



HAL
open science

Hétéroarylation et arylation des éthers d'énol par couplages directs catalytiques impliquant des liaisons C-CO² H et C-H

Mahmoud Hachem

► **To cite this version:**

Mahmoud Hachem. Hétéroarylation et arylation des éthers d'énol par couplages directs catalytiques impliquant des liaisons C-CO² H et C-H. Chimie organique. Normandie Université, 2019. Français. NNT: 2019NORMR128 . tel-02516000

HAL Id: tel-02516000

<https://theses.hal.science/tel-02516000>

Submitted on 23 Mar 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.



Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité Chimie Organique

Préparée au sein de l'université de Rouen

Hétéroarylation et arylation des éthers d'énol par couplages directs catalytiques impliquant des liaisons C-CO₂H et C-H

**Présentée et soutenue par
Mahmoud HACHEM**

**Thèse soutenue publiquement le (date de soutenance)
devant le jury composé de**

Dr. Henri DOUCET	Docteur CNRS / Université de Rennes / Rennes	Rapporteur
Dr. David GUEYRARD	Maitre de conférence / Université de Lyon / Lyon	Rapporteur
Pr. Annie-Claude GAUMONT	Professeur / ENSICAEN / Caen	Examinatrice
Pr. Christophe HOARAU	Professeur / INSA / Rouen	Directeur de thèse
Dr. Cédric SCHNEIDER	Maitre de conférence / Université de Rouen / Rouen	Membre invité

Thèse dirigée par Christophe HOARAU et co-dirigée par Cédric SCHNEIDER, laboratoire COBRA



Remerciement

Tout d'abord, je tiens à remercier le Pr. Annie-Claude GAUMONT, le Dr. Henri DOUCET, et le Dr. David GUEYRARD qui m'ont fait l'honneur d'accepter de juger et d'évaluer ce travail de thèse.

Je remercie le Dr. Vincent LEVACHER pour m'avoir accueillie à la seine du laboratoire et m'avoir permis de réaliser ma thèse dans des bonnes conditions.

Je remercie mon directeur de thèse, le Professeur Christophe Hoarau pour m'avoir confié ce projet et pour sa confiance, et le Dr. Cédric Schneider pour m'avoir encadré, conseillé, guidé et enseigné durant ces trois années de thèse.

Je voudrais également remercier le Dr. Christine BAUDEQUIN pour m'aider et m'écouter à chaque fois que j'en ai besoin de discuter, et le Pr. Laurent BISCHOFF pour toutes les idées et les propositions qu'il m'a données. Je souhaiterais remercier le personnel du plateau technique de notre équipe, surtout Véronique. C'est GRACE à toi que j'ai appris pleins des expressions françaises.

Je remercie l'ensemble de mes collègues du labo, surtout Jonathan, Steven, Julien, Sébastien, Romain, Dorra et mon meilleur cousin (Rabah) qu'il m'a appris plein des leçons scientifiques et morales. Je remercie l'ensemble des équipes sportif, Rac & Mic et l'équipe du foot, et nos supporters c'était très cool de partager ces moments avec vous. Je vous remercie également Riham et Sébastien pour votre support et pour votre aide.

Je remercie également tous les stagiaires que j'ai encadrés spécifiquement Orlane, Marine, et Claire.

Un très grand merci à Batoul qu'elle était à côté de moi pas par pas, merci pour ton support, ton aide et de m'encourager et d'être à mon écoute à chaque fois que j'avais besoin de quelqu'un ou de motivation.

Une attention particulière à la famille libanaise de T14. C'est grâce à vous que je n'ai jamais lâché. C'est grâce à vous que je n'ai jamais senti seul. C'est grâce à vous que je suis aujourd'hui là. Merci pour votre support et de me rendre le « Mokhtar ». Merci Lina, Ahmad, Hayek, Akil, Apeed, Imad, Yakhni, Baalbaki, Maatouk, Mostapha et Layal pour toutes les moments inoubliables qu'on a vécus.

Merci mes parents... même si la distance a été loin, mais j'ai jamais senti seul. Merci Maman pour tous les sacrifices que t'as faits pour moi. J'ai toujours ta phrase dans ma tête (allez allez Mahmoud ! je sais que tu peux le faire) est celle-là qu'elle m'a toujours donné la force pour continuer. Merci pour tes appels chaque jour, merci d'être à mon côté à chaque fois que j'en ai besoin. Merci Papa pour ton support et de croire à moi. Je remercie à fond de mon cœur mon ami et mon « idol », qu'il a toujours m'encouragé et m'aidé, merci à toi mon frère.

A mes petits anges Leen et Ahmad

Table des matières

Introduction.....	1
I. Généralités sur le couplage croisé et le couplage croisé direct catalytique	1
II. Présentation historique du couplage direct catalytique pallado-catalysé avec des dérivés halogénés impliquant plusieurs modes de palladation catalytique	7
II.1. Couplage direct catalytique par palladation électrophile de type $S_{E}Ar$ d'(hétéro)aromatiques	7
II.2. Couplage direct catalytique par palladation électrophile concertée assistée par une base	8
II.3. Palladation – déprotonation non concertée (nCMD) assistée par une base	13
II.4. Déprotonation palladation via une séquence de carbopalladation / β -H élimination (de type Heck).....	18
II.5. Couplage direct catalytique décarboxylant par <i>ipso</i> -décarboxylation métallation assistée par une base.....	21
II.5.a. Catalyse au palladium	21
II.5.b. Décarboxylation catalysée par le cuivre et sous catalyse coopérative Pd(0) / Cu(I).....	23
II.5.c. Décarboxylation à l'argent	27
II.6. Généralités.....	29
II.7. Fonctionnalisation d'éthers d'énol par couplage croisé et par couplage direct catalytique.....	29
II.7.a. Couplage de Heck d'éthers d'énol.....	29
II.7.a.i. Fonctionnalisation en position α (ou géminal)	30
II.7.a.ii. Fonctionnalisation en position β	31
II.7.b. Couplage des éthers d'énol par couplage oxydant de Fujiwara-Moritani.....	32
II.7.c. Couplages directs décarboxylants d'éthers d'énol avec des acides carboxyliques	34
II.7.d. Couplages croisés pallado-catalysés des éthers d'énol avec des dérivés halogénés	34
II.8. Couplage direct catalytique d'éthers d'énol α -carboxylés.....	35
III. Projet de thèse	37
Chapitre 1 : Etude du couplage croisé décarboxylant de la liaison C-H avec des acides alkoxy cinnamiques et alkoxy acryliques	41
I. Formation de liaisons Csp^2-Csp^2 par couplage décarboxylant oxydatif C-H / C-CO ₂ H par catalyse coopérative bimétallique	41
I.1. Réaction de couplage croisé décarboxylant de carboxy(hétéro)arènes avec des (hétéro)arènes non préfonctionnalisés de type C-H / C-CO ₂ H.....	42
I.1.a. Réaction d'arylation C-H décarboxylante par catalyse coopérative [Pd] / [Ag]43	

I.1.b.	Réaction d'hétéroarylation C-H décarboxylante par catalyse coopérative [Pd] / [Ag].....	44
I.1.c.	Réaction d'hétéroarylation C-H décarboxylante par catalyse coopérative [Pd] / [Cu].....	47
I.1.d.	Réaction d'hétéroarylation C-H décarboxylante par catalyse coopérative [Ni] / [Ag].....	48
I.2.	Etude bibliographique de l'utilisation d'acides cinnamiques comme partenaires de couplage d'hétérocycles	49
II.	Etude du couplage C-H décarboxylant d'azoles avec des acides cinnamiques α -alkoxylés en catalyse coopérative palladium (II) / Cuivre (II).....	50
II.1.	Synthèse des acides cinnamiques α -alkoxylés	50
II.2.	Synthèse de l'acide α -méthoxyacrylique et des sels correspondants	52
II.3.	Réaction d'hétéroarylation C-H décarboxylante d'acides cinnamiques α -alkoxylés en série hétérocycliques.....	53
II.3.a.	Réaction de couplages d'acides cinnamiques α -alkoxylés avec les dérivés oxa(dia)zoles sous catalyse coopérative Pd(II) / Cu (II)	54
II.3.b.	Etude mécanistique de la réaction d'hétéroarylation C-H décarboxylante sous catalyse coopérative Pd(II) / Cu(II).....	56
II.3.c.	Valorisation : de la réaction d'acylation directe à la synthèse des unités 2,4'-diazoliques	64
II.3.c.i.	Etat de l'art des réactions d'acylation directe des 1,3-diazoles.....	64
II.3.c.ii.	Synthèse des 2-céto-oxa(thia)zoles par déalkoxylation.....	65
II.3.c.iii.	Valorisation des 2-céto-oxa(thia)zoles	67
II.4.	Etude d'une méthodologie d'acétylation directe des hétérocycles par couplage C-H décarboxylant bi-métallique Pd(II) / Cu(II) en présence d'acide α -méthoxyacrylique	69
II.4.a.	Etat de l'art des réactions d'acétylation directe sur les dérivés 1,3-diazoliques.....	69
II.4.b.	Réactions d'acétylation directe sur les azoles par couplage C-H décarboxylant en présence d'acide α -méthoxyacrylique	70
II.4.b.i.	Etude préliminaire du couplage C-H décarboxylant avec l'acide α -méthoxyacrylique	72
III.	Conclusion	76
Chapitre 2 : β-(Hétéro)arylation directe catalytique des éthers d'énol par couplage de Heck décarboxylant		80
I.	Formation de liaisons Csp ² -Csp ² par couplage décarboxylant oxydatif C-H / C-CO ₂ H par catalyse monométallique	80
I.1.	Réaction de couplage croisé décarboxylant de carboxy(hétéro)arènes avec des (hétéro)arènes non préfonctionnalisés de type C-H / C-CO ₂ H monocatalysée.....	82
I.1.a.	Réactions d'arylation C-H décarboxylante catalysées au cuivre.....	83
I.1.b.	Réactions d'(hétéro)arylation C-H décarboxylante catalysées au palladium....	84

I.2.	Etat de l'art des réactions de couplage de Heck oxydatif décarboxylant par catalyse au palladium.....	85
I.3.	Etude bibliographique des réactions de couplage de Heck décarboxylant catalysées au palladium en présence d'alcènes hétérosubstitués	91
II.	Etude du couplage de Heck décarboxylant C-H / C-CO ₂ H pallado-catalysé des 2-alkoxyacrylates avec des acides benzoïques	94
II.1.	Synthèse d'une librairie d'éthers d'énol α -carboxylés	94
II.1.a.	Synthèse des 2-méthoxyacrylates 72A et 72B	94
II.1.b.	Synthèse des 2-benzyloxy- et 2-phénoxyacrylates 72C et 72B.....	94
II.1.c.	Synthèse des 2-éthéroxyacrylates 185, 186 et 188	98
II.2.	Etude du couplage de Heck décarboxylant d' α -carboxy vinyl éther en série carboxy(hétéro)arènes par catalyse au palladium (II)	99
II.2.a.	Réaction de couplage de Heck décarboxylant d' α -méthoxyacrylate d'éthyle en série carboxy(hétéro)arènes	101
II.2.a.i.	Etude préliminaire de la réaction de couplage	101
II.2.a.ii.	Couplage de différents carboxy(hétéro)arènes riches en électrons avec le 2-méthoxyacrylate d'éthyle.....	105
II.2.a.iii.	Couplage de différents carboxyarènes pauvres en électrons avec le 2-méthoxyacrylate d'éthyle.....	106
II.2.a.iv.	Couplage de différents acides perfluorobenzoïques avec le 2-méthoxyacrylate d'éthyle.....	108
II.2.a.v.	Couplage d'un large panel d' α -éthéroxyacrylates d'éthyle avec différents acides benzoïques	110
II.3.	Etude mécanistique de la réaction de Heck décarboxylante pallado-catalysée avec β -alkoxyacrylate d'éthyle.....	111
III.	Conclusion et perspectives.....	115
	Chapitre 3 : Etude de l'arylation de la position β d'α-carboxyvinyl éthers par couplage direct catalytique de type Fujiwara-Moritani.....	118
I.	Introduction.....	118
I.1.	Etat de l'art du couplage de Fujiwara-Moritani d'alcènes avec des arènes	118
I.2.	Couplage de Fujiwara-Moritani d' α -hétéroalcènes	123
I.2.a.	Réaction de Fujiwara-Moritani d'énamine(de)s.....	123
I.2.b.	Couplage de Fujiwara-Moritani d'éthers d'énol avec les arènes	124
II.	Résultats et discussions	125
II.1.	Etude préliminaire du couplage de Fujiwara-Moritani de l'éthyl α -méthoxyacrylate 72A avec le benzène.....	125
II.2.	Etude du couplage de Fujiwara-Moritani de l'éthyl α -méthoxyacrylate 72A avec des dérivés benzéniques	127

III. Conclusion et perspectives.....	131
Conclusion générale	133
Experimental part	143
I. General information:	143
II. General procedures.....	144
Bibliographie	205

Liste des abréviations

A

AMLA : amphiphilic metalation ligand-assisted

B

BINAP : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle

C

CMD : métallation-déprotonation concerté

D

DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène

dcpe : 1,2-Bis(dicyclohexylphosphino)éthane

DFT : Théorie de la fonctionnelle de la densité électronique

DMAc : N,N-diméthylacétamide

DMF : N,N-diméthylformamide

DMSO : Diméthylsulfoxyde

dppe : 1,2-Bis(phenylphosphino)éthane

E

eq : équivalent

éq : équation

Et₂O : Ether diéthylique

EtOAc : Acétate d'éthyle

I

IES : Internal electrophilic substitution

K

K : constante de vitesse

L

LDA : Diisopropylamidure de lithium

M

MDC : Métallation-déprotonation concerté

MeOH : Méthanol

N

nCMD : non concerted metallation deprotonation

O

OA : Oxidant addition

P

Pd(acac)₂ : palladium acétyle acétonate

Pd(OAc)₂ : palladium acétate

Pd(TFA)₂ : Palladium trifluoroacétate

PdBr₂ : Bromure de palladium (II)

PdCl₂ : Chlorure de palladium (II)

PE : éther de pétrole

R

r.t. : room temperature

RMN : Résonance magnétique nucléaire

S

S_EAr : Substitution électrophile aromatique

T

THF : Tétrahydrofurane

X

XantPhos : 4,5-Bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène

Introduction

Table des matières

I.	Généralités sur le couplage croisé et le couplage croisé direct catalytique	1
II.	Présentation historique du couplage direct catalytique pallado-catalysé avec des dérivés halogénés impliquant plusieurs modes de palladation catalytique	7
II.1.	Couplage direct catalytique par palladation électrophile de type $S_{E}Ar$ d'(hétéro)aromatiques	7
II.2.	Couplage direct catalytique par palladation électrophile concertée assistée par une base	8
II.3.	Palladation – déprotonation non concertée (nCMD) assistée par une base.....	13
II.4.	Déprotonation palladation via une séquence de carbopalladation / β -H élimination (de type Heck).....	18
II.5.	Couplage direct catalytique décarboxylant par <i>ipso</i> -décarboxylation métallation assistée par une base.....	21
II.5.a.	Catalyse au palladium	21
II.5.b.	Décarboxylation catalysée par le cuivre et sous catalyse coopérative Pd(0) / Cu(I).....	23
II.5.c.	Décarboxylation à l'argent	27
II.6.	Généralités.....	29
II.7.	Fonctionnalisation d'éthers d'énol par couplage croisé et par couplage direct catalytique.....	29
II.7.a.	Couplage de Heck d'éthers d'énol.....	29
II.7.a.i.	Fonctionnalisation en position α (ou géminale)	30
II.7.a.ii.	Fonctionnalisation en position β	31
II.7.b.	Couplage des éthers d'énol par couplage oxydant de Fujiwara-Moritani.....	32
II.7.c.	Couplages directs décarboxylants d'éthers d'énol avec des acides carboxyliques	34
II.7.d.	Couplage croisés pallado-catalysés des éthers d'énol avec des dérivés halogénés	34
II.8.	Couplage direct catalytique d'éthers d'énol α -carboxylés.....	35
III.	Projet de thèse	37

I. Généralités sur le couplage croisé et le couplage croisé direct catalytique

La formation de nouvelles liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome à l'aide de techniques de synthèse efficaces, rapides et sélectives est un défi constant pour le chimiste organicien.

Dans les années 1970, le développement du couplage croisé catalysé par les métaux de transition d'un réactif organométallique avec un dérivé (*pseudo*)halogéné a permis une avancée majeure dans ce domaine de recherche.¹ Historiquement, ces réactions utilisent le nickel et le palladium au degré zéro comme catalyseurs et les réactifs organométalliques sont essentiellement des organoborés,² des organozinciques³ et des organostanniques.⁴ (**Figure 1**)

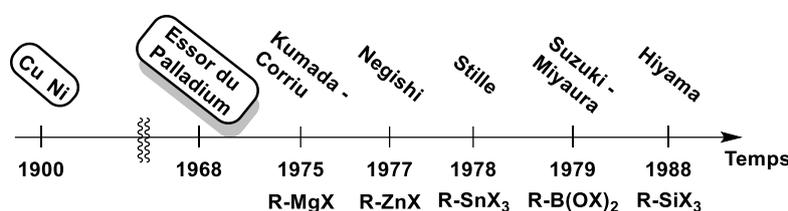


Figure 1 : Développement historique des réactions de couplages croisés pallado-catalysées

Au cours des trois premières décennies de développement, le couplage croisé s'est imposé comme une technique de choix de construction et de fonctionnalisation moléculaire et macromoléculaire, si bien que certains des équipes pionnières de Heck, Negishi, et Suzuki ont été honorées en 2010 du Prix Nobel.

D'un point de vue mécanistique, le couplage croisé d'un organométallique avec un dérivé (*pseudo*)halogéné comporte trois étapes élémentaires de transformation au sein de la sphère de catalyse (**Schéma 1**): la première consiste à l'insertion du métal à bas degré d'oxydation dans la liaison carbone – (*pseudo*)halogène conduisant à une oxydation du métal de transition (appelée étape d'addition oxydante). La seconde étape consiste au transfert de l'unité organique du réactif organométallique sur le métal de transition avec un échange de

¹ (a) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879. (b) J.-P. Corbet, G. Mignani, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651. (c) I. J. S. Fairlamb, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1036. (d) W. R. Gutekunst, P. S. Baran, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1976 (e) S. Johansson, C. C. Carin, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062.

² (a) N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 866. (b) V. Snieckus, *Heterocycles* **2010**, *80*, 7.

³ (a) E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821. (b) A. O. King, N. Okukado, E. Negishi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 683.

⁴ D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636.

métaux (appelée étape de transmétallation). Il est à noter que certains des réactifs organométalliques tels que les organoborés⁵ et silylés⁶ ont besoin d'être activés ; les bases oxygénées ou fluorées étant les plus souvent employées. La dernière étape consiste en la reconnexion des deux fragments organiques avec régénération du métal à son degré d'oxydation initial (appelée étape d'élimination réductrice).

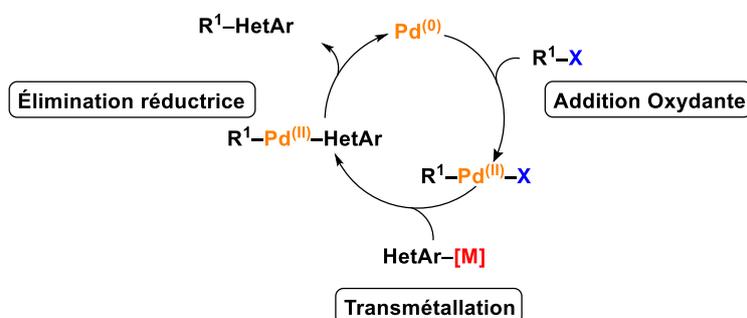


Schéma 1: Cycle catalytique de la réaction de couplage croisé

L'un des paramètres clés de mise en application du couplage croisé est la préparation des réactifs organométalliques. Une première série, dite primaire, rassemble les réactifs fortement polarisés (Li, Mg, Zn, Cu) qui sont obtenus soit par réaction d'échange halogène-métal (Li, Mg, Zn) à partir d'un dérivé (pseudo)halogéné ou bien par une réaction de déprotonation à l'aide d'une base forte. Une seconde série de réactifs peu polarisés (B, Sn, Si etc..), plus stables et très souvent isolables, est obtenue par réaction d'échange métallique (transmétallation) à partir des réactifs de la première série.

Bien que les premiers développements synthétiques soient apparus tout comme les couplage-croisés au cours de la fin des années 1960, les techniques alternatives à ces derniers que sont le *couplage ou la fonctionnalisation catalytique impliquant directement des liaisons C-X, C-CO₂H et C-H* n'ont été très largement étudié(e)s que depuis ces deux dernières décennies. Ces méthodologies présentent deux intérêts majeurs qui sont d'une part de s'affranchir des étapes de pré-fonctionnalisation nécessaire à la préparation de l'un ou des deux partenaires de couplage,^{7,8} et d'autre part d'offrir des nouvelles possibilités d'accroître l'espace

⁵ E. M. Suh, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11205.

⁶ (a) Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918. (b) N. A. Strotman, S. Sommer, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3556.

⁷ H. Xiang, Y. Chen, Q. He, Y. Xie, C. Yang, *RSC Advances* **2013**, *17*, 5807.

⁸ P. A. Clarke, S. Santos, W. H. Martin, *Green Chem.* **2007**, *9*, 438.

de fonctionnalisation moléculaire de sites de couplage ou de fonctionnalisation inédits (**Figure 2**).⁹

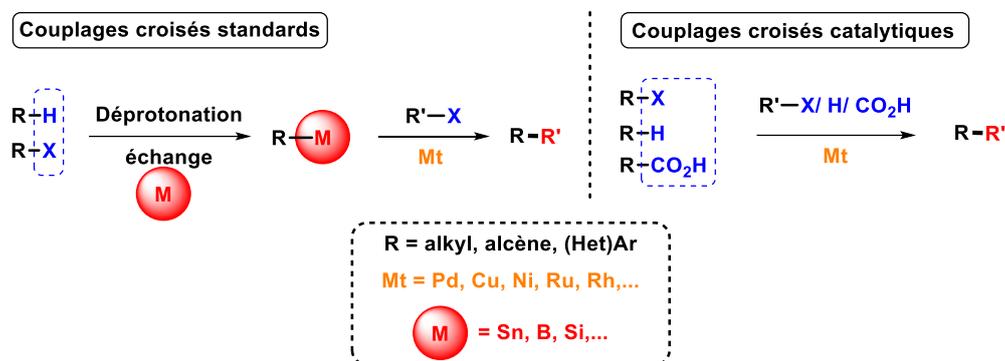


Figure 2 : Comparaison de la fonctionnalisation directe stœchiométrique et de la fonctionnalisation directe catalytique

D'un point de vue historique, les efforts ont tout d'abord été axés sur le développement de couplages directs catalytiques impliquant des liaisons C-H¹⁰ et C-CO₂H⁵ utilisant un dérivé halogéné comme partenaire de couplage. Plus récemment, la mise en œuvre de couplage oxydants de type C-H / C-H¹¹ et C-H / C-CO₂H¹² suscite un fort intérêt pour des raisons d'économie d'atomes et d'étapes ultime.

D'un point de vue mécanistique, le couplage ou la fonctionnalisation direct(e) catalytique repose sur la génération clé d'espèces organométalliques générées *in situ* selon un processus de métallation catalytique (par opposition à la métallation stœchiométrique) qui a lieu au sein de la sphère de catalyse du métal de transition. Actuellement, plusieurs modes de métallation catalytique ont été identifiés comme autant de clés de voute pour la maîtrise de la réactivité et de la sélectivité. Nous allons dans la suite de cette introduction décrire les trois principaux modes de métallation catalytique que sont l'addition oxydante du métal dans la liaison C-H, la déprotonation-métallation de liaison C-H ainsi que et l'ipso-décarboxylation métallation de la liaison C-CO₂H.

⁹ J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Nat. Chem.* **2013**, 5, 369.

¹⁰ D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 174.

¹¹ (a) C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1215. (b) D. Zhao, J. You, C. Hu, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 5466. (c) Y. Wu, J. Wang, F. Mao, F. Yee Kwong, *Chem. Asian. J.* **2014**, 26. (d) C. Liu, J. Yuan, M. Gao, S. Tang, W. Li, R. Shi, A. Lei, *Chem. Rev.* **2015**, 22, 12138. (e) Y. Yang, J. Lan, J. You, *Chem. Rev.* **2017**, 117, 8787.

¹² (a) G. J. P. Perry, I. Larrosa, *E. J. Org. Chem.* **2017**, 25, 3517. (b) Y. Wei, P. Hu, M. Zhang, W. Su, *Chem. Rev.* **2017**, 117, 8864. (c) T. Patra, D. Maiti, *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 7382. (d) J. Schwarz, B. König, *Green Chem.* **2018**, 20, 323.

1. Insertion oxydante ('oxidative insertion' (OI) des métaux à bas degré d'oxydation dans la liaison C-H par activation nucléophile assistée par des ligands riches en électrons

L'insertion oxydante d'un métal de transition dans la liaison C-H conduit à la formation d'un complexe organométallique de la classe des hydrures métallatiques. Elle n'est possible qu'avec des métaux à bas degré d'oxydation riche en électrons tels que le Ru⁽⁰⁾, Rh^(I), Re^(I), Ni⁽⁰⁾ ainsi que le Pd⁽⁰⁾. Le processus est facilité par les ligands électro-enrichis. L'activation de la liaison C-H par le métal de transition est dite 'nucléophile' car elle repose essentiellement sur le transfert de charge des orbitales 3d du métal dans l'orbitale σ^* de la liaison C-H par interaction latérale $d\pi-\sigma^*$. Cette dernière prédomine l'interaction axiale $\sigma-d\pi^*$ de plus grande différence d'énergie.

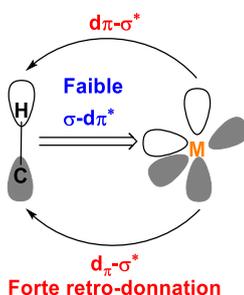


Figure 3: Modèle d'interaction orbitale d'addition oxydante du métal dans la liaison C-H

2. Déprotonation-métallation (« electrophilic metalation » (EM) de la liaison C-H simple et concertée par activation électrophile des métaux à haut degré d'oxydation

La déprotonation-métallation de la liaison C-H par activation électrophile est basée sur un transfert de charge prédominant des électrons de la liaison C-H vers le métal par interaction axiale $\sigma-d\pi^*$ (Figure 4), la rétro-donation par interaction $d\pi-\sigma^*$ plus faible. Ce processus est connu sous le nom de substitution électrophile interne (Internal electrophilic substitution (IES)).

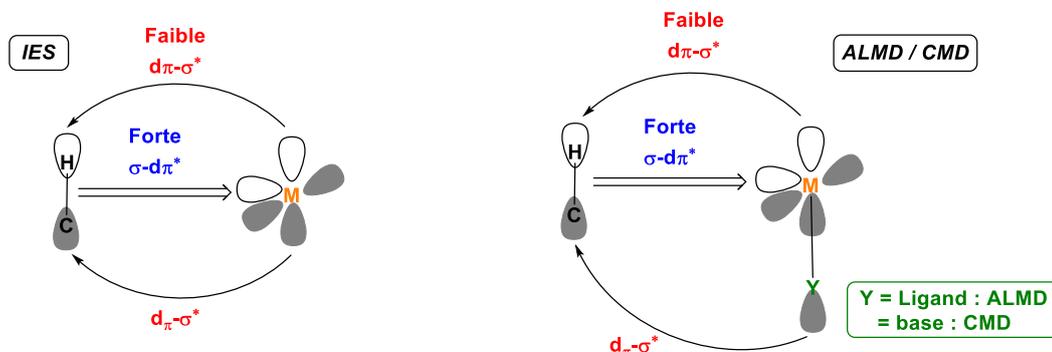


Figure 4: Modèle d'interaction orbitale pour la déprotonation-métallation par activation électrophile concertée

De façon concertée à l'activation électrophile, l'abstraction du proton peut être assistée par un effet de donation d'électrons dans l'orbitale σ^* de la liaison C-H provenant d'un ligand (doublet n) ou d'une base. Ce processus est essentiellement connu sous le nom de déprotonation-métallation concertée (« amphiphilic metalation ligand-assisted » (AMLA) ou « concerted metallation-deprotonation » (CMD) en anglais).

3- L'ipso décarboxylation-métallation de liaison C-CO₂H

L'*ipso*-décarboxylation métallation de la liaison C-CO₂H est obtenue par une séquence de déprotonation de la fonction carboxylique assistée par une base suivie de l'extrusion de CO₂. Ce dernier résulte d'une interaction 'tendue' du métal avec le carbone porteur de la fonction carboxylique dite interaction ipso qui consiste au transfert de charge du carbone C-CO₂M vers le métal. Il est renforcé par le développement d'une charge négative par un phénomène de l'élongation de la liaison C-CO₂M. L'interaction ipso ou l'élongation C-CO₂M interviennent de façon précoce en étape limitante selon la nature du métal. Ainsi, le groupe de Myers,¹³ a démontré que dans le cas du palladium, l'effet *ipso* prédomine si bien que le processus d'extrusion de CO₂ est favorisé par la présence de groupements donneurs sur les noyaux aromatiques. Par contre, les équipes de Liu et de Gooßen¹⁴ ont proposé que la stabilisation de la charge partielle négative formée lors de l'élongation de la liaison C-CO₂M prédomine dans le cas du cuivre et de l'argent si bien que l'extrusion est favorisée par la présence de groupements électro-attracteurs dans le cas de noyaux aromatiques.

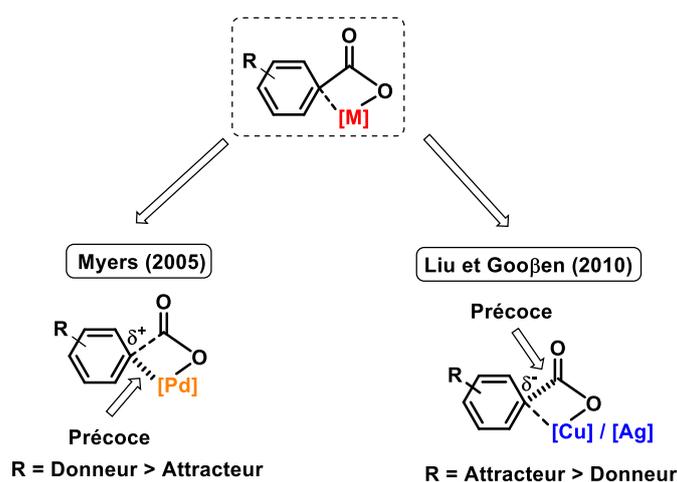


Figure 5: Modèle de décarboxylation-métallation des carboxylates

¹³ D. Tanaka, S. P. Romeril, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10323.

¹⁴ L. J. Gooßen, N. Rodriguez, C. Linder, P. P. Lange, A. Fromm, *Chem. Cat. Chem.* **2010**, 2, 430.

Les trois modes de métallation-déprotonation présentés précédemment sont considérés comme ‘universels’, pouvant effectivement être opérationnel sur un large panel de substrats aux paramètres stéréo-électroniques très variés, et sont déterminants pour la sélectivité. Il faut toutefois signaler que d’autres modes de métallation catalytique ont été évoqués pour les structures aromatiques et hétérocycliques à savoir :

- 1- La *métallation électrophile de type S_EAr* qui est susceptible d’intervenir avec les aromatiques et les hétérocycles très riches en électrons, qui fait intervenir un carbocation appelé intermédiaire de Wheland (métallation catalytique de type carbocationique);
- 2- La séquence *carbométallation-élimination réductrice* qui est susceptible d’intervenir avec les systèmes aromatiques et les hétérocycles comportant une ou plusieurs liaisons à fort caractère alcénique;
- 3- La *déprotonation-métallation de type couplage croisé ou carbanionique*, par analogie avec le couplage croisé des intermédiaires organométalliques (carbanions) issus de la métallation des sites C-H acides dits métallophiles. Elle consiste en une interaction préalable du métal avec un doublet n d’un hétéroatome adjacent à la liaison C-H servant de ligand d’où vient son acidité. Le processus de déprotonation est opéré par une base interne ou externe et le transfert de charge négative (génération d’un carbanion) est finalement capté par le métal. Ce modèle est aussi appelé ‘non déprotonation-métallation concertée’ (non concerted metalation deprotonation (n CMD) par opposition au processus de déprotonation-métallation concertée « concerted metalation deprotonation » (CMD) (Figure 5).

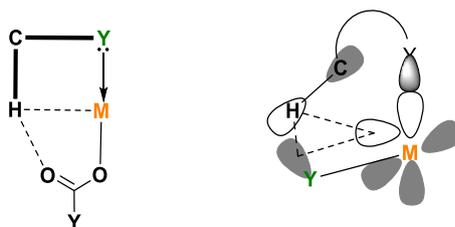


Figure 6: Modèle de déprotonation-métallation carbanionique assistée par une base

La suite de cette introduction est consacrée à une présentation des modes de métallations catalytiques au regard du développement du couplage croisé catalytique des aromatiques et hétérocycles avec des dérivés (pseudo)halogénés comme partenaires catalysés par le palladium, qui est le plus répandue en fonctionnalisation C-H moléculaire métallo-catalysée, et ce en ne retenant que les exemples historiques et les études démonstratives.

II. Présentation historique du couplage direct catalytique pallado-catalysé avec des dérivés halogénés impliquant plusieurs modes de palladation catalytique

II.1. Couplage direct catalytique par palladation électrophile de type S_{EAr} d'(hétéro)aromatiques

Les équipes pionnières de Lemaire¹⁵ puis d'Ohta¹⁶ et de Miura¹⁷ ont suggéré une palladation électrophile de type S_{EAr} qui consiste en la formation d'un intermédiaire de Wheland avec rupture de l'aromaticité comme mode de métallation catalytique pour les couplages directs catalytiques avec des dérivés halogénés du thiophène, du thiazole et de imidazole électro-enrichis (*Schéma 2*).¹⁰ Ce mode a également été proposé pour de nombreuses réactions d'arylation C-H intramoléculaires pallado-catalysées mises au point pour la construction de systèmes bis-(hétéro)aromatiques présents dans les produits naturels et pharmaceutiques ainsi que dans les matériaux organiques et les fullurènes.¹⁰

La déprotonation métallation électrophile de type S_{EAr} implique une première phase clé de transfert électronique des électrons d'un système Π (aromatique, alcène) sur le métal avec la formation d'une nouvelle liaison carbone-métal et d'une lacune électronique sur le noyau aromatique. Ayant lieu préférentiellement sur les sites les plus nucléophiles (HOMO), ce mode de métallation catalytique est également favorisé par la présence de groupements donneurs et vice versa. Ces effets électroniques sont démontrés à l'aide d'un diagramme de Hammett. Par ailleurs, l'étape de déprotonation n'étant pas limitante (a priori), le rapport cinétique k_H/k_D est proche de 1.

A ce jour et sur les bases de ces paramètres d'identification, les démonstrations de l'implication du mode de palladation électrophile par S_{EAr} reste rare. Son implication dans l'arylation sélective de la position C3 nucléophile d'indoles¹⁸ a notamment été proposée par l'équipe de Sames en 2005. En sus du diagramme de Hammett indiquant une meilleure réactivité des indoles électro-enrichis, la migration du carbocation intermédiaire sur le site benzylique permet d'expliquer la possibilité d'arylation de la position 2 (*Schéma 2*).¹⁰

¹⁵ L. Lavenot, C. Gozzi, K. Ilg, I. Orlova, V. Penalva, M. Lemaire, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 567, 49.

¹⁶ A. Ohta, Y. Akita, T. Ohkuwa, M. C. R. Fukunaga, A. Miyafuji, T. Nakata, N. Tani, Y. Aoyagi, *Heterocycles*, **1990**, 31, 1951.

¹⁷ S. Piza-Art, T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, 71, 467.

¹⁸ B. S. Lane, M. A. Brown, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8050.

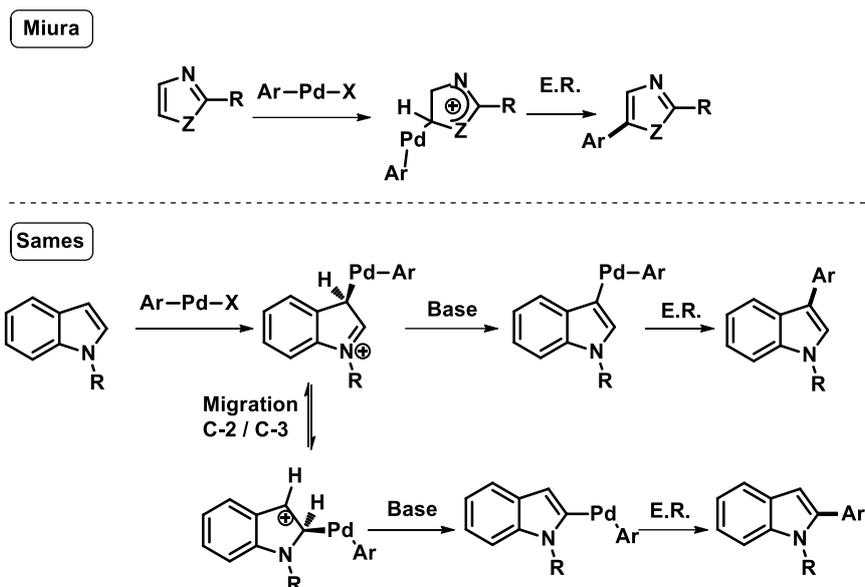


Schéma 2: Arylation C-H de 1,3-diazoles et d'indoles par palladation électrophile de type S_{EAr}

Au cours de la même période l'équipe de Gevorgyan conclut également à une palladation catalytique de type S_{EAr} pour l'(hétéro)arylation C-H d'indolizines avec des dérivés halogénés catalysée par le $Pd^{(0)}$ et assistée par une base¹⁹, en identifiant à l'aide de calculs DFT le site de réactivité comme le centre nucléophile principal (*Schéma 3*).

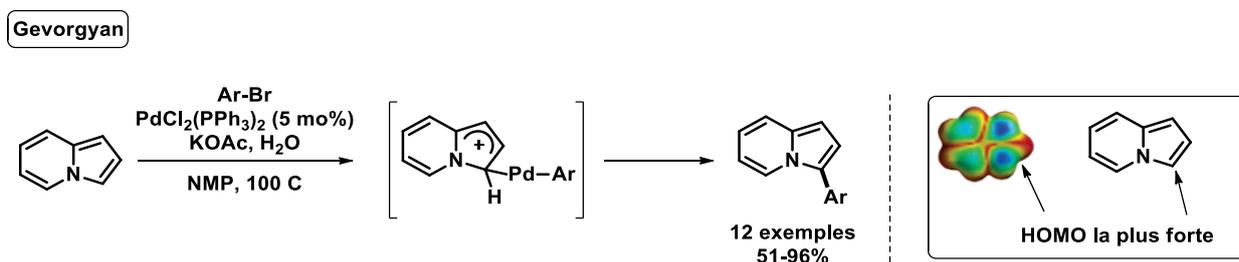


Schéma 3: Arylation CH d'indolizines pallado-catalysée de Gevorgyan par palladation électrophile de type S_{EAr}

II.2. Couplage direct catalytique par palladation électrophile concertée assistée par une base

Sur la base d'une première proposition en 1985 de Ryabov de palladation électrophile de type S_{EAr} assistée par une base (*Figure 7*, modèle A),²⁰ l'équipe de Martinez propose dix années plus tard un modèle plus affiné de palladation électrophile concertée assistée par une base oxygénée (*Figure 7*, modèle B).²¹ La viabilité et la haute performance de ce mode de

¹⁹ C. Park, V. Ryabova, I. V. Sergin, A. W. Sromek, V. Gevorgyan *Org. Lett.* **2004**, 6, 1159.

²⁰ A. D. Ryabov, I. K. Sakodinskaya, A. K. Yatsimirsky, *J. Am. Soc., Dalton Trans.* **1985**, 2629.

²¹ M. Gomez, J. Granell, M. Martinez, *Organometallics* **1997**, 16, 2539.

métallation catalytique ont ensuite été mises en lumière en 2000 par l'équipe de Sakaki à l'aide de calculs DFT. En particulier, la demande énergétique de la déprotonation-palladation du benzène au palladium diacétate (**Figure 7**, modèle C) a été évaluée à une valeur très modérée de 16,1 Kcal/mol. Cette valeur est d'ailleurs très inférieure de 10 Kcal/mol à la palladation nucléophile conduisant à l'addition oxydante dans la liaison C-H.²²

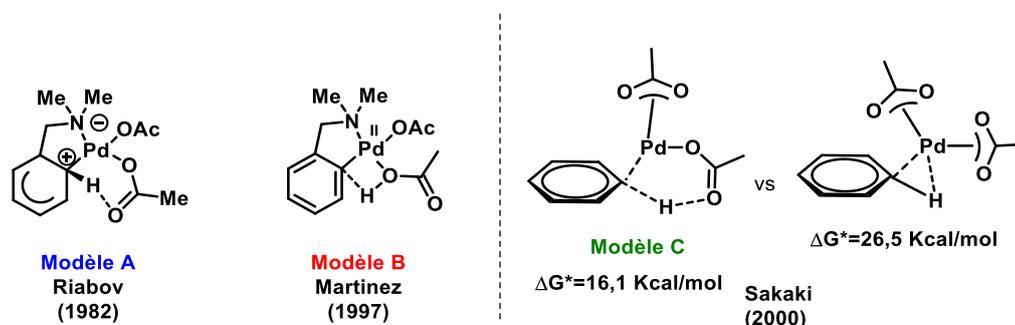


Figure 7: Modèles de palladation électrophile concertée assistée par une base

Sur la base de ces travaux préliminaires et au cours d'études d'arylation C-H intramoléculaire pallado-catalysées de systèmes poly-aromatiques, les équipes d'Echavarren et de Maseras ont évaluées les demandes énergétiques de la palladation électrophile concertée (CMD) assistée par un halogène et une base oxygénée (type métathèse) (**Schéma 4**).²³ Elle a révélé que l'assistance basique est plus efficace que celle d'un ligand permettant une diminution de la demande énergétique de 19.2 kcal/mol, passant de 43,3 Kcal/mol à 23,5 Kcal/mol. En outre, il s'avère que la palladation électrophile concertée assistée par un carbonate a lieu préférentiellement sur le noyau aromatique trifluoré porteurs des protons les plus acides avec un coût énergétique exceptionnellement faible de 13.2 kcal/mol.

²² B. Biswas, M. Sugimoto, S. Sakaki, *Organometallics* **2000**, *19*, 3895.

²³ D. Garcia-Cuadrado, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066.

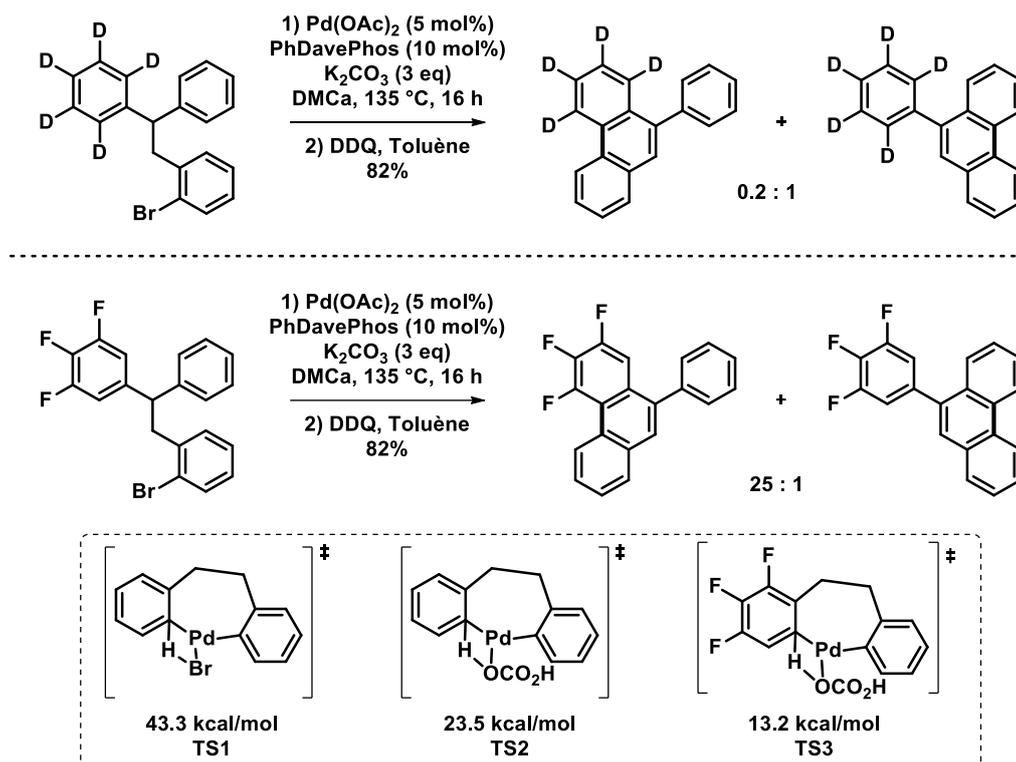


Schéma 4: Evaluation par calculs DFT de la palladation électrophile concertée assistée par un ligand et une base

Au cours de la même année et en adoptant la même démarche, l'équipe de Fagnou a réalisé la réaction d'arylation C-H du pentafluorobenzène avec des (hétéro)arènes halogénés en utilisant le K₂CO₃ comme base et en proposant également une déprotonation palladation concertée présentée dans le **Schéma 5**.²⁴

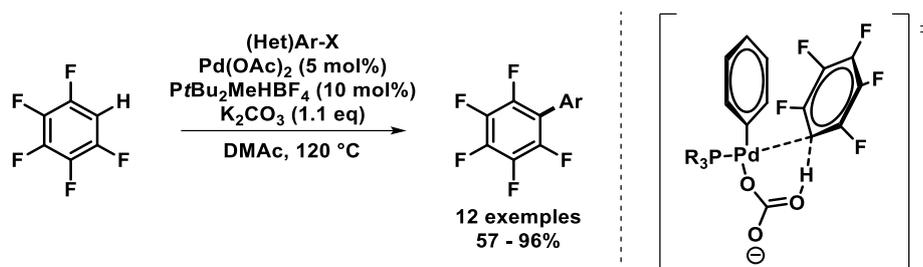


Schéma 5: Arylation C-H du pentafluorobenzène par palladation électrophile concertée assistée par une base

Plus récemment, l'équipe de Gorelsky a mis au point une méthode de calcul de l'énergie d'activation C-H de la déprotonation palladation concertée assistée par une base qui est défini comme la différence entre l'énergie de distorsion de la liaison C-H hors du plan du cycle aromatique (notée E_{dist}) et l'énergie d'interaction stabilisante d'association au palladium (notée E_{int}). L'application de cette méthodologie à plusieurs classes d'aromatiques et d'hétérocycles a révélé la grande polyvalence de ce mode de métallation catalytique pour lequel les demandes

²⁴ M. Lafrance, C. N. Rowley, T. K. Woo, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8754.

énergétiques se situent dans une fourchette de 33,9 à 16,7 Kcal/mol. Par ailleurs, les arènes et des hétérocycles ont été classés en trois catégories : (a) **la classe I** pour laquelle le paramètre déterminant de la sélectivité est l'énergie de distorsion de la liaison de la liaison CH ; (b) **la classe II** pour laquelle le paramètre déterminant de sélectivité est l'énergie d'interaction stabilisante ; (c) **la classe III** pour laquelle le paramètre déterminant de sélectivité est défini comme la meilleure balance entre l'énergie de distorsion et d'interaction stabilisante (**Figure 8**).²⁵

²⁵ S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 658.

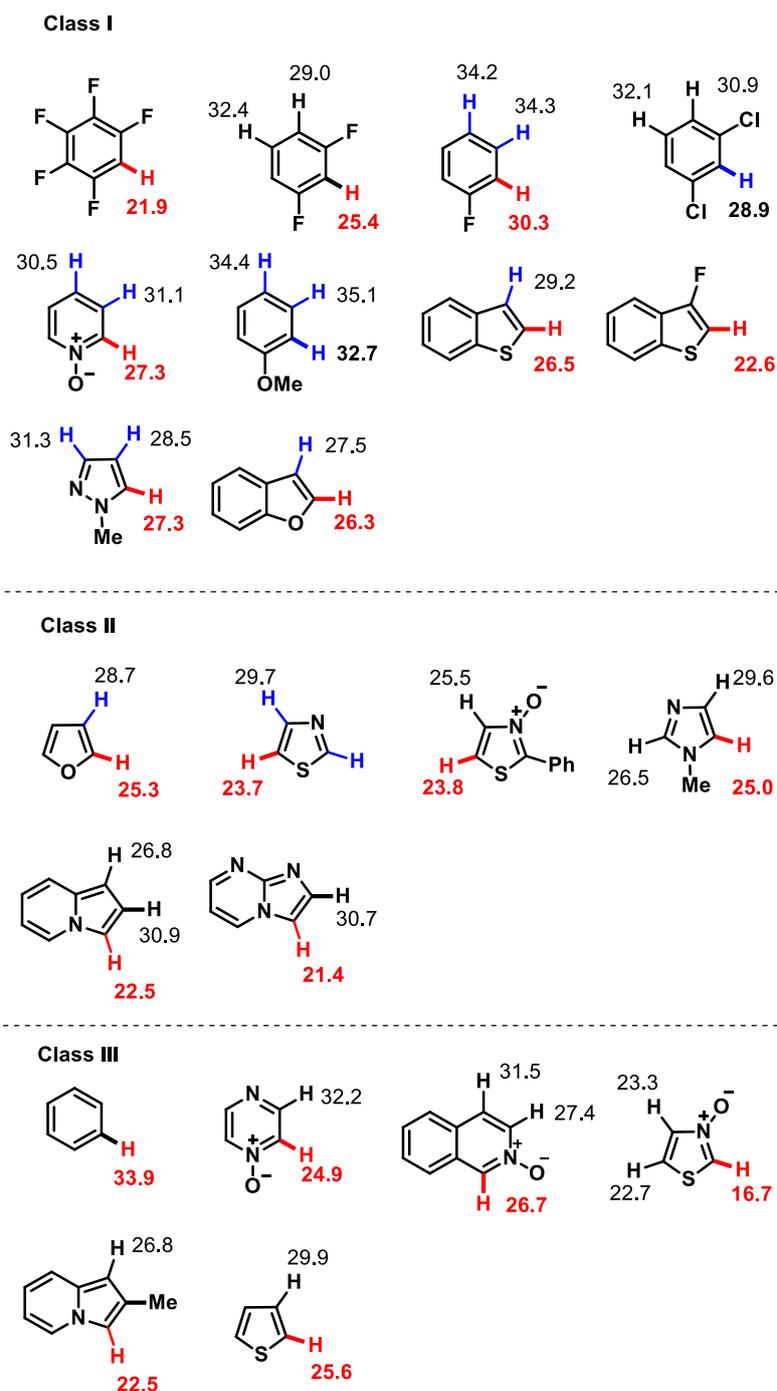


Figure 8: Energie d'activation de la déprotonation palladation concertée assistée par une base d'aromatique et d'hétérocycles selon la méthodologie de Gorelsky

Il faut noter que les bases privilégiées pour assister la déprotonation palladation concertée sont l'acétate et le carbonate associées au potassium, qui est le meilleur compromis par rapport

au sodium ou au césium en raison de plus forte énergie d'association du sodium à l'oxygène et de la grande taille du césium gênant l'interaction hydrogène – oxygène.²⁶

En outre, l'acide pivalique a révélé également une très bonne efficacité pour assister la déprotonation palladation concertée avec une diminution de l'énergie d'activation de 1,3 kcal/mol par rapport à l'assistance au carbonate.²⁷ (**Schéma 6**).

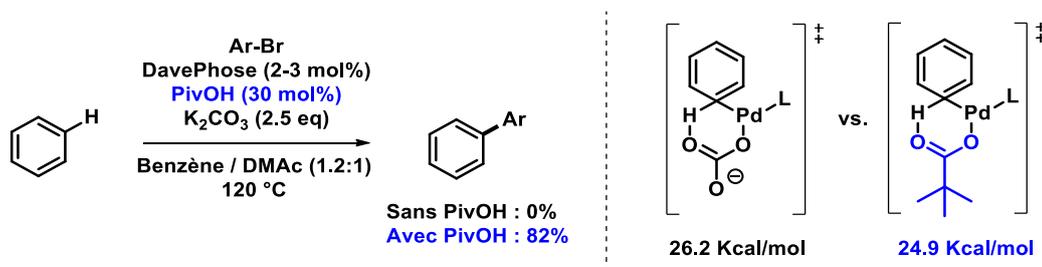


Schéma 6: Effet de l'acide pivalique sur le CMD

A ce jour, le mode de déprotonation-métallation concertée assistée par une base s'est également révélé opérant avec d'autres métaux de transition tels que le ruthénium (II)²⁸, le rhodium (I)²⁹ et l'iridium (I)³⁰.

II.3. Palladation – déprotonation non concertée (nCMD) assistée par une base

Sur la base des travaux pionniers de Miura d'arylation C-H sous catalyse coopérative Pd⁽⁰⁾/Cu^(I) et un exemple de mono catalyse au cuivre (I),³¹ l'équipe de Daugulis a proposé une méthodologie générale d'arylation des sites acides C2-H de 1,3-diazoles sous catalyse au Cu^(I) assistée par le tertibutylate de lithium (**Schéma 7**).³² Afin de valider l'hypothèse de la cupratation de la position C2-H, un complexe benzoxazol-2-ylcuivre stabilisé par une phosphine a été préparé puis remis en réaction de couplage avec un dérivé halogéné.

²⁶ (a) C. E. Kefalidis, O. Baudoin, E. Clot, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 10528. (b) L. Théveau, O. Querolle, G. Dupas, C. Hoarau, *Tetrahedron* **2013**, 69, 4375.

²⁷ M. Lafrance, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16496.

²⁸ (a) P. B. Arockiam, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Rev.* **2012**, 112, 5879. (b) L. Ackermann, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4866. (c) L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1315.

²⁹ (a) S. Yanagisawa, T. Sudo, R. Noyori, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11748. (b) X. Wang, B. S. Lane, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4996. (c) F. W. Patureau, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Aldrichimica Acta* **2012**, 45, 31.

³⁰ (a) B. Join, T. Yamamoto, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3644. (b) M. García-Melchor, S. I. Gorelsky, T. K. Woo, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 13847.

³¹ S. Pivsa-Art, T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, 71, 467.

³² (a) H.-Q. Do, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12404. (b) H.-Q. Do, R. Khan, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15185.



Schéma 7: Arylation CH catalysée au Cu(I) de 1,3 diazoles assistée par une base

La première hypothèse de mécanisme de cupratation de la position C2-H des 1,3-diazoles a été proposée par l'équipe de Bellina et Rossi. Elle repose sur la formation préliminaire d'un complexe (N)-azole-cuivre au sein duquel l'acidité du proton est accrue, ce dernier est facilité par l'emploi du CsF ou même du solvant DMF (*Schéma 8*).³³

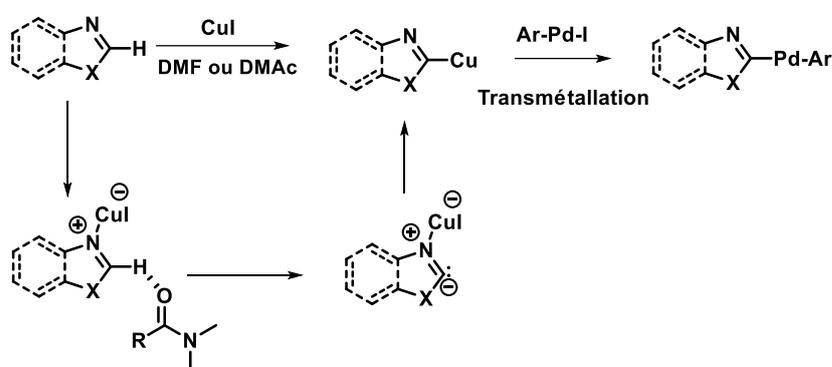


Schéma 8: Première hypothèse de Bellina-Rossi de cupratation-déprotonation non concertée assistée par une base ou le solvant

Au cours de l'étude de l'arylation régiosélective pallado-catalysée du benzoxazole en utilisant le Cs_2CO_3 comme base dans l'acétone,³⁴ l'équipe de Zhuravlev a proposé en 2006 une séquence différente de palladation sélective de la position C2-H. Elle implique une étape de déprotonation par le carbonate de césium suivie d'une ouverture du cycle oxazolique. L'isonitrile ainsi formé est ensuite engagé dans une étape de transmétablation qui conduit à la fermeture du cycle (*Schéma 9*).

³³ F. Bellina, S. Caeteruccio, R. Rossi, *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 774.

³⁴ (a) F. A. Zhuravlev, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2929. (b) R. S. Sánchez, F. A. Zhuravlev, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5824.

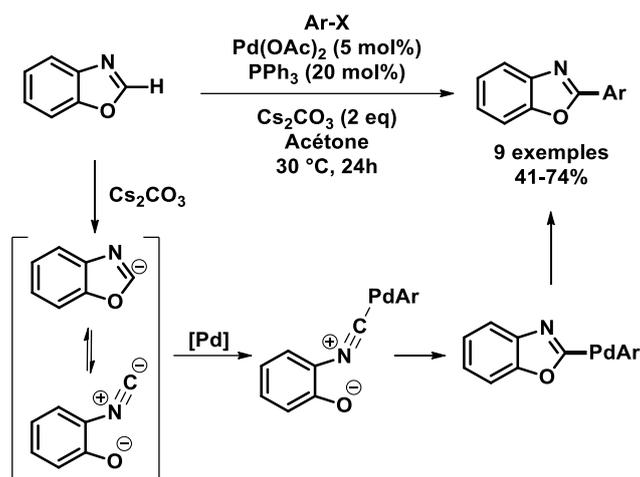


Schéma 9: Arylation régiosélective pallado-catalysée du benzoxazole

Notre laboratoire, impliqué depuis 2003 dans l'étude de la fonctionnalisation C-H en série 4-carboxyoxazoles et thiazoles, a proposé une méthodologie générale d'arylation C2-H et C5-H orthogonale pallado-catalysée assistée par les carbonates de césium et de potassium.³⁵ En accord avec les énergies d'activation de la déprotonation palladation assistée par une base (processus MDC), l'arylation a pu être sélectivement ciblée en position C5-H sous l'assistance du carbonate de potassium (*Schéma 10*). Par contre, l'utilisation d'une base plus forte Cs₂CO₃ et moins adaptée au processus MDC a permis l'arylation sélective de la position C2-H la plus acide (*Schéma 10*).

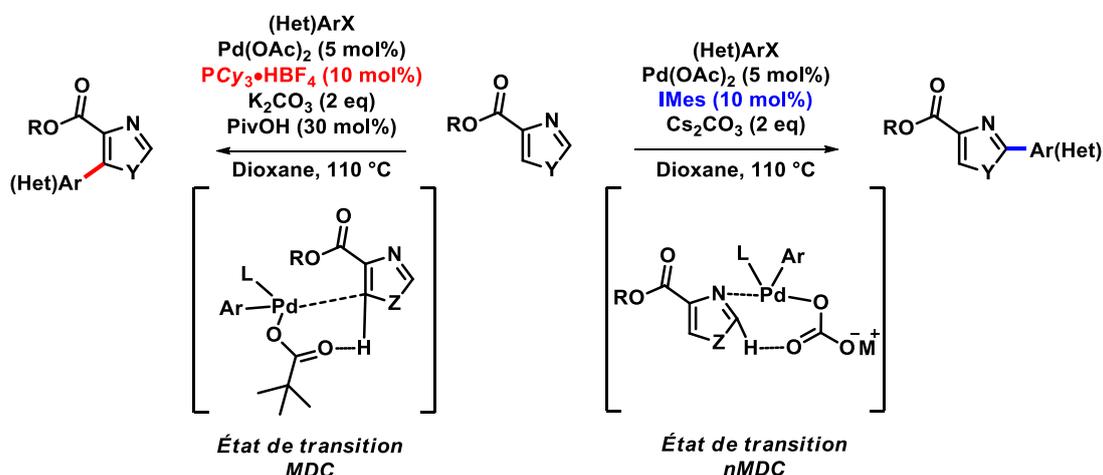


Schéma 10: Arylation C-H sélective des sites C2-H / C5-H en série oxazole et thiazole-4-carboxylates selon deux modes de métallation catalytiques compétitifs MDC et non MDC

³⁵ (a) C. Hoarau, A. Du Fou de Kerdaniel, N. Bracq, P. Grandclaoudon, A. Couture, F. Marsais, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8573. (b) C. Verrier, T. Martin, C. Hoarau, F. Marsais, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7383. (c) T. Martin, C. Verrier, C. Hoarau, F. Marsais, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2909. (d) L. Théveau, C. Verrier, P. Lassalas, T. Martin, G. Dupas, O. Querolle, L. Van Hijfte, F. Marsais, C. Hoarau, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 14450.

Cette inversion de sélectivité a mis en évidence le mode compétitif de déprotonation de type carbanionique. Des expériences supplémentaires ont en effet permis de mettre en évidence la formation d'un pré-complexe *N*-azolylpalladium halogéné au sein duquel a lieu l'abstraction de l'hydrogène par attaque basique (**Figure 9**). Récemment, la demande énergétique de la déprotonation-palladation non concertée catalysée a été évaluée à l'aide de calculs DFT effectués par Pr Vincent Gandon (**Figure 9**) permettant de rationaliser les observations expérimentales.³⁶

³⁶ Résultats non publiés

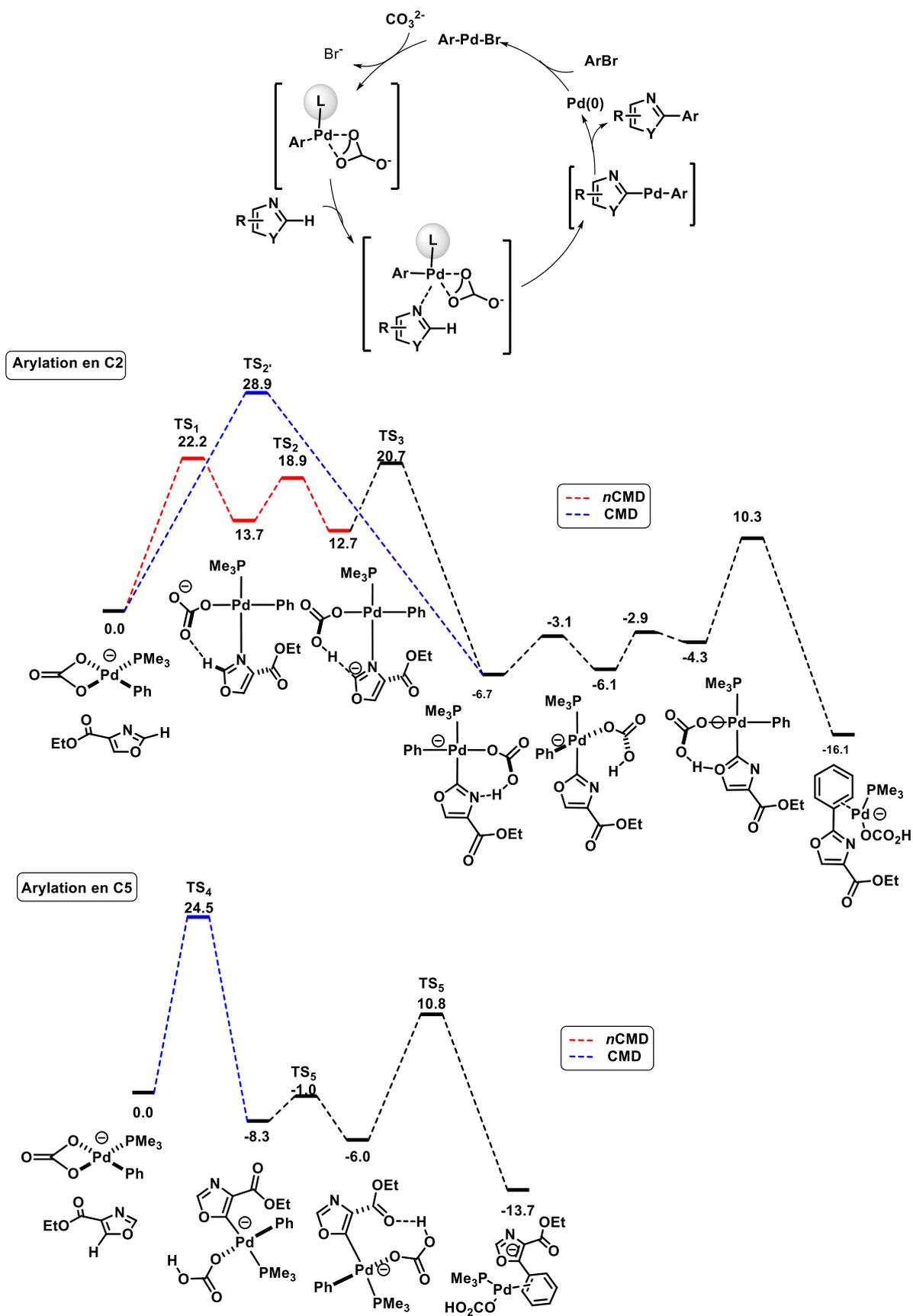


Figure 9: Evaluation énergétique par calculs DFT de la déprotonation-palladation assistée par une base non concertée en position C2-H et concertée en position C5-H

Plus récemment, le groupe de Poli a étudié l'alcénylation et cinnamylation pallado-catalysées de la pyridine *N*-oxydée en utilisant l'acétate d'allyle et de l'acétate de cinnamyle comme partenaires de couplage. Le mode de déprotonation-palladation non concertée assistée par une base a été retenu et évalué par calculs DFT (*Schéma 11*).³⁷

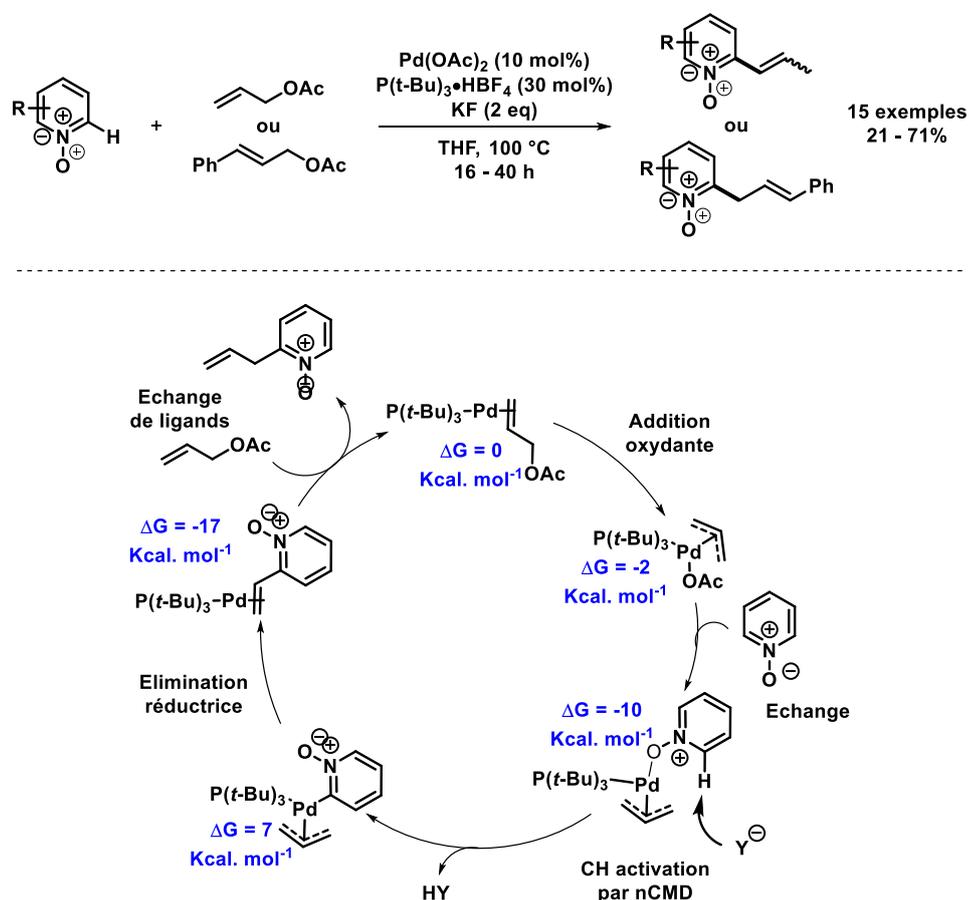


Schéma 11: L'alcénylation et cinnamylation de la position C2-H de la pyridine *N*-oxyde par déprotonation-palladation non concertée assistée par une base

II.4. Déprotonation palladation via une séquence de carbopalladation / β -H élimination (de type Heck)

La déprotonation palladation selon une séquence de carbopalladation (insertion migratoire β -*syn*) / β H-*syn* élimination.³⁸ (de type Heck) a été retenue par le groupe de Lemaire au cours des études pionnières d'arylation CH pallado-catalysées des positions α de thiophènes avec des dérivés halogénés (*Schéma 12*). La palladation électrophile de type $S_{E}Ar$ s'est notamment révélée incompatible avec les effets électroniques observés

³⁷ F. Roudesly, L. F. Veiros, J. Oble, G. Poli, *Org. Lett.* **2018**, 20, 2346.

³⁸ K. Shea, K. L. Lee, R. L. Danheiser *Org. Lett.* **2000**, 2, 2353.

puisqu'une meilleure réactivité a été obtenue avec des thiophènes électro-déficients substitués par des substituants, cyano, nitro, ou aldéhydes.³⁹

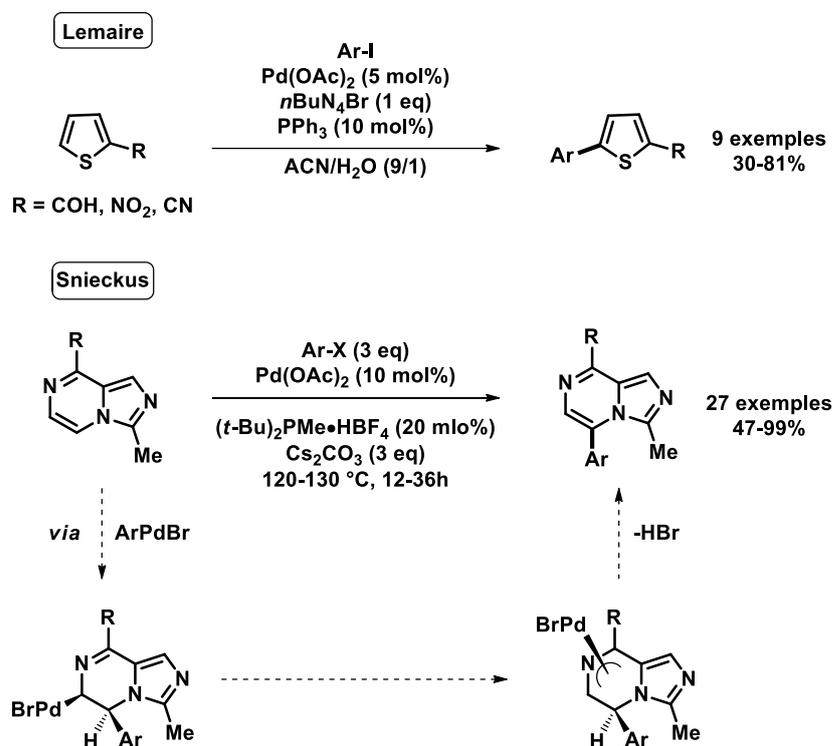


Schéma 12: Arylation des thiophènes activés en position 2 et arylation direct d'imidazo[1,5-*a*]pyrazines avec des dérivées halogénés

De façon similaire, sur la base que l'efficacité de la réaction n'est pas exacerbée par la présence de substituants électro-enrichis et aucun effet isotopique n'est observée (mesure du K_H/K_D) permettant d'éliminer la palladation électrophile de type S_EAr et le mode MDC, l'équipe de Snieckus en 2008 a retenu la palladation catalytique de type Heck pour l'arylation C5-H de l'imidazo [1,5-*a*] pyrazines (**Schéma 12**).⁴⁰

Plus récemment, l'équipe d'Itami⁴¹ et Fu⁴² ont décrit l'arylation C3-H du thiophène pallado-catalysée (schéma 15). Les calculs DFT ont mis en évidence une stabilisation du complexe palladié issu de la β -*syn* addition en position C3 du thiophène à l'aide d'un phosphite fluoré (**Schéma 13**) tandis que l'utilisation d'une phosphine conduit à l'arylation en position C2 selon un mode de déprotonation palladation concerté assisté par un carbonate.

³⁹ C. Gozzi, L. Lavenot, K. Orlova, V. Penalva, M. Lemaire *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8867.

⁴⁰ J. X. wang, J. A. McCubbin, M. Jin, R. S. Laufer, Y. Mao, A. P. Crew, M. J. Mulvihill, V. Snieckus *Org. Lett.* **2008**, 10, 2923.

⁴¹ S. Yanagisawa, K. Ueda, H. Sekizawa, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14622.

⁴² S. Y. Tang, Q. X. Guo, Y. Fu, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 13866.

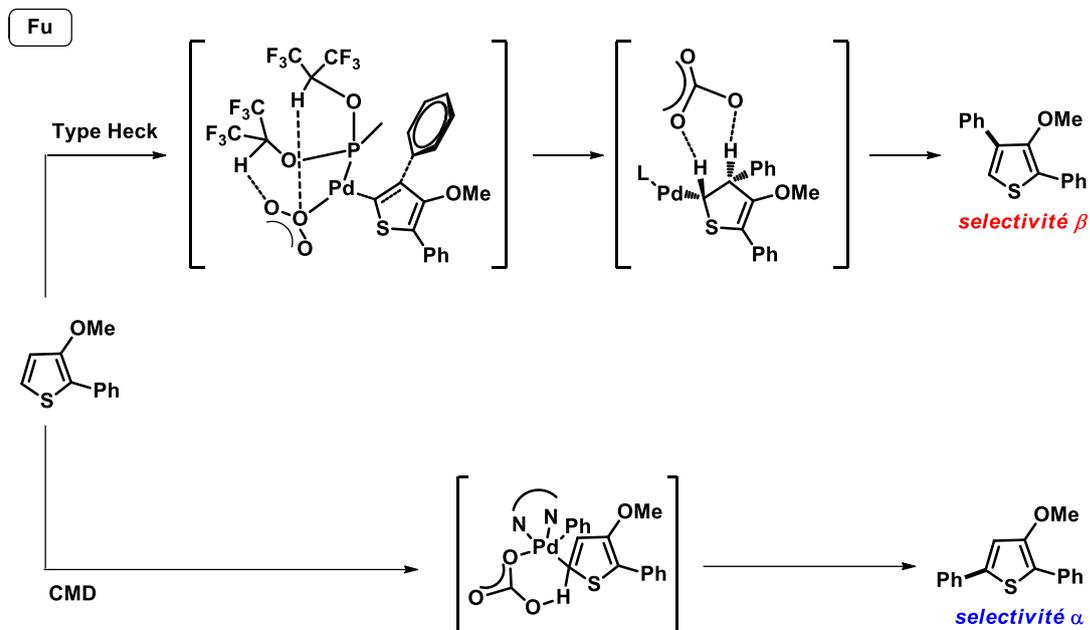
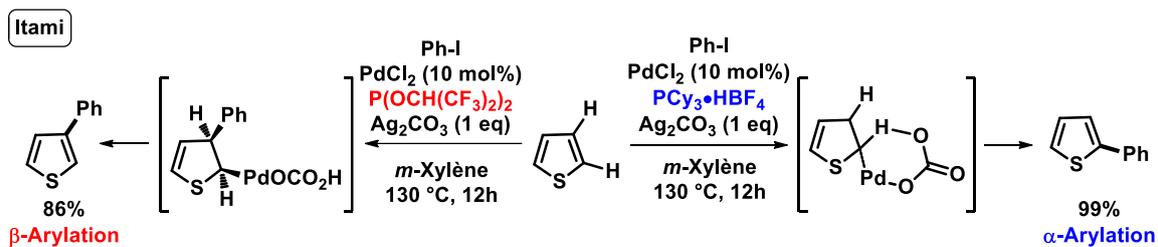


Schéma 13: Arylation C2-H et C3-H palladées du thiophène par déprotonation palladation concertée et carbopalladation respectivement

II.5. Couplage direct catalytique décarboxylant par *ipso*-décarboxylation métallation assistée par une base

II.5.a. Catalyse au palladium

En 2002, l'équipe de Myers a proposé les premières réactions d'hétéroarylation d'alcènes par couplage direct décarboxylant oxydatif pallado-catalysé (*Schéma 14*).

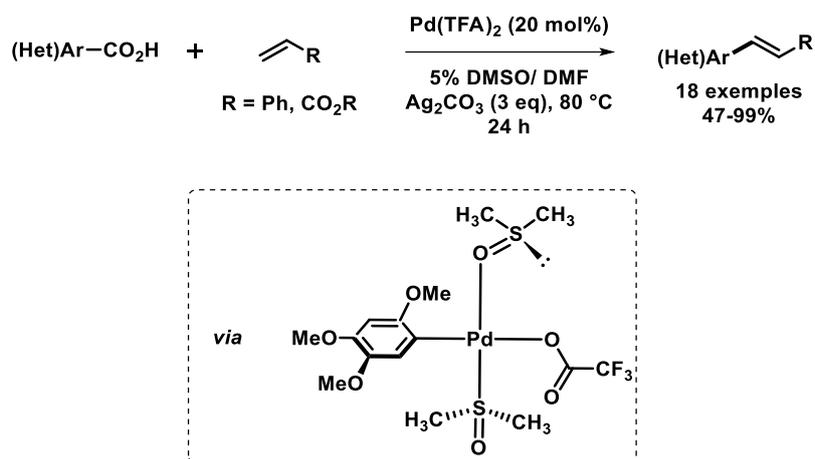
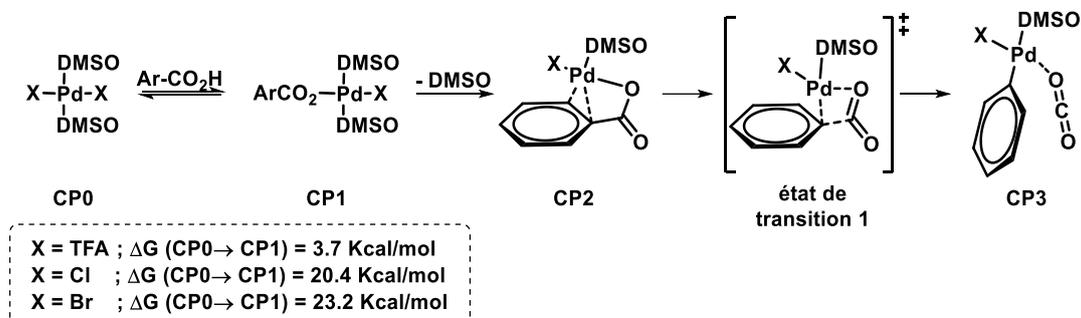


Schéma 14: Etude pionnière de couplage direct pallado-catalysé de carboxy(hétéro)arènes avec des alcènes

L'hypothèse d'un processus d'*ipso*-décarboxylation palladation a été proposée et évaluée par calculs DFT qui a conduit à la séquence suivante : (1) une réaction d'échange d'un halogène par le carboxylate, (2) l'installation d'une interaction intramoléculaire entre le palladium et une double liaison du noyau aromatique. La formation de ce complexe **CP2** constitue l'étape limitante qui préfigure la dernière étape, (3) l'extrusion de CO_2 par *ipso*-décarboxylation palladation conduisant au complexe **CP3** (*Figure 10*).^{13,43} Des données spectroscopiques (RMN) et cristallographiques (rayons X) ont permis d'identifier les complexes carboxylate de palladium (**CP2**) et arylpalladium (**CP3**).



*Figure 10: Calculs DFT du processus d'*ipso*-décarboxylation palladation de Myers*

⁴³ A. G. Myers, D. Tanaka, M. R. Mannion, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11250.

Par ailleurs, plusieurs facteurs déterminants l'efficacité de la réaction ont été identifiés :

- **Effet du catalyseur** : L'inhibition de la réaction a été observée avec l'utilisation du PdCl₂ ou PdBr₂ à la place du Pd(TFA)₂ mettant en évidence la prédominance de l'interaction ipso sous contrôle orbitalaire ;

- **Effet du ligand neutre** : Le DMSO reste le ligand de choix devant les phosphines et les ligands pyridiniques plus riches en électrons qui pénalisent très certainement l'étape d'échange de ligand par le carboxylate ;

- **Nature de l'acide** : Les calculs DFT ont montré que la décarboxylation est d'autant plus favorable que l'acide est fort. Toutefois, l'énergie de décarboxylation est d'autant plus basse que les acides benzoïques sont électro-enrichis par des substituants donneurs et vice versa (22.4 et 25.6 Kcal/mol respectivement pour les acides 2 ou 4- méthoxy benzoïques vs 25.2 et 30.7 Kcal/mol respectivement pour les acides 2 ou 4-nitrobenzoïques). La présence d'un groupement riche en électrons en position *ortho* est également favorisant la décongestion stérique au cours de l'extrusion du CO₂. Ces observations mettent là encore clairement en évidence la prédominance de l'interaction ipso favorisée par l'augmentation de la nucléophilie du noyau aromatique (HOMO haute).

Nature du métal : Une étude complémentaire d'évaluation de deux autres catalyseurs, le nickel et le platine ont montré que la catalyse au palladium reste la plus efficace avec l'échelle de réactivité suivante : Ni (43.5 Kcal/mol) < Pt (32.6 Kcal/mol) < Pd (29.0 Kcal/mol). L'écart d'énergie avec le catalyseur au Ni et au Pt s'explique probablement par une réaction d'échange préliminaire plus difficile et/ou l'étape défavorable d'élimination du DMSO.

L'ensemble de ces paramètres ont été également confirmés par d'autres équipes.⁴⁴

Par ailleurs, sur la base des premières conclusions des équipes de Myers et de Zhang, l'équipe de Kozlowski a évalué de surcroît l'effet du solvant sur la vitesse d'ipso-décarboxylation palladation pour les réactions de décarboxylation d'acides carboxyliques riches en électrons.⁴⁵ Conformément aux observations de Myers, le mélange de solvants DMF / DMSO (95 : 5) permet d'augmenter la vitesse de la réaction d'un facteur 24 comparé au DMSO utilisé seul. L'hypothèse peut être un effet de saturation du palladium en DMSO empêchant l'accès des ligands et des substrats.⁴⁶

⁴⁴ (a) D. Tanaka, A. G. Myers, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 433. (b) L. Xue, Z. Lin, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 9815. (c) P. Hu, J. Kan, W. Su, M. Hong, *Org. Lett.* **2010**, *11*, 2341.

⁴⁵ J. S. Dickstein, C. A. Mulrooney, E. M. O'Brien, B. J. Morgan, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2441.

⁴⁶ J. S. Dickstein, J. M. Curto, O. Gutierrez, C. A. Mulrooney, M. C. Kozlowski, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4744.

II.5.b. Décarboxylation catalysée par le cuivre et sous catalyse coopérative Pd(0) / Cu(I)

Historiquement, on peut distinguer trois périodes d'évolution de la réaction de la décarboxylation selon la nature du catalyseur utilisé (**Figure 11**), celle au mercure au début du XXème siècle, puis celle au cuivre à partir des années 1930 et enfin l'ère du développement du couplage croisé décarboxylant à partir des années 1960.

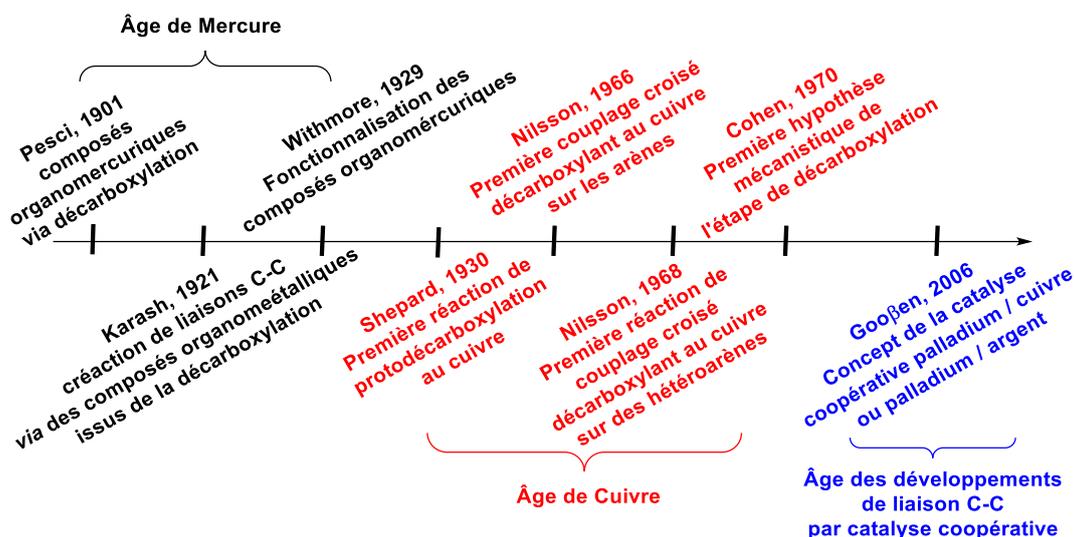


Figure 11: Ordre chronologique du développement du couplage décarboxylant métallo-catalysé

Les premières approches de la réaction de décarboxy-métallation catalysée par le cuivre ont été proposées par l'équipe de Nilsson (**Schéma 15**).⁴⁷

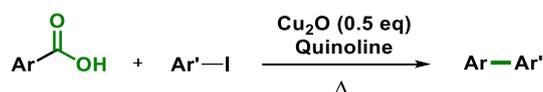


Schéma 15: Premier couplage croisé décarboxylant d'acides benzoïques avec les halogénures d'aryles

L'équipe de Cohen a ensuite montré que la réaction de décarboxylation – métallation peut être conduite avec du cuivre au degré d'oxydation (I) ou (II) en étudiant différents acides aromatiques conjugués.⁴⁸ De plus, elle est favorisée par l'utilisation d'agents chélatants tels que la 1,10-phénanthroline ou la 2,2'-bipyridine. La même équipe a également proposé un chemin réactionnel d'extrusion du CO₂ basé sur une chélation préalable du cuivre à la double liaison (**Schéma 16**)⁴⁹ qui permet de stabiliser la charge négative développée par coupure de la liaison C–CO₂⁻ qui est finalement récupérée par le cuivre. L'hypothèse de formation d'intermédiaire radicalaire a pu être préalablement écartée à l'aide d'expériences complémentaires utilisant des

⁴⁷ J. Chodowska-Palicka, M. Nilsson, *Acta. Chem. Scand.* **1970**, *24*, 3353.

⁴⁸ R. A. Schambach, T. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3189.

⁴⁹ A. H. Lewin, T. Cohen, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4531.

inhibiteurs de radicaux. Cette réaction d'extrusion du CO₂ a été exploitée notamment pour l'accès aux dérivés *cis* et *trans* cinnamiques α-phényle par hydrolyse des intermédiaires vinylcuivres.

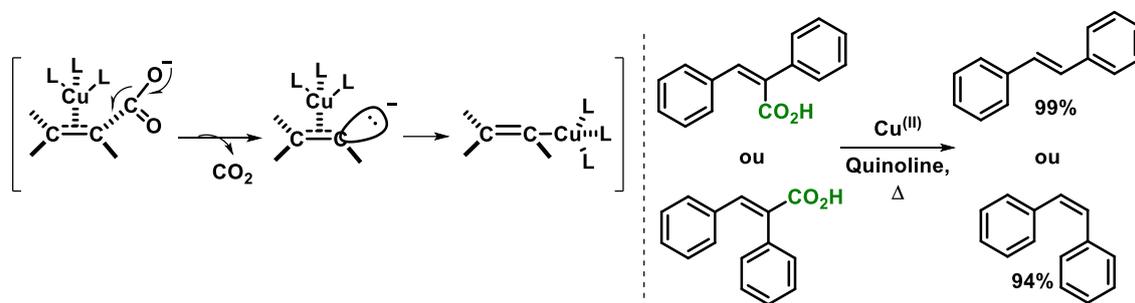


Schéma 16: Première proposition mécanistique du processus de décarboxylation métallation d'acides acryliques catalysée par le cuivre

Plus récemment, l'équipe de Liu a étudié le couplage croisé décarboxylant catalysé au cuivre d'acides benzoïques polyfluorés avec des aryliodés (**Schéma 17**).⁵⁰

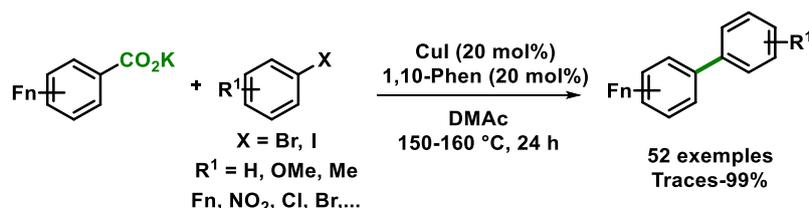


Schéma 17: Le couplage croisé décarboxylant catalysé au cuivre d'acides benzoïques polyfluorés avec des aryliodés

De façon intéressante, une séquence complète réactionnelle a pu être validée à l'aide de calculs DFT (**Figure 12**). Elle débute par le processus d'*ipso*-décarboxylation cupratation conduisant au complexe aryl cuivre (I) (énergie d'activation de 20,3 Kcal/mol) (**A**). Ce dernier est ensuite engagé dans une réaction d'une addition oxydante avec le partenaire de couplage arylbromé pour former le complexe halogénoaryl cuivre (III) (**B**). Avec une forte barrière énergétique de 30 Kcal/mol, cette addition oxydante est clairement l'étape limitante. Le produit de couplage est finalement délivré spontanément par élimination réductrice avec une faible énergie d'activation 1Kcal/mol

⁵⁰ R. Shang, Y. Fu, Y. Wang, Q. Xu, Y. Hai-Zhu, L. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9350.

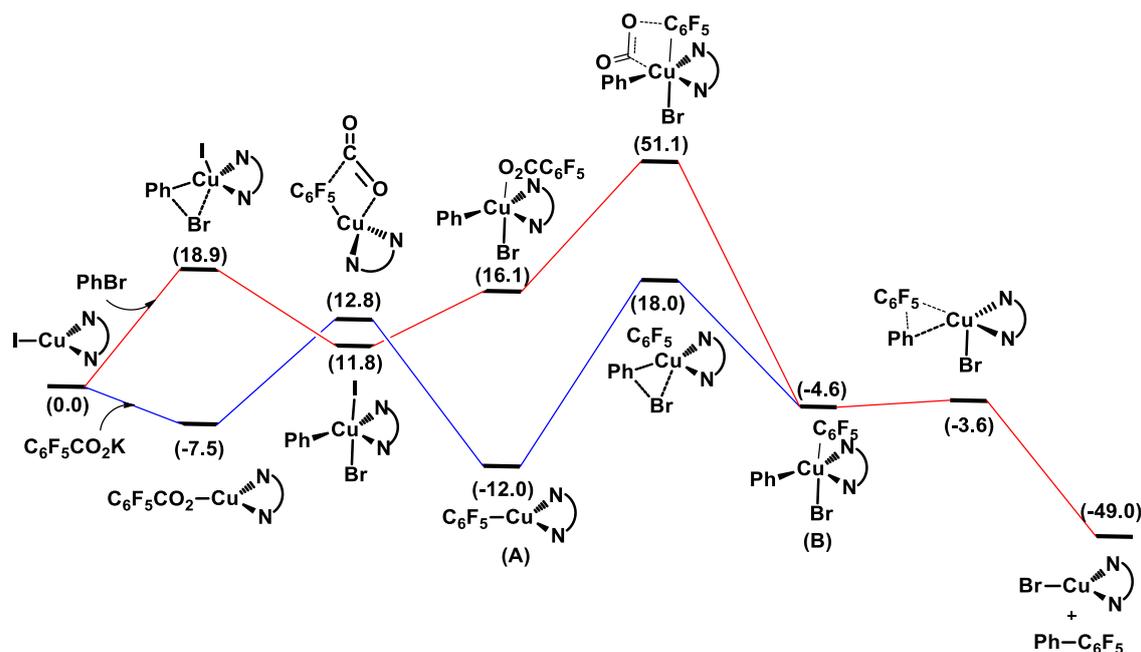


Figure 12: Couplage croisé décarboxylant monocatalysé au cuivre en série arène polyfluoré et calculs DFT

Pionnière dans ce domaine de recherche, l'équipe de Gooßen⁵¹ a proposé de conduire les réactions de couplage croisé décarboxylant d'acides carboxyliques avec des dérivés halogénés sous catalyse coopérative Pd⁽⁰⁾ / Cu^(I). Ainsi le processus de décarboxylation-metallation est assisté par le cuivre (I) ou l'argent (I) pour générer in situ les intermédiaires aryl cuivre (I) ou aryl argent (I), utilisés comme réactifs de transmétallation dans un cycle concomitant de couplage croisé standard catalysé par le palladium (*Schéma 18*).

⁵¹ L. J. Gooßen, G. Deng, L. M. Levy, *Science* **2006**, 313, 662.

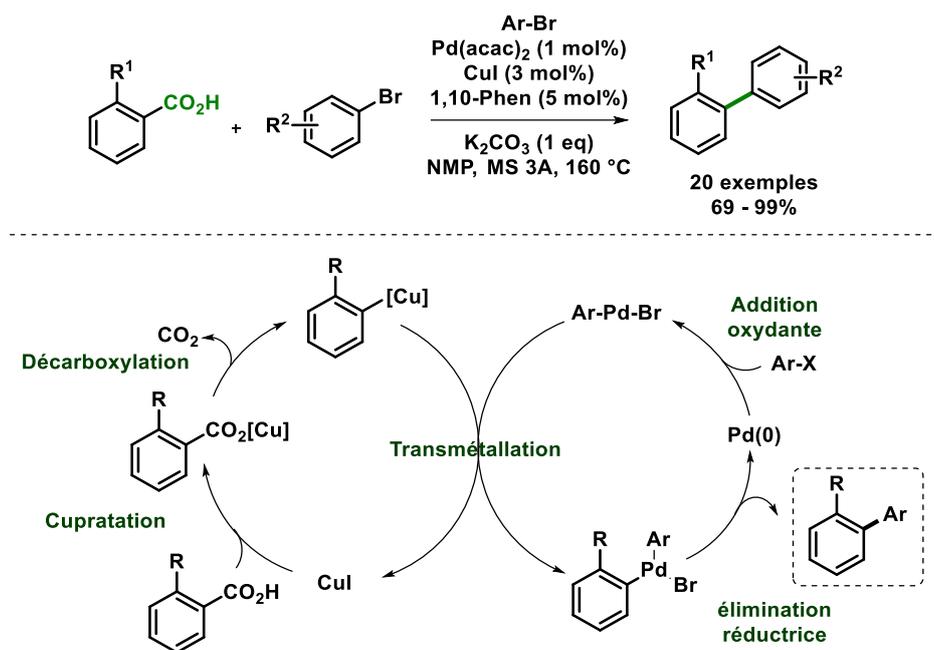


Schéma 18: Couplage croisé décarboxylant par catalyse coopérative palladium / cuivre

Un modèle d'*ipso*-décarboxylation cupratation a été proposé à l'aide de calculs DFT dont l'état de transition est représenté dans la **Figure 13**.⁵²

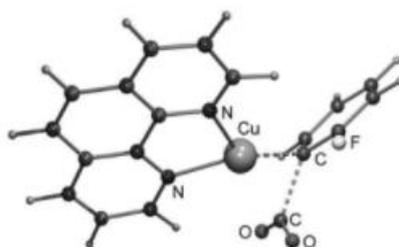
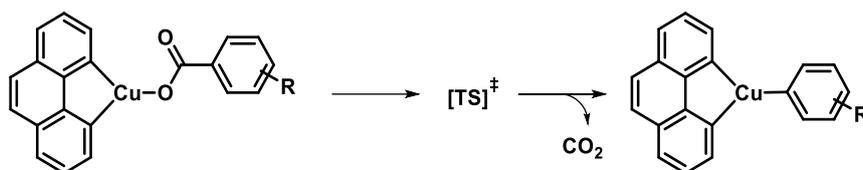


Figure 13: État de transition déterminés par calculs DFT du processus de décarboxylation cupratation de l'acide ortho nitrobenzoïque catalysée par le cuivre(I) et assistée par un carbonate

Par ailleurs, l'effet *ortho*, jusqu'alors observé expérimentalement a été davantage rationalisé. En particulier, l'équipe de Gooßen a démontré par calculs DFT que l'énergie d'activation de l'*ipso*-décarboxylation cupratation est plus faible avec la présence de substituants en position *ortho* (**Tableau 1**) que lorsque les mêmes substituants sont situés en position *para*. Cet écart énergétique serait dû principalement à une meilleure stabilisation de charge négative développée sur le carbone porteur de la fonction carboxy au cours de l'élongation de la liaison C-CO₂⁻ par les effets inducteurs attractifs des substituants *ortho*. Ce phénomène apparaît donc comme prédominant l'interaction ipso qui est favorisée par l'effet donneur mésomère des substituants indifféremment situés en position *ortho* et *para*.

⁵² L. J. Gooßen, W. R. Thiel, N. Rodríguez, C. Linder, B. Melzer, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2241.



R	ΔH^\ddagger (kcal.mol ⁻¹)	ΔG^\ddagger (kcal.mol ⁻¹)	ΔH_R (kcal.mol ⁻¹)	ΔH_R (kcal.mol ⁻¹)
<i>o</i> -NO ₂	26.78	27.15	9.85	0.75
<i>o</i> -F	30.80	31.42	17.02	6.73
<i>o</i> -OMe	30.60	30.69	19.28	8.47
<i>o</i> -Me	33.99	34.01	25.65	13.65
<i>p</i> -NO ₂	35.70	36.05	23.90	12.09
<i>p</i> -F	35.94	35.85	27.48	15.85
<i>p</i> -OMe	35.87	35.94	28.76	17.49
<i>p</i> -Me	36.58	34.01	28.81	13.65
H	36.08	39.12	27.99	16.42

Tableau 1: Enthalpie libre et énergie d'activation de l'étape de décarboxymétallation catalysée au cuivre en fonction de la nature des substituants sur l'acide benzoïque

II.5.c. Décarboxylation à l'argent

La protodécarboxylation d'acides benzoïques catalysée par l'argent basée a été décrite initialement par l'équipe de Nilsson.⁴⁷ Bien qu'initialement suggérée, la séquence de décarboxylation métallation / protonation a été étudiée plus en avant par l'équipe de Gooßen en comparant les catalyses au cuivre et à l'argent.¹⁴ Il a été ainsi constaté une plus faible efficacité du cuivre par rapport à l'argent pour la réaction de protodécarboxylation des acides 2-méthoxybenzoïques (*Schéma 19*).

Par la suite, une étude sur une large gamme élargie d'acides benzoïques substitués en position ortho, méta et para par plusieurs groupements électrodonneurs ou -attracteurs a permis de montrer la plus grande efficacité de la catalyse au cuivre pour la réaction de décarboxylation – métallation des modèles substitués en *méta* et *para*, la catalyse à l'argent restant plus performante pour les modèles ortho-substitués. Ces deux catalyses apparaissent donc comme complémentaires d'un point de vue synthétique.

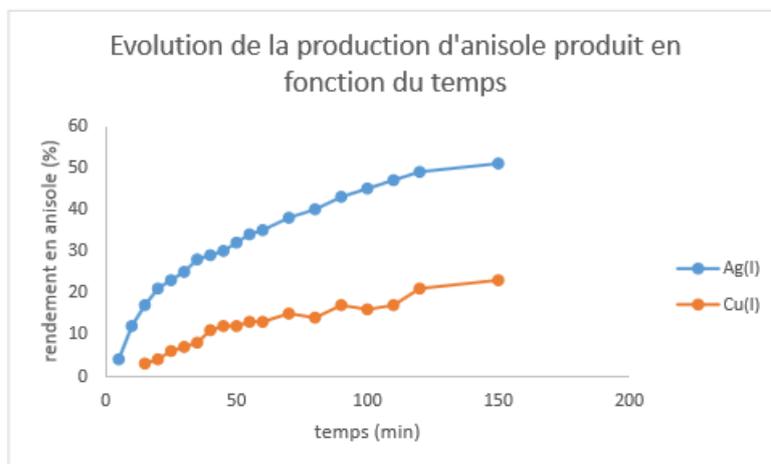
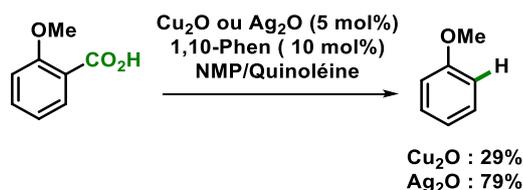


Schéma 19: Étude de la réaction de protodécarboxylation de l'acide ortho méthoxybenzoïque catalysée au cuivre et à l'argent

Plus récemment, l'équipe de Larrosa⁵³ a étudié de façon plus approfondie l'effet des substituants en ortho au cours du processus de décarboxylation métallation à l'aide de calculs DFT. Il a été observé tout comme pour l'équipe de Goosßen que l'effet électroattracteur inductif du groupement en position *ortho* stabilise l'état de transition et abaisse la barrière d'énergie d'activation. Toutefois ce phénomène est pénalisé par les groupements trop volumineux. Par conséquent, l'optimisation du processus d'ipso-décarboxylation métallation repose sur la recherche de la meilleure balance entre les effets stériques et électroniques (**Schéma 20**).

⁵³ R. Grainger, J. Cornella, D. C. Blakemore, I. Larrosa, J. M. Campanera, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 16880.

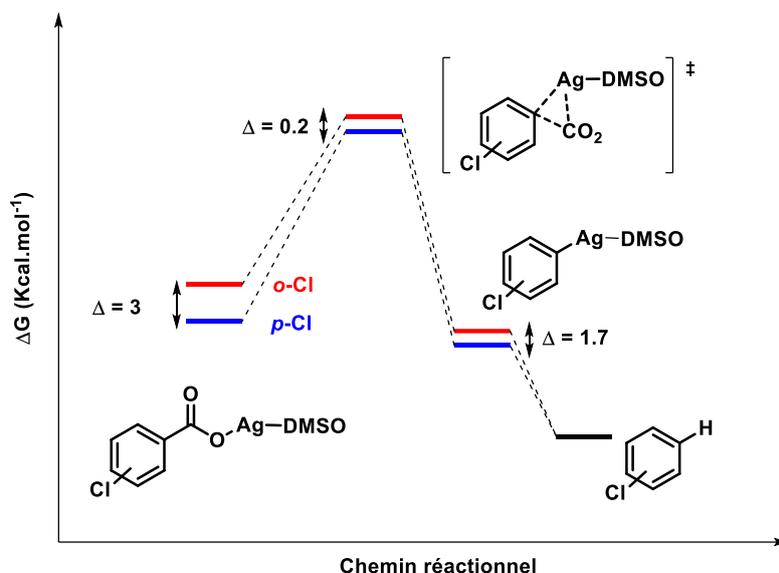


Schéma 20: Etude DFT de l'étape de décarboxyméallation catalysée à l'argent avec l'ortho et le para chloro acide benzoïque

II.6. Généralités

Les éthers d'énol représentent une classe centrale d'alcènes en chimie organique de synthèse moléculaire. Ils sont en effet impliqués dans un certain nombre de transformations chimiques telles que les réactions d'hydrolyse, de réduction, de cycloaddition, de Heck et les réactions de couplage croisé apparentées pour produire des cétones, des alcools, des hétérocycles et des alcènes polyfonctionnels.^{54,55} Ils sont également présents dans des produits naturels et des biomolécules.

II.7. Fonctionnalisation d'éthers d'énol par couplage croisée et par couplage direct catalytique

II.7.a. Couplage de Heck d'éthers d'énol

Le couplage de Heck est l'une des méthodes les plus efficaces et les employées pour la fonctionnalisation des alcènes avec les dérivés (pseudo)halogénés. Un des challenges de cette réaction de fonctionnalisation C-H concerne en particulier le contrôle de la régiosélectivité. Ce dernier est régi par plusieurs facteurs tels que les propriétés électroniques des noyaux

⁵⁴ (a) E. Effenberger, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 295. (b) J. R. Dehli, J. Legros, C. Bolm, *Chem. Commun.* **2005**, 973. (c) D. J. Winternheimer, R. E. Shade, C. A. Merlic, *Synthesis* **2010**, 2010, 2497.

⁵⁵ Revue sur la synthèse et la fonctionnalisation métallo-catalysé des éthers d'énol: G. Evano, A.-C. Gaumont, C. Alayrac, I. E. Wrona, J. R. Giguere, O. Delacroix, A. Bayle, K. Jouvin, C. Theunissen, J. Gatignol, A. C. Silvanus, *Tetrahedron* **2014**, 70, 1529.

aromatiques ainsi que la nature du ligand et de l'halogène.⁵⁶ Des voies réactionnelles principales sont ainsi considérées pour le couplage de Heck des éthers d'énols conduisant aux deux isomères α , à partir du complexe (*pseudo*)halogéno organopalladié issu de l'étape préliminaire d'addition oxydante du Pd⁽⁰⁾ sur le partenaire de couplage (*pseudo*)halogéné. (*Schéma 21*). La première implique une pré-coordination du complexe à l'éther d'énol sans déplacement de l'halogène conduisant à l'insertion β puis à l'éther d'énol β -arylé (*Schéma 21*, voie A). Cette voie est favorisée par l'emploi d'halogénures d'aryles et des ligands monodentés. La seconde voie implique d'un complexe palladié à fort caractère ionique avec l'emploi d'aryltriflates et des ligands bidentés conduisant à l'insertion α puis l'éther d'énol α -arylé (*Schéma 21*, voie B).

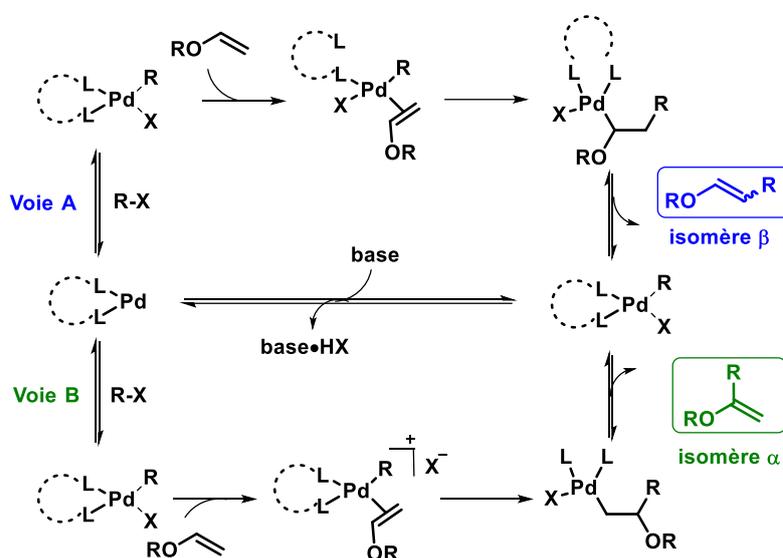


Schéma 21: Régiosélectivité de la réaction de couplage de Heck des éthers d'énol

Dans ce contexte, plusieurs équipes de recherche ont centré leurs efforts sur le développement des méthodologies hautement sélectives sur les deux positions α et β .

II.7.a.i. Fonctionnalisation en position α (ou géminale)

L'équipe d'Hellberg, qui a initié les travaux dans ce domaine du contrôle de la sélectivité de la réaction de Heck en série éther d'énol, a décrit le premier couplage de type Heck des éthers d'énol sélectif en position α .^{56a} Le groupe de Cabri a également étudié l'effet de l'emploi de l'acétate de thallium sur la régiosélectivité de la réaction et ainsi montré que la régiosélectivité pour la position α peut être favorisée par l'échange halogène – acétate sur le

⁵⁶ (a) G. D. Daves, A. Hellberg, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1433. (b) W. Cabri, I. Candiani, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 2.

palladium.⁵⁷ Suite à ces travaux, les équipes d'Hallberg puis celle de Santelli et Doucet ont démontré que la régiosélectivité en position géminal peut être obtenue avec les ligands bidentés⁵⁸ ou le Tedicyp. Ensuite en 2010, l'équipe de Xiao a développé une méthodologie permettant d'obtenir une excellente sélectivité en position géminal basée avec l'emploi de liquide ionique imidazolique (*Schéma 22*).⁵⁹

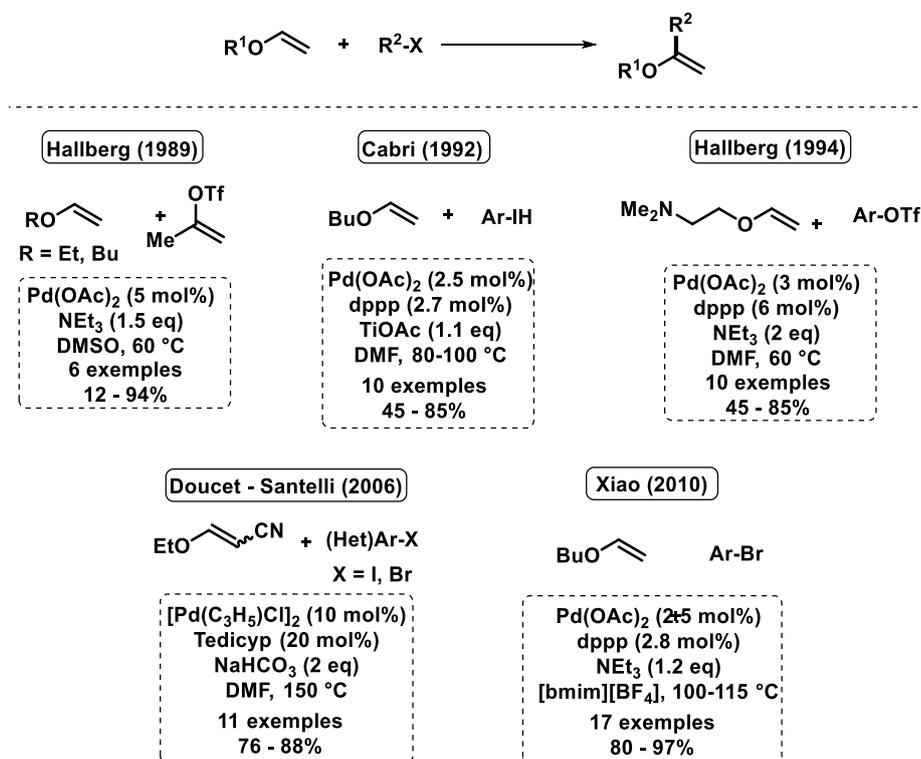


Schéma 22: Couplage de Heck d'éthers d'énol sélectifs de la position géminal

II.7.a.ii. Fonctionnalisation en position β

L'équipe d'Hallberg en 1988 a reporté l'arylation sélective dirigée en position β du butyl vinyl éther catalysée par le palladium (*Schéma 23*).⁶⁰ Quelques années plus tard, la même équipe a utilisé une diéthylamine comme groupement directeur afin de renforcer la sélectivité en position bêta du couplage de Heck d'éther d'énols (*Schéma 23*).⁶¹ Utilisant le même concept, le groupe de Badone a proposé la diéthyle phosphine comme groupement directeur

⁵⁷ W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi, S. Peco, R. Santi, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1481.

⁵⁸ M. Larhed, C.-M. Anderson, A. Hellberg, *Tetrahedron* **1994**, 50, 285.

⁵⁹ M. Liu, Z. Hyder, Y. Sun, W. Tang, L. Xu, J. Xiao, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 2012.

⁶⁰ C.-M. Anderson, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 235.

⁶¹ C.-M. Anderson, J. Laesson, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5757.

(Schéma 23).⁶² Concernant les effets de solvants, l'équipe de Ducray a montré que l'emploi des polyéthylènes glycols (PEG) permet de favoriser la sélectivité β (Schéma 23).⁶³

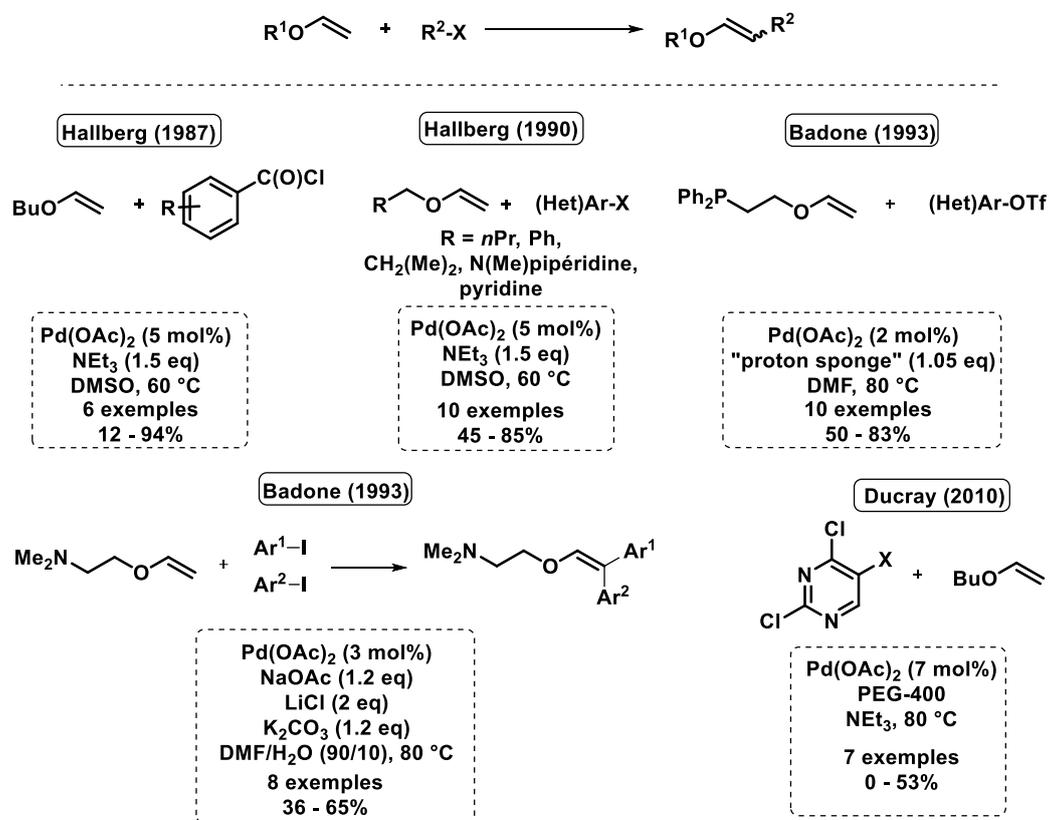


Schéma 23: Fonctionnalisation d'éthers d'énol sélectives en position β

II.7.b. Couplage des éthers d'énol par couplage oxydant de Fujiwara-Moritani

Le couplage de Fujiwara-Moritani des alcènes avec les dérivés aromatiques développé à la fin des années 1960 représente actuellement la méthodologie de fonctionnalisation des alcènes la plus économe en atomes faisant l'économie de toute étape préliminaire de substitution.^{11a,64} Concernant les éthers d'énol, ce couplage rencontre une difficulté majeure d'intervention qui repose sur le processus d'élimination compétitive du groupement alkoxy (β -alkoxy élimination) avec la β -H élimination. A titre d'exemple, l'équipe de RajanBabu a

⁶² D. Badone, U. Guzzi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3603.

⁶³ R. Ducray, P. Boutron, M. Didelot, H. Germain, F. Lach, M. Lamorlette, A. Legriffon, M. Maudet, M. Menard, G. Pasquet, F. Renaud, I. Simpson, G. L. Young, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4755.

⁶⁴ Pour des revues: (a) C. Liu, H. Zhang, W. Shi, A. Lei, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1780. (b) J. Le Bras, J. Muzart, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1170. (c) Y.-H. Zhang, G.-F. Shi, J.-Q. Yu, *Comprehensive Organic Synthesis II* **2014**, *3*, 1101.

reporté la production du produit d'ouverture pour le couplage oxydatif d'exo-glycal avec des arylmercure (*Schéma 24*).⁶⁵

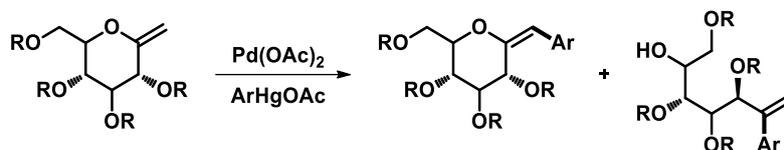


Schéma 24: Couplage de Fujiwara avec des glycols

A ce jour, le couplage de Fujiwara sélectif des éthers d'énol cyclique réalisé à partir des endo-glycals (*Schéma 25*).⁶⁶

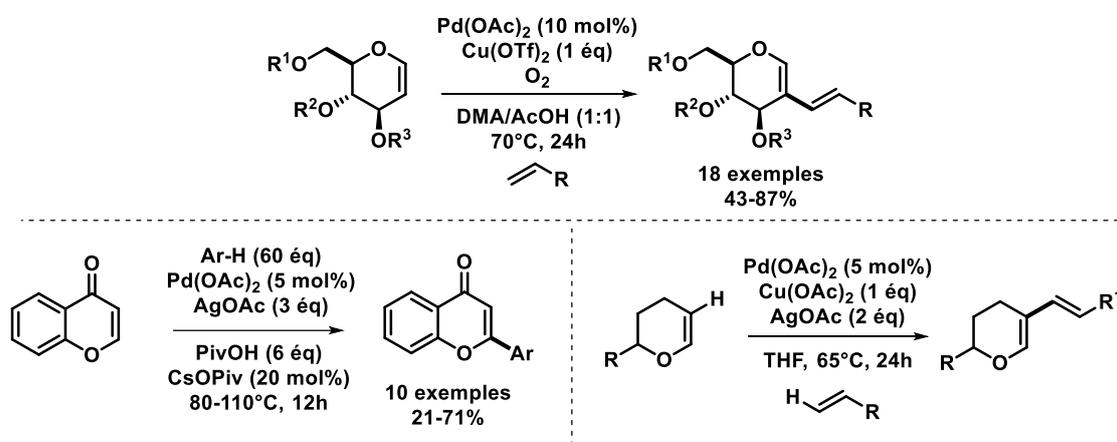


Schéma 25: Fonctionnalisation des éthers d'énol cycliques par le couplage de Fujiwara

Concernant les éthers d'énol acyclique, l'équipe de Wang a proposé le seul exemple à ce jour de couplage de Fujiwara-Moritani intramoléculaire⁶⁷. L'équipe de Song a également réalisé le premier et unique couplage de Fujiwara-Moritani d'éther d'énol avec des alcènes dirigé en position β par un groupement directeur (*Schéma 26*).⁶⁸

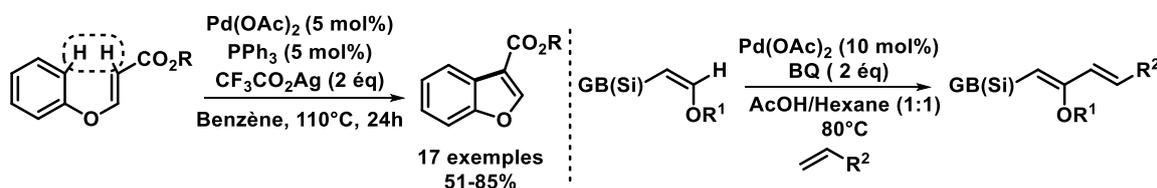


Schéma 26: Exemples uniques de couplage de Fujiwara-Moritani d'éthers d'énol acycliques

⁶⁵ (a) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5535. (b) T. V. RajanBabu, G. S. Reddy, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5458.

⁶⁶ (a) Y. Bai, J. Zeng, S. Cai, X. Liu, *Org. Lett.*, **2011**, *16*, 4394. (b) K.H. Kim, H. S. Lee, S. H. Kim, J. N. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 2763. (c) G. Pawar, G. Singh, V. Tiwari, M. Kapur, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2185.

⁶⁷ C. Li, Y. Zhang, P. Li, L. Wang, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4692.

⁶⁸ L. Li, L. Gao, Z. Song, *Chem. Commun*, **2015**, *51* 15546.

II.7.c. Couplages directs décarboxylants d'éthers d'énol avec des acides carboxyliques

Le premier couplage décarboxylant de type C-H / C-CO₂H a été reporté par l'équipe de Glorius en série phénolique et par voie intramoléculaire pour la préparation originale de dibenzofuranes (*Schéma 27*).⁶⁹

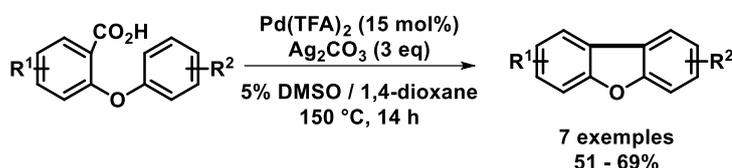


Schéma 27: Premier couplage décarboxylant intramoléculaire de type CH/C-CO₂H catalysée par le palladium

Le couplage direct catalytique des éthers d'énol avec des dérivés d'acides carboxyliques restent un domaine encore très peu étudié puisqu'à ce jour seule une méthodologie a été reportée par l'équipe de Larhed. Elle consiste au couplage décarboxylant oxydatif d'hétéro-oléfines riches en électrons dont les éthers d'énol avec des acides carboxyliques riches et pauvres en électrons (*Schéma 28*).⁷⁰

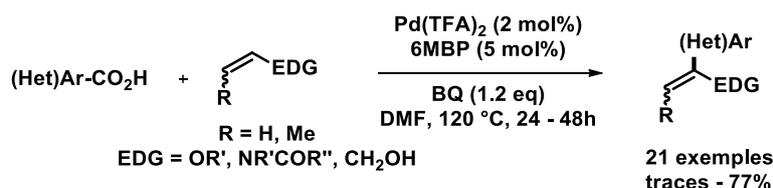


Schéma 28: Couplage décarboxylant oxydatif d'oléfines électro-enrichies avec des acides (hétéro)arylcaboxyliques

II.7.d. Couplages croisés pallado-catalysés des éthers d'énol avec des dérivés halogénés

Les travaux pionniers dans ce domaine du couplage croisé d'éthers d'énol ont été décrits par les équipes de Negishi,⁷¹ et de Soderquist.⁷² Ils sont basés sur l'utilisation d'intermédiaires vinyl zinc et étain. L'avantage principal de ces deux méthodologies est la rétention de la stéréochimie (*Schéma 29*). Il faut noter que la méthodologie de Soderquist représente une méthode intéressante pour l'introduction des méthyl cétones en utilisant des éthers d'énol métallés.

⁶⁹ C. Wang, I. Piel, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4194.

⁷⁰ A. Fardost, J. Lindh, P. J. R. Sjöberg, M. Larhed, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 870.

⁷¹ E. Negishi, F.-T. Luo, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1560.

⁷² J. A. Soderquist, W. W.-H. Leong, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2361.

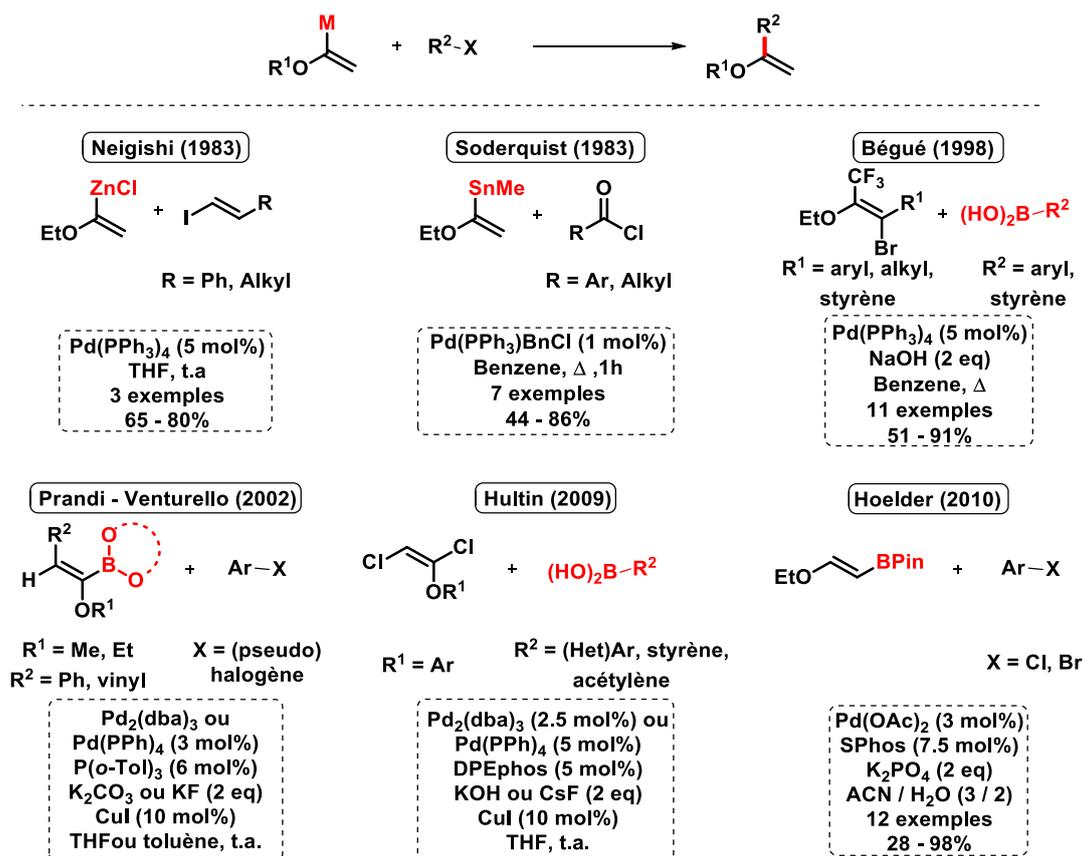


Schéma 29: Réaction de fonctionnalisation d'éther d'énol par couplage croisé

A la suite de ces travaux, différentes équipes ont proposé des réactions de couplage de Suzuki, ou de Neigishi avec des vinyl boronates⁷³ et zincs⁷⁴ (*Schéma 29*). Parmi ces différentes méthodologies, celle de l'équipe de Hultin⁷⁵ est particulièrement intéressante puisqu'elle permet l'obtention d'éthers d'énol arylés en position géminale ou position bêta selon les conditions opératoires utilisées (*Schéma 29*).

II.8. Couplage direct catalytique d'éthers d'énol α -carboxylés

L'ester α -methoxyacrylate est un réactif commercial très utilisé en synthèse. A titre d'exemple, le groupe de Chang a proposé la synthèse de produits naturels et des alcaloïdes à partir de le 2-méthoxyacrylate (*Schéma 30*).⁷⁶

⁷³ (a) C. E. Russel, L. S. Hegedus, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 943. (b) M. Su, Y. Kang, W. Yu, Z. Hua, Z. Jin, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 691.

⁷⁴ (a) N. Miyaoura, K. Maeda, H. Sugimoto, A. Suzuki, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2117. (b) L. Allain, J. P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, D. Bouvet, *Synthesis* **1998**, 847. (c) J. D. Katz, B. T. Lapointe, C. J. Dinsmore, *J. Org. Chem.* **2009**, *73*, 8866. (d) P. B. Tivola, A. Deagostino, C. Prandi, P. Venturello, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1275. (e) D. K. Whelligan, D. W. Thomson, D. Taylor, S. Hoelder, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 11.

⁷⁵ L. M. Geary, P. G. Hultin, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6354.

⁷⁶ B.-F. Chen, M.-R. Tasi, C.-Y. Yang, J.-K. Chang, N.-C. Chang, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10223.

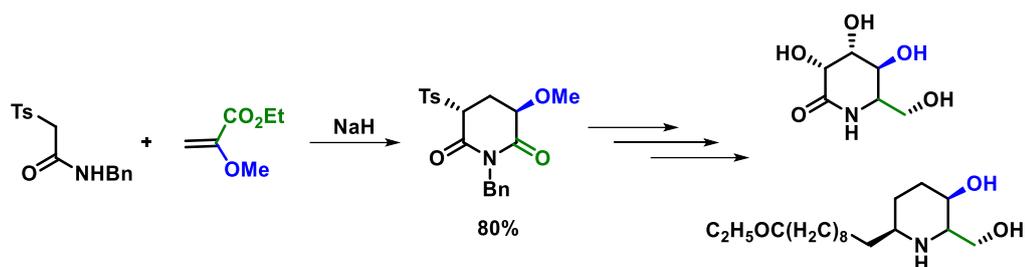


Schéma 30: L'utilisation des éthers d'énol α-carboxylés pour la synthèse des molécules d'intérêt

De même, l'équipe de Perrio et Lasne a décrit l'accès rapide à l'acide 4-carboxyquinoloïque en utilisant le 2-méthoxyacrylate comme substrat de départ sous catalyse de chlorure d'indium et l'irradiation microonde (*Schéma 31*).⁷⁷

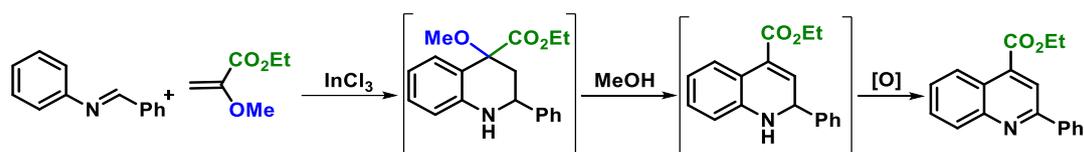


Schéma 31: L'utilisation de 2-méthoxyacrylate pour la synthèse d'acide 4-carboxyquinoloïque

De plus ces motifs présentent des analogues d'α-céto-acides (esters)⁷⁸ présents dans des complexes enzymatiques, tel que le complexe 3-méthyl-2-oxobutanoate déshydrogénase « (BCKD) complex » qui intervient dans la dégradation des acides aminés à chaîne latérale ramifiée⁷⁹.

De plus, ces céto-acides représentent des briques moléculaires importantes pour la synthèse des plusieurs molécules d'intérêt (*Schéma 32*).^{80, 81}

⁷⁷ D. Duveleroy, C. Perrio, O. Parisel, M.-C. Lasne, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 3794.

⁷⁸ T. Sakamoto, Y. Kondo, Y. Kashiwagi, H. Yamanaka, *Heterocycles* **1988**, 27, 257.

⁷⁹ Y.-D. Liu, X. Chu, R.-H. Liu, Y. Sun, Q.-X. Kong, Q.-B. Li, *Molecular Medicine Reports* **2019**, 19, 4880.

⁸⁰ (a) L. Cai, K. Zhang, O. Kwon, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 3298. (b) A. M. Baylis, M. P. H. Davies, E. Thomas, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 3139.

⁸¹ S. Li, S. Zhu, J. Xie, S. Song, C. Zhang, Q. Zhou *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1172.

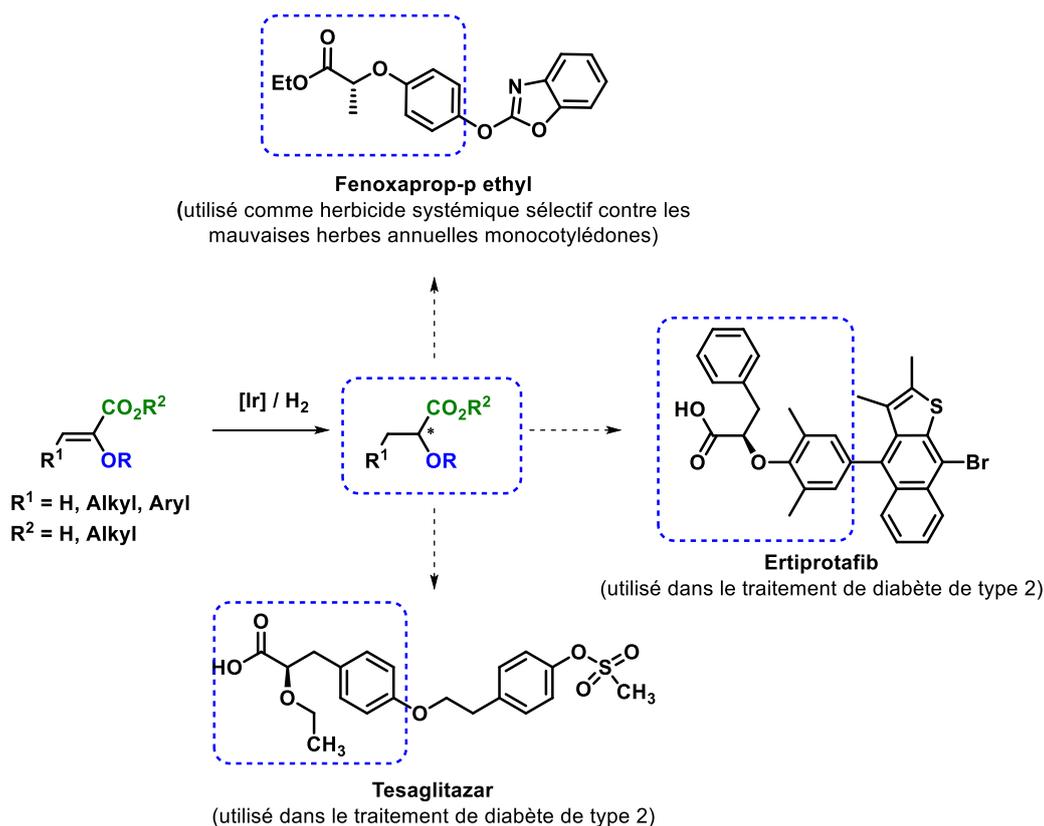


Schéma 32: Réduction énantiosélective des éthers d'énol α,β - substitués pour l'accès à des molécules pharmaceutiques

Malgré leur importance en synthèse organique, la fonctionnalisation d'éther d'énols par couplage directe catalytique a été à ce jour très peu étudié. En effet, seul le couplage de Heck a été reporté par les groupes d'Ortar⁸² et de Yamanaka (*Schéma 33*).⁷⁸

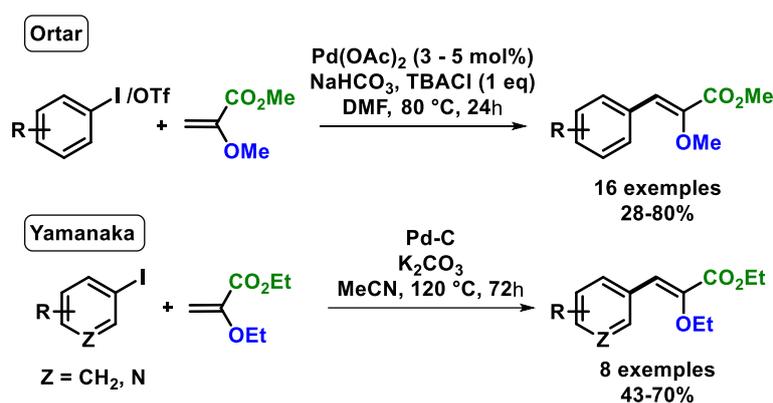


Schéma 33: Couplage de Heck d'éthers d'énol α -carboxylés

III. Projet de thèse

L'analyse bibliographique précédente montre très clairement un déficit de méthodes de fonctionnalisation d'éthers d'énol économiques en termes d'étapes, faciles à mettre en œuvre

⁸² S. Cacchi, P. Ciattini, E. Morera, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 3039.

et permettant de contrôler la régiosélectivité (α/β) et la stéréochimie (E/Z). En particulier, les techniques modernes de couplage direct catalytique restent encore peu développées et notamment les couplages catalytiques modernes de type [C-H / C-CO₂H] et [C-H / C-H] qui permettent de franchir un pas supplémentaire dans l'économie d'atome et la réduction des déchets.

Dans ce contexte, nous nous sommes tout particulièrement intéressés à l'utilisation d'éthers d'énol α -carboxylés dans le couplage direct catalytique pallado-catalysé pour proposer des nouvelles méthodologies d'(hétéro)arylation pour l'accès aux éthers d'énol (hétéro)arylés.

La présence de la fonction ester en position géminal présente plusieurs intérêts synthétiques qui sont : (1) Orienter la régiosélectivité en position β par effet d'ortho-direction et si tel est le cas favoriser également la stéréosélectivité E en raison de la forte stabilisation des ester cinnamates; (2) Permettre l'accès à la fonction acide carboxylique qui peut être engagée dans les couplages directs catalytiques décarboxylants sous catalyse coopérative Pd⁽⁰⁾ / Cu^(I). De façon intéressante, la présence du groupement alkoxy peut faciliter l'étape d'*ipso*-décarboxylation cupratation en profitant de son caractère électronique attracteur qui permet la stabilisation de la charge partielle négative développée au cours de l'extrusion du CO₂ tout en favorisant l'élongation de la liaison C-CO₂[Cu] ; (3) De plus, la fonction alkoxy est connue en tant qu'électrophile par fonctionnalisation métallo-catalysée de la liaison C-O,⁸³ si bien que les éthers d'énol α -carboxylés peuvent être considérés comme une alternative aux alcènes *gem*-dihalogénés pour la synthèse d'alcènes trisubstitués.

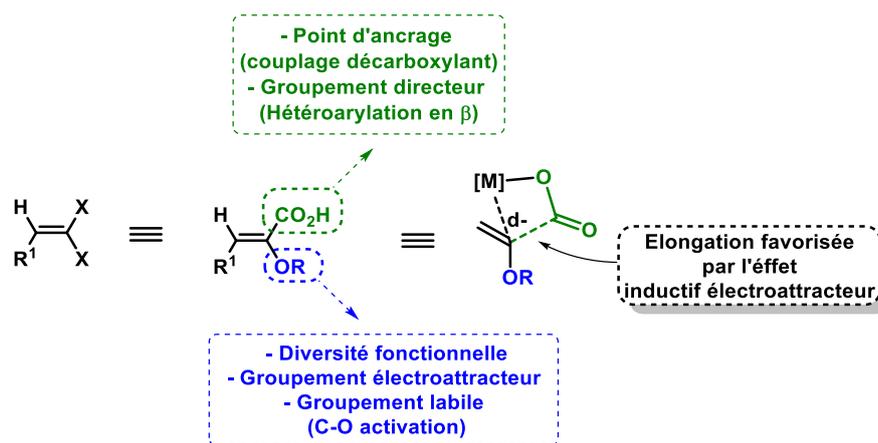


Figure 14: Stratégies de diversité fonctionnelle d'éther d'énols α -carboxylés pour l'(hétéro)arylation d'éthers d'énol et l'accès potentielle aux alcènes trisubstitués

⁸³ a) J. Cornella, C. Zarate, R. Martin, *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, 8081. b) H. Zeng, Z. Qiu, A. Dominguez-Huerta, Z. Hearne, Z. Chen, C. Li, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 510.

Le premier chapitre a porté sur le développement d'une première méthodologie de préparation d'éthers d'énol *gem*-hétéroarylés basée sur l'engagement d'acides cinnamiques α -alkoxylés dans le couplage direct de type [C-CO₂H / C-H] sous catalyse coopérative Pd⁽⁰⁾ / Cu^(I) (*Schéma 34*). La fonction éther d'énol peut être ensuite modulée pour accéder aux hétéroaryl cétones α,β -énolisables, actuellement rarement accessibles par réaction d'acylation directe de liaisons C-H des hétérocycles. Ces dernières peuvent être valorisées pour accéder aux systèmes 2,4'-bis-azoliques présents dans les polypeptides naturels.

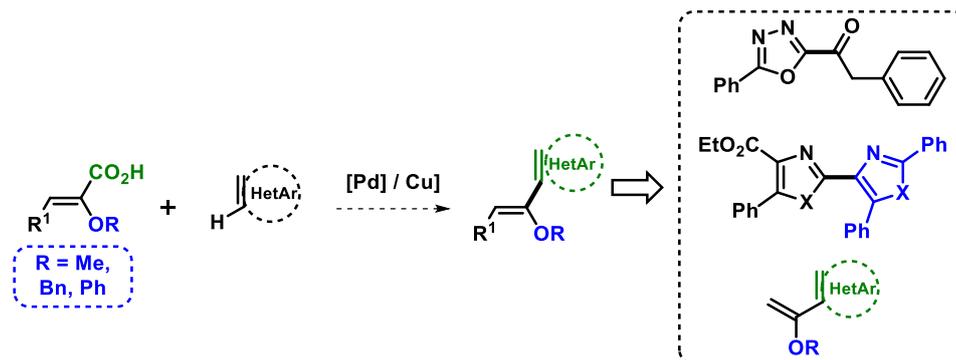
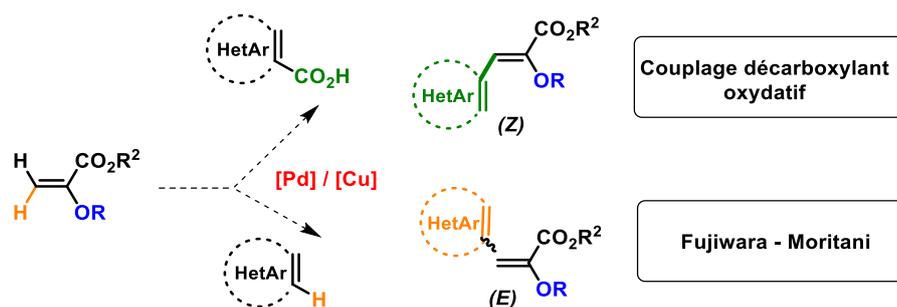


Schéma 34: Etude du couplage décarboxylant de type C-CO₂H / C-H d'acides α -alkoxy cinnamiques et valorisation

Le second et le troisième chapitre seront consacrés à l'étude de la fonctionnalisation de la position β d'éthers d'énol par couplages direct régio- et stéréosélectif pallado-catalysés selon deux stratégies : (1) Le couplage de Heck oxydatif décarboxylants de Myers de type [C-H / C-CO₂H] avec les dérivés d'acides benzoïques ; (2) Le couplage oxydatif de Fujiwara-Moritani de type [C-H / C-H] (*Schéma 35*).



*Schéma 35: Stratégies de fonctionnalisation de la position β d'éthers d'énol α -carboxylés *a*-par couplage direct catalytique de type [C-C / C-CO₂H] et [C-H / C-H]*

Chapitre 1

**Etude du couplage croisé décarboxylant de la
liaison C-H avec des acides alkoxy cinnamiques et
alkoxy acryliques**

Tables des matières

I. Formation de liaisons Csp ² -Csp ² par couplage décarboxylant oxydatif C-H / C-CO ₂ H par catalyse coopérative bimétallique	41
I.1. Réaction de couplage croisé décarboxylant de carboxy(hétéro)arènes avec des (hétéro)arènes non préfonctionnalisés de type C-H / C-CO ₂ H	42
I.1.a. Réaction d'arylation C-H décarboxylante par catalyse coopérative [Pd] / [Ag]	43
I.1.b. Réaction d'hétéroarylation C-H décarboxylante par catalyse coopérative [Pd] / [Ag]	44
I.1.c. Réaction d'hétéroarylation C-H décarboxylante par catalyse coopérative [Pd] / [Cu].....	47
I.1.d. Réaction d'hétéroarylation C-H décarboxylante par catalyse coopérative [Ni] / [Ag].....	48
I.2. Etude bibliographique de l'utilisation d'acides cinnamiques comme partenaires de couplage d'hétérocycles.....	49
II. Etude du couplage C-H décarboxylant d'azoles avec des acides cinnamiques α-alkoxylés en catalyse coopérative palladium (II) / Cuivre (II)	50
II.1. Synthèse des acides cinnamiques α-alkoxylés.....	50
II.2. Synthèse de l'acide α-méthoxyacrylique et des sels correspondants	52
II.3. Réaction d'hétéroarylation C-H décarboxylante d'acides cinnamiques α-alkoxylés en série hétérocycliques.....	53
II.3.a. Réaction de couplages d'acides cinnamiques α-alkoxylés avec les dérivés oxa(dia)zoles sous catalyse coopérative Pd(II) / Cu (II).....	54
II.3.b. Etude mécanistique de la réaction d'hétéroarylation C-H décarboxylante sous catalyse coopérative Pd(II) / Cu(II)	56
II.3.c. Valorisation : de la réaction d'acylation directe à la synthèse des unités 2,4'-diazoliques.....	64
II.3.c.i. Etat de l'art des réactions d'acylation directe des 1,3-diazoles	64
II.3.c.ii. Synthèse des 2-céto-oxa(thia)zoles par déalkoxylation	65
II.3.c.iii. Valorisation des 2-céto-oxa(thia)zoles.....	67
II.4. Etude d'une méthodologie d'acétylation directe des hétérocycles par couplage C-H décarboxylant bi-métallique Pd(II) / Cu(II) en présence d'acide α-méthoxyacrylique	69
II.4.a. Etat de l'art des réactions d'acétylation directe sur les dérivés 1,3-diazoliques.....	69
II.4.b. Réactions d'acétylation directe sur les azoles par couplage C-H décarboxylant en présence d'acide α-méthoxyacrylique	70
II.4.b.i. Etude préliminaire du couplage C-H décarboxylant avec l'acide α-méthoxyacrylique.....	72
III. Conclusion.....	76

I. Formation de liaisons Csp²-Csp² par couplage décarboxylant oxydatif C-H / C-CO₂H par catalyse coopérative bimétallique

La formation de nouvelles liaisons carbone-carbone (C-C) pour la construction ou la fonctionnalisation de molécules complexes reposant sur une activation C-H métallo-catalysée dans le but d'augmenter la diversité structurale et fonctionnelle, est actuellement un des défis majeurs en synthèse moléculaire. Ce domaine de recherche se donne pour ambition de développer des approches synthétiques plus éco-compatibles, concept de chimie verte ou durable, et d'ouverture de l'espace chimique en élargissant le nombre de site de couplages croisés.⁹

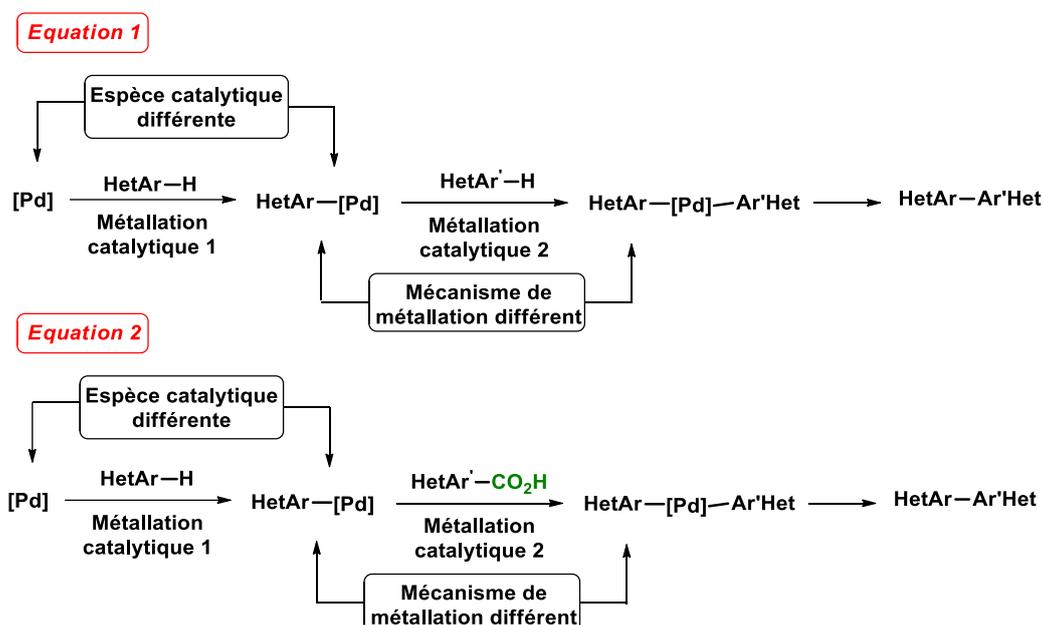


Figure 15: Évolution des couplages croisés pour la formation de la liaison C-C

Historiquement, les efforts ont tout d'abord été portés sur le développement de couplages directs catalytiques substitutifs de liaisons C-H utilisant un dérivé halogéné comme partenaire de couplage (Voir chapitre introduction). Plus récemment, la mise en œuvre de couplage déshydrogénant de type C-H/C-H utilisant des partenaires de couplage non-fonctionnalisés suscite un fort intérêt pour des raisons d'économie d'atomes et d'étapes.^{64,11e,30a} A ce jour, l'un des défis majeurs pour ces couplages C-H/C-H est l'activation d'une liaison C-H sélective par rapport aux autres et d'éviter les réactions parasites d'homocouplage. L'une des solutions est l'emploi de deux modes de métallation distinct, ou bien, la génération d'intermédiaires organométalliques aux réactivités très différenciées (**Figure 15, Eq 1**). Cette dernière approche a conduit au développement des couplages décarboxylants oxydatifs C-H/C-CO₂H, stratégies complémentaires et alternatives aux réactions de double métallation-

catalytique C-H/C-H dans le but d'améliorer la sélectivité (Eq 2).^{12b-c,84} Il est important de mentionner que les dérivés acides sont très nombreux, stables, commercialement disponibles, et de plus, leurs fonctions carboxy sont parfois localisées sur des sites inhabituellement ciblés par les couplages croisés standard ou par substitution électrophile aromatique permettant ainsi d'ouvrir l'espace chimique de fonctionnalisation.

I.1. Réaction de couplage croisé décarboxylant de carboxy(hétéro)arènes avec des (hétéro)arènes non préfonctionnalisés de type C-H / C-CO₂H

Depuis une décennie, des efforts ont été portés sur le développement de couplages directs métallo-catalysés substitutifs des liaisons C-CO₂H par catalyse coopérative [Pd]/[Cu]⁵¹ ou [Pd]/[Ag]⁸⁴ en s'inspirant des travaux pionniers de l'équipe de Gooßen (Schéma 36, éq 1). Ces derniers ont ensuite été étendus aux couplages décarboxylants oxydatifs C-H / C-CO₂H en associant au processus de décarboxy-méallation assisté par le cuivre ou l'argent, un cycle de catalyse concomitant d'activation C-H métallo-catalysée selon les différents modes de méallation catalytique vus dans le chapitre introduction suivi d'une étape d'oxydation (Schéma 36, éq 2).

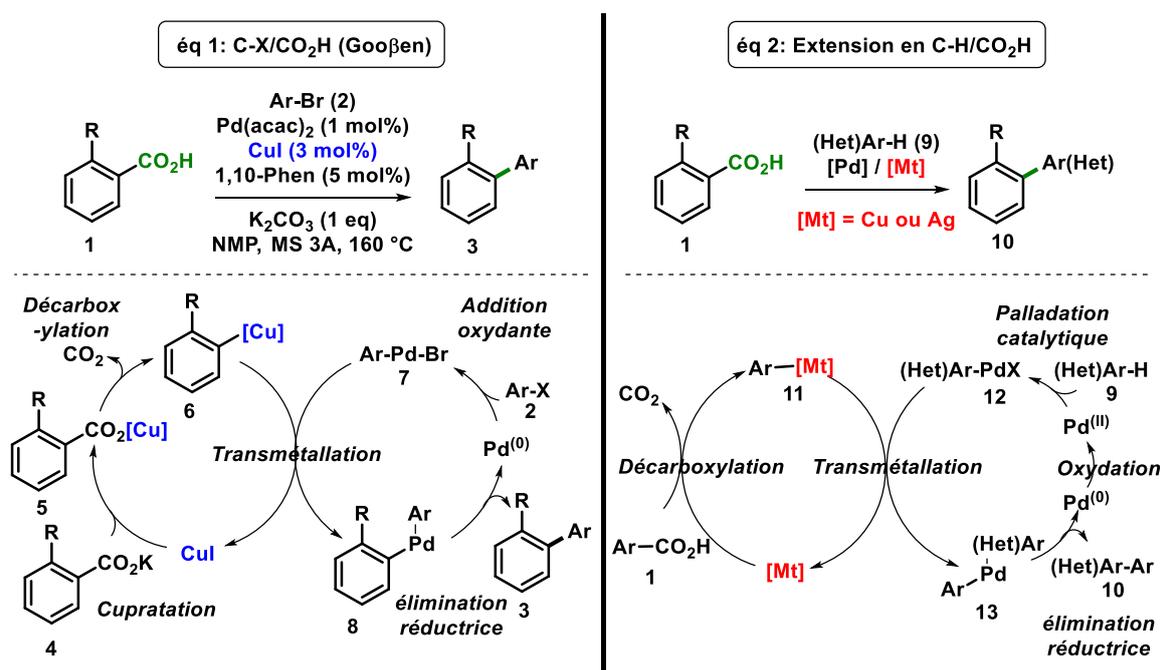


Schéma 36: Mécanismes du couplage décarboxylant avec l'assistance du Cu et l'Ag

⁸⁴ (a) J. Cornella, I. Larrosa, *Synthesis* 2012, **44**, 653. (b) G. J. P. Perry, I. Larrosa, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 3517.

I.1.a. Réaction d'arylation C-H décarboxylante par catalyse coopérative [Pd] / [Ag]

Le groupe de Glorius⁶⁹ est le premier à aborder la notion de catalyse coopérative [Pd] / [Ag] lors des couplages C-H décarboxylants pour la fermeture de système diaryléther *ortho*-carboxylés **14** (Schéma 37). D'un point de vue mécanistique, les auteurs proposent que l'argent (I) ou le palladium (II) soit responsable de l'étape d'*ipso*-décarboxylation conduisant à l'intermédiaire **17** (Schéma 37). Après la formation de l'espèce aryle-palladium **17**, une palladation catalytique de la liaison C-H s'ensuit suivie d'une étape d'élimination réductrice pour conduire au produit de couplage **15**. La versatilité de la méthode peut ainsi s'expliquer par le fait que ce couplage se fasse probablement par catalyse coopérative bimétallique [Pd] / [Ag] ce qui diminuerait la formation de produit de protodécarboxylation.

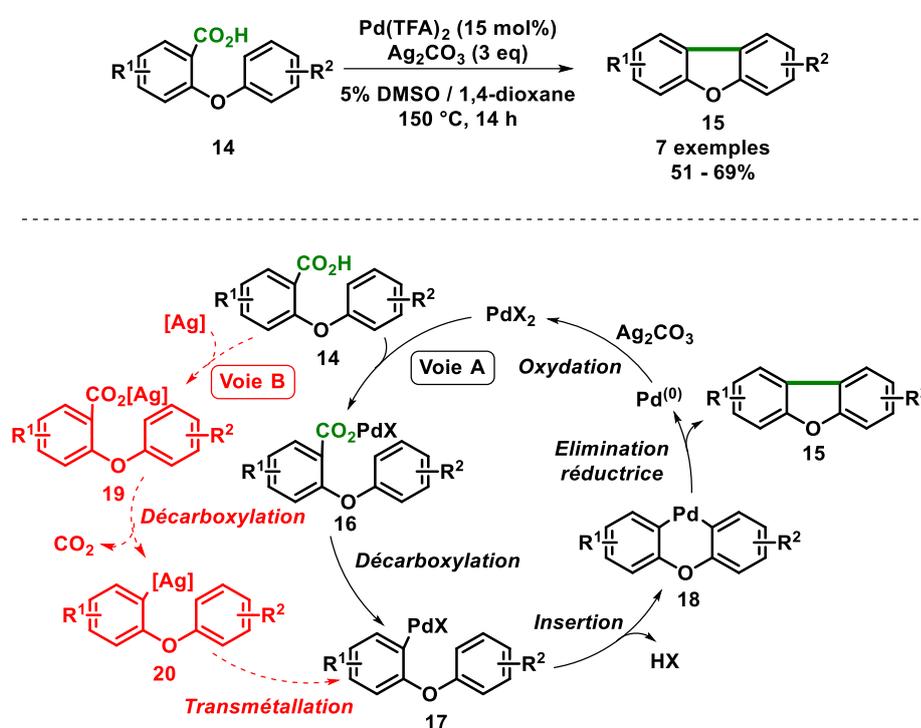


Schéma 37: Fermeture des systèmes diaryléther *ortho*-carboxylés **14** développée par Crabtree

Les premiers travaux de couplage C-H décarboxylant intermoléculaire impliquant une bis-catalyse ont été décrits par l'équipe de Su à divers polyfluorobenzènes avec des dérivés d'acides benzoïques *ortho*-substitués par des groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs en présence de Pd(TFA)₂ (20 mol%) comme source de palladium et d'un excès de carbonate d'argent.⁸⁵ La versatilité du couplage peut s'expliquer à travers l'étude mécanistique développée par les auteurs. En effet, ils ont démontré que selon la nature électronique de l'acide benzoïque l'étape de décarboxy-métallation est assistée par l'argent en présence d'acide

⁸⁵ H. Zhao, Y. Wei, J. Xu, J. Kan, W. Su, M. Hong, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 882.

benzoïque électron-pauvre, ou catalysée par le palladium dans le cas contraire. Par conséquent, deux voies mécanistiques sont envisagées l'une où la métallation-déprotonation et la métallation-décarboxylation sont catalysées par le palladium, et l'autre voie, par catalyse coopérative bimétallique [Pd] / [Ag] impliquant deux cycles catalytiques concomitants (*Schéma 38*). De façon similaire, Luo a développé la synthèse de bisaryles par activation C-H décarboxylante par catalyse bimétallique [Pd] / [Ag] en couplant l'acide pentafluorobenzoïque avec différents dérivés benzéniques (*Schéma 38*).⁸⁶

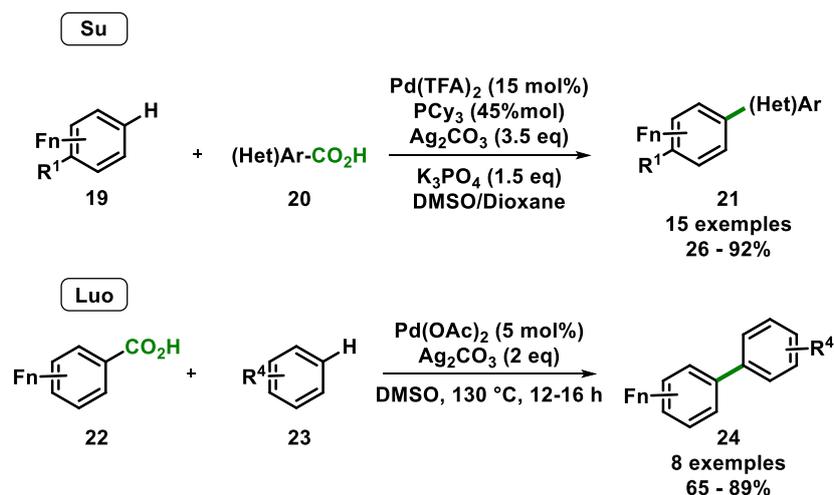


Schéma 38: Couplage bis-arylique décarboxylant des aromatiques polyfluorés avec des dérivés d'acides benzoïques

I.1.b. Réaction d'hétéroarylation C-H décarboxylante par catalyse coopérative [Pd] / [Ag]

Le premier couplage décarboxylant d'hétérocycles non fonctionnalisés avec des acides benzoïques a été réalisé en 2009 par l'équipe de Larrosa, couplant sélectivement en C-3 des indoles possédant un groupement protecteur de type pivaloyl **25** avec des acides benzoïques substitués en *ortho* par des groupements ou atomes électro-attracteurs tels que le fluor, le chlore ou le groupement nitro (*Schéma 39*).⁸⁷ Basé sur des contrôles expérimentaux de protodécarboxylation et d'arylation en présence de l'un ou des deux métaux, Pd(MeCN)₂Cl₂ ou Ag₂CO₃, en quantité stœchiométrique ou catalytique, une hypothèse mécanistique est proposée associant un processus de décarboxy-métallation médié par l'argent à un cycle de catalyse concomitant de métallation-déprotonation de l'indole par le palladium (*Schéma 39*).

⁸⁶ H.-Q. Luo, W. Dong, T.-P. Loh, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2833.

⁸⁷ J. Cornella, P. Lu, I. Larrosa, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5506.

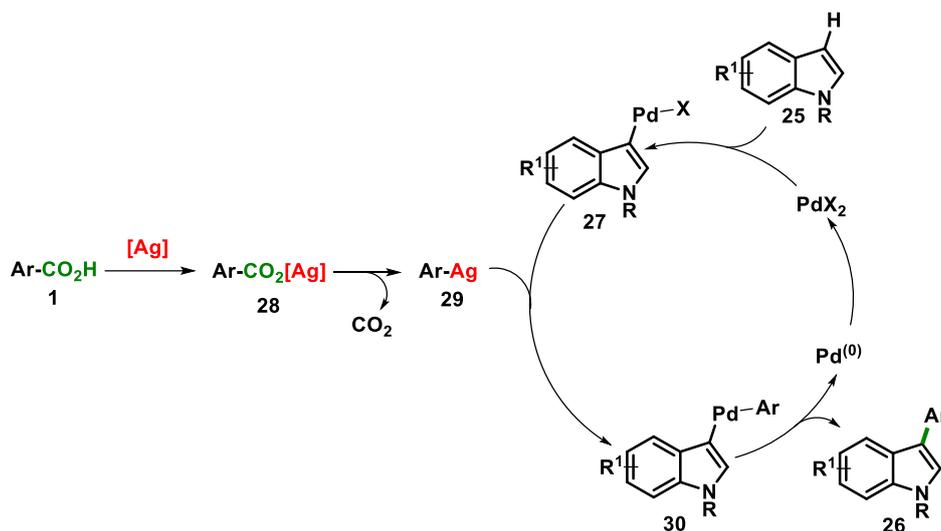
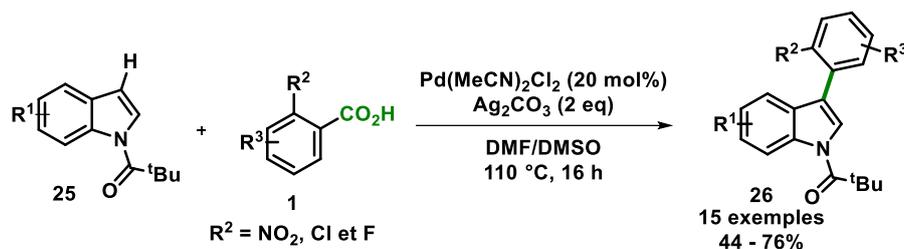


Schéma 39: Premier couplage décarboxylant d'hétérocycles non fonctionnalisés avec des acides benzoïques

En 2010, Su⁸⁸ a décrit une étude complémentaire à celle de Larrosa en série indolique où il a démontré qu'en fonction de la nature du substituant en *ortho* de l'acide, l'arylation en C2 versus C3 sur le noyau indolique en est affectée. En effet, deux chemins réactionnels sont proposés par les auteurs selon la nature électronique du substituant (**Schéma 40**). En présence de substituants riches en électrons, l'étape de décarboxy-méallation est assistée par le palladium, laquelle est suivie d'une palladation en C3 de l'indole selon un mode de méallation-catalytique de type $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$. Une migration C-3 \rightarrow C-2^{29b} s'en suit suivie d'une élimination réductrice pour conduire au produit de couplage **32** (**Schéma 40**, Voie A). Or, dans le cas de substituants pauvres en électrons, la palladation en C3 de l'indole a lieu de façon concomittante au processus de décarboxy-méallation de l'acide benzoïque médié par l'argent (I). Une étape de transméallation suivie d'une élimination réductrice conduit finalement au produit arylé en C3 **33** (**Schéma 40**, Voie B). Il est important de noter que la non migration C-3 \rightarrow C-2 serait dû à une coordination de l'argent (I) à la double liaison carbone-azote lors de l'étape de transméallation.

⁸⁸ J. Zhou, P. Hu, M. Zhang, S. Huang, M. Wang, W. Su, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5876.

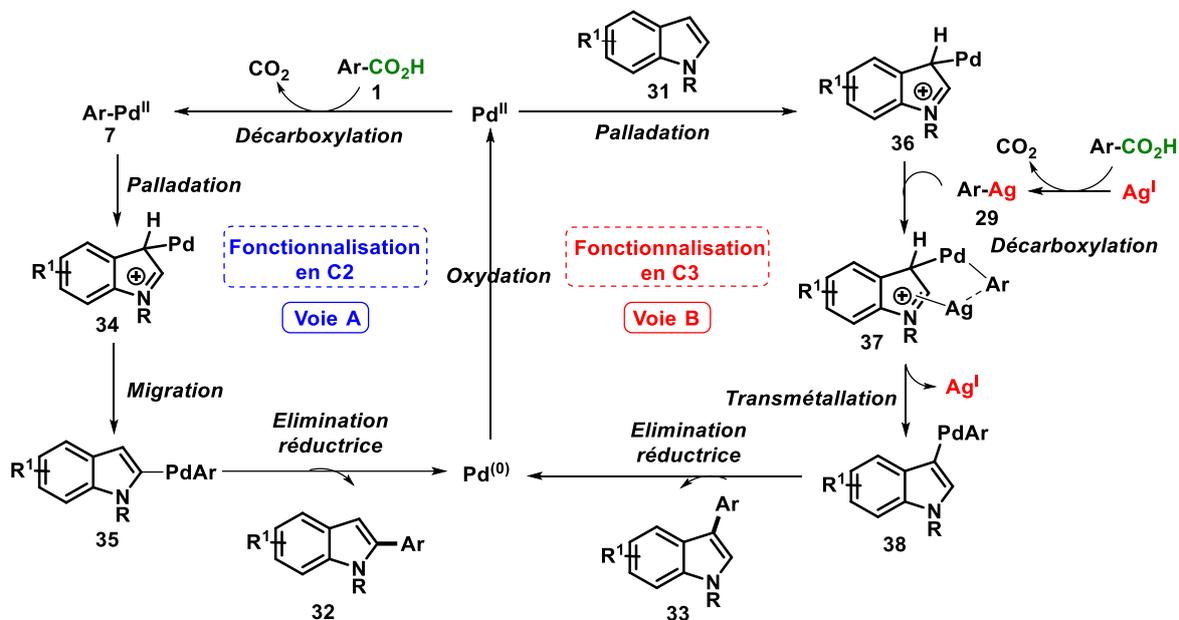
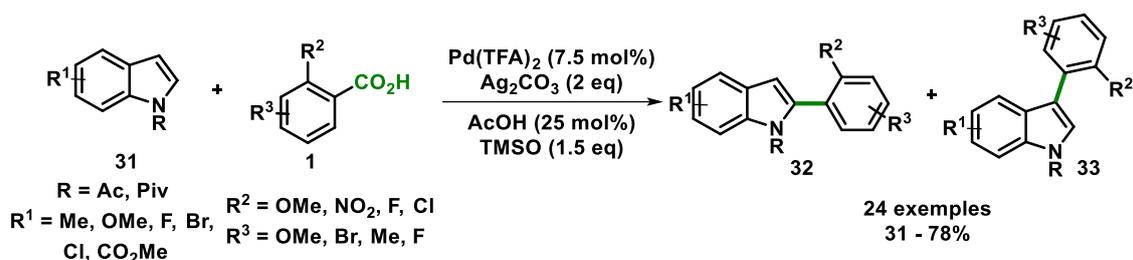


Schéma 40: couplage décarboxylant de la série indolique avec des acides benzoïques

Suite à ces travaux, plusieurs équipes ont décrit des réactions de couplage décarboxylant oxydatif C-H / CO₂H sur différentes séries hétérocycliques π -excédentaires, telles que les thiophènes, benzofuranes, furanes, et pyrroles,⁸⁹ et en série hétérocyclique à fort caractère acide avec les dérivés 1,3-diazoliques (Schéma 41).⁹⁰

⁸⁹ (a) P. Hu, M. Zhang, X. Jie, W. Su, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 227. (b) K. Pei, X. Jie, H. Zhao, W. Su, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 4230.

⁹⁰ K. Xie, Z. Yang, X. Zhou, X. Li, S. Wang, Z. Tan, X. An, C.-C. Guo, *Org. Lett.* **2010**, *7*, 1564.

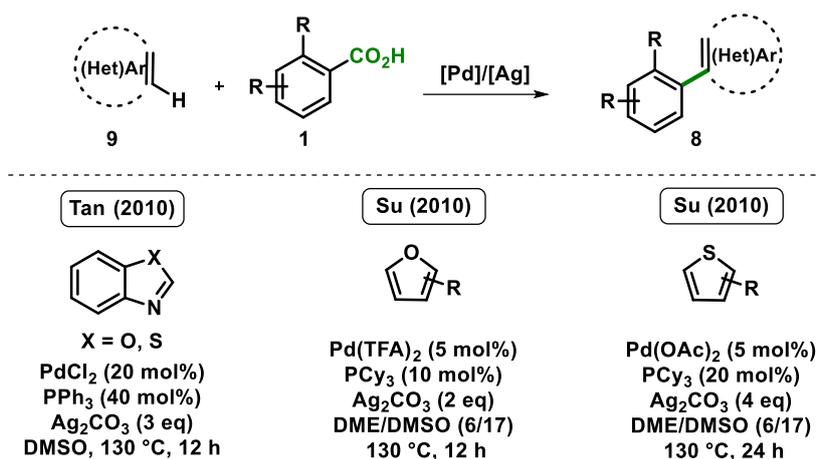


Schéma 41: Réactions de couplage décarboxylant oxydatifs C-H/CO₂H sur différentes séries hétérocycliques π-excédentaires

Sur la base des travaux de Larrosa et Su pour le couplage décarboxylant de type C-H / C-CO₂H en série hétérocyclique π-excédentaires, l'utilisation de carboxyhétéroarènes comme partenaire de couplage pour l'hétéroarylation directe des azines N-oxydées a été envisagée par Muthusubramanian pour la synthèse d'azines hétéroarylées en position C-2 utilisant une catalyse coopérative [Pd^(II)] / [Ag^(I)] (*Schéma 42*).⁹¹

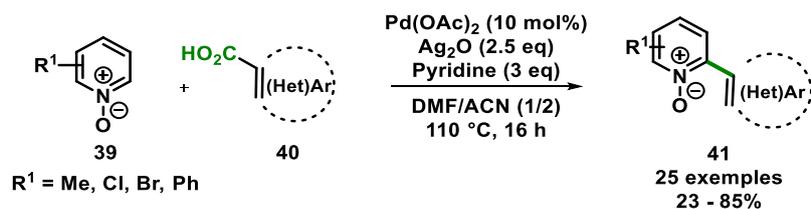


Schéma 42: L'hétéroarylation directe des azines N-oxydées

I.1.c. Réaction d'hétéroarylation C-H décarboxylante par catalyse coopérative [Pd] / [Cu]

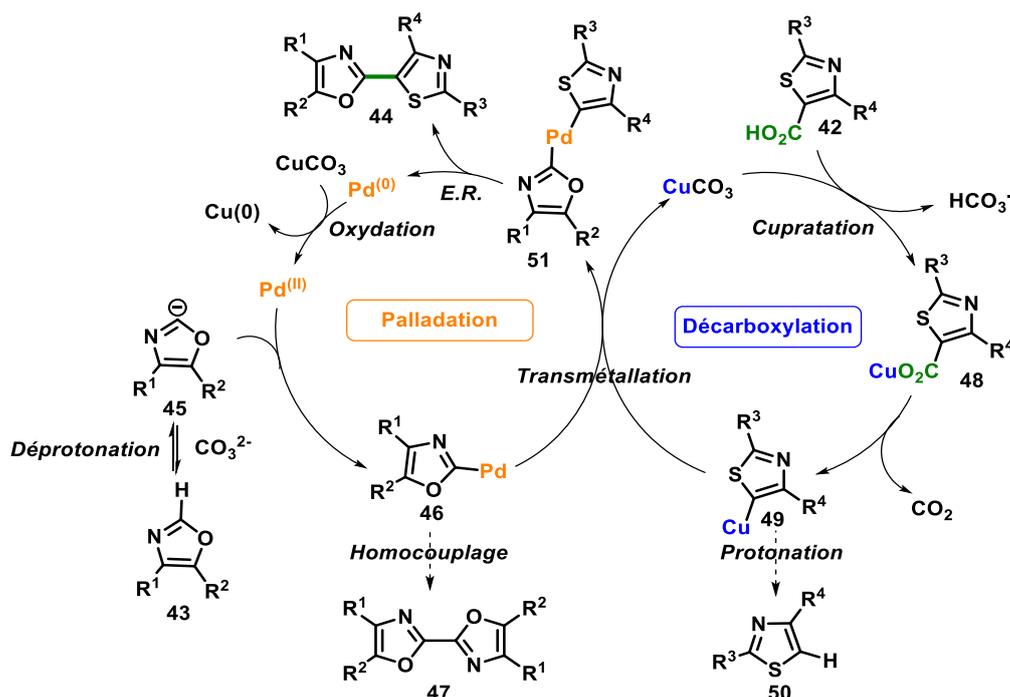
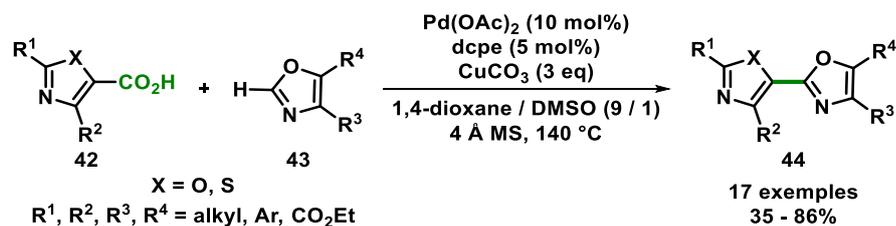
Le concept d'arylation par activation C-H décarboxylante par catalyse coopérative [Pd] / [Cu] a été décrit pour la première fois en 2010 par l'équipe de Greaney aux acides carboxyliques hétéroaromatiques.⁹² Cette étude porte sur le couplage décarboxylant entre des dérivés oxa(thia)zoles non préfonctionnalisés **43** avec les séries 4-carboxyoxa(thia)zoles **42** (*Schéma 43*) en présence d'un système catalytique composé de Pd(OAc)₂ et d'un excès de CuCO₃•Cu(OH)₂. Cette méthodologie permet l'accès rapide aux dérivés bis- et trioxa(thia)zoliques **44** présents dans de nombreux produits naturels.⁹³ Dans ce cas, la palladation des oxazoles non préfonctionnalisés **43** a lieu de façon parallèle au processus de décarboxyl-métallation des 4-carboxyazoles **42** assisté par le cuivre. Il est important de

⁹¹ R. Suresh, S. Muthusubramanian, R. S. Kumaran, G. Manickam, *Asian J. Org. Chem.* **2014**, 3, 604.

⁹² F. Zhang, M. F. Greaney, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2768.

⁹³ E. Riego, D. Hernandez, F. Albericio, M. Álvarez, *Synthesis* **2005**, 1907.

mentionner qu'à ce jour, cette étude est la seule faisant intervenir une biscatalyse [Pd] / [Cu] pour la formation de dérivés bis(hétéro)aryliques.



I.1.d. Réaction d'hétéroarylation C-H décarboxylante par catalyse coopérative [Ni] / [Ag]

Récemment, l'équipe de Lu et Zhang a démontré qu'il était possible de promouvoir des couplages C-H décarboxylants en présence d'acides benzoïques et de dérivés benzoxazoles avec un système bimétallique [Ni^(II)] / [Ag^(I)] (*Schéma 44*).⁹⁴ La généralisation de cette catalyse bimétallique est identique à celle développée précédemment par l'équipe de Tan⁹⁰ en présence de [Pd^(II)] / [Ag^(I)], avec notamment une très bonne réactivité en présence d'acides benzoïques substitués en *ortho* par un groupement nitro ou atome de fluor. Concernant le mécanisme réactionnel, les auteurs, basé sur leur première étude d'acylation C-H décarboxylante sur les dérivés benzoxazoles,⁹⁵ invoquent une catalyse coopérative [Ni^(II)] / [Ag^(I)] initiée par une

⁹⁴ K. Yang, P. Wang, C. Zhang, A. A. Kadi, H.-K. Fun, Y. Zhang, H. Lu, *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 2014, 7586.

⁹⁵ K. Yang, C. Zhang, P. Wang, Y. Zhang, H. Ge, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 7241.

nickelation de l'azole **52** en présence de carbonate d'argent selon un mode de métallation-déprotonation, pour conduire au complexe σ -hétéroaryle nickel (II) **54**. Une étape de transmétallation entre l'intermédiaire **54** et l'arylargent **29**, issu d'un processus de décarboxymétallation, se produit ensuite pour former l'intermédiaire **55**. Ce dernier par élimination réductrice permet la production du produit **53**. Enfin, une étape d'oxydation du Ni⁽⁰⁾ en Ni^(II) avec Ag₂CO₃ est ensuite nécessaire pour re-initier l'étape de nickelation.

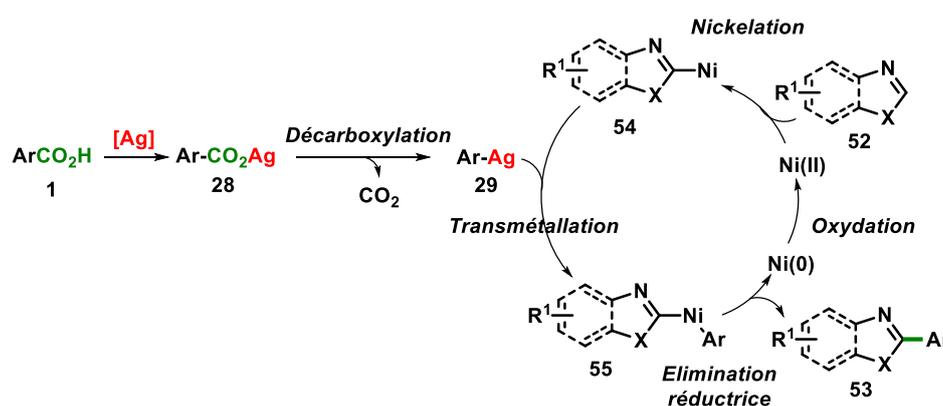
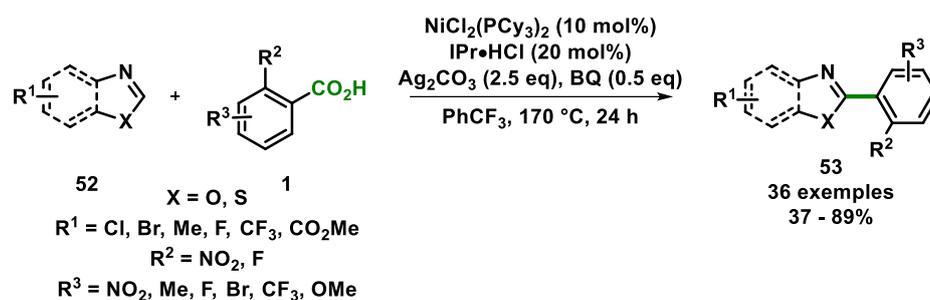


Schéma 44: Couplage C-H décarboxylant en présence d'acides benzoïques et de dérivés benzoxazoles avec un système bimétallique [Ni^(II)] / [Ag^(I)]

I.2. Etude bibliographique de l'utilisation d'acides cinnamiques comme partenaires de couplage d'hétérocycles

L'utilisation des acides cinnamiques en tant que partenaires de couplages pour la fonctionnalisation de la liaison C-H d'hétéroaromatiques catalysée par les métaux de transition est en fait très récente. La première réaction d'alcénylation directe métallo-catalysée par couplage C-H décarboxylant a été réalisée au laboratoire en 2014 sur la base des travaux de Greaney⁹² et de l'expertise du laboratoire dans le couplage décarboxylant des pyridines *N*-oxydes avec les dérivés halogénés.⁹⁶ Au regard des modèles actuels d'*ipso*-décarboxymétallation assistés par le cuivre (I)¹⁴ et l'argent (I)¹⁴ des acides benzoïques mettant en exergue la présence favorable de groupement inductif électro-attracteur en *ortho* de la fonction acide

⁹⁶ J.-B. Rouchet, C. Schneider, C. Spitz, J. Lefèvre, G. Dupas, C. Fruit, C. Hoarau, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 3610.

carboxylique, il a été émis l'hypothèse que l'hétérosubstitution en alpha des acides cinnamiques par un groupement inductif électro-attracteur devrait constituer un atout majeur pour générer les intermédiaires clés vinyl métal. Ainsi, en collaboration avec l'équipe des molécules biofluorées de notre institut de recherche, nous avons développé une nouvelle méthode d'hétéroalcénylation d'hétéroarènes avec des acides cinnamiques substitués en position geminale par un atome de fluor en présence d'hétéroaromatiques non-préfonctionnalisés pour la synthèse d'hétérocycles fluorovinylés présentée dans le *Schéma 45*.⁹⁷

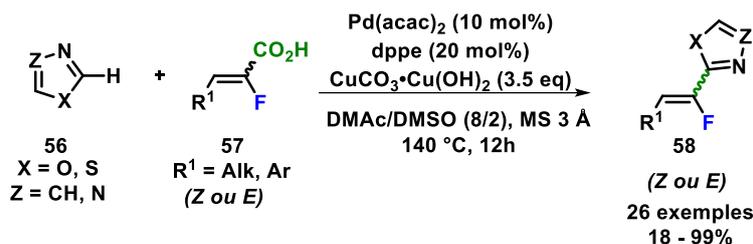


Schéma 45: Couplage décarboxylant oxydatif d'acides α -fluorocinnamiques

Récemment, une autre méthodologie d'alcénylation directe en présence d'acides cinnamiques impliquant une catalyse [Pd^(II)] / [Ag^(I)] a été développée par l'équipe de Chen et Pan pour conduire à des coumarines fonctionnalisées régiosélectivement en position C-3 (*Schéma 46*).⁹⁸

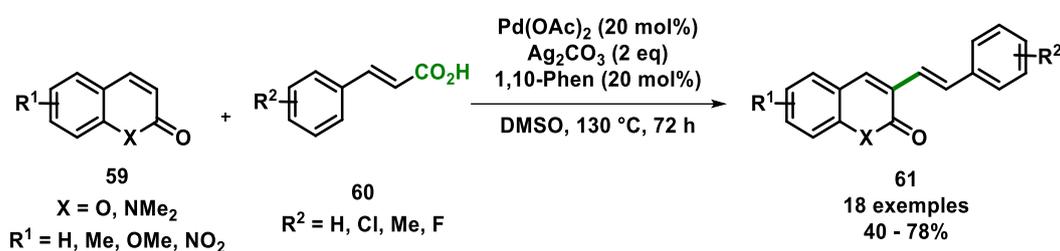


Schéma 46: Première réaction d'alcénylation directe régiosélective en position C-3 de coumarines

II. Etude du couplage C-H décarboxylant d'azoles avec des acides cinnamiques α -alkoxylés en catalyse coopérative palladium (II) / Cuivre (II)

II.1. Synthèse des acides cinnamiques α -alkoxylés

La synthèse stéréosélective d'acides cinnamiques α -alkoxylés a été réalisée selon une stratégie développée par l'équipe de Zhou⁹⁹ afin d'accéder à un large panel d'acides α -

⁹⁷ K. Rousée, C. Schneider, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, V. Levacher, C. Hoarau, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 15000.

⁹⁸ X. Wang, S. Li, Y. Pan, H. Wang, Z. Chen, K. Huang, *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 2407.

⁹⁹ S. Li, S.-F. Zhu, S.J.-H. Xie, S. Song, C.-M. Zhang, Q.-L. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1172.

alkoxycinnamiques **66** en seulement quatre étapes dont les trois premières en un seul pot. La première étape est une réaction de condensation du 2-alkoxyacétate d'éthyle **62** sur l'aldéhyde **63** en présence de LDA. Cette étape est suivie d'une capture de l'ion alcoolate résultant par le chlorure de benzyldisulfonyle afin d'éviter le problème de réversibilité de la réaction de condensation. Une étape d'élimination avec de la triéthylamine s'en suit afin de former l'ester de configuration (Z) désiré **65**.¹⁰⁰ Une réaction de saponification est ensuite réalisée sur le brut réactionnel contenant l'ester **65** pour conduire à l'acide **66** correspondant qui lui est purifié (Schéma 47).

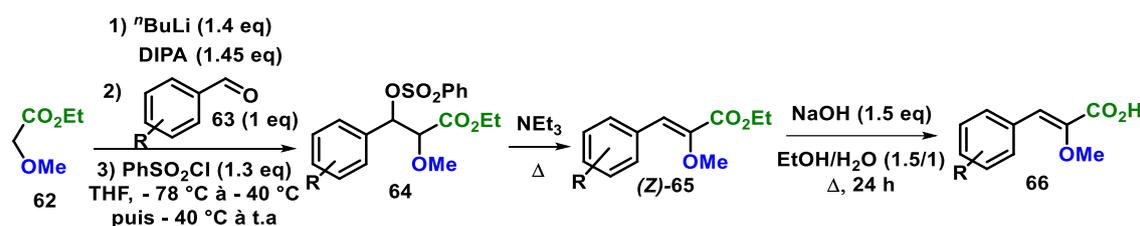


Schéma 47: Méthodologie de synthèse des acides cinnamiques α -méthoxylés

Dans un premier temps, nous avons reproduit la séquence décrite ci-dessus en utilisant le benzaldéhyde **63** en présence du 2-méthoxyacrylate d'éthyle **62**. Cette séquence a été ensuite généralisée pour l'accès aux acides α -méthoxycinnamiques **66A-J** à partir des aldéhydes correspondants **63A-J** avec des rendements de 33% à 55%. De façon intéressante, les acides **66H** et **66G** ont pu être obtenus à partir du 3-phényl propionaldéhyde **62H** et du thiophène 3-carboxyaldéhyde **62G**, cependant les rendements restent faibles de 15% à 24% respectivement (Figure 16).

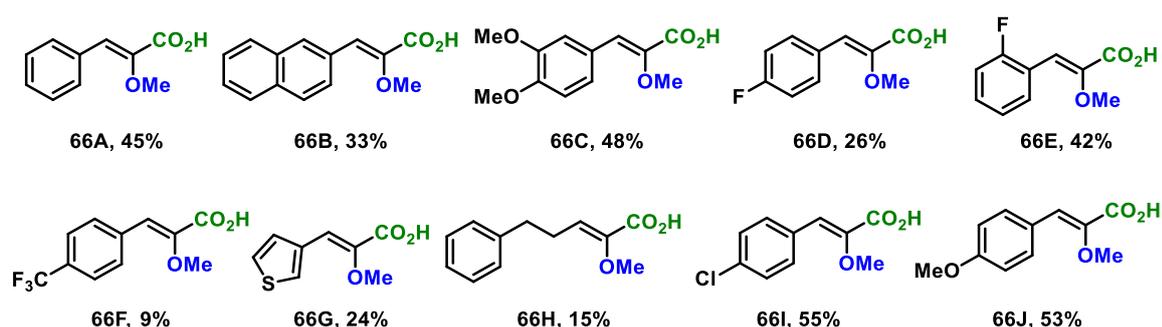


Figure 16: Différents acides α -méthoxycinnamiques synthétisés

Nous nous sommes ensuite intéressés à étendre la synthèse des α -carboxy éther d'énols **66** à d'autres groupements alkoxy. Notre approche s'est révélée efficace pour la synthèse des acides α -phénoxy- et benzyloxy-cinnamiques **66K** et **66L** à partir des 2-alkoxyacétates d'éthyle

¹⁰⁰ Y. Zhu, K. Burgess, *RSC Adv.* **2012**, 2, 4728.

correspondants, **62B** et **62C**, avec des rendements de 31% et de 49% respectivement (*Schéma 48*).

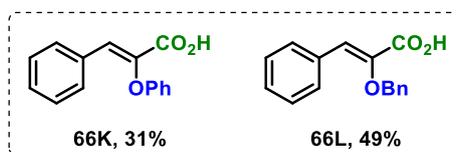


Schéma 48: Synthèse des acides α-alkoxycinnamiques

Il est important de mentionner que le 2-phénoxy- et le 2-benzoxyacétate d'éthyle **62B** et **62C** n'étant pas commerciaux, ces derniers ont dû être synthétisés à partir d'une réaction de substitution nucléophile en présence de phénol et du chloroacétate d'éthyl **67** pour l'obtention du 2-phénoxyacétate d'éthyle **62B**, et de bromure de benzyle et de glycolate d'éthyle **68** en condition basique forte pour la préparation du produit **62C** (*Schéma 49*).¹⁰¹

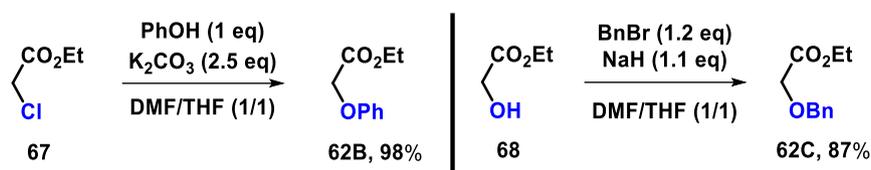


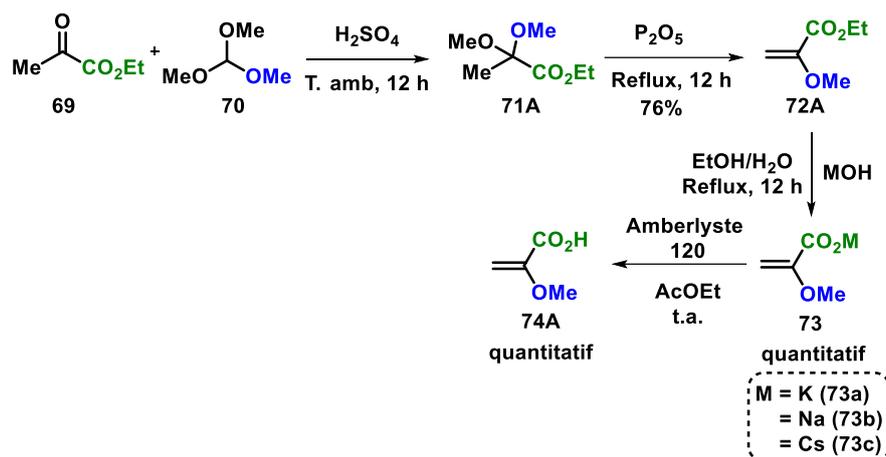
Schéma 49: Synthèse des réactifs 62B et 62C

II.2. Synthèse de l'acide α-méthoxyacrylique et des sels correspondants

Concernant la synthèse de l'acide α-méthoxyacrylique **72A**, nous nous sommes tournés vers l'emploi d'une séquence en trois étapes décrite dans la littérature.¹⁰² Celle-ci comprend dans un premier temps une étape d'acétalisation suivie d'une réaction d'élimination pour conduire à l'ester correspondant **73A**, lequel est engagé après purification dans une réaction de saponification pour obtenir l'acide α-méthoxyacrylique **74A** (*Schéma 50*). Cette approche synthétique a conduit à la formation de l'acide **74A** et les sels correspondants **73a-c** avec un rendement de 76% sur trois étapes (*Schéma 50*).

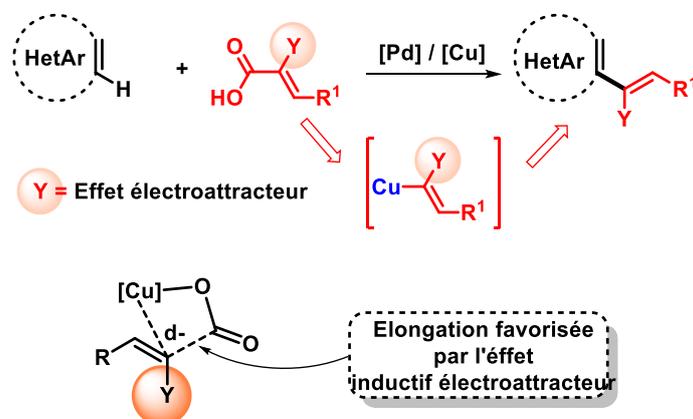
¹⁰¹ (a) Y. Suzuki, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9690. (b) K. R. Sathisha, S. Khanum, J. N. Chandra, F. Ayisha, S. Balji, G. Marathe, S. Gobal, K. S. Rangapa, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 211.

¹⁰² (a) C. Marti, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11505. (b) B. Chen, M. Tasi, C. Yang, J. Chang, N. Chang, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10223. (c) M. Oliveira, S. Arseniyadis, J. Cossy, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 4810.

Schéma 50: Préparation des α -alkoxyacrylates

II.3. Réaction d'hétéroarylation C-H décarboxylante d'acides cinnamiques α -alkoxylés en série hétérocycliques

Sur la base des travaux de Greaney (Schéma 43)⁹² et de l'expertise acquise par le laboratoire dans le couplage C-H décarboxylant des acides cinnamiques α -fluorés,⁹⁷ un programme de recherche a récemment été engagé au sein du laboratoire sur le développement de nouvelles méthodes d'hétéroalcénylation des 1,3-diazoles avec les acides acryliques et cinnamiques substitués en position geminale par un hétéroatome (Schéma 51).

Schéma 51: Hétéroalcénylation des hétérocycles avec les acides cinnamiques α -hétérosubstitués

Au regard de l'intérêt des éther d'énols (voir chapitre introduction générale), et de l'importance de développer de nouvelles méthodes d'hétéroarylation des éthers de vinyle économiques en termes d'étapes, faciles à mettre en œuvre et permettant le contrôle de la régio- (α/β) et de la stéréo-sélectivité (E/Z), nous nous sommes engagés dans l'étude des couplages C-H décarboxylants des acides cinnamiques α -alkoxylés avec des dérivés 1,3-diazoliques. Une première analyse, nous a amené à penser que les acides cinnamiques α -alkoxylés pouvaient être de bons partenaires de couplage car structurellement apparentés d'un point de vue électronique aux acides α -fluorocinnamiques. Or contrairement à ces derniers, le processus de décarboxy-

métallation devrait être cinétiquement moins rapide car la charge négative formée lors de l'étape d'*ipso*-décarboxylation sera moins stabilisée par effet inductif électroattracteur. Par ailleurs, l'éther d'énol métallé devrait être plus stable et donc moins sensible à la protonation (**Figure 17**).

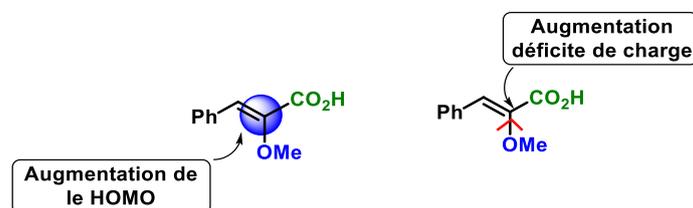


Figure 17: Principaux effets de l'activation de l'acide cinnamique via l'introduction d'un groupement méthoxy

II.3.a. Réaction de couplages d'acides cinnamiques α -alkoxylés avec les dérivés oxa(dia)zoles sous catalyse coopérative Pd(II) / Cu (II)

Dans le cadre de la thèse du Dr Jean-Baptiste Rouchet, la preuve de concept a été démontrée en utilisant les acides cinnamiques α -méthoxylés comme partenaires de couplage pour l'introduction directe pallado-catalysée d'éthers d'énol dans la liaison C-H d'hétéroaromatiques (**Schéma 52**).

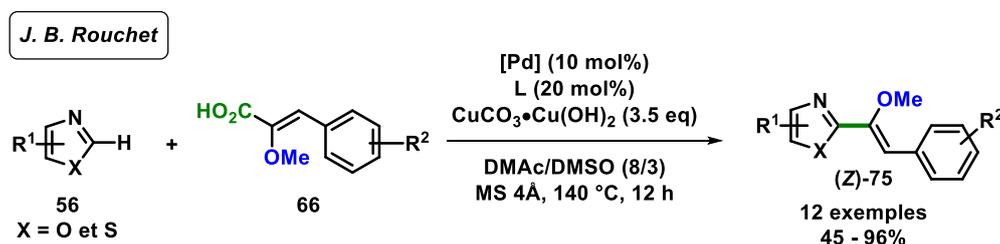


Schéma 52: Preuve de concept

Mon travail a porté, dans un premier temps, sur l'extension de la méthodologie en présence d'éthers de vinyle α -carboxylés variés notamment en série benzylique (**66L**) et phénylique (**66K**). Les résultats des couplages C-H décarboxylants sur ces motifs sont présentés dans le **Schéma 53**. Afin d'évaluer l'influence électronique et stérique du groupement alkoxy, nous avons réalisé la réaction avec le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole **56a** comme partenaire de couplage. En effet, la palladation de cet hétérocycle est facilitée par l'acidité plus importante du proton en position C-2 par rapport aux autres composés 1,3-diazoliques. De façon très satisfaisante, les conditions optimisées par le Dr. Jean-Baptiste Rouchet se sont révélées immédiatement performantes puisqu'elles ont permis la formation régio- et stéréosélective des éthers d'énol hétéroarylés **75La** et **75Ka** avec des rendements compris entre 45% et 62% (**Schéma 53**).

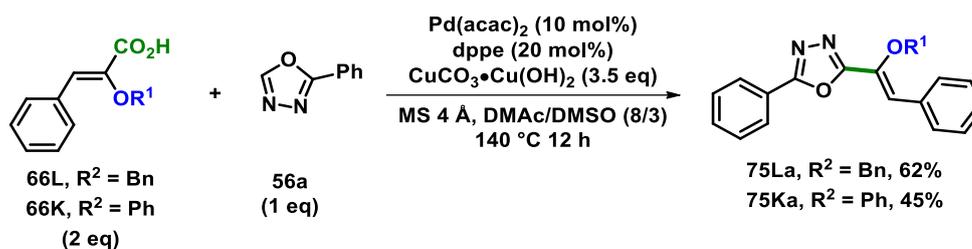
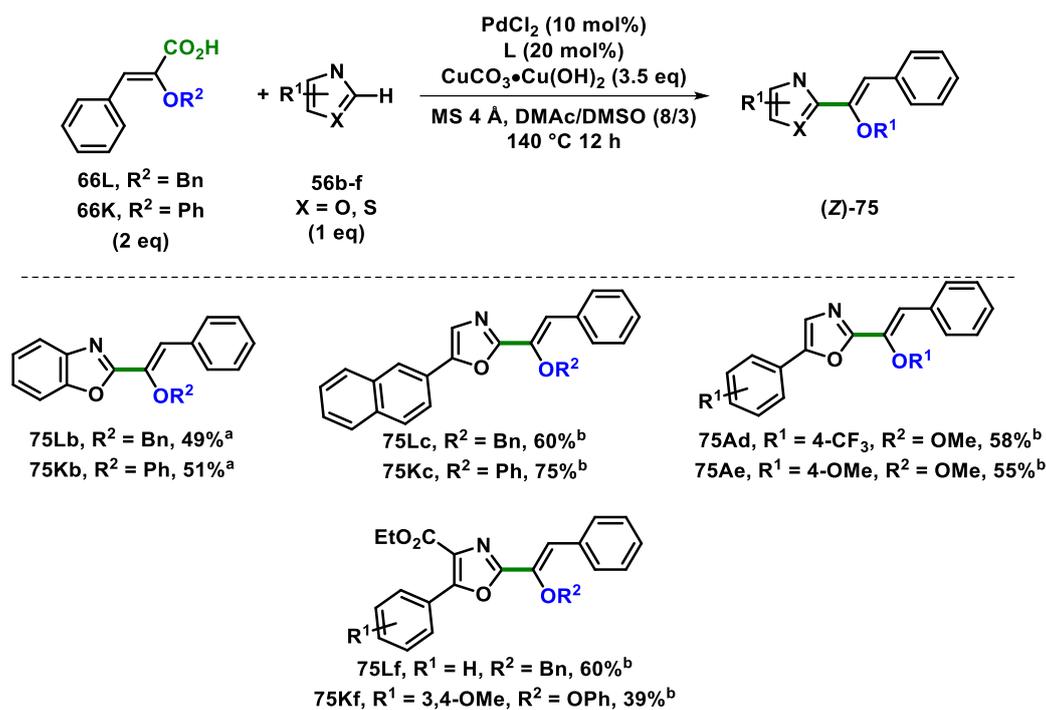


Schéma 53: Extension de la méthodologie en présence d'acides benzoxy- et phénoxy-cinnamiques

Grâce à ces deux succès obtenus en série 1,2,3-oxadiazolique, les dérivés (benzo)oxazoliques ont été évalués dans la réaction de couplage C-H décarboxylant avec les acides **66L** et **66K** par catalyse au palladium et assistée par le cuivre. De façon intéressante, le premier essai, dans les conditions expérimentales préalablement optimisée et établies en série oxadiazole, a permis l'obtention des produits de couplage **75Lb** et **75Kb** avec des rendements inférieurs à 30%. Ce dernier a pu être immédiatement amélioré pour aboutir à des rendements de 49% et 51% en substituant la source de palladium, le Pd(acac)₂ par du PdCl₂. Cette influence de la source de palladium dans la réaction de couplage croisé décarboxylant C-H / C-CO₂H sur le motif benzoxazole avait déjà été observée lors de la thèse du Dr Roussée.

Nous avons ensuite poursuivi notre étude en couplant les 5-aryloxazole 4-carboxylates d'éthyle **75Lc** et **75Kc**. Ces derniers ont pu être couplés avec les acides cinnamiques **66L** et **66K** avec des rendements de 39% à 61%. Dans ce cas, l'utilisation de dpe comme ligand a été nécessaire afin de diminuer la proportion de produit d'homocouplage bisaxazole.

Face à ces résultats, nous nous sommes intéressés à une autre famille de 1,3-oxazoles, les 5-phényloxazoles **56c**, **56d**, **56e**, et **56f**. Tous les couplages envisagés se sont révélés fructueux indépendamment de la nature électronique des groupements présents sur le phényle des 5-phényloxazoles et quelle que soit la nature du groupement alkoxy des acides cinnamiques α -alkoxylés **66K-L**. En effet, les résultats obtenus en éther d'énol **64Lc**, **64Kc**, **64Ad**, **64Ae**, **64Lf** et **64Kf** sont compris entre 39% et 75% de rendements respectivement. Enfin, il est important de mentionner, que comme dans le cas des 5-aryloxazole 4-carboxylates d'éthyle, l'utilisation du dpe comme ligand à la place du dpe a été nécessaire.



Conditions opératoire: a) dppe (20 mol%) ; b) dcpe (20 mol%)

Schéma 54: Exemplification de la méthodologie

II.3.b. Etude mécanistique de la réaction d'hétéroarylation C-H décarboxylante sous catalyse coopérative Pd(II) / Cu(II)

Concernant le mécanisme de la réaction d'hétéroarylation C-H décarboxylante des acides α -alkoxycinnamiques, quatre hypothèses mécanistiques ont été envisagées et sont présentées ci-dessous (Schéma 55).

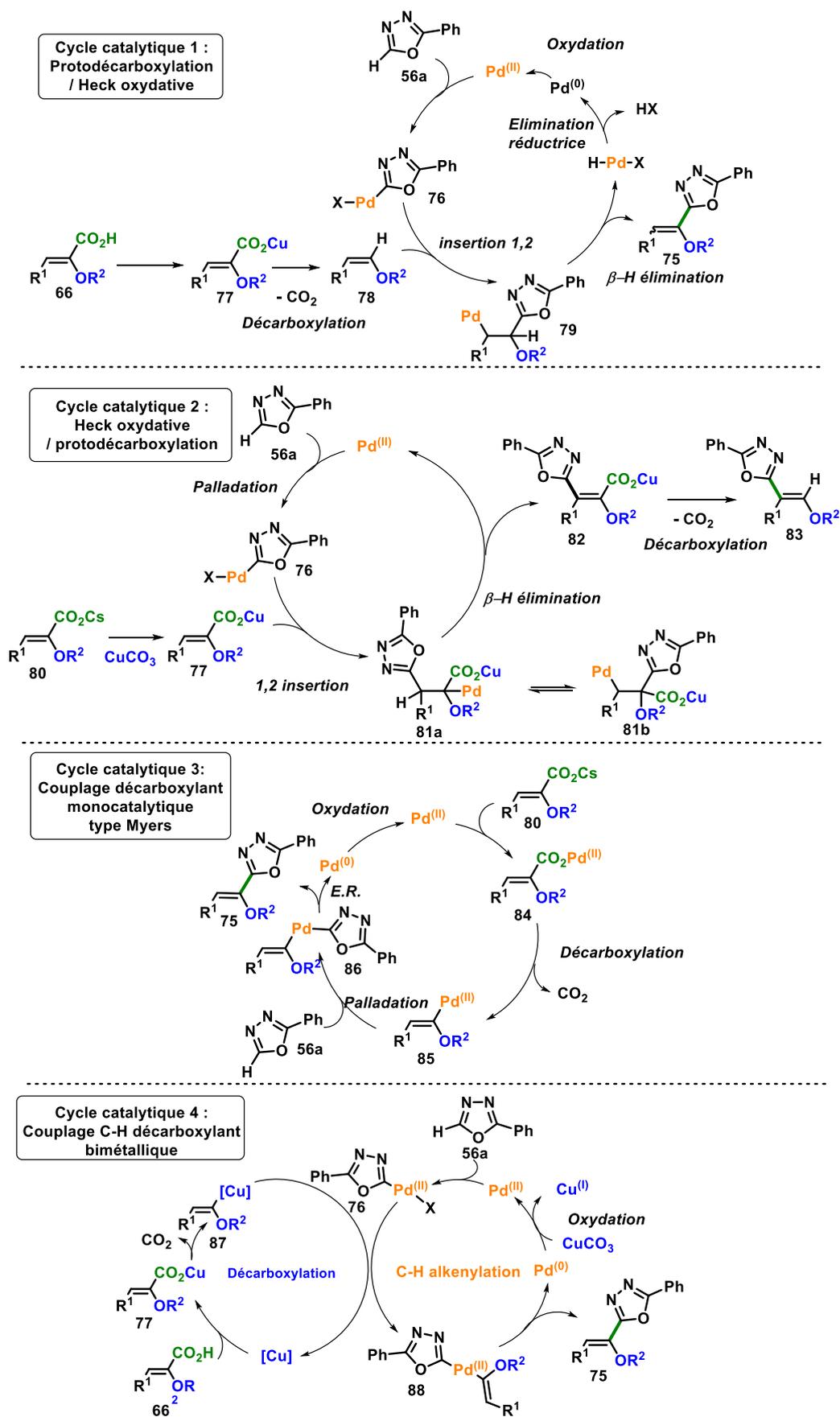


Schéma 55: Les cycles catalytiques proposés

En raison des précédents bibliographiques et de l'analyse des sous-produits, la première hypothèse proposée était une réaction de protodécarboxylation suivie d'une réaction de Heck oxydative dite réaction de Fujiwara-Moritani (Cycle catalytique 1, *Schéma 55*). En effet, il a été récemment démontré par l'équipe de Sinha que la synthèse de stilbènes **92** à partir d'acides acryliques **90** et d'aryles halogénés par catalyse au palladium se déroulerait selon une séquence de protodécarboxylation / réaction de Heck (*Schéma 56*),¹⁰³ ce qui, dans notre cas, expliquerait la présence du produit de protodécarboxylation **78** comme sous-produit.

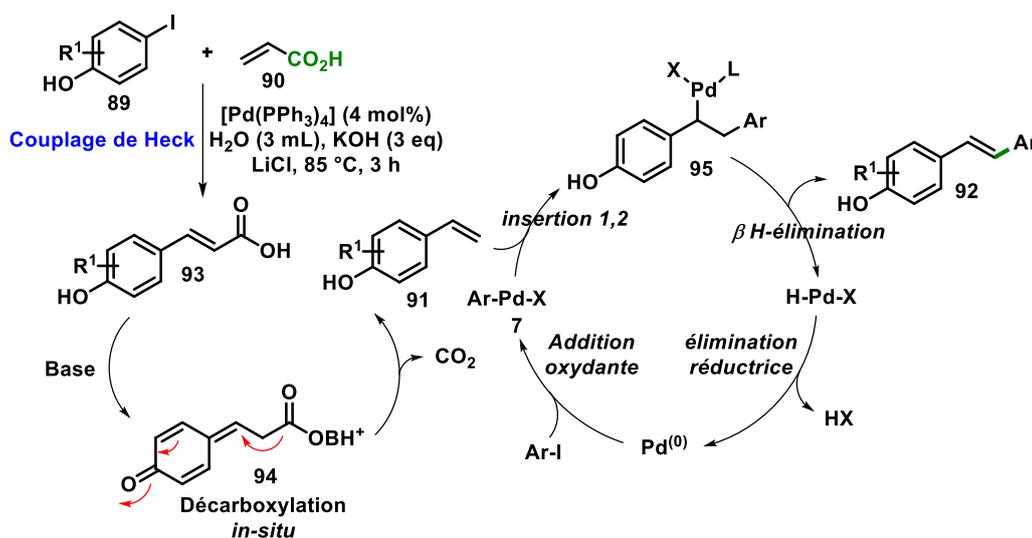
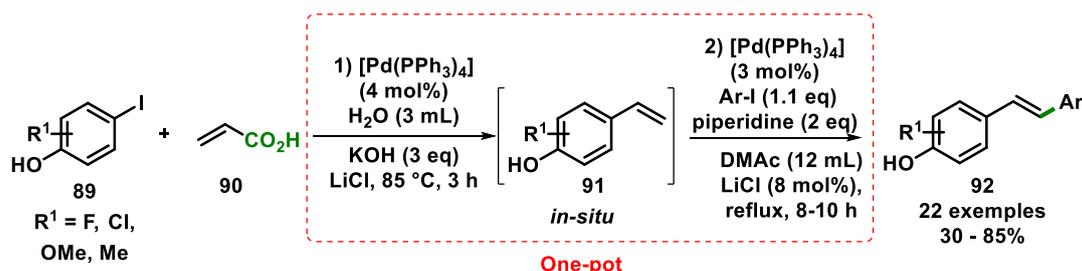
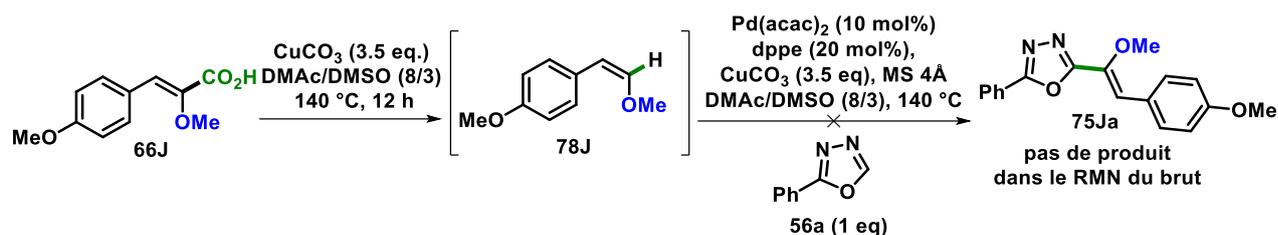


Schéma 56: Synthèse de stilbènes selon une séquence de protodécarboxylation / réaction de Heck catalysée au palladium

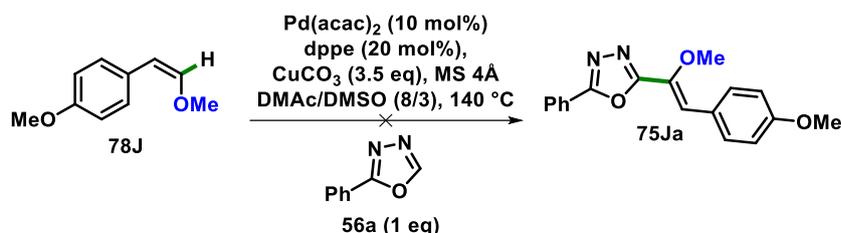
Pour confirmer ou infirmer cette première hypothèse, deux réactions ont été effectuées. Dans un premier temps, le composé **78J** a été généré *in situ* à partir de l'acide carboxylique **66J** correspondant en présence d'une quantité sub-stœchiométrique de carbonate de cuivre, avant d'être mis dans les conditions réactionnelles avec le phényloxadiazole **56a**; aucun produit de couplage n'a été détecté (Équation 1, *Schéma 57*). Dans un second temps, ce même composé de protodécarboxylation a été isolé et mis dans les conditions de réaction. Encore une fois, aucun produit de couplage n'a été observé (Équation 2, *Schéma 57*).

¹⁰³ A. Shard, N. Sharma, R. Bharti, S. Dahwal, R. Kumar, A. K. Sinha, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12250.

Équation 1



Équation 2

*Schéma 57: Réaction du produit de protodécarboxylation 78J avec l'oxadiazole 56a*

Une seconde hypothèse mécanistique a alors été émise, impliquant cette fois un processus inverse à la première hypothèse, c'est-à-dire une réaction de Heck oxydative suivie d'une réaction de protodécarboxylation (Cycle catalytique 2, *Schéma 55*). Ce processus a été observé plusieurs fois notamment par l'équipe de Goossen et Cahiez lors du couplage d'aryles bromés en présence de cinnamate de potassium sous catalyse au palladium (0),¹⁰⁴ et par l'équipe de Maiti en condition oxydante, Pd(OAc)₂ et Cu(OAc)₂•H₂O, avec des acides cinnamiques et des arènes non-préfonctionnalisés (*Schéma 58*).¹⁰⁵

¹⁰⁴ (a) J. Tang, D. Hackenberger, L. J. Goossen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11296. (b) G. Cahiez, A. Moyeux, M. Poizat, *Chem. Comm.* **2014**, *50*, 8982.

¹⁰⁵ S. Agasti, A. Dey, D. Maiti, *Chem. Comm.* **2016**, *52*, 12191.

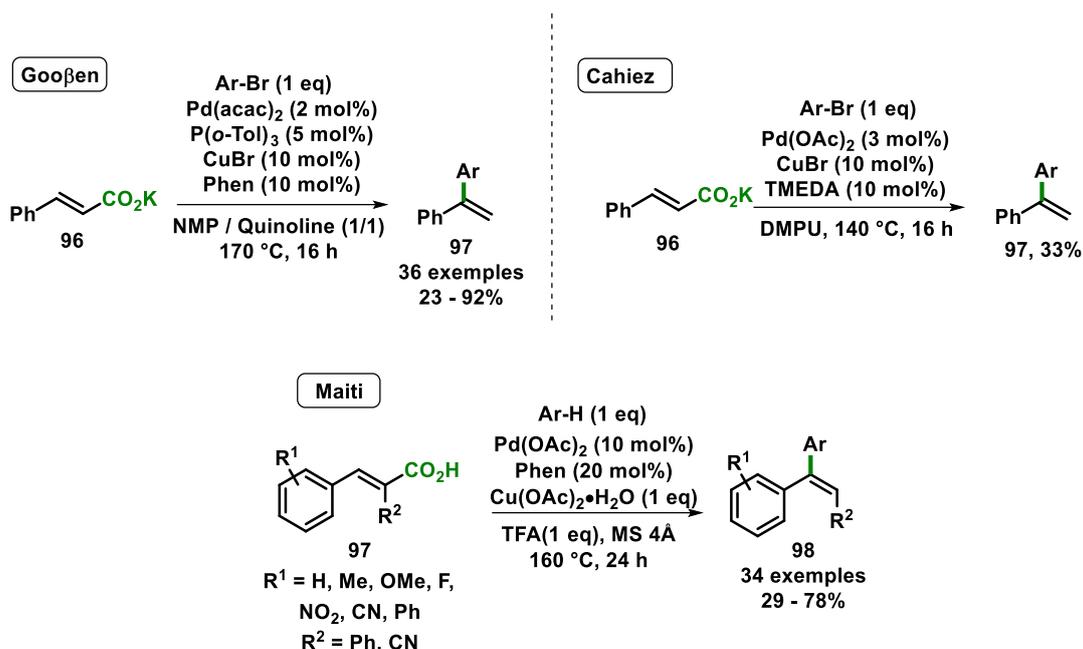


Schéma 58: Mécanisme type Heck oxydative suivie d'une réaction de protodécarboxylation

Afin de démentir ou d'affirmer cette deuxième séquence mécanistique envisagée, les conditions développées par les équipes de Gooßen et Cahiez ont été étendues à notre sel **80** en présence de bromure de benzène. Dans un seul des deux cas, un produit de couplage **99** est observé, et ce dernier est arylé régiosélectivement en position β , régiosélectivité différente de celle observée lors de nos couplages et résolue sur la base de données RMN décrites dans la littérature (Schéma 59).¹⁰⁶

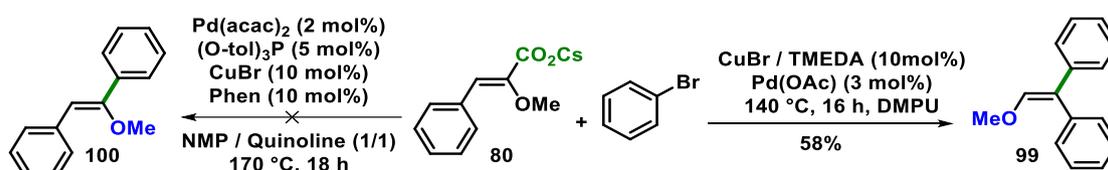


Schéma 59: Réaction de sel de césium avec le bromure de benzène sous les conditions de Gooßen et de Cahiez

La troisième hypothèse était un couplage C-H décarboxylant au cours duquel les processus de décarboxy-méallation et de méallation-déprotonation seraient catalysés par le palladium uniquement et où le cuivre (II) ne jouerait que le rôle d'oxydant (Cycle catalytique 3, Schéma 55). Cas de figure qui a notamment été observé par les groupes de Su, Larrosa et Glorius en présence d'acides benzoïques substitués par des groupements riches en électrons (Voir introduction de ce chapitre).^{87,88} Concernant ce troisième processus mécanistique, une réaction test a été réalisée en présence de l' α -méthoxycinnamate de césium **80** avec un

¹⁰⁶ K. Tsugio, K. Shinijiro, T. Hiroshi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2641.

équivalent de Pd(acac)₂ et sans source de cuivre (II). Le sel de césium **80** ayant été choisi à la place de l'acide cinnamique **66A** dans le but de réaliser une réaction de métathèse dans la sphère catalytique du palladium (II) afin d'amorcer l'étape d'*ipso*-décarboxylation. Cependant, aucune réaction n'a été observée (*Schéma 60*).

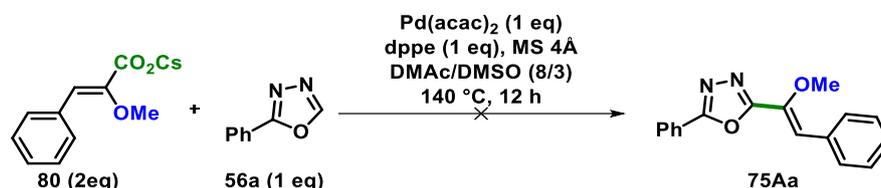


Schéma 60: Couplage entre le 80 et l'oxadiazole 56a sous 1 eq de Pd et sans présence de Cu

La quatrième hypothèse est une catalyse coopérative Pd^(II) / Cu^(II) basée sur les travaux de l'équipe de Greaney (*Schéma 43*).⁹² Afin de certifier ou non cette hypothèse mécanistique, deux contrôles expérimentaux ont été réalisés en présence du 2-méthoxycinnamate de césium **80** avec ou sans l'ajout de CuBr dans les conditions réactionnelles optimisées précédemment. Comme attendu, seule la réaction en présence de CuBr a conduit à l'obtention du produit de couplage **75Aa** avec un rendement de 68% (*Schéma 61*) démontrant ainsi que l'étape de décarboxy-métallation était assistée par du cuivre (I).

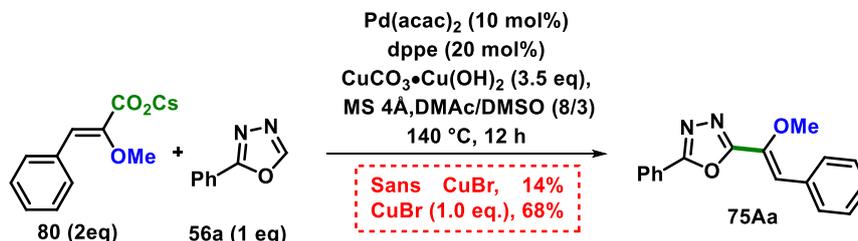


Schéma 61: L'effet de sel de Cu^(I) sur la réaction

Enfin, la réaction a également été réalisée en présence d'un inhibiteur de radicaux, tels que le 1-oxyl 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (TEMPO). La réaction n'a pas été altérée (avec un rendement de 80%) ce qui semble exclure le passage par un mécanisme radicalaire (*Schéma 62*).

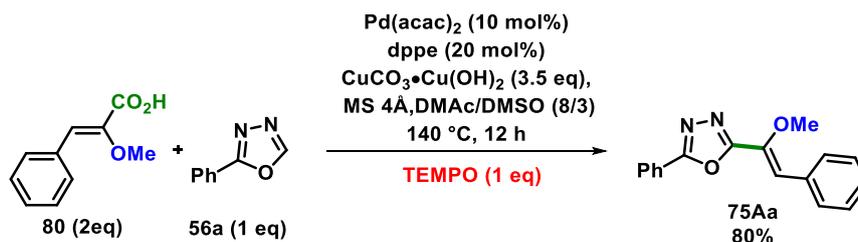


Schéma 62: Effet de TEMPO sur la réaction

Tous ces résultats convergent pour supposer que le mécanisme le plus probable serait similaire au mécanisme de Greaney impliquant une catalyse coopérative Pd^(II) / Cu^(II) au cours de laquelle la palladation des oxa(thia)zoles non préfonctionnalisés a lieu de façon concomitante au processus de décarboxy-métallation des acides α -alkoxycinnamiques assistée par le cuivre. Il faut noter que la génération de l'intermédiaire clé C-2 palladié **76** est fortement dépendante du caractère intrinsèque acide et nucléophile du carbone porteur de l'hydrogène des 1,3-(oxa)diazoles. Par conséquent, deux mécanismes peuvent être envisagés pour la formation de l'intermédiaire **76**, soit (1) selon une palladation-déprotonation concertée¹⁰⁷ ou non-concertée de type carbanionique (*Schéma 63*, Voie a),^{26b} ou (2) par transmétallation de l'hétéroarylcuivre généré *in situ* avec le Pd(acac)₂¹⁰⁸ pouvant expliquer la formation du sous-produit d'homocouplage 1,3-(oxa)diazole-1,3-(oxa)diazole **80** dans certain cas (*Schéma 63*, voie b).

¹⁰⁷ B. Biswas, M. Sugimoto, S. Sakaki, *Organometallics* **2000**, *19*, 3895.

¹⁰⁸ (a) R. Rossi, B. Bellina, *Curr. Org. Chem.* **2008**, 774. (b) T. E. Storr, C. G. Baumann, R. J. Thatcher, S. De Ornellas, A. C. Whitwood, I. J. S. Fairlamb, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5810. (c) J. Huang, J. Chan, Y. Chen, C. J. Borths, K. D. Baucom, R. D. Larsen, M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3674. (d) M. Wang, T. Fan, Z. Lin, *Organometallics* **2012**, 560. (e) S. Gorelsky, *Organometallics* **2012**, *31*, 794. (f) Q. Lu, H. Yu, Y. Fu, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10847. (g) M. Lesieur, F. Lazreg, C. S. J. Cazin, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8927.

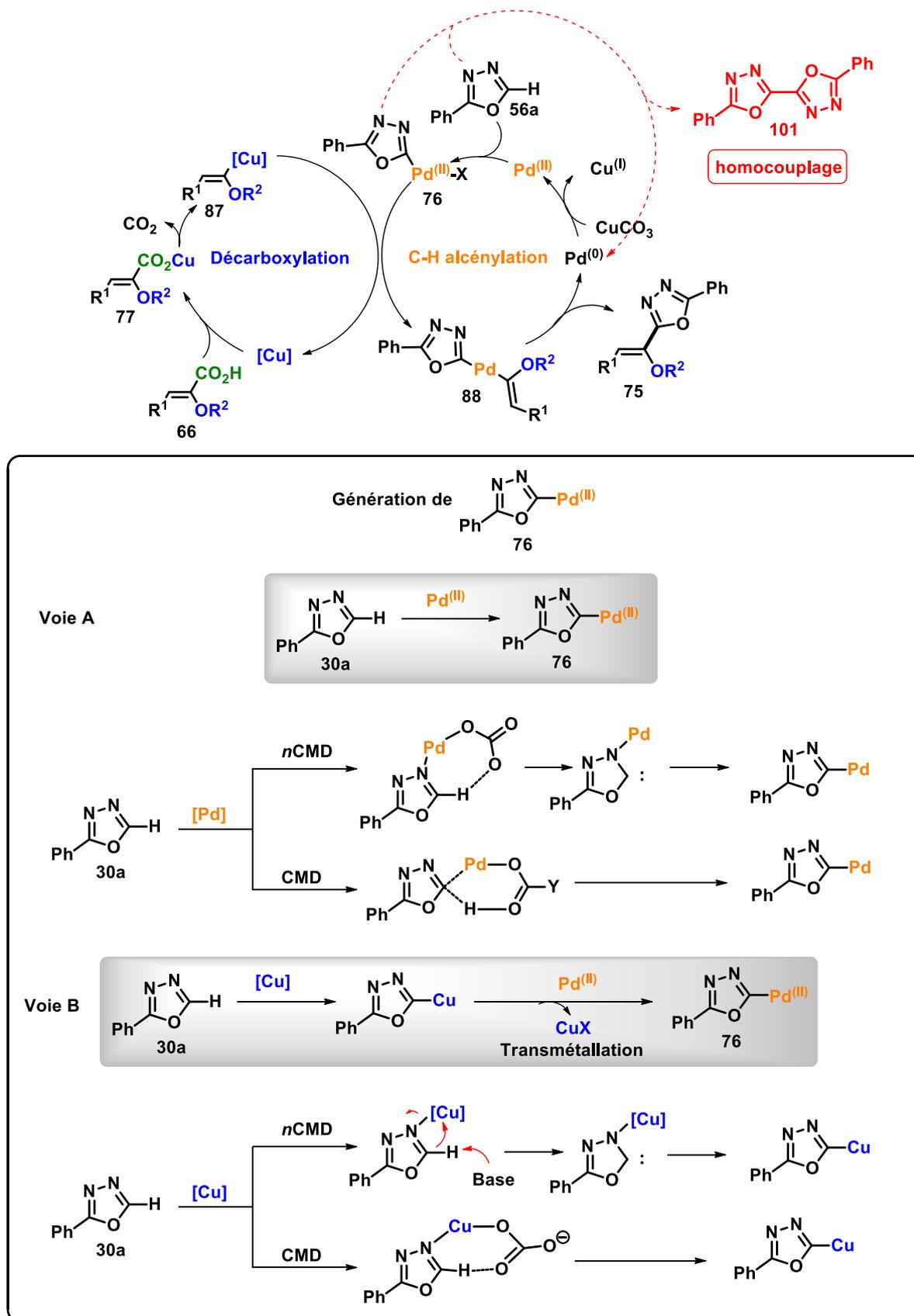


Schéma 63: Mécanisme coopératif proposé et la génération de l'espèce palladié

II.3.c. Valorisation : de la réaction d'acylation directe à la synthèse des unités 2,4'-diazoliques

II.3.c.i. Etat de l'art des réactions d'acylation directe des 1,3-diazoles

Parmi les oxazoles et les 1,3,4-oxadiazoles, les oxa(dia)zoles acylés en C-2 sont connus pour leurs propriétés biologiques et pharmacologiques intéressantes.¹⁰⁹ Notamment, les 2-acyl-oxazolo[4,5]pyridines **102-103** et les 2-acyl-oxadiazoles **104** ont été identifiés comme des inhibiteurs potentiels d'hydrolase des amides d'acides gras (FAAH), enzyme responsable de la dégradation de l'oléamide et anandamide (**Figure 18**).¹¹⁰ Il faut noter que ces 2-céto-oxa(thia)zoles α -énolisables sont d'importantes briques moléculaires pour la production d'axes bis-1,3-diazoliques, motifs présents dans de nombreux produits naturels.¹¹¹

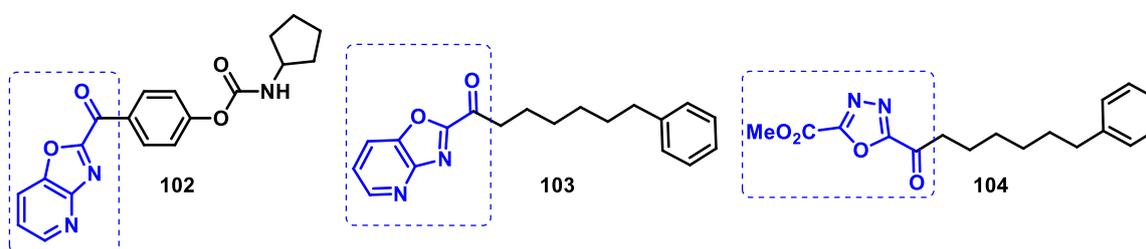


Figure 18: Différents inhibiteurs d'hydrolase des amides d'acides gras FAAH

Au vu de l'importance des dérivés (oxa)diazoliques acylés en C-2, et afin de valoriser notre méthodologie décrite ci-dessus, nous nous sommes tournés vers l'étude d'une réaction d'acylation directe des 1,3-diazoles à partir d'éthers d'énol α -carboxylés. Actuellement, l'ensemble des réactions d'acylation directe métallo-catalysées des 1,3 diazoles sont des méthodes de benzylation, représentés de façon schématique dans le (**Schéma 64**).¹⁰⁹

Depuis une décennie, différentes méthodologies d'acylation directe C-H pallado-catalysées ont été décrites sur les dérivés 1,3-diazoliques en position C-2 de ces derniers. Parmi ces différentes approches, des réactions de carbonylation directe en présence de monoxyde de carbone et d'iodure d'aryles développées par les équipes de Beller¹¹² et Arndtsen,¹¹³ ainsi que des couplages C-H décarboxylant pallado-catalysés avec des acides α -oxocarboxyliques ont été

¹⁰⁹ N. Aljaar, R. Gujjarappa, M. Al-Refai, M. Shtaiwi, C. C. Malakar, *J. Heterocyclic Chem.* **2019**, DOI : 10.1002/jhet.3673.

¹¹⁰ D. L. Boger, H. Sato, A. E. Lerner, M. P. Hedrick, R. A. Fecik, H. Miyauchi, G. D. Wilkie, B. J. Austin, M. P. Patricelli, B. F. Cravatt, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2000**, *97*, 5044. (b) F. S. Kimball, F. A. Romero, C. Ezzili, J. Garfunkle, T. J. Rayl, D. G. Hochstatter, I. Hwang, D. L. Boger, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 937. (c) F. J. Janssen, M. P. Baggelaar, J. J. A. Hummel, H. S. Overkleef, B. F. Cravatt, D. L. Boger, M. van der Stelt, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 9742.

¹¹¹ (a) V. S. C. Yeh, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11995. (b) Z. Jin, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 464. (c) Z. Jin, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 382. (d) E. Riego, D. Hernandez, F. Albericio, M. Alvarez, *Synthesis* **2005**, 1907.

¹¹² X.-F. Wu, P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, *angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7316.

¹¹³ J. Tjutrins, B. A. Bruce, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12050.

décrites.¹¹⁴ Récemment, deux autres méthodes pallado-catalysées ont été proposées par insertion C-H d'isonitriles suivie d'une hydrolyse acide,¹¹⁵ et par acylation directe en présence de *N*-acylsaccharines (*Schéma 64*).¹¹⁶

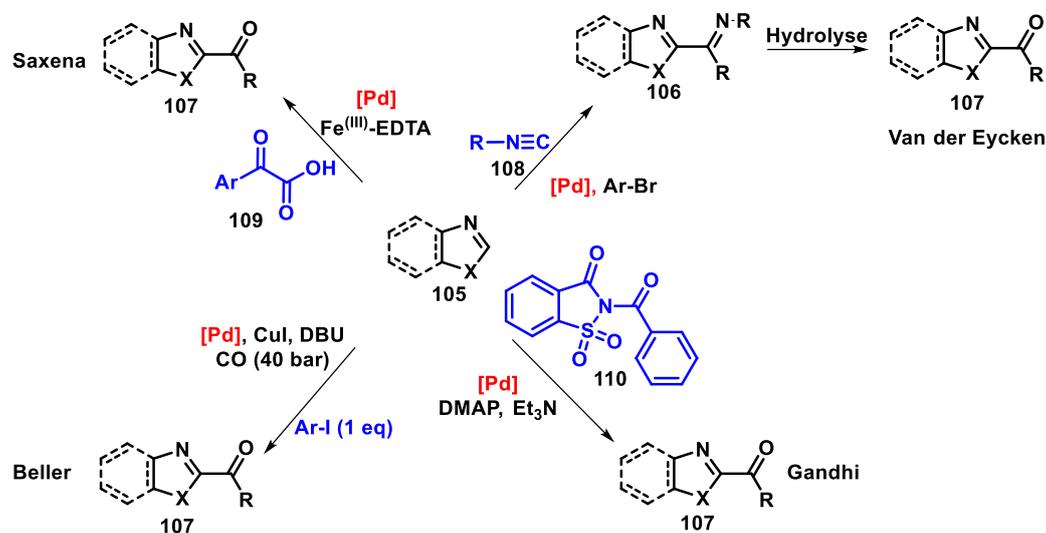


Schéma 64: Hétéroaroxylation métallo-catalysée en série 1,3-diazolique

Contrairement aux méthodes exposées ci-dessus, des réactions d'hétéroaroxylation sans métaux ont été décrites pour la première fois par Regel et Büchel en série 1,3-diazolique par condensation directe de chlorures d'acides en présence d'une base aminée. Cette méthode a ensuite été optimisée et généralisée à une plus large gamme 1,3-diazoles au sein de notre laboratoire (*Schéma 65*).¹¹⁷

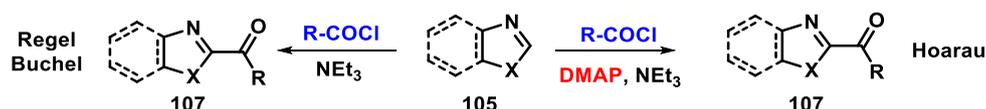


Schéma 65: Hétéroaroxylation en série 1,3-diazolique sans métaux

II.3.c.ii. Synthèse des 2-céto-oxa(thia)zoles par déalkoxylation

Au vu de l'analyse bibliographique, l'un des défis actuel est de mettre au point la première introduction directe de cétones α -énolisables pallado-catalysée des azoles. Pour cela, nous nous sommes intéressés à associer notre méthodologie d' α -alkoxyalcénylation directe pallado-catalysée et assistée par le cuivre, à une étape de déalkoxylation le tout en un seul pot (*Schéma 66*). Afin d'évaluer l'étape de déalkoxylation, nous sommes partis du dérivé **75Aa**. Les premiers essais par traitement acide se sont révélés inefficaces pour la déprotection de la fonction éther

¹¹⁴ S. Sharma, I. A. Khan, A. K. Saxena, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 673.

¹¹⁵ U. K. Sharma, N. Sharma, J. Xu, G. Song, E. V. Van der Eycken, *Eur. Chem. J.* **2015**, 21, 4908.

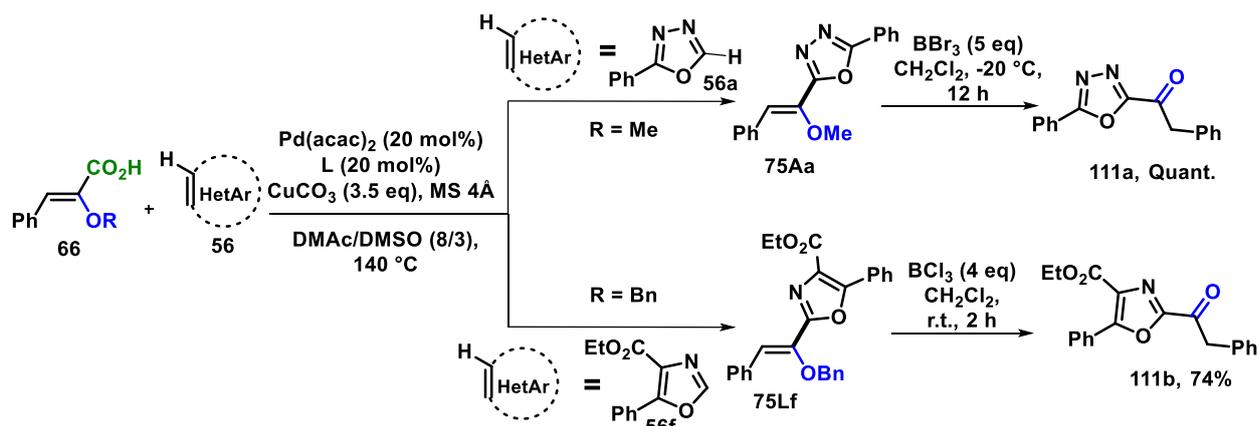
¹¹⁶ S. Karthik, T. Gandhi, *Org. Lett.* **2017**, 19, 5486.

¹¹⁷ (a) E. Regel, K.-H. Büchel, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 1977, 159. (b) P. Lassalas, F. Marsais, C. Hoarau, *Synlett.* **2013**, 24, 2233.

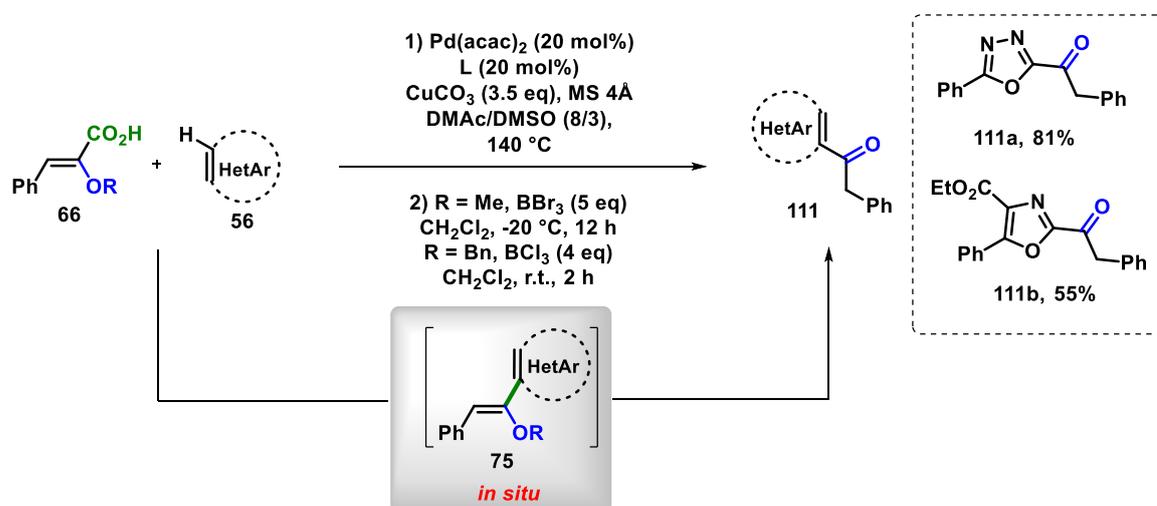
d'énol. Or, par traitement au tribromure de bore¹¹⁸ dans le dichlorométhane, le phényl 1,3,5-oxadiazole C-2 acylé **111a** a pu être préparé quantitativement. Il est cependant nécessaire d'utiliser un excès de BBr₃ pour avoir une conversion complète. Une version en un seul pot, α -alkoxyalcénylation directe / déméthoxylation, a été réalisée pour conduire au produit désiré **111a** avec un rendement de 81% (*Schéma 66*). Par ailleurs, l'utilisation d'éther d'énol benzyloxy **75Lf** a été valorisée lors de l'étape de déalkoxylation, connue pour être plus douce et versatile qu'en présence de l'éther d'énol méthoxylé. En effet, en présence de trichlorure de bore, BCl₃, nous avons pu obtenir la cétone α -énolisable **111b** sans affecter la fonction ester en C-4 de l'oxazole avec un bon rendement de 74%. Cette étape de déprotection a ensuite été associée à la réaction d' α -alkoxyalcénylation directe pallado-catalysée en un seul pot pour conduire au produit désiré avec un rendement de 55% (*Schéma 66*).

¹¹⁸ S. A. Weissman, D. Zewge, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7833.

• Séquentiel



• Un seul pot

Schéma 66: Synthèse des cétones α -énolisables hétéroarylés **111a-111b** en séquentielle ou un seul pot

II.3.c.iii. Valorisation des 2-céto-oxa(thia)zoles

Une fois l'accès à ces briques moléculaires 2-céto-oxa(thia)zoliqes **111a** et **111b**, nous avons entrepris la préparation d'unités 2,-4'-bis-1,3-diazoliques, motifs présents dans de nombreux produits naturels et molécules d'intérêt biologique^{119,111} Il est important de mentionner que la synthèse de ces unités 2,4'-bis-1,3-diazoliques a déjà été développée au laboratoire selon deux stratégies : (1) l'une par hétéroarylation en série 4-bromo-cétothiazoles à l'aide d'une séquence BSC, Borylation/couplage de Suzuki-Miyaura, permettant d'accéder à l'ester saramycétate **112**,¹²⁰ et l'autre approche plus classique (2) par condensation de Hantzsch appliquée à synthèse des cœurs de thiopeptides antibiotiques **113** de la série *d*₁ (thio-analogue

¹¹⁹ (a) P. Wipf, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2115. (b) J. R. Lewis, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 57. (c) K. Shin-Ya, K. Wierzba, K. Matsuo, T. Ohtani, Y. Yamada, K. Furihata, Y. Hayakawa, H. Seto, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1262.

¹²⁰ T. Martin, C. Lagueurre, C. Hoarau, F. Marsais, *Org. Lett* **2009**, 11, 3690.

de sulfomycinamate de *tert*-butyle et micrococcinatye *tert*-butyle) et d_3 (GE2270) (*Schéma 67*).¹²¹

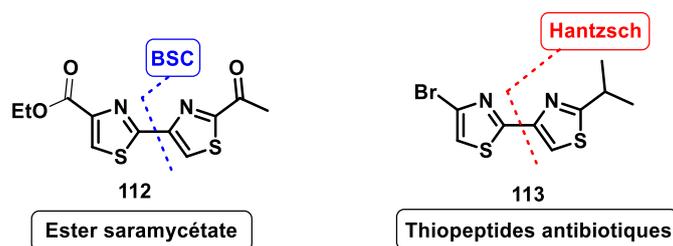


Schéma 67: Stratégies de synthèses des unités bis-1,3-diazoliques C2-C4' développée au laboratoire

Dans ce contexte, nous avons entrepris la synthèse des unités bis-1,3-diazoliques **115a** et **115b** à partir du motif 2-céto-oxazolique 4-carboxylate d'éthyle **111b**. Dans un premier temps, une réaction de bromation sélective a été entreprise en présence de tribromure de triméthylphénylammonium pour conduire au dérivé bromé **114** avec un rendement de 74%.¹²² Un premier essai de condensation de Hantzsch du 2-bromo-cétooxazole **114** avec le thiobenzamide en présence de CaCO_3 dans l'éthanol s'est révélé concluant, et le 2,4'-bis-azole **115b** a été isolé avec un rendement de 81%.¹²³ En parallèle, une réaction de Blümlein-Lewis avec du benzamide et de l'hexafluoroantimonique d'argent à partir du composé bromé **114** a permis l'obtention du dérivé 2,4'-bisoxazolique **115a** avec un rendement moyen de 57% (*Schéma 68*).

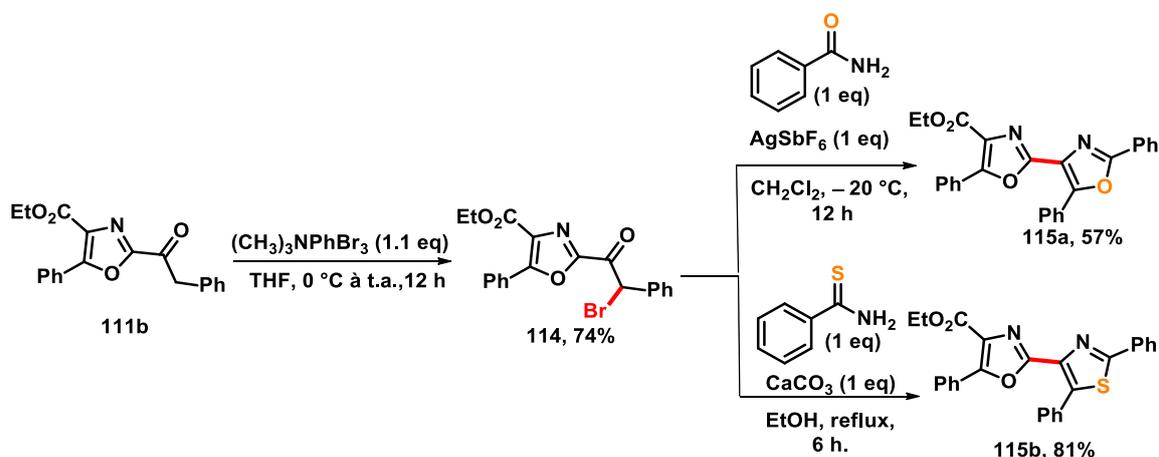


Schéma 68: Synthèse des unités 2,4'-bisoxa(dia)zoliqes à partir des motifs 2-cétooxa(dia)zoles **115a-115b**

¹²¹ P. Lassalas, C. Berini, J.-B. Rouchet, J. Hédouin, F. Marsais, C. Schneider, C. Baudequin and C. Hoarau, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 526.

¹²² D. J. Ritson, C. Spiteri, J. E. Moses, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3519.

¹²³ R. C. Kelly, I. Gebhard, N. Wicnienski. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4590.

II.4. Etude d'une méthodologie d'acétylation directe des hétérocycles par couplage C-H décarboxylant bi-métallique Pd(II) / Cu(II) en présence d'acide α -méthoxyacrylique

II.4.a. Etat de l'art des réactions d'acétylation directe sur les dérivés 1,3-diazoliques

Les unités 2-acétyloxa(thia)zoles sont présentes dans de nombreux produits naturels, tels que le mélithiazole C ou le bacillamide A, et ont aussi été identifiées comme des motifs présents dans certains produits issus de l'hydrolyse de thiopeptides antibiotiques comme l'acide saramycétique (**Figure 19**). Par ailleurs, la fonction méthyl cétone en position C2 peut être aménagée en α -bromo cétone puis engagée dans une condensation de Hantzsch ou une réaction Blümlein-Lewy pour la formation des unités bis-oxa(thia)zoliques présentes dans de nombreux produits naturels.^{122, 123}

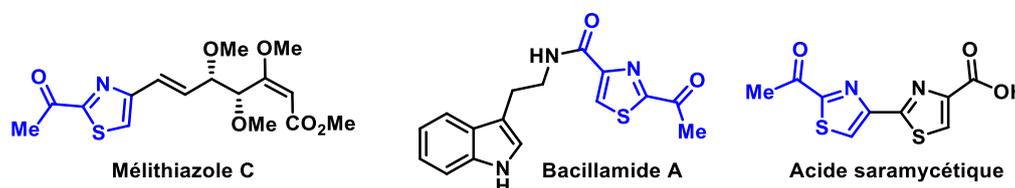


Figure 19: Les unités 2-acétyloxa(thia)zoles

Les méthodes existantes d'acétylation pallado-catalysées des hétérocycles sont principalement des réactions de couplages croisés d' α -alkoxyvinyl métaux en présence d'hétéroaryles halogénés suivie d'une hydrolyse,¹²⁴ ou de réaction de Heck¹²⁵ en présence d'éthers d'énol non préfonctionnalisés avec comme limitation les problèmes de sélectivité α/β (**Schéma 69**).

¹²⁴ (a) α -éthoxyvinylsilanol : S. E. Denmark, L. Neuville, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3221. (b) α -éthoxyvinyltributyl étain : M. Kosugi, T. Sumiya, Y. Obara, M. Suzuki, H. Sano, T. Migita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 767. (c) Y. Yamamoto, S. Hatsuya, J. Yamada, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3118. Acétyltriméthylsilane: S. D. Ramgren, N. K. Garg, *Org. Lett.* **2014**, 16, 824.

¹²⁵ A. Hallberg, L. Westfelt, B. Holm, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 5414.

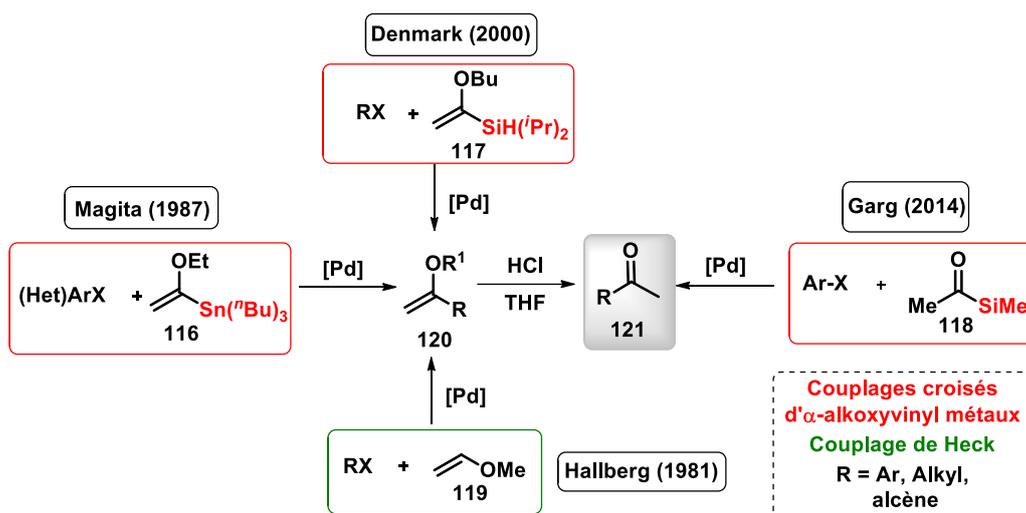


Schéma 69: Introduction de méthyl cétone pallado-catalysée sur des hétéroarènes en utilisant le triméthyl α-éthoxyvinyl métal

II.4.b. Réactions d'acétylation directe sur les azoles par couplage C-H décarboxylant en présence d'acide α-méthoxyacrylique

A ce jour, aucune approche éco-compatible et sélective d'acétylation impliquant une activation de la liaison C-H métallo-catalysée n'a été développée sur les dérivés (oxa)diazoliques (voir chapitre 1, partie II.3.c). La suite de notre étude s'inscrit dans ce contexte et vise à étendre notre méthodologie de couplage C-H décarboxylant des acides α-alkoxycinnamiques aux acides α-alkoxyacryliques **74** comme partenaires de couplage. Ces nouvelles briques moléculaires peuvent être mises en avant comme des méthylcétones masquées *via* la génération *in situ* d'α-alkoxyvinyl métal (Schéma 70).

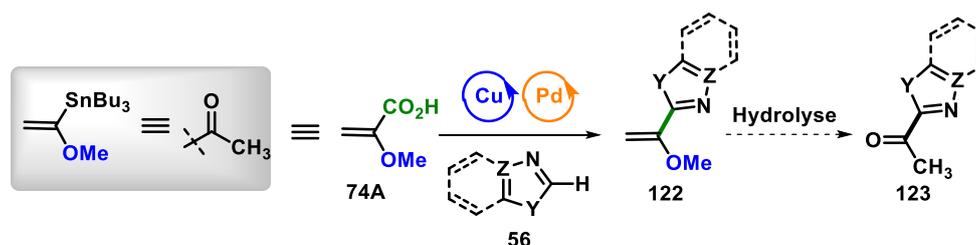


Schéma 70: Acide α-méthoxyacrylique comme mime d'α-méthoxyvinyl métal

Le challenge principal réside dans le non substitution en β de ces acides acryliques, les rendant plus sensibles à la polymérisation et à la protodécarboxylation. Ainsi, là encore, les principaux processus compétitifs au couplage C-H décarboxylant résident dans des séquences de protodécarboxylation / Heck oxydative ou son contraire (Schéma 71). Toutefois, l'expérience acquise au laboratoire lors des études précédentes des couplages décarboxylants⁹⁷ a montré que ces voies compétitives dépendent essentiellement de la production du produit de protodécarboxylation et de l'énergie d'activation de l'état de transition d'*ipso*-décarboxylation

des acides étudiés. Or ces processus compétitifs peuvent être limités dès lors que les deux cycles de catalyse sont concomittants. Par conséquent, l'étude préliminaire a été dirigée vers l'utilisation de sels α -méthoxyacrylates pour (1) limiter le processus de protodécarboxylation (*Schéma 71*, voie B), et (2) pour contribuer à la formation de carboxylate de cuivre (I) dans le but de favoriser l'étape de décarboxylation-cupratation. Une seconde limitation potentielle provient de la réaction d'homocouplage de l'hétérocycle comme observée précédemment dans les conditions opératoires oxydantes (*Schéma 71*, voie C).

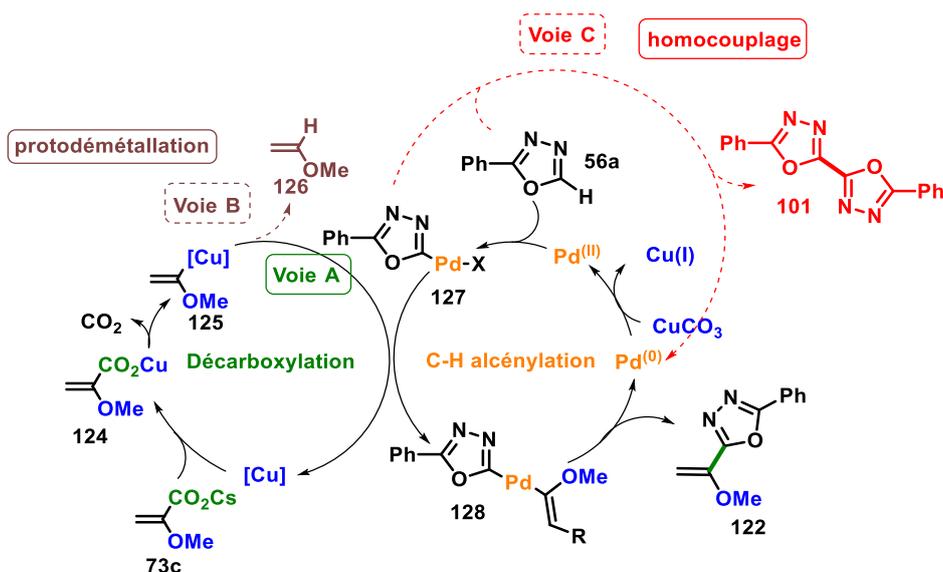


Schéma 71: Les différents mécanismes possibles

Il faut noter qu'en marge de notre étude l'équipe de Pan et Xu a développé la première alcénylation directe métallo-catalysée d'indoles en présence d'acide acrylique par le biais d'un processus de décarbonylation oxydatif catalysée au rhodium (I) nécessitant la présence de groupement *ortho*-directeur sur l'indole afin d'assister l'activation C-H.¹²⁶ Cette exemple a montré la pertinence de notre concept à utiliser les acides méthoxyacrylique comme agent d'alcénylation par génération *in situ* d' α -alkoxyvinyl métal (*Schéma 72*).

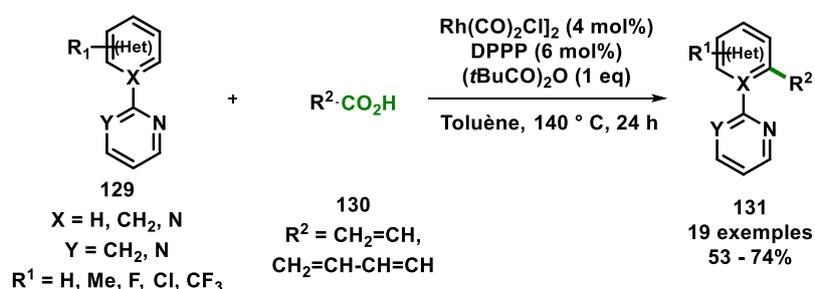


Schéma 72: Première réaction d'alcénylation directe métallo-catalysée d'indoles en présence d'acide acrylique

¹²⁶ L. Xu, J. Xu, C. Chen, H. Zhao, C. Xu, Y. Pan, X. Xu, H. Li, B. Fan, *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 734.

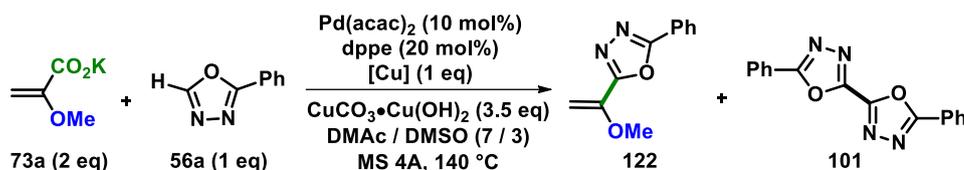
II.4.b.i. Etude préliminaire du couplage C-H décarboxylant avec l'acide α -méthoxyacrylique

Pour conduire les premiers essais de couplage des sels α -méthoxyacrylates **73a-c** avec le 1,3,4-oxadiazole **56a**, nous avons employé de façon stricte la catalyse optimisée lors du couplage avec les acides α -alkoxycinnamiques. Toutefois, un équivalent de cuivre (I), CuBr, a été immédiatement employé pour former l'acrylate de cuivre (I) nécessaire pour effectuer l'étape de décarboxy-métallation (**Tableau 2**). Nous constatons que seul le sel de potassium **73a** conduit au produit de couplage **122** avec un rendement isolé de 30% (**Tableau 2**, Entrée 1). Concernant les autres sels, césium **73c** et sodium **73b**, seul le produit d'homocouplage 2,2'-bis-oxadiazole **101** est obtenu (**Tableau 2**, Entrées 2-3). Il faut noter que nous ne récupérons pas l'acide correspondant aux sels car peu stable à haute température, et qu'il nous est difficile d'observer la présence ou non du produit de protodécarboxylation car très volatile. Afin de confirmer l'instabilité thermique de l'acide α -méthoxyacrylique **74A**, un test a été conduit dans un mélange DMAc/DMSO à 140 °C en présence de ce dernier, et comme attendu une dégradation de celui-ci est observée.

Entrée	[M]	Rdt (%)
1	K	30
2	Cs	-
3	Na	-

Tableau 2: Variation du contre-ion

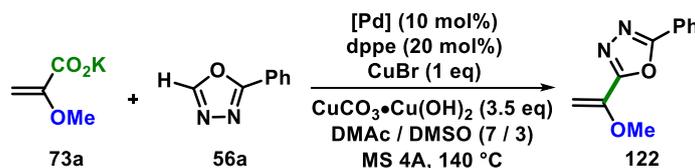
Nous avons constaté par la suite que la nature du cuivre (I) est cruciale pour l'efficacité du couplage (**Tableau 3**). En effet, cette étape d'échange de ligand dans la sphère catalytique du cuivre (I) peut être, dans certains cas, l'étape limitante de la cinétique pour conduire au carboxylate de cuivre (I), intermédiaire impliqué par la suite dans l'étape d'extrusion du CO₂. Dans notre cas, l'utilisation de bromure de cuivre a été retenue même si ce dernier est moins électrophile que le chlorure de cuivre lequel devrait être plus sensible aux échanges de ligands.



Entrée	[Cu]	Rdt (%)
1	CuBr	30
2	CuI	17
3	CuCl	20

Tableau 3: Effet de la source de Cu^(I)

Nous avons ensuite réalisé l'étude d'un autre paramètre discriminant que sont les sources de palladium (II) (**Tableau 4**). Alors que le chlorure de palladium se révèle inefficace (Entrée 2), l'acétate et le bromure de palladium donnent des rendements très médiocres, respectivement de 4% et 10% (Entrées 3 et 4). En l'absence de palladium, le produit de couplage n'est pas obtenu, et aucune trace d'acide α -méthoxyacrylique **74A** après traitement acide ainsi que de produit de protodécarboxylation **126** ne sont détectées. Pour la suite de notre étude, le Pd(acac)₂ a été sélectionné.

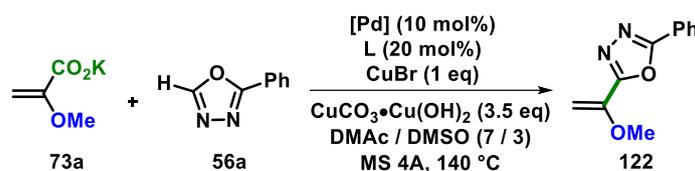


Entrée	[Pd]	Rdt (%)
1	Pd(acac) ₂	30
2	PdCl ₂	-
3	PdBr ₂	10
4	Pd(OAc) ₂	4
5	-	-

Tableau 4: Variation de la source de Pd^(II)

Concernant le criblage de ligands, différents ligands phosphorés mono- et bidentés ont été testés (**Tableau 5**). Contrairement au dppe, les ligands phosphorés bidentés diphenyles autres que le dppe conduisent au produit désiré avec des rendements plus faibles, compris entre 10% et 23% (Entrées 1-5). L'utilisation de phosphines bidentées plus rigides comme le XantPhos ou le BINAP, s'avère pénalisante (Entrées 6 et 9). A ce jour, seules deux phosphines monodentées ont été testées, la PCy₃·HBF₄ et la P(*o*-Tol)₃ (Entrées 7 et 8), et seule la phosphine

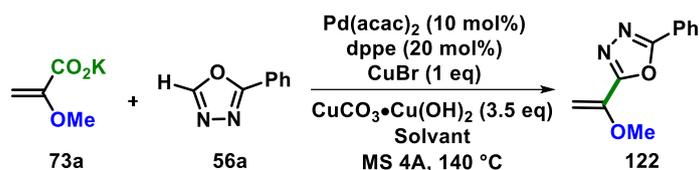
la plus riche en électron, $\text{PCy}_3 \cdot \text{HBF}_4$, s'est révélée efficace pour conduire au produit de couplage **122**, avec un rendement de 30% (Entrée 8). En perspective, d'autres phosphines riches en électrons comme la $\text{P}(t\text{Bu}_3) \cdot \text{HBF}_4$, $\text{PMe}(t\text{Bu}_3) \cdot \text{HBF}_4$, $\text{PBu}_3 \cdot \text{HBF}_4$ devront être criblées afin de s'assurer du choix du ligand à utiliser. Une deuxième perspective serait d'utiliser des ligands azotés comme la phénanthroline, ou la bipyridine. Enfin, l'utilisation dans le milieu réactionnel de deux ligands, l'un azoté et l'autre phosphoré, pour stabiliser d'un côté le palladium (II) et de l'autre le cuivre (I) afin d'éviter toutes réactions de protodécarboxylation et d'induire une concomitance des deux cycles, serait à tester.



Entrée	[Pd]	L	Rdt (%)
1	$\text{Pd}(\text{acac})_2$	dppe	30
2	$\text{Pd}(\text{acac})_2$	dcpe	-
3	$\text{Pd}(\text{acac})_2$	dppp	10
4	$\text{Pd}(\text{acac})_2$	dppm	17
5	$\text{Pd}(\text{acac})_2$	dppb	23
6	$\text{Pd}(\text{acac})_2$	XantPhos	-
7	$\text{Pd}(\text{acac})_2$	$\text{P}(\text{oTol})_3$	-
8	$\text{Pd}(\text{acac})_2$	$\text{PCy}_3 \cdot \text{HBF}_4$	30
9	$\text{Pd}(\text{acac})_2$	BINAP	-

Tableau 5: Criblage des ligands

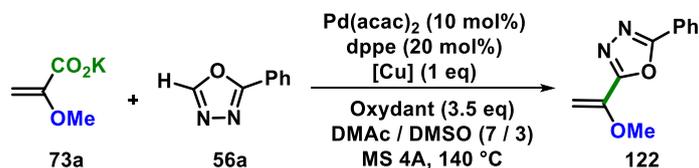
Des essais supplémentaires ont été réalisés en employant différents solvants plus ou moins polaires en présence de DMSO comme co-solvant (Tableau 6). Ce dernier est supposé améliorer significativement le processus de ré-oxydation du palladium libéré au degré d'oxydation zéro, mais apporte également une stabilisation de l'intermédiaire palladié au cours de la réaction.¹³ Seul le mélange DMF / DMSO et le DMSO pur ont permis d'obtenir le produit de couplage avec des rendements de 17% et 23% (Entrées 4 et 5). L'augmentation de la quantité de DMSO (30%v) n'apporte pas d'amélioration (Entrée 6). Par contre, la substitution du DMSO par la pyridine est pénalisante (Entrée 7).



Entrée	Solvant	Rdt (%)
1	1,4-dioxane / DMSO	-
2	NMP / DMSO	-
3	DMPU / DMSO	-
4	DMSO	17
5	DMF / DMSO	23
6	DMAc/DMSO (7/3)	30
7	DMAc/pyridine	-

Tableau 6: Changement du solvant de la réaction

En dernier lieu, nous avons constaté que le remplacement de l'oxydant, CuCO₃·Cu(OH)₂, par du carbonate d'argent, de l'oxygène, ou d'autres sources de cuivre (II) conduit à une perte d'efficacité de la réaction puisqu'aucun produit de couplage n'est obtenu (Tableau 7).



Entrée	Source de Cu ^(I)	Oxydant	Rdt (%)
1	CuBr	Ag ₂ CO ₃	-
2	CuBr	Cu(OAc) ₂	-
3	CuBr	O ₂	-
4	CuBr	CuCl ₂	-

Tableau 7: Variation de l'oxydant

Au vue de ces résultats, la principale limitation est due à la réaction compétitive d'homocouplage du dérivé oxadiazolique issu du processus de double palladation. Ceci peut s'expliquer par le non concomittance des deux cycles et/ou d'une protodécarboxylation trop rapide du carboxylate de cuivre (I).

En conclusion, cet axe de recherche représente une étude préliminaire vers la mise au point d'un protocole général de couplage décarboxylant / oxydant de type C-CO₂H / C-H des

acides α -alkoxyacryliques avec une large gamme d'azoles. Pour cela, il reste en plus des tests supplémentaires de criblage de ligands azotés et/ou phosphorés, d'augmenter le ratio en cuivre (I) et d'ajuster la concentration du milieu réactionnel. En outre, la méthodologie devra être par la suite étendue aux dérivés azoliques afin de généraliser notre couplage à différents hétérocycles. Enfin, il faut noter que ce couplage suivie d'une hydrolyse conduirait à la première acétylation directe métallo-catalysé de la liaison C-H d'hétérocycles.

III. Conclusion

Sur la base des travaux du Dr. Jean-Baptiste Rouchet, nous avons évalué différents acides cinnamiques α -alkoxylés en tant que nouveaux agents d'alcénylation afin d'introduire directement des éthers d'énol dans la liaison C-H d'hétéroaromatiques par catalyse au palladium (II) et assistée par du cuivre (II). Cette méthodologie inédite s'est révélée *stéréospécifique* car un seul isomère (*Z*) est obtenu, et *régiospécifique* car l'hétéroarylation prend lieu et place de la fonction acide carboxylique. La méthodologie est résumée sur le *Schéma 73*.

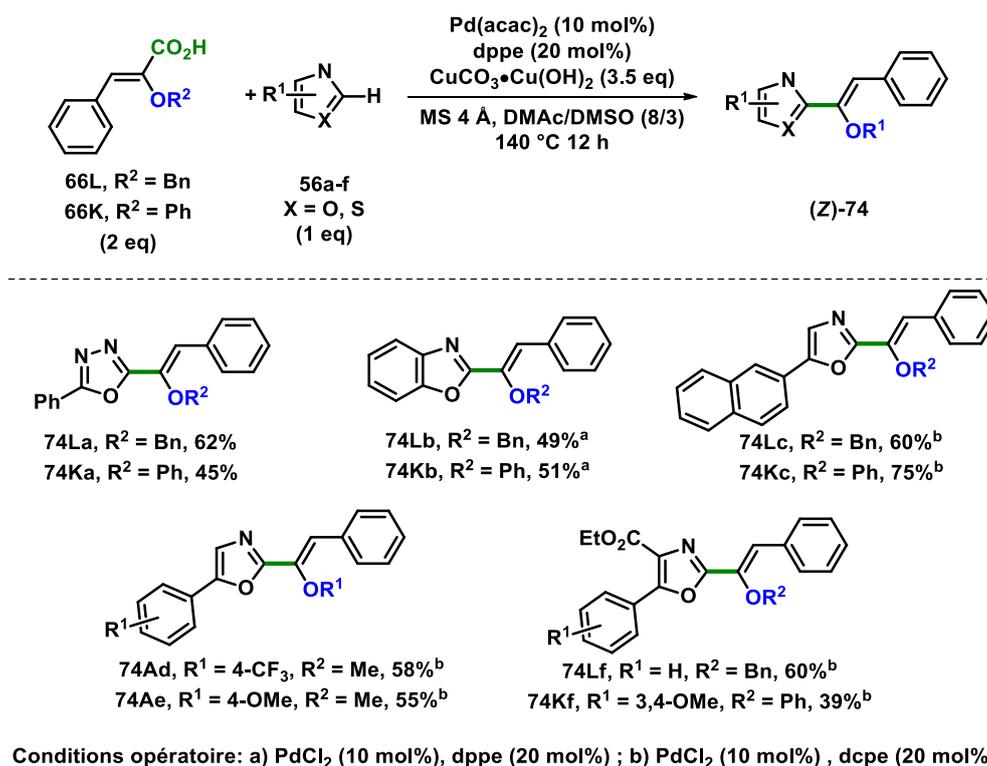


Schéma 73: Résumé de la méthodologie

Une étude mécanistique a mis en évidence que ce couplage s'opère par concomitance entre une catalyse au palladium (II), impliquée dans le processus de déprotonation-méallation de l'hétérocycle, avec une assistance au cuivre (II) induisant l'étape de décarboxy-méallation de

l'acide cinnamique α -alkoxylé. Le couplage est ensuite obtenu par une séquence de transmétallation suivie d'une élimination réductrice (*Schéma 74*).

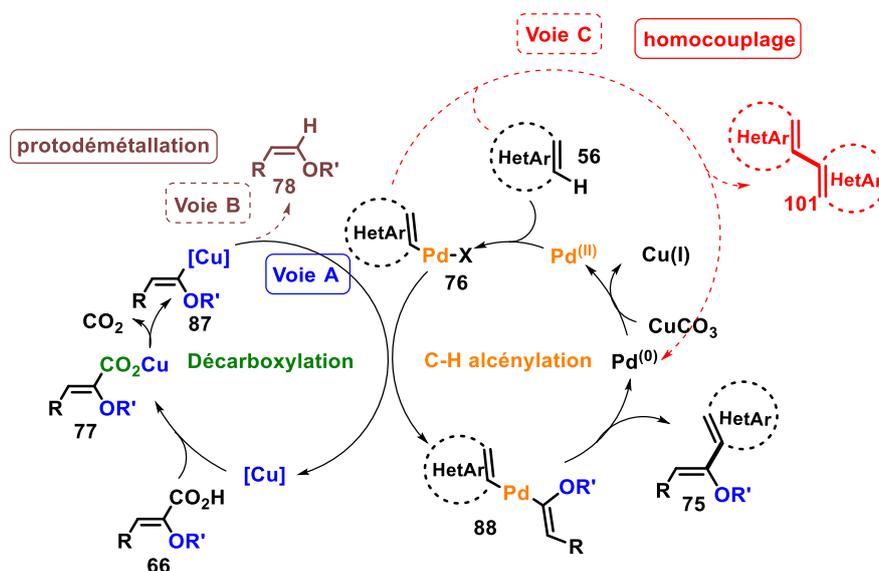
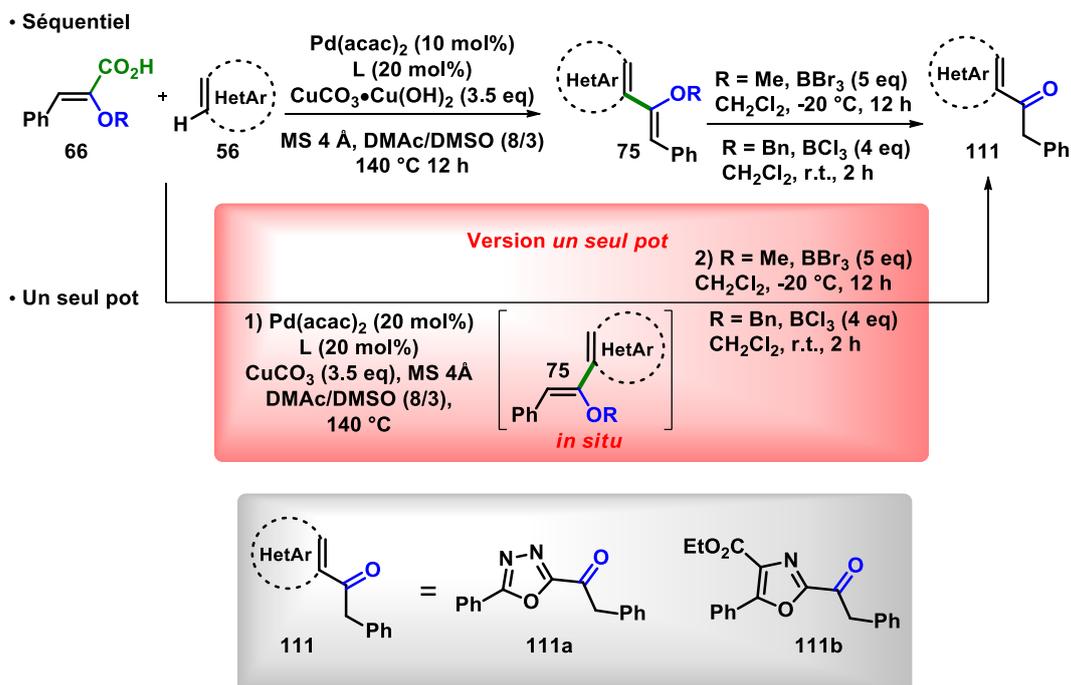


Schéma 74: Mécanisme proposé

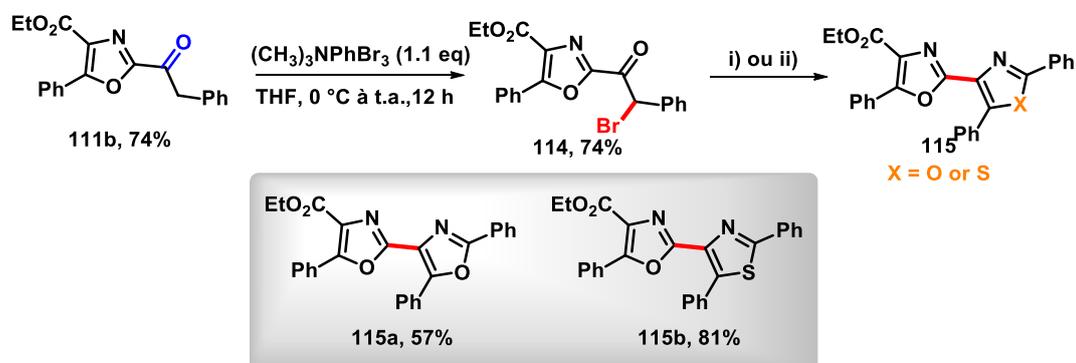
D'un point de vue général, ce travail a conduit au développement d'un nouveau concept de diversification structurale en fonctionnalisation directe de la liaison C-H d'hétérocycles, reposant sur l'introduction de fonctions organiques originales possédant un haut potentiel d'aménagement fonctionnel.

De façon intéressante, cette méthodologie représente une technique alternative d'acylation directe sur des dérivés hétéroaromatiques. Une analyse bibliographique a montré que l'ensemble des réactions d'acylation pallado-catalysées des 1,3 diazoles sont des méthodes de benzoylation. Ainsi, la nouvelle méthodologie développée permet la préparation des 2-céto-oxa(dia)zoliqes énolisables **111a** et **111b** par traitement au tribromure ou trichlorure de bore selon la nature de l'éther d'énol hétérocyclique (*Schéma 75*). En parallèle à cette étude, un projet de valorisation a été évalué dont l'objectif était la préparation d'unités 2,4'-bis-1,3-diazoliques, motifs présents dans de nombreux produits naturels et molécules d'intérêt biologique.¹¹⁹ Une synthèse a été entreprise à partir du 5-phényloxazole 4-carboxylate d'éthyle **111b** en utilisant notre méthodologie d'acylation directe en un seul pot suivie d'une séquence d' α -bromation et de condensation pour conduire aux dérivés 2,4'-bisazoles **115a** et **115b** avec des rendements de 33% et 23% sur 4 étapes (*Schéma 75*).

Préparation des 2-céto-oxa(dia)zoliques énolisables



Préparation d'unités 2,4'-bis-1,3-diazoliques



Conditions:

X = O, i) PhC(O)NH₂ (1 eq), AgSbF₆ (1 eq), CH₂Cl₂, -20 °C, 12 hX = S, ii) PhC(S)NH₂ (1 eq), CaCO₃ (1 eq), EtOH, reflux, 6 h.

Schéma 75: Application de la méthodologie

Par ailleurs, une extension de la méthodologie d'alkoxyalcénylation par couplage C-H décarboxylant d'hétérocycles décrites ci-dessus a été réalisée *via* l'utilisation d'acides α -alkoxyacryliques en tant que mimes des α -alkoxyvinyl métaux généralement utilisés comme agents de transmétallation lors des réactions acétylation métallo-catalysée après hydrolyse (Schéma 76). Ce concept a été validé *via* la formation du produit 1,1-hétéroaryl méthoxyvinyl **122** avec un rendement de 30%, et une optimisation est en cours. En perspective, une

généralisation de la méthodologie avec l'emploi d'autres dérivés 1,3-diazoliques devra être étudiée.

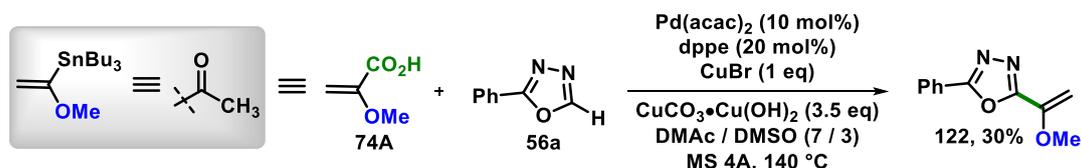


Schéma 76: Extension de la méthodologie d'alkoxyalcénylation par couplage C-H décarboxylant d'hétérocycles

En perspective, la fonction méthoxy peut être valorisée en tant qu'électrophile dans des couplages croisés catalysés par le nickel, permettant ainsi d'accéder à des alcènes trisubstitués **132** (*Schéma 77*). Cette valorisation méthodologique pourra être ensuite utilisée dans le développement d'une nouvelle voie d'analogues hétérocycliques du Tamoxifène. Dans un premier temps, un couplage C-H décarboxylant de l'acide cinnamique α -méthoxylé **66A** avec un azole sera envisagé, suivie d'une activation C-O par couplage de Kumada-Corriu afin d'introduire un groupement éthyle conduisant au composé **132**. Une dernière étape impliquant soit un couplage de Heck ou une hétéroaylation C-H *ortho*-dirigée permettra d'obtenir l'analogue hétérocyclique du Tamoxifène **133** (*Schéma 77*).

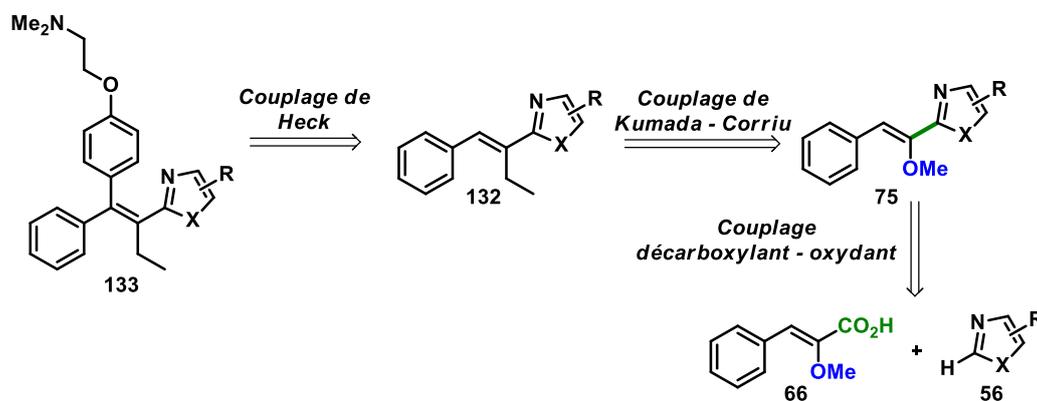


Schéma 77: Perspective

Chapitre 2

β -(Hétéro)arylation directe catalytique des éthers d'énol par couplage de Heck décarboxylant

Tables des matières

I. Formation de liaisons Csp ² -Csp ² par couplage décarboxylant oxydatif C-H / C-CO ₂ H par catalyse monométallique	80
I.1. Réaction de couplage croisé décarboxylant de carboxy(hétéro)arènes avec des (hétéro)arènes non préfonctionnalisés de type C-H / C-CO ₂ H monocatalysée	82
I.1.a. Réactions d'arylation C-H décarboxylante catalysées au cuivre.....	83
I.1.b. Réactions d'(hétéro)arylation C-H décarboxylante catalysées au palladium....	84
I.2. Etat de l'art des réactions de couplage de Heck oxydatif décarboxylant par catalyse au palladium.....	85
I.3. Etude bibliographique des réactions de couplage de Heck décarboxylant catalysées au palladium en présence d'alcènes hétérosubstitués	91
II. Etude du couplage de Heck décarboxylant C-H / C-CO ₂ H pallado-catalysé des 2-alkoxyacrylates avec des acides benzoïques	94
II.1. Synthèse d'une librairie d'éthers d'énol α-carboxylés.....	94
II.1.a. Synthèse des 2-méthoxyacrylates 72A et 72B	94
II.1.b. Synthèse des 2-benzyloxy- et 2-phénoxyacrylates 72C et 72B.....	94
II.1.c. Synthèse des 2-étheroxyacrylates 185, 186 et 188	98
II.2. Etude du couplage de Heck décarboxylant d'α-carboxy vinyl éther en série carboxy(hétéro)arènes par catalyse au palladium (II)	99
II.2.a. Réaction de couplage de Heck décarboxylant d'α-méthoxyacrylate d'éthyle en série carboxy(hétéro)arènes	101
II.2.a.i. Etude préliminaire de la réaction de couplage	101
II.2.a.ii. Couplage de différents carboxy(hétéro)arènes riches en électrons avec le 2-méthoxyacrylate d'éthyle.....	105
II.2.a.iii. Couplage de différents carboxyarènes pauvres en électrons avec le 2-méthoxyacrylate d'éthyle.....	106
II.2.a.iv. Couplage de différents acides perfluorobenzoïques avec le 2-méthoxyacrylate d'éthyle.....	108
II.2.a.v. Couplage d'un large panel d'α-étheroxyacrylates d'éthyle avec différents acides benzoïques	110
II.3. Etude mécanistique de la réaction de Heck décarboxylante pallado-catalysée avec β-alkoxyacrylate d'éthyle	111
III. Conclusion et perspectives.....	115

I. Formation de liaisons Csp²-Csp² par couplage décarboxylant oxydatif C-H / C-CO₂H par catalyse monométallique

Récemment de nombreux groupes se sont penchés sur l'étude des couplages C-H décarboxylants métallo-catalysés pour la formation de liaisons carbone-carbone (C-C) et plus particulièrement pour la création de liaisons C(sp²)-C(sp²).^{12b,84b} La majorité des stratégies développées lors de ces processus pour la construction et/ou la fonctionnalisation de nouvelles briques moléculaires est l'utilisation d'une bis-catalyse [Pd^(II)] / [Cu^(I)] ou [Pd^(II)] / [Ag^(I)] en s'inspirant des travaux pionniers de l'équipe de Gooßen (Voir introduction du manuscrit).⁵¹

Les couplages croisés décarboxylants oxydatifs des carboxyarènes avec des dérivés non préfonctionnalisés ont connu un essor important lors de cette dernière décennie suite au développement des premiers concepts de décarboxy-métallation. Ce dernier a été introduit pour la première fois par Pesci en 1901 en présence de mercure conduisant à la génération de complexes aryl-mercure **134A**.¹²⁷ Les premiers travaux exploitant ce mode de métallation ont été menés par Nilsson et Sheppard mettant en évidence la formation de l'espèce organocuvré *via* un mécanisme de décarboxy-métallation médié au cuivre (Voir chapitre introduction).¹²⁸ Il aura ensuite fallu attendre les années 2000 pour que des études approfondies démontrant expérimentalement et par calculs théoriques que ce processus pouvait être catalysé soit par du palladium,^{13, 43} de l'argent,^{43, 129} de l'or¹³⁰ et du rhodium¹³¹ selon un état de transition d'*ipso*-décarboxylation (*Schéma 78*).

¹²⁷ L. Pesci, *Atti Accad. Naz. Lincei* **1901**, 10, 362.

¹²⁸ (a) M. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* **1966**, 20, 423. (b) M. Nilsson, C. Ullenius, *Acta. Chem. Scand.* **1968**, 22, 1998. (c) A. Cairncross, J. R. Roland, R. M. Henderson, W. A. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 3187.

¹²⁹ (a) L. J. Gooßen, C. Linder, N. Rodriguez, P. P. Lange, A. Fromm, *Chem. Commun.* **2009**, 7173. (b) J. Cornella, C. Sanchez, D. Banawa, I. Larrosa, *Chem. Commun.* **2009**, 7176.

¹³⁰ (a) J. Cornella, M. Rosillo-Lopez, I. Larrosa, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1359. (b) S. Dupuy, F. Lazreg, A. M. Z. Slawin, C. S. J. Cazin, S. P. Nolan, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5455.

¹³¹ Z.-M. Sun, P. Zhao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6726.

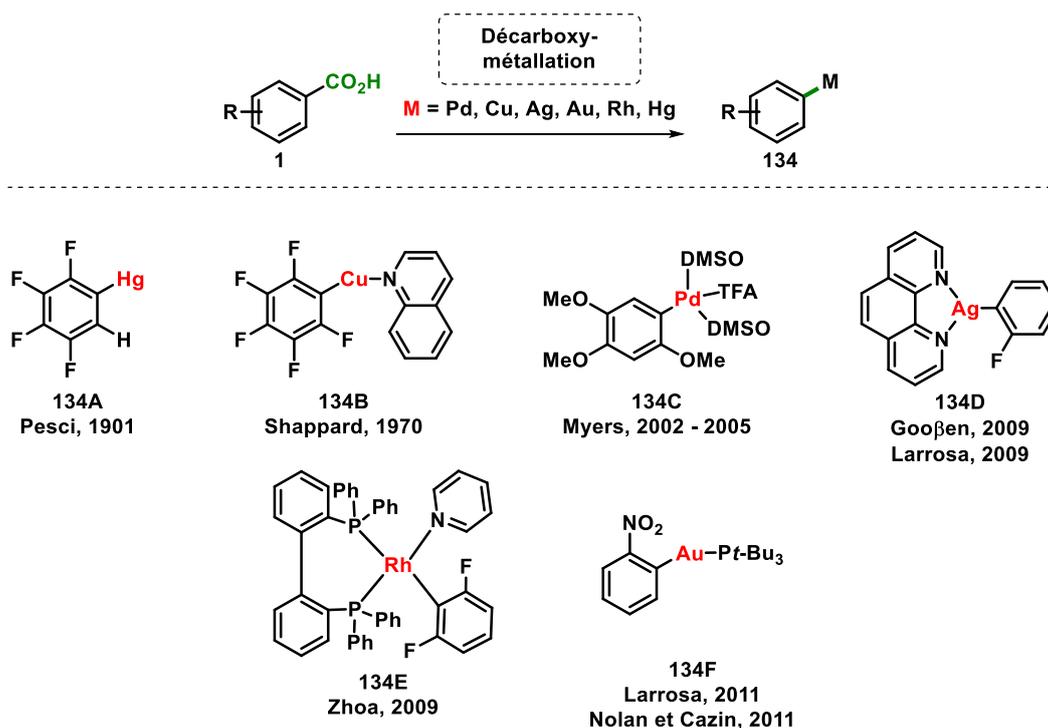


Schéma 78: Décarboxy-métallation par diverses sources de métaux

Ces avancées majeures dans la compréhension du mécanisme de décarboxy-métallation associées avec une activation C-H métallo-catalysés ont été exploitées dans le développement des couplages C-H décarboxylant avec pour objectif de développer de nouvelles approches méthodologiques en terme de diversité fonctionnelle et structurale,^{12b} et économiques en étapes et atomes.¹³² Le principal avantage de cette méthodologie est sa grande flexibilité, car une large gamme de dérivés non pré-fonctionnalisés comme partenaire de couplages ou d'acides (carboxyarènes ou -hétéroarènes, acides cinnamique, benzyliques, propioliques, aliphatiques) peuvent être utilisés (*Schéma 79*).^{12b}

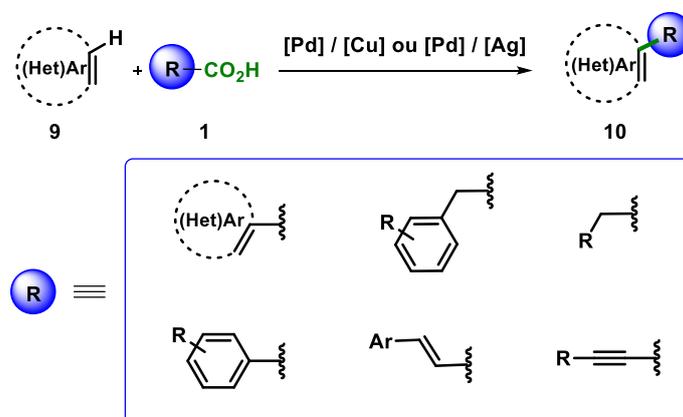


Schéma 79: Différents partenaires de couplage lors des couplages décarboxylants oxydatifs

¹³² Économie d'étapes : (a) P. A. Wender, M. P. Croatt, B. Witulski, *Tetrahedron* **2006**, 62, 7505. (b) P. A. Wender, B. L. Miller, *Nature* **2009**, 460, 197 ; économie d'atomes : B. M. Trost, *Science* **1991**, 254, 1471.

A ce jour, l'un des défis dans ce domaine est de développer ces processus non plus de manière bi-métalliques comme décrit dans le chapitre 1, mais de manière mono-catalytique au cours duquel un seul métal de transition serait impliqué à la fois dans le processus de décarboxy-métallation et dans l'activation C-H des hétérocycles. Deux voies mécanistiques sont possibles (1) l'une faisant intervenir en premier lieu une activation C-H métallo-catalysée suivie d'une oxydation du métal et enfin une étape de décarboxy-métallation (*Schéma 80*, voie 1), où alors (2) l'inverse mais au cours de laquelle l'étape d'oxydation du métal de transition se ferait à la fin du cycle catalytique (*Schéma 80*, voie 2).

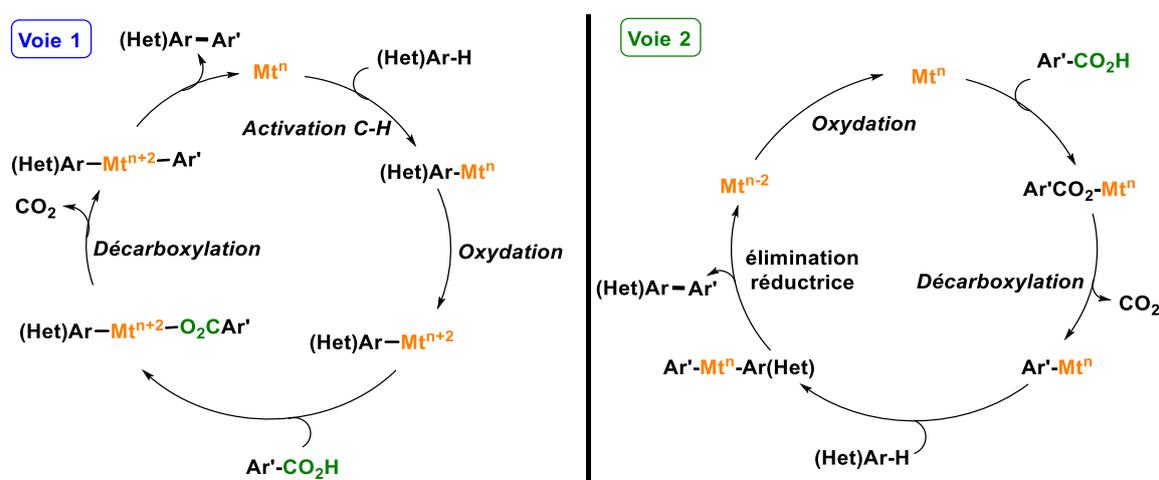


Schéma 80: Les deux voies mécanistiques proposées

I.1. Réaction de couplage croisé décarboxylant de carboxy(hétéro)arènes avec des (hétéro)arènes non préfonctionnalisés de type C-H / C-CO₂H monocatalysée

Au travers des études faites sur les réactions de protodécarboxylation monocatalysés au palladium^{133,43,45,133} ou au cuivre^{128,134} (voir chapitre introduction), et le fait que ces systèmes monométalliques se soient montrés viables lors des couplages croisés décarboxylants impliquant des (hétéro)aryles halogénés et carboxy(hétéro)arènes,^{50,128a,135} ont conduit un

¹³³ (a) E. M. O'Brien, B. J. Morgan, M. C. Kozlowski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6877. (b) A. A. Nuñez Magro, G. R. Eastham, D. J. Cole-Hamilton, *Dalton Trans.* **2009**, 4683. (c) J. Cornella, M. Righi, I. Larrosa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9429.

¹³⁴ (a) T. Cohen, R. A. Schambach, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3189. (b) T. Cohen, R. W. Berninger, J. T. Wood, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 837.

¹³⁵ [Pd] : (a) R. Shang, Q. Xu, Y.-Y. Jiang, Y. Wang, L. Liu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1000. (b) F. A. Arroyave, J. R. Reynolds, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1328. (c) F. A. Arroyave, J. R. Reynolds, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8621. (d) M. Kissane, O. A. McNamara, D. Mitchell, D. M. Coppert, H. A. Moynihan, K. T. Lorenz, A. R. Maguire, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 403. (e) M. Miyasaka, A. Fukushima, T. Satoh, K. Hirano, M. Miura, *Eur. Chem. J.* **2009**, *15*, 3674. (f) M. Miyasaka, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2683. (g) M. Nakano, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1851. (h) F. Bilodeau, M.-C. Brochu, N. Guimond, K. H. Thesen, P. Forgione, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1550. (i) P. Forgione, M.-C. Brochu, M. St-Onge, K. H. Thesen, M. D. Bailey, F. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11350. (j) R. A. Aley, E.-C. Liu, J. J. Topczewski, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4734.

certain nombre de groupes à étendre ces derniers aux couplages décarboxylants oxydatifs C-H / C-CO₂H. Il faut noter que ces deux métaux de transitions sont connus pour être impliqués dans des processus de métallation-déprotonation catalytiques de la liaison C-H des hétérocycles.

I.1.a. Réactions d'arylation C-H décarboxylante catalysées au cuivre

Le premier couplage décarboxylant oxydatif C-H / C-CO₂H monocatalysé au cuivre a été décrit par le groupe de Hoover en présence d'oxyde d'argent comme oxydant (*Schéma 81, équation 1*).¹³⁶ Ces réactions d'arylations C-H décarboxylantes sont toutefois limitées aux acides 2-nitrobenzoïques. Ces travaux ont ensuite été étendus par le groupe de Maiti à différents azoles autres que le benzoxazole en utilisant cette fois de l'oxygène comme oxydant (*Schéma 81, équation 2*).¹⁰⁵

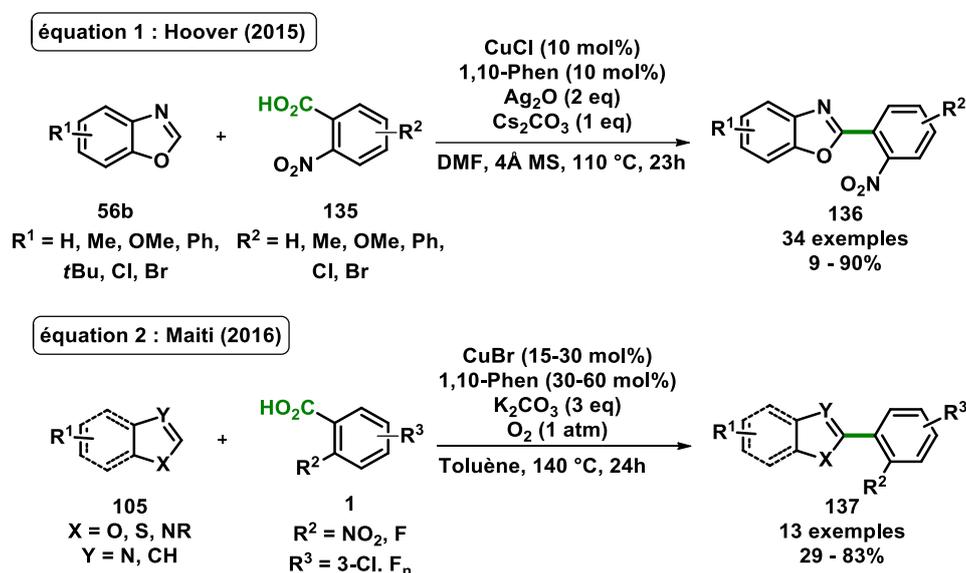


Schéma 81: Les premiers couplages décarboxylants oxydatifs C-H / C-CO₂H monocatalysés au cuivre

Une première hypothèse mécanistique a été décrite par Maiti au cours de laquelle le cuivre (I) ligaté avec de la phénanthroline serait impliqué dans une étape de décarboxymétallation conduisant à l'aryle cuivre **139**. Ce dernier serait par la suite oxydé en cuivre (II) **140** lequel opérerait à la génération du complexe cuivre (III) **141** soit par métallation-déprotonation non concertée (voir introduction) ou soit par métallation-déprotonation concertée comme proposée par l'équipe de Lin.^{108d} Enfin, une élimination réductrice conduirait finalement au produit de couplage **137** et au complexe cuivre (I) ligaté **139** (*Schéma 82*). Cette hypothèse mécanistique, après différents contrôles expérimentaux, a été confirmée par le groupe de Hoover. Néanmoins, ce dernier propose la formation d'un carboxylate d'argent suivie

¹³⁶ L. Chen, L. Ju, K. A. Bustin, J. M. Hoover, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 15059.

d'une étape de transmétallation avec l'espèce cuivre (I) liganté pour générer l'intermédiaire aryle cuivre (I) **139** avant le processus de décarboxylation (*Schéma 82*).¹³⁷

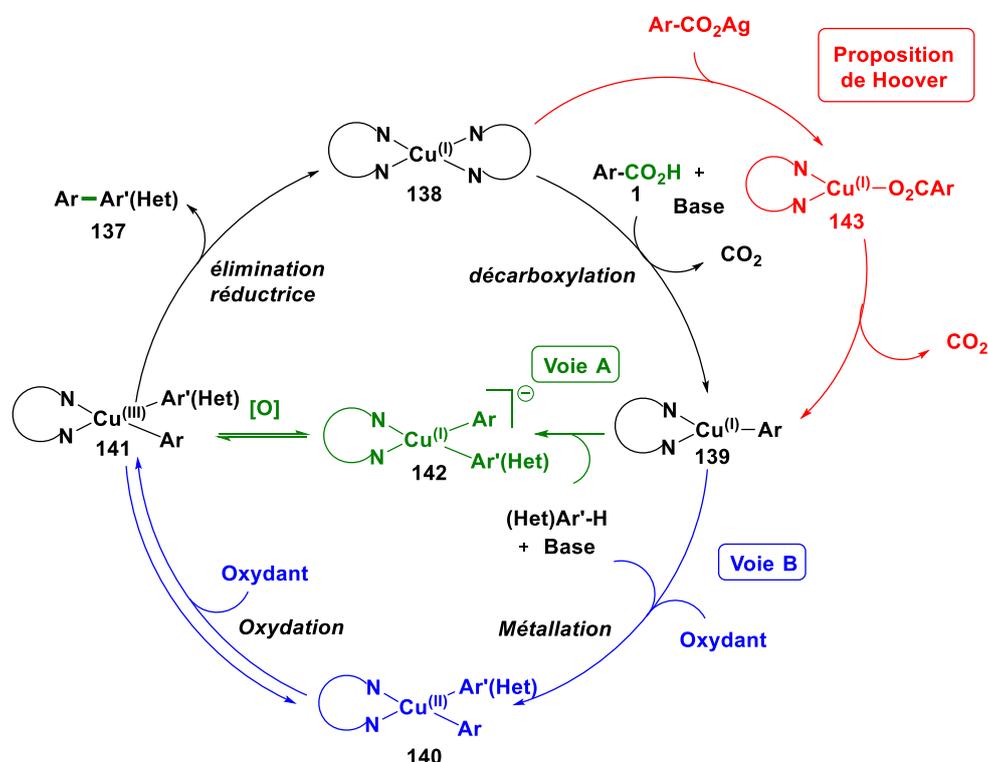


Schéma 82 : Mécanisme proposé par Maiti

I.1.b. Réactions d'(hétéro)arylation C-H décarboxylante catalysées au palladium

Suite aux études mécanistiques décrites par Myers¹³ et Kozłowski^{133a} (voir chapitre introduction) démontrant que le processus de décarboxy-métallation pouvait être catalysé au palladium (II), plusieurs travaux originaux ont étendu ce concept à l'arylation C-H décarboxylante. Notamment, l'équipe de Crabtree (Voir Chapitre I) est la première à émettre cette hypothèse lors de couplages inter- et intramoléculaires de type C-H / C-CO₂H (*Schéma 83*). Les conditions drastiques nécessaires pour provoquer la palladation-décarboxylante conduisent à une forte production du sous-produit de protodécarboxylation. Il est important de mentionner que dans ce cas le carbonate d'argent, Ag₂CO₃, jouerait simplement le rôle d'oxydant et ne serait dans aucun cas impliqué dans le processus de décarboxy-métallation, ce qui expliquerait la faible versatilité du couplage aux acides benzoïques *ortho* substitués par des groupements électon-donneurs.¹³⁸

¹³⁷ A. Baur, K. A. Bustin, E. Aguilera, J. L. Petersen, J. M. Hoover, *Org. Front. Chem.* **2017**, *4*, 519.

¹³⁸ A. Voutchkova, A. Coplin, N. E. Leadbeater, R. H. Crabtree, *Chem. Commun.* **2008**, 6312.

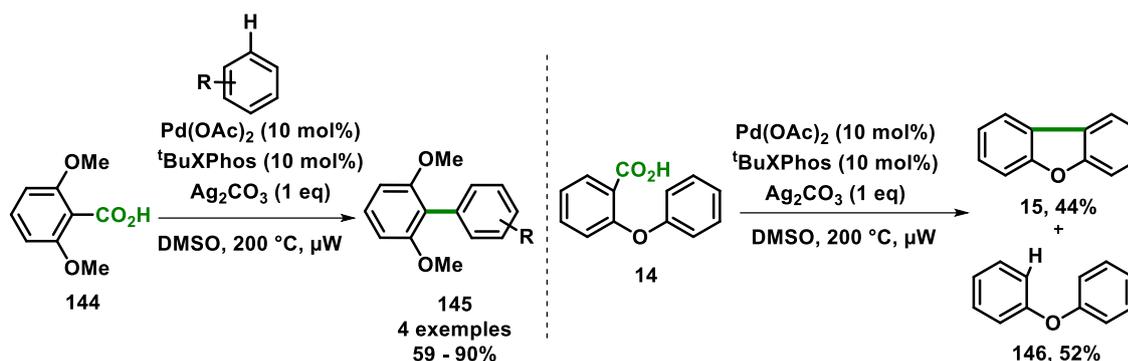


Schéma 83: Couplage croisé décarboxylant – déshydrogénant inter- et intramoléculaire

Les premiers travaux de couplage intermoléculaire bis (hétéro)arylique décarboxylant monocatalysé au palladium ont été proposés par l'équipe de Tan en présence de pentafluorobenzène, 1,2,4,5-tétrafluorométhoxybenzène et d'azoles avec des dérivés d'acides benzoïques.⁹⁰ La présence des sels d'argent, Ag_2CO_3 , ne serviraient qu'à oxyder le palladium (0) en palladium (II) (Schéma 84). Cette transformation a ensuite été étendue par Su à divers polyfluorobenzènes.¹³⁹

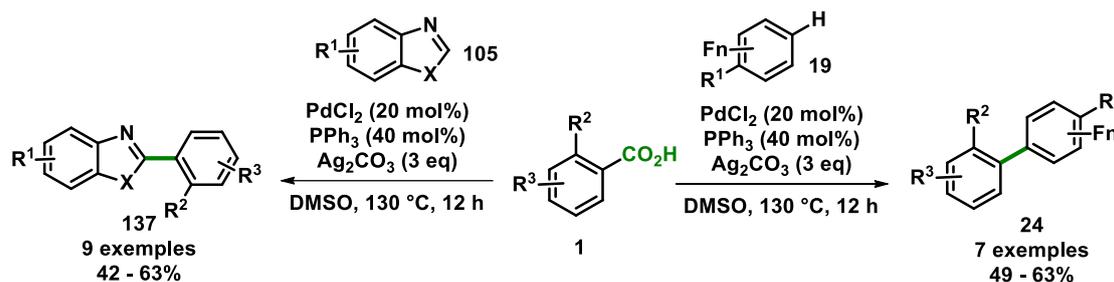


Schéma 84: Couplage bis-arylique décarboxylant des aromatiques polyfluorés avec des dérivés d'acides benzoïques

Au cours de cette investigation, une étude mécanistique a permis de mettre en évidence que selon la nature électronique de l'acide le processus de décarboxy-métallation pouvait être catalysé ou médié par le palladium ou l'argent (Voir chapitre 1).

I.2. Etat de l'art des réactions de couplage de Heck oxydatif décarboxylant par catalyse au palladium

En 2002, le groupe de Myers a développé un nouveau couplage décarboxylant au palladium entre un dérivé benzoïque et un alcène terminal pour la synthèse de dérivé stilbène **149** (Schéma 85).⁴³ Cette réaction est le premier couplage de Heck décarboxylant catalysé au $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ avec trois équivalents de carbonate d'argent dans un mélange DMF / DMSO à 120 °C. Cependant, cette réaction n'est applicable qu'aux carboxyaromatiques substitués en *ortho*

¹³⁹ H. Zhao, Y. Wei, J. Xu, J. Kan, W. Su, M. Hong, *J. Org. Chem.* **2001**, 76, 882.

par des groupements électrodonneurs et aux acides hétéroaromatiques possédant un hétéroatome en α de la fonction acide.

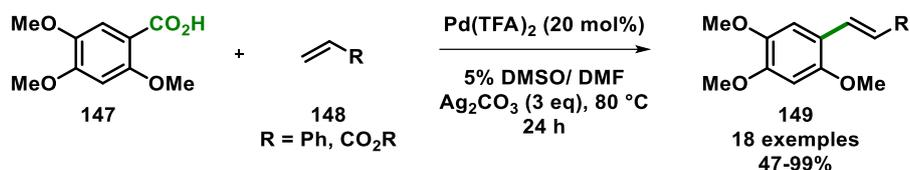


Schéma 85: Travaux de Myers

Les mêmes auteurs en 2005 ont pu déterminer le mécanisme réactionnel du couplage de Heck décarboxylant pallado-catalysé, en se basant sur des analyses spectroscopiques (RMN) et cristallographiques (diffraction par rayon X) des intermédiaires réactionnelles. Il a été ainsi démontré qu'en présence d'une quantité équimolaire de trifluoroacétate de palladium (II) et d'acide 2,4,5-triméthoxybenzoïque, un échange réversible de ligand dans la sphère catalytique du palladium se produisait pour conduire au carboxylate de palladium **150**. Dès lors que la température du milieu réactionnel augmente à 80 °C, l'intermédiaire aryle-palladium **7** a été observé après extrusion du CO_2 . Ce dernier a été isolé et caractérisé par diffractions des rayons X, et il s'agit d'un complexe monomérique contenant deux molécules de DMSO, l'une liée au palladium par l'atome de soufre et une deuxième par l'atome d'oxygène. Une fois cette intermédiaire formé, une insertion 1,2 de ce dernier dans la double liaison de l'alcène suivie d'une β -H élimination conduit au produit désiré **149** couplé à la génération de palladium (0) qui est par la suite ré-oxydé en palladium (II) pour fermer le cycle catalytique (*Schéma 86*).

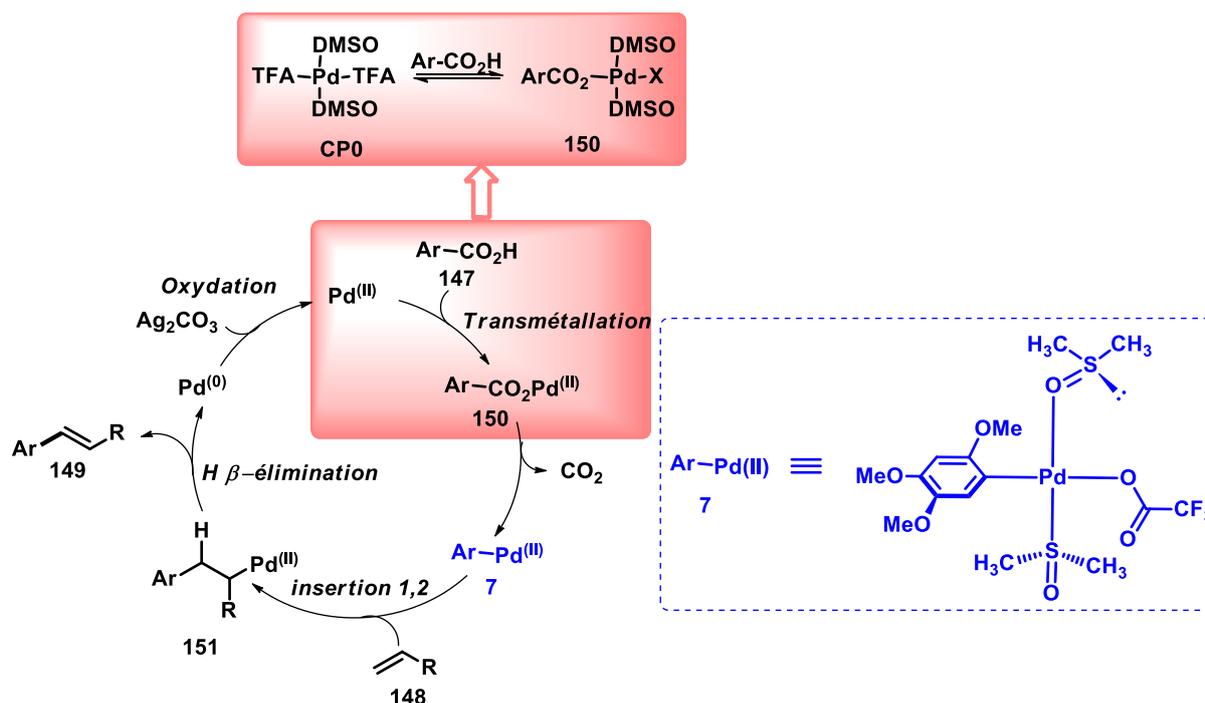


Schéma 86: Mécanisme proposé par Myers

Lors de cette étude, il a été proposé que l'état de transition de l'étape de décarboxy-métallation était différent de celui décrit avec l'argent ou le cuivre ; dans ce cas le groupement carboxylique est positionné perpendiculairement par rapport au noyau aromatique (Schéma 87). Il en résulte ainsi un état de transition cyclique à quatre chaînons, palladacycle, au cours duquel le palladium est lié à l'atome de carbone en *ipso* du carboxylate et à un atome d'oxygène du groupement carboxylate comme représenté Schéma 87^{13,129b}

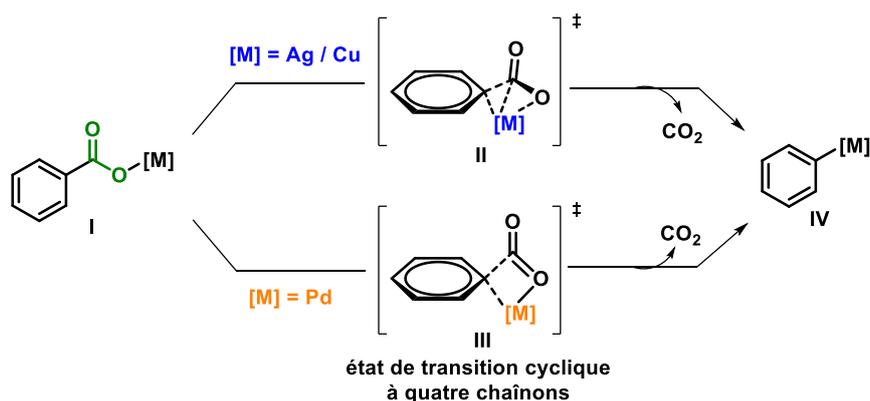


Schéma 87: Etat de transition de l'étape d'ipso-décarboxylation avec différent métal.

Les résultats décrits par Myers sur la réaction de Heck décarboxylante ont été confirmés par le groupe de Liu.¹⁴⁰ Ce dernier met en évidence par calculs DFT la formation au préalable d'un complexe π qui évolue vers l'état de transition d'*ipso* décarboxylation décrit par Myers

¹⁴⁰ S. L. Zhang, Y. Fu, R. Shang, Q. X. Guo, L. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 638.

(Schéma 87). Grâce à de nombreuses analyses, cette étude identifie l'étape de décarboxylation comme l'étape limitante de la réaction et montre que plusieurs paramètres influent sur cette étape (Schéma 88) comme la source de palladium, le rôle du DMSO, ainsi que l'effet électronique et stérique des substituants en *ortho* sur les carboxyarènes (Voir chapitre introduction).

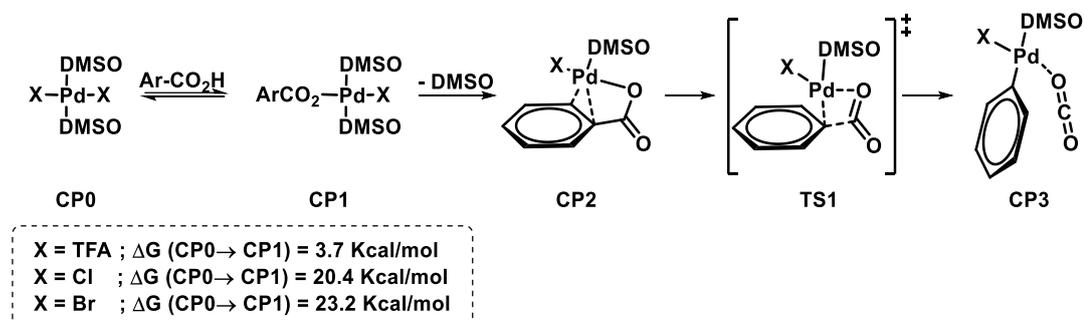


Schéma 88: Effet des ligands anioniques sur l'étape de décarboxylation

En se basant sur ces travaux, plusieurs méthodologies de couplage de Heck décarboxylant oxydatif pallado-catalysées ont par la suite été proposées en présence de différentes sources d'alcènes comme les dérivés allyliques,¹⁴¹ les cétones α,β insaturées cycliques,^{44a} le *trans*-cinnamaldéhyde¹⁴² et des dérivés de la 1,4-benzoquinone¹⁴³ (Schéma 89). Dans tous les cas, un système catalytique au palladium est utilisé avec un large excès d' Ag_2CO_3 . Cependant, la réaction est limitée aux acides benzoïques *ortho* substitués ou aux acides hétéroaromatiques possédant l'hétéroatome en α de la fonction acide. Parmi ces différentes méthodologies, celle de l'équipe de Rahiminejadan est particulièrement intéressante puisqu'elle permet de l'obtention de coumarines C-3 fonctionnalisées par des oléfines activées à partir d'acides coumarines-3-carboxyliques **153** (Schéma 89).¹⁴⁴

¹⁴¹ (a) Z. Li, Y. Zhang, Z.-Q. Liu, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 74. (b) L. Huang, J. Qi, X. Wu, K. Huang, H. Jiang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2330. (c) X. Qin, C. Chen, L. Zhang, J. Xu, Y. Pan, H. Zhao, J. Han, H. Li, L. Xu, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 2242. (d) J. Wang, Z. Cui, Y. Zhang, H. Li, L.-M. Wu, Z.-Q. Liu, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 663.

¹⁴² S.-R. Ban, H.-N. Wang, V. Toader, D. S. Bohle, C.-J. Li, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6282.

¹⁴³ Y. Zhao, Y. Zhang, J. Wang, H. Li, L. Wu, Z. Liu, *Synlett.* **2010**, 2352.

¹⁴⁴ F. Jafarpour, S. Zarei, M. B. A. Olia, N. Jalalimanesh, S. Rahiminejadan, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2957.

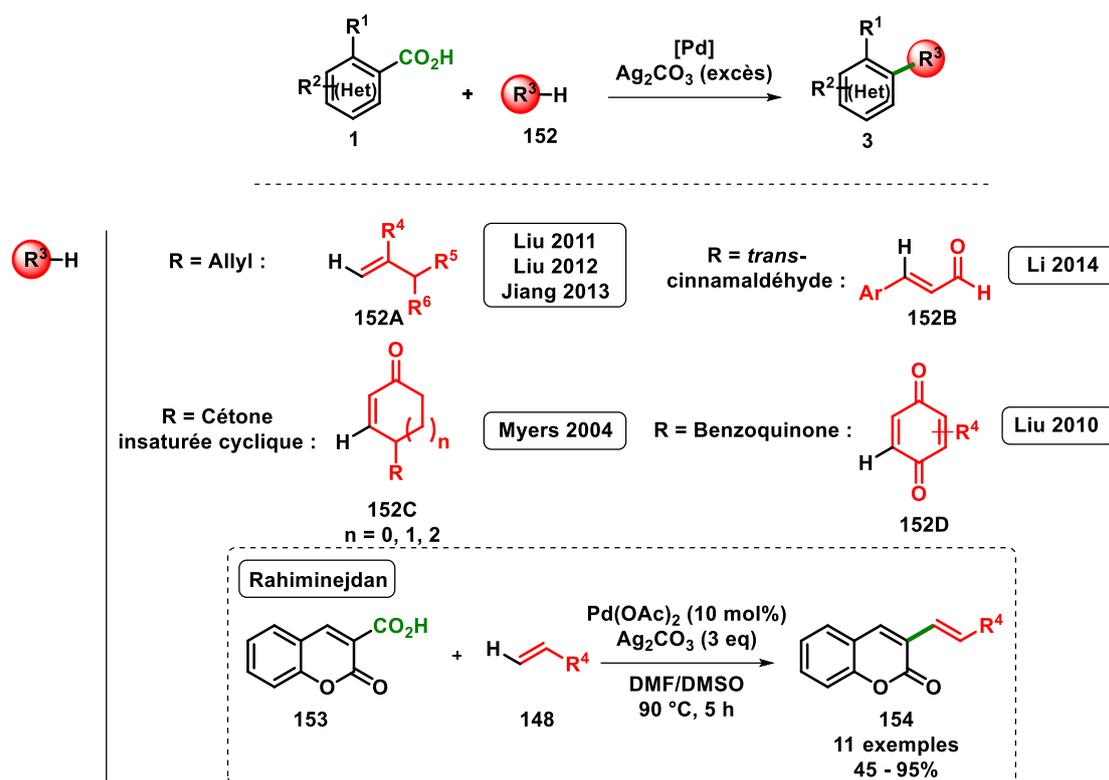


Schéma 89: Les différentes méthodologies de couplage de Heck décarboxylant oxydatif pallado-catalysées

Parallèlement à ces méthodologies, des efforts ont porté sur l'extension de ces couplages de Heck décarboxylants sans ajout stœchiométrique de sels d'argent mais en présence d'autres oxydants comme la benzophénone¹⁴⁵ et l'oxygène¹⁴⁶ (**Schéma 90**). Ces travaux pionniers ont été réalisés par l'équipe de Su, et contrairement à l'utilisation de la benzophénone assistée par la présence d'acide adamantanoïque, les conditions réactionnelles en présence de dioxygène comme oxydant s'avèrent plus versatile. En effet, les carboxyarènes substitués en *ortho* par des groupements électro-attracteurs peuvent, dans ce cas, être utilisés comme partenaires de couplage. Cependant, il faut noter que l'ajout de ligands de type carbène SIPr est nécessaire afin de faciliter l'étape de décarboxy-métallation (**Schéma 90**, équation 2).¹⁴⁶ Ces conditions aérobies ont ensuite été étendues aux couplages d'ester d'énol silylés **158** (**Schéma 90**, équation 3).¹⁴⁷

¹⁴⁵ P. Hu, J. Kan, W. Su, M. Hong, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2341.

¹⁴⁶ Z. Fu, S. Huang, W. Su, M. Hong, *Org. Lett.* **2010**, 4992.

¹⁴⁷ Z. Fu, S. Huang, W. Su, M. Hong, *Dalton Trans.* **2010**, 11317.

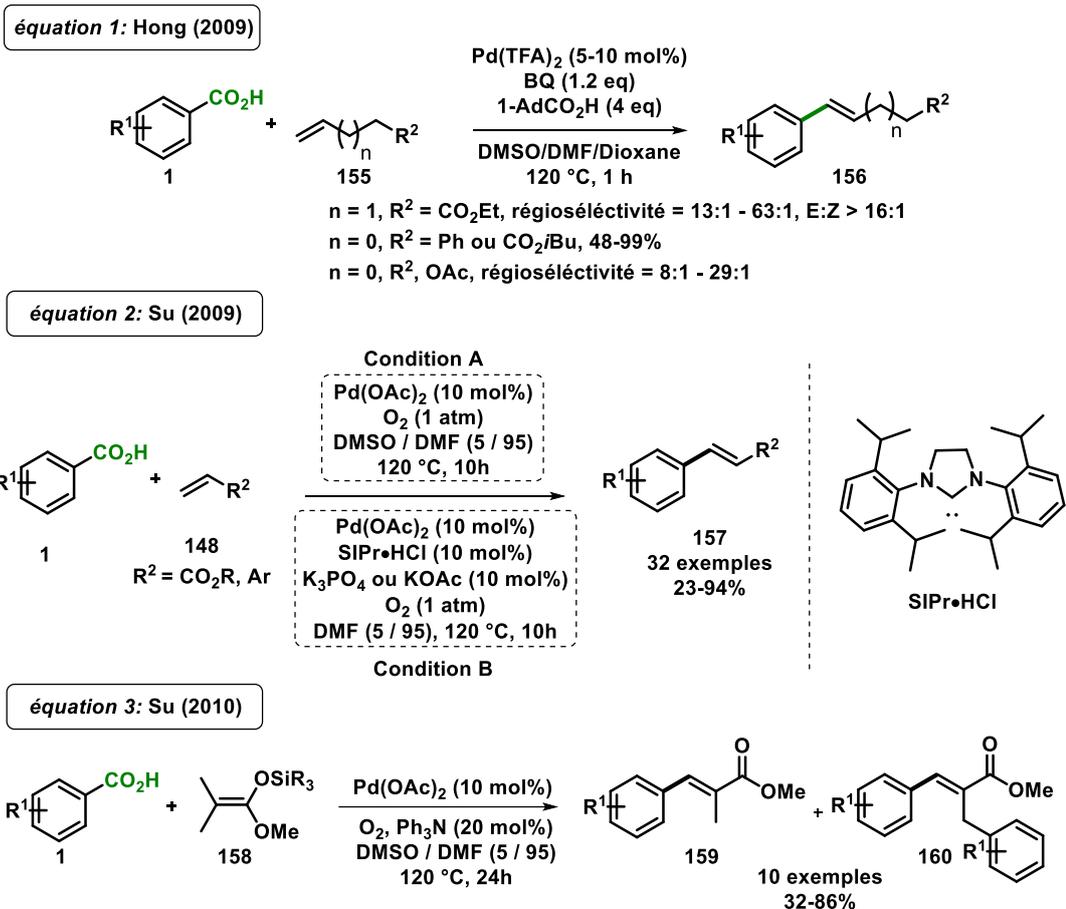


Schéma 90: Extension de la réaction de Heck décarboxylant sans ajout stœchiométrique de sels d'argent

Plus récemment, l'équipe de Jana¹⁴⁸ a décrit le premier couplage de Heck décarboxylant pallado-catalysé à température ambiante avec des alcènes pauvres en électrons en présence des acides 2,6-diméthoxybenzoïque et pentafluorobenzoïque. Sur la bases des travaux de Myers et en s'inspirant des travaux de Larrossa et Su concernant les couplages C-H décarboxylant bi-métalliques [Pd^(II)] / [Ag^(I)],^{129b,149} deux cycles catalytiques divergeants ont été proposés comme présentés dans le **Schéma 91**. Dans le cas des acides riches en électrons, le processus de décarboxy-metallation serait catalysé par le palladium à partir du carboxylate de palladium (II) **150** pour générer l'aryl palladium **7** (**Schéma 91**, Voie A). Alors que dans le cas des arènes pauvres en électrons, la décarboxylation serait assistée par l'argent (I) pour conduire à l'aryl-palladium **7** après transmétallation (**Schéma 91**, Voie B). Une étape d'insertion et de β -H élimination s'en suivraient pour former le produit de couplage **161-162**. Le palladium (0) résultant de l'élimination réductrice serait oxydé en palladium (II) en présence de benzoquinone ou de sels d'argent selon la nature électronique de l'acide benzoïque.

¹⁴⁸ A. Hossian, S. Bhunia, R. Jana, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2521.

¹⁴⁹ (a) J. Zhou, P. Hu, M. Zhang, S. Huang, M. Wang, W. Su, *Eur. Chem. J.* **2010**, *16*, 5876. (b) J. Cornella, P. Lu, I. Larrosa, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5506.

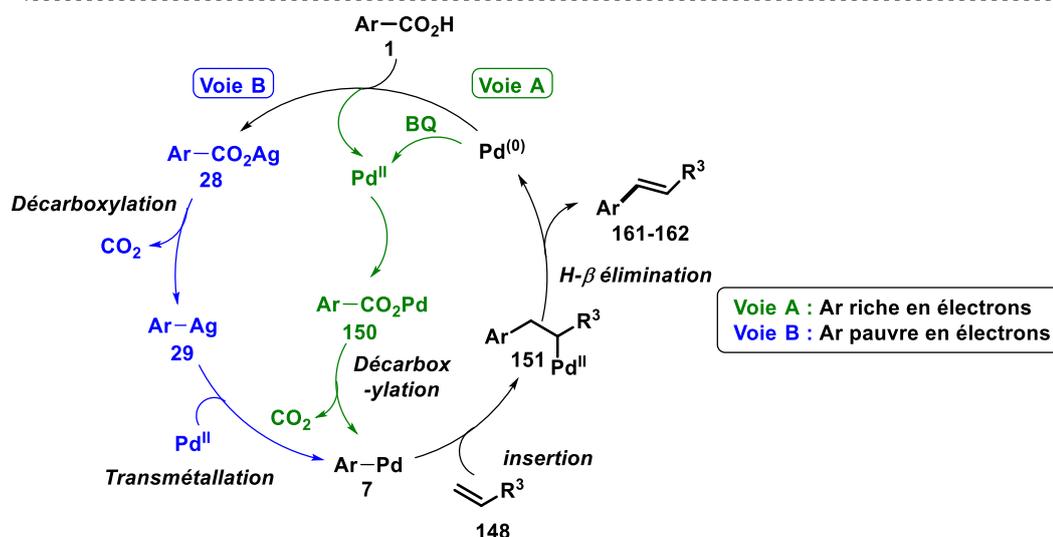
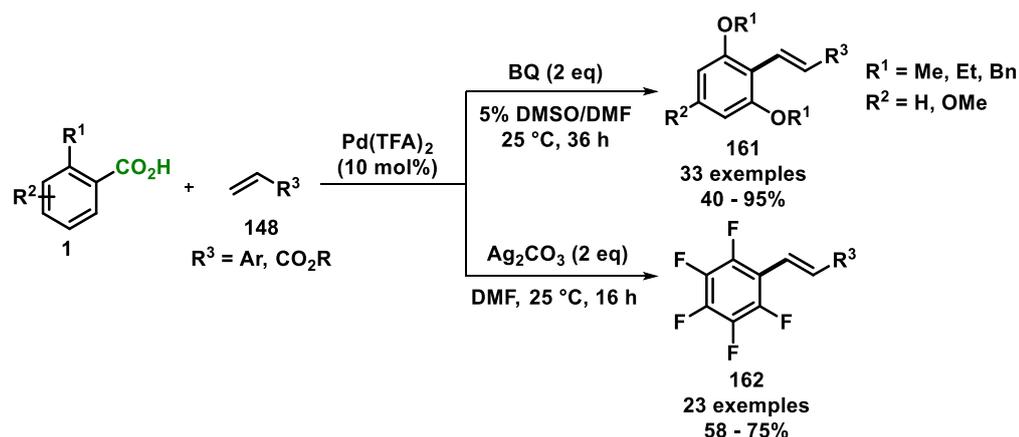


Schéma 91: Premier couplage de Heck décarboxylant pallado-catalysé à température ambiante

I.3. Etude bibliographique des réactions de couplage de Heck décarboxylant catalysées au palladium en présence d'alcènes hétérosubstitués

Contrairement aux alcènes non activés ou pauvres en électrons, les couplages de Heck décarboxylants catalysés au palladium ont très peu été étendus aux alcènes riches en électrons ou hétéro-substitués. Les travaux pionniers dans ce domaine sont ceux décrit par l'équipe de Gillaizeau en présence d'énamides cycliques pour conduire à des systèmes pipéridiniques di- ou monoarylés (Schéma 92).¹⁵⁰ Cette méthodologie est cependant limitée aux acides carboxyliques *ortho* substitués par des groupements électro-donneurs. Un cycle catalytique a été proposé impliquant une étape de décarboxy-métallation catalysée au palladium (II) suivie d'une insertion 1,2 sur l'énamide cyclique **163** et enfin d'une β -H élimination. Le palladium (II) résultant de cette dernière étape est par la suite impliqué dans un processus d'élimination

¹⁵⁰ N. Gigant, L. C.-Boissarie, I. Gillaizeau, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 816.

réductrice pour conduire au palladium (0) lequel est oxydé en palladium (II) par la présence du carbonate d'argent (I).

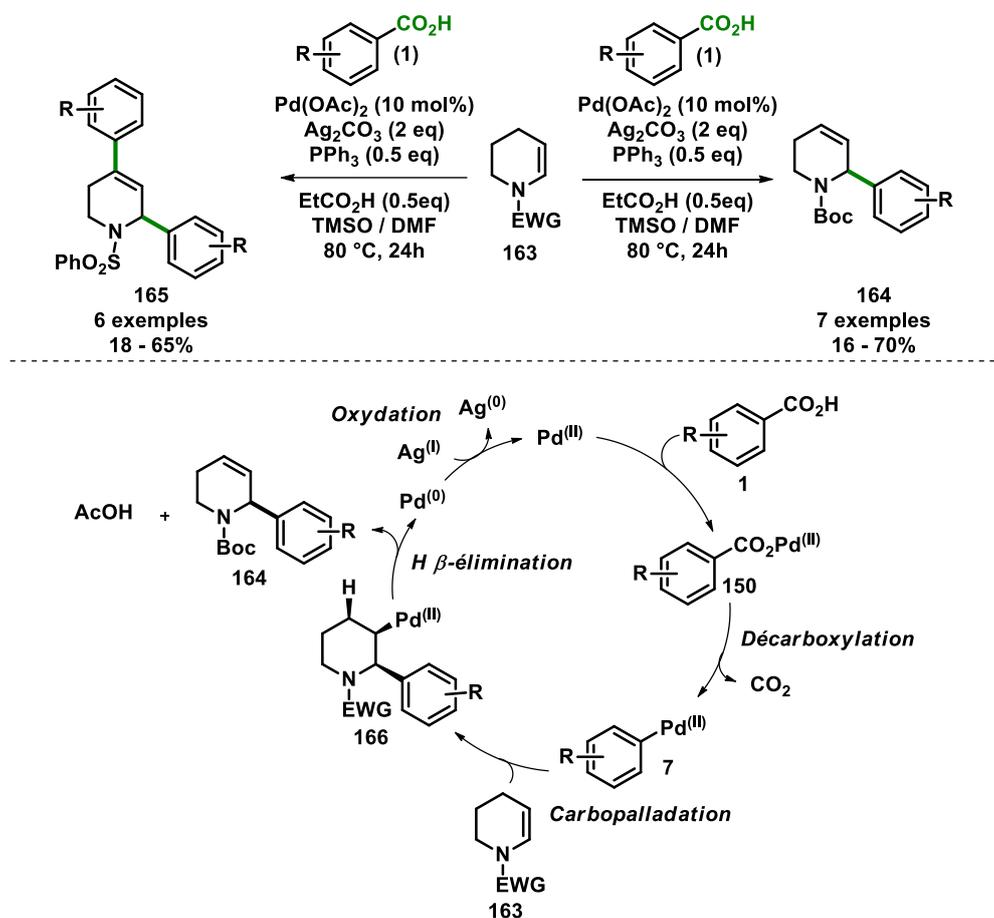


Schéma 92: Couplage décarboxylant oxydatif direct pallado-catalysé des énammides cycliques

L'année suivante, Larhed et ses collaborateurs ont mis en évidence que ce couplage pouvait être étendu aux alcènes acycliques hétérosubstitués tels que les énammides et éthers d'énol sans l'utilisation de sels d'argent mais en présence de *para*-benzoquinone (**Schéma 93**).⁷⁰ Ces derniers se sont avérés régiosélectifs en position géminal de l'hétéroatome mais non stéréosélectifs. Sur la base des analyses en spectrométrie de masse EDS-MS et MS/MS, les auteurs proposent la formation d'un complexe aryl-palladium cationique issu de l'étape de décarboxy-métallation, expliquant ainsi la régiosélectivité, laquelle serait sous contrôle électronique.

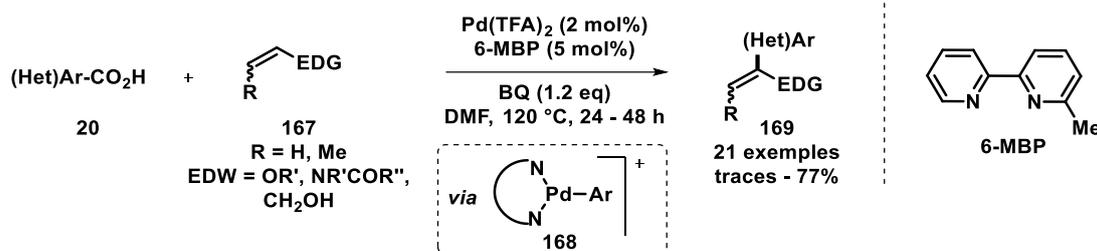


Schéma 93: Couplage décarboxylant oxydatif sur des oléfines riches en électrons

Plus récemment, l'équipe de Pannecoucke a développé une réaction d'arylation régiosélective catalysée par du Pd(TFA)_2 sur le motif 2-fluoroacrylate de méthyle **170** par décarboxylation / oléfination en présence de divers acides benzoïques.¹⁵¹ Comme attendu, l'efficacité de la réaction est dépendante de la nature électronique des acides benzoïques utilisés. En effet, celle-ci est d'autant meilleure que l'acide est *ortho* substitué par un ou des groupements électrons riches et stériquement encombrés afin de faciliter l'*ipso*-décarboxylation par décompression stérique. Par ailleurs, les auteurs ont étendu leur méthode au 2-trifluorométhylacrylate de méthyle pour conduire à des dérivés 2-trifluorométhylacrylate arylés en position 3 **171b**. Alors que dans le cas du 2-fluoroacrylate de méthyle, la réaction est régio- et stéréo-sélective, la substitution de l'atome de fluor par un groupement trifluorométhyle conduit à une perte de la stéréosélectivité (*E*) / (*Z*) dû à l'encombrement stérique de ce groupement lors de l'étape de β -H élimination (Schéma 94).

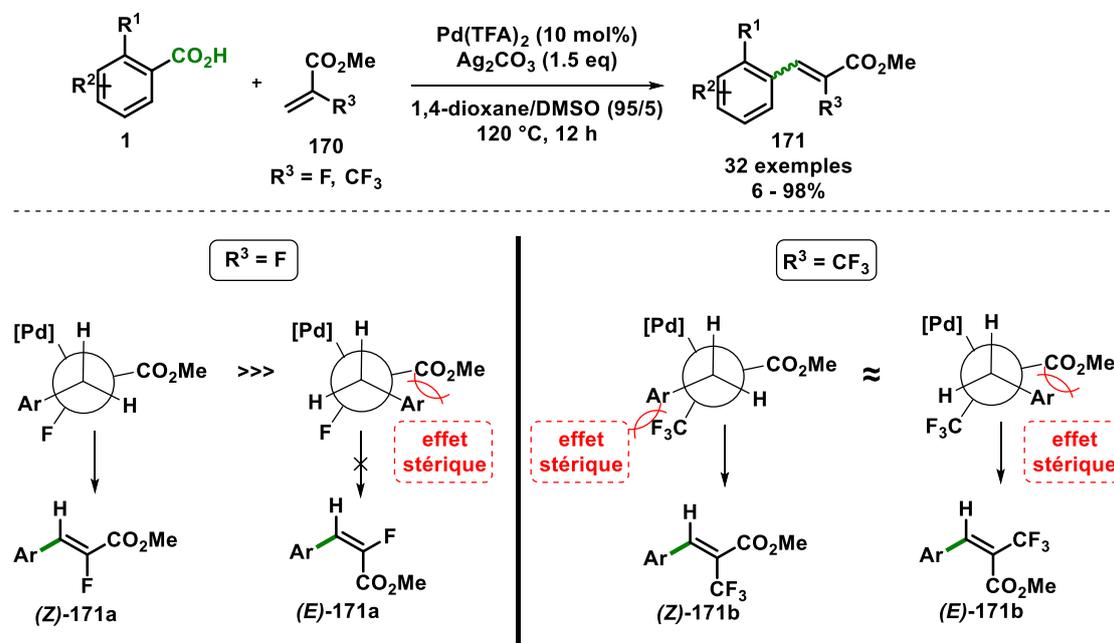


Schéma 94: Réaction d'arylation du 2-fluoroacrylate de méthyle par décarboxylation / oléfination

¹⁵¹ O. Bouazzaoui, K. Roussée, J. K. Mulengi, X. Pannecoucke, J.-P. Bouillon, S. Couve-Bonnaire, *Eur. J. Org. Chem* **2018**, 2018, 3705.

Il faut noter qu'à ce jour, aucune méthodologie de couplage de Heck décarboxylant métallo-catalysé permettant l'(hétéro)arylation en β sur les éthers d'énol n'a été recensé dans la littérature.

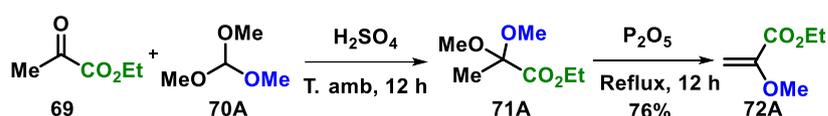
II. Etude du couplage de Heck décarboxylant C-H / C-CO₂H pallado-catalysé des 2-alkoxyacrylates avec des acides benzoïques

II.1. Synthèse d'une librairie d'éthers d'énol α -carboxylés

II.1.a. Synthèse des 2-méthoxyacrylates 72A et 72B

Concernant la synthèse des α -méthoxyacrylates **72A**, nous nous sommes tournés vers l'emploi d'une séquence en deux étapes décrite dans le chapitre 1 faisant intervenir une réaction d'acétalisation suivie d'une déalkoxylation sans purification de l'intermédiaire acétal **43A** (*Schéma 95, équation 1*). Ainsi, le 2-méthoxyacrylate d'éthyle **72A** a pu être obtenu avec un rendement de 76% sur deux étapes et sur une échelle de plusieurs dizaines de gramme à partir de l'éthyl pyruvate **69**. Il faut souligner que le 2-méthoxyacrylate de benzyle **72B** n'a pu être obtenu qu'à partir du sel de césium **73c** étant donné la faible stabilité de l'acide correspondant (voir chapitre I). Ainsi, en engageant le sel **73a** dans une réaction d'estérification à température ambiante en présence de HBTU et de DMAP comme agents de couplage, l'ester benzylique **72B** a pu être formé avec un rendement de 62% (*Schéma 95, équation 2*).¹⁵²

équation 1



équation 2

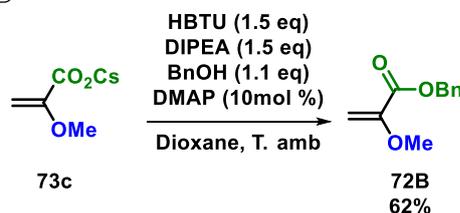


Schéma 95: Synthèse des α -méthoxyacrylates éthyliques et benzyliques

II.1.b. Synthèse des 2-benzyloxy- et 2-phénoxyacrylates 72C et 72D

L'extension de la stratégie développée ci-dessus pour la synthèse du produit **72A** à l'éther d'énol benzylé **72C** ne s'est malheureusement pas révélée fructueuse (*Schéma 96*). En effet,

¹⁵² R. Azzouz, S. Petit, J-B. Rouchet, L. Bischoff, *Synlett* **2014**, 1843.

quelles que soient les tentatives de formation de l'acétale dibenzylé **71C** par *trans*-acétalisation à partir du benzyl alcool **172** et l'acétale d'éthyle **71B** en condition acide (*Schéma 96*, équation 1) ou par l'acétalisation avec de l'orthoformiate de benzyle **70B**^{102b} (*Schéma 96*, équation 2), ces dernières n'ont pas conduit au produit **71C** nécessaire pour synthétiser le 2-benzyloxyacétate de méthyle **72C**.¹⁵³ Il est à noter que l'orthoformiate de benzyle **70B** n'étant pas commercialisé, ce dernier a dû être préparé par *trans*-acétalisation en présence d'alcool benzylique **172** et d'orthoformiate de triméthyle **70A** avec un rendement de 82%.

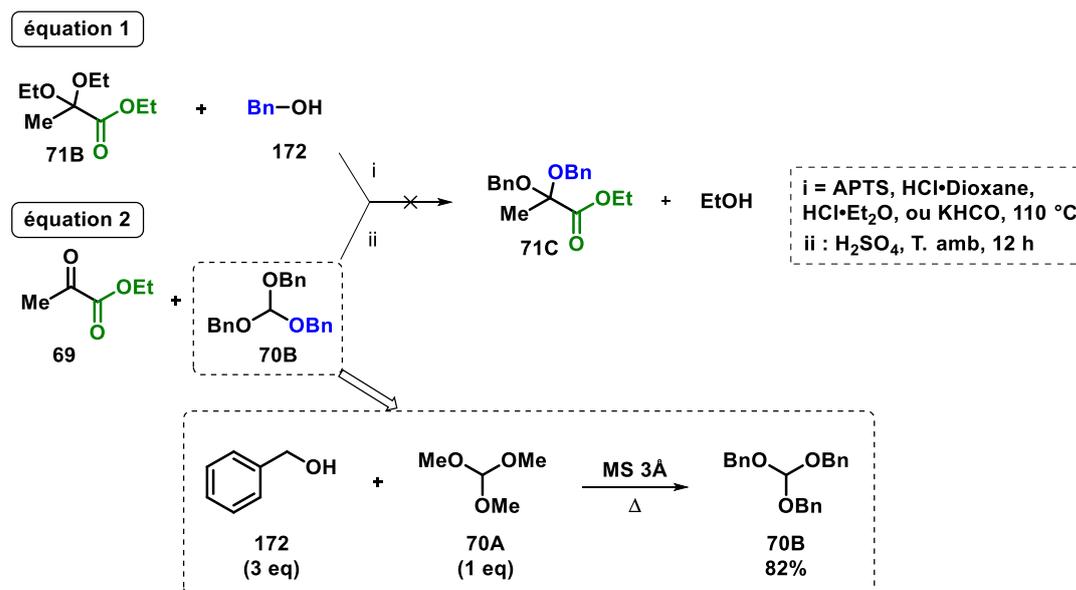


Schéma 96: Synthèse du produit 42C par trans-acétalisation ou acétalisation

Au vu des difficultés pour l'obtention de l'acétale dibenzylé **71C**, différentes stratégies d' α -méthylation pour la synthèse du 2-benzyloxyacrylate d'éthyle **72C** ont été évaluées dont la réaction de type Mannich en présence de paraformaldéhyde et de sel d'ammonium,¹⁵⁴ ou d'hydroxyméthylation en milieu basique par génération *in situ* de formaldéhyde en présence du 1-hydroxyméthylbenzotriazole **174** suivie d'une déshydratation.¹⁵⁵ Malheureusement, aucune de ces séquences n'ont permis la formation du produit escompté **72C** (*Schéma 97*).

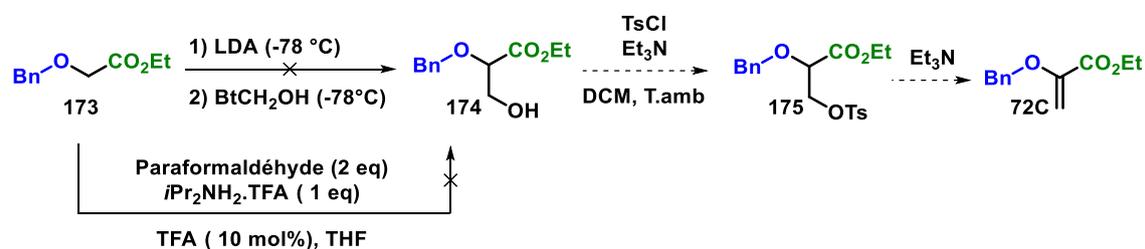


Schéma 97: Différentes stratégies d' α -méthylation

¹⁵³ J. D. White, A. Pallenberg, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5591.

¹⁵⁴ A. Bugarin, K. D. Jones, B. T. Connell, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 1715.

¹⁵⁵ G. Deguest, L. Bischoff, C. Fruit, F. Marsais, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1165.

A ce stade, une autre stratégie alternative a été envisagée reposant sur la formation d'énolate en milieu basique en présence d'aliquat 336 afin de favoriser la *O*-alkylation du pyruvate **40** par du bromure de benzyle. Cependant, le produit *O*-benzylé **72C** ainsi que le produit de *C*-alkylation n'ont pu être observés (*Schéma 98*).

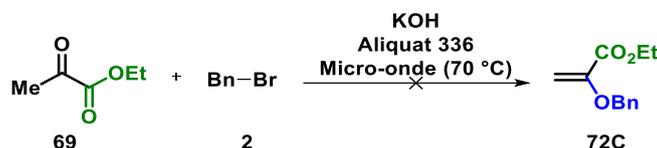


Schéma 98: Approche par O-alkylation

Face à ce constat, une quatrième approche a été entreprise pour la synthèse du benzoxyacrylate d'éthyle **72C**, cette fois-ci à partir du 2,3-dibromopropanoate d'éthyle **176** selon une stratégie en un seul pot impliquant une réaction de substitution nucléophile suivie d'une élimination.^{102a} Or, le produit désiré **72C** n'a jamais été obtenu selon ce processus (*Schéma 99*).

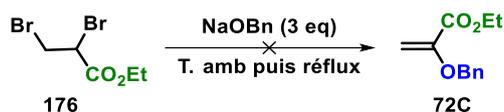


Schéma 99: Stratégie en un seul pot par substitution nucléophile suivie d'une élimination

Ainsi, face à ces essais peu concluants, une autre séquence réactionnelle a été initiée pour la formation de l'intermédiaire clé **180** nécessaire pour la formation de l'acrylate **72C** selon le *Schéma 100* représenté ci-dessous. Dans ce cas, une première étape d'oxydation sélective du diol **177** pour la préparation quantitative de l' α -hydroxy acide **178** a été conduite par traitement avec de l'acide nitrique à 80 °C selon les conditions expérimentales proposées par Haigh.¹⁵⁶ Une réaction d'estérification en présence d'acide sulfurique et d'éthanol de l' α -hydroxy acide **178** a ensuite été effectuée pour conduire au produit **179** avec un rendement de 55%. L'étape de *O*-benzylation consécutive pour la formation du 2-benzyloxy-3-chloropropanoate d'éthyle **180** à partir du 3-chloro-2-hydroxypropanoate d'éthyle **179** avec de l'oxyde d'argent et du bromure de benzyle n'a malheureusement pas été fructueuse. En effet, le composé désiré **180** a été obtenu avec un très faible rendement de 5%, ne permettant pas de continuer la séquence réactionnelle (*Schéma 100*, éq 1).¹⁵⁷ Ce faible rendement s'explique par la formation d'un intermédiaire époxyde très réactif conduisant à une réaction secondaire de

¹⁵⁶ D. Haigh, *Tetrahedron* **1994**, 50, 3177.

¹⁵⁷ A. Solladié-Cavallo, F. Bonne, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 171.

polymérisation. Afin d'éviter la formation de cet intermédiaire époxyde, nous avons tenté une réaction de O-benzylation en milieu acide à partir de l' α -hydroxy ester **179** et du TriBOT comme agent de benzylation comme décrit par le groupe de Kunishima (*Schéma 100*, éq 2).¹⁵⁸ Cependant, aucun produit O-benzylé **180** n'a été obtenu.

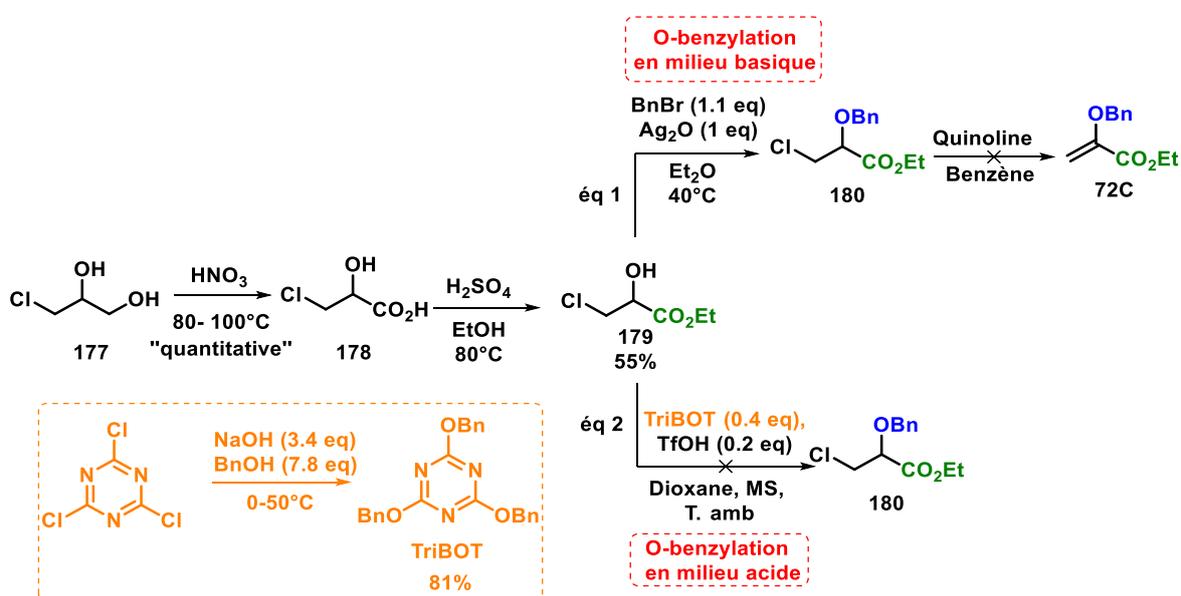


Schéma 100: Stratégie de synthèse à partir du 3-chloro-2-hydroxypropanoate d'éthyle 179

A ce stade, afin de valoriser la synthèse du 3-chloro-2-hydroxypropanoate d'éthyle **179**, nous nous sommes tournés vers la synthèse du 5-méthylène dioxolanone **72E** connu dans la littérature.¹⁵⁶ Ainsi, notre approche, en deux étapes, repose tout d'abord sur une réaction d'hémiacétalisation suivie d'une estérification intramoléculaire à partir du composé **177** en présence de pivaldéhyde et d'une catalyse acide pour conduire à l'intermédiaire chloré **181** avec un rendement de 25%. Enfin ce dernier a été engagé dans une réaction d'élimination en présence de DBU, ce qui a permis la formation du produit cyclique désiré **72E** avec un rendement de 62% (*Schéma 101*).

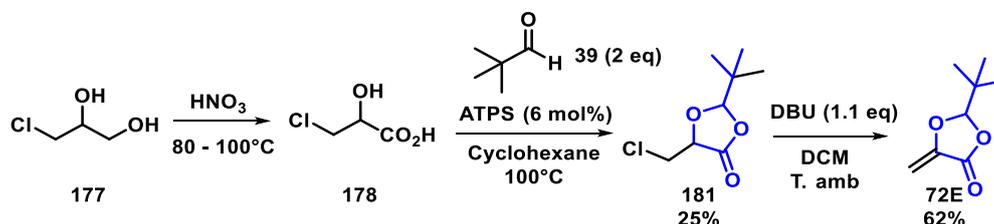
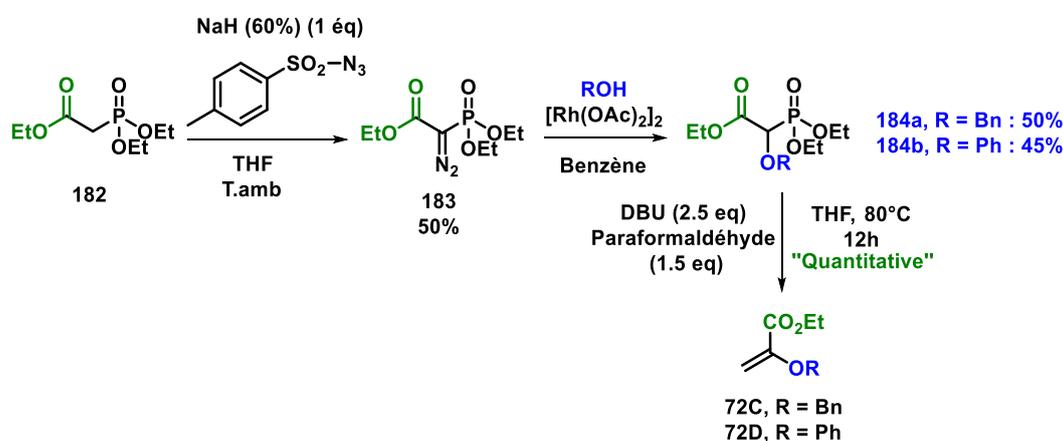


Schéma 101: Synthèse du composé cyclique 72E

Au vu des limitations concernant la synthèse du benzyloxyacrylate d'éthyle **72C**, nous sommes tournés vers une dernière séquence réactionnelle en trois étapes reposant sur une étape

¹⁵⁸ K. Yamada, H. Fujita, M. Kunishima, *Org. Lett.* **2012**, 5026.

clé d'insertion du diazophosphonoacétate **183** dans la liaison O-H de l'alcool benzylique catalysée au dimère d'acétate de rhodium (II) (*Schéma 102*).¹⁵⁶ Sur la base des travaux de Haigh, le diazophosphonoacétate **183** est tout d'abord obtenu par déprotonation du phosphonoacétate **182** en présence de NaH et d'azoture de tosylate avec un rendement de 50%. Par la suite, une étape d'insertion du diazophosphonoacétate **183** dans la liaison O-H de l'alcool benzylique catalysée au dimère d'acétate de rhodium (II) a été effectuée, permettant ainsi la préparation du dérivé benzyloxy **184a** avec un rendement de 50%. Cette étape clé a été étendue au phénol pour conduire au dérivé phénoxy **184b** avec cette fois un rendement de 45%. Enfin, les acrylates phénoxy et benzoxy **72C-D** ont pu être préparés quantitativement par une réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons en présence des dérivés **184a** et **184b** correspondants et de paraformaldéhyde en milieu basique (*Schéma 102*).



*Schéma 102: Stratégie par insertion du composé diazo **183** dans la liaison O-H par catalyse au Rh(II)*

II.1.c. Synthèse des 2-étheroxyacrylates **185**, **186** et **188**

Une fois, cette librairie d' α -alkoxyacrylates **72A-E** synthétisée, nous avons essayé de diversifier la nature des éthers d'énol α -carboxylés **185-188**. Ainsi, les deux premières modulations de l'éther d'énol ont été réalisées à partir du pyruvate d'éthyle **69** par traitement basique avec de la triéthylamine pour conduire à une O-fonctionnalisation de l'énolate. Ainsi, les précurseurs **185** et **186** ont été obtenus avec des rendements de 60% et 95% à partir du chlorure de tosylate et de l'anhydride trifluoacétique comme électrophiles (*Schéma 103*, équation 1 et 2). Enfin, un analogue phosphoré **188** a ensuite été préparé avec un rendement de 90% à partir du bromopyruvate d'éthyle **187** en utilisant du triméthylphosphite selon les conditions expérimentales décrite par Jaszberenyi (*Schéma 103*, équation 3).¹⁵⁹

¹⁵⁹ D.H.R. Barton, C. Chern, J. Jaszberenyi, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 1867.

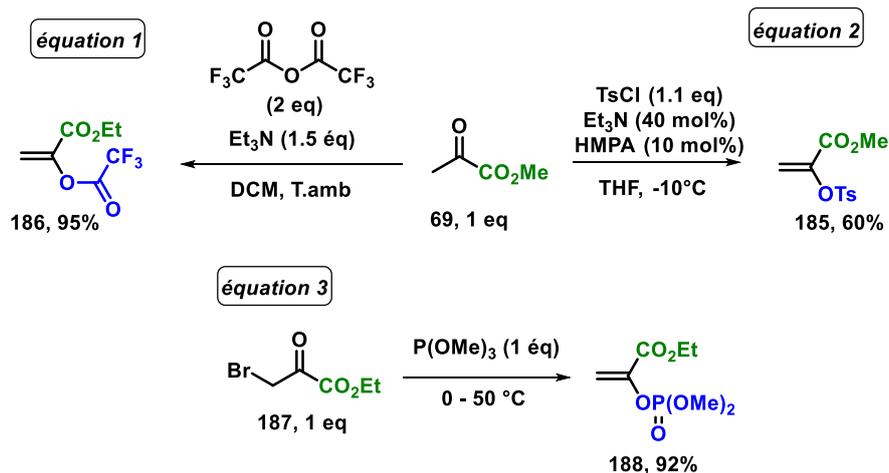
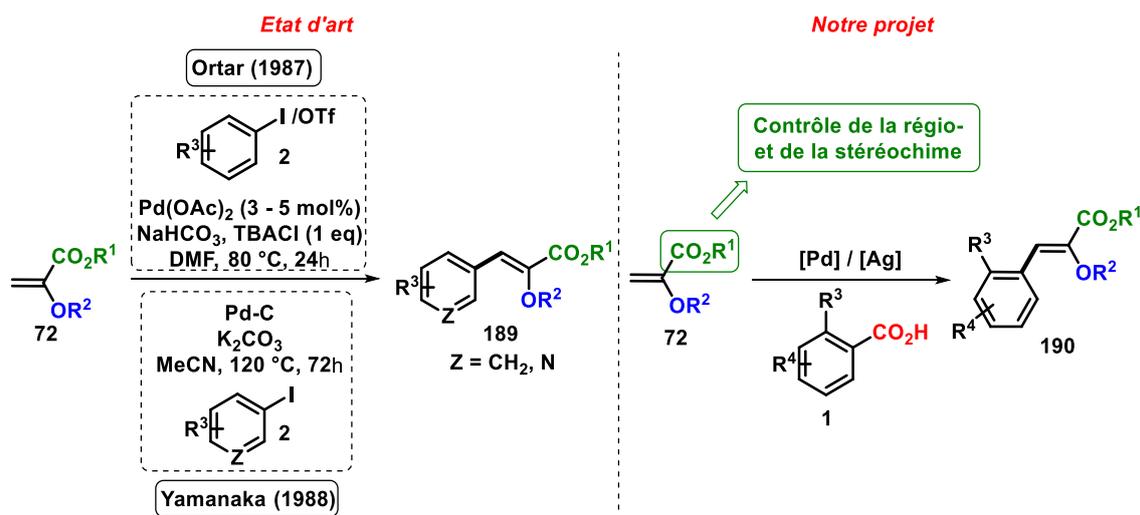


Schéma 103: Synthèse de différents éthers d'énol α -carboxylés par O-fonctionnalisation de l'énolate

II.2. Etude du couplage de Heck décarboxylant d' α -carboxy vinyl éther en série carboxy(hétéro)arènes par catalyse au palladium (II)

Conformément à notre intérêt de développer de nouvelles méthodes de fonctionnalisation directe métallo-catalysée régio- et stéréosélective des éthers d'énol, nous nous sommes engagés dans l'étude du couplage de Heck décarboxylant de ces derniers avec des dérivés carboxy(hétéro)arènes en utilisant une catalyse au palladium (II) (*Schéma 104*).

Les α -éthéroxyacrylates **72** ont été spécifiquement choisis comme partenaire de couplage pour relever d'importants défis dans le domaine de l'hétéroarylation des éthers d'énol, notamment en orientant celle-ci de manière régio- et stéréosélective. Concernant le contrôle de la régio- et de la stéréosélectivité, des couplages de Heck classiques catalysés au palladium (0) en présence d'alkoxyacrylates **72A** avec des dérivés halogénés ont déjà été décrits et conduisent à la formation d' α -alkoxyacrylates arylés en position C3 et de stéréochimie (*Z*) (voir chapitre introduction) (*Schéma 104*).^{78,82}

Schéma 104: Arylation en position β des α -éthéroxyacrylates

Par ailleurs, il est important de souligner qu'en présence de vinyl éther α -substitués un processus connu et compétitif à la β -H élimination lors des couplages de Heck classiques¹⁶⁰ ou oxydatifs^{65b} est envisageable. Ce dernier impliquerait une étape de β -alkoxyélimination à la suite d'une insertion 1,2 sous contrôle électronique du complexe aryl-palladium (II) sur l'éther de vinyl α -substitué (Schéma 105, voie A).^{56a}

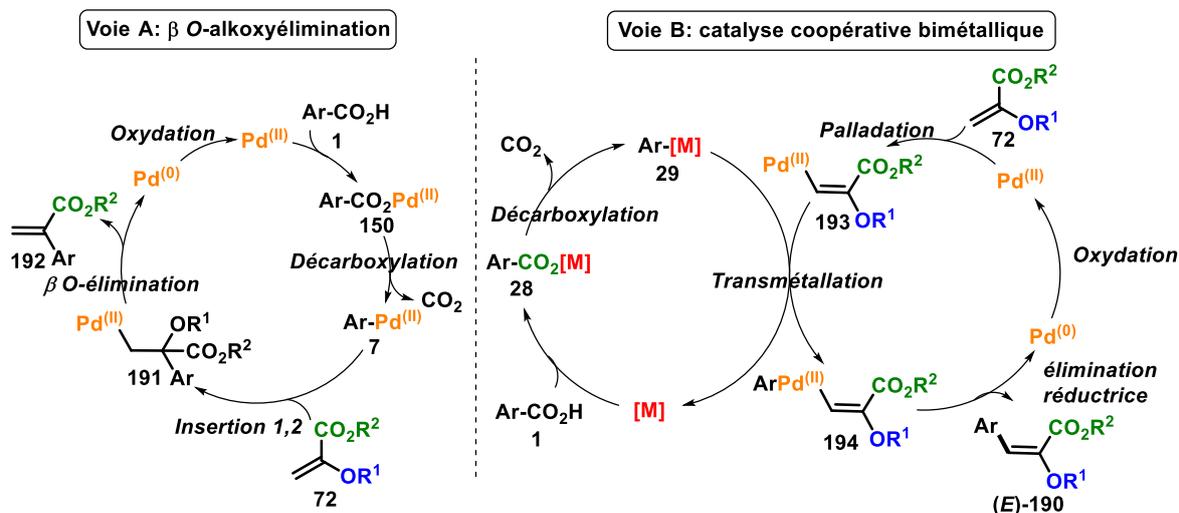


Schéma 105: Hypothèse mécanistique

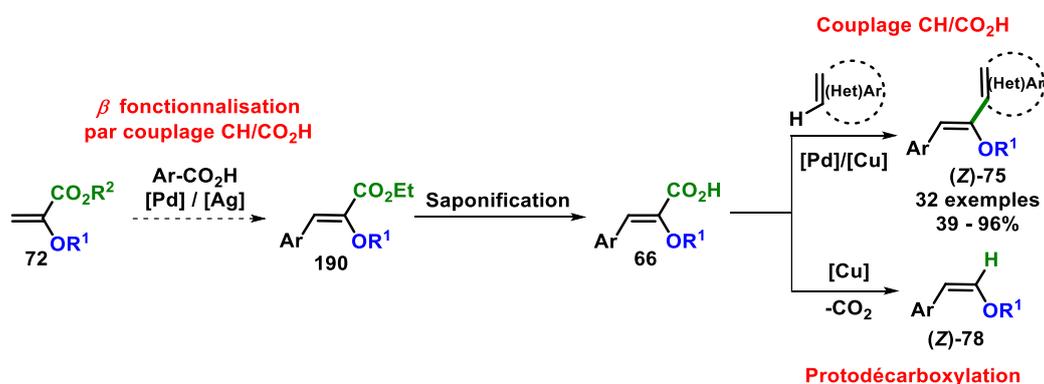
De plus, fort de notre expérience acquise lors des différents développements des couplages décarboxylants par catalyse coopérative,^{97, 161} un autre processus compétitif illustrant cette fois l'obtention du stéréoisomère (*E*) au lieu du (*Z*) comme pressenti résulterait d'une catalyse coopérative bimétallique reposant sur l'association au processus de décarboxy-

¹⁶⁰ C.-M. Andersson, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3529.

¹⁶¹ J.-B. Rouchet, M. Hachem, C. Schneider, C. Hoarau, *ACS Catal.* **2017**, 7, 5363.

métallation assisté par l'argent d'un cycle de catalyse concomittant de palladation en position β de l' α -éthéroxyacrylate **72** (*Schéma 105*, voie B).

De plus, une plus-value est apportée par la présence du groupement carboxylate sur les motifs α -éthéroxyacrylates, qui engagés dans des couplages directs décarboxylants C-H / C-CO₂H ou de protodécarboxylation métallo-catalysés permettront l'accès à des vinyl éthers mono- ou disubstitués de stéréochimie (Z) difficile d'accès (*Schéma 106*).¹⁶¹ Comme mentionné dans le chapitre introduction, les α -éthéroxyacrylates β -arylés sont des briques moléculaires qui occupent une place importante dans le développement de nombreux principes actifs après hydrogénation énantiosélective.⁸¹



C'est dans ce contexte, et au vu de l'analyse bibliographique sur le développement des couplages de Heck décarboxylant d'alcènes hétéro-substitués, que nous nous sommes focalisés sur le développement du premier couplage oxydatif et stéréosélectif pallado-catalysé des vinyl éthers en position β avec des dérivés carboxy(hétéro)arènes substitués par une large gamme de groupements électro-donneurs et -attracteurs (*Schéma 104*).

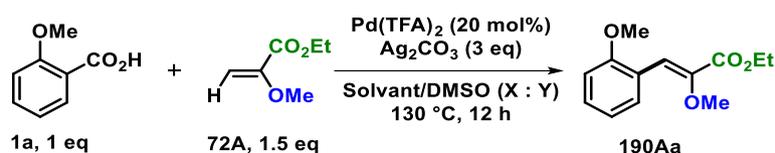
II.2.a. Réaction de couplage de Heck décarboxylant d' α -méthoxyacrylate d'éthyle en série carboxy(hétéro)arènes

II.2.a.i. Etude préliminaire de la réaction de couplage

Nous nous sommes tournés dans un premier temps vers l'étude du couplage de Heck décarboxylant du 2-méthoxyacrylate d'éthyle **72A** avec l'acide 2-méthoxybenzoïque **1a**. Le choix du partenaire de couplage (**1a**) est rationalisé par le fait que le processus de décarboxy-métallation catalysé par le palladium est facilité par la présence d'un groupement électro-donneur et stériquement encombré en *ortho* de l'acide.

En s'inspirant des conditions expérimentales développées par Myers,^{43a} le produit arylé **190Aa** en position β a été isolé avec un rendement de 23%. Afin d'améliorer l'efficacité de la réaction, nous avons voulu identifier les paramètres réactionnels les plus discriminant. Dans un

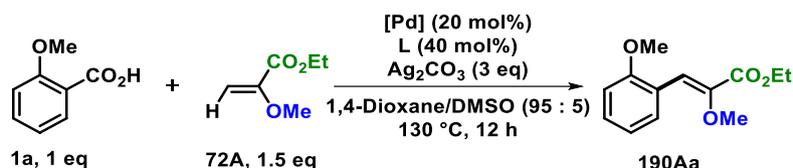
premier temps, un criblage de divers solvants a été effectué. Il en ressort très clairement que l'emploi d'un mélange 1,4-dioxane/ DMSO est déterminant, car l'utilisation de systèmes plus polaires, DMF/ DMSO, DMAc / DMSO ou DMSO pur, conduit à une perte de rendements (**Tableau 8**, Entrées 1-4). Conformément aux résultats décrits par Kozłowski,⁴⁶ la modification du ratio 1,4-dioxane / DMSO de 90:10 à 80:10 affecte le rendement de la réaction (**Tableau 8**, Entrées 5-6).



Entrée	Solvant	(X : Y)	Rdt (%)
1	DMF	95 : 5	23
2	DMAc	95 : 5	10
3	DMSO	0 : 100	21
4	1,4-dioxane	95 : 5	49
5	1,4-dioxane	90 : 10	42
6	1,4-dioxane	80 : 20	23

Tableau 8: Criblage du solvant de la réaction

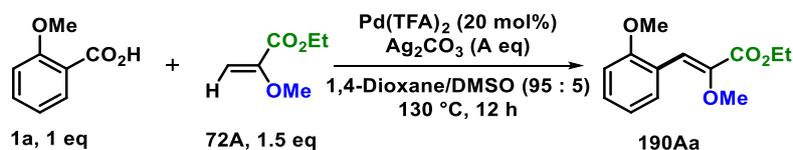
Par la suite, l'utilisation d'autres sources que le Pd(TFA)₂, telles que l'emploi de PdCl₂, Pd(OAc)₂ ou Pd(acac)₂ n'a pas permis d'améliorer l'efficacité du couplage puisque le produit de Heck **190Aa** a été isolé avec des rendements plus faibles compris entre 21% et 42% (**Tableau 9**, Entrées 1-3). Ainsi, il apparaît que plus le caractère électropositif du palladium est important, et plus le processus de décarboxy-métallation est facilité.¹⁴⁰ Ceci s'explique par un échange de ligand dans la sphère catalytique du palladium plus favorable thermodynamique dans ce cas avec le 2-méthoxybenzoate comme démontré par les équipes de Myers,¹³ Fu^{146, 147} et Liu.¹⁴⁰ Afin de stabiliser le Pd^(II) et de faciliter l'étape d'*ipso*-décarboxylation, nous nous sommes tournés vers l'étude de l'influence des ligands carbéniques et phosphiniques (**Tableau 9**, Entrées 4-5). Malheureusement comme décrit par Myers et Liu,^{13,64} leur utilisation n'améliore pas le rendement.



Entrée	[Pd]	Ligand	Rdt (%)
1	PdCl ₂	-	42
2	Pd(OAc) ₂	-	35
3	Pd(acac) ₂	-	21
4	Pd(acac) ₂	CyJohnPhos	23
5	Pd(acac) ₂	SIPr•HCl	21

Tableau 9: Variation de la source de Pd(II) et des ligands

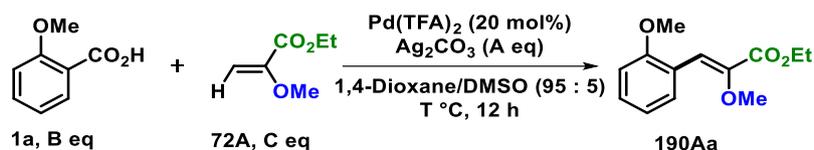
A ce stade, nous nous sommes tournés vers l'étude de l'influence de l'oxydant et de son ratio. Il s'avère que l'utilisation d'oxydant autre que le carbonate d'argent, Ag₂CO₃, tels que la benzoquinone, CuCO₃•Cu(OH)₂ ou l'oxygène mènent à une chute de rendement (**Tableau 10**, Entrées 1-3). De plus, l'augmentation de la quantité d'Ag₂CO₃ de trois à quatre équivalents n'améliore pas l'efficacité de la réaction (**Tableau 10**, Entrée 4).



Entrée	Oxydant	A eq	Rdt (%)
1	CuCO ₃ •Cu(OH) ₂	3	27
2	BQ	3	15
3	O ₂	-	10
4	Ag ₂ CO ₃	4	53

Tableau 10: Variation de l'oxydant

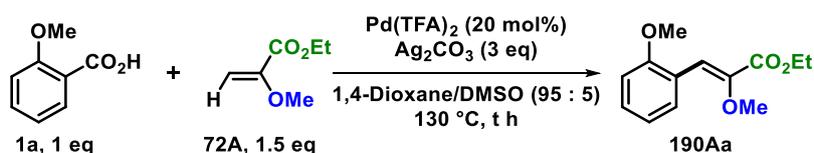
L'importance de la stœchiométrie des réactifs a également été étudiée (**Tableau 11**, Entrées 1-2). L'inversion du rapport 1,5/1 en acide 2-méthoxybenzoïque **1a** ainsi que le passage de 1,5 à 2 en acrylate **72A** conduit à une perte de rendement (**Tableau 11**, Entrées 1-2). Compte-tenu de l'absence de conversion totale lors du couplage, la température du milieu réactionnel a été criblée. Il s'avère qu'une diminution ou une augmentation de celle-ci affecte le rendement (**Tableau 11**, Entrées 3-4).



Entrée	B eq	C eq	T (°C)	Rdt (%)
1	1,5	1	130	33
2	1	2	130	25
3	1	1,5	140	27
4	1	1,5	120	21

Tableau 11: Effet de la stœchiométrie des réactifs et de la température

En parallèle, une étude sur la concentration du milieu réactionnel a été développée suite aux travaux du groupe de Studer¹⁶² lequel a démontré l'importance de ce facteur sur les couplages décarboxylants. Nous constatons que l'augmentation de la concentration conduit à une diminution du rendement (**Tableau 12**, Entrée 1), alors qu'une diminution de celle-ci augmente le rendement de 49% à 61% (**Tableau 12**, Entrée 2), probablement dû à une augmentation de la solubilité des espèces dans le milieu réactionnel. Enfin, une extension du temps de réaction de 12 h à 24 h, nous a permis d'avoir une conversion complète et d'isoler l' α -méthoxyacrylate d'éthyle arylé en position β **190Aa** avec un rendement de 82% (**Tableau 12**, Entrée 4). La stéréochimie de la double liaison a été confirmée par RMN du proton¹⁰⁰ et peut être facilement rationalisée à partir des mécanismes de la réaction de Heck proposés dans la littérature.^{56a} Au vu de ce résultat, nous pouvons suggérer que le couplage de Heck décarboxylant se produit à travers un contrôle thermodynamique de la stéréochimie.



Entrée	t (h)	C (mol.L ⁻¹)	Rdt (%)
1	12	0.4	40
2	12	0.08	61
3	24	0.2	67
4	24	0.08	82

Tableau 12: Effet de la concentration et du temps de réaction

¹⁶² F. Klotter, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 2473.

II.2.a.ii. Couplage de différents carboxy(hétéro)arènes riches en électrons avec le 2-méthoxyacrylate d'éthyle

Après la mise au point des conditions catalytiques optimales de la réaction de Heck décarboxylante sur le 2-méthoxyacrylate d'éthyle **72A**, nous avons entrepris d'évaluer différents carboxyhétéroarènes substitués en *ortho* par un groupement riche en électrons. L'influence des effets électroniques exercés par les substituants ainsi que l'encombrement stérique ont été évalués, et l'ensemble des résultats sont rassemblés dans le *Schéma 107*. En premier lieu, ils révèlent que le couplage reste opérant avec d'autres groupements en *ortho* que le substituant méthoxy. Par ailleurs, l'ajout d'autres groupements sur le noyau benzénique des dérivés acides est toléré, et ce quelles que soient leurs positions. Enfin, seuls les isomères (*Z*) β -arylés **190Aa-Ah** sont obtenus avec des rendements compris entre 45% et 80%.

Il faut noter que les acides 2-méthoxybenzoïques substitués **1b-e**, plus riches en électrons comparés à l'acide 2-méthoxybenzoïque **1a** et par conséquent plus prompt à stabiliser la charge positive formée lors de l'état de transition d'*ipso*-décarboxylation, conduisent aux produits de couplages **190Ab-Ae** avec des rendements similaires voir plus faibles. De façon intéressante, la disubstitution en position C-2 et C-6 du groupement carboxy s'avère défavorable en raison soit (1) de l'encombrement stérique ou (2) dû à une forte coordination entre l'oxygène et la palladium (II) stabilisant l'espèce aryl-palladium (II). Ces effets sur l'efficacité du couplage ont été confirmés en présence des acides 2-éthoxy- et 2,6-diéthoxybenzoïques **1f-g**. En effet, les produits de Heck **190Af-Ag** issus de ces deux partenaires de couplage sont obtenus avec des rendements plus faibles qu'avec l'acide **1a** de 45% et 50% respectivement. Comparé à la réaction de Heck décarboxylante avec l'acide 2,4,6-triméthoxybenzoïque **1d**, le 2,4,6-triméthyle **1h** conduit à l'acrylate d'éthyle β -arylé **190Ah** avec un meilleur rendement de 80% alors que ce dernier est moins riches en électrons. Par ailleurs, nous avons observé que cette transformation est viable en présence de carboxyhétéroarène, acide 3-méthylbenzofuran-2-oïque **1i**, et le produit de Heck désiré **190Ai** est obtenu avec un rendement de 70%.

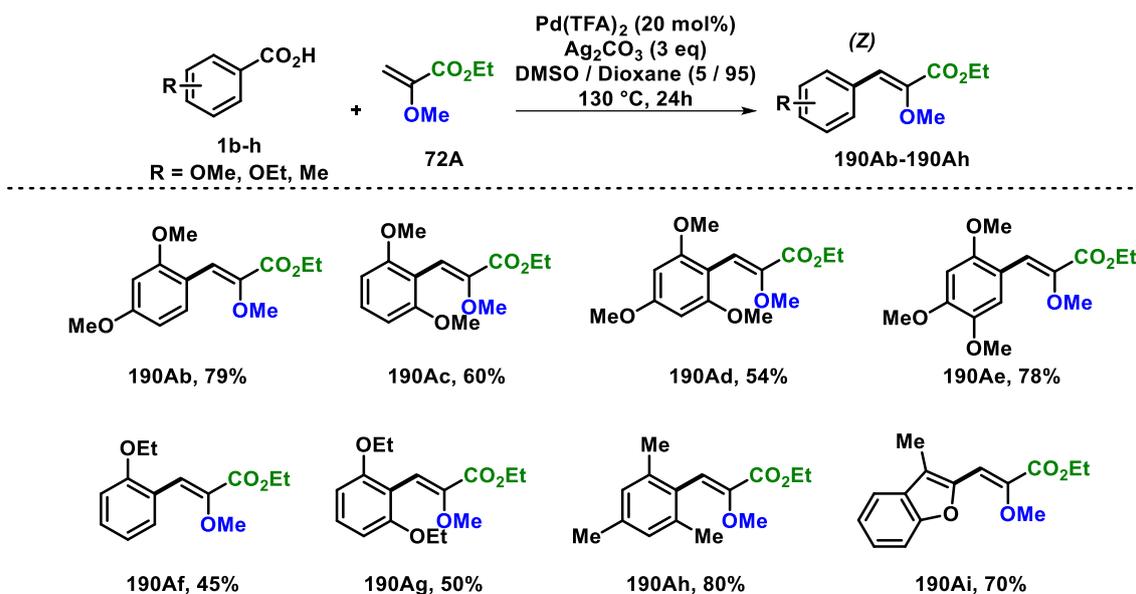


Schéma 107: Exemplification avec les acides riches en électrons

II.2.a.iii. Couplage de différents carboxarènes pauvres en électrons avec le 2-méthoxyacrylate d'éthyle

Notre étude s'est naturellement poursuivie vers l'examen du couplage de Heck décarboxylant aux acides pauvres en électrons **1j-n**. Deux familles d'acides benzoïques ont été étudiées, l'une présentant un groupement nitro en *ortho* du groupement carboxy **1j-k** et l'autre un atome de chlore **1l-n**, comme représentées dans la *Schéma 108*. Globalement, le remplacement d'un groupement riche en électrons par un groupement électron-attracteur conduit à une diminution des rendements. Cette faible efficacité en présence des acides électroniquement appauvris s'explique par la formation des produits de protodécarboxylation **196** et du produit d'homocouplage **195** issus d'une double séquence de palladation électrophile de l'acrylate **72A**.

Sur la base de notre expertise et des études bibliographiques pour s'affranchir de ces processus compétitifs,¹⁴⁸ un criblage de solvants avec ou sans DMSO a été réalisé. Dans le cas des acides 2-nitrobenzoïques comme partenaires de couplage, les résultats suggèrent que la présence de DMSO comme co-solvant est cruciale pour l'efficacité de la réaction surtout lorsque celui-ci est combiné avec un solvant peu polaire (1,4-dioxane). Il faut noter que les effets électroniques des substituants en *para* des acides 2-nitrobenzoïques n'ont pas d'influence sur les performances du couplage, et seuls les stéréoisomères (*Z*) sont obtenus avec des rendements optimisés de 34% et 40%.

De façon surprenante, alors qu'aucun produit de Heck avec l'acide 2-chlorobenzoïque **1l** est observé dans un mélange 1,4-dioxane / DMSO, ce même couplage mais sans l'ajout de

DMSO conduit au produit d'arylation en β du 2-méthoxyacrylate d'éthyle **190Ai** avec un rendement de 30%. Cet effet d'inhibition du DMSO avait déjà été observé par l'équipe de Jana en présence d'acides pauvres en électrons sans être rationalisé.¹⁴⁸ L'utilisation d'un solvant plus polaire comme le DMF n'améliore pas le rendement. L'ajout d'un atome de chlore en position 6 de l'acide 2-chlorobenzoïque a permis de retrouver une certaine efficacité du couplage dans nos conditions optimales (1,4-dioxane / DMSO). Cependant, quelle que soit la nature du solvant en présence ou non de DMSO, le rendement n'en est pas amélioré.

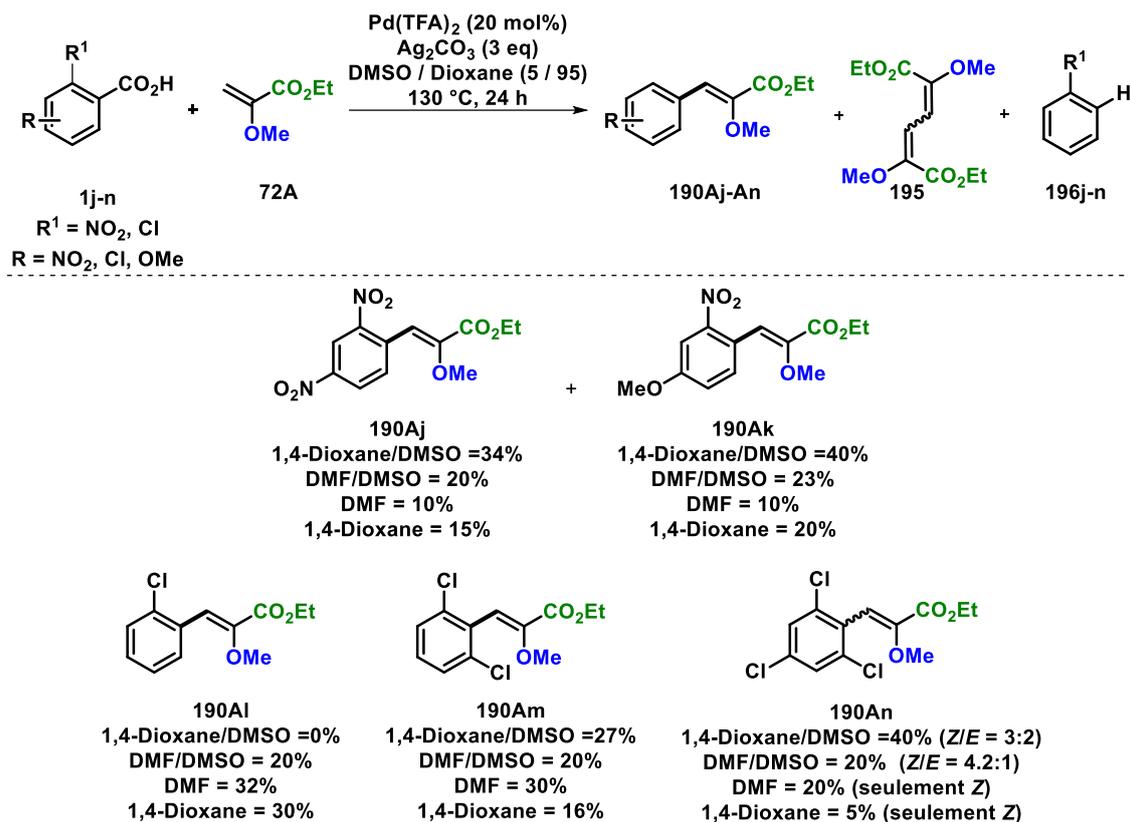


Schéma 108: Exemplification en utilisant des acides pauvres en électrons

Enfin l'introduction supplémentaire d'un atome de chlore en *para* de l'acide (**1n**) permet l'obtention du produit de couplage **190An** avec des rendements de 37% et 40% en présence d'un mélange DMF/ DMSO ou 1,4-dioxane / DMSO respectivement. Il est important de souligner que pour la première fois au cours notre étude, l'isomère (*E*) est isolé. Une meilleure stéréosélectivité est observée avec un mélange DMF / DMSO avec un rapport (*Z*)/(*E*) de 4,2:1 qu'en présence d'un mélange 1,4-dioxane/DMSO. Enfin, en l'absence de DMSO comme co-solvant, seul l'isomère (*Z*) est obtenu avec des rendements de 5% dans du 1,4-dioxane et de 20% dans le DMF.

En conclusion, au vu des résultats ci-dessus, il est à ce jour impossible de rationaliser les effets de solvants lors de ces différents couplages.

II.2.a.iv. Couplage de différents acides perfluorobenzoïques avec le 2-méthoxyacrylate d'éthyle

Dans le but d'étendre notre exemplification, nous nous sommes tournés vers l'utilisation des acides perfluorobenzoïques **1o-s** comme partenaires de couplage pour la synthèse d'éthers de vinyl β -perfluoroarylés. Les arènes perfluorés sont une importante classe de molécule présents dans de nombreux principes actifs tant en chimie médicinale qu'en agrochimie, et possèdent de nombreuses applications dans le domaine des sciences des matériaux comme cristaux liquides où diodes organiques à émission de lumière (DOEL), dû aux caractéristiques stériques et électroniques de l'atomes de fluor.¹⁶³ Par conséquent, l'introduction de ces briques moléculaires au sein d'autres motifs organiques est devenue un domaine très attractif. Curieusement, la construction sélective des vinyl éthers perfluoroarylés n'a jamais été étudiée à ce jour.

Afin d'examiner la réactivité des acides perfluorobenzoïques lors de couplages de Heck décarboxylant en présence du 2-méthoxyacrylate d'éthyle **72a**, l'acide 2,6-difluorobenzoïque **1o** a tout d'abord été employé dans nos conditions optimisées (*Schéma 109*). Comme observé précédemment avec l'acide 2,4,6-trichlorobenzoïque, deux isomères (*Z*)-**190Ao** et (*E*)-**190Ao** sont obtenus avec un rendement de 51% de ratio (*Z*)/(*E*) de 1,5 pour 1. En variant la polarité du solvant, DMF versus 1,4-dioxane, avec ou sans DMSO comme co-solvant, le mélange DMF / DMSO s'est avéré être le meilleur milieu réactionnel pour générer le produit de couplage désiré **190Ao** avec un rendement de 72% et une stéréosélectivité de 1,3 pour 1 en faveur du stéréoisomère (*Z*). Il est important de remarquer qu'en absence de DMSO, la stéréosélectivité est améliorée.

¹⁶³ (a) H. Amii, K. Uneyama, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2119. (b) S. Purser, P. R. Moor, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320. (c) A. R. Murphy, J. M. J. Frechet, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1066. (d) W. Xie, S.-W. Park, H. Jung, D. Kim, M.-H. Baik, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9659.

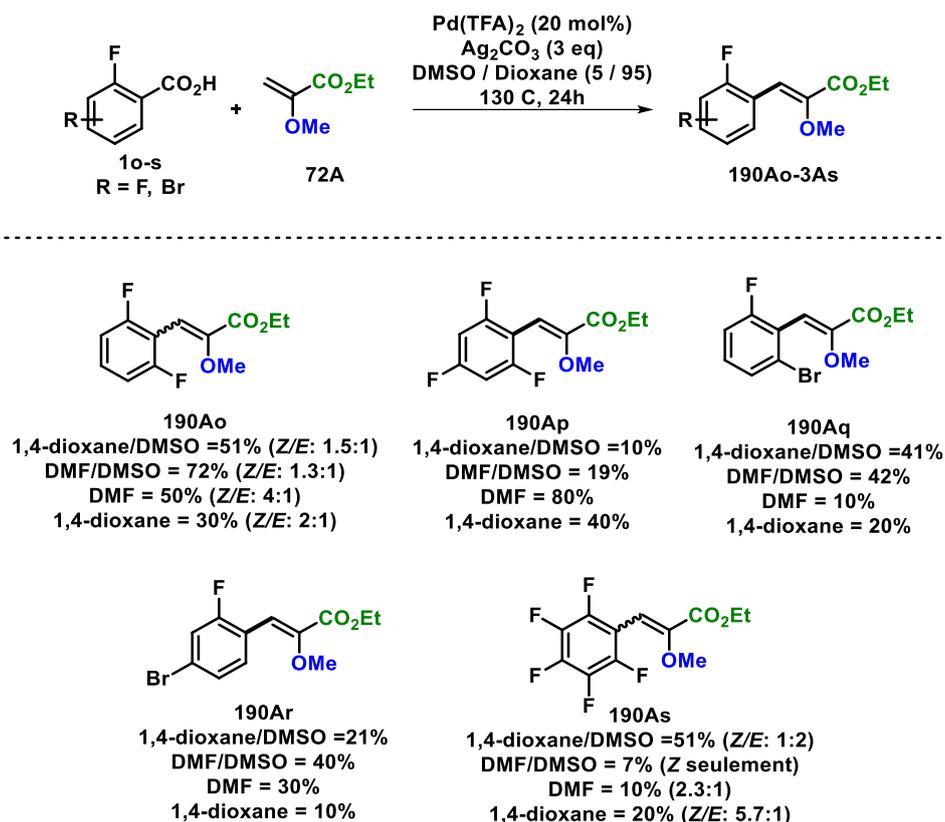


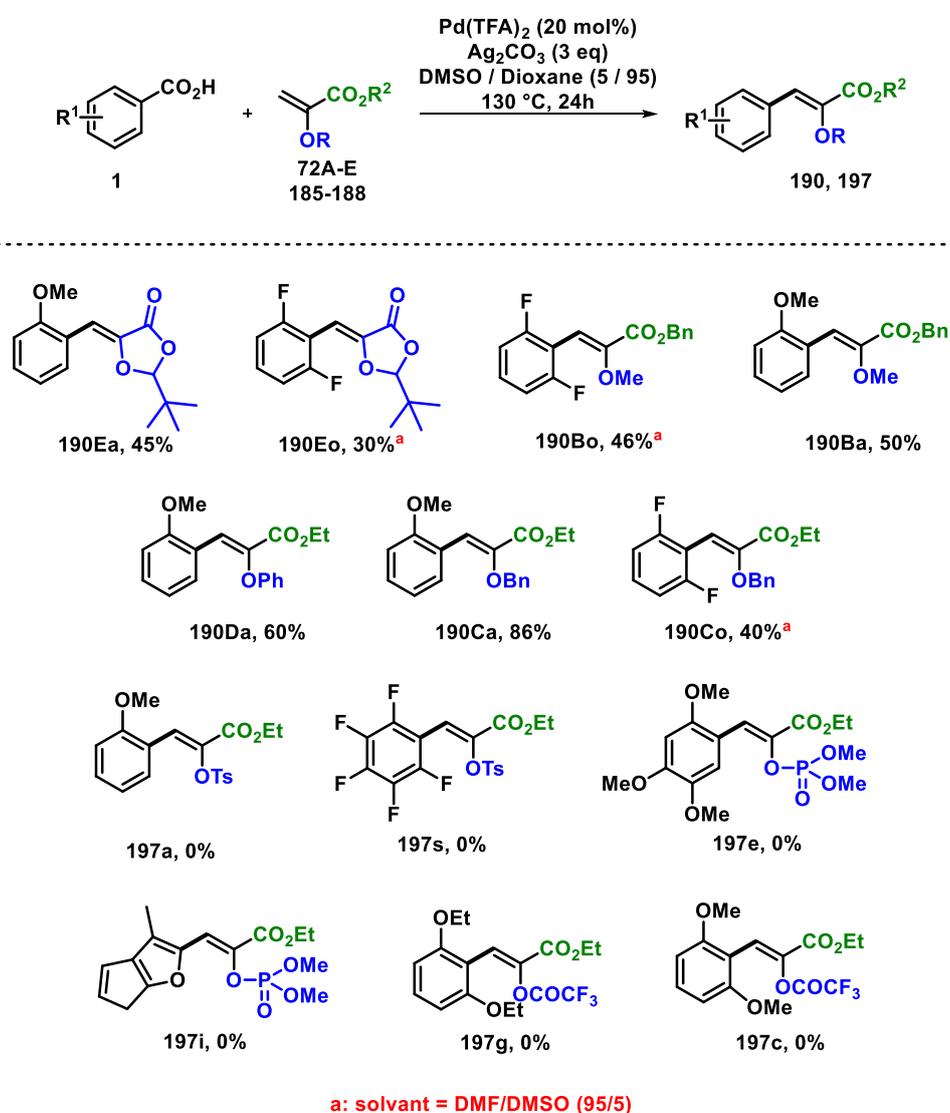
Schéma 109: Exemplification avec les acides poly-fluorés

La substitution d'un atome de fluor par du brome en *ortho* ainsi son déplacement en position *para*, ou l'introduction d'un atome de fluor en *para* affecte la stéréosélectivité car seuls les stéréoisomères (Z)-**190Ap-Ar** sont formés. Dans le cas des acides 2-fluorobenzoïques **1p-r** substitués par un atome de brome, l'utilisation de solvant plus polaire (DMF) est importante pour conduire aux produits désirés (Z)-**190Aq** et (Z)-**190Ar** avec des rendements moyens de 40% et 42% respectivement (Schéma 109). Contrairement aux résultats observés précédemment, l'absence de DMSO en présence de l'acide 2,4,6-trifluorobenzoïque **1p** s'est révélé cruciale pour une bonne efficacité du couplage. Ainsi, le produit **190Ap** a pu être synthétisé avec un bon rendement de 80% dans du DMF pur.

Alors que pour tous les couplages décrits ci-dessus, le stéréoisomère (Z) est obtenu majoritairement, nous avons eu le plaisir d'observer une inversion de la stéréosélectivité avec un ratio (Z)/(E) de un pour deux en présence de l'acide pentafluorobenzoïque **1s** dans un mélange 1,4-dioxane / DMSO avec un rendement de 51%. Malheureusement, le criblage d'autres solvants, n'a pas été concluant.

II.2.a.v. Couplage d'un large panel d' α -éthéroxyacrylates d'éthyle avec différents acides benzoïques

L'exemplification a ensuite été étendue à divers α -éthéroxyacrylates d'éthyle **72B-E** en présence des acides benzoïques **1a** et **1o** *ortho* substitués par un groupement électron-riche et électron-pauvre (*Schéma 110*). Tous les couplages avec les α -alkoxyacrylates d'éthyle acycliques **72B-D** et cyclique **72E** se sont révélés fructueux avec des rendements moyens compris entre 30% et 86%. Il faut noter que les conditions opératoires utilisées pour l'exemplification ont variées selon la nature électronique du substituant en *ortho* du groupement carboxy (*Schéma 110*). Par ailleurs, quel que soit l'encombrement stérique de la fonction ester ou du groupement alkoxy, seul le stéréo-isomère (*Z*) est obtenu contrairement aux résultats décrits par le groupe du Pr. Pannecoucke.¹⁵¹



*Schéma 110: Exemplification avec divers α -éthéroxyacrylates d'éthyle **72B-E** et la limitation de la méthodologie*

Enfin, la plus grande limitation de cette méthodologie concerne l'extension aux tosyloxy-, phosphoryloxy- et acétoxyacrylates d'éthyle (**185**, **186** et **188**), car aucun des produits de couplage désirés n'a pu être observé, certainement dû à des dégradations des acrylates dans les conditions réactionnelles (*Schéma 110*).

II.3. Etude mécanistique de la réaction de Heck décarboxylante pallado-catalysée avec β -alkoxyacrylate d'éthyle

Comme mentionné en amont dans ce chapitre, le rôle respectif du Pd(TFA)₂ et de l'Ag₂CO₃ dans les réactions de Heck décarboxylantes pallado-catalysées en présence d'acides benzoïques *ortho*-substitués par des groupements électro-donneurs a été parfaitement étudié expérimentalement et par calculs DFT par les équipes de Myers¹³ et Liu.¹⁴³ Concernant le mécanisme, il a été établi que l'étape de décarboxy-métabolisation est catalysée par du palladium (II) après échange de ligands dans la sphère catalytique du Pd(TFA)₂ avec le benzoate pour conduire à la formation d'un intermédiaire aryl-palladium **7** isolé par l'équipe de Myers.¹³ Ce complexe palladié **7** est ensuite impliqué dans un mécanisme de Heck oxydatif dont les processus élémentaires sont les suivants: insertion 1,2 dans la double liaison sous contrôle électronique ou stérique selon la nature de l'oléfine, β -H élimination, élimination réductrice et enfin oxydation du palladium (0) en palladium (II) avec les sels d'argent (*Schéma 111*).

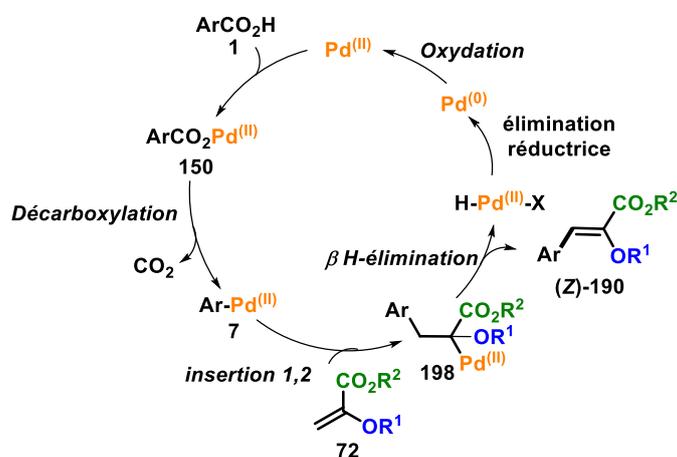


Schéma 111: Mécanisme de Heck décarboxylant décrit par Myers

Pour confirmer ou infirmer ce mécanisme avec les α -alkoxyacrylates en présence d'acides benzoïques riches en électrons, une réaction test en présence d'une quantité stœchiométrique de palladium, sans Ag₂CO₃, et avec l'acide 2-méthoxybenzoïque **1a** et le 2-méthoxyacrylate d'éthyle **72A** a été effectuée (*Schéma 112*, équation 1). Le produit de Heck β -arylé **190Aa** de stéréochimie (Z) a pu être isolé avec un rendement de 54% au lieu de 82% dans les conditions optimales. L'une des hypothèses émise pour expliquer cette différence de

rendement est la formation d'acide trifluoroacétique en quantité équimolaire lors de ce contrôle, lequel est connu pour inhiber le processus de décarboxy-métallation catalysé au palladium.⁴⁶ En parallèle, une réaction de protodécarboxylation de l'acide 2-méthoxybenzoïque **1a** avec de l'Ag₂CO₃ en excès a été réalisée. Par analyse RMN du proton du brut réactionnel, un ratio de sept pour trois entre le produit de protodécarboxylation **196a** et l'acide 2-méthoxybenzoïque **1a** a été observé, mettant en évidence que l'étape de décarboxy-métallation avec les acides benzoïques riches en électrons est cinétiquement plus lente en présence de sels d'argent qu'avec une source de palladium (II) (*Schéma 112*). Tous ces résultats convergent pour affirmer que l'hypothèse mécanistique impliquant une mono-catalyse au palladium, décrit par Myers sur les alcènes non activés, est la plus probable dans notre cas en présence d'acides benzoïques riches en électrons.

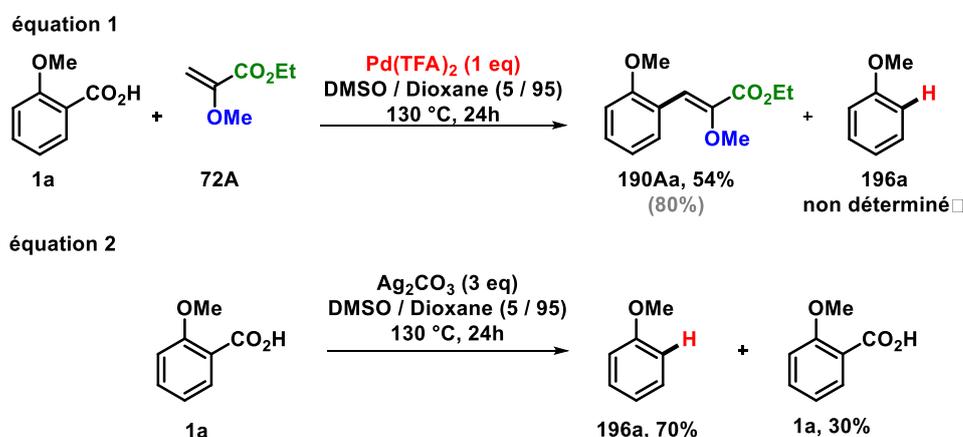


Schéma 112: Etude mécanistique en présence des acides benzoïques riches en électrons

Concernant les acides benzoïques *ortho*-substitués par un groupement électro-attracteur, un mécanisme compétitif, décrit par les équipes de Su et Jana,¹⁴⁸ peut être envisagé (*Schéma 113*) ou l'étape de décarboxy-métallation n'est plus catalysée par le palladium mais médiée par l'argent (I) pour générer l'intermédiaire aryle-argent (I) (*Schéma 113*). De cet intermédiaire, deux voies mécanistiques sont alors possibles : (1) une réaction de protodécarboxylation expliquant la formation des produits de protodécarboxylation **196**, où (2) un processus impliquant une étape de transmétallation avec le Pd(TFA)₂ pour conduire à la formation du complexe aryl-palladium **7**, commun au mécanisme décrit par Myers et nécessaire ensuite pour le processus de Heck oxydatif (*Schéma 113*).

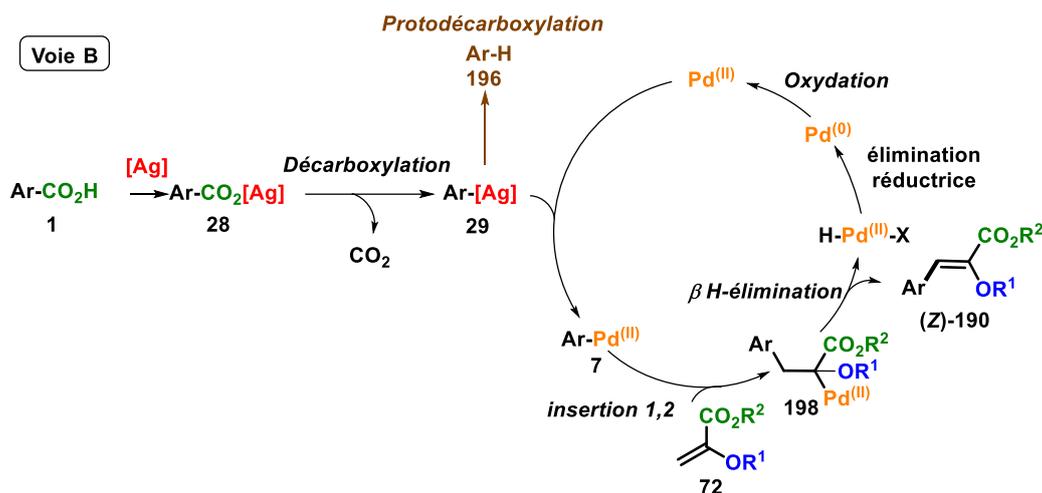
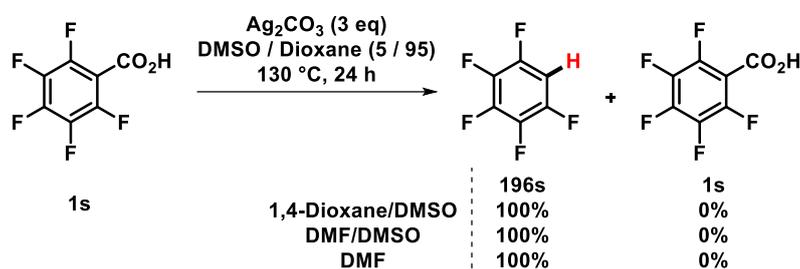


Schéma 113: Mécanisme compétitif par catalyse bimétallique en présence d'acides benzoïques pauvres en électrons

Pour vérifier cette hypothèse mécanistique, des réactions de protodécarboxylation médiées par le carbonate d'argent sur un panel d'acides benzoïques électrons appauvris (**1s**, **1j** et **1m**) ont été réalisées. Quelle que soit la polarité du solvant avec ou sans DMSO, seuls les produits de protodécarboxylation correspondants aux l'acides sont générés quantitativement, résultats contraire aux dérivés riche en électrons (Schéma 114, équations 1 et 2).

équation 1



équation 2

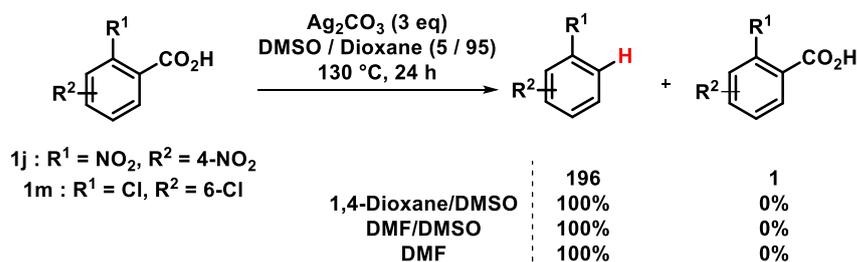


Schéma 114: Etude mécanistique par des réactions de décarboxylation

Par ailleurs, ce déroulement mécanistique bimétallique a pu être confirmé par la mise en place de réactions de couplage sans sels d'argent et avec une quantité stœchiométrique de palladium en présence de différents acides pauvres en électrons **1s** et **1j** (Schéma 115, équations 1 et 2). En effet, lors de ces contrôles expérimentaux en présence de solvants plus ou moins polaires, avec ou sans DMSO, les produits de Heck résultants de stéréochimie (Z) n'ont pas été

détectés ou isolés avec de faibles rendements selon l'acide (**Schéma 115**, équations 1 et 2). Tous ces résultats pour la formation du stéréoisomère (*Z*) en présence d'acides pauvres en électrons convergent vers la voie mécanistique B au cours de laquelle l'étape de décarboxy-métallation du benzoate de palladium (II) est énergétiquement plus haute que celle médiée par les sels d'argent en raison de la non stabilisation de la charge positive résultante lors de l'état de transition d'*ipso*-décarboxylation.

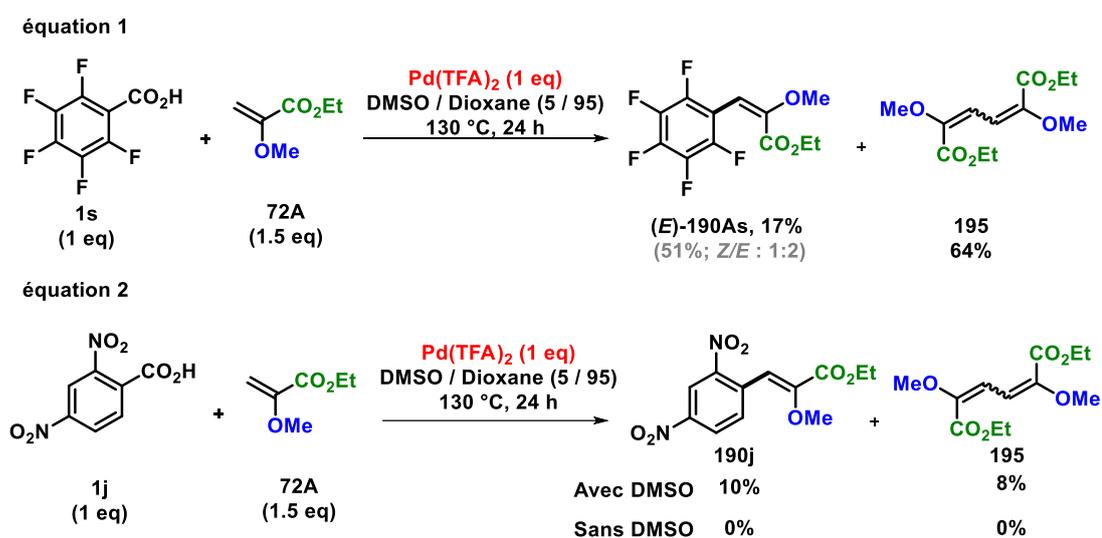


Schéma 115: Etude mécanistique impliquant les acides pauvres en électrons

Au travers des résultats des différentes études mécanistiques décrites ci-dessus (**Schéma 114** et **80**), deux hypothèses mécanistiques sont avancées pour expliquer la présence du stéréoisomère (*E*)-**190As**. En raison des précédents bibliographiques lors des réactions d'alcénylation directe intermoléculaire des éthers d'énol,^{66c,164} et le fait que la formation du stéréoisomère (*E*) n'est observé qu'avec les acides benzoïques *ortho*-substitués par des groupements électroattracteurs, un premier mécanisme compétitif est envisagé impliquant un couplage de Heck décarboxylant bimétallique reposant sur l'association au processus de décarboxy-métallation assisté par l'argent d'un cycle de catalyse concomittant de palladation électrophile en position β de l' α -éthéroxyacrylate **72A** (**Schéma 116**, voie C). Toutefois, l'obtention du stéréoisomère (*E*)-**190As** avec un rendement de 17% lors du couplage de Heck décarboxylant entre l'acide pentafluorobenzoïque **1s** et l'acrylate **72A** en présence d'une quantité stœchiométrique de palladium (II) (**Schéma 115**, équation 1) ne nous permet pas d'exclure une décarboxylation catalysée au palladium (II) après palladation en position β l' α -éthéroxyacrylate **72** (**Schéma 116**, voie D). Par ailleurs, il apparaît que ces processus compétitifs soient exaltés en présence de DMSO comme co-solvant (**Schéma 115**, équation 2).

¹⁶⁴ Y. Hatamoto, S. Sakagushi, Y. Ishii, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4623.

La raison serait que la coordination du DMSO dans la sphère catalytique du palladium (II) stabiliserait trop le Pd(TFA)₂ empêchant l'*ipso*-décarboxylation de se dérouler en présence d'acide électrons appauvris ce qui exalterait sur le plan cinétique une étape alternative de palladation électrophile sur l' α -alkoxyacrylate d'éthyle en position β .

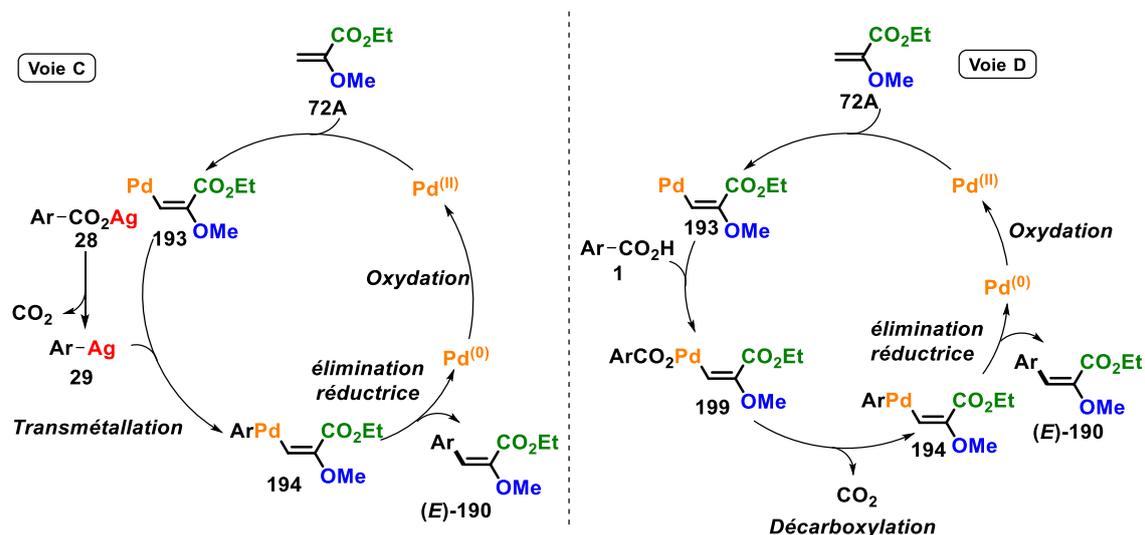


Schéma 116: Les voies mécanistiques C et D proposées

Concernant l'étape d'insertion 1,2 du complexe aryle-palladium (II) sur la double liaison, l'obtention exclusive du produit arylé en β ainsi que l'absence de sous-produit résultant d'un processus de β -alkoxyélimination, nous permet de postuler que l'arylation est dirigée par l'ester sous contrôle orbitalaire. Enfin, la stéréochimie (*Z*) de la double liaison dans la majorité des cas, et quel que soit l'encombrement stérique des groupements ester et éther, implique que celle-ci soit sous contrôle thermodynamique.

III. Conclusion et perspectives

Une méthodologie de couplage de Heck décarboxylant pallado-catalysé de carboxy(hétéro)arènes avec les 2-éthéroxyacrylates a été mise au point. Cette méthode constitue le premier exemple d'(hétéro)arylation en β des éthers d'énol par couplage de Heck décarboxylant pour conduire à la formation des 2-éthéroxyacrylates β -arylés, comme résumé dans le Schéma 117. Il est important de souligner que cette méthodologie est stéréosélective quel que soit l'encombrement stérique du groupement éther ou de l'ester conduisant au stéréoisomère (*Z*) le plus stable thermodynamiquement.

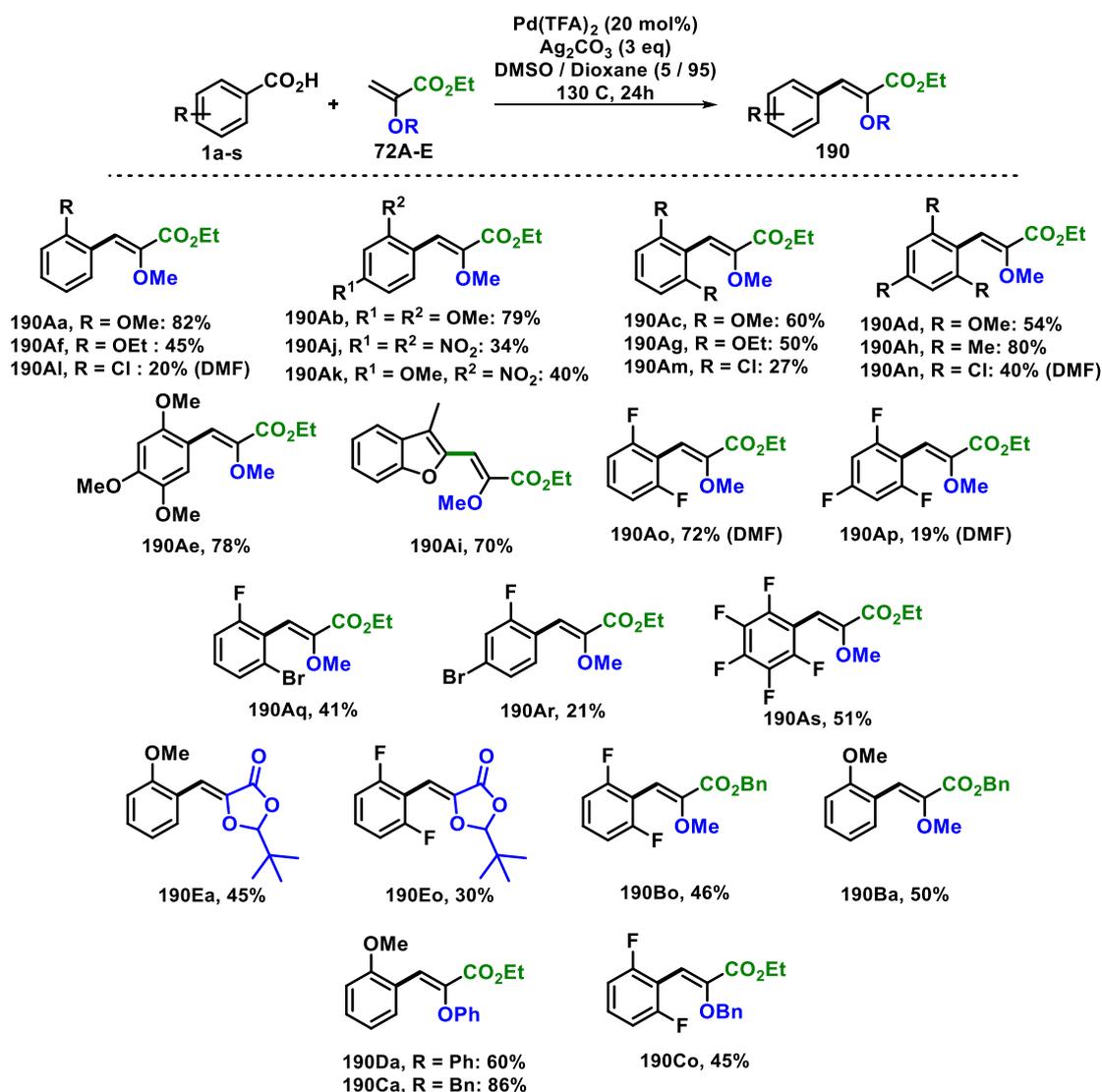


Schéma 117: Fonctionnalisation directe et sélective d'éthers d'énol en position β par couplage décarboxylant oxydatif

Une différence notable a été observée entre les dérivés acides riches et pauvres en électrons en terme d'efficacité et de rendements, et ce en faveur des acides riches en électrons. Ces différences peuvent s'expliquer d'un point de vue mécanistique, et plus particulièrement au cours de l'étape de décarboxy-métallation. Alors que tout converge pour affirmer que l'hypothèse mécanistique décrit par Myers est la plus probable avec les acides benzoïques riches en électrons (**Schéma 118**, Voie A), il est apparu que la non stabilisation de la charge positive formée lors de l'état de transition d'*ipso*-décarboxylation catalysé par le palladium en présence des acides pauvres en électrons exalte la cinétique de la réaction compétitive de décarboxy-métallation médiée à l'argent (**Schéma 118**, Voie B).

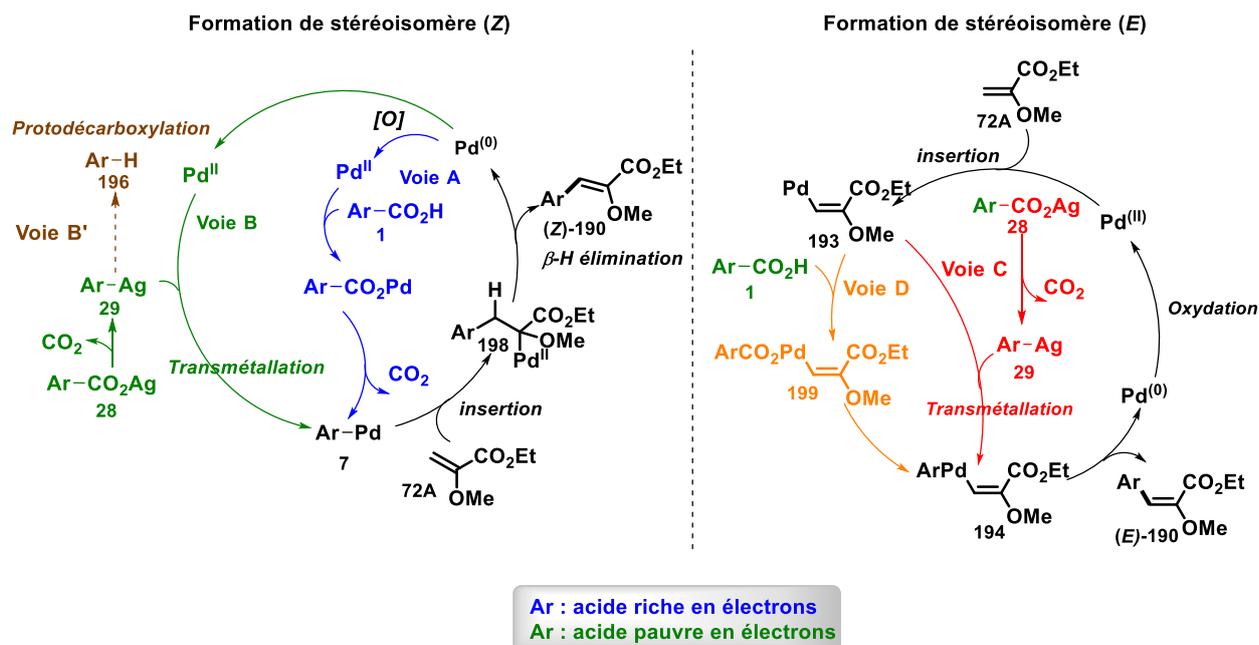


Schéma 118: Les différents mécanismes proposés

Au travers des résultats des études mécanistiques, trois voies alternatives sont alors possibles résultant de la formation du complexe aryle-argent (I) **29** : (a) soit une réaction de protonation (voie B'), (b) soit génération du stéréoisomère (Z) via une étape de transmétallation entre le complexe aryle-argent (I) **29** et le Pd(TFA)₂ pour conduire au complexe aryle-palladium (II) impliqué ensuite dans le processus de Heck oxydatif (voie B), où alors (3) formation du stéréoisomère (E) par une étape de transmétallation compétitive entre le complexe **29** et l'α-éthoxyacrylate palladié en position β **193** suivie d'une élimination réductrice (voie C). Toutefois, à ce jour, nous ne pouvons pas exclure que l'intermédiaire palladié **193** ne soit pas impliqué dans le processus de décarboxy-métallation avec les acides benzoïques pauvres en électrons (voie D).

D'un point de vue général, ce travail a conduit au développement innovant de couplages directs catalytiques régio- et stéréosélectifs pallado-catalysés en série éther d'énol à partir de nouveaux agents de fonctionnalisations que sont les carboxy(hétéro)arènes. Enfin, cette méthodologie représente une technique alternative pour la formation d'éthers d'énol β arylés et de stéréochimie (Z) difficile d'accès à partir des couplages croisés métallo-catalysés.

Chapitre 3

**Etude de l'arylation de la position β d' α -
carboxyvinyl éthers par couplage direct
catalytique de type Fujiwara-Moritani**

Table des matières

I.	Introduction	118
I.1.	Etat de l'art du couplage de Fujiwara-Moritani d'alcènes avec des arènes 118	
I.2.	Couplage de Fujiwara-Moritani d' α -hétéroalcènes	123
I.2.a.	Réaction de Fujiwara-Moritani d'énamine(de)s	123
I.2.b.	Couplage de Fujiwara-Moritani d'éthers d'énol avec les arènes.....	124
II.	Résultats et discussions.....	125
II.1.	Etude préliminaire du couplage de Fujiwara-Moritani de l'éthyl α - méthoxyacrylate 72A avec le benzène	125
II.2.	Etude du couplage de Fujiwara-Moritani de l'éthyl α -méthoxyacrylate 72A avec des dérivés benzéniques.....	127
III.	Conclusion et perspectives.....	131

I. Introduction

Les couplages directs catalytiques de type [C-H / C-H] représente une stratégie de fonctionnalisation moléculaire ultime en termes d'économie d'atome et d'étapes. Développé à la fin des années 1960, cette méthodologie est particulièrement étudiée depuis la dernière décennie dans un contexte de synthèse moléculaire basée sur faire 'mieux avec moins' et dépasser les contraintes du couplage croisé standard pour éviter la génération stœchiométrique d'intermédiaires organométalliques et/ou (pseudo)halogéné.^{10, 11a,e, 64} Fondé sur une séquence de double métallation catalytique (**Figure 20**) le couplage direct catalytique de type [C-H / C-H] comporte deux challenges fondamentaux que sont de, (1) réduire l'homocouplage au profit du couplage croisé. Pour cela, une stratégie d'opérer selon des modes de métallation catalytique sur l'un et l'autre des deux substrats est souvent adopté ; (2) contrôler la sélectivité sur chacun des substrats.

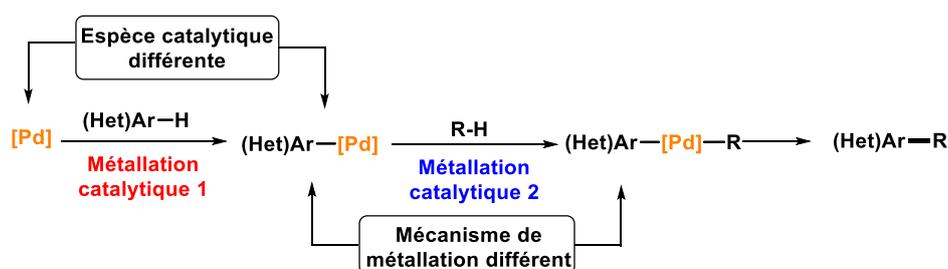


Figure 20: Principe du couplage [C-H / C-H]

En accord avec la thématique de ce chapitre de thèse, nous allons aborder un état de l'art de la méthodologie de Fujiwara-Moritani de couplage direct catalytique d'alcènes avec des arènes via deux liaisons C-H. L'application en série éther d'énol se résumant à quelques exemples a été présentée dans la partie introductive de ce manuscrit.

I.1. Etat de l'art du couplage de Fujiwara-Moritani d'alcènes avec des arènes

La réaction pionnière dans ce domaine du couplage direct catalytique d'alcènes avec des arènes de type [C-H / C-H] est le Heck oxydatif de Fujiwara-Moritani utilisant une quantité stœchiométrique d'un sel de palladium (**Schéma 119**).^{64,165}

¹⁶⁵ I. Moritani, Y. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 12, 1119.

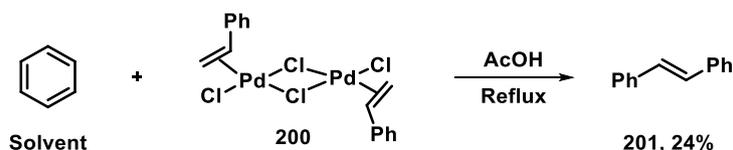


Schéma 119: Version stœchiométrique de la réaction de Fujiwara-Moritani

Quelques années plus tard, la même équipe de Fujiwara et Moritani a proposé une seconde réaction utilisant une quantité catalytique de Pd(OAc)₂, ce dernier étant réoxydé par le couple Cu(OAc)₂/O₂.

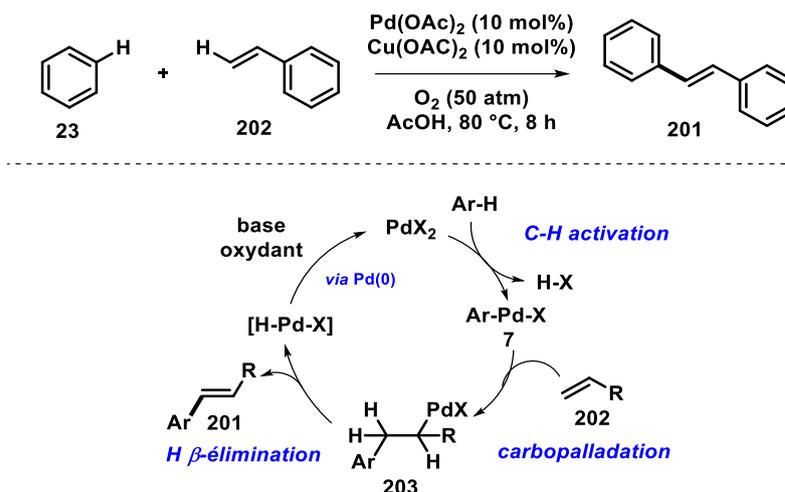


Schéma 120: Couplage de Fujiwara-Moritani et mécanisme

Le mécanisme proposé repose sur une étape de palladation catalytique de l'arène conduisant au complexe intermédiaire aryl-Pd-OAc **7**. Ce dernier est le siège d'une réaction d'insertion migratoire sur un alcène complexé (carbopalladation). La dernière étape d'élimination réductrice permet de délivrer le produit, le Pd⁽⁰⁾ régénéré étant finalement réoxydé. Bien que très élégante en termes d'économie d'atome, les deux inconvénients majeurs résident d'une part dans l'utilisation d'un large excès d'arènes et d'autre part dans le contrôle de la régiosélectivité puisqu'un mélange d'isomères *ortho*, *para* et *méta* est obtenu avec les dérivés benzéniques, comme illustré par la méthodologie de Jacobs utilisant une grande variété d'oxydants (Schéma 121).¹⁶⁶

¹⁶⁶ M. Dams, D. E. De Vos, S. Celen, P. A. Jacobs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3512.

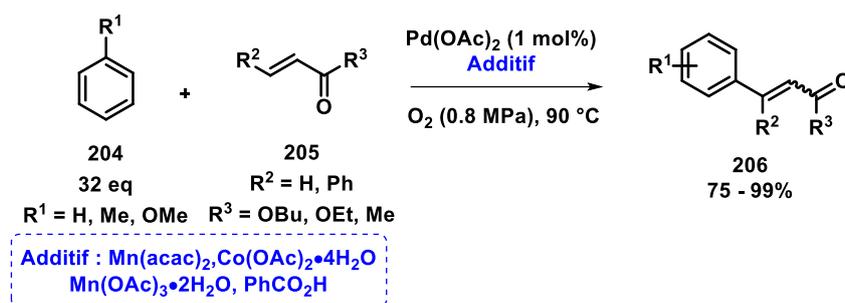


Schéma 121: Oléfination directe du benzène monosubstitué pallado-catalysé

En face de ces difficultés plusieurs auteurs ont proposé l'utilisation des groupements directeurs pour contrôler la régiosélectivité de la réaction.

En premier lieu, l'équipe de Tsuji a retenu l'utilisation d'amines primaires comme groupement directeur pour l'*ortho* alcénylation de la *N,N*-diméthylbenzylamine à l'aide de styrènes.¹⁶⁷ Depuis ces travaux pionniers, plusieurs équipes ont développé des méthodologies basées sur l'emploi d'amines¹⁶⁸ et d'alcool¹⁶⁹ et même que la fonction carboxylate (*Schéma 122*).^{168b,170} Dans chacun des cas, le groupement directeur permet d'activer et de conduire la métallation catalytique préalable en position *ortho*. Plusieurs familles de groupement directeur ont été décrites (*Schéma 122*).

Sur la bases de ces travaux, les équipes de Yu¹⁷¹ et de Maiti¹⁷² ont envisagé l'installation d'un appendice directeur ancré sur la fonction alcool comportant un groupement nitrile qui va permettre d'amener le processus de métallation catalytique sélectivement en position méta et para avec l'obtention de palladacycles de 12 à 17 chaînons respectivement (*Schéma 122*).

¹⁶⁷ J. Tsuji, K. Ohno, *Acc. Chem. Res.* **1969**, 2, 144.

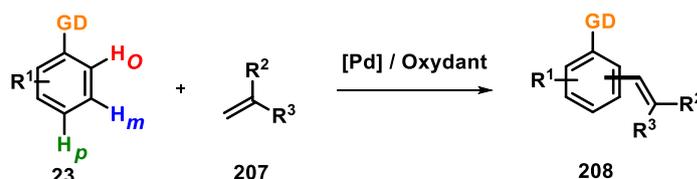
¹⁶⁸ (a) S. E. Diamond, A. Szalkiewicz, F. Mares, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 490. (b) M. Miura, T. Tsuda, T. Satoh, S. Pivsa-Art, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5211. (c) M. D. K. Boele, G. P. F. van Strijdonck, A. H. M. de Vries, P. C. J. Kamer, J. G. de Vries, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1586. (d) G. Cai, Y. Fu, Y. Li, X. Wan, Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7666. (e) V. G. Zaitsev, O. Dauglis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4156. (f) T. Nishikata, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1972. (g) C. E. Houlden, C. D. Bailey, J. G. Ford, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10066.

¹⁶⁹ (a) M. Miura, T. Tsuda, T. Satoh, M. Nomura, *Chem. Lett.* **1997**, 26, 1103. (b) Y. Lu, D.-H. Wang, K. M. Engle, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5916.

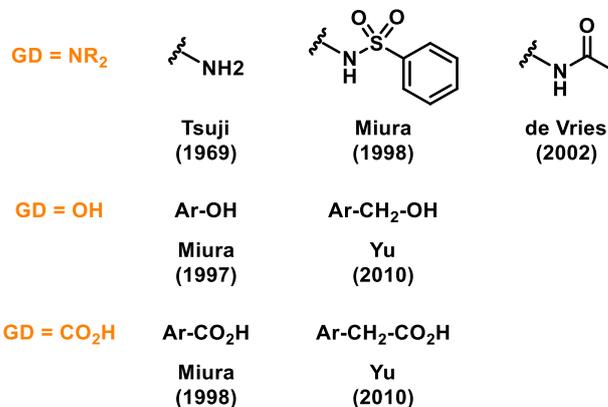
¹⁷⁰ D.-H. Wang, K. M. Engle, B.-F. Shi, J.-Q. Yu, *Science* **2010**, 327, 315.

¹⁷¹ D. Leow, G. Li, T. Mei, J.-Q. Yu, *Nature* **2012**, 486, 518.

¹⁷² (a) S. Bag, T. Patra, A. Modak, A. Deb, S. Maity, U. Dutta, A. Dey, R. Kancherla, A. Maji, A. Hazra, M. Bera, D. Maiti, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 11888. (b) T. Patra, S. Bag, R. Kancherla, A. Mondal, A. Dey, S. Pimparker, S. Agasti, A. Modak, D. Maiti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 7751.



**Ortho
fonctionnalisation**



**méta
fonctionnalisation**

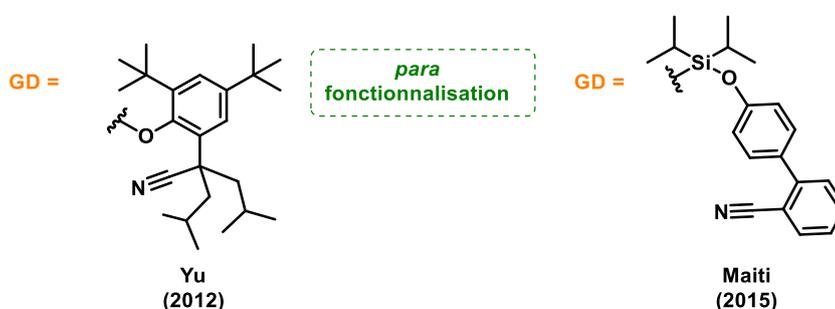


Schéma 122: Différents groupements directeurs utilisés lors de la réaction de Fujiwara-Moritani

Concernant la variété des arènes employés, des développements synthétiques ont été proposés aussi bien dans les séries électro-enrichies mais également électro-appauvris. A titre d'exemple, le couplage direct catalytique de Fujiwara-Moritani intramoléculaire de phénols allyliques a été envisagé par l'exemple de Stoltz¹⁷³ en 2004 pour la synthèse de benzofuranes et des dihydrobenzofuranes (*Schéma 123*).

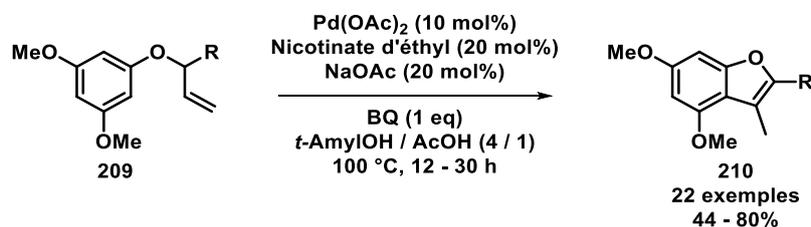


Schéma 123: Préparation de benzofuranes par couplage intramoléculaire de Fujiwara-Moritani de phénol allyliques

¹⁷³ H. Zhang, E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6144.

Concernant l'emploi d'arènes électro-appauvris par la présence de substituants électroattracteurs, les travaux pionniers dans ce domaine ont été proposés par l'équipe de Yu¹⁷⁴ en utilisant un ligand pyridinique spécifique encombré (*Schéma 124*). Ce dernier participerait à l'obtention sélective des arènes vinyliés en position méta (*Schéma 124*). L'équipe de Zhang a également rapporté l'oléfination directe des perfluoro arènes avec une variété d'oléfines standard et activées (*Schéma 124*).¹⁷⁵

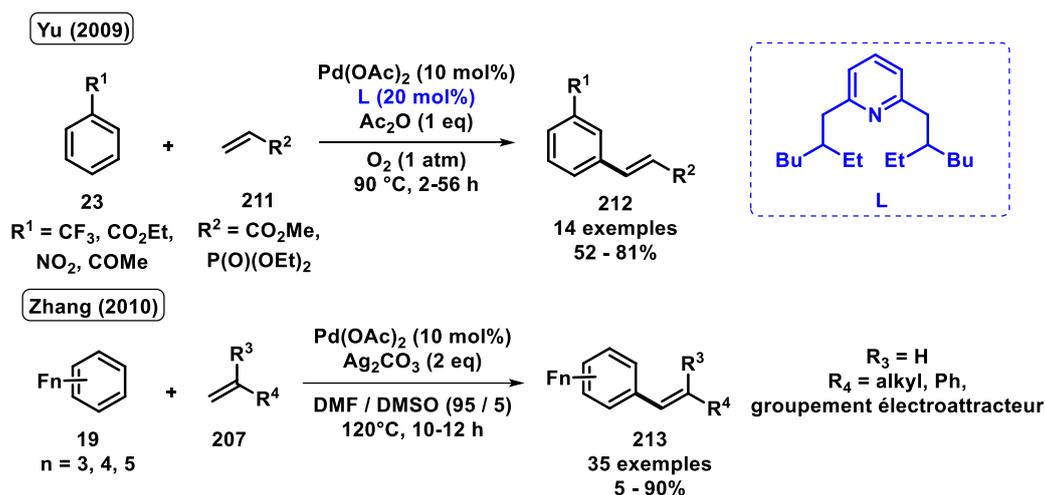


Schéma 124: Réaction de Fujiwara-Moritani régiosélective d'arènes électro-appauvris

Concernant l'emploi des hétérocycles, ils ont été envisagés rapidement au cours des premiers développements méthodologiques du couplage de Fujiwara-Moritani en particulier par l'équipe pionnière en séries furanique et thiophénique et la même année par l'équipe de Kasahara en séries benzofurane et le benzothiophène. L'indole a ensuite été employé en 1983 par l'équipe d'Itahara (*Schéma 125*).^{64,176} Par la suite au cours des années 2000, les séries pyrroliques, pyridiniques et 1,3-azoliques ont été également engagés avec succès dans le couplage de Fujiwara-Moritani.

¹⁷⁴ Y.-H. Zhang, B.-F. Shi, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5072.

¹⁷⁵ X. Zhang, S. Fan, C.-Y. He, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4506.

¹⁷⁶ (a) R. Asano, I. Moritani, Y. Fujiwara, S. Teranishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 663. (b) O. Maruyama, Y. Fujiwara, H. Taniguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 2851. (c) T. Itahara, M. Ikeda, T. Sakakibara, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **1983**, 1361. (d) M. Miyasaka, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5421

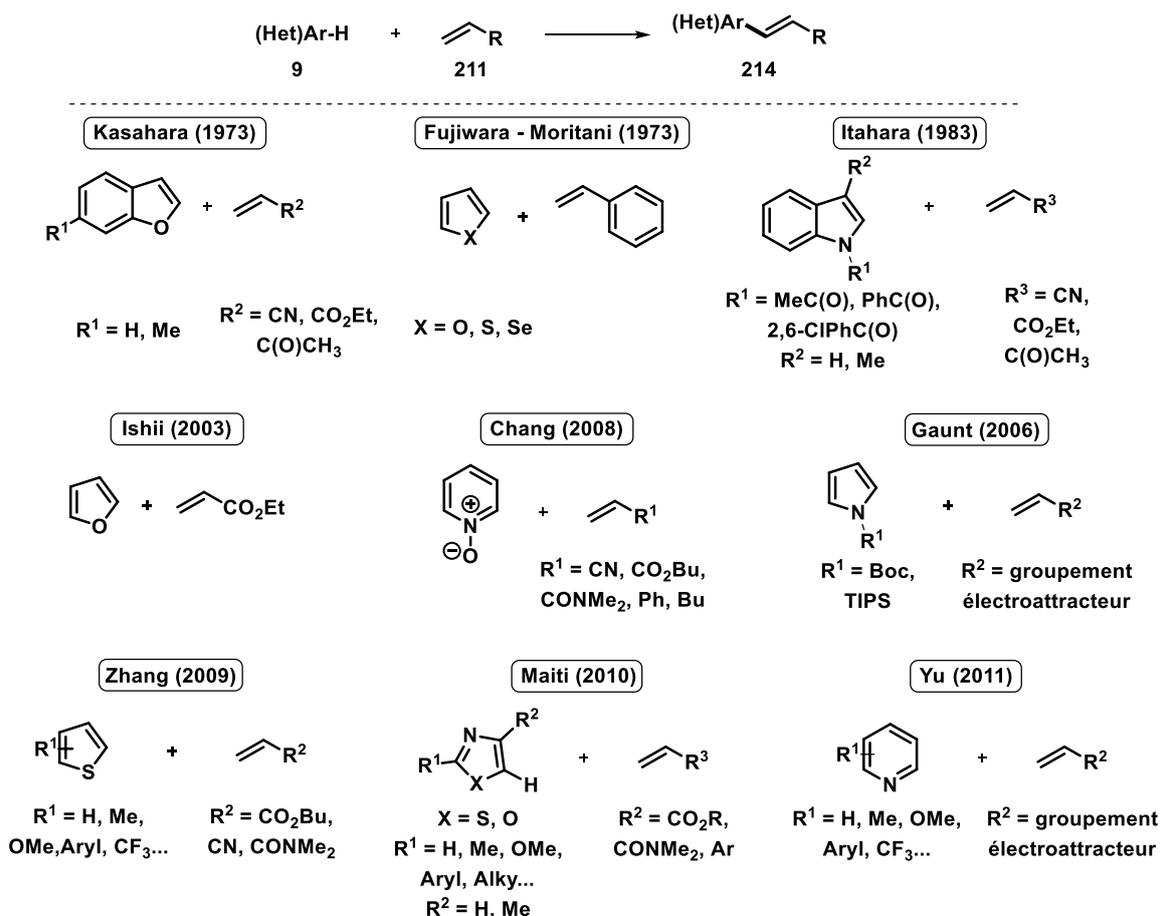


Schéma 125: Réactions pionnières de Fujiwara - Moritani en série hétérocyclique π -excédentaire et pyridiniques

I.2. Couplage de Fujiwara-Moritani d' α -hétéroalcènes

Les hétéroarènes dont les deux chefs de file sont les énammides/énamines¹⁷⁷ et les éthers d'éno⁵⁵ sont très largement utilisés en synthèse en raison de leur présence dans les produits naturels et d'intérêt mais également pour leurs réactivités variées dans les réactions d'oxydation, de réduction et d'électrocyclisation. Ainsi le développement de méthodes de technique de fonctionnalisation efficaces et directes d'hétéroarènes pour l'accès aux amines,¹⁷⁸ cétones et oléfines polysubstituées⁵⁴ est très étudié.

I.2.a. Réaction de Fujiwara-Moritani d'énamine(de)s

En 2012, l'équipe de Loh a proposé la première arylation directe et sélective pallado-catalysée d'énammides acycliques de Fujiwara-Moritani avec un panel d'arènes électro-enrichis

¹⁷⁷ Pour des revues les applications synthétiques des énammides, voir: (a) D. R. Carbery, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 3455 (b) J.-S. Tian, T. P. Loh, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 8595. (c) J.-S. Tian, T. P. Loh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8417. (d) J.-S. Tian, T. P. Loh, *Chem. Commun.* 2011, 47, 5458.

¹⁷⁸ (a) *Chiral Amine Synthesis: Methods, Developments and Applications* (Ed.: C. T. Nugent), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**. (b) A. B. Flynn, W. W. Ogilvie, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4698.

et électro-appauvris,¹⁷⁹ utilisées en très large excès (40 eq). Les énamides α,β -diarylés substitués de configuration *Z* ont été sélectivement obtenus. (*Schéma 126*).

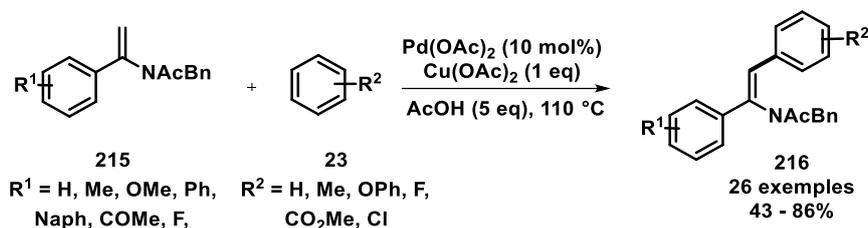


Schéma 126: Arylation directe et sélective pallado-catalysée des énamides acyclique

L'alcénylation directe des énamides cycliques pallado-catalysée a été entrepris par l'équipe de Gillaizeau (*Schéma 127*).¹⁸⁰ Elle s'est révélée régiosélective en position C3 en utilisant le couple Cu(OAc)₂/O₂ dans un mélange de solvants DMAc/AcOH (*Schéma 127*).

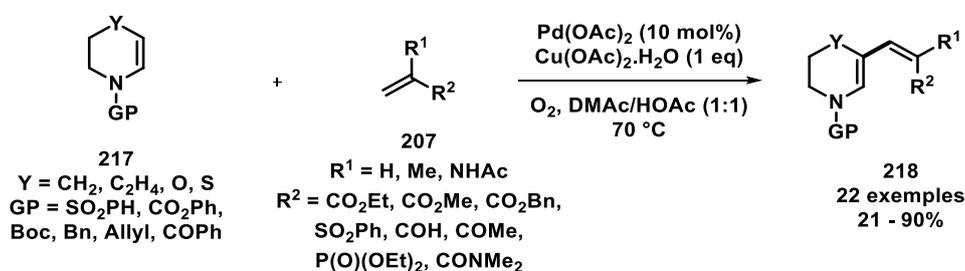


Schéma 127: Couplage de Fujiwara-Moritani d'énamines et d'énamides

I.2.b. Couplage de Fujiwara-Moritani d'éthers d'énol avec les arènes

L'emploi des éthers d'énol simples et de glycols dans le couplage de Fujiwara-Moritani a été envisagé par l'équipe Fujiwara-Moritani au cours des premiers développements dans ce domaine (*Schéma 128*).⁶⁵ Elles ont permis de mettre à jour une réaction compétitive d'élimination groupement alkoxy conduisant aux alcènes.

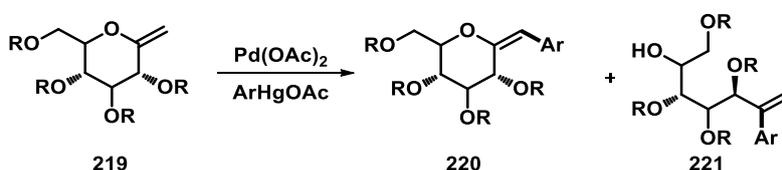


Schéma 128: Couplage de Fujiwara avec des exo-glycols

Actuellement les méthodologies de couplage Fujiwara-Moritani des éthers d'énol sont encore peu étudiées et concerne uniquement les endo-glycol, un couplage intramoléculaire pour l'obtention de benzofuranes et enfin l'alcénylation d'éthers (*Schéma 129*).⁶⁶

¹⁷⁹ S. Pankajakshan, Y.-H. Xu, J. K. Cheng, M. T. Low, T.-P. Loh, *Angew. Chem. Ed.* **2012**, *51*, 5701.

¹⁸⁰ N. Gigant, I. Gillaizeau, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3304.

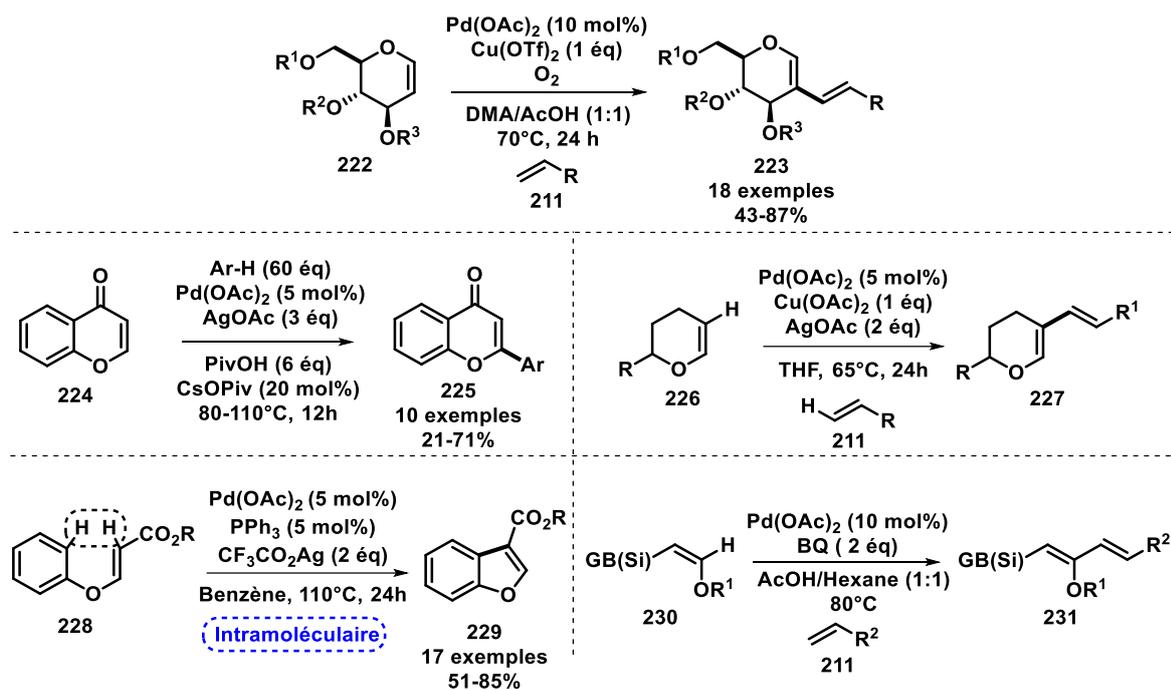


Schéma 129: Couplages d'éthers d'énol de Fujiwara-Moritani

Dans ce contexte, le travail de thèse de ce dernier chapitre a porté sur le développement d'une méthodologie de couplage de Fujiwara-Moritani d'éthers d'énol α -carboxylés avec un large panel d'arènes.

II. Résultats et discussions

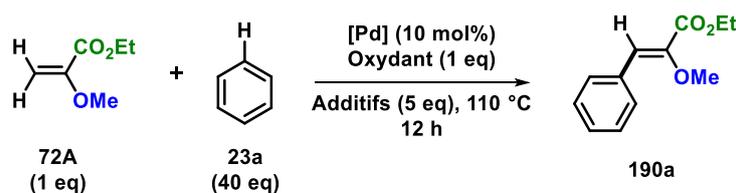
Le travail a porté sur l'évaluation des éthers d'énol α -carboxylés dans le couplage de Fujiwara-Moritani avec un large panel d'arènes et d'hétérocycles. La première étude a été axée sur le couplage de l'éthyl α -méthoxyacrylate **72A** en utilisant dans un premier temps le benzène puis dans un second temps des arènes et hétérocycles électro-enrichis puis des arènes électro-appauvris.

II.1. Etude préliminaire du couplage de Fujiwara-Moritani de l'éthyl α -méthoxyacrylate **72A** avec le benzène

Inspiré par le couplage de Loh des énamides (Schéma 126),¹⁷⁹ le couplage de l'éthyl α -méthoxyacrylate **72A** avec le benzène utilisé en large excès (40 eq) a été entrepris en utilisant le Pd(OAc)₂ comme source de palladium et le Cu(OAc)₂ comme oxydant et l'acide acétique comme additif (5 éq.) (Tableau 13, entrée 1). De façon intéressante, l'éther d'énol arylé **190a** est immédiatement obtenu avec un rendement de 60% et de surcroît l'isomère Z est obtenu de façon sélective.

Pour optimiser le rendement de la réaction, le Pd(TFA)₂ a tout d'abord été employé en vue de favoriser la palladation catalytique du benzène. Toutefois une chute drastique du rendement est observé dans ce cas (24%) (**Tableau 13**, entrée 2). De même, la génération *in situ* de Pd(TFA)₂ par emploi du TFA à la place de l'AcOH s'est révélé totalement inefficace (**Tableau 13**, entrée 3).

Par la suite, le Pd(OAc)₂ a donc été retenu comme source de palladium et l'acide acétique comme additif. Après avoir constaté que l'emploi de DMSO comme co-additif réduisait considérablement la performance réactionnelle (20%) (**Tableau 13**, entrée 4), l'acide acétique a été employé seul et les oxydants à base d'argent ont été évalués (**Tableau 13**, entrée 5-8). Bien que l'utilisation des deux oxydants, l'acétate et le triflate d'argent (AgOAc ou AgTFA), se soit révélée inadaptée (**Tableau 13**, entrée 5 et 6), l'emploi d'oxyde d'argent (Ag₂O) s'est révélé concluant permettant d'obtenir le produit de couplage **190a** avec un bon rendement de 80% (**Tableau 13**, entrée 7).



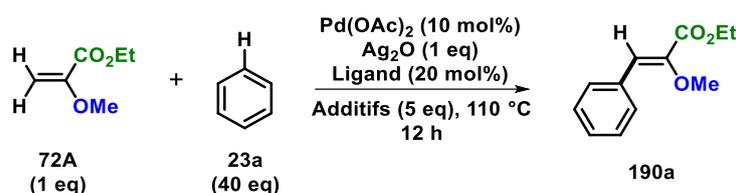
Entrée	[Pd]	Oxydant	Solvant/Additifs	Rdt (%)
1	Pd(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂	AcOH	60
2	Pd(TFA) ₂	Cu(OAc) ₂	AcOH	24
3	Pd(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂	TFA	8
4	Pd(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂	AcOH/DMSO	20
5	Pd(OAc) ₂	AgOAc	AcOH	36
6	Pd(OAc) ₂	AgTFA	AcOH	12
7	Pd(OAc) ₂	Ag ₂ O	AcOH	80
8	Pd(OAc) ₂	Ag ₂ CO ₃	AcOH	50

Tableau 13: Etude préliminaire du couplage de Fujiwara-Moritani de l'éthyl α -méthoxyacrylate avec le benzène

A partir de cette première optimisation permettant de fixer la source de palladium et d'oxydant ainsi que l'additif (**Tableau 14**, entrée 1), nous avons envisagé l'emploi d'un ligand adapté à la présence d'un oxydant et notamment la bis-pyridine (Bipy) et la phénantroline

(Phen) (**Tableau 14**, entrée 2-3),¹⁸¹ en vue notamment d'améliorer la survie du palladium (0) dans le milieu. Dans les deux cas, la réaction a été fortement pénalisée en raison probablement de la coordination du Pd(OAc)₂ qui réduit l'efficacité de la palladation catalytique par voie électrophile.

Par ailleurs, la réaction n'a pas lieu en utilisant l'eau ou l'acide trifluorométhanesulfonique (TFA) comme additifs confirmant que l'acide acétique participe à l'efficacité de la palladation électrophile (**Tableau 14**, entrée 4-5). Seul l'emploi de HFIP a permis d'atteindre un rendement modeste de 49% (**Tableau 14**, entrée 6).



Entrée	Ligand	Solvant/Additifs	Rdt (%)
1	-	AcOH/ Ag ₂ O	80
2	Bipy	AcOH	0
3	Phen	AcOH	24
4	-	TFA	0
5	-	H ₂ O	0
6	-	HFIP	49

Tableau 14: Effet de ligands et du solvant pour la réaction de couplage de Fujiwara-Moritani de l'éthyl α -méthoxyacrylate 72A avec le benzène

Avec ces conditions expérimentales en main de couplage de Fujiwara-Moritani de l'éthyl α -méthoxyacrylate l'ester 72A avec le benzène (43 eq) en utilisant le Pd(OAc)₂ comme catalyseur, l'oxyde d'argent Ag₂O comme oxydant et l'acide acétique comme additif (5 eq) à 120 °C pendant 12 h, nous avons évalué un large panel d'arènes électro-enrichis et électro-appauvris.

II.2. Etude du couplage de Fujiwara-Moritani de l'éthyl α -méthoxyacrylate 72A avec des dérivés benzéniques

Dans un premier lieu, le couplage de l' α -méthoxyacrylate d'éthyle 72A avec le toluène (43 eq) en utilisant le Pd(OAc)₂ comme catalyseur, l'oxyde d'argent Ag₂O comme oxydant et l'acide acétique comme additif (5 eq) à 120 °C pendant 12 h a été entrepris avec un large panel

¹⁸¹ (a) C.-H. Ying, S.-B. Yan, W.-L. Duan, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 500. (b) P. Wang, P. Verma, G. Xia, J. Shi, J. X. Qiao, S. Tao, P. T. W. Cheng, M. A. Poss, M. E. Farmer, K.-S. Yeung, J.-Q. Yu, *Nature* **2017**, *551*, 489.

de dérivés benzéniques (*Schéma 130*). De façon surprenante, le couplage du toluène s'est révélé peu efficace conduisant à l'éther d'énol **190b** avec un rendement faible de 12%. Par contre, de façon intéressante, l'ensemble des arènes électro-enrichis par la présence d'au moins deux groupements électro-donneurs tels que les groupements méthyles et méthoxy ont permis d'obtenir les éthers d'énol **190c-h** avec des rendements moyens compris entre 31 et 62%. Seul l'éther d'énol **190i** issu du couplage de l'arène triméthoxylé n'a pas été obtenu en raison très probablement de l'encombrement stérique (*Schéma 130*). Par ailleurs, la présence supplémentaire d'un groupement électro-attracteur tels que les atomes de chlore et de fluor a conduit à une chute substantielle du rendement puisque les éthers d'énols arylés **190j-l** ont été obtenus avec des rendements compris entre 10 et 30% (*Schéma 130*).

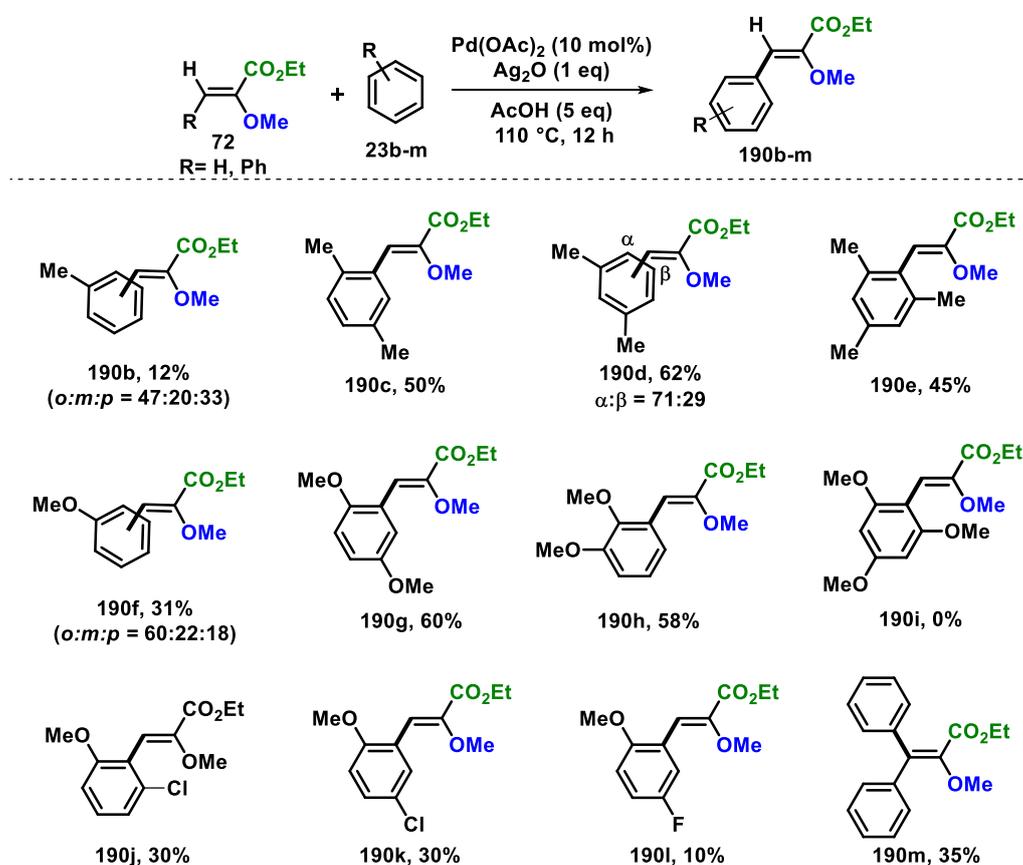


Schéma 130: Couplage de Fujiwara-Moritani de l'éthyl α-méthoxyacrylate avec des arènes

En dernier lieu, l'α-méthoxycinnamate d'éthyle a été engagé dans la réaction de couplage avec le benzène. D'une manière intéressante, l'éther d'énol trisubstitué **190m** a ainsi obtenu avec un rendement modeste de 35% (*Schéma 130*).

A ce stade, nous avons dirigé les efforts vers l'évaluation des arènes électro-appauvris par la présence d'halogènes ainsi que le groupement trifluorométhyle et les fonctions ester et

nitro (*Schéma 131*). De façon intéressante, l'ensemble des arènes envisagées ont conduit à la production d'éthers d'énol arylés cependant avec les rendements très variables sans que l'on puisse définir de règle générale de réactivité. Ainsi, un certain nombre d'arènes di- et trihalogénés ont permis l'obtention d'éther d'énol arylés **190o**, **190p** et **190q** avec de bons rendements compris entre de 90 à 65%. Le fluorobenzène, les 1,4- et le 1,2-dichlorobenzène, le pentafluorobenzène ainsi que le benzoate de méthyle ont été couplés avec succès pour conduire à une seconde série d'éther d'énol arylés **190p**, **190u**, **190v**, **190r** et **190t** avec des rendements compris entre 30 et 45%. Seuls le 1,3-dichlorobenzène, et le nitrobenzène ont pu couplés avec beaucoup moins d'efficacité puisque les éthers d'énol **190v** et **190x** correspondants ont été isolés avec des rendements compris entre 13 et 20%.

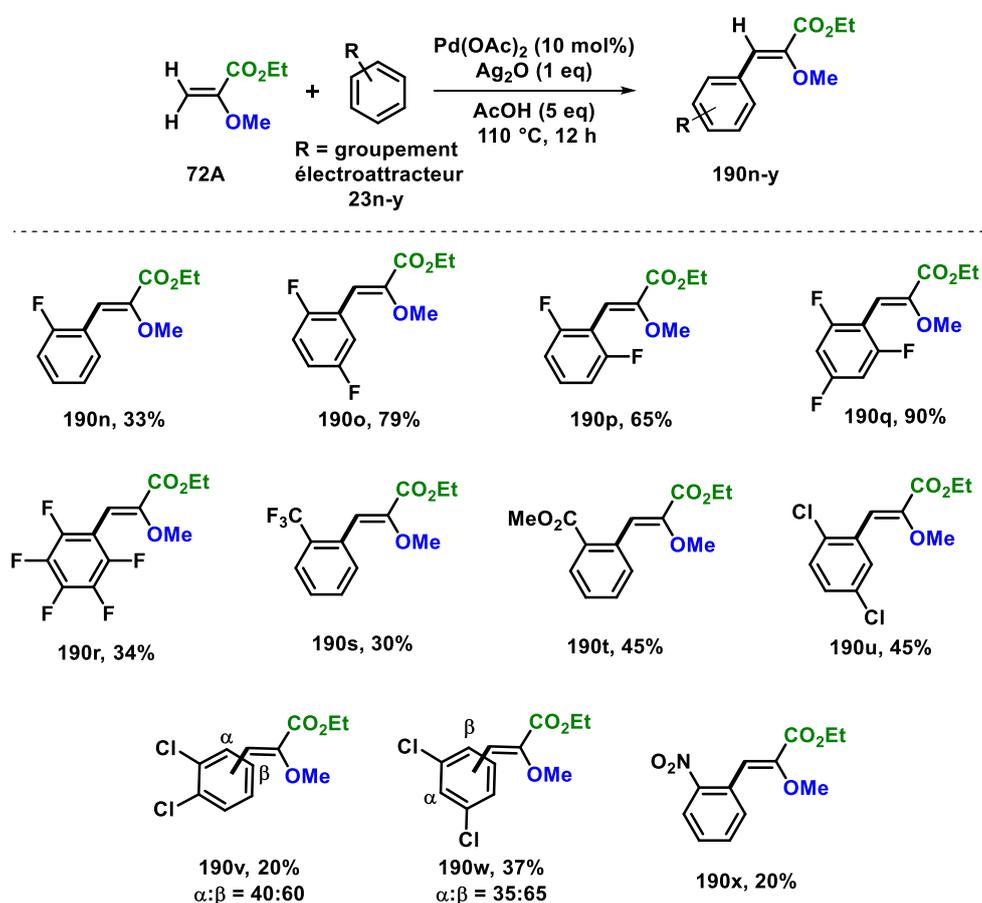


Schéma 131: Exemplification de la méthodologie avec des arènes pauvres en électrons

Les résultats de l'évaluation des arènes montrent très clairement que l'efficacité du couplage de Fujiwara-Moritani ne corrèle pas directement avec la nature électro-appauvrie ou électro-enrichie de l'arène. De plus, un mélange d'isomères *ortho*, *méta* et *para* ont été obtenus pour certains couplages (*Schéma 130 et 131*).

Nous avons confirmé que l'oxyde d'argent ne participe pas à l'étape de métallation catalytique. En effet les couplages de l' α -méthoxyacrylate d'éthyle **72A** avec le benzène **23a** et le pentafluorobenzène **23s** réalisés avec une quantité stœchiométrique de palladium ont conduit aux mêmes rendements que dans les conditions catalytiques (*Schéma 132*).

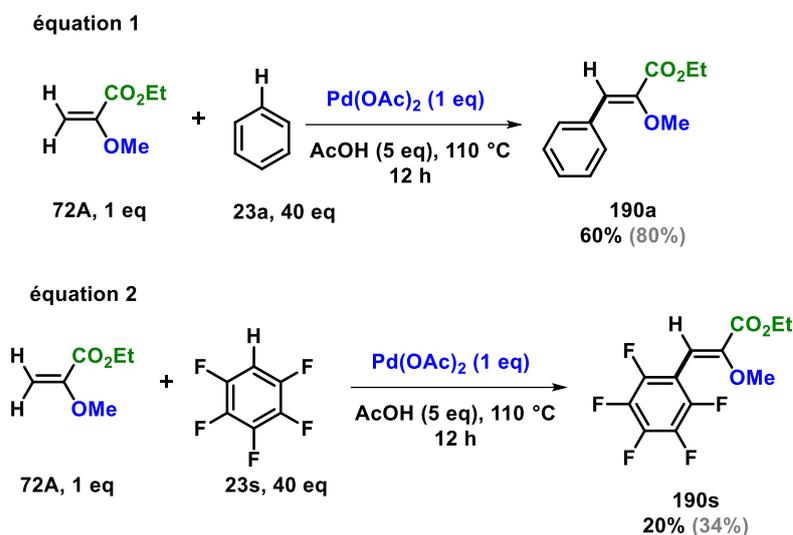


Schéma 132: Couplage de Fujiwara-Moritani de l'éthyl α -méthoxyacrylate avec 1 équivalent de palladium

D'un point de vu mécanistique, ces résultats expérimentaux suggèrent l'intervention des deux modes de palladation catalytique que sont (1) la palladation électrophile de type $S_{E}Ar$ favorisée par les groupements donneurs et privilégiée sur les positions les plus nucléophiles ou (2) la palladation électrophile concertée assisté par un abstracteur de proton telle que la fonction acétate qui est régit par la balance nucléophilie / acidité. Toutefois, cette tendance n'a pas pu être confirmée avec l'emploi du $Pd(OPiv)_2$, la fonction pivalate étant généralement plus performante que l'acétate, qui ne s'est pas révélée plus efficace que le $Pd(OAc)_2$.

De plus, les résultats de l'étude du couplage de Myers des acides benzoïques, décrits dans le second chapitre, ont montré qu'un mécanisme de couplage impliquant la palladation préalable de l'éther d'énol conduit spécifiquement à l'isomère *E* (*Schéma 133*).

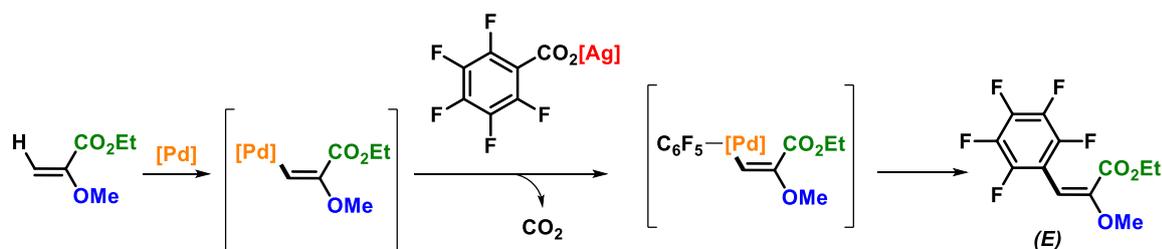


Schéma 133: Couplage de Myers de l'ester α -méthoxyacrylate avec l'acide pentafluorobenzoïque impliquant une étape préliminaire d' β -palladation ortho-dirigée

Sur la base de ces faits expérimentaux, nous pouvons conclure que le couplage de Fujiwara-Moritani implique une étape de palladation catalytique de l'arène puisque seuls les éthers d'énol β -arylés de configuration *E* ont été obtenus.

L'ensemble de cette analyse nous a amené à retenir le mécanisme standard de couplage de Fujiwara-Moritani impliquant une première étape de palladation catalytique. La seconde étape repose sur l'insertion migratoire de l'arène en position β de l'éther d'énol. Il faut également noter qu'aucun autre alcène n'a été isolé pouvant suggérer une étape compétitive de β -O élimination permettant d'écartier l'insertion migratoire en position α de l'arène. Le cycle catalytique est terminé par une élimination réductrice suivie de la ré-oxydation du Pd⁽⁰⁾ (*Schéma 134*).

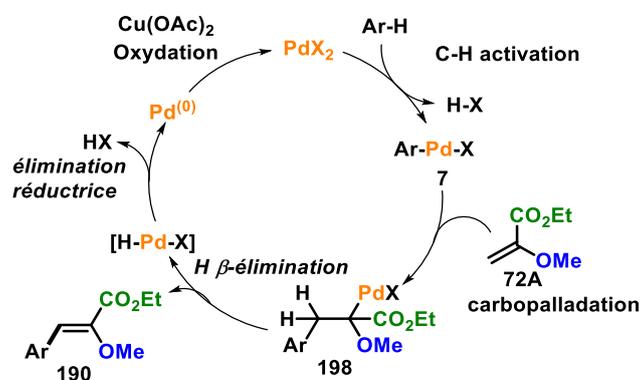


Schéma 134: Hypothèse mécanistique de couplage de Fujiwara-Moritani d'ester α -méthoxyacrylate 72A

III. Conclusion et perspectives

Au cours de ce chapitre, nous avons décrit les premiers exemples de couplage de Fujiwara-Moritani de l' α -méthoxyacrylate d'éthyle par catalyse au palladium en utilisant l'oxyde d'argent comme oxydant. Les conditions expérimentales optimisées ont permis de fonctionnaliser l'éther d'énol α -carboxylé avec un panel très large d'arènes électro-enrichis et électro-appauvris avec des rendements très variables. (*Schéma 135*).

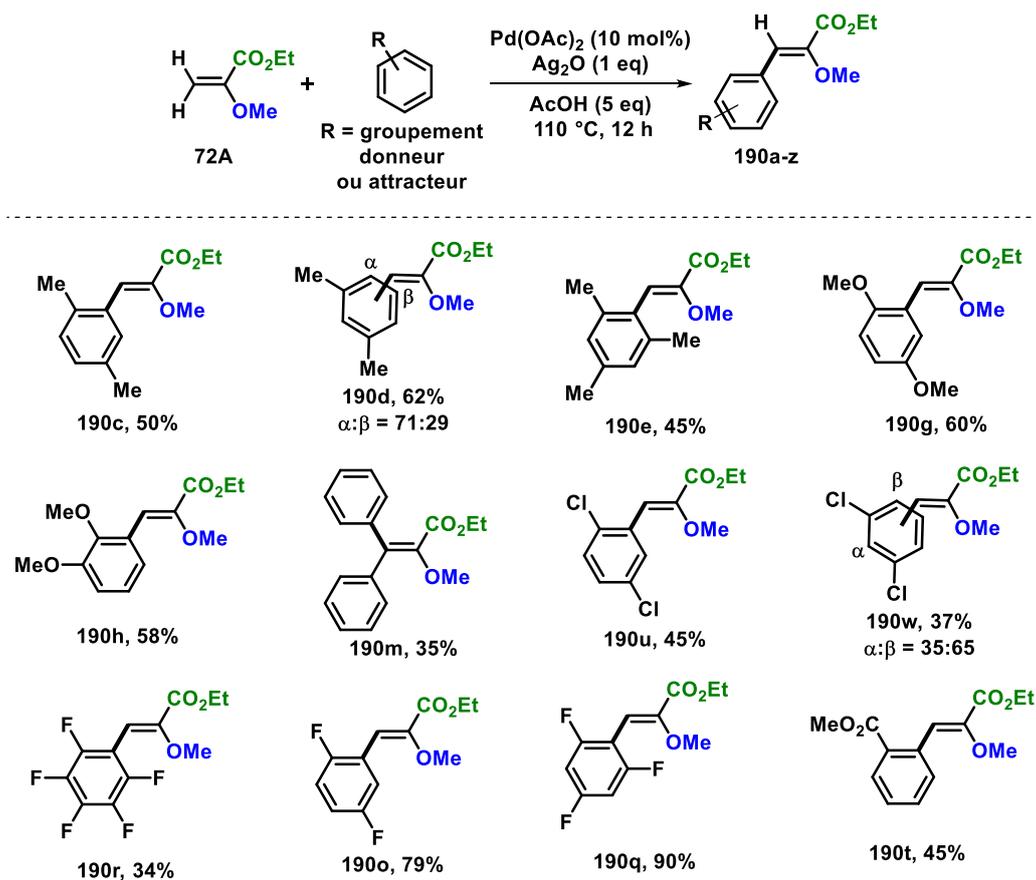


Schéma 135: Méthodologie d'arylation d'éther d'énol par couplage de Fujiwara-Moritani de l' α -méthoxyacrylate avec des arènes

L'ensemble des faits expérimentaux converge vers l'intervention d'un cycle catalytique standard de Fujiwara-Moritani basé sur une palladation catalytique préalable de l'arène suivie d'une étape d'insertion migratoire impliquant l'éther d'énol (*Schéma 134*).

Comme perspective, l'étude devrait être poursuivie par l'évaluation de plusieurs familles d'hétérocycles ainsi que d'éthers d'énol α -carboxylés.

Conclusion générale

La formation de nouvelles liaisons carbone-carbone pour le développement de nouveaux composés est un défi constant pour le chimiste organicien. La chimie organométallique et la catalyse par les métaux de transition apportent depuis plus d'un siècle une contribution majeure à ce domaine de recherche. Depuis une décennie, des méthodes alternatives aux couplages croisés, régies par un concept général du « plus avec le moins », ont ouvert la voie au développement des couplages croisés directs catalytiques impliquant des liaisons C-CO₂H et C-H avec pour ambitions : (1) de s'affranchir des étapes de pré-fonctionnalisation nécessaire à la préparation de l'un ou des deux partenaires de couplage,¹⁸² (2) de réduire la production massive de sels, et (3) d'accroître l'espace de fonctionnalisation moléculaire en élargissant le nombre de sites de fonctionnalisation.⁹

A ce jour, l'un des défis dans le développement des couplages directs catalytiques est de fonctionnaliser des briques moléculaires à haute valeur ajoutée synthétique possédant un haut potentiel d'aménagement dans le but d'accroître la diversité structurale et fonctionnelle. Ce travail de thèse s'inscrit dans ce contexte et a pour objectif de développer de nouvelles méthodes d'(hétéro)arylations des α -carboxyvinyl éthers par couplages croisés directs déshydrogénants [C-H / C-H] et décarboxylants [C-H / C-CO₂H] impliquant deux partenaires de couplage inédits, les acides α -alkoxycinnamiques et les α -étheroxyacrylates (*Schéma 136*).

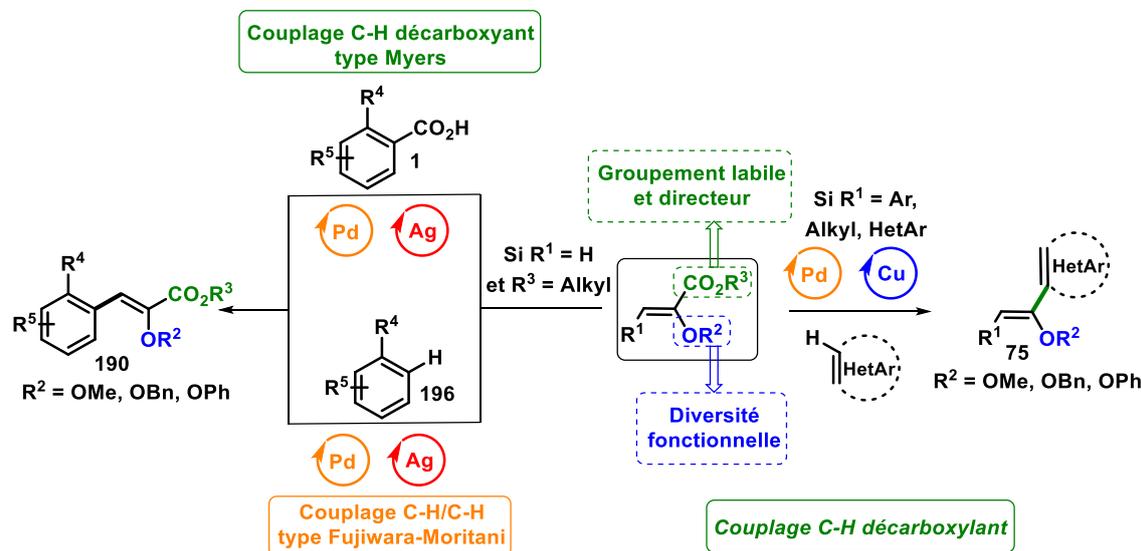
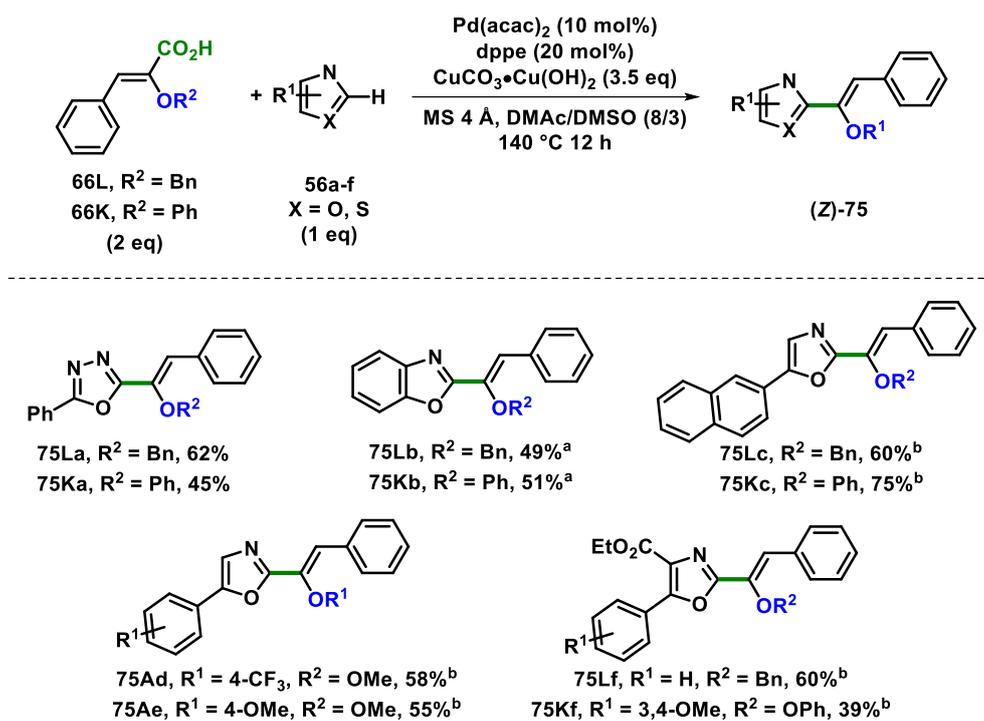


Schéma 136: Nouvelles méthodes d'(hétéro)arylations des éthers d'énols par couplages croisés directs

Sur la base des travaux du Dr. J.-B. Rouchet, le premier chapitre a porté sur l'évaluation de différents acides cinnamiques α -alkoxylés en tant que nouveaux partenaires de couplage afin

¹⁸² (a) H. Xiang, Y. Chen, Q. He, Y. Xie, C. Yang, *RSC Advances* **2013**, *17*, 5807. (b) P. A. Clarke, S. Santos, W. H. Martin, *Green Chem.* **2007**, *9*, 438.

de contrôler la régio- et la stéréochimie lors des réactions d'hétéroarylation directe par catalyse au palladium (II) et assistée par du cuivre (II) sur le motif éthers d'énol. Ce couplage C-H décarboxylant s'est révélé performant et versatile, permettant l'introduction inédite d'une large gamme de dérivés 1,3 diazotiques sur divers acides cinnamiques α -alkoxylés (*Schéma 137*). Ce dernier est stéréospécifique car seul l'isomère (*Z*) est obtenu, et régiospécifique car l'hétéroarylation prend en lieu et place de la fonction acide carboxylique (*Schéma 137*).



Conditions opératoires: a) PdCl_2 (10 mol%), dppe (20 mol%) ; b) PdCl_2 (10 mol%), dcpe (20 mol%)

Schéma 137: α - Fonctionnalisation directe pallado-catalysée des acides cinnamiques α -alkoxylés

En raison des précédents bibliographiques et de la présence de certains sous-produits, produits de protodécarboxylation **78** et d'homocouplage **101**, plusieurs hypothèses mécanistiques ont été envisagées. Après plusieurs contrôles expérimentaux, tous les résultats de cette étude mécanistique convergent pour supposer que le mécanisme le plus probable serait similaire à celui décrit par l'équipe de Greaney impliquant une catalyse coopérative $\text{Pd}^{\text{II}} / \text{Cu}^{\text{II}}$ au cours de laquelle la palladation des oxa(thia)zoles non préfonctionnalisés **56** a lieu de façon concomitante au processus de décarboxy-métallation des acides α -alkoxycinnamiques **66** assistée par le cuivre (II) (*Schéma 138*).

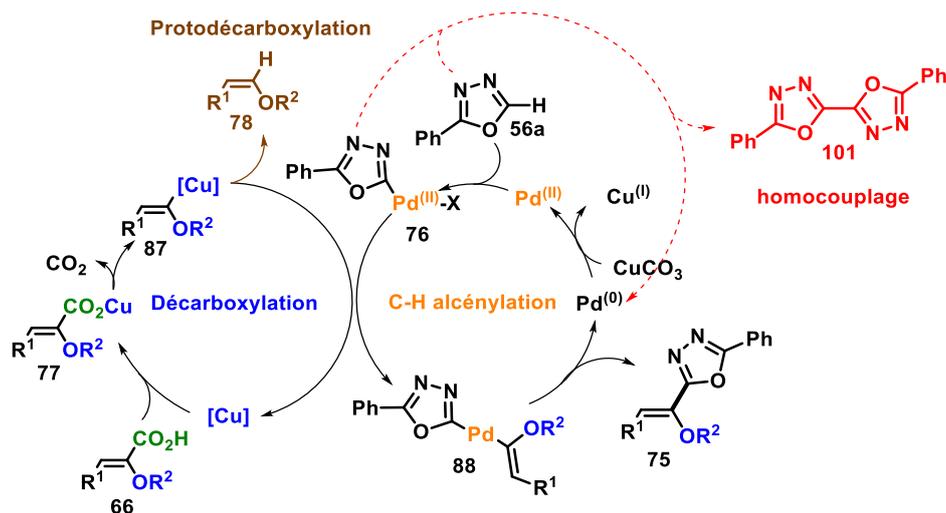
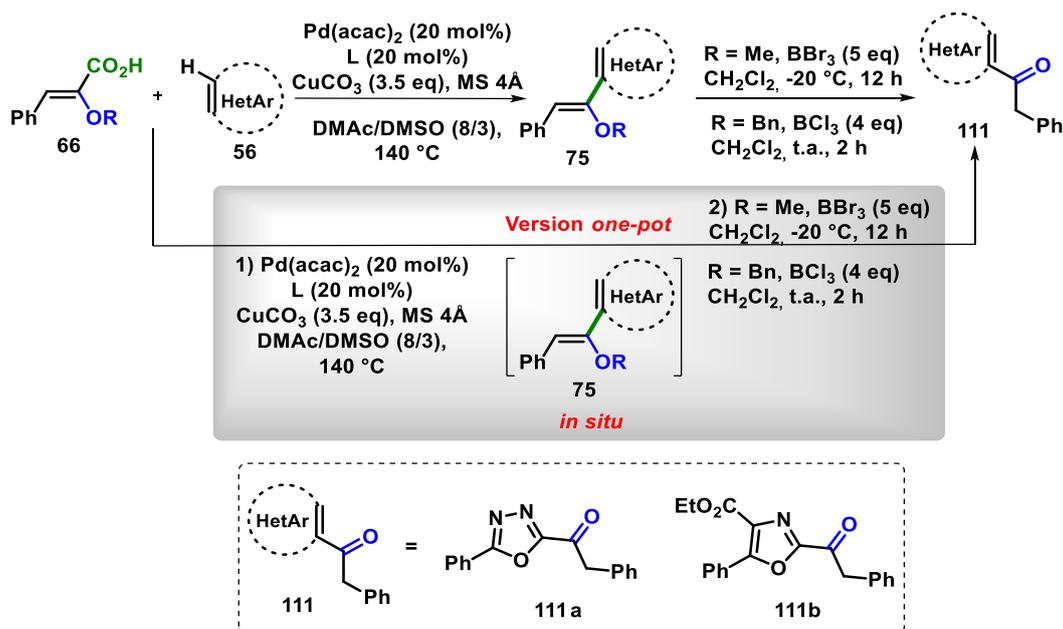


Schéma 138: Mécanisme proposé lors de l'hétéroarylation en α par couplage C-H décarboxylant

D'un point de vue général, ce travail a conduit au développement d'un nouveau concept de diversification structurale en fonctionnalisation directe de la liaison C-H d'hétérocycles, reposant sur l'introduction de fonctions organiques originales possédant un haut potentiel d'aménagement fonctionnel. De plus, cette méthodologie représente une méthode alternative d'acylation directe sur des dérivés hétéroaromatiques. En effet, les acides cinnamiques α -alkoxylés peuvent être considérés comme des cétones α -énolisables masquées. Alors qu'une analyse bibliographique a montré que l'ensemble des réactions d'acylation pallado-catalysées des dérivés 1,3 diazoliques sont des méthodes de benzylation en position C-2, cette nouvelle méthode permet la préparation des 2-céto-oxa(dia)zoliques énalisables **111a** et **111b** par simple traitement au tribromure ou trichlorure de bore selon la nature de l'éther d'énol hétérocyclique de façon séquentielle ou en un seul pot, couplage C-H décarboxylant / déalkoxylation (Schéma 139).

Schéma 139: Préparation des 2-céto-oxa(dia)zoliques énolesibles **111a** et **111b**

La suite de ce projet a ensuite été mise à profit sur la valorisation des 2-céto-oxa(dia)zoliques énolesibles pour la synthèse d'unités 2,4'-bis-1,3-diazoliques, motifs présents dans de nombreux produits naturels et molécules d'intérêt biologique. Ainsi, une séquence en deux étapes a été développée reposant sur une réaction d'*alpha* bromation pour conduire à l'intermédiaire **114** suivie d'une réaction de Hantzsch ou de Blümlein-Lewis afin d'obtenir les dérivés 2,4-oxathiazoles **115b** et 2,4'-bisoxazoles **115a** correspondants (Schéma 140). Il faut souligner que l'ensemble des travaux présentés ci-dessus ont fait l'objet d'une publication.¹⁶¹

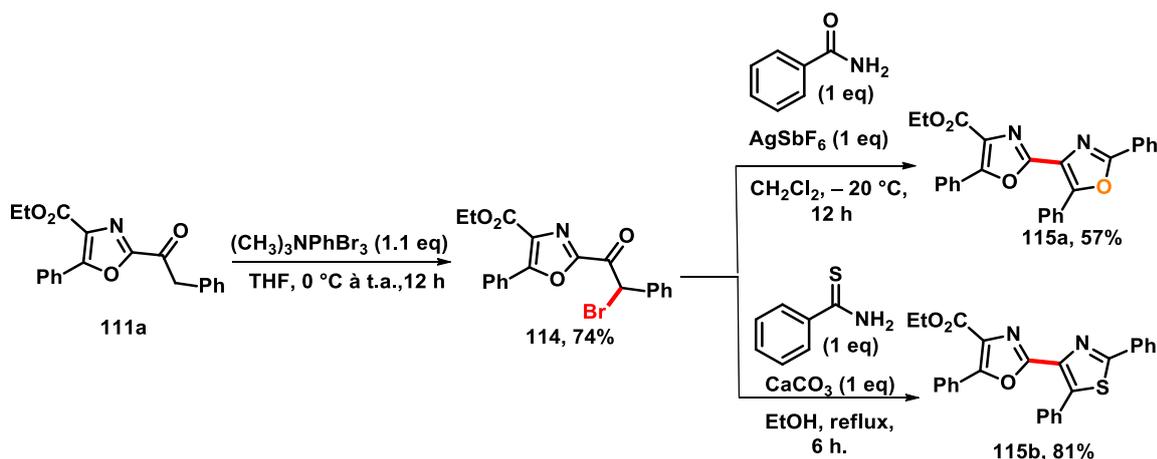


Schéma 140: Synthèse d'unités 2,4'-bis-1,3-diazoliques

Ce projet a ensuite été étendu à l'étude préliminaire de l'acide α -méthoxyacrylique **74A** et de ces sels correspondants **73a-c** en tant que mimes des α -alkoxyvinyl métaux généralement utilisés comme agents de transméallation pour générer des réactions acétylation métal-catalysée après hydrolyse (Schéma 141). Ce concept sous catalyse coopérative Pd^(II) / Cu^(I) a

été validé par la formation du produit de couplage **122** avec un rendement de 30%. Toutefois une optimisation et une généralisation avec d'autres séries 1,3-diazoliques sera envisagée pour la suite du projet.

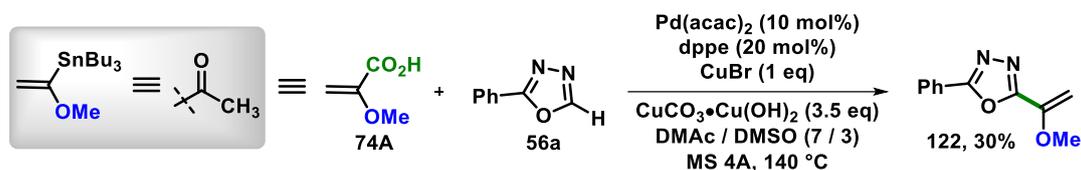


Schéma 141: Extension de la méthodologie d'alkoxyalcénylation par couplage C-H décarboxylant d'hétérocycles

La perspective de ce premier chapitre est axée sur l'utilisation de la fonction méthoxy en tant qu'électrophile via des couplages croisés de Kumada-Corriu ou de Suzuki.^{83a,183} Ainsi, des couplages orthogonaux régiosélectifs C-H décarboxylants suivis d'une réaction de C-O activation métallo-catalysée permettront l'accès à des alcènes trisubstitués de manière régio- et stéréospécifiques. Par conséquent, cet axe met en avant les acides cinnamiques comme une alternative aux alcènes *gem*-dihalogénés pour la synthèse d'alcènes trisubstitués. En effet, ces derniers sont généralement utilisés comme brique moléculaire pour les réactions d'alcynylation (*Schéma 142*).¹⁸⁴

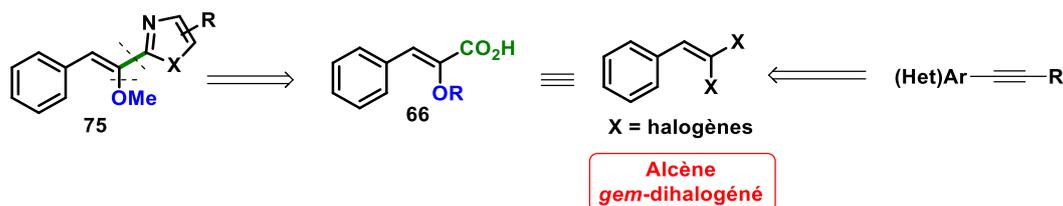


Schéma 142: Equivalent synthétique des acides cinnamiques α-alkoxylé

Enfin, cette perspective pourra ensuite être mise à profit pour la synthèse d'analogues hétérocycliques du Tamoxifène **133**. Comme représenté dans le (*Schéma 143*) rétrosynthétique, une première réaction de couplage C-H décarboxylant Pd^(II) / Cu^(II) à partir de l'acide α-méthoxycinnamique **66** sera réalisée suivie d'une réaction de Kumada-Corriu pour l'introduction du groupement éthyle. Enfin, une dernière étape impliquant une réaction de Heck permettra d'obtenir un dérivé hétérocyclique du Tamoxifène **133**.

¹⁸³ M. Tobiso, N. Chatani, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1717.

¹⁸⁴ (a) B. P. Berciano, S. Lebrequier, F. Besselièvre, S. Piguél, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4038. (b) G. Chelucci, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1344. (c) L. Ackermann, C. Kornhaass, Y. Zhu, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1824.

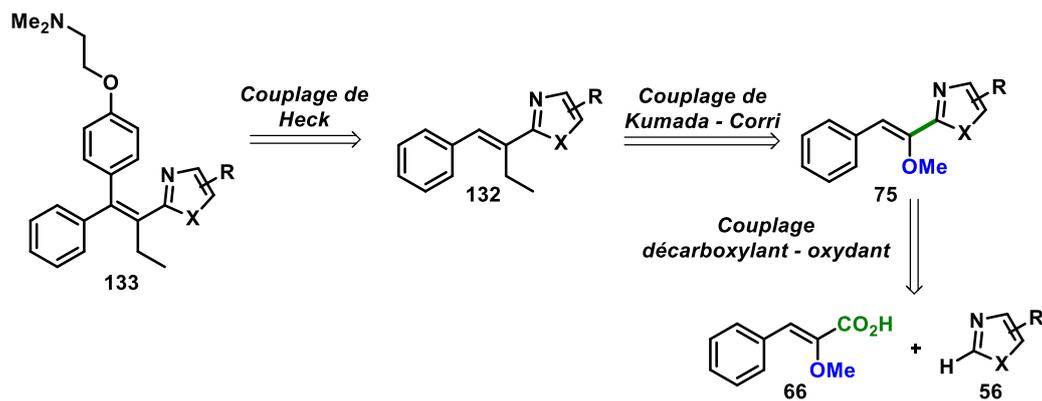


Schéma 143: Perspective

Le deuxième chapitre a été axé sur le couplage de Heck décarboxylant pallado-catalysé de carboxy(hétéro)arènes avec des α -étheroxyacrylates. Ces derniers ont été choisis comme partenaires de couplage afin de contrôler la régio et la stéréosélectivité induite par le groupement ester. Cette méthode constitue le premier exemple d'(hétéro)arylation en β des éthers d'énol par couplage de Heck décarboxylant pour conduire à la formation des 2-étheroxyacrylates β -arylés, comme résumé dans le *Schéma 144*.

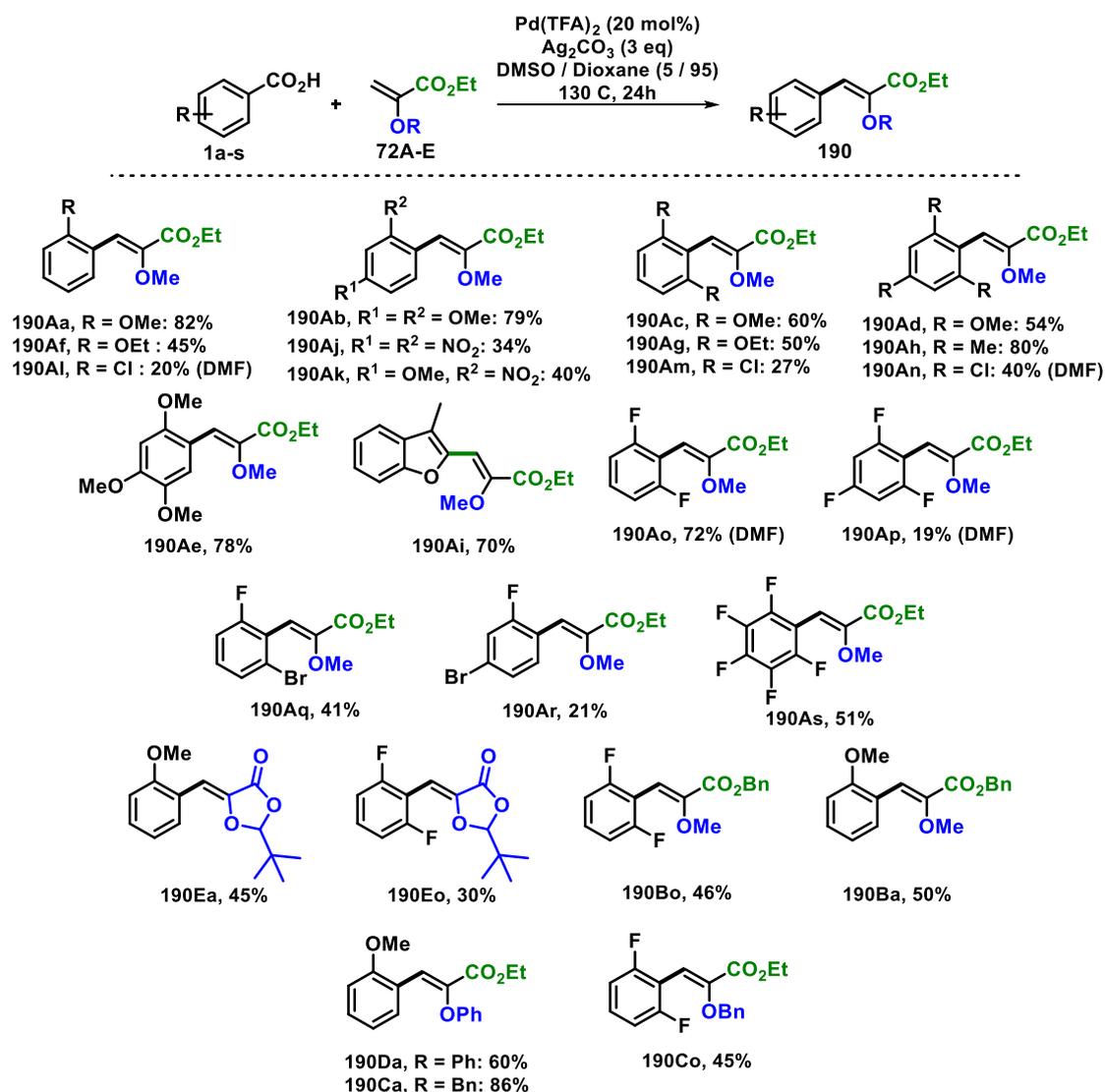


Schéma 144: Fonctionnalisation directe et sélective d'éthers d'énol en position β par le couplage décarboxylant oxydatif

Il faut noter qu'une différence notable a été observée entre les dérivés acides riches et pauvres en électrons en terme d'efficacité, de stéréosélectivité et de rendements, et ce en faveur des acides riches en électrons. Afin de rationaliser ces différences de réactivités et de stéréosélectivité selon la nature électronique des acides, des réactions tests de protodécarboxylation médiées par l'argent (I) et des couplages d'oléfination décarboxylante médiés par le palladium (II) avec le 2-méthoxyacrylate d'éthyle **72A** ont été menées lors de cette étude. Alors que tout converge pour affirmer que l'hypothèse mécanistique décrit par Myers est la plus probable avec les acides benzoïques riches en électrons (*Schéma 145*, voie A), il est apparu que la non stabilisation de la charge positive formée lors de l'état de transition d'*ipso*-décarboxylation catalysé par le palladium en présence des acides pauvres en électrons exalte la cinétique de la réaction compétitive de décarboxy-métallation médiée à l'argent (I).

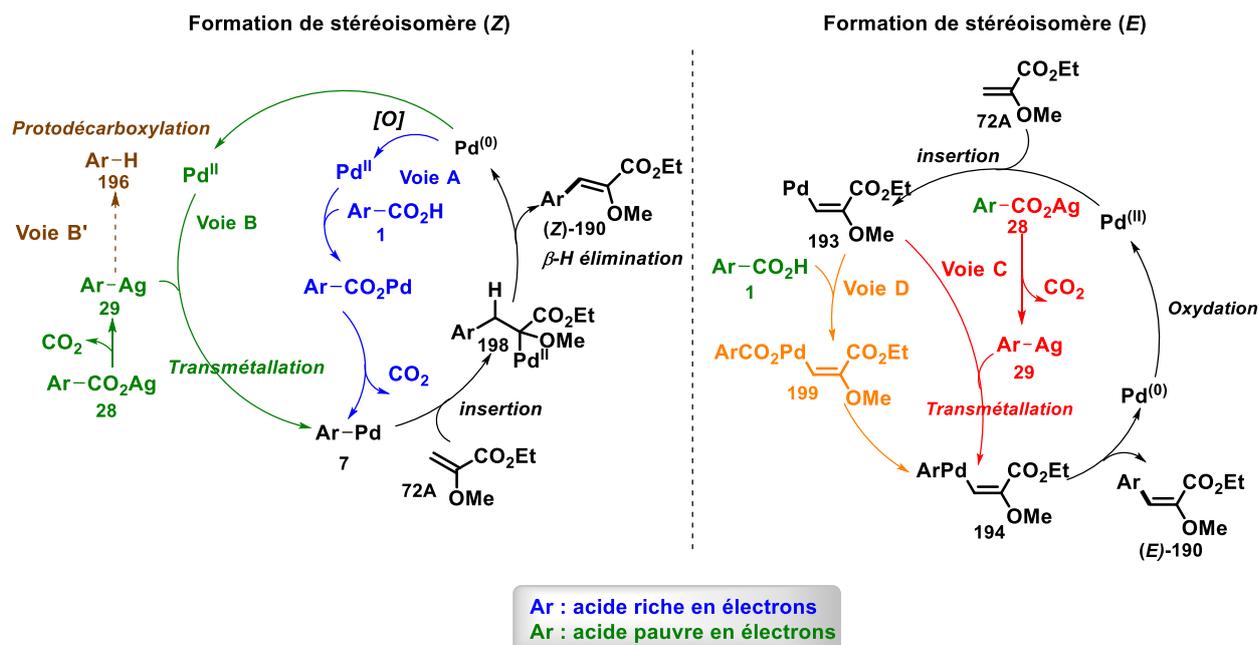


Schéma 145: Les différents mécanismes proposés

A partir de la génération du complexe aryl-argent (I), trois voies compétitives sont alors possibles expliquant (1) la formation du produit de protodécarboxylation (*Schéma 145*, voie B'), (2) l'obtention du stéréoisomères (*Z*) via une étape clé de transmétallation avec le Pd(TFA)₂ (*Schéma 145*, voie B), ainsi que (3) la génération du stéréoisomère (*E*) par la mise en place d'une catalyse bimétallique reposant sur l'association au processus de décarboxy-métallation assisté par l'argent d'un cycle de catalyse concomittant de palladation électrophile en position β de l' α -éthéroxyacrylate **72** (*Schéma 145*, voie C). Toutefois, à ce jour, nous ne pouvons pas exclure que l'intermédiaire l' α -éthéroxyacrylate palladié en β **193** ne soit pas engagé dans un processus de décarboxy-métallation en présence d'acide pauvre en électrons (*Schéma 145*, voie D).

Toujours dans le but d'augmenter la diversité fonctionnelle sur le motif éther d'énol, un troisième chapitre a porté sur une première évaluation de l' α -méthoxyacrylate d'éthyle **72** lors du couplage de Heck oxydatif C-H / C-H pallado-catalysé en présence d'arènes, offrant une voie d'accès alternative et efficace aux α -méthoxycinnamates **190**. Cette réaction de Fujiwara-Moritani a tout d'abord été développée en utilisant comme oxydant de l'oxyde d'argent en présence d'un excès d'acide acétique. Elle s'opère par palladation de l'arène selon un mécanisme de métallation-déprotonation suivie des étapes élémentaires de la réaction de Heck oxydative : insertion 1,2 dans la double liaison, β -H élimination, élimination réductrice et enfin oxydation du Pd⁽⁰⁾ en Pd^(II) (*Schéma 146*).

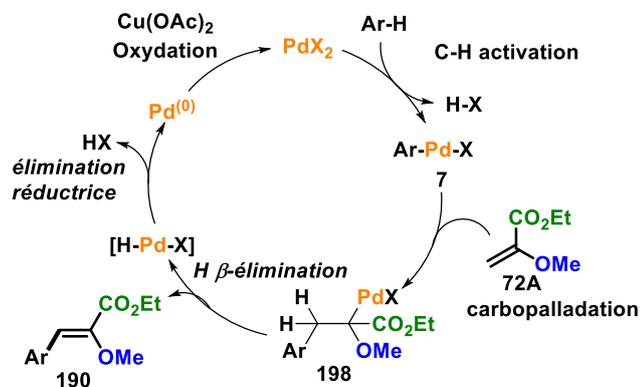
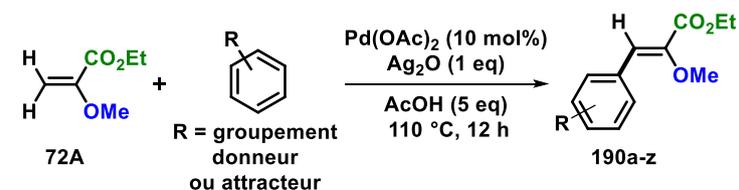


Schéma 146: Fonctionnalisation d' α -méthoxyacrylate d'éthyle par du couplage de Heck oxydatif C-H / C-H pallado-catalysé et le mécanisme proposé

Cette méthodologie complémentaire à celle des couplages de Heck décarboxylant s'est révélée performante car permet la fonctionnalisation de la position β de l'acrylate d'éthyle par divers arènes substitués par des groupements électro-donneurs et -attracteurs. Cette dernière est stéréosélective car seul l'isomère (*Z*) est obtenu, et régiosélective car l'hétéroarylation s'effectue en position β (**Schéma 147**).

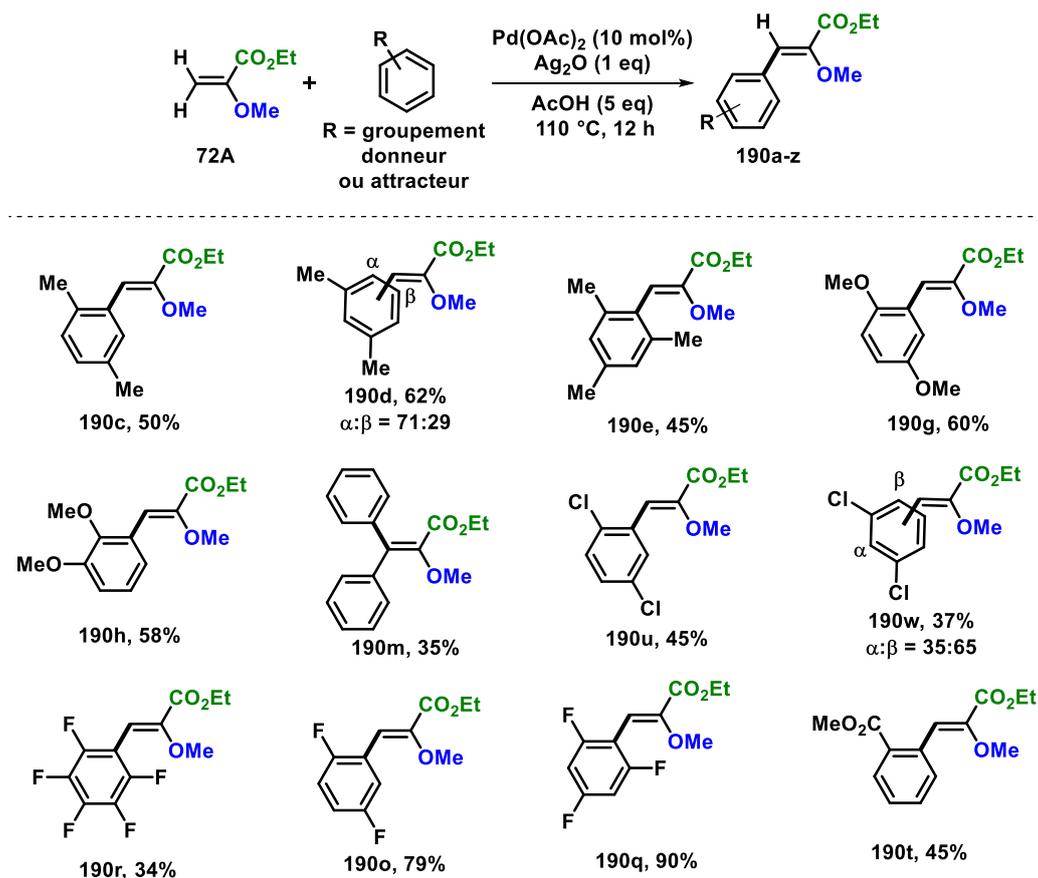


Schéma 147: Fonctionnalisation des par un couplage déshydrogénant

La perspective de ce projet sera axée sur l'extension de ce couplage aux acides α -éthéroxyacryliques pour la synthèse de vinyl éther arylé en position β et de stéréochimie (*Z*) selon un processus en un seul pot de couplage de Heck oxydatif C-H / C-H suivie d'une étape de protodécarboxylation assistée soit par de l'argent ou du cuivre (Schéma 148). Ce futur axe de recherche met en avant l'acide carboxylique comme un *groupeur directeur* pour contrôler la régio- et la stéréosélectivité lors de la réaction de Heck oxydative, et *labile* par une étape de protodécarboxylation. Cette étude mettra ainsi à profit nos expertises acquises lors de ces travaux de thèse dans le développement des couplages directs catalytiques déshydrogénants et décarboxylants sur le motif éther d'énol.

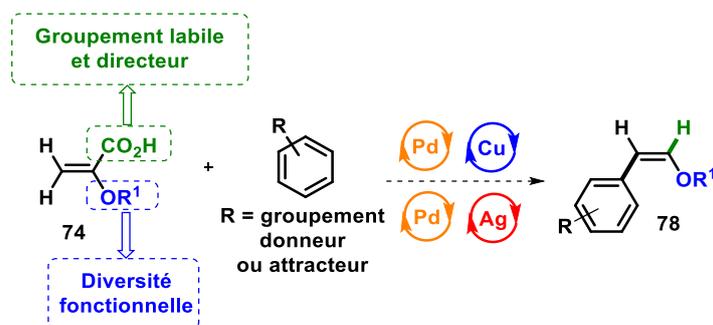


Schéma 148: Perspectives

Experimental part

I. General information:

Solvents and reagents

All commercially available reagents were used as received, except otherwise specified. Palladium catalyst and phosphine ligands were stored in desiccators as well as inorganic bases after drying over P₂O₅ in vacuo at high temperature. Extra dry dioxane, DMF, DMAc, DMSO and MeOH were obtained from Accros Organic® in sealed bottles over 3Å or 4Å molecular sieves and stored under N₂. Toluene and CH₂Cl₂ were distilled from CaH₂. THF were distilled from Na/benzophenone.

Purification

Chromatography columns were performed using silica gel (mesh size 60-80 mesh). TLC were performed using Merck® TLC silica gel 60 F254 and product revealed by UV irradiation ($\lambda = 254$ nm).

Analysis

¹H and ¹³C NMR spectra were recorded at room temperature on a Bruker Advance spectrometer operating at 300 MHz and 75 MHz respectively. Chemical shifts (δ) are given as ppm relative to the residual solvent peak (7.26 for ¹H and 77.16 for ¹³C in CDCl₃). Splitting patterns are indicating as follow: br: broad; s: singlet; d: doublet; t: triplet; q: quartet; qt: quintuplet; sp: septuplet; dd: doublet of doublet; dt: doublet of triplet; tt: triplet of triplet; qt: quintuplet; m: multiplet.

IR spectra were obtained with Bomen MB-100 (KBr pellet) or Perkin Elmer Spectrum 100 FT IR spectrometers.

Microanalyses were carried out on the flash 2000 series from Thermo Fisher.

Melting Point were measured on a Fisher Scientific hot stage melting point apparatus and are uncorrected.

GC/MS analysis (EI, 70 Ev) were performed on the Agilent GC: 6850, MS: 5975 using HP5MS column (30 m x 0.25 mm x 0.25 μ m) with the following method: 50 °C (2 min) to 250 °C (15 min) with an increase of 25 °C.min⁻¹.

Mass analysis (ESI) were performed on a LCQ Advantage.

II. General procedures

1. *General procedure A – Synthesis of α -alkoxycinnamic acid: compound 66A-J*

At -78 °C, n-BuLi (1.6 M in hexane, 1.37 eq) was added to a solution of diisopropylamine (1.43 eq) in dry THF (0.6 M according to the aldehyde). After stirred for 30 min at the same temperature, a solution of ethyl 2-methoxyacetate **62** (1.15 eq) in THF (0.6 M according to the aldehyde) was added dropwise. The mixture was stirred for 20 min at -78 °C, allowed to warm to -40 °C, and a solution of aromatic aldehyde **63a-j** (1 eq) in THF (1.75 M according to the aldehyde) was added dropwise. Then, benzenesulfonyl chloride (1.3 eq) was added and the resulting mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred overnight. The reaction was quenched with brine and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The residue was mixed with trimethylamine (4.5 eq) and heated under reflux in an oil bath for 3 h. After cooling to room temperature, the mixture was concentrated, and 3M HCl was added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash column chromatography to yield the unsaturated carboxylic ester **65A-J**.

To a stirred solution of carboxylic ester in a mixture of EtOH and water (1: 1; 0.5 M) was added NaOH (2.5 eq). The mixture was stirred for 12 h under reflux. The reaction mixture was cooled to room temperature and 1M HCl was added to the solution until pH = 1. The precipitate was filtered off and the solution was extract with CH₂Cl₂ (3x). The precipitate was added to the combined organic layers and were dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuum. The crude product was crushed in pentane, filtered and dried under vacuum.

2. *General procedure B – Decarboxylative cross-coupling of α -alkoxycinnamic with 1,3,4-oxadiazole: compound 75Aa – 75Kf*

A flame-dried tube cooled by N₂ was charged with α -alkoxycinnamic acid **66A-K** (2 eq), azole derivative **56a-f** (1.0 eq), dppe (0.20 eq), Pd(acac)₂ (0.10 eq), CuCO₃.Cu(OH)₂ (3.5 eq) and molecular sieve 3 Å (150 mg/0.15 mmol). The tube was evacuated and filled back with N₂ three time before adding anhydrous DMAc and anhydrous DMSO (80:30 ; 0.1 mol.L⁻¹). The tube was sealed and heated to 140 °C for 12 hours. The reaction mixture was filtered through a plug of celite (washed with

acetone and MeOH) and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was then purified by flash column chromatography.

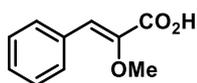
3. General procedure C : Myers coupling : compound 190Aa-190Eo

A flame-dried tube cooled by N₂ was charged with enol ether derivative **72A–E** (1.5 eq), benzoïque acid derivative **1a–s** (1 eq), PdTFA₂ (0.20 eq), and Ag₂CO₃ (3 eq). The tube was evacuated and filled back with N₂ three time before adding anhydrous Dioxane and anhydrous DMSO (95:5 ; 0.083 mol.L-1). The tube was sealed and heated to 130 °C for 12 hours. The reaction mixture was filtered through a plug of celite (washed with AcOEt) and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was then purified by flash column chromatography.

4. General procedure D : Fujiwara coupling: compound 190a-x

A flame-dried tube cooled by N₂ was charged with enol ether derivative **72A** (1 eq), Pd(OAc)₂ (0.10 eq), and Ag₂O (1 eq). The tube was evacuated and filled back with N₂ three time before adding arene derivative **23a–x** (2 mL) and AcOH (5 eq). The tube was sealed and heated to 110 °C overnight. The reaction mixture was filtered through a plug of celite (washed with AcOEt) and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was then purified by flash column chromatography.

a. Synthesis of methyl (Z)-2-alkoxy-3-phenylacrylic acid derivative



66A

Chemical Formula: C₁₀H₁₀O₃

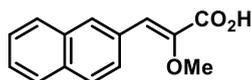
Exact Mass: 178.0630

(Z)-2-methoxy-3-phenylacrylic acid 66A: Compound **66A** was prepared from Benzaldehyde **63a** (2g , 1.9 ml, 18.85 mmol), and ethyl 2-methoxyacetate **62** (2.15 ml, 21.67 mmol) according to the general *procedure A* to afford the desired product (1.5 g, 8.42 mmol, 45%). Exhibited spectra data match to previous reports.¹⁰⁰

Aspect : Colorless solid

mp : 130 – 132 °C (CH₂Cl₂/PE)

1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 3H), 7.45 – 7.33 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 3.83 (s, 3H).

**66B**Chemical Formula: C₁₄H₁₂O₃

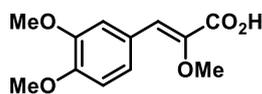
Exact Mass: 228.0786

(Z)-2-methoxy-3-(naphthalen-2-yl)acrylic acid 66B: Compound **66B** was prepared from 2-naphthaldehyde **63b** (1g, 6.40 mmol), and ethyl 2-methoxyacetate **62** (0.73 ml, 7.36 mmol) according to the general *procedure A* to afford the desired product (480 mg, 2.10 mmol, 33%). Exhibited spectra data match to previous reports.¹⁸⁵

Aspect : white solid

mp : 167 – 169 °C (pentane)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.86 (m, 3H), 7.56 – 7.48 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 3.87 (s, 3H).

**66C**Chemical Formula: C₁₂H₁₄O₅

Exact Mass: 238.0841

(Z)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-methoxyacrylic acid 66C: Compound **66C** was prepared from 3,4-dimethoxybenzaldehyde **63c** (1g, 6.02 mmol), and ethyl 2-methoxyacetate **62** (0.69 ml, 6.92 mmol) according to the *general procedure A* to afford the desired product (700 mg, 2.94 mmol, 48%).

Aspect: white solid

mp: 156-158 °C (pentane)

IR (neat) vmax: 2973.4, 2934.8, 2907.9, 2833.7, 1679.1, 1621.1, 1594.1, 1503.6, 1450.6, 1416.9, 1360.8, 1302.4, 1253.9, 1233.5, 1194.3, 1160.1, 1142.4, 1104.5, 1033.4, 1015.1, 927.8, 898.9, 868.6, 773.6, 722.2, 638.0, 582.9, 533.2, 415.9 cm⁻¹

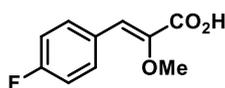
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.0 (C), 150.4 (C), 148.9 (C), 143.1 (C), 126.9 (CH), 126.1 (C), 124.7 (CH), 112.7 (CH), 110.9 (CH), 59.4 (CH₃), 56.0 (CH₃), 55.9 (CH₃).

MS (ESI-TOF) *m/z* 237.05 [M-H⁺]

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₂H₁₅O₅; 339.1543; found; 239.1254.

¹⁸⁵ K. Yang, Y. Qiu, Z. Li, Z. Wang, Z. Yao, S. Jiang, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3151.



66D

Chemical Formula: $C_{10}H_9FO_3$
Exact Mass: 196.0536

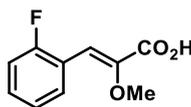
(Z)-3-(4-fluorophenyl)-2-methoxyacrylic acid 66D. Compound **66D** was prepared from 4-Fluorobenzaldehyde **63d** (1 g, 0.86 ml, 8.06 mmol), and ethyl 2-methoxyacetate **62** (0.92 ml, 9.27 mmol) according to the general *procedure A* to afford the desired product (0.41 g, 2.09 mmol, 26%). Exhibited spectra data match to previous reports.¹⁸⁶

Aspect: white solid

mp: 158-160 °C (pentane)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (dd, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.13 – 7.04 (m, 3H), 3.82 (s, 3H).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -109.89 (s).



66E

Chemical Formula: $C_{10}H_9FO_3$
Exact Mass: 196.0536

(Z)-3-(2-fluorophenyl)-2-methoxyacrylic acid 66E: Compound **66E** was prepared from 2-fluorobenzaldehyde **63e** (1g, 0.85 ml, 8.06 mmol), and ethyl 2-methoxyacetate **62** (0.82 ml, 9.27 mmol) according to the general *procedure A* to afford the desired product (0.67g, 3.42 mmol, 42%).

Aspect: white solid

mp: 144 – 146 °C (pentane)

IR (neat) v_{max}: 2949.3, 1682.7, 1626.4, 1611.8, 1479.4, 1448.6, 1415.9, 1304.0, 1267.7, 1232.2, 1190.5, 1151.7, 1115.8, 1006.4, 890.7, 849.5, 814.7, 800.7, 775.7, 751.2, 720.0, 600.6, 550.5, 514.7, 451.8, 420.2 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 13.4, 6.2 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 – 7.04 (m, 1H), 3.84 (s, 3H).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -114.47 – -114.55 (m).

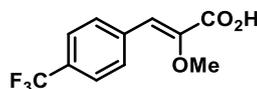
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.8 (C), 160.7 (d, *J* = 251 Hz, C), 145.9 (C), 131.1 (CH, *J* = 8.7 Hz), 130.8 (CH, *J* = 1.8 Hz), 124.4 (CH, *J* = 3.6 Hz), 121.2 (C, *J* = 11.2

¹⁸⁶ L. Shi, L. Wang, Z. Wang, H.-L. Zhu, Q. Song, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *47*, 585.

Hz), 117.1 (CH, $J = 7.1$ Hz), 115.5 (CH, $J = 22.1$ Hz), 59.6 (CH₃).

MS (ESI-TOF) m/z 195.03 [M-H⁺]

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₀H₁₀FO₃; 197.0947: found; 197.0950.



66F

Chemical Formula: C₁₁H₉F₃O₃

Exact Mass: 246.0504

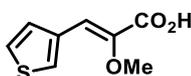
(Z)-2-methoxy-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid 66F: Compound **66F** was prepared from 4-trifluoromethylbenzaldehyde **63f** (1g, 0.78 ml, 5.74 mmol), and ethyl 2-methoxyacetate **62** (0.65 ml, 6.60 mmol) according to the general procedure H to afford the desired product (0.48 g, 1.95 mmol, 34%). Exhibited spectra data match to previous reports.¹⁸⁷

Aspect: pale yellow solid

mp: 131 – 133 °C (pentane)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 3.86 (s, 3H).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -62.83 (s).



66G

Chemical Formula: C₈H₆O₃S

Exact Mass: 184.0194

(Z)-2-methoxy-3-(thiophen-3-yl)acrylic acid 66G: Compound **66G** was prepared from thiophene-3-carbaldehyde **63g** (1g, 0.78 ml, 8.92 mmol), and ethyl 2-methoxyacetate **62** (1.02 ml, 10.25 mmol) according to the general procedure A to afford the desired product (400 mg, 2.17 mmol, 24%).

Aspect: white solid

mp: 118 – 120 °C (pentane)

IR (neat) ν_{max} : 3084.5, 2945.9, 1680.9, 1505.7, 1446.4, 1410.0, 1331.0, 1262.8, 1172.1, 1104.7, 1078.6, 1005.4, 923.0, 880.5, 836.0, 799.7, 786.1, 707.8, 637.0, 605.9, 561.2, 526.9 cm⁻¹

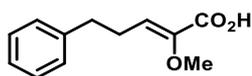
¹⁸⁷ R. Baatia, C. Mioskowskia, D. Kashinatha, S. Kodepellya, B. Lub, J. R. Falck, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 402.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.83 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.4 (C), 143.3 (C), 134.4 (C), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 125.9 (CH), 121.2 (CH), 59.4 (CH₃)

MS (ESI-TOF) *m/z* 183.05 [M-H⁺]

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₈H₉O₃S; 185.0641: found; 185.0638.



66H

Chemical Formula: C₁₂H₁₄O₃
Exact Mass: 206.0943

(Z)-2-methoxy-3-(thiophen-3-yl)acrylic acid 66H: Compound **66H** was prepared from 3phenylpropanal **63h** (1g, 0.98 ml, 7.45 mmol), and ethyl 2-methoxyacetate **62** (0.85 ml, 8.57 mmol) according to the general procedure H to afford the desired product (250 mg, 1.21 mmol, 15%).

Aspect: yellow oil

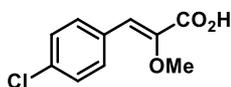
IR (neat) v_{max}: 3027.1, 2935.3, 1692.9, 1644.8, 1603.5, 1496.6, 1453.3, 1419.1, 1271.7, 1198.8, 1114.6, 1080.8, 1028.9, 973.6, 909.2, 879.2, 779.3, 746.3, 697.7, 530.6, 491.6 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.23 – 7.16 (m, 3H), 6.45 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.74 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.58 (dd, J = 14.8, 7.4 Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.1 (C), 145.8 (C), 141.0 (C), 130.7 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 126.2 (CH), 60.1 (CH₃), 34.7 (CH₂), 27.6 (CH₂).

MS (ESI-TOF) *m/z* 207.45 [M+H⁺]

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₂H₁₅O₃; 207.1062: found; 207.1059



66I

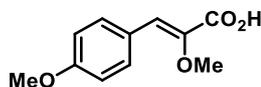
Chemical Formula: C₁₀H₉ClO₃
Exact Mass: 212.0240

(Z)-3-(4-chlorophenyl)-2-methoxyacrylic acid 66I: Compound **66I** was prepared from 4chlorobenzaldehyde **62i** (1g, 7.11 mmol), and ethyl 2-methoxyacetate **62** (0.81 ml, 8.18 mmol) according to the general procedure H to afford the desired product (0.83, 3.90 mmol, 55%). Exhibited spectra data match to previous reports.¹⁰⁰

Aspect: white solid

mp: 173 – 175 °C (pentane)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 3.82 (s, 3H).



66I

Chemical Formula: C₁₁H₁₂O₄

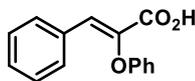
Exact Mass: 208.0736

(Z)-2-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)acrylic acid 66J: Compound **66J** was prepared from 4-anisaldehyde **63j** (1g , 0.89 ml, 7.34 mmol), and ethyl 2-methoxyacetate **62** (0.84 ml, 8.45 mmol) according to the general *procedure A* to afford the desired product **66J** (810 mg, 3.89 mmol) in 53% yield. Exhibited spectra data identical to previous reports.⁹⁹

Aspect: white solid

mp: 170 – 172 °C (pentane)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).



66K

Chemical Formula: C₁₅H₁₂O₃

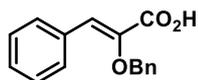
Exact Mass: 240.0786

(Z)-2-phenoxy-3-phenylacrylic acid 66K: Compound **66K** was prepared from Benzaldehyde **63a** (2.5 g, 2.45 ml, 24.2 mmol), and ethyl 2-phenoxyacetate **62B** (5 g, 4.5 ml, 7.36 mmol) according to the *procedure A*, to afford the desired product **66K** (1.8 g, 8.42 mmol) in 31% yield. Exhibited spectra data identical to previous reports.⁸¹

Aspect: Colorless solid.

mp: 130–132 °C (CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80–7.69 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.43–7.34 (m, 3H), 7.34–7.27 (m, 2H), 7.06 (dd, *J* = 14.1 and 7.6 Hz, 3H).



66L

Chemical Formula: $C_{16}H_{14}O_3$

Exact Mass: 254.0943

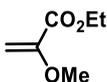
(Z)-2-(benzyloxy)-3-phenylacrylic acid 66L: Compound **66L** was prepared from Benzaldehyde **63a** (2.4 g, 2.3 ml, 22.6 mmol), and ethyl 2-(benzyloxy)acetate **62L** (5 g, 4.6 ml, 25.74 mmol) according to the *procedure A*, to afford the desired product **66L** (2.8 g, 11 mmol) in 49% yield. Exhibited spectra data identical to previous reports.¹⁰⁰

Aspect: Colorless solid.

mp: 121–122 °C (CH_2Cl_2/PE).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81–7.79 (m, 2H), 7.48–7.46 (m, 2H), 7.40–7.34 (m, 6H), 7.25 (s, 1H), 5.02 (s, 2H, CH_2).

b. Synthesis of enol ethers derivatives



72A

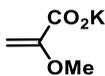
Chemical Formula: $C_6H_{10}O_3$

Exact Mass: 130.0630

Ethyl 2-methoxyacrylate 72A: Compound **72A** was prepared based on the literature^{102b}. A mixture of ethyl pyruvate **69** (5 g, 43.06 mmol) and trimethyl orthoformate **70** (10.9 g, 103.34 mmol) was added dropwise concentrated sulfuric acid (0.1 mL) at room temperature. After being stirred for 6 h, the residue was diluted with water (10 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried, filtered and evaporated. Without purification, to a solution of above crude product in dry DMF (5 mL), P_2O_5 (3.05 g, 21.52 mmol) was added under strong stirring. The mixture was heated for 6 h at 100 °C, cooled to room temperature, poured on to saturated aqueous $NaHCO_3$ (15 mL) and extracted with Et_2O (3x20 mL). The combined organic layers were washed with water (30 mL), dried, filtered and evaporated. Distillation gave 4.19 g of **72A** (75%). Exhibited spectra data identical to previous reports.^{102b}

Aspect: colorless oil.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.28 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).



73a

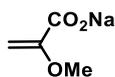
Chemical Formula: $C_4H_5KO_3$

Exact Mass: 139.9876

Potassium 2-methoxyacrylate 73a: Compound **73a** was prepared based on the literature.¹⁸⁸ The ester **72A** (10.8 mmol, 1.5 g) was added in portions (very exothermic) to a solution of potassium hydroxide (11.88 mmol, 0.66 g) in propan-2-ol (7.7 ml) and water (10.6 ml) when a solid separated. The mixture was refluxed for 0.5 h and evaporated to dryness under reduced pressure ; re-evaporation with propan-2-ol followed by cooling and filtration yielded the potassium salt **73a** which was washed with a little methanol and ether; after drying at 80 °C in vacuo, the salt weighed 1.2 g (8.64 mmol, 80%). Exhibited spectra data identical to previous reports.¹⁸⁸

Aspect: white solid.

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 5.04 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.56 (s, 3H).



73b

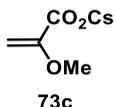
Chemical Formula: $C_4H_5NaO_3$

Exact Mass: 124.0136

Sodium 2-methoxyacrylate 73b: Compound **73b** was prepared based on the literature.¹⁸⁸ The ester **72A** (10.8 mmol, 1.5 g) was added in portions (very exothermic) to a solution of sodium hydroxide (11.88 mmol, 0.5 g) in propan-2-ol (7.7 ml) and water (10.6 ml) when a solid separated. The mixture was refluxed for 0.5 h and evaporated to dryness under reduced pressure ; re-evaporation with propan-2-ol followed by cooling and filtration yielded the potassium salt **73b** which was washed with a little methanol and ether; after drying at 80 °C in vacuo, the salt weighed 1.1 g (9.18 mmol, 85%). Exhibited spectra data identical to previous reports.¹⁸⁸

Aspect: white solid.

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 5.12 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.56 (s, 3H).



73c

Chemical Formula: C₄H₅CsO₃

Exact Mass: 233.9293

Cesium 2-methoxyacrylate 73c: Compound **73c** was prepared based on the literature.¹⁸⁸ The ester **72A** (15.3 mmol, 2 g) was added in portions (very exothermic) to a solution of cesium hydroxide monohydrate (16.8 mmol, 2.8 g,) in propan-2-ol (11 ml) and water (15 ml) when a solid separated. The mixture was refluxed overnight and evaporated to dryness under reduced pressure ; re-evaporation with propan-2-ol followed by cooling and filtration yielded the cesium salt **73c** which was washed with a little methanol and ether; after drying at 80 °C in vacuo, the salt weighed 3.16 g (90%).

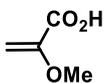
Aspect: white solid.

IR (neat) v_{max} : 3445, 2972, 1728, 1156, 1094, 857 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 5.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, D₂O) δ 170.7 (C), 156.1 (C), 90.3 (CH), 55.1 (CH₃).

MS (ESI-TOF) *m/z* 101.02 [M-H⁺].



74A

Chemical Formula: C₄H₆O₃

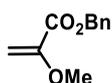
Exact Mass: 102.0317

2-methoxyacrylic acid 74A: Compound **74A** was prepared based on the literature.¹⁸⁸ A suspension of the salt **73a** (2 g) and Amberlite 120 (H⁺) ion exchange resin (10 ml) in EtOAc (28 ml) was stirred until the salt had disappeared. Filtration followed by evaporation yielded the crude crystalline acid **74A** (1 g). Exhibited spectra data identical to previous reports.¹⁸⁸

Aspect: white solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.52 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H).

¹⁸⁸ R. E. Bowman, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I* **1982**, 1897.



72B

Chemical Formula: C₁₁H₁₂O₃

Exact Mass: 192.0786

Benzyl 2-methoxyacrylate 72B: Compound **72B** was prepared based on the literature.¹⁵² To the solution of cesium salt **73c** (1 eq, 4.25 mmol, 1 g) in 1,4-dioxane (10 ml), HBTU (1.5 eq, 6.375 mmol, 2.4 g) and N,N-diisopropylethylamine (1.5 eq, 6.375 mmol, 1 mL) were added and the solution was stirred for 5 min at r.t. To the solution, benzyl alcohol (1.1 eq, 4.675 mmol, 0.5 mL) and 4-dimethylaminopyridine (10 mol%, 0.425 mmol, 52 mg) were added and the solution were stirred at r.t. overnight. The solvent was evaporated under vacuum and the solid was filtered. The crud was purified on silica gel column chromatography (8/2 : EP/Et₂O) to afford the product **72B** (500 mg, 2.635 mmol, 62%).

Aspect: yellow oil.

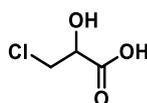
IR (neat) vmax: 3063, 2954, 2850, 1680, 1550, 1489, 1165, 750, 682 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (m, 5H), 5.39 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.65 (s, 1H), 3.66 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162.8 (C), 155.6, (C) 150.9 (C), 129.8 (2xCH), 124.3 (CH), 119.3 (2xCH), 104.1 (CH₂), 61.7 (CH₂), 59.7 (CH₃).

MS (ESI-TOF) m/z 193.07 [M+H⁺].

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₁H₁₂O₃; 192.0786; found 192.0792.



178

Chemical Formula: C₃H₅ClO₃

Exact Mass: 123.9927

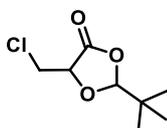
3-chloro-2-hydroxypropanoic acid 178: Compound **178** was prepared according to the literature.¹⁸⁹ In a two necked round bottom flask equipped with a condenser, a dropping funnel and containing 3-chloro-1,2-propanediol **177** (10 g, 90.5 mmol), HNO₃ (65% in H₂O, 31 mL) was added dropwise at 0 °C. The temperature was then raised slowly to 80 °C after what an important evolution of gas began. After 20 min, the temperature was raised to 100 °C and after 15 minutes the evolution of gas slowed

¹⁸⁹ A. Delforge, I. Georgiou, A. Kremer, J. Wouters, D. Bonifazi, *Org. Lett.*, **2016**, 4844.

down. The reaction was then quenched with (40 mL) H₂O and NaHCO₃ (6.66 g). The solution was then filtrated but any solid collected and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 100 mL). After evaporation of the solvents in vacuo, the residue was freed from trace of HNO₃ by distillation with a liquid nitrogen trap at 60°C and 1 mbar. The resulting solid was then recrystallized from boiling chloroform. The solid was dried in vacuo over P₂O₅ to give 3-chloro-2-hydroxypropanoic acid **178** (6.198 g, 49.77 mmol, 55%).

Aspect: white powder

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.72 (brs, 1H), 4.30 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H).



181

Chemical Formula: C₈H₁₃ClO₃
Exact Mass: 192.0553

2-tert-Butyl-5-(chloromethyl)-1,3-dioxolan-4-one 181: Compound **181** was prepared based on the literature.¹⁸⁹ 3-Chloro-2-hydroxypropanoic acid **178** (1.053 g, 8.46 mmol), trimethylacetaldehyde (1.457 g, 16.9 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (10 mg, 0.05 mmol) were refluxed under 13 argon at 100 °C for 30 min in (10 mL) cyclohexane with azeotropic removal of water. The solution was then washed with H₂O (1 mL), sat. aq. solution of NaHCO₃ (1 mL) and H₂O (2 mL). The organic phase was then dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. Purification of the resulting oil using silica gel column chromatography (EP/AcOEt : 9/1) afforded 2-tert-butyl-5-(chloromethyl)-1,3-dioxolan-4-one **181** (as a mixture of diastereoisomers) (1.238 g, 6.43 mmol, 76%).

Diastereoisomer I: 684 mg, 42%

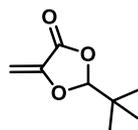
Aspect: colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.48 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.70-4.69 (m, 1H), 3.86 (d, *J* = 3.44 Hz, 2H), 0.97 (s, 9H).

Diastereoisomer II: 554 mg, 34%

Aspect: colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.21 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.58-4.57 (m, 1H), 3.89-3.84 (m, 2H), 1.02 (s, 9H).



72E

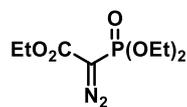
Chemical Formula: C₈H₁₂O₃

Exact Mass: 156.0786

2-(tert-butyl)-5-methylene-1,3-dioxolan-4-one 72E: Compound **72E** was prepared based on the literature.¹⁸⁹ 2-tert-Butyl-5-(chloromethyl)-1,3-dioxolan-4-one **181** (400mg, 2.07 mmol) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0.34 mL, 2.27 mmol) were vigorously stirred under argon at r.t. for 1 h in dry CH₂Cl₂ (12.5 mL). The solution was then diluted with H₂O and extracted with CH₂Cl₂. The organic phase was washed with a saturated solution of NaHCO₃, brine, dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. Purification on silica gel column chromatography afforded 2-(tert-butyl)-5-methylidene-1,3-dioxolan-4-one **72E** (200 mg). The compound has to be stored as a solution in CH₂Cl₂ at 4°C. 62%;

Aspect: colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.43 (s, 1H), 5.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 0.98 (s, 9H).



183

Chemical Formula: C₈H₁₅N₂O₅P

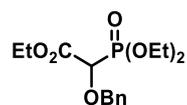
Exact Mass: 250.0719

Ethyl 2-diazo-2-(diethoxyphosphoryl) acetate 183: the compound **183** was prepared according to the literature.¹⁹⁰ To a stirred solution of triethyl phosphonate (10 g, 8.84 mL, 44.3 mmol) in anhydrous THF (128 mL) was added a mixture of NaH 60% (2.2 g, 53.16 mmol) and *p*-toluenesulfonyl azide (10.4 g, 8 mL, 53.16 mmol) slowly at 0°C. The resulting mixture was stirred at the same temperature for 10 min, and then stirred additional 10 min r.t. After ether (40 mL) and water (40 mL) were added, the crude product was extracted by ether. The combine organic layers was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (7/3 : EP/AcOEt) to get 6.5g (60%) of title compound.

Aspect: yellow oil.

¹⁹⁰ D. Haigh, *Tetrahedron*, **1994**, 3177.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.24-4.10 (m, 4H), 1.32-1.23 (m, 6H).



184a

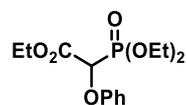
Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{P}$

Exact Mass: 330.1232

Ethyl 2-(benzyloxy)-2-(diethoxyphosphoryl)acetate 184a: the compound **184a** was prepared according to the literature.^{190,191} A mixture of ethyl 2-diazo-2-diethylphosphonoacetate **183** (500 mg, 2 mmol), benzyl alcohol (432.5 mg, 0.413 mL, 4 mmol), rhodium (II) acetate dimer (8.8 mg, 0.02 mol) and dry Toluene (15.8 mL) was heated at reflux under a nitrogen atmosphere overnight, cooled and concentrated in vacuum. The residue was chromatographed on silica gel (1/9 : AcOEt/Et₂O) to afford the title compound **184a** (300 mg, 45%).

Aspect: colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (m, 5H), 4.82 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 18.9$ Hz, 1H), 4.20 (m, 6H), 1.30 (m, 9H).



184b

Chemical Formula: $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{P}$

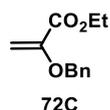
Exact Mass: 316.1076

Ethyl 2-(diethoxyphosphoryl)-2-phenoxyacetate 184b: the compound **184b** was prepared according to the literature.¹⁹⁰ A mixture of ethyl 2-diazo-2-diethylphosphonoacetate **183** (500 mg, 2 mmol), phenol (376.44 mg, 4 mmol), rhodium (II) acetate dimer (8.8 mg, 0.02 mol) and dry Toluene (15.8 mL) was heated at reflux under a nitrogen atmosphere overnight, cooled and concentrated in vacuum. The residue was chromatographed on silica gel (1/9 : AcOEt/Et₂O) to afford the title compound **184b** (250 mg, 40%).

Aspect: colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 5.03 (d, $J = 19$ Hz, 1H), 4.30 (m, 6H), 1.37 (m, 6H), 1.28 (t, $J = 7.2$, 3H).

¹⁹¹ D. Haigh, H. C. Birrell, B. C. Cantello, R. M. Hindley, A. Ramaswamy, H. K. Rami, N. Stevens, *Tetrahedron*, **1999**, 1335.

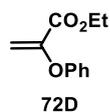


72C
 Chemical Formula: $C_{12}H_{14}O_3$
 Exact Mass: 206.0943

Ethyl 2-(benzyloxy)acrylate 72C: Compound **72C** was prepared according to the literature.¹⁹² A suspension of **61B** (200 mg, 0.6 mmol) and DBU (0.2 mL, 1.5 mmol) in THF (6 mL) was stirred for 10 minutes at rt. Paraformaldehyde (27 mg, 0.9 mmol) was added and stirring at reflux overnight. The solvent was then concentrated at reduced pressure, the residue was taken up with AcOEt and washed with saturated NH_4Cl solution and brine. The organic phase was dried ($MgSO_4$), evaporated at reduced pressure to give **72C** (quantitative). Exhibited spectra data identical to previous reports.¹⁹³

Aspect: colorless oil.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.4 (m, 5H), 5.35 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.62 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz 2H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).



72D
 Chemical Formula: $C_{11}H_{12}O_3$
 Exact Mass: 192.0786

Ethyl 2-phenoxyacrylate 72D: Compound **72D** was prepared according to the literature.¹⁹² A suspension of **61C** (200 mg, 0.632 mmol) and DBU (0.12 mL, 1.58 mmol) in THF (6 mL) was stirred for 10 minutes at r.t. Paraformaldehyde (28.46 mg, 0.95 mmol) was added and stirring at reflux overnight. The solvent was then concentrated at reduced pressure, the residue was taken up with AcOEt and washed with saturated NH_4Cl solution and brine. The organic phase was dried ($MgSO_4$), evaporated at reduced pressure to give **72D** (quantitative).

Aspect: colorless oil.

IR (neat) ν_{max} : 2983, 1730, 1623, 1592, 1490, 1094 692 cm^{-1} .

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 5.70 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.29 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

¹⁹² P. Seneci, I. Leger, M. Souchet, G. Nadler, *Tetrahedron*, **1997**, 17097.

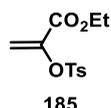
¹⁹³ A. Essewein, R. Betz, R. Schmidt, *Helvetica Chimica Acta*, **1989**, 213.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 162.9 (C), 155.5, (C) 150.9 (C), 129.8 (2xCH), 124.3 (CH), 119.3 (2xCH), 104.1 (CH_2), 61.7 (CH_2), 14.1 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 193.07 [$\text{M}+\text{H}^+$].

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$; 192.0786: found 192.0795.

c. Synthèse des 2-étheroxyacrylates : compound **185**, **186**, and **188**



185

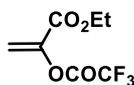
Chemical Formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{S}$

Exact Mass: 270.0562

Ethyl 2-(tosyloxy)acrylate 185: Compound **185** was prepared according to the literature.¹⁹⁴ To a solution of triethylamine (1.2 mL) in dry THF (8.0 mL) and HMPA (0.4 mL) at $-10\text{ }^\circ\text{C}$ under N_2 atmosphere, a solution of methyl pyruvate (2.0 g, 19.6 mmol) in dry THF (4.0 mL) was added dropwise. Then a solution of TsCl (4.1 g, 21.5 mmol) in dry THF (4.0 mL) was slowly added at the same temperature, the resulting mixture was stirred at $-10\text{ }^\circ\text{C}$ until pyruvate was consumed. The solvent was removed in vacuo, and the residue was redissolved in CH_2Cl_2 . A saturated aqueous solution of NH_4Cl was added and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were dried over MgSO_4 , the solvent was evaporated in vacuo. The residue was successively purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc, 20:1) to give the acrylate **185** (60% yield)

Aspect: colorless oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.07 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).



186

Chemical Formula: $\text{C}_7\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_4$

Exact Mass: 212.0296

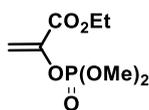
Ethyl 1-(trifluoroacetoxy)acrylate 186: Compound **186** was prepared according to the literature.¹⁵⁹ Triethylamine (25.8 mmol, 3.6 mL, 1.5 eq) and trifluoroacetic anhydride (34.4 mmol, 4.78 mL, 2 eq) were added dropwise to a solution of ethyl pyruvate (17.2 mmol, 1.9 mL, 1 eq) in dry CH_2Cl_2 (20 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$ under an argon atmosphere. The

¹⁹⁴ Z. P. Wang, Q. Wu, J. Jong, Z. Li, Y. He, *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 36.

reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred tot 2 h. The solvent was evaporated under reduced pressure. The product was isolated by distillation at 46-48 °C, 8-9 mmHg (95% yield).

Aspect: oil yellow

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.25 (d, 1H, *J* = 2.58 Hz), 5.72 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz), 4.30 (q, 2H, *J* = 7.12 Hz), 1.34 (t, 3H, *J* = 7.12 Hz).



188

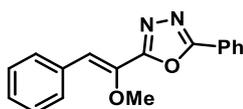
Chemical Formula: C₇H₁₃O₆P
Exact Mass: 224.0450

Dimethyl(1-ethoxycarbonyl)vinyl phosphate 188: Compound **188** was prepared according to the litterature.¹⁵⁹ Trimethyl phosphite (10.25 mmol, 1.2 mL, 1eq) was added dropwise to ethyl bromopyruvate (10.25 mmol, 1.28 mL, 1 eq) at 0 °C under argon. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h, then at 50 °C for 1 h. The product was isolated by distillation at 104-108 °C, 1 mmHg (92% yield).

Aspect: colorless oil

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.98 (t, *J* = 2.36 Hz, 1H), 5.62 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.29 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 3.88 (d, *J* = 11.3 Hz, 6H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

d. Decarboxylative cross-coupling of α-alkoxycinnamic with 1,3,4-oxadiazole: compound 75Aa – 75Kf



75Aa

Chemical Formula: C₁₇H₁₄N₂O₂
Exact Mass: 278.1055

(Z)-2-(1-methoxy-2-phenylvinyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole (Z)-75Aa: Compound **(Z)-75Aa** was prepared for **(Z)-2-methoxy-3-phenylacrylic acid 66A** (54 mg, 0.300 mmol), and 2-phenyl-1,3,4oxadiazole 1a (22 mg, 0.150 mmol) according to the general *procedure B* to afford the desired product **(Z)-75Aa** (40 mg, 0.144 mmol) in 96% yield.

Aspect: pale yellow solid.

mp: 99-100 °C (pentane).

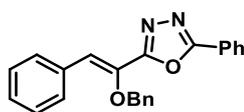
IR (neat) v_{max}: 3063, 3022, 2954, 1631, 1607, 1550, 1523, 1489, 1450, 1380, 1350, 1291, 1211, 1165, 1103, 1070, 1015, 984, 959 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.51-7.48 (m, 3H), 7.39 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.96 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.3 (C), 161.9 (C), 141.0 (C), 133.3 (C), 131.8 (CH), 129.7 (2xCH), 129.0 (2xCH), 128.7 (CH), 128.6 (2xCH), 126.9 (2xCH), 123.5 (C), 120.7 (CH), 59.7 (CH₃).

MS (ESI-TOF) m/z 279.15 [M+H⁺].

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₇H₁₅N₂O₂; 279.1346: found 279.1345.



75La

Chemical Formula: C₂₃H₁₈N₂O₂

Exact Mass: 354.1368

(Z)-2-(1-(benzyloxy)-2-phenylvinyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole (Z)-75La:

Compound **(Z)-75La** was prepared for **(Z)-2-(benzyloxy)-3-phenylacrylic acid (Z)-66L** (76 mg, 0.300 mmol), and **2-phenyl-1,3,4-oxadiazole 56a** (22 mg, 0.150 mmol) according to the general *procedure B* to afford the desired product **(Z)-75La** (33 mg, 0.093 mmol) in 62% yield.

Aspect: pale yellow oil.

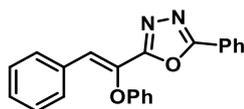
IR (neat) v_{max}: 3063, 3022, 2954, 1631, 1607, 1550, 1523, 1489, 1450, 1380, 1350, 1291, 1211, 1165, 1103, 1070, 1015, 984, 959 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (dd, J = 7.5 and 1.9 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.59–7.46 m, 5H), 7.42–7.32 (m, 6H), 6.96 (s, 1H), 5.22 (s, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.4 (C), 162.3 (C), 139.7 (C), 136.3 (C), 133.6 (C), 132.1 (CH), 130.1 (2xCH), 129.2 (2xCH), 128.9 (2xCH), 128.8 (CH), 128.7 (2xCH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 127.1 (2xCH), 123.7 (C), 121.7 (CH), 74.3 (CH₂).

MS (ESI-TOF) m/z 355.14 [M+H⁺].

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₂₃H₁₉N₂O₂; 355.1447: found; 355.1447.



75Ka

Chemical Formula: $C_{22}H_{16}N_2O_2$
Exact Mass: 340.1212

(Z)-2-(1-(benzyloxy)-2-phenylvinyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole (Z)-75Ka:

Compound **(Z)-75Ka** was prepared from (Z)-2-phenoxy-3-phenylacrylic acid **(Z)-37K** (72 mg, 0.300 mmol), and 2-phenyl-1,3,4-oxadiazole **56a** (22 mg, 0.150 mmol) according to the general *procedure B* to afford the desired product (23 mg, 0.067 mmol) in 45% yield.

Aspect: Colorless solide.

mp: 76-78 °C (CH₂Cl₂/PE).

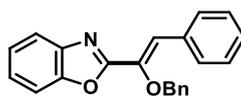
IR (neat) vmax: 2346, 2114, 1639, 1592, 1554, 1529, 1486, 1392, 1340, 1288, 1218, 1068 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 2H), 7.80–7.74 (m, 2H), 7.55 – 7.45 (m, 3H), 7.39–7.27 (m, 6H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.7 (C), 162.1 (C), 156.1 (C), 135.4 (C), 132.7 (C), 132.9 (CH), 130.2 (2xCH), 130.1 (2xCH), 129.6 (CH), 129.1 (2xCH), 128.9 (2xCH), 127.1 (2xCH), 124.3 (CH), 123.6 (C), 123.4 (CH), 116.1 (2xCH).

MS (ESI-TOF) *m/z* 341.13 [M+H⁺].

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₂₂H₁₇N₂O₂; 321.1290; found; 321.1289.



75Lb

Chemical Formula: $C_{22}H_{17}NO_2$
Exact Mass: 327.1359

(Z)-2-(1-(benzyloxy)-2-phenylvinyl)benzo[d]oxazole (Z)-75Lb: Compound **(Z)-75Lb** was prepared from (Z)-2-(benzyloxy)-3-phenylacrylic acid **66L** (72 mg, 0.300 mmol), and benzo[d]oxazole **56b** (18 mg, 0.150 mmol) according to the general *procedure B* with PdCl₂ instead of Pd(acac)₂ to afford the desired product **(Z)-75Lb** (24 mg, 0.074 mmol) in 49% yield.

Aspect: pale yellow oil.

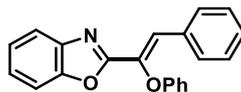
IR (neat) vmax: 3056, 3033, 2917, 2884, 1963, 1723, 1639, 1606, 1534, 1496, 1352, 1320, 1239, 1224, 1193, 1073, 1003 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.87–7.77 (m, 3H), 7.60–7.56 (m, 1H), 7.54–7.48 (m, 2H), 7.42 – 7.30 (m, 8H), 7.17 (s, 1H), 5.23 (s, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.4 (C), 150.5 (C), 142.4 (C), 141.9 (C), 136.6 (C), 133.9 (C), 130.0 (3xCH), 128.7 (CH), 128.6 (3xCH), 128.5 (2xCH), 128.3 (CH), 125.5 (CH), 124.0 (CH) 122.2 (CH), 120.4 (CH), 74.1 (CH₂).

MS (ESI-TOF) *m/z* 328.14 [M+H⁺].

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₂₂H₁₈NO₂; 328.1338: found; 328.1353.



75Kb
Chemical Formula: C₂₁H₁₅NO₂
Exact Mass: 313.1103

(Z)-2-(1-phenoxy-2-phenylvinyl)benzo[d]oxazole (Z)-75Kb: Compound **(Z)-75Kb** was prepared from **(Z)-2-phenoxy-3-phenylacrylic acid 37K** (72 mg, 0.300 mmol), and benzo[d]oxazole **56b** (18 mg, 15 μL, 0.150 mmol) according to the *general procedure B* with PdCl₂ instead of Pd(acac)₂ to afford the desired product **(Z)-75Kb** (24 mg, 0.077 mmol) in 51% yield.

Aspect: yellow oil.

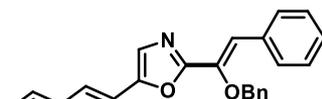
IR (neat) v_{max}: 2924, 2114, 1639, 1591, 1541, 1488, 1448, 1342, 1295, 1250, 1210, 1168, 1063 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.79–7.73 (m, 2H), 7.73–7.67 (m, 1H), 7.56–7.47 (m, 2H), 7.40–7.27 (m, 7H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.03 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.9 (C), 156.4 (C), 150.7 (C), 141.8 (C), 137.9 (C), 133.0 (C), 130.2 (2xCH), 129.9 (2xCH), 129.4 (CH), 128.9 (2xCH), 125.6 (CH), 124.8 (CH), 122.8 (CH), 120.4 (CH), 117.9 (CH), 115.6 (2xCH), 110.7 (CH).

MS (ESI-TOF) *m/z* 314.11 [M+H⁺].

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₆H₁₄NO₂; 314.1181: found; 314.1180.



75Lc
Chemical Formula: C₂₈H₂₁NO₂
Exact Mass: 403.1572

(Z)-2-(1-(benzyloxy)-2-phenylvinyl)-5-(naphthalen-2-yl)oxazole (Z)-75Lc:

Compound **(Z)-75Lc** was prepared from **(Z)-2-(benzyloxy)-3-phenylacrylic acid 66L**

(76 mg, 0.300 mmol), and 5-(naphthalen-2-yl)oxazole **56c** (29 mg, 0.150 mmol) according to the *general procedure B* with PdCl₂ instead of Pd(acac)₂ and dcpe as ligand instead of dppe to afford the desired product (36 mg, 0.089 mmol) in 60% yield.

Aspect: Colorless solid.

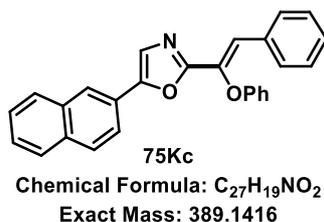
mp: 106-107 °C (pentane).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 7.87 (dd, *J* = 16.2 and 7.8 Hz, 5H), 7.75 (dd, *J* = 8.6 and 1.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (m, 4H), 7.44–7.28 (m, 6H), 7.00 (s, 1H), 5.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158.8 (C), 151.5 (C), 142.6 (C), 136.9 (C), 134.3 (C), 133.5 (C), 133.3 (C), 129.8 (2xCH), 128.9 (CH), 128.7 (2xCH), 128.6 (2xCH), 128.5 (2xCH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.0 (CH), 126.7 (CH), 125.1 (C), 124.1 (CH), 123.2 (CH), 122.2 (CH), 119.2 (CH), 74.1 (CH₂).

MS (ESI-TOF) *m/z* 404.16 [M+H⁺].

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₂₈H₂₂NO₂; 404.1651: found: 404.1649.



(Z)-5-(naphthalen-2-yl)-2-(1-phenoxy-2-phenylvinyl)oxazole (Z)-75Kc: Compound **(Z)-75Kc** was prepared from **(Z)-2-phenoxy-3-phenylacrylic acid 66K** (72 mg, 0.300 mmol), and 5-(naphthalen-2-yl)oxazole **56c** (29 mg, 0.150 mmol) according to the *general procedure B* with PdCl₂ instead of Pd(acac)₂ and dcpe as ligand instead of dppe to afford the desired product (35 mg, 0.09 mmol) in 75% yield.

Aspect: Colorless solid.

mp: 148-149 °C (pentane).

IR (neat) v_{max}: 3059, 2923, 2851, 1736, 1697, 1639, 1592, 1488, 1354, 1222, 1165, 1126, 1079, 1177 cm⁻¹.

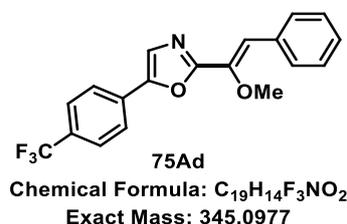
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.90–7.81 (m, 3H), 7.77 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.65 (dd, *J* = 8.6 and 1.5 Hz, 1H), 7.55–7.49 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.39–7.30 (m, 6H), 7.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.06 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.7 (C), 151.7 (C), 138.2 (C), 133.4 (C), 133.3 (C), 130.0 (2xCH), 129.9 (3xCH), 128.9 (2xCH), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 126.9 (CH),

126.8 (CH), 124.9 (C), 124.2 (CH), 123.3 (CH), 122.9 (CH), 122.1 (CH), 121.6 (CH), 115.9 (3xCH).

MS (ESI-TOF) m/z 390.14 $[M+H^+]$.

HMRS (ESI-TOF): calc. for $C_{27}H_{20}NO_2$; 390.1494; found; 390.1498.



(Z)-2-(1-methoxy-2-phenylvinyl)-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oxazole (Z)-75Ad:

Compound **(Z)-75Ad** was prepared from **(Z)-2-methoxy-3-phenylacrylic acid 66A** (54 mg, 0.300 mmol), and **5-(4(trifluoromethyl)phenyl)oxazole 56d** (37 mg, 0.150 mmol) according to the *general procedure B* with $PdCl_2$ instead of $Pd(acac)_2$ and with dcpe as ligand instead of dppe to afford the desired product **(Z)-75Ad** (30 mg, 0.087 mmol) in 58% yield.

Aspect: Colorless solid.

mp: 153-155°C (CH_2Cl_2/PE).

IR (neat) ν_{max} : 2982, 2907, 2840, 1713, 1607, 1504, 1462, 1449, 1372, 1346, 1303, 1255, 1214, 1177, 1119, 1092, 1024 cm^{-1} .

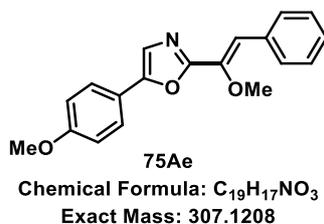
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.782-7.79 (m, 4H), 7.71-7.68 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.94 (s, 3H).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -62.67 (s).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.4 (C), 150.0 (C), 143.7 (C), 134.0 (C), 131.0 (C), 130.3 (C, $J = 32.5$ Hz), 129.7 (2xCH), 128.7 (2xCH), 128.5 (CH), 126.1 (2xCH, $J = 3.7$ Hz), 125.2 (CH), 124.4 (2xCH), 124.0 (C, $J = 270.4$ Hz), 119.2 (CH), 59.8 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 346.32 $[M+H^+]$.

HMRS (ESI-TOF): calc. for $C_{19}H_{15}F_3NO_2$; 346.1055; found: 346.1054.



(Z)-2-(1-methoxy-2-phenylvinyl)-5-(4-methoxyphenyl)oxazole (Z)-75Ae:

Compound **(Z)-75Ae** was prepared from **(Z)-2-methoxy-3-phenylacrylic acid 66A** (54 mg, 0.300 mmol), and **5-(4-methoxyphenyl)oxazole 56e** (37 mg, 0.150 mmol) according to the *general procedure B* with PdCl₂ instead of Pd(acac)₂ and dcpe as ligand instead of dppe to afford the desired product **(Z)-75Ae** (26 mg, 0.083 mmol) in 55% yield.

Aspect: colorless solid.

mp: 142-144°C (CH₂Cl₂/PE).

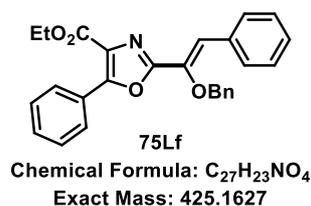
IR (neat) v_{max}: 3025, 2940, 2920, 1711, 1617, 1426, 1439, 1350, 1332, 1310, 1270, 1225, 1180, 1125, 1024 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.78 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.41-7.36 (m, 2 H), 7.317.26 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.0 (C), 157.8 (C), 151.5 (C), 144.1 (C), 134.3 (C), 129.5 (2xCH), 128.7 (2xCH), 128.1 (CH), 125.9 (2xCH), 122.0 (CH), 120.6 (C), 117.9 (CH), 114.5 (2xCH), 59.7 (CH₃), 55.4 (CH₃).

MS (ESI-TOF) *m/z* 308.35 [M+H⁺].

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₉H₁₈NO₃: 308.1287; found: 308.1280.



(Z)-ethyl 2-(1-(benzyloxy)-2-phenylvinyl)-5-phenyloxazole-4-carboxylate (Z)-75Lf:

Compound **(Z)-75Lf** was prepared from **(Z)-2-(benzyloxy)-3-phenylacrylic acid 66L** (76 mg, 0.300 mmol), and ethyl 5-phenyloxazole-4-carboxylate **56f** (33 mg, 0.150 mmol) according to the *general procedure B* with PdCl₂ instead of Pd(acac)₂ and dcpe as ligand instead of dppe to afford the desired product **(Z)-75Lf** (38 mg, 0.090 mmol) in 60% yield.

Aspect: colorless oil.

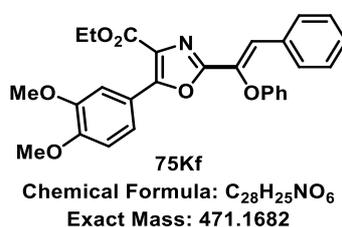
IR (neat) v_{max}: 3062, 3033, 2981, 2929, 2257, 1719, 1584, 1493, 1447, 1373, 1319, 1294, 1216, 1155, 1094, 1023 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (dd, *J* = 6.5 and 3.1 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.52–7.46 (m, 5H), 7.38–7.29 (m, 6H), 7.03 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.46 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162.3 (C), 157, 4 (C), 155.2 (C), 141.8 (C), 136.6 (C), 134.0 (C), 130.5 (CH), 129.2 (2xCH), 128.7 (3xCH), 128.6 (3xCH), 128.5 (3xCH), 128.5 (3xCH), 128.4 (CH), 127.1 (C), 120.5 (CH), 74.1 (CH₂), 61.6 (CH₂), 14.4 (CH₃).

MS (ESI-TOF) *m/z* 426.17 [M+H⁺].

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₂₇H₂₄NO₄; 426.1705: found; 426.1700.



(Z)-ethyl 5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-(1-phenoxy-2-phenylvinyl) oxazole-4-carboxylate (Z)-75Kf: Compound **(Z)-75Kf** was prepared from **(Z)-2-phenoxy-3-phenylacrylic acid 66K** (72 mg, 0.300 mmol), and ethyl 5-(3,4-dimethoxyphenyl)oxazole-4-carboxylate **56f** (42 mg, 0.150 mmol) according to the *general procedure B* with PdCl₂ instead of Pd(acac)₂ and dcpe as ligand instead of dppe to afford the desired product **(Z)-75Kf** (28 mg, 0.059 mmol) in 39% yield.

Aspect: pale yellow oil.

IR (neat) v_{max}: 2924, 2852, 2255, 1712, 1592, 1554, 1506, 1463, 1366, 1334, 1264, 1206, 1144, 1090, 1022 cm⁻¹.

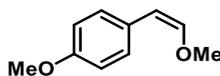
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29–7.18 (m, 5H), 7.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.37 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 1.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162.3 (C), 156.5 (C), 156.07 (C), 155.5 (C), 150.8 (C), 148.6 (C), 137.3 (C), 133.2 (C), 130.1 (2xCH), 129.9 (2xCH), 129.1 (CH), 128.9 (2xCH), 126.9 (C), 123.1 (CH), 122.4 (CH), 122.1 (CH), 119.4 (C), 116.1 (2xCH), 111.1 (CH), 110.7 (CH), 61.7 (CH₂), 56.1 (2xCH₃), 14.5 (CH₃).

MS (ESI-TOF) *m/z* 472.17 [M+H⁺].

HMRS (ESI-TOF): calc. for $C_{22}H_{22}NO_5$; 472.1760: found; 472.1751.

e. Mechanism study decarboxylative cross-coupling of α -alkoxycinnamic with 1,3,4-oxadiazole:



78J

Chemical Formula: $C_{10}H_{12}O_2$

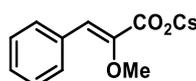
Exact Mass: 164.0837

(Z)-(2-methoxyvinyl)benzene 78J: A flame-dried tube cooled by N_2 was charged with (Z)-2-methoxy-3-phenylacrylic acid 2A (2 eq, 500 mg, 2.8 mmol), and $CuCO_3 \cdot Cu(OH)_2$ (3.5 eq, 1 g, 4.9 mmol). The tube was evacuated and filled back with N_2 three times before adding anhydrous DMAc and DMSO in a ratio 8:3 ($0.1 \text{ mol} \cdot L^{-1}$). The tube was sealed and heated to $140 \text{ }^\circ\text{C}$ for 12 hours. The reaction mixture was filtered through a plug of celite (washed with DCM and AcOEt) and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was then purified by flash column chromatography (PE/ CH_2Cl_2 : 95/5) to afford the desired product **78J** (300 mg, 2.24 mmol) in 80% yield. Exhibited spectra data identical to previous reports.¹⁹⁵

Aspect: Colorless solid.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.31 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.16 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.15 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 1H), 3.79 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 148.1 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, CH), 136.0 (C), 128.3 (2xCH), 125.8 (CH), 105.8 (CH), 77.6, 77.2 (CH), 76.7 (CH), 60.8 (CH_3).



80

Chemical Formula: $C_{10}H_9CsO_3$

Exact Mass: 310.0845

Cesium (Z)-2-methoxy-3-phenylacrylate 80: An oven dried and nitrogen flushed round flask bottom was charged with (Z)-66A (500 mg, 1.77 mmol) and MeOH (1.8 mL). After stirring for 5 min., Cs_2CO_3 (290 mg, 0.5 eq, 0.89 mmol) was added to the solution portion by portion. The reaction mixture was then stirred for 1 h at room temperature. Methanol was removed in vacuo and the resulting solid was dried under

¹⁹⁵ M. Patel, R. K. Saunthwal, D. K. Dhaked, P. V. Bharatam, A. K. Verma *Asian J. Org. Chem.* **2016**, 5, 213

vacuum (1 mmHg) for 12 h to provide the cesium (Z)-2-methoxy-3-phenylacrylate **80** in quantitative yield (549 mg, 1.77 mmol).

Aspect: white solid

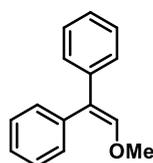
mp: 115-116 °C (pentane)

IR (neat) vmax: 3052, 2939, 2843, 1570, 1446, 1359, 1095, 1001 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.64-7.61 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.71 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 165.8 (C), 153.5 (C), 135.7 (C), 128.7 (2xCH), 128.2 (2xCH), 126.6 (CH), 114.0 (CH), 57.5 (CH₂).

MS (ESI-TOF) *m/z* 177.03 [M-H⁺].



99

Chemical Formula: C₁₅H₁₄O

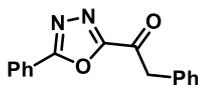
Exact Mass: 210.1045

(2-methoxyethene-1,1-diyl)dibenzene 99: A flame-dried tube cooled by N₂ was charged with α-methoxycinnamic acid (**Z**)-**66A** (560 mg, 1.8 mmol, 1.5 eq), CuBr (17 mg, 0.12 mmol, 10 mol%), TMEDA (18 μL, 0.12 mmol, 10 mol%), Pd(OAc)₂ (8 mg, 0.036 mmol, 3 mol%). The tube was evacuated and filled back with N₂ three time before adding anhydrous DMPU (1.8 mL) and bromobenzene (128 μL, 1.2 mmol, 1.0 eq). The tube was sealed and heated to 140 °C for 12 hours. The reaction mixture was filtered through a plug of celite (washed with acetone and MeOH) and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash colomm chromatographie (eluant PE/Et₂O: 99/1) to afford the desired product **99** (145 mg, 0.69 mmol) in 57 % yield. Exhibited spectra data identical to previous reports.¹⁹⁶

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.77 (m, 2H), 7.48-7.34 (m, 8H), 7.07 (s, 1H), 3.82 (s, 3H).

¹⁹⁶ M. Tokunaga, Y. Shirogane, H. Aoyama, Y. Obora, Y. Tsuji, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5378.

f. Synthesis of biologically active structures

i. Synthesis of α,β -enolizable α -ketoazoles **111a** and **111b**

111a

Chemical Formula: $C_{16}H_{12}N_2O_2$

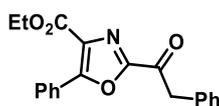
Exact Mass: 264.0899

2-phenyl-1-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)ethan-1-one 111a: To a solution of (Z)-2-(1-methoxy-2-phenylvinyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole (**Z**)-**75Aa** (1 eq, 0.180 mmol, 50 mg) in anhydrous CH_2Cl_2 (0.05 M) under N_2 atmosphere, was added dropwise a solution of BBr_3 in CH_2Cl_2 (1 M, 5 eq, 0.898 mmol, 225 mg, 0.90 ml) at $-20\text{ }^\circ C$. The mixture was stirring during 12 h at $-20\text{ }^\circ C$ after addition. After 12 h, the reaction was quenched by adding ice to the solution at $-20\text{ }^\circ C$. The resulting mixture was allowed to warm up at room temperature and the layer was separated. The aqueous layer was extracted by CH_2Cl_2 (3x 20 ml). The combined organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash column chromatography (eluent: PE /EtOAc: 95/5 to 90/10) to afford the desired product **111a** (47 mg, 0.178 mmol) in quantitative yield. Exhibited spectra data identical to previous reports.¹⁹⁷

Aspect: Colorless solid.

mp: 138-140 $^\circ C$ (pentane).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 – 7.95 (m, 2H), 7.45 – 7.28 (m, 5H), 7.27 – 7.14 (m, 3H).



111b

Chemical Formula: $C_{20}H_{17}NO_4$

Exact Mass: 335.1158

5-phenyl-2-(2-phenylacetyl)oxazole-4-carboxylate 111b: To a stirred solution of (Z)-**75Lf** (120 mg, 0.282 mmol, 1.0 eq) and pentamethylbenzene (209 mg, 1.41 mmol, 5 eq) in anhydrous CH_2Cl_2 (1.5 mL) was added BCl_3 (1.0 M in CH_2Cl_2 , 1.13 mL, 4 eq) dropwise over 10 min at $-78\text{ }^\circ C$. After 1 hour, the reaction was quenched with EtOH (2 mL) at $-78\text{ }^\circ C$ and the resulting mixture was warmed up to r.t.. The excess organic solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash

¹⁹⁷ L. Cui, Q. Liu, J. Yu, C. Ni, H. Yu, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 553.

column chromatography (EtOAc/PE 1:9) to afford 5-phenyl-2-(2-phenylacetyl)oxazole-4-carboxylate **111b** (70 mg, 0.209 mmol) in 74% yield.

Aspect: yellow oil.

IR (neat) vmax: 3052, 2935, 2829, 1718, 1605, 1594, 1525, 1478, 1380, 1310, 1280, 1030 cm^{-1} .

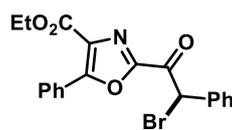
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.11–8.08 (m, 2H), 7.51–7.49 (m, 3H), 7.38–7.29 (m, 5H), 4.47 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 1.43 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 185.3 (C), 161.5 (C), 157.9 (C), 154.9 (C), 132.7 (C), 131.5 (CH), 130.0 (2xCH), 129.2 (2xCH), 128.8 (2xCH), 128.6 (2xCH), 128.5 (C), 127.4 (CH), 126.0 (C), 61.9 (CH₂), 45.5 (CH₂), 14.3 (CH₃).

MS (ESI-TOF) m/z 336.36 [$\text{M}+\text{H}^+$].

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4$; 336.1236: found; 336.1242.

ii. Synthesis of C-2/C-4 linked azoles **115a** and **115b**:



114

Chemical Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrNO}_4$

Exact Mass: 413.0263

Ethyl 2-(2-bromo-2-phenylacetyl)-5-phenyloxazole-4-carboxylate 114: A solution of ethyl 5-phenyl-2-(2-phenylacetyl)oxazole-4-carboxylate **111b** (167 mg, 0.499 mmol) and PTT (206 mg, 0.548 mmol) in dry THF (4.9 mL) was stirred for 12 h at r.t. After completion, ice was added to the reaction and the product was extracted with CH_2Cl_2 (3x 15 mL). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash column chromatography (eluant EP / AcOEt : 95/5 to 90/10) to afford the desired product **114** (153 mg, 0.369 mmol) in a 74% yield.

Aspect: pale yellow solid.

mp: 121–123°C (Et₂O/PE).

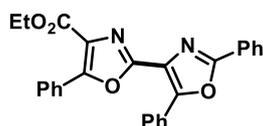
IR (neat) vmax: 3050, 2990, 1750, 1690, 1563, 1480, 1368, 1340, 1234, 1065, 950, 870 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.50–7.48 (m, 3H), 7.39–7.37 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.45 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 179.1 (C), 161.2 (C), 158.6 (C), 153.0 (C), 134.1 (C), 131.7 (CH), 129.7 (2xCH), 129.5 (CH), 129.3 (2xCH), 129.0 (2xCH), 128.8 (C), 128.6 (2xCH), 125.8 (C), 62.0 (CH₂), 48.4 (CH), 14.3 (CH₃).

MS (ESI-TOF) *m/z* 414.25 [M+H⁺].

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₆H₁₃ClNOS; 414.0341; found; 414.0338.



115a

Chemical Formula: C₂₇H₂₀N₂O₄

Exact Mass: 436.1423

Ethyl-2',5,5'-triphenyl-[2,4'-bioxazole]-4-carboxylate 115a: Compound **115a** was prepared according to the Moses's procedure.¹²² Ethyl 2-(2-bromo-2-phenylacetyl)-5-phenyloxazole-4-carboxylate **15** (1.0 eq, 0.121 mmol, 50 mg) was introduced in a microwave tube with benzamide (1 eq, 0.121 mmol, 15 mg) and silver hexafluoroantimonate (1 eq, 0.121 mmol, 42 mg). The tube was evacuated and filled back with N₂ three time before adding anhydrous 1,2-dichloroethane (0.7 M). The tube was sealed and heated at 90 °C during 3 h under microwave irradiation. The reaction was cooled down to room temperature and a saturated solution of NaCl was added. The product was extracted with CH₂Cl₂ (3x 10 ml) and the combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash column chromatography (eluant PE/EtOAc : 95/5 to 90/10) to afford the desired product **115a** (30 mg, 0.068 mmol) in 57 % yield.

Aspect: pale yellow solid

mp: 135 -137 °C (pentane)

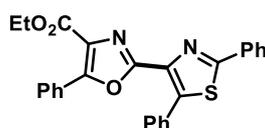
IR (neat) v_{max}: 3084, 2950, 1724, 1429, 1428, 1353, 1324, 1284, 1233, 1158, 1128, 1057 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.32-8.29 (m, 2H), 8.24-8.20 (m, 2H), 8.16-8.13 (m, 2H), 7.57-7.46 (m, 9H) 4.45 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162.3 (C), 160.7 (C), 155.2 (C), 154.2 (C), 151.0 (C), 131.2 (CH), 130.5 (CH), 130.1 (CH), 128.9 (2xCH), 128.7 (2xCH), 128.6 (2xCH), 128.5 (2xCH), 128.2 (C), 127.7 (2xCH), 127.3 (C), 127.0 (2xCH), 126.9 (C), 126.5 (C), 125.0 (C), 61.5 (CH₂), 14.3 (CH₃).

MS (ESI-TOF) *m/z* 437.32 [M+H⁺]

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₂₇H₂₁N₂O₄: 437.1501; found: 437.1511.



115b

Chemical Formula: C₂₇H₂₀N₂O₃S

Exact Mass: 452.1195

Ethyl 2-(2,5-diphenylthiazol-4-yl)-5-phenyloxazole-4-carboxylate 115b: To a solution of ethyl 2-(2-bromo-2-phenylacetyl)-5-phenyloxazole-4-carboxylate **114** (1 eq, 50 mg, 0.121 mmol) and CaCO₃ (14 mg, 0.121 mmol) was added thiobenzamide (20 mg, 0.145 mmol), and the resulting solution was stirred for 6 h at reflux. After cooling, the solution was filtered and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash column chromatography (eluant PE/EtOAc: 95/5 to 90/10) to afford the desired product **115b** (44 mg, 0.098 mmol) in 81% yield.

Aspect: white solid

mp: 156 -158 °C (pentane).

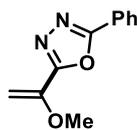
IR (neat) vmax: 3060, 3025, 2978, 1705, 1678, 1560, 1451, 1332, 1310, 1275, 1050 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.09–8.06 (m, 2H), 7.81–78 (m, 2H), 7.61–7.58 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 6H), 7.37–7.35 (m, 3H), 4.42 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.4 (C), 162.4 (C), 155.4 (C), 154.9 (C), 140.8 (C), 137.7 (C), 132.7 (C), 130.8 (CH), 130.4 (C), 130.3 (CH), 130.0 (2xCH), 129.3 (CH), 129.0 (2xCH), 128.7 (2xCH), 128.4 (2xCH) 128.3 (2xCH), 128.0 (C), 126.9 (2xCH), 126.7 (C).

MS (ESI-TOF) *m/z* 453.53 [M+H⁺].

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₂₇H₂₁N₂O₃S: 453.1273; found: 453.1260.

g. C-H decarboxylative coupling with α -alkoxyacrylic acids

122

Chemical Formula: C₁₁H₁₀N₂O₂

Exact Mass: 202.0742

2-(1-methoxyvinyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole 122: A flame-dried tube cooled by N₂ was charged with potassium 2-methoxyacrylate **73a** (42 mg, 0.3 mmol, 2 eq), 2-phenyl-1,3,4-oxadiazole **56a** (21.9 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq), dppe (0.20 eq), Pd(acac)₂ (0.10 eq), CuCO₃.Cu(OH)₂ (3.5 eq), CuBr (1 eq) and molecular sieve 3 Å (150 mg/0.15 mmol). The tube was evacuated and filled back with N₂ three time before adding anhydrous DMAc and anhydrous DMSO (80:30 ; 0.1 mol.L⁻¹). The tube was sealed and heated to 140 °C for 12 hours. The reaction mixture was filtered through a plug of celite (washed with acetone and MeOH) and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was then purified by flash column chromatography (eluent 8/2 : EP/ACOE_t) to afford the desired product **122** in 30% of yield.

Aspect: colorless oil

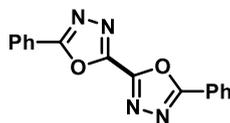
IR (neat) v_{max}: 3063, 2954, 1631, 1607, 1550, 1450, 1350, 1211, 1165, 1070, 1015, 984 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (m, 3H), 5.36 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.3 (C), 161.9 (C), 141.0 (C), 129.0 (2xCH), 128.7 (CH), 126.9 (2xCH), 123.5 (C), 87.3 (CH₂), 59.7 (CH₃).

MS (ESI-TOF) *m/z* 203.12 [M+H⁺].

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₁H₁₁N₂O₂: 203.2130; found: 203.2145.



101

Chemical Formula: C₁₆H₁₀N₄O₂

Exact Mass: 290.0804

5,5'-diphenyl-2,2'-bi(1,3,4-oxadiazole) 101 : A flame-dried tube cooled by N₂ was charged with potassium 2-methoxyacrylate **73a** (42 mg, 0.3 mmol, 2 eq), 2-phenyl-1,3,4-oxadiazole **30a** (21.9, 0.15 mmol, 1.0 eq), dppe (0.20 eq), Pd(acac)₂ (0.10 eq),

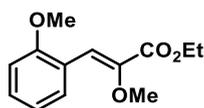
CuCO₃.Cu(OH)₂ (3.5 eq), CuBr (1 eq) and molecular sieve 3 Å (150 mg/0.15 mmol). The tube was evacuated and filled back with N₂ three time before adding anhydrous DMAc and anhydrous DMSO (80:30 ; 0.1 mol.L⁻¹). The tube was sealed and heated to 140 °C for 12 hours. The reaction mixture was filtered through a plug of celite (washed with acetone and MeOH) and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was then purified by flash column chromatography (eluent 8/2 : EP/ACOEt) to afford the product **101**. Exhibited spectra data identical to previous reports.¹⁹⁸

Aspect: with solid.

mp: 273 – 275 °C (pentane).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, *J* = 6.82 Hz, 2H), 7.72 (m, *J* = 8.04 Hz, 3H).

h. Myers coupling



190Aa

Chemical Formula: C₁₃H₁₆O₄

Exact Mass: 236.1049

(Z)-ethyl 2-methoxy-3-(2-methoxyphenyl)acrylate (Z)-190Aa: Compound **(Z)-190Aa** was prepared from ethyl 2-methoxyacrylate **72A** (39 mg, 0.300 mmol), and 2-methoxy benzoic acid **1a** (30 mg, 0.2 mmol) according to the general procedure C. The crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 9/1) to afford **(Z)-190Aa** (39 mg, 0.165 mmol) in 83% yield

Aspect: white solid

IR (neat) v_{max} : 2990, 2841, 1715, 1620, 1580, 11474, 1113, 840, 752 cm⁻¹.

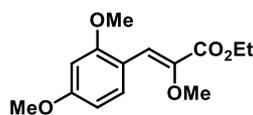
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.7 (C), 157.4 (C), 145.7 (C), 130.6 (CH), 130.3 (CH), 122.3 (C), 120.7 (CH), 117.3 (CH), 110.5 (CH), 61.2 (CH₂), 59.3 (CH₃), 55.6 (CH₃), 14.4 (CH₃).

MS (ESI-TOF) *m/z* 237.11 [M+H⁺].

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₃H₁₇O₄; 237.1126: found 279.1124.

¹⁹⁸ F. Chen, T. Tian, C. Zhao, B. Bai, M. Li, H. Wang, *J. Mol. Struct.* **2016**, 1109, 239.



190Ab
 Chemical Formula: C₁₄H₁₈O₅
 Exact Mass: 266.1154

(Z)-ethyl 3-(2,4-dimethoxyphenyl)-2-methoxyacrylate 190Ab: Compound **(Z)-190Ab** was prepared from ethyl 2-methoxyacrylate **72A** (39 mg, 0.300 mmol), and 2,4-dimethoxybenzoic acid **1b** (36.4 mg, 0.2 mmol) according to the general procedure C. The crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 95/5) to afford **(Z)-190Ab** (43 mg, 0.158 mmol) in 79% yield to afford the desired product (43 mg, 0.158 mmol, 79%).

Aspect: yellow oil

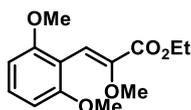
IR (neat) v_{max} : 2983, 2938, 1713, 1622, 1575, 1475, 862 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.52 (dd, *J* = 2.4 and 8.8 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.0 (C), 161.6 (C), 158.9 (C), 144.1 (C), 131.7 (CH), 117.5 (CH), 115.3 (C), 105.0 (CH), 98.0 (CH), 61.0 (CH₂), 59.1 (CH₃), 55.6 (CH₃), 55.4 (CH₃), 14.5 (CH₃).

MS (ESI-TOF) *m/z* 267.1230 [M+H⁺].

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₄H₁₈O₅; 266.1154: found 266.1166.



190Ac
 Chemical Formula: C₁₄H₁₈O₅
 Exact Mass: 266.1154

(Z)-ethyl 3-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-methoxyacrylate (Z)-190Ac: Compound **(Z)-190Ac** was prepared from ethyl 2-methoxyacrylate **72A** (39 mg, 0.300 mmol), and 2,4-dimethoxybenzoic acid **1c** (36 mg, 0.2 mmol) according to the general procedure C. The crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 85/15) to afford **(Z)-190Ac** (24 mg, 0.09 mmol) in 45% yield.

Aspect: yellow oil

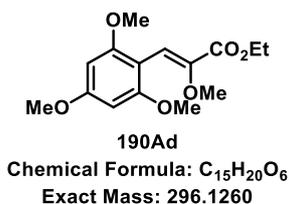
IR (neat) v_{max}: 2989, 2941, 2834, 1714, 1582, 1471, 860 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.59 (s, 3H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.3 (C), 158.0 (2xC), 146.8 (C), 129.6 (CH), 112.9 (CH), 111.5 (C), 103.4 (2xCH), 61.2 (CH₂), 58.9 (CH₃), 55.8 (2xCH₃), 14.4 (CH₃).

MS (ESI-TOF) *m/z* 267.12 [M+H⁺].

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₄H₁₈O₅; 266.1154: found 266.1166.



(Z)-ethyl 2-methoxy-3-(2,4,6-trimethoxyphenyl)acrylate (Z)-190Ad: Compound **(Z)-190Ad** was prepared from ethyl 2-methoxyacrylate **72A** (39 mg, 0.300 mmol), and 2,4,6-trimethoxybenzoic acid **1d** (42.43 mg, 0.2 mmol) according to the general procedure C. The crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 8/2) to afford **(Z)-190Ad** (32 mg, 0.108 mmol) in 54% yield.

Aspect: yellow oil

IR (neat) v_{max}: 2941, 2841, 1711, 1603, 1582, 1454, 1202, 809 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.87 (s, 1H), 6.13 (s, 2H), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 3.60 (s, 3H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.6 (C), 161.7 (C), 158.9 (2xC), 146.1 (C), 113.1 (CH), 104.4 (C), 90.3 (2xCH), 61.1 (CH₂), 58.9 (CH₃), 55.8 (2xCH₃), 55.4 (CH₃), 14.4 (CH₃).

MS (ESI-TOF) *m/z* 297.13 [M+H⁺].

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₅H₂₁O₆; 297.1338: found 297.1336.



(Z)-ethyl 2-methoxy-3-(2,4,5-trimethoxyphenyl)acrylate (Z)-190Ae: Compound **(Z)-190Ae** was prepared from ethyl 2-methoxyacrylate **72A** (39 mg, 0.300 mmol), and 2,4,5-trimethoxybenzoic acid **1e** (42.43 mg, 0.2 mmol) according to the general

procedure C. The crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 75/25) to afford **(Z)-190Ad** (46 mg, 0.15 mmol) in 78% yield.

Aspect: yellow oil

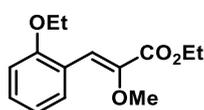
IR (neat) ν_{max} : 2954, 2845, 1720, 1607, 1550, 1450, 1211, 850 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.83 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.30 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 3.74 (s, 3H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.89 (C), 153.08 (C), 150.89 (C), 143.96 (C), 142.96 (C), 117.67 (CH), 114.06 (C), 113.25 (CH), 96.56 (CH), 61.06 (CH_2), 59.28 (CH_3), 56.61 (CH_3), 56.38 (CH_3), 56.04 (CH_3), 14.48 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 297.13 [$\text{M}+\text{H}^+$].

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_6$; 297.1338: found 297.1336.



190Af

Chemical Formula: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$

Exact Mass: 250.1205

(Z)-ethyl 3-(2-ethoxyphenyl)-2-methoxyacrylate (Z)-190Af: Compound **(Z)-190Af** was prepared from ethyl 2-methoxyacrylate **72A** (39 mg, 0.300 mmol), and 2,6-diethoxybenzoic acid **1f** (33.23 mg, 30 μL , 0.2 mmol) according to the general procedure C. The crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 95/5) to afford **(Z)-190Af** (23 mg, 0.092 mmol) in 46% yield

Aspect: yellow oil

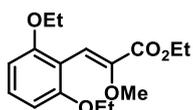
IR (neat) ν_{max} : 2998, 2941, 2842, 1706, 1604, 1574, 1500, 832, 770 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 6.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.32 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.11 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.45 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.8 (C), 156.9 (C), 145.6 (C), 130.6 (CH), 130.3 (CH), 122.5 (C), 120.6 (CH), 117.6 (CH), 111.7 (CH), 64.1 (CH_2), 61.2 (CH_2), 59.3 (CH_3), 14.9 (CH_3), 14.4 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 251.11 [$\text{M}+\text{H}^+$].

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$; 250.1205: found 250.1197.



190Ag
 Chemical Formula: C₁₆H₂₂O₅
 Exact Mass: 294.1467

(Z)-ethyl 3-(2,6-diethoxyphenyl)-2-methoxyacrylate (Z)-190Ag: Compound **(Z)-190Ag** was prepared from ethyl 2-methoxyacrylate **72A** (39 mg, 0.300 mmol), and 2,6-diethoxybenzoic acid **1g** (42 mg, 0.2 mmol) according to the general procedure C. The crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 9/1) to afford **(Z)-190Ag** (27 mg, 0.1 mmol) in 51% yield

Aspect: colorless oil

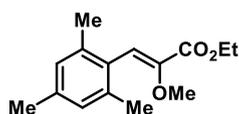
IR (neat) v_{max} : 2982, 2936, 1715, 1581, 1453, 842, 711 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.06 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H), 3.59 (s, 3H), 1.43 – 1.33 (m, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.6 (C), 157.5 (2xC), 146.6 (C), 129.3 (CH), 112.8 (CH), 112.3 (C), 104.4 (2xCH), 64.1 (2xCH₂), 61.1 (CH₂), 58.9 (CH₃), 14.9 (2x CH₃), 14.4 (CH₃).

MS (ESI-TOF) *m/z* 295.14 [M+H⁺].

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₆H₂₂O₅; 294.1467; found 294.1476.



190Ah
 Chemical Formula: C₁₅H₂₀O₃
 Exact Mass: 248.1412

(Z)-ethyl 3-mesityl-2-methoxyacrylate (Z)-190Ah: Compound **(Z)-190Ah** was prepared from ethyl 2-methoxyacrylate **72A** (39 mg, 0.300 mmol), and 2,4,6-trimethylbenzoic acid **1h** (38.2 mg, 0.2 mmol) according to the general procedure C. The crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 95/5) to afford **(Z)-190Ah** (40 mg, 0.16 mmol) in 80% yield

Aspect: colorless oil

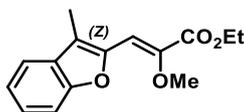
IR (neat) v_{max}: 2985, 2939, 2851, 1718, 1611, 1567, 1479, 852, 771 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.99 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 4.33 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.2 (C), 146.2 (C), 137.3 (C), 136.4 (2xC), 129.7 (C), 128.0 (2xCH), 119.8 (CH), 61.4 (CH_2), 59.4 (CH_3), 21.1 (CH_3), 20.5 (2x CH_3), 14.4 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 249.14 [$\text{M}+\text{H}^+$].

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_3$; 249.1490: found 249.1486.



190Ai
Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4$
Exact Mass: 260.1049

(*Z*)-ethyl 2-methoxy-3-(3-methylbenzofuran-2-yl)acrylate (*Z*)-190Ai: Compound (*Z*)-190Ai was prepared from ethyl 2-methoxyacrylate **72A** (39 mg, 0.300 mmol), and 3-methylbenzofuran-2-carboxylic acid **1i** (35 mg, 0.2 mmol) according to the general procedure C. The crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 95/5) to afford (*Z*)-190Ai (37 mg, 0.142 mmol) in 71% yield.

Aspect: yellow oil

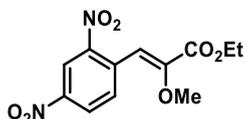
IR (neat) ν_{max} : 2986, 2938, 2845, 1711, 1613, 1570, 1016, 821 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.54 – 7.47 (m, 2H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.6 (C), 155.2 (C), 147.2 (C), 144.7 (C), 129.4 (C), 125.9 (CH), 122.7 (CH), 119.8 (CH), 119.5 (C), 111.5 (CH), 111.1 (CH), 61.5 (CH_2), 61.2 (CH_3), 14.5 (CH_3), 8.8 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 260.10 [$\text{M}+\text{H}^+$].

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4$; 260.1048: found 260.1044.



190Aj
Chemical Formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_7$
Exact Mass: 296.0645

(*Z*)-ethyl 3-(2,4-dinitrophenyl)-2-methoxyacrylate (*Z*)-190Aj: Compound (*Z*)-190Aj was prepared from ethyl 2-methoxyacrylate **72A** (39 mg, 0.300 mmol), and 2,4-dinitrobenzoic acid **1j** (42.42 mg, 0.2 mmol) according to the general procedure C.

The crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 9/1) to afford (**Z**)-**190Aj** (20 mg, 0.068 mmol) in 34% yield.

Aspect: yellow oil

IR (neat) ν_{\max} : 2938, 2845, 1710, 1520, 1322, 1163, 1096, 886, 821 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.09 (s, 1H), 8.58 (dd, $J = 2.0$ and 8.2 Hz 1H), 7.82 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.29 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.0 (C), 161.7 (C), 158.9 (C), 144.1 (C), 131.7 (C), 117.5 (CH), 115.3 (CH), 105.1 (CH), 98.1 (CH), 61.1 (CH_2), 59.2 (CH_3), 14.5 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 297.12 [$\text{M}+\text{H}^+$].

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_7$; 297.2350: found 297.2420.



(Z)-ethyl 2-methoxy-3-(4-methoxy-2-nitrophenyl)acrylate (Z)-190Ak: Compound (**Z**)-**190Ak** was prepared from ethyl 2-methoxyacrylate **72A** (39 mg, 0.300 mmol), and 4-methoxy,2-nitro-benzoic acid **1k** (39.42 mg, 0.2 mmol) according to the general procedure C. The crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 9/1) to afford (**Z**)-**190Ak** (23 mg, 0.08 mmol) in 40% yield

Aspect: yellow solid

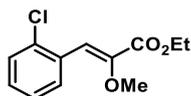
IR (neat) ν_{\max} : 2938, 2845, 1690, 1520, 1330, 1163, 1096, 886, 821 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.38 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.0 (C), 161.6 (C), 158.9 (C), 144.1 (C), 131.7 (CH), 117.5 (CH), 115.3 (C), 105.0 (CH), 98.0 (CH), 61.0 (CH_2), 55.6 (CH_3), 55.5 (CH_3), 14.5 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 282.12 [$\text{M}+\text{H}^+$].

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_6$; 282.2640: found 282.2648.



190Al
 Chemical Formula: C₁₂H₁₃ClO₃
 Exact Mass: 240.0553

(Z)-ethyl 3-(2-chlorophenyl)-2-methoxyacrylate (Z)-190Al: Compound **(Z)-190Al** was prepared from ethyl 2-methoxyacrylate **72A** (39 mg, 0.300 mmol), and 2-chlorobenzoic acid **1l** (31 mg, 0.2 mmol) in DMF according to the general procedure C. The crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 9/1) to afford **(Z)-190Al** (23 mg, 0.096 mmol) in 32% yield

Aspect: yellow oil

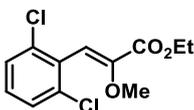
IR (neat) v_{max} : 2950, 2845, 1701, 1658, 1550, 1322, 1016, 753 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (dd, *J* = 2.0 and 5.7 Hz, 1H), 7.41 – 7.38 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 3H), 4.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.76 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.2 (C), 147.1 (C), 134.3 (C), 131.6 (C), 131.1 (CH), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 126.9 (CH), 118.6 (CH), 61.5 (CH₂), 59.6 (CH₃), 14.4 (CH₃).

MS (ESI-TOF) *m/z* 241.05 [M+H⁺].

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₂H₁₃ClO₃; 240.0523; found 241.0543



190Am
 Chemical Formula: C₁₂H₁₂Cl₂O₃
 Exact Mass: 274.0163

(Z)-ethyl 3-(2,6-dichlorophenyl)-2-methoxyacrylate (Z)-190Am: Compound **(Z)-190Am** was prepared from ethyl 2-methoxyacrylate **72A** (39 mg, 0.300 mmol), and 2,6-dichlorobenzoic acid **1m** (38.2 mg, 0.2 mmol) according to the general procedure C. The crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 9/1) to afford **(Z)-190Am** (15 mg, 0.054 mmol) in 27% yield

Aspect: yellow oil

IR (neat) v_{max} : 2983, 1723, 1644, 1580, 1428, 839, 777 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34 – 7.32 (m, 2H), 7.21 – 7.15 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.4 (C), 148.0 (C), 135.0 (2xC), 132.3 (C), 129.4 (CH), 127.8 (2xCH), 114.5 (CH), 61.8 (CH_2), 59.4 (CH_3), 14.3 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 276.01 [$\text{M}+\text{H}^+$].

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_3$; 276.0134; found 276.0140.



(Z)-ethyl 2-methoxy-3-(2,4,6-trichlorophenyl)acrylate (Z)-190An: Compound (Z)-190An was prepared from ethyl 2-methoxyacrylate **72A** (39 mg, 0.300 mmol), and 2,4,6-trichlorolbenzoic acid **1n** (45 mg, 0.2 mmol) according to the general procedure C. The crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 95/5) to afford (Z)-190An (24 mg, 0.048 mmol) in 24% yield.

Aspect: uncoleress oil

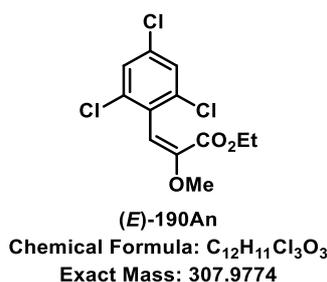
IR (neat) ν_{max} : 2983, 2942, 1724, 1646, 1578, 1439, 848 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.34 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.2 (C), 148.4 (C), 135.5 (2xC), 134.3 (C), 130.9 (C), 127.9 (2xCH), 113.7 (CH), 61.9 (CH_2), 59.4 (CH_3), 14.3 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 308.97 [$\text{M}+\text{H}^+$].

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{O}_3$; 307.9773; found 307.9769.



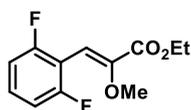
(E)-ethyl 2-methoxy-3-(2,4,6-trichlorophenyl)acrylate (E)-190An: Compound (E)-190An was prepared for ethyl 2-methoxyacrylate **72A** (39 mg, 0.300 mmol), and 2,4,6-trichlorolbenzoic acid **1n** (45 mg, 0.2 mmol) according to the general procedure C. The crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 95/5) to afford (Z)-190An (10 mg, 0.032 mmol) in 16% yield.

Aspect: coleress oil

IR (neat) ν_{max} : 2983, 2942, 1724, 1646, 1578, 1439, 848 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.09 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 162.3 (C), 149.4 (C), 135.5 (2xC), 133.3 (C), 132.8 (C), 127.7 (2xCH), 104.2 (CH), 61.6 (CH_2), 56.3 (CH_3), 13.8 (CH_3).



(Z)-190Ao

Chemical Formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}_3$

Exact Mass: 242.0755

(Z)-ethyl 3-(2,6-difluorophenyl)-2-methoxyacrylate (Z)-190Ao: Compound **(Z)-190Ao** was prepared from ethyl 2-methoxyacrylate **72A** (39 mg, 0.300 mmol), and 2,6-difluorobenzoic acid **1o** (31.62 mg, 0.2 mmol) in DMF according to the general procedure C. The crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 95/5) to afford **(Z)-190Ao** (20 mg, 0.082 mmol) in 41% yield.

Aspect: yellow oil

IR (neat) ν_{max} : 2910, 2845, 1610, 1590, 1501, 1016, 890, 821, 710 cm^{-1} .

^9F NMR (300 MHz, CDCl_3) δ -108.5.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.24 – 7.12 (m, 1H), 6.83 (dd, $J = 13.9, 5.9$ Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.3 (C), 162.3 - 162.2 (d, $J = 7.3$ Hz, CF), 158.9 - 158.8 (d, $J = 7.3$ Hz, CF), 148.7 (C), 129.9 - 129.6 (t, $J = 7.3$ Hz, CH), 128.5 - 127.9 (CH), 111.5 - 111.2 (m, CH), 108.8 (CH), 61.6 (CH_2), 59.4 (CH_3), 14.3 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 243.11 [$\text{M}+\text{H}^+$].

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{O}_3$; 243.2218; found 243.2301.



(E)-190Ao

Chemical Formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}_3$

Exact Mass: 242.0755

(E)-ethyl 3-(2,6-difluorophenyl)-2-methoxyacrylate (E)-190Ao: Compound **(E)-190Ao** was prepared from ethyl 2-methoxyacrylate **72A** (39 mg, 0.300 mmol), and 2,6-difluorobenzoic acid **1o** (31.62 mg, 0.2 mmol) in DMF according to the general

procedure C. The crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 95/5) to afford **(Z)-190Ao** (15 mg, 0.062 mmol) in 31% yield.

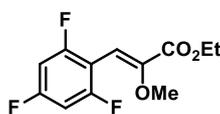
Aspect: yellow oil

IR (neat) ν_{max} : 2910, 2845, 1610, 1590, 1501, 1016, 890, 821, 710 cm^{-1} .

^9F NMR (300 MHz, CDCl_3) δ -111.78.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (m, 7.0 Hz, 1H), 6.86 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.13 (dd, $J = 9.4, 4.9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.3 (C), 162.3 - 162.2 (d, $J = 7.3$ Hz, CF), 158.9 - 158.8 (d, $J = 7.3$ Hz, CF), 148.8 (C), 129.95 - 129.6 (t, $J = 7.3$ Hz, CH), 111.5 (CH), 111.2 (CH), 108.8 (CH), 95.5 (C), 61.7 (CH_2), 59.4 (CH_3), 14.3 (CH_3).



190Ap

Chemical Formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_3$

Exact Mass: 260.0660

(Z)-ethyl 2-methoxy-3-(2,4,6-trifluorophenyl)acrylate (Z)-190Ap: Compound **(Z)-190Ap** was prepared from ethyl 2-methoxyacrylate **72A** (39 mg, 0.300 mmol), and 2,4,6-trifluorobenzoic acid **1p** (42.4 mg, 0.2 mmol) in DMF instead of 1,4-dioxane according to the general procedure C. The crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 95/5) to afford **(Z)-190Ap** (62 mg, 0.24 mmol) in 80% yield.

Aspect: yellow oil

IR (neat) ν_{max} : 2942, 2845, 1705, 1690, 1595, 1322, 1096, 893, 810, 680 cm^{-1} .

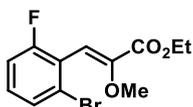
^9F NMR (300 MHz, CDCl_3) δ -105.33 (m, 2F), -107.80 (m, 1F).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.72 – 6.66 (m, 3H), 4.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 162.6 (dt, $J_{\text{C-F}} = 15.0$ and 249 Hz, C), 163.4 (C), 163.1 (C), 160.7 (ddd, $J_{\text{C-F}} = 10.1, 14.7$ and 250 Hz, 2xC), 148.8 (C), 107.9 (CH), 100.5 (dd, $J_{\text{C-F}} = 3.1$ and 25.5 Hz, CH), 100.1 (dd, $J_{\text{C-F}} = 2.1$ and 24.6 Hz, CH), 61.6 (CH_2), 59.3 (CH_3), 14.2 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 261.06 [$\text{M}+\text{H}^+$].

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_3$; 260.0660: found 260.0662.



190Aq

Chemical Formula: $C_{12}H_{12}BrFO_3$
Exact Mass: 301.9954

(Z)-ethyl 3-(2-bromo-6-fluorophenyl)-2-methoxyacrylate (Z)-190Aq: Compound **(Z)-190Aq** was prepared from ethyl 2-methoxyacrylate **72A** (39 mg, 0.300 mmol), and 6-bromo, 2-fluorobenzoic acid **1q** (43.8 mg, 0.2 mmol) according to the general procedure C. The crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 9/1) to afford **(Z)-190Aq** (25 mg, 0.082 mmol) in 41% yield

Aspect: colorless oil

IR (neat) ν_{max} : 2938, 2845, 1706, 1650, 1601, 1450, 1096, 896, 830, 680 cm^{-1} .

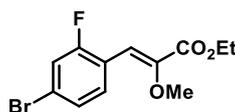
9F NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -113.0 (d, $J = 5.9$ Hz, 1F).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 1H), 7.09 – 7.03 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.34 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.4 (C), 160.2 (d, $J_{C-F} = 251.3$ Hz, C), 148.3 (C), 130.1 (d, $J_{C-F} = 5.8$ Hz, CH), 128.2 (d, $J_{C-F} = 3.8$ Hz, CH), 124.6 (d, $J_{C-F} = 4.0$ Hz, C), 123.3 (d, $J_{C-F} = 18.8$ Hz, C), 114, 8 (d, $J_{C-F} = 22.1$ Hz, CH), 114.2 (CH), 61.7 (CH₂), 59.5 (CH₃), 14.3 (CH₃).

MS (ESI-TOF) m/z 303.00 [M+H⁺].

HMRS (ESI-TOF): calc. for $C_{12}H_{13}BrFO_3$; 303.0032: found 303.0042.



190Ar

Chemical Formula: $C_{12}H_{12}BrFO_3$
Exact Mass: 301.9954

(Z)-ethyl 3-(4-bromo-2-fluorophenyl)-2-methoxyacrylate (Z)-190Ar: Compound **(Z)-190Ar** was prepared from ethyl 2-methoxyacrylate **72A** (39 mg, 0.300 mmol), and 4-bromo, 2-fluorobenzoic acid **1r** (43.8 mg, 0.2 mmol) according to the general procedure C. The crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 9/1) to afford **(Z)-190Ar** (13 mg, 0.042 mmol) in 21% yield

Aspect: yellow oil

IR (neat) ν_{max} : 2938, 2830, 1710, 1654, 1608, 1450, 1096, 882, 830 cm^{-1} .

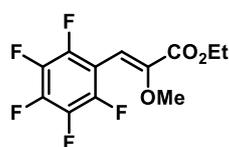
⁹F NMR (300 MHz, CDCl₃) δ -112.62.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.75 – 7.70 (m, 3H), 7.56 – 7.51 (m, 3H), 7.41 – 7.33 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.37 (dd, *J* = 14.3, 7.1 Hz, 4H), 3.91 (s, 6H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 5H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.8 (C), 161.8 - 158.4 (d, CF), 147.3 (C), 138.4 (C), 131.6 - 131.6 (d, CH), 128.5 - 127.7 (m, CH), 122.9 - 120.7 (C), 119.3 - 118.9 (d, CH), 113.1 - 113.0 (d, CH), 61.6 (CH₂), 59.4 (CH₃), 14.4 (CH₃).

MS (ESI-TOF) *m/z* 303.00 [M+H⁺].

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₂H₁₃BrFO₃; 303.0032: found 303.0042.



(Z)-190As

Chemical Formula: C₁₂H₉F₅O₃

Exact Mass: 296.0472

(Z)-ethyl 2-methoxy-3-(perfluorophenyl)acrylate (Z)-190As: Compound (Z)-190As was prepared from ethyl 2-methoxyacrylate **72A** (39 mg, 0.300 mmol), and pentafluorobenzoic acid **1s** (42.43 mg, 0.2 mmol) according to the general procedure C. The crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 95/5) to afford the desired product (Z)-190As (10 mg, 0.034 mmol) in 17% yield.

Aspect: yellow oil

IR (neat) v_{max} : 2880, 1705, 1672, 1598, 1322, 1163, 835 cm⁻¹.

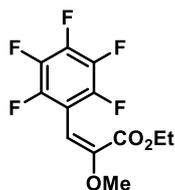
⁹F NMR (300 MHz, CDCl₃) δ -136.9, -145.5, -162.5.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.60 (s, 1H), 4.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162.6 (C), 150.2 (C), 147.1-146.6 (m, CF), 144.5-144.2(m, CF), 143.2-142.9 (m, CF), 140.9-140.3 (m, CF), 139.2-138.8 (m CF), 125.9-125.8 (m, C), 110.0-109.6 (m, CH), 62.1 (CH₂), 59.5 (CH₃), 14.29 (CH₃).

MS (ESI-TOF) *m/z* 297.15 [M+H⁺].

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₂H₁₀F₅O₃; 297.1930: found 297.1945.

**(E)-190As**Chemical Formula: $C_{12}H_9F_5O_3$

Exact Mass: 296.0472

(E)-ethyl 2-methoxy-3-(perfluorophenyl)acrylate (E)-190As: Compound **(E)-190As** was prepared from ethyl 2-methoxyacrylate **72A** (39 mg, 0.300 mmol), and pentafluorobenzoic acid **1s** (42.43 mg, 0.2 mmol) according to the general procedure C. The crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 95/5) to afford the desired product **(Z)-190As** (20 mg, 0.068 mmol) in 34% yield.

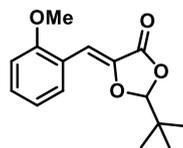
Aspect: yellow oil

IR (neat) ν_{max} : 2880, 1705, 1672, 1598, 1322, 1163, 835 cm^{-1} .

9F NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ -139.9, -156.5, -163.3.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.59 (s, 1H), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.2 (C), 152.8 (C), 147.1-146.6 (m, CF), 144.5-144.2 (m, CF), 143.2-142.9 (m, CF), 140.8-140.3 (m, CF), 139.2-138.8 (m, CF), 125.9-125.8 (m, C), 110.0-109.6 (m, CH), 61.9 (CH_2), 59.6 (CH_3), 14.3 (CH_3).

**190Ea**Chemical Formula: $C_{15}H_{18}O_4$

Exact Mass: 262.1205

(Z)-2-(tert-butyl)-5-(2-methoxybenzylidene)-1,3-dioxolan-4-one (Z)- 190Ea: Compound **(Z)- 190Ea** was prepared from **72E** (46.8 mg, 0.300 mmol), and 2-methoxybenzoic acid **1a** (35 mg, 0.2 mmol) according to the general procedure C. The crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 9/1) to afford the desired product **190Ea** (21 mg, 0.08 mmol) in 40% yield.

Aspect: yellow oil

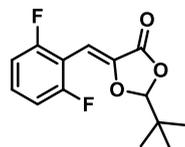
IR (neat) ν_{max} : 2964, 1788, 1235, 753 cm^{-1} .

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.94 – 6.86 (m, 2H), 6.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 0.96 (s, 9H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.2 (C), 157.4 (C), 136.6 (C), 130.1 (CH), 129.9 (CH), 121.9 (C), 120.7 (CH), 110.6 (CH), 110.2 (CH), 101.7 (CH), 55.6 (CH_3), 23.0 ($3\times\text{CH}_3$).

MS (ESI-TOF) m/z 263.12 [$\text{M}+\text{H}^+$].

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$; 262.1205; found 262.1197.



190Eo

Chemical Formula: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{O}_3$

Exact Mass: 268.0911

(Z)-2-(tert-butyl)-5-(2,6-difluorobenzylidene)-1,3-dioxolan-4-one (Z)- 190Eo:

Compound (Z)- 190Eo was prepared from **1E** (46.8 mg, 0.300 mmol), and 2,6-difluorobenzoic acid **1o** (37.2 mg, 0.2 mmol). According to the general procedure C. The crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 9/1) to afford the desired product **190Eo** (16 mg, 0.06 mmol) in 30% yield.

Aspect: yellow oil

IR (neat) ν_{max} : 2964, 2850, 1788, 1680, 1235, 852, 753, 630 cm^{-1} .

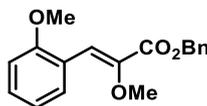
^9F NMR (300 MHz, CDCl_3) δ -107.36.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.21 (m, 2H), 6.92 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 1.02 (s, 9H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.09 (C), 162.40 (C), 159.04 (C), 139.67 (C), 130.23(C), 130.10 (CH), 129.96 (CH), 111.73 (CH), 111.39 (CH), 110.52 (CH), 93.72, 36.31 (CH), 23.05 (CH_3), 22.97 ($2\times\text{CH}_3$).

MS (ESI-TOF) m/z 269.12 [$\text{M}+\text{H}^+$].

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{O}_3$; 269.2598; found 269.2630.



190Ba

Chemical Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$

Exact Mass: 298.1205

(Z)-benzyl 2-methoxy-3-(2-methoxyphenyl)acrylate (Z)-190Ba: Compound (Z)-190Ba was prepared from **1B** (57 mg, 0.300 mmol), and 2-methoxybenzoic acid **1a** (30 mg, 0.2 mmol) according to the general procedure C. The crude product was

purified by flash chromatography (PE/AcOEt 9/1) to afford the desired product (**Z**)-**190Ba** (30 mg, 0.1 mmol) in 50% yield.

Aspect: yellow oil

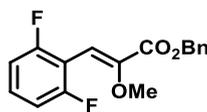
IR (neat) ν_{max} : 2992, 2850, 1720, 1625, 1580, 11474, 1111, 830, 752 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 – 7.27 (m, 5H), 7.01 – 6.94 (m, 1H), 6.88 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.85 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 3.74 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.67 (C), 157.50 (C), 145.52 (C), 136.16 (C), 130.74 (CH), 130.47 (CH), 128.71 (2xCH), 128.33 (3xCH), 122.30 (C), 120.79 (CH), 118.08 (CH), 110.58 (CH), 66.87 (CH_2), 59.49 (CH_3), 55.70 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 299.15 [$\text{M}+\text{H}^+$].

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_4$; 299.3410: found 299.3425.



190Bo

Chemical Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{O}_3$
Exact Mass: 304.0911

(Z)-benzyl 3-(2,6-difluorophenyl)-2-methoxyacrylate (Z)-190Bo: Compound (**Z**)-**190Bo** was prepared from **1B** (57 mg, 0.300 mmol), and 2,6-difluorobenzoic acid **1o** (37.2 mg, 0.2 mmol) according to the general procedure C. The crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 95/5) to afford the desired product (**Z**)-**190Bo** (27 mg, 0.09 mmol) in 46% yield.

Aspect: yellow oil

IR (neat) ν_{max} : 2992, 2850, 1720, 1625, 1590, 1501, 1016, 890, 821, 710 cm^{-1} .

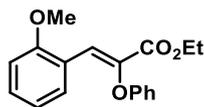
^9F NMR (300 MHz, CDCl_3) δ -108.37.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.47 – 7.34 (m, 5H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 6.90 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.2 (C), 162.3 – 162.2 (d, $J = 7.3$ Hz, CF), 158.9 - 158.8 (d, $J = 7.3$ Hz, CF), 148.5 (C), 135.5 (C), 130.1 - 129.7 (t, $J = 10.4$ Hz, CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 111.5 (CH), 111.5 - 111.2 (m, C), 111.2 (CH), 109.4 (CH), 67.3 (CH_2), 59.5 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 305.09 [$\text{M}+\text{H}^+$].

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{O}_3$; 304.0911: found 304.0914.



190Da

Chemical Formula: C₁₈H₁₈O₄

Exact Mass: 298.1205

(Z)-ethyl 3-(2-methoxyphenyl)-2-phenoxyacrylate (Z)-190Da: Compound **(Z)-190Da** was prepared from **72D** (57.6 mg, 0.300 mmol), and 2-methoxybenzoic acid **1a** (30.43 mg, 0.2 mmol) according to the general procedure C. The crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 9/1) to afford the desired product **(Z)-190Da** (36 mg, 0.12 mmol) in 60% yield.

Aspect: yellow oil

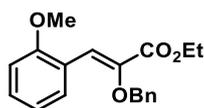
IR (neat) v_{max} : 2938, 2845, 1705, 1680, 1450, 1096, 1016, 821, 750 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 3H), 6.94 (t, *J* = 8.5 Hz, 3H), 6.87 – 6.76 (m, 2H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.1 (C), 157.7 (C), 156.9 (C), 140.1 (C), 131.0 (CH), 130.6 (CH), 129.7 (2xCH), 122.6 (CH), 121.6 (C), 120.9 (CH), 120.7 (CH), 115.7 (2xCH), 110.6 (CH), 61.4 (CH₂), 55.7 (CH₃).

MS (ESI-TOF) *m/z* 299.15 [M+H⁺].

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₈H₁₉O₄; 299.3380: found 299.3395.



190Ca

Chemical Formula: C₁₉H₂₀O₄

Exact Mass: 312.1362

(Z)-benzyl 2-methoxy-3-(2-methoxyphenyl)acrylate (Z)-190Ca: Compound **(Z)-190Ca** was prepared from **72C** (61.8 mg, 0.300 mmol), and 2-methoxybenzoic acid **1a** (30.43 mg, 0.2 mmol) according to the general procedure C. The crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 9/1) to afford the desired product **(Z)-190Ca** (54 mg, 0.172 mmol) in 86% yield.

Aspect: yellow oil

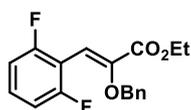
IR (neat) v_{max} : 2940, 2845, 1710, 1670, 1550, 1100, 1016, 821, 750 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.28 – 8.13 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 – 7.33 (m, 7H), 6.96 (dd, *J* = 14.8, 7.9 Hz, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.8 (C), 157.4 (C), 144.5 (C), 137.0 (C), 130.9 (CH), 130.3 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (2xCH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 122.3 (C), 120.6 (CH), 118.4 (CH), 110.5 (CH), 73.7 (CH_2), 61.2 (CH_2), 55.6 (CH_3), 14.4 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 313.13 [$\text{M}+\text{H}^+$].

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4$; 312.1361; found 312.1353.



190Co

Chemical Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{O}_3$

Exact Mass: 318.1068

(*Z*)-benzyl 2-methoxy-3-(2-methoxyphenyl)acrylate (*Z*)-190Co: Compound (*Z*)-190Co was prepared for 72C (61.8 mg, 0.300 mmol), and 2,6-difluorobenzoic acid 1o (37.2 mg, 0.2 mmol) according to the general procedure C. The crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 9/1) to afford the desired product (*Z*)-190Ca (25 mg, 0.08 mmol) in 40% yield.

Aspect: yellow oil

IR (neat) ν_{max} : 2850, 1720, 1625, 1590, 1501, 1016, 890, 821, 705 cm^{-1} .

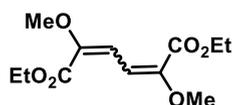
^9F NMR (300 MHz, CDCl_3) δ -108.22.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.17 (m, 5H), 6.91 – 6.83 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.35 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.5 (C), 162.2 - 162.1 (d, $J = 7.3$ Hz, CF), 158.9 - 158.8 (d, $J = 7.3$ Hz, CF), 147.5 (C), 136.7 (C), 130.0 - 129.7 (t, $J = 10.4$ Hz, CH), 128.3 (2xCH), 128.2 (2xCH), 128.1 (CH), 111.5 (CH), 111.4 (C), 111.1 (CH), 110.9 (CH), 73.5 (CH_2), 61.7 (CH_2), 14.3 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 319.12 [$\text{M}+\text{H}^+$].

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{O}_3$; 318.1067; found 318.1062.



195

Chemical Formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_6$

Exact Mass: 258.1103

Diethyl 2,5-dimethoxyhexa-2,4-dienedioate: Compound (*Z*)-195 was obtained as a secondary product during the Myers coupling

Aspect: Colorless oil

IR (neat) ν_{max} : 3453.5, 2986.1, 1718, 1248.4, 1093.6, 857.3 cm^{-1} .

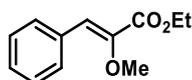
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.02 (s, 1H), 4.29 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.4 (2xC), 148.5 (2xC), 116.7 (2xCH), 61.5 (CH_2), 60.7 (2x CH_3), 14.4 (2x CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 259.15 [$\text{M}+\text{H}^+$].

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_6$; 259.2701: found 259.2720.

i. Fujiwara coupling : compound 190a-x



190a

Chemical Formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$

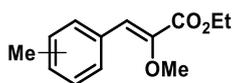
Exact Mass: 206.0943

(Z)-ethyl 2-methoxy-3-phenylacrylate (Z)-190a: Compound **(Z)-190a** was prepared for ethyl 2-methoxyacrylate **72A** (52 mg, 0.400 mmol), and benzene **23a** (2 mL) according to *the general procedure D* to afford the desired product (66 mg, 0.32 mmol, 80%). Exhibited spectra data match to previous report.⁸²

Aspect: yellow oil

IR (neat) ν_{max} : 2990, 2841, 1715, 1620, 1580, 11474, 1113, 840, 752 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.42 – 7.31 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 4.32 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).



190b

Chemical Formula: $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$

Exact Mass: 236.1412

(Z)-ethyl 2-methoxy-3-(o-tolyl)acrylate: Compound **(Z)-3bA** was prepared for ethyl 2-methoxyacrylate **1A** (52 mg, 0.400 mmol), and toluene **2b** (2 mL) according to the *general procedure D* to afford the desired product (10.6 mg, 0.048 mmol, 12%).

Aspect: yellow oil

IR (neat) ν_{max} : 2983, 2938, 1713, 1622, 1575, 1475, 862 cm^{-1} .

Ortho position: (47%)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.15 – 7.05 (m, 4H), 6.89 (s, 1H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.3 (C), 142.5 (C), 136.8 (C), 133.7 (C), 129.0 (CH), 128.2 (CH), 126.6 (CH), 119.5 (CH), 103.2 (CH), 60.7 (CH₂), 59.1 (CH₃), 20.0 (CH₃), 14.6 (CH₃).

Meta position: (20%)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90 – 7.80 (m, 1H), 7.19 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.01 (C), 141.8 (C), 138.5 (C), 134.2 (C), 130.7 (CH), 129.5 (CH), 126.6 (CH), 124.6 (CH), 103.2 (CH), 60.7 (CH₂), 58.8 (CH₃), 21.2 (CH₃), 14.2 (CH₃).

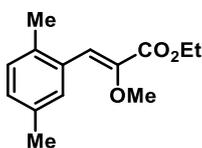
Para position: (33%)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.01 (C), 141.8 (C), 137.2 (C), 130.2 (C), 129.7 (2xCH), 128.5 (2xCH), 103.0 (CH), 61.07 (CH₂), 58.8 (CH₃), 21.2 (CH₃), 14.2 (CH₃).

MS (ESI-TOF) *m/z* 237.18 [M+H⁺].

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₄H₂₂O₃; 237.3110: found 237.3251.



190c

Chemical Formula: C₁₄H₁₈O₃

Exact Mass: 234.1256

Ethyl (Z)-3-(2,5-dimethylphenyl)-2-methoxyacrylate (Z)-190c: Compound (Z)-190c was prepared for ethyl 2-methoxyacrylate **72A** (52 mg, 0.400 mmol), and p-xylene **23c** (2 mL) according to the *general procedure D* to afford the desired product (47 mg, 0.2 mmol, 50%).

Aspect: yellow oil

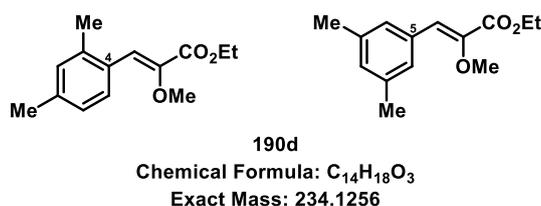
IR (neat) *v*max: 2927, 1744, 1633, 1504, 1286, 901, 810, 777 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (s, 1H), 7.04 – 6.91 (m, 3H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.3 (C), 143.5 (C), 136.8 (C), 135.7 (C), 133.2 (C), 129.0 (2xCH), 128.2 (CH), 103.2 (CH), 60.7 (CH₂), 59.1 (CH₃), 20.0 (2xCH₃), 14.6 (CH₃).

MS (ESI-TOF) *m/z* 235.24 [M+H⁺].

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₄H₁₉O₃; 235.2950: found 235.34



(Z)-ethyl 3-(2,4-dimethylphenyl)-2-methoxyacrylate and (Z)-ethyl 3-(3,5-dimethylphenyl)-2-methoxyacrylate (Z)-190d: Compounds **(Z)-190d** were prepared for ethyl 2-methoxyacrylate **72A** (52 mg, 0.400 mmol), and *m*-xylene **23d** (2 mL) according to the *general procedure D* to afford the desired product (59 mg, 0.25 mmol, 62%).

Aspect: uncoleress oil

IR (neat) v_{max}: 2930, 1735, 1630, 1504, 1286, 905, 808, 782 cm⁻¹.

Position 4: (71%)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.33 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.8 (C), 145.5 (C), 138.8 (C), 138.1 (C), 137.3 (C), 131.1 (CH), 129.7 (CH), 126.9 (CH), 120.8 (CH), 61.2 (CH₂), 59.5 (CH₃), 21.3 (CH₃), 20.1 (CH₃), 14.4 (CH₃).

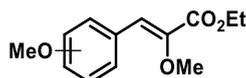
Position 5: (29%)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.6 (C), 145.5 (C), 138.8 (C), 137.3 (C), 133.4 (C), 130.9 (CH), 129.2 (CH), 127.2 (CH), 124.3 (CH), 61.2 (CH₂), 59.2 (CH₃), 21.4 (CH₃), 21.4 (CH₃), 20.2 (CH₃), 14.4 (CH₃).

MS (ESI-TOF) *m/z* 235.25 [M+H⁺].

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₄H₁₉O₃; 235.2950: found 235.30.



190f

Chemical Formula: C₁₄H₂₀O₄

Exact Mass: 252.1362

Ethyl (Z)-methoxy-3-(2-methoxyphenyl) acrylate (Z)-190f: Compound (Z)-190f was prepared for ethyl 2-methoxyacrylate **72A** (52 mg, 0.400 mmol), and anisole **23f** (2 mL) according to the *general procedure D* to afford the desired product (31 mg, 0.124 mmol, 31%).

Aspect: white solid

IR (neat) v_{max}: 2990, 2841, 1715, 1620, 1580, 11474, 1113, 840, 752 cm⁻¹.

Ortho position: (60%)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Meta position: (22%)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.77 – 7.71 (t, *J* = 9.3, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.86 (m, 2H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

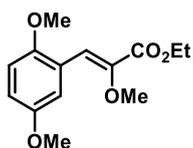
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.7 (C), 157.4 (C), 145.7 (C), 130.2 (C), 130.3 (CH), 120.7 (CH), 116.4 (2xCH), 110.5 (CH), 61.2 (CH₂), 59.3 (CH₃), 55.4 (CH₃), 14.1 (CH₃).

Para position: (18%)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.7 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.1 (s, 1H), 6.9 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.0 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 1.3 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

MS (ESI-TOF) *m/z* 237.12 [M+H⁺].

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₄H₂₁O₄; 237.1346; found 279.1345.



190g

Chemical Formula: C₁₄H₁₈O₅

Exact Mass: 266.1154

Ethyl (Z)-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-methoxyacrylate (Z)-190g: Compound (Z)-190g was prepared for ethyl 2-methoxyacrylate **72A** (52 mg, 0.400 mmol), and 1,4-

dimethoxybenzene **23g** (2 mL) according to the *general procedure D* to afford the desired product (64 mg, 0.24 mmol, 60%).

Aspect: yellow oil

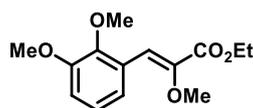
IR (neat) vmax: 2939, 2835, 1714, 1634, 1493, 1283, 1178, 1098, 1026, 953, 800, 719 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.74 – 6.70 (m, 2H), 6.07 (s, 2H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 1.36 (t, $J = 6.0$, 4.7 Hz, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.7 (C), 152.8 (C), 151.7 (C), 145.7 (C), 117.3 (CH), 115.7 (C), 114.8 (CH), 114.2 (CH), 110.5 (CH), 61.2 (CH_2), 59.3 (CH_3), 56.0 (CH_3), 55.9 (CH_3), 14.1 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 267.22 [$\text{M}+\text{H}^+$].

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_5$; 267.2930: found 267.2985.



190h
Chemical Formula: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_5$
Exact Mass: 266.1154

(Z)-ethyl 3-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-methoxyacrylate (Z)-190h: Compound **(Z)-190h** was prepared for ethyl 2-methoxyacrylate **72A** (52 mg, 0.400 mmol), and 1,2-dimethoxybenzene **23h** (2 mL) according to the *general procedure D* to afford the desired product (61 mg, 0.23 mmol, 58%).

Aspect: yellow soil

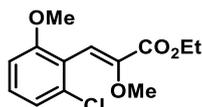
IR (neat) vmax : 2973, 2833, 1679, 1621, 1594, 1503, 1450, 1104, 928, 869, 774, 638, 533, 416 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.31 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.7 (C), 149.9 (C), 148.8 (C), 144.3 (C), 126.5 (C), 124.3 (CH), 124.1 (CH), 112.7 (CH), 111.0 (CH), 61.24 (CH_2), 59.3 (CH_3), 56.0 (CH_3), 55.9 (CH_3), 14.5 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 237.05 [$\text{M}-\text{H}^+$]

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_5$; 339.1543: found; 239.1254.



190j

Chemical Formula: $C_{13}H_{15}ClO_4$
Exact Mass: 270.0659

Ethyl (Z)-3-(2-chloro-6-methoxyphenyl)-2-methoxyacrylate (Z)-190j: Compound **190k** was prepared for ethyl 2-methoxyacrylate **72A** (52 mg, 0.400 mmol), and 1-chloro, 3-methoxybenzen **23j** (2 mL) according to the *general procedure D* to afford the desired product (32 mg, 0.12 mmol, 30%).

Aspect: yellow oil

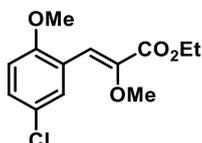
IR (neat) ν_{max} : 2940, 2842, 1715, 1633, 1594, 1350, 1242, 1027, 912, 808, 645, 545 cm^{-1} .

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.22 – 7.14 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.34 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.5 (C), 159.0 (C), 147.1 (C), 132.3 (C), 129.4 (CH), 127.8 (CH), 120.1 (C), 114.5 (CH), 105.5 (CH), 61.2 (CH_2), 59.3 (CH_3), 55.4 (CH_3), 14.1 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 271.12 [$M+H^+$].

HMRS (ESI-TOF): calc. for $C_{13}H_{16}ClO_4$; 271.7090: found 271.7120.



190k

Chemical Formula: $C_{13}H_{15}ClO_4$
Exact Mass: 270.0659

(Z)-ethyl 3-(5-chloro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyacrylate (Z)-190k: Compound **190k** was prepared for ethyl 2-methoxyacrylate **72A** (52 mg, 0.400 mmol), and 1-chloro, 4-methoxybenzen **23k** (2 mL) according to the *general procedure D* to afford the desired product (32 mg, 0.12 mmol, 30%).

Aspect: yellow oil

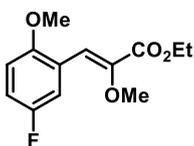
IR (neat) ν_{max} : 2940, 2842, 1715, 1633, 1594, 1350, 1242, 1027, 912, 808, 645, 545 cm^{-1} .

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.77 – 6.71 (m, 1H), 4.33 – 4.15 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.41 – 1.20 (m, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.7 (C), 152.8 (C), 145.7 (C), 130.3 (CH), 129.1 (CH), 128.8 (C), 115.7 (C), 110.5 (CH), 61.2 (CH_2), 59.3 (CH_3), 55.4 (CH_3), 14.1 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 271.12 [$\text{M}+\text{H}^+$].

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClO}_4$; 271.7090; found 271.7120.



190l

Chemical Formula: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FO}_4$

Exact Mass: 254.0954

Ethyl (Z)-3-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-2-methoxyacrylate (Z)-190l: Compound (Z)-190l was prepared for ethyl 2-methoxyacrylate **72A** (52 mg, 0.400 mmol), and 1-chloro, 4-methoxybenzen **23k** (2 mL) according to the *general procedure D* to afford the desired product (10 mg, 0.04 mmol, 10%).

Aspect: yellow oil

IR (neat) ν_{max} : 2825, 2849, 1746, 1472, 1367, 1246, 1178, 1032 cm^{-1} .

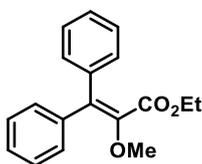
^9F NMR (300 MHz, CDCl_3) δ -108.5.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.07 – 6.80 (m, 3H), 5.96 (s, 1H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.8 (C), 161.8 - 158.4 (d, CF), 152.8 (C), 147.4 (C), 120.7 (C), 119.4 (CH), 117.8 – 116.1 (m, CH), 115.7 – 114.1 (m, CH), 113.1 (CH), 61.6 (CH_2), 59.4 (CH_3), 55.4 (CH_3), 14.4 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 255.14 [$\text{M}+\text{H}^+$].

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{FO}_4$; 255.2574; found 255.2890.



190m

Chemical Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3$

Exact Mass: 282.1256

Ethyl 2-methoxy-3,3-diphenylacrylate (Z)-190m: Compound (Z)-190m was prepared for ethyl (Z)-2-methoxy-3-phenylacrylate (82 mg, 0.400 mmol), and benzene

23m (2 mL) according to the *general procedure D* to afford the desired product (40 mg, 0.14 mmol, 35%).

Aspect: yellow oil

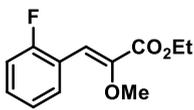
IR (neat) ν_{max} : 2981, 2936, 1713, 1635, 1494, 1448, 1367, 1241, 1202, 1097 758, 691 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70 – 7.66 (m, 2H), 7.34 – 7.22 (m, 8H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.1, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.5 (C), 145.0 (C), 133.6 (2xC), 130.7 (CH), 130.2 (3xCH), 129.9 (CH), 129.1 (CH), 128.7 (3xCH), 126.5 (C), 123.9 (CH) 61.3 (CH_2), 59.3 (CH_3), 14.7 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 283.15 [$\text{M}+\text{H}^+$].

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_3$; 283.3390: found 283.3400.



190n

Chemical Formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FO}_3$

Exact Mass: 224.0849

(Z)-ethyl 3-(2-fluorophenyl)-2-methoxyacrylate (Z)-190n: Compound **(Z)-190n** was prepared for ethyl 2-methoxyacrylate **72A** (52 mg, 0.400 mmol), and fluorobenzene **23n** (2 mL) according to the *general procedure D* to afford the desired product (29 mg, 0.13 mmol, 33%).

Aspect: yellow oil

IR (neat) ν_{max} : 2949, 1682, 1416, 1304, 1006, 890, 751, 720, 600, 550, 451 cm^{-1}

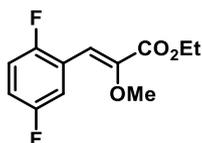
^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -114.47 – -114.55 (m).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 13.4, 6.2 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 – 7.04 (m, 1H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169.8 (C), 160.7 (C, J = 251 Hz), 145.9 (C), 131.2 (CH, J = 8.7 Hz), 130.8 (CH, J = 1.8 Hz), 124.4 (CH, J = 3.6 Hz), 121.2 (C, J = 11.2 Hz), 117.1 (CH, J = 7.1 Hz), 115.5 (CH, J = 22.1 Hz), 61.2 (CH_2), 59.6 (CH_3), 14.1 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 225.21 [$\text{M}+\text{H}^+$]

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{FO}_3$; 225.2314: found; 225.2580.



190o

Chemical Formula: C₁₂H₁₂F₂O₃

Exact Mass: 242.0755

(Z)-ethyl 3-(2,5-difluorophenyl)-2-methoxyacrylate (Z)-190o: ethyl 2-methoxyacrylate **72A** (52 mg, 0.400 mmol), and 1,4-difluorobenzene **23o** (2 mL) according to the *general procedure D* to afford the desired product (10.6 mg, 0.048 mmol, 79%).

Aspect: yellow oil

IR (neat) v_{max} : 2910, 2845, 1610, 1590, 1501, 1016, 890, 821, 710 cm⁻¹.

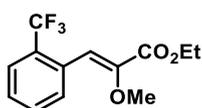
⁹F NMR (300 MHz, CDCl₃) δ -108.5.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.87 – 7.75 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.98 – 6.86 (m, 2H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.3 (C), 162.3 - 162.2 (d, *J* = 7.3 Hz, CF), 158.9 - 158.8 (d, *J* = 7.3 Hz, CF), 148.8 (C), 129.9 - 129.7 (t, *J* = 7.3 Hz, CH), 128.5 - 127.9 (CH), 111.5 - 111.2 (m, CH), 108.8 (CH), 61.7 (CH₂), 59.4 (CH₃), 14.3 (CH₃).

MS (ESI-TOF) *m/z* 243.11 [M+H⁺].

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₂H₁₃F₂O₃; 243.2218; found 243.2301.



190s

Chemical Formula: C₁₃H₁₃F₃O₃

Exact Mass: 274.0817

Ethyl (Z)-2-methoxy-3-(2-(trifluoromethyl)phenyl)acrylate (Z)-190s: Compound **(Z)-190t** was prepared for ethyl 2-methoxyacrylate **72A** (52 mg, 0.400 mmol), and methyl benzoate **23s** (2 mL) according to the *general procedure D* to afford the desired product (33 mg, 0.12 mmol, 30%).

Aspect: yellow oil

IR (neat) v_{max} : 2986, 1752, 1610, 1435, 1330, 1127, 1080, 809, 691 cm⁻¹.

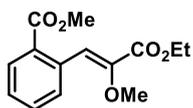
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -16.83.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (m, 1H), 7.81 (dd, *J* = 21.6, 7.9 Hz, 1H), 7.57 – 7.37 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.7 (C), 147.8 (C), 137.8 (C), 130.5 (CH), 130.2 (CH), 129.9 (CH), 129.2 (CH), 125.8 - 125.4 (CF_3), 123.1 (C), 121.0 (CH), 61.84 (CH_2), 58.8 (CH_3), 14.37 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 275.15 [$\text{M}+\text{H}^+$].

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{O}_3$; 275.2392; found 275.2423.



190t

Chemical Formula: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_5$

Exact Mass: 264.0998

(Z)-methyl 2-(3-ethoxy-2-methoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)benzoate (Z)-190t:

Compound **(Z)-190t** was prepared for ethyl 2-methoxyacrylate **72A** (52 mg, 0.400 mmol), and methyl benzoate **23t** (2 mL) according to the *general procedure D* to afford the desired product (48 mg, 0.18 mmol, 45%).

Aspect: yellow oil

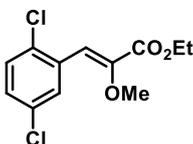
IR (neat) ν_{max} : 2990, 2841, 1715, 1620, 1580, 11474, 1113, 840, 752 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (m, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.38 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.29 – 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.7 (2xC), 157.4 (C), 145.7 (C), 130.6 (CH), 130.3 (CH), 122.3 (C), 120.7 (CH), 117.4 (CH), 110.5 (CH), 61.2 (CH_2), 59.4 (CH_3), 55.6 (CH_3), 14.5 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 265.15 [$\text{M}+\text{H}^+$].

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_5$; 265.2770; found 265.2880.



190u

Chemical Formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_3$

Exact Mass: 274.0163

Ethyl (Z)-3-(2,5-dichlorophenyl)-2-methoxyacrylate (Z)-190u: Compound **(Z)-190u** was prepared for ethyl 2-methoxyacrylate **72A** (52 mg, 0.400 mmol), and 1,4-dichlorobenzene **23u** (2 mL) according to the *general procedure D* to afford the desired product (49 mg, 0.18 mmol, 45%).

Aspect: yellow oil

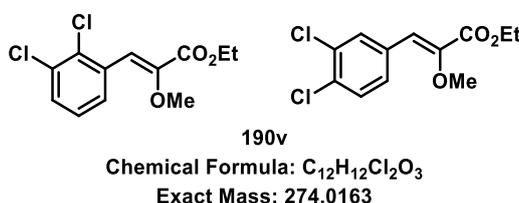
IR (neat) ν_{max} : 3099, 2925, 2852, 1890, 1719, 1632, 1458, 1278, 1098, 810, 780, 602 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 7.16 – 7.13 (m, 2H), 4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.7 (C), 145.7 (C), 132.3 (C), 130.3 (CH), 128.8 (C), 127.1 (CH), 115.7 (C), 110.5 (CH), 61.2 (CH_2), 55.4 (CH_3), 14.1 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 275.09 [$\text{M}+\text{H}^+$].

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{O}_3$; 275.1250: found 275.1300.



Ethyl (Z)-3-(2,3-dichlorophenyl)-2-methoxyacrylate and ethyl (Z)-3-(3,4-dichlorophenyl)-2-methoxyacrylate (Z)-190v: Compound (Z)-190v was prepared for ethyl 2-methoxyacrylate **72A** (52 mg, 0.400 mmol), and 1,2-dichlorobenzene **23v** (38.2 mg, 0.2 mmol) according to the *general procedure D* to afford the desired product (22 mg, 0.08 mmol, 20%).

Aspect: yellow oil

IR (neat) ν_{max} : 2991, 2922, 2854, 1745, 1445, 1371, 1248, 1093, 1025 cm^{-1} .

Produit α (40%):

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.35 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.41 (t, $J = 7.1$, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.7 (C), 144.3 (C), 132.3 (C), 130.5 (C), 126.5 (C), 124.3 (CH), 124.1 (CH), 112.7 (CH), 110.9 (CH), 61.2 (CH_2), 59.3 (CH_3), 14.5 (CH_3).

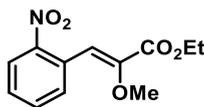
Produit β (60%):

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.35 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.41 (t, $J = 7.1$, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.7 (C), 144.3 (C), 132.3 (C), 130.5 (C), 126.5 (C), 124.7 (CH), 112.7 (CH), 110.9 (CH), 61.2 (CH_2), 59.3 (CH_3), 14.5 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 275.09 [$\text{M}+\text{H}^+$].

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{O}_3$; 275.1250: found 275.1300.

**190y**Chemical Formula: $C_{12}H_{13}NO_5$

Exact Mass: 251.0794

(Z)-ethyl 2-methoxy-3-(2-nitrophenyl)acrylate (Z)-190y: Compound **(Z)-190y** was prepared for ethyl 2-methoxyacrylate **1A** (52 mg, 0.400 mmol), and 1-Nitrobenzen **23y** (2 mL) according to the *general procedure D* to afford the desired product (20 mg, 0.008 mmol, 20%). Exhibited spectra data match to previous report.¹⁹⁹

Aspect: yellow oil

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

¹⁹⁹ A. Vidyasagar, J. Shi, P. Kreitmeier, O. Reiser, Oliver, *Org Lett.*, **2018**, 6984.

Bibliographie

- 1(a) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879.
1(b) J.-P. Corbet,; G. Mignani, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651.
1(c) I. J. S. Fairlamb, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1036.
1(d) W. R. Gutekunst, P. S. Baran, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1976.
1(e) S. Johansson, C. C. Carin, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062.
2(a) N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 866.
2(b) V. Snieckus, *Heterocycles* **2010**, *80*, 7.
3(a) E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821.
3(b) A. O. King, N. Okukado, E. Negishi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 683.
4 D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636.
5 E. M. Suh, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11205.
6(a) Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918.
6(b) N. A. Strotman, S. Sommer, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3556.
7 H. Xiang, Y. Chen, Q. He, Y. Xie, C. Yang, *RSC Advances* **2013**, *17*, 5807.
8 P. A. Clarke, S. Santos, W. H. Martin, *Green Chem.* **2007**, *9*, 438.
9 J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Nat. Chem.*, **2013**, *5*, 369.
10 D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 174.
11(a) C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 1215.
11(b) D. Zhao, J. You, C. Hu, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 5466.
11(c) Y. Wu, J. Wang, F. Mao, F. Yee Kwong, *Chem. Asian. J.*, **2014**, 26.
11(d) C. Liu, J. Yuan, M. Gao, S. Tang, W. Li, R. Shi, A. Lei, *Chem. Rev.*, **2015**, *22*, 12138.
11(e) Y. Yang, J. Lan, J. You, *Chem. Rev.*, **2017**, *117*, 8787.
12(a) G. J. P. Perry, I. Larrosa, *E. J. Org. Chem.* **2017**, *25*, 3517.
12(b) Y. Wei, P. Hu, M. Zhang, W. Su, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8864.
12(c) T. Patra, D. Maiti, *Chem. Eur. J.* **2017**, *31*, 7382.
12(d) J. Schwarz, B. König, *Green Chem.* **2018**, *20*, 323.
13 D. Tanaka, S. P. Romeril, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10323.
14 L. J. Goossen, N. Rodriguez, C. Linder, P. P. Lange, A. Fromm, *Chem. Cat. Chem.* **2010**, *2*, 430.
15 L. Lavenot, C. Gozzi, K. Ilg, I. Orlova, V. Penalva, M. Lemaire, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *567*, 49.
16 A. Ohta, Y. Akita, T. Ohkuwa, M. C. R. Fukunaga, A. Miyafuji, T. Nakata, N. Tani, Y. Aoyagi, *Heterocycles*, **1990**, *31*, 1951.
17 S. Píszta, T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 467.
18 B. S. Lane, M. A. Brown, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050.
19 C. Park, V. Ryabova, I. V. Sergin, A. W. Sromek, V. Gevorgyan *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1159.
20 A. D. Ryabov, I. K. Sakodinskaya, A. K. Yatsimirsky, *J. Am. Soc., Dalton Trans.* **1985**, 2629.
21 M. Gomez, J. Granell, M. Martinez, *Organometallics* **1997**, *16*, 2539.
22 B. Biswas, M. Sugimoto, S. Sakaki, *Organometallics* **2000**, *19*, 3895.

- 23 D. Garcia-Cuadrado, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066.
- 24 M. Lafrance, C. N. Rowley, T. K. Woo, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8754.
- 25 S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 658.
- 26(a) C. E. Kefalidis, O. Baudoin, E. Clot, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10528.
- 26(b) L. Théveau, O. Querolle, G. Dupas, C. Hoarau, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4375.
- 27 M. Lafrance, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496.
- 28(a) P. B. Arockiam, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5879.
- 28(b) L. Ackermann, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4866.
- 28(c) L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315.
- 29(a) S. Yanagisawa, T. Sudo, R. Noyori, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11748.
- 29(b) X. Wang, B. S. Lane, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4996.
- 29(c) F. W. Patureau, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Aldrichimica Acta* **2012**, *45*, 31.
- 30 (a) B. Join, T. Yamamoto, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3644.
- 30(b) M. García-Melchor, S. I. Gorelsky, T. K. Woo, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13847.
- 31 S. Pivsa-Art, T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 467.
- 32(a) H.-Q. Do, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12404.
- 32(b) H.-Q. Do, R. Khan, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15185.
- 33 F. Bellina, S. Cauteruccio, R. Rossi, *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 774.
- 34(a) F. A. Zhuravlev, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2929.
- 34(b) R. S. Sánchez, F. A. Zhuravlev, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5824.
- 35(a) C. Hoarau, A. Du Fou de Kerdaniel, N. Bracq, P. Grandclaude, A. Couture, F. Marsais, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8573.
- 35(b) C. Verrier, T. Martin, C. Hoarau, F. Marsais, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7383.
- 35(c) T. Martin, C. Verrier, C. Hoarau, F. Marsais, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2909.
- 35(d) L. Théveau, C. Verrier, P. Lassalas, T. Martin, G. Dupas, O. Querolle, L. Van Hijfte, F. Marsais, C. Hoarau, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14450.
- 36 Résultats non publiés
- 37 F. Roudesly, L. F. Veiros, J. Oble, G. Poli, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2346.
- 38 K. Shea, K. L. Lee, R. L. Danheiser *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2353.
- 39 C. Gozzi, L. Lavenot, K. Orlova, V. Penalva, M. Lemaire *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8867.
- 40 J. X. wang, J. A. McCubbin, M. Jin, R. S. Laufer, Y. Mao, A. P. Crew, M. J. Mulvihill, V. Snieckus *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2923.
- 41 S. Yanagisawa, K. Ueda, H. Sekizawa, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14622.
- 42 S. Y. Tang, Q. X. Guo, Y. Fu, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13866.
- 43 A. G. Myers, D. Tanaka, M. R. Mannion, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11250.
- 44(a) D. Tanaka, A. G. Myers, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 433.
- 44(b) L. Xue, Z. Lin, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 9815.
- 44(c) P. Hu, J. Kan, W. Su, M. Hong, *Org. Lett.* **2010**, *11*, 2341.

- 45 J. S. Dickstein, C. A. Mulrooney, E. M. O'Brien, B. J. Morgan, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2441.
- 46 J. S. Dickstein, J. M. Curto, O. Gutierrez, C. A. Mulrooney, M. C. Kozlowski, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4744.
- 47 J. Chodowska-Palicka, M. Nilsson, *Acta. Chem. Scand.* **1970**, *24*, 3353.
- 48 R. A. Schambach, T. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3189.
- 49 A. H. Lewin, T. Cohen, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4531.
- 50 R. Shang, Y. Fu, Y. Wang, Q. Xu, Y. Hai-Zhu, L. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9350.
- 51 L. J. Gooßen, G. Deng, L. M. Levy, *Science* **2006**, *313*, 662.
- 52 L. J. Gooßen, W. R. Thiel, N. Rodriguez, C. Linder, B. Melzer, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2241.
- 53 R. Grainger, J. Cornella, D. C. Blakemore, I. Larrosa, J. M. Campanera, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 16880.
- 54(a) E. Effenberger, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 295.
- 54(b) J. R. Dehli, J. Legros, C. Bolm, *Chem. Commun.* **2005**, 973.
- 54(c) D. J. Winternheimer, R. E. Shade, C. A. Merlic, *Synthesis* **2010**, *2010*, 2497.
- 55 Revue sur la synthèse et la fonctionnalisation métallo-catalysé des éthers d'énol: G. Evano, A.-C. Gaumont, C. Alayrac, I. E. Wrona, J. R. Giguere, O. Delacroix, A. Bayle, K. Jouvin, C. Theunissen, J. Gatignol, A. C. Silvanus, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1529.
- 56(a) G. D. Daves, A. Hallberg, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1433.
- 56(b) W. Cabri, I. Candiani, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2.
- 57 W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi, S. Peco, R. Santi, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1481.
- 58 M. Larhed, C.-M. Anderson, A. Hellberg, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 285.
- 59 M. Liu, Z. Hyder, Y. Sun, W. Tang, L. Xu, J. Xiao, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2012.
- 60 C.-M. Anderson, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 235.
- 61 C.-M. Anderson, J. Laesson, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5757.
- 62 D. Badone, U. Guzzi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3603.
- 63 R. Ducray, P. Boutron, M. Didelot, H. Germain, F. Lach, M. Lamorlette, A. Legriffon, M. Maudet, M. Menard, G. Pasquet, F. Renaud, I. Simpson, G. L. Young, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4755.
- 64 Pour des revues: (a) C. Liu, H. Zhang, W. Shi, A. Lei, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1780.
- 64(b) J. Le Bras, J. Muzart, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1170.
- 64(c) C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215.
- 64(d) Y.-H. Zhang, G.-F. Shi, J.-Q. Yu, *Comprehensive Organic Synthesis II* **2014**, *3*, 1101.
- 65(a) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5535.
- 65(b) T. V. RajanBabu, G. S. Reddy, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5458.
- 66(a) Y. Bai, J. Zeng, S. Cai, X. Liu, *Org. Lett.* **2011**, *16*, 4394.
- 66(b) K.H. Kim, H. S. Lee, S. H. Kim, J. N. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2763.
- 66(c) G. Pawar, G. Singh, V. Tiwari, M. Kapur, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2185.
- 67 C. Li, Y. Zhang, P. Li, L. Wang, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4692.
- 68 L. Li, L. Gao, Z. Song, *Chem. Commun.* **2015**, *51* 15546.

- 69 C. Wang, I. Piel, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4194.
- 70 A. Fardost, J. Lindh, P. J. R. Sjöberg, M. Larhed, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 870.
- 71 E. Negishi, F.-T. Luo, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1560.
- 72 J. A. Soderquist, W. W.-H. Leong, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2361.
- 73(a) C. E. Russel, L. S. Hegedus, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 943.
- 73(b) M. Su, Y. Kang, W. Yu, Z. Hua, Z. Jin, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 691.
- 74(a) N. Miyaoura, K. Maeda, H. Sugimoto, A. Suzuki, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2117.
- 74(b) L. Allain, J. P. Begue, D. Bonnet-Delpon, D. Bouvet, *Synthesis* **1998**, 847.
- 74(c) J. D. Katz, B. T. Lapointe, C. J. Dinsmore, *J. Org. Chem.* **2009**, *73*, 8866.
- 74(d) P. B. Tivola, A. Deagostino, C. Prandi, P. Venturello, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1275.
- 74(e) D. K. Whelligan, D. W. Thomson, D. Taylor, S. Hoedler, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 11.
- 75 L. M. Geary, P. G. Hultin, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6354.
- 76 B.-F. Chen, M.-R. Tasi, C.-Y. Yang, J.-K. Chang, N.-C. Chang, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10223.
- 77 Duvelleroy, C. Perrio, O. Parisel, M.-C. Lasne, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3794.
- 78 T. Sakamoto, Y. Kondo, Y. Kashiwagi, H. Yamanaka, *Heterocycles* **1988**, *27*, 257.
- 79 Y.-D. Liu, X. Chu, R.-H. Liu, Y. Sun, Q.-X. Kong, Q.-B. Li, *Molecular Medicine Reports* **2019**, *19*, 4880.
- 80(a) L. Cai, K. Zhang, O. Kwon, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3298.
- 80(b) A. M. Baylis, M. P. H. Davies, E. Thomas, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3139.
- 81 S. Li, S. Zhu, J. Xie, S. Song, C. Zhang, Q. Zhou *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1172.
- 82 S. Cacchi, P. Ciattini, E. Morera, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 3039.
- 83(a) J. Cornella, C. Zarate, R. Martin, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 8081.
- 83(b) H. Zeng, Z. Qiu, A. Dominguez-Huerta, Z. Hearne, Z. Chen, C. Li, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 510.
- 84(a) J. Cornella, I. Larrosa, *Synthesis* **2012**, *44*, 653.
- 84(b) G. J. P. Perry, I. Larrosa, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 3517.
- 85 H. Zhao, Y. Wei, J. Xu, J. Kan, W. Su, M. Hong, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 882.
- 86 H.-Q. Luo, W. Dong, T.-P. Loh, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2833.
- 87 J. Cornella, P. Lu, I. Larrosa, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5506.
- 88 J. Zhou, P. Hu, M. Zhang, S. Huang, M. Wang, W. Su, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5876.
- 89(a) P. Hu, M. Zhang, X. Jie, W. Su, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 227.
- 89(b) K. Pei, X. Jie, H. Zhao, W. Su, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 4230.
- 90 K. Xie, Z. Yang, X. Zhou, X. Li, S. Wang, Z. Tan, X. An, C.-C. Guo, *Org. Lett.* **2010**, *7*, 1564.
- 91 R. Suresh, S. Muthusubramanian, R. S. Kumaran, G. Manickam, *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 604.
- 92 F. Zhang, M. F. Greaney, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2768.
- 93 E. Riego, D. Hernandez, F. Albericio, M. Álvarez, *Synthesis* **2005**, 1907.
- 94 K. Yang, P. Wang, C. Zhang, A. A. Kadi, H.-K. Fun, Y. Zhang, H. Lu, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 7586.
- 95 K. Yang, C. Zhang, P. Wang, Y. Zhang, H. Ge, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7241.

- 96 J.-B. Rouchet, C. Schnieder, C. Spitz, J. Lefèvre, G. Dupas, C. Fruit, C. Hoarau, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3610.
- 97 K. Rousée, C. Schneider, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, V. Levacher, C. Hoarau, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15000.
- 98 X. Wang, S. Li, Y. Pan, H. Wang, Z. Chen, K. Huang, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2407.
- 99 S. Li, S.-F. Zhu, S.J.-H. Xie, S. Song, C.-M. Zhang, Q.-L. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1172.
- 100 Y. Zhu, K. Burgess, *RSC Adv.* **2012**, *2*, 4728.
- 101(a) Y. Suzuki, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9690.
- 101(b) K. R. Sathisha, S. Khanum, J. N. Chandra, F. Ayisha, S. Balji, G. Marathe, S. Gobal, K. S. Rangapa, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 211.
- 102(a) C. Marti, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11505.
- 102(b) B.-F. Chen, M. Tasi, C. Yang, J. Chang, N. Chang, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 10223.
- 102(c) M. Oliveira, S. Arseniyadis, J. Cossy, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 4810.
- 103 A. Shard, N. Sharma, R. Bharti, S. Dahwal, R. Kumar, A. K. Sinha, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12250.
- 104(a) J. Tang, D. Hackenberger, L. J. Goossen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11296.
- 104(b) G. Cahiez, A. Moyeux, M. Poizat, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8982.
- 105 S. Agasti, A. Dey, D. Maiti, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 12191.
- 106 K. Tsugio, K. Shinijiro, T. Hiroshi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2641.
- 107 B. Biswas, M. Sugimoto, S. Sakaki, *Organometallics* **2000**, *19*, 3895.
- 108(a) R. Rossi, B. Bellina, *Curr. Org. Chem.* **2008**, 774.
- 108(b) T. E. Storr, C. G. Baumann, R. J. Thatcher, S. De Ornellas, A. C. Whitwood, I. J. S. Fairlamb, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5810.
- 108(c) J. Huang, J. Chan, Y. Chen, C. J. Borths, K. D. Baucom, R. D. Larsen, M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3674.
- 108(d) M. Wang, T. Fan, Z. Lin, *Organometallics* **2012**, 560.
- 108(e) S. Gorelsky, *Organometallics* **2012**, *31*, 794.
- 108(f) Q. Lu, H. Yu, Y. Fu, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10847.
- 108(g) M. Lesieur, F. Lazreg, C. S. J. Cazin, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8927.
- 109 N. Aljaar, R. Gujjarappa, M. Al-Refai, M. Shtaiwi, C. C. Malakar, *J. Heterocyclic Chem.* **2019**, DOI : 10.1002/jhet.3673.
- 110(a) D. L. Boger, H. Sato, A. E. Lerner, M. P. Hedrick, R. A. Fecik, H. Miyauchi, G. D. Wilkie, B. J. Austin, M. P. Patricelli, B. F. Cravatt, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2000**, *97*, 5044.
- 110(b) F. S. Kimball, F. A. Romero, C. Ezzili, J. Garfinkle, T. J. Rayl, D. G. Hochstatter, I. Hwang, D. L. Boger, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 937.
- 110(c) F. J. Janssen, M. P. Baggelaar, J. J. A. Hummel, H. S. Overkleeft, B. F. Cravatt, D. L. Boger, M. van der Stelt, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 9742.
- 111(a) V. S. C. Yeh, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11995.
- 111(b) Z. Jin, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 464.
- 111(c) Z. Jin, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 382.

- 111(d) E. Riego, D. Hernandez, F. Albericio, M. Alvarez, *Synthesis* **2005**, 1907.
- 112 X.-F. Wu, P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, *angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7316.
- 113 J. Tjutrins, B. A. Bruce, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12050.
- 114 S. Sharma, I. A. Khan, A. K. Saxena, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 673.
- 115 U. K. Sharma, N. Sharma, J. Xu, G. Song, E. V. Van der Eycken, *Eur. Chem. J.* **2015**, *21*, 4908.
- 116 S. Karthik, T. Gandhi, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5486.
- 117(a) E. Regel, K.-H. Büchel, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1977**, *1977*, 159.
- 117(b) P. Lassalas, F. Marsais, C. Hoarau, *Synlett.* **2013**, *24*, 2233.
- 118 S. A. Weissman, D. Zewge, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7833.
- 119(a) P. Wipf, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2115.
- 119(b) J. R. Lewis, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 57.
- 119(c) K. Shin-Ya, K. Wierzba, K. Matsuo, T. Ohtani, Y. Yamada, K. Furihata, Y. Hayakawa, H. Seto, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1262.
- 120 T. Martin, C. Lagueur, C. Hoarau, F. Marsais, *Org. Lett* **2009**, *11*, 3690.
- 121 P. Lassalas, C. Berini, J.-B. E. Y. Rouchet, J. Hédouin, F. Marsais, C. Schneider, C. Baudequin and C. Hoarau, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 526.
- 122 D. J. Ritson, C. Spiteri, J. E. Moses, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3519.
- 123 R. C. Kelly, I. Gebhard, Wicnienski, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4590.
- 124(a) α -éthoxyvinylsilanol : S. E. Denmark, L. Neuville, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3221.
- 124(b) α -éthoxyvinyltributyl étain : M. Kosugi, T. Sumiya, Y. Obara, M. Suzuki, H. Sano, T. Migita, *Bull. Chem. Soc Jpn.* **1987**, *60*, 767.
- 124(c) Y. Yamamoto, S. Hatsuya, J. Yamada, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3118.
- Acétyltriméthylsilane: S. D. Ramgren, N. K. Garg, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 824.
- 125 A. Hallberg, L. Westfelt, B A. Hallberg, L. Westfelt, B. Holm, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5414.
- 126 L. Xu, J. Xu, C. Chen, H. Zhao, C. Xu, Y. Pan, X. Xu, H. Li, B. Fan, *Org. Chem. Front.* **2017**, *5*, 734.
- 127 L. Pesci, *Atti Accad. Naz. Lincei* **1901**, *10*, 362.
- 128(a) M. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* **1966**, *20*, 423.
- 128(b) M. Nilsson, C. Ullenius, *Acta. Chem. Scand.* **1968**, *22*, 1998.
- 128(c) A. Cairncross, J. R. Roland, R. M. Henderson, W. A. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3187.
- 129(a) L. J. Gooßen, C. Linder, N. Rodriguez, P. P. Lange, A. Fromm, *myers*, 7173.
- 129(b) J. Cornella, C. Sanchez, D. Banawa, I. Larrosa, *Chem. Commun.* **2009**, 7176.
- 130(a) J. Cornella, M. Rosillo-Lopez, I. Larrosa, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1359.
- 130(b) S. Dupuy, F. Lazreg, A. M. Z. Slawin, C. S. J. Cazin, S. P. Nolan, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5455.
- 131 Z.-M. Sun, P. Zhao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6726.
- 132 Économie d'étapes: (a) P. A. Wender, M. P. Croatt, B. Witulski, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7505. (b) P. A. Wender, B. L. Miller, *Nature* **2009**, *460*, 197 ; économie d'atomes : B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471.

- 132(a) E. M. O'Brien, B. J. Morgan, M. C. Kozlowski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6877.
- 132(b) A. A. Nuñez Magro, G. R. Eastham, D. J. Cole-Hamilton, *Dalton Trans.* **2009**, 4683.
- 133(c) J. Cornella, M. Righi, I. Larrosa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9429.
- 134(a) T. Cohen, R. A. Schambach, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3189.
- 134(b) T. Cohen, R. W. Berninger, J. T. Wood, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 837.
- 135 [Pd] : (a) R. Shang, Q. Xu, Y.-Y. Jiang, Y. Wang, L. Liu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1000.
- 135(b) F. A. Arroyave, J. R. Reynolds, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1328.
- 135(c) F. A. Arroyave, J. R. Reynolds, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8621.
- 135(d) M. Kissane, O. A. McNamara, D. Mitchell, D. M. Coppert, H. A. Moynihan, K. T. Lorenz, A. R. Maguire, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 403.
- 135(e) M. Miyasaka, A. Fukushima, T. Satoh, K. Hirano, M. Miura, *Eur. Chem. J.* **2009**, *15*, 3674.
- 135(f) M. Miyasaka, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2683.
- 135(g) M. Nakano, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1851.
- 135(h) F. Bilodeau, M.-C. Brochu, N. Guimond, K. H. Thesen, P. Forgione, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1550.
- 135(i) P. Forgione, M.-C. Brochu, M. St-Onge, K. H. Thesen, M. D. Bailey, F. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11350.
- 135(j) R. A. aley, E.-C. Liu, J. J. Topczewski, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4734.
- 136 L. Chen, L. Ju, K. A. Bustin, J. M. Hoover, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 15059.
- 137 A. Baur, K. A. Bustin, E. Aguilera, J. L. Petersen, J. M. Hoover, *Org. Front. Chem.* **2017**, *4*, 519.
- 138 A. Voutchkova, A. Coplin, N. E. Leadbeater, R. H. Crabtree, *Chem. Commun.* **2008**, 6312.
- 139 H. Zhao, Y. Wei, J. Xu, J. Kan, W. Su, M. Hong, *J. Org. Chem.* **2001**, *76*, 882.
- 140 S. L. Zhang, Y. Fu, R. Shang, Q. X. Guo, L. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 638.
- 141(a) Z. Li, Y. Zhang, Z.-Q. Liu, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 74.
- 141(b) L. Huang, J. Qi, X. Wu, K. Huang, H. Jiang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2330.
- 141(c) X. Qin, C. Chen, L. Zhang, J. Xu, Y. Pan, H. Zhao, J. Han, H. Li, L. Xu, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 2242.
- 141(d) J. Wang, Z. Cui, Y. Zhang, H. Li, L.-M. Wu, Z.-Q. Liu, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 663.
- 142 S.-R. Ban, H.-N. Wang, V. Toader, D. S. Bohle, C.-J. Li, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6282.
- 143 Y. Zhao, Y. Zhang, J. Wang, H. Li, L. Wu, Z. Liu, *Synlett.* **2010**, 2352.
- 144 F. Jafarpour, S. Zarei, M. B. A. Olia, N. Jalalimanesh, S. Rahiminejadan, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2957.
- 145 P. Hu, J. Kan, W. Su, M. Hong, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2341.
- 146 Z. Fu, S. Huang, W. Su, M. Hong, *Org. Lett.*, **2010**, 4992.
- 147 Z. Fu, S. Huang, W. Su, M. Hong, *Dalton Trans.* **2010**, 11317.
- 148 A. Hossian, S. Bhunia, R. Jana, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2521.

- 149(a) J. Zhou, P. Hu, M. Zhang, S. Huang, M. Wang, W. Su, *Eur. Chem. J.* **2010**, *16*, 5876.
- 149(b) J. Cornella, P. Lu, I. Larrosa, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5506.
- 150 N. Gigant, L. C.-Boissarie, I. Gillaizeau, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 816.
- 151 O. Bouazzaoui, K. Roussée, J. K. Mulengi, X. Pannecoucke, J.-P. Bouillon, S. Couve-Bonnaire, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 3705.
- 152 R. Azzouz, S. Petit, J.-B. Rouchet, L. Bischoff, *Synlett* **2014**, 1843.
- 153 J. D. White, A. Pallenberg, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5591.
- 154 A. Bugarin, K. D. Jones, B. T. Connell, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1715.
- 155 G. Deguest, L. Bischoff, C. Fruit, F. Marsais, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1165.
- 156 D. Haigh, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3177.
- 157 A. Solladié-Cavallo, F. Bonne, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 171.
- 158 K. Yamada, H. Fujita, M. Kunishima, *Org. Lett.* **2012**, 5026.
- 159 D.H.R. Barton, C. Chern, J. Jaszberenyi, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 1867.
- 160 C.-M. Andersson, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3529.
- 161 J.-B. Rouchet, M. Hachem, C. Schneider, C. Hoarau, *ASC Catal.* **2017**, *7*, 5363.
- 162 F. Klotter, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2473.
- 163(a) H. Amii, K. Uneyama, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2119.
- 163(b) S. Purser, P. R. Moor, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320.
- 163(c) A. R. Murphy, J. M. J. Frechet, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1066.
- 163(d) W. Xie, S.-W. Park, H. Jung, D. Kim, M.-H. Baik, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9659.
- 164 Y. Hatamoto, S. Sakagushi, Y. Ishii, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4623.
- 165 I. Moritani, Y. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *12*, 1119.
- 166 M. Dams, D. E. De Vos, S. Celen, P. A. Jacobs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3512.
- 167 J. Tsuji, K. Ohno, *Acc. Chem. Res.* **1969**, *2*, 144.
- 168(a) S. E. Diamond, A. Szalkiewicz, F. Mares, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 490.
- 168(b) M. Miura, T. Tsuda, T. Satoh, S. Pivsa-Art, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5211.
- 168(c) M. D. K. Boele, G. P. F. van Strijdonck, A. H. M. de Vries, P. C. J. Kamer, J. G. de Vries, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1586.
- 168(d) G. Cai, Y. Fu, Y. Li, X. Wan, Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7666.
- 168(e) V. G. Zaitsev, O. Dauglis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4156.
- 168(f) T. Nishikata, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1972.
- 168(g) C. E. Houlden, C. D. Bailey, J. G. Ford, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10066.
- 169(a) M. Miura, T. Tsuda, T. Satoh, M. Nomura, *Chem. Lett.* **1997**, *26*, 1103.
- 169(b) Y. Lu, D.-H. Wang, K. M. Engle, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5916.
- 170 D.-H. Wang, K. M. Engle, B.-F. Shi, J.-Q. Yu, *Science* **2010**, *327*, 315.
- 171 D. Leow, G. Li, T. Mei, J.-Q. Yu, *Nature* **2012**, *486*, 518.
- 172(a) S. Bag, T. Patra, A. Modak, A. Deb, S. Maity, U. Dutta, A. Dey, R. Kancherla, A. Maji, A. Hazra, M. Bera, D. Maiti, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11888.
- 172(b) T. Patra, S. Bag, R. Kancherla, A. Mondal, A. Dey, S. Pimparker, S. Agasti, A. Modak, D. Maiti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7751.
- 173 H. Zhang, E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6144.
- 174 Y.-H. Zhang, B.-F. Shi, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5072.
- 175 X. Zhang, S. Fan, C.-Y. He, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4506.

- 176(a) R. Asano, I. Moritani, Y. Fujiwara, S. Teranishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, 46, 663.
- 176(b) O. Maruyama, Y. Fujiwara, H. Taniguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54, 2851.
- 176(c) T. Itahara, M. Ikeda, T. Sakakibara, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1983**, 1361.
- 176(d) M. Miyasaka, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5421.
- 177 Pour des revues les applications synthétiques des énamides, voir: (a) D. R. Carbery, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 3455 (b) J.-S. Tian, T. P. Loh, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 8595. (c) J.-S. Tian, T. P. Loh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8417. (d) J.-S. Tian, T. P. Loh, *Chem. Commun.* 2011, 47, 5458.
- 178(a) *Chiral Amine Synthesis: Methods, Developments and Applications* (Ed.: C. T. Nugent), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**.
- 178(b) A. B. Flynn, W. W. Ogilvie, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4698.
- 179 S. Pankajakshan, Y.-H. Xu, J. K. Cheng, M. T. Low, T.-P. Loh, *Angew. Chem. Ed.* **2012**, 51, 5701.
- 180 N. Gigant, I. Gillaizeau, *Org. Lett.* **2012**, 14, 3304.
- 181(a) C.-H. Ying, S.-B. Yan, W.-L. Duan, *Org. Lett.* **2014**, 16, 500.
- 181(b) P. Wang, P. Verma, G. Xia, J. Shi, J. X. Qiao, S. Tao, P. T. W. Cheng, M. A. Poss, M. E. Farmer, K.-S. Yeung, J.-Q. Yu, *Nature* **2017**, 551, 489.
- 182(a) H. Xiang, Y. Chen, Q. He, Y. Xie, C. Yang, *RSC Advances* **2013**, 17, 5807.
- 182(b) P. A. Clarke, S. Santos, W. H. Martin, *Green Chem.* **2007**, 9, 438.
- 183 M. Tobiso, N. Chatani, *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 1717.
- 184(a) B. P. Berciano, S. Lebrequier, F. Besselievre, S. Piguel, *Org. Lett.* **2010**, 12, 4038.
- 184(b) G. Chelucci, *Chem. Rev.* **2012**, 112, 1344. (c) L. Ackermann, C. Kornhaass, Y. Zhu, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1824.
- 185 K. Yang, Y. Qiu, Z. Li, Z. Wang, Z. Yao, S. Jiang, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3151.
- 186 L. Shi, L. Wang, Z. Wang, H.-L. Zhu, Q. Song, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 47, 585.
- 187 R. E. Bowman, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I* **1982**, 1897.
- 188 A. Delforge, I. Georgiou, A. Kremer, J. Wouters, D. Bonifazi, *Org. Lett.* **2016**, 4844.
- 189 D. Haigh, *Tetrahedron*, **1994**, 3177.
- 190 D. Haigh, H. C. Birrell, B. C. Cantello, R. M. Hindley, A. Ramaswamy, H. K. Rami, N. Stevens, *Tetrahedron*, **1999**, 1335.
- 191 P. Seneci, I. Leger, M. Souchet, G. Nadler, *Tetrahedron*, **1997**, 17097.
- 192 A. Esswein, R. Betz, R. Schmidt, *Helvetica Chimica Acta*, **1989**, 213.
- 193 Z. P. Wang, Q. Wu, J. Jong, Z. Li, Y. He, *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 36.
- 194 M. Patel, R. K. Saunthwal, D. K. Dhaked, P. V. Bharatam, A. K. Verma *Asian J. Org. Chem.* **2016**, 5, 213.
- 195 M. Tokunaga, Y. Shirogane, H. Aoyama, Y. Obora, Y. Tsuji, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5378.
- 196 L. Cui, Q. Liu, J. Yu, C. Ni, H. Yu, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 553.
- 197 F. Chen, T. Tian, C. Zhao, B. Bai, M. Li, H. Wang, *J. Mol. Struct.* **2016**, 1109, 239.
- 198 A. Vidyasagar, J. Shi, P. Kreitmeier, O. Reiser, Oliver, *Org Lett.*, **2018**, 6984.

A ce jour, l'un des défis dans le développement des couplages directs catalytiques de type [C-H / C-CO₂H] et [C-H / C-H] est de fonctionnaliser des briques moléculaires à haute valeur ajoutée synthétique possédant un haut potentiel d'aménagement dans le but d'accroître la diversité structurale et fonctionnelle. Les éthers d'énols font partis de cette classe de motif structuraux ; cependant un déficit de méthodes de fonctionnalisation économiques en termes d'étapes, faciles à mettre en œuvre et permettant de contrôler la régiosélectivité (α/β) et la stéréochimie (*E/Z*) de ces derniers est clairement observé. Ce travail de thèse s'inscrit dans ce contexte et a pour objectif de développer de nouvelles méthodes d'(hétéro)arylations régio- et stéréosélectives des α -carboxyvinyl éthers par couplages directs déshydrogénants [C-H / C-H] et décarboxylants [C-H / C-CO₂H] impliquant deux partenaires de couplage inédits, les acides α -alkoxycinnamiques et les α -étheroxyacrylates d'éthyle. Ainsi, un premier chapitre a porté sur le développement d'une première méthodologie de préparation d'éthers d'énol *gem*-hétéroarylés basée sur l'engagement d'acides cinnamiques α -alkoxylés dans le couplage direct de type [C-CO₂H / C-H] sous catalyse coopérative Pd⁽⁰⁾ / Cu^(I). Cette méthodologie a ensuite permis d'accéder aux 2-cétohétéroarènes α -énolisables après modulation de la fonction éther d'énol, et ces derniers ont ensuite été valorisés pour conduire aux systèmes 2,4'-bis-azoliques présents dans les polypeptides naturels. Les deux autres chapitres, deux et trois, ont été consacrés à l'étude de la fonctionnalisation de la position β d'éthers d'énol par couplages direct régio- et stéréosélectif pallado-catalysés des α -étheroxyacrylates d'éthyle selon deux stratégies : (1) Le couplage de Heck oxydatif décarboxylants de Myers de type [C-H / C-CO₂H] avec les dérivés d'acides benzoïques et (2) le couplage oxydatif de Fujiwara-Moritani de type [C-H / C-H].

To date, one of the challenges in the development of catalytic direct couplings of [CH / C-CO₂H] and [CH / CH] type is the functionalization of molecules, with high synthetic value, having a high potential of development in the goal of increasing structural and functional diversity. Enol ethers are part of this class of structural motifs; however, till now, no economical and selective functionalization method have been developed. In this context, the aim of this work was to develop a selective (hetero)arylation strategy of α -carboxyvinyl ether by direct dehydrogenative CH/ CH or decarboxylative C-H / C-CO₂H cross coupling using α -alkoxy cinnamic acid and α -ethoxyacrylates as coupling partners. The first chapter has been focused on the development of the first methodology for the preparation of *gem*-heteroaryl enol ethers based on the engagement of α -alkoxylated cinnamic acids in the direct coupling of [C-CO₂H / C-H] type under cooperative Pd⁽⁰⁾ / Cu^(I) catalysis. This methodology gave access to the α -enolizable 2-ketoheteroarenes after modulation of the enol ether function, and these were then valorized to give the 2,4'-bis-azole systems that are present in the natural polypeptides. The second and third chapters have focused on the study of β -functionalization of enol ethers by direct and selective Pd-catalyzed coupling of ethyl α -ethoxyacrylates according to two strategies: (1) Myers's type decarboxylative Heck coupling [C-H / C-CO₂H] with benzoic acid derivative and (2) Fujiwara-Moritani's type [C-H / C-H] oxidative coupling.