



HAL
open science

Fonctionnalisations régiosélectives des naphthalènes via des activations C-H : nouvelles méthodologies et applications en synthèse

Hugo Amistadi-Revol

► **To cite this version:**

Hugo Amistadi-Revol. Fonctionnalisations régiosélectives des naphthalènes via des activations C-H : nouvelles méthodologies et applications en synthèse. Chimie organique. Institut Polytechnique de Paris, 2024. Français. NNT : 2024IPPAE014 . tel-04777938

HAL Id: tel-04777938

<https://theses.hal.science/tel-04777938v1>

Submitted on 12 Nov 2024

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.



Fonctionnalisations régiosélectives des naphthalènes via des activations C-H : nouvelles méthodologies et applications en synthèse

Thèse de doctorat de l'Institut Polytechnique de Paris
préparée à l'École nationale supérieure de techniques avancées

École doctorale n°626 École doctorale de l'Institut Polytechnique de
Paris (ED IP Paris)
Spécialité de doctorat : Chimie

Thèse présentée et soutenue à Palaiseau, le 30/09/2024, par

Hugo Amistadi-Revol

Composition du Jury :

Corinne Gosmini

Directrice de recherche, École polytechnique (UMR 9168)

Présidente

Aurélie Claraz

Chargée de recherche, ICSN (UPR 2301)

Rapporteuse

Guillaume Vincent

Directeur de recherche, Université Paris-Saclay (UMR 8182)

Rapporteur

Damien Prim

Professeur, Université Versailles St-Quentin-en-Yvelines (UMR 8180) Examineur

Sébastien Prévost

Chargé de recherche, École polytechnique (UMR 7652)

Directeur de thèse

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Docteur Aurélie Claraz, Docteur Corinne Gosmini, Professeur Damien Prim et Docteur Guillaume Vincent d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Tout d'abord, j'aimerais remercier mon directeur de thèse, le Docteur Sébastien Prévost, pour m'avoir donné l'opportunité de réaliser cette thèse de doctorat au sein de son équipe. Grâce à ses conseils, sa patience, son exemple et sa motivation, il a réussi à faire en sorte que cette expérience soit à la fois simple et enrichissante. J'ai énormément appris, que ce soit en chimie ou sur le monde de la recherche ; tu m'as permis d'avoir une expérience complète, de mixer la partie méthodologie avec la synthèse, de me pousser à participer à des congrès, etc. Tout en prenant toujours le temps de me demander mon avis, qui au départ était peu pertinent, jusqu'à réussir à élaborer une vraie relation de confiance, saine et plus proche de celle d'un collaborateur. Merci encore de m'avoir donné cette chance, j'espère avoir été le premier thésard d'une longue lignée.

Je remercie également tous les chercheurs du LSO et de l'UCP pour leurs conseils et opinions, notamment pendant les réunions de groupe. Un remerciement spécifique au Professeur Laurent El-Kaïm, qui a, malgré toutes ses responsabilités, été un directeur de laboratoire très accessible et qui m'a permis de compléter mon expérience de thèse avec des nominations, comme au conseil de la recherche de l'ENSTA-Paris. Un grand merci à Annie Jonquais qui a facilité nos vies de thésards et rendu le laboratoire plus vivant.

Je remercie toutes les personnes que j'ai rencontrées au sein du laboratoire, que ce soit à l'UCP ou au LSO.

À Anaïs, qui après avoir été une collègue très à l'écoute, est devenue une bonne confidente, que ce soit pour discuter chimie ou de nos vies personnelles, tu as égayé mon temps de thésard. Maintenant, le temps du PMU est fini, les bars du Marais sont quand même plus sympas pour trouver un projet CNRS !

À Cristina, ma collègue de bureau, avec qui j'ai beaucoup partagé, qui m'a beaucoup aidé au début de ma thèse et qui continue à m'impressionner par son parcours et ses compétences en tarot.

À Ghizlen, avec qui j'ai pu conforter mes idées politiques, me plaindre et qui me rappelait de partir du labo, que « la chimie orga, ça sent vraiment bon » et qu'on peut ne pas partir au tarot alors qu'on a les trois bouts.

À tous les autres, Antoine avec qui j'ai dû supporter les étudiants de Modal, Asma qui m'a prouvé que l'orga, c'est mieux que le procédé, Sébastien, qui est devenu mon gym bro, Marianne, Marc, Alexine, Daeun, Antoine, Joan, Agate, Nicolas, Morane, Valentin, Clarissa et Clément.

Un merci spécial à Julie, pour ta bonne humeur constante pendant ton stage, qui m'a supporté alors que mon projet coulait et qui a commencé les travaux sur la trifluoroalkylation.

À Shanshan, ou Samy, ma co-thésarde, qui a contribué à la bonne humeur du laboratoire et à son travail sur nos projets communs.

Et évidemment, à Cora, ou la Comtesse gauchiste : juste merci. J'appréhendais énormément cette dernière année en étant seul à l'UCP, et tu as débarqué et rendu chaque jour plus intéressant et vivant. Merci de m'avoir supporté pendant la rédaction, d'avoir été à l'écoute et même d'aller voter pour moi. Je te souhaite tout le meilleur pour la suite !

Maintenant, j'aimerais remercier tous mes amis et partenaires de soirée qui m'ont permis de rendre cette thèse plus facile et supportable, malgré mes plaintes, et qui m'ont donné une sacrée réputation auprès de mes collègues. Je les fais chronologiquement dans mes rencontres : d'abord mes plus vieux amis.

À Manon, j'écris ces lignes alors que je rentre de Madrid, Que Rico ! Tu as toujours été d'un grand soutien, toujours présente après toutes ces années. Malgré nos différences de vies, on s'est toujours retrouvé et maintenu une amitié si riche et intéressante. Je rajouterai que sans toi, je ne serais jamais devenu un si gros bobo parisien !

À Antoine, que ce soit par tes mêmes, ton humour, ta déconne, ou ta façon si simple de vivre, tu m'as toujours permis de garder le sourire et de voir la vie du bon côté !

À Amaryllis, de pote de lycée, tu es devenue une amie fidèle, qui m'a permis de réaliser que le monde n'a pas besoin d'être si cartésien, et que les amitiés peuvent se solidifier d'années en années !

À tout le groupe des copains : Hugo, Paul, Cloé, Dorian, Jean, merci pour tous ces 31 et ces vacances où je fais ma daronne insupportable !

Maintenant, les copains d'école d'ingénieur qui sont aussi variés qu'uniques.

À Vincent, mon ancien coloc et mon futur proprio. On en a partagé des aventures, d'un TIPE, à des week-ends à discuter politique jusqu'à pas d'heures, j'espère que la suite de nos vies nous permettra toujours d'avoir cet esprit qui m'est si cher !

À Romain, d'un mec Erasmus pote de soirée, tu es devenu un vrai confident, avec qui je vais aussi bien taper du pied qu'à l'opéra. Tu me fais énormément rire et tu as été un vrai soutien avec toutes tes histoires les plus improbables les unes que les autres !

À Sophie, merci d'avoir été là, de prendre aussi soin de notre amitié et de me ramener les pieds sur terre, mais désolée, la prochaine fois, c'est moi qui choisis le brunch !

À Magalie, ma collègue qui a eu la même merveilleuse idée de faire une thèse. Merci pour tout ce partage d'expérience, tu m'as fait sentir moins seul dans cette aventure.

À Victor, après m'avoir suivi à Munich et Londres, il a fallu que tu fasses aussi ta thèse près de moi ! Je sais qu'il va falloir que je m'habitue à te savoir moins loin, quoi que...

À Léa, visiblement je ne t'ai pas assez dégustée de la thèse, que je finis la mienne pour que tu en commences une. Tu as tout mon courage et mon numéro de téléphone à disposition !

À tous.tes les membres du Harem : Margaux, Camille, Julie, Léa, Constance, Paul, Lola, Amélie, Clémence, avec qui j'ai tant partagé depuis CPE !

Mais ça serait oublier les rencontres de CPE qui resteront aussi gravées dans ma mémoire : Hélène, Baptiste et Nina.

À Salma, tu fais ma transition entre CPE, Londres et Paris, mais tu es bien plus que cela ! Une personne tellement riche et incroyable, je suis tellement heureux que tu m'aies dit que mon accent était pourri, ça a forgé une légende et une bien belle amitié !

Pour finir, à toutes les personnes que j'ai rencontrées lors de ma thèse et surtout hors de la thèse ! Je n'aurais jamais cru qu'elle me permettrait autant de liberté et de rencontres aussi riches !

À Lucie, entre drag show, discussion politique, manifestations, tu m'as fait découvrir le milieu militant, mais aussi fait vivre plein de moments incroyables !

À Corentin, ma techno pote préférée, de l'ENSTA aux Jeudis, il n'y avait qu'un pas, tu as été une rencontre incroyable, même si entre les maths et la chimie, ça ne peut être que concave !

À Lucas, notre relation est plus que compliquée, mais elle m'est précieuse, tu m'as tellement fait évoluer et tu m'as ouvert les yeux sur une partie de moi que je pensais disparue.

À Matthieu, tout a commencé d'un regard peu amical pour se transformer en une amitié sincère, tu es le petit cousin que je n'ai pas eu, que j'amène dans mes folles aventures, tout en étant d'une sincérité (si redoutée) à toute épreuve !

À Thibaud, je ne pensais pas un jour trouver quelqu'un avec un esprit aussi compatible avec le mien, avec qui je puisse discuter pendant des heures, en nous mangeant le cerveau. Merci d'avoir été là quand mon projet est tombé à l'eau, mais merci plus généralement de tes conseils et de ton amitié !

À tous les autres avec qui j'ai tapé du pied, qui m'ont permis de découvrir tout un monde que je n'imaginai pas ! Merci Gabriel d'avoir été le catalyseur de tout ça, merci aux propagateurs Adrien, Alex, Miguel, Habib et Matthieu !

Je pense avoir fait le tour des personnes qui m'ont apporté du soutien pendant toute cette thèse ! Pour finir, je souhaite remercier ma famille ! À mon père, mon grand-père, les amis qui deviennent une partie de la famille, Philippe et Laetitia !

À ma mère, qui a toujours cru en moi et qui m'a expliqué la théorie de l'atome à 13 ans ! Sans ton soutien, ta patience, tes sacrifices et tes valeurs, je ne serais pas la personne que je suis aujourd'hui, merci !

À ma sœur, Océane, pilier incontournable, malgré nos différences, on est toujours là l'un pour l'autre. La vie est ainsi faite qu'on ne se voit pas souvent, mais je sais que tu es là et que tu le seras toujours, merci petite sœur !

À Nini, ma grand-mère qui a toujours été là, qui m'a transmis ses valeurs. Depuis que je suis petit, tu m'as continuellement soutenu et été présente, dévouée à ma réussite et à mon épanouissement.

À Mamie, j'espère que tu es fière de moi d'où tu es, tu resteras toujours un exemple dans ma vie !

Après ces longs remerciements, à mon sens tous nécessaires, j'aimerais, dans ces temps troublés, remercier le collectif qui m'a permis de faire mes études et de m'épanouir dans un domaine que j'adore.

Résumé

Cette thèse traite des réactions d'activations C-H régiosélectives sur le naphthalène. L'objectif est de développer plusieurs méthodologies pouvant être impliquées en synthèse de produits d'intérêt.

Le premier projet de cette thèse a permis de fonctionnaliser des 1-carbonyl-naphthalènes en réalisant des fluoroalkylations et des fluoroalcénylations en position C8 par activation C-H, catalysée par du palladium. Divers groupements directeurs ont été employés, et il a été mis en évidence que l'amide méthylique et la cétone méthylique sont les meilleurs candidats pour ce type de réactivité. Le potentiel de ces réactions a permis de synthétiser de nombreux exemples variés en termes de fonctions chimiques et de positionnement des fonctions évaluées sur le cycle du naphthalène.

Le second projet a établi les conditions pour diverses halogénations du 1-naphtaldéhyde par activation C-H, également catalysées par du palladium. Nous avons trouvé des conditions permettant une activation régiosélective, soit en C2, soit en C8. Bien que l'étendue de la tolérance de cette méthode soit plus limitée que celle du premier projet, il a été possible de réaliser diverses applications, permettant la synthèse de squelettes de produits d'intérêt.

Pour finir, nous avons appliqué la méthode d'halogénéation en C8 du 1-naphtaldéhyde à la synthèse d'une librairie de naphtolactames. Ces substrats ont été évalués dans le cadre de tests biologiques contre la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*. En parallèle, cette méthode a été employée dans la synthèse d'un produit naturel : l'aspergilline F, obtenue en 7 étapes à partir du 3-bromo-1-naphtaldéhyde.

Abstract

This thesis deals with regioselective C-H activation reactions on naphthalene. The objective is to develop several methodologies that can be applied in the synthesis of products of interest.

The first project of this thesis enabled the functionalization of 1-carbonyl-naphthalenes by performing fluoroalkylations and fluoroalkenylations at the C8 position through C-H activation, catalyzed by palladium. Various directing groups were employed, and it was found that the methylene amide and methylene ketone are the best candidates for this type of reactivity. The potential of these reactions allowed the synthesis of numerous examples varied in terms of chemical functions and positioning on the naphthalene ring.

The second project established the conditions for various halogenations of 1-naphthaldehyde through C-H activation, also catalyzed by palladium. We found conditions allowing for regioselective activation, either at C2 or C8. Although the scope of this method's tolerance is more limited than the previous one, it was possible to achieve various applications, enabling the synthesis of skeletons of products of interest.

Finally, we applied the C8 halogenation method of 1-naphthaldehyde to the synthesis of a library of naphtholactams. These substrates were evaluated in biological tests against the bacterium *Pseudomonas aeruginosa*. In parallel, this method was employed in the synthesis of a natural product: aspergilline F, obtained in 7 steps from the corresponding 1-naphthaldehyde.

Table des matières

Remerciements.....	1
Résumé.....	5
Abstract	6
Table des matières.....	7
Liste des abréviations.....	8
Chapitre 1. Réactions d'activation C-H et naphthalènes.....	16
I. Généralités sur l'activation C-H	18
I.1. Définition d'une liaison C-H	18
I.2. Découvertes et théories sur l'activation C-H.....	19
I.2.a. Exemples pionniers.....	19
I.2.b. Activation C-H : définitions et mécanismes.....	19
I.2.b.i. Mécanisme de sphère externe.....	20
I.2.b.ii. Mécanisme de sphère interne.....	20
I.2.b.iii. KIE et étape cinétiquement déterminante.....	21
I.2.c. Groupements directeurs et groupements directeurs transients. 22	
I.2.c.i. Mise en contexte.....	22
I.2.c.ii. Développements des groupements directeurs... ..	23
I.2.c.iii. Mise en place des groupements directeurs transients.28	
I.2.c.iv. Activations en <i>méta</i> ou en <i>para</i>	30
I.3. Rôle des additifs.....	31
II. Applications et futures de l'activation C-H.....	32
II.1. Applications.....	32
II.2. Limitations et futurs développements.....	34
III. Naphthalènes et applications en fonction de liaison C-H.....	36
III.1. Le naphthalène : propriétés et utilisation	36
III.1.a. Découverte et production	36
III.1.b. Propriétés physiques du naphthalène.....	36
III.1.c. Applications du squelette naphthalène	37
III.1.c.i. Les boules de naphthaline	37
III.1.c.ii. En chimie des matériaux	38
III.1.c.iii. En chimie médicinale	39
III.1.d. Réactivité sur le naphthalène.....	39
III.2. Le naphthalène en activation C-H.....	41
III.2.a. Exemple pionnier	41
III.2.b. Cas d'un groupement directeur en C2.....	42
III.2.c. Cas de groupement directeur en C1.....	42
III.2.c.i. Activations en C8 et en C2	42
III.2.c.ii. Fonctionnalisations en C3	45
III.2.c.iii. Fonctionnalisations en C4.....	46
III.2.c.iv. Fonctionnalisations en C5, C6 et C7	47
IV. Conclusion du chapitre	51

V. Références	52
Chapitre 2. Fluoroalkylations et fluoroalcénylations de 1-carbonyl-naphtalènes par activation C-H.....	56
I. Etude bibliographique : Fluoroalkylations et fluoroalcénylations des composés aromatiques.....	58
I.1. Intérêt des composés fluoroalkylés et fluoroalcénylés	58
I.2. Fluoroalkylation des composés aromatiques	59
I.2.a. Fluoroalkylation de composés pré-fonctionnalisés ou d'hétérocycles	59
I.2.a.i. Fluoroalkylation de composés pré-fonctionnalisés.....	59
1. Méthodes catalysées.....	59
2. Méthodologies non-catalysées	60
I.2.a.ii. Fluoroalkylation d'hétérocycles	60
I.2.b. Par activation C-H.....	61
I.2.b.i. Exemples pionnés	61
I.2.b.ii. Utilisation de sels d'iodonium	62
I.2.b.iii. Etudes mécanistiques	63
I.2.b.iv. Autres exemples sur les indoles	65
I.2.b.v. Cas du naphtalène	66
I.3. Fluoroalcénylations des composés aromatiques	67
I.4. Conclusion et objectifs du projet.....	69
II. Résultats et discussions de la fluoroalkylation	70
II.1. Résultats préliminaires.....	70
II.2. Optimisations	72
II.2.a. Optimisations avec l'amide méthylique	72
II.2.b. Optimisations avec la cétone méthylique	73
II.3. Portée synthétique de la réaction	75
II.3.a. Synthèse des produits de départ	75
II.3.a.i. Synthèse de <i>N</i> -méthyle-1-naphtamides	75
II.3.a.ii. Synthèse de 1-naphtalénones	78
II.3.a.iii. Synthèse de sels d'iodonium	79
II.3.b. Synthèse de produits fluoroalkylés.....	79
II.3.b.i. En partant des <i>N</i> -méthyle-1-naphtamides.....	79
II.3.b.ii. En partant de 1-naphtalénones	81
III. Résultats et discussions de la fluoroalcénylation	83
III.1. Optimisations	83
III.2. Portée synthétique de la réaction : synthèse de produits fluoroalcénylés.....	85
IV. Etudes mécanistiques	87
V. Mises en valeur des produits synthétisés.....	90
VI. Conclusion.....	92
VII. Références bibliographiques... ..	93
Chapitre 3. Halogénations régiosélectives de 1-naphtaldéhydes par activation C-H...95	
I. Etude bibliographique : halogénations sur des composés aromatiques.....	96
I.1. Méthodes d'halogénations des composés aromatiques	97

I.2. Résultats pionnés d'halogénéation par activation C-H sur des dérivés benzéniques	97
I.3. Halogénations par activation C-H des dérivés benzéniques en utilisant divers groupements directeurs	99
I.4. Halogénations par activation C-H des benzaldéhydes en utilisant des groupements directeurs transitoires.....	102
I.5. Autres substrats	103
I.5.a. Substrats aromatiques.....	103
I.5.b. Cas du naphthalène	104
I.6. Halogénéation par activation C-H non-dirigée sur des arènes.....	105
I.7. Conclusion et objectifs du projet	107
II. Résultats et discussion	108
II.1. Résultats préliminaires.....	108
II.2. Optimisation des réactions	111
II.2.a. Optimisation de l'halogénéation en position C8 du 1-naphtaldéhyde par activation C-H.....	111
II.2.a.i. Bromation	111
II.2.a.ii. Chloration	113
II.2.a.iii. Iodation	114
II.2.a.iv. Fluoration	115
II.2.b. Optimisation de l'halogénéation en position C2 du 1-naphtaldéhyde par activation C-H.....	115
II.3. Portée synthétique de la réaction	119
II.3.a. Synthèse des produits de départ	119
II.3.b. Synthèse de 8-hologéné-1-naphtaldéhyde.....	122
II.3.c. Synthèse de 2-hologéné-1-naphtaldéhyde.....	127
II.4. Etudes mécanistiques.....	129
II.5. Mise en valeur des produits synthétisés	132
II.5.a. Applications après la bromation en C8	132
II.5.b. Applications après la chloration en C2.....	133
II.6. Conclusion	134
III. Références bibliographiques	135
Chapitre 4. Applications de la méthode d'halogénéation : synthèse de naphtolactames et des aspergillines.....	137
I. Introduction : mise en valeur des méthodes développées.....	139
II. Synthèses et évaluation biologique de naphtolactames	140
II.1. Etudes bibliographiques : intérêt des naphtolactames et leurs synthèses	140
II.1.a. Naphtolactames en chimie médicinale	140
II.1.b. Inhibiteurs de la HèmeO comme traitement de la Pseudomonas aeruginosa	141
II.1.c. Différentes voies de synthèse des naphtolactames	143
II.1.d. Conclusion et objectif du projet	145
II.2. Résultats et discussions	146

II.2.a. Synthèse des naphtolactames	146
II.2.b. Evaluation des naphtolactames comme inhibiteurs de la croissance du <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	147
II.3. Conclusion	148
III. Synthèse des aspergillines F-L	149
III.1. Etudes bibliographiques : les aspergillines... ..	149
III.1.a. Découvertes et intérêts des aspergillines.....	149
III.1.b. Synthèses décrites	151
III.1.b.i. Biosynthèse proposée	151
III.1.b.ii. Synthèse de l'aspergilline A.....	152
III.1.c. Synthèses de la cyclopiamide A	153
III.1.c.i. Suivant la stratégie de l'aspergilline A	153
III.1.c.ii. Suivant une cyclisation domino au palladium.....	154
III.1.d. Notre approche et objectif du projet.....	154
III.2. Résultats et discussion sur la synthèse de l'aspergilline F.....	156
III.2.a. Synthèse du 2-méthyl-3,8-dibromo-naphtaldéhyde	156
III.2.b. Synthèse jusqu'à l'aspergilline F	161
III.2.c. Conclusion et perspectives	162
IV. Références bibliographiques.....	163
Annexe 1. Alcynylation du 1-carboxynaphtalène par activation C-H.....	165
I. Etudes bibliographiques : alcynylation par activation C-H sur des composés aromatiques... ..	167
I.1. Alcynylation des cycles benzéniques par activation C-H	167
I.2. Cas des 1-carboxynaphtalènes	168
I.3. Conclusion et objectif du projet.....	168
II. Résultats et discussion	169
II.1. Criblage de groupements directeurs	169
II.2. Détermination de la liaison C-H activée lors de l'alcynylation	170
II.3. Conclusion	171
III. Références bibliographiques.....	172
Annexe 2. Etude de l'estérification d'amides à l'aide de sels d'iodonium	173
I. Etudes bibliographiques.....	175
I.1. Estérifications d'amides	175
I.2. Conclusion et objectif du projet.....	178
II. Résultats et discussion	179
II.1. Résultats préliminaires.....	179
II.2. Criblage d'amides.....	181
II.3. Évaluation de la portée synthétique de la réaction.....	182
II.4. Etudes mécanistiques	182
II.5. Conclusion	184
III. Références bibliographiques	185
Conclusions.....	186
Chapitre 5. Partie expérimentale.....	190

Liste des abréviations

Ac	Acétyle
acac	Acétylacétone
Ad	Adamantane
APTS	Acide paratoluènesulfonique
Ar	Aromatique
BDMAE	bis(2-diméthylaminoéthyl)ether
BET	bromodomain et domaine extraterminal
bipy	2,2'-Bipyridine
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbone
BPO	Peroxyde de benzoyle
Bu	Butyl
CAN	Nitrate de cérium et d'ammonium
Cod	Cycloocta-1,5-diène
Cp	Pentaméthylcyclopentadiène
CpaO	Acide cyclopiazonique
D ₀	Energie de dissociation de liaison
DIBAL-H	Hydruure de diisobutylaluminium
Davephos	2-Dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-diméthylamino)biphényl
dba	Dibenzylidèneacétone
dbm	Dibromométhane
DCE	Dichloroéthane
DCM	Dichlorométane
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DFT	Density Functional Theory
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropyléthylamine
DMA	Diméthylacétamide

DMAPP	Diméthylallyl-pyrophosphate
DME	Diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMI	1,3-Diméthyl-2-imidazolidinone
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dppf	1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène
dtbbpy	4,4'-Di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-dipyridyle
EDCI	1-Éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
Et	Ethyle
GAE	Groupe attracteur d'électrons
GD	Groupe directeur
GDE	Groupe donneur d'électrons
GDt	Groupe directeur transient
HèmeO	Oxygénase régulatrice de fer de hème
HFIP	Hexafluoropropan-2-ol
HOBt	Hydroxybenzotriazole
IC50	Concentration inhibitrice médiane
IR	Infra-rouge
KIE	Effet cinétique isotopique
LDA	Diisopropylamide de lithium
M	Métal
Me	Méthyle
Mes	Mésityle
MIC50	Concentration minimale inhibitrice
Mp	Melting Point
Ms	Mésylate
NADPH	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
Nap	Naphtalène
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide

NCS	<i>N</i> -Chlorosuccinimide
NFSI	<i>N</i> -Fluorobenzenesulfonimide
NFTPT	1-Fluoro-2,4,6-trimethylpyridinium tetrafluoroborate
NIS	<i>N</i> -Iodoosuccinimide
NMP	<i>N</i> -Méthyl-2-pyrrolidone
ODCB	1,2-Dichlorobenzène
PPA	Acide polyphosphorique
PCC	Chlorochromate de pyridinium
PEPPSI	Préparation, stabilisation et initiation de pré-catalyseur amélioré par la pyridine
Pg	Groupe directeur
Ph	Phényl
PIDA	Diacétate d'iodobenzène
Pin	Pincacole
PivOH	Acide pivalique
pKa	Constante d'acidité
Pki	Constante d'affinité de liaison
PMB	<i>p</i> -Méthoxybenzyl
Pr	Propyle
PVC	Polychlorure de vinyle
Rf	Rapport frontal
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SEAr	Substitution électrophile aromatique
select-fluor	(1-Chlorométhyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane bi(tetrafluoroborate)
SET	Transfert mono-électronique
SN	Substitution nucléophile
TBA	Acide tribromoacétique
TBHP	<i>tert</i> -Butyl hydroperoxide
TBME	Méthyl <i>tert</i> -butyl éther

TBMS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TCA	Acide trichloroacétique
tempo	(2,2,6,6-Tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy
Tf	Température de fusion
TFA	Acide trifluoroacétique
TFAA	Anhydride trifluoroacétique
TFE	Trifluoroéthanol
TFT	α, α, α -trifluorotoluène
THF	Tétrahydrofuran
TLC	Chromatographie sur couche mince
TMS	Triméthylsilyle
TMV	Virus de la mosaïque du tabac
TTBP	2,4,6-Tri- <i>tert</i> -butylpyrimidine
XantPhos	(9,9-Diméthyl-9H-xanthène-4,5-diyl)bis(diphénylphosphane)
X-Phos	2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényl

Chapitre 1. Réactions
d'activation C-H et
naphthalènes

CHAPITRE 1. REACTIONS D'ACTIVATION C-H ET NAPHTALENES	16
I. Généralités sur l'activation C-H	18
I.1. Définition d'une liaison C-H.....	18
I.2. Découvertes et théories sur l'activation C-H.....	19
I.2.a. Exemples pionniers	19
I.2.b. Activation C-H : définitions et mécanismes.....	19
I.2.b.i. Mécanisme de sphère externe.....	20
I.2.b.ii. Mécanisme de sphère interne.....	20
I.2.b.iii. KIE et étape cinétiquement déterminante	21
I.2.c. Groupements directeurs et groupements directeurs transients	22
I.2.c.i. Mise en contexte	22
I.2.c.ii. Développements des groupements directeurs	23
I.2.c.iii. Mise en place des groupements directeurs transients	28
I.2.c.iv. Activations en <i>méta</i> ou en <i>para</i>	30
I.3. Rôle des additifs.....	31
II. Applications et futures de l'activation C-H	32
II.1. Applications.....	32
II.2. Limitations et futurs développements	34
III. Naphthalènes et applications en fonction de liaison C-H.....	36
III.1. Le naphthalène : propriétés et utilisation	36
III.1.a. Découverte et production	36
III.1.b. Propriétés physiques du naphthalène	36
III.1.c. Applications du squelette naphthalène	37
III.1.c.i. Les boules de naphthaline.....	37
III.1.c.ii. En chimie des matériaux	38
III.1.c.iii. En chimie médicale.....	39
III.1.d. Réactivité sur le naphthalène	39
III.2. Le naphthalène en activation C-H.....	41
III.2.a. Exemple pionnier.....	41
III.2.b. Cas d'un groupement directeur en C2.....	42
III.2.c. Cas de groupement directeur en C1	42
III.2.c.i. Activations en C8 et en C2	42
III.2.c.ii. Fonctionnalisations en C3	45
III.2.c.iii. Fonctionnalisations en C4.....	46
III.2.c.iv. Fonctionnalisations en C5, C6 et C7	47
IV. Conclusion du chapitre.....	51
V. Références.....	52

I. Généralités sur l'activation C-H

I.1. Définition d'une liaison C-H

La liaison entre un atome de carbone et un atome d'hydrogène est fondamentale en chimie organique. Récemment, des études ont montré que la formation de l'ion CH^+ , à l'origine de l'abondance de la liaison C-H, pourrait être liée à l'irradiation ultraviolette présente lors de la formation des étoiles.^[1]

Cette liaison covalente est caractérisée par une électronégativité proche entre les deux atomes, avec des valeurs de 2.55 pour le carbone et de 2.2 pour l'hydrogène selon l'échelle de Pauling. Cette similarité d'électronégativité rend la liaison C-H peu polarisable. La longueur de liaison C-H décroît avec l'augmentation de l'hybridation du carbone, mais elle dépend également de la géométrie de la molécule (Tableau I.1).^[2]

Dans le cas des hydrocarbures, l'énergie de dissociation de liaison C-H est importante et diminue avec la longueur de liaison C-H (Tableau I.1). Il est toutefois significatif que l'énergie de dissociation de liaison soit plus élevée que celle de la liaison C-C de l'éthane. Cependant, les liaisons C-H non-acides sont généralement peu réactives et peu propices à des transformations chimiques.^[3] En effet, la liaison C-H du méthane a une longueur de liaison plus faible que la liaison C-Br du bromométhane. Ainsi, son énergie de dissociation est plus importante, ce qui montre une plus grande réactivité des liaisons halogénées par rapport aux liaisons C-H.

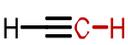
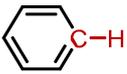
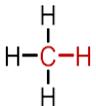
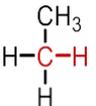
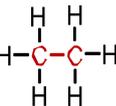
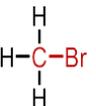
Espèces							
Hybridation du carbone	C(sp)	C(sp ²)	C(sp ²)	C(sp ³)	C(sp ³)	C(sp ³)	C(sp ³)
Longueur de liaison (Å)	1.060	1.09	1.087	1.087	1.094	1.54	1.93
D ₀ (kJ/mol)	552.2	473.0	460.2	410.8	397.8	348	297

Tableau I.1. Longueur de liaison et énergie de dissociation de liaison d'hydrocarbures simples

Dans le but d'explorer de nouvelles voies de réactivité et de permettre la formation de produits en une seule étape, le développement de méthodes d'une activation catalytique sur la liaison C-H est devenu un défi pour de nombreux chimistes.

1.2. Découvertes et théories sur l'activation C-H

1.2.a. Exemples pionniers

Les premiers exemples d'activation C-H catalysée par un métal remontent à la fin du 19^{ème} siècle, avec les travaux de Volhard en 1892 et de Dimroth en 1898, qui ont synthétisé des composés aromatiques de mercure (Schéma I.1).^[4] Cependant, il subsiste des incertitudes quant à la qualification de ces réactions comme des activations de liaison C-H. Goldman et Goldberg ont proposé que ces réactions puissent suivre un mécanisme d'attaque électrophile suivie d'une élimination.^[5]



Schéma I.1. Mércuration d'aromatiques par activation C-H électrophile

Le consensus sur la première description de l'activation C-H est généralement attribué à Chatt et Davidson, qui ont rapporté en 1965 l'insertion d'un complexe de ruthénium sur le naphthalène (Schéma I.2).^{[3],[5],[6]}

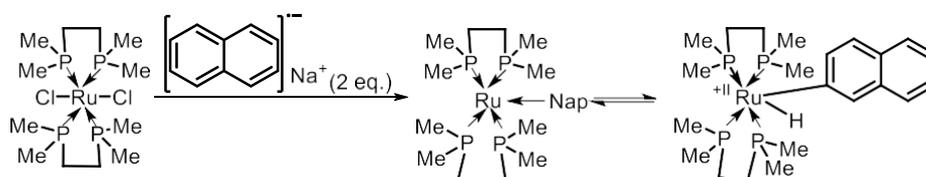


Schéma I.2. Insertion d'un complexe de ruthénium par activation C-H

1.2.b. Activation C-H : définitions et mécanismes

Une réaction d'activation C-H métalo-catalysée se produit lorsque la liaison entre un atome de carbone et un atome d'hydrogène est rompue par un métal de transition, formant ainsi un complexe métallique comprenant une liaison carbone-métal. Les termes « activation C-H » ou « fonctionnalisation C-H » sont couramment utilisés pour décrire ce type de réaction. Cependant, il convient de faire une distinction sémantique entre ces deux termes : l'activation C-H se réfère spécifiquement à l'étape mécanistique où le clivage de la liaison C-H a lieu, tandis que la fonctionnalisation C-H englobe l'ensemble du processus de formation d'une nouvelle liaison impliquant une étape d'activation C-H.^[7] Dans cette thèse, les deux termes seront utilisés de manière distincte, bien que leur utilisation puisse prêter à confusion.^{[3],[5],[7],[8]}

Deux principaux mécanismes peuvent décrire l'activation C-H : le mécanisme de sphère externe et le mécanisme de sphère interne.

I.2.b.i. Mécanisme de sphère externe

Le mécanisme de sphère externe implique l'insertion de la liaison C-H sur l'un des ligands du métal de transition. Bien que ce processus soit peu décrit, deux types de réactivité le suivent. L'un est un processus radicalaire, qui implique une étape de transfert d'électrons ou SET, suivie d'une recombinaison radicalaire (Schéma I.3.A). Le second implique la formation d'espèces carbénoïdes ou nitrénoïdes, qui insèrent une liaison C-H (Schéma I.3.B).^{[3],[8](a)}

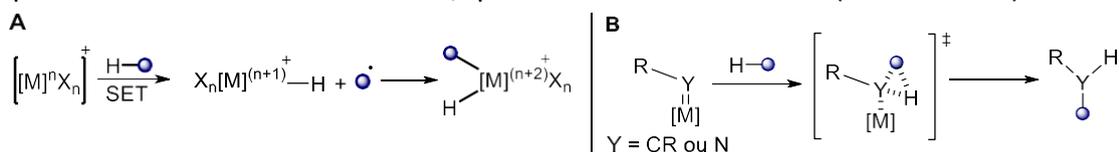


Schéma I.3. Activation C-H suivant un processus de sphère externe

I.2.b.ii. Mécanisme de sphère interne

Les mécanismes de sphère interne impliquent une coordination de la liaison C-H sur le métal de transition, formant un complexe organométallique dans lequel l'hydrocarbyle reste dans la sphère interne du complexe pendant l'étape d'activation C-H.

On peut diviser ces mécanismes en quatre types principaux (Schéma I.4).^{[3],[5],[7],[8]} Tout d'abord, avec des complexes riches en électrons et de faible valence, tels que ceux comprenant les métaux de transition comme le rhénium, le fer, le ruthénium, l'osmium, le rhodium, l'iridium, ou le platine, une addition oxydante est principalement observée, augmentant le degré d'oxydation de deux. Un exemple type est le catalyseur $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{PMe}_3)]$.^[8]

Ensuite, un mécanisme de métathèse de la liaison β est observé avec les métaux de la colonne 3, tels que le scandium, ainsi qu'avec les lanthanides et les actinides, c'est-à-dire ceux ayant une configuration électronique d^0 .^[8] Des exemples avec des métaux des colonnes 4 et 5 suivent également ce mécanisme concerté à quatre centres, sans changement du degré d'oxydation du complexe.

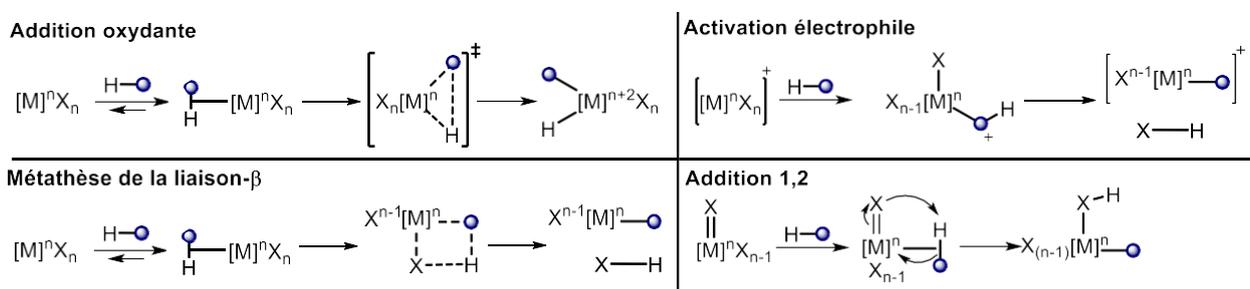


Schéma I.4. Principaux types de mécanisme d'activation C-H

Une autre catégorie comprend l'addition 1,2 qui suit un mécanisme concerté à quatre centres en présence d'un métal possédant une liaison insaturée $\text{M}=\text{X}$ (ou triple). La réactivité implique un doublet non-liant ou des électrons- π . Le degré d'oxydation reste stable et l'atome

d'hydrogène reste lié au complexe *via* une nouvelle liaison X-H. Ce type de processus a lieu avec des complexes comprenant des amides ou des alcoxydes avec des métaux de transition comme le zirconium.

Enfin, la dernière catégorie comprend les métaux pauvres en électrons avec un haut degré de valence, tels que le palladium (+II), le platine (+II), le rhodium (+II), l'iridium (+II) et le ruthénium (+II), voire le platine (+IV), qui réagissent comme des acides de Lewis. Ils suivent une activation électrophile lors de l'activation C-H, où l'atome hydrogène est capté, par exemple, par un ligand du catalyseur. Ce mécanisme est également à quatre centres mais il n'implique pas de doublet non-liant lié au métal.

Dans de nombreux cas, l'activation électrophile est assistée par une base. Lors de l'état de transition, une base faible, souvent un ligand carboxylate, permet de stabiliser le complexe. Une liaison σ se forme entre le métal et l'alcane, ce qui polarise la liaison C-H, augmentant l'acidité du proton et permettant à la base de réaliser une déprotonation. Différents états de transition ont été décrits pour expliquer cette activation (Schéma I.5).^{[3],[8]}

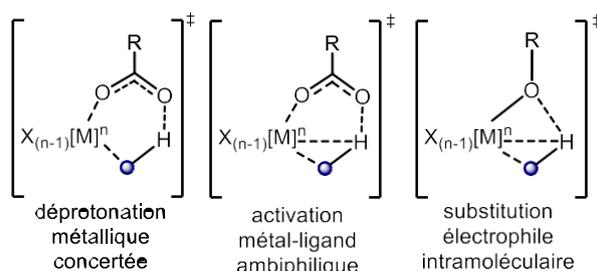


Schéma I.5. Différents états de transition d'activation électrophile assistés par une base

I.2.b.iii. KIE et étape cinétiquement déterminante

La recherche des effets isotopiques cinétiques (KIE) est un outil crucial pour mieux comprendre les réactions d'activation C-H. Cette méthode exploite la forte différence de masse entre l'hydrogène et le deutérium, ce qui peut entraîner une variation significative du taux de clivage lors de l'activation C-H. Ainsi, les KIE permettent de déterminer si l'étape d'activation C-H est cinétiquement déterminante et irréversible, ce qui est essentiel pour la construction du mécanisme réactionnel et le choix de l'état de transition.

En 2012, Simmons et Hartwig ont publié un essai sur la recherche de KIE en activation C-H en résumant les différentes méthodes utilisées par les chercheurs et sur les conclusions à en tirer.^[9] Ils ont décrit trois expériences permettant de déterminer des KIE en mesurant la constante cinétique du substrat non-deutééré (k_H) et celle du deutéré (k_D). Ces expériences comprennent des mesures parallèles, des compétitions intermoléculaires et des compétitions intramoléculaires (Schéma I.6). Si le KIE calculé est supérieur à 1, un effet isotopique primaire

est observé, indiquant que l'étape d'activation C-H est cinétiquement déterminante et irréversible.

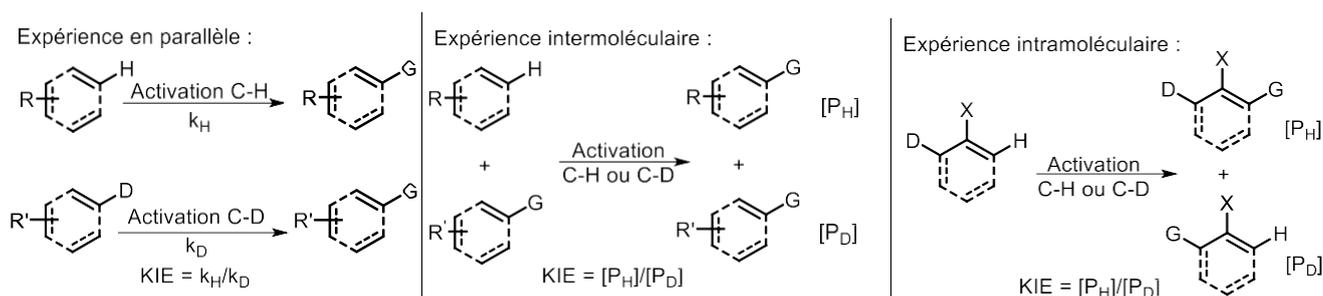


Schéma I.6. Réactions classiques de détermination de KIE

La recherche de KIE par expérimentation en parallèle est considérée comme un fort argument car aucune compétition n'est possible entre les deux substrats. Cependant, Simmons et Hartwig ont souligné que dans le cas des expériences intermoléculaires et intramoléculaires, un KIE peut être observé même si l'activation C-H n'est pas cinétiquement déterminante. Cela peut se produire lorsque l'étape cinétiquement déterminante a lieu avant l'activation C-H, comme lors d'une dissociation de ligand, ce qui peut compliquer l'interprétation des résultats. Dans ce cas-là, l'activation C-H est produit déterminant. D'autres précautions doivent également être prises, notamment en cas d'activation C-H réversible.^[9]

1.2.c. Groupements directeurs et groupements directeurs transients

1.2.c.i. Mise en contexte

La régiosélectivité constitue l'un des défis majeurs dans les réactions d'activation C-H, étant donné la prévalence de la liaison C-H en chimie organique. De même que pour les réactions de substitutions électrophiles aromatiques, la nature d'un aromatique et de ses substituants, et leurs propriétés électroniques peuvent permettre l'observation d'une sélectivité lors d'activation C-H métalo-catalysée.^[3]

Par exemple, l'équipe de Ohta a démontré une arylation en position C2 d'un indole par une chloropyrazine, exploitant ainsi la sélectivité induite par la nature de l'indole (Schéma I.7).^[10]

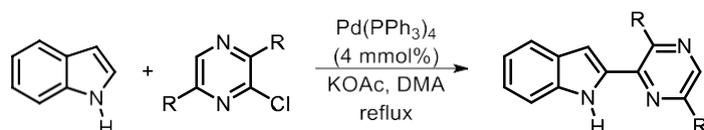


Schéma I.7. Arylation d'indole en C2

Un autre exemple intéressant montre que de l'agent de couplage peut également influencer la régiosélectivité. Dans une étude portant sur les arylations de thiophènes, deux réactions ont été décrites avec une activation en position C2^{[11](a)} et en C3^{[11](b)} de l'atome de soufre. La première activation en C2 est en *ortho* de l'hétéroatome. A l'inverse, l'activation en C3 est due à une migration du groupe aryl après l'attaque nucléophile de l'hétérocycle sur le complexe de palladium (Schéma I.8). Bien que ces exemples soient intéressants, ils restent limitants et spécifiques.

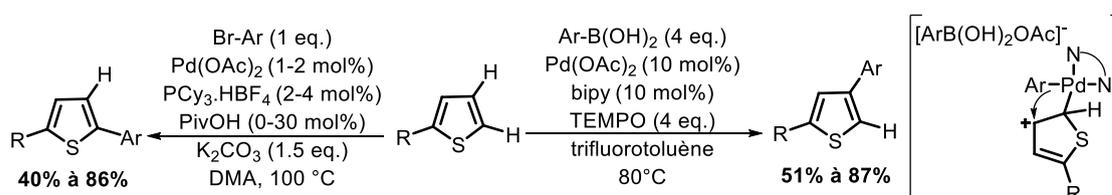


Schéma I.8. Arylation de thiophène en C2 ou C3

I.2.c.ii. Développements des groupements directeurs

Le concept des groupements directeurs a révolutionné le domaine de l'activation C-H en permettant une régiosélectivité accrue et une plus grande diversité de substrats réactifs. Généralement défini comme une base de Lewis liée au réactif, le groupement directeur se coordonne au complexe métallique de transition, orientant ainsi la réaction vers une liaison C-H spécifique et permettant la formation d'un complexe cyclique stabilisé, souvent à 5 membres.^{[3],[8]}

Une des premières activations C-H de ce concept a été publiée en 1993 par l'équipe de Murai, décrivant une alkylation de cétones aromatiques.^[12] Dans cette réaction, un catalyseur de ruthénium est dirigé en *ortho* par rapport à la cétone, agissant ainsi comme un groupement directeur (Schéma I.9). Après l'activation C-H, un métallacycle à cinq membres est formé, suivie d'une coordination de l'alcène au métal, d'une migration par insertion et d'une élimination réductrice.

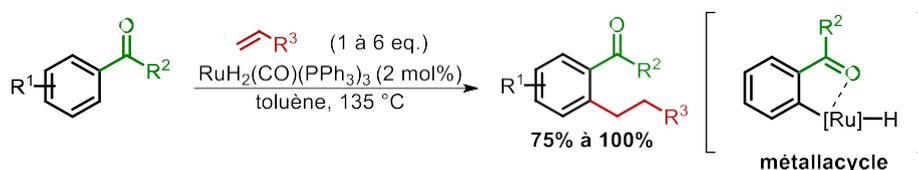


Schéma I.9. Alkylation C-H de cétones aromatiques

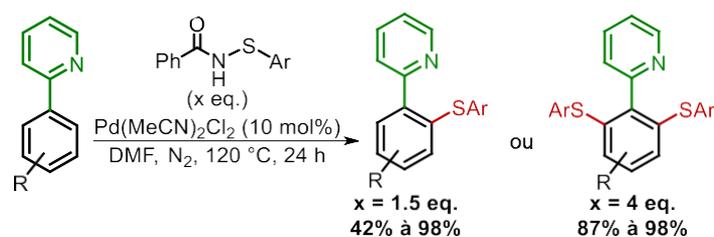
Au cours des 30 dernières années, de nombreux groupements directeurs ont été étudiés et leurs caractéristiques ont été répertoriées dans plusieurs revues,^[13] les classifiant en deux catégories : les groupements fortement coordonnants et les faiblement coordonnants (Tableau I.2). Dans la suite de cette thèse, nous nous concentrerons principalement sur les exemples utilisant des catalyseurs au palladium (+II), car ils ont été largement étudiés et sont pertinents pour nos travaux.

Groupe	Sous-groupe	Nombres d'étude	Coordination
Carbonyle	Aldéhyde	Faible	Faible
	Cétone	Intermédiaire	Faible
	Acide	Faible	Variable
	Ester	Important	Faible
	Amide	Très important	Variable
	Carbamate/Urée	Faible	Intermédiaire
Carbonyle azoté	Imine	Très faible	Intermédiaire
	Nitrile	Faible	Intermédiaire
	Oxime	Intermédiaire	Intermédiaire
	Hydrazine	Très faible	Intermédiaire
Hétérocycle	Pyridine	Très important	Fort
	Autres azotés	Important	Fort
	Azotés avec d'autres hétéroatomes	Faible	Fort
Hétéroatome	Soufré	Intermédiaire	Faible
	Phosphine	Important	Fort
	Silane	Faible	Faible
	Amine	Faible	Faible
	Alcool	Faible	Faible

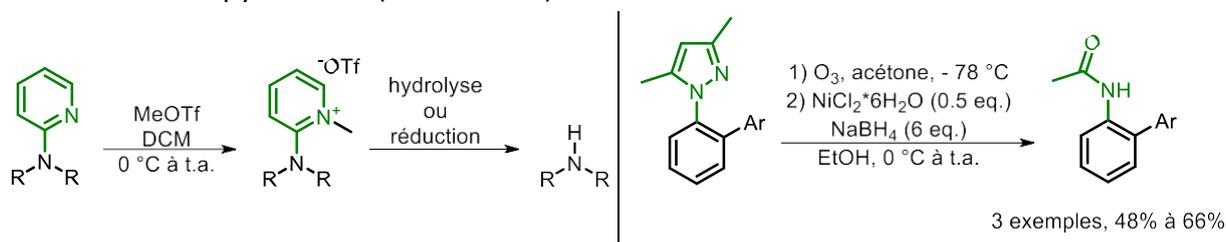
Tableau I.2. Récapitulatif des différents groupements directeurs étudiés

Les hétérocycles azotés sont parmi les groupements directeurs les plus étudiés en activation C-H. Ils comportent un atome d'azote hybridé sp^2 qui se coordonne au complexe métallique, favorisant ainsi la formation d'un métallacycle. Ces hétérocycles sont largement utilisés pour trois raisons majeures : leur forte capacité de coordination, leur synthèse connue et donc facilitée et leur pertinence en chimie médicinale. Parmi eux, la pyridine est le groupement directeur le plus couramment utilisé, mais d'autres, tels que la pyrimidine ou le pyrazole, ont également été explorés.^[13]

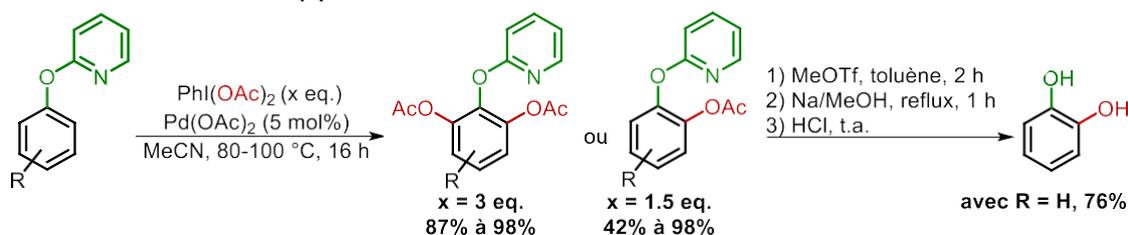
La pyridine a été le premier groupe directeur utilisé en activation C-H. De nombreuses publications ont détaillé sa flexibilité en termes de fonctionnalisation.^[13] Un exemple notable est la sulfénylation C-H d'arènes-pyridine en *ortho* développée par l'équipe de Zhang. Ils ont utilisé des *N*-arylthiobenzamides comme substrats réactifs, un catalyseur au palladium (+II) et la pyridine comme GD (Schéma I.10).^[14] Aucun additif n'est nécessaire pour obtenir de bons résultats. De plus, cette réaction a permis d'obtenir une bi-sulfénylation en *ortho* en utilisant un excès de donneur de thiol. Cela démontre une forte coordination entre la pyridine et le métal.


Schéma I.10. Sulfénylation C-H d'arène-pyridine

Cependant, le défi majeur avec ces GD réside dans leur transformation ultérieure, car certains, comme la pyridine, sont stables et difficiles à éliminer. Quelques méthodes ont été développées pour surmonter ce problème, telles que le clivage de la pyridine ou la modification de pyrazole^[15] (Schéma I.11).


Schéma I.11. Exemples de méthode permettant la modification d'un hétérocycle précédemment utilisé comme GD

De plus, l'utilisation d'agents de liaison, tels que des hétéroatomes (N, O, Si ou S)^{[13](b),(c)} entre l'hétérocycle et le substrat d'intérêt, a permis de retrouver des réactivités similaires tout en facilitant l'élimination du GD. Un exemple de C-H acétoxylation a été développé en utilisant un 2-pyridyloxy comme GD, du palladium (+II) et du iodobenzène diacétate comme oxydant et donneur d'acétoxy (Schéma I.12).^[17] Le groupement 2-pyridyloxy est éliminé, permettant de former du pyrocatechol.


Schéma I.12. Acétoxylation C-H d'arène-2-pyridyloxy

Les oxydes de phosphine et leurs dérivés sont également des groupements directeurs fortement coordonnants qui ont suscité un intérêt particulier. Bien qu'ils partagent des caractéristiques similaires avec les hétérocycles, leur transformation est souvent plus facile.^{[13](c)} Une application de ces GD est la synthèse de composés atropoisomériques. Par exemple, l'équipe de Yang a développé une méthode de synthèse énantiosélective d'oléfines d'oxyde de diphenylphosphine en utilisant du palladium (+II) et un ligand chiral dérivé de la valine (Schéma I.13).^[16] Ils ont réussi à obtenir l'énantiomère (*S*) avec un excès énantiomérique compris entre 60% et 96%. Le mécanisme de cette transformation implique

une étape d'activation C-H suivie d'un cycle de type couplage de Heck. Cette approche démontre la capacité des oxydes de phosphine à servir de groupements directeurs efficaces pour contrôler la régiosélectivité et la stéréosélectivité des réactions d'activation C-H.



Schéma I.13. Synthèse d'atropoisomères par oléfination C-H

Les amides ont été largement étudiés en raison de leur polyvalence et de leur disponibilité grâce à des méthodes de synthèse bien établies. Ils sont devenus des GD privilégiés en raison de leur capacité à participer à une diversité d'activations C-H, offrant ainsi une multitude d'applications potentielles. Des exemples concrets ont été développés avec des amides connus pour leurs réactivités singulières comme l'amide de Weinreb. Cependant, un défi majeur associé aux amides, en tant que GD, est leur faible capacité de coordination avec les métaux de transition. Pour surmonter cette limitation, une approche innovante consiste à utiliser des amides bidentés, qui comportent deux parties pouvant se coordonner avec le métal. Cette stratégie vise à améliorer la coordination entre le complexe métallique et le substrat à activer, augmentant ainsi l'efficacité de l'activation C-H. Les amides bidentés présentent souvent une partie carbonyle qui peut servir de site de coordination, tandis que l'autre partie est généralement un hétérocycle, améliorant ainsi la coordination globale du système (Schéma I.14). Bien que cette approche ait montré des résultats prometteurs, elle est parfois critiquée pour son manque d'économie atomique, car elle nécessite l'utilisation de groupements directeurs plus complexes.^{[13](b),(c),(d)}

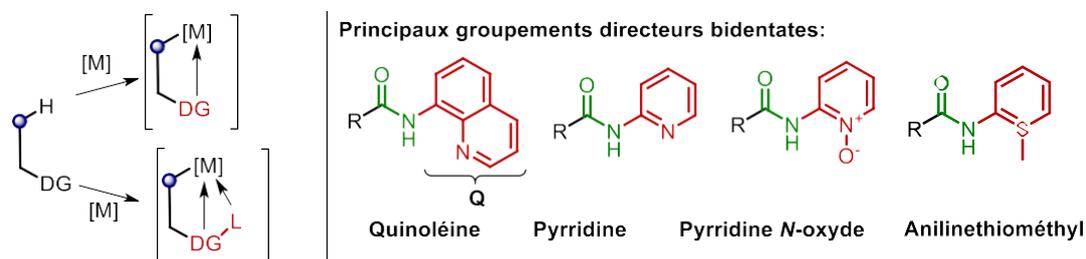
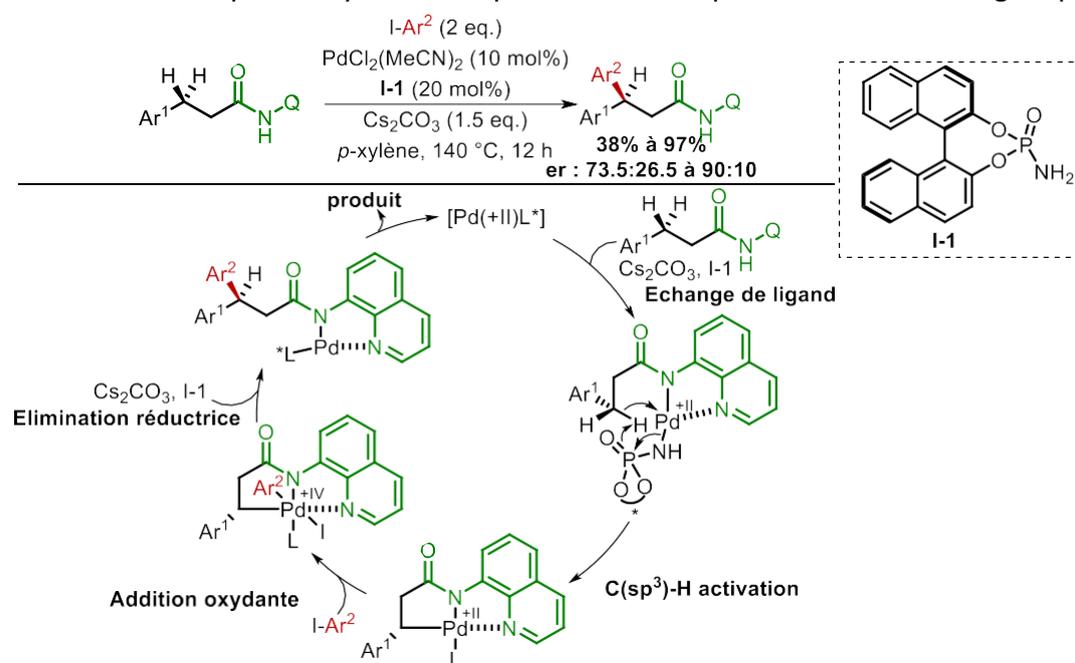


Schéma I.14. Principes et exemples de groupements directeurs bidentés

L'utilisation d'amides bidentés, tels que la quinoléine, peut être illustrée par cette méthodologie d'arylation C(sp³)H énantiosélective (Schéma I.15).^[18] Cette approche est rendue possible grâce à la double coordination : d'une part, du complexe de palladium, qui contrôle la régiosélectivité, et d'autre part, d'un amide phosphorique chirale, qui sert de ligand du palladium et contrôle l'énantiosélectivité. D'un point de vue

mécanistique, un complexe de palladium se forme avec le ligand chiral et se coordonne doublement par l'amide quinoléine du substrat à activer. Ensuite, une activation C(sp³)-H, sur une liaison non-réactive, a lieu pour former un palladacycle à 5 membres. L'aryle iodé est additionné par oxydation au complexe, puis le palladium est régénéré par élimination réductrice suivie d'une décoordination de l'amide quinoléine. Cette stratégie permet de réaliser une arylation énantiosélective efficace des liaisons C(sp³)-H, offrant ainsi une voie sélective et contrôlée pour la synthèse de produits chiraux précieux en chimie organique.



D'autres carbonyles comme les esters, les acides et les cétones sont également des groupes fonctionnels qui ont été étudiés en tant que groupements directeurs pour l'activation C-H. Bien qu'ils soient généralement considérés comme des groupes faiblement coordonnants, ce qui présente un défi supplémentaire pour obtenir des résultats satisfaisants, leur utilisation est intéressante en raison de leur présence fréquente en chimie médicinale et de leur facilité de manipulation pour des transformations potentielles. Leurs dérivés azotés, tels que les imines, les oximes et les hydrazines, sont moins couramment utilisés mais sont souvent considérés comme plus coordonnants, ce qui peut offrir de nouvelles possibilités pour l'activation C-H.

En revanche, l'aldéhyde, qui est un groupement directeur faiblement coordonnant, a été moins étudié, bien qu'une revue lui soit consacrée.^[19] Peu d'études ont été entreprises avec le palladium comme catalyseur pour l'activation C-H des aldéhydes. Cela pouvant être expliqué par un problème de décarbonylation souvent observé.

Cependant, une étude menée par le groupe de Çetinkaya a montré une arylation de benzaldéhyde en *ortho* en utilisant un ligand NHC du palladium (Schéma I.16).^[20]

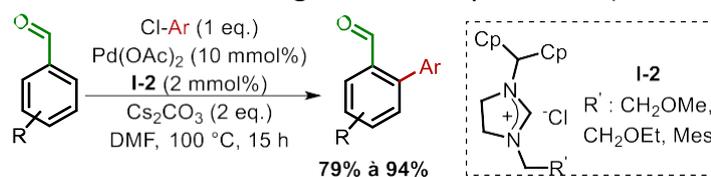


Schéma I.16. Arylation C-H de benzaldéhyde

I.2.c.iii. Mise en place des groupements directeurs transients

L'exploration des « groupements directeurs transitoires » représente un nouveau domaine de recherche dans le domaine de l'activation C-H. Cette approche vise à surmonter les limitations associées aux groupements directeurs peu coordonnants en introduisant une espèce chimique supplémentaire qui peut réagir avec une fonction chimique présente sur le substrat à activer. Cette réaction forme alors un groupement plus coordonnant, permettant ainsi l'activation C-H (Schéma I.17). Un des objectifs est que l'espèce ajoutée pour former le GDt soit en quantité catalytique afin d'avoir une économie d'atomes et d'étapes. Plusieurs revues détaillent ce processus et mettent en lumière son importance dans le développement de nouvelles méthodologies en chimie organique.^[21] Il est essentiel que ce type de groupement directeur transitoire permette d'atteindre une forte sélectivité régio- et chimiosélective. De plus, il ne doit pas interférer avec le substrat pendant la fonctionnalisation C-H, et il doit rester stable tout au long du processus. Enfin, la formation du groupement directeur transitoire doit être réversible afin de permettre la régénération du substrat original après la réaction d'activation C-H.

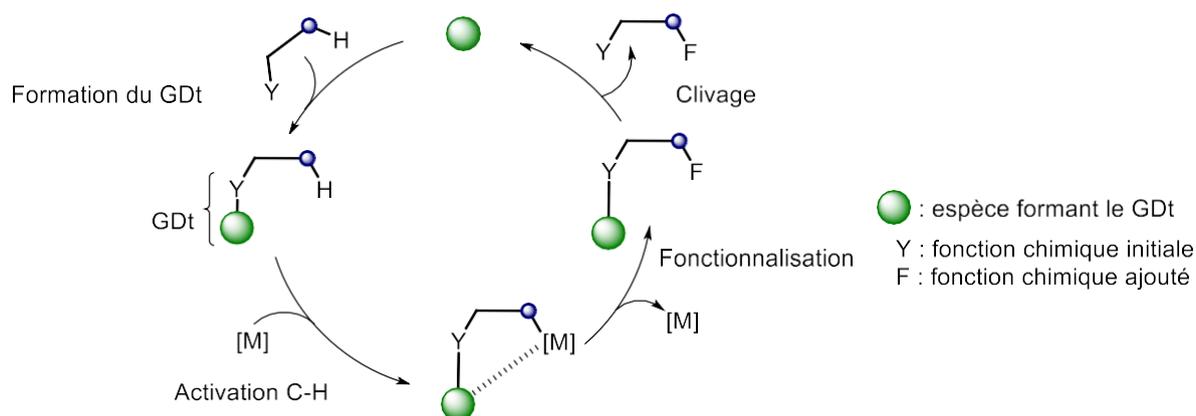


Schéma I.17. Principe de l'utilisation de groupements directeurs transients

Effectivement, l'un des principaux avantages de cette approche est d'éviter les étapes de formation et d'élimination d'un groupement directeur spécifique, comme c'est le cas avec les amides bidentés. En utilisant des GDt, il devient possible de contourner ces étapes, ce qui simplifie le processus et améliore l'efficacité globale de la réaction. De plus, dans de nombreux

cas, l'espèce introduite pour former le groupement directeur transitoire est utilisée en quantité catalytique, ce qui permet une économie d'atomes plus importante.

Les différents types de groupements directeurs transitoires utilisés en activation C-H ont été répertoriés et discutés dans diverses revues spécialisées (Tableau I.3).^[21]

Groupe initial	Espèce introduit	Groupement directeur transient / Rôle
Aldéhyde	Amine	Imine
Cétone	Amine	Imine
Amine	Aldéhyde	Imine
Alcool	Phosphine	Oxyde de phosphine
Amine	CO ₂	Carbamate
Alcool ou halogènes	CO ₂	Acide carboxylique

Tableau I.3. Récapitulatif des principaux groupements directeurs transients

L'imine est l'une des espèces les plus utilisées comme GDT en activation C-H.^[22] Sa formation *in situ* à partir d'un aldéhyde ou d'une cétone en ajoutant une amine offre une voie efficace pour générer ce GDT. De plus, la réversibilité de ce processus, permettant ainsi une flexibilité supplémentaire. Ce qui rend l'imine particulièrement attrayante, c'est sa capacité à servir d'agent de liaison avec d'autres groupements coordonnants, tels que la pyridine ou un acide carboxylique, formant ainsi une espèce bidentée. Cette configuration améliore la coordination avec le centre métallique, ce qui peut conduire à une activation C-H plus efficace et sélective. Un exemple illustratif de l'utilisation de l'imine comme GDT a été publié par l'équipe de Yu en 2017 (Schéma I.18).^[23] Ils ont décrit une arylation en *ortho* du benzaldéhyde en utilisant du palladium comme catalyseur et une quantité catalytique de **I-3a**, permettant de former une imine bidentée plus coordonnante que l'aldéhyde. Ils ont aussi développé une amination en *ortho* avec **I-3b** qui formera une imine monodentée, qui est suffisamment coordonnante avec le catalyseur d'iridium, souvent utilisé pour ce type d'activation.

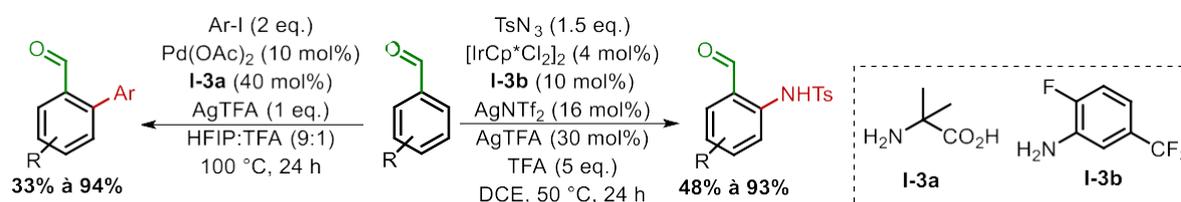


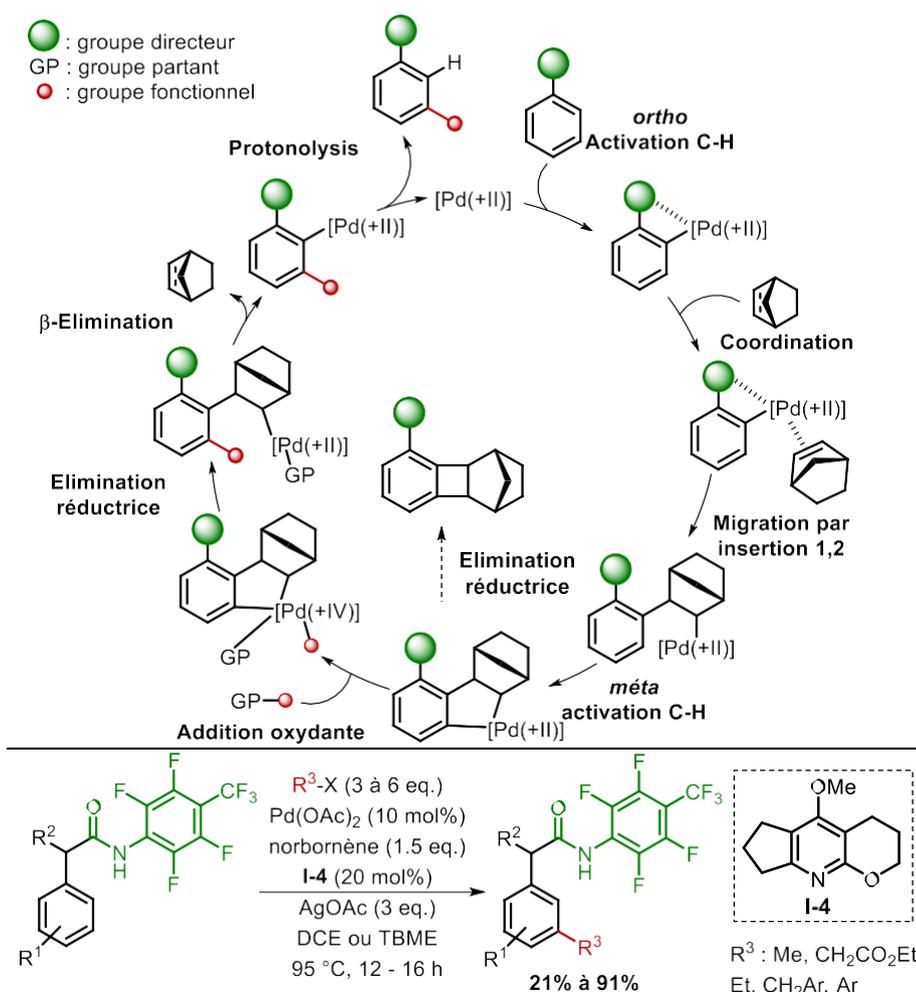
Schéma I.18. Exemples de fonctionnalisation C-H en utilisant des GDT

Plusieurs revues démontrent la polyvalence et l'efficacité de l'imine en tant que groupement directeur transitoire en activation C-H,^[22] dont une où j'ai eu l'opportunité de participer.^{[22](c)}

1.2.c.iv. Activations en *mé*ta ou en *para*

L'activation en position *ortho* est courante dans la plupart des exemples d'activation C-H sur les arènes. Cependant, quelques exemples démontrent une régiosélectivité différente.

En reprenant l'idée de la réaction de Catellini, le norbornène peut être utilisé comme un médiateur directeur transitoire permettant une activation en position *mé*ta (Schéma I.19).^[22] Dans la plupart des cas, le complexe métallique, souvent du palladium, est dirigé en *ortho* d'un GD *via* une activation C-H. Ensuite, le norbornène se coordonne au centre métallique. Une insertion par migration 1,2 permet de réaliser une seconde activation C-H en *mé*ta. Par la suite, des étapes classiques de C-H fonctionnalisation sont opérées pour former le produit *mé*ta-fonctionnalisé. Le groupe de Yu a particulièrement travaillé sur cette réactivité, en développant une C-arylation et une C-alkylation, en utilisant un arylamide polyfluoré comme GD (Schéma I.19).^[24] Dans ce cas, l'utilisation du ligand du palladium **I-4** est primordiale car en son absence, aucune réactivité n'est observée. De plus, en utilisant un autre ligand, comme la pyridine, du benzocyclobutène est obtenu en quantité non-négligeable.



Ces exemples démontrent la capacité du norbornène à agir comme médiateur pour orienter sélectivement l'activation C-H en position *mé*ta. D'autres groupements directeurs permettent des activations en position *para*. Le groupe de Fernández-Ibáñez a développé une oléfination d'anilines en *para* en utilisant du palladium et un ligand S,O (Schéma I.20).^[25] Le groupe propose deux possibilités en termes de mécanisme : une palladation électrophilique avec une déprotection par l'intermédiaire de Wheland, ou une activation électrophile assistée par une base. Ils concluent également que le ligand S,O n'influence pas l'un ou l'autre des mécanismes, mais qu'il améliore la régiosélectivité.

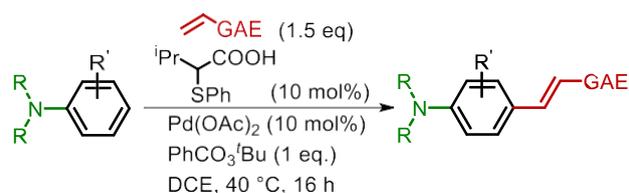


Schéma I.20. *Para* oléfination d'anilines par activation C-H

1.3. Rôle des additifs

Dans les divers exemples présentés, certains additifs ont été utilisés, tels que les sels d'argent (AgOAc, AgTFA, AgNTf₂), des bases (Cs₂CO₃) ou des oxydants (PhI(OAc)₂). Une revue dirigée par Sunoj rassemble des méthodologies utilisant ces additifs lors d'activation C-H, et à l'aide de calculs DFT, ils tentent d'expliquer leurs implications dans le mécanisme réactionnel.^[26]

Par exemple, les sels d'argent ont longtemps été considérés comme des oxydants. Or dans plusieurs études, notamment avec AgOAc, montrent que l'incorporation d'argent par coordination avec le complexe métallique *via* des interactions Pd-Ag permet d'obtenir des énergies d'états de transition plus faibles.^{[26],[27]} Cela entraîne une amélioration de l'activité catalytique, une réduction de l'énergie globale du processus, ainsi qu'une diminution des barrières énergétiques et du turnover déterminant de l'état de transition. En d'autres termes, l'argent agit comme un cofacteur catalytique qui facilite et accélère la réaction d'activation C-H.

II. Applications et futures de l'activation C-H

Dans la première partie, nous avons défini ce qu'est une activation C-H et les principaux mécanismes proposés en fonction des catalyseurs disponibles. Ensuite, nous avons abordé la manière dont le problème de sélectivité de ce type de réaction peut être résolu par l'utilisation de groupements directeurs et de leurs homologues transients. Au cours de cette première partie, de nombreuses fonctionnalisations de carbones sp^2 et sp^3 ont été présentées. L'objectif de cette partie est de montrer les différentes applications de l'activation C-H, mais aussi ses limites et ses futurs développements.

II.1. Applications

Deux chapitres du « Handbook of CH-Functionalization » ont été consacrés à des exemples de synthèse totale utilisant une activation C-H catalysée au palladium.^[28] Cela témoigne d'un fort intérêt pour l'application de l'activation C-H en synthèse. Récemment, le groupe de Dai a publié la synthèse de la (+)-heilonine en mettant en place quatre étapes d'activation C-H.^[29] La première est une carbonylation en *ortho* dirigée par une amine cyclique, conduisant à la lactamisation *via* une carbonylation du substrat en utilisant un catalyseur au palladium et du $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ comme oxydant. Ensuite, le lactame formé est utilisé comme groupement directeur pour une borylation à l'iridium ou une iodation au rhodium (Schéma I.21). La suite de la synthèse se poursuit avec le produit iodé pour aboutir à la synthèse de la (+)-heilonine avec 11 ou 13 étapes comme plus longue suite linéaire d'étapes.

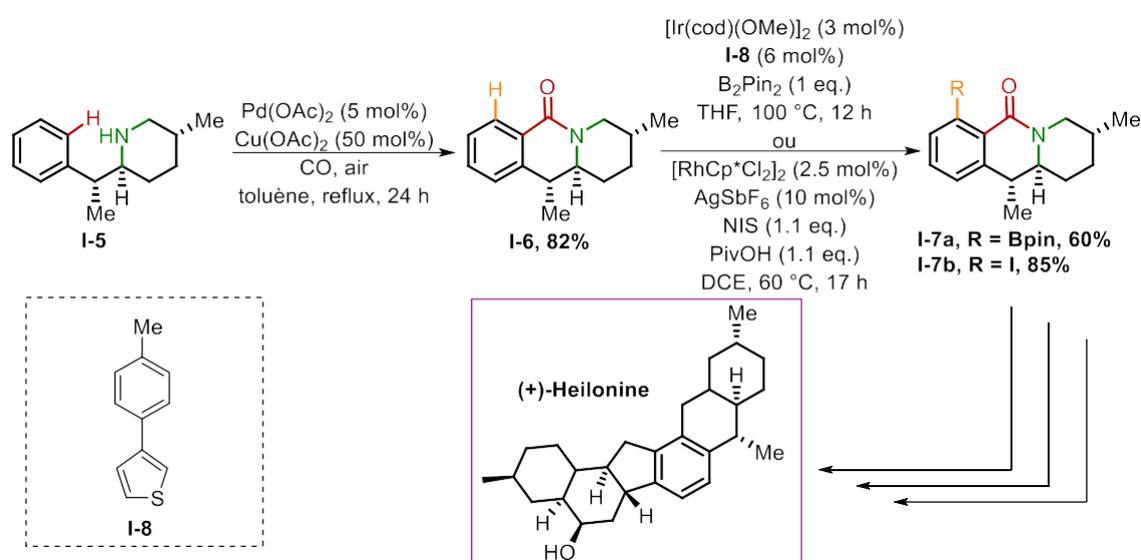


Schéma I.21. Etapes d'activation C-H lors de la synthèse (+)-heilonine proposée par Dai

De même que pour la synthèse totale, l'activation C-H est aussi utilisée en chimie médicinale. En plus de la synthèse des molécules cibles, de nombreux analogues peuvent être formés rapidement. Selon la revue dirigée par Jana, la méthylation et la fluoroalkylation sont des activations particulièrement efficaces pour améliorer les propriétés biologiques des cycles initiaux.^[30] De plus, l'activation C-H a été appliquée à la synthèse de chainons importants dans la synthèse de peptides ou de polymères.^{[8](a), [31]}

L'électrochimie combinée à une catalyse métallique a également été développée. Le groupe de Mei a publié une méthode de bromation par activation C-H de benzamides en utilisant de l'électrochimie (Schéma I.22).^[32] L'électrochimie permet de générer, *via* une oxydation anodique du Br_3^- , qui s'additionne par la suite au complexe de palladium. Cette technique permet d'éviter l'emploi du NBS, souvent utilisé pour ce type d'activation C-H. Un problème notable est le nombre élevé de cas de dibromation observés lorsque les deux positions en *ortho* du GD ne sont pas substituées.

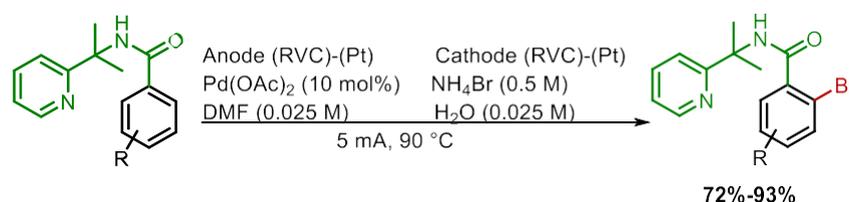


Schéma I.22. Bromation par activation C-H et électrochimie de benzamides

Le développement de méthodes en flux pour réaliser des activations C-H représente un domaine de recherche très prometteur. Un exemple particulièrement intéressant a été proposé par le groupe de Gaunt et Lapkin, où ils ont réussi à adapter du batch au flux, une carbonylation par activation C-H d'amines aliphatiques permettant la formation de β -lactames. (Schéma I.23).^[33] Ce système permet une manipulation plus efficace des réactifs et des produits, une réduction de la quantité de catalyseur et d'oxydant utilisée (la nature des tubes en flux étant du cuivre, CuTFR), une meilleure maîtrise des conditions réactionnelles et une réduction des temps de réaction, ce qui peut conduire à des gains d'efficacité et de productivité significatifs dans la synthèse d'une large gamme de composés. Dans ce cas précis, une augmentation ou une stagnation du rendement a été observée.

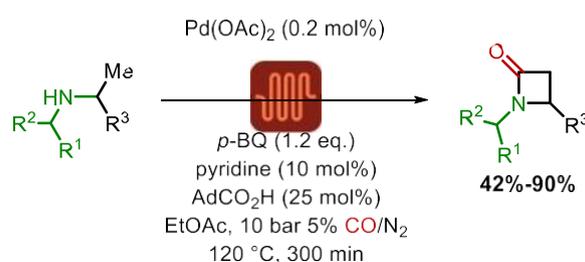


Schéma I.23. B-carbonylation d'amines par activation C-H en flux

II.2. Limitations et futurs développements

Le principal problème de l'activation C-H est la forte présence de liaison C-H dans le champ d'action des chimistes organiciens. Cependant, grâce aux progrès réalisés dans le développement de nouveaux ligands, de groupements directeurs et d'additifs, il a été possible de contrôler la sélectivité de cette réaction, tant du point de vue régio-, énantio- que chimio-sélectif. Cette capacité à contrôler la sélectivité rend l'activation C-H compétitive par rapport aux réactions traditionnelles utilisées pour former de nouvelles liaisons carbone-carbone, telles que les réactions de couplage et les substitutions électrophiles aromatiques (SEAr) sur les cycles aromatiques. Les SEAr présentent des défis similaires en termes de sélectivité, et peu d'améliorations ont été apportées dans ce domaine jusqu'à présent. De plus, elles peuvent entrer en compétition avec l'activation C-H, notamment en présence d'acides forts et d'électrophiles réactifs.

Quant aux réactions de couplage, bien qu'elles offrent un bon contrôle de la sélectivité grâce à la pré-fonctionnalisation du substrat, cette approche entraîne une augmentation du nombre d'étapes réactionnelles et une consommation importante d'atomes, ce qui peut être contraire aux principes de l'économie d'atomes et de la chimie verte.^{[8](a),[34]}

L'activation C-H présente en effet de nombreux avantages, notamment en termes de contrôle de la sélectivité et de compétitivité par rapport à d'autres méthodes de formation de liaisons carbone-carbone. Plusieurs points des principes de la chimie verte posent encore question et doivent être améliorés afin de permettre l'industrialisation d'activations C-H (Schéma I.24).^[34]

• Prévention de la pollution	• Economie d'atomes	• Contrôle des dégradations
• Produits moins dangereux	• Utilisation de catalyse	• Analyse en temps réel
• Réductions des coûts énergétiques	• Réduction des solvants et auxiliaires dangereux	• Synthèses douces
• Ressources renouvelables	• Réduction des dérivés	• Chimie moins risquée

Schéma I.24. Les 12 principes de la chimie verte

Tout d'abord, bien que des progrès aient été réalisés dans le développement de catalyseurs à base de métaux plus abondants, les activations C-H sont encore principalement catalysées par des métaux rares tels que l'iridium, le rhodium et le palladium. De plus, dans de nombreux cas, la charge catalytique reste importante. Cela pose des défis en termes de disponibilité des matériaux et de coût, ce qui va à l'encontre du principe de l'utilisation de ressources renouvelables.

De plus, l'utilisation de groupements directeurs pour contrôler la régiosélectivité peut entraîner des étapes supplémentaires dans le processus réactionnel, ce qui ne favorise pas une économie d'atomes. Il est donc nécessaire de trouver des alternatives pour simplifier ces étapes tout en maintenant un contrôle sélectif adéquat. Les additifs, tels que les sels d'argent, sont souvent utilisés en excès dans les réactions d'activation C-H, ce qui pose des problèmes de réactifs inutilisés et de traitement des déchets. Une réduction de l'utilisation de ces additifs ou leur remplacement par des alternatives plus respectueuses de l'environnement est donc nécessaire. Enfin, les solvants organiques souvent utilisés dans ces réactions sont polluants et nécessitent un traitement spécial. Des efforts sont faits pour développer des méthodes de réaction sans solvant ou pour utiliser des solvants moins toxiques et plus durables.

Cependant, ces considérations sont prises en compte, comme le montre la revue dirigée par Glorius.^[34] Des charges catalytiques très faibles (0.25%), des systèmes de réutilisation catalytique, des réactions sans solvant ou des groupements directeurs « sans traces » sont autant de pistes explorées pour répondre aux exigences de la chimie verte. Par exemple, une arylation C-H d'acide benzoïque, suivie d'une réaction de Friedel-Crafts intramolécule, permet de synthétiser des fluorenones, sans solvants organiques, et avec des « groupements directeurs sans traces » (Schéma I.25).^[35]

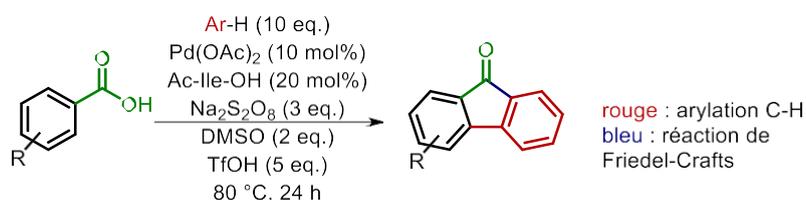


Schéma I.25. Utilisation de groupements directeurs « sans traces »

Les quatre principaux défis identifiés dans la revue dirigée par Yu pour la catalyse au palladium lors de l'activation C-H sont les suivants :^[36]

- Continuer de développer des groupements directeurs « natifs », faiblement coordonnants comme les carbonyles, à l'aide de GDt ou de ligands.
- Exploration de nouvelles positions de liaison : telles qu'en position *para* pour des liaisons C(sp²), ou en γ pour des liaisons C(sp³) d'un GD/GDt.
- Poursuivre la recherche d'activation C-H asymétrique.
- Rendre l'activation C-H « plus verte » (en réduisant la quantité d'oxydants utilisés ou en optant pour des oxydants et des réactifs plus durables)

En abordant ces défis, la recherche en catalyse au palladium pour l'activation C-H continuera de progresser et de fournir des méthodologies innovantes pour la synthèse de composés organiques complexes d'une manière plus durable en accord avec les principes de la chimie verte.

III. Naphthalènes et applications en fonction de liaison C-H

Les deux parties précédentes ont introduit le concept d'activation C-H, son développement, ses applications ainsi que ses limites. Cette troisième partie aura pour but d'introduire le naphthalène **I-9**, de sa découverte à son utilisation en chimie, pour finalement faire le lien avec son étude lors d'activation C-H.

III.1. Le naphthalène : propriétés et utilisation

III.1.a. Découverte et production

Le naphthalène **I-9** est un hydrocarbure aromatique polycyclique sous forme de cristal blanc. Il a été découvert en 1819 lors de la distillation de goudron de houille par Garden.^[37] Sa structure actuelle, formée de deux cycles de benzènes, a pour paternité Erlenmeyer, qui la propose en 1866.^[38] Cette dernière sera confirmée par Gräbe en 1869.^[39]

Si le naphthalène peut aussi être obtenu lors de la distillation du pétrole, il reste, de nos jours, principalement obtenu en partant du goudron de houille. La production de houille est en 2020, estimée à plus de 6.5 milliards de tonnes par an, avec la République populaire de Chine comme premier producteur avec plus de 3.5 milliards.^[40] Le goudron de houille est quant à lui un sous-produit obtenu après distillation de la houille lors de la production de coke. Ce goudron contient jusqu'à 89% de **I-9** ; ainsi que d'autres composés aromatiques comme le 1-méthyl-naphthalène à 0.6% et le 2-méthyl-naphthalène à 1.3%.^[37]

III.1.b. Propriétés physiques du naphthalène

I-9 est une molécule plane, comme le benzène. Mais contrairement à ce dernier, les liaisons C-C ont une longueur différente : C1-C2, C3-C4, C5-C6 et C7-C8 font 1.37 Å, alors que les autres font 1.42 Å.^[41] Cette différence de longueur des liaisons dans le naphthalène est due à la présence de trois formes de résonance possibles, ce qui crée une symétrie bilatérale dans la molécule. En conséquence, deux groupes de protons équivalents peuvent être identifiés : les protons en position alpha, situés aux atomes de carbone C1, C4, C5 et C8, et les protons en position bêta, situés aux atomes de carbone C2, C3, C6 et C7. Cette distinction entre les protons alpha et bêta est importante dans l'étude de la réactivité du naphthalène et de ses dérivés (Figure I.1).

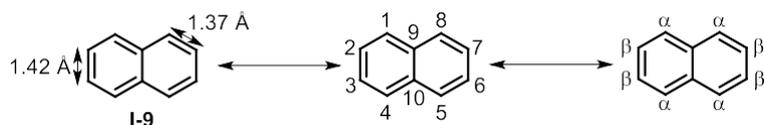


Figure I.1. Propriétés et nomenclatures du I-9

En raison de sa structure chimique unique et de ses propriétés réactives, le naphthalène trouve de nombreuses applications dans divers domaines, notamment en chimie organique pour la synthèse de composés complexes, en industrie pour la fabrication de produits chimiques et de polymères, ainsi qu'en médecine pour la préparation de certains médicaments.

III.1.c. Applications du squelette naphthalène

III.1.c.i. Les boules de naphthaline

La naphthaline, ou naphthalène, est un composé bien connu du grand public, notamment sous forme de petites boules blanches utilisées comme répulsif contre les mites (Figure I.2). À l'origine, ces boules étaient principalement composées de naphthalène **I-9**. Cependant, en raison de ses propriétés inflammables et des préoccupations croissantes concernant sa toxicité, le naphthalène a été progressivement remplacé par d'autres composés, tels que le 1,4-dichlorobenzène.

I-9 a été placé par le « Centre international de recherche sur le cancer » en catégorie 2B, comme possiblement cancérigène pour les animaux et les humains.^[42] D'autres publications plus récentes vont aussi dans ce sens.^[43] En plus, comme c'est un composé stable, il est dangereux pour les milieux naturels, spécifiquement en milieu aquatique.^[44] En raison de ces préoccupations, l'utilisation et la manipulation du naphthalène sont soumises à des réglementations strictes dans de nombreux pays, visant à limiter son impact sur la santé humaine et l'environnement.



Figure I.2. Boules de naphthaline

III.1.c.ii. En chimie des matériaux

Le naphthalène **I-9** est largement utilisé dans l'industrie pour la synthèse de phtalates **I-10**, notamment par le biais du procédé de Gibbs-Wohl. Dans ce processus, le naphthalène est oxydé pour former de l'anhydride phtalique **I-11**, qui est ensuite estérifié en phtalates **I-10** à l'aide d'acide sulfurique, présent en quantité catalytique. (Schéma I.26).^[45] Les **I-10** sont utilisés comme plastifiants des plastiques, notamment le PVC, afin d'augmenter leur souplesse. Leurs utilisations sont diversifiées, allant des parfums aux matériels médicaux en passant par les emballages plastiques. Cependant, leur utilisation est aujourd'hui remise en question en raison de leur classification en tant que perturbateurs endocriniens.^[46]

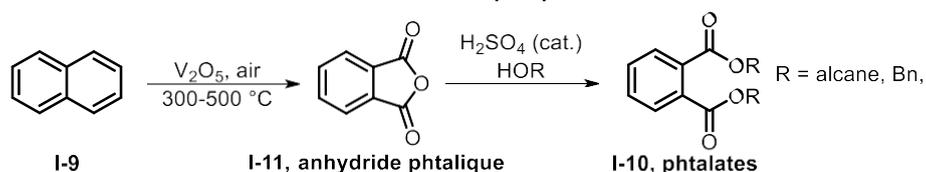


Schéma I.26. Synthèses de phtalates I-10 en partant de I-9

Depuis une vingtaine d'années, les diimides de naphthalène ont suscité l'intérêt des chercheurs en raison de leurs nombreuses propriétés physiques notamment leur bonne affinité électronique et leur excellente stabilité thermique et oxydative (Figure I.3).^[47]

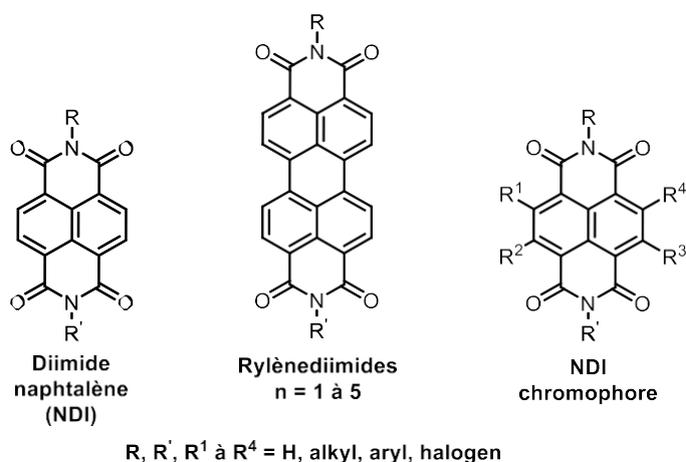


Figure I.3. Principales diimides de naphthalène

Ces composés sont utilisés dans diverses applications en chimie des matériaux, notamment comme sondes moléculaires, dans la photosynthèse artificielle, en tant que cellules photovoltaïques et comme polymères opto-électroniques.^[47]

III.1.c.iii. En chimie médicinale

Beaucoup de produits naturels comportent un squelette naphthalénique. Plus spécifiquement, une revue dirigée par Ibrahim fait la liste de plus de 122 dérivés du naphthalène isolés du vivant (champignons, plantes, racines, insectes) dont la majorité ont des propriétés biologiques intéressantes,^[48] ce qui confère au naphthalène une importance significative en chimie médicinale.

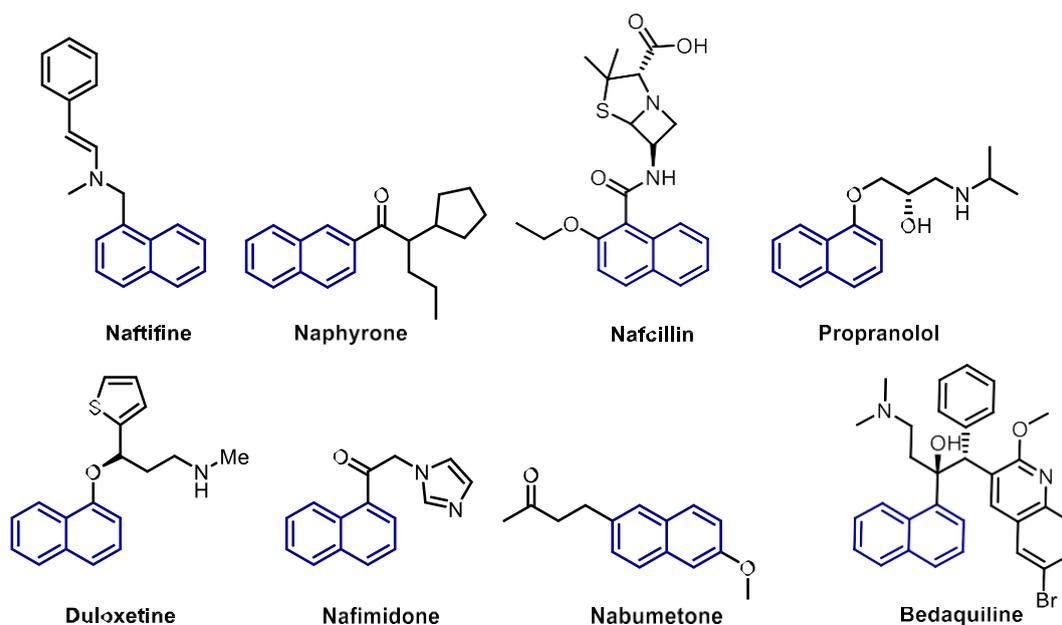


Figure I.4. Molécules commercialisées contenant un motif de naphthalène

Parmi les molécules commercialisées contenant un motif de naphthalène (Figure I.4), on retrouve une large variété de médicaments : des antifongiques (naftifine), des psychoactifs (naphyrone), des antibiotiques (nafcilin), des antihypertenseurs (propranolol), des antidépresseurs (duloxetine), des anticonvulsants (nafimidone), des anti-inflammatoires (nabumetone), et des antituberculeux (bedaquiline).^[49]

III.1.d. Réactivité sur le naphthalène

La réactivité du naphthalène dans les réactions de SEAr suit des règles similaires à celle du benzène et des autres composés aromatiques. Une réaction bien connue est la sulfonation du naphthalène avec de l'acide sulfurique, où le contrôle thermique permet l'obtention du produit thermodynamique, l'acide naphthalène-2-sulfonique, tandis que le contrôle cinétique donne l'acide naphthalène-1-sulfonique (Schéma I.27).^[50]

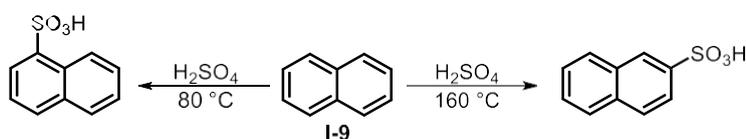


Schéma I.27. Synthèse d'acide naphthalène sulfonique à partir de I-9

L'observation est aussi valable pour des réactions de Friedel-Crafts étudiées par le couple Olah.^[51] Ils montrent aussi comment favoriser l'isomérisation des produits cinétiques en produits thermodynamiques. Cependant, dans le cas de la bromation, le produit majoritaire est le 1-bromonaphtalène **I-12**, à haute température (Schéma I.28),^[52] avec seulement des traces du produit thermodynamique observées. Dans certaines conditions, **I-12** est un réactif de choix par la synthèse de carbonyle tels que le naphthaldéhyde et l'acide 1-naphtoïque, en les transformant en réactif de Grignard par exemple.

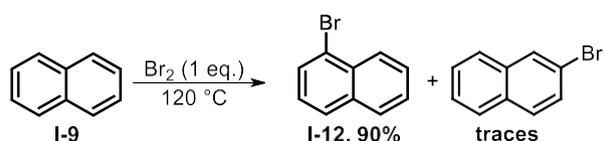


Schéma I.28. Bromation de I-9

La réactivité des naphthalènes substitués dans les réactions de SEAr dépend des groupes fonctionnels présents sur le cycle. Quelques exemples permettent de montrer les règles suivantes (Schéma I.29) : la présence d'un groupement fortement donneur en C1 favorise la réactivité en C4, tandis que s'il est positionné en C2, elle est favorisée en C1.^[53] Dans le cas d'un groupement attracteur en position C1, la régiosélectivité sera en C5 ou C8.^[54] Si le groupement est en C2, plusieurs produits sont observés en C4, C5 et C8. Avec un groupement faiblement attracteur en C1, des produits en C4 et C5 sont obtenus.^[52]

En conclusion, la régiosélectivité des réactions de SEAr sur les naphthalènes est difficile à prévoir, substrat dépendant, avec des sélectivités précises et dans plusieurs cas, des mélanges de produits sont obtenus. Cela a conduit les groupes de recherche à développer de nouvelles méthodes pour permettre une réactivité plus contrôlée et sélective sur les naphthalènes.

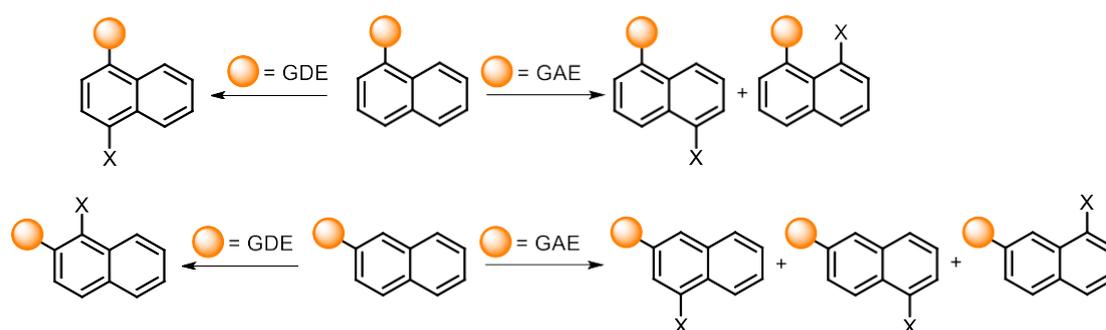


Schéma I.29. Résumé des réactivités lors de SEAr sur des naphthalènes monosubstitués

III.2. Le naphthalène en activation C-H

Compte tenu de l'importance du naphthalène dans les divers domaines de la chimie, notamment en matériaux et en médicinal, il est essentiel d'explorer de nouvelles réactivités pour fonctionnaliser sélectivement ce motif. L'activation C-H s'est révélée être un outil précieux pour résoudre les problèmes rencontrés lors des réactions de SEAr sur les naphthalènes.

III.2.a. Exemple pionnier

L'un des premiers exemples d'activation C-H sur **I-9** a été publié par le groupe de Sanford, qui a montré qu'une arylation sélective est réalisable sur un carbone α , en utilisant un catalyseur au palladium, et sur le carbone β si du platine est utilisé (Schéma I.30).^[55] Cette régiosélectivité peut s'expliquer par la gêne stérique plus importante lors de l'utilisation de catalyseurs de platine.

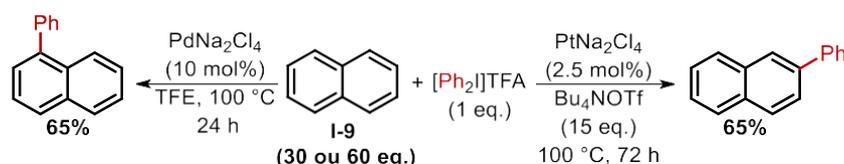


Schéma I.30. Arylation par activation C-H de I-9

Depuis lors, de nombreux travaux ont été entrepris en utilisant des groupements directeurs ou directeurs transients positionnés en C1/ α ou C2/ β . Trois revues détaillées ont répertorié les différents travaux traitant d'une étude complète d'un type de fonctionnalisation ou d'un exemple spécifique lors d'une étude globale sur les aromatiques.^[56] Comme dans le cas du benzène, la position la plus facilement active est celle en *ortho*.

Ainsi, si un GD est placé en C1, l'activation usuelle se produit en C2. Dans le cas d'un GD en C2, l'activation sera préférentiellement en C3 ; la position C1 est moins favorisée en raison de considérations de gêne stérique (Figure I.5). Dans la suite de cette partie, nous aborderons une sélection d'exemples de fonctionnalisations C-H.

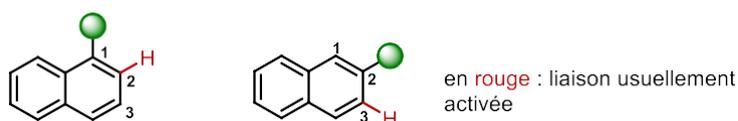


Figure I.5. Activation C-H sur un naphthalène avec un GD en C1 ou C2

III.2.b. Cas d'un groupement directeur en C2

Les travaux menés par le groupe de Prim sur l'activation C-H des naphthalènes avec un groupement directeur en C2 illustrent une arylation et une alkoxylation en C3 à l'aide d'un catalyseur de palladium.^[57] L'amide secondaire, utilisée comme GD, peut alors être réemployée pour diriger du rhodium en C1 afin de réaliser une séquence d'alcénylation/annulation d'acrylate, formant des isoindolin-3-ones (Schéma I.31).

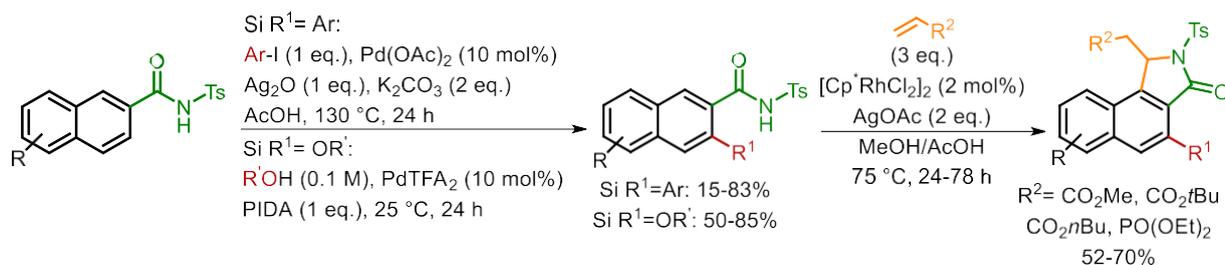


Schéma I.31. Fonctionnalisations de 2-naphtamides par activation C-H

Quelques exemples d'autres fonctionnalisations ont été illustrés, notamment en C4 à l'aide d'une activation type Catellini ou en C1.^{[56](a)}

III.2.c. Cas de groupement directeur en C1

La majorité des études d'activations C-H sur le naphthalène avec un groupement directeur ont été effectuées lorsque ce dernier est positionné en C1. Au cours de la dernière décennie, de nombreux GD faiblement à moyennement coordonnants ont été employés, et diverses régiosélectivités ont été observées.

III.2.c.i. Activations en C8 et en C2

Il existe un nombre important d'études sur la fonctionnalisation C-H des naphthalènes avec un groupement directeur en C1. L'amide est le GD le plus utilisé (Schéma I.32). Une des premières études complètes est la triflation en C8 des naphtamides catalysée au palladium diacétate, avec de la benzophénone comme oxydant, et divers donneurs de triflate : le NFTPT, l'acide triflique et le TMSOTf (Schéma I.32.A).^[58] D'autres groupements directeurs ont aussi été évalués comme l'aldéhyde et les cétones, avec des rendements légèrement inférieurs.

Notre groupe s'est intéressé en 2019 à l'arylation en C8 des naphthalènes.^[59] Un triflate de diphényliodonium est utilisé comme agent d'arylation, le palladium diacétate comme catalyseur et l'acide triflique permet entre autres de former du palladium triflate (Schéma I.32.B). Plusieurs amides secondaires ont été employés comme GD, et les meilleurs résultats ont été obtenus avec l'amide pyrrolidine (78%) et l'amide de Weinreb (62%), permettant une sélectivité unique. Ce résultat est rationalisé par des calculs DFT, qui montrent que l'addition

en C8 est plus favorable qu'en C2. La réaction tolère de nombreux groupements sur le cycle, tels que le fluor, le méthoxy, les aryles, les alkyles sur les différentes positions. Divers sels de diaryliodonium ont également été employés. D'autres sels d'iodonium, [ArMesI⁺, -OTf] ont aussi été utilisés et montrent une sélectivité totale, le produit arylé avec le groupement mésitylène n'étant jamais observé.

Le groupe de You s'intéresse également à ce type de réactivité. Ils ont publié l'arylation des 1-naphtamides en utilisant des iodoaryles à la place des sels d'iodonium, permettant leurs synthèses et une économie d'atomes.^[60] Dans ce cas, un sel d'argent, l'oxyde d'argent, permettrait de capter l'halogène présent sur le complexe de palladium après l'addition oxydante de l'iodoaryle, facilitant l'élimination réductrice (Schéma I.32.C). Cette méthode est aussi utilisable avec un acide carboxylique en GD. Dans des conditions similaires, mais avec de l'HFIP comme solvant, une SEAr entre l'acide carboxylique et le groupe aryle ajouté est favorisée, formant des benzanthrones.

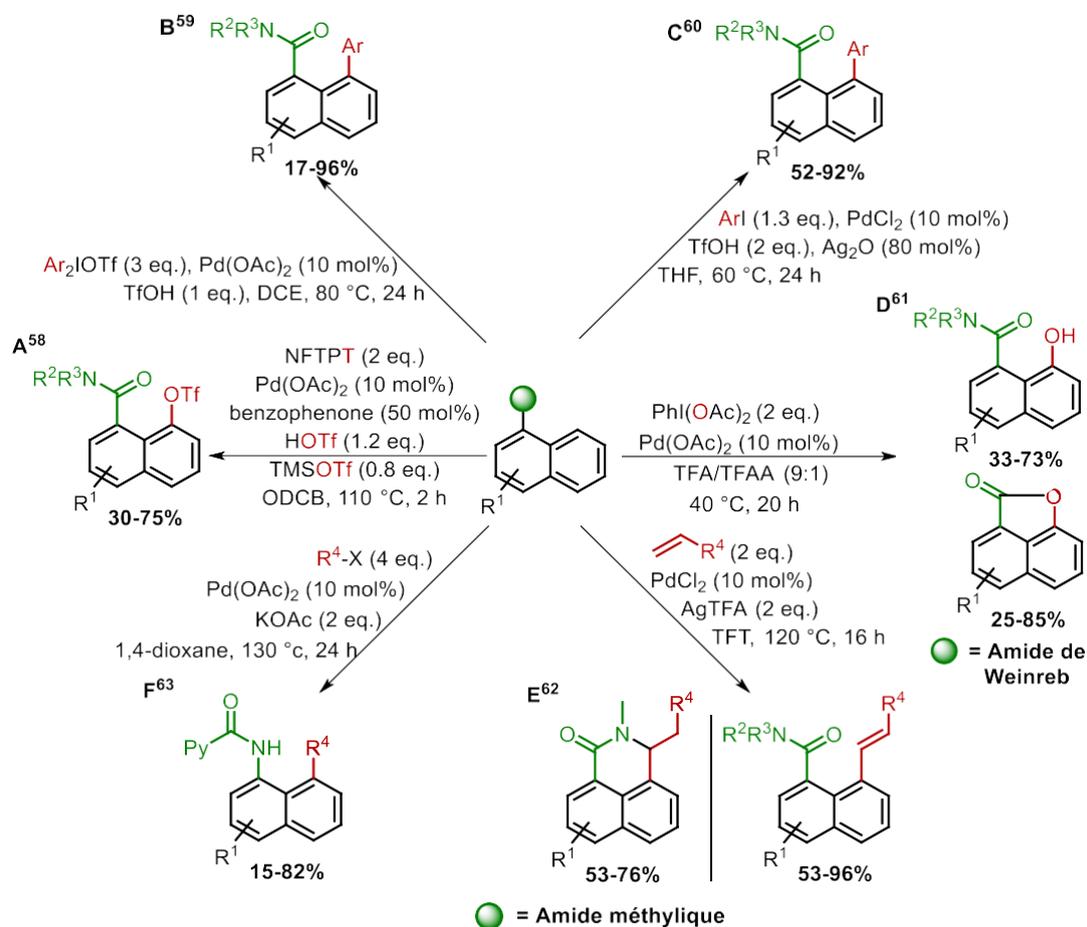


Schéma I.32. C8-fonctionnalisation de 1-naphtamides

L'oxygénation par activation C-H des naphtamides a été décrite en utilisant un couple d'acides forts, qui promeut la réactivité et du PhI(OAc)₂ comme oxydant (Schéma I.32.D)^[61]. Lors de l'emploi de l'amide de Weinreb, des naphtolactones sont isolées avec de bons rendements.

Récemment, le groupe de Maiti a publié une oléfination des 1-naphtamides en C8.^[62] Divers acrylates et des styrènes électroniquement déficients ont été utilisés, montrant ainsi une diversité d'exemples (Schéma I.32.E). Dans le cas de l'emploi d'un amide méthylique comme GD, une réaction de Michael est observée après la β -H élimination du produit, permettant la formation de lactames.

L'équipe de Qi a développé une alkylation en C8 en utilisant un GD bidante, une amide pyridine, catalysée au palladium (Schéma I.32.F).^[63] Il est intéressant de noter que l'hydrolyse de l'amide en amine est décrite et que la réaction est compatible avec la quinoléine comme autre auxiliaire.

Le groupe de Zhang a travaillé sur le 1-naphtaldéhyde en réalisant une oxygénation^[64] et une méthylation^[65] régiosélective en C2 ou en C8 en fonction des conditions utilisées (Schéma I.33).

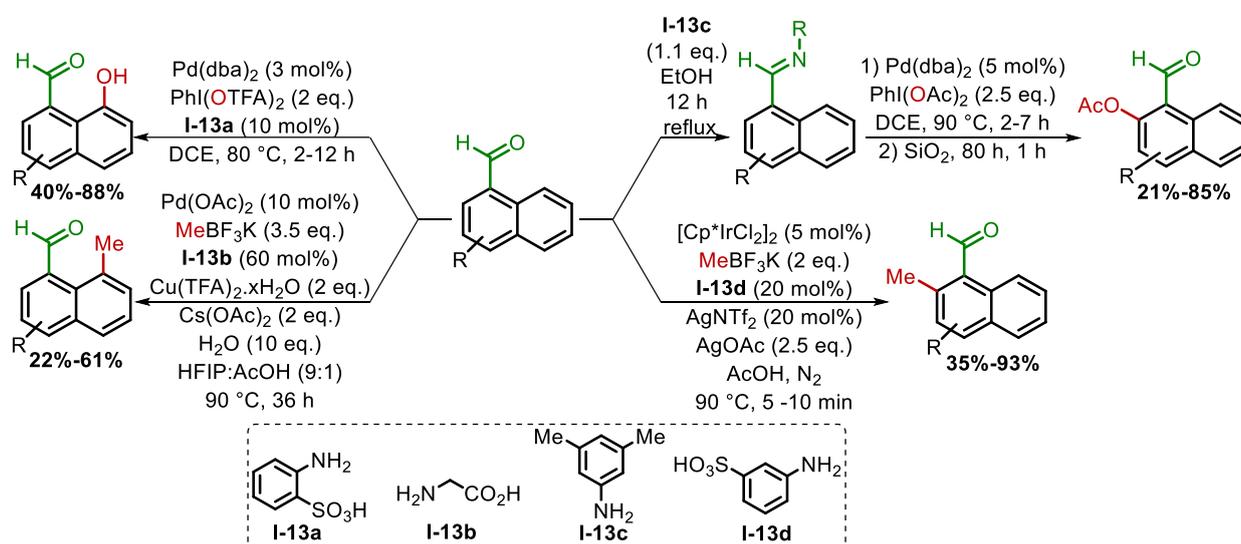


Schéma I.33. Oxydation et méthylation du 1-naphtaldéhyde en C2 ou C8

Pour l'oxygénation en *péri*, le tris(dibenzylidèneacétone) dipalladium(0) est utilisé ; ils précisent qu'ils suspectent une oxydation rapide de ce catalyseur pour qu'il puisse participer au cycle Pd(+II)/Pd(+IV) classique. I-13a, une aniline est ajoutée pour former *in-situ* une imine, le GDt. En l'absence de cet agent, le rendement du produit oxydé en *péri* est de 57%, tandis qu'il atteint 88% avec l'aniline. Il est possible de supposer une compétition entre l'activation directe par l'aldéhyde, plus faiblement coordonnant, et celle par l'imine formé lors de la réaction. Cependant, ils ne réussirent pas à trouver un GDt pour réaliser l'oxydation en *ortho*. Ils contournent le problème, en formant une imine avec l'aniline I-13c, plus coordonnante, qui permet de réaliser cette activation.

Dans le cas de la méthylation en *péri*, un acide aminé I-13d est employé pour former le GDt. Lors de l'optimisation, du produit diméthylés est formé lors de l'activation, en position *péri* et *ortho*. Malgré des tentatives avec divers additifs, le rendement de cette méthodologie

ne dépasse pas 61%. Pour obtenir des résultats en *ortho*, un catalyseur à base d'iridium a été utilisé en plus de deux sels d'argent, améliorant les rendements à 93%, avec une forte régiosélectivité, même si des traces de produits diméthylés sont observées (<7%). Il est également notable que dans certains cas, d'autres anilines soient utilisées pour obtenir de meilleurs rendements. Dans les trois cas d'utilisation de Gdt, l'utilisation d'amines formant des imines bidentées, facilite l'activation globale. Ils sont d'autant plus nécessaires dans le cas des activations en *péri*, car il forme un palladacycle à 6 membres, alors qu'en *ortho*, il est à 5 membres, donc plus stable, supposant une favorisation de la réactivité en *ortho*. Des calculs DFT et des analyses IBO ont été utilisés pour rationaliser leurs observations.

L'équipe d'Echavarren présente des résultats intéressants sur l'alcynylation au ruthénium des aromatiques.^[66] Ils démontrent qu'avec un acide carboxylique comme groupement directeur, le complexe métallique sera dirigé en *ortho*, alors qu'en présence d'un alcool, l'activation C-H sera en *péri* (Schéma I.34). Ce résultat est rationalisé par des calculs DFT : l'énergie d'activation de l'étape est de 19.9 kcal.mol⁻¹ en C8, contre 26.0 kcal.mol⁻¹ en C2.

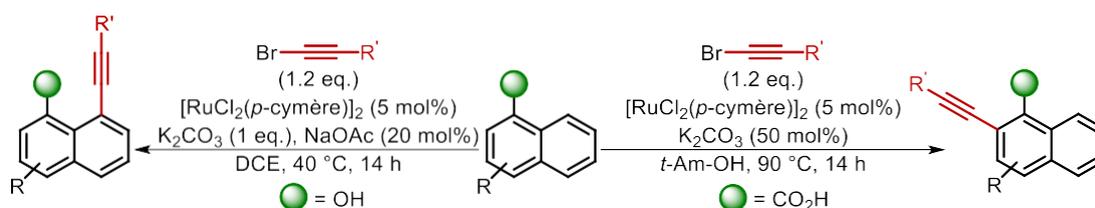


Schéma I.34. Alcynylation régiosélective de naphthalènes en fonction du groupement directeur

III.2.c.ii. Fonctionnalisations en C3

Les autres liaisons ont aussi été étudiées dans une moindre mesure, principalement parce que leurs activations demandent plus d'énergies en raison de la distance entre le groupement directeur et la liaison à activer.

Dans l'exemple d'activation en *méta* développé par l'équipe de Yu (Schéma I.19),^[24] utilisant du norbornène comme médiateur transient, deux exemples comprennent le cycle de naphthalène et donc une activation en C3 (Schéma I.35).

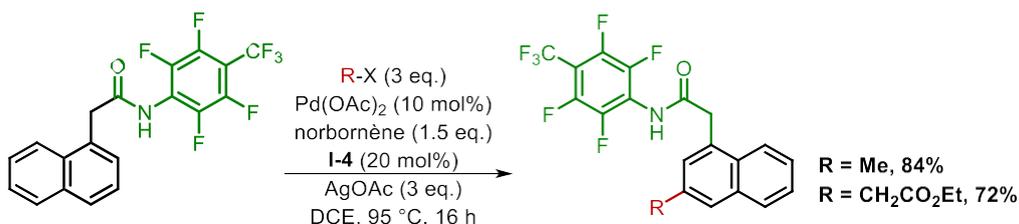


Schéma I.35. Exemples d'alkylation en C3 du naphthalène à l'aide de norbornène

Précédemment, ils avaient également travaillé sur un modèle de GD permettant une activation en *méto*/C3 grâce à une faible interaction à 12 membres entre un nitrile et le complexe de palladium (Schéma I.36).^[67] L'oléfination est alors réalisée en C3 après coordination, suivie d'une insertion et d'une élimination de l'alcène sur le centre métallique. La régiosélectivité est très bonne, avec seulement des traces de produits d'oléfination en C2 et C4 observés. Cela est rendu possible grâce au groupement nitrile, qui est connu pour favoriser les activations en *méto*,^[13] et aux groupements *i*-butyl, qui bloquent l'activation en C4 et C2. Les groupements *t*-butyl sont quant à eux nécessaires pour observer une réactivité.

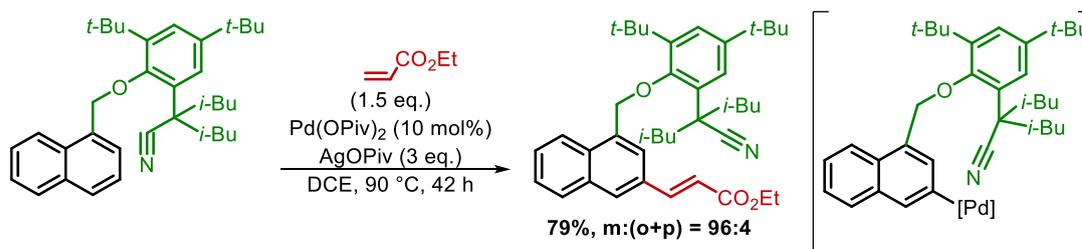


Schéma I.36. Oléfination en C3 du naphthalène assistée par un modèle « end-on »

Le groupe de Chattopadhyay a publié une borylation en *méto* des amides aromatiques dont un exemple avec le naphthalène avec un rendement de 78% (Schéma I.37).^[68] Un ligand chiral I-14 bifonctionnel est utilisé pour former une interaction non-covalente avec un amide au niveau de la pyridinone, tandis que le complexe d'iridium est coordonné par la bi-pyridine, favorisant l'activation en C3.

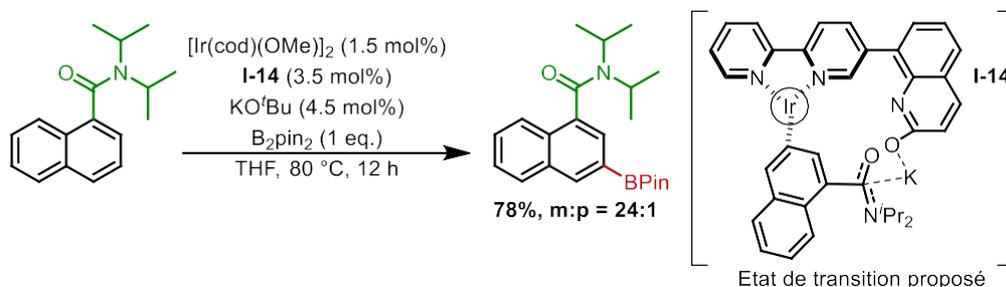


Schéma I.37. Borylation en C3 du naphthalène assistée par un ligand bifonctionnel

III.2.c.iii. Fonctionnalisations en C4

L'activation en C4 comporte divers exemples passant par la formation d'un radical et suivant un mécanisme SET. C'est notamment le cas de la phosphorylation et de la trifluorométhylation en C4 des 1-naphtylamines, tous deux catalysés au cuivre (Schéma I.38).^[69] Dans ces méthodes, le sel d'argent, pour la phosphorylation, ou le cuivre, pour la trifluorométhylation, réagit avec les agents de fonctionnalisation pour former une espèce radicalaire. En parallèle, le cuivre (+II) se coordonne avec l'amine pour former un GD. L'ajout

de l'espèce radicalaire en C4 forme un complexe radicalaire, qui subit un SET, formant un carbocation stabilisé grâce à l'amine en C1. Après ré-aromatation et dissociation du cuivre, le produit C4 fonctionnalisé est obtenu.

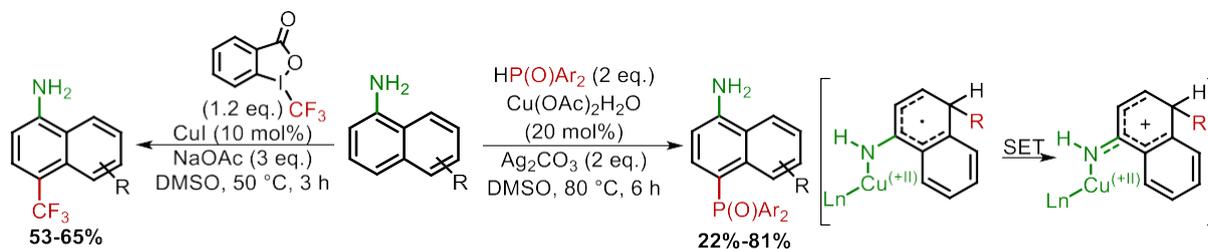


Schéma I.38. Phosphoration et trifluorométhylation des 1-naphtylamines en C4

D'autres exemples sont également intéressants, comme l'oxygénation en C4 de naphthalène monoimides en passant par un cycle de cobalt (+III)/(+IV),^[70] ou l'alkylation en C4 de 1-carbonylnaphtalènes catalysée au palladium, impliquant un cycle Pd(+I)/(+II).

III.2.c.iv. Fonctionnalisations en C5, C6 et C7

Les fonctionnalisations en C5, C6 et C7 sont les moins décrites, en raison de leurs distances avec le GD, mais aussi de leurs absences sur les cycles benzéniques.

Récemment, l'équipe de Zeng a développé une méthodologie de fonctionnalisation en C5, jusqu'à présent inexplorée.^[72] Ils ont réussi à additionner des alcanes secondaires et tertiaires portant un groupement carbonyle, et, en parallèle, à réaliser une formylation, tous deux en C5, en utilisant de la diphenylphosphine (la dicyclohexylphosphane est aussi un bon candidat) en présence d'un complexe de ruthénium (Schéma I.39).

Un ligand supplémentaire, l'acide-1-adamantanecarboxylique, a été ajouté pour améliorer la réactivité. Cependant, une faible quantité de produit alkylé en C7 ou di-alkylé en C7 et C5 a été observée, bien que la sélectivité soit supérieure à 95%.

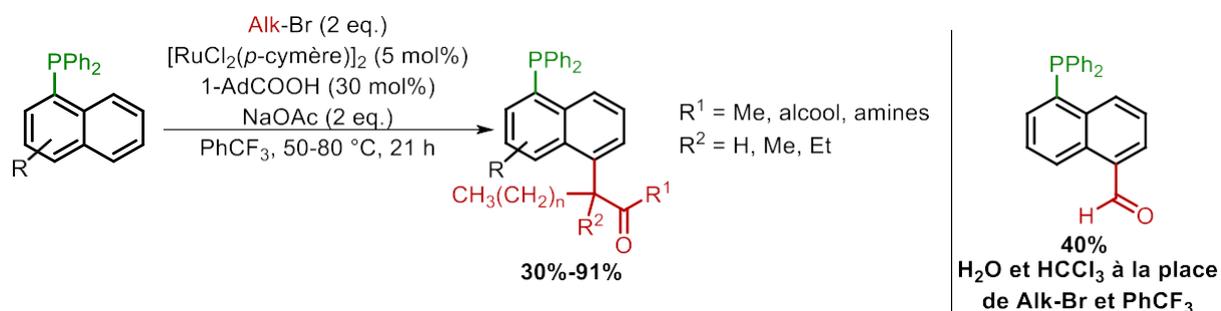


Schéma I.39. Alkylations et formylation en C5 des diphenylphosphenaphtalènes

Dans le but de comprendre ce mécanisme, ils ont réussi à isoler plusieurs complexes de ruthénium, à détecter certaines espèces par HR-MS et XPS et à réaliser des expérimentations (recherches de KIE, captures de radical, contrôle) pour proposer un mécanisme (Schéma I.38). Après coordination du ruthénium avec la phosphine, une activation en C8, aidée par l'acétate de sodium, forme un complexe cyclique à 5 membres.

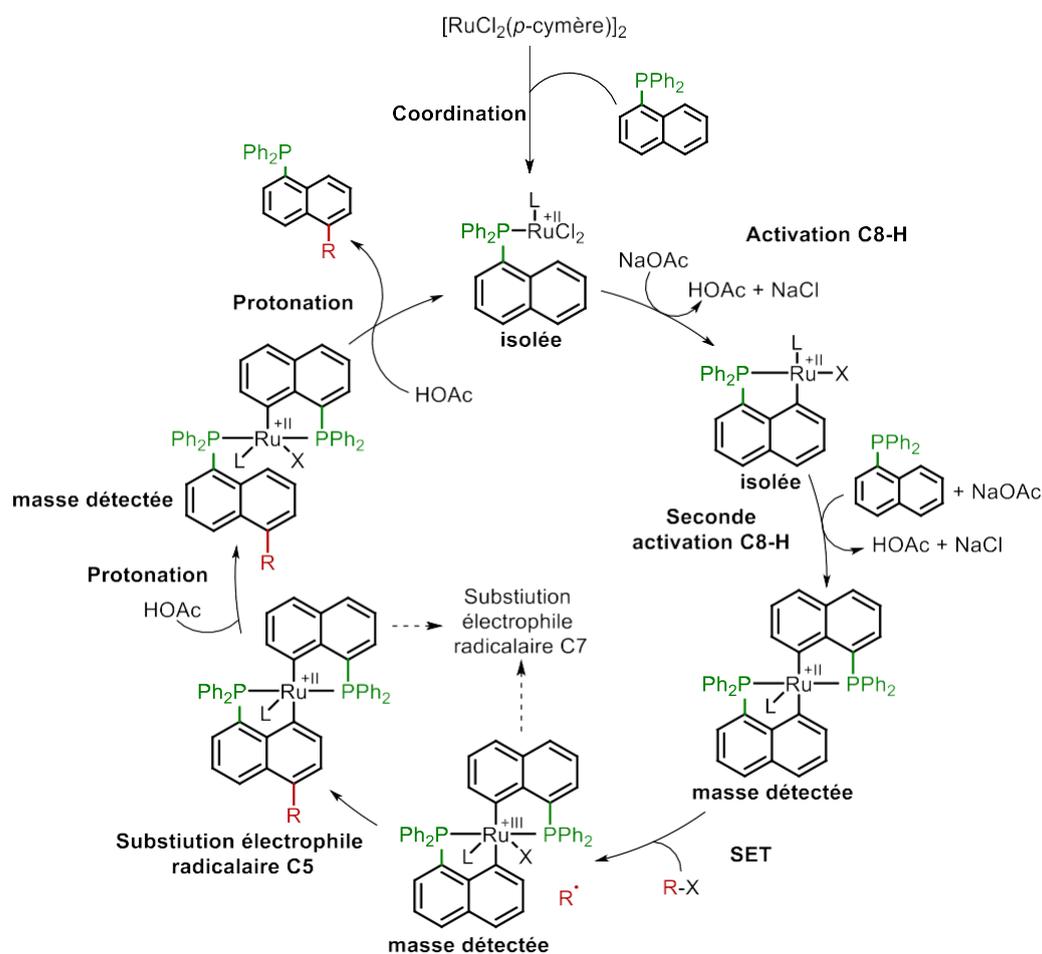


Schéma I.40. Mécanisme proposé pour l'alkylation en C5 des diphenylphosphinenaphtalènes

Une seconde activation C-H en C8 avec une autre molécule de phosphine permet la formation d'un complexe de ruthénium doublement chélaté. Ce dernier est oxydé par l'halogénure d'alcane *via* un SET, formant un complexe de ruthénium (+III). Il réagit avec le radical alkyle selon une substitution électrophile radicalaire en C5, reformant du ruthénium (+II). Après une double protonation, le produit est libéré. Ils proposent avant et après la SE radicalaire en C5, qu'une autre SE radicalaire puisse être réalisée en C7, soit en *ortho* du ruthénium, ce qui explique la présence de ces produits secondaires.

Concernant la fonctionnalisation en C6, l'équipe de Nakao montre un exemple : une alkylation majoritaire en C6 d'un naphtylamide (Schéma I.41).^[73] Ils ont utilisé une coopération bimétallique entre un catalyseur au nickel, lié à un ligand chiral de type NHC, et

un acide de Lewis d'aluminium encombré. L'étude sur les cycles de benzène montre une activation en *para* du GD, dans le cas du naphthalène, elle se produit en C6. Cela peut s'expliquer d'après l'état de transition ci-dessous, où l'acide de Lewis **I-15b** est très encombrant, défavorisant l'activation en *ortho* ou en *péri*. Cependant, un mélange de quatre isomères a été isolé, avec le produit alkylé en C6 en majoritaire, sans précision sur la position de l'alkyle sur les autres isomères.

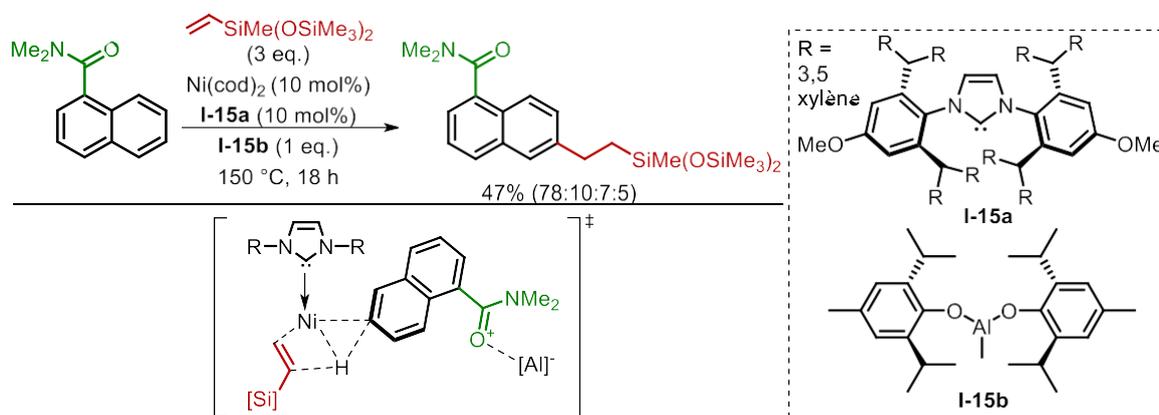


Schéma I.41. Alkylation en C6 d'un 1-naphtylamine

Le groupe de You, après ses travaux sur l'arylation en C8, a réussi à réaliser l'arylation en C7 des 1-naphtamides en utilisant des acides arylboroniques et du NFSI comme oxydant (Schéma I.43).^[74] Après une étude de la réaction par ^1H et ^{19}F RMN, ils ont proposé un mécanisme débutant par une transmétallation de l'aryl entre le boron et du palladium, suivie de l'oxydation de complexe du palladium par NFSI (0). Ensuite, le complexe est dirigé par l'amide en C8 par palladation, suivant une addition électrophile. Ils ont proposé une migration du groupement aryle en C7, favorisée par la formation d'un palladacycle à 6 membres. Une élimination *anti*- β -hydrure permet d'obtenir le produit arylé en C7. Une méthodologie similaire a été publiée par le même groupe, utilisant du triflate de cuivre (+II) comme catalyseur.^[75]

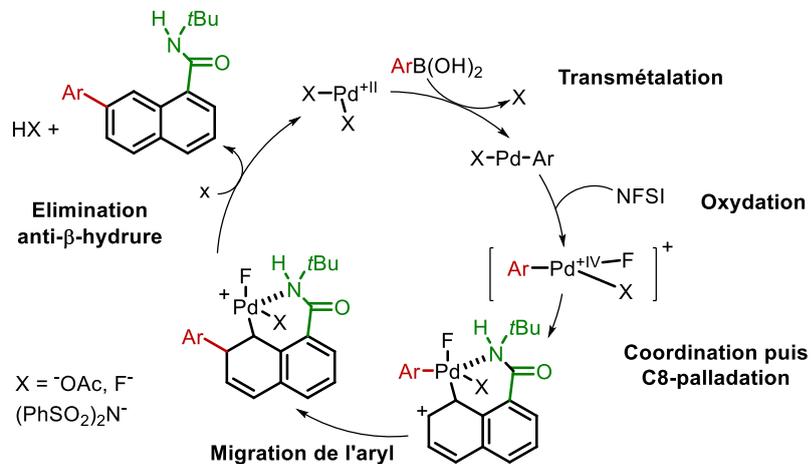
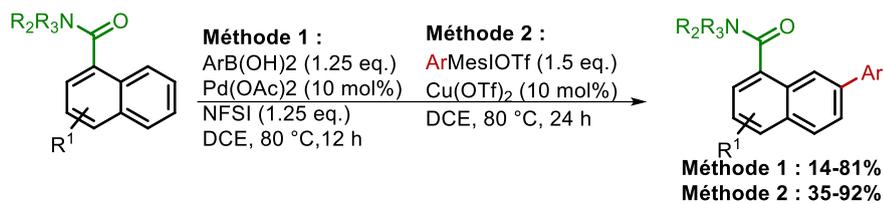


Schéma I.42. Arylations en C7 des 1-naphthamides

IV. Conclusion du chapitre

Pour conclure, l'activation C-H a révolutionné la chimie organique au cours des dernières décennies. Grâce au développement des divers groupements directeurs, le problème de sélectivité a été en grande partie résolu, mais le défi actuel réside dans la réalisation de ces réactions dans des conditions plus respectueuses de l'environnement, tout en élargissant les possibilités en termes d'asymétrie et de régiosélectivité.

Le naphthalène, en tant que composé aromatique largement répandu en chimie organique, présente de nombreuses implications en chimie médicinale et des matériaux. L'activation C-H représente ainsi un outil précieux pour diversifier les substrats contenant ce motif.

Bien que certaines études aient mis en valeur la fonctionnalisation C-H sur les naphthalènes avec un groupement directeur en C1, et que quelques exemples en C3, C4, C5, C6 et C7 aient été rapportés, il est important de noter que l'activation en C2 est souvent la plus favorisée. Plus récemment, des publications ont démontré des conditions permettant d'activer la liaison C8-H, notamment en utilisant des catalyseurs au palladium et des carbonyles comme groupements directeurs.

Dans le cadre de cette thèse, nous chercherons à développer de nouvelles méthodes de fonctionnalisation C8-H sur des 1-carbonyle-naphthalènes, et à appliquer les nouveaux substrats ainsi formés à la synthèse de produits d'intérêt potentiellement bioactifs. Ce travail contribuera à enrichir notre arsenal de réactions et à ouvrir de nouvelles voies pour la synthèse de composés utiles en chimie médicinale (Schéma I.43).

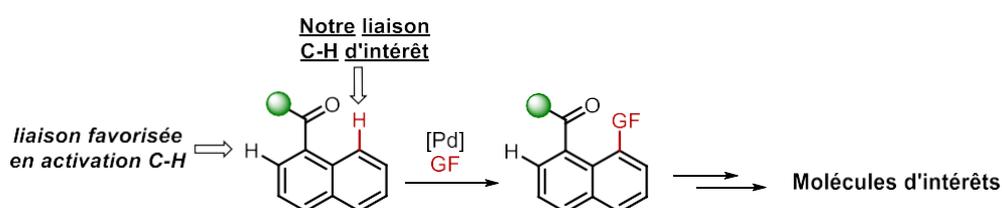


Schéma I.43. Projets de fonctionnalisations C8-H de 1-carbonyle-naphthalènes

V. Références

- [1] P. W. Morris, H. Gupta, Z. Nagy, J. C. Pearson, V. Ossenkopf-Okada, E. Falgarone, D. C. Lis, M. Gerin, G. Melnick, D. A. Neufeld, E. A. Bergin, *Astrophys. J.* **2016**, *829*, 15-47.
- [2] CRC Handbook of Chemistry and Physics, 88th edition.
- [3] F. Roudesly, J. Oble, G. Poli, *Jour. Mol. Cat. A: Chem.* **2017**, *426*, 275-296.
- [4] (a) J. Volhard, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1892**, *267*, 172-185; (b) O. Dimroth, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 2154-2156, **1899**, *32*, 2032-2045 et **1902**, *35*, 2853-2873.
- [5] A. S. Goldman, K. I. Goldberg, *Organometallic C-H Bond Activation: An Introduction Activation and Functionalization of C-H Bonds*, ACS Symposium Series 885, **2004**.
- [6] J. Chatt, J. M. Davidson, *J. Chem. Soc.* **1965**, 843-855.
- [7] K. M. Altus, J. A. Love, *Comm. Chem.* **2021**, *4*, 1-11.
- [8] (a) T. Rogge, N. Kaplaneris, N. Chatani, J. Kim, S. Chang, B. Punji, L. L. Schafer, D. G. Musaev, J. Wencel-Delord, C. A. Roberts, R. Sarpong, Z. E. Wilson, M. A. Brimble, M. J. Johansson, L. Ackermann, *Nat. Rev. Methods Primers* **2021**, *1*, 1-43; (b) J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Nature* **2002**, *417*, 507-514.
- [9] E. M. Simmons, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3066-3072.
- [10] Y. Akita, Y. Itagaki, S. Takizawa, A. Ohta, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 1477-1480.
- [11] (a) B. Liégault, D. Lapointe, L. Caron, A. Vlassova, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1826-1834; (b) S. Kirchberg, S. Tani, K. Ueda, J. Yamaguchi, A. Studer, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2387-2391.
- [12] S. Murai, F. Kakiuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda, N. Chatani, *Nature* **1993**, *366*, 529-531.
- [13] Revues sur les groupements directeurs : (a) S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 936-946; (b) C. Sambriago, D. Schönbauer, R. Blicke, T. Dao-Huy, G. Pototschnig, P. Schaaf, T. Wiesinger, M. F. Zia, J. Wencel-Delord, T. Besset, B. U. W. Maes, M. Schnürch, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 6603-6743; (c) K. Murali, L. A. Machado, R. L. Carvalho, L. F. Pedrosa, R. Mukherjee, E. N. da Silva Júnior, D. Maiti, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *27*, 12453-12508; (d) S. Rej, Y. Ano, N. Chatani, *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 1788-1887.
- [14] X.-S. Zhang, G. Li, X.-G. Zhang, X.-H. Zhang, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5458-5464.
- [15] S. H. Kwak, N. Gulia, O. Daugulis, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 5844-5850.
- [16] L. Wang, L. Pan, Y. Huang, Q. Chen, M. He, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3113-3118.
- [17] S.-X. Li, Y.-N. Ma, S.-D. Yang, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1842-1845.
- [18] S.-B. Yan, S. Zhang, W.-L. Duan, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2458-2461.
- [19] J. Luo, Q. Fu, *Adv. Synth. Cat.* **2021**, *363*, 3868-3878.
- [20] O. Dogan, N. Gürbz, I. Özdemir, B. Çetinkaya, *J. Heterocyclic Chem.* **2009**, *46*, 186-190.

- [21] Revues sur les groupements directeurs transient : (a) Q. Zhao, T. Poisson, X. Pannecoucke, T. Besset, *Synthesis* **2017**, *49*, 4808-4826; (b) P. Gandeepan, L. Ackermann, *Chem* **2018**, *4*, 199-222; (c) C. Jacob, B. U. W. Maes, G. Evano, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 13899-13952.
- [22] Revues sur les imines comme groupements directeurs transient : (a) S. St John-Campbell, J. A. Bull, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4582-4595; (b) J. I. Higham, J. A. Bull, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 7291-7315; (c) H. Amistadi-Revol, S. Liu, S. Prévost, *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, *26*, e202300582; (d) J. I. Higham, T.-K. Ma, J. A. Bull, *Chem. Eur. J.* **2024**, e202400345.
- [23] X.-H. Liu, H. Park, J.-H. Hu, Y. Hu, Q.-L. Zhang, B.-L. Wang, B. Sun, K.-S. Yeung, F.-L. Zhang, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 888-896.
- [24] X.-C. Wang, W. Gong, L.-Z. Fang, R.-Y. Zhu, S. Li, K. M. Engle, J.-Q. Yu, *Nature* **2015**, *519*, 334-338.
- [25] K. Naksomboon, J. Poater, F. M. Bickelhaupt, M. Á. Fernández-Ibáñez, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 6719-6725.
- [26] S. Ghosh, S. Shilpa, C. Athira, R. B. Sunoj, *Topics in Catalysis* **2022**, *65*, 141-164.
- [27] T. Bhattacharya, S. Dutta, D. Maiti, *ACS Catal.* **2021**, *11*, 9702-9714
- [28] (a) N. Arichi, H. Ohno, *Handbook of CH-Functionalization*, "Natural Product Synthesis via Palladium-Catalyzed C-H Bond Activation" **2022**; (b) C. Tsukano, Y. Takemoto, *Handbook of CH-Functionalization*, "Total Synthesis of Nitrogen-Containing Natural Products Based on Palladium-Catalyzed C-H Functionalization" **2022**.
- [29] Y. Jin, S. Hok, J. Bacsá, M. Dai, *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 1825-1831.
- [30] R. Jana, H. M. Begama, E. Dindab, *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 10842-10866.
- [31] B. Chakraborty, C. K. Luscombe, *Angew. Chem.Int. Ed.* **2023**, *62*, e202301247.
- [32] Q.-L. Yang, X.-Y. Wang, T.-L. Wang, X. Yang, D. Liu, X. Tong, X.-Y. Wu, T.-S. Mei, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2645-2649.
- [33] J. Zakrzewski, P. Yaseneva, C. J. Taylor, M. J. Gaunt, A. A. Lapkin, *Org. Process Res. Dev.* **2023**, *27*, 649-658.
- [34] T. Dalton, T. Faber, F. Glorius, *ACS Cent. Sci.* **2021**, *7*, 245-261.
- [35] D. Sun, B. Li, J. Lan, Q. Huang, J. You, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 3635-3638.
- [36] K. Wu, N. Lam, D. A. Strassfeld, Z. Fan, J. X. Qiao, T. Liu, D. Stamos, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, e202400509.
- [37] H.-G. Franck, J. W. Stadelhofer, *Industrial Aromatic Chemistry*, Springer-Verlag, **1988**, 298-333.
- [38] E. Erlenmeyer Heidelberg, *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1866**, *137*, 327-359.
- [39] C. Graebe, *Annalen der Chemie und Pharmacie* **1869**, *149*, 20-28.
- [40] <https://fr.statista.com/statistiques/565253/production-de-houille-des-10-principaux-pays-dans-le-monde-en/>, Statista Research Department, **2023**.

- [41] D. W. J. Cruickshank, R. A. Sparks, *E. G. Cox, F. R. S.* **1960**, 258, 270-285.
- [42] IARC, *Agents classified by the IARC Monographs* **2002**, 82.
- [43] E. E. Yost, A. Galizia, D. F. Kapraun, A. S. Persad, S. V. Vulimiri, M. Angrish, J. S. Lee, I. L. Druwe, *Environ. Health Perspect.* **2021**, 129, 076002.
- [44] R. D. DeLaune, G. A. Hambrick, W. H. Patrick Jr., *Mar. Pollut. Bull.* **1980**, 11, 103-106.
- [45] Z. Wang, *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, "Gibbs-Wohl Naphthalene Oxidation", John Wiley & Sons, Inc., **2010**.
- [46] Y. Wang, H. Qian, *Healthcare* **2021**, 9, 603-611.
- [47] Utilisation des diimide naphthalènes : (a) M. A. Kobaisi, S. V. Bhosale, K. Latham, A. M. Raynor, S. V. Bhosale, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 11685-11796; (b) S. Takenaka, *Polym. J.* **2021**, 53, 415-427.
- [48] S. R. M. Ibrahim, G. A. Mohamed, *Phytochem Rev* **2016**, 15, 279-295.
- [49] S. Makar, T. Saha, S. K. Singh, *Eur. J. Med. Chem.* **2019** 161, 252-276.
- [50] G. Collin, H. Höke, H. Greim, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Naphthalene and Hydronaphthalenes*, **2003**.
- [51] G. A. Olah, J. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 1839-1842.
- [52] A. Daştan, M. N. Tahı, D. Ülkü, M. Balci, *Tetrahedron* **1999**, 55, 12853-12864.
- [53] Klida, S. Ishida, T. Watanabe, T. Arai, *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 7411-7417.
- [54] (a) K. Yoshihara, M. Yamanaka, S. Kanno, S. Mizushima, J. Tsuchiyagaito, K. Kondo, T. Kondo, D. Iwasawa, H. Komiya, A. Saso, S. Kawaguchi, K. Goto, S. Ogata, H. Takahashi, A. Ishii, M. Hasegawa, *New J. Chem.* **2019**, 43, 6472-6479; (b) M. Nose, H. Suzuki, H. Suzuki, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4356-4360.
- [55] A. M. Wagner, A. J. Hickman, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 15710-15713.
- [56] (a) B. Large, D. Prim, *Syn. Lett.* **2020**, 52, 2600-2612; (b) S. Prévost, *ChemPlusChem* **2020**, 85, 476-486 ; (c) S. C. Ghosh, *Handbook of CH-Functionalization, "Recent Advances in Directing Group-Assisted C—H Bond Functionalization on the Naphthalene Nucleus"*, **2022**.
- [57] (a) B. Large, N. Gigant, D. Joseph, G. Clavier, D. Prim, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 1835-1841; (b) B. Large, N. Gigant, D. Joseph, D. Prim *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 6407-6412.
- [58] Z.-W. Yang, Q. Zhang, Y.-Y. Jiang, L. Li, B. Xiao, Y. Fu, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 6709-6711.
- [59] J. Garrec, M. Cordier, G. Frison, S. Prévost, *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 14441-14446.
- [60] M. Zhang, Z. Fu, A. Luo, X. Pu, M. Wang, Y. Huang, Y. Yang, J. You, *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 3274-3279.
- [61] C. Berrou, S. Prévost, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 4091-4095.
- [62] S. Maji, S. Pradhan, K. Pidiyara, S. Maiti, S. A. Al-Thabaiti, D. Maiti, *Adv. Synth. Cat.* **2023**, 366, 838-843.

- [63] L. Huang, X. Sun, Q. Li, C. Qi, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6720-6725.
- [64] J. Jiang, D. Yuan, C. Ma, W. Song, Y. Lin, L. Hu, Y. Zhang, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 279-284.
- [65] Y. Mao, J. Jiang, D. Yuan, X. Chen, Y. Wang, L. Hu, Y. Zhang, *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 2900-2908.
- [66] E. Tan, A. I. Konovalov, G. A. Fernández, R. Dorel, A. M. Echavarren, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5561-5564.
- [67] D. Leow, G. Li1, T.-S. Mei, J.-Q. Yu, *Nature* **2012**, *486*, 518-522.
- [68] R. Bisht, M. E. Hoque, B. Chattopadhyay, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15762-15766.
- [69] C. Jing, X. Chen, K. Sun, Y. Yang, T. Chen, Y. Liu, L. Qu, Y. Zhao, B. Yu, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 486-489.
- [70] T. Chand, P. Gupta, N. Oza, M. Kapur, *Chem. Commun.* **2024**, *60*, 1770-1773.
- [71] Z. Jiao, L. H. Lim, H. Hirao, J. S. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 6294-6298.
- [72] Y. Fu, C.-H. Chen, M.-G. Huang, J.-Y. Tao, X. Peng, H.-B. Xu, Y.-J. Liu, M.-H. Zeng, *ACS Catalysis* **2022**, *12*, 5036-5047.
- [73] S. Okumura, S.-W. Tang, T. Saito, K. Semba, S. Sakaki, Y. Nakao, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14699-14704.
- [74] M. Zhang, A. Luo, Y. Shi, R. Su, Y. Yang, J. You, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 11802-11807.
- [75] A. Luo, M. Zhang, Z. Fu, J. Lan, D. Wu, J. You, *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 530-536.

Chapitre 2. Fluoroalkylations
et fluoroalcénylations de 1-
carbonyl-naphtalènes par
activation C-H

CHAPITRE 2. FLUOROALKYLATIONS ET FLUOROALCENYLATIONS DE 1-CARBONYL-NAPHTALENES PAR ACTIVATION C-H	56
I. <i>Etude bibliographique : Fluoroalkylations et fluoroalcénylations des composés aromatiques</i>	58
I.1. Intérêt des composés fluoroalkylés et fluoroalcénylés	58
I.2. Fluoroalkylation des composés aromatiques	59
I.2.a. Fluoroalkylation de composés pré-fonctionnalisés ou d'hétérocycles	59
I.2.a.i. Fluoroalkylation de composés pré-fonctionnalisés	59
1. Méthodes catalysées	59
2. Méthodologies non-catalysées	60
I.2.a.ii. Fluoroalkylation d'hétérocycles	60
I.2.b. Par activation C-H	61
I.2.b.i. Exemples pionnés	61
I.2.b.ii. Utilisation de sels d'iodonium	62
I.2.b.iii. Etudes mécanistiques	63
I.2.b.iv. Autres exemples sur les indoles	65
I.2.b.v. Cas du naphtalène	66
I.3. Fluoroalcénylations des composés aromatiques	67
I.4. Conclusion et objectifs du projet	69
II. <i>Résultats et discussions de la fluoroalkylation</i>	70
II.1. Résultats préliminaires	70
II.2. Optimisations	72
II.2.a. Optimisations avec l'amide méthylique	72
II.2.b. Optimisations avec la cétone méthylique	73
II.3. Portée synthétique de la réaction	75
II.3.a. Synthèse des produits de départ	75
II.3.a.i. Synthèse de N-méthyle-1-naphtamides	75
II.3.a.ii. Synthèse de 1-naphtalénones	78
II.3.a.iii. Synthèse de sels d'iodonium	79
II.3.b. Synthèse de produits fluoroalkylés	79
II.3.b.i. En partant des N-méthyle-1-naphtamides	79
II.3.b.ii. En partant de 1-naphtalénones	81
III. <i>Résultats et discussions de la fluoroalcénylation</i>	83
III.1. Optimisations	83
III.2. Portée synthétique de la réaction : synthèse de produits fluoroalcénylés	85
IV. <i>Etudes mécanistiques</i>	87
V. <i>Mises en valeur des produits synthétisés</i>	90
VI. <i>Conclusion</i>	92
VII. <i>Références bibliographiques</i>	93

I. Etude bibliographique : Fluoroalkylations et fluoroalcénylations des composés aromatiques

I.1. Intérêt des composés fluoroalkylés et fluoroalcénylés

Depuis de nombreuses années, les composés comportant des groupements trifluorométhylés ont suscité un intérêt particulier en chimie médicinale. En effet, dès les années 1960, une revue dirigée par Yale rapportait de nombreux essais entrepris dans ce domaine, visant notamment à remplacer les groupements méthylés ou chlorés par des trifluorométhylés afin d'améliorer l'activité biologique des composés.^[1] Une amélioration notable a été observée dans divers domaines tels que les anesthésiques, les agents antiémétiques, diurétiques et ataractiques.^[1] Comme rapporté dans la revue dirigée par Soloshonok, de nombreuses méthodes ont donc été développées pour former une liaison C-CF₃ sur des composés aromatiques.^[2] Pendant longtemps, le trifluorométhyltriméthylsilane, ou réactif de Ruppert-Prakash, en présence de quantité stochiométrique de cuivre, était employé, formant CuCF₃. Il est utilisé au contact des aryles halogénés ou des acides boroniques aromatiques. L'utilisation de palladium (+II) a permis de rendre l'utilisation des métaux catalytiques, lors de ce type de réactivité. Finalement, plus récemment, le développement de l'activation C-H, au palladium ou au ruthénium, a permis l'émergence de nouvelles méthodologies intéressantes.

C'est ainsi que divers médicaments comportant un groupement CF₃ sont commercialisés. Dans le cas de l'éfavirenz **II-1**,^{[3](a)} commercialisé en tant qu'antiviral du VIH, ou de l'exarafénib **II-2**,^{[3](b)} un composé en phase clinique 1, inhibiteur de la kinase pan-RAF, pouvant permettre le traitement de tumeurs, comportent un groupement trifluoroéthylé. Le panomifène **II-3**,^{[3](c)} une molécule candidate pour lutter contre le cancer du sein, comporte quant à lui un groupement fluoroalcénylé (Schéma II.1). A la lumière de ces exemples, l'étude des composés fluoroalkylés et fluoroalcénylés a de l'intérêt car ce sont des molécules biologiquement actives.

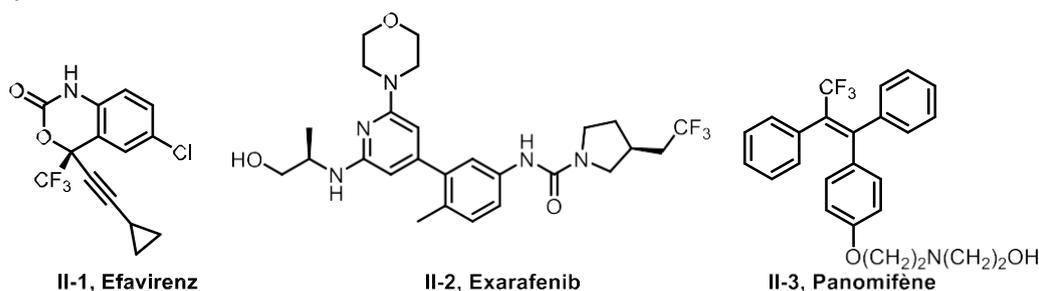


Schéma II.1. Structure de l'éfavirenz, l'exarafénib ou le panomifène

1.2. Fluoroalkylation des composés aromatiques

Comme présenté précédemment, des molécules bioactives telles que **II-2** comportent un groupement trifluoroéthylé. Dans l'optique de synthétiser divers composés trifluoroéthylés, de nombreuses méthodes ont été mises en place, allant de l'utilisation de molécules préfonctionnalisées à des activations directes.

1.2.a. Fluoroalkylation de composés pré-fonctionnalisés ou d'hétérocycles

1.2.a.i. Fluoroalkylation de composés pré-fonctionnalisés

1. Méthodes catalysées

D'après la revue dirigée par Wang, une des méthodes les plus directes pour former des composés trifluoroalkylés est une réaction de couplage à partir d'espèces aromatiques pré-fonctionnalisées et un agent de trifluoroéthylation, tel que $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{X}$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{OTf}$) ou des sels d'iodonium comme $[(\text{MesI}^+\text{CH}_2\text{CF}_3),(\text{OTf})^-]$ **II-4a**, plus électrophiles que les réactifs simplement halogénés.^[4]

Le groupe de Novák a également publié une revue détaillant l'utilisation de ces sels lors de réactions de fluoroalkylation et de fluoroalcénylations, ainsi que leurs différentes voies de synthèse. Ces sels se révèlent particulièrement performants en raison de leur bonne électrophilie en présence de nucléophiles divers, ce qui permet la synthèse des esters, éthers ou amines fluoroalkylés. L'utilisation généralisée de ces sels, décrite dans des revues et illustrée par de nombreux exemples.^{[4],[5]}

A titre d'exemple, ils peuvent agir efficacement en tant que promoteurs lors de réactions de glycolysation (Schéma II.2).^[6]

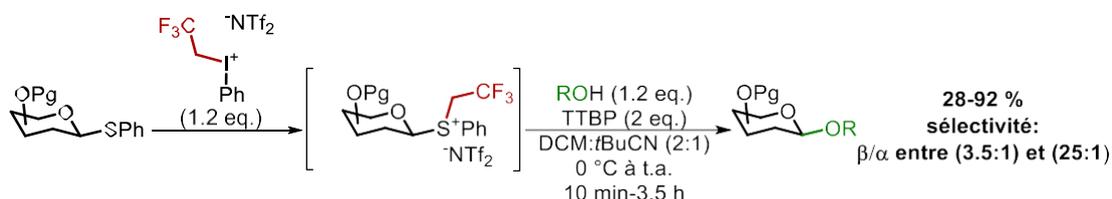


Schéma II.2. Exemple de glycolysation en utilisant un sel d'iodonium trifluoroéthylé

Deux groupes se sont intéressés quant à eux à la trifluoroéthylation en partant d'aromatique halogéné, réalisant ainsi un couplage réductif catalysé au nickel (Schéma II.3.A).^[7] De même, un couplage palladocatalysé de Suzuki-Miyaura peut également être

effectué en utilisant des acides boroniques, en utilisant aussi bien **II-5** qu'un iode hypervalent comme **II-4a** (Schéma II.3.B).^[8]

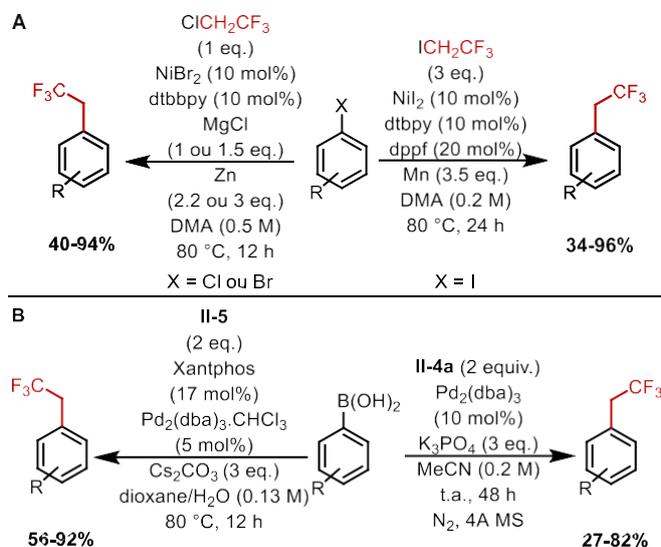


Schéma II.3. Méthodes de trifluoroéthylation par couplages

2. Méthodologies non-catalysées

D'autres méthodes n'utilisant pas de métaux ont été développées. Il est ainsi possible de réaliser ces trifluoroéthylations à partir d'acides boroniques avec le diazo CF_3CHN_2 et une base faible ; le même processus a été décrit en partant du sel, le trifluoroéthylamine hydrochloride, formant *in situ* le trifluorodiazoethane (Schéma II.4).^[9]

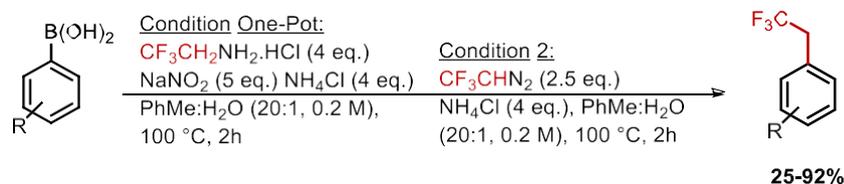


Schéma II.4. Trifluoroéthylation sans utilisation de catalyseur

Finalement, ces méthodes sont intéressantes mais demandent la pré-fonctionnalisation du substrat de départ en acide boronique ou en composé halogéné, ce qui n'est pas toujours réalisable et nécessite au moins une étape supplémentaire pour synthétiser ce type de réactif.

I.2.a.ii. Fluoroalkylation d'hétérocycles

Quelques méthodologies présentent des résultats intéressants sans l'utilisation de catalyseur. Ainsi, la trifluoroéthylation radicalaire de cycles aromatiques azotés a été décrite en utilisant du zinc sulfate trifluoroéthylé et le TBHP comme initiateur de radical (Schéma II.5.A).^[10]

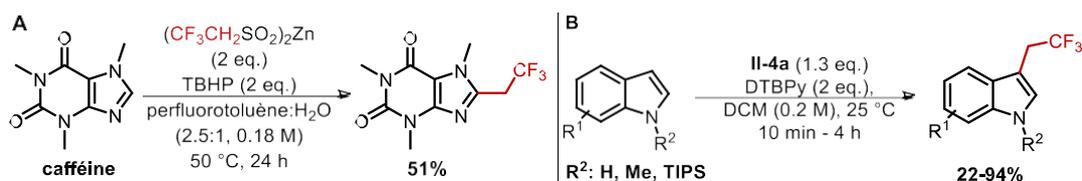


Schéma II.5. Trifluoroéthylation d'hétérocycles

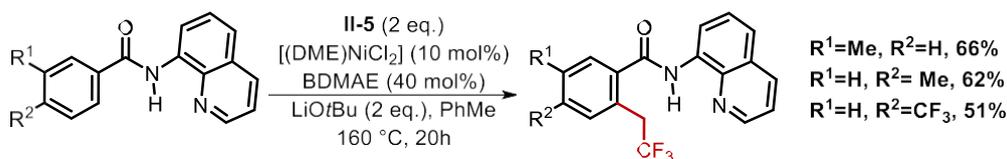
Un exemple du groupe de Novák démontre la C3-trifluoroéthylation des indoles en employant **II-4a** et une base organique (Schéma II.5.B). A l'origine, ils désiraient réaliser cette réaction par activation C-H avec du palladium. Cependant, l'indole est dans ce cas suffisamment nucléophile pour former le composé trifluoroéthylé sans besoin d'activation catalytique.^[11]

Ces méthodes sont efficaces pour former des produits trifluoroéthylés. Cependant, ils restent spécifiques à l'hétérocycle utilisé. C'est donc en parallèle que la fluoroalkylation sur les composés aromatiques par activation C-H a été développée.

1.2.b. Par activation C-H

1.2.b.i. Exemples pionniers

Le premier exemple de trifluoroéthylation par activation C-H d'un composé aromatique a été démontré par le groupe d'Ackermann en 2014.^[12] Trois *N*-quinoléine-benzamides trifluoroéthylés ont été décrits avec des rendements compris entre 51% et 66%. Les conditions réactionnelles de cette activation comprennent l'utilisation d'un catalyseur de nickel (+II), en présence de diméthylaminoéthanol en tant que ligand, d'une base inorganique et 1,1,1-trifluoro-2-iodoethane, **II-5**, et du toluène comme solvant (Schéma II.6).

Schéma II.6. Trifluoroéthylation par activation C-H de *N*-quinoléine-benzamides

L'amide agit en tant que groupement directeur dans cette activation, car la quinoléine peut chélater le catalyseur, permettant l'activation en position *ortho*. Cette méthodologie est généralisable à d'autres halogénures d'alkyles cycliques comme le bromocyclohexane ou acycliques comme le 2-chloropropane.^[12]

Un autre exemple met en évidence une réaction en cascade de type Catellani, débutant par une trifluoroéthylation par activation C-H suivie par un couplage de Heck, publié la même année.^[13] Dans ce système, le palladium subit une addition oxydante avec un 2-méthyl-1-iodobenzène, suivi par une insertion du norbornène et de l'activation C-H. L'addition

de **II-5** est suivie de l'insertion d'un acrylate, aboutissant à un styrène comportant un groupement trifluoroéthylé en position *ortho* de l'alcène (Schéma II.7). Cette réaction présente une bonne tolérance vis-à-vis des substituants du benzène (aryles, alkyles, halogènes, esters, amines et méthoxyles) ainsi que des acrylates ou alcènes employés, avec des rendements compris entre 36% et 81%. Cependant, les 2-méthyl-1-iodobenzènes comportant des groupes nitro et trifluorométhylés ne permettent pas d'obtenir le produit recherché.

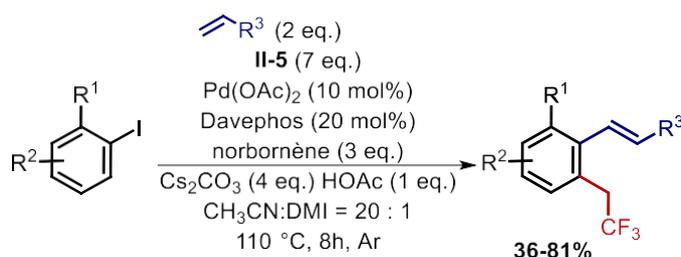


Schéma II.7. Produits formés par la cascade d'un couplage de Heck et d'une trifluoroéthylation par activation C-H

I.2.b.ii. Utilisation de sels d'iodonium

En 2016, le groupe de Novák propose une nouvelle méthodologie de trifluoroéthylation en utilisant des sels d'iodonium, tels que **II-4a**, en tant qu'agent de trifluoroéthylation sur diverses anilides (Schéma II.8).^[14]

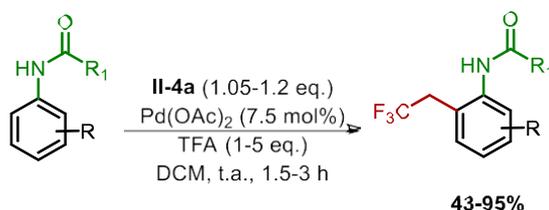


Schéma II.8. Trifluoroéthylation d'anilides par activation C-H

Ils ont démontré que l'utilisation d'un catalyseur au palladium (+II) est nécessaire pour réaliser cette activation, les catalyseurs à base de cobalt, fer, nickel, cuivre, platine ou ruthénium n'ayant donné aucun résultat. Ils ont également souligné l'importance d'utiliser un solvant apolaire et aprotique, tel que les solvants chlorés ou le toluène. Afin d'accélérer la cinétique de la réaction, plusieurs acides de Brønsted ont été testés, le meilleur résultat étant obtenu avec le TFA. La réaction tolère de nombreuses fonctions chimiques telles que les aryles, alkyles, halogènes, esters, méthoxy, nitro et borane, sur les diverses positions du cycle benzylique. Différents amides, utilisés comme groupements directeurs, ont été évalués, montrant de bons résultats avec l'amide méthylique et des amides cycliques.

Des résultats similaires ont été démontrés en utilisant des amides secondaires ou des urées comme groupement directeur (Schéma II.9.A et B).^{[15],[16]} Il est à noter que dans des

conditions proches de celles utilisées lors de l'étude de l'urée comme GD, le produit *N*-alkylé peut aussi être formé. Le groupe de Shi a réussi à activer la position C4 des indoles en utilisant un carbonyle en C3 (Schéma II.9.C).^[17] L'élimination du groupement carbonyle est possible à l'aide d'APTS et d'éthylène glycol, donnant un indole trifluoroéthylé en C4, à la différence de la méthode proposée par l'équipe de Novák qui permet la synthèse d'indoles trifluoroéthylés en C3 (Schéma II.5.B).^[11]

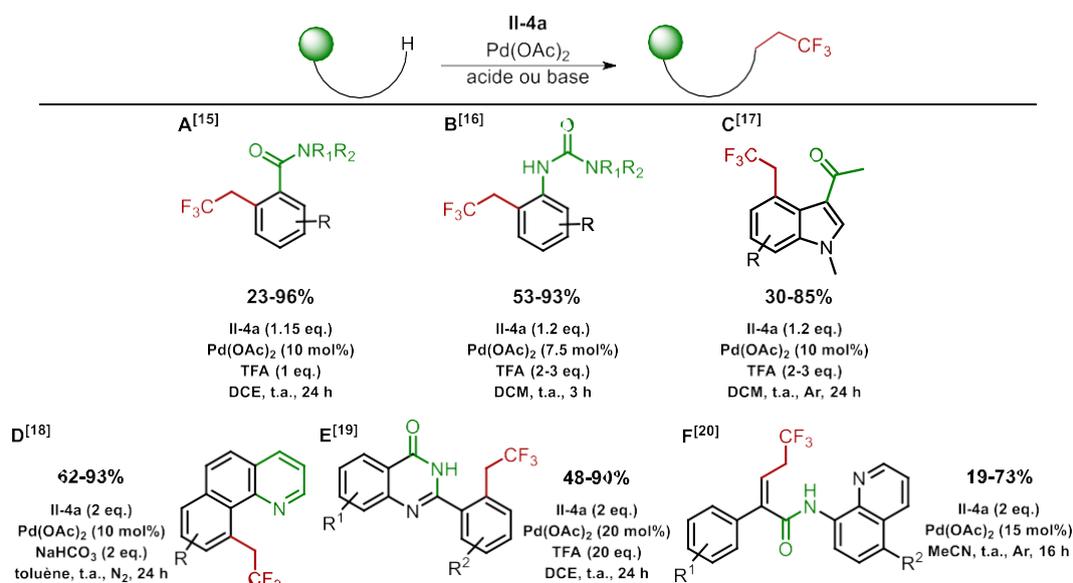


Schéma II.9. Trifluoroéthylation par activation C-H de composés divers

Il est ensuite possible de synthétiser un indole ditrifluoroéthylé en C3 et C4 en utilisant les conditions du groupe de Novák. Il est également mentionné qu'ils ont synthétisé deux exemples de fluoroalkylation avec une chaîne mono- ou di-difluoroalkylée. Par la suite, la trifluoroéthylation des benzo[*h*]quinolines, en conditions basiques, a été décrite en C10, la pyridine jouant le rôle de groupement directeur (Schéma II.9.D).^[18] La trifluoroéthylation chimiosélective des quinazolinones a été décrite lors de *N*- et *O*-trifluoroéthylation et par activation C-H, montrant une activation en *ortho* du groupement directeur (Schéma II.9.E).^[19] Un dernier exemple montre la trifluoroéthylation de l'acène d'acrylamides, avec l'amide et la pyridine comme groupement directeur (Schéma II.9.F).^[20] Cette dernière étude montre un nouveau potentiel champ d'application pour les méthodologies de trifluoroéthylation par activation C-H, utilisant un sel d'iodonium, sur des composés oléfiniques.

I.2.b.iii. Etudes mécanistiques

Plusieurs études mécanistiques ont été menées dans ces différents travaux. L'équipe de Loh a réussi à isoler un dimère de palladium lié à deux molécules de TFA, en utilisant un *N*-adamantane-amide comme groupement directeur (Schéma II.10).^[15]

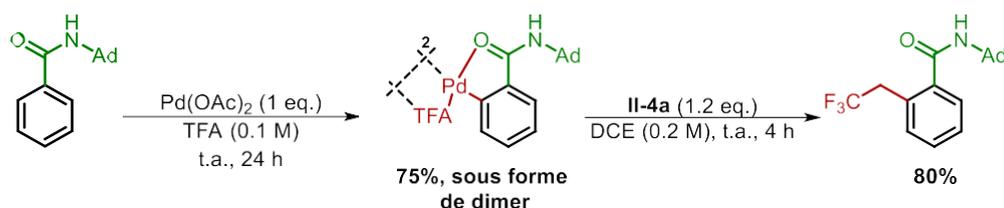


Schéma II.10. Méthode d'isolation d'un dimer de palladium

Ce complexe a ensuite été réemployé avec **II-4a** afin d'obtenir le produit, sans l'utilisation notable du TFA. Ce résultat suggère la présence et justifie la réactivité de dimère de palladium lors de ce type d'activation C-H, ainsi que le rôle du TFA en tant que ligand du complexe. Par la suite, une recherche d'effet isotopique intramoléculaire a été effectuée et a montré un KIE de 1.98 ainsi qu'un faible échange H/D. Ce résultat laisse penser que l'étape d'activation C-H est cinétiquement déterminante et largement irréversible. Cette observation peut être discutée car selon les recherches d'Hartwig, un KIE peut être observé dans le cas d'une compétition intramoléculaire, lorsque le clivage d'une liaison C-H est irréversible et est après l'étape cinétiquement déterminante qui n'implique pas le substrat. Ainsi, dans ce cas, cette étape n'est pas cinétiquement déterminante, mais produit déterminante.^[21]

Lors des travaux sur la trifluoroéthylolation des urées aromatiques, Novák et son groupe ont proposé une étude sur le mécanisme de la réaction en utilisant des calculs DFT.^[16] Ils ont proposé un mécanisme impliquant un cycle monomérique et un dimérique (Schéma II.11). Dans un premier temps, un catalyseur plus réactif, le palladium (+II) di(trifluoroacétique), est formé lors d'un échange de ligand, avec le palladium (+II) diacétate. Il forme ensuite un complexe avec l'urée aromatique **C1** lors d'une étape endergonique. Une étape d'activation C-H est alors réalisée, selon un mécanisme concerté, et appuyée par un anion triflate, permettant la métallation en déprotonant le substrat aromatique, *via* un mécanisme de sphère externe. Par la suite, deux possibilités sont exploitées. La première est l'attaque du cation d'iodonium, formant un palladium (+IV) **C3**, permettant alors une élimination réductrice, libérant ainsi le catalyseur régénéré par du TFA et le produit d'intérêt.

La deuxième voie exploitée est la dimérisation du complexe, suivie par le même processus précédemment décrit. Par comparaison des profils énergétiques, ils suggèrent que la voie dimérique est la plus favorable. Un argument supplémentaire est l'isolation du dimère de palladium.

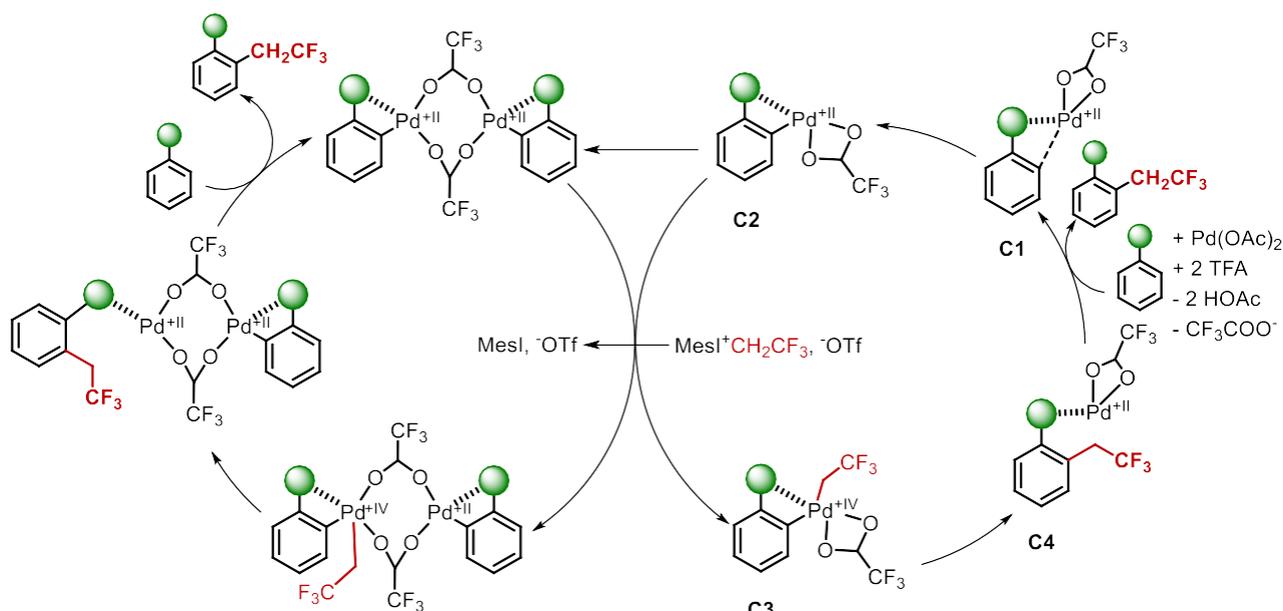


Schéma II.11. Mécanisme généralisé proposé par le groupe de Novák

Une autre étude par DFT de la trifluoroéthylation par activation C-H des anilides a permis d'établir le rôle du TFA. Selon leurs résultats, le TFA peut réagir avec **II-4a** pour former une espèce activée **II-4a'** qui contribue à cliver la liaison C-H en réduisant la barrière d'énergie libre limitante de l'ensemble du cyclique catalytique (Schéma II.12). Ils proposent également une migration en deux étapes du CF_3CH_2 , plus favorable qu'en une seule étape.^[22]

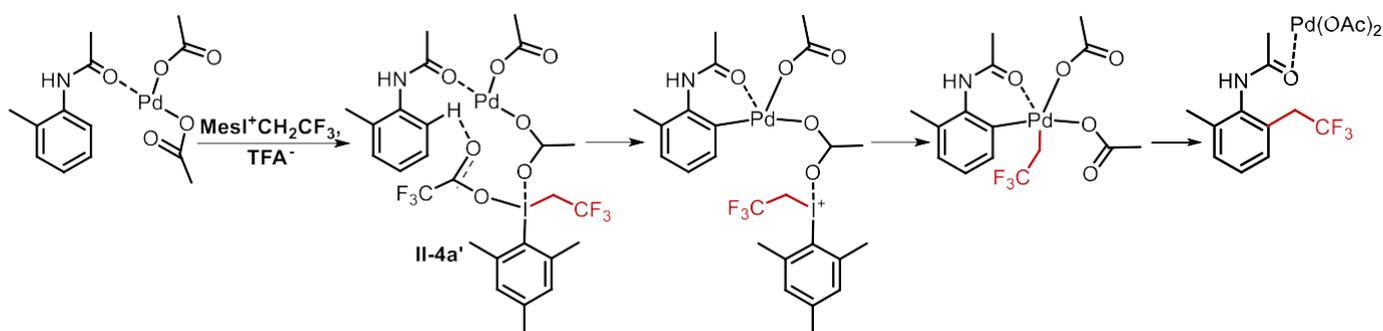


Schéma II.12. Résumé mécanistique de l'étude DFT de la trifluoroéthylation par activation C-H des anilides

I.2.b.iv. Autres exemples sur les indoles

En parallèle du développement des sels d'iodonium tels que **II-4a** pour réaliser une trifluoroéthylation par activation C-H, d'autres groupes se sont intéressés à poursuivre le développement de ces méthodes avec du 1,1,1-trifluoro-2-iodoéthane **II-5**. C'est notamment le cas de l'équipe de Liu, qui a publié la trifluoroéthylation en C2 des indoles non-protégés en utilisant **II-5**, un catalyseur au palladium, un ligand et le norbornène (Schéma II.13).^[23] Ils ont présenté 25 exemples variés, comprenant des groupements alkyles, esters, méthoxy, halogénés, avec des rendements pouvant atteindre jusqu'à 82%. Pour justifier leur

mécanisme, ils ont réalisé une étude mécanistique comprenant de la DFT, de la recherche de KIE et une analyse MS des intermédiaires réactionnels. Ils ont ainsi proposé un mécanisme faisant intervenir un palladacycle anionique, formé après coordination et aminopalladation du norbornène, suivi de l'activation C-H II-6.

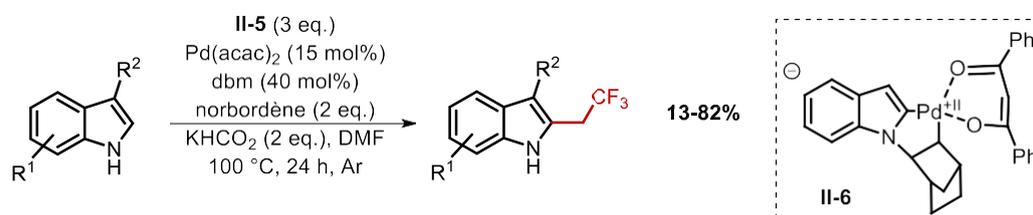


Schéma II.13. Trifluoroéthylation des indoles libres en C2 par activation C-H

Deux autres travaux ont également montré la trifluoroéthylation des indoles en C2 en utilisant du nickel^[24] ou du cuivre^[25], avec des rendements proches (Schéma II.14). Dans les deux cas, une pyrimidine ou la pyridine sont utilisées comme groupement directeur. En plus des indoles, d'autres hétérocycles sont aussi étudiés, tels que les pyrroles, les furanes ou les thiophènes. Dans ces différents cas, l'activation se produit en *ortho* du GD. Une des différences est que dans la méthodologie utilisant le cuivre comme catalyseur, il est employé un dérivé de II-5, le CF₃CH₂SO₂Na, comme donneur de trifluoroéthane, synthétisé à partir de II-5. Il est également à noter que lors de l'utilisation de la catalyse au nickel, d'autres exemples de fluoroalkylation sont décrits en utilisant des dérivés de II-5.

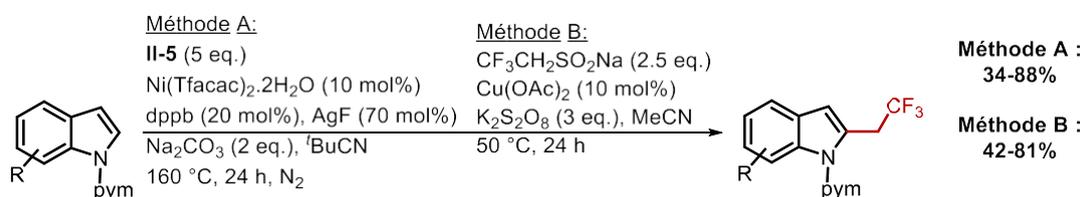


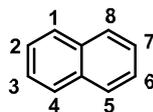
Schéma II.14. Trifluoroéthylation des indoles en C1 par activation C-H

I.2.b.v. Cas du naphthalène

Dans le cadre de cette thèse, l'intérêt est porté sur le cycle du naphthalène. Plusieurs exemples issus des publications précédemment citées comprennent un cycle de naphthalène et méritent notre attention. Il est remarquable que dans ces différents exemples, les rendements sont bons voire très bons (entre 50 et 81%), ce qui montre une réactivité prometteuse de cet hydrocarbure.

De plus, avec les divers groupements directeurs utilisés en position C1, l'activation sera en position C2. Alors que, s'ils se situent en C2, l'activation sera en C3 (Tableau II.1). Le cas des entrée 2 et 4 est discutable. En effet, lors de l'étude d'arylation par activation C-H des 1-carbonylnaphtalènes, notre groupe a montré que la liaison C-H activée était celle en C8.^[26] Étant donné que cette méthode est similaire, utilisant également du palladium, des réactifs

proches (sels d'iodonium, acides forts...), suivant un mécanisme similaire, nous pouvons nous attendre à un résultat similaire, et donc, d'observer une fluoroalkylation en C8.



Entrée	Position du GD	Nature GD	Catalyseur	Liaison C-H	Rendement	Ref
1	1	/	Pd(OAc) ₂	2	50%	[13]
2	1	Anilide	Pd(OAc) ₂	2	79%	[14]
3	2	Anilide	Pd(OAc) ₂	3	81%	[14]
4	1	Amide	Pd(OAc) ₂	2	67%	[15]
5	2	Amide	Pd(OAc) ₂	3	75%	[15]
6	1	Urée	Pd(OAc) ₂	2	80%	[16]
7	2	Urée	Pd(OAc) ₂	3	60%	[16]

Tableau II.1. Différentes fluoroalkylations par activation C-H du naphthalène

1.3. Fluoroalcénylations des composés aromatiques

De même que pour la fluoroalkylation, la fluoroalcénylation des composés aromatiques a été développée par diverses méthodes. Plusieurs dérivés aromatiques pré-fonctionnalisés peuvent permettre de réaliser une fluoroalcénylation. Par exemple, une hydrazine, formée *in situ* à partir du benzaldéhyde, traitée par CF₃CFBr₂ et un sel de cuivre, est convertie en styrène polyfluoré (Schéma II.15.A).^[27] Dans ces conditions, le cuivre (+I) s'oxyde en cuivre (+II), ce qui lui permet de former un complexe carbène-cuivre, éliminant du diazote. Un processus de transfert de carbène permet alors de former le styrène. Cependant, cette réaction est en compétition avec la formation d'un *sym*-azine résultant d'une réactivité entre le carbène et l'hydrazine, ce qui explique les rendements compris entre 33% et 66%. D'un point de vue de la stéréosélectivité, une très forte proportion d'isomères *Z* est observée, résultant d'une gêne stérique plus faible.

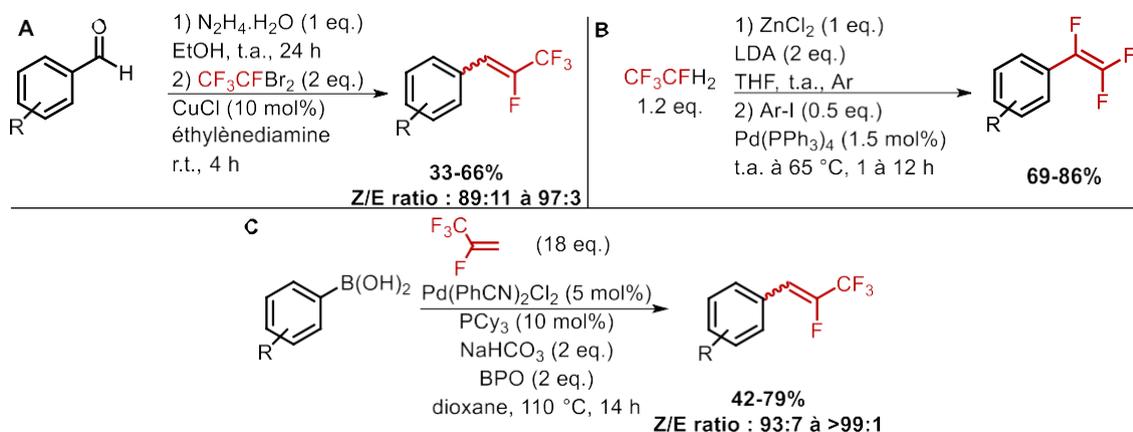


Schéma II.15. Fluoroalcénylations de composés aromatiques

Une autre méthode permet de réaliser la synthèse des trifluorostyrènes en formant un trifluorozincique *in situ*, suivi par l'addition d'un catalyseur de palladium et d'un aryl iodé (Schéma II.15.B).^[28] Finalement, un couplage de Heck peut également être réalisé à partir d'un acide boronique en présence d'un catalyseur de palladium et d'un peroxyde, employé comme oxydant (Schéma II.15.C).^[29] Dans ce cas, l'isomère Z est également principalement obtenu, car il est le produit thermodynamiquement favorisé.

Il est intéressant de noter que récemment, deux types d'activation C-H ont été développés sur des composés aromatiques. Tout d'abord, la première utilise un catalyseur au rhodium, qui est dirigé par différents GD tels que la pyrimidine, la pyridine ou l'amide. Après activation C-H de la position en ortho du GD, un complexe de rhodium (+III) est formé (Schéma II.16.A).^[30] Ensuite, une insertion régiosélective d'un difluorure de vinyle intervient, suivie d'une β -défluoration permettant la formation d'un Z-difluoroalcène. Une bonne tolérance est observée, que ce soit en termes de diversité des composés aromatiques et hétéroaromatiques évalués ou en ce qui concerne les dérivés de difluorure de vinyle utilisés. En parallèle, le groupe d'Ackermann a développé une allylation C-H/C-F fonctionnalisante en *ortho* utilisant des imines comme GD et un catalyseur au ruthénium. Cette méthode permet d'obtenir une diversité d'alcènes E fluorés terminaux (Schéma II.16.B).^[31]

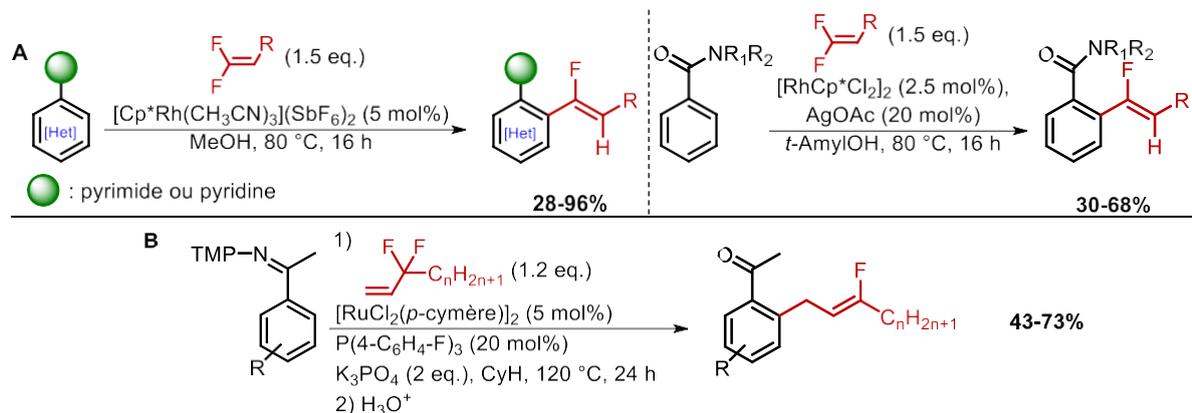


Schéma II.16. Fluoroalcénylations des composés (hétéro)aromatiques par activation C-H

Après avoir exploré l'utilisation des sels d'iodonium pour réaliser des trifluoroéthylations, le groupe de Novák s'est tourné vers les fluoroalcénylations en utilisant des sels d'iodonium fluoroalcénylés. En activant la nucléophilie d'hétérocycles azotés, ils ont réussi à *N*-fluoroalcényler divers hétérocycles notamment les pyrroles, les imidazoles, les triazoles, les tétrazoles, ainsi que leurs dérivés (Schéma II.17.A).^[32] Cette équipe a repris leurs travaux précédents sur l'activation C-H des composés aromatiques avec le sel d'iodonium **II-4a**, et ont réussi à adapter leurs méthodologies à la Z-fluoroalcénylation en *ortho*.^[33]

Ils ont publié une étude complète sur le sujet, explorant différents substrats, 39 exemples, notamment les anilides comme GD, et utilisant divers sels d'iodonium pour obtenir

des produits avec des chaînes fluorées plus importantes (Schéma II.17.B). La tolérance de la réaction et les questions mécanistiques sont similaires à celles décrites pour la trifluoroéthylation.

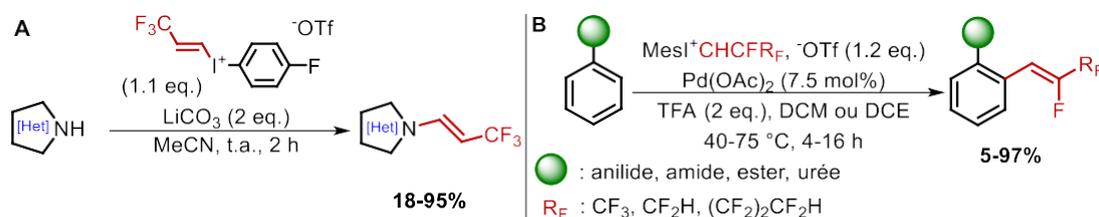


Schéma II.17. Utilisation de sel d'iodonium pour réaliser des fluoroalcénylations

Ils ont aussi évalué d'autres groupements directeurs. Avec les urées ou des amides, ils réussissent à obtenir des rendements similaires à ceux obtenus avec les anilides. Cependant, avec des groupements moins coordonnants, tels que les esters et les cétones, peu voire aucun produit n'a été observé.

1.4. Conclusion et objectifs du projet

Ces dernières années ont vu un développement important de méthodes permettant de fluoroalkyler et fluoroalcényler divers aromatiques. Dans ce contexte, l'activation C-H est alors une méthode efficace pour ce type de réaction. De plus, les sels d'iodonium sont des réactifs très intéressants pour permettre d'obtenir de bons résultats. Il est notable que de nombreux groupements directeurs ont déjà été étudiés ; les amides et les anilides ayant été parmi les plus utilisés.

Ce chapitre se concentre sur l'étude des activations C-H sur des 1-carbonylnaphtalènes. Les premiers résultats rapportés dans le Tableau II.1, montrent de bons rendements avec une activation de liaison en *ortho* du GD, qu'il s'agisse d'un amide, d'une aniline ou d'une urée. L'objectif premier de ce chapitre est de confirmer la position de l'activation C-H en C2 ou en C8 (Schéma II.18). En effet, notre équipe a démontré que l'activation se produit en C8 lors de l'arylation des naphtalènes, en utilisant des sels d'iodonium.^{[26][34]} Ensuite, différents groupements directeurs pourront être étudiés, la tolérance des fluoroalkylations et fluoroalcénylations devra être évaluée, ainsi qu'une étude mécanistique sera conduite.

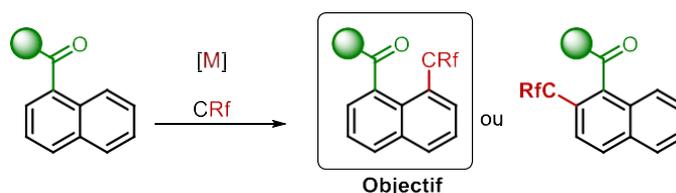


Schéma II.18. Fluoroalkylation ou fluoroalcénylation des 1-carbonylnaphtalènes

II. Résultats et discussions de la fluoroalkylation (Réalisé avec J. Tremblais)

II.1. Résultats préliminaires

Cette étude commence par la reproduction des résultats publiés par l'équipe de Loh sur la trifluoroéthylation du *N*-méthyl-1-naphtamide **II-6a₁** (Schéma II.19).^[15] Le réactif, en présence du sel d'iodonium **II-4a**, du palladium diacétate et d'acide trifluoroacétique, est converti en **II-7a₁** avec un rendement de 75%. Afin de vérifier la position du groupement trifluoroéthylé sur le cycle de naphtalène, **II-7a₁** a été alcynylé par activation C-H, selon la méthode développée par le groupe d'Echevarren.^[34] D'après leurs résultats et notre étude sur l'alcynylation du naphtalène par activation C-H (voir Annexe 1), l'alcyne est positionné en C2 lors de ce type d'activation au rhodium. Si la trifluoroéthylation était en C2, l'alcynylation ne pourrait pas être réalisée, or **II-8** a été isolé (Schéma II.19).

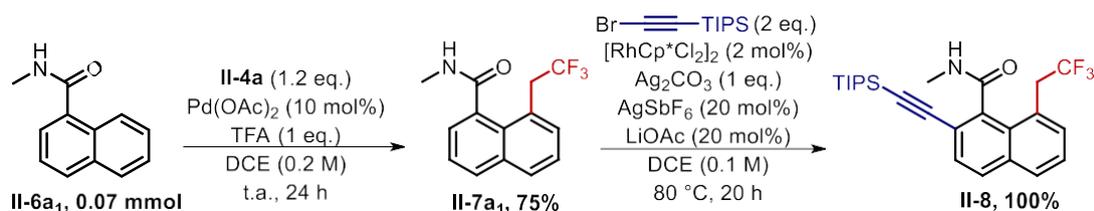
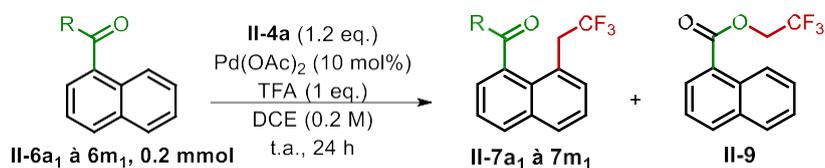


Schéma II.19. Synthèse de **II-7a₁** et **II-8**

Ce résultat confirme donc notre hypothèse initiale selon laquelle l'activation se produit en C8 lors de cette trifluoroéthylation. Il est donc possible de poursuivre cette étude en recherchant le meilleur groupement directeur (Tableau II.2). Différents amides secondaires et tertiaires ont été étudiés (**II-6a₁** à **II-6h₁**) et dans de nombreux cas, un mélange de réactif et de produit C8-trifluoroéthylé a été observé. La meilleure conversion a été obtenue lors de l'évaluation de **II-6a**, l'amide méthylique, comme dans la littérature.^{[14],[15]} Dans certains cas, la réactivité est faible (Tableau II.2, entrée 6) ou nulle (Tableau II.2, entrées 3, 4 et 7). Cependant, une réaction secondaire a été observée, formant un ester de trifluoroéthyle **II-9** (Tableau II.2, entrées 2, 5 et 8). Cette réactivité sera étudiée dans une partie distincte (voir Annexe 2). Après les amides, qui avaient particulièrement été utilisés dans les méthodologies précédentes, d'autres carbonyles ont été examinés. L'acide carboxylique, l'ester éthylique et l'aldéhyde (Tableau II.2, entrées 9, 10 et 11), tous des groupements faiblement coordonnants, ne permettent pas une conversion totale du réactif en produit. Cependant, dans le cas des cétones, la conversion est presque totale lors de l'utilisation de la cétone méthylique (Tableau II.2, entrée 13), tandis qu'aucune trace de produit n'est observée avec la cétone *t*-butylique, probablement due à l'encombrement stérique.

En conclusion de cette évaluation, l'amide méthylique et la cétone méthylique sont deux GD prometteurs pour cette méthodologie et tous deux seront utilisés pour l'optimisation.



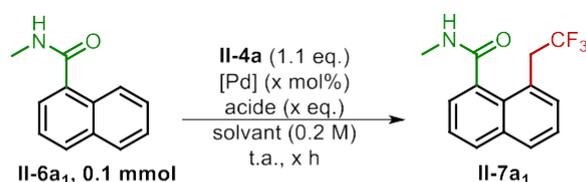
Entrée	Réactif	R	Proportion après réaction de II-7a ₁ à 7m ₁ / II-6a ₁ à 6m ₁ / II-9
1	II-6a ₁		1:0:0 (70% rendement isolé)
2	II-6b ₁		0:3:2
3	II-6c ₁		0:1:0
4	II-6d ₁		0:1:0
5	II-6e ₁		0:1:3.5
6	II-6f ₁		2:5:0
7	II-6g ₁		0:1:0
8	II-6h ₁		1:2:5
9	II-6i ₁		2:1:0
10	II-6j ₁		2:5:0
11	II-6k ₁		3:2:0
12	II-6l ₁		0:1:0
13	II-6m ₁		5:1:0

Tableau II.2. Evaluation des groupes directeurs lors de la trifluoroéthylation de II-6a₁ à II-6m₁ par activation C-H

II.2. Optimisations

II.2.a. Optimisations avec l'amide méthylique

Afin de mieux comprendre ce type d'activation C-H et d'améliorer le rendement global de **II-7a₁**, l'influence du solvant a d'abord été étudiée. Le DCE a finalement été remplacé par le DCM, le rendement est resté similaire (Tableau II.3, entrées 1 et 2). D'autres solvants, couramment utilisés en activation C-H ont été testés, tels que l'HFIP, mais le rendement a diminué (Tableau II.3, entrées 3 et 4). Par la suite, il a été constaté qu'une légère dégradation apparaissait pendant le temps de la réaction, et un optimum a été observé à 2 heures (Tableau II.3, entrées 5 à 8).



Entrée	Solvant	Temps (h)	Nature et eq. de l'acide	Nature et charge du catalyseur	Rendement II-7a₁ (%)*
1	DCE	24	TFA (1 eq.)	Pd(OAc) ₂ (10 mol%)	70
2	DCM	24	TFA (1 eq.)	Pd(OAc) ₂ (10 mol%)	71
3	HFIP	24	TFA (1 eq.)	Pd(OAc) ₂ (10 mol%)	60
4	HFIP : DCE (1:1)	24	TFA (1 eq.)	Pd(OAc) ₂ (10 mol%)	40
5	DCM	15	TFA (1 eq.)	Pd(OAc) ₂ (10 mol%)	70
6	DCM	4	TFA (1 eq.)	Pd(OAc) ₂ (10 mol%)	72
7	DCM	2	TFA (1 eq.)	Pd(OAc) ₂ (10 mol%)	80
8	DCM	1	TFA (1 eq.)	Pd(OAc) ₂ (10 mol%)	79
9	DCM	2	TFA (0 eq.)	Pd(OAc) ₂ (10 mol%)	33
10	DCM	2	TFA (2 eq.)	Pd(OAc) ₂ (10 mol%)	54
11	DCM	2	TBA (1 eq.)	Pd(OAc) ₂ (10 mol%)	70
12	DCM	2	TCA (1 eq.)	Pd(OAc) ₂ (10 mol%)	70
13	DCM	2	TfOH (1 eq.)	Pd(OAc) ₂ (10 mol%)	50
14	DCM	2	TFA (1 eq.)	X	0
15	DCM	2	TFA (1 eq.)	Pd(OAc) ₂ (5 mol%)	50
16	DCM	2	TFA (1 eq.)	Pd(Cl) ₂ (10 mol%)	0
17	DCM	2	TFA (1 eq.)	Pd(TFA) ₂ (10 mol%)	71
18	DCM	2	X	Pd(TFA) ₂ (10 mol%)	64

Tableau II.3. Optimisation de la trifluoroéthylation de II-6a₁

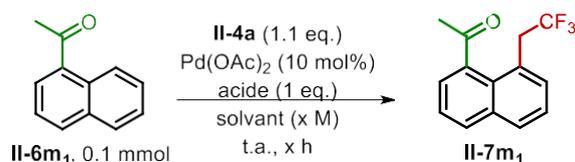
*Rendement RMN déterminé par 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne

La nature et la quantité d'acide utilisées ont été modifiées. La présence de TFA est nécessaire, car en son absence, la conversion de la réaction est limitée (Tableau II.3, entrée 9). Cependant, en augmentant le nombre d'équivalents à 2, le rendement diminue à 54%, probablement en raison de potentielles dégradations dues à l'excès d'acide fort. D'autres acides proches du TFA, tels que TBA et TCA, ou plus forts, tels que l'acide triflique, ont été testés sans amélioration du rendement de **II-7a₁** (Tableau II.3, entrées 11 à 13). Finalement, l'importance du catalyseur a été évaluée, car en son absence, la réaction ne peut pas avoir lieu, ce qui confirme un mécanisme d'activation C-H (Tableau II.3, entrée 14). Une tentative de diminution de charge catalytique a également entraîné une diminution de la conversion de la réaction (Tableau II.3, entrée 15). D'autres catalyseurs de palladium (+II) ont été testés, tels que le PdCl₂, qui ne permet pas l'étape d'activation, ou le Pd(TFA)₂ (Tableau II.3, entrées 16 à 18). Dans le cas du Pd(TFA)₂, le rendement diminue légèrement à 71%. Mais il reste proche, 64%, même en absence d'acide. Cela montre l'importance de l'acide dans un échange de ligands, permettant de former un catalyseur plus réactif pour effectuer l'étape de C-H activation.

En conclusion, le solvant de la réaction sera le DCM et le temps sera réduit à 2 heures, sans autre changement des conditions initiales.

II.2.b. Optimisations avec la cétone méthylique

En reprenant les enseignements de l'optimisation à partir de **II-6a₁**, la synthèse de **II-7m₁** a été étudiée à partir de **II-6m₁**. L'un des principaux objectifs est de réduire la quantité de réactif **II-6m₁**, avec le double but d'améliorer la conversion et de faciliter la séparation avec le produit **II-7m₁**.



Entrée	Nature de solvant	Nature de l'acide	Concentration de la réaction (M)	Temps (h)	Rendement II-7m₁ (%)*	Rendement II-6m₁ (%)*
1	DCM	TFA	0.2	2	59	24
2	DCE	TFA	0.2	2	59	35
3	DCE	TCA	0.2	2	57	24
4	DCE	TBA	0.2	2	62	7
5	DCE	TBA	0.1	2	52	37
6	DCE	TBA	0.1	4	73	8

Tableau II.4. Optimisation de la trifluoroéthylation de II-6m₁

*Rendement RMN déterminé par 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne

Comme précédemment, le DCM a été comparé au DCE, mais ce changement n'a pas permis d'observer d'amélioration notable (Tableau II.4, entées 1 et 2). Plusieurs acides ont été évalués, et le TBA a montré un avancement intéressant, permettant de stabiliser le rendement à 62% tout en réduisant la part de **II-6m₁** à 7% (Tableau II.4, entées 3 et 4). En ajustant la concentration du milieu réactionnel et le temps de réaction, il a été possible de trouver un optimum avec un temps de réaction de 4 heures et une concentration à 0,1 molaire, pour un rendement de 73%, avec 8% de réactif restant dans le brut réactionnel.

En conclusion, le TFA est remplacé par le TBA, le temps de réaction est allongé à 4 heures et la concentration diminuée à 0,1 molaire.

II.3. Portée synthétique de la réaction

II.3.a. Synthèse des produits de départ

II.3.a.i. Synthèse de *N*-méthyle-1-naphtamides

Afin d'évaluer le potentiel synthétique des réactions précédemment optimisées, la synthèse de *N*-méthyle-1-naphtamides a été nécessaire.

Pour obtenir ces amides, deux principales méthodes d'amidation sont habituellement employées. La première méthode implique la formation *in situ* d'un chlorure d'acide à partir d'un acide carboxylique, suivi de l'addition de l'amine correspondante pour former l'amide. La seconde consiste en un couplage peptidique, utilisant des agents tels que les carbodiimides et l'hydroxybenzotriazole, pour former un ester activé, qui réagit ensuite avec une amine pour produire l'amide.

La majorité des acides utilisés pour former les amides sont commerciaux, seuls trois ont été synthétisés. Il est possible de synthétiser l'acide 5-bromo-1-naphtoïque **II-6a₁₁'** à partir de l'acide 1-naphtoïque **II-6a₁'** et du dibrome, avec un rendement de 74%. Deux acides tricycliques ont été formés selon les séquences réactionnelles suivantes (Schéma II.20.B et C). La formylation de l'acénaphène, suivie d'une oxydation de Pinnick, permet la formation de **II-6a₁₅'** avec un rendement de 48%. En suivant la méthodologie développée par Shi, un tricycle **II-6a₁₃''** est formé lors d'un couplage entre deux composés halogénés et le norbadiène.^[35] Ce dernier joue un rôle prédominant, car il permet une étape de rétro-Diels-Alder et l'aromatisation du troisième cycle. Le rendement dans cet article est de 94%, tandis que le nôtre est de seulement 46%, en partie à cause de la formation d'un produit secondaire, dû à la même réactivité, mais entre deux composés iodés, formant un diester **6a₁₃'''**. Ce dernier est obtenu avec un rendement de 11%, ce qui réduit théoriquement de 22% le rendement du composé d'intérêt, le réactif iodé étant le réactif limitant. Par la suite, l'ester **6a₁₃'''** sera hydrolysé en acide **6a₁₃'**, avec un rendement de 41% ; expliqué par une conversion non-totale, 30% d'ester sont retrouvés après séparation.

Les deux méthodes d'amidations ont été utilisées pour synthétiser différentes naphtamides (Schéma II.21). Dans la majorité des cas où les deux ont été employées, le couplage peptidique permet d'obtenir de meilleurs rendements, comme dans le cas de **II-a6₃**, **II-a6₅**, **II-a6₁₁** et **II-a6₁₂**. Les faibles rendements obtenus par la méthode formant le chlorure d'acide peuvent s'expliquer par l'utilisation de (COCl)₂, bien que plus doux que d'autres agents de chloration comme SOCl₂, il produit une réaction exothermique et peut potentiellement

dégrader le réactif. Le couplage peptidique est quant à lui, plus doux, moins exothermique et donc moins propice à des dégradations.

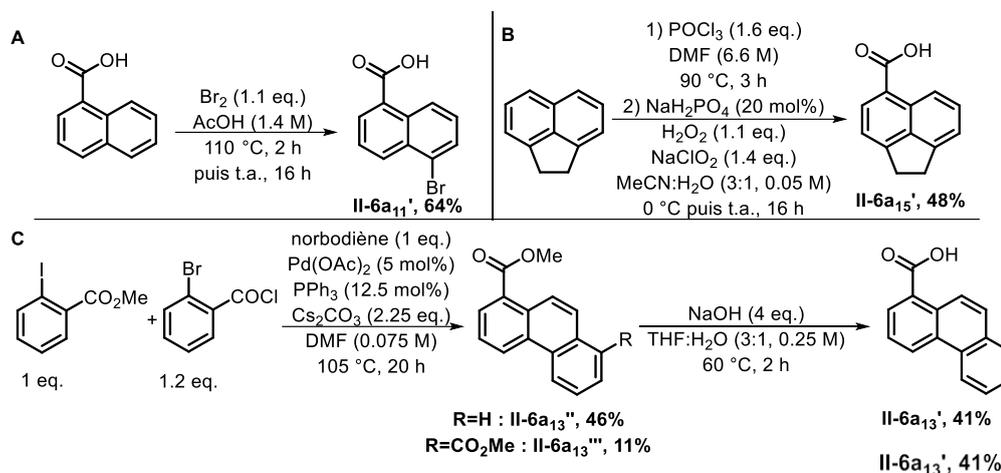


Schéma II.20. Synthèse d'acides de départ

Un seul exemple contredit cette observation : lors de la synthèse de **II-6a₈**, qui a un alcool libre en C2, le rendement est très faible par couplage peptidique, alors qu'il atteint 62% en passant par le chlorure d'acide, en condition basique. Cela peut s'expliquer par la potentielle réactivité avec les agents de couplages et alcool. A part quelques exceptions, comme **II-6a₇**, les rendements des amidations par couplage peptidique ont de bons voire très bons résultats ce qui a conduit à privilégier cette méthode dans la plupart des cas.

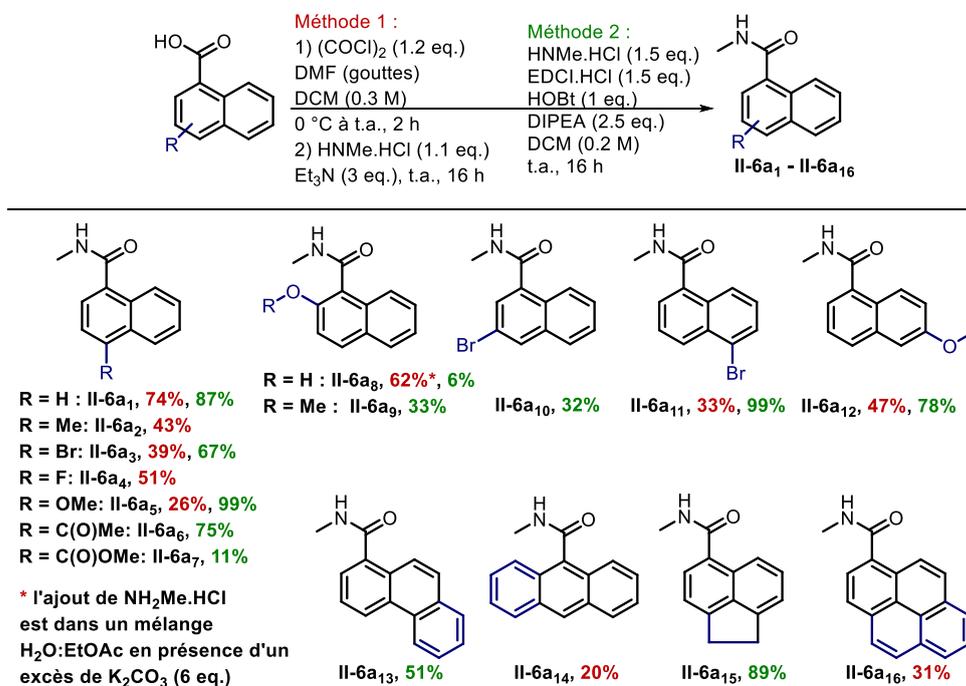
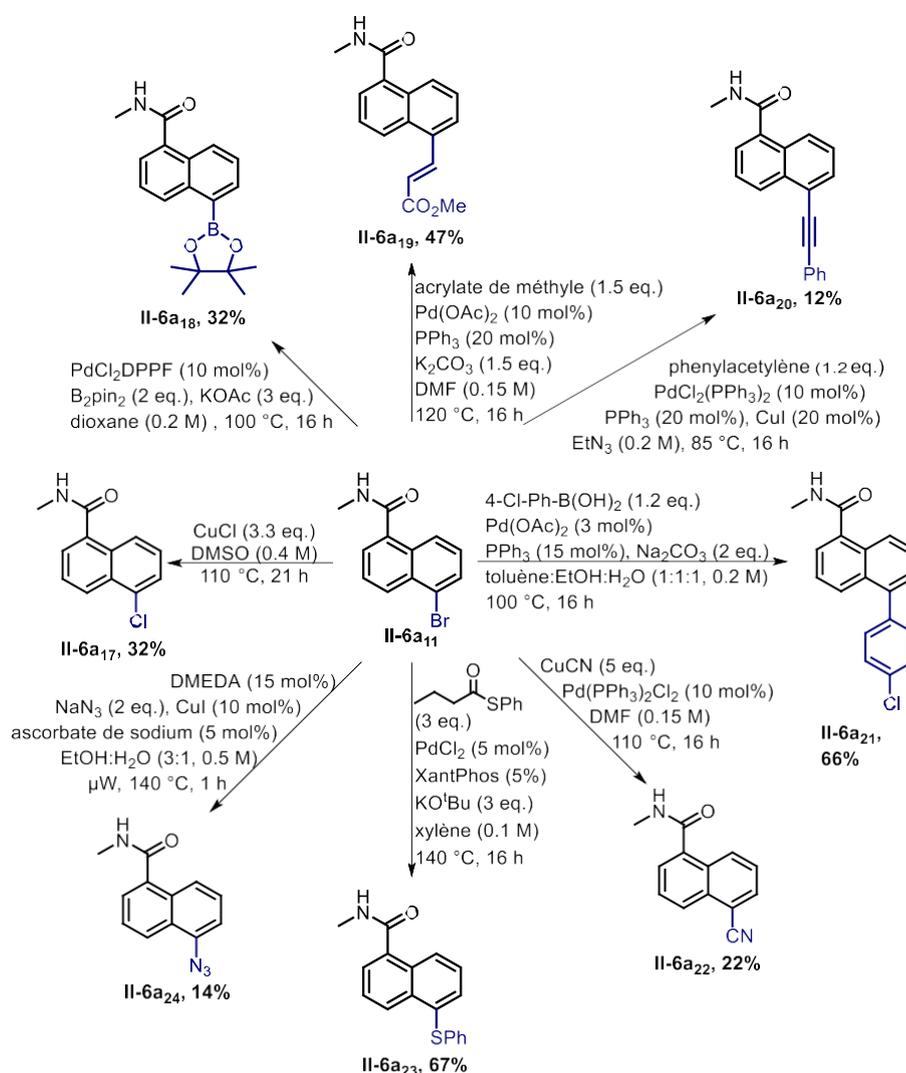


Schéma II.21. Synthèse des naphthamides II-6a₁ à II-6a₁₆

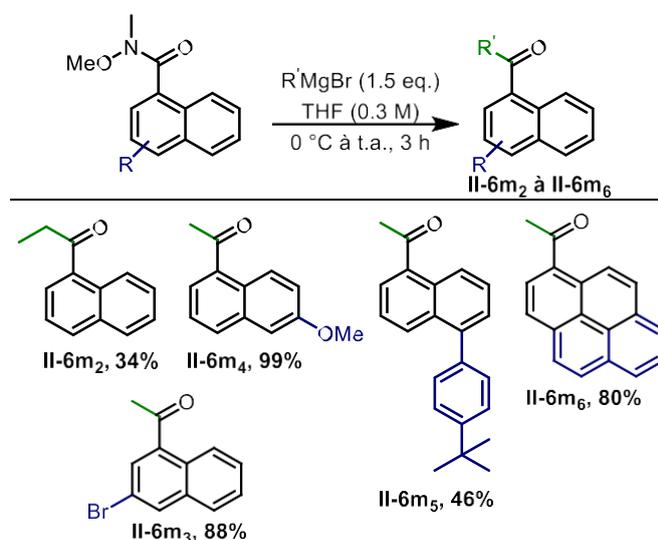
Afin de diversifier les fonctions chimiques pouvant être étudiées, l'amide **II-6a₁₁** a été synthétisé à partir de 3.45 g d'acide avec un rendement de 99%. Une fois l'amide obtenu, plusieurs transformations ont été entreprises. Tout d'abord, un échange halogène-halogène a permis de former un composé chloré, **II-6a₁₇**, avec un rendement de 32%, en raison de la présence de réactif dans le brut réactionnel.^[36] Par la suite, divers couplages ont été mis en place afin d'obtenir une espèce boronique **II-6a₁₈**, un acrylate **II-6a₁₉**, un alcyne **II-6a₂₀**, un aryle **II-6a₂₁**, un nitrile **II-6a₂₂**, un thioester **II-6a₂₃** et un azoture **II-6a₂₄**, avec des rendements allant de faibles à bons (14% à 67%). Dans la majorité des cas, ces faibles résultats peuvent s'expliquer par la présence, dans le brut réactionnel, de **II-6a₁**, en plus ou moins grande quantité. Ce produit est formé lorsque l'addition oxydante ne se produit pas lors du couplage au palladium.

Schéma II.22. Synthèse des composés **II-6a₁₈** à **II-6a₂₄**

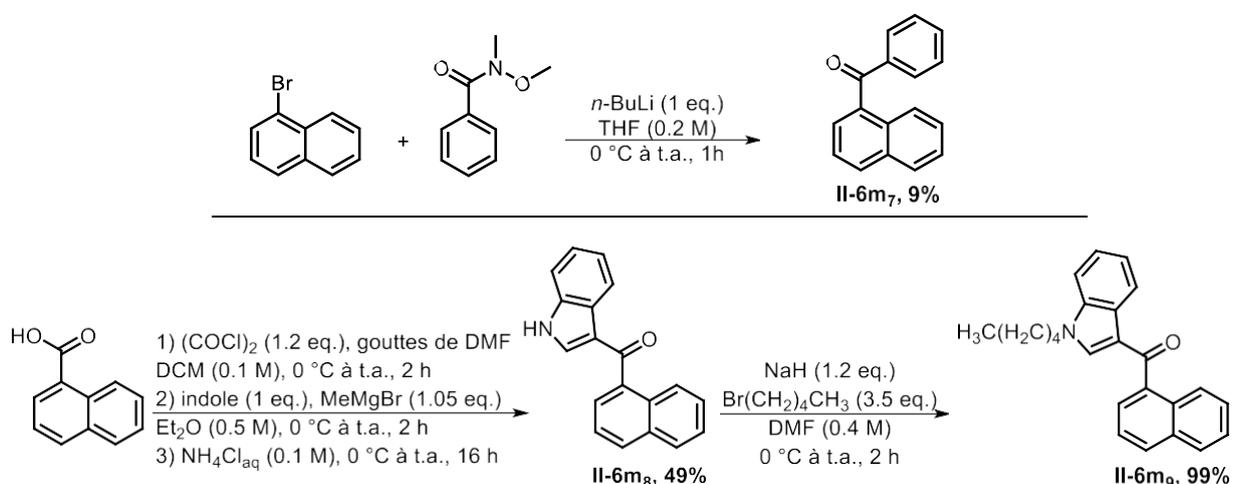
II.3.a.ii. Synthèse de 1-naphtalénone

De même que pour les *N*-méthyle-1-naphtamides, des 1-naphtalénone ont été synthétisées afin d'évaluer le potentiel synthétique de notre méthodologie lorsque le groupement directeur est une cétone.

Une des méthodes les plus efficaces pour obtenir ce type de produits est de traiter un amide de Weinreb par un organomagnésien.^[37] Ainsi, plusieurs cétones ont été synthétisées, **II-6m₂** à **II-6m₆**, avec de bons à très bons rendements (46% à 99%, Schéma II.23). Lors de la synthèse de **II-6m₂**, le rendement n'est que de 34%. Cela est dû à la présence de **II-6a₁** dans le brut réactionnel, formé en majorité lors de l'ajout du bromure d'éthylmagnésium.

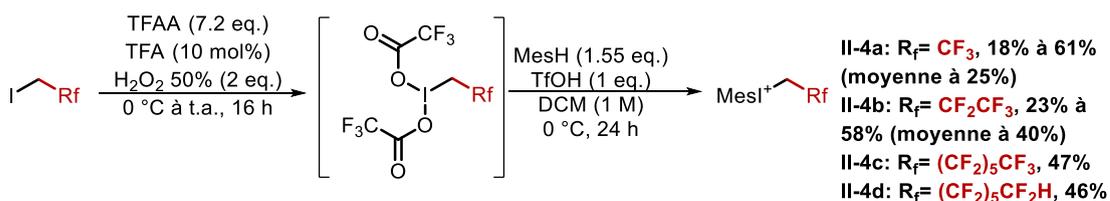
Schéma II.23. Synthèse des 1-naphtalénone **II-6m₂** à **II-6m₆**

D'autres cétones peuvent être formés par des méthodes similaires, comme la phényle cétone **II-6m₇**, ou les indoles cétones **II-6m₈** et **II-6m₉** (Schéma II.24).^[38]

Schéma II.24. Synthèse des 1-naphtalénone **II-6m₇** à **II-6m₉**

II.3.a.iii. Synthèse de sels d'iodonium

En suivant la stratégie du groupe de Novák, nous avons réussi à synthétiser plusieurs sels d'iodonium **II-4a** à **II-4d** avec des rendements compris entre 18% et 61% (Schéma II.25).^{[14],[16]} Il est à noter que l'équipe de Novák a généralement publié des rendements entre 95% et 99%, tandis que nos résultats varient entre 18% et 61%. Cette différence peut en partie s'expliquer par l'utilisation du peroxyde d'hydrogène, dont la qualité peut varier, ainsi que par la vitesse d'ajout, qui peut influencer le rendement en entraînant une sur-oxydation et des dégradations.

Schéma II.25. Synthèse des sels d'iodonium **II-4a** à **II-4d**

II.3.b. Synthèse de produits fluoroalkylés

II.3.b.i. En partant des *N*-méthyle-1-naphtamides

Une fois les substrats de départ synthétisés **II-6a₁** à **II-6a₂₄**, ils ont été utilisés comme réactifs dans notre méthodologie de fluoroalkylation par activation C-H, précédemment optimisée avec **II-6a₁** (Schéma II.26). Dans un premier temps, **II-7a₁** a été isolé avec un rendement de 81%, résultat en accord avec le rendement RMN obtenu lors de l'optimisation. Lorsque le nombre de moles de réactif a été augmenté à 1, une baisse à 61% du rendement a été observée.

La réaction tolère de nombreuses fonctions chimiques sur les positions C4 et C5, telles que les halogènes, les aryles, les alkyles, les esters, les cétones, les méthoxy, les acrylates, avec des rendements satisfaisants à très bons, compris entre 45% et 89%. Il est notable que le produit **II-7a₆** est obtenu avec un meilleur rendement lorsque les conditions optimisées pour les 1-naphtalénones sont employées. Cela peut être dû à la présence de la cétone en C4. De plus, cet exemple permet d'étudier la compétition entre ces deux groupements directeurs, l'amide méthylique et la cétone. Après analyse par ¹H RMN et par rayons X, il est possible d'avancer qu'un amide méthylique est bien plus directeur, car plus coordonnant, qu'une cétone méthylique dans le cadre de cette activation C-H. De plus, cette analyse par rayons X confirme définitivement l'activation C-H en position C8. D'autres fonctions chimiques ont été évaluées, comme un alcyne, un nitrile et un thioester. Aucune réactivité n'a été observée dans ces cas-là. Lors de l'étude avec un Bpin en C5, une faible proportion de produit est formée **II-7a₁₈** (1:4), qui est restée inséparable du réactif **II-6a₁₈**.

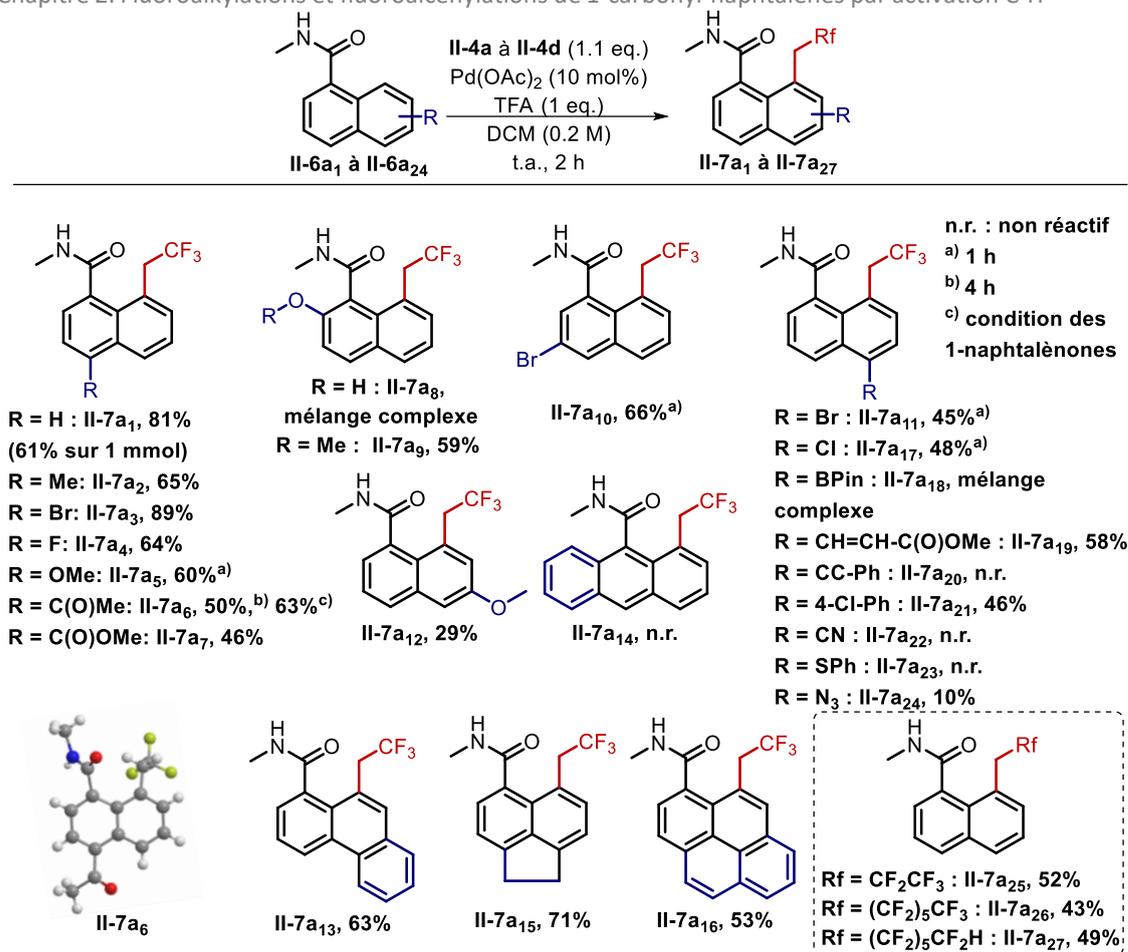


Schéma II.26. Synthèse des produits II-7a₁ à II-7a₂₈

Dans le cas de la présence d'un azoture en C5, le produit **II-7a₂₄** est isolé avec un faible rendement de 10%. Cependant, la ¹H RMN du brut réactionnel montre uniquement la présence du produit et de MeI, ce qui suggère une forte dégradation du produit au cours de la réaction.

La synthèse de **II-7a₉**, **II-7a₁₀** et **II-7a₁₂** montre une compatibilité de la méthode lorsque les positions C2, C3 et C6 sont fonctionnalisées. La fonction hydroxy en C2 a été évaluée, mais un mélange complexe de réactif, de produit et d'un sous-produit non-identifié a été observé.

Pour la synthèse de **II-7a₅**, **II-7a₁₀**, **II-7a₁₆** et **II-7a₁₇** le temps de réaction a été réduit à 1 heure en raison de la dégradation des produits formés. Seule une légère dégradation avait été observée après 24 heures lors de l'optimisation.

Les composés polycycliques ont été étudiés pour étendre cette évaluation. Le phénanthrène **II-7a₁₃**, l'acénaphène **II-7a₁₅**, et le pyrène **II-7a₁₆** sont obtenus avec de bons rendements (53% à 71%). En revanche, une absence de réactivité est à noter pour l'anthracène **II-6a₁₄**.

Les autres sels d'iodonium **II-4b** à **II-4d** ont été évalués avec **II-6a₁**. Ainsi, **II-7a₂₅** à **II-7a₂₇** ont été isolés avec des rendements corrects allant de 43% à 52%.

En conclusion, l'évaluation du potentiel synthétique de notre méthodologie de fluoroalkylation des *N*-méthyle-1-naphtamides a démontré une bonne tolérance de nombreux groupements fonctionnels, ainsi qu'une applicabilité aux tricycles comportant un naphthalène, avec des rendements majoritairement bons voire très bons. Cependant, quelques limites ont été observées lors de l'évaluation avec des fonctions chimiques particulières telles que les alcynes ou les nitriles. Ces résultats ouvrent la voie à de nouvelles applications et à des développements ultérieurs pour étendre la portée de ces méthodologies dans la synthèse de composés fluorés d'intérêt.

II.3.b.i. En partant de 1-naphtalénone

Il est intéressant de noter que lors de cette deuxième évaluation de la portée synthétique de la réaction en partant des 1-naphtalénone **II-6m1** à **II-6m** (Schéma II.27), **II-7m1** a été isolé avec un rendement de 77%, ce qui est proche de celui observé lors de l'optimisation. En examinant différentes cétones (méthyle, éthyle, phényle et *tert*-butyle il est apparu que le rendement diminue avec l'augmentation de l'encombrement stérique. Par exemple, alors que le rendement était de 77% avec la méthylcétone comme groupement directeur, la réactivité était nulle avec la cétone *tert*-butylique. De plus, lors de l'évaluation de **II-6m8**, seulement de la décomposition a été observée, ce qui indique des limitations avec ce type de substrat comportant un indole non-protégé.

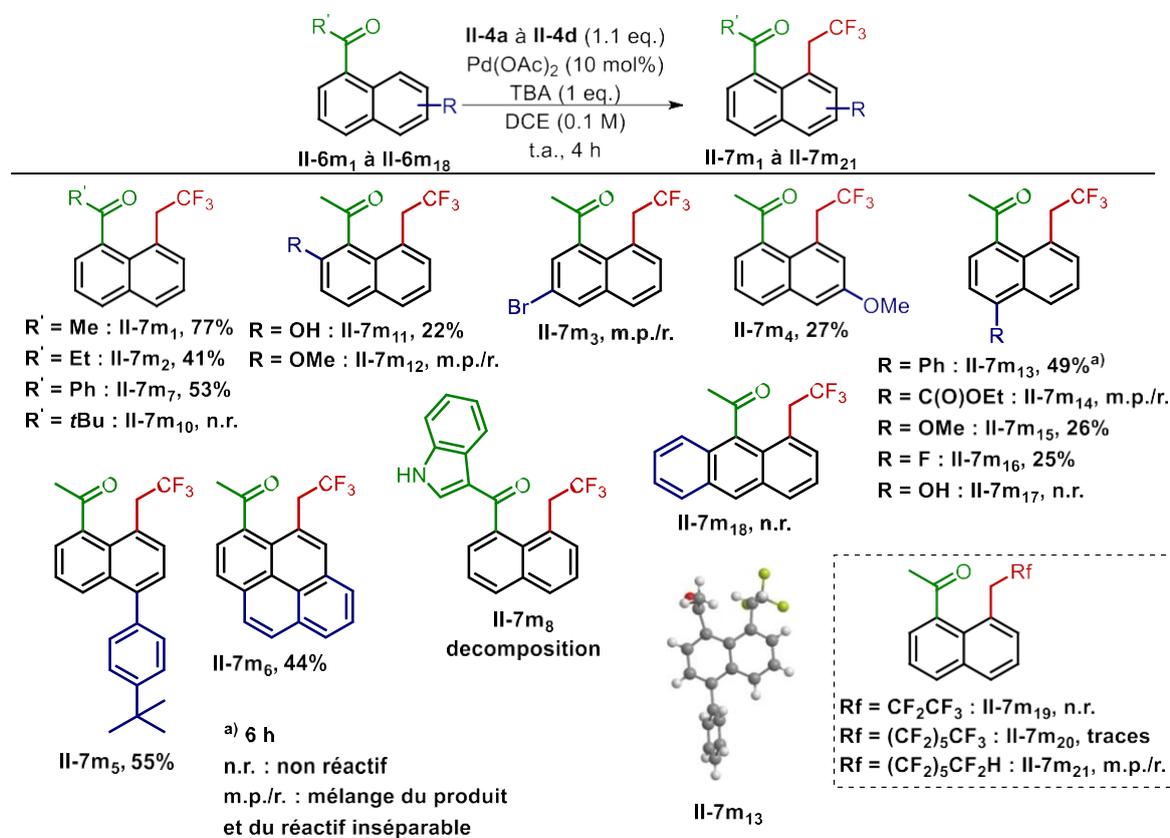


Schéma II.27. Synthèse des produits II-7m₁ à II-7m₂₁

Les résultats de l'évaluation des différents substrats avec diverses fonctions chimiques, tels que les fluorures, les aryles et les groupements méthoxy, ont montré des rendements allant de faibles à bons (25% à 55%). Cette variabilité dans les rendements s'explique par une dégradation rapide de ces produits formés une fois la réaction enclenchée. Il est difficile de diminuer le temps de réaction, car la présence de réactif rend souvent la séparation entre les espèces difficile, comme observé lors de la synthèse de **II-7m₃**, **II-7m₁₂** ou **II-7m₁₄**. Ces observations ont eu un impact significatif sur l'évaluation et le nombre d'exemples étudiés.

Lors de la présence d'un hydroxy en C2, **II-7m₁₁** a été isolé avec un faible rendement de 22%, alors qu'aucune réactivité n'avait été observée lors de l'évaluation de l'amide analogue **II-7a₈**. En revanche, lorsque le groupement hydroxy est situé en C4, le produit n'a pas été formé. Un composé polycyclique comprenant un pyrène, **II-7m₆**, a été isolé avec un bon rendement de 44%. Enfin, les sels d'iodonium **II-4b** à **II-4d** ont été évalués, mais peu voire pas de réactivité a été observée.

Lors de l'évaluation de **II-6m₉**, le produit trifluoroéthylé en C8 n'a pas été isolé. Cependant, un autre produit, **II-7m₉'**, formé après activation en C1' (en alpha de la cétone) a été isolé avec un rendement de 32%. Ce résultat est étonnant car d'après les travaux du groupe de Shi, l'activation aurait pu être préférentiellement en C4' et formée **II-7m₉''**.^[17]

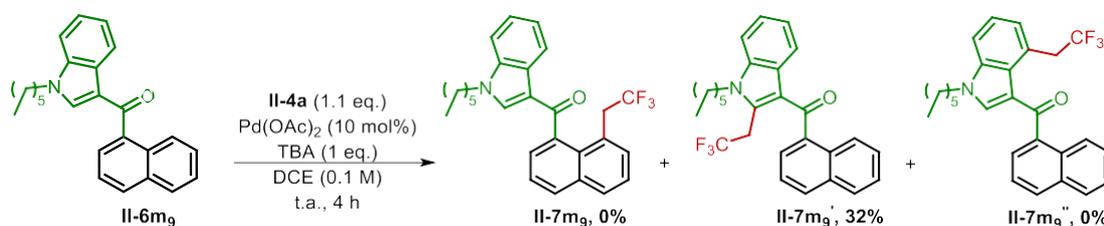


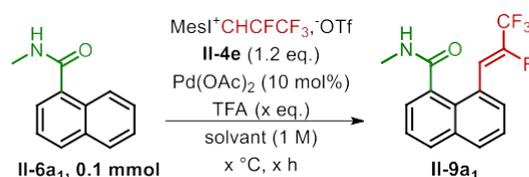
Schéma II.28. Evaluation de **II-6m₉**

En conclusion de cette évaluation, il a été démontré que plus le groupement directeur est encombré, moins il est coordonnant, et plus le rendement est faible. A l'exception des composés comprenant des aryles ou du pyrène, les rendements sont faibles dès qu'une autre fonction chimique est introduite, principalement en raison de problèmes cinétiques, de dégradation et de séparation avec le réactif. Le cas de l'indole **II-6m₉** est intéressant car il introduit une réactivité sur les indoles uniquement observée sans groupement directeur carbonyle.^{[23],[24],[25]}

III. Résultats et discussions de la fluoroalcénylation

III.1. Optimisations

Après avoir porté notre attention sur la fluoroalkylation, la fluoroalcénylation des 1-carbonylnaphtalènes par activation C-H représente une suite prometteuse. En reprenant les résultats précédemment démontrés et à la lumière des travaux du groupe de Novák sur le sujet,^[33] il a été possible d'optimiser cette réaction en partant de **II-6a₁** et en utilisant le sel d'iodonium **II-4e**, obtenu après élimination d'un atome fluor de **II-4b**. Les conditions initiales utilisées par l'équipe de Novák ont permis d'obtenir 37% de **II-9a₁**, le produit Z-fluoroalcénylé (Tableau II.5, entrée 1). Le DCM a été remplacé par DCE, ce qui a permis une amélioration de 20% du rendement. La variation de température a également été étudiée, montrant que son augmentation est inversement proportionnelle au rendement, et elle a donc été fixée à 50 °C (Tableau II.5, entrées 1 à 5). Le temps de réaction a été fixé à 2 heures, la conversion étant totale. Le rendement étant stable jusqu'à 4 heures et a commencé à diminuer à 6 heures en raison de dégradations (Tableau II.5, entrées 5 à 7). Finalement, la quantité de TFA a été abaissée à 1 équivalent afin d'obtenir 75% de **II-9a₁** (Tableau II.5, entrée 8).

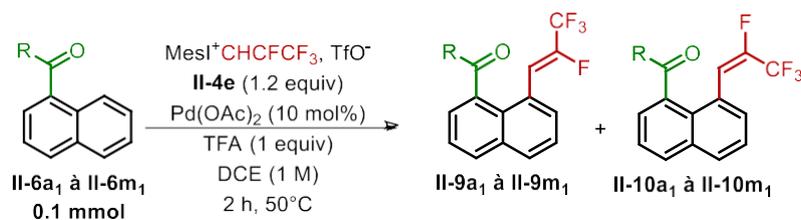


Entrée	Solvant	Température (°C)	Temps (h)	Eq. de TFA	Rendement de II-9a₁ (%)*
1	DCM	50	4	2	37
2	DCM	70	4	2	41
3	DCE	70	4	2	61
4	DCE	90	4	2	51
5	DCE	50	4	2	72
6	DCE	50	6	2	60
7	DCE	50	2	2	72
8	DCE	50	2	1	75

Tableau II.5. Optimisation de la fluoroalcénylation de **II-6a₁**

*Rendement RMN déterminé par 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne

Une fois les conditions optimisées pour la fluoroalcénylation de **II-6a₁** obtenues, d'autres substrats avec des groupements directeurs intéressants ont été soumis à ces conditions.



Entrée	Réactif	R	Proportion II-9 : II-10 : II-6
1	II-6a₁	NHMe	1 : 0 : 0
2	II-6e₁	NMe(OMe)	0 : 0 : 1
3	II-6k₁	OEt	traces : 3 : 2 (isolé 51%)
4	II-6m₁	Me	1 : 1 : 2

Tableau II.6. Evaluation des groupements directeurs lors de la fluoroalcénylation de II-6a₁ à II-6m₁

Dans ces conditions, la fluoroalcénylation n'est pas observée quand l'amide de Weinreb est employé comme GD (Tableau II.6, entrée 2). Lorsque l'ester éthylique est utilisé un mélange de réactif **II-6k₁** et de produit E-fluoroalcénylé **II-10k₁** est observé (seulement des traces de **II-9k₁** sont observables). Ceci est confirmé par une diminution de la constante de couplage du proton présent sur l'alcène. En effet, dans le cas du produit Z, la constante est proche de 33-34 Hz. En revanche, la constante diminue à 19-20 Hz lorsque le produit E est formé.^[39] Lorsque la cétone méthylique est évaluée, un mélange de produit E et Z ainsi que du réactif est observé dans le brut réactionnel.

La formation d'un E-produit est étonnante. En effet, la sélectivité de la réaction provient du sel d'iodonium formé **II-4e**, qui est un alcène Z, formé après une β-élimination (Schéma II.29). Ce point sera discuté dans la partie « Etudes mécanistiques ».

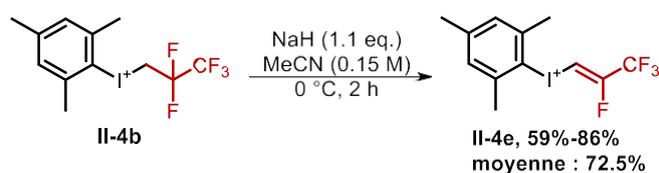


Schéma II.29. Synthèse de II-4a en partant de II-4b

En conclusion, les conditions optimisées de la Z-fluoroalcénylation de **II-6a₁** sont proches de celles de la fluoroalkylation. Cependant, il a été montré que la E-fluoroalcénylation était possible, en fonction du groupement directeur utilisé, notamment avec un ester. Cela souligne l'importance du choix du groupement directeur dans la stéréosélectivité de la réaction, et ouvre de nouvelles perspectives pour la diversification des substrats dans ces méthodologies de synthèse.

III.2. Portée synthétique de la réaction : synthèse de produits

fluoroalcénylés

A l'aide des résultats de la première évaluation de la portée synthétique de la réaction, il a été possible de construire une étude similaire en utilisant les mêmes substrats de départ (Schéma II.30). **II-9a₁** a pu être isolé avec un rendement de 66%, proche des 75% de l'optimisation. La réaction a pu être montée en masse, avec un rendement de 61% pour 2 mmoles de **II-6a₁** initial. Comme pour l'étude sur la fluoroalkylation, la réaction tolère les mêmes fonctions chimiques (halogènes, aryles, alkyles, ester, cétone, acrylate et méthoxy) avec des rendements moyens à très bons (27% à 75%), similaires à ceux précédemment obtenus. Les différentes positions C2 à C6 ont aussi pu être fonctionnalisées. Le composé **II-9a₁** a pu être analysé par rayons X afin de confirmer sa structure moléculaire.

Les composés polycycliques ont aussi été évalués. Le rendement reste bon pour la synthèse de l'acénaphène **II-9a₁₅**. En revanche, dans le cas du pyrène **II-9a₁₆**, le rendement chute à 15%, principalement dû à la présence de réactif dans le brut réactionnel et à des potentielles dégradations. Dans le cas du phénanthrène **II-6a₁₃**, les deux produits E **II-10a₁₃** et Z **II-9a₁₃** ont été formés avec un ratio 2/3.

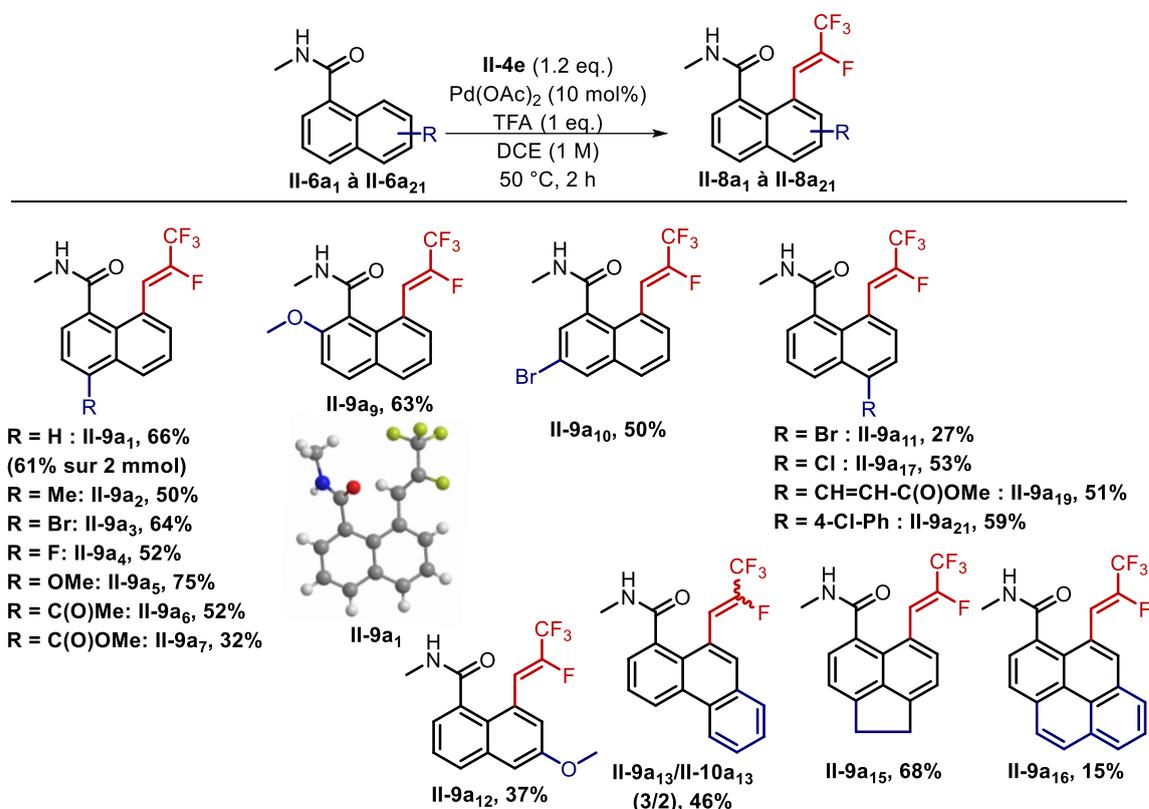


Schéma II.30. Synthèse des produits **II-9a₁** à **II-9a₂₁**

Pour conclure, l'évaluation de la portée synthétique de la fluoroalcénylation des *N*-méthyle-1-naphtamides a montré une tendance similaire à celle faite sur la fluoroalkylation, avec une tolérance et des rendements proches. Le cas du phénanthrène est intéressant car il ouvre un débat sur les influences permettant d'obtenir le produit *E* plutôt que le produit *Z*. Ces résultats offrent des perspectives prometteuses pour l'élargissement de la gamme de réactions de fluoroalkylation et de fluoroalcénylation, ouvrant la voie à de futures études mécanistiques et applications synthétiques dans la chimie des composés fluorés.

IV. Etudes mécanistiques

Dans le but d'éclaircir le mécanisme de ces activations C-H, plusieurs expérimentations ont été mises en place. En nous inspirant des travaux de Hartwig, la recherche d'effets isotopiques cinétiques (KIE) a été entreprise.^[21] Deux effets significatifs, l'un en compétition intermoléculaire ($KIE_{\text{compétition}} = 5.5$), l'autre en parallèle ($KIE_{\text{parallèle}} = 3.0$) ont été observés lors de la fluoroalkylation en C8 entre le **II-6a₁** et le **d7-II-6a₁** (Schéma II.31). Cela indique que l'activation C-H est irréversible et est l'étape cinétiquement déterminante.

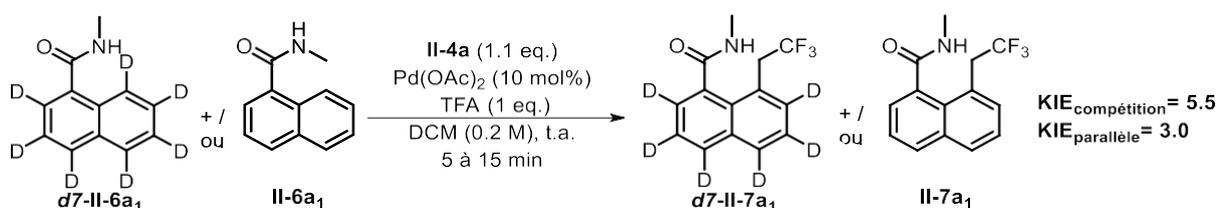


Schéma II.31. Recherches des KIE lors de la fluoroalkylation de II-6a₁ par activation C-H

Pour appuyer ces résultats, une réaction permettant d'évaluer un potentiel échange proton/deutérium a été mise en place (Schéma II.32). Le produit deutéré **d1-II-6a₁** n'a pas été observé. Ce résultat est une preuve supplémentaire d'une potentielle irréversibilité du palladacycle.

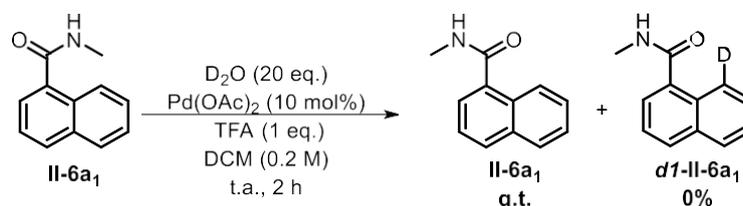


Schéma II.32. Réaction de recherche d'échange D/H

A l'aide de ces résultats, le mécanisme proposé de cette activation est celui détaillé par le Schéma II.33, similaire à celui présenté dans la partie bibliographique (Schéma II.11).

Dans un premier temps, un échange de ligand peut avoir lieu entre les groupements acétals présents sur le palladium diacétate et l'acide trifluoroacétique introduit. En effet, comme montré dans l'optimisation, Pd(+II)TFA₂ est un catalyseur efficace pour ce type d'activation, même en absence de TFA. Ensuite, quatre étapes composent le cycle catalytique. La première est l'activation C-H. Le groupement directeur, amide ou cétone, dirige le catalyseur en C8. Ainsi, le complexe de palladium (+II), ou palladacycle **A**, forme un cycle à 6 membres. Il est alors possible de proposer deux voies, l'une impliquant un monomère, l'autre du dimère de palladium, comme montré par l'équipe de Novák.^[16]

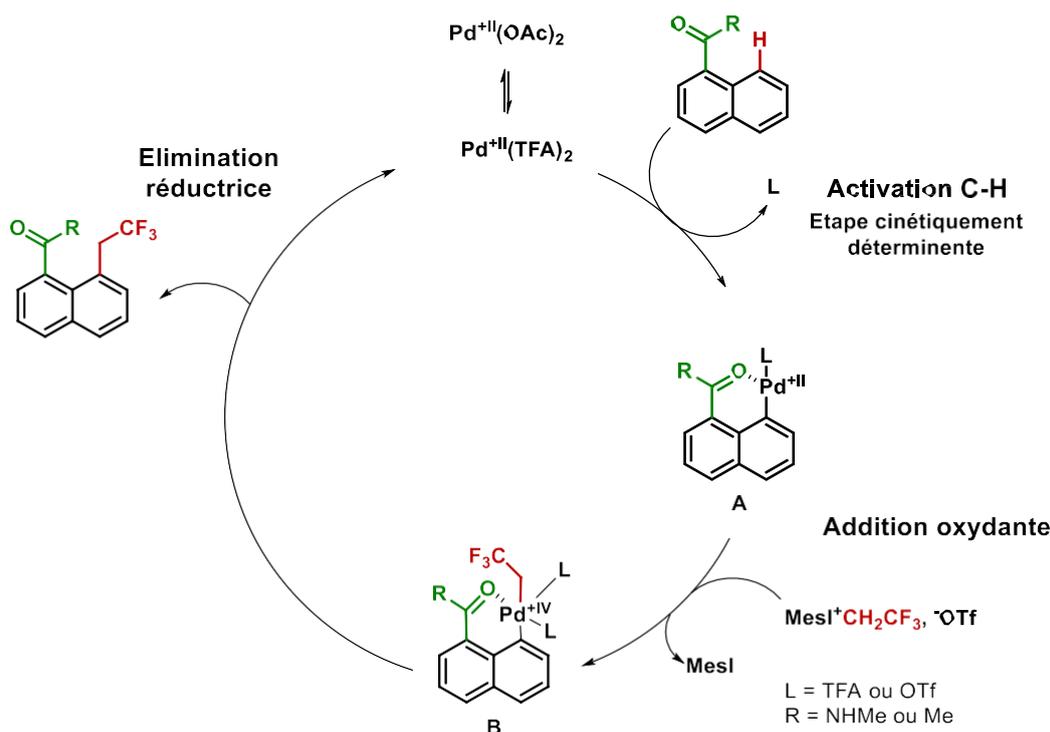
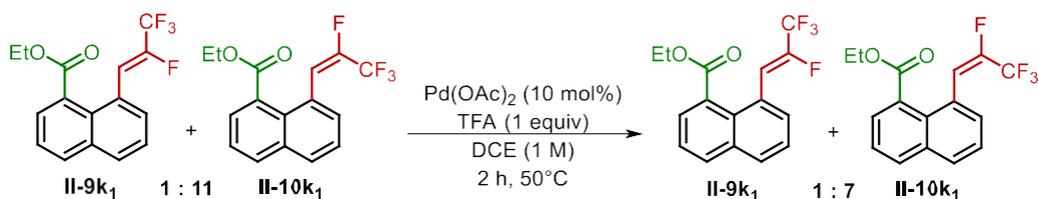


Schéma II.33. Mécanisme réactionnel de la C8-fluoroalkylation des 1-carbonyl-naphtalènes par activation C-H

Grâce à l'addition oxydante du II-4a, un complexe de palladium (+IV) B est obtenu et du mésitylène iodé est formé. Ces deux étapes peuvent également être décrites selon le Schéma II.12. Après élimination réductrice, le produit fluoroalkylé est formé, et le catalyseur, de degré d'oxydation +II, est régénéré (Schéma II.33).

Le mécanisme de la C8-fluoroalcénylation peut être supposé semblable à celui de la C8-fluoroalkylation. Cependant, la formation de produit *E*-fluoroalcénylé doit être discutée. Dans la publication du groupe de Novák, cette réactivité n'a pas été reportée.^[16] Même les exemples avec des cétones et des esters ne montrent aucune réactivité dans leurs conditions. Il arrive tout de même à observer du produit lors qu'un ester éthylique est utilisé comme GD, et propose un alcène *Z*.

Afin d'essayer de comprendre cette réactivité, deux essais ont été mis en place. La première consistait à remettre un mélange de II-9k₁ et II-10k₁, dans un rapport de 1:11 (*Z/E*) d'après ¹H RMN, dans les conditions opératoires de l'activation C-H et à observer une potentielle diminution de ce rapport. Cela aurait montré que l'isomérisation a lieu après l'élimination réductrice. Or, d'après le brut réactionnel de cet essai, un rapport 1:7 de *Z/E* est observé (Schéma II.34). Cela permet de montrer que le produit attendu *Z* ne s'isomérisé pas en *E*. Il est alors possible de supposer que l'isomérisation pour former le produit *E* se réalise avant l'élimination réductrice.

Schéma II.34. Essai d'isomérisation de II-9k₁ et de II-10k₁

L'autre essai avait pour but de montrer l'isomérisation de la liaison *Z* en *E* de II-4e. Le sel d'iodonium a donc été placé dans les conditions réactionnelles, sans réactif (précédemment un test de la *E*-fluoroalcénylation de II-6k₁ a été réalisé et 55% de II-10k₁ a été obtenu). Seulement le produit *Z* de départ II-4e est observé (Schéma II.35). Il est alors peu probable que l'isomérisation ait lieu avant l'addition oxydante du sel d'iodonium.

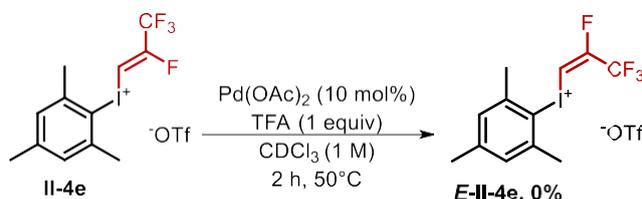
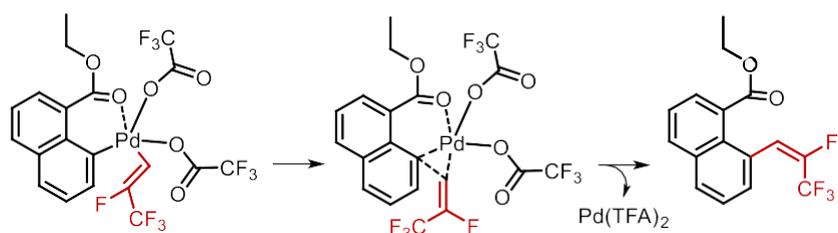


Schéma II.35. Essai d'isomérisation de II-4e

Finalement, il est possible de supposer que l'isomérisation de la liaison *Z* en *E* a lieu entre l'addition oxydante et l'élimination réductrice. D'après l'étude DFT du groupe de Li (Schéma II.12),^[22] une migration du groupement CHCF_3 du palladium au C2 est proposée. Durant cette migration, il est conjecturable que l'isomérisation de la liaison *Z* en *E* s'effectue à ce moment de transfert (Schéma II.36).

Schéma II.36. Proposition d'isomérisation de liaison *Z* en *E*

Le mélange d'isomères *E/Z* obtenu en partant de phénanthrène II-6a₁₃ montre une importance de la géométrie de la molécule et pas uniquement du groupement directeur utilisé. Une étude complémentaire telle que des calculs DFT permettraient de rationaliser ce résultat. Les calculs DFT permettraient d'analyser en détail les énergies relatives des différents états de transition et des produits afin de comprendre les mécanismes sous-jacents responsables de la formation préférentielle d'un isomère par rapport à l'autre. Cette approche théorique pourrait fournir des informations précieuses sur les facteurs qui influent sur la stéréosélectivité de la réaction et aider à prédire les conditions permettant d'obtenir spécifiquement l'isomère souhaité.

V. Mises en valeur des produits synthétisés

Dans le but de démontrer l'intérêt de nos méthodologies, plusieurs post-transformations ont été mises en place. Il est encourageant de constater que notre méthodologie est compatible avec d'autres activations C-H, comme l'alcynylation en C2 catalysée au rhodium. L'obtention du produit **II-8** avec un rendement de 89% démontre la polyvalence de notre approche. Cela suggère que nos conditions réactionnelles peuvent être intégrées dans des séquences synthétiques d'activation C-H en cascade, ouvrant ainsi la voie à la synthèse de composés plus élaborés.

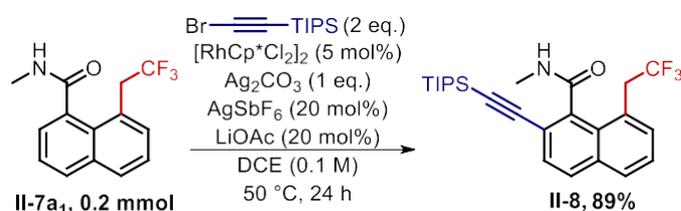


Schéma II.37. Synthèse de II-8 par alcynylation

La réduction de l'amide en amine **II-11** n'a pas donné les résultats escomptés lors de nos essais. (Schéma II.38). L'utilisation de deux équivalents de LiAlH₄ n'a pas conduit à la formation du produit attendu, le réactif est seulement observé. En augmentant la quantité de réducteur, des problèmes de dégradation ont été observés, notamment la perte du signal correspondant au groupement trifluoroéthylé. Il est possible que des conditions de réaction différentes soient nécessaires pour obtenir la réduction souhaitée sans subir de dégradations indésirables.

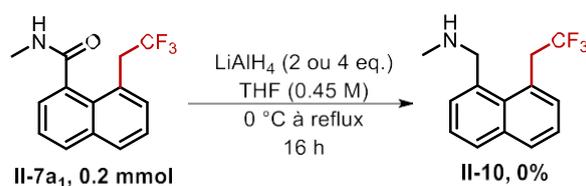


Schéma II.38. Essais de réduction de II-7a₁

Plusieurs tests pour éliminer la cétone comme groupement directeur ont été entrepris (Schéma II.39). Plusieurs furent infructueux, notamment en reprenant les conditions du groupe de Shi, où ils ont réussi à éliminer une cétone positionnée en C2 sur un indole.^[17] Finalement, grâce à l'utilisation d'acide polyphosphorique,^[40] le produit **II-11** a été obtenu avec un rendement de 71%. Le 1-(2,2,2-trifluoroéthyl) naphtalène **II-11** et ses dérivés sont intéressants pour diverses applications en chimie médicinale, mais ils restent souvent peu accessibles et coûteux.^[41]

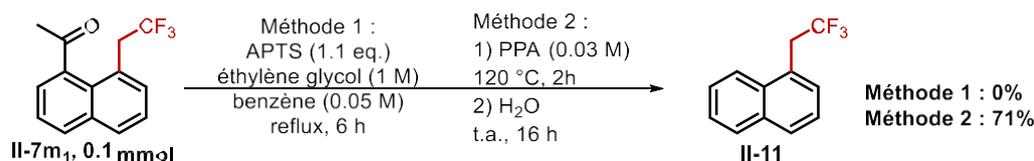


Schéma II.39. Synthèse de II-11

Notre dernier objectif était de cycliser le composé **II-9a₁** par une attaque de l'amide sur l'alcène polyfluoré. Plusieurs essais réalisés en conditions acides, en ajoutant de l'acide triflique, ainsi qu'en conditions basiques à l'aide d'hydruide de sodium, n'ont pas donné de résultats probants. Le réactif a soit été récupéré, soit soumis à de fortes dégradations. Dans la recherche d'alternatives, l'équipe de Nenajdenko, qui avait réalisé la synthèse de β -fluoro- β -(trifluorométhyl)styrènes via des hydrazines, avait publié diverses post-transformations, notamment une où le styrène réagissait avec la pyrrolidine.^[27] En utilisant des conditions similaires, il a été possible de former de nouveaux composés pour lesquels des structures potentielles sont proposées (Schéma II.40).

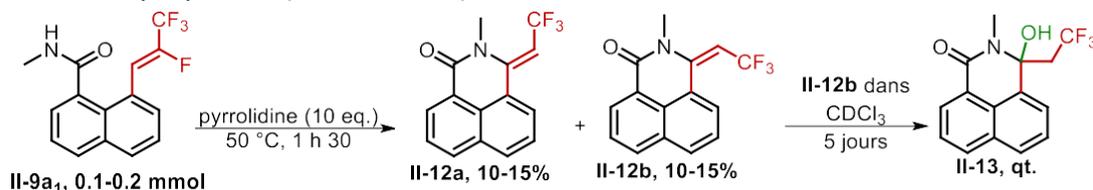


Schéma II.40. Synthèse de II-12a, II-12b et II-13

Après 1h30, la conversion de la réaction est totale et deux produits majoritaires, proches en termes de polarité, sont observés dans le brut réactionnel par ¹H RMN. D'autres signaux aromatiques sont également observés, pouvant correspondre à des produits de dégradation non séparables, ce qui explique le faible rendement. Les deux produits présentent un quadruplet vers 5.5 ppm, ce qui suggère la présence d'un alcène avec un hydrogène et un groupement trifluorométhyle. De plus, un signal multiplet à 100 ppm en ¹³C RMN confirme cette hypothèse. La principale différence entre les spectres de ces deux molécules réside dans le signal du groupement méthyle lié à l'azote, qui est soit un singulet à 3.52 ppm pour **II-12a**, soit un quadruplet à 3.62 ppm pour **II-12b**. En conséquence, les structures potentielles de **II-12a**, avec un cycle à 6 membres et un alcène, et de **II-12b**, formant un caprolactame, ont été envisagées. Par la suite, il a été observé que le composé **II-12b** pouvait s'hydrolyser en **II-13**, inculant un azépine dont la structure est supposée. D'un point de vue mécanistique, une addition suivie d'une élimination semble permettre de former **II-12a**, tandis qu'une substitution nucléophile pourrait donner **II-12b**. Une étude complémentaire pour améliorer les rendements et clarifier les structures de ces composés est nécessaire pour mieux appréhender leur formation, qui pourrait avoir une activité biologique intéressante.

VI. Conclusion

En conclusion de ce projet et chapitre, nous avons développé deux méthodologies d'activation C-H : la fluoroalkylation et la Z-fluoroalcénylation des 1-carbonyl-naphtalènes. Dans les deux cas, l'activation se produit en C8 grâce au carbonyle agissant comme groupement directeur. Plusieurs ont été évalués, et l'amide méthylique s'est avéré donner les meilleurs résultats. Ces réactions ont démontré une bonne tolérance aux diverses fonctions chimiques usuelles, permettant la synthèse d'un grand nombre d'exemples (30 pour la fluoroalkylation et 17 pour la Z-fluoroalcénylation) avec des rendements satisfaisants à très bons.

Nous avons également illustré l'intérêt de nos méthodes grâce à des post-transformations telles que l'alcynylation en C2 par activation C-H, ou l'élimination de la cétone. Par ailleurs, une étude mécanistique a été entreprise pour proposer un mécanisme cohérent avec la littérature. Cependant, certains aspects restent à éclaircir, notamment la formation des produits E-fluoroalcénylés. Une étude complémentaire, telle que des calculs de DFT, serait nécessaire pour approfondir ces aspects.

En outre, d'autres points méritent également d'être approfondis, notamment la réaction secondaire observée conduisant à la formation de l'ester O-trifluoroéthylé **II-9**. Les résultats de nos recherches sur ce sujet seront discutés dans l'annexe 2.

Ce travail a donné lieu à la publication de l'article suivant : H. Amistadi-Revol, J. Tremblais, N. Casaretto, S. Prévost, *Eur. J. Org. Chem.* **2024**, e202400194.

VII. Références bibliographiques

- [1] H. L. Yale, *J. Med. Pharm. Chem.* **1959**, *1*, 121-133.
- [2] W. Zhu, J. Wang, S. Wanga, Z. Gu, J. L. Acen, K. Izawa, H. Liu, V. A. Soloshonok, *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 37-54.
- [3] (a) FDA: FDA-Approved Drugs
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.proces&AppNo=091471> (accès 01/03/2024) (b) T. S. Wang, C. Lee, P. Severson, R. J. Pelham, R. Williams, N. L. G. Miller, *Cancer Res* **2023**, *83*, 4927 (c) J. Borvendég, Zs. Anheuer, *Exp Clin Endocrinol Diabetes* **1985**, *86*, 368-370.
- [4] M.-X. Zhou, S. Han, Y. Wang, W. Zhang, Z. Wang, Y.-F. Zeng, *Org. Chem. Front.* **2023**, *10*, 5986-6009.
- [5] F. Béke, J. T. Csenki, Z. Novák, *Chem. Rec.* **2023**, *23*, e202300083.
- [6] A.-H. A. Chu, A. Minciunescu, C. S. Bennett, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6262-6265.
- [7] (a) X. Li, X. Gao, C.-Y. He, X. Zhang, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1400-1405 (b) H. Li, J. Sheng, G.-X. Liao, B.-B. Wu, H.-Q. Ni, Y. Li, X.-S. Wanga, *Adv. Synth. Cat.* **2020**, *362*, 5363-5367.
- [8] (a) Y. Zhao, J. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1033-1036 (b) J. Yang, Q.-Y. Han, C.-L. Zhao, T. Dong, Z.-Y. Hou, H.-L. Qin, C.-P. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7654-7658.
- [9] G. Wu, Y. Deng, C. Wu, X. Wang, Y. Zhang, J. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 4477-4481.
- [10] Y. Fujiwara, J. A. Dixon, F. O'Hara, E. Funder, D. D. Dixon, R. A. Rodriguez, R. D. Baxter, B. Herle, N. Sach, M. R. Collins, Y. Ishihara, P. S. Baran, *Nature* **2012**, *492*, 95-99.
- [11] G. L. Tolnai, A. Székely, Z. Makó, T. Gáti, J. Daru, T. Bihari, A. Stirling, Z. Novák, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4488-4491.
- [12] W. Song, S. Lackner, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2477-2480.
- [13] H. Zhang, P. Chen, G. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10174-10178.
- [14] B. L. Tóth, S. Kovács, G. Sályi, Z. Novák, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1988-1992.
- [15] M. Maraswami, S. Pankajakshan, G. Chen, T.-P. Loh, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4223-4226.
- [16] S. Kovács, B. L. Tóth, G. Borsik, T. Bihari, N. V. May, A. Stirling, Z. Novák, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 527-532.
- [17] A. J. Boraha, Z. Shi, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 3945-3948.
- [18] Q.-Y. Han, X. Hu, X.-S. Xue, C.-L. Zhao, C.-P. Zhang, *Asian. J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 665-670.
- [19] S. Maiti, J. Kim, J.-H. Park, D. Nam, J. B. Lee, Y.-J. Kim, J.-M. Kee, J. K. Seo, K. Myung, J.-U. Rohde, W. Choe, O.-H. Kwon, S. Y. Hong, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 6737-6751.

- [20] L. Ruyet, M. I. Lapuh, V. S. Koshti, T. Földesi, P. Jubault, T. Poisson, Z. Novák, T. Besset, *Chem. Commun.* **2021**, 57, 6241-6244.
- [21] E. M. Simmons, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 3066-3072.
- [22] D. Wena, B. Yuan, R. He, W. Shen, M. Li, *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 462-468.
- [23] H. Zhang, H.-Y. Wang, Y. Luo, C. Chen, Y. Cao, P. Chen, Y.-L. Guo, Y. Lan, G. Liu, *ACS Catal.* **2018**, 8, 2173-2180.
- [24] S.-Y. Yan, Z.-Z. Zhang, B.-F. Shi, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 10287-10290.
- [25] L. Dong, T. Feng, D. Xiong, Z. Xu, J. Cheng, X. Xu, X. Shao, Z. Li, *Org. Lett.* **2022**, 24, 1913-1917.
- [26] J. Garrec, M. Cordier, G. Frison, S. Prévost, *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 14441-14446.
- [27] A. A. Goldberg, V. M. Muzalevskiy, A. V. Shastin, E. S. Balenkova, V. G. Nenajdenko, *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131, 384-388.
- [28] R. Anilkumar, D. J. Burton, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2731-2733.
- [29] Y. Li, D.-H Tu, Y.-J. Gu, B. Wang, Y.-Y. Wang, Z.-T. Liu, Z.-W. Liu, J. Lu, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 4340-4343.
- [30] P. Tian, C. Feng, T.-P. Loh, *Nature Comm.* **2015**, 6, 7472-7474.
- [31] U. Dhawa, D. Zell, R. Yin, S. Okumura, M. Murakami, L. Ackermann, *J. Cat.* **2018**, 364, 14-18.
- [32] J. T. Csenki, Á. Mészáros, Z. Gonda, Z. Novák, *Chem. Eur. J.* **2021**, 27, 15638-15643.
- [33] B. L. Tóth, G. Sályi, A. Domján, O. Egyed, A. Bényei, Z. Gonda, Z. Novák, *Adv. Synth. Catal.* **2022**, 364, 348-354.
- [34] E. Tan, O. Quinonero, M. E. de Orbe, A. M. Echavarren, *ACS Catal.* **2018**, 8, 2166-2172.
- [35] Y. Zhong, W.-Y. Wu, S.-P. Yu, T.-Y. Fan, H.-T. Yu, N.-G. Li, Z.-H. Shi, Y.-P. Tang, J.-A. Duan, *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, 15, 291-298.
- [36] Y. Mao, J. Jiang, D. Yuan, X. Chen, Y. Wang, L. Hu, Y. Zhang, *Chem. Sci.* **2022**, 13, 2900-2908.
- [37] M. Komatsuda, H. Ohki, H. Kondo Jr., A. Suto, J. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2022**, 24, 3270-3274.
- [38] Q. Jiang, W. Xie, X. Yang, *Chem. Commun.* **2023**, 59, 4762-4765.
- [39] D. H. Williams, I. Fleming, *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*, McGraw-Hill, **2008**.
- [40] T. Mala'bi, S. Cohen, S. Pogodin, I. Agranat, *Struct Chem* **2017**, 28, 511-526.
- [41] SciFinder. <https://scifinder-n.cas.org/> (accédé 08/08/2024).

Chapitre 3. Halogénations
régiosélectives de 1-
naphtaldéhydes par
activation C-H

CHAPITRE 3. HALOGENATIONS REGIOSELECTIVES DE 1-NAPHTALDEHYDES PAR ACTIVATION C-H.....	95
I. <i>Etude bibliographique : halogénations sur des composés aromatiques</i>	97
I.1. Méthodes d’halogénations des composés aromatiques	97
I.2. Résultats pionnés d’halogénéation par activation C-H sur des dérivés benzéniques	98
I.3. Halogénations par activation C-H des dérivés benzéniques en utilisant divers groupements directeurs.....	99
I.4. Halogénations par activation C-H des benzaldéhydes en utilisant des groupements directeurs transitoires	102
I.5. Autres substrats	103
I.5.a. Substrats aromatiques	103
I.5.b. Cas du naphtalène.....	104
I.6. Halogénéation par activation C-H non-dirigée sur des arènes	106
I.7. Conclusion et objectifs du projet	107
II. <i>Résultats et discussion</i>	108
II.1. Résultats préliminaires.....	108
II.2. Optimisation des réactions	111
II.2.a. Optimisation de l’halogénéation en position C8 du 1-naphtaldéhyde par activation C-H	111
II.2.a.i. Bromation.....	111
II.2.a.ii. Chloration	113
II.2.a.iii. Iodation.....	114
II.2.a.iv. Fluoration.....	115
II.2.b. Optimisation de l’halogénéation en position C2 du 1-naphtaldéhyde par activation C-H	115
II.3. Portée synthétique de la réaction.....	119
II.3.a. Synthèse des produits de départ.....	119
II.3.b. Synthèse de 8-hologéné-1-naphtaldéhyde	122
II.3.c. Synthèse de 2-hologéné-1-naphtaldéhyde.....	127
II.4. Etudes mécanistiques	129
II.5. Mise en valeur des produits synthétisés	132
II.5.a. Applications après la bromation en C8	132
II.5.b. Applications après la chloration en C2.....	133
II.6. Conclusion.....	134
III. <i>Références bibliographiques</i>	135

I. Etude bibliographique : halogénations sur des composés aromatiques

Les molécules halogénées ont des propriétés intéressantes en synthèse organique. Les liaisons carbone – halogène impliquent la présence d'un carbone électrophile. Cela favorise les réactions de S_N2 sur des carbones sp^3 , les atomes d'halogènes étant de bons groupements nucléofuges (ordre de labilité : $I^- > Br^- > Cl^- \gg F^-$).

Ils sont aussi un point de départ privilégié des métallations afin de former des composés très réactifs tels que les organolithiens, les réactifs de Grignard, les organocuprates ou zinciques. De plus, ils sont des réactions de couplages, permettant une diversification des liaisons C-C pouvant être créées. En effet, les additions oxydantes sont favorisées entre les métaux comme le palladium ou le cuivre et les composés halogénés.

I.1. Méthodes d'halogénations des composés aromatiques

Une des méthodes classiques les plus répandues pour l'halogénéation des composés aromatiques est l'halogénéation électrophile aromatique. Dans la plupart des cas, cette réaction nécessite la présence d'un donneur d'halogène (Br_2 , I_2 ...) et dans certains cas, d'un acide de Lewis ($AlCl_3$, $FeCl_3$, $FeBr_3$ et $ZnCl_2$). Cependant, un inconvénient majeur est la sélectivité, la réaction étant dépendante du substrat, influencée par la présence de groupements activants ou désactivants sur le cycle aromatique et la gêne stérique (Schéma III.1.A).^[1] Une autre approche est l'*ortho*-lithiation dirigée par un groupement carbonyle, qui implique l'utilisation d'un alkyl-lithium, généralement le *n*-butyllithium, suivi de l'ajout d'une source d'halogène. Cependant, cette méthode requiert des conditions sévères et présente une sélectivité limitée à la seule position *ortho* (Schéma III.1.B).^[2] C'est dans ce contexte que l'halogénéation par activation C-H a émergé au cours des années 2000.

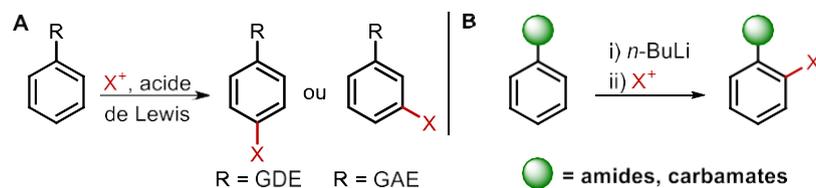


Schéma III.1. Méthode classique d'halogénéation des cycles aromatiques

I.2. Résultats pionniers d'halogénéation par activation C-H sur des dérivés benzéniques

En 2006, le groupe de Sanford a publié deux études détaillant les premières halogénations par activation C-H (chloration, bromation et iodation) sur des cycles benzéniques en utilisant du palladium (+II) acétate comme catalyseur (Schéma III.2).^[3] Les conditions opératoires comprennent un excès d'agent d'halogénéation (NCS, NBS et NIS), une quantité catalytique de palladium, et un chauffage à une température entre 100 et 120 °C pendant 12 heures. Il est à noter que les solvants utilisés varient entre des solvants polaires protiques tels que l'acide acétique et des solvants aprotiques tels que l'acétonitrile, en fonction du substrat étudié.

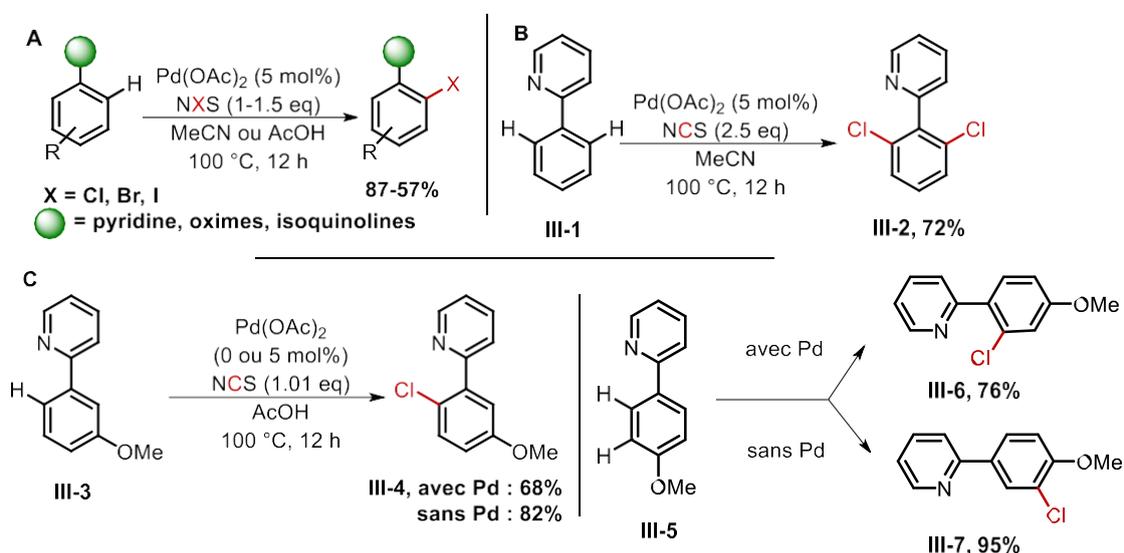


Schéma III.2. Halogénations par activation C-H des cycles benzéniques

Dans leur première publication, une variété de groupements directeurs a été étudiée, comprenant la pyridine, des oximes, des isoquinolines et des amides cycliques, principalement des groupements fortement coordonnants. La sélectivité en position *ortho* est principalement observée, illustrée par 11 exemples (Schéma III.2.A). Il est à noter qu'un fort excès de NCS (2.5 eq.) permet la dichloration des positions *ortho* du 2-phényl-pyridine III-1 (Schéma III.2.B). Il est intéressant qu'en présence d'un groupement fortement électrodonneur tel qu'un méthoxyle, l'halogénéation est possible sans catalyseur, suivant un mécanisme d'halogénéation électrophile aromatique, comme illustré par III-4 obtenu depuis III-3 avec et sans palladium dans des rendements proches. Cependant, en fonction de la position du groupement méthoxyle, la sélectivité peut être différente en fonction de la présence du catalyseur, démontrant une compétition entre un mécanisme de type SEAr ou catalysé lors d'une activation C-H. Dans le cas de l'exemple III-5, où un groupe méthoxyle est en *para* de la

pyridine. L'activation est favorisée en *ortho* en présence de palladium, alors qu'elle se produit en position *méta* sans (Schéma III.2.C).^{[3],a}

Sanford propose cette classification pour les différents groupements directeurs :^{[3],b}

- Les GD nécessitant la présence de palladium pour une activation en *ortho*.
- Les GD pour lesquels la présence ou l'absence de catalyseur conduit à des produits différents.
- Les GD pour lesquels la présence ou l'absence de catalyseur donne le même produit.
- Les GD pour lesquels la présence ou l'absence de catalyseur donne principalement le même produit, mais où la sélectivité est contrôlée par les agents d'halogénéation.

I.3. Halogénations par activation C-H des dérivés benzéniques en utilisant divers groupements directeurs

Suite aux résultats de l'équipe de Sanford, le groupe de Shi applique sa méthodologie aux acétanilides.^[4] Dans ce cas, l'amide, utilisé comme groupement directeur, est moyennement coordonnant. Contrairement à leur tendance à former un produit halogéné en position *para* lors d'une halogénéation électrophile aromatique, treize exemples d'activation en position *ortho* avec un amide comme groupement directeur sont présentés, avec des rendements allant de faibles à très bons (26% à 93%, Schéma III.3). Pour obtenir ces résultats, les conditions sont différentes des travaux de Sanford. Premièrement, CuCl₂ est utilisé comme donneur de chlore et la présence d'un oxydant, ici le Cu(OAc)₂, permet d'améliorer l'activité catalytique. De plus, le solvant choisi est le dichloroéthane, peu polaire et aprotique, efficace et souvent utilisé en activation C-H. La réaction tolère les groupements alkyles, halogénés, méthoxyles et esters, en *para* et en *ortho* du groupement directeur. Cependant, aucune réactivité n'est observée avec des substituants en *méta* à cause de la gêne stérique.

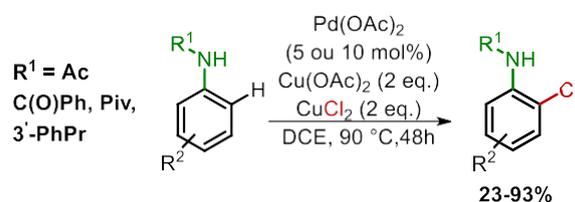


Schéma III.3. Halogénéation par activation C-H d'acétanilides

En 2013, les résultats du groupe de Rao présentent les conditions nécessaires à la chloration et bromation par activation C-H en position *ortho* des benzoates, avec des rendements acceptables à très bons (36% à 85% sur 19 exemples, Schéma III.4.A).^[5]

À la différence des travaux précédents, ils recourent à un acide fort, en l'occurrence l'acide triflique, en quantité stœchiométrique ou en excès, pour activer le catalyseur et former du $\text{Pd}(\text{OTf})_2$, mais aussi pour favoriser la mono-halogénéation. Pour justifier cette hypothèse, un complexe formé par la réaction entre du $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ et l'acide triflique est isolé et décrit par l'équipe de Lui, lors de l'étude d'arylation par activation C-H avec des GD faiblement coordonnant.^[6] De plus, d'après les travaux de Jafari, l'utilisation d'un acide, dans leur cas l'APTS, permet aussi d'activer la *N*-halosuccinimide en protonant l'un des deux groupements carbonyles, formant ainsi un meilleur donneur d'halogène.^[7] De plus, la présence d'un oxydant tel que le $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ ou le Select-fluor améliore la sélectivité. L'utilisation de conditions plus rudes peut être justifiée par l'utilisation d'un groupement directeur faiblement coordonnant.

En effet, leurs résultats montrent qu'en l'absence d'oxydant, un mélange d'isomères de benzoates d'éthyle est obtenu, le produit majoritaire est celui après une activation en *mé*ta, résultant d'une halogénéation électrophile aromatique.^[5] Une étude complémentaire démontre que la sélectivité est aussi en *ortho* lors de l'utilisation des groupements directeurs suivants : aldéhydes, amides, cétones, sulfonamides. Ils ont aussi évalué la priorité d'un groupement directeur par rapport à un autre, en utilisant des substrats comportant deux groupements directeurs différents en *para* l'un de l'autre. En résulte l'ordre de priorité suivant : $\text{NHAc} > \text{CONHR} > \text{COR} > \text{SO}_2\text{NHR} > \text{CO}_2\text{Et}$, CONR^1R^2 , $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ (Schéma III.4.B).^[5]

L'évaluation de l'étendue de cette réaction est globalement satisfaisante, car elle tolère différents substrats tels que des groupements alkyles et halogénés dans différentes positions. Cependant, l'absence de substrat avec un groupement aryle et l'étude d'un unique groupement donneur d'électrons limitent la diversité des exemples examinés. En effet, le 3-méthoxy-benzoate est le seul exemple évalué, permettant la formation d'un produit halogéné en position *ortho* de l'ester et en position *para* du méthoxyle (ce dernier étant un groupement activant en position *ortho* et *para* lors d'une réaction suivant une SEAr). La présence d'un seul exemple, configuré de manière à favoriser la sélectivité recherchée, soulève des interrogations quant à la tolérance des groupements donneurs d'électrons.^[5]

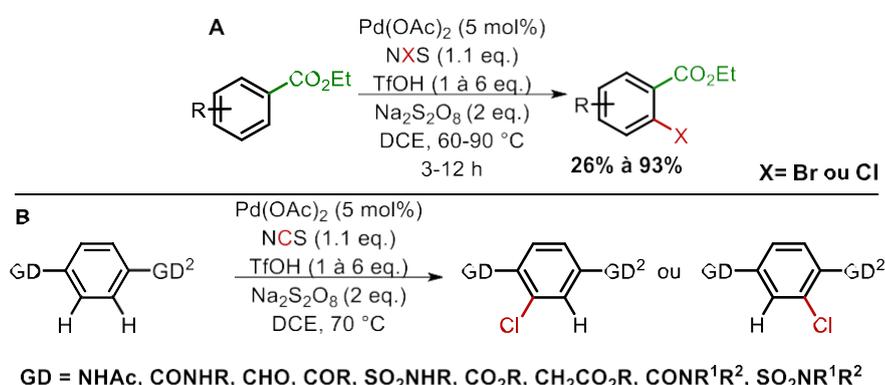


Schéma III.4. Effets des groupements directeurs lors d'halogénations des dérivés benzéniques

Les précédents articles explorent la question mécanistique de cette activation (Schéma III.5). La première étape consiste en une activation C-H, dirigée et chélatée par le groupement directeur du substrat, conduisant à la formation d'un complexe cyclique de palladium, soit sous forme monomérique **A**, soit sous forme dimérique **C**. Par la suite, le palladium (+II) subit une oxydation pour atteindre le palladium (+IV) **B** ou **D** lors de l'addition du donneur d'halogène. Ensuite, une élimination réductrice intervient, favorisant la formation de la liaison carbone-halogène et régénérant le palladium (+II). La question de la formation du dimère de palladium peut être soulevée dans chacun des cas évoqués. Cependant, dans la majorité des exemples cités, la piste du monomère en tant qu'espèce réactive est privilégiée.^{[3], [5]}

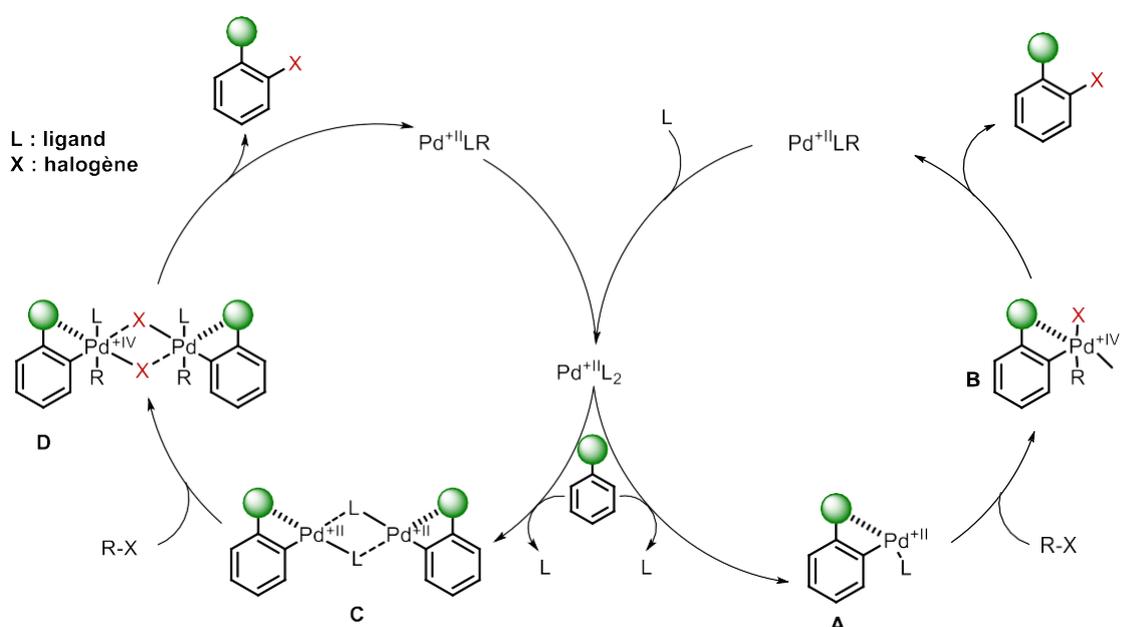


Schéma III.5. Mécanismes proposés de l'halogénéation par activation C-H sur des cycles benzéniques

Par la suite, plusieurs groupes se sont penchés sur les halogénations en *ortho* des cycles benzéniques en utilisant la quinazoline ou avec un amide en tant que GD, obtenant des résultats similaires à ceux des études précédentes. Cependant, des problèmes récurrents tels que la possible dihalogénéation ont été observés.^[8]

En parallèle de ces travaux, une méthodologie utilisant du cuivre comme catalyseur et du zinc (+II) acétate, activant le NBS, permet l'halogénéation des cycles benzéniques avec un amide comprenant un groupement pyridyle en tant que groupement directeur. Ces conditions revêtent un intérêt particulier du fait que l'utilisation du cuivre, en remplacement du palladium, est à la fois plus économique et durable. Cependant, bien que prometteuses, ces conditions présentent quelques limitations. Le nombre d'exemples est moins important que dans les précédents travaux et la dihalogénéation est observée dans de nombreux exemples.^[9]

Concernant la fluoration des benzamides et benzeneacétamides, la réaction tolère divers substituants, notamment des aryles et des groupements électroattracteurs. La présence du nitrate d'argent joue un rôle central dans l'obtention de ces résultats, bien que son rôle exact ne soit pas entièrement défini. Le mécanisme proposé suggère principalement son rôle en tant que ligand, notamment lors de la régénération du catalyseur. (Schéma III.6).^[10]



Schéma III.6. Mécanisme proposé de la fluoration par activation C-H des benzamides et des benzeneacétamides

I.4. Halogénations par activation C-H des benzaldéhydes en utilisant des groupements directeurs transitoires

Les aldéhydes sont de mauvais groupements directeurs car ils sont faiblement coordonnants. Pour pallier cela, l'utilisation de groupements directeurs transitoires, principalement *via* des imines, a été développée de manière à permettre une activation C-H en partant d'aldéhydes.^[11] Plusieurs groupes se sont donc intéressés à leur utilisation dans le cadre de l'halogénéation des cycles benzéniques. L'équipe de Yu a ainsi mis au point une chloration et une bromation en position *ortho* du benzaldéhyde en présence de palladium, d'un excès d'acide fort, trifluoroacétate d'argent et d'une amine en quantité catalytique (Schéma III.7, A et B).^[12] Le sel d'argent améliore le rendement global de la réaction en activant le donneur d'halogène, favorisant ainsi l'addition oxydante sur le catalyseur. L'amine, utilisée pour former *in-situ* une imine dirige préférentiellement le palladium vers la liaison carbone-hydrogène en *ortho*. Un test contrôle conclut que sans la présence d'amine, seules des traces sont observées.

Une sélection de l'amine a été réalisée, démontrant des bons résultats avec des anilines substituées avec d'acides carboxyliques, tels que **III-7a** et **III-7b**. Ces anilines bidentées possèdent deux groupements capables d'interagir sur le catalyseur et de le diriger. La réaction tolère une variété de groupements, comprenant les halogènes, les aryles, les méthoxyles, les esters, les amides, les sulfones, les carbamates et les nitriles. Vingt exemples de chloration (49 à 96%) et dix-huit de bromation (44 à 92%) sont décrits, avec des rendements satisfaisants à très bons (Schéma III.7.A et B). Comme observé dans les travaux antérieurs, quelques cas de dihalogénations sont présents, en particulier, lors de la présence d'un groupement amide ou ester en *para* de l'aldéhyde.^[12]

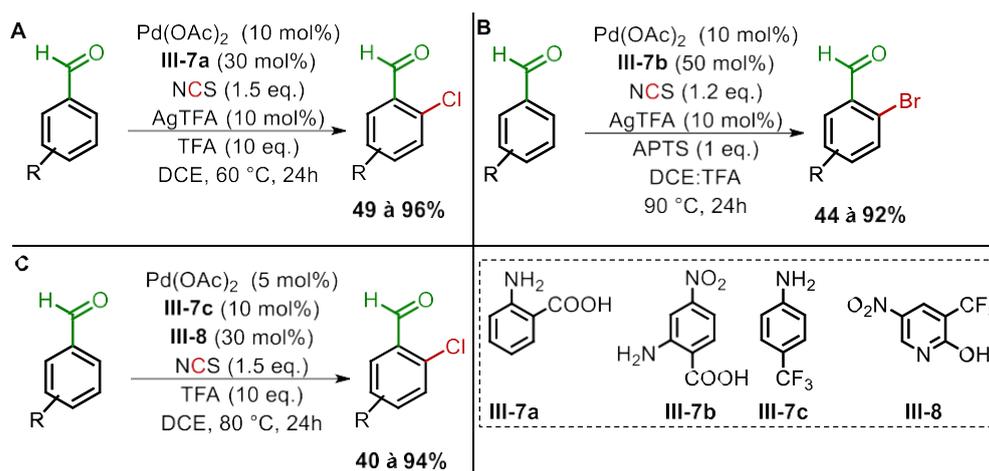


Schéma III.7. Halogénations par activation C-H des benzaldéhydes

Le groupe de Zhang reprend les résultats précédents en utilisant une aniline monodentée **III-7c**, un ligand supplémentaire, **III-8**, qui se lie au palladium pour accélérer l'étape d'activation C-H (ce dernier pouvant récupérer l'hydrogène de la liaison C-H activée).^[13] Ils présentent 32 exemples de chloration de benzaldéhydes avec des rendements satisfaisants à très bons rendements (40 à 94%, Schéma III.7.C). Dans certains cas, l'ajout du ligand montre une légère amélioration des résultats expérimentaux.

Par la suite, le groupe de Sorensen publie la fluoration des benzaldéhydes en utilisant **III-10** comme GDT. Ils présentent 25 exemples avec des rendements faibles à très bons (13 à 84%, Schéma III.8).^[14] La réaction tolère également divers groupes fonctionnels tels que les halogènes, les alkyles, les méthoxyles, les esters et les nitro. Sur le plan mécanistique, ils parviennent à isoler un complexe de palladium sous forme de monomère en le piégeant avec de la triphénylphosphine, montrant la formation d'un complexe monomérique.

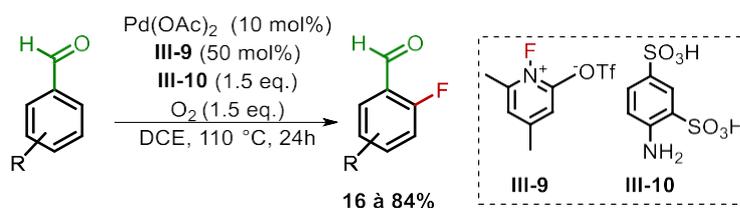


Schéma III.8. Fluoration de benzaldéhyde par activation C-H

1.5. Autres substrats

1.5.a. Substrats aromatiques

D'autres substrats hétérocycliques sont également mis en évidence dans des travaux sur l'halogénéation par activation C-H. Plusieurs des études, précédemment citées, ont exploré

des hétérocycles tels que des dérivés du furane et du thiophène. Dans les divers exemples décrits, le groupement directeur se situe en *alpha* par rapport à l'hétéroatome. Les activations sont en position *ortho*, avec des rendements compris entre 37% et 91%.^{[5][8]b,[9],[14]}

Deux exemples de substrats aromatiques se révèlent particulièrement intéressants. L'halogénéation des 8-aminoquinoléines a été décrite en utilisant le cuivre (+I) halogéné comme donneur d'halogène et NFSI comme oxydant, conduisant à des bons rendements (78-91% sur 21 exemples, Schéma III.9.A).^[15] Dans ce cas, l'activation se produit en C5, soit en *para* de l'amide, qui agit comme groupement directeur. Une proposition mécanistique suggère que le cuivre, une fois oxydé par le NFSI, soit chélaté par l'amide et l'azote de la quinoléine. Ensuite, une étape de transfert mono-électronique (SET) permet l'addition de l'halogène en C5. Le groupe de Zhou a développé l'halogénéation par activation C-H sur des indole-3-carboaldéhydes.^{[16](a)} Pour ce faire, ils ont utilisé la stratégie des groupements directeurs transitoires, avec des anilines, permettant une activation C4. La réaction tolère de nombreux groupes protecteurs sur l'azote de l'indole, ainsi que les groupements halogénés et l'alkyles sur les différentes positions aromatiques de l'indole, avec des rendements satisfaisants à très bons rendements (jusqu'à 82% sur 25 exemples d'halogénations, Schéma III.9.B). Une méthodologie similaire a été développée par l'équipe de Volla en utilisant CuX₂ comme donneur d'halogène.^{[16](b)}

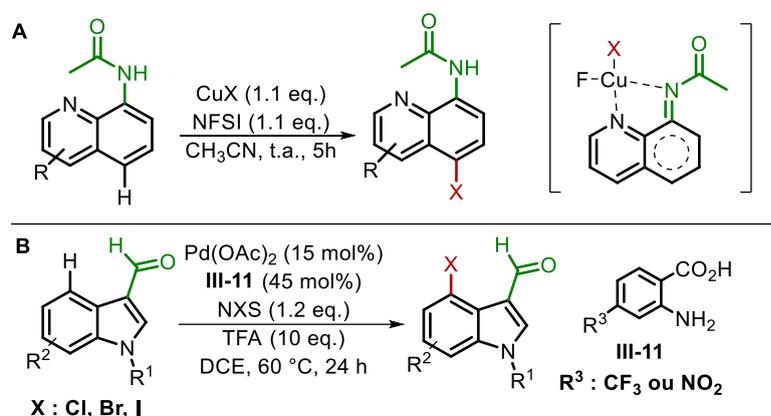
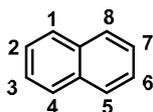


Schéma III.9. Exemples d'halogénations des composés hétérocycliques par activation C-H

1.5.b. Cas du naphthalène

Dans le cadre de cette thèse, l'activation C-H de naphthalène a déjà été introduite dans le chapitre 1. Concernant l'halogénéation, quelques exemples ont été traités et méritent notre attention. Les différents cas illustrés démontrent une sélectivité unique, avec des bons à très bons rendements (60 à 87%) en fonction des méthodes et des GD utilisés (Tableau III.1.

Différentes halogénations par activation C-H du naphthalène



Entrée	Position du GD	Nature GD	Catalyseur	Liaison C-H	Rendement	Ref
1	2	Pyridine	Pd(OAc) ₂	3	X = Cl : 82%	[3]a,b
2	1	Pyridine	Pd(OAc) ₂	2	X = Cl : 70%	[3]b
					X = I : 60%	
3	1	Carbamate	Pd(OAc) ₂	8*	X = 82%	[7]
					X = Br : 87%	
4	1	Ester	Pd(OAc) ₂	8	X = Cl : 78%	[5]
					X = Br : 78%	
5	1	Cétone	Pd(OAc) ₂	8	X = Cl : 70%	[5]
6	2	Amide (<i>N</i> -(2-pyridyle)sulfonyle)	CuX	3	X = Cl : 61%	[9]
					X = Br : 77%	
					X = I : 60%	
7	1	Amide pyrrolidinique	PdCl ₂	8	X = F : 86%	[10]
8	1	Nitrile	Pd(OAc) ₂	8	X = I : 61%	[17]

Tableau III.1. Différentes halogénations par activation C-H du naphtalène

**Résultat non-reproductible, une autre activation en C4 est observée*

Selon les résultats obtenus par différents groupes, deux liaisons peuvent être activées. Il s'agit soit de la liaison en *ortho* du groupement directeur (Tableau III.1, entrée 1, 2, 6, 7, 8 et 9), comme observé précédemment, soit de la liaison en C8 ou *péri* dans certains cas où le groupement directeur est en C1 (Tableau III.1, entrée 3, 4, et 5). Il semble alors que les groupements directeurs faiblement coordonnants du palladium, tels que les esters et les cétones, favorisent une activation en C8, alors que des groupements plus fortement coordonnants imposent une activation en C2 (Tableau III.1). A noter que dans le cas de l'entrée 7, notre groupe a démontré que l'activation était en C8, et non en C2, comme décrit dans la publication.^[10]

I.6. Halogénéation par activation C-H non-dirigée sur des arènes

En 2023, le groupe de van Gemmeren a publié une étude sur l'iodation par activation C-H non-dirigée sur des arènes, présentant des rendements allant de moyens à très bons (32 à 82%).^[18] A l'aide de deux ligands du palladium, **III-11a** et **b**, ils ont réussi à halogéner divers arènes en position *mé*ta (Schéma III.10.A). **III-11a** est un ligand qui peut se chélater avec le catalyseur et promeut l'activation C-H lors de la déprotonation. Quant au second ligand **III-11b**, il permet la stabilisation du ligand et influence l'activité et la régiosélectivité de la réaction. Toutefois, l'activation en *para* est fréquemment observée, en raison des effets électroniques du cycle aromatique. En revanche, la formation de produit iodé en *ortho* est relativement limitée, principalement en raison de contraintes stériques. Même dans le cas de l'étude d'un ester benzoïque **III-12**, un mélange *mé*ta/*para* (75:25) est obtenu, bien que l'activation en *ortho* pourrait être favorisée, l'ester étant un potentiel groupement directeur (Schéma III.10.B). Pour illustrer l'intérêt de leur méthode, ils démontrent que dans le cas du phénol **III-14**, il est possible d'activer chacune des positions disponibles en utilisant soit leur méthode d'activation C-H (après méthylation), soit une *ortho*-lithiation (après protection de l'alcool) ou encore une SEAr (Schéma III.10.C). Ils proposent un mécanisme similaire à ceux décrits précédemment, sauf que dans ce cas-là, le ligand **III-11a** capte l'hydrogène de la liaison C-H après activation. Lors d'une rétro-activation C-H, une liaison C-H se forme entre l'hydrogène précédemment capté et la partie non-halogénée du donneur d'iode **III-11c** pour former du nitrobenzène **III-11d**.

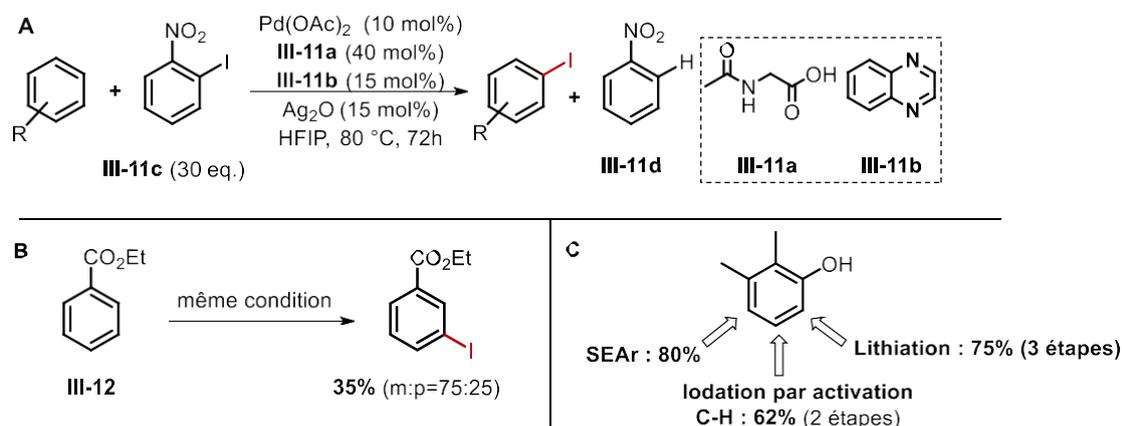


Schéma III.10. Iodation par activation C-H non-dirigée des arènes

I.7. Conclusion et objectifs du projet

En conclusion de cette partie, au cours des vingt dernières années, l'halogénéation par activation C-H des composés aromatiques a été examinée, en utilisant des GD allant de fortement coordonnant au métal tels que la pyridine, à des plus faibles comme les carbonyles. Dans le cas de l'utilisation des aldéhydes, la formation d'un groupement directeur transitoire est nécessaire pour obtenir le produit désiré. Toutes ces études mettent une sélectivité principale : l'activation en position *ortho* par rapport au groupement directeur. Cependant, quelques exceptions sont à noter pour la suite de notre étude. L'halogénéation d'une autre liaison C-H en raison, d'un groupement fortement électrodonneur, permise grâce à une SEAr, constitue une première difficulté à prendre en considération. De plus, dans de nombreux cas, une dihalogénéation peut être observée. Enfin, des activations sur d'autres liaisons C-H ont été observées lors de l'étude de composés non-benzéniques.

Ce chapitre se focalise sur l'étude d'activation C-H sur le naphthalène. Bien que quelques exemples aient été présentés, aucune étude exhaustive n'a été entreprise jusqu'à présent, contrairement aux indoles ou aux quinoléines.^{[15],[16]} Selon les exemples évoqués ci-dessus, il est possible d'observer une activation en *ortho* ou en *péri* en fonction du groupement directeur étudié. Cela constituera l'un des premiers résultats à investiguer. Il serait également intéressant de concevoir une stratégie permettant d'activer distinctement les deux liaisons. Un large éventail de groupements directeurs est envisageable ; toutefois, l'utilisation d'un aldéhyde semble être un choix judicieux en vue de potentielles applications en synthèse. Comme mentionné précédemment, si le 1-naphtaldéhyde **III-13a** est choisi, la présence d'une amine pour former un groupement directeur transitoire semble intéressante pour coordonner le métal choisi pour réaliser l'activation C-H (Schéma III.11).

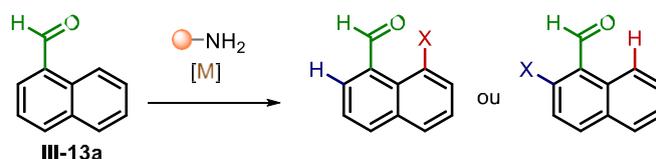
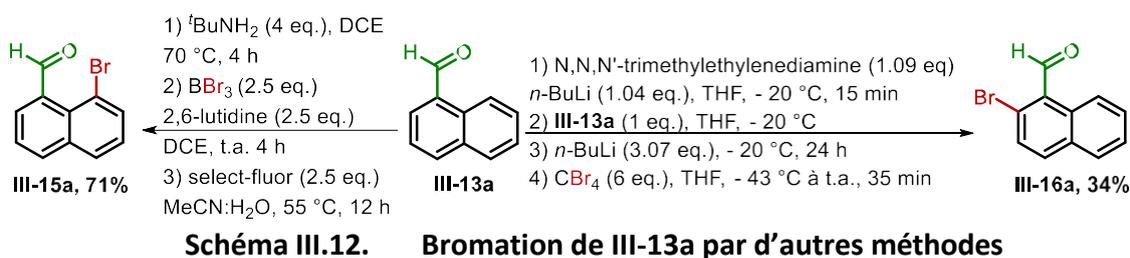


Schéma III.11. Objectif : halogénations régiosélectives de 1-naphtaldéhydes III-13a

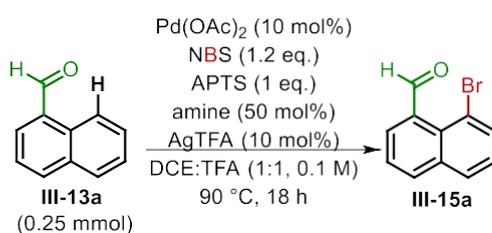
II. Résultats et discussion

Deux méthodes permettent la directe bromation du 1-naphtaldéhyde (Schéma III.12). La bromation de **III-13a** par boronation *via* une SEAr, passant par une imine comme intermédiaire, a donné un rendement de 71%.^[19] De plus, la bromation et l'iodation ont été réalisées par *ortho*-lithiation avec un rendement de 35 % et 40%.^[20] Pour les mêmes raisons que précédemment énoncées, cette méthode reste limitée en termes de tolérance de fonction chimique et avec une régiosélectivité unique.



II.1. Résultats préliminaires

Cette étude débute par l'halogénéation du 1-naphtaldéhyde par activation C-H, s'inspirant des conditions préalablement utilisées par Yu.^[12] Le réactif est en présence d'un excès de donneur d'halogène, NBS, d'un catalyseur, le palladium (+II) diacétate, d'acides, TFA et APTS, également en excès, et d'un sel d'argent AgTFA, en quantité catalytique. A ce mélange, une amine est ajoutée en quantité catalytique. Cette dernière permet la formation *in situ* d'une imine, laquelle devrait permettre l'activation C-H (Tableau III.2).

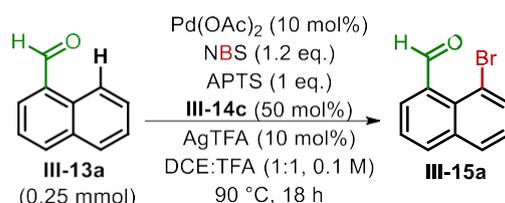


Entrée	1	2	3
Amine	 III-14a	 14b	 III-14c
Proportion III-15 : III-13	1 : 2	1 : 0	1 : 0

Tableau III.2. Premiers résultats de bromations en fonction de l'amine introduite

Dans une première étape, trois amines ont été évaluées : **III-14a**, **b** et **c**. Dans ces conditions, du 8-bromo-1-naphtaldéhyde **III-15** a été formé (Tableau III.2). La conversion est totale lorsque l'amine **III-14b** ou **c** est utilisée (Tableau III.2, entrée 2 et 3).

A la lumière de ces résultats, plusieurs tests ont été réalisés pour évaluer l'importance de chacun des réactifs dans le cas de la bromation (Tableau III.3). Les conditions expérimentales sont identiques, avec **III-14c**, à l'exception de la concentration qui a été augmentée à 0.2 M, entraînant un rendement de 75%. Tout d'abord, la présence de AgTFA ne semble pas affecter le rendement de la réaction et n'est donc plus employée par la suite (Tableau III.3, entrée 1). Plus surprenant, la présence d'APTS est nécessaire pour obtenir une conversion significative, malgré la présence de TFA en tant que cosolvant. Cela peut s'expliquer par une acidité plus forte de l'APTS permettant d'améliorer l'activité catalytique ou/et d'activer le NBS, comme suggéré par les travaux de Rao^[5] et Jafari^[7] ($pK_{a\text{ APTS}} = -2.8$, $pK_{a\text{ TFA}} = 0.3$, Tableau III.3, entrée 2). En absence de palladium, seules des traces de produits sont observées, en raison d'une potentielle SEAr concurrente à l'activation C-H (Tableau III.3, entrée 3).



Entrée	Variation depuis les conditions de Tableau III.2, entrée 3	Rendement III-15 (%)*
1	Absence de AgTFA	75
2	Absence de APTS	22
3	Absence de palladium (+II) diacétate	Traces

Tableau III.3. Récapitulatif de l'importance de chacun des réactifs

*Rendement RMN déterminé par 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne

À partir des résultats précédemment obtenus, un criblage d'amines a été mis en place. L'objectif est de trouver la meilleure candidate pour former l'imine, agissant comme le GDT, afin d'obtenir la meilleure réactivité. Quatorze amines ont été sélectionnées en se basant sur les données extraites de la littérature, notamment celle de Yu^[12] (Schéma III.13).

Ce criblage a révélé que les meilleurs rendements de **III-15a** sont observés avec les amines **III-14c**, **14i** et **14j** avec des rendements respectifs de 71%, 58% et 47%. Dans les trois cas se sont des amines non-aromatiques. Lors de l'emploi des amines aromatiques non-substituées par des groupements électrodonneurs ou attracteurs **III-14d**, **14e** et **14h**, seulement des traces de produits sont observées. Cependant, cette étude relève que l'utilisation d'amines n'était pas nécessaire.

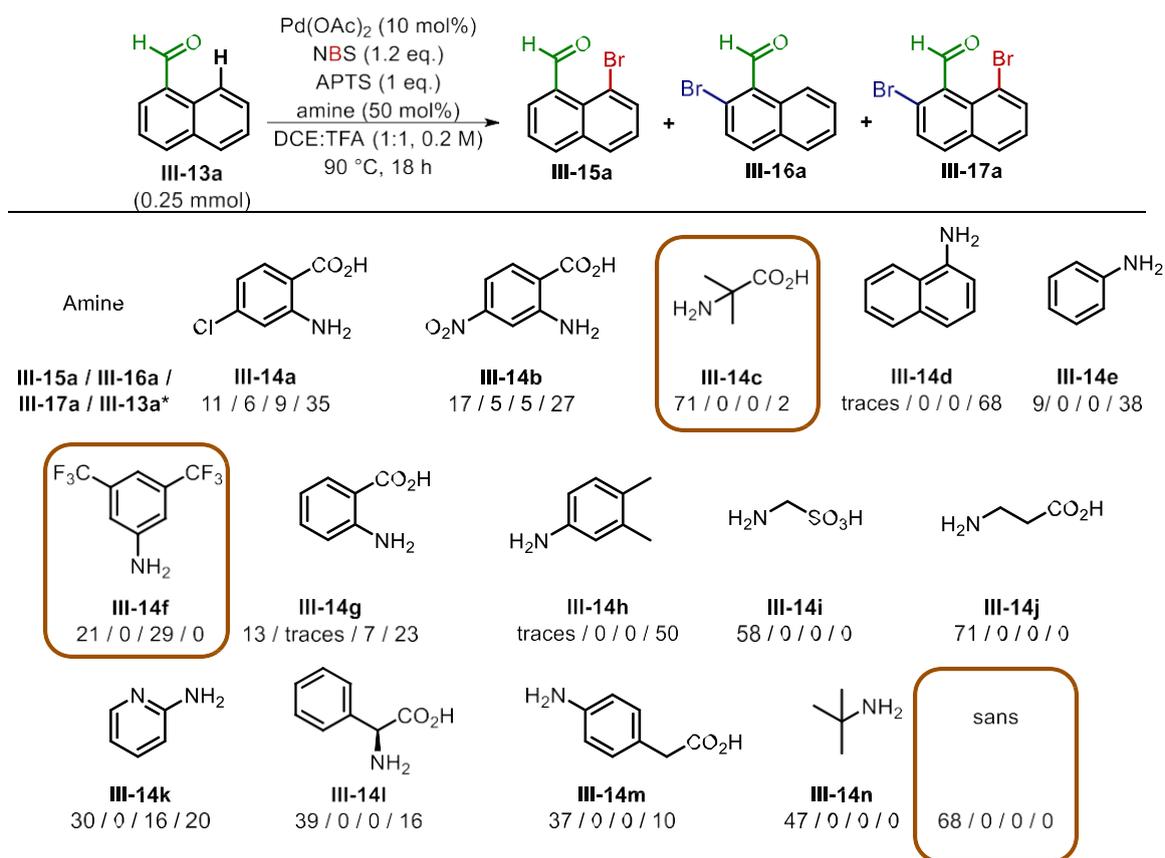


Schéma III.13. Résultats du criblage d'amine lors de la bromation de III-13a

*Rendement RMN déterminé par 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne

En comparant le meilleur rendement de **III-15** lors de l'utilisation d'une amine, en l'occurrence la **III-14c** (Schéma III.13, entrée 3) et le cas où aucune amine n'est utilisée (Schéma III.13, entrée 15), les rendements sont similaires : 71% contre 68%. Il est plausible de supposer que l'aldéhyde, dans le cas du 1-naphtaldéhyde, puisse coordonner le palladium et permettre une activation C-H en position C8. Plusieurs questions se posent, notamment sur le rôle des amines, compte tenu des variations de rendements observées.

Plusieurs hypothèses peuvent être envisagées, comme le fait que l'amine puisse se fixer sur le palladium, devenant un ligand influençant la réactivité. Une autre hypothèse serait que l'imine se forme malgré tout et induit une compétition entre l'imine et l'aldéhyde. Cette seconde hypothèse trouve un écho dans l'observation du 2-bromo-1-naphtaldéhyde **III-16a** et du 2,8-dibromonaphtaldéhyde **III-17a**. En effet, dans le cas des anilines **III-14a** et **b**, une faible quantité de ces produits est observée : compte tenu des rendements observés, il est difficile de supposer quelle activation se produit en premier. En revanche, dans le cas de l'aniline **III-14f**, une proportion similaire de **III-15a** et **III-17a** est observée. C'est également dans ce cas que la proportion de produit halogéné en C2 est la plus élevée, atteignant 29%.

En conclusion, l'activation en position C8 est favorisée avec l'aldéhyde en tant que GD. L'utilisation d'amines pour former un GDT n'est donc pas nécessaire. En revanche, il semble que l'activation en C2 soit possible, mais non favorisée selon notre stratégie. En effet, il y a une compétition entre l'aldéhyde GD et l'imine GDT, conduisant ainsi à la formation de **III-15a**, **III-16a** et de **III-17a**, lors de dibromation.

La bromation présentant une sélectivité en C2 revêt un intérêt particulier, évitant l'utilisation de *n*-BuLi (Schéma III.12), notre stratégie a été ajustée. Les travaux de Zhang ont démontré l'oxygénation du 1-naphtaldéhyde en C8 et C2 par activation C-H au palladium. Dans le cas de l'activation C8, il utilise une amine pour former un GDT. En revanche, pour l'activation en C2, il forme initialement une imine, l'isole et puis l'utilise pour oxygéner la position *ortho* (Schéma III.14).^[21] Cette stratégie semble pouvoir être adaptée dans notre situation, en prenant en compte la suppression des acides, car leur présence entraînerait l'hydrolyse de l'imine et ramènerait au problème initial.

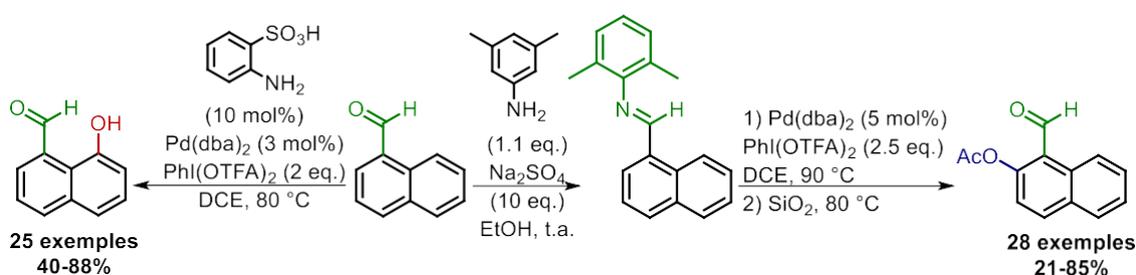


Schéma III.14. Oxygénation par activation C-H du 1-naphtaldéhyde

II.2. Optimisation des réactions

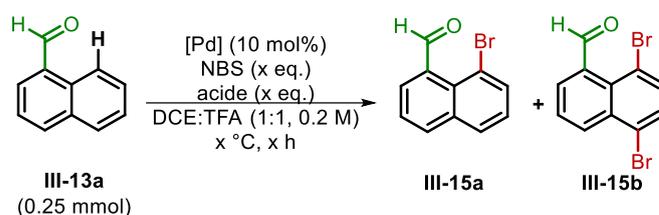
II.2.a. Optimisation de l'halogénéation en position C8 du 1-naphtaldéhyde par activation C-H

II.2.a.i. Bromation

Dans le but d'optimiser la bromation en C8, chacun des paramètres réactionnels a été évalué en reprenant les résultats du criblage précédemment présenté. La température joue un rôle crucial dans les activations C-H ; ainsi, dans le cas présent, la diminution de 20 °C entraîne une chute de 12% de rendement (Tableau III.4, entrée 2). En revanche, une augmentation de 20 °C permet une légère hausse atteignant les 72% (Tableau III.4, entrée 3). Par la suite, la quantité de NBS a été augmentée à 1.5 équivalent. Cela a entraîné la formation d'un nouveau produit dibromé **III-15b** (Tableau III.4, entrée 4). En ajoutant un large excès de NBS, seul le nouveau produit a été isolé, avec 70% de rendement, et a été identifié comme

étant le 5,8-dibromonaphtaldéhyde. Dans les conditions de l'entrée 3, des traces de ce produit pouvaient être observées ; afin d'éviter une dibromation, sûrement due à une SEAr, l'équivalence de NBS a été réduite à 1.05 avec un rendement similaire de 72% (Tableau III.4, entrée 7).

L'influence de l'acide a ensuite été évaluée. D'autres acides tels que l'acide trifluorométhanesulfonique, avec un $pK_a = -14$, inférieur à celui du TFA, ont été introduits (Tableau III.4, entrées 8 et 9). Dans ce cas précis, le rendement chute à 13% en raison de la dégradation de **III-15a**. Enfin, la durée de la réaction a pu être réduite à 2 heures, contre 16 heures auparavant (Tableau III.4, entrées 11 et 12).



Entrée	Température (°C)	Eq. NBS	Nature et eq. de l'acide	Temps (h)	Rendement III-15a (%)*	Rendement III-15b (%)*
1	70	1.2	APTS (1 eq.)	16	56	0
2	90	1.2	APTS (1 eq.)	16	68	0
3	110	1.2	APTS (1 eq.)	16	72	Traces
4	110	1.5	APTS (1 eq.)	16	52	10
5	110	1	APTS (1 eq.)	16	53	0
6	110	3	APTS (1 eq.)	16	0	70
7	110	1.05	APTS (1 eq.)	16	72	0
8	110	1.05	PivOH (1 eq.)	16	58	0
9	110	1.05	TfOH (1 eq.)	16	13	0
10	110	1.05	APTS (0.5 eq.)	16	64	0
11	110	1.05	APTS (1 eq.)	1	60	0
12	110	1.05	APTS (1 eq.)	2	72	0

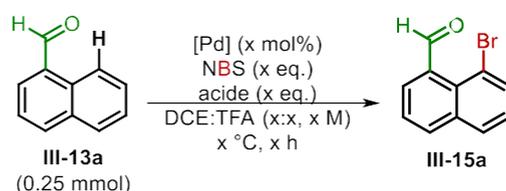
Tableau III.4. Optimisation de la bromation en C8 du III-13 (partie 1)

*Rendement RMN déterminé par 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne

Dans un second temps, la proportion de DCE et de TFA en tant que co-solvant a été modifiée, mais cela n'a pas conduit à une amélioration notable du rendement (Tableau III.5, entrées 1 à 6). En revanche, en concentrant le milieu réactionnel, le rendement a été légèrement augmenté, atteignant 75%.

Plusieurs catalyseurs ont été ciblés, tels que le PdTFA_2 , le $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, tous deux avec un degré d'oxydation +II, comme le $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, ainsi que le $\text{Pd}(\text{dba})_2$, avec un degré d'oxydation de 0. Les rendements sont similaires entre $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ et $\text{Pd}(\text{dba})_2$. Il a été possible de réduire la charge catalytique à 5% sans altérer le rendement. Le $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ a été conservé en raison de

son coût économique, le poids moléculaire étant plus de deux fois inférieur, malgré un prix légèrement supérieur (Tableau III.5, entrées 6 à 10). Un test sans palladium a été réalisé, seules des traces de produits ont été observées (Tableau III.5, entrée 11). Il est probable que d'autres produits bromés aient été formés, tels que du 5-bromo-1-naphtaldéhyde ; mais dans des proportions faibles, laissant supposer des dégradations.



Entrée	DCE : TFA	Concentration (M)	Nature et charge du catalyseur	Rendement III-15a (%) [*]
1	2 : 1	0.2	Pd(OAc) ₂ – 10%	70
2	12 : 1	0.2	Pd(OAc) ₂ – 10%	53
4	1 : 1	0.1	Pd(OAc) ₂ – 10%	64
5	1 : 1	0.5	Pd(OAc) ₂ – 10%	75
6	1 : 0	0.5	Pd(OAc) ₂ – 10%	0
7	1 : 1	0.5	PdTFA ₂ – 10%	53
8	1 : 1	0.5	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ – 10%	12
9	1 : 1	0.5	Pd(dba) ₂ – 10%	71
10	1 : 1	0.5	Pd(OAc) ₂ – 5%	75
11	1 : 1	0.5	X	Traces

Tableau III.5. Optimisation de la bromation en C8 de III-13a (partie 2)

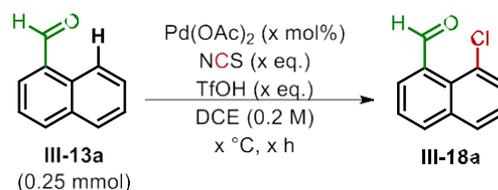
^{*}Rendement RMN déterminé par 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne

En conclusion, la température de réaction sera de 110 °C, le temps de réaction de 2 heures, l'équivalence de NBS de 1.05, et la quantité de palladium utilisée sera réduite à 5% molaire.

II.2.a.ii. Chloration

Après avoir porté notre intérêt sur la bromation, la chloration a été étudiée dans des conditions similaires, tout en nous inspirant des conditions de Rao.^[5] Ainsi, le TFA et l'APTS ont été remplacés par le TfOH et le NBS par le NCS. Dans les conditions initiales, le 8-chloro-1-naphtaldéhyde **III-18a** a été formé avec un rendement de 45% (Tableau III.6, entrée 1). Cependant, à 110 °C, des problèmes de reproductibilité ont été observés, conduisant à de nombreuses incohérences. La température de réaction a donc été abaissée à 80 °C, et lorsque le temps de réaction a été étudié, il est remarquable d'obtenir un pic de rendement à 2h, avec un rendement de 81%, suivi d'une diminution à 28% pour 15 h de réaction, due à des dégradations (Tableau III.6, entrées 2 à 5).

L'excès de NCS a été augmenté dans le but d'observer une potentielle dichloration mais un tel produit n'a pas été formé. La quantité de TfOH utilisée a été analysée et a montré un rendement optimal à 4 et 6 équivalents. En effet, une quantité plus faible ralentit la cinétique de la réaction, tandis qu'une quantité plus importante augmente la dégradation du produit (Tableau III.6, entrées 6 à 9). Pour finir, la charge catalytique a été diminuée à 7% (Tableau III.6, entrées 10 et 11).



Entrée	Température (°C)	Temps (h)	Eq. NCS	Eq. TfOH	Charge du catalyseur	Rendement III-18a (%)**
1	110	2	1.2	4	10	45
2	80	2	1.2	4	10	80
3	80	1	1.2	4	10	70
4	80	4	1.2	4	10	77
5	80	15	1.2	4	10	28
6	80	2	2	4	10	80
7	80	2	1.2	2	10	57
8	80	2	1.2	6	10	80
9	80	2	1.2	10	10	36
10	80	2	1.2	4	7	80
11	80	2	1.2	4	5	59

Tableau III.6. Optimisation de la chloration en C8 de III-13a

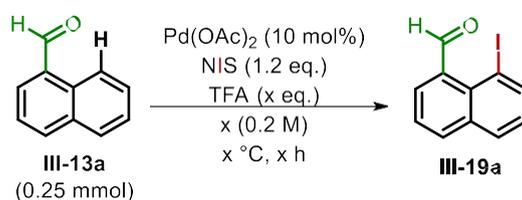
**Rendement RMN déterminé par 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne

En conclusion, la température de réaction sera fixée à 80 °C, le temps de réaction à 2 heures, la quantité de NCS restera inchangée, le nombre d'équivalent d'acide triflique sera de 4 et la charge catalytique est abaissée de 7%.

II.2.a.iii. Iodation

Avec pour objectif de synthétiser le 8-iodo-1-naphtaldéhyde **III-19a**, une optimisation de l'iodation par activation C-H a été entreprise. Malgré quelques résultats prometteurs, le rendement n'a jamais dépassé les 50%. Cela est notamment dû au fait d'une dégradation, ainsi qu'à une faible reproductibilité des résultats. Plusieurs acides ont été testés, seulement lors de l'utilisation du TFA, du produit a pu être observé (Tableau III.7, entrées 1 à 3). Ni l'augmentation de la température, ni du nombre d'équivalents de TFA, ni du temps de réaction

n'a permis d'améliorer fortement le rendement (Tableau III.7, entrées 4 à 6). En utilisant un mélange de DCE et d'HFIP, le rendement a pu être amélioré à 46% (Tableau III.7, entrée 7). Cependant, la présence d'une forte proportion de réactifs, 30%, est à noter. Les deux produits ayant une polarité très proche, il n'a pas été possible de les séparer. Au vu de la facilité de bromation ou de chloration, cette réaction n'a pas été plus optimisée.



Entrée	Nature et eq. de l'acide	Température (°C)	Temps (h)	Solvant	Rendement de III-19 (%)**
1	TfOH (1 eq.)	80	2	DCE	0
2	TFA (1 eq.)	80	2	DCE	20
3	PivOH (1 eq.)	80	2	DCE	0
4	TFA (4 eq.)	80	2	DCE	26
5	TFA (1 eq.)	110	2	DCE	26
6	TFA (1 eq.)	80	4	DCE	19
7	TFA(1 eq.)	80	2	DCE : HFIP	46

Tableau III.7. Optimisation de l'iodation en C8 de III-13a

**Rendement RMN déterminé par 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne

II.2.a.iv. Fluoration

Quelques essais de fluoration ont été esquissés, soit en utilisant du NFSI comme donneur de fluor, soit en s'inspirant des travaux de Sorensen.^[14] Cependant, le 8-fluro-1-naphtaldéhyde n'a pas été observé dans les deux cas. Dans ce contexte, l'étude n'a pas été poursuivie.

II.2.b. Optimisation de l'halogénéation en position C2 du 1-naphtaldéhyde par activation C-H

D'après la stratégie établie en fin de partie préliminaire, la première étape est de réussir à former une imine pour pouvoir ensuite l'utiliser pour halogéner **III-13a**. Le principal problème lié à l'utilisation d'une imine est sa formation. L'imine étant en équilibre avec l'aldéhyde, il est souvent difficile d'atteindre une conversion totale. De plus, l'imine s'hydrolyse facilement sur des plaques CCM ou pendant la purification sur la silice. Plusieurs méthodes ont été employées (Schéma III.15) : l'utilisation d'un dispositif Dean-Stark pour

éliminer l'eau formée et favoriser l'équilibre vers l'imine. Une autre méthode similaire est l'utilisation d'un asséchant tel que le MgSO_4 , le Na_2SO_4 , ou du tamis moléculaire, catalysé par un acide tel que l'AcOH ou l'APTS. Il est aussi possible d'utiliser une catalyse basique avec une base organique telle que la pyrrolidine. Toutes ces méthodes se sont avérées soit peu efficaces, soit difficiles à reproduire, soit difficiles à purifier (uniquement par recristallisation), mais aussi dépendantes de l'aniline utilisée pour former le produit. Finalement, une dernière méthode a montré des résultats prometteurs en utilisant des irradiations au micro-onde, avec un léger excès d'aniline, sans utilisation de solvant ou d'additif. C'est la méthode avec laquelle la formation a été la plus efficace, car elle peut être suivie par RMN proton, ne nécessite pas de purification, et le produit peut être directement utilisé pour réaliser l'activation C-H.

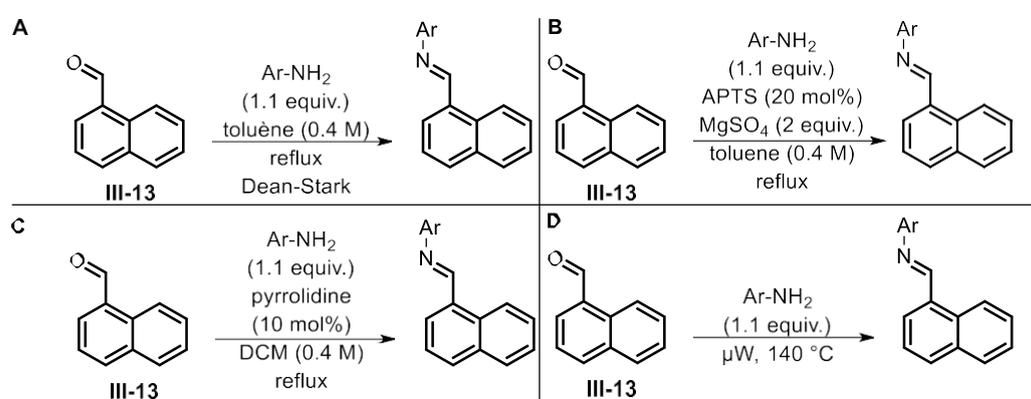
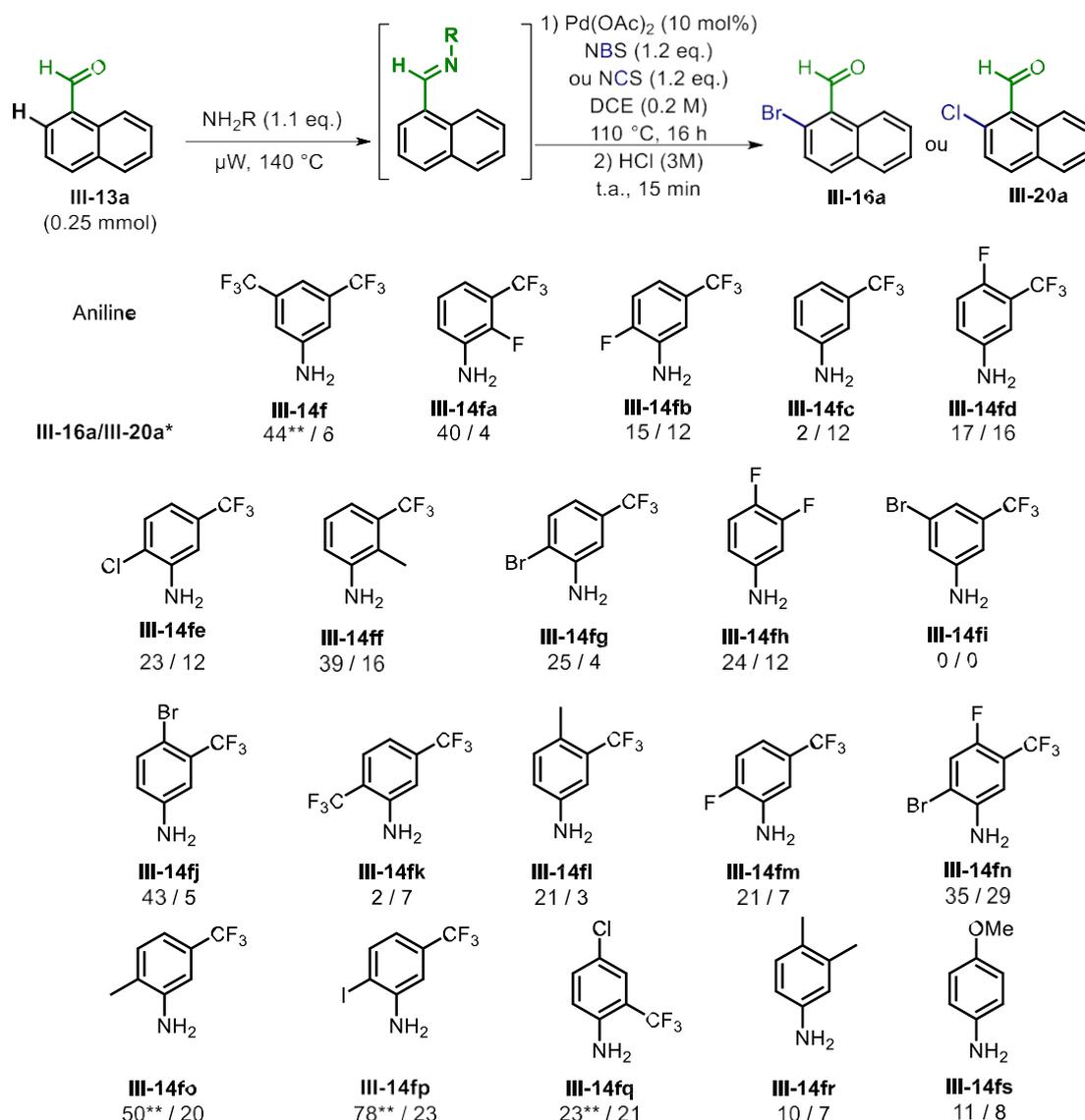


Schéma III.15. Méthodes utilisées pour synthétiser les imines

En utilisant la méthode avec le micro-onde, de nombreuses imines ont pu être synthétisées à partir de **III-13a** et d'aniline portant un groupement CF_3 en *mé*ta, la meilleure candidate obtenue du précédent criblage. Par la suite, une bromation et une chloration par activation C-H ont été réalisées afin de déterminer la meilleure aniline pour activer la position C2 (Schéma III.16). Après l'activation, une hydrolyse est nécessaire pour reformer l'aldéhyde et déterminer le rendement de **III-16a** ou **III-20a**.

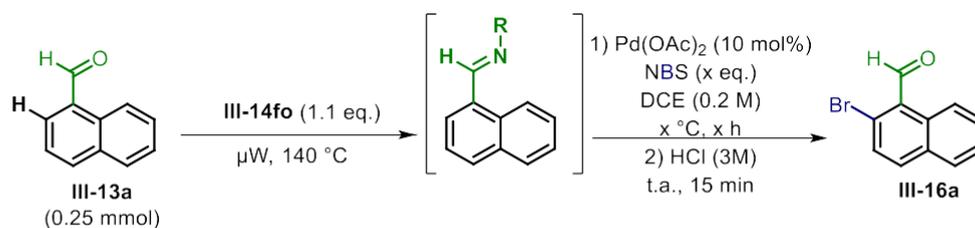
Deux anilines ont montré un potentiel intéressant, la **III-14fo** et la **III-14fp**, atteignant respectivement 50% et 78% de rendement de **III-16a**. Cependant, l'utilisation de **III-14fp** n'a pas été retenue à cause des problèmes tels que l'iminisation difficile à reproduire, une hydrolyse complexe (avec des conditions rudes : TFA (10 eq.) à 120 °C pendant 24 heures) et une séparation complexe (l'aniline éluant en même temps que le produit). La suite de l'optimisation sera donc effectuée avec **III-14fo**. De plus, la chloration en C2 de **III-13a** n'a jamais dépassé les 30% ; cette réaction ne sera donc pas davantage optimisée.


Schéma III.16. Criblage d'anilines pour réaliser l'activation en C2

*Rendement RMN déterminé par 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne

 ** Traces de **III-17a** (moins de 5%)

Quelques améliorations de la bromation en C2 du naphtaldéhyde **III-13a** par activation C-H ont par la suite été obtenues. Le temps de réaction a pu être réduit à 2 heures, comme pour la bromation en C8. Cependant, la présence de **III-17a** pose un problème pour la séparation avec le produit ; la proportion de produit dibromé augmente avec la quantité de NBS utilisée (Tableau III.8, entrée 3 et 4). La température a donc été abaissée à 80 °C pour éviter sa formation. Cette modification a entraîné une légère diminution du rendement à 48%, qui a pu être relevée à 52% en laissant la réaction se prolonger pendant 4 heures (Tableau III.8, entrée 5). Pour finir, des ligands employés par Zhang ont été évalués, ne permettant pas d'améliorer le rendement (Tableau III.8, entrée 7).^[13]



Entrée	Temps (h)	Température (°C)	Eq. NBS	mol% de pyridine-2-ol	Rendement III-16a (%)*	Rendement III-13a (%)*
1	16	110	1.2	0	50	20
2	2	110	1.2	0	48	9
3	2	110	2	0	26	21
4	2	110	3	0	25	26
5	2	80	1.2	0	47	0
6	4	80	1.2	0	52	0
7	4	80	1.2	80	51	0

Tableau III.8. Optimisation de la bromation en C2 de III-13

*Rendement RMN déterminé par 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne

II.3. Portée synthétique de la réaction

II.3.a. Synthèse des produits de départ

Afin d'évaluer le potentiel synthétique des réactions précédemment optimisées, la synthèse de naphtaldéhydes a été nécessaire.

La synthèse des dérivés du 1-naphtaldéhyde **III-13a** comportant un méthyle en position 3, 4 et 6 est réalisable par oxydation au CAN. D'après les travaux de Sydnes, il est possible d'oxyder sélectivement en aldéhyde une des positions méthyliques en partant d'un naphtalène disubstitué par deux groupements méthyles.^[22] En reprenant cette méthodologie, il a été possible de synthétiser les composés **III-13c**, **III-13d** et **III-13e** avec les rendements suivants : 39%, 58%, et 22% (Schéma III.17.A.). Les rendements obtenus par la littérature sont les suivants : 79%, 70% et 89%. Un fort écart est à constater entre nos valeurs et celle publiée par Sydnes. Il a donc été décidé d'employer une autre méthode en partant d'un 1-bromonaphtalène, méthylié en C2 ou C4, et du *n*-BuLi, pour former une espèce lithiée, grâce à l'échange métal-halogène. Par la suite, du DMF est ajouté afin de former l'aldéhyde. Deux produits de départ sont obtenus par cette voie : le **III-13f** et **III-13d** avec des rendements respectifs de 65% et 80% (Schéma III.17.B.).

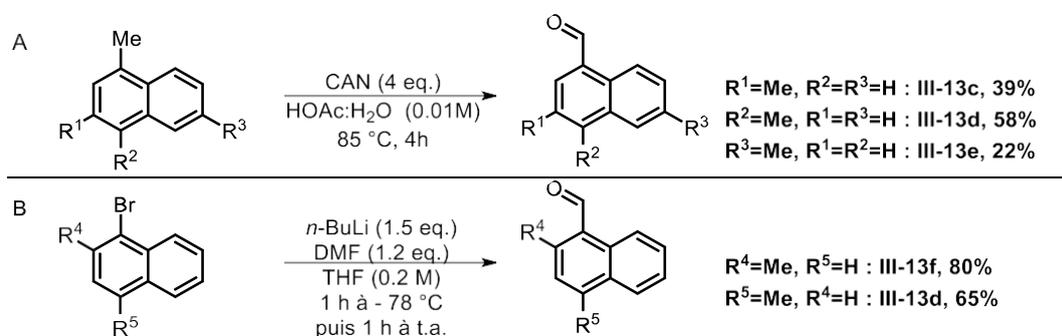
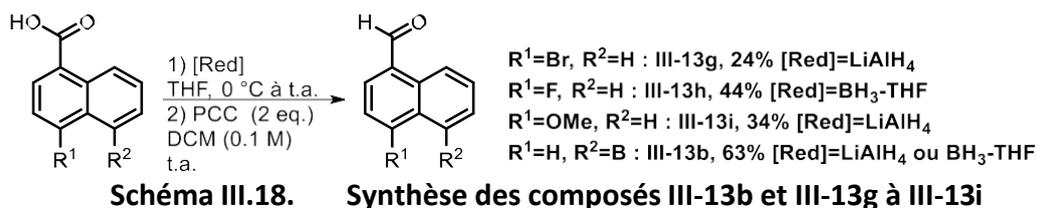
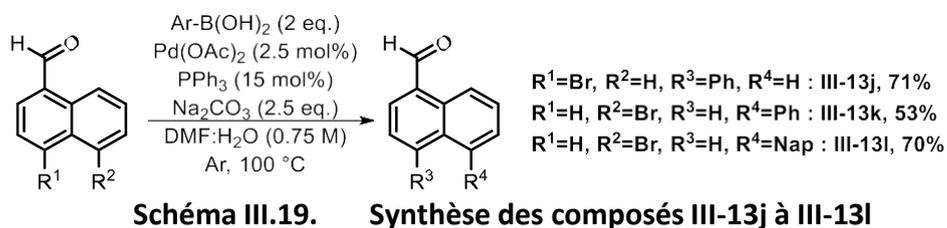


Schéma III.17. Synthèse des composés III-13c à III-13f

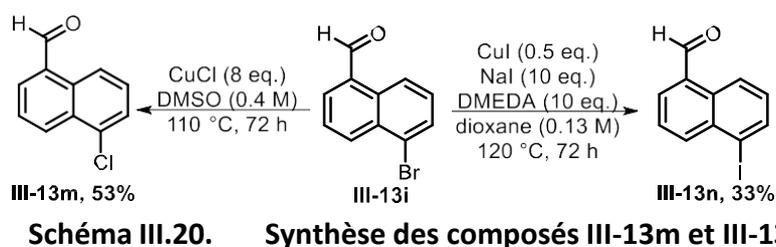
De nombreux acides naphtoïques sont commercialement disponibles ou peuvent être synthétisés, comme le **II-6a₁₂'**. Il est alors possible de réduire l'acide en alcool, en utilisant des réducteurs tels que LiAlH₄ ou BH₃-THF, puis de l'oxyder en aldéhyde avec le PCC ou le periodinane de Dess-Martin. Quatre naphtaldéhydes sont ainsi obtenus **III-13g**, **III-13h**, **III-13i** et **III-13b**, avec des rendements en deux étapes de 24%, 44%, 34% et 63% respectivement (Schéma III.18). Les naphtaldéhydes **III-13g** et **III-13b** sont synthétisés par Zhang avec des rendements de 80% et 76%, en utilisant le BH₃-THF et le PCC.^[23] Une des pistes pour expliquer la différence de résultats est que nous avons observé, dans le cas de composés halogénés, la réduction du brome ou du fluor en hydrogène, formant le 1-hydroxynaphtalène (entre 5 et 10% du brut), difficilement séparable du produit d'intérêt.



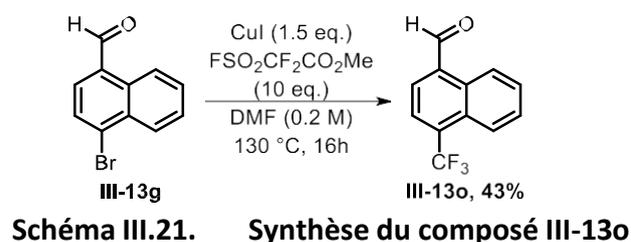
Les 1-naphtaldéhydes bromés se révèlent être de bons substrats de départ pour la formation de nouveaux réactifs. Le couplage de Suzuki-Miyaura a ainsi permis d'obtenir trois produits comportant des groupements aryles : le **III-13j**, **III-13k** et **III-13l**, avec des rendements respectifs de 71%, 53% et 70% (Schéma III.19). Dans le cas de la synthèse de **III-13k**, environ 5% de naphtaldéhyde ont été observés dans le produit brut, expliquant ainsi un rendement légèrement plus faible. Ce produit est formé lorsque le couplage est stoppé à l'addition oxydante.



En plus, outre ces composés, il est possible de réaliser un échange halogène-halogène pour obtenir un composé chloré **III-13m**, ou iodé, **III-13n**, avec des rendements de 53% et 30% (Schéma III.20). Zhang synthétise **III-13m** avec un rendement de 74%.^[23] Dans notre cas, une partie du produit n'a pas été convertie et du 1-naphtaldéhyde a pu être isolé (**III-13m:III-13i**: 2:1 dans le brut).



Avec une réaction au cuivre, le composé trifluorométhylé **III-13o** a été formé avec un rendement de 43% (Schéma III.21). Dans ce cas également, du naphtaldéhyde a été isolé.



La synthèse d'un 1-naphtaldéhyde avec un ester en *para* de l'aldéhyde, **III-13p**, est intéressante pour étudier l'influence entre ces deux groupements directeurs. Il est possible de l'obtenir en trois étapes : une estérification, suivie d'une bromation benzylique et d'une oxydation en aldéhyde (Schéma III.22). Le rendement global est de 8%, bien en dessous des 81% affichés par Zhang, utilisant une voie de synthèse similaire.^[21] Le faible résultat dans notre cas est dû à un faible rendement lors de la seconde étape.

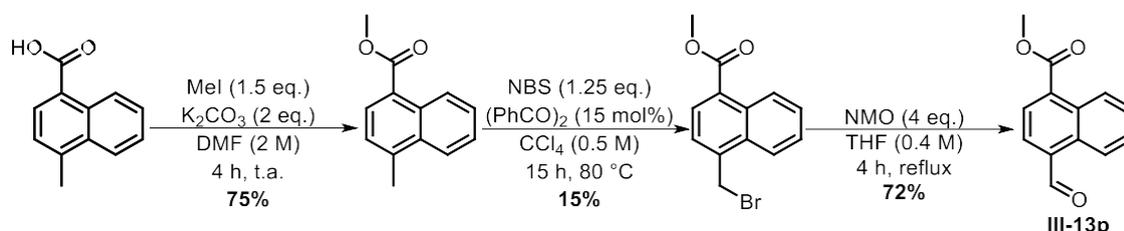


Schéma III.22. Synthèse du composé III-13p

Le méthanesulfonate **III-13q** est obtenu à partir de l'alcool correspondant avec un rendement de 62% (Schéma III.23), proche du rendement obtenu par Zhang de 87%.^[23]

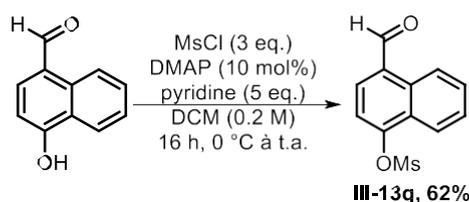


Schéma III.23. Synthèse du composé III-13q

Finalement, deux composés tricycliques ont été formés en reprenant la synthèse développée dans le Chapitre 2 (Schéma III.24). La formylation de l'acénaphthène permet d'obtenir, d'après les résultats de Misra, **III-13r** avec un rendement de 57%, résultat proche du notre, 48%.^[24] En suivant la méthodologie développée par Shi, le tricycle **II-6a₁₄''** est formé.^[25] Il est ensuite réduit par LiAlH₄, puis oxydé par le réactif de Dess-Martin pour former **III-13s** avec un rendement sur trois étapes de 25%.

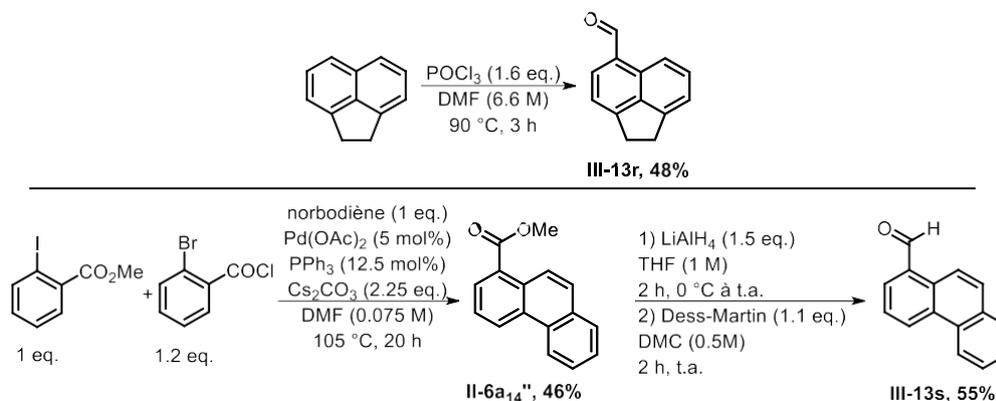


Schéma III.24. Synthèse des composés III-13q et III-13r

La synthèse de ces substrats est une base diverse, comportant de nombreuses fonctions chimiques sur les différentes positions du cycle de naphthalène, pour évaluer la portée synthétique des réactions d'halogénéation par activation C-H précédemment optimisées. Ils seront complétés par d'autres composés commerciaux.

II.3.b. Synthèse de 8-halogéné-1-naphtaldéhyde

Les différents substrats précédemment synthétisés ainsi que des composés commerciaux, **III-13** à **III-13-v**, ont été utilisés pour réaliser la bromation et la chloration par activation C-H (Schéma III.25 et Schéma III.26). Dans un premier temps, les composés **III-15a** et **III-18a** ont été isolés avec des rendements respectifs de 73 et 78%, proches des résultats obtenus lors de l'optimisation. Il a d'ailleurs été possible d'augmenter l'échelle de la bromation, passant ainsi de 78 mg de réactif à 1 g, et d'obtenir un meilleur rendement de 82%.

La réaction tolère les groupements alkyles, aryles et halogénés sur les positions C4 et C5, avec des rendements compris entre 41% et 91%. Il est à noter que la synthèse des composés **III-18d** et **III-15b**, ainsi que de **III-15h**, **III-15j** et **III-15o**, est plus difficile en raison d'un manque de réactivité. Le temps de réaction a donc été augmenté à 16 ou 4 heures. Le composé **III-15m** a pu être analysé par rayons X afin de confirmer sa structure moléculaire. La disparition du proton en C8, plus déblindé que les autres protons aromatiques, était déjà une bonne indication de la position de l'halogénéation après l'activation C-H.

Le composé trifluorométhylé a pu être bromé et chloré, formant **III-15o** et **18o**, avec un bon rendement de 67% pour la chloration.

Il est assez surprenant de constater que de bons résultats lors de l'halogénéation du produit comportant un phényle en position C5, alors que, dans le cas d'un naphthalène sur la même position, un mélange non-séparable de réactif et de produit bromé (1 :4) a été observé, et aucune réactivité n'a été constatée lors de la chloration.

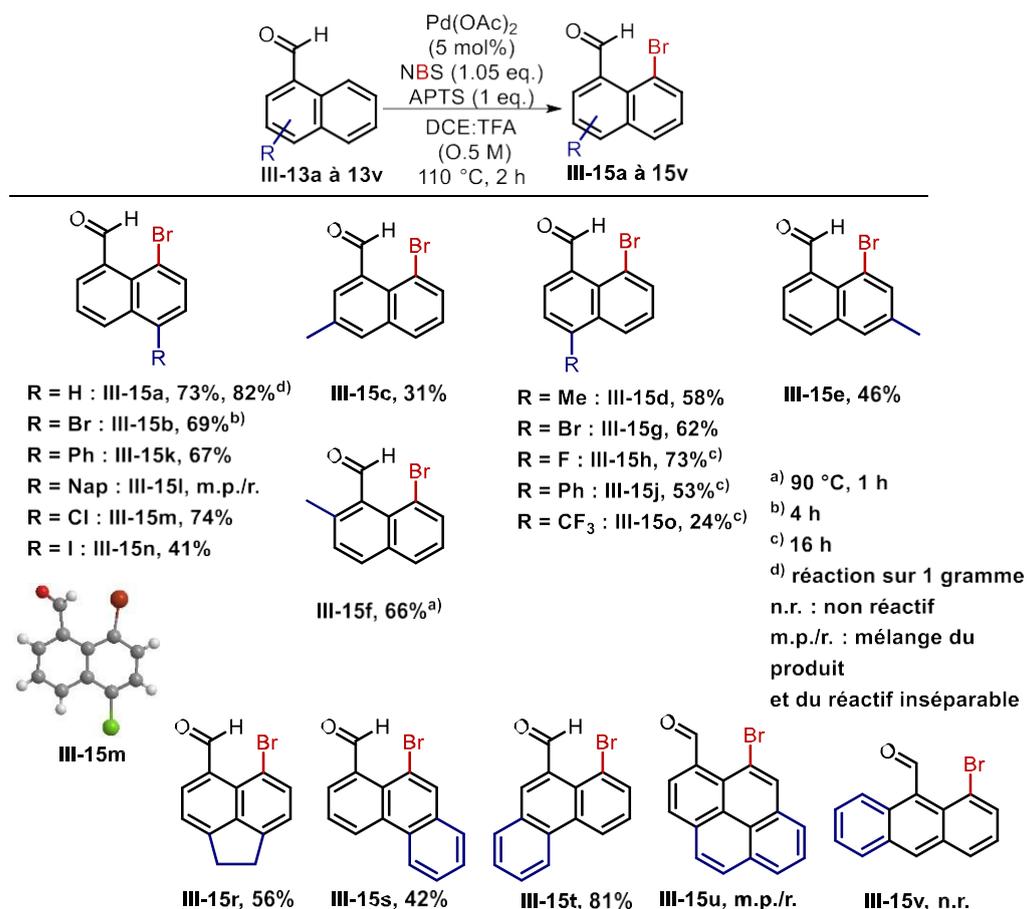
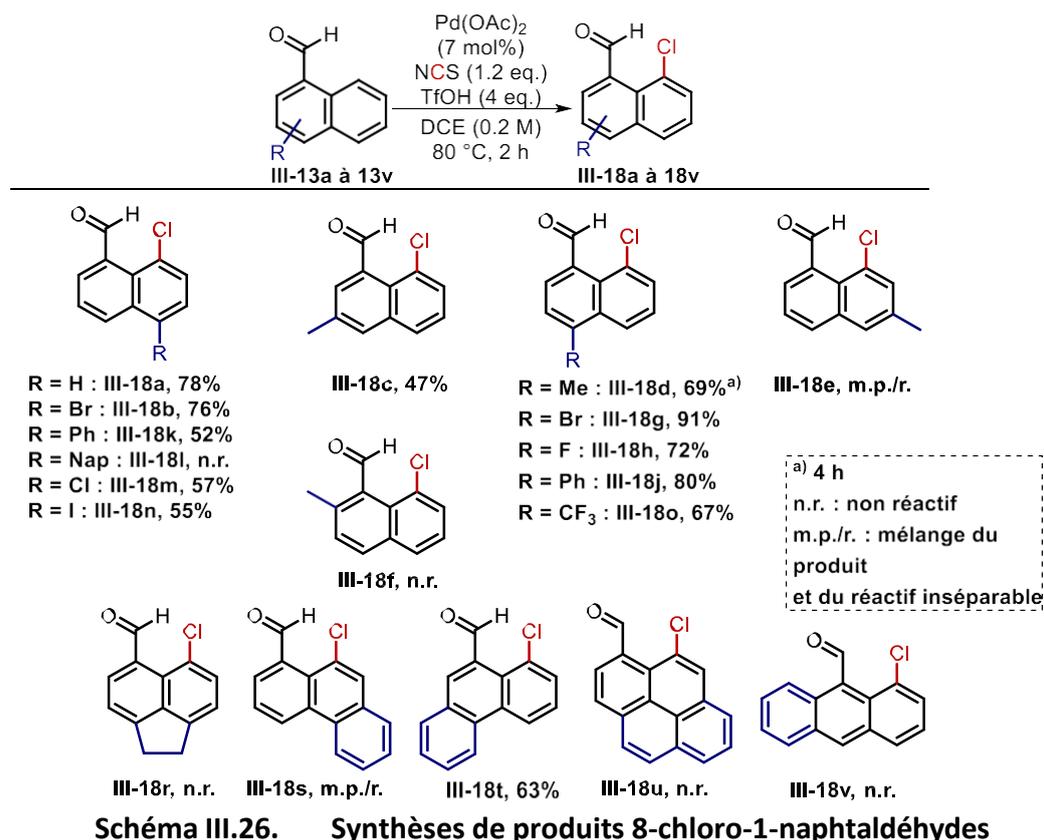


Schéma III.25. Synthèses de produits 8-bromo-1-naphtaldéhydes

Les positions 2, 3 et 6 ont également été évaluées à l'aide des naphtaldéhydes méthylés. La bromation tolère les différentes positions avec des rendements respectivement de 66%, 31% et 46%. Il est à noter que lorsque le méthyle est positionné en C2, formant **III-15f**, le produit se dégrade ; il a donc été décidé de diminuer la température à 90 °C et la durée de réaction à une heure pour obtenir le résultat ci-dessus. Cependant, dans le cas de la chloration, seulement **III-18c** a pu être isolé. Un manque de réactivité est à noter pour les deux autres positions ; le produit **III-18f** n'a pas été observé.



Les composés polycycliques ont été étudiés pour étendre cette évaluation. L'acénaphène **III-15r** a été obtenu avec un bon rendement ; cependant, aucune réactivité n'a été constatée lors de la chloration. Dans le cas des phénanthrènes **III-13s** et **III-13t**, de bons résultats ont été produits (sauf pour la chloration de **III-13s**).

En revanche, un manque de réactivité, voire une absence, est à noter pour le pyrène **III-13u** ou l'anthracène **III-13v**.

La réactivité de **III-13p**, comportant un ester en *para* de l'aldéhyde, est un cas intéressant. En effet, comme présenté par Rao, l'ester est également un groupement directeur. Il a notamment publié la bromation et la chloration de l'éthyl 1-naphtoate par activation C-H en C8.^[5] Il est possible de prévoir une compétition entre ces deux groupements directeurs. Ainsi, trois produits peuvent être formés suite à l'halogénéation en *péri* de l'aldéhyde, en *péri* de l'ester, ou dans les deux positions (Schéma III.27). Après application de nos méthodologies, quatre pics d'aldéhydes différents ont été observés dans le mélange réactionnel. Dans le cas de la bromation, l'un des pics, à 10.50 ppm, correspond au réactif **III-13p**. Un autre pic se situe à 10.42 ppm, tandis que les deux autres sont à 11.18 et 11.08 ppm. D'après les exemples précédemment synthétisés, la présence du brome en C8 déblindé le proton de l'aldéhyde à plus de 11 ppm. Une supposition pourrait être que le signal à 10.42 représente **III-15p'**, et les deux autres **III-15p** et **III-15p''**. Le même résultat est constaté pour la chloration. En séparant partiellement ces composés, chaque pic d'aldéhyde a pu être

identifié ; ainsi, la description de la conversion suivante a pu être proposée. Dans les deux cas, la proportion de produit halogéné en *péri* de l'aldéhyde est la plus importante. L'aldéhyde est donc, dans cet exemple, un meilleur groupement directeur que l'ester (Schéma III.27).

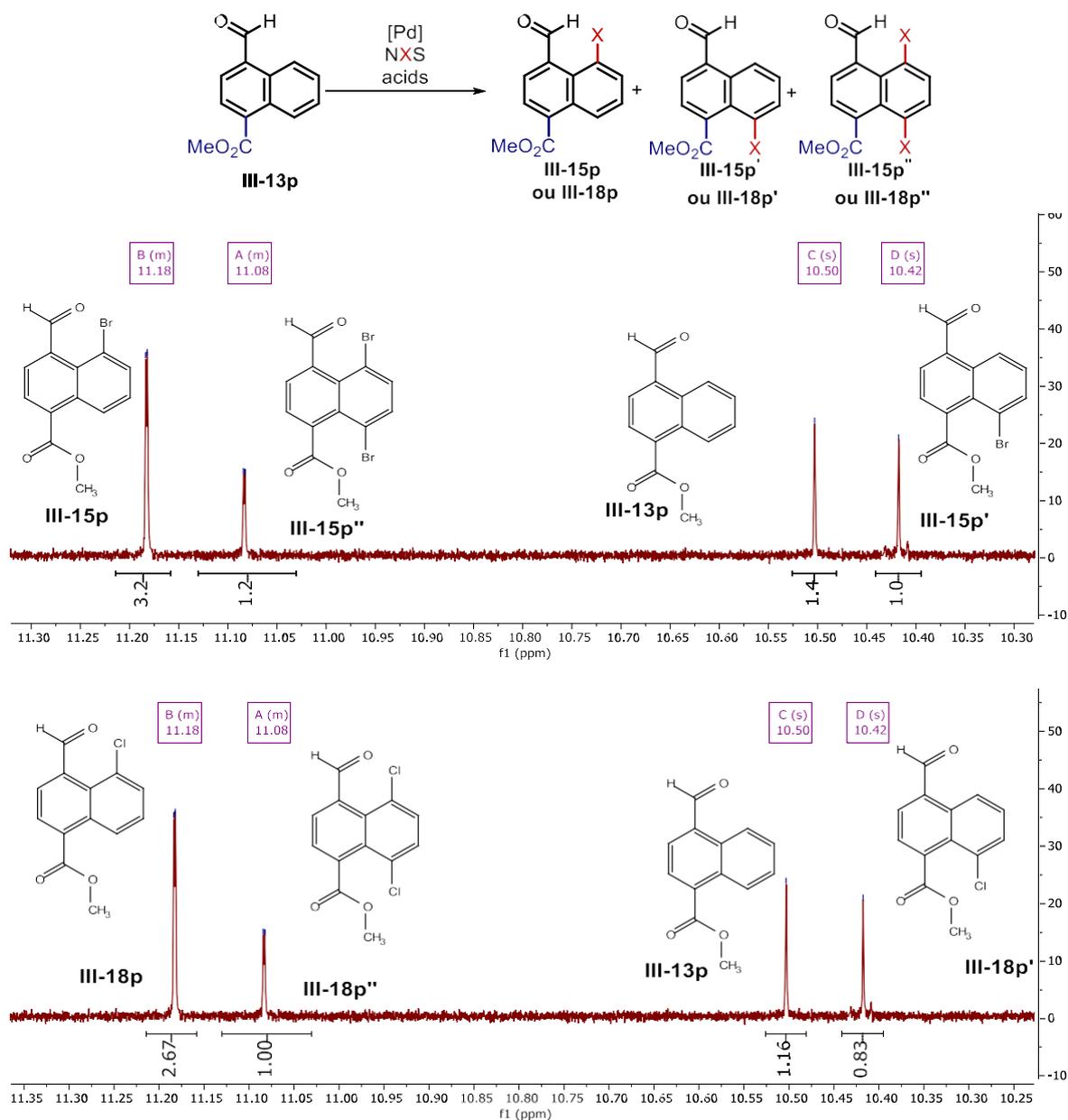


Schéma III.27. Résultats lors des halogénations de III-13p

Pour finir l'étude sur la portée synthétique de notre méthodologie a évalué un composé comportant un groupement donneur d'électrons, un méthoxy en position 4, le III-13i. Dans le cas de la chloration, un mélange inséparable de réactif et de produit chloré en C8 est obtenu dans la proportion 4 :1. Après 24 heures, seul le réactif est observé, suggérant une dégradation du produit, comme démontré lors de l'optimisation.

Cependant, lors du test de bromation de **III-13i**, la conversion est totale. Néanmoins, le produit observé n'est pas celui escompté, mais le produit bromé en *ortho* du groupement méthoxyle **III-15i'** (Schéma III.28). Ce résultat est explicable par une SEAr, concurrente de l'activation C-H. Pour vérifier cette hypothèse, la réaction a été réalisée dans des conditions similaires en absence de palladium : le résultat est identique, confirmant notre hypothèse. Ce type de réactivité concurrente avait déjà été observé par Sanford, avec une pyridine comme groupement directeur (Schéma III.2.C.).^[3]

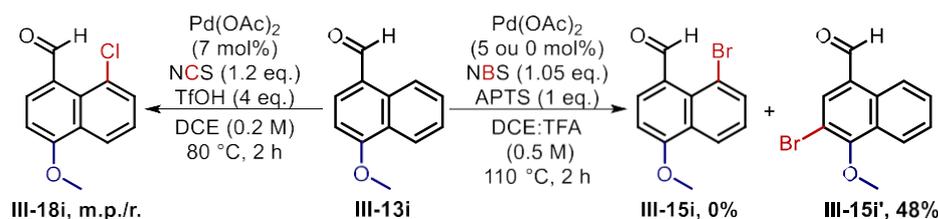


Schéma III.28. Résultats lors des halogénations de III-13h

D'un point de vue application en synthèse, les groupes méthoxy (ou similaires) sont souvent présents. Un essai de bromation sur **III-13q** a été effectué. Quatre aldéhydes, non-séparables, ont été observés, avec une majorité de réactif et de produit bromé en C8 (Schéma III.29). Cela indique, qu'un groupement, méthanesulfonate, moins donneur d'électeur, permet à l'activation C-H de se produire, même si elle reste en compétition avec une SEAr.

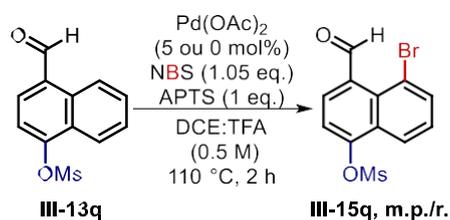


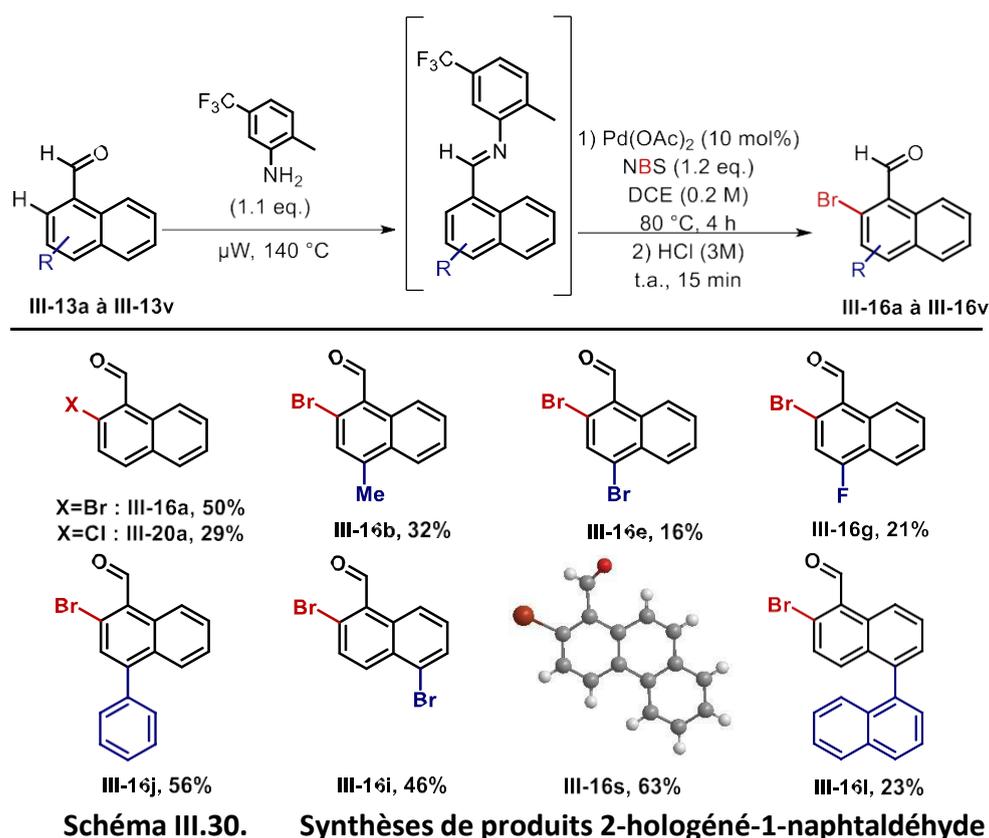
Schéma III.29. Résultats lors de la bromation de III-13q

Pour conclure cette évaluation du potentiel synthétique de nos méthodologies, ces halogénations des 1-naphtaldéhydes tolèrent divers groupements (aryle, alkyle et halogéné) et ont été appliquées à des tricycles comportant un naphthalène, avec des rendements majoritairement bons voire très bons. Cependant, deux limitations sont à souligner. L'utilisation, d'autres groupements directeurs tels que les esters, met ces GD en concurrence, formant plusieurs produits similaires. De plus, dans le cas de la bromation, l'utilisation de groupements fortement donneurs induit une réaction secondaire conduisant à un autre produit.

II.3.c. Synthèse de 2-halogéné-1-naphtaldéhyde

De façon similaire, le potentiel synthétique de réaction a été évalué pour la méthodologie permettant l'halogénéation en C2 *via* la formation de l'imine. Dans un premier temps, le produit **III-16** a été isolé avec un rendement de 50%, similaire à celui décrit lors de l'optimisation. L'échelle de réaction a également été augmentée, avec 0.3 gramme de réactif. Le rendement reste stable à 42% après trois jours de réaction, montrant une cinétique beaucoup plus lente dans le cas de la bromation en C2 qu'en C8. La chloration sur **III-13** a également été évaluée et 29% du produit a été isolé. Ce faible rendement a confirmé l'arrêt du développement de la chloration en C2.

Seulement sept exemples de bromation ont pu être obtenus, avec des rendements assez faibles. Deux exemples ont cependant dépassé les 50% de rendement, les produits **III-16j** et **III-16s**. Une partie de ces résultats peut s'expliquer par la présence encore non-négligeable de réactif de départ après l'hydrolyse, à cause d'une conversion partielle.



De même que pour l'activation en C8, la réaction tolère les groupements aryles, alkyles et halogénés. Le composé **III-16s** a pu être analysé par rayons X afin de confirmer sa structure moléculaire. Un exemple intéressant, le composé **III-16l**, avec un groupement naphthalène en C4, a pu être isolé, alors que cela n'avait pas été le cas lors de son évaluation précédente (Schéma III.30).

L'évaluation des autres naphtaldéhydes a montré peu de réactivité. Dans la majorité des tests, seul le naphtaldéhyde de départ était observé, parfois avec des traces d'un nouveau produit.

Une réaction en cascade des bromations en C2 et C8 en partant de **III-13a** a été mise en place. En effet, l'utilisation des acides pour l'activation en C8 permettrait l'hydrolyse de l'imine après l'activation en C2. Cependant, la bromation totale de **III-16a** n'a jamais été observée, sûrement due à la présence de l'amine. La bromation en C8 de **III-16a** a donc été réalisée après purification de ce dernier. 35% de ce produit, **III-17a**, a pu être isolé (Schéma III.31).

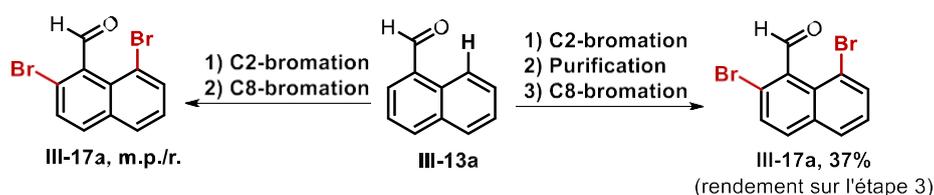


Schéma III.31. Synthèse de III-17a

En conclusion de cette évaluation, les halogénations en C2 des 1-naphtaldéhydes ont une tolérance similaire à celle observée pour l'activation en C8. Cependant, les rendements et le nombre d'exemples sont plus faibles ; cela est causé par une faible réactivité, due à l'impossibilité d'utiliser de l'acide, qui hydrolyserait l'imine, et ainsi, provoquerait une activation en C8. Il est possible qu'il existe une autre amine, qui formerait une imine, permettant une activation en C2 plus efficace.

II.4. Etudes mécanistiques

Par la suite, des études mécanistiques des réactions d'halogénéation des 1-naphtaldéhydes ont été entreprises afin d'éclairer le mécanisme d'activation C-H. Dans un premier temps, la recherche d'effets isotopiques cinétiques (KIE) a été entreprise. En nous inspirant des travaux de Hartwig, il est possible de conclure que l'activation C-H est irréversible et, est l'étape cinétiquement déterminante.^[26] Un effet primaire significatif ($KIE_{\text{compétition}} = 3.5$) a été observé lors de l'activation en C8 lors d'une compétition intermoléculaire entre le 1-naphtaldéhyde **III-13** et le d_6 -1-naphtaldéhyde d_7 -**III-13**. Dans le cas de l'activation en C2, cet effet a été mesuré en compétition ($KIE_{\text{compétition}} = 4.0$) et en parallèle ($KIE_{\text{parallèle}} = 9.8$). Cela indique que l'activation C-H est irréversible et est l'étape cinétiquement déterminante.

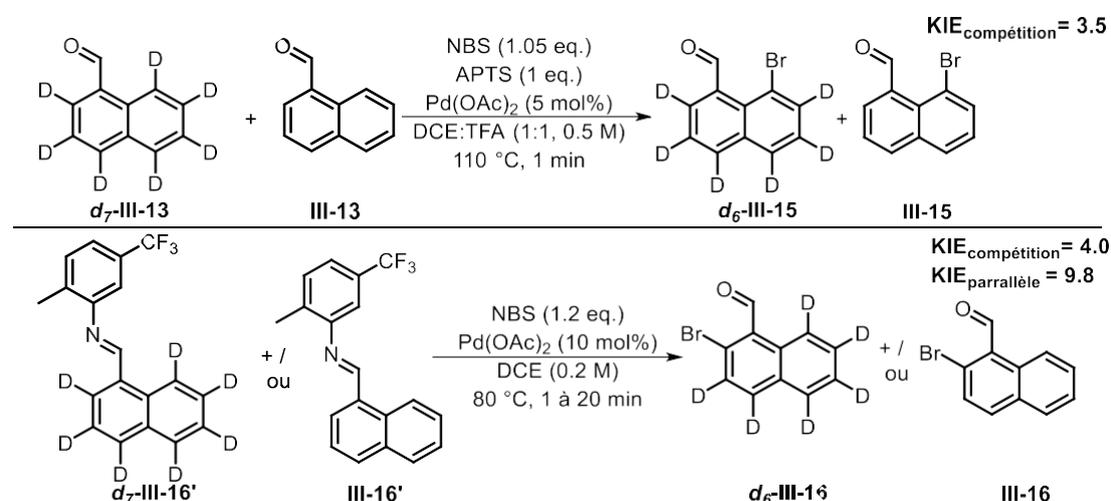


Schéma III.32. Recherches des KIE lors des halogénations de **III-13 par activation C-H**

L'étude précédente permettant de conclure que l'étape d'activation C-H est l'étape cinétiquement déterminante, des calculs DFT ont été réalisés par Dr. Garrec sur cette dernière afin de rationaliser la régiosélectivité lors de la bromation en C8 du 1-naphtaldéhyde **III-13a**. La comparaison des profils d'énergie libre entre une activation en C2 ou en C8 montre une barrière énergétique proche (19 et 18 kcal/mol). Cependant, la formation initiale RC-C8 ne demande pas d'énergie, alors que la RC-C2 est défavorisée par 5 kcal/mol, ainsi cette étude permet de conclure que l'approche du palladium est favorisée en C8 (Figure III.1). L'étude DFT réalisée par le groupe de Zhang lors de l'oxygénation en C2 du 1-naphtaldéhyde **III-13a**, utilisant une imine similaire à **III-14fo**, peut expliquer la sélectivité en C2.^[21]

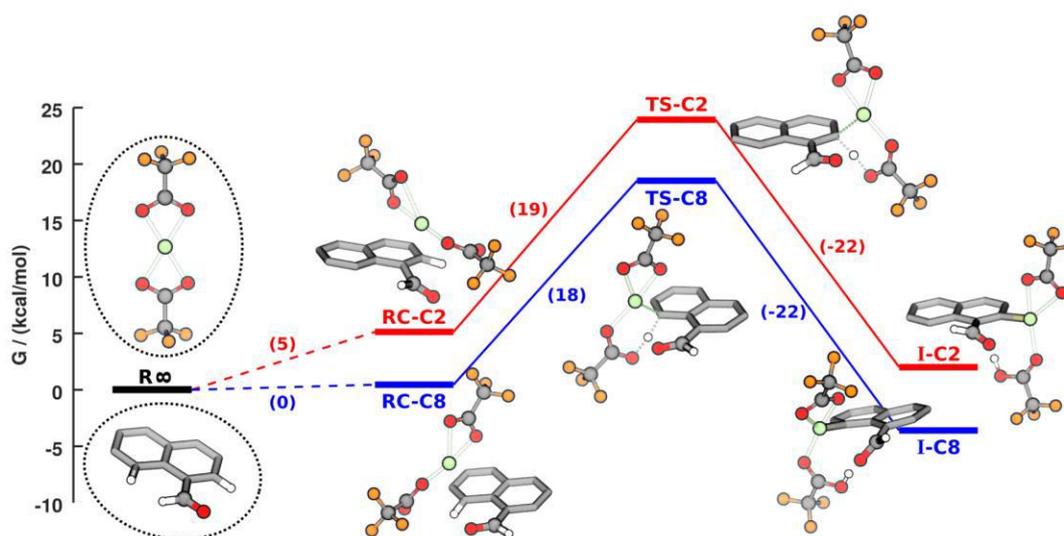


Figure III.1. Profil des énergies libres des C8-H (bleu) et C2-H (rouge) activations du 1-naphtaldéhyde III-13a

A la suite de ces deux études, le mécanisme proposé de cette réaction est celui détaillé par le Schéma III.33, similaire à celui présenté dans la partie bibliographique (Schéma III.5).

Dans un premier temps, lors des activations en C8, un échange de ligand peut avoir lieu entre les groupements acétales présents sur le palladium diacétate et les acides introduits tels que le TFA et le TfOH. Ensuite, quatre étapes composent le cycle catalytique. La première est l'activation C-H. En fonction du groupement directeur, imine ou aldéhyde, cette activation sera dirigée en position 2 ou 8. Dans le cas de l'aldéhyde, la coordination est faible avec le palladium. En revanche, l'imine est un groupement bien plus coordonnant.

Ainsi, le complexe de palladium (+II), ou palladacycle, forme un cycle à 5, **A**, ou 6 membres, **A'**, en fonction de la position d'activation initiale. Puis, grâce à l'addition oxydante du NBS (ou NCS), un complexe de palladium (+IV) est obtenu, **B** ou **B'**. Pendant cette étape, en présence d'acides, ceux-ci pourraient activer le NBS (ou NCS), améliorant sa capacité à donner un halogène. Après élimination réductrice, le produit halogéné est formé, et le catalyseur, de degré d'oxydation +II, **D**, est régénéré par l'acide (TFA, TfOH) ou un ligand (OAc) présent dans le milieu (Schéma III.33). Ce cycle catalytique proposé est aussi envisageable en considérant qu'un dimère de palladium se forme. Il est possible de supposer, que d'après la littérature, le monomère et le dimère se forment et réagissent.^{[3],[5],[6]}

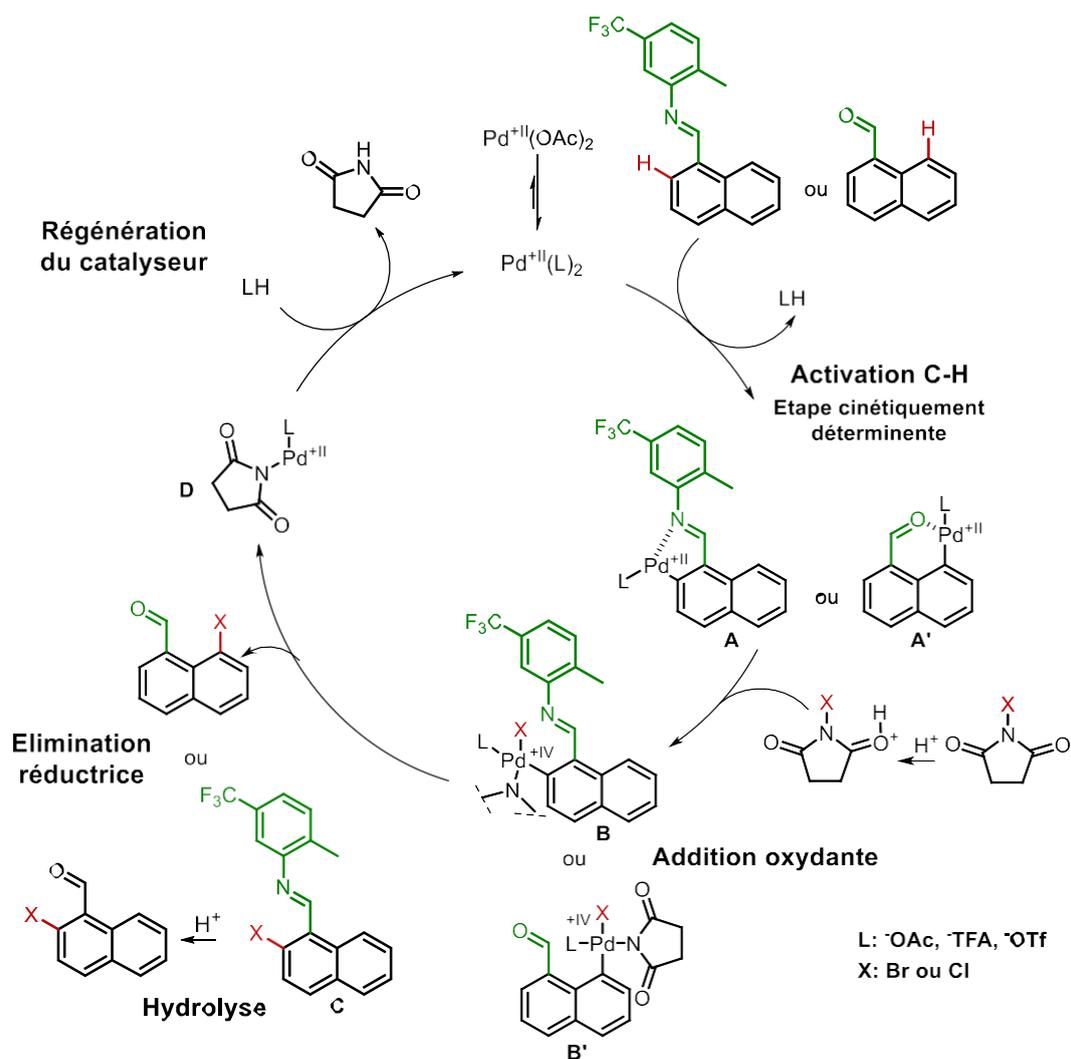


Schéma III.33. Mécanisme proposé des halogénations de III-13a par activation C-H

II.5. Mise en valeur des produits synthétisés

II.5.a. Applications après la bromation en C8

Dans le but de démontrer l'intérêt de nos méthodologies, plusieurs post-transformations ont été mises en place. La formation de produit halogéné constitue un bon point de départ pour des réactions de couplage telles que celle de Sonogashira, qui permet de former **III-21** avec un rendement de 84% (Schéma III.34). Ce type de composé **III-21** est notamment utilisé lors de méthodologies catalysées à l'or formant des cétones carbocycliques.^[28]

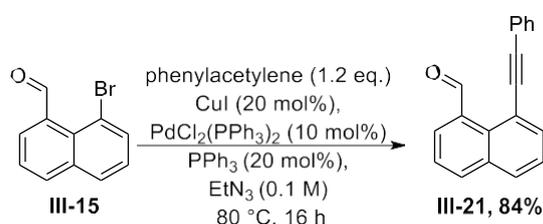


Schéma III.34. Synthèse du produit III-21 par couplage de Sonogashira

Un autre objectif de notre démarche est l'utilisation de ces méthodes pour synthétiser des produits naturels. En adaptant diverses méthodes décrites dans la littérature, plusieurs applications permettant la formation de tricycles (lactone, lactame ou furan) ont été réalisées en partant de **III-15** (Schéma III.35). Grâce à l'oxydation de l'aldéhyde en acide *via* une méthode au chlorite de sodium, suivie de couplages aux cuivres (+I), il a été possible de synthétiser la lactone à 5 membres **III-22** et le lactame propylé **III-23** avec des rendements respectifs de 59% et 62% sur deux étapes. Ce sont, à titre d'exemple, les squelettes de produits naturels, tels que les aspergillines^[29] ou la (-)-cereolactone^[30].

Par la suite, en réduisant l'aldéhyde **III-15** avec NaBH_4 à 0°C pendant 10 minutes, afin d'éviter la réduction du brome, l'alcool **III-24** est obtenu avec un rendement de 77%. Il a ainsi été possible de former un dihydrofuran **III-25** à l'aide d'une réaction catalysée par l'iodure de cuivre.^[31] De plus, selon la méthode au cuivre cyanure développée par l'équipe de Sudalai,^[32] une lactone à 6 membres **III-26** est formée avec un rendement de 78%. Cette dernière est le squelette des corymbiferans, un produit naturel extrait d'un fungus.^[33] Ce type de réactivité a aussi été expérimenté, après amidation réductrice de **III-15**, de manière à obtenir le lactame à 6 membres **III-27**. Cependant, seulement des dégradations ont été observées.

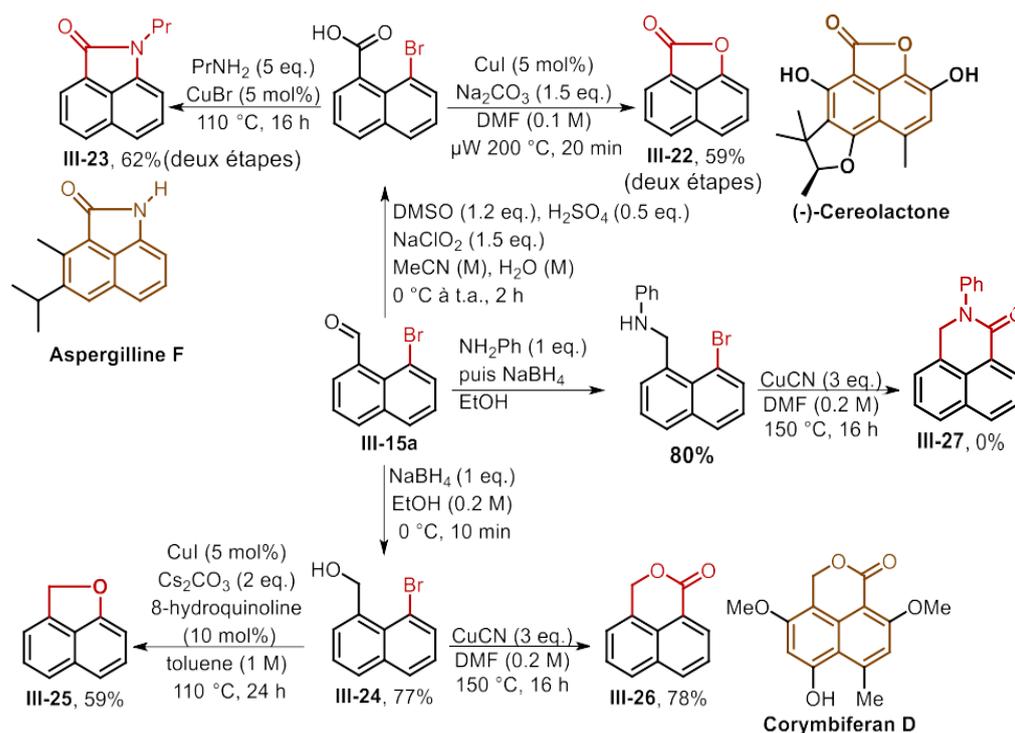


Schéma III.35. Produits synthétisés après post C8-bromation

II.5.b. Applications après la chloration en C2

De manière similaire, des réactions post C2-bromation ont été investiguées (Schéma III.36). En utilisant la méthode de Sudalai, il a été possible, après réduction de l'aldéhyde en alcool, de former une lactone à 5 membres **III-28** avec un rendement global de 66%.^[32] Selon la séquence développée par Lui, un couplage de Sonogashira a été mis en place, suivi d'une déprotection du groupe silylé, puis par une annulation au cuivre pour obtenir une hydroxyindanone **III-29** avec un rendement de 42% pour l'ensemble des trois étapes.^[34]

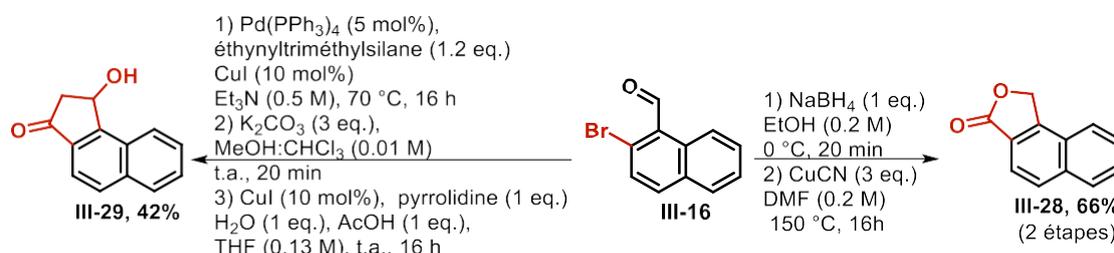


Schéma III.36. Produits synthétisés après post C2-bromation

II.6. Conclusion

En conclusion de ce projet et de ce chapitre, nous avons pu développer une nouvelle méthodologie permettant l'halogénéation régiosélective des 1-naphtaldéhydes par activation C-H. Nous avons démontré que l'aldéhyde est un groupement directeur suffisamment efficace pour diriger le palladium en position C8. En revanche, pour l'activation en C2, il a été nécessaire de former en premier lieu une imine pour réaliser l'halogénéation. Le potentiel synthétique de ces méthodes a été établi : les réactions tolèrent les groupements alkyles, aryles et halogénés. Cependant, deux limites ont pu être identifiées, telles que la non-tolérance aux groupements fortement électrodonneurs ainsi que le faible nombre d'exemples présentant des rendements satisfaisants lors de l'activation en C2. De plus, nous avons observé une compétition avec d'autres groupements directeurs faiblement coordonnants, comme les esters. De plus, une étude mécanistique approfondie, *via* la recherche de K.I.E. et des calculs DFT, a justifié le cycle catalytique classique utilisé pour ce type d'halogénations par activation C-H. Enfin, plusieurs applications et post-transformations ont permis de montrer l'intérêt de ces méthodologies pour leur utilisation en synthèse de produits naturels ou biologiquement actifs.

Ce travail a donné lieu à la publication de l'article suivant : H. Amistadi-Revol, G. Garrec, N. Casaretto, S. Prévost, *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, 24, e202300359.

III. Références bibliographiques

- [1] W. Lorpaiboon, P. Bovonsombat, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 7518-7534.
- [2] V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933.
- [3] (a) D. Kalyani, A. R. Dick, W. Q. Anani, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2523-2526; (b) D. Kalyani, A. R. Dick, W. Q. Anani, M. S. Sanford, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11841-11843.
- [4] X. Wan, Z. Ma, B. Li, K. Zhang, S. Cao, S. Zhang, Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7416-7417.
- [5] X. Sun, G. Shan, Y. Sun, Y. Rao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4440-4444.
- [6] B. Xiao, Y. Fu, J. Xu, T.-J. Gong, J.-J. Dai, J. Yi, L. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 468-469.
- [7] F. M. Moghaddam, G. Tavakoli, B. Saeednia, P. Langer, B. Jafari, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9, 3868-3876.
- [8] Y. Wang, H. Wang, Q. Yang, S. Xie, H. Zhu, *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, *2022*, e202200316.
- [9] B. Li, B. Liua, B.-F. Shi, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 5093-5096.
- [10] X.-Q. Ning, S.-J. Lou, Y.-J. Mao, Z.-Y. Xu, D.-Q. Xu, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2445-2448.
- [11] C. Sambigiagio, D. Schönbauer, R. Blicck, T. Dao-Huy, G. Pototschnig, P. Schaaf, T. Wiesinger, M. F. Zia, J. Wencel-Delord, T. Besset, B. U. W. Maes, M. Schnürch, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 6603-6743.
- [12] X.-H. Liu, H. Park, J.-H. Hu, Y. Hu, Q.-L. Zhang, B.-L. Wang, B. Sun, K.-S. Yeung, F.-L. Zhang, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 888-896.
- [13] F. Li, Y. Zhou, H. Yang, Z. Wang, Q. Yu, F.-L. Zhang, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3692-3695.
- [14] X.-Y. Chen, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2789-2792.
- [15] X. He, Y.-Z. Xu, L.-X. K., H.-H. Wu, D.-Z. Ji, Z.-B. Wang, Y.-G. Xu, Q.-H. Zhu, *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1046-1050.
- [16] (a) G. Kuang, D. Liu, X. Chen, G. Liu, Y. Fu, Y. Peng, H. Li, Y. Zhou, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 8402-8406; (b) A. Singh, A. Dey, K. Pal, O. P. Dash, C. M. R. Volla, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 1941-1946.
- [17] B. Du, X. Jiang, P. Sun, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2786-2791.
- [18] (a) M. Farizyan, R. de Jesus, J. Dey, M. van Gemmeren, *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 4357-4362; (b) S. Kaltenberger, M. van Gemmeren, *Acc. Chem. Res.* **2023**, *56*, 2459-2472.
- [19] G. H. Shinde, H. Sundén, *Chem Eur. J.* **2023**, *29*, e202203505.
- [20] K. Grudzień, K. Żukowska, M. Malińska, K. Woźniak, M. Barbasiewicz, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2819-2828.
- [21] J. Jiang, D. Yuan, C. Ma, W. Song, Y. Lin, L. Hu, Y. Zhang, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 279-284.
- [22] (a) L. K. Sydnes, I. C. Burkow, S. H. Hansen, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5703-5706; (b) L. K. Sydnes, S. H. Hansen, I. C. Burkow, L. J. Saethre, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5205-5208.

- [23] Y. Mao, J. Jiang, D. Yuan, X. Chen, Y. Wang, L. Hu, Y. Zhang, *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 2900-2908.
- [24] M. Shahid, S. S. Razi, P. Srivastava, R. Ali, B. Maiti, A. Misra, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9076-9084.
- [25] Y. Zhong, W.-Y. Wu, S.-P. Yu, T.-Y. Fan, H.-T. Yu, N.-G. Li, Z.-H. Shi, Y.-P. Tang, J.-A. Duan, *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 291-298.
- [26] E. M. Simmons, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3066-3072.
- [27] N. Thasana, R. Worayuthakarn, P. Kradanrat, E. Hohn, L. Young, S. Ruchirawat, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9379-9382.
- [28] A. Truchon, A. Dupeux, S. Olivero, V. Michelet, *Adv. Synth. Catal.* **2023**, *365*, 2006-2012.
- [29] G.-Y. Yang, J.-M. Dai, Q.-L. Mi, Z.-J. Li, X.-M. Li, J.-D. Zhang, J. Wang, Y.-K. Li, W.-G. Wang, M. Zhou, Q.-F. Hu, *Phytochemistry* **2022**, *198*, 113137-11322.
- [30] S. R. M. Ibrahim, A. A. Bagalagel, R. M. Diri, A. O. Noor, H. T. Bakhsh, Y. A. Muhammad, G. A. Mohamed, A. M. Omar, *J. Fungi* **2022**, *8*, 443-471.
- [31] J. Niu, P. Guo, J. Kang, Z. Li, J. Xu, S. Hu, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5075-5078.
- [32] P. K. Prasad, A. Sudalai, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2231-2238.
- [33] D. P. Overy, J. W. Blunt, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1850-1853.
- [34] G. He, C. Wu, J. Zhou, Q. Yang, C. Zhang, Y. Zhou, H. Zhang, H. Liu, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 13356-13362.

Chapitre 4. Applications de la
méthode d'halogénéation :
synthèse de naphtolactames
et des aspergillines

CHAPITRE 4. APPLICATIONS DE LA METHODE D'HALOGENATION : SYNTHÈSE DE NAPHTOLACTAMES ET DES ASPERGILLINES	137
I. Introduction : mise en valeur des méthodes développées	139
II. Synthèses et évaluation biologique de naphtolactames.....	140
II.1. Etudes bibliographiques : intérêt des naphtolactames et leurs synthèses	140
II.1.a. Naphtolactames en chimie médicinale	140
II.1.b. Inhibiteurs de la HèmeO comme traitement de la <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	141
II.1.c. Différentes voies de synthèse des naphtolactames.....	143
II.1.d. Conclusion et objectif du projet	145
II.2. Résultats et discussions.....	146
II.2.a. Synthèse des naphtolactames	146
II.2.b. Evaluation des naphtolactames comme inhibiteurs de la croissance du <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	147
II.3. Conclusion.....	148
III. Synthèse des aspergillines F-L.....	149
III.1. Etudes bibliographiques : les aspergillines	149
III.1.a. Découvertes et intérêts des aspergillines	149
III.1.b. Synthèses décrites	151
III.1.b.i. Biosynthèse proposée	151
III.1.b.ii. Synthèse de l'aspergilline A.....	152
III.1.c. Synthèses de la cyclopiamide A	153
III.1.c.i. Suivant la stratégie de l'aspergilline A.....	153
III.1.c.ii. Suivant une cyclisation domino au palladium	154
III.1.d. Notre approche et objectif du projet	154
III.2. Résultats et discussion sur la synthèse de l'aspergilline F.....	156
III.2.a. Synthèse du 2-méthyl-3,8-dibromo-naphtaldéhyde.....	156
III.2.b. Synthèse jusqu'à l'aspergilline F.....	161
III.2.c. Conclusion et perspectives	162
IV. Références bibliographiques.....	163

I. Introduction : mise en valeur des méthodes développées

Dans le premier chapitre, nous avons abordé la présence du cycle de naphthalénique dans de nombreux composés bioactifs. Un des objectifs de cette thèse est l'application des méthodes développées à la synthèse de molécules d'intérêt en chimie médicinale.

En effet, dans la dernière partie du Chapitre 3., plusieurs post-transformations ont été mises en place à partir des 8-bromo-1-naphtaldéhydes, permettant la synthèse de squelettes de produits naturels. Nous nous sommes particulièrement intéressés à la synthèse de naphtolactames, en partant de **III-15a** en suivant les étapes suivantes : l'oxydation de l'aldéhyde en acide carboxylique, puis une réaction de couplage catalysée par du cuivre en présence d'amine pour former le motif lactame.



Schéma IV.1. Synthèse du naphtolactames III-23 en partant du 1-naphtaldéhyde III-13a

Le motif naphtolactame est présent dans de nombreux produits naturels tels que les aristolactames (Figure IV.1).^[1] Bien que beaucoup soient connus pour leur cytotoxicité, l'aristolactame BII inhibe la prolifération des lymphocytes A et T, tandis que l'aristolactame Ia a montré une activité antibactérienne.

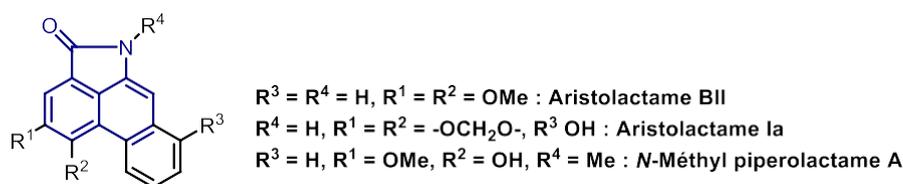


Figure IV.1. Structure des aristolactames

Ce chapitre sera divisé en deux parties. En reprenant les résultats de l'équipe de Xue sur la synthèse d'inhibiteurs de la bactérie, *Pseudomonas aeruginosa*,^[2] nous avons réalisé un projet sur la synthèse d'une librairie de naphtolactames et commencé une collaboration avec l'équipe de Giraud de l'université de Caen pour évaluer une potentielle activité biologique.

Grâce à cette technique efficace pour synthétiser des naphtolactames, nous nous sommes par la suite intéressés à la synthèse des Aspergillines F à J, qui comprennent ce squelette.

II. Synthèses et évaluation biologique de naphtolactames

Dans cette partie, notre attention se portera sur la synthèse des naphtolactames et leurs applications en chimie médicinale, en particulier pour lutter efficacement contre la *Pseudomonas aeruginosa*.

II.1. Etudes bibliographiques : intérêt des naphtolactames et leurs synthèses

II.1.a. Naphtolactames en chimie médicinale

Comme le démontrent les aristolactames, les produits naturels contenant un motif naphtolactame peuvent présenter une activité biologique intéressante. La synthèse de ce type de composés a donc été explorée par diverses voies.

Les naphtolactames ont été identifiés comme des molécules bioactives. L'équipe de López-Rodríguez a synthétisé et évalué divers naphtolactames pour leur affinité de liaison avec le récepteur 5-HT₇, dans le but de découvrir des antagonistes à ce récepteur. Ce dernier est impliqué dans plusieurs troubles cliniques tels que la dépression et les problèmes de sommeil.^[3] Ils ont préparé les différents substrats à partir du benzo[*cd*]indol-2(1*H*)-one **IV-1** *via* une réaction de Mannich ou en déprotonant le lactame pour activer sa nucléophilie (Schéma IV.2). Le meilleur résultat, après les tests biologiques, a été obtenu avec **IV-2**, avec un PK_i de 7.1, une valeur similaire à celle d'autres molécules connues pour être des antagonismes des récepteurs 5-HT₇Rs.

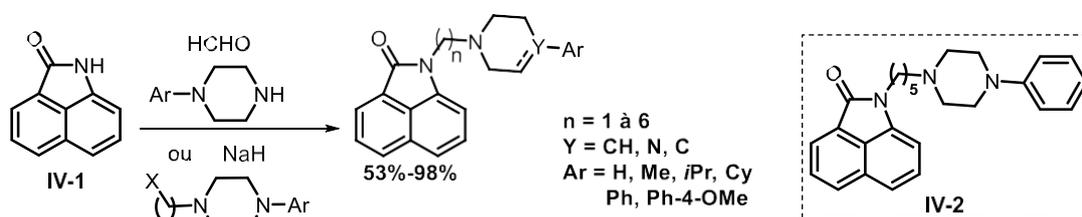


Schéma IV.2. Synthèses et évaluations de naphtolactames comme antagonismes de 5-HT₇Rs

Une étude menée par le groupe de Xu a présenté la synthèse et l'évaluation de naphtolactames en tant qu'inhibiteurs de la protéine « bromodomain et domaine extraterminal » (BET).^[4] Ce type d'inhibiteur suscite un fort intérêt dans la lutte contre le cancer et des maladies inflammatoires. Pour la synthèse, **IV-1** est d'abord alkylé, puis deux

types de connecteurs de type sulfonamides sont formées (Schéma IV.3). Le meilleur résultat a été obtenu avec **IV-3**, présentant un IC₅₀ de 410 nM pour le BET et une constante de dissociation de 139 nM.

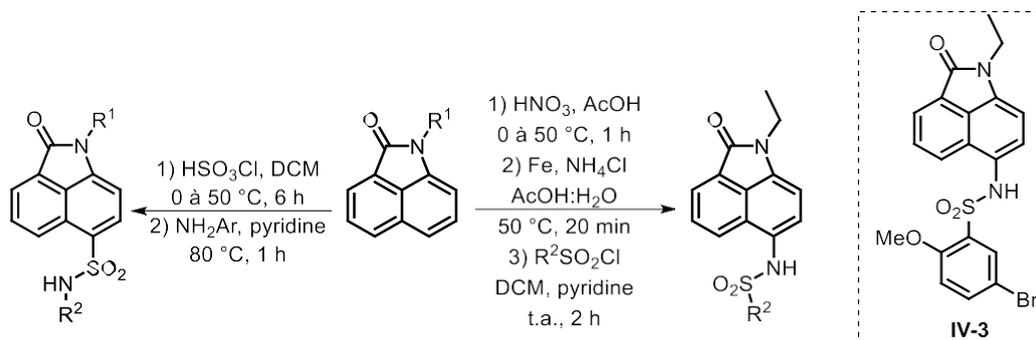


Schéma IV.3. Synthèses et évaluations de naphtolactames comme inhibiteurs BET

II.1.b. Inhibiteurs de la HèmeO comme traitement de la *Pseudomonas*

aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie de type Gram-négative, présentant une morphologie de bacilles, c'est-à-dire une forme allongée en bâtonnet (Figure IV.2).^[2] Cette bactérie est associée à de nombreuses infections chez l'humain et peut être particulièrement pathogène chez les personnes immunodéprimées. Elle est largement répandue dans les milieux hospitaliers et fait partie des bactéries de plus en plus résistantes aux antibiotiques. En 2017, elle a été classée par l'OMS dans la liste des bactéries pour lesquelles le besoin de nouveaux antibiotiques est considéré comme critique.^[5]

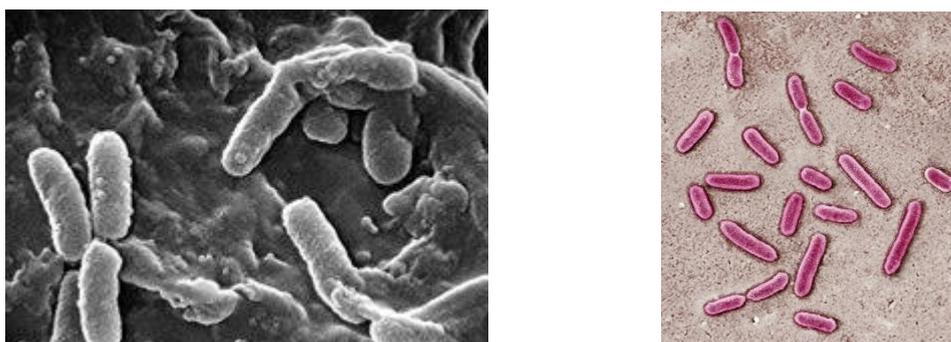


Figure IV.2. *Pseudomonas aeruginosa* au microscope électronique à balayage (1), à la micrographie électronique à transmission (2)

Récemment, il a été démontré que *Pseudomonas aeruginosa* est capable de capturer le fer du cofacteur Hème, essentiel à sa prolifération.^[6] Pour ce faire, divers processus biologiques sont enclenchés à l'aide de son gène *PigA*, aboutissant à une rupture oxydante du hème par l'oxygénase régulatrice de fer de hème, ou HèmeO, formée par la bactérie, et libérant du fer sous la forme de Fe²⁺ (Schéma IV.4).^[6] Ainsi, l'inhibition de HèmeO permettrait

de priver la bactérie de son apport en fer et de stopper ainsi son développement. Le groupe de Xue s'est particulièrement intéressé à cette approche en proposant deux classes d'inhibiteurs : des iminoguanidines^[7] et des naphtolactames^[2] (Schéma IV.5).

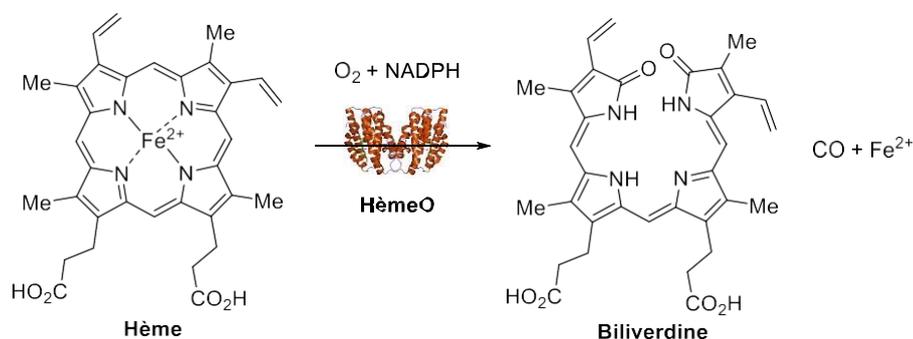
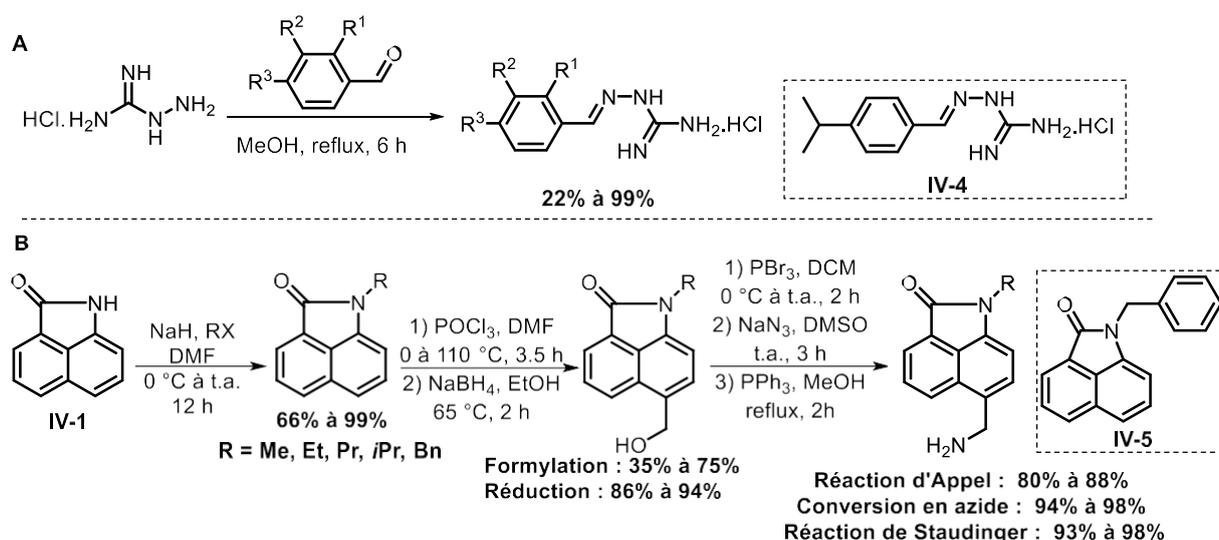


Schéma IV.4. Hydrolyse de Hème par HèmeO

Les iminoguanidines sont des hydrazones obtenues par condensation entre des benzaldéhydes et des chlorures d'aminoguanidine (Schéma IV.5.A). Les naphtolactames, quant à eux, sont obtenus par alkylation de **IV-1**, suivie d'une formylation sélective en C5. Diverses transformations permettent d'obtenir une variété de substrats : aldéhyde, alcool, alkyle bromé, azide et amine (Schéma IV.5.B).



Plusieurs essais biologiques ont été réalisés, permettant de mettre en évidence des constantes de dissociation suffisantes, montrant que les composés peuvent se lier au site actif de HèmeO et donc être de bons inhibiteurs. Des activités d'inhibition ont été évaluées contre *Pseudomonas aeruginosa*, montrant des valeurs de MIC₅₀ significatives. Par exemple, le composé **IV-4** qui présente les meilleures caractéristiques parmi les iminoguanidines, affiche un MIC₅₀ de 52.3 µg/mL contre une souche de laboratoire de *Pseudomonas aeruginosa*.^[7] Le meilleur MIC₅₀ observé est de 42 µg/mL pour le naphtolactame **IV-5**. Il est à noter qu'en raison de problèmes de solubilité, 1% de DMSO est nécessaire pour réaliser ces tests. Des tests visant

à déterminer l'impact de la toxicité du DMSO sur la bactérie ont montré que, à 1%, les effets étaient faibles.^[2] Ces résultats soulignent l'intérêt des naphtolactames en tant qu'inhibiteur de HèmeO, permettant de lutter contre le *Pseudomonas aeruginosa*.

II.1.c. Différentes voies de synthèse des naphtolactames

D'un point de vue strictement synthétique, les divers naphtolactames utilisés dans les études précédentes sont tous dérivés de **IV-1**. Bien que ce substrat soit commercial et peu onéreux, peu de ses dérivés sont disponibles sur le marché.^[8] Plusieurs méthodes récentes ont toutefois permis la synthèse de naphtolactames pré-fonctionnalisés.

Deux méthodes à partir de naphtylamides permettent d'obtenir des naphtolactames (Schéma IV.6). La première repose sur un couplage au cobalt *via* une carbonylation C-H dirigée en C8.^[9] Dans cette méthode, le triormate de benzène-1,3,5-triyle est utilisé comme oxydant et donneur de monoxyde de carbone. Bien qu'intéressante car elle tolère de nombreux groupements donneurs et attracteurs, et offre de bons rendements, seuls des substrats en C4 ont été isolés. Un exemple avec un méthyle en C2 a été employé mais seules des traces de produits ont été obtenues. La seconde est une alkoxy-carbonylation C-H en C8.^[10] Lorsqu'elle est suivie par une hydrolyse, une lactamisation est réalisée, permettant ainsi d'obtenir **IV-1**. De nombreux exemples ont également été publiés avec différentes fonctions chimiques sur le cycle de naphthalène, mais seulement uniquement positionnées en C4 et C5. Les exemples avec des groupes fonctionnels en C2 et C7 n'ont pas permis de convertir le produit. Ces deux méthodes sont efficaces pour synthétiser des analogues de **IV-1**, mais la portée synthétique de la réaction reste limitée.

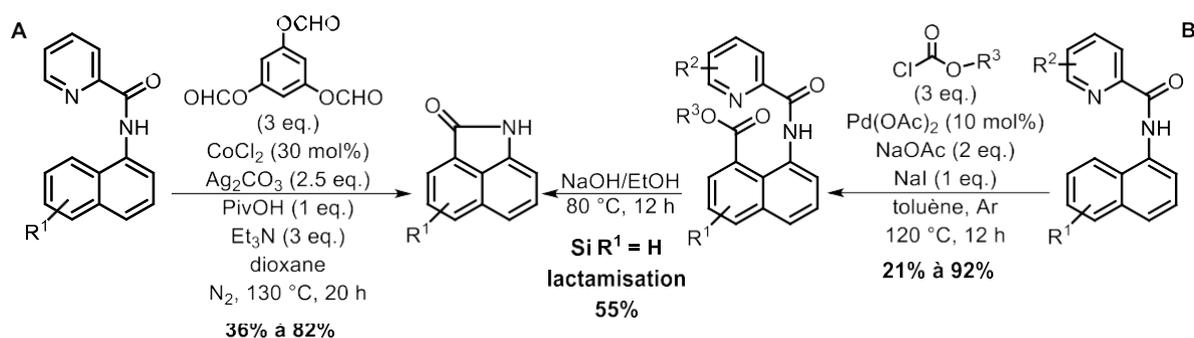


Schéma IV.6. Synthèse de naphtolactames non-alkylés

Une autre méthode présentant la synthèse de naphtolactames implique une cyclisation intramoléculaire d'énones α,β -insaturées catalysée par un dérivé de la proline (Schéma IV.7).^[11]

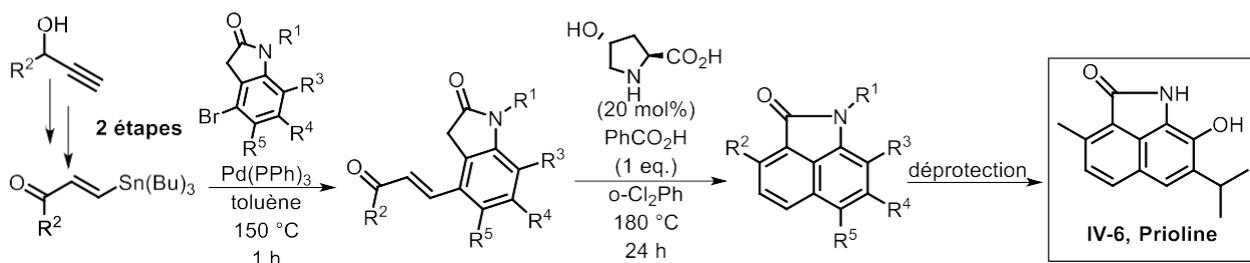


Schéma IV.7. Synthèse de naphtolactames par cyclisation intramoléculaire d'énones α,β -insaturées

Même si le nombre d'exemples reste limité, cette méthode parvient à former des naphtolactames comportant jusqu'à trois fonctions chimiques sur le cycle des naphthalènes (alkyle, fluor, phényle et méthoxy) sur les positions C2 et C5 à C7. Elle a démontré son efficacité en permettant la synthèse de la prioline **IV-6** en 11 étapes avec un rendement global de 20%.

Cependant, la synthèse de l'énone α,β -insaturée de départ nécessite trois étapes, commençant par un alcyne qui subit une hydrostannylation pour former un alcène E. Cette voie de synthèse ne permet pas la fonctionnalisation des carbones C3 et C4, ce qui nécessitera de rechercher une autre méthode de synthèse des réactifs pour les fonctionnaliser. De plus, le potentiel encombrement de cette double liaison pourrait avoir un effet négatif sur le rendement de la cyclisation.

Une synthèse totale de l'aristolactame GI, un produit naturel comprenant un motif naphtolactame, a été proposée en 21 étapes avec un rendement global de 0.2%.^[12] Une des étapes les plus délicates est la formation du cycle de phrénancène, obtenue après un couplage de Suzuki suivi d'une aldol-cyclisation avec un rendement de 40% (Schéma IV.8). Cet exemple montre que la synthèse d'un naphtolactame peut nécessiter de nombreuses étapes et que la formation du naphthalène peut entraîner une baisse significative du rendement global.

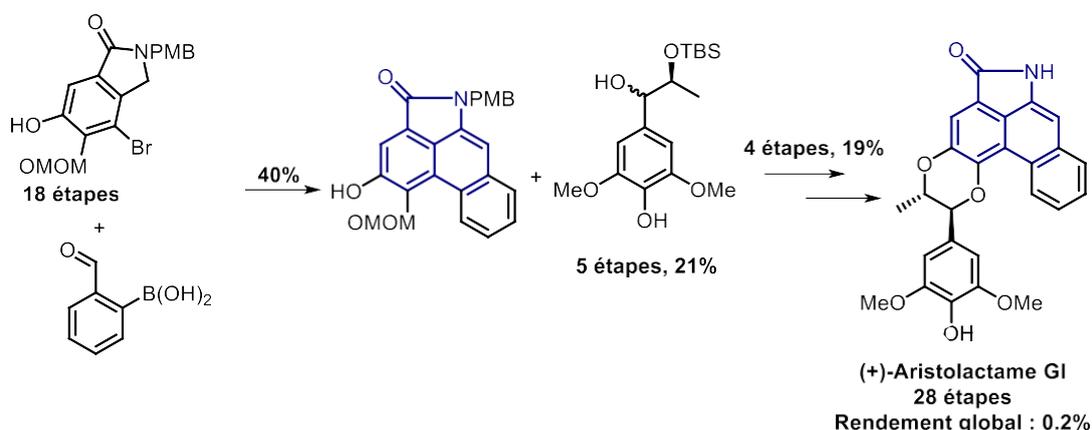


Schéma IV.8. Synthèse de la (+)-aristolactame GI

II.1.d. Conclusion et objectif du projet

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie, qui peut être un pathogène et qui a développé une résistance aux antibiotiques. La découverte de l'inhibition de HèmeO, responsable de la captation du fer par la bactérie, pourrait potentiellement permettre de lutter efficacement contre sa prolifération, bien que cette découverte soit encore récente et nécessite des études complémentaires. Plusieurs études ont identifié des molécules candidates pour inhiber HèmeO, parmi lesquelles les naphtholactames, notamment **IV-5**, se sont révélés prometteurs

Du point de vue synthétique, la synthèse des naphtholactames est souvent réalisée à partir de **IV-1**, ce qui limite les substrats à la réactivité des lactames ou à des SEAr sur le cycle aromatique, qui présentent une régiosélectivité spécifique. Bien que différentes méthodes aient été développées pour obtenir divers naphtholactames avec des groupements variés sur le cycle du naphthalène, la portée synthétique de ces réactions reste souvent limitée.

C'est dans ce cadre que nous avons débuté une collaboration avec le groupe de Giraud, de l'université de Caen (Schéma IV.9). L'objectif de ce projet est de synthétiser une librairie de naphtholactames en utilisant notre méthode de bromation C-H, suivie de la lactamisation catalysée au cuivre, développée dans le chapitre précédent. Ensuite, des essais biologiques seront menés pour évaluer l'effet de ces composés sur la croissance de *Pseudomonas aeruginosa*.

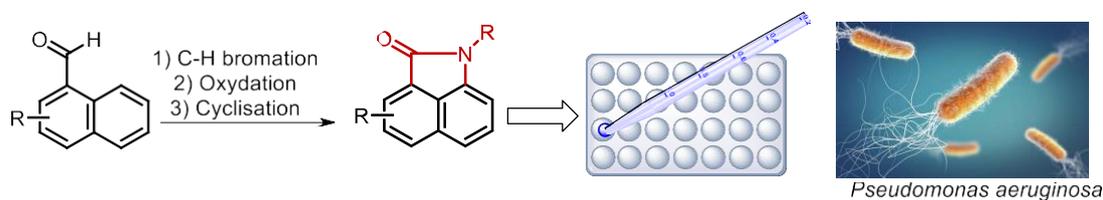


Schéma IV.9. Projet de synthèse de naphtholactames comme potentiels agents anti-*Pseudomonas aeruginosa*

II.2. Résultats et discussions

II.2.a. Synthèse des naphtolactames (réalisé avec S. Liu)

En utilisant notre méthode de bromation en C8 des naphaldéhydes du Chapitre 3, plusieurs 8-bromo-1-naphaldéhydes synthétisés ont été utilisés pour former 15 naphtolactames **III-23**, **IV-5**, **IV-7a₁** à **IV-7t**. Après oxydation réalisée à l'aide de DMSO et NaClO₂, l'acide carboxylique réagit avec une amine primaire lors d'un couplage au cuivre. Divers lactames ont pu être obtenus avec des rendements hétérogènes de 21% à 62% sur les deux étapes. A l'exception du lactame méthylé **IV-7a₁**, pour lequel le rendement est faible, obtenu en utilisant de la triméthylamine et le chlorhydrate de méthylamine, la nature de l'amine primaire employée ne semble pas affecter le rendement.

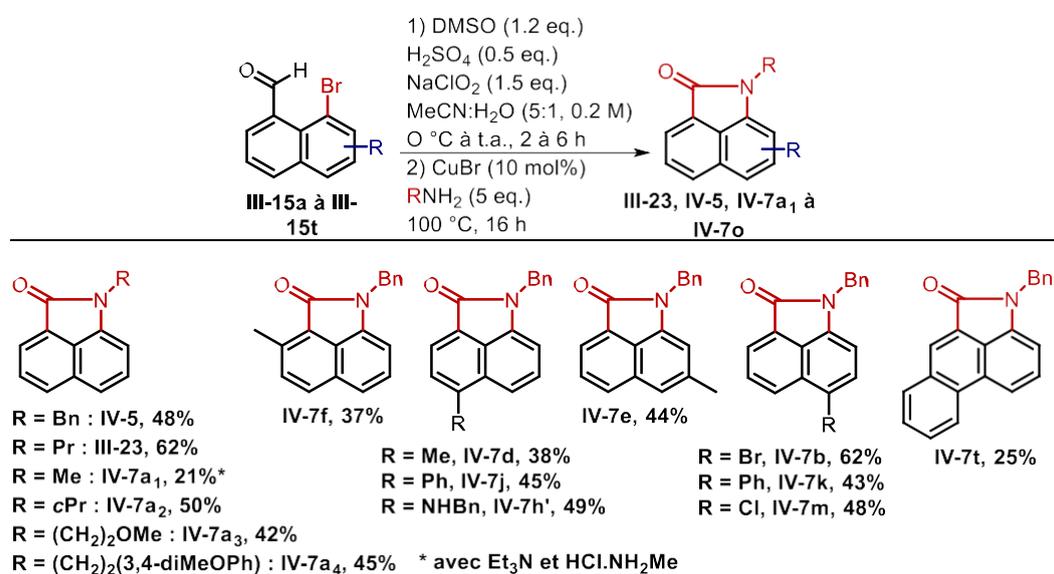


Schéma IV.10.

Synthèse de naphtolactames **IV-7a** à **IV-7o** en partant de 8-bromo-1-naphaldéhydes **III-15a** à **III-15t**

Le naphtolactame **IV-5** a montré les meilleurs résultats contre la bactérie dans l'étude du groupe de Xue.^[2] En tenant compte de cela, divers naphtolactames benzylés **IV-7b** à **IV-7t**, ont été synthétisés avec des rendements moyens de 25% et 62%, présentant des substituants méthyle, phényle et halogène en C2, C4, C5 et C6. Lors de la synthèse partant du 4-fluoro-8-bromo-1-benzaldéhyde **III-15h**, une réaction secondaire de type substitution nucléophile aromatique a eu lieu en même temps que la cyclisation, conduisant au produit **IV-7h'**. Des essais ont été réalisés en diminuant la quantité d'amine benzylque, mais le naphtolactame fluoré n'a pas été observé. Les composés polycycliques **III-15r**, **15s** et **15t** ont été soumis à ces transformations. Lors du couplage au cuivre, des dégradations ont été observées, notamment la décarboxylation des composés. Seul **IV-7t** a pu être isolé avec un rendement de 25%.

Finalement, nous avons réussi à synthétiser une librairie de 15 naphtholactames qui ont été par la suite testés comme inhibiteurs de la croissance du *Pseudomonas aeruginosa*.

II.2.b. Evaluation des naphtholactames comme inhibiteurs de la croissance du *Pseudomonas aeruginosa* (réalisé par B. Baëtz et Dr. C. Giraud)

Le groupe de Giraud a évalué l'activité biologique des naphtholactames **III-23**, **IV-5**, **IV-7a1** à **IV-7t** contre *P. aeruginosa*. Leurs observations et résultats fournissent des informations sur la capacité de ces composés à inhiber la croissance de *Pseudomonas aeruginosa*. Ces résultats sont essentiels pour évaluer le potentiel de ces naphtholactames en tant qu'agents antimicrobiens. Les détails des observations ont été décrits dans la suite de cette partie.

La tolérance des souches de *Pseudomonas aeruginosa* (PA01) au DMSO a été évaluée afin de déterminer la concentration maximale de DMSO tolérée sans compromettre leur croissance. Il a été constaté que les souches pouvaient tolérer jusqu'à 3% de DMSO. Comparativement, les résultats antérieurs de Xue indiquaient une tolérance maximale de 1%, ce qui pourrait s'expliquer par les différences entre les souches utilisées dans les laboratoires respectifs.

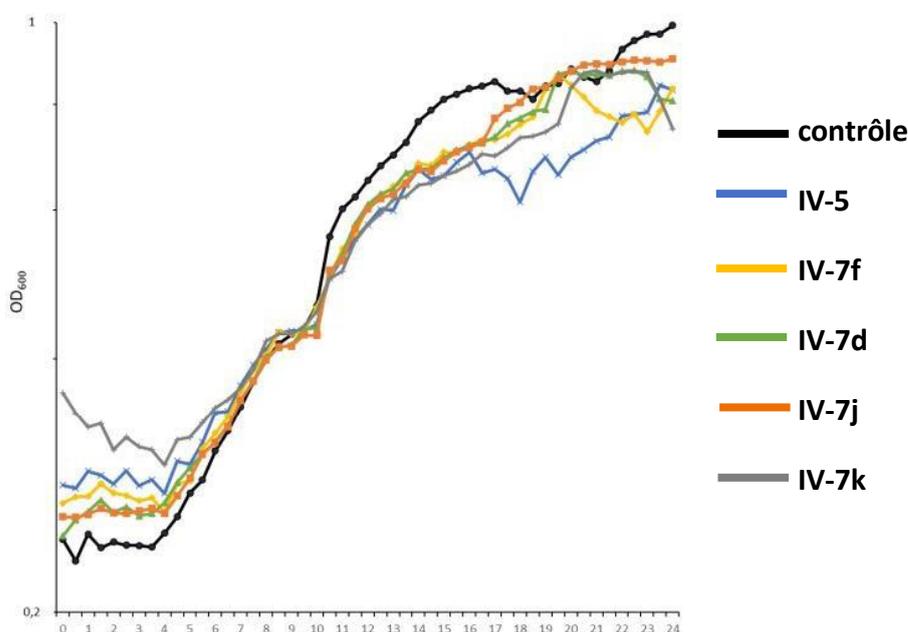


Figure IV.3. Inhibition de la croissance de *Pseudomonas aeruginosa* par des naphtholactames

Cependant, lors de l'ajout des composés **IV-5**, **IV-7a1** à **IV-7t** dans le DMSO, une précipitation a été observée. Pour y remédier, il a été nécessaire d'ajouter à concentration de

2% de l'émulsifiant non ionique Tween 80. Cette substance, couramment utilisée, n'a pas entraîné de dégradation dans le développement de la bactérie. Ensuite, les MIC des naphtolactames ont été déterminées par la méthode de microdilution, conformément aux directives du « Clinical and Laboratory Standards Institute ».

Il n'a pas été possible de déterminer de MIC, car aucun des naphtolactames testés à 300 µg/ml ou moins n'a complètement inhibé la croissance bactérienne dans ces conditions. Cependant, à une concentration de 300 µg/ml, une légère inhibition est observée avec les composés **IV-5**, **7d**, **7f**, **7j** et **7k**, comme observé dans la Figure IV.3.

II.3. Conclusion

En conclusion, bien que nous ayons réussi à synthétiser une librairie de 15 naphtolactames en utilisant la méthodologie de bromation en C8 de 1-naphtaldéhyde, suivie d'une oxydation et d'un couplage au cuivre, aucun de ces naphtolactames n'a montré une inhibition totale de la croissance de la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*. Seulement une légère inhibition avec certaines naphtolactames a été observée, en particulier **IV-5**, **IV-7d**, **IV-7f**, **IV-7j** et **IV-7k**. Malheureusement, nous n'avons pas pu retrouver le MIC50 intéressant observé pour le composé **IV-5** dans les travaux de Xue.^[2] Cette divergence peut être en partie expliquée par le problème de solubilité rencontré dans nos tests, ce qui a entravé la capacité à l'utilisation biologique de ces composés. En conséquence, ces limitations ont mis un terme à toute investigation plus poussée des méthodes employées.

Ce travail a donné lieu à la publication de l'article suivant : H. Amistadi-Revol, B. Baëtz, S. Liu, C. Giraud, S. Prévost, *Arkivoc* **2024**, 2, 12091.

III. Synthèse des aspergillines F-L

Dans cette partie, nous décrivons nos travaux de synthèse des aspergillines, une famille de produits naturels comprenant certains membres avec le squelette des naphtolactames. Leurs synthèses constitueraient un bon moyen d'appliquer la méthodologie développée dans le Chapitre 3.

III.1. Etudes bibliographiques : les aspergillines

III.1.a. Découvertes et intérêts des aspergillines

Les aspergillines sont une classe de produit naturels extraits du champignon *Aspergillus versicolor* (Figure IV.4). Ce dernier, appartient à la famille des *Aspergillus*, est de type moisissure, particulièrement présent les sols, les environnements intérieurs et les aliments. Il a un impact sur la qualité des aliments, de l'air et peut causer des problèmes de santé, lorsqu'on est exposé à ses spores et à ses mycotoxines.^[13]



Figure IV.4. Une colonie (1) et une conidie (2) de l'*Aspergillus versicolor*

Les premières aspergillines, A à E (Figure IV.5), ont été isolées par le groupe de Hu et Gao.^[14] Ce sont des dérivés d'acide cyclopiazoniques, des alcaloïdes comprenant un hexacycle rigide d'indole fonctionnalisé, de tétrahydrofurane et d'acide tétramique. 7 carbones asymétriques sont présents pour les aspergillines A, B et C, 8 pour les D et E. Plus récemment, l'équipe de Xue et Zhou a isolé cinq autres aspergillines du même champignon : les F à J.^[15] Ces molécules sont toutes des naphtolactames non-protégés, avec des groupements fonctionnels en C2 et C3. Pour l'aspergilline F et G, on retrouve un groupement méthyle ou hydroxyméthyle en C2 et un groupement isopropyle en C3. Quant aux trois autres, un cycle de type 5,5-diméthylpyrrolidin-2-one est lié au naphtolactame en C2 et C3. La partie amine de la pyrrolidinone est fonctionnalisée par différents groupements, comprenant une chaîne alkyle suivie soit d'un alcool, d'un ester ou d'un imidazole.

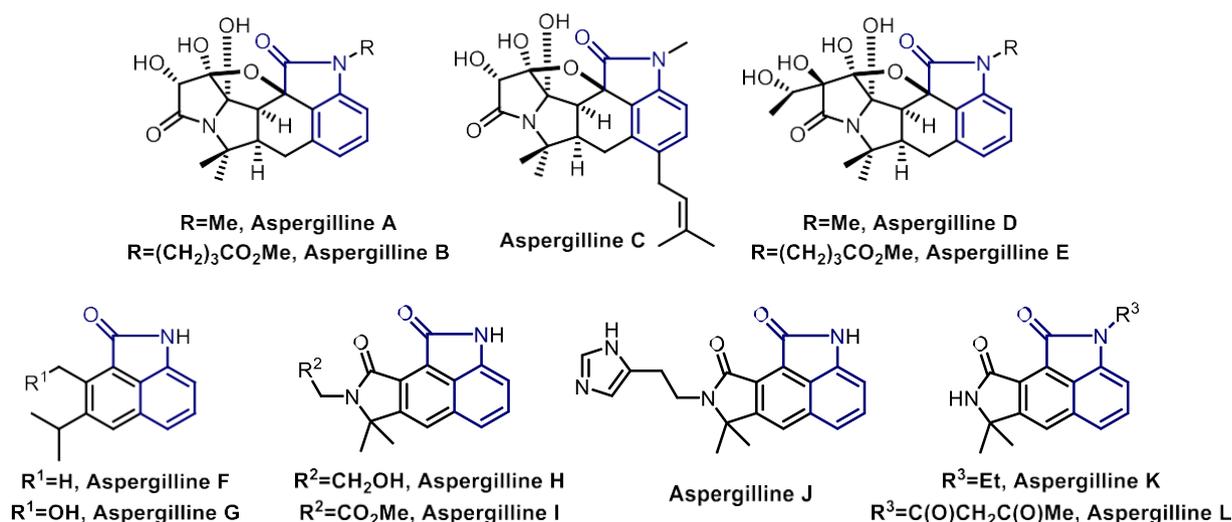


Figure IV.5. Structure des aspergillines A à L

Finalement, deux aspergillines K et L ont été identifiées par le groupe des Li. Elles sont similaires aux aspergillines H, I et J, mais présentent une 5,5-diméthylpyrrolidin-2-one non-fonctionnalisée et avec l'amine du naphtholactame liée à un groupement éthyle ou une chaîne de carbonyles.^[16]

Les activités antivirales contre la mosaïque du tabac (TMV) des aspergillines A à J ont été évaluées^{[14],[15]} Ce virus, le premier découvert, provoque la décoloration des feuilles des plantes qu'il infecte, ce qui en fait un virus intéressant pour des tests d'activité biologique. Toutes les aspergillines testées ont démontré une activité anti-TMV (Figure IV.3), avec un taux d'inhibition dépassant les 50% avec un volume de 20 µL pour les aspergillines A et J. Les meilleurs IC₅₀ ont été observés pour les aspergillines A, B, G et J, qui sont comparables à l'activité de la ningnanmycine, se situant entre 36.9 et 52.4 µM. Ces résultats soulignent une activité biologique significative de ces alcaloïdes, suscitant ainsi un intérêt pour une analyse plus approfondie de leurs propriétés biologiques.

Aspergillines	A	B	C	E	D	F	G	H	I	J
Taux d'inhibition à 20 µM (%)	56.4 ± 3.8	47.3 ± 3.2	35.6 ± 2.8	38.9 ± 3.5	33.6 ± 3.0	28.5 ± 2.2	41.2 ± 2.5	25.7 ± 3.3	26.4 ± 2.6	56.8 ± 3.2
IC ₅₀ (µM)	15.4	22.8	41.3	37.5	48.6	49.6	25.6	43.9	42.2	21.8

Tableau IV.1. Activités anti-TMV des Aspergillines A à J

D'autres molécules similaires aux aspergillines H à L ont été extraites de champignons, telle que la speradine E,^[17] extraite de l'*Aspergillus oryzae*, et les cyclopiamides A à F,^{[18],[19]} extraites des *Penicillium* (Figure IV.6).

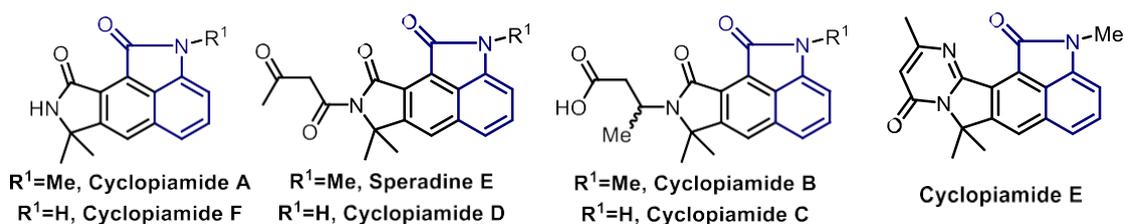


Figure IV.6. Structure de la speradine E et des cyclopiamides A à F

III.1.1.b. Synthèses décrites

Dans cette partie, nous allons décrire les différentes voies de synthèse proposées dans la littérature pour les aspergillines.

III.1.1.b.i. Biosynthèse proposée

La proposition de biosynthèse avancée par le groupe de Zhou et Hue pour les aspergillines part de l'acide- α -aminé, le tryptophane (Schéma IV.11).^[15] Le DMAPP, ou diméthylallyl-pyrophosphate, un intermédiaire communément présent dans la biosynthèse des stéroïdes, est issu de l'acide mévalonique et de l'acétyl-coenzyme A. Il permet le transfert d'un diméthylallyl par prénylation. Après une cyclisation, suivie de décarbonylation et d'une oxydation, catalysée par la CpaO, une oxidocyclase, la cyclopiamide F est formée. A partir de la cyclopiamide F, les autres composés peuvent être facilement obtenus. Cette voie de biosynthèse propose comme réactif de départ un indole ; la partie naphthalène du naphtolactames est formée par la suite.

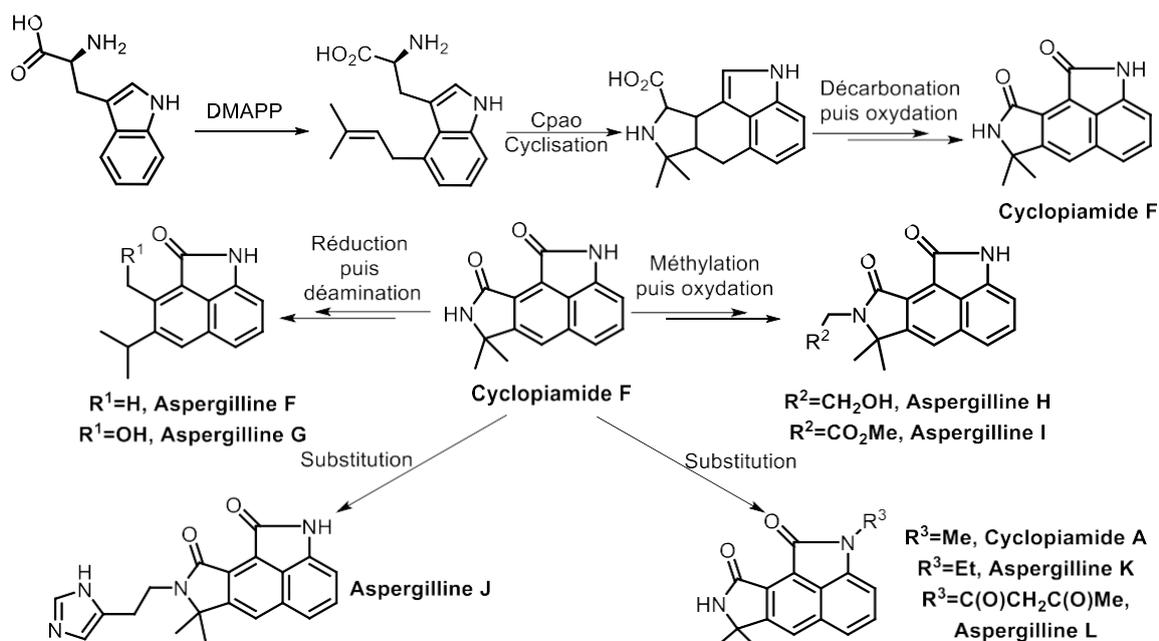
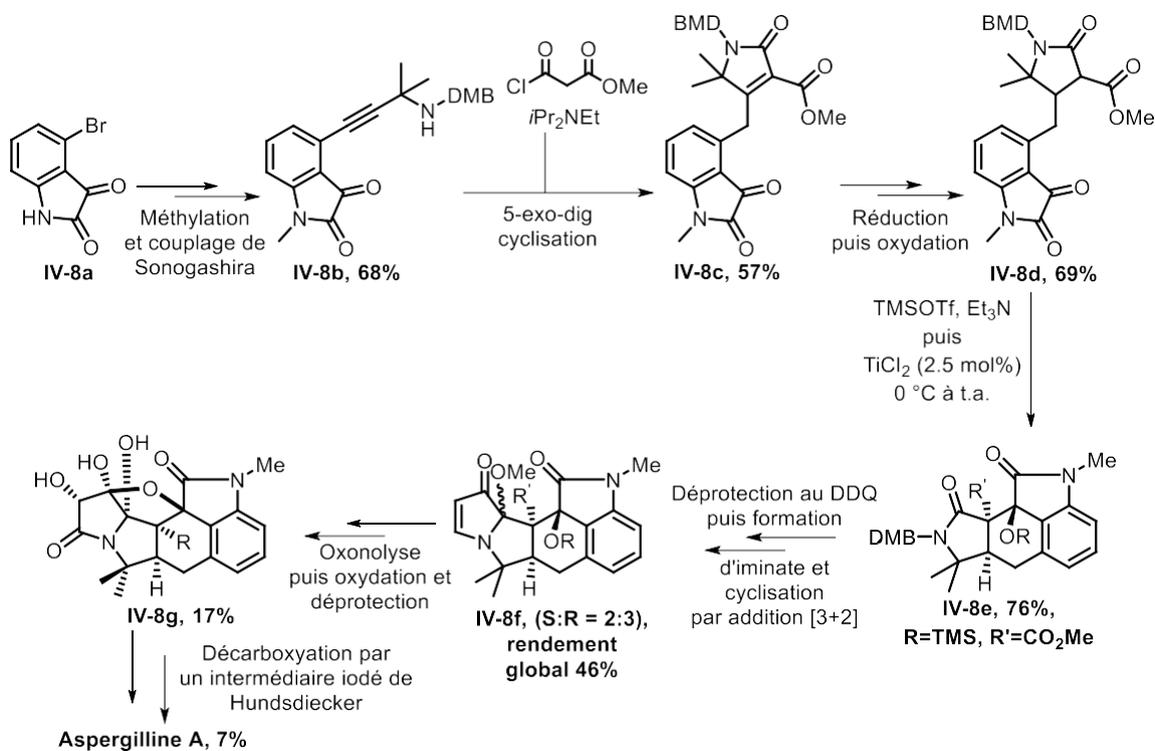


Schéma IV.11.

Possible biosynthèse des aspergillines F à L

III.1.b.ii. Synthèse de l'aspergilline A

Seule l'aspergilline A a été synthétisée à ce jour par l'équipe de Wood en 2017. Ils ont réalisé la synthèse en 16 étapes en partant de **IV-8a** (Schéma IV.12).^[20]



Le rendement global de la synthèse est de 0.65%. Après méthylation et un couplage de Sonogashira de **IV-8a**, l'amide **IV-8b** réagit avec le 3-chloro-3-oxopropanoate de méthyle selon une cyclisation 5-exo-dig, d'après les règles de Baldwin. Une Mukaiyama aldol est alors réalisée pour obtenir le composé **IV-8e**. Après formation d'un imidate, une cyclisation par addition [3+2] d'un cyclopropènone permet d'obtenir un dihydropyrrolone **IV-8f**, avec un léger excès diastéréo-isomérique. Ce mélange subira une oxonolyse, qui conduira à la déprotection du groupement méthoxyle et à l'isomérisation du produit *S* en produit *R* désiré. Une oxydation suivie d'une déprotection du groupement TMS dans le TFA permet la formation du cycle tétrahydrofuran, **IV-8g**, un hémiacétal stable. Finalement, après une délicate décarboxylation, le rendement étant de 7%, l'aspergilline A est finalement obtenue.

Cette synthèse présente des avantages indéniables, notamment sa rapidité et sa très bonne diastéréosélectivité. Cependant, quelques remarques peuvent être formulées. Premièrement, la méthylation effectuée dès la première étape pourrait potentiellement limiter toute fonctionnalisation ultérieure du futur lactame, empêchant ainsi l'obtention d'autres analogues ou de l'aspergilline B. Deuxièmement, l'utilisation de **IV-8a** comme réactif de départ nécessiterait de reprendre la synthèse avec un autre réactif pour obtenir un

analogue avec un substrat sur le cycle aromatique, comme c'est le cas avec l'aspergilline C. Enfin, la dernière étape de décarboxylation a un très faible rendement, ce qui constitue une limite de cette synthèse.

III.1.c. Synthèses de la cyclopiamide A

III.1.c.i. Suivant la stratégie de l'aspergilline A

L'équipe de Wood a repris sa méthode utilisée pour la synthèse de l'aspergilline A afin d'obtenir la cyclopiamide A (Schéma IV.13).^[21] Le début de la synthèse est identique, à l'exception du 3-chloro-3-oxopropanoate de méthyle qui devient un ester allylique. Le composé **IV-9a** est donc obtenu en partant de **IV-8a**. Ensuite, la cyclisation est réalisée à l'aide d'hydrure de sodium, permettant d'obtenir **IV-9b**. Une décarboxylation au palladium entraîne la réaromatisation du second cycle, formant le naphtolactame **IV-9c**. Une déprotection au DDQ permet d'obtenir la cyclopiamide en 6 étapes avec un rendement global de 7.6%. Finalement, une amidation convertit la cyclopiamide A en speradine E avec un rendement de 54%.

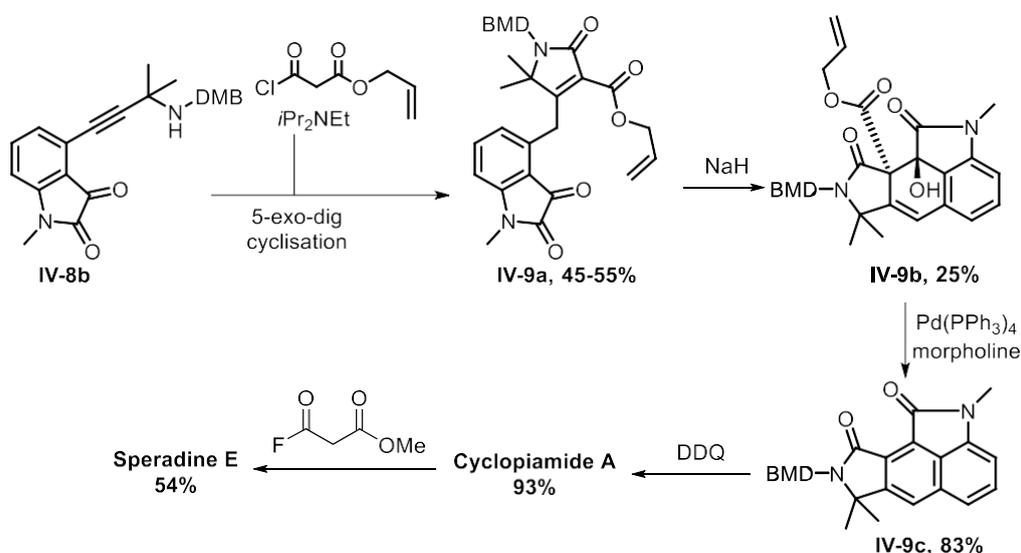


Schéma IV.13. Synthèse de la cyclopiamide A et de speradine E

Ces synthèses offrent une nouvelle possibilité pour obtenir de nouveaux composés comprenant des naphtolactames. Cependant, les mêmes problèmes identifiés sur la synthèse présente persistent, limitant ainsi l'extension de cette voie de synthèse. Par exemple, la déméthylation de la cyclopiamide A permettrait d'obtenir la cyclopiamide B.

III.1.c.ii. Suivant une cyclisation domino au palladium

Le groupe de Seo propose une autre approche pour la synthèse de la cyclopiamide B. [22][22] Ils ont débuté avec **IV-10a** et ont réalisé diverses transformations pour obtenir l'intermédiaire **IV-10b**, un candidat intéressant pour une cyclisation catalysée au palladium, impliquant deux cyclocarbopalladations 5-exo-dig et une arylation intramoléculaire par une activation C-H, donnant le composé **IV-10c** (Schéma IV.14). Après déprotection du groupement silylé, la cyclopiamide B est obtenue en 7 étapes avec un rendement global de 19%.

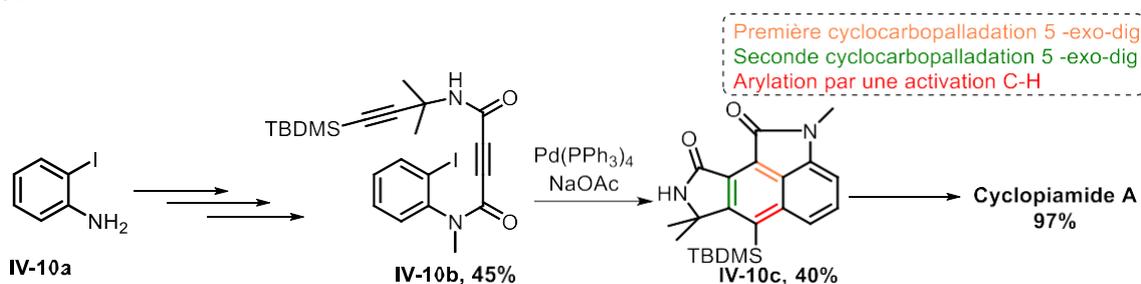


Schéma IV.14. Synthèse de la cyclopiamide A par cyclisation domino

Effectivement, cette méthode présente l'avantage de former le composé polycyclique en une seule étape grâce à une réaction en domino, ce qui est prometteur. Cependant, le rendement de cette étape pourrait être amélioré. De plus, il est important de noter que le problème de fonctionnalisation, également rencontré dans la synthèse proposée par Wood, persiste.

III.1.d. Notre approche et objectif du projet

Les deux approches précédemment décrites présentent comme avantage principal d'obtenir la cyclopiamide A en peu d'étapes à partir d'un indole ou d'une aniline. Cependant, la méthylation du futur naphtolactame limite la synthèse des autres intermédiaires.

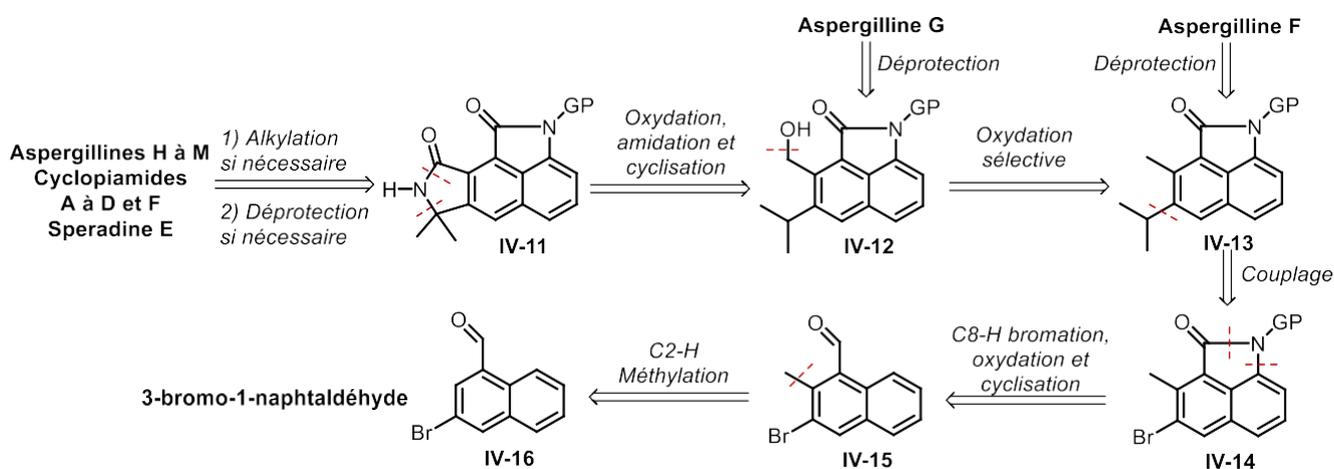


Schéma IV.15. Rétrosynthèses des produits naturels de type naphtolactame

Nous proposons donc une autre approche, selon la rétrosynthèse suivante (Schéma IV.15) : en partant des produits naturels comprenant un naphtolactame et le pyrrolidinone, il est possible de remonter à la molécule **IV-11** portant un groupement protecteur ou un groupement alkyle.

De **IV-11** à **IV-12**, il est possible de déconnecter l'atome d'azote avec le groupement « isopropyle », qui peut se former par une amination intramoléculaire par activation C-H.^[23] L'amide est obtenu depuis un alcool benzylique après oxydation et amidation. **IV-12** est finalement la forme protégée de l'aspergilline G. Pour obtenir **IV-13**, une oxydation benzylique sélective devra être mise en place car il est possible d'oxyder le méthyle ou l'isopropyle. **IV-13** est la forme protégée de l'aspergilline F.

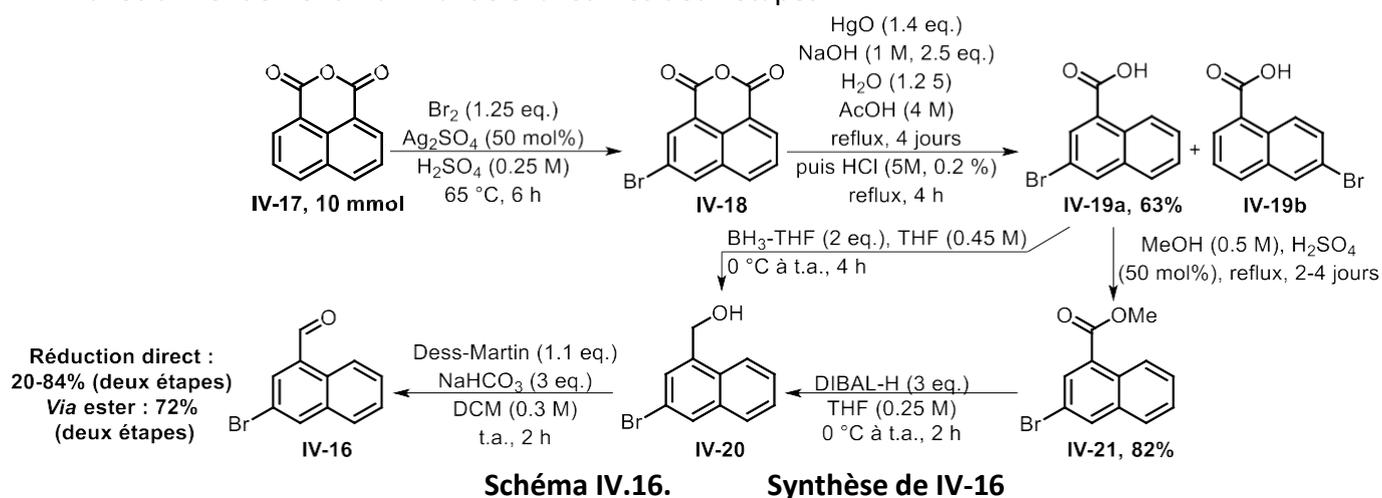
Pour obtenir le groupement isopropyl, un couplage de type Suzuki pourrait être mis en place, à partir de la molécule **IV-14**. Il est alors possible de remonter à **IV-15** en utilisant la méthode développée pour la synthèse des naphtolactames **IV-7a** à **7o**, ce qui nous permet d'introduire le groupement protecteur ou la chaîne alkyle du produit cible. Ce naphthaldéhyde **IV-15** est synthétisable selon la méthodologie de méthylation *via* activation C2-H développée par Zhang, à partir de **IV-16**.^[24] La synthèse du substrat **IV-16** est décrite dans la littérature en partant de l'anhydride 1,8-naphthalique **IV-17**.^[25]

Ainsi, l'objectif de cette partie est de synthétiser les produits naturels suivants : les aspergillines F à L, les cycloamides A à D et F et la speradine E, en partant de **IV-17**. Plusieurs étapes sont clés. La première consiste à reproduire la méthylation en C2 de **IV-16**. Ensuite, la bromation en C8 de **IV-15**, qui devrait être tolérée au vu des exemples du Chapitre 3. La prochaine étape qui risque d'être un défi est l'oxydation benzylique oxydative, même si la position à oxyder reste favorisée. Pour finir, l'étape de cyclisation pour former **IV-11** est un dernier défi. Pour compléter notre étude, la synthèse d'analogues de ces produits avec des groupements différents en C2 et en C3 pourra être mise en place.

III.2. Résultats et discussion sur la synthèse de l'aspergilline F

III.2.a. Synthèse du 2-méthyl-3,8-dibromo-naphtaldéhyde

La synthèse du naphaldéhyde **IV-16** est décrite dans la littérature en partant de l'anhydride **IV-17** (Schéma IV.16).^[25] La première étape est une bromation suivant un mécanisme de SEAr, permettant d'obtenir le produit bromé **IV-18**. Des recrystallisations dans l'acide acétique puis dans l'acétone sont nécessaires afin d'éliminer les sous-produits provenant du dibrome et du réactif, parfois présents en faible proportion (<10%). L'anhydride est ensuite clivé en présence de soude et d'acétate de mercure accompagné d'une élimination de CO₂, formant un organomercure. Après ajout d'acide chlorhydrique, un mélange d'isomères **IV-19a** et **IV-19b** est obtenu, avec un ratio de 3 :1. Après recrystallisation dans l'acide acétique, **IV-19a** est isolé avec un rendement moyen de 63%. Il est à noter que **IV-19b** n'est jamais obtenu totalement pur (souvent avec une faible proportion de **IV-19a**). **IV-19a** peut alors être réduit par du borane et réoxydé au réactif de Dess-Martin pour obtenir **IV-16** avec un rendement maximal de 84% sur les deux étapes.



Cependant, lors de la reproduction de ces étapes, des problèmes de reproductibilité ont été observés, notamment dus à un changement d'oxyde de mercure. Ces problèmes ont entraîné une baisse de rendement lors de la réduction de **IV-19a** en **IV-20**. Pour pallier cela, une estérification de **IV-19a** en **IV-21**, suivie d'une réduction au DIBAL-H en **IV-20** a permis de limiter les pertes. **IV-16** est obtenu avec un rendement de 59% depuis **IV-19a** par cette voie.

L'étape suivante est une méthylation en C2 à l'iridium, utilisant des groupements directeurs transients selon la méthode développée par l'équipe de Zhang.^[24] En partant du composé **IV-16**, le composé **IV-15** a été synthétisé avec un rendement moyen de 83% (Schéma IV.17). Une augmentation d'échelle a pu être réalisée en augmentant le temps de réaction à 1 heure au lieu de 10 minutes.

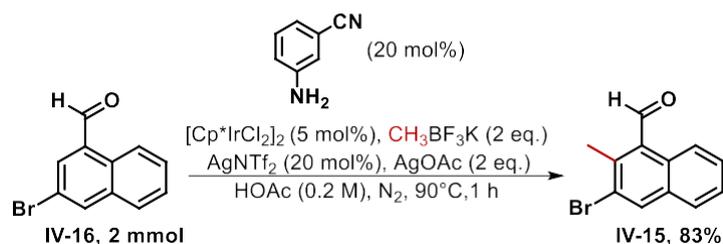


Schéma IV.17. Synthèse de IV-15

Le composé **IV-15** a ensuite été soumis à la bromation en C8 selon les conditions développées dans le Chapitre 3 (Schéma IV.18). Cependant, seulement des traces du produit bromé en C8, **IV-14a**, ont été observées. A la place, un mélange de réactif **IV-15**, et de deux produits, supposés être bromés en C5 **IV-14b** ou en C7 **IV-14c**, a été détecté par ^1H RMN, dans les proportions 2:1.5:1. Ce résultat peut s'expliquer par une réaction de SEAr, déjà observée dans le Chapitre 3, avec le composé **III-13i**. Un essai utilisant les mêmes conditions de bromation en C8, mais avec le substrat **IV-16** a donné des résultats similaires. Il est donc possible de conclure que la présence du brome en C3, un groupement faiblement donneur d'électrons, favorise une réactivité différente.

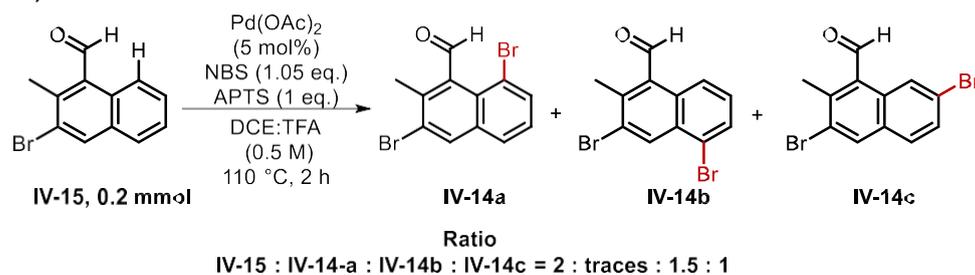
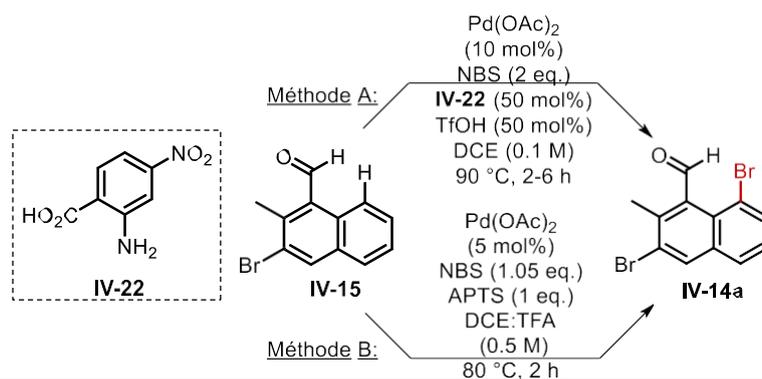


Schéma IV.18. Première essai de bromation C8-H sur IV-15

Ce résultat étant décevant, plusieurs tentatives ont été entreprises pour promouvoir la formation du produit halogéné en C8 (Tableau IV.2). Dans un premier temps, en nous inspirant de la méthode de bromation par activation C-H utilisée par Zhang, utilisant une imine comme GDT formé par **IV-22**, nous avons observé une conversion de **IV-15** en uniquement **IV-14a**, jusqu'à atteindre 60%. Cependant, après 8 heures de réactions, une forte décomposition a été observée. En reprenant notre méthodologie et en abaissant la température à 80 °C, sur petite échelle (0.1 mmol), le produit **IV-14a** est obtenu en majorité, avec une faible présence de réactif et des traces des deux autres produits de bromation. Lors d'une augmentation d'échelle, la proportion des produits secondaires est devenue majoritaire. Devant ces résultats insatisfaisants, d'autres voies de synthèse ont été envisagées afin de détourner ce problème.



Méthodes	Conditions	Proportion IV-14a : IV-15 : IV-14b : IV-14c
A	0.1 mmol de IV-15, 2h	1 : 1 : 0 : 0
A	0.1 mmol de IV-15, 6h	3 : 2 : 0 : 0
A	0.1 mmol de IV-15, 8h	décomposition
B	0.1 mmol de IV-15, 2h	10 : 1 : traces : traces
B	0.4 mmol de IV-15, 2h	1 : 1 : 1 : 2

Tableau IV.2. Autres essais de bromation C8-H sur IV-15

Dans un premier temps, une chloration en C8 à partir de IV-15 a été réalisée afin de réaliser le couplage au cuivre avec ce composé. Malgré des résultats prometteurs, obtenant une forte proportion de produit chloré en C8, la cyclisation n'a pas abouti et seulement du produit dégradé a été observé.

Deuxièmement, le couplage de IV-15 à cette étape permettrait de supprimer l'effet électronique du brome et ainsi pourrait favoriser l'activation C-H. Pour tester cette théorie, un couplage de Suzuki a été réalisé avec l'acide phénylboronique (Schéma IV.19). Le produit IV-23 a été obtenu avec un rendement de 87%. La bromation a ensuite été réalisée par activation C-H suivant notre méthodologie, nécessitant une légère optimisation (diminution de la température et du temps) pour obtenir le produit IV-24 avec un rendement de 40%. En effet, IV-24 se décompose à cause d'une décarbonylation durant la réaction d'activation C-H. IV-24 a par la suite été oxydé *via* la méthode de Pinnick, suivi par un couplage au cuivre avec la (4-méthoxyphényl)méthanamine et une déprotection, permettant d'obtenir un analogue IV-25 de l'aspergilline F, avec un rendement de 33% sur ces 3 étapes, et un rendement de 5% sur les 10 étapes depuis IV-17.

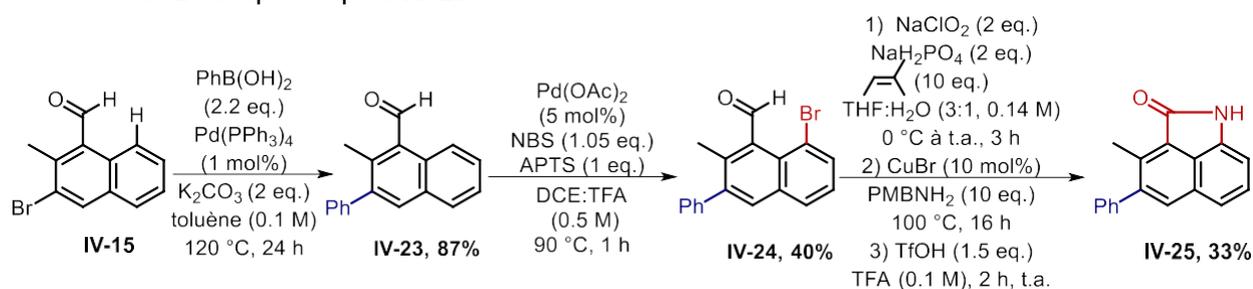


Schéma IV.19.

Synthèse de IV-25, un analogue de l'aspergilline F

L'introduction d'un groupement isopropyl via un couplage n'est pas aussi bien documentée que celle des groupements phényl. Plusieurs couplages ont été tentés en utilisant divers catalyseurs comme le $[(dppf)PdCl_2]$, un des catalyseurs de Buchwald **IV-27** selon une méthode adaptée du groupe de Biscoe,^[26] ou du Pd-PEPPSI-*i*Pr selon un couplage de Negishi.^[27] Les deux premiers utilisent l'acide isopropylboronique, tandis que le troisième utilise un zincique, synthétisé selon une procédure de Knochel.^[28] Dans les trois cas, après les réactions, un mélange de deux naphaldéhydes a été obtenu : le réactif **IV-15** et le 2-méthyl-1-naphaldéhyde, sous-produit formé par protonation. Uniquement dans le cas de l'utilisation du catalyseur du Buchwald, une très faible proportion de produit **IV-26** a pu être formée, observable grâce à son signal isopropyl spécifique en 1H RMN, mais non séparable du 2-méthyl-1-naphaldéhyde.

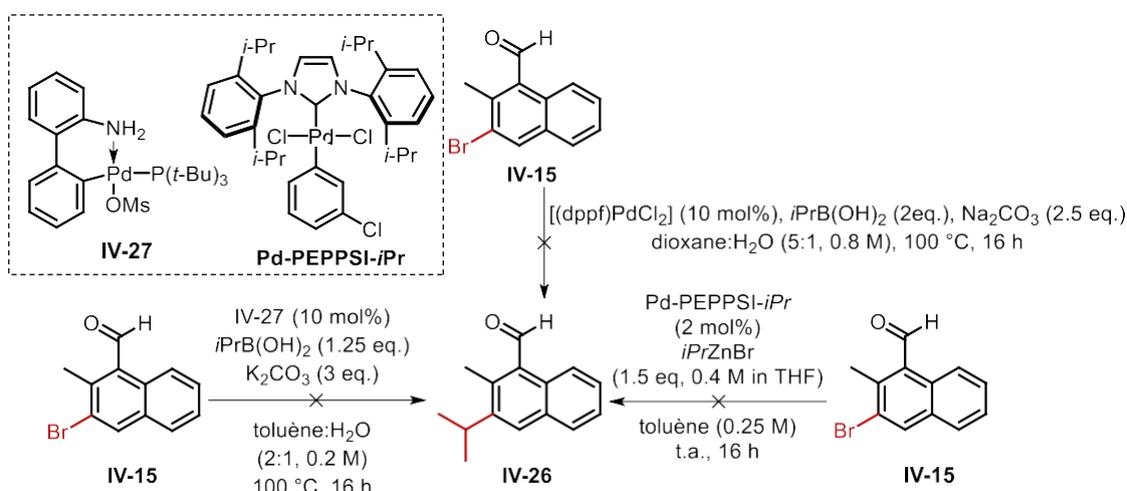


Schéma IV.20. Essais d'isopropylation de **IV-15** par couplage

Des essais similaires ont été réalisés en partant de **IV-16**, en espérant que l'absence du groupement méthyle en C2 diminue la gêne stérique et permette au couplage d'être réalisable. Cependant, des résultats similaires ont été obtenus. Un dernier test a été effectué : le couplage a été possible en utilisant le trifluoro(prop-1-en-2-yl)borate de potassium **IV-28**. En partant de **IV-16**, un rendement de 79% a été obtenu, tandis qu'en partant de **IV-15**, un rendement de 55% a été atteint, sûrement à cause de la gêne stérique (Schéma IV.21).

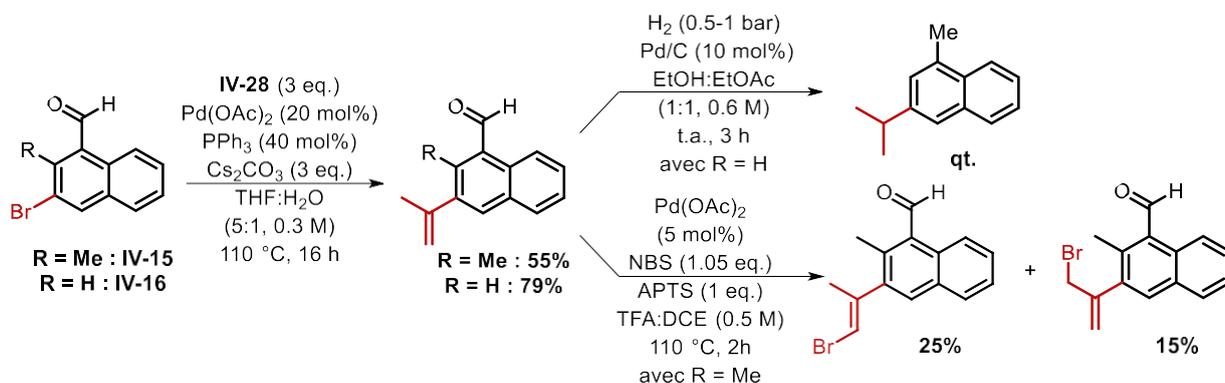
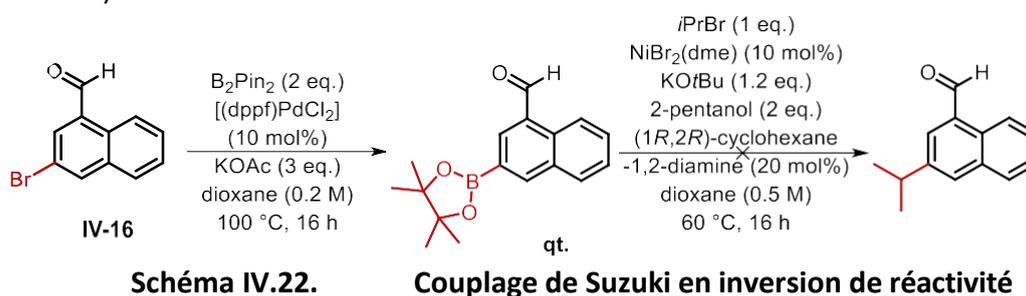


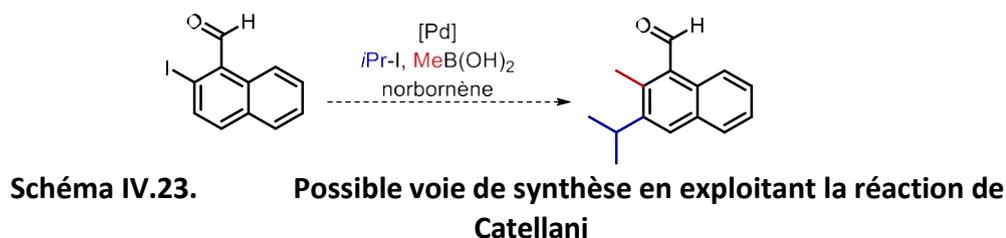
Schéma IV.21. Couplages de Suzuki de **IV-15** et **IV-16** avec **IV-27**

Malgré différentes pressions appliquées, la réduction par hydrogénation de l'alcène en isopropyl a entraîné la réduction de l'aldéhyde en méthyl. De même, un essai de bromation par activation C-H, dans le but de réaliser la réduction après la lactamisation, n'a abouti qu'à la bromation de la liaison double ou du méthyle en position α de l'alcène.

Comme la réaction de Suzuki entre **IV-16** ou **IV-15** et l'acide isopropylboronique n'est pas favorisée, une inversion des fonctions chimiques est une autre voie envisageable. Ainsi, **IV-16** a été transformé en acide boronique lors d'un couplage au palladium. Puis, en suivant la méthode développée par Hartwig, le produit isopropylé pourrait être formé en utilisant un couplage au nickel.^[29] Uniquement, du réactif et du 1-naphtaldéhyde ont été observés (Schéma IV.22).

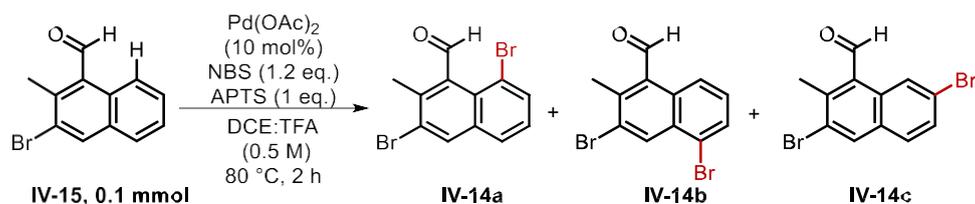


Une dernière possibilité consiste en une réaction de Catellani en partant du 2-iodo-1-naphtaldéhyde, ou d'un dérivé. Cette approche serait une solution élégante et efficace pour introduire simultanément les groupes souhaités en C2 et C3, mais elle représente un défi significatif en termes de développement de nouvelles conditions réactionnelles spécifiques à ce substrat. (Schéma IV.23).^[30]



Finalement, il a été décidé de poursuivre en utilisant les résultats de la bromation par C8-H activation de **IV-15**, en augmentant la charge catalytique à 10% et la quantité de NBS, favorisant la proportion de **IV-14a**. Un rendement de 65% est obtenu (Schéma IV.24). La réaction est répétée plusieurs fois en parallèle, avec un résultat similaire, permettant ainsi la poursuite de la synthèse.

En consolidant ces résultats, nous avons pu avancer dans la voie de synthèse avec des rendements reproductibles. Cela nous permet d'envisager les prochaines étapes avec une base solide, notamment en ce qui concerne la fonctionnalisation ultérieure et la cyclisation pour former les composés cibles.



Ratio IV-14a : IV-15 : IV-14b : IV-14c = 10 : 1 : traces : traces
Rendement global : 65%

Schéma IV.24. Synthèse de IV-14a à partir de IV-15

III.2.b. Synthèse jusqu'à l'aspergilline F

Avec **IV-14a** synthétisé, il a été possible d'appliquer la suite de notre méthodologie. Tout d'abord, l'aldéhyde a été oxydé en acide carboxylique par une réaction de Pinnick, suivie d'une lactamisation au cuivre, formant **IV-14** avec un rendement de 49% sur deux étapes (Schéma IV.25). Cette étape permet d'éliminer les sous-produits de l'activation C-H, car en absence de brome en C8, la cyclisation est impossible. Une légère optimisation de cette étape a permis de réduire la durée de la réaction, bien que la quantité de cuivre a dû être augmentée pour améliorer le rendement. L'ajout du toluène a été nécessaire, car en son absence, du *p*-méthoxybenzaldéhyde était formé et était difficilement séparable du produit.

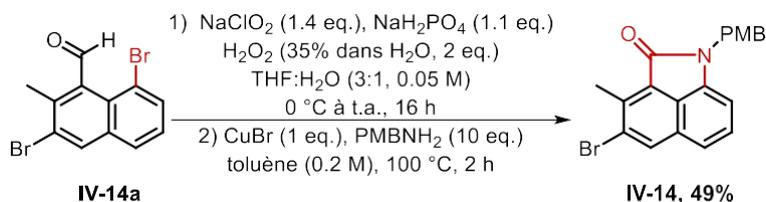


Schéma IV.25. Synthèse de IV-14

Aux vues des difficultés à introduire directement un groupement isopropyl par un couplage, **IV-29**, a été synthétisé en utilisant **IV-28**, avec un rendement de 89% (Schéma IV.26). Une hydrogénation a permis la réduction de l'alcène, formant **IV-13**, sans toucher au groupement protecteur de la lactone, ce qui est un avantage pour la suite de la synthèse. Finalement, une déprotection acide du groupement PMB est la dernière étape pour obtenir l'Aspergilline F. Elle a donc été pour la première fois synthétiser en onze étapes, en partant de **IV-17**, avec un rendement global de 6.5%.

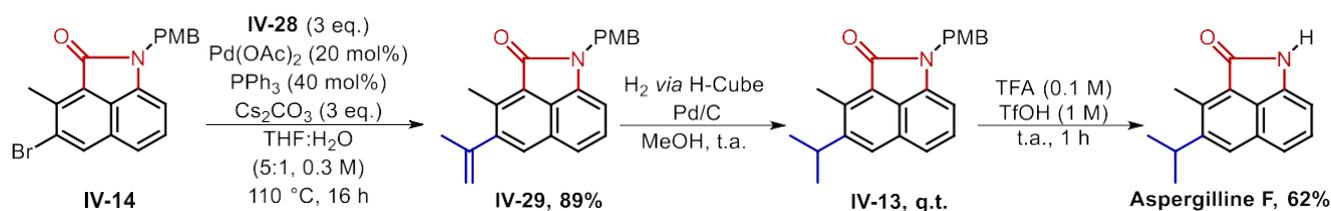


Schéma IV.26. Synthèses de IV-13 et de l'aspergilline F

III.2.c. Conclusion et perspectives

Dans cette partie, nous avons montré une synthèse efficace de l'aspergilline F, et de son analogue **IV-25**. Cette synthèse commence à partir d'un naphthaldéhyde **IV-16**, qui est ensuite fonctionnalisé par des activations C-H et un couplage de Suzuki. Malgré les problèmes de réactions secondaires observés et la complexité de l'ajout du groupement isopropyl, il a été possible d'employer notre méthode développée précédemment dans le Chapitre 3 pour la synthèse d'un produit naturel.

L'intérêt de cette synthèse est la possibilité d'insérer un groupement méthyl ou un dérivé alkyle en C2, permettant diverses fonctionnalisations. Le fait que le couplage de Suzuki ait lieu à l'avant-dernière étape représente également un avantage, facilitant la synthèse de divers analogues potentiels (Figure IV.7). Finalement, l'hydrogénation étant sélective, il devrait être possible de continuer la synthèse en partant de **IV-13** vers les autres aspergillines.

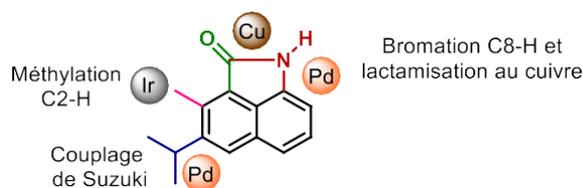


Figure IV.7. Résumé des étapes clés de la synthèse de l'aspergilline F

En effet, en partant de **IV-13**, une oxydation benzylique de la position méthylique en C2 semble réalisable et mènerait à **IV-12** et l'aspergilline G (Schéma IV.27). Dans le cas d'un problème de sélectivité avec le groupement isopropyl en C3, il serait possible de l'effectuer sur le composé **IV-14** et de réaliser les étapes de couplage et de réduction par la suite pour amener au même résultat. Une fois **IV-12** obtenue, une oxydation, une amidation ainsi qu'une cyclisation permettraient d'obtenir **IV-11** et ainsi les autres aspergillines, les cyclopiamides et la speradine E seraient synthétisables.

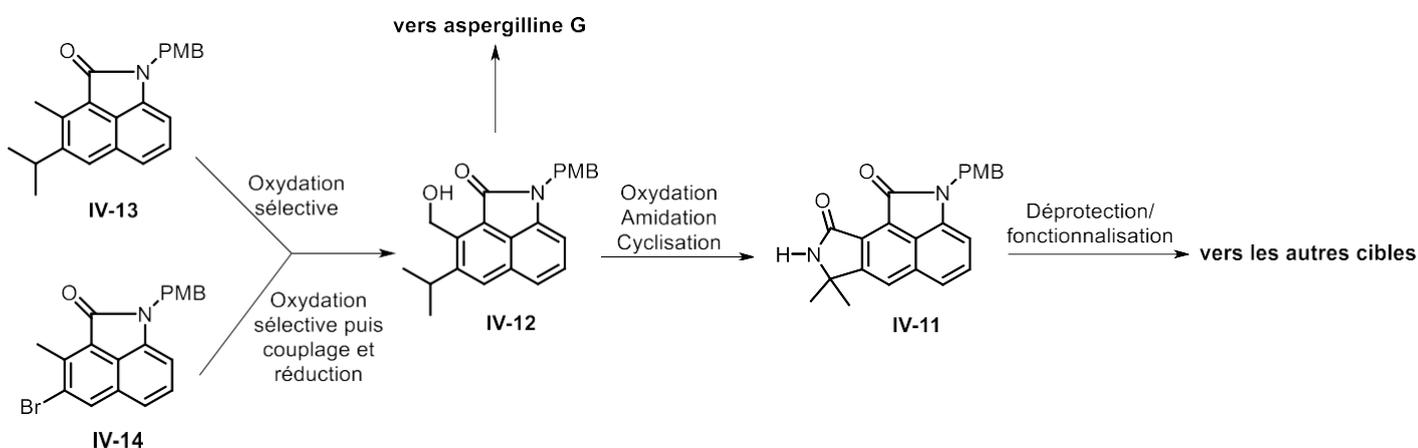


Schéma IV.27. Plan de synthèse des autres cibles

IV. Références bibliographiques

- [1] (a) V. Kumar, Poonam, A. K. Prasad, V. S. Parmar, *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 565-583;
(b) A. M. Marquesa, L. S. M. Velozoa, D. de L. Moreirab, E. F. Guimarães, M. A. C. Kaplana, *Nat. Prod. Comm.* **2011**, *6*, 939-942.
- [2] J. Zhao, D. Liang, E. Robinson, F. Xue, *Microb. Pathog.* **2019**, *129*, 64-67.
- [3] M. L. López-Rodríguez, *et. al.*, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5638-5650.
- [4] Y. Xu, *et. al.*, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 1565-1579.
- [5] WHO. <https://www.who.int/fr/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (accès 29/02/2024).
- [6] (a) M. Ratliff, W. Zhu, R. Deshmukh, A. Wilks, I. Stojiljkovic, *J. Bacteriol.* **2001**, *183*, 6394-6403; (b) A. T. Nguyen, M. J. O'Neill, A. M. Watts, C. L. Robson, I. L. Lamont, A. Wilks, A. G. Oglesby-Sherrouse, *J. Bacteriol.* **2014**, *196*, 2265-2276.
- [7] G. A. Heinzl, W. Huang, W. Yu, B. J. Giardina, Y. Zhou, A. D. MacKerell, Jr., A. Wilks, F. Xue, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 6929-6942.
- [8] BLDPharm. <https://www.bldpharm.com/products/130-00-7.html> (accès 01/05/2024).
- [9] J. Ying, L.-Y. Fu, G. Zhong, X.-F. Wu, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5694-5698.
- [10] Y. Shi, F. Yang, Y. Wu, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 4628-4637.
- [11] K.-Y. Park, H.-J. Song, J.-N. Heoa, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3197-3205.
- [12] T. M. Luong, L. I. Pilkington, D. Barker, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 5747-5756.
- [13] O. Jomat, A. Géry, A. Leudet, A. Capitaine, D. Garon, J. Bonhomme, *J. Fungi* **2023**, *9*, 868-894.
- [14] M. Zhou, M.-M. Miao, G. Du, X.-N. Li, S.-Z. Shang, W. Zhao, Z.-H. Liu, G.-Y. Yang, C.-T. Che, Q.-F. Hu, X.-M. Gao, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5016-5019.
- [15] G.-Y. Yang, J.-M. Dai, Q.-L. Mi, Z.-J. Li, X.-M. Li, J.-D. Zhang, J. Wang, Y.-K. Li, W.-G. Wang, M. Zhou, Q.-F. Hu, *Phytochemistry* **2022**, *198*, 113-137.
- [16] Y.-N. Zhu, M.-X. Liu, B.-B. Cai, Y. Li, M.-F. Li, H.-S. Liu, M. Zhou, G.-Y. Yang, Q.-F. Hu, Y.-K. Li, X.-M. Li, *Chem. Nat. Comp.* **2022**, *58*, 712-716.
- [17] L. Chen, Q.-Q. Zhang, X. Hu, Q.-W. Xia, Y.-Y. Zhao, Q.-H. Zheng, Q.-Y. Liy, *Heterocycles* **2014**, *84*, 1662-1669.
- [18] Cyclopiamide A : C. W. Holzapfel, M. W. Bredebkamp, R. M. Snyman, J. C. A. Boyens, C. C. Allen, *Phytochemistry* **1990**, *29*, 639-642.
- [19] Cyclopiamides B à F : X. Xu, X. Zhang, X. Nong, X. Wei, S. Qi, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 610- 615.
- [20] M. C. Nakhla, J. L. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 18504-18507.

- [21] M. C. Nakhla, K. N. Weeks, M. N. Villalobos, J. L. Wood, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 5085-5088.
- [22] S. Park, K. J. Shin, J. H. Seo, *Molecules* **2020**, *25*, 4903-4910.
- [23] C. Zhu, Y. Liang, X. Hong, H. Sun, W.-Y. Sun, K. N. Houk, Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7564-7567.
- [24] Y. Mao, J. Jiang, D. Yuan, X. Chen, Y. Wang, L. Hu, Y. Zhang, *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 2900-2908.
- [25] J. D. Moseley, W. O. Moss, M. J. Welham, C. L. Ancell, J. Banister, S. A. Bowden, G. Norton, M. J. Young, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 58-66.
- [26] L. Li, S. Zhao, A. Joshi-Pangu, M. Diane, M. R. Biscoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14027-14030.
- [27] (1) S. Çalimsiz, M. G. Organ, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5181-5183; (2) C. Han, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7532-7533.
- [28] (1) A. Krasovskiy, V. Malakhov, A. Gavryushin, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6040-6044; (2) A. Krasovskiy, P. Knochel, *Synthesis* **2006**, 890-891.
- [29] D. W. Robbins, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 933-937.
- [30] Z. Qureshi, W. Schlundt, M. Lautens, *Synthesis* **2015**, *47*, 2446-2456; Z.-S. Liu, S. Deng, Q. Gao, Y. Hua, H.-G. Cheng, X. Qi, Q. Zhou, *ACS Catal.* **2023**, *13*, 2968-2980.

*Annexe 1. Alcynylation du 1-
carbonylnaphtalène par
activation C-H*

ANNEXE 1. ALCYNYLATION DU 1-CARBONYLNAPHTALENE PAR ACTIVATION C-H	165
I. <i>Etudes bibliographiques : alcynylation par activation C-H sur des composés aromatiques</i>	167
I.1. Alcynylation des cycles benzéniques par activation C-H	167
I.2. Cas des 1-carbonylnaphtalènes.....	168
I.3. Conclusion et objectif du projet.....	168
II. <i>Résultats et discussion</i>	169
II.1. Criblage de groupements directeurs.....	169
II.2. Détermination de la liaison C-H activée lors de l'alcynylation	170
II.3. Conclusion.....	171
III. <i>Références bibliographiques</i>	172

I. Etudes bibliographiques : alcynylation par activation C-H sur des composés aromatiques

Au cours de ma thèse, diverses fonctionnalisations du 1-carbonylnaphtalène ont été réalisées afin de compléter les études présentées dans le Chapitre 1. Nous nous sommes intéressés à l'alcynylation des naphtalènes en C8. Ces molécules alcynylées ont un intérêt dans le cadre de cyclisations à l'or^[1(a)] ou avec un isocyanate,^[1(b)] permettant la synthèse de composés polycycliques (Schéma A.I.1).

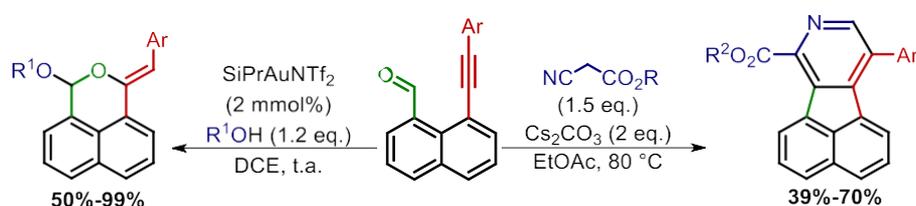


Schéma A.I.1. Cyclisations de 1-naphtaldéhydes alcynylés

I.1. Alcynylation des cycles benzéniques par activation C-H

De nombreuses méthodes d'alcynylation des composés aromatiques par activation C-H ont été décrites dans la littérature. Par exemple, l'équipe de Chatani propose une alcynylation catalysée au palladium en position *ortho* en utilisant un amide quinoléine, avec 14 exemples et des rendements compris entre 64% et 94% (Schéma A.I.2.A).^[2]

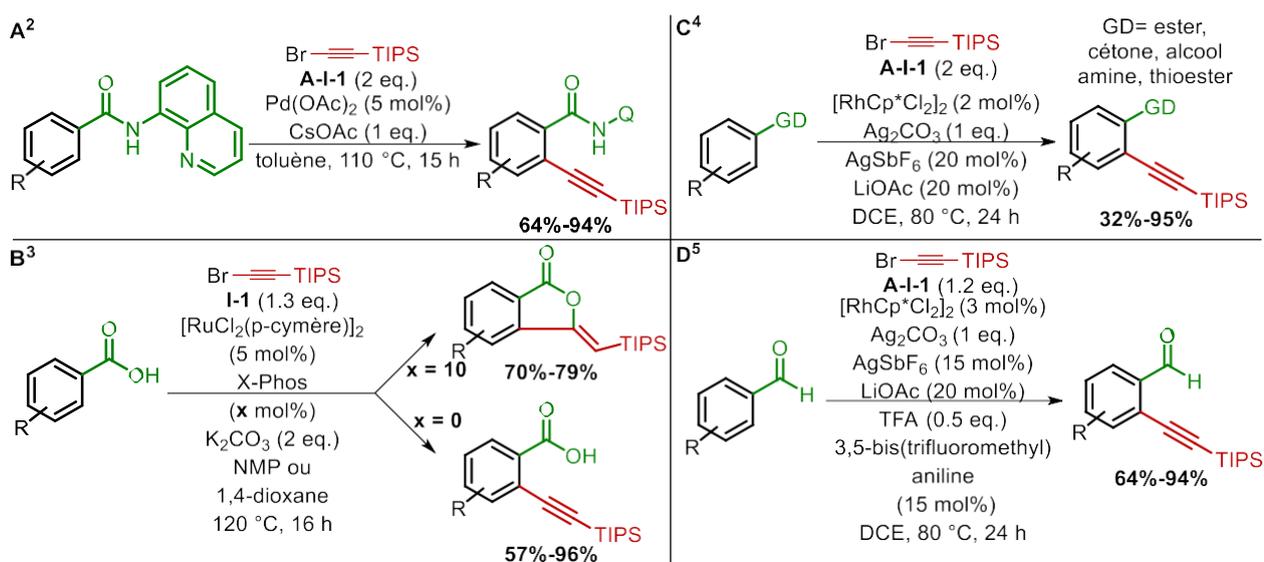


Schéma A.I.2. Alcynylation des aromatiques par activation C-H

L'amide quinoléine ayant pour inconvénient sa formation et son clivage, le groupe d'Ackermann a publié une méthode d'alcynylation au ruthénium avec des acides et des esters comme groupements directeurs. Dans le cas des acides, si un ligand X-Phos est ajouté dans du NMP, une lactonisation intramoléculaire est réalisée ; en son absence, dans le dioxane, l'acide reste libre (Schéma A.I.2).^[3] Finalement, l'équipe d'Echavarren a poursuivi l'étude en utilisant du rhodium et des GD faiblement coordonnants tels que les esters, cétones, alcools et également des aldéhydes, en utilisant la stratégie des GDt (Schéma A.I.2).^{[4],[5]}

1.2. Cas des 1-carbonylnaphtalènes

Si les cycles benzoïques sont bien étudiés, les 1-carbonylnaphtalènes ont également été évalués par Chatani, Ackermann et Echavarren. Tous les trois proposent une activation en position C2. En revanche, les travaux d'Echavarren avec le rhodium mentionnent uniquement des études avec des esters, cétones et aldéhydes comme groupements directeurs.

1.3. Conclusion et objectif du projet

L'alcynylation par activation C-H a largement été étudiée sur des cycles benzoïques avec divers métaux tels que le palladium, le ruthénium, le rhodium mais aussi le cuivre, le fer et l'iridium.^[6] La revue dirigée par Maiti présente de nombreuses méthodes concernant des activations sur des liaisons C(sp²)-H ou C(sp³)-H.^[6]

Quelques exemples précédemment cités montrent que, dans le cas des 1-carbonylnaphtalènes, l'activation se produit en C2. Cependant, comme montré dans le Chapitre I, lors de l'arylation au palladium, l'activation est en C8. Il est donc intéressant de reprendre l'une de ces méthodes et de réaliser un criblage de groupements directeurs afin de déterminer si un ou plusieurs de ces groupements permettraient d'obtenir une alcynylation en C8. Après plusieurs essais infructueux avec du palladium comme catalyseur, et compte tenu des deux méthodes développées par le groupe d'Echavarren et de la tolérance du rhodium en activation C-H, une étude basée sur leurs conditions constitue un bon point de départ (Schéma A.I.3).

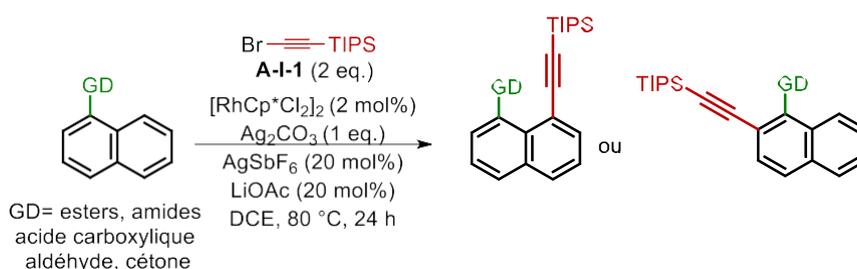


Schéma A.I.3. Objectif du projet

II. Résultats et discussion

II.1. Criblage de groupements directeurs

Après une courte optimisation, un criblage de différents groupements directeurs de type carbonyle a été effectué en utilisant les conditions développées par l'équipe d'Echavarren (Schéma A.I.4). Divers amides sont employés (secondaires, tertiaires, cycliques ou non, et de Weinreb), avec des rendements de produits alcynylés très bons, compris entre 73% et 92%. D'autres groupements faiblement coordonnants, tels que des esters, la méthylcétone, l'aldéhyde et l'acide carboxylique, ont également donné de bons à très bons rendements, allant de 57% à 91%. Dans le cas de l'aldéhyde, une aniline est utilisée pour former un GDt ; sans ce dernier, seules des traces de produits sont observées. Enfin, dans le cas de l'acide carboxylique, un produit cyclique, **A-I-3k**, a été observé, produit déjà identifié par Ackermann dans ses travaux.^[3]

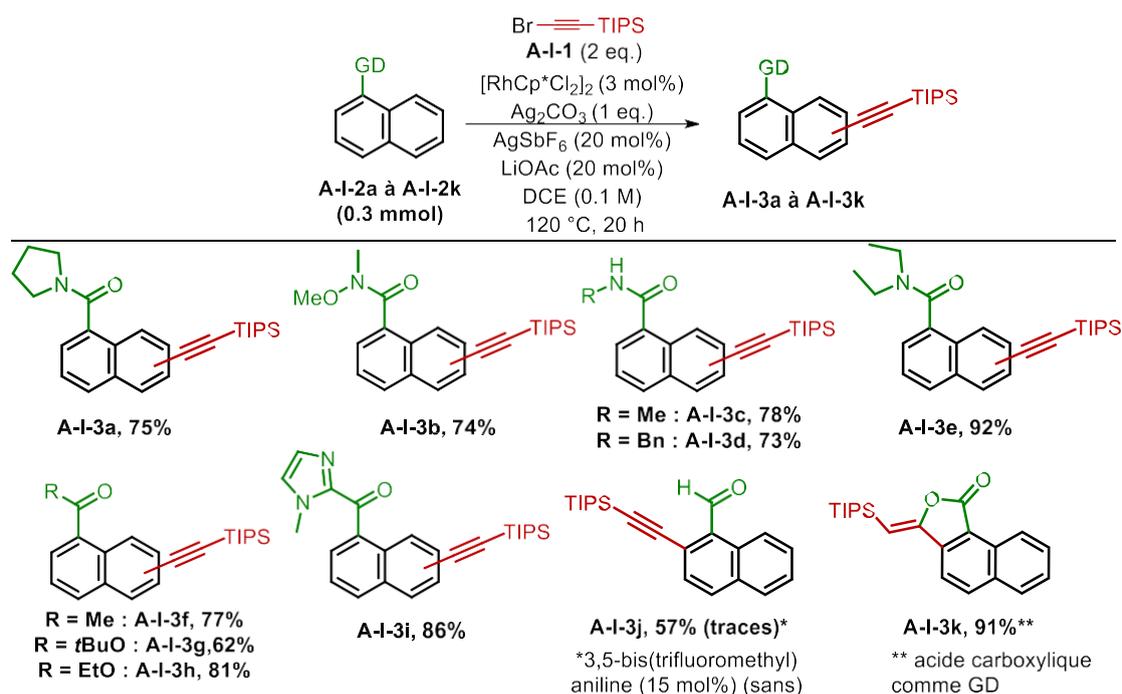


Schéma A.I.4. Criblage de 1-carbonylnaphtalènes lors d'alcynylation par activation C-H

II.2. Détermination de la liaison C-H activée lors de l'alcynylation

De bons à excellents résultats sont obtenus lors de ce criblage. Cependant, la liaison C-H activée n'est pas simple à déterminer, à l'exception de l'aldéhyde. En effet, le proton en C8 est facilement identifiable en RMN ^1H , car plus déblindé, ce qui est le cas pour **A-I-3j**.

Pour s'assurer de la régiosélectivité de cette méthodologie, la stratégie développée consiste à partir du 8-bromo-1-naphtaldéhyde, **III-15**, obtenu dans le Chapitre 3 et à synthétiser les différents produits obtenus ci-dessus afin de comparer les spectres. La synthèse de **A-I-4** a donc été réalisée à partir de **III-15** par oxydation, estérification et couplage de Sanogashira (Schéma A.I.5). Le spectre obtenu est différent de celui obtenu lors de la synthèse de **A-I-3h**, ce qui indique une activation en C2 dans le cas de l'ester comme groupement directeur.

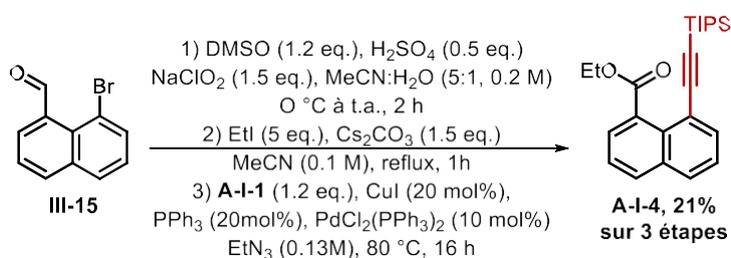


Schéma A.I.5. Synthèse de **A-I-4**

En partant de **A-I-3b**, il a été possible de traiter l'amide de Weinreb avec du MeMgBr ou du LiAlH_4 (Schéma A.I.6). Dans le premier cas, cela conduit à la formation de l'amide méthylique, avec un spectre identique avec **A-I-3c**, et dans le second, à un mélange entre **A-I-3c** et l'aldéhyde **A-I-3j**. Le produit **A-I-3j** ayant été identifié, **A-I-3b** et **A-I-3c** ont donc été alcynylés en C2, impliquant que l'amide méthylique et de Weinreb, dirige en C2.

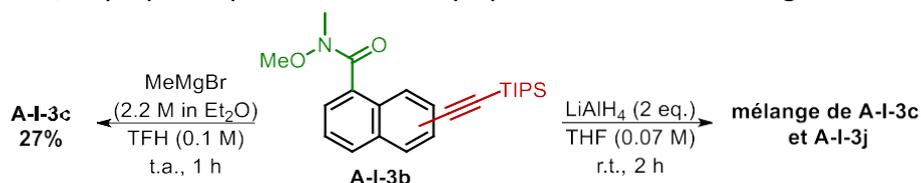


Schéma A.I.6. Réduction de **A-I-3b**

Pour finir, en utilisant une autre méthode du groupe d'Echavarren qui permet d'obtenir un naphthoïque alcynylé non cyclisé avec un catalyseur au ruthénium, **A-I-5** est obtenu.^[7] Une amidation a été réalisée, montrant un spectre similaire à **A-I-3a**. Parallèlement, une estérification a permis de montrer le même produit que **A-I-3h**. **A-I-3a** est donc un produit alcynylé en C2 (Schéma A.I.7).

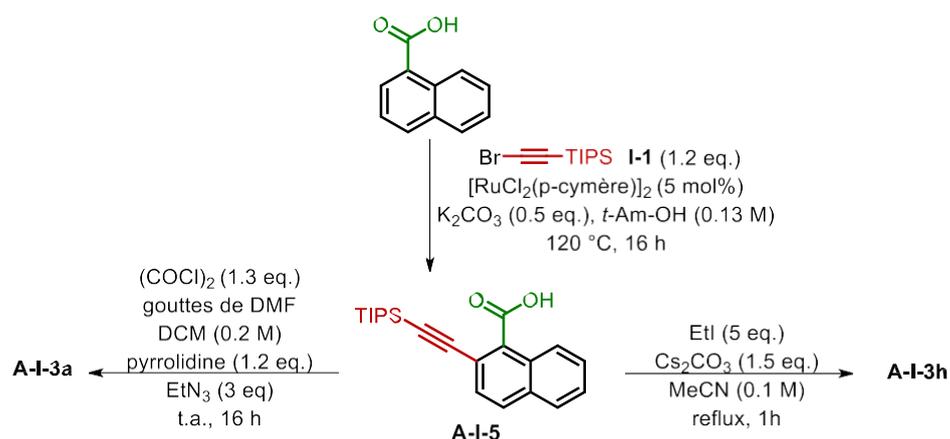


Schéma A.I.7. Synthèse de A-I-3a et 3h en partant de A-I-5

II.3. Conclusion

En conclusion de cette étude, nous avons démontré que les différents groupements directeurs carbonylés, amides, esters et aldéhydes, dirigent le rhodium en C2 lors de l'alcynylation (Schéma A.I.8). Cette constatation, bien que décevante, permet de mettre en évidence que les différentes méthodes d'alcynylation présentées, utilisant au rhodium^{[4],[5]}, au palladium^[1] et au ruthénium^{[3],[7]}, n'offrent qu'une régiosélectivité en C2.

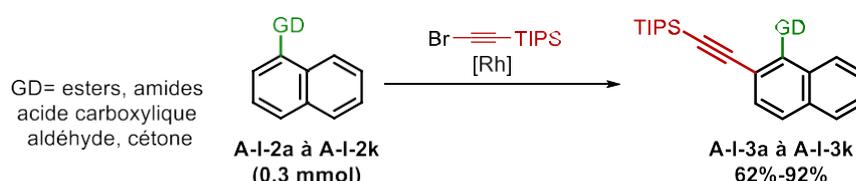


Schéma A.I.8. Alcynylation en C2 des 1-carbonylnaphtalènes par activation C-H

Etant donné le grand nombre et la diversité des méthodes d'alcynylation en position *ortho* des cycles aromatiques, avec une variété de catalyseurs,^[6] la poursuite de ce projet ne semble que peu intéressante. Cependant, il est notable d'observer qu'une manière efficace d'obtenir un 1-carbonylnaphtalène alcynylé en C8 est de commencer par utiliser la méthodologie développée dans le Chapitre 3, puis de procéder à un couplage de Sonogashira (Schéma A.I.5).

III. Références bibliographiques

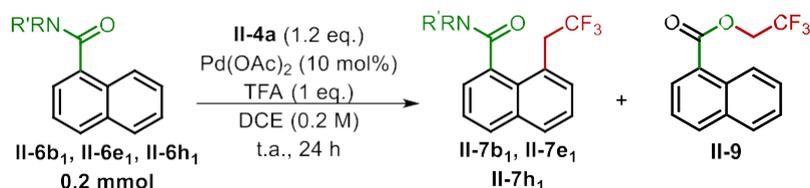
- [1] (a) M. Michalska, K. Grudzień, P. Małecki, K. Grela, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 954-957; (b) P. Dong, K. Majeed, L. Wang, Z. Guo, F. Zhou, Q. Zhang, *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 4855-4858.
- [2] Y. Ano, M. Tobisu, N. Chatani, *Org. Lett.* **2014**, *14*, 354-357.
- [3] R. Mei, S.-K. Zhang, L. Ackermann, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3171-3174.
- [4] E. Tan, O. Quinero, M. E. de Orbe, A. M. Echavarren, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 2166-2172.
- [5] E. Tan, L. J. Nannini, O. Stoica, A. M. Echavarren, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1263-1268.
- [6] A. S. Sarala, S. Bhowmick, R. L. de Carvalho, E. N. da Silva Júnior, S. A. Al-Thabaiti, M. Mokhtar, D. Maiti, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 4994-5027.
- [7] E. Tan, A. I. Konovalov, G. A. Fernández, R. Dorel, A. M. Echavarren, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5561-5564.

Annexe 2. Etude de
l'estérification d'amides à
l'aide de sels d'iodonium

<i>ANNEXE 2. ETUDE DE L'ESTERIFICATION D'AMIDES A L'AIDE DE SELS D'IODONIUM</i>	173
<i>I. Etudes bibliographiques</i>	175
I.1. Estérifications d'amides	175
I.2. Conclusion et objectif du projet	178
<i>II. Résultats et discussion</i>	179
II.1. Résultats préliminaires	179
II.2. Criblage d'amides.....	181
II.3. Évaluation de la portée synthétique de la réaction.....	182
II.4. Etudes mécanistiques.....	182
II.5. Conclusion.....	184
<i>III. Références bibliographiques</i>	185

I. Etudes bibliographiques

Dans le Chapitre 2, une réaction secondaire a été observée lors de la fluoroalkylation pallado-catalysée par activation C-H de certains naphthalamides. En effet, un ester trifluoroéthyle, **II-9**, a été formé dans des proportions variables (Tableau A.II.1).



Entrée	Réactif	R	Proportion après réaction de II-6a à 6m / II-7a à 7m / II-9
1	II-6b₁		0:3:2
2	II-6e₁		0:1:3.5
3	II-6h₁		1:2:5

Tableau A.II.1. Cas d'estérification lors de l'évaluation des différents groupements directeurs lors de la trifluoroéthylation C-H

Dans cette Annexe, nous allons nous intéresser à ce type de réactivité et essayer de rationaliser le résultat observé.

I.1. Estérifications d'amides

Les premières estérifications d'amides ont principalement été réalisées sur des amides primaires en utilisant un acide fort, tel que l'acide chlorhydrique en présence d'alcool.^[1] Au fil du temps, d'autres méthodes ont été développées comme l'utilisation du chlorure de thionyle,^[1] formant un intermédiaire sulfuramide, ou encore avec du DMF protégé (Schéma A.2.1).^[2] Dans les deux cas, ces méthodes se limitent aux amides primaires, et une baisse de rendement est observée lors de l'utilisation d'alcool plus lourds que le méthanol.

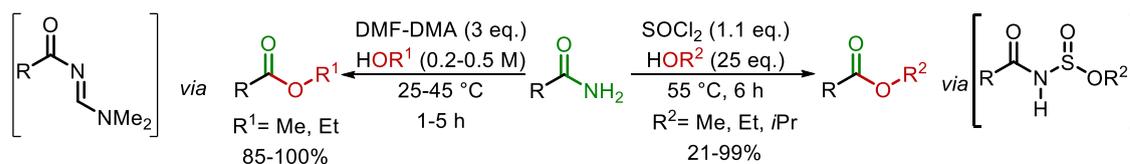
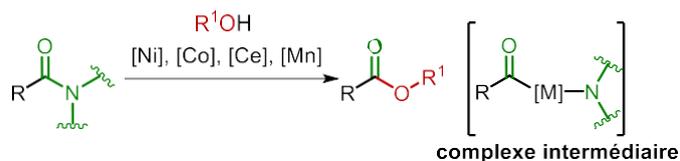


Schéma A.2.1. Estérification d'amides primaires

A partir de 2015, de nouvelles méthodologies ont été développées pour estérifier des amides à l'aide de différents catalyseurs métalliques. L'équipe de Garg a publié une approche utilisant du $\text{Ni}(\text{cod})_2$ comme catalyseur (Tableau A.II.2, entrée 1).^[3] Ce dernier s'insère en clivant la liaison C-N de l'amide, permettant l'ajout d'un nucléophile, ici un alcool. Leurs conditions permettent l'estérification de nombreux amides tertiaires, la conversion d'amides secondaires en ester étant limitée. De plus, seuls des amides aromatiques ont été évalués. Une large gamme d'alcool (primaires à tertiaires) ont été utilisée, permettant une synthèse de nombreux esters. Le groupe de Gosmini et Danoun a obtenu des résultats similaires en utilisant un catalyseur au cobalt, en présence d'un ligand 2,2'-bipyridine, du manganèse et du TMSCl , qui permet la réduction du cobalt (Tableau A.II.2, entrée 2).^[4] Ils ont réussi à étendre le potentiel synthétique de la réaction à des amides non-aromatiques avec des rendements allant de bons à très bons. Par la suite, deux autres publications ont montré des estérifications d'amides avec du cérium (Tableau A.II.2, entrée 4)^[5] ou du manganèse (Tableau A.II.2, entrée 3)^[6] comme catalyseur. Les deux ont pour avantage de montrer l'estérification d'amides secondaires et d'amides cycliques tertiaires, ce qui n'était pas le cas pour les deux précédentes.



Entrée	Conditions	Rendements (%)	Réf.
1	R^1OH (1.2 eq.), $\text{Ni}(\text{cod})_2$ (10 mol%), SIPr (10 mol%), toluène, 80°C	22-94	[3]
2	R^1OH (1.2- 2 eq.), CoBr_2 (5 mol%), Bipy (10 mol%), Mn (3 eq.), TMSCl (traces), DMF:Py (11.5 :1), 60 °C	22-99	[4]
3	R^1OH (2 eq.), CeO_2 (80 mg), HY zeolite (0.1 g), 175 °C	52-95	[5]
4	R^1OH (2 M), $[(\text{Mn}(\text{acac})_3)+\text{Me}_2\text{Phen}]$ (5 mol%), KOMe (5 mol%), Reflux	76-96	[6]

Tableau A.II.2. Exemples d'estérification en présence de métaux

D'autres travaux ont permis le développement de méthodes sans l'utilisation de catalyseur. On peut noter que déjà dans les années 70, l'équipe de Sheehan a démontré la possibilité d'ouvrir des lactames en présence de fluoroborate de triéthylxonium, formant un ester d'imide, pouvant être facilement hydrolysé (Schéma A.2.2).^[7] Bien que cette méthode soit intéressante, elle se limite aux lactames à 3 membres.

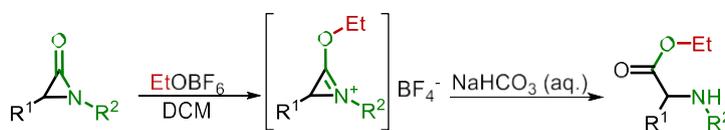
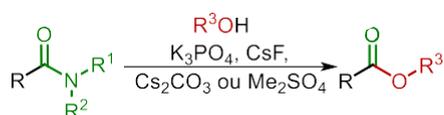


Schéma A.2.2.

Méthodes d'estérification d'amides via un ester d'imide

A la suite des méthodes utilisant des catalyseurs, diverses méthodes intéressantes permettent ce type de réactivité sans leurs utilisation (Tableau A.II.3). Le groupe de Szostak propose une méthode utilisant le phosphate tripotassique en présence d'amide tertiaire, protégé par un groupement Boc ou Ts (Tableau A.II.3, entrée 1).^[8] Ils proposent comme mécanisme une activation de l'amide par le K_3PO_4 , permettant une addition nucléophile d'un alcool, formant un intermédiaire tétraédrale, favorable à l'élimination de l'amine. Malgré des exemples limités à des amides tertiaires protégés, ils ont réussi à étendre le potentiel de la réaction aux thioesters. Une autre méthodologie du groupe de Zhen utilise du fluorure de césium sur des substrats similaires aux travaux de Szostak (Tableau A.II.3, entrée 2).^[8] Dans ce cas, ils proposent un intermédiaire de type fluorure d'acyle, le fluor étant considéré comme un nucléophile fort. Une étude des équipes de Sessler et Lei montre une réactivité similaire avec du césium carbonate, formant un intermédiaire de type ester de carbonate (Tableau A.II.3, entrée 3).^[10]



Entrée	Conditions	Intermédiaire formé	Rendements (%)	Référence
1	R^1OH (1.2 eq.), K_3PO_4 (3 eq.), THF, 23 C°	 $\text{R}^1 = \text{boc ou Ts}$	72-97	[8]
2	R^1OH (1.2 eq.), CsF (3 eq.), MeCN, 100 C°	 $\text{R}^1 = \text{boc ou Ts}$	54-96	[9]
3	R^1OH (1.5 eq.), Cs_2CO_3 (20 mol%), DMSO, t.a.		19-99	[10]
4	R^1OH (0.2 M), Me_2SO_4 (1 eq.) 100 °C		25-98	[11]

Tableau A.II.3. Méthodes d'estérifications d'amides sans catalyseur

Il est à noter que dans ces trois cas uniquement des amides tertiaires protégés par un groupement Boc ou Ts sont convertibles en esters, ce qui limite fortement l'impact de ces méthodes. En effet, les amides cycliques ne peuvent pas être estérifiés, et pour les amides primaires ou secondaires, une étape de mono- ou bi-alkylation est nécessaire pour pouvoir utiliser ces méthodes (suivie par une déprotection). Une dernière méthode récemment

publiée par le groupe de Shen et Aisa propose une estérification d'amides plus générale, mais dans des conditions plus rudes (Tableau A.II.3, entrée 4).^[11] En effet, en présence de sulfate de diméthyle, de nombreux amides : primaires, secondaires, tertiaires, cycliques ou non, offrent des rendements acceptables à très bons, en fonction de l'alcool employé. Ils proposent un mécanisme impliquant la formation d'un iminium, permettant l'addition nucléophile d'un alcool. L'élimination de l'amine est ensuite favorisée par la présence du sulfate de diméthyle.

1.2. Conclusion et objectif du projet

Diverses méthodes d'estérification d'amides ont été étudiées, divisibles en deux catégories : les méthodes catalysées impliquant l'insertion d'un métal dans la liaison C-N de l'amide et les méthodes faisant intervenir un additif permettant de former un composé plus électrophile, qui peut ensuite réagir avec un alcool nucléophile.

De plus, il convient de noter que chacune des méthodes présentées ci-dessus présente des limitations quant aux amides pouvant être estérifiés, bien que certaines soient assez générales, comme celle utilisant le sulfate de diméthyle. Un autre aspect à considérer est que les méthodes ayant la plus large tolérance utilisent soit un métal, rares comme le nickel, soit des conditions assez rudes, donc peu compatibles avec certaines fonctions chimiques.

Comme mentionné en début de chapitre, nous avons observé une réaction secondaire d'estérification d'amides tertiaires (cycliques ou non) dans des conditions non abordées ci-dessus (Tableau A.II.1). En effet, ce type de réactivité n'est pas décrit en présence de palladium, ni avec un iode hypervalent.

Les objectifs de ce chapitre (Schéma A.2.3) sont l'identification de l'utilité du catalyseur de palladium et de l'acide trifluoroacétique, ainsi que l'évaluation de la portée de la réaction, que ce soit sur les types d'amides pouvant être estérifiés, mais aussi de généraliser la réaction. La recherche d'un mécanisme sera également abordée.

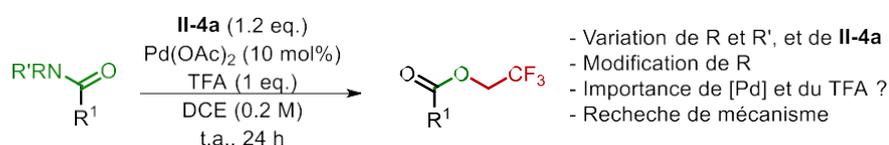


Schéma A.2.3.

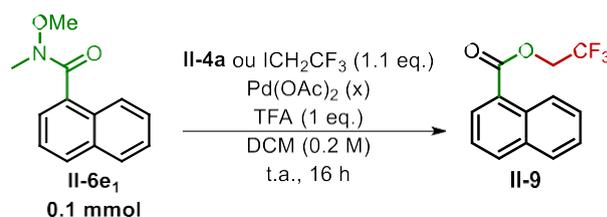
Objectifs de ce projet

- Variation de R et R', et de II-4a
- Modification de R
- Importance de [Pd] et du TFA ?
- Recherche de mécanisme

II. Résultats et discussion

II.1. Résultats préliminaires

Dans cette première partie, nous allons étudier l'importance de chacun des réactifs impliqués dans cette réaction. L'importance de catalyseur de palladium ainsi que du donneur de trifluoroéthyle ont été les premiers à être évaluée en partant de **II-6e₁**, en reprenant la méthode développée dans le Chapitre 2 pour l'activation C-H, sur 16 heures. Ces résultats permettent de montrer que le palladium n'est pas nécessaire à la transformation, au contraire il semble réduire la conversion (Tableau A.II.4, entrée 1 et 2). Le palladium étant une ressource rare, cela montre un intérêt supplémentaire de cette réactivité. Lors du changement de donneur de trifluoroéthyle, passant du sel d'iodonium **II-4a** à ICH₂CF₃, aucune réactivité n'est observée, ce qui implique une forte importance du sel d'iodonium utilisé pour cette transformation.

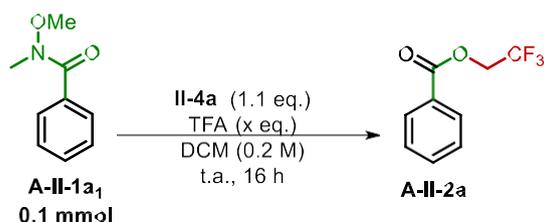


Entrée	Charge de Pd(OAc) ₂ (mol%)	Nature du donneur de trifluoroéthyle	Rendement de II-9 (%)*	Rendement de II-6a₁ (%)*
1	10	II-4	25	48
2	0	II-4	44	53
3	0	ICH ₂ CF ₃	0	90

Tableau A.II.4. Evaluation de catalyseur et donneurs de trifluoroéthyle

*Rendement RMN déterminé par 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne

Une fois ces conditions intégrées, les autres paramètres ont été évalués : **II-6e₁** a été remplacé par **A-II-1a₁**, un amide benzylique, substrat plus général. Malgré un rendement faible, du produit a pu être observé. Ce résultat permet de supposer que cette réactivité est généralisable aux cycles aromatiques en général, ce qui permet de pousser notre investigation. Deuxièmement, l'absence de TFA n'influe pas sur le rendement de **A-II-2a**, cependant, il permet d'augmenter la proportion de réactif récupéré après la réaction. Le TFA sera éliminer de la suite de l'optimisation afin de limiter cette dégradation (Tableau A.II.4, entrée 1 et 2).

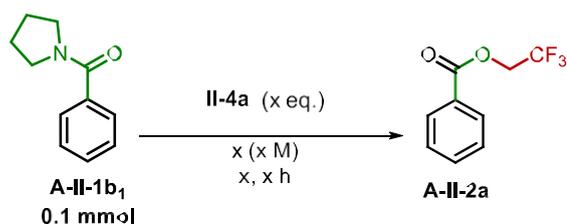


Entrée	Equivalent de TFA	Rendement A-II-2a (%)*	Rendement A-II-1a₁ (%)*
1	1	24	69
2	0	21	79

Tableau A.II.5. Evaluation de l'influence du cycle aromatique et de la présence d'acide trifluoroacétique

*Rendement RMN déterminé par 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne

La conversion sur l'amide de Weinreb étant faible, l'amide pyrrolidine **A-II-1b₁** a été employé et un rendement de 69% a été observé. La suite de l'optimisation a été effectuée avec ce réactif de départ. Les autres paramètres ont été évalués : le solvant, la quantité de **II-4a**, la température, la concentration de la réaction et le temps de réaction.



Entrée	Solvant	Eq. II-4a	Température (°C)	Concentration (M)	Temps (h)	A-II-2a (%)	A-II-1b₁ (%)
1	DCM	1.1	t.a.	0.2	16	69	31
2	HFIP	1.1	t.a.	0.2	16	45	24
3	Toluène	1.1	t.a.	0.2	16	30	15
4	MeOH	1.1	t.a.	0.2	16	7	76
5	DCM	1.1	50	0.2	16	23	61
6	DCM	1.1	t.a.	0.5	16	22	50
7	DCM	1.1	t.a.	0.1	16	43	23
8	DCM	1.1	t.a.	0.2	3	30	46
9	DCM	1.1	t.a.	0.2	72	56	24

Tableau A.II.6. Optimisation de l'estérification de l'amide A-II-1b₁ par II-4a

*Rendement RMN déterminé par 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne

Plusieurs types de solvants ont été évalués (polaire, apolaire, protique ou aprotique) et finalement, la meilleure conversion est obtenue avec le DCM (Tableau A.II.6, entrées 1 à 4). Non-intuitivement, l'augmentation de la température montre une diminution de la réactivité (Tableau A.II.6, entrées 1 et 5), cela implique un processus peu rencontré en chimie

organique. La concentration n'a pas permis d'améliorer le rendement obtenu, la conversion diminue fortement quand la concentration augmente (Tableau A.II.6, entrées 1, 6 et 7). Finalement, le temps de la réaction montre que 16 heures semblent un optimal : après 3 heures, la conversion n'est pas la meilleure observée, après 3 jours de réaction, la conversion semble identique à 16 heures, mais avec une légère dégradation du produit (Tableau A.II.6, entrées 1, 8 et 9).

Finalement, après cette optimisation, les conditions retenues seront un mélange d'amide et de **II-4a** à 1.1 équivalent, dilué dans du DCM à une concentration de 0.2 M, la réaction étant agitée pendant 16 heures.

II.2. Criblage d'amides

Avec les conditions optimisées en main, divers amides ont été employés pour réaliser cette estérification afin d'évaluer la portée de la réaction sur la nature de l'amide utilisé (Schéma A.2.4).

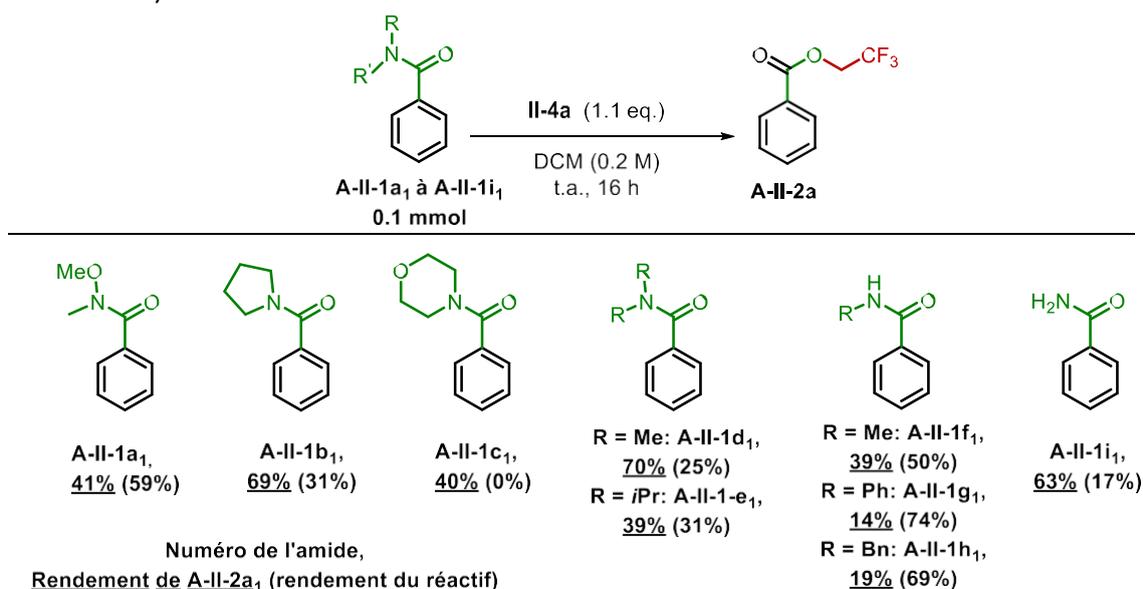


Schéma A.2.4. Criblage d'amides

*Rendement RMN déterminé par 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne

Dans un premier temps, divers amides tertiaires, cycliques **A-II-1b₁** et **c₁**, ou non **A-II-1a₁**, **d₁** et **e₁** ont été employés et l'ester **A-II-2a** est obtenu avec des rendements acceptables à bons (entre 39% et 70%). Cependant, il semble que la gêne stérique ou l'introduction d'un hétéroatome diminuent la conversion de la réaction. La conversion d'amides secondaires en ester **A-II-2a** est plus limitée, le maximum étant atteint avec **A-II-1f₁** avec 39% de rendement. Il est cependant intéressant de remarquer qu'avec l'amide primaire **A-II-1i₁** un bon rendement de 63% est obtenu. Ce criblage a permis de montrer que cette estérification est possible avec des rendements faibles à bons pour tous les types d'amides. Il est important de noter que

dans la majorité des cas, l'amide de départ est toujours présent, il y a donc un problème de conversion, dû à une faible réactivité pour certains exemples. Les meilleurs résultats sont obtenus avec **A-II-1b₁** et **A-II-1d₁**. L'évaluation de la portée synthétique de la réaction sera évaluée avec **A-II-1d₁** pour faciliter l'analyse des réactifs.

II.3. Évaluation de la portée synthétique de la réaction

Divers amides diméthyles aromatiques **A-II-1c₁** à **A-II-1c₁₃** ont été évalués sur cette méthode d'estérification (Schéma A.2.5). La réaction tolère de nombreux types de fonctions chimiques : alkyles, aryles, halogènes, méthoxy, nitro, cétone et amine. Les rendements varient entre acceptables à bons (33% à 68%). Il est intéressant de noter que peu de généralités peuvent être soulignées par cette évaluation. En effet, les substrats avec des groupements donneurs ont une réactivité différente, comme le méthoxy, **A-II-2k**, avec 33% de rendement, et le phényle, **A-II-2g**, 60%, soit un écart de presque 30%. Cependant, il semble que l'encombrement stérique influence la réactivité. En effet, en présence d'un groupement méthyle en position *ortho*, seules des traces de produits sont observées, tandis que le rendement atteint 41 % lorsque le groupement est en position *para*.

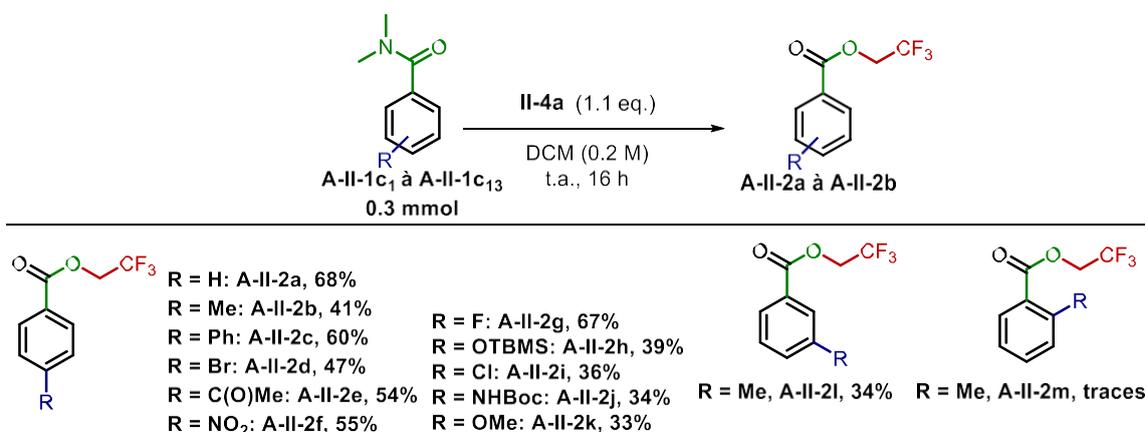


Schéma A.2.5. Évaluation de la portée synthétique de l'estérification sur divers amides diméthyles aromatiques

II.4. Etudes mécanistiques

Le mécanisme de cette estérification d'amides est différent de ceux de la littérature. La réaction n'utilisant pas de catalyseur au palladium, le clivage de la liaison C-N de l'amide n'est pas possible. Les autres mécanismes proposent une augmentation de l'électrophilicité de l'amide, permettant ainsi l'addition d'un alcool comme nucléophile. Or, l'absence de TFA ou d'autres additifs semble ne pas aller dans ce sens.

Cependant, lors du traitement de la réaction, la réaction est traitée par une solution aqueuse acide, saturée en NH_4Cl , ou basique, saturée en NaHCO_3 . Il a été observé que dans certain cas, une autre espèce était présente dans notre brut réactionnel. Par exemple, lors de l'évaluation de **A-II-1f₁**, deux quadruplets, de constantes de couplages proches (8.4 et 8.8 Hz) à 4.71 et 4.59 ppm. Ce signal est normalement attribué au CH_2 lié au CF_3 , celui à 4.71 ppm, correspond à **A-II-2a**. De plus, à côté du signal du groupement du méthyle de l'amide, un autre signal intègre pour 3 protons, quand le quadruplet à 4.59 ppm intègre pour 2 (Figure A.II.1). Il est possible de supposer que cette espèce est un iminium **A-II-3f₁**, qui est plus ou moins facilement hydrolysable, menant à l'ester **A-II-2a**.

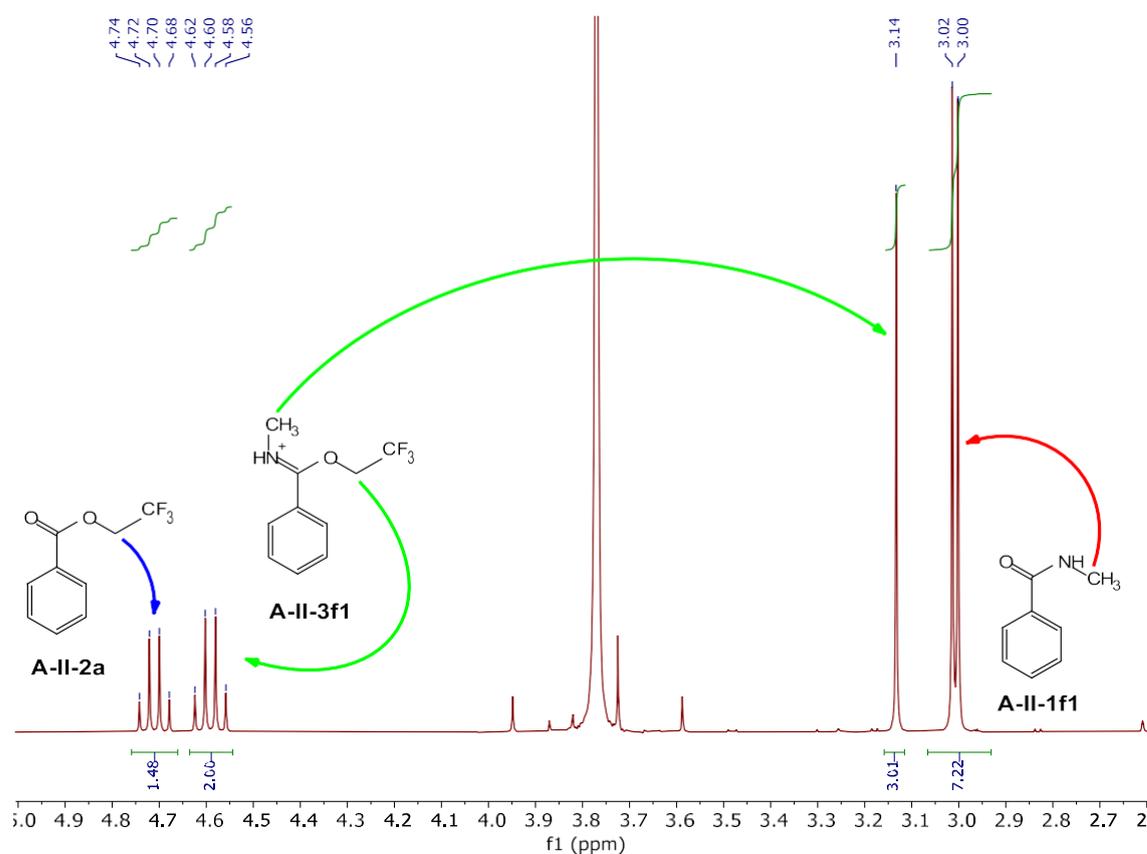
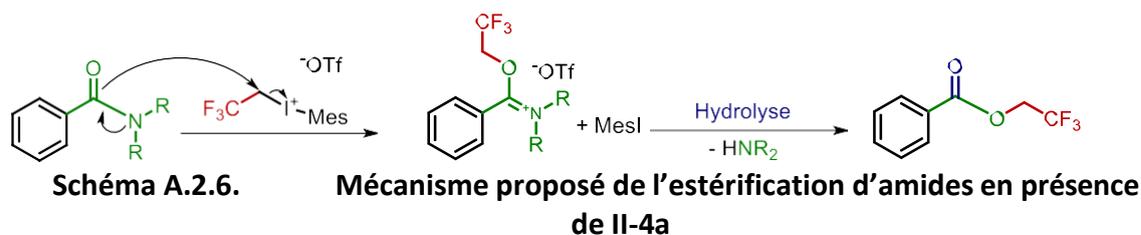


Figure A.II.1. Spectre RMN du brut réactionnel lors de l'évaluation de A-II-1f₁

Après hydrolyse totale, lors d'un traitement à l'aide d'une solution aqueuse saturée en NH_4Cl , une conversion totale de **A-II-3f₁** en **A-II-2a** est observée. Dans le cas d'amide primaire **A-II-1i₁**, un signal d'un proton lié à un azote est observé à 8.16 ppm.

A l'aide de cette observation, nous avons proposé le mécanisme suivant : une substitution nucléophile type $\text{S}_{\text{N}}2$, initié par le doublet de l'azote de l'amide, permet une O-alkylation, formant un iminium, tous deux observés par ^1H RMN. Ce type de réactivité avait déjà été observé par le groupe de Hong, lorsqu'il décrit la O-trifluoroéthylation des quinazolines. Finalement, l'hydrolyse permet par la suite, l'ajout d'une molécule d'eau, favorisant l'élimination de l'amine.



II.5. Conclusion

En conclusion de cette annexe, nous avons étudié la réaction d'estérification observée lors des activations C-H du Chapitre II. Il a été montré qu'un amide aromatique peut réagir avec le sel d'iodonium **II-4a** permettant de former un iminium. Après hydrolyse de cette espèce, un ester trifluoroéthylé est obtenu. Ce type de réactivité est original dans le cadre d'estérification d'amides. Elle tolère divers amides (primaires à tertiaires), mais pour le moment uniquement des amides aromatiques ont pu être estérifiés. L'évaluation synthétique de la réaction est riche, avec de nombreux groupements, avec des rendements acceptables à bons.

Cette méthodologie permettrait ainsi d'obtenir facilement des esters dont le groupement pourrait être diversifié en fonction du sels d'iodonium utilisé. Cette méthode étant douce, certains groupements seront ainsi tolérés (-NH_{Boc}, acétal...). Plusieurs questions se posent cependant : l'extension à des amides aliphatiques, mais aussi des questions mécanistiques sur l'importance du sel d'iodonium. Ce champ est particulièrement exploré mais encore peu de réponse ont été apportées.

Ce projet est encore en cours de recherche active, et certaines conclusions seront apportées après la rédaction de ce manuscrit.

III. Références bibliographiques

- [1] L.-C. Li, J. Ren, T.-G. Liao, J.-X. Jiang, H.-J. Zhu, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1026-1030.
- [2] P. L. Anelli, M. Brocchetta, D. Palano, M. Visigalli, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2367-2368.
- [3] L. Hie, N. F. Fine Nathel, T. K. Shah, E. L. Baker, X. Hong, Y.-F. Yang, P. Liu, K. N. Houk, N. K. Garg, *Nature* **2015**, *524*, 79-83.
- [4] Y. Bourne-Branchu, C. Gosmini, G. Danoun, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 10043-10047.
- [5] T. Toyao, N. Rashed, Y. Morita, T. Kamachi, S. M. A. H. Siddiki, Md. A. Ali, A. S. Touchy, K. Kon, Z. Maeno, K. Yoshizawa, K.-I. Shimizu, *ChemCatChem* **2019**, *11*, 449-456.
- [6] T. Hirai, D. Kato, B. K. Mai, S. Katayama, S. Akiyama, H. Nagae, F. Himo, K. Mashima, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 10735-10742.
- [7] J. C. Sheehan, M. M. Nafissi, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 4246-4248.
- [8] G. Li, P. Lei, M. Szostak, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5622-5625.
- [9] H. Wu, W. Guo, S. Daniel, Y. Li, C. Liu, Z. Zeng, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 3444-3447.
- [10] D. Ye, Z. Liu, H. Chen, J. L. Sessler, C. Lei, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6888-6892.
- [11] H. Qin, Z. Han, E. M. Bonku, H. Sun, A. Odilov, F. Zhu, S. Abduahadi, W. Zhu, J. Shen, H. A. Aisa, *Comm. Chem.* **2024**, *7*, 93.
- [12] S. Maiti, J. Kim, J.-H. Park, D. Nam, J. B. Lee, Y.-J. Kim, J.-M. Kee, J. K. Seo, K. Myung, J.-U. Rohde, W. Choe, O.-H. Kwon, S. Y. Hong, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 6737-6751.

Conclusions

Au cours de cette thèse de doctorat, divers axes de la chimie organique ont été étudiés : plusieurs méthodologies ont été mises en place, une synthèse totale a été proposée et une étude de chimie médicinale avec des biologistes a été élaborée. Le sujet de cette thèse avait pour objectif de relier le développement de nouvelles méthodologies d'activation C-H et de les utiliser dans un champ plus large. Afin de lier ces deux axes, le naphthalène, un hétérocycle fortement présent dans la nature et dans l'industrie pharmaceutique, et avec une forte possibilité en termes d'activation C-H, est l'objet d'étude qui a été choisi. Si de nombreuses méthodes d'activation C-H ont déjà été publiées sur des cycles plus simples comme le benzène, le naphthalène n'avait été souvent qu'un exemple dans une étude plus large et de nombreuses fonctionnalisations étaient encore à découvrir. En effet, avec le développement des groupements directeurs et la présence de nombreuses liaisons carbone – hydrogène (sp^2) sur le naphthalène, de nouvelles possibilités de réactivité et des problèmes de régiosélectivités étaient prévisibles.

Le chapitre deux de cette thèse a permis de mettre en évidence des conditions pour réaliser des fluoroalkylations et des fluoroalcénylations régiosélectives par activation C-H catalysée au palladium (Schéma Conclusion 1.). Il a été montré que la régiosélectivité observée était en C8 quand un groupement directeur était positionné en C1. De nombreux groupements directeurs ont été employés, avec un pic de réactivité lors de l'utilisation de l'amide et de la cétone méthylique. Si la question de la régiosélectivité n'a finalement pas posé de problèmes dans cette étude, des problèmes de cinétique et de dégradations ont alimenté notre recherche et ont permis d'observer la limite de notre méthode. En effet, si le potentiel synthétique de la réaction est large, avec de bons à très bons rendements dans l'utilisation de l'amide méthylique, le nombre d'exemples et les rendements n'ont pas été retrouvés lors de l'emploi de la cétone méthylique. Une autre discussion intéressante de ce chapitre a été stéréospécifique de la fluoroalcénylation. Le sel d'iodonium employé pour réaliser cette activation C-H étant un isomère Z, il est possible de prévoir, en accord avec la littérature, que seulement des produits Z-fluoroalcynylés seraient synthétisés. Cependant, en fonction du groupement directeur (amide méthylique, cétone méthylique et ester éthylique) et de la nature de cycle (cas du phénanthrène), une variation de la nature de la double liaison a été observée. L'étude de la littérature et des expériences complémentaires peuvent permettre de supposer que cette isomérisation est possible entre l'addition oxydante et l'élimination réductrice.

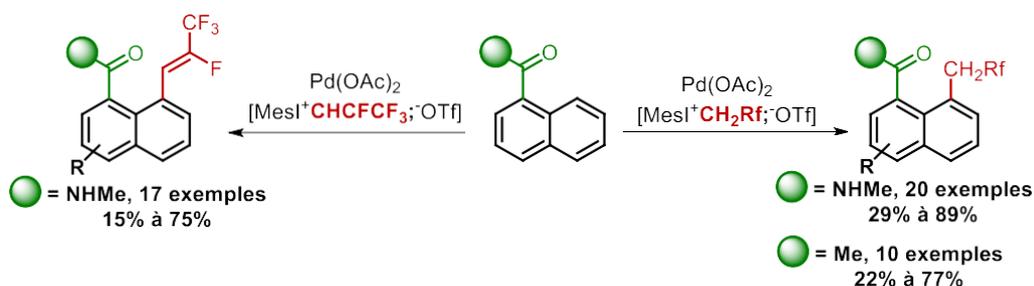


Schéma Conclusion 1. Fluoroalkylations et fluoroalcénylations de 1-carbonylnaphtalène par activations C-H catalysées au palladium

De plus, une sous-réaction avait été observée avec certains groupements directeurs permettant une estérification d'amides tertiaires en esters trifluoroéthylés. Cela a amené aux développements d'une nouvelle méthodologie permettant une estérification douce, sans catalyseur ou d'additifs de type acide fort, juste en employant l'électrophile des sels d'iodonium utilisés (Schéma Conclusion 2.). Si le sujet est toujours en étude, les résultats préliminaires sont intéressants et porteurs d'une réactivité encore inconnue.

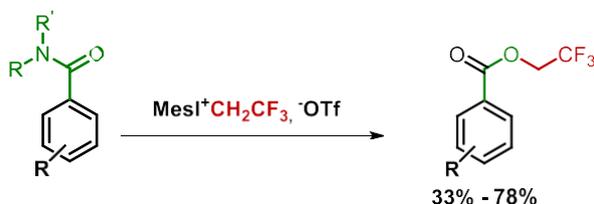


Schéma Conclusion 2. Estérification d'amides aromatiques en utilisant un sel d'iodonium trifluoroéthylé

Dans le troisième chapitre, des halogénations en C8 et en C2 du 1-naphtaldéhyde par activation C-H catalysées par du palladium ont été publiées (Schéma Conclusion 3.). Cette étude s'est appuyée sur des précédents exemples d'activation C-H de benzaldéhyde utilisant des groupements directeurs transients, sans lesquels peu de réactivité avait été observée. Il a donc été montré que l'utilisation de GDT n'était dans notre cas, pas nécessaire pour réaliser les bromations et les chlorations en activant en C8. Il est à noter que l'utilisation d'aldéhyde comme groupement directeur est rare à cause d'un manque de réactivité et des problèmes de décarbonylation. Pour l'activation en C2, elle a pu être réalisée dans une moindre mesure en changeant l'aldéhyde en imine en tant que groupement directeur. Dans cette étude-là, les halogénations par activité C-H catalysée par le palladium sont en compétition avec une réactivité de type substitution électrophile aromatique, comme le montrent les dibromations observées, ou des régiosélectivités autres comme dans le cas de la présence d'un groupement donneur d'électrons. Finalement, un des intérêts de cette méthodologie est le large spectre d'application qui a permis de synthétiser de nombreux squelettes de produits naturels et d'intérêts.

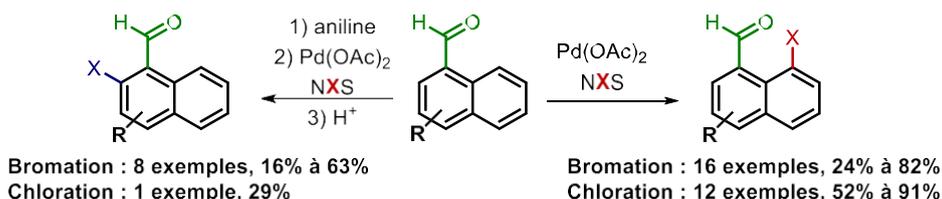


Schéma Conclusion 3. Halogénations régiosélectives du 1-naphtaldéhyde par activations C-H catalysées au palladium

La méthode développée dans le Chapitre 3 a permis de réaliser deux projets supplémentaires. Le premier se rapproche de la chimie médicinale (Schéma Conclusion 4.). Dans la littérature, les naphtolactames avaient été évalués comme ayant une activité biologique contre la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*, en inhibant HèmeO. La synthèse d'une librairie de naphtolactames a permis une étude des différents composés contre une souche de cette bactérie. Cependant, des problèmes de solubilités, suivis par une inhibition non-totale du développement de la bactérie ont mis à l'arrêt ce projet. Grâce à cette étude, la synthèse de naphtolactames a donc été généralisable à des molécules proches du 1-naphtaldéhyde. Il a donc été possible de réemployer ces méthodes pour synthétiser un produit naturel, l'aspergilline F, en onze étapes avec un rendement global de 6.5%. En partant du 3-bromo-1-naphtaldéhyde, il est possible d'obtenir cette molécule, en sept étapes, en employant diverses activations C-H et couplages employant du palladium et du cuivre. L'aspergilline F peut être le départ pour synthétiser les autres aspergillines G à L, qui sont pour l'instant encore en cours d'études.

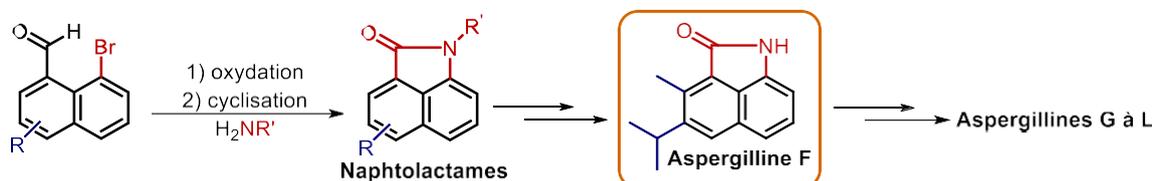


Schéma Conclusion 4. Applications de la méthode d'halogénations en synthèse

Finalement, cette thèse a été une expérience riche à tous points de vue. D'un point de vue purement productif, deux articles de méthodologies ont été publiés, suivis par une revue sur les groupements directeurs transients et de l'étude de chimie médicinale dans une revue à l'honneur du Prof. Dr. S. Zard. Par la suite, la méthode d'estérification des amides et nos résultats sur la synthèse totale des aspergillines devraient compléter le tableau. Cela montre que la problématique d'études d'activations C-H sur le naphtalène était justifiée et prolifique, amenant même à considérer d'autres types de réactivité.

D'un point de vue plus personnel, cette expérience m'a permis d'enrichir mes connaissances théoriques, mon niveau expérimental et mon implication dans un laboratoire de recherche universitaire, mais aussi de faire face à l'échec. Elle restera comme complète, riche, instructive et formatrice.

Chapitre 5. Partie

expérimentale

I. Généralité

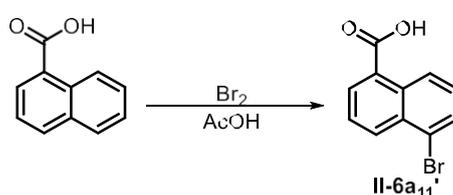
All reactions requiring anhydrous conditions were conducted in dried apparatus under an inert atmosphere of argon. All commercial materials were purchased from Alfa Aesar, Sigma-Aldrich, TCI, Fluorochem or BLDpharm and used without further purification. Reactions were monitored by TLC on Merck silica gel 60-F254 aluminium sheets (ref.1.05554.0001), using UV absorption basic permanganate (1% KMnO_4 + 15% Na_2CO_3 in water) as staining system. Column chromatography was carried out on silica gel (40-63 μm). Petroleum ether refers to 40/60 petroleum ether. NMR spectra were recorded on a Bruker 400 MHz Avance III spectrometer. NMR fluor spectra were recorded on a Bruker AVANCE I DRX_300 spectrometer or a Bruker 300 MHz Avance III spectrometer. Proton chemical shifts are reported in ppm (δ) with the solvent resonance employed as the internal standard (CDCl_3 δ 7.26 or $\text{DMSO}-d_6$ δ 2.50). Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, q = quintuplet, h = heptuplet, m = multiplet, br = broad), coupling constants (Hz) and integration. Carbon chemical shifts are reported in ppm with the solvent resonance as the internal standard (CDCl_3 δ 77.16 or $\text{DMSO}-d_6$ δ 39.52). IR spectra were performed on a PerkinElmer FT 1600 spectrometer with wavelengths in cm^{-1} and only peaks of interest are reported. HighResolution Mass spectra (HRMS) were carried out with a time-TOF mass spectrometer (Bruker). Electrospray source has been used in positive mode. Melting points (Mp) were determined on a Stuart SMP3 apparatus and were left uncorrected.

II. Partie expérimentale du Chapitre 1 - Fluoroalkylation et fluoroalcénylation de 1-carbonyl-naphtalènes par activation C-H

C-H

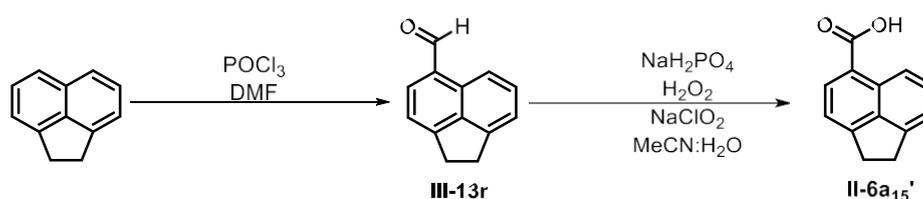
II.1. Préparation des amides

Synthesis of II-6a₁₁'



1-Naphthoic acid (3.78 g, 1 eq.) was dissolved in AcOH (1.4 M). The mixture was stirred at 50 °C and Br₂ (1.1 eq.) was added. The mixture was stirred at reflux for 2 h, then at r.t., for 2 days. The mixture was quenched with water. The resulting solid was filtered, washed with water, dried over anhydrous MgSO₄ and recrystallized with AcOH (3 or 4 times). **II-6a₁₁'** was obtained as a white powder (4.11 g, 74%). Spectroscopic data are in agreement with the published data.^[1]

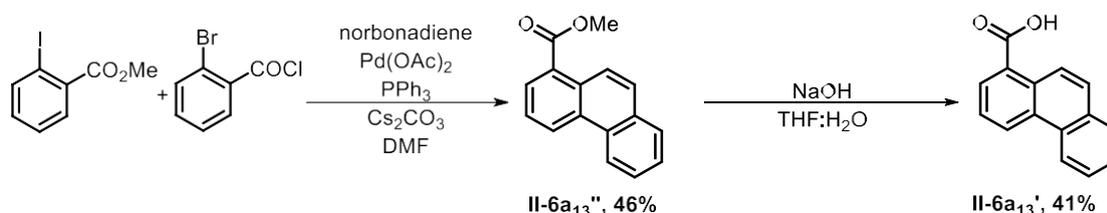
Synthesis of II-6a₁₅'



1,2-Dihydroacenaphthylene (1.54 g, 1 eq.) was dissolved in POCl₃ (1.6 eq.). Then, DMF (6.5 M) was added dropwise. The mixture was stirred at 90 °C for 2 hours. The reaction was cold down at 0 °C and quenched with NaOAc (10 g in 1.8 mL of water). The resulting solid was filtered and washed with water, and the product was extracted with DCM. The combined organic phases were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* column chromatography. **III-13r** was obtained as an orange powder (860 mg, 48%). Spectroscopic data are in agreement with the published data.^[2]

III-13r (1 eq.) was dissolved in MeCN (0.07 M). At 0 °C, NaH₂PO₄ (20 mol%) and 35% H₂O₂ (1.1 eq.) were added. Then, NaClO₂ (1.4 eq.) in water (0.2 M) was added. The mixture was stirred at r.t. for 2 h. The mixture was quenched with HCl (3 M) and the aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic phases were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. **II-6a_{15'}** was obtained as white solid (qt.).^[3]

Synthesis of II-6a_{13'}



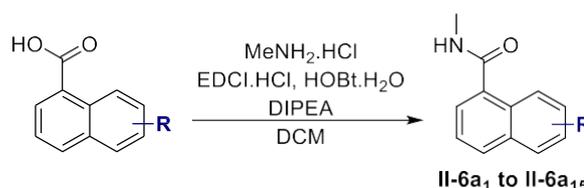
Methyl 2-iodobenzoate (1.2 eq.), 2-bromobenzoyl chloride (618 μL, 1 eq.), norbornadiene (1 eq.), Pd(OAc)₂ (5 mol%), PPh₃ (12.5 mol%) and Cs₂CO₃ (2.25 eq.) were dissolved in DMF under Ar. Then, the mixture was stirred for 16 h at 105 °C. The mixture was quenched with water and the aqueous phase was extracted three times with EtOAc. The combined organic phases were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* column chromatography. **II-6a_{13''}** was obtained as a white solid (474 mg, 50%). Spectroscopic data are in agreement with the published data.^[4]

II-6a_{13''} (474 mg, 1 eq.) and NaOH (4 eq.) was dissolved in a mixture of THF:H₂O (3:1, 0.25 M). Mixture was stirred for 6 h at 60 °C. The mixture was quenched with water and the aqueous phase was extracted three times with DCM. Then, the water phase was acidified with HCl (3 M) and extracted three times with DCM. The combined organic phases of the second extraction were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. **II-6a_{13'}** was obtained as a white solid (180 mg, 41%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.95 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.97 – 7.89 (m, 2H), 7.79 – 7.61 (m, 3H).

Other naphthoic acids used were commercially available.

General procedure A-1: Synthesis of naphthamides (method 1)



In a dry flask, under argon, carboxylic acid (1 eq.) was dissolved in DCM (0.3 M). At 0 °C, COCl₂ (1.2 eq.) and DMF (2 drops) were added dropwise. Then, the mixture was stirred

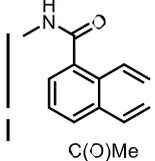
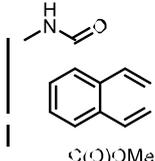
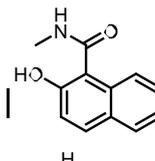
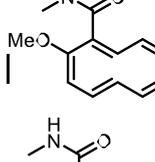
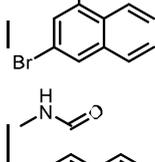
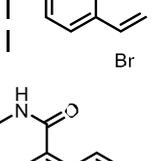
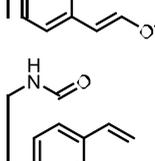
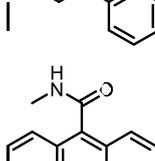
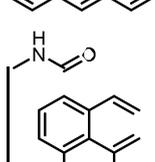
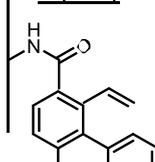
for 2 h at r.t. After, at 0 °C, methylamine hydrochloride (1.1 eq.) was added and then, triethylamine (3 eq.) were introduced dropwise. The mixture is stirred at r.t. over night. The mixture was quenched with water and the aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic phases were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* column chromatography.

General procedure A-2: Synthesis of naphthamides (method 2)



In a dry flask, under argon, carboxylic acid (1 eq.), methylamine hydrochloride (1.5 eq.), EDCI.HCl (1.5 eq.), HOBT.H₂O (1 eq.) were dissolved in DCM (0.2 M). Then, DIPEA (2.5 eq.) was added. The mixture was stirred at r.t. over night. Reaction was monitored by TLC. After total conversion, the mixture was quenched with water and the aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic phases were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* column chromatography.

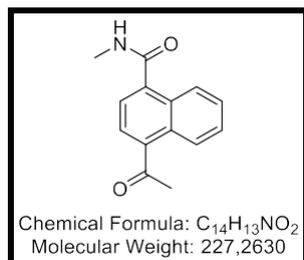
Entry	Structure	Yield by A-1 (%)	Yield by A-2 (%)	Ref.
1	II-6a ₁	74	87	[5]VII
2	II-6a ₂	43	X	[6]
3	II-6a ₃	39	67	[7]
4	II-6a ₄	51	X	[8]
5	II-6a ₅	26	99	[9]

6	 II-6a ₆ C(O)Me	X	75	X
7	 II-6a ₇ C(O)Me	X	11	X
8	 II-6a ₈	62*	6	[6]
9	 II-6a ₉	X	33	[6]
10	 II-6a ₁₀	X	32	X
11	 II-6a ₁₁ Br	33	99	[10]
12	 II-6a ₁₂	47	78	[11]
13	 II-6a ₁₃	X	51	X
14	 II-6a ₁₄	20	X	[12]
15	 II-6a ₁₅	X	89	[6]
16	 II-6a ₁₆	31	X	[13]

* Methylamine hydrochloride was added in a mixture of H₂O:EtOAc with K₂CO₃ (6 eq.) instead of triethylamine

4-Acetyl-*N*-methyl-1-naphthamide (II-6a₅)

Prepared from 1 mmol of 4-acetyl-1-naphthoic acid according to general procedure A-2. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ diethyl ether 3:2) to provide II-6a₅ as a white solid (192 mg, 85%).



Rf 0.32 (petroleum ether/ diethyl ether = 3:2).

Mp = 180 °C.

vmax (neat): 3304, 2972, 1649, 1456, 1378.

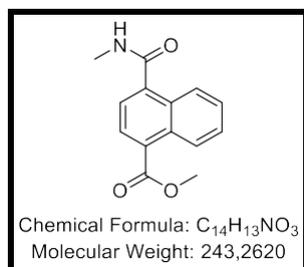
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 – 8.54 (m, 1H), 8.28 – 8.21 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.66 – 7.52 (m, 3H), 6.04 (br.s, 1H), 3.10 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.73 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 202.0, 169.7, 138.9, 138.0, 130.8, 130.4, 128.4, 127.6, 126.7, 126.2, 125.9, 123.3, 30.4, 27.0.

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₄H₁₃NO 228.1019, found 228.1018.

Methyl 4-(methylcarbamoyl)-1-naphthoate (II-6a₆)

Prepared from 3.04 mmol of 4-(methoxycarbonyl)-1-naphthoic acid according to general procedure A-2. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ EtOAc 3:2) to provide II-6a₆ as a white solid (81 mg, 11%).



Rf 0.24 (petroleum ether/ EtOAc = 3:2).

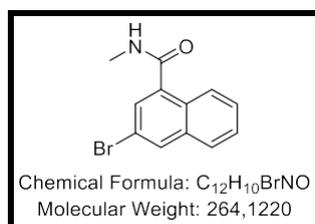
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.86 (dd, *J* = 8.9, 1.2 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.67 – 7.53 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.13 (br.s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.08 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.6, 167.6, 139.2, 131.5, 130.5, 129.3, 128.8, 128.1, 127.3, 126.0, 125.8, 123.2, 52.4, 26.9.

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₄H₁₄NO₃ 244.0968, found 244.0968.

3-Bromo-*N*-methyl-1-naphthamide (II-6a₁₀)

Prepared from 1.99 mmol of 3-bromo-1-naphthoic acid according to general procedure A-2. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ EtOAc 3:2) to provide II-6a₁₀ as a white solid (166 mg, 32%).



Rf 0.32 (petroleum ether/ EtOAc = 3:2).

Mp = 212 °C.

vmax (neat): 3267, 2936, 1711, 1546, 1279.

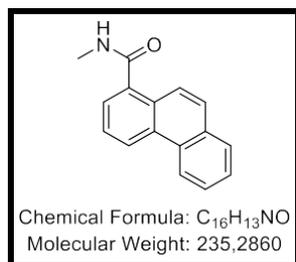
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 – 8.18 (m, 1H), 8.06 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.81 – 7.74 (m, 1H), 7.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.65 – 7.49 (m, 2H), 6.01 (br.s, 1H), 3.09 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.7, 136.5, 135.0, 132.4, 128.8, 128.2, 127.7, 127.6 (2C), 125.8, 118.6, 27.1.

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₂H₁₁BrNO 264.0019, found 264.0017.

***N*-Methylphenanthrene-1-carboxamide (II-6a₁₃)**

Prepared from 0.81 mmol of phenanthrene-1-carboxylic acid according to general procedure D. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ EtOAc 3:2) to provide **II-6a₁₃** as a white solid (98 mg, 51%).



Rf 0.42 (petroleum ether/ EtOAc = 3:2).

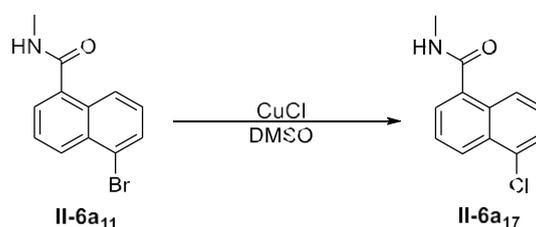
vmax (neat): 3289, 3055, 1635, 1551, 1292.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (dd, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 8.62 (dd, *J* = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 7.5, 2.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.69 – 7.47 (m, 4H), 6.21 (br.s, 1H), 3.03 (dd, *J* = 4.9, 2.6 Hz, 3H).

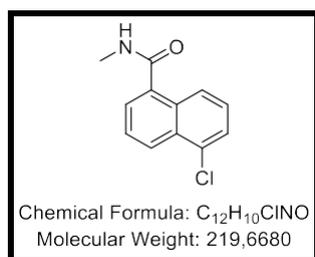
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 135.4, 131.9, 130.8, 130.1, 129.0, 128.7, 128.1, 127.1, 126.9, 125.6, 125.3, 124.7, 123.6, 122.9, 27.0.

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₁₄NO 236.1070, found 236.1072.

5-Chloro-*N*-methyl-1-naphthamide (II-6a₁₇)



Prepared from 0.6 mmol of 5-bromo-*N*-methyl-1-naphthamide **II-6a₁₁**. In a dry tube, under argon, **II-6a₁₁** (1 eq.) and CuCl (3.3 eq.) were dissolved in DMSO (0.4 M). The mixture was stirred at 110 °C for 21 h. Then, the residue was filtered over celite, diluted in diethyl ether and washed by water. The organic phase was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ EtOAc 3:2) to provide **II-6a₁₇** as a white solid (100 mg, 76%).



Rf 0.25 (petroleum ether/ EtOAc = 3:2).

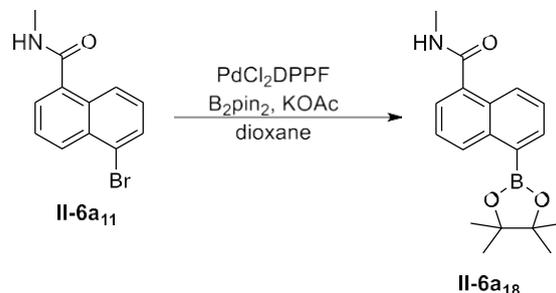
Mp = 143 °C.

vmax (neat): 3276, 1632, 1548, 1402, 1312.

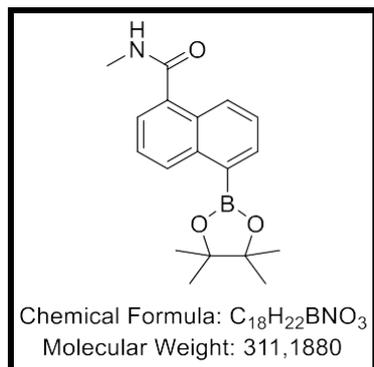
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (dt, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 8.08 (dt, *J* = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 2H), 7.35 (dd, *J* = 8.6, 7.4 Hz, 1H), 6.39 (br.s, 1H), 2.97 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.0, 135.0, 132.2, 131.3, 131.0,

126.9, 126.8, 126.7, 125.9, 125.6, 124.8, 26.9.

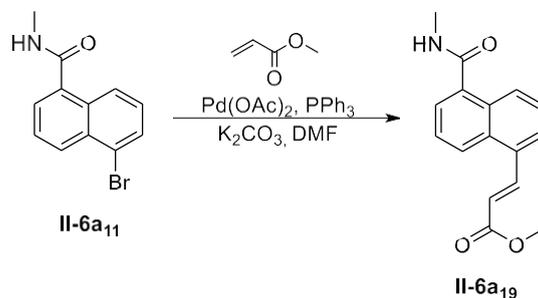
HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calcd for $C_{12}H_{11}ClNO$ 220.0524, found 220.0523.***N*-Methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-naphthamide (II-6a₁₈)**

Prepared from 0.5 mmol of 5-bromo-*N*-methyl-1-naphthamide **II-6a₁₁**. In a dry tube, under argon, **1j** (1 eq.), PdCl_2DPPF (10 mol%), B_2Pin_2 (2 equiv.) and KOAc (3 eq.) were dissolved in dioxane (0.4 M). The mixture was stirred at 100 °C for 16 h. Then, the residue was filtered over celite, washed over DCM and concentrated *in vacuo*. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ EtOAc 3:2) to provide **II-6a₁₇** as a white solid (50 mg, 32%).

R_f 0.25 (petroleum ether/ EtOAc = 3:2).

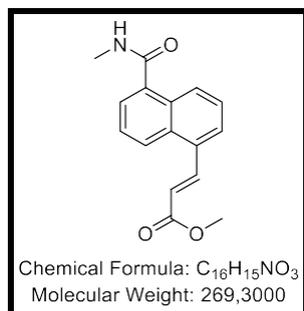
¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.83 (dt, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H), 8.35 (dt, $J = 8.5, 1.2$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 6.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.56 – 7.40 (m, 3H), 6.16 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 1.42 (s, 12H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.7, 137.2, 136.2, 135.0, 131.0, 129.9, 128.9, 126.1, 125.2, 124.6, 84.0 (2C), 26.9, 25.1 (4C).

Methyl (*E*)-3-(5-(methylcarbamoyl)naphthalen-1-yl)acrylate (II-6a₁₉)

Prepared from 2 mmol of 5-bromo-*N*-methyl-1-naphthamide **II-6a₁₁**. In a dry tube, **II-6a₁₁** (1 equiv.), methylacrylate (1.5 eq.) and K_2CO_3 (1.5 eq.) were dissolved in DMF (0.15 M). The mixture was flushed under argon for 10 min. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%) and PPh_3 (20 mol%) were introduced. Then, the mixture was flushed again. The reaction was stirred at 160 °C for 16 h. The residue was quenched by water and the aqueous phase was extracted three times

with diethyl ether. The combined organic phases were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ EtOAc 1:1) to provide **II-6a₁₉** as a white solid (253 mg, 47%).



Rf 0.18 (petroleum ether/ EtOAc = 1:1).

Mp = 162 °C.

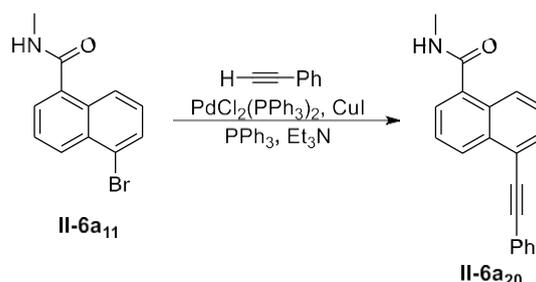
vmax (neat): 3276, 2949, 1710, 1632, 1563.

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (dd, $J = 15.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 8.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 8.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.63 – 7.36 (m, 3H), 6.46 (dd, $J = 15.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.29 (br.s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.03 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H).

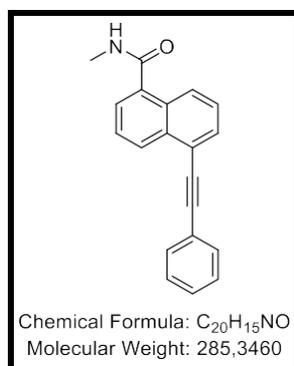
¹³C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.2, 167.3, 141.8, 135.5, 132.1, 131.6, 130.4, 128.0, 126.6, 125.7, 125.7, 125.6, 125.2, 121.0, 51.9, 27.0.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ 270.1125, found 270.1123.

N-Methyl-5-(phenylethynyl)-1-naphthamide (**II-6a₂₀**)



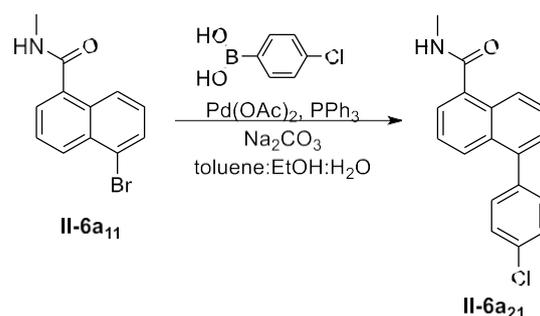
Prepared from 2 mmol of 5-bromo-*N*-methyl-1-naphthamide **II-6a₁₁**. In a dry tube, **II-6a₁₁** (1 equiv.) and phenylacetylene (1.2 eq.) were dissolved in Et_3N (0.2 M). The mixture was flushed under argon for 10 min. $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10 mol%), CuI (20 mol%) and PPh_3 (20 mol%) were introduced. Then, the mixture was flushed again. The reaction was stirred at 85 °C for 16 h. The mixture was filtered over celite washed with DCM and concentrated *in vacuo*. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ EtOAc 3:2) to provide **II-6a₂₀** as a white solid (67 mg, 12%).



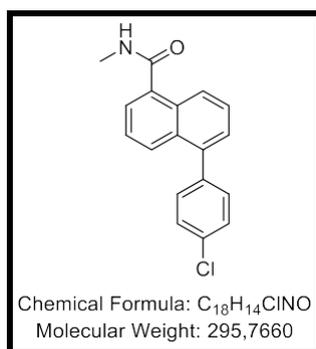
Rf 0.24 (petroleum ether/ EtOAc = 3:2).

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 7.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 2H), 7.56 – 7.43 (m, 3H), 7.45 – 7.31 (m, 3H), 6.27 (br.s, 1H), 3.01 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.2, 135.0, 133.5, 131.8 (2C), 130.9, 130.1, 128.74, 128.65, 128.6 (2C), 126.5, 126.3, 125.6, 125.5, 123.3, 121.4, 94.8, 87.4, 26.9.

5-(4-Chlorophenyl)-*N*-methyl-1-naphthamide (II-6a₂₁)

Prepared from 0.68 mmol of 5-bromo-*N*-methyl-1-naphthamide **II-6a₁₁**. In a tube, **II-6a₁₁** (1 eq.) was dissolved in a mixture of toluene:EtOH (1:1, 0.25 M). The mixture was flushed under argon for 10 min. Pd(OAc)₂ (3 mol%) and PPh₃ (15 mol%) were introduced. Then, the mixture was flushed again. Na₂CO₃ (2 eq.) in water (0.5 M) and boronic acid (1.2 eq.) were added. The reaction was stirred at 100 °C for 14 h. The reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted three times with diethyl ether. The combined organic phases were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ EtOAc 7:3) to provide **II-6a₂₁** as a white solid (137 mg, 68%).



R_f 0.23 (petroleum ether/ EtOAc = 7:3).

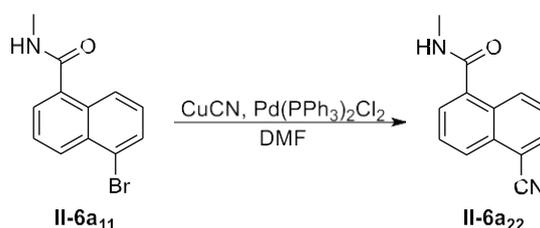
Mp= 172 °C.

v_{max} (neat): 3276, 1632, 1548, 1402, 1312.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (dt, *J* = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 3H), 7.49 – 7.32 (m, 5H), 6.16 (br.s, 1H), 3.07 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H).

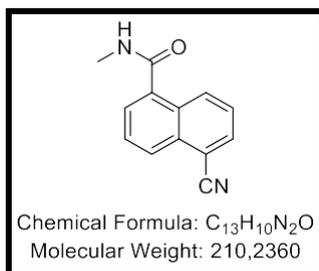
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.5, 139.4, 139.1, 135.2, 133.6, 131.9, 131.5 (2C), 130.6, 128.7 (2C), 128.3, 127.6, 126.6, 125.5, 125.1, 124.9, 27.0.

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₁₄ClNO 296.0837, found 296.0841.

5-Cyano-*N*-methyl-1-naphthamide (II-6a₂₂)

Prepared from 1.3 mmol of 5-bromo-*N*-methyl-1-naphthamide **II-6a₁₁**. In a dry tube, under argon, **II-6a₁₁** (1 eq.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10 mol%), and CuCN (3 eq.) were dissolved in DMF (0.15 M). The reaction was stirred at 110 °C for 16 h. The mixture was quenched with water, the aqueous phase was extracted with DCM. The combined organic phases were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude compound was purified by column

chromatography over silica gel (petroleum ether/ EtOAc 4:1) to provide **II-6a₂₂** as a white solid (42 mg, 15%).

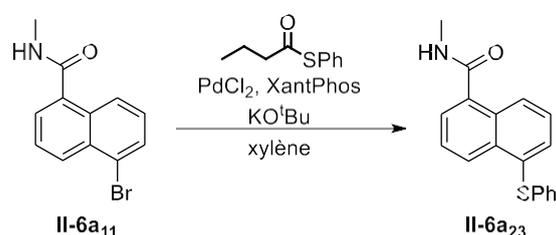


Rf 0.25 (petroleum ether/ EtOAc = 3:2).

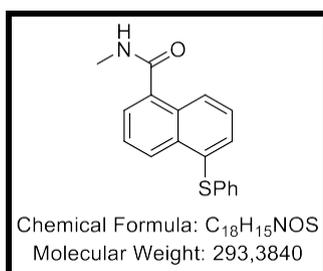
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (dt, *J* = 8.7, 1.1 Hz, 1H), 8.31 (dt, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.78 – 7.41 (m, 3H), 6.12 (br.s, 1H), 3.10 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.3, 135.5, 133.3, 132.8, 131.3, 130.1, 127.8, 127.6, 126.4, 126.2, 117.7, 110.7, 27.1.

***N*-Methyl-5-(phenylthio)-1-naphthamide (II-6a₂₃)**



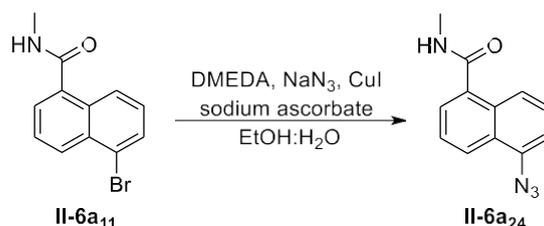
Prepared from 0.3 mmol of 5-bromo-*N*-methyl-1-naphthamide **II-6a₁₁**. In a dry tube, under argon, **II-6a₁₁** (1 eq.), thioester (3 eq.) PdCl₂ (5 mol%), XantPhos (5 mol%) and KO^tBu (3 eq.) were dissolved in xylène (0.1 M). Then, the residue was filtered over celite, washed over DCM and concentrated *in vacuo*. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ EtOAc 3:2) to provide **II-6a₂₃** as a white solid (56 mg, 67%).



Rf 0.36 (petroleum ether/ EtOAc = 3:2).

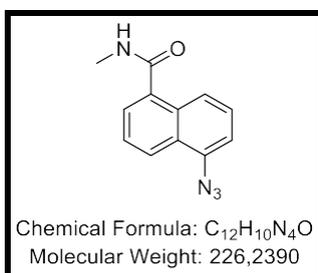
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (dt, *J* = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 8.31 (dt, *J* = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.61 – 7.57 (m, 1H), 7.54– 7.42 (m, 2H), 7.24 – 7.08 (m, 5H), 6.06 (br.s, 1H), 3.09 (dd, *J* = 4.9, 1.7 Hz, 3H).

***N*-Methyl-5-(phenylthio)-1-naphthamide (II-6a₂₄)**



Prepared from 1 mmol of 5-bromo-*N*-methyl-1-naphthamide **II-6a₁₁**. In a dry tube, under argon, **II-6a₁₁** (1 eq.), thioester (3 eq.) PdCl₂ (5 mol%), XantPhos (5 mol%) and KO^tBu (3 eq.) were dissolved in xylène (0.1 M). Then, the mixture was quenched with NaHCO₃ (sat.),

the aqueous phase was extracted with DCM. The combined organic phases were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ EtOAc 3:2) to provide **II-6a₂₄** as a white solid (31 mg, 14%).



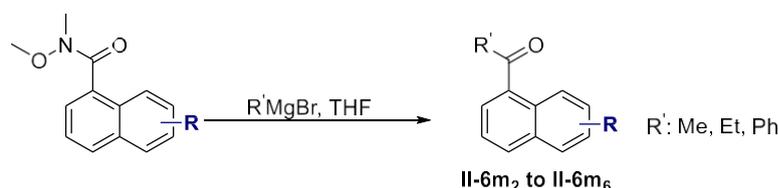
Rf 0.12 (petroleum ether/ EtOAc = 3:2).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (dt, $J = 8.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.67 (dt, $J = 8.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 7.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.46 – 7.29 (m, 2H), 6.82 (dd, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H), 5.96 (br.s, 1H), 3.08 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H).

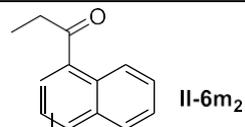
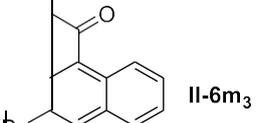
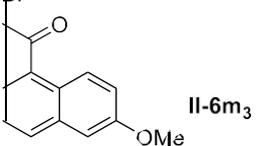
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.7, 142.4, 135.3, 131.0, 127.6, 125.0, 123.9, 123.8, 123.2, 116.2, 110.4, 26.9.

II.2. Préparation des cétones

General procedure A-3: Synthesis of ketones

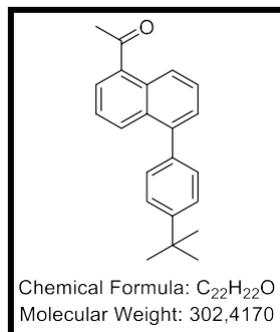


In a dry flask, under argon, Weinreb amide was dissolved in THF (0.3 M). Then, at 0 °C, Grignard reagent was added dropwise (1.5 equiv.). The mixture was stirred at r.t. for 2 h. Reaction was monitored by TLC. After total conversion, the mixture was quenched with NH_4Cl (aq.) and the aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic phases were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* column chromatography.

Entry	Structure	Yield (%)	Ref
1	 II-6m ₂	34	[14]
2	 II-6m ₃	88	[15]
3	 II-6m ₃	99	[19]

1-(5-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)naphthalen-1-yl)ethan-1-one (II-6m₅)

Prepared from 0.29 mmol of 5-(4-(*tert*-butyl)phenyl)-*N*-methoxy-*N*-methyl-1-naphthamide according to general procedure A-3. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ DCM 3:2) to provide **II-6m₅** as an oil (40 mg, 46%).



Rf 0.25 (petroleum ether/ DCM = 3:2).

vmax (neat): 3036, 2961, 1673, 1580, 1251.

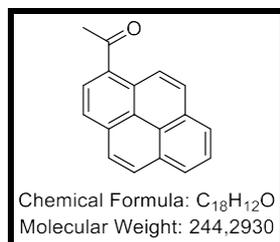
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (dt, *J* = 8.7, 1.1 Hz, 1H), 8.13 (dt, *J* = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.7, 7.1 Hz, 1H), 7.58 – 7.37 (m, 6H), 2.78 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 202.4, 150.5, 140.8, 137.7, 136.2, 132.5, 131.2, 130.5, 129.9 (2C), 128.2, 127.4, 127.5, 125.4 (2C), 125.3, 124.4, 34.8, 31.6 (3C), 30.4.

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₂H₂₃O 303.1743, found 303.1741.

1-(4,6-Dihydropyren-1-yl)ethan-1-one (II-6m₆)

Prepared from 0.7 mmol of *N*-methoxy-*N*-methylpyrene-1-carboxamide according to general procedure A-3. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ DCM 3:2) to provide **II-6m₆** as a yellow solid (137 mg, 80%).



Rf 0.29 (petroleum ether/ DCM = 3:2).

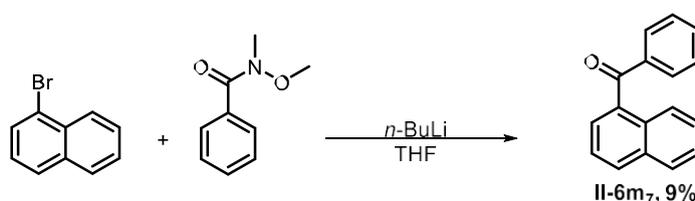
Mp = 81 °C.

vmax (neat): 3038, 1666, 1592, 1382, 1251.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.18 – 8.09 (m, 3H), 8.06 – 7.93 (m, 3H), 7.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 202.0, 133.9, 131.6, 130.9, 130.4, 129.6, 129.5, 129.4, 127.1, 127.0, 126.3, 126.2, 126.0, 124.9, 124.8, 124.1, 123.9, 30.4.

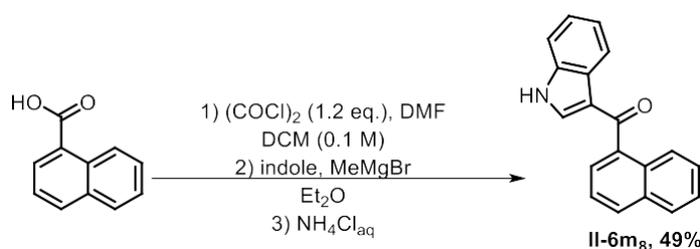
HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₁₃O 245.0961, found 245.0962.

Naphthalen-1-yl(phenyl)methanone (II-6m₇)

In a dry flask, flushed with argon, 1-bromonaphthalene (2.4 mmol, 1 eq.) was dissolved in distilled THF (0.1 M). At –78 °C, *n*-Buli (1 eq.) was added dropwise. Then the mixture was stirred for 30 min. At 0 °C, *N*-methoxy-*N*-methylbenzamide (1 eq.) in distilled THF (1 M) was introduced dropwise. The reaction was stirred at r.t. Reaction was monitored

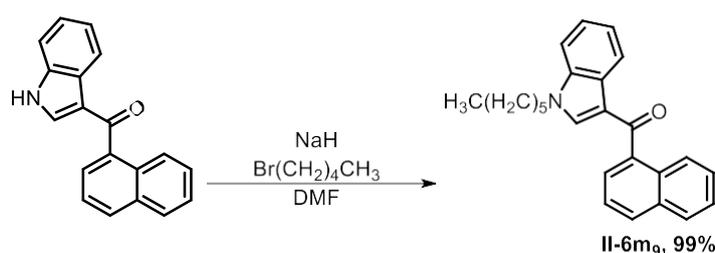
by TLC. After total conversion, the mixture was quenched with NH_4Cl (aq.) and the aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic phases were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* column chromatography (petroleum ether/ Et_2O 4:1) to obtain **II-6m₇** as an oil (52 mg, 9%). ^1H NMR is in agreement with the published data.^[20]

(1H-Indol-3-yl)(naphthalen-1-yl)methanone (II-6m₈)



At 0 °C, in a dry flask, under argon, acid naphthoic (5 mmol, 1 eq.) was dissolved in DCM (0.4 M). 3 drops of DMF and $(\text{COCl})_2$ (1.2 eq.) were added dropwise. Then, the reaction was stirred for 2 h at r.t. The solvent was evaporated. In parallel, 1H-indole (1 eq.) was dissolved in dry Et_2O (1 M). At 0 °C, MeMgBr (1.05 eq.) was added dropwise. Then, the mixture was stirred at r.t. for 2 h. After this stirring, the acyl chloride was dissolved in Et_2O and added dropwise in the second mixture at 0 °C. The mixture was stirred 2 h at r.t. Then, the mixture was quenched with NH_4Cl (aq.) at 0 °C, and stirred at r.t. over night. The solid was filtered and washed with Et_2O and dried *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* column chromatography (petroleum ether/ EtOAc 1:1) to obtain **II-6m₈** as a white solid (670 mg, 49%). ^1H NMR is in agreement with the published data.^[21]

Naphthalen-1-yl(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanone (II-6m₉)



At 0 °C, in a dry flask, NaH (1.2 eq.) was dissolved in DMF (0.2 M). The mixture was stirred for 10 min at 0 °C. Then, the indole (0.5 mmol, 1 eq.) in DMF (0.1 M) was added dropwise. Then, the mixture was stirred for 30 min at r.t. At 0 °C, bromohexane (3.5 eq.) was added dropwise. Then the reaction was stirred for 6 h. the mixture was quenched with water and the aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* column chromatography (petroleum ether/ Et_2O 1:1) to obtain **II-6m₉** as a white solid (179 mg, 99%).

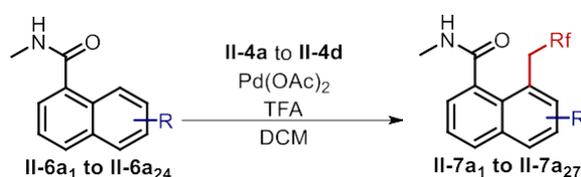
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.52 – 8.46 (m, 1H), 8.19 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 7.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.60 – 7.32 (m, 7H), 4.07 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.82 – 1.76 (m, 2H), 1.28 – 1.23 (m, 7H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 192.1, 139.2, 138.1, 137.0, 133.1, 130.9, 130.0, 128.2, 127.1, 126.8, 126.4, 126.1, 125.9, 124.6, 123.7, 123.0, 122.9, 117.6, 110.1, 47.2, 31.3, 29.8, 26.5, 22.5, 14.0.

II.3. Produits 8-fluoroalkylés

II.3.a. Amides

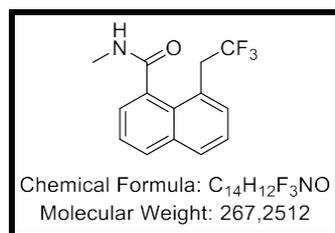
General procedure B: Fluoroalkylation of naphthamides II-6a₁ to II-6a₂₄



In a tube, to a solution of naphthamide **II-6a₁** to **II-6a₂₄** (1 eq.) in DCM (0.2 M) was added palladium (+II) acetate (10 mol%) and $\text{MeSI}^+\text{CH}_2\text{R}_f\text{TfO}^-$ **II-4a** to **II-4d** (1.1 eq.). Then trifluoroacetic acid (1 eq.) was added dropwise and the mixture was stirred at r.t. for 1-2 h. At r.t., the mixture was filtered through celite and washed with DCM. Then, a saturated NaHCO_3 aqueous solution was added. The aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic phases were subsequently washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* column chromatography.

N-Methyl-8-(2,2,2-trifluoroethyl)-1-naphthamide (II-7a₁)

Prepared from 0.3 mmol of *N*-methyl-1-naphthamide **II-6a₁** according to general procedure B for 2 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate = 7:3) to provide **II-7a₁** as a white solid (65 mg, 81%).



R_f 0.42 (petroleum ether/ ethyl acetate = 7:3).

M_p = 162 °C.

ν_{max} (neat): 3322, 2973, 1640, 1455, 1088, 1044.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.56- 7.53 (m, 3H), 7.43 (dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.13 (br.s, 1H), 4.04 (q, $J_{\text{H-F}} = 10.9$ Hz, 2H), 3.11 (d, $J =$

5.0 Hz, 3H).

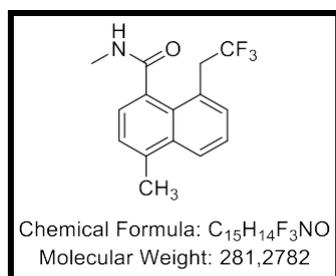
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 173.3, 135.2, 134.4, 132.4, 131.7, 130.2, 127.8, 127.5, 126.4 (q, $J_{\text{C-F}} = 277.3$ Hz), 126.3 (q, $J_{\text{C-F}} = 2.4$ Hz), 126.0, 124.6, 38.1 (q, $J_{\text{C-F}} = 29.4$ Hz), 27.2.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -64.6 (t, $J = 10.9$ Hz).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}$ 268.0944, found 268.0954.

***N*,4-Dimethyl-8-(2,2,2-trifluoroethyl)-1-naphthamide (II-7a₂)**

Prepared from 0.3 mmol of *N*,4-dimethyl-1-naphthamide II-6a₂ according to general procedure B for 2 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate = 7:3) to provide II-7a₂ as a white solid (55 mg, 65%).



Rf 0.21 (petroleum ether/ ethyl acetate = 7:3).

Mp= 159 °C.

ν_{max} (neat): 3312, 2972, 1456, 1088, 1045.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.19 – 8.10 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.16 (br.s, 1H), 4.09 (q, $J_{\text{H-F}} = 10.9$ Hz, 2H), 3.15 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 2.77 (s, 3H).

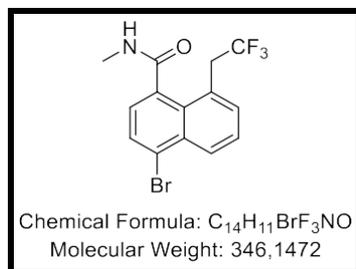
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 173.5, 137.8, 134.4, 132.9, 131.9, 129.1, 127.1, 126.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 2.9$ Hz), 126.4 (q, $J_{\text{C-F}} = 276.7$ Hz), 125.8, 125.7, 125.6, 38.4 (q, $J_{\text{C-F}} = 29.3$ Hz), 27.2, 20.6.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -64.6 (t, $J = 10.7$ Hz).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}$ 282.1100, found 282.1097.

4-Bromo-*N*-methyl-8-(2,2,2-trifluoroethyl)-1-naphthamide (II-7a₃)

Prepared from 0.3 mmol of 4-bromo-*N*-methyl-1-naphthamide II-6a₃ according to general procedure B for 2 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate = 4:1) to provide II-7a₃ as a white solid (92 mg, 89%).



Rf 0.37 (petroleum ether/ ethyl acetate = 4:1).

Mp= 185 °C.

ν_{max} (neat): 3294, 2941, 1632, 1407, 10083.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (dd, $J = 7.2, 2.7$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.67 – 7.57 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.13 (br.s, 1H), 4.04 (d, $J_{\text{H-F}} = 10.7$ Hz, 2H), 3.10 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 172.4, 134.4, 133.5, 133.2, 130.2, 129.3, 129.1, 128.2 (q, $J_{\text{C-F}} = 277.3$ Hz), 127.6, 127.3, 126.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.0$ Hz), 126.4, 38.1 (q, $J_{\text{C-F}} = 29.6$ Hz), 27.2.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -64.6 (t, $J = 10.7$ Hz).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrF}_3\text{NO}$ 346.0049, found 346.0039.

4-Fluoro-8-(2,2,2-trifluoroethyl)-1-naphthamide (II-7a₄)

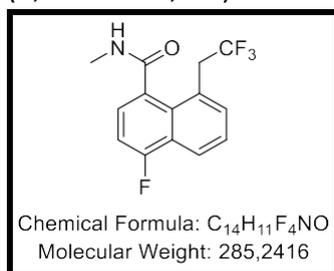
Prepared from 0.3 mmol of 4-fluoro-*N*-methyl-8-(2,2,2-trifluoroethyl)-1-naphthamide **II-6a₄** according to general procedure B for 2 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate = 4:1) to provide **II-7a₄** as a white solid (55 mg, 64%).

Rf 0.35 (petroleum ether/ ethyl acetate = 4:1).

Mp = 155 °C.

vmax (neat): 3290, 2945, 1635, 1413, 1108.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (dd, *J* = 7.2, 2.6 Hz, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 2H), 7.41 (dd, *J* = 7.9, 5.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 9.5, 7.9 Hz, 1H), 6.28 (br.s, 1H), 4.00 (q, *J*_{H-F} = 10.6 Hz, 2H), 3.04 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H).



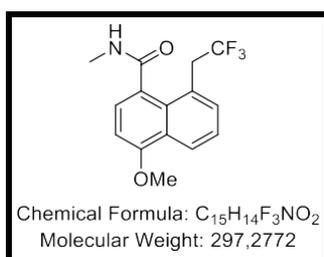
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.6, 160.0 (d, *J*_{C-F} = 255.3 Hz), 133.3, 130.7 (d, *J*_{C-F} = 4.6 Hz), 130.5 (d, *J*_{C-F} = 4.1 Hz), 127.4 (d, *J*_{C-F} = 9.5 Hz), 126.6 (q, *J*_{C-F} = 3.0 Hz), 126.4 (d, *J*_{C-F} = 2.1 Hz), 126.2 (q, *J*_{C-F} = 277.4 Hz), 125.6 (d, *J*_{C-F} = 15.4 Hz), 122.1 (d, *J*_{C-F} = 8.5 Hz), 108.3 (d, *J*_{C-F} = 20.9 Hz), 38.2 (q, *J*_{C-F} = 29.6 Hz), 27.2.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -64.7 (t, *J* = 10.9 Hz), -116.8 – -116.9 (m).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₄H₁₂F₄NO 286.0850, found 286.0850.

4-Methoxy-*N*-methyl-8-(2,2,2-trifluoroethyl)-1-naphthamide (II-7a₅)

Prepared from 0.3 mmol of 4-methoxy-*N*-methyl-1-naphthamide **II-6a₅** according to general procedure B for 1 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate = 3:2) to provide **II-7a₅** as a white solid (53 mg, 60%).



Rf 0.18 (petroleum ether/ ethyl acetate = 3:2).

Mp = 185 °C.

vmax (neat): 3302, 2935, 1633, 1259, 1061.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.58 – 7.42 (m, 3H), 6.76 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.10 (br.s, 1H), 4.07 – 3.97 (m, 5H), 3.07 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H).

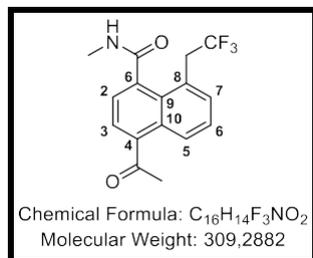
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 173.5, 157.4, 135.2, 130.2, 132.9, 128.9 (q, *J*_{C-F} = 275 Hz), 128.0, 127.1, 126.2 (q, *J*_{C-F} = 3.2 Hz), 125.4, 123.5, 102.4, 55.9, 38.3 (q, *J*_{C-F} = 29.3 Hz), 27.3.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -64.6 (t, *J* = 10.9 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₅H₁₅F₃NO₂ 298.1049, found 298.1045.

4-Acetyl-*N*-methyl-8-(2,2,2-trifluoroethyl)-1-naphthamide (II-7a₆)

Prepared from 0.3 mmol of 4-acetyl-*N*-methyl-1-naphthamide **II-6a₆** according to general procedure B for 2 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate = 3:2) to provide **II-7a₆** as a white solid (58 mg, 63%).



Rf 0.55 (petroleum ether/ ethyl acetate = 3:2).

Mp = 174 °C.

v_{max} (neat): 3303, 3061, 1642, 1255, 1132.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, H₆), 7.68 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₃), 7.57 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, H_{5/7}), 7.48 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H₂), 6.30 (br.s, 1H, NH), 3.99 (q, *J*_{H-F} = 10.6 Hz, 3H, CH₂CF₃), 3.07 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H, NCH₃), 2.70 (s, 3H, C(O)CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 202.7 (C(O)Me), 172.4 (C(O)NHMe), 139.8 (C₄), 137.6 (C₁), 132.8 (C₅/C₇), 131.6 (C₁₀), 129.5 (C₉), 127.5 (C₅/C₇), 127.1 (C₆), 126.7 (q, *J*_{C-F} = 3.1 Hz, C₈), 126.1 (q, *J*_{C-F} = 276.6 Hz, CF₃), 125.9 (C₂), 125.3 (C₃), 38.4 (q, *J*_{C-F} = 29.5 Hz, CH₂CF₃), 30.9 (CH₃C(O)), 27.2 (C(O)NHMe).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -64.6 (t, *J* = 10.6 Hz, CF₃).

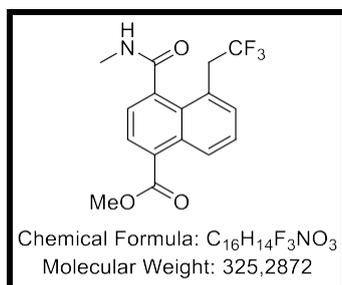
HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₁₅ClF₃NO₂ 310.1049, found 310.1048.

Methyl 4-(methylcarbamoyl)-5-(2,2,2-trifluoroethyl)-1-naphthoate (II-7a₇)

Prepared from 0.14 mmol of methyl 4-(methylcarbamoyl)-1-naphthoate **II-6a₇** according to general procedure B for 2 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate = 7:3) to provide **II-7a₇** as a yellow solid (21 mg, 46%).

Rf 0.59 (petroleum ether/ ethyl acetate = 7:3).

Mp = 153 °C.



v_{max} (neat): 3288, 2938, 1638, 1132, 1061.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (dd, *J* = 7.7, 2.3 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.16 (br.s, 1H), 4.01 (s, 5H), 3.11 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.4, 167.9, 138.3, 133.0, 132.7, 131.0, 129.3, 128.1, 127.4, 127.3, 126.7 (q, *J*_{C-F} = 2.9 Hz), 126.3 (q, *J*_{C-F} = 275 Hz), 126.0, 52.7, 38.5 (q, *J*_{C-F} = 29.5 Hz), 27.2.

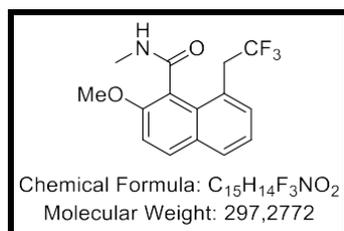
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -64.6 (t, *J* = 10.7 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₁₅F₃NO₃ 326.0999, found 326.0991.

2-Methoxy-*N*-methyl-8-(2,2,2-trifluoroethyl)-1-naphthamide (II-7a₉)

Prepared from 0.2 mmol of 2-methoxy-*N*-methyl-1-naphthamide **II-6a₉** according to general procedure B for 2 h at r.t. The crude compound was purified by column

chromatography over silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate = 3:2) to provide **II-7a₉** as a white solid (35 mg, 59%).



Rf 0.33 (petroleum ether/ ethyl acetate = 3:2).

Mp = 184 °C.

vmax (neat): 3302, 2941, 1634, 1257, 1132.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.93 (s, 5H), 3.08 (d, *J* =

5.0 Hz, 3H).

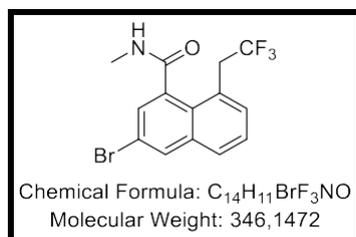
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.4, 155.4, 132.7, 132.6, 130.24, 130.16, 129.9, 126.5 (q, *J*_{C-F} = 277.6 Hz), 124.9 (q, *J*_{C-F} = 3.0 Hz), 123.6, 120.1, 112.9, 57.0, 37.3 (q, *J*_{C-F} = 29.2 Hz), 27.0.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -64.6 (t, *J* = 10.7 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₅H₁₄F₃NO₂ 298.1049, found 298.1053.

3-Bromo-*N*-methyl-8-(2,2,2-trifluoroethyl)-1-naphthamide (II-7a₁₀)

Prepared from 0.3 mmol of 3-bromo-*N*-methyl-1-naphthamide **II-6a₁₀** according to general procedure B for 1 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate = 4:1) to provide **II-7a₉** as a white solid (68 mg, 66%).



Rf 0.36 (petroleum ether/ ethyl acetate = 4:1).

Mp = 210 °C.

vmax (neat): 3314, 2973, 1455, 1088, 1045.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 6.7, 2.8 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 2H), 6.16 (br.s, 1H), 4.00 (q, *J*_{H-F} = 11.1 Hz, 2H), 3.09 (d, *J* = 5.0 Hz,

3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.5, 136.5, 136.2, 133.3, 132.8, 130.5, 129.3, 128.3 (q, *J*_{C-F} = 277.1 Hz), 127.6, 127.1, 126.7 (q, *J*_{C-F} = 3.0 Hz), 118.3, 38.1 (q, *J*_{C-F} = 29.5 Hz), 27.3.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -64.6 (t, *J* = 11.1 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₄H₁₂BrF₃NO 346.0049, found 346.0049.

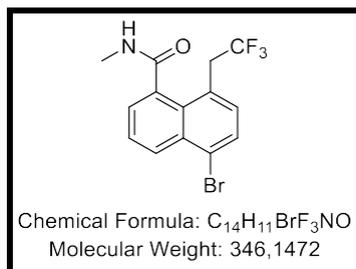
5-Bromo-*N*-methyl-8-(2,2,2-trifluoroethyl)-1-naphthamide (II-7a₁₁)

Prepared from 0.3 mmol of 5-bromo-*N*-methyl-1-naphthamide **II-6a₁₁** according to general procedure B for 1 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate = 4:1) to provide **II-7a₁₁** as a white solid (47 mg, 45%).

Rf 0.33 (petroleum ether/ ethyl acetate = 7:3).

Mp = 158 °C.

vmax (neat): 3307, 2963, 1436, 1098, 1062.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.57 – 7.54 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.14 (br.s, 1H), 3.99 (q, *J*_{H-F} = 10.9 Hz, 2H), 3.10 (dd, *J* = 4.9, 0.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.6, 134.9, 133.3, 132.3, 130.8, 130.4, 130.2, 128.3, 126.6 (q, *J*_{C-F} = 277.3 Hz), 126.5 (q, *J*_{C-F} = 3.0 Hz), 126.1, 125.0, 38.1 (q, *J*_{C-F} = 29.6 Hz), 27.2.

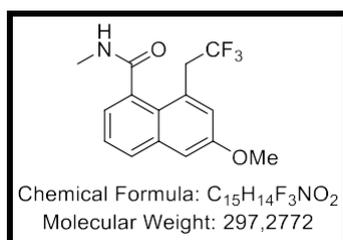
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -64.5 (t, *J* = 10.9).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₄H₁₂BrF₃NO 346.0049, found 346.0049.

6-Methoxy-*N*-methyl-8-(2,2,2-trifluoroethyl)-1-naphthamide (II-7a₁₂)

Prepared from 0.3 mmol of 6-methoxy-*N*-methyl-1-naphthamide II-6a₁₂ according to general procedure B for 2 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate = 4:1) to provide II-7a₁₂ as a white solid (26 mg, 29%).

Rf 0.39 (petroleum ether/ ethyl acetate = 7:3).



Mp = 156 °C.

v_{max} (neat): 3301, 2939, 1624, 1250, 1134.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 2H), 7.23 – 7.20 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.11 (br.s, 1H), 3.98 (q, *J*_{H-F} = 10.9 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.08 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H).

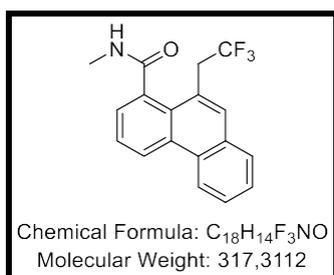
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 173.3, 156.8, 136.8, 134.5, 129.0 (q, *J*_{C-F} = 277 Hz), 128.1 (q, *J*_{C-F} = 3.1 Hz), 125.2, 124.9, 124.8, 124.2, 107.8, 55.4, 53.6, 38.9 (q, *J*_{C-F} = 29.5 Hz), 27.1.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -64.5 (t, *J* = 10.7 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₅H₁₅F₃NO₂ 298.1049, found 298.1047.

N-methyl-10-(2,2,2-trifluoroethyl)phenanthrene-1-carboxamide (II-7a₁₃)

Prepared from 0.2 mmol of *N*-methyl-phenanthrene-1-carboxamide II-6a₁₃ according to general procedure B for 2 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate = 4:1) to provide II-7a₁₃ as a white solid (40 mg, 63%).



Rf 0.25 (petroleum ether/ ethyl acetate = 4:1).

Mp = 184 °C.

v_{max} (neat): 3288, 2970, 1634, 1252, 1133.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 8.69 – 8.60 (m, 1H), 7.86 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 – 7.51 (m, 4H), 6.31 (br.s, 1H), 4.04 (q, *J*_{H-F} = 10.8 Hz, 2H), 3.07 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 173.3, 135.2, 133.2, 132.3, 131.0, 130.3, 128.6, 127.70, 127.66, 127.49, 127.45, 126.4 (q, J_{C-F} = 278.1 Hz), 125.6, 125.3, 124.2 (q, J_{C-F} = 3.0 Hz), 122.8, 38.4 (q, J_{C-F} = 29.4 Hz), 27.2.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -64.4 (t, J = 10.8 Hz).

HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₁₅F₃NO 318.1100, found 318.1100.

***N*-Methyl-6-(2,2,2-trifluoroethyl)-1,2-dihydroacenaphthylene-5-carboxamide (II-7a₁₅)**

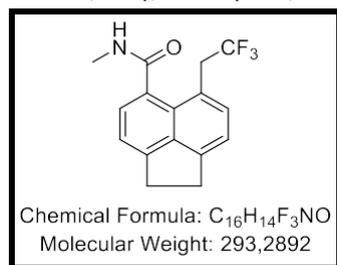
Prepared from 0.3 mmol of 2-methoxy-*N*-methyl-1-naphthamide **II-6a₁₅** according to general procedure B for 2 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate = 3:2) to provide **II-7a₁₅** as a yellow solid (62 mg, 71%).

Rf 0.40 (petroleum ether/ ethyl acetate = 3:2).

Mp = 184 °C.

vmax (neat): 3305, 2926, 1646, 1247, 1127.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (dd, J = 7.1, 2.3 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.23 (br.s, 1H), 3.98 (q, J = 11.1 Hz, 2H), 3.36 (s, 4H), 3.01 (d, J = 4.9 Hz, 3H).



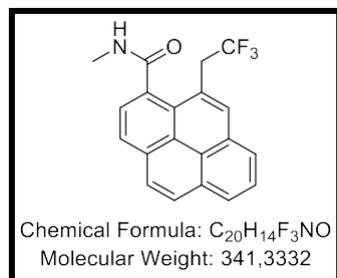
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 173.1, 149.3, 147.4, 140.3, 133.8, 130.4, 130.0, 127.6, 126.5 (q, J_{C-F} = 278.3, 277.3 Hz), 122.3 (q, J_{C-F} = 3.0 Hz), 120.1, 118.5, 37.2 (q, J_{C-F} = 29.4 Hz), 30.3, 29.9, 27.1.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -65.1 (t, J = 11.3 Hz).

HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₅H₁₅F₃NO₂ 294.1100, found 294.1100.

***N*-methyl-10-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrene-1-carboxamide (II-7a₁₆)**

Prepared from 0.2 mmol of *N*-methyl-pyrene-1-carboxamide **II-6a₁₆** according to general procedure B for 2 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate = 3:2) to provide **II-7a₁₆** as a white solid (36 mg, 53%).



Rf 0.52 (petroleum ether/ ethyl acetate = 3:2).

Mp = 238 °C.

vmax (neat): 3286, 2937, 1348, 1138, 902.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.89 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.44 – 8.32 (m, 4H), 8.26 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 8.15 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.37 (q, J_{H-F} = 11.2 Hz, 2H), 2.93 (d, J = 3.6 Hz, 3H).

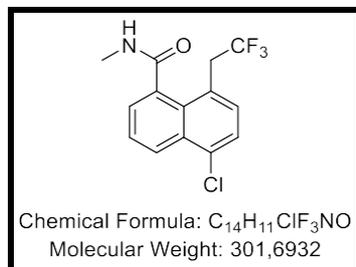
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172.8, 133.8, 133.1, 132.2, 131.1, 129.9, 128.4, 128.2, 127.4, 127.2, 127.0, 126.9 (q, J_{C-F} = 277.9 Hz), 126.7, 126.1, 125.7 (2C), 125.6, 123.8, 37.6 (q, J_{C-F} = 29.1 Hz), 27.0.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -64.3 (t, J = 11.6 Hz).

HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₁₅F₃NO 342.1100, found 342.1100.

5-Chloro-*N*-methyl-8-(2,2,2-trifluoroethyl)-1-naphthamide (II-7a₁₇)

Prepared from 0.18 mmol of 5-chloro-*N*-methyl-1-naphthamide **II-6a₁₇** according to general procedure B for 1 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate = 4:1) to provide **II-7a₁₇** as a white solid (26 mg, 48%).



Rf 0.16 (petroleum ether/ ethyl acetate = 4:1).

Mp = 158 °C.

ν_{max} (neat): 3275, 2939, 1631, 1319, 1144.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 – 8.43 (m, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.14 (br.s, 1H), 4.01 (q, *J_{H-F}* = 11.3 Hz, 2H), 3.11 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.6, 134.9, 133.8, 132.2, 131.9, 130.1, 128.2, 127.8, 126.6, 126.1 (q, *J_{C-F}* = 278.1 Hz), 125.9, 125.7 (q, *J_{C-F}* = 2.9 Hz), 38.0 (q, *J_{C-F}* = 29.4 Hz), 27.2.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -64.6 (t, *J* = 10.7 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₄H₁₂ClF₃NO 302.0554, found 302.0555.

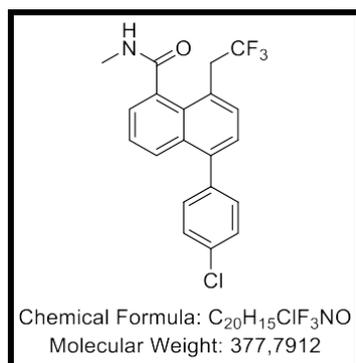
5-(4-Chlorophenyl)-*N*-methyl-8-(2,2,2-trifluoroethyl)-1-naphthamide (II-7a₁₈)

Prepared from 0.3 mmol of 5-(4-chlorophenyl)-*N*-methyl-1-naphthamide **II-6a₁₈** according to general procedure B for 2 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate = 4:1) to provide **II-7a₁₈** as a white solid (52 mg, 46%).

Rf 0.16 (petroleum ether/ ethyl acetate = 4:1).

Mp = 192 °C.

ν_{max} (neat): 3287, 2936, 1632, 1254, 1139.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (td, *J* = 6.8, 1.8 Hz, 3H), 6.23 (br.s, 1H), 4.06 (q, *J_{H-F}* = 11.2 Hz, 2H), 3.11 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 173.2, 140.7, 139.0, 134.7, 133.9, 133.4, 131.7, 131.5 (2C), 130.2 (d, *J_{C-F}* = 273.3 Hz), 129.4, 129.2, 128.7 (2C), 127.4 (d, *J_{C-F}* = 6.0 Hz), 127.1, 126.1 (q, *J_{C-F}* = 2.9 Hz), 124.8, 38.3 (q, *J_{C-F}* = 29.6 Hz), 27.3.

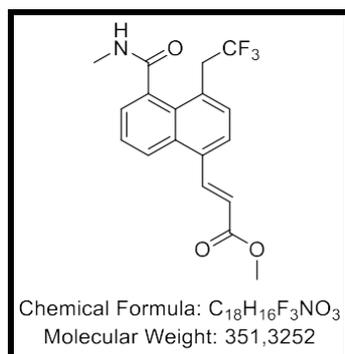
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -64.5 (t, *J* = 10.8 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₁₆ClF₃NO 378.0867, found 378.0869.

Methyl (*E*)-3-(5-(methylcarbamoyl)-4-(2,2,2-trifluoroethyl)naphthalen-1-yl)acrylate (II-7a₁₉)

Prepared from 0.3 mmol of methyl (*E*)-3-(5-(methylcarbamoyl)-naphthalen-1-yl)acrylate **II-6a₁₉** according to general procedure B for 2 h at r.t. The crude compound was

purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate = 3:2) to provide **II-7a₁₉** as a yellow solid (61 mg, 58%).



Rf 0.35 (petroleum ether/ ethyl acetate = 3:2).

Mp = 192 °C.

vmax (neat): 3308, 2951, 1634, 1263, 1135.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.58 – 7.43 (m, 3H), 6.44 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.37 (br.s, 1H), 4.02 (q, *J*_{H-F} = 11.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.07 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H).

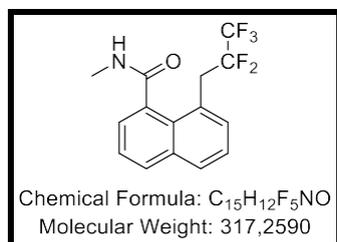
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.9, 167.1, 142.0, 135.1, 133.6, 132.9, 131.7, 129.1, 128.5 (q, *J*_{C-F} = 3.1 Hz), 127.7, 126.7, 126.2 (q, *J*_{C-F} = 277.5 Hz), 125.5, 125.2, 122.1, 52.0, 38.3 (q, *J*_{C-F} = 29.5 Hz), 27.2.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -64.4 (t, *J* = 10.8 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₁₇F₃NO₃ 352.1155, found 352.1154.

***N*-Methyl-8-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)-1-naphthamide (II-7a₂₅)**

Prepared from 0.3 mmol of *N*-methyl-1-naphthamide **II-6a₁** according to general procedure B for 2 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate = 3:2) to provide **II-7a₂₅** as a white solid (49 mg, 52%).



Rf 0.32 (petroleum ether/ ethyl acetate = 3:2).

Mp = 162 °C.

vmax (neat): 3283, 2960, 1631, 1190, 1028.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 – 7.80 (m, 2H), 7.55 – 7.46 (m, 3H), 7.39 (dd, *J* = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 6.33 (br.s, 1H), 3.99 (q, *J*_{H-F} = 18.7 Hz, 2H), 3.01 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 173.1, 135.3, 134.5, 133.4, 131.8, 130.3, 129.5, 127.7, 125.8, 125.2, 124.5, 121.9 – 111.9 (m, 2C), 34.6 (t, *J*_{C-F} = 20.9 Hz), 27.0.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -85.1 (t, *J* = 4.1 Hz), -117.1 (t, *J* = 19.3 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₅H₁₃F₅NO 318.0912, found 318.0912.

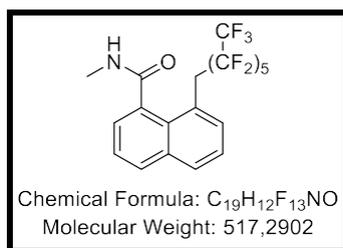
8-(2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7-dodecafluorohPEtyl)-*N*-Nethyl-1-naphthamide (II-7a₂₆)

Prepared from 0.3 mmol of *N*-methyl-1-naphthamide **II-6a₁** according to general procedure B for 2 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate = 4:1) to provide **II-7a₂₆** as a white solid (67 mg, 43%).

Rf 0.33 (petroleum ether/ ethyl acetate = 4:1).

Mp = 98 °C.

vmax (neat): 3060, 1647, 1317, 1180, 1070.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 – 7.85 (m, 2H), 7.57 – 7.46 (m, 3H), 7.41 (dd, *J* = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 6.28 (br.q, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.06 (t, *J*_{H-F} = 20.7 Hz, 2H), 3.04 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 173.1, 135.4, 134.6, 133.8, 131.95, 130.4, 129.6, 127.9, 125.9, 125.0, 124.5, 119.6 – 108.3 (m, 6C), 34.8 (t, *J*_{C-F} = 20.9 Hz), 27.0.

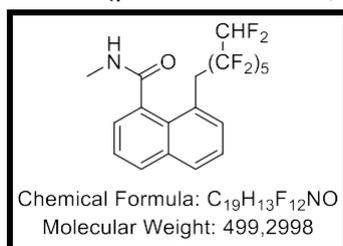
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -80.1 – -81.8 (m), -112.2 – -113.5 (m), -121.6 – -122.5 (m), -122.9, -124.3 – -128.0 (m).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₁₃F₁₃NO 518.0784, found 518.0784.

8-(2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7-dodecafluoroethyl)-*N*-Methyl-1-naphthamide (II-7a₂₇)

Prepared from 0.3 mmol of *N*-methyl-1-naphthamide II-6a₁ according to general procedure B for 2 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate = 4:1) to provide II-7a₂₇ as a yellow solid (74 mg, 49%).

Rf 0.57 (petroleum ether/ ethyl acetate = 4:1).



Mp= 84 °C.

v_{max} (neat): 2971, 1650, 1529, 1197, 904.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 – 7.81 (m, 2H), 7.57 – 7.45 (m, 3H), 7.39 (dd, *J* = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 6.31 (br.q, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.04 (tt, *J* = 51.9, 5.2 Hz, 1H), 4.05 (t, *J*_{H-F} = 21.0 Hz, 2H), 3.01 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H).

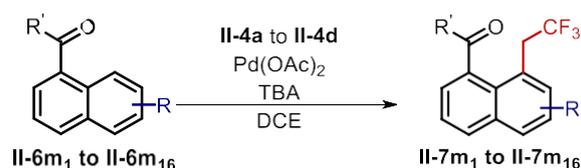
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 173.1, 135.4, 134.6, 133.8, 131.9, 130.3, 129.7, 127.8, 125.8, 125.1, 124.5, 121.7 – 104.1 (m, 6C), 34.8 (t, *J*_{C-F} = 21.0 Hz), 26.9.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -113.0, -122.0, -123.0, -123.6, -129.6, -137.1 (d, *J* = 52.3 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₁₄F₁₂NO 500.0878, found 500.0878.

II.3.b. Cétones

General procedure C: trifluoroethylation of ketonaphthalenes II-6m₁ to II-6m₁₆



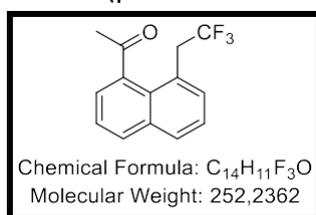
In a tube, to a solution of ketonaphthalene II-6m₁ to II-6m₁₆ (1 eq.) in DCE (0.1 M) was added palladium (II) acetate (10 mol%) and mesityl(2,2,2-trifluoroethyl)iodonium trifluoromethanesulfonate II-4a (1.1 eq.). Then tribromoacetic acid (1 eq.) was added dropwise and the mixture was stirred at r.t. for 4 h. At r.t., the mixture was filtered through

celite and washed with DCM. Then, a saturated NaHCO₃ aqueous solution was added. The aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic phases were subsequently washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* column chromatography.

1-(8-(2,2,2-Trifluoroethyl)naphthalen-1-yl)ethan-1-one (II-7m₁)

Prepared from 0.3 mmol of 1-(naphthalen-1-yl)ethan-1-one **II-6m₁** according to general procedure C for 4 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ DCM = 3:2) to provide **II-7m₁** as an oil (58 mg, 77%).

Rf 0.36 (petroleum ether/ DCM = 3:2).



vmax (neat): 2960, 1680, 1353, 1251, 1130.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 7.7, 2.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 1H), 7.61 – 7.42 (m, 3H), 3.86 (q, *J*_{H-F} = 11.0 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 205.7, 139.7, 135.5, 133.0 (2C), 130.3, 128.7, 127.4, 126.7 (q, *J*_{C-F} = 2.9 Hz), 126.3 (q, *J*_{C-F} = 277.6 Hz),

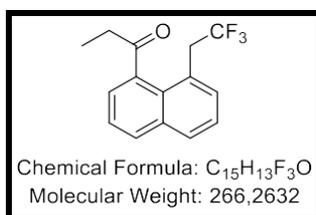
126.3, 124.2, 39.8 (q, *J*_{C-F} = 29.3 Hz), 30.6.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -64.1 (t, *J* = 10.8 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₄H₁₂F₃O 253.0835, found 253.0837.

1-(8-(2,2,2-Trifluoroethyl)naphthalen-1-yl)propan-1-one (II-7m₂)

Prepared from 0.2 mmol of 1-(naphthalen-1-yl)propan-1-one **II-6m₂** according to general procedure C for 4 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ DCM = 3:2) to provide **II-7m₂** as an oil (22 mg, 41%).



Rf 0.26 (petroleum ether/ DCM = 3:2).

vmax (neat): 2978, 1686, 1352, 1263, 1130.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 1H), 7.57 – 7.43 (m, 3H), 3.77 (q, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.12 (q, *J*_{H-F} = 7.2 Hz, 2H), 1.33 (t, *J* =

7.2 Hz, 3H).

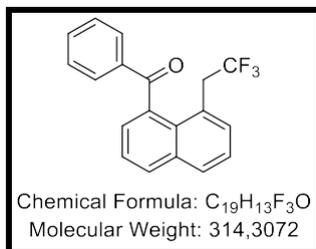
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 209.4, 139.7, 135.5, 132.6, 132.5, 130.2, 128.9, 126.9, 126.5 (q, *J*_{C-F} = 3.0 Hz), 126.2 (q, *J*_{C-F} = 277.1 Hz), 126.1, 124.3, 39.4 (q, *J*_{C-F} = 29.3 Hz), 36.6, 8.6.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -64.3 (t, *J* = 11.7 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₅H₁₄F₃O 267.0991, found 267.0989.

Phenyl(8-(2,2,2-trifluoroethyl)naphthalen-1-yl)methanone (II-7m₃)

Prepared from 0.22 mmol of naphthalen-1-yl(phenyl)methanone **II-6m₃** according to general procedure C for 4 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ DCM = 3:2) to provide **II-7m₃** as an oil (37 mg, 53%).



Rf 0.47 (petroleum ether/ DCM = 3:2).

vmax (neat): 2933, 1657, 1596, 1256, 1133.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (dd, *J* = 6.1, 3.4 Hz, 1H), 7.98 – 7.92 (m, 3H), 7.71 – 7.42 (m, 7H), 3.72 (q, *J*_{H-F} = 10.7 Hz, 2H).

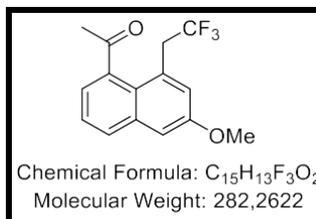
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 199.3, 137.5, 137.0, 135.4, 133.9, 132.5, 131.7, 131.0 (2C), 130.3, 130.1, 129.3, 128.7 (2C), 126.6 (q, *J*_{C-F} = 2.8 Hz), 126.2, 125.9 (q, *J*_{C-F} = 277.7 Hz), 124.1, 39.3 (q, *J*_{C-F} = 29.4 Hz).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -63.9 (t, *J* = 10.7 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₁₄F₃O 315.0991, found 315.0994.

1-(6-Methoxy-8-(2,2,2-trifluoroethyl)naphthalen-1-yl)ethan-1-one (II-7m₄)

Prepared from 0.3 mmol of 1-(6-methoxy-naphthalen-1-yl)ethan-1-one **II-6m₄** according to general procedure C for 4 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ DCM = 3:2) to provide **II-7m₄** as an oil (23 mg, 27%).



Rf 0.25 (petroleum ether/ DCM = 3:2).

vmax (neat): 2940, 1681, 1352, 1249, 1132.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.79 (q, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 205.9, 157.0, 139.8, 137.1, 131.9, 128.5 (q, *J* = 2.9 Hz), 126.6 (q, *J* = 277.0 Hz), 125.4, 125.2, 124.8, 124.1, 107.9, 55.5, 39.6 (q, *J* = 29.4 Hz), 30.6.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -64.0 (t, *J* = 10.8 Hz)

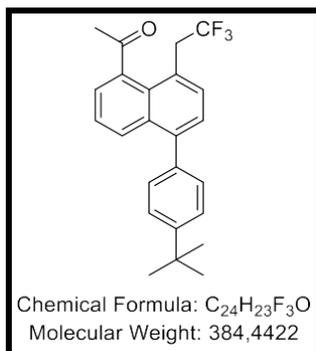
HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₅H₁₃F₃O₂ 283.0940, found 283.0940.

1-(5-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)-8-(2,2,2-trifluoroethyl)naphthalen-1-yl)ethan-1-one (II-7m₅)

Prepared from 0.1 mmol of 1-(5-(4-(*tert*-butyl)phenyl)naphthalen-1-yl)ethan-1-one **II-6m₅** according to general procedure C for 4 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ DCM = 3:2) to provide **II-7m₅** as an oil (21 mg, 55%).

Rf 0.25 (petroleum ether/ DCM = 3:2).

vmax (neat): 2962, 1685, 1353, 1252, 1134.



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (dd, $J = 8.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 7.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.47 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.43 – 7.39 (m, 1H), 7.38 – 7.36 (m, 2H), 3.85 (q, $J_{H-F} = 10.8$ Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

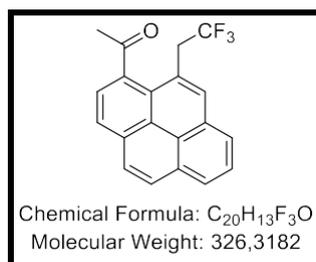
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 205.7, 150.7, 142.0, 139.7, 137.3, 133.8, 132.0, 131.2, 129.9 (2C), 129.1, 127.6 (q, $J_{C-F} = 277.0$ Hz), 127.4, 127.0, 125.6 (q, $J_{C-F} = 3.1$ Hz), 125.3 (2C), 123.9, 39.8 (q, $J_{C-F} = 29.4$ Hz), 34.7, 31.5 (3C), 30.5.

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -63.9 (t, $J = 10.8$ Hz)

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calcd for $C_{24}H_{24}F_3O$ 385.1774, found 385.1776.

1-(10-(2,2,2-Trifluoroethyl)pyren-1-yl)ethan-1-one (II-7m₆)

Prepared from 0.3 mmol of 1-(4,6-dihydropyren-1-yl)ethan-1-one **II-6m₆** according to general procedure C for 4 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ DCM = 3:2) to provide **II-7m₆** as a yellow solid (43 mg, 44%).



Rf 0.38 (petroleum ether/ DCM = 3:2).

Mp= 152 °C.

ν_{max} (neat): 2963, 1680, 1354, 1250, 1085.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 – 8.15 (m, 4H), 8.14 – 8.07 (m, 2H), 8.07 – 8.02 (m, 2H), 4.06 (q, $J_{H-F} = 10.8$ Hz, 2H), 2.95 (s, 3H).

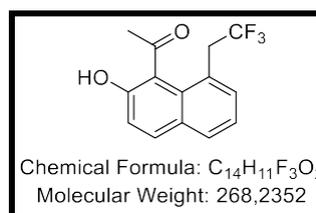
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 206.3, 137.0, 134.3, 133.6, 131.1, 130.1, 128.8, 127.6, 127.4, 127.0, 126.8, 126.6, 126.4 (q, $J_{C-F} = 277.7$ Hz), 126.2, 125.5 (q, $J_{C-F} = 2.9$ Hz), 125.3, 124.7, 124.2, 40.3 (q, $J_{C-F} = 29.3$ Hz), 31.1.

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -63.7 (t, $J = 10.7$ Hz).

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calcd for $C_{20}H_{14}F_3O$ 327.0991, found 327.0991.

1-(2-Hydroxy-8-(2,2,2-trifluoroethyl)naphthalen-1-yl)ethan-1-one (II-7m₁₁)

Prepared from 0.3 mmol of 1-(2-Hydroxy-naphthalen-1-yl)ethan-1-one **II-6m₁₁** according to general procedure C for 4 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ DCM = 7:3) to provide **II-7m₁₁** as an oil (18 mg, 22%).



Rf 0.52 (petroleum ether/ Et_2O = 9:1).

ν_{max} (neat): 3059, 1758, 1205, 1134.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.86 (dt, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.0, 7.1$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 3.80 (q, $J = 10.5$ Hz, 2H), 2.37 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.7, 149.1, 132.9, 132.0, 130.4, 130.2, 128.9, 126.3 (q, $J = 2.8$ Hz), 125.2, 124.6 (q, $J = 277.9, 277.2$ Hz), 121.4, 114.9 (d, $J = 1.5$ Hz), 37.0 (q, $J = 30.1$ Hz), 21.3.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -64.7 (t, $J = 10.5$ Hz).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_2$ 291.0603, found 291.0607.

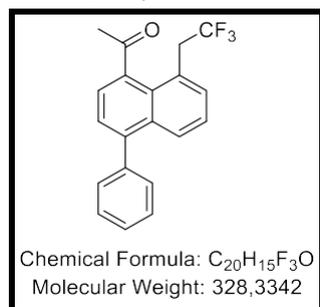
1-(4-Phenyl-8-(2,2,2-trifluoroethyl)naphthalen-1-yl)ethan-1-one (II-7m₁₃)

Prepared from 0.25 mmol of 1-(4-phenylnaphthalen-1-yl)ethan-1-one **II-6m₁₃** according to general procedure C for 6 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ DCM = 7:3) to provide **II-7m₁₃** as an oil (40 mg, 49%).

Rf 0.28 (petroleum ether/ DCM = 7:3).

vmax (neat): 3034, 1682, 1353, 1257, 1131.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (dd, $J = 8.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.57 – 7.36 (m, 2H), 3.88 (q, $J_{\text{H-F}} = 10.8$ Hz, 2H), 2.84 (s, 3H).



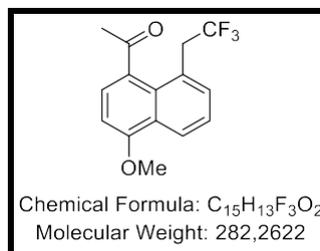
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 205.5, 145.0, 140.4, 139.0, 134.1, 132.7, 130.1 (2C), 129.3, 128.5 (2C), 128.2, 128.0, 126.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 2.9$ Hz), 126.8, 126.5 (q, $J_{\text{C-F}} = 277.7$ Hz), 126.2, 125.4, 40.1 (q, $J_{\text{C-F}} = 29.3$ Hz), 30.5.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -64.0 (t, $J = 10.7$ Hz).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{O}$ 329.1148, found 329.1148.

1-(4-Methoxy-8-(2,2,2-trifluoroethyl)naphthalen-1-yl)ethan-1-one (II-7m₁₅)

Prepared from 0.3 mmol of 1-(4-methoxynaphthalen-1-yl)ethan-1-one **II-6m₁₅** according to general procedure C for 4 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ Et_2O = 4:1) to provide **II-7m₁₅** as an oil (22 mg, 26%).



Rf 0.29 (petroleum ether/ Et_2O = 4:1).

vmax (neat): 2945, 1630, 1594, 1230, 1185.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (dd, $J = 7.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.86 – 7.75 (m, 2H), 7.62 – 7.51 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.84 (q, $J_{\text{H-F}} = 11.5, 10.5$ Hz, 2H), 2.78 (s, 3H).

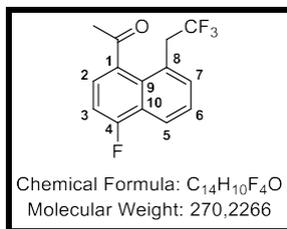
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 200.1, 157.9, 135.9, 131.9, 129.0, 128.0, 127.1 (q, $J_{\text{C-F}} = 2.8$ Hz), 126.5 (d, $J = 276.3$ Hz), 126.3, 126.2, 124.4, 120.1, 64.2, 37.1 (q, $J_{\text{C-F}} = 30.2$ Hz), 30.9.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -64.0 (t, $J = 10.9$ Hz).

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{O}_2$ 283.0940, found 283.0941.

1-(4-Fluoro-8-(2,2,2-trifluoroethyl)naphthalen-1-yl)ethan-1-one (II-7m₁₆)

Prepared from 0.3 mmol of 1-(4-fluronaphthalen-1-yl)ethan-1-one **II-6m₁₆** according to general procedure C for 4 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ DCM = 3:2) to provide **II-7m₁₆** as an oil (20 mg, 25%).



Rf 0.24 (petroleum ether/ DCM = 3:2).

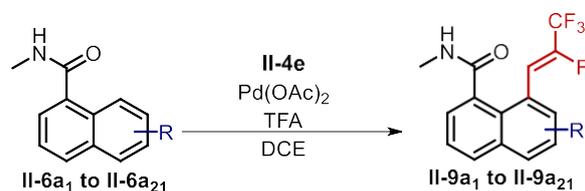
v_{max} (neat): 2971, 1683, 1512, 1254, 1134.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (dd, *J* = 6.7, 3.1 Hz, 1H, H5), 7.71 (dd, *J* = 8.0, 5.8 Hz, 1H, H2), 7.65 – 7.56 (m, 2H, H5/6), 7.16 (dd, *J* = 9.4, 8.1 Hz, 1H, H3), 3.86 (q, *J*_{H-F} = 10.9 Hz, 2H, CH₂CF₃), 2.77 (s, 3H, C(O)CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 204.3 (C(O)Me), 160.9 (d, *J*_{C-F} = 257.8 Hz, C5), 136.0 (d, *J*_{C-F} = 4.6 Hz, C9), 134.2 (C7), 130.6 (d, *J*_{C-F} = 4.2 Hz, C1), 128.1 (d, *J*_{C-F} = 65.2 Hz, C2), 127.2 (q, *J*_{C-F} = 2.9 Hz, C8), 126.8 (d, *J*_{C-F} = 2.1 Hz, C6), 126.0 (d, *J*_{C-F} = 15.5 Hz, C10), 125.9 (q, *J*_{C-F} = 277.5 Hz, CF₃), 122.2 (d, *J*_{C-F} = 8.5 Hz, C5), 108.0 (d, *J*_{C-F} = 21.2 Hz, C3), 39.9 (q, *J*_{C-F} = 29.5 Hz, CH₂CF₃), 30.4 (C(O)CH₃).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -64.1 (t, *J* = 10.8 Hz, CH₂CF₃), -114.3 – -114.4 (m, C5F).

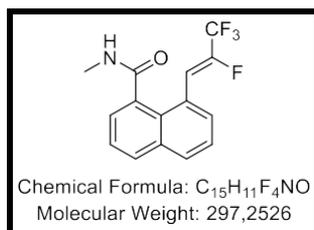
HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₄H₁₀F₄O 271.0741, found 271.0745.

II.4. Produits 8-fluoroalcénylés**General procedure D: fluoroalkenylation of naphthylamides II-6a₁ to II-6a₂₄**

In a tube, a solution of naphthamide **II-6a₁** to **II-6a₂₄** (1 eq.) in DCE (1 M) was added palladium (+II) acetate (10 mol%) and (*Z*)-mesityl(2,3,3,3-tetrafluoroprop-1-en-1-yl)iodonium trifluoromethanesulfonate **II-4e** (1.2 eq.). Then trifluoroacetic acid (1 eq.) was added dropwise and the mixture was stirred at 50 °C for 2 h. At r.t., the mixture was filtered through celite and washed with DCM. Then, a saturated NaHCO₃ aqueous solution was added. The aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic phases were subsequently washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* column chromatography.

(*Z*)-*N*-Methyl-8-(2,3,3,3-tetrafluoroprop-1-en-1-yl)-1-naphthamide (II-9a₁)

Prepared from 0.2 mmol of *N*-methyl-1-naphthamide **II-6a₁** according to general procedure D for 2 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate = 3:2) to provide **II-9a₁** as a white solid (39 mg, 66%).



R_f 0.46 (petroleum ether/ ethyl acetate = 3:2).

Mp= 162 °C.

v_{max} (neat): 3232, 1642, 1355, 1193.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.60 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.09 (ddd, *J* = 9.5, 8.1, 1.5 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 2H), 7.51 (dd, *J* = 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*_{H-F} = 33.9 Hz, 1H), 2.77 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H).

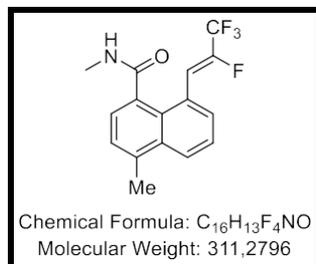
¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 170.9, 142.9 (dq, *J*_{C-F} = 259.8, 37.4 Hz), 135.2, 133.9, 130.6, 130.1, 129.7 (d, *J*_{C-F} = 5.1 Hz), 127.0, 126.9, 125.7, 125.5, 124.5, 120.1 (qd, *J*_{C-F} = 273.1, 42.3 Hz), 112.7 (t_{app}, *J*_{C-F} = 3.9 Hz), 25.7.

¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -66.3 (d, *J* = 10.3 Hz), -70.9 (d, *J* = 11.7 Hz), -84.4, -115.9, -128.0 (q, *J* = 10.4 Hz), -137.7 (q, *J* = 11.9 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₅H₁₂F₄NO 298.0850, found 298.0850.

(Z)-N,4-Dimethyl-8-(2,3,3,3-tetrafluoroprop-1-en-1-yl)-1-naphthamide (II-9a₂)

Prepared from 0.2 mmol of *N*,4-dimethyl-1-naphthamide **II-6a₂** according to general procedure D for 2 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate = 4:1) to provide **II-9a₂** as a white solid (31 mg, 50%).



Rf 0.17 (petroleum ether/ ethyl acetate = 4:1).

Mp: 181 °C.

v_{max} (neat): 3262, 2956, 1361, 1195.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (q, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.22 – 8.17 (m, 1H), 7.71 – 7.65 (m, 2H), 7.49 – 7.37 (m, 2H), 7.22 (d, *J*_{H-F} = 34.0 Hz, 1H), 2.75 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.70 (s, 3H).

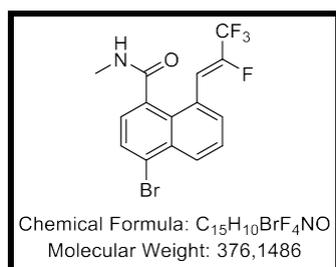
¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 171.0, 142.7 (dq, *J*_{C-F} = 259.3, 37.9 Hz), 136.3, 133.6, 132.8, 129.3 (d, *J*_{C-F} = 4.8 Hz), 127.3, 126.6, 126.4, 126.2, 125.6, 125.1, 118.8 (qd, *J*_{C-F} = 271.5, 42.3 Hz), 113.2 (t_{app}, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 25.8, 19.6.

¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -66.3 (d, *J* = 10.7 Hz), -70.9 (d, *J* = 12.2 Hz), -84.4, -137.9 (dt, *J* = 34.0, 11.8 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₁₄F₄NO 375.9955, found 375.9948.

(Z)-4-Bromo-N-methyl-8-(2,3,3,3-tetrafluoroprop-1-en-1-yl)-1-naphthamide (II-9a₃)

Prepared from 0.2 mmol of 4-bromo-*N*-methyl-1-naphthamide **II-6a₃** according to general procedure D for 2 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate = 4:1) to provide **II-9a₃** as a white solid (48 mg, 64%).



Rf 0.17 (petroleum ether/ ethyl acetate = 4:1).

v_{max} (neat): 3291, 2973, 1638, 1363, 1046.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.65 (q, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.40 – 8.32 (m, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.89 – 7.65 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*_{H-F} = 33.6 Hz, 1H), 2.76 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 169.9, 143.2 (dq, *J*_{C-F} = 260.5, 38.7 Hz), 135.4, 131.7, 130.6 (d, *J*_{C-F} = 4.5 Hz), 130.0, 128.8, 128.4, 127.5, 127.4, 125.6, 123.7, 118.7 (qd, *J*_{C-F} = 271.5, 42.1 Hz), 112.5 (t_{app}, *J*_{C-F} = 4.0 Hz), 25.8.

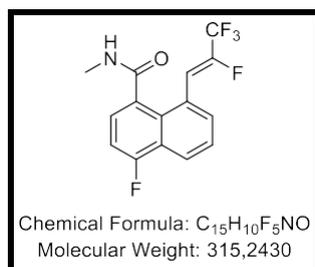
¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -66.70 (d, *J* = 10.3 Hz), -71.37 (d, *J* = 12.3 Hz), -84.73, -116.14, -127.16 (q, *J* = 10.3 Hz), -131.61 (q, *J* = 11.4 Hz), -136.82 (q, *J* = 11.5 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₅H₁₁F₄BrNO 375.9955, found 375.9955.

(Z)-4-Fluoro-N-methyl-8-(2,3,3,3-tetrafluoroprop-1-en-1-yl)-1-naphthamide (II-9a₄)

Prepared from 0.2 mmol of 4-fluoro-*N*-methyl-1-naphthamide **II-6a₄** according to general procedure D for 2 h at r.t. The crude compound was purified by column

chromatography over silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate = 4:1) to provide **II-9a₄** as a white solid (33 mg, 52%).



Rf 0.23 (petroleum ether/ ethyl acetate = 4:1).

Mp: 182 °C.

v_{max} (neat): 3265, 1636, 1358, 1195, 1150.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 1H), 7.64 – 7.52 (m, 1H), 7.45 (dd, *J* = 7.9, 5.7 Hz, 1H), 7.17 – 7.02 (m, 2H), 5.99 (br.s, 1H), 2.97 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H).

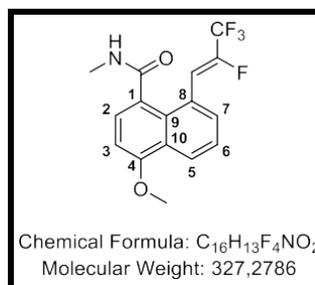
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.4, 159.7 (d, *J*_{C-F} = 255.6 Hz), 144.6 (dq, *J*_{C-F} = 224.6, 38.4 Hz), 131.1 (d, *J* = 5.3 Hz), 130.8 (d, *J*_{C-F} = 4.5 Hz), 129.2, 127.2 (d, *J*_{C-F} = 9.5 Hz), 126.3 (d, *J*_{C-F} = 2.0 Hz), 125.5 (d, *J*_{C-F} = 2.3 Hz), 124.8 (d, *J*_{C-F} = 16.1 Hz), 122.6 (d, *J*_{C-F} = 7.4 Hz), 119.4 (qd, *J*_{C-F} = 228.9, 39.8 Hz), 111.6 (t_{app}, *J*_{C-F} = 4.0 Hz), 109.1 (d, *J*_{C-F} = 20.8 Hz), 26.8.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -71.0 (d, *J* = 13.4 Hz), -84.4 (d, *J* = 15.2 Hz), -119.3, -137.2 (dq, *J* = 34.8, 12.1 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₅H₁₁F₅NO 316.0755, found 316.0760.

(*Z*)-4-Methoxy-*N*-methyl-8-(2,3,3,3-tetrafluoroprop-1-en-1-yl)-1-naphthamide (**II-9a₅**)

Prepared from 0.2 mmol of 4-methoxy-*N*-methyl-1-naphthamide **II-6a₅** according to general procedure D for 2 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate = 3:2) to provide **II-9a₅** as a white solid (49 mg, 59%).



Rf 0.42 (petroleum ether/ ethyl acetate = 3:2).

v_{max} (neat): 3266, 1635, 1509, 1352, 1195.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.48 (q, *J* = 4.6 Hz, 1H, NH), 8.35 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H, H5), 7.69 (dq, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H, H7), 7.61 (dd, *J* = 8.4, 7.1 Hz, 1H, H6), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H2), 7.18 (d, *J*_{H-F} = 34.1 Hz, 1H, CHCF₃), 7.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H3), 4.01 (s, 3H, OCH₃), 2.75 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H, NCH₃).

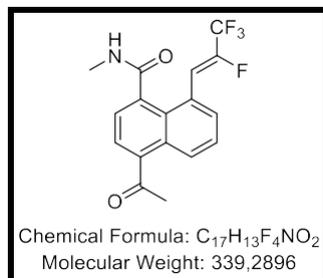
¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 170.9 (C(O)N), 155.7 (C4), 142.7 (dq, *J*_{C-F} = 259.4, 38.1 Hz, CFCF₃), 130.0 (d, *J* = 4.9 Hz, C7), 128.3 (C8), 127.8 (C2), 127.6 (C9), 125.5 (C10), 125.1 (C6), 124.6 (C1), 123.7 (C5), 118.8 (qd, *J*_{C-F} = 265.7, 42.2 Hz, CFCF₃), 113.0 (t_{app}, *J*_{C-F} = 3.9 Hz, CHCF₃), 103.9 (C3), 56.1 (OCH₃), 25.8 (NCH₃).

¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -61.8 (d, *J* = 10.9 Hz, CFCF₃), -66.5 (d, *J* = 11.7 Hz, CFCF₃), -133.3 (dq, *J* = 34.6, 12.1 Hz, CF₃CF).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₁₄F₄NO₂ 328.0955, found 328.0953.

(Z)-4-Acetyl-N-methyl-8-(2,3,3,3-tetrafluoroprop-1-en-1-yl)-1-naphthamide (II-9a₆)

Prepared from 0.2 mmol of 4-acetyl-N-methyl-1-naphthamide **II-6a₆** according to general procedure D for 2 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate = 3:2) to provide **II-9a₆** as a yellow solid (35 mg, 52%).



Rf 0.27 (petroleum ether/ ethyl acetate = 3:2).

Mp: 185 °C.

vmax (neat): 3293, 1635, 1336, 1194.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.68 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.57 – 8.49 (m, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 5.1, 1.4 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*_{H-F} = 33.6 Hz, 1H), 2.77 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.75 (s, 3H).

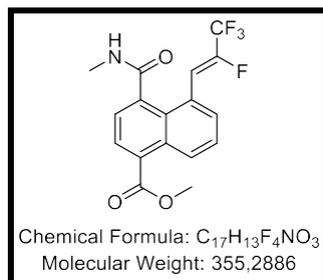
¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 202.2, 170.2, 143.0 (dq, *J*_{C-F} = 260.4, 38.4 Hz), 138.5, 137.7, 130.1, 129.9 (d, *J*_{C-F} = 4.9 Hz), 127.5 (2C), 127.2, 127.1, 125.8, 125.2, 118.8 (qd, *J*_{C-F} = 270.9, 42.3 Hz), 112.9 (*t*_{app}, *J*_{C-F} = 3.9 Hz), 30.6, 25.8.

¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -63.4, -66.4 (d, *J* = 11.1 Hz), -70.9 (d, *J* = 11.5 Hz), -84.4, -115.8 – -116.1 (m), -126.3 – -127.6 (m), -135.9 – -137.5 (m).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₁₄F₄NO₂ 340.0955, found 340.0956.

Methyl (Z)-4-(methylcarbamoyl)-5-(2,3,3,3-tetrafluoroprop-1-en-1-yl)-1-naphthoate (II-9a₇)

Prepared from 0.2 mmol of methyl 4-(methylcarbamoyl)-1-naphthoate **II-6a₇** according to general procedure D for 2 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate = 3:2) to provide **II-9a₇** as a white solid (24 mg, 34%).



Rf 0.48 (petroleum ether/ ethyl acetate = 3:2).

Mp: 175 °C.

vmax (neat): 3271, 2942, 1635, 1372, 1091.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.77 (dd, *J* = 7.4, 2.4 Hz, 1H), 8.71 (q, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.60 (dd, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*_{H-F} = 33.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.77 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H).

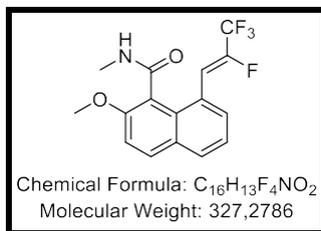
¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 170.1, 167.2, 142.6 (qd, *J*_{C-F} = 261.6, 39.6 Hz), 131.1, 130.0 (d, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 129.3, 128.7, 127.4 (2C), 127.2 (2C), 125.9, 125.4, 118.7 (qd, *J*_{C-F} = 270.0, 41.3 Hz), 112.8 (*t*_{app}, *J*_{C-F} = 4.0 Hz), 52.7, 25.8.

¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -66.5, -71.0 (br.s), -84.4 (br.s), -115.8 – -116.5 (m), -126.6 – -127.3 (m).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₁₄F₄NO₃ 356.0877, found 356.0883.

(Z)-2-Methoxy-N-methyl-8-(2,3,3,3-tetrafluoroprop-1-en-1-yl)-1-naphthamide (II-9a₉)

Prepared from 0.2 mmol of 2-methoxy-N-methyl-1-naphthamide **II-6a₉** according to general procedure D for 2 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate = 3:2) to provide **II-6a₉** as a white solid (41 mg, 63%).



Rf 0.24 (petroleum ether/ ethyl acetate = 3:2).

Mp: 162 °C.

vmax (neat): 3266, 1635, 1352, 1195, 1137.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.44 (q, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*_{H-F} = 33.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.72 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 168.2, 155.1, 143.3 (dq, *J*_{C-F} = 258.8, 37.7 Hz), 131.4, 130.8, 130.6 (d, *J*_{C-F} = 5.1 Hz), 128.9, 128.1, 123.12, 123.08 120.9, 118.9 (qd, *J*_{C-F} = 270.9, 42.1 Hz), 114.2, 112.5 (t_{app}, *J* = 3.9 Hz), 56.6, 25.5.

¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -66.1 (d, *J* = 10.1 Hz), -70.8 (d, *J* = 12.2 Hz), -84.2, -138.6 (q, *J* = 11.9 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₁₄F₄NO₂ 328.0955, found 328.0953.

(Z)-3-Bromo-N-methyl-8-(2,3,3,3-tetrafluoroprop-1-en-1-yl)-1-naphthamide (II-9a₁₀)

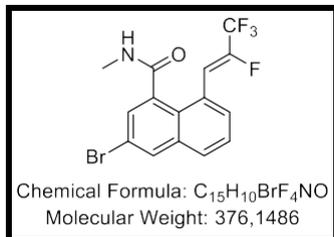
Prepared from 0.2 mmol of 3-bromo-N-methyl-1-naphthamide **II-6a₁₀** according to general procedure D for 2 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate = 4:1) to provide **II-9a₁₀** as a white solid (28 mg, 50%).

Rf 0.46 (petroleum ether/ ethyl acetate = 4:1).

vmax (neat): 3289, 2987, 1634, 1158.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (q, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.80 – 7.54 (m, 3H), 7.20 (d, *J*_{H-F} = 33.6 Hz, 1H), 2.77 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 169.1, 143.2 (dq, *J*_{C-F} = 260.3, 38.1 Hz), 137.2, 135.2, 131.7, 130.1 (d, *J*_{C-F} = 4.8 Hz), 129.8, 129.4, 126.9, 125.7, 124.9, 120.1 (qd, *J*_{C-F} = 232.4, 42.2 Hz), 118.4, 112.4 (t_{app}, *J*_{C-F} = 3.7 Hz), 25.8.



¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -66.4, -71.0 (d, *J* = 11.6 Hz), -84.4, -115.9 (dq, *J* = 35.5, 9.6 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₅H₁₁BrF₄NO 375.9955, found 375.9947.

(Z)-5-Bromo-N-methyl-8-(2,3,3,3-tetrafluoroprop-1-en-1-yl)-1-naphthamide (II-9a₁₁)

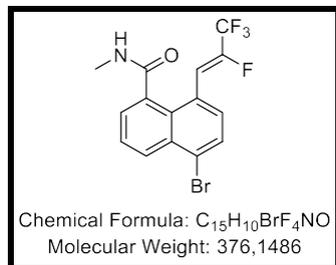
Prepared from 0.2 mmol of 5-bromo-N-methyl-1-naphthamide **II-6a₁₁** according to general procedure D for 2 h at r.t. The crude compound was purified by column

chromatography over silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate = 4:1) to provide **II-9a₁₁** as a white solid (20 mg, 27%).

Rf 0.54 (petroleum ether/ ethyl acetate = 4:1).

Mp: 195 °C.

vmax (neat): 3283, 3079, 1631, 1361, 1190.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (dd, *J* = 7.1, 2.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.01 (d, *J*_{H-F} = 32.2 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 2.97 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H).

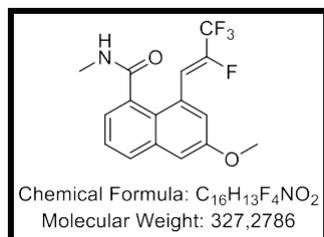
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.3, 144.9 (dq, *J*_{C-F} = 264.7, 37.4 Hz), 134.9, 132.6, 130.1, 130.1, 130.0 (d, *J*_{C-F} = 5.4 Hz), 128.8, 127.9, 126.6, 125.3 (2C), 118.7 (qd, *J*_{C-F} = 236.7, 40.4 Hz), 111.3 (t_{app}, *J*_{C-F} = 4.0 Hz), 26.6.

¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -66.4 (d, *J* = 10.2 Hz), -71.0 (d, *J* = 11.7 Hz), -84.5, -116.0, -128.3 (dq, *J* = 20.8, 10.2 Hz), -137.9 (dq, *J* = 34.7, 12.1 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₅H₁₁BrF₄NO 375.9955, found 375.9948.

(Z)-6-methoxy-N-methyl-8-(2,3,3,3-tetrafluoroprop-1-en-1-yl)-1-naphthamide (II-9a₁₂)

Prepared from 0.2 mmol of 6-methoxy-N-methyl-1-naphthamide **II-6a₁₂** according to general procedure D for 2 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate = 3:2) to provide **II-9a₁₂** as an oil (24 mg, 37%).



Rf 0.34 (petroleum ether/ ethyl acetate = 3:2).

vmax (neat): 3271, 1649, 1398, 1194.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.57 (q, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.61 – 7.46 (m, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 2H), 7.18 (d, *J*_{H-F} = 33.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.75 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 170.9, 156.1, 143.2 (dq, *J*_{C-F} = 259.9, 38.9 Hz), 135.5, 135.2, 129.0, 126.1, 126.0, 124.5, 122.4, 121.6 (d, *J*_{C-F} = 5.0 Hz), 118.7 (qd, *J*_{C-F} = 271.5, 42.2 Hz), 112.3 (t_{app}, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 108.8, 55.5, 25.7.

¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -66.5 (d, *J* = 10.2 Hz), -71.1 (d, *J* = 12.0 Hz), -84.5, -116.1 (t, *J* = 20.0 Hz), -136.9 (dq, *J* = 34.5, 11.7 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₁₄F₄NO₂ 328.0955, found 328.0955.

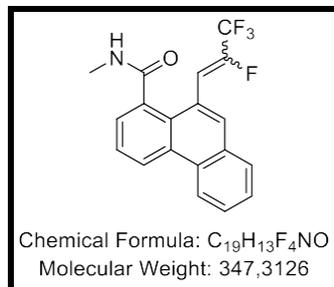
(Z) and (E)-N-methyl-10-(2,3,3,3-tetrafluoroprop-1-en-1-yl) phenanthrene-1-carboxamide (II-9a₁₃/ II-10a₁₃)

Prepared from 0.2 mmol of N-methyl-phenanthrene-1-carboxamide **II-6a₁₃** according to general procedure D for 2 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate = 4:1) to provide **II-9a₁₃**/ **II-10a₁₃** as a white solid (32 mg, 47%) with the following proportion (E/Z = 2:3)

Rf 0.21 (petroleum ether/ ethyl acetate = 4:1).

vmax (neat): 3275, 1624, 1360, 1195.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.06 – 8.98 (m, 1H_E + 1H_Z), 8.93 – 8.86 (m, 1H_E + 1H_Z), 8.66 – 8.58 (m, 1H_E + 1H_Z), 8.16 – 7.99 (m, 2H_E + 2H_Z), 7.88 – 7.66 (m, 3H_E + 3H_Z), 7.64 – 7.55 (m, 1H_E + 1H_Z), 7.47 (dd, J = 20.3, 1.6 Hz, 1H_E), 7.24 (d, J = 33.3 Hz, 1H_Z), 2.82 – 2.71 (m, 3H_E + 3H_Z).



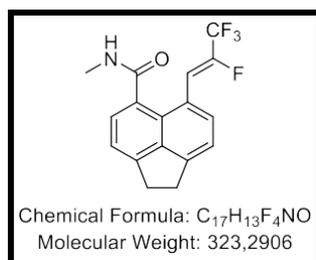
¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 170.9 (1C_Z), 170.8 (1C_E), 145.6 – 140.7 (m, 1C_E + 1C_Z), 136.4 (1C_E), 136.2 (1C_Z), 130.8 (d, J_{C-F} = 5.1 Hz, 1C_Z), 130.6 (1C_Z), 130.2 (1C_Z), 130.1 (1C_E), 130.0 (1C_Z), 129.8 (1C_E), 129.6 – 129.2 (m, 2C_E), 128.9 (1C_Z), 128.7 (1C_E), 128.4 (1C_Z), 128.1 (1C_E), 127.73 (1C_Z), 127.66 (1C_E), 127.3 (1C_Z), 126.9 (1C_E), 126.6 (1C_Z), 126.5 (1C_E), 125.92 (t_{app}, J = 3.6 Hz, 1C_E), 125.7 (1C_Z), 124.6 (1C_Z), 124.4 (1C_E), 123.8 (1C_E), 123.7 (1C_E), 123.22 (1C_Z), 123.20 (1C_E), 123.1 (1C_Z), 122.6 – 116.3 (m, 1C_E + 1C_Z), 113.1 (t_{app}, J = 3.9 Hz, 1C_Z), 26.03 (1C_E), 25.8 (1C_Z).

¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -66.4 (d, J = 11.1 Hz), -70.9 (d, J = 11.9 Hz), -84.4, -127.9 (q, J = 10.4 Hz).

HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₁₄F₄NO 348.1006, found 348.1001.

(Z)-N-methyl-6-(2,3,3,3-tetrafluoroprop-1-en-1-yl)-1,2-dihydroacenaphthylene-5-carboxamide (II-9a₁₅)

Prepared from 0.2 mmol of *N*-methyl-1,2-dihydroacenaphthylene-5-carboxamide II-6a₁₅ according to general procedure D for 2 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate = 3:2) to provide II-9a₁₅ as a white solid (44 mg, 68%).



Rf 0.36 (petroleum ether/ ethyl acetate = 3:2).

Mp: 152 °C.

vmax (neat): 3284, 1628, 1354, 1193, 1135.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.54 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 2H), 7.38 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J_{H-F} = 34.8 Hz, 1H), 3.39 (s, 4H), 2.77 (d, J = 4.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 170.8, 148.8, 147.9, 142.6 (dq, J_{C-F} = 259.9, 37.8 Hz), 138.9, 131.4 (d, J_{C-F} = 7.0 Hz), 130.9, 128.5, 125.7, 120.1 (d, J_{C-F} = 1.8 Hz), 119.8, 119.3, 119.0 (qd, J_{C-F} = 270.9, 42.4 Hz), 111.6 (t_{app}, J_{C-F} = 4.0 Hz), 29.8, 29.8, 25.8.

¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -66.1 (d, J = 10.5 Hz), -70.9 (d, J = 10.5 Hz), -84.4, -138.4 (dq, J = 34.4, 11.8 Hz).

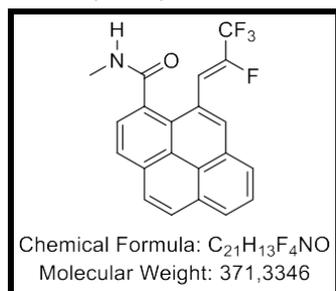
HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₁₄F₄NO 324.1006, found 324.1003.

(Z)-N-methyl-10-(2,3,3,3-tetrafluoroprop-1-en-1-yl)-3a1,6-dihydropyrene-1-carboxamide (II-9a₁₆)

Prepared from 0.2 mmol of *N*-methyl-3a1,6-dihydropyrene-1-carboxamide **II-6a₁₅** according to general procedure D for 2 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate = 3:2) to provide **II-8a₁₅** as a white solid (11 mg, 15%).

Rf 0.14 (petroleum ether/ ethyl acetate = 4:1).

vmax (neat): 3284, 1628, 1354, 1193, 1135.



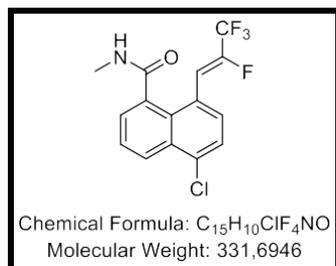
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.49 – 8.37 (m, 4H), 8.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 8.20 – 8.12 (m, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 33.3 Hz, 1H), 2.85 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 171.1, 144.5 (dq, *J*_{C-F} = 259.9, 37.8 Hz), 131.2 (d, *J* = 4.4 Hz), 133.1, 131.4, 130.7, 129.2, 127.9, 127.6, 127.1, 127.0, 126.4, 126.3, 125.6, 124.7, 124.4, 124.0, 123.5, (qd, *J*_{C-F} = 270.9, 42.4 Hz), 119.4 (t_{app}, *J*_{C-F} = 4.0 Hz), 25.9.

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₁₄F₄NO 372.1006, found 372.0999.

(Z)-5-Chloro-N-methyl-8-(2,3,3,3-tetrafluoroprop-1-en-1-yl)-1-naphthamide (II-9a₁₇)

Prepared from 0.2 mmol of 5-chloro-*N*-methyl-1-naphthamide **II-6a₁₇** according to general procedure D for 2 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate = 3:2) to provide **II-9a₁₇** as a yellow solid (35 mg, 53%).



Rf 0.54 (petroleum ether/ ethyl acetate = 3:2).

Mp: 123 °C.

vmax (neat): 3265, 1633, 1361, 1191, 1138.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.66 (q, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.38 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.5, 7.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 2H), 7.19 (d, *J*_{H-F} = 33.5 Hz, 1H), 2.77 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 170.4, 143.7 (dq, *J*_{C-F} = 261.0, 41.3 Hz), 136.1, 133.1, 130.7, 129.8 (d, *J*_{C-F} = 5.0 Hz), 128.3, 128.1, 127.5, 126.6, 125.9, 124.7, 118.9 (qd, *J*_{C-F} = 271.5, 40.8 Hz), 112.4 (t_{app}, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 26.0.

¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -66.5 (d, *J* = 10.3 Hz), -71.0 (d, *J* = 11.8 Hz), -73.9, -84.4, -115.9 (t, *J* = 19.5 Hz), -136.5 (dq, *J* = 33.4, 11.9 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₅H₁₁ClF₄NO 332.0460, found 332.0457.

Methyl-(*E*)-3-(5-(methylcarbamoyl)-4-((*Z*)-2,3,3,3-tetrafluoroprop-1-en-1-yl)naphthalen-1-yl)acrylate (II-9a₁₉)

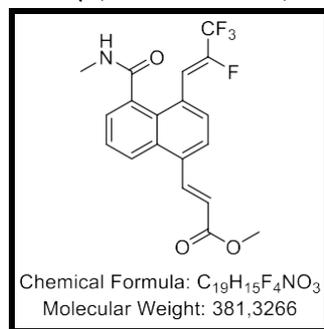
Prepared from 0.2 mmol of methyl-(*E*)-3-(5-(methylcarbamoyl)-naphthalen-1-yl)acrylate II-6a₁₉ according to general procedure D for 2 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate = 3:2) to provide II-9a₁₉ as a white solid (39 mg, 51%).

Rf 0.23 (petroleum ether/ ethyl acetate = 3:2).

Mp: 178 °C.

vmax (neat): 3293, 1723, 1628, 1361, 1193.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.63 (q, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.7, 1.3 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.76 – 7.65 (m, 2H), 7.59 (dd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*_{H-F} = 33.7 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.77 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H).



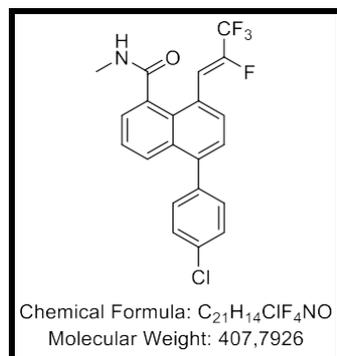
¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 170.6, 166, 143.4 (dq, *J*_{C-F} = 260.7, 38.2 Hz), 140.6, 135.9, 133.2, 131.5, 129.2 (d, *J*_{C-F} = 5.0 Hz), 127.4, 127.3, 126.8, 126.6, 125.2, 125.1, 122.2, 118.8 (qd, *J*_{C-F} = 271.5, 42.1 Hz), 112.7 (t_{app}, *J*_{C-F} = 3.9 Hz), 51.8, 25.8.

¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -71.6 (d, *J* = 11.5 Hz), -85.0, -136.5 (dq, *J* = 34.3, 11.6 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₁₆F₄NO₃ 382.1061, found 382.1060.

(*Z*)-5-(4-Chlorophenyl)-*N*-methyl-8-((2,3,3,3-tetrafluoroprop-1-en-1-yl)-1-naphthamide (II-9a₂₁)

Prepared from 0.2 mmol of 5-(4-chlorophenyl)-*N*-methyl-1-naphthamide II-6a₂₁ according to general procedure D for 2 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate = 4:1) to provide II-9a₂₁ as a white solid (48 mg, 59%).



Rf 0.42 (petroleum ether/ ethyl acetate = 4:1).

Mp: 173 °C.

vmax (neat): 3051, 1627, 1195, 1132.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (q, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.0, 3.5 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.60 – 7.53 (m, 3H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.25 (d, *J*_{H-F} = 33.7 Hz, 1H), 2.78 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H).

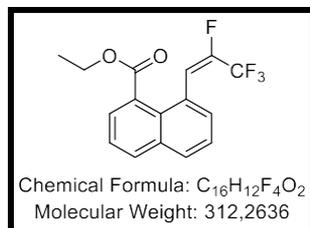
¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 170.8, 143.3 (dq, *J*_{C-F} = 260.0, 37.9 Hz), 140.5, 138.3, 135.7, 132.9, 131.7, 131.6 (2C), 129.1 (d, *J*_{C-F} = 4.8 Hz), 128.7 (2C), 127.5, 127.3, 127.1, 126.7, 126.1, 124.6, 118.8 (qd, *J*_{C-F} = 272.3, 42.6 Hz), 112.8 (t_{app}, *J*_{C-F} = 4.0 Hz), 25.8.

¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -66.4 (d, *J* = 12.9 Hz), -70.9 (d, *J* = 12.5 Hz), -84.4, -127.2 – -127.7 (m), -136.7 – -137.7 (m).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₁₅ClF₄NO 408.0733, found 408.0763.

Ethyl (*E*)-8-(2,3,3,3-tetrafluoroprop-1-en-1-yl)-1-naphthoate (II-10k₁)

Prepared from 0.5 mmol of ethyl (*E*)-1-naphthoate **II-6k₁** according to general procedure D for 2 h at r.t. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ THF = 20:1) to provide **II-10k₁** as an oil (79 mg, 51%).



R_f 0.17 (petroleum ether/ THF = 20:1).

v_{max} (neat): 2985, 1715, 1508, 1278, 1191.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 1H), 7.51 (ddd, *J* = 8.4, 7.1, 1.4 Hz, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 19.2 Hz, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

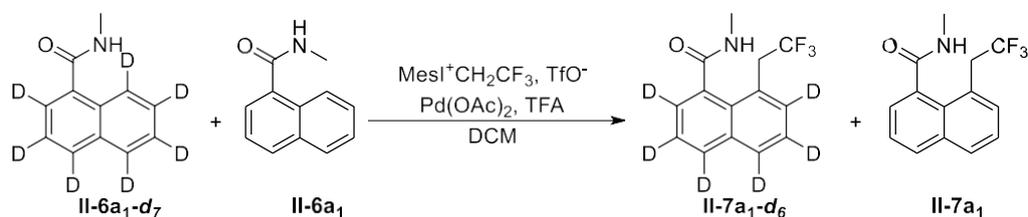
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 145.8 (dq, *J* = 256.5, 39.2 Hz), 134.0, 131.5, 131.1, 130.0, 129.3 (t_{app}, *J* = 2.3 Hz), 127.7, 125.6, 125.6, 125.5, 125.1, 118.5 (qd, *J* = 233.5, 44.1 Hz), 115.8 (dq, *J* = 21.3, 2.6 Hz), 62.1, 14.0.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -68.8 (d, *J* = 9.5 Hz), -73.4 (d, *J* = 11.4 Hz), -126.4 (dq, *J* = 19.5, 9.7 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₁₃F₄NO₂ 313.0846, found 313.0857.

II.5. Expériences mécanistiques

- Intermolecular kinetic isotopic effect

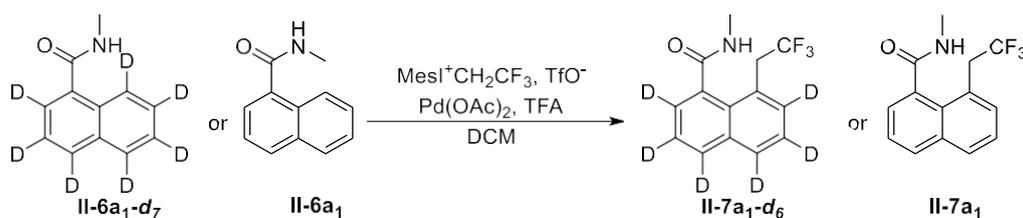


In a tube, **II-6a₁-d₇** and **II-6a₁** (1 eq. each 0.1 mmol), **II-4a** (1.1 eq.) and Pd(OAc)₂ (10 mol%) were dissolved in DCM (0.2 M). Then trifluoroacetic acid (1 eq.) was added dropwise and the mixture was stirred at r.t. for 10 min. At r.t., the mixture was filtered through celite and washed with DCM. Then, a saturated NaHCO₃ aqueous was added. The aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic phases were subsequently washed with brine and dried over anhydrous MgSO₄. 1,3,5-Trimethoxybenzene was added as internal standard then the mixture was concentrated *in vacuo*.

Thanks to NMR yields of **II-7a₁-d₆** (11%) and **II-7a₁** (60%), the concentration could be calculated, considering only DCM volume (here 0.5 mL).

$$K.I.E = \frac{[II - 7a1]}{[II - 7a1 - d6]} = 5.5$$

- Parallel kinetic isotopic effect



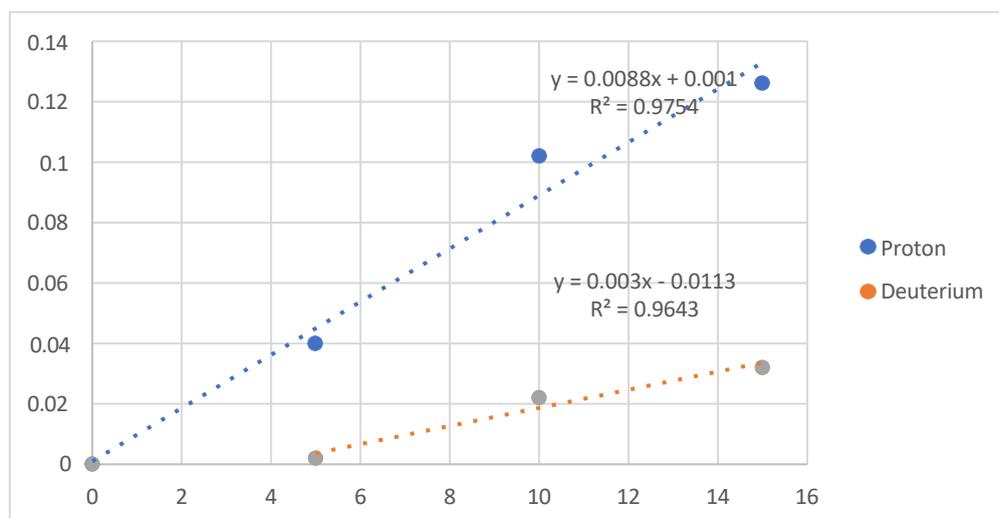
In two separated tubes, **II-6a₁-d₇** and **II-6a₁** (1 eq. each 0.1 mmol), in presence in both of **II-4a** (1.1 eq.) and Pd(OAc)₂ (10 mol%) were dissolved in DCM (0.2 M). Then trifluoroacetic acid (1 eq.) was added dropwise in each tubes and the mixture was stirred at r.t. for a giving time. At r.t., the mixture was filtered through celite and washed with DCM. Then, a saturated NaHCO₃ aqueous was added. The aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic phases were subsequently washed with brine and dried over anhydrous MgSO₄. 1,3,5-Trimethoxybenzene was added as internal standard then the mixture was concentrated *in vacuo*.

Results are given in the following table and graph for different time period: 5, 10 and 15 minutes. Concentrations were calculated considering only DCE volume (here 0.5 mL).

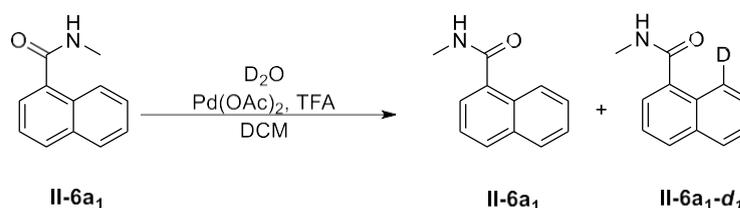
Parallel KIE experiment results

Time (min)	Proton		Deuterated	
	Yield	[Prod] (mM)	Yield	[Prod] (mM)
0	0%	0	0%	0
5	20%	0,04	1%	0,002
10	51%	0,102	11%	0,022
15	63%	0,126	16%	0,032

Parallel KIE experiment graph

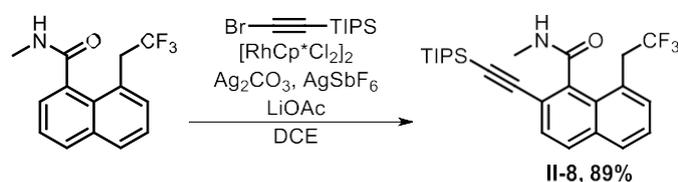


$$K.I.E = \frac{[II - 7a1]}{[II - 7a1 - d6]} = \frac{0.0088}{0.003} = 3.03$$

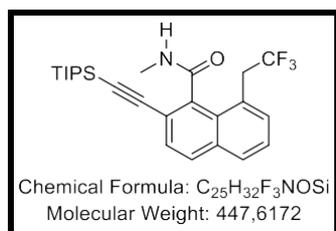
- Deuterated water experiment

In a tube, **II-6a₁** (0.1 mmol, 1 eq.), D₂O (20 eq.) and Pd(OAc)₂ (10 mol%) were dissolved in DCM (0.2 M). Then trifluoroacetic acid (1 eq.) was added dropwise and the mixture was stirred at r.t. for 2 h. At r.t., the mixture was filtered through celite and washed with DCM. Then, a saturated NaHCO₃ aqueous was added. The aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic phases were subsequently washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and was concentrated in vacuo.

Only **II-6a₁** product was observed, no formation of **II-6a₁-d₁**.

II.6. Produits de post-transformations**N-Methyl-8-(2,2,2-trifluoroethyl)-2-((triisopropylsilyl)ethynyl)-1-naphthamide (II-8)**

In a dry tube, under argon, **II-7a₁** (1 eq., 0.2 mmol), (bromoethynyl)triisopropylsilane (2 eq.), [RhCp*Cl₂]₂ (5 mol%), AgSbF₆ (20 mol%), LiOAc (20 mol%) and Ag₂CO₃ (1 eq.) were dissolved in DCE. The mixture is stirred for 24h at 20 °C. Then, it was filtered over celite, washed with DCM and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified *via* column chromatography over silica gel (petroleum ether/ ethyl acetate = 3:2) to provide **II-8** as a yellow solid (80 mg, 89%).



R_f 0.44 (petroleum ether/ ethyl acetate = 3:2).

Mp: 168 °C.

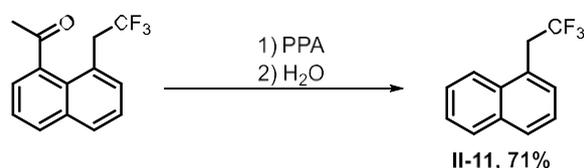
v_{max} (neat): 3304, 2942, 1654, 1257, 1130.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 – 7.76 (m, 2H), 7.56 – 7.42 (m, 2H), 7.46 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.22 (q, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.97 (br.s, 1H), 3.07 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 1.15 (s, 21H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.0, 136.7, 134.5, 132.7, 130.7, 130.0, 129.0, 126.4, 126.3 (q, *J* = 276.4 Hz), 126.2 (q, *J* = 3.0 Hz), 121.2, 104.9, 96.8, 37.6 (q, *J* = 29.4 Hz), 27.1, 18.8 (6C), 11.4 (3C).

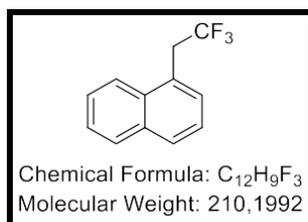
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -64.5 (t, *J* = 10.5 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₅H₃₂F₃NOSi 448.2278, found 448.2276.

1-(2,2,2-Trifluoroethyl)naphthalene (II-10)

In a dry tube, under argon, PPA (0.03 mmol.g⁻¹) was introduced. The mixture was stirred for 5 min at 120 °C. **II-7m₁** (1 eq., 0.1 mmol) was added. The mixture was stirred for 2 h at 120 °C. The tube was cold down, water was added, then, the reaction was stirred for 16 h at r.t. Then, aqueous phase was extracted with DCM. The combined organic phases were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified

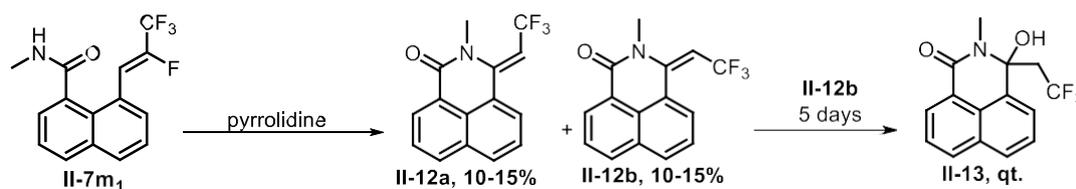
via column chromatography over silica gel (petroleum ether/ DCM = 20:1) to provide **II-10** as a white solid (15 mg, 71%). Spectroscopic data are in agreement with the published data.^{VII}



Rf 0.51 (petroleum ether/ DCM = 3:2).

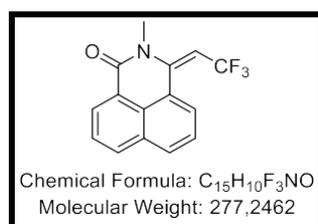
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.93 – 7.84 (m, 2H), 7.58 (ddd, *J* = 8.5, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 8.0, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 2H), 3.87 (q, *J* = 10.6 Hz, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 133.9, 132.4, 129.50 129.1, 128.88, 126.7, 126.4 (q, *J* = 2.9 Hz), 126.1 (q, *J* = 277.7 Hz), 125.9, 125.3, 123.6, 36.8 (q, *J* = 30.0 Hz).



In a tube, amide **II-7m₁** (0.2 mmol, 1 eq.) was dissolved in pyrrolidine (10 eq.). The reaction was stirred for 2 h at 50 °C (monitored by TLC). The tube was cold down, water was added, then, the reaction was stirred for 16 h at r.t. Then, aqueous phase was extracted with DCM. The combined organic phases were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* column chromatography over silica gel (petroleum ether/ DCM = 1:1) to provide **II-12a** (8 mg, 14%) and **II-12b** (6 mg, 11%) as an oil.

(Z)-2-Methyl-3-(2,2,2-trifluoroethylidene)-2,3-dihydro-1H-benzo[de]isoquinolin-1-one (II-12a)



Rf 0.37 (petroleum ether/ ethyl acetate = 3:2).

ν_{max} (neat): 2923, 1607, 1252, 1048.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (dd, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 8.23 (dt, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.71 – 7.60 (m, 2H), 5.46 (q, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H).

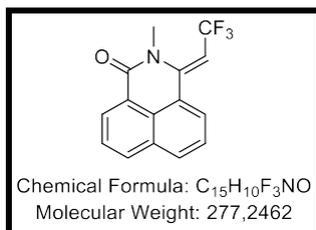
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -52.8. (t, *J* = 9.6 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₅H₁₁F₃NO 278.0787, found 278.0789.

(E)-2-Methyl-3-(2,2,2-trifluoroethylidene)-2,3-dihydro-1H-benzo[de]isoquinolin-1-one (II-12b)

Rf 0.44 (petroleum ether/ ethyl acetate = 3:2).

ν_{max} (neat): 2923, 1679, 1613, 1251, 1046.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.94 – 7.87 (m, 1H), 7.82 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.60 (td, *J* = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 7.52 (td, *J* = 7.6, 0.6 Hz, 1H), 5.55 (q, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.55 (q, *J* = 2.2 Hz, 3H).

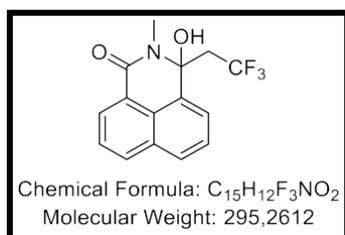
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 162.6, 133.2, 131.9, 130.9, 129.2, 129.1 (m, 2C), 127.7, 126.8, 126.3, 125.8 (d, *J* = 267.5 Hz), 123.2, 122.8, 99.4 (q, *J* = 38.1 Hz), 29.5.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -50.5 (t, *J* = 10.1 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₅H₁₁F₃NO 278.0787, found 278.0791.

3-Hydroxy-2-methyl-3-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[de]isoquinolin-1-one (II-13)

In a tube, **II-12b** was dissolved in CDCl₃. After 6 days, **II-13** was obtained (6 mg, qt.)



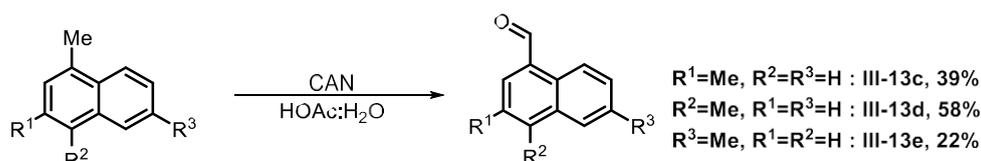
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.77 (dt, *J* = 7.5, 2.7 Hz, 3H), 7.55 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.15 – 2.67 (m, 2H).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -63.40 (t, *J* = 9.6 Hz).

III. Partie expérimentale du Chapitre 2 - Halogénations du 1-naphtaldéhyde par activation C-H

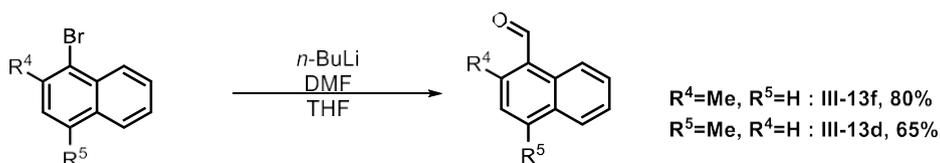
III.1. Préparation des 1-naphtaldéhydes

Synthesis of III-13c, III-13d and III-13e

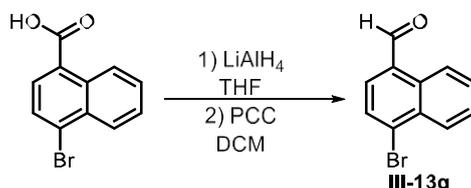


CAN (4 eq.) was dissolved in HOAc:H₂O (1:1, 0.005 M). Then, dimethylnaphthalene (5 mmol, 1 eq.) was added. The mixture was stirred at 85 °C for 4 h. The reaction was monitored by TLC. After total conversion, the mixture was quenched with water and the aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic phases were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* column chromatography. **III-13c** was obtained as a white solid (331 mg, 39%), **III-13d** was obtained as a white solid (496 mg, 58%) and **III-13e** was obtained as a white solid (187 mg, 22%).¹H NMR is in agreement with the published data.^[16]

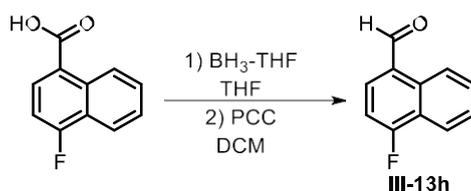
Synthesis of III-13d and III-13f



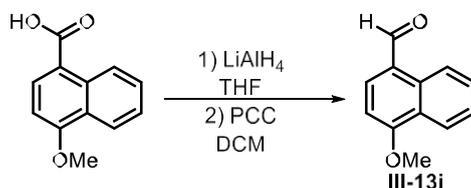
In freshly distilled THF (0.2 M), 1-bromo-2-methylnaphthalene (1 eq.) was dissolved under Ar. At – 78 °C, *n*-BuLi (1.5 eq.) was introduced dropwise. Then, the mixture was stirred at – 78 °C for 1 h. At – 78 °C, DMF (1.2 eq.) was added dropwise. The mixture was stirred at r.t. for 2 h. The mixture was quenched with NH₄Cl (sat.) and the aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* column chromatography. **III-13f** was obtained as a white solid (408 mg, 80%) and **III-13d** was obtained as a white solid (65%).¹H NMR is in agreement with the published data.^[16]

Synthesis of III-13g

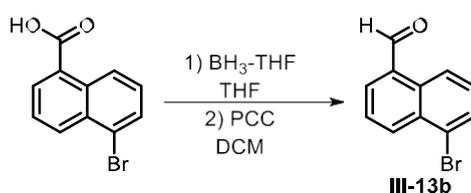
At 0 °C, under Ar, LiAlH₄ (2.5 eq.) was suspended in freshly distilled THF (1 M). Then, a mixture of 4-bromo-1-naphthoic acid (2.3 g, 1 eq.) in THF (0.75 M) was introduced at 0 °C. The mixture was stirred at r.t. for 2 h. Reaction was monitored by TLC. After total conversion, at 0 °C The mixture was quenched with NH₄Cl (sat.) and the aqueous phase was extracted three times with Et₂O. The combined organic phases were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting alcohol was dissolved in DCM (0.1 M) and PCC (2 eq.) was introduced. The mixture was stirred at r.t. for 2 h. Reaction was monitored by TLC. After total conversion, the mixture was filtered over celite, and the liquid phase was washed with NaHCO₃ (sat.). The organic phase was washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* column chromatography. **III-13g** was obtained as a white solid (525 mg, 24%).¹H NMR is in agreement with the published data.^[17]

Synthesis of III-13h

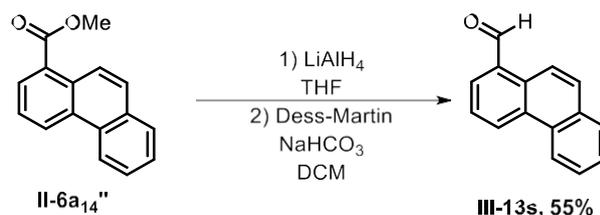
In a mixture of 4-fluoro-1-naphthoic acid (175 mg, 1 eq.) in THF (0.3 M), BH₃-THF (1.2 eq) was introduced dropwise at 0 °C. The mixture was stirred at r.t. for 2 h. Reaction was monitored by TLC. After total conversion, at 0 °C The mixture was quenched with NaOH (2 M) and the aqueous phase was extracted three times with EtOAc. The combined organic phases were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting alcohol was dissolved in DCM (0.1 M) and PCC (2 eq.) was introduced. The mixture was stirred at r.t. for 2 h. Reaction was monitored by TLC. After total conversion, the mixture was filtered over celite, and the liquid phase was washed with NaHCO₃ (sat.). The organic phase was washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* column chromatography. **III-13h** was obtained as a white solid (72 mg, 44%).¹H NMR is in agreement with the published data.^[17]

Synthesis of III-13i

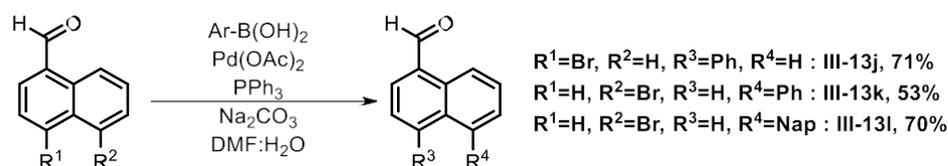
At 0 °C, under Ar, LiAlH₄ (2.5 eq.) was suspended in freshly distilled THF (1 M). Then, a mixture of 4-methoxy-1-naphthoic acid (750 mg, 1 eq.) in THF (0.75 M) was introduced at 0 °C. The mixture was stirred at r.t. for 2 h. Reaction was monitored by TLC. After total conversion, at 0 °C The mixture was quenched with NH₄Cl (sat.) and the aqueous phase was extracted three times with Et₂O. The combined organic phases were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting alcohol was dissolved in DCM (0.1 M) and PCC (2 eq.) was introduced. The mixture was stirred at r.t. for 2 h. Reaction was monitored by TLC. After total conversion, the mixture was filtered over celite, and the liquid phase was washed with NaHCO₃ (sat.). The organic phase was washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* column chromatography. **III-13i** was obtained as a white solid (289 mg, 39%).¹H NMR is in agreement with the published data.^[17]

Synthesis of III-13b

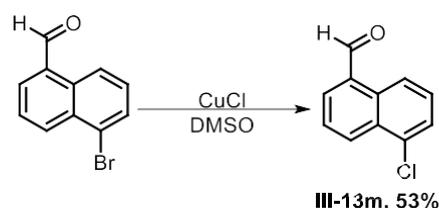
In a mixture of 5-bromo-1-naphthoic acid **II-6a**_{11'} (6.37 g, 1 eq.) in THF (0.3 M), BH₃-THF (1.2 eq) was introduced dropwise at 0 °C. The mixture was stirred at r.t. for 2 h. Reaction was monitored by TLC. After total conversion, at 0 °C The mixture was quenched with NaOH (2 M) and the aqueous phase was extracted three times with EtOAc. The combined organic phases were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting alcohol was dissolved in DCM (0.1 M) and PCC (2 eq.) was introduced. The mixture was stirred at r.t. for 2 h. Reaction was monitored by TLC. After total conversion, the mixture was filtered over celite, and the liquid phase was washed with NaHCO₃ (sat.). The organic phase was washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* column chromatography. **III-13b** was obtained as a white solid (3.76 g, 63%).¹H NMR is in agreement with the published data.^[17]

Synthesis of III-13s

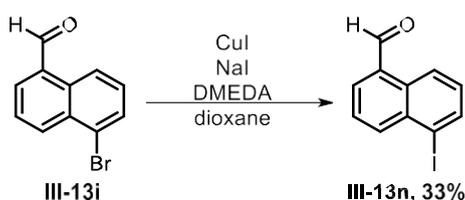
At 0 °C, under Ar, LiAlH₄ (2.5 eq.) was suspended in freshly distilled THF (1 M). Then, a mixture of 4-methoxy-1-naphthoic acid (654 mg, 1 eq.) in THF (0.75 M) was introduced at 0 °C. The mixture was stirred at r.t. for 2 h. At 0 °C The mixture was quenched with NH₄Cl (sat.) and the aqueous phase was extracted three times with Et₂O. The combined organic phases were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting alcohol was dissolved in DCM (0.1 M), Dess-Martin reagent (1.1 eq.) and NaHCO₃ (3 eq.) was introduced. The mixture was stirred at r.t. for 2 h. Reaction was monitored by TLC. After total conversion, the mixture was quenched with water and the aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* column chromatography. III-13s was obtained as a white solid (333 mg, 55%).¹H NMR is in agreement with the published data.^[18]

Synthesis of III-13j, III-13k and III-13l

In a reaction tube, 4 or 5-bromo-1-naphthaldehyde (705 mg, 1 eq.), a boronic acid (2 eq.) and Na₂CO₃ were dissolved in DMF:H₂O (9:1, 0.75 M). The mixture was flushed with Ar for 10 min. Then, Pd(OAc)₂ (2.5 mol%) and PPh₃ (15 mol%) were introduced. The mixture was flushed with Ar for 10 min, then, the mixture was stirred at 100 °C for 16 h. The mixture was quenched with water and the aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* column chromatography. III-13j was obtained as a white solid (560 mg, 71%), III-13k was obtained as a white solid (410 mg, 53%) and III-13l was obtained as a white solid (594 mg, 70%).¹H NMR is in agreement with the published data.^{[17],[18]}

Synthesis of III-13m

In a reaction tube, **III-13b** (705 mg, 1 eq.) and CuCl (8 eq.) were dissolved in DMSO (0.4 M). The mixture was stirred at 110 °C for 72 h. The mixture was filtered over celite, washed with Et₂O. Then, the liquid phase was washed with water, afterwards with HCl (1 M) and finally, with NaHCO₃ (sat.). The organic phase was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* column chromatography. **III-13m** was obtained as a white solid (302 mg, 53%). ¹H NMR is in agreement with the published data.^[17]

Synthesis of III-13n

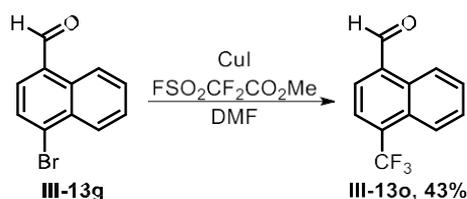
In a reaction tube, **III-13b** (705 mg, 1 eq.), copper (+I) iodide (50 mol%) and NaI (10 eq.) were dissolved in dioxane (0.1 M). The reaction was stirred for 48 hours at 120 °C. The mixture was cooled down to r.t. and filtered over celite. Water was added to the filtrate and the aqueous phase was extracted with DCM. The organic phases were gathered, dried over MgSO₄, filtered and then concentrated *in vacuo*. Product was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM= 3:2) to provide **III-13n** as a white solid (254 mg, 30%).

Rf 0.54 (petroleum ether/DCM= 3:2).

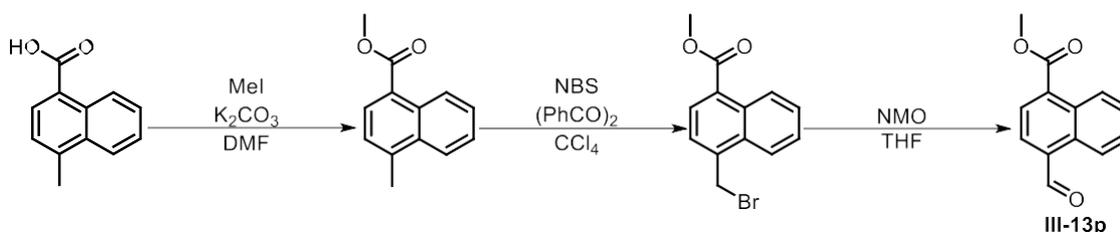
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.40 (s, 1H), 9.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.76 (td, *J* = 8.6, 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 1H), 7.64 – 7.53 (m, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 193.1, 137.2, 132.5, 131.8, 131.5, 131.5, 131.1, 129.0, 127.5, 126.0, 124.1.

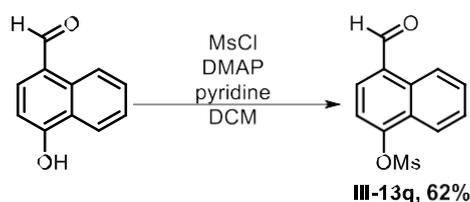
HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₈IO 282.9542, found 282.2809.

Synthesis of III-13o

In a reaction tube, under Ar, **III-13g** (705 mg, 1 eq.), CuI (1.5 eq.) and FSO₂CF₂CO₂Me (10 eq.) were dissolved in DMF (0.2 M). The mixture was stirred for 16 h at 130 °C. The mixture was quenched with water and the aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* column chromatography. **III-13o** was obtained as a white solid (288 mg, 43%).¹H NMR is in agreement with the published data.^[18]

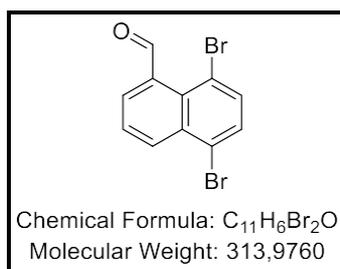
Synthesis of III-13p

In a dry flask, the carboxylic acid (930 mg, 1 eq.) was dissolved in DMF (2 M), under Ar. Then, K₂CO₃ (2 eq.) and MeI (1.5 eq.) were introduced. The mixture was stirred at r.t. for 4 h. The mixture was quenched with water and the aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Methyl ester was obtained as an oil (760 mg, 76%). In a dry flask, methyl ester (760 mg, 1 eq.) was dissolved in CCl₄ (0.5 M). NBS (1.25 eq.) and (PhCO)₂ (15 mol%) were added under Ar. Then, the mixture was stirred at 80 °C for 15 h. The mixture was quenched with water and the aqueous phase was extracted three times with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* column chromatography. Brominated ester was obtained as an oil (170 mg, 15%). In a dry flask, brominated ester (170 mg, 1 eq.) was dissolved in THF (0.4 M) under Ar. NMO (4 eq.) was added dropwise. The mixture was stirred at reflux for 3h30. Reaction was monitored by TLC. After total conversion, the mixture was quenched with water and the aqueous phase was extracted three times with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* column chromatography. **III-13p** was obtained as a white powder (154 mg, 72%). ¹H NMR is in agreement with the published data.^[18]

Synthesis of III-13q

In a flask, under Ar, the alcohol (344 mg, 1 eq.) and DMAP (10 mol%) were dissolved in DCM (0.2 M). Then, MsCl (3 eq.) and pyridine (5 eq.) were introduced dropwise at 0 °C. The mixture was stirred at r.t. for 16 h. Reaction was monitored by TLC. After total conversion, the mixture was quenched with HCl (1 M) and the aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* column chromatography. **III-13q** was obtained as a white solid (346 mg, 62%). ¹H NMR is in agreement with the published data.^[17]

Other 1-naphthaldehydes used were commercially available.



Mp= 173 °C.

v_{max} (neat): 2843, 1685, 1494, 1315, 1111, 780 cm⁻¹.

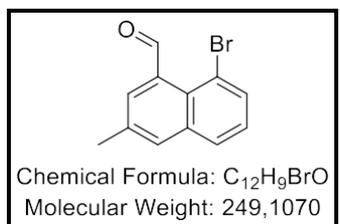
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.33 (s, 1H), 8.48 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.78 – 7.62 (m, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 192.0, 137.0, 134.0, 133.3, 132.9, 131.9, 131.3, 130.7, 127.6, 123.9, 118.2.

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₇Br₂O 312.8858, found 312.8867.

8-Bromo-3-methyl-1-naphthaldehyde (III-15c)

Prepared from 0.5 mmol of 3-methyl-1-naphthaldehyde **III-13c** according to the general procedure E for 2 h at 110 °C. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM= 3:2) to provide **2m** as a yellow oil (39 mg, 31%).



R_f 0.39 (petroleum ether/DCM= 3:2).

v_{max} (neat): 2858, 1684, 1472, 867, 751.

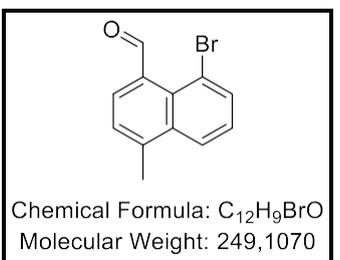
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.43 (s, 1H), 7.84 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.78 – 7.76 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 193.2, 136.4, 136.2, 136.1, 132.8, 132.5, 132.1, 129.2, 128.4, 127.2, 118.5, 21.2.

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₂H₁₀BrO 248.9910, found 248.9903.

8-Bromo-4-methyl-1-naphthaldehyde (III-15d)

Prepared from 0.5 mmol of 4-methyl-1-naphthaldehyde **III-13d** according to the general procedure E for 2 h at 110 °C. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ether= 4:1) to provide **III-15d** as a brown solid (71 mg, 57%).



R_f 0.55 (petroleum ether/ether= 4:1).

Mp= 80 °C.

v_{max} (neat): 2915, 2841, 1677, 1502, 1061, 768 cm⁻¹.

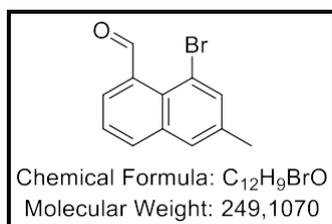
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.33 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 2.73 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 192.3, 140.7, 134.9, 134.7, 133.0, 130.7, 129.6, 127.0, 126.8, 124.7, 119.1, 20.6.

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₂H₁₀BrO 248.9910, found 248.9904.

8-Bromo-6-methyl-1-naphthaldehyde (III-15e)

Prepared from 0.5 mmol of 6-methyl-1-naphthaldehyde **III-13e** according to the general procedure D for 2 h at 110 °C. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM= 3:2) to provide **III-15e** as a brown solid (46 mg, 46%).



Rf 0.16 (petroleum ether/DCM= 3:2).

Mp= 85 °C.

vmax (neat): 2920, 2853, 1679, 1338, 858, 756 cm⁻¹.

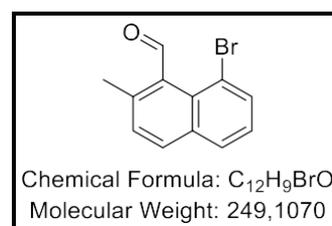
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.41 (s, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.2, 1.4, Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.50 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 0.7 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 193.0, 137.3, 136.1, 136.0, 135.4, 133.3, 129.0, 128.9, 128.2, 126.1, 118.1, 21.0.

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₂H₁₀BrO 248.9910, found 248.9922.

8-Bromo-2-methyl-1-naphthaldehyde (III-15f)

Prepared from 0.5 mmol of 2-methyl-1-naphthaldehyde **III-13f** according to the general procedure E for 1 h at 80 °C. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM= 3:2) to provide **III-15f** as a white solid (82 mg, 66%). Spectroscopic data are in agreement with the published data.^[24]



Rf 0.36 (petroleum ether/DCM= 3:2).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.26 (s, 1H), 7.82 – 7.77 (m, 3H), 7.33 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.26 (td, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H).

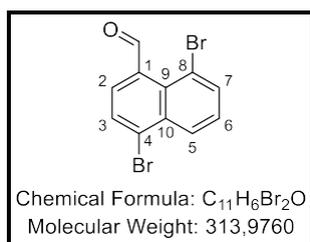
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 195.5, 137.3, 134.3, 133.9, 133.1, 131.5, 130.8, 130.4, 128.7, 126.4, 118.4, 20.9.

4,8-Dibromo-1-naphthaldehyde (III-15g)

Prepared from 0.5 mmol of 4-bromo-1-naphthaldehyde **III-13g** according to the general procedure E for 2 h at 110 °C. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM= 3:2) to provide **III-15g** as a white solid (98 mg, 62%).

Rf 0.39 (petroleum ether/DCM= 3:2).

Mp= 168 °C.



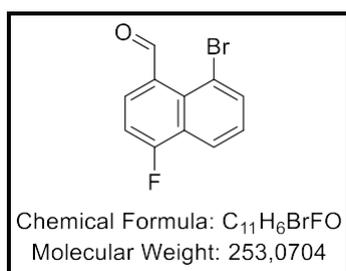
vmax (neat): 2988, 2864, 1676, 1120, 743 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.29 (s, 1H, C(O)H), 8.38 (dd, *J* = 8.6, 1.2 Hz, 1H, H5), 7.97 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H, H7), 7.88 (d, *J* = 7.7 Hz, 1, 1H, H3), 7.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H2), 7.48 (dd, *J* = 8.6, 7.5 Hz, 1H, H6).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 191.4 (C(O)H), 135.9 (C4), 133.9 (C7), 133.8 (C10), 131.2 (C9), 130.4 (C3), 129.4 (C2), 128.3 (C1), 128.1 (C5), 128.0 (C6), 118.6 (C8).
HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₇Br₂O 312.8858, found 312.8859.

8-Bromo-4-fluoro-1-naphthaldehyde (III-15h)

Prepared from 0.5 mmol of 4-fluoro-1-naphthaldehyde **III-13h** according to the general procedure E for 16 h at 110 °C. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM= 3:2) to provide **III-15h** as a white solid (92 mg, 73%).



Rf 0.28 (petroleum ether/DCM= 3:2).

Mp= 148 °C.

vmax (neat): 2922, 1681, 1498, 1405, 1126, 791 cm⁻¹.

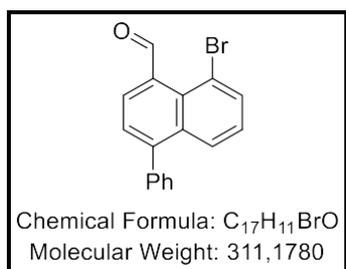
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.37 (s, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.92 (ddd, *J* = 8.0, 5.9, 1.3 Hz, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 1H), 7.31 – 7.21 (m, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 191.4, 161.3 (d, *J*_{C-F} = 261.1 Hz), 134.7, 132.6 (d, *J*_{C-F} = 4.3 Hz), 132.2, 131.0 (d, *J*_{C-F} = 10.1 Hz), 127.5 (d, *J*_{C-F} = 1.9 Hz), 126.3 (d, *J*_{C-F} = 16.4 Hz), 121.5 (d, *J*_{C-F} = 7.7 Hz), 118.6 (d, *J*_{C-F} = 4.1 Hz), 110.2 (d, *J*_{C-F} = 21.0 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₇BrFO 252.9659, found 252.9671.

8-Bromo-4-phenyl-1-naphthaldehyde (III-15j)

Prepared from 0.5 mmol of 4-phenyl-1-naphthaldehyde **III-13j** according to the general procedure E for 16 h at 110 °C. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM= 3:2) to provide **III-15j** as a brown solid (82 mg, 53%).



Rf 0.27 (petroleum ether/DCM= 3:2).

Mp= 126 °C.

vmax (neat): 3054, 1682, 1396, 1030, 846, 796.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.40 (s, 1H), 7.99 – 7.87 (m, 3H), 7.55 – 7.47 (m, 4H), 7.42 (dt, *J* = 7.5, 1.9 Hz, 2H), 7.31 (td, *J* = 8.4,

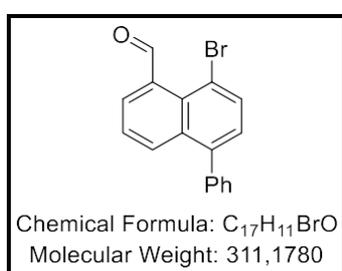
1.8 Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 192.4, 145.9, 139.7, 135.6, 134.5, 133.3, 131.2, 129.9 (2C), 129.3, 128.6 (2C), 128.2, 127.3 (2C), 127.0, 119.0.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrO}$ 311.0066, found 311.0065.

8-Bromo-5-phenyl-1-naphthaldehyde (III-15k)

Prepared from 0.5 mmol of 5-phenyl-1-naphthaldehyde **III-13k** according to the general procedure E for 2 h at 110 °C. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ether= 4:1) to provide **III-15k** as a brown solid (104 mg, 67%).



Rf 0.52 (petroleum ether/ether= 4:1).

Mp= 125 °C.

ν_{max} (neat): 2968, 2934, 1679, 1086, 757, 700 cm^{-1} .

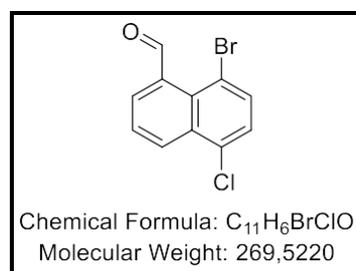
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.39 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 4H), 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 192.6, 141.3, 139.5, 136.4, 134.2, 132.7, 131.9, 130.9, 130.0 (2C), 129.7, 128.6 (2C), 128.2, 128.0, 126.0, 117.8.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrO}$ 311.0057, found 311.0066.

8-Bromo-5-chloro-1-naphthaldehyde (III-15m)

Prepared from 0.5 mmol of 5-chloro-1-naphthaldehyde **III-13m** according to the general procedure E for 2 h at 110 °C. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM= 3:2) to provide **III-15m** as a white solid (100 mg, 74%).



Rf 0.62 (petroleum ether/DCM= 3:2).

Mp= 156 °C.

ν_{max} (neat): 2917, 1670, 1089, 1050, 829, 750 cm^{-1} .

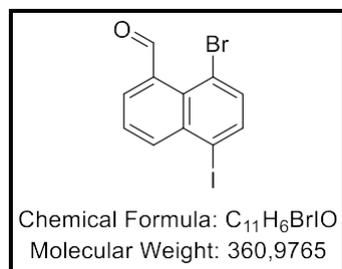
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.36 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77 – 7.60 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 191.8, 136.6, 132.8, 132.6 (2C), 131.5, 130.3, 129.7, 127.2, 127.0, 116.9.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{BrClO}$ 268.9363, found 268.9377.

8-Bromo-5-iodo-1-naphthaldehyde (III-15n)

Prepared from 0.5 mmol of 5-iodo-1-naphthaldehyde **III-13n** according to the general procedure E for 2 h at 110 °C. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM= 3:2) to provide **III-15n** as a white solid (66 mg, 41%).



Rf 0.39 (petroleum ether/DCM= 3:2).

Mp= 156 °C.

v_{max} (neat): 2923, 1670, 1089, 1050, 829, 749 cm⁻¹.

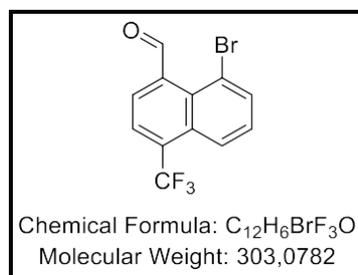
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.19 (s, 1H), 8.47 (dd, *J* = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (ddd, *J* = 8.6, 6.7, 0.6 Hz, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 192.8, 136.4, 132.5, 132.3, 132.8, 131.7, 130.6, 130.0, 127.5, 127.3, 117.2.

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₇BrIO 360.8720, found 360.8749.

8-Bromo-4-(trifluoromethyl)-1-naphthaldehyde (III-15o)

Prepared from 0.5 mmol of 4-(trifluoromethyl)-1-naphthaldehyde **III-13o** according to the general procedure E for 16 h at 110 °C. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM= 3:2) to provide **III-15o** as a brown oil (37 mg, 24%).



Rf 0.42 (petroleum ether/DCM= 3:2).

v_{max} (neat): 2907, 1692, 1290, 1150, 1112, 764 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.31 (s, 1H), 8.30 – 8.24 (m, 1H), 8.02 (dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.89 – 7.70 (m, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.7, 7.5 Hz, 1H).

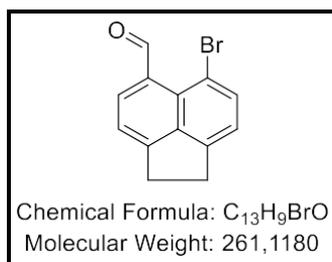
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 191.7, 140.5, 133.9, 131.5 (q, *J*_{C-F} = 49.7 Hz), 129.6, 128.8, 128.6, 128.3 (q, *J*_{C-F} = 204.8 Hz), 127.9, 125.3 (q, *J*_{C-F} = 6.2 Hz), 124.9 (q, *J*_{C-F} = 3.0 Hz), 119.5.

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₂H₇BrF₃O 302.9627, found 302.9630.

6-Bromo-1,2-dihydroacenaphthylene-5-carbaldehyde (III-15r)

Prepared from 0.5 mmol of 1,2-dihydroacenaphthylene-5-carbaldehyde **III-13r** according to the general procedure E for 2 h at 110 °C. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM= 3:2) to provide **III-15r** as a yellow solid (56 mg, 73%). Spectroscopic data are in agreement with the published data.^[25]

Rf 0.12 (petroleum ether/DCM= 3:2).

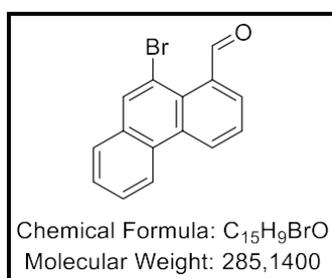


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.65 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.22 (dt, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 3.54 – 3.27 (m, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 191.9, 153.8, 147.0, 141.3, 135.2, 132.3, 130.9, 129.3, 121.2, 120.0, 112.7, 30.8, 29.9.

10-Bromophenanthrene-1-carbaldehyde (III-15s)

Prepared from 0.29 mmol of phenanthrene-1-carbaldehyde **III-13s** according to the general procedure E for 2 h at 110 °C. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM= 3:2) to provide **III-15s** as a white solid (35 mg, 42%).



R_f 0.41 (petroleum ether/DCM= 3:2).

Mp= 143 °C.

v_{max} (neat): 2867, 1677, 1502, 1215, 1061, 788 cm⁻¹.

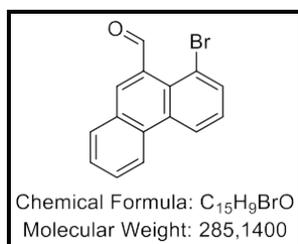
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.37 (s, 1H), 9.53 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.86 (dd, *J* = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 8.67 – 8.59 (m, 1H), 8.48 – 8.30 (m, 1H), 8.01 (dd, *J* = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.82 – 7.70 (m, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 193.3, 136.2, 130.8, 130.6, 130.5, 130.4, 130.1, 129.1, 128.4 (2C), 128.1, 126.5, 126.4, 126.2, 123.1.

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₅H₁₀BrO 284.9910, found 284.9915.

8-Bromophenanthrene-9-carbaldehyde (III-15t)

Prepared from 0.5 mmol of phenanthrene-9-carbaldehyde **III-13t** according to the general procedure E for 2 h at 110 °C. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM= 3:2) to provide **III-15t** as a white solid (116 mg, 81%).



R_f 0.45 (petroleum ether/DCM= 3:2).

Mp= 158 °C.

v_{max} (neat): 2921, 1671, 1438, 1044, 801, 749 cm⁻¹.

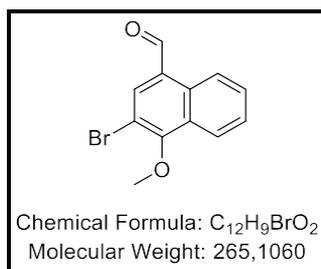
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.19 (s, 1H), 8.69 (dd, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.75 (ddd, *J* = 8.5, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.4, 7.6 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 192.0, 134.6, 133.5, 133.1, 132.3, 131.9, 130.6, 130.4, 129.6, 128.8, 128.2, 128.0, 123.1, 122.9, 120.0.

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calcd for $C_{15}H_{10}BrO$ 284.9910, found 284.9905.

3-Bromo-4-methoxy-1-naphthaldehyde (III-15i')

Prepared from 0.5 mmol of 4-methoxy-1-naphthaldehyde **III-13i** according to the general procedure E for 2 h at 110 °C without $Pd(OAc)_2$. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM= 3:2) to provide **III-15i'** as a yellow solid (63 mg, 48%). Spectroscopic data are in agreement with the published data.^[26]

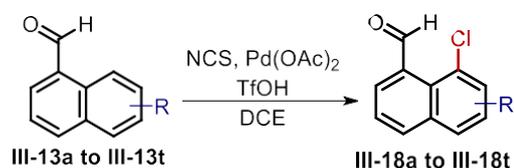


Rf 0.39 (petroleum ether/DCM= 3:2).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.16 (s, 1H), 9.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.11 (ddd, $J = 8.4, 1.5, 0.8$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.62 (ddd, $J = 8.5, 6.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.55 (ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.3$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H).

III.2.b. Produits 8-chlorés

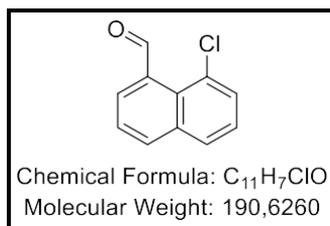
General procedure F: 8-Chlorination of 1-naphthaldehyde III-13a to III-13t



In a tube, naphthaldehyde derivative **III-13a to III-13t** (1 eq.), $Pd(OAc)_2$ (7 mol%) and NCS (1.2 eq.) were dissolved in DCE (0.2 M). TfOH (4 eq.) was added to the mixture. The tube was sealed and the reaction was stirred at 80 °C for 2-16 h and monitored by 1H NMR. After completion, the reaction was diluted with DCM and quenched with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$. Extraction was performed three times with DCM. Organic phases were gathered, dried over $MgSO_4$, filtered and then concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography.

8-Chloro-1-naphthaldehyde (III-18a)

Prepared from 0.5 mmol of 1-naphthaldehyde **III-13a** according to the general procedure F for 2 h at 80 °C. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ether= 4:1) to provide **III-18a** as a white solid (74 mg, 78%). Spectroscopic data are in agreement with the published data.^[27]



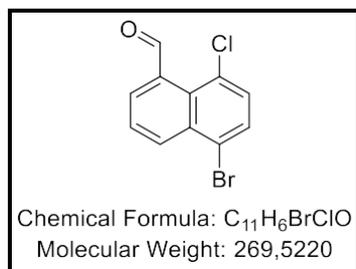
Rf 0.43 (petroleum ether/ether= 4:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.32 (s, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (td, *J* = 7.7 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 193.5, 135.7, 135.6, 133.8, 129.9, 129.7, 129.6, 129.1, 128.4, 126.6, 126.1.

8-Chloro-5-bromo-1-naphthaldehyde (III-18b)

Prepared from 0.5 mmol of 5-bromo-1-naphthaldehyde **III-13b** according to the general procedure F for 2 h at 80 °C. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM= 3:2) to provide **III-18b** as a white solid (102 mg, 76%).



Rf 0.28 (petroleum ether/DCM= 3:2).

Mp= 147 °C.

*ν*_{max} (neat): 2840, 1685, 1315, 1127, 800, 748 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.21 (s, 1H, C(O)H), 8.51 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H, H4), 7.92 (dd, *J* = 7.2, 1.3 Hz, 1H, H6), 7.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H2), 7.74 – 7.64 (m, 1H, H3), 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H,

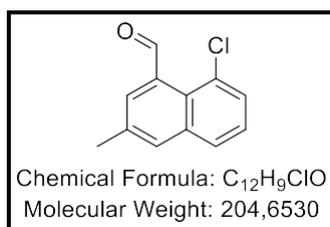
H7).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 192.7 (C(O)H), 136.4 (C1), 133.6 (C10), 132.8 (C4), 130.8 (C2), 130.5 (C6), 130.3 (C9), 129.9 (C8), 129.5 (C3), 127.6 (C7), 123.0 (C5).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₇BrClO 268.9363, found 268.9375.

8-Chloro-3-methyl-1-naphthaldehyde (III-18c)

Prepared from 0.5 mmol of 3-methyl-1-naphthaldehyde **III-13c** according to the general procedure F for 2 h at 80 °C. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM= 3:2) to provide **III-18c** as a white solid (58 mg, 57%).



Rf 0.39 (petroleum ether/DCM= 3:2).

Mp= 82 °C.

*ν*_{max} (neat): 2886, 1674, 1390, 1197, 866, 749 cm⁻¹.

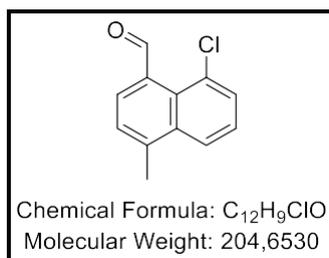
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.24 (s, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 3H), 7.56 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.84 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 194.0, 136.3, 136.2, 135.8, 133.0, 132.1, 130.1, 128.9, 128.1, 127.8, 126.9, 21.5.

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calcd for $C_{12}H_{10}ClO$ 205.0415, found 205.0419.

8-Chloro-4-methyl-1-naphthaldehyde (III-18d)

Prepared from 0.5 mmol of 4-methyl-1-naphthaldehyde **III-13d** according to the general procedure F for 4 h at 80 °C. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ether= 4:1) to provide **III-18d** as a white solid (70 mg, 69%).



Rf 0.55 (petroleum ether/ether= 4:1).

Mp= 86 °C.

ν_{max} (neat): 2882, 1678, 1497, 1066, 793, 749 cm^{-1} .

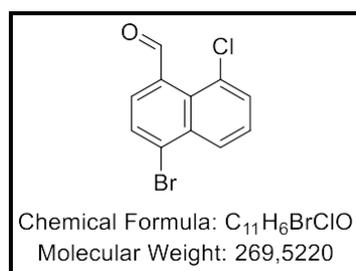
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.17 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.5, 7.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 193.2, 140.8, 134.7, 134.3, 130.6, 129.5, 129.3, 129.2, 127.1, 126.4, 124.3, 20.6.

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calcd for $C_{12}H_{10}ClO$ 205.0415, found 205.0416.

8-Chloro-4-bromo-1-naphthaldehyde (III-18g)

Prepared from 0.5 mmol of 4-bromo-1-naphthaldehyde **III-13g** according to the general procedure F for 2 h at 80 °C. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ether= 4:1) to provide **III-18g** as a white solid (123 mg, 91%).



Rf 0.52 (petroleum ether/ether= 4:1).

Mp= 84 °C.

ν_{max} (neat): 2917, 1649, 1057, 1025, 793, 760 cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.18 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 7.8, 0.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.6, 7.5 Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 192.4, 135.7, 133.9, 130.7, 130.4, 130.3, 130.1, 129.6, 128.8, 127.9, 127.8.

HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ calcd for $C_{11}H_7BrClO$ 268.9363, found 268.9367.

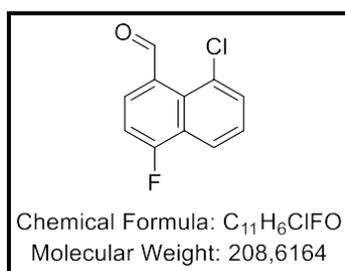
8-Chloro-4-fluoro-1-naphthaldehyde (III-18h)

Prepared from 0.5 mmol of 4-fluoro-1-naphthaldehyde **III-13h** according to the general procedure F for 2 h at 80 °C. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM= 3:2) to provide **III-18h** as a white solid (75 mg, 72%).

Rf 0.55 (petroleum ether/DCM= 3:2).

Mp= 147 °C.

vmax (neat): 2870, 1681, 1503, 1344, 793, 750 cm⁻¹.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.25 (s, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.1, 5.9 Hz, 1H), 7.80 – 7.66 (m, 1H), 7.54 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 1H).

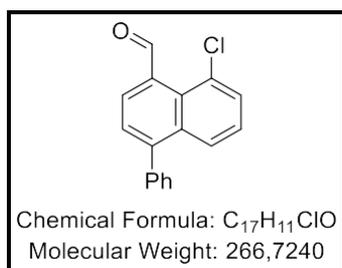
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 192.1, 161.6 (d, *J* = 260.9 Hz), 132.1 (d, *J* = 4.5 Hz), 131.0 (d, *J* = 3.2 Hz), 130.9, 130.8 (d, *J* = 4.6 Hz), 130.3 (d, *J* = 4.3 Hz), 127.2 (d, *J* = 1.8 Hz), 126.1 (d, *J* = 16.7 Hz),

121.0 (d, *J* = 7.6 Hz), 110.3 (d, *J* = 21.1 Hz).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₇ClFO 209.0164, found 209.0173.

8-Chloro-4-phenyl-1-naphthaldehyde (III-18j)

Prepared from 0.5 mmol of 4-phenyl-1-naphthaldehyde **III-15j** according to the general procedure F for 2 h at 80 °C. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM= 3:2) to provide **III-18j** as a white solid (107 mg, 80%).



Rf 0.27 (petroleum ether/DCM= 3:2).

Mp= 107 °C.

vmax (neat): 3055, 1682, 1490, 1084, 801, 758.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.26 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 4H), 7.44 – 7.40 (m, 2H), 7.37 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 193.0, 145.9, 139.7, 135.1, 134.2, 130.3, 129.8 (2C), 129.7, 129.4, 129.1, 128.6 (2C), 128.2, 127.2, 126.7, 126.5.

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₁₂ClO 267.0571, found 267.0568.

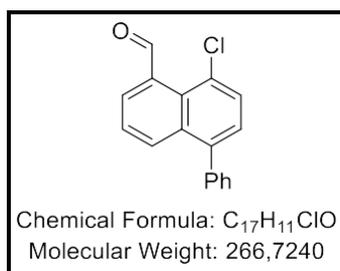
8-Chloro-5-phenyl-1-naphthaldehyde (III-18k)

Prepared from 0.5 mmol of 5-phenyl-1-naphthaldehyde **III-13k** according to the general procedure F for 2 h at 80 °C. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM= 4:1) to provide **III-18k** as a white solid (70 mg, 52%).

Rf 0.37 (petroleum ether/DCM= 7:3).

Mp= 94 °C.

vmax (neat): 2857, 1686, 1230, 1091, 1013, 760 cm⁻¹.



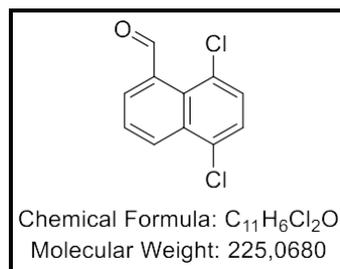
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.28 (s, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.56 – 7.45 (m, 4H), 7.44 – 7.36 (m, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 193.4, 140.8, 139.6, 136.1, 134.0, 132.0, 130.1 (2C), 129.6, 129.5, 129.4, 128.9, 128.7 (2C), 128.1, 127.8, 126.1.

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₁₂ClO 267.0571, found 267.0573.

8,5-Dichloro-1-naphthaldehyde (III-18m)

Prepared from 0.5 mmol of 5-chloro-1-naphthaldehyde **III-13m** according to the general procedure F for 2 h at 80 °C. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM= 3:2) to provide **III-18m** as a white solid (74 mg, 57%). Spectroscopic data are in agreement with the published data.^[28]



Rf 0.43 (petroleum ether/DCM= 3:2).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 11.21 (s, 1H), 8.51 (dd, *J* = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.70 (ddd, *J* = 8.5, 7.1, 0.7, 1H), 7.62– 7.55 (m, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 192.8, 136.5, 132.6, 132.4, 130.5, 130.3, 130.0, 129.1, 129.1, 127.4, 127.1.

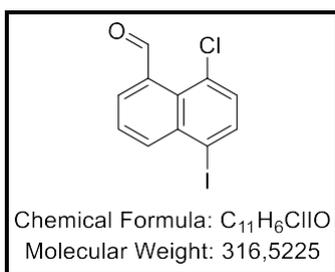
8-Chloro-5-iodo-1-naphthaldehyde (III-18n)

Prepared from 0.5 mmol of 5-iodo-1-naphthaldehyde **III-13n** according to the general procedure F for 2 h at 80 °C. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM= 3:2) to provide **III-18n** as a brown solid (79 mg, 55%).

Rf 0.37 (petroleum ether/DCM= 3:2).

Mp= 127 °C.

vmax (neat): 2942, 1680, 1343, 1094, 802, 752 cm⁻¹.



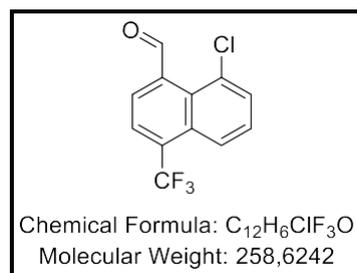
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.19 (s, 1H), 8.47 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.6, 7.2 Hz, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 192.8, 136.4, 132.5, 132.3, 130.4, 130.2, 130.0, 129.1, 129.0, 127.3, 127.0.

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₇ClIO 316.9225, found 317.1725.

8-Chloro-4-(trifluoromethyl)-1-naphthaldehyde (III-18o)

Prepared from 0.5 mmol of 4-(trifluoromethyl)-1-naphthaldehyde **III-13o** according to the general procedure F for 2 h at 80 °C. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM= 3:2) to provide **III-18o** as a yellow oil (85 mg, 67%).



Rf 0.41 (petroleum ether/DCM= 3:2).

vmax (neat): 2970, 1703, 1294, 1155, 1127, 748 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.15 (s, 1H), 8.23 – 8.18 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.82 – 7.75 (m, 2H), 7.63 – 7.57 (m, 1H).

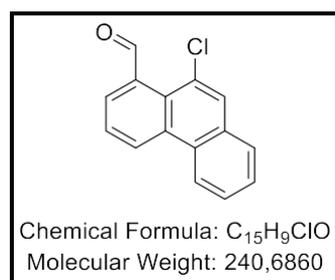
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 192.7, 140.3, 131.7, 131.3, 130.4, 130.4 (q, *J*_{C-F} = 31.2 Hz), 130.0, 128.9 (q, *J*_{C-F} = 219.4 Hz), 128.7,

127.9, 125.5 (q, *J*_{C-F} = 6.1 Hz), 124.6 (q, *J*_{C-F} = 3.0 Hz), 122.9.

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₂H₇ClF₃O 256.9977, found 256.9976.

8-Chlorophenanthrene-9-carbaldehyde (III-18t)

Prepared from 0.5 mmol of phenanthrene-9-carbaldehyde **III-13t** according to the general procedure F for 2 h at 80 °C. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM= 3:2) to provide **III-18t** as a white solid (75 mg, 63%).



Rf 0.38 (petroleum ether/DCM= 3:2).

Mp = 151 °C.

vmax (neat): 2924, 1673, 1438, 1046, 799, 747 cm⁻¹.

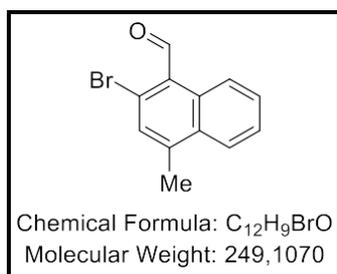
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.06 (s, 1H), 8.61 (dd, *J* = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.94 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (tt, *J* = 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 7.7, 1.1, 1H), 7.65

(td, *J* = 7.0, 1.3, 1H), 7.58 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 192.8, 134.1, 133.1, 132.0, 131.8, 131.1, 130.5, 130.3, 129.6, 129.4, 128.1, 127.5, 127.2, 123.1, 122.4.

HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClO}$ 241.0415, found 241.0412.

chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM= 9:1) to provide **III-16b** as a white solid (48 mg, 32%). Spectroscopic data are in agreement with the published data.^[29]



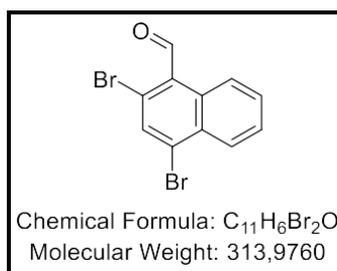
Rf 0.42 (petroleum ether/DCM= 9:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.72 (s, 1H), 9.20 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 2.73 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 194.9, 143.6, 132.3, 132.0, 131.7, 131.1, 129.4, 127.2, 126.9, 125.4, 124.5, 20.1.

2,4-Dibromo-1-naphthaldehyde (III-16e)

Prepared from 0.5 mmol of 4-bromo-1-naphthaldehyde **III-13e** according to the general procedure G with NBS. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM= 9:1) to provide **III-16e** as a white solid (25 mg, 16%).



Rf 0.47 (petroleum ether/DCM= 9:1).

Mp = 118 °C.

vmax (neat): 2985, 1737, 1687, 1452, 750.

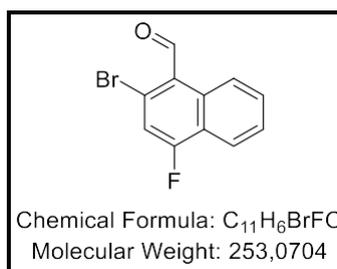
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.71 (s, 1H), 9.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.36 – 8.21 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.75 – 7.65 (m, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 194.6, 134.6, 132.7, 132.1, 131.0, 130.9, 129.7, 128.9, 128.5, 128.2, 125.5.

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₆Br₂O 312,8858, found 312,8860.

2-Bromo-4-fluoro-1-naphthaldehyde (III-16g)

Prepared from 0.5 mmol of 4-fluoro-1-naphthaldehyde **III-13g** according to the general procedure G with NBS. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM= 9:1) to provide **III-16g** as a brown solid (27 mg, 21%). Spectroscopic data are in agreement with the published data.^[30]



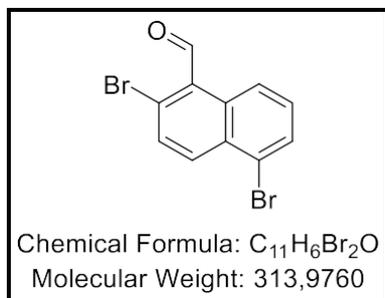
Rf 0.35 (petroleum ether/DCM= 9:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.70 (s, 1H), 9.15 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.08 – 8.00 (m, 1H), 7.67 (ddd, *J* = 8.6, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 193.8, 161.5 (d, *J*_{C-F} = 266.6 Hz), 136.7, 135.9, 131.0, 130.0, 127.7 (d, *J*_{C-F} = 2.0 Hz), 125.2, 124.9 (d, *J* = 2.8 Hz), 121.1 (d, *J* = 6.3 Hz), 115.3 (d, *J* = 24.0 Hz).

2,5-Dibromo-1-naphthaldehyde (III-16i)

Prepared from 0.5 mmol of 5-bromo-1-naphthaldehyde **III-13i** according to the general procedure G with NBS. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM= 9:1) to provide **III-16i** as a white solid (70 mg, 45%).



Rf 0.42 (petroleum ether/DCM= 9:1).

Mp = 129 °C.

vmax (neat): 2920, 1682, 1557, 1184, 1062, 790 cm⁻¹.

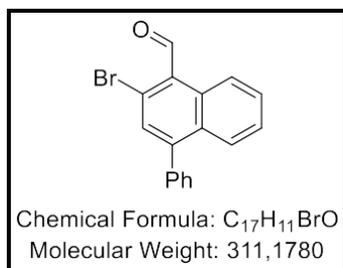
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.72 (s, 1H), 9.03 (dt, *J* = 8.8, 1 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 9.1, 0.9 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.8, 7.5 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 194.4, 134.4, 133.1, 132.2, 131.6, 131.5, 131.2, 130.00, 128.7, 124.6, 123.3.

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₆Br₂O 312,8858, found 312,8891.

2-Bromo-4-phenyl-1-naphthaldehyde (III-16j)

Prepared from 0.25 mmol of 4-phenyl-1-naphthaldehyde **III-13j** according to the general procedure G with NBS. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM= 9:1) to provide **III-16j** as a white solid (43 mg, 56%).



Rf 0.39 (petroleum ether/DCM= 9:1).

Mp = 117 °C.

vmax (neat): 2921, 1684, 1570, 1124, 1058, 763 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.80 (s, 1H), 9.22 (dd, *J* = 8.7, 1.2 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 2H), 7.54 – 7.45 (m, 6H).

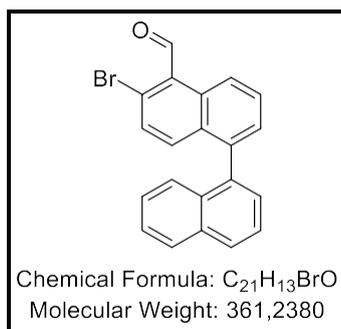
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 194.8, 148.0, 138.5, 132.4, 131.7, 131.6, 130.3, 129.8 (2C), 129.6, 128.7 (2C), 128.6, 127.6, 127.3, 127.0, 125.0.

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₁₁BrO 311,0066, found 311,0073.

6-Bromo-[1,1'-binaphthalene]-5-carbaldehyde (III-16l)

Prepared from 0.5 mmol of [1,1'-binaphthalene]-5-carbaldehyde **III-13l** according to the general procedure G with NBS. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM= 9:1) to provide **III-16l** as a brown solid (42 mg, 23%).

Rf 0.39 (petroleum ether/DCM= 9:1).



Mp= 128 °C.

v_{max} (neat): 2946, 1686, 1315, 1126, 800, 780 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.62 (s, 1H), 9.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.33 – 7.53 (m, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 2H), 7.32 – 7.25 (m, 2H), 7.21 – 7.00 (m, 3H), 6.90 – 6.78 (m, 1H).

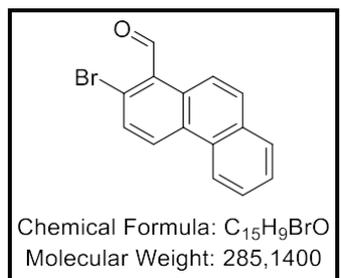
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 195.1, 139.2, 137.4, 135.8, 134.1, 133.6, 132.8, 132.5, 132.1, 130.9, 130.7, 129.3, 129.2, 128.6,

128.4, 128.1, 126.5, 126.2, 126.2, 125.5, 124.6.

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₁₃BrO 361.0223, found 361.0221.

2-Bromophenanthrene-1-carbaldehyde (III-16s)

Prepared from 0.5 mmol of phenanthrene-1-carbaldehyde **III-13s** according to the general procedure G with NBS. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM= 9:1) to provide **III-16s** as a white solid (90 mg, 63%).



R_f 0.30 (petroleum ether/DCM= 9:1).

Mp= 164 °C.

v_{max} (neat): 2970, 1676, 1066, 1034, 749 cm⁻¹.

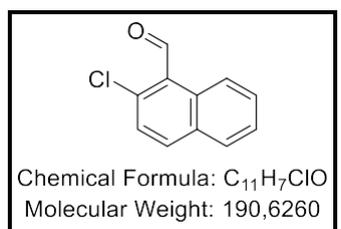
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.79 (s, 1H), 8.93 (dd, *J* = 9.4, 0.7 Hz, 1H), 8.73 (dt, *J* = 8.9, 0.7 Hz, 1H), 8.67 – 8.58 (m, 1H), 7.94 – 7.90 (m, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.78 – 7.62 (m, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 195.2, 131.9, 131.7, 131.2, 131.0, 130.4, 129.6, 129.3, 129.3, 129.2, 128.8, 127.8, 127.6, 122.7, 122.3.

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₅H₉BrO 284.9910, found 284.9913.

2-Chloro-1-naphthaldehyde (III-20a)

Prepared from 0.2 mmol of 1-naphthaldehyde **III-20a** according to the general procedure G with NCS. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM= 9:1) to provide **III-20a** as a yellow powder (11 mg, 29%). Spectroscopic data are in agreement with the published data.^[18]



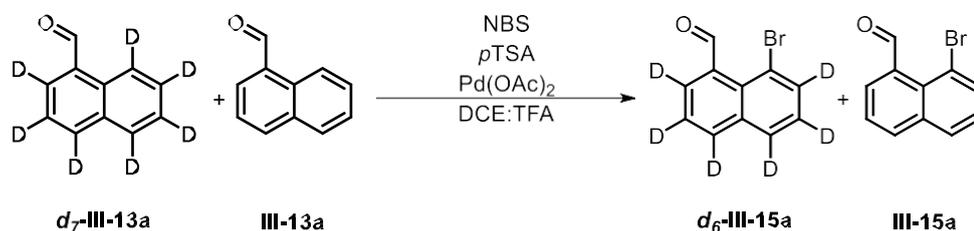
R_f 0.32 (petroleum ether/DCM= 9:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.92 (s, 1H), 9.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.1, 1H), 7.68 (ddd, *J* = 8.6, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.2, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 192.8, 141.0, 135.8, 132.6, 131.6, 130.0, 128.5, 127.9, 127.2, 127.1, 125.1.

III.4. Expériences mécanistiques

- Intermolecular kinetic isotope effect for the bromination in **C8**

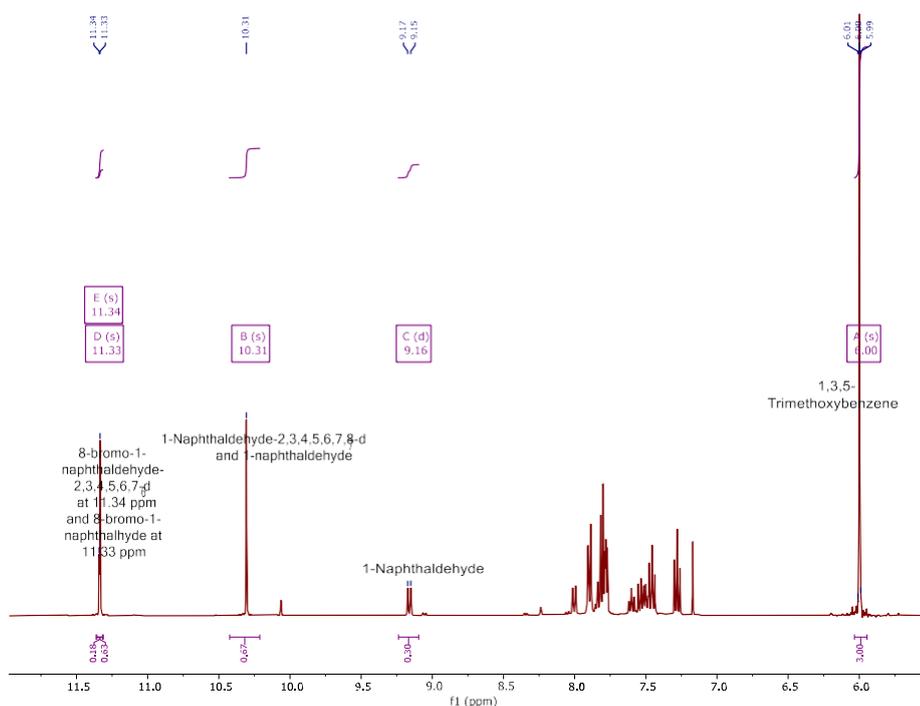


1-Naphthaldehyde-2,3,4,5,6,7,8- d_7 **d₇-III-13a** (16 mg, 1 eq), 1-naphthaldehyde **III-13a** (14 μL , 1 eq.), NBS (19 mg, 1.05 eq.), Pd(OAc)₂ (1.5 mg, 5 mol%) and pTSA (17 mg, 1 eq.) were dissolved in a mixture of DCE:TFA (1:1, 0.5 M). The reaction was stirred at 110 °C for 1 min. The reaction was cooled to room temperature dissolved by DCM and quenched with NaHCO₃. Extraction was performed three times. Organic phases were gathered, dried over MgSO₄ and filtered. 1,3,5-Trimethoxybenzene was added as internal standard then the mixture was concentrated *in vacuo*.

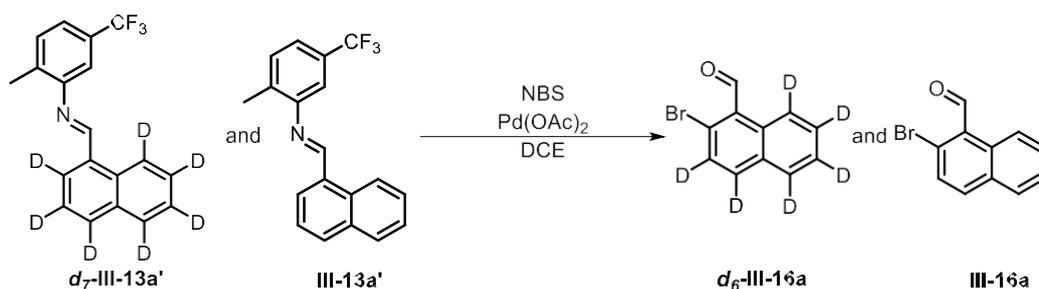
The NMR yield of 8-bromo-1-naphthaldehyde **III-15a** (63%) and of 8-bromo-1-naphthaldehyde-2,3,4,5,6,7- d_6 **d₆-III-15a** (18%) and concentrations were calculated considering only DCE volume (0.2 mL).

$$K.I.E. = \frac{[\text{Product Proton}]}{[\text{Product deuterated}]} = \frac{6.3}{1.8} = 3.5$$

NMR spectra of the intermolecular KIE for the bromination in **peri**



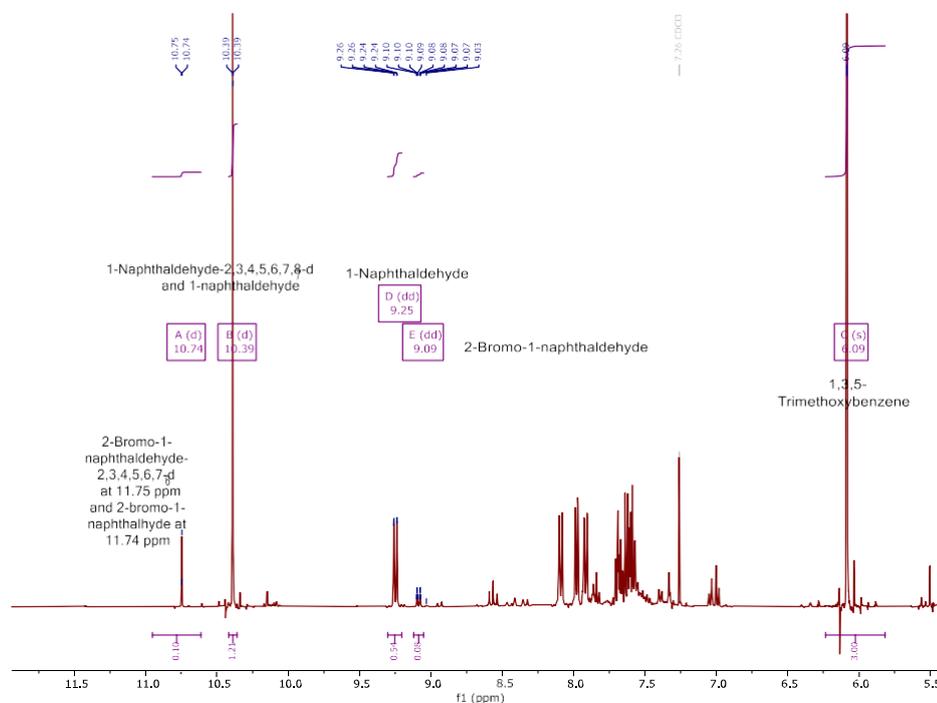
- Intermolecular kinetic isotope effect for the bromination in c2



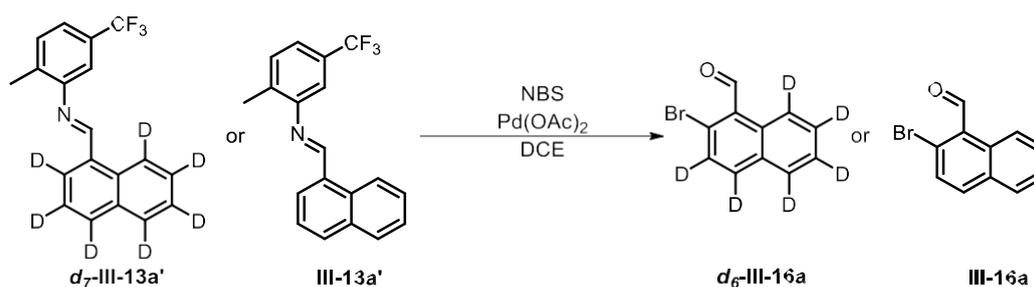
Separately, 1-naphthaldehyde-2,3,4,5,6,7,8-d₇ **d₇-III-13a** (16 mg, 1 eq) and 1-naphthaldehyde **III-13a** (14 μL, 1 eq) were introduced in a microwave vial with 2-methyl-5-(trifluoromethyl)aniline (18 mg, 1.05 eq). Both were heated at 140 °C for 8 hours in a microwave to form imines **d₇-III-13a'** and **III-13a**. Both were introduced in a same vial with NBS (21 mg, 1.2 eq) and Pd(OAc)₂ (2 mg, 1 mol%) and dissolved in DCE (0.2 M). The reaction was stirred at 80 °C for 10 min. The work-up is similar from procedure C. 1,3,5-Trimethoxybenzene was added as internal standard then the mixture was concentrated *in vacuo*. The NMR yield of **III-16a** (8%) and of **d₆-III-16a** (2%) and concentrations were calculated considering only DCE volume (0.5 mL).

$$K. I. E. = \frac{[\text{Product Proton}]}{[\text{Product deuterated}]} = \frac{1.6}{0.4} = 4$$

NMR spectra of the intermolecular KIE for the bromination in ortho



- Parallel kinetic isotope effect for the bromination in C2



Separately, 1-naphthaldehyde-2,3,4,5,6,7,8-d₇ (16 mg, 1 eq) **d₇-III-13a** and 1-naphthaldehyde **III-13a** (14 μL, 1 eq) were introduced in a microwave vial with 2-methyl-5-(trifluoromethyl)aniline (18 mg, 1.05 eq). Both were heated at 140 °C for 8 hours in a microwave to form imines. Both imines were introduced in a different vial with NBS (21 mg, 1.2 eq) and Pd(OAc)₂ (2 mg, 1 mol%) and dissolved in DCE (0.2 M). The reaction was stirred at 80 °C for a given time. The mixture was cooled down at r.t., an aqueous solution of HCl (3 M, three times the solvent quantity) was added and the mixture was vigorously stirred during 15 min. Organic phases were extracted with DCM, gathered, dried over MgSO₄ and filtered. 1,3,5-Trimethoxybenzene was added as internal standard then the mixture was concentrated *in vacuo*.

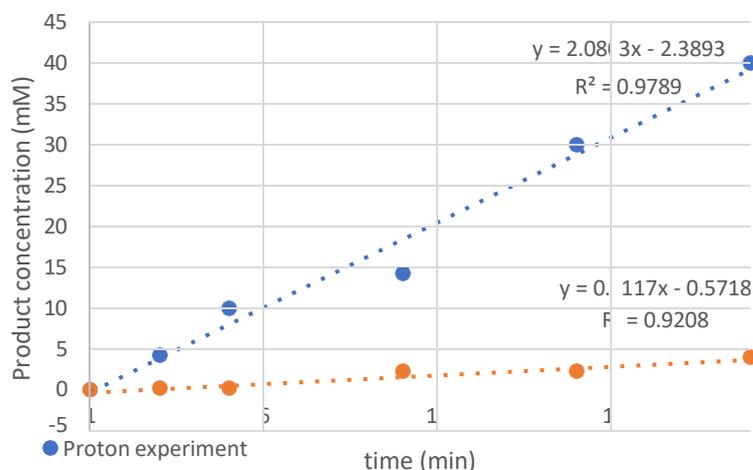
Results are given in the following table and graph for different time period: 1, 3, 5, 10, 15 and 20 minutes. Concentrations were calculated considering only DCE volume (0.5 mL).

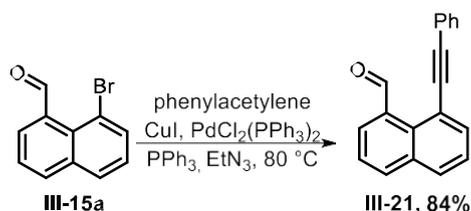
$$K.I.E. = \frac{[Product\ Proton]}{[Product\ deuterated]} = \frac{2.0803}{0.2117} \approx 9.8$$

Parallel KIE experimental results

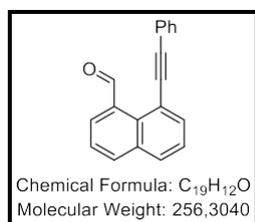
Time (min)	III-16a		d ₆ -III-16a	
	Yield (%)	[Prod] (mM)	Yield (%)	[Prod] (mM)
1	0	0	0	0
3	2	4	0	0
5	5	10	0	0
10	7	14	1	2
15	15	30	1	2
20	20	40	2	4

Parallel KIE experiments graph



III.5. Produits de post-transformationsIII.5.a. Applications after bromination in *peri* position**8-(Phenylethynyl)-1-naphthaldehyde (III-21)**

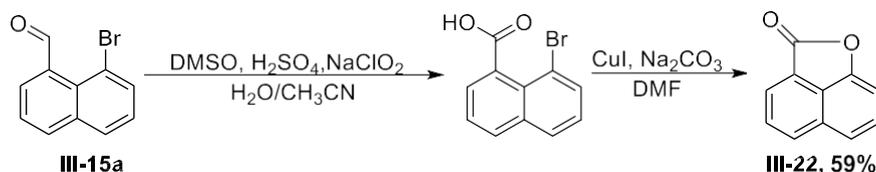
8-Bromonaphthaldehyde **III-15a** (118 mg, 1 eq.), phenylacetylene (67 μl , 1.2 eq.), copper (+I) iodide (19 mg, 20 mol%), bis(triphenylphosphine)palladium(+II) dichloride (35 mg, 10 mol%) and triphenylphosphine (26 mg, 20 mol%) were dissolved in triethylamine (0.1 M). Reaction was flushed with argon. The mixture was heated at 80 °C for 16 h. At r.t., the mixture was filtered over celite. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM= 3:2) to provide **III-21** as a white solid (108 mg, 84%). Spectroscopic data are in agreement with the published data.^[31]



Rf 0.35 (petroleum ether/DCM= 3:2).

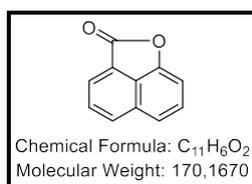
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.68 (s, 1H), 8.04 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 7.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.64 – 7.59 (m, 2H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 193.7, 135.9, 134.3, 134.2, 134.2, 131.4 (2C), 130.0, 129.0, 129.0 (2C), 128.7 (2C), 126.1, 126.0, 122.8, 118.8, 95.2, 91.0.

**2H-Naphtho[1,8-*bc*]furan-2-one (III-22)**

8-Bromonaphthaldehyde **III-15a** (118 mg, 1 eq.) and dimethyl sulfoxide (43 μl , 1.2 eq.) were dissolved in acetonitrile (0.2 M) and water (6 M) at 0 °C. Then, sulfuric acid (13 μl , 0.5 eq.) was introduced dropwise. A solution of sodium chlorite (68 mg, 1.5 eq.) in water (1 M) was added dropwise in the mixture. Then, the mixture was stirred at 0 °C for 2 h. The reaction was quenched with water and extracted with EtOAc. The organic phase was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to afford corresponding carboxylic acid (quantitative yield).

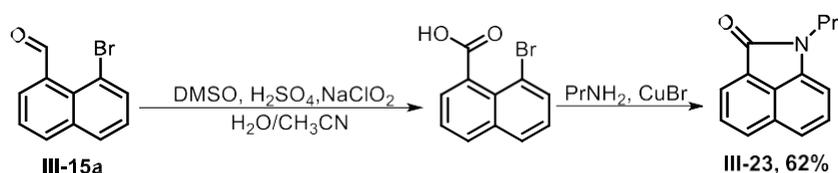
In a microwave vial, crude carboxylic acid (25 mg, 1 eq.), copper (+I) iodide (10 mg, 5 mol%) and sodium carbonate (16 mg, 1.5 eq.) were dissolved in DMF (0.1 M). The reaction was stirred in the microwave at 200 °C for 20 minutes. The mixture was filtered over silica gel. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ether= 9:1) to provide **III-22** as a white solid (10 mg, 59%). Spectroscopic data are in agreement with the published data.^[32]



Rf 0.34 (petroleum ether/ether= 9:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 – 8.12 (m, 2H), 7.82 (dd, *J* = 8.1, 7.1 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.5, 0.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.3, 0.5 Hz, 1H).

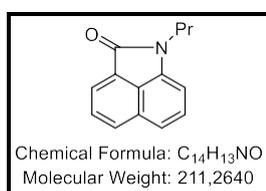
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.3, 150.3, 132.2, 130.0, 129.7, 129.4, 129.3, 126.5, 121.4, 121.0, 106.2.



1-Propylbenzo[*cd*]indol-2(1*H*)-one (III-23)

Carboxylic acid was synthesized as described previously.

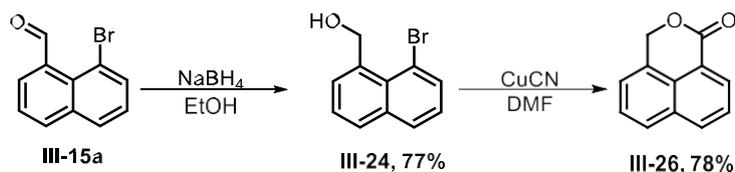
In a vial, crude carboxylic acid (25 mg, 1 eq.), copper (+I) bromide (2 mg, 10 mol%) and propylamine (41 μL, 5 eq.) were stirred at 100 °C for 16 h. The mixture was quenched with HCl (3 M). Then, the product was extracted with EtOAc, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM= 4:1) to provide **III-23** as a white solid (13 mg, 62%). Spectroscopic data are in agreement with the published data.^[33]



Rf 0.17 (petroleum ether/DCM= 4:1).

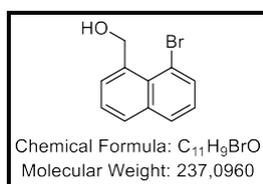
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (dd, *J* = 7.0, 0.6 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.1, 0.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.1, 7.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.5, 0.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.5, 6.9 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 7.0, 0.6 Hz, 1H), 3.82 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.75 (h, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.1, 139.7, 130.7, 129.1, 128.6, 128.5, 126.8, 125.1, 124.2, 120.1, 105.0, 41.9, 22.1, 11.5.



1H,3H-benzo[de]isochromen-1-one (III-26)

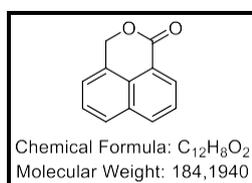
8-Bromo-1-naphthaldehyde **III-15a** (117 mg, 1 eq.) was dissolved in ethanol (0.2 M). At 0 °C, sodium borohydride (19 mg, 1 eq.) was introduced. The mixture was stirred for 10 min at 0 °C and monitored by TLC. Reaction was quenched with water. The product was extracted with EtOAc, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ether= 3:2) to provide (8-bromonaphthalen-1-yl)methanol **III-24** as a white solid (93 mg, 77%). Spectroscopic data are in agreement with the published data.^[34]



Rf 0.35 (petroleum ether/ether= 3:2).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 – 7.79 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 15.0, 7.4 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.47 (s, 2H).

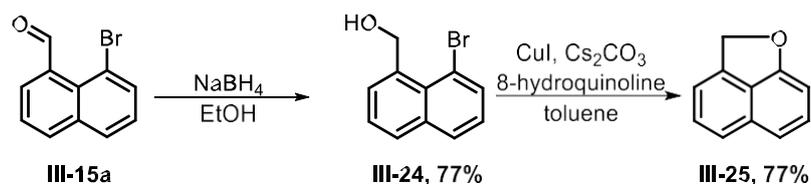
(8-Bromonaphthalen-1-yl)methanol **III-24** (68 mg, 1 eq.) and copper (+I) cyanide (78 mg, 3 eq.) were introduced in a dried sealed tube. The flask was flushed with argon. Then, DMF (0.2 M) was added. The mixture was stirred at 150 °C for 16 h. After that the mixture was cooled down at r.t., it was quenched with water. The product was extracted with EtOAc, the organic phases were gathered, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM= 3:2) to provide **III-26** as a white solid (42 mg, 78%). Spectroscopic data are in agreement with the published data.^[35]



Rf 0.15 (petroleum ether/DCM= 3:2).

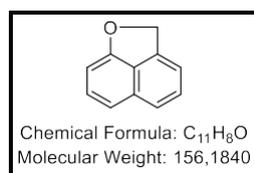
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.3, 7.2 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.3, 7.1 Hz, 1H), 7.35 (dq, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.3, 133.6, 132.1, 129.2, 128.4, 127.3, 126.8, 126.6 (2C), 121.6, 120.3, 70.2.



2H-naphtho[1,8-bc]furan (III-25)

(8-Bromonaphthalen-1-yl)methanol **III-24**, Prepared according to the previous paragraph, (24 mg, 1 eq.), copper (+I) iodide (1 mg, 5 mol%), 8-hydroquinoline (1.5 mg, 10 mol%) and cesium carbonate (65 mg, 2 eq.) in toluene (1 M) were introduced in a dried flask. The mixture was flushed with argon three times. The reaction was stirred at 110 °C for 24 h. After that the mixture cooled down at r.t., filtered over celite and concentrated *in vacuo*. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM= 3:2) to provide **III-25** as a white solid (12 mg, 77%). Spectroscopic data are in agreement with the published data.^[36]

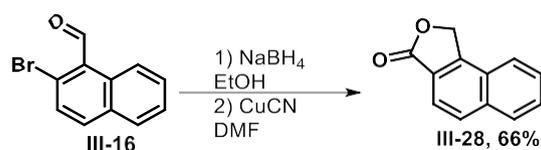


Rf 0.54 (petroleum ether/DCM= 3:2).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (dt, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.2, 6.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.3, 7.3 Hz, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 2H), 6.71 (dd, *J* = 7.4, 0.5 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 162.2, 138.9, 132.0, 129.8, 128.8, 128.7, 123.0, 115.5, 115.4, 100.8, 77.2.

III.5.b. Applications after bromination in *ortho* position



Naphtho[1,2-c]furan-3(1H)-one (III-28)

2-Bromo-1-naphthaldehyde **III-16** (204 mg, 1 eq) was dissolved in ethanol (0.2 M). At 0 °C, sodium borohydride (33 mg, 1 eq) was introduced. The mixture was stirred for 2 min at 0 °C and monitored by TLC. Reaction was quenched with water. The product was extracted with EtOAc, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ether= 3:2) to provide (2-bromonaphthalen-1-yl)methanol as a white solid (190 mg, 92%).

Rf 0.50 (petroleum ether/EtOAc= 3:2).

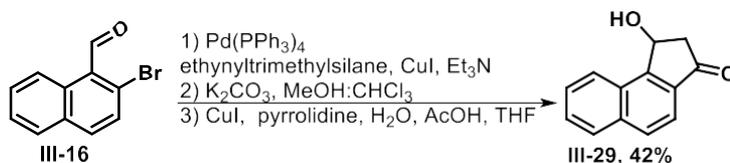
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (dq, $J = 8.6, 0.9$ Hz, 1H), 7.80 – 7.70 (m, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.9, 0.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.51 – 7.47 (m, 1H), 7.43 (ddd, $J = 8.1, 6.8, 1.3$ Hz, 1H), 5.20 (s, 2H).

(2-Bromonaphthalen-1-yl)methanol (48 mg, 1 eq) and copper (+I) cyanide (54 mg, 3 eq) were introduced in a dried flask. The flask was flushed under argon. Then, DMF (0.2 M) was added. The mixture was stirred at 150 °C for 16 h. After that the mixture cooled down at r.t., it was quenched with water. The product was extracted with EtOAc, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ether= 3:2) to provide **III-28** as a white solid (29 mg, 72%). Spectroscopic data are in agreement with the published data.^[38]

Rf 0.22 (petroleum ether/DCM= 3:2).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 – 8.00 (m, 1H), 7.97 (dt, $J = 8.4, 0.7$ Hz, 1H), 7.88 – 7.83 (m, 2H), 7.77 – 7.63 (m, 2H), 5.66 (s, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 171.9, 147.1, 136.1, 130.3, 129.5, 129.1, 128.0, 123.6, 123.3, 120.7, 118.7, 69.2.



1-hydroxy-1,2-dihydro-3H-cyclopenta[a]naphthalen-3-one (III-29)

2-Bromo-1-naphthaldehyde **III-16** (117 mg, 1 eq.), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (29 mg, 5 mol%), copper (+I) iodide (10 mg, 10%) and ethynyltrimethylsilane (83 μL , 1.2 eq.) were dissolved in triethylamine (0.5 M). The mixture was stirred at 70 °C for 16 h. At r.t., the mixture was quenched with water. The compound was extracted with EtOAc, then washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM= 3:2) to provide 2-((trimethylsilyl)ethynyl)-1-naphthaldehyde as a yellow oil (110 mg, 87%).

Rf 0.45 (petroleum ether/DCM= 3:2).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.03 (s, 1H), 9.30 (dq, $J = 8.7, 0.9$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 8.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.67 (ddd, $J = 8.6, 6.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 2H), 0.31 (s, 9H).

To a solution of 2-((trimethylsilyl)ethynyl)-1-naphthaldehyde (105 mg, 1 eq) in CHCl_3 (0.01 M) was added a solution of potassium carbonate (165 mg, 3 eq) in methanol (0.01 M).

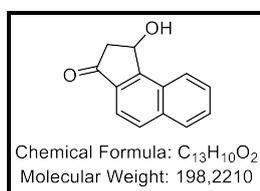
The mixture was stirred at r.t. for 20 minutes and monitored by TLC. After 20 min, the mixture was washed with NH_4Cl (aq.), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM= 3:2) to provide 2-ethynyl-1-naphthaldehyde as a white/yellow solid (64 mg, 89%).

Rf 0.36 (petroleum ether/DCM= 3:2).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.03 (s, 1H), 9.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (ddd, J = 8.7, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J = 8.1, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 3.63 (s, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 194.2, 134.6, 133.6, 132.7, 130.2, 129.9, 129.7, 128.8, 128.4, 127.9, 125.8, 86.6, 80.5.

2-Ethynyl-1-naphthaldehyde (60 mg, 1 eq), copper (+I) iodide (6 mg, 10 mol%), pyrrolidine (27 μL , 1 eq), acid acetic (19 μL , 1 eq), water (12 μL , 2 eq) in THF (0.13 M) were stirred at r.t. in presence of air for 16 h. Reaction was quenched with water. Then, the product was extracted with EtOAc, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/EtOAc= 6:1) to provide as a brown solid (35 mg, 54%). Spectroscopic data are in agreement with the published data.^[37]



Rf 0.1 (petroleum ether/EtOAc= 6:1).

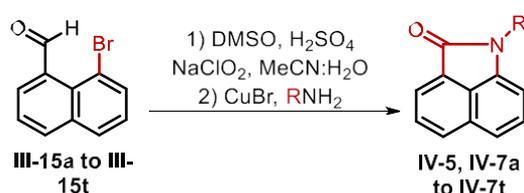
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 – 8.34 (m, 1H), 8.03 – 7.92 (m, 1H), 7.89 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.66 (dddd, J = 6.4, 4.6, 2.1, 0.9 Hz, 2H), 7.63 – 7.58 (m, 1H), 5.75 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.16 (ddt, J = 18.9, 6.5, 1.2 Hz, 1H), 2.62 (ddd, J = 18.9, 1.9, 0.7 Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 206.1, 156.9, 138.7, 135.3, 131.7, 131.5, 130.4, 129.9, 128.4, 127.0, 119.3, 68.3, 48.0.

IV. Partie expérimentale du Chapitre 4 - Applications des méthodologies de fonctionnalisation C-H : synthèse de naphtolactames et d'aspergillines

IV.1. Synthèse de naphtolactames

General procedure H: synthesis of naphtholactams starting from III-15a to III-15t

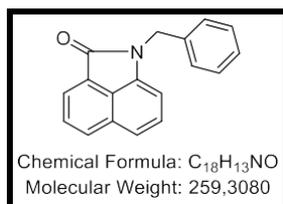


In a flask, 8-bromo-1-naphthaldehyde **III-15a** to **III-15t** (1 eq.) and dimethyl sulfoxide (2 eq.) were dissolved in acetonitrile (0.2 M) and water (6 M) at 0 °C. Then, sulfuric acid (0.5 equiv.) was introduced dropwise. A solution of sodium chlorite (2 equiv.) in water (1 M) was added dropwise in the mixture. Then, the mixture was stirred at 0 °C for 2 h. The reaction was quenched with water and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The organic phases were gathered, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to afford corresponding carboxylic acid.

In a vial, the carboxylic acid (1 equiv.), copper (+I) bromide (10 mol%) and an amine (5 eq.) were stirred at 100 °C for 16 h. The mixture was quenched with HCl_{aq} (3 M). Then, the aqueous phase was extracted with EtOAc, the organic phases were gathered, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in *vacuo*. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel to provide naphtholactams **IV-5**, **IV-7a** to **IV-7t**.

1-Benzylbenzo[*cd*]indol-2(1*H*)-one (IV-5)

Prepared according to general procedure H from 0.5 mmol of 8-bromo-1-naphthaldehyde **III-15a** and benzylamine. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/Et₂O = 4:1) to provide **IV-5** as an orange solid (62 mg, 48%). Spectroscopic data are in agreement with the published data.^[39]



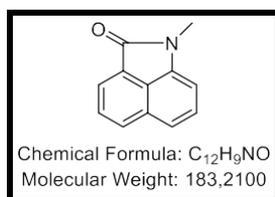
Rf 0.31 (petroleum ether/ Et₂O = 4:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (dd, *J* = 7.0, 0.6 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 8.1, 0.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.1, 7.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.5, 0.5 Hz, 1H), 7.39 – 7.23 (m, 6H), 6.78 (dd, *J* = 7.1, 0.5 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.2, 139.2, 136.9, 131.0, 129.2, 128.8 (2C), 128.8, 128.6, 127.7, 127.6 (2C), 126.5, 125.4, 124.6, 120.4, 105.9, 44.1.

1-Methylbenzo[cd]indol-2(1H)-one (IV-7a₁)

Prepared according to general procedure H from 0.21 mmol of 8-bromo-1-naphthaldehyde III-15a and methylamine. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/EtOAc = 7:3) to provide IV-7a₁ (8 mg, 21%). Spectroscopic data are in agreement with literature.^[40]



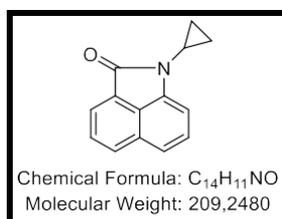
Rf 0.54 (petroleum ether/EtOAc = 7:3).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.07 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.1, 0.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.1, 7.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.5, 0.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.5, 6.9 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 6.9, 0.5 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 168.4, 140.2, 130.9, 129.1, 128.8, 128.6, 126.9, 125.3, 124.4, 120.5, 104.9, 26.5.

1-Cyclopropylbenzo[cd]indol-2(1H)-one (IV-7a₂)

Prepared according to general procedure H from 0.21 mmol of 8-bromo-1-naphthaldehyde III-15a and cyclopropylamine. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/EtOAc = 8:2) to provide IV-7a₂ (22 mg, 50%).



Rf 0.50 (petroleum ether/EtOAc = 8:2).

*ν*_{max} (neat) 3027, 1704, 1633, 1400, 1105 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.04-7.99 (m, 2H), 7.69 (dd, *J* = 8.1, 7.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.5, 0.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.5, 6.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 6.9, 0.6 Hz, 1H), 2.92 (dq, *J* = 6.8, 3.8 Hz, 1H), 1.16 – 1.11 (m,

2H), 1.07 – 1.00 (m, 2H).

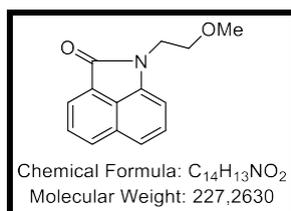
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 169.1, 140.4, 130.9, 129.2, 128.8, 128.7, 126.7, 125.1, 124.2, 120.3, 105.9, 22.3, 6.1 (2C).

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₄H₁₂NO 210.0913, found 210.0917.

1-(2-Methoxyethyl) benzo[*cd*]indol-2(1H)-one (IV-7a₃)

Prepared according to general procedure H from 0.21 mmol of 8-bromo-1-naphthaldehyde **III-15a** and 2-methoxyethylamine. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/EtOAc = 3:1) to provide **IV-7a₃** (20 mg, 42%).

Rf 0.33 (petroleum ether/EtOAc = 9:1).



v_{max} (neat) 2987, 1698, 1633, 1495, 1116 cm⁻¹.

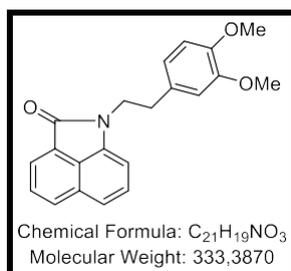
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.07 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.1, 7.0 Hz, 1H), 7.58 – 7.44 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.72 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 168.3, 139.9, 131.0, 129.2, 128.7, 128.7, 126.7, 125.3, 124.4, 120.4, 105.9, 71.1, 59.1, 40.6.

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₄H₁₄NO₂ 228.1019, found 228.1024.

1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)benzo[*cd*]indol-2(1H)-one (IV-7a₄)

Prepared according to general procedure H from 0.36 mmol of 8-bromo-1-naphthaldehyde **III-15a** and 3,4-dimethoxyphenethylamine. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM = 1:1) to provide **IV-7a₄** as a brown solid (54 mg, 45%).



Rf 0.2 (petroleum ether/EtOAc = 1:1).

Mp = 94°C.

v_{max} (neat) 2936, 1698, 1495, 1262, 1027 cm⁻¹.

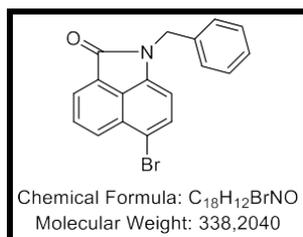
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (dd, *J* = 7.0, 0.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 8.2, 0.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.1, 7.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.5, 0.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.5, 7.0 Hz, 1H), 6.81 – 6.71 (m, 3H), 6.69 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.0, 149.0, 147.8, 139.4, 131.2, 130.9, 129.1, 128.7, 128.5, 126.7, 125.1, 124.3, 120.9, 120.3, 112.2, 111.4, 105.1, 56.0, 55.8, 42.2, 34.7.

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₁₉NO₃ 334.1438, found 334.1433.

1-Benzyl-6-bromobenzo[*cd*]indol-2(1H)-one (IV-7b)

Prepared according to general procedure H from 0.11 mmol of 8-bromo-5-bromo-1-naphthaldehyde **III-13b** and benzylamine. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/EtOAc = 9:1) to provide **IV-7b** (23 mg, 62%).



Rf 0.28 (petroleum ether/EtOAc = 9:1).

vmax (neat): 3027, 1705, 1630, 1492, 1377 cm⁻¹.

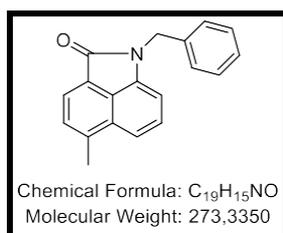
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.15 (dd, *J* = 7.7, 3.5 Hz, 2H), 7.82 (dd, *J* = 8.2, 7.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.38 – 7.26 (m, 5H), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 167.6, 138.9, 136.5, 131.3, 130.6, 129.9, 129.1, 129.0 (2C), 127.86, 127.6 (2C), 126.8, 126.4, 125.5, 114.3, 107.0, 44.1.

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₁₃BrNO 338.0175, found 338.0178.

1-Benzyl-5-methylbenzo[*cd*]indol-2(1H)-one (IV-7d)

Prepared according to general procedure H from 0.24 mmol of 8-bromo-4-methyl-1-naphthaldehyde **III-15d** and benzylamine. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/EtOAc = 4:1) to provide **IV-7d** as a yellow solid (25 mg, 38%).



Rf 0.52 (petroleum ether/EtOAc = 4:1).

Mp = 92°C.

vmax (neat): 2924, 1698, 1497, 1307, 766 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.6, 0.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.1, 0.9 Hz, 1H), 7.41 – 7.21 (m, 6H), 6.76 (dd, *J* = 7.1, 0.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.76 (s, 3H).

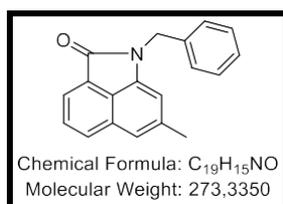
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.2, 141.1, 139.5, 137.1, 129.2, 128.9, 128.8 (2C), 128.2, 127.6 (2C), 127.6, 125.6, 124.8, 124.5, 117.8, 105.8, 44.0, 18.7.

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₁₅NO 274.1225, found 274.1226.

1-Benzyl-7-methylbenzo[*cd*]indol-2(1H)-one (IV-7e)

Prepared according to general procedure H from 0.10 mmol of 8-bromo-6-methyl-1-naphthaldehyde **III-15e** and benzylamine. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/EtOAc = 9:1) to provide **IV-7e** (12 mg, 44%).

Rf 0.30 (petroleum ether/EtOAc = 9:1).



vmax (neat) 2972, 1701, 1637, 1305, 1101 cm⁻¹.

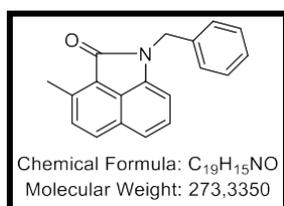
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.04 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.0, 7.0 Hz, 1H), 7.38-7.29 (m, 6H), 6.63 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.47 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 166.4, 139.0, 137.1, 136.0, 139.3, 133.1, 129.4, 128.9, 128.87 (2C), 127.6, 127.5 (2C), 126.9, 123.6, 119.1, 108.2, 44.0, 23.2.

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₁₆NO 274.1226, found 274.1228.

1-Benzyl-3-methylbenzo[*cd*]indol-2(1*H*)-one (IV-7f)

Prepared according to general procedure H from 0.26 mmol of 8-bromo-2-methyl-1-naphthaldehyde **III-15f** and benzylamine. In this case, sodium chlorite (2 eq.) was added after 2 hours of reaction and mixture was stirred over night at r.t. to allow total conversion into the acid. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/EtOAc = 4:1) to provide **IV-7f** as a white solid (26 mg, 37%).



Rf 0.5 (petroleum ether/EtOAc = 4:1)

Mp = 99°C

v_{max} (neat): 2987, 1695, 1482, 1250, 1066 cm⁻¹.

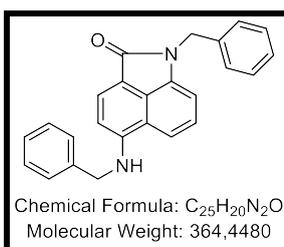
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (td, *J* = 8.4, 0.6 Hz, 2H), 7.42 – 7.22 (m, 6H), 6.78 (dd, *J* = 7.1, 0.5 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.89 (s, 3H)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.5, 139.6, 138.3, 137.1, 131.9, 130.6, 128.7 (2C), 127.6 (2C), 127.5, 127.4, 127.4, 125.2, 122.9, 120.1, 105.6, 43.8, 17.7.

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₁₅NO 274.1226, found 274.1225.

1-Benzyl-5-(benzylamino)benzo[*cd*]indol-2(1*H*)-one (IV-7h')

Prepared according to general procedure H from 0.24 mmol of 8-bromo-4-fluoro-1-naphthaldehyde **III-15h** and benzylamine. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/EtOAc = 1:1) to provide **IV-7h'** as a brown solid (43 mg, 49%).



Rf 0.52 (petroleum ether/EtOAc = 1:1).

Mp = 219°C.

v_{max} (neat): 3357, 1670, 1494, 1294, 1241 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.43 – 7.26 (m, 14H), 6.74 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.49 (br s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.61 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H).

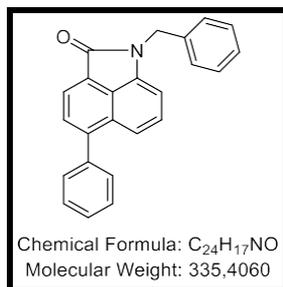
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.1, 148.7, 139.1, 137.7, 137.5, 129.1 (2C), 128.8 (2C), 128.0, 127.9, 127.7 (2C), 127.5 (2C), 127.4, 126.8, 126.4, 118.2, 113.9, 113.3, 106.4, 105.9, 48.1, 43.9.

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₅H₂₀N₂O 365.1648, found 365.1642.

1-Benzyl-5-phenylbenzo[*cd*]indol-2(1*H*)-one (IV-7j)

Prepared according to general procedure H from 0.23 mmol of 8-bromo-4-phenyl-1-naphthaldehyde **III-15j** and benzylamine. The crude compound was purified by column

chromatography over silica gel (petroleum ether/EtOAc = 4:1) to provide **IV-7j** as a brown solid (35 mg, 45%).



Rf 0.6 (petroleum ether/EtOAc = 4:1).

Mp = 152°C.

vmax (neat): 2922, 1702, 1620, 1490, 1393 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.63 – 7.44 (m, 6H), 7.42 – 7.22 (m, 6H), 6.81 (dd, *J* = 7.1, 0.5 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.0, 144.9, 139.3, 138.9, 136.9, 130.0 (2C), 129.5, 128.8 (2C), 128.7 (2C), 128.6, 128.2, 127.7, 127.6 (2C), 127.5, 125.9, 125.5, 124.6, 119.5, 105.9, 44.1.

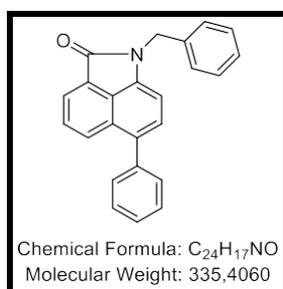
HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₄H₁₇NO 336.1383, found 336.1378.

1-Benzyl-6-phenylbenzo[cd]indol-2(1H)-one (IV-7k)

Prepared according to general procedure H from 0.16 mmol of 8-bromo-5-phenyl-1-naphthaldehyde **III-15k** and benzylamine. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/EtOAc = 9:1) to provide **IV-7k** (23 mg, 43%).

Rf 0.30 (petroleum ether/EtOAc = 9:1).

vmax (neat) 2972, 1697, 1627, 1599 1306 cm⁻¹.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 – 8.12 (m, 2H), 7.73 (dd, *J* = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.52 – 7.49 (m, 3H), 7.44 – 7.39 (m, 3H), 7.38 – 7.31 (m, 4H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.2, 139.2, 138.6, 137.0, 134.5, 130.3, 129.9 (2C), 129.0, 128.9 (2C), 128.7, 128.7 (2C), 127.9, 127.7 (2C), 127.7, 127.5, 126.8, 125.7, 124.7, 106.1, 44.1.

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₄H₁₈NO 336.1383, found 336.1377.

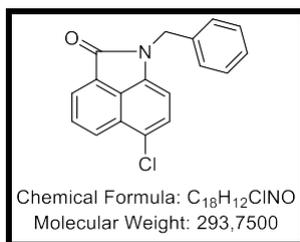
1-Benzyl-6-chlorobenzo[cd]indol-2(1H)-one (IV-7m)

Prepared according to general procedure H from 0.085 mmol of 8-bromo-5-chloro-1-naphthaldehyde **III-15m** and benzylamine. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/EtOAc = 9:1) to provide **IV-7m** (12 mg, 48%).

Rf 0.32 (petroleum ether/EtOAc = 9:1).

vmax (neat): 3029, 1706, 1632, 1468, 1380 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.40 – 7.24 (m, 6H), 6.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H).

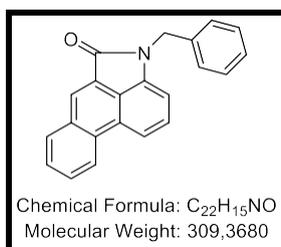


¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 167.8, 138.2, 136.6, 129.7, 129.0 (2C), 128.5, 127.9, 127.9, 127.7, 127.6 (2C), 126.8, 126.3, 125.5, 125.2, 106.4, 44.2.

HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₁₃ClNO 294.0680, found 294.0678.

4-Benzyl-naphtho[3,2,1-cd]indol-5(4H)-one (IV-7t)

Prepared according to general procedure H from 0.35 mmol of 8-bromophenanthrene-9-carbaldehyde **III-15t** and benzylamine. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/EtOAc = 4:1) to provide **IV-7t** as a brown solid (27 mg, 25%).



R_f 0.44 (petroleum ether/EtOAc = 4:1).

Mp = 158°C.

v_{max} (neat) 2971, 1702, 1492, 1213, 1075 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.86 – 7.78 (m, 1H), 7.71 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H),

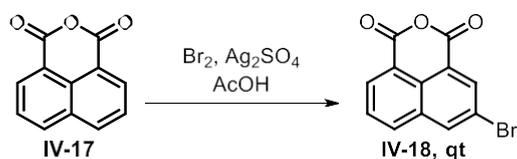
7.35 – 7.27 (m, 3H), 6.90 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.9, 139.5, 136.8, 133.5, 132.2, 132.0, 129.3, 128.9, 128.9 (2C), 127.7, 127.66 (2C), 127.5, 127.2, 126.8, 124.9, 123.6, 121.8, 116.2, 106.3, 44.2.

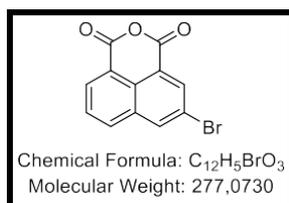
HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₂H₁₆NO 310.1226, found 310.1222.

IV.2. Synthèse des aspergillines

5-Bromo-1H,3H-benzo[de]isochromene-1,3-dione

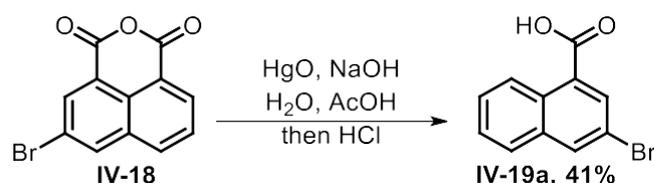


1H,3H-Benzo[de]isochromene-1,3-dione **IV-17** (50.5 mmol, 1 eq.) and Ag₂SO₄ (50 mol%) were dissolved in AcOH (0.25 M). The mixture was heated at 50 °C, then Br₂ (1.25 eq.) was introduced. Then, the mixture was stirred at 65 °C for 4 hours. The mixture was cooled with an ice bath, and then filtered. The liquid phase was neutralised with water at 0 °C. Precipitations of the product appeared and was total after adding 2 liters. Then, the mixture was filtered and the solid phase was washed three times with water and two times with EtOH. The solid was dried *in vacuo*. **IV-18** was obtained as a white powder (14.44 g, qt.). ¹H NMR are in agreement with literature.^[41]

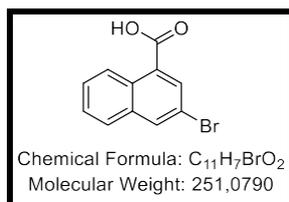


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.64 (ddd, *J* = 7.3, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.89 – 7.82 (m, 1H).

3-Bromo-1-naphthoic acid

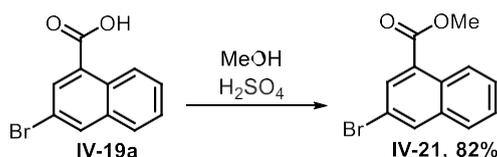


5-Bromo-1H,3H-benzo[de]isochromene-1,3-dione **IV-18** (50.5 mmol, 1 eq.) was dissolved in a 1 M solution of NaOH (2.5 eq.). The mixture was heated at 50 °C. In parallel, HgO (2.5 eq.) was dissolved in AcOH (4 M) and H₂O (1.2 M) at 50 °C. Then, the mixture with HgO was introduced in the other one. Then, the mixture was stirred at reflux for 5 days. Then, the mixture was cooled at r.t. and a solution of 5 M of HCl (0.2 M). The mixture was stirred at reflux for 4 hours. Then, it was cooled in an ice bath. A solid was obtained after filtration. It was recrystallized in AcOH (between 2 and 4 times). The solid was dried *in vacuo*. **IV-19a** was obtained as a white powder (5.23 g, 41%). ¹H NMR are in agreement with literature.^[41]

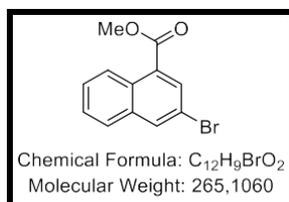


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H).

Methyl 3-bromo-1-naphthoate



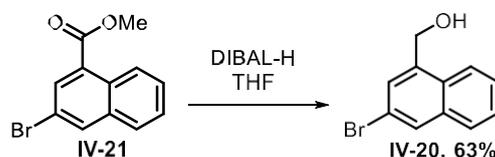
3-Bromo-1-naphthoic acid **IV-19a** (20.8 mmol, 1 eq.) was dissolved in MeOH (0.5 M). Then, H₂SO₄ (50 mol%) was introduced. The mixture was stirred at reflux overnight. Then, the mixture was cooled at r.t. and water was used to quench. The aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic phases were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ DCM 3:2) to provide **IV-21** as a white solid (4.5 g, 82%). ¹H NMR are in agreement with literature.^[41]



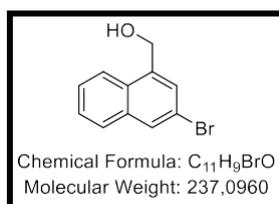
R_f 0.2 (petroleum ether/DCM = 3:2)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.94 – 8.83 (m, 1H), 8.26 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.83 – 7.76 (m, 1H), 7.69 – 7.46 (m, 2H), 4.01 (s, 3H).

(3-Bromonaphthalen-1-yl)methanol



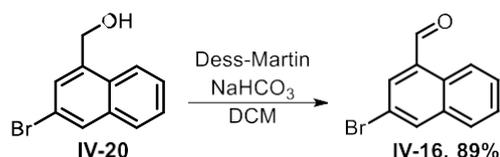
Methyl 3-bromo-1-naphthoate **IV-21** (17 mmol, 1 eq.) was dissolved in THF (0.25 M). Then, at 0 °C, DIBAL-H (1 M in hexane, 3 eq.) was introduced. Reaction was monitored by TLC. After total conversion, at 0 °C The mixture was quenched with NH₄Cl (sat.) and the aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic phases were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to provide **IV-20** as a white solid (2.52 g, 63%). ¹H NMR are in agreement with literature.^[17]



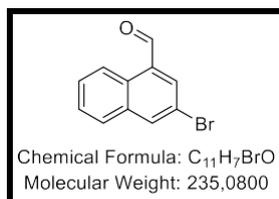
Rf 0.35 (petroleum ether/Et₂O = 1:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 – 8.00 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.60 – 7.41 (m, 2H), 5.14 (s, 2H).

3-Bromo-1-naphthaldehyde



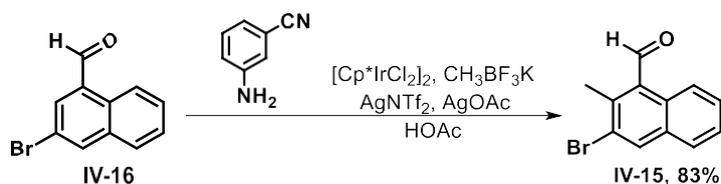
(3-Bromonaphthalen-1-yl)methanol **IV-20** was dissolved in DCM (0.1 M), Dess-Martin reagent (1.1 eq.) and NaHCO₃ (3 eq.) was introduced. The mixture was stirred at r.t. for 2 h. Reaction was monitored by TLC. After total conversion, the mixture was quenched with water and the aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* column chromatography. **IV-16** was obtained as a white solid (2.2 g, 89%). ¹H NMR are in agreement with literature.^[17]



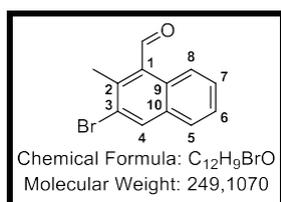
Rf 0.4 (petroleum ether/DCM = 3:2).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.36 (s, 1H), 9.16 (dq, *J* = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.71 (ddd, *J* = 8.6, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.3 Hz, 1H).

2-Methyl-3-bromo-1-naphthaldehyde



In a dry flash under Ar, 3-bromo-1-naphthaldehyde **IV-16** (2 mmol, 1 eq.), [Cp*IrCl₂]₂ (5 mol%), MeBF₃K (2 eq.), AgNTf₂ (20 mol%), AgOAc (2.5 eq.) and 3-nitrile-aniline (20 mol%) were introduced. Then, AcOH (0.2 M, degassed) was added. Reaction was stirred at 90 °C for 1 h. The reaction was monitored by ¹H NMR. Then, the mixture was filtered over celite and the liquid phase was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* column chromatography (PE/DCM = 4:1). **IV-15** was obtained as a white solid (458 mg, 83%). ¹H NMR are in agreement with literature.^[17]

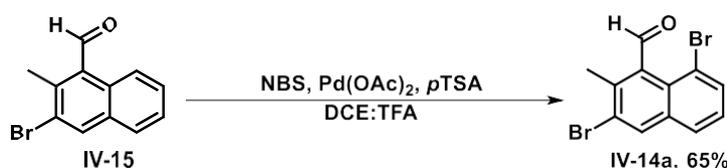


Rf 0.22 (petroleum ether/DCM = 4:1).

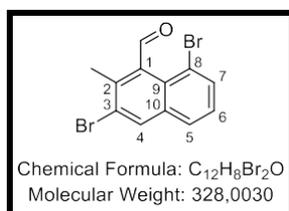
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, CHO), 8.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H8), 8.27 (s, 1H, H4), 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H5), 7.60 (ddd, *J* = 8.6, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H7), 7.51 (ddd, *J* = 8.0, 6.9, 1.1 Hz, 1H, H6), 2.81 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 194.1 (CHO), 140.4 (C2), 137.2 (C4), 133.4 (C10), 131.8 (C1), 130.5 (C9), 129.2 (C7), 127.9 (C5), 127.3 (C6), 125.0 (C3), 124.6 (C8), 19.6 (CH₃).

3,8-Dibromo-2-methyl-1-naphthaldehyde



2-Methyl,3-bromo-1-naphthaldehyde **IV-15** (0.1 mmol, 1 eq.), Pd(OAc)₂ (10 mol%), NBS (1.2 eq.), *p*TSA (1 eq.) were dissolved in DCE:TFA (1:1, 0.1 M). Reaction was stirred at 80 °C for 2 h. The reaction was monitored by ¹H NMR. The mixture was quenched with NaHCO₃ (sat.) and the aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* column chromatography (PE/DCM = 4:1). **IV-14a** was obtained as a white solid (21 mg, 65%).

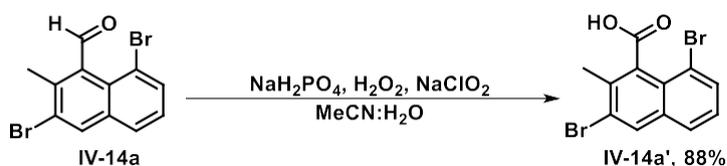


Rf 0.21 (petroleum ether/DCM = 4:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.25 (s, 1H, C(O)H), 8.12 (s, 1H, H4), 7.80 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H, H7), 7.69 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H, H5), 7.30 (t_{app}, *J* = 7.8 Hz, 1H, C6), 2.52 (s, 3H, CH₃).

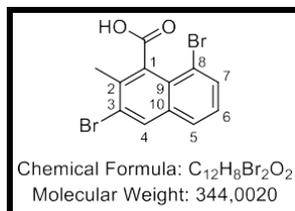
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 195.7 (C(O)H), 136.4 (C1), 135.5 (C3), 134.8 (C10), 134.0 (C4), 133.3 (C7), 129.5 (C9), 127.6 (C5), 127.2 (C6), 125.5 (C2), 118.2 (C8), 20.3 (CH₃).

3,8-Dibromo-2-methyl-1-naphthoic acid



3,8-Dibromo-2-methyl-1-naphthaldehyde **IV-14a** (0.46 mmol, 1 eq.) was dissolved in MeCN (0.07 M). Then, at 0°C, NaH₂PO₄ (20 mol%) and H₂O₂ (35%w, 1.1 eq.) were introduced. A mixture of NaClO₂ (1.4 eq.) in H₂O (0.2 M) was added. Reaction was stirred at r.t. for 16 h. The reaction was monitored by TLC. The mixture was quenched with HCl (3M) and the

aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic phases were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* column chromatography (PE/EtOAc = 3:1). **IV-14a'** was obtained as a white solid (139 mg, 88%).

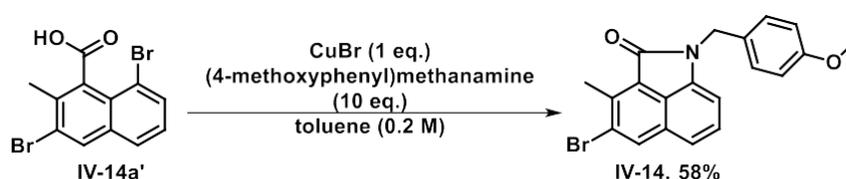


Rf 0.28 (petroleum ether/EtOAc = 3:1).

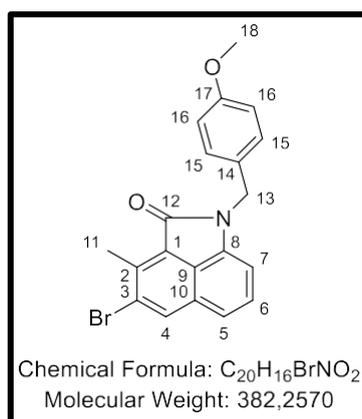
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (s, 1H), 7.88 (dd, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.1, 7.5$ Hz, 1H), 2.68 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 175.1, 134.9, 134.7, 134.1, 133.6, 131.0, 127.9, 127.0 (2C), 124.3, 118.6, 21.2.

4-Bromo-1-(4-methoxybenzyl)-3-methylbenzo[cd]indol-2(1H)-one



IV-14a' (0.2 mmol, 1 eq.), CuBr (1 eq.), (4-methoxyphenyl)methanamine (10 eq.) was dissolved in toluene (0.2 M). Reaction was stirred at 100 °C for 40 min in microwave device. The reaction was monitored by TLC. The mixture was quenched with HCl (3M) and the aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* column chromatography (PE/Et₂O = 1:1). **IV-14a** was obtained as a yellow solid (44 mg, 58%).

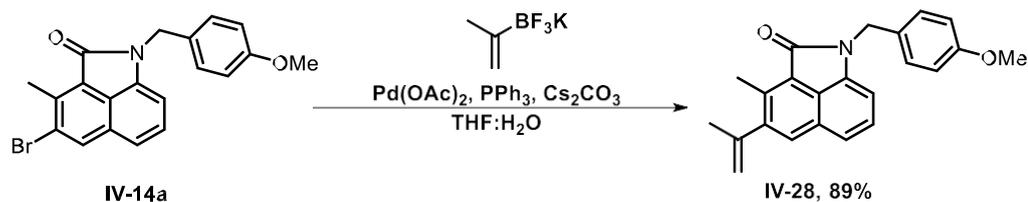


Rf 0.65 (petroleum ether/Et₂O = 1:1).

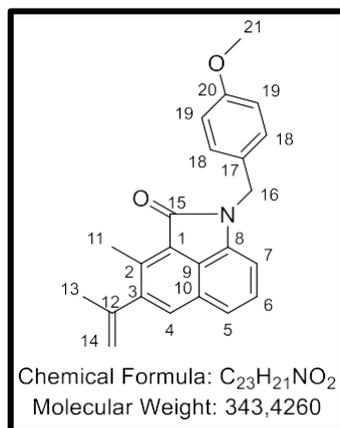
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (s, 1H, H4), 7.40 – 7.33 (m, 2H, H5/H6), 7.32 – 7.27 (m, 2H, H15), 6.88 – 6.80 (m, 2H, H16), 6.78 (dd, $J = 6.8, 0.9$ Hz, 1H, H7), 5.04 (s, 2H, H13), 3.76 (s, 3H, H18), 2.91 (s, 3H, H11).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 167.7 (C12), 159.1 (C18), 139.5 (C1 or C2), 138.0 (C8), 133.7 (C4), 129.0 (2C, C15), 128.9 (C14), 128.6 (C5 or C6), 128.3 (C9), 127.5 (C1 or C2), 124.3 (C3 or C10), 124.2 (C3 or C10), 119.1 (C5 or C6), 114.2 (2C, C16), 105.8 (C7),

55.3 (C18), 43.5 (C13), 17.6 (C11).

1-(4-Methoxybenzyl)-3-methyl-4-(prop-1-en-2-yl)benzo[cd]indol-2(1H)-one

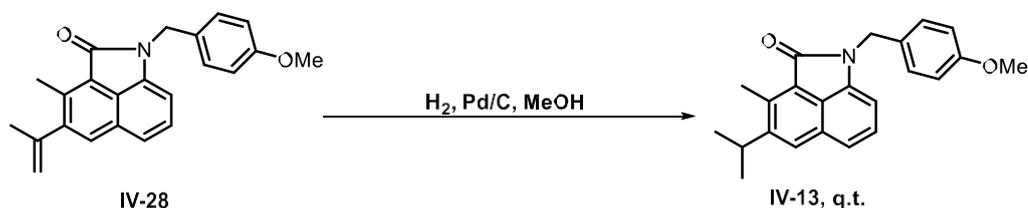
IV-14a (0.115 mmol, 1 eq.), [trifluoro(prop-1-en-2-yl)-borane, potassium salt] (3 eq.), Cs₂CO₃ (3 eq.) were dissolved in THF (0.35 M) and H₂O (1 M). Reaction was flushed under Ar for 5 min. Then, Pd(OAc)₂ (10 mol%) and PPh₃ (20 mol%) were introduced. Then, the mixture was flushed under Ar for 5 min and stirred at 110 °C for 16 h. The mixture was quenched with water and the aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* column chromatography (PE/DCM = 3:2) then (PE/DCM = 1:1). **IV-28** was obtained as a yellow solid (35 mg, 89%).



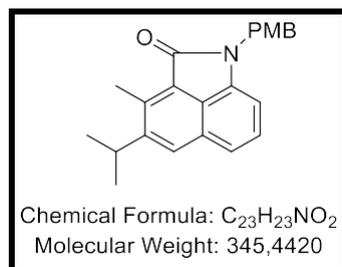
Rf 0.26 (petroleum ether/DCM = 1:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (s, 1H, H4), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H5), 7.36 – 7.27 (m, 3H, H5/H18), 6.87 – 6.79 (m, 2H, H19), 6.76 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H7), 5.34 (p, *J* = 1.5 Hz, 1H, H14), 5.06 (s, 2H, H16), 4.96 (dq, *J* = 2.0, 1.0 Hz, 1H, H14), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 2.84 (s, 3H, H11), 2.13 (t, *J* = 1.2 Hz, 3H, H13).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.7 (C15), 159.0 (C20), 146.9 (C12), 145.2 (C3), 138.0 (C17), 137.8 (C1), 129.4 (C4), 129.3 (C8), 129.0 (2C, C18), 127.6 (C6), 127.2 (C9), 124.4 (C10), 123.3 (C2), 119.8 (C5), 116.2 (C14), 114.1 (2C, C19), 105.2 (C7), 55.3 (C21), 43.4 (C16), 24.8 (C13), 14.9 (C11).

4-Isopropyl-1-(4-methoxybenzyl)-3-methylbenzo[cd]indol-2(1H)-one

IV-28 (0.072 mmol, 1 eq.) was dissolved in MeOH (0.01 M). The mixture was introduced in H₂-Cube device with Pd/C (r.t., 5-10 bar). The mixture was concentrated *in vacuo*. The **IV-13** was obtained as a yellow solid (25 mg, 100%).

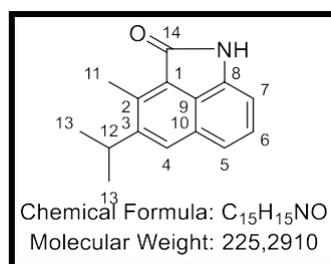


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 3H), 6.87 – 6.77 (m, 2H), 6.74 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.43 (p, *J* = 7.1, 6.9 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

Aspergilline F



IV-13 (0.072 mmol, 1 eq.) was dissolved in TFA (0.1 M) and TfOH (1 M). Reaction was stirred at r.t. for 1 h. The reaction was monitored by TLC. The mixture was quenched with water and the aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* column chromatography (PE/EtOAc = 9:1) then (PE/EtOAc = 4:1). **Aspergilline F** was obtained as a yellow solid (10 mg, 62%).

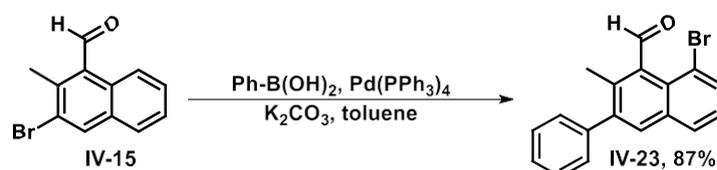


R_f 0.38 (petroleum ether/EtOAc = 1:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H, NH), 7.91 (s, 1H, H4), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H5), 7.38 (dd, *J* = 8.5, 6.9 Hz, 1H, H6), 6.90 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H7), 3.43 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H, H12), 2.89 (s, 3H, H11), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, H13).

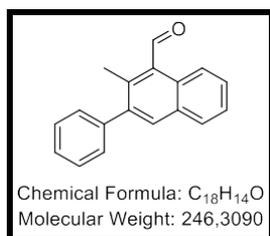
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.7 (C14), 150.0 (C3), 138.9 (C2), 135.5 (C8), 127.8 (C10), 127.4 (C6), 126.7 (C4), 125.0 (C9), 123.3 (C1), 119.7 (C5), 105.2 (C7), 29.1 (C12), 23.9 (2C, C13), 13.6 (C11).

3-Phenyl-2-methyl-1-naphthaldehyde



In a dry and under Ar reaction tube, **IV-15** (0.5 mmol, 1 eq.), PhB(OH)₂ (2 eq.) and Pd(PPh₃)₄ (1 mol.%) were dissolved in toluene (0.1 M). Reaction was stirred at 80 °C for 2 h. The reaction was monitored by ¹H NMR. The mixture was quenched with HCl (1 M) and the aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting

residue was purified *via* column chromatography (PE/DCM = 3:2). **IV-23** was obtained as a white solid (107 mg, 65%).

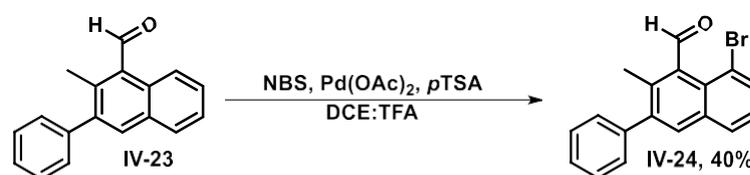


Rf 0.29 (petroleum ether/DCM = 3:2).

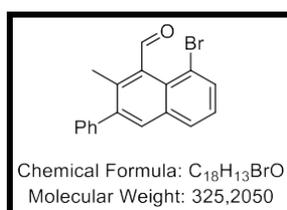
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.03 (s, 1H), 8.88 (dt, *J* = 8.7, 1.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 – 7.81 (m, 1H), 7.63 (ddd, *J* = 8.6, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 7.57 – 7.43 (m, 4H), 7.40 – 7.34 (m, 2H), 2.64 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 194.4, 141.5, 140.9, 140.0, 134.7, 131.9, 130.6, 129.8, 129.6 (2C), 128.6, 128.5, 128.4 (2C), 127.5, 126.3, 124.2, 17.4.

3,8-Dibromo-2-methyl-1-naphthaldehyde



IV-23 (0.3 mmol, 1 eq.), NBS (1.05 eq.), *pTSA* (1 eq.) and Pd(OAc)₂ (10 mol%) were dissolved in DCE:TFA (1:1, 0.5 M). Reaction was stirred at 90 for 1 h. The reaction was monitored by ¹H NMR. The mixture was quenched with NaHCO₃ (sat.) and the aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* column chromatography (PE/DCM = 3:2). **IV-24** was obtained as a white solid (39 mg, 40%).

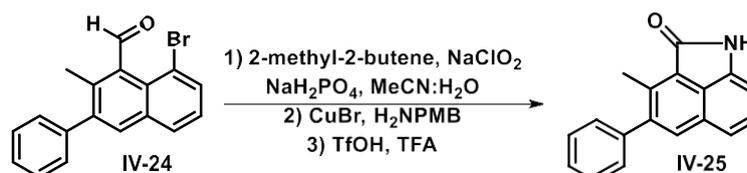


Rf 0.26 (petroleum ether/DCM = 3:2).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.37 (s, 1H), 7.87 – 7.75 (m, 3H), 7.51 – 7.37 (m, 3H), 7.37 – 7.28 (m, 3H), 2.33 (s, 3H).

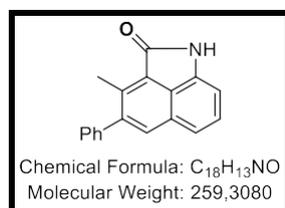
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 197.0, 142.4, 140.4, 135.3, 135.0, 134.0, 132.9, 131.7, 129.9, 129.3 (2C), 128.6, 128.4 (2C), 127.6, 126.6, 118.1, 18.5.

8-Bromo-3-methyl-4-phenylbenzo[cd]indol-2(1H)-one



IV-24 (0.14 mmol, 1 eq.) and 2-methyl-butene (10 eq.) were dissolved in THF (0.15 M). Then, at 0 °C, a mixture of NaClO₂ (2 eq.) and NaH₂PO₄ (2 eq.) in water (0.35 M) were added. The mixture was stirred for 3 h at r.t. The reaction was monitored by ¹H NMR.

The mixture was quenched with HCl (3 M) and the aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting solid was a white solid (q.t.). The carboxylic acid (0.07 mmol, 1 eq.) and CuBr (10 mol%) were dissolved in (4-methoxyphenyl)methamine (10 eq.). The mixture was stirred at 100 °C for 16 h. The mixture was quenched with NaHCO₃ (sat.) and the aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was filtered over silica and concentrated *in vacuo*. The resulting solid (29 mg, 1 eq.) was dissolved in TfOH (1.5 M) and TFA (0.1 M). The mixture was stirred at r.t. for 2 h. The reaction was monitored by TLC. Then, the mixture was concentrated. The resulting residue was purified *via* column chromatography (PE/EtOAc = 9:1) then (4:1). **IV-25** was obtained as a white solid (6 mg, 33%).

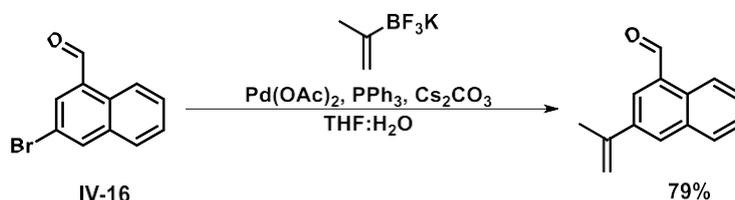


Rf 0.32 (petroleum ether/EtOAc = 4:1).

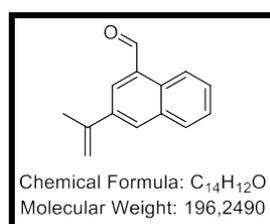
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (s.br, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.56 – 7.31 (m, 7H), 6.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.3, 144.9, 140.7, 138.7, 135.7, 131.9, 129.6 (2C), 128.4 (2C), 127.9, 127.4, 125.8, 123.5, 120.0, 105.9, 29.8.

3-(Prop-1-en-2-yl)-1-naphthaldehyde



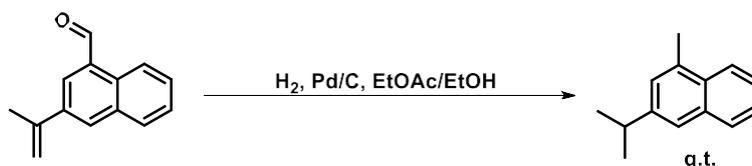
IV-16 (0.27 mmol, 1 eq.), [trifluoro(prop-1-en-2-yl)-borane, potassium salt] (3 eq.), Cs₂CO₃ (3 eq.) were dissolved in THF (0.35 M) and H₂O (1 M). Reaction was flushed under Ar for 5 min. Then, Pd(OAc)₂ (10 mol%) and PPh₃ (20 mol%) were introduced. Then, the mixture was flushed under Ar for 5 min and stirred at 110 °C for 16 h. The mixture was quenched with water and the aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* column chromatography (PE/DCM = 4:1). 3-(Prop-1-en-2-yl)-1-naphthaldehyde was obtained as a yellow solid (42 mg, 79%).



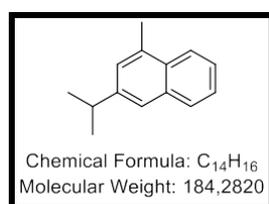
Rf 0.6 (petroleum ether/DCM = 3:2).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.43 (s, 1H), 9.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.73 – 7.54 (m, 2H), 5.63 (s, 1H), 5.33 – 5.28 (m, 1H), 2.31 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H).

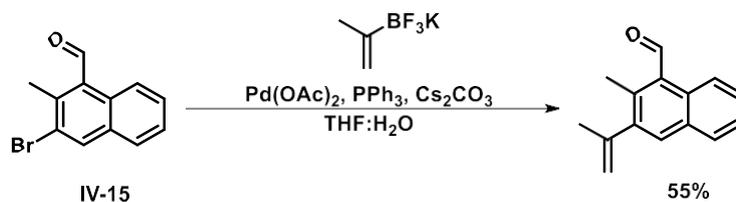
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 193.7, 141.6, 137.5, 134.8, 134.0, 131.3, 131.1, 129.8, 128.9, 128.8, 127.3, 124.7, 114.2, 21.7.

3-Isopropyl-1-methylnaphthalene

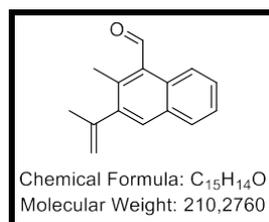
3-(Prop-1-en-2-yl)-1-naphthaldehyde (0.21 mmol, 1 eq) was dissolved in EtOAc:EtOH (1:1, 0.3 M). The mixture was introduced in flux-hydrolysis device with Pd/C. The mixture was concentrated *in vacuo*. 3-Isopropyl-1-methylnaphthalene was obtained as an oil (q.t.).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (dt, *J* = 5.6, 3.4 Hz, 1H), 7.70 (dt, *J* = 6.8, 3.4 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.37 (dt, *J* = 6.3, 3.4 Hz, 2H), 7.21 – 7.13 (m, 1H), 2.94 (hep, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.25 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H).

2-Methyl-3-(prop-1-en-2-yl)-1-naphthaldehyde

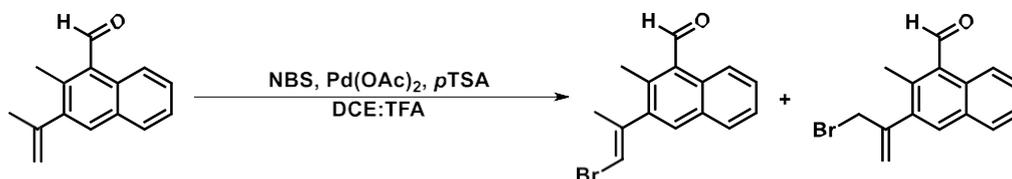
IV-15 (0.5 mmol, 1 eq.), [trifluoro(prop-1-en-2-yl)-borane, potassium salt] (3 eq.), Cs₂CO₃ (3 eq.) were dissolved in THF (0.35 M) and H₂O (1 M). Reaction was flushed under Ar for 5 min. Then, Pd(OAc)₂ (10 mol%) and PPh₃ (20 mol%) were introduced. Then, the mixture was flushed under Ar for 5 min and stirred at 110 °C for 16 h. The mixture was quenched with water and the aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* column chromatography (PE/DCM = 3:2). 2-Methyl-3-(prop-1-en-2-yl)-1-naphthaldehyde was obtained as a yellow solid (58 mg, 79%).



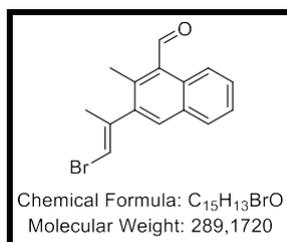
R_f 0.43 (petroleum ether/DCM = 3:2).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.99 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 7.58 (ddd, *J* = 8.5, 6.7, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.36 – 5.27 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 194.3, 145.4, 143.5, 139.7, 132.7, 132.0, 130.5, 129.5, 128.3, 128.2, 126.1, 124.1, 116.3, 24.9, 16.4.

(E)-3-(1-Bromoprop-1-en-2-yl)-2-methyl-1-naphthaldehyde and 3-(3-bromoprop-1-en-2-yl)-2-methyl-1-naphthaldehyde

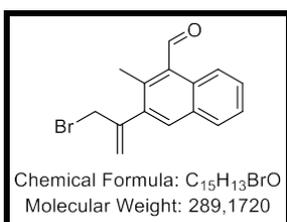
2-Methyl-3-(prop-1-en-2-yl)-1-naphthaldehyde (0.1 mmol, 1 eq.), Pd(OAc)₂ (10 mol%), NBS (1.2 eq.), pTSA (1 eq.) were dissolved in DCE:TFA (1:1, 0.1 M). Reaction was stirred at 80 °C for 2 h. The reaction was monitored by ¹H NMR. The mixture was quenched with NaHCO₃ (sat.) and the aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* column chromatography (PE/DCM = 3:2). (E)-3-(1-Bromoprop-1-en-2-yl)-2-methyl-1-naphthaldehyde was obtained as a white solid (7 mg, 25%) and 3-(3-bromoprop-1-en-2-yl)-2-methyl-1-naphthaldehyde (4 mg, 15%).



R_f 0.25 (petroleum ether/DCM = 3:2).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.92 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 2H), 7.54 (ddd, *J* = 8.6, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.19 (q, *J* = 1.3 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

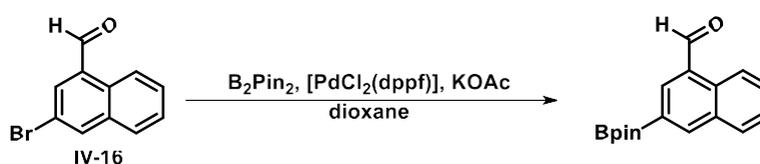
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 194.0, 142.3, 141.2, 139.4, 133.2, 131.9, 130.8, 129.9, 128.8, 128.3, 126.5, 124.1, 107.0, 22.0, 16.5.



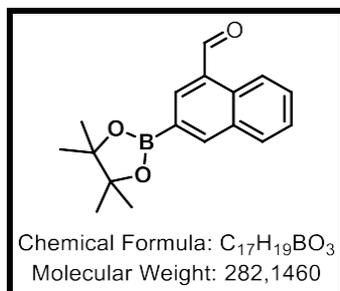
R_f 0.19 (petroleum ether/DCM = 3:2).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.01 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.91 – 7.79 (m, 2H), 7.62 (ddd, *J* = 8.6, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.26 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 194.1, 144.5, 139.3, 138.6, 134.4, 131.7, 130.9, 129.8, 128.8, 128.5, 126.4, 124.1, 121.2, 36.7, 16.5.

3-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-naphthaldehyde

IV-16 (1 mmol, 1 eq.), KOAc (3 eq.), B₂Pin₂ (2 eq.) were dissolved in dioxane (0.2 M). Reaction was flushed under Ar for 5 min. Then, [PdCl₂(dppf)] (10 mol%) was introduced. Then, the mixture was flushed under Ar for 5 min and stirred at 100 °C for 16 h. The mixture was filtered over celite and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* column chromatography (PE/Et₂O = 9:1). 3-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-naphthaldehyde was obtained as a white solid (281 mg, 99%).

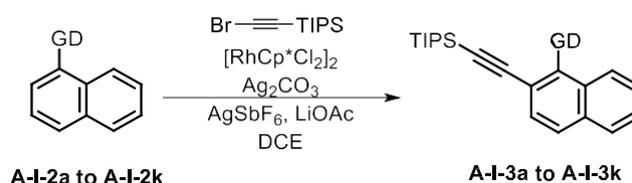


Rf 0.29 (petroleum ether/Et₂O = 9:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.38 (s, 1H), 9.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.72 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.58 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 1.41 (s, 12H).

V. Partie expérimentale de l'Annexe 1 - Alcynylation du 1-carbonylnaphtalène par activation C-H

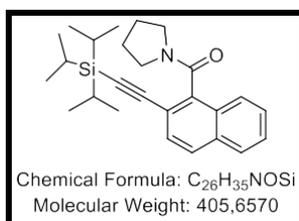
General procedure I: C-H alkynylation of A-I-2a to A-I-2k



In a dry flask, under Ar, **A-I-2a** to **A-I-2k** (0.3 mmol, 1 eq.), **A-I-1** (2 eq.), [RhCp*Cl₂]₂ (2 mol%), AgSbF₆ (20 mol%), Ag₂CO₃ (1 eq.), LiOAc (20 mol%) were dissolved in DCE. The mixture was stirred at 120 °C for 20 h. Then, the residue was filtered over celite, the celite was washed with DCM and concentrated *in vacuo*. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel to provide **A-I-3a** to **A-I-3k**.

Pyrrolidin-1-yl(2-((triisopropylsilyl)ethynyl)naphthalen-1-yl)methanone (A-I-3a)

Prepared from 0.5 mmol of **A-I-2a** to general procedure I. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ EtOAc 4:1) to provide **A-I-3a** as a solid (151 mg, 75%).



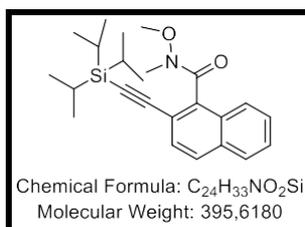
Rf 0.31 (petroleum ether/EtOAc = 4:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 – 7.72 (m, 3H), 7.55 – 7.45 (m, 3H), 3.87 – 3.71 (m, 2H), 3.37 (dt, *J* = 10.6, 7.2 Hz, 1H), 2.94 (ddd, *J* = 10.6, 7.4, 5.4 Hz, 1H), 2.09 – 1.73 (m, 4H), 1.14 (s, 21H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.3, 139.2, 133.0, 129.1, 128.9, 128.3, 128.1, 127.4, 127.0, 125.2, 117.4, 104.7, 94.8, 47.4, 45.5, 26.0, 24.6, 18.7 (6C), 11.3 (3C).

N-methoxy-N-methyl-2-((triisopropylsilyl)ethynyl)-1-naphthamide (A-I-3b)

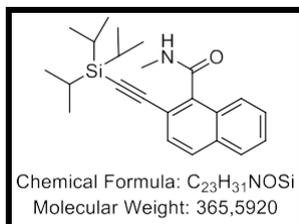
Prepared from 0.15 mmol of **A-I-2b** to general procedure I. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ EtOAc = 9:1) to provide **A-I-3b** as a solid (113 mg, 95%).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 – 7.60 (m, 3H), 7.50 – 7.39 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 1.07 (s, 21H).

N-Methyl-2-((triisopropylsilyl)ethynyl)-1-naphthamide (A-I-3c)

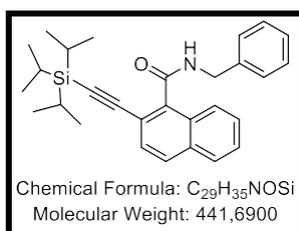
Prepared from 0.15 mmol of **A-I-2c** to general procedure I. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/EtOAc = 4:1) to provide **A-I-3c** as a solid (43 mg, 78%).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 6.01 (br.s, 1H), 3.10 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 1.5 Hz, 21H).

N-Benzyl-2-((triisopropylsilyl)ethynyl)-1-naphthamide (A-I-3d)

Prepared from 0.15 mmol of **A-I-2d** to general procedure I. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/Et₂O = 4:1) to provide **A-I-3d** as a solid (48 mg, 73%).

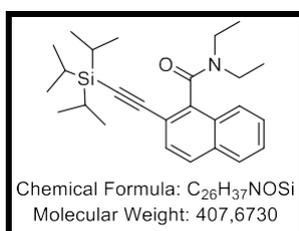


R_f 0.26 (petroleum ether/Et₂O = 4:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.58 – 7.46 (m, 3H), 7.44 – 7.27 (m, 5H), 6.27 (br.s, 1H), 4.76 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.16 (s, 21H).

N-Benzyl-2-((triisopropylsilyl)ethynyl)-1-naphthamide (A-I-3e)

Prepared from 0.15 mmol of **A-I-2e** to general procedure I. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ Et₂O = 3:2) to provide **A-I-3e** as a solid (56 mg, 92%).

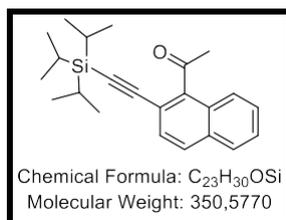


R_f 0.17 (petroleum ether/Et₂O = 3:2).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 – 7.68 (m, 3H), 7.55 – 7.46 (m, 3H), 3.96 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.43 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.17 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.08 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 1.4 Hz, 21H), 1.01 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

1-(2-((Triisopropylsilyl)ethynyl)naphthalen-1-yl)ethan-1-one (A-I-3f)

Prepared from 0.15 mmol of **A-I-2f** to general procedure I. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM = 4:1) to provide **A-I-3f** as an oil (54 mg, 77%).

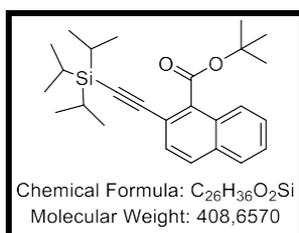


Rf 0.15 (petroleum ether/DCM = 4:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (dd, *J* = 17.3, 6.9 Hz, 2H), 7.74 – 7.67 (m, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 1.14 (d, *J* = 3.3 Hz, 21H).

tert-Butyl 2-((triisopropylsilyl)ethynyl)-1-naphthoate (A-I-3g)

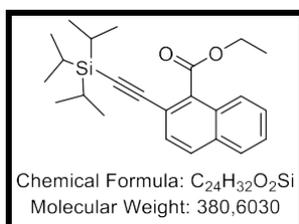
Prepared from 0.15 mmol of **A-I-2g** to general procedure I. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/DCM = 9:1) to provide **A-I-3g** as an oil (38 mg, 62%).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.84 – 7.68 (m, 2H), 7.58 – 7.45 (m, 3H), 1.69 (s, 9H), 1.15 (d, *J* = 1.4 Hz, 21H).

Ethyl 2-((triisopropylsilyl)ethynyl)-1-naphthoate (A-I-3h)

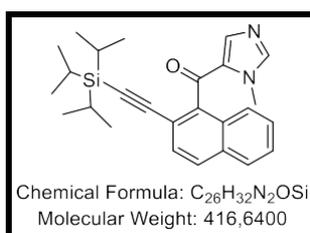
Prepared from 0.15 mmol of **A-I-2h** to general procedure I. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ EtOAc = 20:1) to provide **A-I-3h** as an oil (43 mg, 81%). ¹H NMR are in agreement with literature.^[42]



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 – 7.77 (m, 3H), 7.58 – 7.46 (m, 3H), 4.51 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.15 (s, 21H).

1-Methyl-2-((triisopropylsilyl)ethynyl)naphthalen-1-yl)-1H-imidazole (A-I-3i)

Prepared from 0.3 mmol of **A-I-2i** to general procedure I. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/EtOAc = 4:1) to provide **A-I-3i** as a solid (107 mg, 86%).

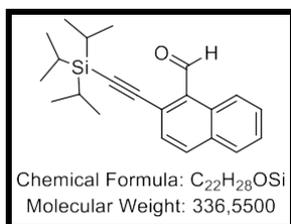


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 – 8.16 (m, 1H), 8.00 – 7.92 (m, 2H), 7.88 – 7.82 (m, 1H), 7.57 – 7.39 (m, 3H), 7.14 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.01 (s, 21H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 188.4, 143.8, 140.6, 132.9, 130.8, 130.0, 129.2, 128.8, 128.2, 127.2, 127.2, 126.8, 125.1, 118.7, 105.0, 96.4, 36.2, 18.5 (6C), 11.1 (3C).

2-((Triisopropylsilyl)ethynyl)-1-naphthaldehyde (A-I-3j)

Prepared from 0.3 mmol of **A-I-2j** to general procedure I with 3,5-bis-(trifluoromethyl)-aniline (20 mol%). The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ DCM 9:1) to provide **A-I-3j** as an oil (57 mg, 57%).



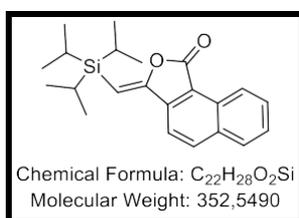
R_f 0.25 (petroleum ether/DCM = 9:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.10 (s, 1H), 9.30 (dd, *J* = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 8.01 – 7.94 (m, 1H), 7.86 – 7.81 (m, 1H), 7.67 (ddd, *J* = 8.6, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 1.18 (s, 21H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 194.4, 134.3, 133.2, 132.2, 130.4, 130.1, 129.9, 129.7, 128.2, 127.5, 125.7, 103.3, 102.0, 18.7 (6C), 11.3 (3C).

3-((Triisopropylsilyl)methylene)naphtho[1,2-c]furan-1(3H)-one (A-I-3k)

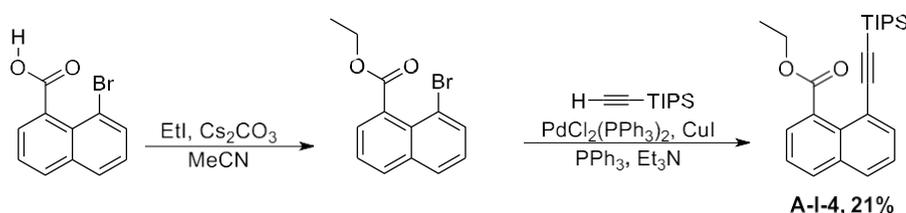
Prepared from 0.3 mmol of **A-I-2k** to general procedure I. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/Et₂O = 1:1) to provide **A-I-3k** as a solid (96 mg, 91%).



R_f 0.31 (petroleum ether/Et₂O = 1:1).

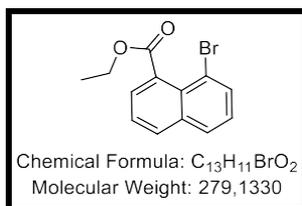
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (ddt, *J* = 8.3, 1.4, 0.8 Hz, 1H), 8.12 (dt, *J* = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 7.95 (ddt, *J* = 8.2, 1.3, 0.6 Hz, 1H), 7.79 – 7.68 (m, 2H), 7.63 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 1.14 (s, 16H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.8, 156.8, 139.7, 135.5, 134.0, 129.3, 128.7, 128.5, 127.7, 124.2, 119.2, 117.3, 102.8, 18.8 (6C), 11.7 (3C).

Ethyl 8-((triisopropylsilyl)ethynyl)-1-naphthoate (A-I-4)

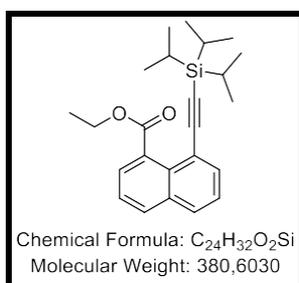
Prepared from 0.5 mmol of **III-15a**. Oxidation in carboxylic acid was described before. In a dry tube, the carboxylic acid (0.5 mmol, 1 equiv.) and Cs₂CO₃ (2 eq.) were dissolved in MeCN (0.2 M). Then, EtI (3 eq.) were introduced and the mixture was stirred at reflux for 16 h. The reaction was monitored by TLC. The mixture was quenched with water and the aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting

residue was purified *via* column chromatography (PE/Et₂O = 9:1). The ester was obtained as an oil (96 mg, 69%).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.86 (ddd, *J* = 8.1, 4.0, 1.2 Hz, 2H), 7.65 (dd, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 7.40 – 7.19 (m, 1H), 4.47 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Everything (1 eq.) was used and introduced with phenylacetylene (1.2 eq.). both were dissolved in Et₃N (0.2 M). The mixture was flushed under argon for 10 min. PdCl₂(PPh₃)₂ (10 mol%), CuI (20 mol%) and PPh₃ (20 mol%) were introduced. Then, the mixture was flushed again. The reaction was stirred at 85 °C for 16 h. The mixture was filtered over celite washed by DCM and concentrated *in vacuo*. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/Et₂O 9:1) to provide **A-I-4** as a white solid (40 mg, 29%).

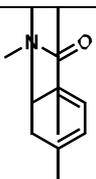
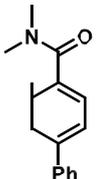
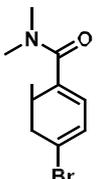
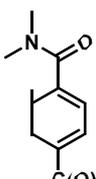
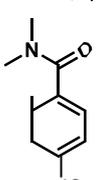
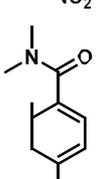
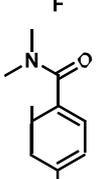


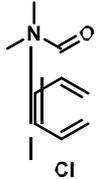
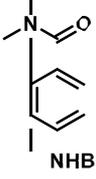
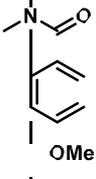
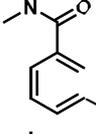
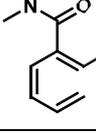
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.68 (dd, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 2H), 4.44 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.16 (s, 21H).

VI. Partie expérimentale de l'Annexe 2 - Etude de l'estérification d'amides à l'aide de sels d'iodonium

VI.1. Préparations des amides

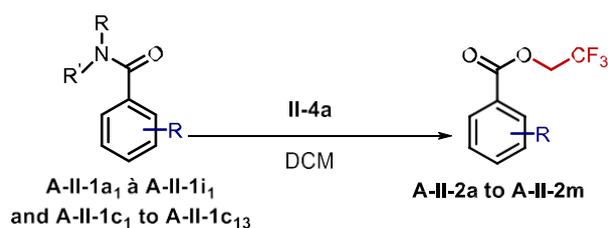
All amides in this part were Prepared according general procedure A-1.

Entry	Structure	Yield by A-1 (%)	Ref.	
1		A-II-1c ₂	77	[43]
2		A-II-1c ₃	78	[43]
3		A-II-1c ₄	84	[43]
4		A-II-1c ₅	75	[43]
5		A-II-1c ₆	68	[43]
6		A-II-1c ₇	81	[43]
7		A-II-1c ₈	80	[44]

8		A-II-1c ₉	71	[43]
9		A-II-1c ₁₀	27	[44]
10		A-II-1c ₁₁	37	[43]
11		A-II-1c ₁₂	39	[43]
12		A-II-1c ₁₃	89	[43]

VI.2. Synthèse d'esters trifluoroéthylés

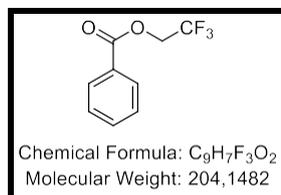
General procedure J: esterification of A-I-1c₁ to A-I-1c₁₃ and A-I-1a₁ to A-I-1i₁



In a tube, **A-II-1a₁** to **A-II-1i₁** or **A-II-1c₁** to **A-II-1c₁₃** (1 eq.) and **II-4a** (1.2 eq.) were dissolved in DCM (0.2 M). The reaction was stirred at r.t. for 16 h. The reaction was quenched with NH₄Cl (sat.) and the aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic phases were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified *via* column chromatography.

2,2,2-Trifluoroethyl benzoate (A-II-2a)

Prepared from 0.3 mmol of **A-II-1c₁** to general procedure J. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ DCM 4:1) to provide **A-II-2a** as an oil (42 mg, 68%). Spectroscopic data are in agreement with the published data.^[45]

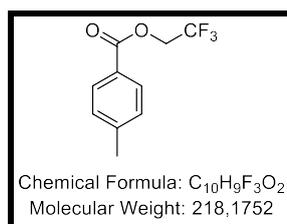


Rf 0.28 (petroleum ether/ DCM = 4:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 – 8.05 (m, 2H), 7.62 (tt, *J* = 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.58 – 7.44 (m, 2H), 4.71 (q, *J*_{H-F} = 8.4 Hz, 2H).

2,2,2-Trifluoroethyl 4-methylbenzoate (A-II-2b)

Prepared from 0.3 mmol of **A-II-1c₂** to general procedure J. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ DCM 4:1) to provide **A-II-2b** as an oil (27 mg, 41%). Spectroscopic data are in agreement with the published data.^[45]



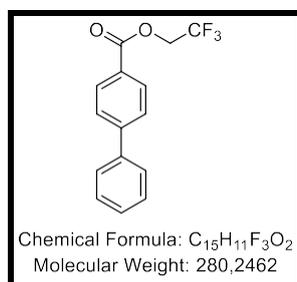
Rf 0.25 (petroleum ether/ DCM = 4:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.63 (q, *J* = 8.5 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165.2, 144.9, 130.2, 129.5, 125.8, 123.3 (q, *J* = 277.4 Hz), 60.8 (q, *J* = 36.6 Hz), 21.9.

2,2,2-Trifluoroethyl [1,1'-biphenyl]-4-carboxylate (A-II-2c)

Prepared from 0.3 mmol of **A-II-1c₃** to general procedure J. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ DCM 9:1) then (petroleum ether/DCM 3:2) to provide **A-II-2c** as an oil (50 mg, 60%). Spectroscopic data are in agreement with the published data.^[45]



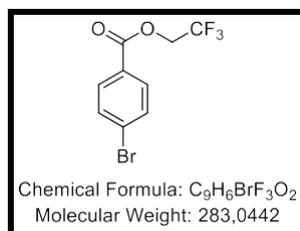
Rf 0.42 (petroleum ether/ DCM = 3:2).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 2H), 7.70 (dt, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 2H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.49 (tt, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 2H), 7.47 – 7.38 (m, 1H), 4.73 (q, *J*_{H-F} = 8.5 Hz, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.9, 146.7, 139.8, 130.6 (2C), 129.1 (2C), 128.5, 127.4 (2C), 127.3 (2C), 127.1, 121.8 (q, *J*_{C-F} = 276.2 Hz), 60.8 (q, *J*_{C-F} = 36.7 Hz).

2,2,2-Trifluoroethyl 4-bromobenzoate (A-II-2d)

Prepared from 0.3 mmol of **A-II-1c₄** to general procedure J. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ DCM 9:1) then (petroleum ether/DCM 3:2) to provide **A-II-2d** as an oil (40 mg, 47%).



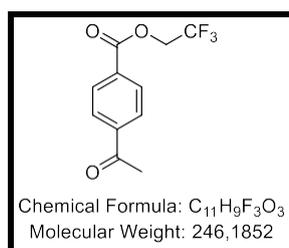
Rf 0.52 (petroleum ether/ DCM = 3:2).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.69 (q, *J*_{H-F} = 8.4 Hz, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.3, 132.1 (2C), 131.5 (2C), 129.3, 127.3, 123.0 (q, *J*_{C-F} = 277.2 Hz), 61.0 (q, *J*_{C-F} = 36.7 Hz).

2,2,2-Trifluoroethyl 4-acetylbenzoate (A-II-2e)

Prepared from 0.3 mmol of **A-II-1c₅** to general procedure J. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ DCM 9:1) then (petroleum ether/DCM 3:2) to provide **A-II-2e** as an oil (40 mg, 54%). Spectroscopic data are in agreement with the published data.^[46]



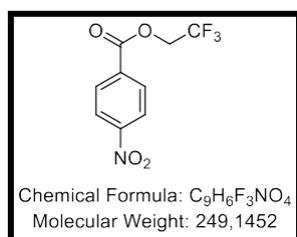
Rf 0.24 (petroleum ether/ DCM = 3:2).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.73 (q, *J*_{H-F} = 8.5 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 197.4, 164.2, 141.0, 132.1, 130.3 (2C), 128.4 (2C), 123.0 (q, *J*_{C-F} = 277.0 Hz), 61.1 (q, *J*_{C-F} = 36.8 Hz), 27.0.

2,2,2-Trifluoroethyl 4-nitrobenzoate (A-II-2f)

Prepared from 0.3 mmol of **A-II-1c₆** to general procedure J. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether/ DCM 9:1) then (petroleum ether/DCM 3:2) to provide **A-II-2f** as an oil (40 mg, 54%). Spectroscopic data are in agreement with the published data.^[47]



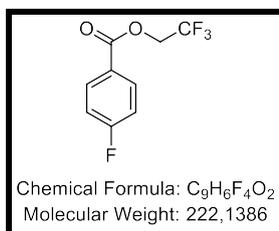
Rf 0.35 (petroleum ether/ DCM = 3:2).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.26 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.76 (q, *J*_{H-F} = 8.3 Hz, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 163.2, 151.1, 133.7, 131.2 (2C), 123.8 (2C), 122.7 (q, *J*_{C-F} = 280.7 Hz), 61.4 (q, *J*_{C-F} = 37.0 Hz).

2,2,2-Trifluoroethyl 4-fluorobenzoate (A-II-2g)

Prepared from 0.3 mmol of **A-II-1c₇** to general procedure J. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether) then (petroleum ether/DCM 3:2) to provide **A-II-2g** as an oil (45 mg, 67%). Spectroscopic data are in agreement with the published data.^[45]



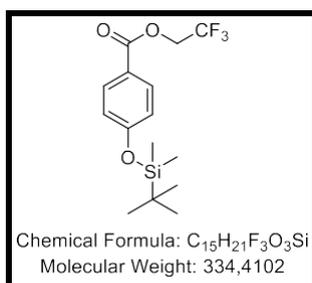
Rf 0.57 (petroleum ether/ DCM = 3:2).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (td, *J* = 8.8, 1.1 Hz, 2H), 7.15 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.69 (q, *J*_{H-F} = 8.4 Hz, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.6, 164.5 (d, *J*_{C-F} = 107.5 Hz), 132.7 (d, *J*_{C-F} = 9.5 Hz, 2C), 124.7, 123.1 (q, *J*_{C-F} = 277.1 Hz), 115.8 (d, *J*_{C-F} = 23.2 Hz, 2C), 60.9 (q, *J*_{C-F} = 36.7 Hz).

2,2,2-Trifluoroethyl 4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)benzoate (A-II-2h)

Prepared from 0.3 mmol of **A-II-1c₈** to general procedure J. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether) then (petroleum ether/DCM 3:2) to provide **A-II-2h** as an oil (39 mg, 39%).



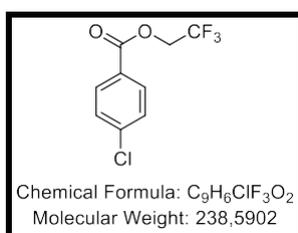
Rf 0.39 (petroleum ether/ DCM = 3:2).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (dd, *J* = 8.9, 1.2 Hz, 2H), 6.89 (dd, *J* = 8.6, 1.1 Hz, 2H), 4.67 (q, *J*_{H-F} = 8.1 Hz, 2H), 1.01 (s, 9H), 0.26 (s, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.7, 161.0, 132.2 (2C), 123.2 (d, *J*_{C-F} = 279.1 Hz), 121.3, 120.1 (2C), 60.6 (q, *J*_{C-F} = 36.7 Hz), 25.6, 18.3, -4.4.

2,2,2-Trifluoroethyl 4-chlorobenzoate (A-II-2i)

Prepared from 0.3 mmol of **A-II-1c₉** to general procedure J. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether) then (petroleum ether/DCM 3:2) to provide **A-II-2i** as an oil (26 mg, 36%). Spectroscopic data are in agreement with the published data.^[45]



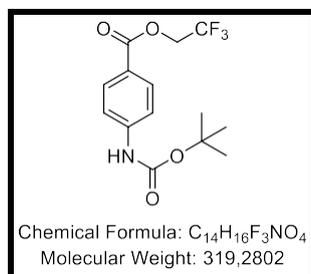
Rf 0.55 (petroleum ether/ DCM = 3:2).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 2H), 7.46 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 2H), 4.70 (q, *J*_{H-F} = 8.4 Hz, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.2, 140.6, 131.4 (2C), 129.1 (2C), 126.8, 123.0 (d, *J*_{C-F} = 277.2 Hz), 61.0 (q, *J*_{C-F} = 36.8 Hz).

2,2,2-Trifluoroethyl 4-((tert-butoxycarbonyl)amino)benzoate (A-II-2j)

Prepared from 0.3 mmol of **A-II-1c₁₀** to general procedure J. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether) then (petroleum ether/DCM 3:2) to provide **A-II-2j** as a white solid (33 mg, 34%).



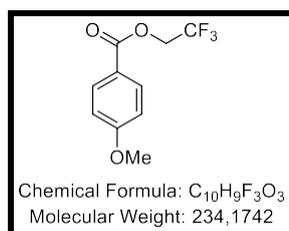
Rf 0.38 (petroleum ether/ DCM = 3:2).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.67 (q, *J*_{H-F} = 8.4 Hz, 2H), 1.53 (s, 9H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.6, 152.1, 143.7 131.5 (2C), 124.6 (d, *J*_{C-F} = 288.2 Hz), 122.4, 117.5 (2C), 81.5, 60.7 (q, *J*_{C-F} = 36.6 Hz), 28.3 (3C).

2,2,2-Trifluoroethyl 4-methoxybenzoate (A-II-2k)

Prepared from 0.3 mmol of **A-II-1c₁₁** to general procedure J. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether) then (petroleum ether/DCM 3:2) to provide **A-II-2k** as an oil (23 mg, 33%). Spectroscopic data are in agreement with the published data.^[47]



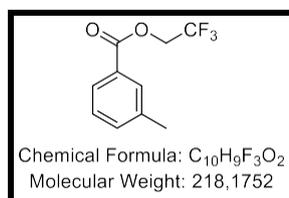
Rf 0.41 (petroleum ether/ DCM = 3:2).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (dd, *J* = 8.9, 1.6 Hz, 2H), 6.95 (dd, *J* = 8.9, 1.3 Hz, 2H), 4.66 (q, *J*_{H-F} = 8.5 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.7, 164.1, 132.2 (2C), 123.3 (q, *J*_{C-F} = 277.1 Hz), 120.7, 113.9 (2C), 60.6 (q, *J*_{C-F} = 36.6 Hz), 55.5.

2,2,2-Trifluoroethyl 3-methylbenzoate (A-II-2l)

Prepared from 0.3 mmol of **A-II-1c₁₂** to general procedure J. The crude compound was purified by column chromatography over silica gel (petroleum ether) then (pentane/ DCM 9:1) to provide **A-II-2l** as an oil (23 mg, 34%). Spectroscopic data are in agreement with the published data.^[45]



Rf 0.26 (pentane/ DCM = 9:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 – 7.85 (m, 2H), 7.49 – 7.32 (m, 2H), 4.69 (q, *J*_{H-F} = 8.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165.2, 138.5, 134.7, 130.5, 128.6, 128.3, 127.2, 123.2 (d, *J*_{C-F} = 277.1 Hz), 60.8 (q, *J*_{C-F} = 36.5 Hz), 21.3.

VII. Références bibliographiques

- [1] K. Yoshihara *et. al.*, *New J. Chem.* **2019**, *43*, 6472-6479.
- [2] M. Shahid, S. S. Razi, P. Srivastava, R. Ali, B. Maiti, A. Misra, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9076-9084.
- [3] X. Chen, Y. Yin, K. Tanaka, H. Kita, K.-I. Okamoto, *High Perf. Poly.* **2006**, *18*, 637-654.
- [4] Y. Zhong, W.-Y. Wu, S.-P. Yu, T.-Y. Fan, H.-T. Yu, N.-G. Li, Z.-H. Shi, Y.-P. Tang, J.-A. Duan, *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 291-298.
- [5] M. Zhang, A. Luo, Y. Shi, R. Su, Y. Yang, J. You, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 11802-11807.
- [6] Fournisseur : Aurora Building Blocks 12, États-Unis (accès: 28/05/2024).
- [7] Fournisseur : BLD Pharm (accès: 28/05/2024).
- [8] Astellas Pharma Inc., World Intellectual Property Organization, WO2010001946 A1 **2010**.
- [9] M. Kuzuya, A. Noguchi, S. Kamiya, T. Okuda, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 2313-2322.
- [10] Foshan Saiweisi Pharmaceutical Technology Co., Ltd. China, CN108101884 A, **2018**.
- [11] Takeda Chemical Industries, Ltd. Japan, JP50089352 A, **1975**.
- [12] S. P. Y. Cutulica, J. A. Murphy, H. Farwahaa, S.-Z. Zhoua, E. Chrystal, *Synlett* **2008**, *14*, 2132-2136.
- [13] L. Ilies, Q. Chen, X. Zeng, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5221-5223.
- [14] M. Komatsuda, H. Ohki, H. Kondo Jr., A. Suto, J. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 3270-3274.
- [15] Genentech, Inc. World Intellectual Property Organization, WO2006069063 A1, **2006**.
- [16] L. K. Sydnes, S. H. Hansen, I. C. Burkow, L. J. Saethre, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5205-5208.
- [17] Y. Mao, J. Jiang, D. Yuan, X. Chen, Y. Wang, L. Hu, Y. Zhang, *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 2900-2908.
- [18] J. Jiang, D. Yuan, C. Ma, W. Song, Y. Lin, L. Hu, Y. Zhang, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 2, 279-284.
- [19] M. Ramos-Martín, N. Ríos-Lombardía, J. González-Sabín, S. E. García-Garrido, C. Concellón, A. Presa Soto, V. del Amo, J. García-Álvarez, *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202301736.
- [20] P. Gautam, R. Gupta, B. M. Bhanage, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3431-3437.
- [21] A. Jaiswal, A. K. Sharma, K. N. Singh, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 1623-1628.
- [22] Y. Yang, Q. Zhou, J. Cai, T. Xue, Y. Liu, Y. Jiang, Y. Su, L. Chung, D. A. Vicic, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 5275-5282.
- [23] T. Kesharwani, R. C. Larock, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 26, 6090-6102.
- [24] Y. Mao, J. Zhang, Z. Lu, Z. Xie, *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 3009-3012.
- [25] M. Odajima, K. Tajima, N. Fukui, H. Shinokubo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 15838-15843.
- [26] R. H. Limaye, P. Gaur, M. V. Paradkar, A. D. Natu, *Synt. Comm.*, **2010**, *42*, 313-319.
- [27] J. Fan, Y. Qian, H. Wei, R. Z. Luo, US Patent 2022112204A1, **2022**.
- [28] R. J. Bailey, P. Card, H. Shechter, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6096-6103.

- [29] G. J. Bird, G. J. Farquharson, K. G. Watson, US Patent 4640708, **1984**.
- [30] G. E. Boswell, J. F. Licause, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6592-9594.
- [31] P. Dong, K. Majeed, L. Wang, Z. Guo, F. Zhou, Q. Zhang, *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 4855-4858.
- [32] C. Berrou, S. Prévost, *Adv. Syn. Cat.* **2021**, *363*, 4091-4095.
- [33] R. Mostoslavskii, *J. Org. Chem. USSR (English Translation)* **1972**, *8*, 2222.
- [34] J. F. Blake, L. E. Burgess, M. J. Chicarelli, C. J. Gail, Adam Cook, *et. al.*, US Patent 2019144444A1, **2019**.
- [35] Y. Tang, R. I. L. Meador, C. T. Malinchak, E. E. Harrison, K. A. McCaskey, M. C. Hempel, T. W. Funk, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 4, 1823-1834.
- [36] H. Takaaki, A. Teishiro, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1978**, *51*, 2068-2071.
- [37] G. He, C. Wu, J. Zhou, Q. Yang, C. Zhang, Y. Zhou, H. Zhang, H. Liu, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 13356-13362.
- [38] T. V. Q. Nguyen, J. A. Rodríguez-Santamaría, W. Yoo, S. Kobayashi, *Green Chem.* **2017**, *19*, 2501-2505.
- [39] J. Zhao, D. Liang, E. Robinson, F. Xue, *Microb. Pathog.* **2019**, *129*, 64-67.
- [40] S. Wang, X. Li, J. Zang, M. Liu, S. Zhang, G. Jiang, F. Ji, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 2672-2679.
- [41] J. D. Moseley, W. O. Moss, M. J. Welham, C. L. Ancell, J. Banister, S. A. Bowden, G. Norton, M. J. Young, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 58-66.
- [42] E. Tan, O. Quinero, M. E. de Orbe, A. M. Echavarren, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 2166-2172.
- [43] Y. Huang, J. Zhang, *Synthesis* **2022**, *54*, 3595-3604.
- [44] S. Maiti, S. Roy, P. Ghosh, A. Kasera, D. Maiti, *Angew. Chem. Int. Ed* **2022**, *61*, e202207472.
- [45] N. Mori, H. Togo, *Syn. Lett.* **2004**, *5*, 880-882.
- [46] Z. Li, Y. Zhang, K. Li, Z. Zhou, Z. Zha, Z. Wang, *Sci. China. Chem.* **2021**, *64*, 2134-2141.
- [47] M. Vandamme, L. Bouchard, A. Gilbert, M. Keita, J.-F. Paquin, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6468-6471.

Titre : Fonctionnalisations régiosélectives des naphthalènes via des activations C-H : nouvelles méthodologies et applications en synthèse

Mots clés : Activations C-H, naphthalènes, méthodologies, catalyse, synthèse

Résumé : Cette thèse traite des réactions d'activations C-H régiosélectives sur le naphthalène. L'objectif est de développer plusieurs méthodologies pouvant être impliquées en synthèse de produits d'intérêt. Le premier projet de cette thèse a permis de fonctionnaliser des 1-carbonyl-naphthalènes en réalisant des fluoroalkylations fluoroalcénylations en position et des C8 par activation C-H, catalysée par du palladium. Divers groupements directeurs ont été employés, et il a été mis en évidence que l'amide méthylique et la cétone méthylique sont les meilleurs candidats pour ce type de réactivité. Le potentiel de ces réactions a permis de synthétiser de nombreux exemples variés en termes de fonctions chimiques et de positionnement des fonctions évaluées sur le cycle du naphthalène.

Le second projet a établi les conditions pour diverses halogénations du 1-naphthaldéhyde par activation C-H, également catalysées par du palladium. Nous avons trouvé des conditions permettant une activation régiosélective, soit en C2, soit en C8. Bien que l'étendue de la tolérance de cette méthode soit plus limitée que celle du premier projet, il a été possible de réaliser diverses applications, permettant la synthèse de squelettes de produits d'intérêt. Pour finir, nous avons appliqué la méthode d'halogénéation en C8 du 1-naphthaldéhyde à la synthèse d'une librairie de naphtholactames. Ces substrats ont été évalués dans le cadre de tests biologiques contre la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*. En parallèle, cette méthode a été employée dans la synthèse d'un produit naturel : l'aspergilline F, obtenue en 7 étapes.

Title : Regioselective functionalizations of naphthalenes via C-H activations: new methodologies and applications in synthesis

Keywords : C-H activations, naphthalene, methodologies, catalysis, synthesis

Abstract : This thesis deals with regioselective C-H activation reactions on naphthalene. The objective is to develop several methodologies that can be applied in the synthesis of products of interest. The first project of this thesis enabled the functionalization of 1-carbonyl-naphthalenes by performing fluoroalkylations and fluoroalkenylations at the C8 position through C-H activation, catalyzed by palladium. Various directing groups were employed, and it was found that the methylene amide and methylene ketone are the best candidates for this type of reactivity. The potential of these reactions allowed the synthesis of numerous examples varied in terms of chemical functions and positioning on the naphthalene ring.

The second project established the conditions for various halogenations of 1-naphthaldehyde through C-H activation, also catalyzed by palladium. We found conditions allowing for regioselective activation, either at C2 or C8. Although the scope of this method's tolerance is more limited than the previous one, it was possible to achieve various applications, enabling the synthesis of skeletons of products of interest. Finally, we applied the C8 halogenation method of 1-naphthaldehyde to the synthesis of a library of naphtholactams. These substrates were evaluated in biological tests against the bacterium *Pseudomonas aeruginosa*. In parallel, this method was employed in the synthesis of a natural product: aspergilline F, obtained in 7 steps.