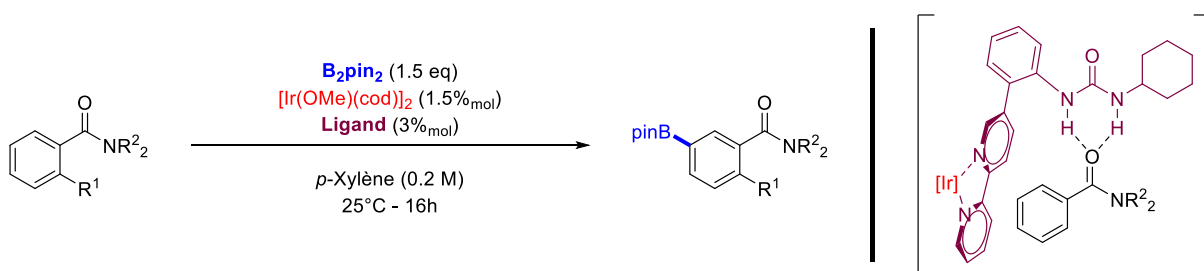
⁵⁹ K. Fukuda, N. Iwasawa, J. Takaya, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2850.

groupe -Bpin sur différents noyau benzylques. Le cas spécifique des indoles a, quant à lui, été étudié par Zhang, qui décrit une méthode de C2-borylation, catalysée par $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ⁶⁰.



SCHEMA 5 – STRATEGIE DE CHATTOPADHYAY POUR L’O-BORYLATION DE L’ANILINE

L’accès à la position *mé*ta des cycles benzéniques a été décrit par Kanai, qui utilise un groupe directeur lié au substrat par des liaisons faibles (Schéma 6)⁶¹. Ce système catalytique, alors complètement inédit, a permis d’obtenir les produits fonctionnalisés en position *mé*ta avec des conversions et des rapports régioisomériques quasi parfaits là les autres méthodes menaient exclusivement aux produits *ortho*.



SCHEMA 6 - ACCES A LA POSITION META EN UTILISANT UN GD LIE PAR DES INTERACTIONS FAIBLES

Cette nouvelle méthodologie a également inspiré Chattopadhyay⁶², puis Phipps⁶³, qui utilisent à leur tour ce mode de liaison pour développer de nouveaux systèmes catalytiques plus efficaces permettant une *m*-borylation d’arènes.

b) Création de la liaison C–C

Parmi les différentes liaisons créées par des méthodes de C–H activation, la liaison C–C est la plus commune. Ainsi, seuls quelques exemples choisis dans les publications les plus récentes seront présentés dans cette section. Certaines revues traitant de sujet précis seront citées en complément à la fin de cette section.

L’insertion d’un groupe alkyl a récemment été étudié par le groupe d’Ackermann, qui décrit une méthode d’alkylation contrôlée catalysée au cobalt (Schéma 7)⁶⁴. Par l’intermédiaire d’un ligand, Ackermann parvient à favoriser l’addition Markovnikov, ou anti Markovnikov d’un alcène sur un indole. Dans la même publication, les résultats observés sont également expliqués par des calculs DFT.

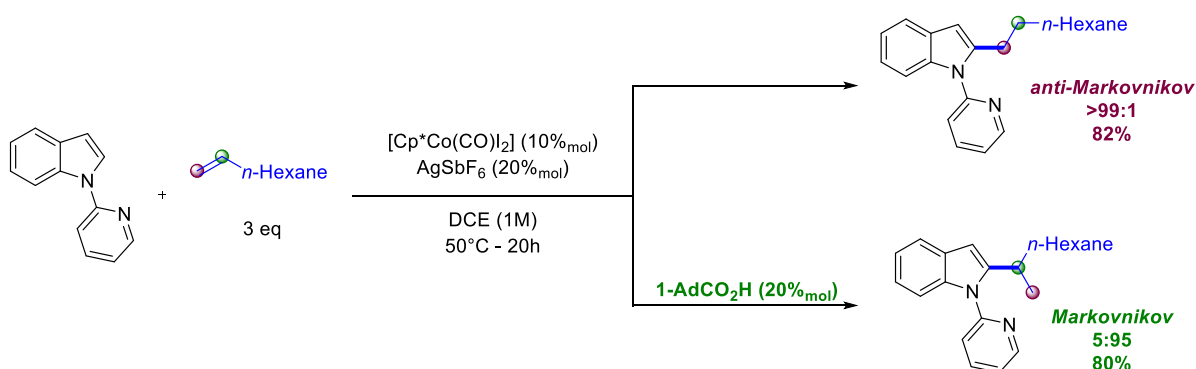
⁶⁰ Q. Zhong, S. Qin, Y. Yin, J. Hu, H. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 14891.

⁶¹ Y. Kuninobu, H. Ida, M. Nishi, M. Kanai, *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 712.

⁶² R. Bisht, B. Chattopadhyay, *Synlett* **2016**, *27*, 2043.

⁶³ H. J. Davis, G. R. Genov, R. J. Phipps, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13351.

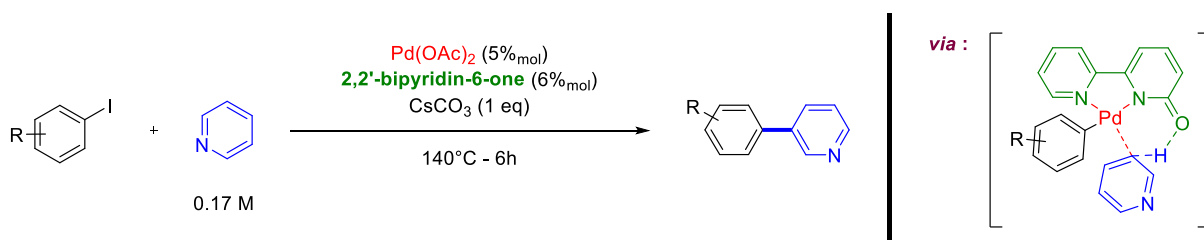
⁶⁴ D. Zell, M. Bursch, V. Müller, S. Grimme, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10378.



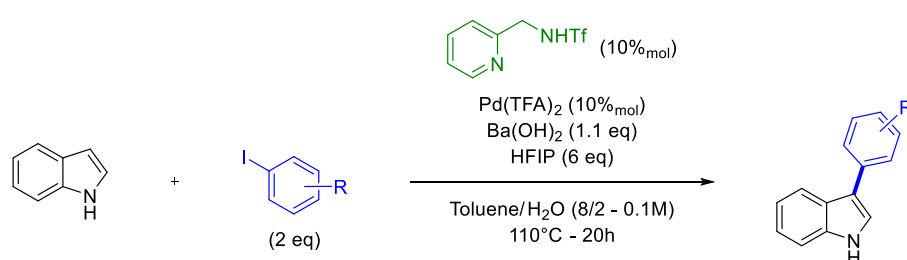
SCHEMA 7 - ALKYLATION D'ACKERMANN

Ces calculs montrent une interaction entre le ligand adamantyl et la chaîne alkyl ajoutée. Cette interaction promeut un mécanisme de type substitution électrophile alors qu'un mécanisme de transfert d'hydrogène est observé en l'absence de ce ligand, ce qui explique la différence de régiosélectivité.

Plusieurs méthodes d'arylation ont également été décrites au cours des dernières années, comme celle d'Albéniz, qui décrit une C–H arylation assistée, non pas par un carboxylate, mais par un ligand 2,2'-bipyridin-6-one (Schéma 8)⁶⁵. Notre équipe a également récemment mis au point une méthode d'arylation de la position C₃ d'indoles non protégés⁶⁶ (Schéma 9).



SCHEMA 8 - C–H ARYLATION ASSISTEE PAR UN LIGAND BIPYRIDINE



SCHEMA 9 – C₃–H ARYLATION D'INDOLES NON PROTEGES

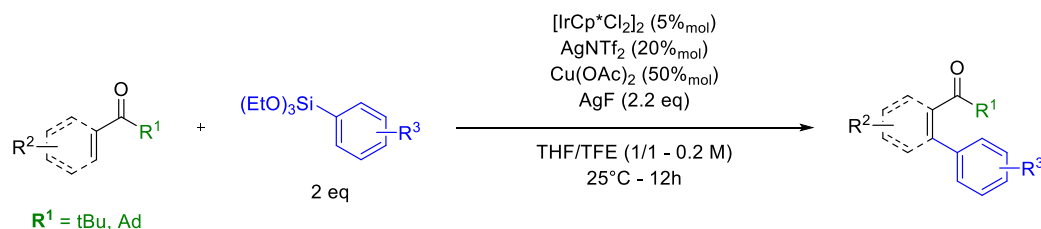
Des réactions de C–H arylation ont également été réalisées en flux continu sous activation photo redox, comme a pu le montrer Ackermann en 2018⁶⁷, cependant de nombreux défis restent à surmonter pour que les réactions de C–H arylation deviennent une alternative sérieuse aux réactions de couplages classiques.

⁶⁵ V. Salamanca, A. Toledo, A. C. Albéniz, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 17851.

⁶⁶ S. Perato, B. Large, Q. Lu, A. Gaucher, D. Prim, *ChemCatChem* **2017**, *9*, 389.

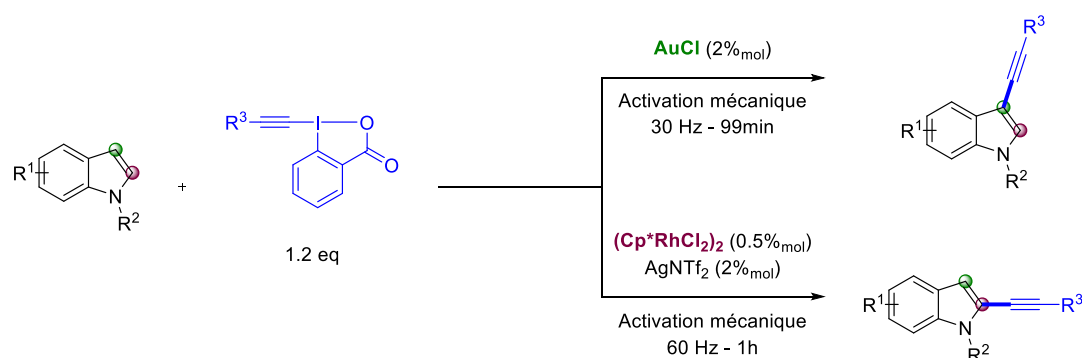
⁶⁷ Y. F. Liang, R. Steinbock, L. Yang, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10625.

Ainsi, Chang propose une méthode basée sur l'utilisation d'un catalyseur d'iridium pour aider à passer la barrière énergétique de l'élimination réductrice⁶⁸. Sa théorie est basée sur des calculs DFT montrant que cette élimination est plus facilement réalisable depuis un complexe d'iridium^{IV} ou d'iridium^V. L'accès à de tels complexes par une oxydation *in situ* lui permet de réaliser des réactions de C–H arylation à température ambiante, en seulement 12h (Schéma 10).



SCHEMA 10 - C–H ARYLATION EN CONDITIONS PLUS DOUCES

Des conditions basées sur une activation mécanique ont également été développées par Bolm, qui décrit une méthode d'alkynylation sans solvant, catalysée par de l'or ou du rhodium⁶⁹. L'utilisation du catalyseur de rhodium lui permet d'activer la position C₂ d'un indole, tandis que l'or lui permet d'atteindre aussi bien la position C₂ que la position C₃, en fonction de la substitution du substrat (Schéma 11).



SCHEMA 11 - ALKYNYLATION CONTROLÉE DE BOLM

Plusieurs autres types liaisons C–C peuvent être obtenus par un mécanisme de C–H activation, elles ne seront cependant pas détaillées dans cette thèse. Des exemples d'oléfinations catalysées au palladium⁷⁰ et au ruthénium⁷¹ sont décrits respectivement dans les revues récentes d'Ackermann et de Jeganmohan. Les revues de Yang⁷² et Phipps⁷³, quant à elles, traitent de l'activation *méta* de différents cycles aromatiques et l'utilisation de couplages décarboxylatifs en C–H activation est décrite dans la revue de Su⁷⁴.

c) Création de la liaison C–N

Comme pour les liaisons C–C, les méthodologies de formation de liaisons C–N sont parmi les plus courantes en C–H activation. Pour ne citer que quelques exemples récents, les conditions expérimentales de Yu suivent la stratégie classique du groupe *o*-directeur, mais un ligand spécifique

⁶⁸ K. Shin, Y. Park, M. H. Baik, S. Chang, *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 218.

⁶⁹ G. N. Hermann, M. T. Unruh, S. H. Jung, M. Krings, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10723.

⁷⁰ S. Bag, D. Maiti, *Synth.* **2016**, *48*, 804.

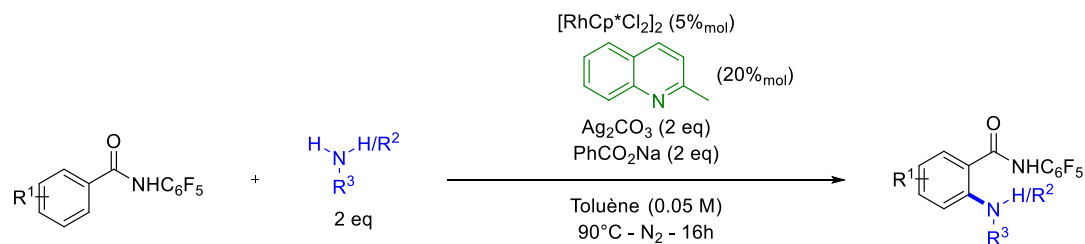
⁷¹ R. Manikandan, M. Jeganmohan, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 8931.

⁷² J. Yang, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1930.

⁷³ M. T. Mihai, G. R. Genov, R. J. Phipps, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 149.

⁷⁴ Y. Wei, P. Hu, M. Zhang, W. Su, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8864.

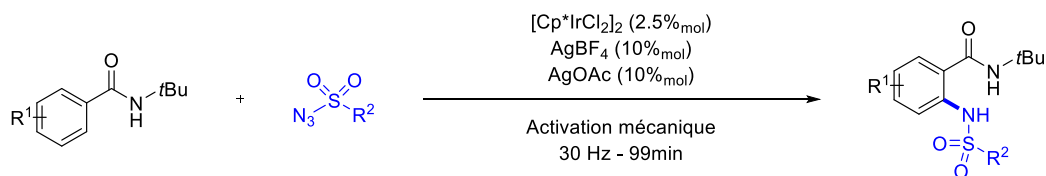
est ici associé au rhodium afin de faciliter l'insertion dans la liaison C–H (Schéma 12)⁷⁵. Ce duo GD/ligand lui permet d'insérer des groupements aminés variés sur des arènes diversements substitués avec de bons rendements.



SCHEMA 12 - AMINATION DE YU

Dans des publications récentes, Mei couple quant à lui son groupe directeur à une cellule électrochimique et un catalyseur de cuivre⁷⁶, et Nicewicz décrit un processus d'amination photo-redox non dirigé qui lui permet de coupler une grande variété d'amines primaires avec des dérivés benzyliques⁷⁷.

Une méthode de C–H sulfonamidation originale a été mise au point par Bolm⁷⁸ qui allie un groupe *o*-directeur et un catalyseur d'iridium à un broyeur à billes. Cette stratégie lui permet de réaliser ses C–H activations sans solvant, en moins de 2h, et avec de très bons rendements (Schéma 13).



SCHEMA 13 – SULFONAMIDATION PAR ACTIVATION MECANIQUE

Des méthodes de nitration d'arène sont également décrites, comme a pu le montrer Chandrasekharam⁷⁹. En comparaison avec des méthodes plus traditionnelle, ces méthodes de C–H activation permettent l'utilisation de conditions plus douces, plus sélectives, et plus efficaces.

D'autres méthodes de C–H amination sont décrites dans l'excellente revue de Chang⁸⁰, le domaine plus restreint de la C–H amination intramoléculaire d'oléfines est quant à lui décrit dans la revue de Mazza⁸¹.

d) Création de la liaison C–O

Parmi les méthodes de C–H activation permettant la création d'une liaison C–O, les conditions réactionnelles les plus communes sont certainement celles alliant un catalyseur de palladium à un iode hypervalent. Cette stratégie a été utilisée par plusieurs équipes pour réaliser des réactions

⁷⁵ H. W. Wang, Y. Lu, B. Zhang, J. He, H. J. Xu, Y. S. Kang, W. Y. Sun, J. Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 7449.

⁷⁶ Q.-L. Yang, X.-Y. Wang, J.-Y. Lu, L.-P. Zhang, P. Fang, T.-S. Mei, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 11487.

⁷⁷ K. A. Margrey, A. Levens, D. A. Nicewicz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15644.

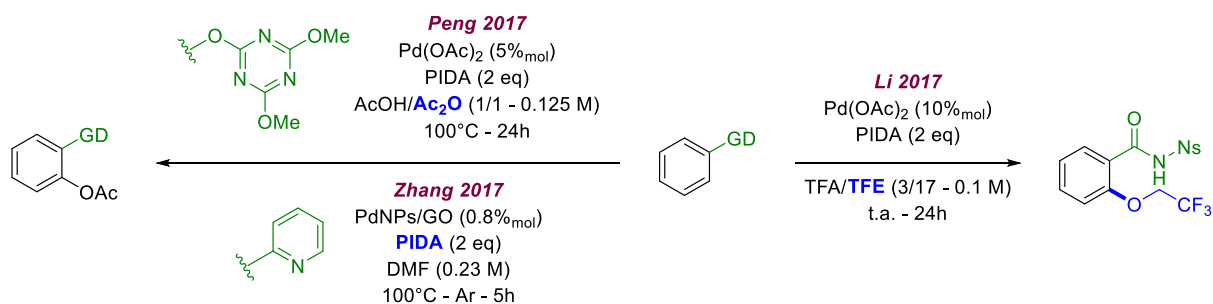
⁷⁸ G. N. Hermann, P. Becker, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3781.

⁷⁹ B. Vinayak, M. Chandrasekharam, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3528.

⁸⁰ Y. Park, Y. Kim, S. Chang, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9247.

⁸¹ G. Broggini, T. Borelli, S. Giofré, A. Mazza, *Synth.* **2017**, *49*, 2803.

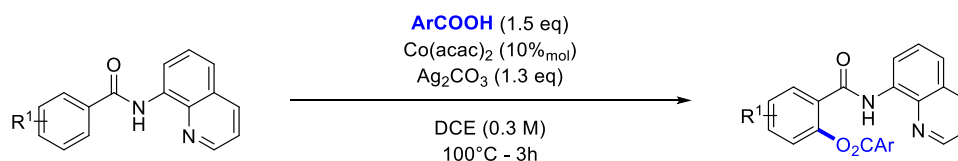
o-acétoxylation^{82,83} et d'*o*-trifluoroéthoxylation⁸⁴ guidées par différents groupes directeurs (Schéma 14).



SCHEMA 14 - EXEMPLES DE METHODES DE CREATION DE LIAISONS C-O

D'autres systèmes catalytiques utilisant un complexe de palladium comme des processus photocatalysés⁸⁵, basés sur une insertion radicalaire de dioxygène⁸⁶ ou sur l'utilisation d'un groupe directeur éphémère⁸⁷ (défini page 137) ont été récemment décrits, ou encore une méthodologie alliant rhodium et iode hypervalent⁸⁸.

Une alternative propose d'utiliser un catalyseur de cobalt et un groupe *o*-directeur, comme a pu le montrer Chatani dans sa méthodologie d'acyloxylation du benzène (Schéma 15)⁸⁹. Cette stratégie est également compatible avec des processus électrochimiques, comme l'a montré Ackermann en décrivant plusieurs alkoxylation utilisant cette voie d'activation^{90,91}.



SCHEMA 15 - ACYLOXYLATION DE CHATANI

e) Création des liaisons C-S et C-Se

Les réactions de chalcogenation sont majoritairement réalisées à l'aide de réactifs du type disulfures ou diséléniures. En utilisant ce réactif, plusieurs méthodologies permettant une chalcogenation en position *ortho* d'un groupe directeur ont été décrites, notamment par Ackermann^{92,93} et Ma⁹⁴ (Schéma 16).

⁸² Y. Zhang, Y. Zhao, Y. Luo, L. Xiao, Y. Huang, X. Li, Q. Peng, Y. Liu, B. Yang, C. Zhu, et al., *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6470.

⁸³ Z. Peng, Z. Yu, T. Li, N. Li, Y. Wang, L. Song, C. Jiang, *Organometallics* **2017**, *36*, 2826.

⁸⁴ L. Yang, S. Li, L. Cai, Y. Ding, L. Fu, Z. Cai, H. Ji, G. Li, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2746.

⁸⁵ S. S. Shah, A. Paul, M. Bera, Y. Venkatesh, N. D. P. Singh, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5533.

⁸⁶ P. Das, J. Guin, *ChemCatChem* **2018**, *10*, 2370.

⁸⁷ X.-Y. Chen, S. Ozturk, E. J. Sorensen, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6280.

⁸⁸ Y. Wu, B. Zhou, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3532.

⁸⁹ R. Ueno, S. Natsui, N. Chatani, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1062.

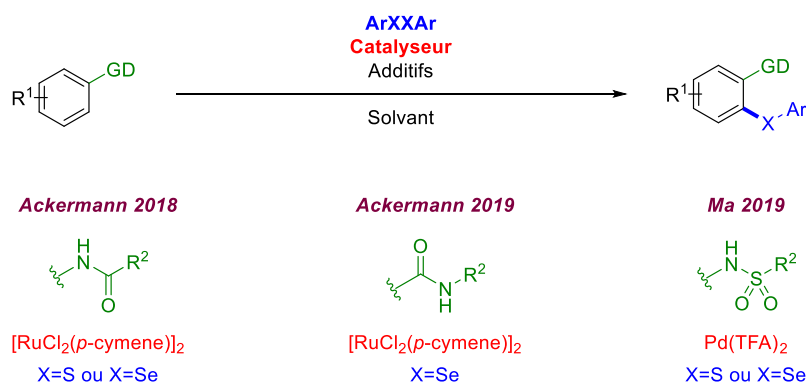
⁹⁰ N. Sauermann, T. H. Meyer, C. Tian, L. Ackermann, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 18452.

⁹¹ N. Sauermann, T. H. Meyer, L. Ackermann, *Chem. - Eur. J.* **2018**, *24*, 16209.

⁹² W. Ma, Z. Weng, T. Rogge, L. Gu, J. Lin, A. Peng, X. Luo, X. Gou, L. Ackermann, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 704.

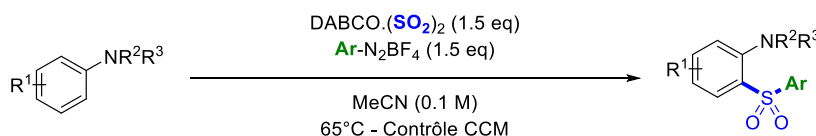
⁹³ W. Ma, Z. Weng, X. Fang, L. Gu, Y. Song, L. Ackermann, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 41.

⁹⁴ L. Gu, X. Fang, Z. Weng, Y. Song, W. Ma, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 1825.



SCHEMA 16 - O-CHALCOGENATION PAR ARXXAR

Récemment, Wu a également décrit l'accès direct à un autre type de liaison C–S en utilisant du DABCO.(SO₂)₂ comme réactif vecteur d'atome de soufre (Schéma 17)⁹⁵. En activant la liaison C–H de façon radicalaire, son équipe parvient à introduire un groupe sulfonyle en *ortho* d'une amine avec des rendements allant de 51% à 96% et une régiosélectivité totale sans catalyseur métallique. Cependant, la sélectivité entre les deux positions *ortho* disponibles n'est pas étudiée ici.



SCHEMA 17 - SULFONYLATION RADICALEIRE DE WU

La C–H chalcogenation d'hétérocycle, et en particulier des indoles est également décrite. En effet, Sakai décrit dans son étude un processus similaire à ceux discutés précédemment (utilisant un réactif du type ArXXAr et un catalyseur métallique) permettant une insertion sélective d'un groupe -XAr en position C3 d'indoles et autres dérivés⁹⁶.

Cependant, si cette réaction fonctionne dans ces conditions, elle est également possible sans catalyseur métallique, comme ont pu le démontrer Yan⁹⁷ et Braga⁹⁸, en fonctionnalisant cette même position respectivement par un groupe -XCN sans métal ni additif, et par un groupe -XAr.

f) Création de la liaison C–Halogène

L'introduction d'halogène par C–H activation a été vastement décrite au cours des dernières années. Parmi les exemples les plus récents, on peut citer les conditions expérimentales mises au point par Zhang (Schéma 18)⁹⁹, qui décrit alors un processus radicalaire catalysé au rhodium permettant la *m*-chloration d'arène. Dans ce processus, la liaison C–H, convertie en liaison C–Ru, n'est pas la liaison réactive. Le ruthénium sert ici à bloquer cette position et à stabiliser le radical sur la liaison adjacente, située en *méta* du groupe directeur.

⁹⁵ K. Zhou, J. Zhang, L. Lai, J. Cheng, J. Sun, J. Wu, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 7459.

⁹⁶ K. Nishino, S. Tsukahara, Y. Ogiwara, N. Sakai, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 1588.

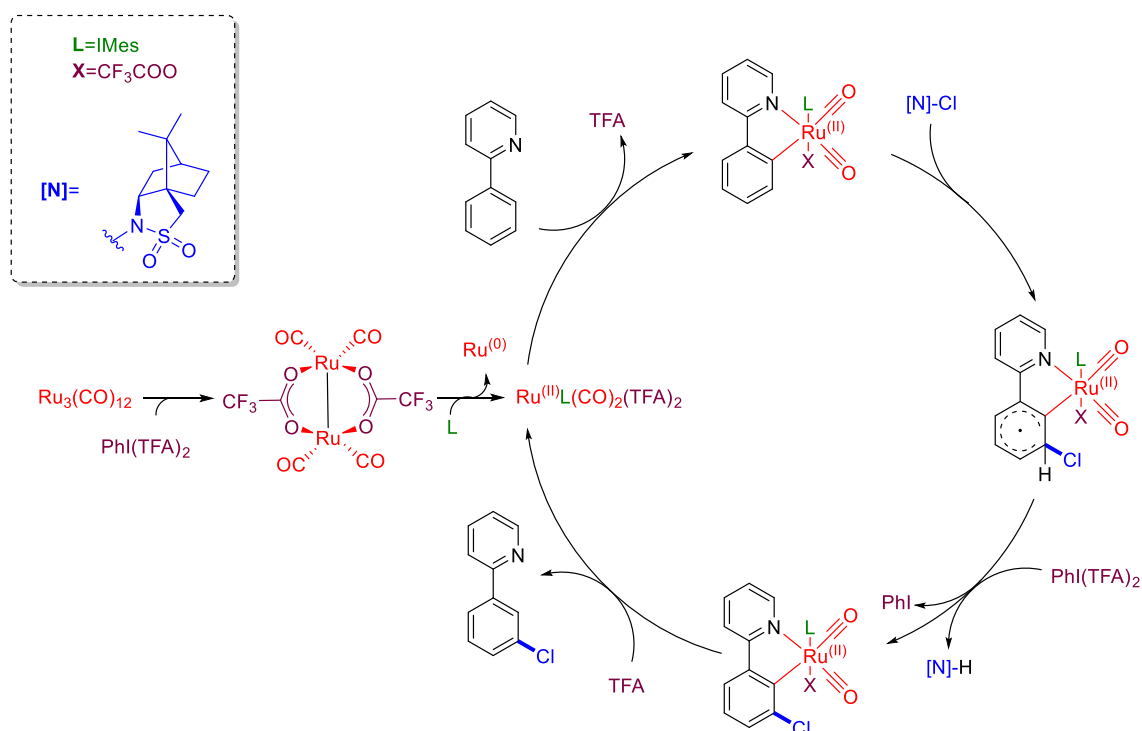
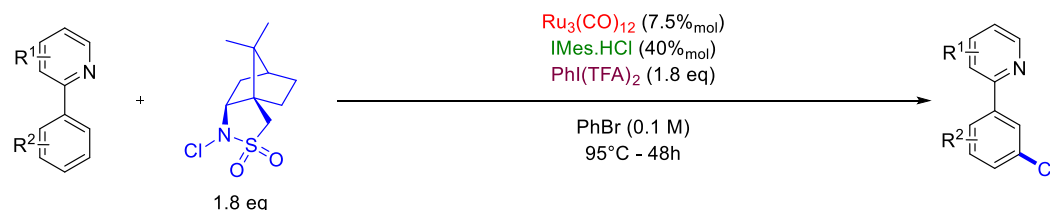
⁹⁷ C. Feng, Y. Peng, G. Ding, X. Li, C. Cui, Y. Yan, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 13367.

⁹⁸ J. Rafique, S. Saba, M. S. Franco, L. Bettanin, A. R. Schneider, L. T. Silva, A. L. Braga, *Chem. - Eur. J.* **2018**, 24, 4173.

⁹⁹ Z. Fan, H. Lu, Z. Cheng, A. Zhang, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 6008.

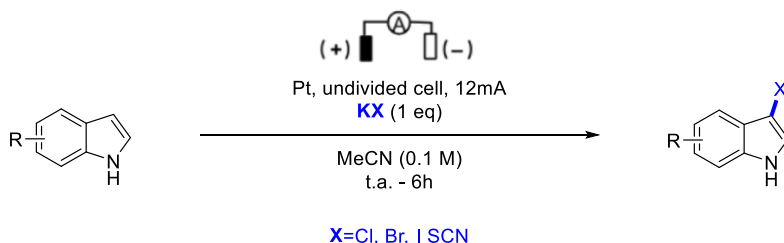


Une autre halogénéation suivant un processus d'activation de type radicalaire est décrite par Watkins¹⁰⁰. Dans son étude, il décrit la fonctionnalisation de la position 5 de quinoléines par un atome de brome, de chlore ou d'iode.



SCHEMA 18 - HALOGENATION DE ZHANG

Outre les processus radicalaires, des méthodologies d'halogénéation basées sur une activation électrochimique ont également été décrites. C'est le cas dans la publication récente de Jiang¹⁰¹, qui décrit une méthode d'halogénéation de la position C₃ d'indoles non protégés par voie électrochimique (Schéma 19). Cette voie de synthèse à l'avantage d'être très polyvalente, cependant elle mène aux produits désirés avec des rendement très variables.



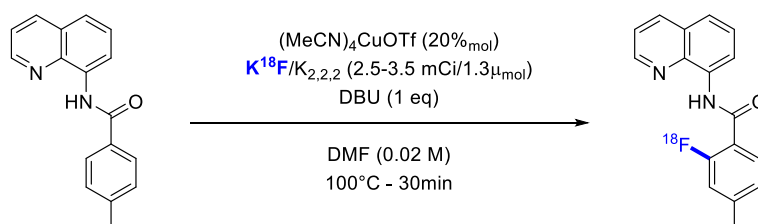
SCHEMA 19 - HALOGENATION DE JIANG

¹⁰⁰ D. R. Motati, D. Uredi, E. B. Watkins, *Chem. Sci.* **2018**, 9, 1782.

¹⁰¹ L. Sun, X. Zhang, Z. Li, J. Ma, Z. Zeng, H. Jiang, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 4949.

Les techniques de fluoration ont également fait l'objet de recherche intensive par la communauté scientifique, majoritairement donc le domaine de la radiochimie. Le fluor étant de plus en plus présent dans des composés présentant un intérêt médical, le suivi de ces composés actifs par radiomarquage est aujourd'hui d'un intérêt majeur.

Dans cette optique, différentes méthodes de fluoration ont été décrites, comme celle de Xu, qui décrit ici une méthodologie utilisant un groupe directeur pour guider une *o*-fluoruration *via* un mécanisme pallado-catalysé¹⁰². Certaines de ces stratégies ont ensuite été adaptées à l'introduction de ¹⁸F, comme a pu le montrer Sanford dans cette étude utilisant une stratégie similaire (Schéma 20)¹⁰³.



SCHEMA 20 – RADIOFLUORATION DE SANFORD

¹⁰² Y.-J. Mao, S.-J. Lou, H.-Y. Hao, D. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 14085.

¹⁰³ S. J. Lee, K. J. Makaravage, A. F. Brooks, P. J. H. Scott, M. S. Sanford, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3119.

III. Objectifs de la thèse

Au vu de l'énorme potentiel des PAHs et des PHAs dans des domaines très variés, le but de cette thèse est de développer des méthodes permettant de synthétiser et de fonctionnaliser efficacement ces structures, afin d'en moduler les propriétés physiques et chimiques.

Dans ce projet, il a été choisi de travailler particulièrement sur un précurseur commun à toute ces architectures, le plus petit des PAHs : le naphthalène. Comme les techniques actuelles de synthèse d'architectures carbonées sont généralement longues et très coûteuses en atomes, il a également été choisi de travailler avec des stratégies plus modernes, notamment basées sur de la C-H activations.

Le naphthalène ne constitue pas un simple assemblage de deux unités benzéniques. Sa capacité à se déformer et ses propriétés intrinsèques en font un objet aromatique à part entière. Dès lors, la sélectivité des réactions le ciblant s'en trouve grandement modifiée.

Ainsi, parmi les objectifs de ce travail figure l'élaboration de systèmes catalytiques spécifiquement adaptés au naphthalène. Il s'agit donc de développer de nouvelles conditions expérimentales permettant une fonctionnalisation efficace et contrôlée de la brique élémentaire des PAHs, mais également de mettre au point des techniques qui, à partir des composés précédemment fonctionnalisés, permettent d'atteindre de nouvelles plateformes polycycliques d'intérêt basés sur le motif naphthalène.

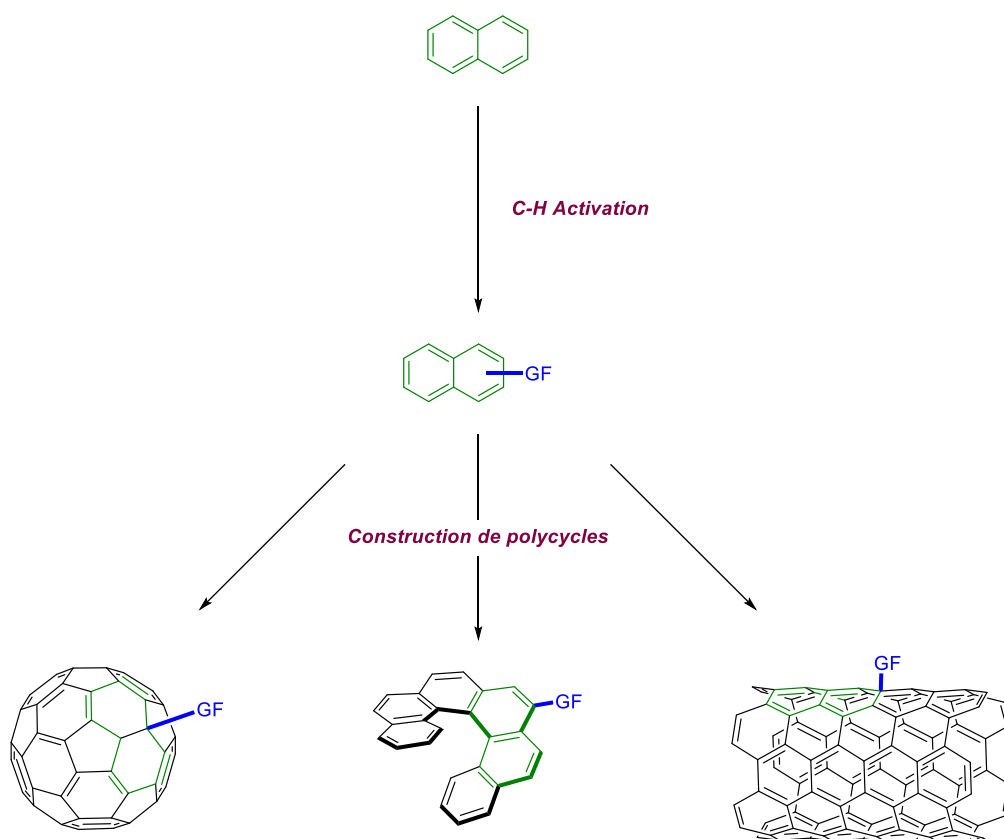


FIGURE 8 - PLAN DE L'ETUDE

Chapitre 2

C–H activation du naphthalene



Chapitre 2 : C–H activation du naphthalene

Le naphthalene est la plateforme parfaite pour expérimenter différentes méthodes de C–H activation : il possède plusieurs positions différenciables pouvant donner lieu à l'obtention de plusieurs régioisomères, et est à la base de nombreuses architectures polycycliques aromatiques de grand intérêt. Étonnamment, malgré ses caractéristiques uniques et ses applications certaines, peu d'études lui sont dédiées.

Pour ces différentes raisons, le naphthalene et ses dérivés sont au cœur de ce travail, et différentes méthodes permettant d'activer, puis de fonctionnaliser les différentes positions de sa structure seront décrites dans ce manuscrit. Ce chapitre traite de la fonctionnalisation sélective de ses positions.

I. Introduction

1. Le naphthalene : généralités

a) Présentation du motif

Le naphthalene est une molécule organique de formule brute $C_{10}H_8$. Il se présente sous la forme d'une poudre blanche décrite pour la première fois par Faraday, en 1826¹⁰⁴. Le naphthalene présente un point de fusion à 80°C, et un point d'ébullition à 218°C sous pression atmosphérique.

Le naphthalene est composé de deux benzènes condensés, et, de ce fait, est le plus petit hydrocarbure polycyclique aromatique. Il est en équilibre avec trois formes de résonance représentées en Figure 9. Son énergie de résonance globale est de 61 kcal.mol⁻¹, soit de 30.5 kcal.mol⁻¹ par cycle contre 34.5 kcal.mol⁻¹ pour le benzène.

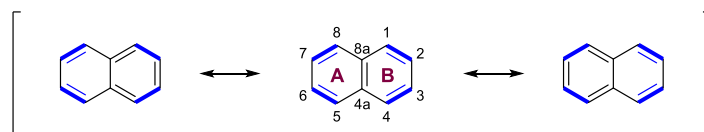


FIGURE 9 - LE NAPHTHALENE : NOMENCLATURE ET RESSONNANCE

Usuellement, les positions 1, 4, 5 et 8 du naphthalene sont appelées positions α et les positions 2, 3, 6, 7 positions β .

Toutes liaisons du naphthalene ne sont pas équivalentes : les liaisons C_1-C_2 , C_3-C_4 , C_5-C_6 et C_7-C_8 (bleues dans la Figure 9) mesurent 1.37 Å et possèdent un caractère de liaison double (longueur usuelle : $C=C$: 1.34 Å) plus marqué que la liaison aromatique du benzène ($C-C_{\text{benz}}$: 1.39 Å). Les autres liaisons du naphthalene (noires dans la Figure 9) mesurent environ 1.42 Å et ont, de ce fait, un caractère plus proche de la liaison simple (longueur usuelle : $C-C$: 1.54 Å)¹⁰⁵.

b) Similarités & différences avec le benzène

Si, à première vue, le naphthalene semble être composé de deux benzène condensés, il présente une réactivité qui lui est propre. En effet, même si certaines réactions décrites sur le benzène sont parfaitement transposables au naphthalene, de nombreuses restent spécifiques d'un seul substrat, ou mènent à un résultat totalement différent.

Par exemple, dans les conditions de C–H arylation décrites par Wang¹⁰⁶, on observe sur le benzène une activation *ortho*, tandis que sur le naphthalene, c'est la position en *méta* du groupe directeur qui est

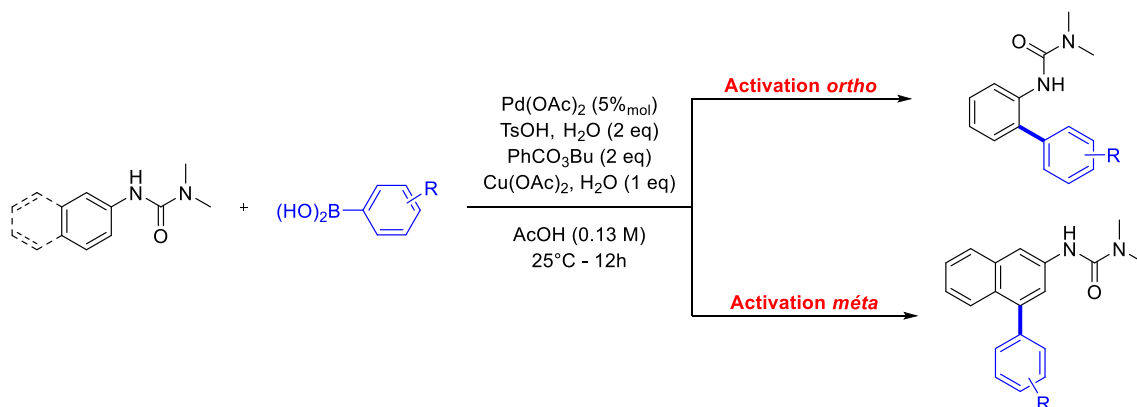
¹⁰⁴ Faraday, *Ann. Phys.* **1826**, 83, 104.

¹⁰⁵ W. Durward, J. Cruickshank, R. A. Sparks, *Proc. R. Soc. London. Ser. A. Math. Phys. Sci.* **1960**, 258, 270.

¹⁰⁶ P. Jiang, F. Li, Y. Xu, Q. Liu, J. Wang, H. Ding, R. Yu, Q. Wang, *Org. Lett.* **2015**, 17, 5918.



arylée (Schéma 21). Wang explique cette différence de réactivité par la différence d'aromaticité entre le naphthalène et le benzène.



SCHEMA 21 - C-H ARYLATION DEPENDANTE DE L'AROMATICITE DU SUBSTRAT

L'aromaticité d'une structure peut en effet être quantifiée de plusieurs façon, et deux méthodes les permettant sont présentées ci-dessous.

D'un point de vue géométrique, l'aromaticité d'une molécule peut être mesurée par rapport à celle du benzène, en comparant les longueurs et l'alternance des différentes liaisons intervenant dans le système π conjugué¹⁰⁷. L'indice du « modèle harmonique oscillant de l'aromaticité » (HOMA) est un des indices permettant de quantifier l'aromaticité de façon géométrique, sa valeur est 1 pour le benzène, et 0 dans le cas d'une structure non aromatique. L'indice HOMA du naphthalène est quant à lui de 0.802. Cette différence de 20% entre l'aromaticité parfaite du benzène et celle du naphthalène, permet en partie d'expliquer la différence de réactivité entre ces deux structures.

Pour quantifier l'aromaticité d'un point de vue électronique, il est possible d'utiliser la théorie d'étude de l'anisotropie du courant induit (ACID) développée par le groupe d'Herges¹⁰⁸. Cette méthode permet de visualiser la densité d'électrons délocalisés dans des systèmes π conjugués, ainsi que le courant de cycle induit par le mouvement de ces derniers. Cette méthode permet également de mettre en évidence la différence entre le benzène et le naphthalène. Les visualisations ACID du benzène et du naphthalène sont représentées en Figure 10.



FIGURE 10 – VISUALISATION DE LA DENSITE ELECTRONIQUE DANS LE BENZENE ET LE NAPHTHALENE

Dans le cas du benzène, la densité d'électrons délocalisés est répartie sur la totalité du squelette carboné. Dans le cas du naphthalène, la densité d'électrons délocalisés est nulle au niveau de la liaison C-C centrale, qui n'appartient donc pas au système conjugué. De même le courant de cycle n'est

¹⁰⁷ T. M. Krygowski, M. K. Cyrański, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1385.

¹⁰⁸ D. Geuenich, K. Hess, F. Köhler, R. Herges, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3758.

observable qu'en périphérie de la structure. Ainsi, le naphthalene semble posséder un comportement plus proche d'un cycle aromatique unique à huit carbones que d'un assemblage de deux cycles benzéniques.

Du point de vue structural, le naphthalene présente également des caractéristiques uniques. La plus remarquable est certainement la présence de l'interaction *péri* entre les substituants en position 1 et 8.

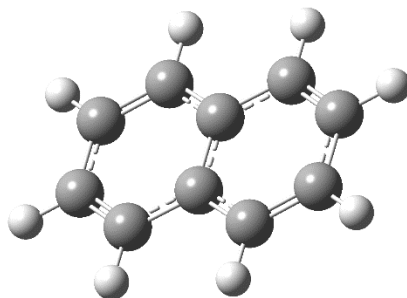


FIGURE 11 - REPRESENTATION DU NAPHTHALENE

Cette interaction induit une gêne stérique très importante qui modifie de façon radicale le comportement du naphthalene par rapport au benzène. La présence de substituants volumineux sur ces positions peut même faire dévier le naphthalene de son plan, comme l'a montré une étude précédente de notre équipe¹⁰⁹.

La présence d'un hydrogène en position *péri* donne également plus de possibilité en ce qui concerne les réactions de C–H activation guidées par un groupe directeur. On peut, comme sur le benzène, envisager des activations *ortho*, *méta* et *para*, mais également des activations *péri*, donc d'un cycle à l'autre du naphthalene.

¹⁰⁹ G. Pieters, V. Terrasson, A. Gaucher, D. Prim, J. Marrot, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 5800.

2. Une brique moléculaire vers des architectures aux applications variées

a) Applications en catalyse

La structure du naphthalene, en particulier le fait qu'il possède des atomes en position *péri*, permet de générer de l'atropoisomérisme. Cette particularité lui permet de donner lieu à différents énantiomères utilisables en catalyse asymétrique.

Le BINOL, constitué de deux naphthalenes joints pas une liaison C–C (Figure 12), est une architecture chirale à la base de nombreux ligands permettant le contrôle de la stéréosélectivité d'une réaction. De nombreux acides phosphoriques en sont dérivés (Figure 13), et ont été utilisés pour développer des versions énantiosélectives des réactions de Nazarov, de Strecker ou encore de Pictet-Spengler par exemple. Tous ces acides phosphoriques et les méthodologies les impliquant sont décrits dans la revue récente de Rueping¹¹⁰.

D'autres dérivés ont également été mis au point. Le plus connu d'entre eux est certainement le BINAP (Figure 14), décrit par Noyori en 1980¹¹¹. Il est aujourd'hui largement utilisé en synthèse organique asymétrique comme dans des réactions de Pauson-Khand, de Baylis-Hillman ou dans des couplages de Heck. Il a également été utilisé pour effectuer de façon asymétrique des réactions de cycloaddition, d'hydrogénation, d'isomérisation d'oléfines ou d'aldolisation¹¹².

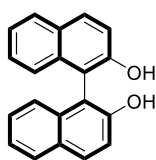


FIGURE 12 - STRUCTURE DU BINOL

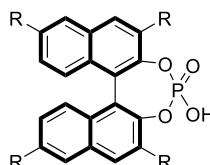


FIGURE 13 – ACIDE PHOSPHORIQUES DERIVES DU BINOL

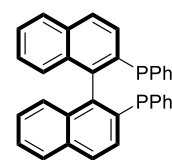


FIGURE 14 - STRUCTURE DU BINAP

Malgré ses propriétés déjà exceptionnelles, plusieurs équipes ont tenté d'améliorer encore ce ligand, pour augmenter l'efficacité du système catalytique, sa sélectivité, mais aussi pour conférer de nouvelles propriétés physiques aux complexes qui en sont issus. Certaines modifications, résumées dans la revue de Lemaire¹¹³, ont en effet permis de rendre des complexes solubles dans l'eau, dans les liquides ioniques ou encore dans le CO₂ super critique.

Le naphthalene est aussi la brique de base d'édifices tridimensionnels comme les hélicènes, également utilisés en catalyse asymétrique (voir page 14).

b) Applications thérapeutiques

La plateforme naphthalene possède énormément d'applications dans la chimie des composés d'intérêt thérapeutique, elle est présente dans de nombreux principes actifs commercialisés (Figure 15), possédant des applications diverses résumées dans la revue récente de Singh¹¹⁴.

Parmi les dérivés de naphthalene commercialisés, plusieurs possèdent une activité antifongique (tolnaflate, naftifine, terbinafine), on retrouve également des psychoactifs (naphyrone), des antibiotiques (nafcillin), des antihypertenseurs (propranolol), des antidépresseurs (duloxetine), des anticonvulsants (nafimidone), des anti-inflammatoires (nabumétone), et des antituberculeux (bedaquiline).

¹¹⁰ D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047.

¹¹¹ A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932.

¹¹² A. Misra, J. Dwivedi, D. Kishore, *Synth. Commun.* **2017**, *47*, 497.

¹¹³ M. Berthod, G. Mignani, G. Woodward, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1801.

¹¹⁴ S. Makar, T. Saha, S. K. Singh, *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *161*, 252.

D'autres dérivés du naphthalene non commercialisés pour l'instant présentent également des propriétés anticancéreuses, antidiabétiques ou antivirales.

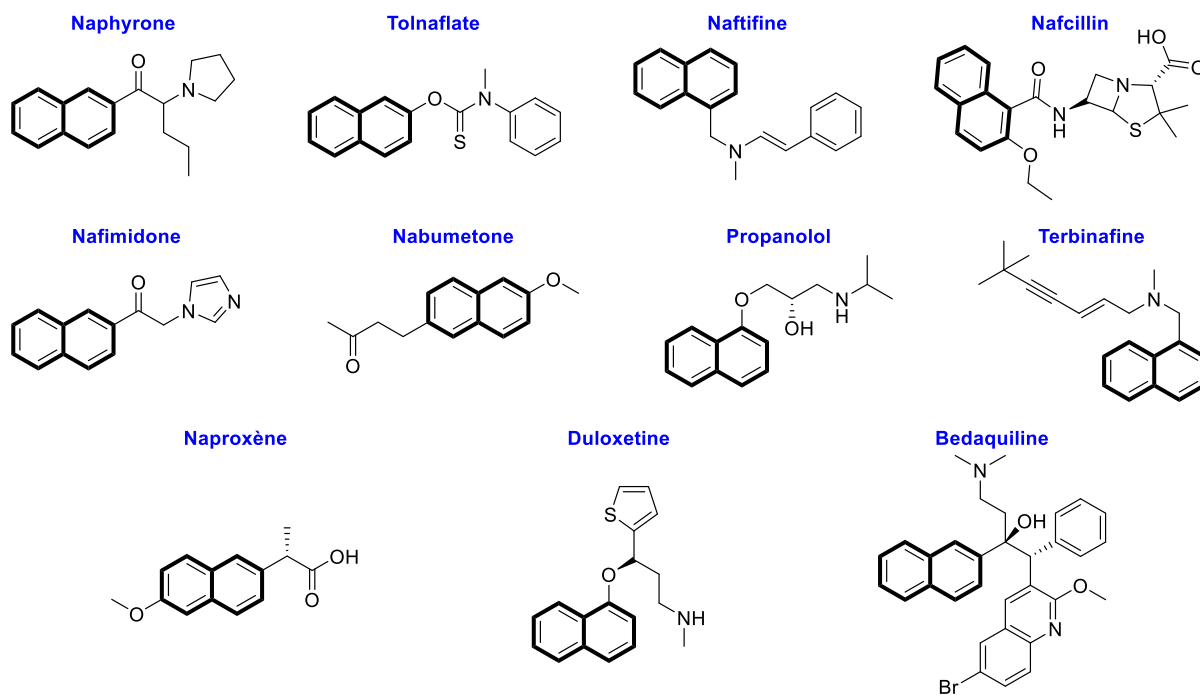


FIGURE 15 - COMPOSES MEDICINAUX CONTENANT DU NAPHTHALENE

c) Autres applications

Le naphthalene a longtemps été utilisé comme antimites, puis il est surtout utilisé aujourd'hui comme précurseur dans la synthèse d'anhydride phtalique e suivant un procédé d'oxydation catalytique.

Les structures décrites dans le chapitre précédent peuvent pour la plupart être obtenues à partir du naphthalene et possèdent des applications variées (voir page 11).

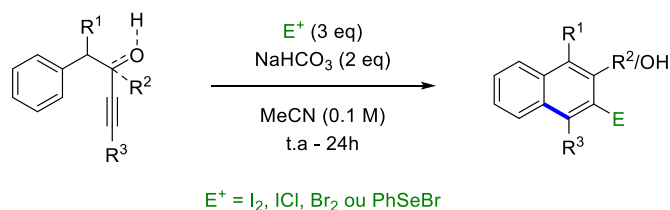
3. Synthèse et fonctionnalisation du naphthalène

Plusieurs voies de synthèse vers des dérivés du naphthalène sont possibles. Dans cette partie il sera présenté, de manière non exhaustive, plusieurs méthodologies permettant de construire un bicycle aromatique polysubstitué, puis des méthodes de synthèse permettant de fonctionnaliser cette structure, notamment par C–H activation.

a) Construction du squelette carboné

Les méthodes permettant la construction d'un squelette naphthalène substitué sont majoritairement basées sur des mécanismes de cycloaddition. Ces méthodes débutent toujours d'un benzène, et permettent la construction d'un second cycle condensé. Ce sont généralement les méthodes les plus utilisées dans l'industrie, puisqu'elles ne nécessitent pas l'utilisation de métaux de transitions.

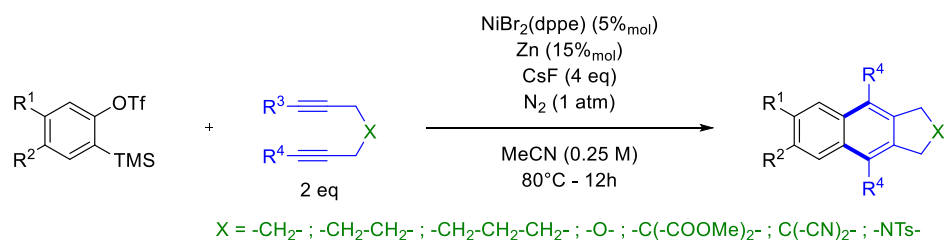
Une voie de synthèse par cyclisation électrophile intramoléculaire menant à des dérivés du naphthalène est décrite par l'équipe de Larock en 2006¹¹⁵ avec de bons rendements. Cette méthode met en jeu un alcyne qui s'additionne sur un benzène selon un mécanisme de cyclisation 6-endo-dig. La réaction s'effectue par activation de la triple liaison par un électrophile, comme un sel d'iode, de brome, ou de sélénium (Schéma 22).



SCHEMA 22 - METHODOLOGIE DE LAROCK VERS DES NAPHTHALENES SUBSTITUES

Cette méthodologie est compatible avec la présence d'atomes d'iode et des groupes méthoxy et phényle. Elle permet également la synthèse de phénanthrènes et d'anthracènes, et supporte le remplacement du benzène par un hétérocycle.

L'addition d'un alcyne sur un benzyne pour former un second cycle aromatique condensé est également décrite par voie intermoléculaire. Cheng développe ainsi une réaction bimoléculaire catalysée par un complexe de nickel. Elle permet la construction de structures linéaires possédant trois cycles condensés (Schéma 23)¹¹⁶.



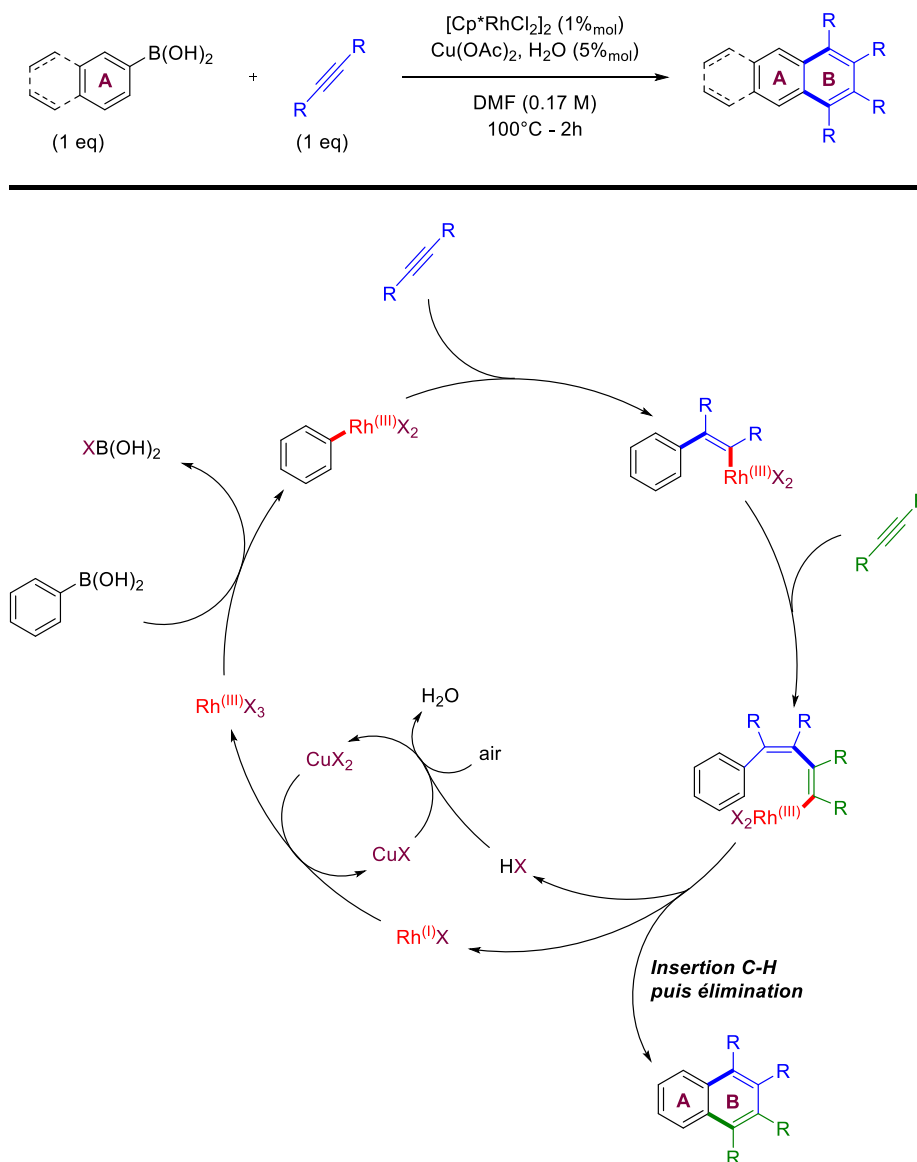
SCHEMA 23 - CYCLOADDITION [2+2+2] DE CHENG

Cette réaction mène aux différents tricycles avec des rendements variant entre 41% et 89%. Elle a également été testée sur le naphthalène et mène dans ce cas au tetracycle correspondant avec un rendement de 37%. Les cas où cette réaction conduit potentiellement à un mélange de composés n'ont pas été étudiés, mais il est probable qu'elle mène à un mélange statistique.

¹¹⁵ X. Zhang, S. Sarkar, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 236.

¹¹⁶ J.-C. Hsieh, C.-H. Cheng, *Chem. Commun.* **2005**, 2459.

Miura reprend cette réaction en 2009¹¹⁷ en procédant selon le mécanisme suivant. Dans ce cas, ce sont deux alcynes qui s'additionnent *via* une étape de couplage catalysée au rhodium pour former des polycycles tetrasubstitués (Schéma 24).



SCHEMA 24 - SYNTHÈSE DE NAPHTHALES TETRA SUBSTITUÉS

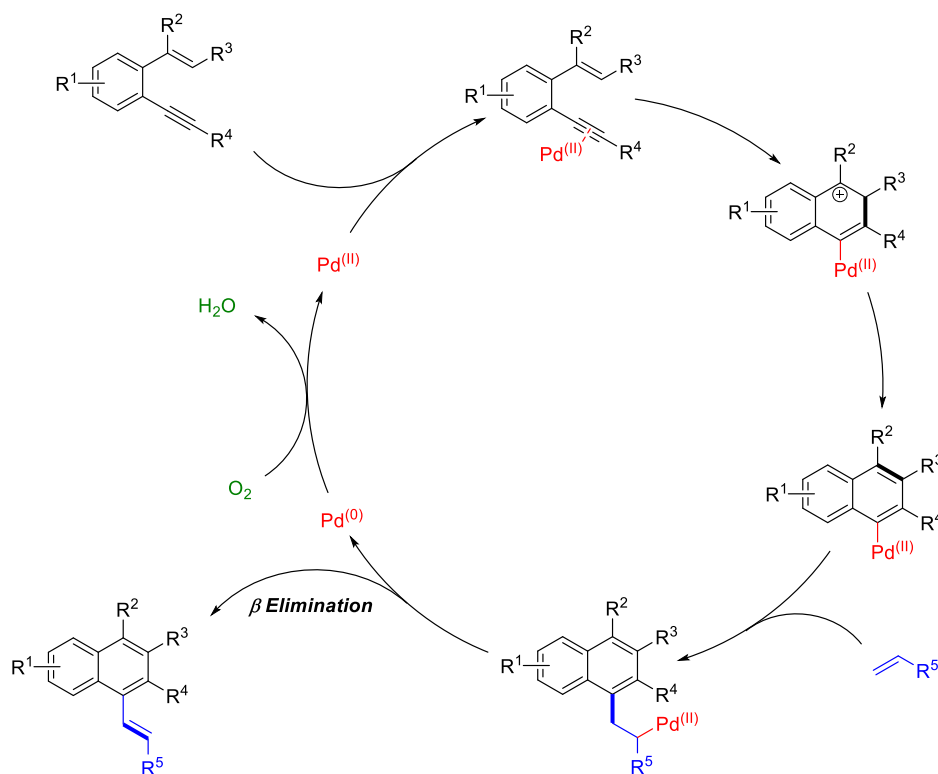
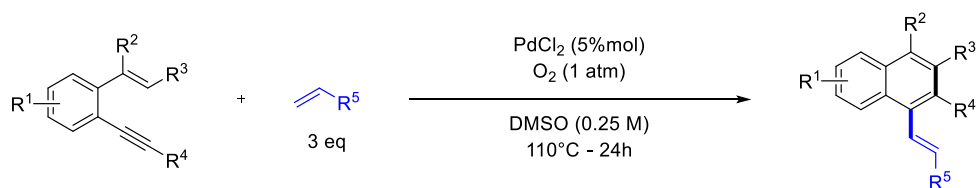
Si cette méthode permet d'obtenir rapidement des naphthalènes possédant un grand nombre de substituants, elle implique que tous ces substituants soient localisés sur le même noyau. De plus elle est limitée aux produits dont le cycle B possède un plan de symétrie. En effet, la réaction n'a pas été étudiée dans le cas où deux alcynes différents sont présents dans le milieu réactionnel. De plus, lorsque l'alkyne mis en réaction n'est lui-même pas symétrique, deux produits d'addition sont envisageables. La régiosélectivité de cette réaction n'est pas étudiée dans ces travaux. En outre, elle se déroule avec un large excès d'acide boronique.

La première dioléfination de triple liaison $\text{C}\equiv\text{C}$ pallado-catalysée, décrite par l'équipe de Loh en 2010, permet la construction intramoléculaire d'un motif naphthalène, substitué par un groupe vinyle en

¹¹⁷ T. Fukutani, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5198.



position 1¹¹⁸. La création du cycle condensé s'effectue par activation métallique de la triple liaison, puis par addition électrophile sur la liaison double adjacente (Schéma 25).



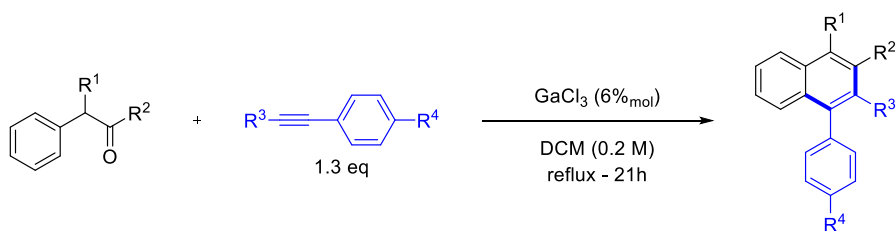
SCHEMA 25 - BIS OLEFINATION DE LOH

Dans le cas de cette méthodologie, la présence de groupes donneurs R^2 et R^4 est nécessaire à la stabilisation du carbocation intermédiaire, et au bon déroulement de la cyclisation 6-endo-dig. Cette réaction a été testée pour R^5 étant un dérivé benzénique, un ester, une sulfone, un groupe cyano ou une cétone. Elle mène aux produits attendus avec des rendement compris entre 30% et 88%.

En modulant l'équilibre cétoénolique, une cétone peut également s'ajouter sur un alcyne. Ce type de réaction a été décrit plusieurs fois en étant catalysé de différentes manières : En 2002, Li et son équipe décrivent des conditions réactionnelles utilisant un catalyseur au gallium permettant l'addition, puis la cyclisation, d'un alcyne sur une phényl propanone (Schéma 26)¹¹⁹. Cette réaction est hautement régiosélective et conduit exclusivement au naphthalène arylé en position 1. Cependant, le rendement de cette cyclisation reste moyen : entre 10% et 70%.

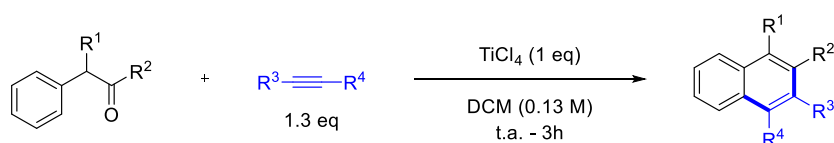
¹¹⁸ C. Feng, T. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 17710.

¹¹⁹ G. S. Viswanathan, M. Wang, C.-J. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2138.



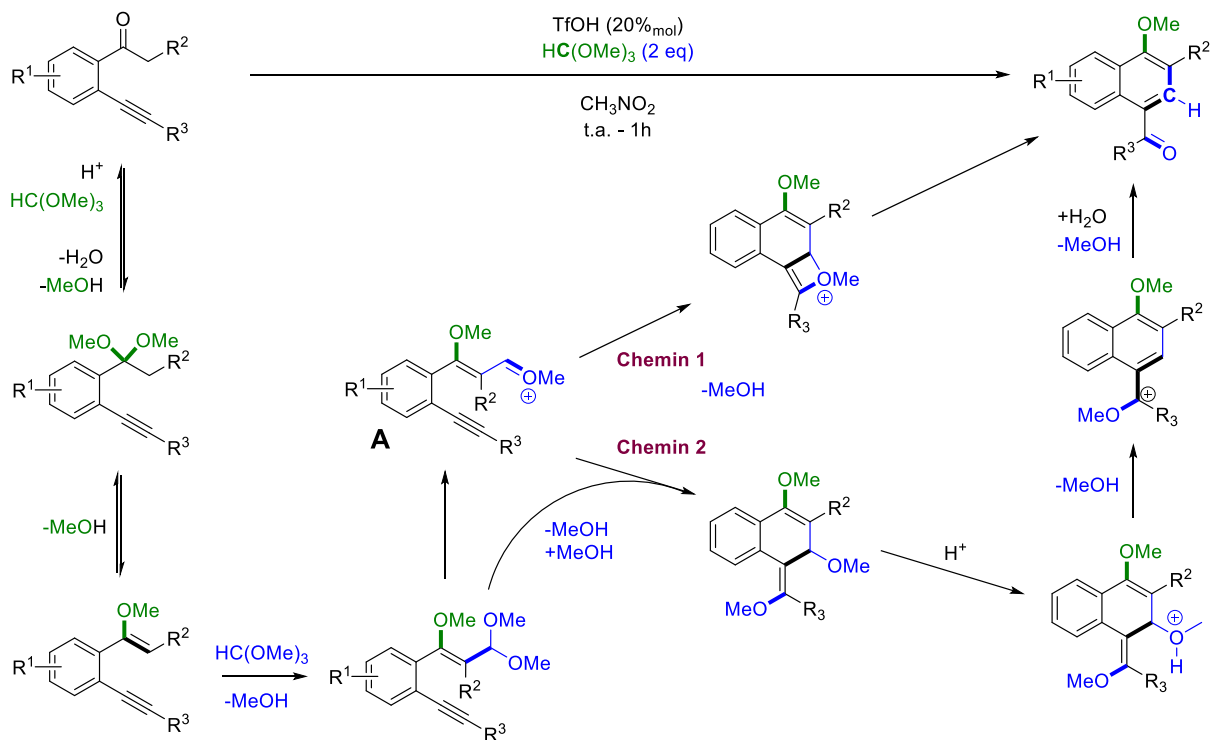
SCHEMA 26 - REACTION DE LI

La même réaction est ensuite redécrite par Kabalka en 2003, qui utilise cette fois un complexe de titane pour effectuer cette cycloaddition (Schéma 27)¹²⁰. On perd ici l'aspect catalytique de la réaction, puisqu'elle requiert l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de TiCl_4 , et la réaction mène à un mélange de produits dans le cas d'utilisation d'alcynes disubstitués. Les rendements de cyclisation sont cependant beaucoup plus élevés (de 65% à 90%) et la réaction se déroule à température ambiante.



SCHEMA 27 - CYCLOADDITION DE KABALKA

En partant de l'acétophénone, l'équipe de Balamurugan décrit une méthode acido-catalysée permettant de construire un naphthalène substitué en position 1 par un groupe méthoxy, et en position 4 par un groupe acétyle selon le mécanisme proposé en Schéma 28¹²¹.



SCHEMA 28 - REACTION DE BALAMURUGAN

¹²⁰ G. W. Kabalka, Y. Ju, Z. Wu, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7915.

¹²¹ S. Manojveer, R. Balamurugan, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1712.

Le mécanisme débute par d'une étape de protection de la cétone par un premier équivalent d'*ortho*-formiate de triméthyle. L'élimination de méthanol suivie de l'addition d'un second équivalent du réactif provoque une élimination de méthanol et conduit à l'intermédiaire oxonium clé **A**. C'est finalement une métathèse (Chemin 1), ou une réaction d'annulation (Chemin 2), qui conduit au bicyclic aromatique.

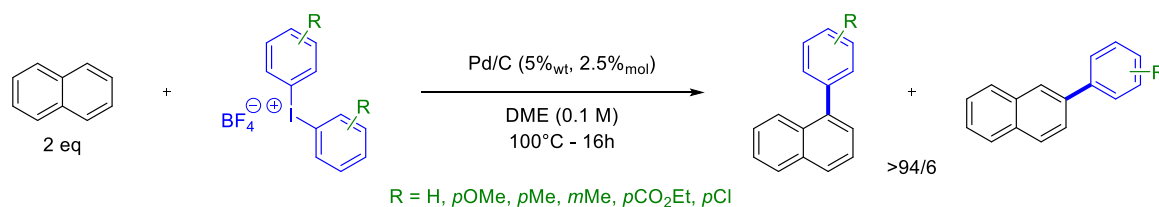
Dans cette réaction, le rôle de l'*o*-formiate est multiple : on observe l'insertion d'un de ses atomes de carbone dans la structure, mais il sert également à installer le groupe méthoxy présent sur la position 1 du produit de la séquence. En utilisant ces conditions réactionnelles, on obtient les différents dérivés du naphthalene avec de bons rendements (de 57% à 90%) et ce, en une étape d'une heure sans chauffage.

b) Fonctionnalisation du naphthalene par C–H activation

Une fois la structure du naphthalene construite, il semble indispensable de maîtriser sa fonctionnalisation pour lui donner les propriétés voulues. Plusieurs méthodes sont décrites, certaines reposent sur des méthodes de chimie organique « classiques », d'autres sur de la C–H activation.

Dans les deux cas, malgré leurs différences, le naphthalene est souvent relégué au rang de simple exemple dans des travaux traitant de la fonctionnalisation du benzène. Cependant, ces deux structures sont bel et bien dissociables, et des conditions réactionnelles adaptées au benzène, peuvent se révéler inactives ou présenter une régiosélectivité différente sur un naphthalene.

C'est Glorius qui étudie le premier la C–H activation non dirigée sur du naphthalene et plus généralement sur des PAHs¹²². Il décrit en 2015 une réaction d'arylation utilisant un iodonium qui sert ici de réactif d'arylation électrophile, catalysée par du palladium sur charbon dans le DME (Schéma 29). Dans ces conditions, les différents produits d'arylation sont obtenus avec des rendements avoisinant 50%.



SCHEMA 29 - C–H ACTIVATION NON DIRIGEE DE GLORIUS

Dans ce cas, l'arylation se fait presque exclusivement en position 1 avec un ratio α/β supérieur à 94/6 ; l'activation de la liaison C₂–H n'est que très peu observée. Ces conditions réactionnelles ont également été testées sur d'autres PAHs, comme des triphénylènes, des anthracènes et des pyrènes. Dans tous les cas, l'activation se fait majoritairement sur la position correspondant à la liaison C₁–H du naphthalene.

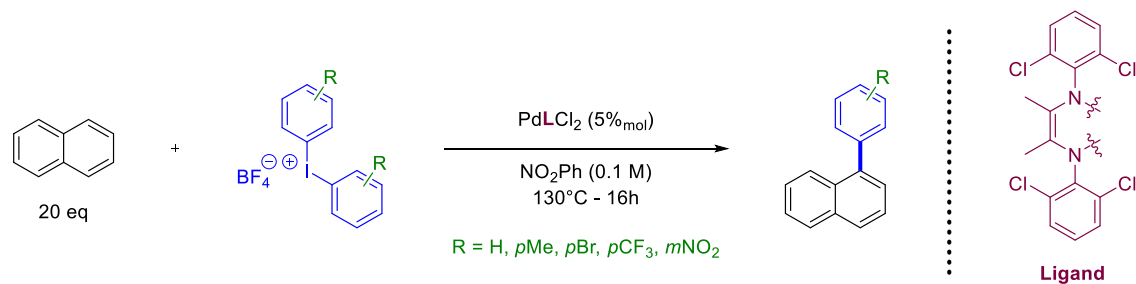
Si les réactions de C–H activation n'ont pas nécessairement besoin d'éléments directeurs, d'autres réactions de fonctionnalisation présentent une régiosélectivité moins bien définie que l'arylation de Glorius. Dans ce cas, un élément directeur est nécessaire pour éviter l'obtention d'un mélange de régioisomères. Ces réactions peuvent être dirigées soit par un ligand placé autour d'un promoteur, soit par groupe directeur, branché sur la structure à fonctionnaliser.

La réaction de C–H arylation de Glorius avait précédemment été décrite par Sanford en 2011 dans des conditions très similaires. Cependant, Sanford utilise un ligand sur son palladium pour améliorer

¹²² K. D. Collins, R. Honeker, S. Vásquez-Céspedes, D.-T. D. Tang, F. Glorius, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1816.



l'efficacité de la réaction (Schéma 30)¹²³. Par cette méthodologie, Sanford obtient les dérivés arylés du naphthalene avec des rendements légèrement supérieurs : de 62% à 72% avec une régiosélectivité accrue : 71/1 en faveur du composé arylé en position 1.



SCHEMA 30 - C-H ARYLATION DE SANFORD

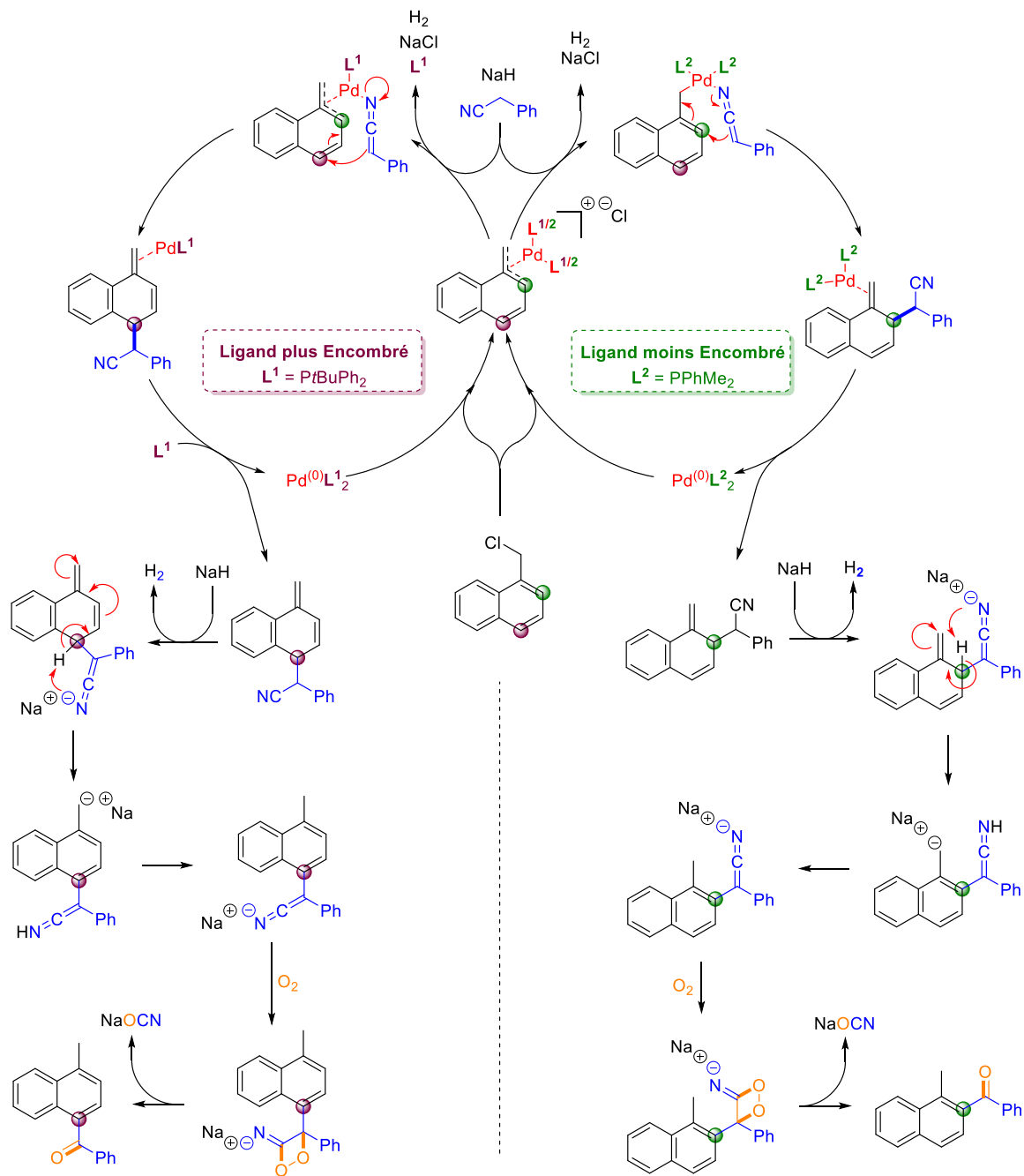
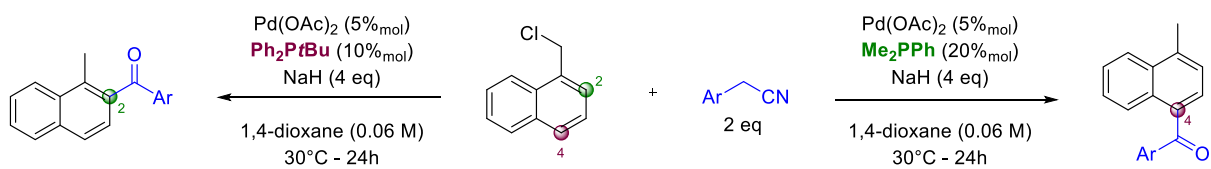
Une réaction d'acylation de dérivés du 1-(chlorométhyl)naphthalene dirigée par un ligand est également décrite par l'équipe de Bao en 2018¹²⁴. Cette réaction pallado-catalysée permet l'acylation sélective de la position 1 ou de la position 4 en fonction du ligand utilisé. La régiosélectivité de cette réaction est régie par la gêne stérique autour du complexe de palladium : plus l'angle de Tolman associé au ligand est important, plus la fonctionnalisation de la liaison C₄-H sera favorisée au détriment de l'activation de la liaison C₂-H (Schéma 31).

Si cette réaction mène aux produits attendus avec de bons rendements (de 35% à 86%) et une bonne régiosélectivité (100/0 pour l'acylation de la position 4 – 91/9 pour l'activation de la position 2), elle est cependant limitée à l'utilisation de dérivés du 1-(chlorométhyl)naphthalene, et mène exclusivement à des dérivés du naphthalene méthylés en position 1.

¹²³ A. J. Hickman, M. S. Sanford, *ACS Catal.* **2011**, *1*, 170.

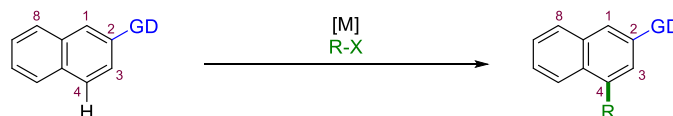
¹²⁴ S. Zhang, Y. Yamamoto, M. Bao, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 13981.





SCHEMA 31 - ACYLATION DE BAO

Lors d'une réaction de C–H activation guidée par un groupe directeur, on parlera d'activation $x \rightarrow y$ où x désigne la position du groupe directeur et y la position qui est activée sur la structure du naphthalène. Un exemple de fonctionnalisation $2 \rightarrow 4$ est représenté en Schéma 32.



SCHEMA 32 - FONCTIONNALISATION $2 \rightarrow 4$

Les réactions de C–H activation guidées par un groupe directeur présentent généralement une régiosélectivité particulière : lorsque le groupe directeur est placé sur la position 1 du naphthalène, c'est généralement la liaison C_2 –H qui est activée, et la liaison C_8 –H n'est pas touchée. De même, un groupe directeur situé en position 2 guidera le métal sur la liaison C_3 –H, au détriment de l'activation de la liaison C_1 –H.

Cependant, certaines conditions expérimentales, certains groupes directeurs spécifiques, permettent d'effectuer des activations différentes. On peut en effet observer des activations $1 \rightarrow 8$, $1 \rightarrow 3$, $1 \rightarrow 4$ depuis la position 1, et également des activations $2 \rightarrow 1$ ou $2 \rightarrow 4$ depuis la position 2 (Figure 16).

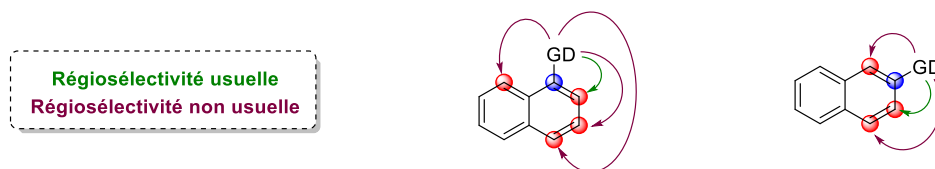


FIGURE 16 - C-H ACTIVATION DU NAPHTHALENE EN FONCTION DE LA POSITION DU GROUPE DIRECTEUR

Comme la plupart des réactions d'*o*-C–H activation du benzène permettent des activations $1 \rightarrow 2$ ou $2 \rightarrow 3$ sur le naphthalène, ce sont les activations plus communément retrouvées dans la littérature. De très nombreux exemples de cette réactivité sont décrits, utilisant différents groupes directeurs et systèmes catalytiques.

Dans les publications les plus récentes, plusieurs types de fonctionnalisation sont décrits comme notamment des réactions de borylation^{125, 126}, d'alkylation¹²⁶, d'arylation¹²⁷, d'amination¹²⁸, d'oléfination¹²⁹ ou de cyanation¹³⁰.

Parmi les groupes directeurs utilisés, les dérivés de cétones ou d'amides sont les plus communs pour promouvoir ce genre d'activation. Ils sont généralement couplés à un complexe de palladium, de rhodium ou de ruthénium en fonction de la nature de la transformation à réaliser.

La Figure 17 résume les fonctionnalisations (à l'intérieur du cadre noir) $1 \rightarrow 2$ ou $2 \rightarrow 3$ décrites sur le naphthalène en fonction du groupe directeur (à l'extérieur du cadre noir).

¹²⁵ C. Xue, Y. Luo, H. Teng, Y. Ma, M. Nishiura, Z. Hou, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 5017.

¹²⁶ S. Grélaud, P. Cooper, L. J. Feron, J. F. Bower, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9351.

¹²⁷ Y. Ran, Y. Yang, H. You, J. You, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 1796.

¹²⁸ Q.-L. Yang, X.-Y. Wang, J.-Y. Lu, L.-P. Zhang, P. Fang, T.-S. Mei, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 11487.

¹²⁹ X. Lu, C. Shen, K. Meng, L. Zhao, T. Li, Y. Sun, J. Zhang, G. Zhong, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 826.

¹³⁰ S. Lv, Y. Li, T. Yao, X. Yu, C. Zhang, L. Hai, Y. Wu, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4994.

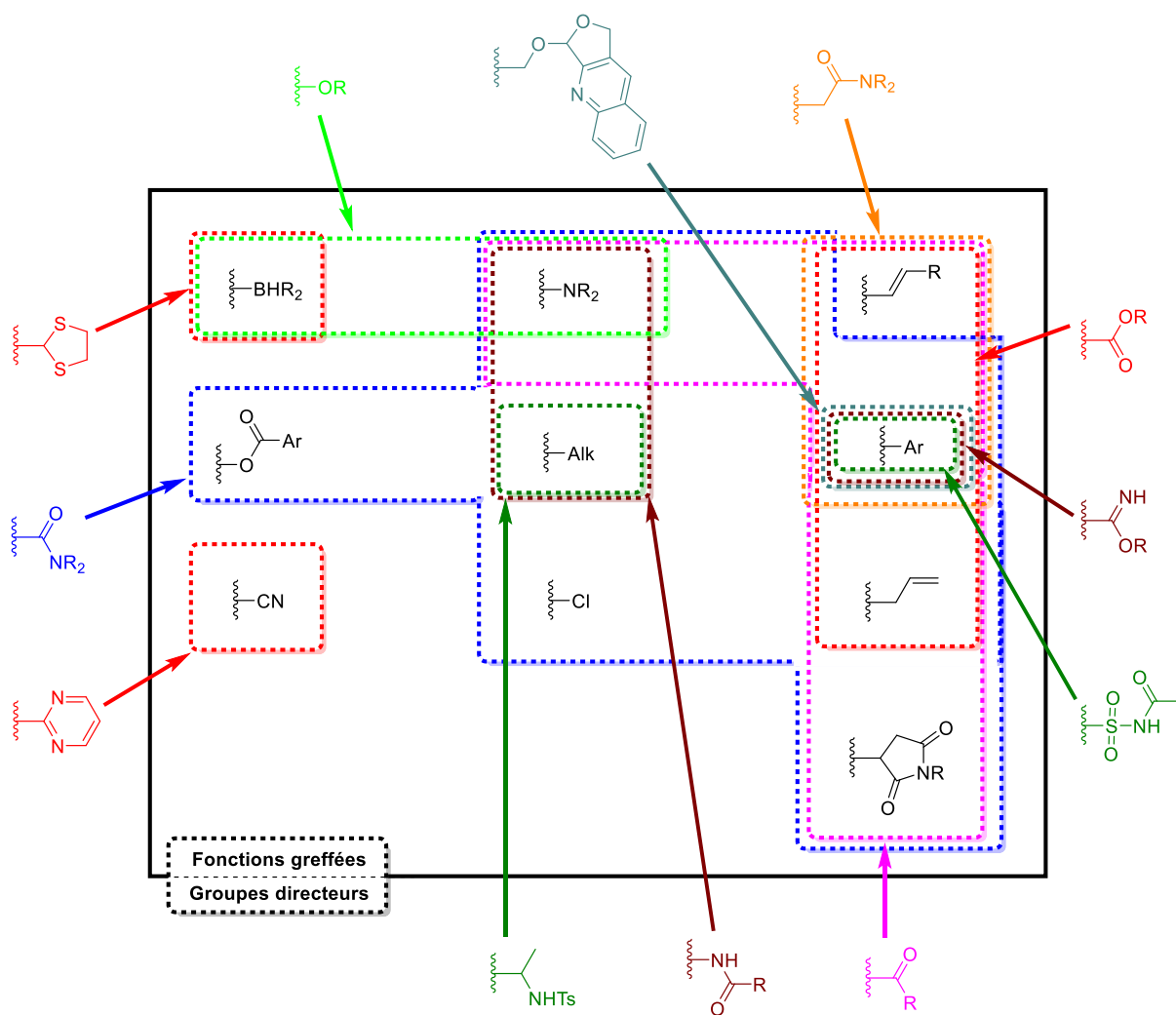
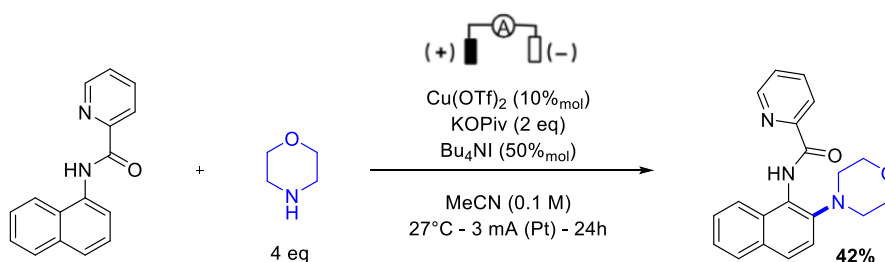


FIGURE 17 - GROUPES DIRECTEURS UTILISÉS POUR LA C-H FONCTIONNALISATION DU NAPHTHALÈNE

Un des défis actuels consiste à effectuer ces activations avec des métaux plus abondants et moins coûteux comme du cobalt, du cuivre ou du fer³⁶. Certaines équipes utilisent également l'électrochimie pour réaliser de telles activations, comme par exemple l'équipe de Mei, qui décrit une amination 1→2 catalysée au cuivre (Schéma 33)¹³¹.

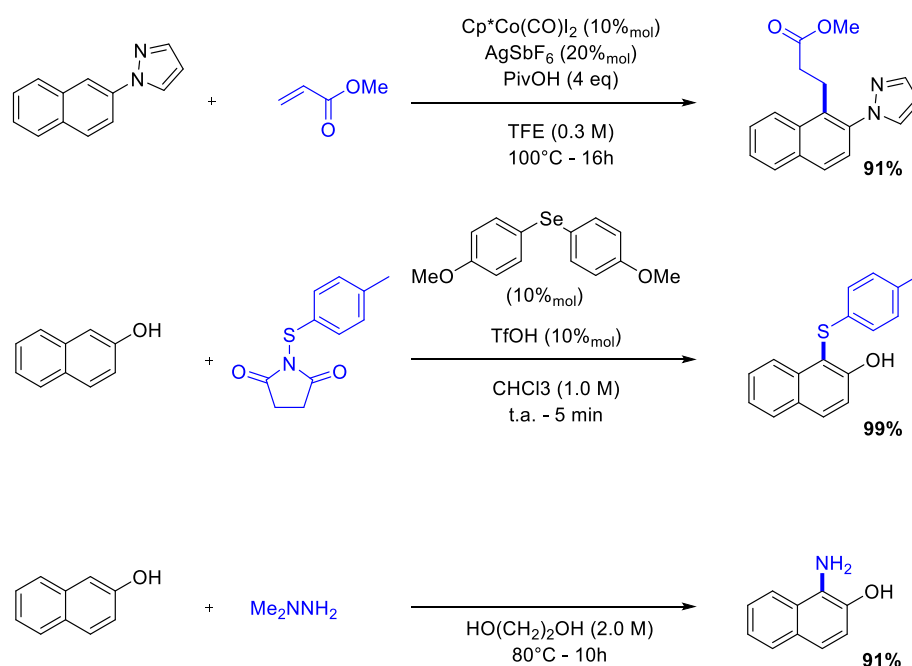


SCHEMA 33 - C-H AMINATION 1→2 PAR VOIE ELECTROCHIMIQUE

Lorsque le groupe directeur est lié par un hétéroatome au naphthalène, on observe le plus souvent une activation de type 2→1. Plusieurs fonctions ont récemment pu être greffées sur une plateforme naphthalène en suivant cette réactivité : une méthode d'alkylation catalysée au cobalt par

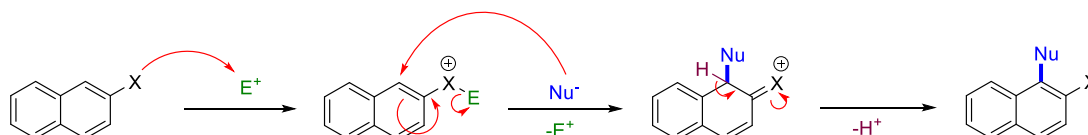
¹³¹ Q.-L. Yang, X.-Y. Wang, J.-Y. Lu, L.-P. Zhang, P. Fang, T.-S. Mei, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 11487.

Sundararaju¹³², une sulfenylation seleno-catalysée par Gustafson¹³³ et une amination non catalysée par Zeng¹³⁴ (Schéma 34).



SCHEMA 34 - EXEMPLES D'ACTIVATION 2 → 1

Cette dernière, fonctionnant sans métal ni autre catalyseur, indique que le mécanisme de ces réactions se rapproche de celui d'une addition nucléophile, décrit par Danishefsky (Schéma 35)¹³⁵. Un mécanisme différent expliquerait ainsi une régiosélectivité contraire de celle observée lors d'une réaction plus classique de C–H activation. On observe alors dans la majeure partie des cas une attaque sur les positions α .



SCHEMA 35 - ADDITION NUCLEOPHILE SUR LE NAPHTHALENE

La position 1 peut cependant être activée *via* la position 2 par un mécanisme de C–H activation lorsque la position 3 du naphthalène est bloquée. Dans un unique exemple de double activation en présence d'un fragment pyrimidine, Wu décrit une réaction de double cyanation¹³⁶ : la liaison C₃–H est la première à être activée, mais l'on peut observer une double activation en adaptant les conditions expérimentales (Schéma 36).

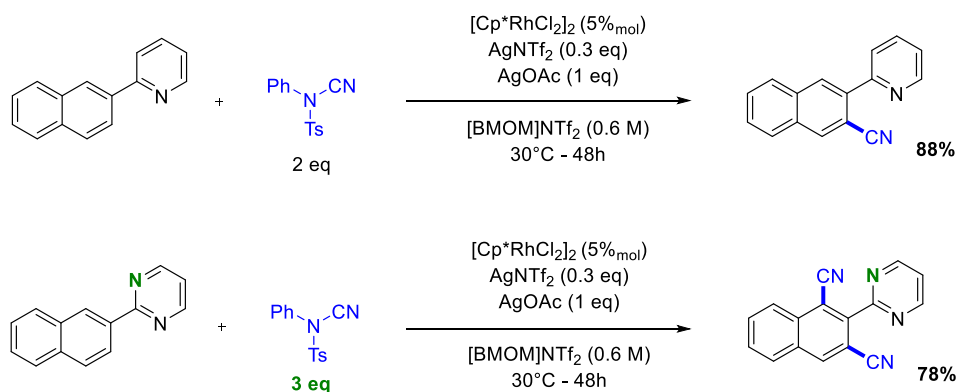
¹³² N. Barsu, B. Emayavaramban, B. Sundararaju, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 4370.

¹³³ C. J. Nalbandian, Z. E. Brown, E. Alvarez, J. L. Gustafson, *Org. Lett.* **2018**, 20, 3211.

¹³⁴ L. Jia, Q. Tang, M. Luo, X. Zeng, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 5082.

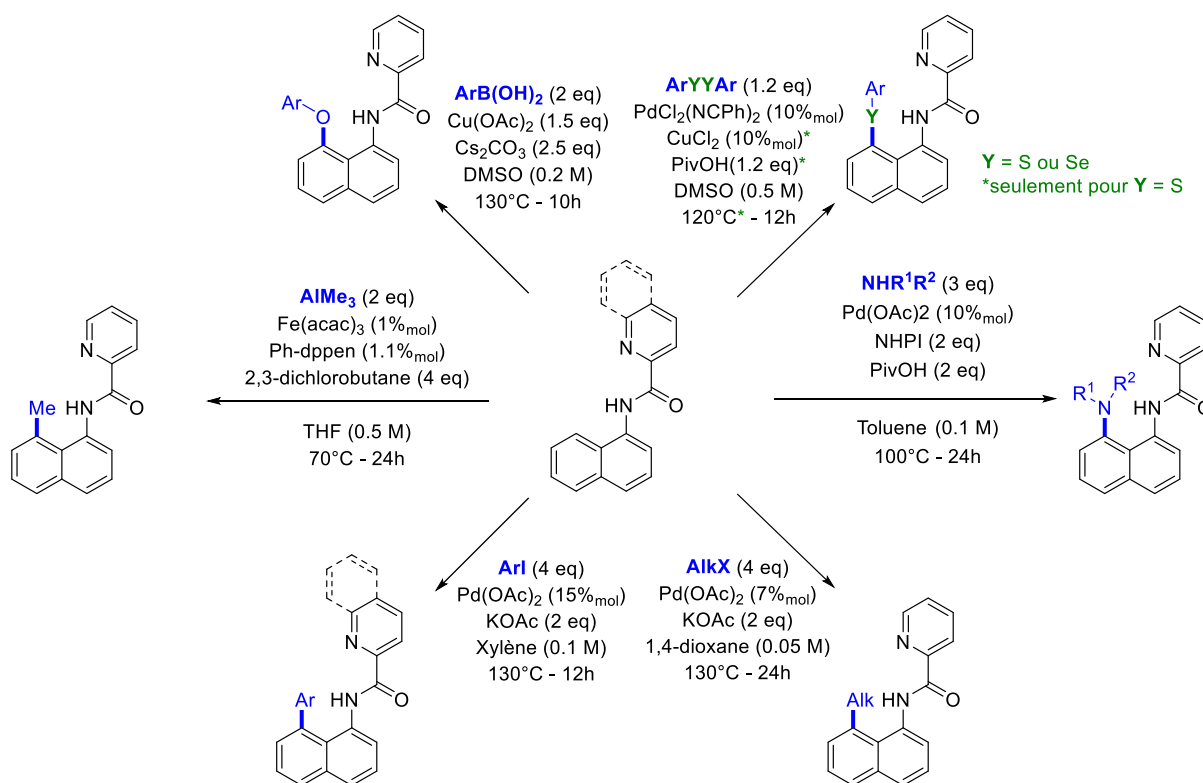
¹³⁵ M. Dai, S. J. Danishefsky, *Heterocycles* **2009**, 77, 157.

¹³⁶ S. Lv, Y. Li, T. Yao, X. Yu, C. Zhang, L. Hai, Y. Wu, *Org. Lett.* **2018**, 20, 4994.



SCHEMA 36 - CYANATION DE WU

La position *péri* peut également être activée depuis la position 1. Cette activation 1→8 est généralement effectuée à l'aide d'un groupe directeur spécifique : le picolinamide (ou son dérivé condensé sur un cycle benzénique, le quinolinamide). Ce groupe directeur a été utilisé pour décrire plusieurs types d'activations *péri* : quatre fonctionnalisations pallado-catalysées (arylation¹³⁷, amination¹³⁸, alkylation¹³⁹, chalcogenation¹⁴⁰), une étherification au cuivre¹⁴¹, une méthylation catalysée au fer¹⁴² (Schéma 37) et une acetoxylation catalysée au cobalt¹⁴³.



SCHEMA 37 - EXEMPLES D'ACTIVATION 1→8

¹³⁷ L. Huang, Q. Li, C. Wang, C. Qi, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3030.

¹³⁸ Z. Li, S. Sun, H. Qiao, F. Yang, Y. Zhu, J. Kang, Y. Wu, Y. Wu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4594.

¹³⁹ L. Huang, X. Sun, Q. Li, C. Qi, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6720.

¹⁴⁰ M. Iwasaki, W. Kaneshika, Y. Tsuchiya, K. Nakajima, Y. Nishihara, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11330.

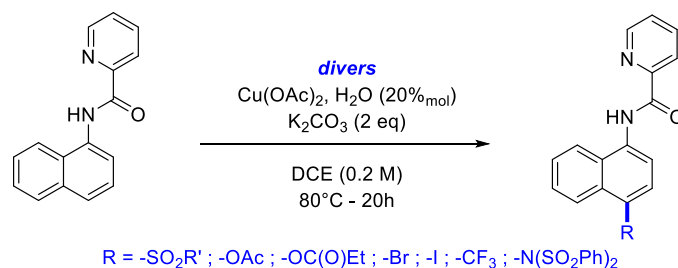
¹⁴¹ S. Roy, S. Pradhan, T. Punniyamurthy, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 3899.

¹⁴² R. Shang, L. Ilies, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7660.

¹⁴³ J. Lan, H. Xie, X. Lu, Y. Deng, H. Jiang, W. Zeng, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4279.

De façon similaire aux méthodes d'activation 2→1, la substitution de l'hydrogène en position 1 par un hétéroatome permettra une activation sur la position 8. Cette réactivité est observée dans plusieurs cas, comme dans la réaction d'alcylation/annulation de Li (GD : -NHTs)¹⁴⁴, d'arylation de Che (GD : -PPh₂)¹⁴⁵ ou de Miura (GD : -SMe)¹⁴⁶, mais aussi dans la réaction de borylation d'Hartwig (GD : -SiHMe₂)¹⁴⁷.

En utilisant le picolinamide comme groupe directeur, Lu parvient également à réaliser une activation *para* ; de la position 1 à la position 4. C'est à l'aide d'un processus radicalaire qu'il parvient à activer une position α différente, et à installer différents groupes fonctionnels sur la plateforme naphthalene (Schéma 38)¹⁴⁸.



SCHEMA 38 - FONCTIONNALISATION PARA DU NAPHTHALENE

Certaines conditions expérimentales permettent une activation de type méta (2→4 ou 1→3). La majeure partie des réactions menant à de telles activations est dérivée de la réaction de Catellani¹⁴⁹, utilisant un norbornene comme « navette » pour le catalyseur. Cette « navette » va permettre au métal utilisé d'activer une liaison C–H plus éloignée.

De ce fait, des conditions expérimentales d'*o*-C–H activation, couplées à l'utilisation d'un dérivé du norbornene, permettent théoriquement d'activer une liaison C–H placée en méta du groupe directeur (Schéma 39).

Cette méthodologie a été utilisée par plusieurs équipes^{150,151}, et en particulier par Jin-Quan Yu pour effectuer des activations pallado-catalysées 2→4 ou 1→3. Il décrit plusieurs réactions d'arylation^{152,153}, mais aussi d'alkylation^{154,155}, d'amination et de chloration¹⁵⁶ à partir de différents groupes directeurs et dérivés du norbornene.

¹⁴⁴ X. Li, X. Gong, M. Zhao, G. Song, J. Deng, X. Li, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5808.

¹⁴⁵ X. Luo, J. Yuan, C. D. Yue, Z. Y. Zhang, J. Chen, G. A. Yu, C. M. Che, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1810.

¹⁴⁶ S. Moon, Y. Nishii, M. Miura, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 233.

¹⁴⁷ B. Su, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10163.

¹⁴⁸ J. M. Li, Y. H. Wang, Y. Yu, R. B. Wu, J. Weng, G. Lu, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2661.

¹⁴⁹ M. Catellani, F. Frignani, A. Rangoni, *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1997**, *36*, 119.

¹⁵⁰ H.-G. Cheng, S. Chen, R. Chen, Q. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 5832.

¹⁵¹ Z.-S. Liu, Q. Gao, H.-G. Cheng, Q. Zhou, *Chem. - Eur. J.* **2018**, *24*, 15461.

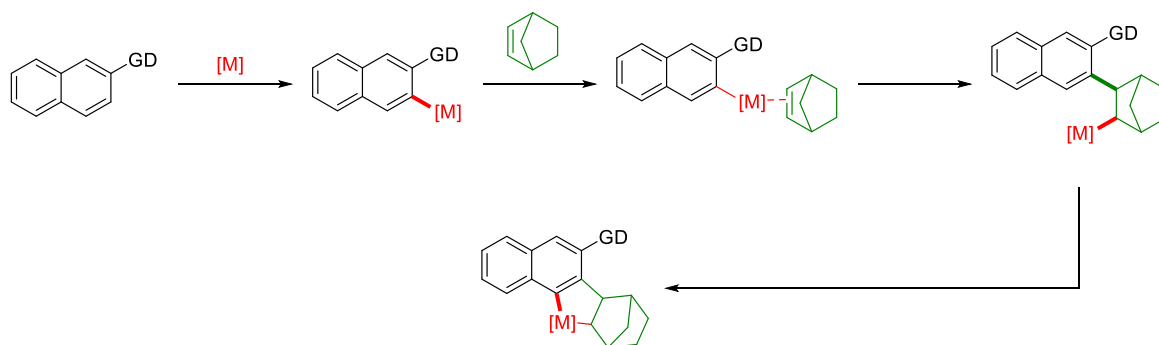
¹⁵² G. C. Li, P. Wang, M. E. Farmer, J. Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 6874.

¹⁵³ P. Wang, M. E. Farmer, X. Huo, P. Jain, P. X. Shen, M. Ishoey, J. E. Bradner, S. R. Wisniewski, M. D. Eastgate, J. Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9269.

¹⁵⁴ X. C. Wang, W. Gong, L. Z. Fang, R. Y. Zhu, S. Li, K. M. Engle, J. Q. Yu, *Nature* **2015**, *519*, 334.

¹⁵⁵ P. X. Shen, X. C. Wang, P. Wang, R. Y. Zhu, J. Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11574.

¹⁵⁶ P. Wang, M. E. Farmer, J. Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 5125.



SCHEMA 39 - ACTIVATION 2 → 4 VIA UN MECANISME DE TYPE CATELLANI

L'utilisation de groupes directeurs plus imposants permet également de promouvoir une activation *mé*ta. La gêne stérique induite par l'utilisation de tels groupe directeurs déstabilise généralement le complexe en position *ortho*, et force l'activation d'une liaison plus éloignée *via* un processus de désaromatisation/réaromatisation. Cette stratégie est utilisée par Gaunt pour décrire une arylation 1→3¹⁵⁷, des oléfinations, catalysées au palladium par Yu¹⁵⁸ et au rhodium par Zhou¹⁵⁹ et plus particulièrement l'arylation de Wang décrite précédemment (Schéma 21, page 32).

¹⁵⁷ H. A. Duong, R. E. Gilligan, M. L. Cooke, R. J. Phipps, M. J. Gaunt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 463.

¹⁵⁸ Z. Jin, L. Chu, Y. Q. Chen, J. Q. Yu, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 425.

¹⁵⁹ R.-J. Mi, Y.-Z. Sun, J.-Y. Wang, J. Sun, Z. Xu, M.-D. Zhou, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5126.

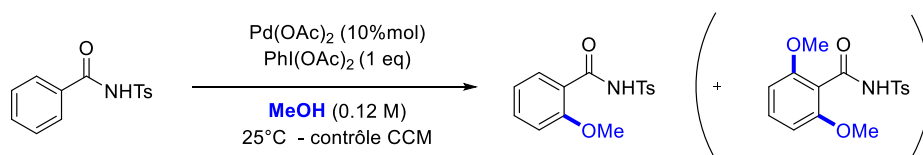
II. Etude préliminaire : alkoxylation

Nos premiers essais de fonctionnalisation du naphthalene ont porté sur des réactions d'alkoxylation, récemment décrite sur le benzène. Notre objectif était de transposer cette méthodologie au naphthalene, et de mettre en évidence des différences de réactivité entre les deux structures.

1. Alkoxylation du naphthalene

a) Travaux préliminaires sur le benzène

C'est l'équipe de Fabis qui décrit la première une C–H *o*-alkoxylation guidée par un groupe directeur *N*-tosyl amide¹⁶⁰ sur le noyau benzylique. Il utilise pour ce faire de l'acétate de palladium couplé à un iode hypervalent, le PIDA (Schéma 40).

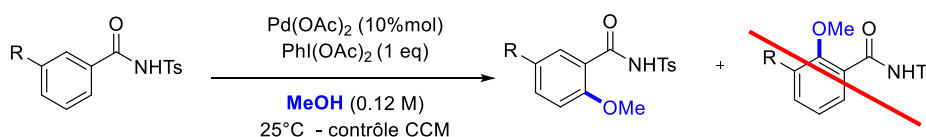


SCHEMA 40 - CONDITIONS DE METHOXYLATION DE FABIS

L'utilisation de ces conditions lui permettent d'obtenir différents benzamides méthyloxyés avec des rendements compris entre 72% à 95%. Les conditions réactionnelles sont compatibles avec plusieurs autres fonctions comme des halogènes, des groupes nitros, trifluorométhyls, et d'autres méthoxys.

Dans certains cas, Fabis observe également la formation du produit bi méthyloxyé, qu'il isole dans les mêmes conditions réactionnelles avec un rendement compris entre 25% et 43%. Si cette étude n'en parle pas, il est fort probable que l'utilisation d'un second équivalent de PIDA conduise à la formation majoritaire du produit diméthoxyé.

Lorsque le substrat de départ est substitué en position *mé*ta, la réaction peut potentiellement conduire à un mélange de régioisomères. Cependant, Fabis n'observe qu'un seul produit : celui correspondant au régioisomère le moins encombré (Schéma 41).



SCHEMA 41 - REGIOSELECTIVITE DE LA METHOXYLATION DE FABIS

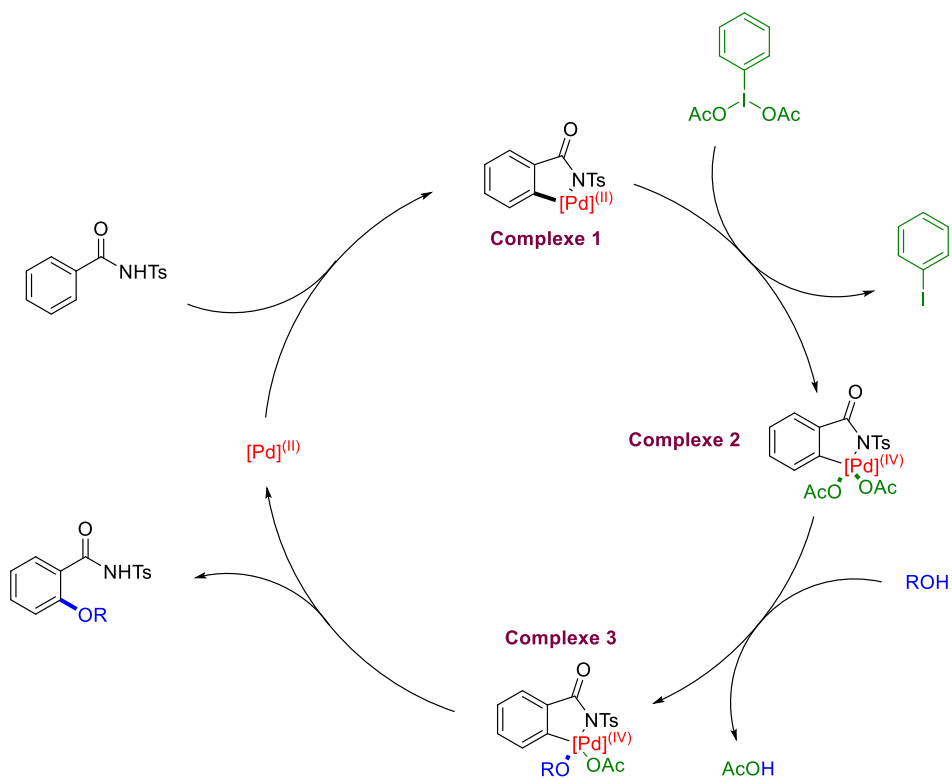
Fabis étend par la suite sa méthodologie à l'utilisation d'autres alcools : l'éthanol et l'isopropanol dont il obtient les dérivés correspondant avec des rendements respectifs de 69% et 60%. Ces conditions s'avèrent également efficaces pour effectuer des réactions d'halogénations, en utilisant NXS au lieu de PIDA.

Le mécanisme de cette fonctionnalisation n'est pas décrit dans cette étude, mais l'on peut supposer qu'après l'étape de C–H activation, le palladium est oxydé par action du PIDA au degré d'oxydation IV¹⁶¹. Un échange de ligand acétate - méthanolate a alors lieu au niveau du complexe 3¹⁶² qui, après une élimination réductrice, mène à la formation du produit méthyloxyé attendu (Schéma 42).

¹⁶⁰ F. Péron, C. Fossey, J. Sopkova-de Oliveira Santos, T. Cailly, F. Fabis, *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20*, 7507.

¹⁶¹ T.-S. Mei, D. Leow, H. Xiao, B. N. Laforteza, J.-Q. Yu, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3058.

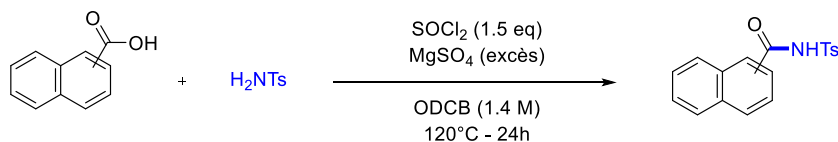
¹⁶² C. Cheng, S. Liu, G. Zhu, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7604.



SCHEMA 42 - MECANISME PLAUSIBLE DE L'ALCOXYLATION DE FABIS

b) Extension de la méthodologie au naphthalene

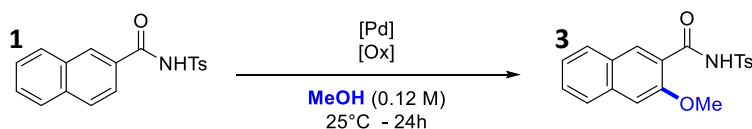
Les naphthamides **1** & **2** portant le groupe directeur *N*-tosylamide respectivement en position 2 et 1 ont pu être préparés à partir des acides commerciaux correspondants *via* le chlorure d'acyle (Schéma 43). Ces composés ont pu être isolés avec un rendement de 90% et 55%, respectivement.



SCHEMA 43 - SYNTHÈSE DES NAPHTHAMIDES 1 & 2

Différentes conditions réactionnelles de méthylation ont pu être testées. Les essais réalisés sont résumés dans le Tableau 1.

TABEAU 1 - EXTENSION DES CONDITIONS EXPERIMENTALES AU NAPHTHALENE



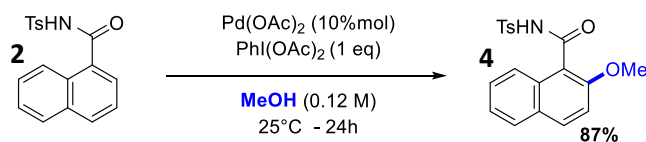
Entrée	[Pd]	Eq.	[Ox]	Eq.	Position OMe	3/1	Isolé
1	Pd(OAc) ₂	0.1	PhI(OAc) ₂	1	3	0.91	85%
2	Pd(OAc) ₂	0.1	PhI(OAc) ₂	2	3	0.76	/
3	Pd(TFA) ₂	0.1	PhI(OAc) ₂	1	3	0.85	85%
4	Pd(OAc) ₂	0.1	/	/	/	0	/
5	/	/	PhI(OAc) ₂	1	/	0	/

Les conditions initiales permettent bien obtenir le naphthalene methoxylé en position 3 avec un rendement de 85% (Tableau 1 – Entrée 1). La réaction suit la régiosélectivité classique de la C–H activation sur le naphthalene : on observe une activation 2→3.

En revanche, le produit dimethoxylé n'est pas observé dans ces conditions. L'ajout d'un second équivalent de PIDA ne permet pas d'obtenir ce produit, et conduit même à une baisse de la conversion : on passe de 91% à 76% (Tableau 1 – Entrée 2).

La réaction fonctionne de façon similaire lorsque l'on utilise une autre source de palladium comme Pd(TFA)₂ (Tableau 1 – Entrée 3) mais les expériences de contrôles (Tableau 1 – Entrées 4 & 5) ont montré que la présence du couple métal/oxydant était nécessaire, confortant ainsi la proposition de mécanisme en Schéma 42 dans le cas du naphthalene.

La réaction a également été testée sur le *N*-tosyl-1-naphthamide (**2**) et conduit dans ce cas au produit **4**, methoxylé en position 2, avec un rendement 87%. Encore une fois, on observe la régiosélectivité usuelle : une activation *ortho* 1→2 (Schéma 44).



SCHEMA 44 - METHOXYLATION 1 → 2 DU NAPHTHALENE

c) Extension vers d'autres alcools

Nous avons ensuite tenté d'étendre la réaction à l'utilisation d'alcools différents. Les produits obtenus, ainsi que les autres alcools testés, mais non réactifs, sont représentés en Figure 18.

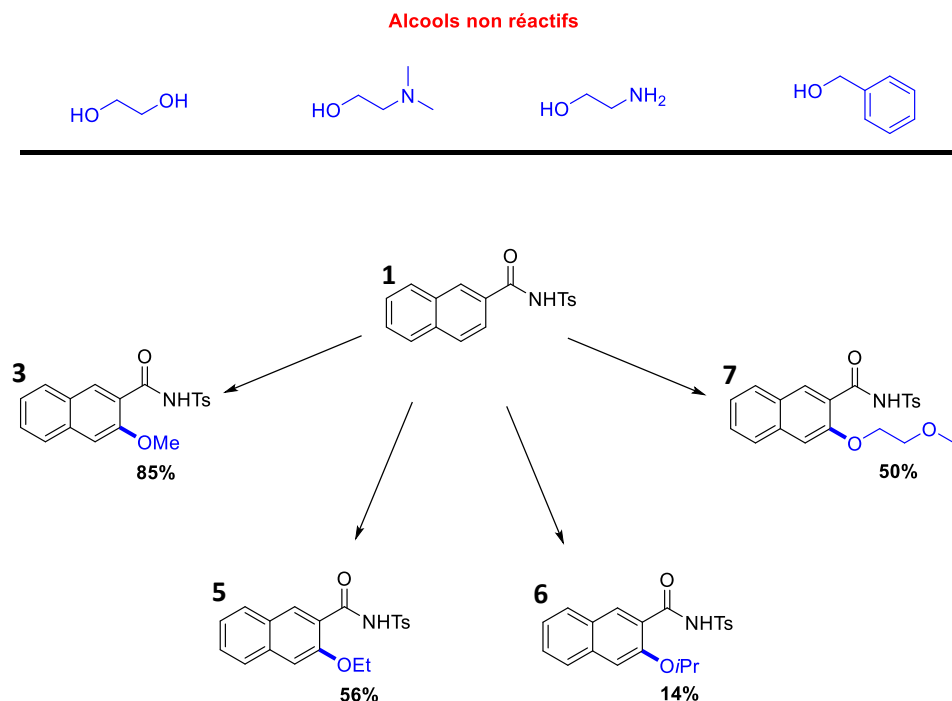


FIGURE 18 - ALKOXYLATION DU *N*-TOSYL-2-NAPHTHAMIDE PAR DIFFERENTS ALCOOLS

En appliquant ces conditions expérimentales, trois autres dérivés alkoxylés du naphthalene ont pu être obtenus : les composés **5**, **6** et **7**, issus respectivement de l'addition d'éthanol, d'isopropanol et 2-methoxyethanol et isolés avec des rendements de 56%, 14% et 50%¹⁶³.

A la lumière de ces résultats, la gêne stérique au niveau du carbone portant l'alcool semble être un facteur déterminant. En effet, le rendement chute de 29% lorsque l'on remplace le méthanol par l'éthanol, et encore de 42% en passant de l'éthanol à l'isopropanol. La réaction avec le 2-methoxyethanol conduit au produit **7** avec un rendement comparable à celui issu de l'addition d'éthanol. Ceci expliquerait également l'absence de réaction avec le phenylméthanol, plus encombré.

On peut également supposer que pour certains alcools, l'échange acétate/alcool (voir Schéma 42, page 50) s'effectue plus difficilement. D'autre part, un empoisonnement du catalyseur justifierait également que les produits attendus n'aient pas pu être obtenus dans le cas l'éthylène glycol, de l'ainoéthanol et du diméthylamino éthanol, qui sont tous susceptibles de servir de ligand additionnel, de saturer la sphère de coordination du palladium et finalement de conduire à l'empoisonnement du système catalytique. D'autres analyses expérimentales ou calculs théoriques semblent, à ce stade, nécessaires pour mieux comprendre cette réaction et vérifier ces hypothèses.

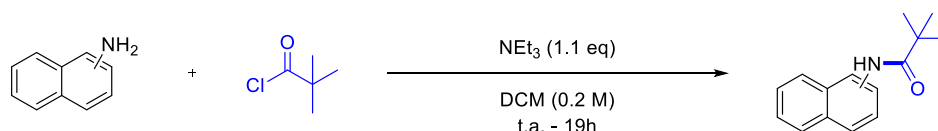
¹⁶³ B. Large, N. Gigant, D. Joseph, D. Prim, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, DOI 10.1002/ejoc.201901244.



2. Alkoxylation : Benzène vs Naphthalene

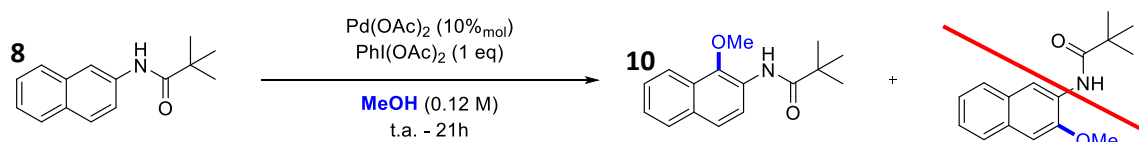
a) Inversion de la régiosélectivité

Par la suite, nous avons tenté d'inverser la régiosélectivité au niveau du naphthalene et essayé de d'activer la liaison C₁-H *via* un groupe directeur en position 2. Pour ce faire, au vu de la littérature récente sur la C-H activation, nous avons installé un groupe directeur différent sur le naphthalene, par une liaison covalente avec un hétéroatome. Nous avons choisi comme groupe directeur un groupe pivaloyle, que nous avons synthétisé par réaction d'une naphtylamine sur du chlorure de pivaloyle (Schéma 45). Les pivalamides de naphthalene **8** et **9** et portant respectivement le groupe directeur en position 2 et 1 ont pu être obtenus dans ces conditions avec des rendements de 93% et 99%.



SCHEMA 45 - SYNTHÈSE DES PIVALAMIDES 8 & 9

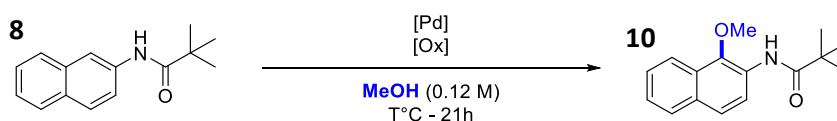
Lorsque ce composé est placé dans les conditions d'alkoxylation précédentes, c'est alors l'autre régioisomère qui est obtenu ; on observe une activation inverse 2→1. Le produit résultant de l'activation classique 2→3 n'est pas observé dans ce cas (Schéma 46).



SCHEMA 46 - INVERSION DE LA REGIOSELECTIVITE LORSQUE GD=NHPIV

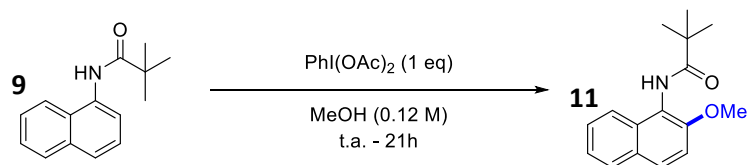
Comme le montrent les expériences de contrôle résumées dans le Tableau 2, cette activation ne nécessite pas la présence d'un métal de transition pour fonctionner, et seule la présence de PIDA est nécessaire à l'obtention du produit méthoxylé en position 1. Ces résultats montrent que le mécanisme de la réaction n'est plus le même lorsque le groupe directeur est modifié, on suppose dans ce cas un mécanisme similaire à celui représenté en Schéma 35, page 45.

TABLEAU 2 - EXPERIENCES DE CONTROLE AVEC GD=NHPIV



Entrée	[Pd]	Eq.	[Ox]	Eq.	T°C	Pos. MeOH	10
1	Pd(OAc) ₂	0.1	PhI(OAc) ₂	1	25°C	1	25%
2	Pd(OAc) ₂	0.1	/	/	25°C	/	0%
3	/	/	PhI(OAc) ₂	1	25°C	1	29%

Les mêmes expériences ont été menées sur le *N*-(naphthalen-1-yl)pivalamide (**9**) : on observe toujours l'activation *ortho* 1→2 (Schéma 47). Dans ce cas également, la présence du métal n'est pas requise, ce qui semble indiquer qu'on ne suit toujours pas le mécanisme de C-H activation décrit page 50.



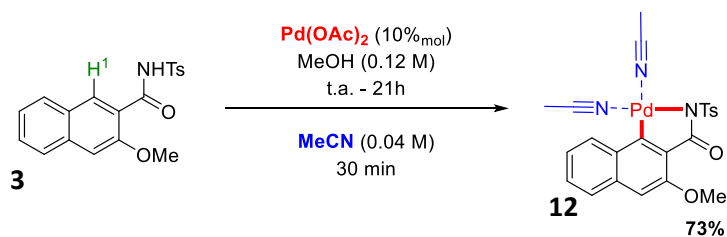
SCHEMA 47 - METHOXYLATION DU PIVALAMIDE 9

Ces résultats mettent en évidence que la plus faible aromaticité du naphthalene (voir page 32) lui confère une réactivité différente du benzène, contrôlable en fonction du groupe directeur utilisé.

b) Difonctionnalisation

L'objectif suivant est d'effectuer la diméthoxylation du naphthalene. Dans des conditions similaires, le produit diméthoxylé n'est pas observé avec un, ni même deux équivalents de PIDA alors que, sur certains substrats, Fabis parvient à obtenir le benzène diméthoxylé dans les conditions standards (Schéma 40, page 49).

Afin de mieux comprendre les limitations de cette réaction, nous avons cherché à isoler le complexe intermédiaire. Le complexe de palladium **12** a pu être isolé en suivant le procédé décrit en Schéma 48 avec un rendement de 73%. On observe bien en RMN ^1H la disparition du proton H^1 , prouvant l'installation du palladium sur la position 1 du naphthalene (Figure 19).



SCHEMA 48 - SYNTHÈSE DU COMPLEXE 12

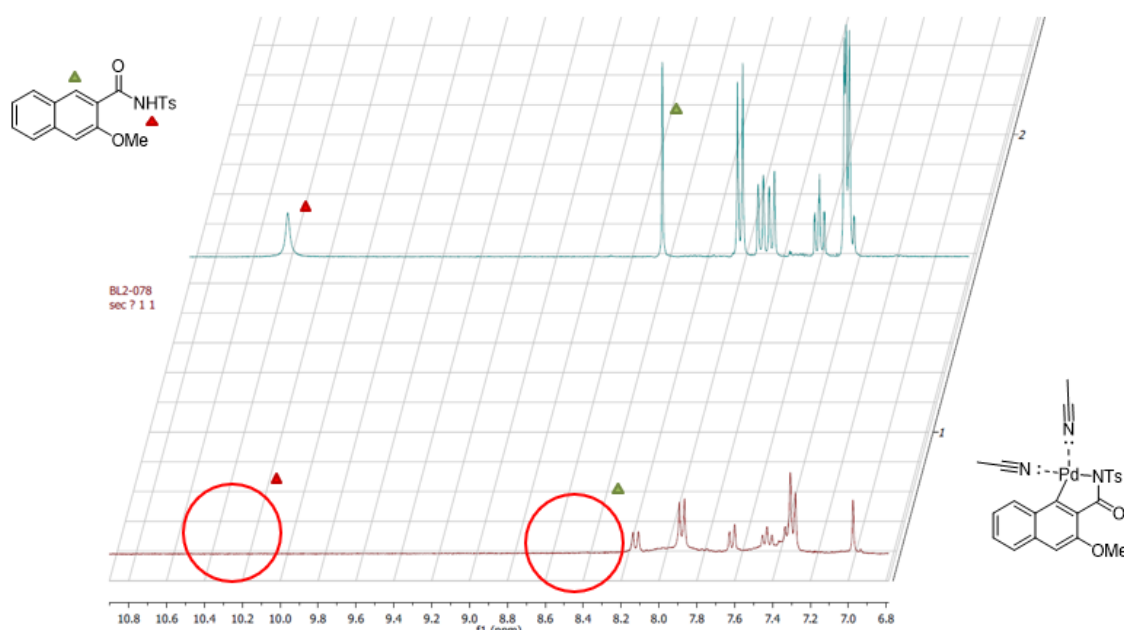
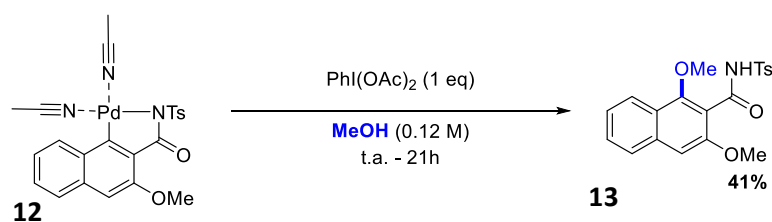


FIGURE 19 - RMN COMPARATIVE PROUVANT L'OBTENTION DU COMPLEXE 12



Le complexe **12** peut alors réagir en présence de MeOH et de PIDA pour conduire au produit diméthoxylé **13** avec un rendement moyen de 41%.

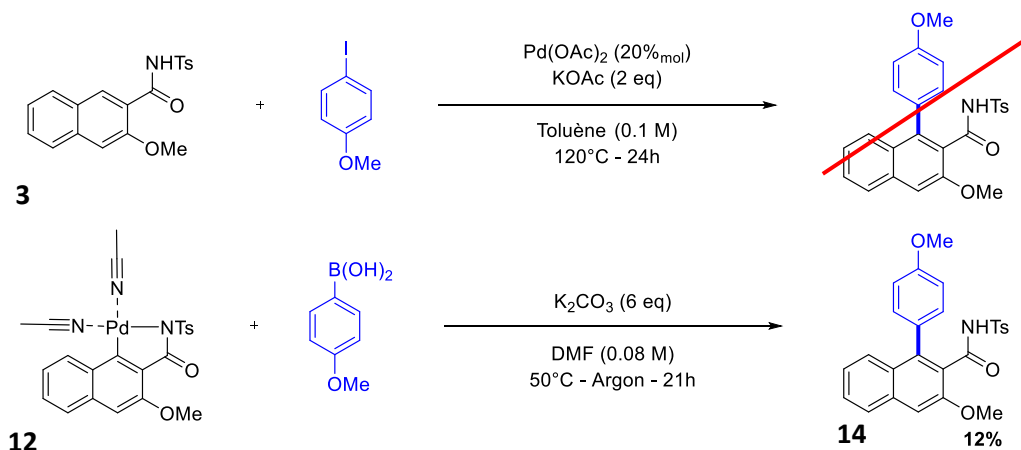


SCHEMA 49 - SYNTHÈSE DU NAPHTHAMIDE DIMETHYLE **13**

Ces premières expériences montrent que l'activation 2→1 du naphthalène par ce groupe directeur reste très difficile d'accès par une méthode de C–H activation là où l'activation 2→3 se fait bien plus aisément. Il aura fallu isoler le complexe intermédiaire pour obtenir seulement 41% du produit de difonctionnalisation.

Les essais d'arylation en position 1 du 3-méthoxy-*N*-tosyl-2-naphthamide (**3**) sont restés infructueux et nous nous sommes heurtés au même problème. Nous avons alors essayé d'appliquer des conditions de C–H arylation déjà décrites par Qi (Schéma 37, page 46)¹³⁷ sans succès : seule la matière première est récupérée à l'issue de la réaction.

De manière similaire, nous avons tenté d'obtenir le produit méthoxylé en position 3, et arylé en position 1. Dans ce cas, la réaction avec un dérivé iodé n'a pas lieu. Le composé difonctionnalisé n'a pu être isolé qu'à partir du complexe **12**, après avoir réagi avec un acide boronique dans les conditions du couplage de Suzuki. Le produit **14** issu de ce couplage n'a pu être isolé qu'avec un rendement faible : 12% (Schéma 50).



SCHEMA 50 – SYNTHÈSE DU COMPOSE **14**

Sur les dérivés du benzène, les deux positions en *ortho* du groupe directeur sont similaires, et il n'est pas rare d'observer un produit difonctionnalisé dans des conditions opératoire destinées à une mono substitution.

Ces observations se sont confirmées lors de notre projet suivant : la C–H arylation du naphthalène.

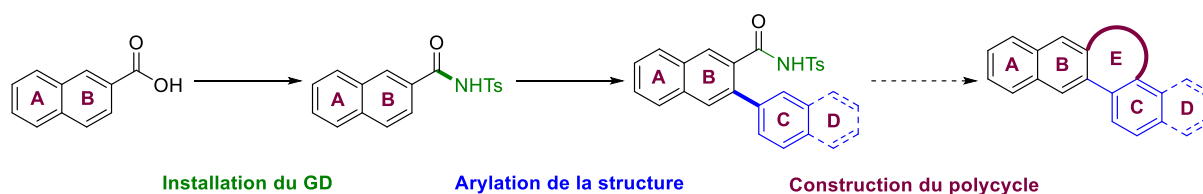
III. Arylation du naphthalene

Après l'étude de l'alkoxylation du naphthalene, la suite de notre projet s'est portée sur une autre C-H fonctionnalisation : l'arylation.

1. Objectif de l'étude

Trouver une méthode de C-H arylation sélective du naphthalene était le point de départ le plus logique vers la construction de structures polycycliques aromatiques par C-H activation. L'objectif était d'introduire sélectivement un nouveau cycle aromatique sur la structure du naphthalene, puis de construire une architecture polycyclique.

Le groupe directeur devait à la fois servir de guide, mais aussi d'élément structural pour la construction d'un cycle supplémentaire **E** (Schéma 51) qui devait permettre de conjuguer les différents systèmes π de l'architecture. Son choix s'est donc avéré être crucial pour la suite du projet : il était nécessaire de travailler avec un groupe directeur réactif, qui soit simple d'utilisation – facile à introduire – mais surtout, qui ait déjà prouvé sa capacité à promouvoir une C-H activation efficace. Nous avons finalement choisi de poursuivre avec le groupe directeur $-C(=O)NHTs$, qui semblait satisfaire à notre cahier des charges.



SCHEMA 51 - PLAN DE L'ETUDE

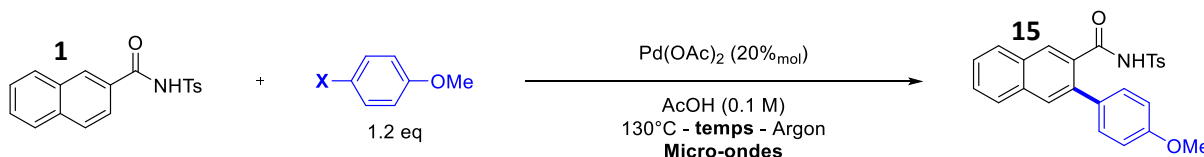
Comme l'installation du groupe directeur a déjà été décrite lors de l'étude de l'alkoxylation du naphthalene, cette partie de chapitre se concentrera sur la réaction d'arylation, et la construction du polycycle sera abordée dans le chapitre suivant.

2. Détermination des conditions expérimentales optimales

Avant d'exemplifier cette réaction il a été nécessaire d'établir des conditions réactionnelles optimisées pour obtenir les produits voulus de la manière la plus efficace possible. Comme nous avons déjà étudié la régiosélectivité d'une C-H activation induite pour ce groupe directeur, des activations 2→3 et 1→2 sont attendues.

Les premières conditions expérimentales testées étaient très simples : un complexe de palladium, et un solvant. Les premiers essais réalisés sont résumés dans le Tableau 3.

TABLEAU 3 - C-H ARYLATION — PREMIERS ESSAIS



Entrée	X	Micro-onde	Temps	15/1
1	I	Non	17h	0,5/1
2	Br	Non	26h	0
3	I	Non	69h	0,4/1
4	I	Oui	2h	0,4/1

A la lumière de ces premiers tests, plusieurs choses ont pu être déduites. Tout d'abord l'utilisation d'un brome comme halogène ne semble pas appropriée pour obtenir le produit arylé **15** (Tableau 3 – Entrée 2), par conséquent, l'iode sera utilisé dans la suite de cette étude. Ensuite, dans ces conditions, l'arylation semble être terminée au bout de 17h ; la conversion n'évolue plus, même après 69h de réaction (Tableau 3 – Entrée 3). Finalement, l'utilisation de micro-ondes semble être compatible avec cette réaction, puisqu'un temps de chauffage de 2h sous irradiation μ W mène au même résultat que 17h sous chauffage classique (Tableau 3 – Entrée 4).

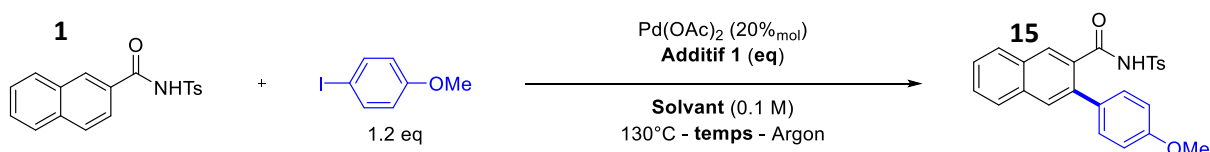
Afin d'optimiser la conversion, nous avons ajouté un additif au mélange réactionnel et modulé la nature de l'acide utilisé. Ces variations sont résumées dans le Tableau 4 ci-dessous.

C'est en utilisant l'acide pivalique que le produit **15** a pu être isolé la première fois avec un faible rendement de 19% (Tableau 4 – Entrée 2), cependant pour des raisons expérimentales, nous avons décidé de continuer à travailler avec l'acide acétique, plus facile à éliminer lors du traitement.

Afin de régénérer le catalyseur plusieurs oxydants ont été également testés. Dans la plupart des cas, on observe une dégradation du groupe directeur provoqué par ces derniers, avant même que la réaction de C-H activation ait lieu. Seuls AgOAc et Ag₂O (Tableau 4 – Entrées 4 & 9), nous ont permis d'obtenir le produit **15**.

Comme Ag₂O a donné un meilleur résultat qu'AgOAc, nous avons décidé de poursuivre l'optimisation en utilisant cet oxydant.

TABLEAU 4 - C-H ARYLATION — OPTIMISATION DE L'ADDITIF 1



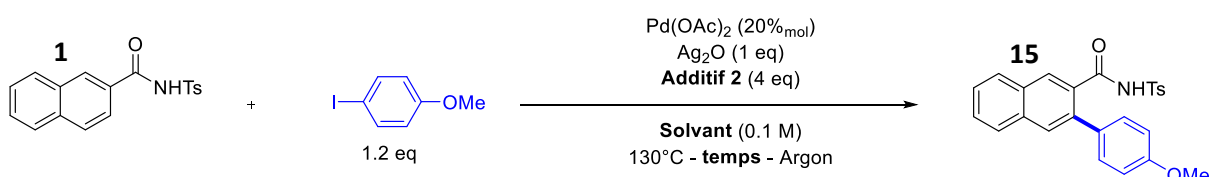
Entrée	Additif 1	Eq	Solvant	Temps	15/1	Isolé
1	AcOH	6	Toluene	69h	0,3/1	N/D
2	PivOH	4	Toluene	21h	N/D	19%
3	PivOH	4	AcOH	19h	0,5/1	N/D
4	AgOAc	1	AcOH	17h	0,2/1	N/D
5	AgSbF ₆	1	AcOH	20h	N/D ^a	N/D
6	Ag ₂ CO ₃	3	AcOH	26h	N/D ^a	N/D
7	KOAc	6	AcOH	20h	N/D ^a	N/D
8	PIDA	1	AcOH	16h	N/D ^a	N/D
9	Ag ₂ O	1	AcOH	18h	0,4/1	N/D
10	Ag ₂ O	3	AcOH	24h	0,2/1	N/D

^a dégradation du groupe directeur

N/D : Non Déterminé

Le Tableau 5 résume les tests sur l'utilisation d'un carbonate devant favoriser l'insertion du palladium dans la liaison C₃-H.

TABLEAU 5 - C-H ARYLATION — OPTIMISATION DE L'ADDITIF 2



Entrée	Additif 2	Solvant	Temps	15/1	Isolé
1	Na ₂ CO ₃	AcOH	28h	0,4/1	N/D
2	CS ₂ CO ₃	AcOH	28h	N/D ^a	N/D
3	K ₂ CO ₃	AcOH	22h	3,5/1	55%
5	K ₂ CO ₃	AcOH/H ₂ O – 1/1	24h	0,3/1	N/D

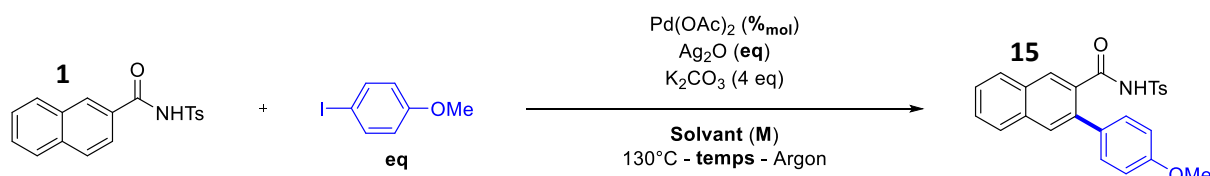
^a dégradation du groupe directeur

L'utilisation de Na₂CO₃ n'a pas permis d'améliorer la conversion (Tableau 5 – Entrée 1), et lorsque CS₂CO₃ est présent dans le milieu réactionnel, on observe une dégradation du groupe directeur (Tableau 5 – Entrée 2).

C'est finalement l'utilisation de K₂CO₃ qui nous a permis de dépasser pour la première fois la barre des 50% de conversion, et d'isoler le produit attendu avec un rendement de 55% (Tableau 5 – Entrée 3). Afin de favoriser la solubilisation de ce sel, nous avons essayé d'ajouter de l'eau dans le milieu, mais cette modification mène à une baisse importante de la conversion (Tableau 5 – Entrée 4).

Enfin, nous avons procédé à quelques ajustements finaux pour définir au mieux nos conditions de travail. Ces derniers sont résumés dans le Tableau 6.

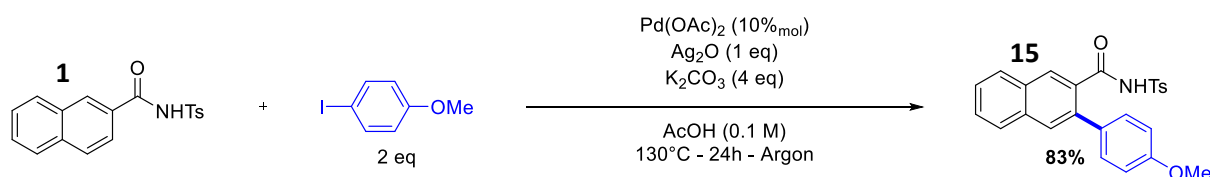
TABLEAU 6 - C-H ARYLATION — DERNIERS AJUSTEMENTS



Entrée	Eq ArI	% _{mol} Pd	Eq Ag ₂ O	Solvant	Conc.	Temps	15/1	Isolé
1	1,2	20% _{mol}	1	AcOH	0,1 M	22h	3.5/1	55%
2	1,2	20% _{mol}	1	AcOH	0,2 M	20h	13.8/1	N/D
3	1,2	20% _{mol}	2	AcOH	0,1 M	24h	5.1/1	N/D
4	2	20% _{mol}	1	AcOH	0,1 M	20h	14.3/1	N/D
5	2	10% _{mol}	1	AcOH	0,1 M	21h	20.0/1	83%

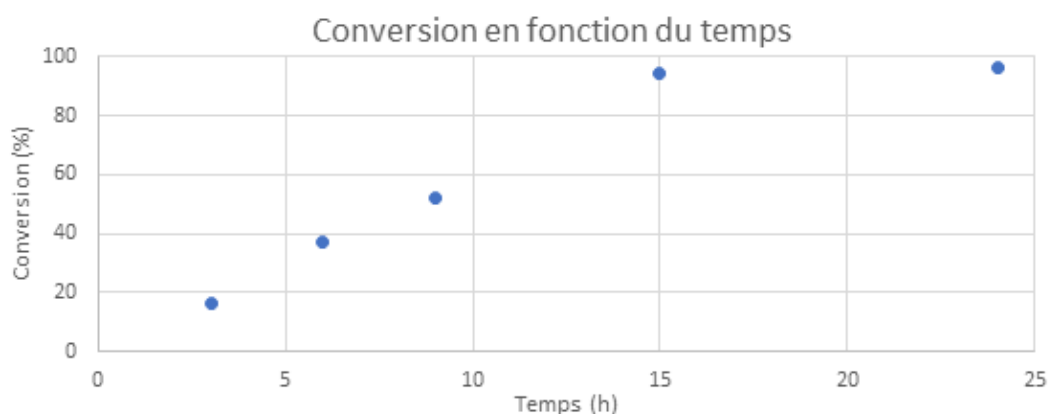
Ces dernières expériences mettent en évidence qu'une augmentation de la concentration (Tableau 6 – Entrée 2), de la quantité d'Ag₂O (Tableau 6 – Entrée 3), et de la quantité d'aromatique iodé (Tableau 6 – Entrée 4) conduisent à une augmentation de la conversion.

Le meilleur résultat obtenu (Tableau 6 – Entrée 5), menant à une conversion presque totale (95%) a par la suite été utilisé comme condition de travail pour l'exemplification de cette réaction. Dans ces conditions, le produit arylé **15**, a pu être isolé avec un rendement de 83% (Schéma 52).



SCHEMA 52 - CONDITIONS OPTIMISEES DE C-H ARYLATION DU NAPHTHALENE

Une dernière étude a été menée dans ces conditions : le suivi de la conversion en fonction du temps, représentée dans le Graphique 1. Il apparaît que la réaction n'évolue plus après 15h, mais pour des raisons de facilité expérimentales, l'exemplification s'est faite avec un temps de réaction de 24h.



GRAPHIQUE 1 - C-H ARYLATION — AVANCEMENT DE LA REACTION AVEC LE TEMPS

3. Etude du champ d'application de la réaction

Une fois des conditions optimales déterminées, la méthodologie a été appliquée à des cycles aromatiques diversement substitués sur le naphthalene possédant le groupe directeur en position 1 et 2.

a) Avec le groupe directeur en position 2 du naphthalene

Les différents naphthamides arylés en suivant une activation de type 2→3 sont représentés dans la Figure 20. Douze composés ont été obtenus, avec des rendements compris entre 15% et 83%.

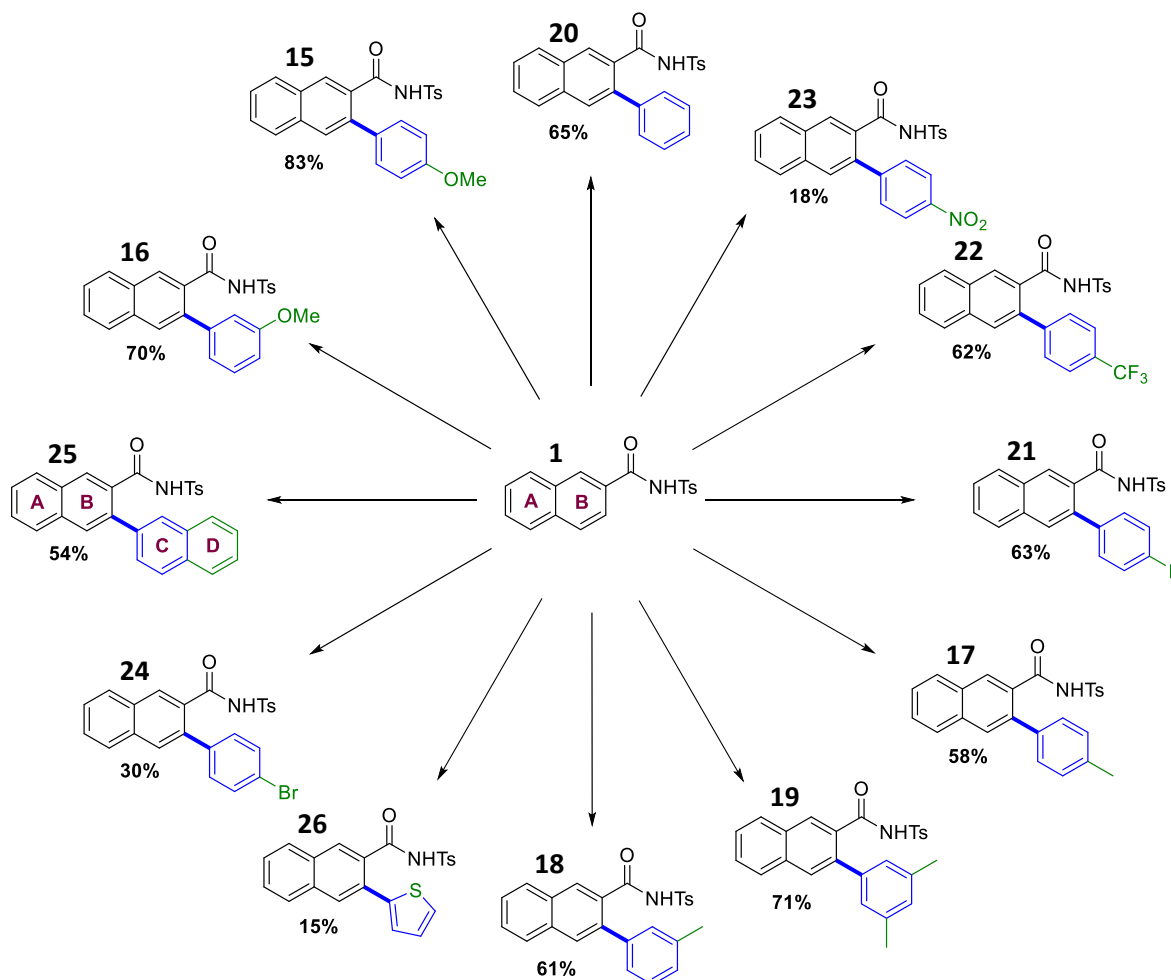


FIGURE 20 - C-H ARYLATION 2 → 3 DU NAPHTHALENE

Si cette arylation est efficace avec des composés iodés substitués en position *mé*ta ou *para* de l'halogène, elle ne permet pas de conduire au produit attendu lorsqu'un substituant est présent sur la position *ortho* du cycle C. Dans ce cas, il est probable que l'augmentation de la contrainte stérique (Figure 21) soit défavorable à l'insertion du cycle C sur le métal, puis à l'élimination réductrice menant à la construction de la liaison C-C entre le cycle B et le cycle C.

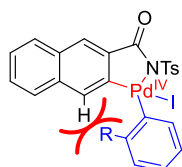


FIGURE 21 - VISUALISATION DE LA GENE STERIQUE POUR UN CYCLE C O-SUBSTITUE

Outre cette absence de réactivité pour les composés substitués en *ortho*, il y a peu de différences entre la position *mé*ta et *para* du cycle **C**. En effet, le composé possédant un groupe méthoxy sur la position *mé*ta (**16**) a pu être obtenu avec un rendement de 70% contre 83% lorsque ce même groupe est situé en *para* (**15**), sur le cycle **C**.

Lorsque le cycle **C** est substitué par des groupes méthyles, les produits correspondants sont obtenus avec des rendements légèrement plus faibles : 58% en *para* (**17**), 61% sur une des positions *mé*ta (**18**) et 71% pour le produit issu de l'arylation par un xylène (**19**). L'étude du cas du groupe méthyle permet de mettre en évidence que la gêne stérique n'a pas d'influence entre les positions *mé*ta et *para* : le produit le plus encombré est obtenu avec le meilleur rendement. Le fait que le 3-phenyl-*N*-tosyl-2-naphthamide (**20**), issu de l'arylation par l'iodobenzène non substitué, ait pu être isolé avec un rendement plus faible (65%), conforte cette observation.

L'aspect électronique du substituant semble avoir peu d'influence sur le résultat final, puisque de nombreux groupes fonctionnels – électroattracteurs ou électrodonneurs – conduisent aux produits attendus avec des rendements similaires.

En effet, les composés **21** et **22**, issus du couplage entre le naphthamide **1** et le *p*-iodobenzène portant respectivement les substituants attracteurs -F et -CF₃, ont pu être obtenus avec un rendement de 63% et 62%. En revanche, le naphthamide arylé **23** portant un groupe -NO₂ sur la position *para* du cycle **C**, a été isolé avec un rendement plus faible (18%). Comme l'utilisation d'un brome à la place de l'iode ne permet pas d'effectuer ce couplage, la réaction a également pu être réalisée avec du *p*-bromoiodobenzène et le produit **24** correspondant a pu être isolé avec un rendement de 30%. La présence de brome sur le produit permet d'envisager des fonctionnalisations ultérieures.

Le *N*-tosyl-[2,2'-binaphthalene]-3-carboxamide (**25**) issu du couplage avec le 2-iodonaphthalène a pu être obtenu à 54% en suivant cette méthode, permettant l'obtention d'une structure possédant quatre cycles benzéniques condensés deux à deux. Par contre, obtenir le produit **26** dérivé du thiophène s'est révélé difficile : il n'a pu être isolé qu'à 15%. La faible réactivité de ce substrat vis-à-vis des réactions de couplage a cependant déjà été mise en évidence¹⁶⁴.

La sélectivité est encore une fois totale : le produit diarylé n'a jamais pu être observé, même en augmentant la quantité de dérivé iodé ou de catalyseur pendant un temps de réaction prolongé.

Plusieurs autres substrats ont été testés, mais se sont dégradés dans le milieu réactionnel (pyrazol), ou se sont relevés non compatibles avec nos conditions réactionnelles. Par conséquent, les produits arylés correspondants non pas pu être isolés. Ces substrats non compatibles sont représentés dans la Figure 22.

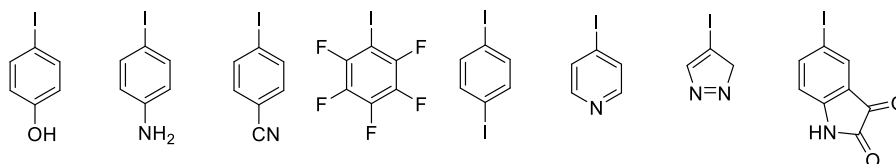


FIGURE 22 - SUBSTRATS NON REACTIFS VIS A VIS DE LA C-H ARYLATION DES NAPHTHAMIDES

b) Avec le groupe directeur en position 1 du naphthalène

La même méthodologie a ensuite été appliquée au *N*-tosyl-1-naphthamide (**2**). On observe dans ce cas une activation de la liaison C₂-H menant aux huit naphthamides arylés représentés dans la Figure 23. Pour cette activation 1→2, le rendement varie entre 39% et 85% avec une sélectivité complète. Les

¹⁶⁴ A. Vasseur, J. Muzart, J. Le Bras, *Chem. - Eur. J.* **2011**, *17*, 12556.



différents produits attendus ont pu être isolés avec des rendements similaires à ceux obtenus lors de la C–H arylation du *N*-tosyl-2-naphthamide (**1**).

Le produit **27** pour lequel le cycle **C** ne porte pas de substituant a pu être isolé avec un rendement un peu plus élevé (82%). Lorsqu'un substituant méthyle est présent en position *para* ou *mé*ta, les produits correspondants **28** et **29** ont pu être isolés avec un rendement de 79% et 81%, respectivement. Quant à un substituant méthoxy, seulement 39% du naphthamide arylé attendu **30** ont pu être isolés dans le cas où -OMe est placé sur la position *para* du cycle **C**, mais 85% du produit **31** pour la position *mé*ta.

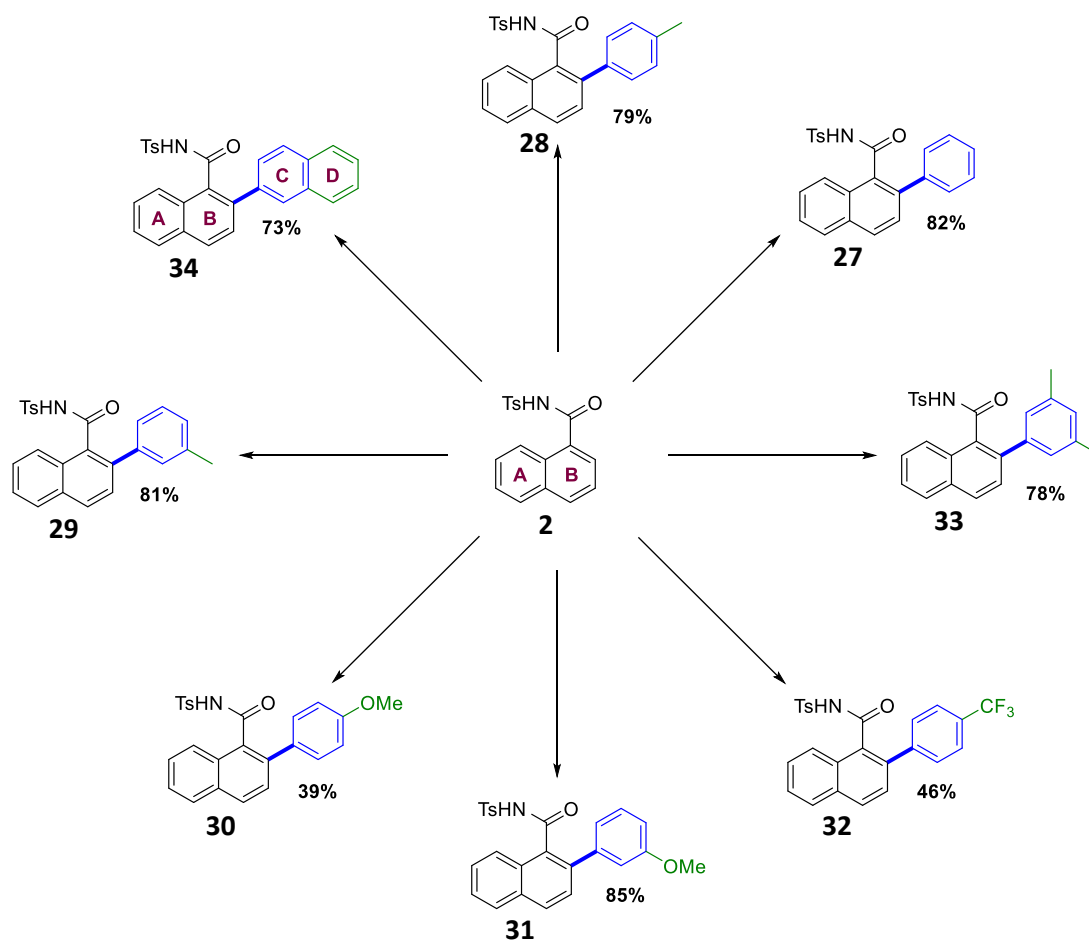


FIGURE 23 - C–H ARYLATION 1 → 2 DU NAPHTHALENE

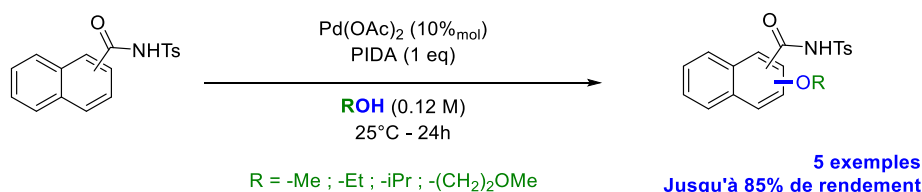
Un seul produit a été synthétisé pour un cycle **C** portant un substituant électroattracteur : le composé **32**, possédant un groupe -CF₃ sur la position *para* et obtenu à 46%. Les composés pour lesquels le cycle **C** porte plusieurs substituants (**33** pour deux méthyles sur les positions *mé*ta et **34** lorsque le cycle **C** est condensé sur un cycle **D**) ont pu être obtenus avec 78% et 73% de rendement, respectivement.

IV. Conclusion

Lors de ces premières études, nous avons pu étudier la réactivité singulière du naphthalene vis-à-vis des réactions de C–H activation : différentes positions du naphthalene ont pu être activées en modulant le système catalytique, mais surtout la nature et la position du groupe directeur.

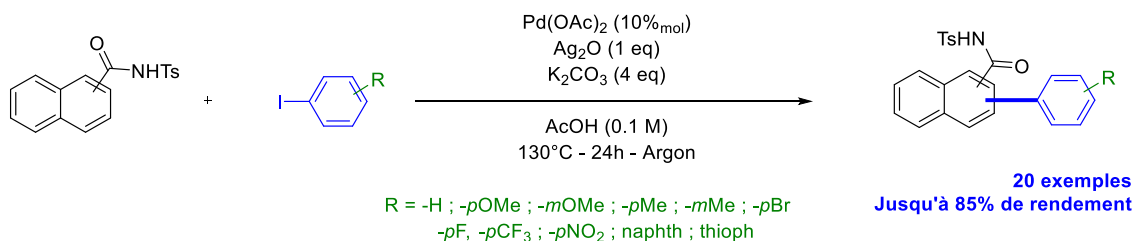
Deux mécanismes différents sont compétitifs : un mécanisme classique de C–H activation, et une fonctionnalisation directe, induite par la plus faible aromaticité du naphthalene par rapport au benzène. Cette aromaticité moindre est la principale cause de la différence de réactivité entre ces deux structures.

Deux réactions de C–H activation dédiées au naphthalene ont été décrites lors de cette partie. La première réaction, une alkoxylation, a permis l'obtention de cinq dérivés alkoxylés du naphthalene avec des rendements allant jusqu'à 85% (Schéma 53). Ce projet préliminaire a également permis d'étudier plus en détails la réactivité singulière du naphthalene, en particulier la difficulté d'effectuer une activation 2→1 dans des conditions de C–H activation.



SCHEMA 53 - RESUME DE L'ALKOXYLATION DU NAPHTHALENE

Le projet suivant portait sur l'arylation sélective de cette structure aromatique bicyclique. Au total, vingt naphthamides arylés ont pu être isolés avec un rendement maximal de 85%. La réaction tolère de nombreux substituants, électrodonneurs comme électroattracteurs, sans différence notable de rendement. Elle n'est malheureusement pas compatible avec l'utilisation de dérivé iodé substitué en position *ortho*, probablement à cause de la gêne stérique entre ce substituant et les hydrogènes du naphthalene.



SCHEMA 54 - RESUME DE L'ARYLATION DU NAPHTHALENE

Ces structures arylées ont pu être utilisées dans le projet suivant pour construire diverses architectures aromatiques polycycliques étendues, basées sur le motif naphthalene.

Chapitre 3

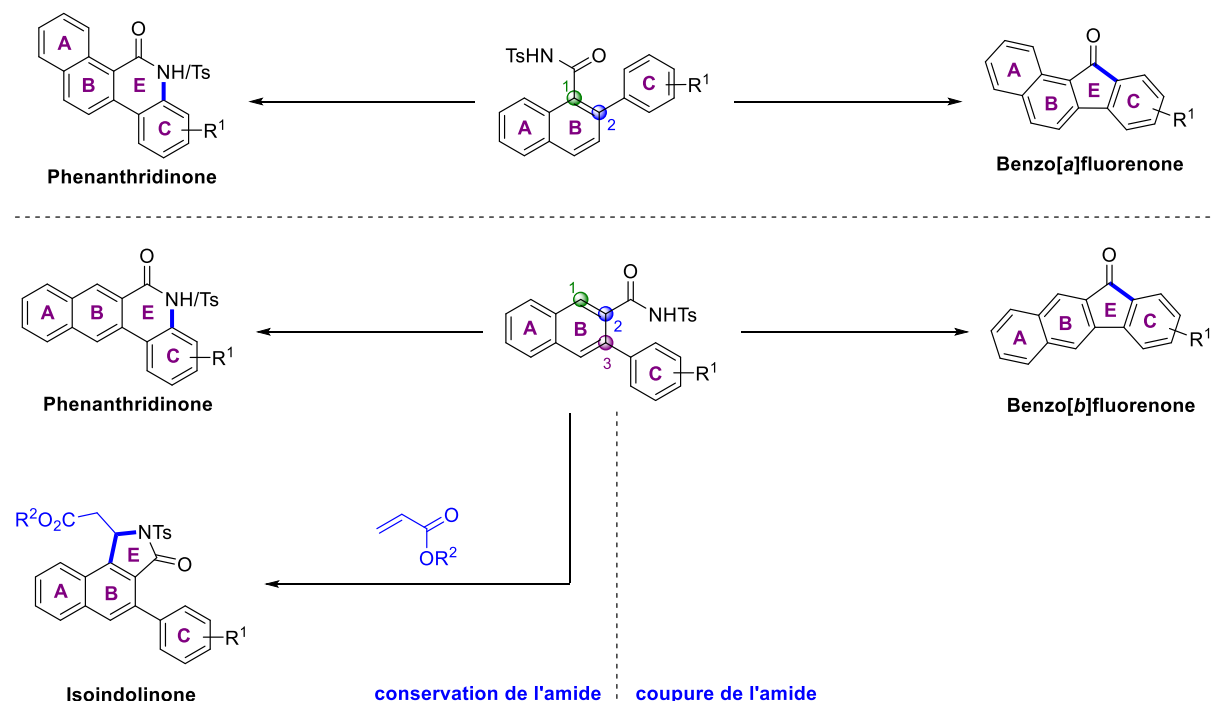
Vers des architectures étendues



Chapitre 3 : Vers des architectures étendues

A partir des naphthalenes arylés synthétisés lors du chapitre précédent, la suite de notre projet a été de produire de nouvelles architectures polycycliques et fonctionnelles.

Le cycle additionnel pouvait se construire de plusieurs façons. Trois options ont été retenues pour ce projet : la première option était de conserver l'atome d'azote du groupe directeur et créer une liaison C–N sur le cycle aromatique **C**, formant ainsi un cycle **E** à six chaînons et menant ainsi à des phenanthridinones étendues. En partant du naphthalene possédant le groupe directeur en position 2 et arylé en position 3, la réaction d'un acrylate sur le groupe directeur peut également conduire à formation d'un cycle **E** à cinq chaînons, condensé sur la liaison C₁–C₂ du naphthalene, permettant ainsi de synthétiser des isoindolinones. La dernière option était de couper l'amide en créant un cycle à cinq chaînons sur la structure bi-phénylique obtenue précédemment, ce qui, compte tenu de la régiosélectivité de la réaction d'arylation, permettrait alors de former des benzo[*a*]- et des benzo[*b*]fluorenones (Schéma 55). Ce chapitre se consacre donc à l'étude et la synthèse de réaction menant à des structure complexes dérivées de fluorenones, de phenanthridinones et d'isoindolinones.



SCHEMA 55 - FORMATION DE CYCLE ENVISAGEES

En fonction de la nature et de la position des substituants sur le cycle **C**, les cyclisations vers des fluorenones ou des phenanthridinones peuvent conduire à deux régioisomères différents. Dans la suite de ce document, lorsque les substituants R¹ et R² du cycle **C** (Figure 24) sont différents, on parlera alors d'un modèle de substitution « non symétrique ». Ce sont ces structures qui peuvent potentiellement donner lieu à un mélange de régioisomères.

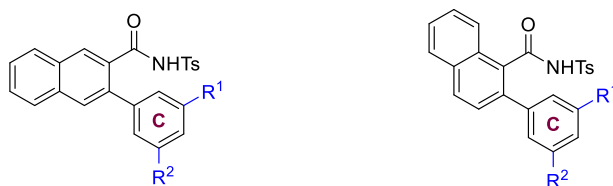


FIGURE 24 - NAPHTHAMIDES ARYLES SUBSTITUES DE FAÇON NON SYMETRIQUE

I. Introduction

L'objectif de cette section est de donner au lecteur une vue d'ensemble non exhaustive des applications et méthodes de synthèse des différentes architectures ciblées (fluorenones, phenanthridinones et isoindolinones). Dans cette introduction, une attention particulière sera donnée au motif fluorenone.

1. Le motif fluorenone : synthèse & applications

a) Présentation du motif

Les fluorenones sont une famille de polycycles aromatiques condensés composés d'un enchainement d'au minimum trois cycles : deux cycles benzéniques condensés à une cyclopentanone (Figure 25).

La fluorenone 9H-fluoren-9-one étant le plus simple des membres de la famille des fluorenones, elle sera nommée « fluorenone » dans la suite de ce document (Figure 25).

La première occurrence de la fluorenone dans la littérature date de 1873¹⁶⁵. Cette dernière est réduite par R. Fittig lors d'un processus de distillation pour donner ce qui sera plus tard décrit comme le fluorene (Figure 26). L'analogie de squelette entre la fluorenone et le fluorene permet de considérer ce dernier soit comme un précurseur des fluorenones, soit comme un produit qui en serait issu.

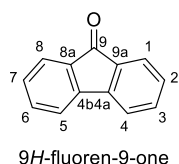


FIGURE 25 - LA FLUORENONE ET SA NOMENCLATURE

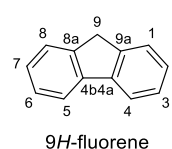


FIGURE 26 - LE FLUORENE ET SA NOMENCLATURE

Lorsqu'une fluorenone est condensée sur un ou plusieurs autres cycles aromatiques, on parle alors de fluorenone étendue. C'est le cas des exemples suivants, où un cycle benzénique, un cycle pyridinique et deux noyaux benzéniques participent à l'extension du système π conjugué (Figure 27).

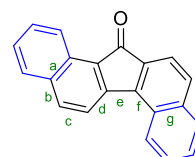
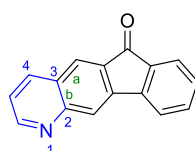
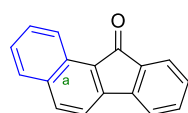


FIGURE 27 - EXEMPLES DE FLUORENONES ETENDUES

Dans la suite de ce chapitre, les différents cycles condensés seront nommés selon la nomenclature de la Figure 28.

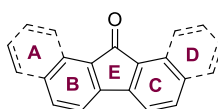


FIGURE 28 - NOMENCLATURE DES CYCLES

¹⁶⁵ R. Fittig, *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1873**, 6, 187.



b) Les domaines d'applications des fluorenones et de ses dérivés

Depuis le début du siècle dernier, la communauté scientifique s'est intéressée à ce motif et à ses propriétés biologiques, optiques et électroniques. Les fluorenones sont en effet largement présentes dans des composés naturels, et la diversité fonctionnelle atteignable de ces structures leur ont permis de se faire remarquer dans la famille des composés d'intérêts thérapeutiques. Les fluorenones sont également caractérisées par des propriétés photophysiques et électroniques importantes vis-à-vis des défis énergétiques de demain.

Des dérivés naturels des fluorenones ont ainsi pu être isolés, comme par exemple la dendroflorine (Figure 29), présente dans la *Dendrobium Densiflorum*, une orchidée utilisée en médecine traditionnelle chinoise pour ses propriétés anti pyrétiques¹⁶⁶. Isoler cette molécule a, par ailleurs, permis de corriger sa structure qui était alors erronée : une analyse spectroscopique complète a permis de confirmer la position des substituants sur le motif fluorenone. D'autres molécules issues d'une fluorenone, extrait de l'orchidée bambou *Arundina Gramnifolia*, ont également montré une activité vis-à-vis du VIH-1¹⁶⁷.

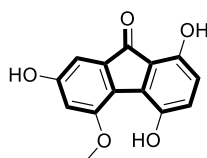


FIGURE 29 - DENDROFLORINE ISSUE DE DENDROBIUM DENSIFLORUM

Certains dérivés de la fluorenone possèdent également des propriétés biologiques et médicinales, comme par exemple les fluostatins. Les premiers membres de cette famille (les fluostatins A et B - Figure 30) sont décrites pour la première fois en 1998, et présentent une activité antibiotique notable¹⁶⁸.

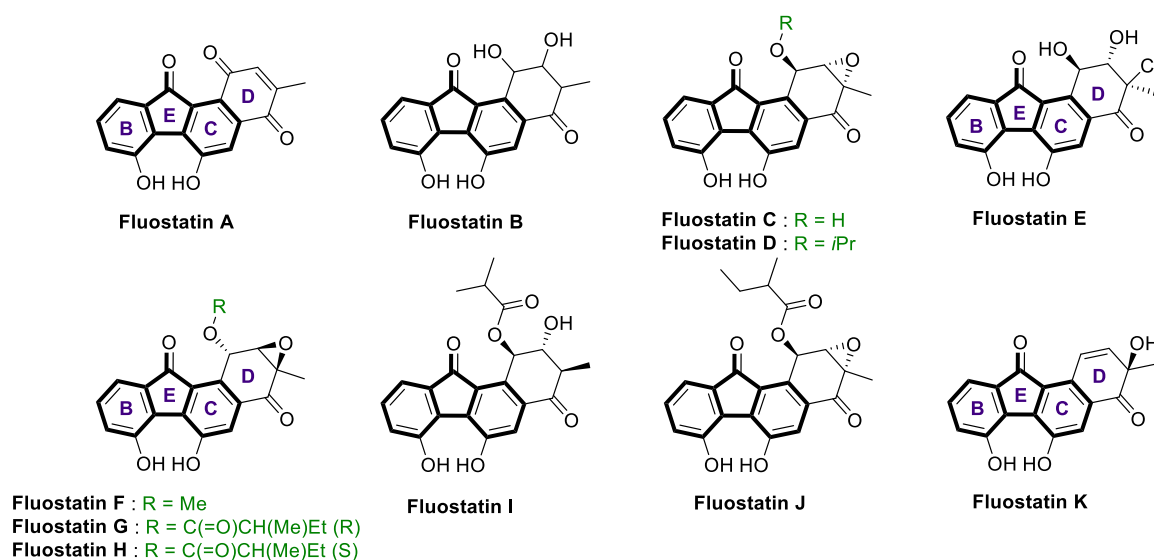


FIGURE 30 - FLUOSTATINS

¹⁶⁶ C. Fan, W. Wang, Y. Wang, G. Qin, W. Zhao, *Phytochemistry* **2001**, 57, 1255.

¹⁶⁷ Q.-F. Hu, B. Zhou, J.-M. Huang, X.-M. Gao, L.-D. Shu, G.-Y. Yang, C.-T. Che, *J. Nat. Prod.* **2013**, 76, 292.

¹⁶⁸ T. Akiyama, S. Harada, F. Kojima, Y. Takahashi, C. Imada, Y. Okami, Y. Muraoka, T. Aoyagi, T. Takeuchi, *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1998**, 51, 553.

Cette famille de molécule s'est ensuite agrandie avec trois nouveaux membres en 2006 (fluostatins C, D, E)¹⁶⁹, en incluant un époxyde dans leur structure (pour les fluostatins C et D) ou un diol (pour la fluostatin E). Plusieurs synthèses totales des fluostatins C et E ont d'ailleurs été décrites, comme celle de Danishefsky¹⁷⁰, mettant en jeu une réaction de Diels-Alder permettant la formation du cycle **C** de la fluorenone.

En 2010, les fluostatins F, G et H sont découvertes et montrent une activité anti bactérienne modérée là où la fluostatin C n'en montre aucune¹⁷¹, et finalement, en 2012, trois derniers dérivés sont décrits (fluostatins I, J et K), isolés à partir de sédiments du sud de la mer de Chine, et montrent une bonne activité antibactérienne vis-à-vis de *Staphylococcus Aureus*¹⁷². Des fluorenones substituées sur les positions 2 et 6 ont également montré une activité exceptionnelle contre une souche résistante à la méticilline de ce staphylocoque¹⁷³.

Les dérivés de kinamycins (Figure 31) présentent également un squelette fluorene ou d'une fluorenone sous forme quinonique. Elles sont majoritairement obtenues d'une bactérie, *Streptomyces Murayamaensis*. Certaines kinamycins ont l'avantage, par rapport aux fluostatins, de présenter une activité antibactérienne couplée à une activité antitumorale¹⁷⁴.

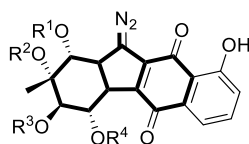


FIGURE 31 - STRUCTURE DES KINAMYCINS

Les kinafluorenones (Figure 32), font partie des kinamycins dérivées de la fluorenone et sont isolées pour la première fois en 1993 par Steven J. Gould¹⁷⁵. Cependant ces composés ne présentent pas d'activité antibactérienne comparable aux kinamycins. Le même auteur a également permis l'identification et la révision de la structure d'une prekinamycin (Figure 33)¹⁷⁶ alors erronée, en l'attribuant finalement à celle d'une benzo[b]fluorenone.

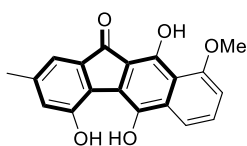


FIGURE 32 - KINAFLUORENONE

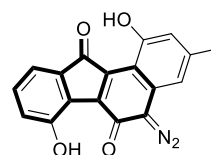


FIGURE 33 - STRUCTURE CORRIGEE DE LA PREKINAMYCIN

Les fluorenones sont également à la base de composés dit « NMR silent », complètement invisibles en RMN ¹H et ¹³C. Les composés les plus connus de cette famille sont probablement les stealthins

¹⁶⁹ K. Schneider, G. Nicholson, M. Ströbele, S. Baur, J. Niehaus, H.-P. Fiedler, R. D. Süssmuth, *J. Antibiot. (Tokyo)*. **2006**, *59*, 105.

¹⁷⁰ M. Yu, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2783.

¹⁷¹ Z. Feng, J. H. Kim, S. F. Brady, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11902.

¹⁷² W. Zhang, Z. Liu, S. Li, Y. Lu, Y. Chen, H. Zhang, G. Zhang, Y. Zhu, G. Zhang, W. Zhang, et al., *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 1937.

¹⁷³ M. L. Greenlee, J. B. Laub, G. P. Rouen, F. DiNinno, M. L. Hammond, J. L. Huber, J. G. Sundelof, G. G. Hammond, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 3225.

¹⁷⁴ E. González-Cantalapiedra, Ó. de Frutos, C. Atienza, C. Mateo, A. M. Echavarren, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 1430.

¹⁷⁵ M. C. Cone, C. R. Melville, M. P. Gore, S. J. Gould, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1058.

¹⁷⁶ S. J. Gould, J. Chen, M. C. Cone, M. P. Gore, C. R. Melville, N. Tamayo, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5720.

(Figure 34), qui possèdent le squelette carboné des benzo[*b*]fluorenone, et la kinobscurinone (Figure 35).

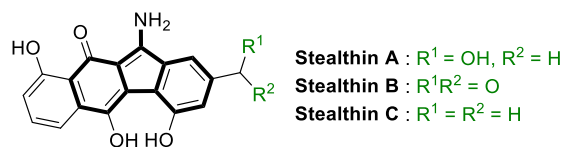


FIGURE 34 - STRUCTURE GENERALE DES STEALTHINS

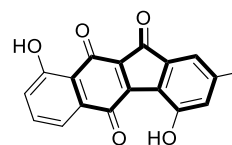


FIGURE 35 - KINOBSCURINONE

Les stealthins A et B sont des inhibiteurs de radicaux libre découvert en 1992 par l'équipe de Seto¹⁷⁷ lors de l'étude de nouveaux composés actifs contre la maladie de Parkinson et la sclérose. La stealthin C et la kinobscurinone sont, quant à elles, des intermédiaires de la synthèse biologique de la kinamycin D¹⁷⁸. Leur propriété « NMR silent », d'abord attribuée à une interconversion rapide entre différentes formes tautomères, et en fait liée à la présence d'une paire d'électron non appariée dans leur structure (Figure 36), mise en évidence par l'observation d'un signal lors d'une analyse RSE¹⁷⁹.

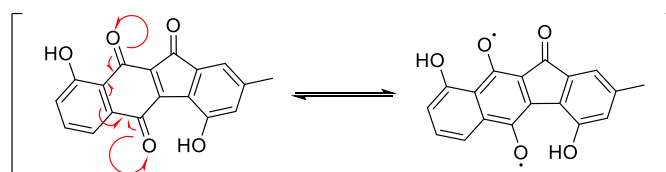


FIGURE 36 - MISE EN EVIDENCE DE LA PAIRE D'ÉLECTRONS NON APPAREILLÉE DANS LA STRUCTURE DE LA KINOBSCURINONE

Certaines fluorenones sont également décrites comme inhibiteurs de la télomérase humaine, et donc comme des anticancéreux de par leurs interactions privilégiées avec l'ADN¹⁸⁰.

Ces interactions ont d'ailleurs été utilisées pour fabriquer des sondes fluorescentes à deux photons destinées à faciliter le séquençage et l'analyse de réaction redox au sein de l'ADN¹⁸¹, et plus récemment pour marquer des lysosomes et des mitochondries dans des cellules vivantes. Ce marquage permet de repérer des cellules cancéreuses, ou de suivre des processus biologiques¹⁸². Ces composés (Figure 37) se sont montrés supérieurs aux marqueurs usuels tant au niveau de la photostabilité que de la cytotoxicité.

¹⁷⁷ K. Shin-ya, K. Furihata, Y. Teshima, Y. Hayakawa, H. Seto, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7025.

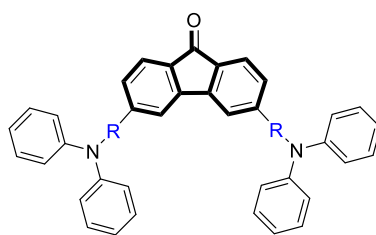
¹⁷⁸ S. J. Gould, C. R. Melville, M. C. Cone, J. Chen, J. R. Carney, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 320.

¹⁷⁹ S. J. Gould, C. R. Melville, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1473.

¹⁸⁰ P. J. Perry, M. A. Read, R. T. Davies, S. M. Gowan, A. P. Reszka, A. A. Wood, L. R. Kelland, S. Neidle, *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2679.

¹⁸¹ M. T. Tierney, M. W. Grinstaff, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5355.

¹⁸² A. L. Capodilupo, V. Vergaro, E. Fabiano, M. De Giorgi, F. Baldassarre, A. Cardone, A. Maggiore, V. Maiorano, D. Sanvitto, G. Gigli, et al., *J. Mater. Chem. B* **2015**, 3, 3315.



TK-Lyso : R = -/
 TK-Mito 1 : R = -(1,4-Ph)-
 TK-Mito 2 : R = -C≡C-(1,4-Ph)-

FIGURE 37 - EXEMPLES DE MARQUEURS BASES SUR LA FLUORENONE

Les fluorenones et leurs dérivés trouvent également leur place dans d'autres domaines que la biologie, elles sont notamment décrites comme étant la base de composés présentant un caractère redox totalement réversible, et un gap HOMO/LUMO remarquablement faible (1.83 eV) parmi les monomères organiques¹⁸³. Au sein de ces architectures, la fluorenone joue le rôle d'accepteur d'électrons, et donne à la structure des propriétés de transfert de charge exceptionnelles. Ces propriétés en font des composés de choix pour la conception de semi-conducteurs organiques. L'équipe de Marks a décrit la synthèse de « *building block* » basés sur la fluorenone, destinés à créer des polymères semi-conducteurs solubles (Figure 38)¹⁸⁴.

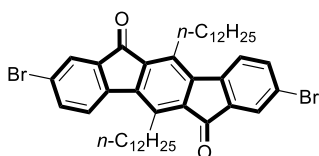


FIGURE 38 - MONOMERE DE MARKS DESTINE A LA SYNTHESE DE SEMI-CONDUCTEURS

Très récemment, les fluorenones ont également été décrites comme bases pour des organo-gélifiants de faible masse moléculaires (LMOG)¹⁸⁵ auto-assemblés, pour leur facilité d'accès et leurs propriétés de luminescence. Ces fluorenones ont été arylées en position 2 et 7 (Figure 39) pour ajuster leur gap HOMO/LUMO, et ainsi permettre leur utilisation comme détecteurs de traces de vapeurs d'aniline, mettant en évidence l'importance de la modulation de la taille du système aromatique sur l'ajustement des propriétés optiques et électroniques des fluorenones. De la même manière, des fluorenones possédant un système aromatique étendu par des thiophènes en position 2 et 7 ont quant à elles été utilisées pour créer des cellules photovoltaïques¹⁸⁶.

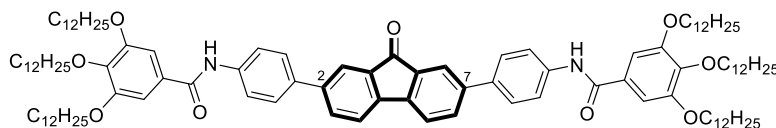


FIGURE 39 - LMOG POUR LA DETECTION DE VAPEURS D'ANILINE

¹⁸³ D. F. Perepichka, M. R. Bryce, A. S. Batsanov, E. J. L. McInnes, J. P. Zhao, R. D. Farley, *Chem. - Eur. J.* **2002**, *8*, 4656.

¹⁸⁴ H. Usta, A. Facchetti, T. J. Marks, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1385.

¹⁸⁵ H. Su, R. Liu, M. Shu, M. Tang, J. Wang, H. Zhu, *Dye. Pigment.* **2019**, *162*, 52.

¹⁸⁶ T.-T. Do, J. Subbiah, S. Manzhos, D. J. Jones, J. M. Bell, P. Sonar, *Org. Electron.* **2018**, *62*, 12.

En plaçant une fluorenone au coeur d'un macrocycle (Figure 40), l'équipe de Levine a pu concevoir une sonde permettant la détection des PAHs et des ions fluorures par des techniques d'analyses optiques (UV-visible et spectroscopie de fluorescence)¹⁸⁷. Dans le cas de ce macrocycle, la fluorenone est déficitaire en électrons, ce qui lui permet d'interagir avec des composés riches en électrons (ici des polycycles aromatiques) ou des anions pour établir un complexe de transfert de charge.

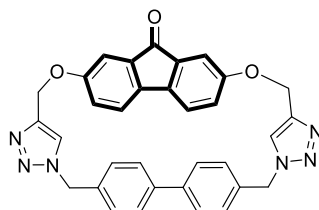


FIGURE 40 - MACROCYCLE DE LEVINE

¹⁸⁷ I.-S. Tamgho, S. Chaudhuri, M. Verderame, D. J. DiScenza, M. Levine, *RSC Adv.* **2017**, 7, 28489.

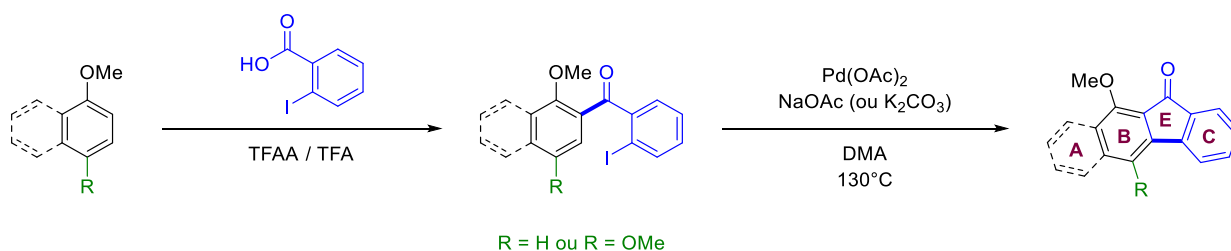
2. Synthèse de fluorenones

Les nombreuses applications de ces structures ont suscité l'intérêt de la communauté scientifique. Plusieurs méthodes d'accès menant à des composés possédant une taille, un agencement spatial, ou des substituants différents ont donc été mises au point. Elles se divisent majoritairement en trois catégories : les cycloadditions, les cyclisations métallo-catalysées et les cyclisations organo-catalysées. D'autres méthodes de synthèse moins usuelles telles que des oxydations ou des contractions de cycles ont également été décrites. Cette section est articulée autour des méthodes d'obtention des fluorenones, en fonction du cycle (**B**, **C** ou **E**) à construire et du nombre de substrats nécessaires à leur élaboration. Les voies d'accès aux fluorenones ne nécessitant pas la construction de l'un de ses cycles sont présentées à la fin de la partie.

a) Construction du cycle E

La voie de synthèse vers les fluorenones passant par la construction du cycle à cinq chaînons **E** est la méthode la plus utilisée pour atteindre les membres de cette famille. La construction peut se faire aussi bien de façon intra-, ou intermoléculaire, et se déroule le plus souvent selon un mécanisme métallo- ou acido-catalysé. Ce sont les méthodes intermoléculaires métallo-catalysée qui seront présentées les premières dans cette sous partie.

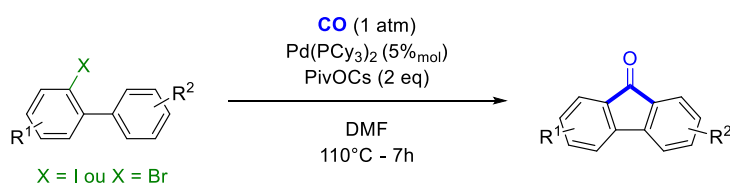
En 2000, l'équipe de Jones publie une voie de synthèse menant aux kinafluorenones où la construction du motif benzo[*b*]fluorenone s'effectue par un couplage pallado-catalysé¹⁸⁸. La première étape de la stratégie de synthèse est ici une réaction d'acylation de type Friedel-Crafts permettant, la formation d'une diaryl cétone dissymétrique à partir d'un acide carboxylique. La construction du cycle **E** est finalisée en présence d'un complexe de palladium^(II) par C-H arylation intramolécule (Schéma 56).



SCHEMA 56 - STRATEGIE D'ANNULATION DE JONES POUR LA CONSTRUCTION DU SQUELETTE DE LA KINAFLUORENONE

Cette réaction est également compatible avec une activation par micro-ondes : une irradiation μW permet de réduire grandement le temps de réaction nécessaire, au prix d'une perte négligeable de rendement.

La même année, l'équipe de Larock met au point une cyclocarbonylation pallado-catalysée (Schéma 57) permettant d'obtenir directement des fluorenones à partir de motifs bi-phényliques *o*-halogénés¹⁸⁹.



SCHEMA 57 - CYCLOCARBONYLATION PALLADO-CATALYSEE DE LAROCK

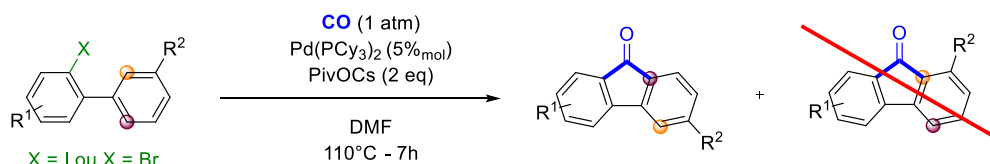
¹⁸⁸ G. Qabaja, G. B. Jones, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7187; G. Qabaja, G. B. Jones, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5317.

¹⁸⁹ M. A. Campo, R. C. Larock, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3675.



Cette réaction présente l'avantage d'être compatible avec la présence des substituants divers et de moduler les densités électroniques sur les cycles **B** et **D** avec de très bons rendements (67% - 100%). La cyclocarbonylation s'effectue avec un rendement quantitatif sur le bi-phényle non substitué, indifféremment de la nature de l'halogène (I ou Br).

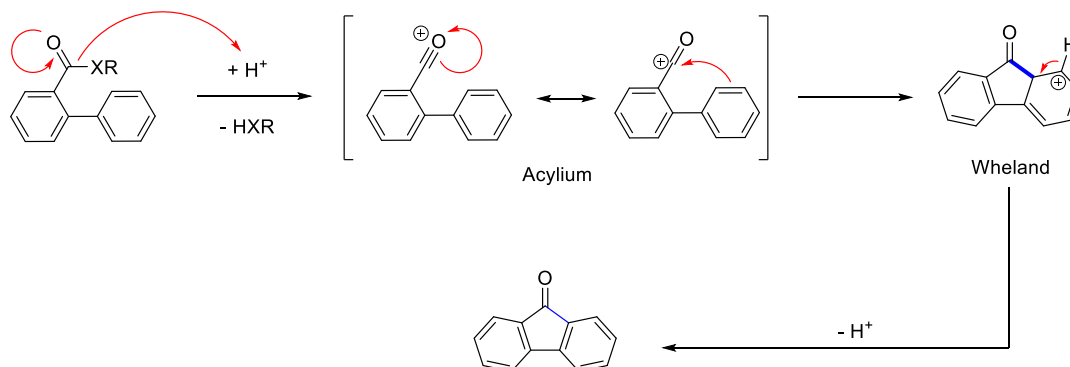
Lorsque le substituant R^2 est positionné en *mé*ta du second cycle aromatique, la réaction mène à un mélange de produits qui ne semble pas dépendre de l'influence électronique du substituant R^2 (90/10 avec $R^2 = -Me$ ou $R^2 = -CHO$) ; la cyclisation s'effectue toujours de façon à ce que le substituant R^2 soit placé en position 3 de la fluorenone finale (Schéma 58).



SCHEMA 58 - REGIOSELECTIVITE DE LA REACTION DE LAROCK

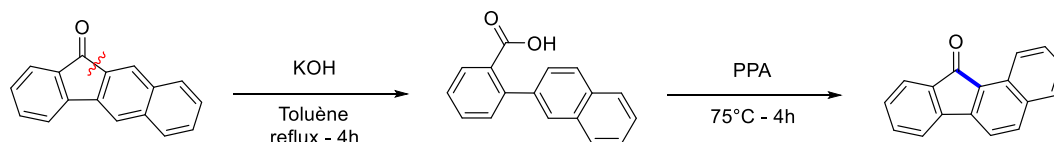
La réaction n'est pas seulement limitée à des structures bi-phényliques puisqu'elle fonctionne également avec le phénanthrène (98%), le naphthalène (96%) et des hétérocycles comme l'isoquinoline (95%) et le benzothiophène (67%).

Les cyclisations acido-catalysées vers des fluorenones se font généralement en présence d'un acide de Brønsted, usuellement depuis une structure bi-phénylique substituée en position *ortho* par un acide carboxylique ou l'un de ses dérivés. Dans ces exemples, le cycle **E** est construit par SEAr selon le mécanisme décrit en Schéma 59.



SCHEMA 59 - MECANISME GENERAL DE LA CYCLISATION ACIDO-CATALYSEE VERS UNE FLUORENONE

La première cyclisation acido-catalysée menant à une fluorenone est décrite en 1988 par Brown à partir d'un dérivé d'indanone (Schéma 60)¹⁹⁰.



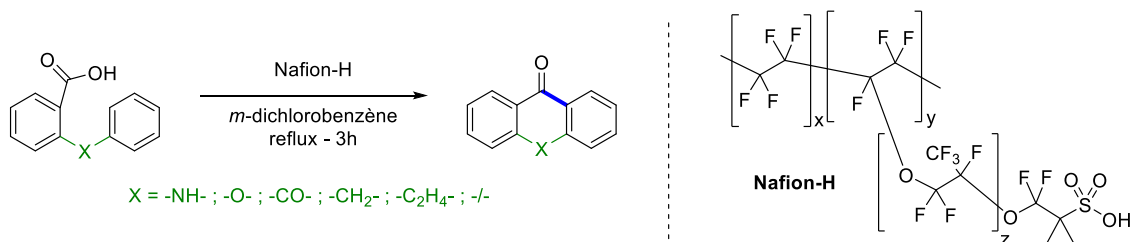
SCHEMA 60 - ISOMERISATION DE BROWN

Il décrit alors un processus d'isomérisation de la benzo[*b*]fluorenone vers la benzo[*a*]fluorenone, en la faisant réagir avec de la potasse, provoquant l'ouverture de la cyclopentanone en acide carboxylique, qui évolue ensuite en présence de PPA vers son isomère avec un rendement global de 28%.

¹⁹⁰ A. Streitwieser, S. M. Brown, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 904.



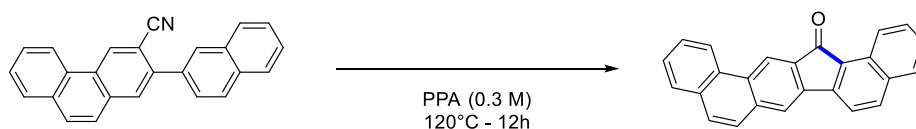
Prakash reprend cette méthodologie en remplaçant le PPA par du Nafion-H dans du *m*-dichlorobenzène. Il utilise ces conditions pour synthétiser des cétones cycliques de cinq à sept chaînons avec de très bons rendements (82% à 95%) (Schéma 61)¹⁹¹.



SCHEMA 61 - CYCLISATION DE PRAKASH

Par la suite, Velasco remplace l'acide carboxylique par un groupe nitrile sur des structures bi-phényliques polysubstituées, montrant ainsi que cette réaction peut potentiellement s'appliquer à tous les dérivés des acides carboxyliques¹⁹². Il utilise dans ce cas de l'acide phosphorique non polymérisé et la réaction décrite est compatible avec différents groupes alkyls (Me et *i*Pr), des halogènes (Cl et Br), des groupes donneurs (OMe). Cependant, elle conduit au produit désiré avec des rendements moyens (12% à 68%). Plus tard, en utilisant du PPA comme agent de cyclisation sur un nitrile, Kim synthétise des fluorenones étendues par trois cycles benzéniques, avec un enchainement 6;6;6;5;6;6 (Schéma 62)¹⁹³.

Hümmelgen, adapte ensuite la réaction sur un ester, catalysée avec du PPA, pour synthétiser des polymères de fluorenones ayant des applications dans le domaine de l'optoélectronique¹⁹⁴.



SCHEMA 62 – CYCLISATION DE KIM

La métallation directe permet aussi la construction du cycle E des fluorenones. On retiendra par exemple la méthodologie Snieckus. A partir de dérivés d'acide, il utilise ce procédé pour sa synthèse totale de la Dengibsin, une fluorenone naturelle présente dans l'orchidée indienne *Dendrobium Gibsonii* (Schéma 63)¹⁹⁵.

Les dernières étapes de sa synthèse sont une cyclisation au LDA, suivi d'une déprotection sélective de deux éthers isopropyliques. Ciske généralise ensuite cette méthode aux structures bi-phényliques polyméthoxylés en utilisant les mêmes conditions réactionnelles¹⁹⁶.

Des réactions intermoléculaires créant le cycle E à partir de deux motifs aromatiques ont également été décrites. Elles ont l'avantage de mener à une plus grande diversité moléculaire en créant deux nouvelles liaisons C–C à partir de substrats moins complexes.

¹⁹¹ G. A. Olah, T. Mathew, M. Farnia, G. K. S. Prakash, *Synlett* **1999**, 1999, 1067.

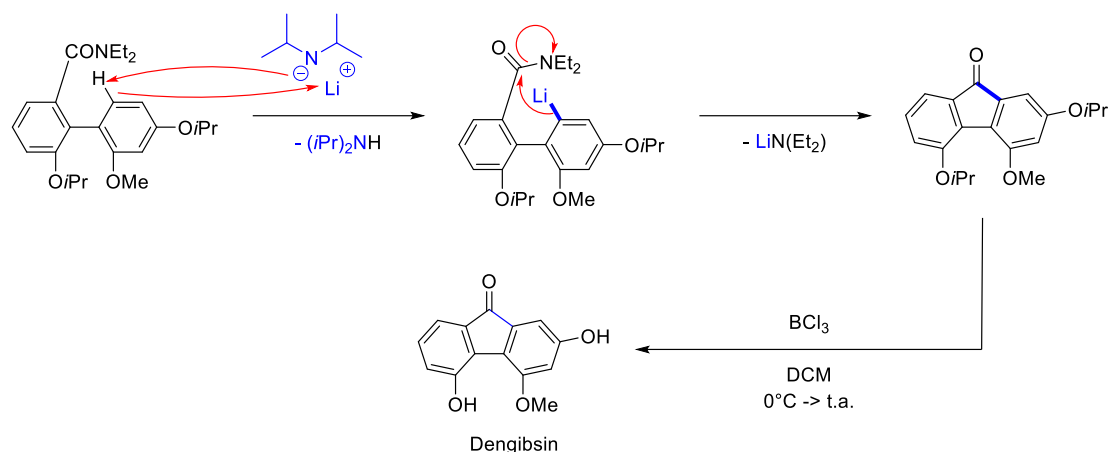
¹⁹² Z. Yu, D. Velasco, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3229.

¹⁹³ K.-H. Kim, S.-H. Kim, K.-Y. Lee, J.-N. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, 32, 1387.

¹⁹⁴ J. Gruber, R. W. C. Li, L. H. J. M. C. Aguiar, A. R. V. Benvenho, R. Lessmann, I. A. Hümmelgen, *J. Mater. Chem.* **2005**, 15, 517.

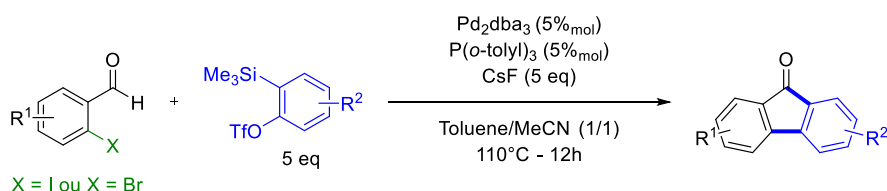
¹⁹⁵ W. Wang, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 424.

¹⁹⁶ F. L. Ciske, *Synthesis (Stuttg.)* **1998**, 1998, 1195.



SCHEMA 63 - SYNTHÈSE DE LA DENGIBSIN

Larock continue son travail de cyclisations metallo-catalysées (voir page 74) vers les fluorenones en publiant, en 2005¹⁹⁷, une nouvelle stratégie de synthèse reposant sur la réactivité entre un 2-halogénobenzaldéhyde et un précurseur d'aryne (Schéma 64).



SCHEMA 64 - SYNTHÈSE DE FLUORENONE PAR RÉACTION D'UN 2-HALOGENOBENZALDEHYDE AVEC UN ARYNE

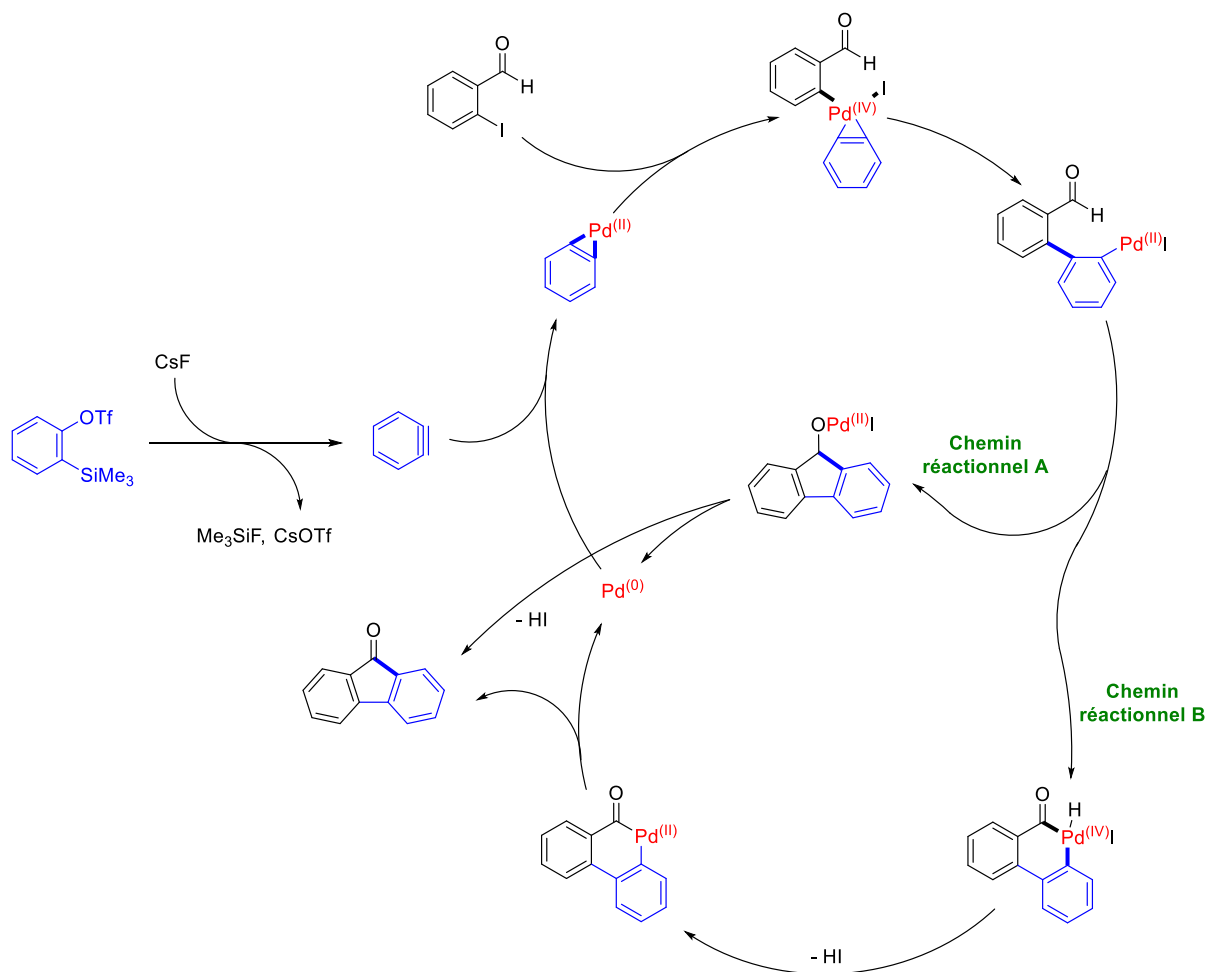
Le mécanisme proposé débute par la formation de l'aryne en présence de CsF. Ce composé peut ensuite intégrer le cycle catalytique puis, après deux additions oxydantes successives, mener au complexe de palladium^(IV). L'ouverture de ce complexe permet de compléter le cycle catalytique selon deux chemins réactionnels possibles : l'un passant par une addition sur la liaison C=O, l'autre par une insertion dans la liaison C–H du groupe carbonyle (Schéma 65).

L'insertion dans la liaison C–X fonctionne de manière équivalente avec un brome ou un iode – la réaction mène au produit désiré avec un rendement similaire – cependant le temps de réaction est allongé dans le cas où un brome est utilisé. Larock étend par la suite sa méthodologie aux fluorenones étendues et aux hétérocycles en conservant les mêmes conditions expérimentales¹⁹⁸.

¹⁹⁷ X. Zhang, R. C. Larock, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3973.

¹⁹⁸ J. P. Waldo, X. Zhang, F. Shi, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6679.





SCHEMA 65 - FORMATION DE LA FLUORENONE PAR REACTION D'UN ARYNE SUR UN 2-HALOGENOBENZALDEHYDE

En 2008, un processus en cascade menant aux fluorenones est décrit par l'équipe de Cheng¹⁹⁹. A l'aide d'une aldoxime, Cheng dirige une première C–H arylation pallado-catalysée en position *ortho*, puis cyclise directement son groupe directeur sur la structure bi-phénylique obtenue par une seconde C–H activation suivie d'une addition sur la double liaison C=N (Schéma 66). Une hydrolyse acide permet d'obtenir la fluorenone attendue avec un rendement variant entre 63% et 90%.

¹⁹⁹ V. S. Thirunavukkarasu, K. Parthasarathy, C.-H. Cheng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9462.



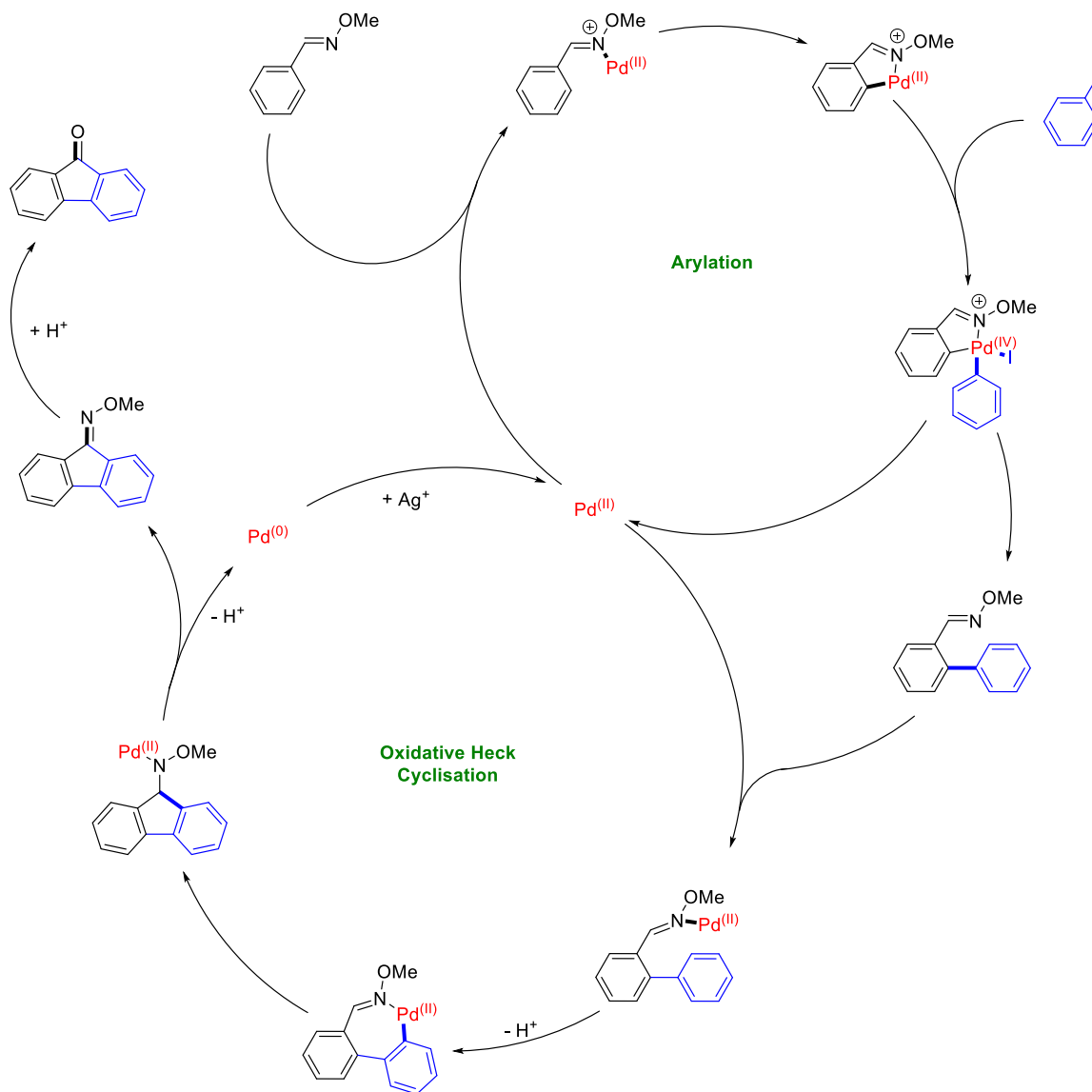
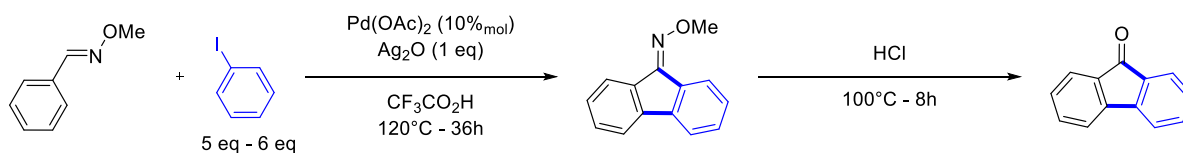


SCHÉMA 66 - PROCESSUS CASCADE DE CHENG POUR LA SYNTHÈSE DE FLUÉRONES

Lorsque plusieurs régioisomères peuvent être formés (lorsque l'aldoxime ou l'aromatique iodé sont substitués en position *mé*ta), la réaction mène exclusivement à un seul des régioisomères possibles : celui où le substituant est situé en position 3 de la fluorenone (Schéma 67).

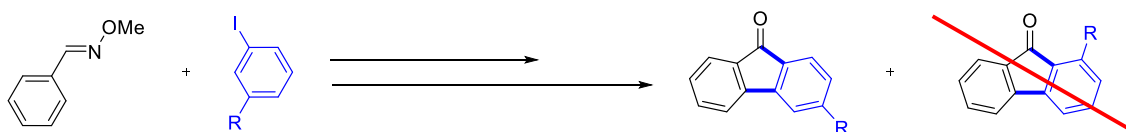
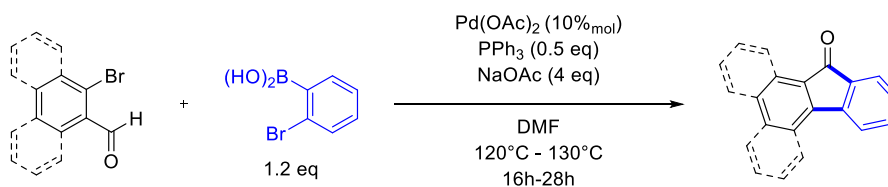


SCHÉMA 67 - REGIOSELECTIVITÉ DE LA RÉACTION DE CHENG

Selon Cheng, la régiosélectivité observée serait dû à un contrôle stérique de la réaction.

Une seconde réaction domino est décrite en 2010 par l'équipe de Ray, faisant cette fois-ci intervenir un couplage de Suzuki, suivi d'un couplage entre le cycle aromatique et l'aldéhyde, menant à la formation de la cyclopentanone centrale des fluorenes (Schéma 68)²⁰⁰.



SCHEMA 68 - REACTION DOMINO DE RAY

Contrairement au processus de Cheng, cette réaction requiert la présence d'un atome de brome supplémentaire pour obtenir le produit cyclisé, là où Cheng effectue une activation directe de la liaison C–H. Cette réaction est également décrite avec des rendements légèrement plus faibles pour des produits similaires (de 51% à 80%), et semble être plus difficile à mettre en œuvre lorsque la cible est une benzo[*a*]- ou une benzo[*c*]fluorenone (de 51% à 67%). La synthèse de benzo[*b*]fluorenones n'est pas décrite dans cette étude. Cette réaction a cependant l'avantage de fonctionner avec des aldéhydes, alors qu'une étape de synthèse supplémentaire est nécessaire pour former l'aldoxime, essentiel à l'utilisation des conditions expérimentales décrites par Cheng. La nécessité d'avoir un acide boronique en *ortho* d'un atome de brome limite cependant le nombre de substrats facilement accessibles.

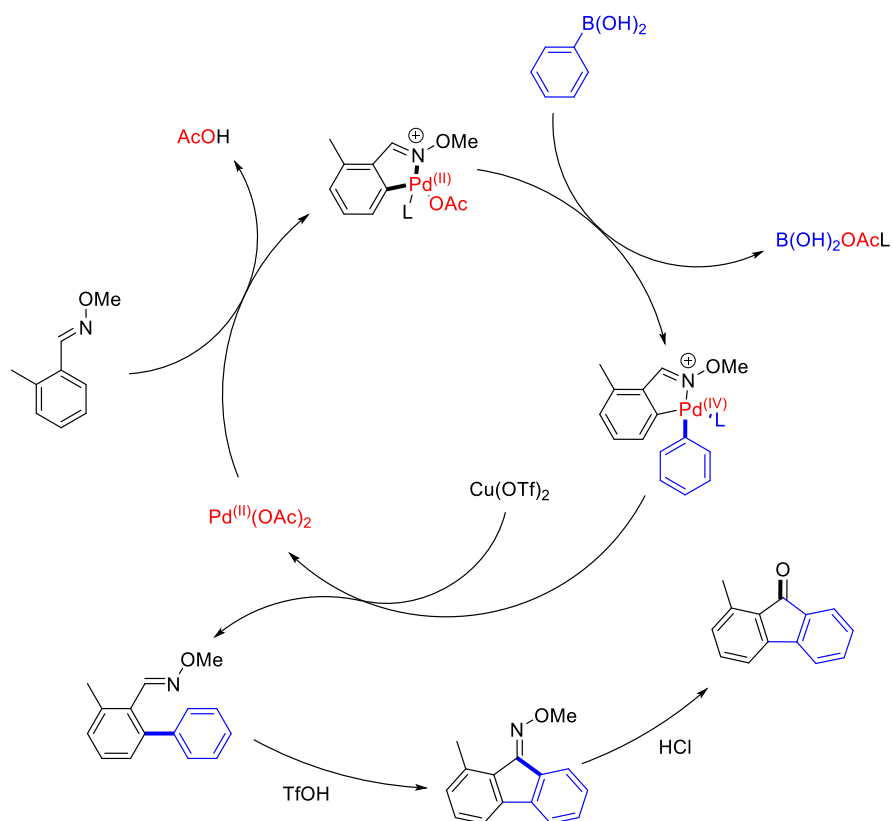
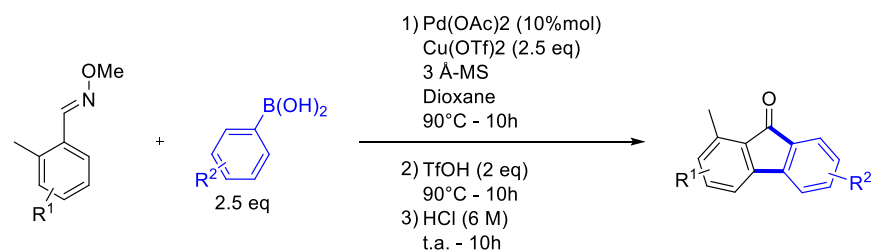
En 2010, Shi réutilise l'aldoxime de Cheng (voir page 78) et décrit un nouveau processus en cascade vers des fluorenes, effectuant successivement une arylation de type Suzuki, puis une cyclisation acido-catalysée²⁰¹.

Le mécanisme débute ici par une C–H activation suivi d'une arylation par d'un acide boronique, dirigée par l'aldoxime. La cyclisation menant à la fluorenone est ici catalysée par TfOH (Schéma 69). La régiosélectivité de la cyclisation lorsque l'acide boronique possède un substituant en position *mé*ta n'est pas étudiée en détail ici : un seul exemple est décrit (avec un groupe -OMe), et mène à ce qui semble être un mélange 50/50 entre les deux régioisomères possibles.

La cyclisation ne semble pas fonctionner avec des substituants électroattracteurs, et mène aux fluorenes attendus avec un rendement global médian : de 39% à 62%.

²⁰⁰ S. Paul, S. Samanta, J. K. Ray, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5604.

²⁰¹ C.-L. Sun, N. Liu, B.-J. Li, D.-G. Yu, Y. Wang, Z.-J. Shi, *Org. Lett.* **2010**, 12, 184.



SCHEMA 69 - CASCADE REACTIONNELLE DE SHI

En 2013, notre équipe utilise également TfOH pour cycliser des acides carboxyliques en fluénonnes et ainsi former des structures tridimensionnelles hélicoïdales²⁰². Dans ce cas, l'utilisation de PPA menait à la dégradation des précurseurs, c'est donc H₂SO₄, puis finalement TfOH²⁰³, qui a conduit à la cyclisation la plus sélective.

b) Construction des cycles E et C

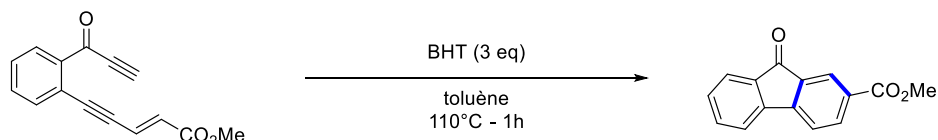
D'autres méthodologies, tels que les cycloadditions, permettent la construction simultanée de plusieurs cycles des fluénonnes. Ces réactions peuvent s'effectuer aussi bien de façon intramoléculaire, que de façon intermoléculaire, à partir de deux ou trois substrats.

²⁰² A. Souibgui, A. Gaucher, J. Marrot, F. Aloui, F. Mahuteau-Betzer, B. Ben Hassine, D. Prim, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 4515.

²⁰³ H. Boufroua, A. Souibgui, A. Gaucher, J. Marrot, G. Pieters, F. Aloui, B. Ben Hassine, G. Clavier, D. Prim, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 10844.

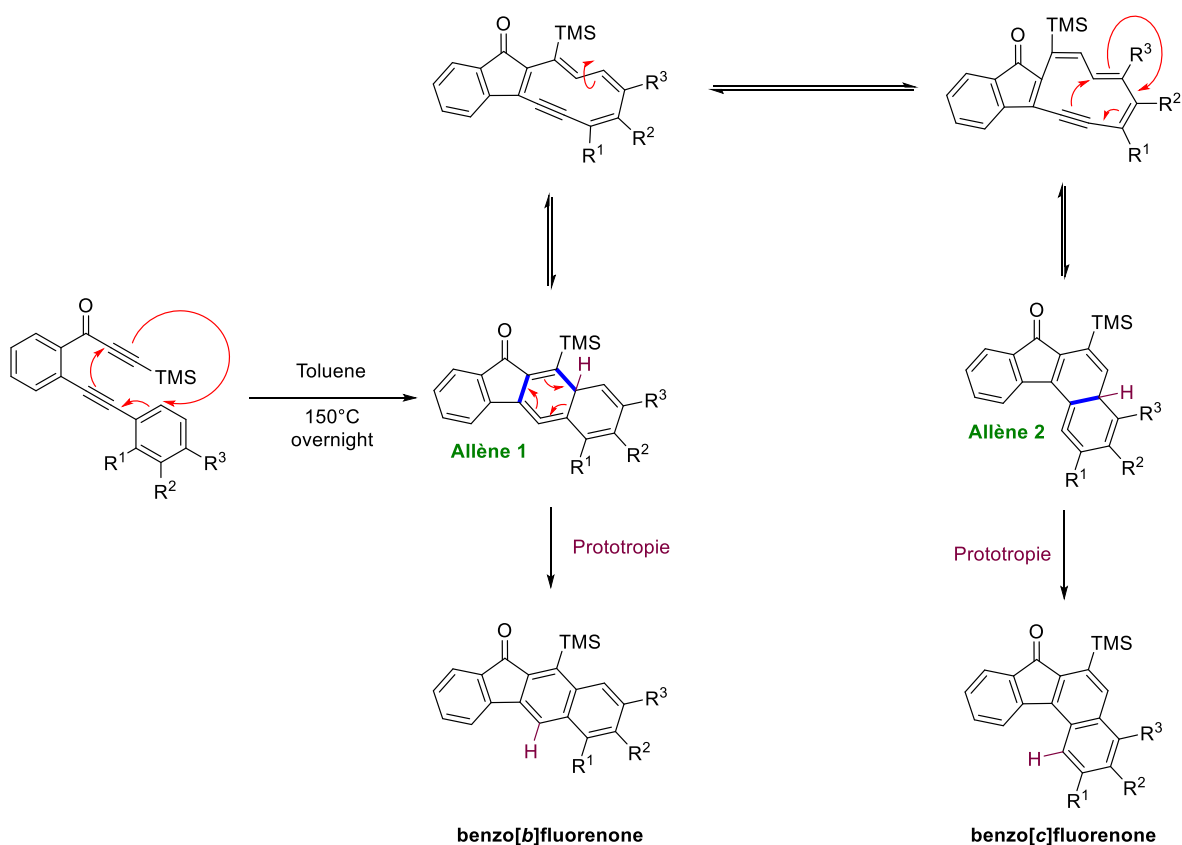
La réaction de Diels-Alder et ses variantes sont parfaitement adaptées à la synthèse de fluénones, et ont été utilisées pour décrire la formation de plusieurs cycles du squelette carboné de cette molécule, parfois même pour synthétiser des fluénones étendus.

C'est l'équipe de Danheiser qui, en 1994, décrit la première la synthèse de fluénones en utilisant une cycloaddition de type [4+2]²⁰⁴. Le substrat de la réaction est ici une enyne qui, en présence d'hydroxytoluène butylé (BHT) dans le toluène, conduit à la cyclopentanone et, de manière concertée, au dernier cycle benzénique de la fluénone avec un rendement de 55% (Schéma 70).



SCHEMA 70 - CONDITIONS EXPERIMENTALES DE DANHEISER

L'équipe de Saá décrit par la suite une méthode de synthèse menant à des benzo[*b*]- et des benzo[*c*]fluénonnes²⁰⁵. Sa stratégie de synthèse est également basée sur la réaction de cycloaddition en présence d'un motif comprenant deux alcynes. L'addition entre ces deux fonctions mène à la formation d'un allène qui, en se réarrangeant, conduit à un mélange de benzo[*b*]- et de benzo[*c*]fluénone (Schéma 71).



SCHEMA 71 - CYCLOADDITION DE SAA

²⁰⁴ R. L. Danheiser, A. E. Gould, R. F. de la Pradilla, A. L. Helgason, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5514.

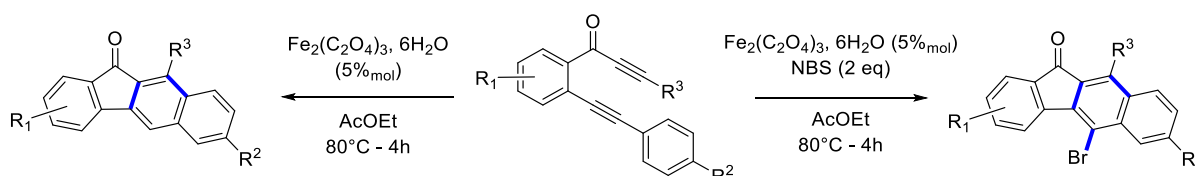
²⁰⁵ D. Rodríguez, M. F. Martínez-Esperón, A. Navarro-Vázquez, L. Castedo, D. Domínguez, C. Saá, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3842.

La proportion du mélange benzo[*b*]- / benzo[*c*]fluorenone est régit par la nature et l'effet électronique des substituants R¹, R² et R³. En ce qui concerne le substituant R³, un caractère électroattracteur favorise la déprotonation en position α du groupe TMS de l'allène 1, ce qui déplace l'équilibre vers la formation de la benzo[*b*]fluorenone. Dans le cas où R³ est électrodonneur, la prototropie est retardée, et l'isomérisation vers l'allène 2 est alors observée.

Saá montre qu'un substituant R¹ encombrant favorise la cyclisation vers la benzo[*c*]fluorenone, probablement dû à la gêne stérique *péri* qu'il induit. De même, la présence d'un substituant R² favorise également le réarrangement, quel que soit sa nature.

Cette réaction été utilisée par Echavarren en 2006 pour synthétiser le squelette carboné des kinamycins²⁰⁶, en inversant la position du groupe TMS et du phényle sur le substrat. Dans ce cas, la cyclisation thermique mène à un mélange de benzo[*a*]- et de benzo[*b*]fluorenone.

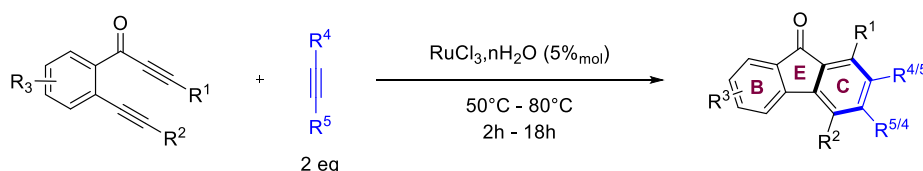
Très récemment, le groupe de Chen a encore amélioré la méthodologie de Saá en proposant des conditions réactionnelles permettant de s'affranchir du mélange entre les deux fluorenones étendues et de n'obtenir qu'un seul des deux isomères²⁰⁷. Pour ce faire, la réaction est catalysée par un complexe de fer. L'ajout d'une source de brome électrophile comme le NBS permet en outre l'insertion régiosélective d'un atome de brome sur la structure, ouvrant la voie aux réactions de couplage métallo-catalysées, et donc à une post fonctionnalisation (Schéma 72).



SCHEMA 72 - CYCLOBROMATION DE CHEN

Une autre voie de synthèse vers des dérivés de fluorenone est celle de Danishefsky qui, en 2008, synthétise la fluostatin C (voir page 69) à l'aide d'une réaction de Diels-Alder entre un vinyle indène comme diène et une quinone comme diénophile²⁰⁸. Dans ce cas cette cycloaddition permet de construire le dernier cycle benzénique de la fluorenone et son extension.

En s'inspirant de la réaction de Saá, Ratovelomanana-Vidal décrit une cycloaddition [2+2+2] bimoléculaire entre trois alcynes, menant à des dérivés de fluorenone tétra substitués²⁰⁹. Depuis le même substrat, en présence d'un alcyne supplémentaire, la cycloaddition intramoléculaire n'est plus observée, ce qui permet d'obtenir une fluorenone dont l'un des cycles benzéniques est totalement substitué (Schéma 73).



SCHEMA 73 - CYCLOADDITION [2+2+2] DE RATOVELOMANANA-VIDAL

²⁰⁶ E. González-Cantalapiedra, Ó. de Frutos, C. Atienza, C. Mateo, A. M. Echavarren, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006, 1430.

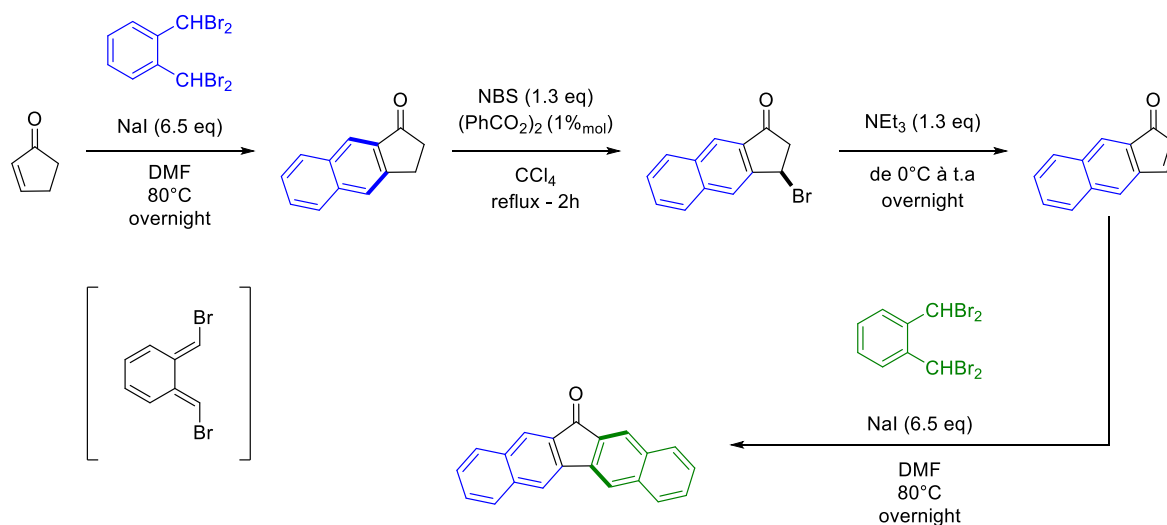
²⁰⁷ J. Tan, Z. Wang, J. Yuan, Y. Peng, Z. Chen, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 1295.

²⁰⁸ M. Yu, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2783.

²⁰⁹ F. Ye, M. Haddad, V. Michelet, V. Ratovelomanana-Vidal, *Org. Lett.* **2016**, 18, 5612.

Cette réaction présente plusieurs avantages dont le fait de pouvoir se dérouler sans solvant ni additif supplémentaire à une température inférieure à 100°C. Elle mène aux produits désirés avec une conversion complète et un rendement isolé compris entre 58% et 81%. Elle est également compatible avec la présence d'hétérocycles au niveau du cycle B (pyridine, furane, thiophène et benzothiofène). Cependant, la régiosélectivité de la cycloaddition n'est pas contrôlée, et la position finale des substituants R⁴ et R⁵ dépend de facteurs stérique et électronique.

Une stratégie alternative consiste à construire des fluorenes étendues à partir du noyau central. Dans cette méthodologie décrite par McLaughlin ²¹⁰, la cyclopentenone réagit avec le 1,2-bis(dibromométhyl) benzène pour construire le fragment naphthalène latéral. Cette stratégie peut être répétée pour aboutir à la fluorenone étendue avec un rendement global de 28% (Schéma 74).



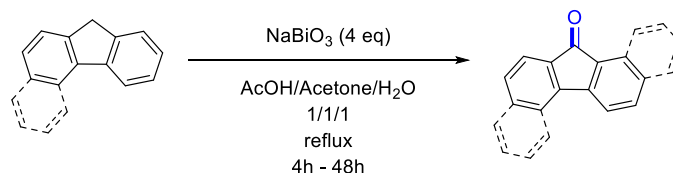
SCHEMA 74 - SYNTHÈSE D'UNE DIBENZOFUORENONE PAR MCLAUGHLIN

Si cette méthodologie permet un accès rapide à des fluorenes étendues de chaque côté, son principal désavantage est la nécessité d'utiliser un dérivé du dibromométhylbenzène, ce qui limite grandement la diversité moléculaire atteignable.

c) Sans construction de cycle

Une dernière stratégie de synthèse consiste à modifier un ensemble de cycles préconstruit vers des fluorenes. On peut notamment penser aux réactions d'oxydation, ou de contraction de cycle, présentées dans cette sous partie.

En 1998, Becker décrit une méthode d'oxydation des carbones en position benzylique vers des cétones, qu'il applique naturellement pour synthétiser des fluorenes (Schéma 75)²¹¹.



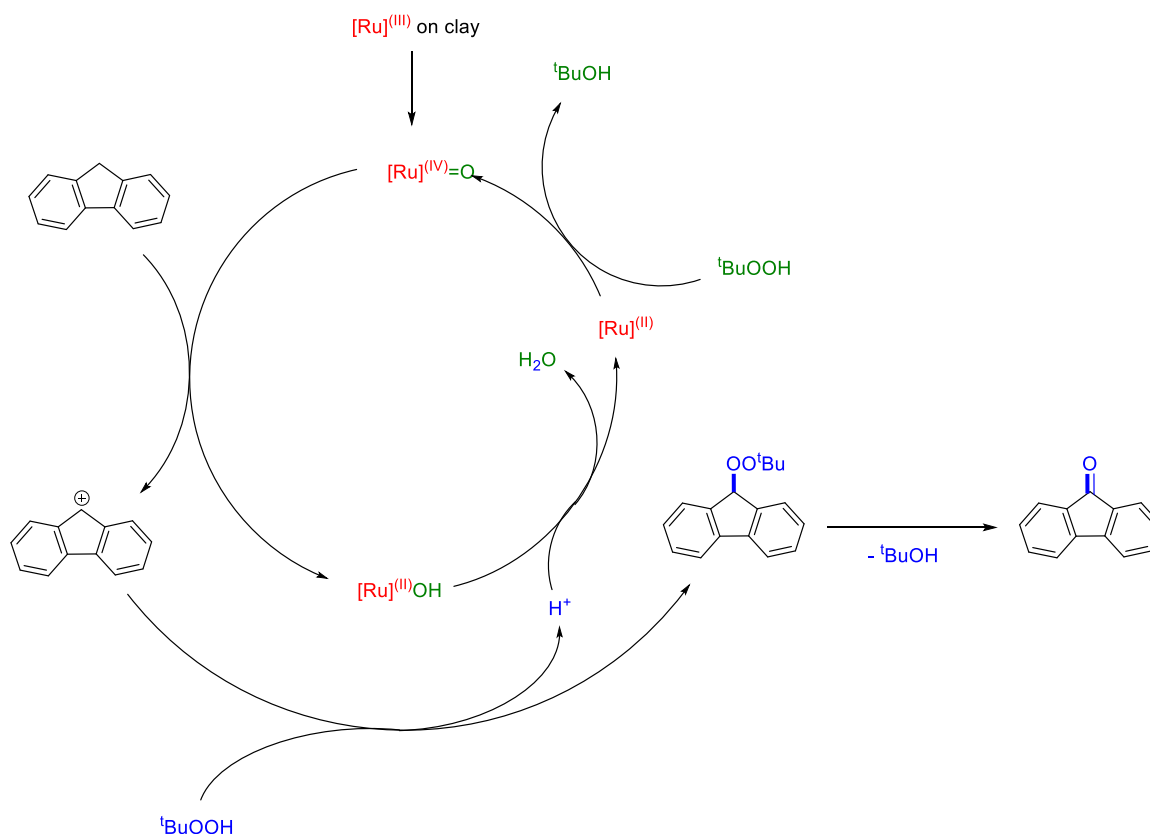
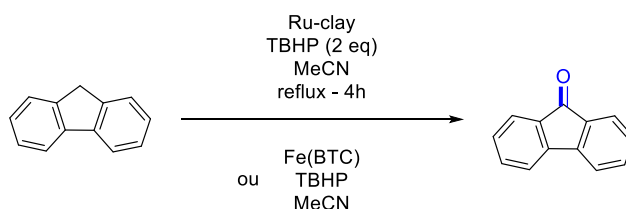
SCHEMA 75 - OXYDATION DE BECKER

²¹⁰ J. L. Morris, C. L. Becker, F. R. Fronczek, W. H. Daly, M. L. McLaughlin, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6484.

²¹¹ B. K. Banik, M. S. Venkatraman, C. Mukhopadhyay, F. F. Becker, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7247.

L'oxydation se fait en présence d'un sel de bismuth dans un mélange d'acide acétique, d'acétone et d'eau et permet l'oxydation direct du carbone sp^3 du fluorene, menant à des fluorenones avec un rendement de 54% à 61%.

Une oxydation directe du fluorene en fluorenone est également décrite en 1999 par Sudalai²¹² alors qu'il essayait de former un peroxyde de *tert*-butyl sur le carbone sp^3 . Dans certains cas, le peroxyde formé se réarrange ensuite pour former une cétone. Il s'agit ici d'une réaction catalysée par un complexe de ruthénium en présence d'hydroperoxyde de *tert*-butyle dans l'acétonitrile qui lui permet d'obtenir la fluorenone de façon quantitative (Schéma 76).



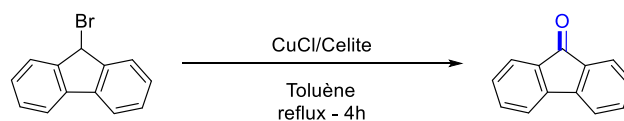
SCHEMA 76 - OXYDATION PAR TBHP

Cette réaction est plus tard reprise par Garcia²¹³, qui utilise cette fois ci comme catalyseur un MOF. Si ces conditions permettent de s'affranchir de l'utilisation de métaux rares, elle mène au produit d'oxydation avec un rendement plus faible : 73%.

²¹² M. D. Nikalje, A. Sudalai, *Tetrahedron* **1999**, 55, 5903.

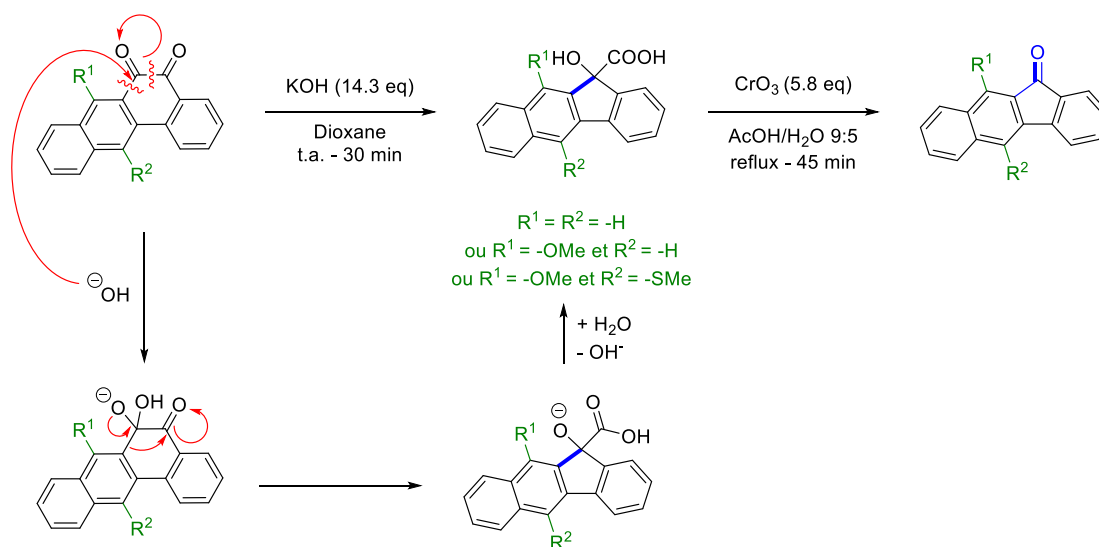
²¹³ A. Dhakshinamoorthy, M. Alvaro, H. Garcia, *J. Catal.* **2009**, 267, 1.

Hashemi décrit une méthode d'oxydation plus générale, catalysée par CuCl en présence de celite sous atmosphère d'O₂²¹⁴. La réaction semble fonctionner sur tous les dérivés halogénés oxydables, en particulier sur le 9-bromofluorene, où elle mène, en 4h, à la fluorenone avec un rendement de 86% (Schéma 77).



SCHEMA 77 - OXYDATION DE HASHEMI

Une dernière stratégie de synthèse menant à des fluorenones est basée sur la contraction du cycle central d'une 1,2-benzoquinone. Cette contraction est décrite par Mal en présence d'hydroxyde de potassium suivi d'une oxydation au chrome, et mène à la fluorenone avec un rendement global sur deux étapes de 29% à 43% (Schéma 78)²¹⁵.



SCHEMA 78 – CONTRACTION DE CYCLE DE MAL

Deux ans plus tard, cette séquence est revisitée par Ferreira qui, en une seule étape catalysée par du diiode, obtient une fluorenone avec un rendement de 88% (Schéma 79)²¹⁶.

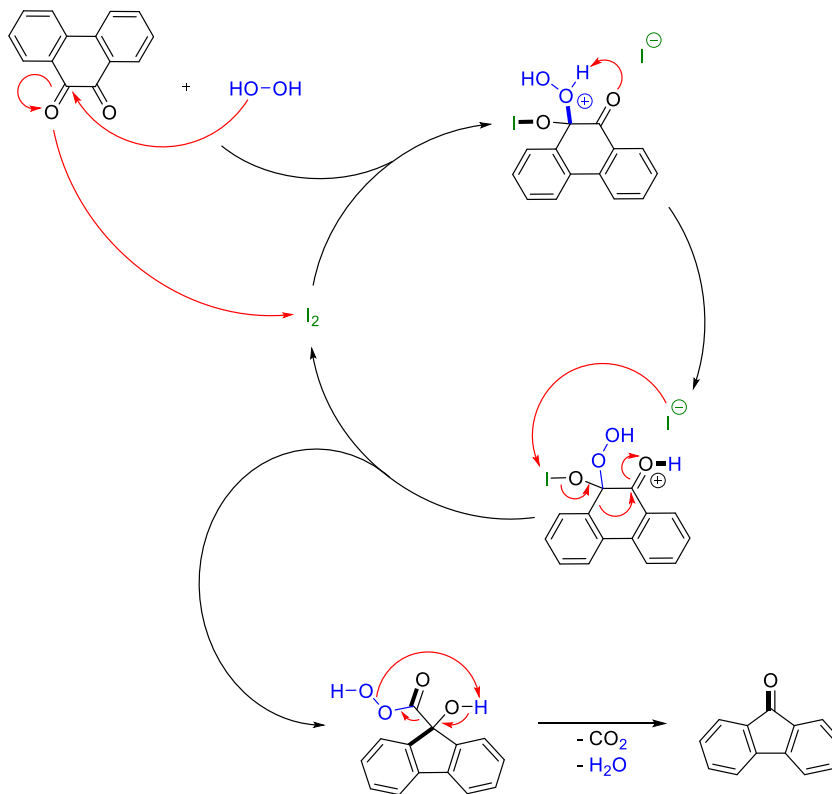
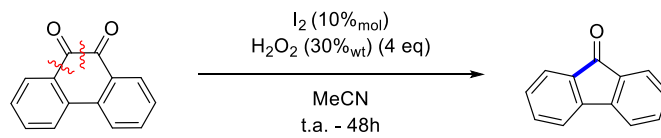
La réaction est également décrite sur des quinones non benzo-condensées et sur des hétérocycles ; elle mène à une grande variété de dérivés de la cyclopentadiénone avec des rendements allant de 65% à 90%.

Ces méthodes sont moins communes car elles nécessitent pour la plupart l'utilisation d'oxydants puissants, pouvant également affecter d'autres fonctions potentiellement présentes sur le substrat. Une post fonctionnalisation, ou l'installation de groupes protecteurs sur les fonctions sensibles, peut s'avérer nécessaire pour s'assurer d'une bonne chimio sélectivité.

²¹⁴ M. M. Hashemi, Y. A. Beni, *J. Chem. Res.* **1999**, 434.

²¹⁵ A. Patra, S. Ghorai, S. De, D. Mal, *Synthesis (Stuttg)*. **2006**, 2006, 2556.

²¹⁶ S. Ferreira, C. Kaiser, V. Ferreira, *Synlett* **2008**, 2008, 2625.



SCHEMA 79 - CONTRACTION DE CYCLE DE FERREIRA

3. Phenanthridinones

a) Présentation du motif

Les phenanthridinones sont une famille de polycycles aromatiques condensés composés d'un enchainement d'au minimum trois cycles à six chaînons, comportant une double liaison C=O et un cycle pyridinique (Figure 41). Dans la suite de ce document, la phenanthridin-6(5H)-one sera appelée directement phenanthridinone.

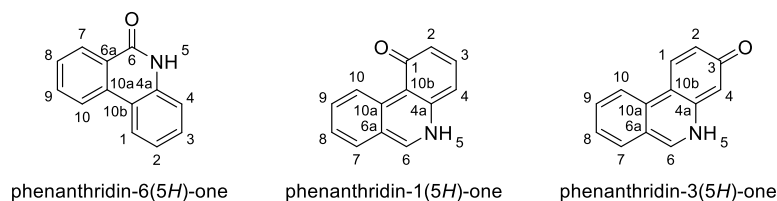


FIGURE 41 – NOMENCLATURE DE DIFFERENTES PHENANTHRIDINONES

La phenanthridinone est décrite pour la première fois en 1873 par Hayduck²¹⁷, où elle est obtenue à partir de la diphenylmethanamine. Comme pour les fluorenones, lorsque que le système π de la structure est condensé sur un cycle benzénique additionnel, on parle alors de phenanthridinone étendue. Dans la suite de ce document, les différents cycles des phenanthridinones étendues seront nommés selon la Figure 42.



FIGURE 42 - NOMENCLATURE DES CYCLES DES PHENANTHRIDINONES ETENDUES

b) Applications des phenanthridinones

Le motif phenanthridinone est présent dans de nombreux composés naturels possédant une activité biologique, en particulier cytotoxique, non négligeable. Ainsi, alors que l'équipe de Zhang travaille sur l'étude de *Zephyranthes candida*, une fleur d'Amérique du sud, elle isole cinq composés dérivés d'une phenanthridinone²¹⁸, représentés en Figure 43. Certains de ces composés présentent une activité cytotoxique très prometteuse vis-à-vis de plusieurs lignées de cellules cancéreuses humaines.

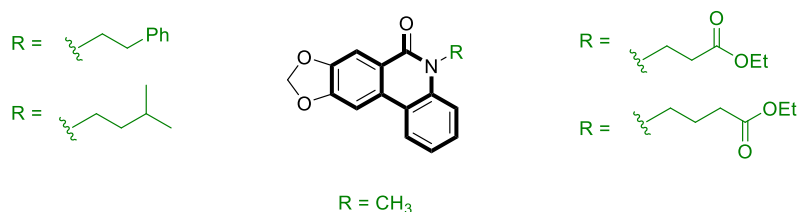


FIGURE 43 - PHENANTHRIDINONES NATURELLES ISOLEES DE ZEPHYRANTHES CANDIDA

En 2014, Ruan extrait, isole et teste l'activité neuroprotectrice de quatre phenanthridinones (Figure 44) du bulbe de *Lycoris sprengeri*, une fleur chinoise²¹⁹. On y retrouve une structure également présente dans *Zephyranthes candida*.

²¹⁷ M. Hayduck, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1873**, 167, 177.

²¹⁸ Z. Luo, F. Wang, J. Zhang, X. Li, M. Zhang, X. Hao, Y. Xue, Y. Li, F. D. Horgen, G. Yao, et al., *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 2113.

²¹⁹ W. M. Wu, Y. Y. Zhu, H. R. Li, H. Y. Yu, P. Zhang, H. F. Pi, H. L. Ruan, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2014**, 16, 192.

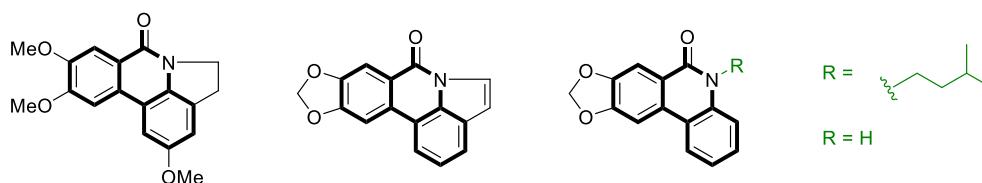


FIGURE 44 - PHENANTHRIDINONES NATURELLES ISOLEES DE LYCORIS SPRENGERI

Les dérivées des phenanthridinones présentent principalement des applications dans le domaine de la chimie thérapeutique. Les phenanthridinones sont notamment connue comme des inhibiteurs de la poly(ADP-ribose)polymérase²²⁰, en particulier en ce qui concerne le composé PJ34 (Figure 45)²²¹ et possède une activité immunosuppressive, comme le décrit Bischoff en 1995²²².

Lors d'une étude réalisée en 2005 par LaVoie ²²³, il a été démontré que les dérivées de phenanthridinone possédaient également une forte activité antitumorale ciblant la topoisomérase 1. Le meilleur candidat de cette étude est le composé ARC-111, représenté en Figure 46.

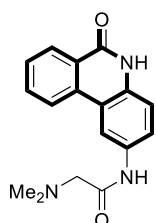


FIGURE 45 - PJ34

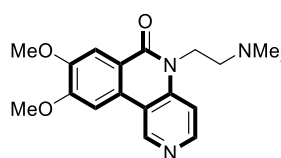


FIGURE 46 - ARC-111

Plus tard, plusieurs membres de cette famille sont également décrits comme des inhibiteurs de l'intégrase du VIH-1²²⁴, puis comme des agents anti-hépatite C, par Aoyama en 2010²²⁵, qui étudie alors une série de phenanthridinones étendues. Il en ressort plusieurs candidats potentiels (Figure 47).

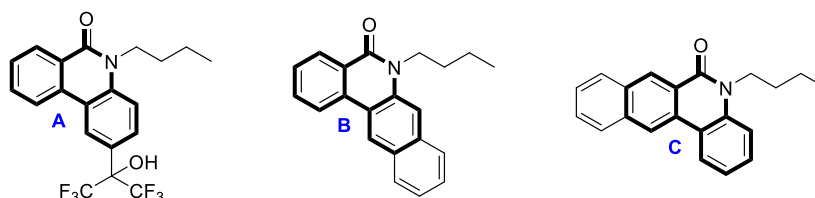


FIGURE 47 - MEILLEURS CANDIDATS DE L'ETUDE D'Aoyama

Parmi ces produits, c'est le composé C, qui présente le meilleur compromis entre efficacité et sélectivité (EC50 : 11.0 μ M – CC50 : >40 μ M).

²²⁰ A. Aldinucci, G. Gerlini, S. Fossati, G. Cipriani, C. Ballerini, T. Biagioli, N. Pimpinelli, L. Borgognoni, L. Massacesi, F. Moroni, et al., *J. Immunol.* **2014**, *179*, 305.

²²¹ G. Abdelkarim, K. Gertz, C. Harms, J. Katchanov, U. Dirnagl, C. Szabo, M. Endres, *Int. J. Mol. Med.* **2001**, 255.

²²² D. Weltin, V. Picard, K. Aupeix, M. Varin, D. Oth, J. Marchal, P. Dufour, P. Bischoff, *Int. J. Immunopharmacol.* **1995**, *17*, 265.

²²³ A. L. Ruchelman, P. J. Houghton, N. Zhou, A. Liu, L. F. Liu, E. J. LaVoie, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 792.

²²⁴ S. Patil, S. Kamath, T. Sanchez, N. Neamati, R. F. Schinazi, J. K. Buolamwini, *Bioorganic Med. Chem.* **2007**, *15*, 1212.

²²⁵ M. Nakamura, A. Aoyama, M. T. A. Salim, M. Okamoto, M. Baba, H. Miyachi, Y. Hashimoto, H. Aoyama, *Bioorganic Med. Chem.* **2010**, *18*, 2402.

c) Exemples de synthèses

Le potentiel thérapeutique intéressant de ces structures a suscité le développement de plusieurs voies de synthèse menant à des phenanthridinones au cours des dernières années. Ces méthodologies sont majoritairement basées sur des couplage métallo-catalysés servant à construire le cycle E par l'élaboration des différentes liaisons qui le compose (Figure 48).

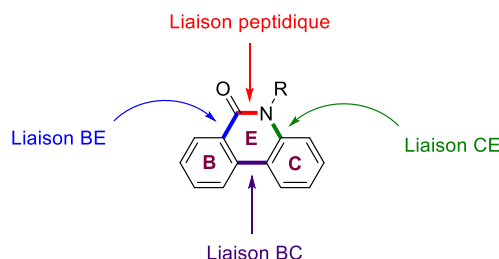
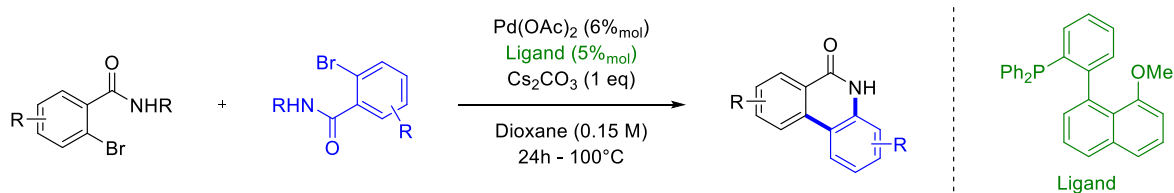


FIGURE 48 - STRATEGIES DE SYNTHÈSE VERS LES PHENANTHRIDINONES

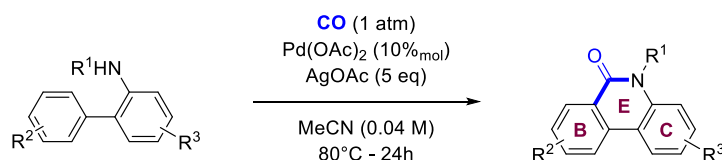
En 2007, Kan décrit un homocouplage pallado-catalysé entre deux benzamides vers des phenanthridinones disubstituées (Schéma 80)²²⁶. La réaction est décrite comme fortement dépendante des substituants présents sur le benzamide : le rendement est faible lorsque le benzamide est substitué par des groupements méthyl, allyle ou phényle, mais conduit au produit ciblé avec un meilleur rendement lorsque le substrat est décoré par des fonctions électrodonneuses comme des groupes méthoxys (entre 64% et 92%).



SCHEMA 80 - HOMOCOUPPAGE DE KAN

La réaction a également été testée dans des conditions d'hétérocouplage, et conduit dans ce cas à un mélange de quatre produits, dans lequel les produits d'homocouplage sont majoritaires.

Des couplage pallado-catalysés intramoléculeaires ont également été utilisés pour synthétiser des phenanthridinones. On peut citer par exemple la réaction de carbonylation développée par Chuang en 2013²²⁷, partant d'un motif biphenylique préfonctionnalisé (Schéma 81).



SCHEMA 81 - CYCLOCARBONYLATION DE CHUANG

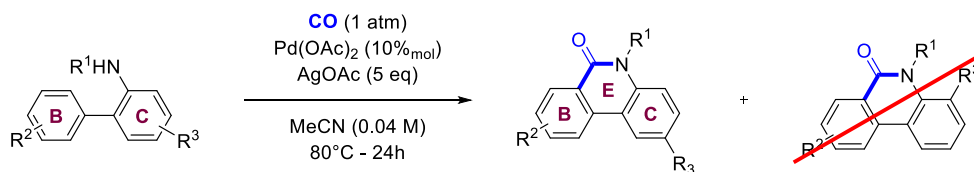
C'est à la suite d'un couplage oxydatif que Chuang forme le cycle E du squelette carboné des phenanthridinones. La réaction est efficace avec des substituants donneurs, attracteurs ou ayant un

²²⁶ T. Furuta, Y. Kitamura, A. Hashimoto, S. Fujii, K. Tanaka, T. Kan, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 183.

²²⁷ V. Rajeshkumar, T. H. Lee, S. C. Chuang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1468.

faible impact électronique (de 76% à 94%). Le rendement de cyclisation est légèrement plus faible dans le cas de la synthèse de phenanthridinones étendues.

Dans le cas où le cycle **C** est substitué de façon non symétrique, un seul régioisomère est obtenu (Schéma 82). La régiosélectivité de cette réaction n'est pas expliquée dans cette étude, mais semble être liée à la contrainte stérique lorsque les substituants sont positionnés en *ortho*.



SCHEMA 82 - REGIOSELECTIVITE POUR LA CYCLOCARBONYLATION DE CHUANG

Une alternative élégante décrite par Jiao en 2016²²⁸ consiste à construire simultanément les liaisons BE et BC avec le même système catalytique (Schéma 83).

Cette réaction est basée sur l'utilisation d'un complexe de palladium en présence de norbornène, à l'instar d'une réaction de type Catellani. Les rendements de cette réaction sont pour la plupart supérieurs à 90%.

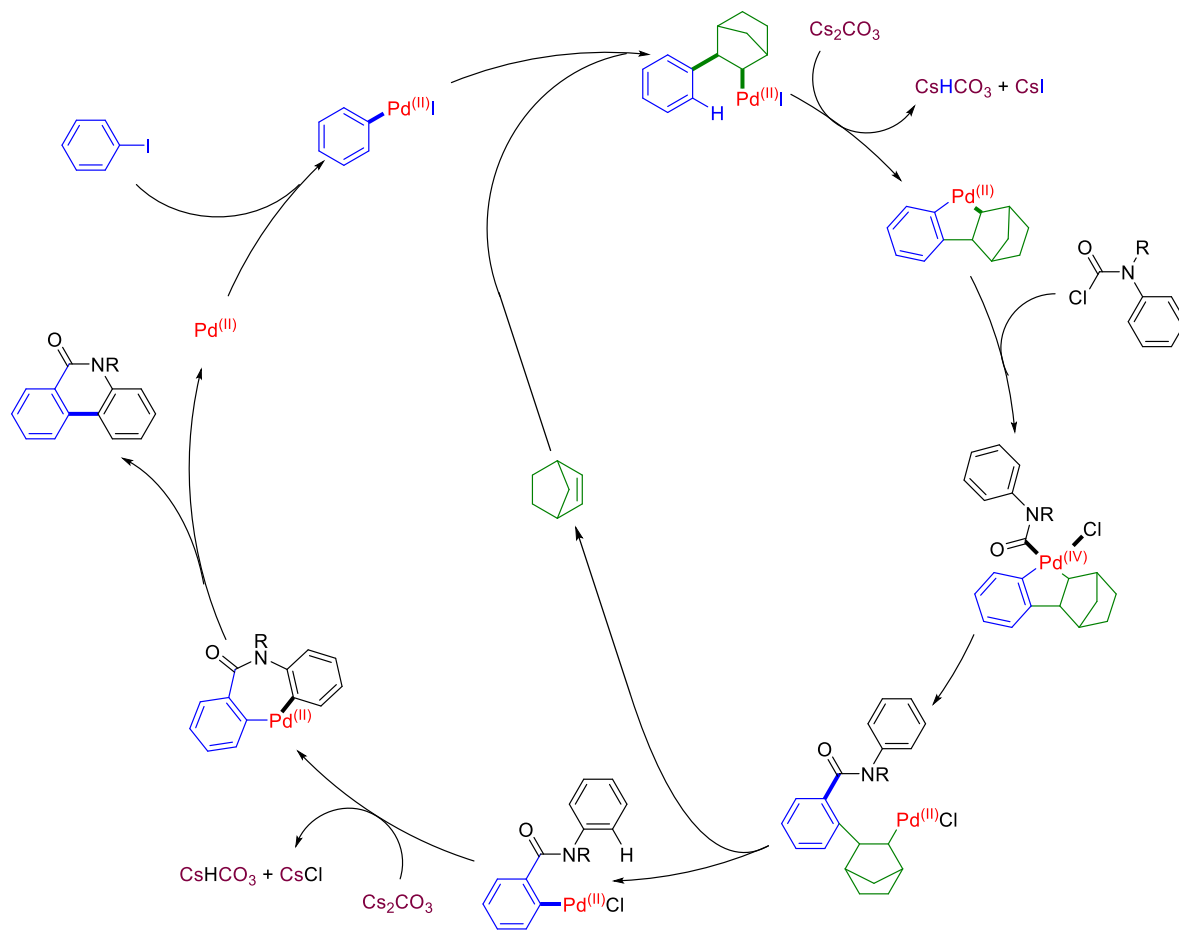
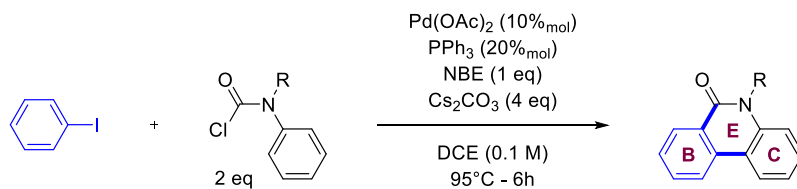
Les groupements attracteurs comme donneurs sont tolérés, tant sur le cycle **B** que sur le cycle **C**. L'atome d'azote peut également être alkylé sans perte de rendement, et faire partie d'un hétérocycle condensé sur le cycle **C**.

La régiosélectivité de cette méthodologie n'a pas été élucidée : un seul exemple est décrit pour un cycle **C** possédant un groupe méthyl en position *méta*. Dans ce cas, la réaction conduit à un mélange de régioisomères avec un ratio 11/1 en faveur du produit substitué par le groupe le méthyl en position 3 (Schéma 84).

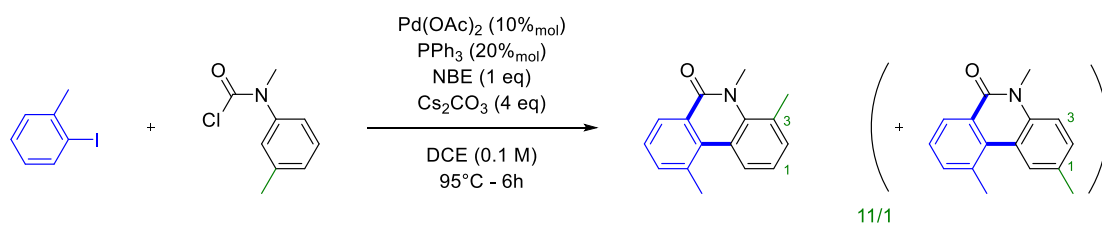
Cette réaction est cependant limitée à l'utilisation d'aromatiques iodés *ortho*-substitués. Cette limite est imposée l'utilisation de la navette norbornène. Elle reste cependant compatible avec les polycycles et les hétérocycles iodés (90% avec l'1-iodonaphthalène – 79% avec la 3-iodo-2-méthoxy-pyridine – 56% avec le 2-iodobenzo[*b*]thiophène).

²²⁸ X. Li, J. Pan, S. Song, N. Jiao, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 5384.





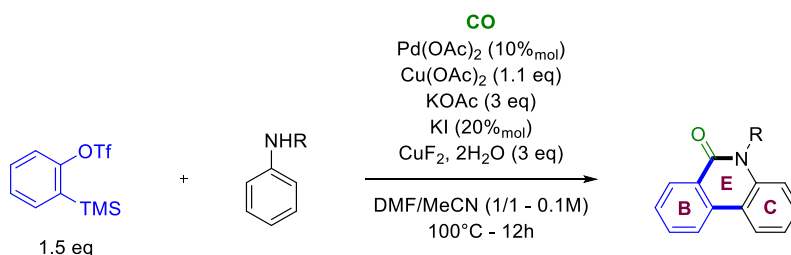
SCHEMA 83 - REACTION DE JIAO



SCHEMA 84 - REGIOSELECTIVITE DE LA REACTION DE JIAO

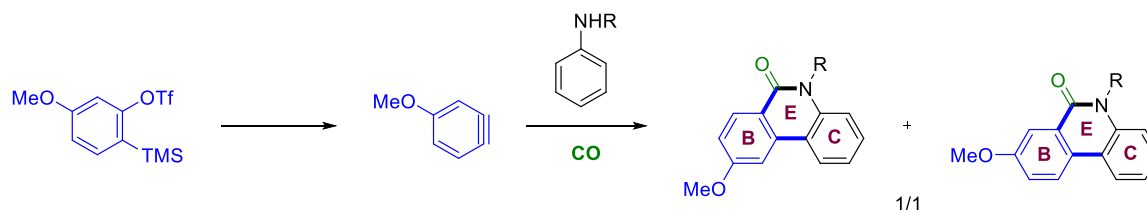


En 2016, Jiang décrit une nouvelle voie de synthèse à trois composants, impliquant un aryne, une aniline et du monoxyde de carbone²²⁹. C'est à la suite d'une cyclocarbonylation pallado-catalysée que Jiang réussit à obtenir des phenanthridinones en construisant trois liaisons du cycle E : BE, peptidique et BC (Schéma 85).



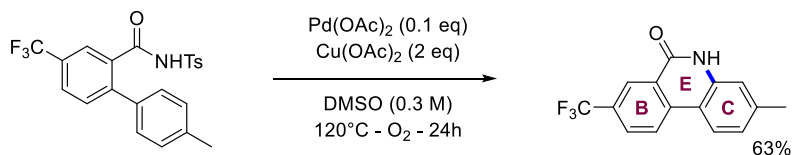
SCHEMA 85 - CYCLOCARBONYLATION DE JIANG

La réaction conduit à des phenanthridinones diversement substituées avec des rendements allant de 55% à 84%. Le problème de régiosélectivité induit par le précurseur d'aryne est étudié sur un seul substrat (avec un méthoxy en position *mé*ta). La réaction conduit dans ce cas à un mélange entre les deux régioisomères possibles, sans qu'un produit majoritaire ne se distingue (Schéma 86).



SCHEMA 86 – REGIOSELECTIVITE DE LA CYCLOCARBONYLATION DE JIANG

Un exemple de synthèse de phenanthridinones par un mécanisme de C–H activation est également décrit par Fabis en 2012²³⁰, qui condense son groupe directeur sur un cycle benzénique en présence d'un système catalytique composé de palladium et de cuivre pour former le cycle E d'une phenanthridinone (Schéma 87).



SCHEMA 87 - SYNTHÈSE DE PHENANTHRIDINONES PAR C–H ACTIVATION

²²⁹ M. Feng, B. Tang, H. X. Xu, X. Jiang, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4352.

²³⁰ F. Péron, C. Fossey, T. Cailly, F. Fabis, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1827.

4. Isoindolinones

a) Présentation du motif

Les isoindolinones sont des bicycles issus de l'oxydation du carbone 3 des isoindolines – elles sont composées d'un noyau benzénique condensé sur la liaison 3,4 d'une pyrrolidine oxydée (Figure 49).

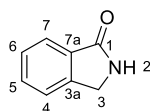


FIGURE 49 - LA NOMENCLATURE DES ISOINDOLINONES

De façon similaire à ce qui a été établi précédemment, on appellera isoindolinones étendues les isoindolinones dont la partie aromatique est condensée sur un second cycle benzénique. Par la suite, les différents cycles de ces structures étendues seront nommés en suivant la nomenclature décrite dans la Figure 50.



FIGURE 50 - NOMENCLATURE DES CYCLES DES ISOINDOLINONES ETENDUES

b) Applications des isoindolinones

Les isoindolinones possédant une structure relativement commune, le motif isoindolinone se retrouve dans de nombreux composés naturels, ou de synthèse ayant des activités anxiolytiques (Figure 51)²³¹. On peut citer par exemples les molécules JM-1232 et DN-2327, ces deux molécules sont décrites comme des agonistes des benzodiazépines.

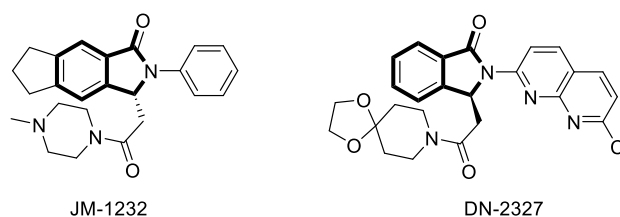


FIGURE 51 - ANXIOLYTIQUES ISSUES D'ISOINDOLINONES

Indépendamment de cette propriété, JM-1232 est également un agent sédatif-hypnotique développé dans le but de remplacer le Propofol, qui présente des problèmes de solubilité potentiellement dangereux^{232,233}.

Les dérivés des isoindolinones ont également été étudiés pour leurs propriétés antipsychotiques par Rigdon (Figure 52) alors qu'il cherchait un substitut à la Clozapine, qui malgré son efficacité, peut provoquer l'agranulocytose, une dyscrasie sanguine potentiellement mortelle²³⁴.

²³¹ J. R. Atack, *Expert Opin. Investig. Drugs* **2005**, *14*, 601.

²³² N. Kanamitsu, T. Osaki, Y. Itsuji, M. Yoshimura, H. Tsujimoto, M. Soga, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **2007**, *55*, 1682.

²³³ T. Shirasaka, T. Kunitake, I. Tsuneyoshi, *Brain Res.* **2009**, *1300*, 105.

²³⁴ M. H. Norman, D. J. Minick, G. C. Rigdon, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 149.

Dans cette étude, Rigdon étudie l'influence de la nature et de la longueur de la chaîne liant la partie isoindolinone à la pipérazine : un espacement de quatre carbones, et un bras flexible mène à une activité optimale.

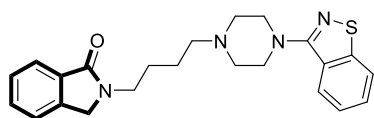


FIGURE 52 - ISOINDOLINONE DE RIGDON

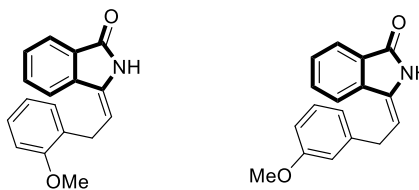


FIGURE 53 - ISOINDOLINONES D'ACHIWA

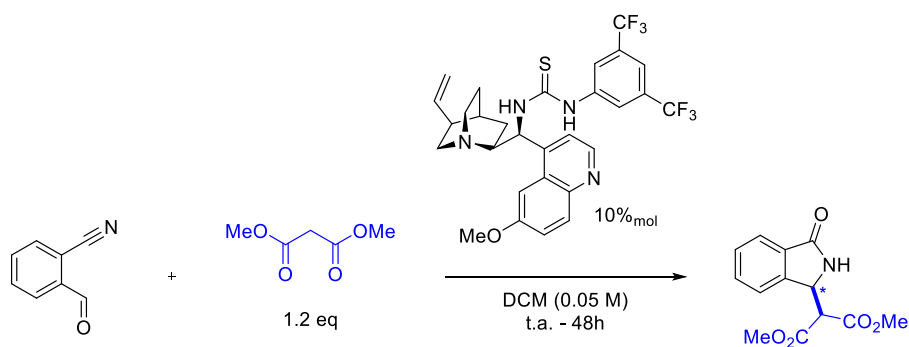
Certaines isoindolinones sont également actives comme inhibiteurs de la thromboxane A₂, un vasoconstricteur. C'est le cas des composés synthétisés et étudiés par Achiwa²³⁵ en 1993, en particulier pour les produits représentés en Figure 53, qui présentent la meilleure activité parmi les différents composés étudiés.

c) Exemples de synthèse

Enormément de voies de synthèse existent vers le motif isoindolinone. Ainsi, seules quelques méthodologies communes seront présentées dans cette introduction : par une réaction de cyclisation bimoléculaire, par cyclocarbonylation et par réduction des phthalimides.

Les méthodes de cyclisation bimoléculaires permettant de former le cycle E se font généralement en suivant des processus synthétiques classiques. Ce sont également celles qui se prêtent le mieux à la synthèse asymétrique.

C'est l'équipe de Massa qui, en 2012, décrit la première synthèse asymétrique organo-catalysée d'isoindolinone substituée en position 3²³⁶. La réaction permet, au départ d'un malonate et d'un *o*-cyano benzaldéhyde, d'obtenir des isoindolinones possédant un centre asymétrique contrôlé (Schéma 88).

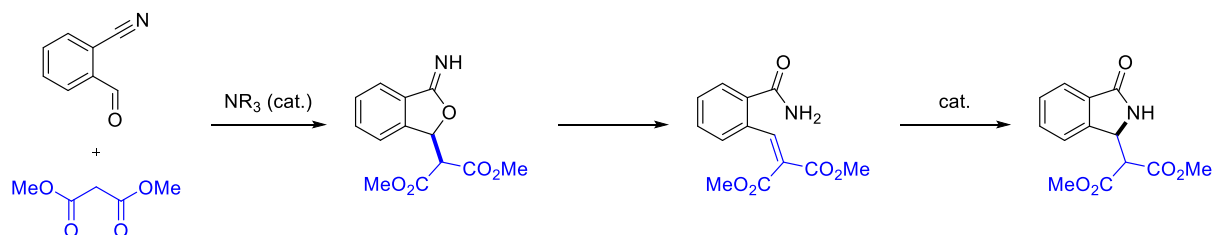


SCHEMA 88 - REACTION DE MASSA

²³⁵ Y. Kato, M. Takemoto, K. Achiwa, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. **1993**, *41*, 2003.

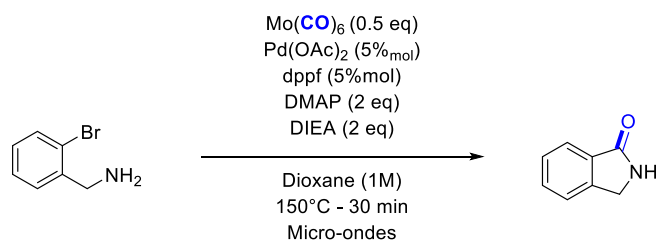
²³⁶ V. More, R. Rohlmann, O. G. Mancheño, C. Petronzi, L. Palombi, A. De Rosa, A. Di Mola, A. Massa, *RSC Adv.* **2012**, *2*, 3592.

Le mécanisme réactionnel se compose de trois étapes illustrées en Schéma 89. Selon l'auteur, le catalyseur intervient lors de la première étape en tant que base, et lors de la dernière étape, où il dirige la cyclisation vers un énantiomère précis.



SCHEMA 89 - MECANISME DE LA REACTION DE MASSA

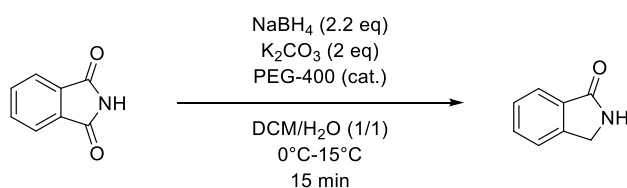
Une cyclocarbonylation menant à des isoindolinones est décrite par Alterman en 2004²³⁷. Il utilise pour sa réaction un complexe de palladium comme catalyseur, et Mo(CO)_6 comme source de monoxyde de carbone pour former une isoindolinone à partir d'un *o*-bromo benzamide avec un rendement de 70% (Schéma 90).



SCHEMA 90 - CYCLOCARBONYLATION D'ALTERMAN

Cette réaction permet également de former des phtalimides, des iso-benzofuranes et des iso-chromanones à partir d'amides et d'alcools.

La réduction d'un phtalimide peut également être une méthode efficace d'obtenir une isoindolinone. Kanjilal décrit ainsi une méthode réduction sélective des chlorures d'acyles, qu'il adapte aux phtalimides²³⁸ (Schéma 91).



SCHEMA 91 - REDUCTION DE KANJILAL

Cette méthode a l'avantage de fonctionner sur des quantités de matière importantes (200g) est d'être facile à mettre en œuvre, mais elle peut mener dans certains cas à un mélange de produit de réduction.

²³⁷ X. Wu, A. K. Mahalingam, Y. Wan, M. Alterman, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4635.

²³⁸ R. Rajan, S. Badgujar, K. Kaur, Y. Malpani, P. R. Kanjilal, *Synth. Commun.* **2010**, 40, 2897.



II. Synthèse de fluorenones étendues

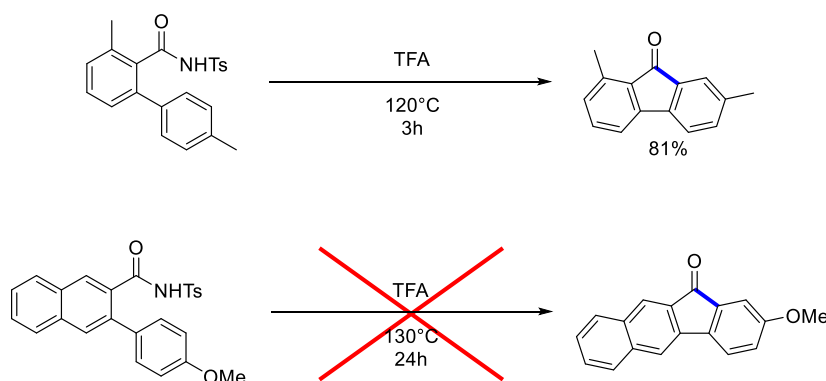
1. But du projet

Nos premiers essais de synthèse d'architectures étendues se sont portés vers la synthèse de fluorenones. Notre objectif principal lors de ce projet était d'adapter une méthode de synthèse décrite sur le benzène au naphthalène. En effet, l'extension du système π conjugué de l'architecture permet l'accès à une famille de molécules possédant des applications diverses très prometteuses, comme ont pu le montrer Gould (voir page 70), Seto (page 71) ou encore Marks (page 72).

Comme notre substrat est composé d'une structure biphenylique avec un dérivé d'acide en position *ortho* de la liaison entre les deux systèmes aromatiques, nous avons choisi de synthétiser les fluorenones étendues par voie acido-catalysée (voir page 75).

2. Optimisation des conditions expérimentales

Nous avons débuté notre optimisation par les conditions expérimentales que Fabis décrit en 2012 sur des benzamides²³⁹. La cyclisation se fait ici dans le TFA à 120°C et conduit à la fluorenone attendue avec un rendement de 81% après 3h de réaction. Des conditions expérimentales similaires, appliquées dans notre cas à un naphthamide, conduisent bien à la coupure du groupe directeur, mais ne permettent pas de cycliser le substrat vers une fluorenone étendue (Schéma 92). Il a donc fallu modifier ces conditions pour les adapter au naphthalène. Les tests d'optimisation effectués sont résumés dans le Tableau 7.



SCHEMA 92 - PREMIER TEST DE SYNTHÈSE DE FLUORENONE ÉTENDUE

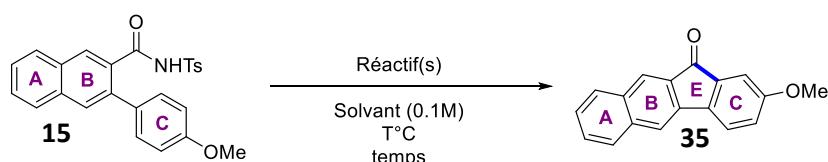
Notre première hypothèse était que la fluorenone se formait, puis se dégradait à haute température. Nous avons donc commencé par abaisser la température de réaction à 45°C, pensant réduire la dégradation du produit attendu. Cependant, à basse température, la réaction n'a pas lieu, et seule la matière première est récupérée (Tableau 7 – Entrée 2).

Nous avons ensuite tenté de transformer l'amide en un meilleur groupe partant à l'aide de TFAA, puis de provoquer la coupure avec HCl selon un processus décrit par Jeganmohan en 2012²⁴⁰. Cette méthode n'a pas permis d'obtenir le produit attendu ; seule la coupure du groupe directeur est observée (Tableau 7 – Entrée 3).

TABEAU 7 - OPTIMISATION DES CONDITIONS EXPÉRIMENTALES POUR LA SYNTHÈSE DE FLUORENONES

²³⁹ F. Péron, C. Fossey, T. Cailly, F. Fabis, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1827.

²⁴⁰ R. K. Chinnagolla, M. Jeganmohan, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5246.



Entrée	Réactif(s)	Solvant	T°C	temps	Résultat
1	/	TFA	130°C	24h	GD coupé
2	/	TFA	45°C	24h	MP
3	/	1) TFAA 2) HCl (37% _{w/w})	100°C	6h	GD coupé
4	TfOH (12 eq)	DCE	60°C	29h	Traces
5	TfOH (12 eq)	AcOH	130°C	24h	Dégradation
6	TfOH (12 eq)	AcOH	130°C	1h	44%
7 ^a	TfOH (12 eq)	AcOH	130°C	1h	Produit arylé

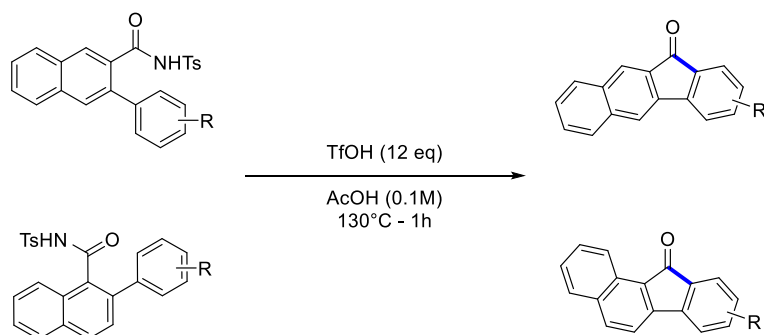
^a synthèse monotope depuis le naphthamide (1)

C'est lors de l'utilisation d'un acide de Brønsted plus fort, TfOH en solution dans du DCE que des traces du produit attendu sont observées pour la première fois (Tableau 7 – Entrée 4).

Les conditions expérimentales ont par la suite été adaptées de façon à se rapprocher au maximum de celle de la réaction d'arylation, dans le but de développer une synthèse monotope, permettant d'obtenir directement une fluorenone à partir d'un naphthamide. Ainsi, la température a été élevée à 130°C, et AcOH a été utilisé comme solvant. On observe alors qu'un temps de réaction trop long provoque la dégradation du produit (Tableau 7 – Entrée 5) et qu'il suffit d'une heure seulement pour obtenir la fluorenone étendue avec un rendement moyen de 44% avec une conversion optimale de 5/1 (Tableau 7 – Entrée 6).

Malheureusement, lorsque nous avons tenté d'enchaîner directement la réaction d'arylation avec la réaction de cyclisation, seul le produit arylé (**15**) est observé, et la cyclisation n'est pas observée (Tableau 7 – Entrée 7). Cependant la fluorenone peut être obtenue à partir du brut réactionnel de la réaction d'arylation, après simple filtration sur celite pour éliminer les sels métalliques et le système catalytique de la réaction d'arylation. La 11*H*-benzo[*b*]fluorene-11-one (**36**) (Figure 55) a pu être isolée de cette façon avec un rendement de 40%.

Ainsi, les conditions expérimentales « optimales » pour la synthèse de fluorenones étendues sont les suivantes : 12 équivalents de TfOH dans AcOH (0.1 M) pendant 1h à 130°C (Schéma 93).



SCHEMA 93 - CONDITIONS OPTIMALES POUR LA SYNTHÈSE DE BENZOFLUORENONES

3. Etude du champ d'application de la réaction

Ces conditions ont été appliquées aux différents naphthamides arylés décrits dans le chapitre précédent, permettant ainsi l'obtention de benzo[*a*]- et de benzo[*b*]fluorenones étendues, respectivement « angulaires » et « linéaires » (Figure 54).

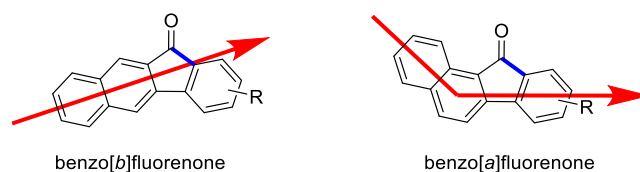


FIGURE 54 - EXTENSION DES FLUORENONES

Si le 3-(4-methoxyphenyl)-*N*-tosyl-2-naphthamide (**15**) ne conduit qu'à la fluorenone attendue qu'avec un rendement de 44%, nous avons été agréablement surpris de constater que ces conditions réactionnelles étaient bien plus efficaces sur d'autres substrats. En effet, la réaction peut atteindre un rendement de 94% dans le cas de la synthèse de la 2-méthyl-11*H*-benzo[*b*]fluoren-11-one (**37**).

a) Des fluorenones étendues linéairement

Lorsque les conditions expérimentales mises au point précédemment sont appliquées aux naphth-2-amides arylés, des benzo[*b*]fluorenones sont obtenues. Ces composés présentent le même squelette carboné que les kinamycins, les stealthins et la kinobscurinone (voir page 70).

Neuf benzo[*b*]fluorenones différentes ont ainsi pu être isolées avec des rendements variés : de 4% à 86% (Figure 55). La réaction fonctionne avec des substituants électroattracteurs (-F) et électrodonneurs (-OMe ; -Me) sur le cycle **C**, cependant une baisse notable du rendement est observée lorsque le caractère donneur ou attracteur de ces substituants est fort : 81% avec R=-*p*Me (**37**) contre 44% avec R=-*p*OMe (**35**).

La réaction mène également au produit attendu lorsque le cycle **C** possède de multiples substituants (86% dans le cas du xylène) et lorsqu'il est condensé avec un autre cycle aromatique (64% avec le naphthalène).

Finalement, lorsque le cycle **C** possède des substituants en position *mé*ta différents, la réaction mène dans la plupart des cas à un mélange de produits issu de la réaction sur l'un, ou l'autre site de cyclisation. Ainsi, on observe un mélange 1/1 lorsque le cycle **C** est substitué par un méthyl en position *mé*ta, et un mélange 4/1 avec un groupe méthoxy, en faveur du composé possédant le groupe -OMe en position *para* de la cétone créée (**38**). Cependant, un seul produit de cyclisation est isolé dans le cas de la 13*H*-dibenzo[*a,h*]fluoren-13-one (**39**).

Le ratio entre les différents régioisomères a été obtenu grâce à l'analyse des données RMN des différents bruts réactionnels. La purification du mélange par plaque préparative et l'analyse RMN des produits isolés qui nous a permis de confirmer la structure du composé majoritaire. Les composés dont le cycle **C** n'est pas condensé sur le cycle **D** (**38**, **38'**, **40** et **41**) issus de la cyclisation du 3-(3-methoxyphenyl)-*N*-tosyl-2-naphthamide (**16**) et du 3-(*m*-tolyl)-*N*-tosyl-2-naphthamide (**18**) sont aisément différenciables. En effet, un singulet caractéristique est visible dans la région aromatique du spectre lorsque le substituant est placé en position *para* de la cétone (exemple pour le méthyl en Figure 56). La 1-méthoxy-11*H*-benzo[*b*]fluoren-11-one (**38'**) est bien observée, mais sa purification s'est avérée difficile et a été obtenue en mélange inséparable avec un dérivé du 4-toluène sulfonamide.

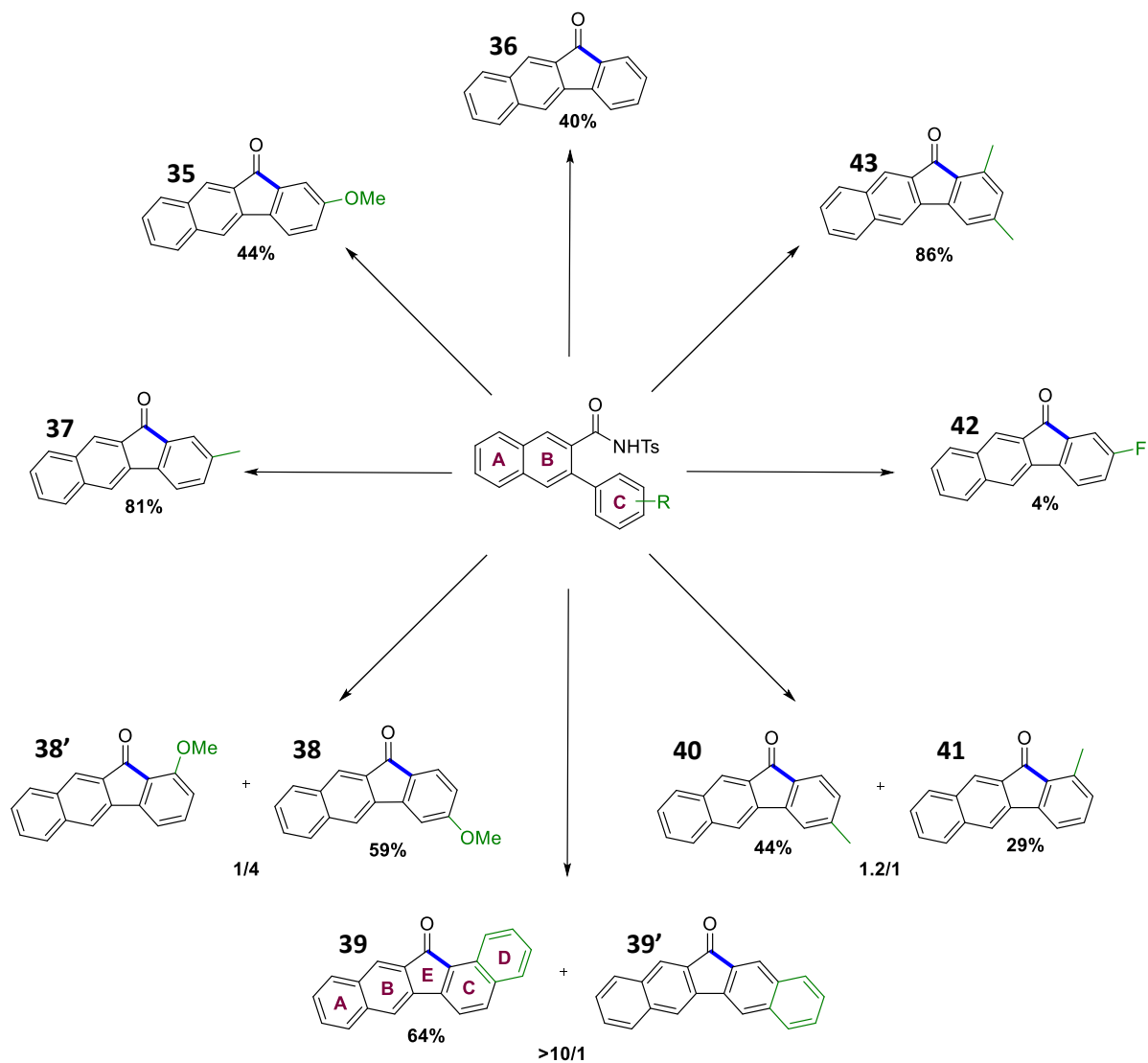


FIGURE 55 - CHAMP D'APPLICATION DE LA REACTION VERS DES BENZO[B]FLUORENONES

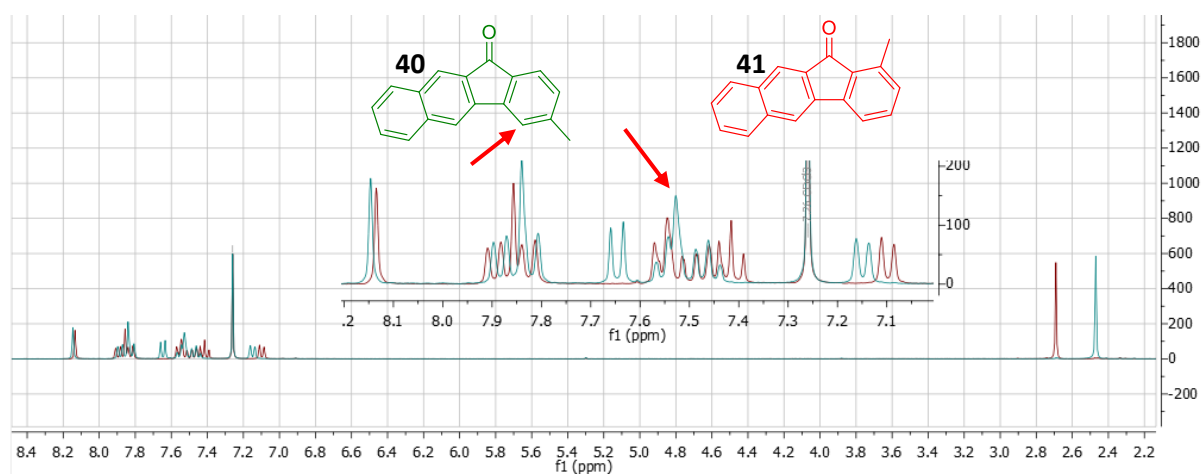


FIGURE 56 - SPECTRES RMN SUPERPOSES DES COMPOSES 40 ET 41



En ce qui concerne la dibenzofluorenone, la 13H-dibenzo[*b,h*]fluoren-13-one (**39'**) est symétrique donc seulement six signaux devraient être observables, or les douze protons de la structure pentacyclique sont visibles sur le spectre RMN que nous avons obtenu, confirmant ainsi l'obtention de la 13H-dibenzo[*a,h*]fluoren-13-one (**39**).

Le champ d'application de la réaction dans le cas où le cycle **C** possède des substituants en position *ortho* n'a pas été étudié à cause des limitations de la réaction d'arylation. En supposant que la réaction ait lieu, elle ne mènerait qu'à un seul régioisomère car le substituant bloquerait le second site de cyclisation.

Un seul substrat issu du *N*-tosyl-2-naphthamide (**1**) n'a pas conduit au motif fluorenone : lorsque le cycle **C** possède un groupe CF₃ en position *para* (composé **22**). Lorsque les conditions réactionnelles mises au point sont appliquées à ce substrat, la coupure du groupe directeur est observée, et l'acide carboxylique (**44**) (Figure 57) est isolé. La cyclisation vers la benzofluorenone n'a pas lieu dans ces conditions. On suppose alors que le cycle **C** est trop appauvri par le groupe -CF₃ pour permettre la cyclisation.

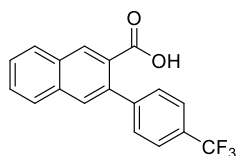


FIGURE 57 - 3-(4-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)-2-NAPHTHOIC ACID (**44**)

b) Des fluorenones étendues angulairement

L'application des mêmes conditions expérimentales aux dérivés arylés du *N*-tosyl-1-naphthamide (**2**), mènent à des benzo[*a*]fluorenones, précurseurs potentiels des fluostatins (voir page 69) et des prekinamycins (voir page 70).

Neuf benzo[*a*]fluorenones différentes ont pu être isolées par ce procédé avec un rendement de cyclisation variant de 21% à 93% (Figure 58). La même réactivité vis-à-vis de l'effet électronique des substituants est observée : la réaction est très efficace lorsque la partie benzénique de la structure est substituée par des groupes méthyles (93% pour la fluorenone **45**). Les fluorenones sont obtenues avec des rendements plus modestes lorsque le cycle **C** possède des substituants fortement électroattracteurs comme -CF₃ (23% pour la fluorenone **46**).

De façon similaire à la synthèse de benzo[*b*]fluorenones, la réaction mène à un mélange de régioisomères dès lors que le noyau benzénique est substitué de manière non symétrique : un mélange 1/1 lorsque R=-*m*Me et un mélange 4/1 entre les composés **47** et **48**, en faveur de la benzofluorenone possédant le groupe méthoxy en position 8 (**47**) lorsque R=-*m*OMe sont observés. On isole une fois de plus un unique régioisomère dans le cas où la structure possède un cycle **D**. C'est ici le produit symétrique **49** qui est obtenu.

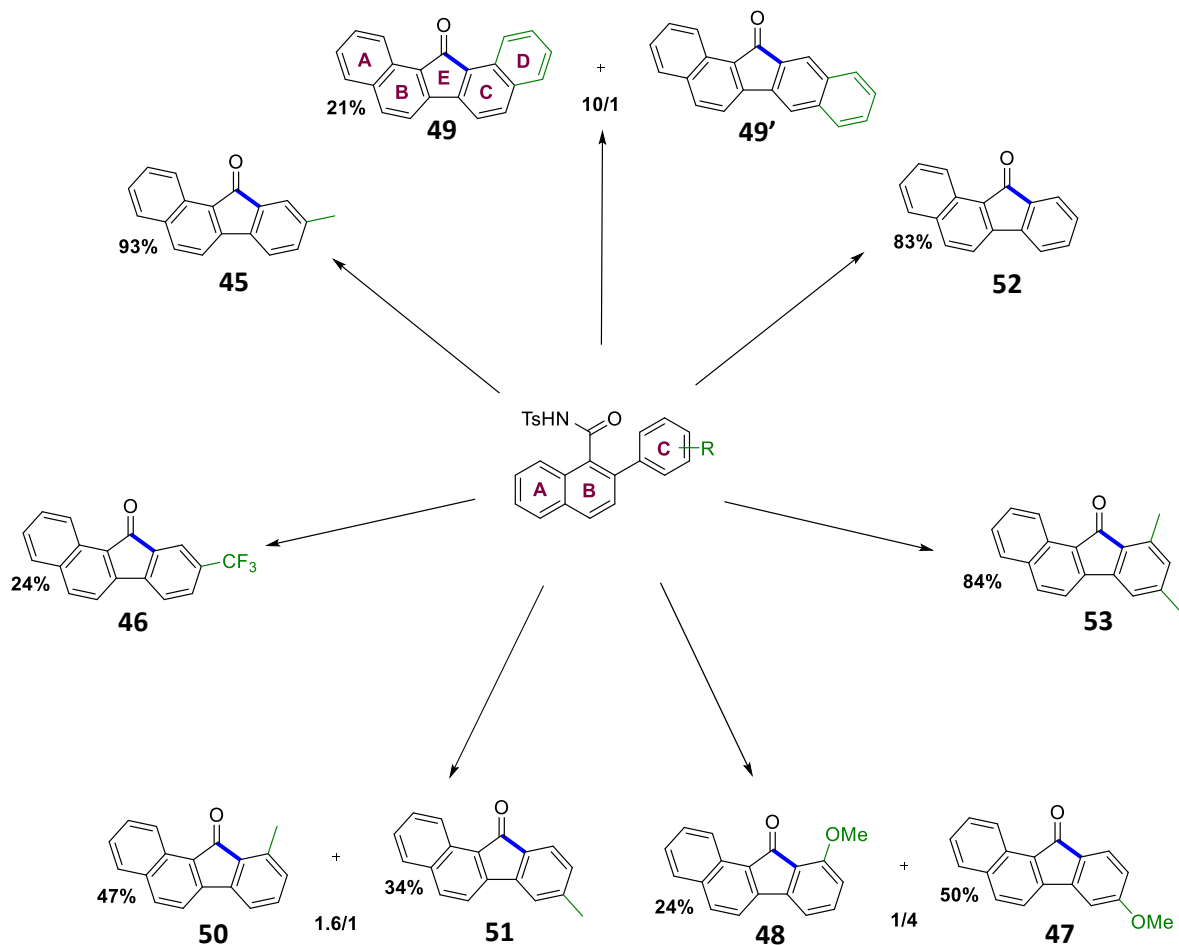


FIGURE 58 - CHAMP D'APPLICATION DE LA REACTION VERS DES BENZO[*a*]FLUORENONES

Tous les dérivés arylés du *N*-tosyl-1-naphthamide (**2**) soumis à ces conditions expérimentales ont conduit à une benzo[*a*]fluorenone. Cependant, un composé secondaire a pu être identifié lors de la purification du produit **46**, le 2-(4-(trifluorométhyl)phényl)naphthalène (**54**) (Figure 59). Ce produit semble provenir de la coupure du groupe directeur suivie d'une décarboxylation.

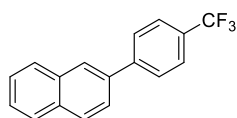


FIGURE 59 - 2-(4-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)NAPHTHALENE (**54**)

III. Analyse de la régiosélectivité de la réaction

1. Mise en évidence

Nous nous sommes par la suite intéressés à la régiosélectivité de cette réaction de cyclisation : les conditions expérimentales mènent à un mélange de produits, qui semblent être indépendant aussi bien de la taille des substituants que de leurs effets électroniques. En effet, il est difficile d'affirmer que la réaction soit sous contrôle stérique : le substituant du cycle **C** est placé majoritairement en *ortho* de la cétone dans le cas où R est un naphthyle, mais en *para* lorsque R=-OMe (Figure 60).

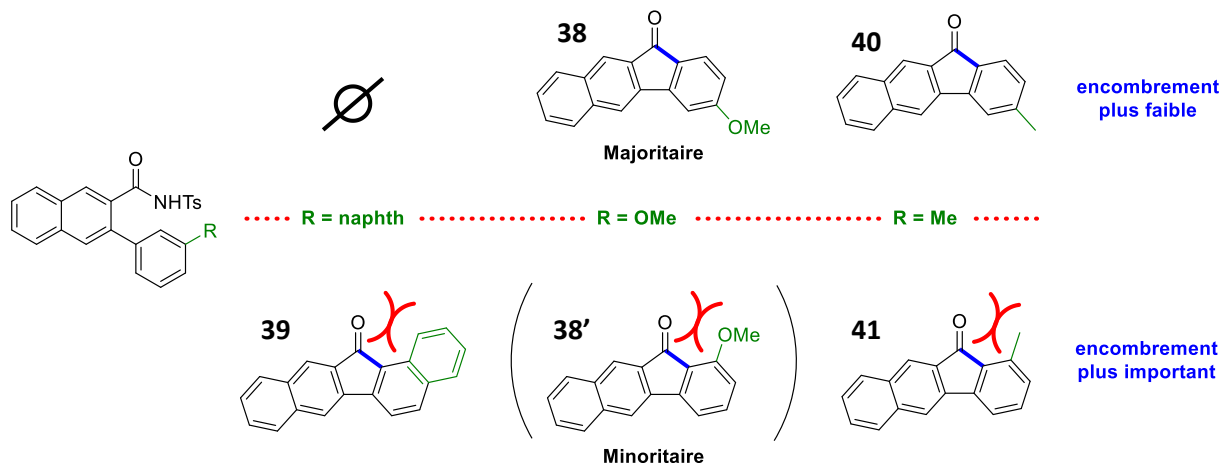


FIGURE 60 - MISE EN EVIDENCE DE L'ABSENCE DE CONTROLE STERIQUE EVIDENT

De même l'écriture des formes mésomères des différents intermédiaires de Wheland ne permet pas de mettre en évidence un site de cyclisation privilégié (Figure 61).

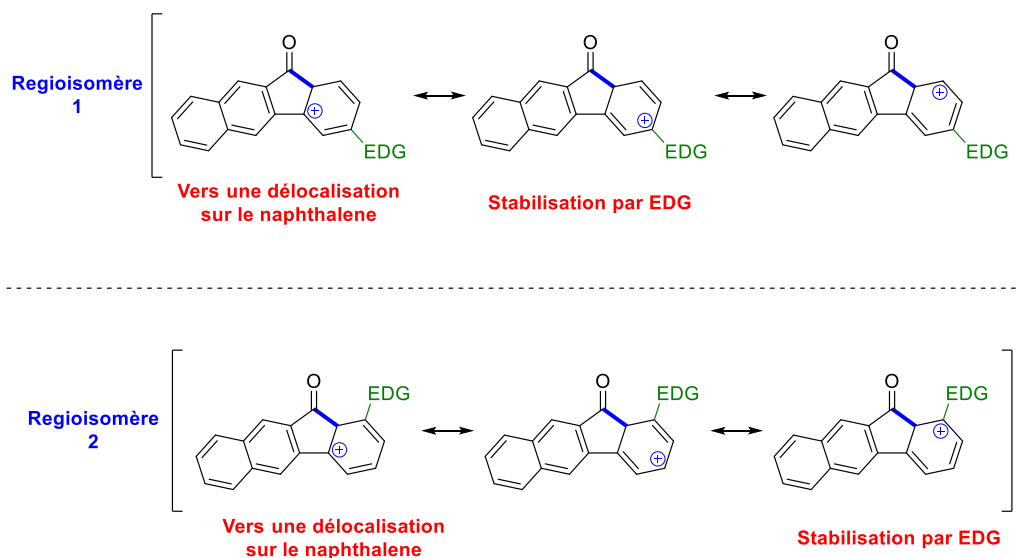


FIGURE 61 - MISE EN EVIDENCE DE L'ABSENCE DE CONTROLE ELECTRONIQUE EVIDENT

En quête d'une explication viable de cette régiosélectivité, nous nous sommes tournés vers la chimie théorique pour tenter de déterminer la raison pour laquelle cette réaction pouvait mener, en fonction des cas, à un mélange 1/1, à un produit majoritaire, ou à un unique régioisomère.

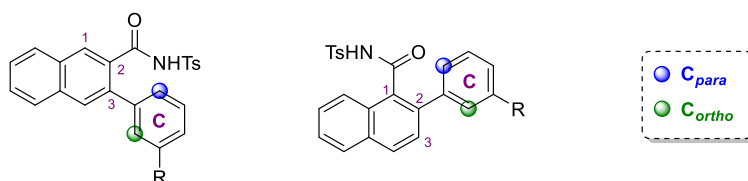
2. Premières tentatives de rationalisation

a) Les charges de Mulliken

Le calcul des charges de Mulliken est un calcul rapide qui permet de mettre en évidence la répartition électronique au sein d'une molécule. Le calcul attribue à chaque atome de la structure le pourcentage de la charge globale qu'il porte. Il permet donc de classer les atomes du plus au moins chargé.

Pour tenter d'expliquer la régiosélectivité de la cyclisation, nous avons commencé par étudier ces charges sur les réactifs, en pensant trouver une différence entre les deux sites de cyclisation possibles. Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau 8, où C_{para} indique le carbone situé en position *para* du substituant R (ou en position 3 du naphthyle) et C_{ortho} le carbone en position *ortho* (ou en position 1 du naphthyle).

TABLEAU 8 - CHARGES DE MULLIKEN CALCULEES POUR LES NAPHTHAMIDES ARYLES



R	GD en position 1			GD en position 2		
	-Me	Naphtyle	-OMe	-Me	Naphtyle	-OMe
C_{para}	-0.259*	-0.646	-0.296*	-0.285*	-0.376	-0.255*
C_{ortho}	-0.665*	-0.255*	-0.334	-0.260*	-0.339*	-0.190

* point de cyclisation privilégié
B3LYP/6-31+G(d,p)

Quand le groupe directeur est placé sur la position 1, pour R=Me, un écart conséquent est observé entre les charges partielles de C_{para} et de C_{ortho} , alors que la cyclisation mène à un mélange 1/1 entre les deux régioisomères. Le même écart de charge sépare les deux sites de cyclisation lorsque le cycle **C** est condensé sur un autre cycle benzénique, et dans ce cas, la cyclisation ne mène qu'à un seul produit, la dibenzofluorenone **49**. Dans le cas où R=OMe, c'est le carbone le moins chargé qui semble être le siège de la cyclisation menant au produit majoritaire.

Lorsque le groupe directeur est en position 2, les valeurs des charges calculées sont comparables dans le cas où R=Me, ce qui semble justifier l'obtention d'un mélange 1/1. Dans le cas du naphthyle, c'est sur le carbone le moins chargé que l'acylium se cyclise. Cependant, dans le cas où R=OMe, c'est la cyclisation sur le carbone le plus chargé qui mène à la fluorenone majoritaire. Contrairement à ce qui est observé lorsque le groupe directeur est en position 1.

Comme ces valeurs ne permettaient pas d'expliquer la régiosélectivité de cette réaction, les étapes suivantes du mécanisme réactionnel (Figure 62) ont dû être étudiées, en particulier l'ion acylium issu de la coupure du groupe directeur.

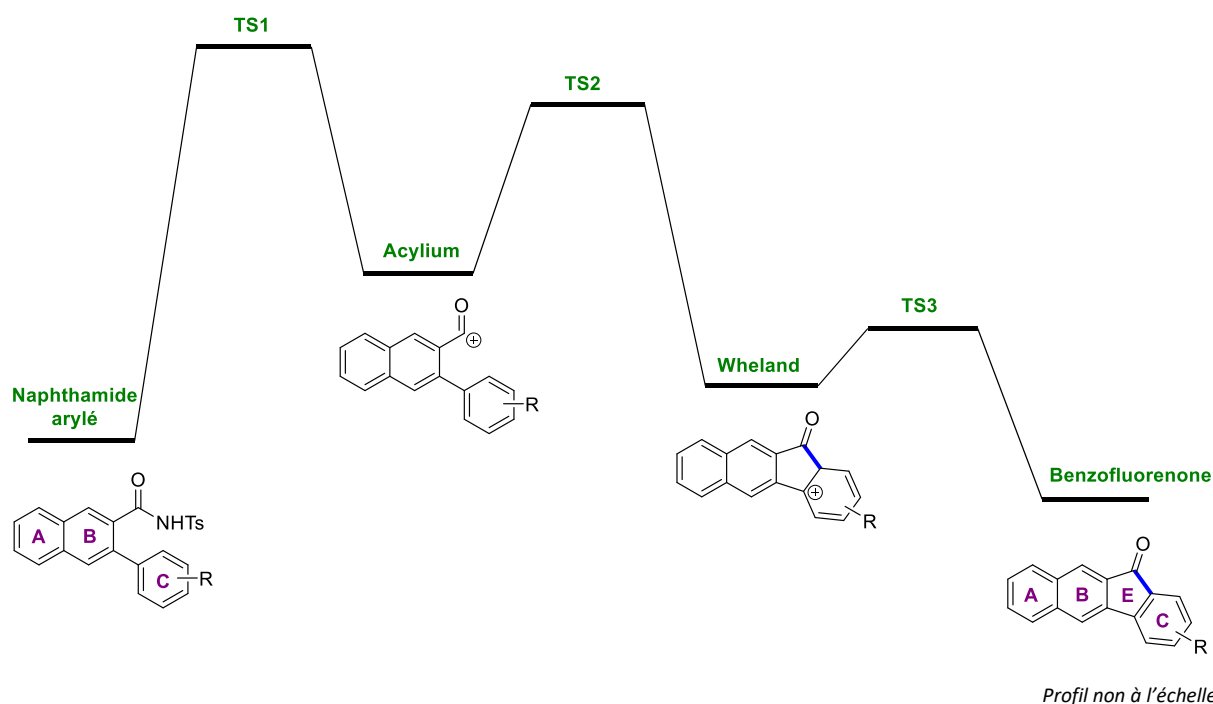


FIGURE 62 – PROFIL ENERGETIQUE PROPOSE POUR LA FORMATION DES BENZOFLUORENONES

Pour chaque ion acylium, les charges de Mulliken ont été calculées afin de mettre en évidence une cyclisation préférentielle. Ces charges sont résumées dans le Tableau 9.

TABLEAU 9 - CHARGES DE MULLIKEN CALCULEES POUR LES IONS ACYLIUMS

R	GD en position 1			GD en position 2		
	-Me	Naphtyle	-OMe	-Me	Naphtyle	-OMe
C _{para}	-0.453*	-0.549	-0.449*	-0.399*	-0.488	-0.383*
C _{ortho}	-0.367*	-0.642*	-0.502	-0.464*	-0.548*	-0.740

* point de cyclisation privilégié
B3LYP/6-31+G(d,p)

Pour les mêmes raisons, le calcul des charges de Mulliken au niveau de l'acylium n'a pas permis d'expliquer la régiosélectivité de la réaction en fonction de la nature des substituants du cycle C. La cyclisation s'observe préférentiellement sur le carbone le plus chargé dans le cas du naphtyle, mais sur le carbone le plus chargé dans le cas où R=OMe.

b) Un contrôle orbitalaire ?

Un contrôle orbitalaire de la réaction a ensuite été envisagé. Pour vérifier cette hypothèse, les orbitales moléculaires HOMO des différents acyliums issus des composés **16**, **18** et **25** ont été modélisées et sont représentées dans les figures suivantes.

Lorsque le substituant du cycle C est un groupe méthyl, on observe alors une différence notable au niveau des orbitales des deux sites de cyclisation possibles, alors que cette réaction conduit à un mélange 1/1. De même, l'étude des orbitales HOMO des acylium (**16-38'**)_{Acy} et (**25-39'**)_{Acy} ne permet pas de prévoir un produit majoritaire, alors que la réaction conduit à un unique produit dans le cas de la cyclisation du *N*-tosyl-[2,2'-binaphthalene]-3-carboxamide (**25**) et à un mélange 4/1 pour le 3-(3-methoxyphenyl)-*N*-tosyl-2-naphthamide (**16**).

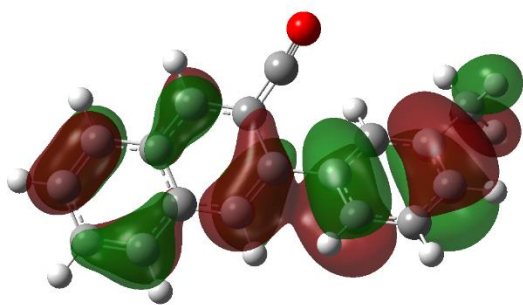


FIGURE 63 - HOMO DE L'ACYLIUM (18-41)_{AcY}

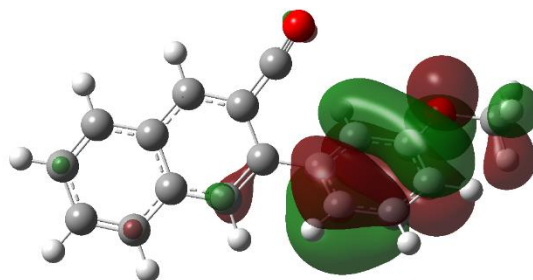


FIGURE 64 - HOMO DE L'ACYLIUM (16-38')_{AcY}

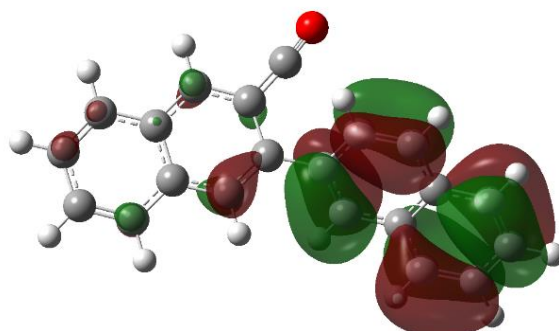


FIGURE 65 - HOMO DE L'ACYLIUM (25-39')_{AcY}

B3LYP/6-31+G(d,p)

Comme ces calculs n'apportaient toujours pas de réponse, une population électronique différente a été considérée en appliquant le paramètre NBO. Ce paramètre permet de calculer des orbitales plus « localisées » sur les atomes, intermédiaires entre les orbitales atomiques et les orbitales moléculaires. Ces orbitales NBO sont représentées dans les figures ci-dessous.

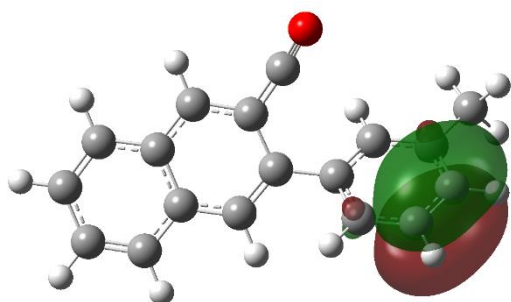


FIGURE 66 - HOMO (NBO) DE L'ACYLIUM (18-41)_{AcY}

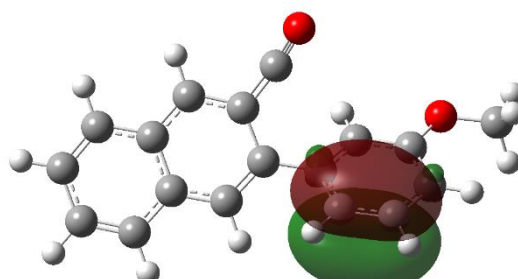


FIGURE 67 - HOMO (NBO) DE L'ACYLIUM (16-38')_{AcY}

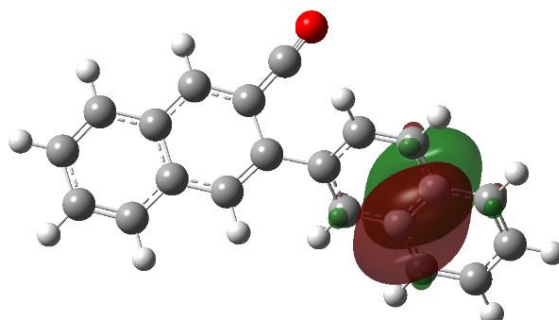


FIGURE 68 - HOMO (NBO) DE L'ACYLIUM (25-39')_{AcY}

B3LYP/6-31+G(d,p), pop=nbo

Si l'analyse de ces orbitales permet bien de différencier C_{para} et C_{ortho} dans le cas où le cycle **C** est méthoxylé ou condensé sur un autre cycle benzénique, il en ressort que la cyclisation du naphthamide **16** ne devrait mener qu'à un unique produit là où il mène à un mélange 4/1, et ne permet pas d'affirmer avec certitude qu'un unique produit sera obtenu lors de la cyclisation du composé **25**. Le cas où le cycle **C** est substitué par un groupe méthyl est quant à lui discutable car la différence entre C_{para} et C_{ortho} reste faible.



3. Etude du profil énergétique de la réaction

Comme les méthodes d'études « ponctuelles » n'ont données aucun résultat, nous avons ensuite décidé d'étudier le mécanisme réactionnel de la réaction de cyclisation de manière plus global. Nous nous sommes donc intéressés à la formation du cycle **D**, et avons calculé les gaps d'énergies entre l'acylium à TS2, puis entre TS2 à l'intermédiaire de Wheland (voir Figure 62, page 105). Tous les calculs relatifs à l'analyse de ces profils énergétiques ont été effectués en B3LYP/6-31+G(d,p).

a) La régiosélectivité de la cyclisation vers des benzo[*b*]fluorenes

Les différents profils énergétiques de l'étape de cyclisation menant à l'intermédiaire de Wheland pour un naphthamide avec le groupe directeur en position 2 sont représentés en Figure 69 (R=Me), en Figure 70 (R=OMe) et en Figure 71 (naphthyle).

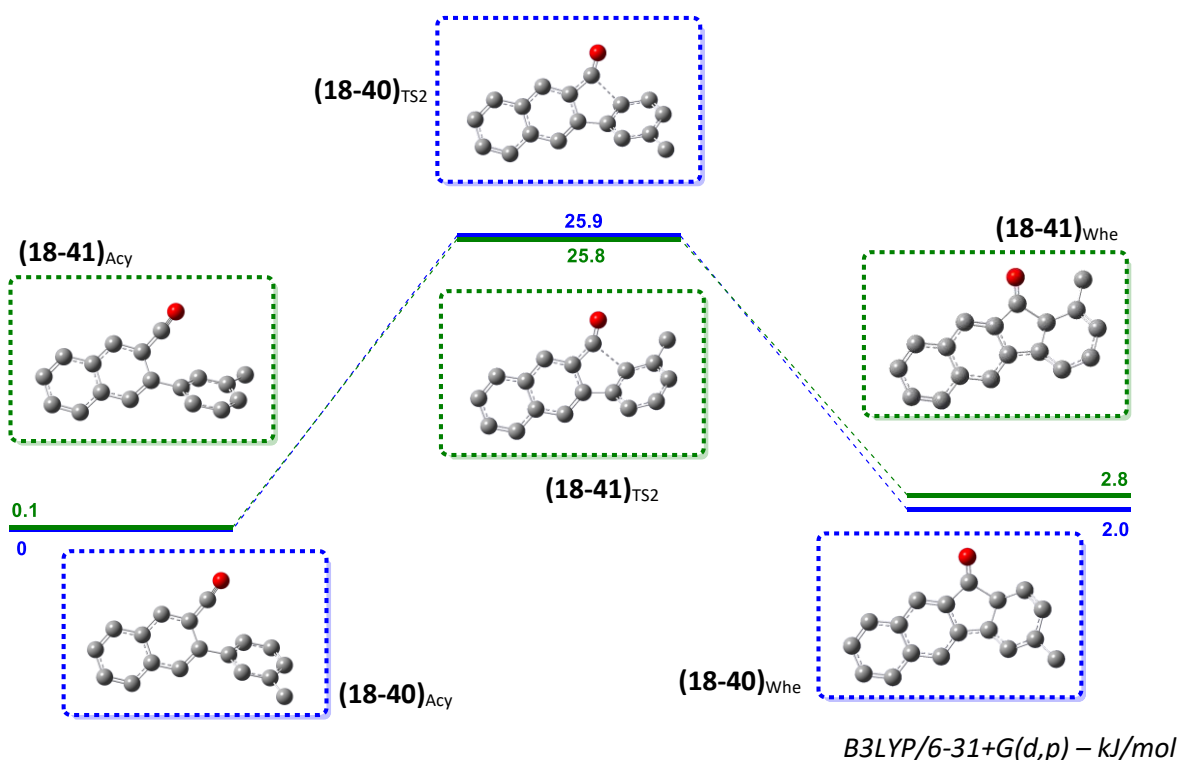


FIGURE 69 - PROFIL ENERGETIQUE DU PASSAGE DE L'ACYLIUM A L'INTERMEDIAIRE DE WHELAND (R=Me – GD2)

En ce qui concerne la cyclisation du 3-(*m*-tolyl)-*N*-tosyl-2-naphthamide (**18**), les profils énergétiques (Figure 69) entre l'acylium et l'intermédiaire de Wheland sont similaires. On observe un faible écart d'énergie pour passer d'un l'acylium à l'autre : 0.1 kJ.mol⁻¹. L'évolution vers l'intermédiaire de Wheland s'effectue sans différence notable entre les deux chemins de cyclisation possibles : 0.1 kJ.mol⁻¹ de différence entre les deux états de transitions, et 0.8 kJ.mol⁻¹ entre les deux intermédiaires de Wheland.

Ces données théoriques correspondent bien à ce qui est observé : un mélange 1/1 entre les deux régioisomères possibles.

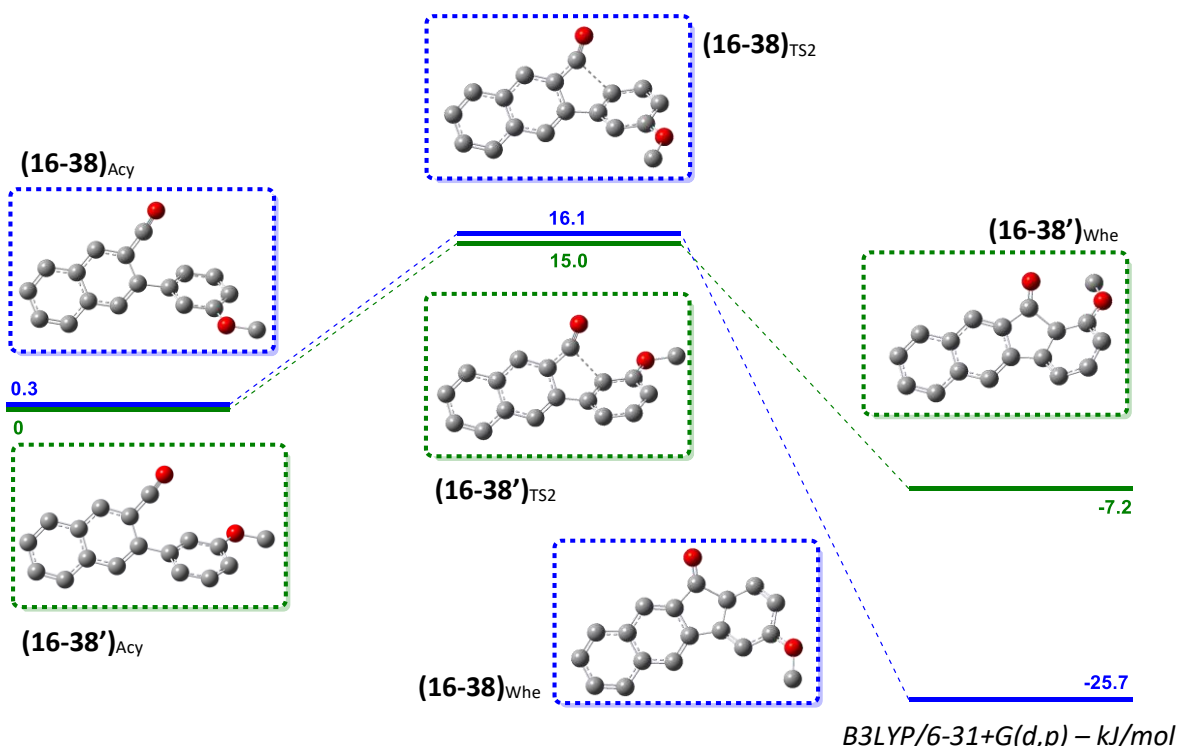


FIGURE 70 - PROFIL ENERGETIQUE DU PASSAGE DE L'ACYLIUM A L'INTERMEDIAIRE DE WHELAND (R=OMe – GD2)

Lorsque le cycle **C** est substitué en position *mé*ta par un groupe -OMe (Figure 70), on observe également un très faible écart d'énergie entre les deux conformations possibles de l'acylium : 0.3 kJ.mol⁻¹, cependant la suite du profil énergétique permet de différencier les deux produits de la réaction. En effet, si l'état de transition est légèrement en faveur de la formation de la 1-methoxy-11H-benzo[*b*]fluoren-11-one (**38'**) de 1.1 kJ.mol⁻¹, l'intermédiaire de Wheland est, quant à lui, largement en faveur de (**16-38**)_{Whe} avec un écart d'énergie de 18.5 kJ.mol⁻¹, menant à la formation de la 3-methoxy-11H-benzo[*b*]fluoren-11-one (**38**).

De manière prévisionnelle, la cyclisation du naphthamide **16**, devrait donc conduire à un mélange de deux régioisomères dont un majoritaire. En effet, dans ce cas, un mélange 4/1 en faveur du composé **38** est obtenu.

Dans le cas où le cycle **C** est condensé sur un autre cycle benzénique, la totalité du profil énergétique (Figure 71) est largement en faveur de la formation d'un seul composé : la barrière énergétique entre les deux acyliums est plus élevée que dans les cas précédents : 2.0 kJ.mol⁻¹, il y a 12.1 kJ.mol⁻¹ de différence entre les deux états de transition, et 33.3 kJ.mol⁻¹ séparent les deux intermédiaires de Wheland.

L'analyse montre clairement qu'un seul régioisomère sera obtenu : la 13H-dibenzo[*a,h*]fluoren-13-one (**39**), conformément à ce qui est observé expérimentalement.

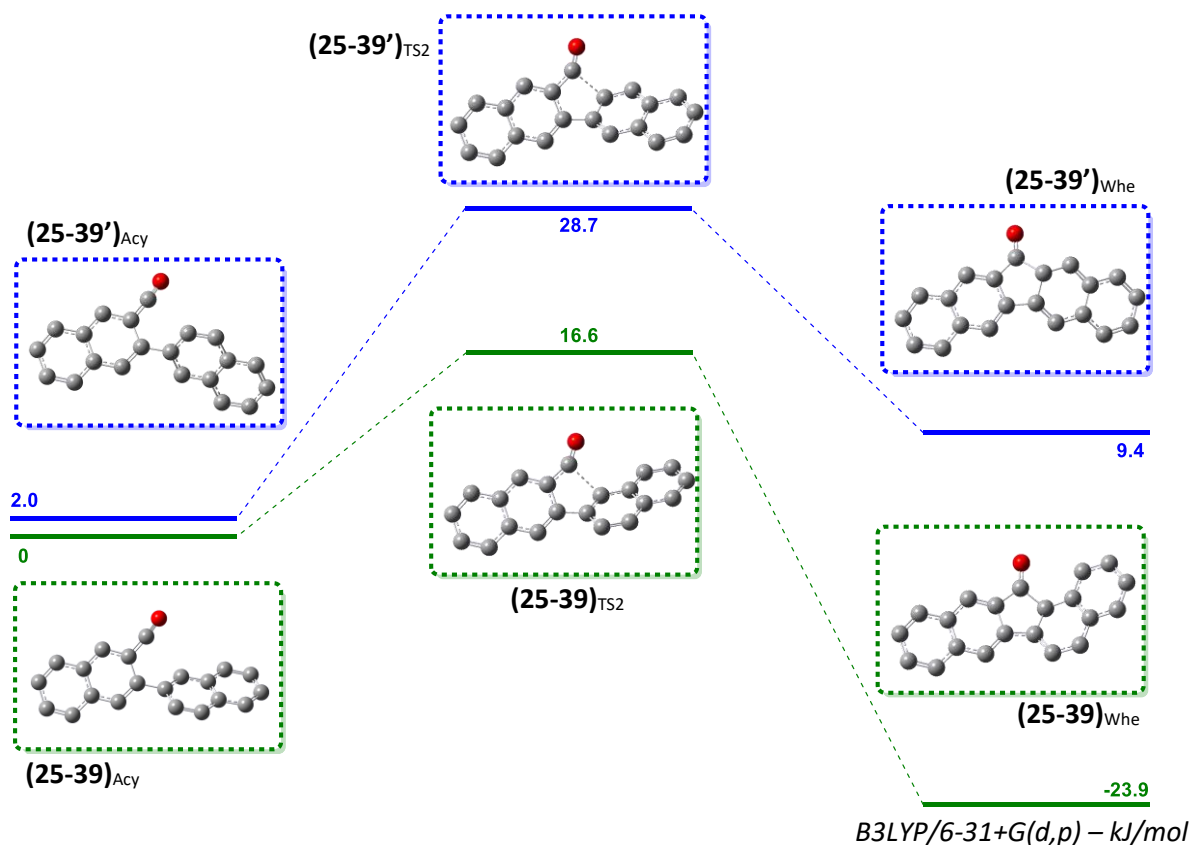


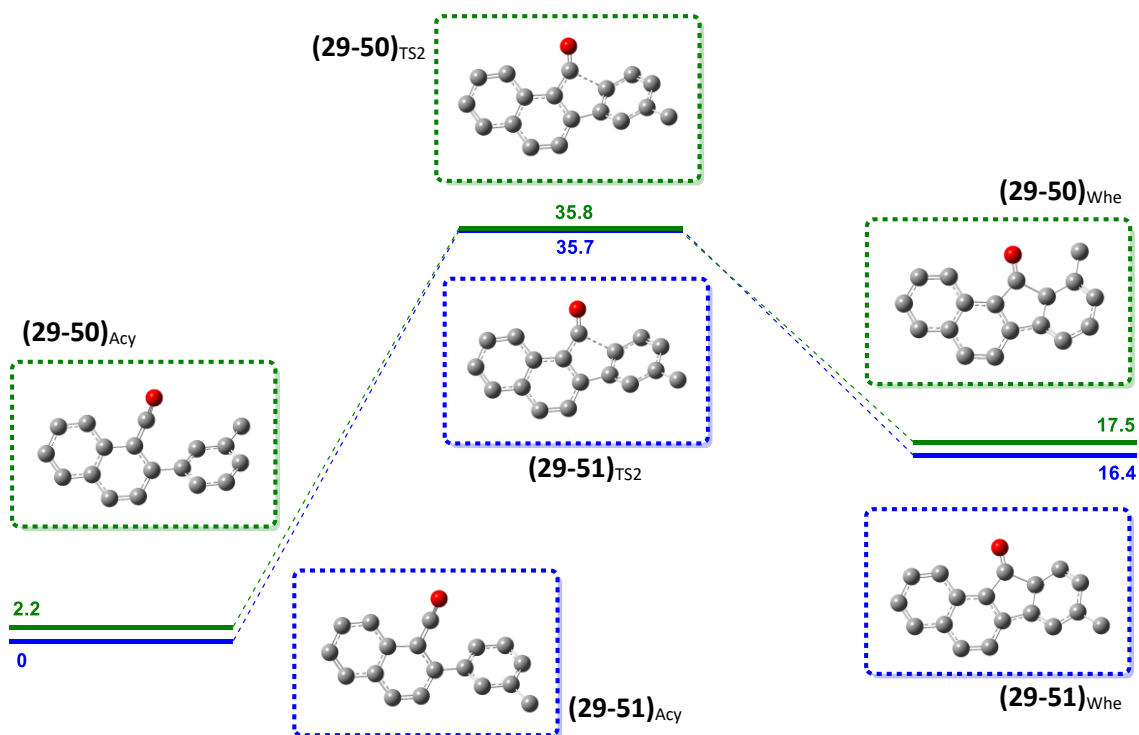
FIGURE 71 - PROFIL ÉNERGETIQUE DU PASSAGE DE L'ACYLIUM A L'INTERMÉDIAIRE DE WHELAND (NAPHTYLE – GD2)

b) La régiosélectivité de la cyclisation vers des benzo[*a*]fluorenones

Les différents profils énergétiques pour les composés issus du naphthamide avec le groupe directeur en position 1 sont représentés en Figure 72 (R=Me), en Figure 73 (R=OMe) et en Figure 74 (naphthyle).

Pour R=Me, les profils énergétiques (Figure 72) sont encore une fois très similaires : les deux rotamères de l'acylium sont séparés de 2.2 kJ.mol⁻¹, et le reste du profil réactionnel diffère seulement de 0.1 kJ.mol⁻¹ au niveau de l'état de transition et de 1.1 kJ.mol⁻¹ au niveau de l'intermédiaire de Wheland. Le profil est très légèrement en faveur du composé possédant le méthyl en position *para* de la cétone.

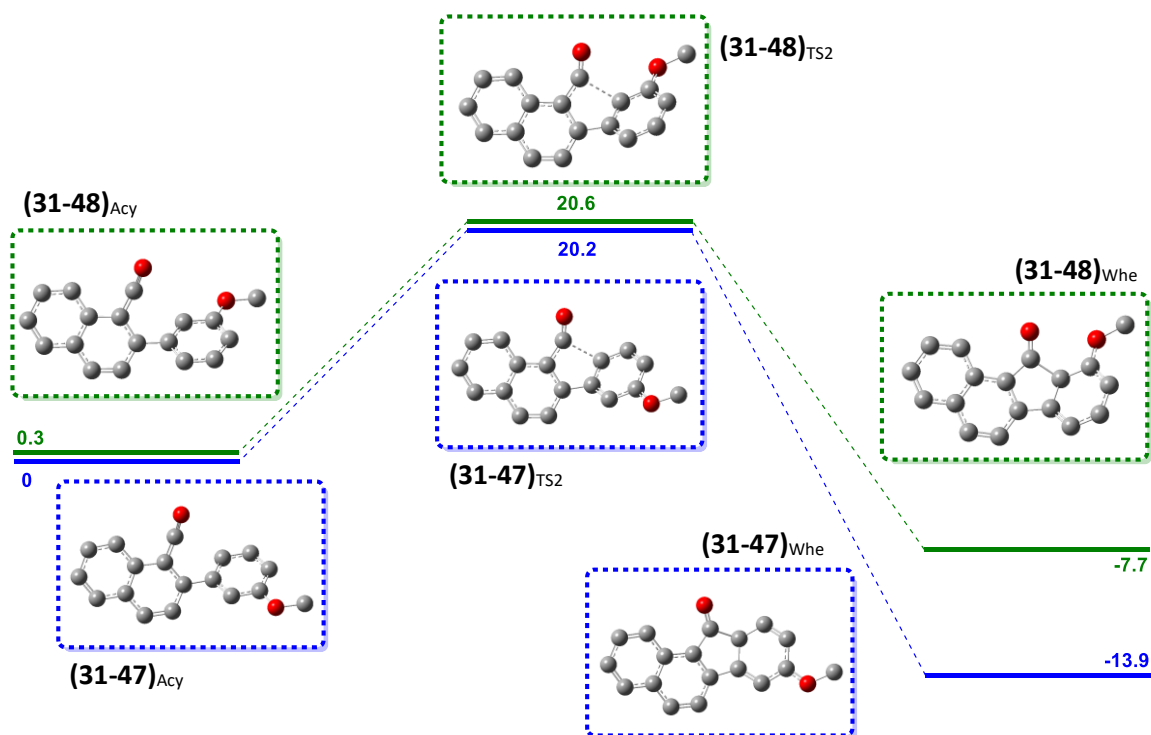
Un mélange équilibré entre les deux régioisomères est donc attendu, et c'est ce que l'on observe dans les conditions expérimentales décrites précédemment : un ratio 1,6/1. Cependant, expérimentalement, c'est la 10-méthyl-11*H*-benzo[*a*]fluoren-11-one (**50**) qui est légèrement majoritaire. Dans ce cas, une étude plus du mécanisme de cyclisation, en particulier prenant en compte la température à laquelle la réaction se déroule, est nécessaire pour expliquer cette inversion.



B3LYP/6-31+G(d,p) – kJ/mol

FIGURE 72 - PROFIL ENERGETIQUE DU PASSAGE DE L'ACYLIUM A L'INTERMEDIAIRE DE WHELAND (R=ME - GD1)

Dans le cas où le cycle C est méthoxylé en position *mé*ta (Figure 73), aucune différence notable n'est observable avant l'intermédiaire de Wheland : les deux rotamères sont séparés de 0.3 kJ.mol⁻¹, et les deux états de transition de 0.4 kJ.mol⁻¹. Il y a cependant 6.2 kJ.mol⁻¹ entre les deux intermédiaires de Wheland en faveur de (31-47)_{Whe}, compatible avec la prédiction d'un produit majoritaire.



B3LYP/6-31+G(d,p) – kJ/mol

FIGURE 73 - PROFIL ENERGETIQUE DU PASSAGE DE L'ACYLIUM A L'INTERMEDIAIRE DE WHELAND (R=OME - GD1)

Expérimentalement, un mélange 4/1 en faveur de la 8-methoxy-11*H*-benzo[*a*]fluoren-11-one (**47**) est obtenu, ce qui est en accord avec le profil ci-dessus.

Lors de la cyclisation vers une dibenzofluorenone, le profil réactionnel (Figure 74) laisse peu de place à l'interprétation. Les deux acyliums sont séparés par 2.1 kJ.mol⁻¹, l'écart énergétique entre les deux chemins réactionnels augmente à 12.3 kJ.mol⁻¹ au niveau des états de transition, et atteint finalement 32.4 kJ.mol⁻¹ entre les intermédiaires de Wheland.

La totalité du profil énergétique tend vers la formation d'un unique composé : la 13*H*-dibenzo[*a*,*i*]fluoren-13-one (**49**), et ce résultat a été confirmé expérimentalement.

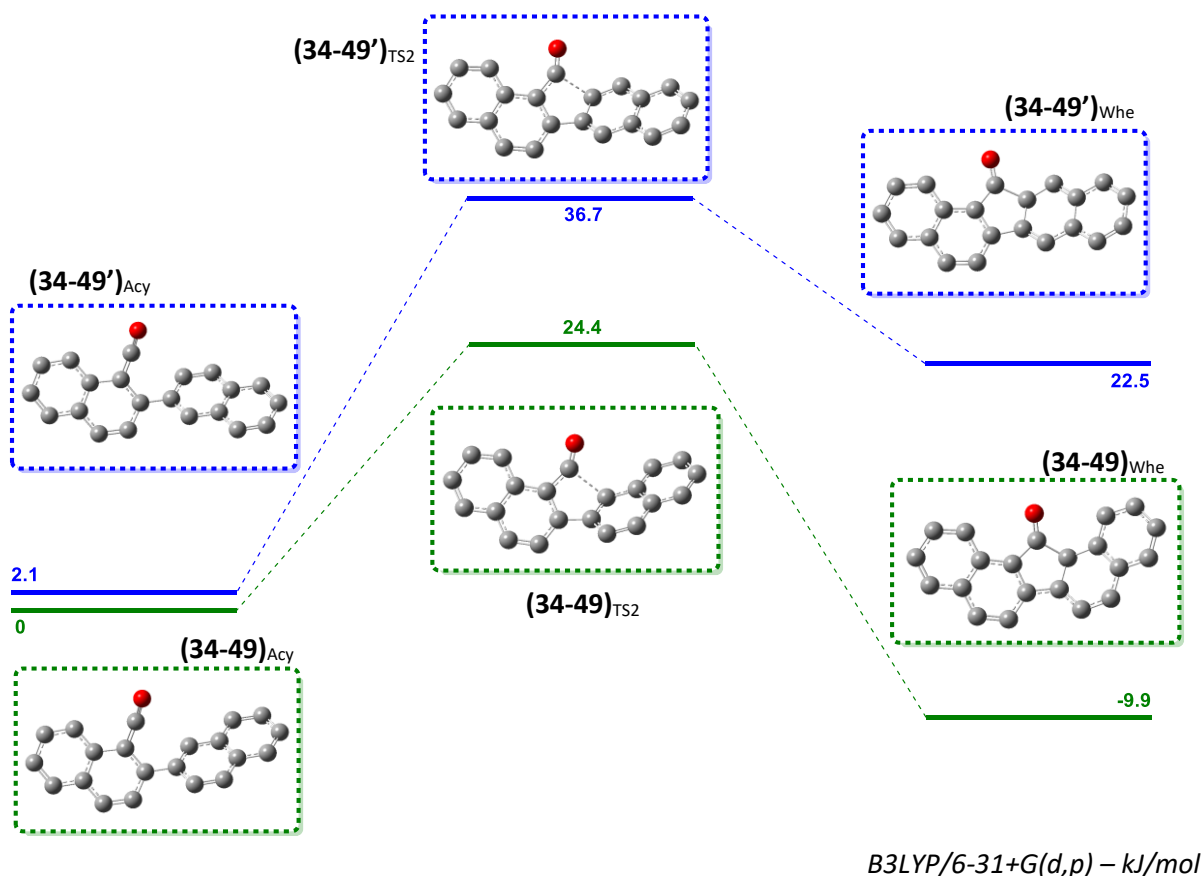
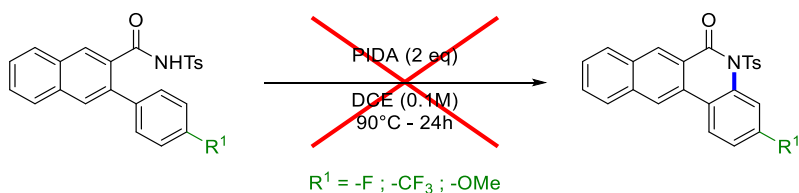


FIGURE 74 - PROFIL ENERGETIQUE DU PASSAGE DE L'ACYLIUM A L'INTERMEDIAIRE DE WHELAND (NAPHTYLE - GD1)

IV. Synthèse de phenanthridinones étendues

1. Premiers essais

C'est la littérature qui a orienté nos premiers essais de cyclisation. La réaction a tout d'abord été menée en présence de deux équivalents de PIDA selon un processus similaire à celui décrit par Long²⁴¹ sur du benzène, sans succès. Ces conditions ont donc été testées sur des dérivés du naphthalene portant des substituants électroattracteurs (-CF₃) et électrodonneurs (-OMe) et mènent dans les deux cas à un mélange de multiples produits qui n'ont pas pu être identifiés et isolés. Dans le cas où R¹=F, aucune réaction n'est observée (Schéma 94).



SCHEMA 94 - PREMIERS TESTS VERS DES PHENANTHRIDINONES ETENDUES

Il a alors été décidé de développer une nouvelle méthodologie vers ces architectures polycycliques, dédiée au naphthalene. L'objectif principal était de trouver des conditions efficaces vers des phenanthridinones étendues, linéaires ou angulaires.



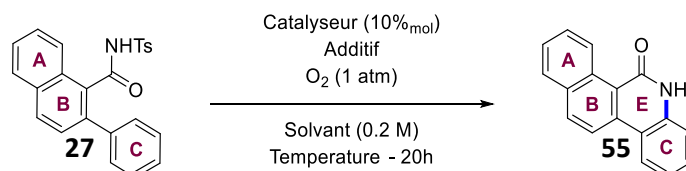
FIGURE 75 - EXTENSION DES PHENANTHRIDINONES

²⁴¹ J.-P. Lin, F.-H. Zhang, Y.-Q. Long, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2822.

2. Optimisation des conditions expérimentales

La recherche des conditions optimales et la synthèse des phenanthridinones s'est fait dans le cadre d'une collaboration avec une équipe du laboratoire BIOCIS de l'Université Paris Sud²⁴². La mise au point du système catalytique, basé sur un complexe de palladium, a été réalisé. Les différents paramètres étudiés sont résumés dans le Tableau 10.

TABLEAU 10 - OPTIMISATION DES CONDITIONS EXPERIMENTALES POUR LA SYNTHESE DE PHENANTHRIDINONES



Entrée	Catalyseur	Additif	Eq.	Solvant	Température	Rendement
1	-	PIDA	2	DCE	90°C	-
2	Pd(OAc) ₂	Oxone PivOH	1 1	DMF	100°C	-
3	Pd(OAc) ₂	PIDA	2	DMF	100°C	-
4	Pd(OAc) ₂	Oxone	2	DMSO	120°C	-
5	Pd(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂	2	DMSO	120°C	-
6	Pd(OAc) ₂	Ag ₂ O	1	AcOH	120°C	-
7	PdCl ₂	-	-	DMSO	140°C	-
8	PdCl ₂	Cu(OAc) ₂	2	AcOH	120°C	-
9	PdCl ₂	Cu(OAc) ₂	2	AcOH	150°C	-
10	PdCl₂	Cu(OAc)₂	2	DMSO	140°C	65%
11	PdCl ₂	Cu(OAc) ₂	2	DMSO-AcOH (1/1)	140°C	^a

^a dégradation partielle

Ces tests ont mis en évidence que seules des conditions expérimentales très précises permettent d'accéder à la cible de cette réaction. Sur les onze conditions testées, seule une entrée a permis d'obtenir le produit désiré avec un rendement de 65% (Tableau 10 – Entrée 10).

La température semble être un paramètre très important de cette réaction. En effet, à plus basse température aucune réaction n'est observée, et ce même à 120°C au lieu de 140°C (Tableau 10 – Entrée 8). A plus haute température (160°C), on observe dans certains cas une dégradation partielle ou totale du substrat.

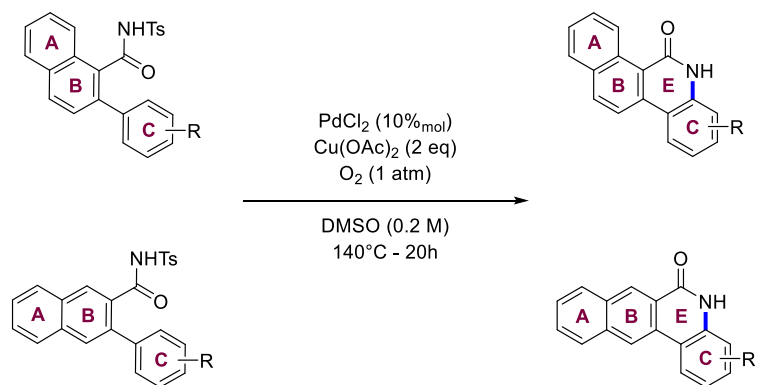
Différents solvants ont également pu être testés : DCE (Tableau 10 – Entrée 1), DMF (Tableau 10 – Entrée 2 & 3), AcOH (Tableau 10 – Entrée 6, 8 & 9) et un mélange de DMSO et d'AcOH (Tableau 10 – Entrée 11). Le produit attendu n'a été observé dans aucun de ces solvants, et le choix de ce dernier semble crucial au bon fonctionnement de cette réaction.

Des conditions efficaces sur le benzène (voir page 93) ont également été testées (Tableau 10 – Entrée 5), mais se sont révélées totalement inactives sur le naphthalène, montrant encore une fois la différence de réactivité entre ces deux substrats.

²⁴² B. Large, N. Gigant, D. Joseph, G. Clavier, D. Prim, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 1835.



Les seules conditions qui ont mené au produit attendu (Tableau 10 – Entrée 10) ont par la suite été utilisées pour établir le champ d'application de la réaction (Schéma 95).



SCHEMA 95 - CONDITIONS OPTIMISEES POUR LA SYNTHESE DE PHENANTHRIDINONES

3. Etude du champ d'application de la réaction

Une fois des conditions expérimentales optimales déterminées, elles ont été appliquées à plusieurs substrats. Les substrats soumis à ces conditions réactionnelles ont mené à six benzo[*j*]phenanthridinones et trois benzo[*j*]phenanthridinones. La totalité des phenanthridinones ainsi obtenues sont représentées dans la Figure 76.

Dans le cas de la synthèse de phenanthridinones angulaires, lorsque le cycle **C** est substitué par des groupes fortement électroattracteurs, comme -CF₃ (**32**) la réaction n'a pas lieu – le substrat est retrouvé intact dans le mélange réactionnel. D'autres substrats dérivés du *N*-tosyl-1-naphthamide (**2**) se sont également révélés non réactifs : lorsque le cycle **C** est substitué par un groupe -OMe en position *mé*ta (**31**), deux méthyls sur les positions *mé*ta (**33**) ou lorsque qu'il est condensé avec un cycle **D** (**34**).

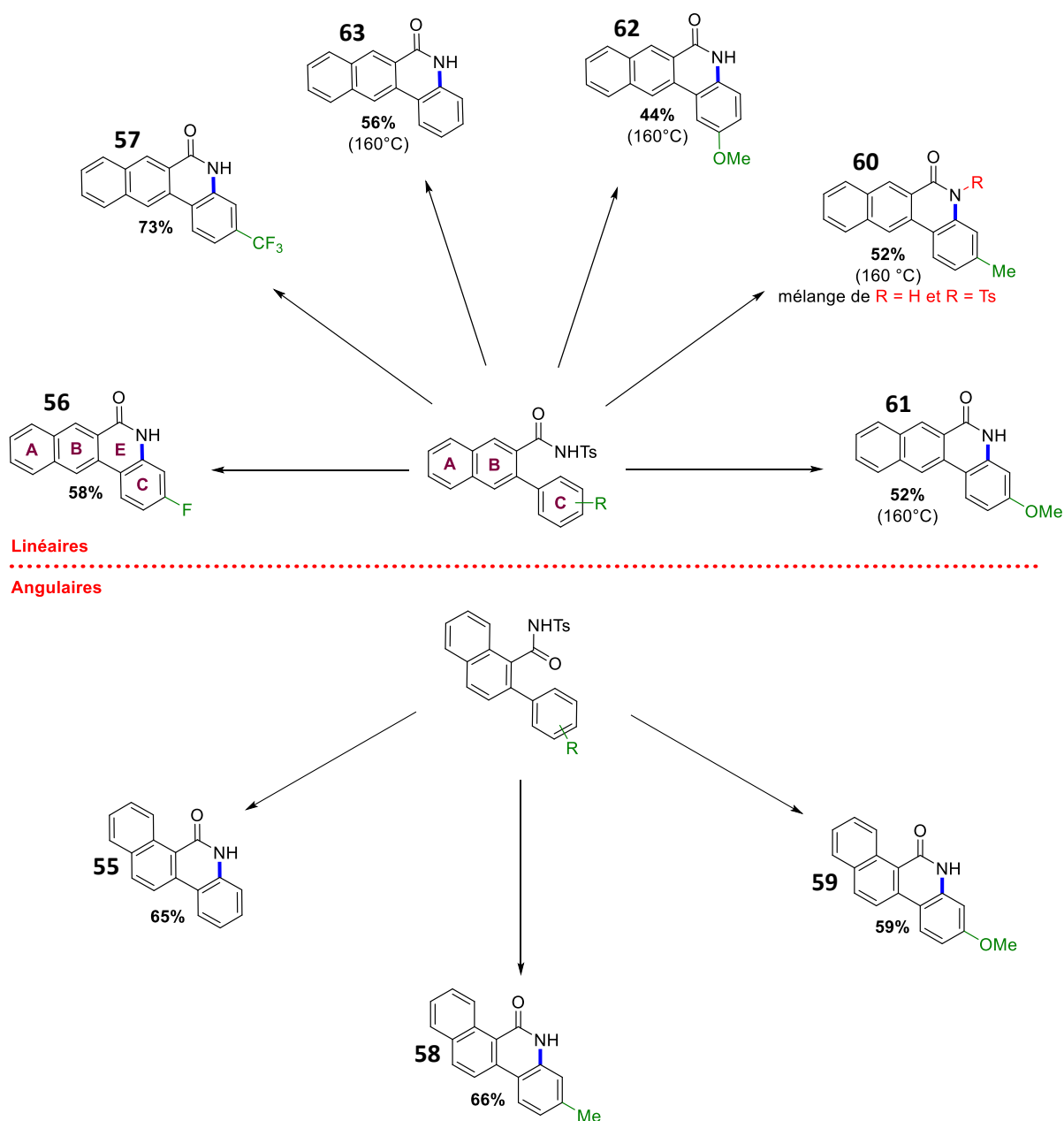


FIGURE 76 - CHAMP D'APPLICATION POUR LA REACTION MENANT AUX PHENANTHRIDINONES

La réaction semble fortement dépendante de la nature et de la position des différents substituants, tant au niveau du naphthalène qu'au niveau du cycle **C**. En effet, ces conditions ne mènent pas aux

phenanthridinones angulaires attendues à 140°C lorsque le cycle **C** porte des groupes électro attracteur. Cependant, elles fonctionnent parfaitement dans le cas linéaire (**56** et **57**).

De même, les substituants donneurs sont mieux supportés lorsque le groupe directeur est en position 1 : les phenanthridinones **58** et **59** portant respectivement un groupe méthyl et un groupe méthoxy ont pu être obtenues à 140°C, alors qu'une élévation de la température de réaction est nécessaire pour la synthèse des composés linéaires correspondants (**60** et **61**).

Dans le cas de la 3-methylbenzo[*j*]phenanthridin-6(5*H*)-one (**60**), le produit de cyclisation est obtenu sous la forme d'un mélange entre la forme NH et NTs, ce qui semble indiquer que la coupure du groupe directeur intervient à l'issue de la réaction de cyclisation.

Finalement, lors de la synthèse de la phenanthridinone **62** où le cycle **C** possède un méthoxy en position *méta*, un seul régioisomère est obtenu, alors qu'un mélange de deux produits était attendu. Nous avons tenté de calculer les charges de Mulliken en population simple et NBO, ainsi que les coefficients de Fukui, mais ces calculs n'ont pas permis d'expliquer la régiosélectivité de cette réaction. Une étude plus approfondie sera nécessaire pour l'expliquer totalement.

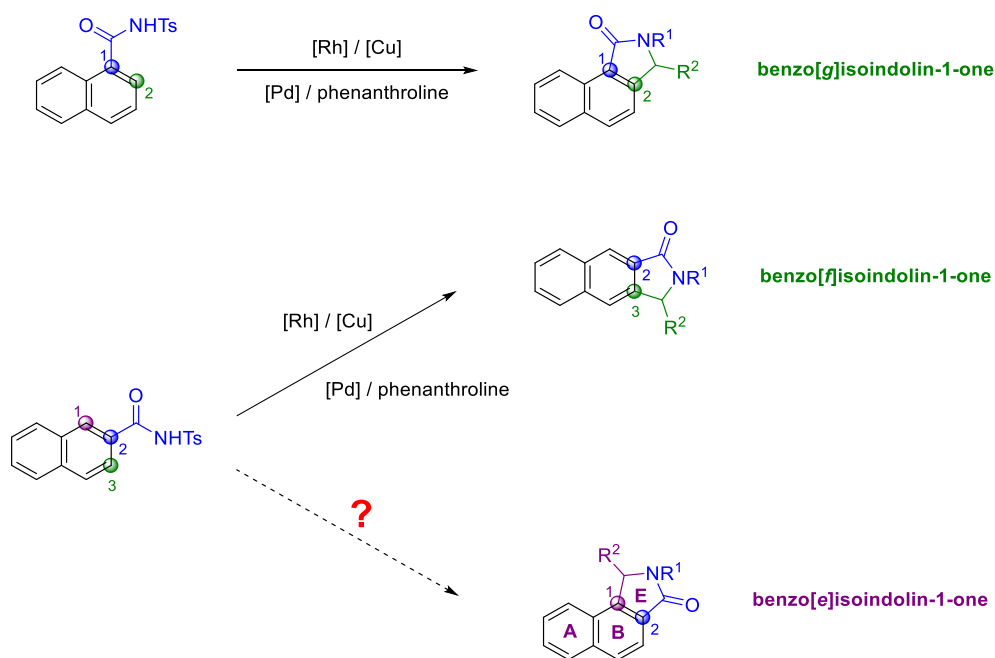


V. Synthèse d'isoindolinones étendues

1. Intérêt synthétique

Si la synthèse d'isoindolinones étendues par C–H activation à partir du naphthalene à partir a déjà été étudiée, elle reste néanmoins limitée par la régiosélectivité habituellement observée dans ce genre de réaction.

En effet, lorsque le groupe directeur est placé en position 1 du naphthalene, c'est la liaison C₂–H qui sera activée, permettant l'accès aux benzo[*g*]isoindolinones. De la même manière, lorsque le groupe directeur est en position 2, l'activation se fait presque exclusivement sur la liaison C₃–H, menant directement aux benzo[*f*]isoindolinones²⁴³. A cause de cette régiosélectivité bien établie, aucune voie d'accès au motif benzo[*e*]isoindolinone par C–H activation n'est décrite (Schéma 96). En effet, si certains groupes directeurs couplés à des conditions réactionnelles spécifiques permettent bien une activation de 2→1, 1→4 ou 1→8, ils ne permettent pas l'activation de positions supplémentaires.

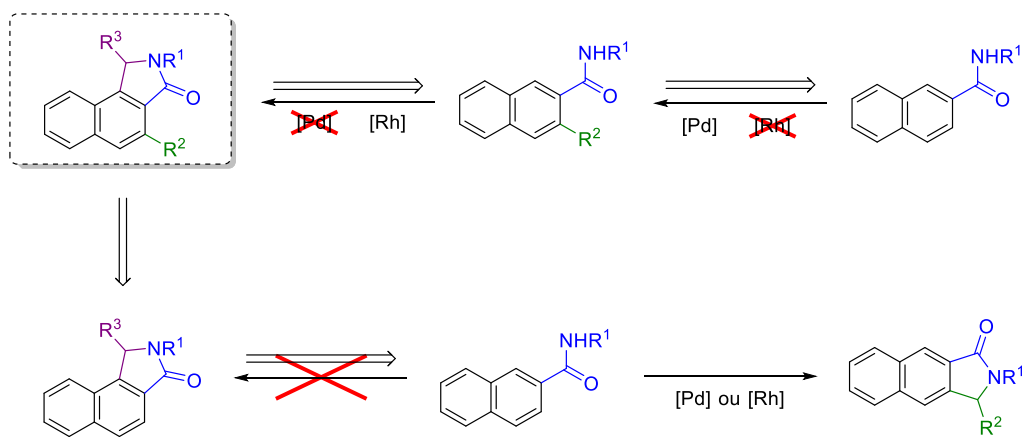


SCHEMA 96 - ACCES AUX DIFFERENTES ISOINDOLINONES ETENDUES

Afin d'accéder à ce motif, notre stratégie prévoit d'installer un substituant en position 3 du naphthalene en utilisant la méthodologie décrite dans le chapitre précédent. Dans un second temps, d'activer la position 1 pour construire le cycle E. Comme il a été montré qu'une activation 2→1 par le palladium était difficile (voir page 54), le métal a été remplacé par un complexe de rhodium, qui pourrait permettre une cyclisation du groupe directeur sur naphthalene, et donc l'accès au benzo[*e*]isoindolin-1-one (Schéma 97).

²⁴³ C. Zhu, J. R. Falck, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1674; C. Zhu, J. R. Falck, *Org. Lett.* **2011**, 13, 1214; C. Zhu, J. R. Falck, *Tetrahedron* **2012**, 68, 9192; A. Bechtoldt, C. Tirler, K. Raghuvanshi, S. Warratz, C. Kornhaaß, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 264.

Une voie de synthèse séquentielle catalysée par deux métaux permettant l'introduction de plusieurs groupes différents a donc été mise au point. Cette méthode innovante permet un accès rapide à des benzo[e]isoindolinones polysubstituées à partir d'un naphthalene ne portant qu'un seul groupe directeur¹⁶³.



SCHEMA 97 - RETRO SYNTHÈSE DE NAPHTHALENE 1,2,3 SUBSTITUE

2. Optimisation des conditions expérimentales

Cette transformation a tout d'abord été testée en utilisant des conditions précédemment décrites pour le benzène, utilisant un couple palladium/phenanthroline. Malheureusement, ces conditions se sont révélées inefficaces sur les différents dérivés arylés ou méthoxylés en position 3 du *N*-tosyl-2-naphthamide (**1**), qui ont pu être récupérés intacts dans le brut réactionnel.

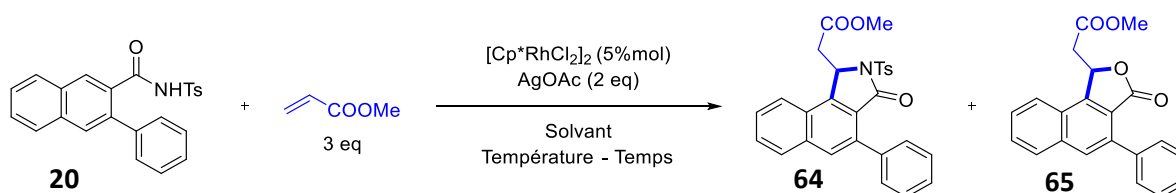
Une stratégie de synthèse alternative a dû être envisagée : effectuer cette séquence à l'aide d'une activation au rhodium. Dans le but de réaliser une synthèse monotope directe depuis le naphthamides **1**, notre choix était d'utiliser des conditions expérimentales proches des conditions d'arylation décrites dans le chapitre précédent (voir page 60) et donc de travailler avec un couple Rh/Ag plutôt qu'avec un couple Rh/Cu. Dans la même optique, nos différentes expériences d'optimisation, résumées dans le Tableau 11, ont commencé en utilisant l'acide acétique comme solvant.

Si aucune conversion de la matière première n'est observée à température ambiante dans ce solvant (Tableau 11 – Entrée 1), à 75°C, la réaction a bien lieu et permet d'isoler le produit désiré avec un rendement de 40% (Tableau 11 – Entrée 2). Une activation par ultrason devant permettre une réaction à température ambiante a également été tentée, mais n'a pas permis d'obtenir l'isoindolinone attendue avec de meilleurs résultats (Tableau 11 – Entrée 3).

Parmi les solvants testés, l'utilisation d'un mélange MeOH/AcOH à 75°C a permis d'augmenter le rendement en composé **64** à 70% (Tableau 11 – Entrée 4). Dans ce milieu réactionnel, la réaction a lieu à température ambiante, mais la conversion n'est pas totale, même après quatre jours sous activation ultrasonique (Tableau 11 – Entrée 5).

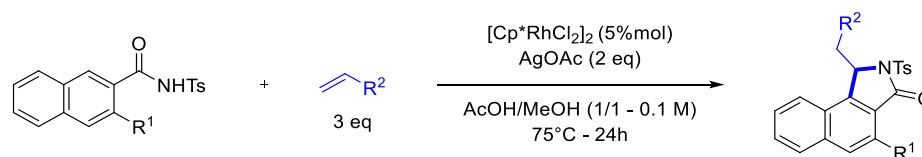
L'utilisation de ce mélange de solvant a également fait apparaître un second produit de réaction, l'isobenzofurane associé **65**. Remplacer le méthanol par un autre co-solvant n'a pas permis d'améliorer le rendement de **64** ou **65** (Tableau 11 – Entrée 6, 7 et 8), par contre l'utilisation de TFE (Tableau 11 – Entrée 10), et plus particulièrement d'HFIP (Tableau 11 – Entrée 9) permet de former majoritairement l'isobenzofurane **65**.

TABLEAU 11 - OPTIMISATION DES CONDITIONS EXPERIMENTALES POUR LA SYNTHÈSE D'ISOINDOLINONES



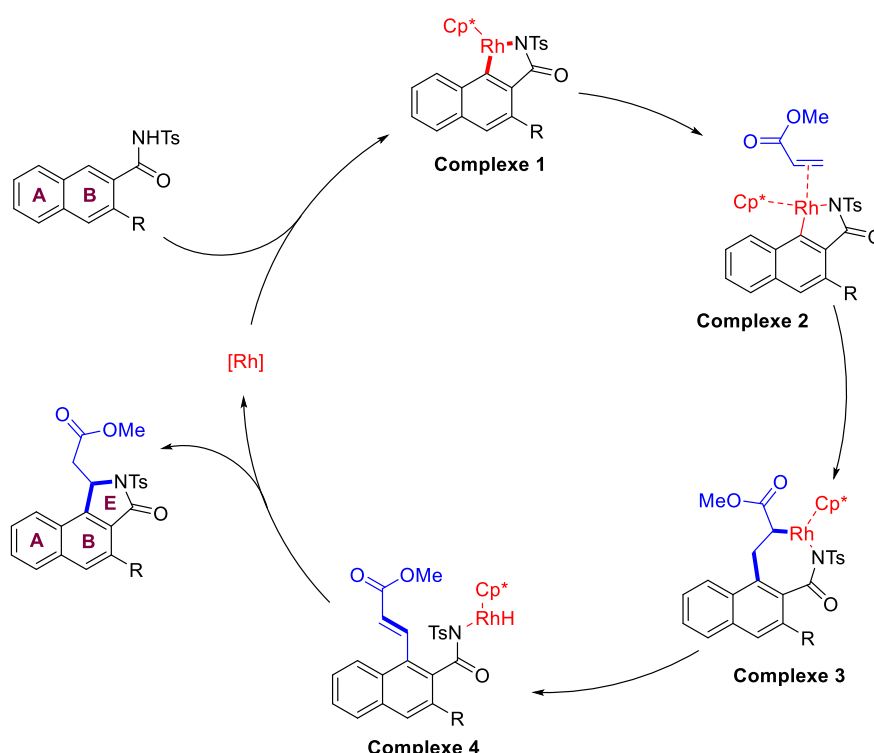
Entrée	Solvant	T°C	t	Ultrasons	20	64	65
1	AcOH	t.a.	24h	-	Non converti	-	-
2	AcOH	75°C	24h	-	45%	40%	Traces
3	AcOH	t.a.	4j	Oui	Non converti	-	-
4	MeOH/AcOH (1/1)	75°C	24h	-	Traces	70%	10%
5	MeOH/AcOH (1/1)	t.a.	4j	Oui	30%	42%	Traces
6	H ₂ O/AcOH (1/1)	75°C	48h	-	Traces	41%	10%
7	Diethylcarbonate/AcOH (1/1)	75°C	24h	-	Non soluble	-	-
8	PEG ₂₀₀₀ /AcOH	t.a.	24h	Oui	Non soluble	-	-
9	HFIP	t.a.	16h	Oui	Traces	36%	45%
10	TFE	t.a.	16h	Oui	11%	39%	21%

Pour la synthèse des dérivés du produit **64**, nous avons choisi comme conditions optimales celles décrites dans le Tableau 11 – Entrée 4 (Schéma 98).



SCHEMA 98 - CONDITIONS OPTIMISEES POUR LA SYNTHESE D'ISOINDOLINONES

La réaction s'effectue selon un mécanisme supposé, représenté en Schéma 100. Ce mécanisme se déroule en quatre phases²⁴⁴ : activation de la liaison C₁-H par le rhodium, complexation de l'acrylate, β_H-élimination puis addition de Michael menant à la fermeture du cycle **E**. Dans ce mécanisme, l'argent sert probablement à effectuer une étape de transmétallation facilitant l'addition de l'acrylate sur le rhodium.



SCHEMA 99 - MECANISME SUPPOSE DE FORMATION DES ISOINDOLINONES

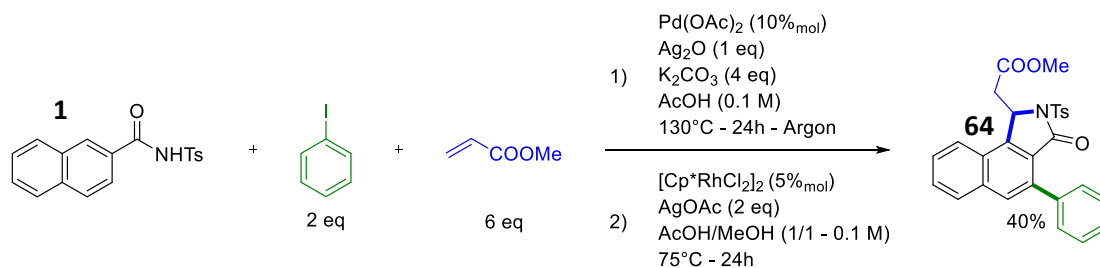
L'acide acétique et le sel d'argent étant commun aux réactions d'arylation et d'annulation, notre objectif suivant était de développer une réaction en cascade du naphthamide non substitué **1** à l'isoindolinone étendue **64**, arylée sur la position 3 du naphthalène.

Lors de nos premiers essais, l'utilisation simultanée des deux systèmes catalytiques n'a pas permis de conduire à l'isoindolinone **64**. Dans ces conditions, seul le 3-phenyl-*N*-tosyl-2-naphthamide (**20**) est observé et la réaction d'annulation n'a pas lieu. De même, la réaction ne semble pas pouvoir se poursuivre lorsque le second système catalytique et l'acrylate sont ajoutés à l'issue de la réaction d'arylation.

²⁴⁴ C. Zhu, J. R. Falck, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9192.



Cependant, nous avons pu obtenir l'isoindolinone **64** directement depuis le *N*-tosyl-2-naphthamide (**1**) à l'aide d'une réaction séquentielle lorsque le second système catalytique, dissout dans un mélange 1/1 d'acide acétique et de méthanol, est ajouté au mélange réactionnel à l'issue de la réaction d'arylation (Schéma 100). Dans ce cas, la réaction mène à l'isoindolinone **64** attendue avec un rendement isolé de 40%, sans purification ou filtration intermédiaire.



SCHEMA 100 - SYNTHÈSE MONOTOPE DU NAPHTHAMIDE A L'ISOINDOLINONE

3. Etude du champ d'application de la réaction

Les conditions optimales ayant été déterminées, elles ont pu être appliquées à nos différents substrats, et mener à l'obtention de différentes benzo[e]isoindolinones, représentées dans la Figure 77.

La chaîne alkyl de l'ester a pu être modulée : les isoindolinones **64**, **66**, **67** portant respectivement un méthyl, un groupe -*t*Bu et une chaîne butyle ont pu être isolées dans ces conditions avec des rendement de 70%, 68% et 57%.

L'utilisation de ces conditions réactionnelles où l'acrylate est remplacé par du diéthyl vinyle phosphonate n'ont pas permis de l'activation de la liaison C₁-H.

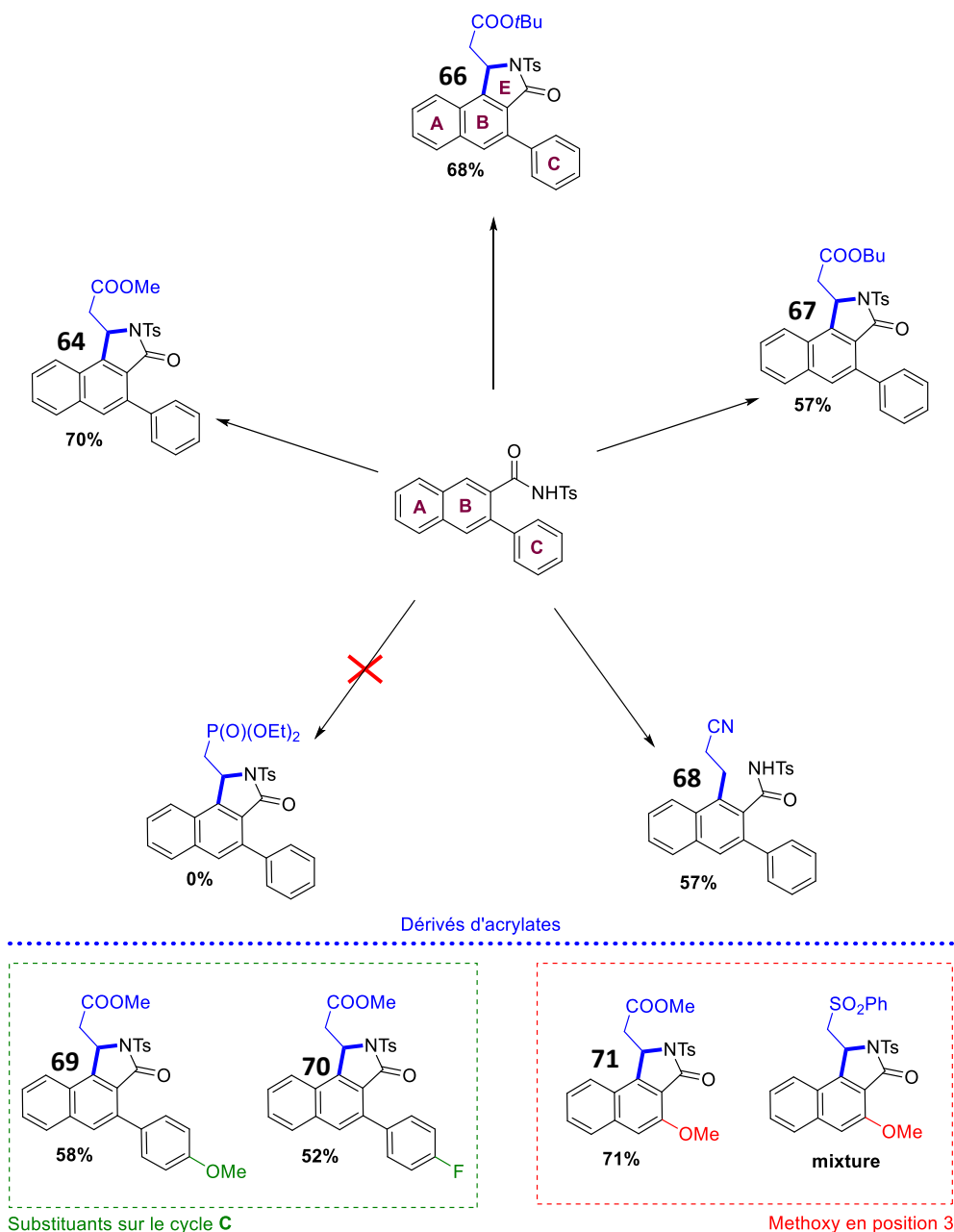
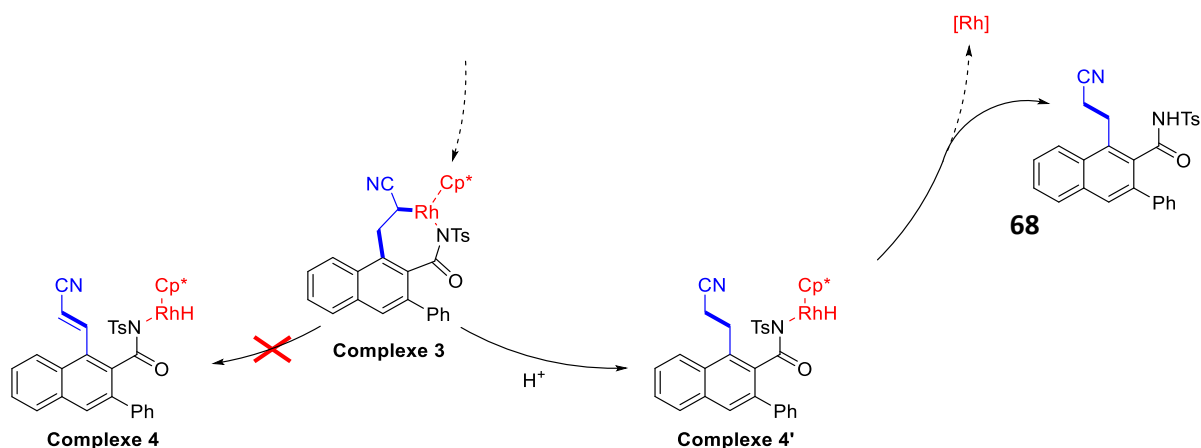


FIGURE 77 - CHAMP D'APPLICATION DE LA REACTION MENANT AUX ISOINDOLINONES

Cependant, lors de l'utilisation d'acrylonitrile à la place de l'acrylate, l'activation de la liaison C₁-H est bien observée, mais l'isoindolinone attendue n'est pas isolée, et la réaction mène au composé non cyclisé **68**, obtenu avec un rendement de 57%. L'obtention de ce produit peut s'expliquer par une C-H activation conduisant bien au Complexe 3 (Schéma 99, page 121) qui s'ouvre alors selon un processus rapide de proto-démétallation en présence d'AcOH, au lieu de la β_H-élimination qui devrait mener à la fermeture du cycle (Schéma 101). Ce phénomène peut s'expliquer par un fort effet de rétro-donation dû à la présence du groupe cyano.



SCHEMA 101 - MECANISME PLAUSIBLE POUR LA FORMATION DE 68

La nature des substituants sur le cycle **C** ne semble pas avoir une très grande influence sur la réaction. En effet, l'isoindolinone **69** portant un groupe électrodonneur -OMe en position *para* du cycle **C**, a pu être obtenue avec un rendement de 58%. Lorsque ce groupe méthoxy est remplacé par un groupe électroattracteur -F, la réaction mène à l'isoindolinone **70** attendue avec un rendement comparable de 52%.

Le 3-méthoxy-*N*-tosyl-2-naphthamide (**3**) est également compatible avec cette réaction : lorsqu'il est mis en présence d'acrylate de méthyle dans ces conditions réactionnelles, il conduit au produit attendu **71** avec un rendement de 71%.

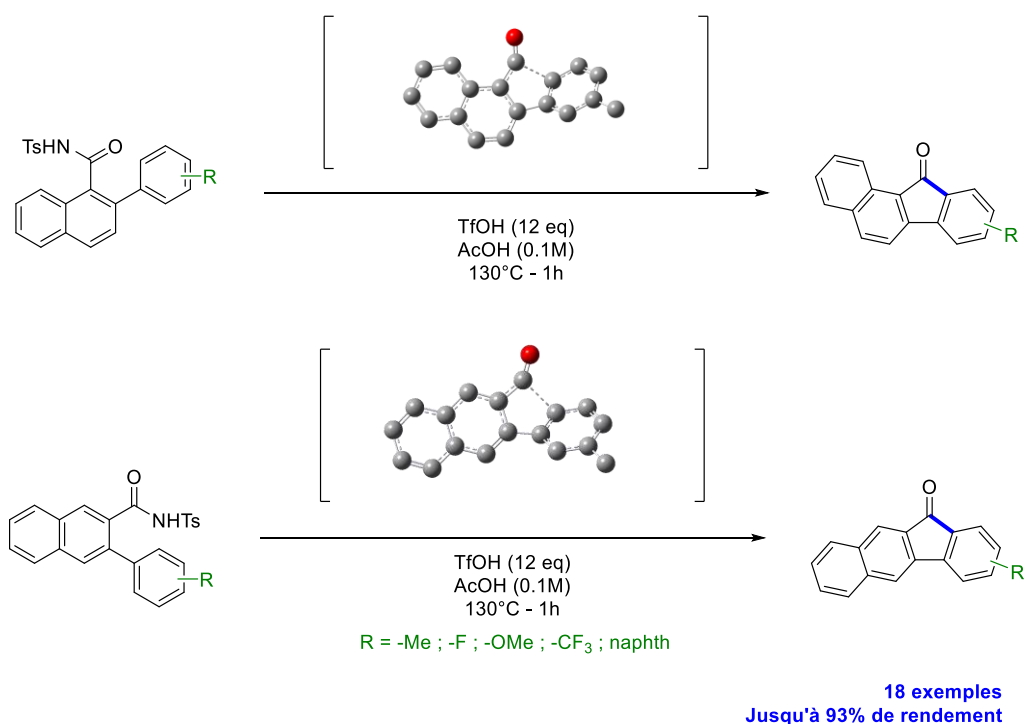
En présence de (vinylsulfonyl)benzène, l'isoindolinone attendue est bien observée lors de l'analyse RMN du brut réactionnel. Cependant, elle a été obtenue en mélange complexe et n'a pas pu être complètement isolée.

VI. Conclusion

Pour conclure sur ce chapitre, une méthodologie efficace menant à différents types d'architectures étendues, possédant des substituants divers a été mise au point sur le socle naphthalène. Elle est en prolongement direct de la méthodologie décrite dans le chapitre précédent et permet la construction de différents motifs polycycliques.

En ce qui concerne la synthèse de fluorenones étendues, la réaction tolère aussi bien des substituants électroattracteurs qu'électrodonneurs. Cette cyclisation conduit, en fonction de la position initiale du groupe directeur, à des benzo[*a*]- ou des benzo[*b*]fluorenones avec des rendements allant jusqu'à 93%. La séquence permet également l'obtention de structure pentacyclique, lorsque le cycle **C** du substrat est condensé sur un autre cycle benzénique.

La régiosélectivité de la réaction lorsque le cycle **C** porte des substituants de façon non symétrique a également été étudiée. Le calcul des intermédiaires réactionnels et des états de transition, puis l'analyse du profil énergétique du mécanisme a permis d'expliquer l'obtention sélective d'un isomère par rapport à l'autre, et peut également servir d'outil de prédiction pour les composés n'ayant pas encore été synthétisés.



SCHEMA 102 – SYNTHÈSE DE FLUORENONES ÉTENDUES

Une seconde méthodologie menant à des phenanthridinones étendues est également décrite. Cette réaction permet l'accès à des benzo[*a*]- et des benzo[*b*]phenanthridinones diversement substituées, en suivant un mécanisme pallado-catalysée sous atmosphère oxydante (Schéma 103).

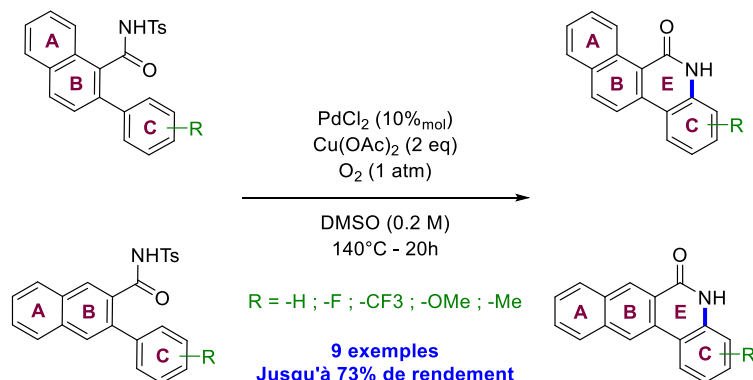


SCHÉMA 103 - SYNTHÈSE DE PHENANTHRIDINONES ÉTENDUES

Finalement, des conditions réactionnelles permettant la cyclisation du groupe directeur sur la position 1 du naphthalène ont également été mises au point. Elles permettent l'obtention d'isoindolinones étendues, et polysubstituées.

Ces conditions sont compatibles aussi bien avec des substituants R¹ de type aromatique qu'avec des groupes plus simples comme des groupes méthoxys, et représentent un des rares exemples de conditions permettant une polysubstitution séquentielle du naphthalène (Schéma 104).

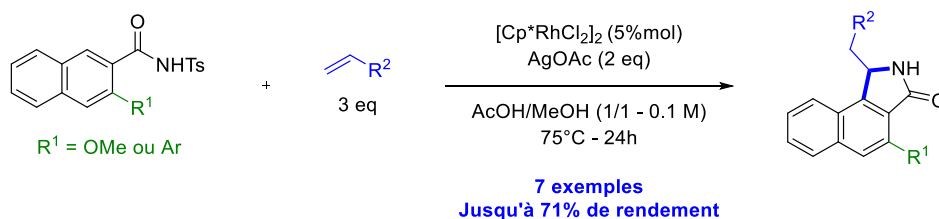


SCHÉMA 104 - SYNTHÈSE D'ISOINDOLINONES ÉTENDUES

Chapitre 4

La fonction cétone comme groupe
directeur



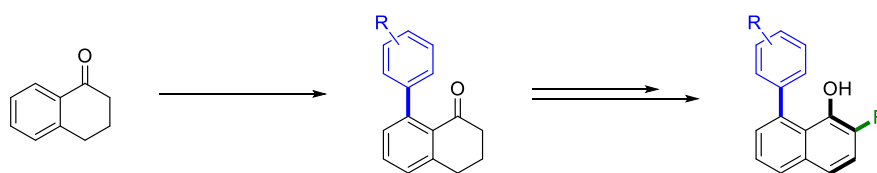
Chapitre 4 : La fonction cétone comme groupe directeur

Lors des projets précédents, le groupe directeur a été totalement inclus dans la structure du composé et ne permet donc plus de diriger, en tant que tel, une réaction de C–H activation. Ainsi, afin de poursuivre la fonctionnalisation de ces structures, il a fallu envisager une autre méthode permettant de fonctionnaliser sélectivement une autre position du naphthalène.

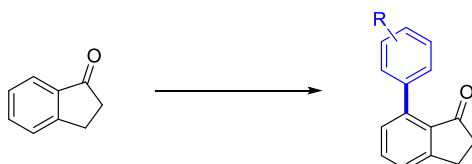
Parmi les méthodologies décrites, certaines sont basées sur l'utilisation de groupes directeurs éphémères qui permettent, avec l'aide d'un ligand organique, de diriger une réaction depuis une fonction du substrat non usuellement utilisée comme groupe directeur. Nous avons donc adapté cette méthode à l'arylation sélective de cétones cycliques.

En effet, les tetralones peuvent être considérées comme des précurseurs du naphthalène. Réussir l'arylation d'une tetralone en position 8 serait donc équivalent à réaliser une fonctionnalisation *péri* du naphtol. Dans cette optique, il est également possible d'utiliser la réactivité de la fonction cétone avant sa réduction, et d'introduire un substituant supplémentaire sur la position 2. De plus, l'application de cette méthodologie aux indanones, puis aux fluénonones précédemment synthétisées permet d'envisager la fonctionnalisation inédite de ces architectures étendues (Schéma 105).

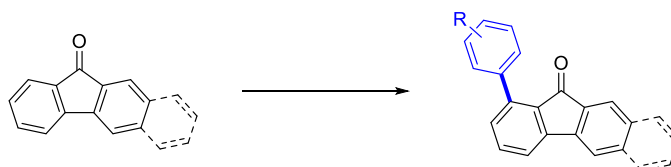
Ce chapitre décrit l'étude de l'arylation sélective de tetralones et de l'étude théorique du mécanisme de cette transformation. Les essais pour étendre la méthodologie aux indanones seront abordés à la fin de ce chapitre.



Activation *péri* du naphtol



C-H arylation d'indanones



C-H arylation de fluénonnes étendues

SCHEMA 105 - PLAN DE L'ETUDE

I. Introduction

Cette introduction a pour but de présenter le motif tetralone en général et ses applications actuelles, ainsi que plusieurs méthodes permettant de passer d'une tetralone à un naphthalene. Une seconde partie traitera des groupes directeurs éphémères et de leur utilisation récente en C–H activation.

1. La tetralone, un précurseur du naphthalene

a) Le motif tetralone

La tetralone (ou par son nom IUPAC, la 3,4-dihydronaphthalenone) est une molécule constituée de deux cycles condensés : un cycle benzénique et un cyclohexane, sur lequel est présent une fonction cétone (Figure 78). La tetralone possède deux isomères où la fonction cétone est localisée en position 1 ou 2 du bicycle. Dans la suite de ce document, la tetral-1-one sera directement appelée tetralone.



FIGURE 78 - LES DEUX ISOMERES DE LA TETRALONE

Les cycles aromatiques additionnels présents sur le squelette carboné de la tetralone seront nommés dans le prolongement de la nomenclature détaillée lors des chapitres précédents, en considérant la tetralone comme un précurseur du naphthalene (Figure 79).

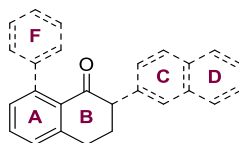


FIGURE 79 - NOMENCLATURE DES CYCLES POUR LA TETRALONE

b) Applications des tetralones

Si les tetralones peuvent trouver des applications dans l'énergie²⁴⁵, le motif tetralone se retrouve surtout dans le domaine pharmaceutique, et dans de nombreux composés, naturels ou synthétiques, possédant une activité biologique marquée. Cette section rassemble les études menées sur ces dérivés lors de la dernière décennie.

Parmi les dérivés naturels de tetralone, de nombreux sont présents dans la noix commune. Dix-neuf nouvelles tetralones naturelles ont pu être isolées lors des dix dernières années, représentées en Figure 80^{246,247,248,249}. Ces structures sont pour la plupart composées d'un motif glycosidique greffé sur la position 4 d'une tetralone polysubstituée.

Les activités biologiques de ces composés ont été étudiées et certaines possèdent une activité antibactérienne modérée vis-à-vis du staphylocoque doré²⁴⁶, une activité cytotoxique vis-à-vis de cellules cancéreuses²⁴⁷, une activité antitumorale^{248,249}, mais aussi phytotoxique.

²⁴⁵ G. Vijayakumar, A. Pandurangan, *Energy* **2017**, *140*, 1158.

²⁴⁶ Q. Liu, P. Zhao, X.-C. Li, M. R. Jacob, C.-R. Yang, Y.-J. Zhang, *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 265.

²⁴⁷ C.-Y. Li, H.-J. Du, X.-H. Su, Y.-J. Zhong, Z.-P. Yuan, Y.-F. Li, B. Liang, *Helv. Chim. Acta* **2013**, *96*, 1031.

²⁴⁸ Y.-Y. Zhou, Y. Wang, S. Guo, H.-J. Song, X.-J. Zhang, Y. Liu, B.-Y. Yang, H.-X. Kuang, *Nat. Prod. Res.* **2018**, *0*, 1.

²⁴⁹ Y.-Y. Zhou, S. Guo, Y. Wang, H.-J. Song, H.-R. Gao, X.-J. Zhang, Y.-P. Sun, Y. Liu, B.-Y. Yang, H.-X. Kuang, *Nat. Prod. Res.* **2019**, *0*, 1.

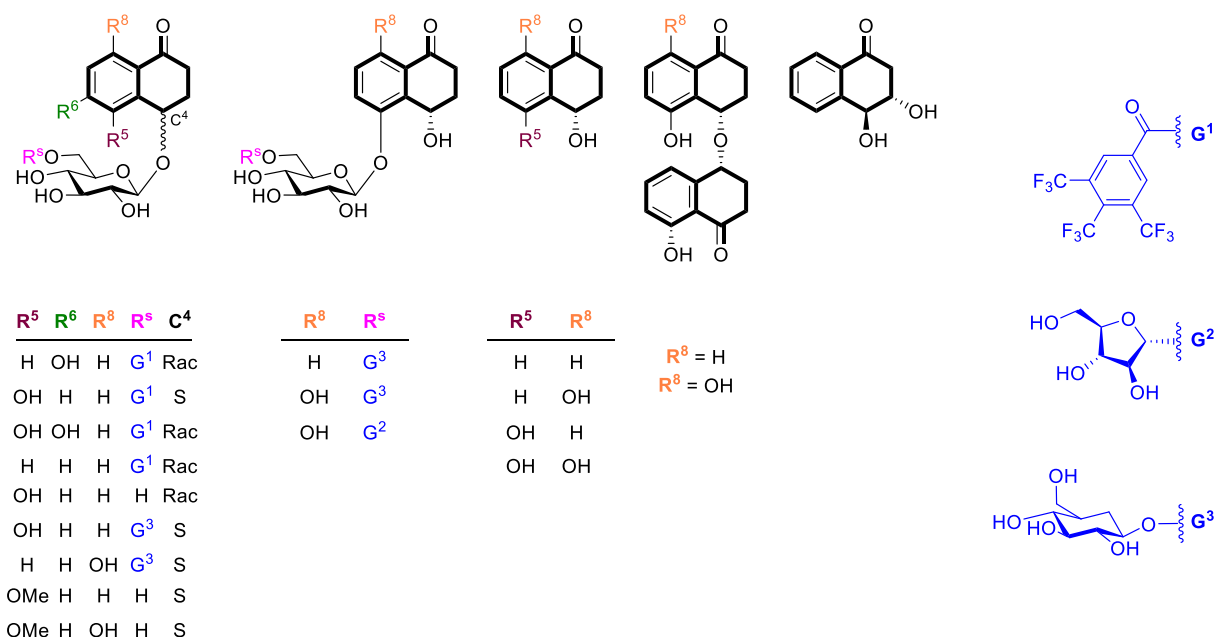


FIGURE 80 - TETRALONES ISSUES DE NOIX

Récemment, deux nouvelles tetralones ont pu être isolées de feuilles de noyer (Figure 81) et présentent un fort caractère antioxydant²⁵⁰. Ces deux composés sont quant à eux dérivés d'une tetralone portant un motif glycosidique sur la position 5.

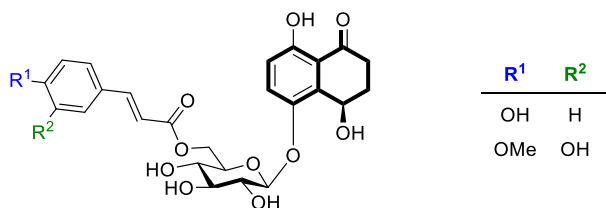


FIGURE 81 - TETRALONES ISSUES DE FEUILLES DE NOYERS

Les tetralones sont également présentes dans d'autres végétaux. En 2009, l'équipe de Herz isole une nouvelle tetralone (Figure 82) de *Diospyros cauliflora*, un arbre apparenté à l'ébène²⁵¹ et l'équipe de Liu isole la Cladosporone A (Figure 83) d'un champignon²⁵². Liu a également montré que la Cladosporone A possédait une activité anti tumorale modérée. La 4,8-dihydroxy-1-tetralone (Figure 80) a également pu être à nouveau isolée d'une plante amazonienne par Marinho en 2016²⁵³.

Des tetralones synthétiques ont également été étudiées. L'équipe de Legoabe en particulier, a synthétisé et évalué quarante-deux dérivés de la tetralone (Figure 84) comme inhibiteurs de monoamine oxydase, utilisés contre les maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson^{254, 255, 256}. Les 2-benzylidene-1-tetralones (au centre dans la Figure 84) sont également

²⁵⁰ X.-L. Zhou, Q. Luo, S.-X. Huang, P.-C. Wang, Q. Xu, X. Huang, C.-Q. Liang, X. Chen, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2019**, *21*, 157.

²⁵¹ W. Auamcharoen, A. Kijjoa, A. Chandrapatya, M. M. Pinto, A. M. S. Silva, W. Naengchomnong, W. Herz, *Biochem. Syst. Ecol.* **2009**, *37*, 690.

²⁵² W. Ai, X. Lin, Z. Wang, X. Lu, F. Mangaladoss, X. Yang, X. Zhou, Z. Tu, Y. Liu, *J. Antibiot. (Tokyo)*. **2015**, *68*, 213.

²⁵³ E. M. C. de Souza, E. L. Da Silva, A. M. R. Marinho, P. S. B. Marinho, *An. Acad. Bras. Cienc.* **2016**, *88*, 29.

²⁵⁴ L. J. Legoabe, A. Petzer, J. P. Petzer, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2758.

²⁵⁵ L. J. Legoabe, A. Petzer, J. P. Petzer, *Chem. Biol. Drug Des.* **2015**, *86*, 895.

²⁵⁶ K. Amakali, L. Legoabe, A. Petzer, J. Petzer, *Drug Res. (Stuttg)*. **2018**, *68*, 687.



décrites comme des anti-inflammatoires²⁵⁷, des antiparasitaires et des antipaludiques²⁵⁸. Ces molécules sont aussi des antagonistes des récepteurs de l'adénosine, un inhibiteur de l'activité cérébrale^{259,260}, et ont donc été considérées dans le traitement de la maladie d'Alzheimer²⁶¹.

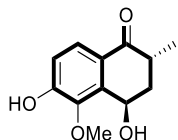


FIGURE 82 - TETRALONE ISSUE DE DIOSPYROS CAULIFLORA

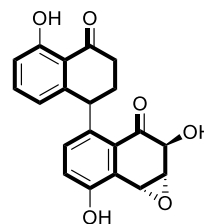


FIGURE 83 - CLADOSPORONE A

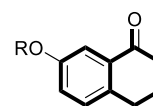
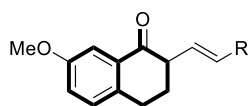
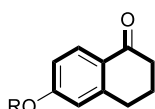


FIGURE 84 - TETRALONES ETUDIÉES PAR LEGOABE

Récemment, Kaushik-Basu a également synthétisé des tetralones arylées en position 2, et montré que ces composés possédaient une activité non négligeable vis-à-vis du virus de l'hépatite C (Figure 85)²⁶². Il a également montré que leur efficacité dépendait fortement des substituants présents sur le cycle aromatique C.

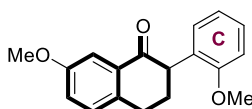


FIGURE 85 - MEILLEUR CANDIDAT DE L'ÉTUDE DE KAUSHIK-BASU

c) De la tetralone au naphthalene

La tetralone est également un précurseur important du naphthalene, et plus particulièrement du 1-naphthol. Plusieurs méthodologies permettant de passer de la tetralone au bicyclic aromatique ont été décrites. Cette sous-partie a pour but de donner un aperçu des différentes méthodes utilisées au cours des dix dernières années pour réaliser cette transformation.

La méthode la plus utilisée pour passer de la tetralone au naphthalene est basée sur une déshydrogénation catalytique. C'est majoritairement le palladium sur charbon qui est utilisé pour effectuer cette oxydation, mais elle est également être effectuée en présence de ruthénium.

Cette méthodologie a par exemple été utilisée par Deck pour synthétiser des naphthalenes polysubstitués^{263,264}. Après avoir réduit la cétone de la tetralone à l'aide de NaBH₄, puis éliminé l'alcool

²⁵⁷ P. Katila, A. Shrestha, A. Shrestha, R. Shrestha, P.-H. Park, E.-S. Lee, *Bioorg. Chem.* **2019**, *87*, 495.

²⁵⁸ R. M. Beteck, L. J. Legoabe, M. Isaacs, S. D. Khanye, D. Laming, H. C. Hoppe, *Medicina (B. Aires)*. **2019**, *55*, 206.

²⁵⁹ L. J. Legoabe, M. M. Van der Walt, G. Terre'Blanche, *Chem. Biol. Drug Des.* **2018**, *91*, 234.

²⁶⁰ H. D. Janse van Rensburg, G. Terre'Blanche, M. M. van der Walt, L. J. Legoabe, *Bioorg. Chem.* **2017**, *74*, 251.

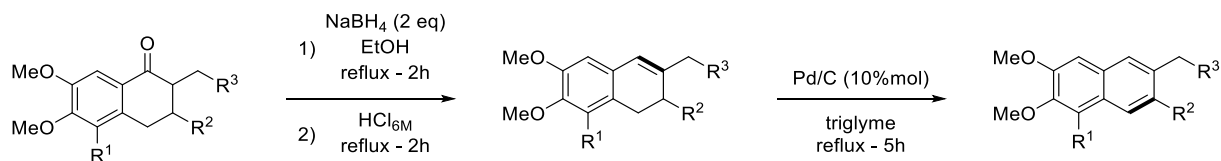
²⁶¹ J. Leng, H.-L. Qin, K. Zhu, I. Jantan, M. A. Hussain, M. Sher, M. W. Amjad, M. Naeem-ul-Hassan, W. Ahmad, S. N. A. Bukhari, *Chem. Biol. Drug Des.* **2016**, *88*, 889.

²⁶² D. Manvar, T. D. A. Fernandes, J. L. O. Domingos, E. Baljinnnyam, A. Basu, E. F. T. Junior, P. R. R. Costa, N. Kaushik-Basu, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *93*, 51.

²⁶³ L. M. Deck, Q. Mgani, A. Martinez, A. Martinic, L. J. Whalen, D. L. Vander Jagt, R. E. Royer, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 373.

²⁶⁴ L. M. Deck, J. A. Greenberg, T. S. Busby, E. R. Bright, L. J. Whalen, D. L. Vander Jagt, R. E. Royer, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6015.

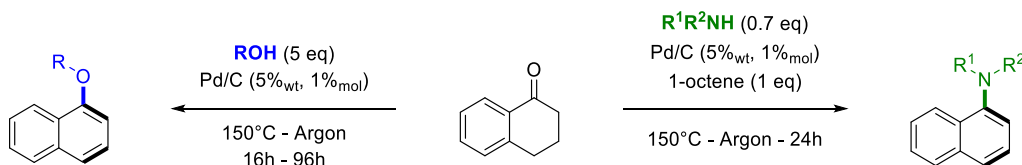
résultant en milieu acide, la structure obtenue est aromatisée en présence de palladium sur charbon (Schéma 106). En utilisant ces conditions réactionnelles, le naphthalene polyfonctionnalisé attendu est obtenu avec un rendement global supérieur à 77%.



SCHEMA 106 - METHODOLOGIE DE DECK

Cette transformation s'effectue également sans réduction préliminaire de la cétone, comme a pu le montrer Speranza²⁶⁵.

En ajoutant un nucléophile dans le milieu réactionnel, il est possible de réaliser une modification de la structure de façon monotope. Ainsi, en ajoutant un alcool, Lemaire décrit une synthèse déshydrogénante d'éthers^{266,267}, puis une voie de synthèse vers des ligands de type *N,N'*-diaryl-trans-1,2-diaminocyclohexane par une amination²⁶⁸ (Schéma 107).



SCHEMA 107 - ETHERIFICATION ET AMINATION DE LEMAIRE

En utilisant du Pd(TFA)₂ à la place du palladium sur charbon, il est également possible de combiner cette déshydrogénation avec un couplage de Heck, permettant l'accès à des dérivés étendus de la coumarine (Schéma 108)²⁶⁹. Des transformations similaires catalysées au ruthénium^{270, 271} ont également été décrites. Ces réactions permettent également l'obtention de benzofuranes ou encore des dérivés alkylés non cyclisés du naphthol.

²⁶⁵ P. Bonomi, P. Cairolì, D. Ubiali, C. F. Morelli, M. Filice, I. Nieto, M. Pregolato, P. Manitto, M. Terreni, G. Speranza, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 467.

²⁶⁶ M. Sutter, R. Lafon, Y. Raoul, E. Métay, M. Lemaire, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 5902.

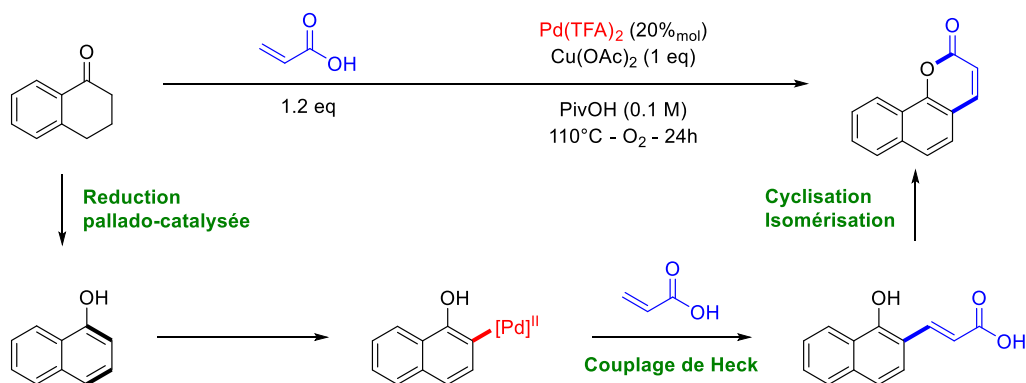
²⁶⁷ M. Sutter, N. Sotto, Y. Raoul, E. Métay, M. Lemaire, *Green Chem.* **2013**, *15*, 347.

²⁶⁸ B. El-Asaad, B. Guicheret, E. Métay, I. Karamé, M. Lemaire, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2016**, *411*, 196.

²⁶⁹ D. Kim, M. Min, S. Hong, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4021.

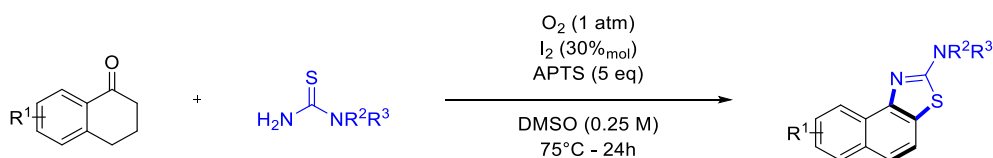
²⁷⁰ D.-H. Lee, K.-H. Kwon, C. S. Yi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7325.

²⁷¹ J. Kim, N. Pannilawithana, C. S. Yi, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 8395.



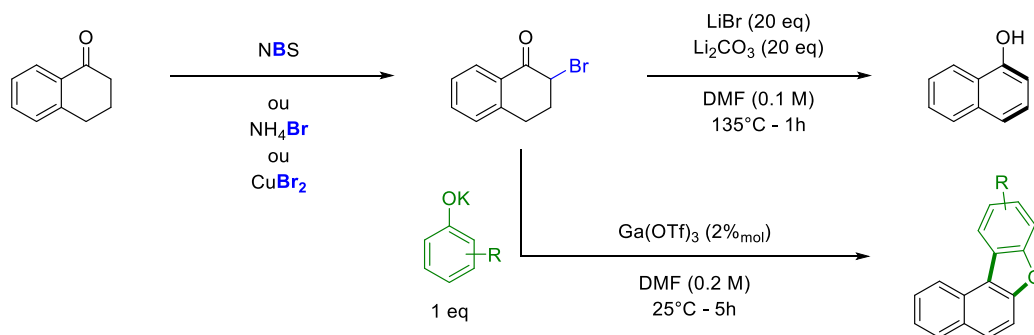
SCHEMA 108 - DESHYDROGENATION & COUPLAGE DE HECK

Par un processus catalysé par du diiode, Jiang décrit une voie de synthèse de 2-aminonaphthothiazoles en additionnant une thio-urée sur une tetralone (Schéma 109)²⁷². Il parvient à obtenir seize thiazoles différents avec de très bons rendements : entre 72% et 95%. L'aromatisation du système est ici assurée par un mélange d'APTS et de diiode sous atmosphère d'oxygène.



SCHEMA 109 - SYNTHÈSE DE 2-AMINONAPHTHOTHIAZOLES

Une alternative à l'utilisation de métaux de transition pour passer de la tetralone au 1-naphthol est l'introduction d'un atome de brome en α de la cétone sur le cycle aliphatique (Schéma 110)²⁷³. L'élimination du brome en présence d'un sel de lithium permet l'aromatisation de la structure²⁷⁴. L'atome de brome peut être introduit facilement en utilisant NH_4Br ²⁷⁵, NBS ²⁷⁶ ou encore CuBr_2 ²⁷⁷.



SCHEMA 110 - AROMATISATION PAR INTRODUCTION D'UN BROME

²⁷² J. Zhao, H. Huang, W. Wu, H. Chen, H. Jiang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2604.

²⁷³ A. M. Bender, N. W. Griggs, C. Gao, T. J. Trask, J. R. Traynor, H. I. Mosberg, *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 1199.

²⁷⁴ S. J. Gould, X. Cheng, C. Melville, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1800.

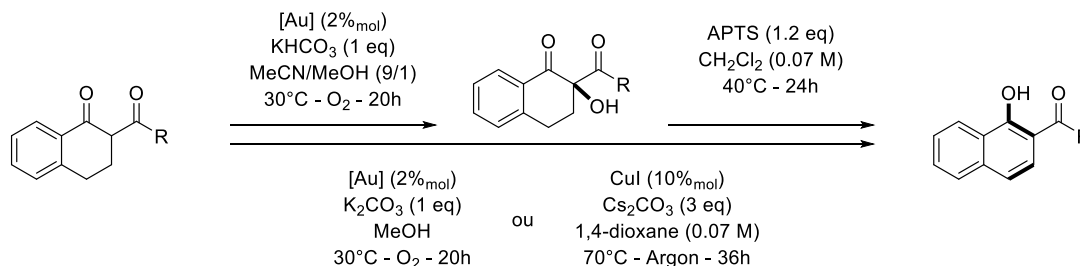
²⁷⁵ A. K. Macharla, R. Chozhiyath Nappunni, M. R. Marri, S. Peraka, N. Nama, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 191.

²⁷⁶ M. Wetzel, S. Marchais-Oberwinkler, R. W. Hartmann, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 807.

²⁷⁷ D. Prim, D. Joseph, G. Kirsch, *Liebigs Ann.* **1996**, *1996*, 239.

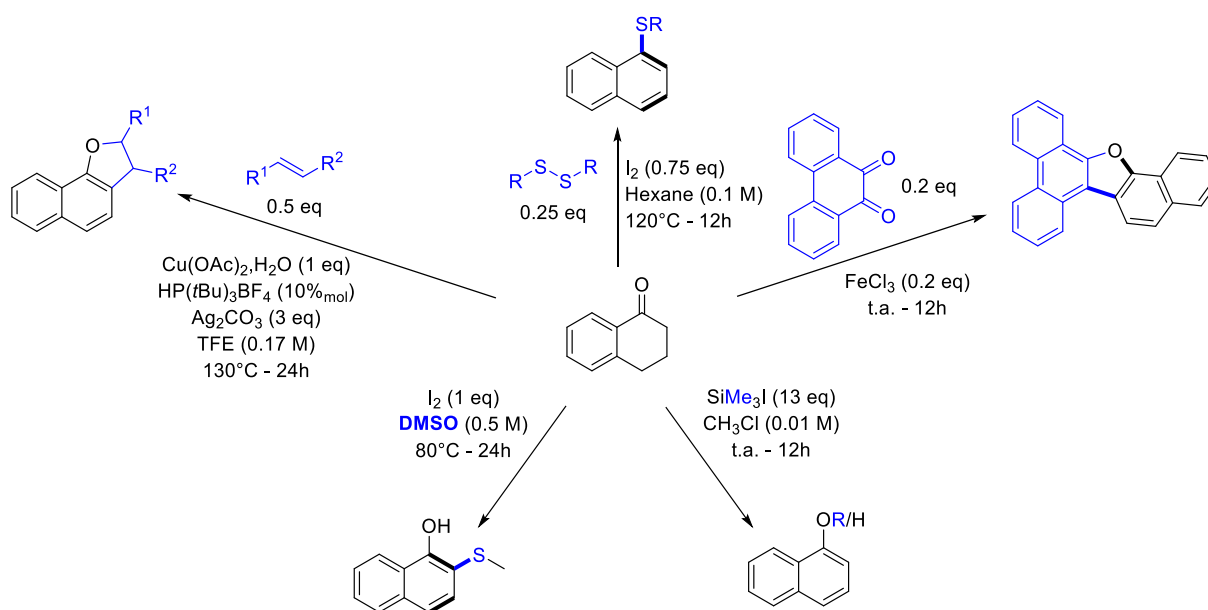
Cette méthode est également compatible avec l'introduction d'un nucléophile dans le milieu réactionnel. Ainsi, après ajout d'un phénolate, Chang décrit une synthèse de naphthofuranes catalysée par un complexe de gallium²⁷⁸.

Sur une tetralone possédant un groupe électroattracteur en α de la cétone, l'introduction d'un groupe partant hydroxyle est facilitée. Le départ de ce groupe pouvant promouvoir une aromatisation du bicyclic, plusieurs conditions réactionnelles permettant l'introduction, puis le départ d'un hydroxyle ont été développées au cours des dix dernières années (Schéma 111)^{279,280,281}.



SCHEMA 111 - INTRODUCTION PUIS DEPART D'UN HYDROXYLE COMME MOTEUR D'AROMATISATION

Déplacer l'équilibre cétoénolique vers la formation de l'énol dont la réactivité vis-à-vis d'électrophiles permet la formation du naphthalène. Cette stratégie a été utilisée par plusieurs équipes au cours de la dernière décennie, en utilisant différents composés pour promouvoir l'obtention de l'énol.



SCHEMA 112 - METHODOLOGIES DE REDUCTION DE LA TETRALONE VIA L'ENOL

En 2014, Vijjapu utilise FeCl_3 pour promouvoir l'addition d'une tetralone sur une 9,10-phenanthrenequinone et former des naphtho[2,1-d]phenanthro[9,10-b]furanes²⁸². Maiti adapte plus tard cette méthodologie à l'addition d'alcène sur une tetralone. Il utilise pour cela un complexe de

²⁷⁸ H.-S. Wang, C.-K. Chan, M.-Y. Chang, *Tetrahedron* **2016**, 72, 5132.

²⁷⁹ H. Miyamura, S. Kobayashi, *Chem. Lett.* **2013**, 41, 976.

²⁸⁰ J. F. Cívicos, C. M. R. Ribeiro, P. R. R. Costa, C. Nájera, *Tetrahedron* **2016**, 72, 1897.

²⁸¹ J. Ao, Y. Liu, S. Jia, L. Xue, D. Li, Y. Tan, W. Qin, H. Yan, *Tetrahedron* **2018**, 74, 433.

²⁸² H. S. Prakash Rao, S. Vijjapu, *RSC Adv.* **2014**, 4, 25747.



cuire et synthétise des naphthofuranes²⁸³. Le triméthylsiloane a également été utilisé pour obtenir des éthers de naphthalene possédant des propriétés antifongiques²⁸⁴. Du diiode a également été utilisé en tandem avec des dérivés soufrés pour obtenir des naphthols et naphthalenes substitués par des thioéthers ou thiols^{285,286} (Schéma 112).

Tout comme pour le mécanisme de type élimination, la présence d'un groupe électroattracteur en α de la cétone facilite la formation de l'énol, et donc, à *posteriori*, du naphthalene. Des fonctions esters ont notamment été utilisés par les groupes de Zhang²⁸⁷ et Costa²⁸⁸.

²⁸³ T. Naveen, A. Deb, D. Maiti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1111.

²⁸⁴ R. Wang, G. Liu, M. Yang, M. Wang, L. Zhou, *Molecules* **2016**, *21*, 600.

²⁸⁵ Y. Wu, N. Wang, T. Zhang, Z. Yan, B. Xu, J. Inoa, Y. Xing, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, DOI 10.1002/adsc.201900069.

²⁸⁶ Y. Bao, X. Yang, Z. Dai, S. Ji, Q. Zhou, F. Yang, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 2154.

²⁸⁷ L.-Q. Cui, Z.-L. Dong, K. Liu, C. Zhang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6488.

²⁸⁸ J. Cívicos, J. Coimbra, P. Costa, *Synthesis (Stuttg.)* **2017**, *49*, 3998.

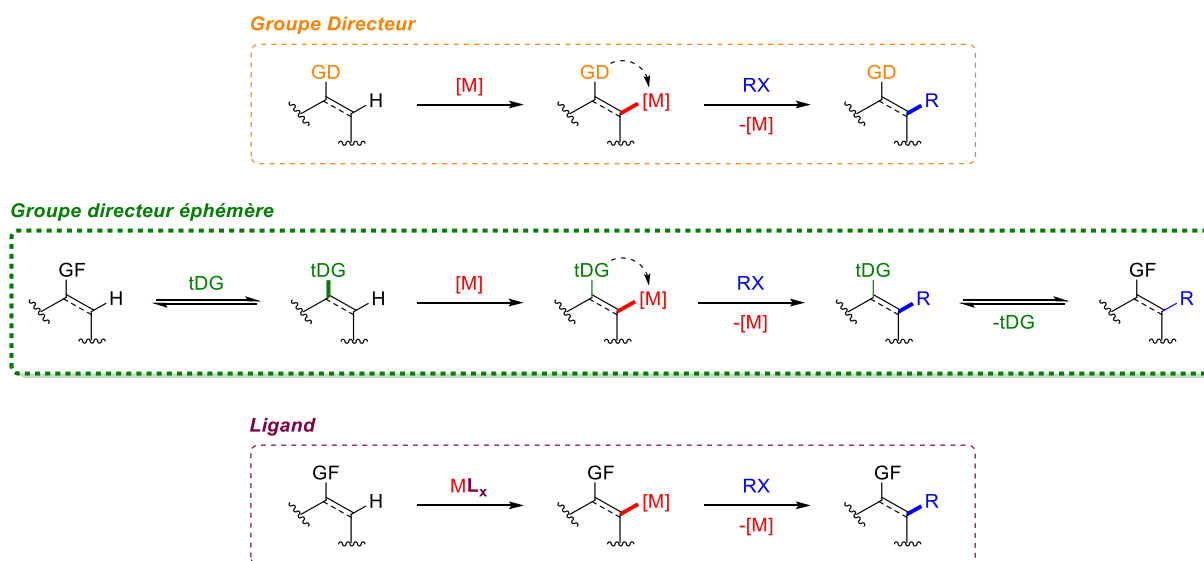


2. Des groupes directeurs éphémères

a) Définition

Afin de guider une réaction de C–H activation, plusieurs solutions ont été mises au point. La première consiste à greffer un groupe directeur sur la molécule. Ce groupe, en se coordonnant au catalyseur, permet de guider l'insertion dans une liaison C–H prédéterminée. La seconde est l'utilisation de ligands autour du catalyseur. Ces derniers vont induire une gêne stérique ou une modification électronique importante du système catalytique, et orienter la réactivité vers une liaison C–H spécifique du substrat.

Les solutions utilisant un groupe directeur éphémère (tDG) sont en quelque sorte intermédiaires entre les deux méthodologies précédentes. Il s'agit ici d'utiliser une fonction réactive présente sur le substrat, mais peu coordinante et de la faire évoluer vers un groupe directeur. Si cette nouvelle fonction est en équilibre dans le milieu avec la première, on parle alors de tDG (Schéma 113).



SCHEMA 113 - DIFFERENTES STRATEGIES DE C–H ACTIVATION GUIDÉES

Selon les revues récentes d'Ackermann et de Jun, dédiées aux groupes directeurs éphémères^{289,290}, un groupe directeur doit posséder plusieurs caractéristiques pour être qualifié de tDG. La première est d'être généré *in-situ* par l'action d'un co-catalyseur avec une sélectivité parfaite. Le ligand utilisé pour former le tDG ne doit en aucun cas interférer autrement dans le cycle catalytique du métal et être stable avant, et après la réaction de C–H activation. Finalement, la transformation permettant la formation du groupe directeur éphémère doit être réversible.

Ces méthodologies basées sur l'utilisation conjointe de l'organocatalyse et de la metallocatalyse sont majoritairement appliquées aux dérivés carbonyles *via* la formation d'une imine. Quelques autres exemples sont cependant décrits. Dans la suite de cette section, il sera présenté différentes méthodologies basées sur l'utilisation de tels groupes directeurs.

b) Réactions de C–H activations guidées par des imines éphémères

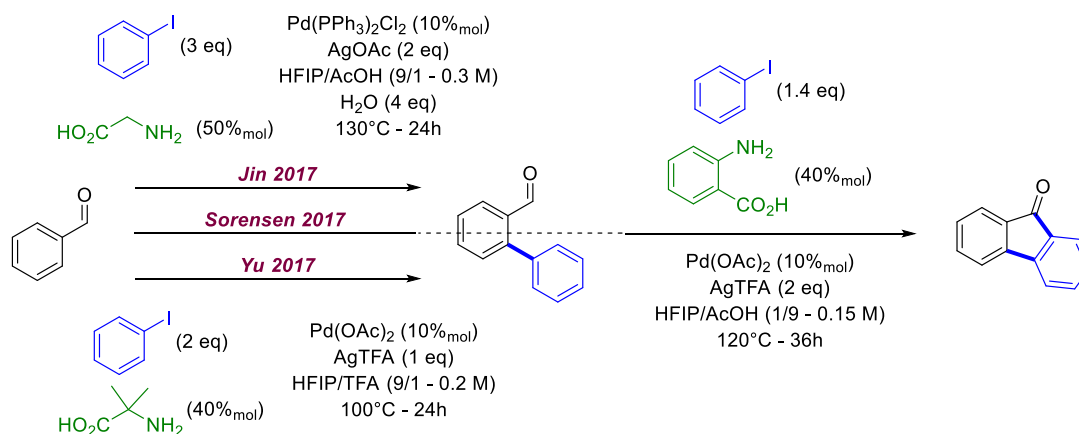
Afin de guider une réaction de C–H activation sur un substrat possédant une fonction cétone, la formation d'une imine par réaction avec un acide aminé (ou d'un dérivé) est la stratégie la plus répandue. Cette dernière a pu être appliquée aussi bien à des carbones sp^2 qu'à des carbones sp^3 .

²⁸⁹ P. Gandeepan, L. Ackermann, *Chem* **2018**, *4*, 199.

²⁹⁰ D. S. Kim, W. J. Park, C. H. Jun, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8977.



Ainsi, plusieurs conditions réactionnelles permettant d'effectuer l'arylation de benzaldéhydes ont été décrites au cours des dernières années. C'est Yu²⁹¹, Jin²⁹² et Sorensen²⁹³ qui publient la même année la première arylation sélective du benzaldéhyde guidée par une imine éphémère. Ils décrivent des conditions similaires : un complexe de palladium et présence d'un amino-acide et d'un sel d'argent dans un mélange d'HFIP et d'un acide. Cependant, Sorensen ne s'arrête pas à la formation du benzaldéhyde arylé, et, dans ses conditions plus acides, son produit se cyclise pour former une fluorenone (Schéma 114).



SCHEMA 114 - ARYLATION DE BENZALDEHYDES ET SYNTHÈSE DE FLUORENONES

En modifiant légèrement les conditions de Yu, Wang s'affranchi de l'iode et décrit l'année suivante une double activation C–H permettant l'arylation de benzaldéhydes²⁹⁴.

Par la suite, d'autres types d'activation ont été décrites à l'aide de différents tDG. Dans la même publication, Yu décrit également des méthodes de chloration, de bromation et d'amination, catalysées par un complexe d'iridium²⁹¹. La même année, Sorensen met au point des conditions permettant d'effectuer une hydroxylation sélective du benzaldéhyde⁸⁷, puis deux méthodologies de fluoration et de méthylation²⁹⁵ (Schéma 115).

Lorsqu'il décrit sa méthode d'amination, Yu met en évidence deux nouvelles informations : il est possible d'utiliser des tDG monodentés, et les stratégies utilisant des groupes directeurs éphémères sont compatibles avec d'autres métaux de transition que le palladium. Ces informations ont donné naissance à des conditions expérimentales alternatives de méthylation et de chloration²⁹⁶, mais plus particulièrement à de nouvelles méthodologies basées sur la réactivité d'autres métaux, comme des réactions de cyclisation.

²⁹¹ X. H. Liu, H. Park, J. H. Hu, Y. Hu, Q. L. Zhang, B. L. Wang, B. Sun, K. S. Yeung, F. L. Zhang, J. Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 888.

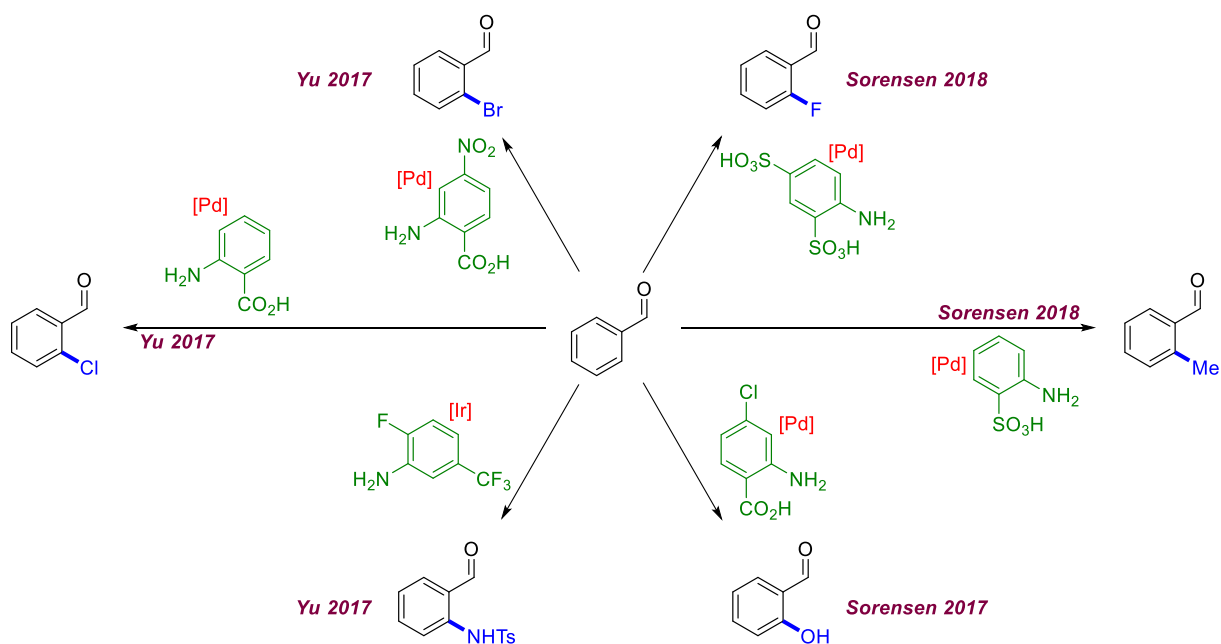
²⁹² J. Xu, Y. Liu, Y. Wang, Y. Li, X. Xu, Z. Jin, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1562.

²⁹³ X. Y. Chen, S. Ozturk, E. J. Sorensen, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1140.

²⁹⁴ D.-Y. Wang, S.-H. Guo, G.-F. Pan, X.-Q. Zhu, Y.-R. Gao, Y.-Q. Wang, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1794.

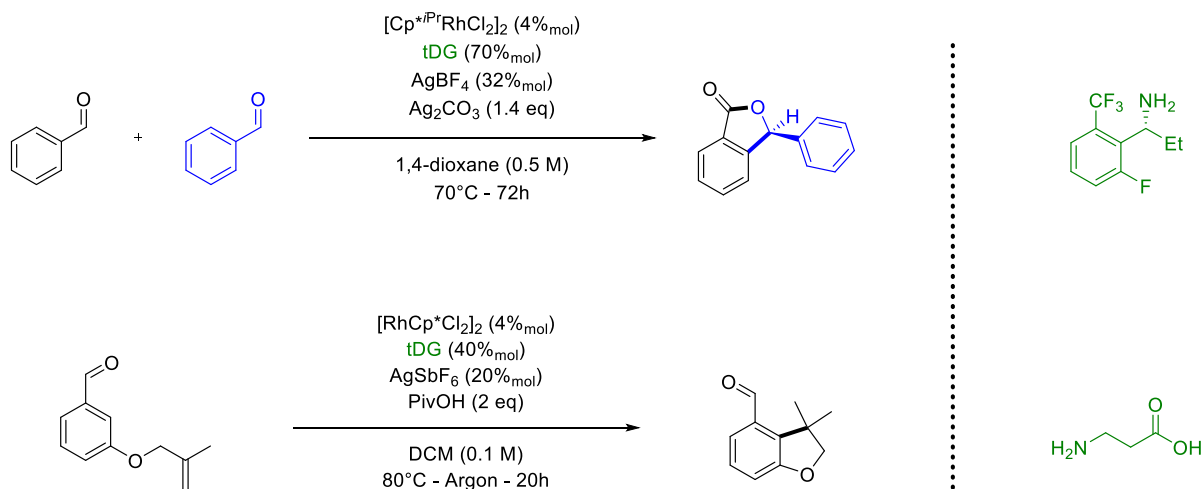
²⁹⁵ X.-Y. Y. Chen, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2789.

²⁹⁶ F. Li, Y. Zhou, H. Yang, Z. Wang, Q. Yu, F.-L. Zhang, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3692.



SCHEMA 115 - C-H ACTIVATION DU BENZALDEHYDE PAR UN GROUPE DIRECTEUR EPHEMERE

Ainsi, en utilisant un catalyseur de ruthénium et de la 2-méthyl-3-(trifluorométhyl)aniline comme tDG, Zhang décrit une méthode de synthèse de différentes pyrrolidines spirocycliques en deux étapes à partir du benzaldéhyde²⁹⁷. Cette stratégie d'annulation a ensuite été adaptée de façon monotope par les groupes de Wang et Yao, qui décrivent respectivement des synthèses directes de d'isobenzofuranones²⁹⁸ et de benzofuranes²⁹⁹ à l'aide d'un catalyseur de rhodium. Par ailleurs le catalyseur de Wang étant chiral, il lui permet de réaliser la synthèse asymétrique d'isobenzofuranones (Schéma 116).



SCHEMA 116 - STRATEGIES D'ANNULATION PAR UN GROUPE DIRECTEUR EPHEMERE

Les groupes directeurs éphémères ont également été utilisés sur des hétérocycles : Sorensen a étendu sa méthode d'alkylation sur des hétérocycles à six chaînons³⁰⁰ et Ge décrit une méthode pallado-

²⁹⁷ F. Li, Y. Zhou, H. Yang, D. Liu, B. Sun, F.-L. L. Zhang, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 146.

²⁹⁸ G. Li, J. Jiang, H. Xie, J. Wang, *Chem. – A Eur. J.* **2019**, *25*, 4688.

²⁹⁹ Z. Guan, S. Chen, Y. Huang, H. Yao, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3959.

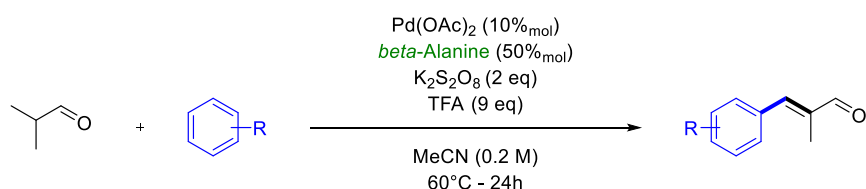
³⁰⁰ X.-Y. Chen, E. J. Sorensen, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 8951.

catalysée d'arylation de thiophènes et de furanes³⁰¹. Par ailleurs, cette stratégie fonctionne également pour activer des liaisons B–H, comme a pu le montrer Yan en mettant au point une méthode de fonctionnalisation de carboranes basée sur l'utilisation de glycine comme tDG³⁰².

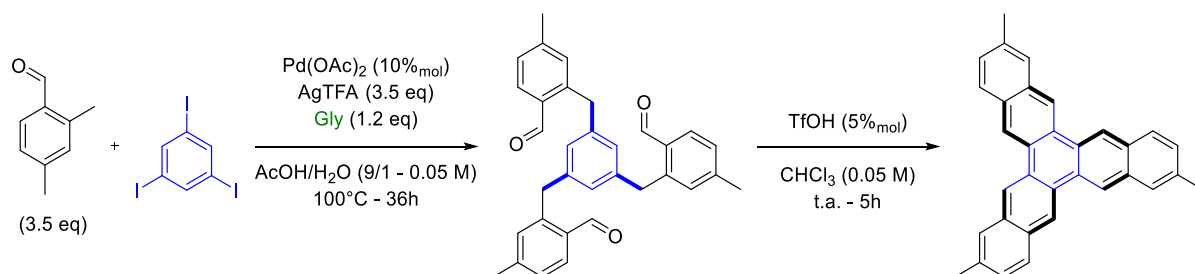
La synthèse asymétrique développée par Wang pose la question de l'activation de carbone sp³. Pour de tels carbones, les seules méthodologies décrites utilisant un groupe directeur éphémère sont des méthodes d'arylation et d'alkylation.

Ainsi, Ge décrit l'arylation de 3-méthylbenzaldéhydes et de différentes cétones aliphatiques³⁰³ puis étend cette méthodologie aux aldéhydes aliphatiques³⁰⁴. Wei et Hu adapte ensuite cette méthode à l'utilisation d'autres tDG^{305,306}.

A partir des méthodologies précédentes, Wang met au point une méthode d'arylation déshydrogénante d'aldéhydes aliphatiques qui lui permet d'obtenir différents aldéhydes α insaturés³⁰⁷ (Schéma 117) et Zhang met au point une synthèse rapide de PAHs en deux étapes en guidant une arylation par une imine, puis en cyclisant les aldéhydes dans des conditions acides vers des polycycles aromatiques (Schéma 118)³⁰⁸.



SCHEMA 117 - ARYLATION DESHYDROGENANTE DE WANG



SCHEMA 118 - SYNTHESE DE PAHS DE ZHANG

Les méthodes d'alkylation de carbones sp³ sont décrites par le groupe de Dong. Au cours des dernières années, ce groupe a mis au point des conditions expérimentales permettant l'α-alkylation de dicétones³⁰⁹ et l'α-alkylation régiosélective de cyclopentanones³¹⁰, mais également des réactions

³⁰¹ B. Li, K. Seth, B. Niu, L. Pan, H. Yang, H. Ge, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 3401.

³⁰² X. Zhang, H. Zheng, J. Li, F. Xu, J. Zhao, H. Yan, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 14511.

³⁰³ F.-L. Zhang, K. Hong, T.-J. Li, H. Park, J.-Q. Yu, *Science (80-.)*. **2016**, *351*, 252.

³⁰⁴ K. Yang, Q. Li, Y. Liu, G. Li, H. Ge, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12775.

³⁰⁵ C. Dong, L. Wu, J. Yao, K. Wei, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2085.

³⁰⁶ F. Ma, M. Lei, L. Hu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2708.

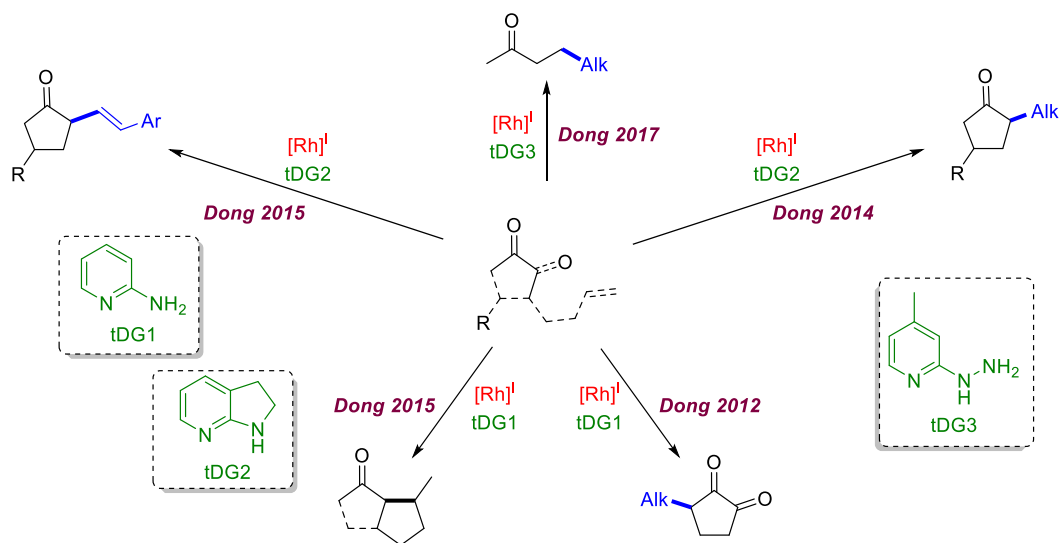
³⁰⁷ X.-L. Zhang, G.-F. Pan, X.-Q. Zhu, R.-L. Guo, Y.-R. Gao, Y.-Q. Wang, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2731.

³⁰⁸ M. Tang, Q. Yu, Z. Wang, C. Zhang, B. Sun, Y. Yi, F.-L. Zhang, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7620.

³⁰⁹ Z. Wang, B. J. Reinius, G. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13954.

³¹⁰ F. Mo, G. Dong, *Science (80-.)*. **2014**, *345*, 68.

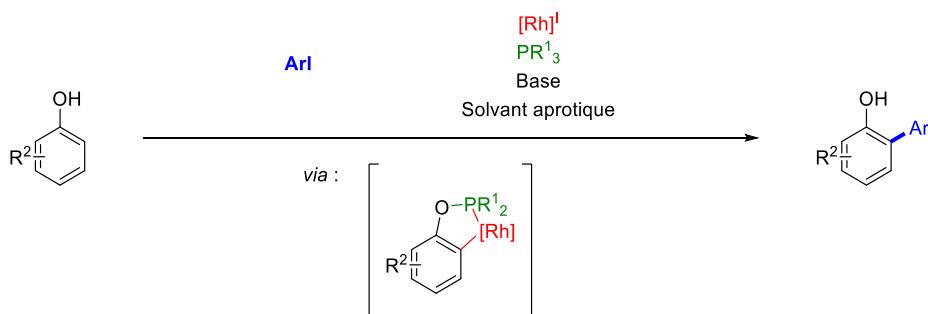
d' α -alcenylation³¹¹ de cétones cycliques, de β -alcenylation de cétones aliphatiques³¹² et de cyclisation de type Conia-ene³¹³. Toutes ces conditions sont basées sur l'utilisation d'un catalyseur de rhodium en présence d'un tDG de type 2-aminopyridine (Schéma 119).



SCHEMA 119 - METHODOLOGIES DEVELOPPEES PAR DONG

c) Autres méthodologies

Les alcools peuvent également servir de plateforme pour un groupe directeur éphémère. Dans le cas de cette fonction, ce sont surtout des phosphites qui sont utilisés comme tDG, en formant une liaison P–O avec l'alcool du substrat (Schéma 120).



SCHEMA 120 - UTILISATION DE PHOSPHITES COMME TDG POUR L'ARYLATION DE PHENOLS

³¹¹ F. Mo, H. N. Lim, G. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15518.

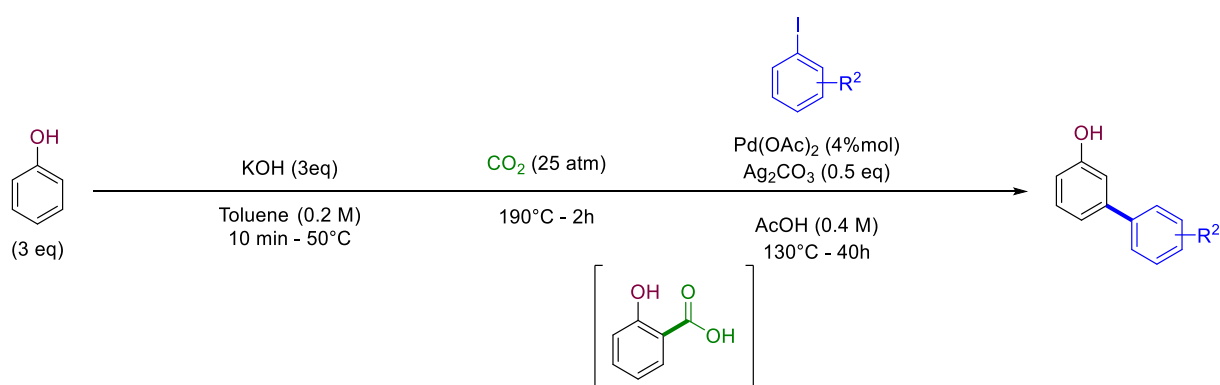
³¹² Y. Xu, M. C. Young, G. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5716.

³¹³ H. N. Lim, G. Dong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15294.

Au cours des vingt dernières années, de nombreuses conditions expérimentales basées sur l'utilisation de différents phosphites permettant l'arylation de phénols ont été mises au point^{314,315,316,317,318} puis étudiées de façon théorique³¹⁹. Je utilise ensuite ces conditions pour aryle des BINOL encombrés³²⁰.

Un exemple d'*ortho*-éthylation de dérivés du phénol est décrit dans une courte communication par Cole-Hamilton, où il utilise de l'éthylène comme réactif d'alkylation³²¹.

Plus récemment, Larrosa a mis au point une méthodologie dédiée aux phénols permettant l'activation de la liaison C–H en position *mé*ta de l'alcool. Dans ce cas, c'est du CO₂ qui est ajouté sur la structure en présence d'une base et qui sert de groupe directeur éphémère (Schéma 121)³²². Cette stratégie permet l'obtention directe de phénols substitués en *mé*ta à partir d'un substrat orientant les réactions en position *ortho* ou *para*. Larrosa a également étendu sa méthodologie à la *m*-arylation du fluorobenzène et de l'anisole³²³.



SCHEMA 121 - M-ARYLATION DE PHENOLS

La réaction de Catellani décrite précédemment¹⁴⁹ (voir page 47) peut également être considérée comme une réaction de C–H activation par groupe directeur éphémère : l'activation a lieu en α de l'atome d'iode grâce à l'insertion du norbornène qui joue ici le rôle de tDG. Dans ce cas la fonction qui accueille le groupe directeur éphémère (ici, l'atome d'iode) n'est pas conservée, contrairement aux méthodes précédentes. Cependant, lorsqu'elle est utilisée en tandem avec un groupe directeur fixe, cette navette permet d'activer une position plus éloignée en se basant sur un hydrogène (voir Schéma 39, page 48). Plusieurs exemples d'activation utilisant la navette norbornène sont décrits dans la revue d'Ackermann²⁸⁹ (voir page 137).

d) Le cas des cétones cycliques

La C–H arylation *péri* des cétones cycliques (1-tétralone, 1-benzosuberone et 1-indanone) est actuellement un défi majeur de la communauté scientifique. A ce jour, seul quelques exemples différents de cétones cycliques arylées en position *péri* de la liaison C=O sont décrits (Figure 86). La

³¹⁴ R. B. Bedford, M. E. Limmert, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8669.

³¹⁵ S. Oi, S. Watanabe, S. Fukita, Y. Inoue, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8665.

³¹⁶ R. B. Bedford, M. Betham, A. J. M. Caffyn, J. P. H. Charmant, L. C. Lewis-Alleyne, P. D. Long, D. Polo-Cerón, S. Prashar, *Chem. Commun.* **2008**, 990.

³¹⁷ R. B. Bedford, M. F. Haddow, R. L. Webster, C. J. Mitchell, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3119.

³¹⁸ Q.-S. Liu, D.-Y. Wang, J.-F. Yang, Z.-Y. Ma, M. Ye, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 3591.

³¹⁹ M. C. Carrión, D. J. Cole-Hamilton, *Chem. Commun.* **2006**, 4527.

³²⁰ J.-F. Yang, R.-H. Wang, Y.-X. Wang, W.-W. Yao, Q.-S. Liu, M. Ye, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14116.

³²¹ M. C. Carrión, D. J. Cole-Hamilton, *Chem. Commun.* **2006**, 4527.

³²² J. Luo, S. Preciado, I. Larrosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4109.

³²³ M. Font, A. R. A. Spencer, I. Larrosa, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 7133.

plupart de ces cétones sont des composés fluorés, et aucune d'entre elles ne possède de substituants attracteurs sur le cycle aromatique **F**.

Toutes les cétones fluorées ont été synthétisées par Kakiuchi³²⁴ en utilisant un catalyseur de ruthénium et un boronate. Ce sont des conditions similaires qui ont permis d'isoler les autres dérivés de tetralones, décrits comme des exemples isolés dans diverses publications traitant de la C–H arylation de cétones en général^{325,326,327}.

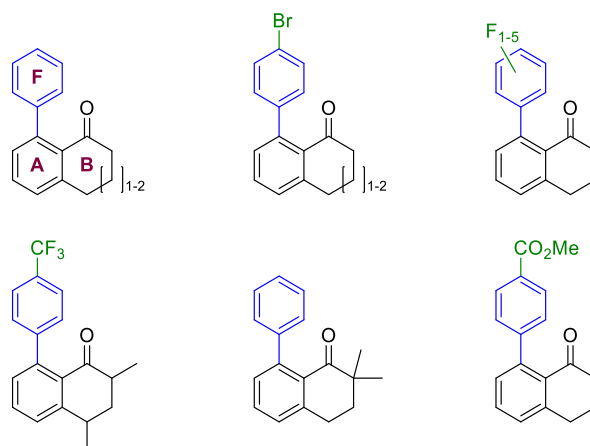


FIGURE 86 - CETONES CYCLIQUES OBTENUES PAR C–H ARYLATION DE LA POSITION PERI

Deux méthodologies différentes ont également mené à la tetralone portant un ester en position *para* du cycle **F**. La première est une méthode basée sur le couplage d'un acide boronique catalysée par un complexe de rhodium³²⁸, et la seconde est une méthodologie pallado-catalysée utilisant un groupe directeur éphémère : il s'agit des conditions de Jin, décrites précédemment (voir page 138²⁹²). En dehors des méthodologies catalysées par du ruthénium, l'arylation de tetralones cycliques se fait généralement avec un rendement moyen (autour de 50%).

³²⁴ A. Izumoto, H. Kondo, T. Kochi, F. Kakiuchi, *Synlett* **2017**, 28, 2609.

³²⁵ F. Kakiuchi, Y. Matsuura, S. Kan, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5936.

³²⁶ T. Yamamoto, T. Yamakawa, *RSC Adv.* **2015**, 5, 105829.

³²⁷ Y. Ogiwara, M. Miyake, T. Kochi, F. Kakiuchi, *Organometallics* **2017**, 36, 159.

³²⁸ B. Zhang, H. W. Wang, Y. S. Kang, P. Zhang, H. J. Xu, Y. Lu, W. Y. Sun, *Org. Lett.* **2017**, 19, 5940.

II. Arylation sélective de tetralones

1. But du projet

Comme aucune étude systématique rationnelle de C–H arylation de cétone cyclique n’a été effectuée, le but premier de ce projet a été de développer une méthode d’arylation *péri* de la tetralone, compatible avec une grande variété de substituants et menant aux produits attendus avec le meilleur rendement possible. Pour se faire, il a été décidé rester dans la continuité des projets précédents, et de travailler avec un complexe de palladium afin de potentiellement réaliser des arylations multiples. Compte tenu de la littérature existante, nous avons également adopté la stratégie du groupe directeur éphémère.

Ensuite, afin de comprendre plus précisément pourquoi ces réactions d’arylations semble beaucoup plus difficiles sur des cétones cycliques que sur des aldéhydes ou des dérivés d’acétophénone, les différentes étapes du mécanisme réactionnel de cette transformation ont été étudiées. L’étude des différentes barrières d’énergie entre les intermédiaires successifs de cette réaction nous ont permis de relier la tension de cycle au défi que représente cette activation.

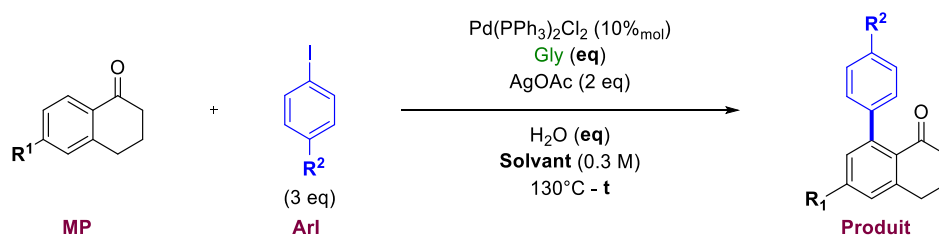
Finalement, une fois les tetralones arylées isolées, nous avons planifié d’oxyder la tetralone vers une structure aromatique proche de celle étudiée lors des chapitres précédents : un naphthalene substitué sur les positions 1 et 8. Une seconde stratégie consistait à étendre cette méthodologie aux indanones, puis aux fluorenones précédentes, afin de continuer la fonctionnalisation de nos architectures étendues.

2. Optimisation des conditions expérimentales

a) Tests préliminaires

Notre adaptation des conditions expérimentales pour effectuer l’arylation des tetralones a pris comme point de départ les conditions de Jin (voir page 138²⁹²), les seuls ayant permis d’effectuer cette transformation en utilisant un complexe de palladium. Les premiers essais d’ajustement sont résumés dans le Tableau 12.

TABLEAU 12 - AJUSTEMENT DES CONDITIONS DE JIN



Entrée	R ¹	R ²	eq _{Gly}	eq _{H₂O}	Solvant	t	Produit/MP	Isolé
1	OMe	CO ₂ Me	0.5	4	HFIP/AcOH – 9/1	24h	N/D	N/D
2	H	CO ₂ Me	0.5	4	HFIP/AcOH – 9/1	24h	N/D	N/D
3	H	OMe	0.5	4	HFIP/AcOH – 9/1	24h	1/4.6	11.4%
4	H	OMe	0.5	4	HFIP/AcOH – 9/1	72h	1/4.4	N/D
5	H	OMe	0.5	0	HFIP/AcOH – 9/1	24h	0/1	/
6	H	OMe	1	0	HFIP/H ₂ SO ₄ – 9/1	24h	0/1	/
7	H	OMe	1	0	AcOH	24h	N/D	N/D

Les résultats précédemment décrit n’ont pas pu être reproduit dans notre laboratoire, et la tetralone arylée **72** obtenue par Jin n’a pas pu être isolée dans ces conditions (Tableau 12 – Entrée 2). Cependant,

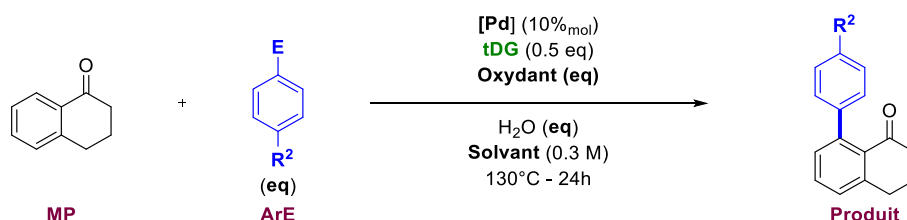
elles ont permis l'obtention de la tetralone arylée en position 8 par un groupe *p*-anisole avec un faible rendement (Tableau 12 – Entrée 3). Plusieurs variations dans les conditions de Jin ont été testées, comme une augmentation du temps de réaction, (Tableau 12 – Entrée 4), l'absence d'eau (Tableau 12 – Entrée 5) ou encore une modification de l'acide utilisé (Tableau 12 – Entrées 6&7), sans qu'une amélioration notable de la conversion soit observée.

Nous avons donc décidé de reprendre l'optimisation depuis le départ, afin de trouver des conditions expérimentales dédiées à l'arylation de la tetralone et des cétones cycliques en général.

b) Recherche d'un groupe directeur éphémère adapté à la transformation

La première étape de notre optimisation est la recherche d'un tDG permettant la transformation. Plusieurs autres groupes directeurs éphémères caractérisés par une distance modulable entre l'amine et l'acide carboxylique, ou portant un acide sulfonique ont donc été testés dans des conditions différentes. Les résultats de ces tests sont résumés dans le Tableau 13.

TABLEAU 13 – RECHERCHE D'UN GROUPE DIRECTEUR EPHEMERE



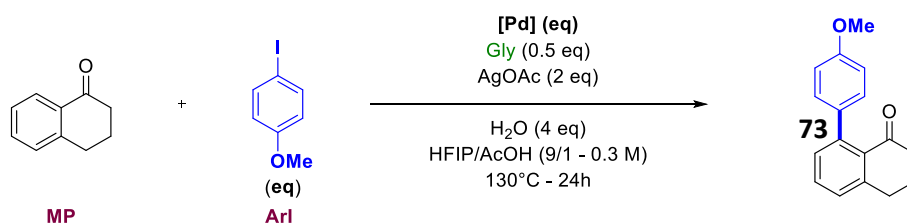
Entrée	tDG	R ²	E	eq _{ArE}	[Pd]	Oxydant	eq _{H₂O}	Solvant	P/MP
1		OMe	I	3	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	AgOAc 2 eq	4	HFIP/AcOH 9/1	0/1
2		OMe	I	1.5	Pd(OAc) ₂	AgTFA 2 eq	0	HFIP/AcOH 9/1	0/1
3		OMe	I	3	Pd(OAc) ₂	Ag ₂ O 2 eq	0	HFIP/TFA 9/1	0/1
4		OMe	I	3	Pd(OAc) ₂	AgOAc 2 eq	0	HFIP/TFA 9/1	0/1
5		H	BF ₃ K	3	Pd(OAc) ₂	AgOAc 2 eq	0	HFIP/TFA 9/1	0/1
6		OMe	I	3	Pd(OAc) ₂	AgOAc 2 eq	0	AcOH	0/1
7		OMe	I	3	Pd(OAc) ₂	AgOAc 2 eq	0	TFA	0/1
8		OMe	I	3	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	AgOAc 2 eq	4	HFIP/AcOH 9/1	0/1
9		OMe	I	3	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	AgOAc 2 eq	0	HFIP/AcOH 9/1	0/1
10		OMe	I	2	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	AgOAc 2 eq	0	HFIP/AcOH 9/1	0/1
11	H ₂ N-CH ₂ -SO ₃ H	OMe	I	2	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	AgOAc 2 eq	4	HFIP/AcOH 9/1	0/1
12		OMe	I	2	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	AgOAc 2 eq	4	HFIP/AcOH 9/1	1/10.2
13		OMe	I	2	Pd(TFA) ₂	AgTFA 2.5 eq	4	HFIP/AcOH 9/1	0/1

Parmi les cinq groupes directeurs potentiels testés, seul l'acide 2-aminobenzenesulfonique a permis la formation de la tetralone attendue dans les conditions de Jin (Tableau 13 – Entrée 12). Cependant, le rapport produit/substrat est plus faible que celui observé avec la glycine (voir Tableau 12 – Entrée 3), par conséquent, il a été choisi de conserver la glycine comme groupe directeur.

c) Adaptation du système catalytique

Une fois un groupe directeur éphémère déterminé, l'optimisation du système catalytique a pu débiter. Le Tableau 14 ci-dessous résume les essais réalisés sur les différentes sources de palladium envisagées.

TABLEAU 14 – RECHERCHE DU MEILLEUR CATALYSEUR



Entrée	[Pd]	eq _{Pd}	eq _{ArE}	73/MP	Isolé
1	Pd ^(II) (PPh ₃) ₂ Cl ₂	10% _{mol}	3	1/4.6	6.5%
2	Pd ^(II) (dppf)Cl ₂ ou Pd ^(II) (amphos) ₂ Cl ₂	10% _{mol}	3	0/1	N/D
3	Pd ^(II) (acac) ₂	10% _{mol}	3	1/22.7	N/D
4	Pd ^(II) Cl ₂	10% _{mol}	3	1/12.6	N/D
5	Pd ^(II) (PhCN) ₂ Cl ₂	10% _{mol}	3	1/6.2	N/D
6	Herrmann-Beller (Pd ^(II))	5% _{mol}	3	1/5.9	N/D
7	Pd ^(II) (OAc) ₂	10% _{mol}	3	1/4.7	N/D
8	Pd^(II)(TFA)₂	10%_{mol}	3	1/3.4	N/D
9	Pd ⁽⁰⁾ /C	10% _{mol}	2 ou 3	0/1	N/D
10	Pd ⁽⁰⁾ ₂ (dba) ₃	5% _{mol}	3	1/8.3	N/D
11	Pd ⁽⁰⁾ ₂ (dba) ₃	5% _{mol}	2	1/6.5	N/D
12	Pd ⁽⁰⁾ (PPh ₃) ₄	10% _{mol}	3	1/4.5	N/D
13	Pd ⁽⁰⁾ (PPh ₃) ₄	10% _{mol}	2	1/4.1	N/D

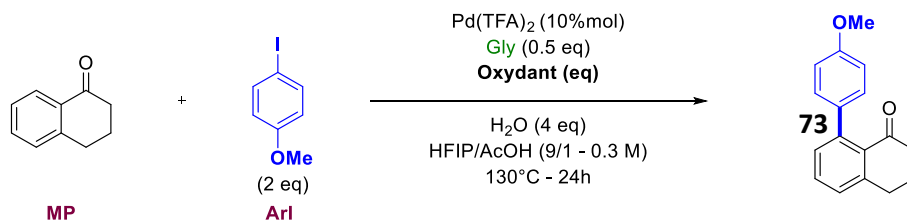
La réaction a lieu aussi bien en présence d'un palladium au degré d'oxydation (II) (Tableau 14 – Entrées 1 à 8) qu'au degré (0) (Tableau 14 – Entrées 9 à 13). Parmi les sources testées, seules trois n'ont pas permis d'observer la formation de la tetralone **73** : Pd^(II)(dppf)Cl₂, Pd^(II)(amphos)₂Cl₂ et Pd⁽⁰⁾/C (Tableau 14 – Entrées 2&9). Les autres précurseurs ont conduit au produit dans des proportions similaires sans qu'une distinction réelle ne puisse se faire en fonction du degré d'oxydation du métal.

Deux complexes, Pd^(II)(TFA)₂ et Pd⁽⁰⁾(PPh₃)₄ (Tableau 14 – Entrées 8, 12&13) ont permis la formation du composé **73** avec un rapport **73**/MP supérieur à celui obtenu en utilisant la source palladiée de Jin (Pd^(II)(PPh₃)₂Cl₂) (Tableau 14 – Entrée 1). Parmi ces complexes, Pd^(II)(TFA)₂ a donné le meilleur résultat (Tableau 14 – Entrée 8) et a été sélectionné pour la suite de l'optimisation.

Le type d'additif permettant de réoxyder le métal au sein du cycle catalytique a ensuite été étudié. Vingt-deux composés différents, majoritairement des sels d'argent, ont pu être testés (Tableau 15) après avoir confirmé que la présence de cet additif était bel et bien nécessaire au fonctionnement de cette réaction (Tableau 15 – Entrée 2).

Parmi les oxydants potentiels, neuf se sont révélés totalement inefficaces (Tableau 15 – Entrée 3) et le tosylate d'argent a conduit à l'obtention d'un mélange complexe qui n'a pas permis d'établir un rapport **73**/MP précis (Tableau 15 – Entrée 4).

TABLEAU 15 - OPTIMISATION DE L'OXYDANT



Entrée	Oxydant	eq _{Oxydant}	73/MP
1	AgOAc	2	1/3.4
2	/	/	0/1
3	Ag ₂ O, AgSbF ₆ , AgF ₆ P, AgNO ₃ , AgNO ₂ , AgBF ₄ , AgSO ₃ CF ₃ , AgNTf ₂ ou FeCl ₃	2	0/1
4	AgTs	2	N/D
5	Cu(OAc) ₂	2	1/18.7
6	AgSu	2	1/13.9
7	Ag ₂ SO ₄	1	1/7.5
8	AgF	2	1/6.7
9	AgCN	2	1/6.6
10	Ag ₂ CO ₃	1	1/6.4
11	AgI	2	1/6.4
12	AgOCN	2	1/6.3
13	AgCl	2	1/4.5
14	AgBz	2	1/4.3
15	AgTFA	2	1/1.2

Les onze composés restant (Tableau 15 – Entrées 5 à 15) ont mené à la formation de la tetralone **73** dans des proportions variables. L'acétate de cuivre est faiblement compatible avec cette transformation (Tableau 15 – Entrée 5), et seul AgTFA (Tableau 15 – Entrée 15), mène au produit voulu avec un *ratio* nettement supérieur à AgOAc (Tableau 15 – Entrée 1), l'oxydant des conditions expérimentales initiales. Par conséquent, il a été décidé de continuer à travailler avec le trifluoroacetate d'argent durant la suite de ce projet.

L'influence de la nature de l'acide a ensuite été étudiée (Tableau 16) : dix-sept acides, liquides (Tableau 16 – Entrées 1, 3-6) ou solides (Tableau 16 – Entrées 8 à 18) ont été introduits dans le milieu réactionnel dans des proportions similaires. L'absence d'acide a également été testée : la réaction s'effectue lorsqu'aucun acide est présent dans le milieu (Tableau 16 – Entrées 8 à 18), mais avec un rapport **73**/MP plus faible.

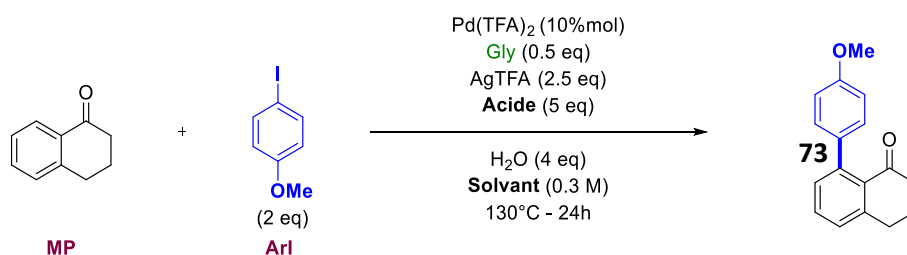
Parmi les acides liquides testés, seuls AcOH et TFA (Tableau 16 – Entrées 1&4) permettent la formation de la tetralone **73**, ce qui suggère que les acides forts ne sont pas compatibles avec cette réaction. Si l'acide trifluoroacétique a bien permis d'observer la tetralone attendue, il est ici moins efficace que l'acide acétique, utilisé dans les conditions initiales.

D'autres acides solides possédant un pKa proche de l'acide acétique ont donc été testés, cependant aucun d'entre eux n'ont permis d'obtenir un meilleur résultat qu'AcOH. Les acides acrylique, oxalique et thioacétique sont totalement incompatibles avec cette réaction (Tableau 16 – Entrée 5) et le



meilleur résultat a été obtenu en utilisant de l'acide benzoïque (Tableau 16 – Entrées 13) : on observe dans ce cas un *ratio* **73**/MP similaire, mais non supérieur à celui obtenu en présence d'acide acétique.

TABLEAU 16 - OPTIMISATION DE L'ACIDE



Entrée	Solvant	Acide	pKa	73/MP
1	HFIP/AcOH – 9/1	/	4.8	1/1.1
2	HFIP	/	/	1/2.2
3	HFIP/(H ₂ SO ₄ , HCl, TfOH ou MsOH) – 9/1	/	<0	0/1
4	HFIP/TFA – 9/1	/	0.3	1/7.0
5	HFIP	Acide Acrylique, Oxalique ou, Thioacétique	4.3, 4.3, 3.3	0/1
6	HFIP	Acide Citrique	6.4 – 4.8 – 3.1	1/7.9
7	HFIP	Acide Chloroacétique	2.9	1/6.7
8	HFIP	Acide Maléique	6.1 – 1.8	1/6.4
9	HFIP	Acide Succinique	5.6 – 4.2	1/5.6
10	HFIP	Acide Fumarique	4.4 – 3.0	1/2.7
11	HFIP	Acide 2-Naphthoïque	4.2	1/1.8
12	HFIP	PivOH	5.0	1/1.6
13	HFIP	BzH	4.2	1/1.2

L'optimisation des conditions expérimentales a donc été poursuivie sans apporter de modifications aux conditions initiales ; c'est AcOH qui a été utilisé comme acide dans la suite de l'étude de cette réaction.

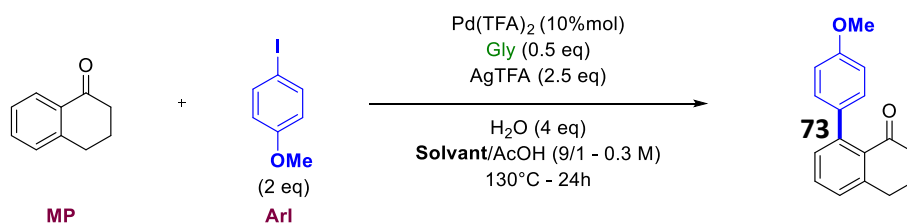
L'influence du solvant a ensuite été étudiée, les résultats de ces tests sont résumés dans le Tableau 17. Un co-solvant (HFIP dans les conditions initiales) n'est pas nécessaire à l'obtention du produit attendu (Tableau 17 – Entrée 2), cependant le rapport **73**/MP peut être augmenté lorsque l'acide acétique n'est pas utilisé seul.

Ainsi, dix solvants de réaction ont été testés. Parmi ces candidats, il apparaît que six d'entre eux inhibent la réaction, en comparaison à ce qui est obtenu avec AcOH seul (Tableau 17 – Entrées 3 à 8).

L'utilisation d'Et₂O (Tableau 17 – Entrée 9), ou d'acide trifluoroacétique comme seul solvant (Tableau 17 – Entrée 10), permet d'obtenir un *ratio* légèrement supérieur à celui sans solvant, et l'on peut observer une synergie entre l'acide et le solvant lors de l'utilisation de toluène, de DCE ou de TFE (Tableau 17 – Entrées 10 à 13).

Cependant, comme aucun des rapports **73**/MP obtenus n'était supérieur à celui observé en utilisant HFIP, le solvant de réaction n'a pas été modifié.

TABLEAU 17 - OPTIMISATION DU SOLVANT



Entrée	Solvant	73/MP
1	HFIP	1/1.1
2	/	1/4.9
3	MeCN	1/16.3
4	DCM	1/15.0
5	THF	1/10.0
6	<i>i</i> PrOH	1/9.1
7	MeOH	1/8.5
8	EtOH	1/7.7
9	Et ₂ O	1/4.8
10	/ ^a	1/4.5
11	Toluène	1/3.3
12	DCE	1/2.9
13	TFE	1/1.8

^a TFA à la place d'AcOH

Une fois le système catalytique et le solvant déterminés, les quantités relatives des différents composés ont été adaptées. Les résultats obtenus lors de l'optimisation des équivalents sont présentés dans le Tableau 18.

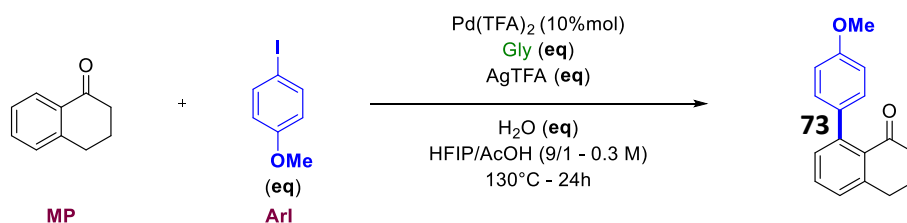
La quantité d'eau nécessaire pour faire tourner le cycle catalytique du groupe directeur éphémère a tout d'abord été étudiée (Tableau 18 – Entrées 1 à 5). Au vu des résultats obtenus, l'eau ne semble pas avoir une influence très importante au-delà de 4 équivalents. Une faible baisse du *ratio* 73/MP est cependant observée à partir de 8 équivalents.

L'examen du nombre d'équivalent de glycine (Tableau 18 – Entrées 6 à 9) a mis en évidence une efficacité faible du cycle organo-catalytique. La barre des 50% a été passée pour la première fois lors de l'utilisation d'1 équivalent de glycine (Tableau 18 – Entrée 8), mais il semble que le tDG inhibe la réaction quand il est introduit en quantité supérieure (Tableau 18 – Entrée 9). La nécessité de la présence de cet acide aminé a également été vérifiée lors d'une expérience de contrôle, sans glycine (Tableau 18 – Entrée 6). Dans la suite de l'optimisation, 1 équivalent du tDG a été utilisé.

En ce qui concerne le nombre d'équivalent d'AgTFA (Tableau 18 – Entrées 10 à 14), il semble qu'une quantité supérieure à 2 équivalents soit nécessaire à l'obtention d'une conversion optimale, mais que l'ajout d'équivalents supplémentaires de ce sel ne permettent pas l'obtention d'un rapport 73/MP supérieur.

La quantité d'Arl a également été étudiée (Tableau 18 – Entrées 15 à 18) entre 1 et 4 équivalents. Dans le cas de ce composé, l'utilisation de 3 équivalents s'est révélée optimales et c'est cette quantité qui a été utilisée dans la suite du projet.

TABLEAU 18 - AJUSTEMENT DES EQUIVALENTS



Entrée	eq _{H₂O}	eq _{Gly}	eq _{AgTFA}	eq _{Arl}	73/MP
1	4	0.5	2.5	2	1/1.8
2	6	0.5	2.5	2	1/1.8
3	8	0.5	2.5	2	1/2.0
4	12	0.5	2.5	2	1/2.0
5	16	0.5	2.5	2	1/2.0
6	4	0	2.5	2	0/1
7	4	0.5	2.5	2	1/1.8
8	4	1	2.5	2	4.2/1
9	4	2	2.5	2	2.8/1
10	4	1	1	2	1.5/1
11	4	1	1.5	2	2.0/1
12	4	1	2	2	2.5/1
13	4	1	2.5	2	2.7/1
14	4	1	3	2	2.6/1
15	4	1	2.5	1	1.7/1
16	4	1	2.5	2	2.5/1
17	4	1	2.5	3	3.8/1
18	4	1	2.5	4	3.6/1

Finalement, le reste des conditions expérimentales (rapport entre les deux solvants, concentration, température et temps) ont été ajustées avant de définir nos conditions de travail pour l'étude du champ d'application cette réaction (Tableau 19).

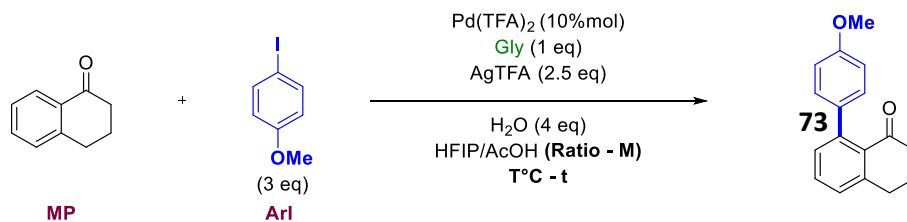
L'analyse de l'influence du *ratio* HFIP/AcOH (Tableau 19 – Entrées 1 à 3) a permis de mettre en évidence l'importance de la quantité d'acide dans le milieu par rapport à celle du solvant : un rapport supérieur à 1/1 inhibe la réaction, et la conversion est optimale lorsque le solvant est introduit en large excès par rapport à l'acide (Tableau 19 – Entrée 3).

De même, la concentration dans le milieu (Tableau 19 – Entrées 4 à 7) s'est révélée cruciale au bon déroulement de la transformation puisque le rapport 73/MP chute lors que le mélange de solvant est introduit en quantité trop faible, ou trop élevé. La concentration initiale de 0.3 M a donc été conservée lors de la suite de l'étude.

Les différents essais réalisés sur le temps de réaction (Tableau 19 – Entrées 8 à 12) indique qu'elle se déroule de façon relativement rapide : une conversion optimale est obtenue seulement après 5h de chauffage (Tableau 19 – Entrée 11). Cependant, on peut observer une faible augmentation du rapport 73/MP après 70h de réaction (Tableau 19 – Entrée 8), il a donc été choisi de conserver le temps initial de 24h.

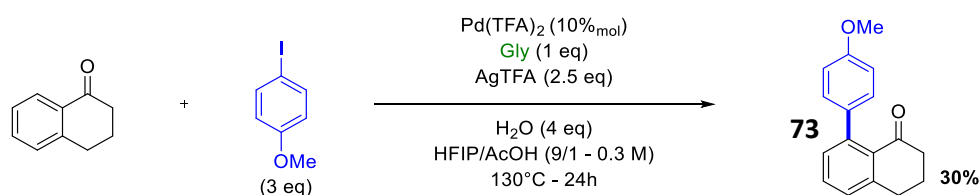
Enfin, l'analyse de la température de réaction (Tableau 19 – Entrées 13 à 15) a mis en évidence que l'augmentation la température ne permettait pas d'améliorer le résultat de la transformation, cependant, une température minimale de 130°C est nécessaire au bon déroulement de l'arylation.

TABLEAU 19 - AJUSTEMENT DES CONDITIONS EXPERIMENTALES



Entrée	Ratio	Concentration	t (h)	T°C	73/MP
1	9/1	0,3M	24	130	2.5/1
2	1/1	0,3M	24	130	1.3/1
3	1/9	0,3M	24	130	1/2.2
4	9/1	0,1M	24	130	2.2/1
5	9/1	0,2M	24	130	2.5/1
6	9/1	0,3M	24	130	3.8/1
7	9/1	0,4M	24	130	1.3/1
8	9/1	0,3M	70	130	6.2/1
9	9/1	0,3M	30	130	5.1/1
10	9/1	0,3M	10	130	5.1/1
11	9/1	0,3M	5	130	5.3/1
12	9/1	0,3M	1	130	1.9/1
13	9/1	0,3M	24	100	3.0/1
14	9/1	0,3M	24	130	4.0/1
15	9/1	0,3M	24	150	4.0/1

A la suite de cette optimisation, des conditions de travail optimales ont été définies (Schéma 122) et l'étude du champ d'application de la réaction a pu débuter.



SCHEMA 122 - CONDITIONS OPTIMISEES POUR L'ARYLATION DES CETONES CYCLIQUES

3. Examen du champ d'application de la réaction

a) Variation des substituants sur le cycle F

Une fois les conditions optimales définies, la tetralone a été mise en réaction avec différents cycles aromatiques iodés. Au total, vingt tetralones possédant des substituants variés sur le cycle F ont pu être isolées. Ces molécules sont représentées dans la Figure 87 avec leur rendement respectif, compris entre 5% et 61%.

La 8-(*p*-anisole)tetralone (**73**), utilisée lors de l'optimisation des conditions expérimentales a pu être isolée avec un rendement de 30% et a été le point de départ de l'étude concernant les cycles possédant des substituants électrodonneurs. Ainsi, les produits **74** et **75** portant respectivement un groupe -Me en position *para* et *mé*ta du cycle F ont pu être isolés à 23% et 36%. La réaction entre la tetralone et 1-iodo-3,4-diméthyle benzène mène au produit attendu **76**, isolé avec un rendement de 26%.

La tetralone arylée en position 8 par un benzène non substitué (**77**) a également été obtenue et isolée à 42%.

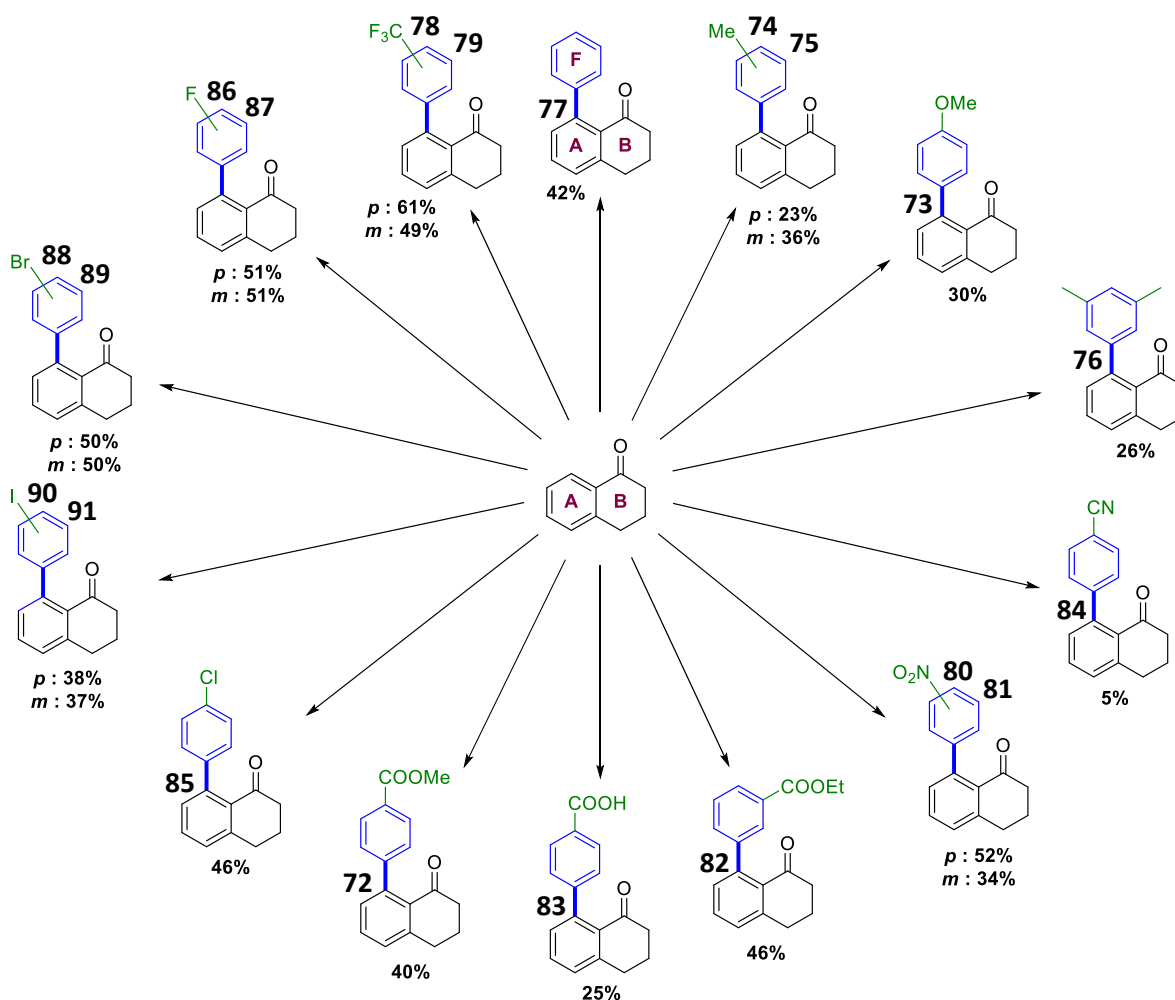


FIGURE 87 - VARIATION DU CYCLE F POUR L'ÉTUDE DE L'ARYLATION DE CÉTONES CYCLIQUES

Des cycles aromatiques portant des substituants électroattracteurs ont également été testés, et semblent mieux tolérés lors de cette transformation. En effet, les produits substitués par un groupe -CF₃ en position *para* (**78**) et *mé*ta (**79**) ont pu être isolés à 61% et 49%, respectivement. La réaction fonctionne également lorsque le cycle iodé porte un groupe -NO₂, comme le montre l'obtention à 52% et 34% des composés **80** et **81**. De même, les esters sont relativement bien

supportés, puisque que les composés **72** et **82** portant une telle fonction sur les positions *para* et *méta* du cycle **F** ont pu être obtenus avec un rendement supérieur à 40%.

Cependant, la présence de fonction acide carboxylique reste peu compatible : le composé **83**, issu de la réaction avec l'acide 4-iodobenzoïque n'a été isolé qu'à 25%. Dans ce cas, il est possible que l'augmentation de la quantité d'acide dans le milieu, ou l'ajout d'un acide différent d'AcOH, inhibe la réaction, conformément à ce qui a été montré lors de l'optimisation des conditions expérimentales (voir page 148 et 150). De même, la fonction nitrile est peu tolérée dans ces conditions, et subit probablement une hydrolyse, ce qui peut expliquer l'obtention du produit **84** correspondant avec un faible rendement (5%).

La transformation est également compatible avec les différents halogènes : le composé chloré **85** a été isolé avec un rendement de 46% et les composés fluorés **86** et **87**, respectivement en position *para* et *méta* avec un rendement de 51%, indépendamment de la position du fluor. Les composés dibromés et diiodés sont également supportés : les produits bromés **88** et **89** ont été obtenus avec un rendement isolé de 50%, et les tetralones arylées **90** et **91** portant un atome d'iode en position *para* et *méta* du cycle **F** avec un rendement de 38% et 37%, respectivement. Dans ces derniers cas, le produit issu de l'addition de deux tetralones n'a pas été observé.

Parmi les substrats testés, certains se sont révélés non compatibles avec ces conditions expérimentales (Figure 88) ; les composés portant un substituant en *ortho* de l'iode n'ont pas mené au produit attendu, de même que les hétérocycles et le 2-iodonaphtalène. Étonnamment, la réaction avec le 3-iodoanisole mène à un mélange inséparable de multiples produits, tout comme le couplage avec le 4-iodophénol. Dans ce cas, le produit attendu a bien été observé, mais n'a pas pu être isolé.

Le couplage ne s'effectue plus lorsque l'atome d'iode est remplacé par un brome, ce qui permet de prévoir des réactions de couplage successives.

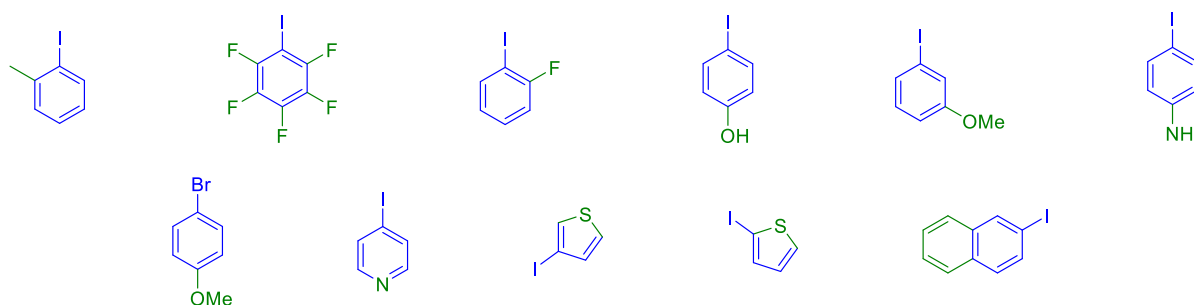


FIGURE 88 - CYCLE AROMATIQUES IODES NON REACTIFS

D'un point de vue global, la réaction semble mieux fonctionner lorsque le cycle **F** possède des substituants électroattracteurs. On peut également noter un fort impact de la gêne stérique sur la réactivité des substrats : les tetralones arylées portant un substituant en position *méta* du cycle **F** sont généralement obtenues avec un rendement plus faible que celles substituées en *para*, et les composés substitués en *ortho* ne sont pas réactifs dans ces conditions.

Les substrats pouvant déstabiliser le système catalytique comme les acides ou les ligands potentiels du métal mènent généralement aux produits attendus dans des moindres mesures.

b) Application des conditions réactionnelles à des dérivés de la tetralone

Le champ d'application de ces conditions a également été étudié vis-à-vis de la tetralone : en utilisant les conditions précédentes, quatorze dérivés diversement substitués ont pu être isolés. Ces produits sont représentés dans la Figure 89.



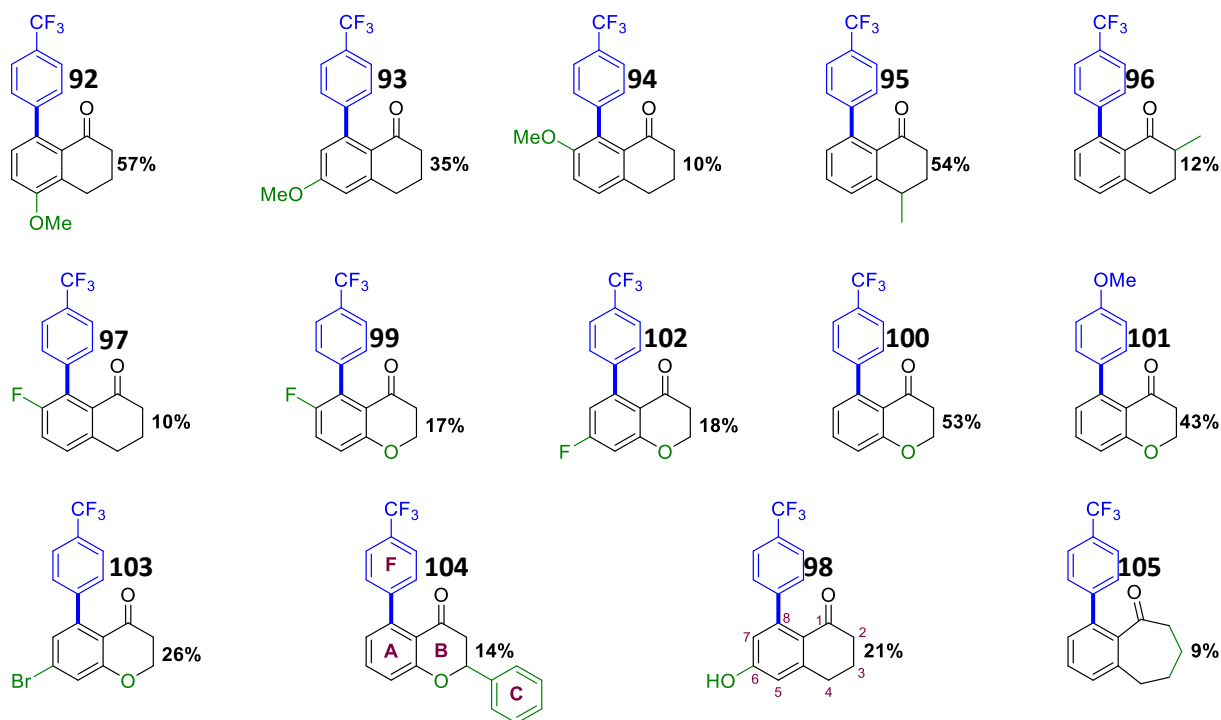


FIGURE 89 - VARIATION DE LA CETONE POUR L'ETUDE DE L'ARYLATION DE CETONES CYCLIQUES

L'influence de la position du substituant sur le cycle aromatique **A** de la cétone cyclique a été étudiée avec un groupe -OMe : on observe une décroissance du rendement de la position 5 à la position 7 de la tétralone. Les produits correspondant attendus (**92**, **93** et **94**) ont été obtenus avec des rendements de 52%, 35% et 10%. Il est probable que la présence d'un substituant proche de la liaison à aryle empêche l'addition oxydante du composé iodé sur le palladium, et ne permet donc pas la réaction d'arylation (Figure 90).

Sur le cycle aliphatique **B**, la même tendance est observée avec un groupe -Me : plus le substituant est proche de la double liaison C=O, plus le rendement chute. Ainsi, le composé portant le méthyle en position 4 (**95**) a pu être isolé avec un rendement de 54%, contre 12% en position 2 (**96**). Dans ce cas, on peut supposer que la présence de ce substituant induit une gêne défavorable à la formation d'une imine *E* (Figure 90), et donc nuit à la séquence globale (voir page 157).

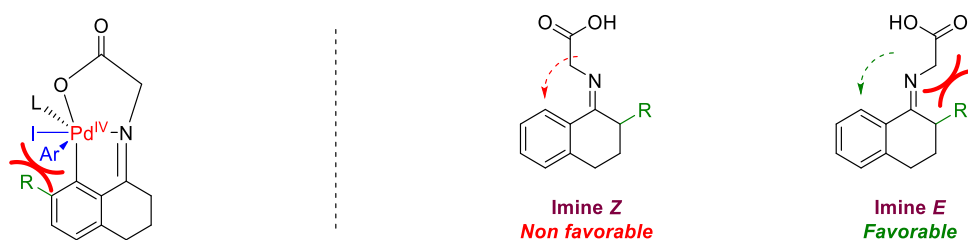


FIGURE 90 – INFLUENCE PROBABLE DES SUBSTITUANTS EN POSITION 2 ET 7 SUR L'ARYLATION DE LA TETRALONE

L'effet électronique du substituant sur le cycle **A** semble avoir peu d'influence : le composé fluoré **97** a été obtenu avec un rendement similaire au composé methoxylé **94**. Les fonctions non protégées semblent également mieux supportées lorsqu'elles sont placées sur le substrat portant la cétone : la tétralone arylée portant un alcool en position 6 (**98**) a pu être obtenue avec un rendement de 21%, alors que le produit portant cette fonction sur le cycle **F** n'avait pas pu être isolé.

En passant de la tetralone à la chromanone, on observe globalement une légère augmentation du rendement. Le composé portant un fluor en position 7 (**99**), a été obtenu avec un rendement supérieur de 7%, une faible baisse de 8% est observée dans le cas d'un groupe -CF₃ en position *para* du cycle F (**100**), et une forte augmentation (13%) dans le cas du couplage avec le *p*-iodoanisole (**101**).

Les chromanones portant un atome de fluor et de brome en position 6 (**102** et **103**) ont également pu être obtenues avec des rendements de 18% et 26%. L'insertion d'un cycle aromatique C supplémentaire est faiblement supporté dans ces conditions : 14% pour le composé **104**.

Lorsque la taille du cycle B est modifiée, le rendement chute à 9% dans le cas de la benzosuberone (**105**), et la réaction ne fonctionne pas dans le cas de l'indanone. Les autres substrats testés, mais non réactifs dans ces conditions sont représentés en Figure 91. Dans le cas de l'anthracenone, une réaction est bien observée, mais il semble que le composé se réaromatise pour former l'anthranol. Le mélange obtenu n'a pas pu être séparé et les composés n'ont pas pu être caractérisés.

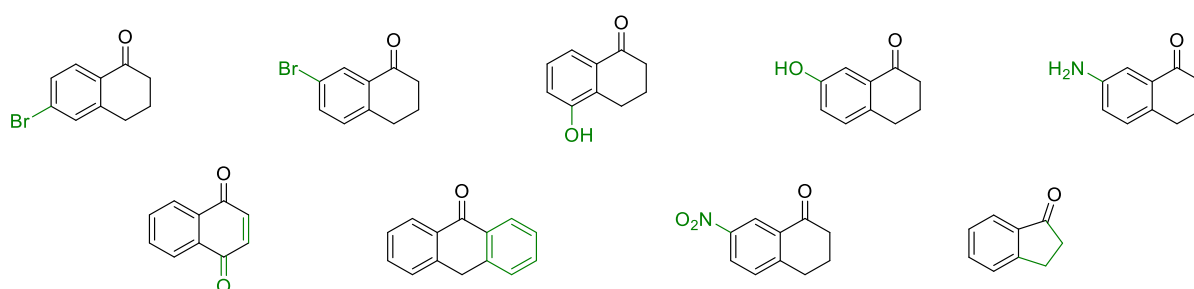


FIGURE 91 - DERIVES DE LA TETRALONE NON REACTIFS

Pour certains substrats, une réaction secondaire l'emporte sur la réaction d'arylation dirigée par la glycine. Les produits correspondants obtenus sont représentés en Figure 92. Dans le cas du pyrène (**106**), on observe une régiosélectivité similaire à celle décrite par Glorius lorsqu'il utilise Pd/C, sans ligand ni groupe directeur³²⁹, et l'arylation se déroule en α de l'hétéroatome pour le thiophène (**107**) et le furane (**108**).

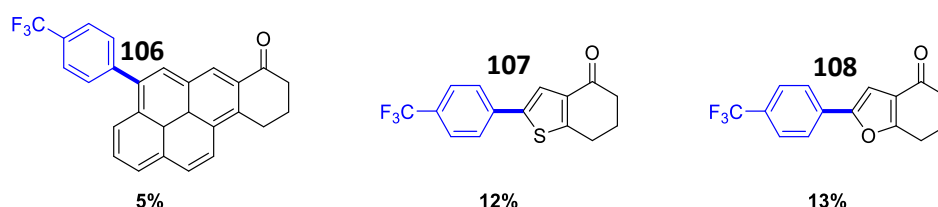


FIGURE 92 - COMPOSES INATTENDUS OBTENUS DANS LES CONDITIONS D'ARYLATION DE CETONES CYCLIQUES

En ce qui concerne le substrat portant la cétone, la réaction est généralement favorisée par la présence de substituants électrodonneurs. La réaction est compatible avec la chromanone, mais est très sensible à la gêne stérique autour des positions 1 et 8. La taille du cycle aliphatique a également une influence considérable sur le résultat de cette arylation.

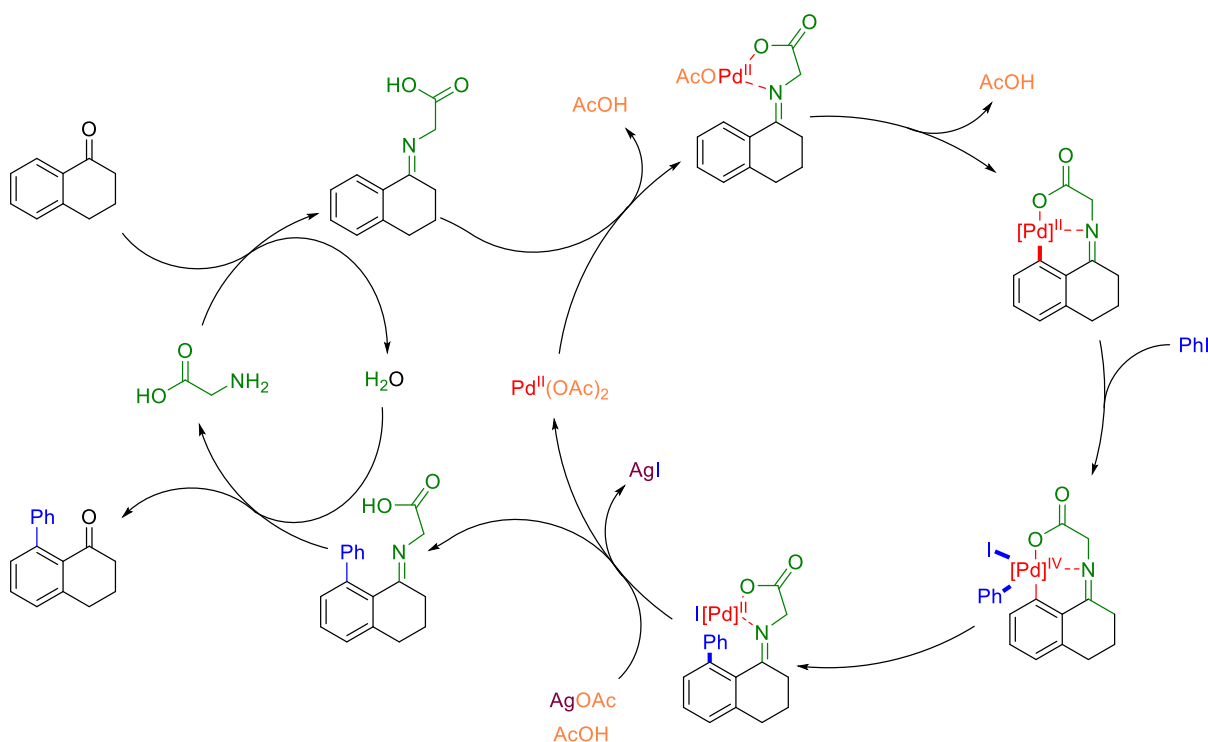
³²⁹ K. D. Collins, R. Honeker, S. Vásquez-Céspedes, D.-T. D. Tang, F. Glorius, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1816.

III. Analyse du mécanisme réactionnel

1. Mécanisme supposé

Afin d'expliquer pourquoi cette stratégie fonctionne bien mieux sur les cétones non cycliques, et de quantifier l'influence de la taille du cycle aliphatique sur le résultat de la réaction, le mécanisme réactionnel de cette transformation a été étudié de façon théorique.

Le mécanisme proposé par Jin²⁹² a été choisi comme base d'étude (Schéma 123). Il est composé de deux cycles catalytiques imbriqués (le cycle d'organocatalyse du groupe directeur éphémère, et le cycle de metallocatalyse du palladium) et se déroule en sept étapes distinctes : addition du tDG, coordination du métal, C–H activation, addition oxydante, élimination réductrice, départ du métal puis départ du tDG.



SCHEMA 123 – MECANISME SUPPOSE POUR LA REACTION DE C–H ARYLATION DES TETRALONES

2. Etude théorique

Lors de cette étude du chemin réactionnel, les différents intermédiaires et états de transitions possibles ont été calculés afin de trouver le chemin le plus probable. Une étude complète a été réalisée sur l'acétophénone, puis une vérification des étapes clés de la transformation a été effectuée sur les différentes cétones présentes sur un cycle aliphatique à cinq, six ou sept chaînons.

La première étape du mécanisme est la formation du groupe directeur éphémère : l'addition de la glycine sur la cétone. Cette addition peut se dérouler de deux façons différentes, et mener à la formation d'une imine *E* ou *Z*. Comme la stéréochimie de cette imine aura, dans la suite du chemin réactionnel, une influence considérable, les deux possibilités ont été étudiées. La Figure 93 représente les chemins réactionnels possibles entre l'acétophénone MP_{CET} et les différents intermédiaires de C–H activation.

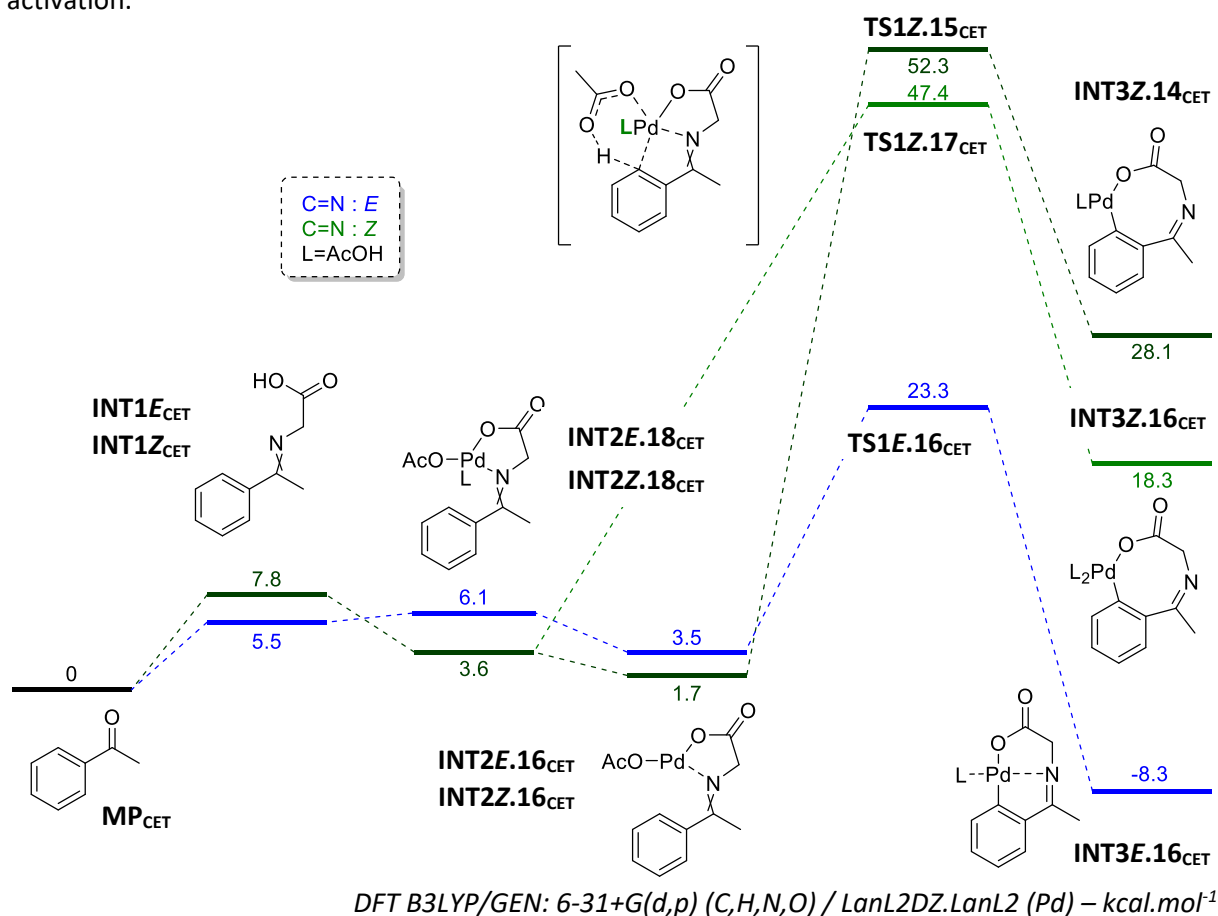


FIGURE 93 - C–H ACTIVATION

On observe que la formation de l'imine *E* $INT1E$ est légèrement favorisée de 2.3 kcal.mol⁻¹. Cependant, le palladium se coordonne plus facilement sur l'imine *Z*, probablement à cause d'une gêne stérique avec les hydrogènes aromatiques en position α et β du groupe directeur. C'est la formation de l'état de transition $TS1$, où le palladium s'insère dans la liaison C–H, qui est ici déterminante : l'éloignement du palladium de la liaison C–H défavorise largement le chemin passant par la stéréochimie *Z*, et on observe un écart conséquent de 29.0 kcal.mol⁻¹ entre les deux états de transition, et 36.4 kcal.mol⁻¹ entre les deux intermédiaires $INT3E.16_{CET}$ et $INT3Z.14_{CET}$. Le chemin réactionnel menant à la formation de $INT3Z.14_{CET}$ (en vert foncé) paraît donc peu probable, et n'a plus été considéré dans la suite de l'étude.

Un chemin alternatif (en vert clair) a été envisagé pour l'imine Z : comme la stéréochimie de la double liaison ne permet pas au métal de se coordonner à l'atome d'azote lors de l'insertion dans la liaison C–H, il est possible que, contrairement à la stéréochimie *E*, le départ du ligand AcOH conduisant à **INT2Z.16**_{CET} n'ai pas lieu, ce permet de conserver un palladium de type PdL₂X₂ à 16 électrons, contre 14 électrons dans le mécanisme précédent. Cette modification permet de passer par l'état de transition correspondant **TS1Z.17**_{CET}, et de réduire l'écart entre les deux stéréochimies à 24.1 kcal.mol⁻¹ au niveau de **TS1** et de 26.6 kcal.mol⁻¹ au niveau de **INT3**.

Pour la suite de l'étude, le cas où la double liaison C=N du groupe directeur est *E* sera étudié en premier, puis une analyse similaire sera menée pour une double liaison *Z*.

Dans la suite du mécanisme, en fonction du nombre de ligands du palladium, l'addition oxydante de l'iodobenzène peut se dérouler de plusieurs façons, en passant par les différents intermédiaires et états de transition décrits dans la Figure 94.

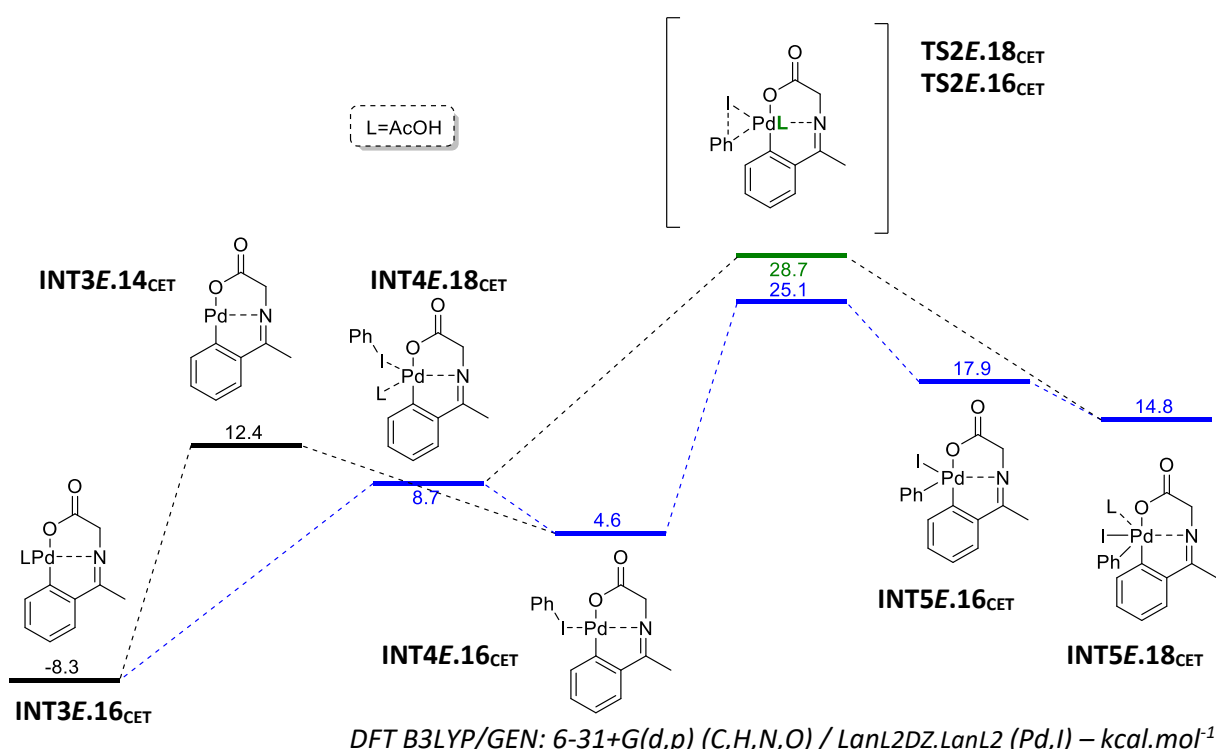
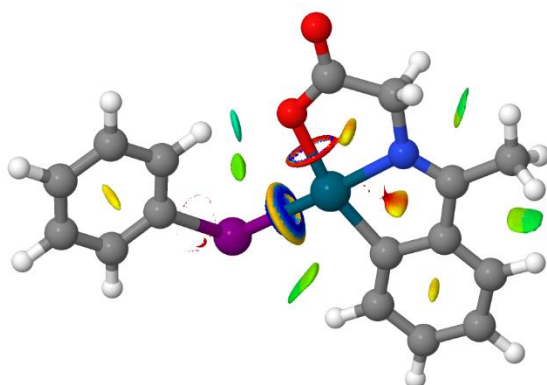


FIGURE 94 - C=N *E* : ADDITION OXYDANTE

Au départ de **INT3E.16**_{CET}, deux chemins réactionnels, suivant un mécanisme de type associatif ou dissociatif, sont envisageables. Dans le cas du mécanisme dissociatif, on observe tout d'abord le départ d'un ligand L, menant à l'intermédiaire **INT3E.14**_{CET}, puis l'approche de l'iodobenzène, l'intermédiaire **INT4E.16**_{CET}, illustrée dans le diagramme des interactions non-covalentes (NCIplot) en Figure 95. Ce chemin nécessite alors de franchir une barrière énergétique de 20.7 kcal.mol⁻¹. Dans le cas du mécanisme associatif, l'approche de l'iodobenzène **INT4E.18**_{CET} s'effectue avant le départ du ligand. L'énergie à fournir est dans ce cas moindre : 17.0 kcal.mol⁻¹. C'est donc le mécanisme associatif qui apparaît comme le plus favorable.

Deux états de transition menant au palladium IV issu de l'addition oxydante de l'iodobenzène sur la structure sont également possibles. Dans le chemin bleu, l'addition se déroule après le départ d'un ligand L, et passe par l'état de transition **TS2E.16**_{CET}, ce qui nécessite un apport de 20.5 kcal.mol⁻¹. L'intermédiaire réactionnel obtenu, **INT5E.16**_{CET} est alors stabilisé par l'ajout d'un ligand L pour mener à **INT5E.18**_{CET}. Il est également possible d'atteindre cette intermédiaire sans effectuer d'échange de

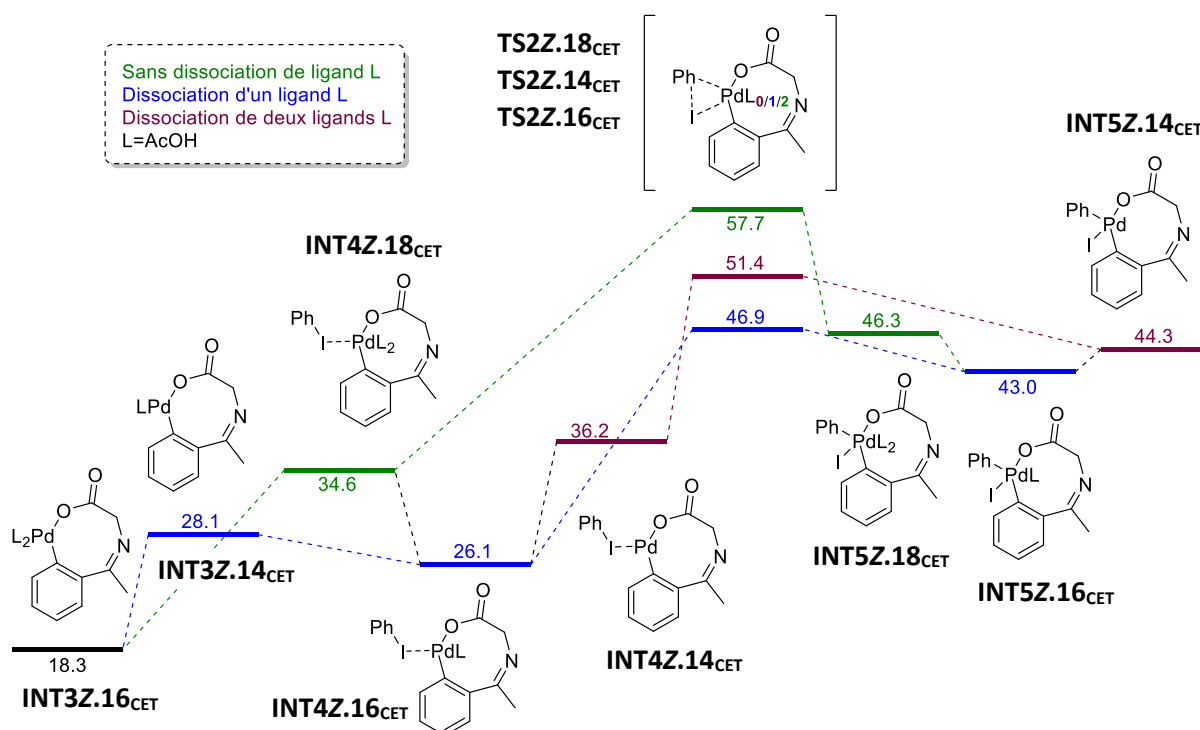
ligand, on passe alors par l'état de transition **TS2E.18_{CET}** (chemin vert), qui nécessite un apport d'énergie comparable : 20.0 kcal.mol⁻¹. Si ces deux chemins réactionnels sont probables, c'est tout de même le chemin bleu qui a été considéré comme étant le plus favorable dans la suite de l'étude, étant celui présentant les intermédiaires les plus stables.



Bleu : interactions fortes & attractives
Vert : interactions faibles
Rouge : interactions fortes & répulsives

FIGURE 95 - NCI PLOT DE **INT4E.16_{CET}**

Dans le cas de la liaison Z (Figure 96), c'est cette fois ci le mécanisme dissociatif qui est favorisé : le départ prématuré d'un ligand permet l'accès à l'intermédiaire **INT4Z.16_{CET}** via **INT3Z.14_{CET}** (en bleu) pour 9.8 kcal.mol⁻¹, contre 16.3 kcal.mol⁻¹ dans le cas du mécanisme associatif passant par **INT4Z.18_{CET}** (en vert). Après avoir passé l'état de transition **TS2Z.16_{CET}**, l'ajout d'un second ligand, menant au palladium à 18 électrons **INT5Z.18_{CET}**, ne permet pas de stabiliser la structure, contrairement à ce qui est observé dans le cas de la liaison E. De manière similaire, le retrait d'un second ligand L (chemin violet) ne permet pas de réduire l'énergie à fournir pour atteindre le palladium IV. C'est donc l'intermédiaire **INT5Z.16_{CET}** qui est obtenu à l'issue de cette étape de mécanisme.

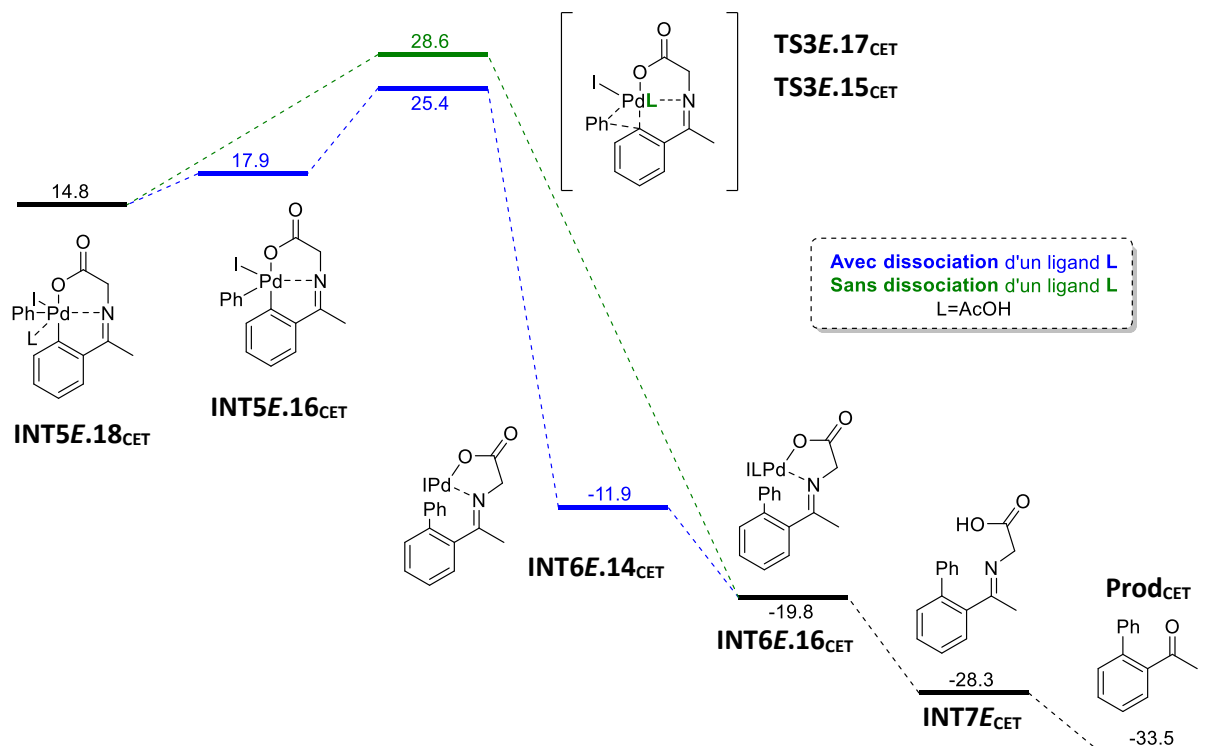


DFT B3LYP/GEN: 6-31+G(d,p) (C,H,N,O) / LanL2DZ.LanL2 (Pd,I) – kcal.mol⁻¹

FIGURE 96 - C=N Z : ADDITION OXYDANTE

L'élimination réductrice permettant la formation de la nouvelle liaison C–C se déroule dans la suite du mécanisme.

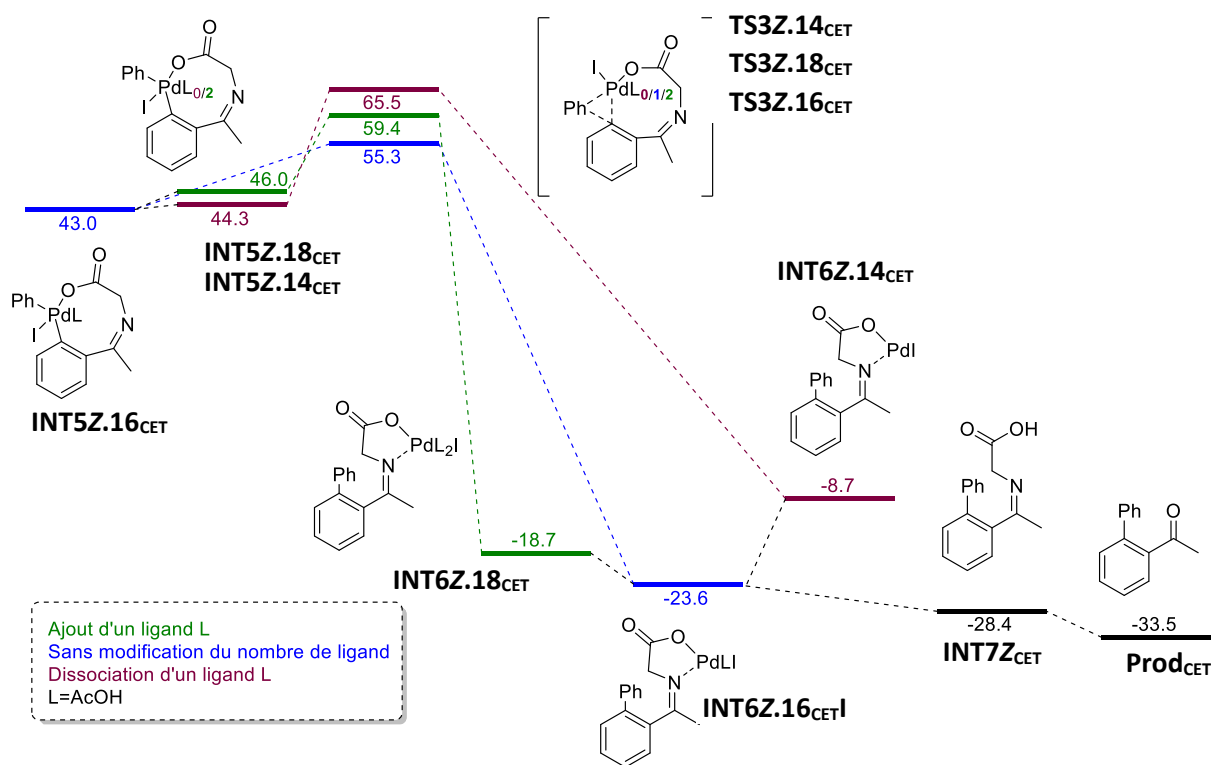
Dans le cas d'une double liaison C=N *E* (Figure 97), cette élimination peut avoir lieu directement au départ de l'intermédiaire **INT5E.18_{CET}**, mais 13.8 kcal.mol⁻¹ sont alors nécessaires pour atteindre l'état de transition correspondant **TS3E.17_{CET}**. La dissociation d'un ligand AcOH, permettant d'accéder à l'intermédiaire précédent **INT5E.16_{CET}**, ouvre la voie vers un second état de transition, **TS3E.15_{CET}**, plus stable ; la barrière énergétique à franchir passe dans ce cas à 7.5 kcal.mol⁻¹. C'est donc ce chemin réactionnel qui a été défini comme étant le plus favorable dans la suite de l'étude. Le produit arylé **Prod_{CET}** est alors obtenu après libération successive du catalyseur et du groupe directeur.



DFT B3LYP/GEN: 6-31+G(d,p) (C,H,N,O) / LanL2DZ.LanL2 (Pd,I) – kcal.mol⁻¹

FIGURE 97 – C=N *E* : ELIMINATION REDUCTRICE

Lorsque le tDG est lié à la tetralone par une double liaison *Z* (Figure 98), aucune modification du nombre de ligand n'est observée et l'élimination réductrice peut s'effectuer directement au départ **INT5Z.16_{CET}**, ce qui permet d'atteindre l'état de transition le plus favorable **TS3Z.16_{CET}**, nécessitant un apport de 12.3 kcal.mol⁻¹. Le catalyseur et le groupe directeur sont ensuite relâché pour conduire au produit final arylé : **Prod_{CET}**.



DFT B3LYP/GEN: 6-31+G(d,p) (C,H,N,O) / LanL2DZ.LanL2 (Pd,I) – kcal.mol⁻¹

FIGURE 98 - C=N Z : ELIMINATION REDUCTRICE

Une étude similaire a été menée sur différentes benzocycloalcanones : la tetralone, l'indanone et la benzosuberone. Les trois nouveaux profils réactionnels, suivant le chemin réactionnel apparaissant comme étant le plus favorable, ont été comparés à celui de l'acétophénone et sont représentés dans la Figure 99.

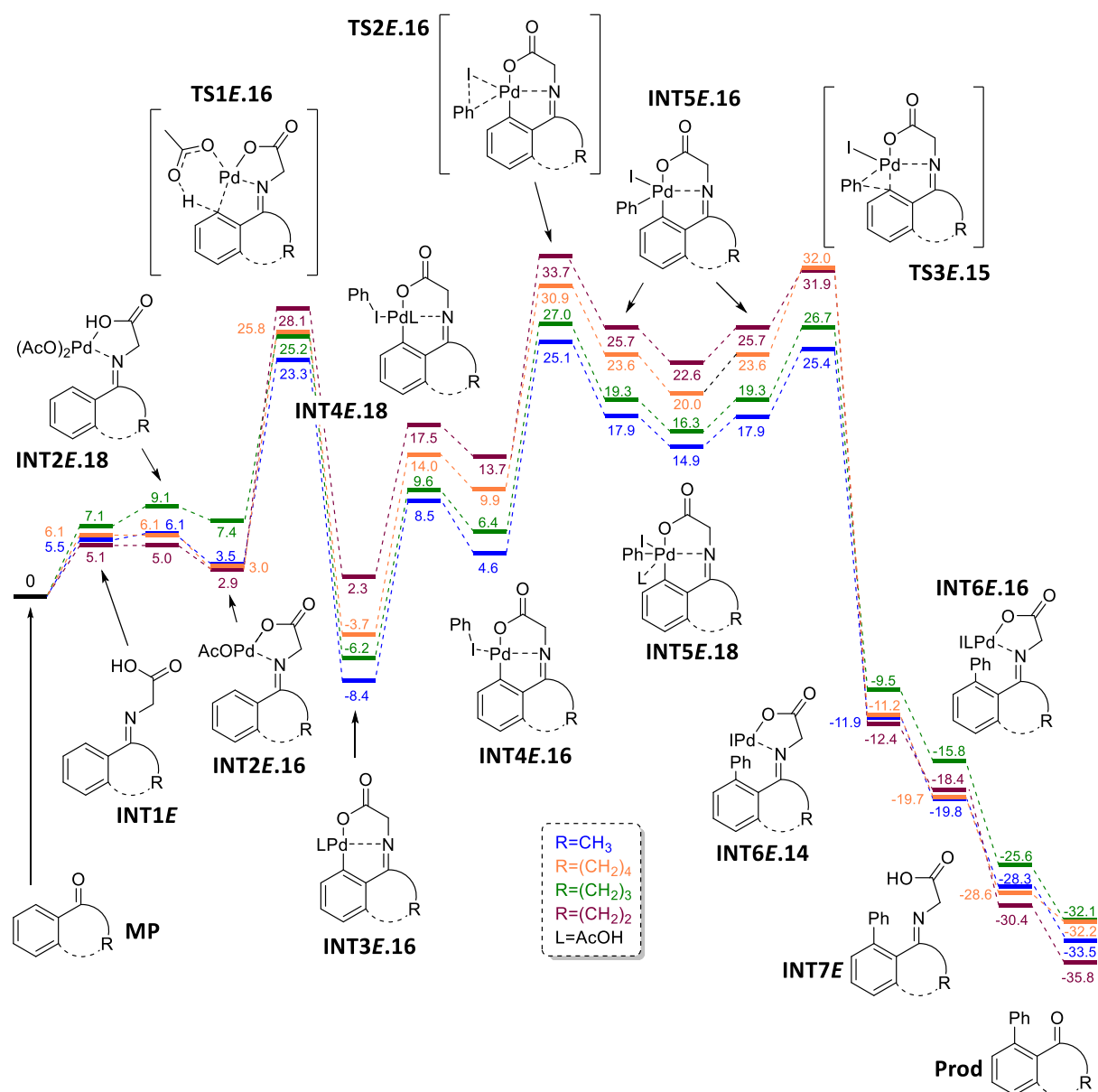
Sur la tetralone, en vert, le groupe directeur se forme plus difficilement que sur les autres cétones cycliques, ce qui permet d'expliquer le besoin d'utiliser une quantité stœchiométrique de glycine pour effectuer cette réaction. C'est sur l'indanone que le groupe directeur se fixe le plus facilement.

L'insertion du métal dans la liaison C–H demande une énergie très importante dans le cas de l'indanone (en violet – 25.2 kcal.mol⁻¹) et de la benzosuberone (en orange – 22.8 kcal.mol⁻¹). Dans le cas de l'acétophénone (en bleu), 19.8 kcal.mol⁻¹ sont à fournir et c'est pour la tetralone que cette étape demande le moins d'énergie : 17.8 kcal.mol⁻¹.

Dans la suite du mécanisme, entre **INT3E16** et **INT5E16**, les différents intermédiaires et états de transition de l'indanone sont toujours les moins stables, en comparaison avec ce qui est obtenu avec les autres cétones. On observe toujours le même classement énergétique : $E_{\text{indanone}} > E_{\text{suberone}} > E_{\text{tetralone}} > E_{\text{acétophénone}}$. Le mécanisme est largement favorisé lorsque la cétone n'est pas cyclique. L'élimination réductrice (**TS3E.15**) se fait cependant plus facilement dans le cas de l'indanone que de la benzosuberone.

Dans la dernière partie du profil, les dérivés de l'indanone sont légèrement moins énergétiques que ceux des autres cétones cycliques, en particulier vis-à-vis de ceux de la tetralone. Cette différence d'énergie est probablement dû au relâchement de la tension du palladacycle. En effet, une déformation importante du cycle métallique (Figure 100) est observée dans le cas de l'indanone : 2.3% en moyenne sur les mesures considérées contre 1.1% pour la benzosuberone et 0.4% pour la tetralone.

D'un point de vue global, la réaction est thermodynamiquement favorable puisqu'on observe une perte d'enthalpie libre du système de 32.1 kcal.mol⁻¹ dans le cas de la tetralone, jusqu'à 35.8 kcal.mol⁻¹ dans le cas de l'indanone. La barrière énergétique la plus importante se situe au niveau de l'insertion assistée du palladium dans la liaison C-H (**TS1E.16**). Une énergie comprise entre 17.8 kcal.mol⁻¹ dans le cas de la tetralone et 25.2 kcal.mol⁻¹ dans le cas de l'indanone est à fournir pour passer cette barrière. La perte énergétique la plus importante est quant à elle située après l'élimination réductrice (**TS3E.15**), où le palladacycle s'ouvre ce qui permet au système de perdre 36.2 kcal.mol⁻¹ dans le cas de la tetralone et 44.3 kcal.mol⁻¹ dans le cas de l'indanone.



DFT B3LYP/GEN: 6-31+G(d,p) (C,H,N,O) / LanL2DZ.LanL2 (Pd,I) – kcal.mol⁻¹

FIGURE 99 - COMPARAISON DES PROFILS REACTIONNELS EN FONCTION DE LA TAILLE DU CYCLE ALIPHATIQUE

La réaction semble plus difficile à réaliser lorsque l'on passe d'une cétone non cyclique à une benzocycloalcanone. Un apport d'énergie supplémentaire est nécessaire pour pouvoir réaliser l'arylation de la benzosuberone, et l'arylation d'indanones dans ces conditions réactionnelles est encore plus difficile, et une adaptation du groupe directeur ou du métal semble requise pour permettre la transformation.



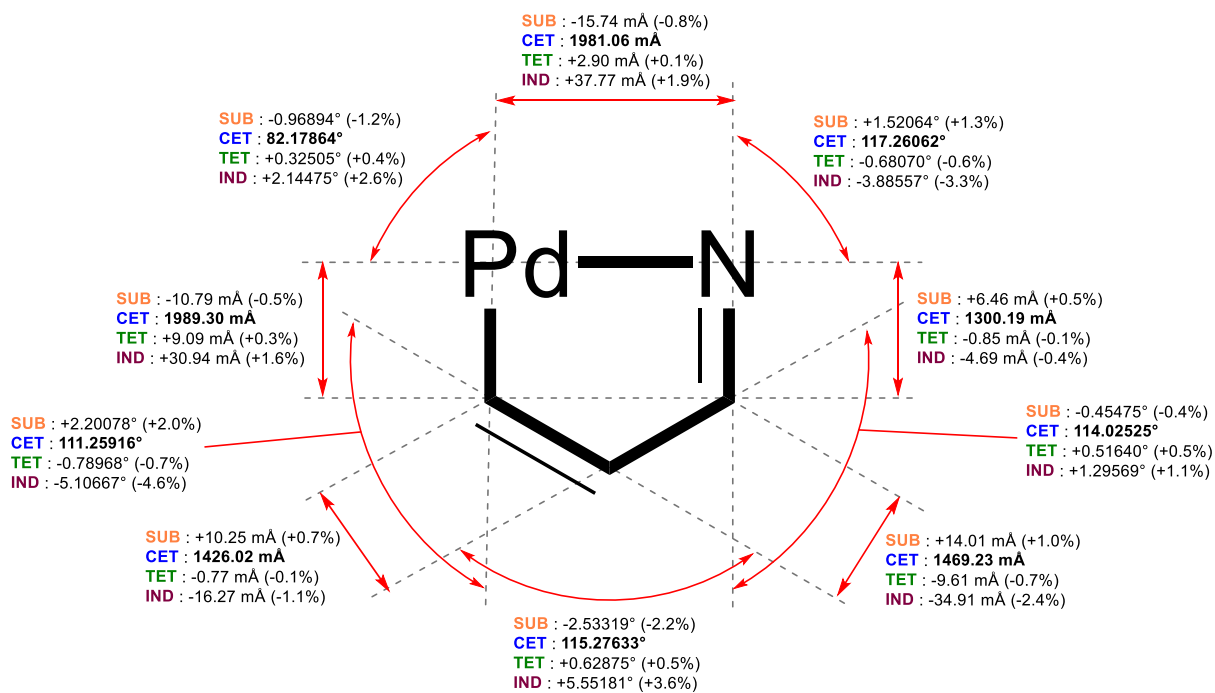


FIGURE 100 - DEFORMATION DU PALLADACYCLE DE INT3E.16 EN FONCTION DE LA TAILLE DU CYCLE ALIPHATIQUE

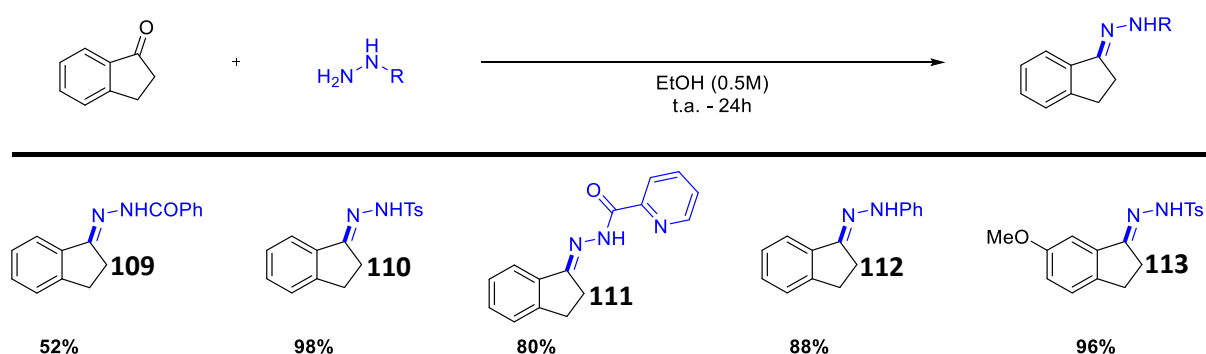
IV. Etudes complémentaires

1. L'arylation d'indanone

L'arylation d'indanone étant une étape clé vers l'arylation des fluorenones, elle a fait l'objet d'expériences supplémentaires.

Comme la glycine s'est révélée inefficace pour promouvoir cette transformation, deux autres acides aminés, l'acide anthranilique et le β -alanine ont été testés dans les conditions définies précédemment (voir Schéma 122, page 151). Cependant, comme pour la glycine, aucune trace du produit attendu n'a pu être détectée.

A la place des imines des groupes directeurs éphémères basés sur des hydrazones ont donc été envisagés. Six hydrazones ont donc été synthétisées selon les conditions expérimentales du Schéma 124.



SCHEMA 124 - SYNTHÈSE D'HYDRAZONES

Malheureusement, lorsqu'ils sont mis dans les conditions d'arylation précédentes, ces composés peu stables ne conduisent pas aux produits arylés. Seules les matières premières et des produits de dégradation sont observés. La 2-aminopyridine 1-oxide (Figure 101) a également été testée comme tDG, sans succès.

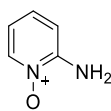
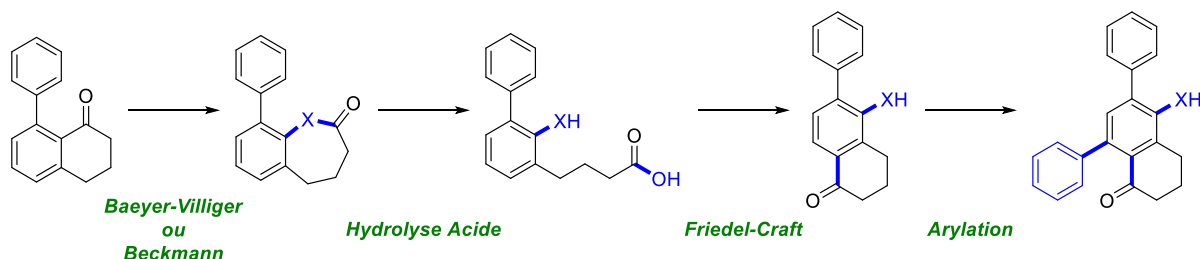


FIGURE 101 - 2-AMINOPYRIDINE 1-OXIDE

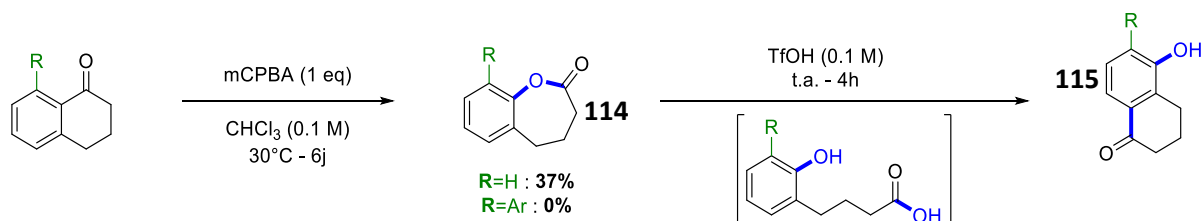
2. Vers l'activation d'une position supplémentaire

Afin de continuer la fonctionnalisation de la tetralone, plusieurs stratégies ont été mises en place. La première consistait à ouvrir le cycle aliphatique en utilisant une réaction de type Baeyer-Villiger ou Beckmann suivie d'une coupure de l'ester, ou de l'amide, obtenu. Ensuite, refermer le cycle sur une autre position reviendrait à « déplacer » la cétone, qui pourrait alors servir à activer une position supplémentaire (Schéma 125).



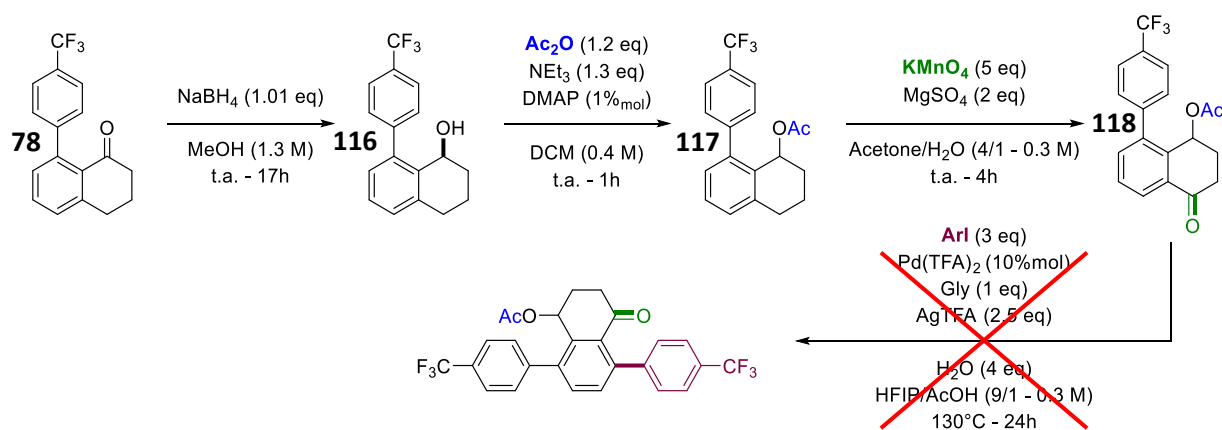
SCHEMA 125 - PREMIERE STRATEGIE POUR L'ACTIVATION D'UNE POSITION SUPPLEMENTAIRE

Cependant, si le concept a bien été vérifié sur la tetralone (Schéma 126), ce chemin réactionnel n'a pas pu être appliqué au composé arylé en position 8.



SCHEMA 126 - APPLICATION A LA TETRALONE

Une seconde stratégie a donc été mise en place : au lieu de « déplacer » la fonction cétone existante, en créer une nouvelle. Pour cela, les conditions expérimentales décrites par Nielsen³³⁰ ont été appliquées aux tetralones arylées (Schéma 127).



SCHEMA 127 - STRATEGIE DE DEPLACEMENT DE LA CETONE

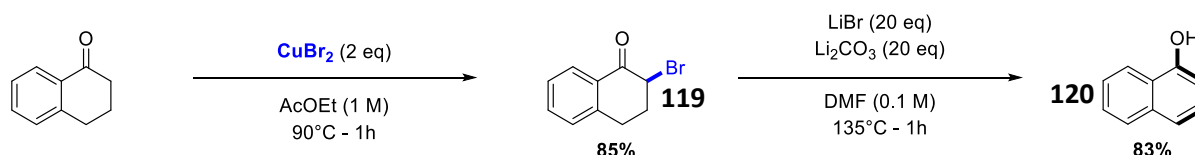
Les conditions d'arylation précédemment développées ont été appliquées au substrat **118**, mais le produit d'arylation n'a pas pu être observé.

³³⁰ A. B. Skov, S. L. Broman, A. S. Gertsen, J. Elm, M. Jevric, M. Cacciarini, A. Kadziola, K. V. Mikkelsen, M. B. Nielsen, *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 14567.

3. Réaromatisation de la tetralone

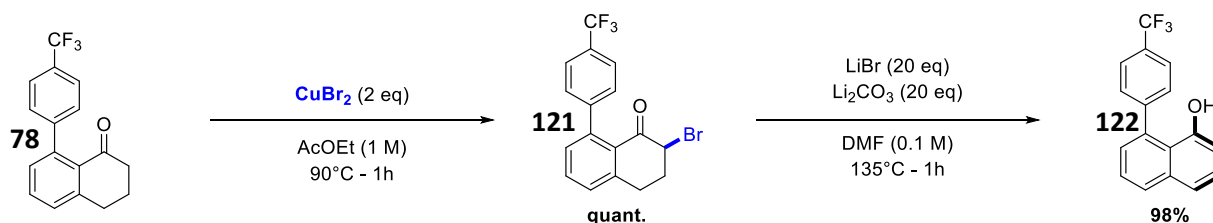
Un des objectifs de ce travail était de trouver une voie d'accès vers des naphthalene portant des substituants sur les positions 1 et 8. Il a donc été vérifié qu'il était bien possible de passer de tetralone arylée au naphthalene.

Pour cela, deux protocoles précédemment décrits ont été utilisés : le protocole d' α -bromation précédemment décrit par notre équipe (voir page 134²⁷⁷) et le protocole d'aromatisation décrit par Gould (voir page 134²⁷⁴). En utilisant ces conditions, la tetralone a pu être bromée (**119**) puis aromatisée vers le 1-naphthol (**120**) avec un rendement global de 71% sur deux étapes (Schéma 128).



SCHEMA 128 - AROMATISATION DE LA TETRALONE

Cette même stratégie a été appliquée à la tetralone arylée en position 8 par un *p*-trifluorométhylbenzène (**78**). Dans ce cas, le composé bromé correspondant (**121**) a été obtenu avec un rendement quantitatif, puis aromatisé vers le naphthol **122** avec un rendement de 98%.



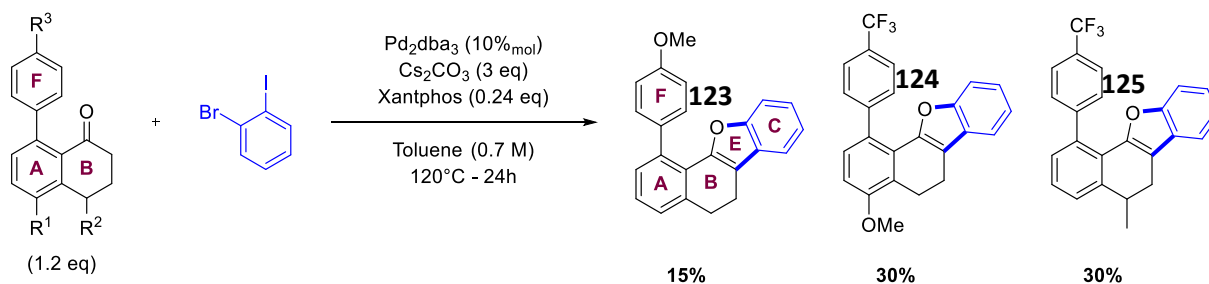
SCHEMA 129 - AROMATISATION DE LA TETRALONE ARYLEE 78

Cette expérience a permis la validation de notre stratégie de synthèse de naphthalene *péri* bifonctionnalisés.

4. Vers des travaux précédents de l'équipe

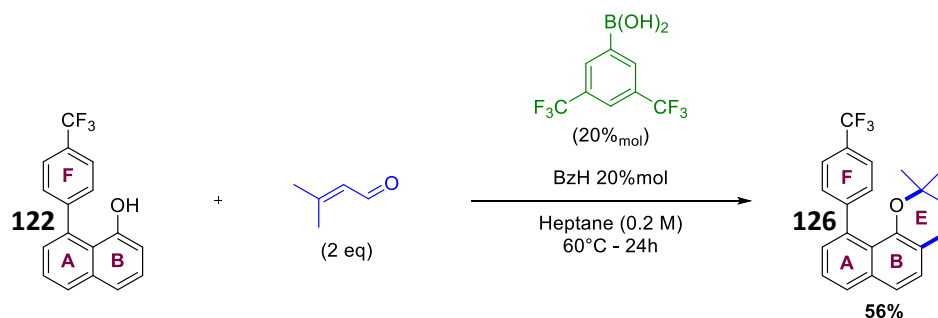
A partir de ces tetralones, il a également été possible de mettre au point une voie d'accès vers des structures similaires à celles déjà précédemment étudiées par notre équipe³³¹. Cette étude avait pour sujet des plateformes moléculaires centrées sur un atome de soufre et pouvant se coordonner avec différents métaux alcalins.

Les mêmes plateformes, cette fois ci basées sur un atome d'oxygène ont pu être synthétisées par la méthode décrite dans le Schéma 130.



SCHEMA 130 - SYNTHÈSE DE DIHYDRONAPHTHOBENZOFURANES

Le composé **126** possédant un cycle **E** à 6 chaînons a également pu être obtenu à partir de l'alcool **122** issu de l'aromatisation de la tetralone avec un rendement de 56% en suivant des conditions expérimentales précédemment décrites par l'équipe de Taylor³³².



SCHEMA 131 - SYNTHÈSE DE NAPHTHOCHROMÈNES

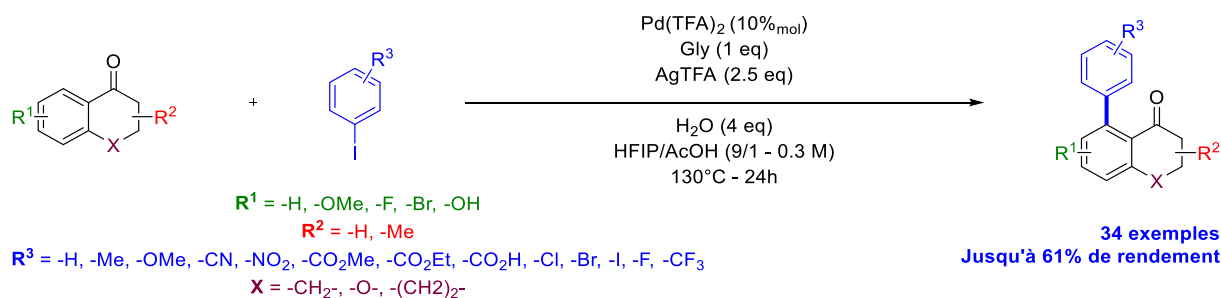
³³¹ H. Boufroura, S. Poyer, A. Gaucher, C. Huin, J.-Y. Salpin, G. Clavier, D. Prim, *Chem. - Eur. J.* **2018**, *24*, 8656.

³³² V. Dimakos, T. Singh, M. S. Taylor, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6703.

V. Conclusion

Dans le but de développer une nouvelle voie d'accès vers des dérivés du naphthalenes substitués en position 1 et 8, une nouvelle méthodologie d'arylation des tetralones basée sur l'utilisation d'un groupe directeur éphémère a été mise au point.

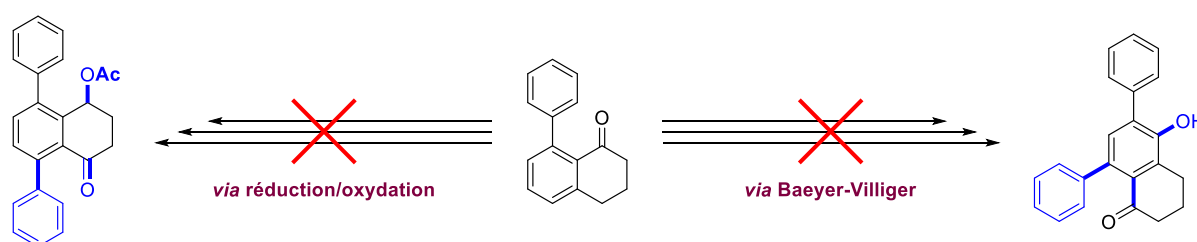
Cette méthodologie a permis l'obtention de trente-quatre dérivés de la tetralone avec des rendements allant jusqu'à 61% (Schéma 132).



SCHEMA 132 - BILAN DE L'ARYLATION DES TETRALONES

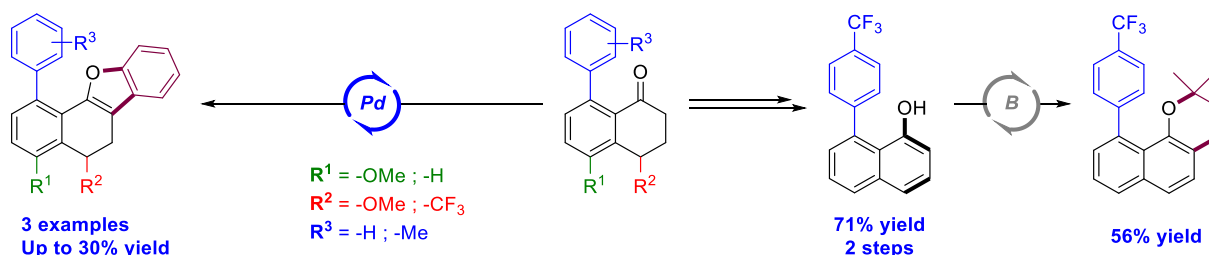
Afin d'expliquer le faible rendement de cette réaction, en comparaison avec son analogue réalisée sur des cétones non cycliques, une étude théorique complète du mécanisme réactionnel a été réalisée. Cette analyse a permis de mettre en évidence l'influence importante de la taille du cycle aliphatique sur le déroulement de cette réaction, et d'expliquer en partie les différences de rendement observées entre ces différents substrats. L'arylation d'indanone, particulièrement difficile selon ces calculs, a fait l'objet d'études supplémentaires. D'autres groupes directeurs, en particulier des hydrazones, mais également la 2-aminopyridine 1-oxide, ont donc été testés, sans succès.

En complément, de cette arylation, plusieurs méthodes de dérivation ont été testées sur ces tetralones arylées en positions 8. Les deux méthodes visant à installer une cétone sur une autre position du cycle benzénique se sont malheureusement révélées infructueuses (Schéma 133).



SCHEMA 133 - UNE NOUVELLE CETONE POUR UNE NOUVELLE ARYLATION

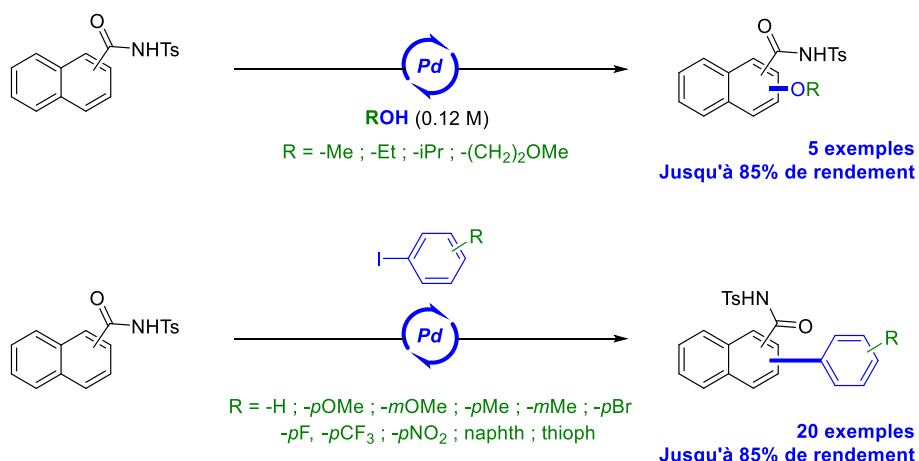
Cependant, la possibilité d'aromatiser ces structures vers le naphthalene a pu être vérifiée, ainsi que deux méthodes permettant la synthèse de polycycles à partir de ces tetralones (Schéma 134).



SCHEMA 134 - SYNTHESE DE POLYCYCLES A PARTIR DES TETRALONES ARYLEES

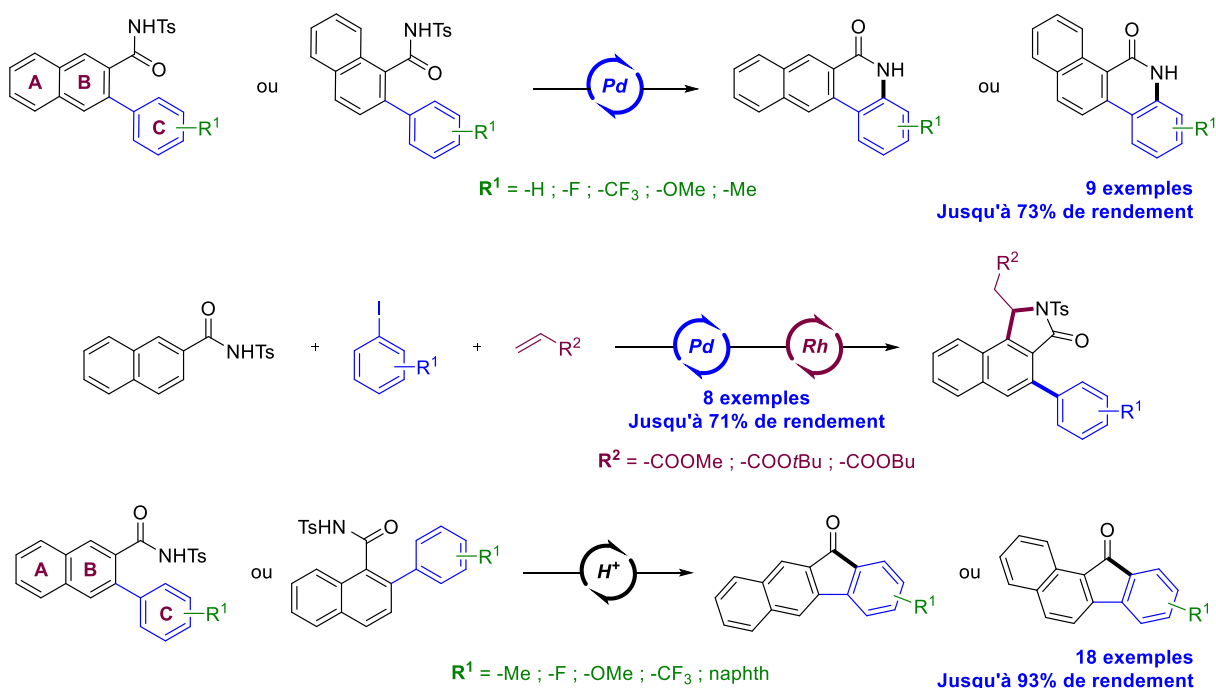
Conclusion générale

Lors de ces travaux de thèse, des méthodologies de C–H activation dédiées au naphthalène, brique moléculaire élémentaire de nombreuses architectures polycycliques aromatiques, ont été développées. Lors de la mise au point de ces méthodes, une régiosélectivité inhérente à ce substrat particulier et au type de groupe directeur utilisé a été observée et étudiée. Après cette étude des conditions expérimentales ont dû être adaptées au socle naphthalène pour que différents groupes fonctionnels, aromatiques ou non, puissent être introduits sur cette plateforme de façon efficace et totalement sélective (Schéma 135).



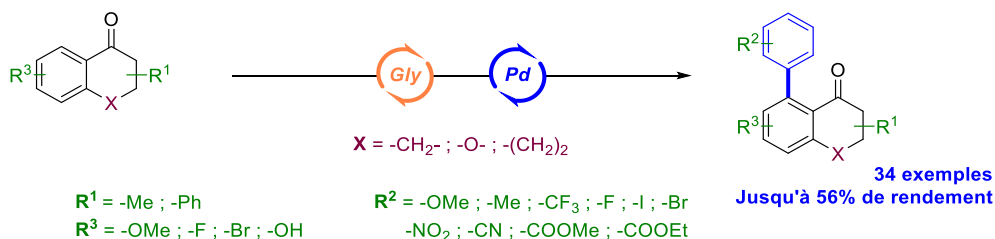
SCHEMA 135 - C–H FONCTIONNALISATION SELECTIVE DU NAPHTHALENE

A partir de ces naphthalènes fonctionnalisés et par des procédés catalytiques, trois types d'architectures polycycliques étendues ont pu être obtenues : des fluorenones, des phenanthridinones et, par un procédé monotope unique de double C–H activation, des isoindolinones (Schéma 136). Dans le cas des fluorenones, la sélectivité de la réaction de cyclisation a été étudiée en détails à l'aide de calculs DFT, concordant avec les résultats expérimentaux.



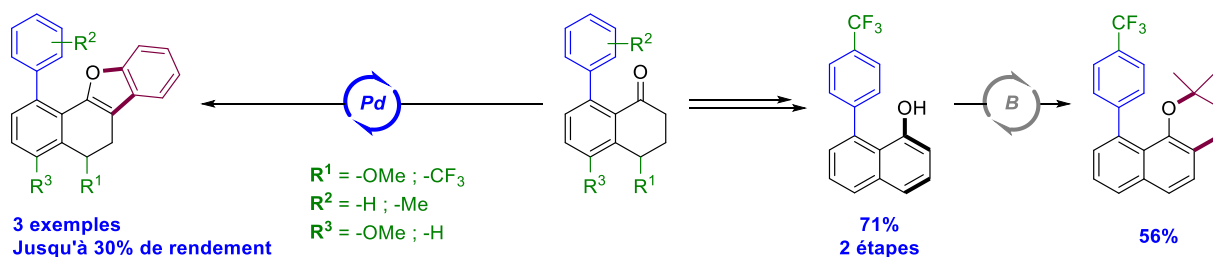
SCHEMA 136 - SYNTHÈSE DE PHENANTHRIDINONES, D'ISOINDOLINONES ET DE FLUORENONES ÉTENDUES

Ensuite, une approche différente a été envisagée et la tetralone, précurseur connu du naphthalene, et devenue le centre de l'étude. Sur ce bicyclic, une méthodologie de C–H arylation basée sur l'utilisation d'un groupe directeur éphémère a été mise au point afin de fonctionnaliser efficacement la position 8, difficilement accessible sur le naphthalene (Schéma 137). Le mécanisme de cette fonctionnalisation a ensuite été entièrement étudié de façon théorique, ce qui a permis de mettre en évidence l'influence de la taille du cycle aliphatique sur la réactivité de ce type de substrat.



SCHEMA 137 -ARYLATION DE TETRALONES A L'AIDE D'UN GROUPE DIRECTEUR EPHEMERE

Enfin, il a été vérifié que la réaromatisation de ces produits menait bien à des 1-naphthol arylés en position 8 et de nouvelles conditions expérimentales, permettant l'obtention de nouvelles architectures polycycliques aromatiques à partir de ces tetralones arylées, ont été décrites. Ces méthodologies permettent un accès rapide à des structures aromatiques complexes : des dihydronaphthobenzofuranes et des naphthochromènes (Schéma 138).



SCHEMA 138 - SYNTHÈSE DE DIHYDRONAPHTHOBENZOFURANES ET DE NAPHTHOCROMÈNES

Parties Expérimentales

General Information

Solvents and reagents were purchased from Aldrich, Alfa Aesar, Acros or TCI and used without further purification except for DCM which was freshly distilled from calcium hydride and stored under Argon. Gerudan Si 60 silica gel 60 (40-63 μm) was used for flash chromatography. ^1H NMR spectra were recorded on Bruker AV-I 300 MHz and advance 200 MHz spectrometers at 298 K, referenced to TMS signal and were calibrated using residual CHCl_3 ($\delta = 7.26$ ppm), DMSO-d_6 ($\delta = 2.50$ ppm) or MeOD ($\delta = 3.31$ ppm). ^{19}F NMR spectra were recorded on Bruker AV-I 300 MHz spectrometer at 298 K, and were calibrated using CFCl_3 ($\delta = 0.00$ ppm). ^{13}C NMR spectra were recorded with a Bruker AV-I 300 MHz spectrometer at 75 MHz and 298 K and were calibrated using CDCl_3 ($\delta = 77.16$ ppm), DMSO-d_6 ($\delta = 39.52$ ppm) or MeOD ($\delta = 49.00$ ppm). ^1H NMR spectroscopic data are reported as follow: chemical shift δ [ppm] (multiplicity, coupling constant [Hz], integration). Multiplicities are reported as follow: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, dd = doublet of doublet, m = multiplet. ^{13}C NMR spectroscopic data are reported in terms of chemical shifts δ [ppm] and multiplicity and coupling constant [Hz] are given when adequate. Mass spectra and high-resolution mass spectra were obtained with a Q-TOF spectrometer using electrospray ionisation (ESI). Sonication was performed in a Prolabo Transonic-TS540 ultrasonic cleaner with a frequency of 35 KHz and a power of 320 W.

All calculations were performed in Gaussian 09, revision D.01 Structures were optimized at the B3LYP level of density functional theory in the gas phase. The LanL2 effective core potential (ECP) was used to describe Pd and I along with the associated basis set. The 6-31+G(d,p) basis set was adopted to describe all other atoms. Frequency calculations have been performed to verify the optimized structures as local minima or transition states.

References:

Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09, revision D.01*; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2009.

Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* 1993, 98, 5648–5652. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.* 1988, 37, 785–787. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* 1993, 98, 1372–1377. Becke, A. D. *Phys. Rev. A: At., Mol., Opt. Phys.* 1988, 38, 3098–3100.

Check, C. E.; Faust, T. O.; Bailey, J. M.; Wright, B. J.; Gilbert, T. M.; Sunderlin, L. S. *J. Phys. Chem. A* 2001, 105, 8111–8116. Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* 1985, 82, 299–310.



Partie expérimentale du chapitre 2

GENERALS PROCEDURES

GENERAL PROCEDURE FOR THE PREPARATION OF NAPHTHAMIDES

In an oven-dried round bottom flask filled with argon, thionyl chloride (1.5 eq) was added to a solution of naphthoic acid (1.0 eq), 4-toluene sulfonamide (1.0 eq) and magnesium sulfate (1.0 eq) in *o*-dichlorobenzene (1.4 M). A condenser was adapted on the flask and the mixture was heated to 120°C and stirred for 24h. The resulting mixture was quickly filtered off in order to remove the magnesium sulfate. After the precipitation of the desired product at r.t. was completed, the solid was recovered by filtration and washed profusely with pentane. The naphthamide was used in the next reaction without further purification.

GENERAL PROCEDURE FOR THE ALKOXYLATION OF NAPHTHAMIDES

Naphthamide (1.0 eq), PIDA (1.0 eq) and palladium trifluoroacetate (0.1 eq) were solubilized in the reacting alcohol (0.1 M) in a round bottom flask and stirred for 24h at 25°C. The resulting mixture was diluted in AcOEt (25 mL), filtered through a pad of celite, and purified by chromatography on silica gel to afford the expected compound.

GENERAL PROCEDURE FOR THE PREPARATION OF NAPHTHALENE PIVALOYL

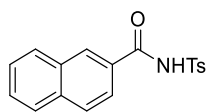
In a round bottom flask filled with argon, pivaloyl chloride (1 eq) was added to a solution of naphthamine (1 eq) and triethyl amine (1.1 eq) in DCM (0.2 M – 1 v) and stirred at room temperature for 24h. Water (1.4 v) was carefully added to the resulting mixture and the two resulting phases were separated. The organic layer were washed three times with a solution of NaHCO_{3,sat}, dried over MgSO₄ and concentrated. The desired product was then purified using chromatography to give the expected product.

GENERAL PROCEDURE FOR THE ARYLATION OF NAPHTHAMIDES

In a 2-dram screw glass tube filled with argon, aryl iodide (2.0 eq) was added to a solution of naphthamide (1.0 eq), silver^(I) oxide (1.0 eq), potassium carbonate (4.0 eq), and palladium^(II) acetate (0.1 eq) in acetic acid (0.1 M). The reaction mixture was stirred under argon for 24h at 130 °C and then filtered through a pad of celite. The residue was diluted in DCM, and washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, the organic layer was washed with a saturated aqueous solution of NaCl, dried over MgSO₄ and concentrated. The desired product was then purified by preparative TLC to afford the expected product.



N-TOSYL-2-NAPHTHAMIDE (1)



1

$C_{18}H_{15}NO_3S$
 $M = 325.38 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

N-tosyl-2-naphthamide (1) was prepared from 2-naphthoic acid (5.00 g, 29.04 mmol), 4-toluene sulfonamide (4.97 g, 29.04 mmol), thionyl chloride (3.2 mL, 45.56 mmol) and magnesium sulfate (3.50 g, 29.04 mmol) in *o*-dichlorobenzene (22 mL) following the General procedure for the preparation of naphthamides. The desired product was obtained as a white powder (8.50 g, 90% yield).

^1H NMR (200 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm):

8.90 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.98 – 7.86 (m, 3H), 7.77 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.69 – 7.52 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

164.26, 145.32, 135.55, 135.50, 132.32, 129.68, 129.32, 129.11, 129.05, 128.86, 128.78, 128.36, 127.84, 127.29, 123.34, 21.74.

Melting point:

165°C

HRMS (ESI):

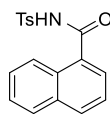
m/z : Calcd for $C_{18}H_{16}NO_3S$ $[M+H]^+$: 326.0851; Found 326.0858.

Data were in concordance with the literature³³³.

³³³ C. Zheng, X. Liu, C. Ma, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6940.



N-TOSYL-1-NAPHTHAMIDE (2)



2

$C_{18}H_{15}NO_3S$
 $M = 325.38 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

N-tosyl-1-naphthamide (**2**) was prepared from 1-naphthoic acid (1.01 g, 5.81 mmol), 4-toluene sulfonamide (0.99 g, 5.81 mmol) and thionyl chloride (632 μL , 8.71 mmol) in *o*-dichlorobenzene (15 mL) following the General procedure for the preparation of naphthamides. The desired product was obtained as white crystals (1.04 g, 55% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

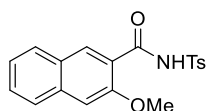
8.56 (s, 1H), 8.20 (dd, $J = 6.2, 3.6 \text{ Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.98 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.86 (dd, $J = 6.1, 3.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.39 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H), 2.47 (s, 3H).

Data were in concordance with the literature³³⁴.

³³⁴ J. W. W. Chang, P. W. H. Chan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1138.



3-METHOXY-*N*-TOSYL-2-NAPHTHAMIDE (**3**)



3

$C_{19}H_{17}NO_4S$
 $M = 355.41 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

3-methoxy-*N*-tosyl-2-naphthamide (**3**) was prepared from *N*-tosyl-2-naphthamide (**1**) (71.1 mg, 0.220 mmol) palladium^(II) acetate (5.1 mg, 0.022 mmol) and PIDA (75.0 mg, 0.220 mmol) in MeOH (1.9 mL) following the General procedure for the alkoxylation of naphthamides. The crude mixture was purified using column chromatography on silica gel (AcOEt/EP – gradient from 20/80 to 40/60) and the desired product was obtained as a white powder (66.2 mg, 85% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

10.50 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

161.26, 153.02, 143.85, 135.54, 134.93, 134.19, 128.45, 128.42, 128.35, 127.70, 127.01, 125.40, 124.16, 118.41, 106.09, 55.45, 20.64.

Melting point:

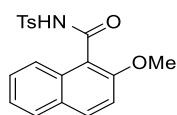
166°C

HRMS (ESI):

m/z: Calcd for $C_{19}H_{18}NO_4S$ [M+H]⁺: 356.0955; Found 356.0959.



2-METHOXY-*N*-TOSYL-1-NAPHTHAMIDE (4)



4

$C_{19}H_{17}NO_4S$
 $M = 355.41 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

2-methoxy-*N*-tosyl-1-naphthamide (**4**) was prepared from *N*-tosyl-1-naphthamide (**2**) (174.6 mg, 0.537 mmol) palladium^(III) trifluoroacetate (18.1 mg, 0.054 mmol) and PIDA (179.2 mg, 0.537 mmol) in MeOH (4.5 mL) following the General procedure for the alkoxylation of naphthamides. The crude mixture was purified using column chromatography on silica gel (AcOEt/EP –50/50) and the desired product was obtained as a yellow powder (165.4 mg, 87% yield)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

9.07 (s, 1H), 8.09 – 7.95 (m, 3H), 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (tt, *J* = 6.8, 3.4 Hz, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.18 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

164.71, 155.09, 144.93, 135.92, 133.77, 131.53, 129.50, 128.85, 128.57, 128.37, 128.17, 124.60, 124.22, 115.67, 112.23, 56.75, 21.73.

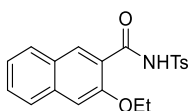
Melting point:

136°C

HRMS (ESI):

m/z: Calcd for C₁₉H₁₇NO₄SNa [M+Na]⁺: 378.0776; Found 378.0776.

3-ETHOXY-*N*-TOSYL-2-NAPHTHAMIDE (5)



5

$C_{20}H_{19}NO_4S$
 $M = 369.44 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

3-ethoxy-*N*-tosyl-2-naphthamide (**5**) was prepared from *N*-tosyl-2-naphthamide (**1**) (66.6 mg, 0.200 mmol) palladium^(II) acetate (4.5 mg, 0.020 mmol) and PIDA (66.4 mg, 0.200 mmol) in ethanol (2 mL) following the General procedure for the alkoxylation of naphthamides. The crude mixture was purified on preparative TLC (AcOEt/EP – 50/50) and the desired product was obtained as a gray oil (41.4 mg, 56% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

10.80 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.08 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 1H), 7.37 (dd, *J* = 13.4, 8.0 Hz, 3H), 7.21 (s, 1H), 4.34 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.70 (bs, 1H), 1.68 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H).

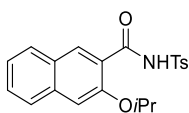
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

162.38, 153.47, 144.89, 136.60, 136.04, 135.11, 129.54, 129.46, 129.43, 128.70, 128.03, 126.41, 125.16, 119.56, 107.99, 65.52, 21.72, 14.67.

HRMS (ESI):

m/z: Calcd for C₂₀H₂₀NO₄S [M+H]⁺: 370.1113; Found 370.1120.

3-ISOPROPOXY-N-TOSYL-2-NAPHTHAMIDE (6)



6

$C_{21}H_{21}NO_4S$
 $M = 383.46 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

3-isopropoxy-*N*-tosyl-2-naphthamide (**6**) was prepared from *N*-tosyl-2-naphthamide (**1**) (66.1 mg, 0.200 mmol) palladium^(II) acetate (5.4 mg, 0.020 mmol) and PIDA (67.7 mg, 0.200 mmol) in isopropanol (2 mL) following the General procedure for the alkoxylation of naphthamides. The crude mixture was purified on preparative TLC (AcOEt/EP – 50/50) and the desired product was obtained as a yellow powder (10.9 mg, 14% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

10.97 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.11 – 8.03 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.54 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 13.2, 7.9 Hz, 3H), 7.23 (s, 1H), 4.92 (h, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.59 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H).

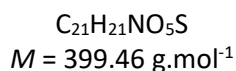
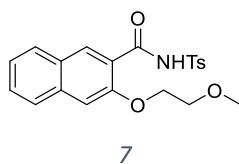
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

162.45, 152.31, 144.86, 136.57, 136.07, 135.20, 129.53, 129.46, 129.37, 128.68, 127.99, 126.34, 125.15, 120.27, 109.46, 77.48, 77.05, 76.63, 73.16, 29.73, 22.04, 21.72.

HRMS (ESI):

m/z: Calcd for $C_{21}H_{22}NO_4S$ [M+H]⁺: 384.1270; Found 384.1263.

3-(2-METHOXYETHOXY)-*N*-TOSYL-2-NAPHTHAMIDE (7)



3-(2-methoxyethoxy)-*N*-tosyl-2-naphthamide (**7**) was prepared from *N*-tosyl-2-naphthamide (**1**) (67.4 mg, 0.200 mmol) palladium^(II) acetate (5.2 mg, 0.020 mmol) and PIDA (70.3 mg, 0.200 mmol) in 2-methoxyethan-1-ol (2 mL) following the General procedure for the alkoxylation of naphthamides. The crude mixture was purified on preparative TLC (AcOEt/EP – 50/50) and the desired product was obtained as a colorless oil (39.8 mg, 50% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

10.85 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 4.43 – 4.37 (m, 2H), 3.95 – 3.88 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

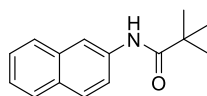
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

162.73, 153.38, 144.63, 136.44, 136.35, 135.15, 129.48, 129.45, 129.34, 128.66, 128.26, 126.36, 125.18, 120.29, 108.23, 70.08, 68.49, 59.49, 21.70.

HRMS (ESI):

m/z: Calcd for C₂₁H₂₁NO₅SNa [M+Na]⁺: 422.1038; Found 422.1045.

N-(NAPHTHALEN-2-YL)PIVALAMIDE (**8**)



8

$C_{15}H_{17}NO$
 $M = 227.31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

N-(naphthalen-2-yl)pivalamide (**8**) was prepared from naphthalen-2-amine (756.1 mg, 5.28 mmol) pivaloyl chloride (650 μL , 5.28 mmol) and triethyl amine (810 μL , 5.81 mmol) in DCM (26.4 mL) following the General procedure for the preparation of naphthalene pivaloyl. The desired product was obtained as a brown powder (1.12 g, 93% yield) and used in the next step without further purification.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8.27 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 3H), 7.45 (dd, $J = 19.0, 11.2 \text{ Hz}$, 4H), 1.36 (s, 9H).

Melting point:

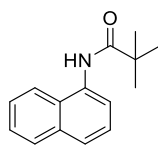
176°C

Data were in accordance with the literature³³⁵.

³³⁵ C.-T. Chen, J.-H. Kuo, V. D. Pawar, Y. S. Munot, S.-S. Weng, C.-H. Ku, C.-Y. Liu, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1188.



N-(NAPHTHALEN-1-YL)PIVALAMIDE (**9**)



9

$C_{15}H_{17}NO$
 $M = 227.31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

N-(naphthalen-1-yl)pivalamide (**9**) was prepared from naphthalen-1-amine (1.121 g, 7.83 mmol) pivaloyl chloride (960 μL , 7.83 mmol) and triethyl amine (1.20 mL, 8.61 mmol) in DCM (93.0 mL) following the General procedure for the preparation of naphthalene pivaloyl. The desired product was obtained as a pink powder (1.74 g, 99% yield) and used in the next step without further purification.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7.95 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.91 – 7.73 (m, 2H), 7.70 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.60 – 7.38 (m, 3H), 1.44 (s, 9H).

Melting point:

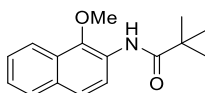
147°C

Data were in accordance with the literature³³⁶.

³³⁶ X. Xi, T. Chen, J.-S. Zhang, L.-B. Han, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 1521.



N-(1-methoxynaphthalen-2-yl)pivalamide (**10**)



10

$C_{16}H_{19}NO_2$
 $M = 257.33 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

N-(1-methoxynaphthalen-2-yl)pivalamide (**10**) was prepared from *N*-(naphthalen-2-yl)pivalamide (**8**) (102.7 mg, 0.440 mmol) palladium^(II) acetate (10.6 mg, 0.044 mmol) and PIDA (150.2 mg, 0.440 mmol) in methanol (3.7 mL) following the General procedure for the alkoxylation of naphthamides. The crude mixture was purified using column chromatography on silica gel (AcOEt/EP – 10/90) and the desired product was obtained as a white powder (29.3 mg, 26% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

8.52 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.50 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

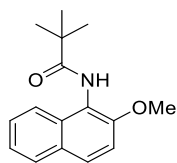
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

176.62, 143.06, 131.29, 128.22, 128.16, 127.06, 126.21, 124.81, 124.57, 120.97, 120.11, 61.25, 39.96, 27.64."

HRMS (ESI):

m/z: Calcd for $C_{16}H_{20}NO_2$ [M+H]⁺: 258.1494; Found 258.1496.

N-(2-METHOXYNAPHTHALEN-1-YL)PIVALAMIDE (**11**)



11

$C_{16}H_{19}NO_2$
 $M = 257.33 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

N-(2-methoxynaphthalen-1-yl)pivalamide (**11**) was prepared from *N*-(naphthalen-1-yl)pivalamide (**9**) (100.2 mg, 0.440 mmol) palladium^(II) acetate (11.6 mg, 0.044 mmol) and PIDA (150.5 mg, 0.440 mmol) in methanol (3.7 mL) following the General procedure for the alkoxylation of naphthamides. The crude mixture was purified using column chromatography on silica gel (AcOEt/EP – 20/80) and the desired product was obtained as a brown powder (57.0 mg, 50% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

8.29 (dd, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.57 – 7.44 (m, 3H), 6.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.40 (s, 10H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

177.49, 153.81, 129.46, 126.95, 126.01, 125.33, 122.82, 120.90, 103.46, 55.73, 39.66, 27.95.

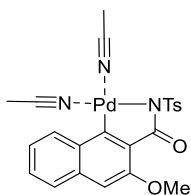
Melting point:

158°C

HRMS (ESI):

m/z: Calcd for $C_{16}H_{20}NO_2$ [M+H]⁺: 258.1494; Found 258.1493.

3-METHOXY-N-TOSYL-2-NAPHTHAMIDE PALLADIUM COMPLEX (**12**)



12

$C_{23}H_{21}N_3O_4PdS$
 $M = 541.92 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

In a round bottom flask, 3-methoxy-*N*-tosyl-2-naphthamide (**3**) (100 mg, 0.281 mmol, 1.0 eq) and palladium acetate (6.59 mg, 0.310 mmol, 1.1 eq) were solubilized in methanol (1.7 mL, 0.17 M). After 19h of stirring at room temperature, the solvent was evaporated and substituted with MeCN (7.0 mL, 0.04 M) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 20 minutes. After the removal of the solvent, the resulting brown powder was washed with Et₂O and 3-methoxy-*N*-tosyl-2-naphthamide palladium complex (**12**) was obtained with a yield of 73%

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ (ppm):

8.17 – 8.07 (m, 1H), 8.00 – 7.83 (m, 2H), 7.66 – 7.57 (m, 1H), 7.43 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.37 – 7.24 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.96 (s, 6H).

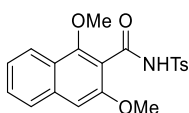
¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN) δ (ppm):

171.15, 154.85, 141.78, 140.95, 133.55, 131.03, 130.27, 128.39, 127.30, 127.06, 126.24, 122.34, 104.45, 54.62, 20.15, 19.30.

HRMS (ESI):

m/z: Calcd for C₂₁H₁₉N₂O₄PdS [M-MeCN]: 501.0100; Found 501.0109.

1,3-DIMETHOXY-N-TOSYL-2-NAPHTHAMIDE (**13**)



13

$C_{20}H_{19}NO_5S$
 $M = 385.43 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

1,3-dimethoxy-*N*-tosyl-2-naphthamide (**13**) was prepared from 3-methoxy-*N*-tosyl-2-naphthamide palladium complex (**12**) (34.5 mg, 0.055 mmol) and PIDA (18.3 mg, 0.055 mmol) in MeOH (500 μL) following the General procedure for the alkoxylation of naphthamides. The crude mixture was purified on preparative TLC (AcOEt/EP – 50/50) and the desired product was obtained as a yellow powder (10.0 mg, 41% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.3, 6.9$ Hz, 1H), 7.45 – 7.31 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

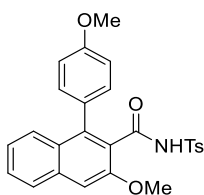
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

162.66, 156.31, 153.99, 144.99, 135.88, 135.78, 129.47, 128.75, 128.69, 126.95, 124.58, 123.12, 122.90, 116.23, 102.28, 63.59, 56.00, 21.75.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{20}H_{20}NO_5S$ $[M+H]^+$: 386.1062; Found 386.1058.

3-METHOXY-1-(4-METHOXYPHENYL)-N-TOSYL-2-NAPHTHAMIDE (**14**)



14

$C_{26}H_{23}NO_5S$
 $M = 461.53 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

In a round bottom flask flushed with argon, (4-methoxyphenyl)boronic acid (10.4 mg, 0.066 mmol, 1.2 eq) was added to a solution of 3-methoxy-*N*-tosyl-2-naphthamide palladium complex (**12**) (30.5 mg, 0.055 mol, 1.0 eq) and potassium carbonate (46.3 mg, 0.332 mmol, 6.0 eq) in anhydrous DMF (700 μL , 0.08 M) and stirred at 50°C, under an argon atmosphere, for 24h. The resulting mixture was diluted in AcOEt, washed with $\text{NaHCO}_{3,\text{sat}}$ and the combined organic layers were dried over MgSO_4 , and purified using column chromatography (DCM) to afford 3-methoxy-1-(4-methoxyphenyl)-*N*-tosyl-2-naphthamide (**14**) as a white powder (3.1 mg, 12% yield).

^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm):

8.19 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.56 – 7.43 (m, 2H), 7.38 – 7.26 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 6.81 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

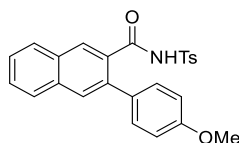
^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm):

164.63, 159.81, 153.46, 145.38, 135.51, 131.39, 129.71, 128.56, 128.10, 127.32, 127.26, 124.91, 113.90, 105.92, 56.24, 55.52, 30.01, 21.82.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{26}H_{23}NO_5SNa$ $[M+Na]^+$: 484.1195; Found 484.1195.

3-(4-METHOXYPHENYL)-*N*-TOSYL-2-NAPHTHAMIDE (15)



15

$C_{25}H_{21}NO_4S$
 $M = 431.51 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

3-(4-methoxyphenyl)-*N*-tosyl-2-naphthamide (**15**) was prepared from *N*-tosyl-2-naphthamide (**1**) (322.6 mg, 1.0 mmol), *p*-iodo anisole (468.01 mg, 2.0 mmol), palladium^(II) acetate (22.5 mg, 0.1 mmol), silver^(I) oxide (230.5 mg, 1.0 mmol) and potassium carbonate (554.0 mg, 4.0 mmol) in acetic acid (10.0 mL) following the General procedure for the arylation of naphthamides. The crude mixture was washed with pentane and the desired product was obtained as a brown powder (357.7 mg, 83% yield).

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):

8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93 – 7.82 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.64 – 7.50 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):

166.67, 159.97, 145.66, 136.49, 135.71, 134.80, 131.70, 131.60, 131.10, 130.37, 130.33, 130.04, 129.85, 128.91, 128.14, 127.41, 114.66, 55.71, 21.87.

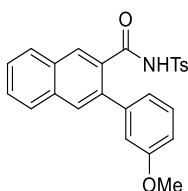
Melting point:

176°C

HRMS (ESI):

m/z: Calcd for C₂₅H₂₁NO₄S [M]: 432.1270; Found 432.1260.

3-(3-METHOXYPHENYL)-*N*-TOSYL-2-NAPHTHAMIDE (**16**)



16

$C_{25}H_{21}NO_4S$
 $M = 431.51 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

3-(3-methoxyphenyl)-*N*-tosyl-2-naphthamide (**16**) was prepared from *N*-tosyl-2-naphthamide (**1**) (326.10 mg, 1.0 mmol), *m*-iodo anisole (238 μL , 2.0 mmol), palladium^(II) acetate (25.8 mg, 0.1 mmol), silver^(I) oxide (231.6 mg, 1.0 mmol) and potassium carbonate (555.0 mg, 4.0 mmol) in acetic acid (10.0 mL) following the General procedure for the arylation of naphthamides. The crude mixture was purified using column chromatography on silica gel (DCM/AcOEt – gradient from 99/1 to 90/10) and the desired product was obtained as a yellow powder (303.2 mg, 70% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

8.29 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.83 – 7.74 (m, 3H), 7.68 – 7.52 (m, 2H), 7.36 – 7.27 (m, 3H), 7.06 – 6.96 (m, 1H), 6.93 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.86 – 6.80 (m, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

166.11, 159.89, 144.93, 140.54, 136.17, 135.17, 134.31, 131.71, 130.86, 130.37, 130.31, 129.74, 129.45, 128.75, 128.70, 128.63, 127.85, 127.27, 121.04, 114.70, 113.87, 55.18, 21.74.

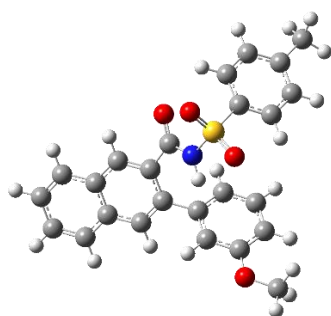
Melting point:

113°C

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{25}H_{22}NO_4S$ $[M+H]^+$: 432.1270; Found 432.1288.

Calculated data:



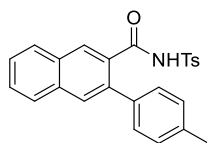
E(RB3LYP) = -1719.181966
 Zero-point correction= 0.404736 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.432186
 Thermal correction to Enthalpy= 0.433130
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.342953
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1718.777230
 Sum of electronic and thermal Energies= -1718.749780
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1718.748836
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1718.839013

C	6.18512000	-2.64917500	-0.25454700
C	6.63160000	-1.35299700	-0.62074600
C	5.73702100	-0.30994900	-0.73001000
C	4.35321200	-0.51508400	-0.47550400
C	3.90275800	-1.82261700	-0.10845100

C	4.84991300	-2.87891600	-0.00358800
C	3.39543600	0.52554500	-0.58964000
C	2.04776300	0.32835600	-0.34206100
C	1.60851800	-0.97933900	0.06000100
C	2.52381300	-2.01459000	0.14820600
C	0.20664700	-1.35323600	0.47217700
O	-0.24176900	-2.47764800	0.29149500
C	1.11296900	1.47100000	-0.57378600
C	1.26886700	2.65925100	0.14659800
C	0.42266500	3.75623900	-0.08624800
C	-0.58570700	3.66759500	-1.05301600
C	-0.73384400	2.47644600	-1.77516600
C	0.09646300	1.38377100	-1.54493900
N	-0.52372800	-0.38107200	1.13610400
C	-3.18617400	-0.99632800	0.55494500
C	-3.90333000	0.04291000	-0.04040000
C	-4.80864700	-0.26037500	-1.05803400
C	-5.00739400	-1.58249000	-1.48269600
C	-4.26920000	-2.60349900	-0.86178800
C	-3.36009900	-2.32418000	0.15639900
C	-6.00931500	-1.90969900	-2.56416700
S	-2.05248300	-0.61279500	1.88576000
O	-2.34674000	0.73576500	2.38513600
O	-1.96952900	-1.75998100	2.78324200
O	0.66794900	4.85713600	0.68090900
C	-0.17905100	5.99257400	0.53686100
H	6.90237200	-3.46036900	-0.17254800
H	7.68689400	-1.18547100	-0.81549500
H	6.07935900	0.68243300	-1.01132900
H	4.50236100	-3.86916400	0.27814800
H	3.73052100	1.50640300	-0.91626100
H	2.16546400	-2.99617600	0.44215100
H	2.03926200	2.75240400	0.90559200
H	-1.24965100	4.50037200	-1.25035200
H	-1.51203800	2.41024700	-2.53012100
H	-0.02776100	0.47009700	-2.11760500
H	-0.18195600	0.57048400	1.22809700
H	-3.76256100	1.06311300	0.29910100
H	-5.37470300	0.54293900	-1.52208000
H	-4.40716200	-3.63377700	-1.17921400
H	-2.78519100	-3.11066400	0.62973800
H	-5.60117600	-2.63075400	-3.28000300
H	-6.91473400	-2.35574300	-2.13464800
H	-6.31082200	-1.01484000	-3.11571700
H	0.18808900	6.72798900	1.25332700
H	-0.11897600	6.40979000	-0.47604500
H	-1.22106600	5.74344300	0.77174000



3-(*p*-TOLYL)-*N*-TOSYL-2-NAPHTHAMIDE (**17**)



17

$C_{25}H_{21}NO_3S$
 $M = 415.50 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

3-(*p*-tolyl)-*N*-tosyl-2-naphthamide (**17**) was prepared from *N*-tosyl-2-naphthamide (**1**) (70.0 mg, 0.215 mmol), *p*-iodo toluene (96.5 mg, 0.430 mmol), palladium^(II) acetate (10.2 mg, 0.043 mmol), silver^(I) oxide (51.2 mg, 0.215 mmol) and potassium carbonate (120.0 mg, 0.860 mmol) in acetic acid (2.15 mL) following the General procedure for the arylation of naphthamides. The crude mixture was purified using column chromatography on silica gel (DCM) and the desired product was obtained as a white powder (51.6 mg, 58% yield).

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):

8.21 (s, 1H), 7.98 – 7.84 (m, *J* = 16.2, 7.4 Hz, 3H), 7.80 (d, *J* = 9.8 Hz, 3H), 7.67 – 7.53 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):

166.47, 145.73, 138.40, 136.79, 136.53, 135.67, 134.82, 131.88, 131.15, 130.46, 130.16, 130.01, 129.85, 128.98, 128.21, 127.55, 21.89, 21.39.

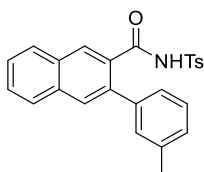
Melting point:

182°C

HRMS (ESI):

m/z: Calcd for C₂₅H₂₂NO₃S [M+H]⁺: 416.1320; Found 416.1326.

3-(*m*-TOLYL)-*N*-TOSYL-2-NAPHTHAMIDE (**18**)



18

$C_{25}H_{21}NO_3S$
 $M = 415.50 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

3-(*m*-tolyl)-*N*-tosyl-2-naphthamide (**18**) was prepared from *N*-tosyl-2-naphthamide (**1**) (326.0 mg, 1.0 mmol), *m*-iodo toluene (256 μL , 2.0 mmol), palladium^(II) acetate (23.4 mg, 0.1 mmol), silver^(I) oxide (232.1 mg, 1.0 mmol) and potassium carbonate (554.5 mg, 4.0 mmol) in acetic acid (10.0 mL) following the General procedure for the arylation of naphthamides. The crude mixture was purified using column chromatography on silica gel (DCM/AcOEt – gradient from 100/0 to 90/10) and the desired product was obtained as a white powder (254.4 mg, 61% yield).

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):

8.20 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94 – 7.83 (m, 2H), 7.78 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 3H), 7.67 – 7.51 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.28 – 7.12 (m, 3H), 7.04 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):

166.41, 145.64, 139.50, 139.23, 137.04, 135.76, 134.77, 131.89, 130.91, 130.65, 130.26, 130.04, 129.88, 129.21, 129.18, 129.00, 128.93, 128.85, 128.20, 127.56, 126.24, 21.84, 21.53.

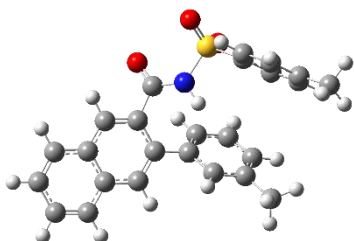
Melting point:

173°C

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{25}H_{22}NO_3S$ $[M+H]^+$: 416.1320; Found 416.1329.

Calculated data:



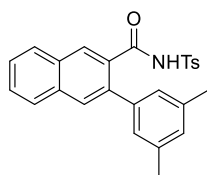
E(RB3LYP) = -1643.965528
 Zero-point correction= 0.399424 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.426171
 Thermal correction to Enthalpy= 0.427115
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.338855
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1643.566104
 Sum of electronic and thermal Energies= -1643.539358
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1643.538414
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1643.626673

C	6.46431100	-0.92301900	1.47117300
C	6.45638700	0.48987700	1.60246600
C	5.35998600	1.22291800	1.20203500
C	4.21756500	0.57607000	0.65479900

C	4.22725300	-0.84875200	0.52018700
C	5.37379500	-1.57772800	0.94127300
C	3.07571300	1.29311400	0.21416000
C	1.96075900	0.66661500	-0.31920600
C	1.96720800	-0.76650000	-0.41684500
C	3.08437800	-1.48253700	-0.02566000
C	0.81150700	-1.61238000	-0.89354400
O	0.96949100	-2.58878200	-1.60494400
C	0.84397100	1.51089500	-0.83559200
C	0.28778500	2.52185600	-0.03199300
C	-0.72280300	3.37040800	-0.50506200
C	-1.18552700	3.18535700	-1.81565100
C	-0.64857700	2.18222300	-2.62650900
C	0.36049100	1.34850000	-2.14522400
C	-1.27708600	4.47278100	0.36841500
N	-0.43365800	-1.27157900	-0.36275700
C	-3.04256600	-1.16671300	0.19949000
C	-3.26663800	-1.70193200	1.47083100
C	-4.16487400	-1.06207000	2.32285100
C	-4.84713700	0.09853800	1.92158400
C	-4.60233400	0.60875400	0.63779700
C	-3.70664500	-0.01672700	-0.23070100
C	-5.84724700	0.75982100	2.83944000
S	-1.90757300	-2.00230000	-0.91269600
O	-1.85928800	-3.41994000	-0.56579300
O	-2.18580600	-1.56119900	-2.28154100
H	7.33620400	-1.48661300	1.78961700
H	7.32304500	0.99363900	2.02052800
H	5.35578200	2.30543900	1.29938200
H	5.37536300	-2.65936400	0.83705300
H	3.09733700	2.37869800	0.25989100
H	3.07122100	-2.56335400	-0.12950400
H	0.64719100	2.64060200	0.98759800
H	-1.97159300	3.82877200	-2.20348600
H	-1.01798600	2.04649900	-3.63862000
H	0.77752200	0.57819700	-2.78682000
H	-0.72240500	5.40776500	0.21938400
H	-2.32691000	4.67750000	0.13648600
H	-1.20693300	4.21656000	1.42998200
H	-0.55487600	-0.33694100	0.01505700
H	-2.75435700	-2.60845000	1.77521300
H	-4.34462900	-1.47418200	3.31225000
H	-5.12383400	1.50348300	0.30845200
H	-3.53052700	0.37025100	-1.22866400
H	-5.54677800	0.67241500	3.88794100
H	-5.96603200	1.82136100	2.60412100
H	-6.83326000	0.28871700	2.74171600



3-(3,5-DIMETHYLPHENYL)-*N*-TOSYL-2-NAPHTHAMIDE (**19**)



19

$C_{26}H_{23}NO_3S$
 $M = 429.53 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

3-(3,5-dimethylphenyl)-*N*-tosyl-2-naphthamide (**19**) was prepared from *N*-tosyl-2-naphthamide (**1**) (326.5 mg, 1.0 mmol), 1-iodo-3,5-dimethylbenzene (290 μ L, 2.0 mmol), palladium^(III) acetate (24.2 mg, 0.1 mmol), silver^(I) oxide (232.3 mg, 1.0 mmol) and potassium carbonate (551.5 mg, 4.0 mmol) in acetic acid (10.0 mL) following the General procedure for the arylation of naphthamides. The crude mixture was purified using column chromatography on silica gel (DCM/AcOEt – gradient from 100/0 to 90/10) and the desired product was obtained as a pale yellow powder (368.6 mg, 71% yield).

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):

8.22 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.88 (dd, $J = 11.6, 8.1$ Hz, 2H), 7.82 – 7.74 (m, 3H), 7.65 – 7.51 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):

166.38, 145.56, 139.49, 139.09, 137.23, 135.95, 134.79, 131.89, 130.82, 130.20, 130.17, 129.91, 128.98, 128.73, 128.16, 127.48, 127.15, 21.83, 21.42.

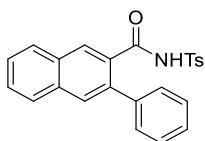
Melting point:

186°C

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{26}H_{24}NO_3S$ $[M+H]^+$: 430.1477; Found 430.1487.

3-PHENYL-*N*-TOSYL-2-NAPHTHAMIDE (**20**)



20

$C_{24}H_{19}NO_3S$
 $M = 401.48 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

3-phenyl-*N*-tosyl-2-naphthamide (**20**) was prepared from *N*-tosyl-2-naphthamide (**1**) (326.6 mg, 1.0 mmol), iodobenzene (469.0 mg, 2.0 mmol), palladium^(II) acetate (22.3 mg, 0.1 mmol), silver^(I) oxide (231.3 mg, 1.0 mmol) and potassium carbonate (553.1 mg, 4.0 mmol) in acetic acid (10.0 mL) following the General procedure for the arylation of naphthamides. The crude mixture was purified using column chromatography on silica gel (DCM/AcOEt – 90/10) and the desired product was obtained as a white powder (260.0 mg, 65% yield).

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ (ppm):

8.07 (s, 1H), 8.02 – 7.96 (m, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 1H), 7.84 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 3H), 7.65 – 7.53 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.30 – 7.09 (m, 5H), 2.52 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, MeOD) δ (ppm):

170.10, 146.12, 140.93, 138.53, 137.64, 135.62, 133.64, 132.86, 130.60, 129.63, 129.48, 129.39, 129.37, 129.25, 129.05, 128.23, 128.14, 21.65.

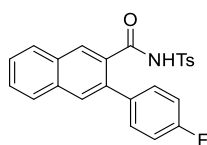
Melting point:

126°C

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{24}H_{20}NO_3S$ $[M+H]^+$: 402.1164; Found 402.1172.

3-(4-FLUOROPHENYL)-*N*-TOSYL-2-NAPHTHAMIDE (**21**)



21

$C_{24}H_{18}FNO_3S$
 $M = 419.47 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

3-(4-fluorophenyl)-*N*-tosyl-2-naphthamide (**21**) was prepared from *N*-tosyl-2-naphthamide (**1**) (325.5 mg, 1.0 mmol), *p*-fluoroiodobenzene (230 μL , 2.0 mmol), palladium^(II) acetate (25.2 mg, 0.1 mmol), silver^(I) oxide (236.7 mg, 1.0 mmol) and potassium carbonate (549.2 mg, 4.0 mmol) in acetic acid (10.0 mL) following the General procedure for the arylation of naphthamides. The crude mixture was purified using column chromatography on silica gel (AcOEt/EP – 50/50) and the desired product was obtained as a white powder (262.0 mg, 63% yield).

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):

8.17 (s, 1H), 7.97 – 7.86 (m, 3H), 7.84 – 7.77 (m, 3H), 7.69 – 7.56 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.23 (dd, $J = 8.6, 5.3 \text{ Hz}$, 2H), 6.94 (t, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 2.51 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):

166.53, 162.87 (d, $J = 247.9 \text{ Hz}$), 145.85, 135.68 (d, $J = 16.2 \text{ Hz}$), 134.63, 131.88, 131.34, 130.81, 130.71, 130.28, 129.92, 129.88, 129.02, 128.84, 128.25, 127.75, 115.97 (d, $J = 21.6 \text{ Hz}$), 30.09, 21.82.

¹⁹F NMR (282 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):

-114.56.

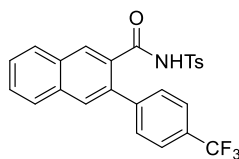
Melting point:

183°C

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{24}H_{19}NO_3SF$ $[M+H]^+$: 420.1070; Found 420.1082.

N-tosyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-naphthamide (**22**)



22

$C_{25}H_{18}F_3NO_3S$
 $M = 469.48 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

N-tosyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-naphthamide (**22**) was prepared from *N*-tosyl-2-naphthamide (**1**) (325.7 mg, 1.0 mmol), 1-iodo-4-(trifluoromethyl)benzene (300 μ L, 2.0 mmol), palladium^(II) acetate (25.8 mg, 0.1 mmol), silver^(I) oxide (232.1 mg, 1.0 mmol) and potassium carbonate (553.0 mg, 4.0 mmol) in acetic acid (10.0 mL) following the General procedure for the arylation of naphthamides. The crude mixture was purified using column chromatography on silica gel (DCM/AcOEt – gradient from 99/1 to 90/10) and the desired product was obtained as a grey powder (292.2 mg, 62% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

8.12 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.76 – 7.69 (m, 3H), 7.61 – 7.49 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.24 (dd, $J = 7.9, 5.6$ Hz, 4H), 2.43 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

165.92, 145.45, 142.75, 134.93, 134.88, 134.19, 131.79, 130.74, 130.17, 129.79, 129.60, 128.91, 128.86, 128.69, 128.60, 128.05, 127.81, 125.71, 125.66, 77.25, 21.66.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

-62.44.

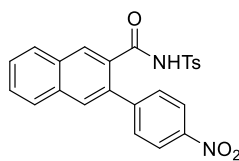
Melting point:

213°C

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{25}H_{18}NO_3F_3NaS$ $[M+Na]^+$: 492.0857; Found 492.0853.

3-(4-NITROPHENYL)-*N*-TOSYL-2-NAPHTHAMIDE (**23**)



23

$C_{24}H_{18}N_2O_5S$
 $M = 446.48 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

3-(4-nitrophenyl)-*N*-tosyl-2-naphthamide (**23**) was from *N*-tosyl-2-naphthamide (**1**) (69.8 mg, 0.215 mmol), 1-iodo-4-nitrobenzene (102.7 mg, 0.430 mmol), palladium^(II) acetate (5.3 mg, 0.022 mmol), silver^(I) oxide (49.0 mg, 0.215 mmol) and potassium carbonate (118.0 mg, 0.860 mmol) in acetic acid (2.15 mL) following the General procedure for the arylation of naphthamides. The crude mixture was purified using column chromatography on silica gel (AcOEt/EP – 50/50) and the desired product was obtained as an orange powder (17.3 mg, 18% yield).

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):

8.44 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.99 – 7.90 (m, *J* = 7.6 Hz, 4H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):

166.03, 147.40, 146.38, 135.35, 134.91, 134.49, 132.23, 131.07, 130.79, 130.01, 129.71, 129.53, 129.41, 128.92, 128.81, 128.55, 128.48, 123.91, 30.08, 21.82.

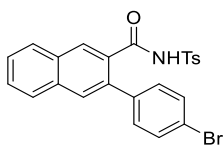
Melting point:

254°C

HRMS (ESI) :

m/z: Calcd for C₂₄H₁₉N₂O₅S [M+H]⁺: 447.1015; Found 447.1009.

3-(4-BROMOPHENYL)-*N*-TOSYL-2-NAPHTHAMIDE (**24**)



24

$C_{24}H_{18}BrNO_3S$
 $M = 480.32 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

3-(4-bromophenyl)-*N*-tosyl-2-naphthamide (**24**) was prepared from *N*-tosyl-2-naphthamide (**1**) (69.9 mg, 0.215 mmol), 1-bromo-4-iodonitrobenzene (121.8 mg, 0.430 mmol), palladium^(II) acetate (5.1 mg, 0.022 mmol), silver^(I) oxide (50.5 mg, 0.215 mmol) and potassium carbonate (118.6 mg, 0.860 mmol) in acetic acid (2.15 mL) following the General procedure for the arylation of naphthamides. The crude mixture was purified using column chromatography on silica gel (DCM) and the desired product was obtained as a pale orange powder (31.2 mg, 30% yield).

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):

8.20 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95 – 7.84 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 3H), 7.67 – 7.54 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):

166.42, 145.93, 138.52, 135.57, 135.41, 134.60, 132.12, 131.95, 131.30, 130.50, 130.18, 129.98, 129.73, 129.06, 128.87, 128.81, 128.32, 127.89, 122.37, 21.92.

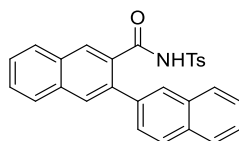
Melting point:

213°C

HRMS (ESI):

m/z: Calcd for C₂₄H₁₉NO₃SBr [M+H]⁺: 480.0269; Found 480.0283.

N-TOSYL-[2,2'-BINAPHTHALENE]-3-CARBOXAMIDE (**25**)



25

$C_{28}H_{21}NO_3S$
 $M = 451.54 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

N-tosyl-[2,2'-binaphthalene]-3-carboxamide (**25**) was prepared from *N*-tosyl-2-naphthamide (**1**) (70.2 mg, 0.215 mmol), 2-iodonaphthalene (109.7 mg, 0.430 mmol), palladium^(II) acetate (5.0 mg, 0.022 mmol), silver^(I) oxide (50.5 mg, 0.215 mmol) and potassium carbonate (118.9 mg, 0.860 mmol) in acetic acid (2.15 mL) following the General procedure for the arylation of naphthamides. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM) and the desired product was obtained as a pale yellow powder (52.6 mg, 54% yield).

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):

8.25 (s, 2H), 8.01 – 7.89 (m, *J* = 8.7 Hz, 4H), 7.81 (s, 1H), 7.79 – 7.57 (m, 8H), 7.36 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):

166.51, 145.54, 137.02, 136.80, 135.44, 134.76, 133.63, 132.99, 131.96, 131.36, 130.66, 130.32, 129.79, 129.02, 128.92, 128.88, 128.64, 128.30, 128.21, 128.05, 127.70, 126.98, 21.88.

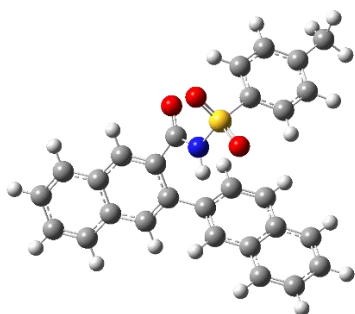
Melting point:

116°C

HRMS (ESI):

m/z: Calcd for $C_{28}H_{22}NO_3S$ [M+H]⁺: 452.1320; Found 452.1317.

Calculated data:



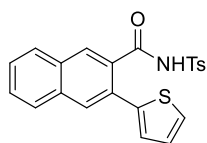
E(RB3LYP) = -1758.304053
Zero-point correction= 0.419087 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.446489
Thermal correction to Enthalpy= 0.447433
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.357950
Sum of electronic and zero-point Energies= -1757.884966
Sum of electronic and thermal Energies= -1757.857564
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1757.856620
Sum of electronic and thermal Free Energies= -1757.946102

C	6.64920900	-1.92333500	-0.46226300
C	6.89184600	-0.54223800	-0.67842800
C	5.84857200	0.35877900	-0.68300400
C	4.51324200	-0.08024100	-0.46867800
C	4.26859000	-1.47358700	-0.25319800

C	5.36549200	-2.37909600	-0.25418500
C	3.40823500	0.81004400	-0.48246400
C	2.10692700	0.38606100	-0.27124000
C	1.87549100	-1.00992000	-0.02069000
C	2.93526600	-1.89962200	-0.03713800
C	0.54514200	-1.62550800	0.33135800
O	0.23121300	-2.74919200	-0.03632000
C	1.00391900	1.38391900	-0.39298700
C	-0.03303200	1.19102000	-1.35460800
C	-1.02365500	2.13005000	-1.52166900
C	-1.05302600	3.31675400	-0.73716500
C	-0.02141400	3.51927200	0.23620000
C	0.99405900	2.53366300	0.37907300
C	-2.06448100	4.30411800	-0.88411800
C	-2.06009700	5.43967400	-0.10199100
C	-1.04125900	5.63888900	0.86342700
C	-0.04529400	4.70006300	1.02812100
N	-0.27260500	-0.87370700	1.15989600
C	-2.88168300	-1.66755200	0.55951400
C	-2.92448900	-2.90250400	-0.09264600
C	-3.85280500	-3.08648300	-1.11553900
C	-4.73817800	-2.06306600	-1.49148500
C	-4.66749500	-0.83532500	-0.81599200
C	-3.74526100	-0.62760500	0.21018600
C	-5.76037600	-2.29356000	-2.57884500
S	-1.72661700	-1.41521900	1.90222700
O	-2.13369100	-0.22700900	2.66099900
O	-1.47207600	-2.69372000	2.55690100
H	7.48160500	-2.62068100	-0.46184100
H	7.90837200	-0.19633200	-0.84156900
H	6.03491800	1.41632900	-0.85045400
H	5.17382500	-3.43568200	-0.08792900
H	3.58915000	1.85824300	-0.70500300
H	2.73166600	-2.95097000	0.14155300
H	-0.02354500	0.29618600	-1.97013100
H	-1.79997000	1.97319700	-2.26607900
H	1.77347300	2.69104800	1.12080300
H	-2.84486600	4.14973800	-1.62497800
H	-2.83909000	6.18673500	-0.22260800
H	-1.04928900	6.53613200	1.47519700
H	0.73557900	4.85130700	1.76888800
H	-0.02882500	0.07633800	1.42143500
H	-2.23771200	-3.69001400	0.19308800
H	-3.89009300	-4.04331200	-1.62965700
H	-5.34761100	-0.03276000	-1.08881400
H	-3.70177700	0.31612900	0.74260300
H	-5.33374800	-2.85843000	-3.41384000
H	-6.61129900	-2.87098500	-2.19671300
H	-6.15089000	-1.34936300	-2.96877100



3-(THIOPHEN-2-YL)-N-TOSYL-2-NAPHTHAMIDE (26)



26

$C_{22}H_{17}NO_3S_2$
 $M = 407.50 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

3-(thiophen-2-yl)-*N*-tosyl-2-naphthamide (**26**) was prepared from *N*-tosyl-2-naphthamide (**1**) (70.1 mg, 0.215 mmol), 2-iodothiophene (48 μ L, 0.430 mmol), palladium^(II) acetate (4.8 mg, 0.022 mmol), silver^(I) oxide (51.1 mg, 0.215 mmol) and potassium carbonate (118.1 mg, 0.860 mmol) in acetic acid (2.15 mL) following the General procedure for the arylation of naphthamides. The crude mixture was purified using column chromatography on silica gel (DCM) and the desired product was obtained as a yellow powder (16.7 mg, 15% yield).

¹H NMR (200 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):

8.28 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.98 – 7.86 (m, 5H), 7.63 (pd, $J = 7.0, 1.4$ Hz, 2H), 7.46 – 7.33 (m, 3H), 6.99 (dd, $J = 5.1, 3.6$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 3.5, 1.2$ Hz, 1H), 2.52 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):

166.24, 145.80, 140.55, 135.52, 134.48, 132.11, 131.20, 130.69, 130.25, 129.87, 129.13, 129.09, 128.94, 128.86, 128.38, 128.23, 127.94, 127.83, 127.32, 21.87.

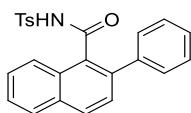
Melting point:

225°C

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{22}H_{18}NO_3S_2$ $[M+H]^+$: 408.0728; Found 408.0727.

2-PHENYL-N-TOSYL-1-NAPHTHAMIDE (**27**)



27

$C_{24}H_{19}NO_3S$
 $M = 401.48 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

2-phenyl-*N*-tosyl-1-naphthamide (**27**) was prepared from *N*-tosyl-1-naphthamide (**2**) (325.2 mg, 1.0 mmol), iodo benzene (225.0 μ L, 2.0 mmol), palladium^(II) acetate (25.5 mg, 0.1 mmol), silver^(I) oxide (231.4 mg, 1.0 mmol) and potassium carbonate (554.3 mg, 4.0 mmol) in acetic acid (10.0 mL) following the General procedure for the arylation of naphthamides. The crude mixture was purified using column chromatography on silica gel (DCM/AcOEt – gradient from 100/0 to 90/10) and the desired product was obtained as a pale pink powder (328.7 mg, 82% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

8.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.97 – 7.89 (m, 2H), 7.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 5H), 7.26 – 7.18 (m, 2H), 2.56 (s, 3H).

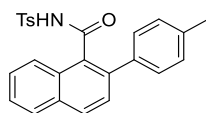
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

166.45, 144.93, 138.93, 137.02, 134.95, 132.33, 130.81, 130.13, 129.71, 129.57, 128.86, 128.68, 128.20, 128.09, 127.98, 127.26, 126.89, 124.77, 21.80.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{24}H_{19}NO_3NaS$ [M+Na]⁺: 424.0983; Found 424.0973.

2-(*p*-TOLYL)-*N*-TOSYL-1-NAPHTHAMIDE (**28**)



28

$C_{25}H_{21}NO_3S$
 $M = 415.50 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

2-(*p*-tolyl)-*N*-tosyl-1-naphthamide (**28**) was prepared from *N*-tosyl-1-naphthamide (**2**) (325.6 mg, 1.0 mmol), *p*-iodo toluene (433.6 mg, 2.0 mmol), palladium^(II) acetate (25.4 mg, 0.1 mmol), silver^(I) oxide (232.5 mg, 1.0 mmol) and potassium carbonate (557.7 mg, 4.0 mmol) in acetic acid (10.0 mL) following the General procedure for the arylation of naphthamides. The crude mixture was purified using column chromatography on silica gel (DCM/AcOEt – gradient from 100/0 to 90/10) and the desired product was obtained as a white powder (328.7 mg, 79% yield)

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ (ppm):

7.99 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.96 – 7.90 (m, $J = 6.2, 3.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 3H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 7.46 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H), 7.17 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H), 6.93 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

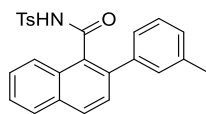
¹³C NMR (75 MHz, MeOD) δ (ppm):

144.48, 136.96, 136.80, 136.31, 135.92, 132.08, 130.72, 129.50, 128.94, 128.49, 128.19, 127.98, 127.78, 127.18, 127.07, 125.97, 123.83, 20.20, 19.84.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{25}H_{22}NO_3S$ $[M+H]^+$: 416.1320; Found 416.1326.

2-(*M*-TOLYL)-*N*-TOSYL-1-NAPHTHAMIDE (29)



29

$C_{25}H_{21}NO_3S$
 $M = 415.50 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

2-(*m*-tolyl)-*N*-tosyl-1-naphthamide (**29**) was prepared from *N*-tosyl-1-naphthamide (**2**) (325.3 mg, 1.0 mmol), *m*-iodo toluene (260.0 μL , 2.0 mmol), palladium^(II) acetate (24.6 mg, 0.1 mmol), silver^(I) oxide (231.1 mg, 1.0 mmol) and potassium carbonate (553.3 mg, 4.0 mmol) in acetic acid (10.0 mL) following the General procedure for the arylation of naphthamides. The crude mixture was purified using column chromatography on silica gel (DCM/AcOEt – gradient from 100/0 to 90/10) and the desired product was obtained as a pale yellow powder (337.3 mg, 81% yield).

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):

8.11 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.94 (dd, $J = 6.2, 3.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.84 (dd, $J = 6.3, 3.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.63 – 7.56 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 7.13 – 7.08 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):

166.86, 145.57, 139.28, 138.88, 137.77, 135.41, 132.63, 130.92, 130.44, 130.04, 129.98, 129.94, 129.11, 128.98, 128.67, 128.60, 128.29, 127.80, 127.08, 126.11, 124.84, 21.89, 21.48.

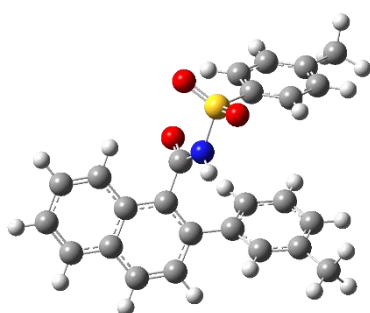
Melting point:

182°C

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{25}H_{22}NO_3S$ $[M+H]^+$: 416.1320; Found 416.1330.

Calculated data:



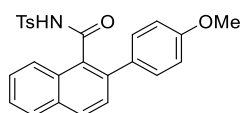
E(RB3LYP) = -1643.970544
Zero-point correction= 0.399534 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.426290
Thermal correction to Enthalpy= 0.427234
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.338969
Sum of electronic and zero-point Energies= -1643.571010
Sum of electronic and thermal Energies= -1643.544254
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1643.543310
Sum of electronic and thermal Free Energies= -1643.631575

C	4.70863800	-2.57182200	-0.35636300
C	5.87060900	-1.76247100	-0.36683800
C	5.75155000	-0.39020600	-0.36899100
C	4.47274500	0.22989500	-0.35929300
C	3.29490400	-0.58667800	-0.35347800

C	3.45298300	-2.00244000	-0.35081300
C	4.32851900	1.64277900	-0.35196300
C	3.08553000	2.22612400	-0.33861400
C	1.89490100	1.44125100	-0.32702900
C	2.01105600	0.05366800	-0.32635100
C	0.79583600	-0.84231300	-0.27190500
O	0.42925000	-1.54368600	-1.20177500
C	0.58209000	2.14865300	-0.34183200
C	0.33280100	3.18570600	0.57595600
C	-0.87134400	3.89852000	0.57646700
C	-1.84208700	3.56387100	-0.38074000
C	-1.60943300	2.54307800	-1.30222000
C	-0.40566000	1.83471400	-1.28784700
C	-1.12839200	4.99444300	1.58571300
N	0.15466900	-0.83770400	0.95587600
C	-2.51879800	-1.51408900	0.47017900
C	-3.47212900	-0.63384000	0.98542000
C	-4.60423200	-0.34782300	0.22284900
C	-4.79494900	-0.92871500	-1.04018900
C	-3.81389200	-1.80654300	-1.52923100
C	-2.67562200	-2.10902500	-0.78415300
C	-6.04124700	-0.64305200	-1.84372100
S	-1.08922900	-1.91769100	1.46521900
O	-1.32529700	-1.47267100	2.84345500
O	-0.66628700	-3.28029300	1.15812600
H	4.80651800	-3.65333100	-0.35638400
H	6.85246900	-2.22641600	-0.37309100
H	6.63629500	0.24117600	-0.37651900
H	2.57595700	-2.63972400	-0.36053100
H	5.22185400	2.26181000	-0.36747000
H	2.99212200	3.30738800	-0.36165800
H	1.09277500	3.43210300	1.31386700
H	-2.78207800	4.11020600	-0.40527400
H	-2.36521500	2.29998100	-2.04352800
H	-0.22573500	1.05498800	-2.02068100
H	-0.22872900	5.22518200	2.16320900
H	-1.46025600	5.91636500	1.09540500
H	-1.91313700	4.70419100	2.29467100
H	0.47152400	-0.22224000	1.69773000
H	-3.33227100	-0.19526700	1.96722800
H	-5.35254000	0.33332000	0.61902000
H	-3.94208600	-2.26297300	-2.50715900
H	-1.91636900	-2.78173400	-1.16463400
H	-5.82611300	-0.60831600	-2.91619000
H	-6.79219600	-1.42749500	-1.68722300
H	-6.49538500	0.30886100	-1.55395900



2-(4-METHOXYPHENYL)-*N*-TOSYL-1-NAPHTHAMIDE (30)



30

$C_{25}H_{21}NO_4S$
 $M = 431.51 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

2-(4-methoxyphenyl)-*N*-tosyl-1-naphthamide (**30**) was prepared from *N*-tosyl-1-naphthamide (**2**) (70.7 mg, 0.215 mmol), *p*-iodo anisole (101.8 mg, 0.430 mmol), palladium^(II) acetate (5.0 mg, 0.022 mmol), silver^(I) oxide (50.0 mg, 0.215 mmol) and potassium carbonate (119.2 mg, 0.860 mmol) in acetic acid (2.15 mL) following the General procedure for the arylation of naphthamides. The crude mixture was purified using column chromatography on silica gel (DCM) and the desired product was obtained as a pink powder (36.3 mg, 39% yield).

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):

8.14 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 1H), 7.86 – 7.77 (m, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.63 – 7.55 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):

167.11, 159.93, 145.66, 137.21, 135.46, 132.44, 131.53, 130.89, 130.33, 130.26, 129.98, 129.94, 128.75, 128.57, 128.27, 127.88, 126.95, 124.73, 114.43, 55.59, 21.89.

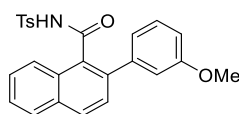
Melting point:

208°C

HRMS (ESI):

m/z: Calcd for C₂₅H₂₂NO₄S [M+H]⁺: 432.1270; Found 432.1274.

2-(3-METHOXYPHENYL)-N-TOSYL-1-NAPHTHAMIDE (**31**)



31

$C_{25}H_{21}NO_4S$
 $M = 431.51 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

2-(3-methoxyphenyl)-N-tosyl-1-naphthamide (**31**) was prepared from *N*-tosyl-1-naphthamide (**2**) (325.1 mg, 1.0 mmol), *m*-iodo anisole (240 μL , 2.0 mmol), palladium^(III) acetate (24.4 mg, 0.1 mmol), silver^(I) oxide (228.8 mg, 1.0 mmol) and potassium carbonate (553.8 mg, 4.0 mmol) in acetic acid (10.0 mL) following the General procedure for the arylation of naphthamides. The crude mixture was purified using column chromatography on silica gel (DCM/AcOEt – gradient from 100/0 to 90/10) and the desired product was obtained as a white powder (368.2 mg, 85% yield).

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):

8.02 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 8.00 – 7.92 (m, $J = 6.4, 3.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.86 (dd, $J = 6.3, 3.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.61 (dq, $J = 6.9, 3.6 \text{ Hz}$, 2H), 7.51 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H), 7.20 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.97 – 6.87 (m, 2H), 6.83 – 6.78 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):

166.78, 159.91, 145.66, 140.73, 137.50, 135.23, 132.74, 131.00, 130.51, 130.22, 130.00, 129.90, 128.65, 128.61, 128.37, 127.64, 127.20, 124.86, 121.21, 114.91, 114.03, 55.31, 21.88.

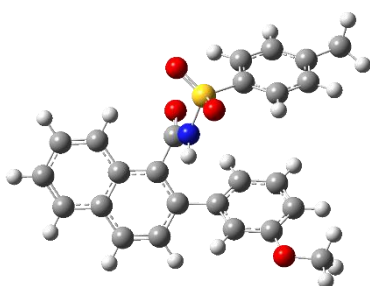
Melting point:

187°C

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{25}H_{22}NO_4S$ $[M+H]^+$: 432.1270; Found 432.1263.

Calculated data:



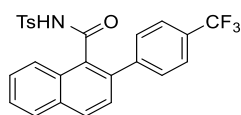
E(RB3LYP) = -1719.178580
 Zero-point correction= 0.404723 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.432198
 Thermal correction to Enthalpy= 0.433142
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.343648
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1718.773857
 Sum of electronic and thermal Energies= -1718.746382
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1718.745438
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1718.834932

C	5.01954900	-2.36465000	-0.15625900
C	6.10683800	-1.46257400	-0.25122600
C	5.86856100	-0.11159200	-0.37368300
C	4.54066200	0.39396000	-0.40606000
C	3.43757200	-0.51727400	-0.31684400

C	3.71902600	-1.90803200	-0.18860700
C	4.27662600	1.78465000	-0.52110800
C	2.98864900	2.25948600	-0.54637800
C	1.87112700	1.37939400	-0.45454600
C	2.10289400	0.01167400	-0.33388000
C	0.96755800	-0.97410200	-0.18954600
O	0.70288000	-1.82630700	-1.02333600
C	0.50285700	1.97068900	-0.52174600
C	0.16875900	3.04026000	0.31640400
C	-1.09837600	3.63706200	0.24900600
C	-2.04443100	3.16906900	-0.67141800
C	-1.70328300	2.10400900	-1.51300900
C	-0.44893000	1.50319700	-1.44826400
N	0.27601800	-0.86400300	1.00571000
C	-2.29769400	-1.86155300	0.51936800
C	-2.33555900	-2.64191500	-0.63853100
C	-3.46058500	-2.56777100	-1.45796200
C	-4.54532600	-1.73631000	-1.13576000
C	-4.47270200	-0.96430300	0.03384200
C	-3.35592300	-1.01983500	0.86734900
C	-5.77512800	-1.70093600	-2.01142100
S	-0.88986000	-1.97620700	1.61648700
O	-1.23956200	-1.36747300	2.90499200
O	-0.32939800	-3.32090100	1.52787800
O	-1.30963400	4.66623100	1.12319400
C	-2.57663900	5.31336600	1.12123600
H	5.21093100	-3.42927100	-0.06021000
H	7.12535200	-1.83858500	-0.22649100
H	6.69471300	0.59107800	-0.44550700
H	2.90104200	-2.61674800	-0.13164700
H	5.11387000	2.47344400	-0.59888300
H	2.80162200	3.32251400	-0.66123300
H	0.87783700	3.42180700	1.04451300
H	-3.02763600	3.61801000	-0.74504700
H	-2.43259000	1.74553000	-2.23360700
H	-0.19782800	0.69089700	-2.12179000
H	0.49748300	-0.12229100	1.66182000
H	-1.49794400	-3.28111300	-0.89029200
H	-3.49628800	-3.16964000	-2.36213700
H	-5.30241600	-0.31532500	0.30120800
H	-3.30610500	-0.43356700	1.77820400
H	-5.51880800	-1.83687500	-3.06649000
H	-6.46907700	-2.50556500	-1.73779100
H	-6.31388400	-0.75446700	-1.90823700
H	-2.51729000	6.08374600	1.89083300
H	-2.78475000	5.78296600	0.15168200
H	-3.38348500	4.61258000	1.36976500



N-TOSYL-2-(4-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)-1-NAPHTHAMIDE (**32**)



32

$C_{25}H_{18}F_3NO_3S$
 $M = 469.48 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

N-tosyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-naphthamide (**32**) was prepared from *N*-tosyl-1-naphthamide (**2**) (327.3 g, 1.0 mmol), 1-iodo-4-(trifluoromethyl)benzene (300.0 μL , 2.0 mmol), palladium^(III) acetate (24.8 mg, 0.1 mmol), silver^(I) oxide (231.8 mg, 1.0 mmol) and potassium carbonate (550.1 mg, 4.0 mmol) in acetic acid (10 mL) following the General procedure for the arylation of naphthamides. The crude mixture was purified using column chromatography on silica gel (DCM/AcOEt – gradient from 100/0 to 90/10) and the desired product was obtained as a white powder (218.3 mg, 46% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

8.04 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.99 – 7.88 (m, 2H), 7.78 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.69 – 7.62 (m, 2H), 7.48 – 7.33 (m, 7H), 2.56 (s, 3H)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ (ppm):

167.11, 144.48, 143.25, 135.87, 134.92, 132.14, 131.54, 130.12, 129.75, 129.58, 129.31, 129.08, 128.48, 128.09, 127.91 (q, $J = 37.8 \text{ Hz}$), 127.78, 127.19, 127.12, 126.65, 125.13 (q, $J = 3.8 \text{ Hz}$), 124.27 (q, $J = 273.7 \text{ Hz}$), 124.14, 21.08.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

-62.42.

Melting point:

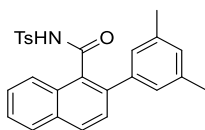
>260°C

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{25}H_{19}NO_3F_3S$ $[M+H]^+$: 470.1038; Found 470.1031.



2-(3,5-DIMETHYLPHENYL)-N-TOSYL-1-NAPHTHAMIDE (**33**)



33

$C_{26}H_{23}NO_3S$
 $M = 429.53 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

2-(3,5-dimethylphenyl)-N-tosyl-1-naphthamide (**33**) was prepared from *N*-tosyl-1-naphthamide (**2**) (326.3 g, 1.0 mmol), 1-iodo-3,5-dimethylbenzene (290.0 μL , 2.0 mmol), palladium^(II) acetate (26.6 mg, 0.1 mmol), silver^(I) oxide (232.2 mg, 1.0 mmol) and potassium carbonate (555.9 mg, 4.0 mmol) in acetic acid (10 mL) following the General procedure for the arylation of naphthamides. The crude mixture was purified using column chromatography on silica gel (DCM/AcOEt – gradient from 100/0 to 90/10) and the desired product was obtained as a yellow powder (335.3 mg, 78% yield).

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):

8.01 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.98 – 7.90 (m, $J = 6.3, 3.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.85 (dd, $J = 6.2, 3.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.97 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.25 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):

166.74, 145.53, 139.26, 138.76, 137.99, 135.55, 132.63, 130.88, 130.36, 130.07, 129.95, 129.92, 128.57, 128.26, 127.80, 127.07, 127.02, 124.81, 21.88, 21.35.

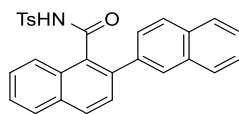
Melting point:

207°C

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{26}H_{24}NO_3S$ $[M+H]^+$: 430.1477; Found 430.1483.

N-TOSYL-[2,2'-BINAPHTHALENE]-1-CARBOXAMIDE (**34**)



34

$C_{28}H_{21}NO_3S$
 $M = 451.54 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

N-tosyl-[2,2'-binaphthalene]-1-carboxamide (**34**) was prepared from *N*-tosyl-1-naphthamide (**2**) (224.0 g, 0.689 mmol), 2-iodonaphthalene (352.4 μL , 1.378 mmol), palladium^(II) acetate (18.5 mg, 0.069 mmol), silver^(I) oxide (160.7 mg, 0.689 mmol) and potassium carbonate (378.0 mg, 2.756 mmol) in acetic acid (6.9 mL) following the General procedure for the arylation of naphthamides. The crude mixture was purified using column chromatography on silica gel (DCM/AcOEt – gradient from 100/0 to 90/10) and the desired product was obtained as an orange powder (228.5 mg, 73% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

8.11 – 8.00 (m, 2H), 7.98 – 7.93 (m, 1H), 7.89 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H), 7.74 – 7.59 (m, 6H), 7.55 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.49 – 7.41 (m, 3H), 6.89 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.39 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

166.37, 145.14, 144.61, 137.00, 136.39, 134.36, 133.06, 132.63, 132.34, 130.71, 129.64, 129.20, 128.59, 128.45, 128.29, 128.22, 128.20, 128.08, 127.61, 127.40, 127.00, 126.53, 126.44, 126.29, 124.83, 21.78.

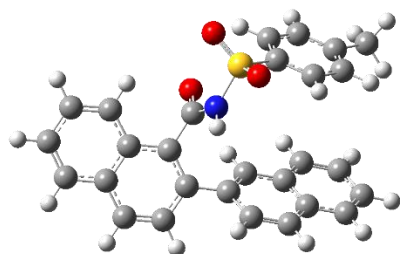
Melting point:

157°C

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{28}H_{21}NO_3NaS$ $[M+Na]^+$: 474.1140; Found 474.1130.

Calculated data:



$E(\text{RB3LYP}) = -1758.300884$
Zero-point correction= 0.418968 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.446446
Thermal correction to Enthalpy= 0.447390
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.358308
Sum of electronic and zero-point Energies= -1757.881916
Sum of electronic and thermal Energies= -1757.854438
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1757.853494
Sum of electronic and thermal Free Energies= -1757.942576

C	5.44829100	-1.57641800	-0.96245600
C	6.42674300	-0.56050400	-0.83713200
C	6.04656000	0.72317100	-0.51271700
C	4.67889200	1.04603600	-0.30121200
C	3.68588300	0.02077400	-0.43238600

C	4.11256700	-1.29667700	-0.76595900
C	4.26710100	2.36156300	0.04195400
C	2.94103600	2.65774400	0.23967100
C	1.92978100	1.66006600	0.11292900
C	2.31031700	0.35915500	-0.20400600
C	1.29871300	-0.75978200	-0.29101600
O	0.97859500	-1.30845100	-1.33367600
C	0.50898400	2.07564300	0.28828400
C	-0.44425100	1.81426400	-0.68187700
C	-1.78272500	2.27283800	-0.55029200
C	-2.15689200	3.01285700	0.61833100
C	-1.16640300	3.26307000	1.60756100
C	0.12544900	2.81771400	1.44542200
C	-2.76068700	2.03688400	-1.55625100
C	-4.04745800	2.50970800	-1.41276700
C	-4.41864000	3.23684900	-0.25304400
C	-3.49369400	3.48055000	0.74005200
N	0.79552900	-1.14566800	0.94054600
C	-1.71131100	-2.28479200	0.44903500
C	-2.74950900	-1.67554300	1.15935200
C	-3.98038100	-1.50172300	0.53135200
C	-4.18941600	-1.93203600	-0.78924700
C	-3.12499200	-2.53750900	-1.47338500
C	-1.88247300	-2.71966000	-0.86568400
C	-5.53988000	-1.76509800	-1.44328200
S	-0.14639600	-2.55356400	1.26709300
O	-0.33817100	-2.45211700	2.71831800
O	0.51743600	-3.70222100	0.65817300
H	5.75197300	-2.58674400	-1.21980800
H	7.47457700	-0.79668000	-0.99707100
H	6.78892100	1.51079600	-0.41302000
H	3.37691000	-2.08438700	-0.88359500
H	5.01998100	3.13995000	0.13536800
H	2.64002300	3.67473900	0.47170600
H	-0.16766500	1.27072900	-1.58073900
H	-1.44297300	3.81893500	2.49989600
H	0.86705400	3.02087200	2.21296800
H	-2.47430800	1.47736000	-2.44276300
H	-4.78305400	2.32888900	-2.19132000
H	-5.43533600	3.60563800	-0.15210400
H	-3.77462500	4.04164500	1.62777300
H	1.08189600	-0.66070400	1.78459100
H	-2.59397200	-1.35804500	2.18452200
H	-4.79184500	-1.02696700	1.07628500
H	-3.26735900	-2.87364100	-2.49682700
H	-1.05903300	-3.18247000	-1.39618000
H	-6.24837300	-2.51541300	-1.07112300
H	-5.96549600	-0.77998800	-1.22695900
H	-5.47617000	-1.88038100	-2.52882400



Partie expérimentale du chapitre 3

GENERALS PROCEDURES

GENERAL PROCEDURE FOR THE SYNTHESIS OF BENZOFLUORENONES

In a 2-dram screw glass tube, trifluoro methane sulfonic acid (12 eq) was added to a solution of aryl naphthamide (1 eq) in acetic acid (0.1 M) and stirred for 1h at 130 °C. The reaction mixture was then cooled to room temperature, diluted in DCM, and carefully poured in aqueous saturated aqueous solution of NaHCO₃. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of NaCl, dried over MgSO₄, concentrated and the product was purified by preparative TLC to give the expected compound.

GENERAL PROCEDURE FOR THE SYNTHESIS OF PHENANTHRIDINONES

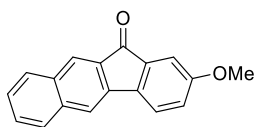
A 10 mL screw glass tube was charged with arylated naphthamide (1 eq), Cu(OAc)₂ (2 eq) and PdCl₂ (10%_{mol}) in the presence of DMSO (0.2 M). A O₂ bubbling was injected to the solution before heating to 140 or 160 °C until disappearance of the starting material (generally 24 h). The residue was then evaporated and the product was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/AcOEt) to give the expected compound.

GENERAL PROCEDURE FOR THE SYNTHESIS OF ISOINDOLINONES

A 10 mL screw glass tube was charged with arylated naphthamide (1 eq), AgOAc (2 eq), alkene (3 eq) and [Cp**Rh*Cl₂]₂ (5%_{mol}) in the presence of a 1/1 mixture of AcOH/MeOH (0.1 M). The resulting solution was heated at 75 °C until disappearance of the starting material (12-48h). The residue was then evaporated and the product was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/AcOEt) to give the expected compound.



2-METHOXY-11H-BENZO[*b*]FLUOREN-11-ONE (35)



35

$C_{18}H_{12}O_2$
 $M = 260.29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

2-methoxy-11H-benzo[*b*]fluoren-11-one (**35**) was prepared from 3-(4-methoxyphenyl)-*N*-tosyl-2-naphthamide (**15**) (51.8 mg, 0.120 mmol) and trifluoro methane sulfonic acid (127 μ L, 1.444 mmol) in acetic acid (1.2 mL) following the General procedure for the synthesis of benzofluorenones. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM/EP – 60/40) and the desired product was obtained as a bright yellow powder (13.6 mg, 44% yield).

^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm):

8.11 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.3, 2.5$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm):

193.02, 161.46, 138.99, 138.24, 138.01, 137.57, 133.71, 133.41, 131.07, 129.40, 128.90, 126.96, 125.68, 122.59, 122.08, 118.22, 108.53, 56.17

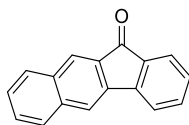
Melting point:

190°C

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{18}H_{13}O_2$ $[M+H]^+$: 261.0916; Found 261.0904.

11H-BENZO[B]FLUOREN-11-ONE (36)



36

$C_{17}H_{10}O$

$M = 230.26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

In a 2-dram screw glass tube filled with argon, iodobenzene (225 μL , 2.0 mmol, 2.0 eq) was added to a solution of 3-phenyl-*N*-tosyl-2-naphthamide (**20**) (326.5 mg, 1.0 mmol 1.0 eq), silver^(I) oxide (230.6 mg 1.0 mmol, 1.0 eq), potassium carbonate (554.2 mg, 4.0 mmol, 4.0 eq), and palladium^(III) acetate (48.6 mg, 0.2 mmol, 0.2 eq) in acetic acid (10 mL, 0.1 M). The reaction mixture was stirred under argon for 24h at 130 °C and then filtered through a pad of celite. Trifluoro methane sulfonic acid (1 mL) was added to 3 mL of the resulting solution, and stirred for 1h at 130 °C. The reaction mixture was then cooled to room temperature, diluted in DCM, and carefully poured in aqueous saturated aqueous solution of NaHCO_3 . The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of NaCl, dried over MgSO_4 , concentrated and the product was purified by column chromatography on silica gel (DCM/EP – 60/40) to afford 11H-benzo[*b*]fluoren-11-one (**36**) as an orange powder (27.9 mg, 40% yield)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8.18 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.56 (td, $J = 7.3, 3.4$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H).

Multi Quantas NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) :

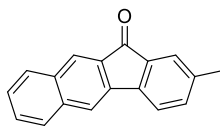
(5,82;7.86), (5,81;7.83), (5,08;7.72), (5,10;7.72), (5,09;7.55), (5,81;7.53), (5,82;7.45), (5,09;7.35).

Data were in concordance with the literature³³⁷.

³³⁷ X. Zhang, X. Ji, R. Su, B. L. Weeks, Z. Zhang, S. Deng, *ChemPlusChem* **2013**, *78*, 703.



2-METHYL-11H-BENZO[*b*]FLUOREN-11-ONE (**37**)



37

C₁₈H₁₂O

M = 244.29 g·mol⁻¹

2-methyl-11*H*-benzo[*b*]fluoren-11-one (**37**) was prepared from 3-(*p*-tolyl)-*N*-tosyl-2-naphthamide (**17**) (50.1 mg, 0.120 mmol) and trifluoro methane sulfonic acid (130 μL, 1.444 mmol) in acetic acid (1.2 mL) following the General procedure for the synthesis of benzofluorenones. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM/EP – 60/40) and the desired product was obtained as a brown powder (23.8 mg, 81% yield).

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):

8.13 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.62 – 7.46 (m, 3H), 7.43 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).

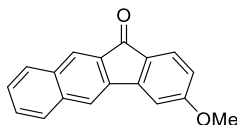
¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):

193.30, 142.62, 140.10, 138.93, 137.37, 136.75, 136.16, 133.81, 133.53, 131.05, 129.32, 129.04, 127.13, 125.53, 124.98, 121.28, 118.94, 21.53.

HRMS (ESI):

m/z: Calcd for C₁₈H₁₂ONa [M+Na]⁺: 267.0786; Found 267.0796.

3-METHOXY-11H-BENZO[B]FLUOREN-11-ONE (38)



38

$C_{18}H_{12}O_2$

$M = 260.29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

3-methoxy-11H-benzo[b]fluoren-11-one (**38**) was prepared from 3-(3-methoxyphenyl)-N-tosyl-2-naphthamide (**16**) (57.4 mg, 0.120 mmol) and trifluoro methane sulfonic acid (127 μL , 1.444 mmol) in acetic acid (1.2 mL) following the General procedure for the synthesis of benzofluorenones. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM/EP – 60/40) and the desired product was obtained as an orange powder (18.5 mg, 59% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8.16 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.89 – 7.82 (m, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.74 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.57 (dd, $J = 10.9, 4.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.51 (dd, $J = 10.9, 4.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.4, 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.99 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

191.71, 165.67, 147.47, 137.83, 136.66, 133.89, 133.86, 130.69, 129.50, 128.78, 126.97, 126.43, 125.01, 118.98, 114.63, 106.40, 55.84.

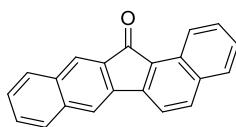
Melting point:

140°C

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{18}H_{13}O_2$ $[M+H]^+$: 261.0916; Found 261.0918.

13*H*-DIBENZO[*A,H*]FLUOREN-13-ONE (**39**)



39

$C_{21}H_{12}O$

$M = 280.33 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

13*H*-dibenzo[*a,h*]fluoren-13-one (**39**) was prepared from *N*-tosyl-[2,2'-binaphthalene]-3-carboxamide (**25**) (54.5 mg, 0.120 mmol) and trifluoro methane sulfonic acid (127 μL , 1.444 mmol) in acetic acid (1.2 mL) following the General procedure for the synthesis of benzofluorenones. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM/EP – 60/40) and the desired product was obtained as an orange powder (21.6 mg, 64% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

9.13 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.89 – 7.83 (m, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 4H), 7.67 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.61 – 7.46 (m, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

194.23, 146.55, 138.15, 136.79, 136.30, 134.29, 133.99, 133.48, 130.86, 130.22, 129.59, 129.52, 128.91, 128.57, 127.04, 126.80, 125.12, 124.65, 118.95, 118.53.

HRMS (ESI):

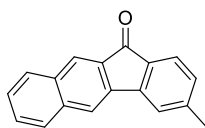
m/z : Calcd for $C_{21}H_{13}O$ $[M+H]^+$: 281.0966; Found 281.0953.

Data were in concordance with the literature³³⁸.

³³⁸ X. Zhang, X. Ji, R. Su, B. L. Weeks, Z. Zhang, S. Deng, *ChemPlusChem* **2013**, *78*, 703.



3-METHYL-11H-BENZO[*b*]FLUOREN-11-ONE (40)



40

C₁₈H₁₂O

M = 244.29 g.mol⁻¹

3-methyl-11*H*-benzo[*b*]fluoren-11-one (**40**) was prepared from 3-(*m*-tolyl)-*N*-tosyl-2-naphthamide (**18**) (50.0 mg, 0.120 mmol) and trifluoro methane sulfonic acid (127 μL, 1.444 mmol) in acetic acid (1.2 mL) following the General procedure for the synthesis of benzofluorenones. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM/EP – 60/40) and the desired product was obtained as an orange powder (12.8 mg, 44% yield).

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):

8.19 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.90 – 7.82 (m, *J* = 10.0 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 2H), 7.50 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):

192.85, 146.25, 145.27, 138.44, 136.87, 134.01, 133.70, 133.43, 130.79, 130.04, 128.89, 128.76, 126.88, 125.48, 124.47, 121.73, 118.86, 22.30.

Melting point:

144°C

HRMS (ESI):

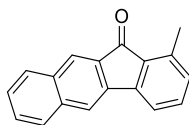
m/z: Calcd for C₁₈H₁₂ONa [M+Na]⁺: 267.0786; Found 267.0780.

Data were in concordance with the literature³³⁹.

³³⁹ P. Gandeepan, P. Rajamalli, C. H. Cheng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4308.



1-METHYL-11H-BENZO[B]FLUOREN-11-ONE (**41**)



41

$C_{18}H_{12}O$

$M = 244.29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

1-methyl-11H-benzo[*b*]fluoren-11-one (**41**) was prepared from 3-(*m*-tolyl)-*N*-tosyl-2-naphthamide (**18**) (50.0 mg, 0.120 mmol) and trifluoro methane sulfonic acid (127 μL , 1.444 mmol) in acetic acid (1.2 mL) following the General procedure for the synthesis of benzofluorenones. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM/EP – 60/40) and the desired product was obtained as a yellow powder (8.4 mg, 29% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8.18 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.63 – 7.42 (m, 4H), 7.14 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.73 (s, 3H).

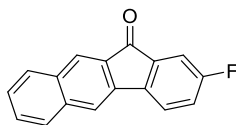
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

194.32, 145.32, 139.74, 138.15, 136.90, 134.39, 133.71, 133.20, 133.17, 131.80, 130.74, 128.77, 128.74, 126.77, 125.08, 118.73, 118.51, 18.10.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{18}H_{12}ONa$ $[M+Na]^+$: 267.0786; Found 267.0781.

2-FLUORO-11*H*-BENZO[*B*]FLUOREN-11-ONE (**42**)



42

$C_{17}H_9FO$

$M = 248.26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

2-fluoro-11*H*-benzo[*b*]fluoren-11-one (**42**) was prepared from 3-(4-fluorophenyl)-*N*-tosyl-2-naphthamide (**21**) (51.1 mg, 0.120 mmol) and trifluoro methane sulfonic acid (127 μL , 1.444 mmol) in acetic acid (1.2 mL) following the General procedure for the synthesis of benzofluorenones. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM/EP – 60/40) and the desired product was obtained as a yellow powder (1.3 mg, 4% yield).

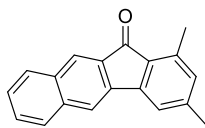
^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm):

8.08 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.66 (dd, $J = 8.3, 4.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.51 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.42 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.32 (dd, $J = 7.5, 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.21 (td, $J = 8.7, 2.5 \text{ Hz}$, 1H).

^{19}F NMR (282 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm):

-112.29.

1,3-DIMETHYL-11*H*-BENZO[*B*]FLUOREN-11-ONE (**43**)



43

C₁₉H₁₄O

M = 258.32 g.mol⁻¹

1,3-dimethyl-11*H*-benzo[*b*]fluoren-11-one (**43**) was prepared from 3-(3,5-dimethylphenyl)-*N*-tosyl-2-naphthamide (**19**) (52.0 mg, 0.120 mmol) and trifluoro methane sulfonic acid (127 μ L, 1.444 mmol) in acetic acid (1.2 mL) following the General procedure for the synthesis of benzofluorenones. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM/EP – 60/40) and the desired product was obtained as a bright yellow powder (26.7 mg, 86% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

8.13 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87 – 7.81 (m, *J* = 3.8 Hz, 2H), 7.60 – 7.53 (m, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

193.86, 145.68, 145.44, 139.55, 138.13, 136.79, 133.77, 133.72, 132.50, 131.06, 130.65, 128.69, 128.60, 126.66, 124.77, 119.32, 118.49, 22.05, 18.00.

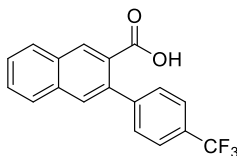
Melting point:

172°C

HRMS (ESI):

m/z: Calcd for C₁₉H₁₅O [M+H]⁺: 259.1123; Found 259.1128.

3-(4-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)-2-NAPHTHOIC ACID (**44**)



44

$C_{18}H_{11}F_3O_2$
 $M = 316.28 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-naphthoic acid (**44**) was prepared from *N*-tosyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-naphthamide (**22**) (58.0 mg, 0.120 mmol) and trifluoro methane sulfonic acid (127 μL , 1.444 mmol) in acetic acid (1.2 mL) following the General procedure for the synthesis of benzofluorenones. The crude mixture was purified on preparative TLC (AcOEt/DCM – 50/50) and the desired product was obtained as an orange powder (4.3 mg, 11% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8.56 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.64 – 7.49 (m, 4H), 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

171.81, 145.11, 137.95, 134.75, 133.10, 131.75, 130.56, 129.52, 129.17, 129.11, 128.97, 127.86, 127.35, 126.36 (q, $J = 36.3$ Hz), 124.93 (q, $J = 3.6$ Hz), 124.35 (q, $J = 272.2$ Hz).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

-62.24.

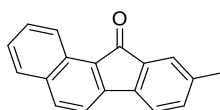
Melting point:

186°C

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{18}H_{12}F_3O_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 317,0789; Found 317,0782.

2-METHYL-11H-BENZO[A]FLUOREN-11-ONE (45)



45

$C_{18}H_{12}O$

$M = 244.29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

2-methyl-11H-benzo[a]fluoren-11-one (**45**) was prepared from 2-(*p*-tolyl)-*N*-tosyl-1-naphthamide (**28**) (49.8 mg, 0.120 mmol) and trifluoro methane sulfonic acid (127 μL , 1.444 mmol) in acetic acid (1.2 mL) following the General procedure for the synthesis of benzofluorenones. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM/EP – 60/40) and the desired product was obtained as a bright orange powder (27.4 mg, 94% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8.96 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.60 (dd, $J = 13.1, 4.6 \text{ Hz}$, 2H), 7.45 (dd, $J = 11.8, 3.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.37 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.40 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

195.70, 146.47, 141.17, 139.47, 135.83, 134.88, 134.39, 134.17, 130.23, 129.35, 128.51, 126.78, 126.19, 124.73, 124.21, 119.81, 118.04, 21.44.

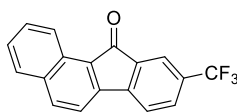
Melting point:

146°C

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{18}H_{12}ONa$ $[M+Na]^+$: 267.0786; Found 267.0775.

9-(TRIFLUOROMETHYL)-11H-BENZO[A]FLUOREN-11-ONE (46)



46

$C_{18}H_9F_3O$

$M = 298.26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

9-(trifluoromethyl)-11H-benzo[a]fluoren-11-one (**46**) was prepared from *N*-tosyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-naphthamide (**32**) (56.0 mg, 0.120 mmol) and trifluoro methane sulfonic acid (127 μL , 1.444 mmol) in acetic acid (1.2 mL) following the General procedure for the synthesis of benzofluorenones. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM/EP – 60/40) and the desired product was obtained as a yellow powder (8.49 mg, 24% yield).

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm):

8.88 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.79 – 7.70 (m, 2H), 7.68 – 7.48 (m, 4H), 7.41 (td, $J = 7.4$, 6.8, 1.2 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

193.54, 147.06, 144.68, 136.46, 134.99, 134.89, 131.48 (q, $J = 33.0 \text{ Hz}$), 131.33 (q, $J = 3.5 \text{ Hz}$), 130.07, 129.91, 128.65, 127.57, 127.15, 124.45, 123.78 (q, $J = 272.4 \text{ Hz}$), 120.69 (q, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 119.99, 118.27, 77.47, 77.04, 76.62, 29.74.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

-62.84.

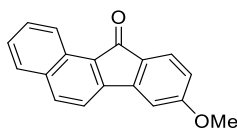
Melting Point:

179°C

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{18}H_{10}OF_3$ $[M+H]^+$: 299.0684; Found 299.0682.

8-METHOXY-11*H*-BENZO[A]FLUOREN-11-ONE (**47**)



47

C₁₈H₁₂O

M = 260.29 g.mol⁻¹

8-methoxy-11*H*-benzo[*a*]fluoren-11-one (**47**) was prepared from 2-(3-methoxyphenyl)-*N*-tosyl-1-naphthamide (**31**) (51.5 mg, 0.120 mmol) and trifluoro methane sulfonic acid (127 μL, 1.444 mmol) in acetic acid (1.2 mL) following the General procedure for the synthesis of benzofluorenones. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM/EP – 60/40) and the desired product was obtained as a yellow powder (15.5mg, 50% yield).

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm):

8.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 14.2, 8.1 Hz, 3H), 7.43 (ddd, *J* = 7.9, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).

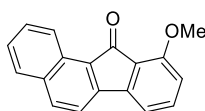
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

194.19, 165.00, 146.33, 144.57, 135.20, 134.50, 129.99, 129.13, 128.38, 128.08, 127.40, 126.36, 125.71, 124.27, 117.86, 111.93, 107.69, 55.72.

HRMS (ESI):

m/z: Calcd for C₁₈H₁₃O₂ [M+H]⁺: 261.0916; Found 261.0921.

10-METHOXY-11*H*-BENZO[*A*]FLUOREN-11-ONE (**48**)



48

$C_{18}H_{12}O$
 $M = 260.29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

10-methoxy-11*H*-benzo[*a*]fluoren-11-one (**48**) was prepared from 2-(3-methoxyphenyl)-*N*-tosyl-1-naphthamide (**31**) (51.5 mg, 0.120 mmol) and trifluoro methane sulfonic acid (127 μL , 1.444 mmol) in acetic acid (1.2 mL) following the General procedure for the synthesis of benzofluorenones. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM/EP – 60/40) and the desired product was obtained as a yellow powder (7.5mg, 24% yield).

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm):

9.00 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.58 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.01 (s, 3H).

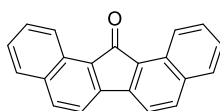
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

193.69, 157.86, 145.99, 145.06, 144.50, 136.28, 136.05, 134.92, 134.52, 130.01, 129.19, 128.33, 126.26, 124.26, 117.97, 113.73, 112.85, 55.90.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{18}H_{13}O_2$ $[M+H]^+$: 261.0916; Found 261.0922.

13H-DIBENZO[A,I]FLUOREN-13-ONE (**49**)



49

$C_{21}H_{12}O$
 $M = 280.33 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

13H-dibenzo[*a,i*]fluoren-13-one (**49**) was prepared from *N*-tosyl-[2,2'-binaphthalene]-1-carboxamide (**34**) (55.1 mg, 0.120 mmol) and trifluoro methane sulfonic acid (127 μL , 1.444 mmol) in acetic acid (1.2 mL) following the General procedure for the synthesis of benzofluorenones. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM/EP – 60/40) and the desired product was obtained as a red powder (6.9 mg, 21% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8.97 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.98 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H), 7.79 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.68 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.60 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.43 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

197.44, 145.45, 135.29, 134.83, 130.17, 129.41, 128.59, 126.78, 126.21, 124.04, 117.92.

HRMS (ESI):

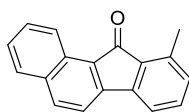
m/z : Calcd for $C_{21}H_{13}O$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 281.0966; Found 281.0976.

Data were in accordance with the literature³⁴⁰.

³⁴⁰ T. Mala'Bi, S. Pogodin, S. Cohen, I. Agranat, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 21797.



10-METHYL-11*H*-BENZO[*A*]FLUOREN-11-ONE (50)



50

$C_{18}H_{12}O$

$M = 244.29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

10-methyl-11*H*-benzo[*a*]fluoren-11-one (**50**) was prepared from 2-(*m*-tolyl)-*N*-tosyl-1-naphthamide (**29**) (49.9 mg, 0.120 mmol) and trifluoro methane sulfonic acid (127 μL , 1.444 mmol) in acetic acid (1.2 mL) following the General procedure for the synthesis of benzofluorenones. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM/EP – 50/50) and the desired product was obtained as a yellow powder (13.9 mg, 47% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8.88 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.57 – 7.40 (m, 2H), 7.33 (ddd, $J = 8.2, 6.8, 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.26 – 7.13 (m, 3H), 6.93 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.55 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

196.89, 145.45, 144.22, 138.96, 135.46, 134.40, 133.47, 132.36, 131.02, 130.06, 129.27, 128.52, 126.79, 126.22, 124.16, 117.96, 117.67, 17.59.

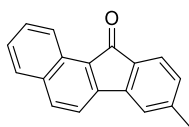
Melting point:

152°C

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{18}H_{13}O$ $[M+H]^+$: 245.0966; Found 245.0970.

8-METHYL-11H-BENZO[A]FLUOREN-11-ONE (51)



51

$C_{18}H_{12}O$

$M = 244.29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

8-methyl-11H-benzo[a]fluoren-11-one (**51**) was prepared from 2-(*m*-tolyl)-*N*-tosyl-1-naphthamide (**29**) (49.9 mg, 0.120 mmol) and trifluoro methane sulfonic acid (127 μL , 1.444 mmol) in acetic acid (1.2 mL) following the General procedure for the synthesis of benzofluorenones. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM/EP – 50/50) and the desired product was obtained as a yellow powder (9.9 mg, 34% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8.88 (dd, $J = 8.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.59 – 7.45 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.35 (ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

195.25, 145.95, 145.20, 144.26, 135.61, 134.41, 132.26, 130.22, 129.55, 129.23, 128.50, 126.56, 126.33, 124.30, 123.88, 121.08, 118.00, 77.48, 77.05, 76.63, 22.15.

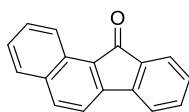
Melting point:

154°C

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{18}H_{13}O$ $[M+H]^+$: 245.0966; Found 245.0966.

11H-BENZO[A]FLUOREN-11-ONE (52)



52

$C_{17}H_{10}O$

$M = 244.29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

11H-benzo[a]fluoren-11-one (**52**) was prepared from 2-phenyl-N-tosyl-1-naphthamide (**27**) (48.8 mg, 0.120 mmol) and trifluoro methane sulfonic acid (127 μL , 1.444 mmol) in acetic acid (1.2 mL) following the General procedure for the synthesis of benzofluorenones. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM/EP – 20/80) and the desired product was obtained as an orange powder (22.8 mg, 83% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8.99 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.71 – 7.57 (m, 3H), 7.49 (dt, $J = 14.8, 7.3 \text{ Hz}$, 3H), 7.34 – 7.26 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

195.43, 146.15, 143.89, 135.90, 134.59, 134.42, 134.21, 130.19, 129.45, 129.27, 128.54, 126.86, 126.43, 124.30, 123.84, 119.97, 118.11.

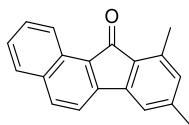
Melting point:

130°C

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{17}H_{11}O$ $[M+H]^+$: 231.0810; Found 231.0816.

8,10-DIMETHYL-11H-BENZO[A]FLUOREN-11-ONE (53)



53

$C_{19}H_{14}O$

$M = 258.32 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

8,10-dimethyl-11H-benzo[a]fluoren-11-one (**53**) was prepared from 2-(3,5-dimethylphenyl)-*N*-tosyl-1-naphthamide (**33**) (52.2 mg, 0.120 mmol) and trifluoro methane sulfonic acid (127 μL , 1.444 mmol) in acetic acid (1.2 mL) following the General procedure for the synthesis of benzofluorenones. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM/EP – 50/50) and the desired product was obtained as an orange powder (26.1 mg, 84% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

9.01 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 2H), 7.45 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

196.59, 145.25, 144.61, 144.34, 138.91, 135.16, 134.38, 132.57, 130.09, 129.12, 128.78, 128.47, 127.33, 126.12, 124.16, 118.87, 117.86, 21.89, 17.52.

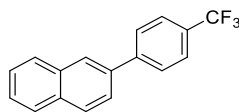
Melting point:

150°C

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{19}H_{15}O$ $[M+H]^+$: 259.1123; Found 259.1123.

2-(4-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)NAPHTHALENE (**54**)



54

$C_{17}H_{11}F_3$
 $M = 272.27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)naphthalene (**54**) was prepared from *N*-tosyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-naphthamide (**32**) (56.0 mg, 0.120 mmol) and trifluoro methane sulfonic acid (127 μL , 1.444 mmol) in acetic acid (1.2 mL) following the General procedure for the synthesis of benzofluorenones. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM/EP – 60/40) and the desired product was obtained as a white powder (3.0 mg, 11% yield)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8.07 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 8.00 – 7.84 (m, 2H), 7.83 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.74 (dd, $J = 8.5, 1.9 \text{ Hz}$, 3H), 7.60 – 7.47 (m, 3H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

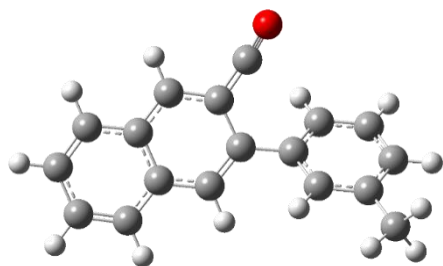
-62.31.

Data were in accordance with the literature³⁴¹.

³⁴¹ T. Zhang, D. Mo, L. Dai, X. Hou, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5337.



(18-40)_{ACY}

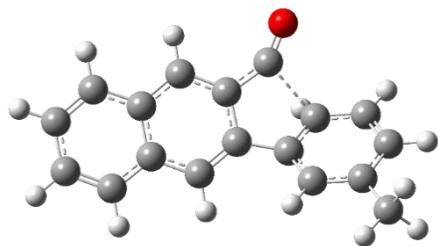


E(RB3LYP) = -768.768245
Zero-point correction= 0.253812 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.269135
Thermal correction to Enthalpy= 0.270079
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.210420
Sum of electronic and zero-point Energies= -768.514434
Sum of electronic and thermal Energies= -768.499110
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -768.498166
Sum of electronic and thermal Free Energies= -768.557825

C	4.98468200	-0.50878200	-0.01894400
C	4.41318900	-1.78801800	0.22067300
C	3.04495200	-1.95829200	0.30283500
C	2.17464000	-0.85300400	0.14693100
C	2.75500400	0.44928300	-0.09355900
C	4.17539100	0.58965500	-0.17351300
C	0.76160500	-0.99419600	0.24187800
C	-0.10326200	0.07025500	0.11426400
C	0.50520300	1.35625700	-0.16499200
C	1.90503700	1.54474200	-0.25502700
C	-0.28370400	2.45012300	-0.45453800
O	-0.84877700	3.39808700	-0.75131400
C	-1.57014600	-0.04003500	0.24986500
C	-2.27130600	-1.06573900	-0.41055600
C	-3.66117300	-1.17891400	-0.30679300
C	-4.34801100	-0.23952300	0.48435800
C	-3.66692200	0.77502900	1.15414500
C	-2.27837500	0.88024300	1.04365900
C	-4.41388600	-2.26926000	-1.02916300
H	6.06304900	-0.40649800	-0.07800800
H	5.06790100	-2.64561400	0.34098000
H	2.62479700	-2.94196100	0.48768500
H	4.60010100	1.57213700	-0.35640800
H	0.35244600	-1.97559400	0.46153400
H	2.31499400	2.52865600	-0.46286100
H	-1.72641400	-1.76398300	-1.04005800
H	-5.42786000	-0.31266900	0.58019600
H	-4.21249500	1.47355400	1.78067200
H	-1.75002900	1.62525900	1.63391300
H	-3.73940600	-2.92717700	-1.58267400
H	-4.98284700	-2.88408500	-0.32339700
H	-5.13154400	-1.84566800	-1.74019400



(18-40)_{TS2}

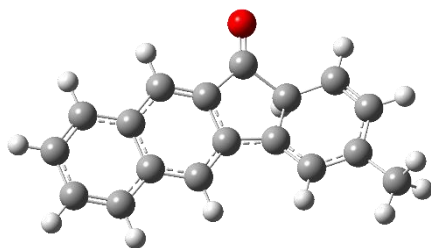


E(RB3LYP) = -843.972732
Zero-point correction= 0.258481 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.273757
Thermal correction to Enthalpy= 0.274701
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.215867
Sum of electronic and zero-point Energies= -843.714251
Sum of electronic and thermal Energies= -843.698975
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -843.698031
Sum of electronic and thermal Free Energies= -843.756865

C	2.09532700	1.47211300	-0.39712700
C	0.73112400	1.28559900	-0.16711900
C	0.18122400	0.04273300	0.28764900
C	1.03075700	-1.02216900	0.46932500
C	2.43228800	-0.87968700	0.25028400
C	3.32762100	-1.95895000	0.45294500
C	4.68119300	-1.79870900	0.23293100
C	5.20894300	-0.55459000	-0.19925400
C	4.37261600	0.51816400	-0.40489600
C	2.97040200	0.38949100	-0.18377600
C	-0.20723300	2.32816400	-0.39590300
C	-1.27954900	0.10222200	0.46108800
C	-2.14783400	-0.88396400	-0.00380500
C	-3.53234200	-0.62600700	-0.01912600
C	-4.03342300	0.63717900	0.39338500
C	-3.17230500	1.60056900	0.86941700
C	-1.77858600	1.34812300	0.93077200
C	-4.07884900	-2.81364900	-0.86141300
O	-0.49820300	3.35471600	-0.84474100
O	-4.45675500	-1.49030400	-0.44695200
H	2.47789900	2.42616600	-0.74686300
H	0.64740500	-1.97806600	0.81370400
H	2.93586900	-2.91614700	0.78336300
H	5.35450300	-2.63523200	0.39182400
H	6.27650600	-0.45328700	-0.36416400
H	4.76889900	1.47414500	-0.73390100
H	-1.74905400	-1.80204100	-0.41733200
H	-5.10459400	0.80099800	0.34884300
H	-3.56614200	2.53980900	1.24478700
H	-1.18243900	1.93947900	1.62323800
H	-5.01333300	-3.31454200	-1.10809700
H	-3.43748300	-2.77201200	-1.74755100
H	-3.57661400	-3.34436100	-0.04656000



(18-40)_{WHE}

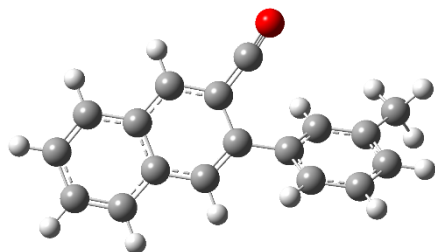


E(RB3LYP) = -768.769607
Zero-point correction= 0.254082 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.268546
Thermal correction to Enthalpy= 0.269491
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.212544
Sum of electronic and zero-point Energies= -768.515525
Sum of electronic and thermal Energies= -768.501060
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -768.500116
Sum of electronic and thermal Free Energies= -768.557063

C	-0.86271500	1.99217400	0.02464700
C	-2.02507200	1.03362600	0.51314100
C	-3.43152200	1.23214300	0.11904700
C	-4.21104800	0.15268000	-0.15884800
C	-3.67732900	-1.18569100	-0.13558500
C	-2.30900300	-1.40779600	0.08513400
C	-1.46425600	-0.32899700	0.31157300
C	-0.02810300	-0.23641300	0.22627300
C	0.94255900	-1.22780000	0.25542000
C	2.30564600	-0.87235700	0.10650700
C	2.67134900	0.51351400	-0.08977700
C	1.65563400	1.51209500	-0.12873500
C	0.34442200	1.13686600	0.02741800
O	-0.99194500	3.16264900	-0.22751800
C	4.03863000	0.84394400	-0.25297000
C	5.00867500	-0.13992100	-0.21624000
C	4.65373400	-1.49670200	-0.01831100
C	3.33205100	-1.85629500	0.14032800
C	-4.60001800	-2.32605400	-0.42195300
H	-1.99663200	1.23747000	1.60481200
H	-3.83589200	2.24032500	0.13344400
H	-5.26081500	0.28383900	-0.40324200
H	-1.91011800	-2.41122300	-0.02813000
H	0.68114700	-2.27012600	0.41554600
H	1.91864000	2.55298900	-0.29424200
H	4.31580300	1.88286700	-0.40382500
H	6.05371100	0.12702400	-0.33702700
H	5.42973000	-2.25480000	0.00850400
H	3.05986300	-2.89680400	0.29114700
H	-5.07541700	-2.19547100	-1.40224500
H	-4.09171200	-3.29100600	-0.40072900
H	-5.41455700	-2.34037200	0.31372700



(18-41)_{ACY}

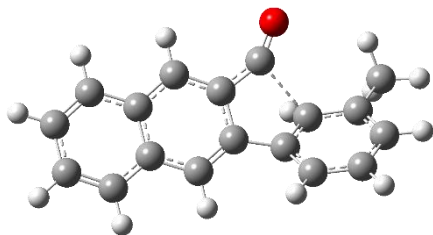


E(RB3LYP) = -768.767998
Zero-point correction= 0.253751 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.269107
Thermal correction to Enthalpy= 0.270051
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.210214
Sum of electronic and zero-point Energies= -768.514247
Sum of electronic and thermal Energies= -768.498891
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -768.497946
Sum of electronic and thermal Free Energies= -768.557784

C	5.04549900	0.01935900	0.26931000
C	4.66703300	-1.34654700	0.37760200
C	3.34234500	-1.73144600	0.30779300
C	2.32437400	-0.76565600	0.12255300
C	2.70795900	0.62425400	0.01482500
C	4.08846500	0.98774300	0.09155700
C	0.95003300	-1.12962000	0.06052700
C	-0.05959100	-0.20673600	-0.10371500
C	0.35827400	1.17491400	-0.24670600
C	1.71212100	1.58305600	-0.17679300
C	-0.56079300	2.15299700	-0.56216500
O	-1.23967800	3.02072000	-0.86599600
C	-1.49333300	-0.55923100	-0.14060700
C	-2.42703500	0.18913600	0.60500100
C	-3.79455200	-0.10992800	0.57699900
C	-4.21637600	-1.18659900	-0.21997100
C	-3.30161100	-1.94390700	-0.95374700
C	-1.94073600	-1.64000100	-0.91704800
C	-4.78708900	0.67836700	1.39678900
H	6.09414600	0.29085500	0.32806300
H	5.43683300	-2.09910400	0.51778800
H	3.07027700	-2.77877000	0.39359500
H	4.36519300	2.03438300	0.00744300
H	0.68522700	-2.17539300	0.18308100
H	1.97631900	2.63061800	-0.28706500
H	-2.08007500	0.97093300	1.27846400
H	-5.27252000	-1.43907000	-0.25818800
H	-3.65148200	-2.76968800	-1.56526000
H	-1.23703200	-2.21269200	-1.51308700
H	-4.30326700	1.48614900	1.95201500
H	-5.55853500	1.12186200	0.75805600
H	-5.29758500	0.03322700	2.11984300



(18-41)_{TS2}

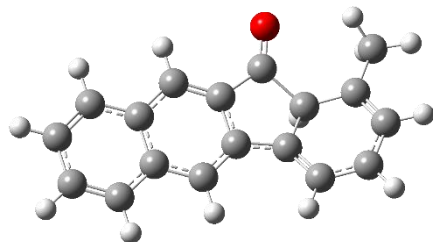


E(RB3LYP) = -768.759462
Zero-point correction= 0.253079 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.267536
Thermal correction to Enthalpy= 0.268480
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.211446
Sum of electronic and zero-point Energies= -768.506384
Sum of electronic and thermal Energies= -768.491927
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -768.490983
Sum of electronic and thermal Free Energies= -768.548016

C	1.44570900	1.48871500	-0.25541900
C	0.19271200	0.88748900	-0.16223800
C	0.01955300	-0.50994800	0.10431100
C	1.13540300	-1.30044000	0.24556200
C	2.43854000	-0.72830600	0.16626300
C	3.60413400	-1.51783800	0.32793800
C	4.85745000	-0.94548000	0.23977600
C	5.00950300	0.44195900	-0.01303200
C	3.90178500	1.24284800	-0.17328200
C	2.59319300	0.68710800	-0.08405900
C	-1.40092000	-0.88036100	0.12746500
C	-2.26329600	0.15929600	0.59885300
C	-3.66863100	0.11083200	0.36386700
C	-4.17321300	-1.00641900	-0.30116600
C	-3.32938300	-2.05754300	-0.69216700
C	-1.94457700	-1.99881100	-0.49830000
C	-4.55474200	1.21574700	0.86310000
C	-1.02235900	1.61887300	-0.33450600
O	-1.53928600	2.60286200	-0.67634700
H	1.54379700	2.54879900	-0.46871600
H	1.03775400	-2.36309100	0.44679800
H	3.49972700	-2.58130000	0.52028300
H	5.74109200	-1.56340700	0.36475000
H	6.00470000	0.86947600	-0.07650400
H	4.01113500	2.30600300	-0.36549000
H	-1.93573900	0.75229500	1.45501200
H	-5.23916600	-1.08006700	-0.49293900
H	-3.75721300	-2.91803400	-1.19809800
H	-1.30148800	-2.77550800	-0.89906700
H	-5.60504300	1.02173600	0.63789400
H	-4.45451300	1.34217700	1.94730200
H	-4.27593300	2.17169900	0.40176400



(18-41)_{WHE}

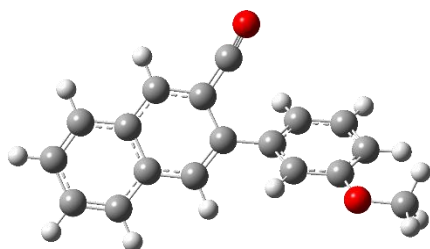


E(RB3LYP) = -768.770086
Zero-point correction= 0.254341 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.268644
Thermal correction to Enthalpy= 0.269588
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.213346
Sum of electronic and zero-point Energies= -768.515745
Sum of electronic and thermal Energies= -768.501442
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -768.500498
Sum of electronic and thermal Free Energies= -768.556740

C	1.21434700	-1.44003900	0.00549700
C	2.17877100	-0.25047200	0.44702300
C	3.61152700	-0.20716200	0.05558600
C	4.13144300	1.01548900	-0.31441800
C	3.32705700	2.18023000	-0.34952200
C	1.94841300	2.17263200	-0.10522100
C	1.34568000	0.96263800	0.20044700
C	-0.04415300	0.58011100	0.16026300
C	-1.19400300	1.35532100	0.18587500
C	-2.46018700	0.72666600	0.08704400
C	-2.54200900	-0.71064200	-0.05676200
C	-1.34705100	-1.48397500	-0.09330100
C	-0.13575800	-0.84492000	0.01569600
O	1.56529300	-2.56899300	-0.22780900
C	-3.81753800	-1.31601400	-0.17237200
C	-4.96547500	-0.54768700	-0.13881800
C	-4.88807100	0.85898500	0.00849600
C	-3.66358700	1.48337000	0.11977200
C	4.43654100	-1.44291000	0.16177600
H	2.18504000	-0.41316000	1.54421200
H	5.18295900	1.09717400	-0.57041500
H	3.79771500	3.11824800	-0.63250100
H	1.36434800	3.07388200	-0.25937000
H	-1.14523900	2.43399400	0.30576400
H	-1.39698000	-2.56171900	-0.21942400
H	-3.88152700	-2.39423600	-0.28360900
H	-5.93715900	-1.02381700	-0.22273200
H	-5.80068600	1.44560800	0.03390000
H	-3.60493600	2.56206000	0.23117700
H	4.42424300	-1.83686500	1.18602600
H	4.00261300	-2.23663300	-0.46049000
H	5.47158100	-1.26232400	-0.13243900



(16-38)_{ACY}

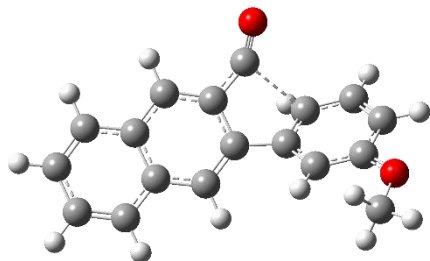


E(RB3LYP) = -843.977518
Zero-point correction= 0.258909 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.275033
Thermal correction to Enthalpy= 0.275978
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.214634
Sum of electronic and zero-point Energies= -843.718608
Sum of electronic and thermal Energies= -843.702484
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -843.701540
Sum of electronic and thermal Free Energies= -843.762884

C	5.26551400	-0.82614200	-0.08703900
C	4.60040100	-2.04531900	0.21478700
C	3.22585200	-2.10051400	0.33951400
C	2.44325100	-0.93403500	0.16616100
C	3.11893000	0.30717100	-0.13861800
C	4.54283200	0.32856000	-0.26094700
C	1.02640900	-0.95664400	0.30243500
C	0.24923000	0.17003600	0.15481700
C	0.94862400	1.39139400	-0.18753400
C	2.35521500	1.46223300	-0.32035600
C	0.24131300	2.53737100	-0.49344500
O	-0.23378800	3.52593500	-0.81588700
C	-1.21829400	0.19215500	0.32522900
C	-2.01142200	-0.79054700	-0.27312700
C	-3.40851500	-0.75660500	-0.13213600
C	-4.00964700	0.27272300	0.61385600
C	-3.20970300	1.24341800	1.21881400
C	-1.82128900	1.21628300	1.08692100
O	-4.07945700	-1.74671300	-0.75947500
C	-5.50994500	-1.78578900	-0.68265600
H	6.34640700	-0.81397200	-0.17838600
H	5.18715800	-2.94879600	0.34900800
H	2.73329400	-3.03967400	0.57118800
H	5.03949600	1.26624500	-0.49148400
H	0.54508100	-1.89330400	0.56645400
H	2.83702300	2.40123300	-0.57621600
H	-1.57513200	-1.57306600	-0.88502800
H	-5.08494400	0.31666200	0.73418000
H	-3.67773000	2.01740300	1.81889800
H	-1.21536400	1.92469800	1.64529200
H	-5.80734600	-2.65964100	-1.26074900
H	-5.84379700	-1.90043700	0.35420600
H	-5.95072400	-0.88562200	-1.12452800



(16-38)_{TS2}

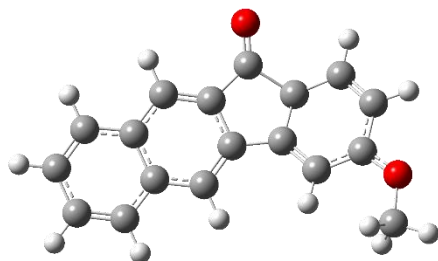


E(RB3LYP) = -843.972732
Zero-point correction= 0.258481 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.273757
Thermal correction to Enthalpy= 0.274701
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.215867
Sum of electronic and zero-point Energies= -843.714251
Sum of electronic and thermal Energies= -843.698975
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -843.698031
Sum of electronic and thermal Free Energies= -843.756865

C	2.09532700	1.47211300	-0.39712700
C	0.73112400	1.28559900	-0.16711900
C	0.18122400	0.04273300	0.28764900
C	1.03075700	-1.02216900	0.46932500
C	2.43228800	-0.87968700	0.25028400
C	3.32762100	-1.95895000	0.45294500
C	4.68119300	-1.79870900	0.23293100
C	5.20894300	-0.55459000	-0.19925400
C	4.37261600	0.51816400	-0.40489600
C	2.97040200	0.38949100	-0.18377600
C	-0.20723300	2.32816400	-0.39590300
C	-1.27954900	0.10222200	0.46108800
C	-2.14783400	-0.88396400	-0.00380500
C	-3.53234200	-0.62600700	-0.01912600
C	-4.03342300	0.63717900	0.39338500
C	-3.17230500	1.60056900	0.86941700
C	-1.77858600	1.34812300	0.93077200
C	-4.07884900	-2.81364900	-0.86141300
O	-0.49820300	3.35471600	-0.84474100
O	-4.45675500	-1.49030400	-0.44695200
H	2.47789900	2.42616600	-0.74686300
H	0.64740500	-1.97806600	0.81370400
H	2.93586900	-2.91614700	0.78336300
H	5.35450300	-2.63523200	0.39182400
H	6.27650600	-0.45328700	-0.36416400
H	4.76889900	1.47414500	-0.73390100
H	-1.74905400	-1.80204100	-0.41733200
H	-5.10459400	0.80099800	0.34884300
H	-3.56614200	2.53980900	1.24478700
H	-1.18243900	1.93947900	1.62323800
H	-5.01333300	-3.31454200	-1.10809700
H	-3.43748300	-2.77201200	-1.74755100
H	-3.57661400	-3.34436100	-0.04656000



(16-38)_{WHE}

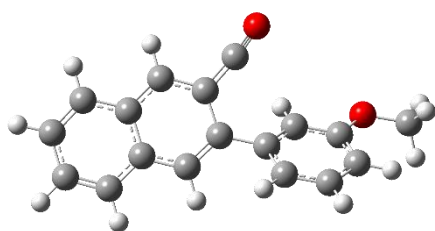


E(RB3LYP) = -843.990177
Zero-point correction= 0.259876 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.275139
Thermal correction to Enthalpy= 0.276083
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.217402
Sum of electronic and zero-point Energies= -843.730301
Sum of electronic and thermal Energies= -843.715038
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -843.714094
Sum of electronic and thermal Free Energies= -843.772776

C	-0.39212700	2.23932100	0.00681200
C	-1.64047800	1.42860300	0.52448100
C	-3.01863800	1.78233100	0.12174900
C	-3.92225400	0.80674900	-0.12776700
C	-3.53027100	-0.58395200	-0.07364800
C	-2.18352700	-0.97924500	0.12153200
C	-1.24036300	0.00380400	0.33132700
C	0.20357400	-0.06062400	0.24348000
C	1.06230100	-1.14643800	0.29255700
C	2.45557500	-0.94217200	0.12650400
C	2.96387100	0.39112200	-0.10809500
C	2.06008200	1.48945000	-0.16287800
C	0.71721100	1.26024700	0.01393900
O	-0.39442100	3.41344800	-0.26838400
C	4.35874900	0.57113900	-0.28571600
C	5.21935600	-0.50710100	-0.22780100
C	4.72370500	-1.81345400	0.00779500
C	3.37291200	-2.02720300	0.18156100
O	-4.51747700	-1.42319900	-0.29439300
C	-4.31858400	-2.85829600	-0.27341200
H	-1.58355700	1.63578100	1.61304500
H	-3.29867000	2.83164900	0.10444300
H	-4.95652000	1.02107500	-0.37392500
H	-1.89021800	-2.01333700	-0.01327200
H	0.69465500	-2.15170300	0.47986200
H	2.42988400	2.49333000	-0.35136200
H	4.74203800	1.57117000	-0.46483800
H	6.28583400	-0.35577000	-0.36062200
H	5.41546500	-2.64848900	0.05160600
H	2.99406500	-3.02902200	0.36169800
H	-5.31292700	-3.27944600	-0.40479900
H	-3.67146600	-3.15695100	-1.10185700
H	-3.89997000	-3.16597400	0.68773800



(16-38')_{ACY}

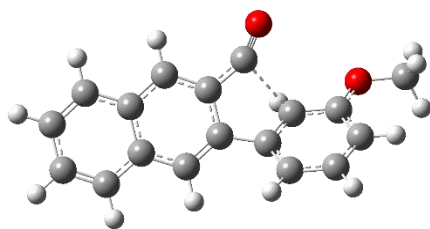


E(RB3LYP) = -843.977586
Zero-point correction= 0.258881 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.275025
Thermal correction to Enthalpy= 0.275969
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.214594
Sum of electronic and zero-point Energies= -843.718706
Sum of electronic and thermal Energies= -843.702562
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -843.701617
Sum of electronic and thermal Free Energies= -843.762992

C	-5.38258100	0.08830100	-0.38922000
C	-5.02593200	-1.28218300	-0.50894000
C	-3.71148300	-1.69291800	-0.40131100
C	-2.68302200	-0.74972400	-0.16525000
C	-3.04437500	0.64494200	-0.04633600
C	-4.41425700	1.03544900	-0.16264100
C	-1.31834800	-1.14091800	-0.06149900
C	-0.30077200	-0.23813800	0.15180600
C	-0.69563300	1.14813800	0.30134900
C	-2.03770700	1.58246300	0.19417200
C	0.23275400	2.10840900	0.65187700
O	0.89929100	2.97483800	0.98519400
C	1.12631000	-0.61026200	0.23602600
C	2.08209400	0.15718300	-0.44565400
C	3.44946600	-0.15670800	-0.35221100
C	3.85419100	-1.25212400	0.42505800
C	2.89215800	-2.01794300	1.09137100
C	1.53531600	-1.71395300	1.00636900
O	4.27817400	0.64439000	-1.05891800
C	5.68450900	0.36823100	-1.06010400
H	-6.42339300	0.38084200	-0.47833900
H	-5.80404100	-2.01767900	-0.68820300
H	-3.45570700	-2.74355700	-0.49618200
H	-4.67451300	2.08556200	-0.06981900
H	-1.06827600	-2.18958000	-0.18952400
H	-2.28669000	2.63288400	0.31222100
H	1.79657500	0.95009100	-1.13176800
H	4.90062700	-1.51724300	0.51143600
H	3.21527900	-2.85955400	1.69603000
H	0.80693300	-2.29728000	1.55944300
H	6.12840000	1.12494300	-1.70556300
H	6.10213400	0.45526900	-0.05125000
H	5.88683100	-0.62799400	-1.46786300



(16-38')_{TS2}

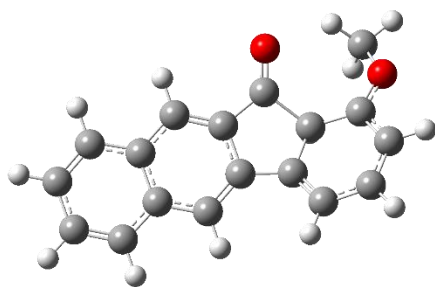


E(RB3LYP) = -843.973208
Zero-point correction= 0.258881 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.275025
Thermal correction to Enthalpy= 0.275969
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.214594
Sum of electronic and zero-point Energies= -843.718706
Sum of electronic and thermal Energies= -843.702562
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -843.701617
Sum of electronic and thermal Free Energies= -843.762992

C	1.78406000	1.50285900	-0.28478300
C	0.53251500	0.88593900	-0.22890000
C	0.36594800	-0.51131100	0.04887000
C	1.48900300	-1.28001600	0.23899500
C	2.78753100	-0.69326800	0.19786100
C	3.95630100	-1.46493900	0.41148800
C	5.20435200	-0.87630100	0.36352200
C	5.34860700	0.51060100	0.10114100
C	4.23782100	1.29444100	-0.10927900
C	2.93377600	0.72072200	-0.06345300
C	-0.65821800	1.62067100	-0.47373700
C	-1.04548500	-0.92488000	0.03546100
C	-1.95053500	0.06214700	0.51656100
C	-3.34610500	-0.07860600	0.28361700
C	-3.81761000	-1.21289300	-0.39508100
C	-2.90917900	-2.18987300	-0.80893300
C	-1.52618900	-2.05655100	-0.61575600
C	-5.54169100	0.82585500	0.66061800
O	-1.21800200	2.56307200	-0.84458400
O	-4.10932200	0.89609900	0.79122100
H	1.87551700	2.56198700	-0.50567200
H	1.39720800	-2.34115900	0.45033200
H	3.85891600	-2.52751000	0.61205700
H	6.09063400	-1.48110200	0.52806400
H	6.34007000	0.95009300	0.06968600
H	4.33983400	2.35689200	-0.30929500
H	-1.66804200	0.71665200	1.33921600
H	-4.87526500	-1.35324100	-0.57967300
H	-3.28711600	-3.06268000	-1.33293300
H	-0.84269700	-2.78661000	-1.03543200
H	-5.91846800	1.71837700	1.15693200
H	-5.83304500	0.83595700	-0.39389800
H	-5.92837400	-0.06860900	1.15824000



(16-38')_{WHE}

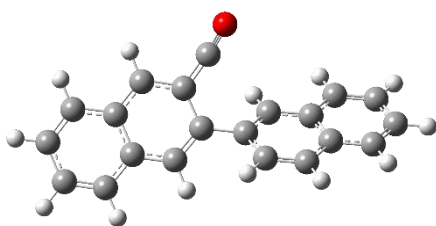


E(RB3LYP) = -843.982589
Zero-point correction= 0.259604 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.275045
Thermal correction to Enthalpy= 0.275989
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.216843
Sum of electronic and zero-point Energies= -843.722985
Sum of electronic and thermal Energies= -843.707545
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -843.706601
Sum of electronic and thermal Free Energies= -843.765747

C	1.04350300	-1.22134200	-0.25393500
C	1.95133900	-0.04053700	0.35495400
C	3.37916000	0.16175900	-0.02154600
C	3.80799900	1.42618300	-0.44454000
C	2.92257800	2.49808600	-0.46533700
C	1.54424400	2.38020800	-0.15745600
C	1.04633800	1.14767000	0.17709100
C	-0.32710800	0.67883700	0.16618200
C	-1.51836400	1.36589200	0.30680800
C	-2.74669800	0.66445600	0.18187700
C	-2.74279100	-0.75112100	-0.11444300
C	-1.50544100	-1.43057700	-0.27296600
C	-0.33315500	-0.72386700	-0.12303300
O	1.45429100	-2.27019800	-0.68294000
C	-3.98217100	-1.42867600	-0.25362600
C	-5.17361000	-0.75020200	-0.10073300
C	-5.17875200	0.63582200	0.19558200
C	-3.99406300	1.32775100	0.33444900
O	4.30921000	-0.74953200	0.12015000
C	4.11592300	-2.03005700	0.78818700
H	1.94810400	-0.30422900	1.42906100
H	4.85513800	1.55888100	-0.69192400
H	3.30322000	3.46970900	-0.76833000
H	0.88723100	3.23056400	-0.30411800
H	-1.53514100	2.42809000	0.53386200
H	-1.48881200	-2.48871800	-0.51758300
H	-3.97866800	-2.49061800	-0.48052000
H	-6.11579100	-1.27850400	-0.20540700
H	-6.12527400	1.15360000	0.31356200
H	-4.00179700	2.38994600	0.56056800
H	5.11899900	-2.44276600	0.87078600
H	3.70060200	-1.85965400	1.78600600
H	3.47060300	-2.67018600	0.19125900



(25-39)_{ACY}

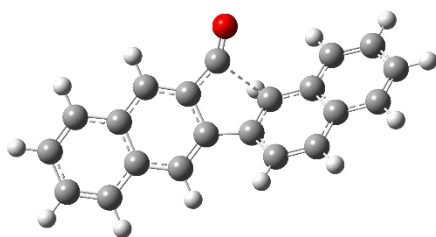


E(RB3LYP) = -883.099171
Zero-point correction= 0.273095 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.289230
Thermal correction to Enthalpy= 0.290174
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.228754
Sum of electronic and zero-point Energies= -882.826076
Sum of electronic and thermal Energies= -882.809941
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -882.808997
Sum of electronic and thermal Free Energies= -882.870417

C	5.80887900	-0.12096900	0.37931600
C	5.37550000	-1.46973200	0.50007500
C	4.04025900	-1.80526100	0.39665300
C	3.06489000	-0.80510900	0.16392600
C	3.50456800	0.56771400	0.04348800
C	4.89547600	0.87916600	0.15554900
C	1.68105300	-1.11880400	0.06800200
C	0.71463400	-0.15704100	-0.13539400
C	1.18927300	1.20093200	-0.30546000
C	2.55391500	1.56024100	-0.20106000
C	0.30906400	2.19354100	-0.68702300
O	-0.31137900	3.07954900	-1.05942500
C	-0.73211100	-0.43627200	-0.18783200
C	-1.22685200	-1.54628600	-0.93336100
C	-2.57874400	-1.78923400	-0.99874800
C	-3.51578000	-0.95751900	-0.32300700
C	-3.02629700	0.14919900	0.44764800
C	-1.62735200	0.38087400	0.49664400
C	-4.91389700	-1.19332500	-0.37653600
C	-5.78922000	-0.37327100	0.30534400
C	-5.30523400	0.71465900	1.07377400
C	-3.95255800	0.96977800	1.14725700
H	6.86489900	0.11194900	0.46533800
H	6.11144300	-2.24807100	0.67648300
H	3.72561900	-2.83976300	0.49223200
H	5.21471300	1.91276900	0.06134000
H	1.37305400	-2.15140400	0.20108200
H	2.86226500	2.59353000	-0.32924900
H	-0.53303700	-2.17621000	-1.48104900
H	-2.94897600	-2.62514300	-1.58550900
H	-1.26368600	1.16935300	1.15309500
H	-5.28572900	-2.03075100	-0.95983700
H	-6.85707500	-0.56202500	0.25873400
H	-6.00701100	1.34748400	1.60770600
H	-3.58225500	1.80220600	1.73949900



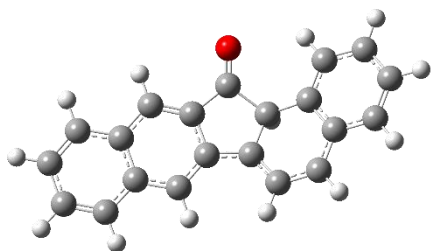
(25-39)_{TS2}



E(RB3LYP) = -883.094106
Zero-point correction= 0.272654 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.287950
Thermal correction to Enthalpy= 0.288894
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.230002
Sum of electronic and zero-point Energies= -882.821452
Sum of electronic and thermal Energies= -882.806156
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -882.805211
Sum of electronic and thermal Free Energies= -882.864104

C	5.79164900	0.37023100	0.02808400
C	5.60020300	-1.00478900	0.32080700
C	4.33184400	-1.54280200	0.40386300
C	3.18894400	-0.73006400	0.19745100
C	3.38377000	0.67297500	-0.09305100
C	4.70774900	1.19275400	-0.17644600
C	1.87113600	-1.26712800	0.27283200
C	0.77768900	-0.45283800	0.09218700
C	0.99193600	0.92762500	-0.22480500
C	2.26068100	1.49648600	-0.31271500
C	-0.65204700	-0.78815400	0.12614400
C	-1.49579000	0.23511700	0.61800500
C	-0.20504400	1.66470400	-0.46411800
C	-1.20651300	-1.92244700	-0.50035800
C	-2.57667900	-2.00505500	-0.67271500
C	-3.45871600	-0.97140400	-0.25019800
C	-2.91613900	0.16914100	0.42807000
O	-0.73484200	2.61064800	-0.87846500
C	-4.86043400	-1.05652200	-0.45064100
C	-5.69233200	-0.05398800	0.00765300
C	-5.15522800	1.06057800	0.69122500
C	-3.79178500	1.16756800	0.90751700
H	-1.13396300	0.87664600	1.42120000
H	6.79833800	0.77068100	-0.03064500
H	6.46570700	-1.64015200	0.48049400
H	4.19708200	-2.59680800	0.62693700
H	4.84718100	2.24630000	-0.39961900
H	1.74322800	-2.31977800	0.50696100
H	2.38918000	2.54525300	-0.56244200
H	-0.55582500	-2.69046600	-0.90537700
H	-2.99821900	-2.86947200	-1.17886100
H	-5.27012800	-1.92122100	-0.96441000
H	-6.76387600	-0.12204500	-0.14925000
H	-5.82063500	1.83881800	1.05138700
H	-3.38869700	2.02513600	1.43859600

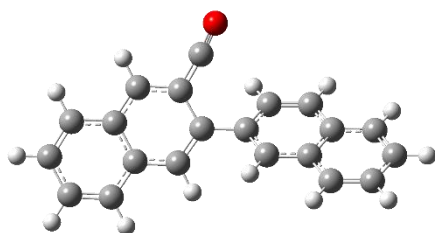




E(RB3LYP) = -883.111257
 Zero-point correction= 0.274331 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.289576
 Thermal correction to Enthalpy= 0.290520
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.231746
 Sum of electronic and zero-point Energies= -882.836926
 Sum of electronic and thermal Energies= -882.821681
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -882.820737
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -882.879511

C	-0.45427400	-1.47680700	0.15283500
C	-1.40523200	-0.30455300	0.58826500
C	-2.84818800	-0.25750600	0.18983400
C	-3.41427700	1.02463500	-0.08818900
C	-2.58451800	2.18296300	-0.08271300
C	-1.20258900	2.14793400	0.09387100
C	-0.58916100	0.91987000	0.31916700
C	0.79654600	0.55130500	0.22126600
C	1.93860300	1.34279800	0.18381000
C	3.20458300	0.72842200	0.03679300
C	3.29659300	-0.71053600	-0.08830200
C	2.10955400	-1.49931700	-0.05792800
C	0.89768500	-0.87515000	0.09568700
O	-0.78867900	-2.62244600	-0.03606000
C	4.57287200	-1.30149100	-0.24917100
C	5.71194100	-0.51880600	-0.27883000
C	5.62525900	0.88943200	-0.15172900
C	4.39957500	1.50057800	0.00325100
C	-4.79630900	1.13180000	-0.38587000
C	-5.59136600	-0.00171600	-0.41540700
C	-5.02154600	-1.25698000	-0.14474900
C	-3.66439600	-1.38629800	0.17138300
H	-1.39475900	-0.41787000	1.69175800
H	-3.05561900	3.14054900	-0.29274500
H	-0.61753200	3.05156100	-0.04225400
H	1.88144300	2.42282400	0.28707700
H	2.16770400	-2.57853200	-0.16749300
H	4.64609500	-2.38052400	-0.34560900
H	6.68454000	-0.98555800	-0.39817900
H	6.53111500	1.48637000	-0.17676300
H	4.33156300	2.58020300	0.09957900
H	-5.22019600	2.10952100	-0.59562300
H	-6.64775900	0.07652800	-0.64901900
H	-5.64328100	-2.14631000	-0.18147200
H	-3.24202300	-2.36265600	0.37957400

(25-39')_{ACY}

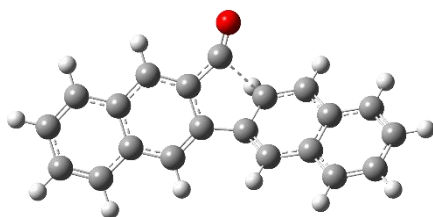


E(RB3LYP) = -883.098293
Zero-point correction= 0.273130 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.289264
Thermal correction to Enthalpy= 0.290208
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.228656
Sum of electronic and zero-point Energies= -882.825164
Sum of electronic and thermal Energies= -882.809029
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -882.808085
Sum of electronic and thermal Free Energies= -882.869637

C	-5.70010300	-0.84953200	-0.00253300
C	-5.01968200	-2.06664300	0.27605300
C	-3.64249900	-2.11488400	0.36321800
C	-2.87050300	-0.94307900	0.17299300
C	-3.56176900	0.29551400	-0.10786300
C	-4.98919000	0.30962400	-0.19066900
C	-1.45228800	-0.95731400	0.27490500
C	-0.67757400	0.17176000	0.11081700
C	-1.39722700	1.39284700	-0.20582300
C	-2.80930600	1.45414200	-0.30102700
C	-0.71746700	2.54487800	-0.53590600
O	-0.23900200	3.53031200	-0.86236200
C	0.79046300	0.18202400	0.24330500
C	1.43670400	1.22313100	0.97856700
C	2.80851900	1.25452900	1.08706700
C	3.61664600	0.25914800	0.47392500
C	2.97454100	-0.79855700	-0.25541500
C	1.56064400	-0.81011100	-0.34862100
C	5.03353700	0.26985600	0.56834900
C	5.78206400	-0.71738200	-0.03604700
C	5.14903800	-1.75950400	-0.76123200
C	3.77666100	-1.79961400	-0.87095600
H	-6.78312400	-0.84347600	-0.06428000
H	-5.59773000	-2.97382200	0.42260400
H	-3.13894000	-3.05211300	0.57853700
H	-5.49694800	1.24568400	-0.40296100
H	-0.96211800	-1.89133100	0.53159300
H	-3.30264500	2.39267300	-0.53598200
H	0.84412900	1.95259800	1.52570100
H	3.28810000	2.03599300	1.66952500
H	1.08369900	-1.59433100	-0.93048400
H	5.51938500	1.06729300	1.12319900
H	6.86470700	-0.70062500	0.04015800
H	5.75428900	-2.52833700	-1.23101200
H	3.29195500	-2.59768900	-1.42634300



(25-39')_{TS2}

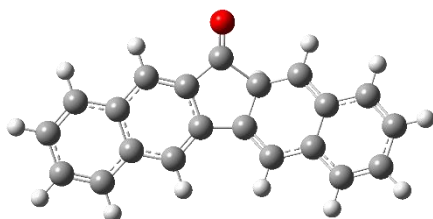


E(RB3LYP) = -883.089381
Zero-point correction= 0.272538 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.287765
Thermal correction to Enthalpy= 0.288709
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.229923
Sum of electronic and zero-point Energies= -882.816843
Sum of electronic and thermal Energies= -882.801616
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -882.800671
Sum of electronic and thermal Free Energies= -882.859458

C	-0.16045600	2.16048200	-0.20228200
C	-1.17950500	1.16339600	-0.07737100
C	-2.51750400	1.44536900	-0.34346600
C	-3.46826600	0.41338100	-0.20593600
C	-4.85063200	0.64221400	-0.46417100
C	-5.76171400	-0.38011100	-0.32906800
C	-5.33095900	-1.67200100	0.06832700
C	-3.99895800	-1.92892900	0.32384500
C	-3.02872800	-0.90387800	0.19293200
C	-1.64749700	-1.14824900	0.44558100
C	-0.72633600	-0.13447400	0.32744300
C	0.73180000	-0.16732000	0.49861800
C	1.56479000	-1.16210200	0.04537000
C	2.97030400	-0.94626400	-0.05982600
C	3.84662500	-1.95325100	-0.53052500
C	5.19863000	-1.70022900	-0.66226000
C	5.74111200	-0.42922100	-0.33905100
C	4.91985100	0.57604500	0.11543200
C	3.51863900	0.35160000	0.26311100
C	2.66097800	1.34642700	0.76200200
C	1.28438800	1.10748000	0.90551100
O	0.10507800	3.23059500	-0.57604400
H	-2.82671300	2.43737500	-0.65871200
H	-5.17293500	1.63436700	-0.76595800
H	-6.81417200	-0.20177400	-0.52335600
H	-6.06185300	-2.46787200	0.17207200
H	-3.68073200	-2.92186700	0.62681700
H	-1.33713300	-2.14162600	0.75575400
H	1.15286800	-2.09925500	-0.31830300
H	3.44549400	-2.93001900	-0.78357000
H	5.85970400	-2.48507500	-1.01666500
H	6.80628900	-0.25662800	-0.45180600
H	5.32519600	1.55163600	0.36716000
H	3.08094900	2.29086900	1.09836900
H	0.78303500	1.66292800	1.70123300



(25-39')_{WHE}

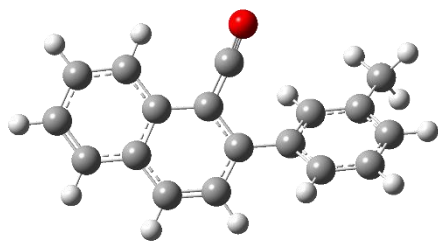


E(RB3LYP) = -883.097531
Zero-point correction= 0.273434 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.288790
Thermal correction to Enthalpy= 0.289734
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.230708
Sum of electronic and zero-point Energies= -882.824098
Sum of electronic and thermal Energies= -882.808741
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -882.807797
Sum of electronic and thermal Free Energies= -882.866824

C	-0.00466700	2.05760200	0.06022200
C	1.18855800	1.15792700	0.62394000
C	2.58368400	1.43659300	0.29512700
C	3.46868600	0.40667600	0.04999900
C	2.98717400	-0.97344200	0.05869200
C	1.59643600	-1.25512100	0.21466700
C	0.70453200	-0.23728300	0.42534900
C	-0.74345800	-0.20473000	0.29212600
C	-1.67569100	-1.22456200	0.32328700
C	-3.04810000	-0.92740600	0.10755600
C	-3.45807300	0.43310700	-0.15428400
C	-2.48084800	1.46454400	-0.18789700
C	-1.16078700	1.14365800	0.03440900
O	0.08786000	3.22870700	-0.20377000
C	-4.83170400	0.70672000	-0.38199700
C	-5.76520400	-0.30913100	-0.34732800
C	-5.36537500	-1.64269300	-0.08499700
C	-4.03831900	-1.94579400	0.13809200
C	3.92582500	-2.00259300	-0.17178800
C	5.25884800	-1.70516000	-0.39472300
C	5.73505800	-0.36375800	-0.41179800
C	4.86189300	0.66897300	-0.19571600
H	1.09801900	1.41170600	1.70202200
H	2.92576700	2.46899100	0.32304100
H	1.25609100	-2.27562300	0.06459500
H	-1.38383900	-2.25064800	0.52918100
H	-2.77371500	2.48987100	-0.39520700
H	-5.13835800	1.72922700	-0.58131500
H	-6.81380900	-0.08813700	-0.51868600
H	-6.11226600	-2.42976700	-0.05974100
H	-3.73544300	-2.96945800	0.33807000
H	3.59144400	-3.03525300	-0.17363500
H	5.96230500	-2.51515900	-0.56352100
H	6.78659600	-0.16988900	-0.59322800
H	5.20351000	1.69971500	-0.19904500



(29-50)_{ACY}

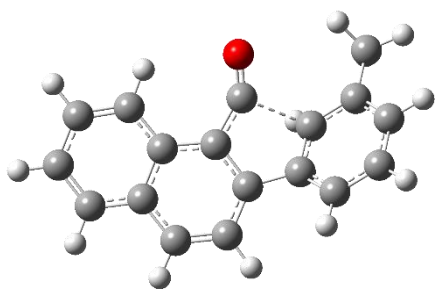


E(RB3LYP) = -768.772143
Zero-point correction= 0.253879 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.269234
Thermal correction to Enthalpy= 0.270178
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.210321
Sum of electronic and zero-point Energies= -768.518264
Sum of electronic and thermal Energies= -768.502909
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -768.501965
Sum of electronic and thermal Free Energies= -768.561822

C	-4.32973900	1.34834000	-0.02091500
C	-4.91473400	0.09183200	0.24275600
C	-4.11523100	-1.02641900	0.36723200
C	-2.70705900	-0.92306700	0.22824600
C	-2.12424300	0.35402600	-0.03637500
C	-2.95602600	1.48228400	-0.15825100
C	-1.86277000	-2.05994300	0.34424700
C	-0.48557600	-1.98714800	0.23635900
C	0.16462500	-0.76069100	0.00082700
C	-0.67133800	0.38677900	-0.17752000
C	-0.10202800	1.54387700	-0.64317600
O	0.27379700	2.52976600	-1.09062300
C	1.62761000	-0.65920400	-0.06115600
C	2.29846000	0.41925300	0.55710500
C	3.68993000	0.54465700	0.49749800
C	4.40905400	-0.43558200	-0.20733000
C	3.76206600	-1.51523800	-0.81370300
C	2.37744300	-1.64172800	-0.73559900
C	4.40713900	1.67414200	1.19580500
H	-4.96153600	2.22583700	-0.11392200
H	-5.99112600	0.00949700	0.34836800
H	-4.55185500	-1.99905600	0.57302600
H	-2.53566100	2.46567700	-0.34991600
H	-2.32470000	-3.02250100	0.54749000
H	0.11630100	-2.87709900	0.38086500
H	1.73782100	1.12793900	1.16259000
H	5.49103100	-0.35821700	-0.27021200
H	4.34055100	-2.25746500	-1.35433700
H	1.87802100	-2.46701800	-1.23270100
H	3.70813900	2.41857600	1.58518100
H	4.99897200	1.29797700	2.03774800
H	5.09818000	2.18069900	0.51451400



(29-50)_{TS2}

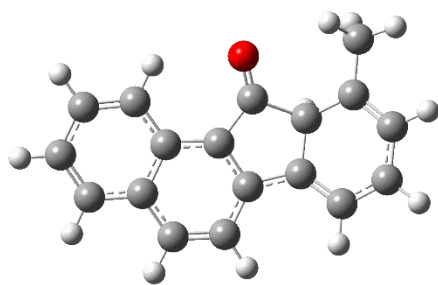


E(RB3LYP) = -768.761116
Zero-point correction= 0.253375 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.267735
Thermal correction to Enthalpy= 0.268679
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.212111
Sum of electronic and zero-point Energies= -768.507740
Sum of electronic and thermal Energies= -768.493381
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -768.492436
Sum of electronic and thermal Free Energies= -768.549004

C	0.51175700	0.15850800	-0.01267800
C	-0.09719300	-1.08974300	0.20920700
C	0.69984000	-2.23606700	0.36718200
C	2.07687700	-2.09685700	0.34801000
C	2.72203800	-0.84388500	0.15362100
C	4.13769600	-0.74114500	0.12454300
C	4.74744700	0.47803800	-0.08416700
C	3.96503100	1.64051000	-0.27447900
C	2.58325500	1.58082400	-0.25411500
C	1.93514600	0.34434100	-0.03889400
C	-0.42492500	1.21668400	-0.21641800
C	-1.55855000	-0.99654300	0.17503400
C	-2.39652900	-1.88131000	-0.49663400
C	-3.71033100	-1.48410600	-0.77274900
C	-4.18682800	-0.21288100	-0.41560700
C	-3.39037400	0.68013600	0.30079700
C	-2.06062100	0.27025700	0.62304700
C	-3.89696000	2.01362500	0.76576800
O	-0.57869900	2.31375600	-0.58651400
H	2.00138700	2.48428400	-0.40257700
H	4.45600600	2.59433100	-0.43921800
H	5.82983700	0.54993400	-0.10352400
H	4.73221700	-1.63811700	0.26987600
H	2.70049100	-2.97536000	0.48932200
H	0.24400400	-3.20595700	0.53325500
H	-2.01815100	-2.82501400	-0.87546100
H	-4.36408900	-2.15929900	-1.31693500
H	-5.20558500	0.06315500	-0.66938900
H	-1.63522800	0.69685800	1.53272000
H	-3.31197000	2.82286200	0.30934700
H	-3.79367800	2.11925100	1.85179700
H	-4.94630400	2.16070700	0.50408400



(29-50)_{WHE}

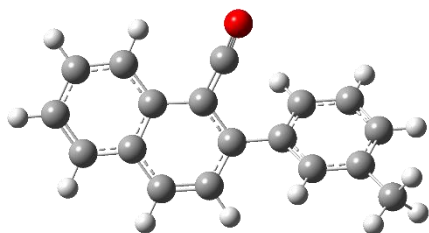


E(RB3LYP) = -768.769687
Zero-point correction= 0.254636 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.268911
Thermal correction to Enthalpy= 0.269856
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.213721
Sum of electronic and zero-point Energies= -768.515051
Sum of electronic and thermal Energies= -768.500775
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -768.499831
Sum of electronic and thermal Free Energies= -768.555966

C	-3.86067300	-1.69587500	-0.20882000
C	-4.67443400	-0.53670100	-0.17627400
C	-4.10730900	0.71681100	-0.05668600
C	-2.70188800	0.86248000	0.03665100
C	-1.87555400	-0.32143700	0.00170100
C	-2.48741900	-1.59806300	-0.12200600
C	-2.09873600	2.15154100	0.14701600
C	-0.73364200	2.32287600	0.21808700
C	0.08557300	1.16965100	0.19726700
C	-0.47543900	-0.11720200	0.07891700
C	0.59845500	-1.13149100	0.08080000
O	0.55477500	-2.31807700	-0.13388200
C	1.52528200	1.06771300	0.20631300
C	2.47658000	1.99825900	-0.17686100
C	3.76977400	1.53843500	-0.45977400
C	4.14303500	0.17516100	-0.38905500
C	3.26380200	-0.78907700	0.05953000
C	1.91690400	-0.33826600	0.49903600
C	3.63469800	-2.22352200	0.20140400
H	-4.32601400	-2.67192700	-0.30165000
H	-5.75286000	-0.63845000	-0.24435700
H	-4.73332200	1.60374200	-0.03377400
H	-1.86636800	-2.48558200	-0.14577300
H	-2.75035400	3.02024200	0.17355700
H	-0.30315800	3.31397600	0.31282100
H	2.21349700	3.03344000	-0.36669400
H	4.51066000	2.25489800	-0.80518700
H	5.15084200	-0.10776300	-0.67567700
H	1.90435600	-0.47166300	1.59792200
H	4.66396100	-2.40854100	-0.10946900
H	3.50878000	-2.56269500	1.23740600
H	2.94772100	-2.84283200	-0.39155600



(29-51)_{ACV}

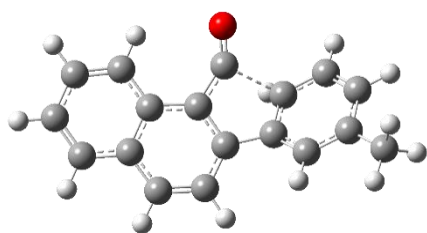


E(RB3LYP) = -768.772360
Zero-point correction= 0.253815 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.269222
Thermal correction to Enthalpy= 0.270166
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.209714
Sum of electronic and zero-point Energies= -768.518546
Sum of electronic and thermal Energies= -768.503138
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -768.502194
Sum of electronic and thermal Free Energies= -768.562646

C	4.55350400	0.87144300	0.20881000
C	4.93583100	-0.47501200	0.03078200
C	3.97103900	-1.44698600	-0.14110300
C	2.59457200	-1.10300200	-0.13651300
C	2.21786600	0.26344900	0.04253900
C	3.21633700	1.23971500	0.21473600
C	1.58186900	-2.08508500	-0.30587600
C	0.23337100	-1.77735500	-0.33073900
C	-0.21465800	-0.45055400	-0.18573200
C	0.78558400	0.54496300	0.04717600
C	0.38118200	1.79706800	0.43471900
O	0.14337500	2.84674900	0.82841000
C	-1.63647100	-0.09532100	-0.26906400
C	-2.60858700	-0.91022500	0.34832800
C	-3.96522000	-0.58274700	0.30275800
C	-4.34512400	0.57704200	-0.39999400
C	-3.40030100	1.38152500	-1.03612900
C	-2.04596200	1.05400100	-0.97514700
C	-5.00100700	-1.43369400	0.99505800
H	5.31551900	1.63316600	0.33883800
H	5.98736300	-0.74114000	0.02729000
H	4.25136100	-2.48635200	-0.28296700
H	2.95495700	2.28652200	0.34247200
H	1.88855900	-3.11864000	-0.44317900
H	-0.49642400	-2.55794500	-0.51265200
H	-2.29432000	-1.78756700	0.90646400
H	-5.39730900	0.84194000	-0.45775500
H	-3.71990400	2.25227700	-1.59949600
H	-1.32763500	1.63930800	-1.54268300
H	-4.57035200	-2.36166300	1.37884300
H	-5.44679400	-0.89548400	1.83912300
H	-5.81497400	-1.69375200	0.31076400



(29-51)_{TS2}

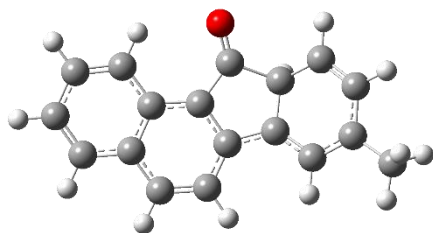


E(RB3LYP) = -768.760789
Zero-point correction= 0.253306 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.267684
Thermal correction to Enthalpy= 0.268628
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.211740
Sum of electronic and zero-point Energies= -768.507483
Sum of electronic and thermal Energies= -768.493105
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -768.492160
Sum of electronic and thermal Free Energies= -768.549048

C	-0.64672200	0.34164000	0.09041600
C	0.16236400	-0.77631300	0.35360200
C	-0.41669100	-2.05386900	0.44610400
C	-1.79036200	-2.16954600	0.32520700
C	-2.63903800	-1.05234400	0.08792200
C	-4.04355800	-1.20952400	-0.04599600
C	-4.84968200	-0.11876200	-0.29528900
C	-4.28264300	1.17076800	-0.42336200
C	-2.91907400	1.36463000	-0.30079400
C	-2.07186700	0.26344900	-0.04140700
C	0.10441400	1.55579800	-0.03675100
C	1.57690300	-0.40598400	0.43588200
C	1.78550900	0.92887100	0.91910500
C	3.05336900	1.54188800	0.70312600
C	4.06233700	0.83995900	0.07660500
C	3.87697500	-0.50741900	-0.33307500
C	2.62126400	-1.11147100	-0.15610900
C	5.00261600	-1.24668500	-0.99646900
O	0.06145300	2.66226200	-0.41189400
H	-2.50251400	2.36101300	-0.40233200
H	-4.92765400	2.02104000	-0.62074900
H	-5.92266100	-0.24564300	-0.39434800
H	-4.47253800	-2.20226500	0.05186300
H	-2.25039600	-3.14962300	0.41666600
H	0.19703300	-2.92603500	0.64303300
H	1.24159600	1.24935200	1.80877700
H	3.23646100	2.54176400	1.08476800
H	5.03135500	1.30627200	-0.07494700
H	2.44576400	-2.10576000	-0.55592900
H	4.75720800	-2.29575600	-1.17214900
H	5.24981900	-0.78495100	-1.96017000
H	5.90822100	-1.19803900	-0.38163000



(29-51)_{WHE}

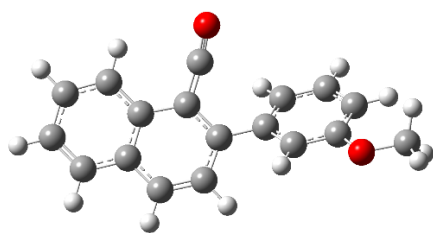


E(RB3LYP) = -768.769124
Zero-point correction= 0.254304 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.268780
Thermal correction to Enthalpy= 0.269724
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.212732
Sum of electronic and zero-point Energies= -768.514821
Sum of electronic and thermal Energies= -768.500344
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -768.499400
Sum of electronic and thermal Free Energies= -768.556393

C	-4.25633700	1.18305900	-0.30999200
C	-4.82189400	-0.11605100	-0.28791800
C	-4.02109500	-1.23012100	-0.12809400
C	-2.61990800	-1.09084000	0.01797800
C	-2.04650400	0.23512100	-0.00635900
C	-2.89602600	1.36313200	-0.17306600
C	-1.77501700	-2.23143100	0.17195800
C	-0.40778100	-2.12291000	0.29626600
C	0.16376200	-0.82765900	0.28593600
C	-0.64007000	0.31937900	0.12513800
C	0.21169800	1.53253800	0.14423900
O	-0.05860900	2.68462000	-0.08750400
C	1.55107800	-0.43624300	0.34662100
C	2.69113000	-1.16707400	0.04165000
C	3.89775900	-0.49494000	-0.21244700
C	3.95602200	0.94511000	-0.18640600
C	2.87788400	1.69183900	0.17364300
C	1.63660100	1.02258900	0.60817400
C	5.12970600	-1.25190200	-0.58800300
H	-4.90397300	2.04486400	-0.43499800
H	-5.89548600	-0.23324900	-0.39639500
H	-4.45834800	-2.22391600	-0.11330900
H	-2.46296100	2.35622200	-0.18945700
H	-2.23943000	-3.21319900	0.18904300
H	0.20874300	-3.00627600	0.42343900
H	2.63840400	-2.24029400	-0.11312800
H	4.89076800	1.42701100	-0.45645600
H	2.92839400	2.77570100	0.22769000
H	1.58060600	1.17982800	1.70435200
H	4.97171300	-2.33113100	-0.59697500
H	5.48586600	-0.93517000	-1.57647900
H	5.93852500	-1.01891700	0.11678700



(31-47)_{ACY}

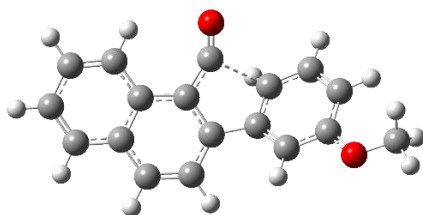


E(RB3LYP) = -843.981325
Zero-point correction= 0.258956 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.275100
Thermal correction to Enthalpy= 0.276044
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.214682
Sum of electronic and zero-point Energies= -843.722369
Sum of electronic and thermal Energies= -843.706225
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -843.705281
Sum of electronic and thermal Free Energies= -843.766643

C	-4.92816300	0.75758300	-0.32300300
C	-5.27517400	-0.59534400	-0.12162100
C	-4.28753400	-1.53256200	0.10369100
C	-2.92225600	-1.14674900	0.13159600
C	-2.58149000	0.22634100	-0.07103600
C	-3.60338200	1.16672800	-0.29841900
C	-1.88684300	-2.09342100	0.35482900
C	-0.54893000	-1.74441500	0.41061700
C	-0.13987100	-0.40849500	0.24552300
C	-1.15946200	0.55094600	-0.03806600
C	-0.77949200	1.81006800	-0.43319800
O	-0.57793900	2.86198400	-0.84107400
C	1.26753200	-0.00062100	0.35687900
C	2.27201300	-0.78457500	-0.22554400
C	3.61530400	-0.38763200	-0.14659200
C	3.95179100	0.79607200	0.53631300
C	2.94843400	1.56038600	1.13531600
C	1.61054900	1.18030700	1.05460900
O	4.49962800	-1.20073700	-0.76024000
C	5.89495800	-0.87077900	-0.73780100
H	-5.70846600	1.49180900	-0.49580800
H	-6.31786700	-0.89354100	-0.14288100
H	-4.54062300	-2.57631900	0.26337400
H	-3.36981300	2.21740000	-0.44618500
H	-2.16684600	-3.13236600	0.50759700
H	0.20002300	-2.49715300	0.62869500
H	2.03580200	-1.68302800	-0.78559300
H	4.98346100	1.11590800	0.61581000
H	3.22151200	2.45252700	1.68973500
H	0.85931700	1.73702700	1.60655800
H	6.38891100	-1.66668000	-1.29318900
H	6.07769700	0.08989100	-1.23106200
H	6.27547900	-0.84847600	0.28890200



(31-47)_{TS2}

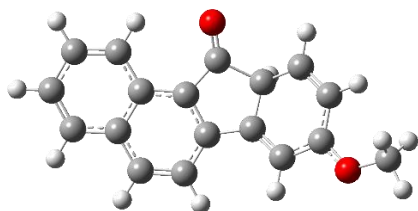


E(RB3LYP) = -843.975134
Zero-point correction= 0.258678 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.273915
Thermal correction to Enthalpy= 0.274859
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.216178
Sum of electronic and zero-point Energies= -843.716456
Sum of electronic and thermal Energies= -843.701220
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -843.700275
Sum of electronic and thermal Free Energies= -843.758957

C	-4.68876100	1.04583100	-0.52956800
C	-5.20717200	-0.26110300	-0.38154900
C	-4.36297800	-1.31046000	-0.08591900
C	-2.96912700	-1.09193000	0.07488300
C	-2.45253400	0.24056700	-0.07421800
C	-3.33655500	1.29804100	-0.38047000
C	-2.08221300	-2.16563300	0.36256500
C	-0.71792400	-1.98915400	0.51780600
C	-0.18214400	-0.69578300	0.40681500
C	-1.03005000	0.38164100	0.09387500
C	-0.36175000	1.62464400	-0.07468300
O	-0.38498100	2.71851700	-0.46917400
C	1.22557100	-0.29678600	0.52749300
C	2.27557900	-1.00011700	-0.03705000
C	3.54845400	-0.39496300	-0.13384000
C	3.74231900	0.94017500	0.30543300
C	2.69618500	1.62535900	0.89595600
C	1.42207400	1.02519600	1.03921100
O	4.49656100	-1.14636400	-0.69413800
C	5.82483100	-0.62377000	-0.89388300
H	-5.36151500	1.86475500	-0.76357800
H	-6.27138800	-0.43419500	-0.50207600
H	-4.75240000	-2.31766200	0.02843500
H	-2.96127200	2.30918300	-0.49808000
H	-2.50344200	-3.16177800	0.46757300
H	-0.07468200	-2.83011000	0.75257400
H	2.13487900	-1.97805200	-0.48462400
H	4.71262600	1.41245700	0.21642900
H	2.86974900	2.61669400	1.30344100
H	0.78741300	1.38523700	1.84672700
H	6.37884100	-1.43182300	-1.36794600
H	5.79986400	0.24776200	-1.55457700
H	6.28585100	-0.37020500	0.06505500



(31-47)_{WHE}

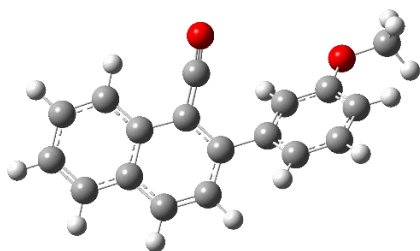


E(RB3LYP) = -843.989556
Zero-point correction= 0.260116 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.275402
Thermal correction to Enthalpy= 0.276346
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.217629
Sum of electronic and zero-point Energies= -843.729440
Sum of electronic and thermal Energies= -843.714154
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -843.713210
Sum of electronic and thermal Free Energies= -843.771927

C	-4.62650700	1.12220500	-0.39863300
C	-5.17245500	-0.18481800	-0.37828100
C	-4.35768300	-1.28241800	-0.18614500
C	-2.96183400	-1.11765900	-0.00593700
C	-2.40986500	0.21539200	-0.02750800
C	-3.27269500	1.32612100	-0.22779200
C	-2.10342500	-2.24137600	0.18394700
C	-0.74115800	-2.10821200	0.34565500
C	-0.19156800	-0.80580900	0.33576100
C	-1.00662300	0.32565500	0.14709400
C	-0.17824800	1.55242700	0.17823000
O	-0.46384800	2.70106700	-0.06334200
C	1.19610300	-0.39249700	0.42000300
C	2.34074700	-1.09723800	0.14420200
C	3.54964400	-0.38096000	-0.05947900
C	3.58937900	1.06398500	-0.05316200
C	2.47360900	1.76912400	0.26254800
C	1.23905400	1.07383800	0.67751000
O	4.59958600	-1.12313700	-0.32853100
C	5.89876200	-0.55200100	-0.63556400
H	-5.28366400	1.97260500	-0.55008100
H	-6.24072000	-0.32065600	-0.51398300
H	-4.77762600	-2.28374800	-0.17136000
H	-2.85591100	2.32612600	-0.24455700
H	-2.55122100	-3.23096300	0.19856800
H	-0.11342700	-2.98004400	0.49654200
H	2.34463800	-2.16591100	-0.04131700
H	4.50944500	1.57738600	-0.30255500
H	2.48813700	2.85536100	0.28987400
H	1.16007200	1.23541500	1.77094900
H	6.54540100	-1.41166500	-0.79693600
H	5.83824800	0.05025700	-1.54481000
H	6.25930500	0.03784200	0.20996400



(31-48)_{ACY}

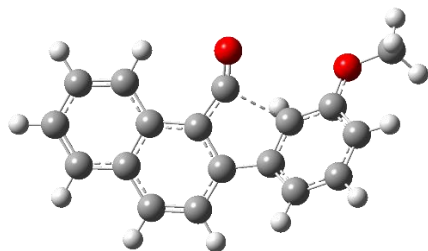


E(RB3LYP) = -843.981376
Zero-point correction= 0.259037 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.275155
Thermal correction to Enthalpy= 0.276099
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.214853
Sum of electronic and zero-point Energies= -843.722339
Sum of electronic and thermal Energies= -843.706221
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -843.705277
Sum of electronic and thermal Free Energies= -843.766523

C	-4.56328500	-1.54669800	0.00955600
C	-5.22189300	-0.34497200	-0.32726000
C	-4.49456200	0.81758800	-0.48193000
C	-3.08702400	0.81515000	-0.30189000
C	-2.42916700	-0.40728200	0.03746900
C	-3.18873000	-1.58226300	0.18943700
C	-2.31699500	1.99978800	-0.44837500
C	-0.94149600	2.02469800	-0.30041200
C	-0.22184000	0.85555600	0.00813600
C	-0.98263000	-0.33619700	0.21590900
C	-0.34952400	-1.43719100	0.73768300
O	0.06150000	-2.38634600	1.23055200
C	1.24320400	0.85011200	0.11688700
C	1.98133000	-0.21555800	-0.42439000
C	3.38037400	-0.24798400	-0.30404600
C	4.03901200	0.79636600	0.36405800
C	3.29731000	1.85939000	0.89124100
C	1.91237100	1.90695100	0.76844900
O	3.98792500	-1.30921700	-0.87739900
C	5.41851300	-1.40313800	-0.84013900
H	-5.13855000	-2.45958300	0.12591000
H	-6.29780700	-0.33984200	-0.46491100
H	-4.98783200	1.74889500	-0.74337200
H	-2.71069000	-2.52589900	0.43710400
H	-2.83550500	2.91916800	-0.70734000
H	-0.39465500	2.94563700	-0.46731700
H	1.51215400	-0.98767300	-1.02686600
H	5.11716300	0.79684800	0.46666200
H	3.81688900	2.65826300	1.41065500
H	1.35258400	2.72334200	1.21147400
H	5.66233500	-2.32100000	-1.37313800
H	5.87908700	-0.54910300	-1.34805200
H	5.77962000	-1.47044200	0.19165900



(31-48)_{TS2}

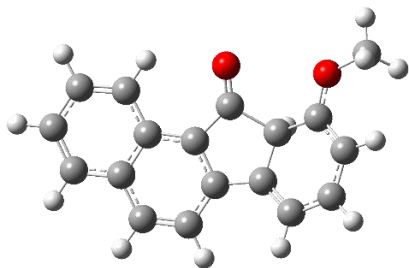


E(RB3LYP) = -843.975190
Zero-point correction= 0.258715 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.273959
Thermal correction to Enthalpy= 0.274903
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.216401
Sum of electronic and zero-point Energies= -843.716475
Sum of electronic and thermal Energies= -843.701231
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -843.700287
Sum of electronic and thermal Free Energies= -843.758789

C	0.82988900	-0.13519000	0.04965200
C	0.29676300	1.14483300	-0.19410800
C	1.16738500	2.22571900	-0.40932700
C	2.53245800	1.99612800	-0.42328900
C	3.09950900	0.70972100	-0.20858500
C	4.50554900	0.51271600	-0.22025000
C	5.03980000	-0.73808900	0.00707000
C	4.18776700	-1.83837000	0.25566300
C	2.81264300	-1.68560500	0.27452900
C	2.24212700	-0.41541600	0.04250500
C	-0.13835500	-1.13046600	0.34241100
C	-1.16815300	1.17856600	-0.12480200
C	-1.89615700	2.14910100	0.55516600
C	-3.24852200	1.90263000	0.83715600
C	-3.87958300	0.70918600	0.47959100
C	-3.16298700	-0.26401800	-0.23523100
C	-1.79735600	-0.02530600	-0.55972100
C	-5.05225700	-1.73212900	-0.47740000
O	-0.40209700	-2.18287000	0.75773100
O	-3.66532400	-1.41009000	-0.70142800
H	2.17827600	-2.54478300	0.46597500
H	4.61808600	-2.81870900	0.43382100
H	6.11501000	-0.88238500	-0.00382100
H	5.15282600	1.36336800	-0.41157600
H	3.20762600	2.82680700	-0.61004100
H	0.77187500	3.21851200	-0.59335400
H	-1.41257200	3.04161600	0.93674200
H	-3.81695800	2.64711700	1.38648900
H	-4.92309800	0.56182200	0.72826600
H	-1.41488600	-0.56274200	-1.42499600
H	-5.20102400	-2.69932200	-0.95388200
H	-5.69856200	-0.98279200	-0.94395900
H	-5.26033900	-1.80889700	0.59374300



(31-48)_{WHE}

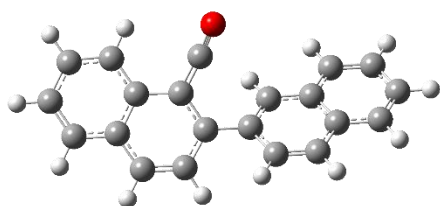


E(RB3LYP) = -843.987370
Zero-point correction= 0.260224 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.275502
Thermal correction to Enthalpy= 0.276446
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.217805
Sum of electronic and zero-point Energies= -843.727146
Sum of electronic and thermal Energies= -843.711868
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -843.710924
Sum of electronic and thermal Free Energies= -843.769565

C	-3.96039400	-1.97817000	-0.20597500
C	-4.89207700	-0.91205200	-0.17841600
C	-4.45972600	0.39422600	-0.06317900
C	-3.07697800	0.68747200	0.03047800
C	-2.13123200	-0.40158200	0.00141700
C	-2.60477600	-1.73527700	-0.11859400
C	-2.61201000	2.03261300	0.13852600
C	-1.27235700	2.34567400	0.21491300
C	-0.33673500	1.28533700	0.20201000
C	-0.75886500	-0.05187000	0.08702500
C	0.41287500	-0.95190400	0.08357400
O	0.49980600	-2.12965500	-0.15291100
C	1.11003300	1.33808600	0.20997000
C	1.95823900	2.34029600	-0.20152100
C	3.30474900	2.01013800	-0.47344900
C	3.82891700	0.71586600	-0.37712600
C	3.01974900	-0.31968800	0.09597200
C	1.63136600	-0.02271100	0.53206400
O	3.38744400	-1.56065100	0.29060200
C	4.73391100	-2.00177900	-0.02432600
H	-4.31917800	-2.99854700	-0.29567200
H	-5.95369800	-1.12691200	-0.24744900
H	-5.17544300	1.21067200	-0.04367600
H	-1.89334400	-2.55225100	-0.13937600
H	-3.35071400	2.82882400	0.15961400
H	-0.94789900	3.37666200	0.30693200
H	1.59274200	3.33540100	-0.43023300
H	3.96299200	2.79591300	-0.83470300
H	4.86139000	0.53768700	-0.64959300
H	1.62463600	-0.15525300	1.62816200
H	4.74117400	-3.06289900	0.21409700
H	4.93613200	-1.84964700	-1.08691600
H	5.45506800	-1.46524800	0.59710400



(34-49)_{ACY}

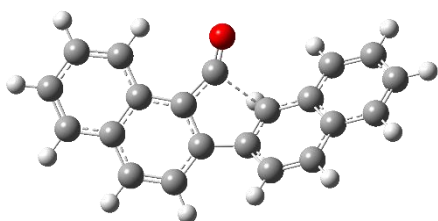


E(RB3LYP) = -883.104118
Zero-point correction= 0.254304 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.268780
Thermal correction to Enthalpy= 0.269724
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.212732
Sum of electronic and zero-point Energies= -768.514821
Sum of electronic and thermal Energies= -768.500344
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -768.499400
Sum of electronic and thermal Free Energies= -768.556393

C	5.03413600	1.49348200	0.00538900
C	5.66652100	0.27814500	-0.33014300
C	4.91455800	-0.87000500	-0.48114600
C	3.50843000	-0.83844000	-0.29887400
C	2.87742800	0.39766000	0.03818600
C	3.66035700	1.55701400	0.18706600
C	2.71303400	-2.00939600	-0.43881000
C	1.33882700	-2.00572900	-0.29153000
C	0.64113200	-0.81708600	0.00393100
C	1.43012900	0.35603900	0.22389200
C	0.81888400	1.44836700	0.78323700
O	0.42004200	2.38045500	1.32057500
C	-0.81931800	-0.77149600	0.08661800
C	-1.52336000	0.30270200	-0.46143200
C	-2.93532900	0.37061300	-0.39452700
C	-3.64913800	-0.69105200	0.25733000
C	-2.91108100	-1.78546800	0.79421900
C	-1.54231000	-1.83917200	0.70349300
C	-3.66438900	1.45219800	-0.96285700
C	-5.03893300	1.48875300	-0.87347100
C	-5.74164800	0.44470000	-0.22185800
C	-5.06257000	-0.62383100	0.32964800
H	5.62822800	2.39456400	0.11921600
H	6.74184200	0.25006200	-0.46986900
H	5.38847800	-1.81155800	-0.74184700
H	3.20062900	2.51024900	0.43304800
H	3.21292600	-2.93995900	-0.69435000
H	0.77419400	-2.91628800	-0.45656100
H	-1.00117800	1.06895000	-1.02979000
H	-3.45106700	-2.58666000	1.29047500
H	-1.00180900	-2.67050900	1.14400000
H	-3.12407900	2.25031600	-1.46436600
H	-5.59033300	2.31803800	-1.30475700
H	-6.82462300	0.48650300	-0.16163400
H	-5.60571400	-1.42534000	0.82166200



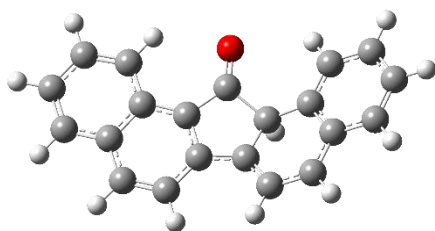
(34-49)_{TS2}



E(RB3LYP) = -883.096265
Zero-point correction= 0.272957 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.288188
Thermal correction to Enthalpy= 0.289133
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.230481
Sum of electronic and zero-point Energies= -882.823309
Sum of electronic and thermal Energies= -882.808077
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -882.807133
Sum of electronic and thermal Free Energies= -882.865785

C	-1.25035400	-0.13472500	-0.03187100
C	-0.73269700	1.14496100	0.23398400
C	-1.61169600	2.22655400	0.41997500
C	-2.97423100	1.98648800	0.39887300
C	-3.52643600	0.69418200	0.17191800
C	-4.93025700	0.48642600	0.14301500
C	-5.44789600	-0.76873500	-0.10028000
C	-4.58228000	-1.86368500	-0.32740300
C	-3.20894600	-1.70087100	-0.30887700
C	-2.65510600	-0.42593100	-0.05751600
C	-0.22976000	-1.09564000	-0.29339100
C	0.73174100	1.15775500	0.21699600
C	1.50085800	2.13057500	-0.44972900
C	2.84099300	1.88569300	-0.69407200
C	3.47693500	0.67396000	-0.30375300
C	4.84717600	0.43043400	-0.57677900
C	5.44672900	-0.73620600	-0.14415100
C	4.70300600	-1.69124500	0.58524500
C	3.36541700	-1.47627400	0.87446600
C	2.72169000	-0.30546000	0.42188200
C	1.33512500	-0.03801800	0.68896900
O	0.04809300	-2.13523800	-0.74262000
H	-2.56030000	-2.55262100	-0.48525500
H	-5.00168900	-2.84615000	-0.51925900
H	-6.52201200	-0.92067000	-0.11898000
H	-5.59008300	1.33130100	0.31619700
H	-3.66071000	2.81208800	0.56555700
H	-1.22777500	3.22228700	0.61274500
H	1.02852600	3.02773700	-0.83572500
H	3.42600600	2.62497300	-1.23477300
H	5.41811000	1.17331600	-1.12592900
H	6.49466300	-0.92048500	-0.35693400
H	5.18764000	-2.60154400	0.92374300
H	2.80358400	-2.21342200	1.44070000
H	0.89924600	-0.53633100	1.55386100

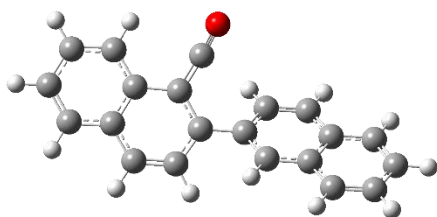




E(RB3LYP) = -883.110985
 Zero-point correction= 0.274665 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.289888
 Thermal correction to Enthalpy= 0.290832
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.232115
 Sum of electronic and zero-point Energies= -882.836320
 Sum of electronic and thermal Energies= -882.821098
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -882.820153
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -882.878871

C	-4.39618600	-1.96872800	-0.22425300
C	-5.30939800	-0.88806000	-0.29771900
C	-4.86380300	0.41799500	-0.22398200
C	-3.48516900	0.69740100	-0.07244300
C	-2.55570800	-0.40654800	0.00081600
C	-3.04419500	-1.74038500	-0.07821100
C	-3.00546900	2.04184400	-0.00451500
C	-1.66858400	2.33836300	0.12663400
C	-0.74948300	1.26208400	0.21102000
C	-1.18775600	-0.07592800	0.13857600
C	-0.01719300	-0.98379500	0.24265700
O	0.03596500	-2.18387800	0.09716600
C	0.68514400	1.29194300	0.30093800
C	1.56434000	2.32686300	0.00229800
C	2.91210300	2.02272200	-0.18614400
C	3.44130000	0.70128300	-0.13349800
C	2.59377400	-0.39156800	0.22640000
C	1.19085500	-0.06997100	0.64744200
C	4.80150200	0.45994100	-0.45331800
C	5.30420900	-0.83028800	-0.42668900
C	4.45991400	-1.89620600	-0.07510000
C	3.11895500	-1.68045400	0.26541300
H	-4.76794600	-2.98666900	-0.28227900
H	-6.36955200	-1.09116400	-0.41185800
H	-5.56796600	1.24252200	-0.28233300
H	-2.34359900	-2.56478300	-0.02089700
H	-3.73221800	2.84717300	-0.06071800
H	-1.33235500	3.36799000	0.18499900
H	1.20492200	3.33287000	-0.18703000
H	3.59197000	2.82761400	-0.45635800
H	1.17666700	-0.12785100	1.75321700
H	5.43912100	1.29576000	-0.72626100
H	6.34242800	-1.01895200	-0.67793300
H	4.85166400	-2.90878200	-0.06586900
H	2.48422200	-2.51574500	0.53805500

(34-49')_{ACY}

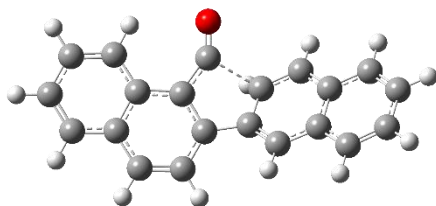


E(RB3LYP) = -883.103325
Zero-point correction= 0.273331 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.289433
Thermal correction to Enthalpy= 0.290377
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.229053
Sum of electronic and zero-point Energies= -882.829994
Sum of electronic and thermal Energies= -882.813892
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -882.812948
Sum of electronic and thermal Free Energies= -882.874272

C	-5.34750900	0.85897600	-0.24817500
C	-5.73075800	-0.48248900	-0.04257300
C	-4.76590000	-1.45000400	0.15664300
C	-3.39035500	-1.10583900	0.15137300
C	-3.01202300	0.25449100	-0.05677600
C	-4.00970000	1.22647900	-0.25461400
C	-2.37689900	-2.08307400	0.35226300
C	-1.03120700	-1.77334100	0.38161200
C	-0.57475900	-0.45014900	0.20437700
C	-1.57792500	0.54035700	-0.06012200
C	-1.18900400	1.78081100	-0.48816100
O	-0.95459900	2.82144800	-0.90942500
C	0.84437200	-0.10698100	0.29098500
C	1.80658200	-0.97007000	-0.23368300
C	3.18093500	-0.64341800	-0.20859200
C	3.59347500	0.59434100	0.39446700
C	2.60053400	1.44721200	0.95259200
C	1.26799100	1.11630800	0.90209900
C	4.16700300	-1.50673300	-0.76597100
C	5.49961100	-1.16378800	-0.71864600
C	5.90505700	0.05543900	-0.11756200
C	4.97383100	0.91569600	0.42787900
H	-6.10833400	1.61814500	-0.39867800
H	-6.78218200	-0.74914500	-0.03888400
H	-5.04656700	-2.48604300	0.32080500
H	-3.74794900	2.27049700	-0.40302000
H	-2.68351700	-3.11302700	0.51447700
H	-0.30600100	-2.54926500	0.59769000
H	1.50351900	-1.89250600	-0.72082600
H	2.91273900	2.36185300	1.44815000
H	0.54506800	1.74938100	1.40891400
H	3.85362300	-2.43988000	-1.22541300
H	6.24757200	-1.82633500	-1.14215300
H	6.95953900	0.31145800	-0.08937200
H	5.28917200	1.84793400	0.88722300



(34-49')_{TS2}

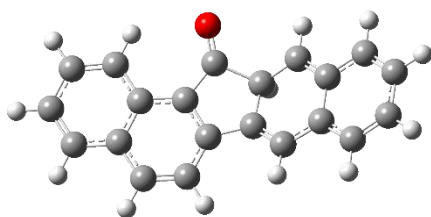


E(RB3LYP) = -883.091290
Zero-point correction= 0.272723 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.287914
Thermal correction to Enthalpy= 0.288858
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.230174
Sum of electronic and zero-point Energies= -882.818567
Sum of electronic and thermal Energies= -882.803376
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -882.802432
Sum of electronic and thermal Free Energies= -882.861116

C	-1.38953100	0.31560200	0.14366100
C	-0.63843700	-0.83441600	0.44436400
C	-1.27715400	-2.08520400	0.51316700
C	-2.64412700	-2.15001100	0.31334300
C	-3.43446600	-1.00294100	0.02361300
C	-4.83446900	-1.10802000	-0.18701900
C	-5.58510200	0.01077600	-0.48123900
C	-4.96273900	1.27652800	-0.57683000
C	-3.60108700	1.41872800	-0.37777500
C	-2.81058200	0.28821000	-0.07324200
C	-0.61327800	1.51335300	0.05518900
C	0.78931900	-0.54127700	0.58481000
C	1.80876200	-1.30086200	0.06290300
C	3.11430000	-0.75116100	-0.10104500
C	4.17791700	-1.50754300	-0.64710100
C	5.42122500	-0.93344000	-0.83520900
C	5.66142100	0.42315400	-0.49537300
C	4.65033700	1.19172000	0.03314400
C	3.35327200	0.63418100	0.23933200
C	2.31527700	1.38118200	0.81920200
C	1.04081600	0.81864100	1.02151300
O	-0.63349800	2.63450900	-0.27766500
H	-3.14391200	2.39905400	-0.45674400
H	-5.56206000	2.15093500	-0.80985900
H	-6.65481500	-0.07618500	-0.64030300
H	-5.30436200	-2.08419400	-0.11205700
H	-3.14574200	-3.11146500	0.38186200
H	-0.71010900	-2.97944900	0.74754000
H	1.61244700	-2.29929400	-0.31748100
H	4.00884100	-2.54634900	-0.91394300
H	6.23011500	-1.52851100	-1.24772700
H	6.64654300	0.84902400	-0.65421400
H	4.82439900	2.23010400	0.29920700
H	2.51987600	2.38753700	1.17576300
H	0.49671600	1.18952400	1.89282700



(34-49')_{WHE}

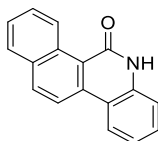


E(RB3LYP) = -883.097584
Zero-point correction= 0.273701 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.289040
Thermal correction to Enthalpy= 0.289984
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.231071
Sum of electronic and zero-point Energies= -882.823883
Sum of electronic and thermal Energies= -882.808544
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -882.807600
Sum of electronic and thermal Free Energies= -882.866513

C	4.92535600	-1.34426100	-0.42996700
C	5.56706300	-0.08195800	-0.44293600
C	4.83736900	1.07446100	-0.25740100
C	3.43593700	1.01528400	-0.05038800
C	2.78724500	-0.27199400	-0.03922700
C	3.56276100	-1.44474800	-0.23272300
C	2.66561900	2.20098800	0.13379800
C	1.29959800	2.17225200	0.32222300
C	0.65239100	0.91729800	0.34308900
C	1.37901000	-0.27221300	0.15850600
C	0.47907100	-1.43669300	0.23470000
O	0.66940400	-2.60972200	0.03031900
C	-0.76499900	0.61403400	0.46947900
C	-1.85975300	1.37941500	0.17145900
C	-3.13938900	0.76600600	0.00315200
C	-3.27760300	-0.68707500	0.07209800
C	-2.18418300	-1.45865000	0.41049700
C	-0.90926600	-0.83690100	0.75753100
C	-4.28514200	1.52494800	-0.31505200
C	-5.50059400	0.90366900	-0.54865300
C	-5.64323000	-0.51072200	-0.48948800
C	-4.55760500	-1.28993100	-0.18728800
H	5.51450100	-2.24405300	-0.57622700
H	6.63975100	-0.02749000	-0.59878200
H	5.32858900	2.04298200	-0.26820600
H	3.07532800	-2.41244100	-0.22398000
H	3.18493300	3.15520000	0.12360800
H	0.74253400	3.09118900	0.47109200
H	-1.76155200	2.43918700	-0.04484000
H	-2.27598600	-2.53887200	0.50313200
H	-0.79051400	-1.01116400	1.84679100
H	-4.20651400	2.60580200	-0.37593900
H	-6.36968600	1.51047200	-0.78520000
H	-6.61075900	-0.96127900	-0.68213000
H	-4.64378000	-2.37099200	-0.13231300



BENZO[*j*]PHENANTHRIDIN-5(6*H*)-ONE (55)



55

$C_{17}H_{11}NO$
 $M = 245.28 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Benzo[*j*]phenanthridin-5(6*H*)-one (55) was prepared from 2-phenyl-*N*-tosyl-1-naphthamide (27) (40.1 mg, 0.1 mmol), PdCl₂ (1.8 mg, 0.01 mmol) and Cu(OAc)₂ (36.3 mg, 0.2 mmol) in DMSO (0.5 mL) following the General procedure for the synthesis of phenanthridinones at 140 °C for the cyclisation. The crude mixture was purified using column chromatography (cyclohexane/AcOEt – gradient from 70/30 to 50/50) and the desired product was obtained as a yellow powder (16.7 mg, 65% yield).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):

11.97 (s, 1H), 10.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.78 – 7.66 (m, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):

162.0, 136.9, 135.6, 134.0, 132.5, 131.6, 130.0, 128.4, 128.2, 127.2, 126.6, 124.0, 122.1, 120.4, 119.0, 117.4, 115.4.

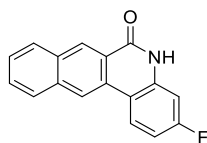
Melting point:

316°C

HRMS (ESI):

m/z: calcd for C₁₇H₁₂NO [M+H]⁺: 246.0913; Found 246.0919.

3-FLUOROBENZO[*j*]PHENANTHRIDIN-6(5*H*)-ONE (**56**)



56

$C_{17}H_{10}FNO$

$M = 263.27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

3-fluorobenzo[*j*]phenanthridin-6(5*H*)-one (**56**) was prepared from 3-(4-fluorophenyl)-*N*-tosyl-2-naphthamide (**21**) (41.2 mg, 0.1 mmol), PdCl₂ (1.8 mg, 0.01 mmol) and Cu(OAc)₂ (36.3 mg, 0.2 mmol) in DMSO (0.5 mL) following the General procedure for the synthesis of phenanthridinones at 140 °C for the cyclisation. The crude mixture was purified using column chromatography (cyclohexane/AcOEt – gradient from 70/30 to 50/50) and the desired product was obtained as a yellow powder (15.3 mg, 58% yield).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):

11.63 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 8.58 (dd, *J* = 8.4, 5.9 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.74 – 7.60 (m, 3H), 7.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):

165.5 (d, *J* = 216.7 Hz), 161.2, 138.0 (d, *J* = 11.7 Hz), 134.9, 131.5, 129.8, 129.1, 128.6 (d, *J* = 9.7 Hz), 128.6, 128.0, 126.7, 126.0, 125.9, 121.5, 114.8 (d, *J* = 2.4 Hz), 109.8 (d, *J* = 22.2 Hz), 102.3 (d, *J* = 25.3 Hz).

¹⁹F NMR (188 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):

-111.53.

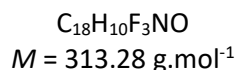
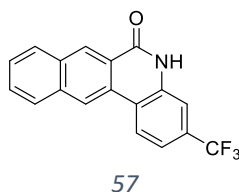
Melting point:

320°C

HRMS (ESI):

m/z: calcd for C₁₇H₁₁FNO [M+H]⁺: 264.0819; Found 264.0840.

3-(TRIFLUOROMETHYL)BENZO[*j*]PHENANTHRIDIN-6(5*H*)-ONE (**57**)



3-(trifluoromethyl)benzo[*j*]phenanthridin-6(5*H*)-one (**57**) was prepared from *N*-tosyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-naphthamide (**22**) (46.9 mg, 0.1 mmol), PdCl₂ (1.8 mg, 0.01 mmol) and Cu(OAc)₂ (36.3 mg, 0.2 mmol) in DMSO (0.5 mL) following the General procedure for the synthesis of phenanthridinones at 140 °C for the cyclisation. The crude mixture was purified using column chromatography (cyclohexane/AcOEt – gradient from 70/30 to 50/50) and the desired product was obtained as a yellow powder (22.8 mg, 73% yield).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):

11.74 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.78 – 7.65 (m, 3H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):

161.0, 136.6, 134.8, 132.1, 129.4, 129.2, 129.0 (q, *J* = 4.1 Hz), 129.0 (q, *J* = 31.7 Hz), 128.8, 128.7, 128.3, 127.4, 124.8, 124.1 (q, *J* = 216.0 Hz), 122.8, 121.4, 118.3 (q, *J* = 2.9 Hz), 112.8 (q, *J* = 4.1 Hz).

¹⁹F NMR (188 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):

-61.21.

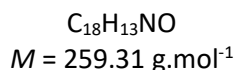
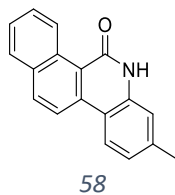
Melting point:

315°C

HRMS (ESI):

m/z: calcd for C₁₈H₁₁F₃NO [M+H]⁺: 314.0787; Found 314.0790.

8-METHYLBENZO[*l*]PHENANTHRIDIN-5(6*H*)-ONE (58)



8-methylbenzo[*l*]phenanthridin-5(6*H*)-one (**58**) was prepared from 2-(*p*-tolyl)-*N*-tosyl-1-naphthamide (**28**) (41.6 mg, 0.1 mmol), PdCl₂ (1.8 mg, 0.01 mmol) and Cu(OAc)₂ (36.3 mg, 0.2 mmol) in DMSO (0.5 mL) following the General procedure for the synthesis of phenanthridinones at 140 °C for the cyclisation. The crude mixture was purified using column chromatography (cyclohexane/AcOEt – gradient from 70/30 to 50/50) and the desired product was obtained as a white powder (17.1 mg, 66% yield).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):

11.89 (s, 1H), 10.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.72 (td, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):

162.2, 140.0, 137.0, 135.7, 133.9, 132.3, 131.6, 128.4, 128.1, 127.1, 126.4, 123.9, 123.5, 120.3, 118.4, 115.2, 115.2, 21.2.

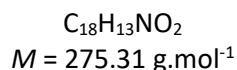
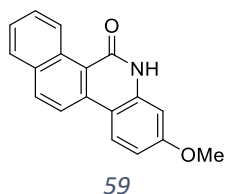
Melting point:

284°C

HRMS (ESI):

m/z: calcd for C₁₈H₁₄NO [M+H]⁺: 260.1070; Found 260.1078.

8-METHOXYBENZO[*l*]PHENANTHRIDIN-5(6*H*)-ONE (**59**)



8-methoxybenzo[*l*]phenanthridin-5(6*H*)-one (**59**) was prepared from 2-(4-methoxyphenyl)-*N*-tosyl-1-naphthamide (**30**) (43.2 mg, 0.1 mmol), PdCl₂ (1.8 mg, 0.01 mmol) and Cu(OAc)₂ (36.3 mg, 0.2 mmol) in DMSO (0.5 mL) following the General procedure for the synthesis of phenanthridinones at 140 °C for the cyclisation. The crude mixture was purified using column chromatography (cyclohexane/AcOEt – gradient from 70/30 to 50/50) and the desired product was obtained as a yellow powder (16.2 mg, 59% yield).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):

11.84 (s, 1H), 10.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.73 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):

162.4, 160.7, 138.6, 138.5, 136.0, 133.9, 132.0, 131.7, 128.4, 128.1, 126.9, 126.2, 125.6, 120.3, 111.2, 110.7, 98.3, 55.4.

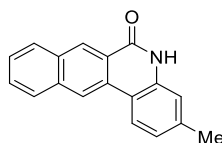
Melting point:

322°C

HRMS (ESI):

m/z: calcd for C₁₈H₁₃NO₂Na [M+Na]⁺: 298.0838; Found 298.0850.

3-METHYLBENZO[*j*]PHENANTHRIDIN-6(5*H*)-ONE (**60**)



60

$C_{18}H_{13}NO$
 $M = 259.31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

3-methylbenzo[*j*]phenanthridin-6(5*H*)-one (**60**) was prepared from 3-(*p*-tolyl)-*N*-tosyl-2-naphthamide (**17**) (41.5 mg, 0.1 mmol), PdCl₂ (1.8 mg, 0.01 mmol) and Cu(OAc)₂ (36.3 mg, 0.2 mmol) in DMSO (0.5 mL) following the General procedure for the synthesis of phenanthridinones at 160 °C for the cyclisation. The crude mixture was purified using column chromatography (cyclohexane/AcOEt – gradient from 70/30 to 50/50) and the desired product was obtained as a yellow powder (13.4 mg, 52% yield).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):

11.48 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):

161.3, 139.3, 136.4, 134.9, 131.4, 130.6, 129.3, 129.1, 128.5, 128.4, 126.5, 123.9, 123.6, 123.4, 121.0, 116.2, 115.5, 21.1.

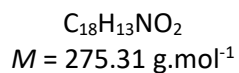
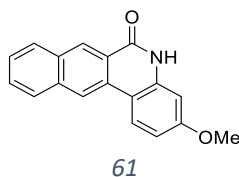
Melting point:

291 °C

HRMS (ESI):

m/z: calcd for C₁₈H₁₄NO [M+H]⁺: 260.1070; 260.1080.

3-METHOXYBENZO[*j*]PHENANTHRIDIN-6(5*H*)-ONE (**61**)



3-methoxybenzo[*j*]phenanthridin-6(5*H*)-one (**61**) was prepared from 3-(4-methoxyphenyl)-*N*-tosyl-2-naphthamide (**15**) (43.0 mg, 0.1 mmol), PdCl₂ (1.8 mg, 0.01 mmol) and Cu(OAc)₂ (36.3 mg, 0.2 mmol) in DMSO (0.5 mL) following the General procedure for the synthesis of phenanthridinones at 160 °C for the cyclisation. The crude mixture was purified using column chromatography (cyclohexane/AcOEt – gradient from 70/30 to 50/50) and the desired product was obtained as a yellow powder (14.4 mg, 52% yield).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):

11.44 (s, 1H), 8.93 (s, 2H), 8.42 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.90 (m, 2H), 3.84 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):

161.4, 160.3, 137.8, 135.0, 131.0, 130.7, 129.1, 128.6, 128.4, 127.8, 126.2, 125.0, 123.3, 120.4, 111.3, 109.9, 100.1, 55.3.

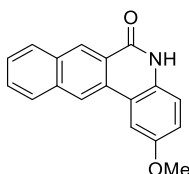
Melting point:

304 °C

HRMS (ESI):

m/z: calcd for C₁₈H₁₄NO₂ [M+H]⁺: 276.1019; Found 276.1021.

2-METHOXYBENZO[*j*]PHENANTHRIDIN-6(5*H*)-ONE (**62**)



62

$C_{18}H_{13}NO_2$
 $M = 275.31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

2-methoxybenzo[*j*]phenanthridin-6(5*H*)-one (**62**) was prepared from 3-(3-methoxyphenyl)-*N*-tosyl-2-naphthamide (**16**) (43.2 mg, 0.1 mmol), PdCl₂ (1.8 mg, 0.01 mmol) and Cu(OAc)₂ (36.3 mg, 0.2 mmol) in DMSO (0.5 mL) following the General procedure for the synthesis of phenanthridinones at 160 °C for the cyclisation. The crude mixture was purified using column chromatography (cyclohexane/AcOEt – gradient from 70/30 to 50/50) and the desired product was obtained as a yellow powder (12.1 mg, 44% yield).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):

11.41 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.20 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.72 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):

156.0, 150.3, 130.1, 127.0, 125.8, 125.7, 124.5, 123.9, 123.7, 123.4, 122.1, 119.5, 117.2, 114.1, 112.8, 112.7, 102.1, 51.1.

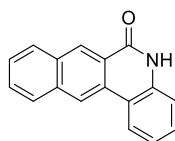
Melting point:

244 °C

HRMS (ESI):

m/z: calcd for C₁₈H₁₄NO₂ [M+H]⁺: 276.1019; Found 276.1028.

BENZO[*j*]PHENANTHRIDIN-6(5*H*)-ONE (**63**)



63

$C_{17}H_{11}NO$
 $M = 245.28 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Benzo[*j*]phenanthridin-6(5*H*)-one (**63**) was prepared from 3-phenyl-*N*-tosyl-2-naphthamide (**20**) (40.2 mg, 0.1 mmol), PdCl₂ (1.8 mg, 0.01 mmol) and Cu(OAc)₂ (36.3 mg, 0.2 mmol) in DMSO (0.5 mL) following the General procedure for the synthesis of phenanthridinones at 160 °C for the cyclisation. The crude mixture was purified using column chromatography (cyclohexane/AcOEt – gradient from 70/30 to 50/50) and the desired product was obtained as a yellow powder (13.8 mg, 56% yield).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):

11.54 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.53 (td, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.72 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (ddd, *J* = 8.2, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 7.48 (ddd, *J* = 8.3, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 8.2, 7.1, 1.4 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):

161.1, 136.4, 134.9, 131.6, 130.4, 129.5, 129.1, 128.6, 128.4, 128.1, 126.7, 124.0, 123.5, 122.4, 121.5, 118.0, 116.3.

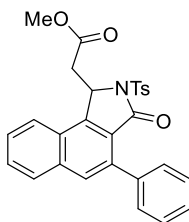
Melting point:

325°C

HRMS (ESI):

m/z: calcd for C₁₇H₁₂NO [M+H]⁺: 246.0913; 246.0920.

METHYL 2-(3-OXO-4-PHENYL-2-TOSYL-2,3-DIHYDRO-1H-BENZO[E]ISOINDOL-1-
YL)ACETATE (**64**)



64

$C_{28}H_{23}NO_5S$
 $M = 485.55 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Methyl 2-(3-oxo-4-phenyl-2-tosyl-2,3-dihydro-1H-benzo[e]isoindol-1-yl)acetate (**64**) was prepared from 3-phenyl-*N*-tosyl-2-naphthamide (**20**) (40.2 mg, 0.1 mmol), methyl acrylate (27.2 μL , 0.3 mmol) and $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ (30.9 mg, 0.005 mmol) in a mixture of AcOH and MeOH (1/1 – 1 mL) following the General procedure for the synthesis of isoindolinones. The crude mixture was purified using column chromatography (cyclohexane/AcOEt – gradient from 80/20 to 50/50) to afford the desired product (34.0 mg, 70% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7.95 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.89 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 5.95 (t, $J = 3.9 \text{ Hz}$, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.39 (dd, $J = 17.0, 3.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.16 (dd, $J = 17.0, 4.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.30 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm)

170.60, 165.76, 145.95, 145.06, 137.32, 136.98, 136.07, 134.55, 131.63, 129.86, 129.77, 129.63, 129.49, 128.53, 128.14, 128.01, 125.99, 124.35, 123.34, 56.84, 52.26, 10.49, 21.76.

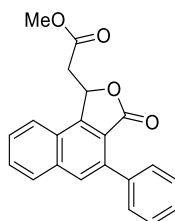
Melting point:

217-218°C

HRMS (ESI):

m/z : calcd for $C_{28}H_{24}NO_5S$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 486.1370; Found 486.1375.

METHYL 2-(3-OXO-4-PHENYL-1,3-DIHYDRONAPHTHO[1,2-C]FURAN-1-YL)ACETATE
(65)



65

$C_{21}H_{16}O_4$
 $M = 332.36 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

A 10 mL screw glass tube was charged with 3-phenyl-*N*-tosyl-2-naphthamide (**20**) (0.1 mmol), AgOAc (33.4 mg, 0.2 mmol), methyl acrylate (0.3 mmol) and [Cp**Rh*Cl₂]₂ (3.1 mg, 0.005 mmol) in 1 mL of HFIP. The resulting mixture was then sonicated at a frequency of 35 KHz and a power of 320 W until disappearance of the starting material (16h). The residue was then evaporated and the product was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/AcOEt, gradient from 8/2 to 5/5) to give Methyl 2-(3-oxo-4-phenyl-1,3-dihydronaphtho[1,2-*c*]furan-1-yl)acetate (**65**) with a yield of 45%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.73 (td, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (td, *J* = 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 4H), 6.30 (dd, *J* = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.41 (dd, *J* = 16.6, 2.7 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J* = 16.6, 9.3 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

170.00, 169.00, 149.64, 137.67, 136.68, 136.30, 131.67, 129.89, 129.87, 129.70, 128.36, 128.16, 127.99, 125.81, 123.34, 121.03, 75.61, 40.53, 29.85.

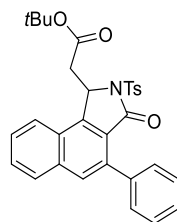
Melting point:

154-155°C

HRMS (ESI):

m/z: calcd for C₂₁H₁₇O₄ [M+H]⁺: 333.1116; Found 333.1116.

tert-BUTYL 2-(3-OXO-4-PHENYL-2-TOSYL-2,3-DIHYDRO-1*H*-BENZO[*E*]ISOINDOL-1-*YL*)ACETATE (**66**)



66

$C_{31}H_{29}NO_5S$
 $M = 527.64 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

tert-butyl 2-(3-oxo-4-phenyl-2-tosyl-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*e*]isoindol-1-yl)acetate (**66**) was prepared from 3-phenyl-*N*-tosyl-2-naphthamide (**20**) (40.3 mg, 0.1 mmol), *tert*-butyl acrylate (43.5 μL , 0.3 mmol) and $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ (30.8 mg, 0.005 mmol) in a mixture of AcOH and MeOH (1/1 – 1 mL) following the General procedure for the synthesis of isoindolinones. The crude mixture was purified using column chromatography (cyclohexane/AcOEt – gradient from 80/20 to 50/50) to afford the desired product (38.8 mg, 68% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8.06 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.95 (d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.28 (m, 3H), 6.01 (t, $J = 3.9 \text{ Hz}$, 1H), 3.46 (dd, $J = 17.0, 4.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.21 (dd, $J = 17.0, 4.3 \text{ Hz}$, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.19 (s, 9H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

168.82, 165.90, 146.11, 144.95, 137.29, 137.09, 136.26, 135.99, 131.57, 129.87, 129.73, 129.51, 129.44, 128.65, 128.12, 128.01, 127.92, 126.26, 125.45, 123.65, 81.68, 57.05, 41.09, 27.85, 21.76.

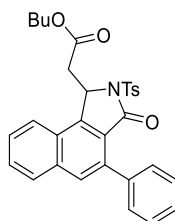
Melting point:

104-105°C

HRMS (ESI):

m/z : calcd for $C_{31}H_{30}NO_5S$ $[M+H]^+$: 528.1839; Found 528.1847.

BUTYL 2-(3-OXO-4-PHENYL-2-TOSYL-2,3-DIHYDRO-1*H*-BENZO[*E*]ISOINDOL-1-
YL)ACETATE (**67**)



67

$C_{31}H_{29}NO_5S$
 $M = 527.64 \text{ g.mol}^{-1}$

Butyl 2-(3-oxo-4-phenyl-2-tosyl-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*e*]isoindol-1-yl)acetate (**67**) was prepared from 3-phenyl-*N*-tosyl-2-naphthamide (**20**) (40.1 mg, 0.1 mmol), butyl acrylate (43.2 μ L, 0.3 mmol) and $[Cp^*RhCl_2]_2$ (31.0 mg, 0.005 mmol) in a mixture of AcOH and MeOH (1/1 – 1 mL) following the General procedure for the synthesis of isoindolinones. The crude mixture was purified using column chromatography (cyclohexane/AcOEt – gradient from 80/20 to 50/50) to afford the desired product (30.1 mg, 57% yield).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

7.92 (m, 3H), 7.95 (dd, $J = 6.2, 2.6$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.93 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.37 (dd, $J = 16.9, 3.5$ Hz, 1H), 3.15 (dd, $J = 16.9, 4.4$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.12 (m, 2H), 0.74 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

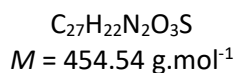
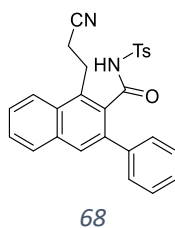
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

170.06, 165.78, 145.97, 145.01, 137.34, 137.01, 136.14, 136.06, 131.59, 129.87, 129.75, 129.60, 129.46, 128.58, 128.13, 128.00, 127.96, 126.09, 124.45, 123.43, 65.18, 56.85, 40.17, 30.51, 21.78, 19.10, 13.78.

HRMS (ESI):

m/z : calcd for $C_{31}H_{30}NO_5S$ $[M+H]^+$: 528.1839; Found 528.1854.

1-(2-CYANOETHYL)-3-PHENYL-N-TOSYL-2-NAPHTHAMIDE (**68**)



1-(2-cyanoethyl)-3-phenyl-N-tosyl-2-naphthamide (**68**) was prepared from 3-phenyl-N-tosyl-2-naphthamide (**20**) (40.2 mg, 0.1 mmol), acrylonitrile (19.9 μL , 0.3 mmol) and $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ (31.0 mg, 0.005 mmol) in a mixture of AcOH and MeOH (1/1 – 1 mL) following the General procedure for the synthesis of isoindolinones. The crude mixture was purified using column chromatography (cyclohexane/AcOEt – gradient from 80/20 to 50/50) to afford the desired product (25.9 mg, 57% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8.03 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.89 (dd, $J = 6.9, 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.32 – 7.21 (m, 7H), 3.33 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 2H), 2.78 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.51 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

166.99, 145.37, 138.90, 135.75, 134.95, 134.22, 133.51, 132.30, 130.19, 129.74, 129.64, 129.45, 129.03, 128.75, 128.70, 128.17, 128.12, 128.07, 123.73, 119.10, 26.04, 21.91, 18.77.

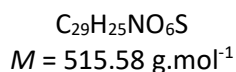
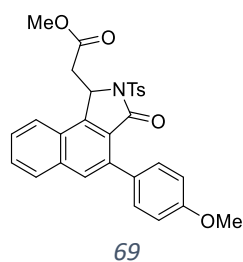
Melting point:

207-208°C

HRMS (ESI):

m/z : calcd for $C_{27}H_{22}N_2O_3\text{SNa}$ $[M+\text{Na}]^+$: 477.1243; Found 477.1237.

METHYL 2-(4-(4-METHOXYPHENYL)-3-OXO-2-TOSYL-2,3-DIHYDRO-1H-BENZO[E]ISOINDOL-1-YL)ACETATE (**69**)



1-(2-cyanoethyl)-3-phenyl-*N*-tosyl-2-naphthamide (**68**) was prepared from 3-(4-methoxyphenyl)-*N*-tosyl-2-naphthamide (**15**) (43.2 mg, 0.1 mmol), methyl acrylate (27.2 μL , 0.3 mmol) and $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ (30.9 mg, 0.005 mmol) in a mixture of AcOH and MeOH (1/1 – 1 mL) following the General procedure for the synthesis of isoindolinones at 100°C. The crude mixture was purified using column chromatography (cyclohexane/AcOEt – gradient from 80/20 to 50/50) to afford the desired product (29.9 mg, 58% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8.03 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.47 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 7.25 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 6.96 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 6.02 (t, $J = 4.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.46 (dd, $J = 17.1, 3.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.23 (dd, $J = 17.0, 4.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.38 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

170.65, 165.95, 159.75, 146.03, 145.06, 137.10, 136.18, 136.07, 131.27, 131.11, 129.78, 129.53, 129.45, 129.31, 128.56, 127.79, 125.79, 124.31, 123.33, 113.59, 56.81, 55.42, 52.28, 40.30, 21.78.

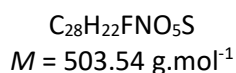
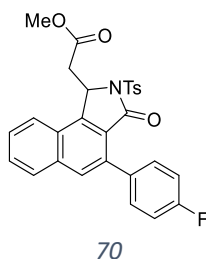
Melting point:

232-233°C

HRMS (ESI):

m/z : calcd for $C_{29}H_{25}NO_6SNa$ $[M+Na]^+$: 538.1295; Found 538.1295.

METHYL 2-(4-(4-FLUOROPHENYL)-3-OXO-2-TOSYL-2,3-DIHYDRO-1H-BENZO[E]ISOINDOL-1-YL)ACETATE (**70**)



Methyl 2-(4-(4-fluorophenyl)-3-oxo-2-tosyl-2,3-dihydro-1H-benzo[e]isoindol-1-yl)acetate (**70**) was prepared from 3-(4-fluorophenyl)-N-tosyl-2-naphthamide (**21**) (41.9 mg, 0.1 mmol), methyl acrylate (27.0 μL , 0.3 mmol) and $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ (30.8 mg, 0.005 mmol) in a mixture of AcOH and MeOH (1/1 – 1 mL) following the General procedure for the synthesis of isoindolinones at 100°C. The crude mixture was purified using column chromatography (cyclohexane/AcOEt – gradient from 80/20 to 50/50) to afford the desired product (26.1 mg, 52% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8.03 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 8.02 (m, 1H), 7.96 (dd, $J = 6.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.03 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.47 (dd, $J = 12.8, 2.6$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 12.8, 3.4$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

170.53, 165.86, 162.96 (d, $J = 265.9$ Hz), 146.03, 145.16, 136.23, 136.04, 135.97, 132.99 (d, $J = 3.5$ Hz), 131.72 (d, $J = 7.6$ Hz), 131.53, 129.81, 129.62, 128.54, 128.53, 128.13, 126.03, 124.29, 123.35, 115.04 (d, $J = 21.4$ Hz), 56.85, 52.28, 40.02, 21.80.

^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

-114.32.

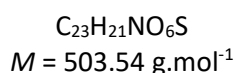
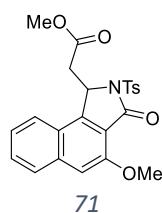
Melting point:

250-251°C

HRMS (ESI):

m/z : calcd for $C_{28}H_{23}NFO_5S$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 504.1275; Found 504.1285.

METHYL 2-(4-METHOXY-3-OXO-2-TOSYL-2,3-DIHYDRO-1H-BENZO[E]ISOINDOL-1-YL)ACETATE (**71**)



Methyl 2-(4-methoxy-3-oxo-2-tosyl-2,3-dihydro-1H-benzo[e]isoindol-1-yl)acetate (**71**) was prepared from 3-methoxy-N-tosyl-2-naphthamide (**3**) (35.5 mg, 0.1 mmol), methyl acrylate (27.0 μL , 0.3 mmol) and $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ (30.9 mg, 0.005 mmol) in a mixture of AcOH and MeOH (1/1 – 1 mL) following the General procedure for the synthesis of isoindolinones. The crude mixture was purified using column chromatography (cyclohexane/AcOEt – gradient from 80/20 to 50/50) to afford the desired product (35.7 mg, 71% yield).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.87 – 7.78 (m, 2H), 7.60 (td, $J = 6.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.49 (td, $J = 7.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 5.91 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.40 (dd, $J = 17.0, 3.6$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J = 17.0, 4.6$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

170.35, 164.80, 154.36, 147.01, 145.13, 138.16, 135.94, 129.70, 129.63, 128.72, 128.37, 125.57, 123.45, 122.08, 118.57, 107.44, 57.14, 56.02, 52.25, 39.93, 21.77.

Melting point:

169-170°C

HRMS (ESI):

m/z : calcd for $C_{23}H_{22}NO_6S$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 440.1162; Found 440.1168.

Partie expérimentale du chapitre 4

GENERALS PROCEDURES

GENERAL PROCEDURE FOR THE ARYLATION OF TETRALONE DERIVATIVES

In a 2-dram screw glass tube, tetralone (1.0 eq) was added to a solution of glycine (1.1 eq), silver trifluoroacetate (2.5 eq), palladium acetate (0.1 eq) and aryl iodide (3.0 eq) and water (4.0 eq) in a mixture of HFIP and AcOH (9/1 – 0.3 M). The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature, and for 24h at 130°C. After cooling to room temperature and the crude mixture was filtered through a pad of celite, and purified using preparative TLC to obtain the desired product.

GENERAL PROCEDURE FOR THE SYNTHESIS OF HYDRAZONE DERIVATIVES

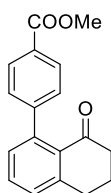
In a round bottom flask, hydrazine (1.0 eq) was added to a solution of indanone (1.0 eq) in ethanol (0.5 M) and then stirred at room temperature for 17h. The crude mixture was filtered over a n°4 fritted glass. The resulting solid was washed with ethanol to recover a part of the desired product. The combined liquids were concentrated over reduced pressure and purified using preparative TLC to retrieve the remaining desired compound.

GENERAL PROCEDURE FOR THE SYNTHESIS OF DIHYDRONAPHTHOBENZOFURANES DERIVATIVES

Arylated tetralone (1.2 eq), Pd₂dba₃ (0.1 eq), caesium carbonate (3.0 eq) and Xantphos (0.24 eq) were placed in a 2-dram screw glass tube and left in a desiccator overnight. The tube was then filled with argon and a solution of aryl iodide (1.0 eq) in anhydrous toluene (0.7 M) was added. The resulting mixture was stirred for 5 days at 120°C, diluted in AcOEt, filtered through a pad of celite and purified using preparative TLC to afford the desired compound.



METHYL 4-(8-OXO-5,6,7,8-TETRAHYDRONAPHTHALEN-1-YL)BENZOATE (**72**)



72

$C_{18}H_{16}O_3$
 $M = 280.32 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Methyl 4-(8-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl)benzoate (**72**) was prepared from 1-tetralone (40.0 μL , 0.30 mmol), methyl 4-iodobenzoate (234.5 mg, 0.90 mmol), palladium^(II) trifluoroacetate (10.3 mg, 0.03 mmol), silver triflate (168.0 mg, 0.75 mmol), glycine (26.9 mg, 0.33 mmol) and water (22.0 μL , 1.20 mmol) in a mixture of HFIP and acetic acid (9/1 – 1.0 mL) following the General procedure for the arylation of tetralone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM) and the desired product was obtained as a pale yellow oil (33.5 mg, 40% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

8.04 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.45 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 3H), 7.10 (dd, $J = 7.5, 1.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.03 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.62 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.15 (p, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

198.31, 167.19, 148.09, 145.83, 142.93, 132.02, 131.00, 129.92, 129.21, 128.78, 128.30, 128.20, 52.06, 40.37, 30.69, 23.04.

HRMS (ESI):

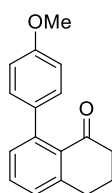
m/z : Calcd for $C_{18}H_{17}O_3$ [M+H]⁺: 281.1178; Found 281.1169.

Data were in concordance with the literature³⁴²

³⁴² J. Xu, Y. Liu, Y. Wang, Y. Li, X. Xu, Z. Jin, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1562.



8-(4-METHOXYPHENYL)-3,4-DIHYDRONAPHTHALEN-1(2H)-ONE (73)



73

$C_{17}H_{16}O_2$
 $M = 252.31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

8-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (**73**) was prepared from 1-tetralone (54.0 μL , 0.40 mmol), 4-iodo anisole (284.2 mg, 1.20 mmol), palladium^(II) trifluoroacetate (13.9 mg, 0.04 mmol), silver triflate (222.3 mg, 1.00 mmol) and glycine (34.5 mg, 0.44 mmol) in a mixture of HFIP and acetic acid (9/1 – 1.3 mL) following the General procedure for the arylation of tetralone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (AcOH/EP – 20/80) and the desired product was obtained as an orange oil (30.5 mg, 30% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7.41 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.29 – 7.19 (m, 2H), 7.19 – 7.09 (m, 3H), 6.97 – 6.86 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.00 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.63 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.14 (p, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H).

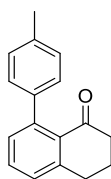
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

198.78, 158.54, 145.67, 143.63, 135.13, 131.82, 131.31, 130.47, 129.38, 127.86, 113.35, 55.26, 40.60, 30.80, 23.10.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{17}H_{16}O_2\text{Na}$ $[M+\text{Na}]^+$: 275.1048; Found 275.1052.

8-(p-TOLYL)-3,4-DIHYDRONAPHTHALEN-1(2H)-ONE (**74**)



74

$C_{17}H_{16}O$

$M = 236.31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

8-(p-tolyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (**74**) was prepared from 1-tetralone (54.0 μL , 0.40 mmol), 4-iodotoluène (267.2 mg, 1.20 mmol), palladium^(II) trifluoroacetate (13.6 mg, 0.04 mmol), silver triflate (225.1 mg, 1.00 mmol) and glycine (33.5 mg, 0.44 mmol) in a mixture of HFIP and acetic acid (9/1 – 1.0 mL) following the General procedure for the arylation of tetralone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (AcOH/EP – 20/80) and the desired product was obtained as an orange powder (22.2 mg, 23% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7.42 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.25 – 7.08 (m, 6H), 3.01 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.63 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.15 (p, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H).

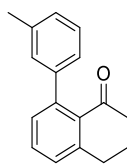
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

198.66, 145.60, 143.99, 139.91, 136.23, 131.80, 131.37, 130.34, 128.62, 128.08, 127.94, 77.48, 77.05, 76.63, 40.54, 30.77, 23.11, 21.28.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{17}H_{16}ONa$ $[M+Na]^+$: 259.1099; Found 259.1104.

8-(M-TOLYL)-3,4-DIHYDRONAPHTHALEN-1(2H)-ONE (**75**)



75

$C_{17}H_{16}O$

$M = 236.31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

8-(m-tolyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (**75**) was prepared from 1-tetralone (40.0 μL , 0.30 mmol), 3-iodotoluène (115 μL 0.90 mmol), palladium^(II) trifluoroacetate (10.1 mg, 0.03 mmol), silver triflate (166.9 mg, 0.75 mmol), glycine (25.2 mg, 0.33 mmol) and water (22.0 μL , 1.20 mmol) in a mixture of HFIP and acetic acid (9/1 – 1.0 mL) following the General procedure for the arylation of tetralone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM) and the desired product was obtained as a brown oil (25.5 mg, 36% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7.42 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.30 – 7.21 (m, 2H), 7.18 – 7.10 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.01 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.63 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.15 (p, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H).

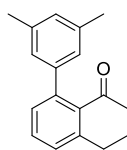
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

198.57, 145.56, 144.13, 142.85, 137.33, 131.78, 131.29, 130.31, 128.80, 128.03, 127.66, 127.43, 125.36, 40.51, 30.77, 23.12, 21.57.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{17}H_{17}O$ $[M+H]^+$: 237.1279; Found 237.1281.

8-(3,5-DIMETHYLPHENYL)-3,4-DIHYDRONAPHTHALEN-1(2H)-ONE (76)



76

$C_{18}H_{18}O$

$M = 250.34 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

8-(3,5-dimethylphenyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (**76**) was prepared from 1-tetralone (40.0 μL , 0.30 mmol), 1-iodo-3,5-diméthylxylène (130 μL , 0.90 mmol), palladium^(II) trifluoroacetate (11.0 mg, 0.03 mmol), silver triflate (166.9 mg, 0.75 mmol), glycine (24.6 mg, 0.33 mmol) and water (22.0 μL , 1.20 mmol) in a mixture of HFIP and acetic acid (9/1 – 1.0 mL) following the General procedure for the arylation of tetralone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM) and the desired product was obtained as a brown powder (19.8 mg, 26.4% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7.40 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 7.14 – 7.09 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 3.01 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.63 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.16 (q, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 2H).

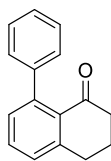
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

198.57, 145.48, 144.25, 142.82, 137.14, 131.71, 131.33, 130.32, 128.41, 127.89, 126.01, 40.52, 30.76, 23.13, 21.43.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{18}H_{18}ONa$ $[M+Na]^+$: 273.1255; Found 273.1258.

8-PHENYL-3,4-DIHYDRONAPHTHALEN-1(2H)-ONE (**77**)



77

$C_{16}H_{14}O$

$M = 222.29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

8-phenyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (**77**) was prepared from 1-tetralone (40.0 μL , 0.30 mmol), iodobenzène (100 μL , 0.90 mmol), palladium^(II) trifluoroacetate (10.0 mg, 0.03 mmol), silver triflate (165.4 mg, 0.75 mmol), glycine (25.8 mg, 0.33 mmol) and water (22.0 μL , 1.20 mmol) in a mixture of HFIP and acetic acid (9/1 – 1.0 mL) following the General procedure for the arylation of tetralone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM) and the desired product was obtained as a brown powder (27.8 mg, 41.7% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7.44 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.41 – 7.27 (m, 3H), 7.27 – 7.19 (m, 3H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 3.02 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.15 (p, $J = 6.4$ Hz, 2H).

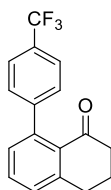
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

198.56, 145.63, 144.00, 142.93, 131.85, 131.24, 130.31, 128.17, 127.83, 126.64, 40.51, 30.77, 23.11.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{16}H_{15}O$ $[M+H]^+$: 223.1123; Found 223.1123.

8-(4-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)-3,4-DIHYDRONAPHTHALEN-1(2H)-ONE (78)



78

$C_{17}H_{13}F_3O$
 $M = 290.29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

8-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (**78**) was prepared from 1-tetralone (80.0 μL , 0.60 mmol), 1-iodo-4-(trifluoromethyl)benzene (260 mg, 1.80 mmol), palladium^(II) trifluoroacetate (20.0 mg, 0.06 mmol), silver triflate (328.1 mg, 1.30 mmol), glycine (49.7 mg, 0.66 mmol) and water (44 μL , 2.40 mmol) in a mixture of HFIP and acetic acid (9/1 – 2.0 mL) following the General procedure for the arylation of tetralone derivatives. The crude mixture was purified using column chromatography (Toluene/EP – 90/10) and the desired product was obtained as an orange powder (106.0 mg, 61% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

7.62 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.47 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 3H), 7.14 – 7.03 (m, 1H), 3.04 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.63 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.16 (p, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

198.38, 146.88, 145.91, 142.54, 132.11, 130.93, 130.04, 128.93, 128.68 (q, $J = 32.9 \text{ Hz}$), 128.46, 124.77 (q, $J = 3.7 \text{ Hz}$), 124.47 (q, $J = 272.1 \text{ Hz}$) 40.37, 30.70, 23.02.

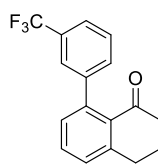
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

-62.79.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{17}H_{13}NaF_3$ $[M+Na]^+$: 313.0816; Found 313.0823.

8-(3-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)-3,4-DIHYDRONAPHTHALEN-1(2H)-ONE (79)



79

$C_{17}H_{13}F_3O$
 $M = 290.29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

8-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (**79**) was prepared from 1-tetralone (40.0 μL , 0.30 mmol), 1-iodo-3-(trifluoromethyl)benzene (130 μL , 0.90 mmol), palladium^(III) trifluoroacetate (10.6 mg, 0.03 mmol), silver triflate (166.0 mg, 0.75 mmol), glycine (24.7 mg, 0.33 mmol) and water (22.0 μL , 1.20 mmol) in a mixture of HFIP and acetic acid (9/1 – 1.0 mL) following the General procedure for the arylation of tetralone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM) and the desired product was obtained as a brown oil (42.7 mg, 49% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.47 (td, $J = 7.6, 1.2 \text{ Hz}$, 3H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.31 (dd, $J = 7.7, 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.10 (dd, $J = 7.5, 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.04 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.62 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.16 (p, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

198.25, 145.90, 143.74, 142.40, 132.10, 131.66, 130.89, 130.11 (q, $J = 31.97 \text{ Hz}$), 130.26, 128.92, 128.04, 124.32 (q, $J = 272.0 \text{ Hz}$), 124.93 (q, $J = 3.9 \text{ Hz}$), 123.40 (q, $J = 3.9 \text{ Hz}$), 40.40, 30.73, 23.00.

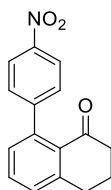
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

-62.88.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{17}H_{13}F_3ONa$ $[M+Na]^+$: 313.0816; Found 313.0812.

8-(4-NITROPHENYL)-3,4-DIHYDRONAPHTHALEN-1(2H)-ONE (**80**)



80

$C_{16}H_{13}NO_3$
 $M = 267.28 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

8-(4-nitrophenyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (**80**) was prepared from 1-tetralone (40.0 μL , 0.30 mmol), 1-iodo-4-nitrobenzene (225.2 mg, 0.90 mmol), palladium^(II) trifluoroacetate (11.6 mg, 0.03 mmol), silver triflate (166.3 mg, 0.75 mmol), glycine (24.2 mg, 0.33 mmol) and water (22.0 μL , 1.20 mmol) in a mixture of HFIP and acetic acid (9/1 – 1.0 mL) following the General procedure for the arylation of tetralone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM) and the desired product was obtained as an orange powder (38.7 mg, 48% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8.27 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.53 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.38 (dd, $J = 9.1, 2.1 \text{ Hz}$, 3H), 7.12 (dd, $J = 7.5, 1.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.09 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.67 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.21 (p, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2H).

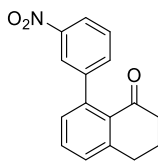
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

198.22, 150.39, 146.64, 146.12, 141.65, 132.25, 130.74, 129.64, 129.45, 129.00, 123.16, 40.29, 30.64, 22.97.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{16}H_{14}NO_3$ $[M+H]^+$: 268.0974; Found 268.0977.

8-(3-NITROPHENYL)-3,4-DIHYDRONAPHTHALEN-1(2H)-ONE (**81**)



81

$C_{16}H_{13}NO_3$
 $M = 267.28 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

8-(3-nitrophenyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (**81**) was prepared from 1-tetralone (40.0 μL , 0.30 mmol), 1-iodo-4-nitrobenzene (224.8 mg, 0.90 mmol), palladium^(II) trifluoroacetate (11.2 mg, 0.03 mmol), silver triflate (168.2 mg, 0.75 mmol), glycine (25.6 mg, 0.33 mmol) and water (22.0 μL , 1.20 mmol) in a mixture of HFIP and acetic acid (9/1 – 1.0 mL) following the General procedure for the arylation of tetralone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (AcOH/EP – 20/80) and the desired product was obtained as a brown powder (27.1 mg, 34% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

8.22 – 8.14 (m, 1H), 8.07 (q, $J = 1.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.56 – 7.44 (m, 3H), 7.35 (dd, $J = 7.7, 1.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.10 (dd, $J = 7.5, 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.05 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.62 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.16 (p, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H).

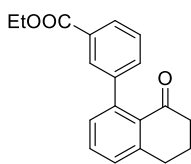
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

198.32, 147.87, 146.14, 144.74, 141.30, 134.53, 132.32, 130.74, 130.08, 129.42, 128.54, 123.21, 121.65, 40.35, 30.69, 22.96.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{16}H_{13}NO_3Na$ $[M+Na]^+$: 290.0793; Found 290.0784.

ETHYL 3-(8-OXO-5,6,7,8-TETRAHYDRONAPHTHALEN-1-YL)BENZOATE (**82**)



82

$C_{19}H_{18}O_3$
 $M = 294.35 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Ethyl 3-(8-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl)benzoate (**82**) was prepared from 1-tetralone (40.0 μL , 0.30 mmol), ethyl 3-iodobenzoate (152 μL , 0.90 mmol), palladium^(II) trifluoroacetate (11.0 mg, 0.03 mmol), silver triflate (164.5 mg, 0.75 mmol), glycine (24.6 mg, 0.33 mmol) and water (22.0 μL , 1.20 mmol) in a mixture of HFIP and acetic acid (9/1 – 1.0 mL) following the General procedure for the arylation of tetralone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM) and the desired product was obtained as a brown oil (40.4 mg, 46% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

8.02 (dt, $J = 7.2, 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.50 – 7.37 (m, 3H), 7.29 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.36 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 3.03 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.62 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.15 (p, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H), 1.37 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H).

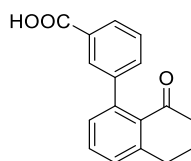
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

198.40, 166.71, 145.78, 143.23, 142.95, 132.75, 132.01, 131.01, 130.29, 130.12, 129.16, 128.64, 127.87, 127.71, 60.90, 40.43, 30.74, 23.03, 14.39.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{19}H_{18}O_3Na$ $[M+Na]^+$: 317.1154; Found 317.1158.

3-(8-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl)benzoic acid (**83**)



83

$C_{17}H_{14}O_3$

$M = 266.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

3-(8-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl)benzoic acid (**83**) was prepared from 1-tetralone (40.0 μL , 0.30 mmol), 3-iodobenzoic acid (226.5 mg, 0.90 mmol), palladium^(II) trifluoroacetate (10.2 mg, 0.03 mmol), silver triflate (166.8 mg, 0.75 mmol), glycine (25.4 mg, 0.33 mmol) and water (22.0 μL , 1.20 mmol) in a mixture of HFIP and acetic acid (9/1 – 1.0 mL) following the General procedure for the arylation of tetralone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (Et_2O) and the desired product was obtained as a brown oil (20.0 mg, 25% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8.08 (td, $J = 4.2, 3.7, 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 3H), 7.30 (dd, $J = 7.7, 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.13 (dd, $J = 7.5, 1.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.04 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.63 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2H), 2.16 (p, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H).

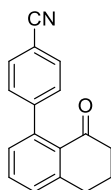
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

198.51, 171.89, 145.86, 143.38, 142.70, 133.73, 132.09, 130.96, 130.30, 129.90, 128.92, 128.74, 128.52, 127.89, 40.42, 30.74, 23.01.

HRMS (ESI):

HRMS (ESI) m/z : Calcd for $C_{17}H_{14}O_3\text{Na}$ $[M+\text{Na}]^+$: 289.0841; Found 289.0845.

4-(8-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl)benzonitrile (**84**)



84

$C_{17}H_{13}NO$
 $M = 247.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

4-(8-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl)benzonitrile (**84**) was prepared from 1-tetralone (40.0 μL , 0.30 mmol), 4-iodobenzonitrile (203.8 mg, 0.90 mmol), palladium^(II) trifluoroacetate (10.0 mg, 0.03 mmol), silver triflate (166.3 mg, 0.75 mmol), glycine (25.6 mg, 0.33 mmol) and water (22.0 μL , 1.20 mmol) in a mixture of HFIP and acetic acid (9/1 – 1.0 mL) following the General procedure for the arylation of tetralone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM) and the desired product was obtained as a orange powder (4.0 mg, 5% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7.69 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.52 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 3H), 7.10 (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.08 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.66 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2H), 2.20 (p, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H).

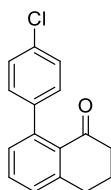
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

198.25, 148.22, 146.05, 142.03, 132.22, 131.63, 130.71, 129.74, 129.27, 128.94, 119.24, 110.34, 40.30, 30.65, 22.97.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{17}H_{14}NO$ $[M+H]^+$: 248.1075; Found 248.1076.

8-(4-CHLOROPHENYL)-3,4-DIHYDRONAPHTHALEN-1(2H)-ONE (**85**)



85

$C_{16}H_{13}ClO$
 $M = 256.73 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

8-(4-chlorophenyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (**85**) was prepared from 1-tetralone (40.0 μL , 0.30 mmol), 1-iodo-4-chlorobenzene (218.2 mg, 0.90 mmol), palladium^(II) trifluoroacetate (9.6 mg, 0.03 mmol), silver triflate (166.5 mg, 0.75 mmol), glycine (25.2 mg, 0.33 mmol) and water (22.0 μL , 1.20 mmol) in a mixture of HFIP and acetic acid (9/1 – 1.0 mL) following the General procedure for the arylation of tetralone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM) and the desired product was obtained as a brown powder (35.3 mg, 46% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

7.44 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 3H), 7.14 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.12 – 7.06 (m, 1H), 3.02 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.62 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.15 (p, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H).

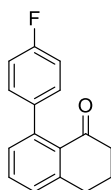
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

198.51, 145.82, 142.71, 141.41, 132.63, 132.00, 131.05, 130.19, 129.53, 128.56, 128.00, 40.47, 30.73, 23.04.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{16}H_{13}ONaCl$ $[M+Na]^+$: 279.0553; Found 279.0551.

8-(4-FLUOROPHENYL)-3,4-DIHYDRONAPHTHALEN-1(2H)-ONE (**86**)



86

$C_{16}H_{13}FO_3$
 $M = 240.28 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

8-(4-fluorophenyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (**86**) was prepared from 1-tetralone (40.0 μL , 0.30 mmol), 1-iodo-4-fluorobenzene (105 μL , 0.90 mmol), palladium^(II) trifluoroacetate (11.2 mg, 0.03 mmol), silver triflate (167.0 mg, 0.75 mmol), glycine (25.4 mg, 0.33 mmol) and water (22.0 μL , 1.20 mmol) in a mixture of HFIP and acetic acid (9/1 – 1.0 mL) following the General procedure for the arylation of tetralone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM) and the desired product was obtained as an orange powder (36.5 mg, 51% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7.43 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.21 – 7.00 (m, 5H), 3.02 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.62 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2H), 2.15 (p, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

198.60, 161.93 (d, $J = 245.0 \text{ Hz}$), 145.77, 142.92, 138.76 (d, $J = 3.4 \text{ Hz}$), 131.93, 131.14, 130.37, 129.72 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 128.39, 114.71 (d, $J = 21.4 \text{ Hz}$), 40.53, 30.76, 23.05.

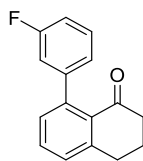
^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

-117.04 (tt, $J = 8.7, 5.3 \text{ Hz}$).

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{16}H_{13}ONaF$ $[M+Na]^+$: 263.0848; Found 263.0846.

8-(3-FLUOROPHENYL)-3,4-DIHYDRONAPHTHALEN-1(2H)-ONE (**87**)



87

$C_{16}H_{13}FO_3$
 $M = 240.28 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

8-(3-fluorophenyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (**87**) was prepared from 1-tetralone (40.0 μL , 0.30 mmol), 1-iodo-3-fluorobenzene (105 μL , 0.90 mmol), palladium^(II) trifluoroacetate (10.6 mg, 0.03 mmol), silver triflate (169.1 mg, 0.75 mmol), glycine (25.3 mg, 0.33 mmol) and water (22.0 μL , 1.20 mmol) in a mixture of HFIP and acetic acid (9/1 – 1.0 mL) following the General procedure for the arylation of tetralone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM) and the desired product was obtained as a brown oil (36.7 mg, 51% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7.44 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.36 – 7.26 (m, 2H), 7.11 (dd, $J = 7.5, 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.06 – 6.87 (m, 3H), 3.02 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.63 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.15 (p, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

198.33, 162.42 (d, $J = 244.9 \text{ Hz}$), 145.75, 145.18 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 142.58 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$), 131.96, 131.08, 130.07, 129.19 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 128.64, 123.96 (d, $J = 2.8 \text{ Hz}$), 115.26 (d, $J = 21.8 \text{ Hz}$), 113.45 (d, $J = 21.1 \text{ Hz}$), 40.42, 30.70, 23.05.

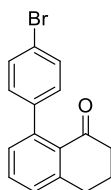
^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

-114.80 (td, $J = 9.3, 6.0 \text{ Hz}$).

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{16}H_{14}FO$ $[M+H]^+$: 241.1029; Found 241.1023.

8-(4-BROMOPHENYL)-3,4-DIHYDRONAPHTHALEN-1(2H)-ONE (**88**)



88

$C_{16}H_{13}BrO$
 $M = 301.18 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

8-(4-bromophenyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (**88**) was prepared from 1-tetralone (40.0 μL , 0.30 mmol), 1-iodo-4-bromobenzene (257.5 mg, 0.90 mmol), palladium^(II) trifluoroacetate (10.4 mg, 0.03 mmol), silver triflate (167.2 mg, 0.75 mmol), glycine (25.9 mg, 0.33 mmol) and water (22.0 μL , 1.20 mmol) in a mixture of HFIP and acetic acid (9/1 – 1.0 mL) following the General procedure for the arylation of tetralone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM) and the desired product was obtained as an orange powder (45.0 mg, 50% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7.52 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.50 – 7.44 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.12 (dd, $J = 8.3, 1.6 \text{ Hz}$, 3H), 3.06 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.66 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.19 (p, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2H).

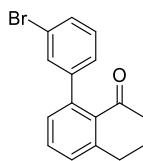
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

198.49, 145.83, 142.69, 141.91, 132.01, 131.00, 130.93, 130.12, 129.88, 128.58, 120.80, 40.46, 30.73, 23.04.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{16}H_{13}ONaBr$ $[M+Na]^+$: 323.0047; Found 323.0056.

8-(3-BROMOPHENYL)-3,4-DIHYDRONAPHTHALEN-1(2H)-ONE (**89**)



89

$C_{16}H_{13}BrO$
 $M = 301.18 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

8-(3-bromophenyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (**89**) was prepared from 1-tetralone (40.0 μL , 0.30 mmol), 1-iodo-3-bromobenzene (115 μL , 0.90 mmol), palladium^(II) trifluoroacetate (9.6 mg, 0.03 mmol), silver triflate (165.1 mg, 0.75 mmol), glycine (25.3 mg, 0.33 mmol) and water (22.0 μL , 1.20 mmol) in a mixture of HFIP and acetic acid (9/1 – 1.0 mL) following the General procedure for the arylation of tetralone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM) and the desired product was obtained as a brown oil (45.2 mg, 50% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

7.49 – 7.40 (m, 2H), 7.36 (t, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.23 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.15 – 7.06 (m, 2H), 3.02 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.62 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.15 (p, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2H).

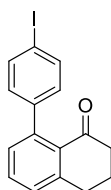
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

198.25, 145.77, 145.08, 142.30, 131.99, 131.00, 130.95, 130.16, 129.60, 129.22, 128.74, 126.98, 121.84, 40.42, 30.72, 23.03.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{16}H_{13}BrONa$ $[M+Na]^+$: 323.0047; Found 323.0041.

8-(4-iodophenyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (**90**)



90

$C_{16}H_{13}IO$

$M = 348.18 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

8-(4-iodophenyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (**90**) was prepared from 1-tetralone (40.0 μL , 0.30 mmol), 1,4-diiodobenzene (292.9 mg, 0.90 mmol), palladium^(II) trifluoroacetate (11.1 mg, 0.03 mmol), silver triflate (168.5 mg, 0.75 mmol), glycine (25.0 mg, 0.33 mmol) and water (22.0 μL , 1.20 mmol) in a mixture of HFIP and acetic acid (9/1 – 1.0 mL) following the General procedure for the arylation of tetralone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM) and the desired product was obtained as an orange powder (39.8 mg, 38% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7.71 – 7.65 (m, 2H), 7.43 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 3.02 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.62 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.14 (p, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H).

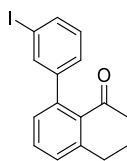
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

198.48, 145.84, 142.75, 142.56, 136.88, 132.03, 130.96, 130.15, 130.07, 128.58, 92.36, 40.45, 30.72, 23.04.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{16}H_{14}IO$ $[M+H]^+$: 349.0089; Found 349.0092.

8-(3-iodophenyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (**91**)



91

$C_{16}H_{13}IO$

$M = 348.18 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

8-(3-iodophenyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (**91**) was prepared from 1-tetralone (40.0 μL , 0.30 mmol), 1,3-diodobenzene (299.5 mg, 0.90 mmol), palladium^(II) trifluoroacetate (10.1 mg, 0.03 mmol), silver triflate (169.8 mg, 0.75 mmol), glycine (25.3 mg, 0.33 mmol) and water (22.0 μL , 1.20 mmol) in a mixture of HFIP and acetic acid (9/1 – 1.0 mL) following the General procedure for the arylation of tetralone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM) and the desired product was obtained as an orange oil (39.0 mg, 37.3% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

7.65 (dt, $J = 7.7, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.56 (t, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.43 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J = 9.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.17 (dt, $J = 7.7, 1.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.12 – 7.04 (m, 2H), 3.02 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.62 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.15 (p, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H).

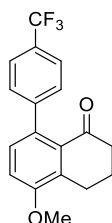
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

198.25, 145.76, 145.15, 142.19, 136.77, 135.54, 131.98, 130.89, 130.18, 129.35, 128.71, 127.62, 93.75, 40.43, 30.72, 23.03.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{16}H_{13}IONa$ $[M+Na]^+$: 370.9909; Found 370.9914.

5-METHOXY-8-(4-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)-3,4-DIHYDRONAPHTHALEN-1(2H)-ONE (**92**)



92

$C_{18}H_{15}F_3O_2$
 $M = 320.31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

5-methoxy-8-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (**92**) was prepared from 5-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (105.7 mg, 0.60 mmol), 1-iodo-4-(trifluoromethyl)benzene (260 μL , 1.80 mmol), palladium^(III) trifluoroacetate (20.2 mg, 0.06 mmol), silver triflate (328.0 mg, 1.50 mmol), glycine (50.1 mg, 0.66 mmol) and water (44.0 μL , 1.20 mmol) in a mixture of HFIP and acetic acid (9/1 – 2.0 mL) following the General procedure for the arylation of tetralone derivatives. The crude mixture was purified using column chromatography (Toluene/EP – 90/10) and the desired product was obtained as a red powder (110.5 mg, 57% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7.60 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.29 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.10 – 7.00 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.97 (t, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 2H), 2.66 – 2.56 (m, 2H), 2.20 – 2.08 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

198.85, 156.55, 146.94, 134.70, 134.06, 131.82, 129.99, 128.79, 128.31 (q, $J = 32, 32 \text{ Hz}$), 124.68 (q, $J = 3.8 \text{ Hz}$), 124.52 (q, $J = 271, 84 \text{ Hz}$), 113.05, 55.81, 40.13, 23.45, 22.46.

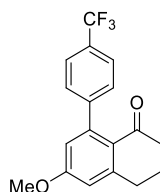
^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

-62.75.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{18}H_{16}F_3O_2$ $[M+H]^+$: 321.1102; Found 321.1100.

6-METHOXY-8-(4-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)-3,4-DIHYDRONAPHTHALEN-1(2H)-ONE (**93**)



93

$C_{18}H_{15}F_3O_2$
 $M = 320.31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

6-methoxy-8-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (**93**) was prepared from 6-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (53.1 mg, 0.30 mmol), 1-iodo-4-(trifluoromethyl)benzene (132 μL , 0.90 mmol), palladium^(III) trifluoroacetate (10.9 mg, 0.03 mmol), silver triflate (167.5 mg, 0.75 mmol), glycine (25.7 mg, 0.33 mmol) and water (22.0 μL , 1.20 mmol) in a mixture of HFIP and acetic acid (9/1 – 1.0 mL) following the General procedure for the arylation of tetralone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM) and the desired product was obtained as a brown powder (33.3 mg, 35% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

7.61 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.31 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 6.77 (d, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.59 (d, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.00 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.56 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H), 2.12 (p, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

196.91, 161.79, 148.51, 146.93, 145.23, 128.72 (q, $J = 32.3 \text{ Hz}$), 128.27, 124.44 (q, $J = 272.0 \text{ Hz}$), 124.72 (q, $J = 3.8 \text{ Hz}$), 124.33, 116.39, 112.85, 55.54, 40.17, 31.31, 23.00.

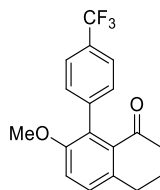
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

-62.79.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{18}H_{15}F_3O_2Na$ $[M+Na]^+$: 343.0922; Found 343.0927.

7-METHOXY-8-(4-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)-3,4-DIHYDRONAPHTHALEN-1(2H)-ONE (**94**)



94

$C_{18}H_{15}F_3O_2$
 $M = 320.31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

7-methoxy-8-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (**94**) was prepared from 7-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (53.7 mg, 0.30 mmol), 1-iodo-4-(trifluoromethyl)benzene (132 μL , 0.90 mmol), palladium^(II) trifluoroacetate (9.8 mg, 0.03 mmol), silver triflate (166.2 mg, 0.75 mmol), glycine (24.8 mg, 0.33 mmol) and water (22.0 μL , 1.20 mmol) in a mixture of HFIP and acetic acid (9/1 – 1.0 mL) following the General procedure for the arylation of tetralone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM) and the desired product was obtained as a brown powder (9.5 mg, 10% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

7.63 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.33 – 7.20 (m, 3H), 7.13 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.97 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.55 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.11 (p, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

198.59, 155.79, 142.35, 137.42, 131.93, 130.33, 129.64, 129.21, 128.59 (q, $J = 32.08 \text{ Hz}$), 126.38 (q, $J = 271.97 \text{ Hz}$), 124.68 (q, $J = 3.8 \text{ Hz}$), 115.99, 56.25, 40.52, 30.01, 23.23.

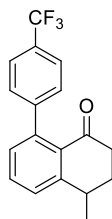
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

-62.69.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{18}H_{16}F_3O_2$ $[M+H]^+$: 321.1102; Found 321.1108..

4-METHYL-8-(4-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)-3,4-DIHYDRONAPHTHALEN-1(2H)-ONE (**95**)



95

$C_{18}H_{15}F_3O$
 $M = 304.31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

4-methyl-8-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (**95**) was prepared from 4-methyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (45 μL , 0.30 mmol), 1-iodo-4-(trifluoromethyl)benzene (132 μL , 0.90 mmol), palladium^(III) trifluoroacetate (10.1 mg, 0.03 mmol), silver triflate (165.5 mg, 0.75 mmol), glycine (23.9 mg, 0.33 mmol) and water (22.0 μL , 1.20 mmol) in a mixture of HFIP and acetic acid (9/1 – 1.0 mL) following the General procedure for the arylation of tetralone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM) and the desired product was obtained as an orange powder (49 mg, 54% yield).

¹H NMR (300 MHz, Acetone-d₆) δ (ppm):

7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.59 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.16 (dd, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H), 3.28 – 3.11 (m, 1H), 2.74 (ddd, $J = 17.2, 9.2, 5.3$ Hz, 1H), 2.54 (ddd, $J = 17.2, 7.4, 5.4$ Hz, 1H), 2.39 – 2.21 (m, 1H), 2.03 – 1.86 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, Acetone-d₆) δ (ppm):

198.26, 151.32, 148.58, 142.66, 132.99, 131.73, 130.60, 129.91, 128.63, 128.63 (q, $J = 31.9$ Hz), 125.68 (q, $J = 270.9$ Hz), 125.33 (q, $J = 3.8$ Hz), 37.61, 34.30, 21.36.

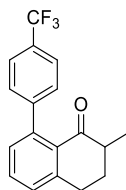
¹⁹F NMR (282 MHz, Acetone-d₆) δ (ppm):

-61.57.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{18}H_{15}F_3ONa$ $[M+Na]^+$: 327.0973; Found 327.0967.

2-METHYL-8-(4-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)-3,4-DIHYDRONAPHTHALEN-1(2H)-ONE (**96**)



96

$C_{18}H_{15}F_3O$
 $M = 304.31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

2-methyl-8-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (**96**) was prepared from 2-methyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (45 μL , 0.30 mmol), 1-iodo-4-(trifluoromethyl)benzene (132 μL , 0.90 mmol), palladium^(II) trifluoroacetate (9.9 mg, 0.03 mmol), silver triflate (166.3 mg, 0.75 mmol), glycine (24.4 mg, 0.33 mmol) and water (22.0 μL , 1.20 mmol) in a mixture of HFIP and acetic acid (9/1 – 1.0 mL) following the General procedure for the arylation of tetralone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM) and the desired product was obtained as a yellow powder (11.0 mg, 12% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

7.66 – 7.59 (m, 2H), 7.45 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 3H), 7.07 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.23 – 3.00 (m, 2H), 2.74 – 2.55 (m, 1H), 2.22 (dq, $J = 13.4, 4.5 \text{ Hz}$, 1H), 1.99 – 1.81 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

201.23, 147.06, 145.50, 142.56, 131.82, 130.90, 129.97, 128.91, 128.60 (q, $J = 32.5 \text{ Hz}$), 128.39, 124.79 (q, $J = 3.8 \text{ Hz}$), 124.46 (q, $J = 271.7 \text{ Hz}$), 43.71, 31.42, 29.69, 15.65.

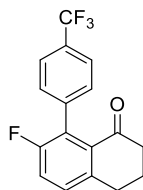
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

-62.75.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{18}H_{16}F_3O$ $[M+H]^+$: 305.1153; Found 305.1146.

7-FLUORO-8-(4-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)-3,4-DIHYDRONAPHTHALEN-1(2H)-ONE (**97**)



97

$C_{17}H_{12}F_4O$
 $M = 308.28 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

7-fluoro-8-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (**97**) was prepared from 7-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (49.1 mg, 0.30 mmol), 1-iodo-4-(trifluoromethyl)benzene (132 μL , 0.90 mmol), palladium^(III) trifluoroacetate (10.2 mg, 0.03 mmol), silver triflate (165.3 mg, 0.75 mmol), glycine (26.1 mg, 0.33 mmol) and water (22.0 μL , 1.20 mmol) in a mixture of HFIP and acetic acid (9/1 – 1.0 mL) following the General procedure for the arylation of tetralone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM) and the desired product was obtained as an orange powder (8.9 mg, 10% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

7.66 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.35 – 7.22 (m, 4H), 3.01 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.58 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.14 (p, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

197.66 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 158.55 (d, $J = 244.7 \text{ Hz}$), 141.41 (d, $J = 3.4 \text{ Hz}$), 139.24, 132.17 (d, $J = 1.5 \text{ Hz}$), 130.34 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 129.26 (q, $J = 32.3 \text{ Hz}$), 129.13 (d, $J = 0.9 \text{ Hz}$), 128.84, 124.92 (q, $J = 3.8 \text{ Hz}$), 124.38 (q, $J = 271.9 \text{ Hz}$), 120.16 (d, $J = 24.0 \text{ Hz}$), 40.12, 30.14, 23.02.

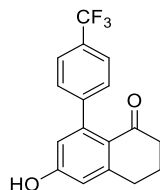
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

-62.90, -116.56 (dd, $J = 8.5, 5.4 \text{ Hz}$).

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{17}H_{12}F_4ONa$ $[M+Na]^+$: 331.0722; Found 331.0716.

6-HYDROXY-8-(4-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)-3,4-DIHYDRONAPHTHALEN-1(2H)-ONE (**98**)



98

$C_{17}H_{13}F_3O_2$
 $M = 306.28 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

6-hydroxy-8-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (**98**) was prepared from 6-hydroxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (48.5 mg, 0.30 mmol), 1-iodo-4-(trifluoromethyl)benzene (132 μL , 0.90 mmol), palladium^(III) trifluoroacetate (10.0 mg, 0.03 mmol), silver triflate (166.0 mg, 0.75 mmol), glycine (26.3 mg, 0.33 mmol) and water (22.0 μL , 1.20 mmol) in a mixture of HFIP and acetic acid (9/1 – 1.0 mL) following the General procedure for the arylation of tetralone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM) and the desired product was obtained as a pink powder (19.5 mg, 21% yield).

¹H NMR (300 MHz, Acetone-d₆) δ (ppm):

9.31 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.38 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2H), 6.81 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.57 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.96 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.47 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H), 2.13 – 2.05 (m, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, Acetone-d₆) δ (ppm):

196.22, 160.96, 149.77, 148.73, 145.82, 129.65, 128.60 (q, $J = 31.9 \text{ Hz}$), 125.68 (q, $J = 271.8 \text{ Hz}$), 125.17 (q, $J = 3.8 \text{ Hz}$), 124.55, 118.30, 115.38, 40.65, 31.52, 23.76.

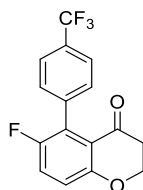
¹⁹F NMR (282 MHz, Acetone-d₆) δ (ppm):

-61.55.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{17}H_{13}F_3O_2Na$ $[M+Na]^+$: 329.0765; Found 329.0768.

6-FLUORO-5-(4-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)CHROMAN-4-ONE (**99**)



99

$C_{16}H_{10}F_4O_2$
 $M = 310.25 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

6-fluoro-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)chroman-4-one (**99**) was prepared from 6-fluorochroman-4-one (mg, 0.30 mmol), 1-iodo-4-(trifluoromethyl)benzene (132 μL , 0.90 mmol), palladium^(II) trifluoroacetate (11.3 mg, 0.03 mmol), silver triflate (167.2 mg, 0.75 mmol), glycine (25.5 mg, 0.33 mmol) and water (22.0 μL , 1.20 mmol) in a mixture of HFIP and acetic acid (9/1 – 1.0 mL) following the General procedure for the arylation of tetralone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM) and the desired product was obtained as a white powder (15.6 mg, 17% yield).

^1H NMR (300 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm):

7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.50 – 7.40 (m, 3H), 7.15 (dd, $J = 9.2, 4.4$ Hz, 1H), 4.65 – 4.54 (m, 2H), 2.73 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm):

191.09 (d, $J = 2.4$ Hz), 160.11 (d, $J = 1.7$ Hz), 154.83 (d, $J = 238.1$ Hz), 140.09, 130.75 (d, $J = 1.2$ Hz), 129.56 (q, $J = 32.1$ Hz), 128.51, 128.28, 125.55 (q, $J = 271.2$ Hz), 125.40 (q, $J = 3.8$ Hz), 123.43 (d, $J = 26.3$ Hz), 120.66 (d, $J = 8.1$ Hz), 67.89, 39.15.

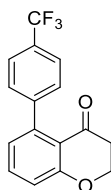
^{19}F NMR (282 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm):

-61.75, -124.10 (dd, $J = 8.7, 4.5$ Hz).

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{16}H_{11}F_4O_2$ $[M+H]^+$: 311.0695; Found 311.0705.

5-(4-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)CHROMAN-4-ONE (**100**)



100

$C_{16}H_{11}F_3O_2$
 $M = 292.6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)chroman-4-one (**100**) was prepared from chroman-4-one (89 mg, 0.60 mmol), 1-iodo-4-(trifluoromethyl)benzene (260 μL , 1.80 mmol), palladium^(II) trifluoroacetate (20.6 mg, 0.06 mmol), silver triflate (330.0 mg, 1.50 mmol), glycine (53.0 mg, 0.66 mmol) and water (44.0 μL , 1.20 mmol) in a mixture of HFIP and acetic acid (9/1 – 2.0 mL) following the General procedure for the arylation of tetralone derivatives. The crude mixture was purified using column chromatography (Toluene/EP – 90/10) and the desired product was obtained as a white powder (93.0 mg, 53% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.47 (dd, $J = 8.4, 7.4$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.05 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 4.57 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

191.19, 163.02, 145.58, 142.98, 134.68, 129.09 (q, $J = 32, 29$ Hz), 128.65, 124.71 (q, $J = 3, 8$ Hz), 124.63, 124.40 (q, $J = 271, 9$ Hz), 119.01, 118.23, 66.71, 38.77.

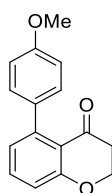
^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

-62.83.

HRMS (ESI):

HRMS (ESI) m/z : Calcd for $C_{16}H_{11}F_3O_2Na$ $[M+Na]^+$: 315.0609; Found 315.0600.

5-(4-METHOXYPHENYL)CHROMAN-4-ONE (**101**)



101

$C_{16}H_{14}O_3$
 $M = 254.29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

5-(4-methoxyphenyl)chroman-4-one (**101**) was prepared from chroman-4-one (61.2 mg, 0.40 mmol), 1-iodo-4-methoxybenzene (274.6 mg, 1.20 mmol), palladium^(II) trifluoroacetate (14.7 mg, 0.04 mmol), silver triflate (224.0 mg, 1.0 mmol), glycine (33.3 mg, 0.44 mmol) and water (29.0 μL , 1.60 mmol) in a mixture of HFIP and acetic acid (9/1 – 1.2 mL) following the General procedure for the arylation of tetralone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (AcOH/EP – 20/80) and the desired product was obtained as a yellow powder (44.1 mg, 43% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7.41 (dd, $J = 8.4, 7.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 6.96 (dd, $J = 8.4, 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 6.83 (dd, $J = 7.5, 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.54 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.76 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H).

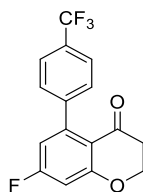
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

191.34, 163.07, 158.86, 144.40, 134.40, 134.04, 129.58, 125.05, 119.31, 117.09, 113.23, 77.48, 77.06, 76.63, 66.64, 55.26, 39.07.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{16}H_{15}O_3$ $[M+H]^+$: 255.1021; Found 255.1025.

7-FLUORO-5-(4-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)CHROMAN-4-ONE (**102**)



102

$C_{16}H_{10}F_4O_2$
 $M = 310.25 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

7-fluoro-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)chroman-4-one (**102**) was prepared from 7-fluorochroman-4-one (50.8 mg, 0.30 mmol), 1-iodo-4-(trifluoromethyl)benzene (132 μL , 0.90 mmol), palladium^(III) trifluoroacetate (10.1 mg, 0.03 mmol), silver triflate (168.2 mg, 0.75 mmol), glycine (25.5 mg, 0.33 mmol) and water (22.0 μL , 1.20 mmol) in a mixture of HFIP and acetic acid (9/1 – 1.0 mL) following the General procedure for the arylation of tetralone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM) and the desired product was obtained as a white powder (17.0 mg, 18% yield).

¹H NMR (300 MHz, Acetone-*d*₆) δ (ppm):

7.70 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H), 7.49 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 6.86 (dd, $J = 9.9, 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.68 (dd, $J = 9.3, 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.65 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2H), 2.75 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, Acetone-*d*₆) δ (ppm):

190.06, 166.09 (d, $J = 253.9 \text{ Hz}$), 165.78 (d, $J = 14.0 \text{ Hz}$), 146.46 (d, $J = 10.9 \text{ Hz}$), 146.22, 129.91, 129.52 (q, $J = 31.6 \text{ Hz}$), 125.53 (q, $J = 271.4 \text{ Hz}$), 125.34 (q, $J = 3.9 \text{ Hz}$), 117.40 (d, $J = 2.9 \text{ Hz}$), 113.07 (d, $J = 23.1 \text{ Hz}$), 105.18 (d, $J = 24.0 \text{ Hz}$), 68.15, 38.99.

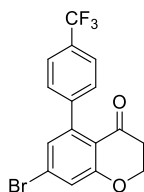
¹⁹F NMR (282 MHz, Acetone-*d*₆) δ (ppm):

-61.73, -103.49 (t, $J = 9.6 \text{ Hz}$).

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{16}H_{11}F_4O_2$ $[M+H]^+$: 311.0695; Found 311.0703.

7-BROMO-5-(4-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)CHROMAN-4-ONE (**103**)



103

$C_{16}H_{10}BrF_3O_2$
 $M = 371.15 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

7-bromo-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)chroman-4-one (**103**) was prepared from 7-bromochroman-4-one (68.5 mg, 0.30 mmol), 1-iodo-4-(trifluoromethyl)benzene (132 μL , 0.90 mmol), palladium^(II) trifluoroacetate (9.8 mg, 0.03 mmol), silver triflate (168.2 mg, 0.75 mmol), glycine (24.0 mg, 0.33 mmol) and water (22.0 μL , 1.20 mmol) in a mixture of HFIP and acetic acid (9/1 – 1.0 mL) following the General procedure for the arylation of tetralone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM) and the desired product was obtained as a white powder (29.0 mg, 26% yield).

^1H NMR (300 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm):

7.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.65 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm):

190.63, 164.27, 145.77, 145.06, 130.00, 129.53 (q, $J = 31.9$ Hz), 128.54, 127.99, 125.54 (q, $J = 271.2$ Hz), 125.36 (q, $J = 3.9$ Hz), 121.74, 119.32, 68.04, 39.09.

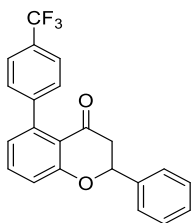
^{19}F NMR (282 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm):

-61.72.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{16}H_{11}BrF_3O_2$ $[M+H]^+$: 370.9895; Found 370.9889.

2-PHENYL-5-(4-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)CHROMAN-4-ONE (**104**)



104

$C_{22}H_{16}F_3O_2$
 $M = 368.36 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

2-phenyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)chroman-4-one (**104**) was prepared from 2-phenylchroman-4-one (67.0 mg, 0.30 mmol), 1-iodo-4-(trifluoromethyl)benzene (132 μL , 0.90 mmol), palladium^(II) trifluoroacetate (11.6 mg, 0.03 mmol), silver triflate (166.0 mg, 0.75 mmol), glycine (25.5 mg, 0.33 mmol) and water (22.0 μL , 1.20 mmol) in a mixture of HFIP and acetic acid (9/1 – 1.0 mL) following the General procedure for the arylation of tetralone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM) and the desired product was obtained as a white powder (15.8 mg, 14% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

7.81 (dd, $J = 7.9, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.61 (s, 4H), 7.52 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 2H), 7.43 – 7.32 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.01 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.67 – 3.43 (m, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

190.75, 159.40, 146.94, 141.81, 136.53, 130.12 (q, $J = 32.7 \text{ Hz}$), 128.80, 128.36, 126.73, 126.63, 126.33, 125.63 (q, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 125.55 (q, $J = 268.2 \text{ Hz}$), 121.79, 121.32, 118.61, 85.47, 48.45.

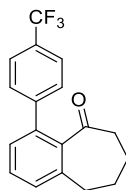
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

-63.19.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{22}H_{16}F_3O_2$ $[M+H]^+$: 369.1102; Found 369.1119.

4-(4-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)-6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZO[7]ANNULEN-5-ONE (**105**)



105

$C_{18}H_{15}F_3O$
 $M = 304.31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-one (**105**) was prepared from 1-suberone (46.0 μL , 0.30 mmol), 1-iodo-4-(trifluoromethyl)benzene (132 μL , 0.90 mmol), palladium^(II) trifluoroacetate (10.7 mg, 0.03 mmol), silver triflate (168.1 mg, 0.75 mmol), glycine (25.5 mg, 0.33 mmol) and water (22.0 μL , 1.20 mmol) in a mixture of HFIP and acetic acid (9/1 – 1.0 mL) following the General procedure for the arylation of tetralone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM) and the desired product was obtained as a white powder (8.1 mg, 9% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

7.61 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.40 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.25 – 7.13 (m, 2H), 2.83 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.66 (dd, $J = 7.5, 4.2 \text{ Hz}$, 2H), 2.01 – 1.84 (m, 4H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

209.85, 144.67, 140.25, 138.99, 138.11, 130.16, 129.44, 129.03, 128.76, 128.60, 125.25 (q, $J = 3.8 \text{ Hz}$), 124.24 (q, $J = 271.9 \text{ Hz}$), 42.74, 32.47, 25.47, 22.63.

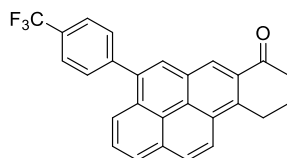
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

-62.92.

HRMS (ESI):

HRMS (ESI) m/z : Calcd for $C_{18}H_{15}F_3ONa$ $[M+Na]^+$: 329.0973; Found 327.0962.

4-(4-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)-9,10-DIHYDROBENZO[*pqr*]TETRAPHEN-7(8*H*)-ONE (106)



106

$C_{27}H_{17}F_3O$
 $M = 414.43 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-9,10-dihydrobenzo[*pqr*]tetraphen-7(8*H*)-one (**106**) was prepared from 9,10-dihydrobenzo[*pqr*]tetraphen-7(8*H*)-one (81.1 mg, 0.30 mmol), 1-iodo-4-(trifluoromethyl)benzene (132 μL , 0.90 mmol), palladium^(III) trifluoroacetate (10.2 mg, 0.03 mmol), silver triflate (164.1 mg, 0.75 mmol), glycine (25.5 mg, 0.33 mmol) and water (22.0 μL , 1.20 mmol) in a mixture of HFIP and acetic acid (9/1 – 1.0 mL) following the General procedure for the arylation of tetralone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM) and the desired product was obtained as a brown powder (6.3 mg, 5% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

8.89 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.22 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.09 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.91 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.44 (p, $J = 6.2$ Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

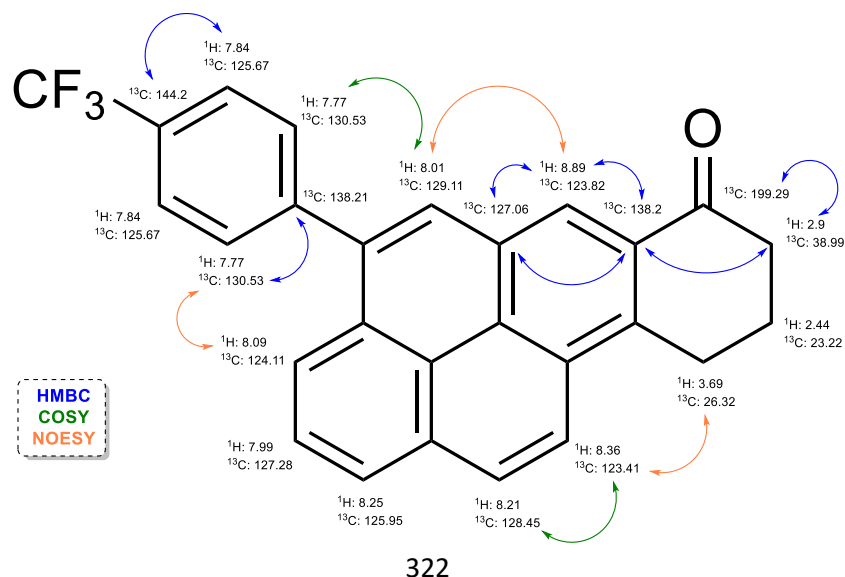
199.29, 144.21, 138.31, 138.23, 132.05, 131.09, 130.54, 130.36, 130.06 (q, $J = 32,6$ Hz), 129.11, 129.06, 128.81, 128.47, 128.03 (q, $J = 271,51$ Hz), 127.27, 127.05, 125.98, 125.66 (q, $J = 3,7$ Hz), 124.95, 124.14, 123.84, 123.45, 39.03, 26.40, 23.23.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

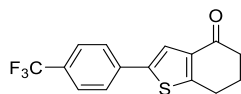
-62.88.

HRMS (ESI):

HRMS (ESI) m/z : Calcd for $C_{27}H_{18}F_3O$ [M+H]⁺ : 415.1310; Found 415.1313.



2-(4-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)-6,7-DIHYDROBENZO[B]THIOPHEN-4(5H)-ONE
(107)



107

$C_{15}H_{11}F_3OS$
 $M = 296.31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-6,7-dihydrobenzo[b]thiophen-4(5H)-one (**107**) was prepared from 6,7-dihydrobenzo[b]thiophen-4(5H)-one (50.0 mg, 0.30 mmol), 1-iodo-4-(trifluoromethyl)benzene (132 μL , 0.90 mmol), palladium^(III) trifluoroacetate (11.2 mg, 0.03 mmol), silver triflate (165.7 mg, 0.75 mmol), glycine (24.9 mg, 0.33 mmol) and water (22.0 μL , 1.20 mmol) in a mixture of HFIP and acetic acid (9/1 – 1.0 mL) following the General procedure for the arylation of tetralone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM) and the desired product was obtained as a brown powder (10.3 mg, 12% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7.61 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H), 7.50 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H), 6.96 (s, 1H), 3.11 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.58 (dd, $J = 7.3, 5.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.33 – 2.18 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

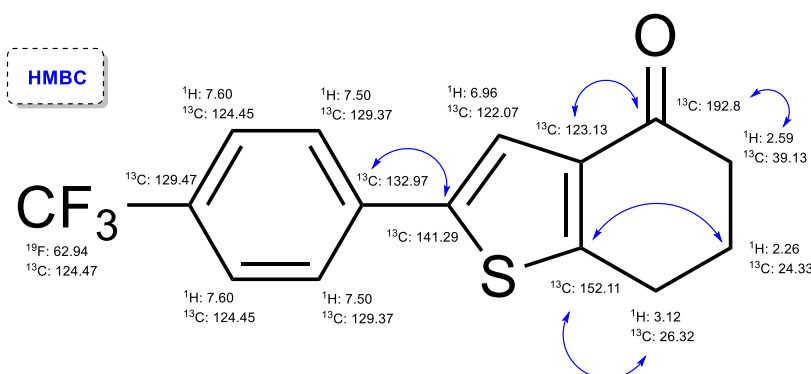
192.80, 158.11, 141.37, 140.20, 133.37, 129.54, 129.46 (q, $J = 32.4 \text{ Hz}$), 126.25, 124.71 (q, $J = 3.8 \text{ Hz}$), 124.44 (q, $J = 272.5 \text{ Hz}$), 122.28, 77.58, 77.16, 76.74, 39.32, 26.58, 24.58.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

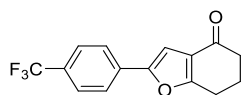
-62.94.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{15}H_{12}F_3OS$ $[M+H]^+$: 297.0561; Found 297.0562.



2-(4-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)-6,7-DIHYDROBENZOFURAN-4(5H)-ONE (**108**)



108

$C_{15}H_{11}F_3O_2$

$M = 280.25 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-6,7-dihydrobenzofuran-4(5H)-one (**108**) was prepared from 6,7-dihydrobenzofuran-4(5H)-one (40.7 mg, 0.30 mmol), 1-iodo-4-(trifluoromethyl)benzene (132 μL , 0.90 mmol), palladium^(II) trifluoroacetate (10.0 mg, 0.03 mmol), silver triflate (166.1 mg, 0.75 mmol), glycine (25.1 mg, 0.33 mmol) and water (22.0 μL , 1.20 mmol) in a mixture of HFIP and acetic acid (9/1 – 1.0 mL) following the General procedure for the arylation of tetralone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM) and the desired product was obtained as a orange powder (11.0 mg, 13% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7.75 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 2.98 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.55 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.24 (p, $J = 6.4$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

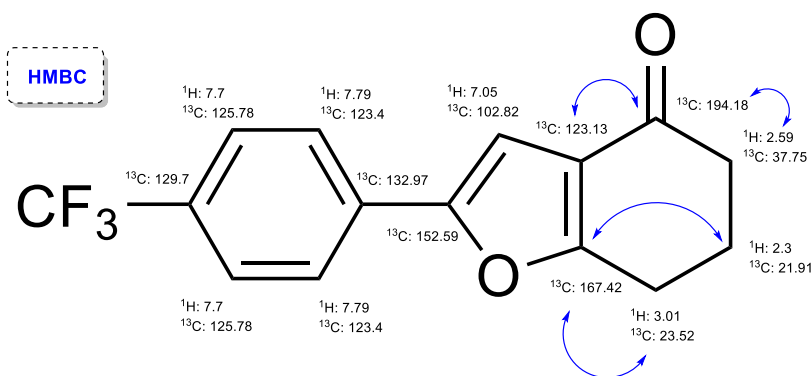
194.32, 167.43, 152.71, 132.97, 129.74 (q, $J = 32.7$ Hz), 125.88 (q, $J = 3.7$ Hz), 124.02, 123.09, 122.22, 102.97, 37.64, 23.51, 22.51.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

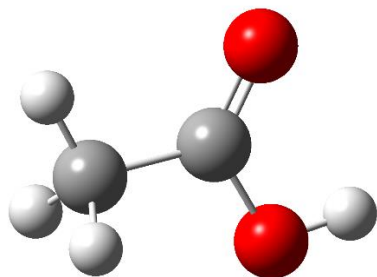
-63.14.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{15}H_{11}F_3O_2Na$ $[M+Na]^+$: 303.0609; Found 303.0613.



ACOH



E(RB3LYP) = -229.105828
 Zero-point correction= 0.061672 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.066270
 Thermal correction to Enthalpy= 0.067214
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.034320
 Sum of electronic and zero-point Energies= -229.044156
 Sum of electronic and thermal Energies= -229.039558
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -229.038614
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -229.071508

C	-0.08816500	0.12486400	-0.00005700
C	1.39665100	-0.12148500	-0.00002100
O	-0.63252200	1.20843100	-0.00008300
O	-0.79192800	-1.03841400	0.00006700
H	1.92423500	0.83160900	-0.00209800
H	1.67779600	-0.70391200	0.88289300
H	1.67745700	-0.70782500	-0.88042200
H	-1.73479800	-0.80028300	0.00022500

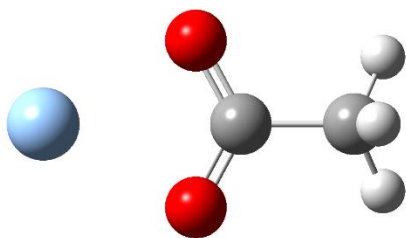
AGI



E(RB3LYP) = -157.205280
 Zero-point correction= 0.000427 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.003368
 Thermal correction to Enthalpy= 0.004312
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= -0.025826
 Sum of electronic and zero-point Energies= -157.204853
 Sum of electronic and thermal Energies= -157.201912
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -157.200968
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -157.231106

Ag	0.00000000	0.00000000	-1.40889900
I	0.00000000	0.00000000	1.24940100

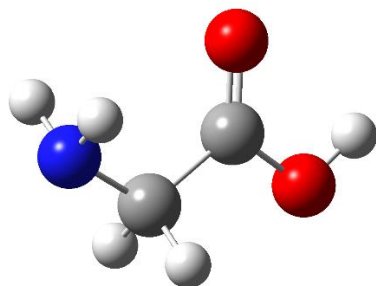
AGOAC



E(RB3LYP) = -374.273317
 Zero-point correction= 0.050115 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.056353
 Thermal correction to Enthalpy= 0.057297
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.017586
 Sum of electronic and zero-point Energies= -374.223202
 Sum of electronic and thermal Energies= -374.216964
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -374.216020
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -374.255731

C	3.05555800	0.00000000	0.00727500
C	1.53509100	-0.00000200	-0.01507300
O	0.93069900	-1.11883100	-0.01087800
O	0.93070000	1.11882900	-0.01087800
Ag	-1.12150900	0.00000000	0.00247100
H	3.38535800	0.00008200	1.05216400
H	3.44523000	-0.89881800	-0.47367100
H	3.44522600	0.89874900	-0.47380300

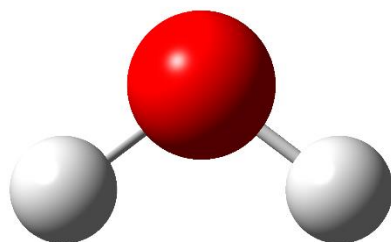
GLYCINE



E(RB3LYP) = -284.456702
 Zero-point correction= 0.079678 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.085341
 Thermal correction to Enthalpy= 0.086285
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.050591
 Sum of electronic and zero-point Energies= -284.377023
 Sum of electronic and thermal Energies= -284.371360
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -284.370416
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -284.406111

N	-1.97532900	0.01369300	-0.00000900
C	-0.73071800	-0.72772900	-0.00002300
C	0.54366000	0.11110000	0.00001000
O	1.65299200	-0.66953100	0.00000400
O	0.59348100	1.32257500	0.00001500
H	-2.03328400	0.61886900	0.81427100
H	-2.03323700	0.61897700	-0.81421200
H	-0.69071400	-1.38954400	-0.87339000
H	-0.69072800	-1.38959800	0.87330400
H	2.42583400	-0.07913300	0.00001200

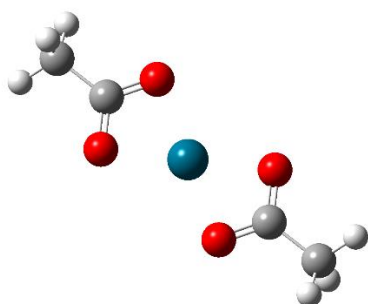
H₂O



E(RB3LYP) = -76.434047
 Zero-point correction= 0.021296 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.024132
 Thermal correction to Enthalpy= 0.025076
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.002994
 Sum of electronic and zero-point Energies= -76.412751
 Sum of electronic and thermal Energies= -76.409915
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -76.408971
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -76.431053

H	0.76975200	-0.46541500	0.00000000
O	0.00000000	0.11635400	0.00000000
H	-0.76975200	-0.46541500	0.00000000

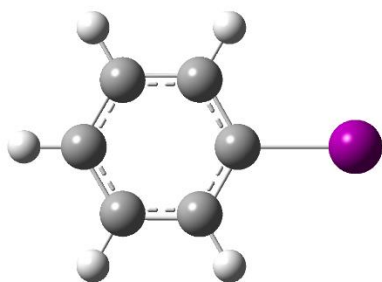
PD(OAC)₂



E(RB3LYP) = -583.757170
 Zero-point correction= 0.102867 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.113695
 Thermal correction to Enthalpy= 0.114639
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.063679
 Sum of electronic and zero-point Energies= -583.654303
 Sum of electronic and thermal Energies= -583.643475
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -583.642531
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -583.693491

Pd	0.00000000	0.00000000	0.00000000
O	1.77726300	-1.08787800	-0.01704200
O	1.77726300	1.08787800	-0.01704200
C	2.45257800	0.00000000	-0.01619700
C	3.94752600	0.00000000	0.01253900
O	-1.77726300	-1.08787800	0.01704200
O	-1.77726300	1.08787800	0.01704200
C	-2.45257800	0.00000000	0.01619700
C	-3.94752600	0.00000000	-0.01253900
H	4.33272700	0.89914100	-0.47274900
H	4.28089400	-0.00002000	1.05645400
H	4.33272700	-0.89913900	-0.47275300
H	-4.33272700	0.89913800	0.47275500
H	-4.28089400	0.00000400	-1.05645400
H	-4.33272700	-0.89914200	0.47274800

PHI

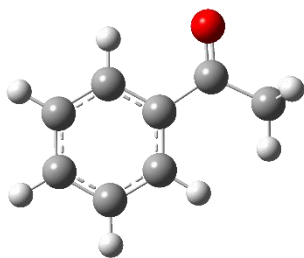


E(RB3LYP) = -243.039332
Zero-point correction= 0.089935 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.095842
Thermal correction to Enthalpy= 0.096786
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.058163
Sum of electronic and zero-point Energies= -242.949397
Sum of electronic and thermal Energies= -242.943490
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -242.942546
Sum of electronic and thermal Free Energies= -242.981169

C	-2.65925400	1.20795100	-0.00000500
C	-3.36155600	0.00000000	-0.00000600
C	-2.65925500	-1.20795000	-0.00000500
C	-1.26016000	-1.21555000	-0.00000200
C	-0.57360600	0.00000000	-0.00000100
C	-1.26016000	1.21555000	-0.00000300
I	1.56455600	0.00000000	0.00000300
H	-3.19534900	2.15292400	-0.00000600
H	-4.44748000	0.00000100	-0.00000800
H	-3.19535000	-2.15292400	-0.00000600
H	-0.71966400	-2.15589500	-0.00000100
H	-0.71966300	2.15589400	-0.00000200



MP_{CET}

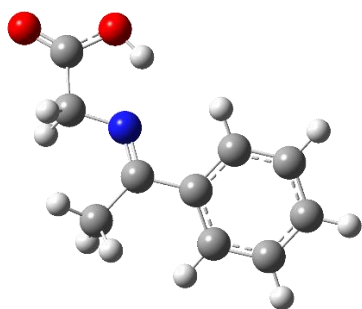


E(RB3LYP) = -384.921998
Zero-point correction= 0.137492 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.144726
Thermal correction to Enthalpy= 0.145670
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.104856
Sum of electronic and zero-point Energies= -384.784506
Sum of electronic and thermal Energies= -384.777273
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -384.776328
Sum of electronic and thermal Free Energies= -384.817143

C	1.84873100	1.27567200	-0.00009200
C	2.60736000	0.10334600	-0.00008400
C	1.96651300	-1.14146500	0.00000000
C	0.57617600	-1.20975600	0.00007500
C	-0.20024300	-0.03614400	0.00008500
C	0.45341500	1.20745100	-0.00000700
C	-1.69446800	-0.18875300	0.00017100
C	-2.61119100	1.02535600	0.00009200
O	-2.19844600	-1.30536400	-0.00017400
H	2.34085700	2.24383900	-0.00016500
H	3.69232900	0.15779500	-0.00014400
H	2.55356500	-2.05531700	0.00000400
H	0.06164300	-2.16476600	0.00013400
H	-0.11389800	2.13101000	-0.00002700
H	-2.10681400	1.99119400	0.00061800
H	-3.25852600	0.96273000	-0.88043800
H	-3.25935000	0.96218100	0.87996800



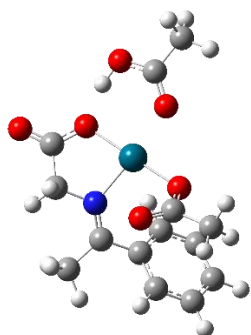
INT1E_{CET}



E(RB3LYP) = -592.935396
 Zero-point correction= 0.193049 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.205254
 Thermal correction to Enthalpy= 0.206198
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.152025
 Sum of electronic and zero-point Energies= -592.742347
 Sum of electronic and thermal Energies= -592.730142
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -592.729198
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -592.783371

C	-2.76527400	-1.69840400	0.33539300
C	-3.87704300	-0.96370000	-0.09113700
C	-3.72566000	0.38114000	-0.43474300
C	-1.34610700	0.25980200	0.06948500
C	-1.51220600	-1.09441900	0.41045200
C	0.00255400	0.89409200	0.13852300
N	1.03218000	0.12917100	0.07541000
C	2.38632900	0.65436200	0.12950900
C	3.40385400	-0.46837500	-0.11454800
O	4.59779200	-0.27324600	-0.10684000
O	2.85835600	-1.67376500	-0.33782600
H	-2.87697200	-2.74224400	0.61358300
H	-4.85329200	-1.43572600	-0.15076000
H	-4.58181600	0.95866900	-0.77055000
H	-0.65108700	-1.66054000	0.74742100
H	2.57844800	1.42900000	-0.62424000
H	2.62385800	1.09356000	1.10807700
H	1.88367400	-1.53932300	-0.28687300
C	0.08267500	2.40308900	0.26358500
H	0.99795700	2.71096600	0.77263100
H	0.08673600	2.86955700	-0.73012400
H	-0.76907800	2.80456300	0.81599500
C	-2.47206400	0.99044100	-0.34684700
H	-2.37521900	2.03523700	-0.62372900

INT2E.18_{CET}

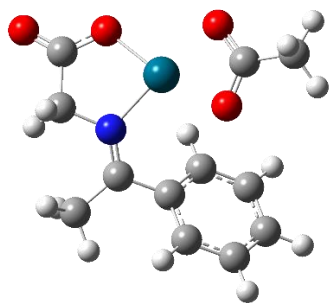


E(RB3LYP) = -1176.716409
 Zero-point correction= 0.297950 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.322137
 Thermal correction to Enthalpy= 0.323081
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.240394
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1176.418459
 Sum of electronic and thermal Energies= -1176.394272
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1176.393328
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1176.476015

C	-2.87959500	0.97108800	2.37075400	H	-2.04588800	-3.21213500	-1.54537200
C	-4.09762300	1.35866400	1.80578800	C	-3.74405600	-0.19272700	-0.01828400
C	-4.52459600	0.77990000	0.60638600	H	-4.07742100	-0.62604800	-0.95631800
C	-2.50906200	-0.57347300	0.53376200	Pd	0.81128300	0.12062600	-0.00365000
C	-2.08481100	0.01777900	1.73540500	O	-0.43750000	1.58311500	-0.60290600
C	-1.68784200	-1.63260400	-0.10270700	C	-0.98307100	1.47326800	-1.79066700
N	-0.40889200	-1.49741200	-0.21773300	C	-1.74884200	2.72752200	-2.19458600
C	0.45506100	-2.60328300	-0.65617700	H	-2.34795600	3.10417100	-1.36152100
C	1.84243700	-2.52723000	0.01268500	H	-1.03140100	3.50978600	-2.46582700
O	2.13084100	-1.34900200	0.54141300	H	-2.38241500	2.51230900	-3.05673200
O	2.58417300	-3.49036300	0.01892400	O	-0.89878900	0.49111900	-2.53119700
H	-2.54535000	1.41315700	3.30450700	O	2.28035600	1.62761900	0.19062000
H	-4.71282400	2.10645600	2.29780000	C	3.48406000	1.46838300	0.47433900
H	-5.46566400	1.08420900	0.15791800	O	4.05412300	0.31752800	0.72534900
H	-1.13921600	-0.28258300	2.17492400	H	3.40495000	-0.46283600	0.66903500
H	0.02665800	-3.58364600	-0.43885100	C	4.40788700	2.65100200	0.55052100
H	0.60587700	-2.52569900	-1.74103300	H	4.86862200	2.68960600	1.54224600
C	-2.38662600	-2.89637500	-0.55546000	H	5.21365800	2.52767700	-0.17977900
H	-2.18626200	-3.71247500	0.15004300	H	3.85845300	3.57030000	0.35205300
H	-3.46615300	-2.75078600	-0.57924000				



INT2E.16_{CET}

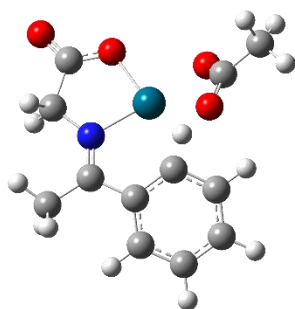


E(RB3LYP) = -947.594316
 Zero-point correction= 0.234742 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.253090
 Thermal correction to Enthalpy= 0.254034
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.185661
 Sum of electronic and zero-point Energies= -947.359574
 Sum of electronic and thermal Energies= -947.341226
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -947.340282
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -947.408655

C	-3.06282000	-0.09628000	1.60723400
C	-4.19252100	-0.23010300	0.79609400
C	-4.10482800	-0.93180700	-0.41041900
C	-1.74928200	-1.35997100	0.00166400
C	-1.84529200	-0.64879100	1.20994500
C	-0.46322000	-1.99365700	-0.38484100
N	0.64329200	-1.32951300	-0.30750900
C	1.95460100	-1.97303700	-0.47558600
C	3.02588800	-1.21747200	0.33695200
O	2.70693100	0.00479800	0.68351500
O	4.08757700	-1.76228900	0.59220000
Pd	0.94069500	0.66625700	0.00132400
O	1.05413700	2.76707300	0.13178500
O	-0.72140700	1.78698700	-0.68552700
C	-0.10901000	2.87139600	-0.38705800
C	-0.72111100	4.21271100	-0.65930600
H	-3.12672400	0.43929500	2.54969300
H	-5.13848400	0.20617400	1.10342200
H	-4.97818300	-1.03291600	-1.04773200
H	-0.97000900	-0.54823100	1.84376800
H	1.94752000	-3.01967900	-0.16423300
H	2.25052000	-1.93001500	-1.53200900
H	-0.34583500	4.58468300	-1.61933200
H	-1.80800200	4.12888900	-0.71801700
H	-0.42806200	4.92354800	0.11663800
C	-0.48385500	-3.44742200	-0.80337300
H	-0.18149200	-4.08035700	0.04096900
H	-1.49167800	-3.75212300	-1.08608200
H	0.19960800	-3.64692700	-1.63279800
C	-2.89569800	-1.50853600	-0.79791200
H	-2.83919800	-2.04832700	-1.73875400



TS1E.16_{CET}

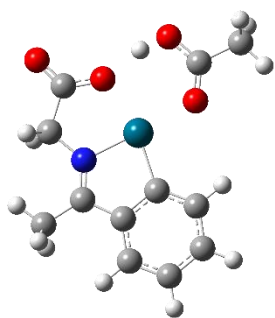


E(RB3LYP) = -947.559467
 Zero-point correction= 0.229374 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.247088
 Thermal correction to Enthalpy= 0.248032
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.182372
 Sum of electronic and zero-point Energies= -947.330093
 Sum of electronic and thermal Energies= -947.312380
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -947.311436
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -947.377095

C	2.69609500	0.43090800	-0.55433500
C	3.83382900	-0.35417100	-0.77239000
C	3.81438500	-1.71230000	-0.45436900
C	1.48916700	-1.51964700	0.23307400
C	1.51825100	-0.10955600	-0.01761100
C	0.19133900	-2.17281900	0.49377900
N	-0.85004100	-1.45450500	0.21851700
C	-2.25511400	-1.85918300	0.27456300
C	-3.17718500	-0.72118800	-0.23593700
O	-2.60212900	0.41731600	-0.53493500
O	-4.37464800	-0.94363200	-0.32252700
Pd	-0.58520400	0.45017300	-0.25833800
O	1.09861700	2.23549200	1.23362900
O	-0.36850700	2.50744700	-0.44398900
C	0.40434400	2.96970200	0.46179100
C	0.47241300	4.47007200	0.62376200
H	2.74201500	1.49709100	-0.75134100
H	4.73472300	0.10005600	-1.17459900
H	4.69863500	-2.32429200	-0.60451100
H	1.05841800	0.92338900	0.70449000
H	-2.43231100	-2.74800900	-0.34016000
H	-2.54720000	-2.09545900	1.30496900
H	1.49847900	4.78028600	0.83348600
H	0.08518400	4.97219100	-0.26336000
H	-0.14450500	4.75024500	1.48466400
C	0.09019800	-3.60109800	0.95604100
H	0.26459700	-4.28758600	0.11838900
H	0.84145000	-3.81286400	1.72146200
H	-0.89682600	-3.81874900	1.36661500
C	2.64214000	-2.29307100	0.03654900
H	2.62116300	-3.36160100	0.22689700



INT3E.16_{CET}

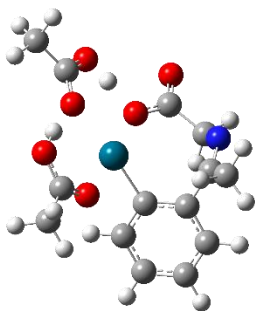


E(RB3LYP) = -947.614217
 Zero-point correction= 0.234651 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.252728
 Thermal correction to Enthalpy= 0.253672
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.186732
 Sum of electronic and zero-point Energies= -947.379566
 Sum of electronic and thermal Energies= -947.361489
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -947.360545
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -947.427485

C	-1.69678800	-2.35805000	0.00001500
C	-3.03623200	-2.77741100	-0.00013700
C	-4.07951600	-1.84470500	-0.00026000
C	-2.45316500	-0.05021200	-0.00004800
C	-1.38898400	-0.99945100	0.00006000
C	-2.03695500	1.35883300	0.00005100
N	-0.74809000	1.53009300	0.00023700
C	0.00029800	2.78944100	0.00044700
C	1.54485700	2.58016300	-0.00021200
O	2.25461400	3.57218100	-0.00071800
O	1.95713900	1.33583900	-0.00000900
H	-0.89772500	-3.09420900	0.00010000
H	-3.26592700	-3.84013200	-0.00016500
H	-5.11211800	-2.18050500	-0.00038600
H	-0.24429100	3.38821300	-0.88439800
H	-0.24348400	3.38724700	0.88619400
C	-3.02156600	2.49363900	-0.00001200
H	-3.66833200	2.43119900	-0.88214900
H	-3.66908500	2.43065500	0.88152600
H	-2.53062100	3.46724900	0.00050500
C	-3.78989700	-0.47861100	-0.00021600
H	-4.60312300	0.24254400	-0.00031400
Pd	0.38336900	-0.09607300	0.00013400
C	2.93550600	-1.69294500	-0.00003200
O	1.69017100	-1.77779800	0.00000800
O	3.62371200	-0.58136300	-0.00000100
H	3.06828800	0.27574700	-0.00001400
C	3.78142800	-2.93670500	-0.00009800
H	4.43002000	-2.93509500	-0.88144500
H	4.42992200	-2.93524900	0.88132200
H	3.14912400	-3.82373900	-0.00020700



INT3Z.16_{CET}

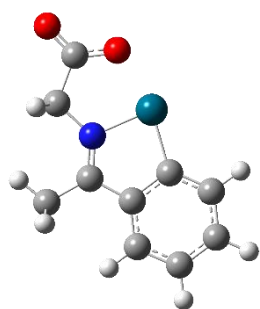


E(RB3LYP) = -1176.696160
 Zero-point correction= 0.296204 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.320348
 Thermal correction to Enthalpy= 0.321292
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.239554
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1176.399956
 Sum of electronic and thermal Energies= -1176.375812
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1176.374868
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1176.456606

C	-1.83706900	1.30584900	-1.69528400	C	-3.85304800	0.57729200	0.09182900
C	-3.16087800	1.69059900	-1.93747600	H	-4.63676800	0.28935600	0.78870900
C	-4.16992900	1.33004000	-1.04009000	Pd	0.38197900	0.15284400	-0.21174500
C	-2.53089100	0.16316600	0.33468900	C	3.30834600	-1.17278200	-0.16016400
C	-1.52669400	0.54436400	-0.56455900	C	4.80446200	-1.18420500	-0.00551300
C	-2.21413200	-0.69347800	1.53091800	H	5.05056200	-1.66419700	0.94842700
N	-1.91659600	-1.93594100	1.46922500	H	5.25832400	-1.77885800	-0.80113600
O	0.32786400	-1.90229400	-0.48054300	H	5.20557500	-0.17002600	-0.00446500
C	-1.91300400	-2.62851500	0.18463100	O	2.63813000	-0.13328700	0.08519700
C	-0.50034000	-2.93309000	-0.31551400	O	2.77009000	-2.28111700	-0.53077800
O	-0.14177400	-4.06921000	-0.57729800	H	1.69796100	-2.21952400	-0.55941100
H	-1.05565400	1.60672300	-2.38719700	C	1.64938300	2.91486000	0.35893700
H	-3.39781000	2.27469900	-2.82281400	C	1.57555800	4.40364700	0.54471200
H	-5.19776200	1.63098200	-1.22134800	H	2.23302900	4.89398100	-0.18007600
H	-2.43959400	-2.08413700	-0.61287600	H	0.55018200	4.74650200	0.41318300
H	-2.39551400	-3.59767400	0.32588900	H	1.93799600	4.66572400	1.54338600
C	-2.25337800	-0.01872600	2.88033700	O	0.63935100	2.25530600	0.06686800
H	-3.24354200	0.41522500	3.06691600	O	2.85243400	2.40981500	0.53034200
H	-2.01828200	-0.74058600	3.66520200	H	2.87266700	1.41494500	0.38539800
H	-1.53529200	0.80979500	2.91290000				



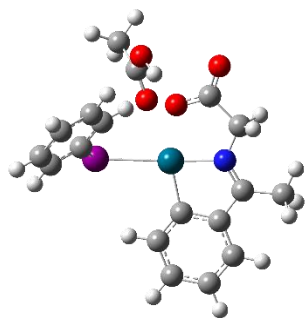
INT3E.14_{CET}



E(RB3LYP) = -718.453454
 Zero-point correction= 0.170759 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.183477
 Thermal correction to Enthalpy= 0.184421
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.130476
 Sum of electronic and zero-point Energies= -718.282694
 Sum of electronic and thermal Energies= -718.269977
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -718.269033
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -718.322977

C	-2.52495400	-1.49479500	0.00001200
C	-3.82602700	-0.96578700	0.00002200
C	-4.03587500	0.41714600	0.00002200
C	-1.64031600	0.76333100	-0.00001500
C	-1.42126300	-0.64445500	-0.00000100
C	-0.42152700	1.57856100	-0.00001500
N	0.68553800	0.89689200	-0.00000400
C	2.07175300	1.37740800	-0.00001100
C	3.10458000	0.20530600	0.00001300
O	4.28710100	0.52191300	0.00005400
O	2.62780300	-1.00458300	-0.00002000
Pd	0.53270200	-1.07345500	-0.00000800
H	-2.39217900	-2.57474600	0.00001700
H	-4.67874000	-1.63990100	0.00004600
H	-5.04585500	0.81527000	0.00003700
H	2.26096100	1.99066500	-0.88805300
H	2.26096100	1.99069900	0.88800500
C	-0.44753800	3.08061300	-0.00000200
H	-0.98502300	3.44443100	-0.88252100
H	-0.98463500	3.44439800	0.88276900
H	0.55348900	3.51189600	-0.00021700
C	-2.94251500	1.28591700	-0.00001300
H	-3.10915600	2.35985800	-0.00002200

INT4E.18_{CET}

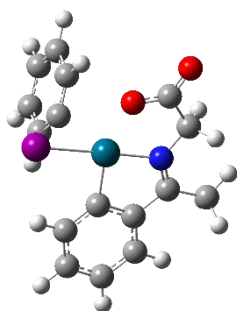


E(RB3LYP) = -1190.641868
 Zero-point correction= 0.324869 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.351787
 Thermal correction to Enthalpy= 0.352731
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.260330
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1190.316999
 Sum of electronic and thermal Energies= -1190.290081
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1190.289137
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1190.381539

C	2.16680800	-2.21813300	-1.33970200	C	-2.63254300	-1.44780100	0.50396300
C	3.32666800	-2.96484800	-1.59933200	C	-2.69451900	-0.56994000	1.58442500
C	4.54320600	-2.63234900	-0.99742700	C	-3.34433000	-2.64553400	0.47176900
C	3.44939800	-0.79080600	0.13714700	C	-3.50335200	-0.91919000	2.67207800
C	2.20340600	-1.12406600	-0.47438200	H	-2.13036800	0.35761100	1.59268800
C	3.42494900	0.36653300	1.03873000	C	-4.14888500	-2.97357700	1.56905800
N	2.26301900	0.93437400	1.14758700	H	-3.27996400	-3.31548100	-0.37889100
C	1.90625900	2.08582900	1.97255900	C	-4.22888000	-2.11338300	2.66706200
C	0.40822400	2.47029500	1.84498700	H	-3.56179300	-0.24437700	3.52104200
O	0.00714600	3.40988000	2.51707100	H	-4.70875300	-3.90432000	1.55816300
O	-0.31781200	1.76622200	1.01117200	H	-4.85536800	-2.37254700	3.51536800
H	1.23874100	-2.50808500	-1.82175600	I	-1.43960400	-0.91241500	-1.20916400
H	3.27436600	-3.81248000	-2.27807100	Pd	0.75975100	0.15134100	0.07837500
H	5.43537100	-3.21544000	-1.20438200	C	-1.41980300	3.12816200	-1.91650700
H	2.10827800	1.88488200	3.03090700	C	-2.23845100	3.97009900	-2.86930600
H	2.48799000	2.96831500	1.68135300	H	-3.28890000	3.66471800	-2.82981600
C	4.60430800	-1.54314500	-0.12695600	H	-2.19509500	5.02048000	-2.56396000
H	5.54995800	-1.28276500	0.34090400	H	-1.85433000	3.86162700	-3.88369500
C	4.64821800	0.84270300	1.77126400	O	-0.45411400	2.45869600	-2.25293300
H	5.43058600	1.11635700	1.05476200	O	-1.87919000	3.20161600	-0.66373700
H	4.44185200	1.70626300	2.40366200	H	-1.30426900	2.67541200	-0.03901700
H	5.04871000	0.03910600	2.39889800				



TS2E.16_{CET}

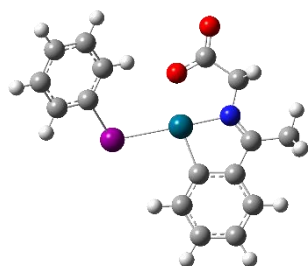


E(RB3LYP) = -961.494092
 Zero-point correction= 0.261085 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.280977
 Thermal correction to Enthalpy= 0.281921
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.210228
 Sum of electronic and zero-point Energies= -961.233006
 Sum of electronic and thermal Energies= -961.213115
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -961.212171
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -961.283864

C	-1.41056000	-2.49423500	-0.20454200	C	1.42629600	-0.19543400	1.05424400
C	-2.52983800	-3.29205300	0.07867200	C	1.07127500	-1.15711100	1.99425700
C	-3.74870900	-2.71206400	0.44013200	C	1.50123700	-0.96797400	3.31423600
C	-2.74350800	-0.51444300	0.22123000	C	2.28618700	0.13642000	3.65527300
C	-1.49294300	-1.10486700	-0.12770200	C	2.64778500	1.06334900	2.67312600
C	-2.79605000	0.95366300	0.22998800	C	2.23411100	0.90010900	1.34523200
N	-1.68409700	1.53755300	-0.09356800	H	0.47627000	-2.01963800	1.72747600
C	-1.41003600	2.96781300	-0.20325700	H	1.22016800	-1.69898800	4.06737400
C	0.04382700	3.24216200	-0.69128500	H	2.62296000	0.26904500	4.67908100
O	0.37456800	4.41557500	-0.81629600	H	3.26117900	1.92375400	2.92568700
O	0.79788600	2.20769400	-0.92211800	H	2.50122300	1.61762200	0.57912500
Pd	-0.10235000	0.32741200	-0.50757400	C	-3.85599100	-1.32282800	0.50771900
H	-0.47902800	-2.97256600	-0.48945200	H	-4.80705200	-0.87142200	0.77625800
H	-2.44370900	-4.37363300	0.01228200	C	-4.05009500	1.70779100	0.57439100
H	-4.60971600	-3.33590400	0.65967900	H	-4.39651900	1.42501100	1.57437500
H	-2.09642200	3.44421200	-0.91232400	H	-3.89863100	2.78695600	0.55221300
H	-1.53191400	3.46168300	0.76789900	H	-4.84909000	1.45384700	-0.13107200
I	1.94546300	-1.19210900	-1.28392900				



INT4E.16_{CET}

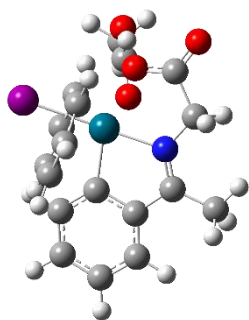


E(RB3LYP) = -961.525212
 Zero-point correction= 0.262170 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.282685
 Thermal correction to Enthalpy= 0.283629
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.208720
 Sum of electronic and zero-point Energies= -961.263042
 Sum of electronic and thermal Energies= -961.242528
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -961.241584
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -961.316493

C	2.07581000	-2.46501200	0.22400100	C	4.61644800	1.85712100	0.46813500
C	3.24097300	-3.21340100	0.45300600	H	5.36539100	1.57840800	-0.28119500
C	4.47435700	-2.58044500	0.62778000	H	4.41976000	2.92569700	0.38033500
C	3.38346200	-0.43375500	0.34620500	H	5.05492400	1.66436400	1.45357000
C	2.11881900	-1.07085900	0.15966200	C	-3.20666500	-0.41536200	0.15342800
C	3.37206000	1.03336300	0.28625000	C	-3.26450200	0.97441900	0.18575500
N	2.20326500	1.55236800	0.06833300	C	-4.25330400	-1.22987800	0.58258600
C	1.85090500	2.96776900	-0.04133800	C	-4.43638800	1.56316200	0.67949000
C	0.33153700	3.17213200	-0.30827400	H	-2.43083000	1.59034300	-0.14090500
O	-0.07097400	4.32756200	-0.38749300	C	-5.41376600	-0.61627600	1.06676900
O	-0.39443100	2.09967500	-0.43008100	H	-4.17915400	-2.31157700	0.54941800
H	1.13522300	-2.99510500	0.10480400	C	-5.50576500	0.77739700	1.11551400
H	3.17974300	-4.29801600	0.49569500	H	-4.49874300	2.64679700	0.71667700
H	5.37170900	-3.16560500	0.80435800	H	-6.23938100	-1.23504600	1.40650400
H	2.10187000	3.50269900	0.88167400	H	-6.40830700	1.24835900	1.49370600
H	2.39807800	3.44078200	-0.86506700	I	-1.44907400	-1.40244400	-0.63490200
C	4.54483700	-1.18731300	0.57619100	Pd	0.66859300	0.29018000	-0.16205900
H	5.50284700	-0.69371700	0.71623000				



TS2E.18_{CET}

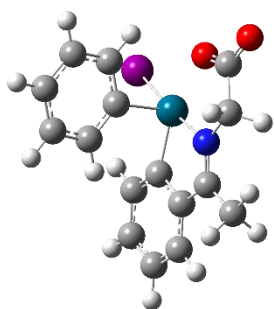


E(RB3LYP) = -1190.613080
 Zero-point correction= 0.324077 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.350172
 Thermal correction to Enthalpy= 0.351117
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.263400
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1190.289003
 Sum of electronic and thermal Energies= -1190.262907
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1190.261963
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1190.349680

C	1.78362900	0.89194400	-2.26199000	C	0.98781200	-1.82567000	0.42915600
C	2.76138800	1.72848300	-2.82243100	C	0.49155400	-2.41896900	1.58911400
C	3.26822900	2.81711300	-2.10804900	C	2.34099300	-1.84106400	0.09488000
C	1.80582400	2.25670300	-0.25465200	C	1.40878500	-2.99834400	2.47401100
C	1.30467600	1.13501400	-0.97661600	H	-0.56780100	-2.40684000	1.81380900
C	1.21999000	2.49582800	1.07025500	C	3.23611200	-2.42708200	0.99730400
N	0.30027100	1.64909400	1.40943200	H	2.69896700	-1.40677300	-0.82953700
C	-0.47903600	1.61912200	2.64129800	C	2.77643100	-3.00454800	2.18452300
C	-1.59000800	0.53455500	2.61641400	H	1.03743500	-3.44968400	3.38991600
O	-2.33233500	0.46651300	3.58553100	H	4.29589500	-2.43213300	0.75716500
O	-1.66112500	-0.22833700	1.55229800	H	3.47768000	-3.46562300	2.87353000
H	1.40417700	0.05767000	-2.84192500	I	-0.55870000	-1.96670300	-1.51124800
H	3.12348200	1.52416800	-3.82679600	Pd	-0.12989600	0.17655400	0.06394800
H	4.02527800	3.45810500	-2.54929900	C	-3.49144400	1.17934800	-0.78253000
H	0.16697100	1.41082700	3.50284000	C	-4.63866900	1.61829600	-1.66112100
H	-0.97378900	2.58040100	2.81807700	H	-5.02778200	0.75942800	-2.21716200
C	2.78738600	3.08276400	-0.82569500	H	-5.45522800	1.99910600	-1.03953700
H	3.17066900	3.93770200	-0.27562500	H	-4.30329200	2.39105200	-2.35274900
C	1.65428700	3.64108700	1.94235200	O	-2.36317500	1.65598600	-0.85016600
H	1.44027800	4.59399900	1.44535900	O	-3.84430300	0.21836400	0.06961200
H	1.15092400	3.63574800	2.90924600	H	-3.07473000	-0.02160800	0.66238800
H	2.73520300	3.59688600	2.11325500				



INT5E.16_{CET}

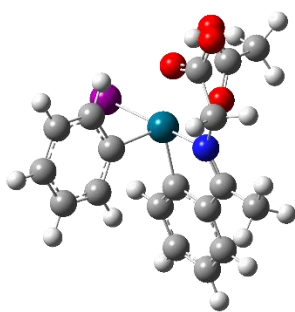


E(RB3LYP) = -961.505810
 Zero-point correction= 0.262021 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.282398
 Thermal correction to Enthalpy= 0.283342
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.210433
 Sum of electronic and zero-point Energies= -961.243790
 Sum of electronic and thermal Energies= -961.223412
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -961.222468
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -961.295378

C	-1.56829000	2.37113600	0.34116400	H	-4.81180600	0.22325000	0.13749000
C	-2.82432500	2.93797700	0.60914300	C	-3.67655200	-2.11177300	-0.54195200
C	-3.98829500	2.16847200	0.53698600	H	-4.38064600	-1.74532700	-1.29685200
C	-2.65580600	0.23471100	-0.07509000	H	-3.37667500	-3.12531500	-0.80708900
C	-1.47440600	1.02678200	-0.00308100	H	-4.21082500	-2.14839600	0.41369500
C	-2.49805200	-1.18448900	-0.43466500	C	0.67349500	-0.56264800	1.38436100
N	-1.27799700	-1.56399800	-0.64652100	C	1.89357900	-1.22311800	1.48386300
C	-0.77094500	-2.86617900	-1.05727000	C	-0.13885400	-0.29254000	2.47776000
C	0.69928100	-2.77384000	-1.57373900	C	2.30431800	-1.64232700	2.75721500
O	1.17977300	-3.78938100	-2.05772400	H	2.50564000	-1.41428200	0.61146600
O	1.30553800	-1.63042600	-1.43201200	C	0.29814700	-0.72472300	3.74009400
Pd	0.13735000	-0.08920200	-0.54366000	H	-1.07633500	0.23771500	2.38454700
H	-0.67556400	2.98249100	0.40319400	C	1.51270800	-1.39672000	3.88143800
H	-2.88562600	3.98939400	0.87693300	H	3.25512300	-2.15894500	2.85328900
H	-4.95501800	2.61652100	0.74500400	H	-0.32523500	-0.52255200	4.60684500
H	-0.77136400	-3.55436900	-0.20329700	H	1.84345200	-1.72382000	4.86275400
H	-1.38278400	-3.30486300	-1.85118000	I	1.90013300	1.87517600	-0.72855400
C	-3.90500400	0.81826400	0.19517800				



INT5E.18_{CET}

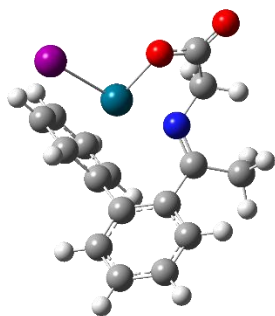


E(RB3LYP) = -1190.639520
 Zero-point correction= 0.326129 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.351932
 Thermal correction to Enthalpy= 0.352876
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.267841
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1190.313391
 Sum of electronic and thermal Energies= -1190.287588
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1190.286644
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1190.371679

C	1.05600600	1.30148900	-2.40763200	C	1.27215400	-1.47730600	0.21523900
C	1.86384500	2.28766700	-2.99562300	C	0.90233500	-2.58844000	0.97440500
C	2.60645800	3.17204300	-2.20915500	C	2.52847400	-1.39625100	-0.38299100
C	1.74220800	2.10062300	-0.20991800	C	1.82376500	-3.62937300	1.14798700
C	0.99976400	1.20368300	-1.02371200	H	-0.08365500	-2.65660900	1.41830000
C	1.62591700	1.95011200	1.24837900	C	3.43816800	-2.44795600	-0.19884700
N	0.82298700	1.01357200	1.63613600	H	2.81542000	-0.55094300	-0.99439400
C	0.47684100	0.60274100	2.98824100	C	3.09196400	-3.56237800	0.56638100
C	-0.84186700	-0.21867000	3.03248400	H	1.53309500	-4.49574800	1.73592100
O	-1.37277700	-0.38207100	4.11963700	H	4.41708000	-2.38547900	-0.66699600
O	-1.28255500	-0.69092100	1.88989600	H	3.79969000	-4.37522400	0.70130500
H	0.48804800	0.62188000	-3.03104700	I	-1.38976800	-1.37448200	-1.80973400
H	1.90771500	2.35768400	-4.07918800	Pd	-0.14525100	0.00440900	0.12743700
H	3.22795200	3.93012200	-2.67563800	C	-2.99479100	1.47350500	0.35866100
H	1.27068900	-0.03829800	3.39266300	C	-4.05763200	2.42024100	-0.12869600
H	0.35540800	1.45904900	3.65716700	H	-4.61810200	1.92477300	-0.92947500
C	2.54488600	3.08005400	-0.81885100	H	-4.76102700	2.65247800	0.67463600
H	3.11765200	3.77241400	-0.20889800	H	-3.59997400	3.32787600	-0.52185300
C	2.40062600	2.82435800	2.19544200	O	-1.79860400	1.63616500	0.06862400
H	2.14889000	3.87744000	2.03065600	O	-3.45708100	0.48233300	1.08531400
H	2.20312700	2.57821200	3.23831700	H	-2.70485100	-0.10096000	1.42863300
H	3.47459100	2.71017400	2.01219900				



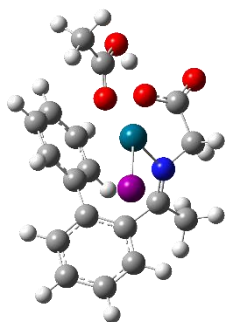
INT6E.14_{CET}



E(RB3LYP) = -961.556499
 Zero-point correction= 0.264570 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.284443
 Thermal correction to Enthalpy= 0.285387
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.213740
 Sum of electronic and zero-point Energies= -961.291929
 Sum of electronic and thermal Energies= -961.272056
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -961.271112
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -961.342758

C	-2.82586800	-2.28396100	-0.94504800	C	-1.87636000	-1.21038800	2.26181400
C	-3.68825800	-2.11600000	-2.02910300	H	-2.50794500	-3.28070900	-0.65356600
C	-4.10807700	-0.83332600	-2.38661800	H	-4.03095700	-2.98180600	-2.58757100
C	-2.78351300	0.11660100	-0.57040000	H	-4.77205500	-0.68790800	-3.23308000
C	-2.36417300	-1.18393900	-0.20909900	H	-1.22316600	3.55309600	0.99996400
C	-2.29924700	1.34911100	0.11766400	H	-0.19041700	2.53902700	2.03040000
N	-1.05916200	1.47675900	0.45372700	H	0.17692800	-2.15997700	-0.29096000
C	-0.51739400	2.72280800	0.99890900	H	1.77827900	-2.35135500	1.59164700
C	0.73662500	3.13966100	0.18876400	H	1.00122700	-1.97366000	3.93306400
O	1.06752300	4.31441800	0.15457400	H	-1.34905900	-1.27401600	4.34635500
O	1.38254000	2.16935200	-0.40558000	H	-2.89769300	-0.89331600	2.45183600
Pd	0.65428300	0.32341800	0.01223600	C	-3.31841500	2.44871700	0.36739400
I	2.93625600	-0.76177100	-0.86285200	H	-3.25359100	2.80968000	1.39758300
C	-1.45009300	-1.41345900	0.94325900	H	-3.14916600	3.30750000	-0.29281200
C	-0.11840800	-1.83446100	0.70552800	H	-4.33122700	2.08213000	0.20176400
C	0.76202600	-2.03152600	1.79298000	C	-3.66724100	0.26777600	-1.65456400
C	0.32263800	-1.82259600	3.09959200	H	-3.98622300	1.26145000	-1.95327200
C	-0.99922500	-1.42517700	3.32874100				



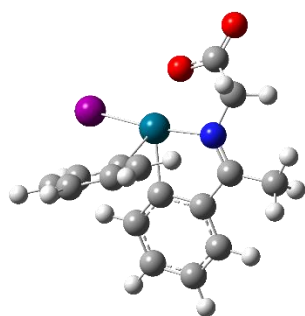
INT6E.16_{CET}

E(RB3LYP) = -1190.695219
 Zero-point correction= 0.327992 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.353548
 Thermal correction to Enthalpy= 0.354492
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.268372
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1190.367227
 Sum of electronic and thermal Energies= -1190.341671
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1190.340727
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1190.426847

C	-3.02830600	0.68082800	2.00329000	H	-0.25239100	0.57594000	2.83020100
C	-4.17444200	-0.06850200	1.74667400	H	1.64325100	2.02188600	3.49915100
C	-4.49585500	-0.42095200	0.43395200	H	2.01539300	4.20335800	2.35876700
C	-2.47468000	0.69023200	-0.34997900	H	0.45143900	4.93798900	0.56906800
C	-2.15887400	1.07942600	0.97312600	H	-1.46779400	3.51567100	-0.06382100
C	-1.61459700	1.01884300	-1.52215200	C	-2.26098300	1.83282600	-2.62922000
N	-0.38813400	0.62166400	-1.60342400	H	-1.88641300	2.86369100	-2.61197600
C	0.50678000	1.08775700	-2.67740600	H	-2.05476000	1.41812700	-3.62000700
C	1.88040600	1.51790500	-2.11084500	H	-3.33973600	1.87620000	-2.47993000
O	2.62212900	2.22138700	-2.77194500	C	-3.65557200	-0.02867500	-0.60326300
O	2.14367800	1.04269900	-0.91254400	H	-3.88815600	-0.33074200	-1.62042700
C	-0.98869800	1.93310500	1.32470400	Pd	0.80213300	-0.47053400	-0.36270600
C	-0.10598200	1.53594000	2.34380100	I	-0.76628100	-2.60710100	-0.07671900
C	0.96674100	2.34970300	2.71474400	C	3.46453700	-1.13490800	0.90127000
C	1.17707100	3.57407900	2.07500800	C	4.38266200	-1.97395800	1.74519600
C	0.30183600	3.98349000	1.06555100	H	5.20142700	-2.35150100	1.12536400
C	-0.77265400	3.17133300	0.69735500	H	4.82322200	-1.35269000	2.53103300
H	-2.80315200	0.98962800	3.01959200	H	3.83161400	-2.80377200	2.18633400
H	-4.82207800	-0.36317200	2.56719100	O	4.03878100	-0.11639900	0.31720300
H	-5.38546200	-1.00514300	0.22021200	H	3.38961000	0.44305500	-0.23632300
H	0.68787700	0.25571400	-3.36911300	O	2.25751100	-1.43747800	0.80758200
H	0.09470400	1.92249400	-3.24396100				



TS3E.15_{CET}

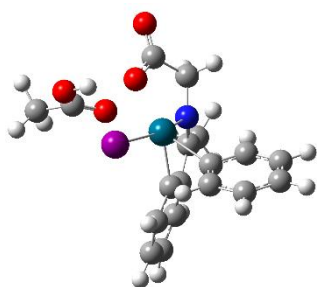


E(RB3LYP) = -961.494869
 Zero-point correction= 0.263887 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.283280
 Thermal correction to Enthalpy= 0.284225
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.214021
 Sum of electronic and zero-point Energies= -956.688589
 Sum of electronic and thermal Energies= -956.669195
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -956.668251
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -956.738455

C	0.44867600	-1.91391500	-1.71576100	H	4.13765200	-0.72101000	-1.99151200
C	1.32420200	-2.50878700	-2.63016900	C	4.02860600	1.31859700	-0.29723100
C	2.66041300	-2.10533500	-2.70680500	H	4.26281400	1.70236800	-1.29692600
C	2.24411200	-0.43604700	-0.98897500	H	4.17862700	2.12243000	0.42310200
C	0.90250000	-0.90065700	-0.87367100	H	4.74236400	0.51939500	-0.07538400
C	2.62312300	0.78189800	-0.25800800	C	0.17797500	-1.25741900	1.09266300
N	1.65189300	1.36029400	0.37235400	C	-0.75864500	-2.29599100	1.13305300
C	1.61211500	2.67053000	0.99562800	C	1.13597100	-1.14093500	2.10719800
C	0.23959500	3.34609900	0.69684200	C	-0.74475800	-3.19836700	2.19953700
O	0.12311600	4.54140200	0.90253400	H	-1.50982700	-2.39862600	0.36179300
O	-0.71732800	2.56056900	0.26413000	C	1.14116400	-2.05382600	3.16812400
Pd	-0.22804600	0.56638200	0.07328400	H	1.87422900	-0.35043400	2.09718600
H	-0.57996500	-2.24784500	-1.66282100	C	0.20204300	-3.08424400	3.22086900
H	0.95566800	-3.29900200	-3.27785900	H	-1.48885400	-3.98939800	2.22662500
H	3.33893300	-2.58332900	-3.40615000	H	1.88375800	-1.94537500	3.95377000
H	1.68290100	2.56222600	2.08612800	H	0.20602300	-3.78889100	4.04701000
H	2.41421300	3.33141100	0.65944900	I	-2.72675400	0.03323500	-0.73474700
C	3.11290900	-1.06606600	-1.89556800				



TS3E.17_{CET}

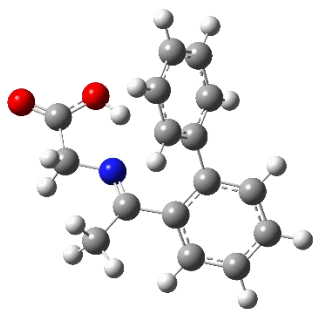


E(RB3LYP) = -1190.614763
 Zero-point correction= 0.325073 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.350968
 Thermal correction to Enthalpy= 0.351913
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.265067
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1190.289691
 Sum of electronic and thermal Energies= -1190.263795
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1190.262851
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1190.349696

C	-1.30247500	0.73704700	2.28826900	C	-2.16275300	0.49328200	-0.45295100
C	-1.15961400	1.63433800	3.35178300	C	-2.40073700	1.49070300	-1.40732800
C	-0.47380800	2.83983700	3.18138400	C	-3.23013600	-0.26138000	0.04749900
C	-0.00980000	2.24313700	0.86951100	C	-3.70213100	1.71576700	-1.87009300
C	-0.75567200	1.04318200	1.04488400	H	-1.59389200	2.09388600	-1.80080600
C	0.73540400	2.42368600	-0.38474300	C	-4.52353700	-0.03092100	-0.42700100
N	0.65700200	1.42892200	-1.20862200	H	-3.06516100	-1.03892200	0.78099600
C	1.45636000	1.18166200	-2.39368800	C	-4.76778400	0.95682100	-1.38499100
C	1.99534100	-0.27131100	-2.36308100	H	-3.87132800	2.48806500	-2.61529300
O	2.85667900	-0.60623000	-3.15244400	H	-5.33937900	-0.63682400	-0.04300800
O	1.47244300	-1.07228100	-1.44754300	H	-5.77615200	1.13171500	-1.74797200
H	-1.84399900	-0.18815200	2.43638800	I	-0.66879600	-2.68454500	0.65456900
H	-1.59500700	1.38522600	4.31518000	Pd	-0.18398000	-0.28406300	-0.44525000
H	-0.37429300	3.53600900	4.00805600	C	3.98565400	-0.11901500	0.66064500
H	0.82894600	1.28362100	-3.28876900	C	5.18846300	-0.11051000	1.57290700
H	2.31125600	1.85396000	-2.48050500	H	4.98695500	-0.71375000	2.46320700
C	0.10529300	3.13502700	1.94843500	H	6.03991800	-0.56644800	1.05750300
H	0.68444300	4.04531600	1.83520500	H	5.43321300	0.91280100	1.85749700
C	1.57910500	3.64004100	-0.64075600	O	3.42335900	0.89101400	0.25518400
H	2.54924700	3.50376200	-0.14742800	O	3.60931100	-1.35946300	0.34430400
H	1.75557500	3.79282200	-1.70599700	H	2.83713400	-1.34902800	-0.27499600
H	1.10541400	4.53859600	-0.23964200				



INT7E_{CET}

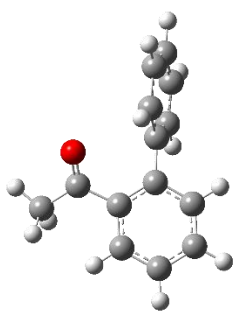


E(RB3LYP) = -823.997877
 Zero-point correction= 0.273213 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.290148
 Thermal correction to Enthalpy= 0.291093
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.226294
 Sum of electronic and zero-point Energies= -823.724664
 Sum of electronic and thermal Energies= -823.707729
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -823.706785
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -823.771583

C	2.90624000	0.90862200	-0.60730300	H	3.01748800	1.97438700	-0.78376500
C	3.98546500	0.05432400	-0.83314200	H	4.92381800	0.45459600	-1.20562000
C	3.85823800	-1.30844100	-0.55926500	H	4.69086600	-1.98529100	-0.72513900
C	1.54258600	-0.95370000	0.12938100	H	0.55606300	2.18589600	-1.86953800
C	1.67569100	0.43348100	-0.12364200	H	-1.18689600	3.88322400	-1.41683300
C	0.24720400	-1.58518700	0.53235200	H	-2.15459600	4.10356900	0.86559100
N	-0.80891200	-1.26665200	-0.11853700	H	-1.34648700	2.61839200	2.69209000
C	0.59415600	1.42547100	0.14779700	H	0.39849400	0.92548900	2.23747400
C	0.14507500	2.28347100	-0.86844500	H	-2.11554300	-2.93771300	0.08728600
C	-0.84070400	3.24018300	-0.61294900	H	-2.39881900	-1.64217400	1.24885600
C	-1.38649300	3.36224000	0.66679000	H	-1.79350000	-0.24305400	-1.40505300
C	-0.93672500	2.52277800	1.69048000	C	0.25353000	-2.59112300	1.66840000
C	0.04380000	1.56376900	1.43257200	H	-0.42940400	-2.25834600	2.45967400
C	-2.09859100	-1.84641300	0.21137600	H	-0.10671600	-3.57057600	1.33173300
C	-3.19114900	-1.26796000	-0.69731100	H	1.24465400	-2.71217800	2.10627200
O	-4.34593300	-1.62456100	-0.62745200	C	2.64734100	-1.79835200	-0.07297400
O	-2.76112400	-0.34116500	-1.56468500	H	2.54542700	-2.86282400	0.11911800



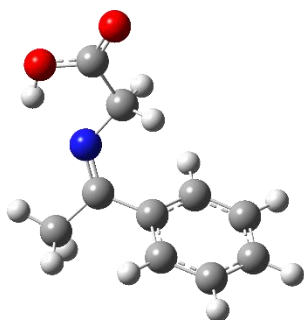
PROD_{CET}



E(RB3LYP) = -615.982052
Zero-point correction= 0.217984 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.230728
Thermal correction to Enthalpy= 0.231672
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.177195
Sum of electronic and zero-point Energies= -615.764068
Sum of electronic and thermal Energies= -615.751324
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -615.750380
Sum of electronic and thermal Free Energies= -615.804857

C	-0.80224600	-2.02530300	0.17216200
C	-2.14079900	-2.41625000	0.20241400
C	-3.14528400	-1.44866800	0.15551600
C	-2.79178700	-0.10397500	0.06904700
C	-1.44648500	0.30710600	0.06651700
C	-0.42207100	-0.67286300	0.11928800
C	-1.15572600	1.78231900	-0.00974200
C	-2.05365700	2.64274800	-0.88752500
O	-0.23778300	2.29058800	0.61545200
C	1.04568800	-0.38353400	0.04290000
C	1.76225200	-0.80212400	-1.09050600
C	3.14461800	-0.61458700	-1.17415400
C	3.83366100	-0.01892400	-0.11562300
C	3.13108800	0.39038900	1.02156900
C	1.74863400	0.21449500	1.09995700
H	-0.02145900	-2.77955200	0.20066800
H	-2.39509200	-3.47068800	0.26013200
H	-4.19216100	-1.73609000	0.17890000
H	-3.57726800	0.64307800	0.01829700
H	-3.02841500	2.79366000	-0.40856800
H	-1.58104200	3.61776400	-1.01592600
H	-2.23535000	2.17695300	-1.86109400
H	1.23003400	-1.26928100	-1.91490100
H	3.67919900	-0.93546900	-2.06383100
H	4.90860100	0.12583200	-0.17553300
H	3.65894100	0.85510700	1.84943200
H	1.20896500	0.54901100	1.97788900

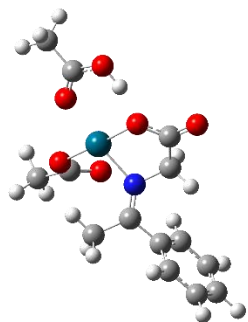


INT1Z_{CET}

E(RB3LYP) = -592.932792
 Zero-point correction= 0.193087 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.205184
 Thermal correction to Enthalpy= 0.206128
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.153078
 Sum of electronic and zero-point Energies= -592.739705
 Sum of electronic and thermal Energies= -592.727608
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -592.726664
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -592.779714

C	-2.66452000	-1.35982200	-0.90085400
C	-3.49907100	-1.16543100	0.20294600
C	-3.17760300	-0.19132200	1.15200100
C	-1.17742600	0.39109200	-0.10287700
C	-1.50788600	-0.59221800	-1.04921800
C	0.04818200	1.23956600	-0.27365100
N	1.24409200	0.79429900	-0.39341900
C	1.57888000	-0.61811700	-0.28767200
C	3.01986800	-0.77725500	0.21784700
O	3.49203000	-1.85371400	0.50290700
O	3.71473400	0.36948100	0.29524600
H	-2.91152500	-2.11013400	-1.64603500
H	-4.39448200	-1.76803400	0.32219900
H	-3.81954100	-0.03721800	2.01424000
H	-0.86744400	-0.74618100	-1.91248000
H	0.91809200	-1.19682100	0.36777300
H	1.55287200	-1.09414800	-1.27627100
H	3.09446800	1.08179900	0.01680000
C	-2.03220400	0.59107600	0.99360500
H	-1.79295100	1.34651000	1.73630600
C	-0.16399600	2.73349000	-0.32533100
H	-0.82960100	2.99472100	-1.15622300
H	-0.64947100	3.09080200	0.58998400
H	0.79149000	3.24611500	-0.44836300

INTZ.18_{CET}

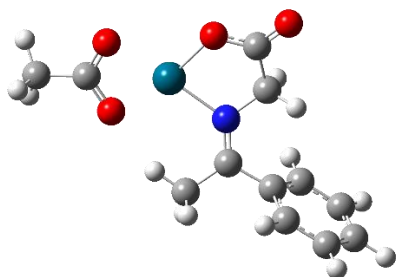


E(RB3LYP) = -1176.719765
 Zero-point correction= 0.297993 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.322211
 Thermal correction to Enthalpy= 0.323155
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.239816
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1176.421772
 Sum of electronic and thermal Energies= -1176.397555
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1176.396611
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1176.479949

C	-1.76076400	0.30327500	0.67330000	C	5.62900500	-0.45178600	0.18592400
N	-0.76887900	-0.27627800	0.09028700	H	6.08589200	-1.03667000	0.98986300
C	-0.92428700	-1.44244400	-0.79511100	H	6.07940300	-0.78188000	-0.75537900
C	0.21291000	-2.45609800	-0.56372700	H	5.81372700	0.61077200	0.33838000
O	1.28086500	-1.94829900	0.03312300	C	-1.54832400	1.38765600	1.68798200
O	0.11166500	-3.60948100	-0.93297500	H	-1.99767100	2.31859000	1.32364100
H	-1.88538200	-1.94103700	-0.66003000	H	-2.07536800	1.12374100	2.61234100
H	-0.85053700	-1.10460500	-1.83593900	H	-0.49159200	1.55512200	1.89119400
Pd	1.22678000	0.08783500	0.20947700	C	-3.17991400	-0.04043600	0.34954400
O	1.21732300	2.10638000	0.32155300	C	-3.67481600	0.21618600	-0.93960600
C	0.59565400	2.76422200	-0.63000400	C	-4.04031700	-0.55155100	1.33325800
C	0.83962400	4.26654700	-0.56101200	C	-5.01359300	-0.04376400	-1.23861000
H	0.89300100	4.61449000	0.47353900	H	-3.01520700	0.63717400	-1.69318300
H	1.80314500	4.48579900	-1.03463900	C	-5.37367900	-0.82779800	1.02296200
H	0.05510100	4.79408500	-1.10669400	H	-3.66624000	-0.75136800	2.33355000
O	-0.10566900	2.25882600	-1.50896800	C	-5.86277800	-0.57153200	-0.26128000
O	3.33819500	0.21847800	0.26073100	H	-5.39155000	0.16564600	-2.23488900
C	4.15108300	-0.72059700	0.14954700	H	-6.02906200	-1.23984600	1.78454900
O	3.83236900	-1.98035100	-0.00451400	H	-6.90192000	-0.77999200	-0.49832500
H	2.82773800	-2.13217200	-0.02655400				



INT2Z.16_{CET}

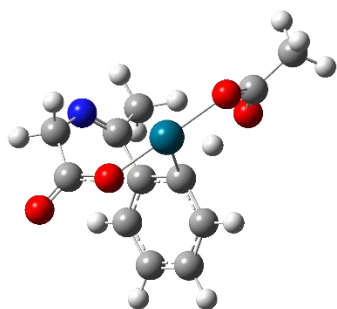


E(RB3LYP) = -947.596550
Zero-point correction= 0.234790 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.253220
Thermal correction to Enthalpy= 0.254164
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.185174
Sum of electronic and zero-point Energies= -947.361760
Sum of electronic and thermal Energies= -947.343330
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -947.342386
Sum of electronic and thermal Free Energies= -947.411376

C	-4.92917700	-0.88302500	-1.01681200
C	-5.50832400	-0.60616900	0.22465500
C	-4.69330900	-0.37737400	1.33714200
C	-2.71546000	-0.69170100	-0.03664800
C	-3.53994900	-0.93923200	-1.14593700
C	-1.22795200	-0.78974600	-0.16994700
N	-0.44446300	0.20658500	0.07437700
C	-0.94539100	1.55987600	0.37587600
C	0.03584400	2.62651900	-0.14059600
O	-0.33597700	3.78055500	-0.27669900
O	1.25700700	2.20528500	-0.36676400
Pd	1.59719600	0.26556300	-0.02493400
O	2.43050300	-1.65798800	0.30077600
O	3.70150000	0.08685300	-0.05052500
C	3.60954500	-1.16443000	0.17577000
C	4.82659400	-2.03459700	0.26789300
H	-5.55714100	-1.05772100	-1.88530500
H	-6.58897000	-0.56990700	0.32504900
H	-5.13761200	-0.16818300	2.30564200
H	-3.09809000	-1.15544100	-2.11433500
H	-1.93737300	1.73304500	-0.04503000
H	-1.00732300	1.68694800	1.46329300
H	5.68533700	-1.44658500	0.59762000
H	4.64424200	-2.86954300	0.94788700
H	5.04719200	-2.44152000	-0.72546900
C	-3.30391300	-0.41296900	1.20751100
H	-2.67584500	-0.23722400	2.07598100
C	-0.68292400	-2.12544500	-0.59108100
H	-1.09794900	-2.39404700	-1.56978400
H	0.40465200	-2.13350600	-0.64250300
H	-1.01868100	-2.89621400	0.11202400



TS1Z.15_{CET}

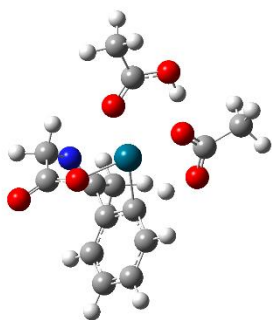


E(RB3LYP) = -947.510932
Zero-point correction= 0.228003 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.246196
Thermal correction to Enthalpy= 0.247140
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.180043
Sum of electronic and zero-point Energies= -947.282929
Sum of electronic and thermal Energies= -947.264737
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -947.263792
Sum of electronic and thermal Free Energies= -947.330889

C	-2.21311100	2.62316200	-0.87952800
C	-1.20292700	2.51257600	-1.84404800
C	-0.10707000	1.69543200	-1.59323400
C	-1.03761900	1.10466600	0.59674600
C	-2.12561100	1.93846500	0.33860200
C	-0.92157800	0.37990500	1.91216900
N	-1.31900100	-0.80166500	2.17729700
C	-2.03505900	-1.70810700	1.28776100
C	-2.31395600	-1.44853600	-0.20991000
O	-3.46905600	-1.45048800	-0.61489100
O	-1.29911700	-1.36681700	-1.05496700
Pd	0.60831400	-0.98986600	-0.65172700
O	2.63553100	-0.77600600	-0.38660800
O	2.49109500	1.27275000	0.52834800
C	3.14855000	0.24468800	0.17835500
C	4.63347500	0.21234100	0.46139000
H	-3.08200300	3.24398200	-1.07923800
H	-1.28295100	3.05243700	-2.78251700
H	0.68579400	1.61111100	-2.33094300
H	-2.92290600	2.03187300	1.07057800
H	-1.50754100	-2.67040000	1.34973400
H	-3.01429800	-1.87158400	1.74926700
H	5.07777400	1.18119200	0.22285000
H	4.77802700	0.03374300	1.53240200
H	5.11683000	-0.58589800	-0.10226700
C	0.01663000	0.99952300	-0.35989700
H	1.21197800	1.11803400	0.12856300
C	-0.24763000	1.17998300	3.00737000
H	-0.19010100	0.57681100	3.91558000
H	0.75973700	1.48602800	2.70123900
H	-0.81198100	2.09807400	3.21339300



TS1Z.17_{CET}

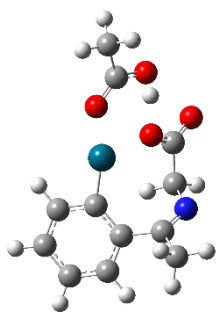


E(RB3LYP) = -1176.646158
 Zero-point correction= 0.291852 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.315793
 Thermal correction to Enthalpy= 0.316738
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.236014
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1176.354306
 Sum of electronic and thermal Energies= -1176.330364
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1176.329420
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1176.410143

C	-3.98171200	0.40473400	-1.40921800	H	0.09212500	-2.29971400	1.81066900
C	-3.02688400	0.83562300	-2.33713900	H	-1.49389000	-2.96918900	2.16066800
C	-1.70573600	0.99978800	-1.93076700	H	1.71355300	4.77938100	0.30683200
C	-2.29761000	0.31421200	0.33285800	H	2.39009900	3.78367600	1.60811500
C	-3.62432600	0.16135500	-0.07942000	H	3.13413800	3.72453700	-0.00006700
C	-1.93125600	0.08816600	1.77739300	C	-1.31161100	0.75975600	-0.59140800
N	-1.36290400	-0.93111800	2.29139500	H	-0.60281900	1.83379500	-0.13241300
C	-0.98149300	-2.16808900	1.61800700	C	-2.29247000	1.23891600	2.69620900
C	-1.22194500	-2.45430000	0.11873100	H	-1.97723700	1.00714300	3.71559600
O	-2.01043300	-3.33291600	-0.21209300	H	-1.81521000	2.16818300	2.36224300
O	-0.48628600	-1.82768900	-0.77840600	H	-3.37507800	1.41640000	2.68117900
Pd	0.56009400	-0.17125100	-0.39825900	C	3.57757000	-1.10186700	-0.12206000
O	1.76392200	1.54986600	-0.10464900	C	4.66746600	-2.13409100	-0.07316100
O	0.00721900	2.89227200	0.21063600	H	5.19625700	-2.06147600	0.88248300
C	1.25793700	2.68641300	0.18396100	H	4.24119700	-3.12942600	-0.19130100
C	2.18602100	3.82247200	0.53191800	H	5.39545200	-1.93700400	-0.86593700
H	-5.01119100	0.25451300	-1.72239300	O	2.38733400	-1.40952600	-0.24094400
H	-3.31289800	1.02637200	-3.36726200	O	4.01400700	0.14512400	-0.02417900
H	-0.96280200	1.33476800	-2.65006200	H	3.25064200	0.78374900	-0.04554300
H	-4.37617100	-0.17593900	0.62896200				



INT3Z.14_{CET}

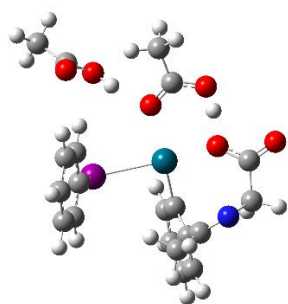


E(RB3LYP) = -947.552703
Zero-point correction= 0.233100 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.251842
Thermal correction to Enthalpy= 0.252786
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.183309
Sum of electronic and zero-point Energies= -947.319603
Sum of electronic and thermal Energies= -947.300861
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -947.299917
Sum of electronic and thermal Free Energies= -947.369394

C	1.79753400	-1.92312000	-0.97107100
C	3.14939900	-2.28233500	-1.04512400
C	4.11185200	-1.46551600	-0.44717500
C	2.37455700	0.08004500	0.30638500
C	1.42112100	-0.76951100	-0.27108800
C	1.99696900	1.35064600	1.02115400
N	1.37386800	2.33382400	0.49456200
O	-1.10891400	1.12512300	-0.40128500
C	0.96003000	2.31814000	-0.90053000
C	-0.55876000	2.16922700	-1.01375300
O	-1.24919800	2.97537200	-1.61432100
H	1.05126800	-2.54257700	-1.46871400
H	3.44215700	-3.17927300	-1.58340200
H	5.16399900	-1.72674200	-0.51185500
H	1.43192700	1.52700600	-1.50269600
H	1.20745900	3.28741000	-1.33821400
C	2.39959900	1.45126000	2.47436400
H	3.48375800	1.34260000	2.59624500
H	2.08732700	2.41793000	2.87338100
H	1.93357600	0.64653800	3.05615900
C	3.72640500	-0.30226200	0.22296100
H	4.48446600	0.32794900	0.68038100
Pd	-0.50227800	-0.79807500	0.05400900
C	-3.62784800	-0.59369900	0.34108500
C	-5.00323200	-1.10973500	0.66473400
H	-5.44716700	-0.48911000	1.44945700
H	-5.64333200	-1.02330000	-0.21842800
H	-4.95092500	-2.14713600	0.99367700
O	-2.61626600	-1.30550500	0.49341300
O	-3.60057600	0.63583800	-0.09957700
H	-2.64291100	0.94790200	-0.28983400



INT4Z.18_{CET}

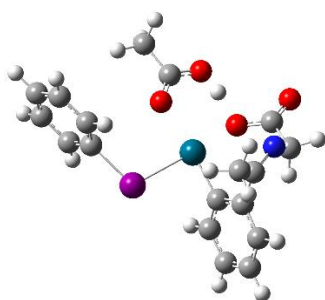


E(RB3LYP) = -1419.726711
 Zero-point correction= 0.386933 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.419689
 Thermal correction to Enthalpy= 0.420633
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.314931
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1419.339779
 Sum of electronic and thermal Energies= -1419.307023
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1419.306078
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1419.411781

C	2.43177600	-0.32314600	-2.41607100	H	-2.81579000	4.35569800	0.55591400
C	3.48489200	-1.05741200	-2.97524900	H	-3.33898800	2.84546700	1.33784800
C	4.36953400	-1.75218800	-2.14626600	O	-1.18954500	1.91266900	0.25738400
C	3.17243100	-0.93741100	-0.18534200	O	-0.18634000	3.63796900	1.29444300
C	2.27125100	-0.27332100	-1.02685000	H	0.69973400	3.17332600	0.96952800
C	3.08684000	-0.79146600	1.31054000	C	-4.44674500	1.30197900	-1.09669600
N	3.42118700	0.27086900	1.93846500	C	-5.54452200	1.35310100	-2.12931700
O	1.77200500	2.30798800	0.52024400	H	-5.27247100	0.73358600	-2.98987400
C	3.95145900	1.42097100	1.21282300	H	-6.47766500	0.99652700	-1.69405900
C	2.94105400	2.56501600	1.09848300	H	-5.66641500	2.37788700	-2.49365400
O	3.20289800	3.68471200	1.50901800	O	-4.58761200	0.89754800	0.04725200
H	1.74652500	0.20916100	-3.07103200	O	-3.27729000	1.75589600	-1.57228700
H	3.60638200	-1.08557100	-4.05471600	H	-2.58510500	1.71221300	-0.86494800
H	5.18433600	-2.32849000	-2.57482000	I	-0.93013900	-1.35726900	-1.15290900
H	4.30043700	1.18123200	0.19815100	C	-1.66753200	-2.19033600	0.69352100
H	4.78996800	1.81913900	1.78729900	C	-1.14001400	-3.40725700	1.12449800
C	2.58540000	-1.97836500	2.09493900	C	-2.66973100	-1.51856000	1.38942100
H	3.19735900	-2.86538200	1.88812800	C	-1.63681800	-3.96633900	2.30694500
H	2.61363900	-1.75634400	3.16369900	H	-0.36498900	-3.91515300	0.56121000
H	1.55795300	-2.22471500	1.80160500	C	-3.15159600	-2.09726200	2.56981200
C	4.21148300	-1.69080800	-0.76061600	H	-3.08909700	-0.58402800	1.03227700
H	4.91240000	-2.21007600	-0.11109400	C	-2.63802500	-3.31227400	3.02967200
Pd	0.69965800	0.70889000	-0.31013300	H	-1.23545700	-4.91304000	2.65664700
C	-1.23524700	2.98214300	0.91978500	H	-3.93590000	-1.58757300	3.12142500
C	-2.55233400	3.60053500	1.30580000	H	-3.01966500	-3.75154100	3.94647600
H	-2.45663300	4.10804300	2.26760400				



INT4Z.16_{CET}

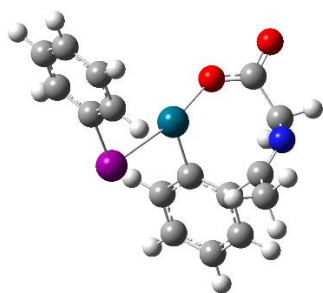


E(RB3LYP) = -1190.614670
 Zero-point correction= 0.324030 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.350662
 Thermal correction to Enthalpy= 0.351606
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.260893
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1190.290640
 Sum of electronic and thermal Energies= -1190.264008
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1190.263064
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1190.353777

C	2.08015000	-1.60678000	-1.76768900	Pd	0.48372600	0.41540900	-0.32736600
C	3.08033000	-2.57557400	-1.92290700	C	-1.32538900	3.00022600	-0.38044000
C	3.96759400	-2.83872200	-0.87648500	C	-2.62292500	3.76096300	-0.29690500
C	2.87884100	-1.13028800	0.47567500	H	-2.56345100	4.47952800	0.52722800
C	1.97098500	-0.89113600	-0.56819900	H	-2.77538200	4.33381400	-1.21610900
C	2.83275100	-0.29416100	1.72745800	H	-3.45392900	3.07585200	-0.13058300
N	3.20735600	0.92756100	1.78226200	O	-1.28197300	1.77772200	-0.14154100
O	1.65752700	2.13366700	-0.49742800	O	-0.29345300	3.72608800	-0.70932300
C	3.77658100	1.57986200	0.60664500	H	0.58043200	3.17010900	-0.68178700
C	2.82601800	2.58029900	-0.06122300	I	-1.17243800	-1.76751400	-0.10381300
O	3.15455700	3.74647700	-0.22424500	C	-3.14267600	-0.96811700	0.18469200
H	1.39453300	-1.41196900	-2.58799900	C	-3.94012900	-0.72237200	-0.93146600
H	3.16003200	-3.12068000	-2.85969000	C	-3.59004800	-0.71977000	1.48076000
H	4.74171700	-3.59209400	-0.99063400	C	-5.23076800	-0.21925300	-0.73613100
H	4.10680300	0.87489200	-0.16993000	H	-3.57307100	-0.91353800	-1.93367400
H	4.63704500	2.16372500	0.93900400	C	-4.88289600	-0.21576200	1.65878500
C	2.31477000	-0.95761400	2.98035000	H	-2.95346500	-0.90813700	2.33797400
H	2.92972500	-1.82980200	3.23595100	C	-5.70185600	0.03490000	0.55472500
H	2.33003200	-0.24789100	3.81009700	H	-5.86226400	-0.02569800	-1.59832900
H	1.29291900	-1.32623700	2.82958400	H	-5.24259600	-0.01847600	2.66435000
C	3.86410400	-2.11937000	0.31643900	H	-6.70474000	0.42516500	0.69984900
H	4.56609100	-2.30765400	1.12554800				



INT4Z.14_{CET}

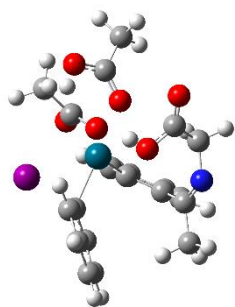


E(RB3LYP) = -961.470341
Zero-point correction= 0.260740 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.281899
Thermal correction to Enthalpy= 0.282843
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.204272
Sum of electronic and zero-point Energies= -961.209601
Sum of electronic and thermal Energies= -961.188443
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -961.187499
Sum of electronic and thermal Free Energies= -961.266069

C	-1.99782700	1.73337300	-1.45045000
C	-3.01841700	2.68680400	-1.33366500
C	-3.86998700	2.67109900	-0.22617000
C	-2.70426500	0.71995800	0.65350800
C	-1.84611000	0.76934100	-0.45086900
C	-2.56049600	-0.36472100	1.69202800
N	-2.85383600	-1.59364700	1.49981400
Pd	-0.36016500	-0.54070800	-0.56580500
O	-1.36273700	-2.18951600	-1.08966000
C	-3.42428500	-2.04321400	0.23551200
C	-2.43078600	-2.82144000	-0.65196800
O	-2.67403800	-3.97292600	-0.98643200
H	-1.34329800	1.74546600	-2.31671900
H	-3.14336000	3.43426100	-2.11237100
H	-4.66102400	3.40966300	-0.13493800
H	-4.22541400	-2.74604500	0.47179700
H	-3.83516200	-1.22574700	-0.37479500
C	-3.71031700	1.69583800	0.76080900
H	-4.38105100	1.67414800	1.61641000
C	-2.03104700	0.06020400	3.04141300
H	-2.68734200	0.81403900	3.49425300
H	-1.96687600	-0.80693200	3.70188300
H	-1.04119400	0.52259300	2.94325500
I	1.50365900	1.40618500	0.02877900
C	3.26467500	0.17511400	0.15380900
C	4.01939800	-0.04121300	-0.99823200
C	3.61098500	-0.38299400	1.38344400
C	5.16096300	-0.84507200	-0.90747500
H	3.73365900	0.39831200	-1.94738900
C	4.75595600	-1.18390200	1.45441600
H	3.01004500	-0.20743200	2.26869700
C	5.52842000	-1.41576800	0.31363300
H	5.75602000	-1.02414300	-1.79798700
H	5.03502500	-1.62747600	2.40547200
H	6.41353000	-2.04134100	0.37574600



TS2Z.18_{CET}

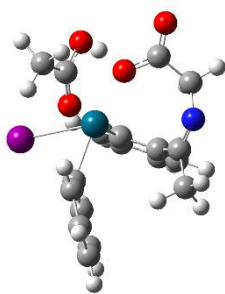


E(RB3LYP) = -1419.694332
 Zero-point correction= 0.386322 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.418001
 Thermal correction to Enthalpy= 0.418945
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.319399
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1419.308010
 Sum of electronic and thermal Energies= -1419.276331
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1419.275386
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1419.374933

C	1.60509300	0.18631300	-2.35337000	C	1.50888500	-2.46193700	0.43064700
C	2.73006100	0.52303900	-3.11032800	C	0.09614700	-2.78885500	2.83346500
C	3.87016000	1.01332600	-2.47265800	H	-1.52585700	-1.76302500	1.86077100
C	2.74102300	0.82858300	-0.29701700	C	2.09022700	-3.14064800	1.50059000
C	1.60417500	0.33951700	-0.96084200	H	2.04220600	-2.35953800	-0.50597000
C	2.95069300	1.05953500	1.18915100	C	1.38995400	-3.30380000	2.70179700
N	2.49608800	2.03202800	1.87776900	H	-0.45159300	-2.90825900	3.76340100
Pd	-0.22259300	0.06625700	-0.13719900	H	3.08955800	-3.55192600	1.38931500
O	-0.08218900	1.43608600	2.03571600	H	1.84727800	-3.84015800	3.52795400
C	1.55971300	2.99192900	1.32599500	C	-3.04082400	0.37856300	1.54732300
C	0.15155700	2.74555900	1.85974000	C	-4.55720800	0.34912800	1.50687000
O	-0.66447900	3.62414300	2.05266500	H	-4.91918100	1.15740400	0.86151600
H	0.72417200	-0.18426500	-2.86382400	H	-4.90512400	-0.59351500	1.07388700
H	2.70433300	0.40230800	-4.18978500	H	-4.96523500	0.48077500	2.50949100
H	4.75333000	1.28271900	-3.04452100	O	-2.43928500	0.12545900	0.42147600
H	1.85022800	3.99731100	1.64072700	O	-2.44690000	0.62892900	2.61392300
H	1.48442800	2.97921000	0.22744900	H	-1.02893500	1.22281100	2.35353800
C	3.86647000	1.15573500	-1.08859900	C	-1.74710500	2.50912700	-1.53474500
H	4.75142500	1.54114100	-0.58817800	C	-1.84599100	3.82055600	-2.26359800
C	3.90191300	0.10228100	1.87092300	H	-2.16145200	4.58685500	-1.54624700
H	4.85638100	0.04196400	1.33489600	H	-0.87305100	4.09980700	-2.66835500
H	4.07667600	0.43398200	2.89615600	H	-2.59875900	3.76594400	-3.05290700
H	3.47902100	-0.90686600	1.88439100	O	-2.88863100	1.87032300	-1.40380300
I	-1.03076600	-2.26427100	-1.51237600	O	-0.66530300	2.09797400	-1.08837700
C	0.21320200	-1.92740700	0.57723800	H	-2.78588000	1.08548600	-0.76209800
C	-0.51353800	-2.13039900	1.76546800				



TSZ.16_{CET}

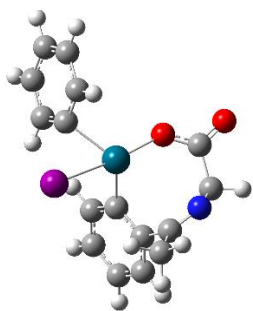


E(RB3LYP) = -1190.585574
 Zero-point correction= 0.323652 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.349415
 Thermal correction to Enthalpy= 0.350359
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.264996
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1190.261922
 Sum of electronic and thermal Energies= -1190.236159
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1190.235215
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1190.320577

C	1.64279200	-0.89057000	-2.11691600	H	1.57602400	-1.29811100	2.56302000
C	2.85326500	-1.43213100	-2.57080900	I	-1.99449700	-1.02669600	-1.49760600
C	3.95536600	-1.50937500	-1.71693600	C	-0.80654800	-1.53600000	0.70913900
C	2.65915100	-0.44460800	0.04943300	C	-1.57412800	-1.34256600	1.86818600
C	1.55191600	-0.42196500	-0.80594500	C	-0.04845400	-2.70470000	0.52738800
C	2.61292700	0.20606000	1.41142300	C	-1.49956000	-2.29195500	2.89192600
N	2.70923400	1.46990600	1.58648400	H	-2.19922400	-0.46461300	1.97058500
Pd	-0.13671400	0.36132200	-0.04197600	C	0.00517800	-3.64324600	1.55839300
O	0.58737700	2.35343400	-0.27088500	H	0.49298100	-2.87701400	-0.39381800
C	2.92355000	2.36575400	0.45594500	C	-0.71741700	-3.44078600	2.74000900
C	1.66038100	3.08568500	-0.03579100	H	-2.06822900	-2.13229700	3.80357200
O	1.67487800	4.29194800	-0.23532100	H	0.60582800	-4.53898100	1.42874200
H	0.79292700	-0.84224500	-2.78727800	H	-0.68181100	-4.18289300	3.53214000
H	2.92414000	-1.79213400	-3.59352900	C	-2.36021600	2.59538200	0.61395900
H	4.89084800	-1.93648300	-2.06624200	C	-3.70726900	3.08284700	1.07825800
H	3.60796800	3.15095200	0.78145700	H	-4.24812600	3.52328800	0.23569800
H	3.36091200	1.86357700	-0.41951900	H	-4.28208000	2.26473000	1.51161700
C	3.85785000	-1.01363400	-0.41548200	H	-3.56550900	3.87324500	1.82257000
H	4.72171400	-1.03917600	0.24452200	O	-1.97476400	1.43412400	0.85389500
C	2.48844300	-0.69547600	2.61383600	O	-1.66054600	3.48166900	-0.03696900
H	3.33026200	-1.39900300	2.64621700	H	-0.70859900	3.12477400	-0.22837300
H	2.48355600	-0.09453700	3.52541300				



TS2Z.14_{CET}

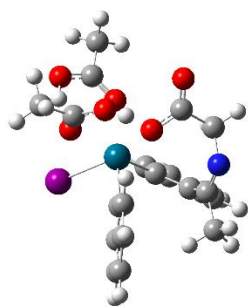


E(RB3LYP) = -961.448903
 Zero-point correction= 0.259553 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.280036
 Thermal correction to Enthalpy= 0.280980
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.206897
 Sum of electronic and zero-point Energies= -961.189350
 Sum of electronic and thermal Energies= -961.168867
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -961.167922
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -961.242006

C	-1.02616500	-0.60372800	2.28962000
C	-2.04475500	-1.16133400	3.07548200
C	-3.28921300	-1.45249200	2.51141700
C	-2.52871900	-0.59703100	0.36401800
C	-1.28915500	-0.34846400	0.95101300
C	-2.76814400	-0.21002400	-1.07454600
N	-2.91366100	1.00009000	-1.46619000
Pd	0.11884600	0.41726600	-0.27497700
O	-0.55009700	2.32269200	-0.12146900
C	-2.97380300	2.10066000	-0.51159000
C	-1.68451300	2.93801300	-0.37570300
O	-1.74810800	4.15790000	-0.43470300
I	1.26858000	-1.95725700	-0.74834300
C	2.21285900	0.21666000	0.21409800
C	2.87368300	0.98251600	-0.74623700
C	3.92452700	1.80458000	-0.31440100
C	4.32049100	1.80491600	1.02354000
C	3.66715500	0.98221200	1.94765500
C	2.60579300	0.16355300	1.54821700
H	-0.06263700	-0.37475200	2.73096200
H	-1.85675100	-1.36373500	4.12608700
H	-4.07478800	-1.88743200	3.12206400
H	-3.73788000	2.79452300	-0.86592300
H	-3.24073500	1.77715300	0.50557700
H	2.59499000	0.95427300	-1.79408400
H	4.43588600	2.42792300	-1.04191000
H	5.14420100	2.43420200	1.34547500
H	3.97847900	0.97103500	2.98831200
H	2.11086400	-0.48746500	2.25840600
C	-3.52985100	-1.17443800	1.16409300
H	-4.50322000	-1.38368600	0.72740500
C	-2.82997900	-1.33030200	-2.08227600
H	-3.65793900	-2.00909000	-1.84118600
H	-2.97956900	-0.91981300	-3.08278700
H	-1.91258700	-1.92990400	-2.06094900



INT5Z.18_{CET}

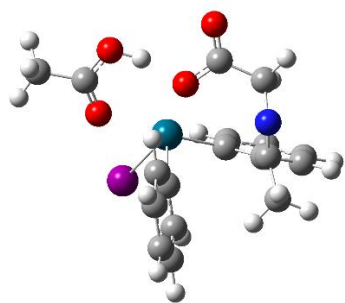


E(RB3LYP) = -1419.714694
 Zero-point correction= 0.388249 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.420211
 Thermal correction to Enthalpy= 0.421156
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.321691
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1419.326445
 Sum of electronic and thermal Energies= -1419.294483
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1419.293539
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1419.393003

C	1.04376500	-2.31121800	1.30770600	C	1.76178900	1.78033700	1.45761400
C	2.01395100	-3.25845100	1.64751100	C	1.57593900	3.80559000	-0.46508600
C	3.29081000	-3.17991100	1.09302100	H	0.25839600	2.48429100	-1.52966000
C	2.60653900	-1.21437800	-0.20788600	C	2.47541700	2.97509100	1.61481900
C	1.34906400	-1.28552600	0.40634500	H	1.84375600	1.00555500	2.20811700
C	3.03099000	-0.31660500	-1.34716400	C	2.38071400	3.99083600	0.66050100
N	2.61797400	-0.45653600	-2.54746900	H	1.50569600	4.57829200	-1.22567000
Pd	-0.21940800	-0.01469000	0.00757300	H	3.10040700	3.10340000	2.49441900
O	-0.07461600	0.11935700	-2.12308000	H	2.93332700	4.91680200	0.79063700
C	1.60675600	-1.44433000	-2.88726800	C	-2.64397800	1.78600400	-1.50222600
C	0.24039300	-0.78408700	-3.04583100	C	-3.87731700	2.64589800	-1.53828500
O	-0.50292800	-1.03525500	-3.98144400	H	-4.72518200	2.02218500	-1.84545300
H	0.06176100	-2.38671900	1.75105600	H	-4.08394700	3.04890800	-0.54611100
H	1.75965700	-4.04547200	2.35176000	H	-3.76606600	3.44610300	-2.27239000
H	4.05628800	-3.90323300	1.35819400	O	-2.29315900	1.19334400	-0.45788000
H	1.86041800	-1.88577400	-3.85322700	O	-1.99691600	1.68781600	-2.62694900
H	1.50156800	-2.25565600	-2.15080300	H	-1.22366800	1.00142600	-2.52397500
C	3.57161100	-2.17240400	0.17541200	C	-2.77163000	-2.08683900	-0.36198700
H	4.55097100	-2.12999600	-0.29387000	C	-3.38261700	-3.43157000	-0.63787800
C	4.11663000	0.69398100	-1.07072200	H	-3.91156500	-3.39156600	-1.59606200
H	5.00362000	0.20329300	-0.65162000	H	-2.60298700	-4.19088000	-0.68586200
H	4.38815800	1.19537000	-2.00147600	H	-4.11546500	-3.67693000	0.13551400
H	3.78717000	1.43436700	-0.33681500	O	-3.66746200	-1.14576500	-0.09439700
I	-1.08711700	0.18026500	2.55358900	O	-1.55611900	-1.88879500	-0.39384800
C	0.95050700	1.61886800	0.33272500	H	-3.22236200	-0.27036800	0.01398300
C	0.85296600	2.61679000	-0.63568900				



INT5Z.16_{CET}

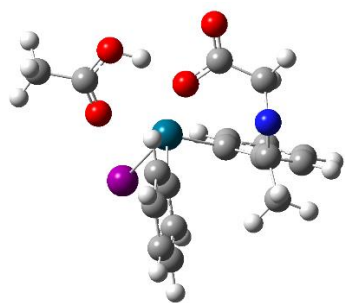


E(RB3LYP) = -1190.591500
 Zero-point correction= 0.324725 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.351156
 Thermal correction to Enthalpy= 0.352101
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.264677
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1190.266775
 Sum of electronic and thermal Energies= -1190.240344
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1190.239400
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1190.326823

C	1.56387100	-1.72088800	-1.76178400	H	2.58120500	-0.00220500	2.66627900
C	2.79228300	-2.25900400	-2.15993200	I	-1.53254400	-2.39319400	-0.28732900
C	3.97040700	-1.83369900	-1.54844000	C	-0.21020200	0.07764100	1.61151300
C	2.69284800	-0.25093200	-0.18180000	C	-0.57572700	1.31637200	2.12482400
C	1.51165700	-0.73522400	-0.76686600	C	0.15880900	-0.99902900	2.41008300
C	2.80498400	0.94556700	0.73100800	C	-0.56843800	1.47733100	3.51748800
N	2.67914700	2.15113500	0.32560800	H	-0.83436500	2.14698300	1.48087600
Pd	-0.36023800	0.00516500	-0.42000700	C	0.14248200	-0.81491800	3.80063900
O	0.02258200	2.01536800	-0.92219100	H	0.44354800	-1.95336800	1.99012700
C	2.42574400	2.44604800	-1.07766900	C	-0.22137600	0.41409300	4.35368200
C	0.97745900	2.83237500	-1.35165400	H	-0.83632500	2.44422000	3.93386300
O	0.68769700	3.85287700	-1.95720500	H	0.41479000	-1.64944300	4.44087500
H	0.66027300	-2.09154700	-2.22735800	H	-0.23098500	0.54455000	5.43172200
H	2.81052800	-3.02120900	-2.93352100	C	-3.09393700	1.78123200	-0.81487400
H	4.92757200	-2.25868300	-1.83576900	C	-4.58899400	1.94836800	-0.82097500
H	3.03020000	3.31309700	-1.35156900	H	-4.93111900	2.12626900	-1.84521300
H	2.67787400	1.61794200	-1.75690600	H	-5.06719600	1.05853100	-0.41322800
C	3.91256200	-0.84025800	-0.57350300	H	-4.86034600	2.82892500	-0.23030600
H	4.83177300	-0.47370400	-0.12402500	O	-2.55609000	0.75187300	-0.37731000
C	3.23838800	0.70507300	2.15562500	O	-2.43395100	2.80694400	-1.30063700
H	4.24684000	0.27143800	2.16745800	H	-1.43799000	2.63084400	-1.24441300
H	3.25665400	1.65371000	2.69519600				



INT5Z.14_{CET}

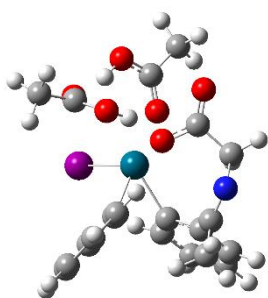


E(RB3LYP) = -961.462247
 Zero-point correction= 0.261117 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.281827
 Thermal correction to Enthalpy= 0.282771
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.209010
 Sum of electronic and zero-point Energies= -961.201130
 Sum of electronic and thermal Energies= -961.180420
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -961.179476
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -961.253237

C	0.15328300	-2.64685500	0.51576300
C	0.80998000	-3.61761200	1.28146300
C	1.97108800	-3.28991800	1.98062300
C	1.87232800	-1.00391000	1.10418000
C	0.69165600	-1.35868300	0.44559500
C	2.59639000	0.31711600	0.98288500
N	3.23014800	0.68851500	-0.06043600
Pd	-0.32563000	-0.11451600	-0.80118000
O	1.11020200	0.48712000	-2.10212100
C	3.30439800	-0.15109300	-1.24754800
C	2.39924700	0.36708600	-2.36816300
O	2.83757600	0.64735200	-3.47201000
H	-0.76224500	-2.90672200	0.00126600
H	0.39247600	-4.61883700	1.33296300
H	2.47754200	-4.03559200	2.58601800
H	4.32701500	-0.10234300	-1.62691000
H	3.04467200	-1.20435500	-1.06316900
C	2.48789300	-1.99915200	1.89147600
H	3.40827200	-1.74834600	2.41202800
C	2.65430700	1.17972900	2.21968500
H	3.16515400	0.64553100	3.03080400
H	3.20303800	2.09646100	1.99673300
H	1.65239200	1.42720300	2.58099000
I	-2.84738400	-0.73524700	-0.24360500
C	-0.43434700	1.53665100	0.35799900
C	-0.11505100	2.70053500	-0.33313700
C	-0.86683400	1.52074800	1.67997000
C	-0.24137100	3.91794700	0.35259000
H	0.23977200	2.67689800	-1.35723000
C	-0.98194500	2.75186400	2.33974400
H	-1.12279700	0.59930200	2.18609400
C	-0.67407800	3.94458200	1.67988800
H	0.01128500	4.83882500	-0.16499400
H	-1.32863100	2.76522900	3.36931200
H	-0.77254200	4.89301400	2.19945400



TS3Z.18_{CET}

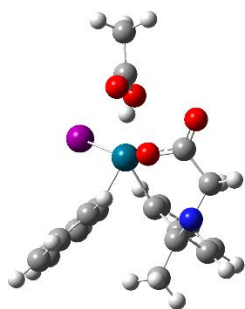


E(RB3LYP) = -1419.693265
 Zero-point correction= 0.387635 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.419182
 Thermal correction to Enthalpy= 0.420126
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.321069
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1419.305630
 Sum of electronic and thermal Energies= -1419.274083
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1419.273139
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1419.372196

C	2.19255100	-1.49018700	-1.41640400	C	1.44098300	-1.99779600	1.63035900
C	3.30285100	-1.55868700	-2.25783100	C	1.48562500	-0.01039900	3.59637500
C	4.19457200	-0.48878300	-2.32776400	H	0.83506300	1.33554800	2.04859600
C	2.84906500	0.73747700	-0.67746200	C	1.82553800	-2.30912600	2.93417800
C	1.94577300	-0.33675900	-0.65547800	H	1.44152300	-2.77779400	0.88149900
C	2.83202400	2.00452600	0.14816700	C	1.84458400	-1.32025900	3.92350400
N	2.15480100	3.05353600	-0.10794300	H	1.49689900	0.76845800	4.35377800
Pd	-0.16431200	-0.14171200	-0.28297900	H	2.11113900	-3.32948600	3.17328900
O	-0.33362800	1.91872100	0.25401400	H	2.14315100	-1.56863900	4.93794000
C	1.19208900	3.08228200	-1.19588500	C	-2.91525300	1.11482900	2.26913300
C	-0.21956500	2.89689200	-0.63384000	C	-3.65106000	0.99233600	3.57698700
O	-1.15481400	3.61221500	-0.96097700	H	-4.06119700	1.96382600	3.86698500
H	1.51820100	-2.33260000	-1.37775700	H	-4.44538300	0.25166600	3.49000600
H	3.45535900	-2.45305900	-2.85488400	H	-2.94729000	0.68758100	4.35879200
H	5.06170900	-0.52803000	-2.97999400	O	-3.10817600	0.34547900	1.32253700
H	1.23131900	4.06076000	-1.67826700	O	-2.04213000	2.10304500	2.24427100
H	1.35395000	2.30498500	-1.95936000	H	-1.49540600	2.09005100	1.39554900
C	3.96675200	0.63017100	-1.53449700	C	-2.60909300	0.88109100	-2.10460000
H	4.66727300	1.46062800	-1.56178000	C	-3.05240800	1.43314300	-3.42944300
C	3.83730000	2.04574100	1.27796700	H	-2.95996000	2.52411500	-3.37899200
H	4.85774900	2.01314100	0.87608400	H	-2.41077300	1.05866600	-4.22710400
H	3.70967800	2.96889000	1.84683000	H	-4.09884900	1.18533300	-3.61780700
H	3.72747500	1.18128000	1.93949500	O	-3.53683600	0.88582100	-1.18493800
I	-1.17683400	-2.61833400	-0.63423600	O	-1.44262400	0.48242700	-1.94673900
C	1.06762900	-0.68211900	1.30143500	H	-3.22644100	0.62351800	-0.26539900
C	1.10795000	0.31649100	2.29081200				



TS3Z.16_{CET}

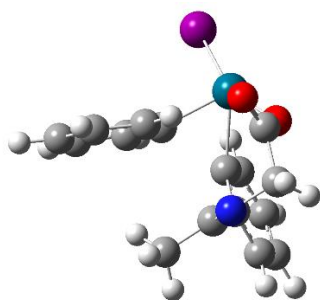


E(RB3LYP) = -1190.573884
Zero-point correction= 0.324490 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.349878
Thermal correction to Enthalpy= 0.350822
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.266717
Sum of electronic and zero-point Energies= -1190.249394
Sum of electronic and thermal Energies= -1190.224007
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1190.223063
Sum of electronic and thermal Free Energies= -1190.307167

C	0.95781200	-1.23157900	-2.10038900	H	3.78897700	-0.58126800	1.39029400
C	1.82850900	-1.35701000	-3.18476700	I	-2.22243700	-1.87775800	-0.46000600
C	3.05355100	-0.69210400	-3.17914900	C	0.76882600	-1.05499700	1.02685200
C	2.53483900	0.24258100	-0.96897800	C	1.12819400	-0.38388100	2.20413400
C	1.29104000	-0.40662200	-1.01388800	C	0.91870800	-2.44470800	0.92426300
C	3.11041100	1.06804900	0.15732900	C	1.60463800	-1.12207400	3.29395000
N	2.88300700	2.30874900	0.34303200	H	1.03718400	0.69314500	2.27502700
Pd	-0.52633100	0.18392600	-0.05229700	C	1.41368400	-3.16255500	2.01482500
O	0.13897000	2.05746700	0.77671300	H	0.66281900	-2.96854100	0.01357900
C	1.95174300	3.02277900	-0.51289600	C	1.74917200	-2.50778100	3.20423200
C	0.56423800	3.13230000	0.11854900	H	1.86473000	-0.59933200	4.21005700
O	-0.09603900	4.15625300	0.03041800	H	1.52916000	-4.23923000	1.92941600
H	0.02161000	-1.76976100	-2.12252900	H	2.12496100	-3.07405600	4.05143000
H	1.53450300	-1.97915100	-4.02504600	C	-2.88709200	2.13209300	0.30768100
H	3.74065100	-0.78463900	-4.01476200	C	-4.27578100	2.63880800	0.05211500
H	2.31733200	4.04096600	-0.65902100	H	-4.21061500	3.69095400	-0.24578600
H	1.81881100	2.56068700	-1.50398400	H	-4.75326600	2.06042100	-0.73790200
C	3.39600500	0.08233600	-2.07511800	H	-4.85999300	2.59268800	0.97514000
H	4.35938400	0.58475500	-2.04738000	O	-2.33234000	1.35034500	-0.49345500
C	4.15228900	0.37504700	1.00487900	O	-2.32152000	2.57249000	1.39917800
H	5.03937600	0.15980700	0.39524500	H	-1.31632500	2.41029200	1.32371800
H	4.44273900	1.02507000	1.83266000				



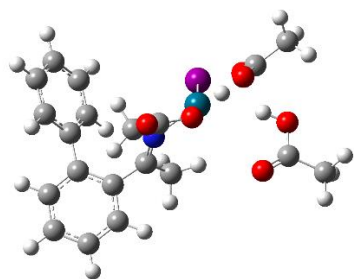
TS3Z.14_{CET}



E(RB3LYP) = -961.430284
Zero-point correction= 0.262578 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.282218
Thermal correction to Enthalpy= 0.283162
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.213008
Sum of electronic and zero-point Energies= -956.622678
Sum of electronic and thermal Energies= -956.603038
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -956.602093
Sum of electronic and thermal Free Energies= -956.672248

C	0.02754800	1.87227700	-1.50285400
C	0.71556400	2.89877800	-2.15941200
C	2.10634200	2.94482700	-2.10373000
C	2.14505000	0.89243500	-0.75379200
C	0.74141300	0.91115700	-0.77963900
C	3.06926200	-0.22821800	-0.29689400
N	3.61936600	-0.43112900	0.83599600
Pd	-0.59062700	0.38166300	0.82605700
O	1.07621800	0.86035100	1.88398700
C	3.35685400	0.35102200	2.04589000
C	1.91193100	0.01535300	2.44642300
O	1.61872200	-0.98875800	3.08120800
H	-1.05457500	1.84699900	-1.54185900
H	0.15171900	3.65641300	-2.69539200
H	2.65384400	3.74205200	-2.59720300
H	4.05164900	0.01833800	2.81871100
H	3.45965200	1.42856100	1.87870300
C	2.80079600	1.93693400	-1.43300300
H	3.88776200	1.93715800	-1.44542100
C	3.47904100	-1.13677900	-1.44262100
H	4.06444500	-0.57094400	-2.17782300
H	4.08362500	-1.95961800	-1.05755800
H	2.60355900	-1.53169700	-1.96705400
I	-3.14320300	0.26556100	0.14163900
C	-0.04410100	-1.08580800	-0.54267600
C	0.61088400	-2.11538700	0.14710700
C	-0.65051800	-1.32265500	-1.78913500
C	0.66767300	-3.38990000	-0.43029200
H	1.04195800	-1.96369800	1.13097300
C	-0.56416000	-2.59381000	-2.35499900
H	-1.15177400	-0.52726300	-2.32446100
C	0.08992500	-3.63042200	-1.67786500
H	1.16361000	-4.18922200	0.11227800
H	-1.01588600	-2.77159500	-3.32661000
H	0.14291700	-4.62039100	-2.12134300



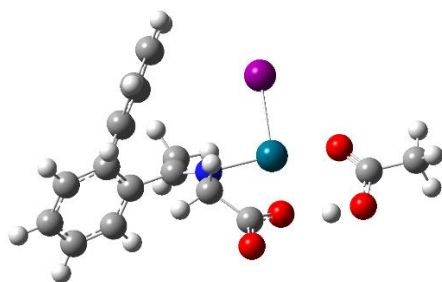


E(RB3LYP) = -1419.812856
 Zero-point correction= 0.390523 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.422804
 Thermal correction to Enthalpy= 0.423748
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.316242
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1419.422332
 Sum of electronic and thermal Energies= -1419.390052
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1419.389107
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1419.496613

C	-5.23682700	-1.17774100	0.69429700	H	-1.83320700	1.86295300	0.70766100
C	-5.43860900	-2.12005600	1.70104700	H	-2.45717200	0.73914100	1.92799000
C	-4.34137400	-2.74438700	2.29832400	C	-3.05527400	-2.42023400	1.87200800
C	-2.83966500	-1.45595600	0.87138000	H	-2.20082000	-2.89898500	2.34175200
C	-3.94760300	-0.81881300	0.25896900	C	-0.60826800	-2.31296900	-0.03412800
C	-1.41038200	-1.16593700	0.51219200	H	0.46245600	-2.18578200	0.12633800
C	-3.82001800	0.20074200	-0.82145100	H	-0.94040600	-3.24621600	0.42833900
C	-4.54244900	1.40552300	-0.73202500	H	-0.78618600	-2.40843700	-1.11160700
C	-4.45875800	2.36671700	-1.74112700	C	3.50632500	2.17128000	1.21728700
C	-3.65061100	2.14173900	-2.85949100	C	4.90629400	2.67702800	1.01366500
C	-2.93020000	0.94880300	-2.96169300	H	5.32217900	2.27261700	0.09181500
C	-3.01736300	-0.01364900	-1.95412400	H	4.89028600	3.77067300	0.97145200
N	-0.87289300	-0.00715300	0.70429900	H	5.52500800	2.39157900	1.86965700
C	-1.55270700	1.08213600	1.42347800	O	2.98071900	1.42906800	0.36125100
C	-0.60849600	1.71647600	2.46478900	O	2.93570900	2.57422400	2.32066200
O	-1.04337200	2.42323500	3.35343300	H	1.99081600	2.20664900	2.43559100
O	0.67082000	1.43354600	2.28296700	I	1.35196100	-0.05613500	-2.17708400
Pd	1.03440500	0.62930300	0.40426600	C	3.80574700	-2.94470600	0.10333900
H	-6.09312600	-0.71686300	0.21143200	C	4.94817400	-3.83107600	0.53537200
H	-6.44874100	-2.37267800	2.00976600	H	4.66318900	-4.39049100	1.42607900
H	-4.48276700	-3.47844700	3.08554100	H	5.20472200	-4.52261300	-0.27354900
H	-5.15597400	1.59785600	0.14384900	H	5.83631200	-3.22504800	0.73878700
H	-5.01747200	3.29365800	-1.64792100	O	2.71570800	-2.89992600	0.64528800
H	-3.57974100	2.89103900	-3.64245000	O	4.13073400	-2.19939100	-0.96907200
H	-2.29402600	0.76486200	-3.82177800	H	3.36386900	-1.64191800	-1.22681200
H	-2.46567300	-0.94184100	-2.06168000				



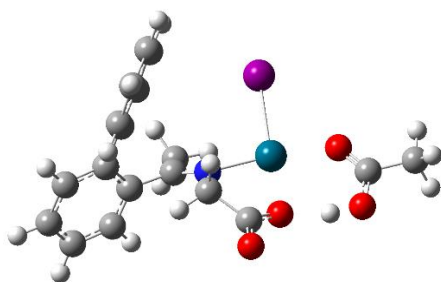
INT6Z.16_{CET}



E(RB3LYP) = -1190.701715
 Zero-point correction= 0.328254 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.353758
 Thermal correction to Enthalpy= 0.354703
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.268675
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1190.373461
 Sum of electronic and thermal Energies= -1190.347957
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1190.347012
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1190.433040

C	5.00138700	0.70978300	-0.19984500	H	3.60973200	-1.48742500	4.12426900
C	5.44626600	1.68849700	-1.08665300	H	2.32840400	-3.50787400	3.42867700
C	4.55669200	2.24832500	-2.00581300	H	1.64831200	-3.77183100	1.04622600
C	2.76966100	0.83897800	-1.12581900	H	2.26534400	-2.07329700	-0.61572600
C	3.66633200	0.26497100	-0.18989900	H	0.86086300	0.78698800	1.78313000
C	1.31943500	0.45913200	-1.22522800	H	1.78836400	1.95842600	0.82965600
C	3.27263700	-0.78083400	0.79712900	C	3.23327000	1.81295900	-2.02786900
C	3.65071500	-0.64251000	2.14613600	H	2.53939500	2.25859200	-2.73482900
C	3.31608400	-1.61828700	3.08662500	C	0.88607200	-0.14596700	-2.52959600
C	2.59569500	-2.75132300	2.69679900	H	-0.19338400	-0.27355200	-2.57922200
C	2.21563700	-2.90159100	1.36073500	H	1.22667300	0.49320100	-3.35152700
C	2.55500800	-1.92779500	0.41971600	H	1.36357900	-1.12135600	-2.67199900
N	0.47225800	0.68963000	-0.27888900	I	-1.64595700	-2.20816800	-0.79603200
C	0.81984300	1.46536700	0.92351200	C	-4.33716600	1.25425800	0.58370000
C	-0.25776700	2.53078400	1.21462700	C	-5.82270000	1.05858800	0.69481900
O	-0.02780400	3.45444100	1.97186200	H	-6.10512800	0.08940600	0.28592300
O	-1.40514500	2.32889100	0.59168500	H	-6.11923900	1.12792500	1.74588100
Pd	-1.54248700	0.39470500	-0.17757000	H	-6.33509400	1.86172600	0.15622000
H	5.70257900	0.25660700	0.49414900	O	-3.62951500	0.36594800	0.06513600
H	6.48493400	2.00493700	-1.06535800	O	-3.89902600	2.38919700	1.06037300
H	4.88700600	3.01463100	-2.70021900	H	-2.88974100	2.49877300	0.96121500
H	4.19103200	0.24534700	2.46280000				

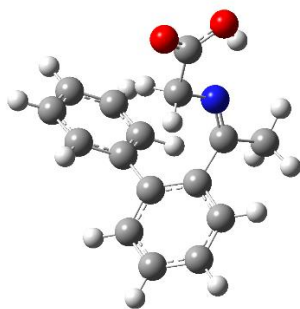




E(RB3LYP) = -961.547999
 Zero-point correction= 0.263832 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.284192
 Thermal correction to Enthalpy= 0.285136
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.210279
 Sum of electronic and zero-point Energies= -961.284167
 Sum of electronic and thermal Energies= -961.263807
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -961.262863
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -961.337720

C	-4.94376900	-0.70902800	-0.10865100
C	-5.33065000	-2.04628700	-0.03452400
C	-4.37846700	-3.05543900	-0.19246000
C	-2.64451900	-1.36484900	-0.47807000
C	-3.60609500	-0.33535300	-0.33097500
C	-1.18132500	-1.10797300	-0.68367000
C	-3.27121200	1.11478800	-0.41548800
C	-3.73436800	2.00142800	0.57471700
C	-3.44529800	3.36564200	0.50585500
C	-2.69125500	3.87138700	-0.55680000
C	-2.23433100	3.00400400	-1.55277200
C	-2.52327400	1.63956700	-1.48320700
N	-0.41971400	-0.59436100	0.21855000
C	-0.90340200	-0.21016300	1.54673000
C	0.25507000	-0.04974400	2.53384500
O	0.04601300	0.07039900	3.72782600
O	1.47454900	-0.00753600	2.02907600
Pd	1.61929900	-0.26671300	0.06406800
I	4.14581300	0.09242700	-0.47671800
H	-5.69220200	0.07212000	-0.01628100
H	-6.37317100	-2.29814200	0.13554900
H	-4.66571300	-4.10083700	-0.13667100
H	-4.30395100	1.61475700	1.41529600
H	-3.80102600	4.03011900	1.28778900
H	-2.46192300	4.93144800	-0.60868900
H	-1.65748100	3.38928900	-2.38841700
H	-2.18779500	0.98438900	-2.28121800
H	-1.40794200	0.76075000	1.48353100
H	-1.62125400	-0.93458400	1.94140400
C	-3.04764300	-2.71068300	-0.42233300
H	-2.30447300	-3.49595700	-0.52897400
C	-0.58867000	-1.55444700	-1.99512400
H	0.47836500	-1.32407700	-2.06612800
H	-0.71521600	-2.63652700	-2.11363000
H	-1.11329900	-1.08207500	-2.83215600

INT7Z_{CET}

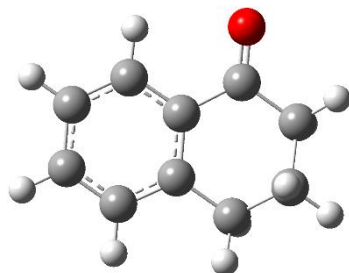


E(RB3LYP) = -823.999539
Zero-point correction= 0.273802 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.290546
Thermal correction to Enthalpy= 0.291490
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.227813
Sum of electronic and zero-point Energies= -823.725738
Sum of electronic and thermal Energies= -823.708993
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -823.708049
Sum of electronic and thermal Free Energies= -823.771726

C	2.47395300	-1.02882000	-1.05499100
C	2.63520900	-2.39643300	-1.27021700
C	1.77075600	-3.30157100	-0.65197700
C	0.56958000	-1.44582800	0.38287700
C	1.45085200	-0.52429000	-0.23197000
C	-0.59983300	-1.03419400	1.23854800
N	-1.64297600	-0.42640800	0.81406200
C	1.35608400	0.95115500	-0.03532800
C	1.37861800	1.81340300	-1.14669500
C	1.31928400	3.19846300	-0.98113000
C	1.23982900	3.74990200	0.30032600
C	1.22447800	2.90548800	1.41360500
C	1.28299700	1.52076700	1.24683400
C	-1.81878800	-0.05891800	-0.58168900
C	-3.30832000	0.12113000	-0.89558900
O	-3.71904500	0.30675500	-2.01845600
O	-4.11507700	0.07778800	0.17825800
H	3.16557000	-0.32821600	-1.51321400
H	3.43804900	-2.75225400	-1.90902700
H	1.88385000	-4.36972300	-0.81024000
H	1.42214100	1.39314400	-2.14753400
H	1.32695800	3.84470200	-1.85400100
H	1.19188600	4.82692100	0.43032600
H	1.17370300	3.32412900	2.41453400
H	1.29675600	0.87909100	2.12197200
H	-1.33761200	0.90658200	-0.78393700
H	-1.40169600	-0.78150300	-1.29293200
H	-3.52886800	-0.09801000	0.94943300
C	-0.55188900	-1.43991600	2.69283700
H	-1.44036200	-1.07907600	3.21416300
H	-0.49920000	-2.53114300	2.78557300
H	0.34619800	-1.04420500	3.18019900
C	0.75446600	-2.82285800	0.17368800
H	0.07279500	-3.52679800	0.64306100



MP_{TET}

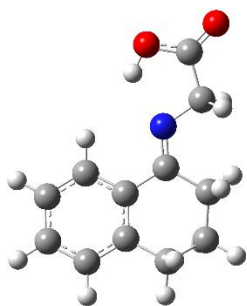


E(RB3LYP) = -462.356777
Zero-point correction= 0.174662 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.183173
Thermal correction to Enthalpy= 0.184117
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.140998
Sum of electronic and zero-point Energies= -462.182115
Sum of electronic and thermal Energies= -462.173604
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -462.172659
Sum of electronic and thermal Free Energies= -462.215779

C	2.54452000	0.90050500	-0.07831600
C	2.76618900	-0.48167900	-0.02435900
C	1.68806800	-1.36325800	0.05478200
C	0.36870200	-0.89045900	0.08551300
C	0.15089100	0.50354400	0.02925200
C	1.24192800	1.38608300	-0.05431700
C	-0.79537900	-1.85417400	0.18835600
C	-2.07364100	-1.28043100	-0.43353700
C	-2.39012700	0.09274300	0.17106800
C	-1.23155100	1.07280200	0.05748200
O	-1.43062100	2.28062100	0.01095100
H	3.38355100	1.58696800	-0.14132500
H	3.78005400	-0.87140800	-0.05000600
H	1.86904200	-2.43486300	0.08807900
H	1.03523100	2.45059700	-0.09700700
H	-0.52707000	-2.80697500	-0.28167400
H	-0.98264100	-2.07790500	1.25004200
H	-1.94031700	-1.18280500	-1.51896700
H	-2.91407800	-1.96554200	-0.27666700
H	-3.26938000	0.56092700	-0.28071700
H	-2.60703300	-0.01802400	1.24508000



INT1E_{TET}

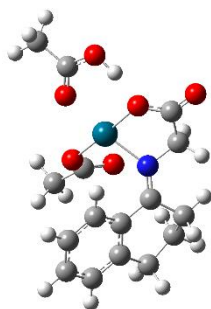


E(RB3LYP) = -670.369119
 Zero-point correction= 0.230073 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.242792
 Thermal correction to Enthalpy= 0.243736
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.189640
 Sum of electronic and zero-point Energies= -670.139046
 Sum of electronic and thermal Energies= -670.126327
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -670.125383
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -670.179479

C	-2.21935500	-2.42723900	0.23178000
C	-3.44172500	-1.80247400	-0.04253000
C	-3.48427400	-0.42522600	-0.25306000
C	-2.31973900	0.35268100	-0.20280700
C	-1.08434800	-0.28003800	0.06147900
C	-1.05486200	-1.66958400	0.28304200
C	-2.38120800	1.84809500	-0.42292100
C	-1.32677500	2.56168900	0.42724100
C	0.07201100	2.03018900	0.09874200
C	0.17488900	0.51226100	0.08913900
N	1.30084700	-0.10938800	0.07089300
C	2.56050500	0.61352900	0.08359000
C	3.73660500	-0.35680700	-0.08738200
O	4.88811600	0.01464500	-0.10172200
O	3.37840100	-1.64305000	-0.22072500
H	-2.17876300	-3.49767100	0.40928400
H	-4.35745100	-2.38540100	-0.08089200
H	-4.43543600	0.06117800	-0.45435300
H	-0.10435600	-2.14188500	0.50271700
H	-2.20686400	2.07674200	-1.48552700
H	-3.38588400	2.21604400	-0.18913200
H	-1.35885500	3.64356500	0.25903600
H	-1.54595100	2.39496000	1.48946300
H	0.81141300	2.43536600	0.79874000
H	0.37614900	2.38753400	-0.89779600
H	2.63883900	1.35721200	-0.72136400
H	2.72466800	1.15225100	1.02733600
H	2.39408700	-1.64939900	-0.17206400



INT2E.18_{TET}

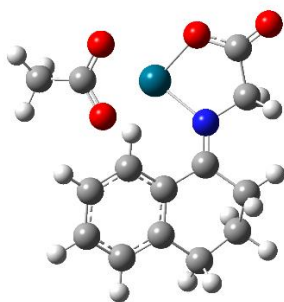


E(RB3LYP) = -1254.146959
 Zero-point correction= 0.335033 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.359911
 Thermal correction to Enthalpy= 0.360855
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.277117
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1253.811926
 Sum of electronic and thermal Energies= -1253.787047
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1253.786103
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1253.869842

C	-2.28001700	-1.67298200	-2.41561700	O	0.03255200	-1.65729400	0.67479800
C	-3.59202900	-1.98765700	-2.04465700	C	-0.63926100	-1.50405300	1.78856400
C	-4.23957300	-1.23055400	-1.06958700	C	-1.25843700	-2.80829700	2.27747700
C	-2.26142000	0.13659200	-0.78731400	H	-1.70251500	-3.36509900	1.44826300
C	-1.62308900	-0.62156800	-1.78805400	H	-0.47093800	-3.43423200	2.71141000
C	-1.58083300	1.29863600	-0.17419000	H	-2.00663900	-2.59866100	3.04392500
N	-0.29511300	1.35381300	-0.04033700	O	-0.77234100	-0.44656100	2.41106900
C	0.41241600	2.58941200	0.33226900	O	2.77869900	-1.43046200	0.02987000
C	1.82856200	2.62424000	-0.27477700	C	3.97215800	-1.14310500	-0.18873400
O	2.28732100	1.44509200	-0.66559300	O	4.41214000	0.03988000	-0.53385600
O	2.44923100	3.66660800	-0.35298300	H	3.66708400	0.72801500	-0.61239700
H	-1.77369600	-2.24530900	-3.18666600	C	5.04005600	-2.19255800	-0.06040800
H	-4.11074100	-2.81533700	-2.52025000	H	5.59452300	-2.26684600	-1.00062800
H	-5.26290300	-1.47134200	-0.79147100	H	5.75053400	-1.89005600	0.71534900
H	-0.60949300	-0.36868000	-2.07973200	H	4.59392800	-3.15298300	0.19450700
H	-0.11271800	3.48749600	0.00235900	C	-3.49193800	1.69681300	1.30769300
H	0.52428100	2.62965600	1.42384400	H	-2.91688600	1.19544700	2.09425500
C	-2.50535300	2.38096300	0.33523900	H	-4.11523200	2.45975400	1.78608400
H	-3.05420900	2.83213800	-0.50232900	C	-4.36812300	0.68491700	0.56411000
H	-1.96289700	3.17293600	0.85029900	H	-5.16072500	1.21993900	0.01990800
C	-3.60047400	-0.15410500	-0.43968300	H	-4.88040600	0.02884900	1.27752700
Pd	1.12388600	-0.11175300	-0.02765900				



INT2E.16_{TET}

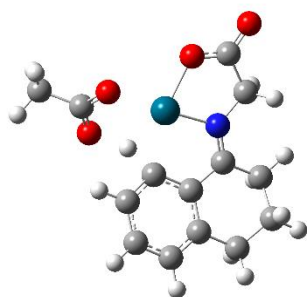


E(RB3LYP) = -1025.023441
 Zero-point correction= 0.271887 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.290932
 Thermal correction to Enthalpy= 0.291876
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.222373
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1024.751555
 Sum of electronic and thermal Energies= -1024.732510
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1024.731566
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1024.801068

C	2.12426300	1.92080300	-1.76827700	C	-1.74922600	2.54279600	0.69250500
C	3.39365700	2.16317300	-1.23322400	C	-1.94073700	3.95967900	1.14455100
C	3.94385700	1.26856900	-0.31629100	H	1.69879300	2.59579400	-2.50434500
C	3.24453500	0.12727700	0.09657400	H	3.95806300	3.03917300	-1.54009100
C	1.93941300	-0.08834100	-0.40482400	H	4.93855300	1.45054400	0.08361800
C	1.40606700	0.80515900	-1.35443200	H	0.43033900	0.60329800	-1.78335400
C	3.92370800	-0.86257100	1.02411200	H	4.74390900	-1.33698200	0.46531300
C	2.98668300	-1.95093500	1.55369300	H	4.39621400	-0.32757300	1.85605500
C	2.05131000	-2.46518300	0.43922100	H	3.56630900	-2.78763900	1.95746000
C	1.19122900	-1.30145700	-0.00486700	H	2.37623400	-1.55941200	2.37702700
N	-0.10390100	-1.34113000	0.01087900	H	1.45223400	-3.29809000	0.80630600
C	-0.85420600	-2.59888600	0.17536300	H	2.64795800	-2.82842600	-0.40841700
C	-2.24345800	-2.48602000	-0.48294600	H	-0.33415600	-3.45237600	-0.26324900
O	-2.67614100	-1.26462600	-0.67709900	H	-1.01593300	-2.79928000	1.24264100
O	-2.86716900	-3.49828300	-0.75846600	H	-2.46977600	3.95887200	2.10385900
Pd	-1.46961700	0.18420600	-0.00092300	H	-0.97527000	4.45289300	1.26945000
O	-2.72291400	1.86448300	0.21790700	H	-2.55939000	4.50024800	0.42361800
O	-0.61214500	1.96080100	0.78184400				



TS1E.16_{TET}

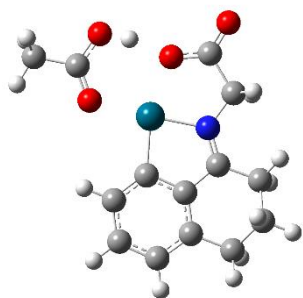


E(RB3LYP) = -1024.991150
 Zero-point correction= 0.266343 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.284776
 Thermal correction to Enthalpy= 0.285720
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.218553
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1024.724807
 Sum of electronic and thermal Energies= -1024.706374
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1024.705430
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1024.772598

C	-0.63328600	-2.56944000	-0.60901600	C	2.69989900	-1.90029500	0.48563800
C	-1.89104600	-3.14444100	-0.82650200	C	3.94616600	-2.73496700	0.66753900
C	-3.04929600	-2.44028600	-0.50448300	H	0.26090900	-3.15306400	-0.80122400
C	-2.97957000	-1.12941100	-0.01151500	H	-1.96269400	-4.14946900	-1.23257000
C	-1.71112700	-0.54111000	0.16704500	H	-4.02272700	-2.89998300	-0.65503500
C	-0.50849800	-1.28143700	-0.07428900	H	0.59974500	-1.41336300	0.66926700
C	-4.24457000	-0.35821300	0.31323000	H	-5.07648500	-0.74390300	-0.28536400
C	-4.08773600	1.15127200	0.09653800	H	-4.50978000	-0.54513700	1.36494500
C	-2.83943400	1.68276700	0.82310000	H	-3.99935600	1.36340400	-0.97633800
C	-1.61665200	0.90654500	0.41161700	H	-4.97514800	1.68194300	0.45666400
N	-0.46269200	1.44383700	0.17586400	H	-2.96703700	1.55890200	1.90927400
C	-0.10205900	2.86022600	0.24318200	H	-2.70071600	2.75121900	0.64016200
C	1.36706500	3.07433500	-0.20457900	H	-0.74684200	3.46193800	-0.40695500
O	2.06100500	2.00037600	-0.49013500	H	-0.20701400	3.23871700	1.26669200
O	1.79325900	4.21747400	-0.26199000	H	4.43748700	-2.42438600	1.59584000
Pd	1.05495800	0.24539200	-0.25633400	H	3.67835000	-3.78927000	0.77148000
O	2.72409900	-0.98707800	-0.40648400	H	4.63426900	-2.58903500	-0.16547700
O	1.69272400	-2.13035300	1.22659900				



INT3E.16_{TET}

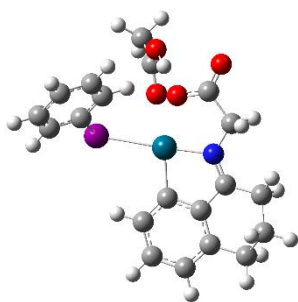


E(RB3LYP) = -1025.045567
 Zero-point correction= 0.271441 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.290220
 Thermal correction to Enthalpy= 0.291164
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.222945
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1024.774126
 Sum of electronic and thermal Energies= -1024.755347
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1024.754403
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1024.822623

C	1.01415800	-2.62830500	-0.01412500	H	5.38437100	-0.53090100	0.37001000
C	2.30460300	-3.18608500	-0.03186900	H	4.82515000	0.08113500	-1.17817600
C	3.44658800	-2.37923300	-0.05896500	H	5.09098800	1.97963700	0.36999200
C	3.32746700	-0.98416300	-0.07065600	H	4.09064200	1.18642400	1.58510400
C	2.03276800	-0.43388700	-0.04848400	H	3.16413500	2.21672300	-1.15540300
C	0.86150000	-1.24547500	-0.02053100	H	2.72961100	2.89583500	0.40774800
C	4.52856400	-0.06096000	-0.12749400	H	0.33941400	3.28465500	0.81302000
C	4.23548100	1.30920600	0.50435400	H	0.31208300	3.25528700	-0.95578400
C	2.97645400	1.95831600	-0.10152200	Pd	-0.77667300	-0.10626200	-0.00703900
C	1.80906000	1.00845200	-0.05886200	C	-3.52004300	-1.33180600	0.04510900
N	0.55847500	1.36074400	-0.04425500	C	-4.53051200	-2.44584100	0.07265800
C	-0.00170100	2.71068300	-0.05723000	H	-4.02746300	-3.41207500	0.07116200
C	-1.55981900	2.71436800	-0.03235700	H	-5.15560700	-2.34733200	0.96545800
O	-2.13176200	3.79194800	-0.03936900	H	-5.18931300	-2.36142400	-0.79697300
O	-2.13549100	1.53631400	-0.00603900	O	-2.29894900	-1.58967200	0.03019500
H	0.14302400	-3.27699600	0.00746200	O	-4.04740200	-0.13532500	0.03966500
H	2.41853900	-4.26753700	-0.01967900	H	-3.37955000	0.63788500	0.02129400
H	4.43301800	-2.83620600	-0.06743700				



INT4E.18_{TET}

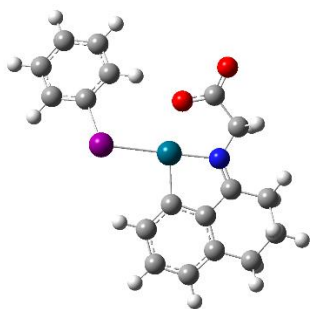


E(RB3LYP) = -1268.073723
 Zero-point correction= 0.361537 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.389262
 Thermal correction to Enthalpy= 0.390206
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.295013
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1267.712186
 Sum of electronic and thermal Energies= -1267.684461
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1267.683516
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1267.778709

C	1.90240700	-2.05738100	-1.56844900	H	1.90334700	1.99591800	2.86473500
C	3.10182300	-2.71188800	-1.89854600	H	2.13534300	3.10610200	1.50553500
C	4.32428000	-2.30397300	-1.36081600	I	-1.76604000	-0.97611000	-1.17173500
C	4.37683600	-1.22230300	-0.47397900	C	-2.81848300	-1.57652100	0.61019100
C	3.17107300	-0.57473400	-0.14599800	C	-2.85724400	-0.70544200	1.69726900
C	1.91418000	-0.97803600	-0.68739100	C	-3.46765700	-2.80984200	0.61712900
C	5.67984600	-0.72226500	0.11777500	C	-3.57602200	-1.09865300	2.83215300
C	5.47258200	-0.04555200	1.48073000	H	-2.34258500	0.25026400	1.67528400
C	4.41032900	1.06621500	1.40242700	C	-4.18261800	-3.18171200	1.76146200
C	3.14032300	0.55910600	0.77028400	H	-3.42275800	-3.47388100	-0.23941900
N	1.96426100	1.07094400	0.96453300	C	-4.23729000	-2.32913500	2.86696500
C	1.61580100	2.19432100	1.82486800	H	-3.61516500	-0.42944100	3.68665200
C	0.09488400	2.50148800	1.80422100	H	-4.69277000	-4.14049000	1.78113800
O	-0.30984700	3.41503900	2.50955200	H	-4.79411400	-2.62244900	3.75195700
O	-0.64847400	1.76338800	1.01526100	Pd	0.44104700	0.21087200	-0.01700800
H	0.97353400	-2.41016200	-2.00474700	C	-2.02416100	3.09194000	-1.81015400
H	3.07491600	-3.55618500	-2.58327000	C	-2.94592300	3.90815800	-2.68858300
H	5.23827500	-2.82849500	-1.62757500	H	-2.63727900	3.82247400	-3.73056400
H	6.38883400	-1.55249900	0.21032400	H	-3.97758300	3.56133200	-2.57171100
H	6.13886600	-0.00262000	-0.57743300	H	-2.91985600	4.95712300	-2.37644500
H	6.41584300	0.37675500	1.84303800	O	-2.38870700	3.13770300	-0.52551700
H	5.15387100	-0.79663700	2.21444600	H	-1.74723400	2.63120800	0.04950800
H	4.78582300	1.89578800	0.78330600	O	-1.06192400	2.46412000	-2.22719300
H	4.20464900	1.48823300	2.39161300				



INT4E.16_{TET}

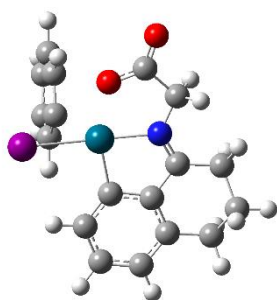


E(RB3LYP) = -1038.956903
 Zero-point correction= 0.298923 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.320172
 Thermal correction to Enthalpy= 0.321116
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.244657
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1038.657980
 Sum of electronic and thermal Energies= -1038.636731
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1038.635787
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1038.712245

C	-1.71527600	-2.51177600	0.17394600	H	-5.72703500	-0.34362300	1.69876400
C	-2.89431600	-3.25141700	0.36981800	H	-6.46016400	1.41630900	0.13863300
C	-4.13198500	-2.61964800	0.50510500	H	-5.49421500	0.72601700	-1.16414200
C	-4.21851200	-1.22334500	0.45202500	H	-4.42905400	2.00209900	1.41844400
C	-3.03264900	-0.49235900	0.25025200	H	-4.28718800	2.67193900	-0.20106300
C	-1.75876500	-1.11995700	0.10248300	H	-2.09444800	3.40565000	-0.89803400
C	-5.53409100	-0.48936000	0.62469300	H	-1.84768900	3.45461800	0.85517500
C	-5.53240100	0.87605300	-0.07780600	I	1.81912300	-1.40543500	-0.59429400
C	-4.32791500	1.73044900	0.35615800	C	3.56940500	-0.38332500	0.16360100
C	-3.03984100	0.96618300	0.19505400	C	4.64098900	-1.17690100	0.57011800
N	-1.87741400	1.51315800	0.02000800	C	5.79678800	-0.54103600	1.03624200
C	-1.55751500	2.93436900	-0.06541700	C	5.86028200	0.85406400	1.08960700
C	-0.03551800	3.16771600	-0.28957000	C	4.76687800	1.61864300	0.67615100
O	0.35230400	4.32938900	-0.35122900	C	3.59884100	1.00729400	0.20097900
O	0.71051700	2.10692400	-0.39778400	H	4.58936500	-2.25984500	0.53325000
Pd	-0.31960100	0.27070600	-0.17062600	H	6.64126200	-1.14367500	1.35820700
H	-0.77445900	-3.04728100	0.08454300	H	6.75935600	1.34251800	1.45362400
H	-2.84082300	-4.33665400	0.41308100	H	4.80695400	2.70321100	0.71672200
H	-5.03211600	-3.21151800	0.65073600	H	2.74763000	1.60786100	-0.10892900
H	-6.35632700	-1.10852100	0.24877600				



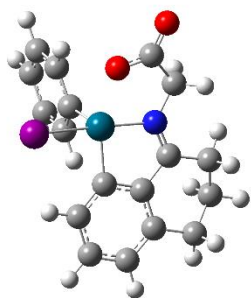
TS2E.16_{TET}



E(RB3LYP) = -1038.926146
 Zero-point correction= 0.297994 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.318560
 Thermal correction to Enthalpy= 0.319504
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.246666
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1038.628152
 Sum of electronic and thermal Energies= -1038.607586
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1038.606642
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1038.679479

C	-1.07226100	-2.51466600	-0.30298000	H	-4.97782500	-0.57057900	1.73600700
C	-2.21094700	-3.30415900	-0.06955300	H	-5.92722200	1.22212900	0.33386500
C	-3.44374400	-2.72492900	0.23698900	H	-5.06178700	0.63037200	-1.08294500
C	-3.57161100	-1.33332100	0.30670600	H	-3.81502800	1.84009400	1.44995000
C	-2.42861200	-0.54536700	0.06309100	H	-3.83817200	2.57737100	-0.14557000
C	-1.16037900	-1.12757300	-0.22958500	H	-1.78497000	3.42755800	-1.00327800
C	-4.88861200	-0.66215800	0.64260700	H	-1.32367200	3.43795900	0.70656200
C	-5.00437300	0.73093300	0.00814200	I	2.32422800	-1.16454600	-1.22925500
C	-3.79772800	1.61393000	0.37227400	C	1.70205700	-0.19660600	1.08814300
C	-2.49751600	0.91364200	0.07467700	C	1.31094100	-1.16748000	2.00435100
N	-1.38124400	1.52173900	-0.18154300	C	1.67857200	-0.98550500	3.34398100
C	-1.13160900	2.95552300	-0.25939300	C	2.43890500	0.12187000	3.72858600
C	0.34333900	3.25639600	-0.66036100	C	2.83779200	1.05914400	2.77086800
O	0.66940700	4.43501700	-0.74466700	C	2.48675500	0.90297500	1.42430800
O	1.11927000	2.23350300	-0.87147400	H	0.73397200	-2.03098600	1.70325800
Pd	0.23064300	0.33022000	-0.52681200	H	1.36868700	-1.72399800	4.07832600
H	-0.13177100	-2.99795400	-0.54694300	H	2.72742300	0.24923100	4.76771500
H	-2.12941400	-4.38631300	-0.13617300	H	3.43167500	1.92242000	3.05792800
H	-4.31222000	-3.35490900	0.41122200	H	2.78104900	1.62938200	0.67677100
H	-5.72092300	-1.29720200	0.32002300				

INT5E.16_{TET}

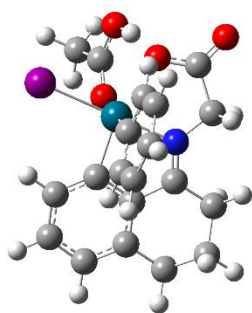


E(RB3LYP) = -1038.938459
 Zero-point correction= 0.298894 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.319976
 Thermal correction to Enthalpy= 0.320920
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.246648
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1038.639564
 Sum of electronic and thermal Energies= -1038.618482
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1038.617538
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1038.691811

C	0.99501400	-2.56290200	0.29790200	H	5.21517800	-0.68435400	-1.04976600
C	2.19683200	-3.25123100	0.53959800	H	5.65466000	1.47854100	0.04579300
C	3.43237700	-2.60849600	0.45006500	H	4.46575800	1.13620600	1.30034900
C	3.50503800	-1.25210400	0.111108100	H	3.89819900	1.57378200	-1.68658400
C	2.30004300	-0.55966800	-0.12615400	H	3.45585500	2.66303000	-0.37770800
C	1.03927400	-1.21577400	-0.03527600	H	0.90914700	3.43358700	-0.28376500
C	4.83044000	-0.53067800	-0.03003500	H	1.44971500	3.06911100	-1.93462200
C	4.70270900	0.97436200	0.24131000	I	-2.43077500	-1.65280200	-0.67121800
C	3.60157900	1.60731500	-0.62679100	C	-0.87380500	0.63012200	1.38327100
C	2.30113300	0.85818300	-0.48956800	C	-1.98978300	1.45227800	1.49985400
N	1.13590100	1.38380300	-0.69345700	C	-0.09402600	0.24706100	2.46668900
C	0.79957500	2.73233600	-1.12061500	C	-2.32295700	1.92115400	2.77845200
C	-0.68208100	2.81921600	-1.60596600	H	-2.58094900	1.72752700	0.63554700
O	-1.04349100	3.87835300	-2.10051400	C	-0.45103400	0.73263100	3.73475800
O	-1.42342000	1.76321700	-1.42893400	H	0.75870100	-0.40919600	2.36173700
Pd	-0.44017200	0.08738200	-0.55093800	C	-1.55881500	1.56611500	3.89241400
H	0.04735800	-3.08294400	0.37442200	H	-3.19241400	2.56341900	2.88683900
H	2.15821100	-4.30405000	0.80705100	H	0.14844900	0.44294200	4.59354500
H	4.34713400	-3.16204100	0.64547300	H	-1.82904800	1.93303000	4.87818400
H	5.56789200	-0.97837300	0.64500500				



INT5E.18_{TET}

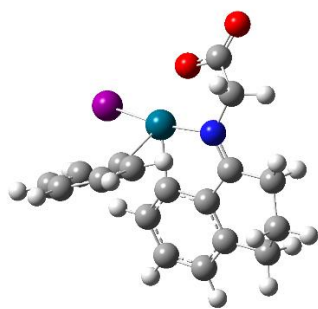


E(RB3LYP) = -1268.071858
 Zero-point correction= 0.362889 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.389450
 Thermal correction to Enthalpy= 0.390394
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.303867
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1267.708970
 Sum of electronic and thermal Energies= -1267.682408
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1267.681464
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1267.767991

C	-1.10501700	-0.21025400	-2.60092300	H	-1.10240200	0.66170300	3.32041700
C	-2.29634300	-0.44161200	-3.31052400	H	-1.32744200	-1.09540900	3.42446300
C	-3.50129400	-0.68662300	-2.65021700	I	2.39698400	0.32169500	-1.59093600
C	-3.55209400	-0.71535500	-1.25218700	C	0.17357200	1.97423200	0.28484500
C	-2.36063100	-0.48061600	-0.53560200	C	1.05921200	2.56781100	1.18519800
C	-1.14064700	-0.22157400	-1.21538700	C	-0.77545500	2.73047200	-0.40054800
C	-4.83363300	-1.01226700	-0.49975300	C	0.97372700	3.94750200	1.41264200
C	-4.84403900	-0.37340400	0.89569800	H	1.80924700	1.97760900	1.69796700
C	-3.59789700	-0.77514100	1.70308200	C	-0.84698200	4.11058100	-0.16047500
C	-2.33336000	-0.50924700	0.92574500	H	-1.44769100	2.28376900	-1.12110300
N	-1.17486400	-0.31078900	1.46302300	C	0.02161600	4.72142000	0.74506500
C	-0.81949900	-0.29955900	2.87126300	H	1.66630900	4.40903000	2.11130700
C	0.71023000	-0.47432000	3.08246600	H	-1.58551700	4.70088800	-0.69667100
O	1.10479200	-0.73248100	4.20881600	H	-0.03602000	5.79150200	0.92242900
O	1.47198600	-0.32030800	2.02435800	Pd	0.36682400	-0.06147200	0.12345700
H	-0.18138000	-0.01962600	-3.13329100	C	1.64716500	-2.99990900	0.35962700
H	-2.27394600	-0.42179700	-4.39704000	C	1.95403700	-4.37244100	-0.17487300
H	-4.40897900	-0.85602400	-3.22358100	H	1.08113400	-4.78053200	-0.68425100
H	-5.69299900	-0.66583500	-1.08412400	H	2.77811500	-4.28383600	-0.89189600
H	-4.94851000	-2.10245800	-0.40096800	H	2.28297200	-5.03362900	0.63039800
H	-5.74385200	-0.67076200	1.44411200	O	2.53290000	-2.55338300	1.22021500
H	-4.87423200	0.71887400	0.79700800	H	2.26505800	-1.64740000	1.58343700
H	-3.63194300	-1.85209200	1.92898200	O	0.64683300	-2.36684900	-0.01393000
H	-3.56599700	-0.25461100	2.66528700				



TS3E.15_{TET}

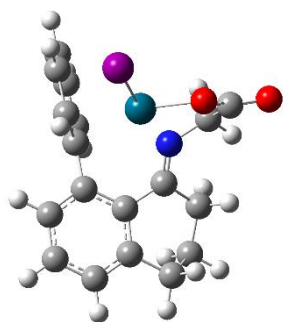


E(RB3LYP) = -1038.927483
 Zero-point correction= 0.298518 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.318955
 Thermal correction to Enthalpy= 0.319899
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.247503
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1038.628965
 Sum of electronic and thermal Energies= -1038.608528
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1038.607584
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1038.679980

C	0.41393500	-1.91094300	-1.57805600	H	4.62514900	0.28921100	-2.22463300
C	1.42633700	-2.47062700	-2.36765600	H	5.75416000	0.81074700	-0.09668500
C	2.74436900	-2.01993200	-2.27892100	H	4.76736300	-0.36741000	0.76637600
C	3.07624100	-0.96082200	-1.42745300	H	3.77763100	2.21397500	-0.57357700
C	2.05794800	-0.37893300	-0.64363700	H	3.85288700	1.91076200	1.15739800
C	0.72609000	-0.88302400	-0.69564800	H	1.07926100	2.61621100	2.33814400
C	4.48284600	-0.39838900	-1.37730400	H	1.96502900	3.37104600	0.99365800
C	4.76335400	0.34622300	-0.06705300	I	-2.88885700	-0.01221200	-1.06144900
C	3.69890700	1.42423700	0.18906100	C	-0.23804400	-1.25904100	1.16679100
C	2.30699700	0.84417100	0.11804300	C	-1.16917800	-2.30069900	1.09377600
N	1.26133500	1.39049800	0.65005500	C	0.60182700	-1.14865400	2.28186600
C	1.13423200	2.70659200	1.24507500	C	-1.26904900	-3.21318400	2.14717300
C	-0.20327900	3.35588500	0.77576500	H	-1.83118300	-2.39638200	0.24379100
O	-0.36770300	4.54955900	0.95850000	C	0.49374800	-2.07173400	3.32841200
O	-1.08339200	2.55044300	0.23013400	H	1.33226400	-0.35439900	2.35843000
Pd	-0.54322900	0.55968300	0.10683900	C	-0.44058500	-3.10626700	3.26735900
H	-0.59873400	-2.28654300	-1.65207900	H	-2.00811200	-4.00700600	2.08496700
H	1.17732500	-3.27987700	-3.04835000	H	1.14504700	-1.96904700	4.19203300
H	3.51830800	-2.48263000	-2.88531500	H	-0.52393600	-3.81932600	4.08205800
H	5.20475900	-1.21020400	-1.51902700				



INT6E.14_{TET}

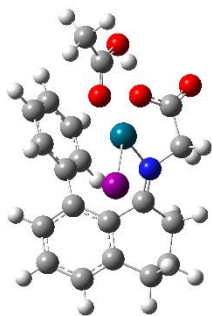


E(RB3LYP) = -1038.987717
 Zero-point correction 0.301556 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.322088
 Thermal correction to Enthalpy= 0.323033
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.250138
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1038.686160
 Sum of electronic and thermal Energies= -1038.665628
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1038.664684
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1038.737579

C	-2.12955500	-2.72295500	-0.92516400	C	1.20635400	-2.10639200	2.89328300
C	-3.14708700	-2.66217100	-1.87877500	C	-0.13562300	-1.92389800	3.25233500
C	-3.89103500	-1.49319700	-2.02316400	C	-1.11697700	-1.74003800	2.27760600
C	-3.60968800	-0.36494800	-1.24629900	H	-1.57651200	-3.64539400	-0.77622400
C	-2.54316700	-0.40294500	-0.31512600	H	-3.37205500	-3.53234900	-2.48824400
C	-1.82399300	-1.61093700	-0.13322200	H	-4.70433700	-1.45115500	-2.74243200
C	-4.45478100	0.88227500	-1.35903600	H	-3.95991400	1.63156200	-1.99432900
C	-4.67143800	1.46004200	0.04369200	H	-5.40744500	0.64157400	-1.84109700
C	-3.32276000	1.86086300	0.65125900	H	-5.32507600	2.33790000	0.01175400
C	-2.19953200	0.85476400	0.39899000	H	-5.16903700	0.70892600	0.66909000
N	-0.97817200	1.12033100	0.73608500	H	-3.41892800	2.02772400	1.73099800
C	-0.58800500	2.38049800	1.37090800	H	-3.01307500	2.82006300	0.21805300
C	0.45505500	3.10066300	0.47723000	H	-1.41244400	3.06082000	1.57852400
O	0.54402300	4.31860100	0.51086300	H	-0.09284500	2.14179400	2.32061700
O	1.19768600	2.31875700	-0.26266700	H	0.82740800	-2.15975100	-0.49447600
Pd	0.87104000	0.34112700	0.06251500	H	2.59053800	-2.28050800	1.24392600
I	3.22981600	-0.20979000	-1.07432800	H	1.96488200	-2.23413900	3.65896900
C	-0.77787900	-1.76025700	0.91590700	H	-0.41753800	-1.91864400	4.30176700
C	0.57391900	-1.96605100	0.54618000	H	-2.15306600	-1.59237800	2.56746200
C	1.56034200	-2.13035300	1.54692600				



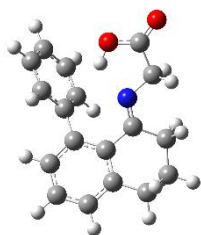
INT6E.16_{TET}



E(RB3LYP) = -1268.123603
 Zero-point correction= 0.364661 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.391034
 Thermal correction to Enthalpy= 0.391978
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.304389
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1267.758941
 Sum of electronic and thermal Energies= -1267.732569
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1267.731625
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1267.819213

C	-2.37854500	0.21493200	2.60945200	H	-3.78366100	-0.91207300	-1.88232700
C	-3.56855000	-0.50181800	2.49447000	H	-5.30604900	-0.43009400	-1.13470300
C	-4.18670600	-0.63556700	1.25112400	H	-4.63577000	1.27842300	-2.85146600
C	-3.58658100	-0.10245200	0.11083100	H	-4.58881800	1.97830500	-1.23420900
C	-2.33107100	0.54187700	0.21369900	H	-2.48447300	2.67264300	-2.11520000
C	-1.74270000	0.76315100	1.48594500	H	-2.32153300	1.22342900	-3.09728200
C	-4.25344200	-0.15099600	-1.24266800	H	0.27441900	0.57101900	-3.30942800
C	-4.11615600	1.23726600	-1.88847600	H	-0.35173400	2.18192600	-2.90649500
C	-2.62988000	1.58400000	-2.11068700	H	0.47932300	0.18727700	2.94368500
C	-1.71132900	0.95251700	-1.06561800	H	2.39588600	1.67134100	3.43922800
N	-0.46655100	0.71937500	-1.34042000	H	2.48690100	3.96398800	2.47186200
C	0.19143700	1.32217700	-2.51324700	H	0.62269500	4.76476100	1.03156000
C	1.62839600	1.78567600	-2.17664100	H	-1.31141200	3.29764200	0.57358200
O	2.20359700	2.56869100	-2.91059200	Pd	0.98221700	-0.36763000	-0.41541800
O	2.13390800	1.25203200	-1.08508700	I	-0.41792700	-2.61548400	-0.07008600
C	-0.54950600	1.62768500	1.71058700	C	3.85735900	-0.97577600	0.27297500
C	0.50332000	1.19286400	2.53458000	C	4.95400400	-1.82952000	0.84528200
C	1.58783300	2.02959100	2.80738400	H	4.52839900	-2.65953200	1.40786600
C	1.64030500	3.31608100	2.26486100	H	5.56918300	-2.21422900	0.02521000
C	0.59554200	3.76334100	1.45150000	H	5.60158300	-1.22177500	1.48353600
C	-0.48960000	2.92832000	1.18139200	O	2.66670000	-1.32910300	0.39358000
H	-1.94555100	0.38612600	3.58992300	O	4.26935700	0.10597400	-0.33377400
H	-4.03408600	-0.92071700	3.38196700	H	3.50405400	0.66872000	-0.70795700
H	-5.13863300	-1.15201900	1.16389600				



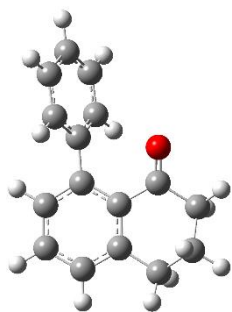
INT7E_{TET}

E(RB3LYP) = -901.429362
 Zero-point correction= 0.310266 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.327783
 Thermal correction to Enthalpy= 0.328727
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.263435
 Sum of electronic and zero-point Energies= -901.119096
 Sum of electronic and thermal Energies= -901.101579
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -901.100634
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -901.165926

C	-1.69953000	-2.43865100	-0.58649600	O	3.49852600	3.16779900	-0.64115200
C	-3.06078800	-2.28096800	-0.84695800	O	2.88673900	1.09739500	-1.25076400
C	-3.65810500	-1.03518500	-0.67013300	H	-1.24434200	-3.42127000	-0.66441300
C	-2.89452900	0.06756100	-0.27616900	H	-3.65721300	-3.13525600	-1.15399100
C	-1.50120000	-0.07516700	-0.06766600	H	-4.72558800	-0.91253200	-0.83342400
C	-0.90236500	-1.35830600	-0.18214100	H	-3.43937100	2.05268800	-0.93601500
C	-3.55042400	1.41259800	-0.04756400	H	-4.62597600	1.27601900	0.10483000
C	-2.90398900	2.10213800	1.15895200	H	-3.39426200	3.05709500	1.37674400
C	-1.41686600	2.33611000	0.87529200	H	-3.02902500	1.46629600	2.04393400
C	-0.71913000	1.16948300	0.18575200	H	-0.86951500	2.57474800	1.79730700
N	0.48901400	1.24767600	-0.24187300	H	-1.30476700	3.21841500	0.22915400
C	0.51702000	-1.65785900	0.17460600	H	1.02587600	-2.42552200	-1.77491900
C	1.37777000	-2.25154600	-0.76170000	H	3.34232800	-3.04044100	-1.15486900
C	2.68579700	-2.59862800	-0.41098200	H	4.16612900	-2.63680500	1.15843500
C	3.14934500	-2.37048200	0.88603300	H	2.64308800	-1.62225900	2.84593300
C	2.29475300	-1.79444600	1.83139500	H	0.33085400	-1.00340500	2.22121100
C	0.99192600	-1.44186100	1.47868500	H	0.82579500	3.33867600	-0.49974900
C	1.27964300	2.44766700	-0.04290300	H	1.42902000	2.68540300	1.01981800
C	2.66993900	2.28501200	-0.67017000	H	2.06614600	0.56803900	-1.11853900



PROD_{TET}

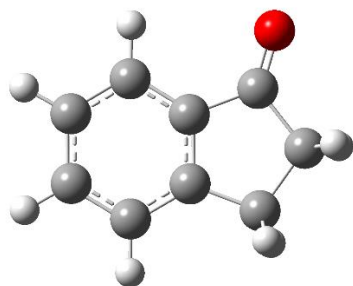


E(RB3LYP) = -693.415041
 Zero-point correction= 0.254974 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.268339
 Thermal correction to Enthalpy= 0.269283
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.213871
 Sum of electronic and zero-point Energies= -693.160067
 Sum of electronic and thermal Energies= -693.146702
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -693.145758
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -693.201170

C	-0.05461300	2.25613600	0.06267000
C	1.20246300	2.85895400	0.12579500
C	2.34810000	2.06994000	0.16484800
C	2.25719000	0.67353600	0.11952300
C	0.98336600	0.05917300	0.01753200
C	-0.19001700	0.86299000	0.01527400
C	3.53700200	-0.13955400	0.19973000
C	3.41466400	-1.52589200	-0.43341700
C	2.16918100	-2.23119500	0.11350900
C	0.90843000	-1.42976300	-0.17439900
O	-0.10125100	-1.98943400	-0.57695900
C	-1.58391200	0.32068300	0.02261000
C	-2.07456100	-0.38676300	1.13086800
C	-3.40106100	-0.81466000	1.17130300
C	-4.26190100	-0.54209200	0.10337400
C	-3.78585200	0.16887800	-1.00005100
C	-2.45856800	0.60428300	-1.03586000
H	-0.95143300	2.86804700	0.07003900
H	1.28403500	3.94190100	0.15557500
H	3.32791900	2.53682000	0.22513700
H	4.35566800	0.42683900	-0.25781000
H	3.80370000	-0.25713100	1.26156700
H	3.33376300	-1.43301400	-1.52444300
H	4.31289200	-2.11921900	-0.22964700
H	2.02898300	-3.22941300	-0.30877200
H	2.26098600	-2.34021200	1.20529400
H	-1.41143700	-0.60253600	1.96390900
H	-3.76366600	-1.36167400	2.03709900
H	-5.29394500	-0.87945100	0.13336000
H	-4.44561100	0.38563300	-1.83556700
H	-2.09130700	1.15095800	-1.89993700



MP_{IND}

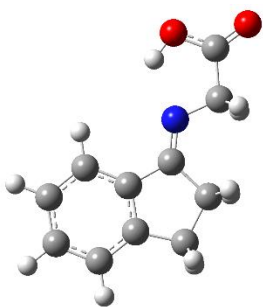


E(RB3LYP) = -423.036684
Zero-point correction= 0.145302 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.152902
Thermal correction to Enthalpy= 0.153846
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.112666
Sum of electronic and zero-point Energies= -422.891382
Sum of electronic and thermal Energies= -422.883781
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -422.882837
Sum of electronic and thermal Free Energies= -422.924017

C	-2.22933300	-1.07499100	0.00000500
C	-2.56847600	0.28938200	-0.00000300
C	-1.58283200	1.28076800	-0.00000500
C	-0.24003200	0.89528400	-0.00000100
C	0.08966700	-0.46539700	-0.00002000
C	-0.89149200	-1.46339800	-0.00000700
C	0.99928200	1.77171400	0.00006500
C	2.18347100	0.77429700	-0.00006000
C	1.56303800	-0.63051000	-0.00009400
O	2.18342400	-1.68058800	0.00008200
H	-3.01573800	-1.82387000	0.00001300
H	-3.61612500	0.57758400	-0.00000800
H	-1.86295600	2.33109800	-0.00000600
H	-0.60005700	-2.50958900	-0.00001500
H	1.01469200	2.42697500	0.87874800
H	1.01467200	2.42725700	-0.87840400
H	2.82907700	0.87619400	-0.87860400
H	2.82928800	0.87615900	0.87833000



INT1E_{IND}

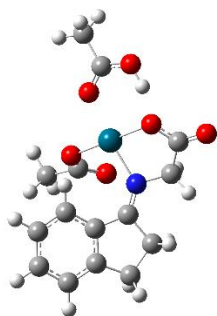


E(RB3LYP) = -631.051502
 Zero-point correction= 0.200549 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.212430
 Thermal correction to Enthalpy= 0.213374
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.160551
 Sum of electronic and zero-point Energies= -630.850953
 Sum of electronic and thermal Energies= -630.839072
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -630.838127
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -630.890951

C	-2.81613500	-1.98517300	0.00055300
C	-3.85370400	-1.03793900	-0.00002200
C	-3.57546700	0.33161100	-0.00056200
C	-2.24336800	0.75013400	-0.00049900
C	-1.21089600	-0.19873200	0.00015900
C	-1.48573700	-1.57193100	0.00064800
C	-1.69774000	2.16310000	-0.00141900
C	-0.15659500	1.98632100	0.00133700
C	0.09435100	0.48017800	0.00043400
N	1.22081500	-0.12928000	0.00018600
C	2.45946000	0.63248000	0.00077900
C	3.66996100	-0.30874300	-0.00023100
O	4.80987700	0.09714300	-0.00001800
O	3.35587500	-1.61353000	-0.00137300
H	-3.05535100	-3.04433300	0.00098300
H	-4.88612000	-1.37578200	-0.00002300
H	-4.38634000	1.05525200	-0.00102300
H	-0.67318200	-2.29150000	0.00117700
H	-2.03989000	2.71935600	-0.88160700
H	-2.04310700	2.72232000	0.87558900
H	0.31173000	2.44502800	0.88030500
H	0.31561700	2.44750300	-0.87419600
H	2.55425800	1.28250800	-0.88031000
H	2.55441200	1.28081800	0.88311400
H	2.37148200	-1.65294800	-0.00124500



INT2E.18_{IND}

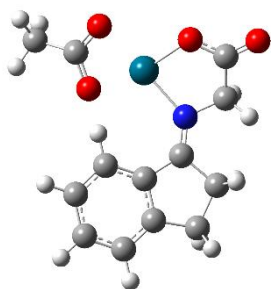


E(RB3LYP) = -1214.833145
 Zero-point correction= 0.305835 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.329673
 Thermal correction to Enthalpy= 0.330617
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.248575
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1214.527310
 Sum of electronic and thermal Energies= -1214.503472
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1214.502528
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1214.584570

C	-3.08745300	-1.79789400	-1.87760000	C	-3.89376000	0.40804600	-0.37246300
C	-4.45164000	-1.52089600	-1.69548500	Pd	1.04883100	-0.12104300	-0.04984100
C	-4.86247300	-0.41653100	-0.94436500	O	0.13240000	-1.80205400	0.58987400
C	-2.52568300	0.12126000	-0.54068300	C	-0.32731900	-1.78796500	1.82080300
C	-2.11444700	-0.98276200	-1.30412500	C	-0.88407000	-3.14035700	2.24746600
C	-1.73092400	1.17098200	0.10901400	H	-1.63808500	-3.48389300	1.53273200
N	-0.45058700	1.21600700	0.25688700	H	-0.07946200	-3.88280300	2.25517300
C	0.21655500	2.41518300	0.78293100	H	-1.31982400	-3.06217800	3.24459300
C	1.54661700	2.66576800	0.04353600	O	-0.32336600	-0.81230300	2.57296000
O	2.02776800	1.59969400	-0.57873900	O	2.77407200	-1.30393500	-0.36060600
O	2.08537200	3.75512400	0.06728100	C	3.91116300	-0.89720600	-0.67231300
H	-2.78621700	-2.65528300	-2.47167900	O	4.23123800	0.35188400	-0.89312800
H	-5.19594200	-2.16843300	-2.15061700	H	3.44295200	0.98607300	-0.78555500
H	-5.91972200	-0.20075800	-0.81562500	C	5.04840800	-1.86805400	-0.82111000
H	-1.06354900	-1.20590700	-1.43676800	H	5.47920300	-1.77485700	-1.82250500
H	-0.39922900	3.31257200	0.69934300	H	5.83418400	-1.61576300	-0.10216000
H	0.45119000	2.24970900	1.84277200	H	4.69829300	-2.88549100	-0.65169900
C	-2.68548300	2.25680600	0.59756900	C	-4.10372300	1.65432100	0.45353000
H	-2.57534600	3.15264600	-0.02620700	H	-4.80504500	2.34873600	-0.02056600
H	-2.45056800	2.54774800	1.62524600	H	-4.51942600	1.40233100	1.43662800



INT2E.16_{IND}

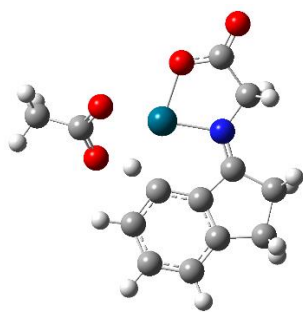


E(RB3LYP) = -985.710219
 Zero-point correction= 0.242658 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.260710
 Thermal correction to Enthalpy= 0.261654
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.193717
 Sum of electronic and zero-point Energies= -985.467561
 Sum of electronic and thermal Energies= -985.449510
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -985.448565
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -985.516502

C	2.71345000	2.30648800	-0.92938200
C	4.07046800	2.07721900	-0.65465900
C	4.49205200	0.86435700	-0.10309700
C	3.54120800	-0.11684700	0.17547700
C	2.17743600	0.11682200	-0.08818700
C	1.75799000	1.33188100	-0.65157900
C	3.76947900	-1.49176800	0.75528000
C	2.39382800	-2.18855700	0.63095000
C	1.40713400	-1.08651000	0.25119200
N	0.12378200	-1.24006800	0.23992300
C	-0.47113600	-2.56673800	0.46954900
C	-1.75121800	-2.72627200	-0.37241700
O	-2.30571000	-1.60119800	-0.75465500
O	-2.18916700	-3.83795500	-0.61948600
Pd	-1.43654500	0.05745600	-0.04978400
O	-2.96169200	1.50171600	-0.15465400
O	-1.00079100	2.01648800	0.66303900
C	-2.19713300	2.37625800	0.37471100
C	-2.68881400	3.76248400	0.66464600
H	2.40413500	3.25098500	-1.36625800
H	4.80155400	2.84834100	-0.88081600
H	5.54522900	0.68799000	0.09834900
H	0.71277400	1.51611100	-0.86285300
H	4.55950500	-2.03484300	0.22639400
H	4.07959700	-1.42390300	1.80523300
H	2.40914800	-2.95093700	-0.15783200
H	2.08752200	-2.69266700	1.55219900
H	0.21371500	-3.38122400	0.22662900
H	-0.75631800	-2.66011100	1.52606200
H	-3.33301000	3.73301000	1.55022100
H	-1.84922600	4.43260800	0.85697200
H	-3.28961600	4.12684000	-0.17255400



TS1E.16_{IND}

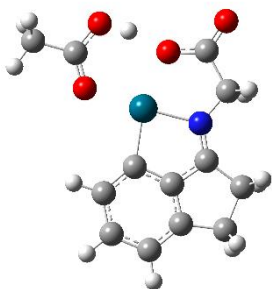


E(RB3LYP) = -985.666040
 Zero-point correction= 0.236923 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.254522
 Thermal correction to Enthalpy= 0.255466
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.189818
 Sum of electronic and zero-point Energies= -985.429116
 Sum of electronic and thermal Energies= -985.411518
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -985.410573
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -985.476221

C	-1.41656600	-2.45071700	-0.45500800
C	-2.79927400	-2.66439500	-0.61661500
C	-3.73809400	-1.65765300	-0.36851200
C	-3.26773000	-0.40161500	0.02165600
C	-1.89122900	-0.21594700	0.17790400
C	-0.90730400	-1.21806600	-0.01734900
C	-4.01574400	0.90060700	0.25270100
C	-2.90169300	1.95943800	0.54238600
C	-1.61174400	1.19460400	0.35075600
N	-0.39228700	1.58684100	0.21173100
C	0.14444700	2.94020700	0.22646800
C	1.65007400	2.91069400	-0.13707400
O	2.18086600	1.72846600	-0.35573100
O	2.26435700	3.96308000	-0.19993100
Pd	0.92798000	0.14173100	-0.18387000
O	2.40431800	-1.29138400	-0.43024800
O	1.18152000	-2.49302400	1.01461300
C	2.23466200	-2.30343200	0.32299100
C	3.34951100	-3.31783100	0.40561600
H	-0.73841300	-3.28226600	-0.61899900
H	-3.14315300	-3.64498800	-0.93455400
H	-4.79948500	-1.85119400	-0.49792200
H	0.24063400	-1.60864900	0.59465700
H	-4.60195500	1.18020600	-0.62997200
H	-4.72181600	0.81884600	1.08639700
H	-2.95873700	2.82539200	-0.12541700
H	-2.96141200	2.34584200	1.56701700
H	-0.37837200	3.58251900	-0.49257900
H	0.03741800	3.39083500	1.22048200
H	3.82519000	-3.23168700	1.38832800
H	2.94107100	-4.32819200	0.32356900
H	4.09359900	-3.13666000	-0.37023800



INT3E.16_{IND}

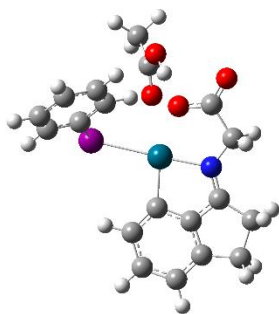


E(RB3LYP) = -985.712049
 Zero-point correction= 0.242100 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.259924
 Thermal correction to Enthalpy= 0.260868
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.194608
 Sum of electronic and zero-point Energies= -985.469948
 Sum of electronic and thermal Energies= -985.452124
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -985.451180
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -985.517441

C	-1.53043800	-2.53440600	0.00071600
C	-2.91074800	-2.84787300	0.00042400
C	-3.92418100	-1.87392000	-0.00015100
C	-3.53822200	-0.53040300	-0.00045900
C	-2.17351900	-0.26161500	-0.00010300
C	-1.12211700	-1.20074300	0.00044200
C	-4.31045300	0.78290200	-0.00125800
C	-3.20930600	1.90960400	-0.00064200
C	-1.90122500	1.14662000	-0.00028200
N	-0.64629900	1.46830200	0.00008900
C	-0.00668700	2.77641800	0.00004500
C	1.54603400	2.65921900	-0.00004100
O	2.02515100	1.43519200	0.00020400
O	2.20917500	3.68229000	-0.00026000
Pd	0.58972900	-0.12791100	0.00053800
O	2.01542200	-1.69322500	0.00081600
O	3.84157700	-0.33673300	0.00024800
C	3.24943100	-1.50182100	0.00006100
C	4.19529600	-2.67137200	-0.00218100
H	-0.80525900	-3.34363900	0.00113200
H	-3.20075200	-3.89617300	0.00068000
H	-4.96834500	-2.17470400	-0.00035400
H	3.21711200	0.47332700	0.00023600
H	-4.95890200	0.86886000	-0.88064200
H	-4.96045700	0.86927100	0.87692400
H	-3.28565300	2.56015600	-0.87950300
H	-3.28616500	2.55946000	0.87870600
H	-0.29500900	3.35682100	-0.88512500
H	-0.29473600	3.35651300	0.88552500
H	3.63823300	-3.60743300	0.00769300
H	4.83245900	-2.62096400	-0.89049500
H	4.85022200	-2.61153600	0.87235800



INT4E.18_{IND}

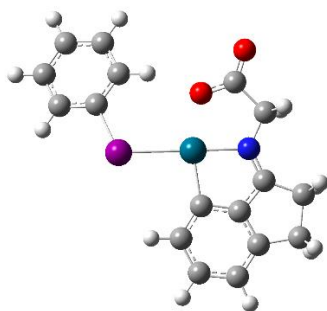


E(RB3LYP) = -1228.741347
 Zero-point correction= 0.332151 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.358932
 Thermal correction to Enthalpy= 0.359876
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.266978
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1228.409195
 Sum of electronic and thermal Energies= -1228.382415
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1228.381471
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1228.474369

C	2.21774100	-2.23487300	-1.33068800	H	2.29140600	3.16460500	1.49780500
C	3.49615800	-2.81989000	-1.49306100	I	-1.51355300	-1.05275400	-1.17457700
C	4.65823800	-2.31059600	-0.89224900	C	-2.74104500	-1.50617600	0.53868900
C	4.53203900	-1.16818700	-0.09692500	C	-2.79898700	-0.59539200	1.59141500
C	3.26084100	-0.61951200	0.03758500	C	-3.47592800	-2.69030800	0.53165100
C	2.06605600	-1.09150400	-0.54392300	C	-3.62924800	-0.89642900	2.67745100
C	5.52831200	-0.34000800	0.70362000	H	-2.21740000	0.32134200	1.58072700
C	4.67448600	0.80506300	1.36510600	C	-4.30158900	-2.96946800	1.62665000
C	3.26407800	0.54052200	0.88062200	H	-3.41341100	-3.38697700	-0.29748200
N	2.11572300	1.10754900	1.05831600	C	-4.37872300	-2.07550900	2.69760900
C	1.76429500	2.27008800	1.85329600	H	-3.68510600	-0.19549900	3.50513300
C	0.24288100	2.56593600	1.77447100	H	-4.87978900	-3.88896400	1.63535500
O	-0.19630000	3.50531400	2.42160600	H	-5.02138900	-2.29685100	3.54450800
O	-0.47177900	1.78559700	0.99506900	Pd	0.60071700	0.17713700	0.05089600
H	1.37013600	-2.69815300	-1.82757100	C	-1.77805400	3.04020400	-1.90326100
H	3.57889000	-3.70890000	-2.11402200	O	-0.78230100	2.43778000	-2.27554700
H	5.61466500	-2.80122900	-1.05069800	O	-2.19321400	3.08748400	-0.63350000
H	6.03436300	-0.94407700	1.46526200	H	-1.55623100	2.61091500	-0.02953200
H	6.31287300	0.07622500	0.06141900	C	-2.68838500	3.82141000	-2.82437100
H	5.01356000	1.80150700	1.05969900	H	-3.71739800	3.46066700	-2.72926700
H	4.72588900	0.77729100	2.45962000	H	-2.68729400	4.87694400	-2.53366800
H	2.02950300	2.12397200	2.90781100	H	-2.34826000	3.72038500	-3.85511500



INT4E.16_{IND}

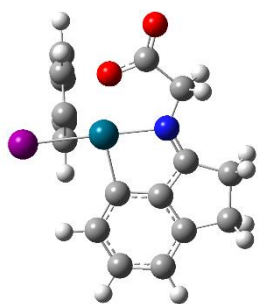


E(RB3LYP) = -999.624796
 Zero-point correction= 0.269455 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.289800
 Thermal correction to Enthalpy= 0.290744
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.215898
 Sum of electronic and zero-point Energies= -999.355341
 Sum of electronic and thermal Energies= -999.334996
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -999.334052
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -999.408898

C	-2.06553500	-2.50968500	0.15952600	H	-6.19221400	0.09685500	-0.29296700
C	-3.34044700	-3.09533000	0.34307700	H	-5.97294900	0.15172900	1.44997000
C	-4.52020000	-2.34444600	0.46561400	H	-4.69240500	2.14526100	1.22915200
C	-4.41409600	-0.95229700	0.40189500	H	-4.92013100	2.09660400	-0.51333500
C	-3.14426200	-0.41426600	0.21722400	H	-2.22075000	3.49208900	-0.91280800
C	-1.92995600	-1.12087100	0.08548300	H	-1.99056500	3.54222900	0.84410700
C	-5.43480300	0.17412500	0.49548200	I	1.59183100	-1.45094500	-0.51256100
C	-4.59970700	1.49977900	0.34824700	C	3.38522000	-0.43643100	0.14984300
C	-3.17341100	1.02001400	0.17600500	C	4.46639800	-1.23581100	0.51752900
N	-2.03159500	1.60238200	0.01072100	C	5.64757000	-0.60584000	0.92415200
C	-1.70006500	3.01500300	-0.07306800	C	5.72609300	0.78913000	0.95817400
C	-0.17005100	3.20846200	-0.27987100	C	4.62241700	1.55947600	0.58484800
O	0.25672900	4.35509000	-0.34844000	C	3.42872800	0.95408300	0.16931600
O	0.55070200	2.12493800	-0.36772700	H	4.40355700	-2.31861900	0.49585700
Pd	-0.47886200	0.29427600	-0.16121600	H	6.50007600	-1.21290500	1.21511700
H	-1.20491600	-3.16976400	0.08419700	H	6.64489600	1.27299000	1.27611800
H	-3.40648800	-4.17976400	0.39291600	H	4.67400600	2.64399100	0.61070900
H	-5.47421200	-2.84512600	0.60645400	H	2.57107500	1.56033000	-0.11038100



TS2E.16_{IND}

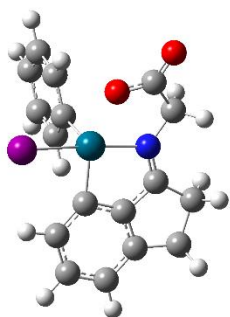


E(RB3LYP) = -999.594750
 Zero-point correction= 0.268381 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.288088
 Thermal correction to Enthalpy= 0.289032
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.217653
 Sum of electronic and zero-point Energies= -999.326369
 Sum of electronic and thermal Energies= -999.306662
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -999.305718
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -999.377097

C	-1.42666100	-2.51306800	-0.18658700	H	-5.63671800	-0.01742800	-0.12442500
C	-2.66817700	-3.13835400	0.07586500	H	-5.25790500	-0.01098600	1.59163400
C	-3.84368100	-2.42379200	0.35466300	H	-4.06918000	2.03453900	1.31995100
C	-3.77225600	-1.02860300	0.36652900	H	-4.44274700	2.02390700	-0.39736100
C	-2.53444500	-0.44421700	0.10944700	H	-1.89169200	3.51565100	-0.99952900
C	-1.32975700	-1.12212800	-0.16660300	H	-1.40239800	3.54798700	0.70400200
C	-4.81204400	0.06044400	0.59299400	I	2.05869800	-1.26282700	-1.26938700
C	-4.03327700	1.41492800	0.41660000	C	1.60402500	-0.23319400	1.04315200
C	-2.61156800	0.99039700	0.11190000	C	1.20603700	-1.16767500	1.99447100
N	-1.51332000	1.62039600	-0.14747000	C	1.63363900	-0.97633100	3.31468000
C	-1.23968100	3.04145100	-0.25556300	C	2.45637500	0.10339400	3.64599600
C	0.24071900	3.27949500	-0.68060900	C	2.85798600	1.00357700	2.65428800
O	0.61390200	4.43932000	-0.80798000	C	2.44821300	0.83711400	1.32597500
O	0.98068000	2.22179200	-0.86500700	H	0.58011400	-2.00995100	1.73318500
Pd	0.07588500	0.33677400	-0.49626000	H	1.32069900	-1.68550000	4.07607800
H	-0.56457000	-3.13532200	-0.40848300	H	2.79036300	0.23827900	4.67043300
H	-2.71096100	-4.22471400	0.05369100	H	3.49820500	1.84598300	2.90077100
H	-4.77267900	-2.95429500	0.54453100	H	2.74165800	1.53781400	0.55397500



INT5E.16_{IND}

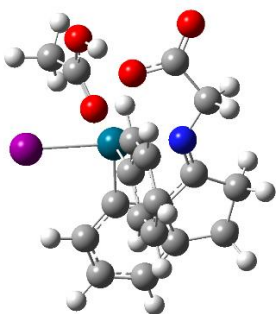


E(RB3LYP) = -999.607750
 Zero-point correction= 0.269341 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.289534
 Thermal correction to Enthalpy= 0.290478
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.217938
 Sum of electronic and zero-point Energies= -999.338410
 Sum of electronic and thermal Energies= -999.318217
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -999.317273
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -999.389812

C	-1.45031800	2.46842000	0.42809100	H	-5.24704700	-0.61188100	0.90833700
C	-2.76398800	2.92783900	0.68350800	H	-5.41440500	-0.15024400	-0.77913300
C	-3.89800100	2.10682200	0.58549300	H	-4.02961700	-1.97776500	-1.41861400
C	-3.71386700	0.77100600	0.21869800	H	-3.87248700	-2.44681300	0.26825100
C	-2.40985700	0.34218900	-0.01980900	H	-0.78305900	-3.56552300	-0.26902900
C	-1.25356300	1.14015900	0.06474800	H	-1.44661300	-3.23409900	-1.88242600
C	-4.67949400	-0.38486000	-0.00114500	I	2.06602900	1.85785200	-0.72210100
C	-3.77672500	-1.60059800	-0.42121300	C	0.86163300	-0.61690900	1.35522100
C	-2.36664800	-1.04752300	-0.39638300	C	2.05954000	-1.32138600	1.40423200
N	-1.19965200	-1.54239400	-0.63768700	C	0.09290500	-0.33870000	2.47754300
C	-0.78298500	-2.84918300	-1.10023500	C	2.49339200	-1.77962100	2.65632900
C	0.67501100	-2.78878300	-1.65907500	H	2.63632400	-1.51865200	0.50930900
O	1.11061300	-3.79403400	-2.20258400	C	0.55136000	-0.81150100	3.71741200
O	1.32790200	-1.67319700	-1.48398400	H	-0.82590500	0.22842700	2.42139700
Pd	0.28233900	-0.07834400	-0.53716100	C	1.74486200	-1.52871900	3.80862300
H	-0.61686500	3.15680500	0.51615100	H	3.42701000	-2.33213200	2.71366800
H	-2.89597200	3.96883300	0.96769800	H	-0.03730800	-0.60410900	4.60693000
H	-4.88430000	2.51424200	0.78937500	H	2.09298200	-1.88672100	4.77300800



INT5E.18_{IND}

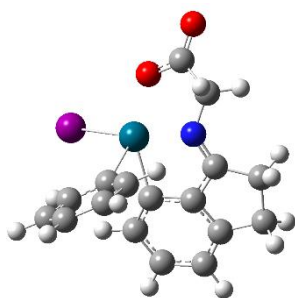


E(RB3LYP) = -1228.741143
 Zero-point correction= 0.333327 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.359000
 Thermal correction to Enthalpy= 0.359944
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.274981
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1228.407817
 Sum of electronic and thermal Energies= -1228.382144
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1228.381199
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1228.466162

C	1.49998600	0.28691900	-2.54169000	H	1.20899100	1.17982500	3.56041200
C	2.78148100	0.61494900	-3.04442700	I	-2.08694100	-0.41663200	-1.76409400
C	3.87097400	0.94188200	-2.22274200	C	0.02811100	-1.97517800	0.31158700
C	3.67572500	0.94286300	-0.83944900	C	-0.88890800	-2.60726000	1.15176600
C	2.40831600	0.61147500	-0.36578900	C	1.05749200	-2.68573200	-0.30295100
C	1.30527600	0.27729500	-1.16710000	C	-0.75274900	-3.98051700	1.39357800
C	4.59079500	1.25544700	0.33620800	H	-1.69888100	-2.05180600	1.60944700
C	3.69817200	1.06360300	1.61557400	C	1.17884700	-4.05985600	-0.04898200
C	2.34142900	0.66362800	1.07073500	H	1.75418000	-2.20869700	-0.97968400
N	1.20239200	0.37928400	1.60086700	C	0.28000400	-4.70896700	0.79880700
C	0.77274800	0.35849500	2.98152100	H	-1.46845900	-4.47298800	2.04628500
C	-0.77604800	0.45509300	3.08326000	H	1.98027500	-4.61558200	-0.52883300
O	-1.26775700	0.69698000	4.17409700	H	0.37715100	-5.77429400	0.98717900
O	-1.45223300	0.25771000	1.97293700	Pd	-0.25036100	0.04525100	0.12221200
H	0.69776800	0.04690900	-3.23005100	C	-1.68444100	2.91646900	0.28795300
H	2.92158400	0.61286800	-4.12248100	O	-0.63593000	2.33505400	-0.03339300
H	4.83190300	1.18784100	-2.66595800	O	-2.58913500	2.42376300	1.10252700
H	5.45958400	0.58804700	0.35772800	H	-2.28978100	1.53495200	1.48499300
H	4.98139800	2.27749200	0.27708800	C	-2.03236100	4.27321800	-0.26163700
H	3.62440100	1.98160400	2.20928000	H	-2.82045200	4.14734100	-1.01266300
H	4.09153700	0.28706100	2.28098600	H	-2.42570000	4.91758200	0.52832700
H	1.07210800	-0.58640200	3.45403600	H	-1.15855600	4.72220100	-0.73361700



TS3E.15_{IND}

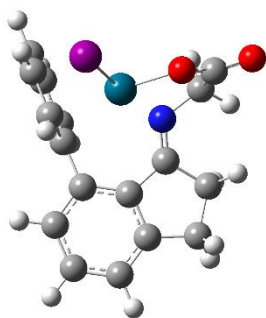


E(RB3LYP) = -999.599103
 Zero-point correction= 0.269186 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.288656
 Thermal correction to Enthalpy= 0.289601
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.219282
 Sum of electronic and zero-point Energies= -999.329917
 Sum of electronic and thermal Energies= -999.310446
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -999.309502
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -999.379821

C	0.59388700	-1.89775100	-1.70885500	H	5.21500500	-0.63279000	-0.60432000
C	1.68287600	-2.37134300	-2.46879500	H	4.87774200	0.42371700	-1.96869500
C	2.98755700	-1.87157700	-2.33139600	H	4.03390500	2.09268200	-0.50304100
C	3.20658500	-0.85055600	-1.40563100	H	4.46862100	1.08237300	0.86934800
C	2.12200000	-0.40775700	-0.64837400	H	1.43767100	2.54561700	2.47492600
C	0.81004000	-0.89645300	-0.76768700	H	2.28508600	3.26738700	1.08969800
C	4.43544500	-0.01914000	-1.07009800	I	-2.67988800	0.15965200	-1.11830700
C	3.92437600	1.08714100	-0.08124400	C	-0.22552700	-1.32433000	1.13380300
C	2.46021600	0.75402600	0.13046900	C	-1.16955600	-2.33985500	0.96032800
N	1.49743300	1.31904700	0.77817800	C	0.60913100	-1.31585100	2.25660100
C	1.44215300	2.63202900	1.38081800	C	-1.29691500	-3.33063000	1.93867200
C	0.10292100	3.31909900	0.97234200	H	-1.81520500	-2.35993100	0.09242600
O	-0.03783900	4.50777100	1.20107700	C	0.46923500	-2.31464400	3.22784500
O	-0.80774900	2.55121600	0.41956500	H	1.35324500	-0.54254700	2.39671400
Pd	-0.36816500	0.54374600	0.16805400	C	-0.48296300	-3.32329800	3.07436100
H	-0.39269300	-2.31473700	-1.87160500	H	-2.04480300	-4.10726000	1.80492000
H	1.49460400	-3.15606200	-3.19656000	H	1.11050500	-2.29210100	4.10468600
H	3.78924000	-2.26426100	-2.95011300	H	-0.58937900	-4.09585300	3.83005100



INT6E.14_{IND}

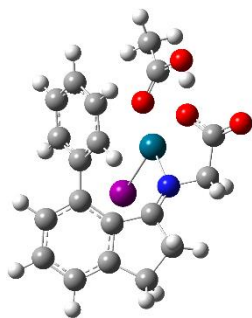


E(RB3LYP) = -999.671949
 Zero-point correction= 0.272239 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.291900
 Thermal correction to Enthalpy= 0.292844
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.221432
 Sum of electronic and zero-point Energies= -999.399710
 Sum of electronic and thermal Energies= -999.380049
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -999.379105
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -999.450517

C	-2.98589700	-2.30433500	-1.06125200	C	1.12245400	-2.36615400	1.15219100
C	-4.07656100	-1.90060900	-1.84540400	C	0.79904100	-2.55242800	2.50015000
C	-4.51348200	-0.57326400	-1.84001600	C	-0.52130300	-2.39223500	2.91910700
C	-3.82191200	0.35656200	-1.06473500	C	-1.51813200	-2.01704200	2.00885400
C	-2.69548900	-0.03635600	-0.32242800	H	-2.69391300	-3.35016800	-1.04145500
C	-2.28415000	-1.38286700	-0.27732800	H	-4.60186600	-2.63892800	-2.44427300
C	-4.10867500	1.82891900	-0.87729700	H	-5.37901100	-0.27622500	-2.42565000
C	-3.16824400	2.25544700	0.28072600	H	-3.86955800	2.38959400	-1.78933000
C	-2.13281600	1.13570000	0.36662000	H	-5.16316200	2.01831800	-0.65335300
N	-0.95006100	1.21263800	0.87789500	H	-3.72085200	2.31947800	1.22689600
C	-0.48815500	2.43330200	1.53810300	H	-2.70523100	3.22910200	0.10754500
C	0.68636900	3.05336200	0.74675700	H	-1.27054100	3.18094300	1.67741500
O	0.91986700	4.24919600	0.83957900	H	-0.10403200	2.15664600	2.52754100
O	1.38157600	2.21766600	0.01848300	H	0.34583500	-2.02813200	-0.84494100
Pd	0.82530200	0.27047500	0.17148300	H	2.13506600	-2.52563900	0.80044600
I	3.09065400	-0.38177500	-1.09798900	H	1.57157500	-2.83247600	3.20909600
C	-1.21088900	-1.81580000	0.66088400	H	-0.78284200	-2.54959500	3.96190700
C	0.12592900	-1.99665000	0.22065500	H	-2.53966700	-1.87739900	2.35011200



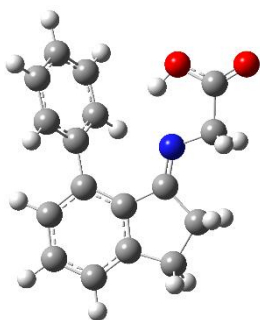
INT6E.16_{IND}



E(RB3LYP) = -1228.807933
 Zero-point correction= 0.335583 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.360922
 Thermal correction to Enthalpy= 0.361866
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.276410
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1228.472350
 Sum of electronic and thermal Energies= -1228.447011
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1228.446067
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1228.531524

C	3.18067800	1.41538500	-1.70394700	H	5.84663200	0.30905300	0.12342100
C	4.46753100	1.37876100	-1.15651500	H	4.95849900	-2.30299200	0.83536500
C	4.83319800	0.36964100	-0.26316200	H	4.07927900	-1.41310300	2.08261600
C	3.86942000	-0.56167900	0.11072400	H	2.40466400	-3.08569100	1.69598800
C	2.54620100	-0.47559500	-0.37036400	H	2.93924300	-3.34060700	0.02628400
C	2.19273700	0.48389600	-1.35092900	H	0.43975700	-3.70098200	0.78598300
C	4.04062600	-1.74233400	1.03660200	H	-0.34024600	-2.74695800	2.06694500
C	2.75877800	-2.57926400	0.79644400	H	1.00971500	-1.60236000	-2.63687900
C	1.76726100	-1.54239900	0.28117200	H	-1.02116500	-1.55906700	-4.04130200
N	0.49796800	-1.57726100	0.52032100	H	-2.27570800	0.56661800	-4.36114400
C	-0.15855100	-2.80993600	0.98608200	H	-1.48739400	2.64335500	-3.23222500
C	-1.53614400	-2.98464300	0.30183000	H	0.52490800	2.58852600	-1.79487200
O	-2.08086000	-4.07321300	0.28687300	Pd	-0.97533000	-0.18989400	0.44965800
O	-2.03179700	-1.87738700	-0.21457700	I	0.32751600	1.70614300	1.81628000
C	0.91398800	0.49108800	-2.11305100	C	-3.85241500	0.65634600	0.15365500
C	0.45817700	-0.67393400	-2.75445200	C	-4.98612400	1.64073100	0.21931800
C	-0.68302000	-0.64769100	-3.55709300	H	-5.66947600	1.34435500	1.02175900
C	-1.38693500	0.54649200	-3.73685600	H	-4.60273000	2.64218400	0.41055200
C	-0.94152500	1.71245200	-3.10711700	H	-5.55034200	1.61631800	-0.71735700
C	0.20049000	1.68697300	-2.30477200	O	-2.68713300	1.03058100	0.39478700
H	2.94643600	2.15726100	-2.46095600	O	-4.20818500	-0.56248700	-0.15862600
H	5.19887800	2.11986400	-1.46641800	H	-3.42237000	-1.21110600	-0.20016000



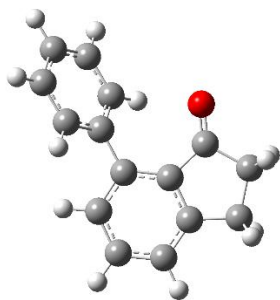
INT7E_{IND}

E(RB3LYP) = -862.115686
 Zero-point correction= 0.280874 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.297609
 Thermal correction to Enthalpy= 0.298553
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.233893
 Sum of electronic and zero-point Energies= -861.834811
 Sum of electronic and thermal Energies= -861.818077
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -861.817133
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -861.881793

C	2.62251300	1.71084900	-0.05941900
C	3.87340300	1.08304000	-0.07159700
C	3.96790800	-0.30740300	-0.01309500
C	2.79244200	-1.05451100	0.04061400
C	1.53072600	-0.42988400	0.04375700
C	1.42602200	0.98139900	0.00923100
C	2.68152200	-2.56299700	0.07774700
C	1.16250100	-2.83982400	0.06389700
C	0.48074900	-1.47381800	0.02019600
N	-0.77930000	-1.25924300	-0.05764100
C	0.14251100	1.74116000	0.05369900
C	-0.19749600	2.60683300	-0.99726400
C	-1.36404400	3.37510000	-0.94124400
C	-2.20065900	3.29859200	0.17373300
C	-1.86485300	2.44754700	1.23214000
C	-0.70537700	1.67368400	1.17124600
C	-1.69984700	-2.38133700	-0.11326000
C	-3.15067100	-1.88987100	-0.17461000
O	-4.09025400	-2.65250600	-0.22202300
O	-3.29254200	-0.55722200	-0.16969300
H	2.56825600	2.79514000	-0.08235200
H	4.77436900	1.68809400	-0.11845600
H	4.93759300	-0.79785500	-0.01660300
H	3.18690700	-3.01758500	-0.78187500
H	3.16301200	-2.96988800	0.97451800
H	0.83085500	-3.39350200	0.95056600
H	0.85742500	-3.43857300	-0.80227900
H	0.44777200	2.66601700	-1.86932800
H	-1.61803400	4.02927400	-1.77032600
H	-3.10905400	3.89177400	0.21844500
H	-2.50996600	2.38256700	2.10339400
H	-0.45110600	1.01440100	1.99555400
H	-1.53753800	-3.01451800	-0.99722800
H	-1.62047000	-3.04064100	0.76275100
H	-2.38664800	-0.17353000	-0.12419500



PROD_{IND}

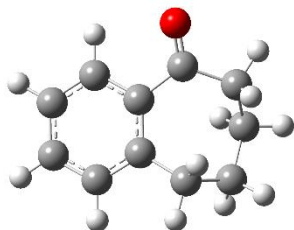


E(RB3LYP) = -654.101328
Zero-point correction= 0.225816 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.238196
Thermal correction to Enthalpy= 0.239140
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.185966
Sum of electronic and zero-point Energies= -653.875513
Sum of electronic and thermal Energies= -653.863132
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -653.862188
Sum of electronic and thermal Free Energies= -653.915362

C	0.33580300	2.12594000	0.20250900
C	1.65262400	2.59871100	0.25742400
C	2.73255700	1.71769300	0.18957800
C	2.46985500	0.35466200	0.05569500
C	1.14954100	-0.12391900	-0.00020800
C	0.04449900	0.75834300	0.07977400
C	3.49269900	-0.75779200	-0.06927800
C	2.65329700	-2.03382100	-0.27515800
C	1.18215900	-1.59859100	-0.22417600
O	0.24059400	-2.36005100	-0.36370400
C	-1.38187200	0.32984600	0.04512000
C	-1.87713900	-0.65153600	0.91838300
C	-3.23031800	-0.98779100	0.91554800
C	-4.11279400	-0.35794300	0.03264400
C	-3.63173400	0.61580900	-0.84537700
C	-2.27836200	0.96068000	-0.83396400
H	-0.48639700	2.83076100	0.28083600
H	1.83003500	3.66564300	0.36136900
H	3.75370800	2.08705900	0.23364200
H	4.11470900	-0.81409400	0.83191000
H	4.17342900	-0.56862800	-0.90710400
H	2.83878000	-2.51921100	-1.23900600
H	2.82088900	-2.79274100	0.49610400
H	-1.20005800	-1.15180400	1.60172000
H	-3.59543300	-1.74752400	1.60057200
H	-5.16519400	-0.62690000	0.02749500
H	-4.30650400	1.10562600	-1.54171700
H	-1.90759900	1.71047400	-1.52728100



MP_{SUB}

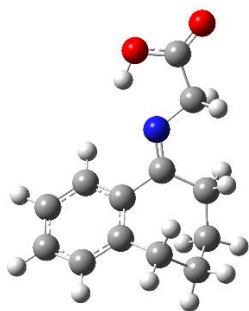


E(RB3LYP) = -501.663589
Zero-point correction= 0.203632 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.213264
Thermal correction to Enthalpy= 0.214208
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.168634
Sum of electronic and zero-point Energies= -501.459957
Sum of electronic and thermal Energies= -501.450325
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -501.449381
Sum of electronic and thermal Free Energies= -501.494955

C	2.78615400	0.62410900	0.40811100
C	2.85253000	-0.75433200	0.18772600
C	1.70707900	-1.45369900	-0.19642800
C	0.47128400	-0.81000000	-0.35193400
C	0.40745300	0.58352500	-0.11568000
C	1.57099800	1.28408800	0.24620900
C	-0.73369100	-1.60189600	-0.81364000
C	-1.83383300	-1.77597100	0.25606100
C	-2.21421000	-0.46428300	0.96533600
C	-2.22040300	0.76302300	0.03908200
C	-0.85423100	1.39442200	-0.23704400
O	-0.79116700	2.58915900	-0.50014000
H	3.67328100	1.17804000	0.70024400
H	3.79402800	-1.28338700	0.30594600
H	1.77128500	-2.52148600	-0.39047200
H	1.49468800	2.35561300	0.39938400
H	-0.40505500	-2.58976700	-1.15340000
H	-1.16843400	-1.11248100	-1.69397400
H	-1.51035500	-2.51211700	1.00159000
H	-2.71746000	-2.19889600	-0.23924900
H	-3.20596000	-0.57540200	1.41825700
H	-1.52257800	-0.27667200	1.79539200
H	-2.68221000	0.51768900	-0.92841800
H	-2.82668200	1.57168100	0.45902100



INT1E_{SUB}

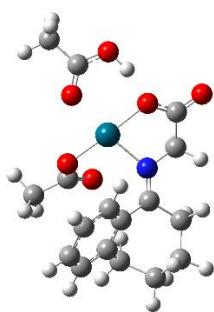


E(RB3LYP) = -709.677496
Zero-point correction= 0.258841 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.272668
Thermal correction to Enthalpy= 0.273613
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.217285
Sum of electronic and zero-point Energies= -709.418654
Sum of electronic and thermal Energies= -709.404827
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -709.403883
Sum of electronic and thermal Free Energies= -709.460210

C	1.97554000	2.62672400	0.66168800
C	3.13007500	2.21587100	-0.00806500
C	3.17507300	0.95349800	-0.60428700
C	2.08569100	0.07645200	-0.53778200
C	0.92032400	0.49521000	0.14397700
C	0.87725700	1.77024000	0.72956400
C	-0.28431700	-0.38423900	0.23639900
N	-1.42981200	0.16701700	0.05094700
C	-2.66385000	-0.59191700	0.15979800
C	-3.86203700	0.28814400	-0.22039500
O	-5.00018400	-0.12273900	-0.20194300
O	-3.53928100	1.54144000	-0.57290800
H	1.92916000	3.60669100	1.12705500
H	3.99062200	2.87557600	-0.07161400
H	4.06793200	0.64404100	-1.14186500
H	-0.02696500	2.07767300	1.24476300
H	-2.68705300	-1.47244900	-0.49659100
H	-2.84132000	-0.95749600	1.18117100
H	-2.55747800	1.59732400	-0.49869800
C	2.14118700	-1.27916700	-1.20711300
H	2.98874400	-1.31459400	-1.89944100
H	1.24276800	-1.41250800	-1.82305700
C	-0.13120600	-1.85933400	0.60040900
H	-0.81190200	-2.04748800	1.44156300
H	-0.52298600	-2.46990500	-0.22729600
C	1.28105000	-2.32582300	0.98374800
H	1.20474000	-3.29517600	1.48937500
H	1.69507600	-1.62891400	1.72139300
C	2.24487700	-2.45372400	-0.20852500
H	3.27095200	-2.52712500	0.17100000
H	2.04412700	-3.38599600	-0.75209400



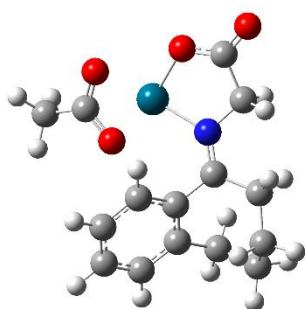
INT2E.18_{SUB}



E(RB3LYP) = -1293.458344
 Zero-point correction= 0.363733 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.389725
 Thermal correction to Enthalpy= 0.390670
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.304614
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1293.094611
 Sum of electronic and thermal Energies= -1293.068619
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1293.067675
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1293.153731

C	-1.99535800	-1.64692000	-2.60460200	H	-1.57137800	-3.00705000	2.95881900
C	-3.10104000	-2.29450500	-2.05072100	O	-0.59925400	-0.71371200	2.39140900
C	-3.68000900	-1.80731000	-0.87508700	O	2.98836400	-1.30341200	-0.05672600
C	-2.05327300	-0.02509700	-0.79722900	C	4.16323100	-0.93377700	-0.24945600
C	-1.47002600	-0.51938600	-1.97350200	O	4.53668000	0.29657800	-0.49428200
C	-1.50430200	1.20790300	-0.17371200	H	3.75470400	0.94581800	-0.51666100
N	-0.23852100	1.30262500	0.06766500	C	5.28817000	-1.92920100	-0.20618900
C	0.38779000	2.55048800	0.52915000	H	5.85989000	-1.87721100	-1.13734700
C	1.81240300	2.70429000	-0.03856200	H	5.96812300	-1.66671200	0.61060800
O	2.33330900	1.58603400	-0.51642900	H	4.89489800	-2.93376900	-0.05577300
O	2.37883100	3.77999700	-0.01851400	C	-3.17914600	-0.66857100	-0.23555600
H	-1.53826800	-2.01907600	-3.51634000	C	-3.80476300	-0.13170100	1.03164400
H	-3.51163700	-3.17918500	-2.52918400	C	-4.61871400	1.16227300	0.79007700
H	-4.53275500	-2.32280100	-0.44018400	H	-3.01121800	0.05626500	1.76431100
H	-0.60876900	-0.01123900	-2.39600500	H	-4.45468900	-0.89262200	1.47621200
H	-0.18120400	3.44108100	0.25830600	C	-2.44241000	2.37745400	0.11573300
H	0.46805400	2.51693200	1.62364100	C	-3.93204900	2.14223600	-0.17574900
Pd	1.26041100	-0.08066100	-0.00308900	H	-4.79058500	1.64984500	1.75818700
O	0.28377500	-1.74318000	0.57883400	H	-5.60647500	0.91127300	0.38504700
C	-0.38651900	-1.71605700	1.70335700	H	-2.30454700	2.67931500	1.16286800
C	-0.89710900	-3.09509400	2.10529500	H	-2.10088500	3.22698300	-0.49076800
H	-1.40559300	-3.57612400	1.26508300	H	-4.44217900	3.11120400	-0.12978100
H	-0.04685900	-3.72831100	2.38001500	H	-4.04280400	1.78683400	-1.20631300



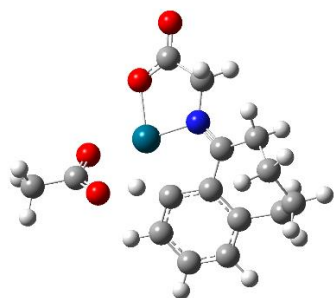
INT2E.16_{SUB}

E(RB3LYP) = -1064.335971
 Zero-point correction= 0.300236 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.320513
 Thermal correction to Enthalpy= 0.321457
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.248759
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1064.035735
 Sum of electronic and thermal Energies= -1064.015458
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1064.014514
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1064.087213

C	1.71609700	-2.07119800	2.00631400	H	0.42856300	-0.35627100	2.22416100
C	2.70508000	-2.67505500	1.22799400	H	-0.15416000	3.45176600	0.35431400
C	3.18311800	-2.03332600	0.08145600	H	-0.68560900	2.93747200	-1.25395800
C	1.68308100	-0.18332400	0.48042100	H	-2.78169300	-3.88873100	-1.94197100
C	1.20036500	-0.83169600	1.62673900	H	-1.39644300	-4.43256500	-0.96209800
C	1.15708000	1.16057600	0.12062300	H	-3.03360700	-4.28531000	-0.23790100
N	-0.11828300	1.34225900	0.00438700	C	2.69287400	-0.78232100	-0.30449700
C	-0.70344800	2.67796500	-0.18715800	C	3.21707700	-0.06549700	-1.52805000
C	-2.17153700	2.70440200	0.27698900	C	4.13279400	1.13184900	-1.17212700
O	-2.73387200	1.53318300	0.44070700	H	2.36930400	0.29235000	-2.12599300
O	-2.72951900	3.77653200	0.44911900	H	3.76343600	-0.76573400	-2.16801100
Pd	-1.61005200	-0.05241300	-0.04534300	C	2.13115000	2.32217600	-0.04738600
O	-2.98485400	-1.63531400	-0.24462400	C	3.62363600	1.96451400	0.01750300
O	-0.85526000	-1.94840300	-0.63005600	H	4.23359000	1.76891600	-2.06015900
C	-2.04184700	-2.42665500	-0.58851500	H	5.13865500	0.76671200	-0.93329800
C	-2.32248600	-3.85529000	-0.94791000	H	1.90277700	2.83972300	-0.98943000
H	1.34105200	-2.56267400	2.89881200	H	1.90912000	3.04769000	0.74760300
H	3.10471100	-3.64507200	1.50979500	H	4.19413700	2.89856300	0.07157300
H	3.94475100	-2.51365600	-0.52775700	H	3.82163500	1.43131600	0.95382000



TS1E.16_{SUB}

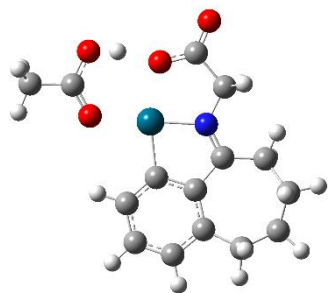


E(RB3LYP) = -1064.297529
 Zero-point correction= 0.295344 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.314859
 Thermal correction to Enthalpy= 0.315803
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.246707
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1064.002185
 Sum of electronic and thermal Energies= -1063.982670
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1063.981726
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1064.050823

C	0.38780600	-2.57331400	-0.67041300	H	-0.68111000	-1.37502700	0.72980400
C	1.59820800	-3.15153100	-1.05822000	H	-0.04049300	3.18293200	1.13221600
C	2.77746500	-2.41767500	-0.95877200	H	0.51011600	3.48470700	-0.52453700
C	1.55716700	-0.51636500	-0.08711200	H	-4.43019200	-2.28164000	2.02465600
C	0.34025400	-1.27354300	-0.14949400	H	-4.71971100	-2.69655800	0.32030300
C	1.44432500	0.93244000	0.21041100	H	-3.67974800	-3.73550100	1.35717900
N	0.27497000	1.44032200	-0.02511000	C	2.78203200	-1.09074800	-0.50002800
C	-0.12614500	2.84136600	0.09236000	C	4.07309100	-0.29999600	-0.57343800
C	-1.60192700	3.03046900	-0.34903900	C	4.61904300	0.21482800	0.77307500
O	-2.29387900	1.94225100	-0.57604500	H	3.92487400	0.55382500	-1.24745600
O	-2.03523200	4.16892300	-0.44166700	H	4.83836400	-0.91950800	-1.05173800
Pd	-1.24563000	0.20983200	-0.31476100	C	2.56662900	1.77662900	0.77822600
O	-2.89136700	-1.06356900	-0.21654400	C	3.57599000	0.96991900	1.61666700
O	-1.70150000	-2.03198500	1.42478500	H	5.46709100	0.87587800	0.55443800
C	-2.77272400	-1.88499000	0.75271300	H	5.01892100	-0.62241500	1.35659100
C	-3.98160100	-2.71213700	1.12270800	H	3.07681700	2.31699400	-0.03227100
H	-0.52662900	-3.15487500	-0.72442000	H	2.10780600	2.55122300	1.40160600
H	1.62031900	-4.16858900	-1.43913500	H	4.08891800	1.65408700	2.30116100
H	3.71642900	-2.86490900	-1.27436200	H	3.02055600	0.26776900	2.24866900



INT3E.16_{SUB}

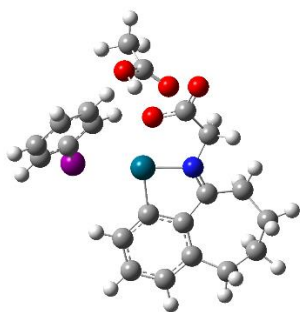


E(RB3LYP) = -1064.347790
 Zero-point correction= 0.300377 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.320413
 Thermal correction to Enthalpy= 0.321358
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.249968
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1064.047413
 Sum of electronic and thermal Energies= -1064.027377
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1064.026433
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1064.097822

C	0.54589600	-2.66932500	-0.09220900	H	-4.39484500	-3.22800100	-0.04253200
C	1.73921400	-3.39834900	-0.10651600	H	-5.50481500	-2.13164200	0.83698400
C	2.96145400	-2.73511800	-0.02325600	H	-5.47457200	-2.10518000	-0.92528500
C	1.85038800	-0.58569400	0.00650400	O	-2.58348700	-1.48529200	0.00321000
C	0.59503800	-1.28248900	-0.03136600	O	-4.26398800	0.04576500	0.01822500
C	1.68937200	0.88833400	-0.02985900	H	-3.55844100	0.78459800	0.04072700
N	0.44366600	1.27930400	0.02201800	C	3.05797900	-1.33422700	0.05624200
C	-0.06810500	2.65245900	-0.05712100	C	4.45865000	-0.80142600	0.31889300
C	-1.62263600	2.74896400	0.00887800	C	4.89801700	0.52378200	-0.30625500
O	-2.12059400	3.86289100	-0.01922500	H	4.57907000	-0.71362600	1.41017500
O	-2.27110900	1.61413200	0.08455600	H	5.16408800	-1.58078200	0.01139600
H	-0.41366600	-3.17673500	-0.12724000	C	4.16959700	1.73710000	0.27090800
H	1.71800200	-4.48379400	-0.16689500	H	4.77151900	0.49309900	-1.39744100
H	3.87796500	-3.31853200	-0.00018300	H	5.97382700	0.63474700	-0.12311300
H	0.32342500	3.26293600	0.76473300	C	2.75310200	1.93856100	-0.27152800
H	0.23836500	3.12797300	-0.99639700	H	4.14770800	1.66977400	1.36701700
Pd	-0.97522000	-0.08053200	0.03248200	H	4.72925400	2.64941000	0.03178000
C	-3.79166000	-1.17336700	-0.00186400	H	2.37486400	2.89406600	0.10093700
C	-4.85258500	-2.23950700	-0.03495800	H	2.81379200	2.05289500	-1.36603700



INT4E.18_{SUB}

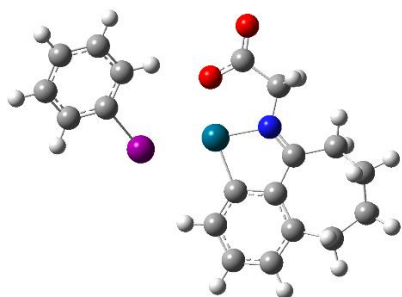


E(RB3LYP) = -1307.375162
 Zero-point correction= 0.390971 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.419754
 Thermal correction to Enthalpy= 0.420699
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.324355
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1306.984192
 Sum of electronic and thermal Energies= -1306.955408
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1306.954464
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1307.050807

C	-1.47895700	-2.52269800	1.21252200	C	-4.03297600	-1.87043500	0.15557600
C	-2.57957200	-3.35093800	1.45565700	C	-5.39423500	-1.77889200	-0.51932000
C	-3.82311000	-3.03126800	0.92053300	C	-6.11445100	-0.43142000	-0.60491200
C	-2.93463600	-0.98698400	-0.02195200	H	-5.27981900	-2.16552700	-1.54416400
C	-1.63712400	-1.35373300	0.47352400	H	-6.05329300	-2.49146800	-0.01230100
C	-2.95203400	0.33772300	-0.68583600	C	-5.43756900	0.55987100	-1.54966600
N	-1.76898600	0.85548300	-0.85918200	H	-6.21434300	0.01210000	0.39535400
C	-1.44429200	2.15716300	-1.44700000	H	-7.13381100	-0.62318200	-0.96200500
C	0.07787400	2.36485100	-1.61532200	C	-4.16387600	1.19474600	-0.98614100
O	0.46641100	3.23220000	-2.38308700	H	-5.22412400	0.07165500	-2.51026100
O	0.85707500	1.62803400	-0.85133100	H	-6.12762500	1.38293200	-1.77108700
H	-0.50516100	-2.81057700	1.59381700	H	-3.85496200	2.00159600	-1.65279400
H	-2.45955200	-4.25780100	2.04318000	H	-4.41112600	1.68274500	-0.02962900
H	-4.65798300	-3.70876100	1.07700800	I	2.04363000	-1.14380100	1.16160200
H	-1.92016500	2.28215500	-2.42391600	C	3.50257500	-1.15746400	-0.43437200
H	-1.77409600	2.96286500	-0.77869300	C	4.43662900	-2.19180300	-0.44323900
Pd	-0.20431900	-0.05571400	-0.03820000	C	3.49497000	-0.13816400	-1.38198000
C	0.67428300	3.84501300	1.73402800	C	5.40775500	-2.19975000	-1.45069400
C	1.08834000	4.74145200	2.87806200	H	4.41792000	-2.97649700	0.30532400
H	0.20529900	5.17834300	3.34446100	C	4.47503900	-0.17060100	-2.38220900
H	1.66506900	4.17343400	3.61421000	H	2.75417900	0.65598500	-1.35885800
H	1.73792200	5.53752200	2.49934700	C	5.42743100	-1.19197100	-2.41852300
O	-0.47486400	3.72816200	1.33591600	H	6.14327300	-2.99873900	-1.47294000
O	1.71691400	3.19723100	1.20071200	H	4.48341000	0.61628700	-3.13066000
H	1.41841000	2.64100600	0.42943800	H	6.18309200	-1.20333400	-3.19836500



INT4E.16_{SUB}

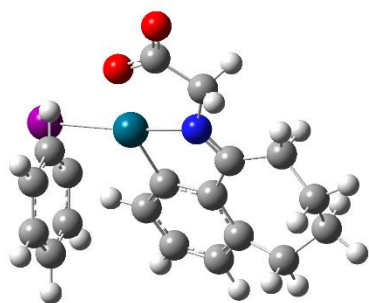


E(RB3LYP) = -1078.257420
 Zero-point correction= 0.327878 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.350394
 Thermal correction to Enthalpy= 0.351338
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.271557
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1077.929542
 Sum of electronic and thermal Energies= -1077.907026
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1077.906082
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1077.985863

C	1.40504100	-2.52957000	-0.02753600	H	-2.93753500	1.66595200	-0.03859600
C	2.50151000	-3.37315300	0.17439500	C	-5.87952100	-0.48669900	1.35201200
C	3.75607400	-2.83130500	0.43311000	H	-4.74082400	-2.20129400	0.69658900
C	2.88112200	-0.58653500	0.19093500	C	-5.92598100	0.90721000	1.44134600
C	1.57263900	-1.14726900	-0.01861100	H	-4.89910900	2.75776000	1.00725500
C	2.90703000	0.88953800	0.06235500	H	-6.69342600	-1.09105300	1.74225800
N	1.72891900	1.42881800	-0.08400600	H	-6.78108400	1.39294400	1.90214300
C	1.41563700	2.84594400	-0.29083000	Pd	0.14660600	0.24337500	-0.24754800
C	-0.11243300	3.11544200	-0.40451900	C	3.97930500	-1.44385300	0.47524500
O	-0.46453800	4.28905700	-0.46603800	C	5.36122600	-1.03726900	0.96887600
O	-0.89335900	2.07805000	-0.44322300	C	6.06703100	0.17669200	0.36303900
H	0.42442500	-2.96884500	-0.17951500	H	5.28547600	-0.87377400	2.05540400
H	2.37173900	-4.45235800	0.15090500	H	6.01329500	-1.90935900	0.85228900
H	4.59039400	-3.49830200	0.63201500	C	5.39305100	1.50237100	0.71063000
H	1.79686100	3.45455000	0.53653800	H	6.14589500	0.06949500	-0.72780300
H	1.87751800	3.21162400	-1.21613700	H	7.09440300	0.18738000	0.74742600
I	-2.08786000	-1.33652000	-0.68052800	C	4.11927200	1.78617600	-0.08793900
C	-3.74684100	-0.32346700	0.26890600	H	5.18003400	1.53995100	1.78745600
C	-3.76133500	1.06618000	0.33896500	H	6.08298700	2.32982900	0.50565900
C	-4.78003300	-1.11921100	0.76152500	H	3.80753200	2.81231800	0.11716500
C	-4.87195900	1.67414900	0.93928300	H	4.36984300	1.76265600	-1.16085400



TS2E.16_{SUB}

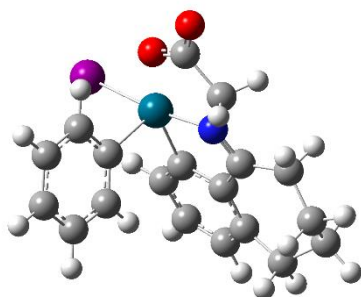


E(RB3LYP) = -1078.226332
 Zero-point correction= 0.326983 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.348780
 Thermal correction to Enthalpy= 0.349724
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.273931
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1077.899349
 Sum of electronic and thermal Energies= -1077.877552
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1077.876608
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1077.952401

C	0.73390400	-2.46443200	-0.70769000	H	-2.76666700	1.63824300	1.04752800
C	1.79506600	-3.36711100	-0.59035300	C	-1.49070300	-1.22535600	3.35720800
C	3.04826000	-2.91963200	-0.18261300	H	-0.78123400	-2.16545100	1.54459400
C	2.26309200	-0.62869700	-0.15316200	C	-2.15296200	-0.12771700	3.91289100
C	0.94870400	-1.11142900	-0.46819300	H	-3.13455200	1.75548400	3.50402800
C	2.37177500	0.84873000	-0.14815800	H	-1.13600400	-2.03402700	3.99043800
N	1.23278300	1.46964800	-0.27833500	H	-2.31883600	-0.07803900	4.98494400
C	1.00804200	2.91257400	-0.38895600	Pd	-0.43317200	0.36673200	-0.54621000
C	-0.49779000	3.27334600	-0.55524500	C	3.31419800	-1.56313900	0.06714600
O	-0.78068900	4.46647000	-0.55309800	C	4.67075900	-1.27408300	0.69360500
O	-1.33355500	2.28864800	-0.69379100	C	5.48475100	-0.06526000	0.22721400
H	-0.25125300	-2.82376200	-0.98281200	H	4.51647200	-1.17710300	1.77957100
H	1.63513000	-4.42318800	-0.79261100	H	5.28202100	-2.17329300	0.56556800
H	3.84733900	-3.64121200	-0.03733900	C	4.86343600	1.27126600	0.62629000
H	1.37541000	3.43421800	0.50179800	H	5.63300700	-0.10155300	-0.86090700
H	1.53651600	3.32167900	-1.25839500	H	6.48164200	-0.14316600	0.67803300
I	-2.66064000	-0.99644400	-1.11610800	C	3.64265600	1.67186900	-0.20626100
C	-1.72510700	-0.24896000	1.18902900	H	4.60404300	1.25740400	1.69346700
C	-2.42021000	0.84447000	1.69800400	H	5.60342200	2.07084900	0.50158200
C	-1.28127800	-1.30781700	1.97423900	H	3.38477100	2.70411900	0.03781600
C	-2.61352400	0.89960000	3.08407100	H	3.93466800	1.68285300	-1.26883300



INT5E.16_{SUB}

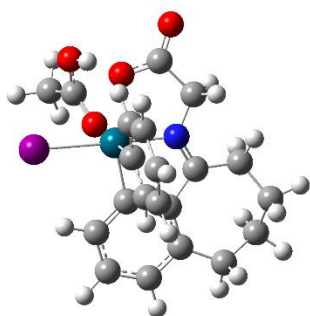


E(RB3LYP) = -1078.237768
 Zero-point correction= 0.327952 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.350287
 Thermal correction to Enthalpy= 0.351231
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.273773
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1077.909816
 Sum of electronic and thermal Energies= -1077.887481
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1077.886536
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1077.963995

C	-0.64412500	-2.59731900	0.05607600	H	2.58502200	1.79617700	-0.88969600
C	-1.74937400	-3.42848800	-0.15408900	C	0.53754600	0.23027600	-3.80230200
C	-3.02085600	-2.87951100	-0.27320500	H	-0.57011600	-0.81557000	-2.27661900
C	-2.15564300	-0.65340800	0.13956100	C	1.57088400	1.12460400	-4.08289600
C	-0.84284100	-1.23165400	0.19352900	H	3.11761700	2.37690000	-3.23800200
C	-2.19800600	0.80068200	0.43901600	H	-0.03686700	-0.21994800	-4.60740500
N	-1.03027700	1.35793200	0.58560700	H	1.80808300	1.37835400	-5.11187900
C	-0.73248700	2.73389700	0.98112200	Pd	0.59995200	0.15297100	0.53798300
C	0.77552100	2.95391700	1.30967300	C	-3.26288900	-1.49917400	-0.15606800
O	1.10223500	4.08489900	1.64499000	C	-4.68402900	-1.07595900	-0.50357500
O	1.56467300	1.92537800	1.20753900	C	-5.36496700	0.04834600	0.27645700
H	0.35390700	-3.01454400	0.10560500	H	-4.68962600	-0.79684400	-1.56883800
H	-1.60966900	-4.50215800	-0.24796600	H	-5.30909500	-1.97205400	-0.43586100
H	-3.86127800	-3.53540400	-0.48187800	C	-4.73936200	1.41632800	0.01935000
H	-0.99616300	3.42771200	0.17434500	H	-5.36183500	-0.17318400	1.35254000
H	-1.30032200	3.02042200	1.87251100	H	-6.41735300	0.07275000	-0.03091100
I	2.71319300	-1.42837100	0.80906200	C	-3.41603600	1.64921500	0.75003000
C	0.97069900	0.47536400	-1.46303800	H	-4.60728600	1.56895000	-1.06020400
C	2.01380700	1.36438000	-1.70174400	H	-5.42264500	2.20422900	0.35766700
C	0.22433900	-0.11064800	-2.47679500	H	-3.13203200	2.69450100	0.61258500
C	2.30414200	1.68598700	-3.03520000	H	-3.58859000	1.52792700	1.83160900



INT5E.18_{SUB}

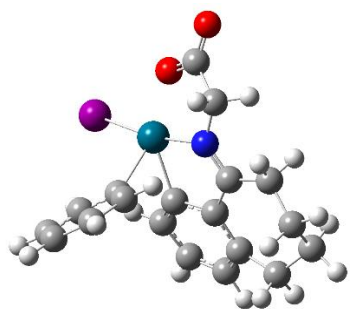


E(RB3LYP) = -1307.370878
 Zero-point correction= 0.391799 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.419688
 Thermal correction to Enthalpy= 0.420632
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.329608
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1306.979080
 Sum of electronic and thermal Energies= -1306.951191
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1306.950246
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1307.041270

C	-0.79478700	-0.03651100	-2.60949600	H	2.00275100	4.20958400	2.35146100
C	-1.90839600	-0.12443700	-3.45106600	H	-1.13441600	4.83135800	-0.53213100
C	-3.18370000	-0.22603100	-2.90999200	H	0.42668600	5.74859900	1.18078000
C	-2.29213900	-0.22455000	-0.65355000	Pd	0.49358600	-0.08023000	0.11870900
C	-0.99180600	-0.07804000	-1.24048200	C	1.59850300	-3.10045700	0.22073500
C	-2.28369700	-0.35684400	0.82434400	C	1.83389100	-4.46030700	-0.37831500
N	-1.10059400	-0.29817500	1.36098700	H	0.94504200	-4.79321100	-0.91413100
C	-0.76086100	-0.45346100	2.77123100	H	2.66903600	-4.38282400	-1.08375200
C	0.75995900	-0.63734800	3.02580400	H	2.11713200	-5.17763700	0.39563200
O	1.10470300	-0.91957000	4.16299100	O	2.49446200	-2.75133500	1.11561700
O	1.56289300	-0.48317500	2.00106400	H	2.28147500	-1.84628500	1.51173100
H	0.20064900	0.06650500	-3.02119500	O	0.64358300	-2.39127600	-0.13377200
H	-1.77409400	-0.10133700	-4.52922500	C	-3.41968700	-0.26342200	-1.52425200
H	-4.03830100	-0.26803300	-3.57936600	C	-4.89595800	-0.23570900	-1.14927000
H	-1.08043400	0.43161600	3.33621200	C	-5.38420700	-0.93582800	0.11678100
H	-1.25956000	-1.32525900	3.20594100	H	-5.19521300	0.82203200	-1.08380100
I	2.65136700	0.26237300	-1.46225800	H	-5.44795800	-0.63964300	-2.00422700
C	0.42013800	1.95756900	0.37260200	C	-4.87182300	-0.27155100	1.39168400
C	1.31204200	2.45360200	1.32448300	H	-5.10482100	-1.99842100	0.10343800
C	-0.45782600	2.80239100	-0.30401600	H	-6.48030100	-0.90458100	0.10809100
C	1.30462800	3.82435800	1.61320400	C	-3.44039000	-0.65571600	1.76074900
H	2.01030300	1.79598700	1.82811900	H	-4.96185600	0.81940400	1.30460900
C	-0.45145600	4.17226200	-0.00240400	H	-5.49930500	-0.56240800	2.24249300
H	-1.13372700	2.43153300	-1.06289100	H	-3.20249000	-0.19530700	2.72359200
C	0.42369800	4.68598300	0.95554200	H	-3.40574200	-1.74251900	1.93767700



TS3E.15_{SUB}

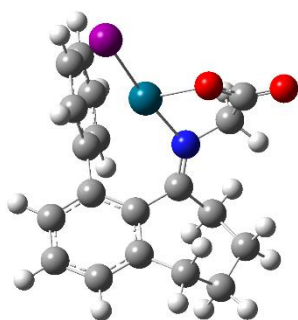


E(RB3LYP) = -1078.225542
 Zero-point correction= 0.327576 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.349202
 Thermal correction to Enthalpy= 0.350146
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.274913
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1077.897967
 Sum of electronic and thermal Energies= -1077.876340
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1077.875396
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1077.950629

C	0.21500200	-1.85300500	-1.56378900	H	1.02563100	-0.09048500	2.42044100
C	1.17632200	-2.48945800	-2.34667400	C	-1.35138300	-3.13658300	2.21803100
C	2.52330200	-2.19655300	-2.16386900	H	-1.80380400	-2.50361700	0.22302400
C	1.98761900	-0.46805800	-0.54577100	C	-0.62856300	-2.89281500	3.38893700
C	0.61451500	-0.88435700	-0.65094500	H	0.79170300	-1.57914800	4.34703500
C	2.19188400	0.81059100	0.17414600	H	-2.03014900	-3.98260500	2.15784200
N	1.08735200	1.41373700	0.50534500	H	-0.73385600	-3.55031000	4.24665700
C	0.92890500	2.76861500	1.01396700	Pd	-0.70185100	0.57658800	0.00835600
C	-0.41101700	3.38124100	0.51481500	C	2.96772400	-1.21017400	-1.26625100
O	-0.58862000	4.57834800	0.66256000	C	4.48201200	-1.14947400	-1.11124100
O	-1.27329300	2.55424200	-0.02397400	C	5.19025500	0.17844500	-0.85444100
H	-0.83110700	-2.11136600	-1.66474900	H	4.74015000	-1.83046700	-0.28522800
H	0.87245400	-3.23412000	-3.07668400	H	4.91394700	-1.60417200	-2.00827800
H	3.26482000	-2.74730300	-2.73490300	C	4.81915700	0.79698800	0.49119600
H	0.89244100	2.75523600	2.11222300	H	4.98486800	0.88982200	-1.66614700
H	1.74011800	3.43332100	0.70938400	H	6.26901200	-0.01600800	-0.88059400
I	-3.11310300	-0.09718500	-0.96554400	C	3.48825700	1.54498600	0.47126400
C	-0.36750900	-1.18901600	1.17049000	H	4.81397700	0.02300100	1.27030400
C	0.36146400	-0.94043300	2.34120700	H	5.58158100	1.52608900	0.78951500
C	-1.22149000	-2.29656100	1.11019700	H	3.35373100	2.03945700	1.43895000
C	0.22640100	-1.79194400	3.44386900	H	3.56081500	2.35893200	-0.26625500



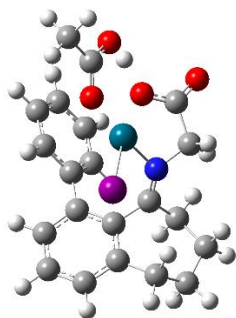
INT6E.14E_{sub}



E(RB3LYP) = -1078.297279
 Zero-point correction= 0.330471 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.352203
 Thermal correction to Enthalpy= 0.353147
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.277804
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1077.966808
 Sum of electronic and thermal Energies= -1077.945077
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1077.944133
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1078.019476

C	-1.84876200	-3.00912400	-0.97620600	H	-4.11834900	-1.59035000	-3.06080000
C	-2.77486200	-2.89901900	-2.01064400	H	-1.55196400	2.76555500	1.73232100
C	-3.43300000	-1.68762300	-2.22316400	H	-0.14911000	1.94642700	2.46122600
C	-2.30401900	-0.70941400	-0.32067400	H	1.07028800	-2.06382600	-0.52669600
C	-1.60247300	-1.91902700	-0.13114600	H	2.86216800	-2.01210400	1.18548000
C	-2.10028100	0.45187800	0.60367800	H	2.27881200	-2.20555300	3.60663600
N	-0.92022500	0.93324100	0.79489500	H	-0.10961400	-2.32237500	4.28544400
C	-0.65789300	2.18020300	1.51742600	H	-1.90745300	-2.19268200	2.58541000
C	0.30994900	3.04743600	0.66988900	C	-3.21337500	-0.57769700	-1.39707400
O	0.30346500	4.26117100	0.80027200	C	-3.87571800	0.74286000	-1.75920200
O	1.10108300	2.39300700	-0.14311500	C	-4.86751200	1.32489700	-0.73249700
Pd	0.95455500	0.37672500	0.03866600	H	-3.09635100	1.49164800	-1.96060000
I	3.34981700	0.05746800	-1.10262600	H	-4.40198100	0.59770400	-2.70785200
C	-0.55216000	-2.03271000	0.92028500	C	-4.20070900	1.96198300	0.49100800
C	0.80918900	-1.98370300	0.52910900	H	-5.56588800	0.54028900	-0.41148600
C	1.82654100	-2.04698100	1.50500000	H	-5.46951900	2.09137700	-1.23482000
C	1.49566500	-2.15965200	2.85654300	C	-3.33897200	0.98022200	1.31314400
C	0.15159800	-2.22205800	3.23543400	H	-3.58385100	2.81184700	0.17211400
C	-0.86663600	-2.14967800	2.27722700	H	-4.97157900	2.36811600	1.15650700
H	-1.30766200	-3.93702300	-0.81713700	H	-3.04404000	1.45044000	2.25436300
H	-2.96689100	-3.74555600	-2.66311600	H	-3.95107000	0.10800800	1.57320900

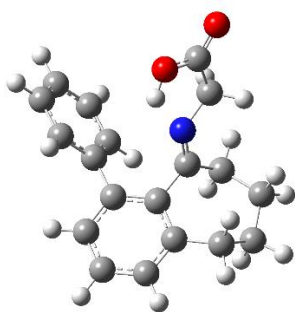


INT6E.16_{SUB}

E(RB3LYP) = -1307.437316
 Zero-point correction= 0.394098 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.421466
 Thermal correction to Enthalpy= 0.422411
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.332687
 Sum of electronic and zero-point Energies= -1307.043218
 Sum of electronic and thermal Energies= -1307.015849
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1307.014905
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1307.104628

C	2.05876700	0.67058000	-2.90834600	H	-0.67500400	5.03240000	-0.49642300
C	3.17080500	-0.16322700	-2.96717000	H	1.26150000	3.50414000	-0.43525300
C	3.76451000	-0.61454500	-1.78797800	Pd	-1.01876500	-0.49213900	0.41538900
C	2.11839500	0.58641800	-0.49007900	I	0.32097600	-2.72246400	-0.16623300
C	1.51585400	1.06681900	-1.67448700	C	-3.92872800	-1.00532700	-0.19603900
C	1.61187700	0.99034900	0.85706400	C	-5.06085800	-1.79536900	-0.79000500
N	0.47747100	0.56848700	1.30631200	H	-4.67086000	-2.60281100	-1.40838300
C	-0.11280800	1.01983900	2.57804900	H	-5.67089700	-2.20810600	0.02007300
C	-1.55493100	1.53518400	2.35570100	H	-5.70280500	-1.13417300	-1.37913100
O	-2.08294800	2.26253400	3.17689200	O	-2.75043400	-1.37330300	-0.37974100
O	-2.11443300	1.09610000	1.24816500	O	-4.29771900	0.04026200	0.49579100
C	0.34676400	1.99423800	-1.68076000	H	-3.51000700	0.56171200	0.88199600
C	-0.79673800	1.67754300	-2.43436700	C	3.25966000	-0.24516600	-0.53776700
C	-1.88429300	2.55234700	-2.48435100	C	3.89723200	-0.81008400	0.72028600
C	-1.84982400	3.76057400	-1.78323700	C	4.54560900	0.22195100	1.66818200
C	-0.71583000	4.09118800	-1.03724800	H	3.14628400	-1.39521400	1.26913300
C	0.37238500	3.21702700	-0.98974200	H	4.66579500	-1.52594300	0.41187900
H	1.60831200	1.04455600	-3.82260900	C	3.55543800	1.04853900	2.50043200
H	3.57850200	-0.45843700	-3.92966000	H	5.18983700	0.89543400	1.08709000
H	4.62387200	-1.27790500	-1.83505900	H	5.20402800	-0.31461800	2.36227400
H	-0.17696500	0.15434100	3.24810000	C	2.55514500	1.87468600	1.65768000
H	0.46539000	1.79359900	3.08090500	H	2.99796000	0.38496500	3.17413800
H	-0.83748300	0.73137200	-2.96618700	H	4.11097100	1.74652000	3.13815100
H	-2.76226700	2.28511100	-3.06596100	H	2.00213200	2.55595800	2.30821400
H	-2.69831500	4.43756500	-1.81605000	H	3.11288700	2.49302700	0.94728100



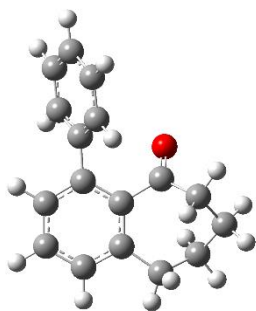
INT7E_{SUB}

E(RB3LYP) = -940.740933
 Zero-point correction= 0.339471 (Hartree/Particle)
 Thermal correction to Energy= 0.358134
 Thermal correction to Enthalpy= 0.359078
 Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.291052
 Sum of electronic and zero-point Energies= -940.401462
 Sum of electronic and thermal Energies= -940.382799
 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -940.381855
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -940.449881

C	-0.83417300	-2.90818300	-0.81333900	H	4.25568200	-2.32160600	-1.00479900
C	-2.16305300	-2.97791900	-1.22261900	H	4.83902000	-1.79640700	1.35744300
C	-2.99009100	-1.86282100	-1.08575700	H	3.03045100	-1.23845700	2.97459700
C	-1.15490900	-0.60036600	-0.13884000	H	0.67224700	-1.20347300	2.23727500
C	-0.31073500	-1.72672800	-0.26273700	H	0.10215700	3.36260800	0.30229200
C	-0.62719300	0.70136000	0.39212300	H	1.42912600	2.46167800	1.04259200
N	0.25450300	1.31273200	-0.30462500	H	1.36638000	1.50334000	-1.83355800
C	1.11266800	-1.72077300	0.18881300	C	-2.50550100	-0.66573100	-0.54488500
C	2.14106500	-2.05155200	-0.70805800	C	-3.42677200	0.54078000	-0.46862500
C	3.47408900	-2.07670500	-0.29141000	C	-3.68798300	1.10412500	0.94521700
C	3.80272300	-1.77863100	1.03333400	H	-3.02759600	1.34650700	-1.10181700
C	2.78720900	-1.45895000	1.93895300	H	-4.38673400	0.25746200	-0.91242200
C	1.45561900	-1.43099300	1.51963100	C	-2.54723200	1.95520600	1.52020500
C	0.84313200	2.57494800	0.12060300	H	-3.91627900	0.27650100	1.63005600
C	1.80421400	3.09463300	-0.95717800	H	-4.58795200	1.72988600	0.90347300
O	2.38157400	4.15351500	-0.85317600	C	-1.21116700	1.19965600	1.70368000
O	1.94979900	2.27888700	-2.01096000	H	-2.38387900	2.82468300	0.86971700
H	-0.19093100	-3.77894600	-0.89747000	H	-2.84928300	2.35141700	2.49708700
H	-2.55606800	-3.89991900	-1.64115500	H	-0.49099700	1.85520900	2.20323900
H	-4.02506100	-1.91510300	-1.41355300	H	-1.37909300	0.33845400	2.36111000
H	1.89483400	-2.27029500	-1.74330600				



PROD_{SUB}

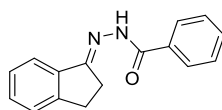


E(RB3LYP) = -732.722596
Zero-point correction= 0.284006 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.298472
Thermal correction to Enthalpy= 0.299416
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.242095
Sum of electronic and zero-point Energies= -732.438590
Sum of electronic and thermal Energies= -732.424124
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -732.423180
Sum of electronic and thermal Free Energies= -732.480501

C	-0.48466500	2.40102800	-0.12038000
C	0.71226600	3.11045700	-0.19897200
C	1.92247400	2.42307800	-0.22384000
C	1.97061500	1.02199400	-0.16714600
C	0.75177300	0.30767900	-0.05143600
C	-0.48636300	1.00220900	-0.04498600
C	3.35307800	0.37690600	-0.20367700
C	3.57341200	-0.84163800	0.71510500
C	3.08234500	-2.16783500	0.10952700
C	1.74549400	-2.01595300	-0.65342300
C	0.75964100	-1.18712200	0.15311300
O	0.02268300	-1.71806300	0.97044300
C	-1.81199300	0.31287100	-0.03276900
C	-2.17902700	-0.56396100	-1.06557400
C	-3.44318600	-1.15448600	-1.08611700
C	-4.36485500	-0.87677900	-0.07289500
C	-4.01304800	0.00003000	0.95637200
C	-2.74925000	0.59397100	0.97264100
H	-1.43408400	2.92754900	-0.13641000
H	0.70071000	4.19552300	-0.24988700
H	2.85405900	2.97980400	-0.28420100
H	4.07641200	1.15490600	0.06083800
H	3.59448300	0.09435000	-1.23970300
H	3.06920400	-0.65931900	1.67243000
H	4.64183300	-0.92762700	0.94406700
H	3.83181700	-2.56289300	-0.58725100
H	2.95942000	-2.91103100	0.90451100
H	1.92350500	-1.54318000	-1.62564300
H	1.29534800	-2.99800100	-0.82418500
H	-1.47276100	-0.77589900	-1.86396600
H	-3.70937500	-1.82846300	-1.89556200
H	-5.34799900	-1.33829900	-0.08642300
H	-4.72045500	0.21917500	1.75123900
H	-2.47583700	1.26323600	1.78334900



N'-(2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylidene)benzohydrazide (**109**)



109

$C_{16}H_{14}N_2O$
 $M = 250.30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

N'-(2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylidene)benzohydrazide (**109**) was prepared from 1-indanone (136.2 mg, 1.02 mmol) and benzohydrazide (139.6 mg, 1.02 mmol) in EtOH (2.0 mL) following the General procedure for the synthesis of hydrazone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM) and the desired product was obtained as a white powder (151.9 mg, 88.1% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8.13 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.68 – 7.32 (m, 6H), 3.22 (dd, $J = 8.1, 4.4 \text{ Hz}$, 2H), 2.95 (s, 2H).

HRMS (ESI):

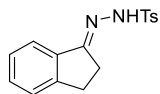
m/z : Calcd for $C_{16}H_{15}N_2O$ $[M+H]^+$: 251.1184; Found 251.1193.

Data were in concordance with the literature³⁴³

³⁴³ B. I. Buzykin, L. P. Sysoeva, Z. S. Titova, A. P. Stolyarov, Yu. P. Kitaev, *Zh. Org. Khim.*, **1983**, 19, 2406



N'-(2,3-DIHYDRO-1*H*-INDEN-1-YLIDENE)-4-METHYLBENZENESULFONOHYDRAZIDE
(**110**)



110

$C_{16}H_{16}N_2O_2S$
 $M = 300.38 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

N'-(2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonylhydrazide (**110**) was prepared from 1-indanone (528.6 mg, 4.0 mmol) and *p*-tolylhydrazine (745.7 mg, 4.0 mmol) in EtOH (8.0 mL) following the General procedure for the synthesis of hydrazone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM) and the desired product was obtained as a white powder (1.17 g, 98% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7.92 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.74 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42 – 7.19 (m, 5H), 3.13 – 3.03 (m, 2H), 2.74 – 2.63 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).

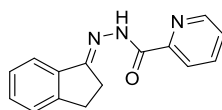
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

149.02, 144.23, 136.65, 136.54, 135.28, 131.58, 129.64, 128.17, 127.24, 125.50, 122.72, 28.44, 27.06, 21.65.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{16}H_{17}N_2O_2S$ $[M+H]^+$: 301.1011; Found 301.1005.

N'-(2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylidene)picolinohydrazide (**111**)



111

$C_{15}H_{13}N_3O$
 $M = 251.29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

N'-(2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylidene)picolinohydrazide (**111**) was prepared from 1-indanone (131.0 mg, 1.02 mmol) and picolinohydrazide (137.7 mg, 1.02 mmol) in EtOH (2.0 mL) following the General procedure for the synthesis of hydrazone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM) and the desired product was obtained as a white powder (201.4 mg, 80% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

10.70 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.87 (td, $J = 7.7$, 1.7 Hz, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 3H), 3.19 (dd, $J = 8.2$, 4.4 Hz, 2H), 3.00 – 2.91 (m, 2H).

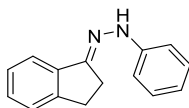
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

162.80, 159.81, 149.53, 148.59, 148.11, 137.63, 137.38, 131.07, 127.22, 126.63, 125.36, 122.96, 122.82, 28.48, 26.53.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{15}H_{14}N_3O$ $[M+H]^+$: 252.1137; Found 252.1133.

1-(2,3-DIHYDRO-1*H*-INDEN-1-YLIDENE)-2-PHENYLHYDRAZINE (**112**)



112

$C_{15}H_{14}N_2$

$M = 222.29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

1-(2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylidene)-2-phenylhydrazine (**112**) was prepared from 1-indanone (135.8 mg, 1.02 mmol) and phenyl hydrazine (101.4 μL , 1.02 mmol) in EtOH (2.0 mL) following the General procedure for the synthesis of hydrazone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM) and the desired product was obtained as a white powder (137.3 mg, 52% yield).

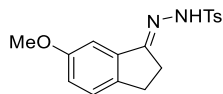
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8.00 – 7.73 (m, 1H), 7.45 – 7.25 (m, 5H), 7.20 (dd, $J = 8.5, 1.5 \text{ Hz}$, 2H), 6.90 (td, $J = 7.2, 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.32 – 3.07 (m, 2H), 2.93 – 2.71 (m, 2H).

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{15}H_{14}N_2$ $[M+H]^+$: 223.1235; Found 223.1235.

N'-(6-Methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonylhydrazide (**113**)



113

$C_{17}H_{18}N_2O_3S$
 $M = 330.4 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

N'-(6-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonylhydrazide (**113**) was prepared from 1-indanone (319.2 mg, 2.0 mmol) and *p*-tolylhydrazine (186.23 mg, 2.0 mmol) in EtOH (4.0 mL) following the General procedure for the synthesis of hydrazone derivatives. The crude mixture was purified on preparative TLC (DCM) and the desired product was obtained as a white powder (633.7 mg, 96% yield).

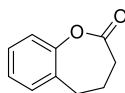
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

δ 7.91 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 3H), 7.19 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 6.98 (dd, $J = 8.4, 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.16 – 2.95 (m, 2H), 2.83 – 2.65 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{17}H_{19}N_2O_3S$ $[M+H]^+$: 331.1116; Found 331.1111.

4,5-DIHYDROBENZO[B]OXEPIN-2(3H)-ONE (114)



114

$C_{10}H_{10}O_2$

$M = 162.19 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

In a round bottom flask, tetralone (300 μL , 1.0 eq) was added to a solution of mCPBA (1010 mg, 2.0 eq) in CHCl_3 (20 mL, 0.1 M) and stirred at room temperature for 3 days. The resulting mixture was washed with $\text{NaCO}_{3,\text{sat}}$ and with water and dried over MgSO_4 . The desired product was retrieved from the crude after purification by chromatography on silica gel (DCM) as a pale yellow oil (123.5 mg, 37% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

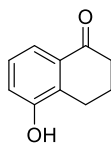
7.32 – 7.11 (m, 3H), 7.05 (dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 2.80 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.45 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.17 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H).

Data were in concordance with the literature³⁴⁴

³⁴⁴ M. Amézquita-Valencia, H. Alper, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5827.



5-HYDROXY-3,4-DIHYDRONAPHTHALEN-1(2H)-ONE (**115**)



115

$C_{10}H_{10}O_2$

$M = 162.19 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

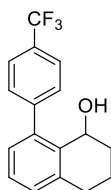
5-hydroxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (**115**) was observed after stirring 4,5-dihydrobenzo[b]oxepin-2(3H)-one (**114**) (40 mg, 1 eq) in TfOH (2.5 mL, 0.1 M) at room temperature for 4h.

Data were in concordance with the literature³⁴⁵

³⁴⁵ F. Romanov-Michailidis, M. Romanova-Michaelides, M. Pupier, A. Alexakis, *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21*, 5561.



8-(4-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)-1,2,3,4-TETRAHYDRONAPHTHALEN-1-OL (**116**)



116

$C_{17}H_{15}F_3O$
 $M = 292.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

In a round bottom flask, NaBH_4 (36.5 mg, 1 eq) was slowly added to a solution of 8-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (**78**) (270.2 mg, 1 eq) in methanol (720 μL , 1.3 M) previously cooled to 0°C over 1h. Then the reacting mixture was allowed to reach room temperature and was stirred for 24h. The crude mixture was diluted in water and extracted with AcOH. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over MgSO_4 . 8-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (**116**) was recovered after the removal of the solvent as an orange oil (234.7 mg, 86% yield), and used in the next step without further purification.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7.68 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.56 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.28 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.75 (t, $J = 3.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.03 – 2.91 (m, 1H), 2.81 (ddd, $J = 17.2, 11.2, 5.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.17 – 1.94 (m, 2H), 1.79 (dh, $J = 13.4, 3.2 \text{ Hz}$, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

145.01, 141.89, 137.75, 135.31, 129.41, 129.39 (q, $J = 32.3 \text{ Hz}$), 127.95, 127.61, 125.01 (q, $J = 3.8 \text{ Hz}$), 124.29 (d, $J = 272.0 \text{ Hz}$), 63.93, 31.35, 29.55, 16.99.

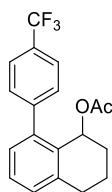
^{19}F NMR (282MHz, CDCl_3) δ (ppm):

-62.93.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{17}H_{14}F_3$ $[M-H_2O]^+$: 275.1048; Found 275.1051.

8-(4-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)-1,2,3,4-TETRAHYDRONAPHTHALEN-1-YL
ACETATE (**117**)



117

$C_{19}H_{17}F_3O_2$
 $M = 334.34 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

In a round bottom flask, NEt_3 (137 μL , 1.25 eq) was added to a solution of 8-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (**116**) (230 mg, 1 eq), Ac_2O (89 mg, 1.2 eq) and DMAP (1 mg, 0.01 eq) in DCM (2.1 mL, 0.4 M). The resulting mixture was stirred from 1h at room temperature, washed with water, HCl (0.5 M) and brine, and dried over $MgSO_4$. 8-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl acetate (**117**) was obtained as a brown powder (223.4 mg, 85% yield) after the removal of the solvent and used in the next step without further purification.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

7.64 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.28 – 7.17 (m, 1H), 7.05 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.91 – 5.79 (m, 1H), 3.07 – 2.91 (m, 1H), 2.84 (dq, $J = 15.8, 8.3, 7.1$ Hz, 1H), 2.05 (tt, $J = 8.4, 3.6$ Hz, 1H), 1.86 (qd, $J = 12.3, 11.3, 5.1$ Hz, 3H), 1.71 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

169.41, 144.98, 142.29, 139.04, 131.47, 129.31, 129.25 (q, $J = 32.5$ Hz), 129.19, 128.14, 127.85, 124.97 (q, $J = 3.8$ Hz), 124.22 (q, $J = 271.9$ Hz), 67.40, 29.73, 28.94, 20.72, 17.98.

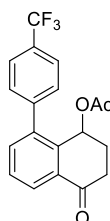
^{19}F NMR (282MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

-62.94.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{19}H_{17}F_3O_2Na$ $[M+Na]^+$: 357.1078; Found 357.1079.

4-OXO-8-(4-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)-1,2,3,4-TETRAHYDRONAPHTHALEN-1-YL ACETATE (**118**)



118

$C_{19}H_{15}F_3O_3$
 $M = 348.32 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

In a round bottom flask fitted with a condenser, $KMnO_4$ (397.8 mg, 5 eq) was slowly added to a solution of 8-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl acetate (**117**) (168.7 mg, 1 eq) and $MgSO_4$ (122.6 mg, 2 eq) in a mixture of acetone and water (4/1 – 1.7 mL – 0.3 M) over 1h. The reacting mixture was stirred for 4h at room temperature, then diluted with diluted with a mixture of $Na_2S_2O_3$,_{sat} and water (1/1) and extracted with DCM. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and 4-oxo-8-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl acetate (**118**) was obtained as a grey powder (126.4 mg, 84% yield) and used in the next step without further purification.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

8.17 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.89 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.89 (ddd, $J = 17.8, 12.8, 5.1$ Hz, 1H), 2.65 (dt, $J = 17.5, 4.2$ Hz, 1H), 2.41 (dq, $J = 13.5, 4.3$ Hz, 1H), 2.24 (dddd, $J = 17.5, 12.5, 4.7, 3.1$ Hz, 1H), 1.91 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

197.19, 169.45, 143.29, 141.54, 137.07, 135.30, 133.16, 130.14 (q, $J = 32.7$ Hz), 129.30, 129.24, 127.40, 125.36 (q, $J = 3.7$ Hz), 124.04 (q, $J = 272.2$ Hz), 66.71, 32.96, 27.27, 20.82.

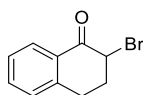
^{19}F NMR (282MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

-63.04.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{19}H_{15}F_3O_3Na$ $[M+Na]^+$: 371.0871; Found 371.0869.

2-BROMO-3,4-DIHYDRONAPHTHALEN-1(2H)-ONE (**119**)



119

$C_{10}H_9BrO$

$M = 225.09 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

In a 2-dram screw glass tube, tetralone (136 μL , 1.0 eq) was added to a solution of CuBr_2 (466.0 mg, 2.0 eq) in AcOH (1 mL, 0.1 M) then stirred for 1h30 at 90°C. The crude mixture was filtered through a pad of celite, washed with water and the organic layer was dried over MgSO_4 . 2-bromo-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (**119**) was obtained as a yellow oil (196.4 mg, 85% yield) and used in the next step without further purification.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

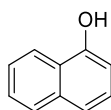
8.13 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.56 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.39 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 1H), 4.77 (t, $J = 4.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.36 (ddd, $J = 17.0, 9.7, 5.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.96 (dt, $J = 17.1, 4.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.55 (dddd, $J = 19.2, 14.6, 12.0, 4.3 \text{ Hz}$, 2H).

Data were in concordance with the literature³⁴⁶

³⁴⁶ T.-S. Mei, D. Leow, H. Xiao, B. N. Laforteza, J.-Q. Yu, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3058.



NAPHTHALEN-1-OL (**120**)



120

$C_{10}H_8O$

$M = 144.17 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

In a 2-dram screw glass tube, 2-bromo-3,4-dihydronaphthalen-1(2*H*)-one (**119**) (196.4 mg, 1 eq) was added to a mixture of LiBr (1552 mg, 20 eq) and Li_2CO_3 (1223 mg, 20 eq) in DMF (10 mL, 0.1 M) and stirred at 135°C for 1h. The resulting mixture was filtered through a pad of celite, diluted in Et_2O , washed with water and $NaHCO_{3,sat}$, and dried over $MgSO_4$. Naphthalen-1-ol (**120**) was obtained as a white powder (104.8 mg, 83% yield).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

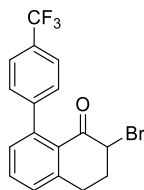
8.35 – 8.18 (m, 1H), 7.94 – 7.81 (m, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.35 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H).

Data were in concordance with the literature³⁴⁷

³⁴⁷ T. Schulz, C. Torborg, B. Schäffner, J. Huang, A. Zapf, R. Kadyrov, A. Börner, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 918.



2-BROMO-8-(4-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)-3,4-DIHYDRONAPHTHALEN-1(2H)-ONE
(**121**)



121

$C_{17}H_{12}BrF_3O$
 $M = 369.18 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

In a 2-dram screw glass tube, 8-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (**78**) 170.8 mg 1.0 eq) was added to a solution of $CuBr_2$ (261.6 mg, 2.0 eq) in AcOH (586 μL , 0.1 M) then stirred for 1h at 90°C. The crude mixture was filtered through a pad of celite, washed with NH_4Cl_{sat} , brine and the organic layer was dried over $MgSO_4$. 2-bromo-8-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (**121**) was obtained as a brown oil (215.4 mg, quantitative yield) and used in the next step without further purification.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

7.68 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2H), 7.56 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.37 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 3H), 7.20 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.65 (t, $J = 4.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.57 – 3.38 (m, 1H), 3.07 (dt, $J = 17.3, 4.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.59 (dddd, $J = 27.3, 14.7, 9.9, 4.5 \text{ Hz}$, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

190.98, 145.96, 143.97, 143.75, 132.79, 130.27, 129.03 (q, $J = 32.0 \text{ Hz}$), 128.85, 128.15, 125.02 (q, $J = 3.8 \text{ Hz}$), 124.38 (q, $J = 273.2 \text{ Hz}$), 51.97, 31.52, 26.68.

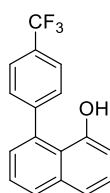
^{19}F NMR (282MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

-62.84.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{17}H_{12}BrF_3ONa$ $[M+Na]^+$: 390.9921; Found 390.9915.

8-(4-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)NAPHTHALEN-1-OL (**122**)



122

$C_{17}H_{11}F_3O$
 $M = 288.27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

In a 2-dram screw glass tube, 2-bromo-8-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (**121**) (215.4 mg, 1 eq) was added to a mixture of LiBr (1.013 g, 20 eq) and Li_2CO_3 (862.8 mg, 20 eq) in DMF (5.8 mL, 0.1 M) and stirred at 135°C for 1h. The resulting mixture was filtered through a pad of celite fritted glass, diluted in Et_2O , washed with water and $NaHCO_{3,sat}$, and dried over $MgSO_4$. 8-(4-(trifluoromethyl)phenyl)naphthalen-1-ol (**122**) was obtained as a white powder (164.0 mg, 98% yield).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

7.89 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.54 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.3, 7.0$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 7.0, 1.3$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 4.94 (s, 1H).

^{19}F NMR (282MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

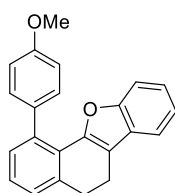
-63.01.

Data were in concordance with the literature³⁴⁸

³⁴⁸ M. Yamaguchi, M. Higuchi, K. Tazawa, K. Manabe, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3967.



1-(4-METHOXYPHENYL)-5,6-DIHYDRONAPHTHO[1,2-B]BENZOFURAN (**123**)



123

$C_{23}H_{18}O_2$
 $M = 326.40 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

1-(4-methoxyphenyl)-5,6-dihydronaphtho[1,2-*b*]benzofuran (**123**) was prepared from 8-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (**73**) (53 mg, 0.72 mmol), Pd_2dba_3 (16.5 mg, 0.06 mmol), caesium carbonate (170 mg, 1.8 mmol) and Xantphos (24.4 mg, 0.14 mmol) and *p*-iodoanisole (23 μ L, 0.6 mmol) in anhydrous toluene (250 μ L) following the General procedure for the synthesis of dihydronaphthobenzofuranes derivatives. The crude mixture was purified using preparative TLC (EP/Et₂O – 80/20) and 10.0 mg the desired product were obtained (15% yield)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

7.57 – 7.49 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 7.33 – 7.13 (m, 6H), 6.99 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.16 (dd, $J = 8.9, 6.5 \text{ Hz}$, 2H), 3.00 (dd, $J = 8.5, 6.3 \text{ Hz}$, 2H).

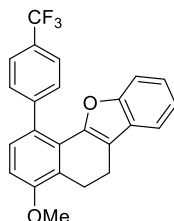
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

158.79, 154.64, 151.95, 137.75, 136.81, 134.39, 130.61, 130.13, 127.56, 127.21, 126.99, 125.87, 123.84, 122.53, 118.90, 115.98, 112.86, 111.48, 55.38, 30.27, 19.26.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{23}H_{18}O_2Na$ $[M+Na]^+$: 349.1204; Found 349.1202.

4-METHOXY-1-(4-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)-5,6-DIHYDRONAPHTHO[1,2-*B*]BENZOFURAN (**124**)



124

$C_{24}H_{17}F_3O_2$
 $M = 394.39 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

4-methoxy-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-5,6-dihydronaphtho[1,2-*b*]benzofuran (**124**) was prepared from 5-methoxy-8-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2*H*)-one (**92**) (54.3 mg, 0.72 mmol), Pd_2dba_3 (13.1 mg, 0.06 mmol), caesium carbonate (142 mg, 1.8 mmol) and Xantphos (19.7 mg, 0.14 mmol) and *p*-iodoanisole (18 μL , 0.6 mmol) in anhydrous toluene (200 μL) following the General procedure for the synthesis of dihydronaphthobenzofuranes derivatives. The crude mixture was purified using preparative TLC (EP/Et₂O – 95/5) and 20.4 mg of the desired product were obtained (31% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

7.68 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H), 7.57 – 7.44 (m, 3H), 7.33 – 7.13 (m, 2H), 7.11 – 7.02 (m, 1H), 6.95 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.18 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.99 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

156.29, 154.60, 151.24, 145.71, 130.28 (q, $J = 32.9 \text{ Hz}$), 130.07, 129.79, 128.54, 127.39, 126.68, 125.34, 124.66 (q, $J = 268.8 \text{ Hz}$), 124.29 (q, $J = 3.9 \text{ Hz}$), 124.17, 122.68, 119.11, 116.28, 111.33, 110.08, 55.77, 21.70, 18.64.

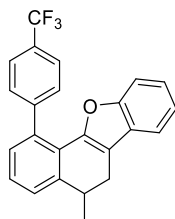
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

-62.67.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{24}H_{17}F_3O_2$ [M]: 394.1181; Found 394.1176.

5-METHYL-1-(4-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)-5,6-DIHYDRONAPHTHO[1,2-B]BENZOFURAN (**125**)



125

$C_{24}H_{17}F_3O$
 $M = 378.39 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

5-methyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-5,6-dihydronaphtho[1,2-*b*]benzofuran (**125**) was prepared from 4-methyl-8-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2*H*)-one (**95**) (50.6 mg, 0.72 mmol), Pd_2dba_3 (13.0 mg, 0.06 mmol), caesium carbonate (144 mg, 1.8 mmol) and Xantphos (19.5 mg, 0.14 mmol) and *p*-iodoanisole (18 μ L, 0.6 mmol) in anhydrous toluene (200 μ L) following the General procedure for the synthesis of dihydronaphthobenzofuranes derivatives. The crude mixture was purified using preparative TLC (EP/Et₂O – 95/5) and 16.0 mg of the desired product were obtained (30% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

7.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.55 – 7.45 (m, 3H), 7.39 – 7.27 (m, 2H), 7.19 (tdd, $J = 9.4, 5.6, 1.8$ Hz, 3H), 7.08 – 6.99 (m, 1H), 3.30 (h, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.15 (dd, $J = 15.8, 6.6$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 15.8, 5.5$ Hz, 1H), 1.35 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

154.76, 150.48, 145.82, 142.74, 135.66, 129.93, 129.44, 129.08 (q, $J = 32.2$ Hz), 127.97, 127.63, 127.03, 124.70, 124.58 (q, $J = 271.6$ Hz), 124.35 (q, $J = 3.8$ Hz), 124.16, 122.68, 119.05, 114.65, 111.35, 34.41, 26.72, 21.35.

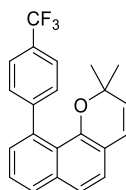
¹⁹F NMR (282MHz, CDCl₃) δ (ppm):

-62.70.

HRMS (ESI):

m/z : Calcd for $C_{24}H_{17}F_3ONa$ $[M+Na]^+$: 401.1129; Found 401.1143.

2,2-DIMETHYL-10-(4-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)-2H-BENZO[H]CHROMENE (**126**)



126

$C_{22}H_{17}F_3O$
 $M = 354.37 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

In a 2-dram screw glass tube, 8-(4-(trifluoromethyl)phenyl)naphthalen-1-ol (**122**) (70.0 mg, 0.210 mmol, 1 eq) was added to a solution of 3-methylbut-2-enal (40 μL , 2 eq), (3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)boronic acid (13.5 mg, 0.2 eq) and benzoic acid (6.5 mg, 0.2 eq) in heptane (1.2 mL, 0.2 M) and stirred at 60°C for 24h. The resulting mixture was evaporated and purified using column chromatography on silica gel (toluene/EP – 20/80) to afford 41.7 mg (56% yield) of 2,2-dimethyl-10-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2H-benzo[h]chromene (**126**), obtained as a white powder.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7.77 (dd, $J = 8.3, 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.48 – 7.35 (m, 4H), 7.21 – 7.11 (m, 2H), 6.35 (d, $J = 9.7 \text{ Hz}$, 1H), 5.45 (dd, $J = 9.7, 1.0 \text{ Hz}$, 1H), 0.96 (s, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 149.10, 148.88, 137.31, 135.27, 129.51, 129.28, 128.22, 128.09, 128.07 (q, $J = 32.1 \text{ Hz}$), 125.07, 124.85, 124.58 (q, $J = 271.7 \text{ Hz}$), 123.35 (q, $J = 3.8 \text{ Hz}$), 122.72, 122.66, 120.59, 116.79, 76.29, 26.66.

^{19}F NMR (282MHz, CDCl_3) δ (ppm):

-62.59.

Titre : Activation sélective de naphthalènes et synthèse d'architectures polycycliques étendues

Mots clés : Systèmes catalytiques sélectifs · Naphthalène · Metallocatalyse · Organocatalyse · Polycycles · DFT

Résumé : Comme le naphthalène a récemment émergé comme un socle fondamental en chimie médicinale, le développement de méthodologies menant à des plateformes fonctionnalisées basées sur du naphthalène est devenu un centre d'intérêt majeur de la communauté scientifique. En effet, des conditions expérimentales optimisées sur le benzène ou d'autres noyaux aromatiques ne peuvent pas toujours être transposées au naphthalène. Ces dernières peuvent parfois conduire à des résultats différents, possiblement dû à l'aromaticité plus faible de ce bicyclic aromatique.

Dans ce contexte, cette thèse s'articule autour du naphthalène et de ses dérivés.

Des méthodes variées permettant une fonctionnalisation sélective de différentes positions de cette plateforme, ainsi que des stratégies de synthèses d'architectures polycycliques ont été développées.

Notre attention s'est ensuite portée sur des précurseurs du naphthalène, en particulier sur les tetralones. En utilisant une méthode basée sur l'utilisation d'un groupe directeur éphémère, la position 8 de ce bicyclic a été arylée, et les différents composés ainsi obtenus ont pu être convertis en d'autres plateformes polycycliques. En complément, des calculs DFT ont permis d'expliquer la régiosélectivité observée lors de la synthèse de fluorenones étendues, et d'étudier le mécanisme d'arylation dirigée des tetralones.

Title: Selective activation of naphthalene derivatives and synthesis of extended polycyclic architectures

Keywords: Selective catalytic systems · Naphthalene · Metal-catalysis · Organocatalysis · Polycycles · DFT

Abstract: Because naphthalene has recently emerged as a fundamental platform in medicinal chemistry, the development of methodologies leading to diversely functionalised naphthalene-based platforms has become a prime concern of the scientific community. Indeed, experimental conditions previously optimised for benzene and other aromatic rings cannot always be applied to naphthalene. These methods can sometimes lead to different results, as a consequence of the lower aromaticity of the naphthalene core. In this context, this thesis is dedicated to the naphthalene and its derivatives.

Various methods to selectively functionalise the different positions of the naphthalene core and synthetic pathways to extended polycyclic architectures were developed.

Next, we focused on naphthalene precursors, especially on tetralones. Using a strategy involving a transient directing group, the position 8 of these bicycles was successfully arylated and the resulting compounds were successfully converted into other polycyclic platforms. In addition, DFT calculation have been used to explain the regioselectivity observed during the synthesis of extended fluorenones, and to study the mechanism of directed arylation of tetralones.