



HAL
open science

Utilisation d'organoboranes fonctionnalisés pour la construction de structures polycycliques

Benjamin François

► **To cite this version:**

Benjamin François. Utilisation d'organoboranes fonctionnalisés pour la construction de structures polycycliques. Chimie organique. Université de Rennes, 2018. Français. NNT : 2018REN1S114 . tel-03081272

HAL Id: tel-03081272

<https://theses.hal.science/tel-03081272>

Submitted on 18 Dec 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.

THESE DE DOCTORAT DE CHIMIE

L'UNIVERSITE DE RENNES 1
COMUE UNIVERSITE BRETAGNE LOIRE

ECOLE DOCTORALE N° 596
Matière Molécules et Matériaux
Spécialité : Chimie Moléculaire et Macromoléculaire

Par

Benjamin FRANÇOIS

Utilisation d'organoboranes fonctionnalisés pour la construction de structures polycycliques

Thèse présentée et soutenue à Rennes, le 29 octobre 2018
Unité de recherche : Institut des Sciences Chimiques de Rennes (ISCR) - UMR 6226

Rapporteurs avant soutenance : Composition du Jury :

Cyrille KOUKLOVSKY, Professeur, Université Paris-Sud
Sandrine FIGUEL, Maitre de conférences, Université Paris-Sud
Jean-Claude GUILLEMIN, Directeur de Recherche, ENSCR
Cyrille KOUKLOVSKY, Professeur, Université Paris-Sud
Sandrine FIGUEL, Maitre de conférences, Université Paris-Sud
Directrice de thèse
Fabienne BERRÉE, Maitre de conférences, Université de Rennes 1

Invité(s)

Bertrand CARBONI, Directeur de Recherche, Université de Rennes 1
Claudia LALLI, Chargée de Recherche, Université de Rennes 1
Andrew WHITING, Professeur, Université de Durham (Angleterre)

Titre : Utilisation d'organoboranes fonctionnalisés pour la construction de structures polycycliques

Mots clés : Synthèse, cascade, organoboranes, couplage de Suzuki, réaction ène, pyrrole

Résumé : Les composés organoborés constituent des outils remarquables en synthèse organique de par leur chimie très diversifiée. Les travaux présentés dans ce mémoire abordent de nouveaux aspects de leur réactivité. Une méthode de synthèse rapide et efficace de 9-hydroxyfluorènes est décrite *via* une séquence tandem Suzuki/ aldolisation phénolique. Ce processus a été ensuite étendu aux 9-aminofluorènes en ajoutant simplement comme troisième partenaire diverses amines au milieu réactionnel. Des hypothèses mécanistiques sont proposées pour rationaliser ces résultats expérimentaux. Dans une deuxième partie, est présentée une étude articulée autour de la mise en œuvre de réactions ène sur des diènes borylés 1,3. Les produits ainsi obtenus sont ensuite utilisés comme intermédiaires clé de structures polycycliques plus complexes.

Enfin, le troisième chapitre est consacré à une nouvelle voie d'accès aux pyrroles C-fusionnés à partir de diènes cycliques borylés, ces derniers étant préparés par hydroboration d'énynes, bora-Wittig ou métathèse. Une grande diversité structurale est alors accessible à partir de ces précurseurs d'accès aisé.

Title : Functionalized organoboron compounds for the synthesis of polycyclic scaffolds

Keywords : Synthesis, cascade, organoboranes, Suzuki coupling, ene reaction, pyrrole

Abstract : Organoboron compounds are remarkable tools in organic synthesis due to their very diversified chemistry. The work presented in this thesis addresses new aspects of their reactivity. A rapid and efficient synthesis of 9-hydroxyfluorenes is described *via* a tandem Suzuki/phenol aldolisation sequence. This process was then extended to 9-aminofluorenes by simply adding various amines to the reaction medium as the third partner. Mechanistic hypotheses are proposed to rationalize these experimental results. In a second part, was presented a study articulated around the implementation of ene reactions on borylated 1,3-dienes. The products thus obtained are then used as key intermediates of more complex polycyclic scaffolds.

Finally, the third chapter is dedicated to a new access to C-fused pyrroles from borylated cyclic dienes, the latter being prepared by hydroboration of enynes, boron-Wittig or metathesis reactions. A great structural diversity is then accessible from these easily prepared precursors.

Sommaire

REMERCIEMENTS	9
LISTE DES ABREVIATIONS.....	11
INTRODUCTION GENERALE	13
CHAPITRE 1	19
REACTIONS CASCADE COUPLAGE PALLADO-CATALYSE/HYDROXY- OU AMINOALKYLATION POUR LA SYNTHÈSE DE 9-HYDROXY-ET 9-AMINOFLUORENES	19
I. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES.....	22
A. ACCES AUX 9-HYDROXYFLUORENES PAR FONCTIONNALISATION DE CYCLES FLUORENYLES	22
1. REDUCTION D'UNE FLUORENONE.....	22
2. ALKYLATION DE FLUORENONE	23
B. ACCES AUX 9-HYDROXYFLUORENES PAR CREATION DU CYCLE FLUORENYLE.....	24
1. CYCLOADDITION THERMIQUE [4 + 2] INTRAMOLECULAIRE	24
2. REARRANGEMENT DE WITTIG [1,2]	25
3. DEHYDROAROMATISATION INTRAMOLECULAIRE	25
4. CYCLISATION TANDEM PAR CATALYSE PHOTOREDOX.....	26
5. CYCLISATION DESHYDROGENANTE.....	26
6. [2+2+2] CYCLOTTRIMERISATION	27
C. ACCES AUX 9-AMINOFLUORENES PAR FONCTIONNALISATION DE CYCLES FLUORENYLES.....	28
1. SUBSTITUTION NUCLEOPHILE SUR UN DERIVE HALOGENE	28
2. AMINATION REDUCTRICE.....	28
3. AYLATION A L'AIDE DE PHENOLS	29
4. CONDENSATION D'UGI SUR LA FLUORENONE	30
D. ACCES AUX 9-AMINOFLUORENES PAR FORMATION DU CYCLE FLUORENYLE.....	30
1. CYCLISATION DESHYDROGENANTE.....	30
2. AZA FRIEDEL-CRAFTS INTRAMOLECULAIRE	31
II. UNE NOUVELLE VOIE D'ACCES AUX 9-HYDROXYFLUORENES VIA UNE REACTION CASCADE COUPLAGE DE SUZUKI/HYDROXYALKYLATION.....	34
A. OPTIMISATION DE LA SEQUENCE.....	34
B. CHAMP D'APPLICATION	37
C. MECANISME POSTULE	39
III. SYNTHÈSE DE 9-AMINOFLUORENES PAR REACTION TROIS COMPOSANTS	40
A. PROCESSUS CASCADE SUZUKI/AMINOALKYLATION	42
B. MECANISME PROPOSE.....	45
C. ÉTUDE STRUCTURALE DE 1-HYDROXY-9-AMINOFLUORENES	46
D. ACCES AUX 9-AMINOFLUORENES A PARTIR DE L'ALDEHYDE 10	48
E. ESSAIS DE MISE EN EVIDENCE DE METHYLENE QUINONES	51
EXPERIMENTAL PART	53
I. GENERAL INFORMATION	54
II. EXPERIMENTAL PROCEDURES	55
A. SYNTHESIS OF THE POTASSIUM TRIFLUOROBORATES PRECURSORS 7	55

B. REPRESENTATIVE PROCEDURE FOR THE SYNTHESIS OF POTASSIUM PHENYL TRIFLUOROBORATE SALTS 7	56
C. GENERAL PROCEDURE FOR THE SUZUKI-MYURA CROSS COUPLING / CYCLIZATION. SYNTHESIS OF 9-HYDROXYFLUORENES 8 AND 8'	58
D. GENERAL PROCEDURE FOR THE SUZUKI-MYURA CROSS COUPLING/AMINOALKYLATION. SYNTHESIS OF AMINOFUORENES 9 AND 9'	62
E. SYNTHESIS OF 3'-HYDROXY-[1,1'-BIPHENYL]-2-CARBALDEHYDE 10a	75
F. SYNTHESIS OF 9-METHYL-9H-FLUORENEDIOL 12 AND 12'	76
G. PROCEDURE FOR THE CONDENSATION/PSEUDO MICHAEL CASCADE REACTION WITH 10a AND MALONONITRILE	78
H. X-RAY CRYSTALLOGRAPHIC DATA	80
CHAPITRE 2	85
DIENES 1,3 BORYLES ET REACTIONS ENE	85
I. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	88
A. SYNTHÈSE DES ARYLNITROSOS.....	89
B. SYNTHÈSE DES ACYLNITROSOS.....	92
C. SYNTHÈSE DES ALKYLNITROSOS α -HALOGENES ET LEURS ANALOGUES A-ACYLOXY.....	94
D. LES DIENES 1,3 ET LES COMPOSÉS NITROSOS.....	95
II. REACTIVITÉ DE DIENES 1,3 BORYLES VIS-A-VIS D'ACYLNITROSOS	98
A. RAPPEL DES TRAVAUX EFFECTUÉS PRÉCÉDEMMENT AU LABORATOIRE.....	98
B. SYNTHÈSES DES DIENES BORYLES	100
1. HYDROBORATION	100
2. CARBOBORATION.....	101
3. BORA-WITTIG.....	101
C. INFLUENCE DE LA NATURE DU DIÈNE SUR LA RÉACTION ENE	102
D. INFLUENCE DE LA NATURE DE L'ÉNOPHILE SUR LA RÉACTION ENE.....	104
1. LA 2-NITROSOPYRIDINE.....	104
2. LA 4-PHENYL-L,2,4-TRIAZOLINE-3,5-DIONE	106
3. LE GLYOXYLATE D'ÉTHYLE	106
4. LE TRIFLUOROMÉTHYLE PYRUVATE D'ÉTHYLE.....	108
III. SÉQUENCES DIELS-ALDER/ALLYLBORATION À PARTIR DU DIÈNE 18A	108
IV. SÉQUENCE DIELS-ALDER/ALLYLBORATION À PARTIR DU DIÈNE 22	113
EXPERIMENTAL PART	117
I. SYNTHÈSE DE DIENES BORONÉS 17	118
A. CATALYTIQUE HYDROBORATION AVEC LE PINACOLBORANE	118
B. CARBOBORATION	120
C. RÉACTION DE BORA-WITTIG	121
II. RÉACTION ENE DE DIENES BORONÉS AVEC LE FORMATE NITROSOBENZYL	122
III. RÉACTION ENE DE DIENES BORONÉS AVEC D'AUTRES ÉNOPHILES	126
IV. SÉQUENCE DIELS-ALDER/ALLYLBORATION À PARTIR DU DIÈNE 18A	129
A - DIELS-ALDER CYCLOADDITIONS	129
B - ALLYLBORATION	131
V. DIELS-ALDER/ALLYLBORATION À PARTIR DU DIÈNE 22	135
VI. X-RAY CRYSTALLOGRAPHIC DATA	139

CHAPITRE 3	143
ACCES AUX PYRROLES FUSIONNES A PARTIR DE DIENES BORYLES ET DE NITROSOARENES	143
I. INTRODUCTION	144
II. SYNTHÈSE DE PYRROLES FUSIONNES VIA UNE 3,6-DIHYDRO-1,2-OXAZINE: RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	149
A. PAR PHOTOLYSE	149
B. THERMIQUEMENT.....	150
C. PAR CATALYSE ACIDO-BASIQUE	150
D. PAR CATALYSE AVEC DES METAUX DE TRANSITION	152
E. SELON UNE SEQUENCE CASCADE DIELS ALDER/CONTRACTION DE CYCLE	153
RESULTATS ET DISCUSSIONS	154
A. SYNTHÈSE DES 1,3-DIENES BORYLES CYCLIQUES	154
1. PAR HYDROBORATION D'ENYNES 46	155
2. PAR REACTION DE BORA-WITTIG	156
3. PAR METATHÈSES D'ENYNES OU DE TRIENE BORYLES	157
B. REACTIONS CASCADES D'HETERO-DIELS-ALDER ET DE CONTRACTIONS DE CYCLE	164
1. OPTIMISATION DE LA SEQUENCE CASCADE.....	164
2. DOMAINE D'APPLICATION DU PROCESSUS CASCADE	167
3. REACTION CASCADE CYCLOISOMERISATION/HDA/CONTRACTION DE CYCLE.....	169
EXPERIMENTAL PART	171
I. SYNTHESIS OF STARTING MATERIALS	172
A. SYNTHESIS OF 7 AND 8 MEMBERED ENYNE AND CATALYTIC HYDROBORATION WITH PINACOL BORANE	172
B. SYNTHESIS OF A,B-UNSATURATED ALDEHYDES.....	175
C. BORON-WITTIG REACTION	176
D. SYNTHESIS OF NON-CYCLIC ENYNES AND METATHESIS PROCESSES	179
1. PATH A	179
2. PATH B	183
3. PATH C	186
E. OPTIMISATION PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF PYRROLES FROM CYCLIC BORONATED DIENE 17C.....	187
F. PYRROLE FORMATION FROM CYCLIC BORONATED DIENES.....	188
G. PALLADIUM-CATALYZED ISOMERISATION OF BORONATED ENYNES.	193
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	197
BIBLIOGRAPHIE	201

Remerciements

Ce travail a été réalisé à l'Université de Rennes 1 au sein du groupe « Chimie Organique et Interfaces » (COriInt) de l'UMR CNRS 6226, sous la direction du Dr Fabienne Berrée et du Pr Bertrand Carboni.

J'aimerais tout d'abord leur adresser mes remerciements les plus sincères non seulement pour m'avoir accueilli dans leur laboratoire et m'avoir accordé leur confiance en me confiant ce sujet de thèse, mais aussi, pour leur aide au quotidien durant ces trois années de doctorat ainsi que leur soutien lors de la rédaction de ce manuscrit. Leur co-direction a permis de rendre cette épopée scientifique unique et aussi enrichissante qu'elle puisse être.

Je tiens également à remercier le ministère de l'enseignement et de la recherche qui a financé mes trois années de recherche. Je remercie aussi le Pr Andrew Whiting, directeur de recherche à l'université de Durham (GB), pour m'avoir cordialement accueilli dans son laboratoire pour une période de trois mois au cours de ma thèse et qui a accepté de participer à ma soutenance de doctorat.

Je voudrais aussi remercier Thierry Roisnel du service de diffraction des RX, Philippe Jéhan du service de spectrométrie de masse du CRMPO et Clément Orione du service de RMN du CRMPO, qui ont aimablement contribué à la caractérisation d'un bon nombre des composés synthétisés durant mes travaux de doctorat.

Je souhaite remercier les membres de mon jury, Jean-Claude Guillemin, Directeur de Recherche à l'ENSCR, Sandrine Piguel, Maître de conférences à l'Université Paris-Sud, Cyrille Kouklovsky, Professeur à l'Université Paris-Sud et Claudia Lalli, Chargée de Recherche à l'Université de Rennes 1, pour avoir accepté de constituer mon jury et d'évaluer mon travail.

J'adresse aussi mes remerciements les plus chaleureux aux membres, permanents ou non, du laboratoire : François et Aurélie, pour leur aide lors de mes travaux de recherche et la re-lecture de ce manuscrit, Sylvain, pour sa bienveillance lors de mon arrivée et la camaraderie que nous avons entretenue par la suite, Chaima et Khadidja, pour leur bonne humeur et les moments d'amitié que nous avons partagés, Pierre Antoine, Jean Denis et Clément avec qui j'ai aussi partagé des moments de franche rigolade, Maria et Luc pour leur participation active à mes travaux de recherche, et bien entendu Samar, Hayete, qui au-delà de

son soutien m'a tant apporté. Merci aussi à Fabienne et Bertrand, qui en plus de supporter mes goûts musicaux, mes jeux de mots et autres boutades discutables, m'ont soutenu et ont su m'aiguiller lors de ma thèse, et grâce à qui je ressorts grandi de cette expérience.

Enfin, je souhaiterais remercier les membres de ma famille, et tout particulièrement mes parents et mon frère, qui n'ont jamais cessé de croire en moi et qui m'ont toujours montré un soutien indéfectible. Au-delà de ma propre personne, c'est aussi pour eux que j'ai fait preuve d'acharnement pour en arrivé ici. Mes pensées se tournent également vers mes grands parents, Michel, Éliane et André, que je sais fiers de moi, et qui m'ont accompagné depuis le début.

Liste des abréviations

Ac	Acétyle
AL/LA	Acide de Lewis/Lewis acid
aq	Aqueux
Ar	Aromatique
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
Bp	Boiling point
BuLi	Butyllithium
Bz	Benzoyle
Cat.	Catalyseur
Cbz	Benzyloxycarbonyle
Cy	Cyclohexyle
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCE	1,2-dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DEAD	Azodicarboxylate d'éthyle
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropyléthylamine
DMAP	4-(diméthylamino)pyridine
DMF	Diméthyl formamide
DMP	Périodinane de Dess Martin
DMSO	Diméthylsulfoxyde
<i>ed</i>	Excès diastéréomérique/
<i>ee</i>	Excès énantiomérique
éq./eq.	Equivalent

ESI	Electrospray ionisation
GC	Chromatographie en phase gazeuse
HDA	Réaction d'hétéro-Diels-Alder
HFIP	1,1,1,3,3,3-héxafluoropropan-2-ol
HMDS	Héxaméthylidisilazane
HRMS	Spectre de masse haute résolution
IC₅₀	Concentration inhibitrice médiane
Ipc	Isopinocamphéyle
L	Ligand
Mp	Melting point
PCC	Chlorochromate de pyridinium
PIDA	Diacétate d'iodobenzène
pin	Pinacol
r.t./t.a.	Température ambiante/Room temperature
rdt	Rendement
RX	Rayons X
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
Tf	Trifluorométhanesulfonate ou Triflate
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TMP	Tétraméthylpipéridine
TMS	Triméthylsilyle
Tol	Toluène
Tos	Tosyle

Introduction générale

Les réactions multicomposants, qu'elles impliquent des étapes catalytiques ou non, sont devenues des outils essentiels dans le domaine de la chimie organique de synthèse.¹ Les plus connues portent désormais le nom de leurs inventeurs : Strecker, Hantzsch, Biginelli, Mannich, Passerini, Ugi ou Povarov, etc et ont été largement utilisées depuis de nombreuses années avec un nombre impressionnant de variations. Ceci démontre leur potentiel, en particulier, pour la synthèse de produits naturels,² de molécules biologiquement actives,³ de polymères⁴ ou plus récemment en bioconjugaison.⁵

Ces réactions offrent un certain nombre d'avantages remarquables : des procédures expérimentales le plus souvent simples à mettre en œuvre, l'absence d'étapes de purification des composés intermédiaires et l'accès à des systèmes structurellement et fonctionnellement très diversifiés, généralement avec de très bons stéréocontrôles.

Combinant au moins trois réactifs, elles comportent plusieurs étapes élémentaires correspondant aux ruptures et formations de différentes liaisons et sont d'autant plus efficaces que l'une de ces étapes est irréversible. Il est alors possible de synthétiser de façon convergente une molécule finale complexe qui incorpore la majorité des atomes initiaux avec, en conséquence, des performances élevées en termes d'économie d'atomes (Figure 1).⁶

¹ a) *Multicomponent Reactions in Organic Synthesis*; Eds. J. Zhu, Q. Wang, M. Wang, Wiley-VCH: Weinheim, **2015**. b) R. C. Cioc, E. Ruijter, R. V. Orru, *Green Chem.* **2014**, *16*, 2958. c) Y. Coquerel, T. Boddaert, M. Presset, D. Mailhol, J. Rodriguez, *Ideas in Chemistry and Molecular Sciences: Advances in Synthetic Chemistry*; Ed. B. Pignataro, Wiley-VCH: Weinheim, **2010**, pp. 187-202. d) S. Brauch, S. S. van Berkel, B. Westermann, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4948. e) E. Ruijter, R. Scheffelaar, R. V. A. Orru, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234.

² B. B. Toure, D. G. Hall, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4439.

³ a) A. Dömling, W. Wang K., Wang, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083. b) P. Slobbe, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *MedChemComm.* **2012**, *3*, 1189. c) *Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions I and II* Topics in Heterocyclic Chemistry; Eds. R. V. A. Orru, E. Ruijter, Springer Verlag: New York, NY, USA, 2010; Vol. 23 et 25.

⁴ a) H. Xue, Y. Zhao, H. Wu, Z. Wang, B. Yang, Y. Wei, Z. Wang, L. Tao, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8690. b) O. Kreyc, T. Toth, M. A. R. Meier, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1790.

⁵ L. Reguera, Y. Méndez, A. R. Humpierre, O. Valdés, D. G. Rivera, *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1475 et references citées.

⁶ G. Van der Heijden, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Synlett* **2013**, *24*, 666.

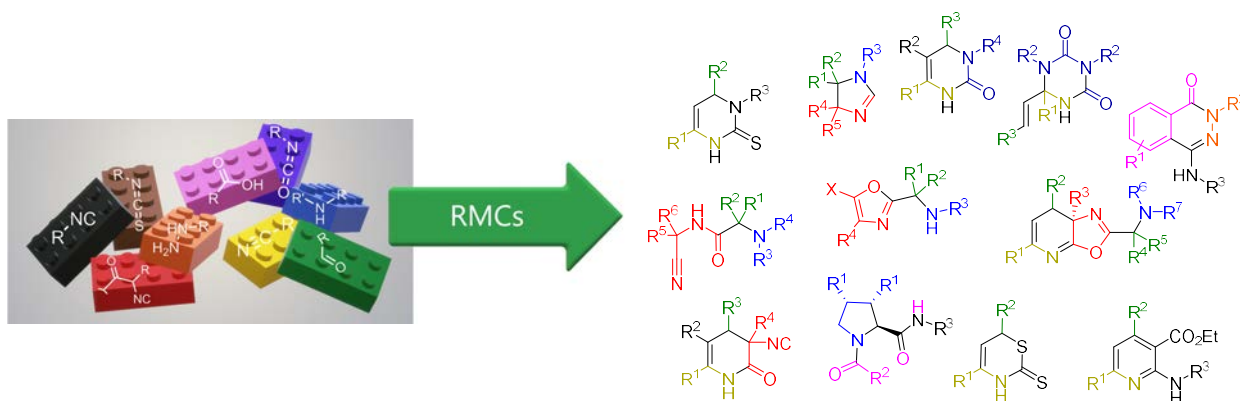


Figure 1 : Illustration de la diversité structurale et fonctionnelle issue de réactions multicomposants (RMCs) d'après la référence 6

Les organoboranes, en particulier les acides boroniques et leurs dérivés, ont été abondamment utilisés en synthèse organique dans des réactions très variées impliquant la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome, ceci en grande majorité avec une conservation de l'information stéréochimique portée par le site réactionnel.⁷ Ces composés ont retenu l'attention de la communauté scientifique, non seulement en raison de leur grande disponibilité commerciale, mais, aussi et surtout, à cause de leur stabilité vis-à-vis de l'air et de l'eau, leur faible toxicité et leur grande tolérance à la présence de nombreux groupements fonctionnels.

Malgré ces caractéristiques attrayantes, les organoboranes ont été longtemps sous-exploités dans les processus multicomposants. Cependant, en 1993, N. Petasis et ses collaborateurs ont publié une nouvelle synthèse d'allylamines à partir d'une amine secondaire, de para-formaldéhyde et d'acide (*E*)-styrylboronique.⁸ Cette condensation de type borono-Mannich, désormais appelée réaction de Petasis, a par la suite été étendue à une grande variété d'aldéhydes, tels que l'acide glyoxylique (pour accéder aux aminoacides, $R^4=CO_2H$), divers acides boroniques ou leurs dérivés et à de très nombreux autres partenaires aminés (Schéma 1).⁹

⁷ a) *Boronic Acids: Preparation, Applications in Organic Synthesis and Medicine*, Ed. D. G. Hall, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**. b) *Boron Reagents in Synthesis*, Ed. A. Coca, ACS Symposium, Series 1236; American Chemical Society: Washington DC, **2016**. c) *Synthesis and Application of Organoboron Compound*, Eds. E. Fernández, A. Whiting, Springer, New York, **2015**.

⁸ N. A. Petasis, I. Akritopoulou, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 583.

⁹ a) N. R. Candeias, F. Montalbano, P. M. Cal, P. M. Gois, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6169. b) R. A. Batey, in *Boronic acids: Preparation, Applications in Organic Synthesis and Medicine*, Ed. D. G. Hall, 2nd Edition, Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2011**, pp 427-477. c) B. Carboni, F. Berrée, In *Science of Synthesis: Multicomponent Reactions*, Ed. T. J. J. Müller, Thieme: New York, **2013**, vol 5.

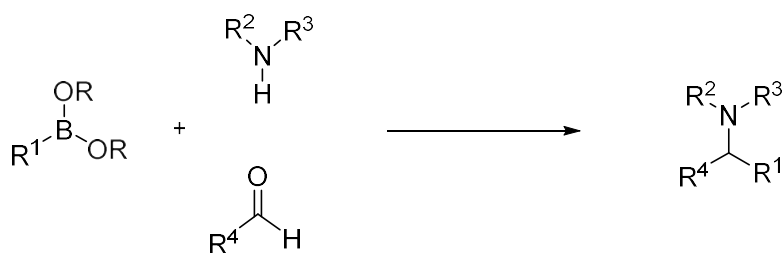


Schéma 1

Par la suite, sont apparus dans la littérature de nouveaux processus multicomposants impliquant, entre autres, des trialkylboranes,¹⁰ des alcényl-,¹¹ aryl-,¹² allyl-,¹³ allényl-,¹⁴ et alcényl boronates.¹⁵ Les diènes 1,3 et dendralènes, carbonés ou hétérosubstitués, possédant un groupement borylé ont également été utilisés avec succès à plusieurs reprises.^{16,17}

Au laboratoire, nous nous intéressons depuis plusieurs années à ce domaine de la chimie des organoboranes.¹⁸ Le projet que j'ai eu à développer durant ma thèse s'inscrit dans

¹⁰ N. Kielland, F. Catti, D. Bello, N.; Isambert, I. Soteras, F. J. Luque, R. Lavilla, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7904.

¹¹ a) K.S. Barbato, L. Yi, D. Ramella, J. S. Panek, S. E. Schaus, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5812. b) C. M. Yang, M. Jegannathan, K. Parthasarathy, C. H. Cheng, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3610. c) F. Berrée, N. Gernigon, A. Hercouet, C. H. Lin, B. Carboni, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 329.

¹² a) S. Das, C. G. Daniliuc, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4053. b) G. Wu, Y. Deng, H. Luo, J. Zhou, T. Li, Y. Zhang, J. Wang, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 5266. c) H. Yin, T. Skrydstrup, *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 6474. d) M. Gao, M. C. Willis, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2734. e) L. Liao, R. Jana, K. B. Urkalan, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5784. f) A. S. Melhado, W. E. Brenzovich, A. D. Lackner, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8885. g) Y. Luan, S. E. Schaus, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2510.

¹³ a) S. J. Kaldas, T. Rogova, V. G. Nenajdenko, A. K. Yudin, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 7296. b) J. D. Sieber, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 74.

¹⁴ K. Tonogaki, K. Itami, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1464.

¹⁵ a) R. Nishiyabu, Y. Kubo, T. D.; James, J. S. Fossey, *Chem. Comm.* **2011**, 47, 1124. b) Y. Yamamoto, J. Ishii, H. Nishiyama, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9625. c) Y. Yamamoto, J. Ishii, H. Nishiyama, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3712.

¹⁶ Pour des revues sur la chimie des diènes borylés, voir : a) J. Pyziak, J. Walkowiak, B. Marciniak *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 3502. b) L. Eberlin, F. Tripoteau, F. Carreaux, A. Whiting, Carboni, B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 237. c) G. Hilt, P. Bolze, *Synthesis*, **2005**, 2091. d) M. A. Welker, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 11529.

¹⁷ E. Rivera-Chao, M. Fañanás-Mastral, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 9945.

¹⁸ a) R. Hemelaere, B. Carboni, F. Carreaux, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14518. b) A. Mace, F. Tripoteau, Q. Zhao, E. Gayon, E. Vrancken, J.-M. Campagne, B. Carboni, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 906. c) F. Tripoteau, T. Verdelet, A. Hercouet, F. Carreaux, B. Carboni, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13670. d) A. Hercouet, F. Berrée, C.H. Lin, B. Carboni, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1717. e) T. Régnier, F. Berrée, O. Lavastre, B. Carboni, *Green Chem.* **2007**, *9*, 125. f) F. Berrée, A. Debache, Y. Marsac, B. Collet, P. Girard-Le Bleiz, B. Carboni, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4027. g) X. Gao, D. Hall, M. Deligny, A. Favre, F. Carreaux, B. Carboni, *Chemistry, Eur. J.* **2006**, *12*, 3132.

ce contexte et a trait à l'utilisation, d'une part d'aryltrifluoroborates et, d'autre part, de 1,3-diènes borylés comme partenaires clés de séquences multicomposants originales.

Le chapitre 1 sera consacré à la synthèse de 9-hydroxyfluorènes *via* une réaction tandem couplage de Suzuki/aldolisation phénolique. Ce processus a été étendu dans un deuxième temps aux 9-aminofluorènes par simple ajout de diverses amines au milieu réactionnel en tant que troisième composant (Schéma 2). L'exposé des résultats expérimentaux et des hypothèses mécanistiques proposées pour rationaliser ces transformations sera précédé d'un rappel bibliographique permettant de situer ce travail par rapport aux méthodes déjà décrites dans la littérature.

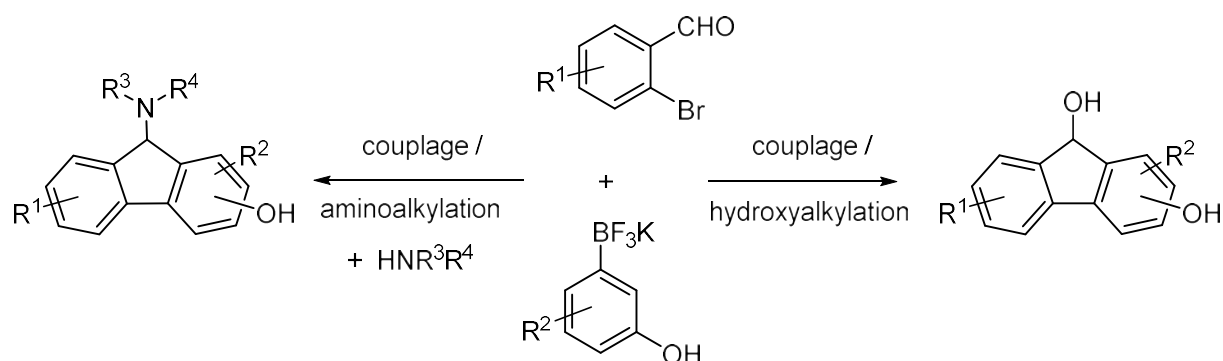


Schéma 2

Dans le chapitre deux, après un rappel de la littérature concernant les différentes voies d'accès aux composés nitroso et leur réactivité vis-à-vis de diènes 1,3, sera présentée la réactivité de diénylboronates de pinacol vis-à-vis de divers énophiles. L'utilisation des nouveaux diènes ainsi obtenus dans des séquences multicomposants permet, entre autres, l'accès à des composés spiro polycycliques (Schéma 3).

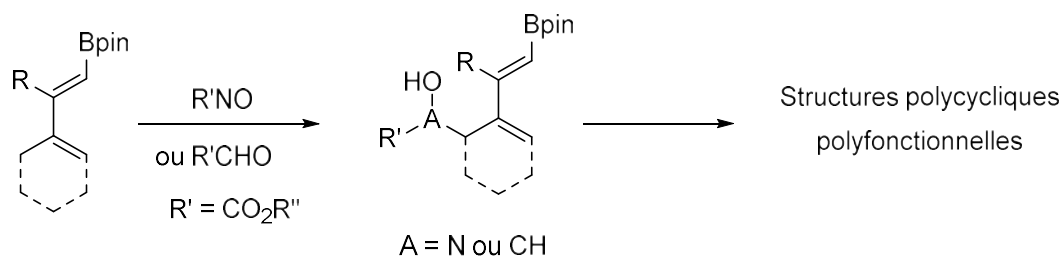


Schéma 3

Enfin, la synthèse de pyrroles fusionnés est exposée dans le chapitre trois. Elle met en jeu comme réaction clé une réaction cascade hétéro-Diels–Alder/contraction de cycle appliquée à des diènes 1,3 borylés cycliques (Schéma 4). Les approches originales utilisées pour accéder à ces derniers sont également présentées.

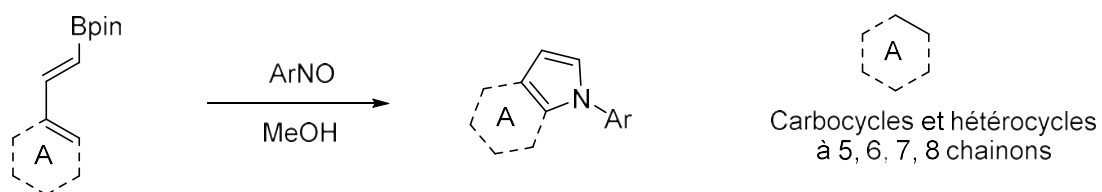


Schéma 4

Chapitre 1

*Réactions cascade couplage pallado-
catalysé/hydroxy- ou aminoalkylation
pour la synthèse de 9-hydroxy-
et 9-aminofluorènes*

Depuis les années 70, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) ont suscité un intérêt grandissant, principalement de part leurs propriétés optiques et électroniques. De multiples applications ont ainsi été découvertes, notamment en tant que dispositifs d'émission de lumière, transistors organiques à effet de champ (OFET), cellules organiques photovoltaïques (VPO), ou biocapteurs.¹⁹ Par ailleurs, de nombreuses études analysant leur impact sur l'environnement ont également été réalisées.²⁰

Le motif fluorényle, composé d'une structure biphényle plane, est l'un des plus simples HAP. Outre leur utilisation dans le domaine des matériaux fonctionnels, les fluorènes sont également présents dans diverses molécules présentant des propriétés biologiques remarquables, en particulier lorsqu'ils sont liés à un hétéroatome en position 9 (Fig. 2).²¹

Par exemple, en ce qui concerne les dérivés du 9-aminofluorène, le composé **1** est un puissant inhibiteur de la cyclophiline A ($IC_{50} = 1.52$ nM), protéine impliquée dans de nombreux processus biologiques participant notamment à la prolifération du virus de l'immunodéficience humaine de type 1.²² **2**, quant à lui, est un inhibiteur de InhA de *Mycobacterium tuberculosis* ($IC_{50} = 102$ nM) empêchant la synthèse des acides mycoliques,

¹⁹ a) A. R. Murphy, J. M. J. Frechet, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1066. b) J. E. Anthony, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 5028. c) M. Bendikov, F. Wudl, D. F. Perepichka, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4891. d) U. Mitschke, P. Bäuerle, *J. Mater. Chem.* **2000**, *10*, 1471. e) *Polycyclic aromatic hydrocarbons*, Ed. R. G. Harvey, Wiley-VCH, New York, **1996**.

²⁰ a) S.-H. Liu, G.-M. Zeng, Q.-Y. Niu, Y. Liu, L. Zhou, L.-H. Jiang, X.-F. Tan, P. Xu, C. Zhang, M. Cheng, *Bioresour. Technol.* **2017**, *224*, 25. b) V. Kumar, N. C. Kothiyal, Saruchi, P. Vikas, R. Sharma, *J. Chin. Adv. Mater. Soc.* **2016**, *4*, 302. c) J. L. Domingo, M. Nadal, *Food Chem. Toxicol.* **2015**, *86*, 144. d) K.-H. Kim, S. A. Jahan, E. Kabir, R. J. C. Brown, *Environ. Int.* **2013**, *60*, 71. e) A. Bayn, X. Feng, K. Mullen, H. Haick, *Appl. Mater. Interfaces* **2013**, *5*, 3431.

²¹ a) Y. Saikawa, K. Hashimoto, M. Nakata, M. Yoshihara, K. Nagai, M. Ida, T. Komiyama, *Nature* **2004**, *429*, 363. b) L. R. Morgan, K. Thangaraj, B. LeBlanc, A. Rodgers, L. T. Wolford, C. L. Hooper, D. Fan, B. S. Jursic, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4552. c) C. Fan, W. Wang, Y. Wang, G. Qin, W. Zhao, *Phytochemistry* **2001**, *57*, 1255. d) M. T. Tierney, M. W. Grinstaff, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5355.

²² S. Ni, Y. Yuan, J. Huang, X. Mao, M. Lv, J. Zhu, X. Shen, J. Pei, L. Lai, H. Jiang, J. Li, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5295.

constituants essentiels des mycobactéries.²³ Le composé **3** inhibe la Hsp90 (heat shock protein) ($IC_{50} = 30$ nM), qui assure le bon repliement des protéines et facilite la survie de cellules cancéreuses (Figure 2).²⁴

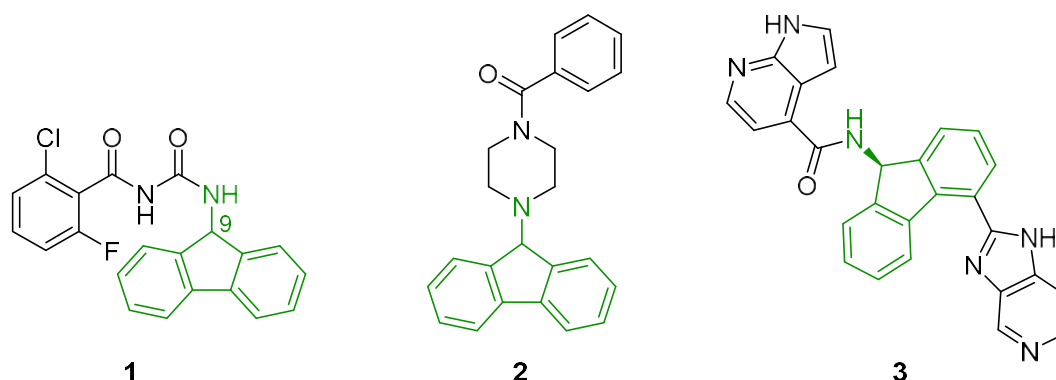


Figure 2 : Quelques exemples de 9-aminofluorènes bioactifs

Le motif 9-hydroxyfluorényle, quant à lui, est présent dans la guanidine **4**, qui possède une affinité particulière pour les récepteurs 5-HT_{2B} ($IC_{50} = 52$ nM) et 5-HT₇ ($IC_{50} = 59$ nM) jouant un rôle dans l'apparition de migraines.²⁵ Il est aussi présent dans la structure de glycosides de type **5** aux propriétés antivirales remarquables vis à vis de HSV-1 et HSV-2, responsables d'infections herpétiques (Figure 3).²⁶

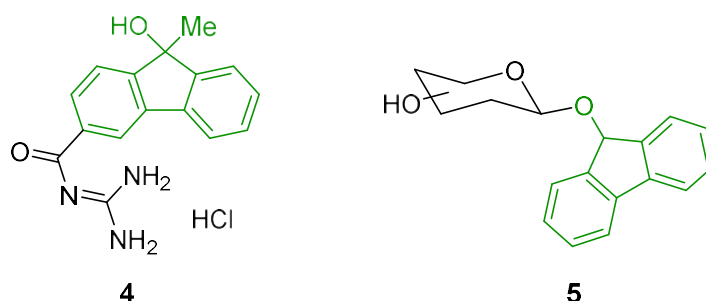


Figure 3 : Exemples de 9-hydroxyfluorènes bioactifs

²³ a) X. He, A. Alian, P. R. O. de Montellano, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6649. b) A. Chollet, G. Mori, C. Menendez, F. Rodriguez, I. Fabing, M. R. Pasca, J. Madacki, J. Kordulakova, P. Constant, A. Quémard, V. Bernades-Génisson, C. Lherbet, M. Baltas, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *101*, 218.

²⁴ F. Vallée, C. Carrez, F. Pilorge, A. Dupuy, A. Parent, L. Bertin, F. Thompson, P. Ferrari, F. Fassy, A. Lambertson, A. Thomas, R. Arrebola, S. Guerif, A. Rohaut, V. Certal, J.-M. Ruxer, C. Delorme, A. Jouanen, J. Dumas, C. Grépin, C. Combeau, H. Goulaouic, N. Dereu, V. Mikol, P. Mailliet, H. Minoux, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7206.

²⁵ A. Moritomo, H. Yamada, T. Watanabe, H. Itahana, Y. Koga, S. Akuzawa, M. Okada, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 4323.

²⁶ S. Alcaro, A. Arena, S. Neri, R. Ottanà, F. Ortuso, B. Pavone, M. G. Vigorita, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1781.

I. Rappels bibliographiques

Il existe dans la littérature un certain nombre d'approches permettant de préparer des 9-hydroxy- et 9-aminofluorènes diversement substitués. Ces méthodes peuvent être classées en deux familles principales selon qu'il y ait création du cycle fluorène ou modification fonctionnelle de cycles déjà construits. Quelques exemples représentatifs sont rassemblés dans ce rappel des principaux résultats de la littérature.

A. Accès aux 9-hydroxyfluorènes par fonctionnalisation de cycles fluorényles

1. Réduction d'une fluorénone

Une des premières synthèses de fluorénol a été réalisée par Graebe et Aubin en 1888 par réduction de la fluorénone dans l'ammoniac avec de la poudre de zinc (Schéma 5).²⁷

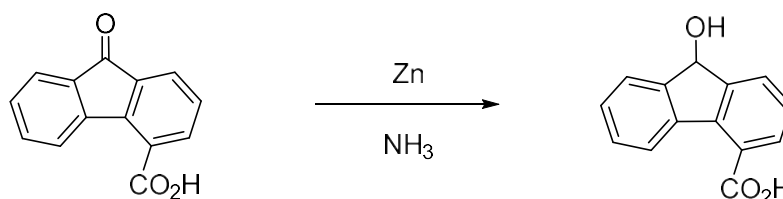


Schéma 5

Beaucoup plus récemment en 2015, le groupe de Harper a publié une voie de synthèse efficace de fluorénols en deux étapes (Schéma 6).²⁸ Tout d'abord, la construction du motif tricyclique est effectuée via une réaction de Friedel/Crafts du chlorure d'acyle correspondant. La fluorénone obtenue est ensuite réduite par LiAlH₄ avec de bons rendements sur les deux étapes, si ce n'est pour ceux portant un groupement trifluorométhyle ou méthyle en position 2.

²⁷ C. Graebe, C. Aubin, *Liebigs Ann. Chem.* **1888**, 247, 257.

²⁸ S. R. D. George, T. E. Elton, J. B. Harper, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 10745.

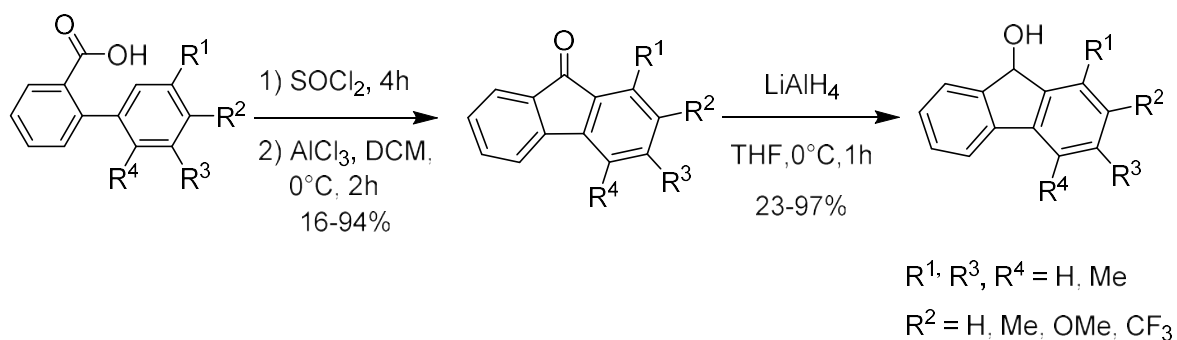


Schéma 6

Les groupes de Dimitrienko et de Lemieux ont également décrit la réduction par NaBH_4 de fluorénoles préparées par métallation, ceci avec d'excellents rendements (Schéma 7).²⁹

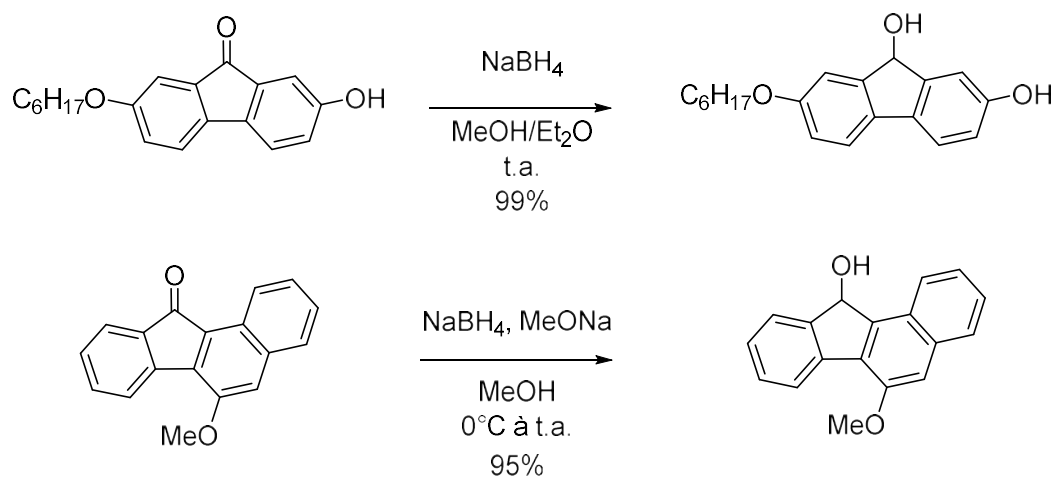


Schéma 7

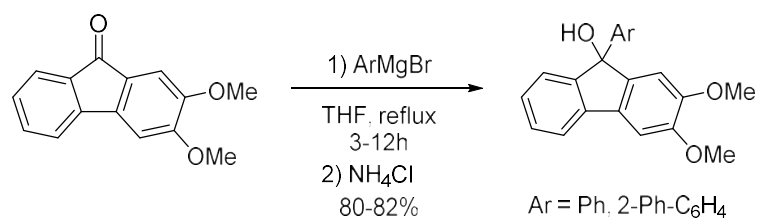
2. Alkylation de fluorénone

La transformation de fluorénoles en fluorénols n'est pas limitée à l'introduction d'un hydrogène en position 9. Ainsi, de nombreux exemples de réactions d'alkylation ont été réalisées à l'aide d'organométalliques (organomagnésiens, lithiens,...) permettant la création d'une nouvelle liaison carbone-carbone (Schéma 8).³⁰

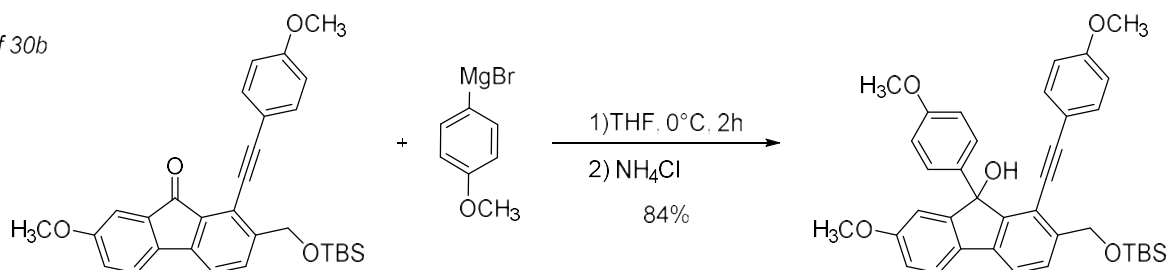
²⁹ a) J. A. McCubbin, X. Tong, Y. Zhao, V. Snieckus, R. P. Lemieux, *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 2574. b) R. S. Laufer, G. I. Dimitrienko, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1854.

³⁰ a) G. Qian, X. Senmiao, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 208. b) B. S. Chinta, B. Baire, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 262. c) N. Liu, Y. Zhi, J. Yao, J. Xing, T. Lu, X. Dou, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 642.

Ref 30a



Ref 30b



Ref 30c

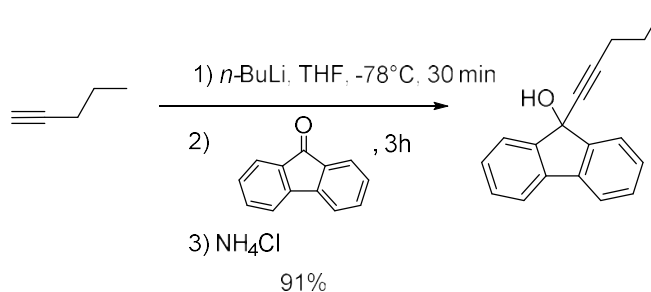


Schéma 8

B. Accès aux 9-hydroxyfluorènes par création du cycle fluorényle

La création du cycle fluorène à partir de précurseurs variés a été réalisée selon diverses approches mettant en jeu ou non une catalyse organométallique.

1. Cycloaddition thermique [4 + 2] intramoléculaire

Le groupe de Saa a publié en 2000 la transformation de diarylacétylènes en benzo[*b*]fluorènes sous forme de deux régioisomères via une cycloaddition [4+2] intramoléculaire avec des rendements modérés à excellents. On notera cependant que cette réaction échoue lorsque R = H ou TMS (Schéma 9).³¹

³¹ D. Rodriguez, A. Navarro, L. Castedo, D. Dominguez, C. Saa, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1497.

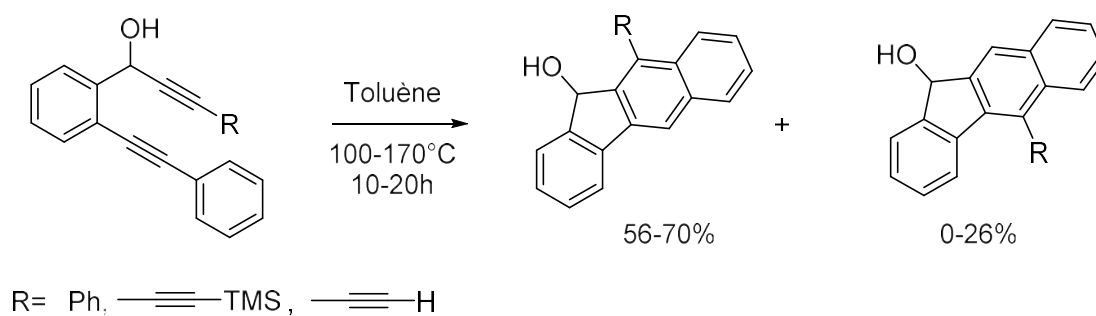


Schéma 9

2. Réarrangement de Wittig [1,2]

En 2016, Sanz *et al.* ont décrit le réarrangement du 6-H-benzo[*c*]chromène en 9-hydroxyfluorène.³² Après traitement par du tertibutylolithium à -78°C , l'éther α -lithié ainsi généré subit un réarrangement de Wittig [1,2] permettant d'obtenir le produit désiré avec un bon rendement (Schéma 10).

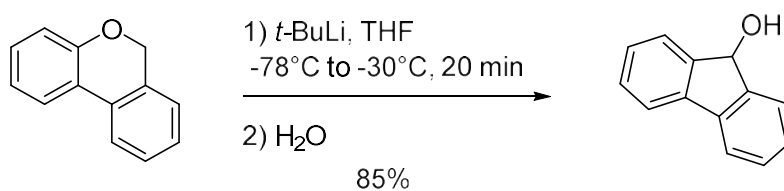


Schéma 10

3. Déhydroaromatisation intramoléculaire

Le groupe de Hu a rapporté l'utilisation d'énynes-1,6 carbonylés comme précurseurs de fluorénols. En présence de 3-bromoprop-1-yne, de tributylamine, et d'acétate de palladium dans le DMF à 130°C , ces composés donnent accès, via une réaction de cyclisation domino suivie d'un transfert d'hydrogène, à des benzo[*b*]fluorénols fusionnés avec de bons à très bons rendements (Schéma 11).³³

³² R. Velasco, C. Silva López, O. Nieto Faza, R. Sanz, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 15058.

³³ Q. Zhao, Q. Hu, L. Wen, M. Wu, Y. Hu, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2113.

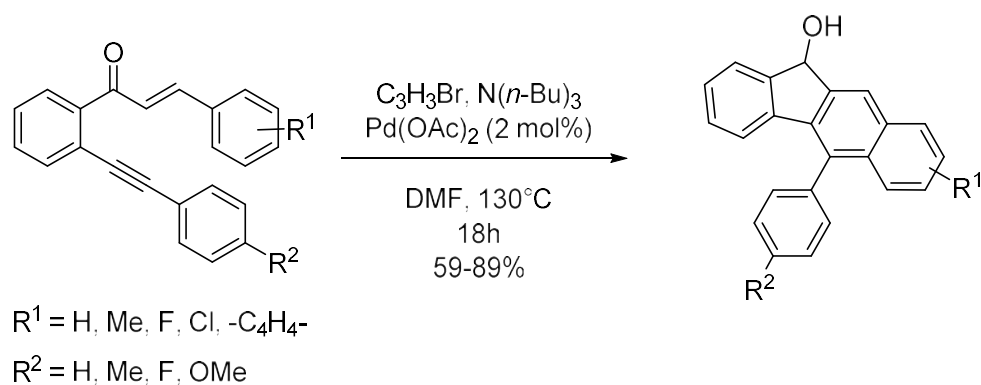


Schéma 11

4. Cyclisation tandem par catalyse photorédox

Toujours dans une logique de construction de la structure polycyclique, le groupe de Li a rapporté en 2013 un exemple de catalyse par un complexe du ruthénium en présence de lumière bleue. Un ényne-1,6 est converti en fluorénol avec du chlorure de 4-nitrobenzènesulfonyle en présence de carbonate de sodium à 40°C dans l'acétonitrile (Schéma 12).³⁴

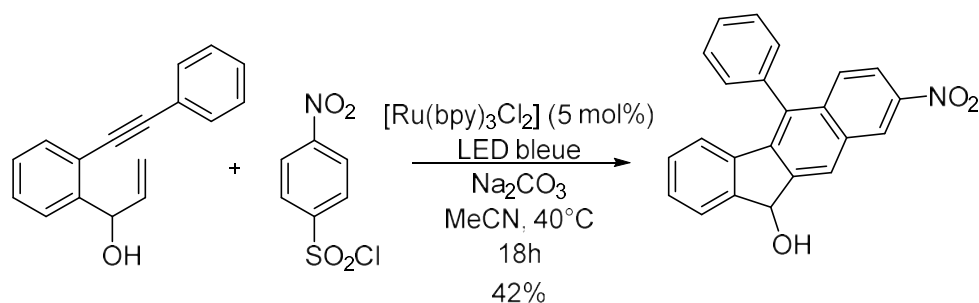


Schéma 12

5. Cyclisation déshydrogénante

La cyclisation déshydrogénante constitue, elle aussi, un outil puissant pour la confection de motifs polycycliques fusionnés. Miura *et al.* ont récemment synthétisé des 9-hydroxyfluorènes via une double activation de liaison C-H de triarylméthanols. Cette réaction

³⁴ G. B. Deng, Z. Q. Wang, J. D. Xia, P. C. Qian, R. J. Song, M. Hu, L. B. Gong, J. H. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1535.

C. Accès aux 9-aminofluorènes par fonctionnalisation de cycles fluorényles

Comme pour les 9-hydroxyfluorènes, les 9-aminofluorènes sont synthétisés principalement via deux stratégies, modification d'une structure fluorényle préexistante ou création de nouvelles liaisons carbone-carbone pour former la structure cyclique.

1. Substitution nucléophile sur un dérivé halogéné

Il est possible d'ajouter une amine sur un 9-halogénofluorène obtenu par réduction de la fluorénone et conversion du groupe hydroxyle benzylique en atome de chlore. Cette méthode permet d'accéder aisément aux 9-aminofluorènes désirés avec des rendements moyens, lorsqu'ils sont spécifiés (Schéma 15).³⁷

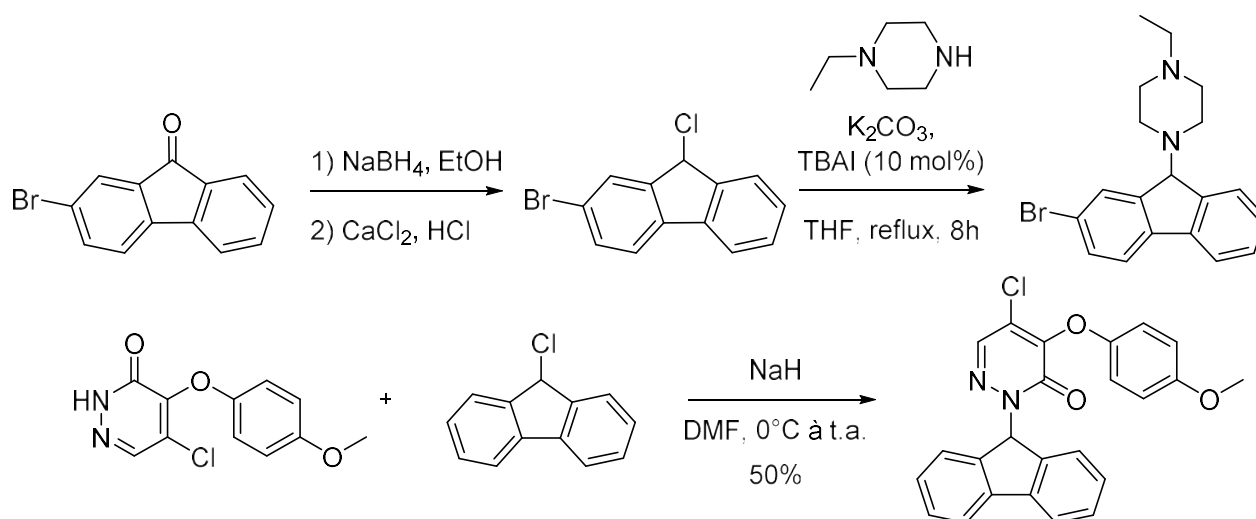


Schéma 15

2. Amination réductrice

Une autre approche consiste à réaliser la condensation d'une amine primaire sur la fluorénone désirée et de réduire l'imine ainsi obtenue. C'est cette voie qu'ont exploitée Menge et Thibblin en 1997 pour synthétiser la *N*-méthyl-9H-fluorène-9-amine avec un bon rendement sur deux étapes. Dans cette réaction, la condensation de la méthylamine sur la fluorénone est catalysée par le tétrachlorure de titane dans un mélange toluène-

³⁷ a) S. He, J. Xiao, A. E. Dulcey, B. Lin, A. Rolt, Z. Hu, X. Hu, A. Q. Wang, X. Xu, N. Southall, M. Ferrer, W. Zheng, T. J. Liang, J. J. Marugan, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 841. b) M. Guerrero, M. Urbano, M.-T. Schaeffer, S. Brown, H. Rosen, E. Roberts, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 614.

dichlorométhane. L'imine obtenue est ensuite réduite par le cyanoborohydrure de sodium en présence d'acide acétique, dans le méthanol (Schéma 16).³⁸

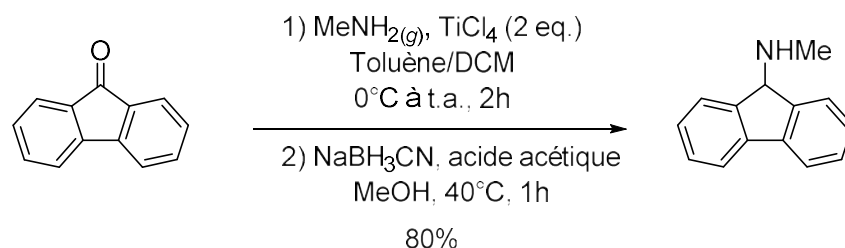
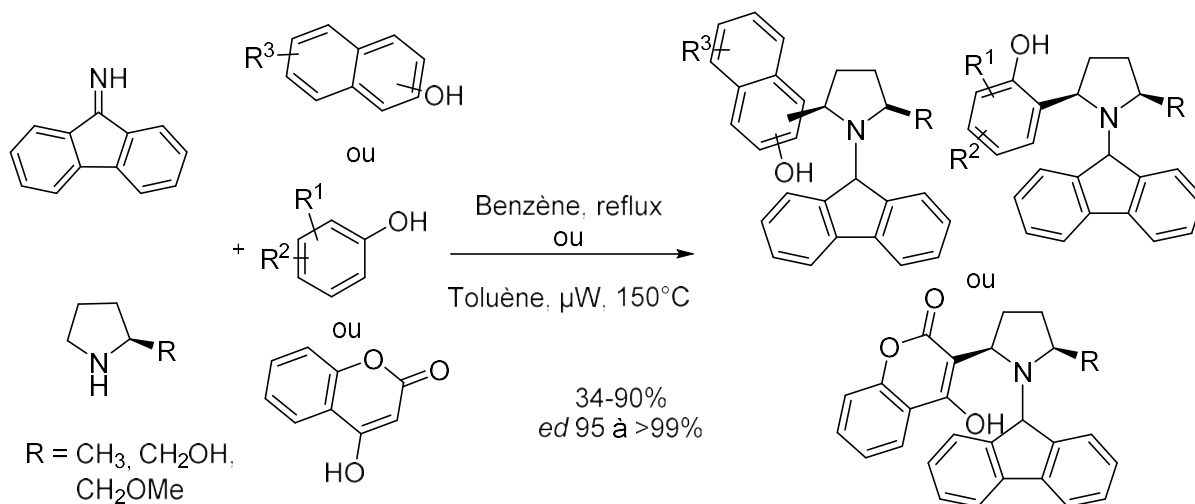


Schéma 16

3. Arylation à l'aide de phénols

En 2015, les groupes de Jana et Koley ont mis au point une stratégie élégante permettant d'introduire divers substituants sur les motifs 9-aminofluorènes. Après avoir additionné une pyrrolidine sur l'imine de la 9-fluorénone, l'iminium intermédiaire formé est engagé dans une réaction d'arylation avec différents phénols. Cette voie de synthèse présente l'avantage d'être régio- et diastéroselective ce qui permet d'obtenir, après séparation, des aminofluorènes avec d'excellents excès diastéromériques (Schéma 17).³⁹



Phénol: R¹,R² = H, H ; H, 2-Me; H, 3-Me ; H, 4-Me ; 2-Me,4-Me ; 2-OMe,4-allyl ;
3,4-OCH₂O ; 3-Me, 4-Me

1-Naphtol: R³ = H

2-Naphtol: R³ = H, 7-Br, 7-OMe, 6-Br

Schéma 17

³⁸ Q. Meng, A. J. Thibblin, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1224.

³⁹ S. Haldar, S. K. Roy, B. Maity, D. Koley, C. K. Jana, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 15290.

4. Condensation d'Ugi sur la fluorénone

En 2016, Zhu et Seidel ont mis au point une nouvelle variante de la condensation d'Ugi mettant en jeu la pyrrolidine, la fluorénone et des isonitriles en présence d'acide acétique au reflux du toluène. Les fluorènes fonctionnalisés par des pyrrolidine-2-carboxamides sont obtenus avec des rendements faibles à très bons (Schéma 18).⁴⁰

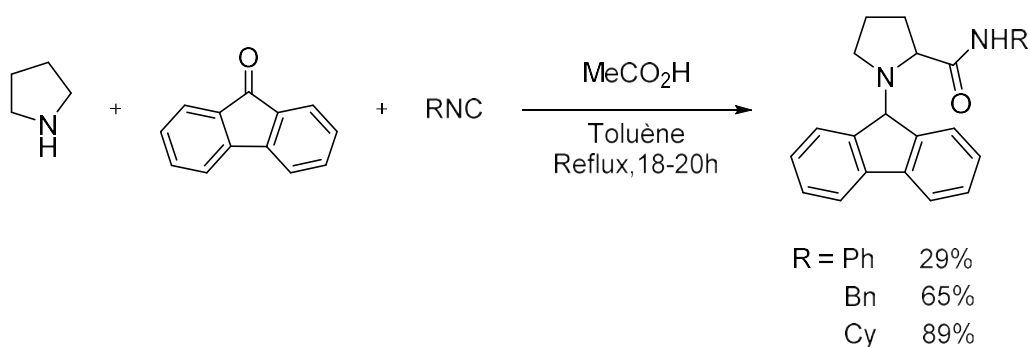


Schéma 18

D. Accès aux 9-aminofluorènes par formation du cycle fluorényle

1. Cyclisation déshydrogénante

Les groupes de Tanaka et Miura ont publié en 2012 la synthèse de 9-aminofluorènes par cyclisation de diphenylméthanamines, en présence d'acétate de cuivre monohydraté comme oxydant et de dimère du chlorure de rhodium cyclooctadiène comme catalyseur, dans l'*o*-xylène. Les 9-aminofluorènes substitués sont obtenus avec de très bons rendements (Schéma 19).⁴¹

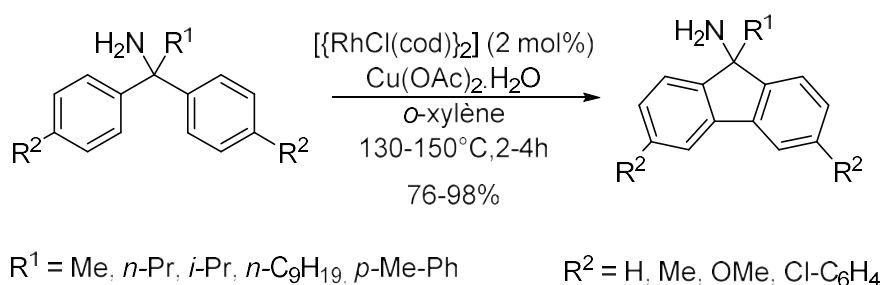


Schéma 19

⁴⁰ Z. Zhu, D. Seidel, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 631.

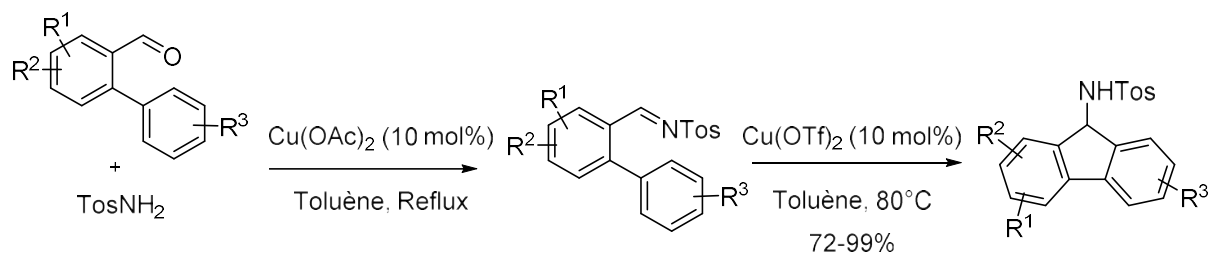
⁴¹ K. Morimoto, M. Itoh, K. Hirano, T. Satoh, Y. Shibata, K. Tanaka, M. Miura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5359.

2. Aza Friedel-Crafts intramoléculaire

L'une des méthodes les plus exploitées ces dix dernières années pour accéder aux aminofluorènes consiste à réaliser des cyclisations de type aza-Friedel-Crafts intramoléculaires sur des imines. Trois grandes familles d'imines ont été engagées dans ce type de réaction: les *N*-sulfonylimines, les *N*-sulfinylimines et les *N*-sulfonylhydrazones.

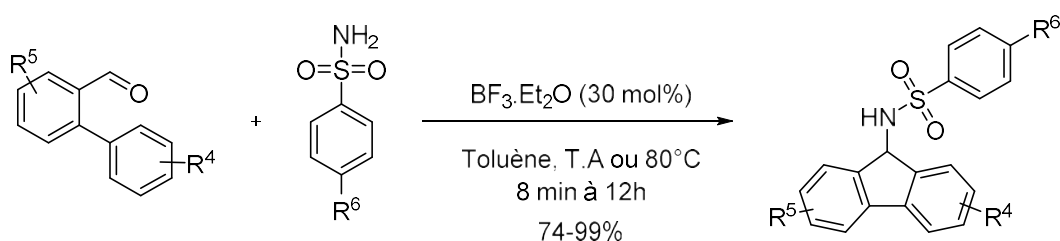
A partir de *N*-sulfonylimines

Yu et Lu ont proposé deux synthèses de 9-aminofluorènes en 2011. Dans les deux cas, l'aldéhyde biarylique, préparé par couplage de Suzuki, est engagé dans une réaction de condensation avec une *N*-sulfonylamine, formant l'imine correspondante qui peut être isolée. Puis une aza Friedel et Crafts intramoléculaire, catalysée par un acide de Lewis, est réalisée pour donner les 9-*N*-tosylaminofluorènes avec de très bons rendements (Schéma 20).⁴² Divers autres acides de Lewis, tel que AlCl₃, ont également été utilisés avec succès.⁴³



R¹, R² = H, H ; 3-OMe, H ; 3,4-OCH₂O ; 3-Cl, H

R³ = H, 4-Me, 2-Me, 4-OMe, 4-Ph, 4-OCF₃, 4-Cl, 4-F et 4-CF₃-C₆H₄



R⁴ = H, 4-F, 4-Me, 2-Me, 3-Me, 4-OMe, 4-*i*-Pr, 4-Ph, 4-OCF₃, 4-Cl, 3-Cl et 4-CF₃C₆H₄

R⁵ = H, 3-OMe, 3,4-OCH₂O, 3-Cl

R⁶ = H, Me, OMe

Schéma 20

⁴² a) X. Yu, X. Lu, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2076. b) X. Yu, X. Lu, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 569.

⁴³ L. Chen, W. Teng, W-L. Geng, Y-F Zhu, Y-H Guan, X. Fan, *Appl Organomet. Chem.* **2017**, 31, e3863.

A partir de *N*-sulfinylimines

L'utilisation de *N*-sulfinylimines chirales permet de réaliser une réaction d'aza-Friedel-Crafts asymétrique intramoléculaire. Cette réaction donne globalement de bons rendements avec une diastéréosélectivité intéressante. Les 9-aminofluorènes énantiomériquement purs sont obtenus via une simple chromatographie sur colonne (Schéma 21).⁴⁴

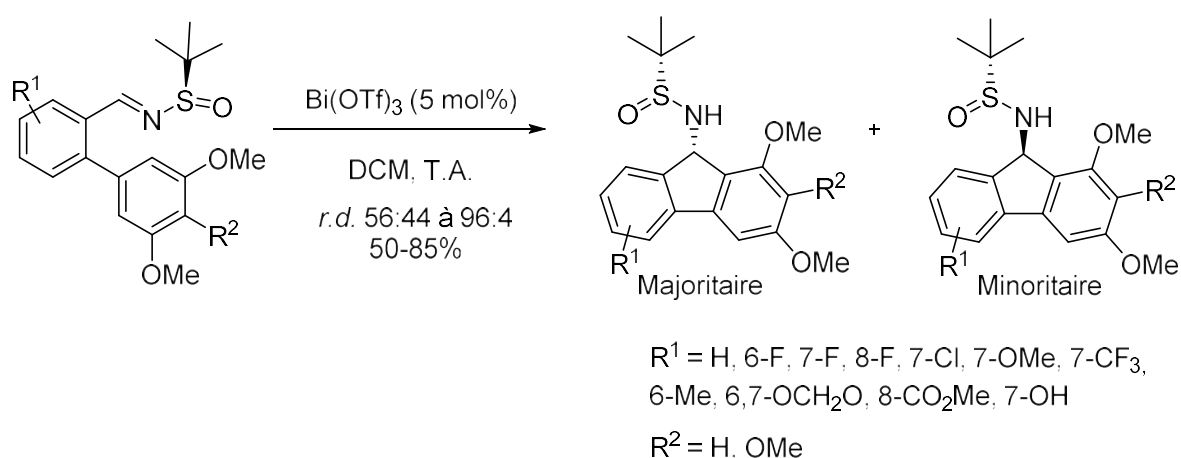


Schéma 21

A partir de *N*-sulfonylhydrazones

Enfin, Alami *et al.* ont rapporté, en 2014, des réactions de couplage croisé, catalysées au cuivre, permettant de synthétiser des 9-aminofluorènes à partir de dérivés de la 2'-bromo-biphényl-*N*-tosylhydrazone, eux-mêmes préparés par couplage de Suzuki et condensation de l'aldéhyde obtenu avec la tosylhydrazone. En présence d'acétylacétonate de cuivre et de carbonate de soude dans le glycérol à 80°C, une réaction cascade est réalisée avec une amine primaire. La création de deux nouvelles liaisons carbone-azote et carbone-carbone est ainsi observée sur le même carbone (Schéma 22).⁴⁵

⁴⁴ Y. Li, M-H. Xu, *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 50.

⁴⁵ J. Aziz, G. Frison, M. Gómez, J.-D. Brion, A. Hamze, M. Alami, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 4498.

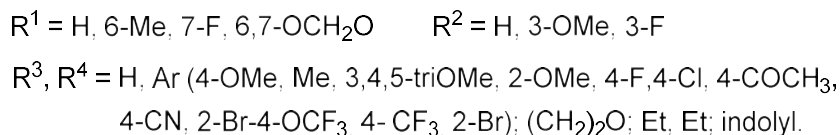
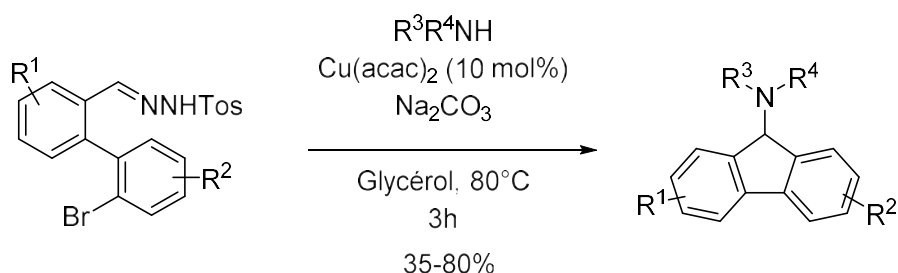


Schéma 22

Ces rappels bibliographiques montrent que, s'il existe déjà un certain nombre de voies d'accès aux 9-hydroxy- et 9-aminofluorènes, certaines limitations existent en termes de rendement, de conditions réactionnelles ou de disponibilité des substrats de départ. Le potentiel de valorisation de cette famille de composés aromatiques, à l'interface de la biologie ou de la physique, nous a conduit à proposer une nouvelle approche basée sur un processus cascade à partir de 3-hydroxyphényltrifluoroborates de potassium et de benzaldéhydes *ortho* substitués par un atome de brome. Les résultats obtenus sont présentés dans le paragraphe suivant (Schéma 23).⁴⁶

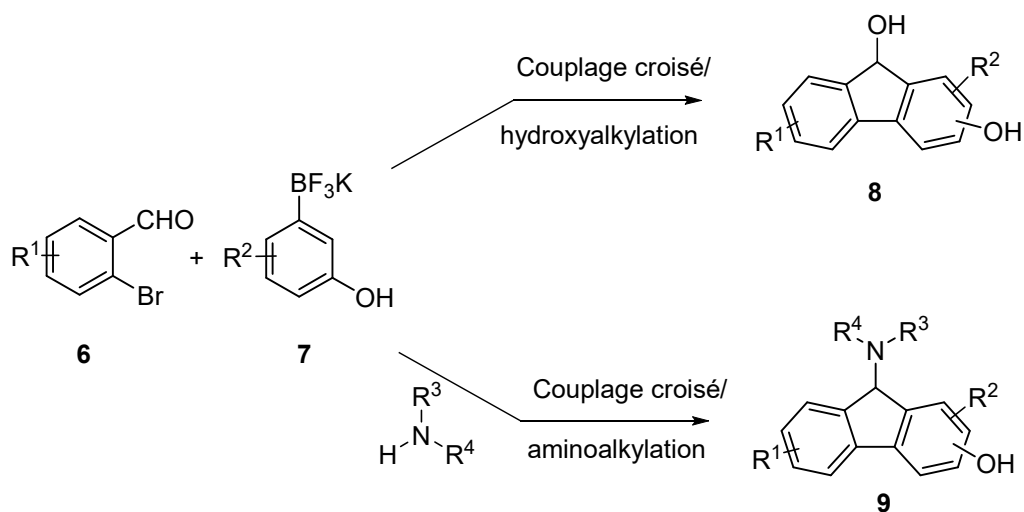


Schéma 23

⁴⁶ B. François, L. Szczubelek, F. Berrée, T. Roisnel, B. Carboni, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 235.

II. Une nouvelle voie d'accès aux 9-hydroxyfluorènes via une réaction cascade couplage de Suzuki/hydroxyalkylation.

Parmi toutes les réactions métallo-catalysées, la réaction de Suzuki-Miyaura est celle qui a probablement connu les développements académiques et industriels les plus importants. Cette réaction, réalisée à partir d'un organoborane et d'un dérivé électrophile, en présence d'un catalyseur organométallique et d'une base, présente de nombreux avantages par rapport aux autres réactions de couplage existantes (précurseurs stables, conditions réactionnelles relativement douces permettant d'obtenir une gamme très large de produits avec des fonctionnalisations très variées, ...).⁴⁷ Etant donné sa grande efficacité, elle a aussi été utilisée dans divers processus cascades.⁴⁸ Nous proposons d'associer cette réaction de couplage à une réaction d'aldolisation phénolique pour ouvrir une nouvelle voie d'accès aux 9-hydroxyfluorènes selon le schéma 24.

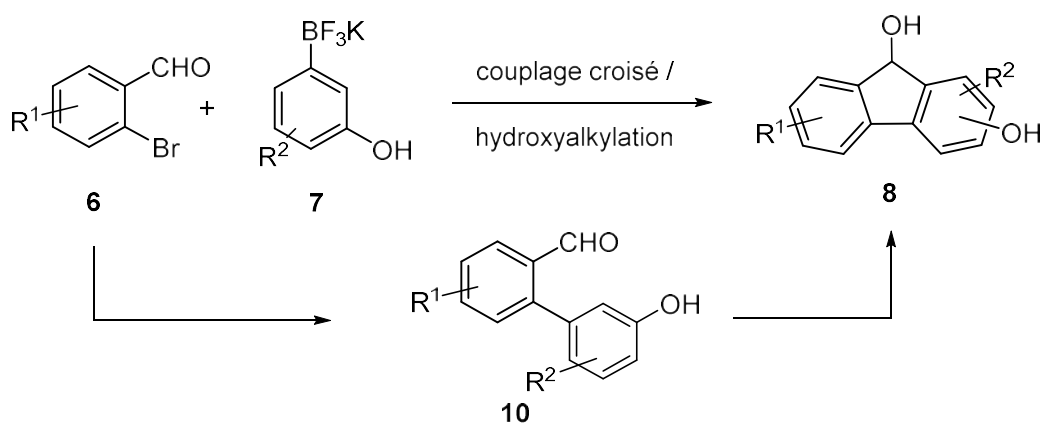


Schéma 24

A. Optimisation de la séquence

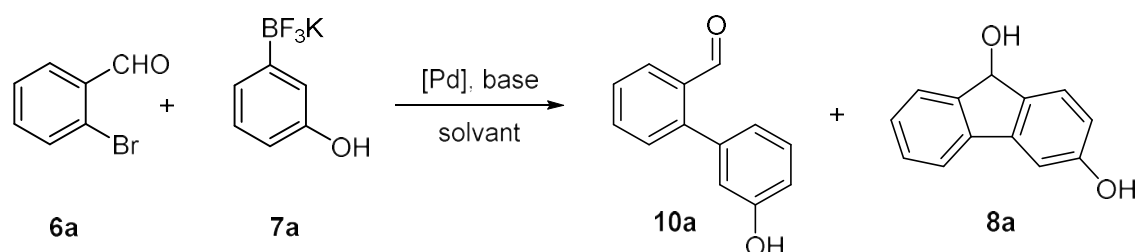
Avant de déterminer le champ d'application de cette séquence, nous avons optimisé cette transformation en faisant varier les différentes sources de palladium, les solvants et les

⁴⁷ Revues sur les couplages de Suzuki: a) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More*, Eds.: A. de Meijere, S. Bräse, M. Oestreich, Wiley, New York, **2014**. b) *Science of Synthesis: Cross-Coupling and Heck-Type Reactions*, Eds.: G. A. Molander, J. P. Wolfe, M. Larhed, Thieme, Stuttgart, **2013**. c) F. Bellina, A. Carpita, R. Rossi, *Synthesis* **2004**, 15, 2419. d) S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinath, *Tetrahedron* **2002**, 58, 9633. e) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457.

⁴⁸ Pour des exemples de couplages de Suzuki impliqués dans des processus multicomposants, voir le paragraphe concerné dans: T. Vlaar, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 809.

bases mises en réaction (Tableau 1). Le 2-bromobenzaldéhyde et le 3-hydroxyphényltrifluoroborate de potassium ont été choisis comme composés modèles. Divers essais réalisés avec l'acide boronique correspondant ou son ester de pinacol ont donné des résultats décevants.

Tableau 1 : Optimisation des conditions réactionnelles



Entrée	Solvant	Catalyseur (mol %)	Temp. (°C)	Durée (h)	Base (3 eq.)	Rdt (%) ^a	
						10a	8a
1	Dioxane/ H ₂ O (4/1)	Pd(OAc) ₂ (0.5)	65	5	K ₃ PO ₄ · H ₂ O	35	0
2	Dioxane/ H ₂ O (4/1)	Pd(OAc) ₂ (0.5)	65	62	K ₃ PO ₄ · H ₂ O	53 (50) ^b	14 ^c
3	Dioxane/ H ₂ O (4.5/0.5)	Pd(PPh ₃) ₄ (5.0)	100	5	K ₃ PO ₄ · H ₂ O	82 (69) ^b	0
4	MeOH	Pd(OAc) ₂ (0.5)	65	5	K ₃ PO ₄ · H ₂ O	6	87 (74) ^{b,c}
5	MeOH	Pd(OAc) ₂ (0.5)	65	5	K ₂ CO ₃	0	84 (61) ^{b,d}
6	H ₂ O	Pd(OAc) ₂ (0.5)	65	5	K ₂ CO ₃	0	10
7	EtOH	Pd(dppf)Cl ₂ (1)	65	5	ⁱ Pr ₂ NEt	35	4
8	EtOH	Pd(dppf)Cl ₂ (1)	65	22	ⁱ Pr ₂ NEt	29	29

^a Rendements du brut réactionnel, déterminé par RMN ¹H avec le 4-nitroanisole comme étalon interne. ^b Les valeurs entre parenthèses correspondent aux rendements de **8a** ou **10** en produit isolé après purification par chromatographie sur gel de silice. ^c Ratio des régioisomères (3-OH/1-OH): 93/7, mesuré par RMN ¹H du brut réactionnel. ^d Ratio des régioisomères (3-OH/1-OH): 90/10, mesuré par RMN ¹H du brut réactionnel.

L'utilisation de l'acétate de palladium comme catalyseur et de triphosphate de potassium comme base dans un mélange dioxane/eau (4/1) ne donne que le composé **10a** avec un rendement modeste après 5 heures à 65°C (Entrée 1). Une augmentation du temps de

réaction entraîne la formation mineure du dérivé fluorényle attendu (Entrée 2), tandis que le remplacement de l'espèce catalytique initiale par le tétrakis(triphénylphosphine) palladium (0) fournit à plus haute température **10a** avec un meilleur rendement sans formation détectée de **8a** (Entrée 3).⁴⁹ Par contre, la même réaction conduite dans le méthanol permet d'isoler le fluorène recherché avec une augmentation spectaculaire du rendement (Entrées 4 et 5).⁵⁰ Les autres modifications n'apportent pas d'améliorations (Entrées 6, 7 et 8).

Nous pouvons donc remarquer qu'il est possible, au choix,

- d'obtenir le fluorénol **8a** avec un rendement isolé de 74% en opérant avec le système: Pd(OAc)₂ (0.5 mol%), K₃PO₄.H₂O, au reflux du méthanol pendant 5h.
- d'obtenir le 3'-hydroxy-[1,1'-biphényle]-2-carbaldéhyde **10a** avec un rendement isolé de 69% en opérant avec le système: Pd(PPh₃)₄ (5.0 mol%), K₃PO₄.H₂O, au reflux d'un mélange dioxane/H₂O (4.5/0.5) pendant 5 h.

Cette différence de comportement semble être essentiellement liée à la nature du ou des solvants présents. L'étape de cyclisation, qui ne devrait pas dépendre de la source de palladium, serait favorisée par le caractère polaire du solvant qui va permettre la dissociation de la paire d'ion du phénolate de potassium formé en milieu basique. Dans un mélange dioxane/H₂O (4/1), la constante diélectrique résultante, ϵ_r , en extrapolant les résultats de Akerlof et Short publiés en 1936, serait inférieure à 5 à 100°C.⁵¹ Elle est plus de 5 fois plus faible que celle du méthanol pur au reflux ($24 < \epsilon_r < 28$).⁵²

Nous pouvons également noter que, parallèlement à l'obtention du 3,9-dihydroxyfluorène **8a**, il a été mis aussi en évidence la formation de faibles quantités de 1,9-dihydroxyfluorène **8'a** (de l'ordre de 5%) (Figure 4). Cette observation sera rationalisée par le mécanisme proposé par la suite.

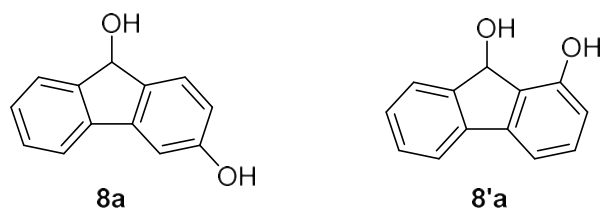


Figure 4 : Structures des deux régioisomères formés lors de la réaction cascade

⁴⁹ M. Noreen, N. Rasool, M. El Khatib, C. A. Molander, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7243.

⁵⁰ Z. Liu, Y. Huang, W. Zhang, L. Ma, J. Li, X. Wang, J. Li, J. Shen, *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 632.

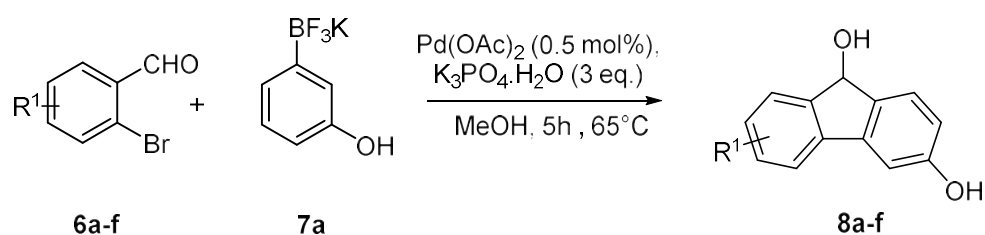
⁵¹ G. Akerlof, O. A. Short, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1241.

⁵² E. U. Franck, R. Deul, *Faraday Discuss. Chem. Soc.* **1978**, *66*, 191.

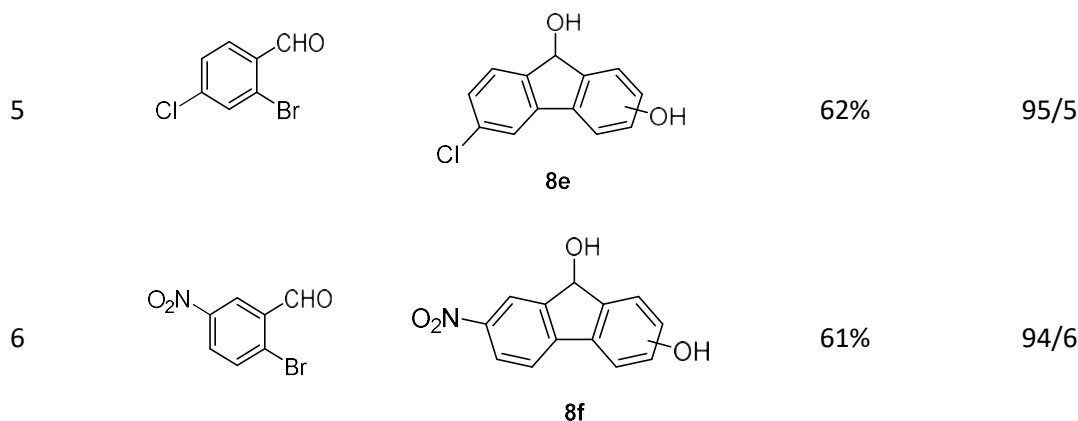
B. Champ d'application

Une fois cette phase d'optimisation réalisée, plusieurs 2-bromobenzaldéhydes substitués ont été testés afin de déterminer l'efficacité et les limitations de cette approche (Tableau 2). Divers groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs ont été introduits sur le noyau aromatique sans qu'il soit mis en évidence de variation significative, tant du point de vue de la régiosélectivité que du rendement.

Tableau 2 : Réaction de couplage/cyclisation sur des 2-bromobenzaldéhydes substitués

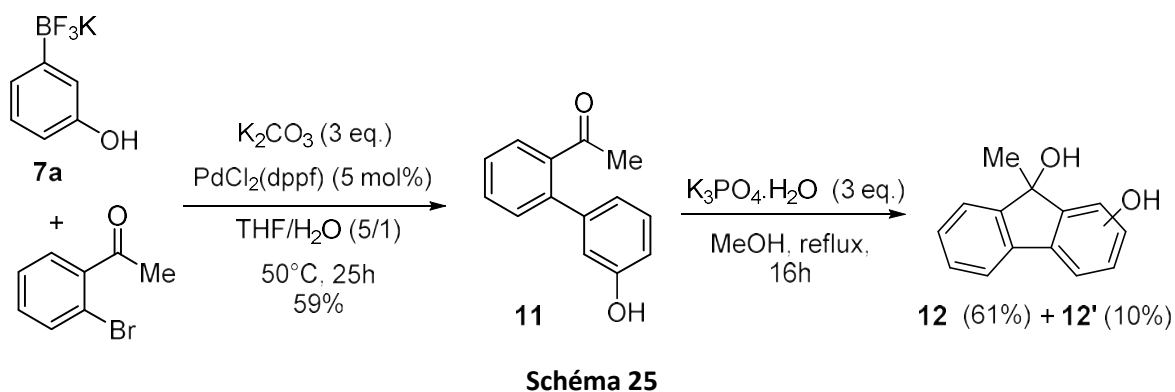


Entrée	Aldéhyde	Produit	Rdt ^a (8)	Ratio ^b (8/8')
1			69%	93/7
2			81%	96/4
3			39% ^c	100/0
4			76%	94/6



^a Rendement en produit **8** pur isolé par chromatographie sur gel de silice. ^b Ratio des régioisomères (**8**/**8'**) déterminé par RMN ¹H sur le brut réactionnel. ^c Ce rendement modéré est principalement dû à des problèmes de purification. Un rendement de 63% a été mesuré en ajoutant un étalon interne dans le brut réactionnel.

Dans un deuxième temps, le 2-bromobenzaldéhyde a été remplacé par la 2-bromoacétophénone pour déterminer si cette approche pouvait également être étendue aux cétones (Schéma 25). Des premiers tests ont révélés que les conditions préalablement sélectionnées : Pd(OAc)₂, K₃PO₄·H₂O, ne permettaient pas la formation du produit désiré. Dans ce cas, seul l'homocouplage du trifluoroborate **7a** et la formation de biphenyl-3,3'-diol sont observés.⁵³ Après étude de la littérature, le couplage croisé a pu être réalisé dans un mélange THF/H₂O en présence de PdCl₂(dppf) et de K₂CO₃.⁵⁴ La cétone **11** ainsi obtenue a alors été traitée par du K₃PO₄·H₂O dans le méthanol au reflux pendant 16h permettant l'obtention des fluorènes **12** et **12'** avec un rendement global de 71%.



⁵³ M. Mor, S. Rivara, A. Lodola, P. V. Plazzi, G. Tarzia, A. Duranti, A. Tontini, G. Piersanti, S. Kathuria, D. Piomelli, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4998.

⁵⁴ A. Salomone, M. Petrera, D. I. Coppi, F. M. Perna, S. Florio, V. Capriati, *Synlett*, **2011**, *12*, 1761.

C. Mécanisme postulé

La réaction cascade que nous proposons est initiée par un couplage de Suzuki entre le 2-bromobenzaldéhyde et le 3-hydroxyphényltrifluoroborate de potassium qui permet d'accéder au 3'-hydroxy-[1,1'-biphényl]-2-carbaldéhyde **10a**. En milieu basique, le groupement phénol est déprotoné, ce qui va induire la cyclisation en fluorénol par addition nucléophile intramoléculaire sur le groupement carbonyle.⁵⁵ Cette condensation phénolaldolique se déroule principalement en position *para* du phénolate, mais elle peut, de façon minoritaire, se produire également en position *ortho*. Après réaromatisation et protonation, on obtient alors très majoritairement le fluorénol attendu (Schéma 26).

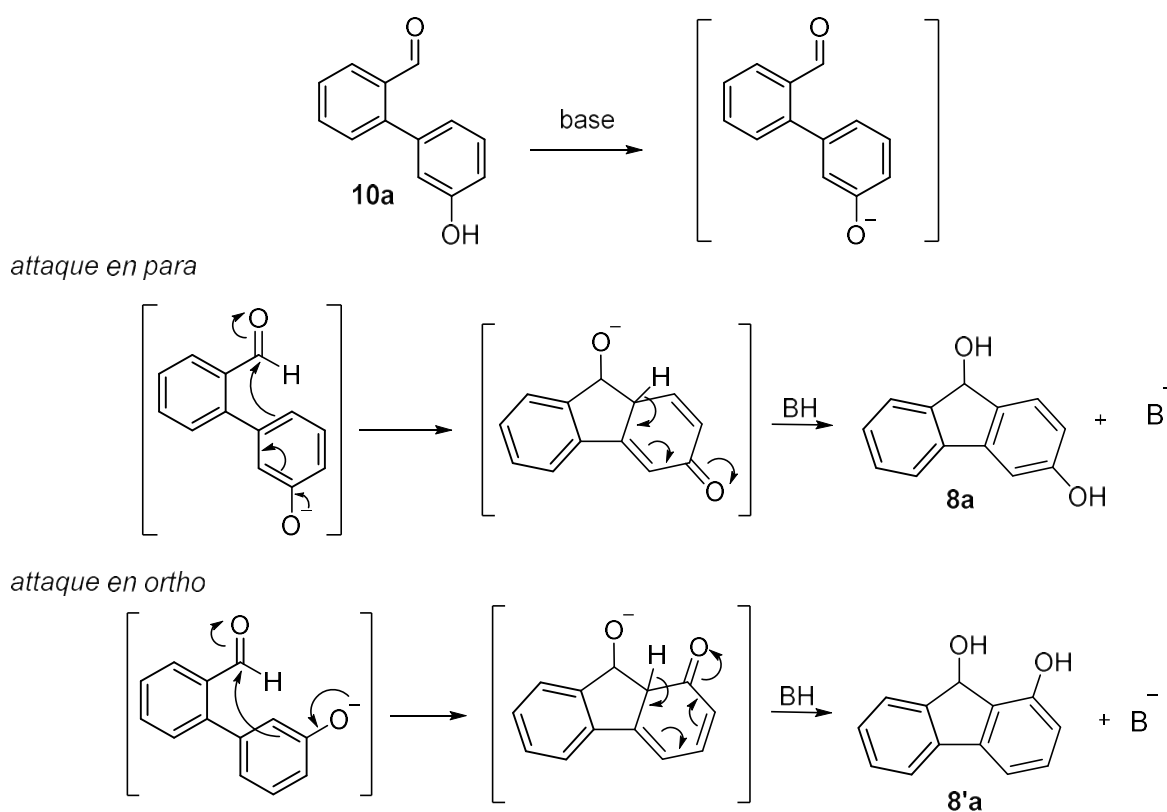


Schéma 26

Pour expliquer la régiosélectivité particulière de cette réaction, il a été envisagé de mesurer, par calcul DFT, les énergies relatives des intermédiaires réactionnels conduisant à la formation de **8a** et **8'a**. Ceux-ci ont été réalisés par T. Groizard de l'équipe CTI, ISCR, Rennes. Grâce au code gaussian 09, avec une fonctionnelle hybride B3YLP et une base 6-

⁵⁵ Pour d'autres exemples similaires, voir: a) C. Rondot, J. Zhu, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1641. b) M. De Paolis, A. Chiaroni, J. Zhu, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2003**, 2896. c) G. Casiraghi, M. Cornia, G. Rassu, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4919.

311+G*, et après optimisation des géométries, il a été observé une différence d'énergie de 10.6 kcal/mol entre les deux intermédiaires, en faveur du composé **8a** (Figure 5). Ces calculs théoriques sont en accord avec les résultats expérimentaux.

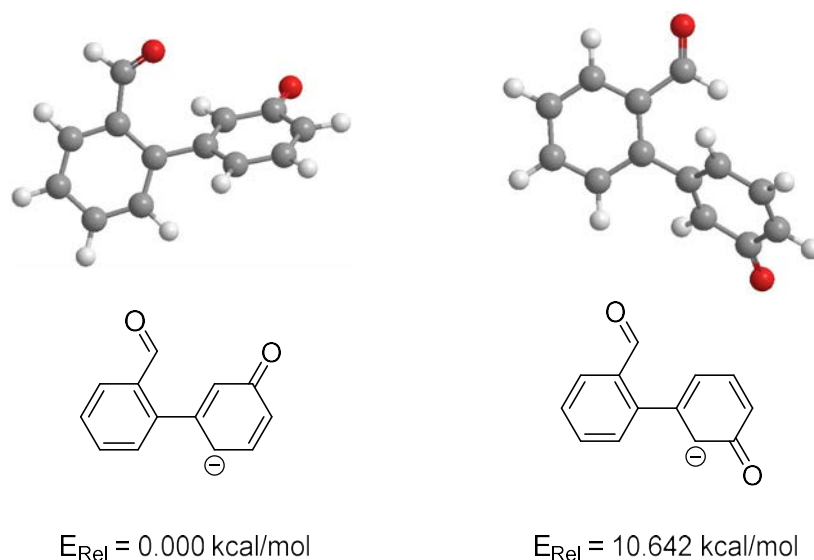


Figure 5 : Intermédiaires conduisant aux deux régioisomères **8a et **8'a**.**

La participation du 3'-hydroxy-[1,1'-biphényl]-2-carbaldéhyde **10a** comme intermédiaire clé avant l'étape de cyclisation est confirmée en traitant ce composé isolé pur par trois équivalents de triphosphate de potassium dans le méthanol au reflux pendant 16h. Le mélange **8a/8'a** est alors isolé avec un rendement de 90% (Schéma 27).

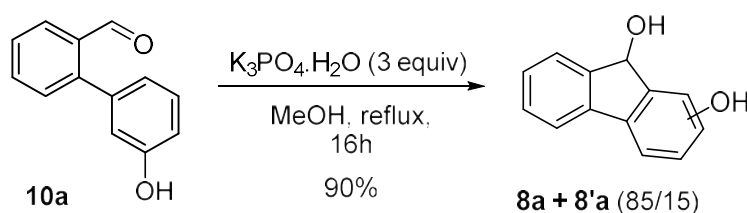


Schéma 27

III. Synthèse de 9-aminofluorènes par réaction trois composants

La réaction de Betti, du nom de son inventeur,⁵⁶ est une réaction à trois composants entre un aldéhyde, une amine/urée et le phénol ou le β -naphthol. De très nombreuses variations ont été apportées au cours des dernières années, soit pour améliorer ce procédé, soit pour

⁵⁶ M. Betti, *Gazz. Chim. Ital.* **1900**, *30*, 301.

valoriser les produits obtenus.^{57,58} Le mécanisme communément admis pour cette transformation fait intervenir un iminium intermédiaire sur lequel s'additionne un ion phénolate ou naphtolate (Schéma 28).

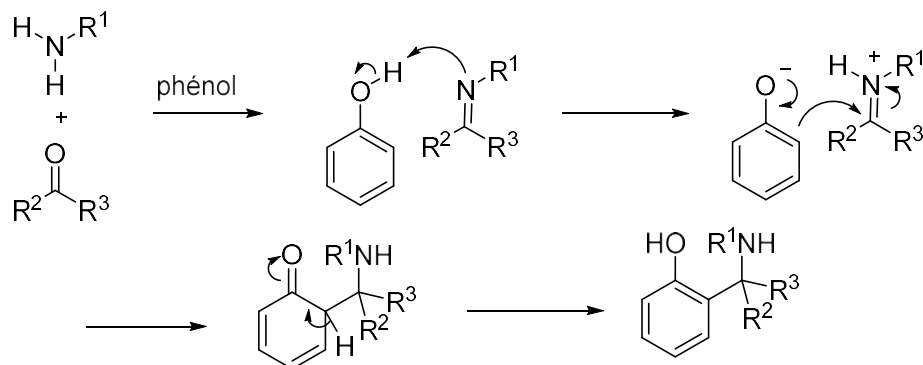


Schéma 28

Au vu de ce mécanisme proposé, nous avons envisagé la généralisation de la séquence présentée précédemment avec la participation d'un troisième partenaire aminé et ainsi accéder à une grande diversité de 9-aminofluorènes via une nouvelle réaction multicomposants (Schéma 29).

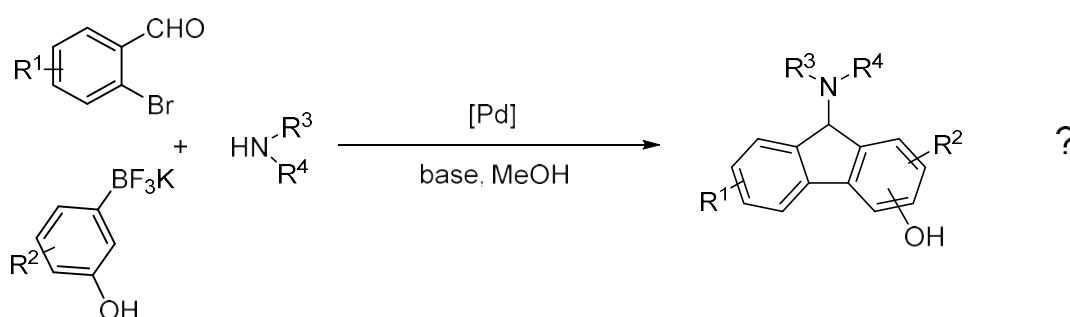


Schéma 29

⁵⁷ a) L. Bernardi, A. Ricci in *Science of Synthesis: Multicomponent Reactions 1*, T. J. J. Müller, Ed., Thieme Verlag KG, Stuttgart, **2014**, pp. 154–164. b) C. Cardellicchio, M. A. Capozzi, F. Naso, *Tetrahedron: Asymm.*, **2010**, *21*, 507.

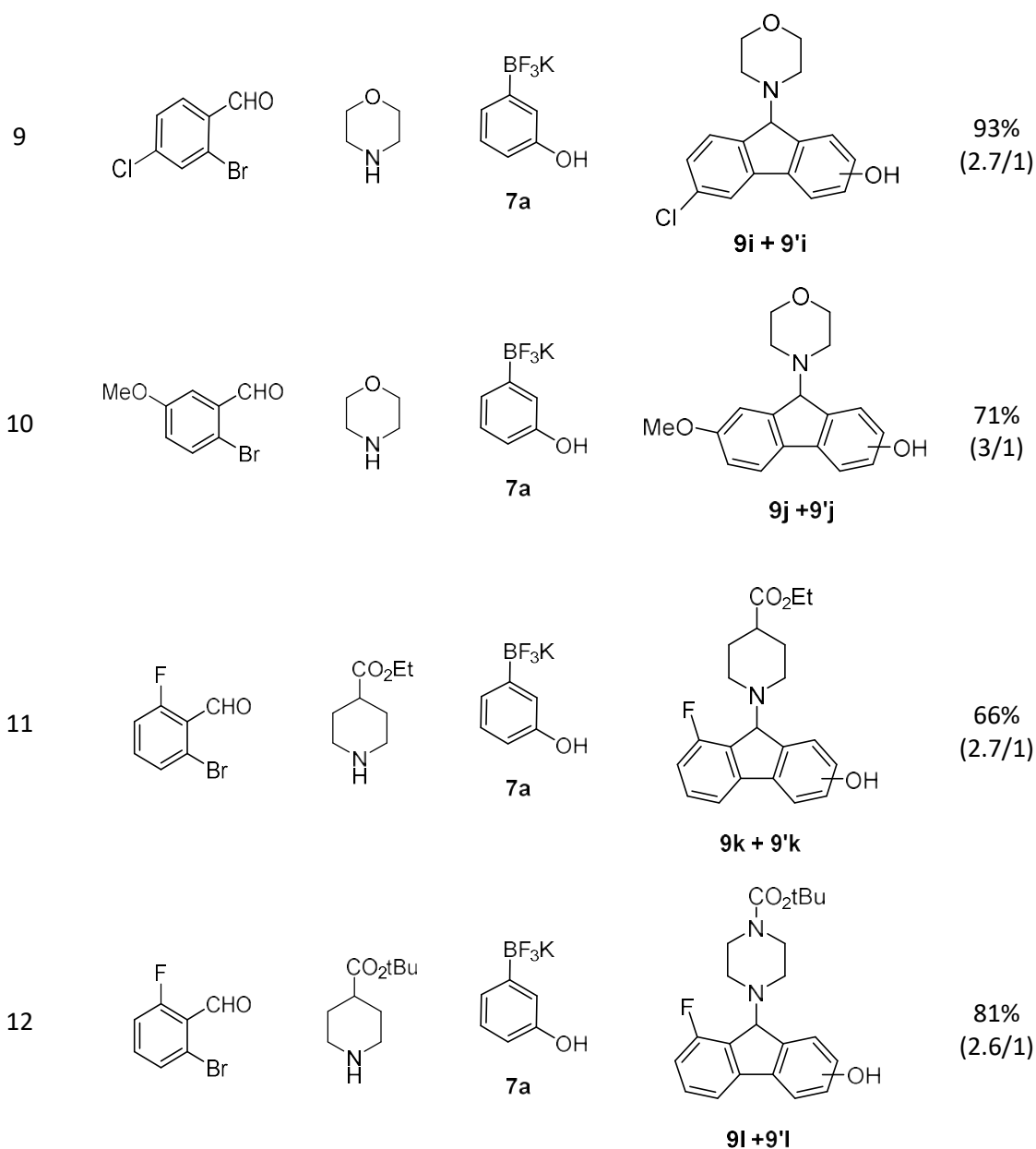
⁵⁸ a) S. Mahato, C. K. Jana, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 1655. b) M. L. Deb, C. D. Pegu, P. J. Borpatra, P. K. Baruah, *RSC Advances* **2016**, *6*, 40552. c) M. L. Deb, C. D. Pegu, B. Deka, P. Dutta, A. S. Kotmale, P. K. Baruah, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3441. d) S. D. Glover, G. A. Parada, T. F. Markle, S. Ott, L. Hammarström, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2090.

A. Processus cascade Suzuki/aminoalkylation

En se plaçant dans les conditions optimales précédemment déterminées pour les 9-hydroxyfluorènes, nous observons effectivement une conversion complète et des rendements modérés à très bons dans le cas d'amines secondaires (Tableau 3). Comme pour leurs analogues oxygénés, il y a formation de deux régioisomères, sauf pour **9'f** où la position *para* est bloquée par un groupement méthyle. Dans tous les cas, l'isomère **9** avec le groupement hydroxyle en 3 est majoritaire, mais avec le pourcentage en isomère **9'** nettement plus élevé que pour **8** et **8'** (**9/9'** de 1,45/1 à 3/1), sans que cela puisse être corrélé de façon significative avec la substitution présente sur les noyaux aromatiques. La structure de chaque régioisomère a été établie par RMN ^1H , par comparaison avec les données présentes dans la littérature,^{23b} avec en particulier la présence d'un doublet caractéristique aux alentours de 7.2 ppm ($J \approx 2$ Hz) correspondant au proton en position 4 pour **9**,^{23a,45} et dans le cas de **9'a** et **9'e** par des analyses de diffraction aux rayons X (Figure 6).

Tableau 3 : Résultats de la réaction de couplage/cyclisation en présence d'amines

Entrée	Aldéhyde	Amine	Ar-BF ₃ K	Produit	Rdt ^a (9/9') ^b
1					78% (2/1)
2					76% (1,45/1)



^a Rendement en régioisomères purs isolés par chromatographie sur silice. ^b Ratio des régioisomères (3-OH/1-OH) déterminé par RMN ¹H sur le brut réactionnel.

Nous constatons que, pour un aldéhyde donné, le 2-bromobenzaldéhyde, cette réaction est efficace avec des amines cycliques ou non, en présence d'un hétéroatome supplémentaire ou d'un groupe ester sur l'amine (Entrées 1-8). Il semblerait, par contre, que l'introduction d'un groupement inductif donneur en position ortho ou para du groupement trifluoroborate permette une réaction plus efficace (Entrées 6 et 7). D'autre part, pour les mêmes substrats de départ, morpholine et 3-hydroxyphényltrifluoroborate de potassium, la présence d'un groupement inductif attracteur sur le noyau aromatique de l'aldéhyde de départ semble bénéfique (Entrée 9). Il est toutefois difficile de conclure sur la simple observation des rendements figurant dans le tableau 3 puisqu'il s'agit en fait d'un phénomène global, résultat

de deux réactions successives. Outre l'efficacité de cette séquence, la régiosélectivité observée mérite d'être étudiée plus en détail et nécessiterait de réaliser des expérimentations supplémentaires de cyclisation à partir d'intermédiaires **10** isolés, couplées avec des calculs théoriques, puisque c'est lors de cette étape que se crée la deuxième liaison carbone-carbone (voir mécanisme, Schéma 31).

La benzylamine a été également utilisée comme composé modèle pour déterminer s'il était possible de transposer ces résultats aux amines primaires. On obtient effectivement les fluorènes attendus (deux régioisomères **9m** et **9'm** dans des proportions 2,6/1) avec un rendement global de 72% (Schéma 30). Plusieurs produits, résultants très vraisemblablement d'une deuxième addition, ont également été détectés par RMN ^1H , sans pouvoir être isolés avec un état de pureté satisfaisant.

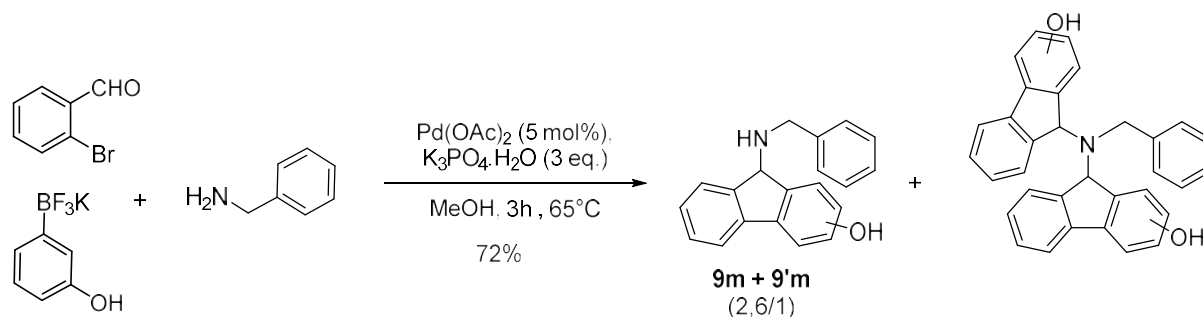


Schéma 30

B. Mécanisme proposé

Au vu de ces résultats expérimentaux et de la littérature, nous proposons le mécanisme ci-après (Schéma 31). La réaction commence par la formation de l'aldéhyde intermédiaire **10a** par couplage de Suzuki. L'addition de l'amine conduit alors à un hémiaminal en équilibre avec l'iminium correspondant, qui est alors piégé par le phénolate via une condensation de type Mannich. La formation du régioisomère **9'**, résulterait de l'attaque par la position *ortho*, comme observé précédemment pour les 9-hydroxyfluorènes.

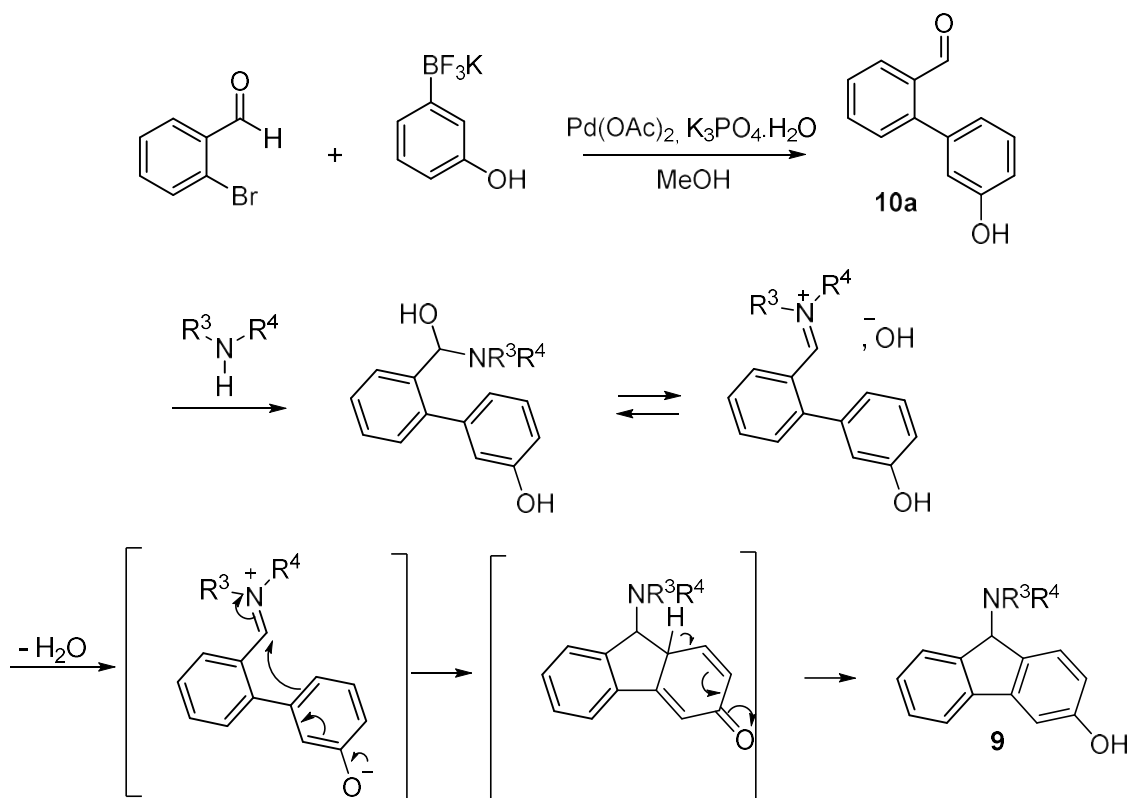


Schéma 31

C. Etude structurale de 1-hydroxy-9-aminofluorènes

Les structures déterminées par diffraction aux rayons X des 1-hydroxy-9-aminofluorènes **9'a** et **9'e** indiquent que ces produits cristallisent en un système monoclinique centrosymétrique de groupe d'espace $P2_1/n$ (Figure 6). Nous pouvons remarquer la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre le groupe hydroxy et l'atome d'azote avec des distances $H \cdots N$ et des angles $O-H-N$ de 2.058 Å et 143° pour **9'a**, et 2.052 Å et 148° pour **9'e**. Des valeurs similaires ont été observées pour des bases de Betti analogues.⁵⁹

⁵⁹ a) C. Cardellicchio, M. A. Capozzi, A. Alvarez-Larena, J. F. Piniella, F. Capitelli, *CrystEngComm* **2012**, *14*, 3972. b) Y.-T. Wang, G.-M. Tang, T.-D. Li, J.-C. Yu, Y.-Q. Wei, J.-B. Ling, X.-F. Long, *Aust. J. Chem.* **2010**, *63*, 336. c) A. Jha, N. K. Paul, S. Trikha, T. S. Cameron, *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 843. d) A. Koll, P. Wolschann, *Monatsch. Chem.* **1996**, *127*, 475.

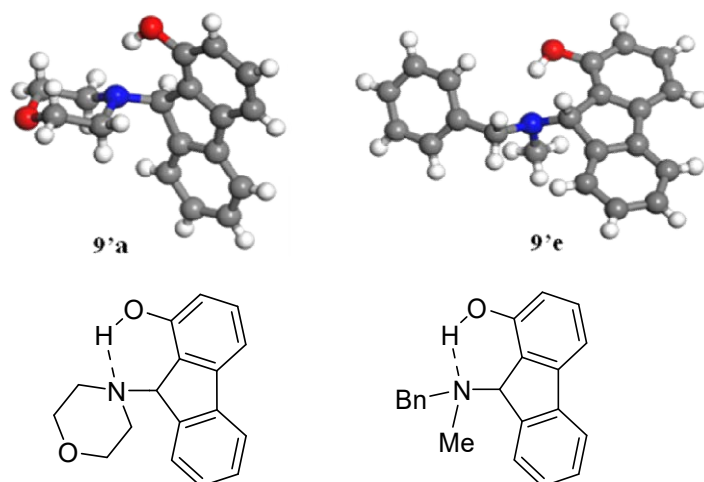


Figure 6 : Structures RX des 1-hydroxy-9-aminofluorènes 9'a et 9'e

La présence de cette liaison hydrogène est aussi mise en évidence en RMN du proton et du carbone. Ainsi, nous observons pour 9'e des signaux particulièrement larges qui suggèrent une dynamique intramoléculaire d'échange de proton phénolique (Figure 7). Une baisse de la température permet d'améliorer nettement la résolution et de distinguer deux sets de signaux, en rapport 6/4, appartenant à deux populations diastéréomériques issues de la quaternarisation de l'atome d'azote par l'hydrogène.

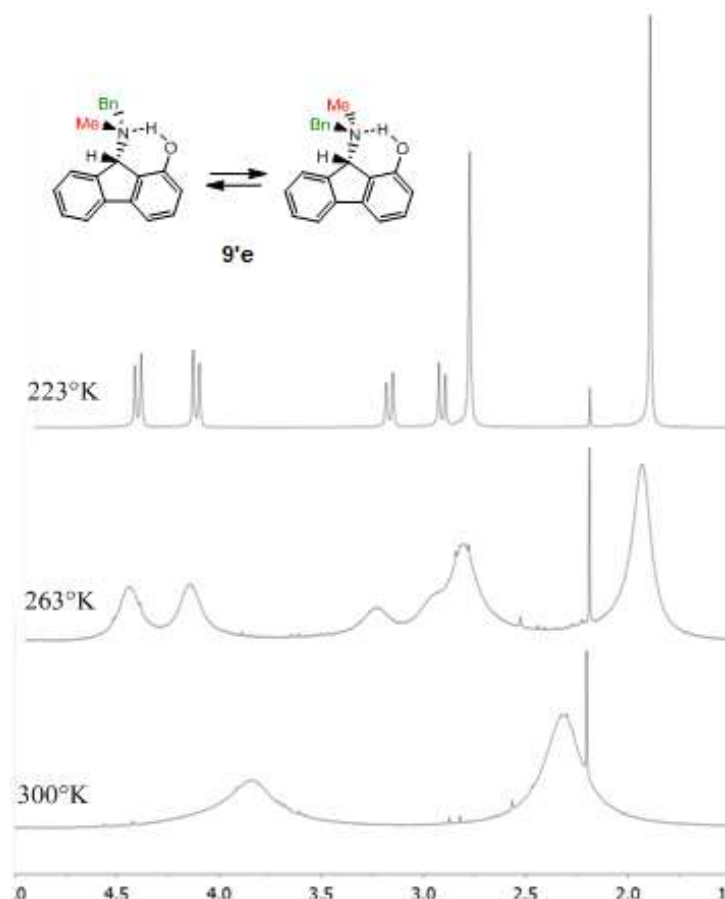


Figure 7 : Spectres RMN ^1H (CDCl_3) de 9'e en fonction de la température

D. Accès aux 9-aminofluorènes à partir de l'aldéhyde **10**

Si cette méthode monotope permet d'obtenir les produits désirés avec de bons rendements, il peut être nécessaire d'éviter l'utilisation de catalyseur au palladium, de base ou des températures trop élevées lorsque l'amine engagée est fragile. Dans ce cas, il est possible d'utiliser l'aldéhyde **10a** préformé pour l'introduction d'un motif fluorène. La fonctionnalisation peut être ensuite réalisée dans des conditions douces, sans introduction d'espèce métallique ou de base supplémentaire, et ne génère que de l'eau comme sous-produit de la réaction.

Dans le cas de la réaction de **10a** avec la morpholine, une conversion de 35% est mesurée après 3h dans le méthanol deutéré à température ambiante (**9a/9'a** = 76/24) (Schéma 32). La transformation est complète après 50h. Avec la pyrrolidine, dans les mêmes conditions, la conversion est totale en trois heures, les 2 régioisomères étant formés dans un ratio 63:37. Cette différence de réactivité est en accord avec une plus grande réactivité de l'iminium intermédiaire postulé (voir Schéma 31), ce qui est également observé dans le cas de l'hydrolyse d'énamines dérivées de la pyrrolidine ou de la morpholine.⁶⁰ De plus, nous observons dans les deux cas une augmentation de la quantité relative du dérivé 3-OH vis-à-vis de l'isomère 1-OH (de 2/1 à 3.2/1 pour la morpholine et de 1.45/1 à 1.8/1 pour la pyrrolidine), sans que cela puisse être rationalisé pour l'instant.

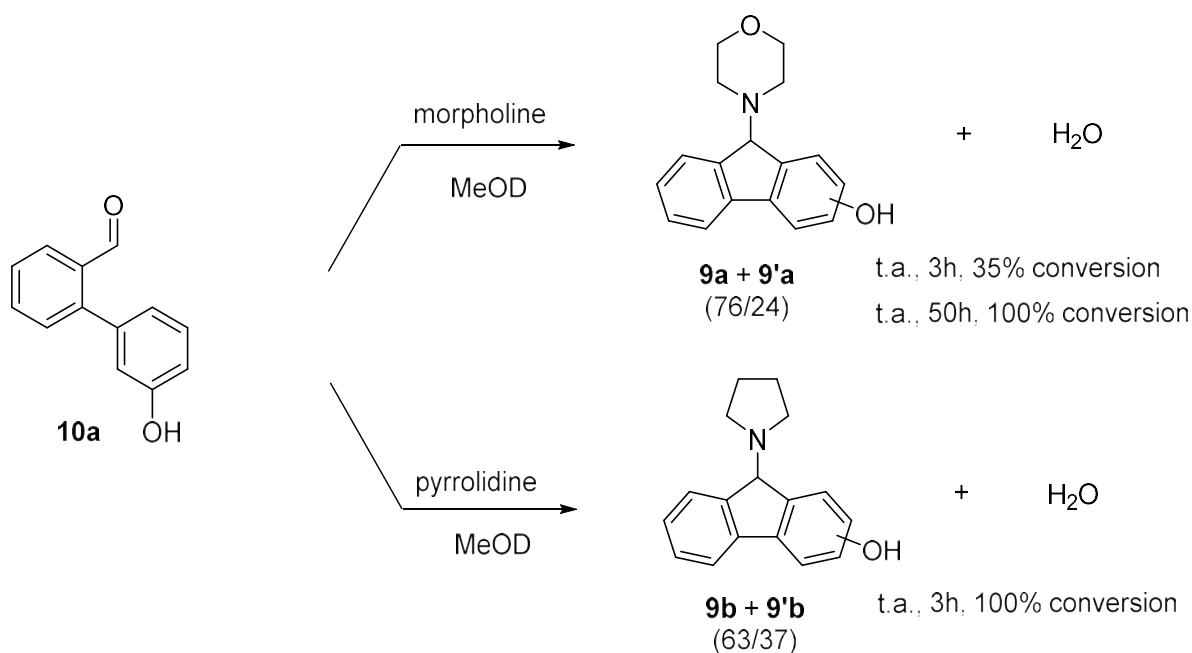


Schéma 32

⁶⁰ P. Y. Sollenberger, R. B. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4261.

L'intérêt de cette approche est illustré dans le cas la *N*-méthylcinnamylamine. Divers dérivés de la cinnamylamine présentent des propriétés biologiques intéressantes, notamment comme antibactériens ou antithrombotiques.⁶¹ Dans un premier temps, nous avons testé cette amine allylique dans notre processus trois composants pour accéder aux fluorènes correspondants. La *N*-méthyl-cinnamylamine a été mise en réaction avec le 3-hydroxyphényltrifluoroborate de potassium et le 2-bromobenzaldéhyde en présence d'acétate de palladium et de phosphate de potassium dans le méthanol. Après 3 heures au reflux du méthanol, nous observons en RMN ¹H une conversion incomplète (50%) qui ne change pas si le chauffage est poursuivi pendant cinq heures. Il semblerait que l'amine altère l'efficacité du système catalytique empêchant la réaction de couplage nécessaire à la formation du produit, le 2-bromobenzaldéhyde étant toujours présent (Schéma 33).

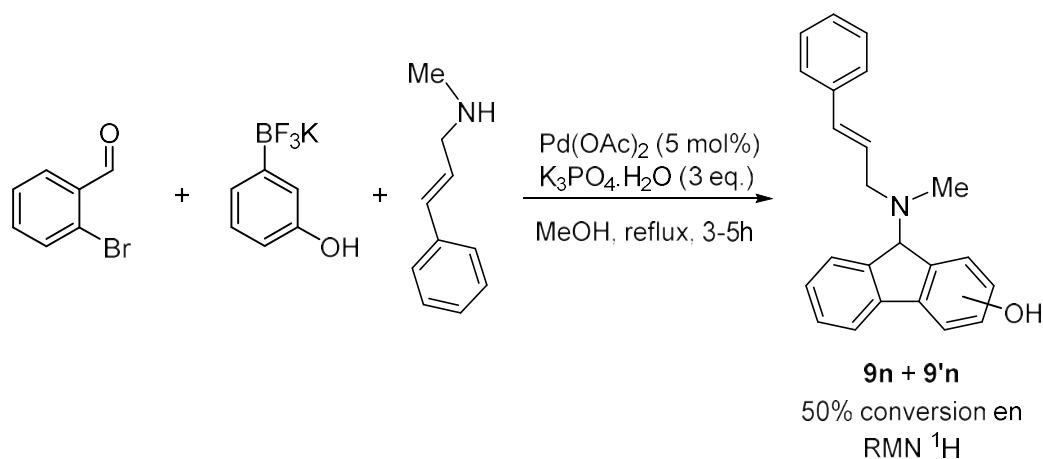


Schéma 33

Par contre, la conversion est totale si on mélange l'aldéhyde **10a** et la *N*-méthylcinnamylamine dans l'éthanol à température ambiante pendant 22 heures, le rapport régioisomérique étant de 59:41 (3-OH/1-OH) (Schéma 34).

⁶¹ a) F. Che, H. Di, Y. Wang, Q. Cao, B. Xu, X. Zhang, N. Yang, G. Liu, C.-G. Yang, Y. Xu, H. Jiang, F. Lian, N. Zhang, J. Li, L. Lan, *Nature Chem. Biol.* **2016**, *12*, 174. b) C. Chiron, *Expert Opin. Pharmacother.* **2016**, *17*, 1091. c) M. K. Nøhr, S. Frølund, R. Holm, C. U. Nielsen, *Ther. Deliv.* **2014**, *5*, 927. d) A. Gerpe, L. Boiani, P. Hernández, M. Sortino, S. Zacchino, M. González, H. Cerecetto, *Eur. J. Med Chem.* **2010**, *45*, 2154. e) N. Kitahata, S.-Y. Han, N. Noji, T. Saito, M. Kobayashi, T. Nakano, K. Kuchitsu, K. Shinozaki, S. Yoshida, S. Matsumoto, M. Tsujimoto, T. Asami, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5555. f) S.-Y. Han, N. Kitahata, T. Saito, M. Kobayashi, K. Shinozaki, S. Yoshida, T. Asami, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3033. g) O. Terland, T. Flatmark, *Neuropharmacology* **1999**, *38*, 879. h) K. Veitch, L. Hue, *Mol. Pharmacol.* **1994**, *45*, 158. i) A. Stütz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 320.

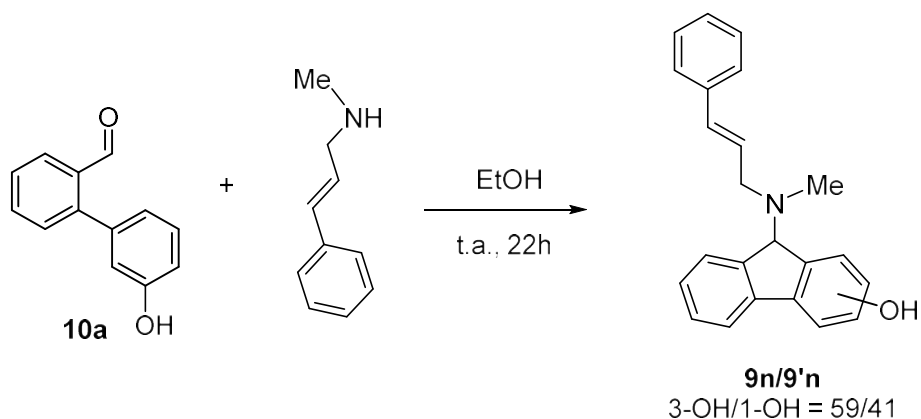


Schéma 34

Deux autres substrats, le 3,5-diméthylpyrazole ou l'hydrazide **13**, ont été mis en jeu afin d'élargir la gamme de fluorènes éventuellement accessibles par cette approche, malheureusement sans succès (Schéma 35).

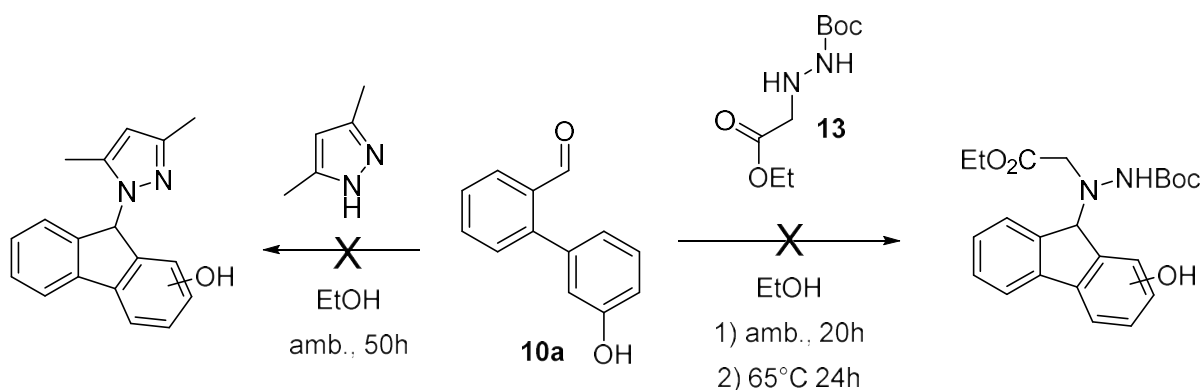


Schéma 35

Remarques:

En s'inspirant du mécanisme postulé (Schéma 31), nous avons envisagé de transposer les résultats précédents à un processus similaire associant condensation sur l'aldéhyde **10a** et réaction de pseudo-Michael. Effectivement, en présence de malonitrile au reflux de l'éthanol pendant 16h, l'aldéhyde **10a** est transformé en fluorène **15** avec un rendement de 65% (Schéma 36). Lors de cette réaction, le second régioisomère est aussi observé en RMN ^1H , mais en faible quantité ($\approx 5\%$). Bien qu'il n'ait jamais été isolé pur, le produit intermédiaire de condensation **14** a également été clairement identifié par RMN ^1H lorsque la réaction est arrêtée après 5 heures à 60°C (signal caractéristique à 7.80 ppm en RMN ^1H pour le motif $-\text{CH}=\text{C}(\text{CN})_2$).

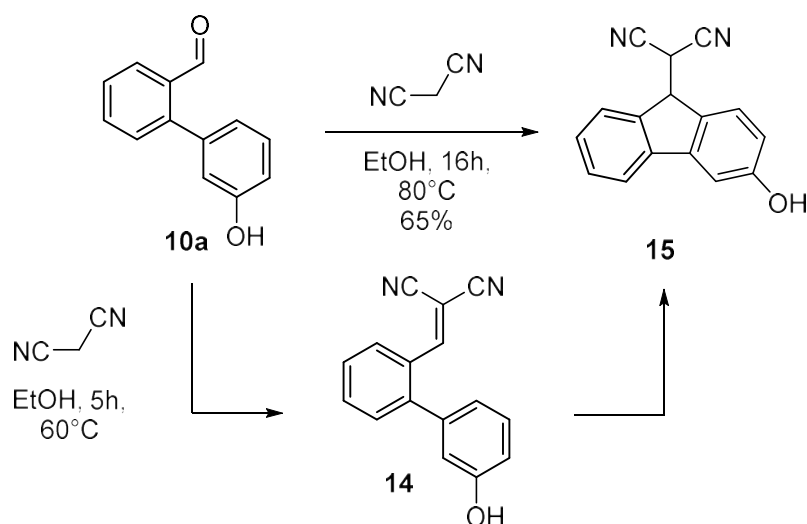


Schéma 36

E. Essais de mise en évidence de méthylène quinones

Les 9-aminofluorènes **9** et **9'** présentent une analogie structurale avec les 1,1-diphénylméthanamines **16** et **16'**. Ces dernières ont fait l'objet de nombreuses études montrant qu'elles peuvent constituer des précurseurs stables d'*ortho*- ou *para*- méthylène quinones, intermédiaires largement utilisés dans divers domaines de la synthèse organique (Schéma 37).⁶²

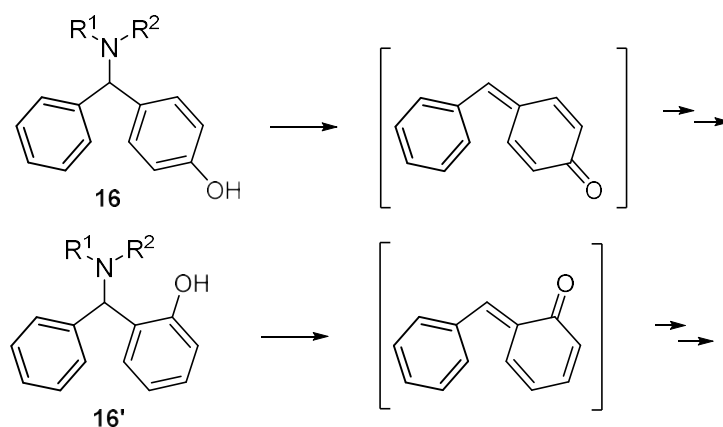
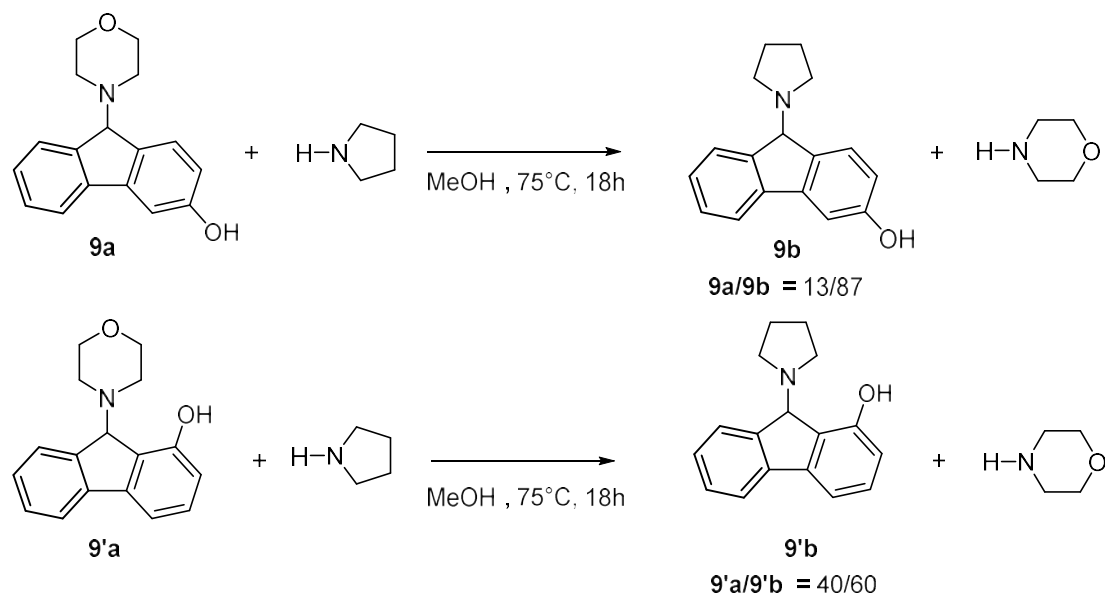


Schéma 37

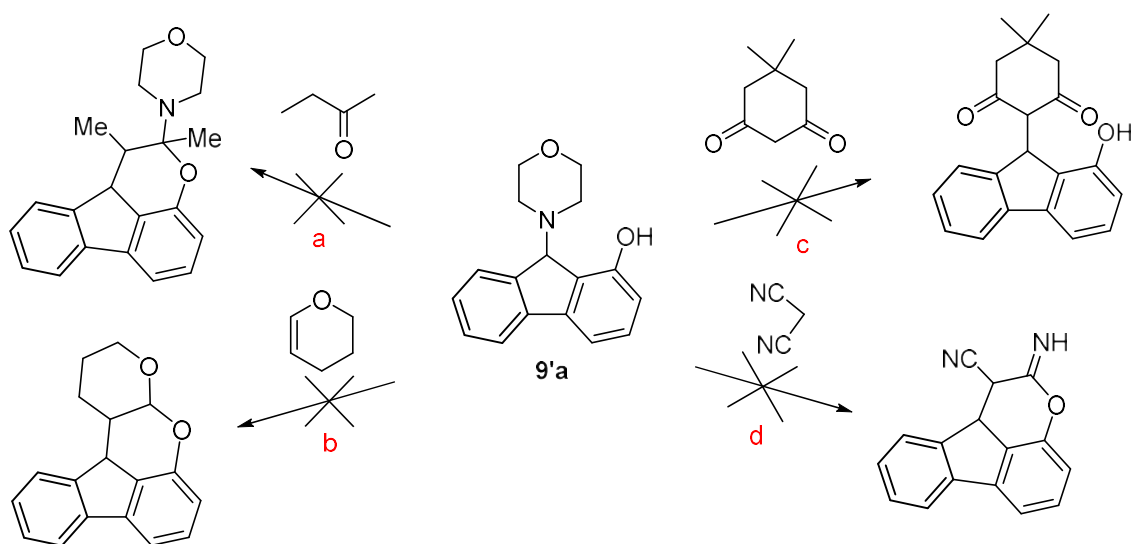
Nous avons pu mettre en évidence qu'il était possible de faire sur les deux isomères **9b** et **9'b** l'échange d'un groupement aminé par une autre amine, ceci sans formation de l'autre

⁶² M. M. Toteva, J. P. Richard, *Adv. Phys. Org. Chem.* **2011**, 45, 39.

régioisomère (Schéma 38). Cette observation serait en accord avec le passage par un intermédiaire de type *ortho*- ou *para*- méthylène quinone.



Malheureusement, plusieurs tentatives effectuées pour piéger ces entités très réactives, selon des réactions décrites dans la littérature pour les analogues diphenylamines,⁶³ ont échouées (Schéma 39).



Conditions réactionnelles : **a)** 2-butanone/MeOH (2/1), 80°C, 16h. **b)** Sans solvant, 130°C, 16h. **c)** FeCl₃ (1.0 eq.), MeCN, 80°C, 16h. **d)** PrOH, 95°C, 16h.

⁶³ a) L. Jurd, *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, 25, 89. b) S. K. Jayaram, T. R. Kasturi, *Indian J. Chem. – Sect. B:* **1990**, 29, 707. c) X. He, J. Tao, X. Hu, H. Wang, Y. Shang, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 2062. d) D. V. Osipov, V. A. Osyandin, Y. N. Klimochkin *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, 49, 398.

Experimental part

I. General Information

All air- and water-sensitive reactions were performed in flame-dried glassware under argon atmosphere. Anhydrous dichloromethane and methanol were obtained after distillation over CaH_2 and tetrahydrofuran over sodium/benzophenone. For oxygen sensitive reaction, when specified, solvent was degassed prior to use by slow bubbling of argon. Unless otherwise noted, all solvents and all commercially available chemicals were used without further purification.

^1H NMR spectra (300 MHz, 400 MHz), ^{13}C NMR (75 MHz, 101 MHz), ^{11}B (96 MHz, 128 MHz) and ^{19}F (282 MHz, 376 MHz) were recorded on a Bruker AC 300 and AC 400 spectrometers. Chemical shifts are given in ppm and coupling constants J in Hz. Multiplicities are presented as follows: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad. The carbon bearing the boron atom was not always observed due to the quadrupolar relaxation mechanism of ^{11}B nucleus.

High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded, either on a Bruker MaXis 4G, an Agilent 6510, or a Thermo Fisher Q-Exactive spectrometer (Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest, Rennes) using positive or negative ion Electron-Spray ionization techniques (respectively ESI+, ESI-).

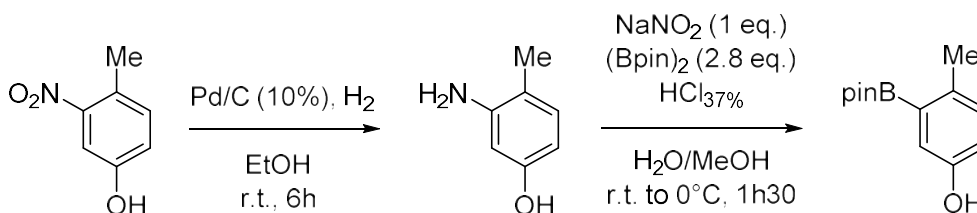
Purifications by silica gel chromatography were carried out on Acros silica 0.060-0.200 mm, 60 Å. Flash chromatography purifications were performed on a Grace Reveleris™ apparatus. The purification of borylated dienes on silica gel was performed for most of them within 20 minutes to prevent significant decreases in yield. Analytical thin layer chromatography was performed on Merck Silica Gel 60 F254 plates. Compounds were visualized by exposure to UV-light (254 nm) or by dipping the plates in a 2.5% solution of *p*-anisaldehyde in a mixture $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{EtOH}$ (1/4/95) or in a potassium permanganate solution in a mixture $\text{K}_2\text{CO}_3/(5\%)\text{NaOH}/\text{Water}$ (20/5/300).

Melting points were measured on a Kofler bench Reichert-Jung Heizbank or a melting point apparatus Stuart SMP10 and are uncorrected.

II. Experimental Procedures

A. Synthesis of the potassium trifluoroborate precursors 7

4-Methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol



4-Methyl-3-nitrophenol (2.6 g, 17 mmol) was dissolved in EtOH (100 mL) and palladium 10% on activated carbon (260 mg) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 6 h under hydrogen atmosphere (1 atm). The reaction mixture was filtered over celite and the filtrate was concentrated. 3-Amino-4-methylphenol was obtained as a white solid and was used for the next step without any further purification (1.6 g, 76%). The spectroscopic data matches with those reported in the literature.⁶⁴

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.96 (br, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H).

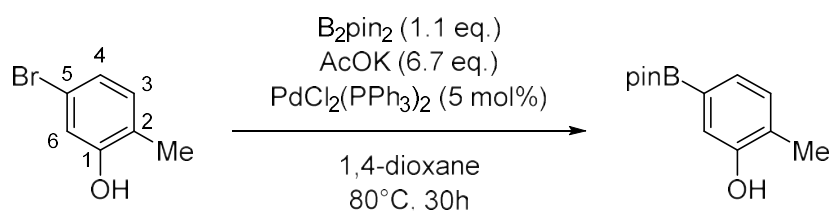
3-Amino-4-methylphenol (1.4 g, 11.4 mmol) was dissolved in MeOH (40 mL) and aqueous HCl (37%, 2.9 mL) was added. The resulting mixture was stirred 2 minutes at room temperature. The reaction was cooled to 0-5°C and a solution of NaNO₂ (797 mg, 11.6 mmol) in water (5 mL) was slowly added. After stirring 30 minutes at 0-5°C, pinBBpin (8.1 g, 31.9 mmol) was introduced by fraction and the reaction was stirred at 0°C for one hour. Dichloromethane (10 mL) and water (10 mL) were then added. The organic layer was separated and the aqueous one was extracted with dichloromethane (3x10 mL). The combined organic phases were dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated. Purification by silica gel chromatography (95/5 to 70/30 cyclohexane/ethyl acetate) and recrystallisation from

⁶⁴ A. Nourry, A. Zambon, L. Davies, I. Niculescu-Duvaz, H. P. Dijkstra, D. Ménard, C. Gaulon, D. Niculescu-Duvaz, B. M. J. M. Suijkerbuijk, F. Friedlos, H. A. Manne, R. Kirk, S. Whittaker, R. Marais, C. J. Springer, *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 1964.

pentane afford pure 4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol as a white solid (657 mg, 25%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 8.2, 2.9$ Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.34 (s, 12H).

2-Methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol



$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (52 mg, 0.7 mmol), $(\text{Bpin})_2$ (431 mg, 1.7 mmol) and AcOK (981 mg, 10 mmol) were added to a 1,4-dioxane (15 mL) solution of 5-bromo-2-methylphenol (280 mg, 1.5 mmol). After 30 h at 80°C , the reaction mixture was quenched with pH 7 phosphate buffer. The organic materials were extracted with ethyl acetate (3x20 mL), and the combined extracts were washed with brine, and dried over MgSO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the crude material was used without any other purification for the next step. The spectroscopic data matches with those reported in the literature.⁶⁵

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d) δ 7.29 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.24 (s, 12H).

B. Representative procedure for the synthesis of potassium phenyl trifluoroborate salts **7**⁶⁶

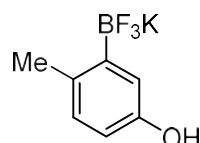
To a solution of the boronic acid or corresponding pinacol ester (1.0 mmol) in methanol (3 mL) was added a solution of potassium hydrogen fluoride (6 mmol) in water (1.5 mL). The resulting mixture was stirred overnight at room temperature, concentrated in *vacuo*

⁶⁵ P. Weyermann, F. Diederich, *Helv.Chim. Acta* **2002**, *85*, 599.

⁶⁶ Y. H. Park, H. R. Ahn, B. Canturk, S. I. Jeon, S. Lee, H. Kang, G. A. Molander, J. Ham, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1215.

and lyophilized overnight to remove any traces of water. The residue was dissolved in dry acetone (7 mL) and the insoluble salts were filtered off. The filtrate was concentrated in *vacuo* and the residue dissolved in a minimal amount of hot acetone. Reprecipitation with diethyl ether (10 mL) afforded the corresponding potassium trifluoroborate as a white solid.

Potassium (3-hydroxy-6-methylphenyl) trifluoroborate 7b



Chemical Formula: C₇H₇BF₃KO

MW (g/mol): 214,04

White solid, 164 mg (72%). Mp > 250 °C.

¹H NMR (300 MHz, Acetonitrile-*d*₃): δ 6.87 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 8.0, 2.9 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 2.14 (s, 3H).

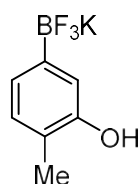
¹³C NMR (75 MHz, Acetonitrile-*d*₃) : δ 154.3, 133.1, 130.3, 119.5, 112.7, 21.0 (the carbon α to boron was not found).

¹⁹F NMR (282 MHz, Acetonitrile-*d*₃) : δ -140.6 (q, *J* = 62.0 Hz).

¹¹B NMR (96 MHz, Acetonitrile-*d*₃) : δ 3.33 (q, *J* = 56.4 Hz).

HRMS (ESI-) : *m/z* (M-K)⁻ calculated for C₇H₇OF₃¹¹B 175.0542, found 175.0545.

Potassium (3-hydroxy-4-methylphenyl) trifluoroborate 7c



Chemical Formula: C₇H₇BF₃KO

MW (g/mol): 214,04

White solid, 150 mg (60%). Mp > 250 °C.

¹H NMR (300 MHz, Acetonitrile-*d*₃) δ 6.87 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 2.14 (s, 3H).

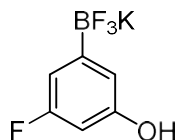
¹³C NMR (75 MHz, Acetonitrile-*d*₃) δ 154.5, 130.1, 124.1, 124.1, 118.3, 15.9 (the carbon α to boron was not found).

¹⁹F NMR (282 MHz, Acetonitrile-*d*₃) δ -142.0 (q, *J* = 58.7 Hz).

¹¹B NMR (96 MHz, Acetonitrile-*d*₃) δ 3.26 (q, *J* = 55.1 Hz).

HRMS (ESI-) : m/z (M-K)⁻ calculated for C₇H₇OF₃¹¹B 175.0542 found :175.0545.

Potassium (3-hydroxy-5-fluorophenyl) trifluoroborate 7d



Chemical Formula: C₆H₄BF₄KO
MW (g/mol): 218,00

White solid, 71 mg (33%). Mp > 250 °C.

¹H NMR (300 MHz, Acetonitrile-*d*₃) δ 6.75-6.54 (m, 3H), 6.27 (dt, *J* = 11.0, 2.4 Hz, 1H).

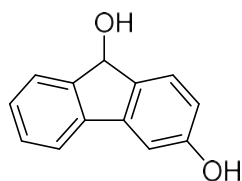
¹⁹F NMR (282 MHz, Acetonitrile-*d*₃) δ -143.05 (q, *J* = 50.2 Hz), -112.2.

¹¹B NMR (96 MHz, Acetonitrile-*d*₃) δ 2.75 (q, *J* = 52.6 Hz).

C. General procedure for the Suzuki-Miyaura Cross coupling / cyclization. Synthesis of 9-hydroxyfluorenes **8** and **8'**

In a flame-dried Schlenk flask, were sequentially added potassium phosphate tribasic monohydrate (1.60 mmol), potassium 3-hydroxyphenyltrifluoroborate (0.50 mmol), 2-bromobenzaldehyde (0.50 mmol) and methanol (5 mL). The resulting mixture was degassed under slow bubbling of argon for 5 min. Palladium acetate (1.35 mL of a freshly prepared 2.10⁻³ M solution in methanol, 2.7 10⁻³ mmol) was then introduced. The mixture was heated to reflux for 5 hours. After cooling, ethyl acetate (20 mL) and water (2 mL) were added. Phases were separated, and the aqueous one was neutralized with aqueous 1N HCl and extracted with ethyl acetate (3x10 mL). Organic phases were combined, dried with anhydrous magnesium sulfate, and concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate).

9H-Fluorene-3,9-diol 8a



Chemical Formula: C₁₃H₁₀O₂
MW (g/mol): 198,22

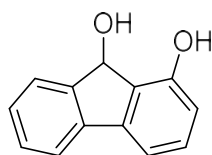
Yellow solid, 68 mg (69%). Mp = 179-181 °C. R_f = 0.20 (Cyclohexane/EtOAc: 70/30).

¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆) δ 7.65 (dd, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.29 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, Acetone-*d*₆) δ 159.0, 148.7, 142.4, 140.8, 138.7, 129.2, 128.2, 126.7, 125.8, 120.4, 115.3, 107.5, 74.8.

HRMS (ESI⁺) : *m/z* [M+Na]⁺ calculated for C₁₃H₁₀O₂Na 221.05785, found 221.0575.

9H-Fluorene-1,9-diol 8'a⁶⁷



Chemical Formula: C₁₃H₁₀O₂
MW (g/mol): 198,22

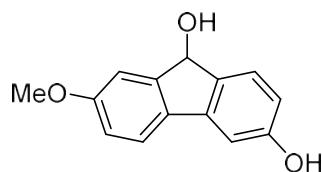
Yellow solid, 5 mg (5%). Mp = 154-156°C, R_f = 0.40 (Cyclohexane/EtOAc: 50 / 50).

¹H NMR (300 MHz, Acetone-*d*₆) δ 8.07 (br, 1H), 7.69 (dt, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 7.0, 0.8 Hz, 1H), 7.36 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.30 (td, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 6.77 (dd, *J* = 6.4, 2.5 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.52 (br, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, Acetone-*d*₆) δ 155.8, 147.5, 142.7, 141.1, 131.5, 131.2, 129.3, 128.3, 125.9, 120.8, 116.1, 112.5, 74.0.

⁶⁷ M. Fischer, Y. Shi, B.-P. Zhao, V. Snieckus, P. Wan, *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 868.

7-Methoxy-9H-fluorene-3,9-diol 8b



Chemical Formula: C₁₄H₁₂O₃
MW (g/mol): 228,25

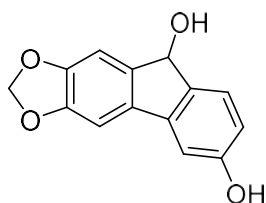
White solid, 92 mg (81%). Mp = 172-174°C, R_f = 0.40 (Cyclohexane/EtOAc: 50/50).

¹H NMR (300 MHz, Acetone-*d*₆) δ 8.31 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, Acetone-*d*₆) δ 160.9, 159.1, 150.7, 142.5, 138.3, 133.4, 126.6, 121.3, 114.9, 114.0, 111.6, 106.8, 74.7, 55.8.

HRMS (ESI⁺) : *m/z* (M+Na)⁺ calculated for C₁₄H₁₂O₃Na 251.0684, found 251.0678.

9H-Fluoreno[2,3-*d*][1,3]dioxole-6,9-diol 8c



Chemical Formula: C₁₄H₁₀O₄
MW (g/mol): 242,23

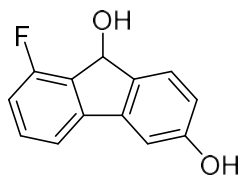
Beige solid, 47 mg (39%). Mp > 250°C, R_f = 0.40 (Cyclohexane/EtOAc: 30/70).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.40 (br, 1H), 7.27-7.25 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 6.04 (dd, *J* = 6.8, 1.0 Hz, 2H), 5.51 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 157.9, 147.6, 147.0, 142.1, 141.0, 137.4, 133.4, 125.3, 113.0, 106.1, 105.8, 101.1, 100.7, 72.7.

HRMS (ESI⁺) : *m/z* (M+Na)⁺ calculated for C₁₄H₁₀O₄Na 265.0478, found 265.0471.

8-Fluoro-9H-fluorene-3,9-diol (8d)



Chemical Formula: C₁₃H₉FO₂
MW (g/mol): 216,21

Pale yellow solid, 82 mg (76%). Mp = 237-239°C.

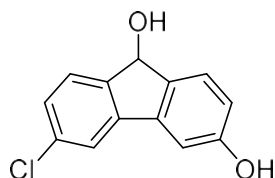
¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆) δ 8.49 (s, 1H), 7.49 (dt, *J* = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), δ 7.40 (td, *J* = 7.9, 5.1 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.99 (ddd, *J* = 9.2, 8.2, 0.8 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, Acetone-*d*₆) δ 161.2 (d, *J* = 248.5 Hz), 159.3, 144.5 (d, *J* = 6.4 Hz), 141.6 (d, *J* = 2.7 Hz), 138.6, 133.4 (d, *J* = 16.8 Hz), 131.8 (d, *J* = 7.4 Hz), 127.0, 116.8 (d, *J* = 3.2 Hz), 116.2, 115.4 (d, *J* = 21.0 Hz), 108.0, 72.9.

¹⁹F NMR (376 MHz, Acetone-*d*₆) δ -120.6.

HRMS (ESI⁺) : *m/z* (M+Na)⁺ calculated for C₁₃H₉O₂FNa 239.0484, found 239.0479.

6-Chloro-9H-fluorene-3,9-diol 8e



Chemical Formula: C₁₃H₉ClO₂
MW (g/mol): 232,66

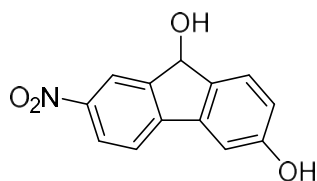
White solid, 72 mg (62%). Mp = 201-203°C, R_f = 0.50 (Cyclohexane/EtOAc: 50/50).

¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆) δ 8.52 (br, 1H), 7.68 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.66 (br, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, Acetone-*d*₆) δ 159.2, 147.3, 142.9, 141.0, 139.1, 134.7, 127.9, 127.1, 126.9, 120.6, 116.2, 107.9, 74.2.

HRMS (ESI⁺) : *m/z* (M+Na)⁺ calculated for C₁₃H₉O₂³⁵ClNa 255.0189, found 255.0180.

7-Nitro-9H-fluorene-3,9-diol **8f**⁶⁸



Chemical Formula: C₁₃H₉NO₄
MW (g/mol): 243,22

Yellow solid, 74 mg (61%). Mp = 218-220°C, R_f = 0.40 (Cyclohexane/EtOAc: 50 / 50).

¹H NMR (300 MHz, Acetone-*d*₆) δ 8.35 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H).

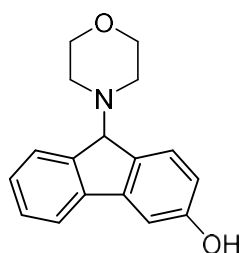
¹³C NMR (75 MHz, Acetone-*d*₆) δ 159.4, 150.0, 148.2, 147.3, 140.2, 140.0, 127.2, 125.3, 121.0, 120.8, 117.6, 108.7, 74.3.

D. General procedure for the Suzuki-Miyaura cross coupling/aminoalkylation. Synthesis of aminofluorenes **9** and **9'**

In a flame-dried Schlenk flask under argon, were introduced potassium 3-hydroxyphenyltrifluoroborate (1 mmol) and methanol (4 mL). The mixture was degassed by slow bubbling of argon for 15 minutes. Tribasic potassium phosphate (637 mg, 3 mmol), 2-bromobenzaldehyde (1 mmol), palladium acetate (11.2 mg, 0.05 mmol) and amine (1 mmol) were then added. The solution was refluxed for 1 hour. After cooling under argon, another amount of potassium 3-hydroxyphenyltrifluoroborate (0.5 mmol) was added and the mixture was refluxed for 2 additional hours. 5 mL of saturated NH₄Cl solution and 20 mL of dichloromethane were then added to the reaction mixture previously cooled to room temperature. After extraction of the aqueous phase with dichloromethane (3×10 mL), the organic phases were combined, dried over MgSO₄ and concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel.

⁶⁸ J. Castañeda-Acosta, B. S. Shane, G. W. Winston, *Chem. Res. Toxicol.* **1997**, *10*, 1073.

9-Morpholino-9H-fluoren-3-ol 9a



Chemical Formula: C₁₇H₁₇NO₂

MW (g/mol): 267,33

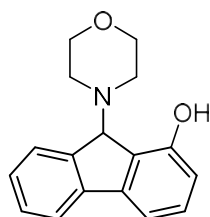
White solid, 147 mg (55%). Mp = 168-170°C, R_f = 0.10 (Cyclohexane/EtOAc: 50/50).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.66-7.56 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 5.13 (br, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.67 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.67-2.56 (m, 4H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.6, 144.4, 143.0, 141.0, 135.2, 128.3, 127.4, 127.0, 126.1, 119.8, 114.4, 107.0, 69.6, 67.7, 49.3.

HRMS (ESI⁺) : *m/z* (M+H)⁺ calculated for C₁₇H₁₈NO₂ 268.13375, found 268.1333.

9-Morpholino-9H-fluoren-1-ol 9'a



Chemical Formula: C₁₇H₁₇NO₂

MW (g/mol): 267,33

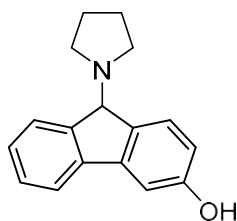
White solid, 61 mg (23%). Mp = 168-170°C, R_f = 0.30 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (br, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.34-7.20 (m, 3H), 6.79 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 3.78-3.68 (m, 4H), 2.81 (br, 4H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 155.3, 142.2, 141.8, 141.2, 130.6, 128.7, 126.9, 126.5, 126.4, 121.1, 114.8, 111.9, 70.0, 67.6, 49.4 (br).

HRMS (ESI⁺) : *m/z* (M+H)⁺ calculated for C₁₇H₁₈NO₂ 268.13375, found 268.1333.

9-(Pyrrolidin-1-yl)-9H-fluoren-3-ol 9b



Chemical Formula: C₁₇H₁₇NO

MW (g/mol): 251,33

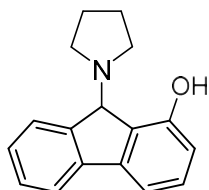
Red solid, 116 mg (46%). Mp = 129-131°C, R_f = 0.10 (Cyclohexane/EtOAc: 50/50).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 2.73 (br, 4H), 1.74 (br, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 157.0, 144.1, 142.8, 141.1, 134.7, 128.3, 127.1, 127.1, 126.2, 119.8, 114.6, 107.1, 65.2, 49.1, 23.6.

HRMS (ESI+) : *m/z* (M+H)⁺ calculated for C₁₇H₁₈NO 252.1388, found 252.1382.

9-(Pyrrolidin-1-yl)-9H-fluoren-1-ol 9'b



Chemical Formula: C₁₇H₁₇NO

MW (g/mol): 251,33

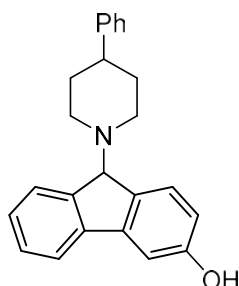
Oil, 75 mg (30%). R_f = 0.40 (Cyclohexane/EtOAc: 60/40).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.34-7.17 (m, 3H), 6.78 (dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.87 (br, 1H), 2.96-2.89 (m, 2H), 2.79-2.72 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 4H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 155.4, 142.8, 142.4, 140.1, 130.0, 128.3 (2C), 126.6, 126.2, 120.8, 114.3, 111.6, 65.0, 48.6, 24.1.

HRMS (ESI+) : *m/z* (M+H)⁺ calculated for C₁₇H₁₈NO 252.1388, found 252.1383.

9-(4-Phenylpiperidin-1-yl)-9H-fluoren-3-ol 9c



Chemical Formula: C₂₄H₂₃NO
MW (g/mol): 341,45

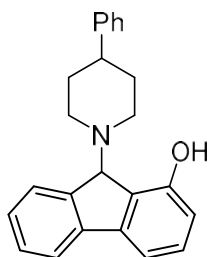
Pink solid, 150 mg (44%). Mp = 189-191°C, R_f = 0.20 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.34-7.14 (m, 7H), 6.77 (dd, *J* = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 2.88-2.79 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 1H), 1.78-1.72 (m, 4H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃-Acetone-*d*₆) δ 157.0, 146.6, 145.3, 142.5, 140.9, 135.5, 128.2, 127.7, 126.8, 126.8, 126.6, 125.9, 125.8, 119.5, 114.2, 106.6, 69.8, 50.0, 49.7, 42.9, 34.2, 34.1.

HRMS (ESI⁺) : *m/z* (M+H)⁺ calculated for C₂₄H₂₄NO 342.1858, found 342.1852.

9-(4-Phenylpiperidin-1-yl)-9H-fluoren-1-ol 9'c



Chemical Formula: C₂₄H₂₃NO
MW (g/mol): 341,45

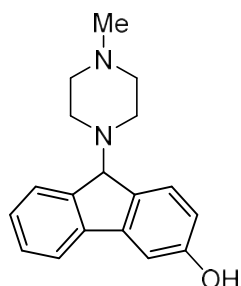
Yellow solid, 102 mg (30%). Mp = 144-146°C, R_f = 0.70 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.44 (tt, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.40-7.20 (m, 8H), 6.85 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.47 (td, *J* = 11.3, 2.6 Hz, 1H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.51-2.39 (m, 1H), 2.30-2.05 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.76-1.68 (m, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 155.6, 145.8, 142.5, 142.2, 140.9, 130.3, 128.6, 128.4, 127.4, 126.9, 126.7, 126.4, 126.4, 121.1, 114.7, 111.8, 70.2, 54.5, 45.9, 42.8, 35.1, 33.4.

HRMS (ESI+) : m/z (M+H)⁺ calculated for C₂₄H₂₄NO 342.1858, found 342.1852.

9-(4-Methylpiperazin-1-yl)-9H-fluoren-3-ol 9d



Chemical Formula: C₁₈H₂₀N₂O
MW (g/mol): 280,37

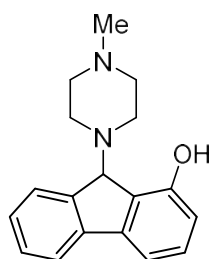
White solid, 129 mg (46%). Mp = 231-233°C, R_f = 0.10 (Cyclohexane/EtOAc: 10/90).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.47 (br, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.27 (td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 2.52-2.48 (m, 4H), 2.26 (br, 4H), 2.11 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158.1, 145.2, 142.3, 141.0, 134.4, 128.4, 127.3, 126.9, 126.0, 120.1, 114.7, 107.05, 68.9, 55.8, 48.5, 46.3.

HRMS (ESI+) : m/z (M+H)⁺ calculated for C₁₈H₂₁N₂O 281.1654, found 281.1651.

9-(4-Methylpiperazin-1-yl)-9H-fluoren-1-ol 9'd



Chemical Formula: C₁₈H₂₀N₂O
MW (g/mol): 280,37

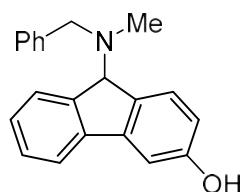
Orange solid, 64 mg (23%). Mp = 166-168°C, R_f = 0.20 (MeOH/EtOAc: 10/90).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.33-7.17 (m, 3H), 6.78 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 2.58 (br, 8H), 2.39 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 155.2, 141.8, 141.7, 141.1, 130.4, 128.5, 126.9, 126.5, 126.4, 120.9, 114.6, 111.8, 69.4, 55.5 (2C), 45.5.

HRMS (ESI+) : m/z (M+H)⁺ calculated for C₁₈H₂₁N₂O 281.1654, found 281.1648.

9-(Benzyl(methyl)amino)-9H-fluoren-3-ol 9e



Chemical Formula: C₂₁H₁₉NO
MW (g/mol): 301,39

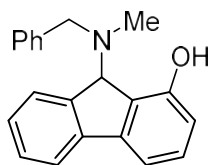
Oil, 139 mg (46%). $R_f = 0.50$ (Cyclohexane/EtOAc: 50/50).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 6.8$, 1H), 7.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.43-7.19 (m, 7H), 7.16 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.24 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 155.3, 142.3, 142.2, 140.9, 138.2, 130.4, 129.3, 128.8, 128.5, 127.7, 127.7, 126.8, 126.3, 121.1, 114.7, 111.8, 68.9, 58.0, 38.4.

HRMS (ESI⁺): m/z (M+H)⁺ calculated for C₂₁H₂₀NO 302.1545, found 302.1542.

9-(Benzyl(methyl)amino)-9H-fluoren-1-ol 9'e



Chemical Formula: C₂₁H₁₉NO
MW (g/mol): 301,39

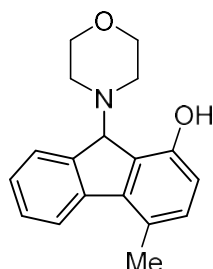
Yellow solid, 90 mg (30%). Mp = 83-85°C, $R_f = 0.80$ (Cyclohexane/EtOAc: 50/50).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (br, 1H), 7.77 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.53-7.16 (m, 8H), 6.88 (dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.85 (br, 2H), 2.34 (br, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 155.2, 142.2, 142.2, 140.8, 138.1, 130.3, 129.2, 128.7, 128.4, 127.7, 127.6, 126.7, 126.2, 121.0, 114.6, 111.8, 68.8, 59.2 (br), 37.0 (br).

HRMS (ESI⁺): m/z (M+H)⁺ calculated for C₂₁H₂₀NO 302.1545, found 302.1539.

4-Methyl-9-morpholino-9H-fluoren-1-ol 9'f



Chemical Formula: C₁₈H₁₉NO₂
MW (g/mol): 281,36

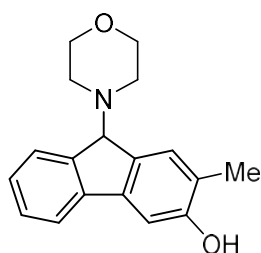
Pale yellow solid, 265 mg (91%). Mp = 158-160°C, R_f = 0.35 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (br, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.44 (td, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.32-3.26 (m, 4H), 2.82 (br, 4H), 2.61 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 153.2, 143.1, 142.0, 138.7, 132.6, 128.6, 126.7, 126.3, 126.2, 124.6, 123.8, 114.4, 69.6, 67.7, 49.3 (br), 20.1.

HRMS (ESI⁺): *m/z* (M+H)⁺ calculated for C₁₈H₂₀NO₂ 282.1488, found 282.1489.

2-Methyl-9-morpholino-9H-fluoren-3-ol 9g



Chemical Formula: C₁₈H₁₉NO₂
MW (g/mol): 281,36

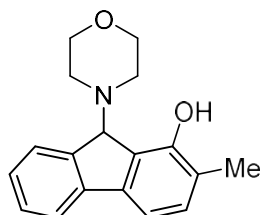
Pale yellow solid, 171 mg (61%). Mp = 186-188°C, R_f = 0.40 (Cyclohexane/EtOAc: 70/30).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (dd, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.27 (td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.70 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 2.69-2.60 (m, 4H), 2.33 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 154.4, 144.3, 141.1, 140.6, 135.7, 128.4, 128.2, 126.8, 126.0, 123.0, 119.4, 106.4, 69.8, 67.8, 49.4, 16.4.

HRMS (ESI⁺): *m/z* (M+H)⁺ calculated for C₁₈H₂₀NO₂ 282.1488, found 282.1490.

2-Methyl-9-morpholino-9H-fluoren-1-ol 9'g



Chemical Formula: C₁₈H₁₉NO₂

MW (g/mol): 281,36

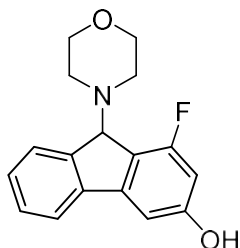
Yellow solid, 66 mg (24%). Mp = 110-112°C, R_f = 0.40 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (br, 1H), 7.69 (dd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.64 (dt, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 5.06 (s, 1H), 3.86-3.68 (m, 4H), 2.83 (br, 4H), 2.32 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 153.4, 142.4, 141.6, 138.8, 131.7, 128.6, 126.4, 126.4, 126.0, 124.1, 120.7, 111.5, 70.0, 67.7, 49.0 (br), 15.3.

HRMS (ESI⁺) : *m/z* (M+H)⁺ calculated for C₁₈H₂₀NO₂ 282.1488, found 282.1490.

1-Fluoro-9-morpholino-9H-fluoren-3-ol 9h



Chemical Formula: C₁₇H₁₆FNO₂

MW (g/mol): 285,32

White solid, 106 mg (37%). Mp = 169-171°C, R_f = 0.35 (Cyclohexane/EtOAc: 70/30).

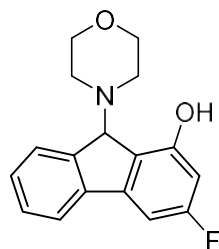
¹H NMR (300 MHz, acétone-*d*₆) δ 8.96 (br s, 1H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 10.7, 2.0 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.57 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.56-2.42 (m, 4H).

¹³C NMR (75 MHz, acétone-*d*₆) δ 160.1 (d, *J* = 245.2 Hz), 159.9 (d, *J* = 10.6 Hz), 146.2 (d, *J* = 9.4 Hz), 145.9, 140.7 (d, *J* = 2.8 Hz), 129.1, 128.7, 126.6, 120.6, 119.2 (d, *J* = 21.6 Hz), 104.3 (d, *J* = 2.8 Hz), 102.4 (d, *J* = 26.1 Hz), 69.5 (d, *J* = 3.7 Hz), 68.1, 50.4.

¹⁹F NMR (376 MHz, acétone-*d*₆) δ -110.3.

HRMS (ESI⁺) : *m/z* (M+H)⁺ calculated for C₁₇H₁₇NO₂F 286.1243, found 286.1242.

3-Fluoro-9-morpholino-9H-fluoren-1-ol 9'h



Chemical Formula: C₁₇H₁₆FNO₂

MW (g/mol): 285,32

White solid, 71 mg (25%). Mp = 155-157°C, R_f = 0.45 (Cyclohexane/EtOAc: 70/30).

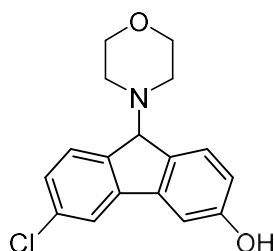
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (br, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 10.6, 2.1 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.80-3.66 (m, 4H), 2.79 (br, 4H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.2 (d, *J* = 244.5 Hz), 155.9 (d, *J* = 13.6 Hz), 142.5, 142.0 (d, *J* = 11.4 Hz), 141.4 (d, *J* = 3.6 Hz), 128.8, 127.5, 126.5, 122.0 (d, *J* = 2.4 Hz), 121.3, 102.4 (d, *J* = 26.2 Hz), 99.4 (d, *J* = 24.2 Hz), 69.6, 67.6, 49.3 (br).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -111.2.

HRMS (ESI⁺): *m/z* (M+H)⁺ calculated for C₁₇H₁₇NO₂F 286.1243, found 286.1238.

6-Chloro-9-morpholino-9H-fluoren-3-ol 9i



Chemical Formula: C₁₇H₁₆ClNO₂

MW (g/mol): 301,77

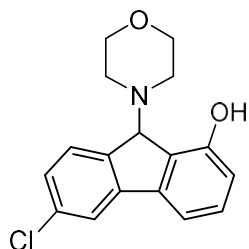
Pale yellow solid, 205 mg (68%). Mp = 219-221°C, R_f = 0.25 (Cyclohexane/EtOAc: 70/30).

¹H NMR (300 MHz, Acetone-d₆) δ 8.52 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.57 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.59-2.50 (m, 4H).

¹³C NMR (75 MHz, Acetone-d₆) δ 158.9, 144.3, 144.1, 142.1, 135.9, 134.5, 128.0, 127.7, 127.5, 120.65, 116.0, 107.9, 69.8, 68.1, 50.1.

HRMS (ESI⁺): *m/z* (M+H)⁺ calculated for C₁₇H₁₇NO₂³⁵Cl 302.0948, found 302.0943.

6-Chloro-9-morpholino-9H-fluoren-1-ol 9'i



Chemical Formula: C₁₇H₁₆ClNO₂
MW (g/mol): 301,77

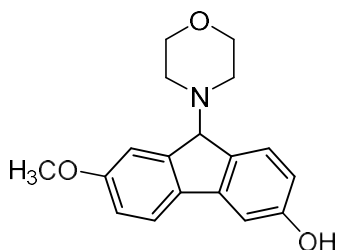
White solid, 75 mg (25%). Mp = 144-146°C, R_f = 0.55 (Cyclohexane/EtOAc: 70/30).

¹H NMR (300 MHz, Acetone-*d*₆) δ 8.54 (br, 1H), 7.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39-7.20 (m, 3H), 6.78 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.70-3.60 (m, 4H), 2.97-2.27 (m, 4H).

¹³C NMR (75 MHz, Acetone-*d*₆) δ 156.2, 144.8, 141.8, 141.0, 134.9, 131.3, 128.6, 128.3, 127.4, 121.7, 116.1, 112.9, 69.8, 68.0, 50.1.

HRMS (ESI⁺) : *m/z* (M+H)⁺ calculated for C₁₇H₁₇NO₂³⁵Cl 302.0948, found 302.0941.

7-Methoxy-9-morpholino-9H-fluoren-3-ol 9j



Chemical Formula: C₁₈H₁₉NO₃
MW (g/mol): 297,35

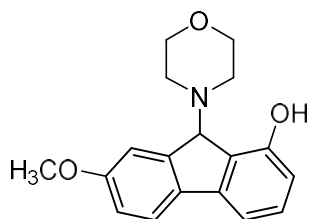
White solid, 169 mg (57%). Mp = 206-208°C, R_f = 0.30 (Cyclohexane/EtOAc: 60/40).

¹H NMR (300 MHz, Acetone-*d*₆) δ 8.33 (br, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (dt, *J* = 8.1, 0.6 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.57 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.62-2.52 (m, 4H).

¹³C NMR (75 MHz, Acetone-*d*₆) δ 160.6, 158.8, 147.7, 143.5, 134.9, 134.7, 127.4, 121.1, 114.5, 113.8, 112.5, 106.8, 70.2, 68.1, 55.8, 50.1.

HRMS (ESI⁺) : *m/z* (M+H)⁺ calculated for C₁₈H₂₀NO₃ 298.1443, found 298.1437.

7-Methoxy-9-morpholino-9H-fluoren-1-ol 9j



Chemical Formula: C₁₈H₁₉NO₃
MW (g/mol): 297,35

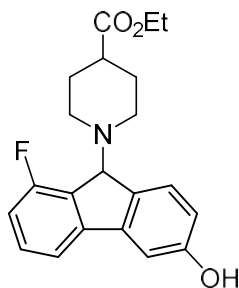
Yellow solid, 42 mg (14%). Mp = 135-137°C, R_f = 0.40 (Cyclohexane/EtOAc: 70/30).

¹H NMR (300 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.26-7.15 (m, 2H), 7.12 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72-3.61 (m, 4H), 2.76-2.64 (m, 4H).

¹³C NMR (75 MHz, Methanol-*d*₄) δ 160.8, 156.2, 145.6, 143.2, 135.8, 131.3, 127.5, 122.1, 114.8, 114.5, 113.5, 111.9, 70.5, 68.7, 56.0, 50.4.

HRMS (ESI⁺): *m/z* (M+H)⁺ calculated for C₁₈H₂₀NO₃ 298.1443, found 298.1436.

Ethyl 1-(1-fluoro-6-hydroxy-9H-fluoren-9-yl)piperidine-4-carboxylate 9k



Chemical Formula: C₂₁H₂₂FNO₃
MW (g/mol): 355,41

Yellow solid, 149 mg (42%). Mp = 175-177°C, R_f = 0.45 (Cyclohexane/EtOAc: 70/30).

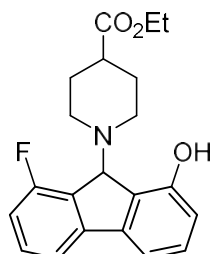
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (dt, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.32 (td, *J* = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.96 (ddd, *J* = 9.1, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.08-2.95 (m, 1H), 2.74 (tt, *J* = 11.3, 3.6 Hz, 1H), 2.43-2.36 (m, 1H), 2.25 (tt, *J* = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.97-1.76 (m, 2H), 1.76-1.52 (m, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 175.8, 160.0 (d, *J* = 247.5 Hz), 156.4, 144.6 (d, *J* = 7.3 Hz), 141.4 (d, *J* = 2.4 Hz), 137.3, 130.3 (d, *J* = 7.3 Hz), 129.3 (d, *J* = 21.2 Hz), 126.9, 116.0 (d, *J* = 3.0 Hz), 115.3, 114.6 (d, *J* = 23.3 Hz), 106.7, 69.1 (d, *J* = 3.5 Hz), 60.4, 51.4 (d, *J* = 4.4 Hz), 46.8, 41.7, 29.6, 29.0, 14.4.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -110.4.

HRMS (ESI⁺) : m/z ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_3^{19}\text{FNa}$ 378.1481, found 378.1477.

Ethyl 1-(1-fluoro-8-hydroxy-9H-fluoren-9-yl)piperidine-4-carboxylate 9'k



Chemical Formula: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FNO}_3$

MW (g/mol): 355,41

Yellow solid, 85 mg(24%). Mp = 131-133°C, R_f = 0.70 (Cyclohexane/EtOAc: 70/30).

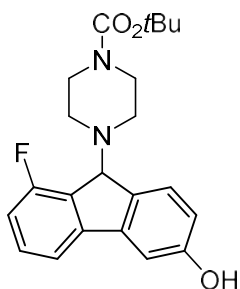
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.94 (br, 1H), 7.51 (dt, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.39 (dddd, J = 8.2, 7.5, 5.0, 0.6 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.00 (ddd, J = 8.1, 8.1, 0.9 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.40-3.01 (m, 2H), 2.58-2.28 (m, 2H), 2.26-2.03 (m, 2H), 2.04-1.66 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 174.7, 161.2, 159.6 (d, J = 246.5 Hz), 145.5 (d, J = 7.1 Hz), 139.6 (d, J = 2.4 Hz), 130.9 (d, J = 7.3 Hz), 130.4, 127.2, 126.5 (d, J = 22.2 Hz), 116.9 (d, J = 3.0 Hz), 115.6, 114.3 (d, J = 23.6 Hz), 111.9, 69.4 (d, J = 3.4 Hz), 60.5, 52.1 (br), 46.0, 41.1, 29.6, 28.6, 14.3.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -107.9.

HRMS (ESI⁺) : m/z ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_3^{19}\text{FNa}$ 378.1481, found 378.1475.

***tert*-Butyl 4-(1-fluoro-6-hydroxy-9H-fluoren-9-yl)piperazine-1-carboxylate 9l**



Chemical Formula: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_3$

MW (g/mol): 384,45

Yellow solid, 231 mg (60%). Mp = 117-119°C, R_f = 0.60 (Cyclohexane/EtOAc: 50/50).

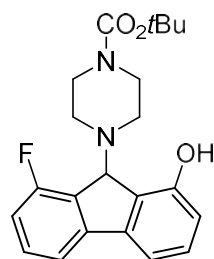
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.39-7.27 (m, 2H), 7.12 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (dt, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.39 (br, 4H), 2.49 (br, 4H), 1.45 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.9 (d, *J* = 247.7 Hz), 157.1, 155.2, 144.7 (d, *J* = 7.2 Hz), 141.4 (d, *J* = 2.5 Hz), 135.6, 130.5 (d, *J* = 7.3 Hz), 128.6 (d, *J* = 20.6 Hz), 126.8, 115.9 (d, *J* = 3.0 Hz), 115.5, 114.7 (d, *J* = 23.0 Hz), 106.9, 80.1, 68.6 (d, *J* = 3.4 Hz), 48.9, 45.0 (br), 28.6.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -110.8.

HRMS (ESI+) : *m/z* (M+Na)⁺ calculated for C₂₂H₂₅N₂O₃¹⁹FNa 407.1747, found 407.1739.

***tert*-Butyl 4-(1-fluoro-8-hydroxy-9*H*-fluoren-9-yl)piperazine-1-carboxylate 9'1**



Chemical Formula: C₂₂H₂₅FN₂O₃
MW (g/mol): 384,45

Yellow solid, 81 mg (21%). Mp = 179-181°C, R_f = 0.55 (Cyclohexane/EtOAc: 70/30).

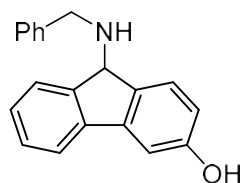
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (br, 1H), 7.51 (dt, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.44-7.27 (m, 2H), 7.23 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.00 (td, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.48 (br, 4H), 2.70 (br, 4H), 1.47 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.6 (d, *J* = 246.9 Hz), 155.4, 154.6, 145.5 (d, *J* = 6.9 Hz), 139.9 (d, *J* = 2.4 Hz), 131.1 (d, *J* = 7.5 Hz), 130.7, 126.7, 126.0 (d, *J* = 21.8 Hz), 116.9 (d, *J* = 2.9 Hz), 115.7, 114.4 (d, *J* = 23.5 Hz), 112.1, 80.0, 69.1 (d, *J* = 3.5 Hz), 49.1 (br), 44.3 (br), 28.5.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -107.7.

HRMS (ESI+) : *m/z* (M+Na)⁺ calculated for calculated for C₂₂H₂₅N₂O₃¹⁹FNa 407.1747, found 407.1741.

9-(Benzylamino)-9H-fluoren-3-ol 9m



Chemical Formula: C₂₀H₁₇NO
MW (g/mol): 287,36

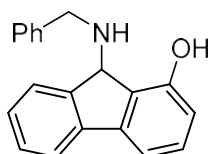
Oil, 155 mg (54%). $R_f = 0.25$ (Cyclohexane/EtOAc: 70/30).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.44-7.30 (m, 6H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.60-3.53 (m, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.2, 146.5, 142.7, 142.7, 140.7, 140.6, 137.7, 128.4, 128.2, 127.7, 127.1, 125.9, 124.9, 120.1, 114.6, 107.1, 62.8, 48.5.

HRMS (ESI⁺): m/z (M+H)⁺ calculated for C₂₀H₁₈NO 288.1388, found 288.1386.

9-(Benzylamino)-9H-fluoren-1-ol 9'm



Chemical Formula: C₂₀H₁₇NO
MW (g/mol): 287,36

Oil, 52 mg (18%). $R_f = 0.50$ (Cyclohexane/EtOAc: 70/30).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (dt, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.42-7.21 (m, 7H), 6.85 (dd, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.69 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 155.3, 144.3, 141.9, 141.1, 139.4, 130.5, 128.7, 128.6, 128.5, 127.5, 127.3, 127.2, 124.4, 121.1, 114.8, 112.1, 62.7, 48.3.

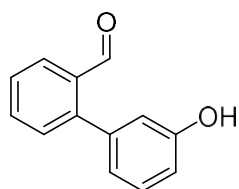
HRMS (ESI⁺): m/z (M+H)⁺ calculated for C₂₀H₁₈NO 288.1388, found 288.1382.

E. Synthesis of 3'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-carbaldehyde 10a

In a flame-dried round bottom flask, under an argon atmosphere, were added sequentially potassium phosphate tribasic monohydrate (373 mg, 1.62 mmol), potassium 3-hydroxyphenyltrifluoroborate (119 mg, 0.59 mmol), 2-bromobenzaldehyde (100 mg, 0.54

mmol) and a dioxane/water mixture (3 mL, 9:1). The resulting mixture was degassed under slow bubbling of argon for 5 min. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (31 mg, 0.03 mmol) was then added. The mixture was heated to reflux for 5 hours. After cooling to room temperature, ethyl acetate (20 mL) and water (2 mL) were added. Phases were separated, and the aqueous one was neutralized with aqueous 1N HCl and extracted with ethyl acetate (3x10 mL). Organic phases were combined, dried with anhydrous magnesium sulfate, and concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 9/1) to afford **10a** as a yellow solid (136 mg, 69%).

3'-Hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-carbaldehyde **10a**



Chemical Formula: C₁₃H₁₀O₂
MW (g/mol): 198,22

Yellow solid, Mp = 111-113°C. R_f = 0.20 (Cyclohexane /EtOAc: 90/10).

¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆) δ 9.98 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.63 (br, 1H), 7.94 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.70 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (tt, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (ddd, *J* = 8.2, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.89 (dt, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, Acetone-*d*₆) δ 192.1, 158.3, 146.6, 140.1, 134.7, 134.4, 131.5, 130.4, 128.6, 127.8, 122.3, 117.8, 116.0.

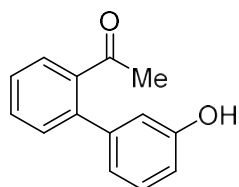
HRMS (ESI⁺): *m/z* (M+Na)⁺ calculated for C₁₃H₁₀O₂Na 221.0578, found 221.0573.

F. Synthesis of 9-methyl-9*H*-fluorenediol **12** and **12'**

In a dried Ace pressure tube under an argon atmosphere were introduced sequentially 3-hydroxyphenyltrifluoroborate (108 mg, 0.54 mmol), 2'-bromoacetophenone (73 μL, 0.54 mmol), potassium carbonate (75 mg, 0.54 mmol) and a mixture of THF and water (3.2 mL, 5/1). The resulting mixture was degassed by bubbling a flow of argon for 5 min, then [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) (20 mg, 0.03 mmol) was added. The tube was closed and heated at 50°C for 25 hours. After cooling to room temperature, were

added ethyl acetate (20 mL) and water (2 mL). Phases were separated, and the aqueous one was neutralized with aqueous 1N HCl and extracted with ethyl acetate (3x10 mL). Organic phases were combined, dried with anhydrous magnesium sulfate, and concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 9/1 to 7/3).

1-(3'-Hydroxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)ethan-1-one **11**⁶⁹



Chemical Formula: C₁₄H₁₂O₂
MW (g/mol): 212,25

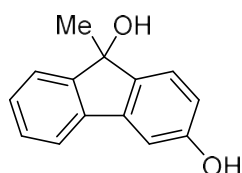
68 mg (59%). R_f = 0.37 (Cyclohexane/EtOAc: 70/30).

¹H NMR (300 MHz, Acetone-*d*₆) δ 8.57 (s, 1H), 7.60-7.37 (m, 4H), 7.30 (ddd, J = 8.0, 7.4, 0.5 Hz, 1H), 6.92 (ddd, J = 8.2, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 6.87-6.79 (m, 2H), 2.04 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, Acetone-*d*₆) δ 204.0, 158.4, 143.1, 142.0, 141.1, 131.3, 130.8, 130.6, 128.4, 128.2, 120.9, 116.5, 115.7.

In a flame-dried round bottom flask, under an argon atmosphere, were sequentially added compound **11** (67 mg, 0.32 mmol), potassium phosphate tribasic monohydrate (220 mg, 0.96 mmol), and methanol (3 ml). The mixture was heated to reflux for 16 hours. After cooling to room temperature, were added ethyl acetate (20 mL) and water (2 mL). Phases were separated, and the aqueous one was neutralized and extracted with ethyl acetate. Organic phases were combined, dried with anhydrous magnesium sulfate, and concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography (cyclohexane/EtOAc: 100/0 to 70/30).

9-Methyl-9H-fluorene-3,9-diol **12**



Chemical Formula: C₁₄H₁₂O₂
MW (g/mol): 212,25

Yellow solid, 41 mg (61%). Mp = 147-149°C, R_f = 0.15 (cyclohexane/EtOAc: 70/30).

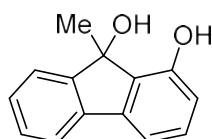
⁶⁹ J. F. Hooper, R. D. Young, I. Pernik, A. S. Weller, M. C. Willis, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1568.

¹H NMR (300 MHz, Acetone-*d*₆) δ 8.43 (br, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.1, 0.5 Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.15 (dd, *J* = 2.3, 0.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 4.28 (br, 1H), 1.63 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, Acetone-*d*₆) δ 158.9, 152.8, 142.9, 141.2, 139.7, 129.0, 128.5, 124.9, 124.0, 120.5, 115.5, 107.5, 79.1, 27.6.

HRMS (ESI+): *m/z* [M+Na]⁺ calculated for C₁₄H₁₂O₂Na 235.0735, found 235.0732.

9-Methyl-9H-fluorene-1,9-diol 12'



Chemical Formula: C₁₄H₁₂O₂
MW (g/mol): 212,25

Yellow solid, 7 mg (10%). Mp = 145-147°C, R_f = 0.25 (Cyclohexane/EtOAc: 70/30).

¹H NMR (300 MHz, Acetone-*d*₆) δ 8.04 (br, 1H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.37-7.26 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 2H), 6.76 (dd, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 4.29 (br, 1H), 1.80 (s, 3H).

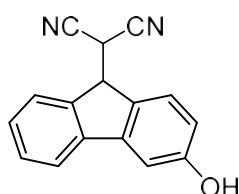
¹³C NMR (75 MHz, Acetone-*d*₆) δ 155.2, 152.0, 141.5, 139.9, 135.3, 130.7, 129.1, 128.5, 123.8, 120.8, 116.4, 112.5, 80.4, 25.6.

HRMS (ESI+): *m/z* [M+Na]⁺ calculated for C₁₄H₁₂O₂Na 235.0735, found 235.0729.

G. Procedure for the condensation/pseudo Michael cascade reaction with **10a** and malononitrile

In a round bottom flask were introduced **10a** (60 mg, 0.30 mmol), malononitrile (20 mg, 0.30 mmol), and ethanol (5 mL). The mixture was heated to reflux for 16 hours. After cooling to room temperature, the resulting mixture was concentrated and purified by silica gel chromatography (cyclohexane/ethyl acetate: 8/2 to 7/3) to give pure **15**.

2-(3-Hydroxy-9H-fluoren-9-yl)malononitrile 15



Chemical Formula: C₁₆H₁₀N₂O
MW (g/mol): 246,27

Pale yellow solid, 48 mg (65%).

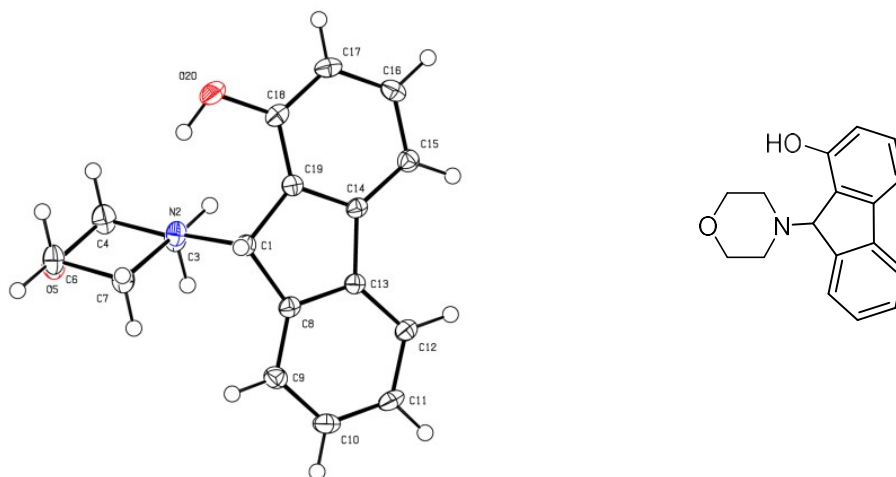
¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆) δ 8.96 (s, 1H), 7.89-7.80 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (td, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.42 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, Acetone-*d*₆) δ 159.6, 143.8, 142.5, 142.3, 132.3, 129.8, 128.4, 126.2, 125.4, 121.1, 115.9, 113.5, 113.4, 108.0, 46.0, 28.0.

HRMS (ESI+): *m/z* (M+Na)⁺ calculated for C₁₆H₁₀N₂ONa 269.0691, found 269.0684.

H. X-ray crystallographic data

X-ray Single Crystal Diffraction Data of 9-morpholino-9H-fluoren-1-ol 9'a

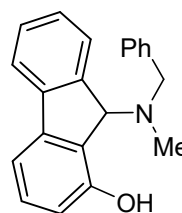
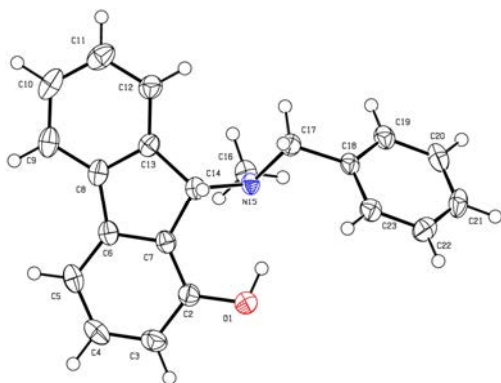


Empirical formula	C ₁₇ H ₁₇ N O ₂
Formula weight	267.31
Temperature	150 K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, <i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
Unit cell dimensions	a = 12.0876(8) Å, α = 90 °
	b = 6.0316(4) Å, β = 107.597(4) °
	c = 19.3145(14) Å, γ = 90 °
Volume	1342.28(16) Å ³
Z	4
Calculated density	1.323 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.691 mm ⁻¹
F(000)	568
Crystal size	0.260 x 0.140 x 0.025 mm
Theta range for data collection	3.862 to 75.470 °
Limiting indices	-15 ≤ h ≤ 14, 0 ≤ k ≤ 7, 0 ≤ l ≤ 24
Reflections collected / unique	2613 / 2613
Completeness to theta = 75.47	94.4 %
Absorption correction	Multi-scan
Max. and min. transmission	0.983 and 0.820
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²

Data / restraints / parameters	2613 / 0 / 185
Goodness-of-fit on F^2	1.074
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1^c = 0.0364$, $wR2^d = 0.0885$
R indices (all data)	$R1^c = 0.0415$, $wR2^d = 0.0924$
Largest diff. peak and hole	0.185 and -0.239 $e^-\cdot\text{\AA}^{-3}$

Supplementary crystallographic data of compound **9'a**, is available from the Cambridge Crystallographic Data Centre website, under the reference **CCDC 1571168**.

X-ray Single Crystal Diffraction Data of 9-(benzyl(methyl)amino)-9H-fluoren-1-ol 9'e



Empirical formula	C ₂₁ H ₁₉ N O
Formula weight	301.37
Temperature	150 K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, <i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 15.1245(12) Å, α = 90 °
	<i>b</i> = 6.8835(5) Å, β = 95.303(5) °
	<i>c</i> = 15.4112(11) Å, γ = 90 °
Volume	1597.6(2) Å ³
<i>Z</i>	4
Calculated density	1.253 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.076 mm ⁻¹
<i>F</i> (000)	640
Crystal size	0.280 x 0.090 x 0.065 mm
Theta range for data collection	3.244 to 27.480 °
Limiting indices	-19 ≤ <i>h</i> ≤ 18, -8 ≤ <i>k</i> ≤ 8, -20 ≤ <i>l</i> ≤ 19
Reflections collected / unique	9408 / 3612 [R(int)a = 0.0400]
Completeness to theta = 27.48	98.7 %
Absorption correction	Multi-scan
Max. and min. transmission	0.995 and 0.884
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²
Data / restraints / parameters	3612 / 0 / 213
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	0.990
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 ^c = 0.0498, wR2 ^d = 0.0930

R indices (all data)	$R1^c = 0.1086, wR2^d = 0.1101$
Largest diff. peak and hole	0.232 and -0.172 e ⁻ .Å ⁻³

Supplementary crystallographic data of compound **9'e**, is available from the Cambridge Crystallographic Data Centre website, under the reference **CCDC 1571167**.

Chapitre 2

Diènes 1,3 borylés et réactions ène

Depuis la fin du 19^{ème} siècle et la première synthèse du nitrosobenzène par A. Baeyer,⁷⁰ les composés nitroso se sont révélés être des outils remarquables en synthèse organique,⁷¹ permettant en particulier l'introduction à la fois d'atomes d'azote et d'oxygène sur divers substrats. La polarisation de la liaison azote-oxygène confère aux dérivés nitroso une forte réactivité et ils peuvent être engagés dans un grand nombre de réactions, métallocatalysées ou non. Pour les réactions nitroso-aldol, le nucléophile peut attaquer, soit l'atome d'oxygène (aminoxylation), ou l'atome d'azote (hydroxyamination) du groupement nitroso.^{71a-b,71e-f,2h,72} Ils réagissent également, entre autres, avec les réactifs de Grignard,⁷³ les amines,^{71b,74} ou peuvent servir au piégeage de radicaux.^{71b,71f,75} Activés par un groupement électroattracteur, ce sont d'excellents partenaires de réactions éne^{71b-c,71j,76} et de cycloadditions [4+2],^{71b,71d,71f-g,71i,71k,77} plus rarement [2+2]^{71f,78} (Schéma 40).

⁷⁰ A. Baeyer, *Chem. Ber.* **1874**, *7*, 1638.

⁷¹ Pour des revues récentes sur la réactivité des dérivés nitroso, voir : a) S. Dana, I. Ramakrishna, M. Baidya, *Synthesis* **2017**, *49*, 3281. b) M. G. Memeo, P. Quadrelli, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 2108. c) J. Ouyang, X. Mi, Y. Wang, R. Hong, *Synlett* **2017**, 762. d) D. B. Huple, S. Ghorpade, R.-S. Liu, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1348. e) P. Merino, T. Tejero, I. Delso, R. Matute, *Synthesis* **2016**, *48*, 653. f) J. Huang, Z. Chen, J. Yuan, Y. Peng, *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 951. g) L. Brulíková, A. Harrison, M. J. Miller, J. Hlaváč, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1949. h) B. Maji, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, *88*, 753. i) S. Carosso, M. J. Miller, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7445. j) M. Baidya, H. Yamamoto, *Synthesis* **2013**, *45*, 1931. k) B. S. Bodnar, M. J. Miller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5630.

⁷² a) I. Ramakrishna, P. Ramaraju, M. Baidya, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1023. b) I. Ramakrishna, V. Bhajammanavar, S. Mallik, M. Baidya, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 516.

⁷³ a) H. Fang, G. Li, G. Mao, Z. Xi, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3444. b) F. Kopp, I. Sapountzis, P. Knochel, *Synlett* **2003**, 885.

⁷⁴ a) X. Yu, W. Ding, P. Ge, S. Wang, J. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3150. b) E. Merino, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3835.

⁷⁵ a) J. Davies, L. Angelini, M. A. Alkhalifah, L. Malet Sanz, N. S. Sheikh, D. Leonori, *Synthesis* **2018**, *50*, 821. b) C. W. Cheung, X. Hu, *Nature Comm.* **2016**, *7*, 12494. c) D. J. Fisher, G. L. Burnett, R. Velasco, J. Read de Alaniz, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11614.

⁷⁶ a) M. G. Memeo, C. Re, F. Aimone, P. Quadrelli, *ACS Omega* **2018**, *3*, 682. b) L. Zhai, X. Tian, C. Wang, Q. Cui, W. Li, S.-H. Huang, Z.-X. Yu, R. Hong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11599. c) S. Carosso, M. G. Memeo, B. Bovio, E. Valletta, B. Macchia, P. Quadrelli, *Synthesis* **2017**, *49*, 1972.

⁷⁷ a) R. B. Lewis, J. Read de Alaniz, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 4045. b) P. Sancibrao, D. Karila, C. Kouklovsky, G. Vincent, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4333.

⁷⁸ a) T. Wang, X.-L. Huang, S. Ye, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5007. b) I. Chatterjee, C. Kumar Jana, M. Steinmetz, S. Grimme, A. Studer, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 945. c) M. Dochnahl, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2391.

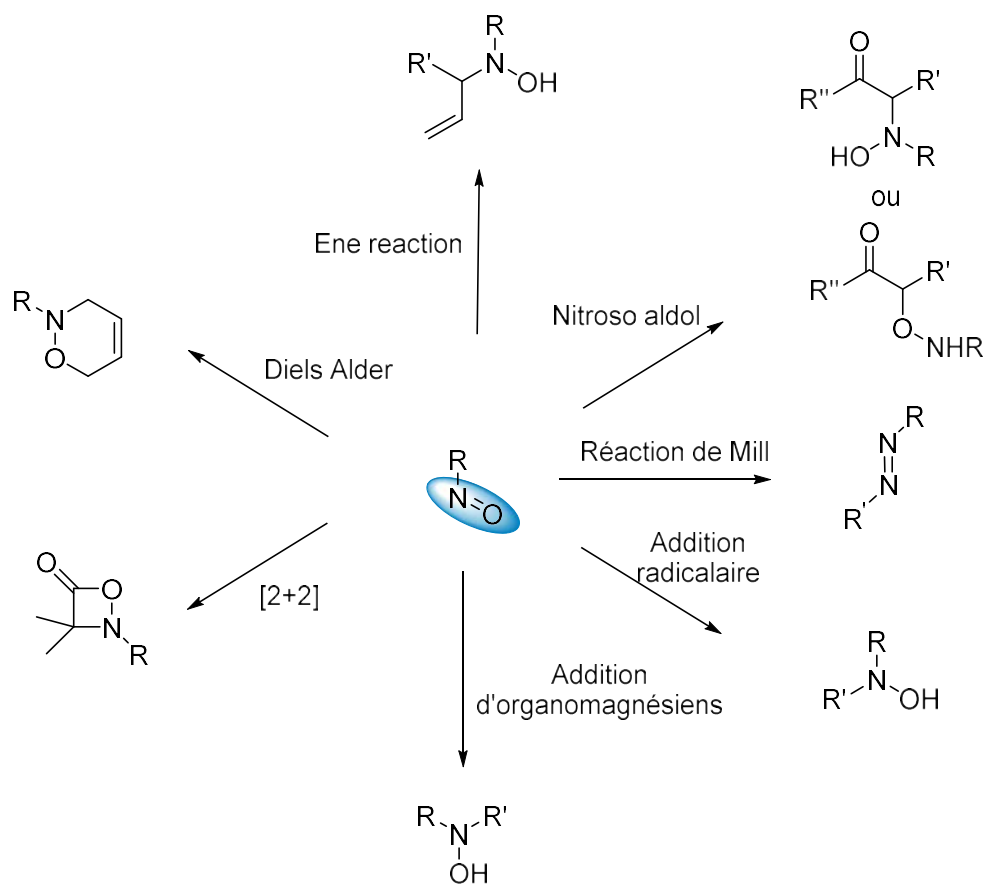


Schéma 40

Cette réactivité très diversifiée a trouvé de multiples applications synthétiques, par exemple dans le domaine des produits naturels. Les composés nitroso ont ainsi été utilisés, entre autres, pour préparer la dihydromaritidine, la mésembrine,⁷⁹ l'andrachcinidine,⁸⁰ la distaminolyne A,⁸¹ la kopsone,^{76b} l'hosiéine A⁸² et dans la synthèse partielle de la narciclasine⁸³ (Figure 8).

⁷⁹ G. E. Keck, R. R. Webb, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1302.

⁸⁰ G. Vincent, D. Karila, G. Khalil, P. Sancibrao, D. Gori, C. Kouklovsky, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 9358.

⁸¹ D.-Y. Sun, G.-Y. Han, J.-X. Gong, B. Nay, X.-W. Li, Y.-W. Guo, *Org. Lett.* **2017**, 19, 714.

⁸² J. Ouyang, R. Yan, X. Mi, R. Hong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 10940.

⁸³ B. Maji, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 15957.

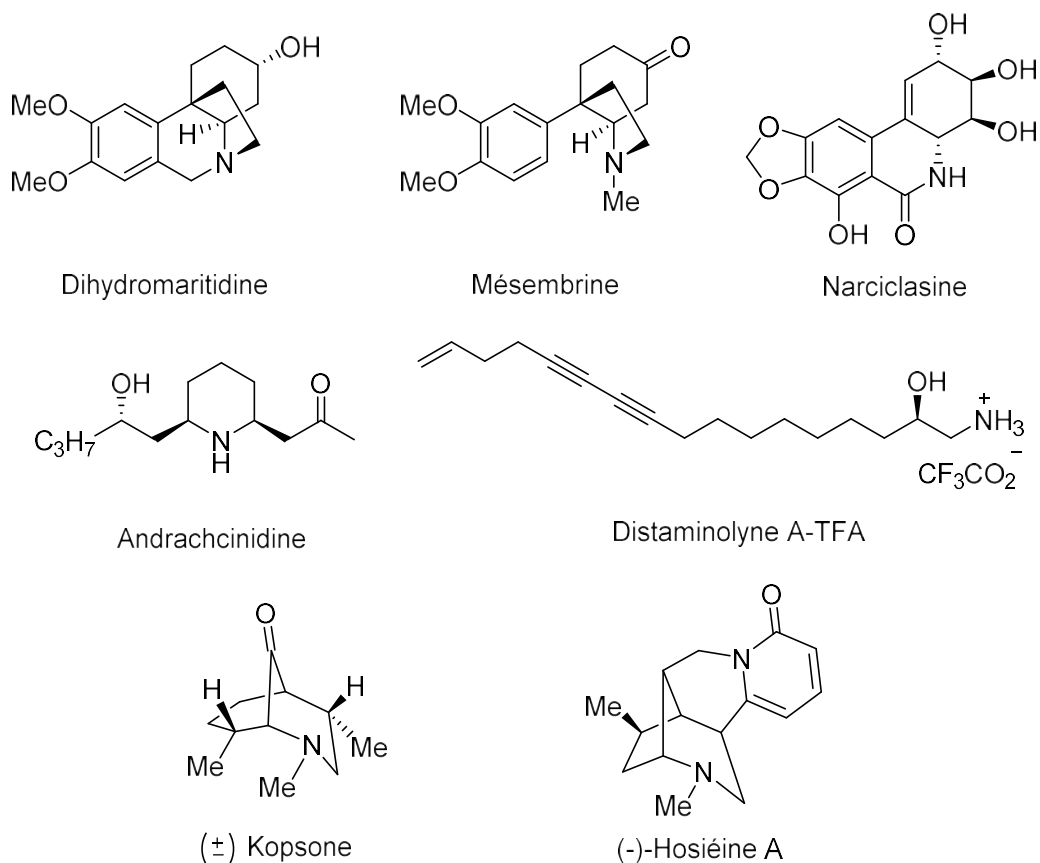


Figure 8 : Exemples de produits naturels dont la synthèse repose sur l'utilisation de composés nitroso

Nous ferons tout d'abord un rappel bibliographique, non exhaustif, des principales voies d'accès aux composés *C*-nitroso et à leur utilisation en tant qu'énophile vis-à-vis de diènes 1,3. Cette réactivité va être exploitée dans les travaux présentés par la suite.

I. Rappels bibliographiques

La réactivité et la stabilité des composés *C*-nitroso sont fortement influencées par la nature des groupes fonctionnels portés par l'atome d'azote, en particulier à cause du rôle majeur joué sur la position de l'équilibre monomère/dimère azodioxy (Schema 41).⁸⁴

⁸⁴ D. Beaudoin, J. D. Wuest, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 258.

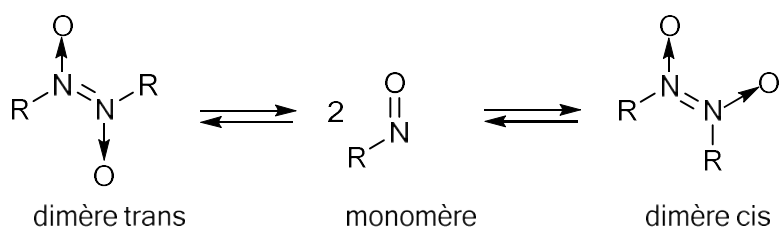


Schéma 41

Une large gamme de composés C-nitroso est désormais disponible, les plus utilisés en synthèse étant les aryl- et acylnitrosos (Figure 9). Si les premiers peuvent être isolés, pour les seconds, la présence d'un groupement électroattracteur directement lié au groupement NO confère une telle augmentation de la réactivité qu'ils doivent être préparés et piégés *in situ*. Les composés α -halogénés et leurs analogues α -acyloxy présentent, quant à eux, l'avantage de permettre, après réaction, la rupture facile de la liaison carbone-azote pour accéder à des composés N-H.

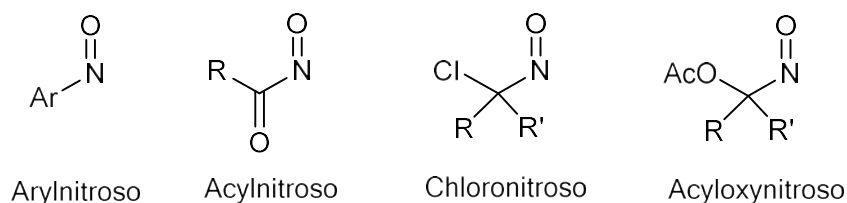


Figure 9 : les principaux types de composés C-nitroso

A. Synthèse des arylnitrosos

A ce jour, une large gamme de méthodes permet d'accéder à ces composés.⁸⁵ Si l'oxydation directe de dérivés azotés reste la plus largement utilisée (Schéma 42), elle est souvent accompagnée de la formation de produits secondaires. Il convient par conséquent de choisir avec soin les conditions réactionnelles et les substrats de départ en fonction de la nature des groupements aromatiques ciblés. Par exemple, l'oxydation d'hydroxylamines peut être réalisée à l'aide de chlorochromate de pyridinium (PCC),⁸⁶ de chlorure de fer⁸⁷ ou

⁸⁵ B. G. Gowenlock, G.B. Richter-Addo, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3315.

⁸⁶ W. W. Wood, J. A. Wilkin, *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 1683.

⁸⁷ I. D. Entwistle, T. Gilkerson, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 213.

d'azodicarboxylate de diéthyle (DEAD).⁸⁸ En ce qui concerne les anilines, sont principalement utilisés le peroxyde d'hydrogène avec un complexe de molybdène,⁸⁹ le peroxyde d'hydrogène dans l'acide acétique éventuellement catalysé par de l'acide sulfurique⁹⁰ ou encore l'oxone dans un milieu biphasique.⁹¹

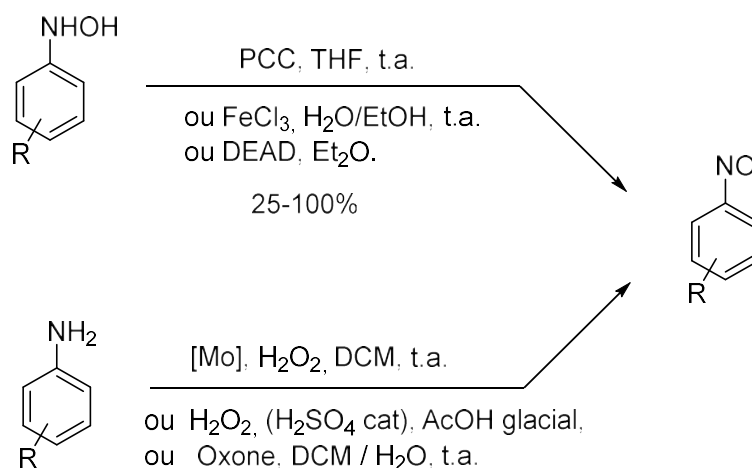


Schéma 42

Il est également possible de réaliser la nitrosation directe de noyaux aromatiques, à condition qu'ils soient riches en électrons.⁹² En 2012, Molander et Cavalcanti ont préparé les arylnitrosos par réaction de trifluoroborates de potassium avec le tétrafluoroborate de nitrosyle avec des rendements bons à excellents.⁹³ Différents groupes fonctionnels (éther, ester, cétone, aldéhyde, nitrile, amide,...) sont tolérés, le temps de réaction étant inférieur à la minute (Schéma 43). Plus récemment, G Hilt *et al.* ont utilisé des arylsilanes dans une approche du même type.⁹⁴

⁸⁸ E. C. Taylor, F. Yoneda, *Chem. Commun.* **1967**, 199.

⁸⁹ S. Tollari, M. Cuscela, F. Porta, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1510.

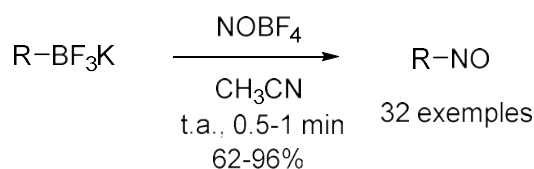
⁹⁰ R. R. Holmes, R. P. Bayer, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3454.

⁹¹ a) B. Priewisch, K. Rück-Braun, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2350. b) X. Tian, C. Zhang, Q. Xu, Z. Li, X. Shao, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3320.

⁹² E. Bosch, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5573.

⁹³ G. A. Molander, L. N. Cavalcanti, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4402.

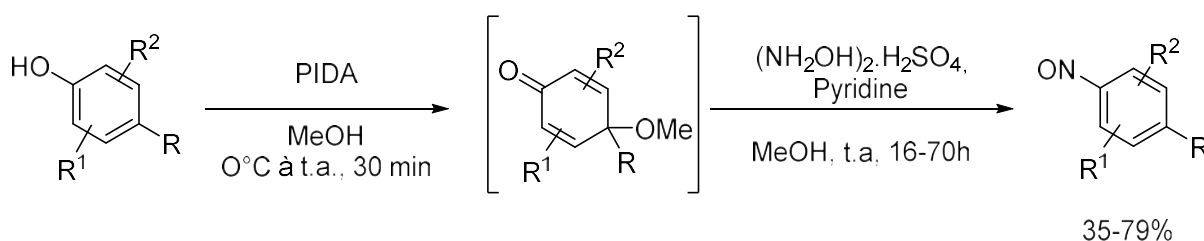
⁹⁴ C. Kohlmeyer, M. Klüppel, G. Hilt, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3915.



R = Aryle, hétéroaryle

Schéma 43

De manière plus ponctuelle, les arylnitrosos ont été synthétisés à partir de phénols selon la séquence suivante (Schéma 44).⁹⁵ Dans un premier temps, une réaction d'oxydation déaromatisante avec du diacétate d'iodobenzène (PIDA) conduit à la quinone intermédiaire qui, après condensation avec le sulfate d'hydroxylamine en présence de pyridine, donne l'arylnitroso désiré avec des rendements modérés à bons.



R = OMe, *Oi*-Pr,

R¹ = H, 2-Me, 3-Me, 3-Cl, 3-Br

R² = H, 5-Me

Schéma 44

Enfin, très récemment, Masson *et al.* ont utilisé la catalyse photorédox pour produire et piéger des arylnitrosos en milieu aérobie (Schéma 45).⁹⁶

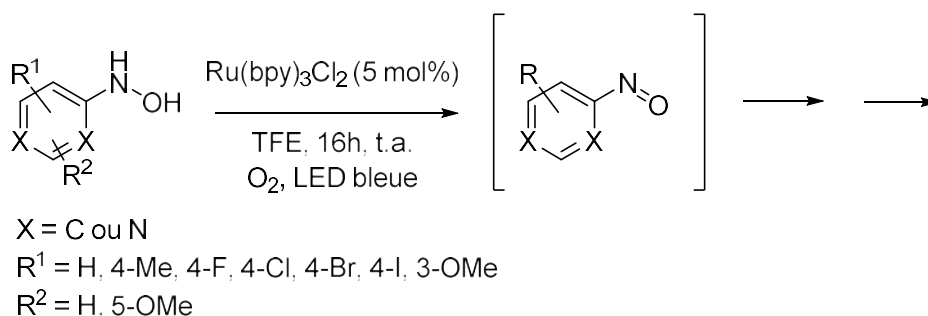


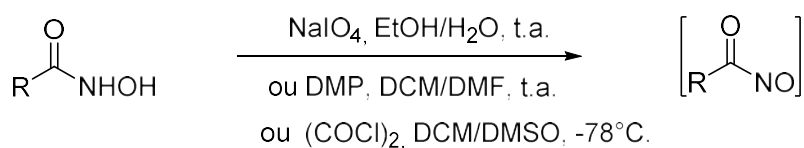
Schéma 45

⁹⁵ A. H. St. Amant, C. P. Frazier, B. Newmeyer, K. R. Fruehauf, J. Read de Alaniz, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5520.

⁹⁶ V. Santacroce, R. Duboc, M. Malacria, G. Maestri, G. Masson, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2095.

B. Synthèse des acylnitrosos

Contrairement à leurs analogues aromatiques, les acylnitrosos ne sont, en général, pas isolés et sont générés *in situ*. L'observation directe d'une espèce de ce type a toutefois pu être réalisée par spectroscopie IR résolue en temps.⁹⁷ Les méthodes de synthèse les plus répandues sont basées sur l'oxydation de l'acide hydroxamique correspondant. Celle-ci a été effectuée avec de multiples réactifs, par exemple le périodate de sodium ou de tétrabutylammonium, le périodinane de Dess-Martin (DMP) ou encore le chlorure d'oxalyle (Schéma 46).⁹⁸ Plus rarement, ont également été utilisés d'autres agents oxydants comme l'oxyde de fer, le dioxyde de plomb, le *N*-bromosuccinimide.⁹⁹ Cependant ces réactions, bien qu'efficaces, présentent l'inconvénient de nécessiter des quantités stœchiométriques d'oxydant organique ou inorganique et produisent, par voie de conséquence, des quantités non négligeables de sous-produits.



R = Ph, alkyl, O-Bn, O-alkyl, NH₂

Schéma 46

⁹⁷ A. D. Cohen, B.-B. Zeng, S. King, J. P. Toscano, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1444.

⁹⁸ a) N. E. Jenkins, R.W. Ware Jr., R. N. Atkinson, S. B. King, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 947. b) S. F. Martin, M. Hartmann, J. A. Josey, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3583. c) A. K. Qureshi, B. Sklarz, *J. Chem. Soc. C*, **1966**, 412.

⁹⁹ L. H. Dao, J. M. Dust, D. Mackay, K. N. Watson, *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 1712.

Pour ces raisons, il a été développé de nouvelles voies de synthèse catalysées par des métaux de transition, tels que l'iridium, le ruthénium, le fer ou le chrome, avec des peroxydes comme oxydants stœchiométriques, ne générant que de l'eau ou de l'alcool *tert*-butylique (Schéma 47).¹⁰⁰

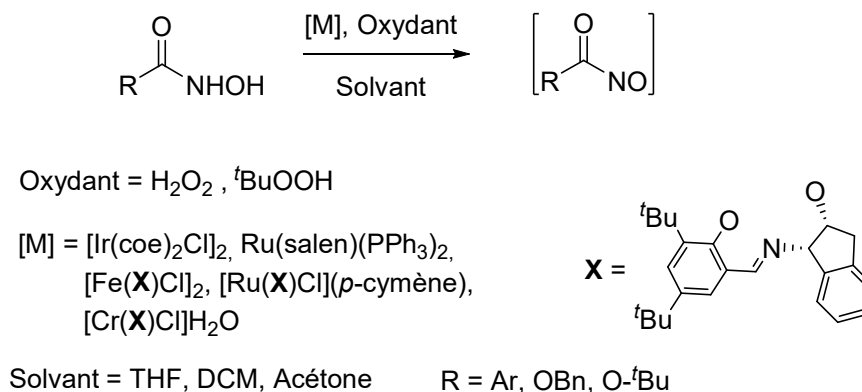


Schéma 47

Read de Alaniz *et al.* et Whiting *et al.* ont, quant à eux, indépendamment mis au point d'autres systèmes catalytiques aérobie au cuivre ne nécessitant pas de ligands élaborés (Schéma 48).¹⁰¹ Il est à noter également la possibilité de produire des acylnitrosos par catalyse photorédox en présence de Rose Bengale et de pyridine.¹⁰²

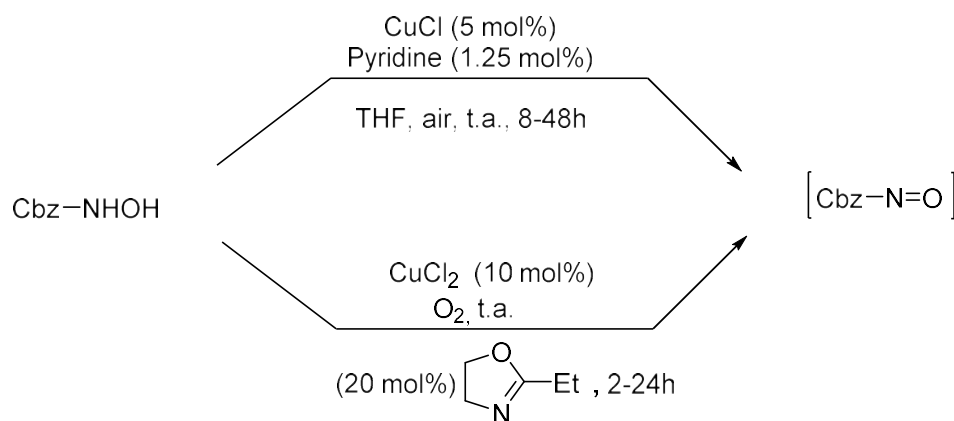


Schéma 48

¹⁰⁰ a) M. F. A. Adamo, S. Bruschi, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2666. b) J. A. K. Howard, G. Ilyashenko, H. A. Sparkes, A. Whiting, *Dalton Trans.* **2007**, 2108. c) S. Iwasa, A. Fakhruddin, Y. Tsukamoto, M. Kameyama, H. Nishiyama, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6159. d) K. R. Flower, A. P. Lightfoot, H. Wan, A. Whiting, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 2058.

¹⁰¹ a) C. P. Frazier, J. R. Engelking, J. Read de Alaniz, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 10430. b) D. Chaiyaveij, L. Cleary, A. Batsanov, T. B. Marder, K. J. Shea, A. Whiting, *Org. Lett.* **2011**, 13, 3442.

¹⁰² Y. C. Teo, Y. Pan, C. H. Tan, *Chem. Cat. Chem.* **2013**, 5, 235.

Les acylnitrosos peuvent être également obtenus par rétrocycloaddition de cycloadduits d'hétéro-Diels-Alder avec le 9,10-diméthylanthracène,¹⁰³ clivage photochimique de 1,2,4-oxadiazole-4-oxides,¹⁰⁴ oxydation d'oxydes de nitrile¹⁰⁵ ou réarrangement de nitrocarbènes issus de diazocomposés¹⁰⁶ (Schéma 49).

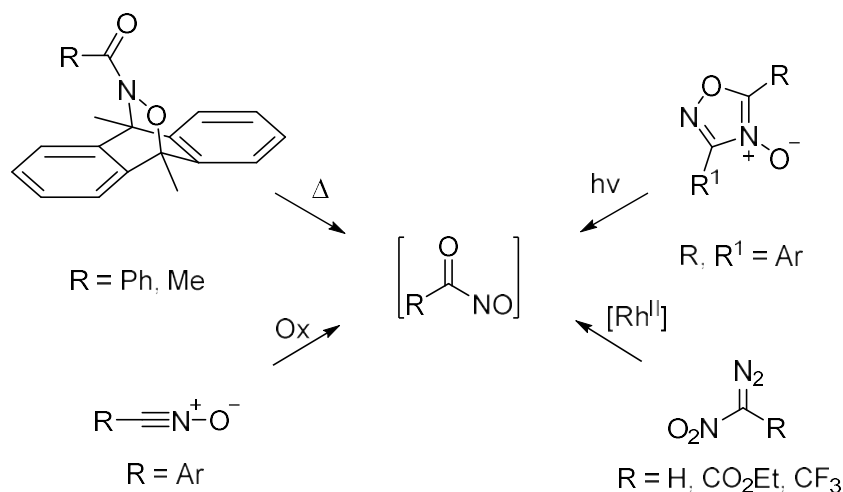


Schéma 49

C. Synthèse des alkylnitrosos α -halogénés et leurs analogues α -acyloxy.

En ce qui concerne les composés possédant un atome de chlore sur le carbone portant le motif NO, ils peuvent être facilement préparés par action d'hypochlorite de *tert*-butyle sur l'oxime correspondante.¹⁰⁷ Ils sont plutôt stables et plus réactifs que les arylnitrosos grâce à la présence du substituant électroattracteur. Lorsqu'il s'agit de composés α -acyloxy, ils sont synthétisés par action de diacétate d'iodobenzène sur le même substrat de départ (Schéma 50).¹⁰⁸

¹⁰³ J. E. T. Corrie, G. W. Kirby, J. W. M. Mackinnon, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 883.

¹⁰⁴ P. Quadrelli, M. Mella, P. Caramella, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 797.

¹⁰⁵ P. Quadrelli, M. Mella, A. G. Invernizzi, P. Caramella, *Tetrahedron* **1999**, 55, 10497.

¹⁰⁶ P. E. O'Bannon, D. P. William, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5719.

¹⁰⁷ G. Kresze, B. Ascherl, H. Braun, H. Felber, *Org. Prep. Proced. Int.* **1987**, 19, 329.

¹⁰⁸ G. Calvet, R. Guillot, N. Blanchard, C. Kouklovsky, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 4395.

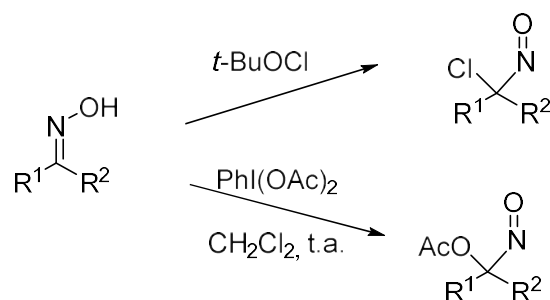


Schéma 50

D. Les diènes 1,3 et les composés nitroso

Comme exposé précédemment, les composés nitroso présentent une réactivité diversifiée. Deux aspects ont particulièrement été valorisés : leur utilisation comme diénophile, qui donne accès aux 3,6-dihydro-2*H*-1,2-oxazines, et les réactions ène qui permettent l'introduction d'un atome d'azote en α d'une double liaison. Ils ont fait l'objet de plusieurs revues mettant en évidence leur remarquable potentiel en synthèse organique.^{71g,71i-k}

Dans le domaine des diènes 1,3, la majorité des travaux se rapporte aux réactions d'hétéro Diels-Alder (HDA) et leurs applications, comme par exemple la modulation de l'activité biologique de produits naturels.⁷¹ⁱ La régio- et la diastéréosélectivité ont été particulièrement étudiées, que ce soit d'un point de vue expérimental ou théorique, ainsi que les versions asymétriques.^{71g,71i,71k,109} En 2010, Peeters *et al.* ont réalisé une série de calculs théoriques permettant d'accéder aux énergies d'activation pour divers composés nitroso vis-à-vis du 1-diéthoxyphosphonyl-1,3-butadiène (Figure 10).¹¹⁰ Ces résultats permettent de confirmer la réactivité relative des divers diénophiles observée expérimentalement, les valeurs des énergies d'activation permettant de rationaliser la régiosélectivité.

¹⁰⁹ a) D. Chaiyavejij, A. S. Batsanov, M. A. Fox, T. B. Marder, A. Whiting, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9518. b) G. Galvani, R. Lett, C Kouklovsky, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 15604.

¹¹⁰ J. C. Monbaliu, G. Dive, J. Marchand-Brynaert, D. Peeters, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **2010**, *959*, 49.

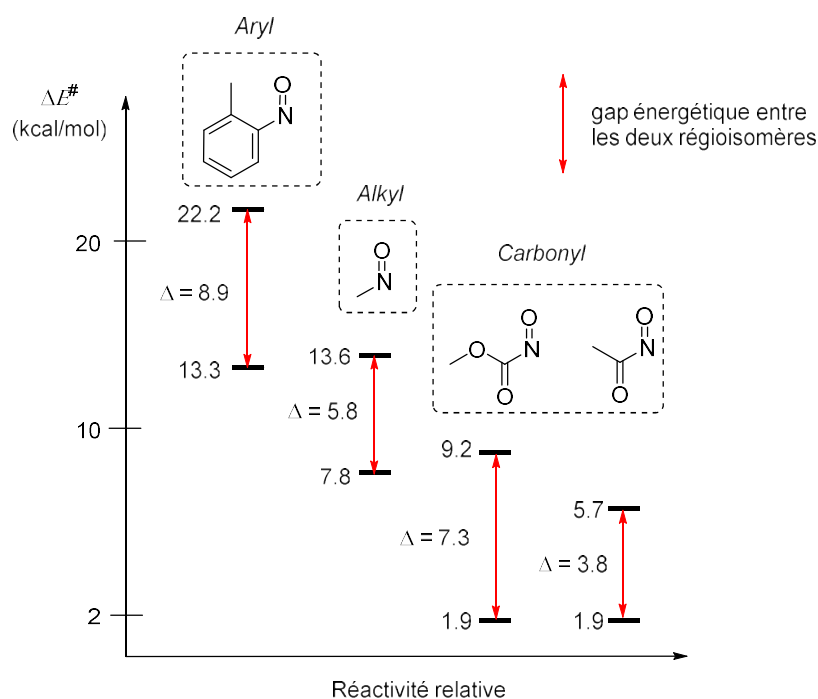


Figure 10 : Réactivités relatives (ΔE^\ddagger) et régiosélectivité (Δ : différence d'énergie d'activation entre les deux régioisomères) des composés nitroso vis-à-vis du 1-diéthoxyphosphonyl-1,3-butadiène

Lorsque le diène possède un atome d'hydrogène en position allylique, la réaction ène devient possible (Schéma 51).^{77a,100d,101,111}

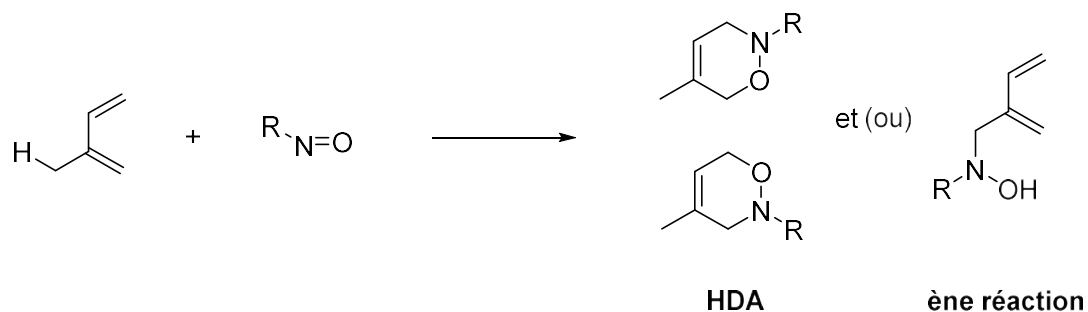


Schéma 51

¹¹¹ a) D. Porter, B. M.-L. Poon, P. J. Rutledge, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 2549. b) L. I. Palmer, C. P. Frazier, J. Read de Alaniz, *Synthesis* **2014**, *46*, 269. c) C. P. Frazier, A. Bugarin, J. R. Engelking, J. Read de Alaniz, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3620. d) Y.-H. Lam, M. N. Hopkinson, S. J. Stanway, V. Gouverneur, *Synlett* **2007**, 3022. e) C.-M. Ho, T.-C. Lau, *New J. Chem.* **2000**, *24*, 859.

L'examen de la littérature fait apparaître des résultats très variables selon les systèmes étudiés. Plusieurs paramètres principaux jouent un rôle majeur :

- Le solvant. Le rapport entre cycloadduit/produit de ène réaction varie de 25/1 dans l'acétonitrile à 5/1 dans le méthanol pour le 2,3-diméthylbutadiène et le nitrosoformate de benzyle (Schéma 52).^{101b} Cependant, l'origine de cet effet de solvant reste peu claire.

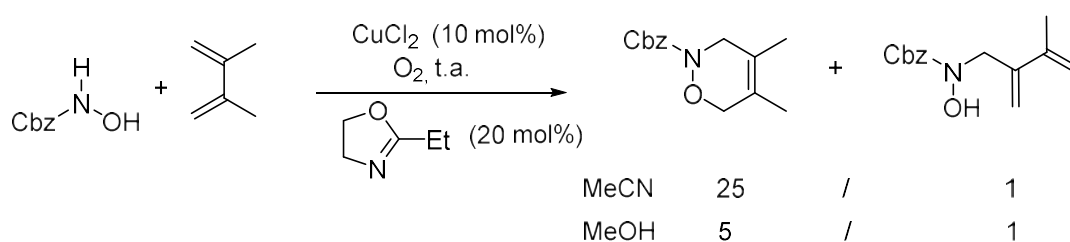


Schéma 52

- La conformation du diène. La réaction de Diels-Alder implique une conformation *s-cis*. Le cycloadduit de Diels-Alder est exclusivement formé avec le 1,3-cyclohexadiène alors que pour le 2,3-diméthyl-1,3-butadiène (mélange de conformations *s-cis* et *s-trans* en solution), le produit de nitroso-ène intramoléculaire devient majoritaire (72%) (Schéma 53).^{111c}

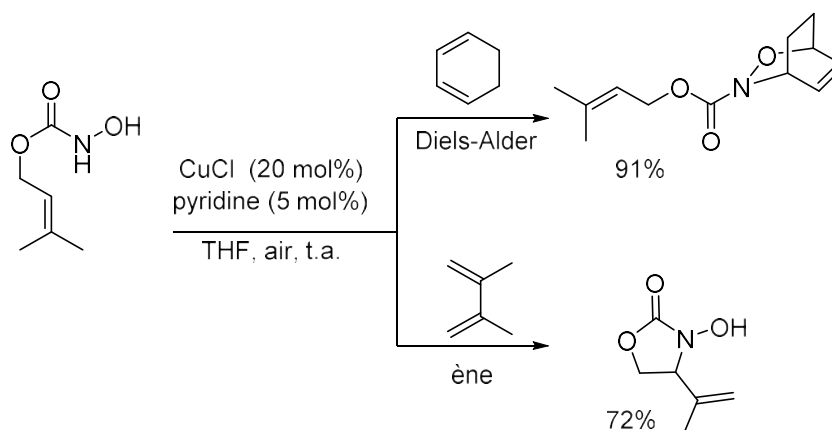


Schéma 53

- La méthode de génération du composé nitroso. Elle peut être déterminante, en particulier à cause de l'influence d'un éventuel complexe métallique, notamment pour des arylnitrosos (Schéma 54).^{111e,112}

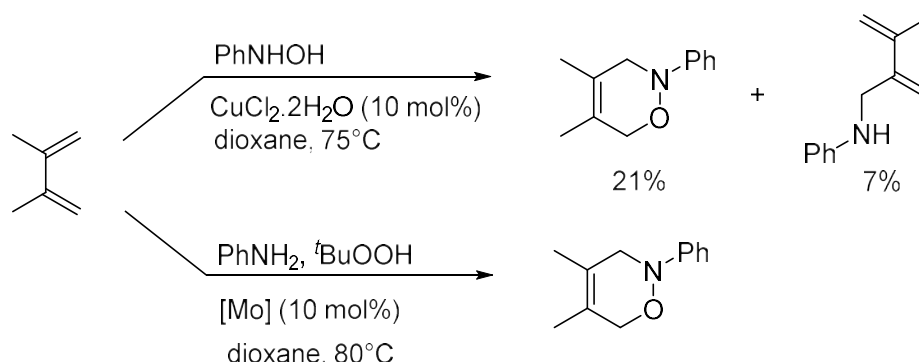


Schéma 54

- La nature du composé nitroso de départ. Par exemple, la sélectivité Diels Alder/ène varie de 6/1 pour le nitrosoformate de phényle à 9/1 pour le 1-nitroso-*N*-phénylformamide dans des conditions réactionnelles identiques (Schéma 55).^{109a}

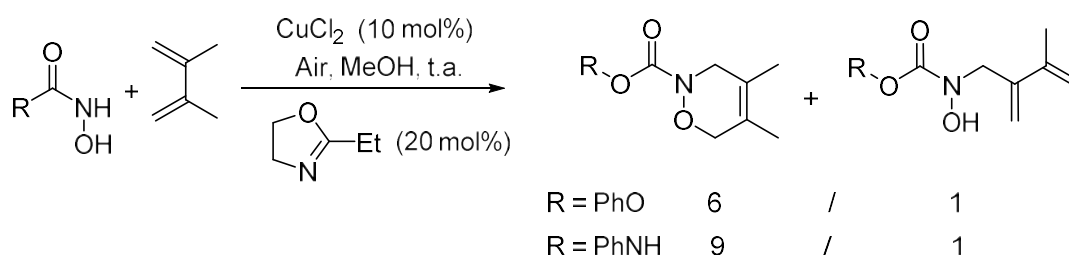


Schéma 55

II. Réactivité de diènes 1,3 borylés vis-à-vis d'acylnitrosos

A. Rappel des travaux effectués précédemment au laboratoire

Dans le cadre de la collaboration établie avec le Professeur Andrew Whiting de l'Université de Durham en Angleterre, F. Tripoteau et L. Eberlin ont initié une série de travaux concernant les réactions de diènes 1,3 borylés avec des composés nitroso.¹¹³ Divers

¹¹² R. S. Srivastava, K. M. Nicholas, *Chem. Commun.* **1996**, 2335.

¹¹³ a) F. Tripoteau, L. Eberlin, M. A. Fox, B. Carboni, A. Whiting, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 5414. b) L. Eberlin, B. Carboni, A. Whiting, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 6574.

aspects ont ainsi pu être mis en évidence, notamment la possibilité sous certaines conditions d'effectuer une réaction éne avec un acylnitroso avec un bon rendement (Schéma 56).

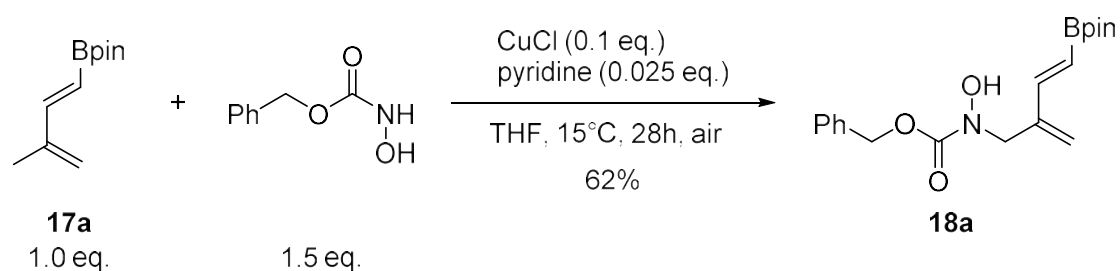


Schéma 56

Il a également été montré avec le même substrat diénique **17a**, que les arylnitrosos, en fonction du solvant, pouvaient conduire à la formation de pyrroles ou de pyrrolonitrones (Schéma 57).¹¹⁴ Nous reviendrons sur ce dernier point dans le chapitre suivant.

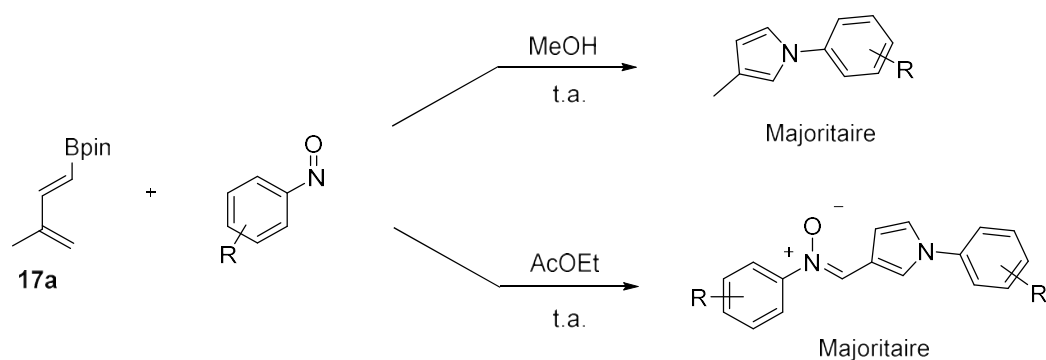


Schéma 57

Afin de mieux cerner le champ d'application de la réaction diène 1,3 borylé/acylnitroso et de valoriser les produits ainsi obtenus, une étude de l'influence de la nature des réactifs mis en jeu a tout d'abord été réalisée.

¹¹⁴ L. Eberlin, A. Macé, A. S. Batsanov, B. Carboni, A. Whiting, *ChemistrySelect* **2018**, 3, 4557.

B. Synthèses des diènes borylés

Pour cette étude, plusieurs diènes différemment substitués ont été préparés selon trois approches différentes : l'hydroboration ou la carboboration d'énynes et la réaction de bora-Wittig avec des aldéhydes α,β -insaturés.

1. Hydroboration

L'hydroboration d'énynes, composés commerciaux ou facilement accessibles par déshydratation de l'alcool propargylique correspondant, est réalisée en présence du catalyseur de Schwartz. Afin de faciliter la purification de ces produits, sensibles sur silice, un défaut de pinacol borane a été utilisé. Les différents diènes, de configuration *E* quelque soit leur substitution, ont été obtenus par distillation avec de très bons rendements (Schéma 58).¹¹⁵

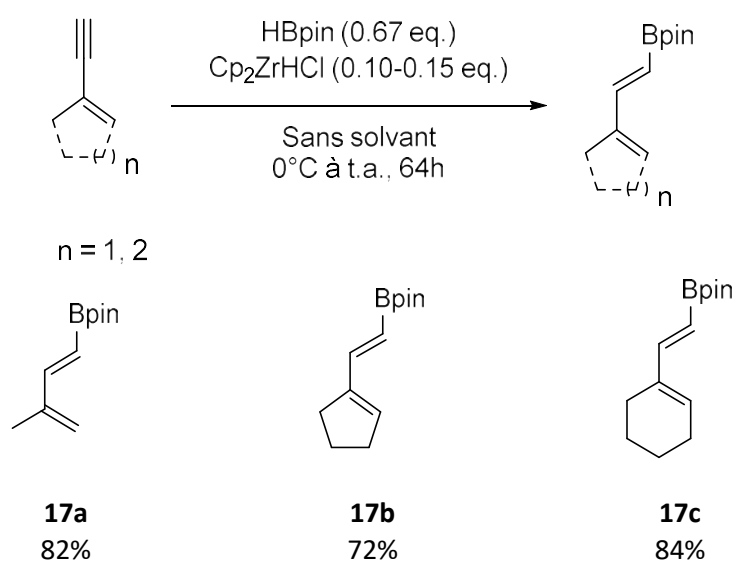


Schéma 58

¹¹⁵ S. Pereira, M. Srebnik, *Organometallics* **1995**, *14*, 3127.

2. Carboboration

La carboboration d'énynes, catalysée au chlorure de cuivre, permet la création en un même cycle catalytique de nouvelles liaisons carbone-carbone et carbone-bore.¹¹⁶ Ces réactions réalisées de manière régio- et stéréosélective (*syn*), ont donné lieu, en ce qui nous concerne, à la formation des diènes désirés avec des rendements en produits isolés faibles (Schéma 59).¹¹⁷ Ces faibles rendements sont principalement dûs à la décomposition partielle des produits lors de leur purification sur gel de silice.

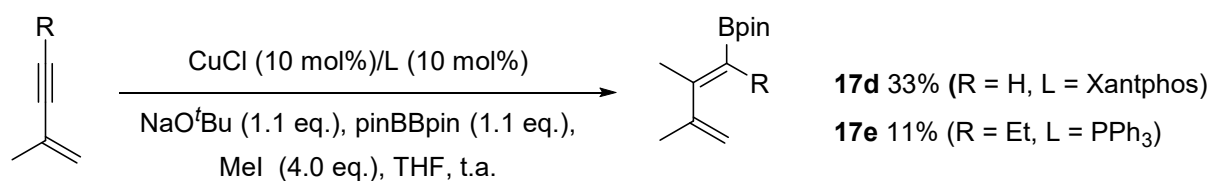


Schéma 59

3. Bora-Wittig

La dernière stratégie utilisée repose sur une réaction de bora-Wittig entre un aldéhyde α,β -insaturé commercial et le bis(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)méthane (Schéma 60). Après génération du lithien à -78°C *via* l'utilisation de tétraméthylpipéridure de lithium (LiTMP), l'addition sur l'aldéhyde conduit stéréosélectivement aux diènes souhaités avec de très bons rendements.¹¹⁸

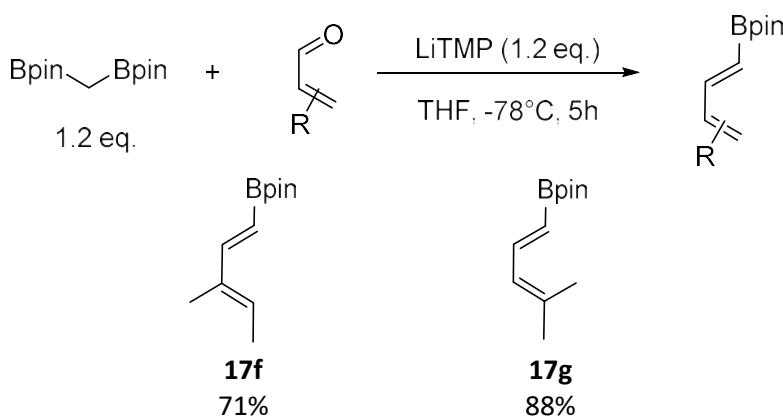


Schéma 60

¹¹⁶ R. Alfaro, A. Parra, J. Alemán, J. L. G. Ruano, M. Tortosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15165.

¹¹⁷ Dans le cas de R = Et, le deuxième régioisomère est également détecté (92/8).

¹¹⁸ J. R. Coombs, L. Zhang, J. P. Morken, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1708.

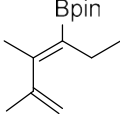
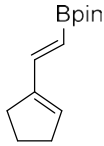
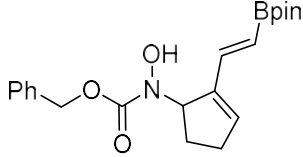
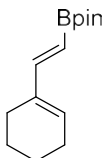
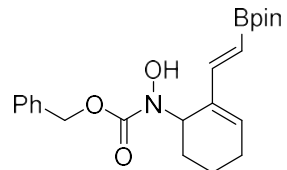
C. Influence de la nature du diène sur la réaction ène

Ayant à notre disposition une gamme de diènes, nous avons étudié leur comportement vis-à-vis du nitrosoformate de benzyle, généré *in situ* à partir d'hydroxycarbamate de benzyle¹¹⁹ en présence de chlorure de cuivre et de pyridine dans le THF pendant 28 heures dans un bain thermostaté à 15°C (Tableau 4). Le contrôle de la température est primordial pour avoir des réactions reproductibles.

Tableau 4 : Réaction ène des diènes 1,3 borylés 17 avec le nitrosoformate de benzyle

Entrée	Diène	Produit	Rdt (%)
1	<p>17a</p>	<p>18a</p>	43 ^a (66) ^b
2	<p>17f</p>	<p>18f</p>	95 ^a
3	<p>17d</p>	<p>18d</p>	30 ^a (50) ^b
4	<p>17g</p>	<p>18g</p>	26 ^a (60) ^b

¹¹⁹ L. Bollans, J. Bacsa, J. A. Iggo, G. A. Morris, A. V. Stachulski, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 4531.

5	 17e	-	0
6	 17b	 18b	35% (n.d.)
7	 17c	 18c	23% (60%)

^a Rendement en produit isolé après purification sur gel de silice. ^b Rendement donné en tenant compte du produit de départ n'ayant pas réagi.

Comme nous pouvons le constater au vu de ce tableau, les rendements sont, pour la plupart du temps, moyens et très variables en fonction des diènes utilisés. A une exception près, il n'est pas possible d'avoir une consommation totale du diène. Pour des temps de réactions plus longs (supérieurs à 36h) ou si la température est plus élevée, nous observons une dégradation des produits formés. L'introduction d'un groupement méthyle en position 4 s'est révélée bénéfique et conduit alors à une augmentation spectaculaire du rendement (Entrée 2). S'il est présent en position 2, la réaction devient moins efficace, résultat comparable à celui obtenu pour un substrat présentant un motif *gem*-diméthyle en position 4 (Entrées 3 et 4). Nous obtenons dans ce cas un diène 1,4. Aucune transformation n'est observée lorsqu'est introduit un substituant en α du bore (Entrée 5). Il est également possible d'utiliser des composés cycliques, avec ici aussi, des rendements qui restent très moyens (Entrées 6 et 7).

Remarques:

Un examen du mélange brut réactionnel dans le cas de la réaction impliquant **17a** montre, comme observé dans le cas du nitrosobenzène (voir schéma 57), la présence de 3-méthyl-1*H*-pyrrole-1-carboxylate de benzyle (3%) caractérisé par RMN ¹H, ¹³C, spectroscopie infrarouge et spectrométrie de masse (Figure 11).

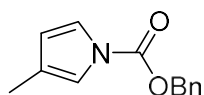


Figure 11

D'un point de vue mécanistique, si nous nous reportons aux travaux de Leach et Houk,¹²⁰ un intermédiaire di-radicalaire serait mis en jeu. Il est en équilibre avec l'aziridine-*N*-oxide qui, elle, ne conduit pas au produit deène. Le chemin réactionnel proposé bénéficierait donc de la présence du groupement boronate apte à stabiliser un radical en position α (Schéma 61).¹²¹

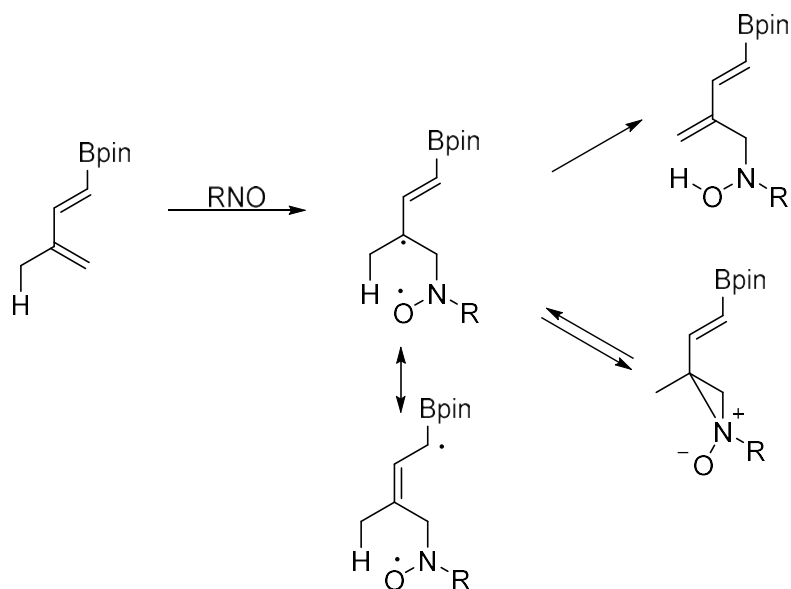


Schéma 61

D. Influence de la nature de l'énophile sur la réactionène

Dans un deuxième temps, nous avons décidé d'étudier le comportement de **17a**, choisi comme diène modèle, vis-à-vis d'autres énophiles.

1. La 2-nitrosopyridine

La 2-nitrosopyridine, préparée selon la méthode de Taylor *et al.*,¹²² n'a été utilisée comme énophile que récemment.¹²³ Elle a été mise en réaction avec le diène **17a** dans différents solvants et le brut réactionnel résultant a été analysé par RMN ¹H (Tableau 5). Dans

¹²⁰ a) A. G. Leach, K. N. Houk, *Chem. Commun.* **2002**, 12, 1243. b) A. G. Leach, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14820.

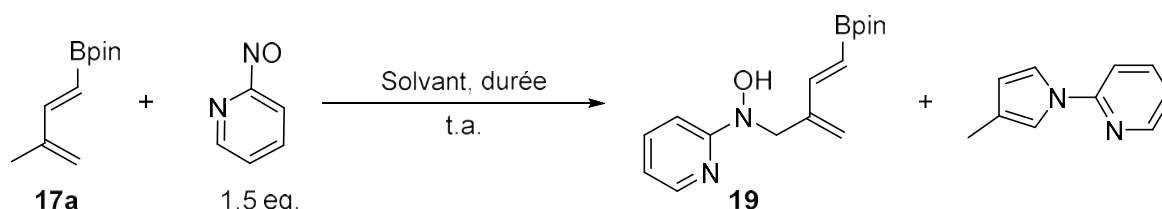
¹²¹ J. C. Walton, A. J. McCarroll, Q. Chen, B. Carboni, R. Nziengui, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5455.

¹²² E. C. Taylor, C.-P. Tseng, J. B. Rampal, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 552.

¹²³ B. Yang, M. J. Miller, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 328.

le méthanol et l'acétate d'éthyle, seule la formation du pyrrole est observée avec des conversions respectives de 43 et 14%. Lorsque l'hexafluoroisopropanol est utilisé, la réaction est beaucoup plus rapide, 78% de conversion au bout de 2h. La formation du produit de réaction ène **19** est majoritairement observée et est isolé avec 33% de rendement.

Tableau 5 : Conditions expérimentales pour la réaction ène entre 17a et la 2-nitrosopyridine



Entrée	Solvant	Temps	Conversion ^a	Ene/pyrrole ^a	Rdt en 19 (%)
1	MeOH	16 h	43%	0/100	-
2	AcOEt	16 h	14%	0/100	-
3	HFIP ^b	2 h	78%	85/15	33 ^c

^a Etablie par analyse de la RMN ¹H du brut réactionnel. ^b Ajout du nitroso en 2 fois (2^{ème} ajout au bout de 1h30). ^c Rendement en produit de ène isolé par chromatographie sur gel de silice.

Ce comportement pourrait s'expliquer par la capacité de l'HFIP à créer des liaisons hydrogène,¹²⁴ comme l'a proposé Manna *et al.* dans le cas de réactions d'annélation avec des alcynes (Figure 12).¹²⁵

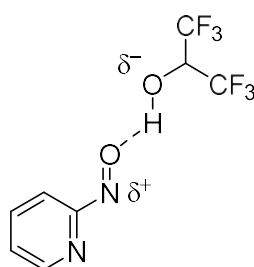


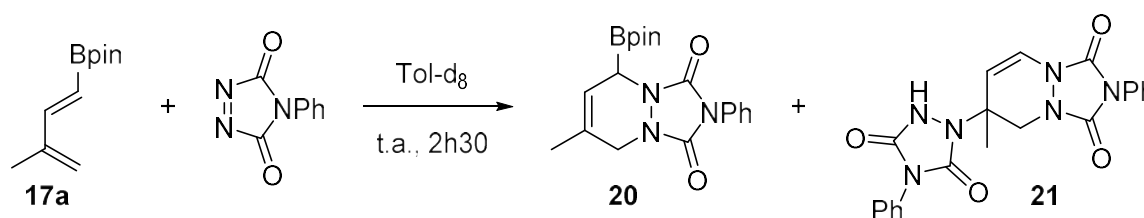
Figure 12 : Activation de la 2-nitrosopyridine par liaison hydrogène avec l'HFIP

¹²⁴ I. Colomer, A.E.R. Chamberlain, M.B. Haughey, T.J. Donohoe, Timothy J., *Nature Rev. Chem.* **2017**, *1*, 0088.

¹²⁵ S. Manna, R. Narayan, C. Golz, C. Strohmanc, A. P. Antonchick, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6119.

2. La 4-phényl-1,2,4-triazoline-3,5-dione

Autre partenaire couramment utilisé dans les réactions ène, la 4-phényl-1,2,4-triazoline-3,5-dione a été mise en réaction avec le diène modèle **17a**, dans le toluène deutéré à température ambiante (Schéma 62). Avec un seul équivalent, seul le cycloadduit d'hétéro-Diels-Alder **20** est détecté en RMN ^1H (signal caractéristique à 5.53 ppm (dq) correspondant au H éthylénique) avec une conversion de 55% après 2h30 à température ambiante. Si la quantité de diénophile est augmentée, la totalité du diène est consommée. La formation d'un produit d'allylboration (ratio **20/21** = 21/79) est alors observé. Ce comportement avait déjà été signalé par Zhang *et al*, mais le cycloadduit intermédiaire n'avait pas été mis en évidence.¹²⁶



	Conversion	20/21
1 eq.	55%	100/0
3 eq.	100%	21/79

Schéma 62

3. Le glyoxylate d'éthyle

Le glyoxylate d'éthyle est un des énophiles les plus utilisés en synthèse organique. Lors des premiers tests avec le diène borylé modèle **17a**, la réaction réalisée en présence de triflate d'ytterbium comme catalyseur ne s'est effectuée qu'avec un rendement modeste de 35% après 18h à température ambiante dans le dichlorométhane. Par contre, en prenant soin d'activer le catalyseur en le chauffant 48h à 140°C sous vide, le rendement en produit isolé augmente nettement pour atteindre 90% après 3 jours (Schéma 63).

¹²⁶ A. Zhang, Y. Kan, B. Jiang, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2305.

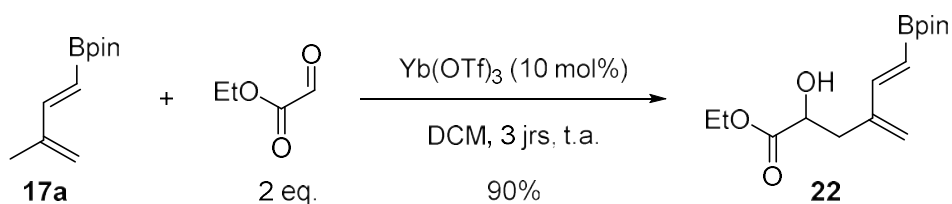


Schéma 63

Il existe de nombreuses versions asymétriques de ce type de réactions.¹²⁷ Nous avons choisi de nous inspirer des travaux de Feng *et al.* et d'utiliser un complexe du nickel comme catalyseur asymétrique.¹²⁸ Après 72h de réaction à température ambiante dans le dichlorométhane, le produit attendu est obtenu avec un rendement de 49% (Schéma 64). Son excès énantiomérique, déterminé par la méthode de Mosher, est de 66%. Après chauffage à 40°C dans le dichloro-1,2-éthane et malgré une conversion totale, le rendement en produit isolé ainsi que l'excès énantiomérique chutent. Cette réaction reste à optimiser, éventuellement en mettant en œuvre d'autres catalyseurs (BINOL-Ti,¹²⁹ BINAP-Pd/Pt,¹³⁰ BOX-Cu,¹³¹ ou Salen-Co¹³²).

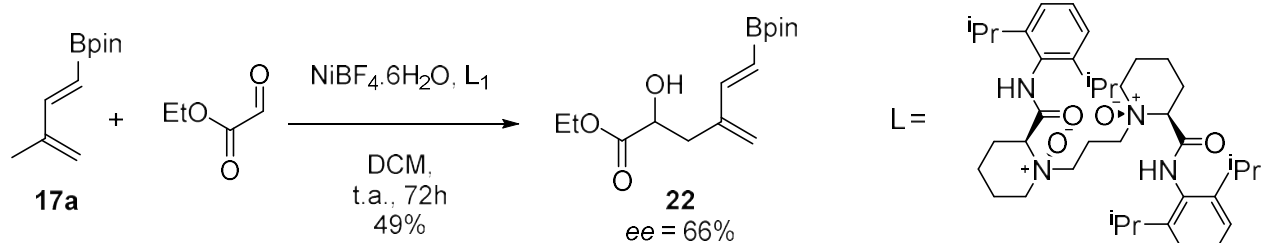


Schéma 64

¹²⁷ a) S. A. Babu, K. K. Krishnan, S. M. Ujwaldev, G. Anilkumar, *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 1033. b) X. Liu, K. Zheng, X. Feng, *Synthesis* **2014**, *46*, 2241. c) S. Adachi, R. Moorthy, M. P. Sibi, in *Copper-Catalyzed Asymmetric Synthesis*, Eds.: A. Alexakis, N. Krause, S. Woodward, Wiley-VCH, Weinheim, **2014**, pp. 283-324. d) M. Terada, *Synthesis*, **2010**, 1929.

¹²⁸ Pour des références récentes sur l'utilisation de tels systèmes catalytiques, voir : a) Y. Zhou, L. Lin, X. Liu, X. Hu, Y. Lu, X. Zhang, X. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 9113. b) B. Hu, J. Li, W. Cao, Q. Lin, J. Yang, L. Lin, X. Liu, X. Feng, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2831. c) H. Zheng, Y. Wang, C. Xu, X. Xu, L. Lin, X. Liu, X. Feng, *Nature Commun.* **2018**, *9*, 1. d) X. Xu, J. Zhang, S. Dong, L. Lin, X. Lin, X. Liu, X. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8734. e) X. Hu, Y. Zhou, Y. Lu, S. Zou, L. Lin, X. Liu, X. Feng, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 8679. f) X. Zhang, X. Liu, J. Zhang, D. Zhang, L. Lin, X. Feng, *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2126.

¹²⁹ M. Terada, Y. Motoyama, K. Mikami, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6693.

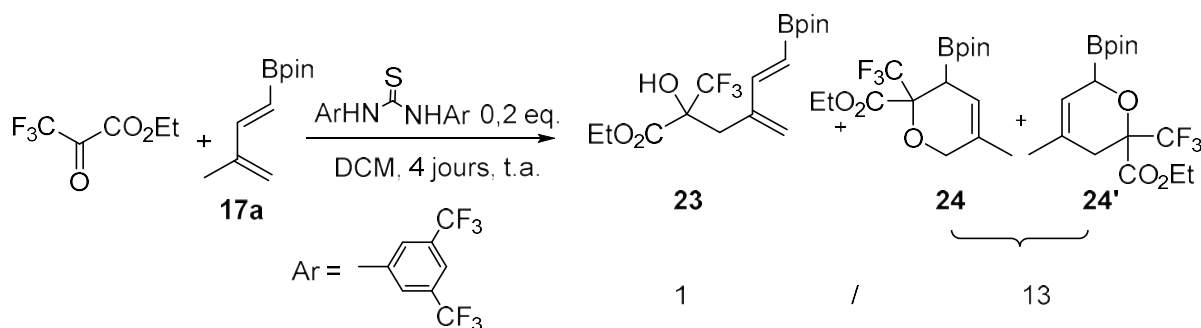
¹³⁰ a) J. Hao, M. Hatano, K. Mikami, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4059. b) M. D. Tudor, J. J. Becker, P. S. White, M. R. Gagné, *Organometallics* **2000**, *19*, 4367.

¹³¹ D. A. Evans, C. S. Burgey, N. A. Paras, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5824.

¹³² S. Kezuka, Y. Kogami, T. Ikeno, T. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 49.

4. Le trifluorométhyle pyruvate d'éthyle

Les cétones sont généralement peu réactives en tant qu'énophiles. L'utilisation des trifluoropyruvates comme cétones activées permet la formation d'alcools chiraux possédant un centre quaternaire trifluorométhylé.¹³³ Si on se place dans des conditions d'organocatalyse par une thiourée,¹³⁴ nous observons en RMN ¹H la formation très majoritaire du cycloadduit de Diels-Alder, sous la forme de 2 régioisomères **24/24'** dans un rapport 3/2 (signaux caractéristiques des H éthyléniques observés à 5.64 et 5.45 ppm), avec une faible quantité de produit de ène **23** (rapport produit de réaction ène/cycloadduits : 1/13) (Schéma 65). Ce dernier a toutefois pu être isolé avec un très faible rendement de 7% et caractérisé.



III. Séquences Diels-Alder/allylboration à partir du diène 18a

En 1987, Vaultier, Hoffmann *et al* ont été les premiers à montrer le potentiel synthétique que pouvait présenter la séquence cycloaddition [4+2]/allylboration à partir de diènes 1,3 borylés (Schéma 66).¹³⁵ Par la suite, cette stratégie a été utilisée à de nombreuses reprises, en particulier pour créer un centre quaternaire en α d'une double liaison endocyclique.^{16b} La stéréochimie des produits finaux obtenus est explicable, d'une part par la sélectivité *endo* de la réaction de Diels-Alder de formation de l'allylboronate intermédiaire et,

¹³³ a) J. F. Zhao, B. H. Tan, M. K. Zhu, T. B. W. Tjan, T. P. Loh, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2085. b) H. K. Luo, Y.-L. Woo, H. Schumann, C. Jacob, H.-Y. Yang, Y.-T. Tan, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1356. c) T. Wang, X.-Q. Hao, J. J. Huang, J.-J. Niu, J.-F. Gong, M. P. Song, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 8712. (d) M. Rueping, T. Theissmann, A. Kuenkel, R. M. Koenigs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6798. e) J. Lv, Q. Zhang, S. Zhong, S. Z. Luo, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 15576 et références citées.

¹³⁴ M. L. Clarke, C. E. S. Jones, M. B. France, *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, 3, 24.

¹³⁵ M. Vaultier, F. Truchet, B. Carboni, R. W. Hoffmann, I. Denne, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4169.

d'autre part, par le passage par un état de transition cyclique de type chaise lors de l'allylboration.¹³⁶

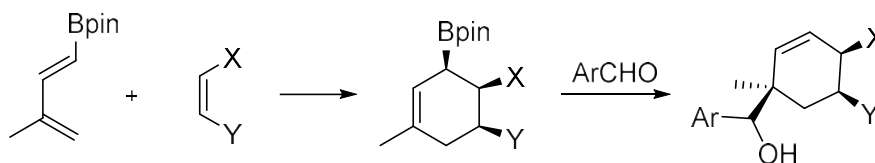


Schéma 66

Dans le but d'exemplifier cette séquence, nous avons exploré la réactivité du diène **18a** qui possède une fonctionnalisation supplémentaire introduite par réaction ène. Divers diénophiles ont été mis en jeu (Tableau 6). Après optimisation, le *N*-phénylmaléimide et l'anhydride maléique se sont révélés comme d'excellents diénophiles vis-à-vis de notre substrat, permettant d'obtenir les produits désirés avec des rendements isolés respectifs de 80 et 93% (Entrées 1 et 2).

Le tetracyanoéthylène est lui aussi un bon partenaire pour la cycloaddition (Entrée 3). Une conversion complète est observée après 16 heures de réaction à température ambiante dans le dichlorométhane. Bien que la réaction ne fasse apparaître en RMN ¹H que le cycloadduit attendu, il n'a pas été possible de l'isoler, vu son instabilité sur gel de silice. Le nitroéthylène (Entrée 4) a, lui, été mis en réaction dans le chloroforme deutéré à 50°C. Plusieurs contrôles de l'avancement de la réaction ont été réalisés. Après 20h, une très faible conversion est observée, mais, après 44 heures, le produit désiré est identifié via des pics caractéristiques en RMN ¹H, notamment le proton éthylénique à 5.77 ppm et le proton en position α du bore à 2.32 ppm. On mesure un rapport d'environ 1/1 entre le substrat de départ et le produit attendu, un bon nombre d'autres signaux indéterminés étant également visibles. Lorsque la réaction est réalisée dans le toluène à 75°C pendant 5 heures, seuls des produits de décomposition sont observables en RMN ¹H du brut réactionnel.

Concernant l'acrylate d'éthyle, après 1 heure sans solvant à 80°C, une faible conversion de l'ordre de 10% est observée par RMN ¹H. Lorsque cette réaction est prolongée 3 heures à 90°C, une décomposition complète est observée, avec la formation de plusieurs produits, sans que ceux-ci puissent être clairement identifiés. Le β -nitrostyrène, la

¹³⁶ X. Gao, D. G. Hall, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2231.

vinylsulfone, et l'azodicarboxylate de di-*tert*-butyle n'ont, quant à eux, pas montré de réactivité significative avec le substrat, malgré des températures relativement élevées.

Tableau 6 : Réactions de Diels Alder de 18a avec divers diénophiles

Entrée	Diénophile	Conditions	Cycloadduits	Rdt (%)
1		CH ₂ Cl ₂ , 35°C, 25h		80 ^a
2		CH ₂ Cl ₂ , t.a., 3 jours		93 ^a
3		CH ₂ Cl ₂ , t.a., 16h		^b
4		CDCl ₃ , 50°C, 44h Tol-d ₈ , 75°C, 5h		50 ^c décomposition

^a Rendements en produit isolé après purification par chromatographie sur gel de silice. ^b Produit unique observé en RMN ¹H dans le brut réactionnel, mais n'a pas pu être isolé. ^c Conversion observée par analyse du brut réactionnel en RMN ¹H.

En ce qui concerne la stéréochimie des cycloadduits **25** et **26**, au vu des spectres de RMN ¹H et par comparaison avec la littérature,¹³⁷ seul l'isomère *endo* est observé.

Le cycloadduit **25** a ensuite été opposé à divers aldéhydes : le benzaldéhyde, le 4-nitrobenzaldéhyde, le 4-méthoxybenzaldéhyde et l'acroléine *via* une réaction d'allylboration.

¹³⁷ F. Truchet, thèse de l'Université de Rennes 1, 1987.

Les rendements en produit isolé varient de 38 %, lorsqu'un substituant électrodonneur est présent sur le noyau aromatique, à 52% lorsqu'il s'agit du groupe NO₂ (Schéma 67).

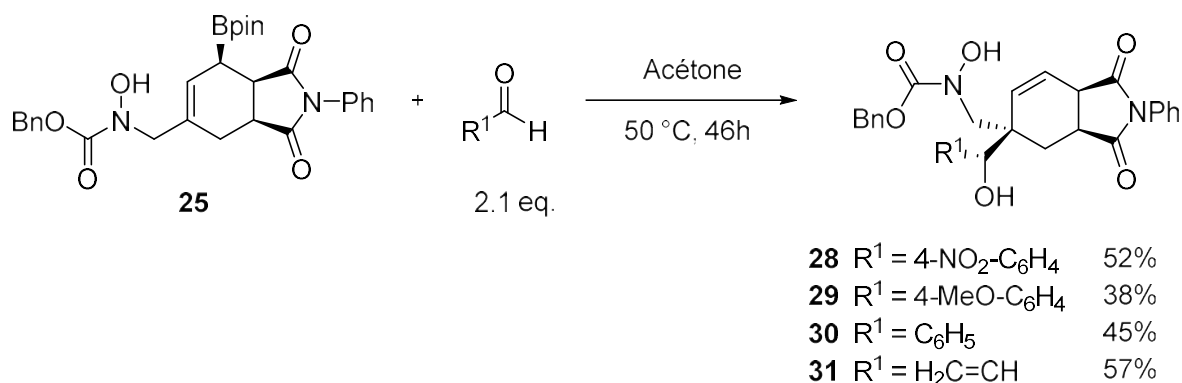


Schéma 67

La configuration relative des deux nouveaux centres stéréogènes créés lors de cette étape s'explique par le passage par un état de transition cyclique à six centres (Figure 13).

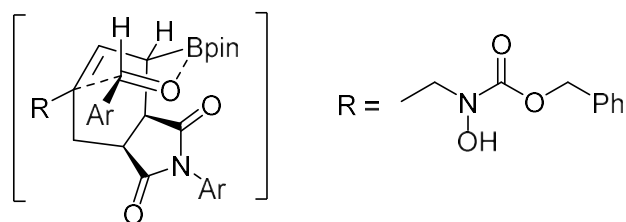


Figure 13 : Etat de transition cyclique lors de la réaction d'allylboration entre un aldéhyde et 25

Le nitrosobenzène, quant à lui, se révèle plus réactif que les aldéhydes précédemment utilisés puisque un rendement de 96% en produit isolé est obtenu après 16h à température ambiante dans le méthanol (Schéma 68).¹³⁸

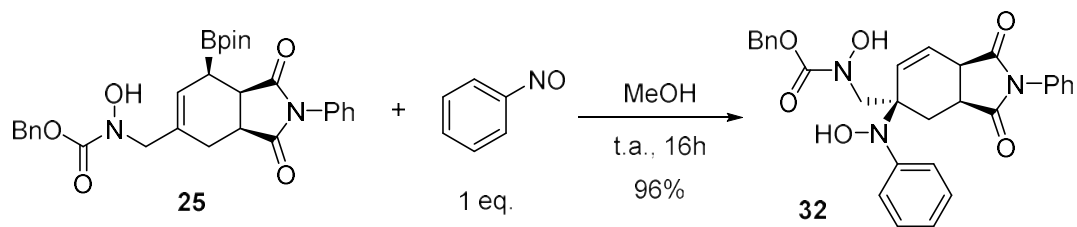


Schéma 68

¹³⁸ Pour des exemples de réactions d'allylboranes avec des arylnitrosos, voir : a) Y. N. Bubnov, D. G. Pershin, A. L. Karionova, M. E. Gurskii, *Mendeleev Commun.* **2002**, *12*, 202. b) R. E. Kyne, M. C. Ryan, L. T. Kliman, J. P. Morken, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3796. c) Y. Li, S. Chakrabarty, A. Studer, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 3587.

Afin d'établir la structure du produit final **32**, en particulier, pour déterminer s'il y a eu formation d'une liaison C-N ou C-O, des tentatives de cristallisation ont été réalisées. Ces dernières ayant échouées, la synthèse d'un analogue modèle **34** a été réalisée dans des conditions similaires (Schéma 69). Le produit désiré a été obtenu avec un bon rendement et s'est montré d'avantage prompt à la cristallisation, ici dans le méthanol. La structure obtenue par diffraction aux rayons X est présentée ci après dans le schéma 69.

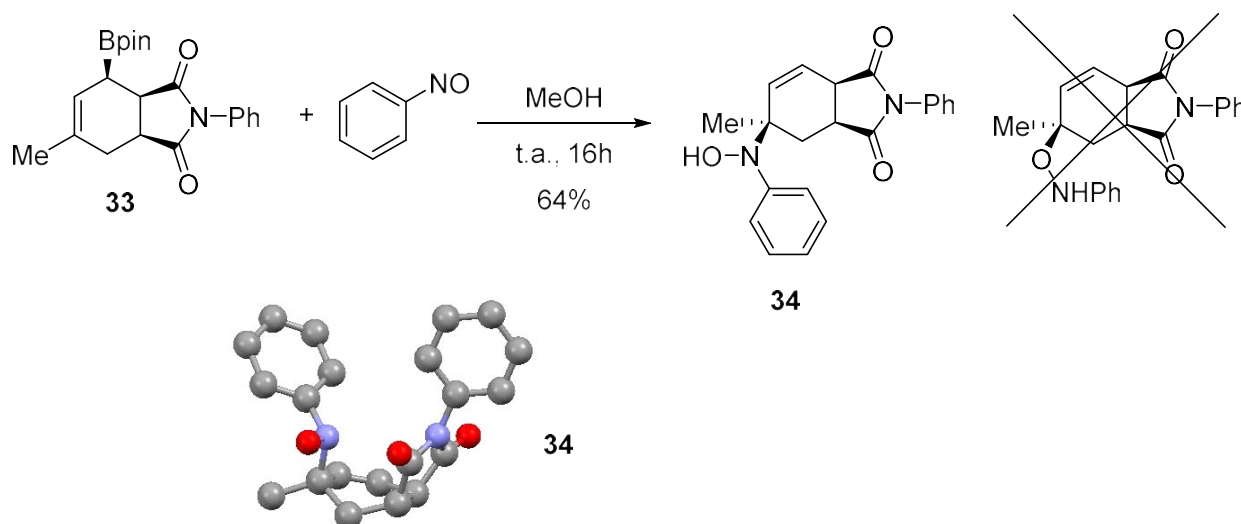


Schéma 69

Enfin, avec la 1-phényl-*N*-(triméthylsilyl)méthanimine (3 éq.), on isole après 24h à 50°C dans le THF le composé **35** qui, au vu des spectres RMN ^1H et ^{13}C , possède deux groupements phényles. En accord également avec la spectrométrie de masse, nous proposons la structure figurant dans le schéma 70. Le produit primaire d'allylboration aurait réagi avec l'excès de *C*-phénylméthanimine, généré *in situ* par méthanolyse de l'imine *N*-silylée.¹³⁹ Le faible rendement obtenu après purification est dû à l'instabilité du produit formé sur gel de silice. La stéréochimie exacte des deux nouveaux centres stéréogènes créés reste à déterminer.

¹³⁹ Pour des exemples d'allylboration d'imines silylées, voir : a) J. L. Chen, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10992. b) R. Alam, A. Das, G. Huang, L. Eriksson, F. Himo, K., Szabo, J. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2732. c) M. J. Hesse, S. Essafi, C. G. Watson, J. N. Harvey, D. Hirst, C. L. Willis, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 6145. d) I. Chataigner, F. Zammattio, J. Lebreton, J. Villieras, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2441. e) K. Watanabe, K. Ito, S. Itsuno, *Tetrahedron: Asym.* **1995**, *6*, 1531.

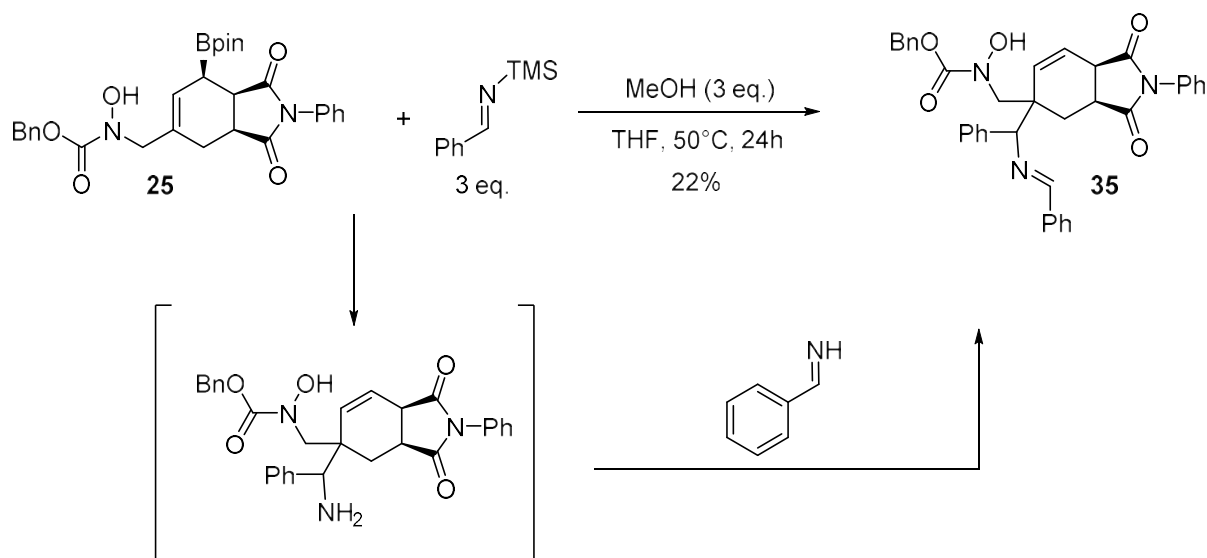


Schéma 70

Nous avons également testé une réaction monotope séquentielle sur le composé **18a**, Diels-Alder/allylboration, qui évite une purification intermédiaire et est donc susceptible de fournir de meilleurs rendements. Après 24h à 40°C dans le toluène, puis addition de benzaldéhyde et chauffage à 60°C pendant 26h, le composé **30** est obtenu avec un rendement de 52% (à comparer avec un rendement global de 0.80×0.45 soit 36% avec l'intermédiaire **25** isolé) (Schéma 71).

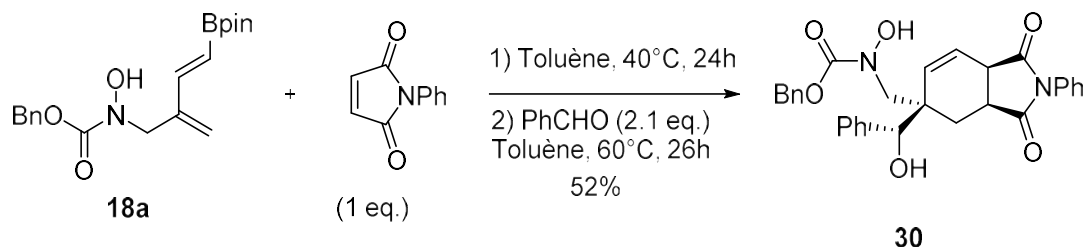


Schéma 71

IV. Séquence Diels-Alder/allylboration à partir du diène **22**

De la même manière que pour l'adduit de réaction éne dérivant du nitrosoformate de benzyle, il est possible d'engager **22**, dérivé du glyoxylate d'éthyle dans une séquence Diels-Alder/allylboration. Mis en réaction avec le *N*-phénylmaléimide dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 48 heures, il conduit au cyclohexène correspondant **36** sous

forme de deux diastéréomères dans un rapport 1/1, séparables par chromatographie sur gel de silice, ceci avec un très bon rendement (Schéma 72).

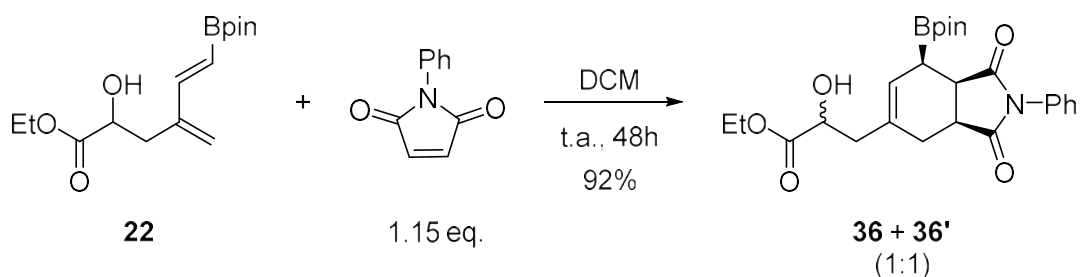


Schéma 72

Une fois ces diastéréomères séparés, il est possible de les engager indépendamment l'un de l'autre dans une réaction d'allylboration avec le *p*-bromobenzaldéhyde dans le toluène. Après 4 jours à 50°C, nous observons une conversion complète de **36'**, non pas en alcool homoallylique attendu, mais en un unique composé spiro tricyclique **37'** résultant d'une lactonisation de l'alcool intermédiaire avec un rendement en produit isolé de 24% (Schéma 73). La structure de ce composé est établie sans ambiguïté grâce à une analyse par diffraction aux rayons X (Figure 14).

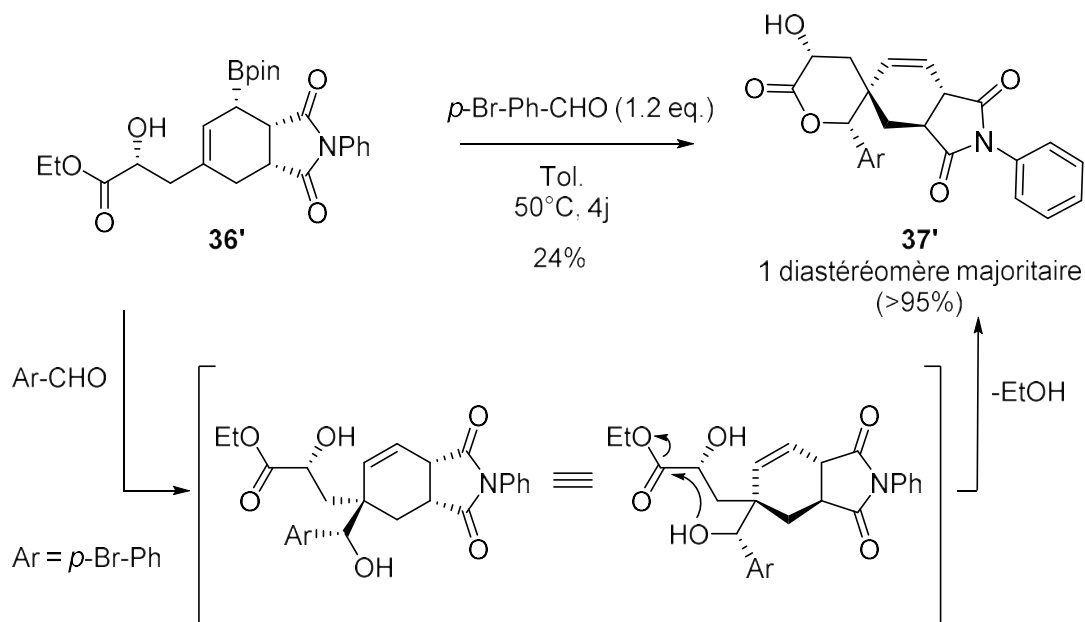


Schéma 73

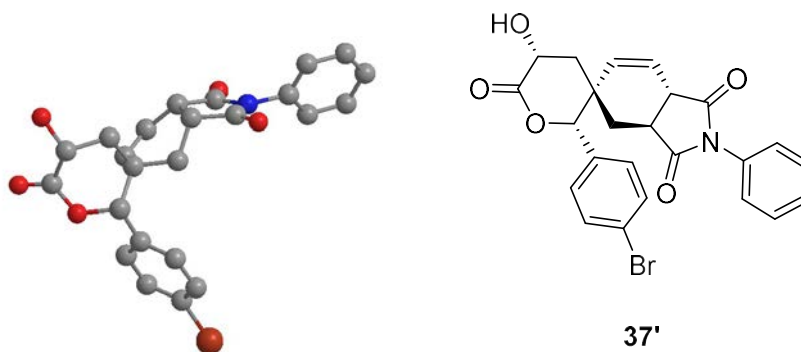


Figure 14 : Structure de **37'** par diffraction aux Rayons X

Le second isomère, lui aussi, peut être engagé dans la même réaction. Il montre cependant une réactivité moindre, le temps de réaction requis, pour une même température, s'élève à 8 jours pour une conversion complète de **36**. Dans ce cas, la formation du composé spiro est aussi observée, avec cette fois ci un rendement isolé en **37** de 38%. Sa structure exacte sera à confirmer par une analyse par diffraction aux rayons X.

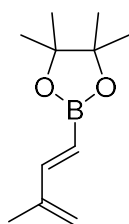
Experimental Part

I. Synthesis of boronated dienes 17

A. Catalytic hydroboration with pinacolborane

General procedure : at 0 °C under argon was added dropwise HBpin (128 mg, 145 μ L 1.0 mmol) to a mixture of the enyne (1.5 mmol) and Schwartz catalyst (39 mg, 0.15 mmol). After stirring at room temperature for 64h, technical Et₂O (10 mL) was cautiously added, followed by H₂O (0.5 mL). The aqueous layer was extracted with Et₂O (3x10 mL). The organic layers were combined, washed with brine (5 mL) and H₂O (5 mL) and dried over MgSO₄. After evaporation of the solvent, the crude product was purified by Kugelrohr distillation.

(E)-4,4,5,5-Tetramethyl-2-(3-methylbuta-1,3-dien-1-yl)-1,3,2-dioxaborolane 17a



Chemical Formula: C₁₁H₁₉BO₂
MW (g/mol): 194,08

Oil, 159 mg (82%). Bp = 60-70°C/0.1 mbar.

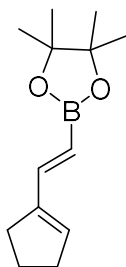
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.10 (d, J = 18.2 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 18.2 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.28 (s, 12H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 152.2, 143.0, 120.1, 116.5, 83.2, 24.7, 17.7.

The spectroscopic data match with those reported in the literature.¹⁴⁰

¹⁴⁰ C. Gunawan, M. A. Rizzacasa, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1388.

(E)-2-(2-(Cyclopent-1-en-1-yl)vinyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane 17b



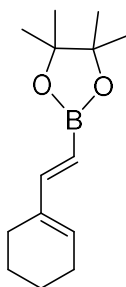
Chemical Formula: C₁₃H₂₁BO₂
MW (g/mol): 220,12

Oil, 158 mg (72%). Bp = 70-80°C/0.1 mbar.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 5.94-5.86 (m, 1H), 5.41 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 2.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 1.91 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.28 (s, 12H).

The spectroscopic data match with those reported in the literature.¹⁴¹

(E)-2-(2-(Cyclohex-1-en-1-yl)vinyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane 17c



Chemical Formula: C₁₄H₂₃BO₂
MW (g/mol): 234,15

Oil, 197 mg (84%). Bp = 90-110°C/0.1 mbar.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.02 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 6.01-5.92 (m, 1H), 5.42 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 4H), 1.70-1.54 (m, 4H), 1.27 (s, 12H).

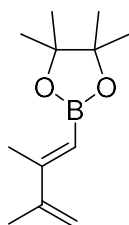
The spectroscopic data match with those reported in the literature.¹⁴⁴

¹⁴¹ D. J. Winterheimer, C. A. Merlic, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2508.

B. Carboboration reaction

General procedure : an oven-dried Schlenk was charged with CuCl (105 mg, 1.1 mmol), a phosphine (Xantphos or PPh₃, 1.1 mmol) and bis(pinacolato)diboron (2.97 g, 11.7 mmol). After being sealed with a septum, the vial was connected to an argon-vacuum line and was evacuated and backfilled with argon (x 3). THF (17 mL) was added and the mixture was stirred for 5 min at room temperature. Then, a 2.0 M NaO^tBu solution in THF (5.8 mL, 11.7 mmol) was added dropwise. The dark brown solution was stirred for 5 min, then the enyne (10.6 mmol) was added, followed by MeI (2.6 mL, 42.5 mmol). The Schlenk was capped with a glass stopper and the mixture was stirred at room temperature for 22-39 hours. Et₂O (20 mL) and water (2 mL) were added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with Et₂O (3x10 mL) and the combined organic layers were dried over Mg₂SO₄ and concentrated. The crude product was distilled with a Kugelrohr apparatus and then purified by a rapid-short filtration on SiO₂ pad (95/5, pentane/Et₂O), the filtrate was concentrated to afford pure diene.

(*E*)-2-(2,3-Dimethylbuta-1,3-dien-1-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane 17d



Chemical Formula: C₁₂H₂₁BO₂
MW (g/mol): 208,11

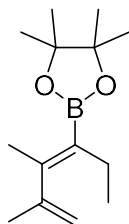
Oil, 728 mg (33%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.48 (brs, 1H), 5.23 (brs, 1H), 5.08 (brs, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.29 (s, 12H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.9, 145.7, 115.1, 83.1, 25.0, 21.0, 18.4. The carbon α to the boron was not observed.

The spectroscopic data match with those reported in the literature.¹¹⁶

(Z)-2-(4,5-Dimethylhexa-3,5-dien-3-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane 17e



Chemical Formula: C₁₄H₂₅BO₂

MW (g/mol): 236,16

Oil, 265 mg (11%, obtained with 8% of its regioisomer).

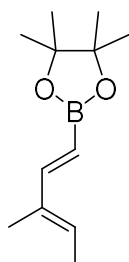
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.84 - 4.82 (m, 1H), 4.60 - 4.58 (m, 1H), 2.12 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.98 (t, *J* = 0.9 Hz, 3H), 1.79 (dd, *J* = 1.6, 0.9 Hz, 3H), 1.30 (s, 12H), 0.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

The spectroscopic data match with those reported in the literature.¹¹⁶

C. Boron-Wittig reaction

General procedure : an oven-dried Schlenk was charged with bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)methane (3.6 mmol) and sealed with a septum cap, then dry THF (4.8 mL) was added. The reaction vial was cooled to 0°C, and LiTMP (3.6 mmol) previously prepared in dry THF (3.6 mL) was added dropwise. The reaction vial was allowed to stir for 5 minutes at 0°C. Then the reaction vial was cooled to -78°C, and a solution of aldehyde (3.0 mmol) in dry THF (6.4 mL) was added. The reaction vial was stirred at -78°C for additional 5 hours. Upon completion, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The products were isolated by SiO₂ chromatography (95/5 to 90/10 cyclohexane/EtOAc).

4,4,5,5-Tetramethyl-2-((1E,3E)-3-methylpenta-1,3-dien-1-yl)-1,3,2-dioxaborolane 17f



Chemical Formula: C₁₂H₂₁BO₂

MW (g/mol): 208,11

Oil, 443 mg (71%). $R_f = 0.63$ (cyclohexane/EtOAc: 9/1).

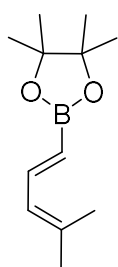
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.03 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 5.77 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 1.78-1.70 (m, 6H), 1.26 (s, 12H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 154.6, 136.2, 131.7, 83.1, 24.9, 14.4, 11.4. The carbon α to the boron was not observed.

$^{11}\text{B NMR}$ (96 MHz, CDCl_3) δ 30.6.

The spectroscopic data match with those reported in the literature.¹⁴²

(*E*)-4,4,5,5-Tetramethyl-2-(4-methylpenta-1,3-dien-1-yl)-1,3,2-dioxaborolane 17g



Chemical Formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{BO}_2$
MW (g/mol): 208,11

Oil, 705 mg (88%). $R_f = 0.56$ (pentane/ Et_2O : 95/5).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (dd, $J = 17.5, 10.9$ Hz, 1H), 5.93 (dq, $J = 10.9, 1.3$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 1.84 (brs, 3H), 1.80 (brs, 3H), 1.27 (s, 12H).

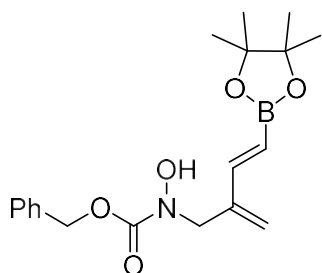
The spectroscopic data match with those reported in the literature.¹¹⁸

II. Ene reaction of boronated dienes with benzylnitrosoformate

General procedure : A solution of CuCl (5 mg, 0.05 mmol) and pyridine (13 μL , 1.13 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ in THF) was prepared in THF (1.2 mL). After 5 min, boronated diene (0.50 mmol), benzyl hydroxycarbamate (125 mg, 0.75 mmol) and THF (1.2 mL) were added. The reaction mixture was stirred between 13 and 17°C (cryostat) for 28 h. The solvent was evaporated, and the crude reaction product was purified by silica gel chromatography (7/3 cyclohexane/EtOAc).

¹⁴² M. Kischkewitz, C. Gerleve, A. Studer, *Org.Lett.* **2018**, *20*, 3666.

Benzyl (*E*)-hydroxy(2-methylene-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamate 18a



Chemical Formula: C₁₉H₂₆BNO₅
MW (g/mol): 359,23

White solid, 77 mg (43%). Mp = 98 °C. R_f = 0.32 (Cyclohexane/EtOAc: 70/30).

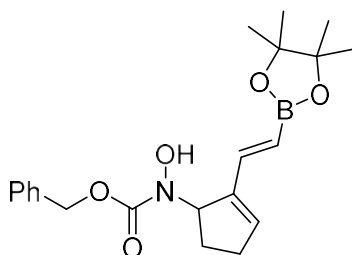
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (m, 5H), 7.06 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 5.66 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 5.39 (brs, 1H), 5.34 (brs, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 1.28 (s, 12H).

¹³C NMR (101 MHz CDCl₃) δ 157.4, 149.2, 140.7, 135.9, 128.7, 128.4, 128.3, 121.0, 117.6, 83.5, 68.3, 51.6, 24.9.

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃) δ 30.1.

HRMS (ESI⁺): *m/z* (M+H)⁺ calculated for C₁₉H₂₇NO₅¹¹B 360.1982, found 360.1992.

Benzyl (*E*)-hydroxy(2-(2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)vinyl)cyclopent-2-en-1-yl)carbamate 18b



Chemical Formula: C₂₁H₂₈BNO₅
MW (g/mol): 385,27

White solid, 67mg (35%). R_f = 0.35 (Cyclohexane/EtOAc: 75/25).

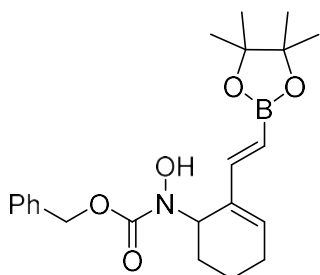
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.46-7.29 (m, 5H), 7.15 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H), 6.20-6.12 (m, 1H), 5.74 (br, 1H), 5.66 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H), 5.49-5.37 (m, 1H), 5.31-5.12 (m, 2H), 2.68-2.54 (m, 1H), 2.41-2.15 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.26 (s, 12H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 156.9, 144.0, 140.2, 139.9, 136.2, 128.6, 128.3, 128.2, 83.4, 68.1, 63.6, 31.5, 28.1, 24.9. The carbon α to boron was not observed.

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ 27.5.

HRMS (ESI⁺): *m/z* (M+Na)⁺ calculated for C₂₁H₂₈NO₅¹¹BNa 408.19527, found 408.1955.

Benzyl (*E*)-hydroxy(2-(2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)vinyl)cyclohex-2-en-1-yl)carbamate 18c



Chemical Formula: C₂₂H₃₀BNO₅
MW (g/mol): 399,29

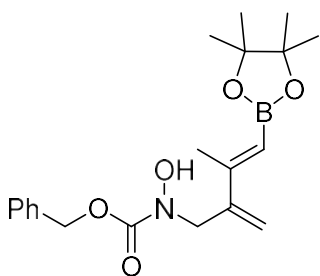
Oil, 46 mg (23%). R_f = 0.35 (Cyclohexane/EtOAc: 70/30).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43 - 7.28 (m, 5H), 6.95 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 6.28 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 5.78 (brs, 1H), 5.57 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H), 5.32-5.12 (m, 2H), 4.92 (s, 1H), 2.35-2.04 (m, 2H), 2.03-1.70 (m, 3H), 1.65-1.50 (m, 1H), 1.26 (s, 12H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.5, 150.4, 139.3, 136.3, 133.7, 128.6, 128.2, 128.2, 83.3, 68.0, 53.2, 27.8, 26.0, 24.9, 19.4. The signal of the α-B-carbon was not observed.

¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ 30.3. HRMS (ESI+): *m/z* (M+Na)⁺ calculated for C₂₂H₃₀NO₅¹¹BNa 422.21092, found 422.2110.

Benzyl (*E*)-hydroxy(3-methyl-2-methylene-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamate 18d



Chemical Formula: C₂₀H₂₈BNO₅
MW (g/mol): 373,26

White solid, 56 mg (30%). R_f = 0.44 (Cyclohexane/EtOAc: 70/30).

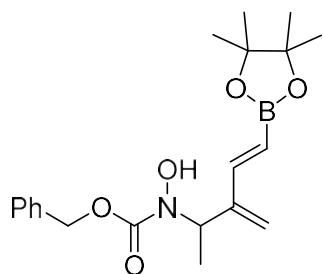
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 - 7.28 (m, 5H), 5.44 (brs, 1H), 5.41 (brs, 1H), 5.21 (brs, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.28 (s, 12H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 157.2, 154.6, 143.7, 136.0, 128.7, 128.4, 128.3, 115.9, 83.2, 68.3, 53.2, 25.0, 19.1. The carbon α to boron was not observed.

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃) δ 30.1.

HRMS (ESI+) : m/z (M+Na)⁺ calculated for C₂₀H₂₈NO₅¹¹BNa 396.19527, found 396.1958.

Benzyl (*E*)-hydroxy(3-methylene-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pent-4-en-2-yl)carbamate 18f



Chemical Formula: C₂₀H₂₈BNO₅

MW (g/mol): 373,26

Oil, 117 mg (95%). R_f = 0.30 (Cyclohexane/EtOAc: 70/30).

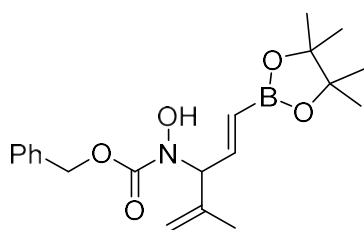
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.27 (m, 5H), 7.00 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 5.44 (brs, 1H), 5.40 (brs, 1H), 5.23-5.10 (m, 2H), 5.04 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.38 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.26 (s, 12H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 157.1, 149.7, 145.7, 136.1, 128.6, 128.2, 128.2, 120.3, 117.1, 83.4, 68.1, 53.9, 24.9, 15.7.

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃) δ 29.0.

HRMS (ESI+) : m/z (M+Na)⁺ calculated for C₂₀H₂₈NO₅¹¹BNa 396.19527, found 396.1949.

Benzyl (*E*)-hydroxy(4-methyl-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)penta-1,4-dien-3-yl)carbamate 18g



Chemical Formula: C₂₀H₂₈BNO₅

MW (g/mol): 373,26

Oil, 48mg (26%). R_f = 0.46 (pentane/Et₂O: 6/4).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38 - 7.31 (m, 5H), 6.72 (dd, *J* = 18.2, 6.2 Hz, 1H), 5.94 (brs, 1H), 5.64 (dd, *J* = 18.2, 1.4 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.07 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.04-5.01 (m, 1H), 4.97 (brs, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.26 (s, 12H).

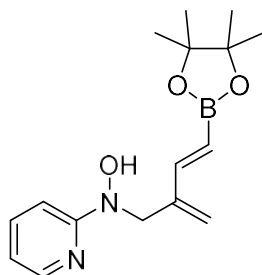
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 157.3, 146.9, 141.6, 136.0, 128.7, 128.4, 128.2, 115.2, 83.6, 68.3, 67.1, 24.9, 21.0. The carbon α to boron was not observed.

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃) δ 29.0.

HRMS (ESI+) : m/z (M+Na)⁺ calculated for C₂₀H₂₈NO₅¹¹BNa 396.19527, found 396.1956.

III. Ene reaction of boronated dienes with other enophiles

(E)-N-(2-Methylene-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-3-en-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)hydroxylamine 19



Chemical Formula: C₁₆H₂₃BN₂O₃

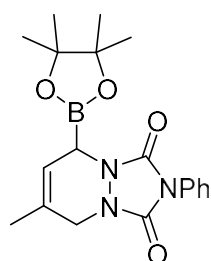
MW (g/mol): 302,18

To a solution of **17a** (50 mg, 0.26 mmol) in HFIP (0.5 mL), was added under air 2-nitrosopyridine (28 mg, 0.26 mmol). After 1.5 hour of stirring at room temperature, 2-pyridinenitroso (14 mg, 0.13 mmol) was added again. The reaction was further stirred for 30 minutes at room temperature. The solvent was evaporated and the product was purified by silica gel chromatography (cyclohexane/EtOAc: 9/1 to 7/3).

Oil, 26 mg (33 %). R_f = 0.48 (Cyclohexane/EtOAc: 70/30).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.26-8.17 (m, 1H), 7.61-7.49 (m, 1H), 7.13 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.84-6.73 (m, 1H), 5.84 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 5.44 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 1.27 (s, 12H).

7-Methyl-2-phenyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,8-dihydro-1H-[1,2,4]triazolo[1,2-a]pyridazine-1,3(2H)-dione 20



Chemical Formula: C₁₉H₂₄BN₃O₄

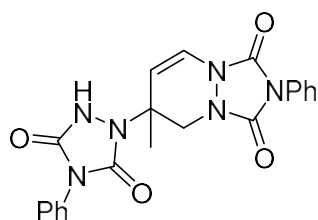
MW (g/mol): 369,23

Under an argon atmosphere, was added, 4-phenyl-1,2,4-triazoline-3,5-dione (9 mg, 0.05 mmol) to a solution of **17a** (10 mg, 0.05 mmol) in toluene (0.65 mL) After 2.5 hours at room temperature, the sample was analyzed by NMR spectroscopy.

^1H NMR (400 MHz, Toluene- d_8) δ 7.17 - 7.08 (m, 4H), 7.01 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.28 (dq, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.57 - 3.42 (m, 2H), 1.30 - 1.25 (m, 3H), 1.10 (s, 12H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 153.4, 152.0, 131.5, 129.2, 128.1, 127.4, 125.7, 115.6, 84.9, 46.3, 24.6, 24.4, 20.4.

6-(3,5-Dioxo-4-phenyl-1,2,4-triazolidin-1-yl)-6-methyl-2-phenyl-5,6-dihydro-1H-[1,2,4]triazolo[1,2-a]pyridazine-1,3(2H)-dione 21



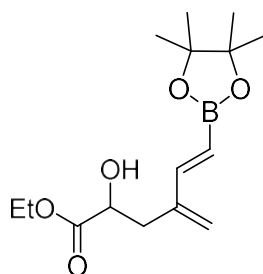
Chemical Formula: $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_4$
MW (g/mol): 418,41

The same experimental conditions as those described above were implemented, except that three equivalents of 4-phenyl-1,2,4-triazoline-3,5-dione were employed. After 2.5 hours of stirring at room temperature, the sample was analyzed by ^1H NMR spectroscopy.

^1H NMR (400 MHz, Toluene- d_8) δ 7.67-7.51 (m, 10H), 6.42-6.33 (m, 1H), 4.97-4.93 (m, 1H), 3.82 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H).

The spectroscopic data match with those reported in the literature.¹²⁶

Ethyl (*E*)-2-hydroxy-4-methylene-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)hex-5-enoate 22



Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{BO}_5$
MW (g/mol): 296,17

In a flame dried Schlenk under an argon atmosphere was introduced diene **17a** (300 mg, 1.55 mmol), a solution of 50% ethyl glyoxylate in toluene (0.6 mL, 3.09 mmol) and anhydrous dichloromethane (6.0 mL). To this solution was added, previously dried at 140°C under 0.1 mbar for 48h, ytterbium triflate (96 mg, 0.16 mmol). The flask was closed with a glass stopper and the reaction mixture was stirred 3 days at room temperature. The solvent was evaporated and the product was purified by silica gel chromatography (cyclohexane/EtOAc: 9/1 to 8/2).

Oil, 412 mg (90%). R_f = 0.26 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.05 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 5.34 (brs, 1H), 5.29 (brs, 1H), 4.31 (dd, J = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.80 (dd, J = 14.3, 3.9 Hz, 1H), 2.72 (brs, 1H), 2.48 (dd, J = 14.3, 8.5 Hz, 1H), 1.27 (m, 15H).

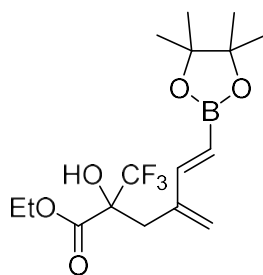
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 174.6, 150.9, 142.0, 122.5, 83.4, 69.2, 61.8, 36.6, 25.0, 14.3.

The carbon α to boron was not observed.

$^{11}\text{B NMR}$ (96 MHz, CDCl_3) δ 29.8.

HRMS (ESI+): m/z ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_5^{11}\text{BNa}$ 319.16872, found 319.1689.

Ethyl (*E*)-2-hydroxy-4-methylene-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(trifluoromethyl)hex-5-enoate **23**



Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{BF}_3\text{O}_5$
MW (g/mol): 364,17

In a flame dried Schlenk under an argon atmosphere was introduced diene **17a** (116 mg, 0.60 mmol), 1,3-bis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]thiourea (50 mg, 0.10 mmol) and anhydrous dichloromethane (2 mL). To this solution was added ethyl 3,3,3-trifluoropyruvate (66 μL , 0.50 mmol). The flask was closed with a glass stopper and the reaction mixture was stirred 4 days at room temperature. The solvent was evaporated and the product was purified by silica gel chromatography (95/5 to 90/10 cyclohexane/EtOAc).

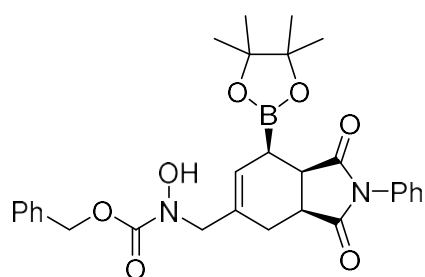
Oil, 13 mg (7%). R_f = 0.27 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.98 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 5.40 (brs, 1H), 5.33 (brs, 1H), 4.37 - 4.14 (m, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.01 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 1.34 - 1.21 (m, 15H).

IV. Diels-Alder/allylboration sequence from diene **18a**

A - Diels-Alder cycloadditions

Benzyl (((3*aS,7*R**,7*aR**)-1,3-dioxo-2-phenyl-7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-1*H*-isoindol-5-yl)methyl)(hydroxy)carbamate **25****



Chemical Formula: $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{BN}_2\text{O}_7$
MW (g/mol): 532,40

To a solution of the ene product **18a** (200 mg, 0.56 mmol) in DCM (7.0 mL) in a Schlenk flask was added *N*-phenylmaleimide (96 mg, 0.56 mmol), under an argon atmosphere. The reaction was stirred at 35°C for 25h. The solvent was evaporated and the product was purified by silica gel chromatography (pentane/ Et_2O : 7/3 to 1/1).

White solid, 240 mg (80%). Mp = 89-91°C, $R_f = 0.72$ (Cyclohexane/ EtOAc : 1/1).

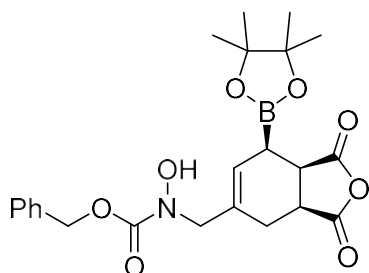
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.29 (m, 8H), 7.22-7.18 (m, 2H), 6.64 (brs, 1H), 6.10-6.05 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.24 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 9.4, 6.3$ Hz, 1H), 3.26 (ddd, $J = 9.4, 7.6, 3.9$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 15.3, 3.9$ Hz, 1H), 2.30 (dd, $J = 15.3, 7.6$ Hz, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.29-1.24 (m, 12H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 180.1, 179.0, 157.4, 136.0, 135.3, 132.1, 129.1, 128.6, 128.3, 128.2, 127.0, 126.7, 84.2, 68.2, 55.2, 42.0, 40.4, 25.9, 25.0, 24.8, 21.8.

$^{11}\text{B NMR}$ (96 MHz, CDCl_3) δ 32.7.

HRMS (ESI+) : m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{34}^{10}\text{BN}_2\text{O}_7$ 532.2495, found 532.2505.

Benzyl (((3*aS,7*R**,7*aR**)-1,3-dioxo-7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydroisobenzofuran-5-yl)methyl)(hydroxy)carbamate 26**



Chemical Formula: C₂₃H₂₈BNO₈
MW (g/mol): 457,29

To a solution of the ene product **18a** (50 mg, 0.14 mmol) in DCM (0.3 mL) was added maleic anhydride (14 mg, 0.14 mmol) under an argon atmosphere. The reaction was stirred at room temperature for 3 days. The solvent was evaporated and the product was crystallised in a 1/9 pentane/Et₂O mixture.

White solid, 59 mg (93%).

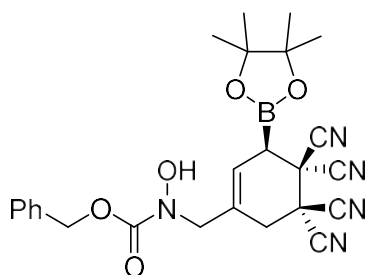
¹H NMR (300 MHz, Acetone-*d*₆) δ 8.46 (brs, 1H), 7.45-7.25 (m, 5H), 6.00 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.26-4.04 (m, 2H), 3.70-3.50 (m, 2H), 2.58-2.37 (m, 2H), 2.18 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 1.25 (d, *J* = 3.2 Hz, 12H).

¹³C NMR (75 MHz, Acetone-*d*₆) δ 176.2, 175.8, 158.0, 138.0, 136.3, 129.4, 128.88, 128.85, 126.5, 85.0, 67.9, 56.7, 43.0, 41.2, 26.4, 25.14, 25.08.

¹¹B NMR (96 MHz, Acetone-*d*₆) δ 31.5.

HRMS (ESI⁺) : *m/z* (M+Na)⁺ calculated for C₂₃H₂₈¹⁰BNO₈ 480.18002, found 480.1793.

Benzyl (*R*)-hydroxy((4,4,5,5-tetracyano-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclohex-1-en-1-yl)methyl)carbamate 27



Chemical Formula: C₂₅H₂₆BN₅O₅
MW (g/mol): 487,32

To a solution of the ene product **18a** (25 mg, 0.07 mmol) in anhydrous DCM (0.2 mL) was added tetracyanoethylene (10 mg, 0.07 mmol) under an argon atmosphere. The reaction was stirred at room temperature for 16 hours. The solvent was evaporated and the crude mixture was analyzed by ^1H NMR spectroscopy.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.46-7.29 (m, 5H), 5.92-5.81 (m, 1H), 5.20 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 4.26-4.09 (m, 2H), 3.15-2.96 (m, 2H), 2.86 (brs, 1H), 1.32 (s, 12H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.7, 135.4, 128.9, 128.7, 128.5, 127.0, 121.8, 111.5, 111.5, 110.5, 110.3, 86.5, 68.9, 55.2, 43.6, 39.8, 39.2, 31.0, 24.9, 24.5.

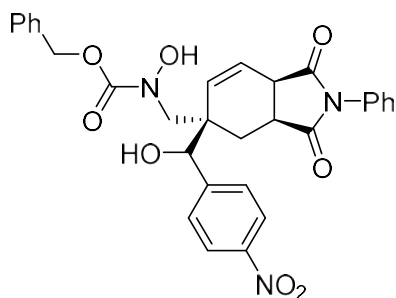
^{11}B NMR (96 MHz, Acetone- d_6) δ 31.5.

HRMS (ESI $^+$): m/z ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}^{10}\text{BN}_5\text{O}_5\text{Na}$ 510.19247, found 510.1921.

B - Allylboration reactions

In a flame dried Schlenk tube was added, under an argon atmosphere, **25** (79 mg, 0.15 mmol), aldehyde (0.31 mmol) and acetone (150 μL). The reaction mixture was stirred at 50°C for 46 hours. The solvent was evaporated and the product was purified by silica gel chromatography.

Benzyl hydroxy(((3*aS**,5*R**,7*aR**)-5-((*S**)-hydroxy(4-nitrophenyl)methyl)-1,3-dioxo-2-phenyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-isoindol-5-yl)methyl)carbamate **28**



Chemical Formula: $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_8$
MW (g/mol): 557,56

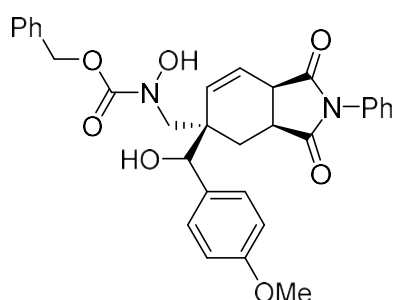
White solid, 43 mg (52 %). Mp = $157\text{-}159^\circ\text{C}$. $R_f = 0.40$ (Cyclohexane/EtOAc: 1/1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (brs, 1H), 8.09 - 8.07 (m, 2H) 7.44-7.31 (m, 10H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.19 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 6.07 (dd, $J = 10.3, 2.6$ Hz, 1H), 5.23-5.19 (m, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.08-4.06 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.34 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 2.37-2.26 (m, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 175.0, 171.4, 158.5, 147.6, 146.7, 135.4, 131.5, 131.4, 129.4, 129.0, 128.89, 128.86, 128.8, 128.5, 126.3, 124.1, 123.2, 75.4, 69.0, 53.6, 45.0, 40.8, 36.6, 24.9.

HRMS (ESI+) : m/z (M+H) $^+$ calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_8$ 558.1876, found 558.1900.

Benzyl hydroxy(((3*aS,5*R**,7*aR**)-5-((*S**)-hydroxy(4-methoxyphenyl)methyl)-1,3-dioxo-2-phenyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-isoindol-5-yl)methyl)carbamate 29**



Chemical Formula: $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$
MW (g/mol): 542,59

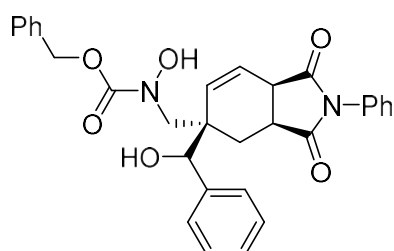
White solid, 31 mg (38 %). Mp = 131-133°C. R_f = 0.30 (Cyclohexane/EtOAc: 1/1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (brs, 1H), 7.48-7.30 (m, 8H), 7.22-7.15 (m, 4H), 6.85-6.79 (m, 2H), 6.11-5.98 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.51 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.49 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.49-3.39 (m, 2H), 2.17 (dd, J = 13.8, 6.5 Hz, 1H), 1.65 (dd, J = 13.8, 9.1 Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 179.5, 175.5, 159.4, 157.7, 135.7, 132.8, 131.7, 131.0, 129.4, 129.1, 128.9, 128.8, 128.7, 128.5, 126.4, 123.2, 113.6, 76.6, 68.7, 55.4, 53.9, 44.7, 40.9, 36.8, 28.1.

HRMS (ESI+) : m/z (M+H) $^+$ calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_7$ 543.2131, found 543.2109.

Benzyl hydroxy(((3*aS,5*R**,7*aR**)-5-((*S**)-hydroxy(phenyl)methyl)-1,3-dioxo-2-phenyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-isoindol-5-yl)methyl)carbamate 30**



Chemical Formula: $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$
MW (g/mol): 512,56

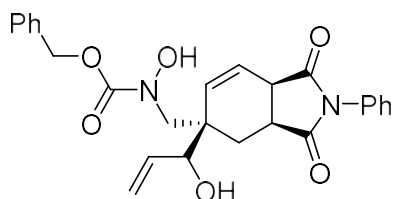
White solid, 34 mg (45%). Mp = 115-117°C. R_f = 0.40 (Cyclohexane/EtOAc: 1/1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.25 (m, 14H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.08-5.99 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.55 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.51-3.41 (m, 3H), 3.49 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.18 (dd, *J* = 13.9, 6.5 Hz, 1H), 1.69 (dd, *J* = 13.9, 8.9 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 179.6, 175.5, 157.8, 139.0, 135.7, 132.7, 131.7, 129.3, 128.9, 128.8, 128.7, 128.5, 128.20, 128.16, 128.0, 126.4, 123.2, 76.9, 68.7, 53.9, 44.7, 40.9, 36.8, 28.0.

HRMS (ESI⁺): *m/z* (M+H)⁺ calculated C₃₀H₂₉N₂O₆ 513.2026, found 513.2028.

Benzyl hydroxy(((3*aS,5*R**,7*aR**)-5-((*S**)-1-hydroxyallyl)-1,3-dioxo-2-phenyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-isoindol-5-yl)methyl)carbamate 31**



Chemical Formula: C₂₆H₂₆N₂O₆
MW (g/mol): 462,50

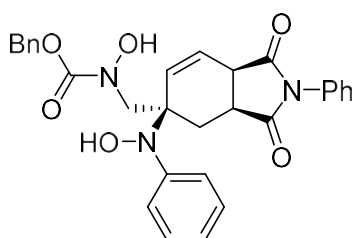
White solid, 39 mg (57%). Mp = 104-106°C. R_f = 0.35 (Cyclohexane/EtOAc: 1/1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (brs, 1H), 7.50-7.30 (m, 8H), 7.25-7.21 (m, 2H), 6.09 (dd, *J* = 10.2, 3.8 Hz, 1H), 5.96 (dd, *J* = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 5.82 (ddd, *J* = 16.5, 10.9, 7.1 Hz, 1H), 5.29-5.19 (m, 5H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.80 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.51 (d, *J* = 15.5 Hz, 2H), 3.45-3.34 (m, 1H), 2.14 (dd, *J* = 14.0, 6.6 Hz, 1H), 1.75 (dd, *J* = 14.0, 9.4 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 179.6, 175.5, 157.6, 135.8, 135.0, 132.5, 131.7, 129.4, 128.9, 128.8, 128.6, 128.5, 126.4, 123.4, 119.4, 76.3, 68.5, 53.6, 43.7, 41.0, 36.7, 22.8.

HRMS (ESI⁺): *m/z* (M+H)⁺ calculated for C₂₆H₂₇N₂O₆ 463.1869, found 463.1874.

Benzyl hydroxy(((3*aS,5*S**,7*aR**)-5-(hydroxy(phenyl)amino)-1,3-dioxo-2-phenyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-isoindol-5-yl)methyl)carbamate 32**



Chemical Formula: C₂₉H₂₇N₃O₆
MW (g/mol): 513,55

To a solution of **25** (20 mg, 0.04 mmol) in MeOH (0.4 mL) was added nitrosobenzene (4 mg, 0.04 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 16h. Solvent was evaporated and the product was purified by silica gel chromatography (cyclohexane/EtOAc: 8/2 to 1/1).

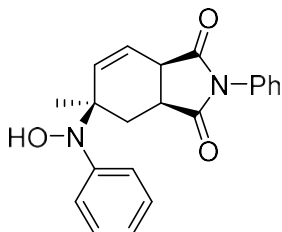
White solid, 18 mg (96%). $R_f = 0.36$ (Cyclohexane/EtOAc: 1/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.32 (m, 8H), 7.25-7.09 (m, 7H), 6.34 (brs, 1H), 6.12 (dd, $J = 9.8, 5.2$ Hz, 1H), 5.45 (d, $J = 9.8, 1.7$ Hz, 1H), 5.26-5.14 (m, 2H), 4.01-3.80 (m, 3H), 3.30 (ddd, $J = 8.5, 6.0, 2.3$ Hz, 1H), 3.02 (dt, $J = 14.6, 1.7$ Hz, 1H), 1.86 (dd, $J = 14.6, 6.0$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 180.8, 175.4, 156.6, 147.0, 136.0, 133.7, 131.8, 129.4, 129.0, 128.8, 128.5, 128.4, 128.3, 126.6, 126.1, 125.7, 125.0, 68.3, 62.9, 52.0, 42.0, 37.4, 27.9.

HRMS (ESI+) : m/z ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6\text{Na}$ 536.17921, found 536.1789.

(3*aS,5*S**,7*aR**)-5-(Hydroxy(phenyl)amino)-5-methyl-2-phenyl-3*a*,4,5,7*a*-tetrahydro-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione **34****



Chemical Formula: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$
MW (g/mol): 348.40

To a solution of **33** (10 mg, 0.03 mmol) in MeOH (0.4 mL) was added nitrosobenzene (3 mg, 0.03 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 16h. Solvent was evaporated and the product was purified by silica gel chromatography (8/2 cyclohexane/EtOAc), then crystallized in MeOH.

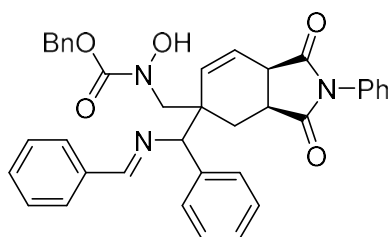
White solid, 6 mg (64%). $R_f = 0.22$ (Cyclohexane/EtOAc: 8/2).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.32 (m, 3H), 7.24-7.16 (m, 4H), 7.11-7.05 (m, 3H), 6.07 (dd, $J = 9.7, 5.3$ Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.41 (dt, $J = 9.7, 1.5$ Hz, 1H), 3.81 (ddd, $J = 8.6, 5.3, 1.7$ Hz, 1H), 3.28 (ddd, $J = 8.6, 5.0, 2.1$ Hz, 1H), 3.07 (dt, $J = 14.2, 1.7$ Hz, 1H), 1.58 (dd, $J = 14.2, 6.0$ Hz, 1H), 1.22 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 180.5, 175.9, 148.8, 137.6, 132.0, 129.3, 128.8, 127.9, 126.7, 125.3, 124.7, 124.5, 60.4, 41.7, 38.0, 32.6, 18.1.

HRMS (ESI⁺) : m/z ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ 371.13661, found 371.1366.

Benzyl (((3*aS,5*S**,7*aR**)-5-((*R**)-(((*E*)-benzylidene)amino)(phenyl)methyl)-1,3-dioxo-2-phenyl-2,3,3*a*,4,5,7*a*-hexahydro-1*H*-isoindol-5-yl)methyl)(hydroxy)carbamate **35****



Chemical Formula: $\text{C}_{37}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5$

MW (g/mol): 599.69

Under an argon atmosphere in a flame dried Schlenk tube, to a solution of **25** (37 mg, 0.07 mmol) in anhydrous THF (0.6 mL) was added 1-phenyl-*N*-(trimethylsilyl)methanimine (38 mg, 0.21 mmol) and MeOH (8 μL , 0.21 mmol). The reaction mixture was stirred at 50°C for 24 hours. The solvent was evaporated and the product was purified by silica gel chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 9/1 to 8/2).

White solid, 9 mg (22%). R_f = 0.50 (Cyclohexane/EtOAc: 6/4).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.73 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.54-7.28 (m, 15H), 6.10 (dd, J = 10.3, 3.6 Hz, 1H), 5.56 (dd, J = 10.3, 2.5 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.97-3.71 (m, 2H), 3.69-3.49 (br, 2H), 2.35 (dd, J = 14.1, 6.6 Hz, 1H), 1.72 (dd, J = 14.1, 8.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 178.5, 175.7, 166.2, 156.8, 138.4, 136.6, 134.1, 133.2, 132.3, 132.0, 129.6, 129.4, 129.28, 129.24, 128.9, 128.81, 128.75, 128.6, 128.20, 128.22, 126.6, 123.4, 81.5, 67.9, 52.8, 44.1, 40.9, 36.6, 29.4.

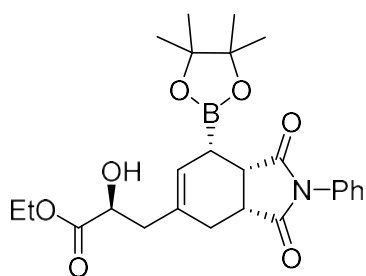
HRMS (ESI⁺) : m/z ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ calculated for $\text{C}_{37}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}$ 622.23124, found 622.2318.

V. Diels-Alder/allylboration from diene **22**

In a flame dried round bottom flask under an argon atmosphere, to a solution of **22** (40 mg, 0.13 mmol) in anhydrous DCM (1 mL) was added *N*-phenylmaleimide (26 mg, 0.15 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 48 hours. The solvent was

evaporated and the two diastereomers were separated by silica gel chromatography (Cyclohexane/EtOAc: 10/0 to 8/2).

Ethyl (*S*)-3-((3*aR,7*S**,7*aS**)-1,3-dioxo-2-phenyl-7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-1*H*-isoindol-5-yl)-2-hydroxypropanoate 36**



Chemical Formula: C₂₅H₃₂BNO₇
MW (g/mol): 469,34

White solid, 28 mg (46%). $R_f = 0.17$ (Cyclohexane/EtOAc: 7/3).

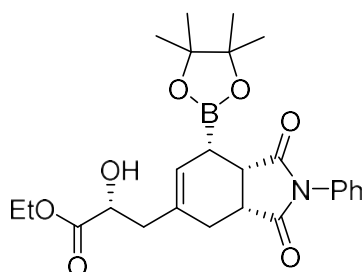
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.26 (m, 5H), 5.96 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.22 (m, 3H), 3.43 (dd, $J = 9.5, 6.1$ Hz, 1H), 3.25 (ddd, $J = 9.5, 8.6, 3.8$ Hz, 1H), 2.69-2.52 (m, 2H), 2.43-2.29 (m, 2H), 2.08 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 1.31-1.25 (m, 15H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 179.4, 179.1, 174.8, 135.6, 132.5, 129.1, 128.5, 126.9, 126.8, 84.2, 69.1, 61.9, 42.2, 42.1, 40.6, 28.3, 25.1, 24.9, 14.4.

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃) δ 32.1.

HRMS (ESI⁺) : m/z (M+Na)⁺ calculated for C₂₅H₃₂NO₇¹¹BNa 492.21695 found 492.2170.

Ethyl (*R)-3-((3*aR**,7*S**,7*aS**)-1,3-dioxo-2-phenyl-7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-1*H*-isoindol-5-yl)-2-hydroxypropanoate 36'**



Chemical Formula: C₂₅H₃₂BNO₇
MW (g/mol): 469,34

White solid, 28 mg (46%). $R_f = 0.07$ (Cyclohexane/EtOAc: 70/30).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.49-7.30 (m, 3H), 7.26-7.20 (m, 2H), 5.96 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.29-4.17 (m, 3H), 3.42 (dd, $J = 9.4, 6.2$ Hz, 1H), 3.25 (ddd, $J = 9.4, 8.0, 4.3$ Hz, 1H),

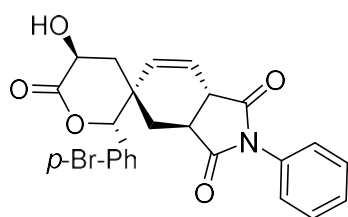
2.66 (dd, $J = 15.3, 4.3$ Hz, 1H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.49-2.34 (m, 2H), 2.12 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 1.32-1.23 (m, 15H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 179.4, 179.1, 174.7, 135.8, 132.4, 129.1, 128.5, 126.8, 126.6, 84.2, 70.0, 62.0, 42.2, 42.0, 40.6, 28.7, 25.1, 24.8, 14.4.

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3) δ 32.3.

General procedure : under an argon atmosphere in a flame dried Schlenk tube, to a solution one diastereomer of **36** (resp. **36'**) (23 mg, 0.05 mmol) in toluene (200 μL) was added *p*-bromobenzaldehyde (11 mg, 0.06 mmol). The reaction mixture was stirred at 50°C for 8 days (resp. 4 days). The solvent was evaporated and the product was purified by silica gel chromatography.

(2'R*,3aS*,5R*,5'S*,7aS*)-2'-(4-bromophenyl)-5'-hydroxy-2-phenyl-3a,4',5',7a-tetrahydro-2'H,6'H-spiro[isoin-dole-5,3'-pyran]-1,3,6'(2H,4H)-trione 37



Chemical Formula: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{BrNO}_5$
MW (g/mol): 482,33

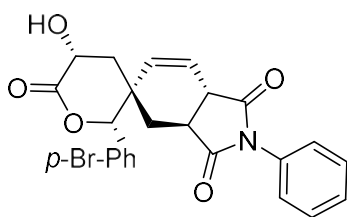
White solid, 9 mg (38%). $R_f = 0.17$ (Cyclohexane/EtOAc: 40/60).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.38 (m, 5H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.18-7.11 (m, 2H), 6.36 (dd, $J = 10.2, 3.0$ Hz, 1H), 6.19 (dd, $J = 10.2, 3.2$ Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.40 (dd, $J = 12.2, 6.7$ Hz, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.22 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 2.49 (dd, $J = 12.3, 6.7$ Hz, 1H), 2.20 (dd, $J = 12.5, 6.1$ Hz, 1H), 2.10 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177.4, 174.4, 173.3, 133.2, 131.8, 131.4, 129.4, 129.3, 129.2, 129.0, 126.4, 124.9, 123.6, 88.8, 65.7, 40.5, 40.45, 40.36, 36.1, 33.3.

HRMS (ESI+) : m/z ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{NO}_5^{79}\text{BrNa}$ 504.0417, found 504.0417.

(2'R*,3aS,5R*,5'R*,7aS*)-2'-(4-bromophenyl)-5'-hydroxy-2-phenyl-3a,4',5',7a-tetrahydro-2'H,6'H-spiro[isoin-dole-5,3'-pyran]-1,3,6'(2H,4H)-trione 37'



Chemical Formula: $C_{24}H_{20}BrNO_5$
 MW (g/mol): 482,33

White solid, 6 mg (24%). $R_f = 0.13$ (Cyclohexane/EtOAc: 40/60).

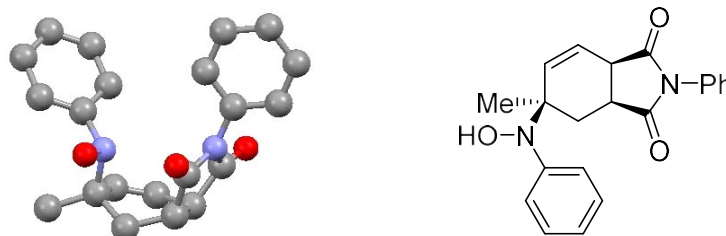
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53-7.48 (m, 2H), 7.48-7.35 (m, 3H), 7.22-7.15 (m, 4H), 6.29 (dd, $J = 10.3, 2.8$ Hz, 1H), 6.05 (dd, $J = 10.3, 3.4$ Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.67 (td, $J = 9.5, 2.8$ Hz, 1H), 3.51 (dt, $J = 8.8, 3.4$ Hz, 1H), 3.35 (ddd, $J = 12.7, 8.8, 6.0$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 13.7, 9.5$ Hz, 1H), 2.23 (dd, $J = 12.7, 6.0$ Hz, 1H), 1.84 (dd, $J = 13.7, 9.5$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 177.4, 174.6, 174.4, 132.7, 132.3, 131.9, 131.5, 129.5, 129.4, 129.0, 126.4, 123.8, 122.5, 83.7, 64.2, 40.5, 40.0, 39.7, 36.3, 34.0.

HRMS (ESI⁺): m/z ($M+Na$)⁺ calculated for $C_{24}H_{20}NO_5^{79}BrNa$ 504.0417, found 504.0418.

VI. X-ray crystallographic data.

X-ray Single Crystal Diffraction Data of (3a*S**,5*S**,7a*R**)-5-(Hydroxy(phenyl)amino)-5-methyl-2-phenyl-3a,4,5,7a-tetrahydro-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione 34.

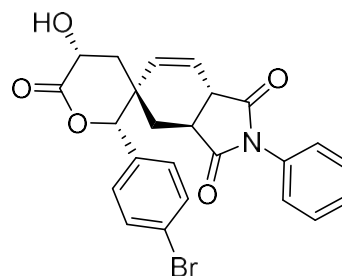
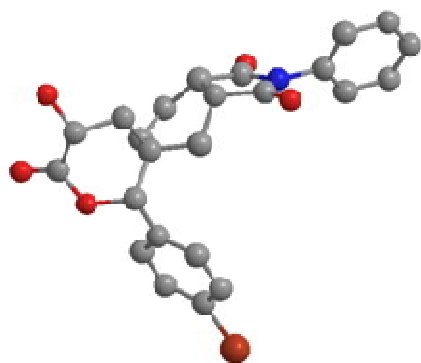


Empirical formula	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₃
Formula weight	348.39
Temperature	150 K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	monoclinic, <i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 12.9594(14) Å, α = 90 °
	<i>b</i> = 8.9624(8) Å, β = 97.091(3)°
	<i>c</i> = 30.165(3) Å, γ = 90 °
Volume	3476.8(6) Å ³
<i>Z</i>	8
Calculated density	1.331 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.090 mm ⁻¹
<i>F</i> (000)	1472
Crystal size	0.380 x 0.240 x 0.210 mm
Theta range for data collection	2.976 to 27.475 °
Limiting indices	-16 ≤ <i>h</i> ≤ 16, -11 ≤ <i>k</i> ≤ 8, -39 ≤ <i>l</i> ≤ 38
Reflections collected / unique	46416 / 7768
Completeness to theta = 75.47	97.3 %
Absorption correction	Multi-scan
Max. and min. transmission	0.981 and 0.902
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²
Data / restraints / parameters	7768 / 0 / 473
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.034

Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1^c = 0.0470$, $wR2^d = 0.1090$
R indices (all data)	$R1^c = 0.0636$, $wR2^d = 0.1182$
Largest diff. peak and hole	0.344 and -0.332 $e^-. \text{\AA}^{-3}$

Supplementary crystallographic data of compound **34**, is available from the Cambridge Crystallographic Data Centre website, under the reference **CCDC 1865728**.

X-ray Single Crystal Diffraction Data of (2'R*,3aS,5R*,5'R*,7aS*)-2'-(4-bromophenyl)-5'-hydroxy-2-phenyl-3a,4',5',7a-tetrahydro-2'H,6'H-spiro[isoindole-5,3'-pyran]-1,3,6'(2H,4H)-trione 37'



Empirical formula	C ₂₄ H ₂₀ BrNO ₅
Formula weight	482.33
Temperature	150 K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	orthorhombic, <i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Unit cell dimensions	a = 6.7939(10) Å, α = 90 °
	b = 15.023(2) Å, β = 90 °
	c = 25.181(4) Å, γ = 90 °
Volume	2570.1(7) Å ³
Z	4
Calculated density	1.247 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	1.630 mm ⁻¹
F(000)	984
Crystal size	0.46 x 0.05 x 0.03 mm
Theta range for data collection	3.11 to 27.48 °
Limiting indices	-8 ≤ h ≤ 5, -19 ≤ k ≤ 12, -32 ≤ l ≤ 31
Reflections collected / unique	12399 / 5109
Completeness to theta = 75.47	99.2 %
Absorption correction	Multi-scan
Max. and min. transmission	0.952 and 0.847
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²
Data / restraints / parameters	5109 / 0 / 283

Goodness-of-fit on F^2	1.004
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1^c = 0.0451$, $wR2^d = 0.107$
R indices (all data)	$R1^c = 0.0641$, $wR2^d = 0.1139$
Largest diff. peak and hole	0.495 and -0.305 $e^- \cdot \text{\AA}^{-3}$

Supplementary crystallographic data of compound **37'**, is available from the Cambridge Crystallographic Data Centre website, under the reference **CCDC 1865727**.

Chapitre 3

Accès aux pyrroles fusionnés à partir de diènes borylés et de nitrosoarènes

I. Introduction

Les hétérocycles représentent probablement l'une des familles de composés organiques les plus étudiées par les chimistes organiciens. Ceci est principalement dû à leur présence dans de très nombreuses molécules d'intérêt utilisées dans des domaines variés allant des sciences de la vie aux matériaux. Le pyrrole et ses dérivés occupent une place prépondérante au sein de cette famille. Il constitue le motif structural de base de nombreux produits naturels,¹⁴³ comme les porphyrines de l'hème, constituants des hémoglobines et des myoglobines transporteurs d'oxygène, et la chlorophylle, un pigment essentiel à la vie. On le retrouve également dans la vitamine B12 et dans de nombreux alcaloïdes, issus en particulier d'organismes marins. Nous pouvons, par exemple, citer les lamellarines,¹⁴⁴ comme la lamellarine D isolée du mollusque *Lamellaria* sp.¹⁴⁵ ou les bromopyrroles,¹⁴⁶ comme la spongiacidine B, présente dans l'éponge *axinella verrucosa* (Figure 15).¹⁴⁷

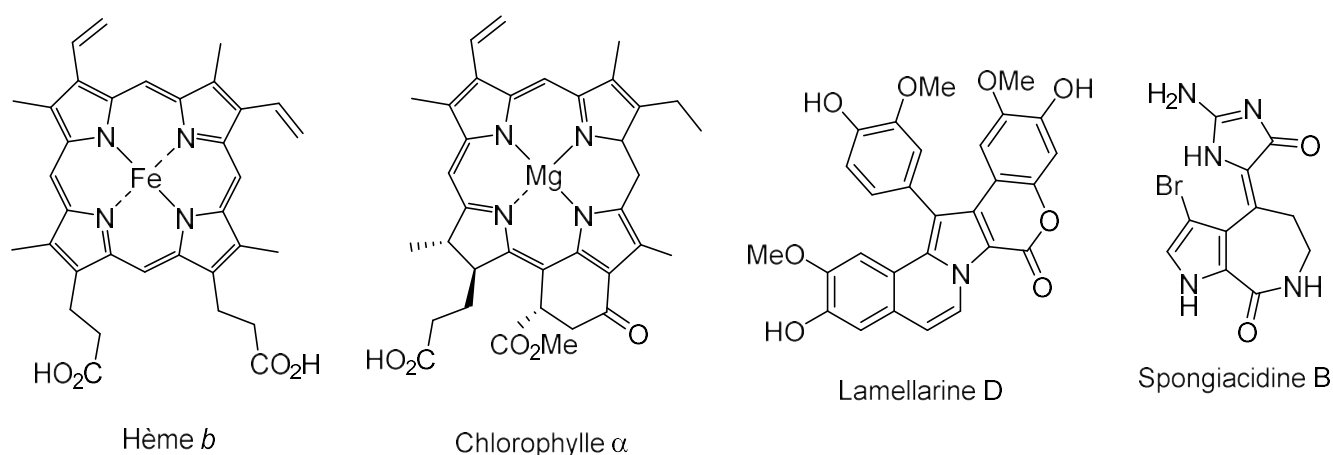


Figure 15

¹⁴³ a) J. W. Blunt, A. R. Carroll, B. R. Copp, R. A. Davis, R. A. Keyzers, M. R. Prinsep, *Nat. Prod. Rep.* **2018**, 35, 8 et revues précédentes dans cette série. b) C. T. Walsh, S. Garneau-Tsodikova, A. R. Howard-Jones, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, 23, 517.

¹⁴⁴ a) C. Bailly, *Mar. Drugs* **2015**, 13, 1105. b) H. Fan, J. Peng, M. T. Hamann, J.-F. Hu, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 264.

¹⁴⁵ R. J. Andersen, D. J. Faulkner, H. Cun-heng, G. D. van Duyne, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5492.

¹⁴⁶ R. Rane, N. Sahu, C. Shah, R. Karpoornath, *Curr. Top. Med. Chem.* **2014**, 14, 253.

¹⁴⁷ F. Scala, E. Fattorusso, M. Menna, O. Taglialatela-Scafati, M. Tierney, M. Kaiser, D. Tasdemir, *Marine Drugs* **2010**, 8, 2162.

Outre les produits naturels mentionnés ci-dessus, de nombreux dérivés pyrroliques d'origine synthétique présentent des activités biologiques remarquables : anticancéreuses, anti-inflammatoires, antibiotiques, anti-HIV, antituberculeux, antipaludiques, fongicides, etc.¹⁴⁸ Un certain nombre d'entre eux sont d'ailleurs utilisés en médecine ou agrochimie. L'atorvastatine (Tahor), hypocholestérolémiant inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, est un des médicaments les plus vendus au monde. La tolmétine, anti-inflammatoire non stéroïdien, est utilisé pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde et le chlorfénapyr sert à combattre les moustiques dans le cadre de la prévention de la malaria (Figure 16).

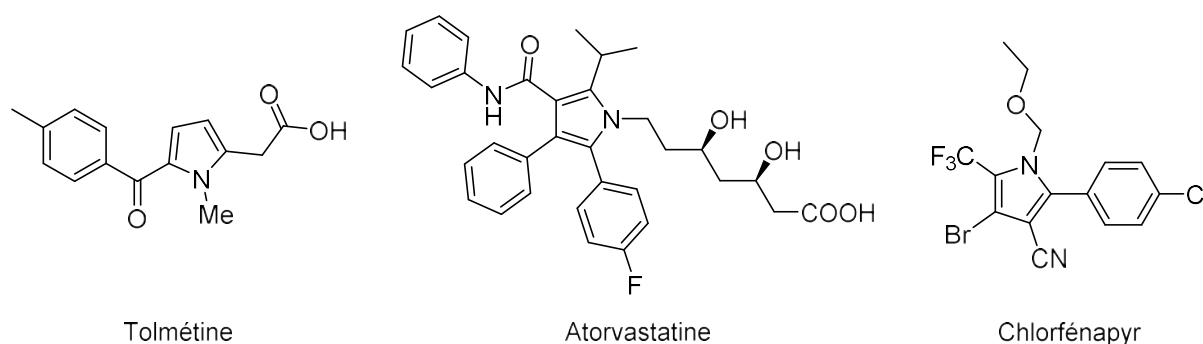


Figure 16 : Exemples de dérivés pyrroliques présentant des activités biologiques notables

Parallèlement, les dérivés de pyrrole sont également très présents dans les sciences des matériaux. Les polypyrroles sont ainsi des polymères conducteurs utilisés en particulier pour concevoir des capteurs électrochimiques.¹⁴⁹ Les BODIPY (abréviation de bore-dipyrométhène), constituent quant à eux une famille de composés absorbant fortement dans l'UV qui sont largement employés dans la bioimagerie¹⁵⁰ et sont actuellement testés comme cellules solaires à colorant.¹⁵¹

Les synthèses de pyrroles différemment substitués ont fait l'objet de très nombreux travaux et on recense dans la littérature de multiples revues et ouvrages décrivant les diverses

¹⁴⁸ a) S. Ahmad, O. Alam, M. J. Naim, M. Shaquiquzaman, M. Mumtaz Alam, M. Iqbal, *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *157*, 527. b) S. S. Gholap, *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, *110*, 13. c) V. Bhardwaj, D. Gumber, V. Abbot, S. Dhimana P. Sharma, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 15233.

¹⁴⁹ a) R. Jaina, N. Jadon, A. Pawaiya, *Trends Anal. Chem.* **2017**, *97*, 363. b) S. Sadki, P. Schottland, N. Brodie, G. Sabouraud, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 283. c) D. Curran, J. Grimshaw, S. D., Perera, *Chem. Soc. Rev.* **1991**, *20*, 391.

¹⁵⁰ a) Y. S. Marfin, A. V. Solomonov, A. S. Timin, E. V. Rumyantsev, *Curr. Med. Chem.* **2017**, *24*, 2745. b) A. Loudet, K. Burgess, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891.

¹⁵¹ H. Klfout, A. Stewart, M. Elkhalfa, H. He, *ACS Appl. Mat. Interfaces* **2017**, *9*, 39873.

approches utilisées.¹⁵² A coté des méthodes classiques et de leurs variantes qui portent désormais le nom de leurs inventeurs, Hantzsch,¹⁵³ Knorr,¹⁵⁴ Paal-Knorr,¹⁵⁵ ou, plus récemment, van Leussen¹⁵⁶ et Barton-Zard,¹⁵⁷ nous dénombrons également tout un certain nombre de stratégies originales basées entre autres sur des processus multicomposants¹⁵⁸ et (ou) des réactions catalysées par un métal de transition.¹⁵⁹

Parmi l'ensemble des molécules d'intérêt présentant un motif pyrrolique, un certain nombre d'entre elles arborent de surcroît une structure cyclique juxtaposée au pyrrole. Ces composés dits fusionnés peuvent être classés selon la position du cycle adjacent. Nous distinguons les dérivés C-connectés, via les positions 2 et 3 ou 3 et 4 du motif pyrrole, et les dérivés N-connectés, via l'atome d'azote et le carbone en position 2 (Figure 17).

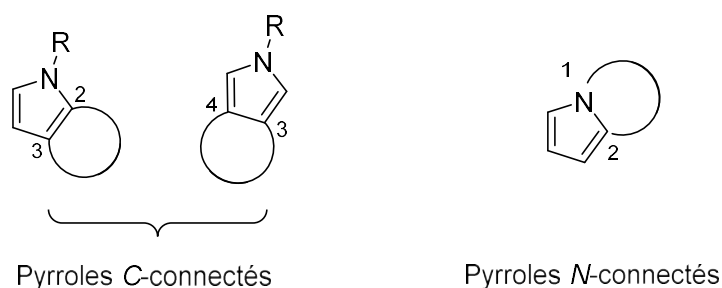


Figure 17 : Illustration des différents modes de liaisons des pyrroles fusionnés

Si les dérivés benzofusionnés, indoles, isoindoles et carbazoles,... constituent les exemples les plus marquants de ces familles, il existe également d'autres composés pour

¹⁵² a) O. Portilla, G. Sathicq, J.J. Martínez, G. P. Romanelli, *Curr. Org. Synth.* **2017**, *14*, 1. b) D. Gumber, V. Abbot, S. Dhiman, P. Sharma, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 15233. c) L. N. Sobenina, A. P. Demenev, A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov, *Russ. Chem. Rev. (Engl. Transl.)* **2002**, *71*, 563. d) A. Jones, *Pyrroles*; Wiley, New York, **1990**. e) A. Jones, G. P. Bean, *The Chemistry of Pyrroles*, Academic Press, Londres, **1977**.

¹⁵³ a) M. W. Roomi, S. F. MacDonald, *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 1689. b) A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 1474.

¹⁵⁴ L. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 1635.

¹⁵⁵ a) S. Khaghaninejad, M.M. Heravi, *Adv. Het. Chem.* **2014**, *111*, 95. b) C. Paal, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 367.

¹⁵⁶ D. van Leusen, A. M. van Leusen, *Org. React.* **2001**, *57*, 417.

¹⁵⁷ a) N. Ono, *Heterocycles* **2008**, *75*, 243. b) D. H. R. Barton, S. Z. Zard, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1985**, 1098.

¹⁵⁸ a) V. Estévez, M. Villacampaa, J. C. Menéndez, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4633. b) V. Estévez, M. Villacampaa, J. C. Menéndez, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4402.

¹⁵⁹ a) N.-N. Zhou, H.-T. Zhu, D.-S. Yang, Z.-H. Guan, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7136. b) A. V. Gulevich, A. S. Dudnik, N. Chernyak, V. Gevorgyan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3084.

lesquels le cycle adjacent n'est pas aromatique (Figure 18).¹⁶⁰ Ces derniers présentent également des activités biologiques remarquables. Par exemple, **38** agit comme inhibiteur de la protéine HSP90 permettant une régulation de la voie dopaminergique dans la maladie de Parkinson,¹⁶¹ **39** empêche la réplication cellulaire du virus de l'hépatite C (VHC),¹⁶² **40** bloque la protéine CFTR en vue du traitement de diarrhées sévères,¹⁶³ **41** est un inhibiteur d'histones déacétylases qui jouent un rôle important dans la régulation de l'expression génétique.¹⁶⁴ Le kétorolac **42** est un anti-inflammatoire non stéroïdien possédant une activité antalgique¹⁶⁵ et le molindone **43** (Moban), a été utilisé aux Etats-Unis comme antipsychotique dans le traitement de la schizophrénie.¹⁶⁶

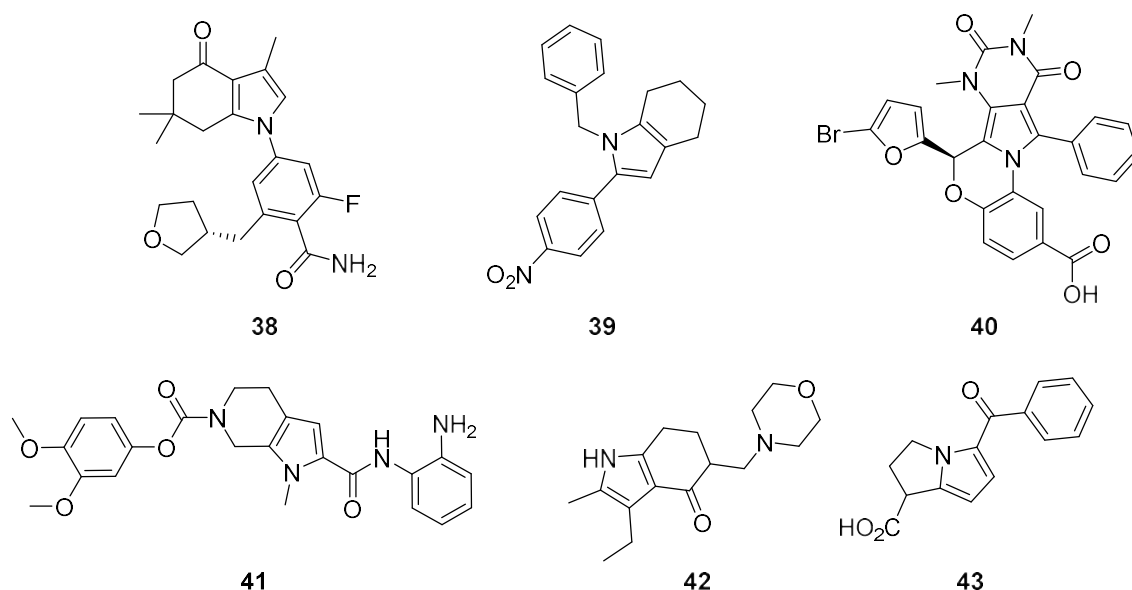


Figure 18 : Exemples de pyrroles fusionnés présentant des activités biologiques notables

¹⁶⁰ Pour une revue récente portant sur la synthèse de pyrroles fusionnés par réaction de cyclisation, voir : W. J. Olivier, J. A. Smith, A. C. Bissember, *Org. Bio. Chem.* **2018**, *16*, 1216.

¹⁶¹ N. R. McFarland, H. Dimant, L. Kibuuka, D. Ebrahimi-Fakhari, C. A. Desjardins, K. M. Danzer, M. Danzer, Z. Fan, M. A. Schwarzschild, W. Hirst, P. J. McLean, *PLoS One* **2014**, *9*, e86048.

¹⁶² I. A. Andreev, D. Manvar, M. L. Barreca, D. S. Belov, A. Basu, N. L. Sweeney, N. K. Ratmanova, E. R. Lukyanenko, G. Manfroni, V. Cecchetti, D. N. Frick, A. Altieri, N. Kaushik-Basu, A. V. Kurkin, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *96*, 250.

¹⁶³ O. Cil, P. W. Phuan, A. M. Gillespie, S. Lee, L. Tradtrantip, J. Yin, M. Tse, N. C. Zachos, R. Lin, M. Donowitz, A. S. Verkman, *FASEB J.* **2016**, *31*, 751.

¹⁶⁴ T. Maier, T. Beckers, T. Baer, M. Vennemann, V. Gekeler, A. Zimmermann, P. Gimmnich, K. J. Padiya, H. Joshi, U. Joshi, M. Makhija, WO Patent 2009037001, **2009**.

¹⁶⁵ T. Mallinson, *J. Paramedic Pract.* **2017**, *9*, 522.

¹⁶⁶ a) A. Bagnall, M. Fenton, J. Kleijnen, R. Lewis, *Cochrane Database Syst Rev.* **2007**, CD002083. b) W. Koller, J. Curtin, J. Fields, *Neuropharm.* **1984**, *23*, 1191.

Au laboratoire, nous avons proposé récemment une nouvelle synthèse de *N*-aryl pyrroles à partir de 1,3-diènes borylés et de nitrosoarènes *via* une 3,6-dihydro-1,2-oxazine intermédiaire (Schéma 74).^{113a}

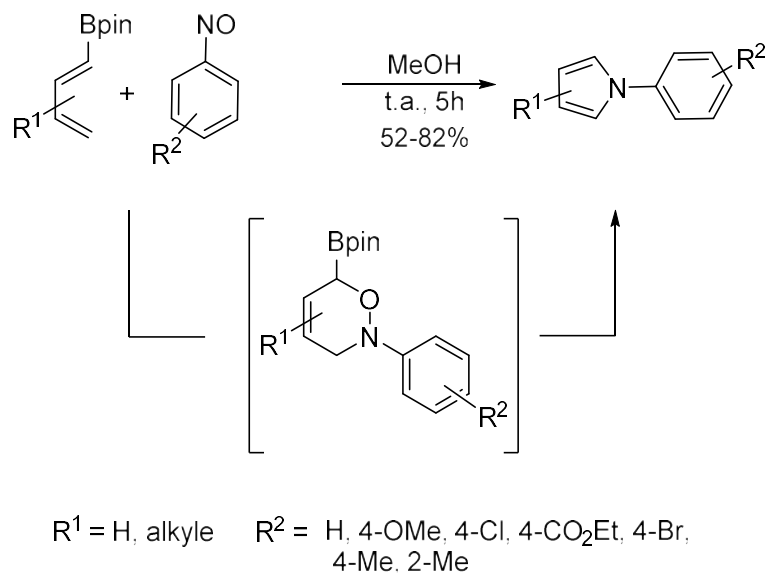


Schéma 74

Au vu de l'intérêt présenté par les pyrroles fusionnés de formule générale **44**, il est apparu intéressant de généraliser cette méthode aux diènes borylés cycliques **17** (Schéma 75). L'exposé des résultats obtenus sera précédé d'un rappel des synthèses de **44** déjà décrites dans la littérature mettant en jeu une contraction du cycle 3,6-dihydro-1,2-oxazine.

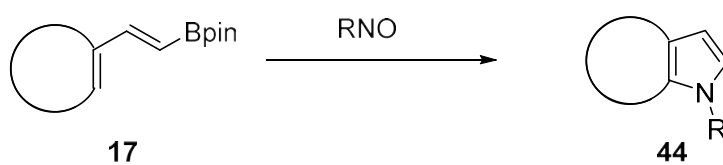


Schéma 75

II. Synthèse de pyrroles fusionnés via une 3,6-dihydro-1,2-oxazine: Rappels bibliographiques

La réaction d'hétéro-Diels-Alder entre un diène 1,3 et un composé nitroso permet la préparation de 3,6-dihydro-1,2-oxazines et a fait l'objet de nombreuses applications, entre autre pour la synthèse de composés naturels et/ou biologiquement actifs (Schéma 76).⁷¹ Dans le cas de diènes dissymétriques, cette cycloaddition peut être ou non régiosélective.^{71,110}

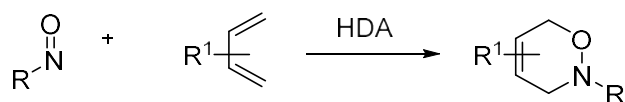


Schéma 76

Ces hétérocycles ont également été largement utilisés comme intermédiaires réactionnels pour la synthèse de molécules plus complexes.¹⁶⁷ Ils peuvent aussi constituer une source intéressante de pyrroles. Pour réaliser cette transformation, diverses conditions expérimentales ont été mises au point.

A. Par photolyse

Dès 1969, Lassila *et al.* avaient mis en évidence la possibilité d'effectuer une réaction de contraction de cycle par irradiation à 254 nm (Schéma 77).¹⁶⁸ Par la suite, ces travaux ont été complétés par des études mécanistiques expliquant également la formation minoritaire de furanes.¹⁶⁹

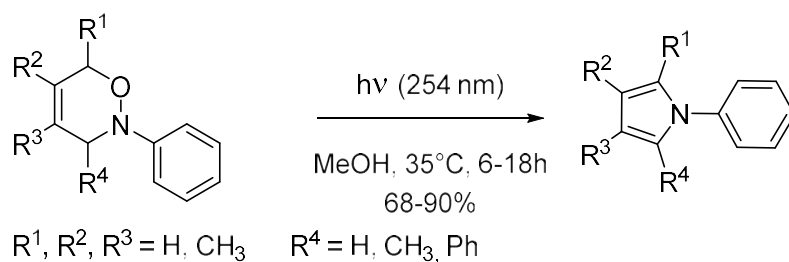


Schéma 77

¹⁶⁷ a) M. Jasiński, G. Utecht, A. Fruziński, H.-U. Reissig, *Synthesis* **2016**, 48, 893. b) M. Kandziora, H.-U. Reissig, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 370. c) G. Galvani, R. Lett, C. Kouklovsky, *Synlett* **2015**, 26, 1340. d) R. Zimmer, H.-U. Reissig, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 2888. e) L. Bouché, H.-U. Reissig, *Pure Appl. Chem.* **2012**, 84, 23. f) P. F. Vogt, M. J. Miller, *Tetrahedron* **1998**, 54, 1317.

¹⁶⁸ P. Scheiner, O. L. Chapman, J. D. Lassila, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 813.

¹⁶⁹ a) R. S. Givens, D. J. Choo, S. N. Merchant, R. P. Stitt, B. Matuszewski, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1327. b) H. Y. Lee, D. J. Choo, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1993**, 14, 423.

B. Thermiquement

Une série de *N*-arylpyrroles a été préparée avec de bons rendements sur deux étapes par chauffage d'oxazines non isolées à 200°C et sous pression d'azote ou de monoxyde de carbone (10 bars), celles-ci étant générées à partir de diènes 1,3 et de nitrobenzènes en présence d'un catalyseur au palladium (Schéma 78).¹⁷⁰

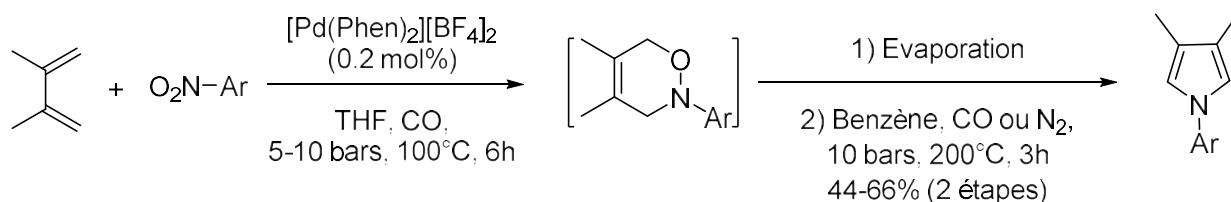


Schéma 78

C. Par catalyse acido-basique

La contraction de cycle oxazine/pyrrole a été effectuée dans des conditions acides variées : acides de Lewis, comme l'éthérate de trifluorure de bore,¹⁷¹ de Brønsted, acides acétique,¹⁷² bromhydrique¹⁷³ ou, pour des substituants particuliers, simplement en présence de gel de silice.¹⁷⁴ Plus récemment, Miller *et al* ont rapporté le traitement par l'acide trifluoroacétique d'un adduit de Diels-Alder supporté sur un polymère (Schéma 79).¹⁷⁵ Ils observent alors le remplacement du motif benzo[*d*][1,3]dioxole par un proton, remplacement attribué à une substitution électrophile aromatique. Le produit clivé de son support polymérique est isolé avec un faible rendement de 19%.

¹⁷⁰ F. Ragaini, S. Cenini, D. Brignoli, M. Gasperini, E. Gallo, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 460.

¹⁷¹ K. F. McClure, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 850.

¹⁷² G.-Q. Shi, M. Schlosser, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1445.

¹⁷³ J. Firl, *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 218.

¹⁷⁴ G. Kresze, H. Haertner, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 650.

¹⁷⁵ V. Krchňák, K. R. Waring, B. C. Noll, U. Moellmann, H.-M. Dahse, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4559.

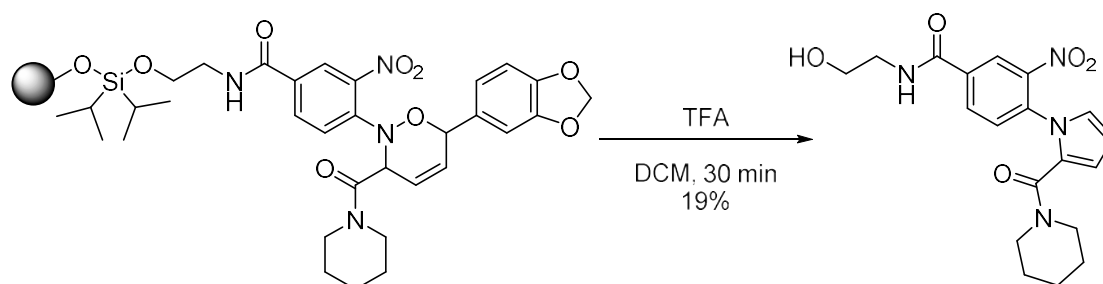


Schéma 79

Une catalyse basique peut être mise en œuvre dans le cas de composés présentant un groupement ester ou formyle en position 6.^{173,176} Pour les oxazines silylées, le carbanion intermédiaire est généré par traitement avec le fluorure de tétrabutylammonium (Schéma 80).¹⁷⁷

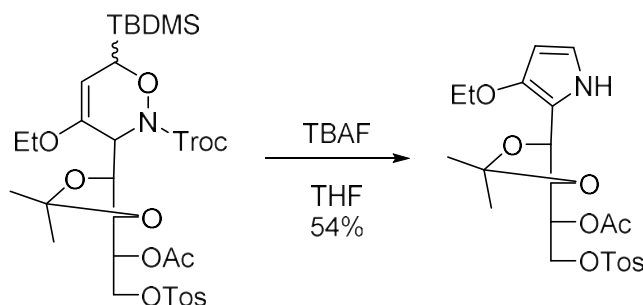


Schéma 80

Kerr *et al.* proposent également le passage par un anion, en C3 cette fois, pour expliquer la transformation de 3,6-dihydro-1,2-oxazines en pyrroles après traitement par un excès de DBU (Schéma 81).¹⁷⁸ Il est à noter que les produits de départ ne résultent pas d'une cycloaddition [4+2] comme habituellement, mais d'une déhydrocarbonylation de tetrahydro-1,2-oxazines catalysée au palladium.

¹⁷⁶ a) A. Defoin, H. Fritz, G. Geffroy, J. Streith, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3135. b) G. Kresze, H. Braun, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 1743.

¹⁷⁷ P. Kefalas, D. S. Grierson, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3555.

¹⁷⁸ W. J. Humenny, P. Kyriacou, K. Sapeta, A. Karadeolian, M. A. Kerr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 11088.

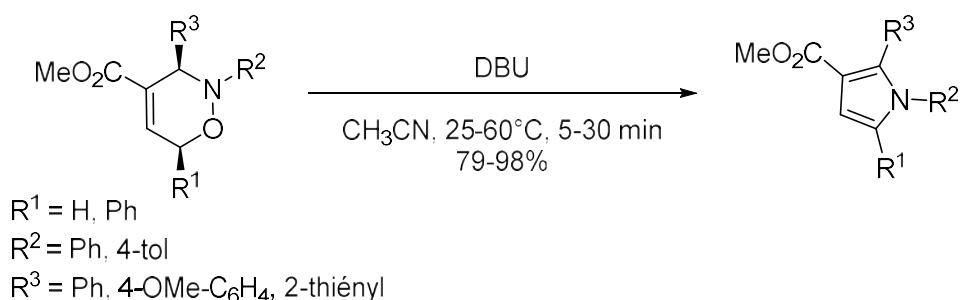


Schéma 81

D. Par catalyse avec des métaux de transition

Kouklovsky *et al.* ont mis au point une méthode de coupure de la liaison azote-oxygène de 3,6-dihydro-1,2-oxazines *N*-Boc à l'aide de molybdène hexacarbonyle et de NaBH_4 . Les carbamates ainsi générés sont ensuite oxydés par le dioxyde de manganèse ou par le périodinane de Dess-Martin pour donner des aminoénones (ou énals) qui se cyclisent spontanément (Schéma 82).¹⁷⁹

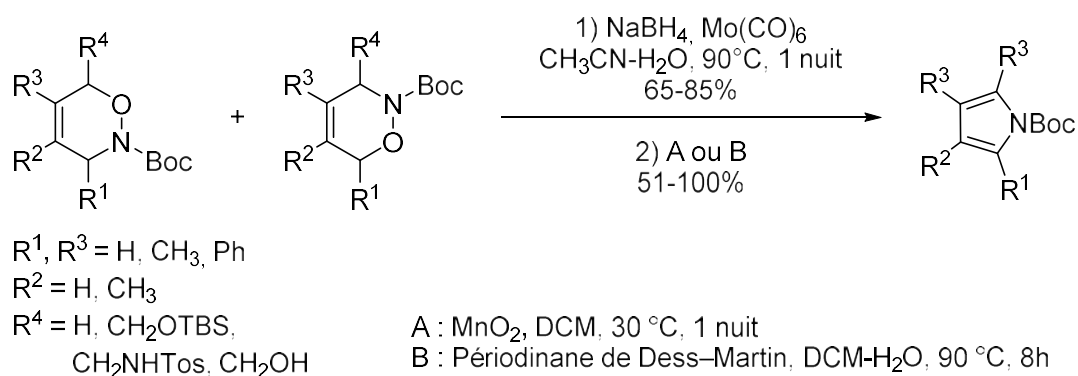


Schéma 82

Le clivage réducteur de la liaison N-O de cycloadduits dérivés de nitrosobenzène et de 1,2-dihydropyridines est réalisé également de façon efficace avec CuCl (20% molaire) dans le MeOH lorsque le cycloadduit est protégé par des groupements particuliers ($\text{R}^2 = \text{Ac, PhCO}$) (Schéma 83).¹⁸⁰ Un mélange complexe de produits est obtenu pour $\text{R}^2 = \text{Cbz}$, induisant une chute significative du rendement. Une version utilisant un catalyseur hétérogène Cu/C en absence de solvant vient d'être très récemment publiée.¹⁸¹

¹⁷⁹ G. Calvet, N. Blanchard, C. Kouklovsky, *Synthesis* **2005**, 19, 3346

¹⁸⁰ F. Berti, V. Di Bussolo, M. Pineschi, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 7324.

¹⁸¹ N. Yasukawa, M. Kuwata, T. Imai, Y. Monguchi, H. Sajiki, Y. Sawama, *Green Chem.* **2018**, doi.org/10.1039/C8GC01373J.

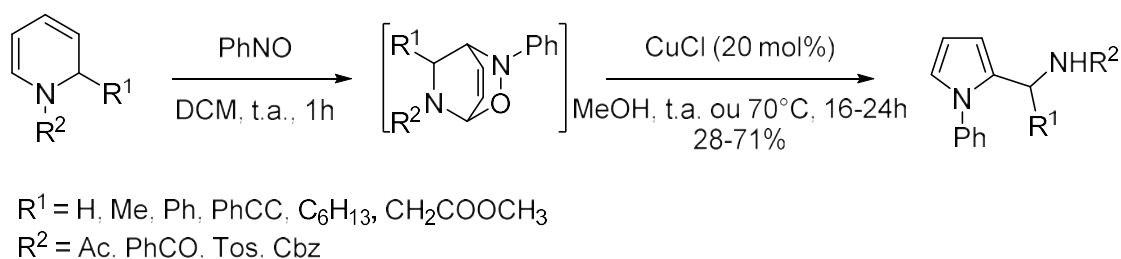


Schéma 83

Enfin, des complexes du ruthénium et du rhodium permettent également de réaliser cette contraction de cycles, mais dans des conditions expérimentales beaucoup plus dures.¹⁸²

E. Selon une séquence cascade Diels Alder/contraction de cycle

Comme évoqué précédemment, il a été établi au laboratoire que les diènes 1,3 borylés en position 1 réagissaient avec les composés nitroso pour conduire après 5 heures à température ambiante à la formation de pyrroles dans des conditions douces (Schéma 84).¹¹³

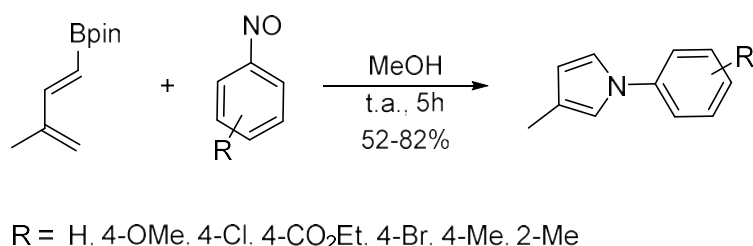


Schéma 84

Un mécanisme détaillé tenant compte de la nature des substituants situés sur l'atome de bore a été proposé pour rationaliser ces résultats sur la base de calculs théoriques (Figure 19). Après cycloaddition [4+2], conduisant à la formation de l'oxazine **A**, la migration du groupe borylé sur l'atome d'azote se produit avec ouverture du cycle. L'intermédiaire **B** subit alors une addition intramoléculaire formant le dihydropyrrole **C** qui, après élimination du groupe borylé, permet l'obtention du pyrrole.

¹⁸² a) F. Ragaini, S. Cenini, E. Borsani, M. Dompe, E. Gallo, *Organometallics* **2001**, *20*, 3390. b) K. Okuro, T. Dang, K. Khumtaveeporn, H. Alper, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2713.

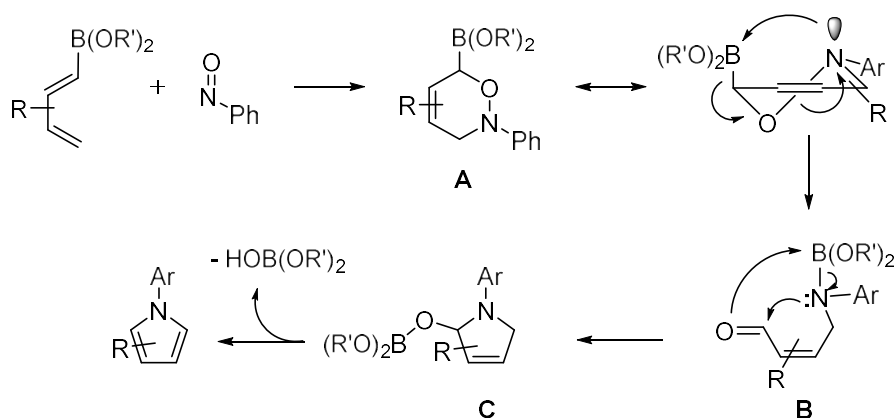


Figure 19 : Mécanisme postulé rationalisant la formation de pyrroles par contraction de cycle de 3,6-dihydro-1,2-oxazines borylées

Résultats et discussions

Etant donné l'intérêt des pyrroles fusionnés, par exemple de type 4,5,6,7-tétrahydro-*1H*-indoles, et de leurs analogues, comme précisé dans l'introduction de ce chapitre, nous avons entrepris de généraliser la séquence précédente à des diènes borylés cycliques de structures variées (Schéma 85).

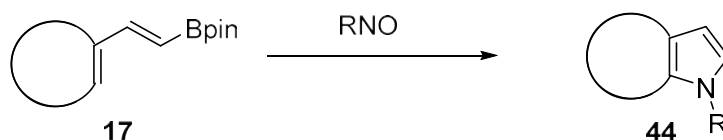


Schéma 85

Dans cette dernière partie, nous aborderons dans un premier temps les différentes voies de synthèse de diènes cycliques borylés, puis leur conversion en pyrroles correspondants.

A. Synthèse des 1,3-diènes borylés cycliques

Différentes voies de synthèse ont été explorées. Elles sont regroupées dans le schéma 86.

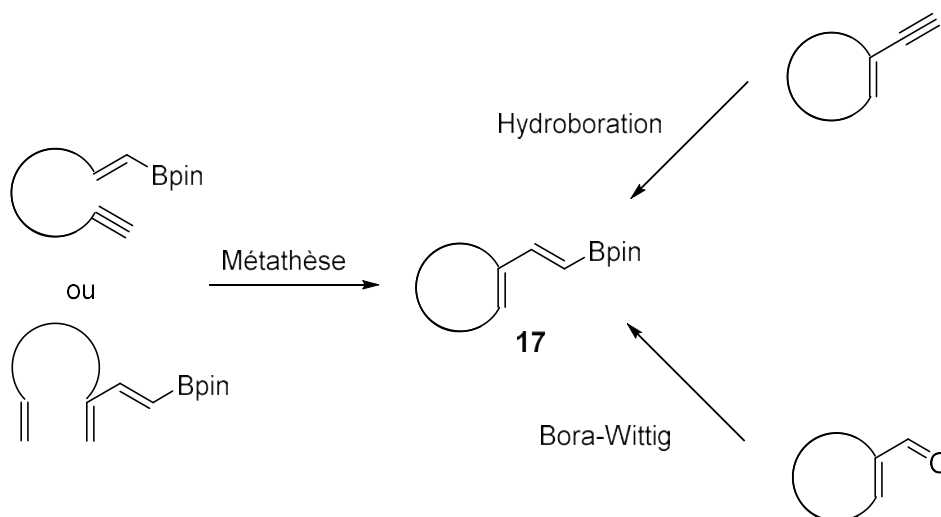


Schéma 86

1. Par hydroboration d'énynes 46

Les énynes **46** sont synthétisés par déshydratation des alcools propargyliques **45** à l'aide de trichlorure de phosphore. Ces derniers sont obtenus par alkylation des cétones correspondantes par le lithien du triméthylsilylacétylène, suivie d'une déprotection en milieu basique (Schéma 87).¹⁸³

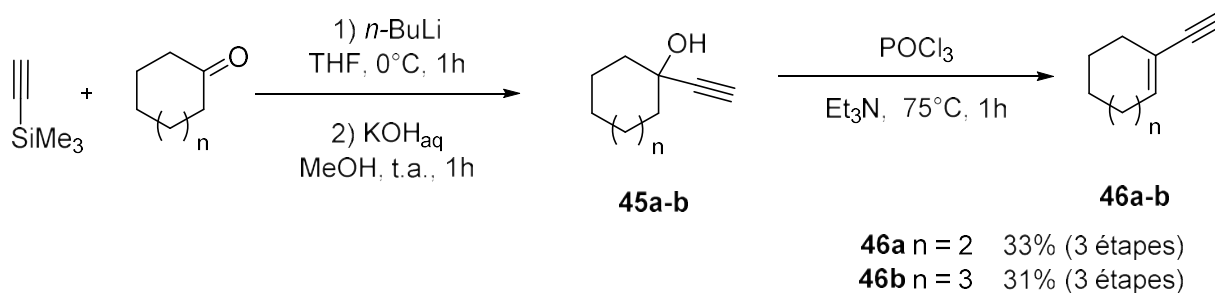


Schéma 87

Les réactions d'hydroboration sont ensuite réalisées à l'aide de pinacolborane, sans solvant et en présence de catalyseur de Schwartz, comme précédemment décrit dans le cas des cycles à cinq et six chaînons (voir chapitre deux).¹¹⁵ Les rendements varient de 70 à 86% selon la taille du cycle (Schéma 88).

¹⁸³ S. Arai, Y. Koike, H. Hada, A. Nishida, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4522.

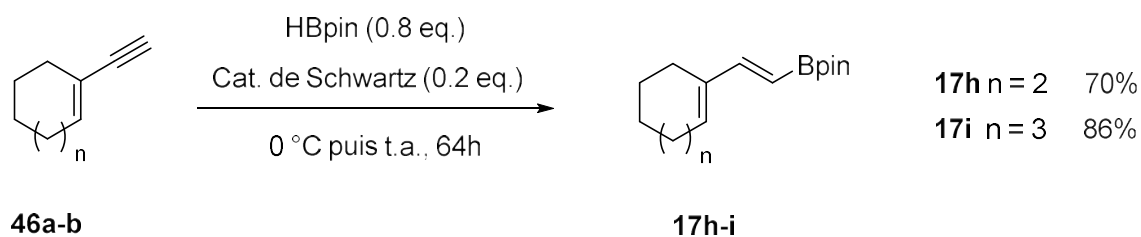


Schéma 88

2. Par réaction de Bora-Wittig

La réaction de bora-Wittig, initialement décrite par Matteson *et al.*,¹⁸⁴ a été depuis largement améliorée, en particulier par Morken *et al.*,¹¹⁸ et constitue désormais une excellente méthode pour préparer des vinylboronates. Appliquée aux aldéhydes α,β -insaturés cycliques **47**, elle permet de préparer les diènes borylés correspondants **17** avec des rendements satisfaisants (Schéma 89).¹⁸⁵

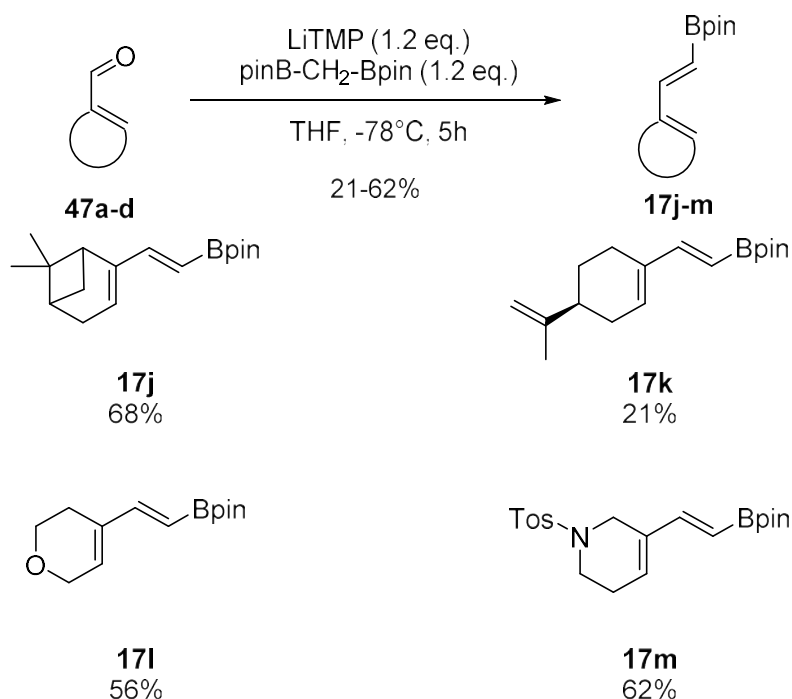
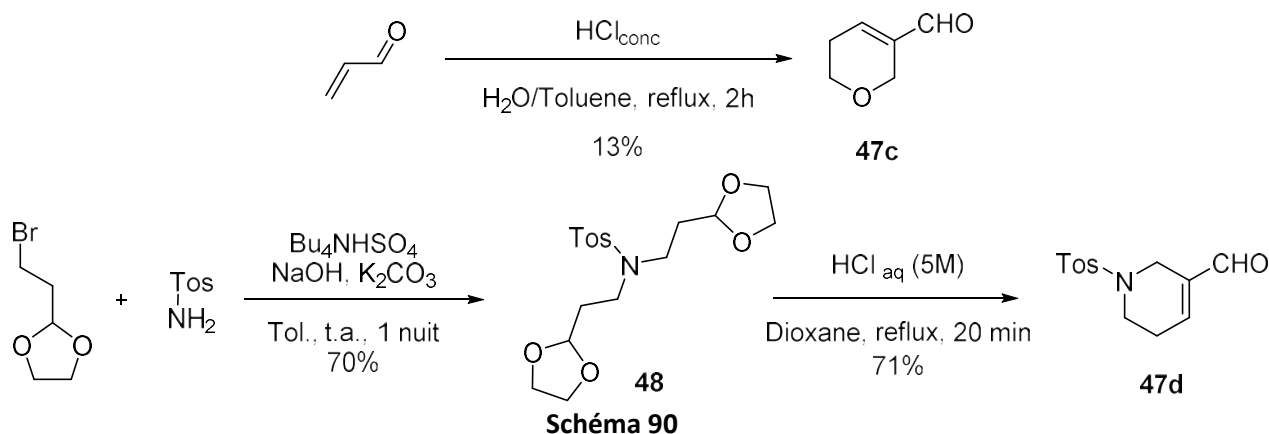


Schéma 89

¹⁸⁴ a) D. S. Matteson, P. K. Jesthi, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *110*, 25. b) D. S. Matteson, R. J. Moody, P. K. Jesthi, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5608.

¹⁸⁵ La réaction avec le périllaldéhyde a été réalisée une seule fois et n'a pas été optimisée.

Les aldéhydes de départ **47a**, le myrténal, et **47b**, le périllaldéhyde sont commerciaux. **47c** a été synthétisé par dimérisation de l'acroléine¹⁸⁶ et **47d** par addition du 2-(2-bromoéthyl)-1,3-dioxolane à la tosylamine, suivie d'un traitement par l'acide chlorhydrique au reflux du dioxane pendant 20 minutes (Schéma 90).¹⁸⁷



3. Par métathèses d'énynes ou de triène borylés

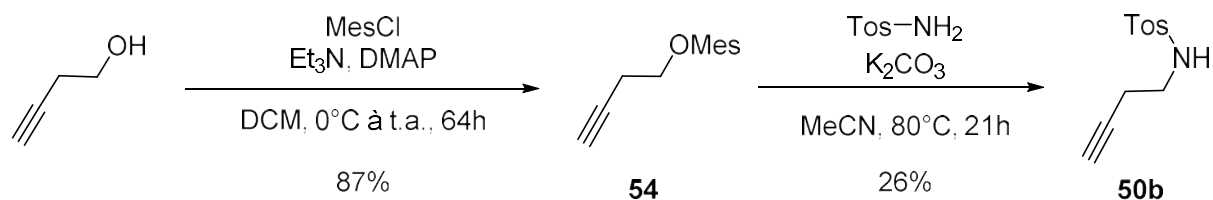
La métathèse d'énynes constitue une méthode très performante de synthèse de diènes 1,3.¹⁸⁸ La préparation de substrats borylés **49**, susceptibles d'être engagés dans une telle réaction pour donner **17**, peut s'envisager par alkylation d'un composé acétylénique **50** par un alcényl boronate **51** possédant une chaîne ω-halogénoalkyle (Schéma 91, [voie A](#)). Une seconde voie d'accès à **17** consiste à réaliser une réaction tandem métathèse cyclisante d'ényne **52**/métathèse croisée avec le vinylboronate de pinacol ([voie B](#)). Une troisième approche, testée uniquement sur le composé **53**, est basée sur une métathèse cyclisante d'un triène borylé ([voie C](#)).

¹⁸⁶ H. Spreitzer, P. Muller, G. Buchbauer, *Monatsh. Chem.* **1990**, *121*, 963.

¹⁸⁷ M. D. Levin, F. D. Tost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6211.

¹⁸⁸ Pour une revue sur les métathèses d'énynes, voir : a) N. J. Race, J. F. Bower, *Topics in Heterocyclic Chemistry* **2017**, *47*, 1. b) D. Castagnolo, *Targets in Heterocyclic Systems*, Eds O. A. Attanasi, P. Merino, D. Spinelli, Italian Society of Chemistry, **2016**, 222. c) S. Kotha, N. R. Panguluri, R. Ali, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 5316. d) J. Li, D. Lee, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4269. e) S. Kotha, M. Meshram, A. Tiwari, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2065. f) K. C. Majumdar, S. Muhuri, R. Ul Islam, B. Chattopadhyay, *Heterocycles* **2009**, *78*, 1109. g) H. Villar, M. Fringsa, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 55.

Concernant les alcynes **50**, la *N*-tosylpropargylamine **50a** est synthétisée par tosylation de la propargylamine avec un rendement de 75%.¹⁹¹ En ce qui concerne l'homologue supérieur, la fonction alcool du 3-butyn-1-ol a été convertie en groupe partant par réaction avec le chlorure de mésyle en milieu basique (Schéma 93). Le mésylate obtenu a, par la suite, été traité par la *N*-tosylamine, en présence de carbonate de potassium pour fournir l'alcyne attendu avec un rendement non optimisé de 26%.¹⁹²



Les réactions d'alkylation des amines acétyléniques **50** sont réalisées dans des conditions basiques, carbonate de potassium en présence d'iodure de tétrabutylammonium, dans le DMF à 50°C (Schéma 94).^{18d} Divers enynes borylés ont ainsi pu être synthétisés.

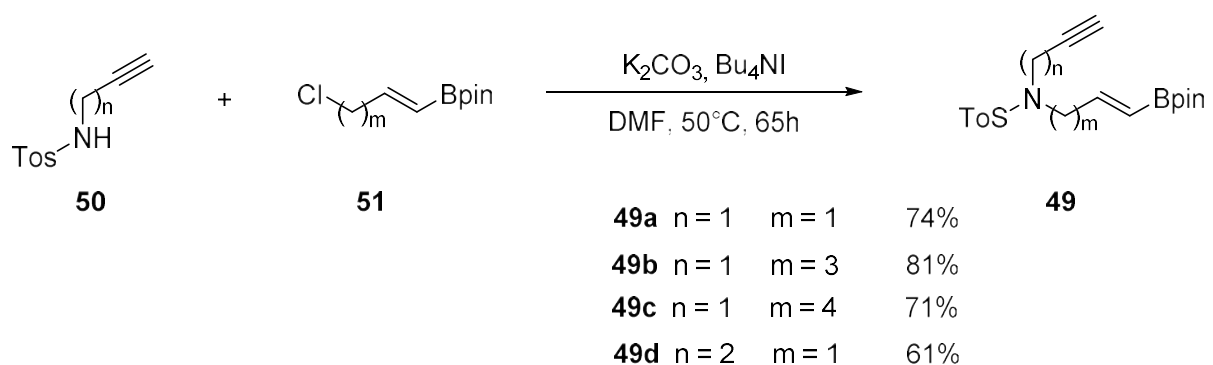


Schéma 94

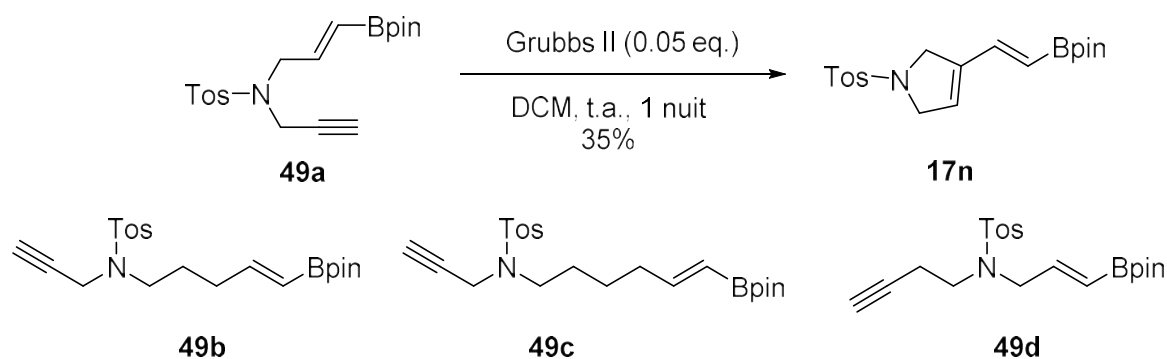
Différentes conditions pour effectuer une réaction de métathèse ont, par la suite, été appliquées à ces substrats.

Dans le cas de **49a**, en présence de Grubbs II, après une nuit à température ambiante, seul le produit désiré est observé en RMN ¹H (Schéma 95). Pour des raisons de stabilité, il peut être isolé, mais avec un faible rendement de 35%. Par contre, différents tests réalisés

¹⁹¹ L. Salacz, N. Girard, G. Blond, J. Suffert, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3915.

¹⁹² X. Wang, Z. Yao, S. Dong, F. Wei, H. Wang, Z. Xu, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2234.

pour former des cycles plus grands, à 6, 7 ou 8 chaînons, à partir des ényne **49b-d** ont été réalisés, en présence de catalyseur de Grubbs I ou II, dans le dichlorométhane ou le toluène à différentes températures, malheureusement sans succès. D'autres catalyseurs restent cependant envisageables et demanderaient à être testés sur ces substrats.



Voie B

L'ényne **52a** est synthétisé à partir d'allylamine tosylée et de bromure de propargyle en présence de carbonate de potassium avec un très bon rendement (Schéma 96).¹⁹³ Les énynes **52b** et **52c** avaient été préparés précédemment au laboratoire, par alkylation de l'alcool propargylique avec du bromure d'allyle pour le premier,¹⁹⁴ par réarrangement de Curtius et piégeage de l'isocyanate résultant par l'alcool benzylique pour le second.¹⁹⁵

¹⁹³ L.-Z. Dai, M. Shi, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7011.

¹⁹⁴ R.E. Maleczka, B. Ghosh, W. P. Gallagher, A. J. Baker, J. A. Muchnij, A. L. Szymanski, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4000.

¹⁹⁵ C. Vovard-Le Bray, H. Klein, P. H. Dixneuf, A. Macé, F. Berrée, B. Carboni, S. Dérien, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1919.

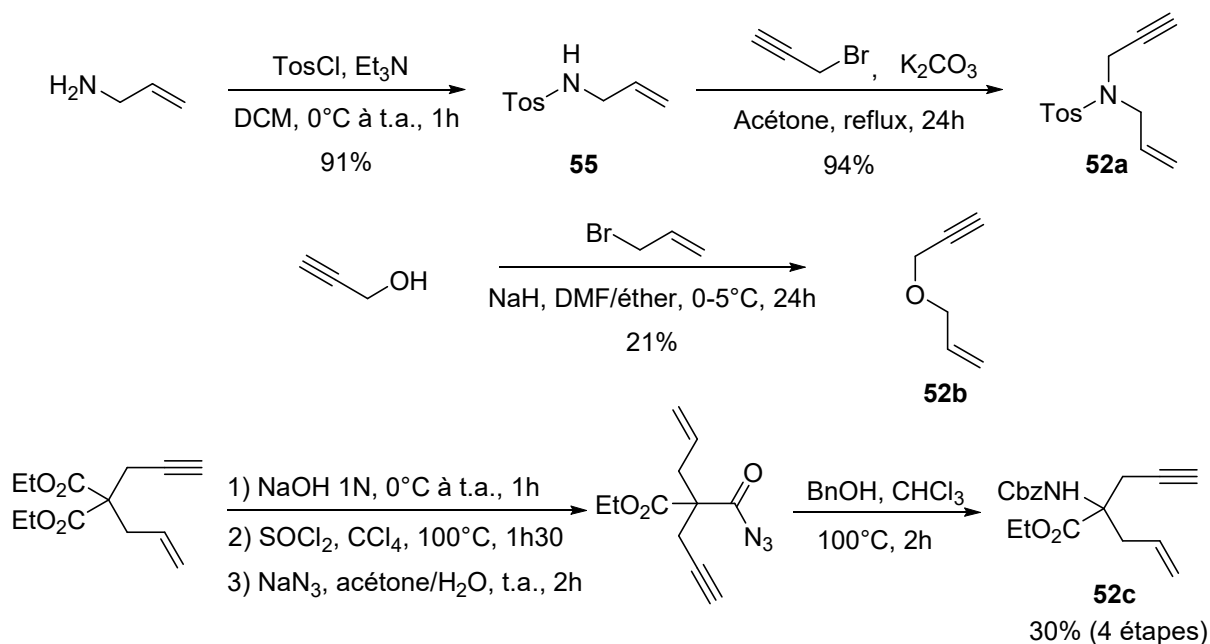


Schéma 96

Les réactions tandem métathèse cyclisante d'énynes/métathèse croisée diène/alcène ont été utilisées à de nombreuses reprises pour créer un nouveau motif diénique qui est par la suite engagé dans une autre réaction, très majoritairement une cycloaddition [4+2].^{188d,196} La synthèse totale de la (+)-8-*epi*-xanthatine par Martin and coll. est, par exemple, basée sur cette stratégie (Schéma 97).¹⁹⁷

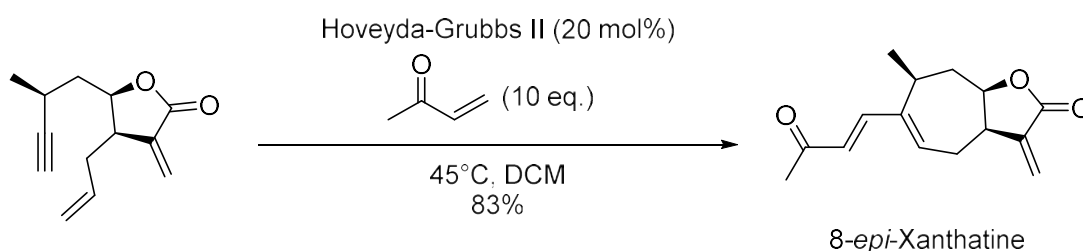


Schéma 97

¹⁹⁶ a) J. T. Hill-Cousins, S. S. Salim, Y. M. Bakar, R. K. Bellingham, M. E. Light, R. C. Brown, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3700. b) E. A. Tiong, D. Rivalti, B. M. Williams, J. S. Gleason, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3442. c) S. E. Kurhade, A. I. Sanchawala, V. Ravikumar, D. Bhuniya, D. S. Reddy, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3690. d) J. Li, D. Lee, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1298. e) N. Dieltiens, C. V. Stevens, *Synlett* **2006**, 2771. f) D. A. Kummer, J. B. Breneman, S. F. Martin, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4621. g) T. Kitamura, Y. Sato, M. Mori, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9649. h) J. S. Clark, F. Elustondo, M. C. Kimber, *Chem. Comm.* **2004**, 2470.

¹⁹⁷ D. A. Kummer, J. B. Breneman, S. F. Martin, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11437.

Les alcènes utilisés dans la deuxième étape sont en général pauvres en électrons, acrylate, méthyl vinyl cétone, styrène, ... A notre connaissance, aucun exemple mettant en jeu le vinyl boronate de pinacol, qui a toutefois été employé à quelques reprises comme partenaire de métathèse de diènes,¹⁹⁸ n'a été rapporté dans des approches de ce type.

L'ényne **52a** a, dans un premier temps, été utilisé comme composé modèle. Après optimisation de la réaction (Grubbs I ou II, solvant, température et durée), les meilleurs résultats sont obtenus dans le dichlorométhane au reflux pendant quatre heures. A température ambiante, le diène cyclique n'ayant pas encore réalisé la métathèse croisée est encore présent (Schéma 98).

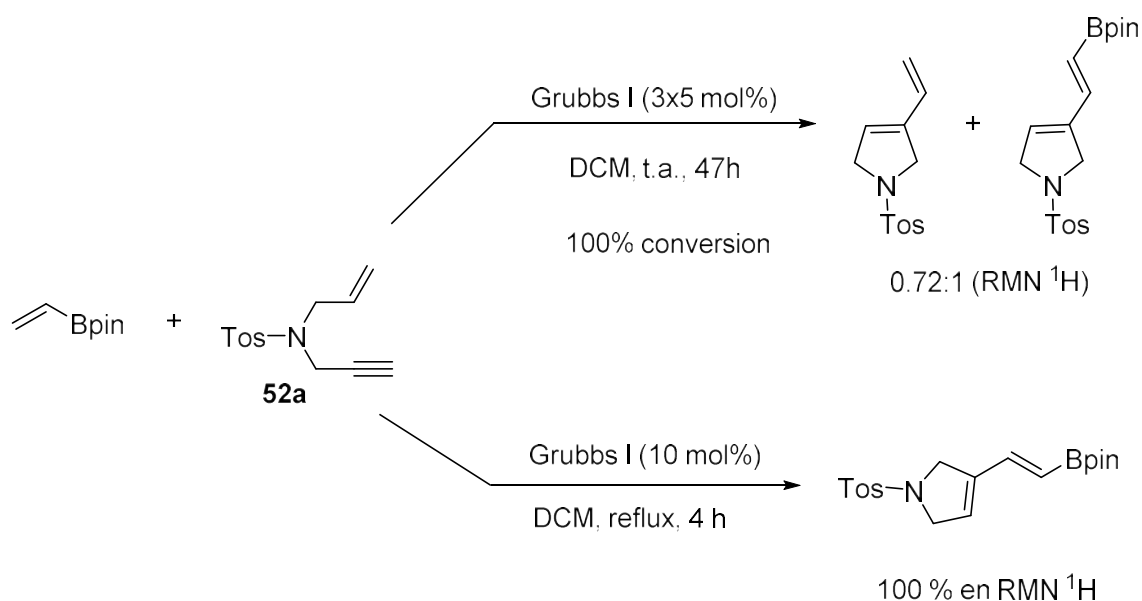
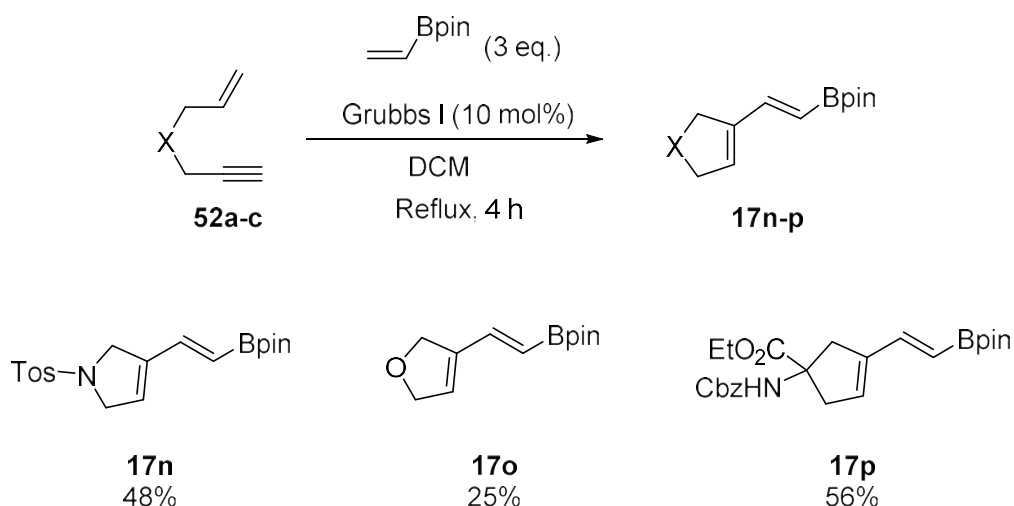


Schéma 98

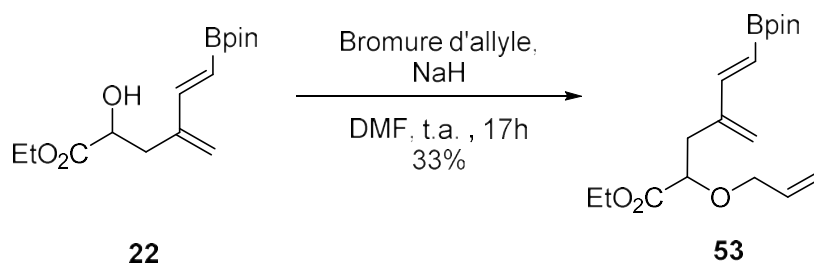
Les conditions réactionnelles ayant été optimisées, différents substrats ont été mis en jeu. Ainsi, en présence de 10 mol% de catalyseur de Grubbs de 1^{ère} génération et au reflux du dichlorométhane pendant 4 heures, les produits désirés sont formés avec des rendements qui restent satisfaisants vu le nombre de liaisons clivées et créées dans cette séquence (Schéma 99). Le plus faible rendement obtenu pour le diène borylé présentant un motif dihydrofurane **17o** est, quant à lui, à attribuer à une décomposition partielle lors de la purification par colonne chromatographique sur gel de silice.

¹⁹⁸ a) Y. Nishloka, Y. Yano, N. Kinashi, N. Oku, Y. Toriyama, S. Katsumura, T. Shinada, K. Sakaguchi, *Synlett* **2017**, 28, 327. b) E. T. Kiesewetter, R. V. O'Brien, E. C. Yu, S. J. Meek, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 6026. c) C. Morrill, T.W. Funk, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7733. d) C. Morrill, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6031.



Voie C

L'alkylation du diène **22**, obtenu par réaction éne (voir chapitre deux), avec le bromure d'allyle en présence d'hydruure de sodium dans le DMF conduit au triène **53** avec un rendement isolé de 33%. Il est à noter qu'une conversion complète n'a jamais été atteinte malgré la modulation des conditions expérimentales (rapport de 2/1 entre le produit final et le substrat de départ dans les conditions optimales). Outre cette conversion incomplète, la sensibilité du produit sur gel de silice participe aussi au faible rendement en produit isolé. Différentes autres conditions expérimentales, notamment l'utilisation d'oxyde d'argent ou de bases fortes, n'apportent pas d'améliorations notables, probablement à cause de la faible stabilité de **53** dans le milieu réactionnel (Schéma 100).



La réaction de métathèse cyclisante a ensuite été réalisée en présence de catalyseur de Grubbs de deuxième génération. Ainsi, après 21 heures à 45°C dans le dichlorométhane, le produit **17q** a été isolé avec un rendement modéré de 47% (Schéma 101).

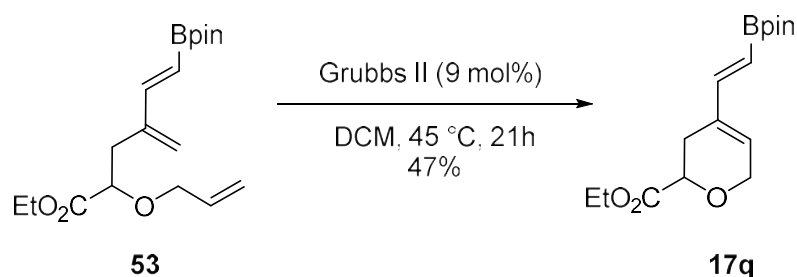


Schéma 101

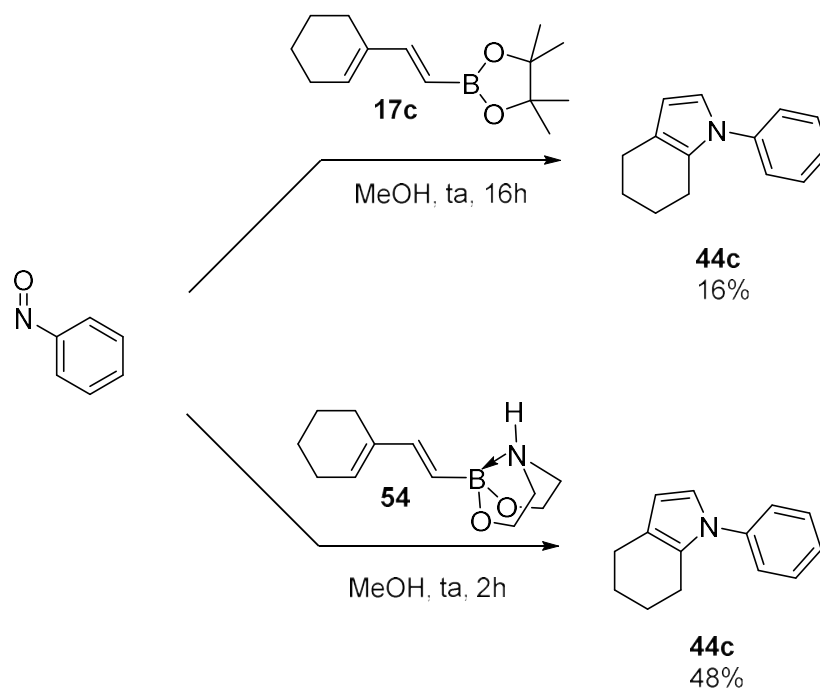
B. Réactions cascades d'hétéro-Diels-Alder et de contractions de cycle

1. Optimisation de la séquence cascade

Comme nous avons pu le voir précédemment, la formation de pyrroles fusionnés par réaction de diènes borylés avec des arylnitrosos implique, dans un premier temps, une réaction d'hétéro-Diels-Alder et, dans un second temps, une réaction de contraction de cycle, via notamment l'élimination du groupement borylé.

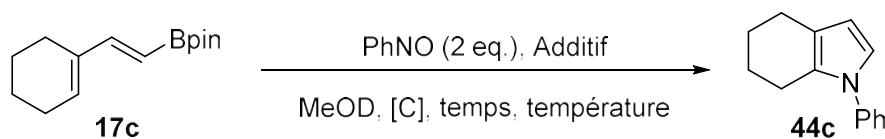
La quaternarisation de l'atome de bore en enrichissant le système diénique augmente sa réactivité dans la réaction d'hétéro-Diels-Alder¹⁹⁹ et donc favorise la formation du pyrrole. Ceci avait été confirmé précédemment sur le seul exemple de diène cyclique étudié précédemment au laboratoire. Le dérivé de la diéthanoline **54** conduit au pyrrole souhaité avec un rendement de 48% après deux heures à température ambiante alors que pour le dérivé du pinacol, après 16h, le rendement n'est que de 16% (Schéma 102).^{113a}

¹⁹⁹ L. Garnier, B. Plunian, J. Mortier, M. Vaultier, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6699.



Si les dérivés de type **54** paraissent à priori les mieux adaptés, leur synthèse n'est pas toujours simple et les rendements souvent modestes. Les boronates de pinacol restent les dérivés les plus accessibles et sont, de loin, les plus utilisés en synthèse organique. Nous avons donc essayé de trouver des conditions réactionnelles dans lesquelles un bore tétracoordiné serait généré *in situ* mimant ainsi le composé **54** (Tableau 7). La réaction de **17c** et du nitrosobenzène, en présence d'un étalon interne, a été prise comme modèle.

Tableau 7 : Optimisation de la cascade réactionnelle cycloaddition de Diels-Alder/contraction de cycle



Entrée	Additif (eq.)	Temps	Température	Concentration en	Rdt (%) ^a
--------	---------------	-------	-------------	------------------	----------------------

					diène	
1	-	16h	t.a.	0.16M	- (16) ^b	
2	PPh ₃ (1 eq.)	3h30	t.a.	1M	18	
3	TMP (1 eq.)	3h30	t.a.	1M	27	
4	DMAP (1 eq.)	3h30	t.a.	1M	30	
5	Diéthanolamine (1 eq.)	3h30	t.a.	1M	33	
6	Bu ₄ NOH (1 eq.)	3h30	t.a.	1M	36	
7	DBN (1 eq.)	3h30	t.a.	1M	44	
8	DBN (2 eq.)	3h30	t.a.	1M	45	
9	DBN (1 eq.)	3h30	t.a.	0.25M	42	
10	DBU (1 eq.)	3h30	t.a.	1M	49	
11	DBU (0.8 eq.)	3h30	t.a.	1M	51 (41) ^b	
12 ^c	DBU (0.8 eq.)	3h30	t.a.	1M	44	
13 ^{d,e}	DBU (0.8 eq.), tamis moléculaire	3h30	t.a.	1M	49	
14	DBU (0.8 eq.)	16h	-5°C	1M	36	

^a Rendement établi sur le brut réactionnel, déterminé par RMN ¹H avec le 4-nitroanisole comme étalon interne. ^b Rendement en produit isolé après purification par chromatographie sur gel de silice. ^c Ajout au goutte à goutte d'une solution de diène à un mélange DBU, PhNO dans MeOD. ^d DBU distillé sous argon sur CaH₂. ^e Tamis moléculaire activé par séchage sous 1 mbar à 150°C pendant 16h.

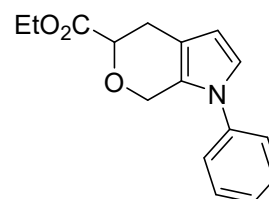
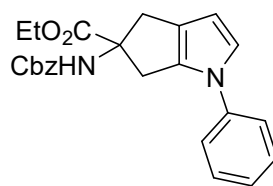
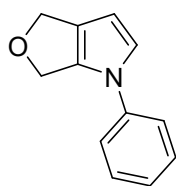
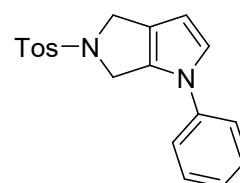
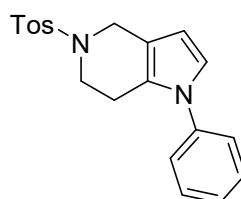
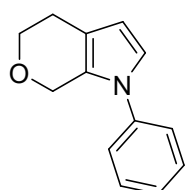
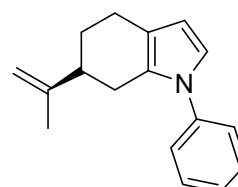
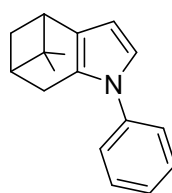
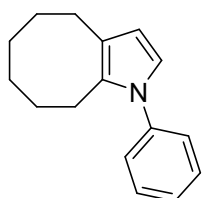
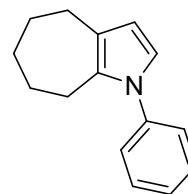
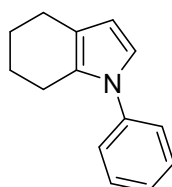
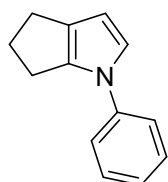
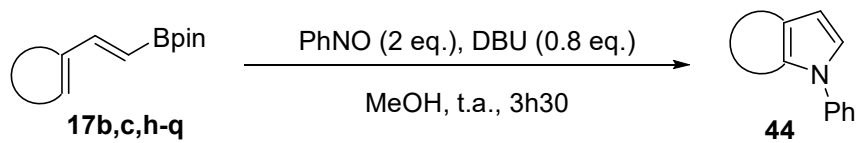
Dans un premier temps l'ajout de triphénylphosphine n'a pas montré d'amélioration significative (Entrée 2). L'utilisation d'une amine, même encombrée, telle que la tétraméthylpypéridine (Entrée 3) permet d'observer une augmentation du rendement de 11%. Étonnamment, la DMAP, bien que moins encombrée et plus nucléophile, n'a pas donné de nette amélioration (Entrée 4). La diéthanolamine et l'hydroxyde de tetrabutylammonium améliorent faiblement le rendement (Entrées 5 et 6).

Les amidines bicycliques, le DBN et le DBU, ont, quant à elles, présentées des résultats plus intéressants. La dilution du milieu réactionnel, dans le cas du DBN, n'apporte pas d'amélioration notable (Entrées 7 et 9). Il en est de même lorsque nous doublons la quantité de DBN (Entrée 8). Pour un même nombre d'équivalent, le meilleur résultat a été

obtenu avec le DBU (Entrée 10). La quantité de DBU a pu être réduite légèrement sans variation significative du rendement (Entrée 11). Une modification de la température, la présence de tamis moléculaire ou l'ajout lent du diène au mélange nitrosobenzène/DBU, ne conduisent à aucune amélioration (Entrées 12-14). En définitive, après optimisation, le rendement isolé, bien que toujours modéré, a pu être nettement amélioré, passant de 16 à 41%.

2. *Domaine d'application du processus cascade*

Une fois ces conditions réactionnelles optimisées, la réaction cascade a été réalisée sur les différents diènes borylés cycliques synthétisés précédemment. Les rendements varient de 41 à 66%, sans que nous puissions dégager d'éléments permettant de rationaliser ces variations (Schéma 103). Seul l'encombrement stérique présent pour le diène **17j** explique l'absence de formation de pyrrole **44j** dans ce cas particulier. A noter toutefois dans les cas de **44n-o**, les réactions ont été réalisées sans ajout de DBU, ce qui implique que ces résultats sont susceptibles d'être améliorés.

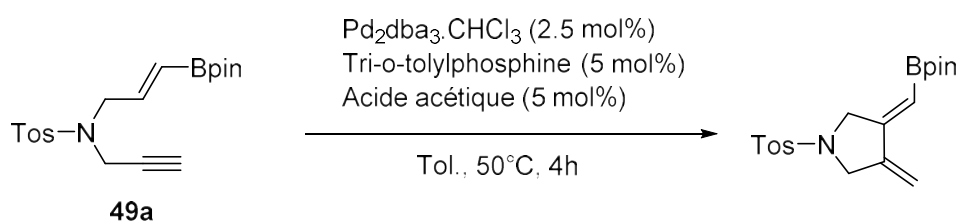


^a Réactions réalisées en l'absence de DBU.

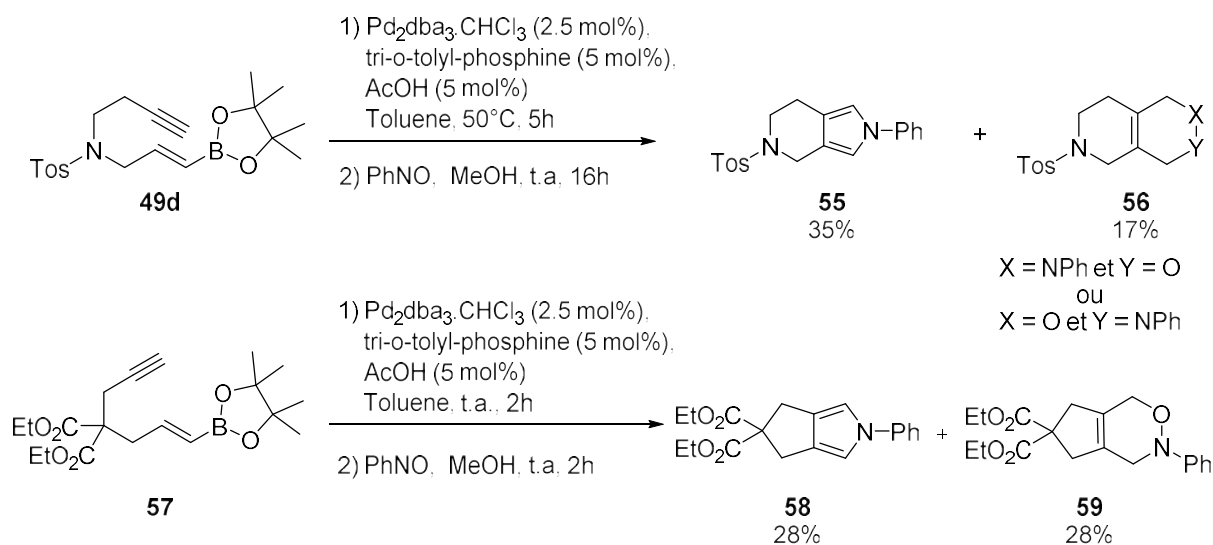
Schéma 103

3. Réaction cascade cycloisomérisation/HDA/contraction de cycle

La stratégie précédente est basée sur la mise en œuvre de diènes 1,3 cycliques présentant une double liaison intégrée au cycle. Nous avons testé sur deux exemples uniquement, faute de temps, une approche analogue permettant de préparer une autre famille de pyrroles *C*-connectés par les positions 3 et 4. Les diènes sont accessibles par réaction de cycloisomérisation catalysée, cette fois-ci, au palladium (Schéma 104).^{18d} Généralement peu stables, ces diènes, bien que caractérisés en RMN ¹H et ¹³C, ne sont pas isolés, mais directement engagés dans une cycloaddition de Diels Alder.



Nous avons reproduit ces réactions en remplaçant cette dernière étape par une addition de nitrosobenzène (Schéma 105). Les pyrroles attendus sont effectivement isolés avec des rendements qui restent toutefois peu élevés, la formation non désirée d'oxazines **56** et **59** étant due à une déborylation partielle dans le milieu réactionnel, phénomène observé précédemment au laboratoire.^{18d} Une optimisation de cette séquence reste à réaliser.



Experimental Part

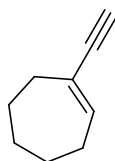
I. Synthesis of starting materials

A. Synthesis of 7 and 8 membered enyne and catalytic hydroboration with pinacol borane

General procedure : to a solution of trimethylsilylacetylene (2 g, 20.4 mmol) in anhydrous THF (12 mL), under an argon atmosphere at 0°C, was added slowly *n*-BuLi (2.5 M in hexane, 9 mL, 22.4 mmol). The resulting mixture was stirred at 0°C for 30 minutes, then a solution of the cyclic ketone (20.5 mmol) in anhydrous THF (12 mL) was added dropwise at 0°C. The reaction mixture was stirred one more hour at 0°C. Then, saturated aqueous solution of NH₄Cl (5 mL) was carefully introduced into the cold reaction mixture. Layers were separated, and the aqueous one was extracted with Et₂O (3×10 mL). Organic phases were dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated. To the resulting oily residue was added an aqueous solution of KOH (10%, 5 mL) and MeOH (10 mL). The mixture was stirred one hour at room temperature. The MeOH was evaporated and the aqueous residue was extracted with Et₂O (3×15 mL). Organic phases were washed with brine (15 mL), dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated.

The obtained residue, containing mainly the desired alcohol, was dissolved in Et₃N (16 mL) and transferred into a 2-necked round-bottom flask fitted with a condenser. The system was flushed with argon, and heated to 45°C. Then POCl₃ (1.9 mL, 20.4 mmol) was added dropwise to the reaction mixture. The resulting mixture was heated to 75°C for one more hour. Once at room temperature, the reaction was carefully poured onto ice (20 mL), and 10 mL of a 1/1 pentane/Et₂O mixture was added. Layers were separated and the aqueous one was extracted 5 more times with 1/1 pentane/Et₂O mixture (8 mL). Organic phases were washed with aqueous HCl (2N, 3×10 mL), saturated aqueous solution of NaHCO₃ (10 mL), water (10 mL), and dried over anhydrous MgSO₄. Solvents were carefully evaporated at room temperature, and the residue was directly distilled under reduced pressure (10 Torr). The distillate was eventually filtered through a silica gel pad (100% pentane), and the filtrate was concentrated to afford pure enyne.

1-Ethynylcyclohept-1-ene 46a



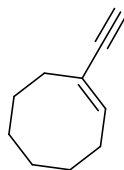
Chemical Formula: C₉H₁₂
MW (g/mol): 120,20

Oil, 0.8 g (33% over 3 steps).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.38 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.38-2.29 (m, 2H), 2.23-2.14 (m, 2H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.65-1.46 (m, 4H).

The spectroscopic data match with those reported in the literature.²⁰⁰

(*E*)-1-Ethynylcyclooct-1-ene 46b



Chemical Formula: C₁₀H₁₄
MW (g/mol): 134,22

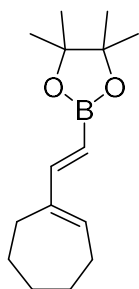
Oil, (0.8 g, 31% over 3 steps).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.18 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.35-2.28 (m, 2H), 2.23-2.13 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 2H), 1.55-1.42 (m, 6H).

General procedure : to a mixture of enyne (1.86 mmol) and Schwartz catalyst (104 mg, 0.37 mmol) at 0 °C under argon atmosphere, was added dropwise HBpin (216 μL, 1.49 mmol). After addition at 0 °C, the reaction mixture was stirred at room temperature for 64h. The reaction mixture was diluted with Et₂O (10 mL) and H₂O (5 mL) was cautiously added. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3×5 mL). The organic layer was washed with brine (2×5 mL) then with H₂O (5 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄, evaporated. The crude product was purified by filtration on silica gel pad, eluted with a 95/5 pentane/Et₂O mixture.

²⁰⁰ S. Arai, Y. Koike, H. Hada, A. Nishida, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1182.

(E)-2-(2-(Cyclohept-1-en-1-yl)vinyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane 17h



Chemical Formula: C₁₅H₂₅BO₂
MW (g/mol): 248,17

Oil, 325 mg (70%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.99 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 6.09 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.45 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 2.37-2.29 (m, 2H), 2.29-2.19 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.54-1.42 (m, 4H), 1.26 (s, 12H).

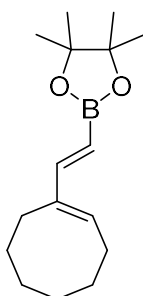
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 153.9, 144.4, 139.1, 83.1, 32.3, 29.0, 26.7, 26.4, 26.2, 24.9.

The carbon α to boron was not observed.

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃) δ 29.8.

HRMS (ESI+) : *m/z* (M+Na)⁺ calculated for C₁₅H₂₅O₂¹¹BNa 271.18398, found 271.1843.

2-((E)-2-((E)-Cyclooct-1-en-1-yl)vinyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane 17i



Chemical Formula: C₁₆H₂₇BO₂
MW (g/mol): 262,20

Purified by kugelrohr distillation.

Oil, 421 mg (86%). bp = 100-120°C/0.1 mbar.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.98 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 5.92 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 2.44-2.35 (m, 2H), 2.27-2.15 (m, 2H), 1.58-1.36 (m, 8H), 1.28 (s, 12H).

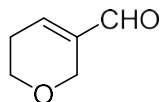
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 153.0, 140.9, 137.3, 83.2, 30.3, 28.6, 27.6, 27.0, 26.2, 25.0, 23.9. The carbon α to boron was not observed.

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃) δ 29.6.

HRMS (ESI+) : *m/z* (M+Na)⁺ calculated for C₁₆H₂₇O₂¹¹BNa 285.19963, found 285.1997.

B. Synthesis of α,β -unsaturated aldehydes

5,6-Dihydro-2H-pyran-3-carbaldehyde 47c



Chemical Formula: $C_6H_8O_2$
MW (g/mol): 112,13

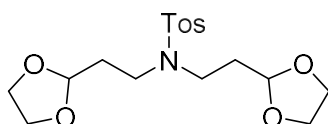
A mixture of acroleine (4.2 g, 0.75 mmol), concentrated HCl (3.6 mL), water (21 mL) and toluene (2.5 mL) was refluxed for 2 hours. Once cooled to room temperature, the organic phase was separated and the aqueous one was extracted with Et_2O (6×10mL). Organic phases were dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated. The product was purified by silica gel chromatography (90/10 Hexane/ $EtOAc$).

Oil, 556 mg (13%).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.36 (s, 1H), 6.90 (tt, $J = 3.9, 1.8$ Hz, 1H), 4.31-4.26 (m, 2H), 3.76 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.40 (tdt, $J = 5.5, 3.9, 2.5$ Hz, 2H).

The spectroscopic data match with those reported in the literature.²⁰¹

N,N-bis(2-(1,3-Dioxolan-2-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide 48



Chemical Formula: $C_{17}H_{25}NO_6S$
MW (g/mol): 371,45

N-Tosylamine (2.4 g, 13.8 mmol), 2-(2-bromoethyl)-1,3-dioxolane (10 g, 55 mmol), tetrabutylammoniumbisulfate (468 mg, 1.4 mmol), potassium carbonate (1.9 g, 13.8 mmol), and sodium hydroxide (1.9 g, 48.3 mmol) were combined in toluene (14 mL). The mixture was stirred vigorously overnight at room temperature. The mixture was diluted with $EtOAc$ (20 mL) and washed with water (3×20 mL). The organic layer was dried over anhydrous $MgSO_4$, and concentrated. The crude was dried under high vacuum to get rid of the residual 2-(2-bromoethyl)-1,3-dioxolane and was used without any other purification for the next step.

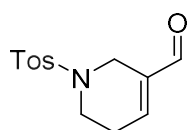
²⁰¹ S. Song, S. F. Zhu, L. Y. Pu, Q. L. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6072.

Oil (3.6 g, 70%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.86 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 4.00-3.88 (m, 4H), 3.87-3.77 (m, 4H), 3.31-3.22 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.02-1.80 (m, 4H).

The spectroscopic data match with those reported in the literature.²⁰²

1-Tosyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carbaldehyde 47d



Chemical Formula: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$
MW (g/mol): 265,33

N,N-bis(2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (3.4 g, 9.1 mmol) was dissolved in dioxane (2.7 mL). Then 2.7 mL of 5 M HCl was added, and the solution was heated to reflux for 20 minutes. Upon cooling the mixture was neutralized with 1M aqueous NaOH (5 mL) and extracted with ethyl acetate (5 mL). The organic layer was washed with brine (5 mL), dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated. The product was obtained without any other purification.

White solid (1.7 g, 71%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.40 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.84 (tt, $J = 3.9, 1.9$ Hz, 1H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.23 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.62-2.48 (m, 2H), 2.42 (s, 3H).

The spectroscopic data match with those reported in the literature.²⁰²

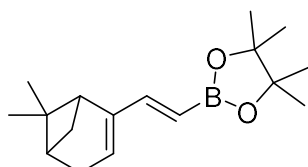
C. Boron-Wittig reaction

General procedure: an oven-dried Schlenk was charged with bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)methane (1.6 mmol) and sealed with a septum cap, then dry THF (2.1 mL) was added. The reaction vial was cooled to 0°C , and LiTMP (1.6 mmol) previously prepared in dry THF (1.6 mL) was added dropwise. The reaction vial was allowed to stir for 5 minutes at 0°C . Then the reaction vial was cooled to -78°C , and a solution of aldehyde (1.3

²⁰² M. D. Levin, F. D. Tost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6211.

mmol) in dry THF (2.8 mL) was added. The reaction vial was stirred at -78°C for additional 5 hours. Upon completion, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The products were isolated by SiO_2 chromatography (100/0 to 90/10 cyclohexane/EtOAc).

(E)-2-(2-(6,6-Dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en-2-yl)vinyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane 17j

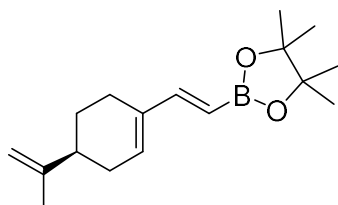


Chemical Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{BO}_2$
MW (g/mol): 274,21

Oil, 246 mg (68%). $R_f = 0.65$ (Cyclohexane/EtOAc: 9/1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.04 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 5.77 (brs, 1H), 5.42 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 2.63 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 2.60-2.33 (m, 3H), 2.23-2.16 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.27 (s, 12H), 0.76 (s, 3H), 0.75 (s, 3H).

(S,E)-4,4,5,5-Tetramethyl-2-(2-(4-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-1-en-1-yl)vinyl)-1,3,2-dioxaborolane 17k



Chemical Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{BO}_2$
MW (g/mol): 274,21

Oil, 76 mg (21%). $R_f = 0.52$ (Cyclohexane/EtOAc: 95/5).

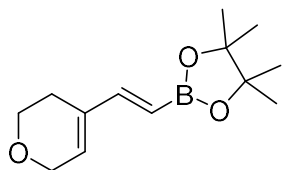
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.03 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 6.00-5.92 (m, 1H), 5.42 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 4.76-4.64 (m, 2H), 2.37-2.22 (m, 2H), 2.21-2.01 (m, 3H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.72 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.55-1.38 (m, 1H), 1.26 (s, 12H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 152.7, 149.5, 136.9, 133.5, 108.9, 83.1, 41.2, 31.7, 27.4, 24.9, 24.3, 20.9. The carbon α to boron was not observed.

$^{11}\text{B NMR}$ (96 MHz, CDCl_3) : δ 31.0.

HRMS (ESI+) : m/z ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_2^{11}\text{BNa}$ 297.19963, found 297.1996.

(E)-2-(2-(3,6-Dihydro-2H-pyran-4-yl)vinyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane 17l



Chemical Formula: C₁₃H₂₁BO₃
MW (g/mol): 236,12

Oil, 174 mg (56%). R_f = 0.24 (Cyclohexane/EtOAc: 9/1).

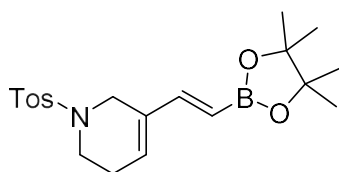
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.91 (d, *J* = 18.7 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.26 (d, *J* = 18.7 Hz, 1H), 4.35-4.27 (m, 2H), 3.74 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.30-2.23 (m, 2H), 1.26 (s, 12H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 148.8, 136.2, 129.9, 83.4, 65.3, 64.2, 26.1, 24.9, 24.9.

¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ 30.2.

HRMS (ESI⁺): *m/z* (M+Na)⁺ calculated for C₁₃H₂₁O₃¹¹BNa 259.14759, found, 259.1479.

(E)-5-(2-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)vinyl)-1-tosyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine 17m



Chemical Formula: C₂₀H₂₈BNO₄S
MW (g/mol): 389,32

White solid, 318 mg (62%). m.p. = 130-132°C. R_f = 0.18 (Cyclohexane/EtOAc: 9/1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 5.95 (td, *J* = 4.2, 2.0 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 3.74-3.66 (m, 2H), 3.17 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.38-2.29 (m, 2H), 1.26 (s, 12H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 148.7, 143.7, 133.43, 133.41, 130.3, 129.8, 127.8, 83.5, 44.4, 42.7, 26.1, 24.9, 21.6. The carbon α to boron was not observed.

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃) δ 29.2.

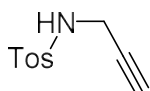
HRMS (ESI⁺): *m/z* (M+Na)⁺ calculated for C₂₀H₂₈NO₄¹¹BNaS 412.17243, found 412.1724.

D. Synthesis of non-cyclic enynes and metathesis processes

1. Path A

Synthesis of Tosylamines 50

4-Methyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide 50a



Chemical Formula: C₁₀H₁₁NO₂S

MW (g/mol): 209,26

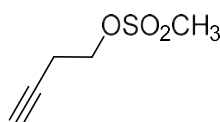
To a solution of propargylamine (1.4 mL, 20.0 mmol) in THF (20 mL) cooled to 0°C was added TosCl (3.8 g, 20.0 mmol) and Et₃N (4.2 mL, 30.0 mmol) dropwise. The reaction was allowed to stir overnight at room temperature. Then THF was evaporated, brine (20 mL) and EtOAc (20 mL) were added to the residue. Layers were separated and the aqueous one was extracted with EtOAc (2×20 mL). Organic phases were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated. The resulting oil crystallized spontaneously and was recrystallized in pure cyclohexane.

White solid, 3.1 g (75%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.57 (brs, 1H), 3.83 (dd, *J* = 6.1, 2.5 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.11 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H).

The spectroscopic data match with those reported in the literature.²⁰³

But-3-yn-1-yl methanesulfonate 54



Chemical Formula: C₅H₈O₃S

MW (g/mol): 148,18

To a solution of 3-butyn-1-ol (2.2 mL, 28.5 mmol) in anhydrous DCM (20 mL) cooled to 0°C, was added dropwise MesCl (2.4 mL, 31.4 mmol) and Et₃N (4.4 mL, 31.4 mmol), then

²⁰³ N. Cabrera-Lobera, P. Rodríguez-Salamanca, J. C. Nieto-Carmona, E. Buñuel, D. J. Cárdenas, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 784.

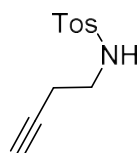
DMAP (348 mg, 2.85 mmol) was introduced. After 64 hours of stirring at room temperature, the reaction mixture was washed with aqueous HCl (1N, 25 mL) and brine (25 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated. The product was used for the next step without any other purification.

Orange oil, 3.7 g (87%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.29 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.64 (td, *J* = 6.7, 2.7 Hz, 2H), 2.06 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H).

The spectroscopic data match with those reported in the literature.²⁰⁴

***N*-(But-3-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 50b**



Chemical Formula: C₁₁H₁₃NO₂S
MW (g/mol): 223,29

In a round-bottom flask fitted with a condenser, was introduced, under an argon atmosphere, TosNH₂ (4.3 g, 25.0 mmol), but-3-yn-1-yl methanesulfonate (3.7 g, 25.0 mmol), potassium carbonate (6.9 g, 50.0 mmol) and MeCN (20 mL). The reaction mixture was heated to 80°C for 21 hours. Once cooled to room temperature, DCM (25 mL) and water (20 mL) were added. Layers were separated and the organic one was washed with brine (20 mL), dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated. The product was purified by silica gel chromatography (8/2 to 7/3 cyclohexane/EtOAc).

White solid, 1.5 g (26%). *R_f* = 0.40 (Cyclohexane/EtOAc: 7/3).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.76 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.11 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.35 (td, *J* = 6.5, 2.7 Hz, 2H), 2.00 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H).

The spectroscopic data match with those reported in the literature.²⁰⁵

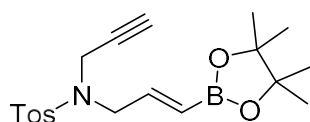
²⁰⁴ Y. Wang, S. Hu, W. Fast, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15096.

²⁰⁵ P. Garcia, Y. Evanno, P. George, M. Sevrin, G. Ricci, M. Malacria, C. Aubert, V. Gandon, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2030.

Synthesis of boronated enynes 49

General procedure : to a flame dried Schlenk, under an argon atmosphere, were sequentially added 4-methyl-*N*-alkynyl-benzenesulfonamide **50** (0.96 mmol), boronic ester **51** (previously prepared in the laboratory) (1.43 mmol), potassium carbonate (264 mg, 1.91 mmol), Bu₄NI (177 mg, 0.48 mmol) and anhydrous DMF (8 mL). The schlenk was closed with a glass stopper and the reaction mixture was heated to 50°C for 65 hours. Once at room temperature, water (30 mL) and EtOAc (35 mL) were added. Layers were separated and the organic one was washed with water (2×30 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated. The product was purified by silica gel chromatography (100/0 to 80/20 Hexane/ EtOAc).

(*E*)-4-methyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-*N*-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)allyl)benzenesulfonamide **49a**



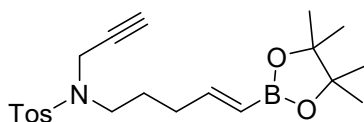
Chemical Formula: C₁₉H₂₆BNO₄S
Molecular Weight: 375,29

White solid, 267 mg (74%). R_f = 0.32 (Hexane/EtOAc: 8/2).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.45 (dt, *J* = 18.0, 5.8 Hz, 1H), 5.67 (dt, *J* = 18.0, 1.7 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.89 (dd, *J* = 5.8, 1.7 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.99 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.26 (s, 12H).

The spectroscopic data match with those reported in the literature.^{18d}

(*E*)-4-Methyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-*N*-(5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide **49b**



Chemical Formula: C₂₁H₃₀BNO₄S
MW (g/mol): 403,34

Oil, 314 mg (81%). R_f = 0.27 (Hexane/EtOAc: 8/2).

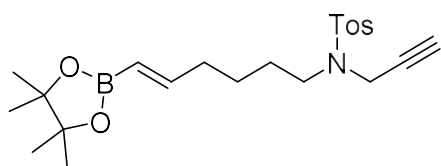
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.59 (dt, *J* = 18.0, 6.3 Hz, 1H), 5.44 (dt, *J* = 18.0, 1.6 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.23-3.15 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.22-2.14 (m, 2H), 2.01 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.26 (s, 12H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 152.8, 143.6, 136.1, 129.6, 127.8, 83.2, 76.8, 73.8, 46.3, 36.5, 32.8, 26.3, 24.9, 21.7. The carbon α to boron was not observed.

^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3) δ 29.5.

HRMS (ESI⁺) : m/z (M+H)⁺ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{31}^{10}\text{BNO}_4\text{S}$ 403.2103, found 403.2089.

(E)-4-Methyl-N-(prop-2-yn-1-yl)-N-(6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)hex-5-en-1-yl)benzenesulfonamide 49c



Chemical Formula: $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{BNO}_4\text{S}$
MW (g/mol): 417,37

Oil that crystallized, 283 mg (71%). R_f = 0.36 (Hexane/EtOAc: 8/2).

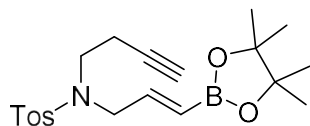
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.58 (dt, J = 18.0, 6.5 Hz, 1H), 5.42 (dt, J = 18.0, 1.6 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.21-2.12 (m, 2H), 2.01 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 1.63-1.52 (m, 2H), 1.50-1.39 (m, 2H), 1.26 (s, 12H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 153.8, 143.5, 136.1, 129.6, 127.8, 83.2, 76.8, 73.8, 46.2, 36.3, 35.3, 27.0, 25.2, 24.9, 21.7. The carbon α to boron was not observed.

^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3) δ 29.4.

HRMS (ESI⁺) : m/z (M+H)⁺ calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{33}^{10}\text{BNO}_4\text{S}$ 417.2260, found 417.2242.

(E)-N-(But-3-yn-1-yl)-4-methyl-N-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)allyl)benzenesulfonamide 49d



Chemical Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{BNO}_4\text{S}$
MW (g/mol): 389,32

Oil, 228 mg (61%). R_f = 0.30 (Hexane/EtOAc: 8/2).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.39 (dt, J = 18.0, 5.7 Hz, 1H), 5.53 (dt, J = 18.0, 1.6 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 5.7, 1.6 Hz, 2H), 3.31-3.27 (m, 2H), 2.46-2.39 (m, 5H), 1.95 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.24 (s, 12H).

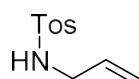
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 147.0, 143.5, 137.0, 129.8, 127.3, 83.5, 81.1, 70.3, 52.5, 46.6, 24.9, 21.6, 19.3. The carbon α to boron was not observed.

^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3) δ 29.4.

HRMS (ESI⁺): m/z (M+H)⁺ calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{29}^{10}\text{BNO}_4\text{S}$ 389.1924, found 389.1947.

2. Path B

N-Allyl-4-methylbenzenesulfonamide 55



Chemical Formula: $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$

MW (g/mol): 211,28

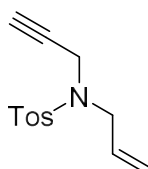
A solution of allylamine (1.14 mL, 15.2 mmol) and Et_3N (2.5 mL, 18.2 mmol) in anhydrous DCM (16 mL) was cooled to 0°C and TosCl (2.9 g, 15.2 mmol) in anhydrous DCM (20 mL) was added over 10 minutes. The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 1 hour. Then the reaction mixture was washed with aqueous HCl 10% (2×10 mL), aqueous saturated solution of NaHCO_3 (10 mL), water (3×10 mL) and dried over anhydrous MgSO_4 . Evaporation of solvent afford pure crystallized compound.

White solid, 2.9 g (91%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.71 (ddt, $J = 17.2, 10.2, 5.8$ Hz, 1H), 5.16 (dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1H), 5.09 (dq, $J = 10.2, 1.3$ Hz, 1H), 4.67 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.58 (tt, $J = 6.2, 1.6$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H).

The spectroscopic data match with those reported in the literature.²⁰⁶

N-Allyl-4-methyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide 52a



Chemical Formula: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$

MW (g/mol): 249,33

²⁰⁶ X. Zhang, B. Cao, S. Yu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 4047.

To a mixture of *N*-allyl-4-methylbenzenesulfonamide (1.5 g, 7.1 mmol) and potassium carbonate (1.2 g, 8.6 mmol) in acetone (13 mL), was added a solution of propargyl bromide (80%wt in toluene, 0.9 mL, 8.3 mmol). The resulting mixture was heated to reflux for 24 hours. Then acetone was evaporated and to the residue was added water (20 mL) and EtOAc (40 mL). Layers were separated and the aqueous one was extracted with EtOAc (2×40 mL). Organic phases were combined, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated to afford pure crystallized product.

White solid, 1.66 g (94%).

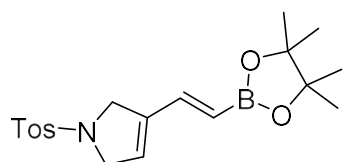
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.73 (ddt, *J* = 16.8, 10.1, 6.5 Hz, 1H), 5.29 (dq, *J* = 16.8, 1.2 Hz, 1H), 5.24 (dq, *J* = 10.1, 1.2 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.82 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.00 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H).

The spectroscopic data match with those reported in the literature.²⁰⁷

Metathesis of enynes 52

General procedure: in a dry 2-necked round-bottom flask, under an argon atmosphere, was dissolved enyne (1.0 mmol) in anhydrous DCM (35 mL). To this solution was added vinylboronic acid pinacol ester (509 μL, 3.0 mmol). The resulting mixture was degazed by slow bubbling of argon for 10 minutes then Grubbs I catalyst (81 mg, 0.1 mmol) was introduced. The reaction mixture was stirred at reflux for 4 hours. DCM was evaporated and the product was purified by flash chromatography (100/0 to 95/5 Cyclohexane/EtOAc).

(*E*)-3-(2-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)vinyl)-1-tosyl-2,5-dihydro-1H-pyrrole 17n



Chemical Formula: C₁₉H₂₆BNO₄S
MW (g/mol): 375,29

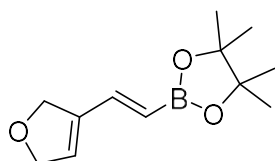
Oil, 180 mg (48%). *R*_f = 0.59 (Cyclohexane/EtOAc: 95/5).

²⁰⁷ K. T. Sylvester, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8772.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 5.72 (brs, 1H), 5.34 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 4.21 (s, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.26 (s, 12H).

The spectroscopic data match with those reported in the literature.^{18d}

(*E*)-2-(2-(2,5-Dihydrofuran-3-yl)vinyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane 17o



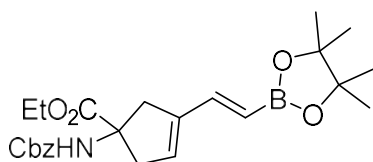
Chemical Formula: C₁₂H₁₉BO₃
MW (g/mol): 222,09

Oil, 55 mg (25%). *R_f* = 0.69 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H), 5.97 (brs, 1H), 5.31 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 4.79-4.67 (m, 4H), 1.27 (s, 12H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 141.4, 139.7, 128.3, 83.6, 76.3, 74.2, 24.9. The carbon α to boron was not observed.

Ethyl (*E*)-1-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-(2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)vinyl)cyclopent-3-ene-1-carboxylate 17p



Chemical Formula: C₂₄H₃₂BNO₆
MW (g/mol): 441,33

Oil, 247 mg (56%). *R_f* = 0.37 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20).

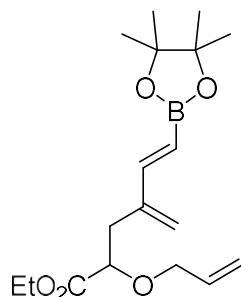
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.28 (m, 5H), 7.16 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 5.80 (brs, 1H), 5.45-5.33 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.29-4.11 (m, 2H), δ 3.26-3.07 (m, 2H), 2.89-2.66 (m, 2H), 1.31-1.17 (m, 15H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 173.8, 155.4, 144.8, 141.1, 136.4, 130.7, 128.6, 128.2, 128.2, 83.4, 66.8, 64.4, 61.9, 45.0, 43.1, 24.9, 14.2. The carbon α to boron was not observed.

HRMS (ESI⁺): *m/z* (M+Na)⁺ calculated C₂₄H₃₂NO₆¹¹BNa 464.22149 found, 464.2218.

3. Path C

Ethyl (*E*)-2-(allyloxy)-4-methylene-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)hex-5-enoate **53**



Chemical Formula: C₁₈H₂₉BO₅
MW (g/mol): 336,24

In a flame dried Schlenk, under an argon flow, boronated diene **22** (50 mg, 0.17 mmol) was dissolved in dry DMF (1 mL) and allyl bromide was added (147 μ L, 1.69 mmol). The resulting solution was cooled to 0°C and NaH (60% dispersion in oil, 13 mg, 0.34 mmol) was introduced. The reaction was stirred vigorously at 0°C for 10 minutes, until the bubbling stopped. The reaction mixture was allowed to stir at room temperature 17 hours. Then the resulting suspension was quenched with water (4 mL) and Et₂O (10 mL) was added. Layers were separated and the aqueous one was extracted with Et₂O (2 \times 10 mL). Organic phases were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated. The product was purified by silica gel chromatography (100/0 to 90/10 Cyclohexane/EtOAc).

Oil, 19 mg (33%). R_f = 0.48 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20).

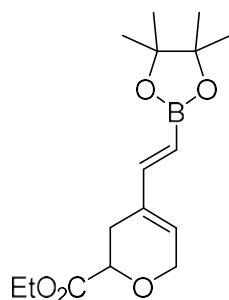
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.04 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 5.91-5.80 (m, 1H), 5.63 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 5.33-5.12 (m, 4H), 4.19 (qd, J = 7.1, 1.5 Hz, 2H), 4.10 (ddt, J = 12.6, 5.5, 1.3 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 8.2, 5.4 Hz, 1H), 3.89 (ddt, J = 12.6, 5.9, 1.3 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 14.2, 5.4 Hz, 1H), 2.62 (dd, J = 14.2, 8.2 Hz, 1H), 1.31-1.24 (m, 15H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.5, 151.0, 142.0, 134.2, 122.6, 117.7, 83.4, 71.6, 61.0, 35.1, 31.1, 24.9, 14.4. The carbon α to boron was not observed.

¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ 30.2.

HRMS (ESI⁺) : m/z (M+Na)⁺ calculated C₁₈H₂₉O₅¹¹BNa 359.20002, found 359.2000.

Ethyl (*E*)-4-(2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)vinyl)-3,6-dihydro-2H-pyran-2-carboxylate 17q



Chemical Formula: C₁₆H₂₅BO₅
MW (g/mol): 308,18

In a flame dried Schlenk flask, under an argon flow, boronated triene **53** (36 mg, 0.11 mmol) was dissolved in anhydrous degazed DCM (2.7 mL) and Grubbs II catalyst was added (6 mg, 0.01 mmol). The tube was closed and the resulting solution was heated to 45°C for 21 hours. Once cooled to room temperature, DCM was evaporated and the product was purified by silica gel chromatography (90/10 to 80/20 Cyclohexane/EtOAc).

Oil, 16 mg (47%). $R_f = 0.38$ (Cyclohexane/EtOAc: 80/20).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.02 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.54 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 4.56-4.29 (m, 2H), 4.28-4.17 (m, 3H), 2.58 (dt, $J = 16.7, 3.8$ Hz, 1H), 2.51-2.36 (m, 1H), 1.35-1.24 (m, 15H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.3, 149.8, 133.6, 129.5, 83.5, 72.4, 65.8, 61.4, 26.9, 24.9, 14.4. The carbon α to boron was not observed.

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃) : δ 30.8.

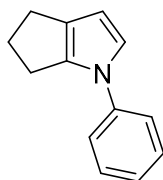
E. Optimisation process for the synthesis of pyrroles from cyclic boronated diene 17c

In a dry hemolysis tube was added a solution of (*E*)-2-(2-(cyclohex-1-en-1-yl)vinyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (1M in MeOD, 300 μL, 0.3 mmol) containing trimethoxybenzene (0.33M, 0.1 mmol) as internal standard, and additive (0.24, 0.3 or 0.6 mmol, *see table*). The mixture was stirred at room temperature or -5°C for 5 minutes then PhNO (64 mg, 0.6 mmol) was introduced. After 3.5 or 16 hours of stirring at room temperature, the sample was diluted and analyzed by ¹H NMR spectroscopy and yield was established by comparison with signals of trimethoxybenzene.

F. Pyrrole formation from cyclic boronated dienes.

General procedure : in a flame dried round-bottom flask under an argon atmosphere, boronated diene **17** (0.30 mmol) was dissolved in dry MeOH (0.3 mL) and dry DBU (38 mg, 37 μ L, 0.25 mmol) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 5 minutes and PhNO (64 mg, 0.60 mmol) was added. The reaction was stirred for 3.5 hours at room temperature. MeOH was evaporated and the product was purified by silica gel chromatography.

1-Phenyl-1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[b]pyrrole **44b**



Chemical Formula: C₁₃H₁₃N
MW (g/mol): 183,25

Purification by silica gel chromatography (100/0 to 95/5 Cyclohexane/EtOAc).

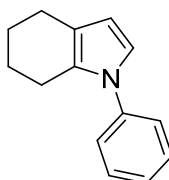
Oil, 25 mg (45%). R_f = 0.68 (Pentane/Et₂O: 94/6).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.34 (m, 4H), 7.25-7.18 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 2.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.70 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.47 (p, *J* = 7.1 Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 140.9, 137.2, 129.5, 129.2, 125.2, 122.4, 121.0, 105.4, 29.4, 26.9, 25.5.

The spectroscopic data match with those reported in the literature.²⁰⁸

1-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole **44c**



Chemical Formula: C₁₄H₁₅N
MW (g/mol): 197,28

Purification by silica gel chromatography (100/0 to 95/5 Cyclohexane/EtOAc).

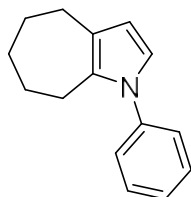
²⁰⁸ S. O. Olesen, J. Ø. Madsen, S. Lawesson, *Bull. Soc. Chim. Belges* **1978**, 87, 535.

Oil, 24 mg (41%). $R_f = 0.43$ (Cyclohexane/EtOAc: 95/5).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.38 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 3H), 6.77 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 2.60 (m, 4H), 1.85-1.73 (m, 4H).

The spectroscopic data match with those reported in the literature.^{113a}

1-Phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydrocyclohepta[b]pyrrole 44h



Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}$
MW (g/mol): 211,31

Purification by preparative chromatography (95/5 Cyclohexane/EtOAc).

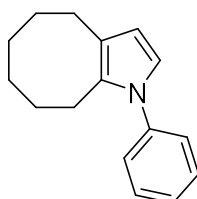
Oil, 41 mg (63%). $R_f = 0.59$ (Cyclohexane/EtOAc: 95/5).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.39 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 6.60 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 2.71-2.59 (m, 4H), 1.89-1.79 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 2H), 1.68-1.58 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 140.7, 131.9, 129.0, 126.7, 126.3, 123.9, 119.0, 109.7, 32.4, 29.0, 28.7, 27.9, 27.1.

The spectroscopic data match with those reported in the literature.²⁰⁸

1-Phenyl-4,5,6,7,8,9-hexahydro-1H-cycloocta[b]pyrrole 44i



Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}$
MW (g/mol): 225,34

Purification by preparative chromatography (95/5 Cyclohexane/EtOAc).

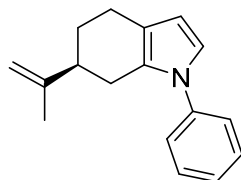
Oil, 31 mg (46%). $R_f = 0.63$ (Cyclohexane/EtOAc: 95/5).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.39 (m, 2H), 7.37-7.27 (m, 3H), 6.68 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 2.70-2.58 (m, 4H), 1.72-1.61 (m, 2H), 1.59-1.39 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 140.9, 130.1, 129.1, 126.9, 126.4, 121.7, 120.1, 108.8, 31.3, 30.2, 26.1, 26.0, 25.8, 23.3.

HRMS (ESI+) : m/z (M+H)⁺ calculated C₁₆H₂₀N 226.15902, found 226.1590.

(R)-1-Phenyl-6-(prop-1-en-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole 44k



Chemical Formula: C₁₇H₁₉N
MW (g/mol): 237,35

Purification by silica gel chromatography (cyclohexane).

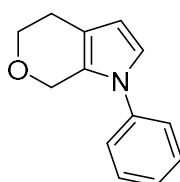
Oil, 32 mg (45%). R_f = 0.27 (cyclohexane).

$[\alpha]_D^{20}$ = -48.2 (c = 0.01, CH₂Cl₂).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 6.80 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 2.78-2.53 (m, 4H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.71 (ddt, J = 17.8, 11.9, 5.8 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 149.8, 140.3, 129.3, 127.9, 126.3, 124.7, 120.4, 118.8, 109.3, 108.0, 42.9, 29.0, 28.9, 23.5, 21.0.

1-Phenyl-1,4,5,7-tetrahydropyrano[3,4-*b*]pyrrole 44l



Chemical Formula: C₁₃H₁₃NO
MW (g/mol): 199,25

Purification by silica gel chromatography (96/4 Pentane/Et₂O).

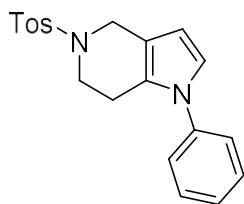
White solid, 33 mg (55%). R_f = 0.19 (Pentane/Et₂O : 95/5).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.40 (m, 2H), 7.31 (dt, J = 7.0, 3.0 Hz, 3H), 6.82 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 1.6 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 5.5 Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 139.7, 129.4, 126.5, 124.9, 124.2, 120.5, 117.8, 105.1, 65.6, 65.1, 24.7.

HRMS (ESI+) : m/z (M+Na)⁺ calculated C₁₃H₁₃NONa 222.08893, found 222.0889.

1-Phenyl-5-tosyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine 44m



Chemical Formula: C₂₀H₂₀N₂O₂S
MW (g/mol): 352,45

Purification by silica gel chromatography (98/2 to 92/8 Cyclohexane/EtOAc).

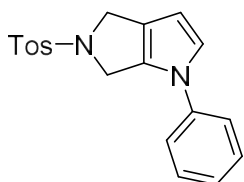
Oil, 70 mg (66%). $R_f = 0.27$ (Cyclohexane/EtOAc: 90/10).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.41 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.34-7.28 (m, 3H), 7.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.39 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 143.5, 139.5, 134.4, 129.7, 129.5, 127.8, 126.8, 125.0, 124.3, 121.2, 115.1, 106.0, 44.6, 44.0, 23.9, 21.6.

HRMS (ESI⁺) : m/z (M+Na)⁺ calculated C₂₀H₂₀N₂O₂NaS 375.11377, found 375.1140.

1-Phenyl-5-tosyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrrole 44n



Chemical Formula: C₁₉H₁₈N₂O₂S
MW (g/mol): 338,43

Purification by silica gel chromatography (100/0 to 90/10 Cyclohexane/EtOAc).

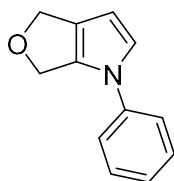
Oil, 49 mg (48%). $R_f = 0.20$ (Cyclohexane/EtOAc: 90/10).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.34-7.19 (m, 5H), 6.93 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 4.67-4.59 (m, 2H), 4.51-4.44 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.6, 139.6, 134.8, 130.0, 130.0, 129.1, 127.6, 126.2, 123.5, 122.7, 120.6, 104.1, 49.6, 49.0, 21.6

HRMS (ESI⁺) : m/z (M+Na)⁺ calculated C₁₉H₁₈N₂O₂NaS 361.09812, found 361.0979.

1-Phenyl-4,6-dihydro-1*H*-furo[3,4-*b*]pyrrole 44o



Chemical Formula: C₁₂H₁₁NO
MW (g/mol): 185,23

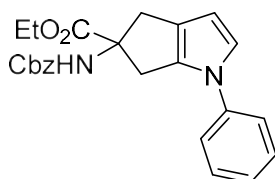
Purification by silica gel chromatography (100/0 to 98/2 Cyclohexane/EtOAc).

Oil, 32 mg (58%). R_f = 0.75 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.37 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 3H), 7.05 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.10-5.03 (m, 2H), 5.00-4.93 (m, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 140.0, 133.6, 129.9, 126.8, 125.7, 123.4, 119.8, 103.4, 69.5, 67.7.

Ethyl 5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-1-phenyl-1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[*b*]pyrrole-5-carboxylate 44p



Chemical Formula: C₂₄H₂₄N₂O₄
MW (g/mol): 404,47

Purification by silica gel chromatography (100/0 to 90/10 Cyclohexane/EtOAc).

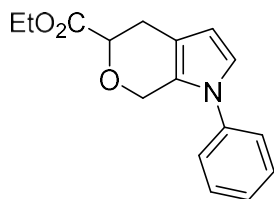
Oil, 51 mg (42%). R_f = 0.19 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.28 (m, 9H), 7.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.53 (br, 1H), 5.15-5.01 (m, 2H), 4.29-4.11 (m, 2H), 3.82 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.33-3.16 (m, 2H), 2.88 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 1.30-1.15 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 173.2, 155.5, 140.3, 136.4, 133.3, 129.6, 128.6, 128.3, 128.2, 125.6, 123.7, 123.2, 121.0, 105.2, 70.6, 67.0, 61.9, 39.4, 24.9, 14.2.

HRMS (ESI⁺): *m/z* (M+Na)⁺ calculated C₂₄H₂₄N₂O₄Na 427.16283, found 427.1634.

Ethyl 1-phenyl-1,4,5,7-tetrahydropyrano[3,4-*b*]pyrrole-5-carboxylate 44q



Chemical Formula: C₁₆H₁₇NO₃
MW (g/mol): 271,32

Purification by preparative chromatography (80/20 Cyclohexane/EtOAc).

Oil, 54 mg (66%). R_f = 0.82 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10).

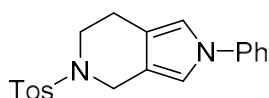
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.37 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 6.82 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.38-4.20 (m, 3H), 2.99-2.91 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

G. Palladium-catalyzed isomerisation of boronated enynes.

General procedure : to a flame dried schlenk, under a flow of argon, were added Pd₂dba₃.CHCl₃ (1 mg, 0.001 mmol), tri-*o*-tolylphosphine (1 mg, 0.002 mmol), acetic acid (0.2 μ L, 0.002 mmol) and anhydrous toluene (0.4 mL). After 15 minutes of vigorous stirring at room temperature the boronated enyne (20 mg, 0.05 mmol) was added, the schlenk was closed with a glass stopper and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours or at 50°C for 5 hours. Toluene was evaporated.

To the crude reaction mixture was added PhNO (17 mg, 0.15 mmol) and MeOH (0.8 mL). The reaction was stirred at room temperature 2 hours or overnight. MeOH was evaporated and products were separated by silica gel chromatography (100/0 to 85/15 Hexane/EtOAc).

2-Phenyl-5-tosyl-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridine 55



Chemical Formula: C₂₀H₂₀N₂O₂S
MW (g/mol): 352,45

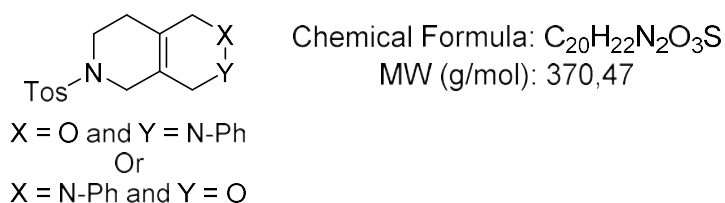
Oil, 6 mg (35%). R_f = 0.14 (Hexane/EtOAc: 9/1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.77-7.68 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 4H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.78 (br, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.37 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 143.5, 140.7, 134.2, 129.7, 129.7, 127.8, 125.7, 120.3, 118.3, 117.3, 115.1, 113.6, 44.8, 43.7, 22.5, 21.7.

HRMS (ESI⁺): m/z ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ calculated $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa}$ 391.10868, found 391.1083.

Cycloadduct 56 from deborylated diene

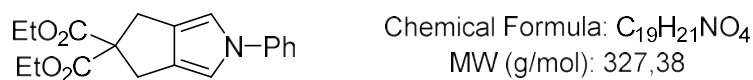


Oil, 3 mg (17%). R_f = 0.10 (Hexane/EtOAc: 9/1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.69 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 2H), 7.37-7.27 (m, 4H), 7.09 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.04-6.98 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.66-3.47 (m, 4H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.16-2.09 (m, 1H).

HRMS (ESI⁺): m/z ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ calculated $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$ 393.12433, found 393.1239.

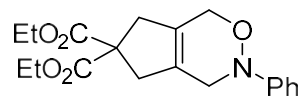
Diethyl 2-phenyl-2,6-dihydrocyclopenta[*c*]pyrrole-5,5(4*H*)-dicarboxylate 58



Oil, 6 mg (28%). R_f = 0.15 (Hexane/EtOAc: 9/1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.28 (m, 4H), 7.22-7.15 (m, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 3.39 (s, 4H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 6H).

Diethyl 3-phenyl-3,4,5,7-tetrahydrocyclopenta[*d*][1,2]oxazine-6,6(1*H*)-dicarboxylate 59



Chemical Formula: C₁₉H₂₃NO₅
MW (g/mol): 345,40

Oil, 5 mg (28%). R_f = 0.10 (Hexane/EtOAc: 9/1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.15-7.09 (m, 2H), 7.00 (tt, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.77 (t, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.16-3.11 (m, 1H), 3.09-3.05 (m, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

Conclusion
et perspectives

La chimie des organoboranes fonctionnalisés a trouvé de multiples applications en synthèse organique. Le travail présenté dans ce mémoire apporte une contribution supplémentaire à ce vaste domaine, en particulier ce qui concerne les processus tandem en cascade, permettant ainsi l'accès à diverses structures polycycliques fonctionnalisées.²⁰⁹

Dans un premier temps, nous avons mis au point une méthode de synthèse rapide et efficace de 9-hydroxyfluorènes *via* une séquence tandem couplage de Suzuki/aldolisation phénolique. Ce processus a été par la suite étendu aux 9-aminofluorènes en ajoutant simplement au milieu réactionnel diverses amines comme troisième partenaire (Schéma 106). Un mécanisme réactionnel a été proposé pour rationaliser les résultats expérimentaux. Les structures cristallographiques par diffraction RX et les études de RMN ont confirmé la présence de liaison hydrogène intramoléculaire O-H \cdots N pour les composés aminés 1,9-disubstitués.

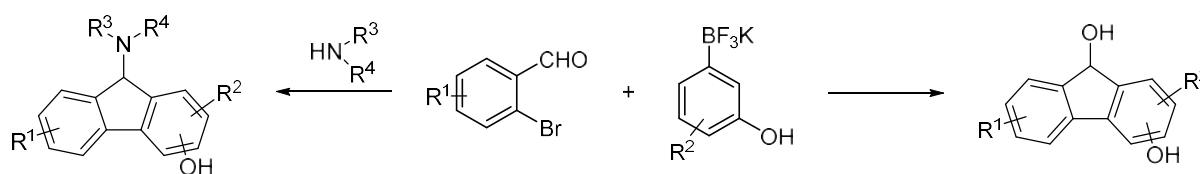


Schéma 106

Il sera intéressant d'étudier plus en détail, de façon expérimentale et par calculs théoriques, la régiosélectivité de la deuxième étape qui conduit à la fermeture du cycle fluorène.

Dans un deuxième temps, une étude relative à la réactivité de diènes 1,3 borylés vis-à-vis de composés nitroso, principalement, a été menée dans la continuité des travaux effectués précédemment au laboratoire. Ces diènes ont été engagés avec succès dans diverses réactions ène, une étude de l'influence de la nature du diène et de l'énophile étant réalisée. Les produits alors obtenus ont été engagés dans des cycloadditions de Diels-Alder conduisant à la formation d'allylboronates originaux qui, par la suite, ont été additionnés à divers aldéhydes (Schéma 107). Cette réaction peut être réalisée de façon monotope. Diverses structures

²⁰⁹ Pour une définition de ce type de réactions, voir : a) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, 32, 131. b) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115. c) L. F. Tietze, G. Brasche, K. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*; Wiley, **2006**.

hautement fonctionnalisées sont ainsi accessibles, comme des lactones bicycliques à jonction *spiro*.

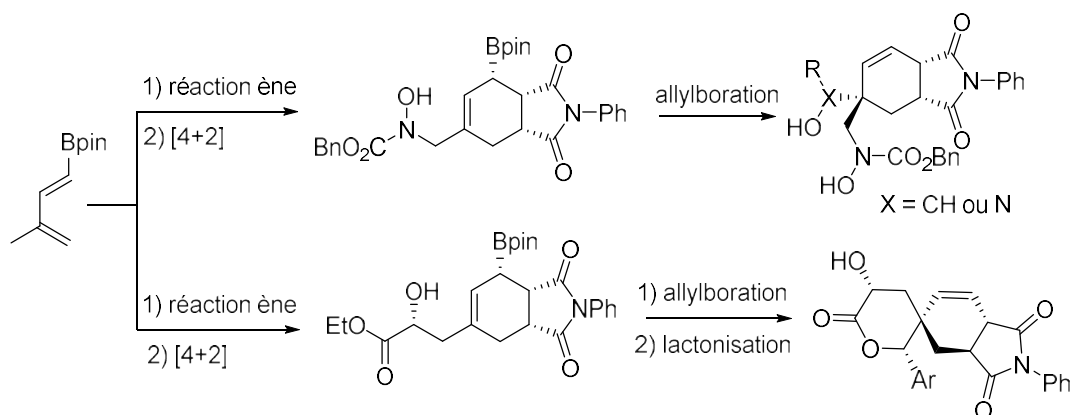


Schéma 107

Une étude plus détaillée de cette dernière séquence, en particulier la mise en œuvre de divers diénophiles et aldéhydes, constitue un objectif futur pour le laboratoire. Le passage en série non-racémique, grâce à l'utilisation d'une catalyse asymétrique lors de l'étape de réaction éne, est également envisagée.

Enfin, le dernier chapitre a été consacré à une séquence cascade hétéro-Diels-Alder/contraction de cycle, menée entre des diènes borylés cycliques et des nitrosoarènes. Cette approche offre une nouvelle voie d'accès aux pyrroles fusionnés (Schéma 108). Plusieurs voies d'accès aux esters boroniques de départ ont été utilisées : hydroboration d'énynes, réaction de bora-Wittig sur des aldéhydes α,β -insaturés, métathèse de triènes. La séquence tandem métathèse cyclisante/métathèse croisée semble présenter un potentiel particulier mis en évidence sur simplement trois exemples. Il restera donc à généraliser cette approche en déterminant quel est le meilleur système catalytique à utiliser et éventuellement montrer que la formation de pyrrole peut être effectuée sans isoler le diène borylé intermédiaire. L'accès aux pyrroles 3,4-connectés *via* une séquence cycloisomérisation catalysée au palladium/hétéro Diels Alder/contraction de cycle est également à exemplifier.

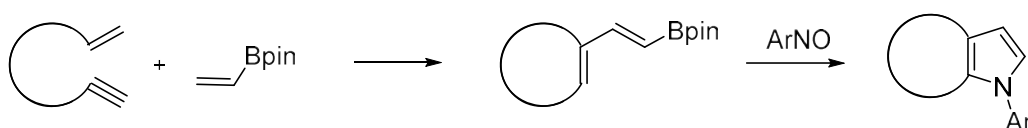


Schéma 108

Bibliographie

Introduction générale

1. *Multicomponent Reactions in Organic Synthesis*; Eds. J. Zhu, Q. Wang, M. Wang, Wiley-VCH: Weinheim, **2015**. b) R. C. Cioc, E. Ruijter, R. V. Orru, *Green Chem.* **2014**, *16*, 2958. c) Y. Coquerel, T. Boddaert, M. Presset, D. Mailhol, J. Rodriguez, *Ideas in Chemistry and Molecular Sciences: Advances in Synthetic Chemistry*; Ed. B. Pignataro, Wiley-VCH: Weinheim, **2010**, pp. 187-202. d) S. Brauch, S. S. van Berkel, B. Westermann, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4948. e) E. Ruijter, R. Scheffelaar, R. V. A. Orru, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234.
2. B. B. Toure, D. G. Hall, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4439.
3. a) A. Dömling, W. Wang K., Wang, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083. b) P. Slobbe, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *MedChemComm.* **2012**, *3*, 1189. c) *Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions I and II* Topics in Heterocyclic Chemistry; Eds. R. V. A. Orru, E. Ruijter, Springer Verlag: New York, NY, USA, 2010; Vol. 23 et 25
4. a) H. Xue, Y. Zhao, H. Wu, Z. Wang, B. Yang, Y. Wei, Z. Wang, L. Tao, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8690. b) O. Kreye, T. Toth, M. A. R. Meier, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1790.
5. L. Reguera, Y. Méndez, A. R. Humpierre, O. Valdés, D. G. Rivera, *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1475 et références citées.
6. G. Van der Heijden, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Synlett* **2013**, *24*, 666.
7. a) *Boronic Acids: Preparation, Applications in Organic Synthesis and Medicine*, Ed. D. G. Hall, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**. b) *Boron Reagents in Synthesis*, Ed. A. Coca, ACS Symposium, Series 1236; American Chemical Society: Washington DC, **2016**. c) *Synthesis and Application of Organoboron Compound*, Eds. E. Fernández, A. Whiting, Springer, New York, **2015**
8. N. A. Petasis, I. Akritopoulou, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 583.
9. a) N. R. Candeias, F. Montalbano, P. M. Cal, P. M. Gois, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6169. b) R. A. Batey, in *Boronic acids: Preparation, Applications in Organic Synthesis and Medicine*, Ed. D. G. Hall, 2nd Edition, Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2011**, pp 427-477. c) B. Carboni, F. Berrée, In *Science of Synthesis: Multicomponent Reactions*, Ed. T. J. J. Müller, Thieme: New York, **2013**, vol 5
10. N. Kielland, F. Catti, D. Bello, N.; Isambert, I. Soteras, F. J. Luque, R. Lavilla, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7904.
11. a) K.S. Barbato, L. Yi, D. Ramella, J. S. Panek, S. E. Schaus, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5812. b) C. M. Yang, M. Jegannathan, K. Parthasarathy, C. H. Cheng, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3610. c) F. Berrée, N. Gernigon, A. Hercouet, C. H. Lin, B. Carboni, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 329.
12. a) S. Das, C. G. Daniliuc, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4053. b) G. Wu, Y. Deng, H. Luo, J. Zhou, T. Li, Y. Zhang, J. Wang, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 5266. c) H. Yin, T. Skrydstrup, *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 6474. d) M. Gao, M. C. Willis, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2734. e) L. Liao, R. Jana, K. B. Urkalan, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5784. f) A. S. Melhado, W. E. Brenzovich, A. D. Lackner, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8885. g) Y. Luan, S. E. Schaus, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2510.
13. a) S. J. Kaldas, T. Rogova, V. G. Nenajdenko, A. K. Yudin, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 7296. b) J. D. Sieber, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 74.
14. K. Tonogaki, K. Itami, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1464.
15. a) R. Nishiyabu, Y. Kubo, T. D.; James, J. S. Fossey, *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 1124. b) Y. Yamamoto, J. Ishii, H. Nishiyama, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9625. c) Y. Yamamoto, J. Ishii, H. Nishiyama, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3712
16. Pour des revues sur la chimie des diènes borylés, voir : a) J. Pyziak, J. Walkowiak, B. Marciniak *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 3502. b) L. Eberlin, F. Tripoteau, F. Carreaux, A. Whiting, Carboni, B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 237. c) G. Hilt, P. Bolze, *Synthesis*, **2005**, 2091. d) M. A. Welker, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 11529.
17. E. Rivera-Chao, M. Fañanás-Mastral, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 9945.
18. a) R. Hemelaere, B. Carboni, F. Carreaux, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14518. b) A. Mace, F. Tripoteau, Q. Zhao, E. Gayon, E. Vrancken, J.-M. Campagne, B. Carboni, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 906. c) F. Tripoteau, T. Verdelet, A. Hercouet, F. Carreaux, B. Carboni, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13670. d) A. Hercouet, F.

Berrée, C.H. Lin, B. Carboni, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1717. e) T. Régnier, F. Berrée, O. Lavastre, B. Carboni, *Green Chem.* **2007**, *9*, 125. f) F. Berrée, A. Debache, Y. Marsac, B. Collet, P. Girard-Le Bleiz, B. Carboni, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4027. g) X. Gao, D. Hall, M. Deligny, A. Favre, F. Carreaux, B. Carboni, *Chemistry, Eur. J.* **2006**, *12*, 3132.

Chapitre 1

19. a) A. R. Murphy, J. M. J. Frechet, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1066. b) J. E. Anthony, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 5028. c) M. Bendikov, F. Wudl, D. F. Perepichka, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4891. d) U. Mitschke, P. Bäuerle, *J. Mater. Chem.* **2000**, *10*, 1471. e) *Polycyclic aromatic hydrocarbons*, Ed. R. G. Harvey, Wiley-VCH, New York, **1996**.
20. a) S.-H. Liu, G.-M. Zeng, Q.-Y. Niu, Y. Liu, L. Zhou, L.-H. Jiang, X.-F. Tan, P. Xu, C. Zhang, M. Cheng, *Bioresour. Technol.* **2017**, *224*, 25. b) V. Kumar, N. C. Kothiyal, Saruchi, P. Vikas, R. Sharma, *J. Chin. Adv. Mater. Soc.* **2016**, *4*, 302. c) J. L. Domingo, M. Nadal, *Food Chem. Toxicol.* **2015**, *86*, 144. d) K.-H. Kim, S. A. Jahan, E. Kabir, R. J. C. Brown, *Environ. Int.* **2013**, *60*, 71. e) A. Bayn, X. Feng, K. Mullen, H. Haick, *Appl. Mater. Interfaces* **2013**, *5*, 3431.
21. a) Y. Saikawa, K. Hashimoto, M. Nakata, M. Yoshihara, K. Nagai, M. Ida, T. Komiya, *Nature* **2004**, *429*, 363. b) L. R. Morgan, K. Thangaraj, B. LeBlanc, A. Rodgers, L. T. Wolford, C. L. Hooper, D. Fan, B. S. Jursic, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4552. c) C. Fan, W. Wang, Y. Wang, G. Qin, W. Zhao, *Phytochemistry* **2001**, *57*, 1255. d) M. T. Tierney, M. W. Grinstaff, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5355.
22. S. Ni, Y. Yuan, J. Huang, X. Mao, M. Lv, J. Zhu, X. Shen, J. Pei, L. Lai, H. Jiang, J. Li, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5295.
23. a) X. He, A. Alian, P. R. O. de Montellano, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6649. b) A. Chollet, G. Mori, C. Menendez, F. Rodriguez, I. Fabing, M. R. Pasca, J. Madacki, J. Kordulakova, P. Constant, A. Quémar, V. Bernades-Génisson, C. Lherbet, M. Baltas, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *101*, 218.
24. F. Vallée, C. Carrez, F. Pilorge, A. Dupuy, A. Parent, L. Bertin, F. Thompson, P. Ferrari, F. Fassy, A. Lambert, A. Thomas, R. Arrebola, S. Guerif, A. Rohaut, V. Certal, J.-M. Ruxer, C. Delorme, A. Jouanen, J. Dumas, C. Grépin, C. Combeau, H. Goulaouic, N. Dereu, V. Mikol, P. Mailliet, H. Minoux, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7206.
25. Moritomo, H. Yamada, T. Watanabe, H. Itahana, Y. Koga, S. Akuzawa, M. Okada, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 4323.
26. S. Alcaro, A. Arena, S. Neri, R. Ottanà, F. Ortuso, B. Pavone, M. G. Vigorita, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1781.
27. C. Graebe, C. Aubin, *Liebigs Ann. Chem.* **1888**, *247*, 257.
28. S. R. D. George, T. E. Elton, J. B. Harper, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 10745.
29. a) J. A. McCubbin, X. Tong, Y. Zhao, V. Snieckus, R. P. Lemieux, *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 2574. b) R. S. Laufer, G. I. Dimitrienko, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1854.
30. a) G. Qian, X. Senmiao, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 208. b) B. S. Chinta, B. Baire, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 262. c) N. Liu, Y. Zhi, J. Yao, J. Xing, T. Lu, X. Dou, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 642.
31. D. Rodriguez, A. Navarro, L. Castedo, D. Dominguez, C. Saa, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1497.
32. R. Velasco, C. Silva López, O. Nieto Faza, R. Sanz, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 15058.
33. Q. Zhao, Q. Hu, L. Wen, M. Wu, Y. Hu, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2113.
34. G. B. Deng, Z. Q. Wang, J. D. Xia, P. C. Qian, R. J. Song, M. Hu, L. B. Gong, J. H. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1535.
35. M. Itoh, K. Hirano, T. Satoh, Y. Shibata, K. Tanaka, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1365.
36. R. P. Kaiser, F. Hessler, J. Mosinger, I. Císařová, M. Kotora, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 13577.
37. a) S. He, J. Xiao, A. E. Dulcey, B. Lin, A. Rolt, Z. Hu, X. Hu, A. Q. Wang, X. Xu, N. Southall, M. Ferrer, W. Zheng, T. J. Liang, J. J. Marugan, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 841. b) M. Guerrero, M. Urbano, M.-T. Schaeffer, S. Brown, H. Rosen, E. Roberts, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 614.

38. Q. Meng, A. J. Thibblin, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1224.
39. S. Haldar, S. K. Roy, B. Maity, D. Koley, C. K. Jana, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 15290.
40. Z. Zhu, D. Seidel, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 631.
41. K. Morimoto, M. Itoh, K. Hirano, T. Satoh, Y. Shibata, K. Tanaka, M. Miura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5359.
42. a) X. Yu, X. Lu, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2076. b) X. Yu, X. Lu, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 569.
43. L. Chen, W. Teng, W-L. Geng, Y-F Zhu, Y-H Guan, X. Fan, *Appl Organomet. Chem.* **2017**, *31*, e3863.
44. Y. Li, M-H. Xu, *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 50.
45. J. Aziz, G. Frison, M. Gómez, J.-D. Brion, A. Hamze, M. Alami, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 4498.
46. B. François, L. Szczubelek, F. Berrée, T. Roisnel, B. Carboni, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 235.
47. Revues sur les couplages de Suzuki: a) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More*, Eds.: A. de Meijere, S. Bräse, M. Oestreich, Wiley, New York, **2014**. b) *Science of Synthesis: Cross-Coupling and Heck-Type Reactions*, Eds.: G. A. Molander, J. P. Wolfe, M. Larhed, Thieme, Stuttgart, **2013**. c) F. Bellina, A. Carpita, R. Rossi, *Synthesis* **2004**, *15*, 2419. d) S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinath, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633. e) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
48. Pour des exemples de couplages de Suzuki impliqués dans des processus multicomposants, voir le paragraphe concerné dans: T. Vlaar, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 809.
49. M. Noreen, N. Rasool, M. El Khatib, C. A. Molander, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7243.
50. Z. Liu, Y. Huang, W. Zhang, L. Ma, J. Li, X. Wang, J. Li, J. Shen, *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 632.
51. G. Akerlöf, O. A. Short, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1241.
52. E. U. Franck, R. Deul, *Faraday Discuss. Chem. Soc.* **1978**, *66*, 191.
53. M. Mor, S. Rivara, A. Lodola, P. V. Plazzi, G. Tarzia, A. Duranti, A. Tontini, G. Piersanti, S. Kathuria, D. Piomelli, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4998.
54. A. Salomone, M. Petrerá, D. I. Coppi, F. M. Perna, S. Florio, V. Capriati, *Synlett*, **2011**, *12*, 1761.
55. Pour d'autres exemples similaires, voir: a) C. Rondot, J. Zhu, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1641. b) M. De Paolis, A. Chiaroni, J. Zhu, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2003**, 2896. c) G. Casiraghi, M. Cornia, G. Rassu, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4919.
56. M. Betti, *Gazz. Chim. Ital.* **1900**, *30*, 301.
57. a) L. Bernardi, A. Ricci in *Science of Synthesis: Multicomponent Reactions I*, T. J. J. Müller, Ed., Thieme Verlag KG, Stuttgart, **2014**, pp. 154–164. b) C. Cardellicchio, M. A. Capozzi, F. Naso, *Tetrahedron: Asymm.*, **2010**, *21*, 507.
58. a) S. Mahato, C. K. Jana, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 1655. b) M. L. Deb, C. D. Pegu, P. J. Borpatra, P. K. Baruah, *RSC Advances* **2016**, *6*, 40552. c) M. L. Deb, C. D. Pegu, B. Deka, P. Dutta, A. S. Kotmale, P. K. Baruah, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3441. d) S. D. Glover, G. A. Parada, T. F. Markle, S. Ott, L. Hammarström, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2090.
59. a) C. Cardellicchio, M. A. Capozzi, A. Alvarez-Larena, J. F. Piniella, F. Capitelli, *CrystEngComm* **2012**, *14*, 3972. b) Y.-T. Wang, G.-M. Tang, T.-D. Li, J.-C. Yu, Y.-Q. Wei, J.-B. Ling, X.-F. Long, *Aust. J. Chem.* **2010**, *63*, 336. c) A. Jha, N. K. Paul, S. Tripathi, T. S. Cameron, *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 843. d) A. Koll, P. Wolschann, *Monatsh. Chem.* **1996**, *127*, 475.
60. P. Y. Sollenberger, R. B. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4261.
61. a) F. Che, H. Di, Y. Wang, Q. Cao, B. Xu, X. Zhang, N. Yang, G. Liu, C.-G. Yang, Y. Xu, H. Jiang, F. Lian, N. Zhang, J. Li, L. Lan, *Nature Chem. Biol.* **2016**, *12*, 174. b) C. Chiron, *Expert Opin. Pharmacother.* **2016**, *17*, 1091. c) M. K. Nøhr, S. Frølund, R. Holm, C. U. Nielsen, *Ther. Deliv.* **2014**, *5*, 927. d) A. Gerpe, L. Boiani, P. Hernández, M. Sortino, S. Zacchino, M. González, H. Cerecetto, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2154. e) N. Kitahata, S.-Y. Han, N. Noji, T. Saito, M. Kobayashi, T. Nakano, K. Kuchitsu, K. Shinozaki, S. Yoshida, S. Matsumoto, M. Tsujimoto, T. Asami, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5555. f) S.-Y. Han, N. Kitahata, T. Saito, M. Kobayashi, K. Shinozaki, S. Yoshida, T. Asami, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3033. g) O. Terland, T. Flatmark, *Neuropharmacology* **1999**, *38*, 879. h) K. Veitch, L. Hue, *Mol. Pharmacol.* **1994**, *45*, 158. i) A. Stütz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 320.

62. M. M. Toteva, J. P. Richard, *Adv. Phys. Org. Chem.* **2011**, *45*, 39.
63. a) L. Jurd, *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 89. b) S. K. Jayaram, T. R. Kasturi, *Indian J. Chem. – Sect. B:* **1990**, *29*, 707. c) X. He, J. Tao, X. Hu, H. Wang, Y. Shang, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2062. d) D. V. Osipov, V. A. Osyanin, Y. N. Klimochkin *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 398.
64. a) A. Nourry, A. Zambon, L. Davies, I. Niculescu-Duvaz, H. P. Dijkstra, D. Ménard, C. Gaulon, D. Niculescu-Duvaz, B. M. J. M. Suijkerbuijk, F. Friedlos, H. A. Manne, R. Kirk, S. Whittaker, R. Marais, C. J. Springer, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1964.
65. P. Weyermann, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 599.
66. Y. H. Park, H. R. Ahn, B. Canturk, S. I. Jeon, S. Lee, H. Kang, G. A. Molander, J. Ham, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1215.
67. M. Fischer, Y. Shi, B.-P. Zhao, V. Snieckus, P. Wan, *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 868.
68. J. Castañeda-Acosta, B. S. Shane, G. W. Winston, *Chem. Res. Toxicol.* **1997**, *10*, 1073.
69. J. F. Hooper, R. D. Young, I. Pernik, A. S. Weller, M. C. Willis, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1568.

Chapitre 2

70. A. Baeyer, *Chem. Ber.* **1874**, *7*, 1638.
71. Pour des revues récentes sur la réactivité des dérivés nitroso, voir : a) S. Dana, I. Ramakrishna, M. Baidya, *Synthesis* **2017**, *49*, 3281. b) M. G. Memeo, P. Quadrelli, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 2108. c) J. Ouyang, X. Mi, Y. Wang, R. Hong, *Synlett* **2017**, 762. d) D. B. Huple, S. Ghorpade, R.-S. Liu, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1348. e) P. Merino, T. Tejero, I. Delso, R. Matute, *Synthesis* **2016**, *48*, 653. f) J. Huang, Z. Chen, J. Yuan, Y. Peng, *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 951. g) L. Brulíková, A. Harrison, M. J. Miller, J. Hlaváč, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1949. h) B. Maji, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, *88*, 753. i) S. Carosso, M. J. Miller, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7445. j) M. Baidya, H. Yamamoto, *Synthesis* **2013**, *45*, 1931. k) B. S. Bodnar, M. J. Miller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5630.
72. a) I. Ramakrishna, P. Ramaraju, M. Baidya, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1023. b) I. Ramakrishna, V. Bhajammanavar, S. Mallik, M. Baidya, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 516.
73. a) H. Fang, G. Li, G. Mao, Z. Xi, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3444. b) F. Kopp, I. Sapountzis, P. Knochel, *Synlett* **2003**, 885.
74. a) X. Yu, W. Ding, P. Ge, S. Wang, J. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3150. b) E. Merino, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3835.
75. a) J. Davies, L. Angelini, M. A. Alkhalifah, L. Malet Sanz, N. S. Sheikh, D. Leonori, *Synthesis* **2018**, *50*, 821. b) C. W. Cheung, X. Hu, *Nature Comm.* **2016**, *7*, 12494. c) D. J. Fisher, G. L. Burnett, R. Velasco, J. Read de Alaniz, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11614.
76. a) M. G. Memeo, C. Re, F. Aimone, P. Quadrelli, *ACS Omega* **2018**, *3*, 682. b) L. Zhai, X. Tian, C. Wang, Q. Cui, W. Li, S.-H. Huang, Z.-X. Yu, R. Hong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11599. c) S. Carosso, M. G. Memeo, B. Bovio, E. Valletta, B. Macchia, P. Quadrelli, *Synthesis* **2017**, *49*, 1972.
77. a) R. B. Lewis, J. Read de Alaniz, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 4045. b) P. Sancibrao, D. Karila, C. Kouklovsky, G. Vincent, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4333.
78. a) T. Wang, X.-L. Huang, S. Ye, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5007. b) I. Chatterjee, C. Kumar Jana, M. Steinmetz, S. Grimme, A. Studer, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 945. c) M. Dochnahl, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2391.
79. G. E. Keck, R. R. Webb, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1302.
80. G. Vincent, D. Karila, G. Khalil, P. Sancibrao, D. Gori, C. Kouklovsky, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9358.
81. D.-Y. Sun, G.-Y. Han, J.-X. Gong, B. Nay, X.-W. Li, Y.-W. Guo, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 714.
82. J. Ouyang, R. Yan, X. Mi, R. Hong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10940.
83. B. Maji, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15957.
84. D. Beaudoin, J. D. Wuest, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 258.

85. B. G. Gowenlock, G.B. Richter-Addo, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3315.
86. W. W. Wood, J. A. Wilkin, *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 1683.
87. D. Entwistle, T. Gilkerson, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 213.
88. E. C. Taylor, F. Yoneda, *Chem. Commun.* **1967**, 199.
89. S. Tollari, M. Cuscela, F. Porta, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1510.
90. R. R. Holmes, R. P. Bayer, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3454.
91. a) B. Priewisch, K. Rück-Braun, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2350. b) X. Tian, C. Zhang, Q. Xu, Z. Li, X. Shao, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3320.
92. E. Bosch, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5573.
93. G. A. Molander, L. N. Cavalcanti, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4402.
94. C. Kohlmeyer, M. Klüppel, G. Hilt, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3915.
95. H. St. Amant, C. P. Frazier, B. Newmeyer, K. R. Fruehauf, J. Read de Alaniz, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5520.
96. V. Santacroce, R. Duboc, M. Malacria, G. Maestri, G. Masson, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2095.
97. D. Cohen, B.-B. Zeng, S. King, J. P. Toscano, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1444.
98. a) N. E. Jenkins, R.W. Ware Jr., R. N. Atkinson, S. B. King, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 947. b) S. F. Martin, M. Hartmann, J. A. Josey, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3583. c) A. K. Qureshi, B. Sklarz, *J. Chem. Soc. C*, **1966**, 412.
99. L. H. Dao, J. M. Dust, D. Mackay, K. N. Watson, *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 1712.
100. a) M. F. A. Adamo, S. Bruschi, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2666. b) J. A. K. Howard, G. Ilyashenko, H. A. Sparkes, A. Whiting, *Dalton Trans.* **2007**, 2108. c) S. Iwasa, A. Fakhruddin, Y. Tsukamoto, M. Kameyama, H. Nishiyama, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6159. d) K. R. Flower, A. P. Lightfoot, H. Wan, A. Whiting, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 2058.
101. a) C. P. Frazier, J. R. Engelking, J. Read de Alaniz, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10430. b) D. Chaiyaveij, L. Cleary, A. Batsanov, T. B. Marder, K. J. Shea, A. Whiting, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3442.
102. Y. C. Teo, Y. Pan, C. H. Tan, *Chem. Cat. Chem.* **2013**, *5*, 235.
103. J. E. T. Corrie, G. W. Kirby, J. W. M. Mackinnon, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 883.
104. P. Quadrelli, M. Mella, P. Caramella, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 797.
105. P. Quadrelli, M. Mella, A. G. Invernizzi, P. Caramella, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10497.
106. P. E. O'Bannon, D. P. William, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5719.
107. G. Kresze, B. Ascherl, H. Braun, H. Felber, *Org. Prep. Proced. Int.* **1987**, *19*, 329.
108. G. Calvet, R. Guillot, N. Blanchard, C. Kouklovsky, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4395.
109. a) D. Chaiyaveij, A. S. Batsanov, M. A. Fox, T. B. Marder, A. Whiting, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9518. b) G. Galvani, R. Lett, C. Kouklovsky, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 15604.
110. J. C. Monbaliu, G. Dive, J. Marchand-Brynaert, D. Peeters, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **2010**, *959*, 49.
111. a) D. Porter, B. M.-L. Poon, P. J. Rutledge, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 2549. b) L. I. Palmer, C. P. Frazier, J. Read de Alaniz, *Synthesis* **2014**, *46*, 269. c) C. P. Frazier, A. Bugarin, J. R. Engelking, J. Read de Alaniz, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3620. d) Y.-H. Lam, M. N. Hopkinson, S. J. Stanway, V. Gouverneur, *Synlett* **2007**, 3022. e) C.-M. Ho, T.-C. Lau, *New J. Chem.* **2000**, *24*, 859.
112. R. S. Srivastava, K. M. Nicholas, *Chem. Commun.* **1996**, 2335.
113. a) F. Tripoteau, L. Eberlin, M. A. Fox, B. Carboni, A. Whiting, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5414. b) L. Eberlin, B. Carboni, A. Whiting, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6574.
114. L. Eberlin, A. Macé, A. S. Batsanov, B. Carboni, A. Whiting, *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 4557.
115. S. Pereira, M. Srebnik, *Organometallics* **1995**, *14*, 3127.
116. R. Alfaro, A. Parra, J. Alemán, J. L. G. Ruano, M. Tortosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15165.

117. Dans le cas de R = Et, le deuxième régioisomère est également détecté (92/8).
118. J. R. Coombs, L. Zhang, J. P. Morken, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1708.
119. L. Bollans, J. Bacsá, J. A. Iggo, G. A. Morris, A. V. Stachulski, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4531.
120. a) A. G. Leach, K. N. Houk, *Chem. Commun.* **2002**, *12*, 1243. b) A. G. Leach, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14820.
121. J. C. Walton, A. J. McCarroll, Q. Chen, B. Carboni, R. Nziengui, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5455.
122. E. C. Taylor, C.-P. Tseng, J. B. Rampal, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 552.
123. B. Yang, M. J. Miller, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 328.
124. a) Colomer, A.E.R. Chamberlain, M.B. Haughey, T.J. Donohoe, Timothy J., *Nature Rev. Chem.* **2017**, *1*, 0088.
125. S. Manna, R. Narayan, C. Golz, C. Strohmanc, A. P. Antonchick, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6119.
126. a) A. Zhang, Y. Kan, B. Jiang, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2305.
127. a) S. A. Babu, K. K. Krishnan, S. M. Ujwaldev, G. Anilkumar, *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 1033. b) X. Liu, K. Zheng, X. Feng, *Synthesis* **2014**, *46*, 2241. c) S. Adachi, R. Moorthy, M. P. Sibi, in *Copper-Catalyzed Asymmetric Synthesis*, Eds.: A. Alexakis, N. Krause, S. Woodward, Wiley-VCH, Weinheim, **2014**, pp. 283-324. d) M. Terada, *Synthesis*, **2010**, 1929.
128. Pour des références récentes sur l'utilisation de tels systèmes catalytiques, voir : a) Y. Zhou, L. Lin, X. Liu, X. Hu, Y. Lu, X. Zhang, X. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 9113. b) B. Hu, J. Li, W. Cao, Q. Lin, J. Yang, L. Lin, X. Liu, X. Feng, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2831. c) H. Zheng, Y. Wang, C. Xu, X. Xu, L. Lin, X. Liu, X. Feng, *Nature Commun.* **2018**, *9*, 1. d) X. Xu, J. Zhang, S. Dong, L. Lin, X. Lin, X. Liu, X. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8734. e) X. Hu, Y. Zhou, Y. Lu, S. Zou, L. Lin, X. Liu, X. Feng, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 8679. f) X. Zhang, X. Liu, J. Zhang, D. Zhang, L. Lin, X. Feng, *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2126.
129. M. Terada, Y. Motoyama, K. Mikami, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6693.
130. a) J. Hao, M. Hatano, K. Mikami, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4059. b) M. D. Tudor, J. J. Becker, P. S. White, M. R. Gagné, *Organometallics* **2000**, *19*, 4367.
131. D. A. Evans, C. S. Burgey, N. A. Paras, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5824.
132. S. Kezuka, Y. Kogami, T. Ikeno, T. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 49.
133. a) J. F. Zhao, B. H. Tan, M. K. Zhu, T. B. W. Tjan, T. P. Loh, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2085. b) H. K. Luo, Y.-L. Woo, H. Schumann, C. Jacob, H.-Y. Yang, Y.-T. Tan, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1356. c) T. Wang, X.-Q. Hao, J. J. Huang, J.-J. Niu, J.-F. Gong, M. P. Song, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8712. (d) M. Rueping, T. Theissmann, A. Kuenkel, R. M. Koenigs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6798. e) J. Lv, Q. Zhang, S. Zhong, S. Z. Luo, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15576 et références citées.
134. M. L. Clarke, C. E. S. Jones, M. B. France, *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, *3*, 24.
135. M. Vaultier, F. Truchet, B. Carboni, R. W. Hoffmann, I. Denne, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4169.
136. X. Gao, D. G. Hall, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2231.
137. F. Truchet, thèse de l'Université de Rennes 1, **1987**.
138. Pour des exemples de réactions d'allylboranes avec des arylnitrosos, voir : a) Y. N. Bubnov, D. G. Pershin, A. L. Karionova, M. E. Gurskii, *Mendeleev Commun.* **2002**, *12*, 202. b) R. E. Kyne, M. C. Ryan, L. T. Kliman, J. P. Morken, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3796. c) Y. Li, S. Chakrabarty, A. Studer, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 3587.
139. Pour des exemples d'allylboration d'imines silylées, voir : a) J. L. Chen, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10992. b) R. Alam, A. Das, G. Huang, L. Eriksson, F. Himo, K., Szabo, J. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2732. c) M. J. Hesse, S. Essafi, C. G. Watson, J. N. Harvey, D. Hirst, C. L. Willis, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 6145. d) I. Chataigner, F. Zammattio, J. Lebreton, J. Villieras, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2441. e) K. Watanabe, K. Ito, S. Itsuno, *Tetrahedron: Asymm.* **1995**, *6*, 1531.
140. C. Gunawan, M. A. Rizzacasa, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1388.
141. D. J. Winterheimer, C. A. Merlic, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2508.

142. M. Kischkewitz, C. Gerleve, A. Studer, *Org.Lett.* **2018**, *20*, 3666.

Chapitre 3

143. a) J. W. Blunt, A. R. Carroll, B. R. Copp, R. A. Davis, R. A. Keyzers, M. R. Prinsep, *Nat. Prod. Rep.* **2018**, *35*, 8 et revues précédentes dans cette série. b) C. T. Walsh, S. Garneau-Tsodikova, A. R. Howard-Jones, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 517.
144. a) C. Bailly, *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 1105. b) H. Fan, J. Peng, M. T. Hamann, J.-F. Hu, *Chem. Rev.* **2008**, *108* 264.
145. R. J. Andersen, D. J. Faulkner, H. Cun-heng, G. D. van Duyne, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5492.
146. R. Rane, N. Sahu, C. Shah, R. Karpoormath, *Curr. Top. Med. Chem.* **2014**, *14*, 253.
147. F. Scala, E. Fattorusso, M. Menna, O. Tagliatalata-Scafati, M. Tierney, M. Kaiser, D. Tasdemir, *Marine Drugs* **2010**, *8*, 2162.
148. a) S. Ahmad, O. Alam, M. J. Naim, M. Shaquiquzzaman, M. Mumtaz Alam, M. Iqbal, *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *157*, 527. b) S. S. Gholap, *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, *110*, 13. c) V. Bhardwaj, D. Gumber, V. Abbot, S. Dhimana P. Sharma, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 15233.
149. a) R. Jaina, N. Jadon, A. Pawaiya, *Trends Anal. Chem.* **2017**, *97*, 363. b) S. Sadki, P. Schottland, N. Brodie, G. Sabouraud, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 283. c) D. Curran, J. Grimshaw, S. D., Perera, *Chem. Soc. Rev.* **1991**, *20*, 391.
150. a) Y. S. Marfin, A. V. Solomonov, A. S. Timin, E. V. Romyantsev, *Curr. Med. Chem.* **2017**, *24*, 2745. b) A. Loudet, K. Burgess, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891.
151. H. Klfout, A. Stewart, M. Elkhailifa, H. He, *ACS Appl. Mat. Interfaces* **2017**, *9*, 39873.
152. a) O. Portilla, G. Sathicq, J.J. Martínez, G. P. Romanelli, *Curr. Org. Synth.* **2017**, *14*, 1. b) D. Gumber, V. Abbot, S. Dhiman, P. Sharma, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 15233. c) L. N. Sobenina, A. P. Demenev, A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov, *Russ. Chem. Rev. (Engl. Transl.)* **2002**, *71*, 563. d) A. Jones, *Pyrroles*; Wiley, New York, **1990**. e) A. Jones, G. P. Bean, *The Chemistry of Pyrroles*, Academic Press, Londres, **1977**.
153. a) M. W. Roomi, S. F. MacDonald, *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 1689. b) A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 1474.
154. L. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 1635.
155. a) S. Khaghaninejad, M.M. Heravi, *Adv. Het. Chem.* **2014**, *111*, 95. b) C. Paal, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 367.
156. D. van Leusen, A. M. van Leusen, *Org. React.* **2001**, *57*, 417.
157. a) N. Ono, *Heterocycles* **2008**, *75*, 243. b) D. H. R. Barton, S. Z. Zard, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1985**, 1098.
158. a) V. Estévez, M. Villacampaa, J. C. Menéndez, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4633. b) V. Estévez, M. Villacampaa, J. C. Menéndez, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4402.
159. a) N.-N. Zhou, H.-T. Zhu, D.-S. Yang, Z.-H. Guan, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7136. b) A. V. Gulevich, A. S. Dudnik, N. Chernyak, V. Gevorgyan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3084.
160. Pour une revue récente portant sur la synthèse de pyrroles fusionnés par réaction de cyclisation, voir : W. J. Olivier, J. A. Smith, A. C. Bissember, *Org. Bio. Chem.* **2018**, *16*, 1216.
161. N. R. McFarland, H. Dimant, L. Kibuuka, D. Ebrahimi-Fakhari, C. A. Desjardins, K. M. Danzer, M. Danzer, Z. Fan, M. A. Schwarzschild, W. Hirst, P. J. McLean, *PLoS One* **2014**, *9*, e86048.
162. a) A. Andreev, D. Manvar, M. L. Barreca, D. S. Belov, A. Basu, N. L. Sweeney, N. K. Ratmanova, E. R. Lukyanenko, G. Manfroni, V. Cecchetti, D. N. Frick, A. Altieri, N. Kaushik-Basu, A. V. Kurkin, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *96*, 250.
163. O. Cil, P. W. Phuan, A. M. Gillespie, S. Lee, L. Tradtrantip, J. Yin, M. Tse, N. C. Zachos, R. Lin, M. Donowitz, A. S. Verkman, *FASEB J.* **2016**, *31*, 751.

164. T. Maier, T. Beckers, T. Baer, M. Vennemann, V. Gekeler, A. Zimmermann, P. Gimmnich, K. J. Padiya, H. Joshi, U. Joshi, M. Makhija, WO Patent 2009037001, **2009**.
165. T. Mallinson, *J. Paramedic Pract.* **2017**, *9*, 522.
166. a) A. Bagnall, M. Fenton, J. Kleijnen, R. Lewis, *Cochrane Database Syst Rev.* **2007**, CD002083. b) W. Koller, J. Curtin, J. Fields, *Neuropharm.* **1984**, *23*, 1191.
167. a) M. Jasiński, G. Utecht, A. Fruziński, H.-U. Reissig, *Synthesis* **2016**, *48*, 893. b) M. Kandziora, H.-U. Reissig, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 370. c) G. Galvani, R. Lett, C. Kouklovsky, *Synlett* **2015**, *26*, 1340. d) R. Zimmer, H.-U. Reissig, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2888. e) L. Bouché, H.-U. Reissig, *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 23. f) P. F. Vogt, M. J. Miller, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1317.
168. P. Scheiner, O. L. Chapman, J. D. Lassila, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 813.
169. R. S. Givens, D. J. Choo, S. N. Merchant, R. P. Stitt, B. Matuszewski, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1327. b) H. Y. Lee, D. J. Choo, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1993**, *14*, 423.
170. F. Ragaini, S. Cenini, D. Brignoli, M. Gasperini, E. Gallo, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 460.
171. K. F. McClure, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 850.
172. G.-Q. Shi, M. Schlosser, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1445.
173. J. Firl, *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 218.
174. G. Kresze, H. Haertner, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 650.
175. V. Krchňák, K. R. Waring, B. C. Noll, U. Moellmann, H.-M. Dahse, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4559.
176. a) A. Defoin, H. Fritz, G. Geffroy, J. Streith, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3135. b) G. Kresze, H. Braun, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 1743.
177. P. Kefalas, D. S. Grierson, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3555.
178. W. J. Humenny, P. Kyriacou, K. Sapeta, A. Karadeolian, M. A. Kerr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11088.
179. G. Calvet, N. Blanchard, C. Kouklovsky, *Synthesis* **2005**, *19*, 3346
180. F. Berti, V. Di Bussolo, M. Pineschi, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7324.
181. N. Yasukawa, M. Kuwata, T. Imai, Y. Monguchi, H. Sajiki, Y. Sawama, *Green Chem.* **2018**, doi.org/10.1039/C8GC01373J.
182. a) F. Ragaini, S. Cenini, E. Borsani, M. Dompe, E. Gallo, *Organometallics* **2001**, *20*, 3390. b) K. Okuro, T. Dang, K. Khumtaveeporn, H. Alper, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2713.
183. S. Arai, Y. Koike, H. Hada, A. Nishida, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4522.
184. a) D. S. Matteson, P. K. Jesthi, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *110*, 25. b) D. S. Matteson, R. J. Moody, P. K. Jesthi, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5608.
185. La réaction avec le périllaldéhyde a été réalisée une seule fois et n'a pas été optimisée.
186. H. Spreitzer, P. Muller, G. Buchbauer, *Monatsh. Chem.* **1990**, *121*, 963.
187. M. D. Levin, F. D. Tost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6211.
188. Pour une revue sur les métathèses d'énynes, voir : a) N. J. Race, J. F. Bower, *Topics in Heterocyclic Chemistry* **2017**, *47*, 1. b) D. Castagnolo, *Targets in Heterocyclic Systems*, Eds O. A. Attanasi, Merino, P.; Spinelli, D., Italian Society of Chemistry, **2016**, 222. c) S. Kotha, N. R. Panguluri, R. Ali, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 5316. d) J. Li, D. Lee, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4269. e) S. Kotha, M. Meshram, A. Tiwari, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2065. f) K. C. Majumdar, S. Muhuri, R. Ul Islam, B. Chattopadhyay, *Heterocycles* **2009**, *78*, 1109. g) H. Villar, M. Fringsa, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 55.
189. M. Lombardo, S. Morganti, M. Tozzi, C. Trombini, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2823.
190. Y. D. Wang, G. Kimball, A. S. Prashada, Y. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8777.
191. L. Salacz, N. Girard, G. Blond, J. Suffert, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3915.
192. X. Wang, Z. Yao, S. Dong, F. Wei, H. Wang, Z. Xu, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2234.

193. L.-Z. Dai, M. Shi, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7011.
194. R.E. Maleczka, B. Ghosh, W. P. Gallagher, A. J. Baker, J. A. Muchnij, A. L. Szymanski, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4000.
195. C. Vovard-Le Bray, H. Klein, P. H. Dixneuf, A. Macé, F. Berrée, B. Carboni, S. Dérien, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1919.
196. a) J. T. Hill-Cousins, S. S. Salim, Y. M. Bakar, R. K. Bellingham, M. E. Light, R. C. Brown, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3700. b) E. A. Tiong, D. Rivalenti, B. M. Williams, J. S. Gleason, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3442. c) S. E. Kurhade, A. I. Sanchawala, V. Ravikumar, D. Bhuniya, D. S. Reddy, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3690. d) J. Li, D. Lee, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1298. e) N. Dieltiens, C. V. Stevens, *Synlett* **2006**, 2771. f) D. A. Kummer, J. B. Brenneman, S. F. Martin, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4621. g) T. Kitamura, Y. Sato, M. Mori, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9649. h) J. S. Clark, F. Elustondo, M. C. Kimber, *Chem. Comm.* **2004**, 2470.
197. D. A. Kummer, J. B. Brenneman, S. F. Martin, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11437.
198. Y. Nishloka, Y. Yano, N. Kinashi, N. Oku, Y. Toriyama, S. Katsumura, T. Shinada, K. Sakaguchi, *Synlett* **2017**, *28*, 327. b) E. T. Kiesewetter, R. V. O'Brien, E. C. Yu, S. J. Meek, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6026. c) C. Morrill, T.W. Funk, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7733. d) C. Morrill, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6031.
199. L. Garnier, B. Plunian, J. Mortier, M. Vaultier, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6699.
200. S. Arai, Y. Koike, H. Hada, A. Nishida, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1182.
201. S. Song, S. F. Zhu, L. Y. Pu, Q. L. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6072.
202. M. D. Levin, F. D. Tost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6211.
203. N. Cabrera-Lobera, P. Rodríguez-Salamanca, J. C. Nieto-Carmona, E. Buñuel, D. J. Cárdenas, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 784.
204. Y. Wang, S. Hu, W. Fast, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15096.
205. P. Garcia, Y. Evanno, P. George, M. Sevrin, G. Ricci, M. Malacria, C. Aubert, V. Gandon, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2030.
206. X. Zhang, B. Cao, S. Yu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 4047.
207. K. T. Sylvester, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8772.
208. S. O. Olesen, J. Ø. Madsen, S. Lawesson, *Bull. Soc. Chim. Belges* **1978**, *87*, 535.

Conclusion

209. Pour une définition de ce type de réactions, voir : a) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, *32*, 131. b) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115. c) L. F. Tietze, G. Brasche, K. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*; Wiley, **2006**.