



**HAL**  
open science

# Etude de dicarbofonctionnalisations de 1,3-diènes catalysées par le palladium et le cuivre impliquant des intermédiaires pi-allyle métalliques et conduites de façon inter- et intramoléculaire par voie ionique ou radicalaire

Baptiste Gérardin

► **To cite this version:**

Baptiste Gérardin. Etude de dicarbofonctionnalisations de 1,3-diènes catalysées par le palladium et le cuivre impliquant des intermédiaires pi-allyle métalliques et conduites de façon inter- et intramoléculaire par voie ionique ou radicalaire. Chimie organique. Normandie Université, 2023. Français. NNT : 2023NORMIR04 . tel-04187215

**HAL Id: tel-04187215**

**<https://theses.hal.science/tel-04187215>**

Submitted on 24 Aug 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Normandie Université



## THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité CHIMIE

Préparée au sein de l'INSA Rouen Normandie

**Etude de dicarbofonctionnalisations de 1,3-diènes catalysées par le palladium et le cuivre impliquant des intermédiaires pi-allyle métalliques et conduites de façon inter- et intramoléculaire par voie ionique ou radicalaire**

**Présentée et soutenue par  
BAPTISTE GERARDIN**

**Thèse soutenue le 07/04/2023  
devant le jury composé de**

MME ISABELLE GILLAIZEAU	PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS, Université d'Orléans	Rapporteur
M. ARNAUD VOITURIEZ	DIRECTEUR DE RECHERCHE, Université Paris-Saclay	Rapporteur
MME VÉRONIQUE BLANDIN	MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES HDR, Université de Grenoble Alpes	Membre
M. CEDRIC SCHNEIDER	MAÎTRE DE CONFÉRENCES, Université de Rouen Normandie	Membre Co-encadrant
M. GIOVANNI POLI	PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS, Sorbonne Université	Président du jury
M. CHRISTOPHE HOARAU	PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS, Institut national des sciences appliquées de Rouen	Directeur de thèse

**Thèse dirigée par CHRISTOPHE HOARAU (CHIMIE ORGANIQUE, BIOORGANIQUE, REACTIVITE, ANALYSE)**



## **Étude de dicarbofonctionnalisations de 1,3-diènes catalysées par le palladium et le cuivre impliquant des intermédiaires $\pi$ -allyle métalliques et conduites de façon inter- et intramoléculaire par voie ionique ou radicalaire**

**Résumé :** Depuis les dernières décennies, le développement de nouveaux plans synthétiques toujours plus économe en nombre d'étapes, d'atomes et d'énergies, sont la préoccupation de nombreuses communautés de chimistes organiciens. Parmi les technologies déjà existantes, les catalyses par les métaux de transition ont été particulièrement attrayantes afin de développer de nouvelles méthodes d'accès à des structures rapidement complexifiées « en un seul pot ». Dans ce domaine d'étude des réactions dites « dominos », les processus de dicarbofonctionnalisations métallo-catalysées de motifs 1,3-diéniques sont encore assez peu développés dans la littérature. Ainsi, deux nouvelles méthodologies ont été étudiées durant cette thèse concernant des réactions de difonctionnalisation sur un pivot 1,3-diène, faisant intervenir à un moment dans les mécanismes réactionnels un intermédiaire de type  $\pi$ -allyle palladium ou cuivre. Une première méthodologie de synthèse de benzo[*c*]carbazole substitué en position C-6 a été réalisée selon l'utilisation d'indoles 3-arylés et de 1-aryle-1,3-butadiènes et à travers un processus d'allylation directe de la liaison C(sp<sup>2</sup>)-H du dérivé indolique. Enfin, une seconde étude de dicarbofonctionnalisation du 1,3-butadiène a été envisagée, *via* l'activation de sels d'aryliodoniums en aryles radicaux selon une catalyse redox au cuivre et d'une interception par des espèces organoborées.

**Mots-clés :** Difonctionnalisation, Annélation, 1,3-Diènes, Intermédiaires  $\pi$ -allyles métalliques, Palladium, Cuivre, Benzo[*c*]carbazoles, Diarylation.

---

## **Study of dicarbofunctionalization of 1,3-dienes catalyzed by palladium and copper involving metallic $\pi$ -allyl intermediates performed in an inter- and intramolecular manner *via* an ionic or radical pathway**

**Abstract:** For the last few decades, the development of new synthetic plans that are more economic in the number of steps, atoms and energies has been the concern of many organic chemistry communities. Among the already existing technologies, catalysis by transition metals has been particularly attractive in order to develop new methods of access to quickly complex structures in a one-pot process. Among these domino reactions, the processes of metallo-catalyzed dicarbofunctionalization of 1,3-dienes are still not very developed in the literature. Thus, two new methodologies were studied during this Ph.D. regarding the difonctionnalization reactions on 1,3-dienes, involving at one point in the reaction mechanism a  $\pi$ -allyl palladium or copper intermediate. First, a method of synthesis of benzo[*c*]carbazoles substituted in position C-6 was carried out through the use of 3-arylindoles and 1-aryl-1,3-butadienes, involving a direct allylation of the C(sp<sup>2</sup>)-H bond of the indole derivative. Finally, a second dicarbofunctionalization study of 1,3-butadiene was considered, involving the activation of aryliodonium salts into aryl radicals using copper redox catalysis and an interception by organoboronated species.

**Keywords:** Difunctionalization, Annulation, 1,3-Dienes, Metal  $\pi$ -allyl intermediates, Palladium, Copper, Benzo[*c*]carbazoles, Diarylation.



## REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier sincèrement le Professeur Isabelle Gillaizeau, le Docteur Véronique Blandin, le Professeur Giovanni Poli et le Docteur Arnaud Voiturier pour l'honneur qu'ils me font d'avoir accepté d'être dans mon jury de thèse et pour le temps qu'ils ont consacré à évaluer mes travaux.

Je souhaite remercier aussi chaleureusement le Pr. Christophe Hoarau, mon directeur de thèse, et le Dr. Cédric Schneider, mon co-encadrant de thèse, pour leurs soutiens, leurs aides et leurs conseils avisés. Au delà des difficultés rencontrées, ce travail n'aurait pas été possible sans la confiance qu'ils m'ont témoignée, ni sans leur envie de me transmettre leur passion.

Par la suite, je tiens à remercier l'ensemble du laboratoire COBRA qui m'a cordialement accueilli durant ces années, avec en particulier l'équipe « Hétérocycle » du 3<sup>ème</sup> étage. Cela a été un réel plaisir de partager, échanger, et rire au quotidien avec toutes ces personnes.

Ma gratitude va également à l'ensemble du laboratoire 307/308 pour l'amicale ambiance qui y régnait. Je fais le souhait que l'élan de collaboration, de respect et de soutien que j'ai reçu au sein de cette équipe perdure encore longtemps. À tous mes collègues et amis, au-delà de m'avoir apporté votre précieuse aide, merci pour tous les excellents souvenirs que vous me laissez.

Mes derniers remerciements vont à celles et ceux qui me sont chers, mes amis, ma famille, et particulièrement ma compagne pour son soutien quotidien indéfectible dans les bons et les moins bons moments de la préparation de cette thèse. Leur confiance dans mes choix, leurs attentions et leurs encouragements m'ont accompagné tout au long de ces années.



# Table des Matières

LISTE DES ABREVIATIONS .....	13
INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	19
Généralités.....	19
I. La catalyse par les métaux de transition : principe et processus élémentaires de transformation chimique .....	21
1) Les échanges de ligands L par partage de paires électroniques et de ligands radicalaires X par métathèse de métaux (réactions de transmétallation) .....	21
a) Par partage de paires électroniques avec des ligands (appelés ligand L).....	22
b) Par réaction de transmétallation avec échange de ligands radicalaires X .....	22
2) Addition et élimination de ligands radicalaires X, spontanées ou par métathèse de liaisons $\sigma$ .....	23
a) L'addition oxydante et l'élimination réductrice.....	23
b) L'élimination d'un fragment moléculaire par métathèse de liaisons $\sigma$ avec un réactif tiers.....	24
3) Insertion de ligands L dans un système $\pi$ et l'élimination de ligands radicalaires X avec génération d'un système $\pi$ .....	24
a) L'insertion migratoire du métal dans un système $\pi$ de type 1,1' ou 1,2 .....	24
b) La $\beta$ -élimination d'un atome conduisant à la génération d'un système $\pi$ .....	25
4) Processus de substitutions nucléophiles sur les complexes métalliques.....	26
5) Les processus de métallations catalytiques de liaisons carbone-hydrogène (C-H) 27	
II. Les complexes métalliques $\pi$ -allyliques : Généralités, les grandes voies de préparation et leurs caractéristiques électroniques .....	31
1) Principales voies de préparation des complexes métalliques $\pi$ -allyliques : .....	31
2) Propriétés électroniques : Double haptacité des complexes $\pi$ -allyliques.....	33
III. Les réactions de substitution nucléophile de Tsuji-Trost, d'allylation électrophile d'aromatiques activés et de couplage direct substitutif de type [C-X / C-H] d'allyles pré-fonctionnalisés.....	33



1) Réaction historique de substitution nucléophile de Tsuji-Trost d'allyles pré-fonctionnalisés.....	33
2) Réaction d'allylation électrophile d'aromatiques à partir d'allyles pré-fonctionnalisés.....	36
3) Développements contemporains d'allylation directe de liaisons C-H par couplage catalytique de type [C-X / C-H] à partir d'allyles préfonctionnalisés.....	37
IV. Développements contemporains de méthodologies de fonctionnalisation directe de la liaison C(sp <sup>3</sup> )-H allylique par activation radicalaire et métallique .....	38
1) Réactions pionnières de génération stœchiométrique de complexes $\pi$ -allyl palladiés	40
2) Réactions d'arylations et d'alcénylations allyliques par activation métallique de la liaison C(sp <sup>3</sup> )-H allylique.....	42
3) Réactions d'arylation et d'alcénylation allyliques par activation radicalaire de la liaison C(sp <sup>3</sup> )-H allylique.....	45
V. Développements contemporains de réactions dominos métallo-catalysées de formation multiple de liaisons C-C impliquant des complexes $\pi$ -allyliques générés à partir des pivots 1,3-dièniques .....	49
1) Les réactions dominos métallo-catalysées de difonctionnalisation de 1,3-diènes pour la création multiple de liaisons C-C.....	49
a) Etape clé de substitution nucléophile de Tsuji-Trost : .....	49
b) Etape clé de transmétallation en présence de dérivés d'organométalliques :.....	51
c) Etape clé d'activation directe de liaisons C-H : .....	53
2) Réactions dominos de difonctionnalisation de 1,3-diènes impliquant la formation de plusieurs liaisons C-C sous activation métallique et radicalaire .....	54
a) Emploi d'aldéhydes comme partenaires électrophiles d'interception d'allylmétaux.....	54
b) Emploi d'énolates comme agents d'interception de $\pi$ -allylmétaux : .....	58
c) Emploi d'organométalliques, d'alcynures et de cyanures comme agents d'interception de $\pi$ -allylmétaux .....	59

VI. Conclusion et projet de thèse .....	62
CHAPITRE 1 : Étude de réactions dominos pallado-catalysées de difonctionnalisation d'1-aryl-1,3-butadiènes impliquant une interception terminale d'allylation directe intramoléculaire de liaisons C(sp <sup>2</sup> )-H d'indoles pour un nouvel accès aux benzo[ <i>c</i> ]carbazoles selon le principe général d'expansion de système $\pi$ .....	67
I. Généralité sur les benzocarbazoles et les principales méthodes de préparation .....	70
II. Synthèses d'indoles C-3-substitués par des groupements aryles <i>ortho</i> -bromés .....	71
III. Étude de réactions dominos pallado-catalysées de difonctionnalisation du 1-phényl-1,3-butadiène avec le 3-(2-bromophényl)-1 <i>H</i> -indole <b>4A</b> pour un nouvel accès aux benzo[ <i>c</i> ]carbazoles .....	74
1) Étude préliminaire du couplage de Mizoroki-Heck du 3-(2-bromophényl)-1 <i>H</i> -indole <b>4A</b> avec le 1-phényl-1,3-butadiène et de son interception pour la production de dérivés carbazoliques .....	74
2) Optimisation de la réaction domino pallado-catalysée de production des dérivés benzo[ <i>c</i> ]carbazoliques <b>7</b> , <b>8</b> et <b>9</b> .....	76
3) Étude de la préparation des benzo[ <i>c</i> ]carbazoles vinylé <b>8Aa</b> et alkylé <b>9Aa</b> par une séquence de couplage pallado-catalysée à partir de l'indole <b>4A</b> avec le 1-phényl-1,3-butadiène <b>5a</b> suivie des réactions de conversion par oxydation, réduction et isomérisation	
81	
a) Mise au point d'une séquence de couplage pallado-catalysée de l'indole <b>4A</b> avec le 1-phényl-1,3-butadiène <b>5a</b> dans le DCE suivie d'une post-oxydation pour l'obtention du benzo[ <i>c</i> ]carbazole vinylé <b>8Aa</b> .....	81
b) Mise au point d'une séquence couplage pallado-catalysée de l'indole <b>4A</b> avec le 1-phényl-1,3-butadiène <b>5a</b> dans l'acétonitrile suivie d'une réduction pour l'obtention du benzo[ <i>c</i> ]carbazole alkylé <b>9Aa</b> .....	83
c) Tentative d'aromatisation du dihydro-benzo[ <i>c</i> ]carbazole vinylé <b>7Aa</b> en benzo[ <i>c</i> ]carbazole alkylé <b>9Aa</b> par migration de double liaison vinylique en milieu basique .....	84
4) Étude complémentaire des paramètres stœchiométriques du couplage de l'indole <b>4A</b> avec le 1-phényl-1,3-butadiène <b>5a</b> ainsi que sa tolérance en la présence de certains solvants protiques, d'oxygène et de certains groupements protecteurs sur l'indole .....	87

a)	Étude des paramètres déterminants du couplage dans les conditions catalytiques optimisées ainsi que la tolérance aux solvants protiques, à la variation des quantités de catalyseur, de base, de ligand mais également à l'oxygène .....	87
b)	Étude du couplage de l'indole 3-(2-bromophényl)-1 <i>H</i> -indole diversement protégé <b>3A-D</b> avec le diène <b>5a</b> .....	89
IV.	Étude générale de la séquence de couplage des 3-(2-bromophényl)-1 <i>H</i> -indoles <b>4</b> avec des 1-aryl-1,3-butadiènes <b>5</b> diversement substitués sur les unités aromatiques suivie d'une réduction ou d'une oxydation pour la préparation de benzo[ <i>c</i> ]carbazoles diversement décorés	91
1)	Étude de la synthèse d'une gamme variée de 3-(2-bromoaryl)-1 <i>H</i> -indoles <b>4</b> et de 1-(hétéro)aryl-1,3-butadiènes <b>5</b> diversement substitués .....	91
a)	Étude de la préparation d'une gamme variée de 3-(2-bromophényl)-1 <i>H</i> -indoles <b>4B-H</b> à partir d'indoles diversement substitués <b>1A-H</b> .....	91
b)	Préparation de deux 3-(2-bromoaryl)-1 <i>H</i> -indoles <b>4I-J</b> à partir du 3-iodo- <i>N</i> -sulfonylindole <b>2A</b> .....	93
c)	Préparation de 1-aryl-1,3-butadiènes <b>5</b> par des réactions d'oléfination de Wittig de divers cinnamaldéhydes.....	94
d)	Préparation des 1-aryl-1,3-butadiènes <b>5c-k</b> et <b>5m-t</b> par des réaction d'oléfination de Wittig-Hörner à partir de benzaldéhydes et de l'allylphosphonate de diéthyle .....	95
2)	Étude de la synthèse des benzo[ <i>c</i> ]carbazoles vinylés <b>8</b> selon une séquence de couplage pallado-catalysée des 3-(2-bromoaryl)-1 <i>H</i> -indoles <b>4</b> avec des 1-(hétéro)aryl-1,3-butadiènes <b>5</b> variés dans le DCE suivi d'une réaction d'oxydation .....	96
3)	Étude de la synthèse de benzo[ <i>c</i> ]carbazoles alkylé <b>9</b> selon une séquence de couplage pallado-catalysée de 3-(2-bromoaryl)-1 <i>H</i> -indoles avec des 1-(hétéro)aryl-1,3-butadiènes variés dans l'acétonitrile suivie d'une réaction de réduction .....	103
V.	Étude de l'extension de la méthodologie de couplage des 3-arylindoles <i>ortho</i> -halogénés avec des 1-aryl-1,3-butadiène impliquant une étape clé d'interception par allylation intramoléculaire d'une liaison C(sp <sup>2</sup> )-H .....	109
1)	Étude 1 : Couplage de 2-arylindoles <i>ortho</i> -bromés <b>10</b> avec le 1-phényl-1,3-butadiène <b>5a</b> pour la préparation de benzo[ <i>a</i> ]carbazoles alkylé et/ou vinylé .....	109

2) Étude 2 : Couplage d'hétérocycles azotés ou souffrés par un motif 2-bromophényle <b>13</b> dans les séries azaindole, benzothiophène, pyrazole et pyrrole avec le 1-phényl-1,3-butadiène <b>5a</b> pour la préparation d'analogues de benzo[ <i>c</i> ]carbazoles vinylés et/ou alkylés	112
3) Étude 3 : Couplage pallado-catalysé du 3-(2-bromophényl)indole <b>4a</b> avec des allènes pour la préparation de benzo[ <i>c</i> ]carbazoles disubstitués sur les positions C-5 et C-6	116
VI. Étude d'une hypothèse mécanistique du couplage pallado-catalysé des 3-(2-bromoaryl)indoles <b>4</b> avec les 1-aryl-1,3-butadiènes <b>5</b> impliquant une étape clé d'allylation directe de la liaison C2(sp <sup>2</sup> )-H de l'indole pour la préparation de dérivés benzo[ <i>c</i> ]carbazoliques	119
VII. Conclusion	124
CHAPITRE 2 : Étude d'une réaction multicomposant radicalaire de diarylation de 1,3-diènes par catalyse rédox au cuivre (I) en présence de sel de diaryliodonium et d'acide boronique	131
I. Réactions multicomposant ioniques ou radicalaires catalysées au cuivre pour la difonctionnalisation 1,2 ou 1,4 des 1,3-diènes	132
1) Réactions multicomposant : principe et enjeux actuels	132
2) Étude bibliographique des réactions de difonctionnalisation ionique 1,2 et 1,4 à trois composants des 1,3-diènes catalysées par le cuivre	135
3) Étude bibliographique des réactions de difonctionnalisation à trois composants des 1,3-diènes médiées par des radicaux et catalysées par le cuivre	140
4) Étude bibliographique des réactions multicomposant non photo-médiées par catalyse rédox radicalaire au cuivre	145
5) Étude bibliographique des réactions multicomposant par catalyse photorédox au cuivre et induite par la lumière visible	148
6) Étude bibliographique des réactions multicomposant photo-médiées par catalyse duale PC/[Cu]	151
7) Étude bibliographique des réactions de diarylation 1,2 et 1,4 métallo-catalysées des 1,3-diènes	154

II. Réaction sélective de diarylation des 1,3-diènes par catalyse rédox radicalaire au cuivre	156
1) Présentation générale de l'objectif.....	156
2) Diarylation dissymétrique des 1,3-diènes par catalyse rédox radicalaire au cuivre à partir de sels de diaryliodonium et d'organoboranes. ....	159
III. Conclusion et perspectives du projet .....	171
CONCLUSION GÉNÉRALE .....	173
EXPERIMENTAL PART .....	183
I. Solvents, Reagents and Apparatus .....	185
1) Reactions.....	185
2) Purification.....	185
3) Analysis.....	185
II. Synthesis.....	186
1) General procedures .....	186
2) Commercial availability.....	193
3) Experimental part.....	194
a) Synthesis of 3-iodo-1-(phénylesulfonyl)-1 <i>H</i> -indoles <b>2A-2H</b> .....	194
b) Synthesis of 1-(phenylesulfonyl)-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1 <i>H</i> -indole <b>S1-3A</b> .....	199
c) Synthesis of 3-iodo-1-(phénylesulfonyl)-1 <i>H</i> -indoles <b>3A-3J</b> .....	199
d) Synthesis of 3-(2-bromophenyl)-1 <i>H</i> -indoles <b>4A-4J</b> .....	207
e) Synthesis of 1-aryle-1,3-butadienes <b>5b-5o</b> .....	214
f) Synthesis of Mizoroki-Heck-type indole <b>6</b> .....	222
g) Synthesis of 6-styryl-benzo[ <i>c</i> ]carbazoles <b>8</b> .....	223
h) Synthesis of 6-phenethyl-benzo[ <i>c</i> ]carbazoles <b>9</b> .....	235
i) Synthesis of 2-(2-bromophenyl)-1 <i>H</i> -indoles <b>10A</b> and <b>10B</b> .....	249
j) Synthesis of 3-iodo- <i>N</i> -protected heterocycles <b>S2-13A-C</b> .....	250
k) Synthesis of 3-borylated benzo[ <i>b</i> ]thiophene <b>S2-13D</b> .....	251

l)	Synthesis of acrylic esters <b>S2-13E</b> and <b>S2-13F</b> .....	252
m)	Synthesis of 3-(2-bromophenyl)- <i>N</i> -protected heterocycles <b>S3-13A-C</b> .....	253
n)	Synthesis of 4-(2-bromophenyl)-1 <i>H</i> -pyrroles-3-carboxylate <b>S3-13E</b> and <b>S3-13F</b> 255	
o)	Synthesis of 3-(2-bromophenyl)-heterocycles <b>13A-F</b> .....	257
p)	Synthesis of 4,5-dihydro-3 <i>H</i> -benzo[ <i>e</i> ]indole <b>14Ea</b> , <b>14Fa</b> and <b>14Eb</b> .....	261
q)	Synthesis of (2,2-dibromocyclopropyl)benzene <b>S2-15</b> and propa-1,2-dien-1-ylbenzene <b>15</b> .....	263
r)	Synthesis of 5-methyl-6-phenyl-benzo[ <i>c</i> ]carbazole <b>16</b> .....	264
s)	Synthesis of the diarylation product of 1,3-butadiene <b>19</b> .....	265
t)	Synthesis of pinacol 4-methoxyphenylboronic ester <b>22</b> .....	266
	RÉFÉRENCES .....	269



---

**LISTE DES ABREVIATIONS**

---

[ox] : Oxydant

°C : Degrés Celsius

---

Ac : Acétyle

acac : Acétylacétonate

AcOH : Acide acétique

APEX : Extension du système  $\pi$  par annulation ('annulative  $\pi$ -extension')

API : Ionisation chimique à pression atmosphérique ('atmospheric pressure chemical ionization')

Ar : Aryle

ATR : Réflectance totale atténuée ('attenuated total reflectance')

ATRA : Addition radicalaire par transfert d'atome ('atom-transfer radical addition')

---

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

BINOL : 1,1'-Bi-2-naphtol

BrettPhos : 2-(Dicyclohexylphosphino)3,6-diméthoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyle

Bu : Butane

Bz : Benzyle

---

cod : Cycloocta-1,5-diène

Cp\* : 1,2,3,4,5-Pentaméthylcyclopentadiène

Cy : Cyclohexyle

---

dba : Dibenzylacétone

DBHP : Hydroperoxyde de *tert*-butyle

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

DCE : 1,2-Dichloroéthane

---



## LISTE DES ABREVIATIONS

DCM : Dichlorométhane  
dcpe : 1,2-Bis(dicyclohexylphosphino)éthane  
dcpf : 1,1'-Bis(dicyclohexylphosphino)ferrocène  
DDQ : 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone  
DG : Groupe directeur ('directing group')  
DIPEA : Diisopropyléthylamine  
DMAc : Diméthylacétamide  
DME : 1,2-diméthoxyéthane  
DMF : Diméthylformamide  
DMSO : Diméthylsulfoxyde  
dppb : 1,2-Bis(diphénylphosphino)butane  
dppbz : 1,2-Bis(diphénylphosphino)benzène  
dppe : 1,2-Bis(diphénylphosphino)éthane  
dppf : 1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène  
dpph : 2,2-Diphényl-1-picrylhydrazyle  
dppm : 1,2-Bis(diphénylphosphino)méthane  
dppp : 1,2-Bis(diphénylphosphino)propane  
DTBP : Peroxyde de di-*tert*-butyle  
d.r. : Rapport diastéréoisomérique

---

*ee* : Excès énantiomérique  
EI : Ionisation par impact électronique ('electron impact ionization')  
EM : Métallation électrophile ('electrophilic metallation')  
équiv. : Equivalent  
ESI : Ionisation par électronébuliseur ('electrospray ionization')  
Et : Ethyle  
EWG : Groupe électro-attracteur ('electron-withdrawing group')

---

*fac* : Facial

---

h : Heure

Het : Hétérocycle

HFIP : Hexafluoro-2-propanol

HMBC : 'Heteronuclear Multiple Bond Correlation'

HMPA : Hexaméthylphosphoramide

HOMO : Orbital moléculaire la plus haute occupé ('highest occupied molecular orbital')

HRMS : Spectrométrie de masse à haute résolution ('high resolution mass spectrometry')

HSQC : 'Heteronuclear Single Quantum Coherence'

---

*i.e.* : C'est-à-dire (*id est*)

IR : Infrarouge

---

LED : Diode électroluminescente ('light-emitting diode')

LiHMDS : Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium

LUMO : Orbital moléculaire la plus basse vacante ('lowest unoccupied molecular orbital')

---

*m* : Méta

m.p. : Point de fusion ('melting point')

MDC : Métallation-déprotonation concertée

MDnC : Métallation-déprotonation non concertée

Me : Méthyle

MeCN : Acétonitrile

MeI : Iodométhane

MeOH : Méthanol

Mes : Mésityle

min : Minute

mol% : Pourcentage molaire

MOM : Méthoxyméthyle

MONOPhos : 3,5-Dioxa-4-phosphacyclohepta[2,1-a:3,4-a']dinaphthalen-4-yl)diméthylamine

MS3Å : Tamis moléculaire 3 ångström ('molecular sieves 3 ångström')

---

## LISTE DES ABREVIATIONS

Mt : Métal de transition ('transition metal')

MTBE : Méthyl *tert*-butyl éther

---

NHP : N-hydroxyphthalimide

NMR : Résonance magnétique nucléaire ('Nuclear Magnetic Resonance')

NOESY : 'Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy'

Nu : Nucléophile

---

*o* : *Ortho*

OLED : Diode électroluminescente organique ('organic light-emitting diode')

---

*p* : *Para*

PC : Photocatalyseur

Pc : Phtalocyanine

PE : Ether de pétrole ('petroleum ether')

Pin : Pinacol

Piv : Pivaloyle

PMB : *para*-méthoxybenzyle

ppm : Partie par million

ppy : 2-Phénylpyridine

PS : Eponge à protons ('proton sponge')

---

Rdt : Rendement

RMC : Réaction multicomposant

RMN : Résonance magnétique nucléaire

---

S<sub>E</sub><sup>2</sup> : Substitution électrophile d'ordre 2'

S<sub>E</sub>Ar : Substitution électrophile aromatique

---

SET : Transfert mono-électronique ('single electron transfert')

S<sub>N</sub><sup>1</sup> : Substitution nucléophile d'ordre 1

S<sub>N</sub><sup>2</sup> : Substitution nucléophile d'ordre 2

S<sub>N</sub>Ar : Substitution nucléophile aromatique

---

t.a. : Température ambiante

<sup>t</sup>Amyle : 2-Méthylbutane

TBAB : Bromure de tétrabutylammonium

TBAF : Fluorure de tétrabutylammonium

<sup>t</sup>Bu : *Tert*-butyle

Tc : Thiophène-2-carboxylate

TCE : 1,1,2,2-Tétrachloroéthane

Tf : Triflate

TFA : Acide trifluoroacétique

THF : Tétrahydrofurane

TLC : Chromatographie sur couche mince ('thin-layer chromatography')

TMS : Triméthylsilyle

Tol : Toluyle

TosMIC : Isocyanate de *para*-toluenesulfonylméthyle

Ts : Tosyle

---

w.t. : Fraction massique ('mass fraction')

---

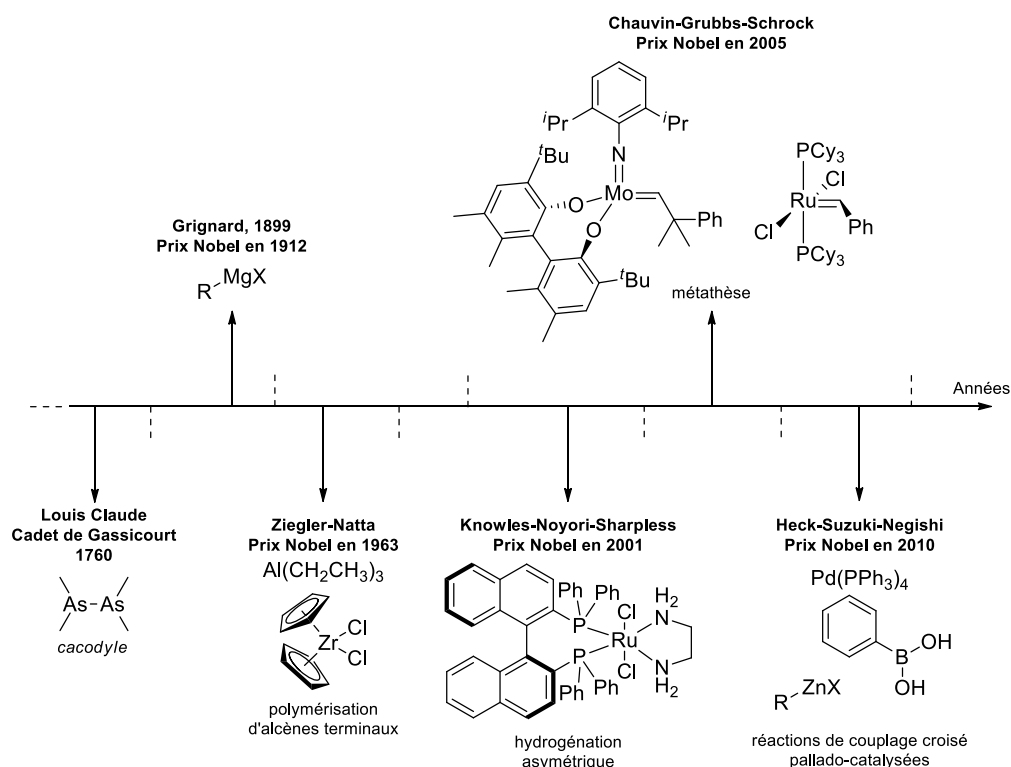
XantPhos : (9,9-Diméthyl-9H-xanthène-4,5-diyl)bis(diphénylphosphane)



# INTRODUCTION GÉNÉRALE

## Généralités

La chimie organométallique a acquis en un demi-siècle une place centrale en synthèse organique en ouvrant notamment avec la catalyse par les métaux de transition des perspectives inédites pour la génération des liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome qui ont révolutionné les grands principes de la réactivité organique de catalyse électrophile et nucléophile (substitution nucléophile, élimination, addition,  $S_EAr$ ,  $S_NAr$ ).



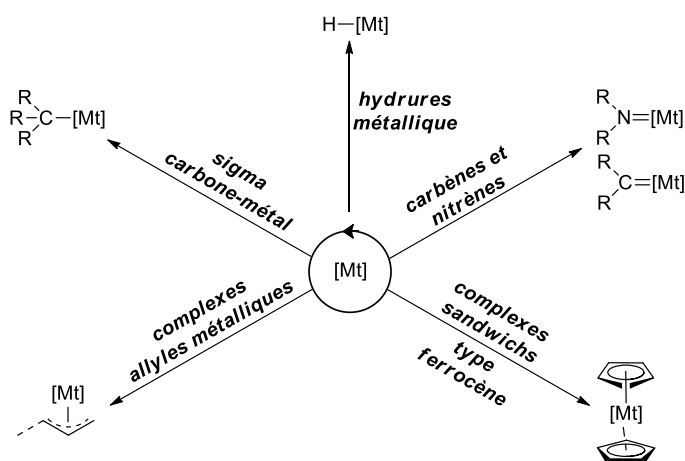
**Figure 1** : Chronologie de la génération d'espèce organométallique depuis 1760

Depuis la préparation du liquide de Cadet en 1760 (considérée comme la première génération d'une espèce organométallique définie comme comportant au moins une liaison carbone-métal) et celle du premier organomagnésien (dont la découverte a été récompensée du prix Nobel en 1912), les principales méthodologies catalysées par les métaux de transition ont suscité un intérêt croissant des communautés de chimistes organiciens académiques et industrielles (notamment pétrochimique et macromoléculaire), et ont été régulièrement mises à l'honneur par le comité Nobel (**Figure 1**).

## INTRODUCTION GÉNÉRALE

Parmi les développements contemporains, il faut citer les réactions d'hydrogénation et d'époxydation asymétriques de Knowles-Noyori-Sharpless (2001), les réactions de métathèse des alcènes de Chauvin-Grubbs-Shrock (2005) ou encore plus récemment les couplages croisés pallado-catalysés de Heck-Negishi-Suzuki (2010).

Cette grande richesse actuelle de la catalyse par les métaux de transition (Mt), régulièrement explicitée dans de très nombreux ouvrages de recherche académique, industriels et d'enseignement,<sup>1</sup> est classifiée selon la nature (et donc la réactivité très différente) des espèces organométalliques engagées dans les transformations chimiques réparties en cinq grandes classes : les hydrures métalliques, les complexes  $\sigma_{C-Mt}$ , les carbènes et les nitrènes (Y=Mt), les complexes  $\pi$ -allyliques et les complexes  $\eta^5$ - ou  $\eta^6_{Ar-Mt}$  (**Figure 2**).



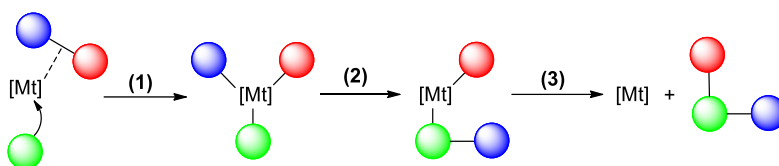
**Figure 2** : Les différentes classes de complexes organométalliques

Par le biais des orbitales  $d$  du métal de transition, dont leur particularité repose sur des hauteurs en énergie, des volumes et une diversité géométrique plus importants que celles des orbitales  $\sigma$  et  $\pi$  impliquées dans les molécules organiques non métalliques, la formation ainsi que la réactivité des complexes organométalliques précités sont régies par des transformations élémentaires au sein de la sphère de catalyse que nous allons détailler désormais.

<sup>1</sup> a) B. Gabrielle, *Molecules* **2022**, 27, 1227. b) M. L. Crawley, B. M. Trost, *Wiley Online Library* **2012**, DOI: 10.1002/9781118309872.

## I. La catalyse par les métaux de transition : principe et processus élémentaires de transformation chimique

Le principe de la catalyse par les métaux de transition consiste de façon générale en : (1) l'interaction et/ou l'activation d'un ou plusieurs réactifs par recouvrement des orbitales moléculaires avec les orbitales  $d$  du métal avec formation d'un complexe métallique ; (2) l'intervention d'une ou plusieurs transformations du complexe métallique (ou processus élémentaires) faisant intervenir un ou plusieurs autres réactifs avec à chaque stade l'obtention d'un complexe métallique aux propriétés stéréo-électroniques modifiées ; (3) une étape finale de formation des produits avec le relargage du métal (**Figure 3**).



**Figure 3** : Principe de la catalyse par les métaux de transition

L'ensemble des transformations chimiques au sein de la sphère catalytique reposent sur la variation du degré de coordination et d'oxydation du métal de transition modifiant son caractère électrophile et nucléophile. Ce dernier est également régulé par la coordination de ligands participant également à la survie du métal à chaque étape du cycle catalytique.

Bien que les mécanismes impliqués restent encore que partiellement décrits, les transformations chimiques au sein de la sphère de catalyse sont distinguées en **cinq grandes classes de processus élémentaires** qui constituent actuellement une base théorique de rationalisation de cette catalyse pour le développement méthodologique.

### 1) Les échanges de ligands L par partage de paires électroniques et de ligands radicalaires X par métathèse de métaux (réactions de transmétallation)

On distingue deux types d'échanges de ligands dans la sphère de catalyse, (1) les ligands L par partage de paires électroniques et, (2) les ligands radicalaires (dits X) par transmétallation.



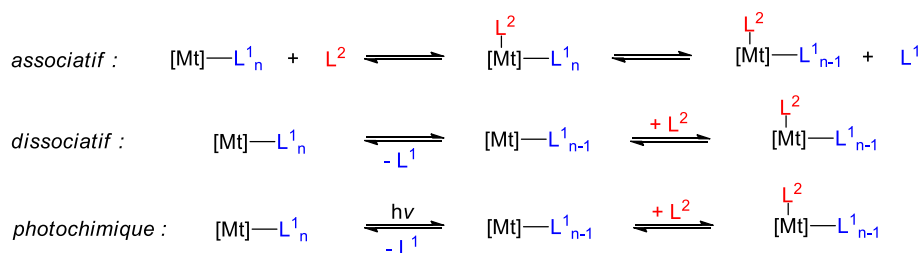
## INTRODUCTION GÉNÉRALE

### a) Par partage de paires électroniques avec des ligands (appelés ligand L)

Les échanges par paires électroniques de ligands avec le métal sont des processus associatifs ou dissociatifs dont la différence réside dans un changement de cinétique réactionnelle (**Figure 4**) :

- Par voie associative, la cinétique est d'ordre 2 (type  $S_N^2$ ) et l'étape la plus lente est la complexation du ligand externe ( $L^2$ ) avant le départ du ligand interne ( $L^1$ ). La cinétique d'échange augmente avec le caractère électrodonneur du ligand  $L^2$  ainsi que le caractère électrophile du métal.

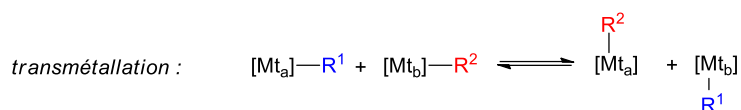
- Par voie dissociative, la cinétique sera d'ordre 1 (type  $S_N^1$ ) et le départ d'un ligand interne  $L^1$  est l'étape la plus lente conduisant à une augmentation de l'électrophilie du métal facilitant ensuite la complexation du ligand externe  $L^2$ . Cette voie est privilégiée dans le cas de forte contrainte stérique empêchant l'accessibilité du ligand externe. Cette voie dissociative peut être également activée par irradiation photochimique sans changement de la cinétique globale de la transformation.



**Figure 4** : Les échanges de ligands L par partage de paires d'électrons

### b) Par réaction de transmétallation avec échange de ligands radicalaires X

Le second processus d'échange de deux fragments moléculaires liés par liaisons  $\sigma$  au métal consiste en une métathèse métallique entre deux espèces organométalliques (ou réaction de transmétallation) qui appartiennent à deux colonnes du tableau périodique des éléments. Cet échange de ligands radicalaires X est sous contrôle thermodynamique (*i.e.* bilan positif des énergies de liaisons) (**Figure 5**).



**Figure 5** : Les échanges de ligands radicalaires X par transmétallation

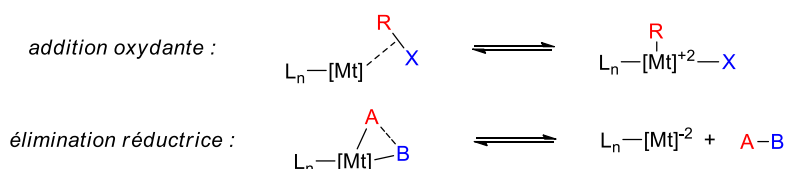
## 2) Addition et élimination de ligands radicalaires X, spontanées ou par métathèse de liaisons $\sigma$

L'addition et l'élimination de fragments moléculaires au métal par liaisons  $\sigma$  procèdent selon deux types de processus : (1) l'addition oxydante et son processus inverse, l'élimination réductrice qui procèdent avec une variation du degré d'oxydation du métal et (2) la métathèse de liaisons  $\sigma$  avec un réactif tiers sans modification du degré d'oxydation du métal.

### a) L'addition oxydante et l'élimination réductrice

L'addition oxydante du métal dans une molécule consiste en l'interaction du métal avec une liaison  $\sigma_{R-X}$  conduisant à sa rupture homolytique avec formation d'un complexe métallique substitué des deux nouveaux fragments moléculaires par liaisons  $\sigma$ , appelés aussi ligands radicalaires X (**Figure 6**). Le partage de deux électrons qui en résulte conduit à une augmentation de +II du degré d'oxydation du métal. Le métal doit ainsi disposer d'au plus 16 électrons de valence et avoir au moins deux sites de coordinations disponibles.

L'élimination réductrice procède de façon inverse à l'addition oxydante. Elle est initiée par interaction d'orbitale de deux fragments moléculaires (ou ligands radicalaire X) du métal conduisant à leur rupture avec le métal et à leur recombinaison par liaisons  $\sigma$  (**Figure 6**). Les deux électrons de partage sont ainsi rendus au métal avec une diminution de -II du degré d'oxydation.

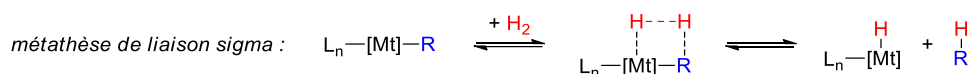


**Figure 6** : L'addition et l'élimination de ligands radicalaires X

## INTRODUCTION GÉNÉRALE

### b) L'élimination d'un fragment moléculaire par métathèse de liaisons $\sigma$ avec un réactif tiers

L'élimination d'un fragment moléculaire (ou ligand radicalaire X) peut procéder par métathèse de liaisons  $\sigma$  avec l'interaction d'un réactif tiers. Cette étape élémentaire permet aux métaux possédant généralement une très faible densité électronique ( $d^0$ , haut degré d'oxydation type  $[\text{Sc}]^{\text{III}}$ ,  $[\text{Zr}]^{\text{IV}}$ ,  $[\text{Nb}]^{\text{IV}}$  ou  $[\text{Ta}]^{\text{V}}$ ) d'ajouter et d'éliminer de façon concertée un substrat. La réaction la plus courante est la métathèse avec le dihydrogène conduisant à des hydrures métalliques (**Figure 7**).



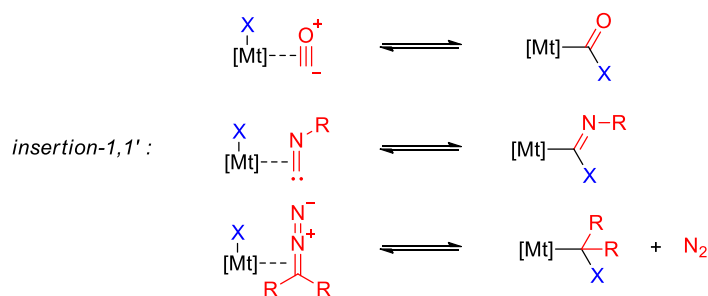
**Figure 7** : Echange de ligands radicalaire X par métathèse de liaisons  $\sigma$

### 3) Insertion de ligands L dans un système $\pi$ et l'élimination de ligands radicalaires X avec génération d'un système $\pi$

#### a) L'insertion migratoire du métal dans un système $\pi$ de type 1,1' ou 1,2

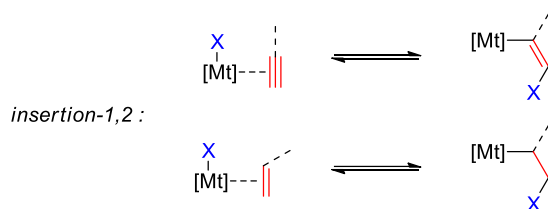
La complexation d'une molécule à un métal de transition par partage de paires électroniques d'un système  $\pi$  renforce d'une manière générale la densité électronique des ligands radicalaires présents (Mt-R). Par ailleurs, les lacunes électroniques des orbitales  $d$  constituent des accepteurs de Lewis. Ces deux paramètres réunis favorisent ainsi la rupture du système  $\pi$  avec migration d'un ligand radicalaire avec deux cas d'insertion migratoire selon les hapticités  $\eta^1$  ou  $\eta^2$ .

Pour une hapticité  $\eta^1$  avec les ligands carbéniques ( $\text{C}\equiv\text{O}$ ,  $\text{RN}=\text{C}$ ,  $\text{R}_2\text{C}=\text{N}_2$ ), l'atome ou le groupement d'atomes et le métal sont incorporés sur le carbone qui est à la fois donneur et accepteur de Lewis. L'insertion migratoire 1,1' est aussi appelée l'insertion  $\alpha$  (**Figure 8**).



**Figure 8** : Insertion migratoire dans un système  $\pi$  pour une hapticité  $\eta^1$

Pour une hapticité  $\eta^2$  avec les alcènes et alcynes, l'atome ou le groupement d'atomes du premier ligand radicalaire X forme une liaison avec l'un des atomes du système  $\pi$  tandis que l'autre atome partage son électron avec le métal. Cette transformation est ainsi dénommée l'insertion  $\beta$  (**Figure 9**). La sélectivité d'insertion du ligand radicalaire X obéit aux mêmes règles que celles de l'addition électrophile/nucléophile sur un système  $\pi$  qui stipule que le ligand radicalaire X migre préférentiellement sur le site le plus électrophile, à savoir le site  $\alpha$  pour les alcènes électrodonneurs (énamides et éthers d'énols par exemple) et le site  $\beta$  pour les alcènes électrodéficients (les acides acryliques et leurs dérivés par exemple) de type addition de Michael.



**Figure 9** : Insertion migratoire dans un système  $\pi$  pour une hapticité  $\eta^2$

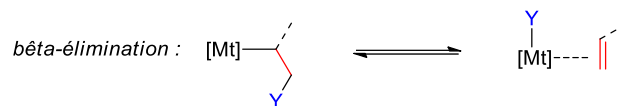
Par ailleurs, l'ordre de migration suit le caractère nucléophile du ligand radicalaire X du métal initialement complexé au système  $\pi$ . A savoir que l'ordre généralement admis est le suivant  $\text{Mt-Csp}^2 > \text{Mt-Csp}^3 > \text{Mt-H} > \text{Mt-Halogène}$ .

b) La  $\beta$ -élimination d'un atome conduisant à la génération d'un système  $\pi$

Un atome ou un groupement d'atomes situé en position  $\beta$  d'un système  $\text{Mt-C}^\alpha\text{-C}^\beta\text{-Y}$  possède un caractère labile en raison de l'hyperconjugaison résultant du recouvrement de l'orbitale moléculaire de la liaison  $\sigma_{\text{C}^\beta\text{-Y}}$  avec une orbitale  $d$  du métal de transition. Cette

## INTRODUCTION GÉNÉRALE

hyperconjugaison autorise la rupture de la liaison  $\sigma_{C\beta-Y}$  avec la migration de cet atome ou de ce groupement d'atomes Y sur le métal en tant que nouveau ligand radicalaire (Mt-Y). De plus, cela est accompagné de la génération d'un système  $\pi$  en tant que nouveau ligand L (**Figure 10**).

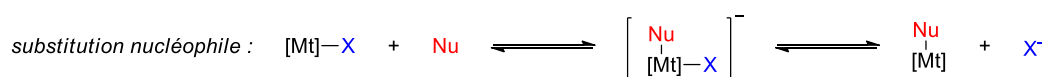


**Figure 10** : Processus de  $\beta$ -élimination et génération d'un nouveau système  $\pi$

Ce processus élémentaire est formellement l'inverse de l'insertion migratoire à la différence fondamentale que l'ordre de migration est cette fois différent avec  $C-H \gg C-X > C-C$ . Cette échelle étant déterminée en premier lieu par la force d'interaction au métal (hyperconjugaison) et en second lieu à la polarisabilité de la liaison  $\sigma_{C\beta-Y}$ . On parle ainsi de  $\beta$ -H,  $\beta$ -X ou  $\beta$ -C élimination. Par conséquent, les processus d'élimination de groupements carbonés sont formellement possibles mais rare puisqu'en compétition défavorable avec la  $\beta$ -H et  $\beta$ -X éliminations.

#### 4) [Processus de substitutions nucléophiles sur les complexes métalliques](#)

De façon analogue aux réactions standards de substitutions nucléophiles, un ligand radicalaire de type halogène ou pseudo-halogène sur le métal peut subir une substitution par un atome ou un groupement d'atomes à caractère nucléophile (Nu) (**Figure 11**).

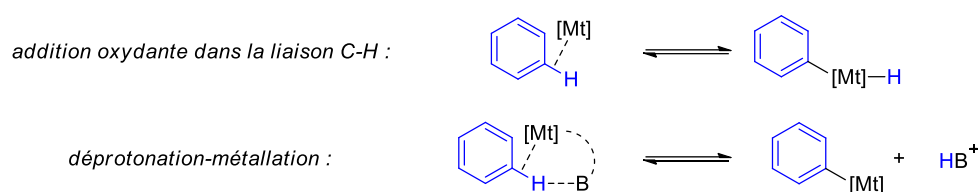


**Figure 11** : Substitution nucléophile sur les complexes métalliques

Le chemin mécanistique retenu de façon générale consiste en la complexation préalable du nucléophile conférant un excès de densité électronique au métal qui se décharge dans un second temps par élimination du groupement partant. Le caractère accepteur du métal est le facteur prépondérant de la cinétique de substitution. En particulier, celui-ci est réduit avec les ligands riches en électrons. Par ailleurs, la libération du groupement partant suit classiquement l'ordre de polarisabilité de la liaison Mt-X ( $I > Br \gg Cl (\gg \gg F)$ ).

5) Les processus de métallations catalytiques de liaisons carbone-hydrogène (C-H)

Le recouvrement des orbitales  $d$  des métaux de transition avec les liaisons  $\sigma_{C-H}$  peuvent conduire selon la nature du métal et son degré d'oxydation soit à l'insertion oxydante du métal ou encore à l'activation électrophile selon un processus de déprotonation-métallation (appelée également processus de déprotonation catalytique) (**Figure 12**). Ces deux processus élémentaires de catalyse par les métaux de transition conduisent respectivement à des hydrures métalliques (C-Mt-H) ou des complexes organométalliques  $\sigma_{C-Mt}$  (C-Mt), qui peuvent être exploités pour envisager la fonctionnalisation directe catalytique de liaisons carbone-hydrogène des molécules.



**Figure 12** : Processus d'addition oxydante sur la liaison C-H ou de déprotonation-métallation

Ainsi, depuis les années 1960-70 et les travaux pionniers en chimie industrielle portant sur la valorisation du méthane par activation C-H (dont la production de méthanol catalysée au platine puis de l'acide acétique à l'aide de monoxyde de carbone), ce domaine de recherche a suscité un intérêt sans cesse croissant pour 'faire mieux avec moins' en synthèse organique. En particulier cette méthodologie est actuellement une des stratégies privilégiées pour répondre à des besoins de développement d'une chimie durable et d'accroissement rapide de la diversité structurale. En définitif, ces moyens sont très avantageux pour le développement constant de nouveaux outils moléculaires valorisés en chimie pharmaceutique et chimie des matériaux.

Les innovations méthodologiques en fonctionnalisation directe catalytique des liaisons C-H des molécules ont suivi principalement trois grandes phases de progression :

(1) Améliorer les procédés révolutionnaires de couplages croisés en évitant la production et l'emploi des réactifs organométalliques en quantité stœchiométrique. Un intérêt tout particulier a été porté sur les hétérocycles qui occupent une place centrale dans l'industrie du médicament et des matériaux ;

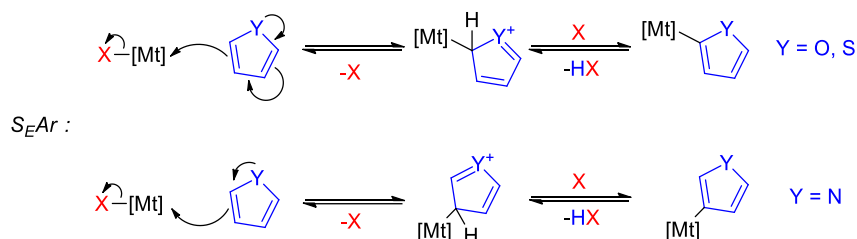
## INTRODUCTION GÉNÉRALE

(2) envisager des nouveaux plans de synthèses moléculaires simplifiés de molécules complexes à travers des produits naturels en évitant la production d'intermédiaires de synthèse ;

(3) d'ouvrir l'espace de fonctionnalisation moléculaire en accédant à des liaisons C-H considérées comme inaccessibles, sans revisiter en profondeur les plans de synthèse et tout en mettant en œuvre des stratégies différenciées d'activation dirigée de ces liaisons.

Par ailleurs, une forte attention a porté sur la compréhension et le contrôle des différents modes d'activations catalytiques des liaisons C-H. Ainsi, l'insertion oxydante est généralement induite par les métaux de transition à bas degré d'oxydation, les métaux les plus utilisés étant le [Ni], [Ru], [Rh] ou [Re] tandis que les modes d'activation électrophile (EM) de déprotonation-métallation sont plus étendus avec trois modes distincts :

- (1) Un mode dit 'carbocationique' de métallation-déprotonation qui est basé sur la mobilisation précoce des électrons de la liaison  $\sigma_{C-H}$  avec génération d'une charge positive sur le substrat pouvant aller jusqu'à la formation d'un carbocation (notamment pour les dérivés aromatiques pour lesquels le processus élémentaire est dit de type  $S_{EAr}$ ) (**Figure 13**).<sup>2</sup> Il est induit en chimie industrielle par des zéolithes super-acide<sup>3</sup> et en chimie fine par les métaux à haut degré d'oxydation dont les plus utilisées sont le Pd (II, IV), le Ru(II), Rh(III), Ir(II). Ce mode de métallation catalytique cible spécifiquement les sites C-H les plus nucléophiles.



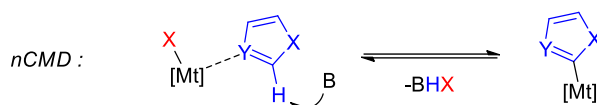
**Figure 13** : Processus d'activation de liaison C-H par  $S_{EAr}$

- (2) Un mode dit 'carbanionique' de métallation-déprotonation basé sur la génération tardive d'un carbanion par déprotonation assistée par une base. Le métal participe ainsi à l'activation électrophile qui vient renforcer l'acidité du proton tel que par exemple la complexation du métal à un hétéroatome adjacent en série hétérocyclique (**Figure 14**). Ce mode

<sup>2</sup> B. S. Lane, M. A. Brown, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050-8057.

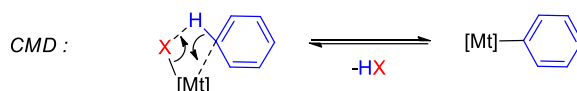
<sup>3</sup> a) G. Y. Bai, Y. H. Yang, Z. Ma, J. Z. Xu, M. D. Qiu, F. He, X. L. Yan, H. Y. Dou, *Res. Chem. Inter.* **2012**, *38*, 795-806. b) G. Y. Bai, H. Y. Dou, M. D. Qiu, F. He, X. X. Fan, Z. Ma, *Res. Chem. Inter.* **2010**, *36*, 493-490. c) J. Klisáková, L. Červený, J. Čejka, *Appl. Catal. A: General*, **2004**, *272*, 79-86.

de métallation catalytique cible spécifiquement les sites C-H les plus acides et a été nommé métallation-déprotonation non concertée (non-concerted metallation-deprotonation (nCMD) en langue anglaise) pour le distinguer du mode concerté ;



**Figure 14** : Processus de métallation-déprotonation non concerté (MDnC)

- (3) un mode ‘intermédiaire’ pour lequel les deux processus de métallation et de déprotonation sont concomitants (dit concertés), le métal interagit avec le carbone tandis que l’hydrogène est capté par un ligand radicalaire (X) ou une base interne ou externe (**Figure 15**).



**Figure 15** : Processus de métallation-déprotonation concerté (MDC)

Initialement démontrée en chimie inorganique (activation du méthane par l’acétate de palladium), ces deux derniers modes de métallation catalytique généralement plus bas en énergie ont été valorisés en synthèse organique par les équipes de Sako, Fagnou et Echavarren au cours des années 2000-2010.<sup>4</sup> Il est considéré comme le mode d’activation le plus polyvalent ciblant les sites ayant le meilleur compromis entre la nucléophilie et l’acidité (Nu/A) avec un curseur variable selon la nature du métal (50:50 (Nu/A) avec le [Pd], 80:20 (Nu/A) avec le [Ir] et 20:80 (Nu/A) avec le [Cu]).<sup>5</sup>

Enfin un dernier mode de métallation catalytique s’ajoute aux précédents pour les dérivés (hétéro)aromatiques qui consiste en une cascade de processus d’insertion migratoire d’un ligand radicalaire d’un complexe métallique sur un carbone voisin initialement complexé suivi d’une élimination réductrice du proton assistée par une base. Ce mode de métallation

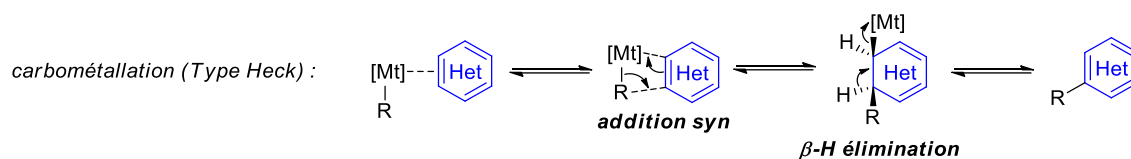
<sup>4</sup> a) S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848-10849. b) D. García-Cuadrado, P. de Mendoza, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6880-6886.

<sup>5</sup> a) F. Roudesly, J. Oble, G. Poli, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2017**, *426 (B)*, 275-296. b) T. Gensch, M. N. Hopkinson, F. Glorius, J. Wencel-Delord, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2900-2936.



## INTRODUCTION GÉNÉRALE

catalytique est dit de type Heck par analogie avec le couplage croisé de Mizoroki-Heck (**Figure 16**).<sup>6</sup>



**Figure 16** : Carbométallation sur des motifs (hétéro)aromatiques (type Heck)

En définitive, ce large panel de modes d'activation métallique aux paramètres électroniques différents constitue un atout pour d'une part opérer une métallation catalytique d'une liaison C-H sur un grand nombre de substrats et d'autre part pour gérer la sélectivité et atteindre des sites inédits peu ou pas activés. En particulier, cette diversité des modes d'activation a été exploitée au cours de ces vingt dernières années pour proposer un grand nombre de méthodologies de fonctionnalisations sélectives des grandes familles d'hétérocycles lesquelles sont répertoriées dans un grand nombre de revues.<sup>7</sup> Par analogie avec la métallation stœchiométrique *ortho*-dirigée à l'aide de bases fortes, l'assistance d'un groupement tiers a été largement exploité pour conduire l'activation de liaisons C-H de façon dirigée (processus dits *ortho*-dirigé).<sup>8</sup> Plus récemment, les principes de la chimie supramoléculaire sont mis en œuvre pour déporter la métallation à distance à partir de fonctions installées servant de point d'ancrage avec l'une des extrémités et d'un bras moléculaire qui porte à son autre extrémité le centre catalytique ainsi amené à proximité de la liaison C-H ciblée.<sup>9</sup>

<sup>6</sup> a) R. Grigg, V. Sridharan, P. Stevenson, S. Sukirthalingam, T. Worakun, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4003-4018. b) S.-Y. Tang, Q.-X. Guo, Y. Fu, *Chem. Eur. J.* **2011**, *49*, 13866-13876.

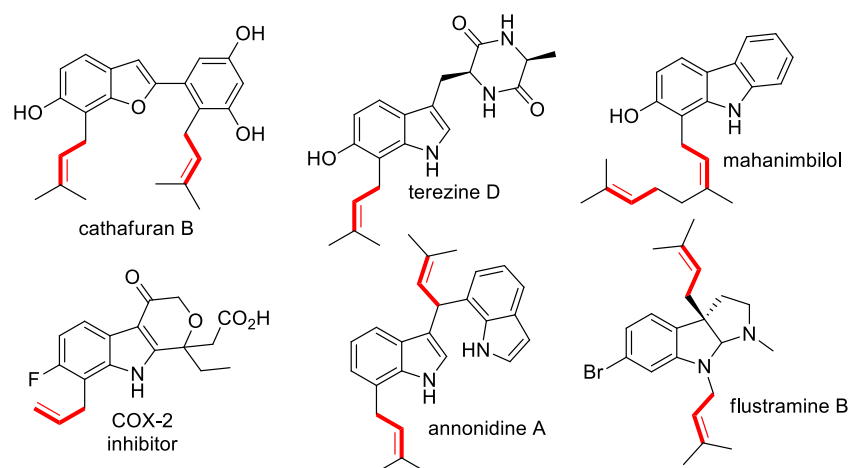
<sup>7</sup> a) T. Satoh, M. Miura, *Chemistry Letters* **2007**, *36*, 200-205. b) I. V. Seregin, V. Gevorgyan, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173-1193. c) F. Bellina, R. Rossi, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10269-10310. d) G. P. McGlacken, L. M. Bateman, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2447-2464. e) J. Roger, A. L. Gottumukkaia, H. Doucet, *Chem. Cat. Chem.* **2010**, *2*, 20-40. f) C. Fishmeister, H. Doucet, *Green Chem.* **2011**, *13*, 741-753.

<sup>8</sup> a) R. Jazzar, J. Hitce, A. Renaudat, J. Sofack-Kreutzer, O. Baudoin, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2654-2672. b) J. Ye, M. Lautens, *Nature Chemistry* **2015**, *7*, 863-870. c) P. Gandeepan, L. Ackermann, *Chem* **2018**, *4*, 199-222.

<sup>9</sup> a) R. Sharma, K. Thakur, R. Kumar, I. Kumar, U. Sharma, *Catalysis Review* **2015**, *57*, 345-405. b) G. Meng, N. Y. S. Lam, E. L. Lucas, T. G. Saint-Denis, P. Verma, N. Checkshin, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 10571-10591.

## II. Les complexes métalliques $\pi$ -allyliques : Généralités, les grandes voies de préparation et leurs caractéristiques électroniques

La fonction allyle est présente en tant que telle dans de nombreux produits naturels et fait l'objet d'attention constante par le chimiste organicien tant pour proposer des nouvelles méthodologies de préparations que de fonctionnalisations.<sup>10</sup>



**Figure 17** : Produits naturels et molécules bioactives comportant des motifs allyliques

Dans ce contexte l'activation par les métaux de transition a été en particulier très tôt entreprise pour préparer des complexes métalliques  $\pi$ -allyliques<sup>11</sup> (représentant une classe à part entière dans la classification des espèces organométalliques (voir **Figure 2** de la partie introductive)) qui sont valorisés pour produire des motifs allyliques mono-et poly-substitués.

### 1) Principales voies de préparation des complexes métalliques $\pi$ -allyliques :

Ces principales voies d'accès aux complexes métalliques  $\pi$ -allyliques sont rassemblées dans la **Figure 18**.

<sup>10</sup> a) T. A. Fattah, A. Saeed, *New J. Chem.* **2017**, *41*, 14804-14821. b) J. H. Lee, *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131351. c) N. G. Jentsch, X. Zhang, J. Magolan, *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 2587-2591. d) Z. Boiarska, T. Braga, A. Silvani, D. Passarella, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 3214-3222.

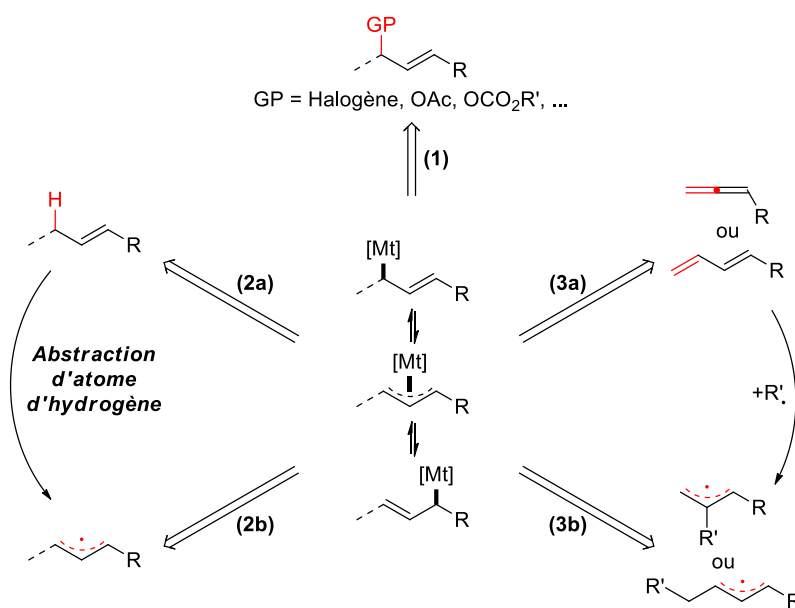
<sup>11</sup> a) R. F. Heck, D. S. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 750-751. b) J. Smidt, W. Hafner, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 284. c) R. F. Heck, D. S. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4438-4439. d) W. R. McClellan, H. H. Hoehn, H. N. Cripps, E. L. Muetterties, B. W. Howk, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1601-1607.

## INTRODUCTION GÉNÉRALE

La première voie pionnière (**1**), consiste en l'addition oxydante du métal sur un (pseudo)halogénure d'allyle qui reste la méthode de préparation la plus répandue.<sup>12</sup>

La seconde voie consiste en l'activation directe de la liaison Csp<sup>3</sup>-H allylique qui peut être envisagée selon deux processus : (**2a**) l'activation électrophile au sein du complexe  $\pi$  initial (de type métallation-déprotonation concertée généralement par une base acétate)<sup>13</sup> avec conservation du degré d'oxydation du métal R-Mt<sup>X</sup> ; (**2b**) l'abstraction d'hydrogène par un agent exogène, le radical formé étant un agent oxydant du métal<sup>14</sup> R-Mt<sup>X+1</sup> :

La troisième voie de production de complexes métalliques  $\pi$ -allyliques repose sur un processus de carbo- ou (hétéro)métallation d'allènes ou de diènes qui peut être réalisé selon : (**3a**) une insertion migratoire standard d'un ligand radicalaire issu d'un complexe métallique<sup>15</sup> ou (**3b**) une génération d'un radical allylique par addition d'un radical exogène conduisant à un radical allylique piégé par le métal ainsi oxydé.<sup>16</sup>



**Figure 18** : Méthodes de génération de complexes métal  $\pi$ -allyle

<sup>12</sup> a) H. Ohmiya, Y. Makida, T. Tanaka, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17276-17277. b) A. Evans, D. Uraguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7158-7159. c) D. Polet, X. Rathgeb, C. A. Falcicola, J.-B. Langlois, S. El Hajjaji, A. Alexakis, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1205-1216. d) M. A. Kacprzyński, T. L. May, S. A. Kazane, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4554-4558.

<sup>13</sup> R. A. Fernandes, J. L. Nallasivam, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 8647-8672.

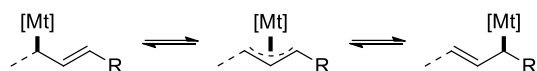
<sup>14</sup> H.-M. Huang, P. Bellotti, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 6186-6197.

<sup>15</sup> G. Li, X. Huo, X. Jiang, W. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 2060-2118.

<sup>16</sup> Y. Li, Y. Han, H. Xiong, N. Zhu, B. Qian, C. Ye, E. A. B. Kantchev, H. Bao, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 392-395.

## 2) Propriétés électroniques : Double hapticité des complexes $\pi$ -allyliques

Les complexes métalliques  $\pi$ -allyliques possèdent une double hapticité ; les complexes  $\eta^1$ -allyles pour lesquels le système allylique est un ligand radicalaire X du métal et les complexes  $\eta^3$ -allyles pour lesquels le système allylique est un ligand LX. Ce dernier interagit avec le métal par recouvrement des orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO du système allyle avec les orbitales  $d$  du métal (donneur et accepteur de Lewis) (**Figure 19**).



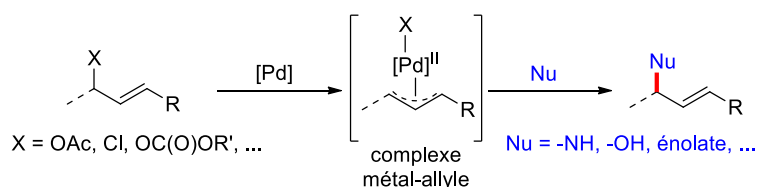
**Figure 19** : Double hapticité des complexes métal  $\pi$ -allyliques

Cette spécificité structurale des complexes métalliques  $\pi$ -allyliques au caractère électrophile implique une duplicité réactionnelle lors des réactions d'interception par des nucléophiles et autres processus élémentaires.

### **III. Les réactions de substitution nucléophile de Tsuji-Trost, d'allylation électrophile d'aromatiques activés et de couplage direct substitutif de type [C-X / C-H] d'allyles pré-fonctionnalisés**

#### 1) Réaction historique de substitution nucléophile de Tsuji-Trost d'allyles pré-fonctionnalisés

La substitution nucléophile d'allyles préfonctionnalisés catalysée par le Pd(0) a été développée initialement par les équipes de Tsuji et de Trost.<sup>17</sup> La réaction consiste en une séquence d'addition oxydante conduisant au complexe métallique  $\pi$ -allylique qui subit une attaque nucléophile (**Schéma 1**).



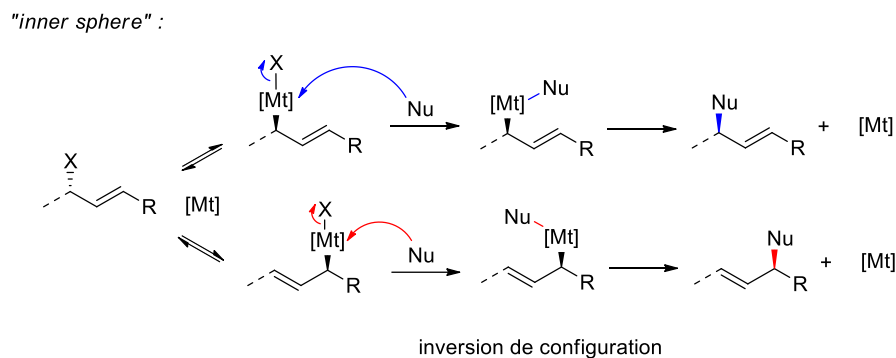
**Schéma 1** : Réaction classique de Tsuji-Trost sur un allyle préfonctionnalisé

<sup>17</sup> a) B.M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921-2943. b) J. Tsuji, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 16, 4361-4401.

## INTRODUCTION GÉNÉRALE

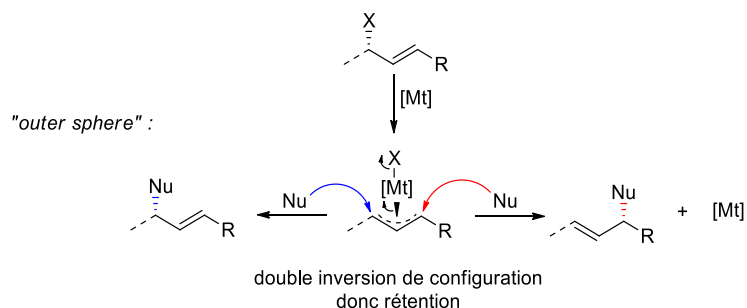
Cependant deux voies mécanistiques d'interception en compétition peuvent être distinguées en raison du double degré d'haptacité des complexes métalliques  $\pi$ -allyliques.

Pour les deux complexes  $\eta^1$ -allyliques en équilibre (sites 1 et 3), l'addition nucléophile procède au sein de la sphère de catalyse (processus dit 'inner sphere' en langue anglaise) en deux temps : la substitution d'un ligand radicalaire suivie d'une réaction d'élimination réductrice (**Schéma 2**).



**Schéma 2** : Réaction classique de Tsuji-Trost sur un complexe  $\eta^1$ -allylique

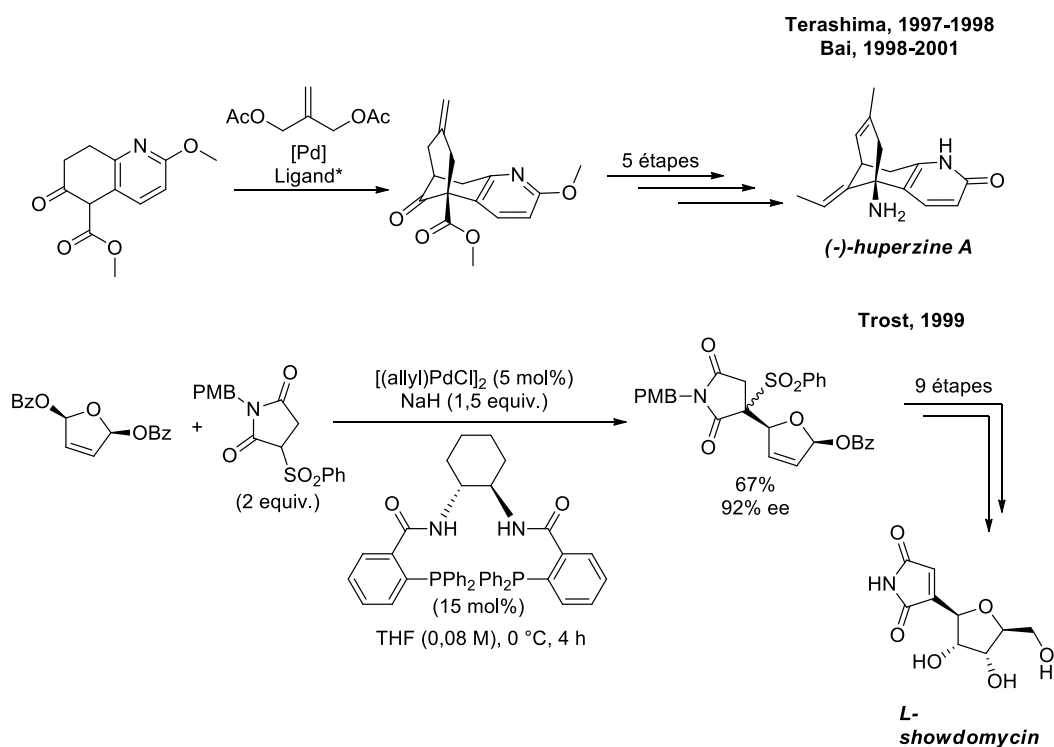
Pour les complexes  $\eta^3$ -allyles, l'addition nucléophile procède par contre directement par recouvrement des orbitales frontières HOMO-LUMO du nucléophile et du système  $\pi$ -allyle. L'introduction du nucléophile s'opère ainsi directement de façon compétitive sur l'un des deux sites (1 ou 3) du système  $\pi$ -allyle. Le métal est ainsi en dehors du processus de substitution (le processus est dit 'outer-sphere' en langue anglaise) jouant le rôle de contre-ion métallique et récupérant un électron après l'addition nucléophile, il se décharge en libérant un ligand radicalaire nucléofuge (**Schéma 3**).



**Schéma 3** : Réaction classique de Tsuji-Trost sur un complexe  $\eta^3$ -allylique

La réaction procède avec inversion et rétention (double inversion) selon que la réaction d'addition nucléophile s'effectue dans la sphère de catalyse à partir des complexes  $\eta^1$ -allyliques ou en dehors de la sphère de catalyse à partir des complexes  $\eta^3$ -allyliques. Il faut noter que l'attaque nucléophile en dehors de la sphère catalytique à partir du complexe  $\eta^3$ -allyle est favorisée par le caractère 'dur' du nucléophile. Alors que les nucléophiles "mous" ont plus généralement la particularité d'agir dans la sphère catalytique du complexe métal  $\pi$ -allylique.<sup>18</sup>

Ces travaux pionniers ont permis par la suite de développer de nombreuses stratégies de synthèses énantiosélectives pour l'accès à des produits naturels ou des molécules bioactives dans un temps record. Nous pouvons notamment noter les exemples de synthèse totale de la (-)-huperzine A<sup>19</sup> ou (L)-showdomycin<sup>20</sup> avec une réaction clé énantiosélective de type Tsuji-Trost au sein de la séquence (**Schéma 4**).



**Schéma 4** : Exemples de synthèses totales incluant des réactions clés de type Tsuji-Trost

<sup>18</sup> B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395-422.

<sup>19</sup> a) S. Kaneko, T. Yoshino, T. Katoh, S. Terashima, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 82. b) S. Kaneko, T. Yoshino, T. Katoh, S. Terashima, *Tetrahedron* **1998**, 54, 5471 c) X.-C. He, B. Wang, D. Bai, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 411. d) X.-C. He, B. Wang, G. Yu, D. Bai, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 3213.

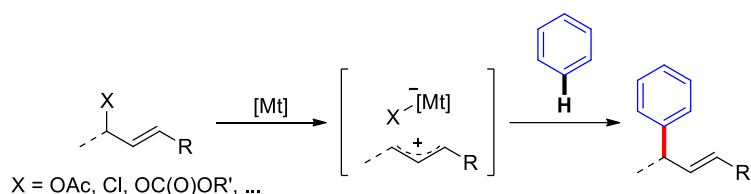
<sup>20</sup> B. M. Trost, L. S. Kallander, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5427-5435.

## INTRODUCTION GÉNÉRALE

Même si la formation de liaisons carbone-carbone *via* une déprotonation en  $\alpha$  des carbonyles a été de nombreuses fois décrite<sup>21</sup>, la formation d'une nouvelle liaison C-C est également envisageable à l'aide de carbanions issus de la déprotonation de méthylènes activés ou de dérivés organométalliques (lithiens, magnésiens, cuprates, zinciques, boranes) en présence parfois d'adjuvants tels que les carbonates et les fluorures.<sup>22</sup>

### 2) Réaction d'allylation électrophile d'aromatiques à partir d'allyles pré-fonctionnalisés

Des réactions de substitutions électrophiles aromatiques ( $S_EAr$ ) de type Friedel-Crafts sont possibles avec des dérivés aromatiques décorés par des groupements électrodonneurs pour la production de motifs aromatiques allyliques (**Schéma 5**). Cependant, ces réactions n'ont été que légèrement étudiées car il est difficile de contrôler la formation de produits de polysubstitution, les noyaux aromatiques alkylés devenant de plus en plus nucléophiles au cours de l'étape.<sup>23</sup>



**Schéma 5** : Réaction d'allylation de Friedel-Crafts

Pour de telles réactions, les métaux utilisés sont généralement à haut degré d'oxydation ou bien possédant de forts ligands électroattracteurs afin d'exalter l'électrophilie du métal employé. Nous pouvons retrouver l'utilisation de scandium<sup>24</sup>, d'argent<sup>25</sup>, d'or<sup>26</sup> ou de complexes de ruthénium<sup>27</sup> qui semble être efficace pour l'activation d'alcools allyliques. Il est aussi possible d'utiliser comme substrat de départ des alcools allyliques protégés par un groupement silyle, dans ce cas le choix de l'hafnium<sup>28</sup> peut être privilégié. Par ailleurs, afin d'utiliser des

<sup>21</sup> B. M. Trost, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5708-5733.

<sup>22</sup> A. H. Cherney, N. T. Kadunce, S. E. Reisman, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9587-9652.

<sup>23</sup> S. Antoniotti, S. Poulain-Martini, E. Duñach, *Synlett* **2010**, *20*, 2973-2988.

<sup>24</sup> T. Tsuchimoto, K. Tobita, T. Hiyama, S.-I. Fukuzawa, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6997-7005.

<sup>25</sup> M. Bandini, A. Eichholzer, P. Kotrusz, M. Tragni, S. Troisi, A. Umani-Ronchi, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 319-324.

<sup>26</sup> M. Bandini, A. Eichholzer, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9697-9701.

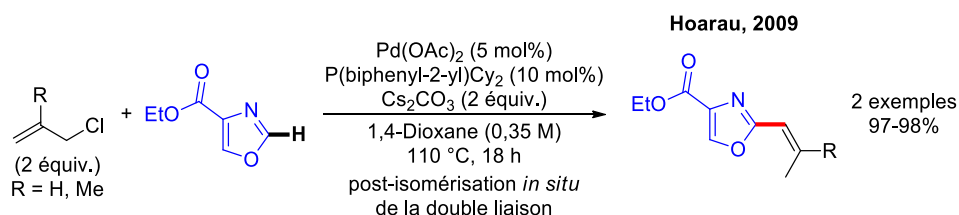
<sup>27</sup> Y. Nishibayashi, M. Yamanashi, Y. Takagi, M. Hidai, *Chem. Commun.* **1997**, 859-860.

<sup>28</sup> I. Shiina, M. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6391-6394.

halogénures d'allyles communs, l'indium<sup>29</sup> est un bon candidat. Enfin, de très bons résultats sont obtenus lors de l'utilisation de zinc<sup>30</sup> et de l'utilisation d'acétates d'allyles.

### 3) Développements contemporains d'allylation directe de liaisons C-H par couplage catalytique de type [C-X / C-H] à partir d'allyles préfonctionnalisés

Dans le cadre de ces deux dernières décennies, le développement intensif de nouvelles méthodologies de couplages directs substitutifs de type [C-X / C-H] a notamment émergé à travers une large gamme d'hétérocycles avec des (pseudo)halogénures d'allyles comme partenaires de couplage. En particulier, notre laboratoire s'est très tôt intéressé à l'évaluation de chlorures d'allyles en série 4-carboxyoxazolique sous catalyse au palladium. Toutefois cette réaction a permis l'obtention d'oxazoles vinylés en position 2 en raison d'une isomérisation supplémentaire et incontrôlée de la double liaison au sein de la fonction allyle (**Schéma 6**).<sup>31</sup> Cet exemple établit la première évaluation d'halogénures d'allyles dans un couplage direct substitutif de type [C-X / C-H] en série 4-carboxy-oxazole.



**Schéma 6** : Premières réactions d'allylations d'oxazoles développées par le laboratoire

Ainsi, il est à noter que de nombreux hétérocycles avec ou sans groupes *ortho*-directeurs sont susceptibles de subir des réactions d'allylation métallo-catalysées du type [C-X / C-H].<sup>32</sup> Nous pouvons remarquer la diversité de métaux utilisés qui s'étale du palladium, fer, cuivre, cobalt, ruténium, jusqu'au catalyse duale de type rhodium/argent (**Schéma 7**).

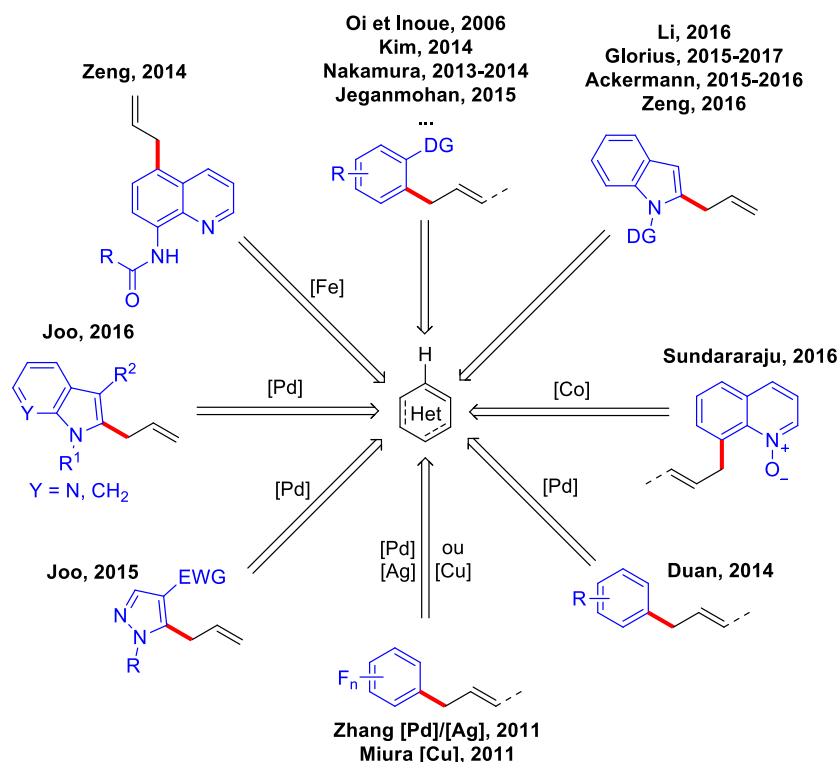
<sup>29</sup> R. Hayashi, G. R. Cook, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1311-1314.

<sup>30</sup> J. Ricci, S. Poulain-Martini, E. Duñach, *C. R. Chimie* **2009**, 12, 916-921.

<sup>31</sup> C. Verrier, C. Hoarau, F. Marsais, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 647-650.

<sup>32</sup> N. K. Mishra, S. Sharma, J. Park, S. Han, I. S. Kim, *ACS Catal.*, **2017**, 7, 2821-2847





**Schéma 7** : Exemples de réactions d'allylations [C-X / C-H] sur des hétérocycles avec ou sans groupe ortho-directeur

#### IV. Développements contemporains de méthodologies de fonctionnalisation directe de la liaison C(sp<sup>3</sup>)-H allylique par activation radicalaire et métallique

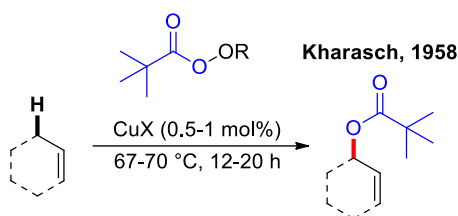
La première stratégie de fonctionnalisation directe des liaisons C(sp<sup>3</sup>)-H allyliques repose sur une étape clé d'abstraction d'hydrogène conduisant à la formation d'un radical allylique stabilisé par mésomérie. (**Figure 20**).<sup>33</sup>

<sup>33</sup> L. Bering, S. Manna, A. P. Antonchick, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 10936-10946.

Substrat	<chem>H3C-H</chem>	<chem>CC(C)C</chem>	<chem>C=CC</chem>	<chem>c1ccc(cc1)CC</chem>	<chem>O=Cc1ccccc1</chem>	<chem>c1ccc(cc1)C</chem>	<chem>C1CCOC1</chem>
Energie de dissociation (kcal.mol <sup>-1</sup> )	104,8	96,5	88,2	88,5	93,0	112,3	92,0

**Figure 20** : Energies de dissociations de liaisons C-H

Selon ce principe d'activation radicalaire des systèmes allyliques, les premières réactions d'oxydations directes d'allyles nus (**Schéma 8**), ont été développées par les équipes de Kharash et Sosnovsky.<sup>34</sup> Cette réaction s'appuie sur une catalyse au cuivre avec l'emploi de peroxydes comme agents d'oxygénation.



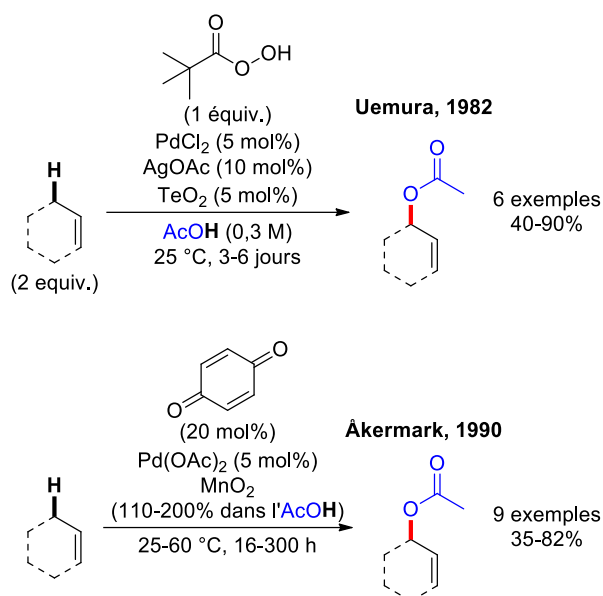
**Schéma 8** : Réaction pionnière de Kharash / Sosnovsky d'oxydation directe d'allyles nus

Toutefois, ce n'est que trente années plus tard que cette réaction pionnière de Karash-Sosnovsky est optimisée par les équipes de Uemura<sup>35</sup> et de Åkermark<sup>36</sup> en utilisant une catalyse au palladium ainsi que des peroxydes ou des quinones en association avec des oxydants métalliques (TeO<sub>2</sub>, MnO). De façon originale, cette nouvelle méthodologie permet l'oxydation d'un grand nombre d'alcènes linéaires et cycliques (**Schéma 9**).

<sup>34</sup> M. S. Kharasch, G. Sosnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 756.

<sup>35</sup> S. Uemura, S.-I. Fukuzawa, A. Toshimitsu, M. Okano, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 87-90.

<sup>36</sup> S. Hansson, A. Heumann, T. Rein, B. Åkermark, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 975-984.



**Schéma 9** : Fonctionnalisations C-O d'allyles nus pallado-catalysées par les équipes de Uemura et Åkermark

L'étape suivante de progression a porté sur l'alkylation et l'arylation directe de la liaison C(sp<sup>3</sup>)-H allylique dans un premier temps par activation métallique en évaluant des espèces organométalliques comme agents de couplage puis plus récemment en revenant au principe pionnier d'activation radicalaire.

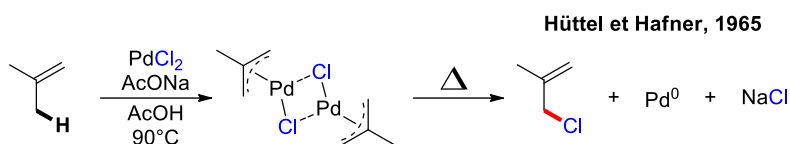
### 1) Réactions pionnières de génération stœchiométrique de complexes $\pi$ -allyl palladiés

Historiquement, les premières générations des complexes  $\pi$ -allyle palladiés ont été décrites par le groupe de Hüttel<sup>37</sup> et de Hafner<sup>38</sup> en 1959 en présence d'isobutène et du dichlorure de palladium pour conduire aux dimères de chlorure de  $\eta^3$ -allylpalladium. Cette synthèse de complexe  $\pi$ -allyle palladié représente formellement la réaction pionnière d'activation métallique de la liaison C(sp<sup>3</sup>)-H allylique (**Schéma 10**).<sup>39</sup>

<sup>37</sup> R. Hüttel, J. Kratzer, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 456–456.

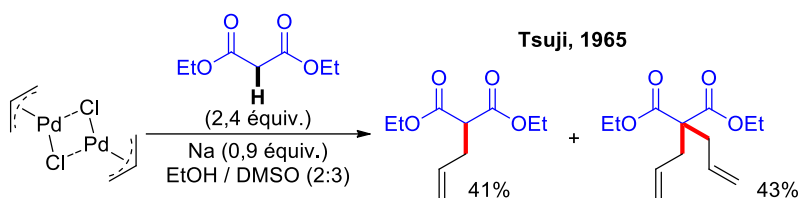
<sup>38</sup> J. Smidt, W. Hafner, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 284–284.

<sup>39</sup> F. Liron, J. Oble, M. M. Lorion, G. Poli, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *27*, 5863-5883.



**Schéma 10** : Génération pionnière d'un complexe  $\pi$ -allyl palladié par activation métallique de la liaison C(sp<sup>3</sup>)-H allylique

L'interception des complexes  $\pi$ -allyle palladiés par des énolates a été ensuite entreprise au cours des années 70 par l'équipe de Tsuji<sup>40</sup> conduisant aux malonates allylés. Elle représente le fondement du futur développement de la réaction de substitution nucléophile d'allyles pseudo(halogénés) pallado-catalysée de Tsuji-Trost (**Schéma 11**).

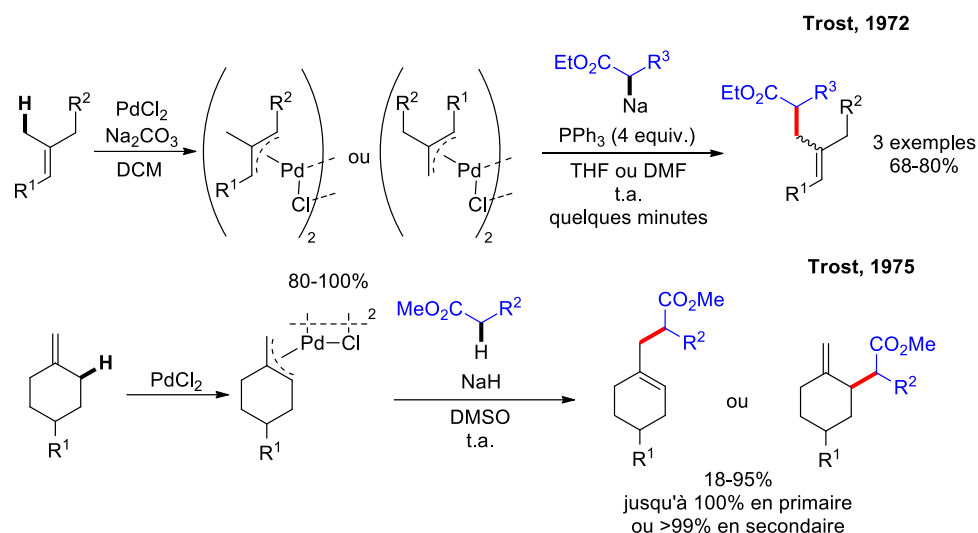


**Schéma 11** : Première interception des complexes  $\pi$ -allyle palladiés avec des énolates issus d'esters maloniques développée par le groupe de Tsuji

Parallèlement, l'équipe de Trost<sup>41</sup> a travaillé sur la préparation des complexes  $\pi$ -allyle palladiés par activation directe pallado-médiée de la liaison C(sp<sup>3</sup>)-H allylique à partir d'allyles linéaires ou cycliques. Ces complexes ont également été interceptés selon le protocole de Tsuji par des énolates d'esters maloniques pour la production d'esters maloniques allylés (**Schéma 12**).

<sup>40</sup> J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 49, 4387-4388.

<sup>41</sup> a) B. M. Trost, T. J. Fullerton, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 292-294. b) B. M. Trost, P. E. Strege, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2534-2535.



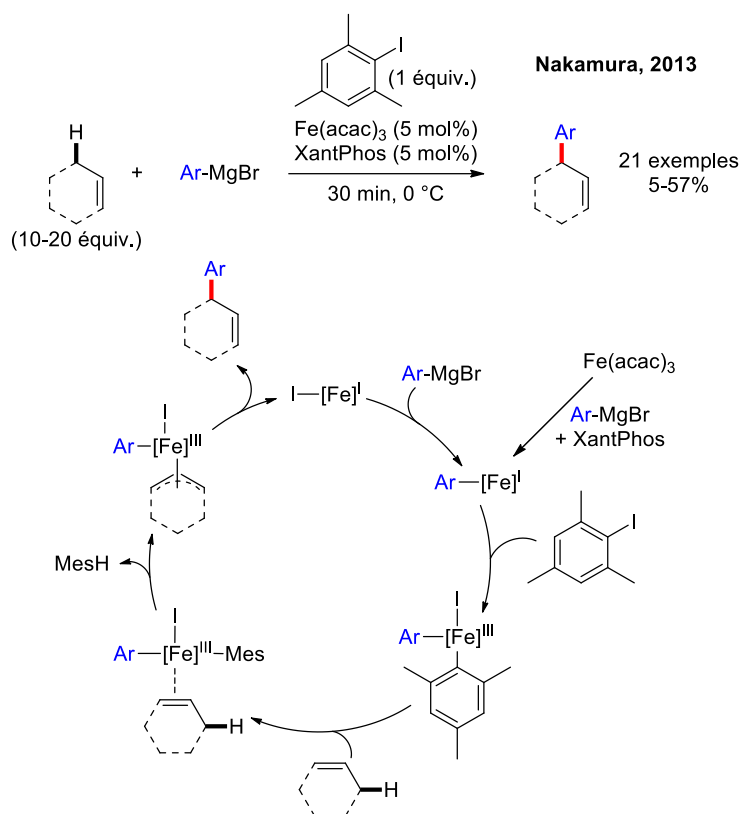
**Schéma 12** : Génération pionnière d'un complexe  $\pi$ -allyle palladié par activation de la liaison  $C(sp^3)$ -H et interceptions par des énoates d'esters développée par le groupe de Trost

## 2) Réactions d'arylations et d'alcénylations allyliques par activation métallique de la liaison $C(sp^3)$ -H allylique

Les extensions méthodologiques des réactions pionnières d'allylations directes des esters d'acides maloniques par activation métallique de la liaison  $C(sp^3)$ -H aux réactions d'arylation et d'alcénylation directes sont contemporaines et ont été envisagées par emploi d'espèces organométalliques.<sup>42</sup>

La réaction pionnière d'arylation directe d'allyles nus a été décrite par le groupe de Nakamura<sup>42a</sup> sous catalyse au fer et à l'aide de réactifs de Grignard comme agents de fonctionnalisation (**Schéma 13**).

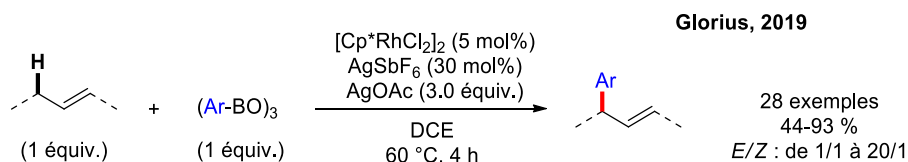
<sup>42</sup> a) M. Sekine, L. Ilies, E. Nakamura, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 714-717. b) T. Knecht, T. Pinkert, T. Dalton, A. Lerchen, F. Glorius, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 1253-1257.



**Schéma 13** : Arylation allylique par activation directe de la liaison C-H allylique à l'aide de réactifs de Grignard

Le mécanisme proposé repose sur un cycle de catalyse Fe<sup>I</sup>/Fe<sup>III</sup> avec la pré-génération du catalyseur Ar[Fe]<sup>I</sup> par réaction de transmétallation avec l'organomagnésien suivie d'une étape d'addition oxydante avec l'iodo-mésitylène pour conduire au complexe Ar[Fe]<sup>III</sup>Mes. La complexation de l'allyle induit par la suite la génération d'un nouveau complexe π-allyle Ar[Fe]<sup>III</sup> impliquant l'activation de la liaison C(sp<sup>3</sup>)-H selon un mécanisme de type métathèse. L'allyle α-arylé est finalement libéré par élimination réductrice avec régénération du catalyseur [Fe]<sup>I</sup>.

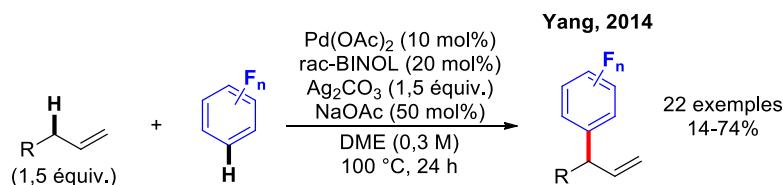
Plus récemment, le groupe de Glorius<sup>42b</sup> a proposé une méthodologie d'arylation directe d'allyles nus sous catalyse duale rhodium/argent avec l'emploi de boroxines en excès. Cette méthode permet un meilleur contrôle de la sélectivité sur les positions terminales les moins encombrées. Cependant, les deux isomères *E/Z* restent produits. (**Schéma 14**).



**Schéma 14** : Arylation allylique par activation métallique de la liaison C(sp<sup>3</sup>)-H allylique à l'aide de boroxines

La phase ultime d'innovation en terme d'économie d'atome porte notamment sur le développement de couplage de type [C-H / C-H] impliquant une double activation de liaison C-H de réactifs non-préfonctionnalisés envisagée par activation métallique.

En 2014, le groupe de Yang<sup>43</sup> a reporté ainsi les premiers exemples de couplage de type [C-H / C-H] d'allyles nus avec des arènes polyfluorés sous catalyse coopérative Pd(0)/Ag(I) (**Schéma 15**). Le carbonate d'argent employé comme source d'argent permet la génération de complexes Ar[Ag]<sup>I</sup> intermédiaires. Ainsi le couplage pallado-catalysé procéderait en trois temps : (1) l'activation pallado-catalysée de la liaison C(sp<sup>3</sup>)-H allylique selon un mécanisme de MDC<sup>44</sup> ; (2) une réaction de transmétallation impliquant le complexe Ar[Ag]<sup>I</sup> ; et (3) une réaction d'élimination réductrice libérant l'allyle arylé et le Pd(0) réoxydé en Pd(II) par le carbonate d'argent utilisé en excès.



**Schéma 15** : Couplage de type [C-H / C-H] d'allyles nus avec des arènes polyfluorés sous coopérative Pd(II)/Ag(I)

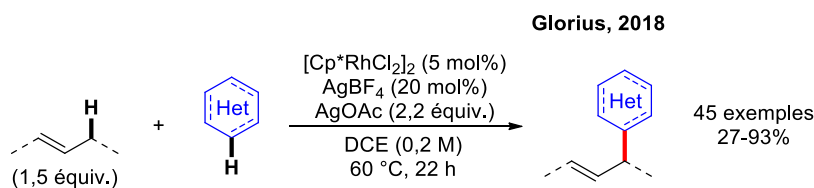
En 2018, le groupe de Glorius<sup>45</sup> a publié une méthodologie analogue de couplage croisé d'allyles nus avec des (hétéro)arènes non-préfonctionnalisés sous catalyse coopérative rhodium/argent. De façon originale, cette méthodologie est robuste en termes de diversité des

<sup>43</sup> G.-W. Wang, A.-X. Zhou, S.-X. Li, S.-D. Yang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3118-3121.

<sup>44</sup> C. Engelin, T. Jensen, S. R.-Rodriguez, P. Fristrup, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 294-302.

<sup>45</sup> A. Lerchen, T. Knecht, M. Koy, J. B. Ernst, K. Bergander, C. G. Daniliuc, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15248-15252.

substrats qui comporte des systèmes allyliques linéaires ou branchés couplés à plusieurs familles d'hétérocycles tels que les thiophènes, les pyrroles, les indoles et les furanes (**Schéma 16**).



**Schéma 16** : Couplage [C-H / C-H] d'allyles nus avec des (hétéro)arènes sous catalyse coopérative Rh(I)/Ag(I)

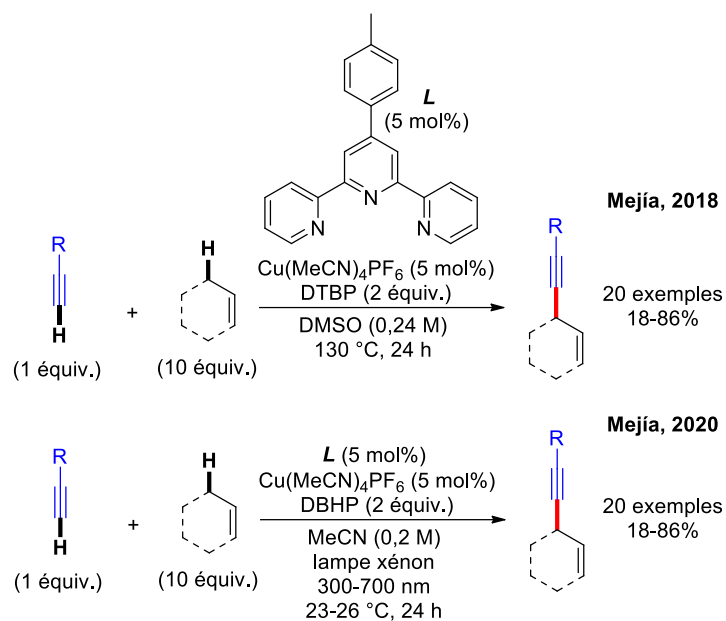
### 3) [Réactions d'arylation et d'alcénylation allyliques par activation radicalaire de la liaison C\(sp<sup>3</sup>\)-H allylique](#)

Les extensions méthodologiques de la réaction pionnière d'oxygénation d'allyles nus par fonctionnalisation radicalaire de la liaison C(sp<sup>3</sup>)-H décrites précédemment (**Schéma 9**) aux réactions d'arylation et d'alcénylation n'ont été investiguées que très récemment.

Ainsi le groupe de Mejía<sup>46</sup> a décrit en 2018 puis en 2020 le premier couplage oxydatif de type [C-H / C-H] d'allyles avec des alcynes vrais par activation radicalaire de la liaison C(sp<sup>3</sup>)-H allylique sous catalyse cuivrée. Cette réaction est basée sur la génération d'alcynures de cuivre (I) qui sont oxydés d'une part *via* un transfert mono-électronique activant les peroxydes de façon thermique ou photochimique et d'autre part avec les radicaux allyliques générés par abstraction d'hydrogène. Une étape ultime d'élimination réductrice au sein des complexes Ar-[Cu]<sup>III</sup> π-allylés permet de délivrer les allyles alcynylés (**Schéma 17**).

<sup>46</sup> a) A. A. Almasalma, E. Mejía, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 12269-12273. b) A. A. Almasalma, E. Mejía, *Synthesis* **2020**, *52*, 529-536.

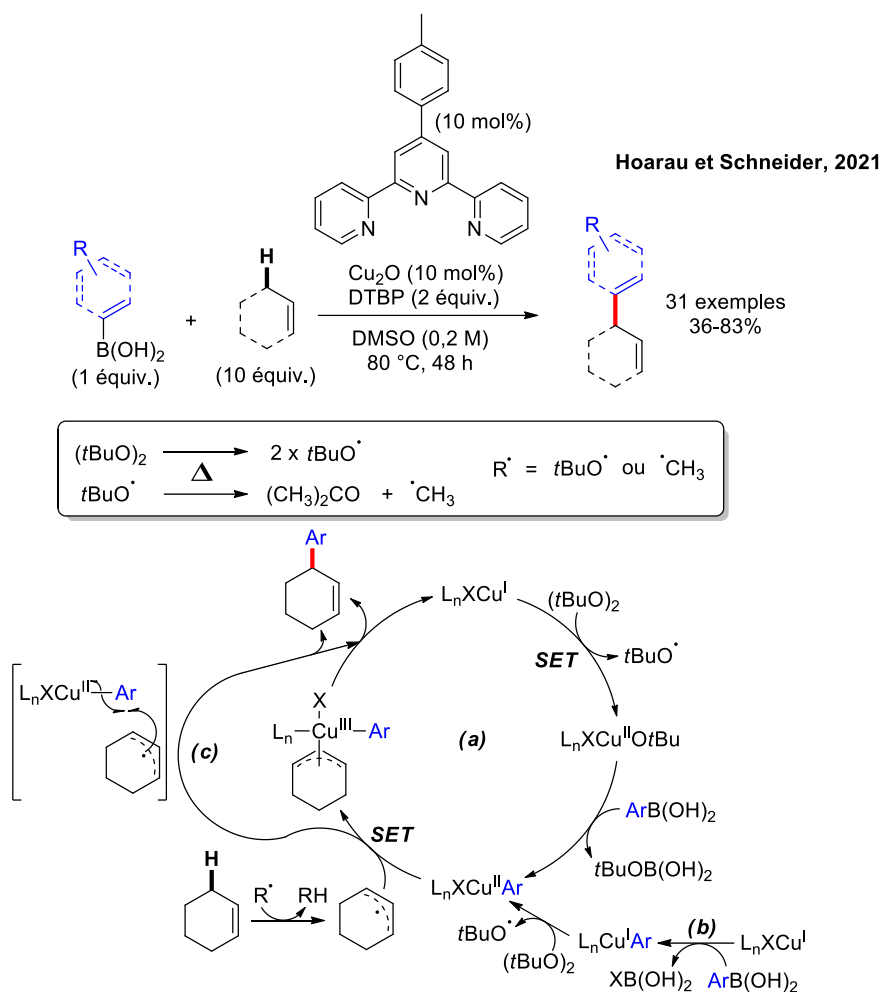




**Schéma 17** : Couplage oxydatif de type [C-H / C-H] par catalyse au cuivre d'allyles non-préfonctionnalisés en présence d'alcynes vrais

Il y a deux ans, notre groupe<sup>47</sup> a contribué à cet effort de recherche en développant la première réaction d'arylation C-H allylique en utilisant des acides boroniques comme partenaires de couplage (**Schéma 18**) dans des conditions catalytiques analogues aux conditions d'alcynylation de l'équipe de Mejía et sans activation photochimique.

<sup>47</sup> S. Pal, M. Cotard, B. Gérardin, C. Hoarau, C. Schneider, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 3130-3135.

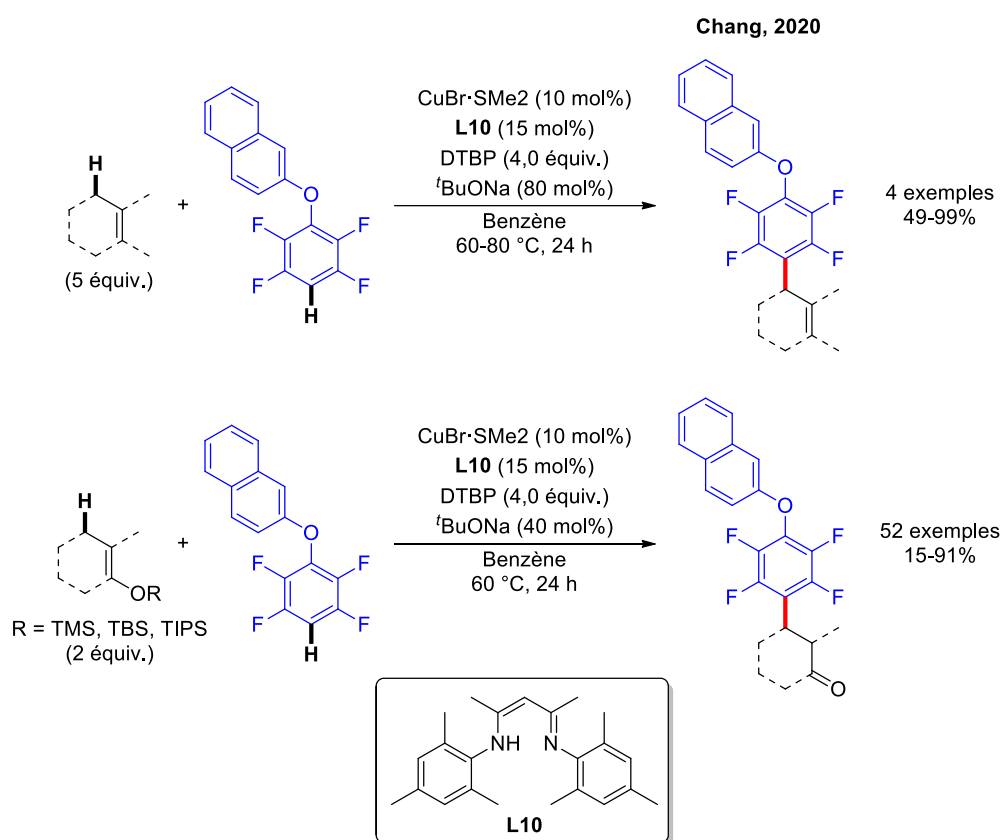


**Schéma 18** : Couplage oxydatif au cuivre entre des allyls non-préfonctionnalisés et des acides boroniques

Le mécanisme de couplage serait basé en amont sur un transfert mono-électronique ('single electron transfert' (SET)) entre le peroxyde et le complexe de cuivre (I) conduisant au complexe de  $X[\text{Cu}]^{\text{II}}\text{O}^t\text{Bu}$  actif dans une seconde étape de transmétallation impliquant l'acide boronique (**Schéma 16** - voie (a)). Ces deux premières étapes peuvent également avoir lieu dans le sens contraire (voie (b)). Le radical *tert*-butyloxy généré serait impliqué dans la génération d'un radical allylique qui peut dans un second temps oxyder le complexe  $X[\text{Cu}]^{\text{II}}\text{Ar}$  conduisant au complexe  $X[\text{Cu}]^{\text{III}}\text{Ar}$   $\pi$ -allylé. Enfin, un relargage de l'allyle arylé est envisagé par élimination réductrice permettant la régénération du complexe initial  $X[\text{Cu}]^{\text{I}}$  (voie (a) et (b)). Une voie alternative à ces deux dernières étapes reposerait sur une recombinaison des radicaux par abstraction directe du groupement aryle du complexe  $X[\text{Cu}]^{\text{II}}\text{Ar}$  par le radical allylique (voie (c)).

## INTRODUCTION GÉNÉRALE

Enfin, en 2020 le groupe de Chang<sup>48</sup> a proposé une première méthodologie de couplages croisés [C-H / C-H] d'alcènes non-préfonctionnalisés avec des arènes polyfluorés catalysée par le cuivre. De façon analogue au protocole de Mejía d'alcynylation directe d'allyles nus (**Schéma 17**), le couplage reposerait sur la séquence suivante : (1) la génération clé du complexe  $\text{Ar}[\text{Cu}]^{\text{II}}\text{O}^t\text{Bu}$  issu de l'activation des liaisons  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$  des arènes polyfluorés et de la réduction par le cuivre du peroxyde conduisant à la formation du radical *tert*-butyloxy ; (2) l'oxydation du complexe  $\text{Ar}[\text{Cu}]^{\text{II}}\text{O}^t\text{Bu}$  par les radicaux  $\pi$ -allyliques issus quant à eux de l'abstraction des liaisons  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$  allyliques par un second radical *tert*-butyloxy conduisant au complexe  $\pi$ -allyl  $\text{Ar}[\text{Cu}]^{\text{III}}\text{O}^t\text{Bu}$  et ; (3) une réaction finale d'élimination réductrice délivrant finalement les allyles arylés avec génération du complexe initial  $[\text{Cu}]^{\text{I}}\text{O}^t\text{Bu}$  (**Schéma 19**).

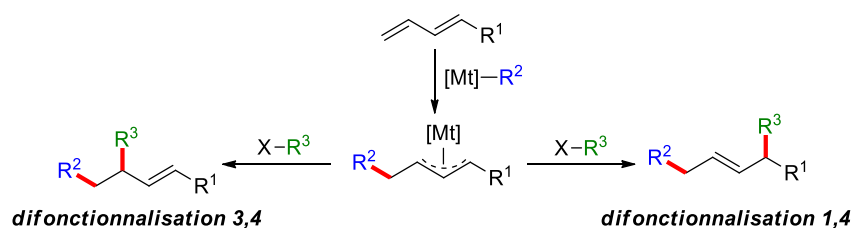


**Schéma 19** : Couplage oxydatif [C-H/C-H] par mono-catalyse au cuivre entre des allyles nus et des aryles polyfluorés

<sup>48</sup> a) W. Xie, J. Heo, D. Kim, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 7487-7496. b) W. Xie, D. Kim, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 20588-20593.

## V. Développements contemporains de réactions dominos métallo-catalysées de formation multiple de liaisons C-C impliquant des complexes $\pi$ -allyliques générés à partir des pivots 1,3-dièniques

Les 1,3-diènes constituent des précurseurs largement utilisés pour la génération de complexes métalliques  $\pi$ -allyliques par réaction d'insertion-migratoire de complexes [Mt]-R. De façon intéressante, la fonctionnalisation consécutive conduit globalement à la dicarbofonctionnalisation des positions 3 et 4 ou bien 1 et 4 respectivement des 1,3 diènes (**Figure 21**). Ainsi un des challenges de cette séquence repose sur le contrôle de régiosélectivité.



**Figure 21** : Principe réactionnel de difonctionnalisation 3,4 et 1,4 de 1,3-diènes catalysée par les métaux de transition

### 1) Les réactions dominos métallo-catalysées de difonctionnalisation de 1,3-diènes pour la création multiple de liaisons C-C

#### a) Étape clé de substitution nucléophile de Tsuji-Trost :

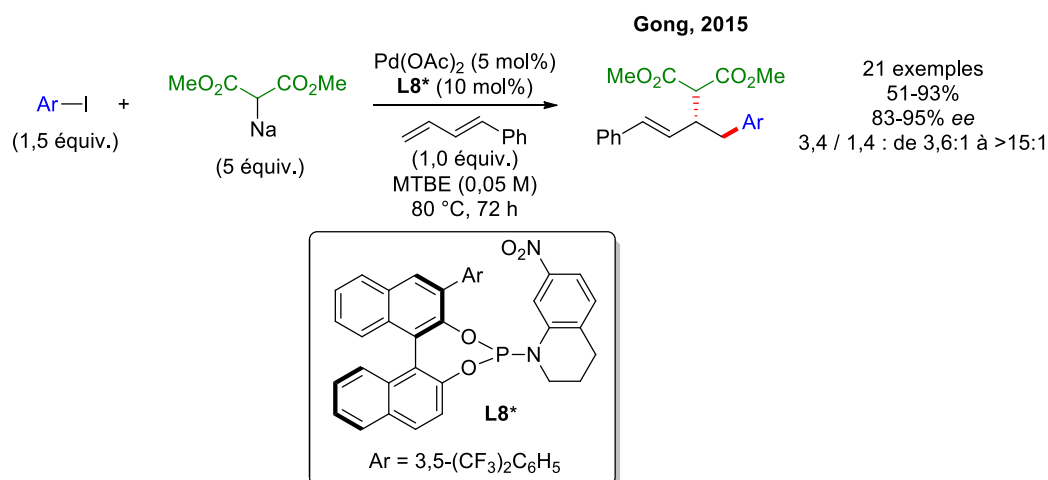
A ce jour, seuls trois exemples de réactions dominos de formation d'au moins deux liaisons C-C utilisant un pivot 1,3-diènique *via* une interception de type Tsuji-Trost ont été détaillés dans la littérature.

En 2015, le groupe de Gong<sup>49</sup> propose une première réaction domino de difonctionnalisation de 1,3-diènes impliquant trois réactifs, le 1,3-diene, un aryle iodé et un énolate d'ester issu de l'acide malonique (**Schéma 20**). La difonctionnalisation 3,4 du diène est majoritairement obtenue avec des ratios supérieurs à 15:1 (3,4 / 1,4). La séquence pallado-catalysée repose sur une première étape d'addition oxydante du Pd(0) suivie de l'insertion migratoire sur le 1-phényl-1,3-butadiène. Le complexe  $\pi$ -allylique ainsi généré est finalement impliqué dans une réaction de substitution nucléophile de Tsuji-Trost intermoléculaire

<sup>49</sup> X. Wu, H.-C. Lin, M.-L. Li, L.-L. Li, Z.-Y. Han, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13476-13479.

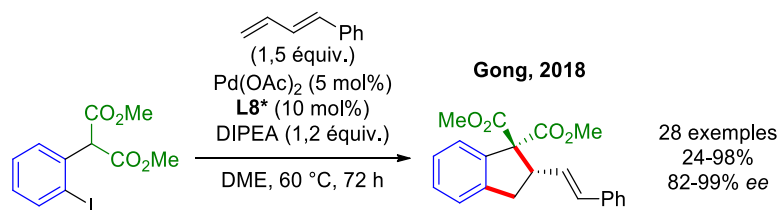
## INTRODUCTION GÉNÉRALE

impliquant le carbanion. Le contrôle énantiosélectif a été entrepris avec succès avec l'emploi de ligands chiraux.



**Schéma 20** : Réaction domino pallado-catalysée de difonctionnalisation de 1,3-diènes impliquant une réaction de substitution nucléophile de Tsuji-Trost

Le groupe de Gong<sup>50</sup> a également proposé un deuxième exemple en 2018 de séquence domino pallado-catalysée de construction d'indénanes vinylés à partir d'un ester *ortho*-iodoarylmalonate (**Schéma 21**). La DIPEA permet la génération de l'énolate utilisé comme agent nucléophile.



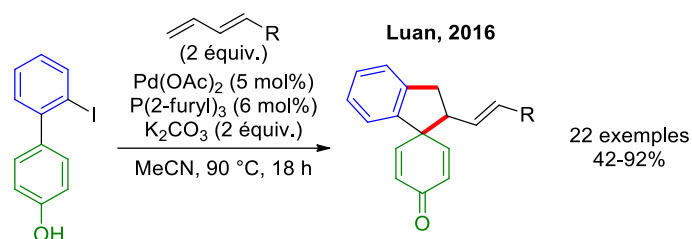
**Schéma 21** : Réaction domino pallado-catalysée de construction et fonctionnalisation d'indénanes vinylés utilisant un pivot 1,3-diène impliquant une réaction de substitution nucléophile de Tsuji-Trost

Enfin en 2016, le groupe de Luan<sup>51</sup> a proposé une séquence domino pallado-catalysée à travers une séquence d'addition oxydante du Pd(0) sur un aryle iodé suivie d'une étape

<sup>50</sup> X. Wu, S.-S. Chen, L. Zhang, H.-L. Wang, L.-Z. Gong, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 9595-9598.

<sup>51</sup> L. Luo, H. Zheng, J. Liu, H. Wang, Y. Wang, X. Luan, *Org. Lett.* **2016**, 18, 2082-2085.

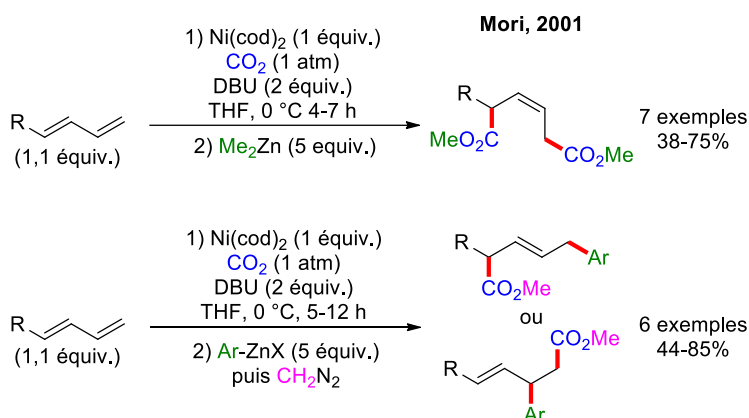
d'insertion migratoire sur un 1,3-diène. Le complexe  $\pi$ -allylique ainsi généré est finalement engagé dans une réaction de substitution nucléophile de Tsuji-Trost *via* une désaromatisation d'un noyau phénolique. Cette réaction permet en une seule étape l'obtention d'une nouvelle famille de molécules spiraniques complexes (**Schéma 22**).



**Schéma 22** : Réaction domino pallado-catalysée impliquant un 1,3-diène et une interception de type Tsuji-Trost par désaromatisation phénolique intramoléculaire

b) Etape clé de transmétallation en présence de dérivés d'organométalliques :

En 2001, le groupe de Mori<sup>52</sup> développa une nouvelle méthodologie de difonctionnalisation 3,4 et 1,4 de 1,3-diènes catalysée par le Ni(0) utilisant des organozinciques comme agent de fonctionnalisation en présence de dioxyde de carbone et/ou de diazométhane (**Schéma 23**).

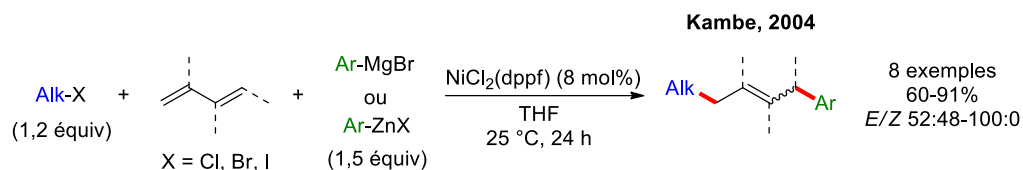


**Schéma 23** : Difonctionnalisation de 1,3-diènes catalysée par le Ni(0) utilisant des organozinciques comme agent de fonctionnalisation sous atmosphère de dioxyde de carbone

<sup>52</sup> M. Takimoto, M. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2895-2896.

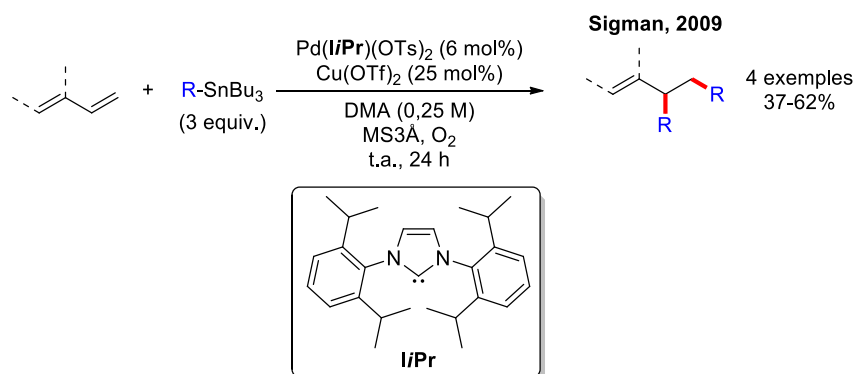
## INTRODUCTION GÉNÉRALE

Afin de pallier au problème d'emploi de quantité stœchiométrique de Ni(0) et d'un excès d'organozincique pour la réaction pionnière de Mori, le groupe de Kambe<sup>53</sup> a, par la suite, proposé en 2004 une méthodologie de difonctionnalisation 1,4 de 1,3-diènes basée sur l'emploi d'une quantité catalytique de Ni(0) utilisant les arènes halogénés et les organométalliques de Grignard et organozinciques, comme agents de fonctionnalisation (**Schéma 24**). Malgré tout, cette réaction possède encore des problèmes de diastéréosélectivité avec des produits *E/Z* mal discriminés.



**Schéma 24** : Difonctionnalisation de 1,3-diènes catalysé par le Ni(0) à l'aide d'alkyles halogénés et d'organomagnésiens

Sur la base des réactions pionnières de Mori et Kambe, le groupe de Sigman<sup>54</sup> a proposé en 2009 l'obtention exclusive de diènes 3,4-difonctionnalisés sous catalyse au palladium en utilisant des organostanniques comme seul agent de fonctionnalisation (**Schéma 25**). Il faut noter que le triflate de cuivre est employé pour favoriser les processus de transmétallation.

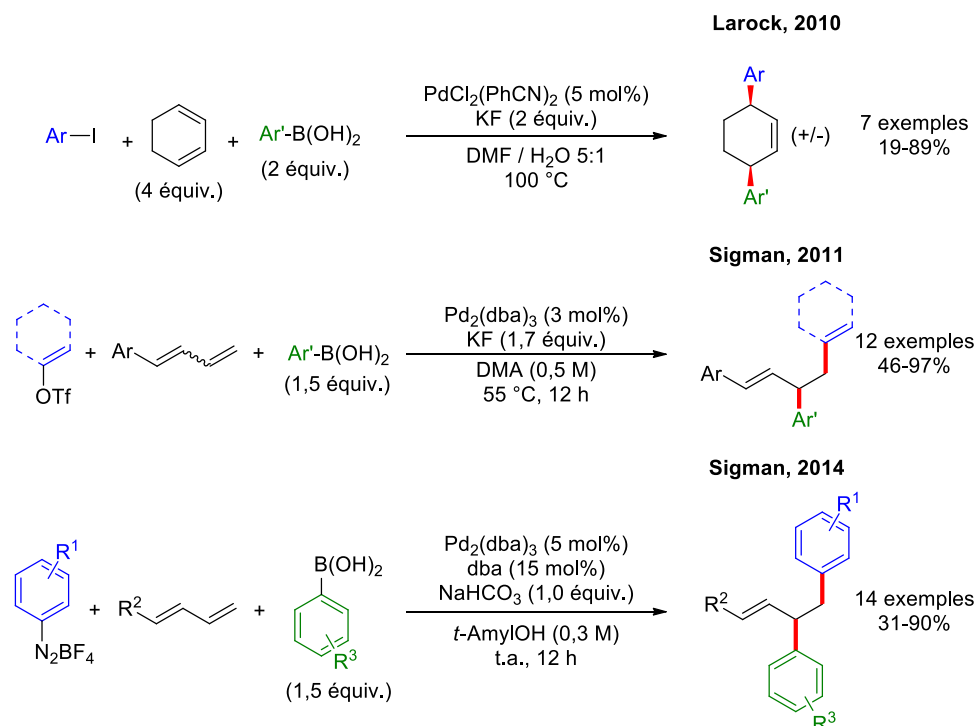


**Schéma 25** : Difonctionnalisation de 1,3-diènes pallado-catalysée utilisant des organostanniques

<sup>53</sup> J. Terao, S. Nii, F. A. Chowdhury, A. Nakamura, N. Kambe, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 905-908.

<sup>54</sup> a) K. B. Urkalan, M. S. Sigman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3146-3149. b) L. Liao, R. Jana, K. B. Urkalan, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5784-5787. c) B. J. Stokes, L. Liao, A. Mendes de Andrade, Q. Wang, M. S. Sigman, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4666-4669.

Finalement, en 2010, les précédents de l'équipe de Larock<sup>55</sup> ont contribué au développement de réactions de difonctionnalisation d'1,3-diènes cycliques avec l'utilisation d'acides boroniques en association avec des halogènes (**Schéma 26**). Un peu plus tard, ces travaux sont repris par le groupe de Sigman en 2011 et 2014 et étendus avec l'utilisation de 1,3-diènes linéaires et des triflates d'aryles ou d'aryldiazoniums. Les auteurs indiquent que la génération d'un complexe palladium  $\pi$ -allylique permet d'éviter les processus compétitifs de  $\beta$ -H élimination.



**Schéma 26** : Double fonctionnalisations de 1,3-diènes pallado-catalysées type "Heck-Suzuki" utilisant des acides boroniques

c) Etape clé d'activation directe de liaisons C-H :

A ce jour, le seul exemple de réaction domino métallo-catalysée utilisant un pivot 1,3-diène et impliquant un processus d'activation de liaison C-H a été proposé par le groupe de Booker-Milburn<sup>56</sup> en 2015 (**Schéma 27**). La séquence pallado-catalysée propose de façon originale la construction d'un pentacycle à cœur indolique en trois temps : (1) une déprotonation catalytique *ortho*-dirigée de l'indole en position C-2 ; (2) l'insertion migratoire du complexe

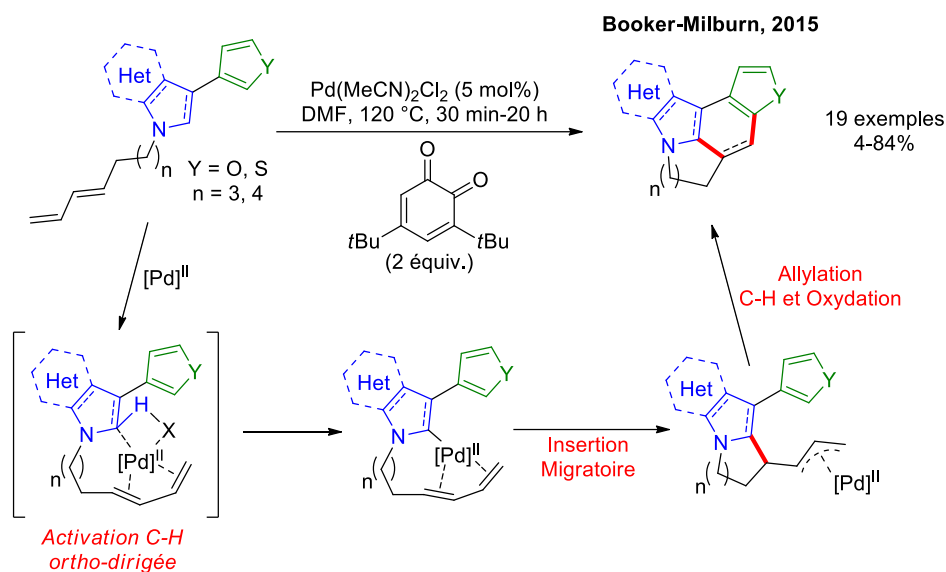
<sup>55</sup> X. Zhang, R. C. Larock, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4265-4277.

<sup>56</sup> S. P. Cooper, K. I. Booker-Milburn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6496-6500.



## INTRODUCTION GÉNÉRALE

hétéroarylpalladium dans le 1,3-diène ; et (3) une réaction finale d'allylation directe intramoléculaire du second hétérocycle, pyrrole ou furane.



**Schéma 27** : Construction d'un pentacycle à cœur hétérocyclique par réaction domino pallado-catalysée impliquant un pivot 1,3-diène et une double activation de liaison C(sp<sup>2</sup>)-H développée par le groupe de Booker-Milburn

### 2) Réactions dominos de difonctionnalisation de 1,3-diènes impliquant la formation de plusieurs liaisons C-C sous activation métallique et radicalaire

En vue de limiter les produits secondaires issus des processus de  $\beta$ -H élimination sous catalyse par les métaux de transition, la communauté organicienne s'est intéressée à la difonctionnalisation des diènes par voie radicalaire.<sup>57</sup> Par ailleurs, les motivations ont porté sur l'emploi de métaux moins onéreux tel que le cobalt ou le cuivre ainsi que l'utilisation de conditions opératoires plus douces permises par l'activation photochimique.

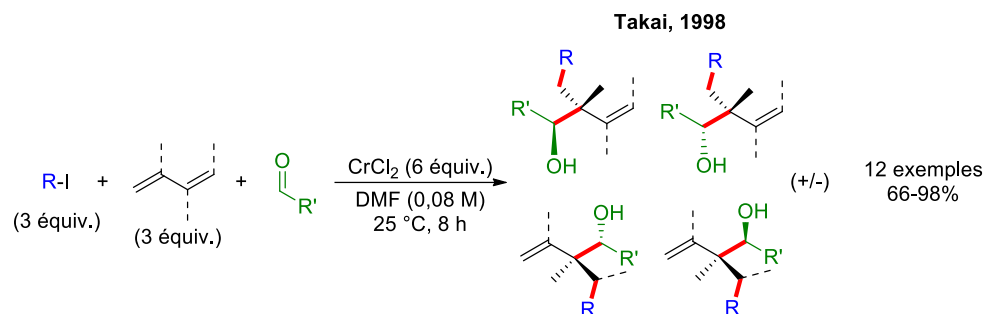
#### a) Emploi d'aldéhydes comme partenaires électrophiles d'interception d'allylmétaux

Historiquement, la première réaction de difonctionnalisation de 1,3-diènes impliquant un aryle iodé et un aldéhyde comme partenaires de couplage a été proposée par le groupe de Takai<sup>58</sup> en 1998. Leur méthodologie s'appuie sur l'utilisation de chrome en quantité sur-

<sup>57</sup> P.-Z. Wang, W.-J. Xiao, J.-R. Chen, *Chinese Journal of Catalysis* **2022**, *43*, 548-557.

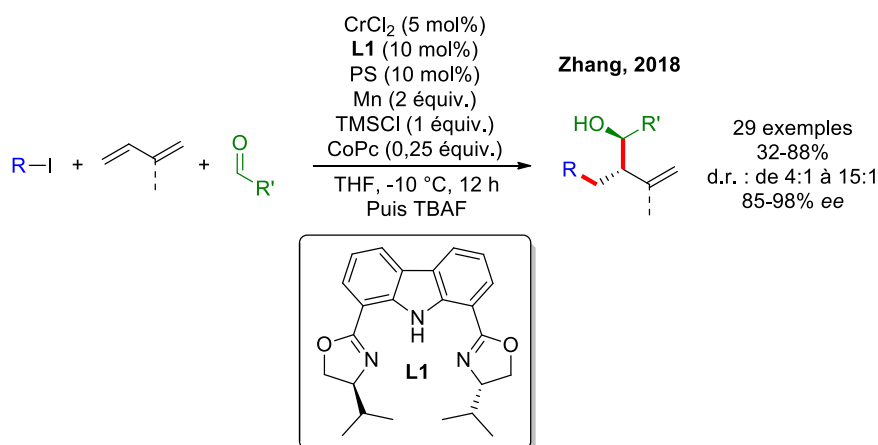
<sup>58</sup> K. Takai, N. Matsukawa, A. Takahashi, T. Fujii, *Angew. Chem.Int. Ed.* **1998**, *37*, 152-155.

stœchiométrique (**Schéma 28**). L'inconvénient principal réside dans le faible contrôle de la sélectivité.



**Schéma 28** : Difonctionnalisation de 1,3-diènes par voie radicalaire par le groupe de Takai et leur catalyse stœchiométrique à base de chrome

Ce n'est que dix ans plus tard, en 2018, que la première réaction catalytique au chrome est mise au point par le groupe de Zhang<sup>59</sup> (**Schéma 29**) en utilisant du manganèse sacrificiel et le cobalt comme interface redox entre les deux métaux. Le TMSCl assure ici une protection temporaire des alcools au cours du processus qui est retiré par traitement au TBAF. La présence d'une éponge à protons (Proton-Sponge® : 1,8-Bis(diméthylamino)naphthalène) est nécessaire afin de piéger l'acide iodhydrique. Et enfin, l'utilisation d'un ligand chiral bis-oxazolinocarbazole a permis d'obtenir de très bon excès énantiomériques.

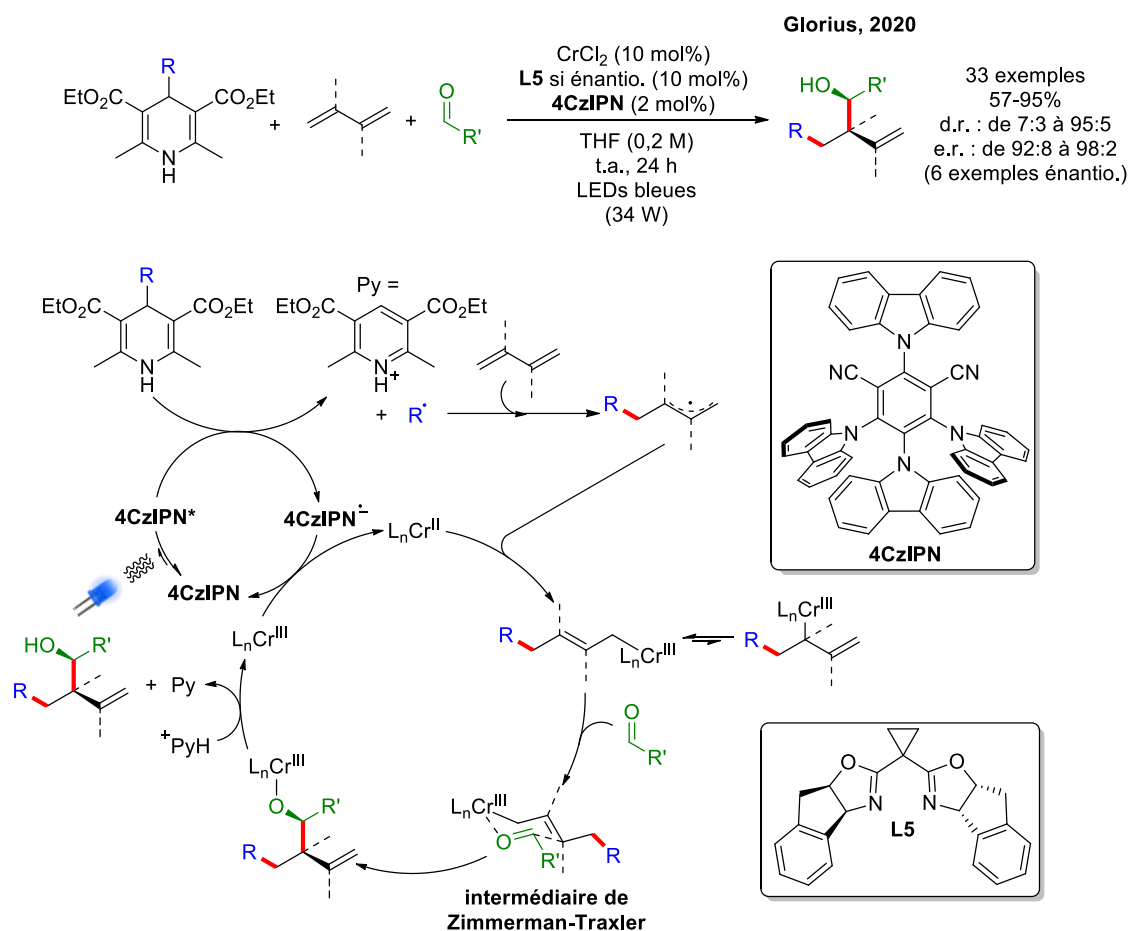


**Schéma 29** : Difonctionnalisation de 1,3-diènes utilisant des aryles iodés et des aldéhydes comme agents de fonctionnalisation catalysée par le chrome et sous activation radicalaire développée par le groupe de Zhang

<sup>59</sup> Y. Xiong, G. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2735-2738.

## INTRODUCTION GÉNÉRALE

Plus récemment en 2020, le groupe de Glorius<sup>60</sup> a adapté la méthodologie de Zhang à l'activation photochimique en employant une catalyse duale métallique et organique Cr / 4CzIPN (**Schéma 30**). Dans ce cas, la dihydropyridine alkylée en position 4 permet de délivrer un radical alkyle, qui additionné au 1,3-diène, permet la génération d'un radical allylique. Ce dernier est intercepté par le [Cr]<sup>II</sup> conduisant au complexe de  $\pi$ -allyl[Cr]<sup>III</sup> qui est finalement intercepté par l'aldéhyde selon un état de transition de type Zimmerman-Traxler. L'usage d'un ligand chiral bis-oxazoline a permis d'obtenir *in fine* de très bon ratio dia- et énantiomérique.



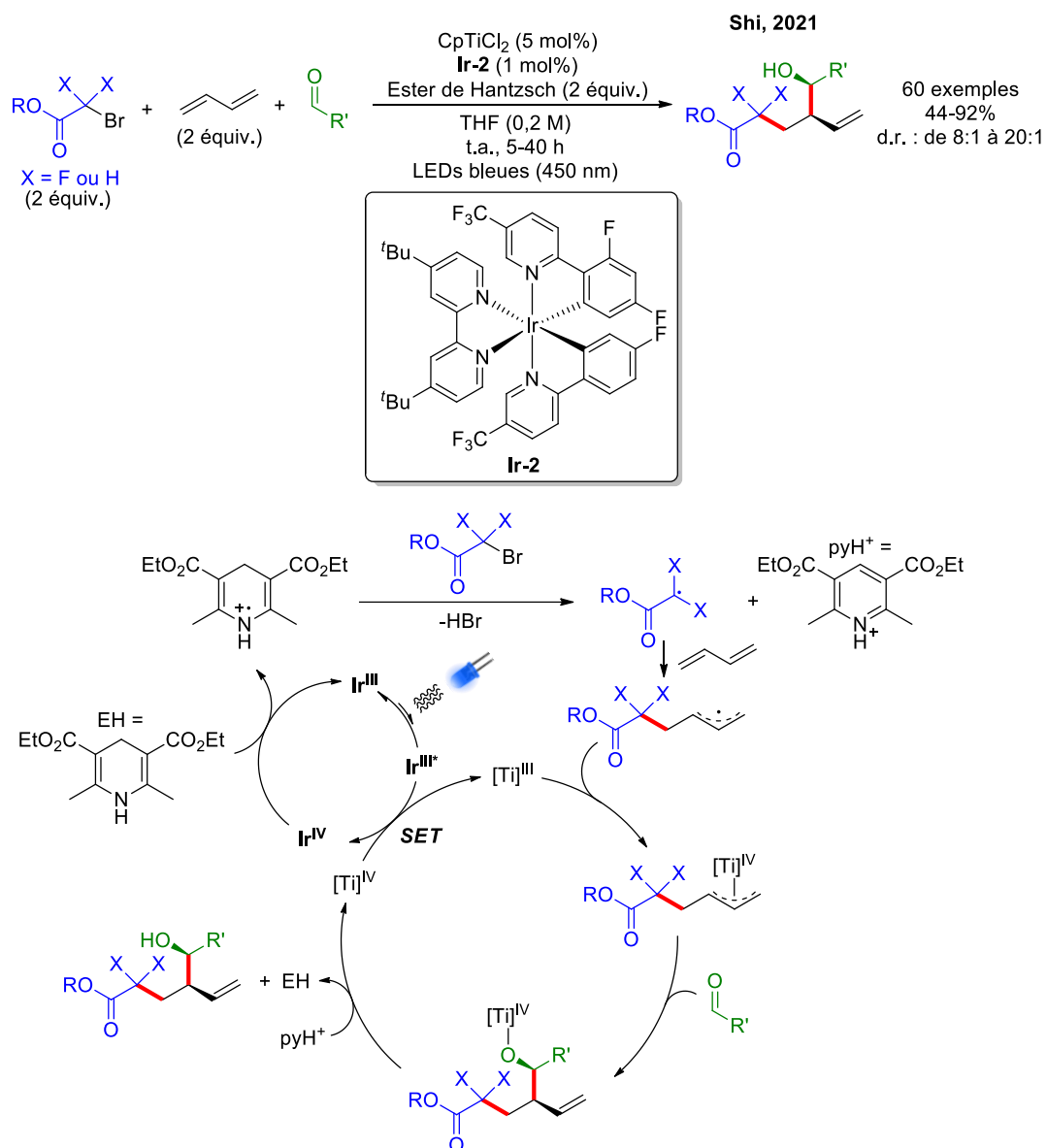
**Schéma 30** : Difonctionnalisation de 1,3-diènes catalysée par le chrome sous activation photochimique développée par le groupe de Glorius

Une méthodologie similaire de difonctionnalisation de 1,3-diènes catalysée par catalyse duale Ti / Ir a finalement été décrite par le groupe de Shi<sup>61</sup> en 2021 en utilisant des  $\alpha$ -bromo-

<sup>60</sup> J. L. Schwarz, H.-M. Huang, T. O. Paulisch, F. Glorius, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 1621-1627.

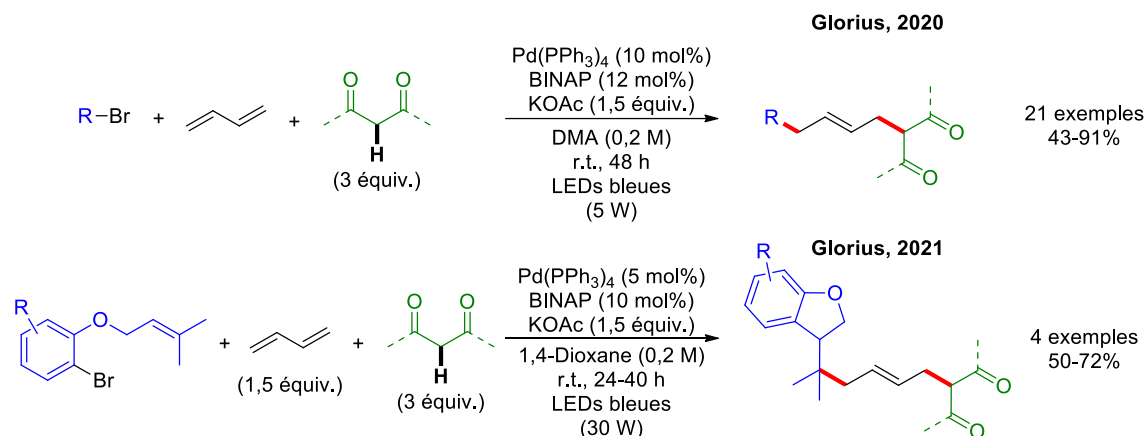
<sup>61</sup> F. Li, S. Lin, Y. Chen, C. Shi, H. Yan, C. Li, C. Wu, L. Lin, C. Duan, L. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 1561-1566.

cétones comme seconds agents de fonctionnalisation (**Schéma 31**). Leurs résultats ont permis l'obtention d'un très large panel de produits de difonctionnalisation majoritairement 1,2 avec des rendements compris entre 44 et 92%.



b) Emploi d'énolates comme agents d'interception de  $\pi$ -allylmétaux :

Très récemment en 2020 et 2021, le groupe de Glorius<sup>62</sup> a développé les premières réactions de difonctionnalisation de 1,3-diènes mono-catalysées par le palladium impliquant un dérivé halogéné activé par voie photochimique et un énolate généré *in situ* à l'aide d'une base. (Schéma 32).



**Schéma 32** : Difonctionnalisation de 1,3-diènes par voie radicalaire à l'aide d'alkyles ou d'aryles halogénés et de malonates par le groupe de Glorius

Le mécanisme proposé repose sur la génération photo-activée de radicaux alkyles ou aryles conduisant par addition radicalaire sur le 1,3-butadiène au  $\pi$ -allyle radical immédiatement stabilisé par interaction avec le métal pour former un système standard  $\pi$ -allyl  $X-[Pd]^{\text{II}}$ . Ce dernier est finalement engagé dans une réaction de substitution nucléophile de type Tsuji-Trost impliquant l'énolate d'ester issu de l'acide malonique permettant la production d'alcènes issus de la difonctionnalisation 1,4 d'un 1,3-diène.

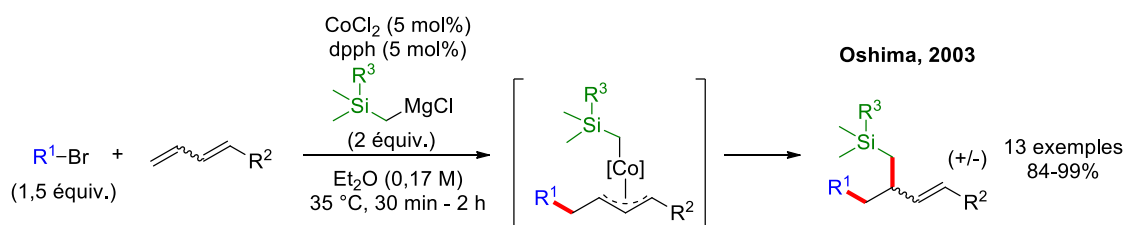
En parallèle de ces travaux le groupe de Gevorgyan<sup>63</sup> a également développé en 2020 une méthodologie de difonctionnalisation 1,4 de 1,3-diènes similaire utilisant des dérivés azotés nucléophiles. Un seul énolate d'ester d'acide malonique est également évalué avec succès.

<sup>62</sup> a) H.-M. Huang, P. Bellotti, P. M. Pflüger, J. Luca Schwarz, B. Heidrich, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 10173-10183. b) P. Bellotti, M. Koy, C. Gutheil, S. Heuvel, F. Glorius, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 1810.

<sup>63</sup> K. P. S. Cheung, D. Kurandina, T. Yata, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9932-9937.

c) Emploi d'organométalliques, d'alcynures et de cyanures comme agents d'interception de  $\pi$ -allylmétaux

La dicarbofonctionnalisation de 1,3-diènes, catalysée par le cobalt et utilisant des réactifs de Grignard comme agents de fonctionnalisation, a été pour la première fois décrite par le groupe de Oshima<sup>64</sup> en 2003 (**Schéma 33**). Cette méthodologie est basée suivant la séquence suivante : (1) premièrement, un transfert mono-électronique entre le Co(0) et un dérivé halogéné a lieu formant *in situ* un radical alkyle ; (2) ce dernier peut réagir *via* une addition par transfert d'atome au 1,3-diène avec la formation d'un radical  $\pi$ -allylique qui est récupéré par le cobalt pour former un complexe  $\pi$ -allyl-X-[Co]<sup>II</sup> ; (3) le complexe allyle métallique est finalement engagé dans une réaction de transmétallation impliquant le réactif de Grignard puis élimination réductrice pour produire un alcène de configuration absolue *E* dans la grande majorité des réactions envisagées.

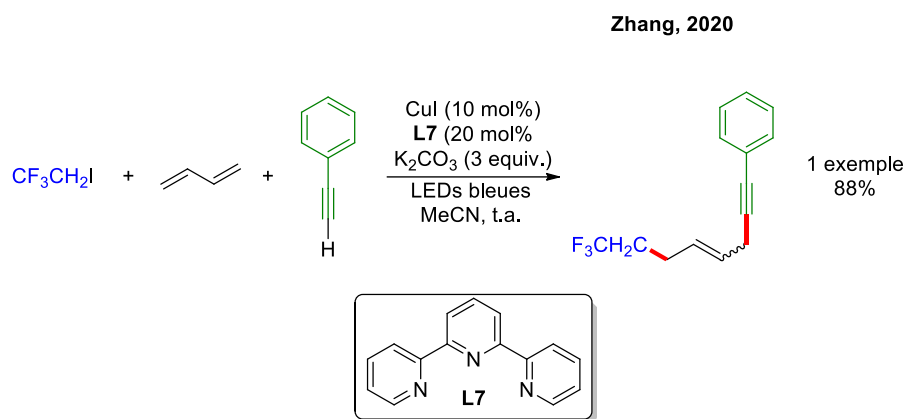


**Schéma 33** : Difonctionnalisation de 1,3-diènes catalysée par le cobalt impliquant un dérivé halogéné et un réactif de Grignard développée par le groupe d'Oshima

Beaucoup plus récemment en 2020, le groupe de Zhang<sup>65</sup> a employé des alcynures issus de la déprotonation *in situ* d'alcynes vrais, comme agent de fonctionnalisation dans une réaction domino de difonctionnalisation d'alcènes catalysée par le cuivre (I) sous activation photochimique. En particulier, le 1,3-butadiène a été évalué comme pivot avec succès (**Schéma 34**) conduisant à un mélange *E/Z* de hex-2-èn-3-yne.

<sup>64</sup> K. Mizutani, H. Shinokubo, K. Oshima, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3959-3961.

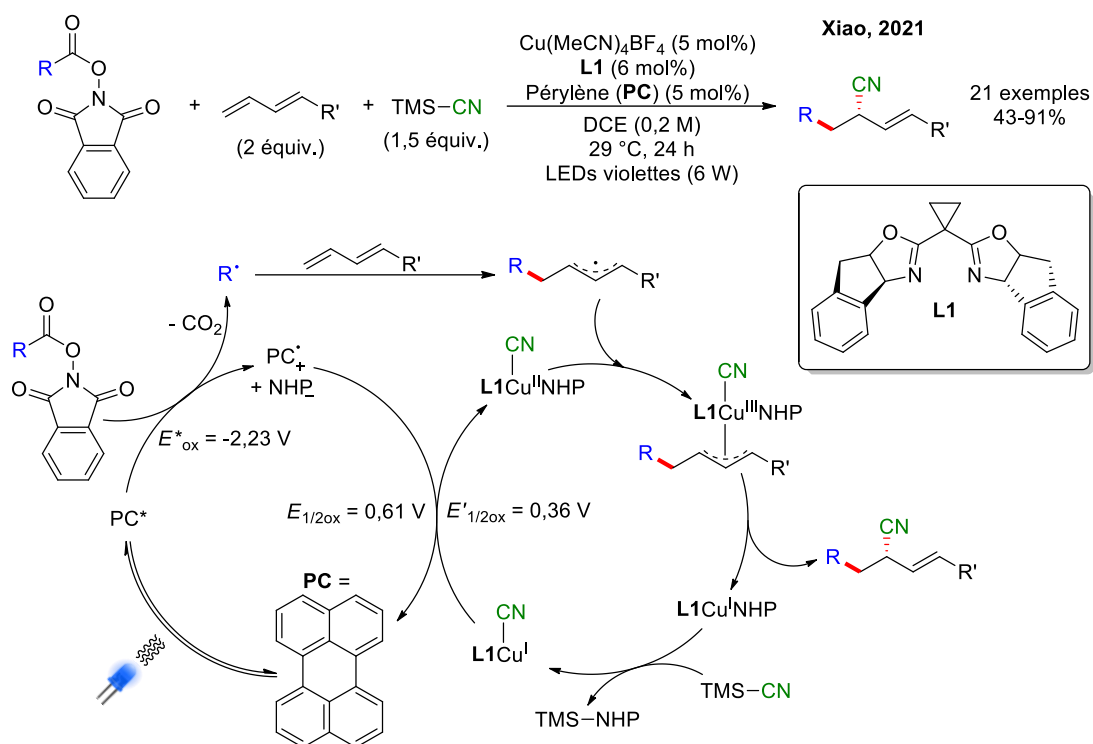
<sup>65</sup> Y. Zhang, D. Zhang, *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 3213-3223.



**Schéma 34** : Premier et unique exemple de réaction domino de difonctionnalisation 1,4 du 1,3-butadiène par catalyse au Cu(I) sous activation photochimique impliquant des alcynures comme agents de fonctionnalisation

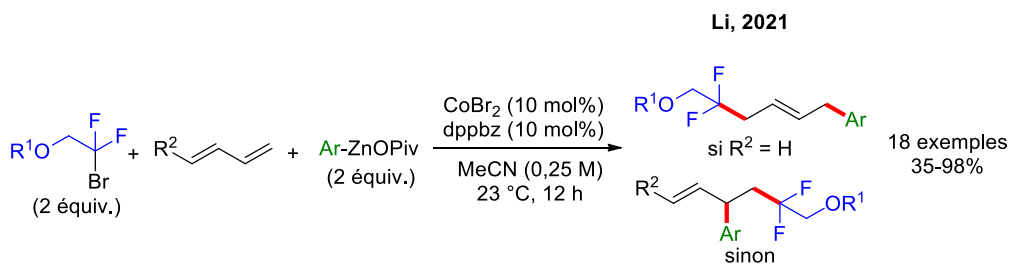
Par ailleurs, le groupe de Xiao<sup>66</sup> a dévoilé en 2021 une nouvelle méthodologie se basant sur une catalyse duale métallique et organique Cu / pérylène impliquant un processus photochimique. De façon originale, les radicaux alkyles sont produits par transfert d'un électron du pérylène photoactivé (PC\*) sur des esters de *N*-hydroxyphthalimide (NHP) avec libération de dioxyde de carbone et de la NHP déprotoné. Par la suite, le catalyseur initial CN-[Cu]<sup>I</sup> subit une oxydation par un échange mono-électronique avec l'organo-catalyseur (PC<sup>•+</sup>) formant le complexe CN[Cu]<sup>II</sup>NHP. Dans un même temps, les alkyles radicaux sont piégés par les 1,3-diènes et le  $\pi$ -allyle radical formé est capté par le complexe de cuivre CN[Cu]<sup>II</sup>NHP pour conduire au complexe clé  $\pi$ -allyle CN[Cu]<sup>III</sup>NHP. Enfin, la formation de cette dernière espèce permet de délivrer l'allyle cyanuré par réaction finale d'élimination réductrice. Par ailleurs et de façon intéressante, l'utilisation d'un ligand chiral bis-oxazolines a permis d'obtenir de très bons excès énantiomériques (**Schéma 35**).

<sup>66</sup> F.-D. Lu, L.-Q. Lu, G.-F. He, J.-C. Bai, W.-J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 4168-4173.



**Schéma 35** : Difonctionnalisation 1,4 de diène par voie radicalaire par l'usage d'esters de N-hydroxyphthalimide et d'alcynures de triméthylsilyle par le groupe de Xiao

Enfin, de façon analogue au protocole d'Oshima et leur emploi de réactifs de Grignard (**Schéma 33**), le groupe de Li<sup>67</sup> a décrit en 2021 la première implication d'organozinciques comme agents de fonctionnalisation dans la réaction domino de difonctionnalisation 3,4 et 1,4 de 1,3-diènes sous catalyse au cobalt (**Schéma 36**).



**Schéma 36** : Réaction domino de difonctionnalisation 3,4 et 1,4 de 1,3-diènes catalysée par le cobalt impliquant des organozinciques développée par le groupe de Li

<sup>67</sup> X. Cheng, X. Liu, S. Wang, Y. Hu, B. Hu, A. Lei, J. Li, *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 4366.



### VI. Conclusion et projet de thèse

Pour répondre aux enjeux permanents d'accroissement de la complexité moléculaire avec le souci d'économie d'énergie, d'atomes et d'étapes, un fort intérêt est porté par la communauté organicienne sur le développement de réaction domino impliquant la formation multiple de liaisons C-C sous activation métallique et/ou fonctionnalisation radicalaire. Dans ce contexte la génération de complexes métalliques  $\pi$ -allyliques qui offre une réactivité très variée occupe une place prépondérante. En particulier l'utilisation de 1,3-diènes comme pivot dans la réaction domino est particulièrement intéressante offrant un accès aisé aux systèmes  $\pi$ -allyle métaux selon deux séquences standards que sont : (1) l'insertion migratoire du ligand radicalaire issu d'un complexe métallique ou encore (2) l'addition de radicaux suivie d'une capture oxydante par le métal. Ces deux voies complémentaires de génération de complexes  $\pi$ -allyliques en amont du processus domino ainsi que la réactivité ambivalente de ces intermédiaires vis-à-vis d'électrophiles et de nucléophiles en aval, sont les deux leviers pour opérer une large diversification de la fonctionnalisation des pivots 1,3-diènes. Au regard du champ des possibles, l'usage des 1,3-diènes comme plateforme de dicarbofonctionnalisation sous catalyse métallique et/ou fonctionnalisation radicalaire reste encore peu développé.

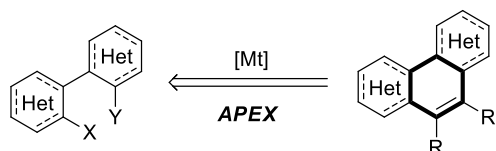
Premièrement, dans notre cadre d'activité de recherche centrée sur la chimie hétérocyclique et l'activation des liaisons C-H sous catalyse métallique comme nouvelle perspective de 'faire mieux avec moins', nous avons pu constater en particulier deux champs d'étude encore très peu abordés dans le développement de difonctionnalisation des 1,3-diènes sous activation métallique :

- D'une part les processus d'allylation directe de liaison C-H sont encore très peu exploités pour notamment l'étape terminale ;
- D'autre part, ce principe méthodologique est encore très peu exploité pour la préparation d'hétérocycliques polycycliques.

D'un point de vue général pour poursuivre des innovations dans ce domaine de recherche, deux constats peuvent être faits :

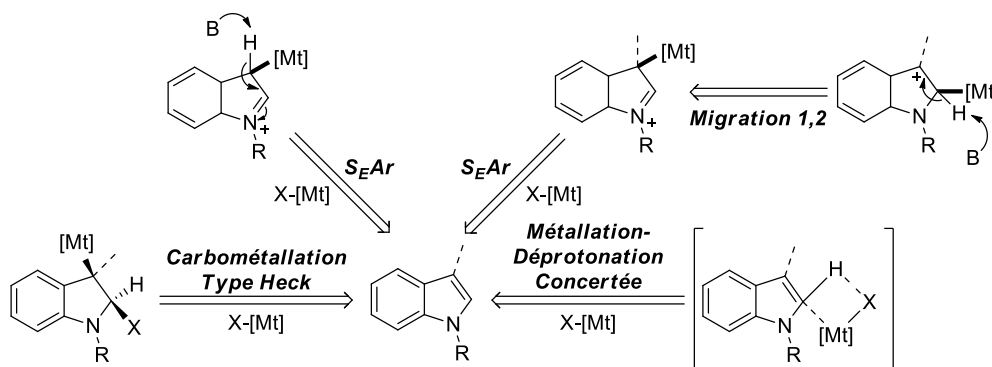
1- La réaction domino de difonctionnalisation de 1,3-diène est particulièrement adaptée pour être transposée à la synthèse de polyhétérocycles selon le principe synthétique d'expansion de système  $\pi$  à partir de bis-(hétéro)arènes diversement fonctionnalisés. Ce principe synthétique (dont l'acronyme est 'APEX' en langue anglaise pour 'annulative  $\pi$ -expension') consiste en

une cascade réactionnelle métallo-catalysée d'annélations s'appuyant sur l'utilisation de système  $\pi$  (alcènes, alcynes, diènes, allènes, etc) comme fonction pivot et qui permet l'adjonction en une seule étape d'un ou plusieurs cycles adjacents s'accompagnant d'un accroissement de l'aromaticité (**Schéma 37**).



**Schéma 37** : Principe général de l'expansion de système  $\pi$  par annélation métallo-catalysée (APEX)

2- L'indole est un hétérocycle particulièrement recommandé en première approche pour sa très bonne réactivité dans les processus standards d'activation métallique de la liaison C2-H et C3-H<sup>68</sup> par activation électrophile (de type  $S_EAr$  ou métallation-déprotonation concertée) ou carbométallation (de type Heck) afin d'introduire des processus d'activation de liaison C-H.



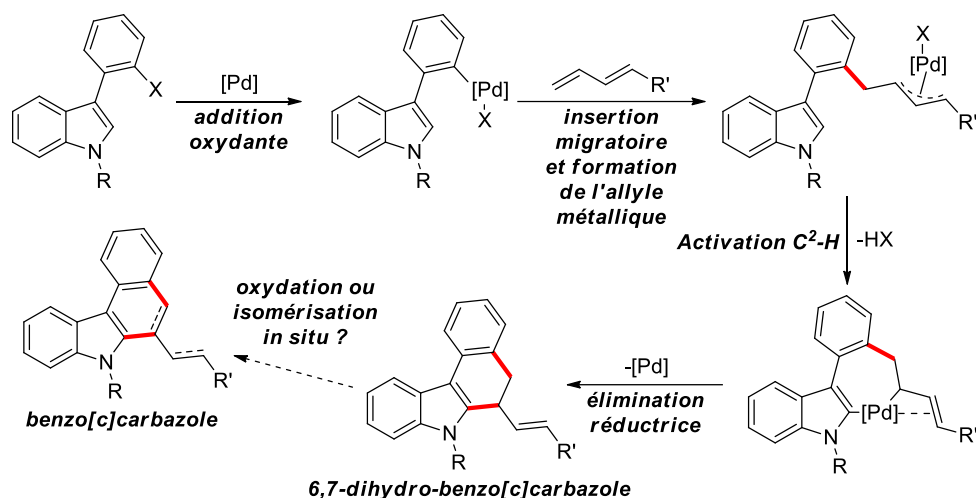
**Schéma 38** : Différents mécanismes possibles d'activation de liaisons C-H sur le noyau indolique

Dans ce contexte bibliographique et avec pour seuls travaux pionniers de l'équipe de Booker-Milburn<sup>56</sup> (**Schéma 27**), nous avons décidé d'axer plus particulièrement nos efforts vers la construction de benzo[*c*]carbazoles par expansion de système  $\pi$  de dérivés indoliques C<sup>3</sup>-substitué par un phényle *ortho*-halogéné selon une réaction domino pallado-catalysée de difonctionnalisation inter- et intramoléculaire utilisant de façon originale des 1-aryl-1,3-

<sup>68</sup> B. S. Lane, M. A. Brown, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050-8057.

## INTRODUCTION GÉNÉRALE

butadiènes comme fonction pivot (**Schéma 39**). Par ailleurs, à ce jour, la synthèse de carbazoles selon une stratégie APEX a été encore que très peu étudiée en série indolique.<sup>69,70,71</sup>



**Schéma 39** : Hypothèse initiale de construction de benzo[*c*]carbazole par expansion de système  $\pi$  de 3-arylindoles *ortho*-halogénés par réaction domino pallado-catalysée

L'hypothèse mécanistique initiale est la suivante : (1) une première étape d'ancrage du métal sur l'halogénure d'aryle par réaction d'addition oxydante conduisant au complexe aryl-(X)[Pd]<sup>II</sup>; (2) l'insertion-migratoire dans la fonction 1-aryl-1,3-butadiène conduisant à un intermédiaire  $\pi$ -allyle (X)[Pd]<sup>II</sup>; (3) une étape finale d'allylation directe intramoléculaire de la liaison C2(sp<sup>2</sup>)-H de l'indole suivie d'une élimination réductrice délivrant le Pd(0) ainsi que les 6,7-dihydro-benzo[*c*]carbazoles transformés en benzo[*c*]carbazoles en opérant soit par isomérisation de la double liaison ou par post-oxydation.

D'autres part, toujours dans un contexte contemporain de chimie durable, le développement des réactions multicomposant (appelés RMCs) proposant la formation multiple de liaisons carbone-carbone au cours de la même étape est une stratégie très avantageuse vis-à-vis des synthèses traditionnelles linéaires. Ce procédé permettant d'exploiter des ressources terrestres abondantes comme le 1,3-butadiènes permet d'obtenir des architectures moléculaires rapidement diversifiées en une seule étape. Cependant, cette méthode reste encore aujourd'hui très sous-exploitée.

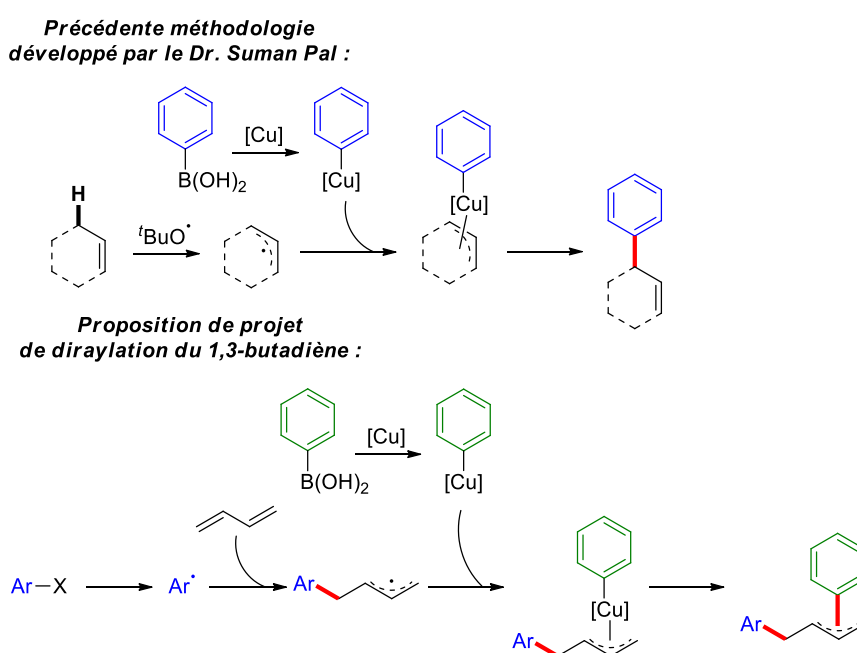
<sup>69</sup> Z. Shi, S. Ding, Y. Cui, N. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7895-7898.

<sup>70</sup> S. K. Bhunia, A. Polley, R. Natarajan, R. Jana, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 16786-16791.

<sup>71</sup> L. Wu, G. Deng, Y. Liang, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6808-6812.

Après l'analyse bibliographique précédente, il apparaît que pour ces réactions multicomposants, les exemples de diarylations métallo-catalysées appliqués aux 1,3-diènes sont exclusivement réalisés en présence de métaux précieux tel que le palladium et l'iridium. Les métaux plus abondant comme le cuivre sont encore très peu utilisés pour ce type de méthodologie.

Dans ce contexte et en s'appuyant sur les précédents du laboratoire concernant l'interception d'allyles radicaux par catalyse au cuivre en présence d'acide boronique, une diarylation du 1,3-butadiène a été envisagée à partir de sel de iodonium comme source d'aryles radicaux et d'acide boronique comme second agent de fonctionnalisation (**Schéma 40**).



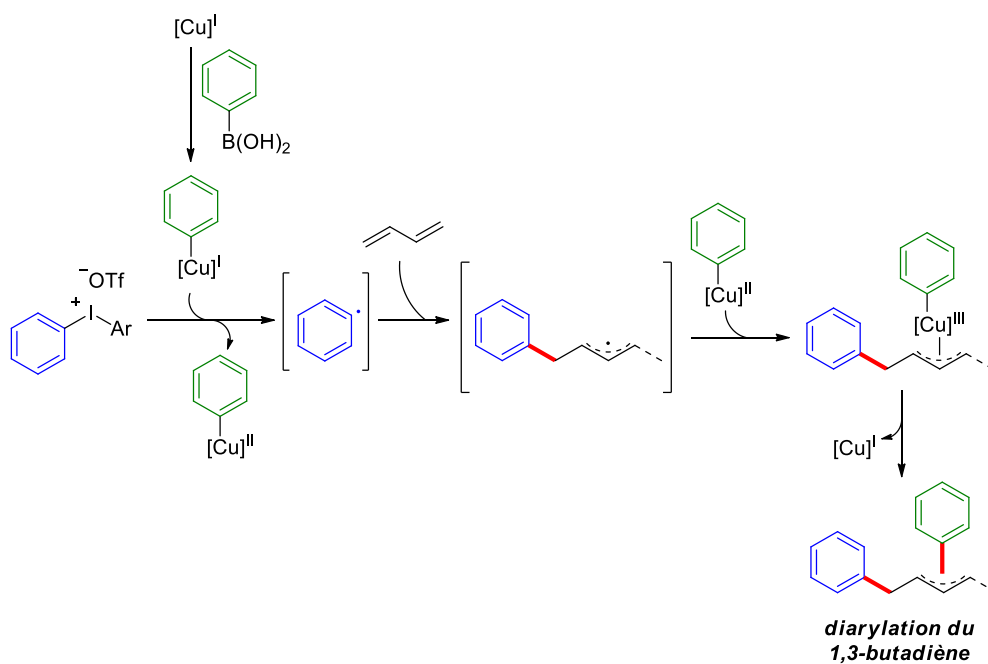
**Schéma 40 :** Proposition initiale de diarylation radicalaire du 1,3-butadiène médiée par une catalyse redox au cuivre impliquant une source d'aryle radicalaire et des acides boroniques

De plus, d'après les récents développements du laboratoire basés sur les travaux du Dr. Iman Traboulsi, ces derniers ont montré l'accessibilité d'une réaction de dicarbofonctionnalisation radicalaire du 1,3-butadiène par catalyse au cuivre en présence de sel de iodonium comme source d'aryles radicaux par transfert mono-électronique.<sup>72</sup> Ainsi, une hypothèse mécanistique a été envisagée suivant ces 5 étapes successives : (1) une transmétallation du dérivé boré et formation du complexe aryle cuivré (I) ; (2) une réduction du

<sup>72</sup> Résultats en cours de soumission en vue d'une publication.

## INTRODUCTION GÉNÉRALE

sel de iodonium par le complexe aryle cuivré (I), générant l'aryle radical ; (3) ce dernier viendrait s'ajouter *via* une addition par transfert d'atome (ATRA, pour 'atom-transfer radical addition' en langue anglaise) sur le 1,3-butadiène conduisant à un allyle radical ; puis, (4) l'oxydation du complexe de cuivre (II) par addition de l'allyle radical dans la sphère catalytique ; et enfin, (5) élimination réductrice conduisant à la régénération du catalyseur et la libération du produit de diarylation souhaité (**Schéma 41**).



**Schéma 41** : Hypothèse initiale de diarylation radicalaire du 1,3-butadiène médiée par une catalyse redox au cuivre impliquant des sels de iodonium et des acides boroniques

**CHAPITRE 1 : Étude de réactions dominos pallado-catalysées de difonctionnalisation d'1-aryl-1,3-butadiènes impliquant une interception terminale d'allylation directe intramoléculaire de liaisons C(sp<sup>2</sup>)-H d'indoles pour un nouvel accès aux benzo[*c*]carbazoles selon le principe général d'expansion de système  $\pi$**

I.	Généralité sur les benzocarbazoles et les principales méthodes de préparation .....	70
II.	Synthèses d'indoles C-3-substitués par des groupements aryles <i>ortho</i> -bromés .....	71
III.	Étude de réactions dominos pallado-catalysées de difonctionnalisation du 1-phényl-1,3-butadiène avec le 3-(2-bromophényl)-1 <i>H</i> -indole <b>4A</b> pour un nouvel accès aux benzo[ <i>c</i> ]carbazoles .....	74
	1) Étude préliminaire du couplage de Mizoroki-Heck du 3-(2-bromophényl)-1 <i>H</i> -indole <b>4A</b> avec le 1-phényl-1,3-butadiène et de son interception pour la production de dérivés carbazoliques .....	74
	2) Optimisation de la réaction domino pallado-catalysée de production des dérivés benzo[ <i>c</i> ]carbazoliques <b>7</b> , <b>8</b> et <b>9</b> .....	76
	3) Étude de la préparation des benzo[ <i>c</i> ]carbazoles vinylé <b>8Aa</b> et alkylé <b>9Aa</b> par une séquence de couplage pallado-catalysée à partir de l'indole <b>4A</b> avec le 1-phényl-1,3-butadiène <b>5a</b> suivie des réactions de conversion par oxydation, réduction et isomérisation	
	81	
	a) Mise au point d'une séquence de couplage pallado-catalysée de l'indole <b>4A</b> avec le 1-phényl-1,3-butadiène <b>5a</b> dans le DCE suivie d'une post-oxydation pour l'obtention du benzo[ <i>c</i> ]carbazole vinylé <b>8Aa</b> .....	81
	b) Mise au point d'une séquence couplage pallado-catalysée de l'indole <b>4A</b> avec le 1-phényl-1,3-butadiène <b>5a</b> dans l'acétonitrile suivie d'une réduction pour l'obtention du benzo[ <i>c</i> ]carbazole alkylé <b>9Aa</b> .....	83

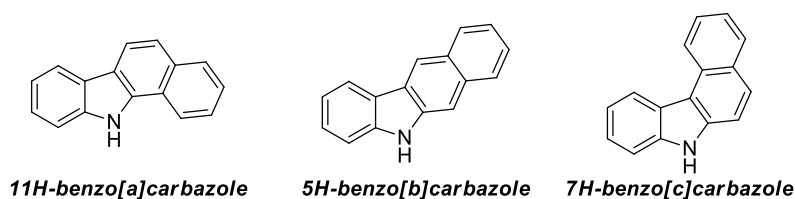
c) Tentative d'aromatisation du dihydro-benzo[ <i>c</i> ]carbazole vinylé <b>7Aa</b> en benzo[ <i>c</i> ]carbazole alkylé <b>9Aa</b> par migration de double liaison vinylique en milieu basique.....	84
4) Étude complémentaire des paramètres stœchiométriques du couplage de l'indole <b>4A</b> avec le 1-phényl-1,3-butadiène <b>5a</b> ainsi que sa tolérance en la présence de certains solvants protiques, d'oxygène et de certains groupements protecteurs sur l'indole .....	87
a) Étude des paramètres déterminants du couplage dans les conditions catalytiques optimisées ainsi que la tolérance aux solvants protiques, à la variation des quantités de catalyseur, de base, de ligand mais également à l'oxygène .....	87
b) Étude du couplage de l'indole 3-(2-bromophényl)-1 <i>H</i> -indole diversement protégé <b>3A-D</b> avec le diène <b>5a</b> .....	89
IV. Étude générale de la séquence de couplage des 3-(2-bromophényl)-1 <i>H</i> -indoles <b>4</b> avec des 1-aryl-1,3-diènes <b>5</b> diversement substitués sur les unités aromatiques suivie d'une réduction ou d'une oxydation pour la préparation de benzo[ <i>c</i> ]carbazoles diversement décorés	91
1) Étude de la synthèse d'une gamme variée de 3-(2-bromoaryl)-1 <i>H</i> -indoles <b>4</b> et de 1-(hétéro)aryl-1,3-butadiènes <b>5</b> diversement substitués .....	91
a) Étude de la préparation d'une gamme variée de 3-(2-bromophényl)-1 <i>H</i> -indoles <b>4B-H</b> à partir d'indoles diversement substitués <b>1A-H</b> .....	91
b) Préparation de deux 3-(2-bromoaryl)-1 <i>H</i> -indoles <b>4I-J</b> à partir du 3-iodo- <i>N</i> -sulfonylindole <b>2A</b> .....	93
c) Préparation de 1-aryl-1,3-butadiènes <b>5</b> par des réactions d'oléfination de Wittig de divers cinnamaldéhydes.....	94
d) Préparation des 1-aryl-1,3-butadiènes <b>5c-k</b> et <b>5m-t</b> par des réaction d'oléfination de Wittig-Hörner à partir de benzaldéhydes et de l'allylphosphonate de diéthyle .....	95
2) Étude de la synthèse des benzo[ <i>c</i> ]carbazoles vinylés <b>8</b> selon une séquence de couplage pallado-catalysée des 3-(2-bromoaryl)-1 <i>H</i> -indoles <b>4</b> avec des 1-(hétéro)aryl-1,3-butadiènes <b>5</b> variés dans le DCE suivi d'une réaction d'oxydation .....	96
3) Étude de la synthèse de benzo[ <i>c</i> ]carbazoles alkylés <b>9</b> selon une séquence de couplage pallado-catalysée de 3-(2-bromoaryl)-1 <i>H</i> -indoles avec des 1-(hétéro)aryl-1,3-butadiènes variés dans l'acétonitrile suivie d'une réaction de réduction .....	103

V. Étude de l'extension de la méthodologie de couplage des 3-arylindoles <i>ortho</i> -halogénés avec des 1-aryl-1,3-butadiène impliquant une étape clé d'interception par allylation intramoléculaire d'une liaison C(sp <sup>2</sup> )-H .....	109
1) Étude 1 : Couplage de 2-arylindoles <i>ortho</i> -bromés <b>10</b> avec le 1-phényl-1,3-butadiène <b>5a</b> pour la préparation de benzo[ <i>a</i> ]carbazoles alkylé et/ou vinylé .....	109
2) Étude 2 : Couplage d'hétérocycles azotés ou souffrés par un motif 2-bromophényle <b>13</b> dans les séries azaindole, benzothiophène, pyrazole et pyrrole avec le 1-phényl-1,3-butadiène <b>5a</b> pour la préparation d'analogues de benzo[ <i>c</i> ]carbazoles vinylés et/ou alkylés	112
3) Étude 3 : Couplage pallado-catalysé du 3-(2-bromophényl)indole <b>4a</b> avec des allènes pour la préparation de benzo[ <i>c</i> ]carbazoles disubstitués sur les positions C-5 et C-6	116
VI. Étude d'une hypothèse mécanistique du couplage pallado-catalysé des 3-(2-bromoaryl)indoles <b>4</b> avec les 1-aryl-1,3-butadiènes <b>5</b> impliquant une étape clé d'allylation directe de la liaison C2(sp <sup>2</sup> )-H de l'indole pour la préparation de dérivés benzo[ <i>c</i> ]carbazoliques .....	119
VII. Conclusion .....	124



## I. Généralité sur les benzocarbazoles et les principales méthodes de préparation

Parmi les familles d'hétérocycles, les carbazoles et benzocarbazoles<sup>73</sup> sont d'un intérêt constant valorisés dans divers domaines des sciences thérapeutiques mais également des matériaux organiques tels que les OLEDs ou encore des polymères.<sup>74</sup> La famille des benzocarbazoles se divise en trois sous-familles : les benzo[*a*]carbazoles, les benzo[*b*]carbazoles et les benzo[*c*]carbazoles selon la position du quatrième cycle (**Figure 22**).



**Figure 22** : Les trois sous-familles de benzocarbazoles

A ce jour, le développement synthétique d'accès aux benzocarbazoles par expansion de système  $\pi$  métallo-catalysée a été essentiellement centré sur les sous-familles [*a*] et [*b*] et seuls quelques équipes ont proposé des méthodologies d'accès aux benzo[*c*]carbazoles (**Schéma 42**).<sup>75</sup>

Ainsi l'équipe du groupe de Wu<sup>76</sup> a proposé en 2015 une première méthodologie très élégante basée sur une réaction électrocyclique de Diels-Alder impliquant des 2-vinylindoles avec des aryènes. En 2018, le groupe de Uchiyama-Suzuki-Ohno<sup>77</sup> a, quant à lui, élaboré une séquence réactionnelle domino catalysée par l'or à partir de 1,4-diynes et d'aromatiques non-fonctionnalisés employés en large excès et impliquant une étape de fonctionnalisation directe de la liaison C(sp<sup>2</sup>)-H. Enfin le groupe de Zhang et Fan<sup>78</sup> a décrit deux séquences d'annélation d'indoles C2-vinylés catalysées par le palladium et le cuivre.

<sup>73</sup> a) H.-J. Knölker, K. R. Reddy, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4303-4427. b) A. W. Schmidt, K. R. Reddy, H.-J. Knölker, *Chem. Rev.* **2012**, *122*, 3193-3328.

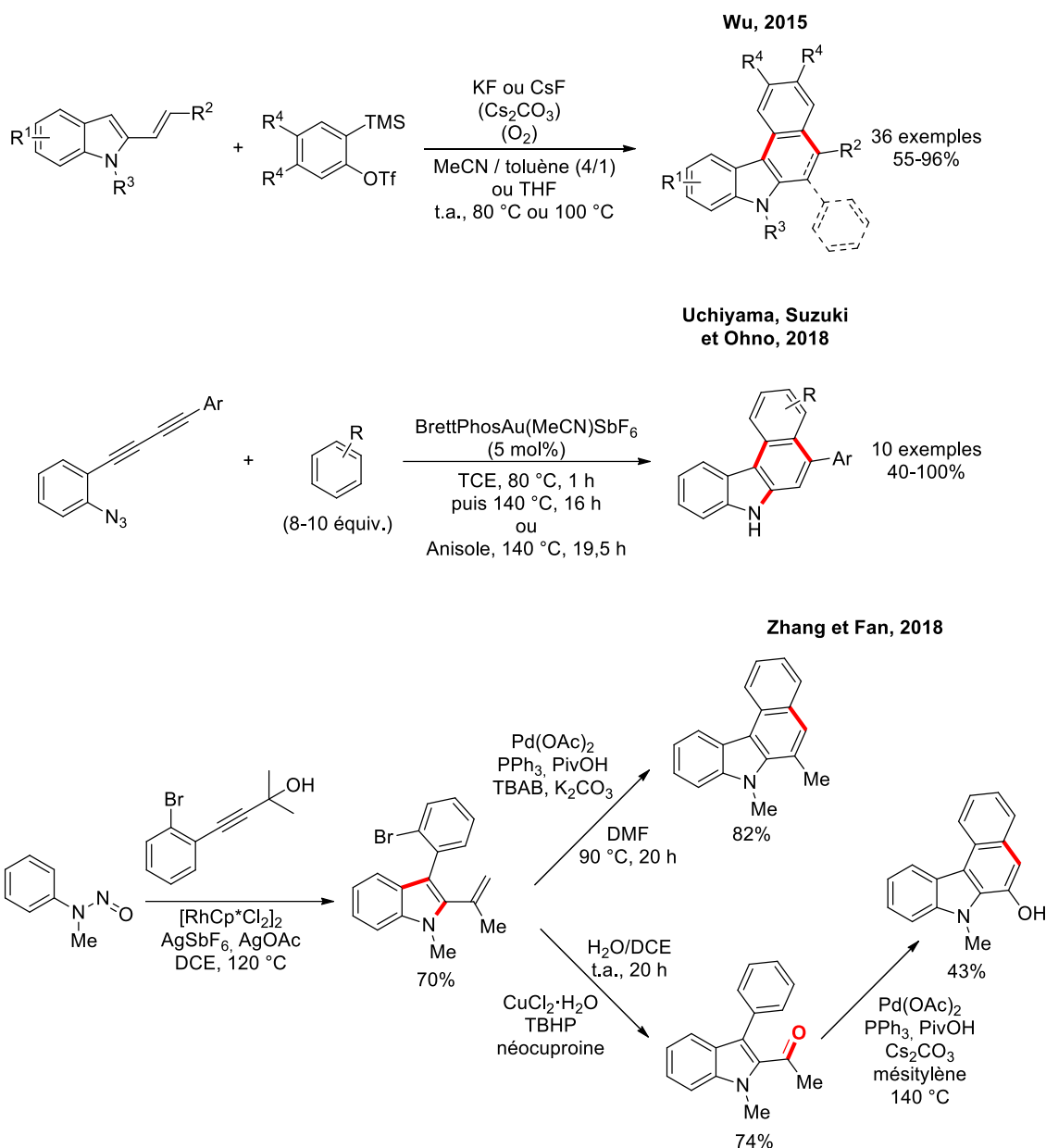
<sup>74</sup> K.-I. Okamoto, M. Yamada, A. Itaya, T. Kimura, S. Kusabayashi, *Macromolecules* **1976**, *9*, 645-649.

<sup>75</sup> A. Banerjee, S. Jundu, A. Bhattacharyya, S. Sahu, M. S. Maji, *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 2710-2771.

<sup>76</sup> F. Sha, Y. Tao, C.-Y. Tang, F. Zhang, X.-Y. Wu, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8122-8133.

<sup>77</sup> Y. Kawada, S. Ohmura, M. Kobayashi, W. Nojo, M. Kondo, Y. Matsuda, J. Matsuoka, S. Inuki, S. Oishi, C. Wang, T. Saito, M. Ushiyama, T. Suzuki, H. Ohno, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 8416-8425.

<sup>78</sup> X. Song, C. Gao, B. Li, X. Zhang, X. Fan, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 8509-8521.

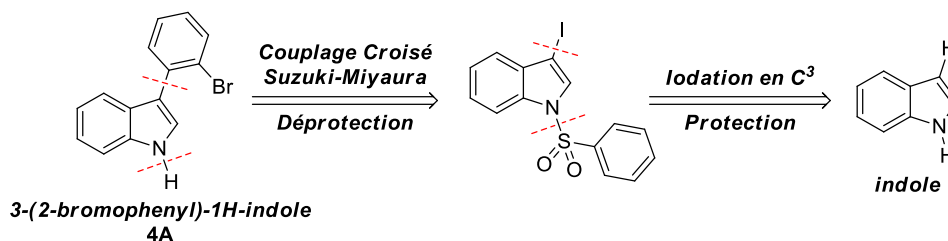


**Schéma 42** : Accès contemporain aux benzo[*c*]carbazoles par réactions dominos métallo-catalysées d'expansion de système  $\pi$

## II. Synthèses d'indoles C-3-substitués par des groupements aryles *ortho*-bromés

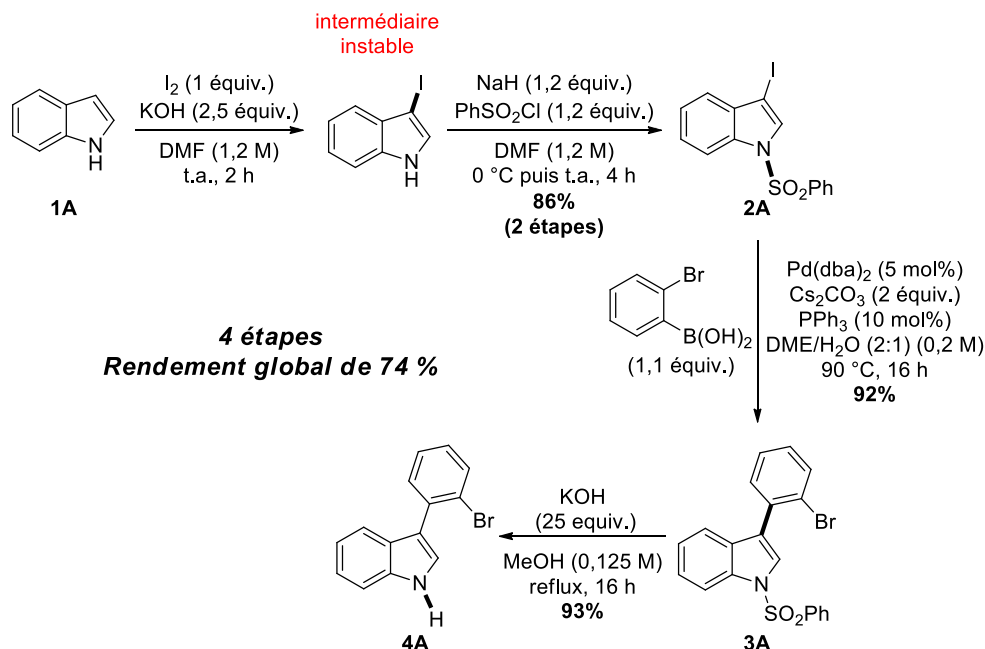
L'étude ciblée des réactions dominos pallado-catalysées de difonctionnalisation d'1-aryl-1,3-butadiènes pour un nouvel accès aux benzo[*c*]carbazoles (**Schéma 39**) repose sur la préparation préliminaire d'indoles comportant divers groupements aryles *ortho*-bromés en position C-3 dont le 3-(2-bromophényl)-1*H*-indole **4A** visé pour cette étude préliminaire.

Le **Schéma 43** présente le plan rétrosynthétique envisagé à partir de l'indole commercialement disponible. Ainsi après une réaction d'iodation sélective en position C-3 et la protection de l'indole par le groupement sulfonyle, l'unité aromatique serait introduite par réaction de couplage croisé de Suzuki-Miyaura avec l'acide 2-bromophénylboronique. Une étape supplémentaire de déprotection permettrait l'accès aux dérivés 3-(2-bromophényl)-1*H*-indole **4A**.



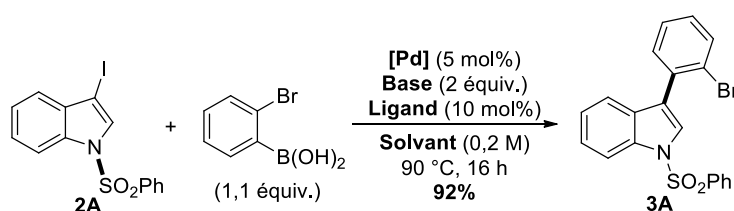
**Schéma 43** : Plan de synthèse du 3-(2-bromophényl)indole **4A**

Selon ce plan de rétrosynthèse établi, le 3-(2-bromophényl)-1*H*-indole **4A** a été préparé avec succès avec un rendement global de 74% pour les quatre étapes de synthèse à partir de l'indole **1A** (**Schéma 44**).



**Schéma 44** : Synthèse optimisée du 3-(2-bromophényl)-1*H*-indole *via* une stratégie de couplage croisé de Suzuki-Miyaura

En appliquant la procédure proposée par le groupe de Wang et Yang<sup>79</sup> utilisant le diiode comme agent d'iodation en présence d'hydroxyde de potassium, le 3-iodoindole est obtenu quantitativement. Suite à des problèmes d'instabilité au cours des tentatives d'isolement, le 3-iodoindole n'est pas isolé et est directement engagé dans l'étape suivante de sulfonylation qui est réalisée selon une double séquence de déprotonation au NaH puis traitement au chlorure de benzènesulfonyle. Le *N*-phénylsulfonyl-3-iodoindole **2A** est ainsi isolé avec un rendement de 86% pour les deux premières étapes. La réaction de couplage croisé de Suzuki-Miyaura avec l'acide *ortho*-bromophénylboronique commercialement disponible est tout d'abord entreprise avec succès en adoptant les conditions catalytiques proposées par le groupe de Larock<sup>80</sup>, le 3-(2-bromophényl)-*N*-(phénylsulfonyl)indole **3A** étant isolé avec un rendement moyen de 62% (**Entrée 1, Tableau 1**). Une optimisation de cette réaction a été engagée en faisant varier différents paramètres tels que la source de palladium, les ligands, les bases et l'utilisation d'eau comme agent d'activation. Les résultats les plus probants sont repris dans le **Tableau 1 (Entrées 2 à 6)**. Ainsi, le meilleur rendement de 92% est obtenu en substituant la base CsF par le Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans un mélange DME/H<sub>2</sub>O en proportions 2:1 (**Entrée 5**), le catalyseur et le ligand étant conservés.



Entrée	[Pd]	Ligand	Base	Solvant	Rdt (%)
1	Pd(dba) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	CsF	DME	62 <sup>1</sup>
2	PdCl <sub>2</sub> PPh <sub>3</sub>	-	CsF	DME	37
3	PdCl <sub>2</sub> (dppf)	-	CsF	DME	28
4	Pd(dba) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DME / H <sub>2</sub> O (2/1)	76
5	Pd(dba) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DME / H <sub>2</sub> O (2/1)	92
6	Pd(dba) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,4-dioxane	83

<sup>1</sup> Conditions reprises et décrites par le groupe de Larock.

**Tableau 1** : Optimisation du couplage croisé de Suzuki-Miyaura pour la préparation du 3-(2-bromophényl)-*N*-(phénylsulfonyl)indole **3A**

<sup>79</sup> Y. Li, H. Zou, J. Gong, J. Xiang, T. Luo, J. Quan, G. Wang, Z. Yang, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4057-4060.

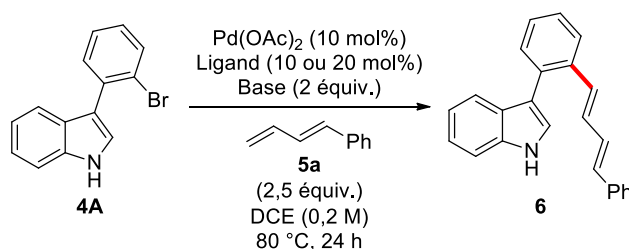
<sup>80</sup> M. A. Campo, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5616-5620.

La déprotection de l'indole **3A** finale permettant l'accès au 3-(2-bromophényl)-1*H*-indole **4A** est finalement achevée par traitement à la potasse à reflux du méthanol selon le protocole développé par le groupe de Luan<sup>81</sup>. Il faut noter qu'un très bon rendement de 93% ne peut être obtenu qu'en fixant précisément le pH dans la plage 6~7 avant d'opérer l'extraction au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

### III. Étude de réactions dominos pallado-catalysées de difonctionnalisation du 1-phényl-1,3-butadiène avec le 3-(2-bromophényl)-1*H*-indole **4A** pour un nouvel accès aux benzo[*c*]carbazoles

#### 1) Étude préliminaire du couplage de Mizoroki-Heck du 3-(2-bromophényl)-1*H*-indole **4A** avec le 1-phényl-1,3-butadiène et de son interception pour la production de dérivés carbazoliques

Dans les conditions catalytiques standard de couplage de Mizoroki-Heck basées sur l'utilisation de Pd(OAc)<sub>2</sub> avec le ligand bidentate dppe en présence de CsOAc, le couplage 3-(2-bromophényl)-1*H*-indole **4A** avec le 1-phényl-1,3-butadiène **5a** a pu être réalisé avec succès permettant l'obtention du diène 1,4-diarylés **6** avec un rendement de 61%.



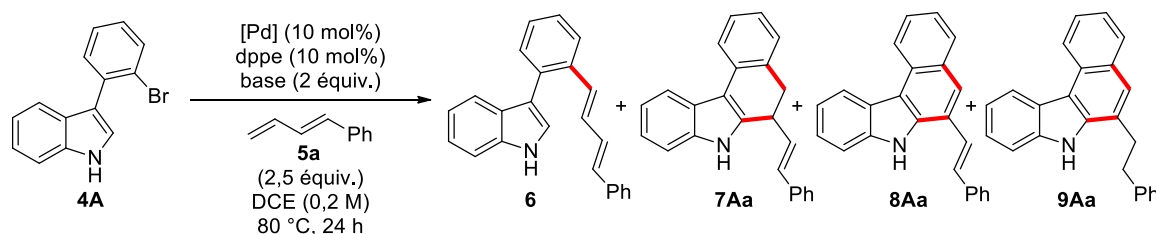
Entrée	Ligand	Base	Rdt (%)
1	dppe (10 mol%)	CsOAc	61
2	dppe (10 mol%)	KOAc	73
3	P <sup>t</sup> Bu <sub>3</sub> ·HBF <sub>4</sub> (20 mol%)	CsOAc	37
4	P <sup>t</sup> Bu <sub>3</sub> ·HBF <sub>4</sub> (20 mol%)	KOAc	59

**Tableau 2** : Premiers résultats réalisés au laboratoire engageant le 3-(2-bromophényl)-1*H*-indole **4A** et 1-phényl-1,3-butadiène **5a**

<sup>81</sup> L. Yang, H. Zheng, L. Luo, J. Nan, J. Liu, Y. Wang, X. Luan, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4876-487.

Bien que les acétates permettent l'obtention exclusive de produit du couplage de Mizoroki-Heck **6** (**Tableau 3, Entrées 2 et 3**), nous avons d'emblée constaté que ce dernier est obtenu minoritairement avec l'emploi de  $K_2CO_3$  (**Entrée 1**) et isolé par colonne chromatographique avec un rendement de 26%. Une seconde fraction est isolée et identifiée par spectrométrie de masse et RMN  $^1H$  comme le mélange des deux dérivés carbazoliques, le (*E*)-6-styryl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[*c*]carbazole **7Aa** avec son homologue oxydé, le (*E*)-6-styryl-7*H*-benzo[*c*]carbazole **8Aa** avec un ratio de 5:1. Par ailleurs, le rendement du mélange des deux dérivés carbazoliques s'élève à 58%. De plus, un troisième produit carbazolique a été détecté sous forme de traces et identifié comme le 6-phényl-7*H*-benzo[*c*]carbazole **9Aa**.

Afin de déterminer rapidement les paramètres déterminants permettant l'obtention des dérivés carbazoliques d'autres sources de palladium ont été employées (**Tableau 3, Entrées 2 à 6**) ainsi qu'un large panel de bases dans le DCE (**Entrées 7 à 13**). Dans la majorité des essais entrepris nous avons observé une perte partielle ou complète de la réactivité avec seulement des traces des produits de couplage. En définitive, seul l'emploi de  $Pd(OAc)_2$  avec le  $Cs_2CO_3$  (**Entrée 7**) conduit à des résultats similaires à ceux obtenus avec l'emploi de  $K_2CO_3$  (**Entrée 1**) sans toutefois une réduction significative du produit de Mizoroki-Heck **6** au profit des dérivés carbazoliques.



Entrée	[Pd]	Base	Rdt <b>6</b> (%)	Rdt (%) / Ratio ( <b>7Aa/8Aa/9Aa</b> )
1	$Pd(OAc)_2$	$K_2CO_3$	26	58 (5:1:traces)
2	$PdCl_2$	$K_2CO_3$	0	0
3	$Pd(dba)_2$	$K_2CO_3$	0	0
4	$Pd_2(dba)_3$ (5 mol%)	$K_2CO_3$	0	0
5	$Pd(acac)_2$	$K_2CO_3$	traces	0
6	$Pd(TFA)_2$	$K_2CO_3$	10	10 (1:5:0)
7	$Pd(OAc)_2$	$Cs_2CO_2$	23	47 (2,5:1:0)
8	$Pd(OAc)_2$	$Ag_2CO_3$	0	0
9	$Pd(OAc)_2$	CsF	50	23 (3:1:0)

10	Pd(OAc) <sub>2</sub>	DBU	0	0
11	Pd(OAc) <sub>2</sub>	KO <sup>t</sup> Bu	traces	traces
12	Pd(OAc) <sub>2</sub>	LiO <sup>t</sup> Bu	0	0 <sup>1</sup>
13	Pd(OAc) <sub>2</sub>	LiHMDS	0	0 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>. Alkylation du solvant sur l'azote de l'indole observé.

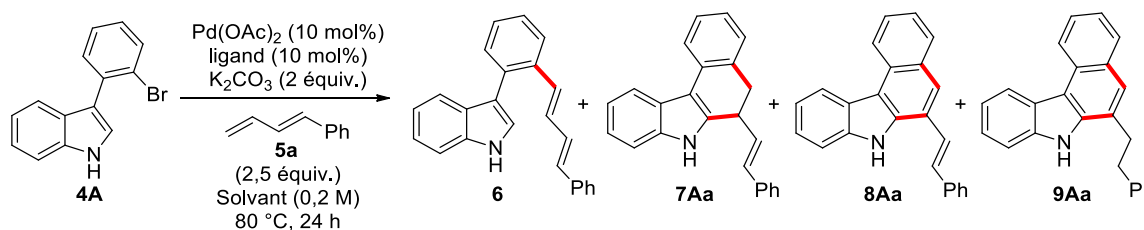
**Tableau 3** : Premières réactions d'interception et d'annélation engageant le 3-(2-bromophényl)-1*H*-indole **4A** et 1-phényl-1,3-butadiène **5a**

A ce stade et afin d'optimiser l'interception du couplage de Mizoroki-Heck par allylation directe pallado-catalysée intramoléculaire du noyau indolique, nous nous sommes tournés vers une seconde phase d'évaluation plus approfondie de deux paramètres déterminants, le solvant et les ligands.

## 2) Optimisation de la réaction domino pallado-catalysée de production des dérivés benzo[*c*]carbazoliques **7**, **8** et **9**

Forts des résultats préliminaires recueillis précédemment pour l'obtention des dérivés carbazoliques **7Aa**, **8Aa** et **9Aa**, une première phase d'optimisation a été entreprise avec pour objectif d'une part d'éliminer la production du produit de couplage de Mizoroki-Heck **6** et d'autre part de produire très majoritairement un des trois dérivés carbazoliques. En effet les deux ou trois dérivés carbazoliques obtenus en mélange se sont avérés inséparables en utilisant les techniques standard de purification.

L'influence du solvant et des ligands sur le devenir de la réaction domino du 3-(2-bromophényl)-1*H*-indole **4A** avec 1-phényl-1,3-butadiène **5a** catalysée par le Pd(OAc)<sub>2</sub> en présence de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et du ligand de choix la dppe est présentée dans le **Tableau 4**.



Entrée	Ligand	Solvant	Rdt <b>6</b> (%)	Rdt (%) / Ratio ( <b>7Aa</b> / <b>8Aa</b> / <b>9Aa</b> )
1	dppe	DCE	26	58 (5:1:0)
2	dppe	MeCN	4	47 (4,5:1,5:1)

3	dppe	1,4-Dioxane	20	traces
4	dppe	DMF	traces	traces
5	dppe	Toluène	traces	0
6	dppe	Chlorobenzène	53	46 (3,5:1:0)
7	dppe	Trifluorométhylbenzène	18	55 (3:1:0)
8	1,10-phénanthroline	DCE	0	0
9	2,2'-bipyridine	DCE	0	0
10	P(2-furyl) <sub>3</sub>	DCE	0	0
11	MONOPhos	MeCN	0	0
12	dppf <sup>1</sup>	MeCN	0	15 (7:3:1)
13	PCy <sub>3</sub> ·HBF <sub>4</sub>	MeCN	8	0
14	P <sup>t</sup> Bu <sub>3</sub> ·HBF <sub>4</sub>	MeCN	22	0
15	XantPhos	MeCN	0	0
16	dppm	MeCN	traces	0
17	dppp	MeCN	37	39 (1:1:0)
18	dppb	MeCN	0	0
19	BINAP (+/-)	MeCN	0	0
20	dcpe	MeCN	0	0
21	dcpf	MeCN	traces	traces
22	P(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	MeCN	traces	traces

<sup>1</sup> Utilisation du PdCl<sub>2</sub>dppf comme précatalyseur commercial.

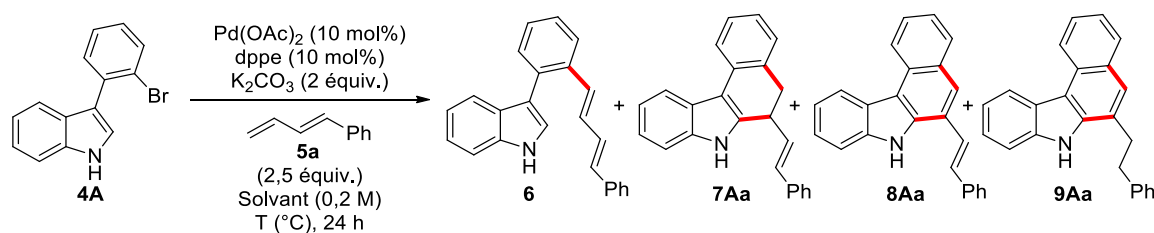
**Tableau 4 :** Optimisations des ligands et du solvant pour les réactions d'annélation engageant le 3-(2-bromophényl)-1*H*-indole **4A** et 1-phényl-1,3-butadiène **5a**

Nous avons constaté que parmi les six solvants employés aux propriétés de solvation très variables une bonne réactivité n'est conservée que dans l'acétonitrile, le chlorobenzène et trifluorométhylbenzène (**Tableau 4, Entrées 2, 6, 7**). Cependant la production du produit de couplage de Mizoroki-Heck n'est en fait significativement diminuée que dans l'acétonitrile puisque ce dernier est isolé de façon résiduelle avec un rendement de 4% tandis que le mélange des dérivés carbazoliques **7Aa**, **8Aa** et **9Aa** est isolé avec un rendement de 47% (**Entrée 2**). Également de façon intéressante, un des dérivés carbazolique **9Aa** est présent dans une plus grande proportion dans l'acétonitrile que dans les autres solvants (ratio de 4,5:1,5:1) (**Entrée 2**).



A ce stade, l'étude de l'influence du ligand sur la réactivité dans le DCE et l'acétonitrile, identifiés comme les deux solvants de choix, est entreprise de façon exhaustive (**Tableau 4, Entrées 8 à 22**). Tout d'abord dans le DCE, la substitution du ligand dppe par trois autres phosphines dont deux ligands bidentates en gardant les premières conditions catalytiques sélectionnées (**Entrée 1**) s'est révélée infructueuse (**Entrées 8 à 10**). De la même manière dans l'acétonitrile, aucuns des ligands mono- et bidentates employés aux natures stéréo-électroniques très variables (**Entrées 11 à 22**) n'ont permis l'obtention d'un meilleur résultat. D'autre part, la réactivité est même totalement perdue dans la grande majorité des essais (hormis dppf et dppp) avec l'utilisation d'un autre ligand que la dppe. Par ailleurs, il faut noter que les phosphines riches et très encombrées conduisent uniquement à un processus de  $\beta$ -H élimination puisque le produit de couplage de Mizoroki-Heck est obtenu seul avec toutefois un faible rendement de 22% (**Entrée 14**). En première conclusion, il apparaît que les meilleures conditions catalytiques pour la production des dérivés carbazoliques reposent sur l'utilisation du Pd(OAc)<sub>2</sub> en présence de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et du ligand dppe dans deux solvants de choix, le DCE et l'acétonitrile (**Entrée 1 et 2**).

Nous avons ensuite poursuivi avec une troisième phase d'optimisation qui a porté sur l'étude de l'influence de la température et de d'un additif standard, l'acide pivaloïque (PivOH), dans le but de faciliter les processus de déprotonation catalytique pouvant intervenir dans l'étape clé terminale d'allylation directe de liaison C<sup>2</sup>(sp<sup>2</sup>)-H de l'indole (**Tableau 5**).



Entrée	Additif	Solvant	T	Rdt 6 (%)	Rdt (%) / Ratio (7Aa/8Aa/9Aa)
1	-	MeCN	80	4	47 (4,5:1.5:1)
2	-	DCE	80	26	58 (5:1:0)
3	PivOH (30 mol%)	DCE	80	traces	40 (2:1:0)
4	-	MeCN	90	10	59 (1:0:3)
5	-	MeCN	<b>100</b>	15	<b>74 (0:1:6)</b>
6	-	DCE	<b>100</b>	20	<b>74 (19:1:0)</b>
7	-	MeCN	110	15	42 (0:1:3,3)

8	-	DCE	110	traces	traces
---	---	-----	-----	--------	--------

**Tableau 5** : Optimisations des additifs et de la température pour les réactions d'annélation engageant le 3-(2-bromophényl)-1*H*-indole **4A** et 1-phényl-1,3-butadiène **5a**

Ainsi, la présence du PivOH à 30% molaire s'est révélée efficace pour la production des dérivés carbazoliques. Néanmoins, malgré un produit de couplage de Mizoroki-Heck observé sous forme de trace, d'autres produits de dégradations non identifiés ont été enregistrés au détriment d'une meilleure production du mélange de dérivés carbazoliques. Par ailleurs une moindre sélectivité est obtenue et les dérivés carbazoliques **7Aa** et **8Aa** sont isolés en mélange avec un ratio 2:1:0 (le troisième dérivé **9Aa** n'étant pas observé dans le DCE). Une explication encore hypothétique à ces changements de sélectivité d'interception C2-H *versus* élimination β-H serait que la présence de l'acide pivalique permettrait une meilleure stabilisation des intermédiaires palladium π-allyliques et un abaissement de la charge positive du complexe, en accord avec des observations similaires décrites dans la littérature.<sup>82</sup> Dans ce cas précis, ces changements électroniques du complexe peut expliquer la réduction des phénomènes de β-H élimination parasites précédemment rencontrés.<sup>83</sup>

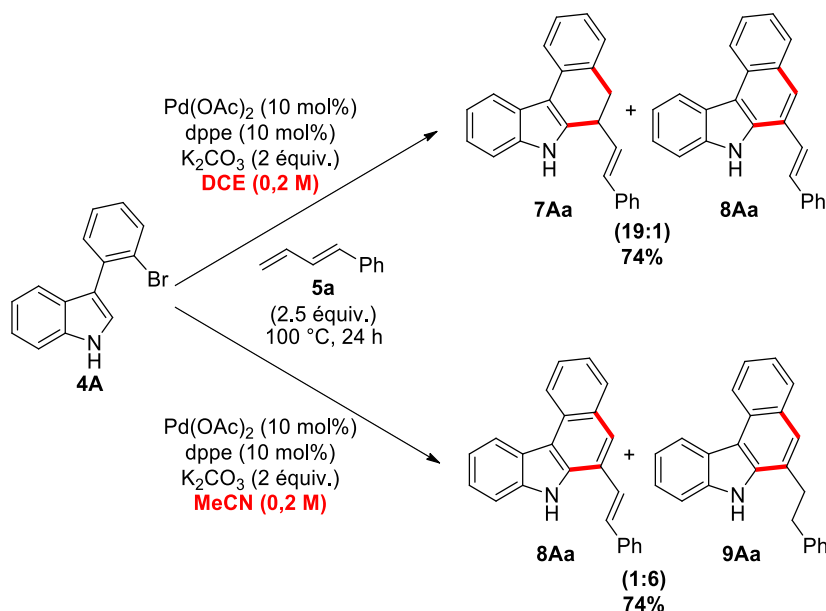
Concernant l'étude de l'influence de la température (**Tableau 4, Entrées 5 à 9**), il est apparu très nettement qu'un accroissement de réactivité est obtenu avec une augmentation de température de 20°C (soit 100°C), conduisant à une meilleure production des dérivés carbazoliques dont le rendement isolé s'élève dans les deux solvants, DCE et acétonitrile, à 74% avec toutefois une production significative du produit de couplage de Mizoroki-Heck **6** (15 et 20% respectivement). Cependant de façon très intéressante, les deux solvants DCE et acétonitrile permettent d'obtenir les dérivés carbazoliques avec une très bonne sélectivité et de surcroît très différenciée. En effet dans le DCE, le dihydro-benzo[*c*]carbazole **7Aa** est produit quasi quantitativement en présence de son homologue structural **8Aa** avec un ratio de 19:1. Par contre dans l'acétonitrile, le benzo[*c*]carbazole alkylé **9Aa** est cette fois produit majoritairement en présence de l'homologue structural vinylé **8Aa** avec un ratio 6:1.

Pour conclure cette troisième phase d'optimisation, deux modes opératoires peuvent être clairement identifiés (**Schéma 45**) pour la gestion de la sélectivité entre le dihydro-

<sup>82</sup> a) J. Hedouin, C. Schneider, I. Gillaizeau, C. Hoarau, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6027-6032 b) J. Hédouin, V. Carpentier, R. M. Q. Renard, C. Schneider, I. Gillaizeau, C. Hoarau, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 10535-10545.

<sup>83</sup> M. R. Netherton, C. Dai, K. Neuschütz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10099-10100.

benzo[*c*]carbazole **7Aa** et le benzo[*c*]carbazole alkylé **9Aa** qui ont en commun l'emploi de Pd(OAc)<sub>2</sub> comme catalyseur métallique, du ligand dppe ainsi que de la base K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Ainsi la sélectivité **7Aa** *versus* **9Aa** est spécifiquement obtenue par changement de solvants en utilisant le DCE ou l'acétonitrile respectivement. Dans les deux cas, le benzo[*c*]carbazole vinylé **8Aa** est obtenu de façon résiduelle.



**Schéma 45** : Protocoles optimisés de préparation sélective du dérivé dihydro-benzo[*c*]carbazole **7Aa** ou du benzo[*c*]carbazole alkylé **9Aa** par couplage pallado-catalysé du 3-(2-bromophényl)-1H-indole **4A** avec le 1-phényl-1,3-butadiène **5a**

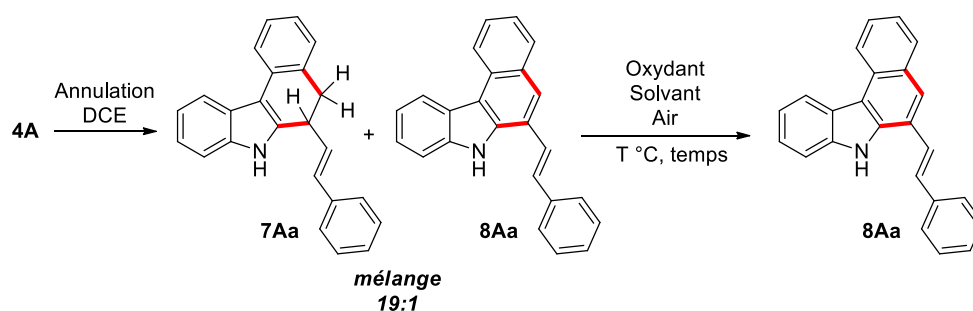
Néanmoins, il est important de noter qu'à ce stade toutes les tentatives de purification ultérieures aussi bien du mélange de dérivés carbazoliques **7Aa** / **8Aa** (19:1) que du mélange **8Aa** / **9Aa** (1:6) pour obtenir les dérivés carbazoliques **7Aa** et **9Aa** purs se sont révélées impossibles.

A ce stade et face à ce problème de purification, nous nous sommes tournés vers la mise au point de procédés de transformations chimiques ultérieures, permettant la conversion d'une part du dihydro-benzo[*c*]carbazole **7Aa** en son homologue conjugué **8Aa** en milieu oxydant et d'autre part du benzo[*c*]carbazole vinylé **8Aa** en son homologue alkylé **9Aa** en milieu réducteur que nous allons aborder maintenant.

3) Étude de la préparation des benzo[*c*]carbazoles vinylé **8Aa** et alkylé **9Aa** par une séquence de couplage pallado-catalysée à partir de l'indole **4A** avec le 1-phényl-1,3-butadiène **5a** suivie des réactions de conversion par oxydation, réduction et isomérisation

- a) Mise au point d'une séquence de couplage pallado-catalysée de l'indole **4A** avec le 1-phényl-1,3-butadiène **5a** dans le DCE suivie d'une post-oxydation pour l'obtention du benzo[*c*]carbazole vinylé **8Aa**

Comme présenté précédemment (**Schéma 45**), le couplage pallado-catalysée de l'indole **4A** avec le 1-phényl-1,3-butadiène **5a** dans le DCE conduit à la formation majoritaire du dihydro-benzo[*c*]carbazole vinylé **7Aa** en mélange avec l'homologue oxydé **8Aa** avec un ratio de 19:1. En vue de convertir **7Aa** en son homologue oxydé **8Aa**, le mélange **7Aa** / **8Aa**, isolé préalablement par colonne chromatographique, a été soumis à divers oxydants dans différents solvants en variant également la température (**Tableau 6**). Concernant cette étude de stabilité et d'oxydation, celle-ci a été réalisée en collaboration avec le Dr. Iman Traboulsi.



Entrée	Oxydant	Solvant	T (°C)	Temps	Conversion en <b>8Aa</b> (%)
1	Air	CDCl <sub>3</sub> <sup>1</sup>	t.a.	24 h	100
2	Air, dans le noir	CDCl <sub>3</sub> <sup>1</sup>	t.a.	72 h	18
3	Air + LEDs blanche (18W)	CDCl <sub>3</sub> <sup>1</sup>	t.a.	40 min	100
4	Air + LEDs 365 nm (18W)	CDCl <sub>3</sub> <sup>1</sup>	t.a.	40 min	décomposition
5	Air	THF	t.a.	72 h	100
6	Air	DCM	t.a.	72 h	100
7	Air	MeCN	t.a.	72 h	15
8	Air	DCE	t.a.	24 h	100
9	Air	Sec	t.a.	72 h	27
10	Air	CDCl <sub>3</sub> <sup>1</sup>	t.a.	24 h	0 <sup>2</sup>
11	Air + LEDs blanche (18W)	DCE	t.a.	1,5 h	0 <sup>2</sup>
12	Air	DCE	t.a.	24 h	0 <sup>2</sup>

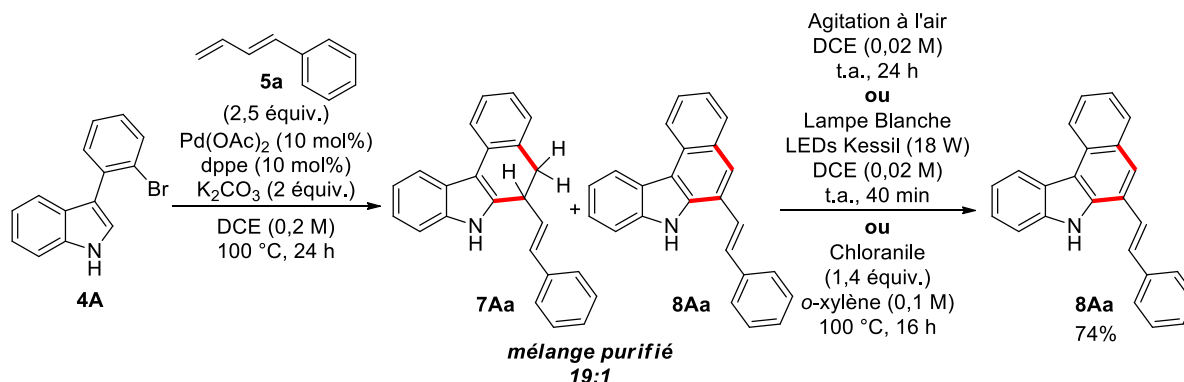
13	Air	DCM	t.a.	72 h	0 <sup>2</sup>
14	Air	DCE	t.a.	24 h	0 <sup>3</sup>
15	Air + LEDs blanche (18W)	DCE	t.a.	40 min	0 <sup>3</sup>
16	DDQ	Toluène	60 °C	1 h	0
17	DDQ	Toluène	80 °C	8 h	0
18	DDQ	Toluène	100 °C	8 h	décomposition
19	Chloranile	<i>o</i> -Xylène	100 °C	16 h	100

<sup>1</sup>. Post-oxydation conduite dans le tube RMN. <sup>2</sup>. Réaction conduite sans purification du brut réactionnel. <sup>3</sup>. Essai de post-oxydation du brut réactionnel purifié en présence d'un équivalent de 1-phényl-1,3-butadiène **5a**.

**Tableau 6** : Etude de la post-oxydation du mélange des dérivés carbazoliques **7Aa** et **8Aa** pour l'obtention pur du benzo[*c*]carbazole vinylé **8Aa**

Les premiers essais de post-oxydation ont été réalisés dans le CDCl<sub>3</sub> afin de faire un suivi de l'avancement de la réaction par RMN <sup>1</sup>H (**Tableau 6**). De façon intéressante, nous avons observé que le simple contact à l'oxygène de l'air libre pendant 24 h à température et à la lumière ambiante a permis l'oxydation totale du dihydro-benzo[*c*]carbazole vinylé **7Aa** en son homologue benzo[*c*]carbazolique vinylé **8Aa** (**Entrée 1**). La seconde expérience dans le noir a permis de confirmer le rôle de la lumière comme activateur de l'oxydation. Cela a été une nouvelle fois confirmé en réalisant l'oxydation à l'air sous lumière blanche (LED 18W) avec dans ce cas là une oxydation complète en 40 minutes d'exposition (**Entrées 2 à 4**). Nous avons ensuite constaté que les mêmes résultats (100% de conversion) peuvent être obtenus dans les trois solvants, THF et DCM en 72 h ainsi que dans le DCE en 24 h (**Entrées 5, 6 et 8**). Il faut noter que les expériences de post-oxydation ne sont concluantes qu'à partir du mélange de dérivés carbazoliques **7Aa** et **8Aa** isolés par colonne chromatographique (**Entrées 10 à 13**). L'origine de cette contrainte a pu être identifiée en réalisant les expériences de post-oxydation à partir du brut purifié avec la présence supplémentaire de 1-phényl-1,3-butadiène **5a** (**Entrées 14 et 15**). Dans ce cas, la post-oxydation a été totalement inhibée. En dernier lieu, deux oxydants standard ont également été évalués (**Entrées 16 à 19**). De façon surprenante, le DDQ s'est révélé inopérant dans le toluène sans conversion observée même en élevant la température à 60°C puis 100°C. Par contre le traitement au chloranile dans l'*o*-xylène s'est révélée efficace

permettant la conversion totale du dihydro-benzo[*c*]carbazole **7Aa** vers sa version totalement conjuguée **8Aa** en 16 h d'exposition et en chauffant toutefois le milieu à 100°C.<sup>84</sup>



**Schéma 46.** Méthodologie de préparation du benzo[*c*]carbazole vinylé **8Aa** selon une séquence pallado-catalysée d'annélation du 3-(2-bromophényl)-1*H*-indole **4A** avec le 1-phényl-1,3-butadiène **5a** suivi d'une post-oxydation

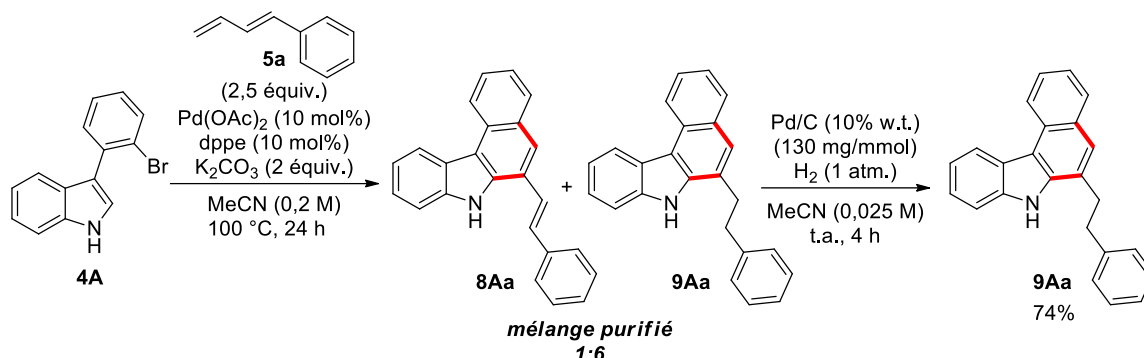
Pour conclure, le benzo[*c*]carbazole vinylé **8Aa** est synthétisé et isolé pur avec un rendement global de 74% selon la séquence suivante : (1) un couplage pallado-catalysé du 3-(2-bromophényl)-1*H*-indole **4A** avec le 1-phényl-1,3-butadiène **5a** dans les conditions de catalyse optimisées ; (2) le mélange de dérivés carbazoliques **7Aa** et **8Aa** est isolé du brut réactionnel par colonne chromatographique ; et (3) la conversion totale de **7Aa** en **8Aa** par exposition simple à l'air et/ou sous lumière blanche (18 W) pendant 40 min ou bien au chloranile à 100 °C dans l'*o*-xylène (**Schéma 46**).

- b) Mise au point d'une séquence couplage pallado-catalysée de l'indole **4A** avec le 1-phényl-1,3-butadiène **5a** dans l'acétonitrile suivie d'une réduction pour l'obtention du benzo[*c*]carbazole alkylé **9Aa**

Comme présenté précédemment (**Schéma 45**), le couplage pallado-catalysée de l'indole **4A** avec le 1-phényl-1,3-butadiène **5a** dans l'acétonitrile conduit à la formation majoritaire du benzo[*c*]carbazole alkylé **9Aa** en mélange avec l'homologue vinylé **8Aa** avec un ratio 6:1. En vue de convertir **8Aa** en son homologue réduit **9Aa**, le mélange **9Aa** / **8Aa** isolé préalablement par colonne chromatographique a été engagé dans une réaction de réduction au dihydrogène en

<sup>84</sup> X. Fang, L.-Z. Yu, M. Shi, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4476-4479.

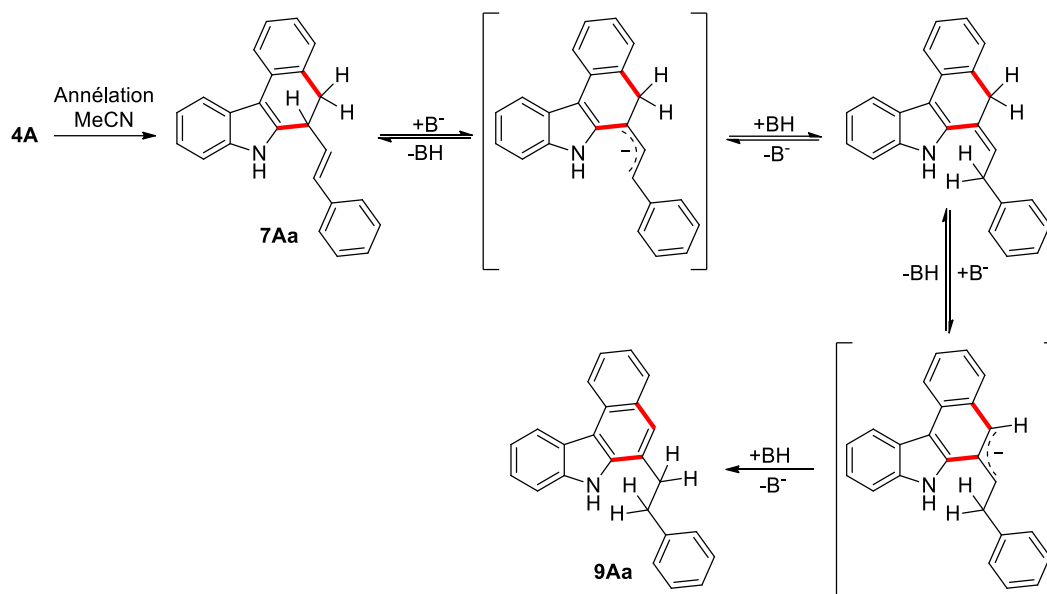
présence de Pd/C. La réduction ménagée attendue de la fonction vinyle en fonction phénéthyle a été complète en 4 h d'exposition permettant l'obtention du carbazole alkylé **9Aa** obtenu après une simple filtration sur Célite<sup>®</sup> avec un rendement de 74% (**Schéma 47**).



**Schéma 47.** Méthodologie de préparation du benzo[*c*]carbazole alkylé **9Aa** selon une séquence d'annélation pallado-catalysée du 3-(2-bromophényl)-1*H*-indole **4A** avec le 1-phényl-1,3-butadiène **5a** dans l'acétonitrile suivi d'une post-réduction

- c) Tentative d'aromatisation du dihydro-benzo[*c*]carbazole vinylié **7Aa** en benzo[*c*]carbazole alkylé **9Aa** par migration de double liaison vinylique en milieu basique

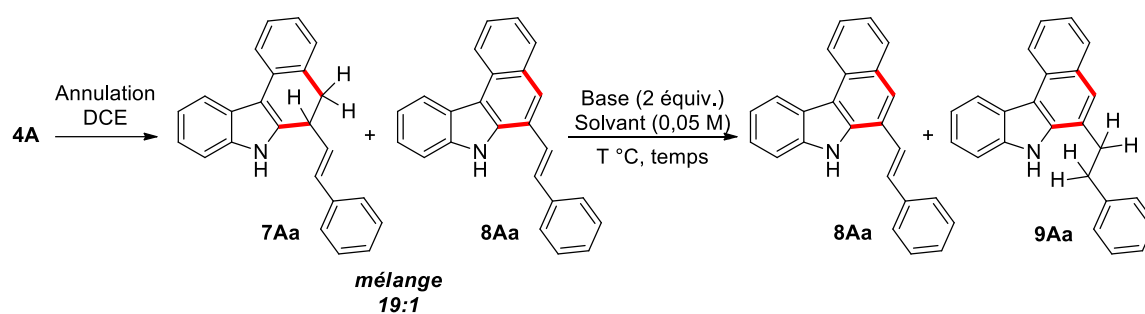
En complément des deux études précédentes de conversion par oxydation du dihydro-benzo[*c*]carbazole **7Aa** en benzo[*c*]carbazole **8Aa** et par réduction du benzo[*c*]carbazole vinylié **8Aa** vers le benzo[*c*]carbazole alkylé **9Aa**, nous avons également entrepris une troisième étude de conversion du dihydro-benzo[*c*]carbazole **7Aa** en benzo[*c*]carbazole alkylé **9Aa** en faisant l'hypothèse d'une possible aromatisation du système dihydro-benzo[*c*]carbazolique par migration de la liaison vinylique par déprotonations et reprotonations successives en milieu basique (**Schéma 48**). Cette étude complémentaire s'inscrit dans la volonté d'expliquer expérimentalement la divergence des mélanges obtenus lors du couplage dans le DCE et l'acétonitrile.



**Schéma 48** : Principe d'aromatisation du dihydro-benzo[*c*]carbazolique de **7Aa** par migration de la double liaison vinylique par déprotonations et reprotonations successives en milieu basique

Les différents traitements basiques effectués pour la conversion du dihydro-benzo[*c*]carbazole vinylé **7Aa** en benzo[*c*]carbazole alkylé **9Aa** ont été effectués à partir du mélange **7Aa** / **9Aa** (ratio 19:1) obtenu par couplage pallado-catalysé du 3-(2-bromophényl)-1*H*-indole **4A** avec le 1-phényl-1,3-butadiène **5a** dans le DCE (**Schéma 45**). Bien que la conversion de **7Aa** en **9Aa** en présence de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> soit nulle dans le DCE comme attendu, elle s'est avérée d'emblée très importante dans un solvant plus polaire : l'acétonitrile, puisqu'un nouveau mélange de benzo[*c*]carbazole vinylé **8Aa** et alkylé **9Aa** est obtenu avec un ratio de 2:8 (**Tableau 7, Entrées 1 et 2**). De même, les traitements par une base plus forte, le *tert*-butylate de potassium (*t*BuOK) réalisés dans le THF à température ambiante sur différentes périodes (14 à 69 h) ont conduit aussi à des isomérisations *in situ* avec des ratios **9Aa** / **8Aa** différents selon la présence de lumière ou du nombre d'équivalent de base (**Entrées 3 à 6**). Lors de ces essais, des réactions d'oxydations supplémentaires sont intervenues et par conséquent ont impacté les ratios finaux **8Aa** / **9Aa** observés. Ainsi, le premier résultat d'isomérisation dans l'acétonitrile avec le K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> à 100 °C (**Entrées 1**) est égalé uniquement lors de l'utilisation de 4 équivalents de *tert*-butylate de potassium en l'absence de lumière ambiante.





Entrée	Base	Solvant	T (°C)	Temps	Ratio obtenu <b>7Aa/8Aa/9Aa</b> (%)
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	100	24 h	0 / 20 / 80
2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DCE	100	24 h	92 / 8 / 0
3	<sup>t</sup> BuOK	THF	t.a.	14 h	0 / 55 / 45
4	<sup>t</sup> BuOK	THF	t.a.	69 h	0 / 75 / 25
5	<sup>t</sup> BuOK	THF	t.a.	14 h	0 / 50 / 50 <sup>1</sup>
6	<sup>t</sup> BuOK (4 equiv.)	THF	t.a.	24 h	0 / 20 / 80 <sup>1</sup>
7	<sup>t</sup> BuOLi	THF	t.a.	69 h	61 / 39 / 0

<sup>1</sup>. Réaction réalisée dans le noir grâce à du papier d'aluminium.

**Tableau 7** : Etude du traitement basique pour la conversion de **7Aa** en **9Aa**

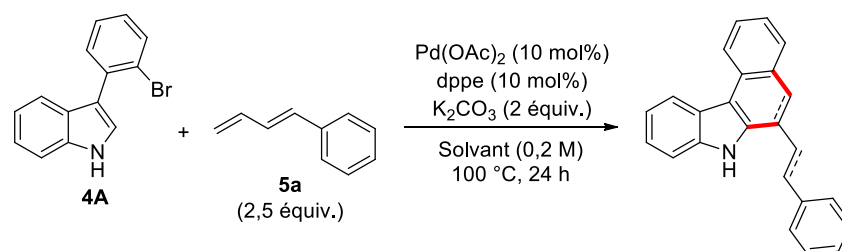
En définitive, ces résultats permettent de justifier cette hypothèse mécanistique où l'isomérisation *in situ* lors des couplages du composé dihydro-benzo[*c*]carbazole **7Aa** vers son homologue conjugué benzo[*c*]carbazole alkylé **9Aa** serait catalysée en milieu basique pour l'obtention du produit le plus stable thermodynamiquement. La basicité du K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> à haute température (100 °C) dans l'acétonitrile semble suffisante pour cette suite de déprotonations et reprotonations, et comparable à l'effet d'un alcoolate du type *tert*-butylate de potassium à température ambiante.

4) Étude complémentaire des paramètres stœchiométriques du couplage de l'indole **4A** avec le 1-phényl-1,3-butadiène **5a** ainsi que sa tolérance en la présence de certains solvants protiques, d'oxygène et de certains groupements protecteurs sur l'indole

a) Étude des paramètres déterminants du couplage dans les conditions catalytiques optimisées ainsi que la tolérance aux solvants protiques, à la variation des quantités de catalyseur, de base, de ligand mais également à l'oxygène

Suite au développement des méthodologies de préparation des benzo[*c*]carbazoles vinylé **8Aa** et alkylé **9Aa** qui reposent sur une première étape de couplage entre l'indole **4A** avec le 1-phényl-1,3-butadiène **5a** dans deux solvants de choix, le DCE et l'acétonitrile, nous avons étudié dans un premier temps les paramètres déterminants de la catalyse, la tolérance vis-à-vis des solvants protiques, la concentration en catalyseur, la stœchiométrie de la base et des réactifs mais également la sensibilité à l'oxygène.

Dans un premier temps et de façon très méthodique, nous avons vérifié que le catalyseur, la base et le ligand sont totalement indispensables à la réussite du couplage et qu'une baisse de la température à 25°C induit également une perte de réactivité (**Tableau 8**).

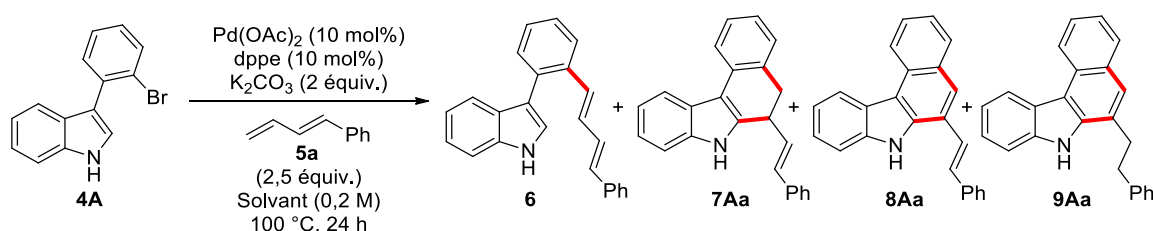


Entrée	Solvant	Conditions	Conversion
1	MeCN	Sans K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	traces
2	MeCN	Sans palladium	Pas de réaction
3	MeCN	Sans ligand	Pas de réaction
4	DCE	Sans K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Pas de réaction
5	DCE	Sans palladium	Pas de réaction
6	DCE	Sans ligand	Pas de réaction
7	MeCN	25 °C	Pas de réaction

**Tableau 8** : Contrôle des paramètres des conditions catalytiques clés ainsi que la température du couplage de l'indole **4A** avec le 1-phényl-1,3-butadiène **5a**

## CHAPITRE 1

Par la suite, nous avons étudié l'influence sur la performance du couplage de la présence de solvants protiques par ordre croissant d'acidité ainsi que de l'HFIP (**Tableau 9**). L'ajout d'eau (5% v/v) n'a pas été rédhibitoire (**Entrées 1 à 3**) avec des rendements obtenus en mélange de dérivés benzo[*c*]carbazoliques de 58% et 47% respectivement dans l'acétonitrile et le DCE. Cependant de façon surprenante et analogue à la sélectivité obtenue dans le DCE, nous avons observé dans le mélange MeCN / Eau (95:5), une inversion complète de la sélectivité en faveur de la production très majoritaire du dihydro-benzo[*c*]carbazole vinylé **7Aa** en mélange avec le carbazole vinylé **8Aa** (ratio 19:1). Par contre, les deux couplages qui ont été conduits dans les mélanges MeCN / AcOH (95 :5 v/v) et MeCN / TFA (95 :5 v/v) se sont révélés non concluants avec une perte totale de réactivité (**Entrées 4 et 5**). Seule la présence d'HFIP (5% v/v) dans l'acétonitrile a été tolérée conduisant à un rendement en dérivés carbazoliques de 59%, mais avec comme dans le mélange MeCN / Eau, une inversion de sélectivité en faveur du dihydro-benzo[*c*]carbazole vinylé **7Aa** en mélange avec le benzo[*c*]carbazole vinylé **8Aa** (ratio de 7:3) (**Entrée 6**). Il est à noter que pour tous les couplages concluants dans les trois mélanges MeCN / Eau, DCE / Eau et MeCN / HFIP (**Entrées 1, 3 et 6**), nous avons observé la présence significative du produit de couplage de Heck (environ 16%).



Entrée	Solvant	Conditions	Rdt <b>6</b> (%)	Rdt (%) / Ratio ( <b>7Aa/8Aa/9Aa</b> )
1	MeCN	+ 5% H <sub>2</sub> O	18	58 (19:1:0)
2	MeCN / H <sub>2</sub> O	ratio solvant (2:1)	68	25 (19:1:0)
3	DCE	+ 5% H <sub>2</sub> O	15	47 (1:1:0)
4	MeCN	+ 5% AcOH	0	0
5	MeCN	+ 5% TFA	0	0
6	MeCN	+ 5% HFIP	17	59 (7:3:0)
7	MeCN	20% Pd(OAc) <sub>2</sub>	50	37 (0:1:5)
8	MeCN	20 % Pd(OAc) <sub>2</sub> + 20% dppe	8	50 (0:1:5)
9	MeCN	3 équiv. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	11	73 (0:1:6)
10	MeCN	1,5 équiv. <b>5a</b>	10	47 (0:1:6) <sup>1</sup>

11	MeCN	Air (pas de dégazage)	10	58 (0:1:4)
----	------	-----------------------	----	------------

<sup>1</sup> Conversion non complète après 24 h

**Tableau 9** : Influence sur la performance et la sélectivité du couplage de l'indole **4A** avec le 1-phényl-1,3-butadiène **5a** en présence de solvants protiques, de la modification des équivalents en réactif, base et catalyseur ainsi que de l'oxygène de l'air

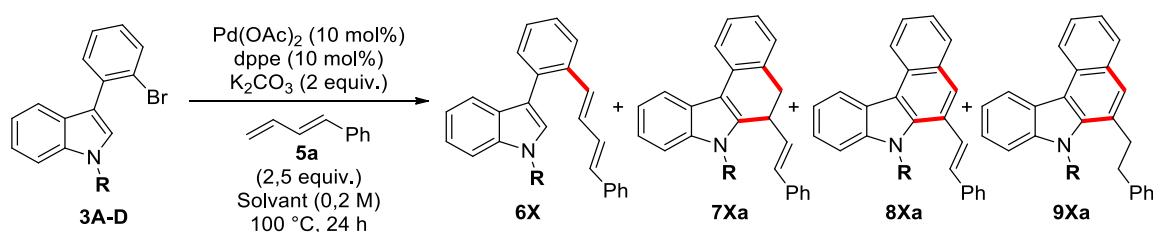
Concernant le rôle du couple Pd(OAc)<sub>2</sub> / dppe dans l'acétonitrile, le couplage avec un excès de palladium par rapport au ligand a conduit d'une part à la production très majoritaire du produit de couplage de Mizoroki-Heck **6** (50%). Le processus de β-H élimination devient ainsi prépondérant devant l'interception de l'indole impliquée dans une réaction d'allylation C-H intramoléculaire (**Tableau 9, Entrée 7**). D'autre part, l'utilisation d'une quantité plus importante de Pd(OAc)<sub>2</sub> et de dppe (20 mol%) a permis l'obtention du mélange des dérivés benzo[*c*]carbazoliques **9Aa** / **8Aa** avec une sélectivité moins importante (5:1) et un rendement de 50%, inférieur à celui obtenu dans les conditions catalytiques optimisées (**Entrée 8**). Le couplage en présence de 3 équivalents de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (**Entrée 9**) dans l'acétonitrile a permis d'obtenir un résultat similaire de production de **9Aa** / **8Aa** avec un bon rendement de 73% et une bonne sélectivité en faveur de **9Aa** (ratio 6:1) toutefois sans aucune amélioration sur les conditions optimales déjà établies. Parallèlement, l'abaissement de la quantité du diène **5a** de 2,5 équivalents à 1,5 équivalents s'est révélé médiocre avec une perte de rendement très significative principalement dû à une conversion incomplète (47% *versus* 74%) (**Entrée 10**). Finalement, la dernière expérience a porté sur l'influence de l'oxygène sur la performance et la sélectivité de couplage dans l'acétonitrile. De façon intéressante, il s'est avéré que le couplage à l'air libre a conduit également au mélange des dérivés benzo[*c*]carbazoliques **9Aa** / **8Aa** (ratio 4:1) isolé avec un rendement de 50%, le produit de Heck **6Aa** étant isolé avec un rendement très faible de 10% (**Entrée 11**).

b) Étude du couplage de l'indole 3-(2-bromophényl)-1*H*-indole diversement protégé **3A-D** avec le diène **5a**

Pour cette étude d'extension de la méthodologie de couplage du 3-(2-bromophényl)-1*H*-indole **4A** avec le 1-phényl-1,3-butadiène **5a** à l'emploi d'indoles diversement protégés, trois 3-(2-bromophényl)-1*H*-indoles *N*-sulfonylé (**3A**), *N*-acétylé (**3B**) et *N*-Méthylxyméthylé

(3C) ont été préparés par ajout d'une réaction de protection de 4A selon des protocoles standard de protection du noyau indolique.

De façon surprenante, le couplage distinct des trois indoles protégés avec le diène 5a, réalisé dans les conditions catalytiques optimisées dans l'acétonitrile, conduit cette fois uniquement au produit de couplage de Mizoroki-Heck majoritaire (Tableau 10, Entrées 1 à 3). De plus le couplage du 3-(2-bromophényl)-1*H*-indole *N*-méthylé 3D avec le 1-phényl-1,3-butadiène 5a a conduit également au même constat à savoir la formation unique du produit de couplage de Mizoroki-Heck aussi bien dans l'acétonitrile que dans le DCE (Entrées 4 et 5). Ainsi les seuls effets électroniques permettant d'accroître ou de diminuer le caractère nucléophile de l'indole ne semblent pas être à l'origine de l'inhibition de l'interception du complexe palladié  $\pi$ -allylique par réaction d'allylation C2(sp<sup>2</sup>)-H de l'indole. Ainsi, la présence d'une gêne stérique sur l'azote indolique conduit uniquement vers le seul processus élémentaire permis celui de  $\beta$ -H élimination au profit du couplage de Mizoroki-Heck. En définitive, la liaison N-H de l'indole semble jouer un rôle très particulier dans la réaction domino de couplage de l'indole 4A avec le diène 5a et possiblement lors de l'étape clé d'allylation directe de la liaison C2(sp<sup>2</sup>)-H. Cette précision sera très utile pour tenter de rationaliser le processus d'obtention des dérivés carbazoliques et d'échafauder une proposition de mécanisme.



Entrée	Solvant	R	Rdt 6X(%)	Rdt (%) / Ratio (7Xa/8Xa/9Xa)
1	MeCN	-SO <sub>2</sub> Ph	47	0
2	MeCN	-Ac	61	0
3	MeCN	-MOM	58	0
4	MeCN	-Me	68	0
5	DCE	-Me	70	0

**Tableau 10** : Etude du couplage des 3-(2-bromophényl)-1*H*-indoles *N*-protégé et *N*-méthylé avec le diène 5a

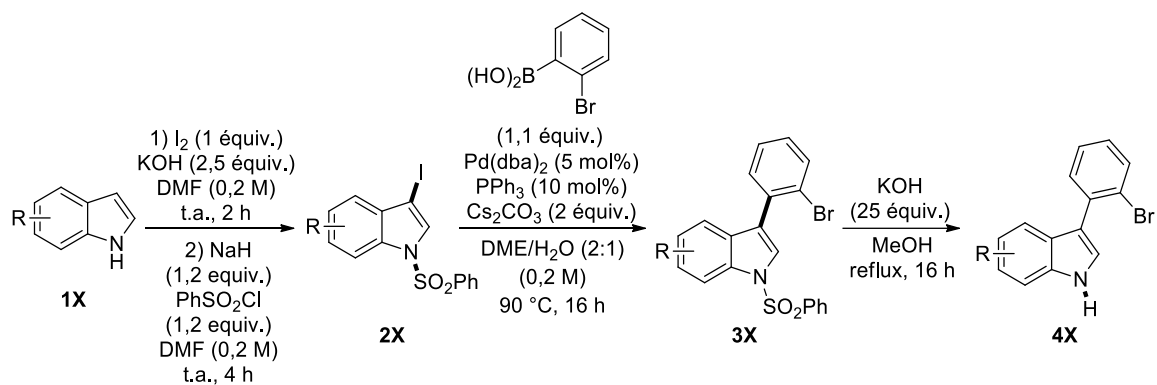
#### IV. Étude générale de la séquence de couplage des 3-(2-bromophényl)-1*H*-indoles **4** avec des 1-aryl-1,3-diènes **5** diversement substitués sur les unités aromatiques suivie d'une réduction ou d'une oxydation pour la préparation de benzo[*c*]carbazoles diversement décorés

Fort d'une première méthodologie optimisée de préparation de benzo[*c*]carbazoles alkylés ou vinylés en position C-6 obtenus par une séquence de couplage pallado-catalysée à partir du 3-(2-bromophényl)-1*H*-indoles **4A** avec le 1-phényl-1,3-butadiène **5a** suivie d'une réaction de réduction ou d'oxydation, nous nous sommes tournés vers une étude générale de sa robustesse par introduction de substituants exerçant des effets électroniques variés sur les unités aromatiques des deux partenaires de couplage. Nous avons donc envisagé dans un premier temps la synthèse d'une gamme variée de 3-(2-bromoaryl)-1*H*-indoles **4** ainsi que de 1-(hétéro)aryl-1,3-butadiènes **5** diversement substitués.

##### 1) Étude de la synthèse d'une gamme variée de 3-(2-bromoaryl)-1*H*-indoles **4** et de 1-(hétéro)aryl-1,3-butadiènes **5** diversement substitués

##### a) Étude de la préparation d'une gamme variée de 3-(2-bromophényl)-1*H*-indoles **4B-H** à partir d'indoles diversement substitués **1A-H**

La première gamme variée de 3-(2-bromophényl)-1*H*-indoles **4B-H** a été envisagée à partir des indoles diversement substitués **1B-H** selon la séquence précédemment décrite comprenant : 1) une étape d'iodation sélective en position C-3, 2) une réaction de sulfonation sur l'azote de l'indole, puis 3) une réaction de couplage de Suzuki-Miyaura avec l'acide 2-bromophényl boronique, et enfin 4) une saponification de la fonction sulfonamide (**Tableau 12**). De façon intéressante, cette séquence s'est révélée efficace pour la préparation de 3-(2-bromophényl)-1*H*-indoles **4B-H** avec la présence sur l'indole de substituants aussi bien électroattracteurs (-CO<sub>2</sub>Me, -NO<sub>2</sub>, -F) que électrodonneurs (-OMe, -Me). Il faut noter que seul le dérivé portant un ester méthylique **4F** a été obtenu avec un rendement beaucoup plus faible de 19% en modifiant sensiblement les conditions opératoires de déprotection du sulfonyle (**Tableau 12, Entrée 5**). Notons également que la gamme 3-(2-bromophényl)-1*H*-indoles **4B-H** préparée comporte des modèles substitués sur l'ensemble des 4 positions du noyau aromatique de l'indole.



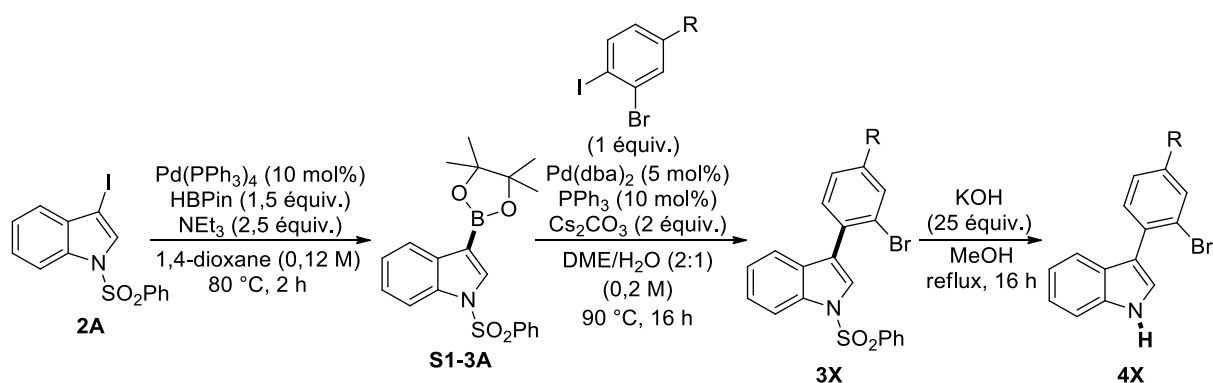
Entrée	<b>1X</b>	Rdt <b>2X</b> (%)	Rdt <b>3X</b> (%)	Rdt <b>4X</b> (%)
1		78	75	52
2		45	62	94
3		79	57	89
4		84	44	93
5		26	87	19 <sup>1</sup>
6		92	75	59
7		38	84	60

<sup>1</sup> Utilisation d'un équivalent de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 équiv.) dans le MeOH (0,125 M) à reflux pendant 16 h.

**Tableau 12** : Synthèse d'une gamme variée de 3-(2-bromophényl)-1H-indoles **4B-H** à partir d'indoles diversement substitués **1B-H**

b) Préparation de deux 3-(2-bromoaryl)-1*H*-indoles **4I-J** à partir du 3-iodo-*N*-sulfonylindole **2A**

La préparation des 3-(2-bromoaryl)-1*H*-indoles **4I-J** a été envisagée à partir du 3-iodo-*N*-(phénylesulfonyl)indole **2A** selon une séquence de borylation pallado-catalysée de la position C-3. L'indole borylé en position C-3 **S1-3A** est immédiatement engagé sans étape de purification dans une réaction de couplage de Suzuki-Miyaura avec les 2-bromo-4-méthyl-iodobenzène et 2-bromo-4-fluoro-iodobenzène disponibles chez nos fournisseurs habituels de produits chimiques. (**Tableau 13**).



Entrée	Structure de départ de l'aryle	Rdt <b>3X</b> (%)	Rdt <b>4X</b> (%)
1		<b>3I</b> : 16	<b>4I</b> : 97
2		<b>3J</b> : 28	<b>4J</b> : 97

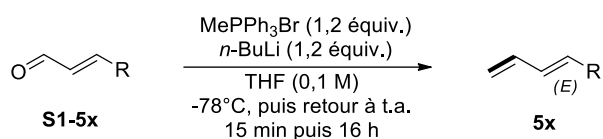
**Tableau 13** : Synthèse des substrats indoliques de départ **4I** et **4J** par modification du noyau des substituants du noyau 3-benzénique

Bien que la séquence de borylation/couplage de Suzuki-Miyaura soit opérante, elle s'est révélée peu efficace, conduisant aux deux 3-(2-bromoaryl)-1*H*-indoles méthylé et fluoré **4I-J** avec de faibles rendements globaux. Toutefois, leur obtention reste intéressante pour étudier plus en avant la performance de la méthodologie d'obtention des dérivés benzo[*c*]carbazoles diversement substitués.



c) Préparation de 1-aryl-1,3-butadiènes **5** par des réactions d'oléfination de Wittig de divers cinnamaldéhydes

Les 1-aryl-1,3-butadiène **5b** et **5l** substitués par deux groupements fortement électrodonneurs (OMe, NMe<sub>2</sub>) ont pu être obtenus à travers une séquence d'oléfination de Wittig<sup>85</sup> et à partir des cinnamaldéhydes correspondants. Elle a consisté en la condensation de l'ylure de phosphonium issu de la déprotonation au *n*-BuLi du sel de phosphonium MePPh<sub>3</sub>Br avec les deux cinnamaldéhydes **S1-5b, l** (Tableau 14, Entrées 2 et 4). Malheureusement, le (*E*)-1-(buta-1,3-dien-1-yl)-4-nitrobenzene **5k** n'a pas pu être obtenu selon cette séquence.



Entrée	S1-5x	Rdt (%)
1		<b>5a</b> : 78
2		<b>5b</b> : 73
3		<b>5k</b> : 0 <sup>1</sup>
4		<b>5l</b> : 58

<sup>1</sup>. Produits présents en addition de beaucoup d'impuretés présentes non-séparable par chromatographie sur gel de silice

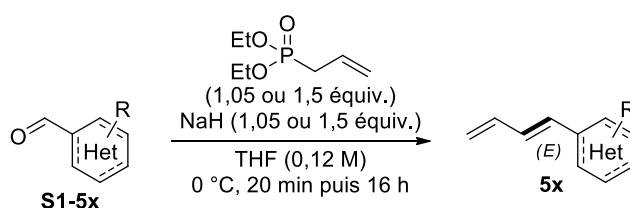
**Tableau 14** : Préparation des 1-aryl-1,3-butadiènes **5a**, **5b** et **5l** par réaction d'oléfination de Wittig de cinnamaldéhydes

Il faut noter que cette réaction a pu être aisément exécutée sur une échelle d'une dizaine de grammes sans perte d'efficacité. Les diènes ont été obtenus purs après une filtration sur gel de silice en utilisant le *n*-pentane comme éluant. Cependant, la phase d'évaporation du solvant pour l'obtention du diène **5a** doit être effectuée de façon mesurée sous un vide >150 mbar. Par ailleurs, tous les diènes doivent être conservés à basse température et à l'abri de la lumière afin de prévenir leur dégradation par réaction de polymérisation et/ou d'une partielle isomérisation vers leur analogue diénique de configuration (*Z*).

<sup>85</sup> Z. Wang, P. Li, H. Fu, Q. Dai, C. Hu, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 192-200.

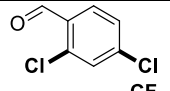
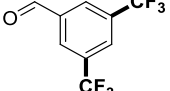
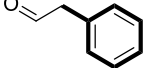
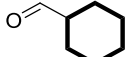
d) Préparation des 1-aryl-1,3-butadiènes **5c-k** et **5m-t** par des réaction d'oléfination de Wittig-Hörner à partir de benzaldéhydes et de l'allylphosphonate de diéthyle

Une seconde voie d'obtention des 1-aryl-1,3-butadiènes **5** diversement substitués sur le noyau aromatique a été envisagée par réaction de Wittig-Hörner en utilisant le protocole développé par l'équipe de Fernandes<sup>86</sup> de condensation de l'ylure d'allylphosphonate de diéthyle, généré par déprotonation à l'aide de l'hydruire de sodium (NaH), avec des benzaldéhydes **S1-5x** (**Tableau 15**).



Entrée	<b>S1-5x</b>	Rdt (%)
1		<b>5c</b> : 35
2		<b>5d</b> : 39
3		<b>5e</b> : 34
4		<b>5f</b> : 28
5		<b>5g</b> : 15
6		<b>5h</b> : 18
7		<b>5i</b> : 24 <sup>1</sup>
8		<b>5j</b> : 34
9		<b>5k</b> : 11
10		<b>5m</b> : 45
11		<b>5n</b> : 33
12		<b>5o</b> : 22
13		<b>5p</b> : 0

<sup>86</sup> A. Bhowmik, R. A. Fernandes, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9203-9207.

14		<b>5q</b> : 18 <sup>2</sup>
15		<b>5r</b> : traces
16		<b>5s</b> : 34
17		<b>5t</b> : 48

<sup>1</sup>. Mélange d'esters méthylique et éthylique traité par K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,1 équiv.) dans le MeOH (0,1 M) pendant 2 h à reflux pour l'obtention de l'ester méthylique seul. <sup>2</sup>. Mélange des deux isomères (*E*) et (*Z*) avec un ratio 3:1

**Tableau 15** : Préparation des 1-aryl-1,3-butadiènes **5x** par une réaction d'oléfination de Wittig-Hörner de benzaldéhydes avec l'allylphosphonate de diéthyle commercial

De façon générale, cette séquence d'oléfination s'est révélée opérante permettant l'obtention d'une librairie des 1-aryl-1,3-butadiènes **5c-m** diversement substitués par des atomes et des groupements fonctionnels (**Tableau 15, Entrées 1 à 10**). Cependant, les rendements sont faibles compris dans une gamme de 11% à 45%, et inférieurs pour certains modèles à ceux décrits par l'équipe de Fernandes. De plus, certains protocoles opératoires ont dû être modifiés en diminuant le nombre d'équivalent d'allylphosphonate de diéthyle de 1,5 à 1,05 afin d'observer des rendements non-nuls. Les diènes naphthalénique **5n** et benzothiophénique **5o** ont pu être préparés selon cette méthode (**Entrées 11 et 12**), mais la réaction d'oléfination a échoué avec la 4-formylpyridine **S1-5p** (**Entrée 13**). Le 3,5-dichlorobenzaldéhyde s'est également avéré être faiblement réactif conduisant au diène **5q** avec un maigre rendement de 18% et un mélange de stéréoisomères *E* et *Z* (**Entrée 14**). Le 3,5-trifluorométhylbenzaldehyde **S1-5r** n'a simplement pas pu être condensé par cette méthode (**Entrée 15**). Pour clore l'étude, deux diènes benzylé **5s** et cyclohexylé **5t** ont pu être préparés et isolés avec des rendements modestes de 34% et 48% respectivement (**Entrées 16 et 17**).

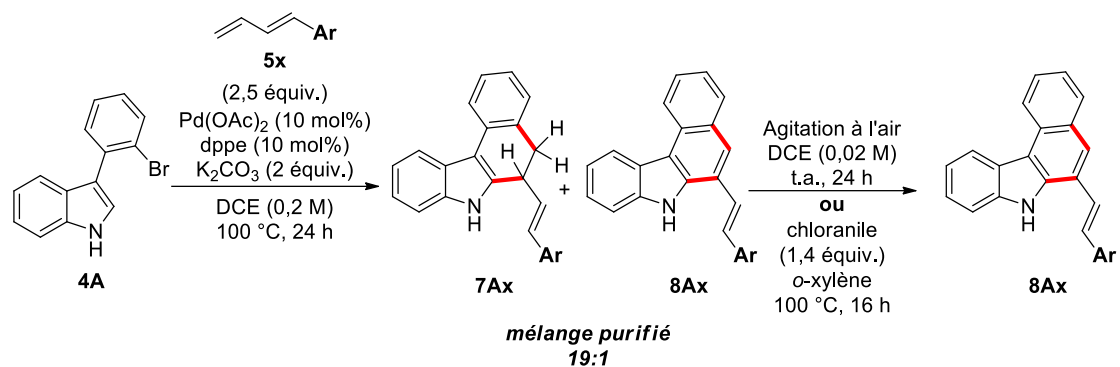
2) [Étude de la synthèse des benzo\[\*c\*\]carbazoles vinylés \*\*8\*\* selon une séquence de couplage pallado-catalysée des 3-\(2-bromoaryl\)-1\*H\*-indoles \*\*4\*\* avec des 1-\(hétéro\)aryl-1,3-butadiènes \*\*5\*\* variés dans le DCE suivi d'une réaction d'oxydation](#)

Disposant d'une librairie importante de 3-(2-bromoaryl)-1*H*-indoles **4** ainsi que de 1-(hétéro)aryl-1,3-butadiènes **5**, nous avons entrepris une étude exhaustive de couplage dans les conditions de catalyse au palladium optimisées s'opérant dans le DCE afin de produire

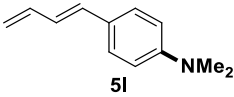
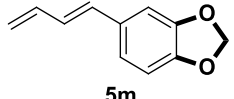
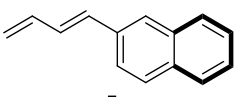
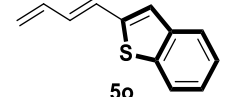
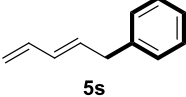
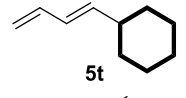
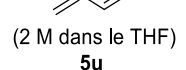
spécifiquement les benzo[*c*]carbazoles vinylés **8** après un traitement oxydatif des mélanges benzo[*c*]carbazoliques (**Tableau 16**).

Une première étude est centrée sur le couplage 3-(2-bromophényl)-1*H*-indoles **4A** avec une gamme variée de 1,3-butadiènes **5** dans les conditions catalytiques optimisées qui avaient permis l'obtention du benzo[*c*]carbazole vinylé **8Aa** avec un rendement isolé de 74% (**Tableau 16, Entrée 1**) (**Schéma 45**). L'étude complète du couplage de l'indole **4A** avec des 1-(hétéro)aryl-1,3-butadiènes **5x** substitués de façons très variées permet de distinguer deux grandes classes de 1,3-butadiènes : les 1,3-butadiènes électro-enrichis **5c-f** qui conservent une très bonne réactivité (**Entrées 1-6**) et les 1,3-butadiènes électro-appauvris **5g-k** qui ne conduisent pas aux benzo[*c*]carbazoles avec seulement une production des produits de couplage de Mizoroki-Heck correspondants (**Entrées 7-8**). Il faut noter une exception, le benzo[*c*]carbazole vinylé **8Al** issu du couplage avec le 4-(buta-1,3-dien-1-yl)-*N,N*-dimethylaniline électro-enrichi **5l** n'a pas pu être isolé pur (**Entrée 12**). L'origine de cet échec se situe lors de l'étape de post-oxydation. Cette étape conduit à une dégradation totale du produit quelle que soit les conditions opératoires mises en œuvre (douce à l'air, utilisation de LEDs ou bien par utilisation de chloranile). Par ailleurs, l'oxydation au chloranile dans l'*o*-xylène à 100 °C a été nécessaire pour la préparation des benzo[*c*]carbazoles **8Ab, 8Ac, 8Ad** et **8Af**, l'oxydation douce et lente à l'air conduit à des dégradations partielles pour ces composés (**Entrées 2-4, 6**). Par la suite et de façon intéressante, les 2-(buta-1,3-dièn-1-yl)naphthalène **5n** et 2-(buta-1,3-dièn-1-yl)benzo[*b*]thiophène **5o** ont été couplés avec succès conduisant au benzo[*c*]carbazoles **8An** et **8Ao** avec des rendements modestes de 46 et 41% respectivement (**Entrées 14 et 15**). Par contre, aucune réactivité n'a pu être observée lors du couplage de l'indole **4A** avec les deux 1,3-diènes benzylé **5s** et alkylé **5t** ainsi qu'avec le 1,3-butadiène nu **5u** (**Entrées 16 à 18**).

# CHAPITRE 1



Entr\u00e9e	5x	8Xx	Rdt (%)
1			74
2			62
3			50
4			13
			8Ab : <i>p</i> -OMe 8Ac : <i>m</i> -OMe 8Ad : <i>o</i> -OMe
5			60
6			48
7			0 <sup>1</sup>
8			0 <sup>1</sup>
9			0 <sup>1</sup>
10			0 <sup>2</sup>
11			0 <sup>3</sup>
			8Ae : R = Me 8Af : R = Ph 8Ag : R = CN 8Ah : R = CF <sub>3</sub> 8Ai : R = CO <sub>2</sub> Me 8Aj : R = Cl 8Ak : R = NO <sub>2</sub> 8Al : R = NMe <sub>2</sub>

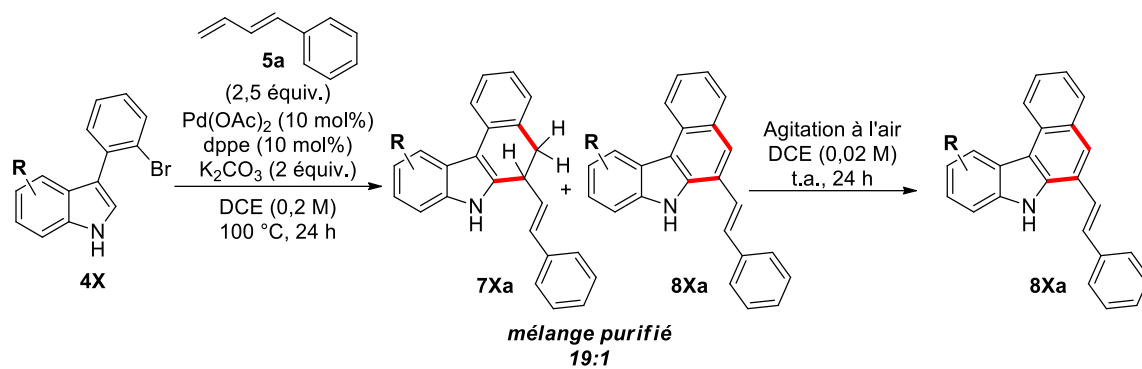
12		0 <sup>4</sup>
13		37
14		46
15		41
	<b>8Am</b> : Ar = benzo[d][1,3]dioxole <b>8An</b> : Ar = naphthalène <b>8Ao</b> : Ar = benzo[b]thiophène	
16		0 <sup>3</sup>
17		0 <sup>3</sup>
18		0 <sup>3</sup>
	<b>8As</b> : R = Bn <b>8At</b> : R = Cy <b>8Au</b> : R = H	

<sup>1</sup>. Sous-produit issu du couplage de Heck classique obtenu en très grande majorité. <sup>2</sup>. Sous-produit issu de réaction de Heck sur l'aryle chloré non-séparable du produit souhaité. <sup>3</sup>. Aucune conversion <sup>4</sup>. Le produit **8Al** a été identifié mais n'a pas pu être isolé.

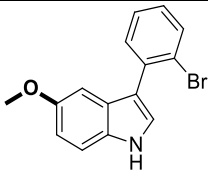
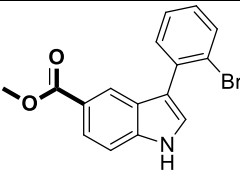
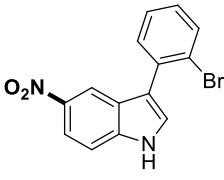
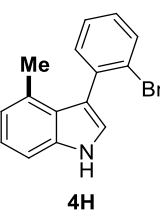
**Tableau 16** : Synthèse des benzo[*c*]carbazoles vinylés **8** par couplage de l'indole **4A** avec une gamme variée de 1,3-butadiènes **5x** dans le DCE suivi d'un traitement oxydatif

A ce stade, nous avons poursuivi par l'examen du couplage des indoles substitués **4B-H** avec le 1-phényl-1,3-butadiènes **5a** suivi d'un traitement par un oxydant pour la préparation des benzo[*c*]carbazoles vinylés en position C-6 **8Ba-Ha** (**Tableau 17**).

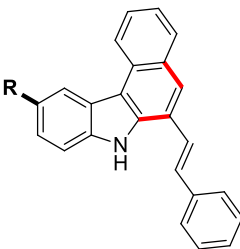
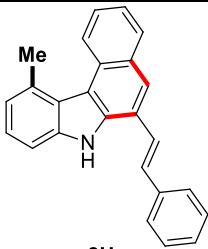
# CHAPITRE 1



Entrée	<b>4X</b>	<b>8Xx</b>	Rdt (%)
1	 <b>4A</b>	 <b>8Aa</b>	74
2	 <b>4B</b>	 <b>8Ba</b>	0 <sup>1</sup>
3	 <b>4C</b>	 <b>8Ca</b>	0 <sup>1</sup>
4	 <b>4D</b>	 <b>8Da</b>	40

5		0 <sup>2</sup>
6		0 <sup>2</sup>
7		0 <sup>1</sup>
8		<5 <sup>3</sup>

	0 <sup>2</sup>
<b>8Ea</b> : R = OMe <b>8Fa</b> : R = CO <sub>2</sub> Me <b>8Ga</b> : R = NO <sub>2</sub>	
	<5 <sup>3</sup>

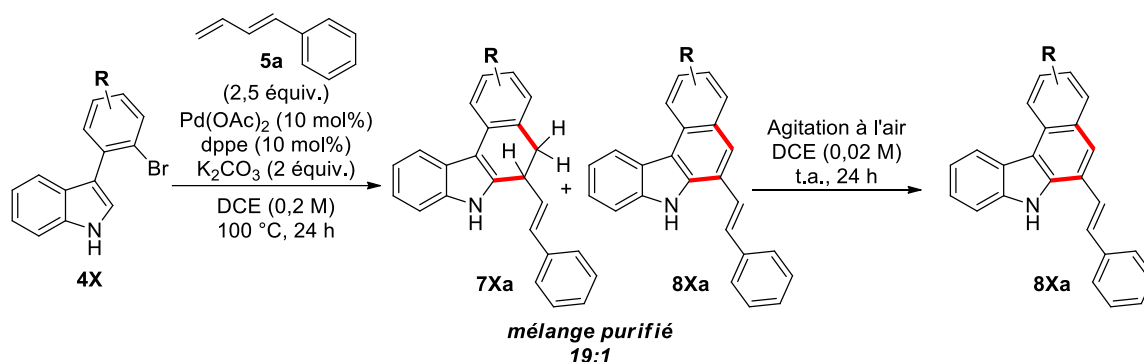
<sup>1</sup>. Aucun carbazole observé. <sup>2</sup>. Carbazole obtenu majoritairement comme produit majeur mais qui n'a pas pu être isolé pur. <sup>3</sup>. Carbazole observé à l'état de trace.

**Tableau 17** : Préparation des benzo[*c*]carbazoles vinylés **8Ba-Ha** par couplage d'indoles substitués **4B-H** avec le 1-phényl-1,3-butadiène **5a** suivi d'un traitement par un oxydant

De façon surprenante, il s'est avéré que pour les sept couplages engagés, un seul benzo[*c*]carbazole **8Da** avec un rendement modeste de 40% a été obtenu par couplage du benzo[*g*]indole **4D** (**Tableau 17, Entrée 4**). En réalité, pour le couplage des indoles méthoxylés et estérifiés **4E** et **4F** les deux carbazoles correspondants **8Ea** et **8Fa** ont été produits majoritairement (50-60% de rendement estimé par analyse quantitative RMN <sup>1</sup>H en utilisant le mésitylène comme étalon interne) mais nous n'avons pas pu les isoler purs en utilisant les techniques standard de purification (**Entrées 5 et 6**). Par contre, la présence de groupements aussi bien peu et fortement électroattracteurs (F, NO<sub>2</sub>) qu'électrodonneurs (OMe, Me) sur la partie aromatique de l'indole **4B-C**, **4G-H** a totalement inhibé la réaction de couplage dans ces conditions optimisées (**Entrées 2, 3, 7 et 8**). Ainsi concernant ces derniers essais, certains benzo[*c*]carbazoles ont pu être observés à l'état de traces, mais dans la majorité des cas n'ont jamais été aperçus.



Pour finir cette étude d'exemplification, nous avons finalement vérifié la possibilité de préparation des benzo[*c*]carbazoles **8Ia** et **8Ja**, obtenus avec succès par couplage de l'indole **4I** et **4J**, substitués sur le noyau benzénique par un groupement méthyle et un atome de fluor, suivi d'un traitement oxydatif (**Tableau 18**).



Entrée	4X	8Xx	Rdt (%)
1			56
2			33

8Ia : R = Me  
8Ja : R = F

**Tableau 18** : Préparation des benzo[*c*]carbazoles vinylés **8Ia** et **8Ja** par couplage des indoles substitués **4I** et **4J** avec le 1-phényl-1,3-butadiène **5a** suivi d'un traitement oxydatif

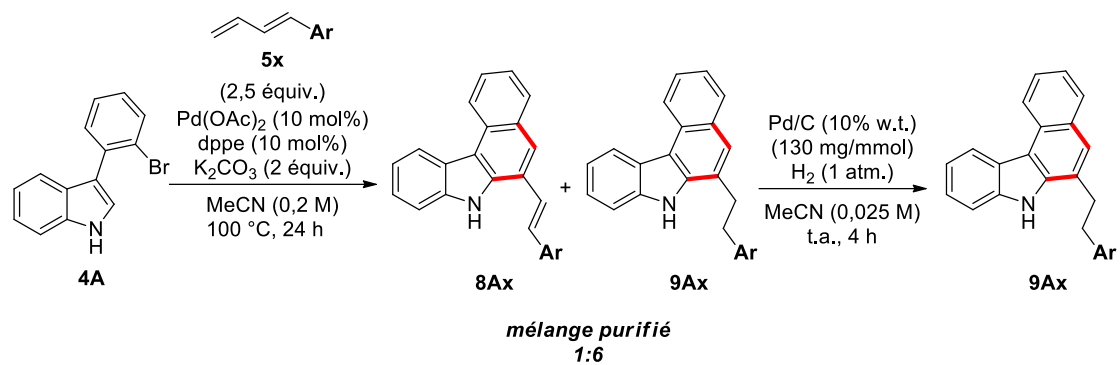
Pour conclure, la méthodologie de synthèse des benzo[*c*]carbazoles vinylés en position C-6 est d'une part efficace par couplage de l'indole nu **4A** avec des 1,3-butadiènes arylés peu et fortement électro-enrichis mais inopérante avec les 1,3-butadiènes arylés peu et fortement électro-appauvris dont le couplage conduit majoritairement au produit de Mizoroki-Heck. En effet dans ces derniers cas, la présence de groupes attracteurs sur l'unité aromatique favoriserait le processus élémentaire de  $\beta$ -H élimination. De plus, la présence d'un substituant sur la partie aromatique de l'indole **4B-H** s'est avérée très problématique, soit dû à une perte de réactivité ou bien à des difficultés majeures de purification. Si bien qu'un seul benzo[*c*]carbazole **8Da** a

pu être préparé et isolé pur. Néanmoins, la méthodologie reste efficace à partir d'indoles substitués sur le noyau 3-benzénique permettant ainsi l'obtention de deux autres benzo[*c*]carbazole **8Ia** et **8Ja**. Finalement, la méthodologie de synthèse des benzo[*c*]carbazoles par couplage de 3-(2-bromoaryl)-1*H*-indoles **4** avec des 1-(hétéro)aryl-1,3-butadiènes **5** dans le DCE suivi d'une réaction d'oxydation a permis la production de 12 modèles isolés avec des rendements allant de 33% à 74%.

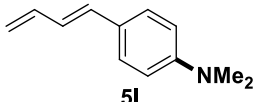
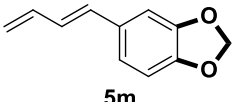
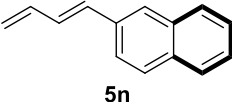
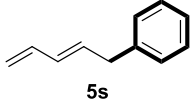
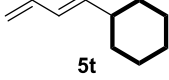
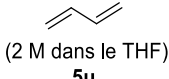
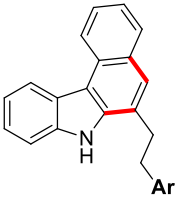
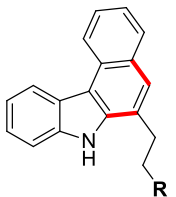
3) Étude de la synthèse de benzo[*c*]carbazoles alkylé **9** selon une séquence de couplage pallado-catalysée de 3-(2-bromoaryl)-1*H*-indoles avec des 1-(hétéro)aryl-1,3-butadiènes variés dans l'acétonitrile suivie d'une réaction de réduction

Disposant d'une librairie importante de 3-(2-bromoaryl)-1*H*-indoles **4** ainsi que de 1,3-butadiènes **5**, nous avons entrepris une seconde étude exhaustive de couplage dans les conditions de catalyse au palladium optimisées, en opérant spécifiquement dans l'acétonitrile suivi d'un traitement au dihydrogène en présence de Pd/C, afin de produire les benzo[*c*]carbazoles alkylés **9** (**Tableau 19**).

Une première étude est centrée sur le couplage du 3-(2-bromophényl)-1*H*-indole **4A** avec une gamme variée de 1-(hétéro)aryl-1,3-butadiènes **5** dans les conditions catalytiques optimisées qui avait permis l'obtention du benzo[*c*]carbazole alkylé **9Aa** avec un rendement isolé de 74% (**Tableau 19, Entrée 1**) (**Schéma 45**).



Entrée	5x	9Xx	Rdt (%)
1			74
2			65
3			48
4			53
			9Ab : <i>p</i> -OMe 9Ac : <i>m</i> -OMe 9Ad : <i>o</i> -OMe
5			76
7			58
8			46
9			82
10			66
11			0 <sup>1</sup>
			9Ae : R = Me 9Ag : R = CN 9Ah : R = CF <sub>3</sub> 9Ai : R = CO <sub>2</sub> Me 9Aj : R = Cl 9Ak : R = NO <sub>2</sub> 9Al : R = NMe <sub>2</sub>

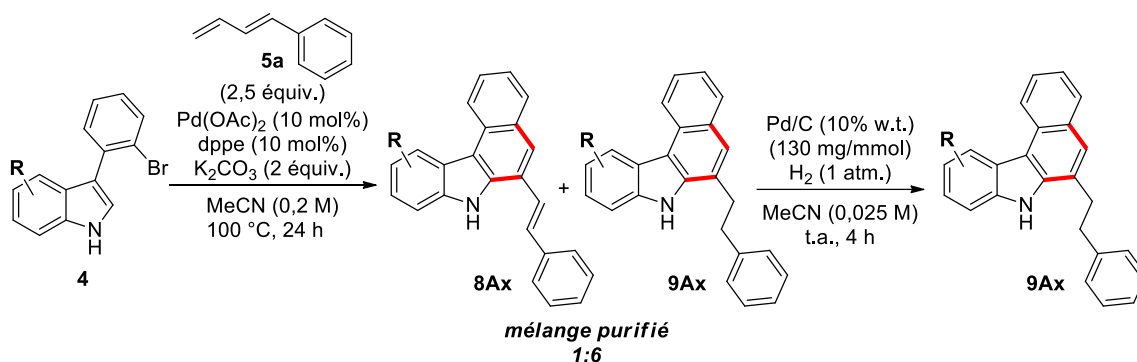
12		0 <sup>2</sup>
13		36
14		0 <sup>2</sup>
15		0 <sup>1</sup>
16		0 <sup>1</sup>
17		0 <sup>1</sup>
 9Am : Ar = benzo[d][1,3]dioxole 9An : Ar = naphthalène		
 9As : R = Bn 9At : R = Cy 9Au : R = H		

<sup>1</sup>. Pas de conversion observée <sup>2</sup>. Carbazole observé mais qui n'a pas pu être purifié

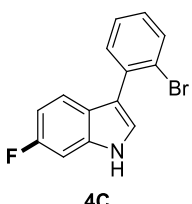
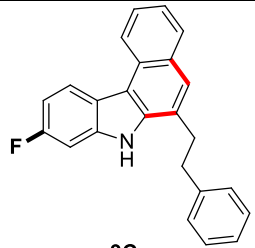
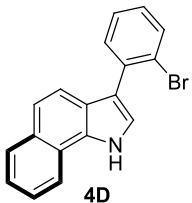
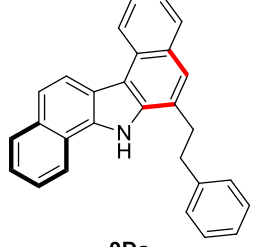
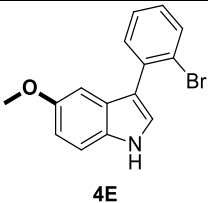
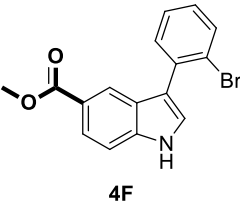
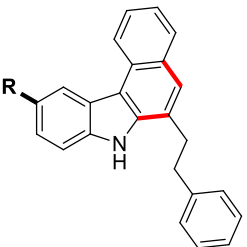
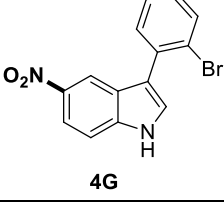
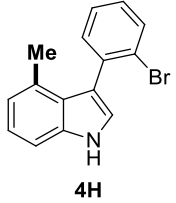
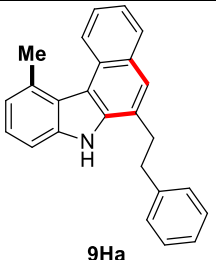
**Tableau 19** : Préparation des benzo[*c*]carbazoles alkylés **9A** par couplage de l'indole **4A** avec des 1-(hétéro)aryl-1,3-butadiènes **5** suivi d'un traitement réducteur

De façon générale, la méthodologie s'est avérée très robuste puisqu'elle permet l'obtention d'une première gamme de benzo[*c*]carbazoles alkylés **9Ab-j** et **9Am** avec des rendements compris entre 45 et 82% par couplage de l'indole **4A** avec des 1-aryl-1,3-butadiènes **5b-j** et **5m** diversement substitués aussi bien par des groupements électrodonneurs qu'électroattracteurs (**Tableau 19, Entrées 2-10 et 13**). Il faut noter que l'emploi de 1,3-butadiènes électro-appauvris ne s'est pas révélé aussi problématique dans l'acétonitrile contrairement à la méthodologie de préparation des benzo[*c*]carbazoles vinylés obtenus dans le DCE (**Tableau 16**). Encore une fois, la présence d'un groupement nitro et diméthylamino a affecté l'efficacité de la séquence. Toutefois, dans le premier cas le couplage n'a simplement pas eu lieu tandis que dans le second cas, le benzo[*c*]carbazole **9Al** est bien obtenu mais n'a pas pu être isolé pur malgré l'utilisation d'un large panel de techniques d'isolement (recristallisation, chromatographie phase normal ou inverse, plaque préparative ou trituration) (**Entrées 11-12**). Il est à noter que les couplages du 2-(buta-1,3-diène-1-yl)naphthalène **5n**, des 1,3-butadiènes alkylés **5s**, **5t** ainsi que du 1,3-butadiène **5u** n'ont pas été concluants (**Entrée 14 et 15 à 17**).

L'étude suivante de couplage des 3-arylindoles substitués sur leur partie aromatique **4B-H** avec le 1-phényl-1,3-butadiène **5a** a permis la production supplémentaire de trois benzo[*c*]carbazoles alkylés en position C-6 : 8-méthoxylé et 9-fluoré **9Ba** et **9Ca** ainsi que le dérivé dibenzo[*a,g*]carbazole **9Da** avec des rendements compris entre 47 et 72% (**Tableau 20**, **Entrées 2 à 4**). La production significative des benzo[*c*]carbazole 10-méthoxylé **9Ea** et 10-estérifié **9Fa** a pu être observée mais la présence des produits secondaires respectifs du couplage de Mizoroki-Heck n'a pas permis de les isoler purs (**Entrées 5 et 6**). Par ailleurs, tout comme dans le DCE (**Tableau 16**), le couplage du 3-aryl-5-nitroindole **4G** sur la partie aromatique s'est révélé inopérant (**Entrée 7**). Enfin, le 3-aryl-4-méthylindole **4H** conduit à des traces de benzo[*c*]carbazole **9Ha** correspondant qui de surcroît n'a pas pu être isolé pur (**Entrée 8**).



Entrée	4X	9Xx	Rdt (%)
1			74
2			72

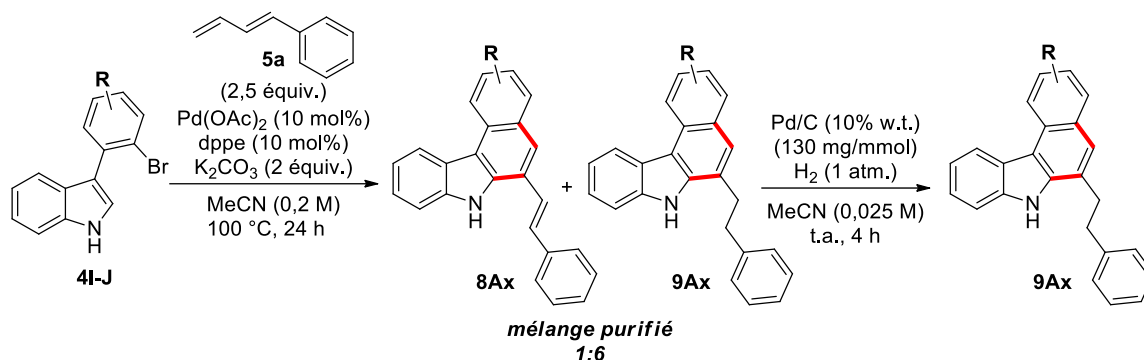
3	 <b>4C</b>	 <b>9Ca</b>	56
4	 <b>4D</b>	 <b>9Da</b>	47
5	 <b>4E</b>		0 <sup>1</sup>
6	 <b>4F</b>	 <b>9Ea</b> : R = OMe <b>9Fa</b> : R = CO <sub>2</sub> Me <b>9Ga</b> : R = NO <sub>2</sub>	0 <sup>1</sup>
7	 <b>4G</b>		0 <sup>2</sup>
8	 <b>4H</b>	 <b>9Ha</b>	<5 <sup>1</sup>

1. Carbazole observé mais qui n'a pas pu être isolé pur. 2. Aucune conversion obtenue.

**Tableau 20** : Préparation des benzo[*c*]carbazoles alkylés **9B-Ha** par couplage des indoles **4B-H** avec des 1-phényl-1,3-butadiène **5a** suivi d'un traitement réducteur

Finalement, les deux 3-arylindoles substitués sur le noyau 3-benzénique par un groupement méthyle et un atome de fluor **4I** et **4J** ont été évalués avec le 1-phényl-1,3-

butadiène **5a**. Seul le benzo[*c*]carbazoles 3-méthylé **9Ia** a pu être obtenu avec un rendement moyen de 41%. Dans le second cas aucune conversion n'a été observée contrairement à l'obtention de son homologue vinylé en position C-6 qui avait pu être obtenu dans le DCE (Tableau 18).



Entrée	Indole <b>4X</b>	Structure finale	Rdt (%)
9			41
10			0 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>. Aucune conversion obtenue.

**Tableau 21** : Préparation des benzo[*c*]carbazoles **9Ia** et **9Ja** par couplage de l'indole **4I** et **4J** avec le 1-phényl-1,3-butadiène **5a** suivi d'un traitement réducteur

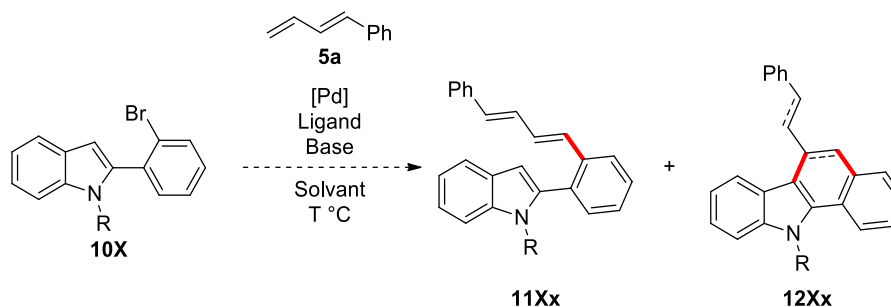
Pour conclure, la méthodologie de synthèse des benzo[*c*]carbazoles alkylés en position C-6 par couplage des indoles **4** avec les 1-aryl-1,3-butadiènes **5** suivie d'une réduction a permis l'obtention de 14 nouveaux produits avec des rendements compris entre 36 et 82%. Les deux partenaires de couplage étant variablement nus ou substitués sur l'une des deux unités aromatiques par des groupements exerçant des effets électroniques très différents.

V. Étude de l'extension de la méthodologie de couplage des 3-arylindoles *ortho*-halogénés avec des 1-aryl-1,3-butadiène impliquant une étape clé d'interception par allylation intramoléculaire d'une liaison C(sp<sup>2</sup>)-H

Suite à ce développement méthodologique précédemment présenté de préparation de benzo[*c*]carbazoles vinylés et alkylés en position C-6 par couplage de 3-arylindoles *ortho*-bromés **4** avec des 1-aryl-1,3-butadiènes **5** dans les deux solvants DCE et MeCN (**Schéma 45 et Tableaux 16 à 21**), nous nous sommes tournés vers l'évaluation de séquences similaires d'une part en série 2-arylindole *ortho*-halogéné **10** (Étude 1), d'autre part avec des familles d'hétérocycles arylés apparentés (benzothiophène, azaindole, pyrazole et pyrrole) (Étude 2) et enfin en utilisant des allènes comme fonction pivot (Étude 3).

1) Étude 1 : Couplage de 2-arylindoles *ortho*-bromés **10** avec le 1-phényl-1,3-butadiène **5a** pour la préparation de benzo[*a*]carbazoles alkylé et/ou vinylé

La première étude d'extension de la méthodologie de préparation des dérivés benzo[*c*]carbazoles vinylés **8** et alkylés **9** par couplage des 3-arylindoles *ortho*-bromés avec le 1-phényl-1,3-butadiène **5a** a porté sur l'évaluation des analogues structuraux, les 2-arylindoles *ortho*-bromés **10** (**Schéma 51**).



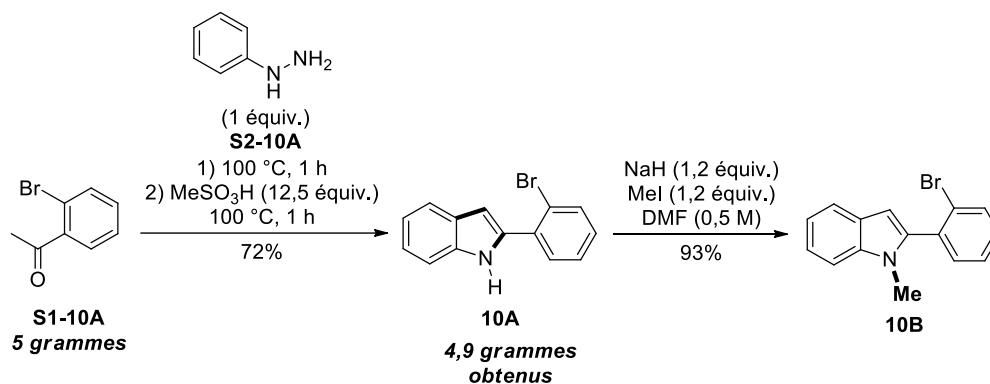
**Schéma 51** : Stratégie de synthèse des benzo[*a*]carbazoles alkylés et/ou vinylés **12** par couplage de 2-(2-bromophényl)indole **10** avec le 1-phényl-1,3-butadiène **5a**

Pour cette étude, les 2-(2-bromophényl)indole non protégés **10A** et *N*-méthylé **10B** ont été préparés par synthèse indolique de Fischer (**Schéma 52**).<sup>87</sup> Elle consiste en la condensation

<sup>87</sup> M. Daniels, F. de Jong, T. Vandermeeren, L. Van Meervelt, M. Van der Auweraer, W. Dahan, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 13528-13539.

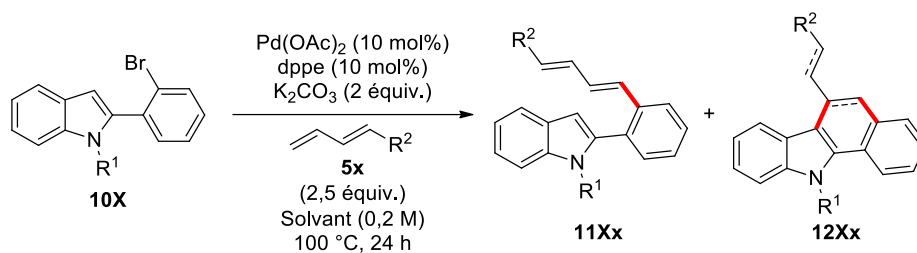


de l'acétophénone *ortho*-bromé **S1-10A** et de la phénylhydrazine **S2-10A** conduisant à l'indole non protégé **10A** avec un rendement 72%. L'indole *N*-méthylé **10B** a été ensuite préparé par réaction de *N*-alkylation quasi-quantitative de l'indole **10A**.



**Schéma 52** : Synthèse des 2-arylindoles *ortho*-bromés non protégés **10A** et *N*-méthylé **10B** par synthèse indolique de Fischer

L'essai de couplage du 2-(2-bromophényl)-1*H*-indole **10A** avec le 1-phényl-1,3-butadiène **5a** a été conduit en utilisant les conditions de catalyse au palladium optimisées ayant permis le couplage de l'analogue 3-(2-bromophényl)-1*H*-indole **4A** (**Schéma 45**) dans le MeCN (**Tableau 22, Entrée 1**). De façon étonnante, nous n'avons observé que de la dégradation sans aucune production aussi bien du produit de couplage de Mizoroki-Heck que des dérivés benzo[*a*]carbazoliques. Cependant, une réactivité est retrouvée en engageant dans la réaction de couplage pallado-catalysée l'indole 2-(2-bromophényl)-*N*-méthyl-indole **10B**, mais seul le produit de couplage de Mizoroki-Heck a pu être identifié avec un rendement RMN de 24 et 64% (calculé par ajout de mésitylène comme étalon interne) respectivement dans l'acétonitrile et le DCE (**Entrées 4 et 5**). Par ailleurs, l'emploi du 1-benzyl-1,3-butadiène **5s** et du butadiène **5u** n'a pas été concluant.



Entrée	Indole <b>10X</b>	1,3-diène <b>5x</b>	Solvant	Rdt <b>11Xx</b> (%)	Rdt <b>12Xx</b> (%)
1			MeCN	0	0 <sup>1</sup>
2			MeCN	0	0 <sup>1</sup>
3			(2 M dans le THF) MeCN	0	0 <sup>1</sup>
4			MeCN	64 <sup>2</sup>	0
5			DCE	24 <sup>2</sup>	0

<sup>1</sup>: Dégradation de l'indole de départ observée. <sup>2</sup>: Rendement estimé par analyse quantitative RMN <sup>1</sup>H réalisée en utilisant le mésitylène comme étalon interne.

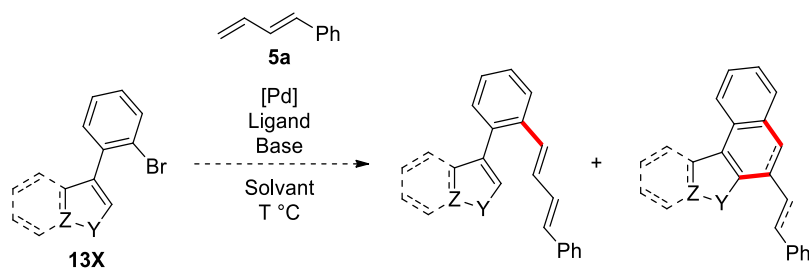
**Tableau 22** : Etude du couplage pallado-catalysé des 2-(2-bromophényl)indoles **10A** et **10B** avec le 1-phényl-1,3-butadiène **5a**

En définitive, cette stratégie a été abandonnée pour la production de benzo[*a*]carbazoles vinylés ou alkylés. Toutefois, cette étude complémentaire reste informative pour l'étude mécanistique du couplage opérant des 3-(2-bromoaryl)indoles **4** avec les 1-aryl-1,3-butadiènes **5** dans le DCE et le MeCN. En effet, cet échec révèle que l'interception du couplage de Heck par une réaction intramoléculaire d'allylation directe apparaît énergétiquement plus haute sur

la position C3(sp<sup>2</sup>)-H que sur la position C2(sp<sup>2</sup>)-H de l'indole dans ces conditions réactionnelles.

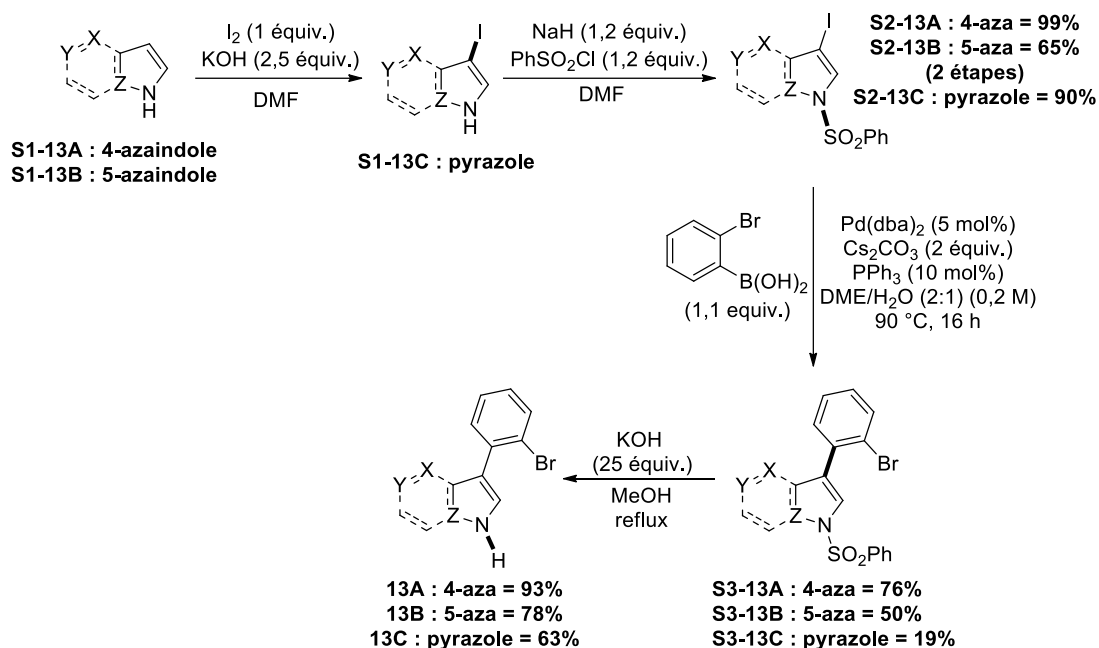
2) Étude 2 : Couplage d'hétérocycles azotés ou soufrés par un motif 2-bromophényle **13** dans les séries azaindole, benzothiophène, pyrazole et pyrrole avec le 1-phényl-1,3-butadiène **5a** pour la préparation d'analogues de benzo[*c*]carbazoles vinylés et/ou alkylés

Cette seconde étude d'extension de la méthodologie de préparation des dérivés benzo[*c*]carabazoles vinylés **8** et alkylés **9** par couplage pallado-catalysé des 3-arylindoles *ortho*-bromés **4** avec le 1-phényl-1,3-butadiène **5a** a porté sur l'évaluation d'hétérocycles substitués par un motif 2-bromophényle **13** dans les séries azaindole, benzothiophène, pyrazole et pyrrole **13** (**Schéma 53**).



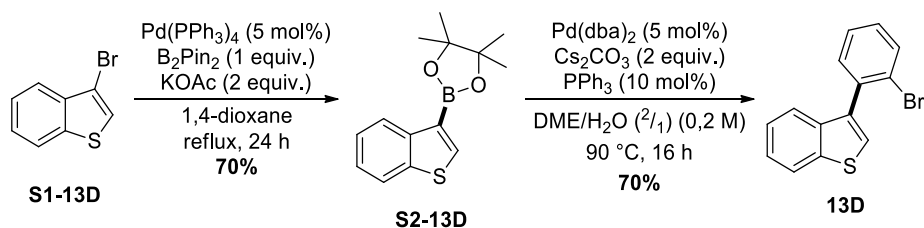
**Schéma 53** : Stratégie de synthèse d'analogues hétérocycliques des benzo[*c*]carbazoles alkylés et/ou vinylés par couplage d'hétérocycles substitués par un motif 2-bromophényle **13** avec le 1-phényl-1,3-butadiène **5a**

La synthèse des hétérocycles **13A-C** repose sur la même séquence de préparation des homologues indoliques (**Schéma 54**). Dans un premier temps, elle consiste à l'obtention des substrats iodés et protégés **S2-13A-C** par iodation en C-3 suivie d'une protection de l'atome d'azote en présence de chlorure de benzènesulfonyle. Les produits **S2-13A-C** sont ensuite arylés par réaction de couplage de Suzuki-Miyaura et finalement engagés dans une réaction de déprotection en milieu basique. Les indoles 4-*aza* **13A**, 5-*aza* **13B** ainsi que le pyrazole **13C** ont ainsi été obtenus avec des rendements globaux respectifs de 70%, 25% et 11% (**Schéma 54**).



**Schéma 54** : Synthèse des hétérocycles azotés substitués par un motif 2-bromophényle dans les séries azaindoles et pyrazoles **13A-C**

Pour la synthèse du 3-(2-bromophényl)benzothiophène **13D**, nous nous sommes tournés vers la séquence enchainée de borylation pallado-catalysée du 3-bromothiophène suivie d'une réaction de couplage croisé de Suzuki-Miyaura avec l'*ortho*-dibromobenzène. Le 3-(2-bromophényl)benzothiophène **13D** a été ainsi préparé avec un rendement global de 49% à travers ces 2 étapes (**Schéma 55**).

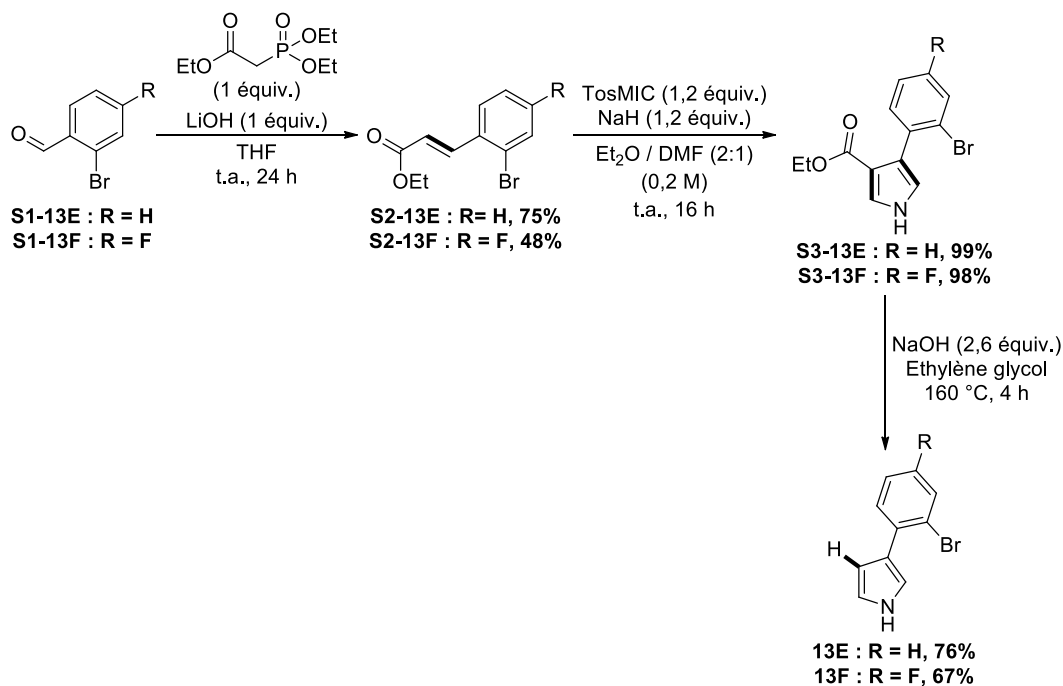


**Schéma 55** : Préparation du 3-(2-bromophényl)benzothiophène **13D** selon une séquence réactionnelle de borylation suivie d'une réaction de couplage croisé de Suzuki-Miyaura

Enfin, la préparation de deux 3-(2-bromoaryl)pyrroles **13E** et **13F** a pu être effectuée en adoptant la procédure décrite par le groupe de Linsey<sup>88</sup> en 1999 puis revisitée par l'équipe de

<sup>88</sup> T. Balasubramanian, J. S. Lindsey, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6771-6784

Lautens<sup>89</sup> en 2007. Elle consiste dans un premier temps en la préparation par réaction de Wittig-Horner des esters acryliques **S2-13E** et **S2-13F** engagés ensuite dans une synthèse pyrrolique de van Leusen<sup>90</sup> à l'aide de l'isocyanide TosMIC pour produire les 4-arylpyrrole-3-carboxylates d'éthyles **S3-13E** et **S3-13F**. Ces derniers ont été ensuite saponifiés et décarboxylés en milieu basique pour produire les 3-(2-bromoaryl)pyrroles **13E** et **13F** (Schéma 56).

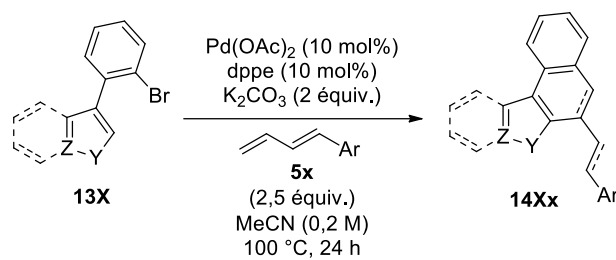


**Schéma 56** : Synthèse multi-étapes des 3-(2-bromoaryl)pyrroles **13E** et **13F** via la génération d'acrylates engagés dans une synthèse pyrrolique

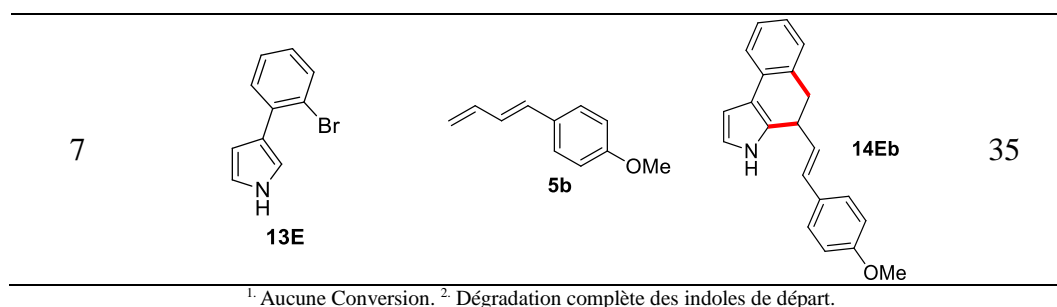
A ce stade, l'ensemble des hétérocycles substitués par un motif 2-bromophényle dans les séries azaindole, pyrazole, benzothiophène et pyrrole synthétisés **13A-F** ont été évalués dans la réaction de couplage pallado-catalysée avec le 1-phényl-1,3-butadiène **5a** dans les conditions opératoires optimisées de couplage des 3-(2-bromoaryl)indoles **4** pour la préparation des benzo[*c*]carbazoles vinylés et alkylés dans le DCE et le MeCN (Schéma 45).

<sup>89</sup> D. G. Hulcoop, M. Lautens, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1761-1764.

<sup>90</sup> A. M. van Leusen, H. Siderius, B. E. Hoogenboom, D. van Leusen, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 5337-5340.



Entrée	13X	5x	14Xx	Rdt (%)
1	 <b>13A</b>	 <b>5a</b>	-	0 <sup>1</sup>
2	 <b>13B</b>	 <b>5a</b>	-	0 <sup>2</sup>
3	 <b>13C</b>	 <b>5a</b>	-	0 <sup>2</sup>
4	 <b>13D</b>	 <b>5a</b>	-	0 <sup>2</sup>
5	 <b>13E</b>	 <b>5a</b>	 <b>14Ea</b>	25
6	 <b>13F</b>	 <b>5a</b>	 <b>14Fa</b>	33



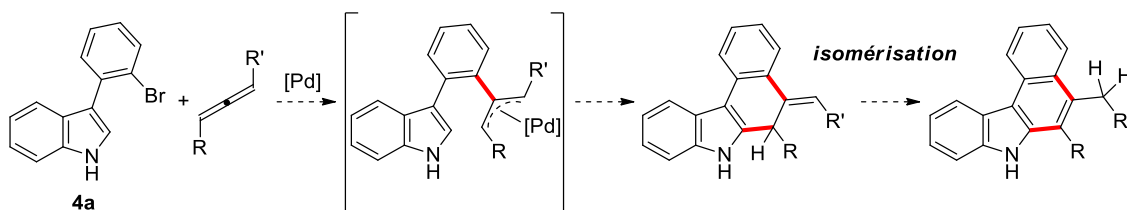
**Tableau 23** : Etude du couplage des hétérocycles substitués par un motif 2-bromophényle dans les séries azaindole, pyrazole, benzothiophène et pyrrole synthétisés **13A-F** avec des 1-aryl-1,3-butadiènes **5a** et **5b**

L'ensemble des résultats rassemblés dans le **Tableau 23** montrent clairement que l'extension de la méthodologie de préparation des benzo[*c*]carbazoles à partir des 3-arylindoles à l'utilisation d'hétérocycles analogues n'a pas été totalement concluante (**Tableau 23, Entrée 1 à 4**).

Par le fait et contre toute attente, compte-tenu de la forte réactivité nucléophile de cette série susceptible de polymériser, seul les 3-(2-bromoaryl)pyrroles **13E** et **13F** ont été couplés avec succès avec les 1-aryl-1,3-butadiènes **5a** et **5b** conduisant ainsi aux 4,5-dihydro-benzo[*e*]indoles **14Ea**, **14Fa** et **14Eb** (**Entrées 5 à 7**). De façon remarquable et contrairement aux analogues indoliques, les 4,5-dihydro-benzo[*e*]indoles **14Ea**, **14Fa** et **14Eb** se sont révélés stables et ont pu être isolés avec des rendements modestes de 25%, 33% et 35% respectivement. Ainsi il apparaît que la migration possible de la double liaison conduisant à l'aromatisation n'a pas lieu même dans l'acétonitrile à une température de 100°C.

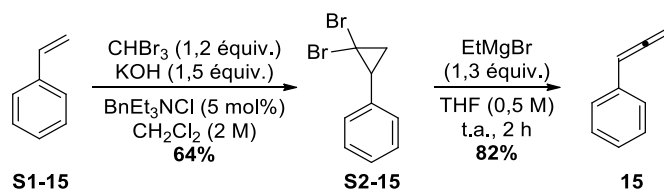
### 3) [Étude 3 : Couplage pallado-catalysé du 3-\(2-bromophényl\)indole \*\*4a\*\* avec des allènes pour la préparation de benzo\[\*c\*\]carbazoles disubstitués sur les positions C-5 et C-6](#)

Cette troisième étude a porté sur l'extension de la méthodologie de couplage pallado-catalysé des 3-(2-bromoaryl)indoles **4** avec les 1-(hétéro)aryl-1,3-butadiènes **5** impliquant une étape clé d'allylation directe intramoléculaire du site C2(sp<sup>2</sup>)-H de l'indole à l'utilisation d'une autre fonction pivot, un allène. Dans ce cas, la séquence d'addition oxydante et d'insertion migratoire conduirait également à des intermédiaires métalliques π-allyliques similaires susceptibles d'être interceptés par allylation directe intramoléculaire de la liaison C2(sp<sup>2</sup>)-H de l'indole (**Schéma 57**), qui après isomérisation permettrait l'obtention de dérivés benzo[*c*]carbazoliques difonctionnalisés en position C-5 et C-6.



**Schéma 57** : Nouvelle stratégie de préparation de benzo[*c*]carbazoles difonctionnalisés en position C-5 et C-6 par couplage du 3-(2-bromophényl)indole **4a** avec des allènes *via* une étape clé d'interception par allylation C2(sp<sup>2</sup>)-H intramoléculaire de l'indole

Pour cette étude, la synthèse du propa-1,2-dien-1-ylbenzène **15** a été entreprise en appliquant la séquence réactionnelle de Murphy.<sup>91</sup> Consistant en une première étape de cyclopropanation du styrène **S1-15**, elle est suivie d'un échange halogène-métal par traitement au bromure d'éthyle magnésium permettant la génération de la fonction allène par ouverture du cyclopropane et élimination du second atome de brome (**Schéma 58**). Il faut noter que l'allène phénylé **15** est stable mais doit être conservé à basse température (-18°C) au congélateur.



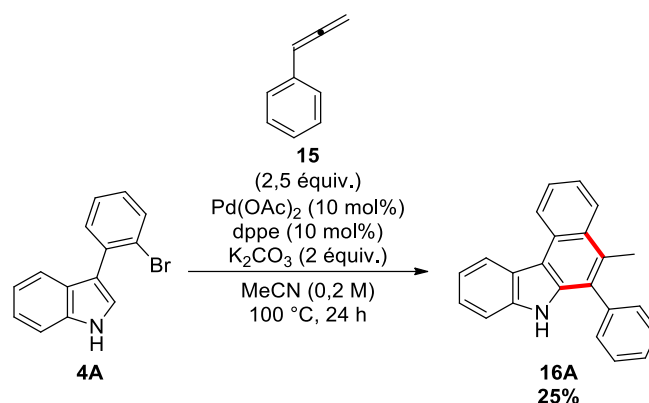
**Schéma 58** : Synthèse du propa-1,2-dien-1-ylbenzène **15**

Une première réaction de couplage pallado-catalysé du 3-(2-bromophényl)indole **4a** avec l'allène **15** a été entreprise tout d'abord en utilisant les conditions de catalyse optimisées pour le couplage similaires avec le 1-phényl-1,3-butadiène **5a** dans l'acétonitrile (**Schéma 59**).

De façon très satisfaisante, nous avons pu isoler d'emblée le 5-méthyl-6-phényl-7*H*-benzo[*c*]carbazole **16A** dont la structure a pu être déterminée à l'aide d'analyses RMN très approfondies (HMBC, HSQC et NOESY), avec un rendement de 25%.

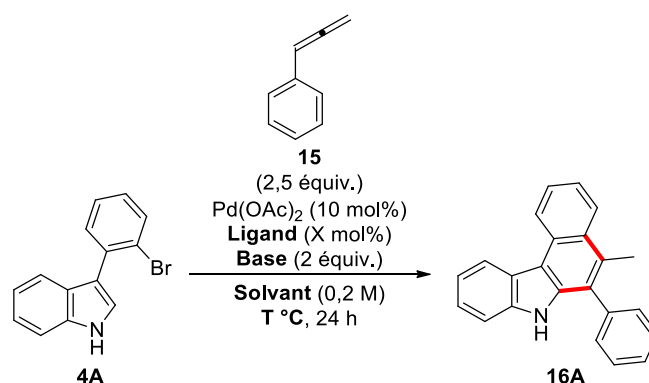
<sup>91</sup> Z. Zhao, L. Racicot, G. K. Murphy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11620-11623.





**Schéma 59** : Premier essai de couplage pallado-catalysé du 3-(2-bromophényl)indole **4a** avec l'allène **15** dans les conditions de catalyse optimisée du couplage des 1,3-butadiènes

A la suite de ce résultat encourageant, une étude d'optimisation du rendement du couplage de l'indole **4a** avec l'allène **15** a été entreprise en variant certains paramètres des conditions catalytiques soit : la nature du ligand, du solvant et de la base ainsi que la température de réaction (**Tableau 24**). De façon décevante, aucune autre condition catalytique n'a permis d'obtenir un meilleur rendement que lors de l'essai préliminaire (25%).



Entrée	Ligand <sup>1</sup>	Base	Solvant	T (°C)	Rdt (%)
1	dppe	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	100	25
2	dppe	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DCE	100	Traces <sup>2</sup>
3	dppf	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	100	Traces <sup>2</sup>
4	dppbz	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	100	0 <sup>3</sup>
5	BINAP (+/-)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	100	0 <sup>3</sup>
6	PCy <sub>3</sub> ·HBF <sub>4</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	100	1
7	P(2-furyl) <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	100	3,5
8	XantPhos	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	100	0 <sup>3</sup>

9	XantPhos	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Toluène	100	0 <sup>3</sup>
10	<sup>t</sup> BuXantPhos	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	100	0 <sup>3</sup>
11	<sup>t</sup> BuXantPhos	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Toluène	100	0 <sup>3</sup>
12	dppe	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	80	0 <sup>3</sup>
13	dppe	KOAc	MeCN	80	0 <sup>3</sup>
14	dppe	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	MeCN	80	0 <sup>3</sup>

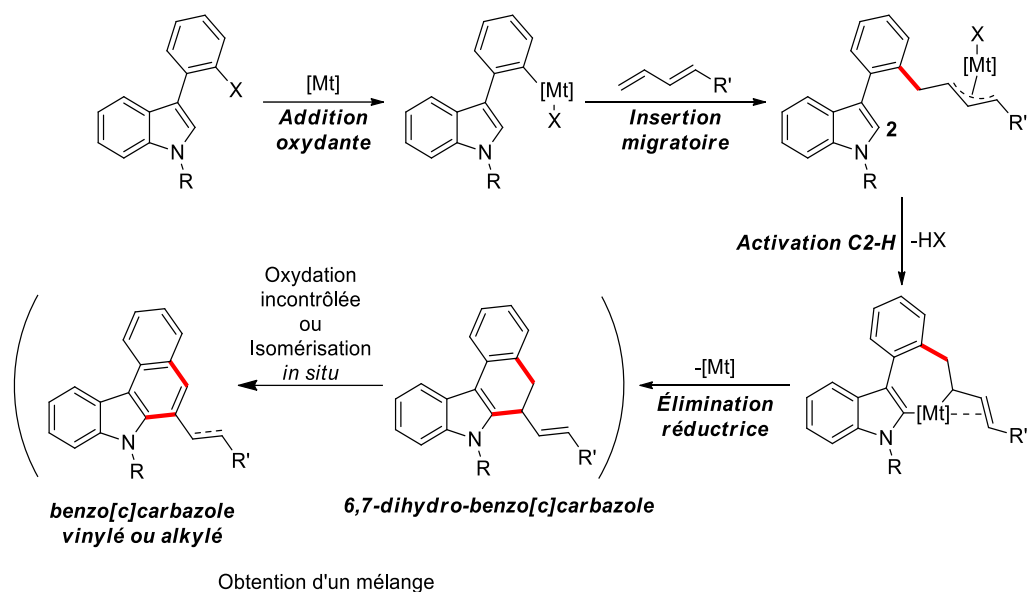
<sup>1</sup>: 10 mol% pour les ligands bi-dentates, 20 mol% pour les ligands mono-dentates. <sup>2</sup> Traces de produit attendu + dégradation des substrats de départ. <sup>3</sup> Aucune conversion.

**Tableau 24** : Tentative d'optimisation des réactions d'annélation avec l'allènes **15** pour la formation du 5-méthyl-6-phényl-7*H*-benzo[*c*]carbazole **16**

Ce travail a toutefois ouvert une perspective intéressante de développement potentiel d'une méthodologie originale de préparation des benzo[*c*]carbazoles difonctionnalisés sur les positions C-5 et C-6 par couplage pallado-catalysé de 3-(2-bromoaryl)indoles **4** avec des allènes et qui fera l'objet d'une attention toute particulière dans le laboratoire.

## **VI. Étude d'une hypothèse mécanistique du couplage pallado-catalysé des 3-(2-bromoaryl)indoles **4** avec les 1-aryl-1,3-butadiènes **5** impliquant une étape clé d'allylation directe de la liaison C2(sp<sup>2</sup>)-H de l'indole pour la préparation de dérivés benzo[*c*]carbazoliques**

La séquence pallado-catalysée de couplage des 3-(2-bromoaryl)indoles avec des 1-aryl-1,3-butadiènes permettant l'obtention spécifique des dérivés benzo[*c*]carbazoles substitués en position C-6 est présentée dans le **Schéma 60**. Elle repose sur deux premières étapes élémentaires addition oxydante / insertion migratoire conduisant à l'intermédiaire clé  $\pi$ -allylpalladium. Ce dérivé est ensuite engagé dans une réaction d'allylation directe sélective de la liaison C2(sp<sup>2</sup>)-H de l'indole induisant la formation du 6,7-dihydro-benzo[*c*]carbazole. Toutefois, comme nous l'avons décrit précédemment, le 6,7-dihydro-benzo[*c*]carbazole est fortement sensible à l'oxydation et peut également être le siège d'un processus d'isomérisation complémentaire si bien qu'il est obtenu en mélange avec les deux homologues benzo[*c*]carbazoles plus stables vinylé ou alkylé en position C-6 (**Schéma 45**).



**Schéma 60.** Proposition de séquence catalytique de couplage de 3-(2-bromoaryl)indoles avec des 1-aryl-1,3-butadiènes

Actuellement plusieurs groupes de recherche ont proposé des hypothèses mécanistiques d'interception d'intermédiaire  $\pi$ -allylpalladiés avec des dérivés indoliques dans le cadre du développement de nouvelles méthodologies d'allylation directe de liaison C-H (voir partie introductive de ce manuscrit (III. – 3)). Cependant, en considérant l'ensemble des faits expérimentaux, nous nous sommes tournés spécifiquement vers les hypothèses mécanistiques d'allylation d'une part d'indoles protégés des équipes de Chowdhury<sup>92</sup> et You<sup>93</sup> catalysée par le palladium et l'iridium respectivement et d'autre part d'indoles nus du groupe de Maestri.<sup>94</sup>

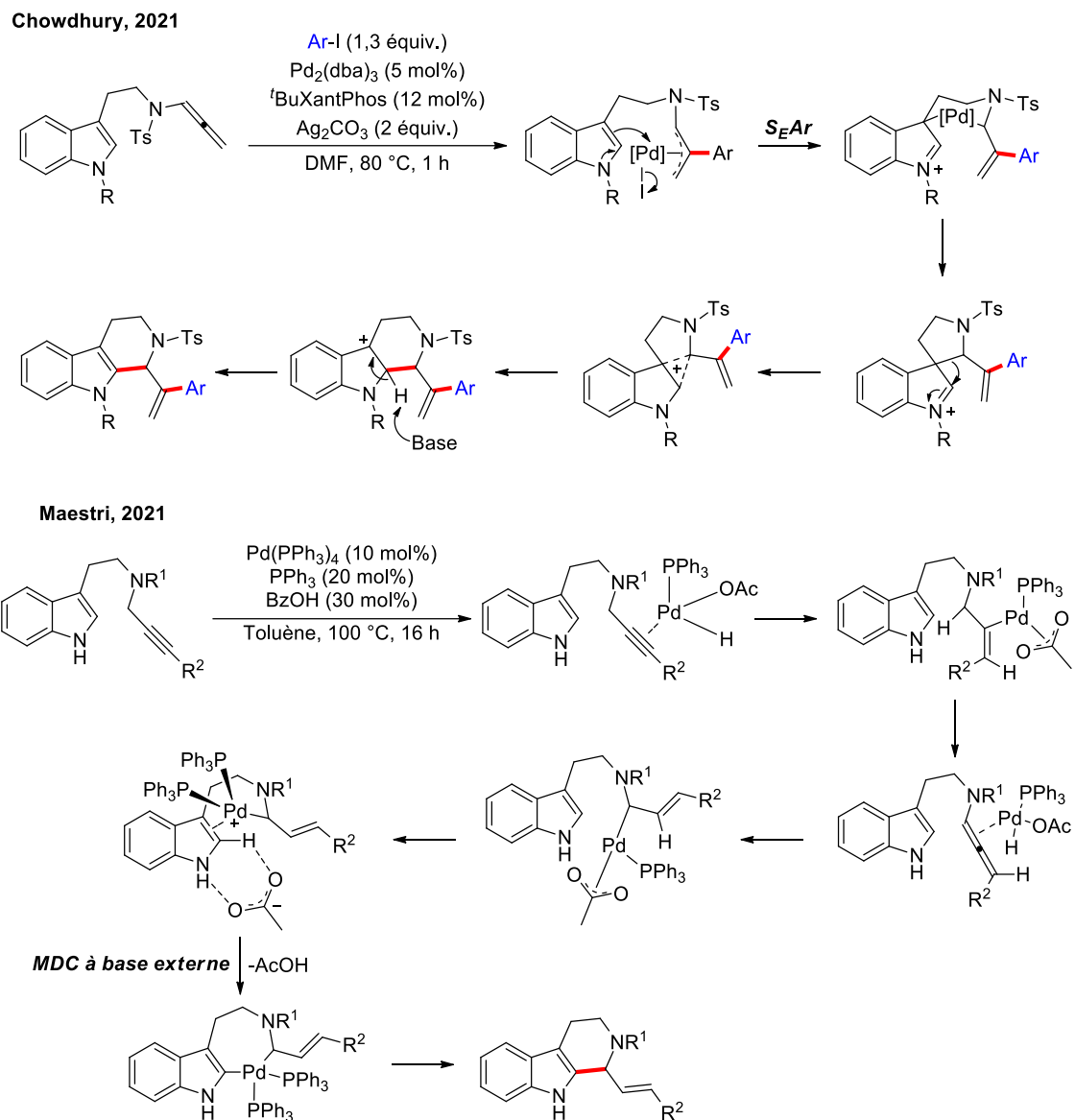
En effet, la différence de sélectivité C-3 vs C-2 dans le processus standard d'activation par palladation-déprotonation concertée trouverait une origine dans la substitution ou non de la liaison N-H de l'indole. Ainsi de façon intéressante, l'équipe de Chowdhury montre à l'aide d'une étude expérimentale que le site C-3 serait favorisé par un effet nucléophile bien plus prononcé sur cette position au sein du noyau indolique en comparaison à la position C-2. L'obtention de leurs dérivés carbazoliques se réalisera par réouverture de leur intermédiaire spirannique dû à la charge positive de l'azote. (**Schéma 61**). Tandis que la seconde solution, proposée par le groupe de Maestri et appuyée par des calculs théoriques DFT, consiste après

<sup>92</sup> A. Mondal, C. Chowdhury, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 3810-3825.

<sup>93</sup> Q.-F. Wu, C. Zheng, S.-L. You, *Angew. Chem.* **2021**, *124*, 1712-1715.

<sup>94</sup> G. Cera, M. Lanzi, D. Balestri, N. Della Ca', R. Maggi, F. Bigi, M. Malacria, G. Maestri, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3220-3224.

formation de l'intermédiaire palladium  $\pi$ -allylique, d'une saturation de la sphère catalytique du palladium par addition de ligand phosphoré présent dans le milieu conduisant à un intermédiaire très contraint stériquement. Ce mécanisme peut se poursuivre par l'expulsion de la base de la sphère catalytique et induira l'obtention d'un palladium cationique qui pourra alors réagir suivant un mécanisme de type métallation-déprotonation concertée à base externe (MDC à base externe). Les oxygènes présents sur la base pourront agir sous la forme d'une pince entre les deux protons voisins situés sur l'azote et sur la position C-2. De plus, une assistance du métal par chélation sur le système  $\pi$  conduit à l'abaissement du pKa du proton en C-2. Ce mécanisme comme son nom l'indique est concerté et fournira l'espèce palladacycle à 7 chaînons. Enfin, une dernière étape d'élimination réductrice sera nécessaire pour l'obtention du produit désiré.

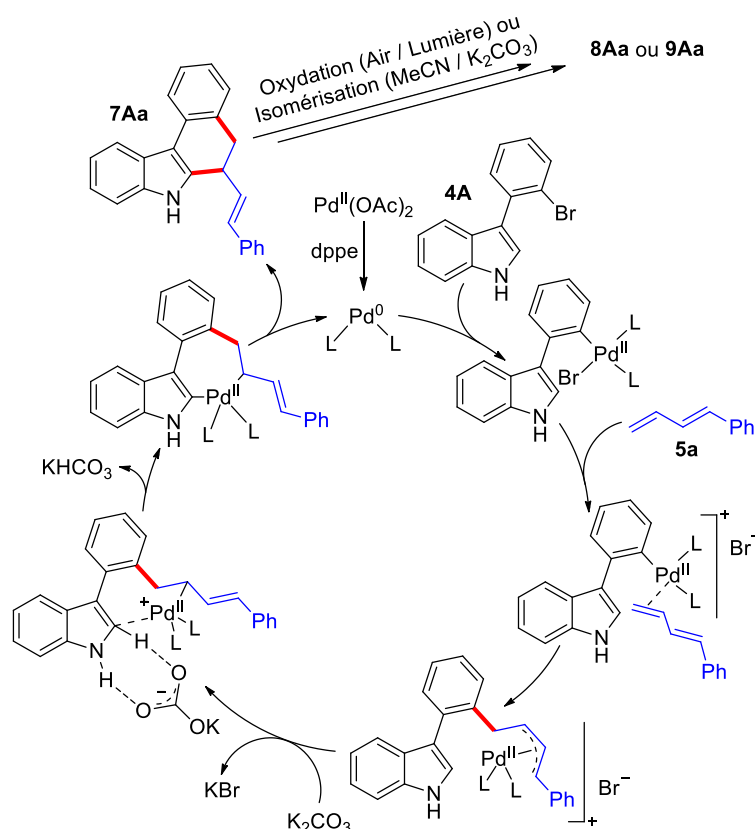


**Schéma 61** : Propositions des groupes de Chowdurry et Maestri de mécanismes d'allylation directe intramoléculaire d'indole *N*-substitué et nu impliquant un système  $\pi$ -allylpalladium avec les liaisons C3(sp<sup>2</sup>)-H et C2(sp<sup>2</sup>)-H respectivement

Ainsi, l'étude mécanistique porte essentiellement sur l'élucidation du mode d'activation de la liaison C2(sp<sup>2</sup>)-H de l'indole. Il est à noter que la position C-3 de l'indole est un site hautement compétitif dans les processus de métallation-déprotonation des indoles par addition nucléophile. Dans notre cas deux paramètres déterminants sont à considérer : 1) l'utilisation spécifique du couple K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> / dpep comme le seul couple base / ligand de choix ; et 2) l'utilisation d'un noyau indole non protégé, la présence de la liaison N-H étant indispensable à la réussite du couplage. Concernant cette dernière partie, il apparait très clairement que cette

liaison interviendrait dans le processus d'activation de la liaison C-H et participerait à la sélectivité observée au détriment de l'addition nucléophile de la position C-3. En effet comme nous l'avons décrit précédemment, l'interception échoue à partir d'indoles *N*-substitués (-Me, -SO<sub>2</sub>Ph, -MOM ou -OAc). De même, cette méthodologie a pu être étendue à la série pyrrolique sans groupement protecteur. De plus, au vue des résultats sur le 2-(2-bromophényl)-1*H*-indole **10A**, nous émettons l'hypothèse que la palladation en C-3 sur l'indole C-3 arylé **4A** semble être fortement défavorisée. Par ailleurs, au cours de nos différentes phases d'optimisations et d'exemplifications, aucun produit spiro n'a été observé. Néanmoins, à ce jour, nous ne pouvons pas catégoriquement réfuter la présence de cet intermédiaire.

Finalement en considérant l'analogie structurale (N-H libre) ainsi qu'une double ligantation dans l'étape clé d'activation de la liaison C-H avec notre couplage pallado-catalysé des 3-(2-bromoaryl)indoles **4** non protégés avec les 1-aryl-1,3-butadiènes **5** basé sur l'emploi du couple K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/ dppe, l'hypothèse mécanistique de Maestri est actuellement préférée avec le cycle catalytique détaillé dans le **Schéma 62**.



**Schéma 62** : Mécanisme hypothétique proposé par notre groupe compte-tenu des résultats expérimentaux et des précédents bibliographiques

En définitive, ce mécanisme repose sur une première étape d'addition oxydante du Pd(0) issue de la réduction *in situ* du Pd(II) sur le 3-(2-bromoaryl)indole **4A** suivie de la génération du complexe palladié à fort caractère cationique en raison du déplacement possible de l'atome de brome par le ligand bidentate dppe.<sup>95</sup> Stabilisé par ligantation du 1-phényl-1,3-butadiène **5a**, ce dernier est le siège d'une insertion-migratoire dans le système  $\pi$  conduisant au complexe  $\pi$ -allylpalladium stabilisé par le ligand dppe. Une fois l'anion bromure déplacé par le carbonate produisant le sel KBr, l'activation C2(sp<sup>2</sup>)-H a lieu par déprotonation-palladation assistée de façon externe par le carbonate. Toutefois, selon le modèle proposé par Maestri, le carbonate serait spécifiquement mobilisé par liaison hydrogène avec le liaison N-H orientant ainsi le processus de métallation-déprotonation sur le site C2(sp<sup>2</sup>)-H, le complexe palladium cationique pouvant effectivement interagir indifféremment sur les deux sites C2 et C3. L'étape ultime est une élimination réductrice du palladium permettant l'obtention du 6,7-dihydro-benzo[*c*]carbazole **7Aa**.

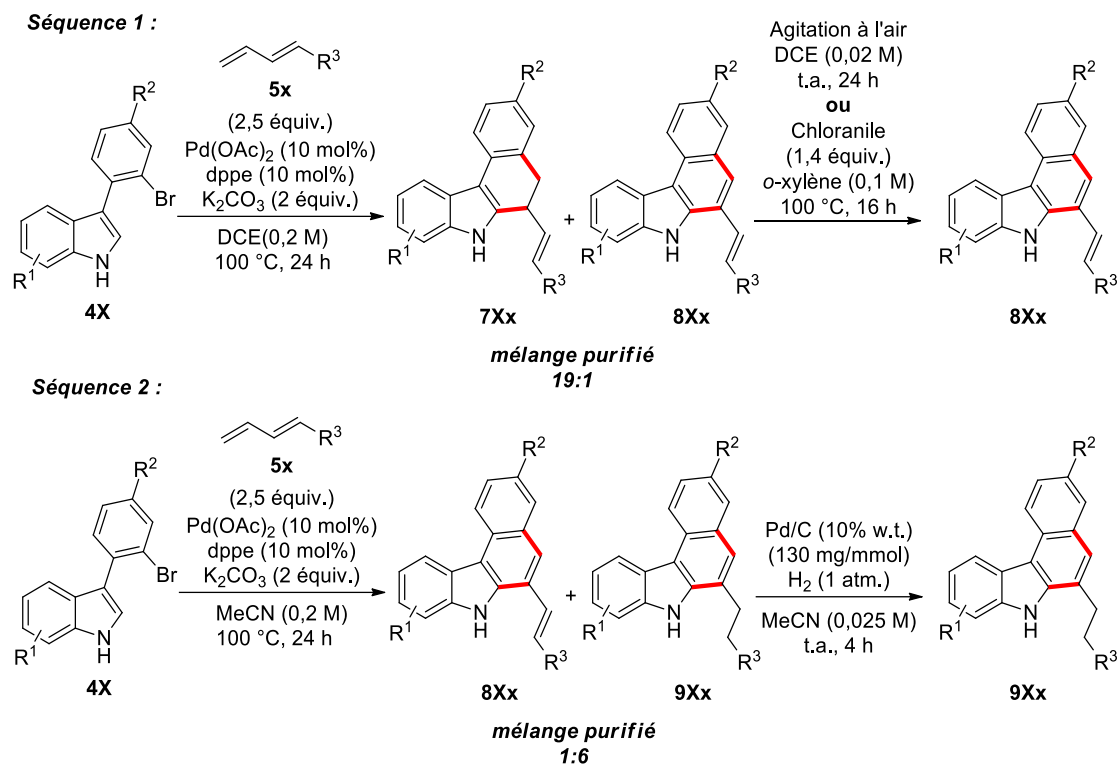
## VII. Conclusion

Ce chapitre a porté sur une étude exhaustive du couplage pallado-catalysé des 3-(2-bromoaryl)indoles **4** avec des 1,3-butadiènes **5** impliquant une étape d'interception des complexes  $\pi$ -allylpalladium intermédiaires par l'indole pour conduire à la préparation des 5,6-dihydro-benzo[*c*]carbazoles **7** substitués en position C-6.

Dans un premier temps, deux méthodologies de couplage ont été mises au point pour l'obtention de mélange de 5,6-dihydro benzo[*c*]carbazoles **7** avec leurs homologues oxydés benzo[*c*]carbazoles vinylés **8** ou leurs homologues isomérisés benzo[*c*]carbazoles alkylés **9** (**Schéma 63**). Ainsi, à partir des mêmes conditions catalytiques avec pour seule différence la nature du solvant, le DCE et le MeCN, deux mélanges **7 / 8** et **8 / 9** ont pu être obtenus sélectivement. Cependant, afin de produire exclusivement l'un des deux dérivés benzo[*c*]carbazole **8** et **9**, deux procédures ont été respectivement adjointes, l'une par oxydation à l'air dans le DCE ou au chloranile dans l'*o*-xylène, et l'autre par réduction au dihydrogène en présence de Pd/C dans le MeOH (**Schéma 63, Séquences 1 et 2**).

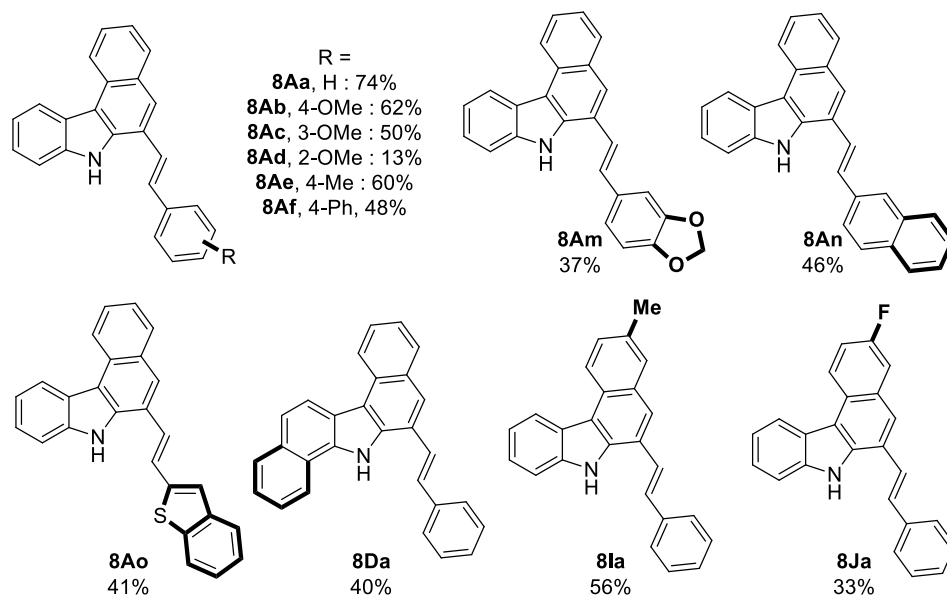
---

<sup>95</sup> S. Pascual, P. de Mendoza, A. A.C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6021-6029.



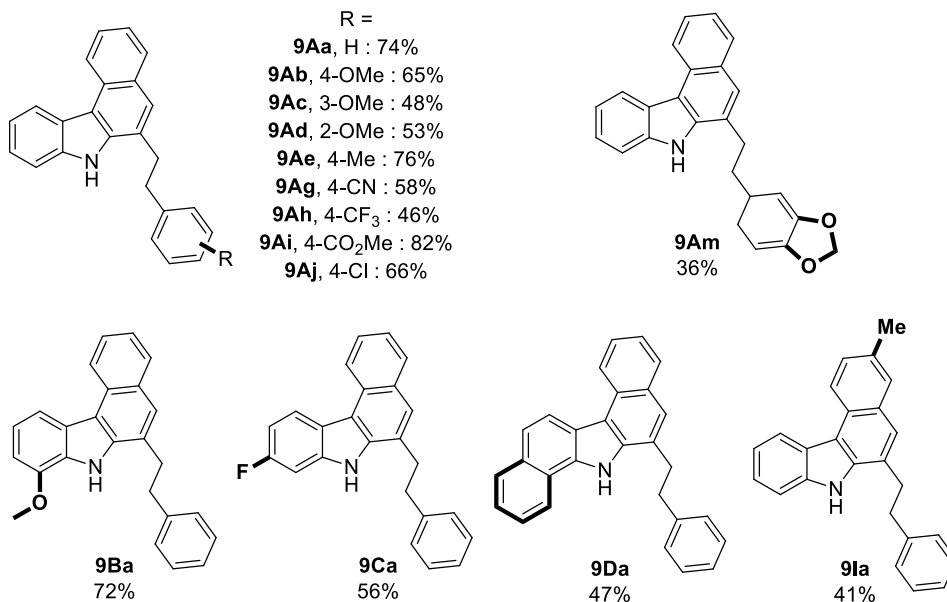


**Synthèse des benzo[*c*]carbazole vinylés 8 :**



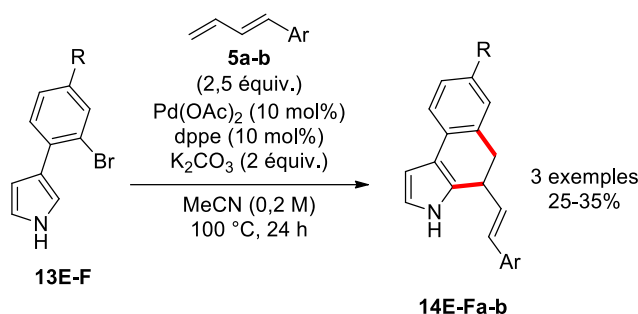
**Schéma 64 :** Chimiothèque de nouveaux produits issue de la production des benzo[*c*]carbazoles vinylés **8** selon la *Séquence 1*

**Synthèse des benzo[*c*]carbazole alkylés 9 :**



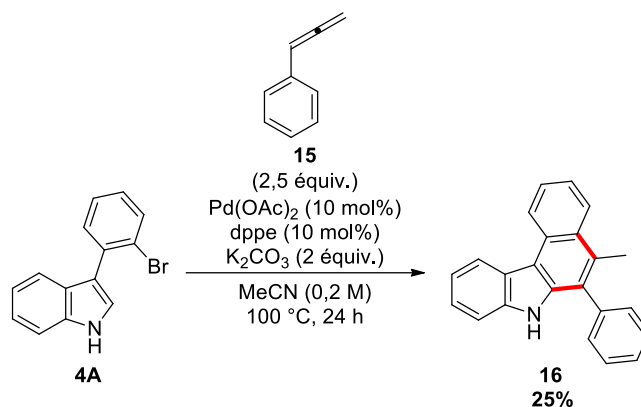
**Schéma 65 :** Chimiothèque de nouveaux produits issue de la production des benzo[*c*]carbazoles alkylés **9** selon la *Séquence 2*

Une étude complémentaire d'extension de la méthodologie au couplage d'hétérocycles dans les séries azaindole, pyrazole, benzothiophène et pyrrole a été également conduite. Pour les trois premières séries, les couplages n'ont pas été concluants, et au mieux seule la formation du produit de couplage de Mizoroki-Heck est observée. Dans les faits, seul le couplage des 3-(2-bromoaryl)pyrroles **13** non-protégés avec deux 1-aryl-1,3-butadiènes **5** a été opérant conduisant à l'obtention des (*E*)-4-styryl-4,5-dihydro-3*H*-benzo[*e*]indoles **14** qui contrairement à leur homologue 6,7-dihydrobenzo[*c*]carbazole **7** se sont révélés être stables et ont pu ainsi être isolés avec des rendements encore très modestes de 25 et 35% (**Schéma 66**).



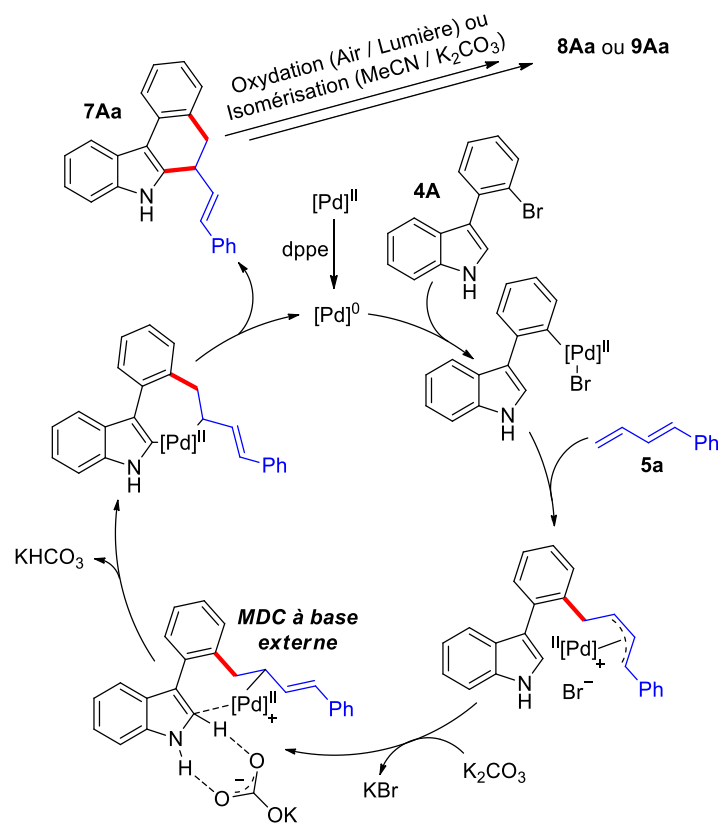
**Schéma 66** : Synthèse des (*E*)-4-styryl-4,5-dihydro-3*H*-benzo[*e*]indoles **14Ea**, **14Eb** et **14Fa** par couplage pallado-catalysé à partir des 3-(2-bromoaryl)pyrroles **13E** et **13F** non protégés

Une troisième phase d'étude a porté sur l'évaluation de l'allène phénylé **15** en lieu et place du 1-phényl-1,3-butadiène **5a** dans le couplage pallado-catalysée avec le 3-(2-bromophényl)indole **4a**. De façon intéressante, l'emploi des conditions catalytiques optimisées en série indolique a permis d'emblée l'obtention du 5-méthyl-6-phényl-7*H*-benzo[*c*]carbazole **16** avec un rendement toutefois très modeste de 25% (**Schéma 67**). Il faut noter qu'à ce jour, l'optimisation du rendement par variation des principaux paramètres que sont la base, le ligand, la température de réaction ainsi que la nature du solvant est restée sans succès.



**Schéma 67** : Synthèse inédite du 5-méthyl-6-phényl-7*H*-benzo[*c*]carbazole par couplage 3-(2-bromophényl)indole **4a** avec l'allène **15**

La dernière partie du chapitre a été consacrée à la formulation d'une hypothèse de cycle catalytique pour la réaction de couplage des 3-(2-bromoaryl)-1*H*-indoles **4** avec les 1-aryl-1,3-butadiènes **5** conduisant aux 6,7-dihydrobenzo[*c*]carbazoles **7**. Les faits expérimentaux, dont notamment la présence nécessaire de la liaison N-H ainsi que l'utilisation du couple K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> / dppe pour la réussite et l'optimisation de la réaction, nous ont conduit à privilégier un mode d'activation similaire à celui proposé récemment par l'équipe de Maestri. Il est basé sur une étape clé d'activation de la liaison C2(sp<sup>2</sup>)-H obtenue par métallation-déprotonation concertée avec une assistance basique externe (MDC à base externe) qui ferait intervenir une interaction du carbonate avec la liaison N-H par liaison hydrogène. Cette interaction spécifique du carbonate avec la liaison N-H serait ainsi à l'origine de la sélectivité observée sur le site C2(sp<sup>2</sup>)-H de l'indole au détriment de la liaison généralement C3(sp<sup>2</sup>)-H plus réactive (**Schéma 68**)



**Schéma 68 :** Mécanisme hypothétique proposé par notre groupe compte-tenu des résultats expérimentaux et des précédents bibliographiques



**CHAPITRE 2 : Étude d'une réaction multicomposant radicalaire  
de diarylation de 1,3-diènes par catalyse rédox au cuivre (I) en  
présence de sel de diaryliodonium et d'acide boronique**

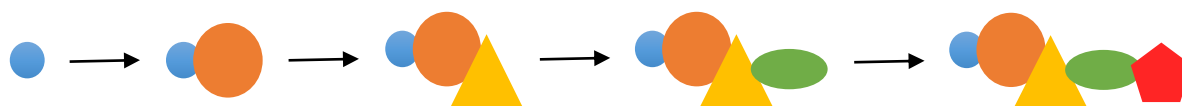
I.	Réactions multicomposant ioniques ou radicalaires catalysées au cuivre pour la difonctionnalisation 1,2 ou 1,4 des 1,3-diènes .....	132
1)	Réactions multicomposant : principe et enjeux actuels .....	132
2)	Étude bibliographique des réactions de difonctionnalisation ionique 1,2 et 1,4 à trois composants des 1,3-diènes catalysées par le cuivre .....	135
3)	Étude bibliographique des réactions de difonctionnalisation à trois composants des 1,3-diènes médiées par des radicaux et catalysées par le cuivre .....	140
4)	Étude bibliographique des réactions multicomposant non photo-médiées par catalyse rédox radicalaire au cuivre .....	145
5)	Étude bibliographique des réactions multicomposant par catalyse photorédox au cuivre et induite par la lumière visible .....	148
6)	Étude bibliographique des réactions multicomposant photo-médiées par catalyse duale PC/[Cu] .....	151
7)	Étude bibliographique des réactions de diarylation 1,2 et 1,4 métallo-catalysées des 1,3-diènes .....	154
II.	Réaction sélective de diarylation des 1,3-diènes par catalyse rédox radicalaire au cuivre	156
1)	Présentation générale de l'objectif .....	156
2)	Diarylation dissymétrique des 1,3-diènes par catalyse rédox radicalaire au cuivre à partir de sels de diaryliodonium et d'organoboranes. ....	159
III.	Conclusion et perspectives du projet .....	171

## I. Réactions multicomposant ioniques ou radicalaires catalysées au cuivre pour la difonctionnalisation 1,2 ou 1,4 des 1,3-diènes

### 1) Réactions multicomposant : principe et enjeux actuels

La synthèse linéaire pour l'obtention de composés organiques d'intérêt en chimie fine est depuis toujours l'une des stratégies de synthèse les plus utilisées par la communauté des chimistes organiciens. Cette dernière implique une succession d'étapes élémentaires dont chacune est la suite de la précédente avec pour objectif de former ou couper une liaison par étape. Ce mode de synthèse, dit aussi séquentiel, a un impact environnemental négatif dû à l'utilisation de grande quantité de solvants lors des étapes successives de purifications qui s'accompagnent d'un surcoût important lié à leur retraitement (**Figure 23**).

*Principe de synthèse linéaire :*

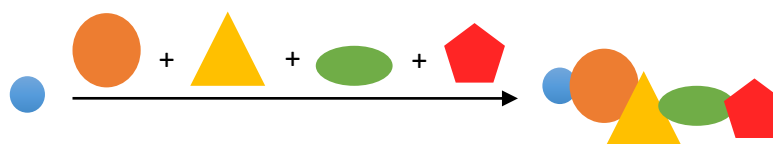


**Figure 23** : Stratégie de synthèse dit « linéaire » ou « séquentielle »

En accord avec les enjeux sociétaux et environnementaux actuels, cette approche est à l'antipode des développements méthodologiques modernes visant à être économes en atomes et étapes, efficaces et éco-compatibles. Outre les gains en main-d'œuvre et en coût financier, les réactions dites « en cascade » ou « dominos » sont apparues particulièrement séduisantes. Leur atout principal étant la formation de plusieurs liaisons carbone-carbone (C-C) ou carbone-hétéroatome (C-Hét) dans un seul réacteur. Du fait de l'économie d'atomes générée et de la diminution des déchets, ce domaine d'étude s'inscrit parfaitement dans le concept contemporain de « chimie verte » ou de « chimie durable », dans le cadre d'une gestion responsable et éco-compatible des ressources terrestres.

Parmi les réactions en cascade, les réactions multicomposant (RMCs), permettant l'obtention en un seul pot de la molécule cible à partir de trois produits de départ ou plus, sont un outil de choix pour assurer la convergence d'une stratégie de synthèse (**Figure 24**).

Principe de synthèse « domino » :



**Figure 24** : Stratégie de synthèse multicomposant dit « en cascade » ou « domino »

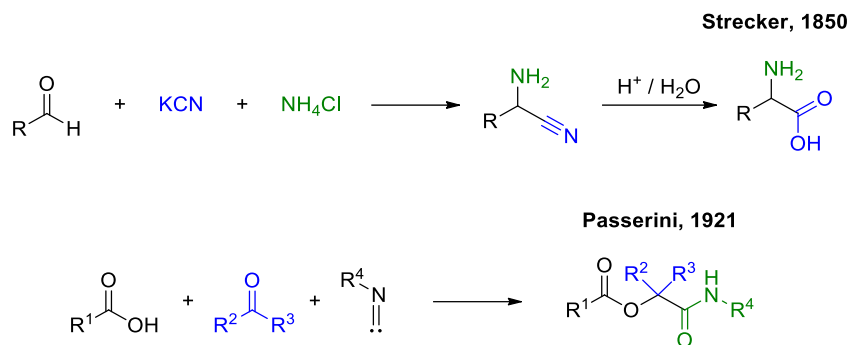
D'un point de vue mécanistique, le produit issu d'une RMC est obtenu par une suite d'étapes élémentaires et non simultanées au cours desquelles une ou plusieurs liaisons chimiques sont créées ou rompues. Ces dernières permettent d'obtenir très rapidement des architectures moléculaires complexes, tout en augmentant rapidement la diversité structurelle et fonctionnelle de ces dernières par simple variation des substrats de départ. Pour toutes ces raisons, les RMCs sont extrêmement utilisées en chimie médicinale et dans les programmes de conception de substances pharmacologiquement actives, dit de 'drug discovery', afin de créer des chimiothèques destinées au criblage à haut débit.

Traditionnellement les RMCs étaient autrefois catégorisées en deux selon l'utilisation ou non d'isonitriles (**Schéma 69, Strecker et Passerini**).<sup>96</sup> Depuis l'avènement des réactions de couplages croisés, la catalyse par les métaux de transition a ouvert un nouveau pan de recherche innovant dans le développement des réactions multicomposant. Les nombreux travaux dans ce domaine de recherche ont permis des contributions majeures pour la mise en œuvre de nouvelles stratégies de construction d'hétérocycles et de difonctionnalisation de dérivés insaturés.<sup>97</sup> Notamment les RMCs catalysées par les métaux de transition pour la difonctionnalisation ionique ou radicalaire en 1,2 ou 1,4 des 1,3-diènes *via* la formation de  $\pi$ -allyles métalliques (**Schéma 70, Séquence (a)**) ou d'allyle radicalaux (**Schéma 70, Séquence (b)**) se sont avérées être des dispositifs puissants et innovants pour l'obtention d'une grande variété de composés structurellement diversifiés et sélectivement fonctionnalisés par dihétofonctionnalisation, carbohétérofonctionnalisation ou dicarbofonctionnalisation.

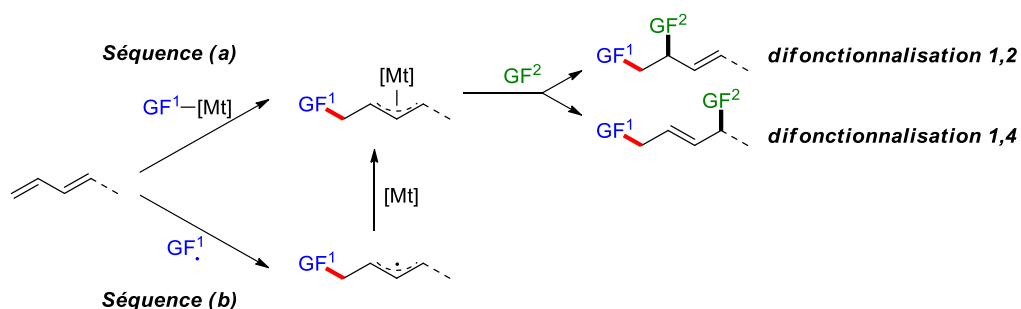
<sup>96</sup> a) A. Strecker, *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27-45. b) M. Passerini, L. Simone, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 126-129.

<sup>97</sup> a) S. Saranya, K. R. Rohit, S. Radhika, G. Anikumar, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 8048-8061. b) K. K. Das, S. Manna, S. Panda, *Chem. Commun.* **2021**, 57, 441-459.



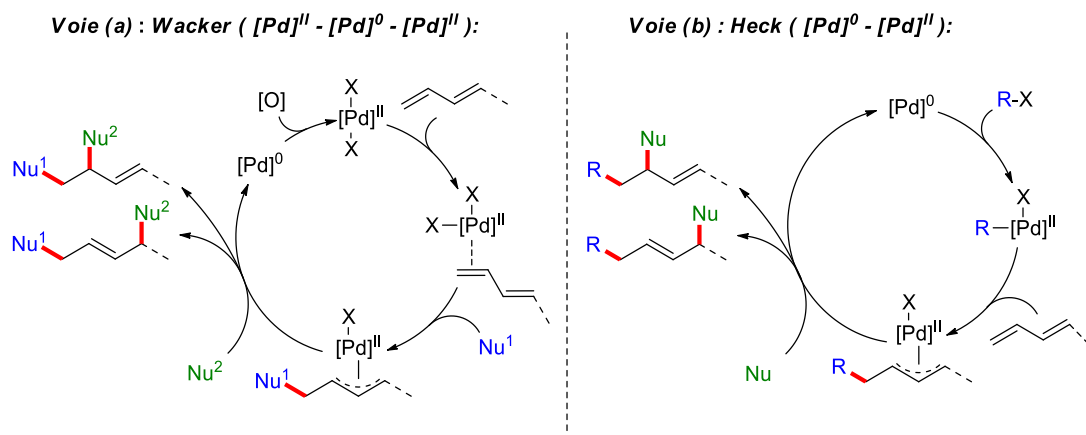


**Schéma 69** : Réactions pionnières multicomposant de Strecker et Passerini



**Schéma 70** : Réactions de difonctionnalisation de 1,3-diènes via la formation de  $\pi$ -allyle métallique (**Séquence (a)**) ou d'allyle radical (**Séquence (b)**)

A titre d'exemple, dans le cadre d'une catalyse au palladium non radicalaire, deux voies réactionnelles peuvent promouvoir ces difonctionnalisations selon soit un processus de type Wacker faisant intervenir un cycle catalytique Pd(II)/Pd(0)/Pd(II) (**Schéma 71, Voie (a)**), ou à travers une séquence Heck / fonctionnalisation allylique via la formation *in situ* d'intermédiaire  $\pi$ -allyl-palladium selon une catalyse Pd(0)/Pd(II) (**Schéma 71, Voie (b)**).



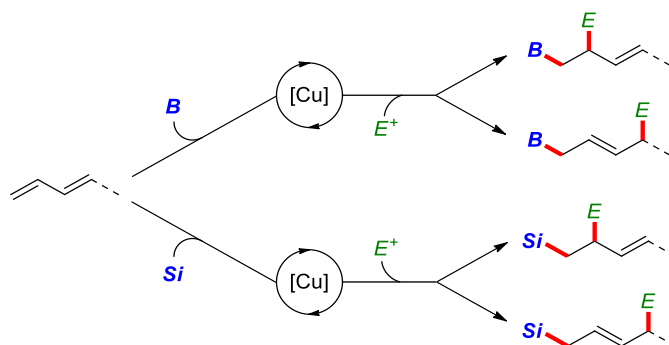
**Schéma 71** : Difonctionnalisations pallado-catalysées de 1,3-diènes selon des processus de type Wacker (**Voie (a)**) ou de type Heck (**Voie (b)**)

Ces dernières années, le développement de transformations plus éco-compatibles et la conception de systèmes catalytiques originaux en présence de métaux abondants sont des défis urgents pour la recherche fondamentale en chimie organique. Pour ces raisons, le développement de nouvelles méthodologies de synthèses catalysées avec du cuivre suscite un intérêt croissant de la communauté des chimistes organiciens, académiques ou industriels. Bien que moins toxiques, relativement peu coûteux et abondants sur terre, les catalyseurs à base de cuivre pour la difonctionnalisation des 1,3-diènes ont reçu moins d'attention comparativement à ceux avec ces voisins du bloc *d*.

## 2) [Étude bibliographique des réactions de difonctionnalisation ionique 1,2 et 1,4 à trois composants des 1,3-diènes catalysées par le cuivre](#)

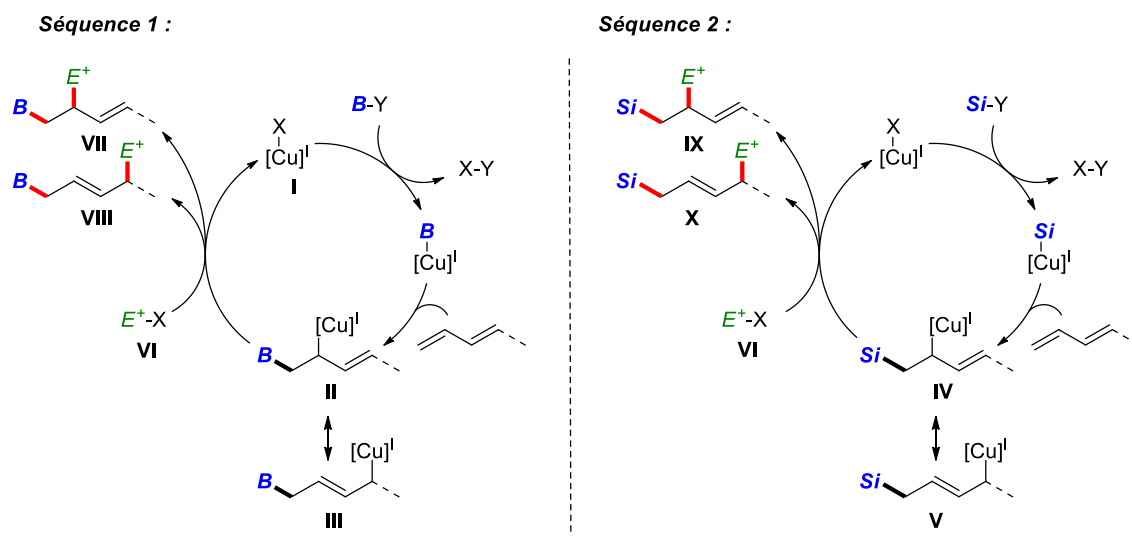
Parmi les réactions de difonctionnalisation ionique et sélective en 1,2 ou 1,4 catalysées au cuivre, les réactions de borylation ou de silylation multicomposant ont récemment connu un essor important (**Figure 25**).<sup>98</sup>

<sup>98</sup> G. J. P. Perry, T. Jia, D. J. Procter, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 1485-1499.



**Figure 25** : Réactions de Boro- et Silafonctionnalisation 1,2 ou 1,4 sélectives des 1,3-diènes par catalyse au cuivre

D'un point de vue mécanistique, le cycle catalytique pour ces deux stratégies débute par une étape d'addition 1,2 sur le 1,3-diène, dit de type Heck, pour conduire aux intermédiaires cuivre (I) **II** et **IV** par borocupration ou silacupration. Il est à noter que ces derniers sont en équilibre avec les autres dérivés allyliques **III** et **V** correspondants (**Schéma 72**).



**Schéma 72** : Mécanismes proposés pour la difonctionnalisation des 1,3-diènes médiée par le cuivre et un amorçage par borocupration (*Séquence 1*) ou silacupration (*Séquence 2*)

Enfin, ces dérivés allyles cuivrés (I) réagissent avec l'électrophile **VI** pour former les produits **VII** et **VIII** ou **IX** et **X** boro ou sila-fonctionnalisés en 1,2 ou/et en 1,4. Plusieurs scénarios mécanistiques ont été proposés dans littérature pour cette dernière étape, incluant soit :

- (1) une étape de métathèse *via* un état de transition à quatre centres<sup>99</sup> (**Schéma 73, Voie a**) ;
- (2) un état de transition de type Zimmerman-Traxler<sup>100</sup> (**Voie b**) ;
- (3) une  $S_E^{2'}$  <sup>101</sup> (**Voie c**) ;
- (4) une séquence de transmétallation/élimination réductrice en présence d'une catalyse duale Pd/Cu<sup>102</sup> (**Voie d**).

Selon le mécanisme, les produits **XIII** et **XIV** issus de l'addition 1,2 ou 1,4 peuvent être obtenus à partir des intermédiaires 1,2- $\pi$ -allyle cuivre (I) **XI** ou 1,4- $\pi$ -allyle cuivre (I) **XII**. Notamment, l'accès aux composés 1,2-difonctionnalisés **XIII** à partir des intermédiaires 1,2- $\pi$ -allyle cuivre (I) **XI** peut se faire selon une métathèse ou une séquence transmétallation/élimination réductrice. D'un autre côté, les intermédiaires 1,2 **XI** peuvent aussi générer les produits d'addition 1,4 **XIV** par le biais :

- (1) d'un mécanisme de type Zimmerman-Traxler ; ou
- (2) d'une substitution électrophile d'ordre 2.

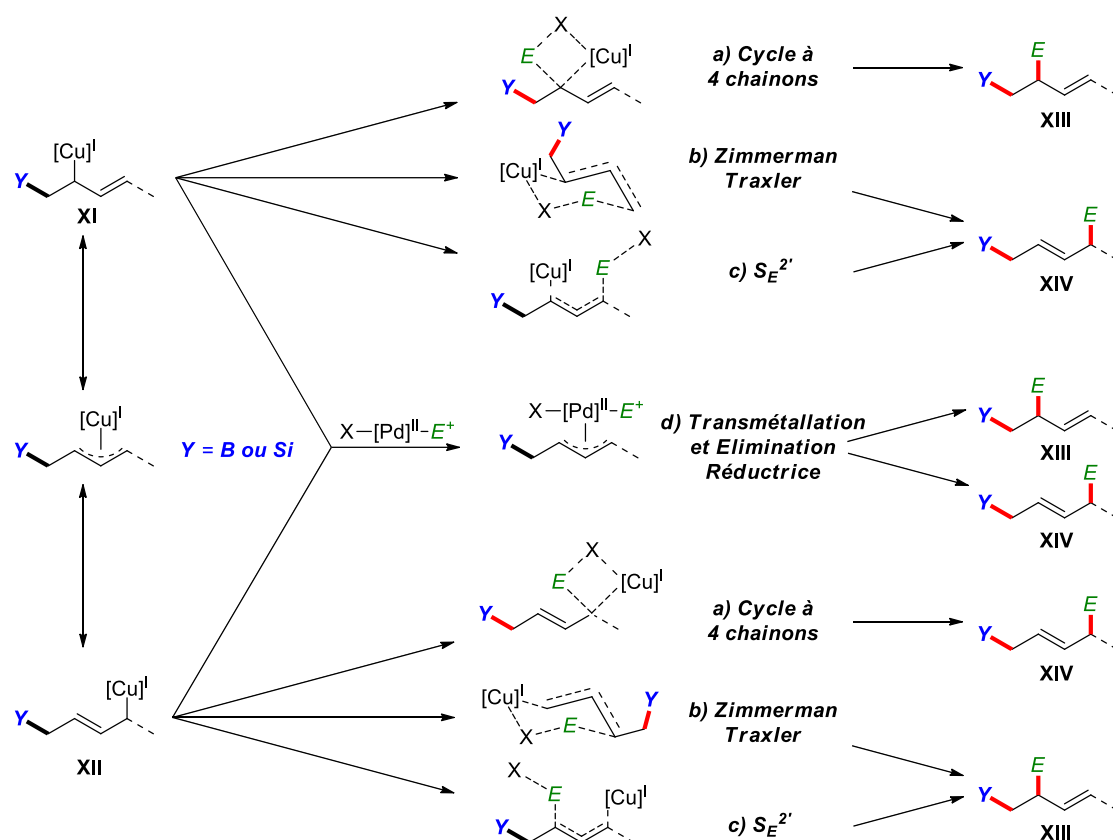
A travers ce même cheminement mécanistique, les espèces 1,4- $\pi$ -allyle cuivre (I) **XII** peuvent conduire aux composés d'addition 1,2 ou 1,4-difonctionnalisés **XIII** et **XIV**.

<sup>99</sup> X. Li, F. Meng, S. Torker, Y. Shi, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9997-10002.

<sup>100</sup> a) X. Li, H. Wu, Z. Wu, G. Huang, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 5514-5523. b) X. Guo, T. Wang, Y. Zheng, L. Zhou, J. Li, *Journal of Organometallic Chemistry* **2019**, *904*, 121014.

<sup>101</sup> K. Kubota, Y. Watanabe, K. Hayama, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 4338-4341.

<sup>102</sup> K. B. Smith, M. K. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7721-7724.



**Schéma 73** : Différents mécanismes proposés pour l'étape d'interception des intermédiaires  $\eta^1$  et  $\eta^3$  cuivrés.

Une large gamme d'électrophiles peut être utilisée pour ces réactions de borylation (**Schéma 74**) ou de silylation (**Schéma 75**) multicomposées pouvant conduire à des réactions de boroalkylation,<sup>103</sup> de boroacylation,<sup>104</sup> de borohydroxyalkylation,<sup>105</sup> de boroaminoalkylation,<sup>106</sup> de borocyanation,<sup>107</sup> de boroarylation,<sup>108</sup> de sila-acylation ou

<sup>103</sup> X. Li, F. Meng, S. Torker, Y. Shi, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9997-10002.

<sup>104</sup> Y. Huang, K. B. Smith, M. K. Brown, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13314-13318.

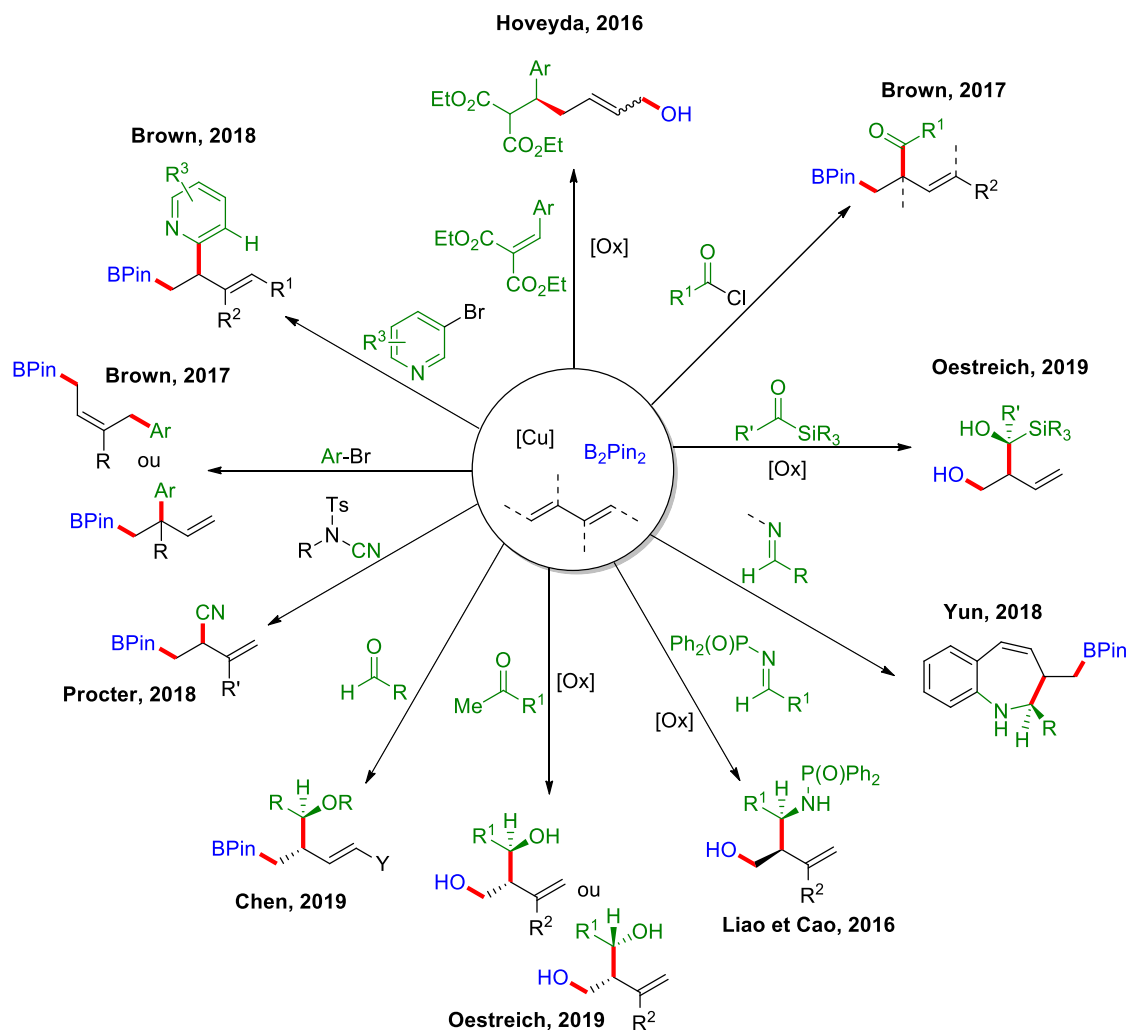
<sup>105</sup> a) J.-J. Feng, Y. Xu, M. Oestreich, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 9679-9683. b) S. Gao, M. Chen, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 7554-7560. c) S. Gao, M. Chen, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 11199-11202. d) J.-J. Feng, M. Oestreich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8211-8215.

<sup>106</sup> a) L. Jiang, P. Cao, M. Wang, B. Chen, B. Wang, J. Liao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13854-13858. b) D. Li, Y. Park, J. Yun, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7526-7529.

<sup>107</sup> a) T. Jia, Q. He, R. E. Ruscoe, A. P. Pulis, D. J. Procter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11305-11309. b) L. Wen, H. Zhang, J. Wang, F. Meng, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 12832-12835. c) T. Jia, M. J. Smith, A. P. Pulis, G. J. P. Perry, D. J. Procter, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 6744-6750.

<sup>108</sup> a) K. B. Smith, M. K. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7721-7724. b) A. M. Bergmann, S. R. Sardini, K. B. Smith, M. K. Brown, *Isr. J. Chem.* **2020**, *60*, 394-397. c) S. R. Sardini, M. K. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9823-9826. d) K. B. Smith, Y. Huang, M. K. Brown, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 6146-6149.

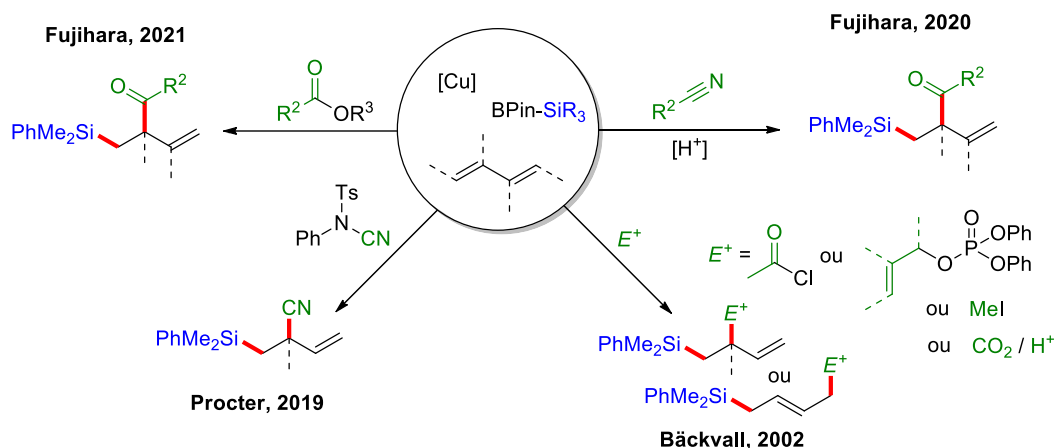
silaformylation,<sup>109</sup> de silacyanation,<sup>110</sup> et de silacarboxylation et silaallylation.<sup>111</sup> Cette diversité fait de ces deux stratégies des routes efficaces pour la synthèse d'architectures moléculaires complexes à partir de matières premières chimiques abondantes et peu onéreuses.



<sup>109</sup> a) Y. Matsuda, Y. Tsuji, T. Fujihara, *Chem. Commun.* **2020**, 56, 4648-4651. b) K. Kanayama, A. Sawada, K. Suda, T. Fujihara, *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 9869-9875.

<sup>110</sup> Q. He, A. Pulis, D. Procter, 'Copper-Catalysed Borylative and Silylative Three-Component Coupling Reactions of 1,3-Dienes', *UoM administered thesis: Master of Science* **2019**.

<sup>111</sup> V. Liepins, J.-E. Bäckvall, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 21, 3527-3535.



**Schéma 75** : Difonctionnalisations ioniques de 1,3-diènes par catalyse au cuivre impliquant une silafonctionnalisation

### 3) Étude bibliographique des réactions de difonctionnalisation à trois composants des 1,3-diènes médiées par des radicaux et catalysées par le cuivre

Avec les évolutions récentes dans le domaine de la chimie radicalaire, les transformations sélectives des diènes médiées par les radicaux à partir ou non d'une catalyse photorédox induite par la lumière visible<sup>112</sup> se sont imposées récemment comme des outils puissants et complémentaires aux méthodes traditionnelles catalysées par les métaux de transition.<sup>113</sup> Notamment, ces approches sont en train de devenir de véritables substituts aux méthodes classiques dites « ioniques » permettant d'accroître rapidement la diversité structurale et fonctionnelle des dérivés allyliques *via* la construction de liaisons qui n'étaient jusqu'ici impossible de former en utilisant les protocoles de synthèse conventionnels. Des avancées majeures dans ce domaine ont été réalisées depuis quelques années par les groupes de Glorius,<sup>114</sup> Gevorgyan,<sup>115</sup> Xiao/Chen,<sup>116</sup> Zhang,<sup>117</sup> Shi,<sup>118</sup> Lei/Li,<sup>119</sup> et d'autres<sup>120</sup> pour la

<sup>112</sup> C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322-5363.

<sup>113</sup> P.-Z. Wang, W.-J. Xiao, J.-R. Chen, *Chin. J. Catal.* **2022**, *43*, 548-557.

<sup>114</sup> a) J. L. Schwarz, H.-M. Huang, T. O. Paulisch, F. Glorius, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 1621-1627. b) P. Bellotti, M. Koy, C. Gutheil, S. Heuvel, F. Glorius, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 1810-1817. c) H.-M. Huang, P. Bellotti, P. M. Pflüger, J. L. Schwarz, B. Heidrich, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 10173-10183.

<sup>115</sup> K. P. S. Cheung, D. Kurandina, T. Yata, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9932-9937.

<sup>116</sup> a) F.-D. Lu, L.-Q. Lu, G.-F. He, J.-C. Bai, W.-J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 4168-4173. b) P.-Z. Wang, X. Wu, Y. Cheng, M. Jiang, W.-J. Xiao, J.-R. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 22956-22962.

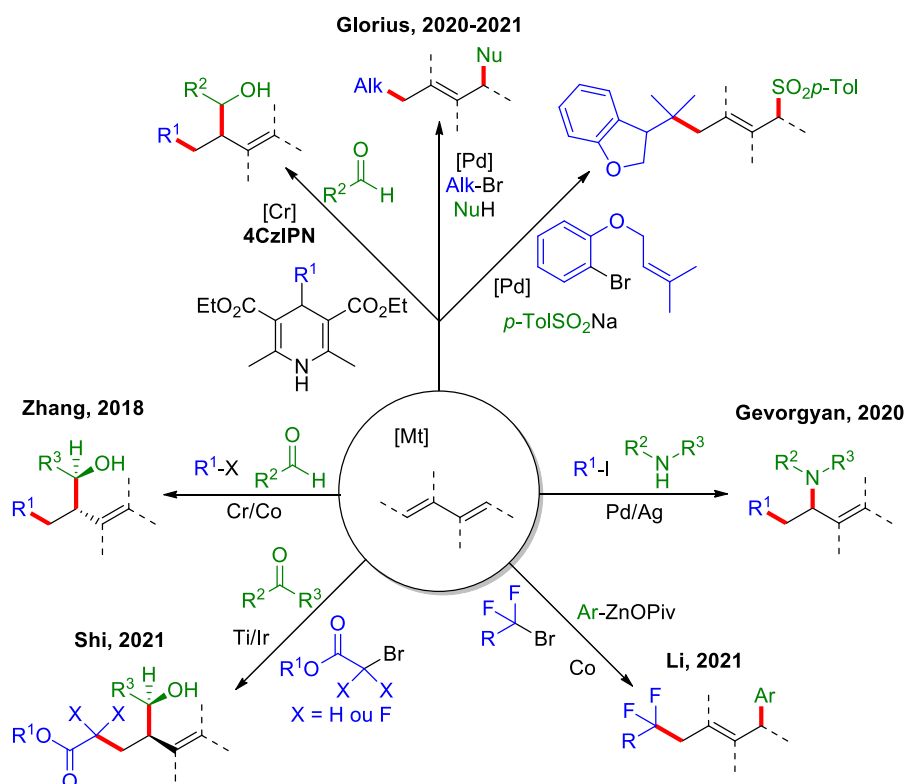
<sup>117</sup> Y. Xiong, G. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2735-2738.

<sup>118</sup> F. Li, S. Lin, Y. Chen, C. Shi, H. Yan, C. Li, C. Wu, L. Lin, C. Duan, L. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 1561-1566.

<sup>119</sup> X. Cheng, X. Liu, S. Wang, Y. Hu, B. Hu, A. Lei, J. Li, *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 4366.

<sup>120</sup> P.-Zi. Wang, W.-J. Xiao, J.-R. Chen, *Chin. J. Catal.* **2022**, *43*, 548-557.

dicarbofonctionnalisation, la carbohétérofonctionnalisation et la dihéterofonctionnalisation 1,2 et 1,4 des diènes (Schéma 76). La majorité des travaux récents requièrent l'utilisation de photocatalyseurs (PC) organiques ou métalliques combinés synergiquement ou non à un second système catalytique impliquant des métaux de transition.



**Schéma 76** : Difonctionnalisations à trois composants de 1,3-diènes catalysées par des métaux de transition

Parmi les RMCs médiées par les radicaux conduisant à une difonctionnalisation 1,2 ou 1,4 des 1,3-diènes, celles catalysées au cuivre restent encore peu étudiées même si des travaux majeurs dans ce domaine ont été récemment décrits par le biais de réactions de diaminations,<sup>121</sup> diestérifications,<sup>122</sup> d'aminooxygénations,<sup>123</sup> de carboaminations,<sup>124</sup> de carboxygénations<sup>125</sup> et

<sup>121</sup> a) W. Yuan, H. Du, B. Zhao, Y. Shi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2589-2591. b) B. Zhao, X. Peng, S. Cui, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11009-11011. c) B. Zhao, H. Du, Y. Shi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1087-1090. d) R. G. Cornwall, B. Zhao, Y. Shi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 434-437. d) H. Zhou, W. Jian, B. Qian, C. Ye, D. Li, J. Zhou, H. Bao, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6120-6123.

<sup>122</sup> B. Qian, H. Xiong, N. Zhu, C. Ye, W. Jian, H. Bao, *Tetrahedron Letters* **2016**, *57*, 3400-3403.

<sup>123</sup> D. J. Michaelis, M. A. Ischay, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6610-6615.

<sup>124</sup> C. Um, S. R. Chemler, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2515-2518.

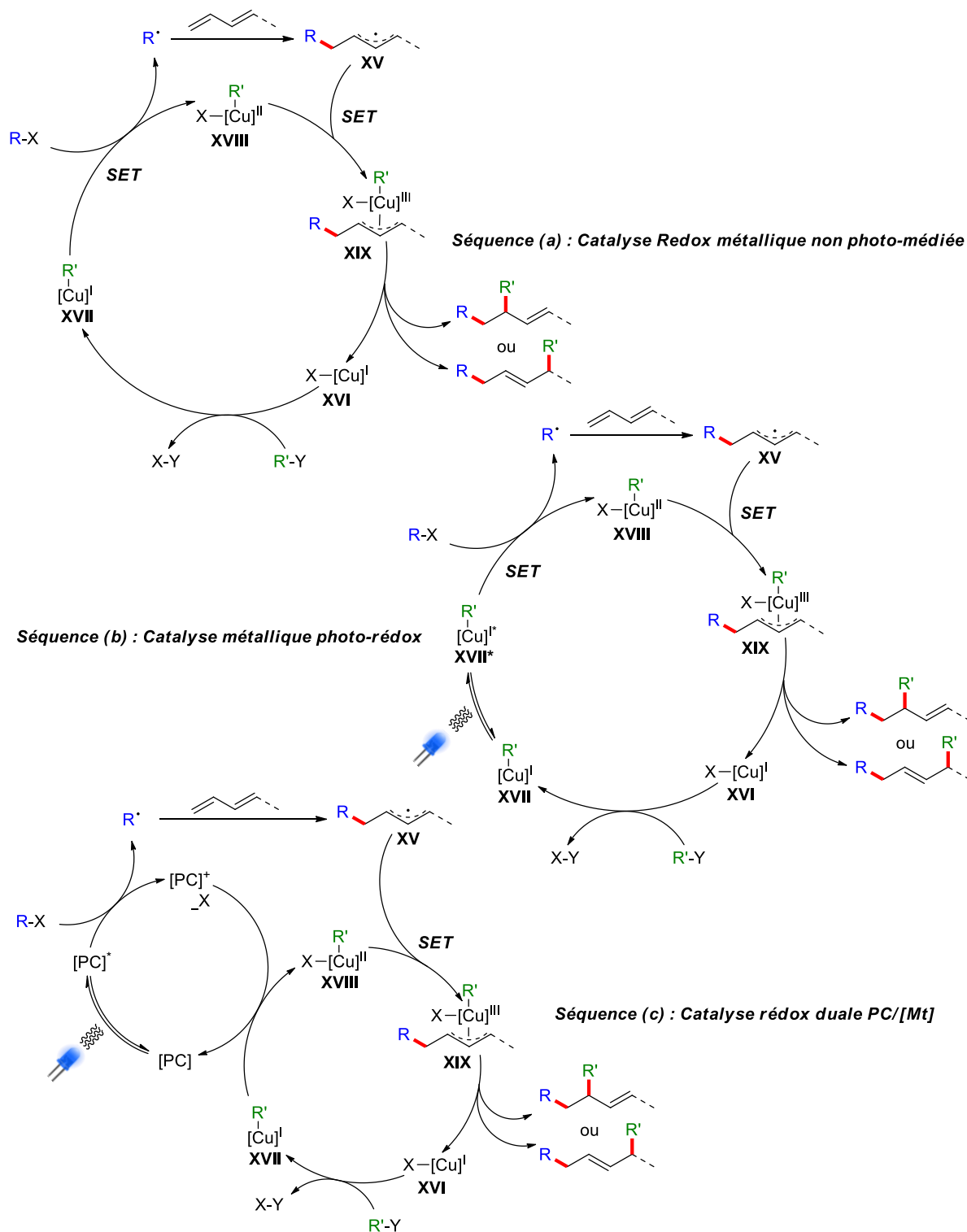
<sup>125</sup> a) D.-F. Lu, C.-L. Zhu, H. Xu, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2478. b) Y. Li, Y. Han, H. Xiong, N. Zhu, B. Qian, C. Ye, E. A. B. Kantchev, H. Bao, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 392-395. c) J. Chen, Y.-J. Liang, P.-Z. Wang, G.-Q. Li, B. Zhang, H. Qian, X.-D. Huan, W. Guan, W.-J. Xiao, J.-R. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 13382-13392.



## CHAPITRE 2

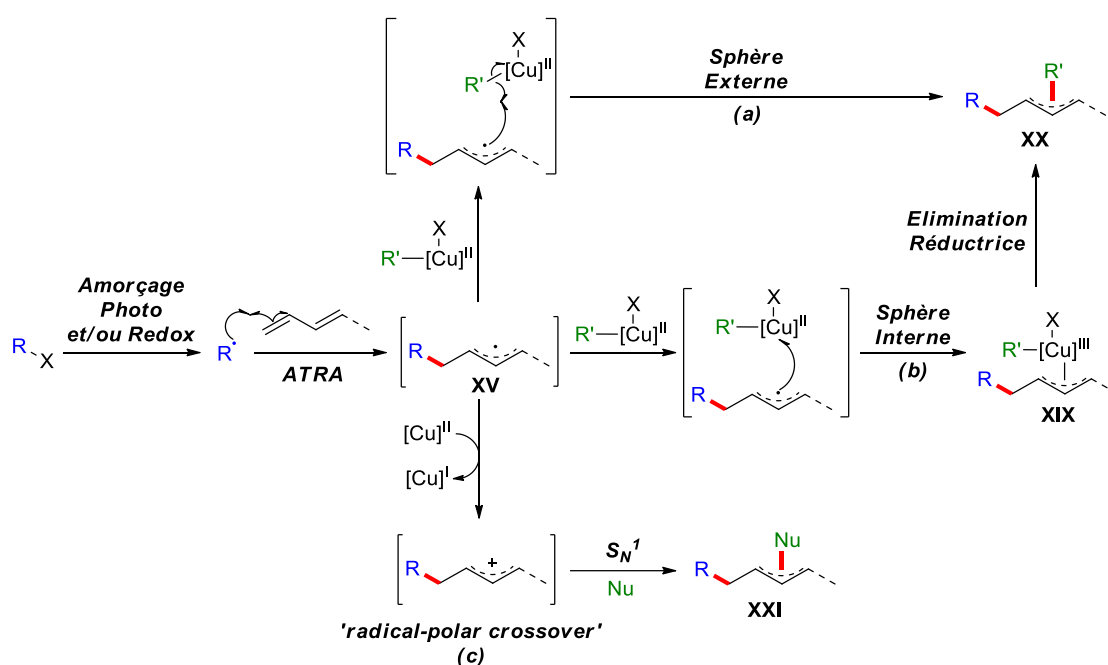
de dicarbofonctionnalisation (voir Partie Introductive V.-2)). Trois approches méthodologiques ont été décrites dans la littérature en fonction de l'utilisation ou non de photo-catalyseurs organiques ou métalliques combinés synergiquement à un cycle catalytique rédox au cuivre (Cu(I)/Cu(III) ou Cu(I)/Cu(II)) pour la génération et la fonctionnalisation de l'intermédiaire  $\pi$ -allyle radical **XV** :

- (1) par catalyse rédox au cuivre non photo-médiée (**Schéma 77, Séquence (a)**) ;
- (2) par catalyse rédox au cuivre photo-induite par la lumière visible (**Séquence (b)**) ;
- (3) catalyse photorédox duale PC / cuivre (**Séquence (c)**).



**Schéma 77** : Trois approches mécanistiques proposées pour la difonctionnalisation radicalaire des 1,3-diènes par catalyse au cuivre

Néanmoins, le mécanisme de difonctionnalisation des 1,3-diènes est commun à ces trois approches impliquant dans un premier temps une étape d'amorçage par le biais d'une initiation rédox au cuivre ou photorédox. Une fois la formation du radical  $R^\bullet$ , s'ensuit une addition radicalaire par transfert d'atome (ATRA, pour 'atom-transfert radical addition' en langue anglaise) sur l'alcène le moins encombré du 1,3-diène selon une addition anti-Markovnikov (**Schéma 78**).<sup>126</sup> Cette dernière étape induit la formation de l'intermédiaire  $\pi$ -allyle radical **XV** qui par couplage croisé radicalaire par (*voie (a)*) sphère externe (Cu(I)/Cu(II), **XV**  $\rightarrow$  **XX**) ou par (*voie (b)*) sphère interne (Cu(I)/Cu(III), **XV**  $\rightarrow$  **XIX**  $\rightarrow$  **XX**) ou bien par (*voie (c)*)  $S_N^1$  (Cu(I)/Cu(II), **XV**  $\rightarrow$  **XXI**) (séquence dite 'radical-polar crossover'), conduit à la construction de la liaison Carbone-Carbone ou Carbone-Hétéroatome allylique en position C-2 ou C-4.<sup>127</sup>



**Schéma 78** : Mécanismes de difonctionnalisations radicalaire de 1,3-diènes catalysées au cuivre

Par la suite, nous détaillerons ci-dessous l'ensemble des développements méthodologiques de difonctionnalisations radicalaires des diènes catalysées au cuivre que nous avons divisé en trois en fonction des stratégies utilisées.

<sup>126</sup> T. Courant, G. Masson, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6945-6952.

<sup>127</sup> Z.-L. Li, G.-C. Fang, Q.-S. Gu, X.-Y. Liu, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 32-48.

#### 4) Étude bibliographique des réactions multicomposant non photo-médiées par catalyse rédox radicalaire au cuivre

Alors qu'un certain nombre de méthodologies de difonctionnalisation des 1,3-dienes par catalyse rédox radicalaire au cuivre ont été développées en présence de peroxyde symétrique<sup>128</sup> et dissymétrique,<sup>129</sup> de diaziridines,<sup>130</sup> d'oxaziridine,<sup>131</sup> d'azoture de triméthylsilyle,<sup>132</sup> d'organofluoroborate contenant des amines protégés<sup>133</sup> ou du réactif de Togni<sup>134</sup> pour conduire respectivement à des réactions de carbohétérofonctionnalisation ou de dihétérofonctionnalisation, peu d'exemples dans la littérature ont été décrits à partir de réactions multicomposant.

Le premier exemple de difonctionnalisation des 1,3-diènes en version multicomposant a été mis en œuvre par le groupe de Zhang<sup>135</sup> (**Schéma 79**) employant l'azoture de triméthylsilyle et du di- ou tri-fluorométhanesulfonate comme agent pro-radicalaire afin de générer un di- ou tri-fluorométhyl radical par désulfonylation radicalaire en présence d'un radical *tert*-butyloxy issu, quant à lui, d'une réaction de réduction du DTPB en présence de Cu(I). Concernant cette réaction de carboamination, deux cycles catalytiques sont envisagés par les auteurs, impliquant dans un cas un couplage radicalaire Cu(I)/Cu(III) dont l'étape terminale du cycle concernerait la formation de la liaison carbone-azoture par élimination réductrice, ou alors selon une séquence Cu(I)/Cu(II) au cours de laquelle la formation de la liaison C-N<sub>3</sub> s'effectuerait cette-fois à l'extérieur de la sphère catalytique du cuivre. Il est à noter qu'au cours de cette réaction, la sélectivité 3,4/1,4 semble être régie par l'encombrement stérique du diène. En effet, dans le cas des 1-aryl-1,3-butadiènes, la RMC se fait sur les positions C-3 et C-4, en opposition avec le 1-alkyl-1,3-butadiène dont la difonctionnalisation est sélective en 1,4.

<sup>128</sup> a) A. Citterio, A. Arnoldi, F. Minisci, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2674-2682. b) B. Qian, H. Xiong, N. Zhu, C. Ye, W. Jian, H. Bao, *Tet. Lett.* **2016**, *57*, 3400-3403. c) Y. Li, Y. Han, H. Xiong, N. Zhu, B. Qian, C. Ye, E. A. B. Kantchev, H. Bao, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 392-395.

<sup>129</sup> a) J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1572-1579. b) J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2785-2793.

<sup>130</sup> a) W. Yuan, H. Du, B. Zhao, Y. Shi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2589-2591. b) B. Zhao, X. Peng, S. Cui, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11009-11011. c) B. Zhao, H. Du, Y. Shi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1087-1090. d) R. G. Cornwall, B. Zhao, Y. Shi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 434-437.

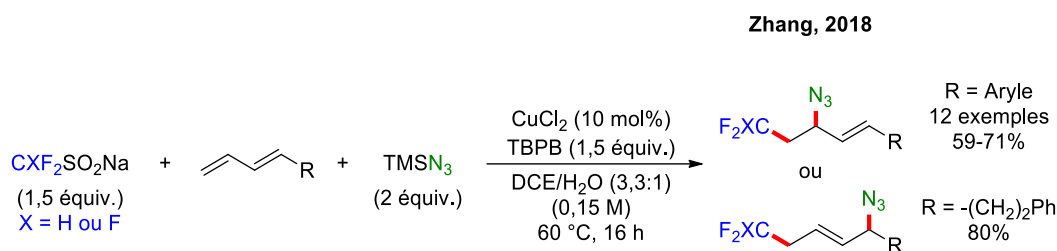
<sup>131</sup> D. J. Michaelis, M. A. Ischay, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6610-6615.

<sup>132</sup> B. Qian, H. Xiong, N. Zhu, C. Ye, W. Jian, H. Bao, *Tet. Lett.* **2016**, *57*, 3400-3403.

<sup>133</sup> C. Um, S. R. Chemler, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2515-2518.

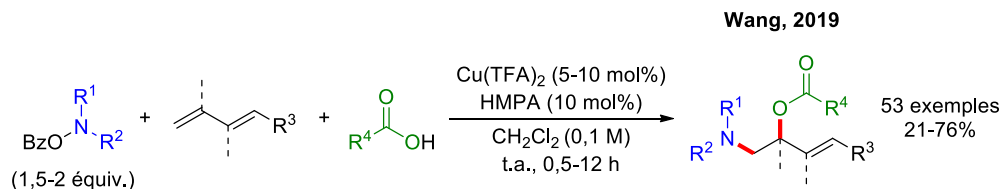
<sup>134</sup> D.-F. Lu, C.-L. Zhu, H. Xu, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2478-2482.

<sup>135</sup> Y. Xiong, Y. Sun, G. Zhang, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6250-6254.



**Schéma 79** : Carboamination de 1,3-diènes proposée par le groupe de Zhang

Le second exemple de RMC radicalaire et catalysée au Cu(I) sur les 1,3-diènes a été publié par Wang<sup>136</sup> en 2019 (**Schéma 80**). Cette réaction domino intermoléculaire d'aminooxygénation 1,2 est basée sur l'aptitude des liaisons N-O des dérivés *O*-benzoylhydroxylamines à être réduites par SET en présence de Cu(I) afin de former l'amine radical correspondante impliquée dans l'étape d'amination et initiant par la suite la formation de l'allyle radical. Une très large gamme de produits 1,2-difonctionnalisés ont ainsi pu être synthétisés avec une très bonne sélectivité en position terminale et des rendements compris entre 21% et 76%. Cette méthodologie s'est avérée tolérante vis-à-vis d'un large spectre de groupements fonctionnels sur les 1,3-diènes et les dérivés hydroxylamines.

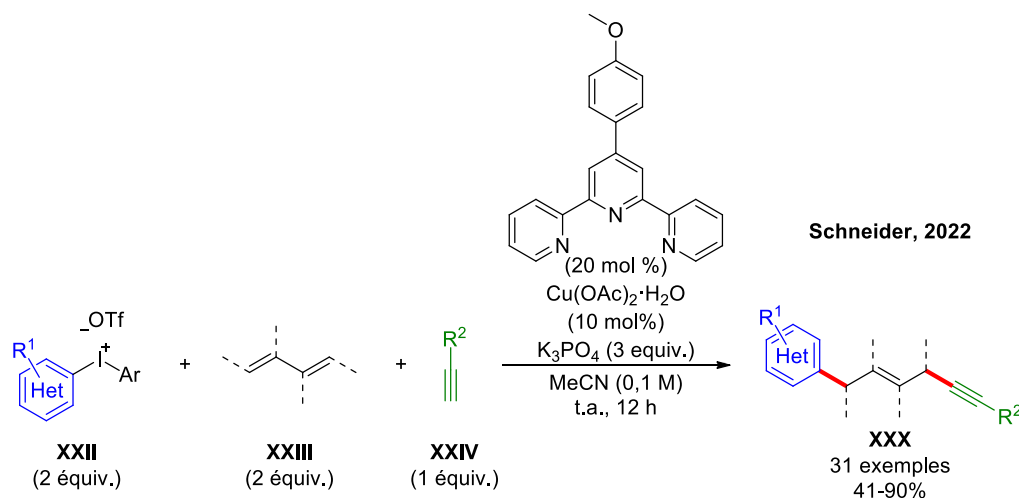


**Schéma 80** : Aminooxygénation de 1,3-diènes proposée par le groupe de Wang

Pour finir sur ces exemples de difonctionnalisation de 1,3-diène opérée par une RMC radicalaire et catalysée au cuivre non photo-médié, notre groupe a très récemment proposé une nouvelle méthodologie de dicarbofonctionnalisation du 1,3-butadiène et de ces dérivés par le biais de sel de diaryliodonium **XXII** et d'alcyne vrai **XXIV** comme partenaire de terminaison (**Schéma 81**). Ce travail, en cours de publication, s'inscrit comme étant l'unique exemple de dicarbofonctionnalisation non photo-médié au cuivre régio et stéréosélectif pour la formation de deux liaisons  $\text{Csp}^2\text{-Csp}^3$  et  $\text{Csp}^3\text{-Csp}$ . Une large librairie de 1,4-enynes **XXX** a pu être synthétisée en regardant l'influence des diènes mono- et di-substitués ainsi qu'en variant les

<sup>136</sup> B. N. Hemric, A. W. Chen, Q. Wang, *ACS Catal.* **2019**, 9, 10070-10076.

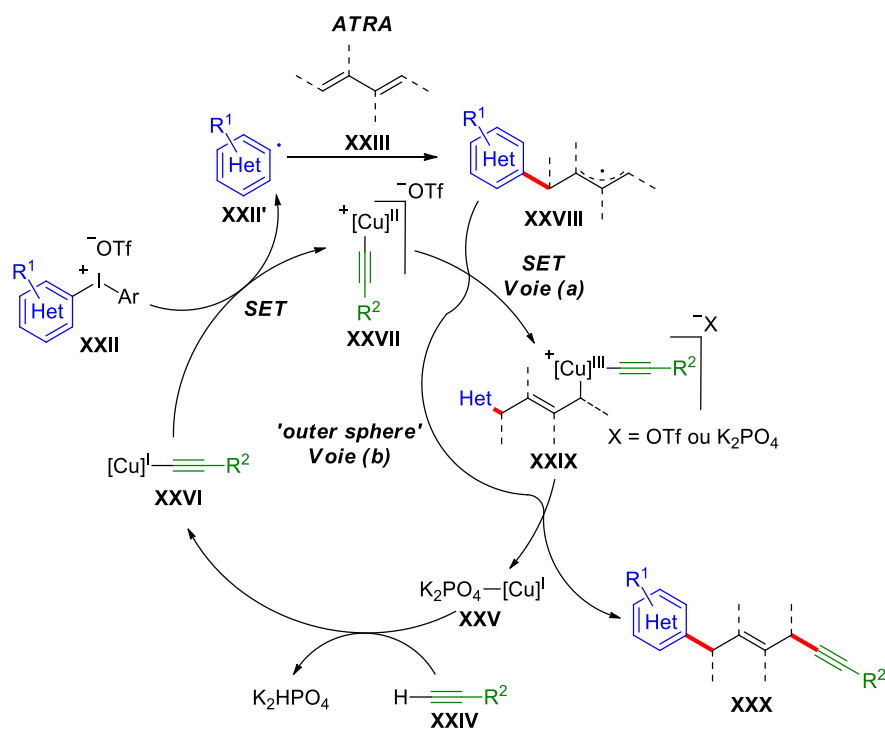
sels d'iodonium ((hétéro)aryle mono-, di- et tri-substitué) et la nature des substituants sur l'alcyne vrai (alkyle et hétéroaryle).



**Schéma 81** : Dicarbofonctionnalisation du 1,3-butadiène proposée précédemment par le laboratoire

En accord avec les travaux développés par le groupe de Zhang, deux cycles catalytiques rédox sont envisageables Cu(I)/Cu(III) ou Cu(I)/Cu(II) (**Schéma 82**). Dans les deux cas, l'étape d'amorçage est la même et consiste à réduire le sel de diaryliodonium en aryle radical par SET en présence d'alcyne de cuivre **XXVI**. Une fois l'aryle radical généré, celui-ci s'additionne sur le 1,3-butadiène selon une addition anti-Markovnikov par le biais d'une addition radicalaire par transfert d'atome (ARTA) pour former l'espèce radicalaire allylique **XXVIII**. Là où les deux cycles catalytiques divergent est cette étape d'alcynylation allylique en C-4. En effet, celle-ci pourrait se faire selon le couplage radicalaire Cu(I)/Cu(III) dans la sphère catalytique du cuivre selon une étape d'élimination réductrice en aval de l'interception de l'allyle radical par l'alcyne de cuivre (II) (**Voie (a)**). Néanmoins, nous ne pouvons pas omettre qu'une catalyse Cu(I)/Cu(II) soit possible au cours de laquelle l'étape d'alcynylation s'effectue à l'extérieur de la sphère catalytique du cuivre (dite 'outer-sphere') (**Voie (b)**).<sup>137</sup> Il est important de mentionner qu'une étude de voltamétrie cyclique afin d'établir le potentiel rédox du couple Terpyridine-Cu(I)/Terpyridine-Cu(II) est en cours d'investigation afin de confirmer la faisabilité thermodynamique de l'étape de réduction des sels de diaryliodonium par le biais de ce couple.

<sup>137</sup> Q. Zhang, T. Wang, X. Zhang, S. Tong, Y.-D. Wu, M.-X. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 18341-18348.



**Schéma 82** : Cycle catalytique de dicarbofonctionnalisation radicalaire du 1,3-butadiène impliquant une étape d'allylation C-H d'alcyne

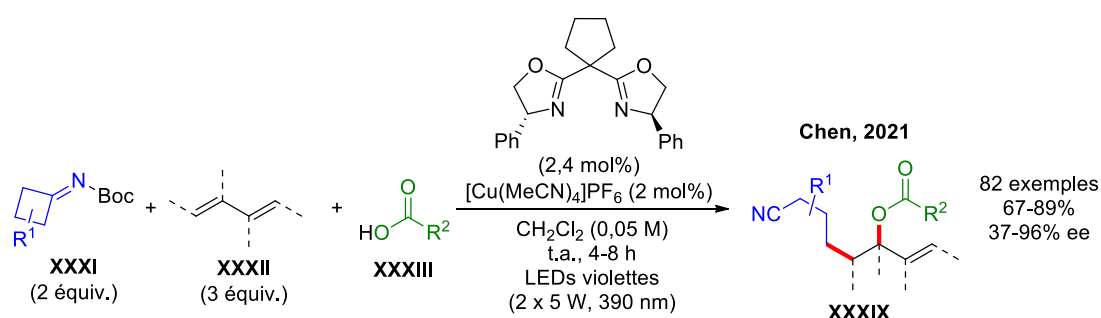
### 5) Étude bibliographique des réactions multicomposant par catalyse photorédox au cuivre et induite par la lumière visible

Depuis quelques années, la communauté scientifique s'est fortement intéressée au développement de nouvelles méthodes de difonctionnalisation des 1,3-diènes en version tricomposant à travers l'utilisation d'une catalyse photorédox induite par la lumière du visible.<sup>138</sup> L'objectif de cette stratégie est que le photo-catalyseur excité soit impliqué dans le cycle catalytique rédox radicalaire par piégeage oxydant ou par piégeage réducteur dans le but d'élargir la gamme d'agent de fonctionnalisation radicalaire et par conséquent d'augmenter la diversité fonctionnelle et structurale des architectures moléculaires issues de ces méthodologies. Néanmoins, ces méthodes photo-médiées requièrent l'utilisation de photo-

<sup>138</sup> P.-Z.Wang, W.-J. Xiao, J.-R. Chen, *Chin. J. Catal.* **2022**, *43*, 548-557.

catalyseurs à base de métaux précieux et souvent onéreux comme l'iridium,<sup>139</sup> le ruthénium<sup>140</sup> ou le palladium.<sup>141</sup>

Or, depuis peu, il a été démontré qu'il était possible de difonctionnaliser les 1,3-diènes par des RMCs photocatalysées au cuivre (I) par piégeage oxydant. Notamment, le pionnier dans ce domaine est le groupe de Chen<sup>142</sup> qui a démontré qu'il était possible de difonctionnaliser de façon énantiosélective les 1,3-diènes par une réaction de carboxygénation sélective en 1,2 en irradiant celle-ci à la lumière violette en présence d'oximes ester cycliques **XXXI** et d'acides carboxyliques **XXXIII** en employant une bis-oxazoline chirale en tant que ligand du cuivre (I) (**Schéma 83**).



**Schéma 83** : Carboxygénation de 1,3-diènes photo-médiée au cuivre

D'un point de vue mécanistique, la formation de l'allyle radical **XXXVII** résulte de l'addition d'un cyanoalkyle radical **XXXI'** sur le système conjugué 1,3-diénophile. Ce radical **XXXI'** est issu de l'ouverture du cycle à 4 chaînons de l'iminyle radical **XXXI'** lui-même obtenu par réduction de la liaison N-O de l'oxime ester par le catalyseur excité **XXXV\***. Considérant que les complexes Cu(II) puissent réagir avec un radical organique,<sup>143</sup> les auteurs émettent l'hypothèse que l'intermédiaire Cu(II) **XXXVI** se coordonne au radical allyle pour créer l'intermédiaire chiral  $\pi$ -allyle cuivre (III)<sup>144</sup> **XXXVIII**. Ce dernier est ensuite impliqué

<sup>139</sup> a) F. Li., S. Lin, Y. Chen, C. Shi, H. Yan, C. Li, C. Wu, L. Lin, C. Duan, L. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 1561-1566. b) F.-D. Lu, L.-Q. Lu, G.-F. He, J.-C. Bai, W.-J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 4168-4173. c) W. Guo, Q. Wang, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 4085-4089.

<sup>140</sup> L. Ge, Y. Li, W. Jian, H. Bao, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 11767-11770.

<sup>141</sup> a) K. P. S. Cheung, D. Kurandina, T. Yata, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9932-9937. b) H.-M. Huang, P. Bellotti, P. M. Pflüger, J. L. Schwarz, B. Heidrich, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 10173-10183.

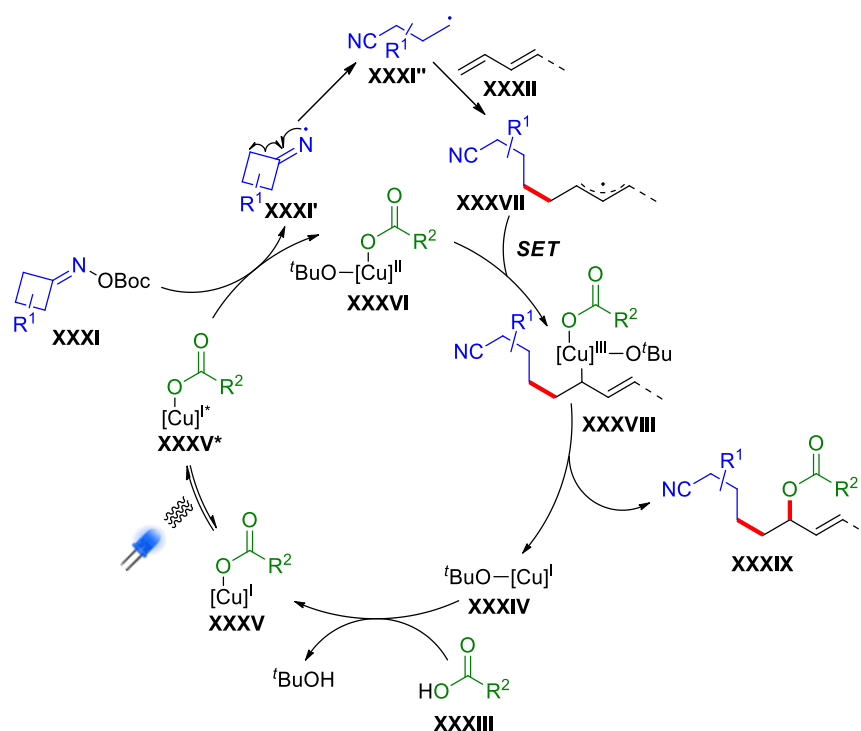
<sup>142</sup> P.-Z. Wang, X. Wu, Y. Cheng, M. Jiang, W.-J. Xiao, J.-R. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 22956-22962.

<sup>143</sup> A. L. J. Beckwith, A. A. Zavitas, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8230-8234.

<sup>144</sup> a) F. Wang, P. Chen, G. Liu, *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 2036-2046. b) Q.-S. Gu, Z.-L. Li, X.-Y. Liu, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 170-181. c) Z.-L. Li, G.-C. Fang, Q.-S. Gu, X.-Y. Liu, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 32-48.



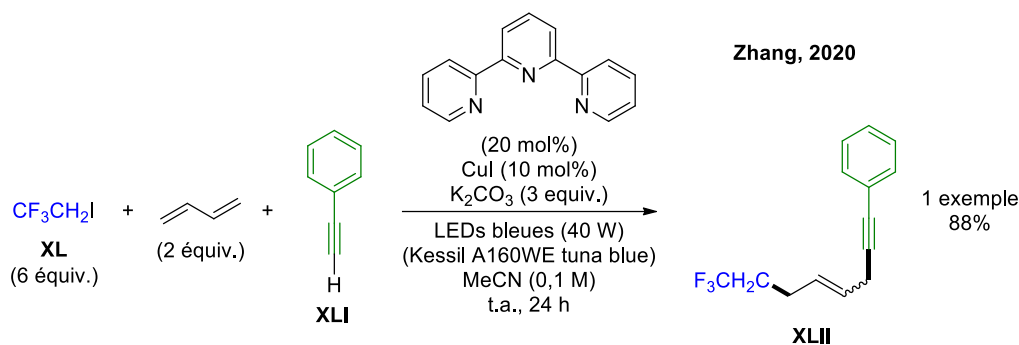
dans la formation du produit désiré **XXXIX** selon une étape d'élimination réductrice pour conduire à la formation de la liaison C-O en position C-2 (**Schéma 84**).



**Schéma 84** : Mécanisme de carboxygénation de 1,3-diènes proposé par le groupe de Chen

Il est néanmoins important de citer le seul et unique exemple de dicarbofonctionnalisation du butadiène par photo-catalyse au cuivre (I) ligandé par une terpyridine en présence du 2-iodo-1,1,1-trifluoroéthane **XL** et du phénylacétylène **XLI** (**Schéma 85**).<sup>145</sup> Cette méthodologie mise en œuvre par le groupe de Zhang a permis l'obtention du produit **XLII** difonctionnalisé en 1,4 avec un rendement de 88%. Cependant la stéréochimie de l'alcène n'a pu être définie par les auteurs.

<sup>145</sup> Y. Zhang, D. Zhang, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 3213-3223.



**Schéma 85** : Unique exemple de dicarbofonctionnalisation du 1,3-butadiène par catalyse photomédiée au cuivre

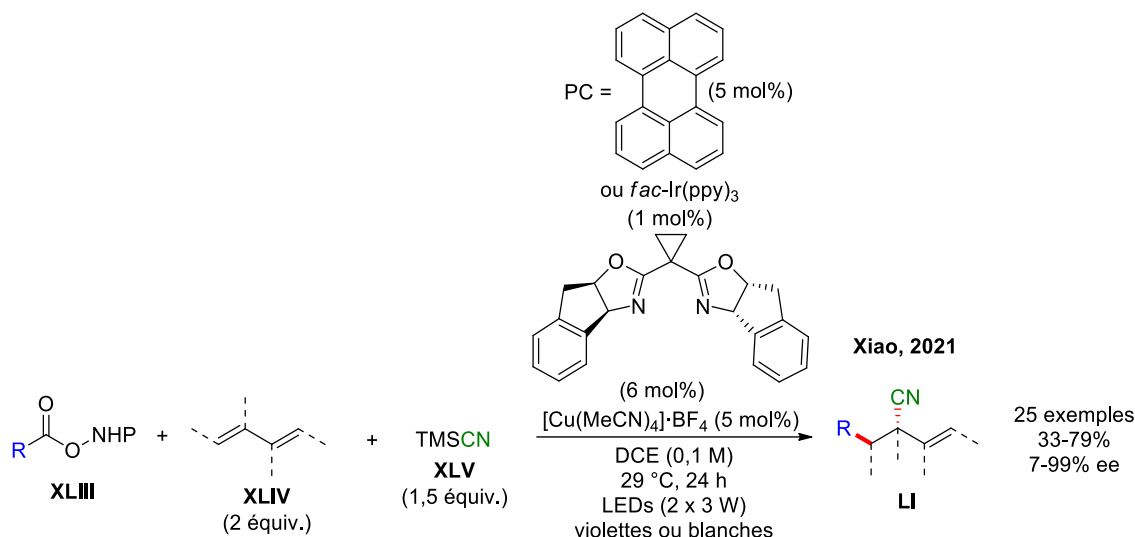
### 6) [Étude bibliographique des réactions multicomposant photo-médiées par catalyse duale PC/\[Cu\]](#)

Malgré le développement et l'engouement de la part de la communauté scientifique envers la catalyse duale initiée par les travaux de MacMillan<sup>146</sup> et Molander<sup>147</sup>, la difonctionnalisation radicalaire et multicomposant des 1,3-diènes par catalyse photorédox et combinée à la catalyse rédox au cuivre (I) a été très peu développée. Les travaux pionniers dans ce domaine ont été décrits récemment par le groupe de Xiao pour le développement d'une méthode de carbocyanation énantiosélective des dérivés 1,3-diéniques en présence d'ester rédox-actif **XLIII** (ester NHP), de cyanure de triméthylsilyle **XLV**, de tétrafluoroborate de tétrakis(acétonitrile)cuivre (I) comme source de cuivre et de bisoxazoline comme ligand chiral (**Schéma 86**).<sup>148</sup>

<sup>146</sup> Z. Zuo, D. T. Ahneman, L. Chu, J. A. Terrett, A. G. Doyle, D. W. C. MacMillan, *Science* **2014**, *345*, 437-440.

<sup>147</sup> J. C. Tellis, D. N. Primer, G. A. Molander, *Science* **2014**, *345*, 433-436.

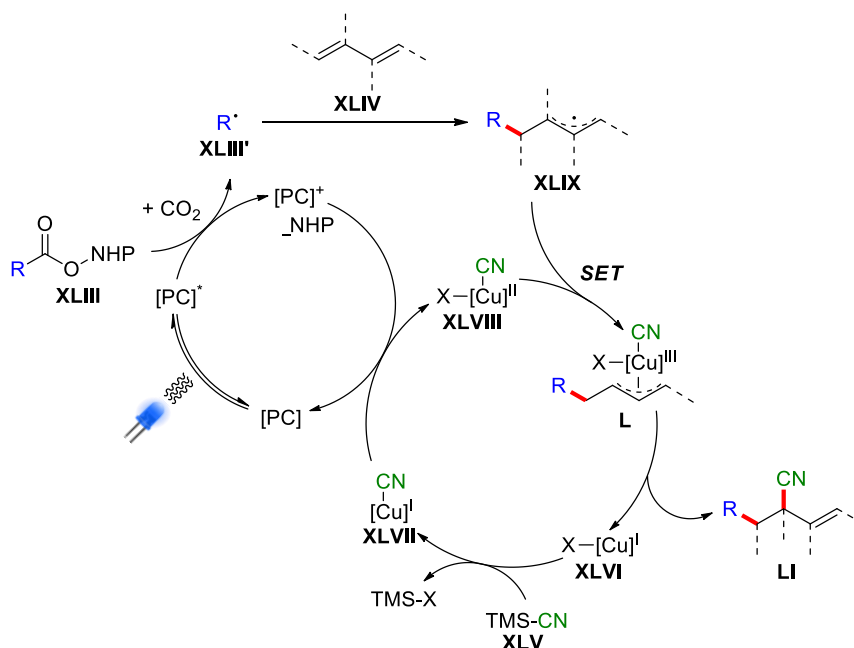
<sup>148</sup> F.-D. Lu, L.-Q. Lu, G.-F. He, J.-C. Bai, W.-J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 4168-4173.



**Schéma 86** : Carbocyanation par photo-catalyse rédox duale [PC]/[Cu] de 1,3-diènes

Cette méthodologie se base sur l'utilisation d'un photocatalyseur de type pérylène ou de complexe d'iridium, qui à l'état excité par activation lumineuse et par piégeage oxydant permet la fragmentation de l'ester de *N*-hydroxyphthalimide **XLIII** (NHP) en un radical alkyle R<sup>•</sup>.<sup>149</sup> Ce dernier s'additionne sur l'alcène terminal du dérivé 1,3-diéniqque par ARTA pour générer l'allyle radical **XLIX**, qui par la suite est intercepté par le complexe Cu(II) **XLVIII**, issu d'une réaction d'oxydation du Cu(I) **XLVII** en présence du photocatalyseur pérylène oxydé. Cette interception conduit à la formation de l'intermédiaire chirale  $\pi$ -allyle cuivre (III) **L** qui par élimination réductrice génère le produit **LI** selon une dernière étape de cyanation en position C-2 (**Schéma 87**).

<sup>149</sup> a) S. Murarka, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 1735-1753. b) P. Niu, J. Li, Y. Zhang, C. Huo, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2020, 5801-5814



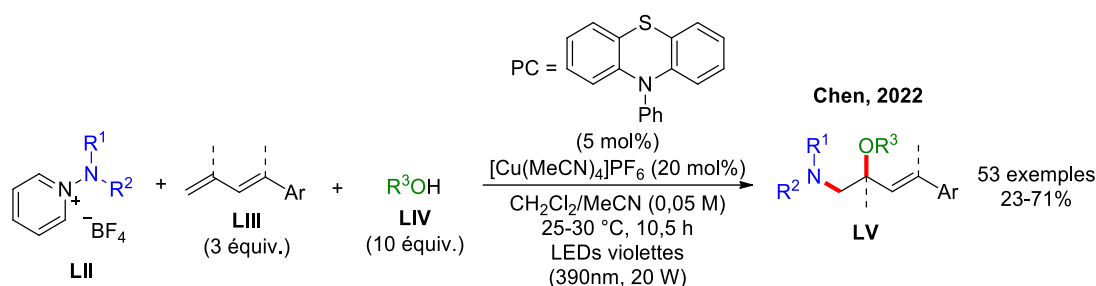
**Schéma 87** : Mécanisme de carbocyanation de 1,3-diènes proposé précédemment par le groupe de Xiao

Très récemment, le groupe de Chen<sup>150</sup> a démontré la possibilité d'étendre cette stratégie à la réaction d'aminooxylation 1,2 des 1,3-diènes en utilisant des 1-aryle-1,3-butadiènes **LIII**, des alcools aliphatiques **LIV** et des sels de *N*-aminopyridinium **LII** (**Schéma 88**). Les auteurs utilisent les sels de *N*-aminopyridinium comme source d'aminyle radical<sup>151</sup> pour fonctionnaliser la position C-4 des 1,3-diènes. Ces radicaux sont obtenus par réduction des sels **LII** via un piégeage oxydant de la 10-phénylphénothiazine activée par la lumière violette. Concernant le cycle catalytique redox au Cu(I) en synergie avec la catalyse photorédox, deux hypothèses sont émises soit :

- (1) par couplage radicalaire Cu(I)/Cu(III) selon une élimination réductrice pour conduire à la formation de la liaison C-O en position C3 ; ou
- (2) selon une réaction de S<sub>N</sub><sup>1</sup> par le biais d'un processus dit de « radical-polar crossover ».

<sup>150</sup> Y.-L. Wu, M. Jiang, L. Rao, Y. Cheng, W.-J. Xiao, J.-R. Chen, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 7470-7475.

<sup>151</sup> K. Miyazawa, T. Koike, M. Akita, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 11677-11680.



**Schéma 88** : Aminooxygénation de 1,3-diènes par photo-catalyse rédox duale [PC]/[Cu]

### 7) Étude bibliographique des réactions de diarylation 1,2 et 1,4 métallo-catalysées des 1,3-diènes

Bien que de nombreux travaux aient été achevés dans la difonctionnalisation métallo-catalysée des 1,3 diènes par voie radicalaire ou ionique<sup>152</sup> (voir Introduction et Partie I. de ce chapitre), plusieurs verrous restent à lever dans la dicarbofonctionnalisation sélective de ces derniers par catalyse au cuivre. Il est important de mentionner qu'en comparaison aux alcènes,<sup>153</sup> la fonctionnalisation sélective des 1,3-diènes ou butadiène reste un défi majeur en synthèse moléculaire notamment pour le contrôle de la sélectivité 1,2 *versus* 1,4 et de la stéréochimie de la double liaison dû à l'équilibre  $\eta^1$ - $\eta^3$ - $\eta^1$ .<sup>154</sup>

A ce jour, la seule RMC métallo-catalysée pour la diarylation dissymétrique des 1,3-diènes a été décrite par le groupe de Sigman en présence d'aryles diazonium LVI et d'acides phénylboroniques LVIII (Schéma 89).<sup>155</sup> Cette approche pallado-catalysée conduit à la diarylation vicinale de l'alcène terminal des 1,3-diènes selon une séquence impliquant une réaction de Heck suivie d'un couplage de Suzuki. En parallèle à cette étude, des réactions de 1,2-diarylations énantiosélectives à l'aide de ligands chiraux dérivés du bicyclo[2,2,2]octadiène ont été entreprises. Bien que des excès énantiomériques prometteurs aient été observés, les produits désirés ont été cependant isolés avec de faibles rendements. Enfin, cette méthodologie

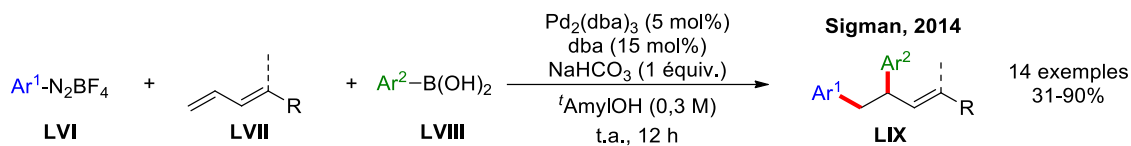
<sup>152</sup> a) Y. Xiong, Y. Sun, G. Zhang, *Tetrahedron Letters* **2018**, 59, 347-355. b) G. Li, X. Huo, X. Jiang, W. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, 49, 2060-2118.

<sup>153</sup> a) Z.-L. Li, G.-C. Fang, Q.-S. Gu, X.-Y. Liu, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, 49, 32-48. b) H. Yao, W. Hu, W. Zhang, *Molecules* **2021**, 26, 105. c) P. Gao, Y.-J. Niu, F. Yang, L.-N. Guo, X.-H. Duan, *Chem. Commun.* **2022**, 58, 730-746.

<sup>154</sup> a) B. M. Trost, P. E. Strege, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2534-2535. b)

<sup>155</sup> B. J. Stokes, L. Liao, A. Mendes de Andrade, Q. Wang, M. S. Sigman, *Org. Lett.* **2014**, 16, 4666-4669.

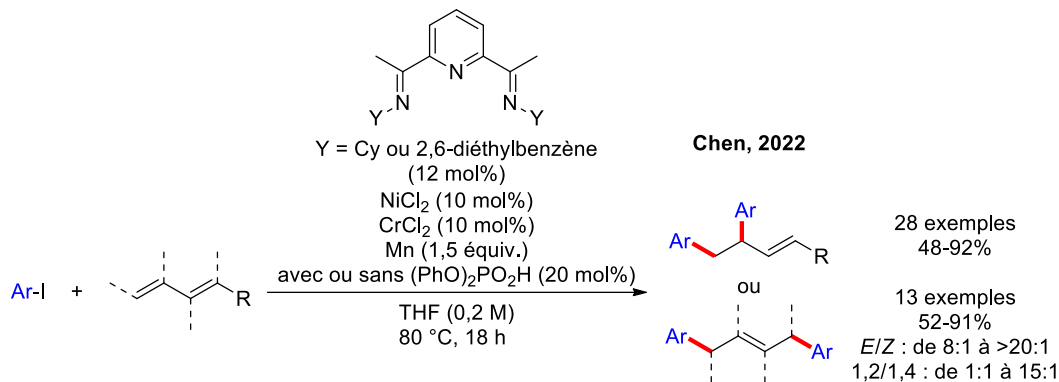
est limitée aux diènes mono-substitués, car des problèmes de sélectivités 1,2 *versus* 1,4 sont rencontrés avec les diènes di- ou tri-substitués.<sup>156</sup>



**Schéma 89** : Diarylations de 1,3-diènes pallado-catalysée

Bien qu'un seul exemple de diarylation à trois composants sur les 1,3-diènes ait été publié dans la littérature, d'autres diarylations métallo-catalysées sur les diènes ont été développées selon des séquences dominos mais avec qu'un seul partenaire d'arylation. Le pionnier à avoir mis en œuvre cette stratégie de diarylation est le groupe de Sigman par catalyse au palladium en présence d'un excès d'organostannique.<sup>157</sup>

Enfin, le groupe de Chen<sup>158</sup> a conçu la première diarylation par voie radicalaire résultant d'une catalyse coopérative Ni/Cr employant des iodures d'aryle selon une réaction dite « type » Nozaki-Hiyama-Kishi (**Schéma 90**).



**Schéma 90** : Diarylations de 1,3-diènes par catalyse duale [Ni]/[Cr]

<sup>156</sup> a) M. S. McCamant, M. S. Sigman, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1355. b) L. Xu, X. Zhang, M. S. McCamant, M. S. Sigman, Y.-D. Wu, O. Wiest, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7604-7611.

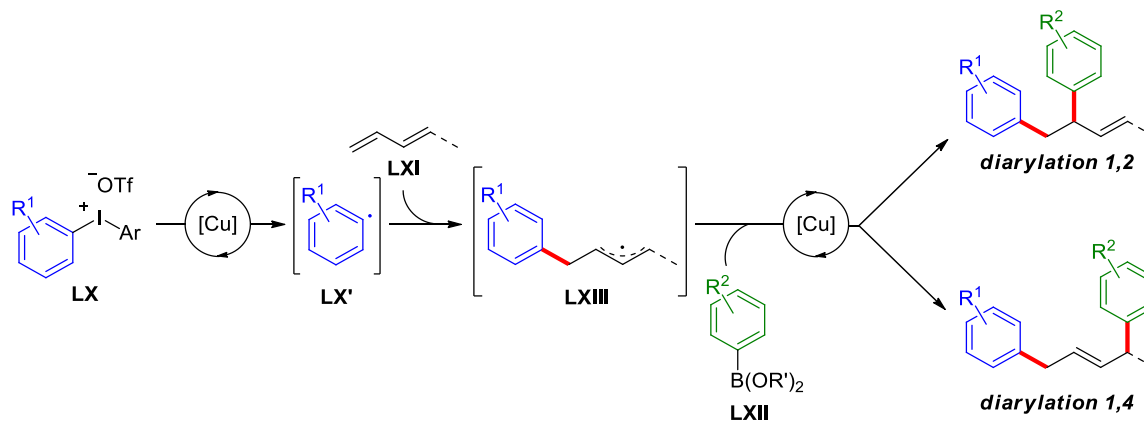
<sup>157</sup> K. B. Urkalan, M. S. Sigman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3146-3149.

<sup>158</sup> W.-S. Zhang, D.-W. Ji, Y. Li, X.-X. Zhang, C.-Y. Zhao, Y.-C. Hu, Q.-A. Chen, *ACS Catal.* **2022**, *12*, 2158-2165.

## II. Réaction sélective de diarylation des 1,3-diènes par catalyse rédox radicalaire au cuivre

### 1) Présentation générale de l'objectif

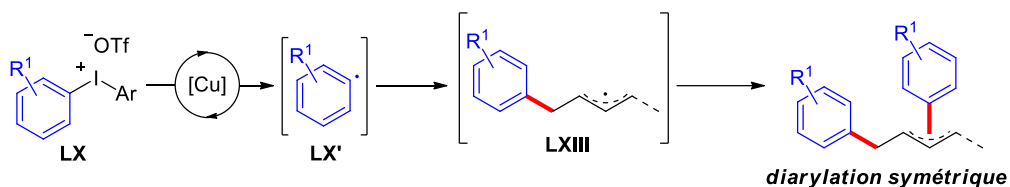
D'après l'analyse bibliographique développée ci-dessus, il apparaît que la dicarbofonctionnalisation sélective des 1,3-diènes par catalyse au cuivre afin d'accéder rapidement à des édifices de haute valeur ajoutée est un défi. Afin de lever ce verrou synthétique, notre approche, basée sur la combinaison des travaux du laboratoire développés par le Dr. Suman Pal (**Schéma 18** dans la partie Introduction) et du Dr. Iman Traboulsi (**Schéma 81** dans l'introduction de ce chapitre), est de développer une méthodologie de diarylation radicalaire de 1,3-diènes par le biais d'une RMC catalysée au Cu(I) en présence de sels de diaryliodonium et d'acides ou d'esters arylboroniques. La stratégie envisagée est de former l'allyle radical **LXIII** par le biais d'une addition radicalaire d'un aryle radical **LX'** sur l'alcène (**Schéma 91**). Une fois l'intermédiaire **LXIII** généré, l'objectif est d'intercepter celui-ci en arylant sélectivement l'une des positions allyliques C-2 ou C-4 par un couplage radicalaire de Suzuki catalysé au cuivre en utilisant un acide ou un ester boronique **LXII** comme agent de couplage selon une catalyse Cu(I)/Cu(III) ou Cu(I)/Cu(II).



**Schéma 91** : Stratégie envisagée de diarylation radicalaire de 1,3-diènes par catalyse rédox au cuivre

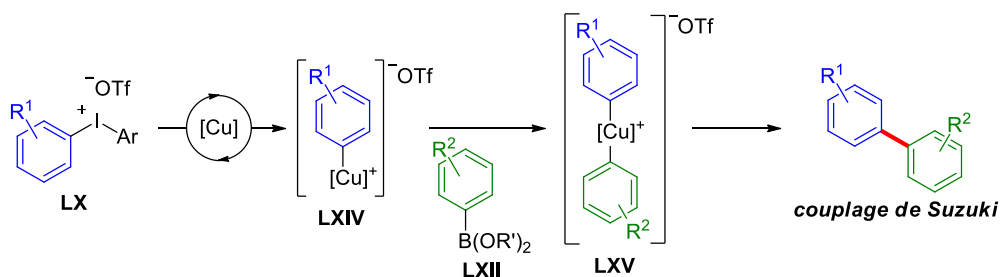
Néanmoins, certains défis potentiels seront à prendre en compte dans cette réaction domino comme :

(1) la diarylation symétrique du 1,3-diénophile par un couplage radical-radical en présence de l'allyle radical **LX'** et de l'aryl radical **LXIII** (**Schéma 92**) ;



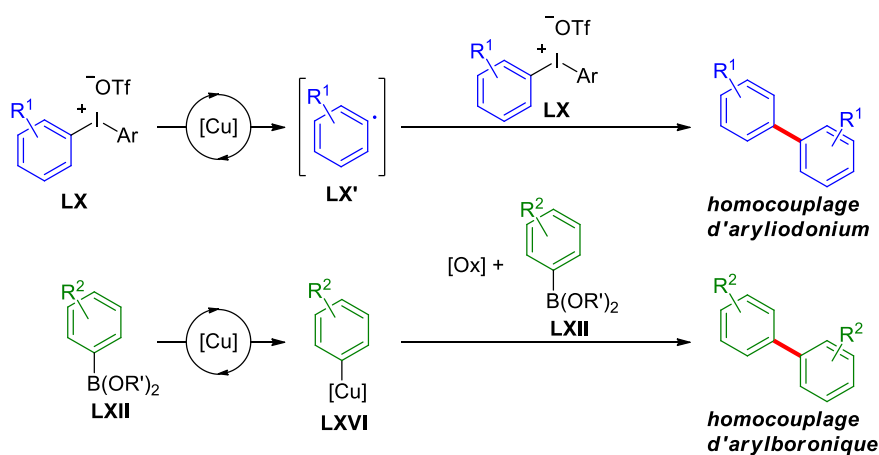
**Schéma 92** : Défi 1 concernant la diarylation symétrique par intervention de deux sels d'aryliodoniums

(2) le couplage de Suzuki entre le sel d'iodonium **LX** et l'organoborane **LXII** (**Schéma 93**)<sup>159</sup> ;



**Schéma 93** : Défi 2 concernant la consommation des réactifs par couplage direct de Suzuki

(3) les réactions d'homocouplage d'aryles radicaux ou celles avec les organoboranes (**Schéma 95**)<sup>160</sup>



**Schéma 95** : Défi 3 concernant la consommation des réactifs par réactions d'homocouplages

<sup>159</sup> C.-M. Yu, J.-H. Kweon, P.-S. Ho, S.-C. Kang, G. Y. Lee, *Synlett* **2005**, 17, 2631-2634.

<sup>160</sup> A. Salamé, J. Rio, I. Ciofini, L. Perrin, L. Grimaud, P.-A. Payard, *Molecules* **2022**, 27, 7517.



(4) la régiosélectivité 1,2 *versus* 1,4 et la stéréochimie de la double liaison (*E*) *versus* (*Z*) (Schéma 96) ;

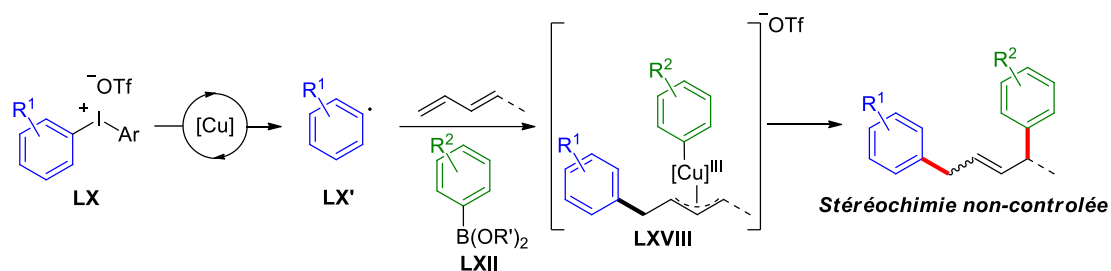


Schéma 96 : Défi 4 concernant le contrôle de la stéréochimie de la double liaison

(5) et enfin le fait que cette réaction puisse se dérouler selon un mécanisme ionique faisant intervenir en un seul pot une réaction de Heck *via* la génération *in situ* de l'intermédiaire aryl-Cu(III) LXVIII<sup>161</sup> suivie d'une arylation allylique de type Tsuji-Trost (Schéma 97).<sup>162</sup>

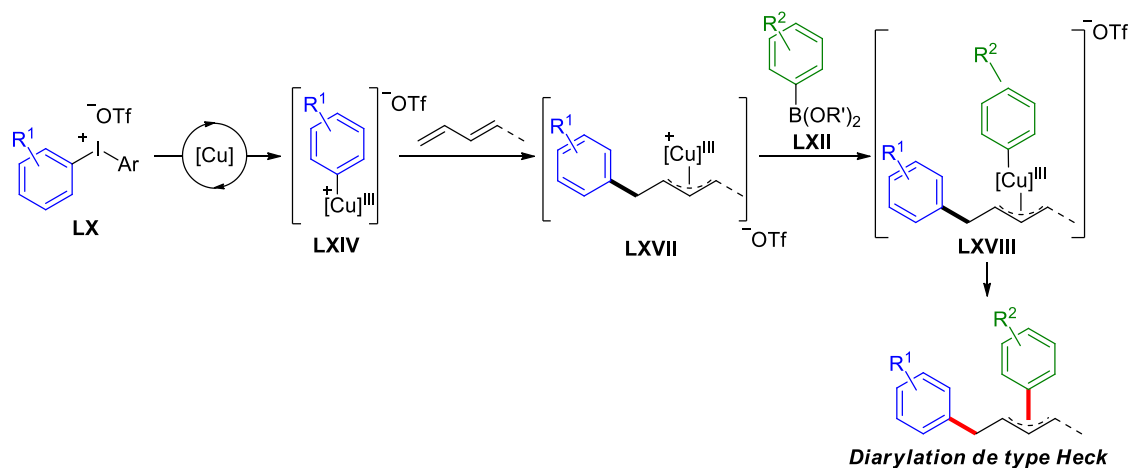


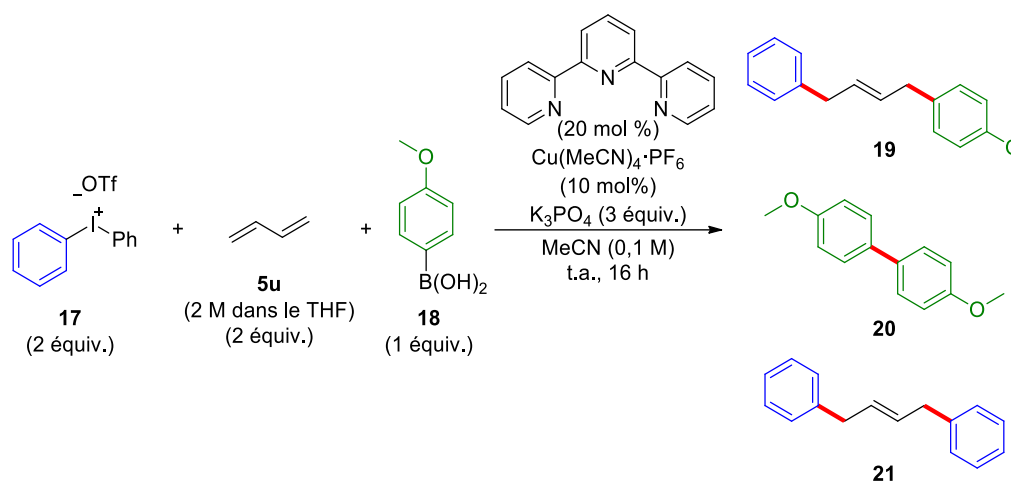
Schéma 97 : Défi 5 concernant la formation du produit de difonctionnalisation par réaction de type Heck

<sup>161</sup> a) T. P. Lockhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1940-1946. b) R. J. Phipps, L. McMurray, S. Ritter, H. A. Duong, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10773-10776.

<sup>162</sup> M. Fañanás-Mastral, *Synthesis* **2017**, *49*, 1905-1930.

2) Diarylation dissymétrique des 1,3-diènes par catalyse rédox radicalaire au cuivre à partir de sels de diaryliodonium et d'organoboranes.

En s'appuyant sur les conditions développées par le Dr. Iman Traboulsi concernant la synthèse des 1,4-énynes par réaction multicomposant d'alcynylation sélective du 1,3-butadiène (Voir Partie I. du **Chapitre 2**), un premier essai de diarylation du 1,3-butadiène **5u** a été réalisé employant le sel de trifluorométhanesulfonate de diphenyliodonium **17**, l'acide 4-méthoxyphénylboronique **18**, l'hexafluorophosphate de tétrakis(acétonitrile)cuivre (I) comme source de cuivre (I) et le phosphate de potassium dans de l'acétonitrile à température ambiante (**Schéma 98**). Le choix du trifluorométhanesulfonate de diphenyliodonium comme source d'aryle radical s'est fait en accord avec la littérature. En effet, il est connu que ces derniers peuvent facilement être réduits selon un SET à partir de Cu(I).<sup>163</sup>

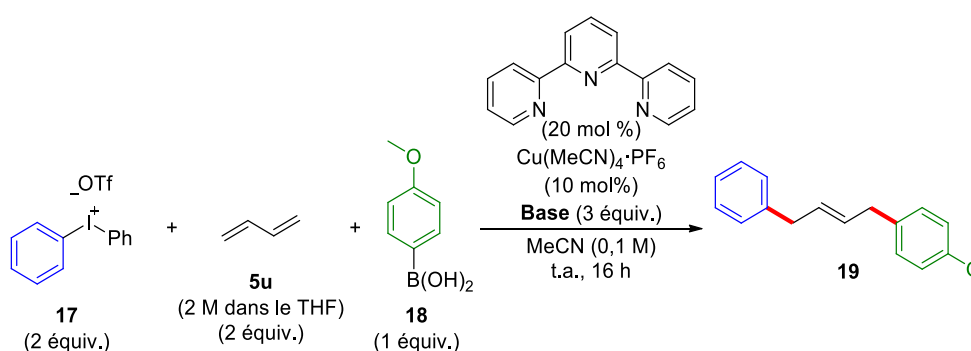


**Schéma 98** : Premier essai de difonctionnalisation médiée par le cuivre du 1,3-butadiène par des sels d'iodonium et d'un acide boronique

Concernant les conditions expérimentales décrites ci-dessus, ces dernières n'ont malheureusement pas permis l'obtention du produit de difonctionnalisation désiré **19** (**Tableau 25, Entrée 1**). Seuls les sous-produits bis-arylés **20** et **21** issus de l'homocouplage entre deux acides boroniques **18** et du couplage radicalaire entre deux sels d'iodonium **17** ont été observés et isolés en faible quantité (respectivement avec un rendement de 4% et de 15%). A l'issue de ce premier test, l'influence de la base sur la réaction domino intermoléculaire a été étudiée (**Entrées 1 à 7**). Il émerge de cette étude que le K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en comparaison avec le K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> et le KOAc est la seule base à conduire au produit 1,4-diarylé dissymétrique **19** avec un rendement

<sup>163</sup> G. Lei, H. Zhang, B. Chen, M. Xu, G. Zhang, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 1623-1628.

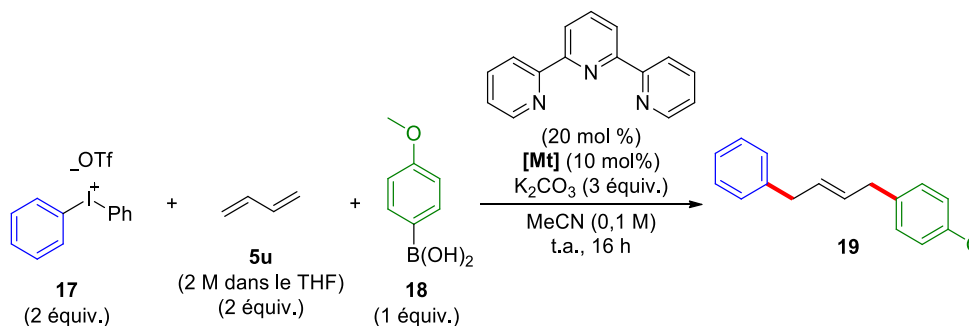
de 11% et un ratio *E/Z* de 6 pour 1 (**Entrée 2**). Il est important de mentionner que le produit de diarylation 1,2 n'est pas observé. En parallèle, il apparaît que la nature du contre-ion de la base carbonaté a une influence déterminante sur l'efficacité de la réaction (**Entrées 4 et 5**). La substitution du  $K_2CO_3$  par du  $NaO^tBu$ , de la soude ou du  $NaOMe$  afin de favoriser la formation de l'ate complexe pour encourager l'étape de transmétallation défavorise considérablement la RMC mais favorise la formation des produits d'homocouplages entre deux acides boroniques **20** (**Entrées 6 et 8**). Enfin, l'utilisation de base azotée telle que la triéthylamine affecte drastiquement la réactivité de la réaction (**Entrée 9**). Par ailleurs, quelques essais ont été réalisés en variant le nombre d'équivalent de  $K_2CO_3$ , mais sans progrès au niveau du rendement (**Entrées 10 et 11**).



Entrée	Base	Rdt <b>19</b> (%)	Ratio <i>E/Z</i>
1	$K_3PO_4$	traces	-
2	$K_2CO_3$	11	6:1
3	KOAc	traces	-
4	$Na_2CO_3$	0	-
5	$Cs_2CO_3$	0	-
6	$NaO^tBu$	0	-
7	NaOH	0	-
8	NaOMe	0	-
9	$NEt_3$	0	-
10	$K_2CO_3$ (2 équiv.)	7	6:1
11	$K_2CO_3$ (1 équiv.)	5	6:1

**Tableau 25** : Etude de la base sur les réactions de diarylation du 1,3-butadiène catalysées par le cuivre

Dans un deuxième temps, différentes sources de cuivre (I) et (II) ont été criblées (**Tableau 26, Entrées 1 à 8**). Malheureusement, aucune amélioration notable n'a pu être apportée. Néanmoins, l'utilisation du  $\text{Cu}(\text{MeCN})_4 \cdot \text{PF}_6$ , du  $\text{CuTc}$  ou du  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  s'avère essentiel au bon déroulement de la réaction (**Entrées 1, 2 et 6**). Enfin, aucune trace du produit de difonctionnalisation a été constatée en remplaçant le cuivre (I) par du palladium (0) comme source de catalyseur métallique (**Entrée 8**), et seul le produit issu d'un couplage de Suzuki entre le sel d'iodonium et l'acide boronique a été isolé avec un rendement de 81%.



Entrée	[Mt]	Rdt <b>19</b> (%)	Ratio <i>E/Z</i>
1	$\text{Cu}(\text{MeCN})_4 \cdot \text{PF}_6$	11	6:1
2	$\text{CuTc}$	9	6:1
3	$\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$	0 <sup>1</sup>	-
4	$\text{CuI}$	3	6:1
5	$\text{Cu}_2\text{O}$	0 <sup>1</sup>	-
6	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	10	6:1
7	$\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$	0 <sup>1</sup>	-
8	$\text{PdCl}_2$	0 <sup>2</sup>	-

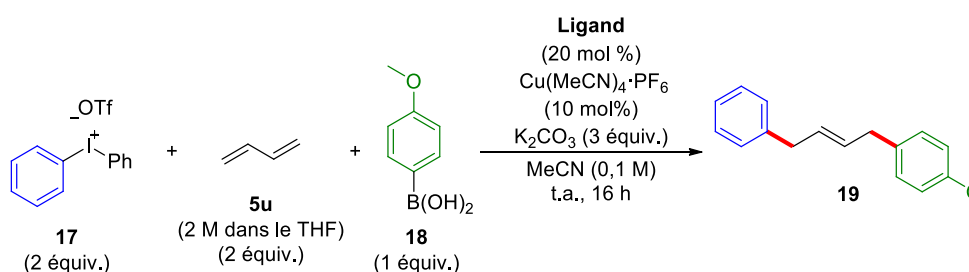
<sup>1</sup>: Aucune conversion <sup>2</sup>: La triphénylphosphine (25 mol%) a été utilisé en tant que ligand avec le palladium à la place de la terpyridine.

**Tableau 26** : Etude du catalyseur pour les réactions de diarylation du 1,3-butadiène

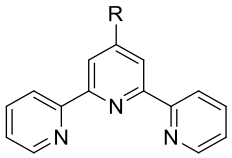
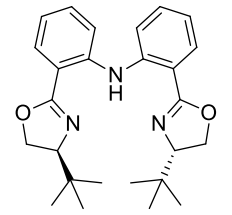
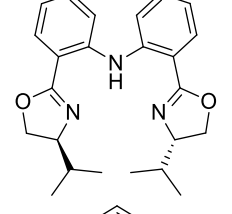
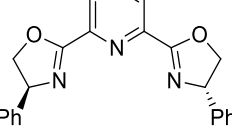
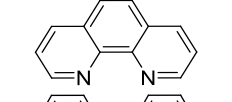
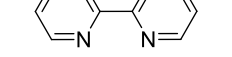
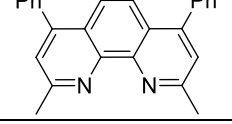
Par la suite, un criblage de ligands azotés et phosphorés mono-, bi- ou tridentés a été effectué (**Tableau 27**). Plusieurs essais ont été réalisés avec des ligands commerciaux ou synthétisés lors des projets antérieurs. De cette étude, il en ressort que les terpyridines (**Entrées 1 à 5**), ligands connus pour stabiliser les  $\text{Cu}(\text{II})$  et  $\text{Cu}(\text{III})$ ,<sup>164</sup> donnent de meilleurs résultats que les autres ligands tridentés utilisés comme les ligands BOPA (**Entrées 6 et 7**) et la bis-

<sup>164</sup> C. Wei, Y. He, X. Shi, Z. Song, *Coord. Chem. Rev.* **2019**, 385, 1-19.

oxazoline-pyridine (**Entrée 8**). Après plusieurs tests avec différentes terpyridines, la terpyridine fonctionnalisée en 4' par un anisole semble être le ligand *N,N,N*-tridenté de choix pour l'obtention du produit diarylé **19** avec un rendement de 21% et un ratio *E/Z* de 6 pour 1 (**Entrée 3**). Malgré la présence du produit désiré **19** avec les ligands bidentés azotés (**Entrées 9 et 11**), il apparaît que ces ligands donnent de moins bons rendements qu'en présence de la 4'-(4-méthoxyphényl)-2,2':6',2''-terpyridine. Au vu de ces résultats, nous nous sommes ensuite intéressés aux ligands phosphorés bi-dentates, mais encore une fois leur utilisation ne s'est pas avérée bénéfique (**Entrées 12 à 14**). Pour finir, une réaction de contrôle sans ligand a été effectuée dans le but de voir si la présence d'un ligand est essentielle. Cependant, il en ressort que l'absence de ligand est néfaste en terme de réactivité et conduit à une forte production du produit de couplage entre deux sels de iodonium **21** (**Entrée 15**).



Entrée	Ligand	Rdt <b>19</b> (%)	Ratio <i>E/Z</i>
1		11	6:1
2		traces	-
3		21	6:1
4		12	6:1

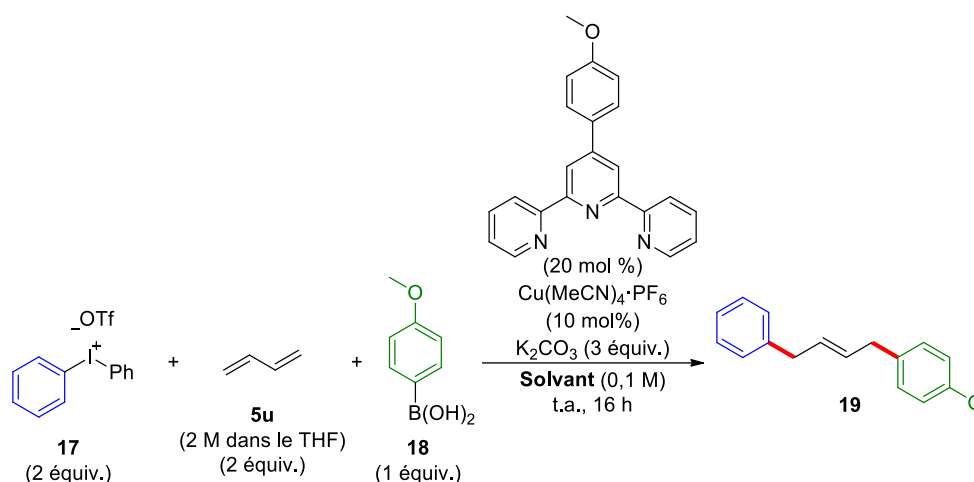
5	 R = 4-phénylbenzène	15	6:1
6		traces	-
7		traces	-
8		0	-
9		11	6:1
10		4	6:1
11		traces	-
12	dppe	0	-
13	(+/-) BINAP	0	-
14	XantPhos	0	-
15	Aucun	0	-

**Tableau 27** : Etude du ligand pour les réactions de diarylation du 1,3-butadiène

Pour tenter d'améliorer le rendement, différents solvants ont ensuite été testés (**Tableau 28**). Il apparaît que les solvants polaire protiques, comme le méthanol ou l'HFIP, ou aprotiques (DMF, DMSO, DMAc) sont fortement pénalisant dans notre cas (**Entrées 2 à 6**). Néanmoins, quelques solvants donnent lieu à des résultats non-nuls comme les solvants étherés cycliques tels que le THF ou le 1,4-dioxane (**Entrées 5 et 6**), le DCE (**Entrée 9**), ou bien les solvants aromatiques comme le benzène ou chlorobenzène (**Entrée 10 et 12**). En parallèle à ces tentatives, un mélange MeCN/H<sub>2</sub>O avec un ratio 99:1 a été testé dans l'intention d'améliorer la

## CHAPITRE 2

solubilité des réactifs et de déplacer l'équilibre acide boronique *versus* boroxine en faveur de l'acide boronique (**Entrée 13**). Malheureusement, cet ajout d'eau n'a en rien amélioré le rendement et a eu l'effet inverse. Pour conclure sur cette étude des solvants, l'acétonitrile est de loin le meilleur solvant pour le bon déroulement de la réaction de diarylation des 1,3-diènes catalysée au cuivre.

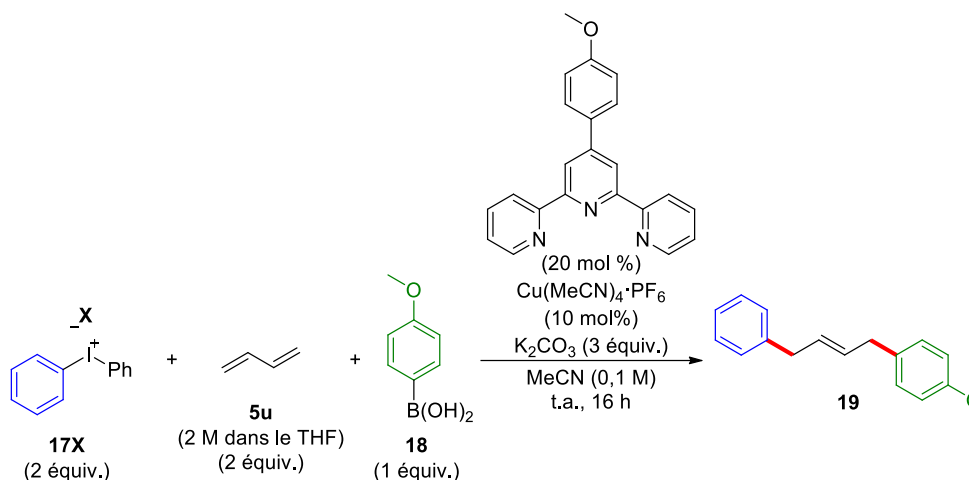


Entrée	Solvant	Rdt <b>19</b> (%)	Ratio <i>E/Z</i>
1	MeCN	21	6:1
2	DMSO	traces	-
3	DMF	traces	-
4	DMAc	traces	-
5	MeOH	traces	-
6	HFIP	0	-
7	THF	5	6:1
8	1,4-dioxane	8	6:1
9	DCE	12	6:1
10	Benzène	10	6:1
11	Hexafluorobenzène	0	-
12	Chlorobenzène	8	6:1
13	MeCN/H <sub>2</sub> O (99:1)	12	6:1

**Tableau 28** : Etude du solvant pour les réactions de diarylation du 1,3-butadiène médiée par le cuivre

A ce stade, des essais ont été conduits avec d'autres sels de iodonium commerciaux dont seule la nature du contre-ion diffère, et les résultats sont présentés dans le **Tableau 29**. En

variant ce paramètre, il a été constaté, comparativement au sel de trifluorométhanesulfonate de diphenyliodonium **17**, une chute de rendements avec le sel d'hexafluorophosphate de diphenyliodonium **17B** et le nitrate de diphenyliodonium **17C** (**Entrées 2 et 3**).

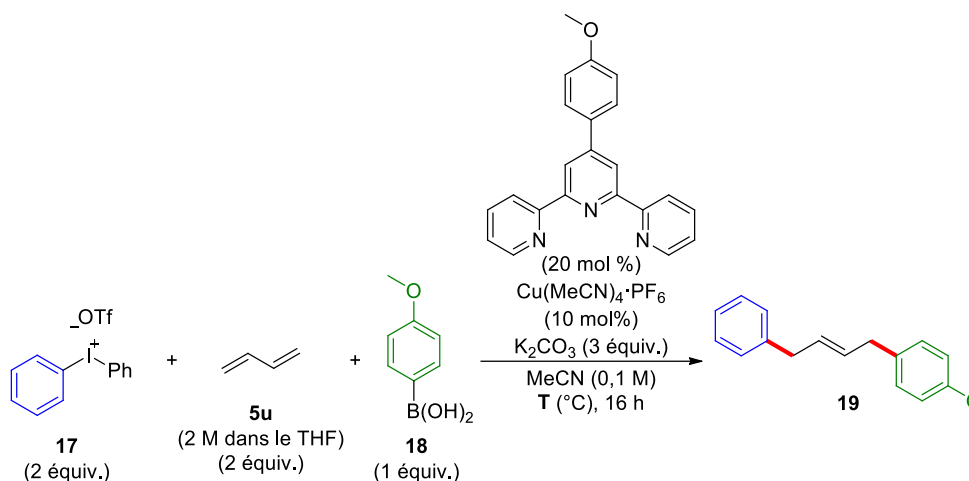


Entrée	X	Rdt <b>19</b> (%)	Ratio <i>E/Z</i>
1	OTf	21	6:1
2	NO <sub>3</sub>	6	6:1
3	PF <sub>6</sub>	13	6:1

**Tableau 29** : Etude de la source de sel de iodonium pour les réactions de diarylation du 1,3-butadiène

Par ailleurs, l'influence de la température sur la RMC a été décrite dans le **Tableau 30**. L'augmentation de la température à 50 °C, 70 °C et 90 °C n'impacte pas le rendement (**Entrées 2 à 4**) mais seul le ratio *E/Z* varie. Il est important de noter qu'à 0 °C aucune conversion du produit de départ **18** n'a été observée (**Entrée 5**).



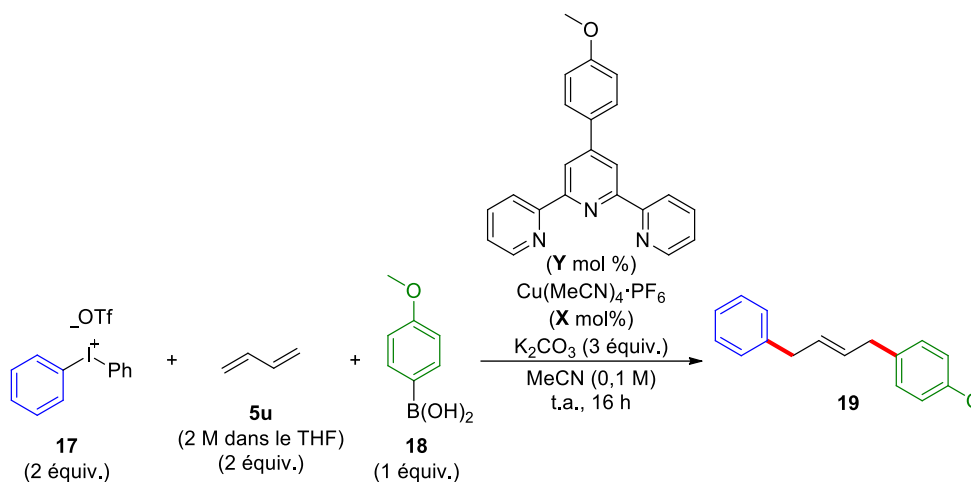


Entrée	T (°C)	Rdt <b>19</b> (%)	Ratio <i>E/Z</i>
1	t.a.	21	6:1
2	50	20	3,5:1
3	70	21	6:1
4	90	19	5:1
5	0	0	-

**Tableau 30** : Etude de la température pour les réactions de diarylation du 1,3-butadiène

Dans le but d'obtenir des résultats plus convaincants, une seconde série de modification a été entreprise incluant la modification de la charge catalytique et du ratio ligand/cuivre (**Tableau 31**). A la suite de ces essais, nous avons pu observer un léger accroissement de quatre points sur le rendement en augmentant la charge catalytique en cuivre de 10 mol% à 20 mol% avec un ratio ligand / cuivre de 1 pour 1. Cette légère hausse de rendement s'accompagne également d'une amélioration du ratio *E/Z* de 6:1 à 10:1 (**Entrée 2**). Cependant, lorsque la charge catalytique en  $\text{Cu(MeCN)}_4\cdot\text{PF}_6$  est de 20 mol% et que le ratio de [Cu] / ligand est de 1:2, une baisse de rendement est à déplorer, et des produits de dégradation sont observés (**Entrée 3**). En doublant la charge catalytique à 40 mol% en cuivre (I) et en ligand comparativement à l'**Entrée 2**, l'efficacité de la RMC est diminuée (**Entrée 4**). Inversement, en abaissant la charge catalytique cuivre (I) et ligand à 5 mol%, le produit diarylé est isolé avec un faible rendement de 7%, affectant également la réaction (**Entrée 5**). Enfin, il a été montré que le rendement pouvait être relevé jusqu'à 30% par une tentative en quantité stœchiométrique de cuivre et de ligand (**Entrée 6**). Malheureusement cela s'accompagne également d'une baisse

de sélectivité entre les isomères *E* et *Z* ainsi que l'apparition d'une très large proportion en sous-produit de difonctionnalisation diarylé symétrique **21** rendant la purification très complexe.

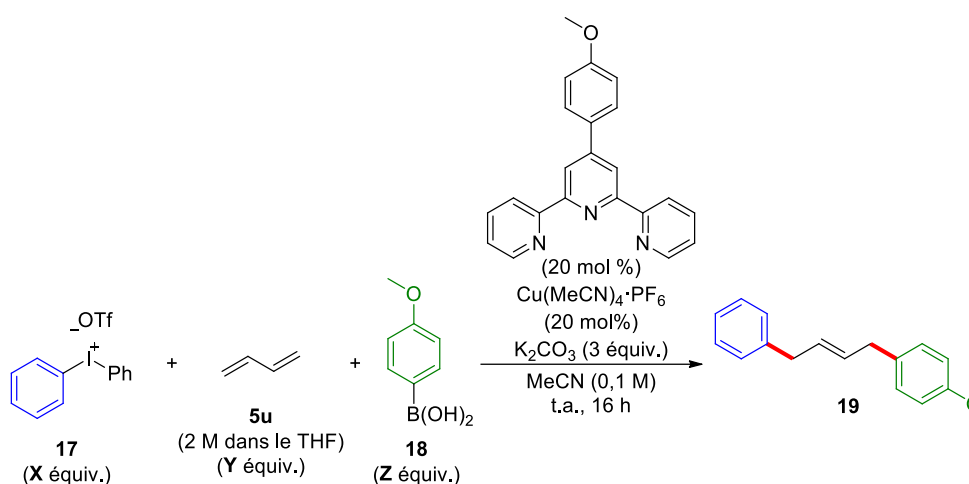


Entrée	Charge en [Cu] (mol%)	Charge en ligand (mol%)	Rdt <b>19</b> (%)	Ratio <i>E/Z</i>
1	10	20	21	6:1
2	20	20	25	10:1
3	20	40	13	- <sup>1</sup>
4	40	40	19	10:1
5	5	5	7	6:1
6	100	100	30	6:1

<sup>1</sup> Nombreuses dégradations supplémentaires lors de cette expérimentation, la vérification du ratio *E/Z* n'est pas possible.

**Tableau 31** : Etude de la charge catalytique pour les réactions de diarylation du 1,3-butadiène

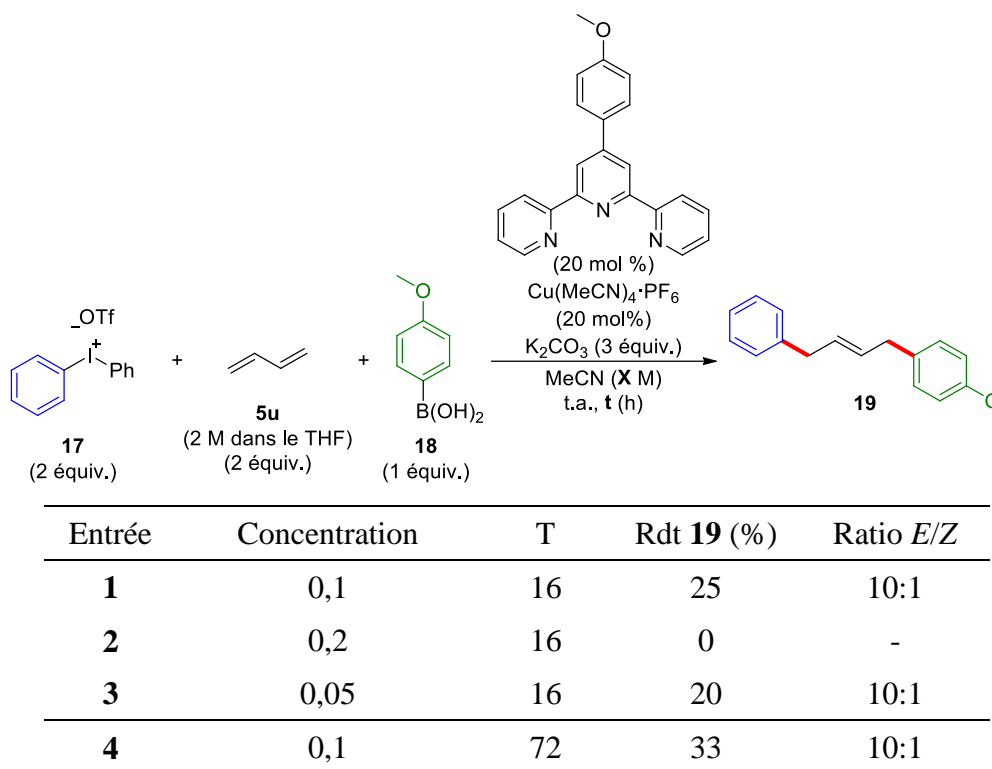
Pour tenter d'améliorer le rendement, une étude impliquant la stœchiométrie des réactifs a été réalisée (**Tableau 32**). Il apparaît que l'augmentation progressive en acide boronique de 1 à 2 équivalents tout en diminuant le nombre d'iodonium de 2 à 1 équivalent affecte légèrement le déroulement de la RMC sans modifier le ratio *E:Z* (**Entrée 2 à 4**). De la même manière, l'augmentation en 1,3-diènes de 2 à 3 équivalents n'a pas permis d'accroître le rendement (**Entrée 5 et 6**). Il serait intéressant pour la suite de l'étude d'augmenter le nombre d'équivalent en iodonium pour voir si ce paramètre est un facteur prépondérant à la bonne efficacité de la réaction. Néanmoins, pour des raisons pratiques (problème d'agitation et de solubilité), ce paramètre ne pourrait être varié sans une dilution générale du milieu réactionnel.



Entrée	Equiv. <b>17</b>	Equiv. <b>5u</b>	Equiv. <b>18</b>	Rdt <b>19</b> (%)	Ratio <i>E/Z</i>
1	2	2	1	25	10:1
2	1	2	1	14	10:1
3	1	2	1,5	20	10:1
4	1	2	2	19	10:1
5	2	3	1	20	10:1
6	2	6	1	16	10:1

**Tableau 32** : Etude de la stœchiométrie des réactifs pour les réactions de diarylation du 1,3-butadiène médié par le cuivre avec un sel d'iodonium et un acide boronique

Afin de compléter notre optimisation, les influences de la concentration et du temps de réaction ont été décrites dans le **Tableau 33**. L'augmentation de la concentration (**Entrée 2**) pour ce type de réaction semble ne pas être une bonne alternative, conduisant principalement à la formation en produit de difonctionnalisation symétrique **21**. De même, la dilution du système (**Entrée 3**) n'a pas permis d'obtenir un meilleur résultat, apportant une baisse de 5% du rendement. Il semblerait que la concentration de 0,1 M (**Entrée 1**) semble être un bon compromis. Par ailleurs, un allongement du temps de réaction (**Entrée 4**) de 16 à 72 heures a permis d'augmenter le rendement à 33%. Cependant, le sous-produit diarylé symétrique **21** est obtenu majoritairement dans ce cas, expliquant ce faible rendement.



**Tableau 33** : Optimisation de la concentration et du temps pour les réactions de diarylation du 1,3-butadiène médié par le cuivre avec un sel d'iodonium et un acide boronique

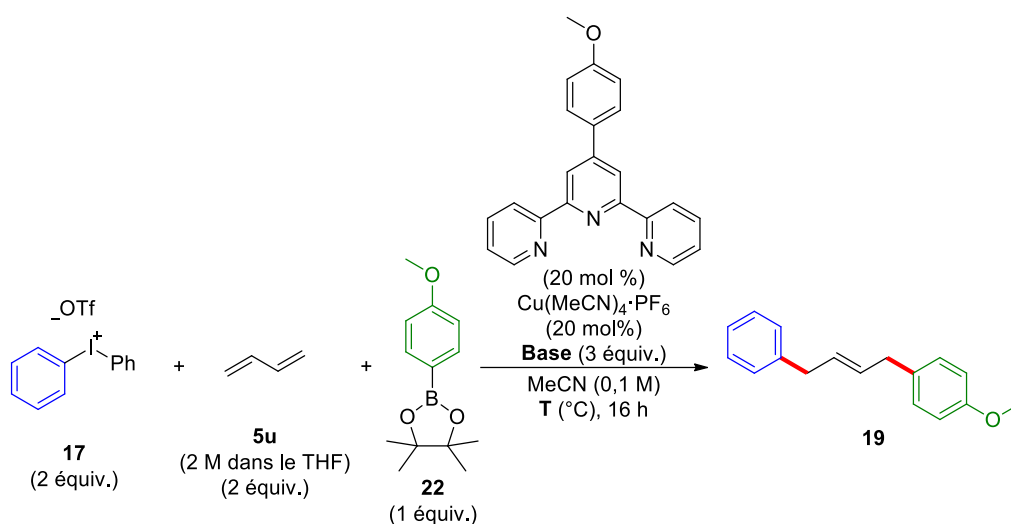
Dans l'objectif d'améliorer le rendement et sachant que celui-ci est fortement impacté par la formation du sous-produit issu de l'homocouplage entre deux acides boroniques et de d'hydrodéborylation, notre approche, basée sur les travaux du groupe de Stahl,<sup>165</sup> est de travailler en présence d'ester boronique. Une fois cet ester pinacolique **22** obtenu à partir de son analogue acide par estérification avec le pinacol,<sup>166</sup> ce dernier a été engagé dans une RMC de difonctionnalisation du butadiène dans nos meilleurs conditions. Alors que le produit désiré **19** est obtenu avec seulement un rendement de 4%, aucun produit d'homocouplage d'ester boronique n'a été observé (**Tableau 33, Entrée 1**).

Au vu de la faible conversion et du délai imparti, seuls quelques tests ont été effectués en variant la température et la nature de la base afin de favoriser la transméallation (**Tableau 33**). Nous pouvons remarquer que malgré l'augmentation de la température de 30 °C à 60 °C, le carbonate de potassium et le fluorure de césium (**Entrée 2 et 4**) ne semblent pas être efficaces,

<sup>165</sup> A. Vasilopoulos, S. L. Zultanski, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7705-7708

<sup>166</sup> M. Nandakumar, B. Rubial, A. Noble, E. L. Myers, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *59*, 1187-1191.

car seules des traces du produit souhaité **19** sont observées. Néanmoins, avec la présence du *tert*-butylate de potassium à 60 °C (**Entrée 3**), un rendement plus convaincant de 29% est obtenu. Enfin, le rendement a pu être légèrement amélioré à 36% lors de l'élévation de la température à 90 °C (**Entrée 5**). Cependant concernant ce dernier résultat, une large proportion de produit de couplage entre deux sels de iodonium **21** a été obtenue, rendant ainsi l'étape de purification difficile.



Entrée	Base	T (°C)	Rdt <b>19</b> (%)	Ratio <i>E/Z</i>
1	$\text{K}_2\text{CO}_3$	30	4	-
2	$\text{K}_2\text{CO}_3$	60	traces	-
3	KO <sup>t</sup> Bu	60	29	10:1
4	CsF	60	0	-
5	KO <sup>t</sup> Bu	90	36	10:1

**Tableau 33** : Essais de réactions de diarylation du 1,3-butadiène médié par le cuivre avec un sel de iodonium et d'un ester boronique de pinacol

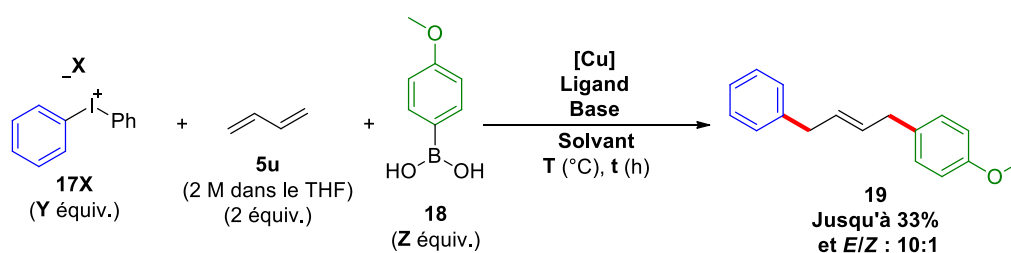
Malheureusement, arrivant à terme de cette formation doctorale, une première perspective serait de finir l'optimisation en présence de l'ester pinacolique **22** en reprenant la totalité de l'étude (criblage cuivre, ligand et ratio stœchiométrique des réactifs) et d'étendre celle-ci à d'autres esters boroniques si l'efficacité de cet agent de couplage reste peu convaincante.

### III. Conclusion et perspectives du projet

Au cours de cette étude, des tentatives de diarylations dissymétriques du 1,3-butadiène par réaction multicomposant à travers une catalyse redox au cuivre non-photomédiée, ont été entreprises avec comme partenaires un sel de diaryliodonium **17** et un dérivé d'ester ou d'acide boronique **18** et **22** dans le but d'obtenir le produit de diarylation 1,4 sélective **19**. Cette thématique du laboratoire vient s'inscrire dans la fusion de deux précédents projets du laboratoire :

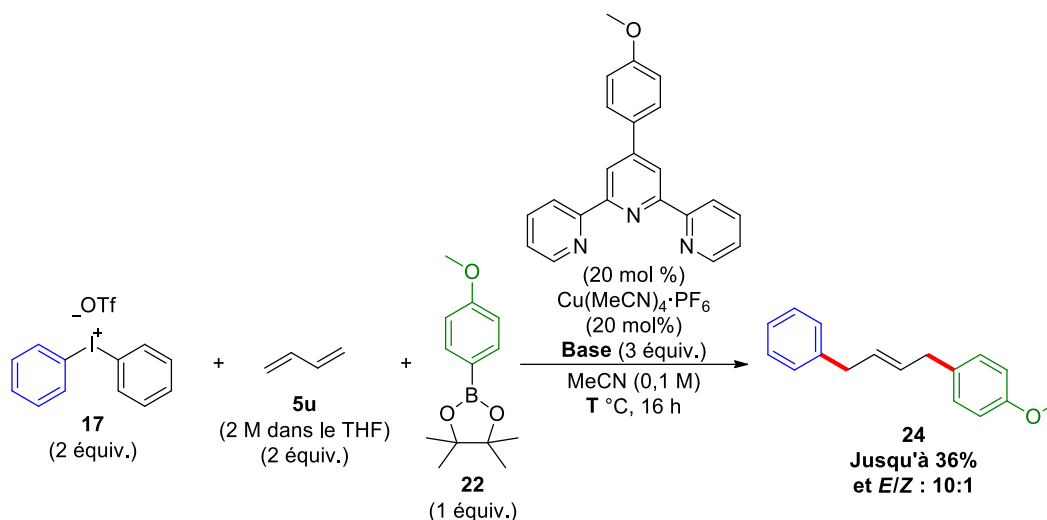
- (1) l'arylation directe d'allyles nus par des acides boroniques catalysée par le cuivre et développée par le Dr. Suman Pal ; ainsi que
- (2) la synthèse des 1,4-énynes par réaction multicomposant d'alcynylation sélective du 1,3-butadiène médiée par un aryle radical, catalysée par le cuivre et développée par le Dr. Iman Traboulsi.

Dans un premier temps, des essais ont été réalisés avec les acides boroniques comme substrats de départ par analogie avec les précédents travaux du laboratoire (**Schéma 99**). Néanmoins, malgré une liste exhaustive de conditions expérimentales testées incluant un criblage des réactifs, bases, sources métalliques, ligands, solvants, températures, temps de réaction ou encore de concentrations du milieu réactionnel et de stœchiométrie des réactifs, le produit de diarylation **19** n'a pu être obtenu qu'avec un rendement de 33%.



**Schéma 99** : Optimisation du projet de difonctionnalisation du 1,3-butadiène **5u** avec comme initiateur radicalaire un sel d'iodonium et des acides boroniques comme partenaire de terminaison

Dans un second temps, en s'appuyant sur les travaux du groupe de Stahl<sup>165</sup> afin de s'affranchir de tout produit d'homocouplage et d'hydrodéborylation, l'utilisation d'ester de pinacol borane a été envisagée (**Schéma 100**).



**Schéma 100** : Essais de difonctionnalisation du 1,3-butadiène **5u** avec comme initiateur radicalaire un sel d'iodonium et des esters boroniques comme partenaires de terminaison

Après seulement quelques essais, et plus particulièrement en modifiant la température et la nature de la base, des rendements entre 29% et 36% ont pu être obtenus. A ce jour, le meilleur résultat est issu de la combinaison des conditions réactionnelles suivantes : de l'hexafluorophosphonate de tétrakis(acétonitrile)cuivre(I), d'une terpyridine substituée en position 4' par un groupement *para*-anisoyle comme ligand, du *tert*-butylate de potassium en tant que base et de l'acétonitrile comme solvant à une température de 90 °C pendant 16 h.

Par défaut de temps, de nombreuses perspectives sont à envisager. Principalement, une nouvelle phase d'optimisation complète en présence d'ester boronique de pinacol est à considérer avec l'étude de plusieurs paramètres tels que : la nature des ligands, des sources de cuivres, des bases, des solvants, des températures ainsi que de la stœchiométrie des réactifs. Mais aussi, il n'est pas à exclure la possibilité de varier la famille d'ester boronique si les dérivés du pinacol se montrent peu performants.

<sup>165</sup> A. Vasilopoulos, S. L. Zultanski, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7705-7708.

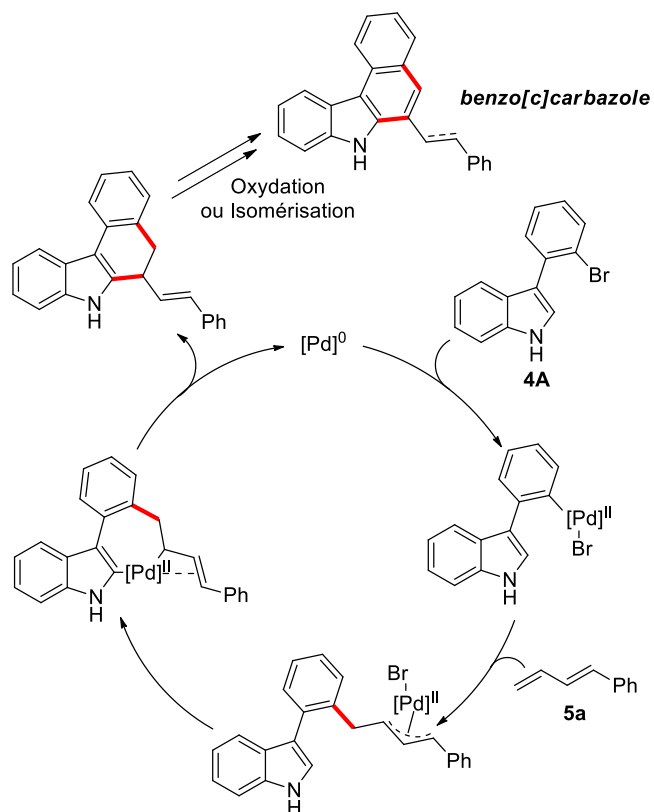
## CONCLUSION GÉNÉRALE

Dans un contexte contemporain de développement de nouvelles méthodologies de synthèse organique faisant appel à des stratégies de chimie verte et d'économie d'atome et d'étape, cette thèse a porté sur l'étude de nouvelles voies de dicarbofonctionnalisation des 1,3-diènes par réactions dominos basées sur la génération d'intermédiaires métalliques  $\pi$ -allyliques palladiés ou cuivrés sous activation ionique et radicalaire. Les travaux ont été orientés en deux axes (**Schéma 101**): le premier repose sur la construction de benzo[*c*]carbazole par annélation selon une stratégie contemporaine dit APEX ('annulative  $\pi$ -expansion', en langue anglaise) à partir de dérivés du 3-(2-bromophényl)-1*H*-indole **4A** et du 1-phényl-1,3-butadiène **5a** (**Projet (a)**) ; la seconde stratégie consiste en une réaction de diarylation dissymétrique 1,4 du 1,3-butadiène par voie radicalaire par le biais d'une catalyse rédox au cuivre non-photomédiée en présence d'un sel de iodonium comme précurseur d'aryles radicaux et d'un dérivé d'acide boronique pour l'étape d'arylation allylique (**Projet (b)**).

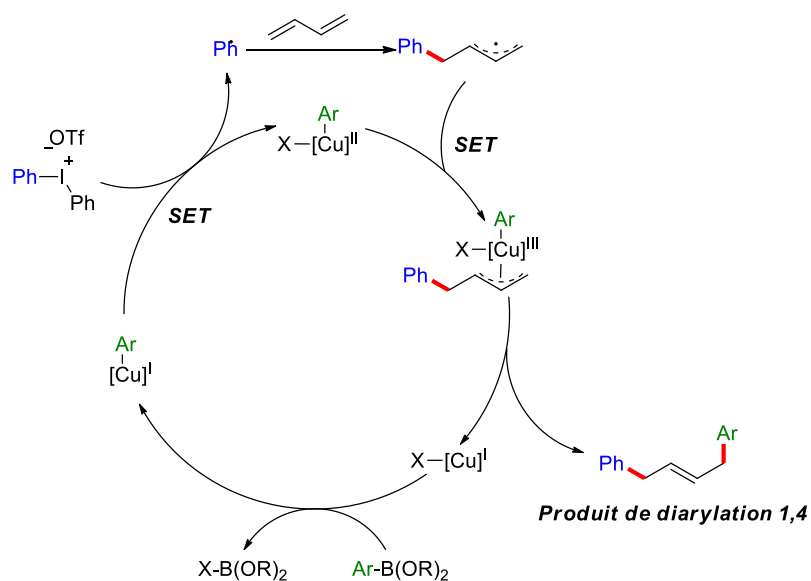


## CONCLUSION GÉNÉRALE

**Projet (a) : Annulation pour la formation de benzo[c]carbazole :**



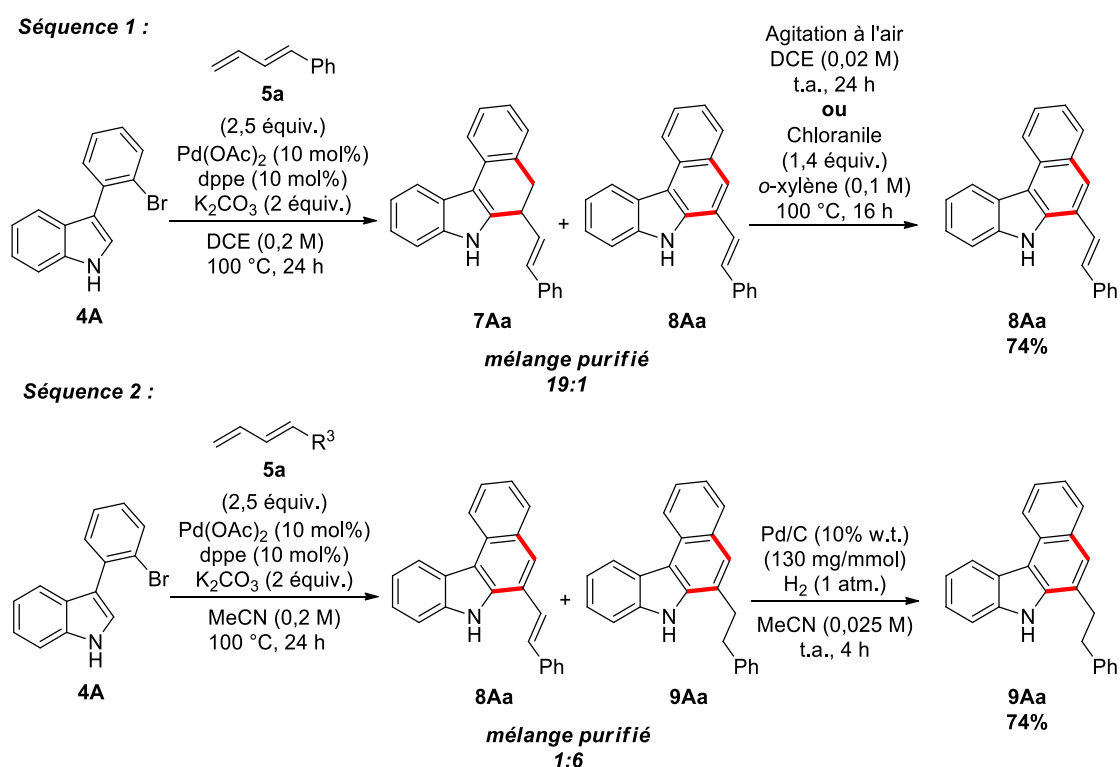
**Projet (b) : Diradialation radicalaire du 1,3-butadiène :**



**Schéma 101 :** Deux axes de travail de développement de la dicarbofonctionnalisation de 1,3-butadiène faisant intervenir des  $\pi$ -allyles métalliques

Pour le premier projet, deux méthodologies d'accès aux benzo[c]carbazoles substitués en position 6 par un groupement styrényle ou phénétyle en position C-6 (**Schéma 102**,

*Séquence 1*) ou phénéthyle (*Séquence 2*) ont été mises au point. Elles sont basées sur deux réactions dominos pallado-catalysées engageant le 3-(2-bromoaryl)-1*H*-indole **4A** et le 1-aryl-1,3-butadiène **5a** conduisant dans les mêmes conditions opératoires aux dérivés carbazoliques **7, 8** ou **8, 9** en opérant dans deux solvants différents, le DCM ou le MeCN. Toutefois, les deux dérivés carbazoliques **7, 8** et **8, 9** étant inséparables avec les techniques standards de purification, les mélanges préalablement chromatographiés ont été respectivement traités soit à l'oxygène de l'air (ou encore au chloranile), soit au dihydrogène en présence de Pd/C pour produire seuls les deux séries de benzo[*c*]carbazoles stables substitués en position C-6, d'une part vinylés (**8**) et d'autre part alkylés (**9**).



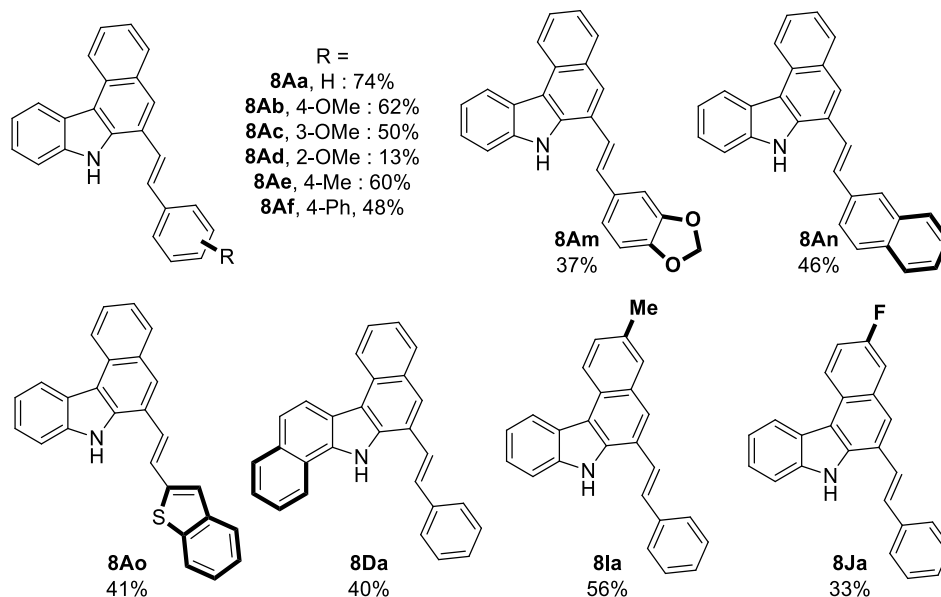
**Schéma 102 :** Développement de deux nouvelles méthodologies de préparation des benzo[*c*]carbazoles respectivement substitués par un groupement styryle (*Séquence 1*) ou phénéthyle (*Séquence 2*) en position C-6

La robustesse de ces deux méthodologies a ensuite pu être établie en variant la substitution sur les parties aromatiques des deux substrats indolique et aryldiène avec la production d'un large panel de benzo[*c*]carbazoles vinylés **8** ou alkylés **9** (12 et 14 nouveaux

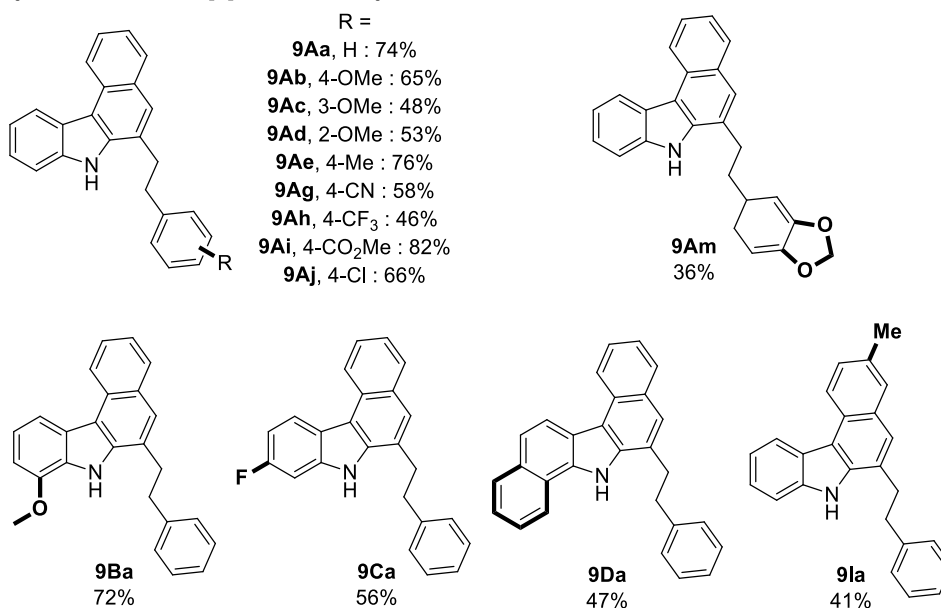
## CONCLUSION GÉNÉRALE

modèles) préparés avec des rendements variant de 32 à 82% (**Schéma 103**). L'ensemble de l'étude a été récemment publiée dans la revue *Organic Letters*.<sup>167</sup>

### Synthèse des benzo[*c*]carbazole vinylés **8** :



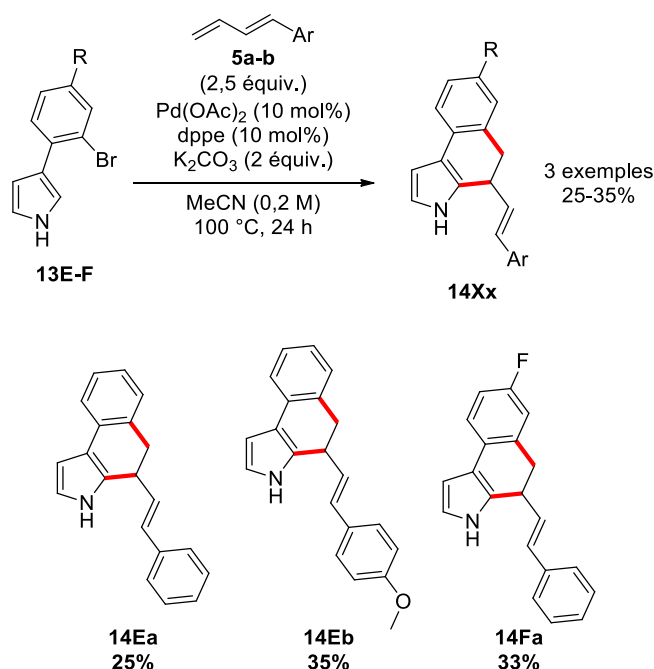
### Synthèse des benzo[*c*]carbazole alkylés **9** :



**Schéma 103** : Nouvelle librairie de benzo[*c*]carbazoles vinylés **8** et alkylés **9** préparés par application des deux séquences pallado-catalysées d'annélation / oxydation ou d'annélation / réduction

<sup>167</sup> B. Gérardin, I. Traboulsi, S. Pal, G. Lebunetelle, Y. Ramondenc, C. Hoarau, C. Schneider, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 8164-8169.

Une étude complémentaire d'extension méthodologique a été également entreprise en engageant trois hétérocycles aux propriétés électroniques analogues, les azaindoles, les benzo[*b*]thiophène et les pyrazoles. De façon générale, les résultats n'ont pas été concluants avec une production très majoritaire ou exclusive du produit du couplage de Mizoroki-Heck sans processus d'interception par activation des liaisons C-H des hétérocycles. Seule la série pyrrolique a conduit à la préparation inédite des dérivés du (*E*)-4-styryl-4,5-dihydro-3*H*-benzo[*e*]indole **14** produits avec des rendements encore faibles compris entre 25 et 35%. De façon intéressante et contrairement aux observations lors de la production des dérivés dihydrobenzo[*c*]carbazoles **7**, les dérivés 4,5-dihydro-3*H*-benzo[*e*]indoles se sont révélés stables et isolables sur colonne chromatographique sans isomérisation de la liaison alcénique ou oxydation du tricyclic complémentaires (**Schéma 104**).

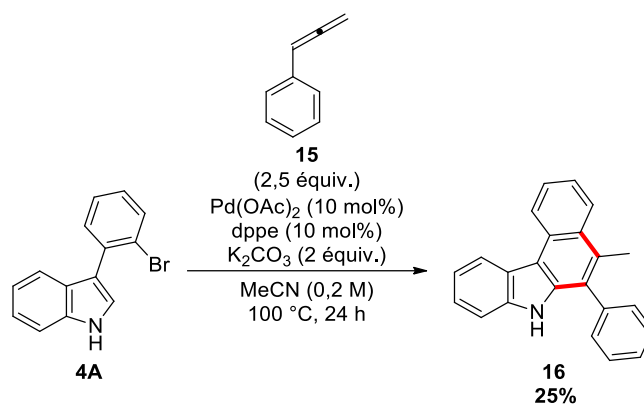


**Schéma 104** : Préparation de (*E*)-4-styryl-4,5-dihydro-3*H*-benzo[*e*]indoles **14** par extension de la méthodologie de préparation des benzo[*c*]carbazoles à partir des 3-(2-bromoaryl)-1*H*-pyrroles **13**

La seconde étude d'extension méthodologique a porté sur l'évaluation de l'allène **15** (**Schéma 105**) susceptible également de générer l'intermédiaire clé  $\pi$ -allylique palladié. Un premier essai basé sur l'utilisation strictes des conditions opératoires mises au point à partir des dérivés diéniques dans l'acétonitrile a permis d'isoler le benzo[*c*]carbazole **16**. Toutefois, à ce

## CONCLUSION GÉNÉRALE

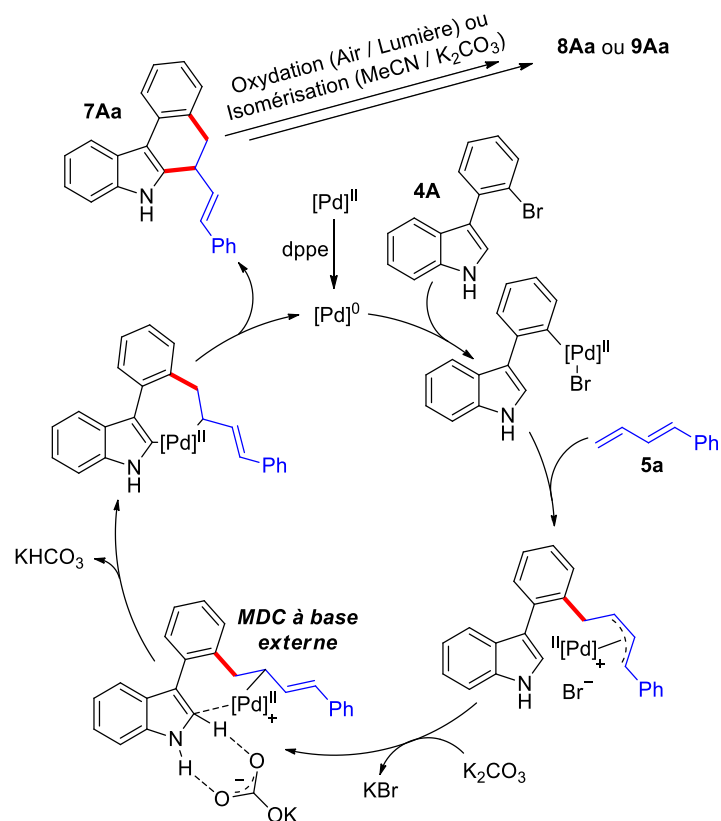
jour, toutes les tentatives d'optimisation du rendement en variant les paramètres expérimentaux (les ligands, les bases ou encore la température et la nature du solvant) sont restées infructueuses.



**Schéma 105** : Synthèse 5-méthyl-6-phényl-7H-benzo[c]carbazole par couplage pallado-catalysé du 3-(2-bromophényl)indole **4a** avec l'allène **15**

L'ultime travail de cette première partie de mes travaux de thèse a porté sur une proposition mécanistique de la réaction domino pallado-catalysée de production des dérivés benzo[c]carbazoles. Sur la base de nos observations expérimentales qui ont déterminé les paramètres cruciaux (base / ligand : K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> / dppe) et en s'appuyant sur le mécanisme proposé par le groupe de Maestri<sup>94</sup> concernant l'interception d'intermédiaire  $\pi$ -allyle palladium en présence d'un noyau indolique non protégé (**Schéma 106**), nous avons retenu comme étape clé d'activation de la liaison C2(sp<sup>2</sup>)-H de l'indole, la métallation-déprotonation concertée avec deux particularités : (1) l'assistance basique externe (MDC à base externe) et (2) la mobilisation de la base par interaction hydrogène impliquant la liaison N-H de l'indole.

<sup>94</sup> G. Cera, M. Lanzi, D. Balestri, N. Della Ca', R. Maggi, F. Bigi, M. Malacria, G. Maestri, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3220-3224.

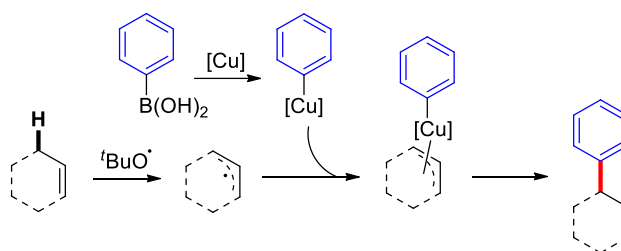


**Schéma 106** : Mécanisme proposé de la réaction domino pallado-catalysée de préparation des benzo[c]carbazoles

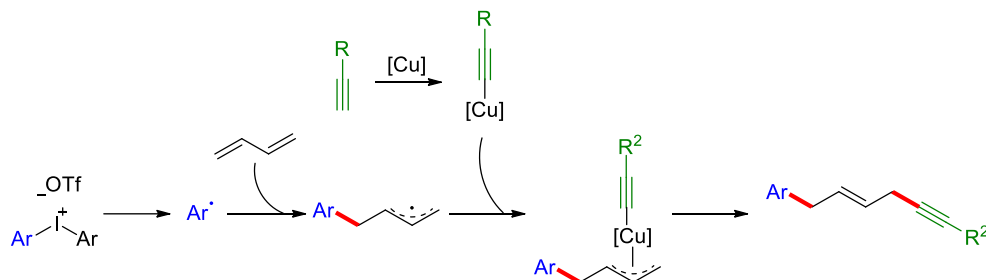
La seconde partie de mon travail de formation doctorale a consisté à étudier la diarylation radicalaire du 1,3-butadiène à partir de sels de iodonium et de dérivés d'acides boroniques (**Schéma 108**). Ce travail s'est inscrit dans la valorisation des travaux de deux post-doctorants : (1) d'une part l'étude de l'arylation directe de liaison C-H de systèmes allyliques à l'aide d'acides boroniques sous activation radicalaire et catalyse au cuivre (Dr. Suman Pal) et (2) d'autre part l'étude de la dicarbofonctionnalisation de 1,3-butadiènes à l'aide de sels de iodonium et d'alcynes vrais sous activation radicalaire et catalyse au cuivre (Dr. Iman Traboulsi).

## CONCLUSION GÉNÉRALE

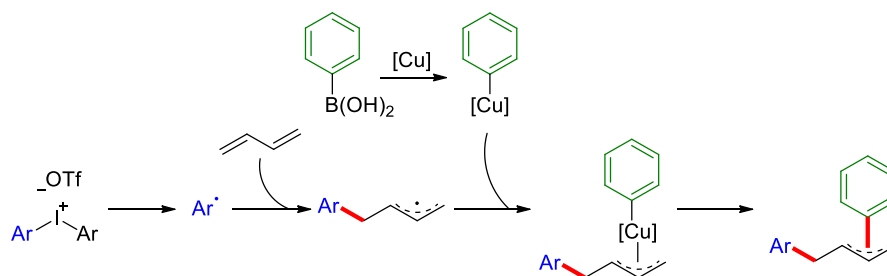
(1) : Arylation directe de systèmes allyliques non préfonctionnalisés à l'aide d'acides boroniques sous activation radicalaire et catalyse au cuivre (Dr. Suman Pal) :



(2) : Dicarbofonctionnalisation de 1,3-diènes à l'aide d'aryliodoniums et d'alcynes vrais sous activation radicalaire et catalyse au cuivre (Dr. Iman Traboulsi) :

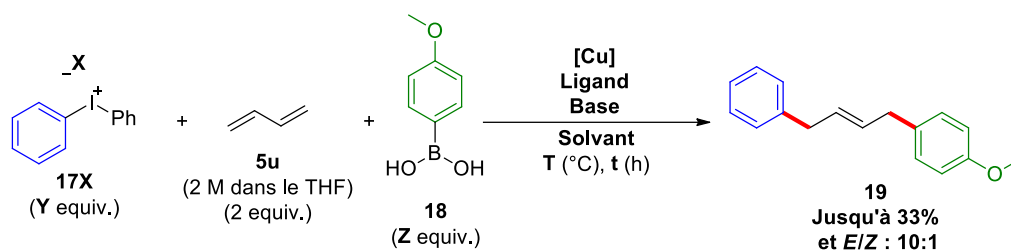


(3) : Projet de thèse : Dirarylation du 1,3-butadiène à l'aide d'aryliodoniums et d'acides boroniques sous activation radicalaire et catalyse au cuivre :



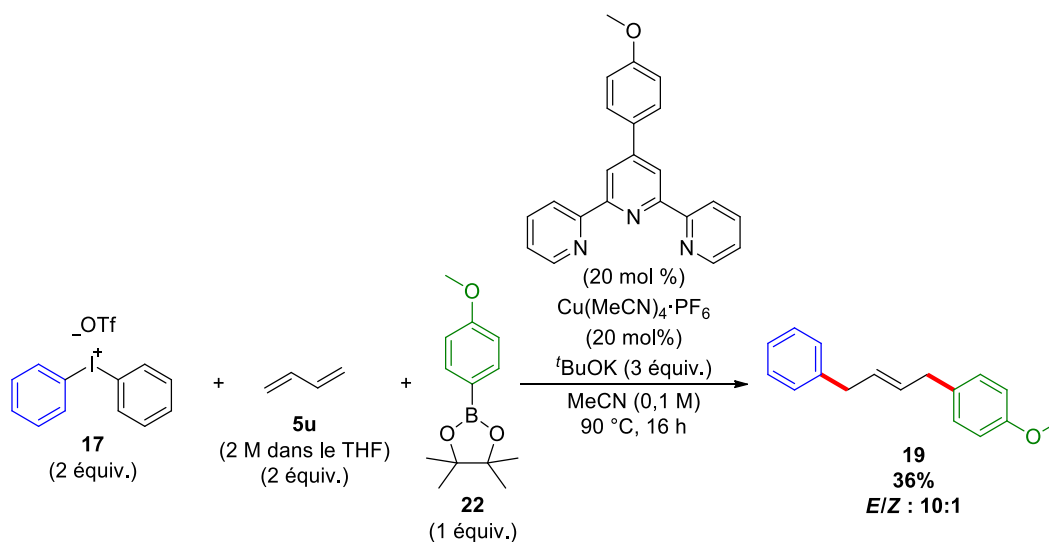
**Schéma 108** : Etude de la valorisation de deux développements méthodologiques antérieurs du laboratoire pour la mise au point de la diarylation de 1,3-butadiène à l'aide d'aryliodoniums et d'acides boroniques sous activation radicalaire et catalyse au cuivre

Après le criblage de nombreux paramètres réactionnels tels que la nature des acides boroniques, des bases, des ligands, des sources de cuivre, des solvants, des températures et temps de réaction ou encore la stoechiométrie et la concentration du mélange, un produit de diarylation dissymétrique **19** a pu être isolé qu'avec un rendement modeste de 33% (**Schéma 109**).



**Schéma 109** : Etude de la diarylation cupro-catalysée du 1,3-butadiène à l'aide d'acides boroniques sous activation radicalaire et catalyse au cuivre

Les sous-produits principaux d'homocouplage et d'hydrodéborylation ont pu ensuite être limités avec les esters de pinacol en accord avec les observations du groupe de Stahl<sup>165</sup> qui utilise spécifiquement le *tert*-butylate de potassium. Toutefois bien que les purifications eussent été fortement simplifiées en raison de la faible production des sous-produits d'homocouplage et d'hydrodéborylation, les rendements sont demeurés modestes compris entre 29 et 36%. A ce jour, la réaction la plus performante est présentée dans le **Schéma 110** en utilisant une combinaison d'hexafluorophosphonate de tétrakis(acétonitrile)cuivre (I) avec une terpyridine substituée en 4' par un groupement anisole et le *tert*-butylate de potassium dans l'acétonitrile.



**Schéma 110** : Réaction de diarylation du 1,3-butadiène à l'aide du diphenyliodonium et du phénylboronate sous activation radicalaire et catalyse au cuivre

<sup>165</sup> A. Vasilopoulos, S. L. Zultanski, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7705-7708.





## EXPERIMENTAL PART

I.	Solvents, Reagents and Apparatus .....	185
	1) Reactions.....	185
	2) Purification.....	185
	3) Analysis.....	185
II.	Synthesis.....	186
	1) General procedures .....	186
	2) Commercial availability.....	193
	3) Experimental part.....	194
	a) Synthesis of 3-iodo-1-(phénylsulfonyl)-1 <i>H</i> -indoles <b>2A-2H</b> .....	194
	b) Synthesis of 1-(phenylsulfonyl)-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1 <i>H</i> -indole <b>S1-3A</b> .....	199
	c) Synthesis of 3-iodo-1-(phénylsulfonyl)-1 <i>H</i> -indoles <b>3A-3J</b> .....	199
	d) Synthesis of 3-(2-bromophenyl)-1 <i>H</i> -indoles <b>4A-4J</b> .....	207
	e) Synthesis of 1-aryle-1,3-butadienes <b>5b-5o</b> .....	214
	f) Synthesis of Mizoroki-Heck-type indole <b>6</b> .....	222
	g) Synthesis of 6-styryl-benzo[ <i>c</i> ]carbazoles <b>8</b> .....	223
	h) Synthesis of 6-phenethyl-benzo[ <i>c</i> ]carbazoles <b>9</b> .....	235
	i) Synthesis of 2-(2-bromophenyl)-1 <i>H</i> -indoles <b>10A</b> and <b>10B</b> .....	249
	j) Synthesis of 3-iodo- <i>N</i> -protected heterocycles <b>S2-13A-C</b> .....	250
	k) Synthesis of 3-borylated benzo[ <i>b</i> ]thiophene <b>S2-13D</b> .....	251
	l) Synthesis of acrylic esters <b>S2-13E</b> and <b>S2-13F</b> .....	252
	m) Synthesis of 3-(2-bromophenyl)- <i>N</i> -protected heterocycles <b>S3-13A-C</b> .....	253
	n) Synthesis of 4-(2-bromophenyl)-1 <i>H</i> -pyrroles-3-carboxylate <b>S3-13E</b> and <b>S3-13F</b> 255	
	o) Synthesis of 3-(2-bromophenyl)-heterocycles <b>13A-F</b> .....	257

## EXPERIMENTAL PART

p)	Synthesis of 4,5-dihydro-3 <i>H</i> -benzo[ <i>e</i> ]indole <b>14Ea</b> , <b>14Fa</b> and <b>14Eb</b> .....	261
q)	Synthesis of (2,2-dibromocyclopropyl)benzene <b>S2-15</b> and propa-1,2-dien-1-ylbenzene <b>15</b> .....	263
r)	Synthesis of 5-methyl-6-phenyl-benzo[ <i>c</i> ]carbazole <b>16</b> .....	264
s)	Synthesis of the diarylation product of 1,3-butadiene <b>19</b> .....	265
t)	Synthesis of pinacol 4-methoxyphenylboronic ester <b>22</b> .....	266

## I. Solvents, Reagents and Apparatus

### 1) Reactions

All reactions were carried out under an argon atmosphere unless otherwise stated. Thermic heating experiments were conducted with Heidolph<sup>®</sup> MR-HeiTech or IKA<sup>®</sup> RCT-Classic, using an oil bath with silicon oil.

All Commercially available reagents were used throughout without further purification, except otherwise specified. Palladium and copper catalysts and phosphine and nitrogen ligands were stored in desiccators as well as inorganic bases after drying over P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> in vacuo at high temperature. Extra dry solvents such as 1,4-dioxane, DMF, DMAc, DCE and DMSO were obtained from Acros Organics<sup>®</sup> in sealed bottles over 3 Å or 4 Å molecular sieves and stored under nitrogen. Other dry solvents such as toluene, dichloromethane, acetonitrile and diethyl ether were dispensed by M.Braun SPS Solvent Purification System.

### 2) Purification

All reactions were monitored by thin-layer chromatography with Merck silica gel 60 F254 pre-coated aluminium plates (0.25 mm). Compounds were visualized by UV irradiations and/or spraying with a solution of potassium permanganate, followed by charring at 150 °C.

Flash column chromatography was performed on silica gel 60 (230-400 mesh 0.040-0.063 mm) or using a Interchim Puriflash XS 420 purification machine and commercially available pre-packed silica column with various loads (from 12 g up to 220 g) and median particles size (from 15 µm up to 50 µm).

### 3) Analysis

Melting points were determined on a Fisher Scientific hot stage melting point apparatus and are uncorrected.

<sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded using a Bruker Avance-300 spectrometer operating at 300 MHz <sup>1</sup>H frequency, corresponding <sup>13</sup>C and <sup>19</sup>F frequencies are 75 and 282 MHz.

The chemical shifts are calibrated to residual proton and carbon resonance of CDCl<sub>3</sub> (<sup>1</sup>H 7.26 and <sup>13</sup>C 77.1 ppm), Acetone-*d*<sub>6</sub> (<sup>1</sup>H 2.05 and <sup>13</sup>C 29.8) or DMSO-*d*<sub>6</sub> (<sup>1</sup>H 2.50 and <sup>13</sup>C 39.5). In the <sup>13</sup>C NMR spectra, signals corresponding to CH, CH<sub>2</sub> and CH<sub>3</sub> groups are assigned

## EXPERIMENTAL PART

from DEPT135. Chemical shifts ( $\delta$ ) are given in parts per million from tetramethylsilane (TMS) as internal standard. The following abbreviations are used for the  $^1\text{H}$  and  $^{19}\text{F}$  spectra multiplicities: s: singlet, d: doublet, t: triplet, q: quartet, m: multiplet, bs: broad singlet, bd: broad doublet, dd: doublet of doublets, ... Coupling constants ( $J$ ) are reported in Hertz (Hz).

IR spectra were recorded on Perkin Elmer Spectrum 100 FT IR spectrometers. HRMS were recorded on an LC Waters Acquity coupled to a Waters LCT Premier XE (Q-TOF) instrument.

## II. Synthesis

### 1) General procedures

**General Procedure A: Iodation and protection of indole andazole derivatives:** The corresponding indole orazole derivative (1 equiv.) and DMF (1.2 M) were placed and stirred in a round bottom flask. Then, KOH (2.5 equiv.) and diiodine (1 equiv.) were respectively introduced in one portion. The mixture was stirred for about 2 hours and when judged to be complete by TLC, the reaction was quenched by a saturated aqueous solution of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  and a same volume of EtOAc. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with two additional volumes of EtOAc and the organic phases were combined. Finally, the single organic phase was washed with water and brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and the solvent was removed *in vacuo*. Due to stability issues, the 3-iodo-indole derivative was not isolated and was directly engaged in the protection step without any purification.

The flask containing the crude product was flushed with  $\text{N}_2$  for several minutes, then DMF (1.2 M) was introduced and the mixture was stirred and cooled to  $0\text{ }^\circ\text{C}$  using an ice bath.  $\text{NaH}$  (60% in oil, 1.2 equiv.) was added by portions and the mixture was stirred for an additional 20 minutes. Then,  $\text{PhSO}_2\text{Cl}$  was introduced dropwise, the reaction was stirred at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  for 30 minutes then the ice bath was removed and allowed to heat up to r.t. for about 3 hours or when judged to be complete by TLC. The reaction was quenched by distilled water and a same volume of EtOAc. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with two additional volumes of EtOAc and the organic phases were combined. Finally, the single organic phase was washed with water and brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified *via* column chromatography using a gradient of elution from 0:100 (EtOAc/PE) to 10:90 (EtOAc/PE) to obtain a pure sample.

**General Procedure B: Miyaura borylation of 3-iodo-*N*-protected-1*H*-indole:** 3-iodo-*N*-protected-1*H*-indole (1 equiv.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10 mol%) were placed in an oven-dried sealed tube which was then evacuated and backfilled three times with N<sub>2</sub>. Et<sub>3</sub>N (2.5 equiv.), HBpin (1.5 equiv.) and 1,4-dioxane (0.12 M) were added and the tube was sealed with an aluminum cap. The mixture was stirred and allowed to heat at 80 °C for 2 hours when judged to be complete by TLC. Then, the reaction mixture was quenched with a small amount of water, the layers were separated, the aqueous phase was extracted two times with DCM and the organic phases were combined. Finally, the single organic phase was washed with water and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product obtained was directly engaged in the cross-coupling Suzuki-Miyaura reaction without any purification.

**General Procedure C: Synthesis of 3-(2-bromophenyl)-indole and azole derivatives from Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction:** *N*-protected indole or azole derivative (1 equiv.), the corresponding bromoaryl (1.1 equiv.), Pd(dba)<sub>2</sub> (5 mol%), triphenylphosphine (10 mol%) and caesium carbonate (2 equiv.) were placed in an oven-dried sealed tube which was then evacuated and backfilled three times with N<sub>2</sub>. DME and distilled water were added and the tube was sealed with an aluminum cap. The mixture was stirred and allowed to heat at 90 °C for about 24 hours or when judged to be complete by TLC. Then, the reaction mixture was quenched with a small amount of water, the layers were separated, the aqueous phase was extracted two times with EtOAc and the organic phases were combined. Finally, the single organic phase was washed with water and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified *via* column chromatography using a gradient of elution from 0:100 (EtOAc/PE) to 10:90 (EtOAc/PE) to obtain a pure sample.

**General Procedure D: Deprotection of phenylsulfonyl protecting groups on indole and azole derivatives:** The corresponding indole or azole derivative (1 equiv.) and MeOH (0.125 M) were placed and stirred in a round bottom flask. Then, KOH (25 equiv.) was introduced in one portion. The mixture was stirred for about 16 hours at reflux and when judged to be complete by TLC, the reaction was quenched by HCl (1 M) until pH 6-7. A similar volume of DCM was added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with two additional volumes of DCM and the organic phases were combined. Finally, the single organic phase was washed with water and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was triturated in a small amount of DCM/pentane (1:99) to obtain a pure sample.

## EXPERIMENTAL PART

**General Procedure E: Wittig reaction from cinnamaldehyde derivatives:** MePPh<sub>3</sub>Br (1.2 equiv.) was placed in an oven-dried round-bottom flask which was then evacuated and backfilled three times with N<sub>2</sub>. THF (0.1 M) were added and the mixture was stirred at -78 °C using a bath of dry ice and acetone. Titrated *n*-BuLi at 1.95 M (1.2 equiv.) was added dropwise and the flask was stirred at -78 °C for 15 minutes, then the cinnamaldehyde derivative (1 equiv.) was added dropwise to the orange mixture. The reaction continued for 2 hours and when judged to be complete by TLC, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl, the layers were separated, the aqueous phase was extracted two times with Et<sub>2</sub>O and the organic phases were combined. Finally, the single organic phase was washed with water and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified *via* column chromatography using 100% pentane to obtain a pure sample.

**General Procedure F: Wittig-Horner reaction from aldehyde derivatives:** In an oven-dried round-bottom flask which was evacuated and backfilled three times with N<sub>2</sub>, diethyl allylphosphonate (1.05 equiv. or 1.5 equiv.) and THF (0.08 M) were placed and the mixture was stirred at 0 °C. Then, NaH (60% in oil, 1.05 equiv. or 1.5 equiv.) was added in one portion and the mixture was stirred for 15 minutes. The corresponding aldehyde (1 equiv.) previously diluted in THF was added dropwise to the mixture. The reaction continued for 12 hours and when judged to be complete by TLC, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl and Et<sub>2</sub>O. The layers were separated, the aqueous phase was extracted two times with Et<sub>2</sub>O and the organic phases were combined. Finally, the single organic phase was washed with water and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified *via* column chromatography using a gradient of elution from 0:100 (EtOAc/PE) to 10:90 (EtOAc/PE) to obtain (*E*)-1-arylbutadienes with in some cases a small amount of *Z*-isomer. The spectral data is provided for the major *E*-isomer.

**General Procedure G: Allylic C-H interception for the synthesis of 6-styryl-7H-benzo[*c*]carbazole:** Indole derivative (1 equiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mol%), dppe (10 mol%) and potassium carbonate (2 equiv.) were placed in an oven-dried sealed tube which was then evacuated and backfilled three times with N<sub>2</sub>. The corresponding (*E*)-1-arylbutadiene (2.5 equiv.) and DCE (0.2 M) were added and the tube was sealed with an aluminum cap. The mixture was stirred and allowed to heat at 100 °C for 24 hours. When judged to be complete by TLC, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite<sup>®</sup> and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified *via* column chromatography using a gradient of

elution from 0:100 (EtOAc/PE) to 15:85 (EtOAc/PE) to obtain a mixture of inseparable (*E*)-6-styryl-6,7-dihydro-5*H*-benzo[*c*]carbazole and (*E*)-6-styryl-7*H*-benzo[*c*]carbazole (95:5). This mixture was placed in an oven-dried round-bottom flask. DCE (0.02 M) was added and the solution was stirred at r.t. with ambient light for 24 hours or with irradiation from a Kessil LED lamp (6200K, 18W) for 40 minutes. For products **8Ab**, **8Ac**, **8Ad** and **8Af**, mild-oxydation with air was not efficient, a post oxidative reaction was mandatory with chloranil in *o*-xylene at 120 °C for 16 h to obtain a clean conversion into the (*E*)-6-styryl-7*H*-benzo[*c*]carbazole derivatives. When judged to be complete by TLC, the solvent was removed *in vacuo*. Finally, the crude product was triturated in a small amount of DCM/pentane (5:95) to obtain a pure sample.

**General Procedure H: Allylic C-H interception for the synthesis of 6-phenethyl-7*H*-benzo[*c*]carbazole:** Indole derivative (1 equiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mol%), dppe (10 mol%) and potassium carbonate (2 equiv.) were placed in an oven-dried sealed tube which was then evacuated and backfilled three times with N<sub>2</sub>. The corresponding (*E*)-1-arylbutadiene (2.5 equiv.) and MeCN (0.2 M) were added and the tube was sealed with an aluminum cap. The mixture was stirred and allowed to heat at 100 °C for 24 hours. When judged to be complete by TLC, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite<sup>®</sup> and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified *via* column chromatography using a gradient of elution from 0:100 (EtOAc/PE) to 15:85 (EtOAc/PE) to obtain a mixture of inseparable saturated and unsaturated (6:1) 7*H*-benzo[*c*]carbazoles. This mixture was placed in an oven-dried round-bottom flask with Pd/C (10 w.t., 130 mg/mmol) which was then evacuated and backfilled with N<sub>2</sub>. MeOH (0.025 M) was added and while the solution was stirred, hydrogen in rubber balloon was bubbled. The reaction continued for 4 hours, then was filtered through a pad of Celite<sup>®</sup> and the solvent was removed *in vacuo*. Finally, the crude product was triturated in a small amount of DCM/pentane (5:95) to obtain a pure sample.

**General Procedure I: Synthesis of 2-(2-bromophenyl)indole from Fischer reaction:** 2-Bromoacetophenone derivative (1 equiv.) and phenylhydrazine (1 equiv.) were placed and stirred in a round bottom flask. Then, methane sulfonic acid (12.5 equiv.) was introduced slowly and the mixture was stirred for about 1 hour at 100 °C. When judged to be complete by TLC, the reaction was poured into ice and the aqueous phase was extracted with three volumes of Et<sub>2</sub>O and the organic phases were combined. Finally, the single organic phase was washed with water and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified *via* column chromatography using a gradient of elution from 0:100 (PE/EtOAc) to 10:90 (PE/EtOAc) to obtain a pure sample.



## EXPERIMENTAL PART

**General Procedure J: N-methylation of indole derivatives:** Indole derivative (1 equiv.) and DMF (0.5 M) were placed and stirred in a round-bottom flask. Then, the reaction mixture was cooled to 0 °C using an ice bath, sodium hydride (60% in oil, 1.2 equiv.) was introduced in one portion and the mixture was stirred for about 20 minutes at 0 °C. Iodomethane (1.2 equiv.) was introduced slowly and the ice bath was removed. The reaction was stirred for additional 16 hours. Then, the reaction mixture was quenched with a small amount of water, the layers were separated, the aqueous phase was extracted two times with EtOAc and the organic phases were combined. Finally, the single organic phase was washed with water and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified *via* column chromatography using a gradient of elution from 0:100 (EtOAc/PE) to 12:88 (EtOAc/PE) to obtain a pure sample.

**General Procedure K: Miyaura borylation of 3-bromo-benzo[*b*]thiophene:** 3-iodo-benzo[*b*]thiophene (1 equiv.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mol%) were placed in an oven-dried round-bottom flask which was then evacuated and backfilled three times with N<sub>2</sub>. KOAc (2.0 equiv.), B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub> (1.0 equiv.) and 1,4-dioxane (5 M) were added and the mixture was stirred and allowed to heat at reflux for 24 hours. Then, the reaction mixture was quenched with a small amount of water, the layers were separated, the aqueous phase was extracted two times with DCM and the organic phases were combined. Finally, the single organic phase was washed with water and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified *via* column chromatography using a gradient of elution from 0:100 (EtOAc/PE) to 3:97(EtOAc/PE) to obtain a pure sample.

**General Procedure L: Synthesis of (*E*)-ethyl 3-(2-bromophenyl)acrylate from Wittig-Horner reaction:** In an oven-dried round-bottom flask which was then evacuated and backfilled three times with N<sub>2</sub>, triethyl phosphonoacetate (1.0 equiv.) and THF (0.2 M) were placed and the mixture was stirred vigorously on activated molecular sieves. LiOH·H<sub>2</sub>O (1.0 equiv.) was added in one portion, then the corresponding aldehyde (1 equiv.) diluted in THF, was introduced dropwise in the mixture. The reaction continued for 24 hours and when judged to be complete by TLC, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl and DCM, the layers were separated, the aqueous phase was extracted two times with DCM and the organic phases were combined. Finally, the single organic phase was washed with water and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified *via* column chromatography using a gradient of elution from 0:100 (EtOAc/PE) to 12:88 (EtOAc/PE) to obtain a pure sample.

**General Procedure M: Synthesis of pyrrole by Van Leusen's [3+2] cycloaddition reaction:** In an oven-dried round-bottom flask which was evacuated and backfilled three times with N<sub>2</sub>, NaH (60% in oil, 1.2 equiv.) in Et<sub>2</sub>O/DMF (2:1, 0.25 M) was placed and the mixture was stirred. A premixed solution of (*E*)-ethyl 3-(2-bromophenyl)acrylate derivative (1.0 equiv.) and TosMIC (1.2 equiv.) in Et<sub>2</sub>O (0.5 M) was added dropwise to the solution of NaH over 30 min at r.t. The reaction continued for 16 hours and when judged to be complete by TLC, the reaction mixture was quenched with water. This solution was extracted three times with Et<sub>2</sub>O and the organic phases were combined. Finally, the single organic phase was washed with water and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified *via* trituration in a small amount of pentane/EtOAc (95/5) to obtain a pure sample.

**General Procedure N: Saponification and decarboxylation of 1*H*-pyrrole-3-carboxylic acid ethyl ester:** In a round-bottom flask, powdered NaOH (2.6 equiv.) and ethyl 4-(2-bromophenyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxylate derivative (1 equiv.) in ethylene glycol (0.4 M) were placed and the mixture was stirred at 160 °C for 4 hours. When judged to be complete by TLC, the reaction mixture was quenched with water. This solution was extracted three times with DCM and the organic phases were combined. Finally, the single organic phase was washed with water and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified *via* column chromatography using a gradient of elution from 0:100 (EtOAc/PE) to 15:85 (EtOAc/PE) to give a pure sample.

**General Procedure O: Allylic C-H interception for the synthesis of (+/-) (*E*)-4-styryl-4,5-dihydro-3*H*-benzo[*e*]indole:** Pyrrole derivative (1 equiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mol%), dppe (10 mol%) and potassium carbonate (2 equiv.) were placed in an oven-dried sealed tube which was then evacuated and backfilled three times with N<sub>2</sub>. The corresponding (*E*)-1-arylbutadiene (2.5 equiv.) and MeCN (0.2 M) were added and the tube was sealed with an aluminum cap. The mixture was stirred and allowed to heat at 100 °C for 24 hours. When judged to be complete by TLC, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite<sup>®</sup> and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified *via* column chromatography using a gradient of elution from 0:100 (EtOAc/PE) to 15:85 (EtOAc/PE) to obtain a pure sample.

**General Procedure P: Dibromocyclopropanation of styrene derivatives:** In a round-bottom flask, styrene (1 equiv.), KOH (1.5 equiv.) and BnNEt<sub>3</sub>Cl (5 mol%) in DCM (2 M) was

## EXPERIMENTAL PART

placed and the mixture was stirred at r.t. Then, bromoform (1.2 equiv.) was added very slowly dropwise during 1 hour. The mixture was stirred for an additional 16 hours, then, when judged to be complete by TLC, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite<sup>®</sup> and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified *via* column chromatography using 100% pentane as eluent to give a pure sample.

**General Procedure Q: Ring-opening of dibromocyclopropane derivatives for the preparation of allenes:** In a round-bottom flask, dibromocyclopropane derivative (1 equiv.), in THF (0.5 M) was placed and the mixture was stirred at r.t. Then, EtMgBr (1.3 equiv.) was added slowly dropwise. The mixture was stirred for additional 2 hours, then, when judged to be complete by TLC, the reaction mixture was quenched with cold water and Et<sub>2</sub>O, the layers were separated and after being acidified with HCl (3 N), the aqueous phase was extracted two times with Et<sub>2</sub>O and the organic phases were combined. Finally, the single organic phase was washed with water and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified *via* column chromatography using 100% pentane as eluent to give a pure sample.

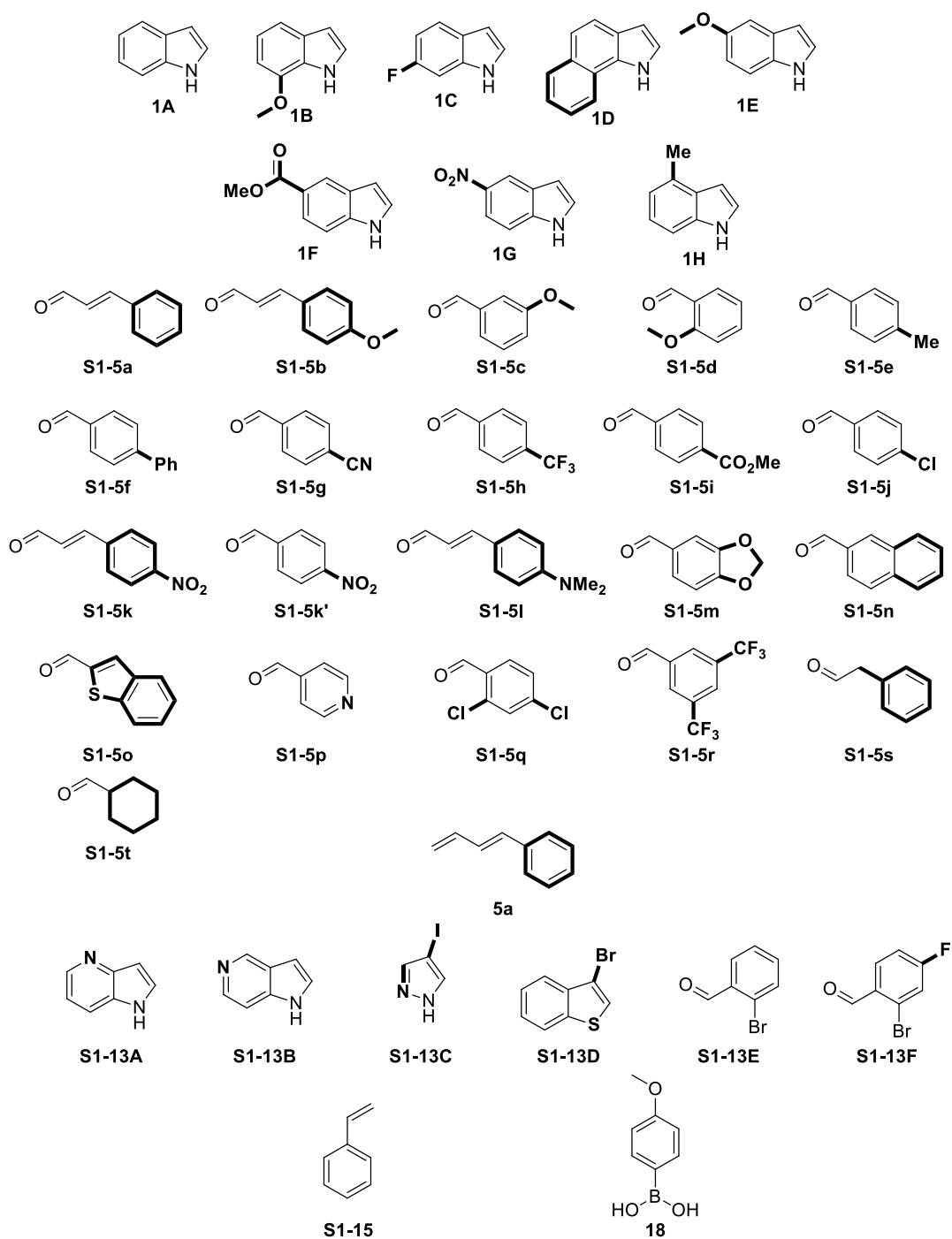
**General Procedure R: Diarylation of 1,3-butadiene using iodonium salt and boronic acid derivatives:** Boronic acid derivative (1 equiv.), diphenyliodonium triflate (2 equiv.), potassium carbonate or potassium *tert*-butoxide (3 equiv.), 4''-(4-Methoxyphenyl)-2,2'':6'',2'''-terpyridine (20 mol%), Cu(MeCN)<sub>4</sub>-PF<sub>6</sub> (20 mol%) were placed in an oven-dried sealed tube which was then evacuated and backfilled three times with N<sub>2</sub>. Then, 1,3-butadiene (2 M in THF, 2 equiv.) and MeCN (0.2 M) were added and the tube was sealed with an aluminum cap. The mixture was stirred at r.t. or allowed to heat at 90 °C for 16 hours. When judged to be complete by TLC, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite<sup>®</sup> and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified *via* column chromatography using a gradient of elution from 0:100 (EtOAc/pentane) to 2:98 (EtOAc/pentane) to obtain a pure sample.

**General Procedure S: Synthesis of pinacol boronic esters from boronic acid derivatives:** Boronic acid derivative (1 equiv.), pinacol (1 equiv.), in Et<sub>2</sub>O (0.5 M) were placed in an oven-dried round-bottom flask. The mixture was stirred at r.t. for 16 hours. Then, MgSO<sub>4</sub> (1 equiv) was added and the mixture was stirred for additional 1 hour. When judged to be complete by TLC, the reaction mixture was filtered through a pad of MgSO<sub>4</sub> and the solvent

was removed *in vacuo*. The crude product was crystallized after evaporation of the solvent to give a pure sample.

## 2) [Commercial availability](#)

Starting materials which were commercially available have been listed below on **Schéma 111**:

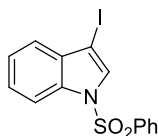


**Schéma 111:** Structure of commercially available starting materials

## EXPERIMENTAL PART

### 3) [Experimental part](#)

#### a) Synthesis of 3-iodo-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-indoles **2A-2H**



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>INO<sub>2</sub>S  
Molecular Weight: 383,20

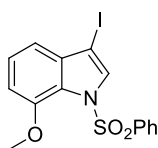
#### **2A**

**3-iodo-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-indole:** The compound **2A** was prepared according to the general procedure **A** using indole (5.0 g, 42.68 mmol), KOH (5.99 g, 106.7 mmol), diiodine (10.83 g, 42.68 mmol), NaH (60% in oil, 2.05 g, 51.22 mmol) and PhSO<sub>2</sub>Cl (6.56 mL, 51.22 mmol) in anhydrous DMF. Purification by flash chromatography in PE/EtOAc (from 0:100 to 10:90) afforded **2A** as a white powder (14.0 g, 86% yield). Exhibited spectral data are identical to previous reports.<sup>168</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.99-7.94 (m, 1H), 7.93-7.87 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.41-7.28 (m, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 138.0 (C), 134.5 (C), 134.3 (CH), 132.6 (C), 129.8 (CH), 129.6 (2xCH), 127.0 (2xCH), 125.9 (CH), 124.2 (CH), 122.2 (CH), 113.5 (CH), 67.3 (C).

---



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>INO<sub>3</sub>S  
Molecular Weight: 413,23

#### **2B**

**3-iodo-7-methoxy-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-indole:** The compound **2B** was prepared according to the general procedure **A** using 7-methoxy-1*H*-indole (1.00 g, 6.79 mmol), KOH (953 mg, 17.0 mmol), diiodine (1.72 g, 6.79 mmol), NaH (60% in oil, 326 mg, 8.15 mmol) and PhSO<sub>2</sub>Cl (1.04 mL, 8.15 mmol) in anhydrous DMF. Purification by flash chromatography in PE/EtOAc (from 0:100 to 10:90) afforded **2B** as a beige powder (2.19 g, 78% yield).

---

<sup>168</sup> M. G. Saulnier, G. W. Gribble, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 5, 757-761.

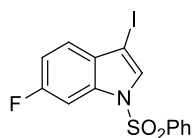
m.p.: 136.2 °C (pentane).

IR (ATR)  $\nu_{\max}$ : 3143, 1585, 1488, 1357, 1185, 1130, 587  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.98 (s, 1H), 7.91-7.81 (m, 2H), 7.64-7.51 (m, 1H), 7.55-7.43 (m, 2H), 7.21 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.02 (dd,  $J = 7.9, 1.0$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J = 7.9, 1.0$  Hz, 1H), 3.66 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 147.0 (C), 139.9 (C), 125.2 (C), 133.5 (CH), 132.0 (CH), 128.9 (2xCH), 127.3 (2xCH), 124.7 (CH), 121.2 (C), 114.6 (CH), 107.7 (CH), 64.7 (C), 55.6 ( $\text{CH}_3$ ).

HRMS (API<sup>+</sup>)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{INO}_2\text{S}$  413.9661; Found 413.9662.



Chemical Formula:  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{FINO}_2\text{S}$   
Molecular Weight: 401,19

## 2C

**6-fluoro-3-iodo-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole:** The compound **2C** was prepared according to the general procedure **A** using 6-fluoro-1H-indole (1.50 g, 11.1 mmol), KOH (1.56 g, 27.8 mmol), diiodine (2.82 g, 11.1 mmol), NaH (60% in oil, 533 mg, 13.3 mmol) and  $\text{PhSO}_2\text{Cl}$  (1.7 mL, 13.3 mmol) in anhydrous DMF. Purification by flash chromatography in PE/EtOAc (from 0:100 to 10:90) afforded **2C** as a beige powder (2.01 g, 45% yield).

m.p.: 171.7 °C (pentane).

IR (ATR)  $\nu_{\max}$ : 3135, 1480, 1368, 1183, 1170, 1106, 723  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.94-7.86 (m, 2H), 7.72 (dd,  $J = 9.3, 2.3$  Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 7.30 (dd,  $J = 8.8, 5.2$  Hz, 1H), 7.06 (td,  $J = 8.8, 2.3$  Hz, 1H).

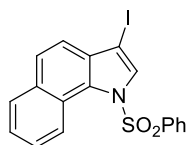
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 161.8 (C,  $^1J_{\text{C-F}} = 244$  Hz), 137.7 (C), 134.5 (CH), 134.4 (C,  $^3J_{\text{C-F}} = 13.2$  Hz), 130.1 (CH,  $^5J_{\text{C-F}} = 4.1$  Hz), 129.7 (2xCH), 128.9 (C,  $^4J_{\text{C-F}} = 1.6$  Hz), 127.0 (2xCH), 123.3 (CH,  $^3J_{\text{C-F}} = 10.0$  Hz), 112.7 (CH,  $^2J_{\text{C-F}} = 24.5$  Hz), 100.8 (CH,  $^2J_{\text{C-F}} = 28.8$  Hz), 66.6 (C,  $^5J_{\text{C-F}} = 0.9$  Hz).

$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = -114.75 (td,  $J = 9.3, 5.2$  Hz).

## EXPERIMENTAL PART

HRMS (API<sup>-</sup>) m/z: [M-H]<sup>-</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>FINO<sub>2</sub>S 399.9305; Found 399.9295.

---



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>INO<sub>2</sub>S  
Molecular Weight: 433,26

### 2D

**3-iodo-1-(phenylsulfonyl)-1H-benzo[g]indole:** The compound **2D** was prepared according to the general procedure **A** using 1H-benzo[g]indole (500 mg, 2.99 mmol), KOH (420 mg, 7.48 mmol), diiodine (759 mg, 2.99 mmol), NaH (60% in oil, 143 mg, 3.59 mmol) and PhSO<sub>2</sub>Cl (0.46 mL, 3.59 mmol) in anhydrous DMF. Purification by flash chromatography in PE/EtOAc (from 0:100 to 10:90) afforded **2D** as a white powder (1.01 g, 79% yield).

m.p.: 178.8 °C (pentane).

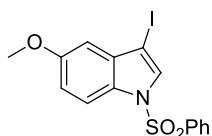
IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3157, 2989, 1446, 1326, 1187, 1170, 1090, 724 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 9.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.92-7.81 (m, 3H), 7.70-7.56 (m, 2H), 7.56-7.43 (m, 4H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 138.7 (C), 135.5 (CH), 134.1 (CH), 133.8 (C), 132.2 (C), 131.2 (C), 130.6 (2xCH), 130.2 (CH), 127.9 (2xCH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 126.4 (CH), 124.4 (CH), 123.3 (C), 121.1 (CH), 68.6 (C).

HRMS (API<sup>+</sup>) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>INO<sub>2</sub>S 433.9712; Found 433.9692.

---



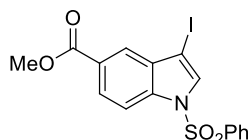
Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>INO<sub>3</sub>S  
Molecular Weight: 413,23

### 2E

**3-iodo-5-methoxy-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole:** The compound **2E** was prepared according to the general procedure **A** using 5-methoxy-1H-indole (1.00 g, 6.80 mmol), KOH (0.95 g, 17.0 mmol), diiodine (1.73 g, 6.80 mmol), NaH (60% in oil, 326 mg, 8.16 mmol) and PhSO<sub>2</sub>Cl (1.05 mL, 8.16 mmol) in anhydrous DMF. Purification by flash chromatography in PE/EtOAc (from

0:100 to 15:85) afforded **2E** as a light-grey powder (2.34 g, 84% yield). Exhibited spectral data are identical to previous reports.<sup>169</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.89-7.83 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 6.97 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).



Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>INO<sub>4</sub>S  
Molecular Weight: 441,24

## 2F

**methyl 3-iodo-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole-5-carboxylate:** The compound **2F** was prepared according to the general procedure **A** using methyl 1*H*-indole-5-carboxylate (2.00 g, 11.4 mmol), KOH (1.60 g, 28.5 mmol), diiodine (2.90 g, 11.4 mmol), NaH (60% in oil, 959 mg, 24.0 mmol) and PhSO<sub>2</sub>Cl (3.06 mL, 24.0 mmol) in anhydrous DMF. Purification by flash chromatography in PE/EtOAc (from 0:100 to 15:85) afforded **2F** as a white powder (1.30 g, 26% yield).

m.p.: 166.2 °C (pentane).

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3676, 2988, 2902, 1719, 1394, 1234, 1066, 733 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) = 8.10-7.98 (m, 3H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 3.94 (s, 3H).

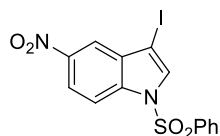
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) = 166.8 (C), 137.7 (C), 137.0 (C), 134.6 (CH), 132.5 (C), 131.0 (CH), 129.7 (2xCH), 127.0 (3xCH), 126.3 (C), 124.5 (CH), 113.4 (CH), 67.4 (C), 52.4 (CH<sub>3</sub>).

HRMS (API<sup>+</sup>) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>INO<sub>4</sub>S 441.9610; Found 441.9597.

<sup>169</sup> M. G. Saulnier, G. W. Gribble, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2690-2695.



## EXPERIMENTAL PART



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S  
Molecular Weight: 428,20

### 2G

**3-iodo-5-nitro-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole:** The compound **2G** was prepared according to the general procedure **A** using methyl 5-nitro-1H-indole (1.00 g, 6.17 mmol), KOH (866 mg, 15.43 mmol), diiodine 1.57 g, 6.17 mmol), NaH (60% in oil, 296 mg, 7.40 mmol) and PhSO<sub>2</sub>Cl (0.948 mL, 7.40 mmol) in anhydrous DMF. Purification by flash chromatography in PE/EtOAc (from 0:100 to 15:85) afforded **2G** as a yellow-orange powder (2.42 g, 92% yield).

m.p.: 198.4 °C (pentane).

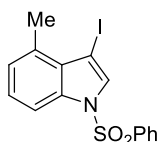
IR (ATR)  $\nu_{\max}$ : 3676, 2988, 2902, 1520, 1370, 1074, 737 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.31 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J* = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.95-7.91 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.68-7.59 (m, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 144.9 (C), 137.4 (C), 137.3 (C), 135.0 (CH), 132.9 (C), 132.7 (CH), 130.0 (2xCH), 127.1 (2xCH), 121.0 (CH), 118.8 (CH), 114.0 (CH), 66.8 (C).

HRMS (API) *m/z*: [M-SO<sub>2</sub>Ph]<sup>-</sup> Calcd for C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 286.9318; Found 286.9315.

---



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>INO<sub>2</sub>S  
Molecular Weight: 397,23

### 2H

**3-iodo-4-methyl-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole:** The compound **2H** was prepared according to the general procedure **A** using methyl 4-methyl-1H-indole (2.00 g, 15.2 mmol), KOH (2.14 g, 38.1 mmol), diiodine (3.87 g, 15.2 mmol), NaH (60% in oil, 732 mg, 18.3 mmol) and PhSO<sub>2</sub>Cl (2.33 mL, 18.3 mmol) in anhydrous DMF. Purification by flash chromatography in PE/EtOAc (from 0:100 to 15:85) afforded **2H** as a light-grey powder (2.30 g, 38% yield).

m.p.: 138.6 °C (pentane).

IR (ATR)  $\nu_{\max}$ : 3129, 1447, 1364, 1182, 1094, 721 cm<sup>-1</sup>.

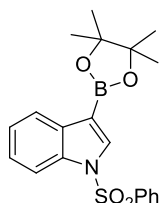
---

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.92-7.87 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.21 (dd,  $J$  = 8.4, 7.4 Hz, 1H), 6.99 (dt,  $J$  = 7.4, 0.9 Hz, 1H). 2.80 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 137.9 (C), 134.6 (C), 134.2 (CH), 132.2 (C), 130.9 (CH), 129.5 (2xCH), 128.2 (C), 127.0 (2xCH), 126.0 (CH), 125.5 (CH), 111.6 (CH), 62.5 (C), 19.4 (CH<sub>3</sub>).

HRMS (API<sup>+</sup>)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>INO<sub>2</sub>S 397.9712; Found 397.9701.

b) Synthesis of 1-(phenylsulfonyl)-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indole **S1-3A**



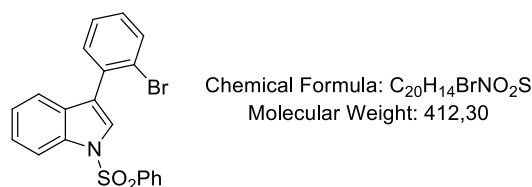
Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>BNO<sub>4</sub>S  
Molecular Weight: 383,27

**S1-3A**

**1-(phenylsulfonyl)-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indole:** The compound **S1-3A** was prepared according to the general procedure **B** using 3-iodo-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole (5.00 g, 13.0 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1.51 g, 1.30 mmol), Et<sub>3</sub>N (4.40 mL, 32.6 mmol), HBpin (2.84 mL, 19.6 mmol) and 1,4-dioxane (109 mL, 0.12 M). The crude product **S1-3A** is obtained as a dark viscous oil and was directly engaged in cross-coupling Suzuki-Miyaura reaction without any purification.

c) Synthesis of 3-iodo-1-(phenylsulfonyl)-1H-indoles **3A-3J**

## EXPERIMENTAL PART



### 3A

**3-(2-bromophenyl)-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole:** The compound **3A** was prepared according to the general procedure **C** using 3-iodo-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole **2A** (5.00 g, 13.1 mmol), 2-bromophenylboronic acid (2.89 g, 14.4 mmol), caesium carbonate (8.51 g, 26.1 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (374 mg, 0.65 mmol) and triphenylphosphine (344 mg, 1.31 mmol) in a mixture of DME and distilled water (44 + 22 mL, 0.2 M). Purification by flash chromatography in PE/EtOAc (from 0:100 to 10:90) afforded **3A** as a white powder (3.26 g, 92% yield).

m.p.: 93.8 °C (MeOH).

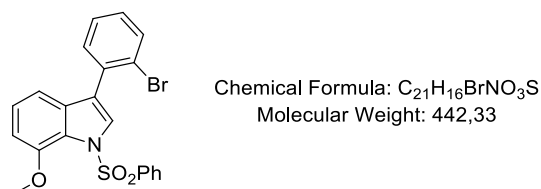
IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 1446, 1365, 1169, 1134, 1089, 738, 590 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.06 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.98-7.90 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.72 (dd,  $J$  = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.49-7.33 (m, 6H), 7.30-7.19 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 138.3 (C), 134.9 (C), 134.0 (CH), 133.6 (C), 133.6 (CH), 132.0 (CH), 130.2 (C), 129.5 (CH), 129.4 (2xCH), 127.5 (CH), 127.0 (2xCH), 125.4 (CH), 125.1 (CH), 124.0 (C), 123.7 (CH), 122.9 (C), 122.9 (CH), 113.9 (CH).

HRMS (API<sup>+</sup>)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>15</sub><sup>79</sup>BrNO<sub>2</sub>S 412.0007; Found 412.0019.

---



### 3B

**3-(2-bromophenyl)-7-methoxy-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole:** The compound **3B** was prepared according to the general procedure **C** using 3-iodo-7-methoxy-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole **2B** (2.10 g, 5.08 mmol), 2-bromophenylboronic acid (1.12 g, 5.59 mmol), caesium carbonate (3.33 g, 10.2 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (292 mg, 0.508 mmol) and triphenylphosphine (267

mg, 1.02 mmol) in a mixture of DME and distilled water (17 + 8.5 mL, 0.2 M). Purification by flash chromatography in PE/EtOAc (from 0:100 to 10:90) afforded **3B** as a white powder (1.68 g, 75% yield).

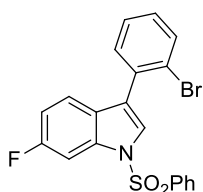
m.p.: 156.9 °C (MeOH).

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 1420, 1354, 1236, 1171, 1129, 1091, 728, 594  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.00 (s, 1H), 7.96-7.89 (m, 2H), 7.74 (dd,  $J = 8.0, 1.3$  Hz, 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.54-7.47 (m, 3H), 7.41 (td,  $J = 7.4, 1.3$  Hz, 1H), 7.31-7.22 (m, 1H), 7.15 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J = 7.9, 1.0$  Hz, 1H), 6.72 (dd,  $J = 7.9, 1.0$  Hz, 1H), 3.69 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 147.6 (C), 140.4 (C), 133.9 (C), 133.5 (CH), 133.4 (CH), 132.9 (C), 132.2 (CH), 129.4 (CH), 128.9 (2xCH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (2xCH), 124.6 (C), 124.3 (CH), 124.2 (C), 120.8 (C), 113.4 (CH), 107.2 (CH), 55.6 ( $\text{CH}_3$ ).

HRMS (API<sup>+</sup>) m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}^{79}\text{BrNO}_3\text{S}$  442.0113; Found 442.0116.



Chemical Formula:  $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{BrFNO}_2\text{S}$   
Molecular Weight: 430,29

### 3C

**3-(2-bromophenyl)-6-fluoro-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole:** The compound **3C** was prepared according to the general procedure **C** using 6-fluoro-3-iodo-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole **2C** (1.47 g, 3.66 mmol), 2-bromophenylboronic acid (809 mg, 4.03 mmol), caesium carbonate (2.58 g, 7.32 mmol),  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (105 mg, 0.183 mmol) and triphenylphosphine (96 mg, 0.366 mmol) in a mixture of DME and distilled water (12 + 6 mL, 0.2 M). Purification by flash chromatography in PE/EtOAc (from 0:100 to 10:90) afforded **3C** as a white powder (965 mg, 62% yield).

m.p.: 105.5 °C (MeOH).

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 1483, 1366, 1335, 1201, 1175, 1106, 728, 598  $\text{cm}^{-1}$ .

## EXPERIMENTAL PART

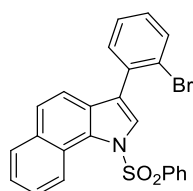
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.96-7.91 (m, 2H), 7.78 (dd,  $J = 9.6, 2.3$  Hz, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.53-7.44 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.33 (dd,  $J = 8.8, 5.3$  Hz, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H). 7.00 (td,  $J = 9.0, 2.4$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 161.2 (C,  $^1J_{\text{C-F}} = 243$  Hz), 138.0 (C), 135.1 (C,  $^3J_{\text{C-F}} = 12.6$  Hz), 134.3 (CH), 133.6 (CH), 133.2 (C), 131.9 (CH), 129.6 (CH), 129.6 (2xCH), 127.6 (CH), 127.0 (2xCH), 126.5 (C,  $^4J_{\text{C-F}} = 1.6$  Hz), 125.5 (CH,  $^5J_{\text{C-F}} = 4.0$  Hz), 123.9 (C), 122.8 (C,  $^5J_{\text{C-F}} = 0.8$  Hz), 121.8 (CH,  $^3J_{\text{C-F}} = 9.9$  Hz), 112.2 (CH,  $^2J_{\text{C-F}} = 24.3$  Hz), 101.2 (CH,  $^2J_{\text{C-F}} = 28.4$  Hz).

$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = -115.87 (td,  $J = 9.3, 5.3$  Hz).

HRMS (API)  $m/z$ :  $[\text{M-SO}_2\text{Ph}]^-$  Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_8^{79}\text{BrFN}$  287.9824; Found 287.9818.

---



Chemical Formula:  $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2\text{S}$   
Molecular Weight: 462,36

### 3D

**3-(2-bromophenyl)-1-(phenylsulfonyl)-1H-benzo[g]indole:** The compound **3D** was prepared according to the general procedure **C** using 3-iodo-1-(phenylsulfonyl)-1H-benzo[g]indole **2D** (1.00 g, 2.31 mmol), 2-bromophenylboronic acid (510 mg, 2.54 mmol), caesium carbonate (1.63 g, 4.62 mmol),  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (69 mg, 0.12 mmol) and triphenylphosphine (60 mg, 0.23 mmol) in a mixture of DME and distilled water (8 + 4 mL, 0.2 M). Purification by flash chromatography in PE/EtOAc (from 0:100 to 10:90) afforded **3D** as a white powder (610 mg, 57% yield).

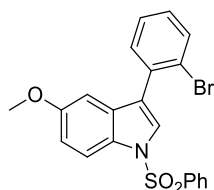
m.p.: 53.1 °C (MeOH).

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3056, 1447, 1361, 1170, 1058, 1003, 724  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 9.20 (dq,  $J = 8.7, 0.9$  Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.89-7.79 (m, 3H), 7.75 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.65-7.45 (m, 7H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 138.8 (C), 135.2 (CH), 134.3 (C), 134.1 (CH), 133.4 (C), 133.3 (CH), 131.4 (C), 130.9 (CH), 130.4 (2xCH), 130.1 (C), 130.0 (CH), 129.2 (CH), 128.7 (CH), 127.8 (2xCH), 127.3 (CH), 120.7 (CH), 126.0 (CH), 124.7 (C), 124.7 (C), 124.6 (CH), 124.1 (C), 119.9 (CH).

HRMS (API<sup>-</sup>) m/z:  $[\text{M}-\text{SO}_2\text{Ph}]^-$  Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}^{79}\text{BrN}$  320.0075; Found 320.0063.



Chemical Formula:  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3\text{S}$   
Molecular Weight: 442,33

### 3E

**3-(2-bromophenyl)-5-methoxy-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole:** The compound **3E** was prepared according to the general procedure **C** using 3-iodo-5-methoxy-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole **2E** (1.00 g, 2.42 mmol), 2-bromophenylboronic acid (534 mg, 2.66 mmol), caesium carbonate (1.58 g, 4.84 mmol),  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (70 mg, 0.12 mmol) and triphenylphosphine (64 mg, 0.24 mmol) in a mixture of DME and distilled water (8 + 4 mL, 0.2 M). Purification by flash chromatography in PE/EtOAc (from 0:100 to 10:90) afforded **3E** as a beige powder (464 mg, 44% yield).

m.p.: 161.4 °C (MeOH).

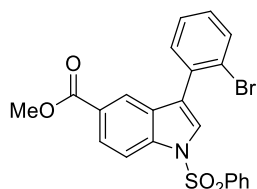
IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 1608, 1447, 1365, 1175, 684  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.94 (dd,  $J = 9.0, 0.5$  Hz, 1H), 7.92-7.88 (m, 2H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57-5.51 (m, 1H), 7.48-7.38 (m, 4H), 7.32-7.19 (m, 1H), 6.96 (dd,  $J = 9.0, 2.6$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 156.8 (C), 138.1 (C), 134.0 (CH), 133.6 (C), 133.6 (CH), 131.9 (CH), 131.2 (C), 129.6 (C), 129.5 (CH), 129.4 (2xCH), 127.6 (CH), 126.9 (2xCH), 126.2 (CH), 124.0 (C), 123.1 (C), 114.8 (CH), 114.3 (CH), 103.1 (CH), 55.8 ( $\text{CH}_3$ ).

HRMS (API<sup>+</sup>) m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}^{79}\text{BrNO}_3\text{S}$  442.0113; Found 442.0109.

## EXPERIMENTAL PART



Chemical Formula: C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>4</sub>S  
Molecular Weight: 470,34

### 3F

**methyl 3-(2-bromophenyl)-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole-5-carboxylate:** The compound **3F** was prepared according to the general procedure **C** using methyl 3-iodo-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole-5-carboxylate **2F** (1.00 g, 2.27 mmol), 2-bromophenylboronic acid (501 mg, 2.49 mmol), caesium carbonate (1.49 g, 4.53 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (130 mg, 0.23 mmol) and triphenylphosphine (119 mg, 0.45 mmol) in a mixture of DME and distilled water (8 + 4 mL, 0.2 M). Purification by flash chromatography in PE/EtOAc (from 0:100 to 20:80) afforded **3F** as a light-pink powder (928 mg, 87% yield).

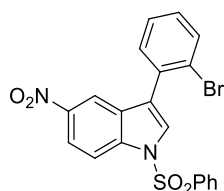
m.p.: 160.7 °C (MeOH).

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3115, 1723, 1368, 1285, 1176, 751 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.12-8.03 (m, 3H), 7.96-7.92 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (dt, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 1H), 3.88 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 167.2 (C), 137.9 (C), 137.4 (C), 134.4 (CH), 133.6 (CH), 132.9 (C), 132.0 (CH), 130.0 (C), 129.8 (CH), 129.6 (2xCH), 127.7 (CH), 127.0 (2xCH), 126.5 (CH), 126.3 (CH), 125.9 (C), 124.0 (C), 123.3 (C), 123.2 (CH), 113.6 (CH), 52.3 (CH<sub>3</sub>).

HRMS (API<sup>+</sup>) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>17</sub><sup>79</sup>BrNO<sub>4</sub>S 470.0062; Found 470.0042.



Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S  
Molecular Weight: 457,30

### 3G

**3-(2-bromophenyl)-5-nitro-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole:** The compound **3G** was prepared according to the general procedure **C** using 3-iodo-5-nitro-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole **2G**

(1.00 g, 2.34 mmol), 2-bromophenylboronic acid (516 mg, 2.57 mmol), caesium carbonate (1.53 g, 4.68 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (67 mg, 0.12 mmol) and triphenylphosphine (61 mg, 0.23 mmol) in a mixture of DME and distilled water (8 + 4 mL, 0.2 M). Purification by flash chromatography in PE/EtOAc (from 0:100 to 30:70) afforded **3G** as a beige powder (800 mg, 75% yield).

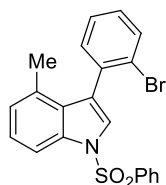
m.p.: 185.8 °C (MeOH).

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3676, 2988, 2902, 1394, 1376, 1066 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.32 (dd, *J* = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J* = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 8.15 (*J* = 9.1, 0.6 Hz, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.32 (ddd, *J* = 7.9, 6.6, 2.3 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 144.6 (C), 137.6 (C), 137.6 (C), 134.8 (CH), 133.8 (CH), 132.1 (C), 131.9 (CH), 130.2 (CH), 130.2 (C), 129.8 (2xCH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.1 (2xCH), 123.9 (C), 123.4 (C), 120.3 (CH), 117.5 (CH), 114.1 (CH).

HRMS (API) *m/z*: [M-SO<sub>2</sub>Ph]<sup>-</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>8</sub><sup>79</sup>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 314.9769; Found 314.9768.



Chemical Formula: C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>2</sub>S  
Molecular Weight: 426,33

### **3H**

**3-(2-bromophenyl)-4-methyl-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole:** The compound **3H** was prepared according to the general procedure **C** using 3-iodo-4-methyl-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole **2H** (2.00 g, 5.03 mmol), 2-bromophenylboronic acid (1.11 g, 2.54 mmol), caesium carbonate (3.28 g, 10.1 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (145 mg, 0.25 mmol) and triphenylphosphine (132 mg, 0.50 mmol) in a mixture of DME and distilled water (17 + 8 mL, 0.2 M). Purification by flash chromatography in PE/EtOAc (from 0:100 to 10:90) afforded **3H** as a highly viscous yellow oil (800 mg, 75% yield).

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3060, 1447, 1367, 1177, 1142, 1092, 753 cm<sup>-1</sup>.



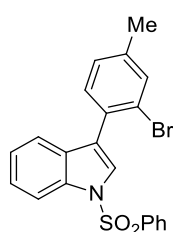
## EXPERIMENTAL PART

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.93-7.87 (m, 3H), 7.66 (dt,  $J$  = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.96 (dt,  $J$  = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 138.2 (C), 136.0 (C), 135.1 (C), 133.9 (CH), 132.5 (CH), 132.3 (CH), 132.1 (C), 129.7 (CH), 129.4 (2xCH), 128.9 (C), 127.1 (CH), 126.9 (2xCH), 125.7 (C), 125.3 (CH), 125.1 (CH), 124.8 (CH), 124.3 (C), 111.7 (CH), 18.9 ( $\text{CH}_3$ ).

HRMS (API<sup>+</sup>)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}^{79}\text{BrNO}_2\text{S}$  426.0163; Found 426.0163.

---



Chemical Formula:  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2\text{S}$   
Molecular Weight: 426,33

### 3I

**3-(2-bromo-4-methylphenyl)-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole:** The compound **3I** was prepared according to the general procedure **C** using 1-(Phenylsulfonyl)-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indole **S1-3A** (2.50 g, 6.52 mmol), 3-bromo-4-iodotoluene (1.76 g, 5.93 mmol), caesium carbonate (3.86 g, 11.9 mmol),  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (170 mg, 0.296 mmol) and triphenylphosphine (156 mg, 0.593 mmol) in a mixture of DME and distilled water (20 + 10 mL, 0.2 M). Purification by flash chromatography in PE/EtOAc (from 0:100 to 15:85) afforded **3I** as a white powder (410 mg, 16% yield).

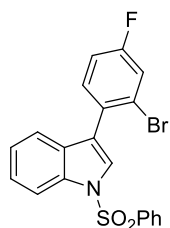
m.p.: 101.2 °C (MeOH).

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 1445, 1365, 1168, 1128, 1089, 733, 603  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.05 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.97-7.90 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.64-7.50 (m, 2H), 7.50-7.39 (m, 3H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.31 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.28-7.16 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 139.7 (C), 138.2 (C), 134.9 (C), 134.0 (2xCH), 131.6 (CH), 130.4 (C), 130.3 (C), 129.4 (2xCH), 128.4 (CH), 127.0 (2xCH), 125.3 (CH), 125.0 (CH), 123.6 (C), 123.6 (CH), 122.8 (C), 120.9 (CH), 113.9 (CH), 21.0 ( $\text{CH}_3$ ).

HRMS (API<sup>+</sup>) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub><sup>79</sup>BrNO<sub>2</sub>S 426.0163; Found 426.0150.



Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>BrFNO<sub>2</sub>S  
Molecular Weight: 430,29

### 3J

**3-(2-bromo-4-fluorophenyl)-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole:** The compound **3J** was prepared according to the general procedure **C** using 1-(Phenylsulfonyl)-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indole **S1-3A** (1.96 g, 5.12 mmol), 2-bromo-4-fluoro-1-iodobenzene (1.40 g, 4.65 mmol), caesium carbonate (3.03 g, 9.31 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (134 mg, 0.233 mmol) and triphenylphosphine (122 mg, 0.465 mmol) in a mixture of DME and distilled water (15 + 7.5 mL, 0.2 M). Purification by flash chromatography in PE/EtOAc (from 0:100 to 15:85) afforded **3J** as a white powder (555 mg, 28% yield).

m.p.: 98.2 °C (MeOH).

IR (ATR)  $\nu_{\max}$ : 1489, 1448, 1370, 1180, 1134, 734, 604 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.09-8.03 (m, 1H), 7.99-7.90 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.50-7.43 (m, 3H), 7.42-7.33 (m, 3H), 7.31-7.19 (m, 1H), 7.12 (ddd,  $J$  = 8.5, 8.0, 2.6 Hz, 1H).

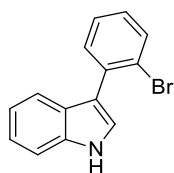
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 162.0 (C, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 252 Hz), 138.2 (C), 134.8 (C), 134.1 (CH), 132.8 (CH, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 8.5 Hz), 130.1 (C), 129.7 (C, <sup>4</sup>J<sub>C-F</sub> = 3.6 Hz), 129.5 (2xCH), 127.0 (2xCH), 125.5 (CH), 125.2 (CH), 124.2 (C, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 9.5 Hz), 123.7 (CH), 122.0 (C), 120.8 (CH, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 24.4 Hz), 120.7 (CH), 114.8 (CH, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 21.1 Hz), 113.9 (CH).

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = -111.87 (td,  $J$  = 8.1, 6.0 Hz).

HRMS (API<sup>+</sup>) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>14</sub><sup>79</sup>BrFNO<sub>2</sub>S 429.9913; Found 429.9922.

#### d) Synthesis of 3-(2-bromophenyl)-1H-indoles 4A-4J

## EXPERIMENTAL PART



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>BrN  
Molecular Weight: 272,14

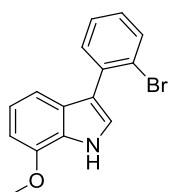
### 4A

**3-(2-bromophenyl)-1H-indole:** The compound **4A** was prepared according to the general procedure **D** using 3-(2-bromophenyl)-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole **3A** (4.73 g, 11.5 mmol) and KOH (16.1 g, 287 mmol) in MeOH (90 mL, 0.125 M). Purification by trituration in DCM/pentane (1:100) afforded **4A** as a white powder (555 mg, 93% yield). Exhibited spectral data are identical to previous reports.<sup>170</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.22 (bs, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.48-7.36 (m, 3H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 135.9 (C), 125.8 (C), 133.5 (CH), 132.3 (CH), 128.1 (CH), 127.4 (CH), 126.7 (C), 124.1 (CH), 124.0 (C), 122.5 (CH), 120.3 (CH), 120.2 (CH), 116.8 (C), 11.4 (CH).

---



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>BrNO  
Molecular Weight: 302,17

### 4B

**3-(2-bromophenyl)-7-methoxy-1H-indole:** The compound **4B** was prepared according to the general procedure **D** using 3-(2-bromophenyl)-7-methoxy-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole **3B** (1.50 g, 3.39 mmol) and KOH (4.76 g, 84.8 mmol) in MeOH (27 mL, 0.125 M). Purification by trituration in DCM/pentane (1:100) afforded **4B** as a highly viscous yellow oil (530 mg, 52% yield).

---

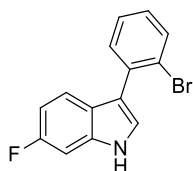
<sup>170</sup> L. Yang, H. Zheng, L. Luo, J. Nan, J. Liu, Y. Wang, X. Luan, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15, 4876-4879.

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3419, 2931, 1579, 1407, 1252, 1081, 983  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.52 (bs, 1H), 7.72 (dd,  $J = 8.0, 1.3$  Hz, 1H), 7.55 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.37 (td,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 1H), 7.24-7.15 (m, 2H), 7.09 (dd,  $J = 8.0, 7.7$  Hz, 1H), 6.70 (dd,  $J = 7.7, 0.8$  Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 146.4 (C), 136.1 (C), 133.5 (CH), 132.3 (CH), 128.0 (CH), 128.0 (C), 127.3 (CH), 126.5 (C), 124.0 (C), 123.7 (CH), 120.7 (CH), 117.2 (C), 112.9 (CH), 102.2 (CH), 55.5 ( $\text{CH}_3$ ).

HRMS (API<sup>+</sup>)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}^{79}\text{BrNO}$  302.0181; Found 302.0178.



Chemical Formula:  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrFN}$   
Molecular Weight: 290,13

#### 4C

**3-(2-bromophenyl)-6-fluoro-1H-indole:** The compound **4C** was prepared according to the general procedure **D** using 3-(2-bromophenyl)-6-fluoro-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole **3C** (732 mg, 1.70 mmol) and KOH (2.38 g, 42.5 mmol) in MeOH (14 mL, 0.125 M). Purification by trituration in DCM/pentane (1:100) afforded **4C** as a highly viscous green oil (470 mg, 94% yield).

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3424, 3060, 2923, 1549, 1454, 1234, 1137, 968  $\text{cm}^{-1}$ .

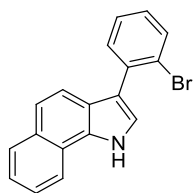
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.24 (bs, 1H), 7.73 (dd,  $J = 8.0, 1.3$  Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.21 (ddd,  $J = 8.0, 7.3, 1.8$  Hz, 1H), 7.12 (dd,  $J = 9.6, 2.3$  Hz, 1H), 6.94 (ddd,  $J = 9.6, 8.8, 2.3$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 160.1 (C,  $^1J_{\text{C-F}} = 238$  Hz), 135.7 (C,  $^3J_{\text{C-F}} = 12.5$  Hz), 135.6 (C), 133.5 (CH), 132.2 (CH), 128.3 (CH), 127.4 (CH), 124.3 (CH,  $^5J_{\text{C-F}} = 3.4$  Hz), 124.0 (C), 123.3 (C), 121.1 (CH,  $^3J_{\text{C-F}} = 10.2$  Hz), 116.9 (C), 109.0 (CH,  $^2J_{\text{C-F}} = 24.5$  Hz), 97.7 (CH,  $^2J_{\text{C-F}} = 26.2$  Hz).

$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = -120.76 (td,  $J = 9.6, 5.5$  Hz).

HRMS (API<sup>-</sup>)  $m/z$ :  $[\text{M}-\text{H}]^-$  Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_8^{79}\text{BrFN}$  287.9824; Found 287.9829.

## EXPERIMENTAL PART



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>BrN  
Molecular Weight: 322,20

### 4D

**3-(2-bromophenyl)-1H-benzo[g]indole:** The compound **4D** was prepared according to the general procedure **D** using 3-(2-bromophenyl)-1-(phenylsulfonyl)-1H-benzo[g]indole **3D** (610 mg, 1.32 mmol) and KOH (1.85 g, 33.0 mmol) in MeOH (11 mL, 0.125 M). Purification by trituration in DCM/pentane (1:100) afforded **4D** as a light-brown powder (363 mg, 89% yield).  
m.p.: 149.1 °C (pentane).

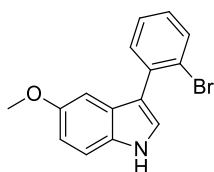
IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3404, 1023, 807, 749 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.95 (bs, 1H), 8.05-7.92 (m, 2H), 7.77 (d,  $J$  = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.69 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.62-7.52 (m, 3H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 136.0 (C), 133.5 (CH), 132.4 (CH), 130.6 (C), 130.4 (C), 129.0 (CH), 128.3 (CH), 127.4 (CH), 125.8 (CH), 124.3 (CH), 124.2 (C), 122.7 (C), 122.1 (CH), 121.9 (C), 121.1 (CH), 120.1 (CH), 119.5 (CH), 118.7 (C).

HRMS (API<sup>+</sup>) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>13</sub><sup>79</sup>BrN 322.0231; Found 322.0243.

---



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>BrNO  
Molecular Weight: 302,17

### 4E

**3-(2-bromophenyl)-5-methoxy-1H-indole:** The compound **4E** was prepared according to the general procedure **D** using 3-(2-bromophenyl)-5-methoxy-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole **3E** (300 mg, 0.68 mmol) and KOH (951 mg, 17.0 mmol) in MeOH (5 mL, 0.125 M). Purification by trituration in DCM/pentane (1:100) afforded **4E** as a high viscous light-green oil (180 mg, 88% yield).

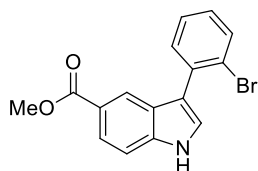
IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3060, 1711, 1448, 1367, 1177, 1142, 1092  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.22 (bs, 1H), 7.76 (dd,  $J = 8.0, 1.3$  Hz, 1H), 7.55 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.31 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.22 (ddd,  $J = 8.0, 7.4, 1.8$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J = 8.8, 2.5$  Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 154.6 (C), 136.1 (C), 133.5 (CH), 132.1 (CH), 130.9 (C), 128.1 (CH), 127.4 (CH), 127.0 (C), 124.8 (CH), 124.0 (C), 116.6 (C), 112.8 (CH), 112.2 (CH), 101.8 (CH), 56.0 ( $\text{CH}_3$ ).

HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}^{79}\text{BrNO}$  302.0181; Found 302.0185.

---



Chemical Formula:  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$   
Molecular Weight: 330,18

#### 4F

**methyl 3-(2-bromophenyl)-1H-indole-5-carboxylate:** The compound **4F** was prepared according to the general procedure **D** using methyl 3-(2-bromophenyl)-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole-5-carboxylate **3F** (928 mg, 1.97 mmol) and  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (643 mg, 1.97 mmol) in MeOH (16 mL, 0.125 M). Purification by trituration in DCM/pentane (1:100) afforded **4F** as a salmon powder (125 mg, 19% yield).

m.p.: 208.4 °C (pentane).

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3283, 2946, 1683, 1313, 1280, 1242  $\text{cm}^{-1}$ .

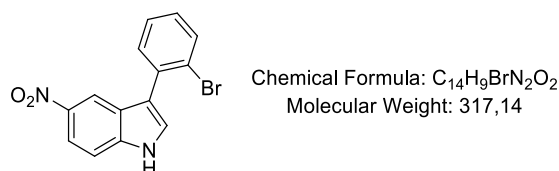
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.50 (bs, 1H), 8.36-8.33 (m, 1H), 7.96 (dd,  $J = 8.6, 1.6$  Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J = 8.3, 1.3$  Hz, 1H), 7.55-7.44 (m, 3H), 7.41 (td,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H), 7.26-7.19 (m, 1H), 3.91 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 168.2 (C), 138.4 (C), 135.1 (C), 133.6 (CH), 132.4 (CH), 128.6 (CH), 127.6 (CH), 126.5 (C), 125.2 (CH), 124.1 (C), 123.9 (CH), 123.2 (CH), 122.6 (C), 118.2 (C), 111.2 (CH), 52.06 ( $\text{CH}_3$ ).

HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}^{79}\text{BrNO}_2$  330.0130; Found 330.0125.

---

## EXPERIMENTAL PART



### 4G

**3-(2-bromophenyl)-5-nitro-1H-indole:** The compound **4G** was prepared according to the general procedure **D** using 3-(2-bromophenyl)-5-nitro-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole **3G** (700 mg, 1.53 mmol) and KOH (2.15 g, 38.3 mmol) in MeOH (12 mL, 0.125 M). Purification by trituration in DCM/pentane (15:85) afforded **4G** as a yellow powder (285 mg, 59% yield).

m.p.: 206.4 °C (pentane).

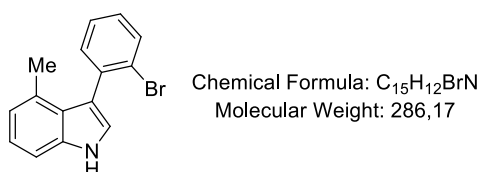
IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3350, 1505, 1472, 1317, 1294, 1070 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 11.21 (bs, 1H), 8.44 (dd, *J* = 2.3, 0.6 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.70 (dd, *J* = 9.0, 0.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.51 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.33 (ddd, *J* = 8.0, 7.3, 1.9 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 142.7 (C), 140.1 (C), 135.6 (C), 134.3 (CH), 133.2 (CH), 129.8 (CH), 129.2 (CH), 128.7 (CH), 126.8 (C), 124.3 (C), 119.0 (C), 117.9 (CH), 117.3 (CH), 113.0 (CH).

HRMS (API<sup>+</sup>) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>10</sub><sup>79</sup>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 316.9926; Found 316.9929.

---



### 4H

**3-(2-bromophenyl)-4-methyl-1H-indole:** The compound **4H** was prepared according to the general procedure **D** using 3-(2-bromophenyl)-4-methyl-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole **3H** (700 mg, 1.64 mmol) and KOH (2.30 g, 41.0 mmol) in MeOH (13 mL, 0.125 M). Purification by trituration in DCM/pentane (1:100) afforded **4H** as an off-white solid (281 mg, 60% yield).

m.p.: 105.6 °C (pentane).

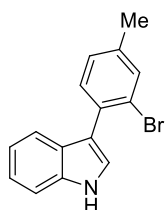
---

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3414, 3379, 1548, 1460, 1021, 750  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.14 (bs, 1H), 7.70 (dd,  $J = 7.9, 1.3$  Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J = 7.5, 1.9$  Hz, 1H), 7.35 (td,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H), 7.32-7.22 (m, 2H), 7.17 (dd,  $J = 8.2, 7.1$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.91 (dt,  $J = 7.1, 0.9$  Hz, 1H), 2.21 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 138.3 (C), 135.8 (C), 133.1 (CH), 132.2 (CH), 131.2 (C), 128.8 (CH), 126.7 (CH), 125.8 (C), 122.9 (CH), 122.6 (C + CH), 121.4 (CH), 118.2 (C), 109.2 (CH), 19.4 ( $\text{CH}_3$ ).

HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}^{79}\text{BrN}$  286.0231; Found 286.0234.



Chemical Formula:  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrN}$   
Molecular Weight: 286,17

#### 4I

**3-(2-bromo-4-methylphenyl)-1H-indole:** The compound **4I** was prepared according to the general procedure **D** using 3-(2-bromo-4-methylphenyl)-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole **3I** (300 mg, 0.704 mmol) and KOH (987 mg, 17.6 mmol) in MeOH (6 mL, 0.125 M). Purification by trituration in DCM/pentane (1:100) afforded **4I** as a light pink powder (195 mg, 97% yield).

m.p.: 74.2 °C (pentane).

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3401, 1546, 1484, 1456, 1234, 1117, 822, 743  $\text{cm}^{-1}$ .

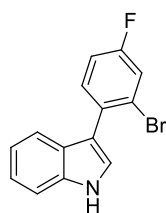
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.22 (bs, 1H), 7.63 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.39 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 138.2 (C), 135.8 (C), 133.9 (CH), 132.8 (C), 132.0 (CH), 128.2 (CH), 126.8 (C), 124.0 (CH), 123.8 (C), 122.4 (CH), 120.2 (CH), 120.2 (CH), 116.7 (C), 111.4 (CH), 20.9 ( $\text{CH}_3$ ).

HRMS (API<sup>+</sup>)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}^{79}\text{BrN}$  286.0231; Found 286.0231.



## EXPERIMENTAL PART



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>BrFN  
Molecular Weight: 290,13

### 4J

**3-(2-bromo-4-fluorophenyl)-1H-indole:** The compound **4J** was prepared according to the general procedure **D** using 3-(2-bromo-4-fluorophenyl)-1-(phenylsulfonyl)-1H-indole **3J** (500 mg, 1.16 mmol) and KOH (1.63 g, 29.1 mmol) in MeOH (9.3 mL, 0.125 M). Purification by trituration in DCM/pentane (1:100) afforded **4J** as a light orange powder (195 mg, 97% yield).  
m.p.: 82.5 °C (pentane).

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3409, 1598, 1547, 1482, 1249, 1201, 863, 741 cm<sup>-1</sup>.

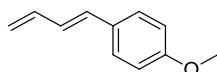
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.27 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.45 (dt,  $J$  = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.37 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 7.28 (ddd,  $J$  = 8.2, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.19 (ddd,  $J$  = 8.0, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (ddd,  $J$  = 8.7, 8.0, 2.6 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 161.3 (C, <sup>1</sup> $J_{\text{C-F}}$  = 250 Hz), 135.7 (C), 133.0 (CH, <sup>3</sup> $J_{\text{C-F}}$  = 8.2 Hz), 132.1 (C, <sup>4</sup> $J_{\text{C-F}}$  = 3.5 Hz), 126.7 (C), 124.1 (C, <sup>3</sup> $J_{\text{C-F}}$  = 9.2 Hz), 124.1 (CH), 122.6 (CH), 120.5 (CH, <sup>2</sup> $J_{\text{C-F}}$  = 24.6 Hz), 120.4 (CH), 120.0 (CH), 115.9 (C), 114.6 (CH, <sup>2</sup> $J_{\text{C-F}}$  = 20.9 Hz), 111.5 (CH).

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = -114.24 (td,  $J$  = 8.2, 6.2 Hz).

HRMS (API<sup>+</sup>)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>10</sub><sup>79</sup>BrFN 289.9981; Found 289.9979.

### e) Synthesis of 1-aryle-1,3-butadienes 5b-5o



Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O  
Molecular Weight: 160,21

### 5b

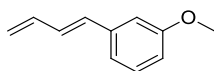
**(E)-1-(buta-1,3-dien-1-yl)-4-methoxybenzene:** The compound **5b** was prepared according to the general procedure **E** using MePPh<sub>3</sub>Br (13.2 g, 37.0 mmol), titrated *n*-BuLi at 1.95 M (19.0

mL, 37.0 mmol) and (*E*)-3-(4-methoxyphenyl)acrylaldehyde (5.00 g, 30.8 mmol) in THF (308 mL, 0.1 M). Purification *via* column chromatography using 100% pentane afforded **5b** as a slightly yellow solid (3.60 g, 73%). Exhibited spectral data are identical to previous reports.<sup>171-</sup>

172

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.40-7.34 (m, 2H), 6.91-6.85 (m, 2H), 6.75-6.64 (m, 1H), 6.58-6.44 (m, 2H), 5.35-5.26 (m, 1H), 5.16-5.11 (m, 1H), 3.82 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 159.4 (C), 137.5 (CH), 132.5 (CH), 130.0 (C), 127.8 (3xCH), 116.5 (CH<sub>2</sub>), 114.2 (2xCH), 55.4 (CH<sub>3</sub>).



Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O  
Molecular Weight: 160,21

### 5c

**(*E*)-1-(buta-1,3-dien-1-yl)-3-methoxybenzene:** The compound **5c** was prepared according to the general procedure **F** using 3-methoxybenzaldehyde (1.00 g, 7.35 mmol), NaH (440 mg, 11.0 mmol) and diethyl allylphosphonate (1.92 mL, 11.0 mmol) in THF (92 mL, 0.08 M). Purification *via* column chromatography using 100% pentane afforded **5c** as a colorless oil (413 mg, 35%). Exhibited spectral data are identical to previous reports.<sup>52</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.25 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (bd, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.97-6.95 (m, 1H), 6.85-6.75 (m, 2H), 6.59-6.45 (m, 2H), 5.40-5.32 (m, 1H), 5.22-5.17 (m, 1H), 3.83 (s, 3H).

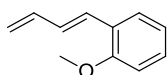
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 160.0 (C), 138.7 (C), 137.2 (CH), 132.9 (CH), 130.0 (CH), 129.7 (CH), 119.3 (CH), 117.9 (CH<sub>2</sub>), 113.5 (CH), 114.7 (CH), 55.3 (CH<sub>3</sub>).

<sup>171</sup> R. G. Soengas, H. Rodríguez-Solla, A. Díaz-Pardo, R. Acúrcio, C. Concellón, V. del Amo, A. M. S. Silva, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2524-2530.

<sup>172</sup> A. Bhowmik, R. A. Fernandes, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9203-9207.

<sup>52</sup> M. Takimoto, M. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2895-2896.

## EXPERIMENTAL PART



Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O  
Molecular Weight: 160,21

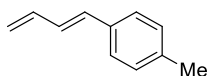
### 5d

**(E)-1-(buta-1,3-dien-1-yl)-2-methoxybenzene:** The compound **5d** was prepared according to the general procedure **F** using 2-methoxybenzaldehyde (1.00 g, 7.35 mmol), NaH (309 mg, 7.72 mmol) and diethyl allylphosphonate (1.35 mL, 7.72 mmol) in THF (92 mL, 0.08 M). Purification *via* column chromatography using 100% pentane afforded **5d** as a colorless oil (460 mg, 39%). Exhibited spectral data are identical to previous reports.<sup>175</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.50 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.24 (ddd, *J* = 8.2, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 6.99-6.78 (m, 4H), 6.57 (dt, *J* = 16.9, 9.9 Hz, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.20-5.13 (m, 1H), 3.87 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 156.9 (C), 130.1 (CH), 130.4 (CH), 128.8 (CH), 127.8 (CH), 126.6 (CH), 126.3 (C), 120.8 (CH), 117.1 (CH<sub>2</sub>), 111.0 (CH), 55.6 (CH<sub>3</sub>).

---



Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>  
Molecular Weight: 144,21

### 5e

**(E)-1-(buta-1,3-dien-1-yl)-4-methylbenzene:** The compound **5e** was prepared according to the general procedure **F** using 4-methylbenzaldehyde (2.00 g, 16.6 mmol), NaH (699 mg, 17.5 mmol) and diethyl allylphosphonate (3.05 mL, 17.5 mmol) in THF (208 mL, 0.08 M). Purification *via* column chromatography using 100% pentane afforded **5e** as a colorless oil (822 mg, 34%). Exhibited spectral data are identical to previous reports.<sup>52-171</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.38-7.32 (m, 2H), 7.21-7.12 (m, 2H), 6.85-6.74 (m, 1H), 6.63-6.47 (m, 2H), 5.39-5.31 (m, 1H), 5.22-5.16 (m, 1H), 2.38 (s, 3H).

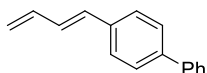
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 137.6 (C), 137.4 (CH), 134.5 (C), 132.9 (CH), 129.5 (2xCH), 128.8 (CH), 126.5 (2xCH), 117.1 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>).

---

<sup>175</sup> J. Long, P. Wang, W. Wang, Y. Li, G. Yin, *iScience* **2019**, 22, 369-379.

<sup>52</sup> M. Takimoto, M. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2895-2896.

<sup>171</sup> R. G. Soengas, H. Rodríguez-Solla, A. Díaz-Pardo, R. Acúrcio, C. Concellón, V. del Amo, A. M. S. Silva, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2524-2530.



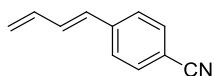
Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>  
Molecular Weight: 206,28

**5f**

**(E)-4-(buta-1,3-dien-1-yl)-1,1'-biphenyl:** The compound **5f** was prepared according to the general procedure **F** using biphenyl-4-carboxaldehyde (2.86 g, 15.6 mmol), NaH (656 mg, 16.4 mmol) and diethyl allylphosphonate (2.35 mL, 16.4 mmol) in THF (195 mL, 0.08 M). Purification *via* column chromatography using 100% pentane afforded **5f** as a colorless oil (901 mg, 28%). Exhibited spectral data are identical to previous reports.<sup>171</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.69-7.59 (m, 4H), 7.56-7.46 (m, 4H), 7.43-7.36 (m, 1H), 6.90 (dd, *J* = 15.6, 10.4 Hz, 1H), 6.76-6.52 (m, 2H), 5.42 (d, *J* = 16.9, 1H), 5.26 (d, *J* = 10.5, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 140.7 (C), 140.4 (C), 137.3 (CH), 136.3 (C), 132.5 (CH), 129.8 (CH), 128.9 (2xCH), 127.4 (CH), 127.4 (2xCH), 127.0 (4xCH), 117.8 (CH<sub>2</sub>).



Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N  
Molecular Weight: 155,20

**5g**

**(E)-4-(buta-1,3-dien-1-yl)benzonitrile:** The compound **5g** was prepared according to the general procedure **F** using 4-cyanobenzaldehyde (2.00 g, 15.3 mmol), NaH (641 mg, 16.0 mmol) and diethyl allylphosphonate (2.79 mL, 16.0 mmol) in THF (190 mL, 0.08 M). Purification *via* column chromatography using 100% pentane afforded **5g** as a white powder (348 mg, 15%). Exhibited spectral data are identical to previous reports.<sup>173</sup>

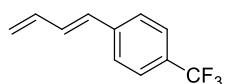
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.61-7.55 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 2H), 6.87 (ddt, *J* = 15.8, 10.5, 0.8 Hz, 1H), 6.59-6.43 (m, 2H), 5.47-5.39 (m, 1H), 5.34-5.26 (m, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 141.7 (C), 136.5 (CH), 133.2 (CH), 132.5 (2xCH), 130.9 (CH), 126.9 (2xCH), 120.5 (CH<sub>2</sub>), 119.1 (C), 110.7 (C).

<sup>171</sup> R. G. Soengas, H. Rodríguez-Solla, A. Díaz-Pardo, R. Acúrcio, C. Concellón, V. del Amo, A. M. S. Silva, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2524-2530.

<sup>173</sup> T. Chatterjee, R. Dey, B. C. Ranu, *New J. Chem.* **2011**, 35, 1103-1110.

## EXPERIMENTAL PART



Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 198,18

### 5h

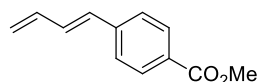
**(E)-1-(buta-1,3-dien-1-yl)-4-(trifluoromethyl)benzene:** The compound **5h** was prepared according to the general procedure **F** using 4-trifluoromethylbenzaldehyde (2.00 g, 11.5 mmol), NaH (482 mg, 12.1 mmol) and diethyl allylphosphonate (2.10 mL, 12.1 mmol) in THF (144 mL, 0.08 M). Purification *via* column chromatography using 100% pentane afforded **5h** as a colorless oil (403 mg, 18%). Exhibited spectral data are identical to previous reports.<sup>52</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.87 (dd, *J* = 15.7, 10.5 Hz, 1H), 6.62-6.45 (m, 2H), 5.46-5.38 (m, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 140.7 (C), 136.8 (CH), 132.1 (CH), 131.4 (CH), 129.4 (C, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 24.1 Hz), 126.6 (2xCH), 125.7 (2xCH, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3.9 Hz), 124.3 (C, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 271.7 Hz), 119.6 (CH<sub>2</sub>).

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) = -62.49 (s).

---



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 188,22

### 5i

**(E)-methyl 4-(buta-1,3-dien-1-yl)benzoate:** The compound **5i** was prepared according to the general procedure **F** using methyl 4-formylbenzoate (2.00 g, 12.2 mmol), NaH (512 mg, 12.8 mmol) and diethyl allylphosphonate (2.23 mL, 12.8 mmol) in THF (152 mL, 0.08 M). After purification *via* column chromatography using 100% pentane, a pure mixture of ethyl and methyl ester (1:1) was obtained (624 mg) and placed and stirred in a round-bottom flask with K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (65 mg, 0.31 mmol) in MeOH (30 mL) at reflux for 2 hours. The solvent was removed *in vacuo*. The crude was filtered through a plug of silica with a solution of EtOAc/EP (1:1) and

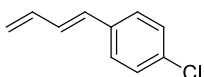
---

<sup>52</sup> M. Takimoto, M. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2895-2896.

finally the solvent is removed *in vacuo* to give **5i** as a white powder (547 mg, 24%). Exhibited spectral data are identical to previous reports.<sup>171</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.01-7.94 (m, 2H), 7.48-7.40 (m, 2H), 6.93-6.82 (m, 1H), 6.62-6.43 (m, 2H), 5.45-5.35 (m, 1H), 5.29-5.21 (m, 1H), 3.90 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 167.0 (C), 141.7 (C), 136.9 (CH), 132.1 (CH), 131.8 (CH), 130.1 (2xCH), 129.0 (C), 126.3 (2xCH), 119.5 (CH<sub>2</sub>), 52.2 (CH<sub>3</sub>).



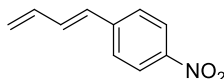
Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>Cl  
Molecular Weight: 164,63

### 5j

**(E)-1-(buta-1,3-dien-1-yl)-4-chlorobenzene:** The compound **5j** was prepared according to the general procedure **F** using 4-chlorobenzaldehyde (2.00 g, 16.6 mmol), NaH (699 mg, 17.5 mmol) and diethyl allylphosphonate (3.05 mL, 17.5 mmol) in THF (208 mL, 0.08 M). Purification *via* column chromatography using 100% pentane afforded **5j** as a colorless oil (822 mg, 34%). Exhibited spectral data are identical to previous reports.<sup>52-167</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.36-7.25 (m, 4H), 6.81-6.70 (m, 1H), 6.57-6.42 (m, 2H), 5.39-5.32 (m, 1H), 5.20 (bdd, *J* = 10.0, 0.8 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 137.0 (CH), 135.8 (C), 133.3 (C), 131.6 (CH), 130.3 (CH), 128.9 (2xCH), 127.7 (2xCH), 118.4 (CH<sub>2</sub>).



Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 175,18

### 5k

**(E)-1-(buta-1,3-dien-1-yl)-4-nitrobenzene:** The compound **5k** was prepared according to the general procedure **F** using 4-nitrobenzaldehyde (2.00 g, 13.2 mmol), NaH (556 mg, 13.9 mmol) and diethyl allylphosphonate (2.43 mL, 13.9 mmol) in THF (165 mL, 0.08 M). Purification *via*

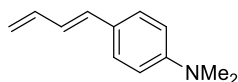
<sup>171</sup> R. G. Soengas, H. Rodríguez-Solla, A. Díaz-Pardo, R. Acúrcio, C. Concellón, V. del Amo, A. M. S. Silva, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2524-2530.

<sup>52</sup> M. Takimoto, M. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2895-2896.

## EXPERIMENTAL PART

column chromatography in pentane/AcOEt (99:1) afforded **5k** as a yellow solid (253 mg, 11%). Exhibited spectral data are identical to previous reports.<sup>174</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.22-8.16 (m, 2H), 7.78-7.71 (m, 2H), 7.18 (dd, *J* = 15.8, 10.5 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.69-6.49 (m, 1H), 5.54 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H).

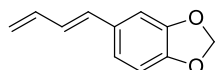


Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N  
Molecular Weight: 173,25

### 5l

**(E)-4-(buta-1,3-dien-1-yl)-N,N-dimethylaniline:** The compound **5l** was prepared according to the general procedure **E** using MePPh<sub>3</sub>Br (12.2 g, 34.2 mmol), titrated *n*-BuLi at 1.95 M (17.6 mL, 34.2 mmol) and (*E*)-3-(4-(dimethylamino)phenyl)acrylaldehyde (5.00 g, 28.5 mmol) in THF (285 mL, 0.1 M). Purification *via* column chromatography using 100% pentane afforded **5l** as a light-yellow solid (2.86 g, 58%). Exhibited spectral data are identical to previous reports.<sup>175</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.38-7.32 (m, 2H), 6.88-6.83 (m, 2H), 6.75-6.60 (m, 1H), 5.56-6.42 (m, 2H), 5.32-5.23 (m, 1H), 5.17-5.06 (m, 1H), 3.82 (s, 6H).



Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 174,20

### 5m

**(E)-5-(buta-1,3-dien-1-yl)benzo[d][1,3]dioxole:** The compound **5m** was prepared according to the general procedure **F** using piperonal (1.00 g, 6.66 mmol), NaH (400 mg, 9.99 mmol) and diethyl allylphosphonate (1.74 mL, 9.99 mmol) in THF (84 mL, 0.08 M). Purification *via* column chromatography using a gradient of elution from 0:100 (EtOAc/PE) to 10:90

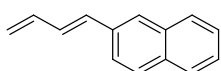
<sup>174</sup> T. Borg, P. Tuzina, P. Somfai, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 8070-8075.

<sup>175</sup> J. Long, P. Wang, W. Wang, Y. Li, G. Yin, *iScience* **2019**, 22, 369-379.

(EtOAc/PE) afforded **5m** as a slightly yellow solid (515 mg, 45%). Exhibited spectral data are identical to previous reports.<sup>176</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 6.95 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.71-6.56 (m, 1H), 6.57-6.38 (m, 2H), 5.96 (s, 2H), 5.36-5.23 (m, 1H), 5.18-5.08 (m, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 148.2 (C), 147.4 (C), 137.3 (CH), 132.6 (CH), 131.8 (C), 128.2 (CH), 121.5 (CH), 117.0 (CH<sub>2</sub>), 108.5 (CH), 105.6 (CH), 101.2 (CH<sub>2</sub>).



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>  
Molecular Weight: 180,25

### **5n**

**(E)-2-(buta-1,3-dien-1-yl)naphthalene:** The compound **5n** was prepared according to the general procedure **F** using 2-naphthaldehyde (2.00 g, 12.8 mmol), NaH (538 mg, 13.4 mmol) and diethyl allylphosphonate (2.35 mL, 13.4 mmol) in THF (160 mL, 0.08 M). Purification *via* column chromatography using 100% pentane afforded **5n** as a colorless oil (538 mg, 33%). Exhibited spectral data are identical to previous reports.<sup>171</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.83-7.73 (m, 4H), 7.63 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.50-7.38 (m, 1H), 6.92 (dd, *J* = 15.7, 10.2 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.57 (dt, *J* = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 5.38 (dd, *J* = 16.9, 1.2 Hz, 1H), 5.21 (dd, *J* = 10.2, 1.2 Hz, 1H).

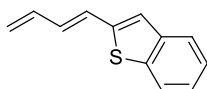
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 137.4 (CH), 134.8 (C), 133.8 (C), 133.2 (C), 133.1 (CH), 130.1 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 126.7 (CH), 126.4 (CH), 126.0 (CH), 123.6 (CH), 117.9 (CH<sub>2</sub>).

<sup>176</sup> R. Zhang, Q. Li, M. Zhang, S. Chai, Y. Duan, J. Su, Q. Zhao, C. Zhang, *Chem. Commun.* **2020**, 56, 13551-13554.

<sup>171</sup> R. G. Soengas, H. Rodríguez-Solla, A. Díaz-Pardo, R. Acúrcio, C. Concellón, V. del Amo, A. M. S. Silva, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2524-2530.



## EXPERIMENTAL PART



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>S  
Molecular Weight: 186,27

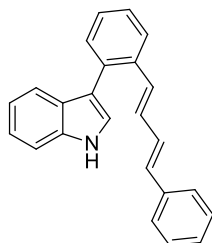
### 5o

**(E)-2-(buta-1,3-dien-1-yl)benzo[b]thiophene:** The compound **5o** was prepared according to the general procedure **F** using 2-benzothiophenecarboxaldehyde (2.00 g, 12.33 mmol), NaH (518 mg, 13.0 mmol) and diethyl allylphosphonate (2.26 mL, 13.0 mmol) in THF (154 mL, 0.08 M). Purification *via* column chromatography using 100% pentane afforded **5o** as a slightly yellow powder (495 mg, 22%). Exhibited spectral data are identical to previous reports.<sup>177</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.82-7.63 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.86-6.62 (m, 2H), 6.50 (dt, *J* = 16.5, 9.8 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 142.6 (C), 140.3 (C), 139.1 (C), 136.6 (CH), 131.9 (CH), 126.4 (CH), 124.9 (CH), 124.6 (CH), 123.5 (CH), 123.4 (CH), 122.3 (CH), 118.9 (CH<sub>2</sub>).

#### f) Synthesis of Mizoroki-Heck-type indole 6



Chemical Formula: C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N  
Molecular Weight: 321,41

### 6

**3-(2-((1E,3E)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phenyl)-1H-indole:** 3-(2-bromophenyl)-1H-indole **4A** (100 mg, 0.367 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (8 mg, 0.037 mmol), dppe (15 mg, 0.037 mmol) and caesium acetate (141 mg, 0.735 mmol) were placed in an oven-dried sealed tube which was then evacuated and backfilled three times with N<sub>2</sub>. (*E*)-buta-1,3-dien-1-ylbenzene **5a** (120 mg, 0.919 mmol) and DCE (1.8 mL, 0.2 M) were added and the tube was sealed with an aluminum cap. The mixture was stirred and allowed to heat at 80 °C for 24 hours. When judged to be complete by TLC, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite<sup>®</sup> and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified *via* column chromatography using a

<sup>177</sup> H. Zhang, X. Wu, Y. Wei, C. Zhu, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7568-7572.

gradient of elution from 0:100 (PE/EtOAc) to 15:85 (PE/EtOAc) to obtained **6** as a light-yellow powder (86 mg, 73% yield).

m.p.: 78.1-79.2 °C (pentane).

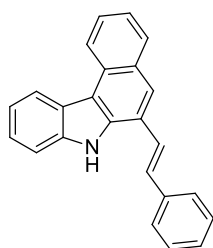
IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3404, 3029, 1592, 1455, 1091, 989, 744  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.30 (bs, 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.60 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.41-7.13 (m, 9H), 7.02-6.75 (m, 3H), 6.64 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 137.5 (C), 136.3 (C), 136.1 (C), 134.1 (C), 132.6 (CH), 132.2 (CH), 131.3 (CH), 130.0 (CH), 129.6 (CH), 128.7 (2xCH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (C), 127.0 (CH), 126.4 (2xCH), 125.6 (CH), 124.1 (CH), 122.5 (CH), 120.4 (2xCH), 116.7 (C), 111.3 (CH).

HRMS (API<sup>+</sup>) m/z:  $[\text{M}-\text{H}_2+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}$  320.1439; Found 320.1442.

#### g) Synthesis of 6-styryl-benzo[*c*]carbazoles **8**



Chemical Formula:  $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}$   
Molecular Weight: 319,40

**8Aa**

**(*E*)-6-styryl-7*H*-benzo[*c*]carbazole:** The compound **8Aa** was prepared according to the general procedure **G** using 3-(2-bromophenyl)-1*H*-indole **4A** (50 mg, 0.184 mmol), (*E*)-buta-1,3-dien-1-ylbenzene **5a** (60 mg, 0.459 mmol), potassium carbonate (51 mg, 0.367 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (4.1 mg, 0.018 mmol) and dppe (7.3 mg, 0.018 mmol) in DCE (0.9 mL, 0.2 M). After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 12:88), a mixture of saturated and unsaturated 7*H*-benzo[*c*]carbazoles was obtained, an oxidation reaction using ambient light or a Kessil LED lamp (6200K, 18W) and air in DCE (6.8 mL, 0.02 M) afforded **8Aa** as a light-yellow powder (44 mg, 74% yield).

m.p.: 173.2 °C (pentane).

## EXPERIMENTAL PART

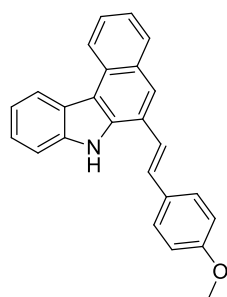
IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3426, 3025, 1527, 1471, 1356, 956, 748, 739, 692  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 11.23 (bs, 1H), 8.83 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 8.64 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.09 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 16.2 Hz, 1H), 7.80-7.66 (m, 4H), 7.60 (d,  $J$  = 16.2 Hz, 1H), 7.52-7.29 (m, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 140.1 (C), 138.5 (C), 137.2 (C), 131.8 (CH), 130.5 (C), 130.4 (C), 130.1 (CH), 129.6 (2xCH), 128.7 (CH), 127.6 (2xCH), 127.5 (CH), 125.1 (CH), 124.7 (C), 124.4 (CH), 124.0 (C), 123.9 (CH), 123.8 (CH), 123.6 (CH), 122.6 (CH), 120.8 (CH), 126.2 (C), 112.5 (CH).

HRMS (API<sup>+</sup>)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}$  320.1439; Found 320.1441.

---



Chemical Formula:  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{NO}$   
Molecular Weight: 349.42

### 8Ab

**(E)-6-(4-methoxystyryl)-7H-benzo[c]carbazole:** The compound **8Ab** was prepared according to the general procedure **G** using 3-(2-bromophenyl)-1H-indole **4A** (50 mg, 0.184 mmol), (E)-1-(buta-1,3-dien-1-yl)-4-methoxybenzene **5b** (73 mg, 0.459 mmol), potassium carbonate (51 mg, 0.367 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (4.1 mg, 0.018 mmol) and dppe (7.3 mg, 0.018 mmol) in DCE (0.9 mL, 0.2 M). After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 13:87), The mixture (0.114 mmol) was dissolved in *o*-xylene (1.2 mL, 0.1 M) under nitrogen atmosphere and chloranil (39 mg, 0.160 mmol, 1.4 equiv.) was added. The reaction mixture was heated at 100 °C for 16 h, then cooled down to room temperature and filtrated over Celite<sup>®</sup>. After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 13:87), compound **8Ab** was obtained as a light-yellow powder (39 mg, 62% yield).

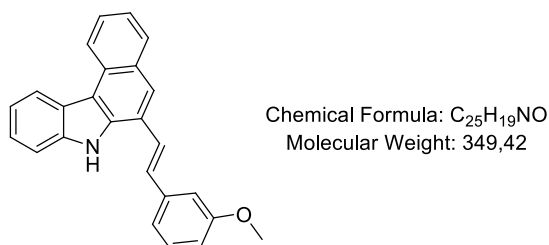
m.p.: 108.9 °C (pentane).

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 1603, 1510, 1250, 1177, 1030, 745  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.86 (bs, 1H), 8.75 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 8.57 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 8.00 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.72-7.53 (m, 4H), 7.51-7.32 (m, 5H), 6.95 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 159.8 (C), 138.5 (C), 135.8 (C), 131.1 (CH), 130.0 (C), 129.5 (C), 129.3 (C), 129.1 (CH), 128.0 (2xCH), 126.6 (CH), 124.5 (CH), 124.4 (C), 124.0 (CH), 123.4 (CH), 123.3 (C), 123.2 (CH), 122.2 (CH), 122.0 (CH), 120.5 (CH), 116.0 (C), 114.4 (2xCH), 111.5 (CH), 55.5 ( $\text{CH}_3$ ).

HRMS (API<sup>+</sup>)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{NO}$  350.1545; Found 350.1547.



**8Ac**

**(E)-6-(3-methoxystyryl)-7H-benzo[c]carbazole:** The compound **8Ac** was prepared according to the general procedure **G** using 3-(2-bromophenyl)-1H-indole **4A** (40 mg, 0.146 mmol), (E)-1-(buta-1,3-dien-1-yl)-3-methoxybenzene **5c** (58 mg, 0.365 mmol), potassium carbonate (40 mg, 0.292 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (3 mg, 0.014 mmol) and dppe (5.6 mg, 0.014 mmol) in DCE (0.7 mL, 0.2 M). After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 10:90), a mixture of saturated and unsaturated 7H-benzo[c]carbazoles was obtained (20 mg, 40%). The mixture (0.057 mmol) was dissolved in *o*-xylene (0.6 mL, 0.1 M) under nitrogen atmosphere and chloranil (19.6 mg, 0.079 mmol, 1.4 equiv.) was added. The reaction mixture was heated at 100 °C for 16 h, then cooled down to room temperature and filtrated over Celite<sup>®</sup>. After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 10:90), compound **8Ac** was obtained as a yellow oil (10 mg, 50% yield).

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3342, 1528, 1635, 1468, 1354, 1260, 1153, 745 $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 11.20 (bs, 1H), 8.82 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 8.64 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.09 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (d,  $J$  = 16.2 Hz, 1H), 7.75-7.64 (m,

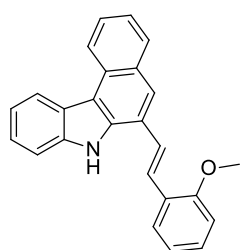
## EXPERIMENTAL PART

2H), 7.58 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 7.47 (dtd,  $J = 8.1, 6.9, 1.2$  Hz, 2H), 7.40-7.30 (m, 4H), 6.92 (dt,  $J = 7.2, 2.3$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 161.1 (C), 140.0 (C), 139.9 (C), 137.2 (C), 131.7 (CH), 130.6 (CH), 130.5 (C), 130.4 (C), 130.1 (CH), 127.5 (CH), 125.1 (CH), 124.7 (C), 124.6 (CH), 124.0 (C), 123.9 (CH), 123.7 (CH), 123.6 (CH), 122.6 (CH), 120.8 (CH), 120.2 (CH), 116.2 (C), 114.2 (CH), 113.0 (CH), 112.5 (CH), 55.6 (CH<sub>3</sub>).

HRMS (API<sup>+</sup>)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>NO 350.1545; Found 350.1548.

---



Chemical Formula: C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>NO  
Molecular Weight: 349.42

### 8Ad

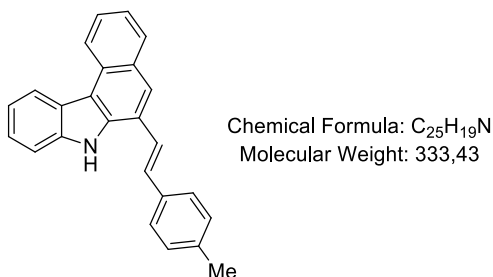
**(E)-6-(2-methoxystyryl)-7H-benzo[c]carbazole:** The compound **4Ad** was prepared according to the general procedure **G** using 3-(2-bromophenyl)-1H-indole **4A** (50 mg, 0.184 mmol), (E)-1-(buta-1,3-dien-1-yl)-2-methoxybenzene **5d** (73 mg, 0.459 mmol), potassium carbonate (51 mg, 0.367 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4.1 mg, 0.018 mmol) and dppe (7.3 mg, 0.018 mmol) in DCE (0.9 mL, 0.2 M). After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 10:90), a mixture of saturated and unsaturated 7H-benzo[c]carbazoles was obtained (40 mg, 61%). The mixture (0.113 mmol) was dissolved in *o*-xylene (1.1 mL, 0.1 M) under nitrogen atmosphere and chloranil (39 mg, 0.158 mmol, 1.4 equiv.) was added. The reaction mixture was heated at 100 °C for 16 h, then cooled down to room temperature and filtrated over Celite<sup>®</sup>. After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 10:90), compound **8Ad** was obtained as a yellow oil (5 mg, 13% yield).

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3343, 3051, 1691, 1487, 1468, 1241, 741 cm<sup>-1</sup>.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 11.19 (bs, 1H), 8.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.64 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.90-7.83 (m, 3H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.51-7.41 (m, 2H), 7.40-7.29 (m, 2H), 7.11-6.99 (m, 2H), 3.95 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 158.1 (C), 140.1 (C), 137.3 (C), 130.4 (C), 130.4 (C), 130.1 (CH), 130.1 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (C), 126.5 (CH), 125.1 (CH), 124.7 (C), 124.7 (C), 124.3 (CH), 123.9 (CH), 123.7 (CH), 123.2 (CH), 122.6 (CH), 121.5 (CH), 120.8 (CH), 116.1 (C), 112.5 (CH), 112.1 (CH), 55.6 (CH<sub>3</sub>).

HRMS (API<sup>+</sup>)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>NO 350.1545; Found 350.1554.



**8Ae**

**(E)-6-(4-methylstyryl)-7H-benzo[c]carbazole:** The compound **8Ae** was prepared according to the general procedure **G** using 3-(2-bromophenyl)-1H-indole **4A** (50 mg, 0.184 mmol), (E)-1-(buta-1,3-dien-1-yl)-4-methylbenzene **5e** (66 mg, 0.459 mmol), potassium carbonate (51 mg, 0.367 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4.1 mg, 0.018 mmol) and dppe (7.3 mg, 0.018 mmol) in DCE (0.9 mL, 0.2 M). After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 12:88), a mixture of saturated and unsaturated 7H-benzo[c]carbazoles was obtained, an oxidation reaction using ambient light and air in DCE (5.5 mL, 0.02 M) afforded **8Ae** as a yellow powder (37 mg, 60% yield).

m.p.: 167.6 °C (pentane).

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3429, 3051, 1526, 1470, 1353, 965, 745 cm<sup>-1</sup>.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 11.22 (bs, 1H), 8.82 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 8.64 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.08 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.89 (d,  $J$  = 16.2 Hz, 1H), 7.78-7.61 (m, 4H), 7.57 (d,  $J$  = 16.2 Hz, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.37 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H).

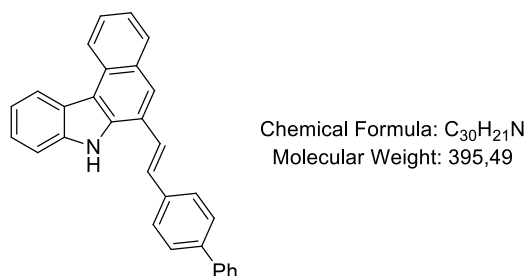
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 140.0 (C), 138.6 (C), 137.2 (C), 135.7 (C), 131.7 (CH), 130.4 (C), 130.4 (C), 130.2 (2xCH), 130.1 (CH), 127.6 (2xCH), 127.4 (CH), 125.1 (CH),

## EXPERIMENTAL PART

124.7 (C), 124.2 (C), 123.9 (CH), 123.7 (CH), 123.3 (2xCH), 122.6 (CH), 120.8 (CH), 116.2 (C), 112.5 (CH), 21.3 (CH<sub>3</sub>).

HRMS (API<sup>+</sup>) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N 334.1596; Found 334.1609.

---



### 8Af

**(E)-6-(2-([1,1'-biphenyl]-4-yl)vinyl)-7H-benzo[c]carbazole:** The compound **8Af** was prepared according to the general procedure **G** using 3-(2-bromophenyl)-1*H*-indole **4A** (70 mg, 0.257 mmol), (*E*)-4-(buta-1,3-dien-1-yl)-1,1'-biphenyl **5f** (132 mg, 0.642 mmol), potassium carbonate (71 mg, 0.514 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (6 mg, 0.025 mmol) and dppe (10 mg, 0.025 mmol) in DCE (1.3 mL, 0.2 M). After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 10:90), a mixture of saturated and unsaturated 7*H*-benzo[*c*]carbazoles was obtained (50 mg, 52%). The mixture (0.125 mmol) was dissolved in *o*-xylene (1.2 mL, 0.1 M) under nitrogen atmosphere and chloranil (41 mg, 0.168 mmol, 1.4 equiv.) was added. The reaction mixture was heated at 100 °C for 16 h, then cooled down to room temperature and filtrated over Celite<sup>®</sup>. After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 10:90), compound **8Af** was obtained as a yellow powder (24 mg, 48% yield).

m.p.: 191.5 °C (pentane/DCM).

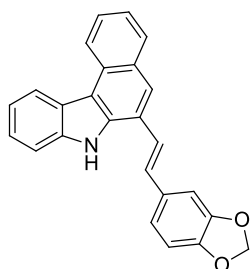
IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3499, 3043, 1641, 1614, 1449, 1470, 1353, 827, 623 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.04-7.99 (m, 2H), 7.74-7.64 (m, 7H), 7.61 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.55-7.38 (m, 8H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 141.3 (C), 141.2 (C), 140.1 (C), 137.6 (C), 137.2 (C), 131.2 (CH), 130.5 (C), 130.4 (C), 130.1 (CH), 129.8 (2xCH), 128.3 (CH), 128.2 (2xCH), 128.0 (2xCH), 127.5 (2xCH), 125.1 (CH), 124.7 (C), 124.5 (CH), 124.0 (C), 123.9 (CH), 123.8 (CH), 123.5 (CH), 122.6 (CH), 120.9 (CH), 120.8 (CH), 116.2 (C), 112.5 (CH).

HRMS (API<sup>+</sup>) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>30</sub>H<sub>22</sub>N 396.1752; Found 396.1746.

---



Chemical Formula: C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 363,41

### 8Am

**(E)-6-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)vinyl)-7H-benzo[c]carbazole:** The compound **8Am** was prepared according to the general procedure **G** using 3-(2-bromophenyl)-1*H*-indole **4A** (50 mg, 0.184 mmol), (*E*)-5-(buta-1,3-dien-1-yl)benzo[d][1,3]dioxole **5m** (80 mg, 0.459 mmol), potassium carbonate (51 mg, 0.367 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4.1 mg, 0.018 mmol) and dppe (7.3 mg, 0.018 mmol) in DCE (0.9 mL, 0.2 M). After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 15:85), a mixture of saturated and unsaturated 7*H*-benzo[c]carbazoles was obtained, an oxidation reaction using ambient light and air in DCE (3.4 mL, 0.02 M) afforded **8Am** as a light-yellow powder (25 mg, 37% yield).

m.p.: 194.1 °C (pentane).

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3436, 1230, 1036, 785, 746 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 11.15 (bs, 1H), 8.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.73-7.64 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.16 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H).

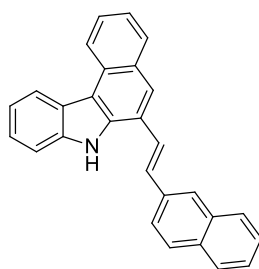
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 149.3 (C), 148.6 (C), 140.0 (C), 137.3 (C), 133.1 (C), 131.4 (CH), 130.5 (C), 130.4 (C), 130.1 (CH), 127.4 (CH), 125.1 (CH), 124.8 (C), 124.2 (C), 123.9 (CH), 123.8 (CH), 123.0 (CH), 123.0 (CH), 122.7 (CH), 122.5 (CH), 120.8 (CH), 116.2 (C), 112.5 (CH), 109.2 (CH), 106.3 (CH), 102.3 (CH<sub>2</sub>).

HRMS (API<sup>+</sup>) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub> 364.1338; Found 364.1331.

---



## EXPERIMENTAL PART



Chemical Formula: C<sub>28</sub>H<sub>19</sub>N  
Molecular Weight: 369,46

### **8An**

**(E)-6-(2-(naphthalen-2-yl)vinyl)-7H-benzo[c]carbazole:** The compound **8An** was prepared according to the general procedure **G** using 3-(2-bromophenyl)-1*H*-indole **4A** (50 mg, 0.184 mmol), (*E*)-2-(buta-1,3-dien-1-yl)naphthalene **5n** (83 mg, 0.459 mmol), potassium carbonate (51 mg, 0.367 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4.1 mg, 0.018 mmol) and dppe (7.3 mg, 0.018 mmol) in DCE (0.9 mL, 0.2 M). After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 15:85), a mixture of saturated and unsaturated 7*H*-benzo[*c*]carbazoles was obtained, an oxidation reaction using ambient light and air in DCE (3.4 mL, 0.02 M) afforded **8An** as a light-yellow powder (31 mg, 46% yield).

m.p.: 222.5 °C (pentane).

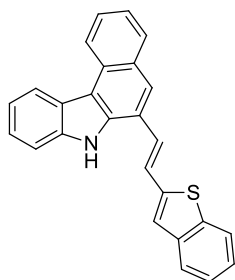
IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3441, 3055, 1526, 1470, 1353, 959, 744 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 11.26 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14-8.02 (m, 4H), 8.00-7.90 (m, 3H), 7.83-7.67 (m, 3H), 7.58-7.44 (m, 4H), 7.44-7.32 (m, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 140.1 (C), 137.3 (C), 136.1 (C), 134.8 (C), 134.2 (C), 131.8 (CH), 130.5 (C), 130.4 (C), 130.2 (CH), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 128.6 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 127.0 (CH), 125.2 (CH), 124.9 (CH), 124.7 (C), 124.5 (CH), 124.1 (C), 124.0 (CH), 123.8 (CH), 123.7 (CH), 122.7 (CH), 120.9 (CH), 116.3 (C), 112.5 (CH).

HRMS (API<sup>+</sup>) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>20</sub>N 370.1596; Found 370.1611.

---



Chemical Formula: C<sub>26</sub>H<sub>17</sub>NS  
Molecular Weight: 375,48

### 8Ao

**(E)-6-(2-(benzo[*b*]thiophen-2-yl)vinyl)-7H-benzo[*c*]carbazole:** The compound **8Ao** was prepared according to the general procedure **G** using 3-(2-bromophenyl)-1*H*-indole **4A** (50 mg, 0.184 mmol), (*E*)-2-(buta-1,3-dien-1-yl)benzo[*b*]thiophene **5o** (86 mg, 0.459 mmol), potassium carbonate (51 mg, 0.367 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4.1 mg, 0.018 mmol) and dppe (7.3 mg, 0.018 mmol) in DCE (0.9 mL, 0.2 M). After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 15:85), a mixture of saturated and unsaturated 7*H*-benzo[*c*]carbazoles was obtained, an oxidation reaction using ambient light and air in DCE (3.8 mL, 0.02 M) afforded **8Ao** as a yellow powder (28 mg, 41% yield).

m.p.: 233.2 °C (pentane).

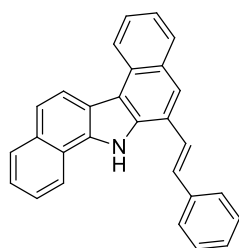
IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 1471, 1356, 1292, 1229, 929, 742, 705 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 11.32 (bs, 1H), 8.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.96-7.88 (m, 2H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.78-7.67 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 143.9 (C), 141.3 (C), 140.2 (C), 140.0 (C), 137.0 (C), 130.7 (C), 130.3 (C), 130.3 (CH), 127.8 (CH), 126.5 (CH), 126.0 (CH), 125.6 (CH), 125.5 (CH), 125.2 (CH), 125.1 (CH), 124.7 (C), 124.6 (CH), 124.1 (2xCH), 123.8 (CH), 123.3 (C), 123.1 (CH), 122.7 (CH), 121.0 (CH), 116.4 (C), 112.6 (CH).

HRMS (API<sup>+</sup>) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>NS 376.1160; Found 376.1154.

## EXPERIMENTAL PART



Chemical Formula: C<sub>28</sub>H<sub>19</sub>N  
Molecular Weight: 369,46

### 8Da

**(E)-6-styryl-7H-dibenzo[a,g]carbazole:** The compound **8Da** was prepared according to the general procedure **G** using 3-(2-bromophenyl)-1*H*-benzo[*g*]indole **4D** (50 mg, 0.155 mmol), (*E*)-buta-1,3-dien-1-ylbenzene **5a** (51 mg, 0.388 mmol), potassium carbonate (43 mg, 0.310 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3.5 mg, 0.016 mmol) and dppe (6.2 mg, 0.016 mmol) in DCE (0.8 mL, 0.2 M). After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 12:88), a mixture of saturated and unsaturated 7*H*-benzo[*c*]carbazoles was obtained, an oxidation reaction using ambient light and air in DCE (3.1 mL, 0.02 M) afforded **8Da** as a light-yellow powder (23 mg, 40% yield).

m.p.: 230.9 °C (pentane).

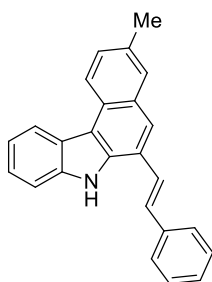
IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3293, 3063, 1721, 1451, 1261, 1093, 1025, 707 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 11.77 (bs, 1H), 8.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.76 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.15-8.01 (m, 3H), 7.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.72 (ddd, *J* = 8.3, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.68-7.44 (m, 6H), 7.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 138.6 (C), 136.1 (C), 135.3 (C), 132.4 (C), 131.9 (CH), 130.8 (C), 130.2 (C), 130.1 (CH), 129.7 (2xCH), 129.5 (CH), 128.8 (CH), 127.7 (2xCH), 127.4 (CH), 126.5 (CH), 125.9 (CH), 124.5 (C), 124.4 (CH), 124.3 (CH), 123.9 (CH), 122.9 (C), 122.4 (CH), 122.2 (CH), 121.9 (CH), 121.8 (CH), 120.3 (C), 117.5 (C).

HRMS (API<sup>+</sup>) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>20</sub>N 370.1596; Found 370.1606.

---



Chemical Formula: C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N  
Molecular Weight: 333,43

### 8Ia

**(E)-3-methyl-6-styryl-7H-benzo[c]carbazole:** The compound **8Ia** was prepared according to the general procedure **G** using 3-(2-bromo-4-methylphenyl)-1*H*-indole **4I** (50 mg, 0.175 mmol), (*E*)-buta-1,3-dien-1-ylbenzene **5a** (57 mg, 0.437 mmol), potassium carbonate (48 mg, 0.349 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3.9 mg, 0.018 mmol) and dppe (7.0 mg, 0.018 mmol) in DCE (0.9 mL, 0.2 M). After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 12:88), a mixture of saturated and unsaturated 7*H*-benzo[c]carbazoles was obtained, an oxidation reaction using ambient light and air in DCE (2.5 mL, 0.02 M) afforded **8Ia** as a light yellow powder (33 mg, 56% yield).

m.p.: 155.9 °C (pentane).

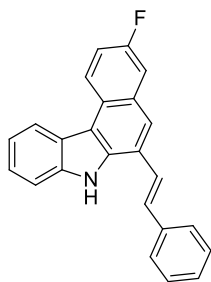
IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3431, 1530, 1471, 1449, 1327, 953, 742 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 11.16 (bs, 1H), 8.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79-7.66 (m, 3H), 7.63-7.51 (m, 2H), 7.48-7.40 (m, 3H), 7.39-7.29 (m, 2H), 2.55 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 140.0 (C), 138.6 (C), 136.8 (C), 133.1 (C), 131.5 (CH), 130.6 (C), 129.6 (2xCH), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (C), 127.6 (2xCH), 125.0 (CH), 124.7 (C), 124.6 (CH), 124.0 (C), 123.7 (CH), 123.1 (CH), 122.6 (CH), 120.7 (CH), 116.3 (C), 122.4 (CH), 21.5 (CH<sub>3</sub>).

HRMS (API<sup>+</sup>) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N 334.1596; Found 334.1595.

## EXPERIMENTAL PART



Chemical Formula: C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>FN  
Molecular Weight: 337,39

### 8Ja

**(E)-3-fluoro-6-styryl-7H-benzo[c]carbazole:** The compound **8Ja** was prepared according to the general procedure **G** using 3-(2-bromo-4-fluorophenyl)-1*H*-indole **4J** (50 mg, 0.172 mmol), (*E*)-buta-1,3-dien-1-ylbenzene **5a** (56 mg, 0.431 mmol), potassium carbonate (48 mg, 0.345 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3.9 mg, 0.017 mmol) and dppe (6.9 mg, 0.017 mmol) in DCE (0.9 mL, 0.2 M). After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 13:87), a mixture of saturated and unsaturated 7*H*-benzo[*c*]carbazoles was obtained, an oxidation reaction using ambient light and air in DCE (2.8 mL, 0.02 M) afforded **8Ja** as a light-yellow powder (19 mg, 33% yield).

m.p.: 186.7 °C (pentane).

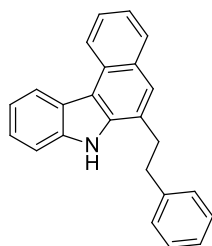
IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3461, 3040, 1531, 1363, 1281, 1218, 956, 737 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 11.25 (bs, 1H), 8.87 (dd, *J* = 9.1, 5.5 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 7.84-7.68 (m, 4H), 7.61 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 7.55-7.42 (m, 4H), 7.40-7.30 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 158.7 (C-F, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 240 Hz), 140.1 (C), 138.4 (C), 136.8 (C, <sup>6</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 1.6 Hz), 132.4 (CH), 131.2 (C, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 8.6 Hz), 129.6 (2xCH), 128.9 (CH), 127.7 (2xCH), 127.3 (C, <sup>4</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 1.1 Hz), 126.1 (CH, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 8.5 Hz), 125.4 (CH), 125.3 (C), 124.3 (C), 124.1 (CH), 122.5 (CH, <sup>4</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 4.6 Hz), 122.5 (CH), 120.9 (CH), 116.6 (CH, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 24.5 Hz), 116.4 (C), 113.1 (CH, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 20.4 Hz), 112.6 (CH).

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = -120.42 (ddd, *J* = 10.3, 8.6, 5.5 Hz).

HRMS (API<sup>+</sup>) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>NF 338.1345; Found 338.1339.

h) Synthesis of 6-phenethyl-benzo[*c*]carbazoles 9

Chemical Formula: C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N  
Molecular Weight: 321,41

**9Aa**

**6-phenethyl-7H-benzo[*c*]carbazole:** The compound **9Aa** was prepared according to the general procedure **H** using 3-(2-bromophenyl)-1*H*-indole **4A** (50 mg, 0.184 mmol), (*E*)-buta-1,3-dien-1-ylbenzene **5a** (60 mg, 0.459 mmol), potassium carbonate (51 mg, 0.367 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4.1 mg, 0.018 mmol) and dppe (7.3 mg, 0.018 mmol) in MeCN (0.9 mL, 0.2 M). After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 12:88), a mixture of saturated and unsaturated 7*H*-benzo[*c*]carbazoles was obtained, a reduction reaction using Pd/C (10% w.t., 18 mg) in MeOH (5.5 mL, 0.025 M) afforded **9Aa** as a light-yellow powder (44 mg, 74% yield).

m.p.: 141.5 – 142.4 °C (pentane).

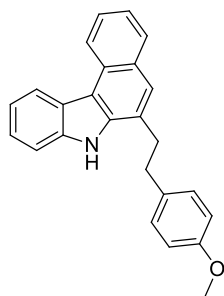
IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3423, 2923, 1683, 1529, 1473, 1359, 1221, 740, 701 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.97 (bs, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.50-7.19 (m, 9H), 3.30 (dd, *J* = 7.9, 6.8 Hz, 2H), 3.17 (dd, *J* = 7.9, 6.8 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 141.8 (C), 138.5 (C), 137.0 (C), 129.6 (C), 129.0 (C), 128.8 (CH), 128.8 (2xCH), 128.6 (2xCH), 126.5 (CH), 126.3 (CH), 125.9 (CH), 125.5 (C), 124.4 (C), 124.3 (CH), 123.1 (CH), 123.1 (CH), 122.1 (CH), 120.3 (CH), 115.4 (C), 111.3 (CH), 36.1 (CH<sub>2</sub>), 34.0 (CH<sub>2</sub>).

HRMS (API<sup>+</sup>) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N 322.1596; Found 322.1590.

## EXPERIMENTAL PART



Chemical Formula: C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>NO  
Molecular Weight: 351,44

### 9Ab

**6-(4-methoxyphenethyl)-7H-benzo[*c*]carbazole:** The compound **9Ab** was prepared according to the general procedure **H** using 3-(2-bromophenyl)-1*H*-indole **4A** (50 mg, 0.184 mmol), (*E*)-1-(buta-1,3-dien-1-yl)-4-methoxybenzene **5b** (73 mg, 0.459 mmol), potassium carbonate (51 mg, 0.367 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4.1 mg, 0.018 mmol) and dppe (7.3 mg, 0.018 mmol) in MeCN (0.9 mL, 0.2 M). After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 13:87), a mixture of saturated and unsaturated 7*H*-benzo[*c*]carbazoles was obtained, a reduction reaction using Pd/C (10% w.t., 16 mg) in MeOH (4.8 mL, 0.025 M) afforded **9Ab** as a white powder (42 mg, 65% yield).

m.p.: 118.3 °C (pentane).

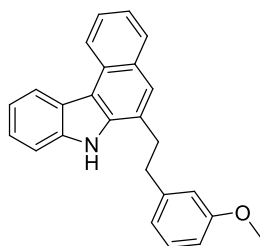
IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3433, 2926, 1610, 1510, 1241, 1031, 743 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.50-7.33 (m, 4H), 7.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 158.33 (C), 138.6 (C), 137.1 (C), 133.8 (C), 129.7 (C), 129.6 (2xCH), 129.0 (C), 128.8 (CH), 126.3 (CH), 126.0 (CH), 125.7 (C), 124.4 (C), 124.3 (CH), 123.2 (CH), 123.1 (CH), 122.1 (CH), 120.3 (CH), 115.4 (C), 114.2 (2xCH), 111.3 (CH), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 35.4 (CH<sub>2</sub>), 34.4 (CH<sub>2</sub>).

HRMS (API<sup>+</sup>) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>NO 352.1701; Found 352.1714.

---



Chemical Formula: C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>NO  
Molecular Weight: 351.44

### 9Ac

**6-(3-methoxyphenethyl)-7H-benzo[c]carbazole:** The compound **9Ac** was prepared according to the general procedure **H** using 3-(2-bromophenyl)-1*H*-indole **4A** (50 mg, 0.184 mmol), (*E*)-1-(buta-1,3-dien-1-yl)-3-methoxybenzene **5c** (73 mg, 0.459 mmol), potassium carbonate (51 mg, 0.367 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4.1 mg, 0.018 mmol) and dppe (7.3 mg, 0.018 mmol) in MeCN (0.9 mL, 0.2 M). After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 13:87), a mixture of saturated and unsaturated 7*H*-benzo[*c*]carbazoles was obtained, a reduction reaction using Pd/C (10% w.t., 13 mg) in MeOH (3.3 mL, 0.025 M) afforded **9Ac** as a white powder (31 mg, 48% yield).

m.p.: 69.2 °C (pentane).

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3432, 3047, 2922, 2852, 1583, 1450, 1217, 1148, 1045, 740 cm<sup>-1</sup>.

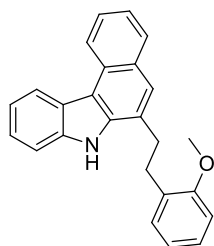
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 10.93 (bs, 1H), 8.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.53-7.39 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.22 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.97-6.91 (m, 2H), 6.78 (ddd, *J* = 8.3, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.43 (dd, *J* = 9.9, 6.5 Hz, 2H), 3.19 (dd, *J* = 9.9, 6.5 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 160.8 (C), 144.3 (C), 140.0 (C), 138.1 (C), 130.4 (C), 130.1 (CH), 129.9 (C), 129.5 (CH), 127.2 (C), 126.9 (CH), 126.3 (CH), 124.9 (C), 124.8 (CH), 123.7 (CH), 123.5 (CH), 122.6 (CH), 121.6 (CH), 120.6 (CH), 115.6 (C), 115.2 (CH), 112.5 (CH), 112.1 (CH), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 36.4 (CH<sub>2</sub>), 34.0 (CH<sub>2</sub>).

HRMS (API<sup>+</sup>) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>NO 352.1701; Found 352.1686.



## EXPERIMENTAL PART



Chemical Formula: C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>NO  
Molecular Weight: 351,44

### 9Ad

**6-(2-methoxyphenethyl)-7H-benzo[c]carbazole:** The compound **9Ad** was prepared according to the general procedure **H** using 3-(2-bromophenyl)-1*H*-indole **4A** (50 mg, 0.184 mmol), (*E*)-1-(buta-1,3-dien-1-yl)-2-methoxybenzene **5d** (73 mg, 0.459 mmol), potassium carbonate (51 mg, 0.367 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4.1 mg, 0.018 mmol) and dppe (7.3 mg, 0.018 mmol) in MeCN (0.9 mL, 0.2 M). After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 13:87), a mixture of saturated and unsaturated 7*H*-benzo[c]carbazoles was obtained, a reduction reaction using Pd/C (10% w.t., 13 mg) in MeOH (3.9 mL, 0.025 M) afforded **9Ad** as a white powder (34 mg, 53% yield).

m.p.: 150.3 °C (pentane).

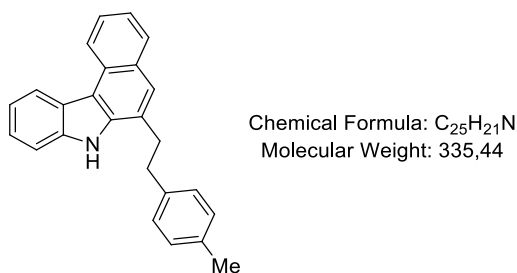
IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3435, 1530, 1490, 1463, 1329, 1243, 1111, 1030, 744 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 9.30 (bs, 1H), 8.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.73-7.58 (m, 3H), 7.52-7.36 (m, 3H), 7.34-7.24 (m, 2H), 7.06-6.95 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.30-3.23 (m, 2H), 3.15-3.08 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 157.3 (C), 138.6 (C), 137.4 (C), 130.4 (CH), 130.3 (C), 129.7 (C), 129.2 (C), 128.8 (CH), 127.9 (CH), 126.4 (C), 126.2 (CH), 125.6 (CH), 124.5 (C), 124.2 (CH), 123.2 (CH), 123.0 (CH), 122.2 (CH), 121.4 (CH), 120.2 (CH), 115.3 (C), 111.2 (CH), 110.9 (CH), 55.8 (CH<sub>3</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>).

HRMS (API<sup>+</sup>) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>NO 352.1701; Found 352.1693.

---

**9Ae**

**6-(4-methylphenethyl)-7H-benzo[c]carbazole:** The compound **9Ae** was prepared according to the general procedure **H** using 3-(2-bromophenyl)-1*H*-indole **4A** (50 mg, 0.184 mmol), (*E*)-1-(buta-1,3-dien-1-yl)-4-methylbenzene **5e** (66 mg, 0.459 mmol), potassium carbonate (51 mg, 0.367 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4.1 mg, 0.018 mmol) and dppe (7.3 mg, 0.018 mmol) in MeCN (0.9 mL, 0.2 M). After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 8:92), a mixture of saturated and unsaturated 7*H*-benzo[*c*]carbazoles was obtained, a reduction reaction using Pd/C (10% w.t., 18 mg) in MeOH (5.6 mL, 0.025 M) afforded **9Ae** as a white powder (47 mg, 76% yield).

m.p.: 145.5 °C (pentane).

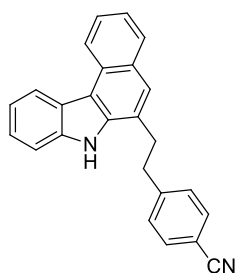
IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3419, 1528, 1474, 1357, 809, 751, 739 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 10.91 (bs, 1H), 8.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.34 (ddd, *J* = 8.2, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.40 (dd, *J* = 9.8, 6.4 Hz, 2H), 3.17 (dd, *J* = 9.8, 6.4 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 140.0 (C), 139.9 (C), 138.1 (C), 136.0 (C), 130.4 (C), 129.8 (C), 129.8 (2xCH), 129.5 (CH), 129.3 (2xCH), 127.3 (C), 126.8 (CH), 126.3 (CH), 124.9 (C), 124.8 (CH), 123.7 (CH), 123.5 (CH), 122.5 (CH), 120.6 (CH), 115.6 (C), 112.5 (CH), 35.9 (CH<sub>2</sub>), 34.2 (CH<sub>2</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>).

HRMS (API<sup>+</sup>) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N 336.1752; Found 336.1744.

## EXPERIMENTAL PART



Chemical Formula: C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 346,42

### 9Ag

**4-(2-(7H-benzo[c]carbazol-6-yl)ethyl)benzonitrile:** The compound **9Ag** was prepared according to the general procedure **H** using 3-(2-bromophenyl)-1H-indole **4A** (50 mg, 0.184 mmol), (*E*)-4-(buta-1,3-dien-1-yl)benzonitrile **5g** (71 mg, 0.459 mmol), potassium carbonate (51 mg, 0.367 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4.1 mg, 0.018 mmol) and dppe (7.3 mg, 0.018 mmol) in MeCN (0.9 mL, 0.2 M). After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 13:87), a mixture of saturated and unsaturated 7H-benzo[c]carbazoles was obtained, a reduction reaction using Pd/C (10% w.t., 14 mg) in MeOH (4.3 mL, 0.025 M) afforded **9Ag** as a white powder (37 mg, 58% yield).

m.p.: 153.2 °C (pentane).

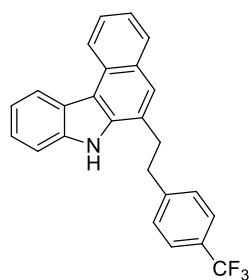
IR (ATR)  $\nu_{\max}$ : 3341, 2929, 2232, 1604, 1455, 1359, 1218, 741 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 10.97 (bs, 1H), 8.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.76-7.63 (m, 5H), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 1H), 3.48 (dd, *J* = 9.7, 6.0 Hz, 2H), 3.33 (dd, *J* = 9.7, 6.0 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 148.6 (C), 140.0 (C), 138.0 (C), 133.0 (2xCH), 130.6 (2xCH), 130.3 (C), 129.9 (C), 129.5 (CH), 127.0 (CH), 126.6 (C), 126.5 (CH), 124.9 (CH), 124.9 (C), 123.7 (CH), 123.6 (CH), 122.6 (CH), 120.7 (CH), 119.5 (C), 115.8 (C), 112.5 (CH), 110.6 (C), 36.3 (CH<sub>2</sub>), 33.5 (CH<sub>2</sub>).

HRMS (API<sup>+</sup>) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub> 347.1548; Found 347.1559.

---



Chemical Formula: C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N  
Molecular Weight: 389,41

### 9Ah

**6-(4-(trifluoromethyl)phenethyl)-7H-benzo[c]carbazole:** The compound **9Ah** was prepared according to the general procedure **H** using 3-(2-bromophenyl)-1*H*-indole **4A** (50 mg, 0.184 mmol), (*E*)-1-(buta-1,3-dien-1-yl)-4-(trifluoromethyl)benzene **5h** (91 mg, 0.459 mmol), potassium carbonate (51 mg, 0.367 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4.1 mg, 0.018 mmol) and dppe (7.3 mg, 0.018 mmol) in MeCN (0.9 mL, 0.2 M). After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 13:87), a mixture of saturated and unsaturated 7*H*-benzo[*c*]carbazoles was obtained, a reduction reaction using Pd/C (10% w.t., 11 mg) in MeOH (3.4 mL, 0.025 M) afforded **9Ah** as a white powder (33 mg, 46% yield).

m.p.: 157.4 °C (pentane).

IR (ATR)  $\nu_{\max}$ : 3422, 2919, 1617, 1325, 1154, 1108, 1067, 744 cm<sup>-1</sup>.

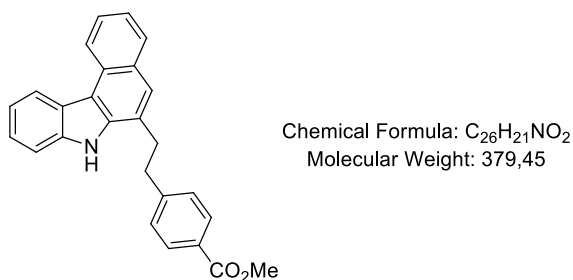
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 10.92 (bs, 1H), 8.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (dt, *J* = 8.1, 0.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70-7.62 (m, 4H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.47-7.4 (m, 2H), 7.35 (ddd, *J* = 7.9, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 10.1, 5.7 Hz, 2H), 3.33 (dd, *J* = 10.1, 5.7 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 147.6 (C, <sup>4</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 1.3 Hz), 140.1 (C), 138.0 (C), 130.4 (C), 130.2 (2xCH), 129.9 (C), 129.5 (CH), 128.6 (C, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 32 Hz), 127.0 (CH), 126.7 (C), 126.4 (CH), 126.0 (2xCH, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3.8 Hz), 125.6 (C-F<sub>3</sub>, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 271 Hz), 124.9 (C), 124.9 (CH), 123.7 (CH), 123.6 (CH), 122.6 (CH), 120.7 (CH), 115.8 (C), 112.5 (CH), 36.1 (CH<sub>2</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>).

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = -62.7.

HRMS (API<sup>+</sup>) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N 390.1470; Found 390.1464.

## EXPERIMENTAL PART



### 9Ai

**methyl 4-(2-(7*H*-benzo[*c*]carbazol-6-yl)ethyl)benzoate:** The compound **9Ai** was prepared according to the general procedure **H** using 3-(2-bromophenyl)-1*H*-indole **4A** (50 mg, 0.184 mmol), (*E*)-methyl 4-(buta-1,3-dien-1-yl)benzoate **5i** (85 mg, 0.459 mmol), potassium carbonate (51 mg, 0.367 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4.1 mg, 0.018 mmol) and dppe (7.3 mg, 0.018 mmol) in MeCN (0.9 mL, 0.2 M). After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 13:87), a mixture of saturated and unsaturated 7*H*-benzo[*c*]carbazoles was obtained, a reduction reaction using Pd/C (10% w.t., 20 mg) in MeOH (6.0 mL, 0.025 M) afforded **9Ai** as a white powder (57 mg, 82% yield).

m.p.: 151.6 °C (pentane).

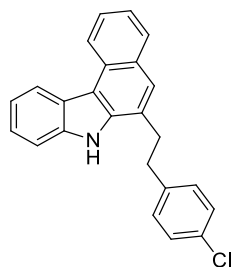
IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3382, 1705, 1609, 1434, 1280, 1116, 738 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 11.87 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.97-7.89 (m, 3H), 7.74-7.60 (m, 3H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.36-7.27 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.36 (dd, *J* = 9.6, 6.3 Hz, 2H), 3.22 (dd, *J* = 9.6, 6.3 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 166.3 (C), 147.5 (C), 138.8 (C), 136.9 (C), 129.2 (2xCH), 129.0 (2xCH), 128.7 (C), 128.6 (CH), 128.3 (C), 127.4 (C), 126.2 (CH), 126.1 (C), 125.2 (CH), 123.9 (CH), 123.2 (C), 122.6 (2xCH), 121.5 (CH), 119.6 (CH), 114.0 (C), 111.8 (CH), 52.0 (CH<sub>3</sub>), 35.0 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (CH<sub>2</sub>).

HRMS (API<sup>+</sup>) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub> 380.1651; Found 380.1646.

---



Chemical Formula: C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>ClN  
Molecular Weight: 355,86

### 9Aj

**6-(4-chlorophenethyl)-7H-benzo[c]carbazole:** The compound **9Aj** was prepared according to the general procedure **H** using 3-(2-bromophenyl)-1*H*-indole **4A** (50 mg, 0.184 mmol), (*E*)-1-(buta-1,3-dien-1-yl)-4-chlorobenzene **5j** (76 mg, 0.459 mmol), potassium carbonate (51 mg, 0.367 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4.1 mg, 0.018 mmol) and dppe (7.3 mg, 0.018 mmol) in MeCN (0.9 mL, 0.2 M). After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 13:87), a mixture of saturated and unsaturated 7*H*-benzo[*c*]carbazoles was obtained, a reduction reaction using Pd/C (10% w.t., 18 mg) in MeOH (5.2 mL, 0.025 M) afforded **9Aj** as a white powder (43 mg, 66% yield).

m.p.: 169.3 °C (pentane).

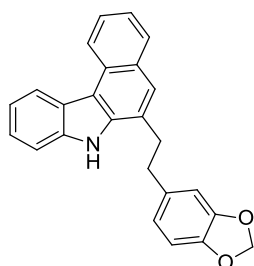
IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3429, 1528, 1496, 1358, 1092, 1016, 789, 746 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 11.80 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.75-7.59 (m, 3H), 7.50-7.28 (m, 7H), 3.41-3.31 (m, 2H), 3.13 (dd, *J* = 9.7, 6.3 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 140.6 (C), 138.8 (C), 136.9 (C), 130.5 (C), 130.5 (2xCH), 128.8 (C), 128.6 (CH), 128.3 (C), 128.2 (2xCH), 126.2 (CH+C), 125.1 (CH), 123.9 (CH), 123.2 (C), 122.6 (CH), 122.6 (CH), 121.6 (CH), 119.6 (CH), 114.0 (C), 11.8 (CH), 34.3 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>).

HRMS (API<sup>+</sup>) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>NCl 356.1206; Found 356.1205.

## EXPERIMENTAL PART



Chemical Formula: C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 365,42

### 9Am

**6-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethyl)-7H-benzo[c]carbazole:** The compound **9Am** was prepared according to the general procedure **H** using 3-(2-bromophenyl)-1*H*-indole **4A** (50 mg, 0.184 mmol), (*E*)-5-(buta-1,3-dien-1-yl)benzo[d][1,3]dioxole **5m** (80 mg, 0.459 mmol), potassium carbonate (51 mg, 0.367 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4.1 mg, 0.018 mmol) and dppe (7.3 mg, 0.018 mmol) in MeCN (0.9 mL, 0.2 M). After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 13:87), a mixture of saturated and unsaturated 7*H*-benzo[*c*]carbazoles was obtained, a reduction reaction using Pd/C (10% w.t., 8.6 mg) in MeOH (2.6 mL, 0.025 M) afforded **9Am** as a white powder (24 mg, 36% yield).

m.p.: 132.9 °C (pentane).

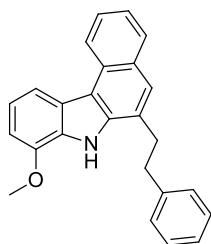
IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3438, 2920, 2852, 1502, 1486, 1241, 1034, 806, 743 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.09 (bs, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.54-7.35 (m, 4H), 6.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.72-6.67 (m, 2H), 5.88 (s, 2H), 3.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 147.9 (C), 146.2 (C), 138.6 (C), 137.1 (C), 135.6 (C), 129.6 (C), 129.0 (C), 128.8 (CH), 126.3 (CH), 125.9 (CH), 125.4 (C), 124.5 (C), 124.4 (CH), 123.2 (CH), 123.1 (CH), 122.2 (CH), 121.3 (CH), 120.4 (CH), 115.5 (C), 111.2 (CH), 109.2 (CH), 108.5 (CH), 101.0 (CH<sub>2</sub>), 35.9 (CH<sub>2</sub>), 34.2 (CH<sub>2</sub>).

HRMS (API<sup>+</sup>) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub> 366.1494; Found 366.1489.

---



Chemical Formula: C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>NO  
Molecular Weight: 351,44

### 9Ba

**8-methoxy-6-phenethyl-7H-benzo[*c*]carbazole:** The compound **9Ba** was prepared according to the general procedure **H** using 3-(2-bromophenyl)-7-methoxy-1*H*-indole **4B** (50 mg, 0.165 mmol), (*E*)-buta-1,3-dien-1-ylbenzene **5a** (49 mg, 0.374 mmol), potassium carbonate (46 mg, 0.331 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3.7 mg, 0.017 mmol) and dppe (6.6 mg, 0.017 mmol) in MeCN (0.8 mL, 0.2 M). After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 13:87), a mixture of saturated and unsaturated 7*H*-benzo[*c*]carbazoles was obtained, a reduction reaction using Pd/C (10% w.t., 15 mg) in MeOH (4.8 mL, 0.025 M) afforded **9Ba** as a white powder (42 mg, 72% yield).

m.p.: 137.1 °C (pentane).

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3416, 2922, 1568, 1356, 1255, 738, 723 cm<sup>-1</sup>.

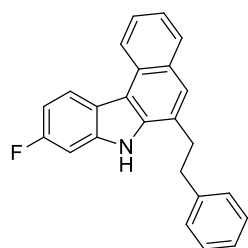
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 11.76 (bs, 1H), 8.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (ddd, *J* = 8.0, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.32-7.24 (m, 3H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.52 (dd, *J* = 9.6, 6.6 Hz, 2H), 3.22 (dd, *J* = 9.6, 6.6 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 147.5 (C), 142.8 (C), 137.8 (C), 130.5 (C), 130.2 (C), 129.9 (C), 129.4 (2xCH), 194.4 (CH), 129.1 (2xCH), 127.8 (C), 126.8 (CH), 126.7 (CH), 126.3 (CH), 126.1 (C), 123.7 (CH), 123.6 (CH), 121.3 (CH), 116.3 (C), 115.1 (CH), 105.3 (CH), 55.9 (CH<sub>3</sub>), 36.5 (CH<sub>2</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>).

HRMS (API<sup>+</sup>) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>NO 352.1701; Found 352.1690.



## EXPERIMENTAL PART



Chemical Formula: C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>FN  
Molecular Weight: 339,40

### 9Ca

**9-fluoro-6-phenethyl-7H-benzo[*c*]carbazole:** The compound **9Ca** was prepared according to the general procedure **H** using 3-(2-bromophenyl)-6-fluoro-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-indole **4C** (50 mg, 0.172 mmol), (*E*)-buta-1,3-dien-1-ylbenzene **5a** (56 mg, 0.431 mmol), potassium carbonate (48 mg, 0.345 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3.9 mg, 0.017 mmol) and dppe (6.9 mg, 0.017 mmol) in MeCN (0.9 mL, 0.2 M). After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 13:87), a mixture of saturated and unsaturated 7*H*-benzo[*c*]carbazoles was obtained, a reduction reaction using Pd/C (10% w.t., 13 mg) in MeOH (3.9 mL, 0.025 M) afforded **9Ca** as a white powder (33 mg, 56% yield).

m.p.: 145.1 °C (pentane).

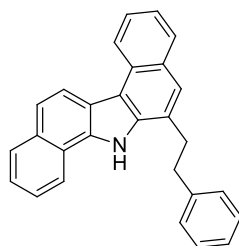
IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3424, 1590, 1498, 1353, 1333, 1223, 1147, 845, 753 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 11.03 (bs, 1H), 8.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.60 (dd, *J* = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.97 (dt, *J* = 7.5, 0.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.40-7.26 (m, 5H), 7.20 (tt, *J* = 5.1, 2.1 Hz, 1H), 7.14 (ddd, *J* = 9.6, 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 9.9, 6.4 Hz, 2H), 3.20 (dd, *J* = 9.9, 6.4 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 161.6 (C-F, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 239 Hz), 142.7 (C), 140.6 (C, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 12.5 Hz), 138.7 (C, <sup>5</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 2.4 Hz), 130.6 (C), 129.6 (CH), 129.4 (C), 129.4 (2xCH), 129.2 (2xCH), 127.1 (C), 127.0 (CH), 126.8 (CH), 126.1 (CH), 123.8 (CH), 123.7 (CH, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 10.3 Hz), 123.5 (CH), 121.7 (C, <sup>4</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 1.1 Hz), 115.5 (C), 108.6 (CH, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 24.1 Hz), 98.6 (CH, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 25.9 Hz), 36.3 (CH<sub>2</sub>), 34.0 (CH<sub>2</sub>).

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = -119.4 (tdd, *J* = 9.7, 5.4, 2.3 Hz).

HRMS (API<sup>+</sup>) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>FN 340.1502; Found 340.1510.



Chemical Formula: C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>N  
Molecular Weight: 371.47

### 9Da

**6-phenethyl-7H-dibenzo[*a,g*]carbazole:** The compound **9Da** was prepared according to the general procedure **H** using 3-(2-bromophenyl)-1*H*-benzo[*g*]indole **4D** (50 mg, 0.155 mmol), (*E*)-buta-1,3-dien-1-ylbenzene **5a** (51 mg, 0.388 mmol), potassium carbonate (43 mg, 0.310 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3.5 mg, 0.016 mmol) and dppe (6.2 mg, 0.016 mmol) in MeCN (0.8 mL, 0.2 M). After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 13:87), a mixture of saturated and unsaturated 7*H*-benzo[*c*]carbazoles was obtained, a reduction reaction using Pd/C (10% w.t., 10 mg) in MeOH (2.9 mL, 0.025 M) afforded **9Da** as a beige powder (27 mg, 47% yield).

m.p.: 164.8 °C (pentane).

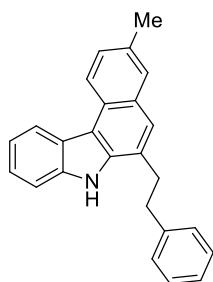
IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3459, 1720, 1380, 806, 743 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 11.47 (bs, 1H), 8.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 9.8, 6.5 Hz, 2H), 3.28 (dd, *J* = 9.8, 6.5 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 142.9 (C), 136.9 (C), 135.1 (C), 132.2 (C), 130.9 (C), 129.6 (C), 129.5 (CH), 129.5 (2xCH), 129.4 (CH), 129.2 (2xCH), 127.7 (C), 126.8 (CH), 126.7 (CH), 126.4 (CH), 125.8 (CH), 125.1 (CH), 123.9 (CH), 123.8 (CH), 122.9 (C), 122.4 (CH), 122.0 (CH), 121.6 (CH), 120.4 (C), 117.0 (C), 36.2 (CH<sub>2</sub>), 33.6 (CH<sub>2</sub>).

HRMS (API<sup>+</sup>) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>N 372.1752; Found 372.1750.

## EXPERIMENTAL PART



Chemical Formula: C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N  
Molecular Weight: 335,44

### 9Ia

**3-methyl-6-phenethyl-7H-benzo[c]carbazole:** The compound **9Ia** was prepared according to the general procedure **H** using 3-(2-bromo-4-methylphenyl)-1H-indole **4I** (50 mg, 0.175 mmol), (*E*)-buta-1,3-dien-1-ylbenzene **5a** (57 mg, 0.437 mmol), potassium carbonate (48 mg, 0.349 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3.9 mg, 0.018 mmol) and dppe (7.0 mg, 0.018 mmol) in MeCN (0.9 mL, 0.2 M). After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 13:87), a mixture of saturated and unsaturated 7H-benzo[c]carbazoles was obtained, a reduction reaction using Pd/C (10% w.t., 9 mg) in MeOH (2.9 mL, 0.025 M) afforded **9Ia** as a grey powder (24 mg, 41% yield).

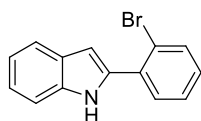
m.p.: 151.4 °C (pentane).

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3425, 1289, 896, 812, 748, 700 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 10.86 (bs, 1H), 8.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.50 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.38-7.26 (m, 5H), 7.24-7.16 (m, 1H), 3.40 (dd, *J* = 9.9, 6.3 Hz, 2H), 3.20 (dd, *J* = 10.0, 6.3 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 142.7 (C), 140.0 (C), 137.7 (C), 132.6 (C), 130.7 (C), 129.4 (2xCH), 129.1 (2xCH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 127.9 (C), 127.1 (C), 126.8 (CH), 125.8 (CH), 124.9 (C), 124.7 (CH), 123.6 (CH), 122.5 (CH), 120.5 (CH), 115.7 (C), 112.4 (CH), 36.3 (CH<sub>2</sub>), 34.1 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>).

HRMS (API<sup>+</sup>) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N 336.1752; Found 336.1747.

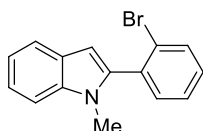
i) Synthesis of 2-(2-bromophenyl)-1H-indoles **10A** and **10B**

Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>BrN  
Molecular Weight: 272,14

**10A**

**2-(2-bromophenyl)-1H-indole:** The compound **10A** was prepared according to the general procedure **I** using phenylhydrazine (2.49 mL, 25.1 mmol), 2-bromoacetophenone (3.39 mL, 25.1 mmol) and methane sulfonic acid (20.4 mL, 314 mmol). After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 13:87), **10A** is obtained as a grey powder (4.90 g, 72% yield). Exhibited spectral data are identical to previous reports.<sup>178</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.65 (bs, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.62 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.27-7.18 (m, 2H), 7.15 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 6.82 (dd dd, *J* = 2.2, 1.1 Hz, 1H).



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>BrN  
Molecular Weight: 286,17

**10B**

**2-(2-bromophenyl)-1-methyl-1H-indole:** The compound **10B** was prepared according to the general procedure **J** using 2-(2-bromophenyl)-1H-indole **10A** (2.00 g, 7.35 mmol), iodomethane (0.544 mL, 8.82 mmol) and sodium hydride (60% in oil, 353 mg, 8.82 mmol) in DMF (0.5 M, 15 mL). After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 12:88), **10B** is obtained as a light-grey powder (1.95 g, 93% yield). Exhibited spectral data are identical to previous reports.<sup>179</sup>

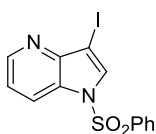
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.74-7.65 (m, 2H), 7.44-7.24 (m, 5H), 7.16 (ddt, *J* = 8.0, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H).

<sup>178</sup> Y. Liu, W. W. McWhorter, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4240-4252.

<sup>179</sup> C. M. So, C. P. Lau, F. Y. Kwong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *120*, 8179-8183.

## EXPERIMENTAL PART

### j) Synthesis of 3-iodo-*N*-protected heterocycles **S2-13A-C**



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S  
Molecular Weight: 384,19

#### **S2-13A**

**3-iodo-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine:** The compound **S2-13A** was prepared according to the general procedure **A** using 1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine **S1-13A** (1.00 g, 8.47 mmol), KOH (1.19 g, 21.2 mmol), diiodine (2.15 g, 8.47 mmol), sodium hydride (60% in oil, 410 mg, 10.2 mmol) and PhSO<sub>2</sub>Cl (1.30 mL, 10.2 mmol) in anhydrous DMF. After purification by recrystallization in pentane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, **S2-13A** was obtained as a yellow solid (3.24 g, 99% yield).

m.p.: 127.8 °C (pentane).

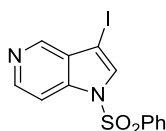
IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3095, 2922, 2852, 1448, 1398, 1370, 1186, 1020 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.63 (dd, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.31 (dd, *J* = 8.4, 4.7 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 148.1 (C), 147.2 (CH), 137.6 (C), 134.7 (CH), 132.6 (CH), 129.8 (2xCH), 127.9 (C), 127.0 (2xCH), 121.2 (CH), 120.3 (CH), 69.8 (C).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S 384.9508; Found 384.9533.

---



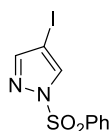
Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S  
Molecular Weight: 384,19

#### **S2-13B**

**3-iodo-1-(phenylsulfonyl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine:** The compound **S2-13B** was prepared according to the general procedure **A** using 1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine **S1-13B** (1.00 g, 8.46 mmol), KOH (1.19 g, 21.2 mmol), diiodine (2.15 g, 8.47 mmol), sodium hydride (60% in oil, 410 mg, 10.2 mmol) and PhSO<sub>2</sub>Cl (1.30 mL, 10.2 mmol) in anhydrous DMF. After purification

by recrystallization in pentane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, **S2-13B** was obtained as a yellow solid (2.03 g, 62% yield). Exhibited spectral data are identical to previous reports.<sup>180</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.69 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 3.5, 1H), 7.92 (dd, *J* = 5.3, 3.8, 2H), 7.84 (d, *J* = 5.7, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64-7.56 (m, 1H), 7.54-7.45 (m, 2H).



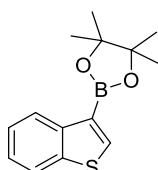
Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S  
Molecular Weight: 334,13

### S2-13C

**4-iodo-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrazole:** The compound **S2-13C** was prepared according to the general procedure **A** using 4-iodopyrazole **S1-13C** (1.50 g, 7.73 mmol), sodium hydride (60% in oil, 371 mg, 9.28 mmol) and PhSO<sub>2</sub>Cl (1.18 mL, 9.28 mmol) in anhydrous DMF. After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 15:85), **S2-13C** was obtained as a white powder (2.33 g, 90% yield). Exhibited spectral data are identical to previous reports.<sup>181</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.16 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.05-7.99 (m, 2H), 7.71-7.65 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 2H).

#### k) Synthesis of 3-borylated benzo[*b*]thiophene S2-13D



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>BO<sub>2</sub>S  
Molecular Weight: 260,16

### S2-13D

**2-(benzo[*b*]thiophen-3-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane:** The compound **S2-13D** was prepared according to the general procedure **K** using 3-bromobenzo[*b*]thiophene (2.00 g, 9.39 mmol), B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub> (2.38 g, 9.39 mmol) and KOAc (1.84 g, 18.8 mmol), and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (542

<sup>180</sup> M. Lefoix, J.-P. Daillant, S. Routier, J.-Y. Mérour, I. Gillaizeau, G. Coudert, *Synthesis* **2005**, 20, 3581-3588.

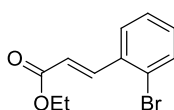
<sup>181</sup> L. Fu, X. Bao, S. Li, L. Wang, Z. Liu, W. Chen, Q. Xia, G. Liang, *Tetrahedron* **2017**, 73, 2504-2511.

## EXPERIMENTAL PART

mg, 0.47 mmol) in anhydrous 1,4-dioxane. After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 3:97), **S2-13D** was obtained as a white powder (1.72 g, 70% yield). Exhibited spectral data are identical to previous reports.<sup>182</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.40-8.36 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.44-7.30 (m, 2H), 1.39 (s, 12H).

### 1) Synthesis of acrylic esters **S2-13E** and **S2-13F**



Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 255,11

#### **S2-13E**

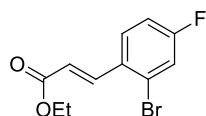
**(E)-ethyl 3-(2-bromophenyl)acrylate:** The compound **S2-13E** was prepared according to the general procedure **L** using 2-bromobenzaldehyde (5.0 g, 27.0 mmol), triethylphosphonoacetate (6.06 g, 27.0 mmol) and LiOH·H<sub>2</sub>O (647 mg, 27.0 mmol) in anhydrous THF. After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 12:88), **S2-13E** was obtained as a colorless oil (5.12 g, 75%). Exhibited spectral data are identical to previous reports.<sup>183</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.04 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.32 (tdd, *J* = 7.9, 1.3, 0.6 Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 6.38 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 166.5 (C), 143.0 (CH), 134.7 (C), 133.5 (CH), 131.3 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 125.4 (C), 121.3 (CH), 60.8 (CH<sub>2</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>).

<sup>182</sup> T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508-7510.

<sup>183</sup> P. S.-W. Leung, Y. Teng, P. H. Toy *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4996-4999.



Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>BrFO<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 273,10

### S2-13F

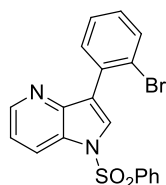
**(E)-ethyl 3-(2-bromo-4-fluorophenyl)acrylate:** The compound **S2-13F** was prepared according to the general procedure **L** using 2-bromo-4-fluorobenzaldehyde (3.00 g, 14.8 mmol), triethylphosphonoacetate (3.31 g, 14.8 mmol) and LiOH·H<sub>2</sub>O (354 mg, 14.8 mmol) in anhydrous THF. After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 8:92), **S2-13F** was obtained as a colorless oil (1.93 g, 48%). Exhibited spectral data are identical to previous reports.<sup>184</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.97 (dd, *J* = 15.9, 0.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.7, 5.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.0, 2.6 Hz, 1H), 7.05 (dddd, *J* = 8.7, 8.0, 2.6, 0.6 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 15.9, 0.6 Hz, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 166.4 (C), 163.1 (C, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 255 Hz), 141.8 (CH, <sup>5</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 1.1 Hz), 131.0 (C, <sup>4</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3.7 Hz), 129.0 (CH, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 8.8 Hz), 125.7 (C, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 9.6 Hz), 121.1 (CH, <sup>6</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 2.1 Hz), 120.7 (CH, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 24.5 Hz), 115.4 (CH, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 21.6 Hz), 60.9 (CH<sub>2</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>).

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = -108.55 (td, *J* = 8.0, 5.9 Hz).

#### m) Synthesis of 3-(2-bromophenyl)-*N*-protected heterocycles S3-13A-C



Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S  
Molecular Weight: 413,29

### S3-13A

**3-(2-bromophenyl)-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine:** The compound **S3-13A** was prepared according to the general procedure **C** using 3-iodo-1-(phenylsulfonyl)-1H-

<sup>184</sup> X. Bao, W. Yao, Q. Zhu, Y. Xu, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 7443-7450.



## EXPERIMENTAL PART

pyrrolo[3,2-*b*]pyridine **S2-13A** (2.80 g, 7.31 mmol), 2-bromophenylboronic acid (1.61 g, 8.04 mmol), caesium carbonate (4.76 g, 14.61 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (210 mg, 0.37 mmol) and triphenylphosphine (190 mg, 0.73 mmol) in DME/H<sub>2</sub>O. After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 20:80), **S3-13A** was obtained as a yellow solid (2.28 g, 76%).

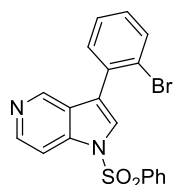
m.p.: 43.7 °C (MeOH).

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3065, 2919, 2847, 1447, 1401, 1372, 1184, 1088 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.59 (dd, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.42 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.31-7.20 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 147.3 (C), 146.7 (CH), 137.9 (C), 134.5 (CH), 133.6 (CH), 132.5 (CH), 131.8 (C), 129.7 (2xCH), 129.5 (CH), 128.8 (CH), 128.5 (C), 127.6 (CH), 127.0 (2xCH), 123.7 (C), 122.6 (C), 121.2 (CH), 119.6 (CH).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>14</sub><sup>79</sup>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S 412.9959; Found 412.9956.



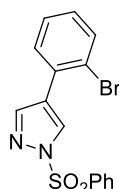
Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S  
Molecular Weight: 413,29

### S3-13B

**3-(2-bromophenyl)-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine:** The compound **S3-13B** was prepared according to the general procedure **C** using 3-iodo-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine **S2-13B** (2.30 g, 5.99 mmol), 2-bromophenylboronic acid (1.32 g, 6.59 mmol), caesium carbonate (4.23 g, 12.0 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (170 mg, 0.29 mmol) and triphenylphosphine (150 mg, 0.59 mmol) in DME/H<sub>2</sub>O. After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 20:80), **S3-13A** was obtained as a yellow solid (1.2 g, 50%). Exhibited spectral data are identical to previous reports.<sup>185</sup>

<sup>185</sup> P. L. Anderson, F. G. Kathawala, N. A. Paoletta, S. Wattanasin, US-4939159-A, **1990**.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.78 (s, 1H), 8.53 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 7.98-7.92 (m, 3H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.60 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 4H), 7.30 (dd,  $J$  = 7.9, 2.5 Hz, 1H).



Chemical Formula:  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$   
Molecular Weight: 363,23

### S3-13C

**4-(2-bromophenyl)-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrazole:** The compound **S3-13C** was prepared according to the general procedure **C** using 4-iodo-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrazole **S2-13C** (2.19 g, 6.56 mmol), 2-bromophenylboronic acid (1.45 g, 7.22 mmol), caesium carbonate (4.28 g, 13.1 mmol),  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (189 mg, 0.33 mmol) and triphenylphosphine (172 mg, 0.66 mmol) in DME/ $\text{H}_2\text{O}$ . After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 15:85), **S3-13C** was obtained as a white solid (277 mg, 19%).

m.p.: 138.4 °C (MeOH).

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3093, 1447, 1378, 1180, 1114, 729  $\text{cm}^{-1}$ .

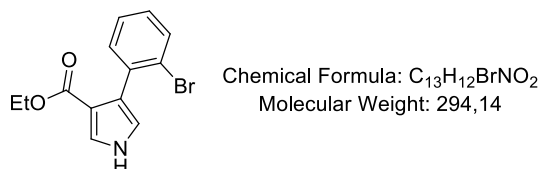
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.43 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1H), 8.10-8.04 (m, 2H), 7.99 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.18 (ddd,  $J$  = 8.0, 6.7, 2.4 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 145.4 (CH), 137.0 (C), 134.8 (CH), 133.9 (CH), 131.3 (C), 130.7 (CH), 129.9 (CH), 129.6 (2xCH), 129.4 (CH), 128.3 (2xCH), 127.9 (CH), 124.7 (C), 122.5 (C).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}^{79}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$  362.9803; Found 362.9811.

n) Synthesis of 4-(2-bromophenyl)-1H-pyrroles-3-carboxylate **S3-13E** and **S3-13F**

## EXPERIMENTAL PART



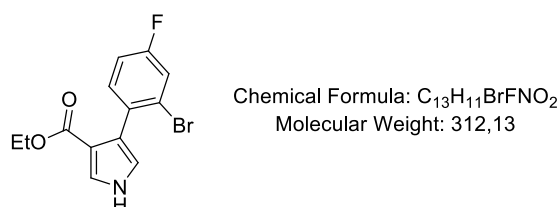
### S3-13E

**Ethyl 4-(2-bromophenyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate:** The compound **S3-13E** was prepared according to the general procedure **M** using (*E*)-ethyl 3-(2-bromophenyl)acrylate **S2-13E** (1.80 g, 7.06 mmol), NaH (60% in oil, 339 mg, 8.47 mmol) and TosMIC (1.65 g, 8.47 mmol) in Et<sub>2</sub>O/DMF (2:1, 35 mL, 0.2 M). Purification *via* trituration in a small amount of pentane/EtOAc (95/5) afforded **S3-13E** as a light brown solid (2.06 g, 99%). Exhibited spectral data are identical to previous reports.<sup>186</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.62 (bs, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.0, 0.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 3.1, 2.3 Hz, 1H), 7.40-7.28 (m, 2H), 7.18 (ddd, *J* = 8.0, 6.8, 2.3 Hz, 1H), 6.76 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 165.0 (C), 136.8 (C), 132.3 (CH), 132.0 (CH), 128.4 (CH), 126.7 (CH), 125.3 (C), 125.1 (C), 124.3 (CH), 118.8 (CH), 115.4 (C), 59.8 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>).

---



### S3-13F

**Ethyl 4-(2-bromo-4-fluorophenyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate:** The compound **S3-13F** was prepared according to the general procedure **M** using (*E*)-ethyl 3-(2-bromo-4-fluorophenyl)acrylate **S2-13F** (1.80 g, 6.59 mmol), NaH (60% in oil, 316 mg, 7.91 mmol) and TosMIC (1.54 g, 7.91 mmol) in Et<sub>2</sub>O/DMF (2:1, 33 mL, 0.2 M). Purification *via* trituration in a small amount of pentane/EtOAc (95/5) afforded **S3-13F** as a light brown solid (2.01 g, 98%).

<sup>186</sup> D. G. Hulcoop, M. Lautens, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1761-1764.

m.p.: 119.8 °C (pentane)

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3279, 2981, 1682, 1485, 1322, 1160, 1045  $\text{cm}^{-1}$ .

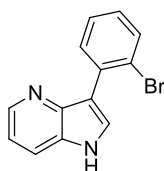
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.58 (bs, 1H), 7.50 (dd,  $J$  = 3.1, 2.3 Hz, 1H), 7.36 (dd,  $J$  = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.01 (td,  $J$  = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.73 (t,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 4.13 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 1.14 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 164.9 (C), 161.5 (C,  $^1J_{\text{C-F}}$  = 250 Hz), 132.9 (C,  $^4J_{\text{C-F}}$  = 3.6 Hz), 132.7 (CH,  $^3J_{\text{C-F}}$  = 8.3 Hz), 125.3 (C,  $^3J_{\text{C-F}}$  = 9.6 Hz), 125.4 (CH), 124.1 (CH), 119.5 (CH,  $^2J_{\text{C-F}}$  = 24.4 Hz), 119.0 (CH), 115.4 (C), 113.8 (CH,  $^2J_{\text{C-F}}$  = 20.8 Hz), 59.8 ( $\text{CH}_2$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = -114.20 (td,  $J$  = 8.2, 6.2 Hz, 1H).

HRMS (API<sup>+</sup>)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}^{79}\text{BrFNO}_2$  312.0035; Found 312.0044.

o) Synthesis of 3-(2-bromophenyl)-heterocycles **13A-F**



Chemical Formula:  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrN}_2$   
Molecular Weight: 273,13

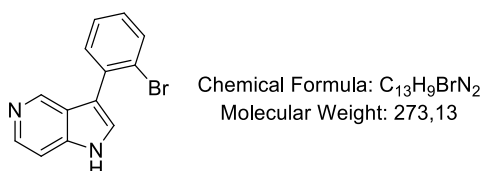
**13A**

**3-(2-bromophenyl)-1H-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine:** The compound **13A** was prepared according to the general procedure **D** using 3-(2-bromophenyl)-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine **S3-13A** (2.20 g, 5.32 mmol), KOH (7.47 g, 133 mmol) in MeOH. After purification by recrystallisation in pentane/DCM, **13A** was obtained as a yellow solid (1.36 g, 93%). Exhibited spectral data are identical to previous reports.<sup>187</sup>

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.79 (bs, 1H), 8.54 (dd,  $J$  = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 7.86 (dd,  $J$  = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.79 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.38 (td,  $J$  = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.18-7.11 (m, 2H).

<sup>187</sup> P. Rennie, A. Tcherkassov, R. N. Young, C. M. André, WO2015154169A1, **2015**.

## EXPERIMENTAL PART



### 13B

**3-(2-bromophenyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine:** The compound **13B** was prepared according to the general procedure **D** using 3-(2-bromophenyl)-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine **S3-13A** (270 mg, 0.653 mmol), KOH (913 mg, 16.3 mmol) in MeOH. After purification by recrystallisation in pentane/DCM, **13B** was obtained as a yellow solid (174 mg, 98%).

m.p.: 167.7 °C (pentane)

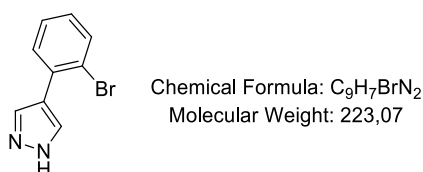
IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 2847, 1583, 1468, 1238, 967 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 11.57 (bs, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.21 (ddd, *J* = 8.0, 7.4, 1.8 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 143.0 (CH), 140.3 (C), 140.2 (CH), 134.9 (C), 133.5 (CH), 132.2 (CH), 128.6 (CH), 127.6 (CH), 126.1 (CH), 123.8 (2xC), 116.1 (C), 127.5 (CH).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>10</sub><sup>79</sup>BrN 273.0027; Found 273.0035.

---



### 13C

**4-(2-bromophenyl)-1H-pyrazole:** The compound **13C** was prepared according to the general procedure **D** using 4-(2-bromophenyl)-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrazole **S3-13C** (277 mg, 0.765 mmol), KOH (1.07 g, 19.1 mmol) in MeOH. After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 15:85), **13C** was obtained as a white solid (107 mg, 63%).

m.p.: 144.6 °C (pentane)

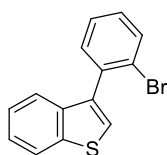
IR (ATR)  $\nu_{\max}$ : 2918, 1467, 1381, 1025, 947, 754  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 11.74 (bs, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.66 (dd,  $J$  = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.33 (td,  $J$  = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.14 (ddd,  $J$  = 8.0, 7.6, 1.8 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 133.7 (2xCH), 133.5 (C), 130.8 (CH), 128.3 (CH), 128.3 (CH), 127.7 (CH), 122.5 (C), 121.1 (C).

HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_9\text{H}_8^{79}\text{BrN}_2$  222.9871; Found 222.9871.

---



Chemical Formula:  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrS}$   
Molecular Weight: 289,19

### 13D

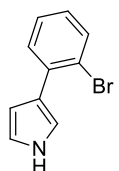
**3-(2-bromophenyl)benzo[*b*]thiophene:** The compound **13D** was prepared according to the general procedure **C** using 2-(benzo[*b*]thiophen-3-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane **S2-13D** (1.20 g, 4.61 mmol), 1,2-dibromobenzene (989 mg, 4.19 mmol), caesium carbonate (2.73 g, 8.39 mmol),  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (121 mg, 0.210 mmol), triphenylphosphine (110 mg, 0.419 mmol) in DME/ $\text{H}_2\text{O}$ . After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 4:96), **13C** was obtained as a colorless oil (849 mg, 70%). Exhibited spectral data are identical to previous reports.<sup>188</sup>

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.95-7.90 (m, 1H), 7.74 (dt,  $J$  = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.45-7.35 (m, 5H), 7.34-7.26 (m, 1H).

---

<sup>188</sup> M. Kienle, A. Unsinn, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4751-4754.

## EXPERIMENTAL PART



Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>BrN  
Molecular Weight: 222,08

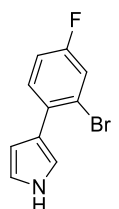
### 13E

**3-(2-bromophenyl)-1H-pyrrole:** The compound **13E** was prepared according to the general procedure **N** using ethyl 4-(2-bromophenyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate **S3-13E** (1.90 g, 6.46 mmol), NaOH (672 mg, 16.8 mmol) in ethylene glycol (16 mL, 0.4 M). Purification *via* column chromatography using a gradient of elution from 0:100 (EtOAc/PE) to 15:85 (EtOAc/PE) afforded a yellow oil (1.09 g, 76%). Exhibited spectral data are identical to previous reports.<sup>186</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.32 (bs, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 7.7, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.18 (ddd, *J* = 3.6, 1.9, 1.6 Hz, 1H), 7.08 (ddd, *J* = 8.0, 7.3, 1.8 Hz 1H), 6.85 (dt, *J* = 2.7, 1.9 Hz, 1H), 6.55 (td, *J* = 2.7, 1.6 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 137.0 (C), 133.6 (CH), 131.0 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 123.6 (C), 122.4 (C), 117.8 (CH), 117.8 (CH), 109.8 (CH).

---



Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>BrFN  
Molecular Weight: 240,07

### 13F

**3-(2-bromo-4-fluorophenyl)-1H-pyrrole:** The compound **13F** was prepared according to the general procedure **N** using ethyl 4-(2-bromo-4-fluorophenyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate **S3-13F** (1.90 g, 6.09 mmol), NaOH (633 mg, 15.8 mmol) in ethylene glycol (15 mL, 0.4 M). Purification *via* column chromatography using a gradient of elution from 0:100 (EtOAc/PE) to 15:85 (EtOAc/PE) afforded a yellow oil (982 mg, 67%).

m.p.: 38.3 °C (pentane)

IR (ATR)  $\nu_{\max}$ : 3369, 1689, 1493, 1473, 1253, 1076, 792 cm<sup>-1</sup>.

---

<sup>186</sup> D. G. Hulcoop, M. Lautens, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1761-1764.

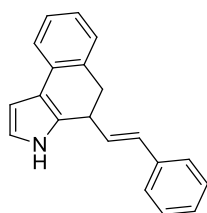
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.31 (bs, 1H), 7.47-7.36 (m, 2H), 7.12 (dt,  $J = 2.7, 1.9$  Hz, 1H), 7.05 (ddd,  $J = 8.7, 8.0, 2.7$  Hz, 1H), 6.85 (td,  $J = 2.7, 2.1$  Hz, 1H), 6.53 (td,  $J = 2.7, 1.6$  Hz, 1H)

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 160.7 (C,  $^1J_{\text{C-F}} = 249$  Hz), 133.3 (C,  $^4J_{\text{C-F}} = 3.5$  Hz), 131.7 (CH,  $^3J_{\text{C-F}} = 8.1$  Hz), 122.6 (C), 122.2 (C,  $^3J_{\text{C-F}} = 9.4$  Hz), 120.5 (CH,  $^2J_{\text{C-F}} = 24.3$  Hz), 117.9 (CH), 117.6 (CH), 114.6 (CH,  $^2J_{\text{C-F}} = 20.7$  Hz), 109.7 (CH).

$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = -115.66 (td,  $J = 8.2, 6.2$  Hz, 1H).

HRMS (API<sup>+</sup>)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_8^{79}\text{BrFN}$  239.9824; Found 239.9833.

p) Synthesis of 4,5-dihydro-3*H*-benzo[*e*]indole **14Ea**, **14Fa** and **14Eb**



Chemical Formula:  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}$   
Molecular Weight: 271,36

**14Ea**

**(*E*)-4-styryl-4,5-dihydro-3*H*-benzo[*e*]indole:** The compound **14Ea** was prepared according to the general procedure **O** using 3-(2-bromophenyl)-1*H*-pyrrole **13E** (50 mg, 0.225 mmol), (*E*)-1-phenyl-butadiene **5a** (66 mg, 0.509 mmol), potassium carbonate (62 mg, 0.450 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5.0 mg, 0.023 mmol) and dppe (9.0 mg, 0.023 mmol) in MeCN (1.1 mL, 0.2 M). Purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 13:87), afforded **14Ea** as a beige powder (15 mg, 25% yield).

m.p.: 172.9 °C (pentane).

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3400, 3053, 2932, 1605, 1509, 1446, 1084, 731  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 10.06 (bs, 1H), 7.44-7.35 (m, 3H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.25-7.12 (m, 3H), 7.02-6.91 (m, 1H), 6.75 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.55 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 6.47 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.36 (dd,  $J = 15.8, 8.0$  Hz, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.10 (dd,  $J = 15.2, 6.4$  Hz, 1H), 2.96 (dd,  $J = 15.2, 9.6$  Hz, 1H).

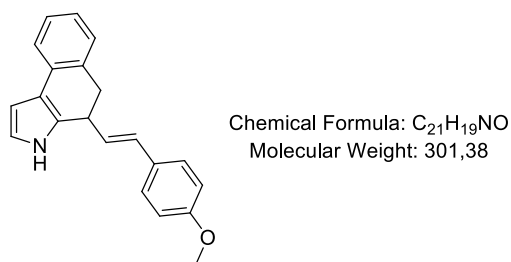


## EXPERIMENTAL PART

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 138.3 (C), 134.7 (C), 133.0 (C), 131.9 (CH), 131.7 (CH), 131.4 (C), 129.4 (2xCH), 128.9 (CH), 128.1 (CH), 127.5 (CH), 127.1 (2xCH), 124.9 (CH), 122.1 (CH), 118.8 (CH), 118.7 (C), 103.9 (CH), 38.5 (CH), 37.7 (CH<sub>2</sub>).

HRMS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$ : [M-H]<sup>-</sup> Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N 270.1283; Found 270.1272.

---



### 14Eb

**(E)-4-(4-methoxystyryl)-4,5-dihydro-3H-benzo[e]indole:** The compound **14Eb** was prepared according to the general procedure **O** using 3-(2-bromophenyl)-1H-pyrrole **13E** (50 mg, 0.225 mmol), (E)-1-(buta-1,3-dien-1-yl)-4-methoxybenzene **5b** (82 mg, 0.509 mmol), potassium carbonate (62 mg, 0.450 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5.0 mg, 0.023 mmol) and dppe (9.0 mg, 0.023 mmol) in MeCN (1.1 mL, 0.2 M). Purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 13:87), afforded **14Eb** as a beige powder (24 mg, 35% yield).

m.p.: 59.1 °C (pentane).

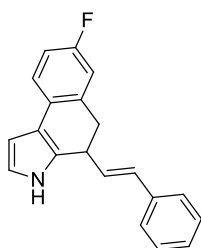
IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3401, 3960, 1606, 1509, 1246, 1174, 1027, 732 cm<sup>-1</sup>.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 10.02 (bs, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 2H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.90-6.84 (m, 2H), 6.74 (t,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 6.52-6.44 (m, 2H), 6.19 (dd,  $J$  = 15.8, 8.1 Hz, 1H), 3.82-3.70 (m, 4H), 3.08 (dd,  $J$  = 15.2, 6.4 Hz, 1H), 2.94 (dd,  $J$  = 15.2, 9.7 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 160.1 (C), 134.7 (C), 133.1 (C), 131.7 (C), 131.4 (CH), 130.9 (C), 129.3 (CH), 128.9 (CH), 128.3 (2xCH), 127.5 (CH), 124.8 (CH), 122.1 (CH), 118.8 (CH), 118.6 (C), 114.7 (2xCH), 103.9 (CH), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 38.5 (CH), 37.9 (CH<sub>2</sub>).

HRMS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$ : [M-H]<sup>-</sup> Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>NO 300.1388; Found 300.1386.

---



Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>FN  
Molecular Weight: 289,35

### 14Fa

**(E)-7-fluoro-4-styryl-4,5-dihydro-3H-benzo[e]indole:** The compound **14Fa** was prepared according to the general procedure **O** using 3-(2-bromo-4-fluorophenyl)-1H-pyrrole **13F** (50 mg, 0.208 mmol), (*E*)-1-phenyl-butadiene **5a** (61 mg, 0.471 mmol), potassium carbonate (58 mg, 0.417 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4.7 mg, 0.021 mmol) and dppe (8.3 mg, 0.021 mmol) in MeCN (1.0 mL, 0.2 M). Purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 13:87), afforded **14Fa** as a beige powder (20 mg, 33% yield).

m.p.: 176.1 °C (pentane).

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3413, 1513, 1426, 1234, 1137, 971, 738 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 10.08 (bs, 1H), 7.42-7.34 (m, 3H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 1H), 6.98 (dd, *J* = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 6.91 (td, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.74 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.44 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 15.8, 8.0 Hz, 1H), 4.00-3.68 (m, 1H), 3.13 (dd, *J* = 15.4, 6.4 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 15.4, 9.4 Hz, 1H).

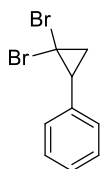
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 161.0 (C, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 240 Hz), 138.2 (C), 135.5 (C, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 7.2 Hz), 132.0 (CH), 131.4 (CH), 131.1 (C, *J*<sub>C-F</sub> = 2.8 Hz), 130.9 (C, *J*<sub>C-F</sub> = 1.3 Hz), 129.4 (2xCH), 128.1 (CH), 127.2 (2xCH), 123.2 (CH, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 7.7 Hz), 118.9 (CH), 117.9 (C), 115.8 (CH, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 21.8 Hz), 113.6 (CH, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 21.3 Hz), 130.8 (CH), 38.2 (CH), 37.6 (CH<sub>2</sub>, <sup>4</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 1.7 Hz).

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = -121.03 (m).

HRMS (ESI) *m/z*: [M-H]<sup>-</sup> Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>FN 288.1189; Found 288.1179.

q) Synthesis of (2,2-dibromocyclopropyl)benzene **S2-15** and propa-1,2-dien-1-ylbenzene **15**

## EXPERIMENTAL PART



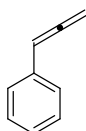
Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>Br<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 275,97

### S2-15

**(2,2-dibromocyclopropyl)benzene:** The compound **S2-15** was prepared according to the general procedure **P** using styrene **S1-15** (5.00 g, 48.01 mmol), bromoform (5.02 mL, 57.6 mmol), KOH (4.04 g, 72.0 mmol) and BnNEt<sub>3</sub>Cl (547 mg, 2.40 mmol in DCM (24 mL, 2 M). After purification by flash chromatography in 100% PE, **S2-15** was obtained as a colorless oil (8.40 g, 64%). Exhibited spectral data are identical to previous reports.<sup>189</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.41-7.29 (m, 3H), 7.28-7.24 (m, 2H), 2.97 (dd, *J* = 10.6, 8.3 Hz, 1H), 2.14 (dd, *J* = 10.6, 7.7 Hz, 1H), 2.02 (dd, *J* = 8.3, 7.7 Hz, 1H).

---



Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>  
Molecular Weight: 116,16

### 15

**propa-1,2-dien-1-ylbenzene:** The compound **15** was prepared according to the general procedure **Q** using (2,2-dibromocyclopropyl)benzene **15** (8.40 g, 30.4 mmol) and EtMgBr (1 M in THF, 39.6 mL, 39.6 mmol) in THF (60 mL, 0.5 M). After purification by flash chromatography in 100% pentane, **15** was obtained as a colorless oil (2.92 g, 82%). Exhibited spectral data are identical to previous reports.<sup>190</sup>

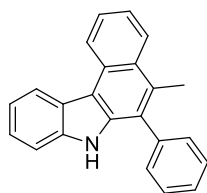
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.34-7.30 (m, 4H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.18 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H).

#### r) Synthesis of 5-methyl-6-phenyl-benzo[c]carbazole 16

---

<sup>189</sup> A. Inoue, J. Kondo, H. Shinokubo, K. Oshima, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1730-1740.

<sup>190</sup> B. Bolte, Y. Odabachian, F. Gagosz, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7294-7296.



Chemical Formula: C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N  
Molecular Weight: 307,39

## 16

**5-methyl-6-phenyl-7H-benzo[*c*]carbazole:** The compound **16** was prepared according to the general procedure **H** using 3-(2-bromophenyl)-1*H*-indole **4A** (50 mg, 0.184 mmol), propa-1,2-dien-1-ylbenzene **15** (53 mg, 0.459 mmol) instead of 1,3-diene, potassium carbonate (51 mg, 0.367 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4.1 mg, 0.018 mmol) and dppe (7.3 mg, 0.018 mmol) in MeCN (0.9 mL, 0.2 M). After purification by flash chromatography in EtOAc/PE (from 0:100 to 12:88), **16** was obtained as a light-yellow powder (14 mg, 25%).

m.p.: 76.9 °C (pentane).

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3433, 3055, 1583, 1454, 1304, 756 cm<sup>-1</sup>.

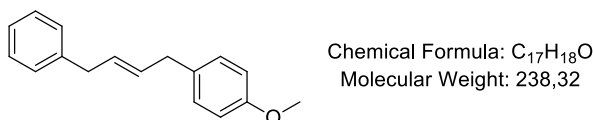
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 10.08 (bs, 1H), 8.90 (dd, *J* = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 8.65-8.57 (m, 1H), 8.25 (dd, *J* = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 7.75 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.62-7.46 (m, 7H), 7.39-7.31 (m, 2H), 2.58 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 140.0 (C), 138.9 (C), 138.0 (C), 131.0 (2xCH), 130.6 (C), 130.5 (C), 129.8 (2xCH), 129.7 (C), 128.6 (CH), 127.8 (C), 127.2 (CH), 126.6 (CH), 124.8 (C), 124.5 (CH), 124.3 (CH), 123.7 (CH), 122.3 (CH), 120.6 (CH), 114.0 (C), 112.6 (CH), 16.7 (CH<sub>3</sub>).

HRMS (API<sup>+</sup>) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N 308.1439; Found 308.1429.

### s) Synthesis of the diarylation product of 1,3-butadiene **19**

## EXPERIMENTAL PART



### 19

**(E)-1-methoxy-4-(4-phenylbut-2-en-1-yl)benzene:** The compound **19** was prepared according to the general procedure **R** using 1,3-butadiene **5u** (2 M in THF, 0.2 mL, 0.400 mmol), 4-methoxyphenylboronic acid **18** (30 mg, 0.200 mmol), diphenyliodonium triflate **17** (172 mg, 0.4 mmol), potassium carbonate (83 mg, 0.600 mmol), Cu(MeCN)<sub>4</sub>-PF<sub>6</sub> (15 mg, 0.040 mmol) and 4''-(4-Methoxyphenyl)-2,2'':6'',2'''-terpyridine (14 mg, 0.040 mmol) in MeCN (2 mL, 0.1 M). After purification by flash chromatography in EtOAc/pentane (from 0:100 to 1:99), **19** was obtained as a colorless oil (12 mg, 25%).

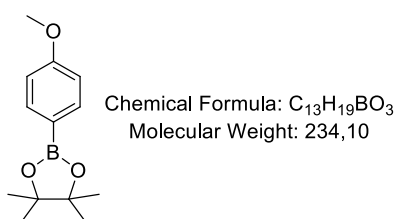
IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$ : 3027, 2904, 2834, 1610, 1510, 1242, 1035, 697 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.33-7.25 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 3H), 7.13-7.07 (m, 2H), 6.86-6.81 (m, 2H), 5.69-5.56 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.39-3.28 (m, 4H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 158.0 (C), 140.9 (C), 132.8 (C), 131.0 (CH), 130.2 (CH), 129.5 (2xCH), 128.6 (2xCH), 128.5 (2xCH), 126.1 (CH), 113.9 (2xCH), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 39.1 (CH<sub>2</sub>), 38.2 (CH<sub>2</sub>).

HRMS (EI<sup>+</sup>) m/z: [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O 238.13576; Found 238.13669.

#### t) Synthesis of pinacol 4-methoxyphenylboronic ester **22**



### 22

**2-(4-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane:** The compound **22** was prepared according to the general procedure **S** using 4-methoxyphenylboronic acid **18** (1.00 g, 6.58 mmol), pinacol (778 mg, 6.58 mmol) and MgSO<sub>4</sub> (792 mg, 6.58 mmol) in Et<sub>2</sub>O. After

filtration on a pad of silica and evaporation of the solvent, **22** was obtained as a white solid (1.51 g, 98%). Exhibited spectral data are identical to previous reports.<sup>182</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.75 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 6.90 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.33 (s, 12H).

---

<sup>182</sup> T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508-7510.



## RÉFÉRENCES

1. a) B. Gabrielle, *Molecules* **2022**, *27*, 1227. b) M. L. Crawley, B. M. Trost, *Wiley Online Library* **2012**, DOI: 10.1002/9781118309872.
2. B. S. Lane, M. A. Brown, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050-8057.
3. a) G. Y. Bai, Y. H. Yang, Z. Ma, J. Z. Xu, M. D. Qiu, F. He, X. L. Yan, H. Y. Dou, *Res. Chem. Inter.* **2012**, *38*, 795-806. b) G. Y. Bai, H. Y. Dou, M. D. Qiu, F. He, X. X. Fan, Z. Ma, *Res. Chem. Inter.* **2010**, *36*, 493-490. c) J. Klisáková, L. Červený, J. Čejka, *Appl. Catal. A: General*, **2004**, *272*, 79-86.
4. a) S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848-10849. b) D. García-Cuadrado, P. de Mendoza, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6880-6886.
5. a) F. Roudesly, J. Oble, G. Poli, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2017**, *426 (B)*, 275-296. b) T. Gensch, M. N. Hopkinson, F. Glorius, J. Wencel-Delord, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2900-2936.
6. a) R. Grigg, V. Sridharan, P. Stevenson, S. Sukirthalingam, T. Worakun, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4003-4018. b) S.-Y. Tang, Q.-X. Guo, Y. Fu, *Chem. Eur. J.* **2011**, *49*, 13866-13876.
7. a) T. Satoh, M. Miura, *Chemistry Letters* **2007**, *36*, 200-205. b) I. V. Seregin, V. Gevorgyan, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173-1193. c) F. Bellina, R. Rossi, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10269-10310. d) G. P. McGlacken, L. M. Bateman, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2447-2464. e) J. Roger, A. L. Gottumukkaia, H. Doucet, *Chem. Cat. Chem.* **2010**, *2*, 20-40. f) C. Fishmeister, H. Doucet, *Green Chem.* **2011**, *13*, 741-753.
8. a) R. Jazzar, J. Hitce, A. Renaudat, J. Sofack-Kreutzer, O. Baudoin, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2654-2672. b) J. Ye, M. Lautens, *Nature Chemistry* **2015**, *7*, 863-870. c) P. Gandeepan, L. Ackermann, *Chem* **2018**, *4*, 199-222.
9. a) R. Sharma, K. Thakur, R. Kumar, I. Kumar, U. Sharma, *Catalysis Review* **2015**, *57*, 345-405. b) G. Meng, N. Y. S. Lam, E. L. Lucas, T. G. Saint-Denis, P. Verma, N. Checkshin, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 10571-10591.
10. a) T. A. Fattah, A. Saeed, *New J. Chem.* **2017**, *41*, 14804-14821. b) J. H. Lee, *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131351. c) N. G. Jentsch, X. Zhang, J. Magolan, *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 2587-2591. d) Z. Boiarska, T. Braga, A. Silvani, D. Passarella, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 3214-3222.
11. a) R. F. Heck, D. S. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 750-751. b) J. Smidt, W. Hafner, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 284. c) R. F. Heck, D. S. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4438-4439. d) W. R. McClellan, H. H. Hoehn, H. N. Cripps, E. L. Muetterties, B. W. Howk, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1601-1607.
12. a) H. Ohmiya, Y. Makida, T. Tanaka, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17276-17277. b) A. Evans, D. Uraguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7158-7159. c) D. Polet, X. Rathgeb, C. A. Falcicola, J.-B. Langlois, S. El Hajjaji, A. Alexakis, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1205-1216. d) M. A. Kacprzynski, T. L. May, S. A. Kazane, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4554-4558.
13. R. A. Fernandes, J. L. Nallasivam, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 8647-8672.
14. H.-M. Huang, P. Bellotti, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 6186-6197.



## RÉFÉRENCES

15. G. Li, X. Huo, X. Jiang, W. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 2060-2118.
16. Y. Li, Y. Han, H. Xiong, N. Zhu, B. Qian, C. Ye, E. A. B. Kantchev, H. Bao, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 392-395.
17. a) B.M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921-2943. b) J. Tsuji, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 16, 4361-4401.
18. B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-422.
19. a) S. Kaneko, T. Yoshino, T. Katoh, S. Terashima, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 82. b) S. Kaneko, T. Yoshino, T. Katoh, S. Terashima, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5471 c) X.-C. He, B. Wang, D. Bai, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 411. d) X.-C. He, B. Wang, G. Yu, D. Bai, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3213.
20. B. M. Trost, L. S. Kallander, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5427-5435.
21. B. M. Trost, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5708-5733.
22. A. H. Cherney, N. T. Kadunce, S. E. Reisman, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9587-9652.
23. S. Antoniotti, S. Poulain-Martini, E. Duñach, *Synlett* **2010**, *20*, 2973-2988.
24. T. Tsuchimoto, K. Tobita, T. Hiyama, S.-I. Fukuzawa, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6997-7005.
25. M. Bandini, A. Eichholzer, P. Kotrusz, M. Tragni, S. Troisi, A. Umani-Ronchi, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 319-324.
26. M. Bandini, A. Eichholzer, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9697-9701.
27. Y. Nishibayashi, M. Yamanashi, Y. Takagi, M. Hidai, *Chem. Commun.* **1997**, 859-860.
28. I. Shiina, M. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6391-6394.
29. R. Hayashi, G. R. Cook, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1311-1314.
30. J. Ricci, S. Poulain-Martini, E. Duñach, *C. R. Chimie* **2009**, *12*, 916-921.
31. C. Verrier, C. Hoarau, F. Marsais, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 647-650.
32. N. K. Mishra, S. Sharma, J. Park, S. Han, I. S. Kim, *ACS Catal.*, **2017**, *7*, 2821-2847
33. L. Bering, S. Manna, A. P. Antonchick, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 10936-10946.
34. M. S. Kharasch, G. Sosnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 756.
35. S. Uemura, S.-I. Fukuzawa, A. Toshimitsu, M. Okano, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 87-90.
36. S. Hansson, A. Heumann, T. Rein, B. Åkermark, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 975-984.
37. R. Hüttel, J. Kratzer, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 456-456.
38. J. Smidt, W. Hafner, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 284-284.
39. F. Liron, J. Oble, M. M. Lorion, G. Poli, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *27*, 5863-5883.
40. J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *49*, 4387-4388.
41. a) B. M. Trost, T. J. Fullerton, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292-294. b) B. M. Trost, P. E. Strege, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2534-2535.
42. a) M. Sekine, L. Ilies, E. Nakamura, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 714-717. b) T. Knecht, T. Pinkert, T. Dalton, A. Lerchen, F. Glorius, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 1253-1257.
43. G.-W. Wang, A.-X. Zhou, S.-X. Li, S.-D. Yang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3118-3121.

44. C. Engelin, T. Jensen, S. R.-Rodriguez, P. Fristrup, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 294-302.
45. A. Lerchen, T. Knecht, M. Koy, J. B. Ernst, K. Bergander, C. G. Daniliuc, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15248-15252.
46. a) A. A. Almasalma, E. Mejía, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 12269-12273. b) A. A. Almasalma, E. Mejía, *Synthesis* **2020**, *52*, 529-536.
47. S. Pal, M. Cotard, B. Gérardin, C. Hoarau, C. Schneider, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 3130-3135.
48. a) W. Xie, J. Heo, D. Kim, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 7487-7496. b) W. Xie, D. Kim, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 20588-20593.
49. X. Wu, H.-C. Lin, M.-L. Li, L.-L. Li, Z.-Y. Han, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13476-13479.
50. X. Wu, S.-S. Chen, L. Zhang, H.-L. Wang, L.-Z. Gong, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 9595-9598.
51. L. Luo, H. Zheng, J. Liu, H. Wang, Y. Wang, X. Luan, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2082-2085.
52. M. Takimoto, M. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2895-2896.
53. J. Terao, S. Nii, F. A. Chowdhury, A. Nakamura, N. Kambe, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 905-908.
54. a) K. B. Urkalan, M. S. Sigman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3146-3149. b) L. Liao, R. Jana, K. B. Urkalan, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5784-5787. c) B. J. Stokes, L. Liao, A. Mendes de Andrade, Q. Wang, M. S. Sigman, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4666-4669.
55. X. Zhang, R. C. Larock, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4265-4277.
56. S. P. Cooper, K. I. Booker-Milburn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6496-6500.
57. P.-Z. Wang, W.-J. Xiao, J.-R. Chen, *Chinese Journal of Catalysis* **2022**, *43*, 548-557.
58. K. Takai, N. Matsukawa, A. Takahashi, T. Fujii, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 152-155.
59. Y. Xiong, G. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2735-2738.
60. J. L. Schwarz, H.-M. Huang, T. O. Paulisch, F. Glorius, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 1621-1627.
61. F. Li, S. Lin, Y. Chen, C. Shi, H. Yan, C. Li, C. Wu, L. Lin, C. Duan, L. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 1561-1566.
62. a) H.-M. Huang, P. Bellotti, P. M. Pflüger, J. Luca Schwarz, B. Heidrich, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 10173-10183. b) P. Bellotti, M. Koy, C. Gutheil, S. Heuvel, F. Glorius, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 1810.
63. K. P. S. Cheung, D. Kurandina, T. Yata, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9932-9937.
64. K. Mizutani, H. Shinokubo, K. Oshima, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3959-3961.
65. Y. Zhang, D. Zhang, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 3213-3223.
66. F.-D. Lu, L.-Q. Lu, G.-F. He, J.-C. Bai, W.-J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 4168-4173.
67. X. Cheng, X. Liu, S. Wang, Y. Hu, B. Hu, A. Lei, J. Li, *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 4366.

## RÉFÉRENCES

68. B. S. Lane, M. A. Brown, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050-8057.
69. Z. Shi, S. Ding, Y. Cui, N. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7895-7898.
70. S. K. Bhunia, A. Polley, R. Natarajan, R. Jana, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 16786-16791.
71. L. Wu, G. Deng, Y. Liang, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6808-6812.
72. Résultats en cours de soumission en vue d'une publication.
73. a) H.-J. Knölker, K. R. Reddy, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4303-4427. b) A. W. Schmidt, K. R. Reddy, H.-J. Knölker, *Chem. Rev.* **2012**, *122*, 3193-3328.
74. K.-I. Okamoto, M. Yamada, A. Itaya, T. Kimura, S. Kusabayashi, *Macromolecules* **1976**, *9*, 645-649.
75. A. Banerjee, S. Jundu, A. Bhattacharyya, S. Sahu, M. S. Maji, *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 2710-2771.
76. F. Sha, Y. Tao, C.-Y. Tang, F. Zhang, X.-Y. Wu, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8122-8133.
77. Y. Kawada, S. Ohmura, M. Kobayashi, W. Nojo, M. Kondo, Y. Matsuda, J. Matsuoka, S. Inuki, S. Oishi, C. Wang, T. Saito, M. Ushiyama, T. Suzuki, H. Ohno, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 8416-8425.
78. X. Song, C. Gao, B. Li, X. Zhang, X. Fan, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 8509-8521.
79. Y. Li, H. Zou, J. Gong, J. Xiang, T. Luo, J. Quan, G. Wang, Z. Yang, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4057-4060.
80. M. A. Campo, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5616-5620.
81. L. Yang, H. Zheng, L. Luo, J. Nan, J. Liu, Y. Wang, X. Luan, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4876-487.
82. a) J. Hedouin, C. Schneider, I. Gillaizeau, C. Hoarau, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6027-6032 b) J. Hédouin, V. Carpentier, R. M. Q. Renard, C. Schneider, I. Gillaizeau, C. Hoarau, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 10535-10545.
83. M. R. Netherton, C. Dai, K. Neuschütz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10099-10100.
84. X. Fang, L.-Z. Yu, M. Shi, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4476-4479.
85. Z. Wang, P. Li, H. Fu, Q. Dai, C. Hu, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 192-200.
86. A. Bhowmik, R. A. Fernandes, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9203-9207.
87. M. Daniels, F. de Jong, T. Vandermeeren, L. Van Meervelt, M. Van der Auweraer, W. Dohaen, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 13528-13539.
88. T. Balasubramanian, J. S. Lindsey, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6771-6784
89. D. G. Hulcoop, M. Lautens, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1761-1764.
90. A. M. van Leusen, H. Siderius, B. E. Hoogenboom, D. van Leusen, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 5337-5340.
91. Z. Zhao, L. Racicot, G. K. Murphy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11620-11623.
92. A. Mondal, C. Chowdhury, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 3810-3825.
93. Q.-F. Wu, C. Zheng, S.-L. You, *Angew. Chem.* **2021**, *124*, 1712-1715.
94. G. Cera, M. Lanzi, D. Balestri, N. Della Ca', R. Maggi, F. Bigi, M. Malacria, G. Maestri, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3220-3224.
95. S. Pascual, P. de Mendoza, A. A.C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6021-6029.

96. a) A. Strecker, *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27-45. b) M. Passerini, L. Simone, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 126-129.
97. a) S. Saranya, K. R. Rohit, S. Radhika, G. Anikumar, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 8048-8061. b) K. K. Das, S. Manna, S. Panda, *Chem. Commun.* **2021**, 57, 441-459.
98. G. J. P. Perry, T. Jia, D. J. Procter, *ACS Catal.* **2020**, 10, 1485-1499.
99. X. Li, F. Meng, S. Torker, Y. Shi, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 9997-10002.
100. a) X. Li, H. Wu, Z. Wu, G. Huang, *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 5514-5523. b) X. Guo, T. Wang, Y. Zheng, L. Zhou, J. Li, *Journal of Organometallic Chemistry* **2019**, 904, 121014.
101. K. Kubota, Y. Watanabe, K. Hayama, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 4338-4341.
102. K. B. Smith, M. K. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 7721-7724.
103. X. Li, F. Meng, S. Torker, Y. Shi, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 9997-10002.
104. Y. Huang, K. B. Smith, M. K. Brown, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 13314-13318.
105. a) J.-J. Feng, Y. Xu, M. Oestreich, *Chem. Sci.* **2019**, 10, 9679-9683. b) S. Gao, M. Chen, *Chem. Sci.* **2019**, 10, 7554-7560. c) S. Gao, M. Chen, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 11199-11202. d) J.-J. Feng, M. Oestreich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 8211-8215.
106. a) L. Jiang, P. Cao, M. Wang, B. Chen, B. Wang, J. Liao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 13854-13858. b) D. Li, Y. Park, J. Yun, *Org. Lett.* **2018**, 20, 7526-7529.
107. a) T. Jia, Q. He, R. E. Ruscoe, A. P. Pulis, D. J. Procter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 11305-11309. b) L. Wen, H. Zhang, J. Wang, F. Meng, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 12832-12835. c) T. Jia, M. J. Smith, A. P. Pulis, G. J. P. Perry, D. J. Procter, *ACS Catal.* **2019**, 9, 6744-6750.
108. a) K. B. Smith, M. K. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 7721-7724. b) A. M. Bergmann, S. R. Sardini, K. B. Smith, M. K. Brown, *Isr. J. Chem.* **2020**, 60, 394-397. c) S. R. Sardini, M. K. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 9823-9826. d) K. B. Smith, Y. Huang, M. K. Brown, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 6146-6149.
109. a) Y. Matsuda, Y. Tsuji, T. Fujihara, *Chem. Commun.* **2020**, 56, 4648-4651. b) K. Kanayama, A. Sawada, K. Suda, T. Fujihara, *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 9869-9875.
110. Q. He, A. Pulis, D. Procter, 'Copper-Catalysed Borylative and Silylative Three-Component Coupling Reactions of 1,3-Dienes', *UoM administered thesis: Master of Science* **2019**.
111. V. Liepins, J.-E. Bäckvall, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 21, 3527-3535.
112. C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5322-5363.
113. P.-Z. Wang, W.-J. Xiao, J.-R. Chen, *Chin. J. Catal.* **2022**, 43, 548-557.
114. a) J. L. Schwarz, H.-M. Huang, T. O. Paulisch, F. Glorius, *ACS Catal.* **2020**, 10, 1621-1627. b) P. Bellotti, M. Koy, C. Gutheil, S. Heuvel, F. Glorius, *Chem. Sci.* **2021**, 12, 1810-1817. c) H.-M. Huang, P. Bellotti, P. M. Pflüger, J. L. Schwarz, B. Heidrich, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 10173-10183.

## RÉFÉRENCES

115. K. P. S. Cheung, D. Kurandina, T. Yata, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9932-9937.
116. a) F.-D. Lu, L.-Q. Lu, G.-F. He, J.-C. Bai, W.-J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 4168-4173. b) P.-Z. Wang, X. Wu, Y. Cheng, M. Jiang, W.-J. Xiao, J.-R. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 22956-22962.
117. Y. Xiong, G. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2735-2738.
118. F. Li, S. Lin, Y. Chen, C. Shi, H. Yan, C. Li, C. Wu, L. Lin, C. Duan, L. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 1561-1566.
119. X. Cheng, X. Liu, S. Wang, Y. Hu, B. Hu, A. Lei, J. Li, *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 4366.
120. P.-Zi. Wang, W.-J. Xiao, J.-R. Chen, *Chin. J. Catal.* **2022**, *43*, 548-557.
121. a) W. Yuan, H. Du, B. Zhao, Y. Shi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2589-2591. b) B. Zhao, X. Peng, S. Cui, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11009-11011. c) B. Zhao, H. Du, Y. Shi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1087-1090. d) R. G. Cornwall, B. Zhao, Y. Shi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 434-437. d) H. Zhou, W. Jian, B. Qian, C. Ye, D. Li, J. Zhou, H. Bao, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6120-6123.
122. B. Qian, H. Xiong, N. Zhu, C. Ye, W. Jian, H. Bao, *Tetrahedron Letters* **2016**, *57*, 3400-3403.
123. D. J. Michaelis, M. A. Ischay, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6610-6615.
124. C. Um, S. R. Chemler, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2515-2518.
125. a) D.-F. Lu, C.-L. Zhu, H. Xu, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2478. b) Y. Li, Y. Han, H. Xiong, N. Zhu, B. Qian, C. Ye, E. A. B. Kantchev, H. Bao, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 392-395. c) J. Chen, Y.-J. Liang, P.-Z. Wang, G.-Q. Li, B. Zhang, H. Qian, X.-D. Huan, W. Guan, W.-J. Xiao, J.-R. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 13382-13392.
126. T. Courant, G. Masson, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6945-6952.
127. Z.-L. Li, G.-C. Fang, Q.-S. Gu, X.-Y. Liu, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 32-48.
128. a) A. Citterio, A. Arnoldi, F. Minisci, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2674-2682. b) B. Qian, H. Xiong, N. Zhu, C. Ye, W. Jian, H. Bao, *Tet. Lett.* **2016**, *57*, 3400-3403. c) Y. Li, Y. Han, H. Xiong, N. Zhu, B. Qian, C. Ye, E. A. B. Kantchev, H. Bao, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 392-395.
129. a) J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1572-1579. b) J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2785-2793.
130. a) W. Yuan, H. Du, B. Zhao, Y. Shi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2589-2591. b) B. Zhao, X. Peng, S. Cui, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11009-11011. c) B. Zhao, H. Du, Y. Shi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1087-1090. d) R. G. Cornwall, B. Zhao, Y. Shi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 434-437.
131. D. J. Michaelis, M. A. Ischay, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6610-6615.
132. B. Qian, H. Xiong, N. Zhu, C. Ye, W. Jian, H. Bao, *Tet. Lett.* **2016**, *57*, 3400-3403.
133. C. Um, S. R. Chemler, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2515-2518.
134. D.-F. Lu, C.-L. Zhu, H. Xu, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2478-2482.
135. Y. Xiong, Y. Sun, G. Zhang, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6250-6254.
136. B. N. Hemric, A. W. Chen, Q. Wang, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 10070-10076.

137. Q. Zhang, T. Wang, X. Zhang, S. Tong, Y.-D. Wu, M.-X. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 18341-18348.
138. P.-Z. Wang, W.-J. Xiao, J.-R. Chen, *Chin. J. Catal.* **2022**, *43*, 548-557.
139. a) F. Li., S. Lin, Y. Chen, C. Shi, H. Yan, C. Li, C. Wu, L. Lin, C. Duan, L. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 1561-1566. b) F.-D. Lu, L.-Q. Lu, G.-F. He, J.-C. Bai, W.-J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 4168-4173. c) W. Guo, Q. Wang, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 4085-4089.
140. L. Ge, Y. Li, W. Jian, H. Bao, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 11767-11770.
141. a) K. P. S. Cheung, D. Kurandina, T. Yata, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9932-9937. b) H.-M. Huang, P. Belloti, P. M. Pflüger, J. L. Schwarz, B. Heidrich, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 10173-10183.
142. P.-Z. Wang, X. Wu, Y. Cheng, M. Jiang, W.-J. Xiao, J.-R. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 22956-22962.
143. A. L. J. Beckwith, A. A. Zavitas, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8230-8234.
144. a) F. Wang, P. Chen, G. Liu, *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 2036-2046. b) Q.-S. Gu, Z.-L. Li, X.-Y. Liu, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 170-181. c) Z.-L. Li, G.-C. Fang, Q.-S. Gu, X.-Y. Liu, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 32-48.
145. Y. Zhang, D. Zhang, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 3213-3223.
146. Z. Zuo, D. T. Ahneman, L. Chu, J. A. Terrett, A. G. Doyle, D. W. C. MacMillan, *Science* **2014**, *345*, 437-440.
147. J. C. Tellis, D. N. Primer, G. A. Molander, *Science* **2014**, *345*, 433-436.
148. F.-D. Lu, L.-Q. Lu, G.-F. He, J.-C. Bai, W.-J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 4168-4173.
149. a) S. Murarka, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1735-1753. b) P. Niu, J. Li, Y. Zhang, C. Huo, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 5801-5814
150. Y.-L. Wu, M. Jiang, L. Rao, Y. Cheng, W.-J. Xiao, J.-R. Chen, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 7470-7475.
151. K. Miyazawa, T. Koike, M. Akita, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 11677-11680.
152. a) Y. Xiong, Y. Sun, G. Zhang, *Tetrahedron Letters* **2018**, *59*, 347-355. b) G. Li, X. Huo, X. Jiang, W. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 2060-2118.
153. a) Z.-L. Li, G.-C. Fang, Q.-S. Gu, X.-Y. Liu, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 32-48. b) H. Yao, W. Hu, W. Zhang, *Molecules* **2021**, *26*, 105. c) P. Gao, Y.-J. Niu, F. Yang, L.-N. Guo, X.-H. Duan, *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 730-746.
154. a) B. M. Trost, P. E. Strege, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2534-2535. b)
155. B. J. Stokes, L. Liao, A. Mendes de Andrade, Q. Wang, M. S. Sigman, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4666-4669.
156. a) M. S. McCammant, M. S. Sigman, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1355. b) L. Xu, X. Zhang, M. S. McCammant, M. S. Sigman, Y.-D. Wu, O. Wiest, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7604-7611.
157. K. B. Urkalan, M. S. Sigman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3146-3149.
158. W.-S. Zhang, D.-W. Ji, Y. Li, X.-X. Zhang, C.-Y. Zhao, Y.-C. Hu, Q.-A. Chen, *ACS Catal.* **2022**, *12*, 2158-2165.
159. C.-M. Yu, J.-H. Kweon, P.-S. Ho, S.-C. Kang, G. Y. Lee, *Synlett* **2005**, *17*, 2631-2634.
160. A. Salamé, J. Rio, I. Ciofini, L. Perrin, L. Grimaud, P.-A. Payard, *Molecules* **2022**, *27*, 7517.

## RÉFÉRENCES

161. a) T. P. Lockhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1940-1946. b) R. J. Phipps, L. McMurray, S. Ritter, H. A. Duong, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10773-10776.
162. M. Fañanás-Mastral, *Synthesis* **2017**, *49*, 1905-1930.
163. G. Lei, H. Zhang, B. Chen, M. Xu, G. Zhang, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 1623-1628.
164. C. Wei, Y. He, X. Shi, Z. Song, *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *385*, 1-19.
165. A. Vasilopoulos, S. L. Zultanski, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7705-7708
166. M. Nandakumar, B. Rubial, A. Noble, E. L. Myers, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *59*, 1187-1191.
167. B. Gérardin, I. Traboulsi, S. Pal, G. Lebunetelle, Y. Ramondenc, C. Hoarau, C. Schneider, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 8164-8169.
168. M. G. Saulnier, G. W. Gribble, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5, 757-761.
169. M. G. Saulnier, G. W. Gribble, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2690-2695.
170. L. Yang, H. Zheng, L. Luo, J. Nan, J. Liu, Y. Wang, X. Luan, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15, 4876-4879.
171. R. G. Soengas, H. Rodríguez-Solla, A. Díaz-Pardo, R. Acúrcio, C. Concellón, V. del Amo, A. M. S. Silva, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2524-2530.
172. A. Bhowmik, R. A. Fernandes, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9203-9207.
173. T. Chatterjee, R. Dey, B. C. Ranu, *New J. Chem.* **2011**, *35*, 1103-1110.
174. T. Borg, P. Tuzina, P. Somfai, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8070-8075.
175. J. Long, P. Wang, W. Wang, Y. Li, G. Yin, *iScience* **2019**, *22*, 369-379.
176. R. Zhang, Q. Li, M. Zhang, S. Chai, Y. Duan, J. Su, Q. Zhao, C. Zhang, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 13551-13554.
177. H. Zhang, X. Wu, Y. Wei, C. Zhu, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7568-7572.
178. Y. Liu, W. W. McWhorter, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4240-4252.
179. C. M. So, C. P. Lau, F. Y. Kwong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *120*, 8179-8183.
180. M. Lefoix, J.-P. Daillant, S. Routier, J.-Y. Mérour, I. Gillaizeau, G. Coudert, *Synthesis* **2005**, *20*, 3581-3588.
181. L. Fu, X. Bao, S. Li, L. Wang, Z. Liu, W. Chen, Q. Xia, G. Liang, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 2504-2511.
182. T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508-7510.
183. P. S.- W. Leung, Y. Teng, P. H. Toy *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4996-4999.
184. X. Bao, W. Yao, Q. Zhu, Y. Xu, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 7443-7450.
185. P. L. Anderson, F. G. Kathawala, N. A. Paolella, S. Wattanasin, US-4939159-A, **1990**.
186. D. G. Hulcoop, M. Lautens, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1761-1764.
187. P. Rennie, A. Tcherkassov, R. N. Young, C. M. André, WO2015154169A1, **2015**.
188. M. Kienle, A. Unsinn, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4751-4754.
189. A. Inoue, J. Kondo, H. Shinokubo, K. Oshima, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1730-1740.
190. B. Bolte, Y. Odabachian, F. Gagosz, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7294-7296.