



HAL
open science

Vers le contrôle de la chiralité axiale des (hétéro)biaryles en l'absence de métaux de transition via le couplage

Catherine Demangeat

► To cite this version:

Catherine Demangeat. Vers le contrôle de la chiralité axiale des (hétéro)biaryles en l'absence de métaux de transition via le couplage. Chimie organique. Université de Lorraine, 2018. Français. NNT : 2018LORR0232 . tel-02103051

HAL Id: tel-02103051

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-02103051>

Submitted on 18 Apr 2019

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Vers le Contrôle de la Chiralité Axiale des (Hétéro)biaryles en l'Absence de Métaux de Transition via le Couplage *Aryne*

❖ Résumé

L'objectif de ce travail de thèse est de développer une nouvelle voie d'accès aux hétérobiaryles à chiralité axiale selon une stratégie de synthèse atropoénantiosélective réalisée en l'absence de métaux de transition. Le projet combine une méthode de construction de la liaison Csp²-Csp² appelée couplage *Aryne*, et une approche énantiosélective, le concept ICE (*ionic chiral environment*). Ce concept repose sur la mise en œuvre de ligands chiraux en tant que stabilisants du métal (Li) à partir d'un partenaire de couplage organolithié. L'environnement chiral résultant des agrégats chiraux générés doit permettre d'induire la chiralité lors de l'étape de couplage.

La première partie de ce travail a consisté à développer une version hétérocyclique du couplage *Aryne* en conditions achirales. Les résultats obtenus à l'issue de cette étude ont permis de relier la nature électronique du partenaire hétérocyclique à sa réactivité dans le couplage. Le thiophène en particulier a fourni de très bons résultats ce qui nous a permis de développer davantage la méthode. La seconde partie de ce travail a eu pour objectif de développer le couplage étudié dans des conditions de solvants adaptées à la formation des agrégats mixtes chiraux envisagés. Cette étude a permis de mettre en évidence l'influence remarquable d'une gamme de plusieurs ligands (polyéthers, polyamines, aminoalcooates,...) et sels (Li, Zn, K,...) sur le couplage développé en solvant apolaire. Par la suite, les conditions de couplages optimales ont été étendues à différents hétérocycles avec succès. En parallèle, des calculs théoriques de la densité fonctionnelle ont permis d'appuyer plusieurs de nos résultats ; ces calculs ont également fourni une analyse détaillée du mécanisme du couplage *Aryne*. Enfin, la dernière partie de ce manuscrit a concerné le couplage d'un partenaire hétérocyclique encombré des dérivés du thiophène et du benzothiophène.

❖ Mots clés

Hétérobiaryle – Aryne – lithiation sélective – effet de solvant – effet de sel – chiralité axiale.

❖ Abstract

The aim of this thesis work was to provide a novel access to axially chiral heterobiaryls following a transition metal free atropoenantioselective synthetic route. This project combines the Csp²-Csp² *Aryne* coupling methodology, and an enantioselective approach, the ICE concept (*ionic chiral environment*). This concept relies on the implementation of chiral ligands as metal (Li) stabilizers with organolithium coupling partners. The chiral environment resulting from the chiral aggregates obtained must induce chirality during the coupling step.

The first part of this work aimed to develop an heterocyclic version of the *Aryne* route in achiral conditions. The results of this study revealed a clear correlation between the electronic nature of the heterocyclic partner and its reactivity in the *Aryne* coupling. Thiophene, especially, proved to furnish promising results and allowed us to further develop the method. Second part of this work aimed to develop the reaction in the appropriate solvent conditions so that chiral mixed metal aggregates could be envisioned. This study outlined the remarkable effect of external chelating ligands (polyethers, polyamines, aminoalkoxides,...) and salt additives (Li, Zn, K,...) on the *Aryne* coupling reaction in apolar media. The best reaction conditions emerging from this work were then successfully applied to others heterocyclic coupling partners. In parallel, theoretical calculations using density functional theory showed good agreement with experimental work and allowed us to propose mechanistic scheme for the reaction. Last part of this work focused on the reaction of hindered heterocyclic coupling partners with thiophene and benzothiophene derivatives.

❖ Keywords

Heterobiaryl – Aryne – selective lithiation – solvent effect – salt effect – axial chirality.

Vers le contrôle de la chiralité axiale des (Hétéro)biaryles en l'absence de métaux de transition via le couplage *Aryne*

Thèse

CATHERINE DEMANGEAT

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de
Docteur de l'Université de Lorraine
Mention : Chimie et Physico-chimie Moléculaires

Le 23 Novembre 2018

❖ Président du jury :

Dr. Frédéric Leroux
ECPM, Université de Strasbourg

❖ Rapporteurs :

Dr. Damien Bonne
Université d'Aix Marseille

Pr. Anne-Sophie Castanet
Université du Maine

❖ Examineur :

Dr. Armen Panossian
ECPM, Université de Strasbourg

❖ Directeur et co-directrice de thèse :

Pr. Yves Fort
Université de Lorraine

Dr. Corinne Comoy
Université de Lorraine



ANR



**Université de Lorraine – Faculté des Sciences et technologies
Ecole Doctorale C2MP**

THÈSE

présentée pour l'obtention du titre de
Docteur de l'Université de Lorraine
en Chimie et Physico-Chimie moléculaires

par

Catherine DEMANGEAT

**Vers le Contrôle de la Chiralité Axiale
des (Hétéro)biaryles en l'Absence de Métaux de
Transition via le Couplage *Aryne***

Soutenance publique le 23 novembre 2018 devant le jury suivant

Rapporteurs :	Mme Anne-Sophie CASTANET	Professeur, Université du Maine
	M. Damien BONNE	Maître de Conférences, Université d'Aix-Marseille
Examineurs :	M. Armen PANOSSIAN	Chargé de Recherche CNRS, Université de Strasbourg
	M. Frédéric LEROUX	Directeur de Recherche CNRS, Université de Strasbourg
Directeur :	M. Yves FORT	Professeur, Université de Lorraine
Co-directrice :	Mme Corinne COMOY	Maître de Conférences, Université de Lorraine

L2CM – Laboratoire Lorrain de Chimie Moléculaire – UMR7053
Faculté des Sciences et Technologies, Université de Lorraine
B.P. 70239, 54506 Vandoeuvre-lès-Nancy

Remerciements

Ces travaux ont été réalisés au sein du Laboratoire Lorrain de Chimie Moléculaire, L2CM (UMR 7053) de la Faculté des Sciences et Technologies de l'Université de Lorraine.

En premier lieu, je tiens à assurer ma profonde gratitude à l'ensemble des membres du jury pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant de lire et de juger ce travail. Je remercie cordialement Madame Anne-Sophie Castanet (Professeur à l'Université du Maine) et Monsieur Damien Bonne (Maître de conférences à l'Université d'Aix Marseille) pour le temps qu'ils ont consacré à la lecture de ce manuscrit en acceptant d'en être les rapporteurs. J'adresse à Monsieur Armen Panossian (Chargé de recherche à l'Université de Strasbourg) et à Monsieur Frédéric Leroux (Directeur de recherche à l'Université de Strasbourg) mes remerciements les plus sincères pour avoir accepté de prendre part à ce jury.

Je souhaite exprimer toute ma reconnaissance à Monsieur Yves Fort et Madame Corinne Comoy, respectivement directeur et co-directeur de thèse pour la confiance qu'ils m'ont accordée en me proposant ce sujet de thèse. Je les remercie pour m'avoir encadrée durant ces trois années, et pour m'avoir appris la jolie langue de la chimie organique. Qu'ils trouvent ici l'expression de toute mon estime.

Mes remerciements vont également à Monsieur Romain Ramozzi, Madame Francesca Ingrosso, et Monsieur Manuel Ruiz-Lopez pour avoir effectué les calculs associés à la partie théorique de cette étude. Je remercie plus particulièrement Madame Francesca Ingrosso pour son encadrement dans ce travail et pour la contribution précieuse qu'elle y a apportée. Qu'elle trouve ici l'expression de toute mon amitié.

Je remercie Messieurs François Dupire et Fabien Lachaud, du service de spectrométrie de masse ainsi que Madame Sandrine Adach du service de microanalyse pour leur assistance. Merci également à Madame Sabrina Parant et Monsieur Tioga Gulon.

J'adresse mes remerciements à l'ensemble des membres permanents de cette équipe pour m'avoir accompagnée durant ces quelques années : merci à Monsieur Philippe C. Gros, à Monsieur Marc Beley, à Madame Florence Dumarçay, ainsi qu'à Madame Sabrina Touchet, pour les quelques connaissances partagées ainsi que pour leurs conseils. Je remercie également Monsieur Emmanuel Lamouroux et Monsieur Stéphane Dumarçay pour les co-encadrements qui m'ont été confiés.

Je remercie Monsieur Tarak Saïed (Post-doctorant), pour m'avoir guidée depuis mes premiers stages dans ce laboratoire et jusqu'à ma soutenance. Ce fut un plaisir d'apprendre et de paillasser à tes côtés. Merci pour ton aide, tes conseils et ta gentillesse.

Merci également à mes collègues doctorants, de ce laboratoire ou d'un autre : Mohamed, Dalel, Timothé, Hiba et David pour les quelques moments passés en leur compagnie.

Enfin, je remercie ma famille pour tout le soutien qu'ils m'ont apporté durant cette thèse. Merci à mes parents, à mes grands-parents ainsi qu'à mes frères et sœurs : Diane, Jean et Hedwige pour leur amour. Je leur dédie ce travail.

Sommaire

Abréviations	12
Introduction générale	14
Chapitre 1 : L'Atropo-isomérisme des biaryles	18
1.1. Les biaryles à chiralité axiale	20
1.1.1. Configuration des biaryles et nomenclature	20
1.1.2. Stabilité rotationnelle des biaryles	22
1.1.2.1. Influence des substituants <i>ortho</i>	23
1.1.2.2. Influence des substituants <i>péri</i>	28
1.1.2.3. Influence des substituants <i>méta</i>	29
1.1.2.4. Influence des substituants <i>para</i>	31
1.1.2.5. Influence d'une chaîne pontante reliant les cycles	34
1.2. Cas des hétérobiaryles à chiralité axiale	37
1.2.1. Influence de la taille de l'hétérocycle : hétérocycles à 5 chaînons	38
1.2.2. Influence de la nature de l'hétéroatome	41
1.2.3. Position et nombre d'hétéroatomes : influence des doublets non liants	43
1.2.4. Présence de l'hétéroatome dans la liaison biarylique : axes de rotation C-N/N-N	50
1.2.5. Propriétés chélatantes des hétéroatomes	52
1.2.5.1. Liaisons Hydrogènes Intramoléculaires (IMHBs)	52
1.2.5.2. Effet orthogonal	54
1.2.5.3. Coordination avec des centres métalliques	55
1.2.5.4. Utilisation des hétérobiaryles à chiralité axiale pour la catalyse asymétrique	56
1.3. Conclusion	58
Chapitre 2 : Synthèse des hétérobiaryles à chiralité axiale	60
2.1. Couplages <i>atropo</i> -sélectifs directs	62
2.1.1. Stratégies de synthèse <i>atropo</i> -diastéréosélectives	63
2.1.1.1. Couplages <i>atropo</i> -diastéréosélectifs utilisant une agrafe chirale	63
2.1.1.2. Couplages <i>atropo</i> -diastéréosélectifs intermoléculaires utilisant un auxiliaire de chiralité	66
2.1.1.3. Couplages <i>atropo</i> -diastéréosélectifs intermoléculaires : transfert de la chiralité	

planaire à la chiralité axiale	71
2.1.2. Stratégies de synthèse <i>atropo</i> -énantiosélectives	72
2.1.2.1. Couplages <i>atropo</i> -énantiosélectifs utilisant un groupe partant chiral	72
2.1.2.2. Couplages <i>atropo</i> -énantiosélectifs catalysés par les métaux de transition	73
2.1.2.3. Couplages <i>atropo</i> -énantiosélectifs organocatalysés	77
2.2. Couplages <i>atropo</i> -sélectifs par construction de cycle	79
2.2.1. Constructions de cycles <i>atropo</i> -diastéréosélectives	80
2.2.2. Constructions de cycles <i>atropo</i> -énantiosélectives	83
2.2.2.1. Catalyses par les métaux de transition	83
a) Cycloaddition [2+2+2]	83
b) Cyclisations intramoléculaires	85
2.2.2.2. Procédés organocatalysés	88
2.3. Transformations <i>atropo</i> -sélectives d'hétérobiaryles prochiraux	94
2.3.1. Désymétrisation d'hétérobiaryles configurationnellement stables mais achiraux	95
2.3.2. Conversion <i>atropo</i> -sélective d'hétérobiaryles chiraux mais configurationnellement instables : Méthodes de résolutions cinétiques dynamiques	98
2.3.2.1. Résolution cinétique dynamique par l'introduction énantiosélective d'un substituant <i>ortho</i>	98
2.3.2.2. Résolution cinétique dynamique par formation <i>atropo</i> -sélective d'un pont	103
2.3.2.3. Résolution cinétique dynamique par coupure d'un pont via un intermédiaire métallacycle ponté	106
2.3.2.4. Résolution dynamique sous contrôle thermodynamique	108
2.4. Etude introductive sur le couplage <i>Aryne</i>	109
2.5. Conclusion	116
Chapitre 3 : Mise au point du couplage <i>Aryne</i> en série hétérocyclique	118
3.1. Réactivité nucléophile des (hétéro)aryles lithiés: étude préliminaire	119
3.2. Développement du couplage <i>Aryne</i> en série hétérocyclique	123
3.2.1. Influence du partenaire hétéroaromatique sur le couplage : premiers essais	123
3.2.2. Métallation des pyridines par les alkylolithiens : rappels bibliographiques	129
3.2.3. Focus sur le couplage <i>Aryne</i> des méthoxypyridines	132
3.2.3.1. Rappels sur les conditions de métallation des 2- et 3-méthoxypyridines	132

3.2.3.2. Couplage <i>Aryne</i> des 2- et 3-méthoxypyridines	135
3.2.4. Optimisation du couplage <i>Aryne</i> avec le 3-bromothiophène comme substrat modèle	138
3.3. Développement du couplage <i>Aryne</i> en milieu apolaire	141
3.3.1. Réactivité des organolithiens en milieu non-coordinant	141
3.3.2. Etude de la lithiation du 3-bromothiophène en solvant apolaire	154
3.3.3. Couplage <i>Aryne</i> en milieu apolaire : utilisation du ligand DME	158
3.3.4. Evaluation des ligands pour le couplage <i>Aryne</i> du 3-bromothiophène dans le toluène	160
3.3.5. Influence du précurseur d' <i>aryne</i> sur le couplage	166
3.3.6. Effets des sels	170
3.3.6.1. Rappels sur les effets de sel observés avec les dérivés organométalliques polaires	170
3.3.6.2. Influence du bromure de lithium sur la réaction de couplage du 3-bromothiophène.	175
3.3.6.3. Effets d'une gamme de sels variés sur la réaction de couplage du 3-bromothiophène.	177
3.3.6.4. Couplage <i>Aryne</i> des différents partenaires hétérocycliques en milieu apolaire dans les conditions de réactions optimales.	183
3.3.7. Conclusion	185
3.4. Partie théorique: Etude mécanistique du couplage <i>Aryne</i> et effets de milieu.	187
3.4.1. Couplage du 3-Lithiothiophène avec le 1,2-dibromobenzène dans le toluène	188
3.4.2. Couplage du 3-Lithiothiophène avec le 1,2-dibromobenzène : effets de milieu	189
3.4.3. Couplage du PhLi avec le 1,2-dibromobenzène	191
3.4.4. Conclusion	194
Chapitre 4 : Polyfonctionnalisation sélective du thiophène et du benzothiophène par voie organométallique polaire : vers le couplage <i>Aryne</i> d'un partenaire encombré	196
4.1. Etude bibliographique : préparation des thiophènes polyfonctionnalisés	196
4.1.1. Introduction	196
4.1.2. Synthèse de thiophènes polysubstitués par construction du cycle thiényl	197
4.1.3. Fonctionnalisation du thiophène à partir de l'hétérocycle préconstruit	203
4.1.3.1. Fonctionnalisation par les organolithiens	203
4.1.3.2. Fonctionnalisation par les organomagnésiens	207
4.1.3.3. Couplages catalysés par les métaux de transition	211
4.1.4. Conclusion	213
4.2. Polyfonctionnalisation régiosélective du 3-bromothiophène par voie organométallique polaire	214

4.2.1. Etude de la lithiation du 3-bromothiophène	215
4.2.2. Métallation du 2,5- bis(triméthylsilyl)-3-bromothiophène 113a	220
4.2.3. Métallation du (3-bromothiophèn-2-yl)triméthylsilane 112a	225
4.2.4. Métallation du (3-bromo-5-(méthylthio)thiophèn-2-yl)triméthylsilane 118a	231
4.3. Fonctionnalisation sélective à partir du 3,4-dibromothiophène 122	232
4.4. Fonctionnalisation sélective à partir du 3-bromobenzo[<i>b</i>]thiophène	235
4.5. Essais préliminaires de couplage des thiophènes et benzothiophènes substitués	237
4.6. Conclusion	240
Conclusion générale	242
Chapitre 5 : Partie expérimentale	245
5.1. Indications générales	245
5.1.1. Réactifs	245
5.1.2. Solvants	245
5.1.3. Purifications	245
5.1.4. Analyses	246
5.2. Préparation des bases lithées	246
5.3. Préparation des (hétéro)aromatiques lithiés	247
5.4. Chapitre 3 : Mise au point du couplage <i>Aryne</i> en série hétérocyclique	249
5.4.1. Réactivité nucléophile des hétéroaromatiques lithiés : étude préliminaire	249
9-Phényl-9-fluorénol 87a	249
9-(3-Pyridyl)-9-fluorénol 87b	250
2-Phénylpyrazine 88a	250
2-(3-Pyridyl) pyrazine 88b	251
5.4.2. Développement du couplage <i>Aryne</i> en série hétérocyclique	251
2-Bromobiphényle 91a	252
3-(2-Bromophényl)pyridine 91b	252
2-(2-Bromophényl)furane 91c	252
3-(2-Bromophényl)thiophène 91d	253
3-(2-Bromophényl)benzo[<i>b</i>]thiophène 91e	253
2-(2-Bromophényl)benzo[<i>b</i>]thiophène 91f	254
2-(2-Bromophényl)- <i>N,N</i> -diméthylpyridin-4-amine 91h	254
2'-Bromo-2,5-diméthoxybiphényle 91j	255
<i>N</i> -(2-bromophényl)- <i>N</i> -méthylpyridin-4-amine 96	255

5.4.3. Focus sur le couplage <i>Aryne</i> des méthoxypyridines	256
2-méthoxy-3-(triméthylsilyl)pyridine 97	256
3-méthoxy-2-(triméthylsilyl)pyridine 98a	256
3-(2-bromophényl)-2-méthoxypyridine 99a	257
2-(2-bromophényl)-3-méthoxypyridine 99b	257
5.4.4. Développement du couplage <i>Aryne</i> en milieu apolaire	258
2-Iodobiphényle 105a	258
3-(2-Iodophényl)pyridine 105b	259
2-(2-Iodophényl)furane 105c	259
3-(2-Iodophényl)thiophène 105d	260
2-(2-iodophenyl)benzo[<i>b</i>]thiophène 105f	260
2'-Iodo-2,5-diméthoxybiphényle 105j	261
5.5. Chapitre 4 : Polyfonctionnalisation sélective du thiophène et du benzothiophène par voie organométallique polaire : vers le couplage <i>Aryne</i> d'un partenaire encombré	262
5.5.1. Polyfonctionnalisation régiosélective du 3-bromothiophène par voie organométallique polaire	262
5-5.1.1. Etude de la lithiation du 3-bromothiophène	262
3-Bromo-2-(triméthylsilyl)-thiophène 112a	262
3-Bromo-2,5-bis(triméthylsilyl)thiophène 113a	262
3-Bromo-2,5-bis(méthylthio)thiophène 113b	263
3-Bromo- <i>N,N,N',N'</i> -tétraéthylthiophèn-2,5-dicarboxamide 113c	264
3-Triméthylsilylthiophène 114a	264
5-5.1.2. Métallation du 3-bromo-2,5-bis(triméthylsilyl)thiophène 113a	265
2,4,5-Tris(triméthylsilyl)-4-bromothiophène 115a	265
3-Bromo-4-(méthylthio)-2,5-bis(triméthylsilyl)-thiophène 115b	265
2,3,5-Tris(triméthylsilyl)thiophène 116a	266
<i>N,N</i> -Diéthyl-2,5-bis(triméthylsilyl)thiophène-3-carboxamide 116b	267
5-5.1.3. Métallation du 3-Bromo-2-triméthylsilyl-thiophène 112a	267
3-Bromo-2-(méthylthio)thiophène 112b	267
3-Bromo-2-(méthylthio)-5-(triméthylsilyl)thiophène 119a	268
3-Bromo- <i>N,N</i> -diéthylthiophèn-2-carboxamide 112c	268
3-Bromo- <i>N,N</i> -diéthyl-5-(triméthylsilyl)thiophèn-2-carboxamide 119b	269

3-Bromo-5-(méthylthio)-2-(triméthylsilyl)thiophène 118a	269
5-5.1.4. Métallation du 3-bromo-5-(méthylthio)-2-(triméthylsilyl)thiophène 118a	270
3-Bromo-5-(méthylthio)-2,4-bis(triméthylsilyl)thiophène 121a	270
3-Bromo-4,5-bis(méthylthio)-2-(triméthylsilyl)thiophène 121b	271
5.5.2. Fonctionnalisation à partir du 3,4-dibromobenzène 122	271
(4-Bromothiophèn-3-yl)triméthylsilane 123	271
3,4-Bis(triméthylsilyl)thiophène 124	272
(4-Bromo-5-(méthylthio)thiophèn-3-yl)triméthylsilane 125	272
3,4-Dibromo-2,5-di(méthylthio)thiophène 126	273
5.5.3. Fonctionnalisation à partir du 3-bromobenzo[<i>b</i>]thiophène 84e	273
3-(Triméthylsilyl)benzo[<i>b</i>]thiophène 127a	273
3-Bromo-2-triméthylsilylbenzo[<i>b</i>]thiophène 128a	274
3-Bromo-2-(méthylthio)benzo[<i>b</i>]thiophène 128b	275
5.5.4. Essais préliminaires de couplage des thiophènes et benzo[<i>b</i>]thiophènes fonctionnalisés	275
Triméthyl(5-(méthylthio)-4-phénylthiophèn-3-yl)silane 130b	275
3-(2'-Iodophényl)-2-(méthylthio)benzo[<i>b</i>]thiophène 131d	276
3-(2'-Bromophényl)-2-(méthylthio)benzo[<i>b</i>]thiophène 132d	276

Abréviations

Å : Angström	ICE : Ionic chiral environment
aq. : Aqueux	IMHBs : Intramolecular hydrogen bonds
BINAP : 2,2'-Bis-(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle	kcal : Kilocalorie
BuLi : Butyllithium	LDA : Diisopropylamidure de lithium
°C : Degré Celsius	LiDMAE : Diméthylaminoéthanolate de lithium
cat. : En quantité catalytique	LiPM : Méthanolate de <i>N</i> -méthyl-2-pyrrolidin-2-yl lithium
CCM : Chromatographie sur couche mince	LTMP : 2,2,6,6-Tétraméthylpipéridure de lithium
CPA : Chiral phosphoric acid	M : Masse molaire (g/mol)
Cp : Cyclopentadiényle	<i>m</i> -CPBA Acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
cp : Conversion percentage	Mes : Mésityle
DABCO : (1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane)	mmol : Millimole
dba : Dibenzylidèneacétone	mL : Millilitre
DCC : <i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimide	mol : Mole
DCE : 1,2-Dichloroéthane	mol% : Pourcentage molaire de réactif par mole de substrat
DCM : Dichlorométhane	MOM : Méthoxyméthyle
DDQ : 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone	NFSI : <i>N</i> -Fluorobenzenesulfonimide
DFT : Théorie de la fonctionnelle de la densité	RMN : Résonance magnétique nucléaire
DMA : Diméthylacétamide	PMDTA : <i>N,N,N',N'',N'''</i> -Pentaméthyl-diéthyl-triamine
DMAP : 4-Diméthylaminopyridine	ppm : Partie par million
DMDS : Diméthyldisulfure	QUINAP : 1-(2-Diphénylphosphino-1-naphthyl)isoquinoléine
DME : Diméthoxyéthane	rd : Rapport diastéréoisomérique
DMF : Diméthylformamide	re : Rapport énantiomérique
DoM : Directed ortho metalation	Rdt : Rendement
DMPU : <i>N, N'</i> -diméthylpropylèneurée	RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
δ : Déplacement chimique	SM : Spectrométrie de masse
Δ : Chauffage	TA : Temperature ambiante
ed : Excès diastéréoisomérique	TEEDA : Tétraméthylènediamine
ee : Excès énantiomérique	TFA : Acide trifluoroacétique
ER : Effective radius	THF : Tétrahydrofurane
éq. : Equivalent	TMEDA : Tétraméthyléthylènediamine
g : Gramme	TMP : Tétraméthylpipéridine
GC : Gas Chromatography	TMS : Triméthylsilyle
GCMS : Gas Chromatography - Mass Spectrometer	
K : Kelvin	
HétAr : Hétéroaryle	
HMPA : Hexaméthylphosphoramide	
Hz : Hertz	
HRMS : High Resolution Mass Spectrometry	

Introduction générale

Il y a maintenant plus d'un siècle, Pasteur développait les premières méthodes de résolution permettant l'accès à un unique énantiomère à partir de son racémique.¹ Depuis, l'importance des structures chirales à travers de vastes domaines d'application n'a cessé de croître. Ainsi, au cours des dernières années, les scientifiques se sont tournés vers le développement de nouvelles méthodes de synthèse visant à contrôler la chiralité sans passer par la phase de séparation. Ces méthodes – dites “stéréosélectives ou stéréospécifiques” – constituent aujourd'hui une branche entière de la chimie organique : celle de la synthèse asymétrique.

Les *atropo*-isomères² occupent une place de choix dans le domaine de l'asymétrie. Presque un siècle après la découverte du premier *atropo*-isomère par Christie et Kenner,³ les biaryles à chiralité axiale sont devenus les structures privilégiées d'un nombre croissant de composés d'intérêt.⁴ Ces derniers vont des produits naturels, ligands et catalyseurs chiraux, au domaine des matériaux et des produits pharmaceutiques.⁵ A titre d'indication, on considérait encore récemment qu'environ un produit pharmaceutique sur 20 contenait le motif biarylique.⁶ En conséquence, un nombre considérable de stratégies de synthèse visant à contrôler la chiralité axiale de ces composés a été développé, parmi lesquelles plusieurs concepts tout à fait originaux ont pu voir le jour.⁷

Alors que ces méthodes sont relativement bien établies dans la série des biphényles et des binaphthyles, l'accès à leurs analogues hétérocycliques – les hétérobiaryles – relève encore aujourd'hui d'un véritable challenge. En effet, la présence d'un hétéroatome dans la structure

¹ Kauffman, G. B.; Meyers, R. D., *J. Chem. Educ.* **1975**, *52*, 777-781.

² Les *atropo*isomères constituent une classe importante de composés chimiques de chiralité axiale. Ils se distinguent des autres composés chiraux en ce qu'ils peuvent être équilibrés (racémisés) thermiquement, comme les invertomères, tandis que pour les autres types d'énantiomères ce n'est généralement possible que par réarrangement chimique.

³ Christie, G. H.; Kenner, J. *J. Chem. Soc.* **1922**, *121*, 614-620.

⁴ a) Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Science* **2003**, *229*, 1691-1693. b) Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893-930.

⁵ a) Bringmann, G.; Gulder, T.; Gulder, T.; Breuning, M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 563-639. b) Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932-7934. c) Collings, P. J.; Hird, M. *Introduction to Liquid Crystals Chemistry and Physics*, Taylor and Francis, London, **1997**.

⁶ Hassa, J.; Sevignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359-1470.

⁷ Bringmann, G.; Mortimer, A. J. P.; Keller, P. A.; Gresser, M. J.; Garner, Breuning, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384-5427.

augmente de manière considérable le niveau de difficulté pour accéder à des structures chirales en raison de la faible stabilité rotationnelle des composés résultants, alors que le couplage direct de substrats encombrés demeure tout aussi difficile qu'en série biphénylique. Ainsi, aujourd'hui encore, rares sont les approches décrivant la synthèse *atropo*-sélective des furanes, pyrroles ou thiophènes à chiralité axiale. Pour autant, la présence d'un hétéroatome dans la structure biarylique présente des opportunités particulièrement attractives d'un point de vue synthétique et biologique.

Par ailleurs, la plupart des méthodes de création de la liaison (hétéro)aryle-aryle reposent sur des réactions de couplages croisés nécessitant l'emploi de métaux lourds qui posent d'importants problèmes de contamination dans le domaine de l'industrie pharmaceutique.⁸ En plus d'être toxiques, ces méthodes posent également un certain nombre de difficultés lorsqu'elles sont appliquées en série hétérocyclique :

- les propriétés chélatantes des hétéroatomes peuvent mener à un empoisonnement du catalyseur métallique.
- la réactivité parfois réduite de certains hétérocycles et la réactivité propre à chaque hétérocycle qui rend difficile l'extension d'une méthode de couplage efficace pour un hétérocycle, à d'autres hétérocycles.
- le contrôle de la régiosélectivité, qui se limite très souvent aux positions les plus réactives de l'hétérocycle.

Récemment, F. Leroux *et al.* ont mis au point une méthode de couplage efficace pour le couplage aryle-aryle des biaryles en l'absence de métaux de transition : le couplage *Aryne*.⁹ La méthode repose sur la génération *in situ* d'un intermédiaire aryne réactif et sur son piégeage instantané par un dérivé aromatique lithié conduisant aux biaryles attendus selon une réaction en chaîne fonction de la basicité relative des différents intermédiaires lithiés générés pendant la réaction. La méthode a été particulièrement bien développée par le groupe depuis ces dernières années et a permis d'accéder à toute une gamme de biaryles racémiques polyhalogénés de manière efficace. Plus récemment, le

⁸ a) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, **2002**. b) Geens, J.; De Witte, B.; Van der Bruggen, B. *Separ. Sci. and Technol.* **2007**, *42*, 2435-2449. c) Miyamoto, H.; Sakumoto, C.; Takekoshi, E.; Maeda, Y.; Hiramoto, N.; Itoh, T.; Kato, Y. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1054-1061.

⁹ a) Leroux, F.; Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4272-4274. b) Leroux, F. R.; Bonnafoux, L.; Heiss, C.; Colobert, F.; Lanfranchi, D. A. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2705-2713. c) Bonnafoux, L.; Colobert, F.; Leroux, F. R. *Synlett* **2010**, *19*, 2953-2955. d) Bonnafoux, L.; Gramage-Doria, R.; Colobert, F.; Leroux, F. R. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11008-11016. e) Diemer, V.; Begaud, M.; Leroux, F. R.; Colobert, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 341-354. f) Diemer, V.; Garcia, J. S.; Leroux, F. R.; Colobert, F. *J. Fluor. Chem.* **2012**, *134*, 146-155. g) Bonnafoux, L.; Leroux, F. R.; Colobert, F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1278-1287.

couplage a été appliqué à la synthèse *atropo*-diastéréosélective de quelques biaryles à chiralité axiale.¹⁰ Cependant, cette approche reste encore inexploree en série hétérocyclique.

Le projet de thèse développé dans ce manuscrit avait pour objectif l'élaboration d'une nouvelle voie d'accès aux hétérobiaryles à chiralité axiale par le développement d'une version *atropo*-énantiosélective du couplage *Aryne* avec un partenaire de couplage hétérocyclique. Pour atteindre cet objectif, nous nous proposons d'étudier une nouvelle approche, appelée concept *ICE* (*ionic chiral environment*), reposant sur l'utilisation d'un ligand chiral en tant que stabilisant du métal (Li). Cette approche consiste à générer un environnement chiral autour des espèces lithiées formées dans le milieu réactionnel par l'association de ces dernières avec un système chélatant porteur de l'information stéréochimique. Ainsi, les agrégats chiraux résultants devraient nous permettre d'induire la chiralité directement pendant l'étape de couplage pour conduire aux *atropo*-isomères désirés (Figure 1).

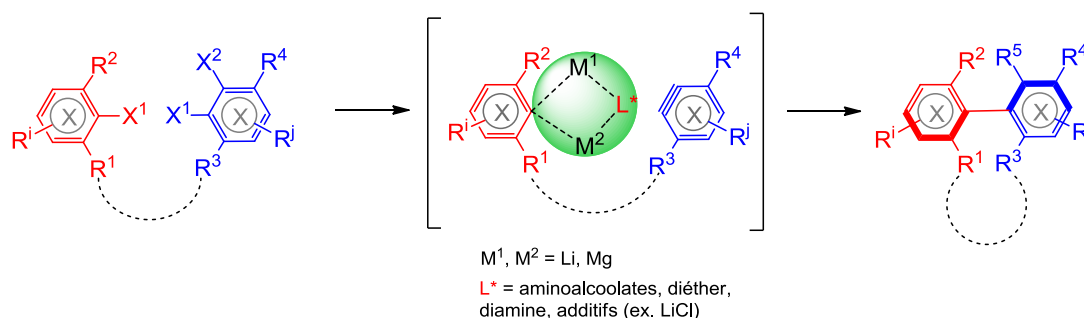


Figure 1 : Stratégie générale pour la synthèse des hétérobiaryles à chiralité axiale combinant le couplage *Aryne* et l'approche *ICE*

Notre manuscrit est divisé en quatre chapitres principaux. Le premier aborde le phénomène d'*atropo*-isomérisation : une définition assez large est tout d'abord donnée mais l'état de l'art reporté s'adresse davantage au cas des biaryles, et établit les principaux critères de stabilité les différenciant de leurs analogues hétérocycliques faisant l'objet de nos travaux. Le second chapitre de cette thèse est une étude bibliographique des stratégies de synthèse stéréosélectives développées jusqu'à ce jour pour la préparation des hétérobiaryles à chiralité axiale. Ce chapitre se concentre tant sur les hétérocycles à six qu'à cinq chaînons et tente, dans la mesure du possible, de fournir des exemples

¹⁰ a) Leroux, F. R.; Berthelot, A.; Bonnafoux, L.; Panossian, A.; Colobert, F. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14232-14236. b) Yalcouye, B.; Choppin, S.; Panossian, A.; Leroux, F. R.; Colobert, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6285-6294. c) Augros, D.; Yalcouye, B.; Choppin, S.; Chessé, M.; Panossian, A.; Leroux, F. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 497-503. d) Berthelot-Bréhier, A.; Panossian, A.; Colobert, F.; Leroux, F. R. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 634-644. e) Yalcouye, B.; Berthelot-Bréhier, A.; Augros, D.; Panossian, A.; Choppin, S.; Chessé, M.; Colobert, F.; Leroux, F. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 725-732. f) Augros, D.; Yalcouye, B.; Berthelot-Bréhier, A.; Chessé, M.; Choppin, S.; Panossian, A.; Leroux, F. R. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5208-5220. g) Panossian, A.; Leroux, F. R. *Chimia* **2016**, *70*, 43-47. h) Leroux, F.; Panossian, A.; Augros, D. *C. R. Chimie* **2017**, 682-692. i) Bortoluzzi, J.; Jha, V.; Levitre, G.; Fer, M. J.; Berreur, J. Masson, G.; Panossian, A.; Leroux, F. R. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 7751-7761.

variés d'hétérocycles. Les résultats de notre recherche débutent au chapitre trois : la première partie de ce chapitre concerne le développement du couplage *Aryne* en série hétérocyclique, en conditions achirales. Dans un deuxième temps, la mise en place du couplage en milieu non-coordinant est décrite. L'effet des ligands et des sels sur la réaction de couplage est examinée. Une analyse théorique de la réaction de couplage et des effets de milieu relevés complète finalement les résultats expérimentaux obtenus. Le quatrième et dernier chapitre rapporte nos résultats sur la fonctionnalisation des dérivés du thiophène et du benzothiophène nécessaires à l'obtention ultérieure des hétérobiaryles chiraux *via* le couplage d'un partenaire encombré. La conclusion générale du manuscrit tire enfin les enseignements issus de nos travaux et dresse les perspectives que ces derniers ouvrent.

CHAPITRE 1

L'Atropo-isomérisme des biaryles

Les biaryles sont une famille de molécules composées de deux noyaux aromatiques liés directement l'un à l'autre par une liaison simple C-C de type sp^2-sp^2 , appelée liaison biarylique. La rotation des cycles par rapport à cette liaison est un processus énergétique (thermique ou photochimique) qui conduit le composé à adopter plusieurs conformations possibles. Ces dernières sont caractérisées par un angle dièdre également appelé angle de torsion.

La chiralité des biaryles est donc une chiralité de type axiale par opposition à la chiralité centrale. La chiralité axiale résulte de l'arrangement de quatre substituants autour d'un axe, la liaison biarylique constituant l'axe de chiralité de la molécule. Le cas des biaryles est particulier dans le sens où la chiralité est associée au processus de rotation de la molécule, ce qui implique une interconversion possible entre les deux énantiomères (Schéma 1.1). Ces derniers sont reliés l'un à l'autre par une barrière énergétique. Selon la hauteur de cette barrière, la température et le temps, l'interconversion des deux isomères conduit à la racémisation du composé. Ce type d'isomérisation est appelé *atropo-isomérisation*.

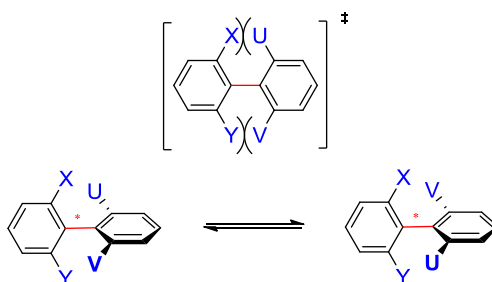


Schéma 1.1 : Atropo-isomérisme des biaryles à chiralité axiale

De manière générale, l'*atropo-isomérisation* peut être défini comme un cas particulier d'énantiomérisme, dans lequel les énantiomères correspondent à des conformères, pour lesquels la barrière énergétique d'interconversion est suffisamment élevée pour qu'un seul de ces deux isomères puisse être isolé. La rotation autour d'une liaison simple, qui permet le passage d'un énantiomère à l'autre, est empêchée par la présence de substituants encombrants, ce qui confère à la molécule considérée sa chiralité.

Pour compléter cette définition, il a bien sûr été nécessaire de définir une valeur à partir de laquelle la barrière énergétique d'interconversion pouvait être considérée comme suffisamment importante – donc l'interconversion comme suffisamment lente – pour permettre l'existence d'une espèce énantiopure. En 1983, Öki¹¹ a défini de manière arbitraire l'existence du phénomène d'*atropo*-isomérisme pour des conformères présentant, à la température de 300K, des temps de demi-vie τ d'au moins 1000 s (soit 16,7 min.). Ceci correspond à une barrière énergétique minimale de 22 kcal/mol (93,5 kJ/mol) à cette température.

Les biaryles à chiralité axiale sont les exemples les plus classiques du phénomène d'*atropo*-isomérisme. Christie et Kenner² l'ont découvert pour la première fois en 1922 lors de la résolution par cristallisation diastéréosélective d'un dérivé particulier de ce type de composé, l'acide 6,6'-dinitro-1,1'-biphényl-2,2'-dicarboxylique. Le terme "*atropo*-isomérisme" (issu du grec, *a* signifiant "ne pas" et *tropos* "tourner") a quant à lui été introduit quelques années plus tard par Kuhn¹² en 1933, et décrivait initialement ce phénomène dans le cas plus spécifique des biaryles. Néanmoins, cette notion s'est largement généralisée, et on retrouve aujourd'hui cette isomérisie dans un grand nombre de dérivés, que l'on regroupe généralement en différentes classes selon l'hybridation des atomes associés à la liaison impliquée dans la rotation (Figure 1.1).¹³

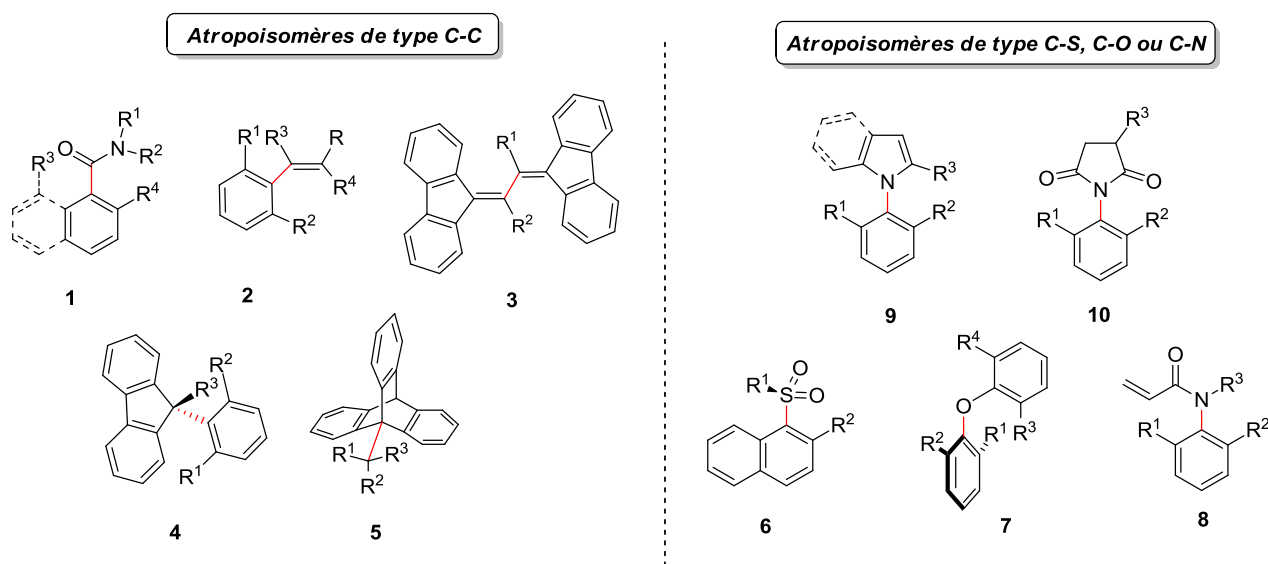


Figure 1.1: Exemples d'*atropo*-isomères.

On distingue ainsi les *atropo*-isomères de type sp^2 - sp^2 , comme par exemple les benzamides ou les naphtamides (*ortho/péri* substitués) **1**, les styrènes **2**, ou encore certains diènes **3**, et bien sûr les

¹¹ Öki, M. *Topics in Stereochemistry* **1983**, 1.

¹² Kuhn, R. *Stereochemie* Freudenberg, K. Ed. Deutike, F. **1933**, 803.

¹³ Eliel, E. L.; Wilen, S. H. dans *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley and Sons: New York, **1994**, p 1143.

biaryles. Les *atropo*-isomères de type sp^3 - sp^2 , sont des familles moins vastes et peu représentées dans le cas des produits naturels. Les 9-arylfuorènes **4** constituent un exemple typique de ces composés. Dans le cas de substrats particulièrement encombrés, quelques dérivés de type sp^3 - sp^3 peuvent également présenter ce type d'isomérisation, comme dans le cas des triptycènes **5**. Enfin, il est important d'ajouter qu'hormis la liaison C-C associée à ces quelques exemples, l'*atropo*-isomérisation peut également impliquer la rotation autour de liaisons de type C-Hétéroatome ou encore N-N.¹⁴ Les sulfones (C-S) **6**, diaryl éthers (C-O) **7**, anilides (C-N), **8** pyrroles/indoles (C-N) **9** ou encore imides (C-N) **10** en sont des illustrations.

Notons finalement que les systèmes à chiralité planaire, comme les cyclophanes (ou composés *ansa*), présentent également ce type d'isomérisation, qui ne se réfère par conséquent pas seulement aux composés à chiralité axiale.

1.1. Les biaryles à chiralité axiale

Dans le cas des biaryles, l'*atropo*-isomérisation est associée à un encombrement stérique trop important entre les substituants situés en *ortho* et *ortho'* de la liaison biarylique, qui empêche la libre rotation de chacun des deux cycles aromatiques autour de l'axe du biaryle. Ces derniers se fixent par conséquent dans une conformation où la répulsion stérique entre ces groupements (X-U et X-V ou Y-V et Y-U, Schéma 1.1) est minimale, c'est-à-dire où les deux cycles aromatiques se situent dans deux plans orthogonaux l'un par rapport à l'autre.

L'interconversion entre les deux énantiomères n'est alors possible que si un apport énergétique suffisant permet de surmonter la barrière énergétique reliant ces *atropo*-isomères, en passant par un état de transition où le biaryle adopte une conformation *quasi* planaire (Schéma 1.1).

Deux principales conditions sont alors nécessaires pour qu'un biaryle soit chiral :

- la stabilité rotationnelle de l'axe biarylique d'une part, et
- la présence de différents substituants de part et d'autre de cet axe, tel que $U \neq V$ et $X \neq Y$ (Schéma 1.1).

1.1.1. Configuration des biaryles et nomenclature

Contrairement à la chiralité centrale, la chiralité axiale n'impose pas la présence de quatre substituants différents, mais de seulement deux au moins (exemple **11**, Figure 1.2), afin d'éliminer

¹⁴ a) Kumarasamy, E.; Raghunathan, R.; Sibi, M. P.; Sivaguru, J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 11239-11300. b) Antognazza, P.; Benincori T.; Mazzoli, S.; Sannicolò, F.; Pilati, T. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1999**, 144-146, 405-408.

le plan de symétrie qui se présenterait dans le cas où $X=Y$ (ou $U=V$).¹⁵ Toutefois, certains biaryles avec quatre substituants identiques (ou deux sur le même cycle aromatique) en *ortho/ortho'* de la liaison biarylique peuvent également être chiraux ; il suffit pour cela qu'un élément ou un groupement supplémentaire désymétrise le biaryle, comme par exemple, la présence d'un substituant en *métra*, ou celle d'un hétéroatome dans les cycles aromatiques (composé **12**, Figure 1.2).

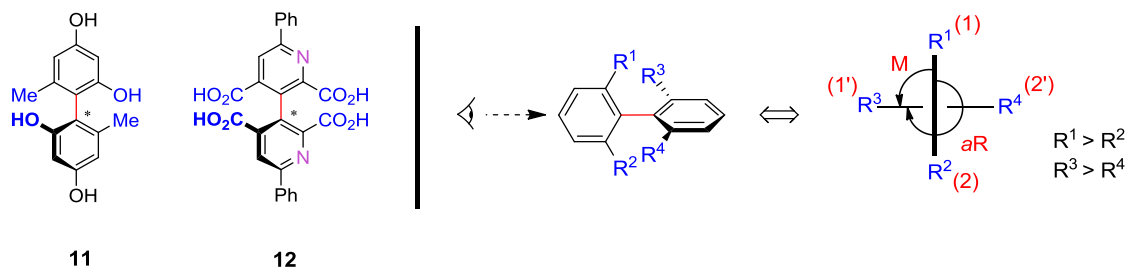


Figure 1.2 : Exemples - Nomenclature des biaryles à chiralité axiale

La configuration absolue des biaryles a été définie par K. Mislow en 1958.¹⁶ Elle est déterminée à partir d'une projection de Newman du biaryle selon son axe, en plaçant les quatre groupements situés en *ortho/ortho'* de la liaison biarylique dans deux plans perpendiculaires l'un à l'autre (Figure 1.2). Les substituants sont alors classés deux à deux par ordre de priorité pour chacun des cycles pris isolément, selon les règles de Cahn Ingold et Prelog (*CIP*). Les groupements du noyau aromatique le plus proche de l'observateur sont ainsi notés (1) et (2), et (1') et (2') dans le cas du cycle le plus éloigné.

Deux types de nomenclature peuvent être utilisées :

- la première utilise les descripteurs stéréochimiques *aR* et *aS* ("a" se référant à axial) et considère les groupements du premier cycle prioritaires par rapport à ceux du second. Le sens de rotation s'effectue donc de (1) vers (2) puis vers (1') : si le sens de cette rotation correspond à celui des aiguilles d'une montre, la configuration absolue du biaryle est *aR*, dans le sens inverse, elle est notée *aS*.
- le second type de nomenclature utilise les descripteurs *M* (*Minus*) et *P* (*Plus*) souvent employés pour décrire le pas de certains composés à structure hélicoïdale. Dans ce cas, la

¹⁵ La chiralité centrale est décrite par un arrangement tétraédrique de quatre substituants autour d'un atome ; de la même façon, il est possible de décrire la chiralité axiale par l'allongement de ce tétraèdre le long d'un axe, l'axe de chiralité, en un polyèdre de symétrie plus basse (D_{2d}), qui par conséquent ne nécessite plus quatre groupements différents pour éliminer l'ensemble des éléments de symétrie du second ordre, mais deux seulement ; certains éléments de symétrie du premier ordre peuvent cependant toujours être présents; on ne parle donc plus d'asymétrie, mais de dissymétrie.

¹⁶ Mislow, K. *Angew. Chem.* **1958**, 70, 683-689.

rotation est effectuée en tournant de (1) vers (1') : si le sens de rotation correspond à celui des aiguilles d'une montre, la configuration absolue du biaryle est P, dans le sens contraire, la configuration absolue est M.

Ainsi, si $R^1 > R^2$ et $R^3 > R^4$ (selon l'ordre de priorité CIP, Figure 1.2) la configuration absolue du biaryle est notée aR ou M (précisons que la correspondance entre ces deux types de descripteurs est toujours vraie).

1.1.2. Stabilité rotationnelle des biaryles

Nous avons vu précédemment qu'une manière assez triviale de décrire le phénomène d'atropo-isomérisme des biaryles consiste à relier les deux énantiomères aR et aS, de conformation orthogonale dans leur état fondamental, par un état de transition planaire, situé au sommet d'une barrière énergétique associée à la rotation (Schéma 1.1). Il s'agit bien sûr là d'une façon simplifiée de voir les choses, mais assez commode pour une première approche.

Dans son état de plus basse énergie, les cycles du biphényle n'adoptent en fait en solution une conformation ni vraiment orthogonale ni vraiment coplanaire^{13,17} : la répulsion stérique entre les substituants *ortho*, qui tend à éloigner les deux noyaux aromatiques du même plan, s'oppose à un effet de résonance entre les deux cycles dont l'effet stabilisant est maximal lorsque la structure est dans une conformation planaire. Il en résulte pour la plupart des biphényles un angle de torsion – ou angle interplanaire – dont les valeurs sont généralement comprises entre 42 et 90°, selon la structure du dérivé biarylique. Le biphényle lui-même est caractérisé par un angle de torsion de 44,4° en phase gazeuse,¹⁸ bien que dans son état cristallin, il adopte une structure planaire.¹⁹ Cette valeur est représentée sur la courbe d'énergie potentielle du biphényle par plusieurs minima énergétiques à +/- 45° (Figure 1.3).

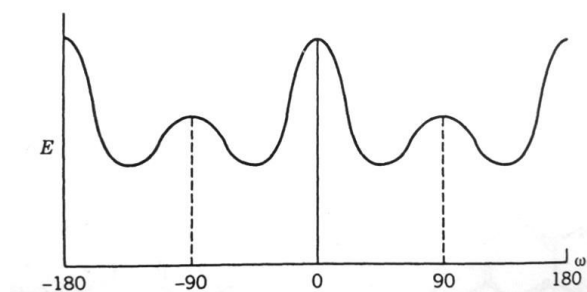


Figure 1.3 : Profil énergétique du biphényle.¹³

¹⁷ Jia, J.; Wu, H.S.; Chen, Z.; Mo, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 611-616.

¹⁸ Almenningen, A.; Bastiansen, O.; Fernholt, L.; Cyvin, B. N.; Cyvin, S. J.; Samdal, S. *J. Mol. Struct.* **1985**, 128, 59-76.

¹⁹ a) Trotter, J. *Acta Crystallogr.* **1961**, 14, 1135-1140. b) Charbonneau, G. P.; Delugeard, Y. *Acta Crystallogr. Sect. B* **1977**, 33, 1586-1588. c) Brock, C. P.; Minton, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4586-4593.

Deux maxima équivalents sont donc présents pour les angles de torsion de 0 et 180°, tandis qu'un maximum local à 90° représente l'absence totale de conjugaison entre les cycles pour cet angle. La différence entre le plus haut maximum énergétique et l'état de plus basse énergie – état fondamental – de la courbe définit la barrière de rotation du biaryle. Comme nous l'avons mentionné précédemment, on considère que la séparation de deux *atropo*-isomères peut se faire si la barrière de rotation est d'au moins 22 kcal/mol. Celle du biphenyle non substitué est d'environ 2 kcal/mol.

De nombreuses études expérimentales et théoriques²⁰ visant à déterminer les barrières de rotation ainsi que les angles de torsions de différents composés biaryliques ont été réalisées au cours des dernières décennies, et une description exhaustive de ces travaux n'est bien sûr pas l'objet de cette étude introductive. Le profil énergétique des biaryles est principalement déterminé par la valeur des angles de torsion et par la hauteur de la barrière énergétique de rotation du biaryle. C'est cette barrière qui définit la stabilité rotationnelle du composé considéré, et il s'agit donc à présent d'examiner les principaux facteurs influençant sa valeur. La barrière de rotation des biaryles dépend avant tout de la nature, du nombre et de la position des substituants présents sur les noyaux aromatiques.⁶ Dans le paragraphe qui suit, nous proposons un bilan approfondi de ces paramètres.

1.1.2.1. Influence des substituants *ortho*

Ce sont avant tout les substituants situés en *ortho/ortho'* de la liaison biarylique qui ont la plus grande influence sur la hauteur de la barrière énergétique d'*atropo*-isomérisation des biaryles. Celle-ci dépend de leur nombre, mais également de leur nature.

On considère généralement qu'à température ambiante, les biaryles présentant deux substituants ou moins en *ortho* de la liaison biarylique ne peuvent pas être dédoublés, contrairement aux biaryles tri- et tétra-*ortho*-substitués qui forment dans la plupart des cas, des *atropo*-isomères configurationnellement stables à cette température. La stabilité de certains dérivés tétra-*ortho*-substitués est parfois telle, qu'ils se décomposent avant même de pouvoir être racémisés : c'est le cas de l'Ancistrocladine **13** (Figure 1.4). Cependant, selon l'encombrement stérique généré par ces groupements, certains de ces dérivés ne pourront pas être dédoublés – en particulier lorsque de petits groupements tels que l'atome de fluor (F) ou le groupement méthoxy (OMe) sont présents. Le cas des *ortho*-tétra-fluorobiphenyles a fait l'objet de plusieurs controverses à ce sujet, néanmoins, il est ressorti de plusieurs études que ces *atropo*-isomères pouvaient effectivement être séparés.^{21, 22}

²⁰ Par exemple: a) Masson, E. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2859-2871. b) Arulmozhiraja, S.; Fujii, T. *J. Chem. Phys.* **2001**, *115*, 10589-10594. c) Arulmozhiraja, S.; Selvin, P. C.; Fujii, T. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 1765-1769.

²¹ Grein, F. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 3823-3827.

De la même façon, si cet encombrement est suffisamment important, certains composés pourtant di-*ortho*-substitués pourront être stables à température ambiante. Le 1,1'-binaphtyle et le 2,2'-bis(trifluorométhyl)-1,1'-biphényle décrits ci-dessous en sont des illustrations (Figure 1.4).

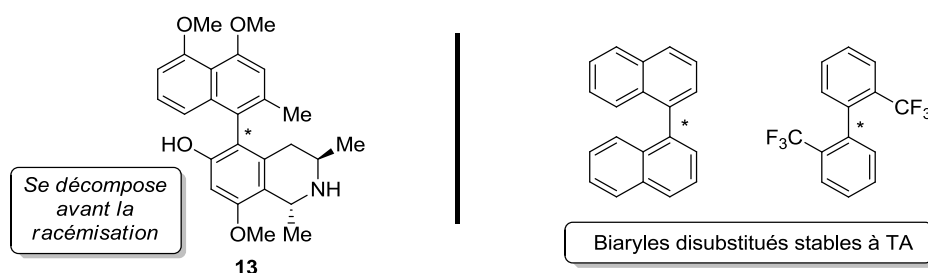


Figure 1.4 : Exemples de biaryles stables à température ambiante.

La plupart des 2,2'-dihalogénobiphényles ne sont pas stables à température ambiante. Grein *et al.*²¹ ont calculé les barrières de rotation pour plusieurs de ces composés (Tableau 1.1). Remarquons que la barrière de rotation, de même que la valeur des angles de torsion de ces composés, augmente assez clairement avec la taille de l'halogène.²³

L'influence de la nature des substituants situés en *ortho* de la liaison biarylique sur la barrière de rotation s'avère donc également essentielle. Plusieurs études ont été menées à ce sujet au cours des dernières années. Sternhell *et al.*²⁴ ont déterminé les barrières de rotation de plusieurs 6-aryl-1,1,5-triméthylindanes *ortho*-substitués par spectroscopie de RMN dynamique (Tableau 1.2).

A partir de ces valeurs, le groupe de Sternhell a pu établir une échelle relative aux contributions apportées par divers groupements *ortho* sur la barrière de rotation d'un biaryle, en différents incréments notés I_{340}^{X-H} (Tableau 1.3) dépendant de la nature de ces substituants.

Plus récemment, un second modèle étudié par le groupe de Schlosser²⁵ – basé sur une gamme de biaryles monosubstitués – a permis d'obtenir des valeurs similaires, notées B (ΔG_{rot}^\ddagger en kcal/mol), à partir d'expériences de RMN variables en températures reposant dans ce cas sur l'énergie de coalescence du groupement *isopropyldiméthylsilyle* présent sur le dérivé biarylique (Tableau 1.4).

²² Leroux, F. R.; Maurin, M.; Nicod, N.; Scopelliti, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1899-1902.

²³ Leroux, F. *Chem. Bio. Chem.* **2004**, *5*, 644-649.

²⁴ Bott, G.; Field, L. D.; Sternhell, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5618-5626.

²⁵ a) Ruzziconi, R.; Spizzichino, S.; Lunazzi, L.; Mazzanti, A.; Schlosser, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2645-2652. b) Mazzanti, A.; Lunazzi, L.; Ruzziconi, R.; Spizzichino, S.; Schlosser, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9186-9192. c) Lunazzi, L.; Mancinelli, M.; Mazzanti, A.; Lepri, S.; Ruzziconi, R.; Schlosser, M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1847-1855. d) Ruzziconi, R.; Spizzichino, S.; Mazzanti, A.; Lunazzi, L.; Schlosser, M. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4463-4471.

Ces valeurs dépendent notamment du rayon de Van der Waals de l'atome situé en *ortho* de la liaison du biaryle. Comme nous l'avons évoqué précédemment, l'énergie d'activation a généralement tendance à augmenter avec celui-ci : I > Br > Me > Cl >...> OMe > F > H. Toutefois, d'autres paramètres tels que le volume de Van der Waals ou encore la longueur de la liaison associée à ces groupements – dont l'influence a déjà fait l'objet d'une étude très complète²⁶ à ce sujet – sont également à prendre en considération. En règle générale, la barrière de rotation a tendance à augmenter avec le volume de Van der Waals, et à diminuer avec la longueur de la liaison des substituants *ortho*.

Enfin, en série (hétéro)biarylique cette fois, c'est le groupe de Roussel²⁷ qui s'est dernièrement intéressé à ces échelles en mesurant les barrières de rotation d'une large gamme de *N*-thiazoline-2-thiones *ortho*-substituées par des suivis cinétiques de la racémisation de ces dérivés avec la température dans des solvants organiques appropriés (Tableau 1.5). Plusieurs corrélations intéressantes ont pu être établies avec les modèles décrits précédemment par Sternhell et Schlosser, et l'influence de groupements jusqu'à présents moins abordés – tels que les motifs quinoléines ou isoquinoléines – a pu être établie.

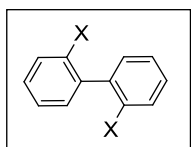
Remarquons que la présence du motif naphthyle mène à une barrière de rotation légèrement plus élevée (34,1 kcal/mol) que celle calculée pour un groupement méthyle (33,7 kcal/mol). Plusieurs études²⁸ ont en effet montré que le groupement naphthyle apparaît généralement un peu plus gros qu'un groupement méthyle, et il a été proposé que cette hausse pouvait être attribuée à l'interaction stérique de la liaison C(8)-H de ce motif dans l'état de transition. Des valeurs plus faibles ont également été relevées pour les analogues azotés de la quinoléine (26,7 kcal/mol) et de l'isoquinoléine (32,6 kcal/mol) par rapport au groupement naphthyle. Une raison à cela, est que le doublet de l'atome d'azote présent sur ces hétérocycles génère un encombrement stérique nettement moins important que celui de la liaison C(8)-H du motif naphthyle. Nous reviendrons sur ce point dans la suite de l'exposé.

²⁶ Berthelot-Bréhier, A. *Nouvelles approches vers le contrôle de la chiralité axiale des biaryles via des aryènes et l'absence de métaux de transition* Thèse de doctorat, Université de Strasbourg, **2013**, 280p.

²⁷ Belot, V.; Farran, D.; Jean, M.; Albalat, M.; Vanthuyne, N.; Roussel, C. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 10188-10200.

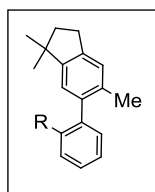
²⁸ a) Mintas, M.; Mihaljevic, V.; Koller, H.; Schuster, D.; Mannschreck, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1990**, 619-624. b) Erol, S.; Dogan, I. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2494-2500. c) Mislow, K.; Hopps, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3018-3020.

Tableau 1.1 : Valeurs des barrières de rotation $\Delta E_{180}^{\text{tors}}$ (kcal/mol) et des angles de torsion Φ_{calc} calculées par Grein avec le formalisme B3LYP/6311G+* pour plusieurs 2,2'-halogénobiphényles.²¹



X	$\Delta E_{180}^{\text{tors}}$ (kcal/mol)	Φ_{calc} (°)	$\Phi_{\text{X-ray}}$ (°)
H	2,2	42,5	10,0
F	4,8	57,9	57,6
Cl	17,6	84,9	66,5
Br	20,0	91,5	85,4
I	21,7	94,8	85,4

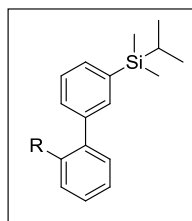
Tableau 1.2 : Barrières de rotation $\Delta G_{340}^{\text{tors}}$ (kcal/mol) déterminées par Sternhell *et al.*²⁴ pour les 6-aryl-1,1,5-triméthylindanes *ortho*-substitués.



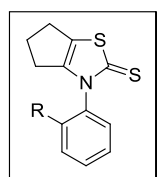
R	$\Delta G_{340}^{\text{tors}}$ (kcal/mol)	R	$\Delta G_{340}^{\text{tors}}$ (kcal/mol)
H	10,6	OCH ₃	16,0
F	14,2	CH ₃	19,3
Cl	18,8	CF ₃	21,9
Br	19,8	CH(CH ₃) ₂	22,2
I	20,6	C ₆ H ₅	17,6




Tableau 1.3 : Valeurs d'interférences $I_{340}^{\text{X-H}}$ (kcal/mol) déterminées par Sternhell *et al.*²⁴ pour la barrière de rotation des biaryles.

Substituant <i>ortho</i> X	$I_{340}^{\text{X-H}}$ (kcal/mol)	Substituant <i>ortho</i> X	$I_{340}^{\text{X-H}}$ (kcal/mol)	Substituant <i>ortho</i> X	$I_{340}^{\text{X-H}}$ (kcal/mol)
H	1,0	C ₆ H ₅	7,9	NHCH ₃	10,6
F	4,6	COOCH ₃	8,2	I	10,9
CN	6,1	Cl	9,1	Si(CH ₃) ₃	11,3
OCH ₃	6,4	CH ₃	9,7	CF ₃	12,1
NO ₂	7,7	SCH ₃	9,9	CH(CH ₃) ₂	12,6
N(CH ₃) ₂	7,8	Br	10,2	C(CH ₃) ₃	18,3

Tableau 1.4 : Valeurs B ($\Delta G_{\text{rot}}^{\ddagger}$ en kcal/mol) déterminées par Schlosser²⁵ pour une gamme de biaryles *ortho*-monosubstitués.


Substituant <i>ortho</i>	$\Delta G_{\text{rot}}^{\ddagger}$ (kcal/mol)	Substituant <i>ortho</i>	$\Delta G_{\text{rot}}^{\ddagger}$ (kcal/mol)	Substituant <i>ortho</i>	$\Delta G_{\text{rot}}^{\ddagger}$ (kcal/mol)
F	4,4	C ₆ H ₅	7,5	SPh	8,3
OH	5,4	NO ₂	7,6	Et	8,7
OCF ₃	5,5	Cl	7,7	Br	8,7
OCH ₃	5,6	C ₆ F ₅	7,7	I	10,0
OCH ₂ OCH ₃	5,7	COOMe	7,7	CHO	10,2
C≡N	5,9	COOH	7,7	CF ₃	10,5
C≡CH	6,0	CH ₂ OH	7,9	<i>i</i> Pr	11,1
<i>t</i> -BuCO	6,7	MeCO	8,0	<i>t</i> Bu	15,4
NMe ₂	6,9	NH ₂	8,1	C(CF ₃) ₂ OH	16,5
Me	7,4	HC=CH ₂	8,2	⁺ NHMe ₃	18,1

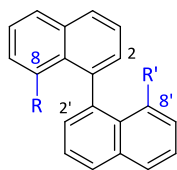
Tableau 1.5 : Barrière de rotation ($\Delta G_{\text{rot}}^{\ddagger}$ en kcal/mol) déterminées par C. Roussel *et al.*²⁷ pour une gamme de *N*-thiazoline-2-thiones *ortho*-substituées.


Substituant <i>ortho</i>	$\Delta G_{\text{rot}}^{\ddagger}$ (kcal/mol) (solvant, T°C)	Substituant <i>ortho</i>	$\Delta G_{\text{rot}}^{\ddagger}$ (kcal/mol) (solvant, T°C)	Substituant <i>ortho</i>	$\Delta G_{\text{rot}}^{\ddagger}$ (kcal/mol) (solvant, T°C)
F	19,7 (hexane/éthanol 7/3; 5°C)	CH ₂ OMe	33,8 (1,2-dichlorobenzène; 179°C)	PPh ₂	35,2 (1,2-dichlorobenzène; 179°C)
Cl	31,9 (chlorobenzène; 131°C)	CN	26,4 (chloroforme; 61°C)	POPPh ₂	36,5 (1,2-dichlorobenzène; 179°C)
Br	34,8 (1,2-dichlorobenzène; 182°C)	CF ₃	37,5 (1,2-dichlorobenzène; 182°C)	SMe	34,8 (1,2-dichlorobenzène; 182°C)
I	37,2 (1,2-dichlorobenzène; 182°C)	NH ₂	29,9 (éthanol; 79°C)		34,1 (chlorobenzène; 132°C)
Me	33,7 (1,2-dichlorobenzène; 182°C)	NMe ₂	30,0 (éthanol; 78°C)		32,6 (chlorobenzène; 132°C)
<i>i</i> Pr	36,7 (1,2-dichlorobenzène; 182°C)	OH	23,0 (hexane/éthanol 8/2; 40°C)		26,7 (éthanol; 78°C)
Ph	31,7 (1-butanol; 118°C)	OCH ₃	25,0 (chloroforme; 40°C)		

1.1.2.2. Influence des substituants en position péri.

Comme nous l'avons décrit précédemment, le 1,1'-binaphtyle est stable à température ambiante, et la plupart de ses dérivés le sont donc potentiellement également. Néanmoins, si la présence de substituants *ortho* en positions 2 et 2' pour ces composés mène souvent à des augmentations conséquentes de la barrière de rotation, des accroissements plus faibles sont généralement reportés lorsque ces substituants sont présents en position 8 et 8'. Cooke et Harris²⁹ ont déterminé les barrières de rotation pour plusieurs de ces composés (Tableau 1.6). Le cas de l'acide 1,1'-binaphtyle-8,8'-dicarboxylique est certainement l'un des exemples les plus remarquables de la série dans le sens où les substituants contribuent à diminuer la barrière de rotation par rapport au motif binaphtyle initialement non-substitué (entrées 1-3). Des barrières un peu plus élevées ont pu être calculées avec les groupements Me ou CH₂OH, cependant, les gains déterminés restent loin des valeurs attendues.

Tableau 1.6 : Energie de racémisation ΔE_{rac} (kcal/mol) calculées pour plusieurs dérivés du 1,1'-binaphtyle-8,8'-substitués.



Entrée	R (8)	R' (8')	ΔE_{rac} (kcal/mol)
1	H	H	21,9
2	CO ₂ H	H	21,8
3	CO ₂ H	CO ₂ H	21,5
4	Me	CO ₂ H	24,6
5	Me	H	24,6
6	Me	Me	26,8
7	CH ₂ OH	CH ₂ OH	28,4

Nous avons vu précédemment que les noyaux aromatiques des dérivés biaryliques n'étaient pas tout à fait orthogonaux dans leur état fondamental, et pour comprendre les observations présentées ici, il nous faut à présent admettre que l'état de transition "planaire" souvent décrit pour la racémisation de ces dérivés, ne l'est pas réellement mais qu'il subit plusieurs déformations de liaisons (déformations dans et hors du plan) contribuant à diminuer la gêne stérique s'exerçant entre les substituants impliqués dans le processus de racémisation.

Dans le cas des 1,1'-binaphtyles substitués en position 8 ou 8 et 8', Harris *et al.*^{29, 30} suggèrent que la présence des substituants augmente de manière considérable les distorsions présentes initialement dans l'état fondamental de ces dérivés ce qui diminue de manière significative l'écart énergétique avec l'état de transition, et donc la hauteur de la barrière de rotation.

²⁹ a) Cooke, A. S.; Harris, M. M. *J. Chem. Soc.* **1963**, 2365-2373. b) Badar, Y.; Cooke, A. S.; Harris, M. M. *J. Chem. Soc.* **1965**, 1412-1418. c) Cooke, A. S.; Harris, M. M. *J. Chem. Soc.* **1967**, 988-992. d) Harris, M. M.; Cooke, A. S. *J. Chem. Soc.* **1967**, 2575-2577.

³⁰ Harris, M. M.; King Ling, C. C. *Chem. And Ind.* **1962**, 1378-1380.

Ces déformations sont nettement moins importantes dans le cas des dérivés substitués en position 2 et 2'. Enfin, ces distorsions contribuent également à favoriser le passage par un état de transition dit "mésoïde" – énergétiquement plus favorable – dans lequel l'interférence entre les substituants 2/8' et 2'/8 se fait en deux temps (voie mésoïde), et non simultanément (voie racémoïde), menant ainsi à deux états énergétiques intermédiaires de plus basse énergie (Figure 1.5).

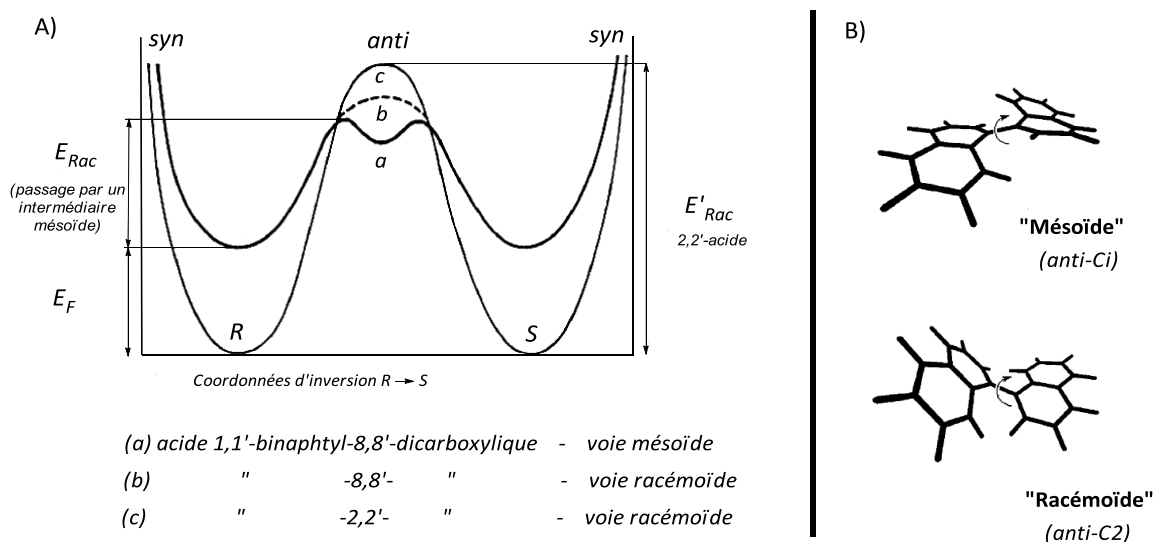


Figure 1.5: (A) Représentation schématique du diagramme énergétique des différentes voies de racémisation proposées par Harris *et al.*^{29a} pour l'acide 1,1'-binaphtyl-8,8'-dicarboxylique par rapport à l'acide 1,1'-binaphtyl-2,2'-dicarboxylique. (B) Intermédiaires "mésoïde" et "racémoïde" proposés pour la racémisation du 1,1'-binaphtyle selon une conformation *anti*.

Finalement, les différentes voies de racémisation envisageables pour ces dérivés ont été réexaminées quelques années plus tard par les groupes de Carter et Liljefors,³¹ Kranz *et al.*,³² ou plus récemment par Meca *et al.*³³ avec différentes méthodes de calculs théoriques qui ont pu confirmer les intermédiaires proposés pour le 1,1'-binaphtyle et plusieurs de ses dérivés.

1.1.2.3. Influence des substituants *méta*

Malgré leur éloignement important par rapport à l'axe biarylique, les substituants situés en *méta* (et *para*) de l'axe du biaryle ont également une influence sur la barrière de rotation de ces composés.

Les substituants en position *méta* exercent un effet "de contrefort" ou "d'arc boutant" sur les substituants situés en *ortho* de l'axe du biaryle appelé "buttressing effect" contribuant à augmenter

³¹ a) Carter, R. E.; Liljefors, T. *Tetrahedron* **1976**, 32, 2915-2922. b) Liljefors, T.; Carter, R. E. *Tetrahedron* **1978**, 34, 1611-1615.

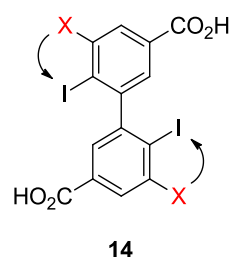
³² Kranz, M.; Clark, T.; Schleyer, P. v. R. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3317-3325.

³³ Meca, L.; Reha, D.; Halvas, Z. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5677-5680.

la barrière de rotation des biaryles. La présence de ces groupements empêche l'écartement nécessaire et "naturel" des substituants *ortho* lors du passage par l'état de transition planaire - censé faciliter la rotation des noyaux aromatiques - en les repoussant de façon stérique vers la liaison biarylique, renforçant ainsi la répulsion déjà présente entre les groupements *ortho* et *ortho*'.

Adams et Chien³⁴ ont pour la première fois observé cet effet en 1933 dans le cas des 2-nitro-6-carboxy-2'-methoxydiphenyl substitués en position 3', le terme de "*buttressing effect*" ayant été proposé plus tard par Westheimer *et al.*³⁵ pour décrire ce phénomène dans le cas des biphényles substitués. Cette limite de flexibilité imposée aux angles de liaison des groupements *ortho*, dépend bien sûr de la taille et de la géométrie des substituants *méta* et *ortho* impliqués au niveau du biaryle.³⁶ Un exemple de cet effet de "*buttressing*" est celui du diiodobiphényle **14a** et de son analogue tétraïodo **14b** (Tableau 1.7), pour lequel la présence des atomes d'iode en positions 3 et 3' conduit à une élévation de 6,8 kcal/mol de la barrière énergétique de rotation par rapport au dérivé diïodo.

Tableau 1.7 : Influence des substituants *méta* sur la barrière de rotation des biaryles³⁵



14	X	ΔG_{rot} (kcal/mol)
a	H	23,4
b	I	30,2

Notons enfin que le "*buttressing effect*" ne se limite pas seulement à la racémisation des biaryles, bien que sa découverte y soit rattachée. Cet effet a été reporté à de multiples occasions depuis plusieurs années pour décrire de façon plus générale la modification de l'effet d'un substituant sur la mobilité, la réactivité ou les propriétés physiques d'une molécule par un groupement voisin.³⁷ Ainsi, on retrouve de manière analogue l'influence du "*buttressing effect*" sur l'isomérisation de certains composés, tels que les cyclooctatétraènes (COT) substitués (*atropo*-isomères à chiralité planaire évoqués en début de chapitre) dont la barrière énergétique associée à l'inversion de cycle (RI) se voit par exemple modifiée par cet effet.^{38,39} Outre le phénomène d'*atropo*isomérisation, Schlosser *et al.* ont également mis en évidence l'influence du "*buttressing effect*" sur la réactivité de

³⁴ Chien, S. L.; Adams, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *56*, 1787-1790.

³⁵ Rieger, M.; Westheimer, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 19-28.

³⁶ Le rayon de Van der Waals d'un atome de chlore pourtant plus petit que celui d'un groupe méthyle, exerce par exemple un effet de *buttressing* plus important que ce dernier en raison de sa géométrie sphérique.

³⁷ Masson, E.; Roymon, J. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3116-3127.

³⁸ Paquette, L. A.; Gardlik, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5033-5035.

³⁹ Paquette, L. A.; Gardlik, J. M.; Johnson, L. K.; McCullough, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5026-5032.

certains dérivés aromatiques, en particulier au niveau de la métallation de ces composés par les bases de type amidures de lithium. La métallation des (2,6-dichlorophenyl)triéthylsilane et (2,6-dibromophenyl)triéthylsilane est par exemple favorisée en position *mé*ta, au détriment de la métallation *ortho*-dirigée classiquement observée dans le cas des halogénobenzènes, en raison de l'encombrement stérique généré par les groupements silylés sur les atomes d'halogène voisins.⁴⁰ Pour les mêmes raisons, certains substrats davantage encombrés, sont totalement inertes vis-à-vis de ces bases lithiées.⁴¹ Enfin, Masson *et al.*³⁷ ont dernièrement proposé l'existence d'un "supramolecular buttressing", en démontrant l'influence que pouvait avoir le groupement voisin de biphényles substitués sur la reconnaissance moléculaire de ces composés avec les cucurbit[7]urils.

1.1.2.4. Influence des substituants *para*

L'influence des substituants *para* sur la barrière de rotation des biaryles est nettement moins marquée que celle exercée par les substituents *ortho* et *mé*ta étudiés précédemment, les modifications entraînées ne dépassant généralement pas 10%. A la différence de ces derniers groupements, dont l'influence est essentiellement stérique, les substituants *para* interviennent par des effets électroniques sur la barrière de rotation. En fait, l'effet de ces substituants peut s'expliquer par des distorsions assez similaires à celles que nous avons examinées précédemment dans le cas des substituants *péri*.

De manière générale, la présence de groupements électrodonneurs en position 4/4', capables de délocaliser une charge sur le C₁ du biaryle, diminue la barrière énergétique de rotation du biaryle car ils confèrent à ce carbone un caractère sp³ qui favorise le passage par un état de transition non planaire, dans lequel la gêne stérique s'exerçant entre les substituants *ortho* est diminuée par les déformations hors-plan du biaryle (Figure 1.6).⁴² A l'inverse, des effets opposés réduisant la densité électronique des carbones biaryliques expliquent la racémisation plus difficile des biaryles substitués par des groupements électroattracteurs en *para*, pour lesquels un état de transition non planaire est défavorisé.

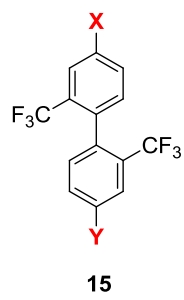
⁴⁰ a) Heiss, C.; Marzi, E.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4625-4629. b) Gorecka, J.; Heiss, C.; Scopelliti, R.; Schlosser, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4591-4593. c) Heiss, C.; Leroux, F.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5242-5247. d) Heiss, C.; Cottet, F.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5236-5241. e) Schlosser, M.; Heiss, C.; Leroux, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 735-737.

⁴¹ Mongin, F.; Marzi, E.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2771-2777.

⁴² King Ling, C. C.; Harris, M. M. *J. Chem. Soc.* **1964**, 1825-1835.

Wolf *et al.*⁴³ ont étudié les effets des substituants *para* sur toute une gamme de 2,2'-bis(trifluorométhyl)-1,1'-biphényle substitué en position 4 et 4' par différents groupements (Tableau 1.8) et ont établi pour ces dérivés l'ordre relatif suivant sur la capacité déstabilisante de ces groupements vis-à-vis de la barrière de rotation : $\text{NH}_2 \gg \text{NHAc} > \text{OH} > \text{OMe} > \text{CH}_3 > \text{H} \sim \text{Br} > \text{NH}_3^+ > \text{CF}_3 > \text{Cl} > \text{NO}_2 \sim \text{F}$.

Tableau 1.8 : Influence des substituants *para* sur la barrière de rotation des biaryles⁴³

 15	15	X	Y	ΔG_{rot} (kcal/mol)	15	X	Y	ΔG_{rot} (kcal/mol)
	a	NH_2	NH_2	23,9	g	Cl	Cl	25,8
b	NH_2	H	24,4	h	CF_3	CF_3	25,7	
c	OMe	OMe	24,5	i	F	F	26,2	
d	CH_3	CH_3	24,9	j	NO_2	H	25,8	
e	Br	Br	25,5	k	NO_2	NO_2	26,2	
f	H	H	25,6					

Il convient de noter que l'ajout d'un second groupement *para*, dont les effets sont opposés à ceux du premier (système "push-pull") favorise quant à lui la racémisation de ces dérivés car la conjugaison du système biarylique est facilitée par un transfert de charge qui stabilise un état de transition planaire (Figure 1.6).

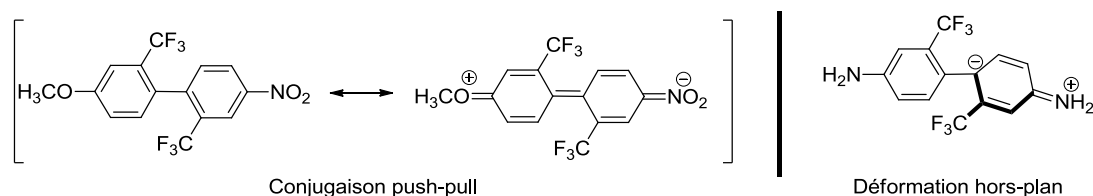


Figure 1.6 : Effet électronique des substituants *para* sur la conformation de l'état de transition d'un biphenyle.

Des tendances similaires ont été décrites par Mayor *et al.*⁴⁴ dans le cas de biphenyles pontés di-*para*-substitués pour lesquels une corrélation très claire entre la densité électronique au niveau de la liaison C1-C1' du biaryle et l'énergie d'*atropo*-isomérisation a pu être établie. Toutefois, l'effet des halogènes et en particulier de l'atome de fluor reste plus délicat à interpréter. Ces substituants étant de faibles donneurs- π , l'influence de ces groupements a souvent été associée à leur plus fort effet de

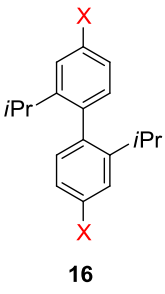
⁴³ a) Wolf, C.; König, W. A.; Roussel, C. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 781-786. b) Wolf, C.; Hochmuth, D. H.; König, W. A.; Roussel, C. *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 357-363.

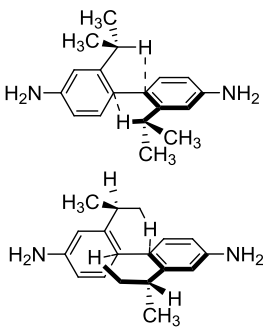
⁴⁴ a) Rotzler, J.; Gsellinger, H.; Bihlmeier, A.; Gantenbein, M.; Vonlanthen, D.; Haussinger, D.; Klopper, W.; Mayor, M. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 110-117. b) Bihlmeier, A.; Rotzler, J.; Rickaus, M.; Mayor, M.; Klopper, W. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 11165-11173.

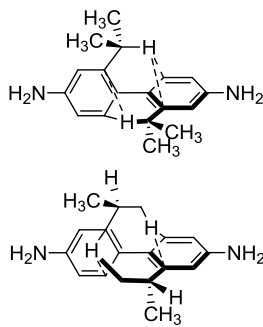
champs,⁴⁵ bien que cette contribution à la barrière énergétique de rotation se soit récemment avérée moins significative que celle apportée par l'effet de résonance.^{44a}

Ajoutons que les groupements *para* peuvent avoir des effets totalement opposés à ceux que nous venons de décrire sur la barrière de rotation de certains biaryles lorsque des interactions-CH/ π intramoléculaires sont possibles au niveau de ces systèmes. L'exemple du 2,2'-diisopropylbiphényle⁴³ en est une bonne illustration. Dans le cas de ces dérivés, des interactions π -CH entre la liaison C-H d'un groupement *ortho*-isopropyle (acide faible de Lewis) et le système π de l'un des noyaux aromatiques adjacents (base faible de Lewis) contribuent à stabiliser le système biarylique dans sa conformation de plus basse énergie (état fondamental). Le tableau 1.9 représente les interactions entre les différents atomes de carbones aromatiques et CH aliphatiques proposées pour le 2,2'-diisopropylbiphényle. Roussel *et al.*⁴⁶ ont néanmoins démontré que seul le carbone aromatique *ipso* est impliqué dans ces interactions. Ainsi, la présence de groupements *para* électrodonneurs qui contribue à augmenter la basicité du système π , favorise la stabilité du système biarylique en renforçant ces interactions. Dans le cas des groupements électroattracteurs, c'est évidemment l'effet inverse qui est observé. Pour des raisons géométriques, ces interactions ne sont bien sûr pas présentes dans l'état de transition (\sim planaire), et l'effet des substituants *para* sur celui-ci discuté précédemment est toujours à considérer.

Tableau 1.9 : Effets des groupements *i*-propyles sur la stabilité conformationnelle du 2,2'-diisopropylbiphényle.⁴³

	16	X	ΔG_{rot}
			(kcal/mol)
	a	H	26,4
	b	NH₂	26,9
	c	NH₃	26,3
	d	NO₂	24,8





interactions-CH/ π

⁴⁵ Le paramètre de Hammett est utilisé pour caractériser l'influence des effets électroniques d'un groupement sur un système aromatique. Ces effets peuvent être décomposés en termes de résonance (R) et de champs (F) (le terme d'électronégativité est souvent négligé). L'effet de champs mesure la capacité d'un groupement à polariser le système, alors que l'effet de résonance représente sa capacité à entrer en conjugaison avec le système d'électrons π . Pour un certain nombre de groupements - comme les halogènes - l'effet de champs s'oppose aux effets de résonance et influence en conséquence la barrière énergétique de rotation des biaryles selon l'importance relative de ces effets sur celle-ci.

⁴⁶ Linares, M.; Pellegatti, A.; Roussel, C. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2004**, 680, 169-180.

Bien que les interactions CH- π comptent généralement parmi les interactions les plus faibles (~1 kcal/mol, soit environ dix fois plus petites que des interactions acido-basiques ordinaires entre une base forte et un acide fort), l'effet stabilisant de celles-ci sur l'état fondamental du biphenyle est globalement plus important que l'influence des groupements *para* sur l'état de transition du biaryle. Ainsi, un groupement électro-donneur tel que le groupement amino a pour effet d'augmenter la barrière de rotation des biaryles, alors que des groupements électro-attracteurs comme les groupements nitro ou ammoniums ont pour effet de la diminuer.⁴⁷

1.1.2.5. Influence d'une chaîne pontante reliant les cycles

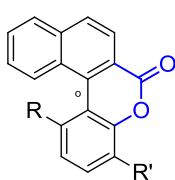
Il est utile de signaler que les situations que nous venons de décrire évoluent bien souvent de manière différente lorsque les deux noyaux aromatiques sont reliés l'un à l'autre par un pont.

De façon très générale, l'influence d'un pont entre les deux noyaux aromatiques dépend avant tout de la taille du cycle généré.⁷ La formation d'un cycle à cinq chaînons (A5) – où les substituants *ortho* du biaryle sont remplacés par un seul atome pontant – mène généralement à des *atropo*-isomères configurationnellement instables à température ambiante. De la même façon, la présence d'un cycle à six chaînons (A6) diminue de manière considérable la barrière de rotation des biaryles par rapport à leurs analogues non pontés, et seuls les dérivés particulièrement encombrés pourront dans ce cas être dédoublés. L'exemple des benzonaphthopyranones **17** reporté par Bringmann *et al.*⁴⁸ illustre bien ces propos (Tableau 1.10).

Tableau 1.10 : Influence d'une chaîne pontante sur la stabilité rotationnelle des biaryles.

R	R'	ΔG_{298K} (kcal/mol)
OMe	Et	13,0
Me	<i>i</i> -Pr	17,7
Et	<i>i</i> -Pr	20,0
<i>i</i> -Pr	Me	22,1

Instable à TA

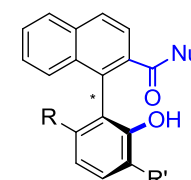


17

NuH

→

Stable à TA



Contrairement aux lactones **17**, leurs analogues à 7 chaînons (**18**, Figure 1.7) forment en revanche des *atropo*-isomères stables à température ambiante, et il est souvent admis que ce type de cycle affecte peu le comportement des biaryles par rapport à leurs analogues à chaîne ouverte.⁴⁹ Les biaryles comportant des cycles supérieurs à 7 chaînons voient généralement leur stabilité augmenter

⁴⁷ Les solvants fortement protiques (ex. TFA) peuvent en effet influencer la barrière de rotation : Rotzler, J.; Gsellinger, H.; Neuburger, M.; Vonlanthen, D.; Haussinger, D.; Mayor, M. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 86-91.

⁴⁸ Bringmann, G.; Busse, H.; Dauer, U.; Güssregen, S.; Stahl, M. *Tetrahedron* **1995**, 51, 3149-3158.

⁴⁹ Bringmann, G.; Pfeifer, R.-M.; Rummey, C.; Pabst, T.; Leusser, D.; Stalke, D. *Z. Naturforsch.* **2003**, 58b, 231-236.

avec la taille de celui-ci en raison des multiples contraintes géométriques imposées à la chaîne pontante lors de la rotation. Ainsi, les dérivés **19** et **20** représentés ci-dessous pourront être dédoublés à température ambiante malgré le fait que seuls deux substituants en *ortho/ortho'* de l'axe du biaryle soient présents.

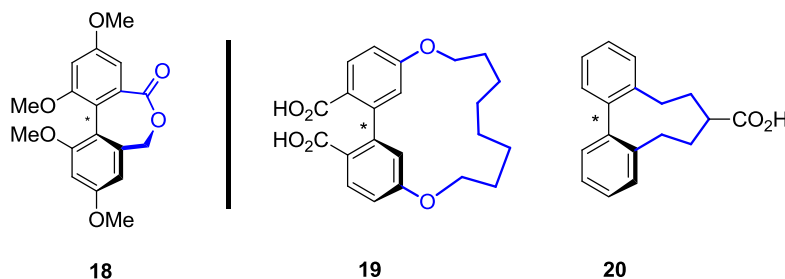


Figure 1.7 : Exemples de biaryles pontés stables à température ambiante

La relation entre les angles de torsion et la barrière de rotation des biaryles pontés a été étudiée par Mayor *et al.*⁵⁰ Ces derniers ont montré une évolution de la barrière de rotation avec les angles de torsion pour plusieurs biaryles comportant un ou deux ponts de différentes natures (Tableau 1.11).

Les biaryles présentant les angles de torsion les plus faibles demandent une énergie moins importante dans leur processus de racémisation. Les biaryles **22-24** ou **28-30**, pour lesquels seule la présence d'un hétéroatome influence la taille du cycle formé, permettent d'appuyer ces propos. Remarquons que la présence d'un second pont (analogue au premier) mène à des angles de torsion quasiment identiques à ceux reportés pour la première série de biaryles. Cependant, des barrières énergétiques supérieures de presque deux fois et demie à celles obtenues pour les biaryles ne contenant qu'une seule chaîne pontante ont été relevées avec ces composés. Une raison à cela est que la présence d'un second pont contribue à "bloquer" davantage la conformation de ces dérivés dans leur état de stabilité, et donc à réduire leur tendance à la racémisation. En plus du nombre de ponts, la rigidité de la chaîne pontante constitue également un facteur important sur la stabilité rotationnelle de ces dérivés, comme cela est illustré pour les dérivés **25-26**, à taille de cycle égale.

⁵⁰ Rickaus, M.; Mayor, M.; Juricek, M. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1542-1556.

Tableau 1.11 : Relation entre les angles de torsions et les barrières de rotation (ΔG_{rot})⁵⁰ (kcal/mol) pour plusieurs biaryles reliés par une chaîne pontante entre les cycles.

n°	Structure	θ°	ΔG_{rot} (kcal/mol)	n°	Structure	θ°	ΔG_{rot} (kcal/mol)
21		21	-	27		18	-
22		44	10,6	28		44	26,1
23		49	12,5	29		49	30,4
24		57	19,8	30		57	42,5
25		64	23,0	31		64	>48,2
26		64	29,6	32		68	>46,2

Il convient de remarquer que si les études théoriques portant sur le processus de racémisation des dérivés biaryliques pontés sont généralement moins nombreuses que celles concernant les dérivés à chaîne ouverte, quelques rapports à ce sujet ont récemment été publiés et démontrent assez clairement la complexité des profils énergétiques qui peuvent être attendus pour ce type de composés. Alors que les biaryles à chaîne ouverte conduisent généralement à des processus de racémisation pouvant être décrits par un seul état de transition, la présence d'un pont peut mener à de multiples intermédiaires en raison des nombreuses contraintes imposées à la chaîne pontante. Buevich⁵¹ a par exemple montré par une étude théorique (DFT) que 12 minimas énergétiques et 17 états de transitions pouvaient être proposés pour les 5 voies d'isomérisation possibles dans le

⁵¹ Buevich, A. V. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 485-501.

mécanisme d'*atropoisomérisation* du dérivé biarylique **33** porteur d'un cycle à huit chaînons de type dibenzolactame (Figure 1.8).⁵²

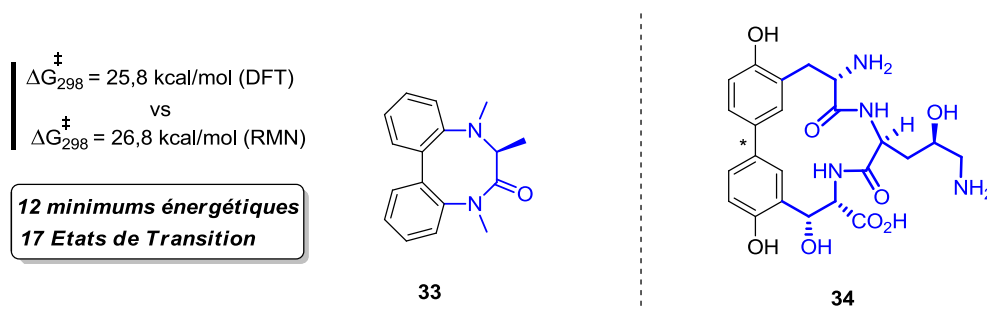


Figure 1.8 : Exemples de biaryles pontés stables à température ambiante

1.2. Cas des hétérobiaryles à chiralité axiale

Les analogues hétérocycliques du biphenyle constituent une sous-classe de la famille des biaryles plus généralement appelés bi(hét)aryles ou hétérobiaryles. Dans ce cas particulier, le phénomène d'*atropo*-isomérisme peut être défini entre deux noyaux aromatiques autour d'un axe sp^2 - sp^2 , tout à fait similaire au précédent, mais dont l'un des noyaux ou les deux se réfère à un hétérocycle. Les considérations précédentes sont donc également applicables à ces dérivés. Toutefois, comparés à leurs analogues carbocycliques, la présence d'un ou plusieurs hétéroatomes dans la structure bi(hét)arylique peut mener à des situations géométriques assez variées pouvant considérablement affecter la barrière de rotation de ces dérivés, en plus des différences de conjugaison souvent décrites pour ces systèmes.⁵³

De manière générale, deux principales caractéristiques différencient les hétérobiaryles de leurs analogues biphenyliques et peuvent considérablement affecter leur stabilité rotationnelle : i) la taille du/des hétérocycles constituant l'assemblage, et ii) bien entendu, la position relative du/des hétéroatomes dans la structure par rapport à la liaison hétérobiarylique. Cette dernière considération est importante car elle implique non seulement que l'hétéroatome peut remplacer l'un des substituants *ortho*, mais également que la nature de la liaison sp^2 - sp^2 peut varier. Ainsi, on distingue généralement trois types d'hétérobiaryles selon qu'une liaison de type C-C, C-N, ou encore N-N constitue la structure.

⁵² La présence d'un ou plusieurs centres stéréogènes dans la chaîne pontante peut également considérablement affecter l'équilibre d'*atropoisomérisation* de ces composés, et ne doit bien entendu pas être oubliée par exemple pour le biaryle **34**.

⁵³ Gallo, R.; Roussel, C.; Berg, U. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1988**, *43*, 173-299.

Notons que si la bibliographie relative à l'*atropo*-isomérisme a été largement abordée dans le cas des biphényles et binaphtyles, la bibliographie est généralement plus limitée dans le cas des de leurs analogues hétérocycliques. L'étude la plus détaillée a été produite récemment par Alkorta *et al.*⁵⁴

1.2.1. Influence de la taille de l'hétérocycle : hétérocycles à 5 chaînons

Les structures hétérocycliques à cinq chaînons possèdent une taille inférieure à celle du noyau benzénique de référence et les angles de liaisons associés à ce type d'hétérocycle sont supérieurs à ceux des noyaux aromatiques à 6 chaînons. Ces caractéristiques conduisent à une réduction importante des interactions stériques entre les substituants *ortho* dans les systèmes hétérobiaryliques correspondant (Figure 1.9). L'exemple reporté dans sur la Figure 1.9 illustre bien cette difficulté, rencontrée par Brown⁵⁵ en 1997 lors de la préparation d'une version indole **36** du ligand QUINAP (**35**). Contrairement à son analogue à six chaînons, une configuration instable a été rapportée pour l'hétérobiaryle **36** constitué d'un hétérocycle à cinq chaînons.

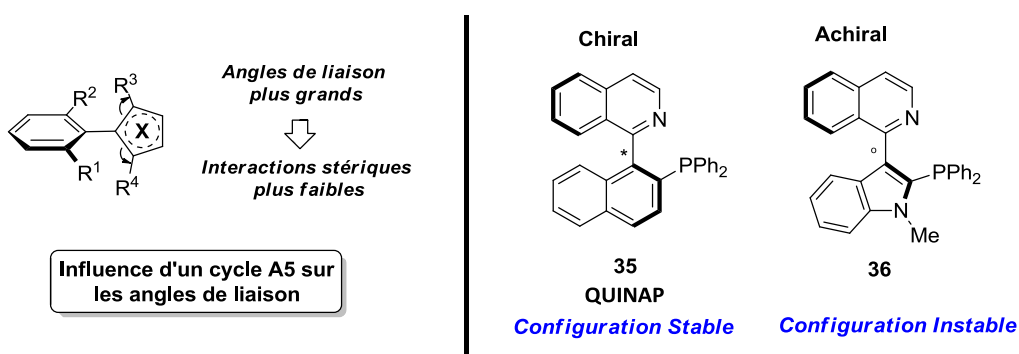


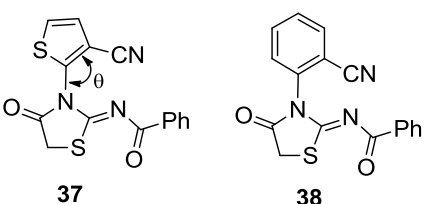
Figure 1.9 : Effet de la taille de l'hétérocycle sur la stabilité rotationnelle des dérivés (hétéro)biaryliques.

Plus récemment, Häcker *et al.*⁵⁶ ont calculé les barrières de rotation pour des systèmes (hétéro)biaryliques présentant dans un cas, un cycle thiophène (**37**) et dans l'autre, un noyau benzénique (**38**) (Tableau 1.12). Comparé au biaryle **38**, une barrière de rotation plus faible est obtenue pour le composé **37** (14,1/15,3 kcal/mol versus 22,7/20,8). Cela est dû au fait que plus les angles de liaison associés à ces noyaux sont grands, plus les substituants *ortho* sont éloignés de l'axe du biaryle. En effet, si l'on compare les angles de liaison de ces composés, un angle de 125,9° est associé au biaryle **37** alors qu'un angle de 120,1° est déterminé pour le biaryle **38**.

⁵⁴ Alkorta, I.; Elguero, J.; Roussel, C.; Vanthuyne, N.; Piras, P. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2012**, *105*, 1-188.

⁵⁵ Claridge, T. D. W.; Long, J. M.; Brown, J. M.; Hibbs, D.; Hursthouse, M. B. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4035-4050.

⁵⁶ Häcker, H. G.; Elsinghorst, P. W.; Michels, S.; Daniels, J.; Schnakenburg, G.; Gütschow, M. *Synthesis*, **2009**, *7*, 1195-1203.

Tableau 1.12 : Influence des angles de liaison sur les barrières de rotation pour des hétérobiaryles à 5 et 6 chaînons.⁵⁶


ΔG_{rot} (imine)	14,1	22,7
(kcal/mol) (carbonyle)	15,3	20,8
θ°	125,9	120,1

D'un point de vue plus quantitatif, il est logique de penser que les substituants en *ortho* d'un cycle à cinq chaînons apporteront une contribution plus faible à la barrière de rotation que ceux associés à un cycle benzénique classique. Les barrières de rotation reportées pour les composés **39** et **40** en sont une bonne illustration⁵⁷ (Figure 1.10. A). Dans leur étude visant à déterminer les valeurs d'interférence $I_{340}^{\text{X-H}}$ pour les biphényles 2,2'-disubstitués (Tableau 1.3), Sternhell *et al.*²⁴ ont évalué la portée de leurs résultats en estimant les barrières de rotation de plusieurs dérivés (hétéro)biaryliques. Le 2-iodo-3-(méthylphényl)thiophène **41**, figurait parmi ces composés (Figure 1.10. B). Toutefois, les paramètres utilisés pour ces estimations reposant essentiellement sur le "modèle géométrique" du biphényle, certains résultats représentent mal les valeurs expérimentales déterminées pour les systèmes (hétéro)biaryliques comprenant un cycle à cinq chaînons. Une barrière de rotation de 16,5 kcal/mol a été estimée pour le composé **41** avec ce modèle, alors qu'une valeur de 14,9 kcal/mol a été mesurée expérimentalement.

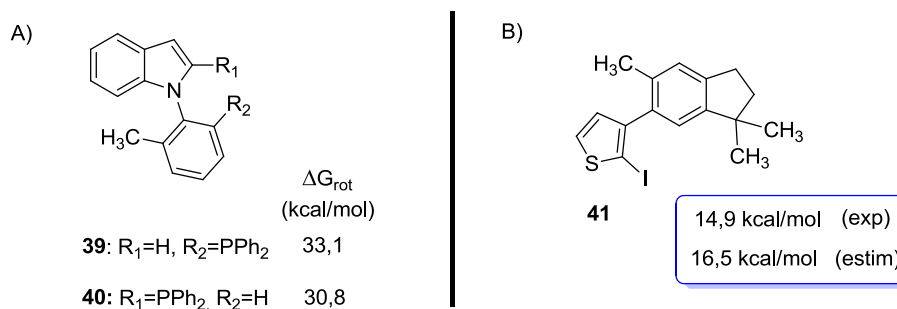


Figure 1.10 : A) Effet des substituants *ortho* sur la barrière de rotation selon la taille du noyau (hétéro)aromatique. B) Comparaison des barrières de rotation expérimentale et estimée du 2-iodo-3-(méthylphényl) thiophène avec le modèle développé par Sternhell *et al.*²⁴ pour les 2,2'-biphényles.

⁵⁷ Mino, T.; Tanaka, Y.; Hattori, Y.; Yabusaki, T.; Saotome, H.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7346-7353.

Si les dérivés biaryliques à un ou deux cycles à 5 chaînons nécessitent dans la plupart des cas un encombrement stérique supérieur à leurs analogues à six chaînons pour générer des dérivés configurationnellement stable à température ambiante, la barrière de rotation de ces composés dépend une nouvelle fois du nombre et de la nature des substituants en *ortho* de l'axe du bi(hét)aryle. Un grand nombre de bis-hétéroaryles à 5 chaînons nécessitent ainsi d'être tétra-*ortho*-substitués pour être chiraux. Des dérivés seulement di-*orthosubstitués* pourront cependant être stables à température ambiante si des groupements suffisamment encombrants sont présents en *ortho* de liaison (hétéro)biarylique. C'est le cas du 2,2'-bipyrrole **42** représenté ci-dessous (Figure 1.11) pour lequel la stabilité des *atropo*-isomères a pu être démontrée en RMN par la diastéréotopie des protons du groupement méthylène de l'ester d'éthyle.⁵⁸ Les hétérobiaryles tri-*orthosubstitués* peuvent également être configurationnellement stables à température ambiante, et ce, sans que des groupements particulièrement encombrants ne soient présents : Itami *et al.*⁵⁹ ont par exemple calculé une barrière de rotation égale à 33,2 kcal/mol pour le dérivé **43**, pour lequel plusieurs analogues chiraux ont pu être isolés (Figure 1.11). Comme nous l'avons évoqué précédemment au sujet des ponts, remarquons que dans le cas du dérivé naturel de la (-)- rhazitilam, **44**, la rigidité du cycle lactame à neuf chaînons suffit à bloquer la rotation de ce composé, seulement di-*orthosubstitué*.

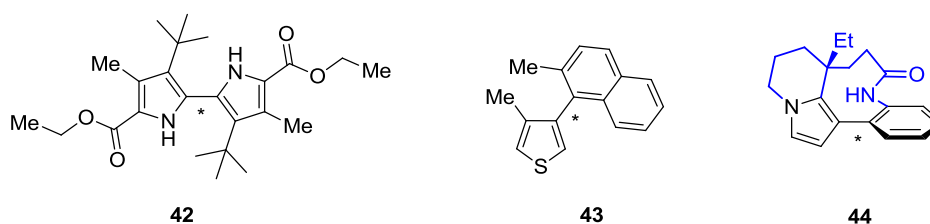


Figure 1.11 : Exemples d'hétérobiaryles de type stables à température ambiante

La taille de l'hétérocycle a également une importance sur la barrière de rotation lorsque celui-ci constitue un bicyclic fusionné. Comme illustré ci-dessous pour les *N*-hétéroarylpyrroles **45** et **46** (Figure 1.12.A), une barrière de rotation nettement inférieure à celle du dérivé de la quinoléine **46** a pu être déterminée pour le composé **45** (12,4 versus 31,1 kcal/mol) constitué d'un noyau benzimidazole. En effet, les interactions stériques induites par la position *péri* du noyau imidazole à cinq chaînons sont bien plus réduites que celles générées par le noyau pyridinique à six chaînons.^{54,60}

⁵⁸ Skowronek, P.; Lightner, D. A. *Monatsh. Chem.* **2003**, *134*, 889-899.

⁵⁹ Yamaguchi, K.; Yamaguchi, K.; Studer, A.; Itami, K. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2165-2169.

⁶⁰ Vorkapik-Furac, J.; Mintas, M.; Kastner, F.; Mannschreck, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1992**, *29*, 327-333.

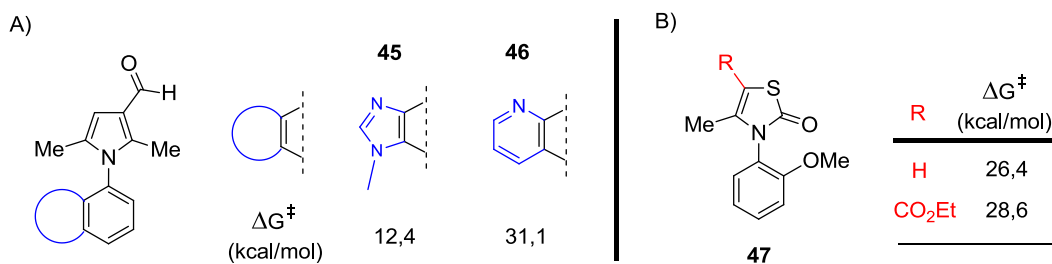


Figure 1.12 : Influence des substituants en positions *péri* et *méta* sur la barrière de rotation ΔG^\ddagger (kcal/mol) de plusieurs hétérobiaryles à cinq chaînons.

Comparés à leurs analogues à six chaînons, les substituants en position *méta* de la liaison (hétéro)biarylique des cycles à 5 chaînons – à l'origine du *buttressing effect* discuté plus haut dans le cas des biphényles – ont généralement un effet de *buttressing* peu important sur la barrière de rotation de ces composés. Dans le cadre de leur étude sur les 3,3-bithiényles, Wiklund et Hakansson⁶¹ ont montré que l'influence de différents groupements en position 5 est négligeable pour ces dérivés. Dans le cas des *N*-aryl-thiazolin-2-ones **47** étudiées par Roussel *et al.*,⁶² une évolution d'environ 2 kcal/mol a été relevée en présence du groupement ester d'éthyle en position 5. (Figure 1.12.B). Comme attendu, la présence de substituants en position *méta* du cycle benzénique augmente également la barrière de rotation de ces dérivés.⁶³

1.2.2. Influence de la nature de l'hétéroatome.

En 1995, le 2,2'-bis(diphénylphosphino)-4,4',6,6'-tétraméthyl-3,3'-bibenzo-[*b*]-thiophène **48** a été le premier exemple d'une série importante de diphosphines chirales de type bishétéroaryles à cinq chaînons développées par le groupe de Sannicolò (Figure 1.13).⁶⁴ Il s'agit également d'une première version hétérocyclique du ligand bien connu BINAP. La haute efficacité des complexes de Ru(II) ou de Rh(I) formés à partir de ces ligands dans les réactions d'hydrogénation asymétriques a fait par exemple du bithiényles **49** (BITIOP) un système chélatant particulièrement intéressant pour ce type d'application.⁶⁵ Dans ce contexte, les diphosphines de type bis-indoles et leurs analogues oxygénés ont également fait l'objet plusieurs études. La résolution des 3,3'-bis-indole **50a** et **50b** a par exemple été décrite par Brown⁶⁶ en 1996. Cependant, contrairement à son analogue soufré

⁶¹ Wiklund, E.; Hakansson, R. *Chem. Scr.* **1974**, *6*, 226-233.

⁶² Vanthuyne, N.; Andreoli, F.; Fernandez, S.; Roman, M.; Roussel, C. *Lett. Org. Chem.* **2005**, *2*, 433-443.

⁶³ Roussel, C.; Adjimi, M.; Chemlal, A.; Djafri, A. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5076-5080.

⁶⁴ a) Benincori, T.; Brenna, E.; Sannicolò, F.; Trimarco, L.; Antognazza, P.; Cesarotti, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 685-686. b) Benincori, T.; Brenna, E.; Sannicolò, F.; Trimarco, L.; Antognazza, P.; Cesarotti, E.; Demartin, F.; Pilati, T. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 6244-6251. c) Benincori, T.; Brenna, E.; Sannicolò, F.; Trimarco, L.; Antognazza, P.; Cesarotti, E.; Demartin, F.; Pilati, T.; Zotti, G. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *529*, 445-453.

⁶⁵ Benincori, T.; Cesarotti, E.; Piccolo, O.; Sannicolò, F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2043-2047.

⁶⁶ Berens, U.; Brown, J. M.; Long, J.; Seike, R. *Tetrahedron Asymm.* **1996**, *7*, 285-292.

BITIANP **51a**, qui est parfaitement stable au-delà de températures excédant 100°C, il a été montré que la configuration du bibenzo[*b*]furane **51b** (BICUMP) n'est pas stable à température ambiante, et seule la résolution de dérivés de ce type particulièrement encombrés a pu être rapportée (Figure 1.13).⁶⁷

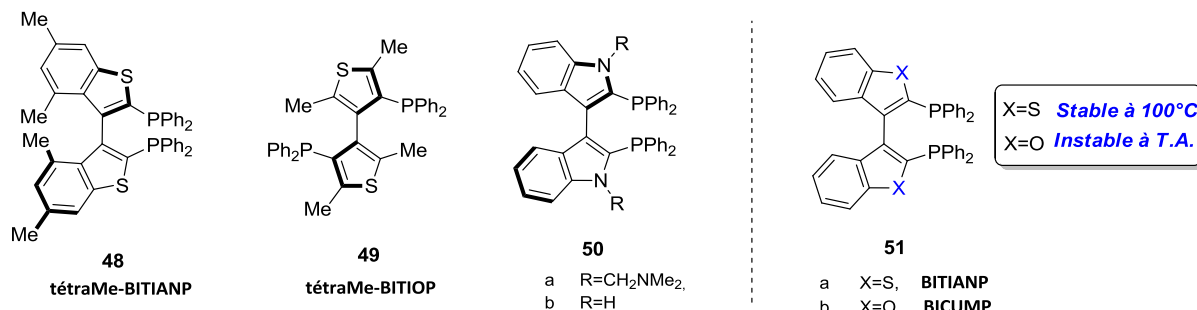


Figure 1.13 : Influence de la nature de l'hétéroatome sur la stabilité rotationnelle des bis-hétéroaryles à 5 chaînons

Dans leur étude sur les *N*-aryl-azoline-2-thiones **52**, le groupe de Roussel⁶⁸ a décrit l'influence de l'hétéroatome présent dans le noyau azole de ces composés sur leur barrière de rotation déterminée par des expériences de RMN dynamique (Tableau 1.13).

Tableau 1.13 : Influence de la nature de l'hétéroatome sur la barrière de rotation ΔG^\ddagger (kcal/mol).⁶⁸

52	X	ΔG^\ddagger (kcal/mol)
a	O	9,3
b	NCH ₃	12,3
c	S	17,7

Il est ressorti de cette étude que la stabilité de ces dérivés augmente de manière considérable avec la taille de l'hétéroatome constituant le noyau azole, passant par exemple de 9,3 kcal/mol pour X=O (oxazoline-2-thione) à 17,7 kcal/mol pour X=S (thiazoline-2-thione). L'origine d'une telle différence énergétique peut s'expliquer par la longueur de la liaison intracyclique C-S qui est de loin supérieure à celle des liaisons C-N et C-O, et qui contribue par conséquent à rapprocher les groupements méthyle et thiocarbonyle présents en *ortho* du noyau thiazoline vers la liaison hétérobiarylique N-C, et donc, vers les substituants *ortho* du noyau benzénique opposé.

⁶⁷ Andersen, N. G.; Parvez, M.; Keay, B. A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2817-2820.

⁶⁸ Djafri, A.; Roussel, C.; Sandström, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1985**, 2, 273-277.

Pour des raisons géométriques analogues, les composés bis-hétéroaromatiques **51a** et **b** suivent bien entendu un ordre de stabilité similaire.

1.2.3. Position et nombre d'hétéroatomes : influence des doublets non liants.

L'importance des hétérocycles du furane, du thiophène et du pyrrole a conduit à une série d'études sur les bis-hétérocycles à cinq chaînons correspondants. Contrairement au simple biphenyle que nous avons abordé précédemment, la stabilité de ces composés dépend essentiellement de la conjugaison entre les cycles et non des interactions stériques en *ortho* qui sont dans ce cas très faibles. C'est pourquoi ces dérivés adoptent généralement une conformation planaire dans leur état fondamental. La barrière de rotation reliant les formes *cis* (ou *sZ* : hétéroatomes du bis-hétéroaryle du même côté de la liaison biarylique) et *trans* (*sE* : hétéroatomes des côtés opposés de la liaison biarylique) représente alors la déstabilisation à 90° générée par l'absence de conjugaison entre les cycles. La conformation adoptée par ces composés dépend alors de la position des hétéroatomes dans ces structures par rapport à la liaison C-C entre les hétérocycles.

Dans leur étude sur les bifuranes, Orti et Tomas⁶⁹ ont ainsi montré par des calculs théoriques que le 2,2'-bifurane adopte de façon préférentielle une structure *sE*, contrairement à ses isomères 3,3'- et 2,3'- pour lesquels une structure *sZ* est plus favorable. Des conclusions similaires ont été décrites pour les isomères du bithiényle,⁷⁰ où la conformation *trans* était une nouvelle fois privilégiée pour le 2,2'-bithiophène. On notera dans ce cas que la barrière de rotation calculée pour ce dérivé (6,0 kcal/mol) est en bon accord avec celle déterminée par Lunazzi⁷¹ *et al.* par des expériences de RMN dynamique (5±2 kcal/mol).

Toutefois, contrairement au 2,2'-bifurane, pour lequel une structure parfaitement planaire a été déterminée dans son état de plus basse énergie, il a été montré qu'un angle de torsion d'environ 35° fait que le 2,2'-bithiophène n'est pas tout à fait planaire dans son état fondamental.⁷² Si l'on considère la courbe d'énergie potentielle de ce dérivé,⁷³ des maxima énergétiques locaux sont effectivement présents aux angles de torsion de 0 et 180°. Ces maxima représentent les interactions stériques entre les atomes d'hydrogène et les doublets de l'atome de soufre en positions *ortho* du 2,2'-bithiophène, à l'origine de cette "déviations" du plan du cycle. Pour des raisons géométriques analogues à celles évoquées précédemment, ces interactions n'ont pas lieu dans le cas du 2,2'-

⁶⁹ Orti, E.; Sánchez-Marin, J.; Tomas, F. *J. Mol. Struct., Theochem* **1984**, *108*, 199-210.

⁷⁰ Barone, V.; Lelj, F.; Russo, N.; Toscano, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1986**, 907-910.

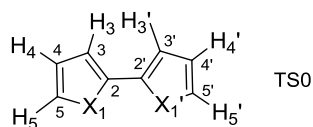
⁷¹ Bucci, P.; Longeri, M.; Veracini, C.A.; Lunazzi, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1305-1309.

⁷² Almennigen, A.; Bastiansen, O.; Svendsas, P. *Acta. Chem. Scand.* **1958**, *12*, 1671-1674.

⁷³ Karpfen, A.; Choi, C. H.; Kertesz, M. *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 7426-7433.

bifurane. Elguero⁷⁴ *et al.* ont rassemblé les paramètres géométriques associés à ces composés assez récemment (Tableau 1.14), dans le cas des isomères *sZ* des 2,2'-bifurane et 2,2'-bithiophène.

Tableau 1.14 : Modification des paramètres géométriques des isomères *cis* du 2,2'-bifurane et 2,2'-bithiophène en fonction de la nature de l'hétéroatome.⁷⁴



X	d _{CC} (Å)	C5-X1-C2 (°)	C3-C2-C3' (°)	d _{H3-H3'} (Å)	Φ _Z Minimum <i>sZ</i> (°)
O	1,441	107,25	132,40	2,869	0,00
S	1,453	91,97	127,78	2,428	36,49

Comme évoqué précédemment, la longueur des liaisons X1-C2 et X1-C5 augmentant avec la taille de l'hétéroatome, les angles C5-X1-C2 et C3-C2-C2' diminuent dans le même temps pour mener finalement à des distances H3-H3' plus petites pour le dérivé soufré.

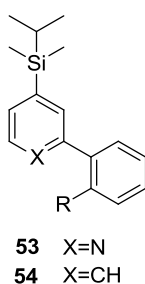
Evidemment, ces interactions restent faibles dans le cas de ce composé, dont la stabilité est essentiellement déterminée par la conjugaison générée entre les deux noyaux hétéroaromatiques. Néanmoins, il convient de s'interroger sur l'influence que peuvent avoir les doublets de ces hétéroatomes sur la barrière de rotation des hétérobiaryles lorsque ces derniers constituent une ou plusieurs des positions *ortho* de structures biaryliques davantage encombrées, pour lesquels ce sont les facteurs stériques qui gouvernent la barrière énergétique de rotation.

A la suite de leur modèle réalisé sur plusieurs biphényles *ortho*-monosubstitués, visant à déterminer les contributions (valeurs B) pour différents substituants sur la barrière de rotation de ces composés (Tableau 1.4), Schlosser *et al.*⁷⁵ ont poursuivi leurs travaux sur plusieurs analogues azotés des dérivés biphényliques étudiés afin de comparer l'encombrement relatif généré par le doublet d'électrons d'un atome d'azote à celui d'une liaison C-H et son influence sur la barrière de rotation de plusieurs 2-arylpyridines. Comme dans leur étude précédente, le groupement *isopropyldiméthylsilyle* présent sur plusieurs de ces dérivés permet d'évaluer la barrière de rotation de ces composés par des expériences de RMN variables en températures. Les valeurs de ces dérivés étant cependant relativement basses, quelques-unes n'ont pu être déterminées que par des calculs théoriques (Tableau 1.15).

⁷⁴ Sánchez-Sanz, G.; Alkorta, I.; Elguero, J. *Comput. Theor. Chem.* **2011**, 974, 37-42.

⁷⁵ Mazzanti, A.; Lunazzi, L.; Lepri, S.; Ruzziconi, R.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6725-6731.

Tableau 1.15 : Comparaison des barrières énergétiques ΔG^\ddagger (kcal/mol) et des angles de torsion déterminées par des expériences de RMN dynamiques ou par des calculs théoriques pour les 2-arylpnyridines **53** par rapport aux dérivés carbocycliques **54** correspondants.⁷⁵



R	ΔG^\ddagger (kcal/mol)		Angle de torsion (°)	
	53	54	53	54
H	1,0	2,0	21	45
CH ₃	3,1	7,4	48:136	61
CH ₂ CH ₃	5,9	8,6	52:124	68
CH(CH ₃) ₂	6,9	11,1	53:128	61
C(CH ₃) ₃	11,6	15,5	69	90

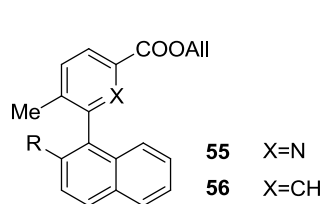
Comparés aux dérivés biphenyliques **54**, les barrières de rotation déterminées pour les 2-phénylpnyridines **53** étudiées sont clairement plus faibles que celles déterminées pour leurs analogues carbocycliques, avec lesquels des écarts énergétiques ($\Delta\Delta G^\ddagger$) allant jusqu'à 4,2 kcal/mol peuvent être relevés. L'incorporation d'un atome d'azote en position 2 d'un biphenyle *ortho*-monosubstitué contribue donc à réduire de manière significative la barrière de rotation de ces dérivés. Par ailleurs, des angles de torsions plus petits sont également décrits pour ces composés.

Il est souvent admis comme conclusion que l'atome d'azote apparaît plus "petit" qu'une liaison C-H. Toutefois, il est plus juste, selon Schlosser *et al.*⁷⁵, d'affirmer que ce doublet est plus aisément déformé par les contraintes stériques exercées lors de la rotation autour de l'axe biarylique qu'une liaison C-H aromatique.

Plus récemment, une étude menée par le groupe de Kitamura⁷⁶ *et al.* sur les barrières de rotation des 5-méthyl-6-(2-*R*-naphthyl)picolines **55** et de leurs analogues carbonés **56** a confirmé les observations de Schlosser : les dérivés pyridiniques présentent tous des barrières énergétiques inférieures aux dérivés benzéniques (Tableau 1.16). Cependant, si cette diminution ($\Delta\Delta G^\ddagger$) semble une nouvelle fois liée à la nature de R, une corrélation intéressante a permis d'établir que cette différence énergétique n'est pas liée aux rayons effectifs (ER) de ces groupements, mais dépend en fait essentiellement de leur caractère électronique, caractérisé par le paramètre de Hammett (σ_p).

⁷⁶ Tanaka, S.; Suzuki, Y.; Matsushiba, M.; Kitamura, M. *Bull. Chem. Jpn.* **2015**, 88, 1726-1734.

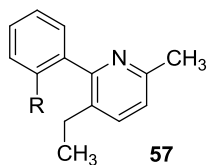
Tableau 1.16 : Corrélation entre les rayons effectifs (ER) et les paramètres de Hammett (σ_p) des groupements R avec les barrières énergétiques ΔG^\ddagger (kcal/mol) des 5-méthyl-6-(2-R-naphtyl)picolines **55**.⁷⁶



R	ΔG^\ddagger (kcal/mol)		$\Delta\Delta G^\ddagger$	ER(A°)	σ_p
	55	56			
CH ₃	32,3	36,3	4,3	1,80	-0,14
C ₆ H ₅	30,6	34,0	3,3	1,62	0,02
CH ₃ O	25,6	31,1	5,5	1,52	-0,28

Ces conclusions ont permis d'expliquer plusieurs des résultats obtenus quelques années auparavant dans une étude menée par le groupe de Clayden.⁷⁷ Au cours de cette étude, les barrières de rotation de plusieurs 2-arylpicolidines (**57**) ont été calculées par des expériences de RMN dynamique pour une série de dérivés di-*ortho*substitués fonctionnalisés par un groupement éthyle (diastéréotopique) en position 2' (Tableau 1.17). Ainsi, les ordres de stabilité inattendus reportés pour les groupements OMe/Me ou encore Br/I trouvent leur origine dans les explications proposées par Kitamura *et al.*

Tableau 1.17 : Influence des substituants *ortho* sur la barrière de rotation ΔG^\ddagger (kcal/mol) pour plusieurs 2-arylpicolidines di-*ortho*substitués **57**.⁷⁷



R	ΔG^\ddagger (kcal/mol)	R	ΔG^\ddagger (kcal/mol)
CH ₃	13,9	2,3-Benzo	15,1
C ₂ H ₅	14,4	Br	15,7
OCH ₃	14,7	C(CH ₃) ₂ OH	15,9
I	14,9	2-SO ₂ Tol	16,2

Nous avons vu précédemment que l'ajout d'un atome azote en position 2 dans la structure du biphenyle diminue de manière considérable les angles de torsion de la 2-phénylpicolidine correspondante, ces derniers passant de 45° pour le biphenyle, à 21° pour le dérivé hétérocyclique (non substitué). Dans le cas où un second atome d'azote est ajouté sur l'une des positions *ortho* de la structure, les dérivés formés adoptent très généralement des structures planaires, de conformation *trans* dans leur état fondamental, comme évoqué précédemment pour les bis-hétérocycles à 5 chaînons. Dans leur étude sur les nanohoop, Bachrach et Stück⁷⁸ ont calculé les conformations préférentielles et les angles de torsion adoptés pour plusieurs de ces dérivés (Figures 1.14).

⁷⁷ Clayden, J.; Fletcher, S. P.; McDouall, J. J. W.; Rowbottom, S. J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5331-5343.

⁷⁸ Bachrach, S. M.; Stück, D. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6595-6604.

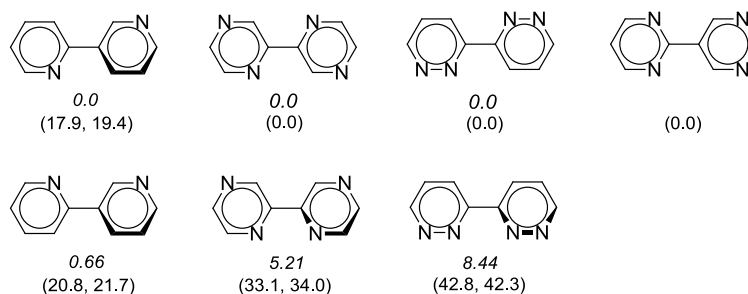


Figure 1.14 : Energies relatives (en italique) et angles de torsion pour les conformères d'énergie minimale.⁷⁸

Là encore, la répulsion stérique s'exerçant entre les doublets des hétéroatomes (et des atomes d'hydrogène) en *ortho*, défavorise la conformation planaire *cis* pour ces dérivés, conduisant par conséquent à deux niveaux énergétiques de plus basse énergie, se rapprochant de celui de la structure plane *cis*. La conformation *trans* correspond à l'état de plus basse énergie (0,0 kcal/mol sur la figure). Dans ce cas, des liaisons hydrogènes faibles entre les atomes d'azote et d'hydrogène voisins stabilisent la conformation planaire. Remarquons que seule la 2,3-bipyridine, pour laquelle le second atome d'azote n'est pas sur une position *ortho*, adopte une structure non planaire dans son état fondamental, avec des angles de torsion proches de 20°.

Une comparaison entre les barrières de rotation du biphenyle (**58**), de la 2,2'-bipyridine (**59**) et de la 2-phénylpyridine (**60**) a été réalisée par Göller et Grummt⁷⁹ suivant différentes méthodes de calculs théoriques, et permet de mieux comprendre l'origine de telles conformations (Figure 1.15). Ainsi, si la symétrie de la courbe d'énergie potentielle décrite pour le biphenyle est bien conservée dans le cas de la 2-phénylpyridine, les interactions répulsives H/H et N/N présentes dans la conformation planaire *cis* de la 2,2'-bipyridine mènent clairement à un niveau énergétique plus important que celui relevé pour la conformation planaire *trans*, dans laquelle les interactions N-HC/N-HC contribuent à stabiliser la structure par des liaisons hydrogènes faibles entre les hétéroatomes et les liaisons C-H aromatiques en *ortho*. Le maximum énergétique présent à 90° représente, comme pour ses analogues, la déstabilisation du système générée par l'absence de conjugaison entre les cycles. Dans le cas de la 2-phénylpyridine **60**, les interactions générées aux angles de 0 et 180° sont bien entendues identiques : à la fois attractives (N-HC), comme dans le cas de la 2,2'-bipyridine **59**, et répulsives, de type H/H, comme dans le cas du biphenyle. Deux barrières énergétiques (de même hauteur) aux angles de 0 et 180° résultent donc de ces interactions, mais leur hauteur est inférieure à celle calculée pour le biphenyle aux mêmes angles, pour lequel les interactions stériques H/H restent plus importantes.

⁷⁹ Göller, A.; Grummt, U.-W. *Chem. Phys. Lett.* **2000**, 321, 399-405.

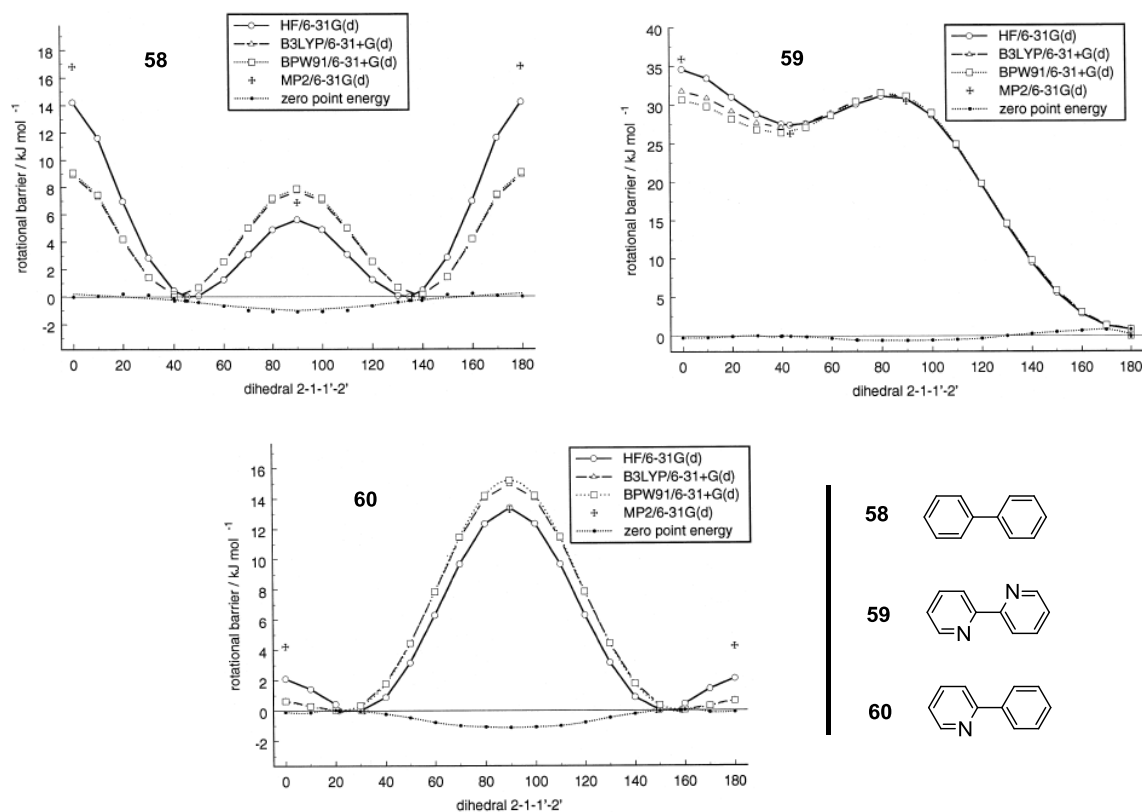


Figure 1.15 : Courbes d'énergie potentielles calculées pour le biphenyle (**58**), la 2,2'-bipyridine (**59**) et la 2-phénylpyridine (**60**) selon différentes méthodes.⁷⁹

Dans ce contexte, l'effet de la protonation sur la conformation des bipyridines a également fait l'objet de plusieurs articles. Une étude utilisant le dichroïsme magnétique circulaire⁸⁰ a par exemple montré que si la monoprotonation de la 2,2'-bipyridine maintient sa conformation *trans*, elle génère un angle de torsion de 30°. La double protonation de ce composé conduit à une conformation analogue, mais avec un angle de torsion encore supérieur, égal à 40°. Si les calculs théoriques réalisés à ce sujet confirment effectivement la conformation adoptée par la 2,2'-bipyridine et son analogue diprotonné, il a été montré qu'une structure plane *cis* est favorisée pour le dérivé monoprotonné, en raison de la liaison hydrogène fortement stabilisante générée entre le doublet de l'azote et la liaison N-H⁺ formée.⁸¹

En 1978, Rebek et Trend⁸² ont déterminé les barrières de rotation de plusieurs 2,2'-bipyridines mono- et di-protonnées (**62**, Figure 1.16). Les calculs théoriques réalisés plus récemment sur ces composés reproduisent relativement bien les valeurs expérimentales proposées.⁸³

⁸⁰ Uchimura, H.; Tajiri, A.; Hatano, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 341-348.

⁸¹ Alkorta, I.; Elguero, J.; Roussel, C. *Comput. Theor. Chem.* **2011**, *966*, 334-339.

⁸² Rebek, J.; Trend, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4315-4316.

⁸³ Alkorta, I.; Elguero, J.; Roussel, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1180-1183.

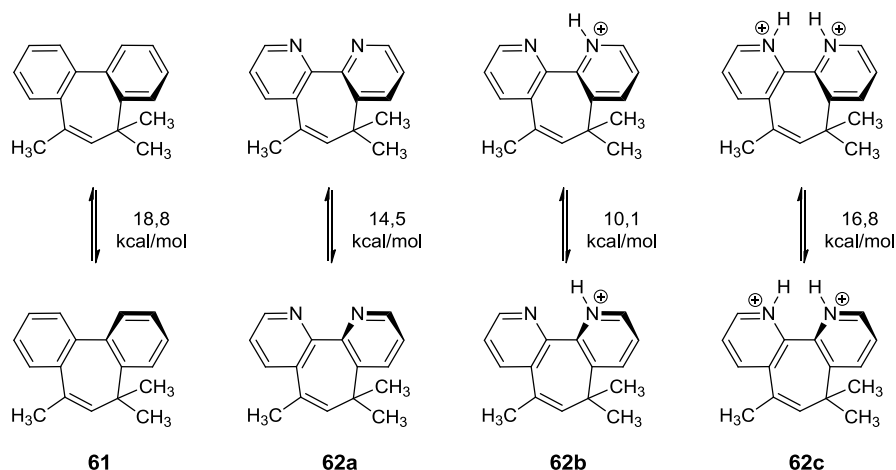


Figure 1.16 : Barrières de rotation expérimentales déterminées par Rebek et Trend.⁸²

Finalement, ces résultats ainsi que ceux examinés jusqu'ici, montrent que les interactions générées pour ces composés aux angles de 0 / 180° diminuent clairement dans le sens : H/H > Doublet/Doublet > H/Doublet, les dernières interactions, de type attractives, étant les plus stabilisantes.

En série binaphtyle, le remplacement de la liaison *ortho* CH par un ou deux atomes d'azote a évidemment des conséquences similaires à celles que nous venons de décrire sur la barrière de rotation de ces composés. Ainsi, une barrière proche des 22 kcal/mol a été déterminée pour le binaphthalène,^{24,84} alors que Pedersen *et al.*⁸⁵ ont calculé une valeur de 18,5 kcal/mol pour la 1-(1'-naphtanélyl)isoquinoléine. La racémisation importante de la 1,1'-biisoquinoléine n'a pas permis la résolution de ces *atropo*-isomères.⁸⁶ Néanmoins, Leister et Kao⁸⁷ ont estimé par des méthodes de calculs théoriques une barrière proche des 10 kcal/mol pour ce dernier composé (la conformation anti (*trans*) étant une nouvelle fois favorisée). La substitution des positions *péri* 8 et 8' permet d'augmenter de manière significative la barrière de rotation de ce composé. Toutefois, pour des raisons stériques analogues à celles examinées précédemment en série binaphtyle (*cf* paragraphe 1.1.2.2.), cette barrière diminue avec la taille des substituants, pour la série Me, Et et *i*-Pr (63 Tableau 1.18), ces derniers affectant une nouvelle fois la stabilité de l'état fondamental.⁸⁸

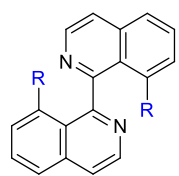
⁸⁴ Naciri, J.; Spada, G. P.; Gottarelli, G.; Weiss, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4352-4357.

⁸⁵ Pedersen, J. R. *Acta. Chem. Scand.* **1972**, *26*, 929-936.

⁸⁶ Crawford, M.; Smyth, I. F. B. *J. Chem. Soc.* **1954**, 3464-3468.

⁸⁷ Leister, D.; Kao, J. *J. Mol. Struct. TheoChem*, **1988**, *168*, 105-118.

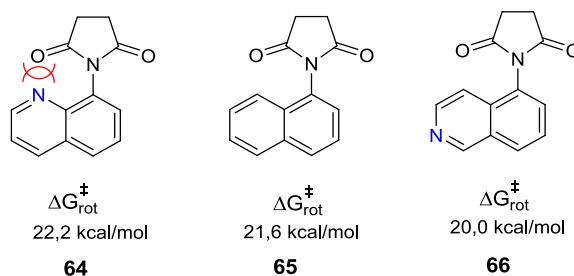
⁸⁸ a) Tsue, H.; Fujinami, H.; Itakura, T.; Tsuchiya, R.; Kobayashi, K.; Takahashi, H.; Hiara, K.-I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1: Org. and Bio-Org. Chem.* **1999**, *24*, 3677-3683. b) Tsue, H.; Fujinami, H.; Itakura, T.; Tsuchiya, R.; Kobayashi, K.; Takahashi, H.; Hirao, K.-I. *Chem. Lett.* **1999**, *1*, 17-18.

Tableau 1.18 : Barrières de rotation ΔG^\ddagger_{303K} (kcal/mol) calculées pour les 8,8'-dialkyl-biosquinoléines.⁸⁸


R	Me	Et	<i>i</i> Pr
ΔG^\ddagger_{303K} (kcal/mol)	25,1	24,2	23,7

63

Pour terminer, signalons que si la présence du doublet de l'azote pyridinique en position *péri* contribue généralement à réduire la barrière de rotation au sein des hétérobiaryles, (Tableau 1.5), dans certains cas, des interactions dipolaires répulsives peuvent être générées par ce doublet ce qui augmente la barrière de rotation, comme décrit dans l'exemple du succinimide **64** ci-dessous (Figure 1.17).⁸⁹

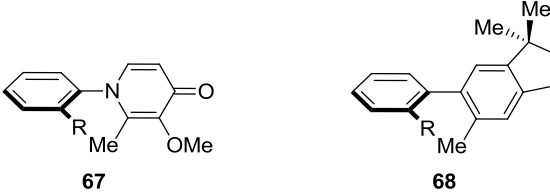
**Figure 1.17 :** Influence de l'atome d'azote en position *péri* (8) sur la barrière de rotation ΔG^\ddagger (kcal/mol).⁸⁹

1.2.4. Présence de l'hétéroatome dans la liaison biarylique : axes de rotation C-N/N-N.

Dans le cas particulier où l'hétéroatome constitue la liaison (hétéro)biarylique, c'est la longueur de la liaison qui constitue cette fois-ci le facteur de stabilité de ces composés. Ainsi, si la distance internucléaire C-C a été mesurée à 1,48 Å pour le biphenyle, la distance N-C se réduit par exemple à 1,40 Å dans le cas des *N*-phénylazoles et passe à 1,36 Å dans le cas des bisazoles reliés par une liaison N-N. La diminution de la longueur de cette liaison contribuant à rapprocher les deux noyaux (hétéro)aromatiques, il en résulte généralement une augmentation de la barrière de rotation associée à ces composés.

La comparaison entre les barrières de rotation des *N*-aryl-4-pyridones **67** et celles calculées par Sternhell *et al.*²⁴ pour les biphenyles **68** substitués par un groupement méthyle en *ortho* (Tableau 1.19), illustrent l'influence de ce paramètre (en plus de l'effet de *buttressing*) sur la barrière de rotation.

⁸⁹ Dial, B. E.; Pellechia, P. J.; Smith, M. D.; Shimizu, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3675-3678.

Tableau 1.19 : Influence de la longueur de la liaison biarylique et du *buttressing effect* sur la barrière de rotation ΔG^\ddagger (kcal/mol).⁵³


ΔG^\ddagger (kcal/mol)	R	ΔG^\ddagger (kcal/mol)
21,4	CN	15,8
22,6	OMe	16,0
26,2	Cl	18,8
26,6	Me	19,3

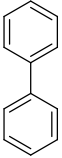
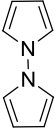
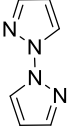
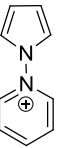
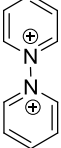
La nature de la liaison (hétéro)biarylique a également une influence sur la conformation de ces composés. Des calculs théoriques menés par Galasso *et al.*⁹⁰ sur les phénylfurane, phénylthiophène et phénylpyrroles ont par exemple montré que les 2- et 3-phénylpyrroles adoptent préférentiellement des structures coplanaires dans leur état de plus basse énergie. En revanche, la réduction de la longueur de la liaison C-N dans le cas du *N*-phénylpyrrole contribue à augmenter les interactions stériques entre les 4H présents en *ortho* de la liaison, ce qui explique que la conformation coplaire soit défavorable dans le cas de ce dernier composé.

Plus récemment, les énergies relatives et la conformation préférentielle de plusieurs bis-hétérocycles à liaison N-N ont été calculées par Alkorta et Elguero.⁹¹ Il a été montré dans ce cas que des conformations orthogonales ou proches de l'orthogonalité ($\sim 70^\circ$) sont presque toujours privilégiées pour ce type de composés. Pour plusieurs de ces dérivés, il apparaît assez clairement que des barrières énergétiques plus élevées que celles du biphenyle sont à relier à leur conformation planaire (0°), tandis que la déstabilisation associée à la perte de conjugaison aux angles de 90° est quasiment nulle ou très faible. Cette conclusion montre non seulement qu'en plus d'augmenter les interactions stériques, la présence de la liaison N-N réduit également la conjugaison entre les cycles. Le tableau 1.20 ci-dessous illustre ces propos dans le cas de plusieurs bis-hétéroaryles à cinq et/ou six chaînons reliés par une liaison N-N. Remarquons que dans le cas du composé **70**, la conformation planaire *trans* (180°) est une nouvelle fois privilégiée en raison des interactions stabilisantes N-H de type liaison hydrogène.

⁹⁰ Galasso, V.; De Alti, G. *Tetrahedron*, **1971**, 27, 4947-4951.

⁹¹ Alkorta, I.; Elguero, J. *Comp. Theo. Chem.* **2011**, 964, 25-31.

Tableau 1.20 : Influence de l'hétéroatome dans la liaison (hétéro)biarylique: liaison N-N.⁹¹

			N° Composé	θ°	E_{rel} (kcal/mol)
 58	 69	 70	58	0	2,1
				90	2,5
				38,4	0,0
 71	 72		69	0	7,0
				90	0,0
			70	0	7,9
				180	0,2
				137,5	0,0
			71	0	5,4
				90	0,2
				61,8	0,0
			72	0	7,0
				90	0,0

1.2.5. Propriétés chélatantes des hétéroatomes.

1.2.5.1. Liaisons Hydrogènes Intramoléculaires (IMHBs)

La présence d'une liaison C-H et d'un doublet pyridinique en *ortho* de la liaison (hétéro)biarylique conduit généralement à une conformation dans laquelle la proximité entre ces atomes est privilégiée. Pour plusieurs auteurs, l'interaction attractive faible se produisant entre ces groupements, constitue une liaison hydrogène. Diverses structures hétérocycliques peuvent présenter ce type de liaisons. Dans la catégorie des bis-hétérocycles à cinq chaînons, on peut par exemple citer le 1,1'-bipyrazole **73** ou encore le 2,2'-furylpyrrole **74**, pour lequel la liaison hydrogène générée entre la liaison N-H et le doublet de l'atome d'oxygène privilégie une structure planaire de conformation *cis* (Figure 1.18).⁹²

Des substituants *ortho* autres que la liaison C-H peuvent également être à l'origine de telles interactions avec les hétéroatomes du noyau aromatique : une liaison hydrogène a par exemple été reportée pour le dérivé **75** entre le doublet d'azote du noyau benzimidazole et un groupement hydroxyle présent en *ortho* noyau aromatique opposé.⁹³ L'exemple des 1-pyridyl-5-aminopyrazoles **77** montre bien l'influence que peuvent avoir ces liaisons sur la conformation de ces dérivés (Figure 1.18). Dans ce cas, seul le composé **77a**, où l'azote pyridinique est présent en *ortho* de la liaison hétérobiarylique, permet la création d'une liaison hydrogène avec le groupement amine du noyau pyrazole opposé. Cette liaison privilégie une conformation planaire *trans* pour ce composé, alors

⁹² Orti, E.; Sánchez-Marin, J.; Merchán, M.; Tomàs, F. *J. Phy. Chem.* **1987**, *91*, 545-551.

⁹³ Brenlla, A.; Rodriguez-Prieto, F.; Mosquera, M.; Rios, M. A.; Ros Rodriguez, C. *J. Chem. Soc. (A)* **2009**, *113*, 56-67.

que ces analogues **77b** et **c**, pour lesquels ces interactions sont absentes, sont non planaires.⁹⁴ Pour des raisons analogues, Morimoto *et al.*⁹⁵ ont rapporté que la structure du thiénylpyrrole **76** est tout à fait plane.

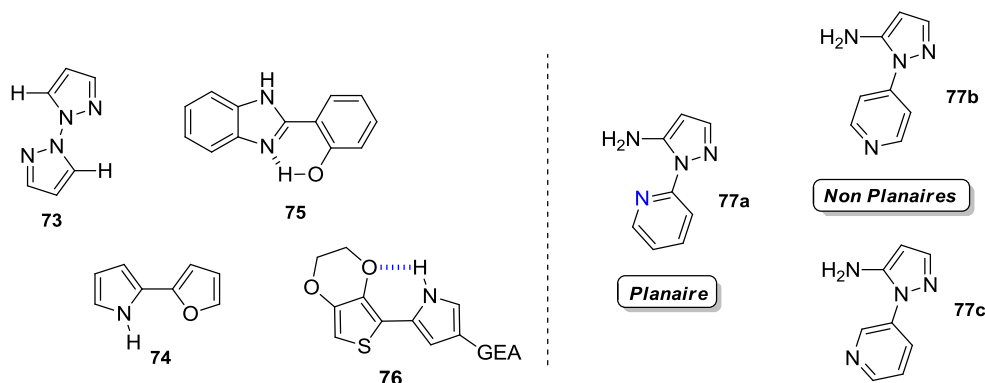


Figure 1.18 : Exemples de composés hétérobiaryliques présentant des liaisons hydrogènes.

A côté de l'influence sur la conformation des hétérobiaryles, il a été montré que ces liaisons pouvaient également induire une diminution de la barrière de rotation de ces composés. Shimizu *et al.*⁹⁶ ont décrit cet effet pour la *N*-8-quinolylsuccinimide **78** (Figure 1.19). Ces auteurs ont montré que la barrière de rotation est réduite de manière significative lorsque l'hétérocycle de la quinoléine est sous sa forme protonnée. En effet, la liaison H générée entre l'atome d'azote pyridinique et le groupement carbonyle *ortho* du succinimide, contribue à stabiliser la conformation plane de l'état de transition associé au processus de racémisation. Il est intéressant de remarquer que cet effet est néanmoins réversible et peut être stoppé par l'addition d'une base.

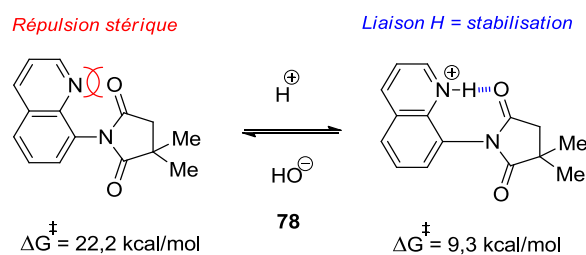


Figure 1.19 : Influence des liaisons hydrogènes sur la barrière de rotation ΔG^\ddagger (kcal/mol) des *N*-8-quinoylsuccinimide.⁹⁶

Précisons que ces interactions peuvent également se produire entre deux substituants autres que les hétéroatomes constituant l'hétérocycle. Les *N*-arylthiazoline-2-ones et -2-thione **79** étudiées par le

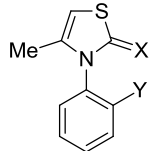
⁹⁴ Alieva, S. A.; Kolodyazhni, Yu, V.; Garnovskii, A. D.; Osipov, O. A.; Krokhina, N. F. *Chem. Het. Comp. USSR* **1970**, *6*, 45.

⁹⁵ Morimoto, K.; Nakamura, A.; Dohi, T.; Kita, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4294-4297.

⁹⁶ Rasberry, R. D.; Shimizu, K. D. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3899-3905.

groupe de Roussel⁹⁷ en sont un exemple (Tableau 1.21). Dans ce cas, seuls les dérivés fonctionnalisés par un groupement hydroxyle sont capables de telles liaisons. Ainsi, la comparaison des barrières de rotation obtenues pour ces composés, à celles obtenues pour les dérivés substitués par un groupement méthoxy, de taille identique à celle du groupement OH, montre clairement que les liaisons H générées par le groupement hydroxyle avec les fonctions carbonyle et thiocarbonyle du noyau thiazoline opposé, contribuent à diminuer la barrière de rotation de ce composé en raison de la stabilisation de la structure planaire associée à l'état de transition.

Tableau 1.21 : Influence des liaisons hydrogènes sur la barrière de rotation $\Delta G_{\text{rot}}^\ddagger$ (kcal/mol).⁹⁷



79

Y	X	$\Delta G_{\text{rot}}^\ddagger$ (kcal/mol)	X	$\Delta G_{\text{rot}}^\ddagger$ (kcal/mol)
OH	O	20,9	S	30,5
OMe	O	26,4	S	32,5

Si l'on compare les valeurs obtenues pour les thiazolinones ($X=O$) à celles obtenues pour les thiazolinthiones ($X=S$), on remarque que la différence énergétique ($\Delta\Delta G_{\text{rot}}$) entre les fonctions OH et OMe est presque 3 fois supérieure pour le dérivé carbonylé (2 kcal/mol vs 5,5 kcal/mol), démontrant ainsi que la capacité de ces dérivés à générer des liaisons H dépend bien entendu également de la nature de l'hétéroatome impliqué (i.e. : la capacité du S à accepter des liaisons H est inférieure à celle de l'atome d'O). Toutefois, l'atome de soufre étant de plus grande taille que celui d'O, des barrières de rotation plus élevées sont généralement déterminées pour la fonction thiocarbonyle. Notons pour finir que des tendances similaires sont relevées dans le cas des *N*-Aryl-iminothiazolidinone et iminothiazoline.

1.2.5.2. Effet orthogonal

En 2005, Paulini *et al.*⁹⁸ ont décrit un type d'interaction encore peu décrit jusque récemment, désignées "interactions orthogonales multipolaires". Si ces interactions sont généralement plus faibles que les classiques liaisons H, il a été montré que leur influence sur l'organisation de certains cristaux moléculaires ou encore sur la stabilisation de certains complexes impliqués dans des processus biologiques peut être considérable. Les "interactions orthogonales" peuvent être décrites comme des interactions attractives, de type électrostatiques, se produisant entre différents dipôles. Comme la liaison H, cette interaction est hautement directionnelle, cependant, sa particularité est que contrairement à la plupart des interactions faibles, les angles d'approche entre les dipôles

⁹⁷ Roussel, C.; Vanthuyne, N.; Boucekara, M.; Djafri, A.; Elguero, J.; Alkorta, I. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 403-411.

⁹⁸ Paulini, R.; Müller, K.; Diedrich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1788-1805.

avoisinent les 90°, d'où leur dénomination d'interaction orthogonale. Les interactions dipolaires s'exerçant entre les groupements C=O...C=O/ C-X...C=O/ C-X...CN / NO₂...NO₂ ou encore C=O...NO₂ sont des exemples de ce type d'interaction.

Il a été montré que la présence d'un groupement nitro en *ortho* de la liaison hétéroaryle peut mener à ce type d'interaction lorsqu'un atome d'azote "pyridinique" est présent sur la position *ortho* du noyau opposé. Une des conséquences de cette interaction est que les 2-nitrophényl-azoles **80** (Figure 1.20), adoptent de manière préférentielle une conformation de type Z, dans laquelle le doublet de l'azote est du même côté que celui de du groupement nitro.^{99,100}

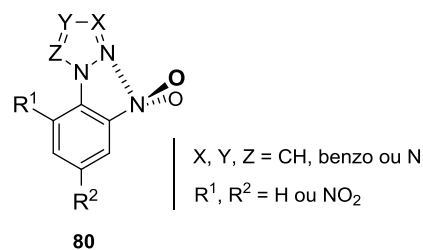


Figure 1.20 : Interaction orthogonale pour plusieurs 2-nitrophényl-azoles.

1.2.5.3. Coordination avec des centres métalliques

Les propriétés chélatantes des hétéroatomes présents dans ces composés bis-hétérocycliques impliquent également la coordination possible des hétéroatomes avec des centres métalliques. Les bipyridines comptent par exemple parmi les ligands les plus utilisés dans la formation de complexes avec les métaux de transition. Les propriétés luminescentes des matériaux qui peuvent être générés ont constitué une voie de recherche très active dans ce domaine.¹⁰¹

Dans leur étude sur les 2,2'-bipyridines **62**, abordées précédemment (Figure 1.16), Rebek *et al.*^{82,102} se sont également intéressés à l'effet de la chélation par les métaux sur la barrière de rotation de ces composés. Comme dans le cas de la protonation, la présence de ZnCl₂ peut réduire de manière significative la barrière de rotation de ces dérivés, passant de 14,5 kcal/mol pour la bipyridine **62a** non coordonnée (Figure 1.16), à 10,5 kcal/mol pour le système complexé **62d** (Figure 1.21), le métal favorisant une nouvelle fois la conformation planaire de ce composé.

⁹⁹ a) Yap, G. P. A.; Alkorta, I.; Jagerovic, N.; Elguero, J. *Aust. J. Chem.* **2004**, *57*, 1103-1108. b) Yap, G. P. A.; Jové, F. A.; Claramunt, R. M.; Sanz, D.; Alkorta, I.; Elguero, J. *Aust. J. Chem.* **2005**, *5*, 817-822.

¹⁰⁰ Santa Maria, M. D.; Claramunt, R. M.; Garcia, M. A.; Elguero, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3737-3744.

¹⁰¹ Kaes, C.; Katz, A.; Hosseini, M. W. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3553-3590.

¹⁰² Rebek, J.; Costello, T.; Wattlely, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7487-7493.

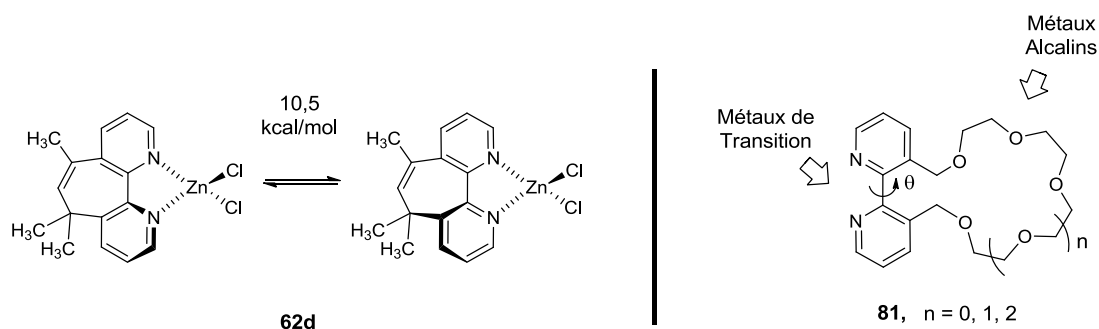


Figure 1.21 : Influence d'un centre métallique sur la barrière de rotation des bipyridines.

L'effet de la complexation sur le composé **81** est un exemple intéressant (Figure 1.21). Sur les deux sites de complexation possibles, il a été montré que les métaux alcalins privilégient la cavité de l'éther couronne tandis que la chélation par les métaux de transition est favorisée au niveau des atomes d'azote pyridiniques. Dans sa forme non coordonnée, le dérivé **81** peut adopter diverses conformations, néanmoins, la taille de la cavité de l'éther couronne étant liée à l'angle dièdre de la bipyridine, un effet allostérique singulier a pu être démontré lors de la complexation de ce composé par deux métaux différents.¹⁰³ La conformation planaire ($\theta = 0^\circ$) privilégiée par la complexation des atomes d'azote pyridiniques avec les métaux de transition, contribue à réduire l'affinité de la couronne pour les métaux alcalins, en raison de la "déformation" induite sur ce second site de complexation. Enfin, si la forme non-complexée de ces composés génère des *atropo*-isomères configurationnellement stables à des températures nettement supérieures à l'ambiante ($\Delta G \geq 25,7$ kcal/mol), le taux de racémisation de ces dérivés augmente de presque 60 fois lorsque ces systèmes sont complexés par PdCl_2 ($\Delta G = 13,9\text{-}14,6$ kcal/mol).¹⁰²

1.2.5.4. Utilisation des hétérobiaryles à chiralité axiale pour la synthèse asymétrique

Bien entendu, nous ne pouvons terminer ce chapitre sans aborder le domaine de la catalyse qui constitue l'un des champs d'application principal des complexes formés à partir des hétérobiaryles à chiralité axiale. En effet, après le succès du ligand BINAP développé par Noyori dans les années 1980,^{5b} un grand nombre de diphosphines bis-hétérocycliques chirales ont prouvé leur efficacité dans le domaine de la synthèse asymétrique, surpassant dans plusieurs cas, les résultats obtenus par leur modèle.¹⁰⁴ L'incorporation d'un hétérocycle dans ces structures permet non seulement d'optimiser la richesse électronique des groupements phosphines présents sur le ligand, mais également de contrôler l'angle de pince de celui-ci avec le centre métallique, ces paramètres affectant de manière considérable l'efficacité du complexe engendré dans les réactions de catalyse.

¹⁰³ Rebek, J.; Trend, J. E.; Wattlely, R. V.; Chakravorti, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4333-4337.

¹⁰⁴ Arshad, N.; Kappe, C. O. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2010**, *99*, 33-59.

Outre les bis-(benzo)thiophènes développés par Sannicolò *et al.*^{64,65} (Figure 1.13), on peut par exemple citer le naphthylimidazole BIMINAP développé par Chauvin,¹⁰⁵ le ligand BINAPFu décrit par Keay⁶⁷, ou encore le bis-indole *N*-Me-BINP, dont l'efficacité dans les réactions d'hydrogénation asymétrique catalysées par le Ru (II) dépasse largement celle du ligand BINAP référent.¹⁰⁶ Ajoutons que des *atropo*-isomères de type NHC ont également été développés¹⁰⁷ et démontrent une efficacité comparable à la plupart de leur congénères, comme par exemple dans les réactions de métathèse.

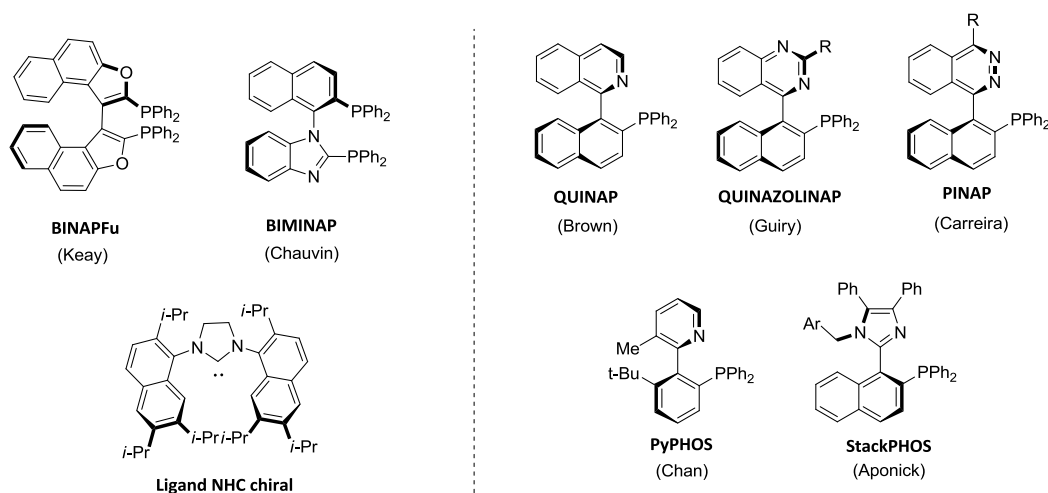


Figure 1.22 : Exemples de ligands chiraux hétérobiaryliques

En série pyridinique, les ligands P-PHOS développés par Chan *et al.*¹⁰⁸ sont à remarquer. Cependant, ce sont essentiellement dans les ligands de type P,N, où le second groupement phosphine de ces systèmes est remplacé par un doublet d'azote, que l'on retrouve le motif pyridinique. Dans ce cas, les propriétés chélatantes de l'hétéroatome modifient de manière considérable les propriétés du ligand par la désymétrisation qu'ils génèrent dans ce dernier.¹⁰⁹ Bien entendu, le ligand QUINAP développé par Brown¹¹⁰ en 1993 tient une place particulière dans cette catégorie, en raison de sa réactivité et de sa sélectivité unique. Néanmoins, plusieurs analogues importants, tels que les quinazolinap, pinap, PyPhos, ou encore le StackPhos, développé plus récemment par le groupe de Aponick, constituent des exemples remarquables de cette catégorie de ligand.¹¹¹

¹⁰⁵ Debono, N.; Canac, Y.; Duhayon, C.; Chauvin, R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 2991-2999.

¹⁰⁶ Benincori, T.; Piccolo, O.; Rizzo, S.; Sannicolò, F. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8340-8347.

¹⁰⁷ Vieille-Petit, L.; Luan, X.; Mariz, R.; Blumentritt, S.; Linden, A.; Dorta, R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 1861-1870.

¹⁰⁸ Par exemple: Pai, C.-C.; Lin, C.-W.; Lin, C.-C.; Chen, C.-C.; Chan, A.S.C.; Wong, W.T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11513-11514.

¹⁰⁹ Carroll, M. P.; Guiry, P. J. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 814-833.

¹¹⁰ Alock, N. W.; Brown, J. M.; Hulmes, D. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 743-756.

¹¹¹ Pour une revue sur le sujet: Fernández, E.; Guiry, P. J.; Connole, K. P. T.; Brown, J. M. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 5391-5400.

1.3. Conclusion

Nous avons montré au cours de cette partie que le phénomène d'*atropo*-isomérisme associé aux biaryles à chiralité axiale, dépend de plusieurs paramètres structuraux. Parmi ceux-ci, le nombre et la nature des substituants présents en *ortho* de la liaison biarylique constitue l'un des principaux critères pour évaluer la stabilité rotationnelle de ces dérivés. La présence d'un ou plusieurs hétéroatomes dans la structure, menant aux analogues hétérocycliques plus communément appelés hétérobiaryles, a également une influence sur la stabilité de ces composés. La réduction de la taille des noyaux aromatiques ou la présence d'un hétéroatome sur l'une des positions *ortho* du dérivé (hétéro)biarylique, conduisent généralement à des dérivés de plus faible stabilité configurationnelle.

Malgré cette difficulté importante, les hétérobiaryles à chiralité axiale (de type C-C et C-N) peuvent être rencontrés dans plusieurs produits naturels (Figure 1.23) : parmi les dérivés pyridiniques, on peut par exemple citer la streptonigrine, connue pour ces propriétés antitumorales.¹¹² Les hétérocycles à cinq chaînons sont plus rares et constituent essentiellement trois familles de composés naturels, représentés ici par la Murrastifoline F (bicarbazole),¹¹³ les Marinopyrroles A et B (bipyrroles),¹¹⁴ ou encore les alcaloïdes polybromés de type bisindole issus de l'algue marine bleue-vert *Rivularia*.¹¹⁵ Les propriétés biologiques importantes de ces dérivés, liées au moins en partie à la chiralité de ces composés, ont bien entendu attiré l'attention de plusieurs compagnies pharmaceutiques, pour lesquelles les hétérobiaryles azotés en particulier, présentent une voie de recherche particulièrement intéressante, comme illustré à travers ces quelques exemples. Enfin, au-delà de ces propriétés biologiques, leur utilisation en catalyse asymétrique présente, comme nous l'avons brièvement rappelé, un domaine d'application extrêmement porteur dont le ligand QUINAP est une bonne illustration.

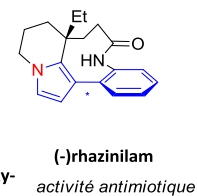
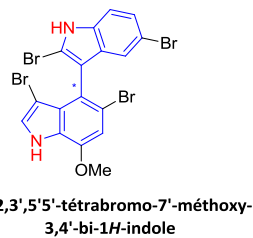
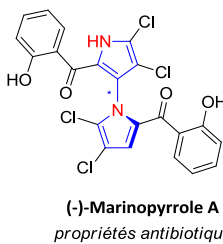
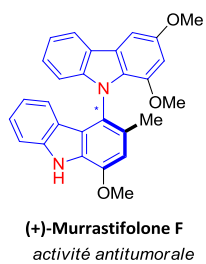
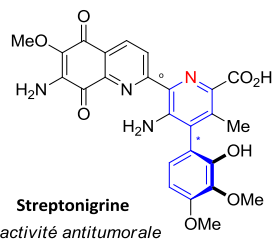
¹¹² a) Lown, J. W. *Mol. Cell. Biochem.* **1983**, *55*, 17-40. b) Bringmann, G.; Reichert, M.; Hemberger, Y. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 515-521.

¹¹³ Ito, C.; Thoyama, Y.; Omura, M.; Kajiura, I.; Furukawa, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 2096-2100.

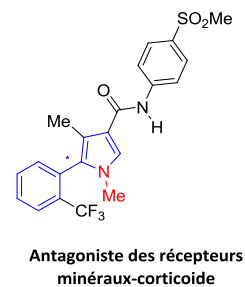
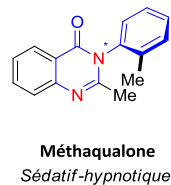
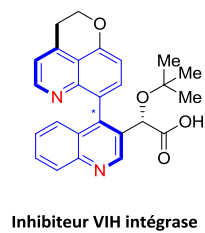
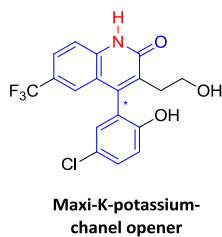
¹¹⁴ Hughes, C. C.; Pietro-Davo, A.; Jensen P. R.; Fenical, W. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 629-631.

¹¹⁵ Norton R. S.; Wells, R. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 3628-3635.

Produits Naturels



Produits Pharmaceutiques



Ligands Chiraux

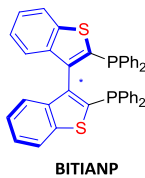
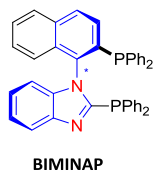
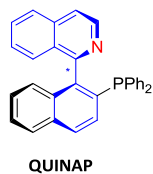


Figure 1.23 : Exemples d'hétérobiaryles à chiralité axiale.

CHAPITRE 2

Synthèse des hétérobiaryles à chiralité axiale

Les biaryles à chiralité axiale ont été découverts par Christie et Kenner en 1922, et leur famille s'est étendue pour la première fois à celle des hétérobiaryles en 1931 par Adams *et al.*¹¹⁶ Si l'importance des biaryles à chiralité axiale a mené au développement d'excellentes méthodes de synthèse au cours des dernières décennies, la synthèse *atropo*-sélective de leurs analogues hétérocycliques relève encore aujourd'hui d'un véritable challenge. En effet, la faible stabilité rotationnelle de ces composés - induite par la présence de l'hétéroatome - augmente de manière considérable le niveau de difficulté pour accéder à des structures chirales, alors que le couplage direct de substrats encombrés demeure tout aussi compliqué qu'en série biphenylique. Par conséquent, la synthèse *atropo*-sélective de ces dérivés était encore rarement décrite jusqu'à récemment, et ce sont généralement vers des méthodes de résolutions classiques que se destinaient ces composés si chiralité il y avait. Finalement, ce n'est que dernièrement que plusieurs groupes ont porté leur intérêt sur ce challenge,¹¹⁷ et que la synthèse des hétérobiaryles à chiralité axiale commence à voir le jour.

De façon générale, les méthodes de synthèses *atropo*-sélectives des biaryles reposent sur deux principes de construction : *i*) elles doivent d'une part permettre de créer la liaison C-C (ou C-N, N-N) reliant les deux noyaux aromatiques *ii*) et d'autre part privilégier la formation majoritaire d'un seul des deux *atropo*-isomères.

Bringmann a regroupé ces méthodes en trois stratégies fondamentalement différentes (Schéma 2.1). Les premières (1) sont les méthodes de résolution ou de désymétrisation de biaryles prochiraux. Dans ce cas, le biaryle est d'abord construit de manière non stéréosélective, et une seconde étape est nécessaire pour révéler la configuration absolue de ce dernier. A l'inverse, (2) les méthodes de couplages directes de type aryle-aryle permettent d'induire la chiralité de ces composés au moment de la création de l'axe C-C. Enfin, une dernière stratégie (3) consiste à former le biaryle chiral en

¹¹⁶ a) Bock, L. H.; Adams, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 374-376. b) Chang, C.; Adams, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 2353-2357. c) Bock, L. H.; Adams, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 3519-3522.

¹¹⁷ Par exemple: a) Bonne, D.; Rodriguez, J. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 12385-12393. b) Bonne, D.; Rodriguez, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2417- 2431.

construisant de manière stéréosélective un second cycle aromatique à partir du substituant d'un premier noyau aromatique.

Bringmann *et al.*⁷ ont décrit l'ensemble de ces méthodes dans une revue en 2005, et ces stratégies ont récemment fait l'objet de plusieurs chapitres de thèses,^{26,118} ce qui a permis leur actualisation. Cependant, ces dernières s'adressent essentiellement aux biaryles de type biphenyle ou binaphthyle, et peu de stratégies décrivent la formation *atropo*-sélective des hétérobiaryles à chiralité axiale, ces composés étant beaucoup plus rares et difficiles d'accès. Aussi, compte tenu des avancées récentes à ce sujet et de l'absence de revue complète dédiée à ce propos, nous avons décidé d'axer notre chapitre sur la synthèse *atropo*-sélective de ces composés, sans nous attarder davantage sur le travail qui a déjà été mené en série biphenylique.

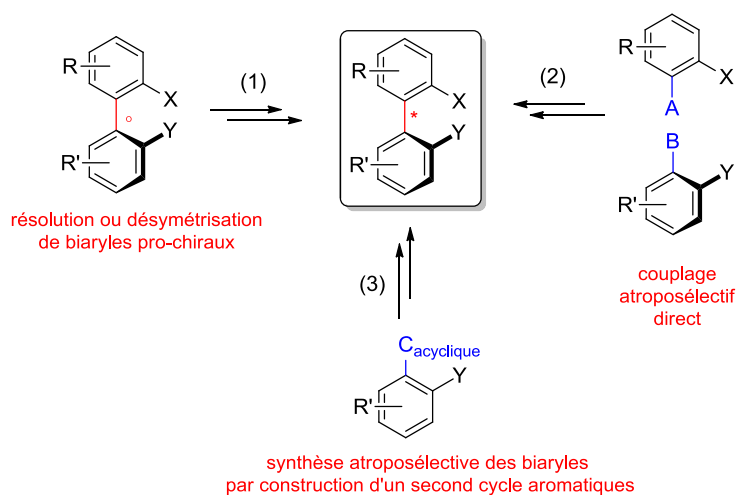


Schéma 2.1 : Stratégies générales pour la synthèse *atropo*-sélective des biaryles à chiralité axiale.⁷

Comme dans le cas des biaryles, on peut appréhender l'accès à leurs analogues hétérocycliques selon des approches similaires que celles proposées par Bringmann. Néanmoins, contrairement à ces dérivés pour lesquels le couplage *atropo*-sélectif direct reste la méthode la plus classique pour leur synthèse *atropo*-sélective, nous verrons que peu de stratégies reposent sur cette approche dans le cas des hétérobiaryles, et que la présence de l'hétéroatome – qu'il constitue ou non la liaison (hétéro)-biarylique – privilégie le plus souvent des concepts basés sur la construction de l'hétérocycle.

¹¹⁸ Yalcouye, B., *Synthèse atropo-sélective de la partie biarylique de la (-)-stéganacine via le couplage croisé de Suzuki-Miyaura et le couplage ARYNE*, Thèse de doctorat, Université de Strasbourg, 2014, 306p.

2.1. Couplages *atropo*-sélectifs directs de type aryle-aryle

Comme dans le cas de leur analogues carbocycliques, ces stratégies peuvent être de deux types : *atropo*-énantiosélectives ou *atropo*-diastéréosélectives, selon la manière dont est apportée l'information stéréochimique.

Les couplages *atropo*-diastéréosélectifs consistent dans un premier temps à introduire un élément de chiralité sur l'un des deux noyaux aromatiques, de façon à orienter par la suite la création la liaison C-C du biaryle vers la formation préférentielle d'un seul des deux *atropo*-diastéréomères possibles. On distingue en général trois stratégies principales (Schéma 2.2):

- la première consiste à créer un pont chiral entre les deux unités aromatiques, conduisant alors à un processus de couplage intramoléculaire (1) ;
- la deuxième consiste à réaliser la fixation d'un auxiliaire de chiralité en *ortho* du site de couplage (2), et enfin
- une troisième et dernière méthode associe l'un des deux noyaux aromatiques à un complexe métallique pour en faire un composé à chiralité planaire (3).

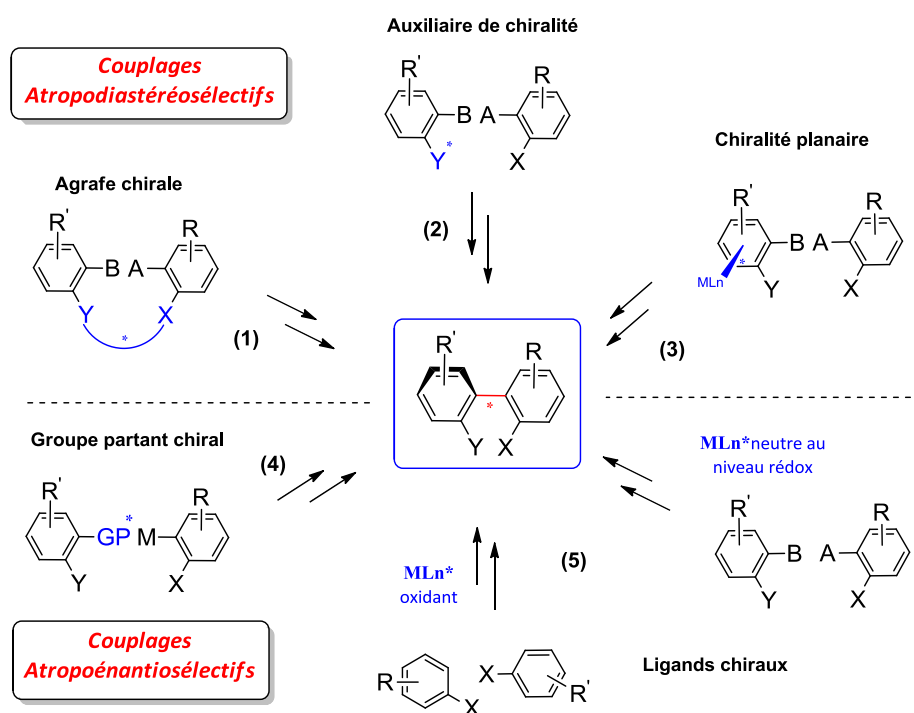


Schéma 2.2 : Stratégies générales pour le couplage *atropo*-sélectif direct (Bringmann *et al.*⁷)

Dans le cas des méthodes *atropo*-énantiosélectives, l'élément de chiralité n'est pas maintenu sur le substrat. Contrairement aux méthodes *atropo*-diastéréosélectives, il est automatiquement retiré en fin de réaction menant ainsi à la formation de deux énantiomères. Les étapes supplémentaires de fixation et de retrait de l'auxiliaire de chiralité mises en œuvre dans le cas des couplages *atropo*-

diastéréosélectifs ne sont donc pas nécessaires. Ces méthodes reposent généralement sur deux stratégies principales :

- les réactions de substitution nucléophiles aromatiques (S_NAr) faisant intervenir un groupe partant chiral (**4**), et
- les couplages catalysés par des complexes de métaux de transition (oxydatifs ou neutres) (**5**), associés à des ligands (ou additifs) chiraux (Schéma 2.2).

Si l'ensemble de ces méthodes constituent généralement les méthodes de choix pour la synthèse asymétrique des biaryles à chiralité axiale, peu d'approches ont été abordées jusqu'à dernièrement pour la synthèse *atropo*-sélective des hétérobiaryles.

En effet, la plupart de ces méthodes reposent essentiellement sur des méthodes de couplages croisées classiques utilisant les métaux de transition. Or, le couplage d'un partenaire hétérocyclique est souvent à l'origine de plusieurs difficultés dans ce domaine, comme par exemple la réactivité réduite de certains partenaires de couplage, les propriétés chélatantes des hétéroatomes pouvant mener à un empoisonnement du catalyseur métallique, ou encore le contrôle de régiosélectivité qui se limite très souvent aux positions les plus réactives de l'hétérocycle. Par ailleurs, la réactivité propre à chacun des partenaires hétérocycliques rend souvent difficile l'extension d'une méthode de couplage à d'autres hétérocycles, c'est pourquoi les méthodes proposées restent dans l'ensemble peu développées en série (hétéro)biarylique. Finalement, nous verrons que ce sont vers de nouveaux processus de couplage dits "organocatalysés" que se sont dernièrement tournées ces approches.

2.1.1. Stratégies de synthèse *atropo*-diastéréosélectives

2.1.1.1. Couplages *atropo*-diastéréosélectifs intramoléculaires utilisant une agrafe chirale.

La construction d'un pont (ou agrafe) chiral entre deux noyaux aromatiques précédant la création de la liaison C-C du biaryle a été largement appliquée à la synthèse des biaryles à chiralité axiale : M. Reen et T. P. O'Sullivan ont récemment décrit ces méthodes dans une revue.¹¹⁹ Le couplage intramoléculaire résultant de cette stratégie permet généralement d'accéder à de bons rendements de couplages en procédant soit de façon symétrique (homocouplage) soit de façon croisée (couplage croisé). Plusieurs types de ponts ont été développés selon cette stratégie, ces derniers pouvant alors faire partie intégrante du produit attendu, ou être simplement retirés du produit en fin de réaction.

¹¹⁹ Reen, M.; O'Sullivan, T. P. *Mini-reviews in Organic Chemistry* **2016**, *13*, 206-218.

Dans le cas des hétérobiaryles, ces méthodes restent encore une fois peu développées, et se limitent essentiellement aux couplages d'un partenaire à 6 chaînons : la pyridine.

En 1991, le groupe de Botteghi¹²⁰ est le premier à avoir décrit cette approche pour la synthèse des 2,2'-bipyridines à chiralité axiale, en utilisant un pont chiral de type diéther dérivé de l'acide tartrique (Schéma 2.3). La fixation de l'agrafe est réalisée selon une réaction de substitution nucléophile à partir du ditosylate correspondant et de la 2-bromo-3-hydroxypyridine. L'ajout d'un complexe de nickel-triphénylphosphine et de poudre de zinc permet la cyclisation du produit par réaction d'homocouplage dans le DMF à chaud pendant plusieurs heures. Dans ces conditions, la (-)-3,3'-[(4*S*-trans)-1,3-dioxolane-4,5-diméthanoyl-2,2-diméthyl]-2,2'-bipyridine a été isolée avec un rendement de 38%.

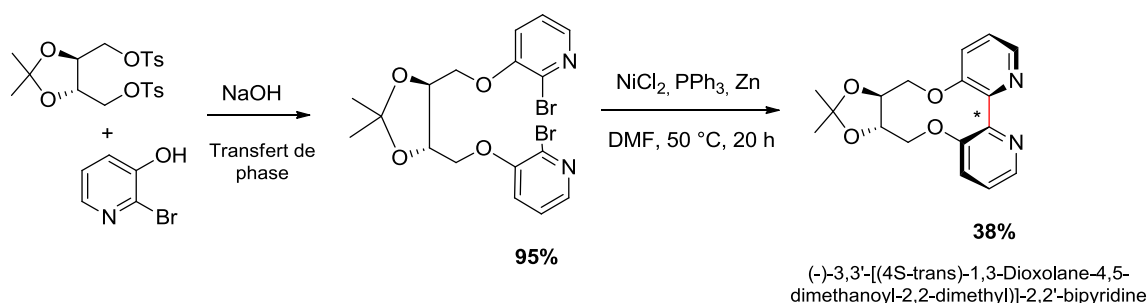


Schéma 2.3 : Couplage *atropo*-diastéréosélectif des 2,2'-bipyridines réalisé à l'aide d'une agrafe chirale (Botteghi *et al.*¹²⁰)

En général, les *atropo*-isomères de la bipyridine sont rarement décrits dans la littérature. Pourtant, Milani *et al.*¹²¹ ont utilisé une stratégie similaire pour la synthèse des (-)-(*S,S*)-3,3'-(1,2-diméthyléthylènedioxy)-2,2'-bipyridine et (+)-(*R,R*)-3,3'-(1,2-méthylènedioxy)-2,2'-bipyridine à chiralité axiale. En 2015, le groupe de Zhou¹²² a repris la synthèse de ces composés pour l'étendre à des bipyridines pontées par des chaînes de différentes tailles en procédant selon un couplage de Ullmann, et menant aux produits de couplage avec de bonnes sélectivités (r.d. > 20 :1). Ces ligands ont été efficacement appliqués à la fonctionnalisation énantiosélective des indoles par C-H activation (Schéma 2.4).

¹²⁰ Botteghi, C.; Schionato, A.; De Lucchi, O. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 1819-1823.

¹²¹ Milani, B.; Alessio, E.; Mestroni, G.; Zangrando, E.; Randaccio, L.; Consiglio, G. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1996**, 1021-1029.

¹²² Gao, X.; Wu, B.; Huang, W.-X.; Chen, M.-W.; Zhou, Y.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11956-11960 ; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 12124-12128.

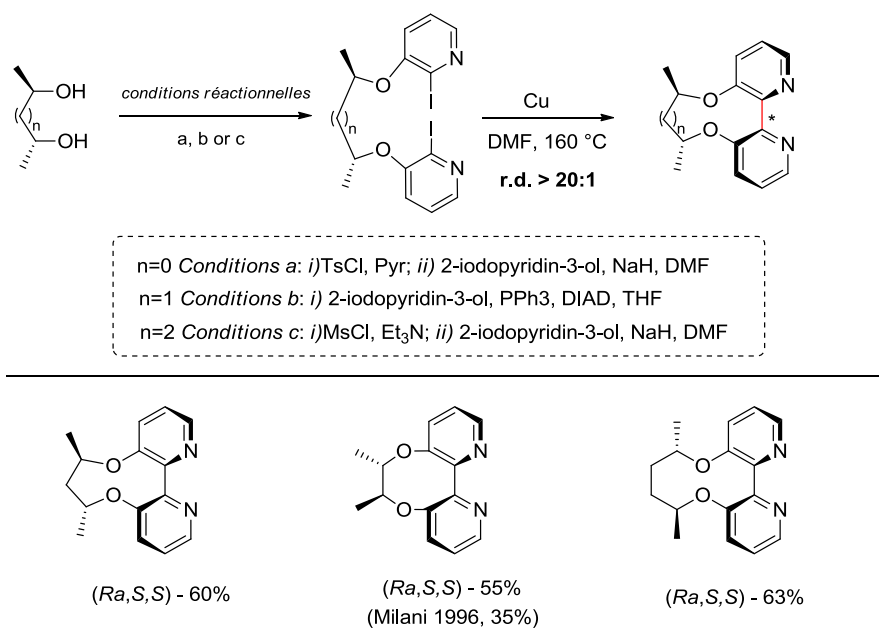


Schéma 2.4 : Couplage *atropo*-diastéréosélectif des 2,2'-bipyridines réalisé à l'aide d'un pont diéther chiral (Zhou *et al.*¹²²)

Finalement, l'une des études les plus étendues à ce sujet a été publiée par Schreiber *et al.*¹²³ en réalisant la synthèse *atropo*-sélective d'une vaste gamme de biaryles possédant un pont amino-alcool chiral (Schéma 2.5). Le couplage de ces dérivés procède *via* le passage par des cuprates d'ordre supérieur avec le 1,3-dinitrobenzène comme oxydant. L'extension de la méthode à la synthèse *atropo*-sélective des biaryles supportés sur résine a permis par la suite de réaliser la synthèse de plusieurs 2-arylpypyridines di-*ortho*substitués configurationnellement stables avec de bons rendements et d'excellents ratios diastéréomériques (>95 :5).

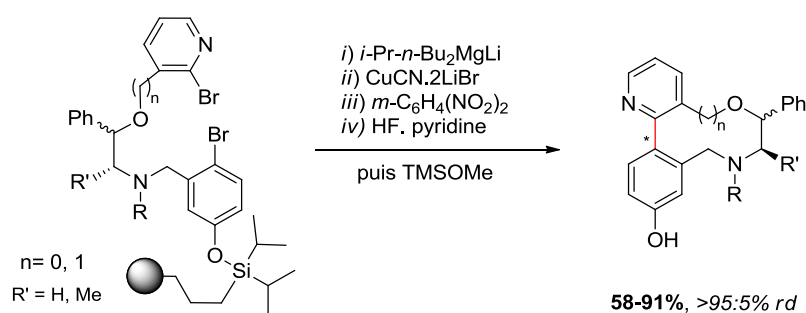


Schéma 2.5 : Couplage *atropo*-diastéréosélectif intramoléculaire réalisé avec un pont chiral amino-alcool (Schreiber *et al.*^{119,123})

¹²³ a) Spring, D. R.; Krishnan, S.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5656-5657. b) Spring, D. R.; Krishnan, S.; Blackwell, H. E.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1354-1363. c) Krishnan, S.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4021-4024.

2.1.1.2. Couplages *atropo*-diastéréosélectifs intermoléculaires utilisant un auxiliaire de chiralité.

Contrairement aux couplages *atropo*-diastéréosélectifs intramoléculaires que nous venons d'examiner, dans le cas des couplages *atropo*-diastéréosélectifs intermoléculaires utilisant un auxiliaire de chiralité, l'information stéréochimique est portée par un seul des deux partenaires de couplage, ce qui permet généralement une fonctionnalisation un peu plus libre du second partenaire.

En série biarylique (carbocyclique), les principales avancées dans ce domaine ont été publiées par Meyers *et al.*¹²⁴ à partir des années 80 avec des partenaires de couplages aromatiques fonctionnalisés en *ortho* par un groupement oxazoline chiral. Ce groupe a développé une méthode de couplage efficace entre les *ortho*-méthoxy-(oxazoliny)arènes et des réactifs de Grignard aromatiques procédant selon une réaction de substitution nucléophile aromatique (S_NAr) diastéréosélective. Un peu plus tard, Colobert *et al.*¹²⁵ ont reporté de très bonnes sélectivités en utilisant des sulfoxydes chiraux en tant qu'auxiliaire de chiralité dans des réactions de Suzuki pallado-catalysées.

En 1984, le groupe de Meyers *et al.*¹²⁶ est également l'un des premiers à avoir décrit cette approche en série hétérocyclique. Sur la base de travaux antérieurs réalisés par Berson en 1955,¹²⁷ ces derniers ont développé pour la première fois la synthèse *atropo*-diastéréosélective des 4-naphthylquinoléines par une conversion de la chiralité centrale vers la chiralité axiale à partir des 4-naphthyl-1,4-dihydroquinoléines (Schéma 2.6).

La méthode consiste dans un premier temps à réaliser l'addition diastéréosélective d'un lithien ou d'un magnésien naphthalénique sur la 3-(oxazoliny)quinoléine, conduisant aux 4-naphthyl-1,4-dihydroquinoléine chirales. Une étape d'oxydation permet alors la réaromatisation du produit et le transfert de la chiralité centrale vers la chiralité axiale, comme l'avait imaginé Berson 30 ans auparavant. Chacun des diastéréomères de la 4-naphthyl-1,4-dihydroquinoléine peuvent être obtenus selon la nature de l'organométallique utilisé. De bons ratios diastéréomériques sont obtenus

¹²⁴ a) Meyers, A. I.; Lutomski, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 879-881. b) Meyers, A. I.; Himmelsbach, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 682-685. c) Pansegrau, P. D.; Rieker, W. F.; Meyers, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7178-7184. d) Warshawsky, A. M.; Meyers, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8090-8099. e) Meyers, A. I.; Meier, A.; Rawson, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 853-856. f) Meyers, A. I.; Neslon, T. D.; Moorlag, H.; Rawson, D. J.; Meier, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4459-4473. g) Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6137-6151.

¹²⁵ a) Broutin, P.-E.; Colobert, F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3281-3284. b) Broutin, P.-E.; Colobert, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1113-1128. c) Broutin, P.-E.; Colobert, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3737-3740. d) Colobert, F.; Valdivia, V.; Choppin, S.; Leroux, F. R.; Fernández, I.; Álvarez, E.; Khair, N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5130-5133.

¹²⁶ Meyers, A. I.; Wettlaufer, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1135-1136.

¹²⁷ Berson, J. A.; Brown, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 450-453.

dans les deux cas ($rd = 86:14$ et $88:12$), et la conversion de chiralité résultant de l'étape d'oxydation est excellente. En effectuant l'oxydation de la 4-naphthyl-1,4-dihydroquinoléine fonctionnalisée par un groupement formyl achiral, les auteurs ont proposé une conversion de chiralité tout aussi satisfaisante, démontrant ainsi que le groupement oxazoline chiral n'a pas d'influence sur la sélectivité de cette étape. Finalement, il a été montré que la 4-naphthyl-1,4-dihydroquinoléine existe sous la forme de deux rotamères dont la réaction privilégiée de l'un de ces dérivés avec l'oxydant explique les sélectivités observées.

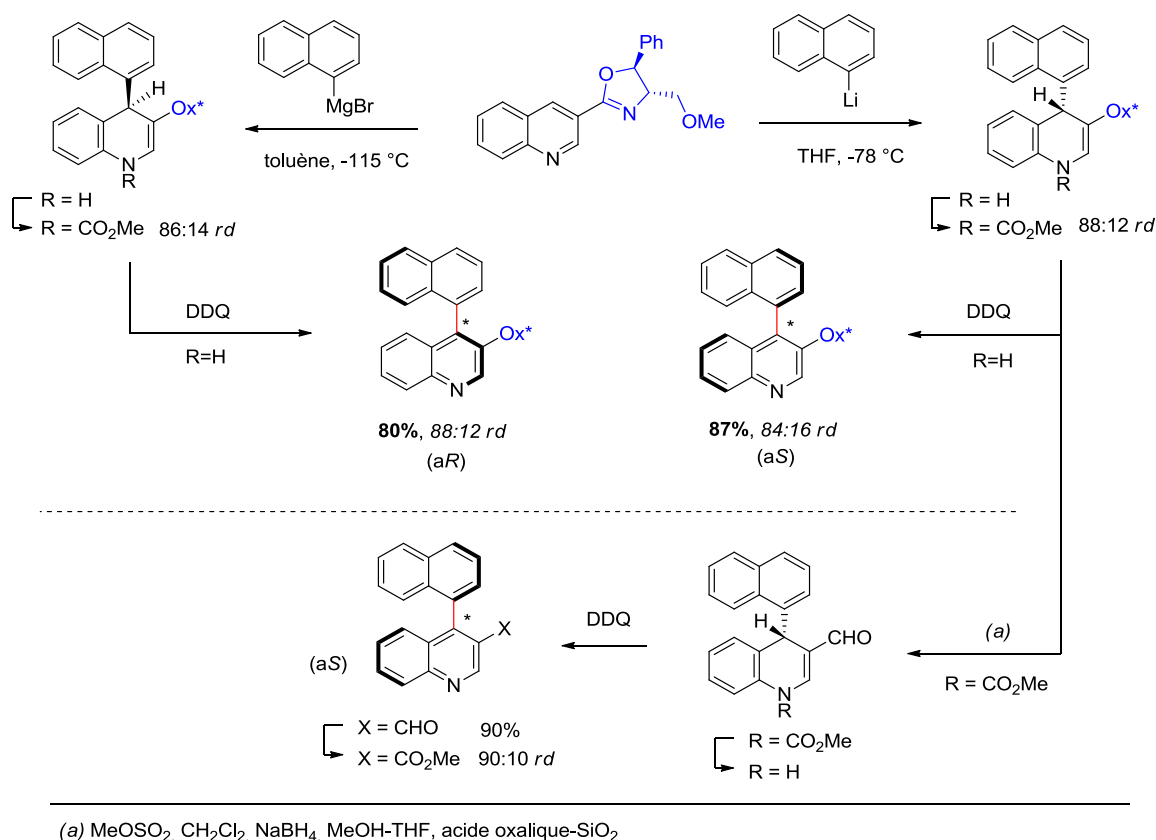


Schéma 2.6 : Couplage *atropo*-diastéréosélectif des 4-naphthylquinoléines réalisé avec le groupement oxazoline chiral par conversion de la chiralité centrale à la chiralité axiale (Meyers *et al.*¹²⁶)

En 1991, une approche différente a été développée par le groupe de Furukawa¹²⁸. Il s'agit du couplage *atropo*-diastéréosélectif d'une 2-naphthylpyridine chirale à partir d'un 2-pyridylsulfoxyde fonctionnalisé en position 3 par un groupement porteur d'un carbone asymétrique et d'un réactif de Grignard : le bromure de (2-méthoxynaphthalèn-1-yl)magnésium (Schéma 2.7). Le couplage est réalisé à température ambiante dans le THF et donne le produit attendu avec un rendement modéré (44%) mais une bonne stéréosélectivité ($rd = 1 : 8,5$). Par ailleurs, aucune isomérisation du produit n'a été observée avec l'élévation de la température, attestant de la bonne

¹²⁸ Shibutani, T.; Fujihara, H.; Furukawa, N. *Tetrahedron Letters* **1991**, 32, 2943-2946.

stabilité rotationnelle du composé synthétisé. Cependant, une incertitude demeure quant à l'origine de la diastéréosélectivité reportée qui pouvait également être attribuée à la chiralité du sulfoxyde, comme l'a par la suite étudié le groupe de Baker *et al.*¹³⁷ (paragraphe 2.1.2.1)

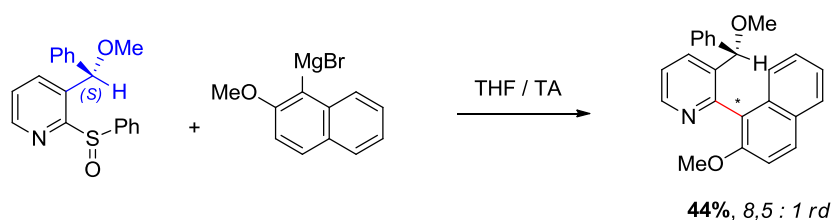


Schéma 2.7 : Couplage *atropo*-diastéréosélectif d'une 2-naphthylpyridine (Furukawa *et al.*¹²⁸)

Signalons que d'autres exemples de 2-arylpnyridines chirales ont été décrits avec de bons rendements dans cette étude, mais ces dernières étaient instables à température ambiante. Pour autant, leur chauffage à une température appropriée peut permettre de déplacer l'équilibre d'*atropo*-isomérisation vers la formation majoritaire d'un seul conformère.

En 2006, Denmark et Fan¹²⁹ décrivent la synthèse diastéréosélective de plusieurs 2,2'-bipyridines bis-*N*-oxydes à chiralité axiale par une réaction de dimérisation oxydante à partir des mono-*N*-oxyde de pyridines fonctionnalisés par un groupement chiral en C6 (Schéma 2.8). La méthode consiste à réaliser dans un premier temps la lithiation sélective du substrat avec le tétraméthylpipéridure de lithium (LTMP), puis à ajouter un oxydant, le diiode, menant à la dimérisation du substrat de manière hautement stéréosélective (*rd* > 20 :1) vers la formation préférentielle des produits chiraux de configuration axiale (*P*). Compte tenu de l'éloignement important de l'auxiliaire de chiralité par rapport à l'axe de chiralité généré, une telle sélectivité est toutefois remarquable. Plusieurs scénarios ont été proposés pour expliquer le mécanisme réactionnel et la chiralité obtenue, parmi lesquels le passage par un intermédiaire iodé hypervalent de type complexe "ate".

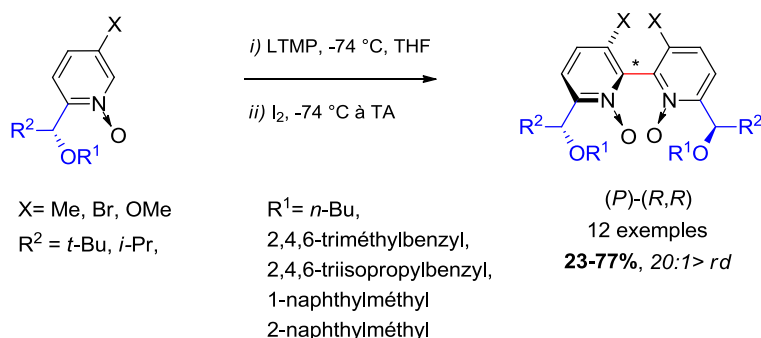


Schéma 2.8 : Homocouplage *atropo*-diastéréosélectif des *N*-oxydes de pyridines (Denmark *et al.*¹²⁹)

¹²⁹ Denmark, S. E.; Fan, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 687-707.

Plus récemment, Haddad et Fandrick¹³⁰ ont développé un couplage asymétrique de Suzuki pour la synthèse *atropo*-diastéréosélective d'une anti-intégrase du VIH, une bis-quinoléine à chiralité axiale. Le couplage a d'abord été décrit entre l'acide (2,3-dihydropyrano[4,3,2-*de*]quinolin-7-yl) boronique et la 4-chloro-2-méthylquinoléine fonctionnalisée par un groupement chiral hydroxyester en position 3 (*ortho* au site de couplage) (Schéma 2.9). Néanmoins, le substituant chiral présent en *ortho* du site de couplage n'est pas suffisant pour induire une diastéréosélectivité jugée satisfaisante (*rd* = 2 :1), et l'emploi d'un ligand chiral dans la réaction a été étudié. Finalement, le ligand Me₂-BIDIME a permis d'améliorer de manière considérable les résultats (*rd* =15 :1), et d'étendre la séquence à une gamme de plusieurs acides boroniques de type quinoléine avec de bons rendements (40-96%).

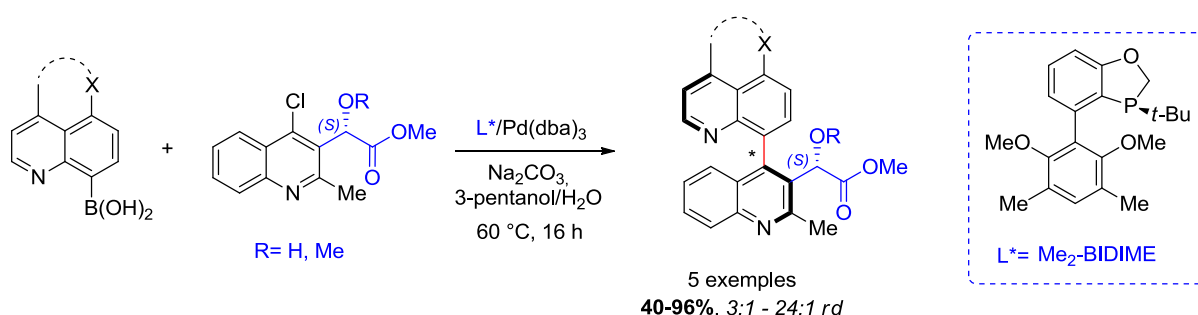


Schéma 2.9 : Couplage *atropo*-diastéréosélectif des bis-quinoléines (Fandrick *et al.*¹³⁰)

Dans la série des hétérocycles à 5 chaînons, Colobert *et al.*¹³¹ ont décrit en 2018 le premier couplage intermoléculaire asymétrique d'une liaison C-N catalysé par les métaux de transition pour la synthèse *atropo*-diastéréosélective des *N*-arylindolines à chiralité axiale. (Schéma 2.10).

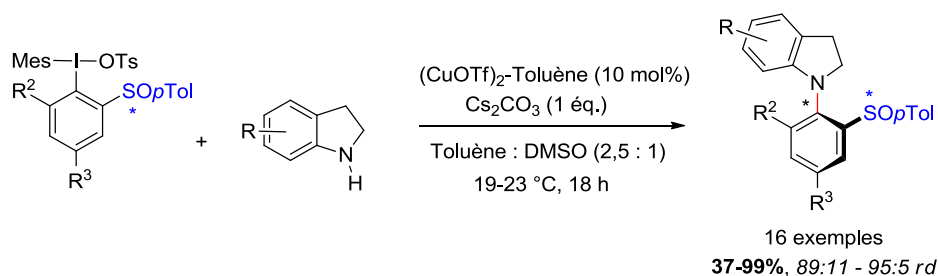


Schéma 2.10 : Couplage *atropo*-diastéréosélectif C-N des *N*-arylindolines à partir des aryliodanes substitués par un groupement sulfoxyde chiral (Colobert *et al.*¹³¹)

¹³⁰ a) Fandrick, K. R.; Li, W.; Zhang, Y.; Tang, W.; Gao, J.; Rodriguez, S.; Patel, N. D.; Reeves, D. C.; Wu, J.-P.; Sanyal, S.; Gonnella, N.; Qu, B.; Haddad, N.; Lorenz, J.C.; Sidhu, K.; Wang, J.; Ma, S.; Grinberg, N.; Lee, H.; Tsantrizos, H.; Poupart, M. A.; Busacca, C. A.; Yee, N. K.; Lu, B. Z.; Senanayake, C. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7144-7148; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 7250-7254. b) Haddad, N.; Mangunuru, H. P. R.; Fandrick, K. R.; Qu, B.; Sieber, J. D.; Rodriguez, S.; Desrosiers, J. -N.; Patel, N. D.; Lee, H.; Kurouski, D.; Grinberg, N.; Yee, N. K.; Song, J. Senanayake, C. H. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3522-3527.

¹³¹ Rae, J.; Frey, J.; Jerhaoui, S.; Choppin, S.; Wencel-Delord, J.; Colobert, F. *ACS, Catal.* **2018**, *8*, 2805-2809.

La réaction procède selon un couplage de type Ullmann par une catalyse au cuivre entre une indoline et un aryl-iodane porteur d'un groupement sulfoxyde chiral en *ortho* du site de couplage. Les produits désirés sont obtenus avec de bons rendements (37-99%) et d'excellentes stéréosélectivités (89 :11 – 95 :5 *rd*)

Alors que ce type de méthode requiert généralement des conditions de réaction difficiles qui excluent leur utilisation pour la synthèse d'*atropo*-isomères de faible stabilité rotationnelle tels que ceux décrits, l'emploi d'un partenaire de couplage hautement électrophile permet ici de procéder dans des conditions de couplage particulièrement douces. Enfin, l'utilisation du groupement sulfoxyde a permis d'étendre la séquence à une gamme variée de dérivés par des fonctionnalisations ultérieures (Schéma 2.11). De la même façon, l'oxydation de ces composés permet d'accéder aux *N*-aryles-indoles correspondants avec un très bon maintien de la configuration axiale du dérivé.

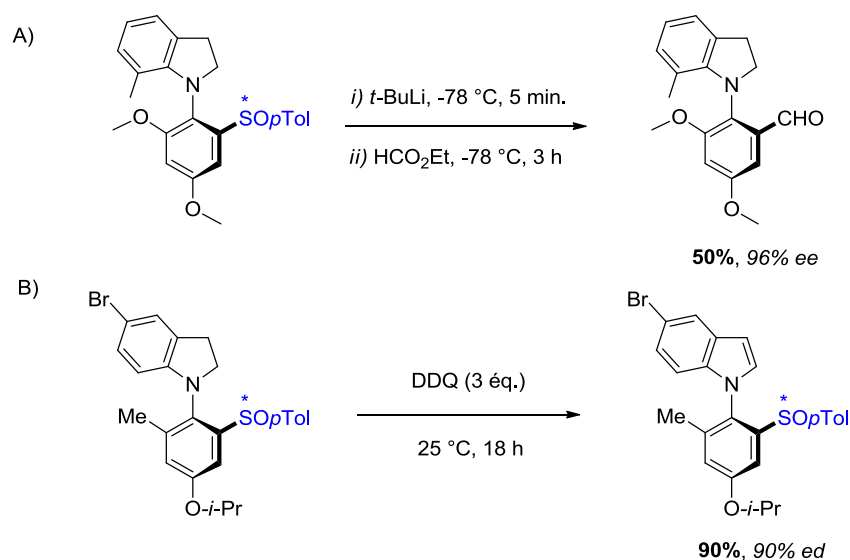


Schéma 2.11 : Transformations post-couplages : A) Echange sulfoxyde/ithium ; B) Oxydation du motif indoline en indole (Colobert *et al.*¹³¹)

Il est important de signaler que contrairement aux liaisons C-C, les méthodes de construction des liaisons C-N sont généralement beaucoup plus limitées – elles reposent essentiellement sur des couplages de Buchwald-Hartwig ou sur des réactions de S_NAr – c'est pourquoi le couplage *atropo*-sélectif direct des hétérobiaryles construits sur une liaison C-N est souvent peu décrit dans la littérature et que la méthode décrite ci-dessus est particulièrement remarquable.

2.1.1.3. Couplages *atropo*-diastéréosélectifs intermoléculaires : conversion de la chiralité planaire à la chiralité axiale.

Une alternative à l'utilisation d'un substituant *ortho* chiral est de générer un complexe à chiralité planaire sur l'un des deux partenaires de couplage, l'objectif étant un transfert de chiralité planaire à la chiralité axiale. Uemura et Kamikawa¹³² ont développé ce concept pour la synthèse *atropo*-diastéréosélective des biaryles à chiralité axiale en utilisant des complexes haloarène-chrome tricarbonyle énantiopurs dans une réaction efficace de couplage croisée de Suzuki. Malgré la toxicité du chrome et l'accès parfois difficile aux complexes de chrome énantiopurs, cette méthode présente l'avantage de fournir de très bonnes diastéréosélectivités, avec des conditions de couplage relativement douces, le complexe métallique étant facilement retiré du produit de couplage en fin de réaction.

Quelques années plus tard, le groupe a étendu sa méthode à la synthèse *atropo*-diastéréosélective des *N*-arylindoles à chiralité axiale,¹³³ en procédant par une réaction de substitution nucléophile aromatique entre un carbanion indole et un complexe fluoroarène-chrome tricarbonyle diorthosubstitué (Schéma 2.12). La chiralité axiale des *N*-arylindoles envisagés dépend de l'encombrement stérique relatif généré par le groupement *ortho* R³ en C2 du noyau indole comparé à celui généré par le cycle benzénique de l'hétérocycle. Ainsi, la présence d'un groupement R³ plus encombrant que le groupement naphthyle du noyau indole favorise la formation de l'isomère de conformation *syn*, dans laquelle ce groupement est opposé au complexe de chrome tricarbonyle. Avec un groupement moins encombrant (R³=H), c'est la conformation *anti* qui est favorisée. Par ailleurs, en plus d'orienter la formation de la liaison C-N, le groupement électro-attracteur Cr(CO)₃ permet également d'activer le partenaire de couplage fluoré vis-à-vis du nucléophile azoté généré.

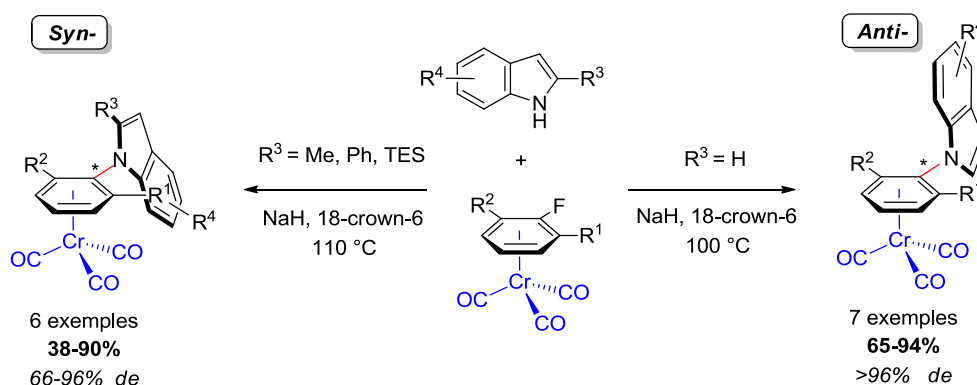


Schéma 2.12 : Couplage *atropo*-diastéréosélectif des *N*-arylindoles (Kamikawa *et al.*¹³³)

¹³² a) Kamikawa, K.; Uemura, M. *Synlett* **2000**, 938-949. b) Uemura, M.; Kamikawa, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2697-2698. c) Kamikawa, K.; Uemura, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1375-1384. d) Kamikawa, K.; Sakamoto, T.; Uemura, M. *Synlett* **2003**, 516-518. e) Kamikawa, K.; Sakamoto, T.; Tanaka, Y.; Uemura, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9356-9363. f) Uemura, M. *Organomet. Chem.* **2004**, *7*, 129-156.

¹³³ Kamikawa, K.; Kinoshita, S.; Matsuzaka, H.; Uemura, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1097-1100.

Il a enfin été montré que le chauffage à reflux des complexes *atropodiastéréomères syn* donne lieu à une migration stéréosélective du tricarbonylchrome vers le cycle benzénique du noyau indole opposé, réduisant ainsi les répulsions stériques s'exerçant dans le complexe (Schéma 2.13).

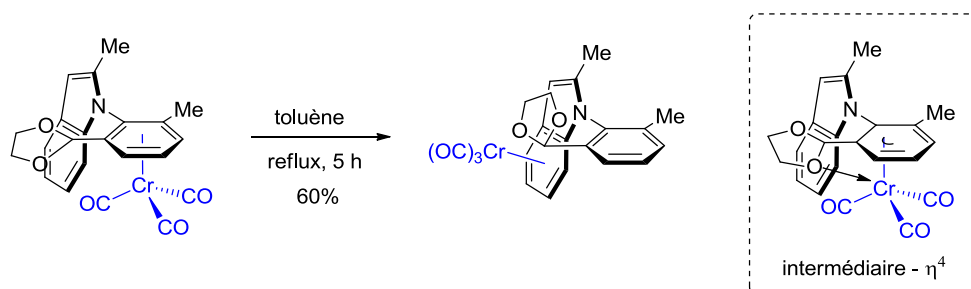


Schéma 2.13 : Migration du tricarbonylchrome vers le noyau indole par chauffage.¹³³

La présence du groupement 1,3-dioxalane en *ortho* de la liaison (hétéro)biarylique est cependant essentielle au processus car la coordination de ce dernier avec le chrome tricarbonylé assiste le processus de migration intramoléculaire vers le noyau indole. Notons toutefois que tous les groupements coordinants ne permettent pas la migration du complexe.

2.1.2. Stratégies de synthèse atropo-énantiosélectives

2.1.2.1. Couplages atropo-énantiosélectifs utilisant un groupe partant chiral

A partir des années 80, les groupes de Cram¹³⁴ puis de Miyano *et al.*¹³⁵ ont d'abord décrit cette méthode pour la synthèse des binaphthyles en utilisant comme groupe partant le (*R*)-menthol dans une réaction de substitution nucléophile aromatique avec des réactifs de Grignard naphthaléniques. Peu de temps après, Baker et Sargent¹³⁶ ont reporté des sélectivités toutes aussi excellentes en utilisant des sulfoxydes chiraux comme groupes partants, mais la méthode se limite encore une fois au cas des binaphthyles. Ce n'est que quelques années plus tard que ce groupe a étendu la méthode aux dérivés de la pyridine en réalisant la synthèse des 1-(1-naphthyl)isoquinoléine et 2-(1-naphthyl)pyridines à chiralité axiale.¹³⁷ Néanmoins, le couplage du (*S*)-(-)-1-(*tert*-butyl-sulfinyl)isoquinoléine

¹³⁴ a) Wilson, J. M.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 881-884. b) Wilson, J. M.; Cram, D. J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4930-4943.

¹³⁵ a) Suzuki, T.; Hotta, H.; Hattori, T.; Miyano, S. *Chem. Lett.* **1990**, 807-810. b) Hattori, T.; Hotta, H.; Suzuki, T.; Miyano, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 613-622.

¹³⁶ a) Baker, R. W.; Pocock, G. R.; Sargent, M. V.; Twiss, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2423-2426. b) Baker, R. W.; Sargent, M. V. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 2143-2150. c) Baker, R. W.; Hockless, D. C. R.; Pocock, G. R.; Sargent, M. V.; Skelton, B. W.; Sobolev, A. N.; Twiss, E.; White, A. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 2615-2629.

¹³⁷ Baker, R. W.; Rea, S. O.; Sargent, M. V.; Schenkelaars, E. M. C.; Tjahandarie, T. S.; Totaro, A. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 3733-3743.

mène à des excès énantiomériques beaucoup plus faibles (14% *ee*) qu'en série binaphthyle en raison de la racémisation importante du sulfoxyde chiral de départ (Schéma 2.14).

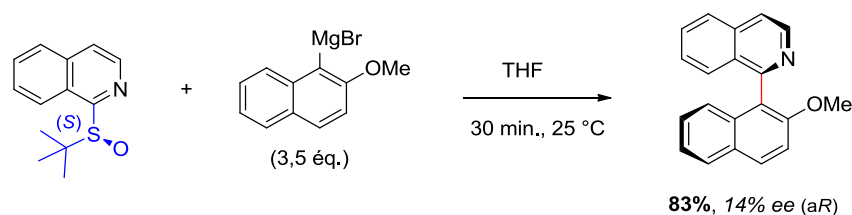


Schéma 2.14 : Couplage *atropo*-énantiosélectif de l'isoquinoléine avec un groupe partant chiral
(Baker *et al.*¹³⁷)

Si ce problème n'a pas été rencontré en série pyridine (Schéma 2.15), seuls les (*R*)-(-)- et (*S*)-(+)-2-[4'-méthylphényl)sulfinyl]pyridines conduisent aux produits de couplage avec des sélectivités intéressantes (53-60% *ee*), les rendements de couplage restant faibles (21-23%).

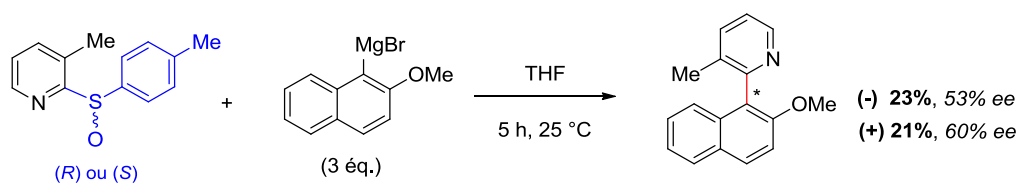


Schéma 2.15 : Couplage *atropo*-énantiosélectif d'une pyridine avec un groupe partant chiral
(Baker *et al.*¹³⁷)

A notre connaissance, aucune approche de ce type n'a été décrite pour le couplage des hétérocycles à 5 chaînons.

2.1.2.2. Couplages *atropo*-énantiosélectifs catalysés par les métaux de transition

En série pyridinique, le premier groupe à avoir reporté un couplage énantiosélectif de Suzuki d'un biaryle hétérocyclique énantio-enrichi est celui de Buchwald¹³⁸ en 2010, au cours d'une étude sur la synthèse énantiosélective de biaryl-amides à chiralité axiale. Ces derniers ont effectué un couplage asymétrique utilisant le système catalytique (*S*)-KenPhos et Pd(OAc)₂ menant aux biaryles attendus avec des rendements supérieurs à 80% pour la plupart, et des excès énantiomériques compris généralement entre 80 et 94% (Schéma 2.16). Si le dérivé pyridinique figure comme un cas isolé dans l'étude, le rendement de 85% et l'excès énantiomérique de 70% présentent un certain intérêt.

¹³⁸ Shen, X.; Jones, G. O.; Watson, D. A.; Bhayana, B.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11278-11287.

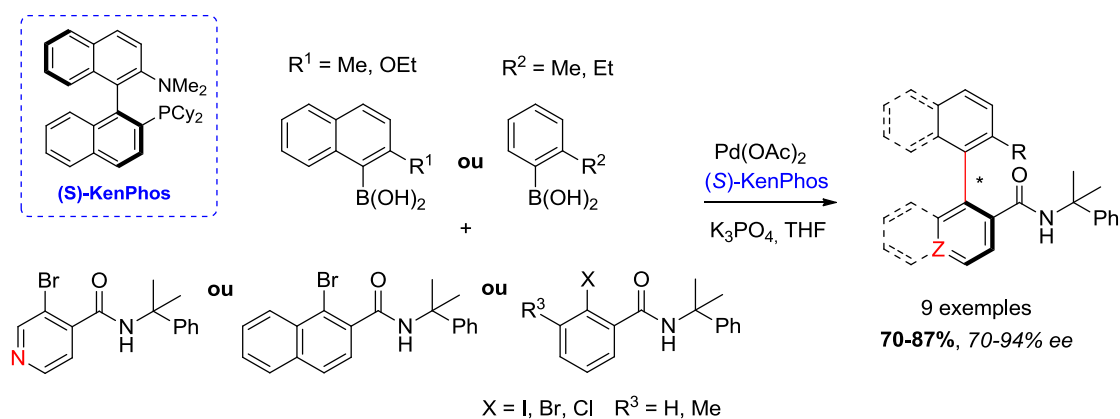


Schéma 2.16 : Couplage de Suzuki *atropo*-énantiosélectif (Buchwald *et al.*¹³⁸)

Plus récemment, Pomaranski *et al.*¹³⁹ ont décrit le couplage asymétrique de Suzuki des 3-bromo-4-alkoxy-2,6-diméthyl-5-(naphthalèn-1-yl)pyridines avec l'acide 1-naphthalényl-boronique en utilisant le système PdCl₂/BINAP(*R*). De bonnes sélectivités sont généralement obtenues (43-85% *ee*), mais les rendements de couplage restent plus modérés (39-69%), en particulier lorsque des groupements alkoxy volumineux sont employés (Schéma 2.17). Notons que le couplage de ces substrats avec un acide boronique moins encombré, l'acide 2-méthoxyphénylboronique, fournit le produit racémique, configurationnellement instable.

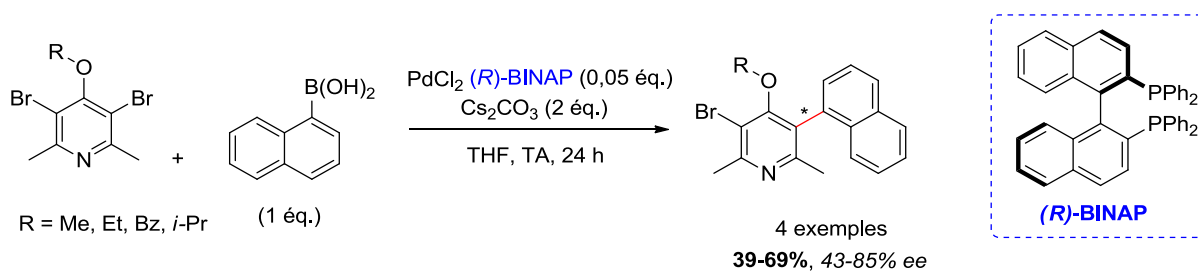


Schéma 2.17 : Couplage de Suzuki *atropo*-énantiosélectif (Pomaranski *et al.*¹³⁹)

Dans la série des 4-arylpriidines, Donohoe *et al.*¹⁴⁰ décrivent en 2013 un couplage *atropo*-énantiosélectif de Suzuki pour la synthèse asymétrique du motif de la Streptonigrine, un produit naturel aux propriétés anti-tumorales. Parmi les ligands testés, les meilleurs résultats sont obtenus avec une phosphino hydrazone chirale conduisant au produit attendu avec un rendement de 65% et un excès énantiomérique de 40% (Schéma 2.18).

¹³⁹ Pomaranski, P.; Samanta, S.; Roszkowski, P.; Maurin, J. K.; Czarnocki, Z. *Tetrahedron Letters* **2016**, *57*, 4713-4717.

¹⁴⁰ Donohoe, T. J.; Jones, C. J.; Kornahrens, A. F.; Barbosa, L. C. A.; Walport, L. J.; Tatton, M. R.; O'Hagan, M.; Rathi, A. H.; Baker, D. B. **2013**, *78*, 12338-12350.

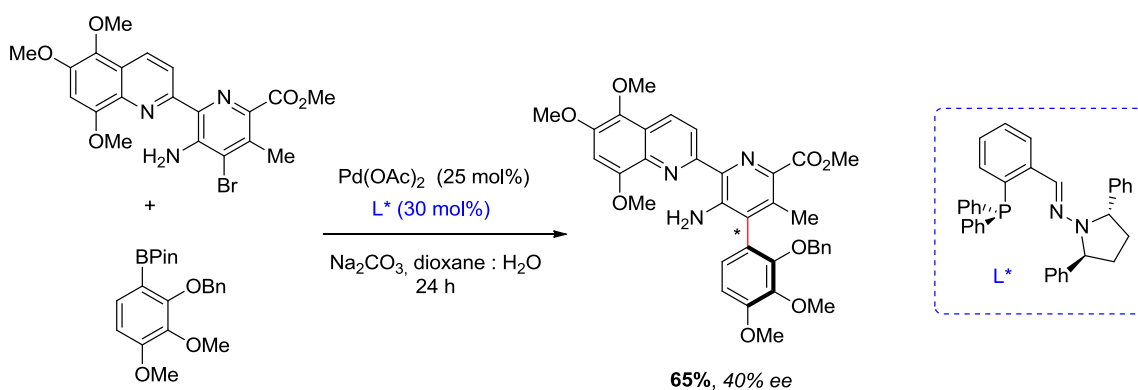


Schéma 2.18 : Couplage *atropo*-énantiosélectif de Suzuki pour la synthèse du motif de la Streptonigrine (Donohoe *et al.*¹⁴⁰)

A notre connaissance, aucune étude n'a reporté le couplage direct énantiosélectif des 2-arylpriidines catalysé par les métaux de transition. Néanmoins, Mosquera *et al.*¹⁴¹ ont décrit en 2013 le couplage pallado-catalysé des 2- et 3-naphthylisoquinoléines à partir des halogénoisoquinoléines correspondantes et d'un partenaire de couplage tri(1-naphthyl)indium (Schéma 2.19). De façon plus générale, cette étude porte sur la synthèse énantiosélective des binaphthyles à chiralité axiale. Il a été montré que le ligand chiral amino-phosphane ferrocényl (*R,S*)-PPFA conduit aux meilleurs résultats, avec des rendements compris entre 40 et 78% et des excès énantiomériques avoisinant les 70%. En revanche, si de bons rendements sont également obtenus avec les 2- et 3-naphthyl-isoquinoléines, les excès énantiomériques restent beaucoup plus faibles, ces derniers ne dépassant pas les 20% dans le cas de la 2-naphthylisoquinoléine, pour laquelle un doublet d'azote se situe en position *ortho* de la liaison biarylique.

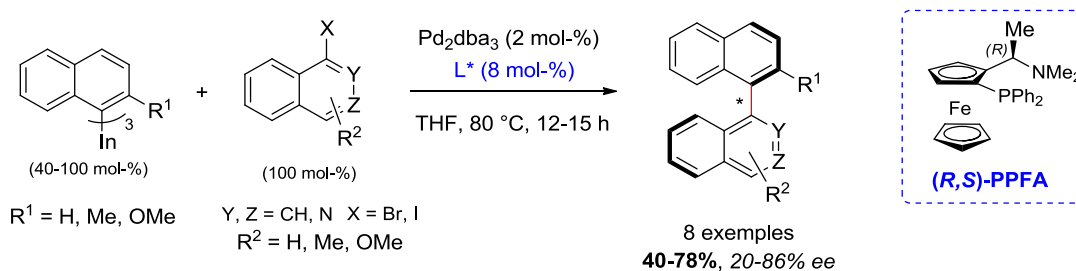


Schéma 2.19 : Couplage *atropo*-énantiosélectif avec des triorganoindiums (Mosquera *et al.*¹⁴¹)

Dans la série des quinoléines, Xia *et al.*¹⁴² ont publié la synthèse *atropo*-énantiosélective des 8-(naphthalén-1-yl)quinoléines selon un couplage asymétrique de Suzuki avec de bonnes stéréosélectivités (60-87% *ee*). (Schéma 2.20).

¹⁴¹ Mosquera, A.; Pena, M. A.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2555-2562.

¹⁴² Xia, W.; Li, Y.; Zhou, Z.; Chen, H.; Liang, H.; Yu, S.; He, X.; Zhang, Y.; Pang, J.; Zhou, Z.; Qiu, L. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1656-1662.

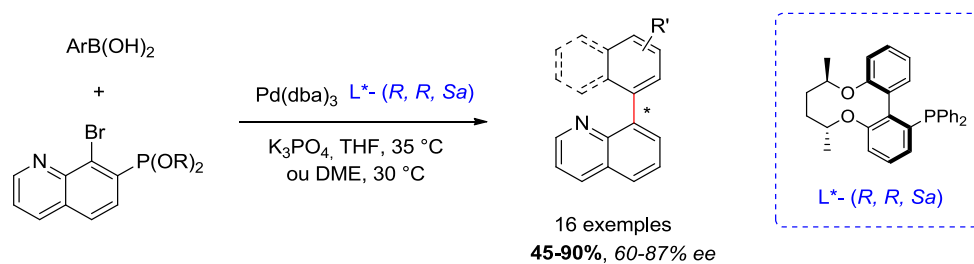


Schéma 2.20 : Couplage *atropo*-énantiosélectif de Suzuki (Xia *et al.*¹⁴²)

En 2012, c'est dans la série des thiophènes que s'est distingué le groupe de Itami¹⁴³ en décrivant pour la première fois un couplage *atropo*-énantiosélectif pallado-catalysé procédant par une réaction de C-H activation (Schéma 2.21). La réaction entre le 2,3-diméthylthiophène et un acide boronique encombré a d'abord été développée avec le système Pd(OAc)₂/2,2'-bis(oxazoline) (biox) et une source protique, le *n*-PrOH qui tient un rôle essentiel dans cette réaction. Les naphthylthiophènes sont alors obtenus avec des rendements (27 et 63%) et des excès énantiomériques modérés (41 et 72% *ee*). Des calculs théoriques (DFT) décrits dans cette étude ont permis de confirmer la stabilité rotationnelle du dérivé méthylé en estimant une barrière de rotation de 33 kcal/mol. L'utilisation du système catalytique Pd(OAc)₂/sulfoxide-oxazoline (sox)/Fe-phthalocyanine (FePc) a par la suite permis d'améliorer les rendements, malgré une stéréosélectivité légèrement réduite (61% *ee*).

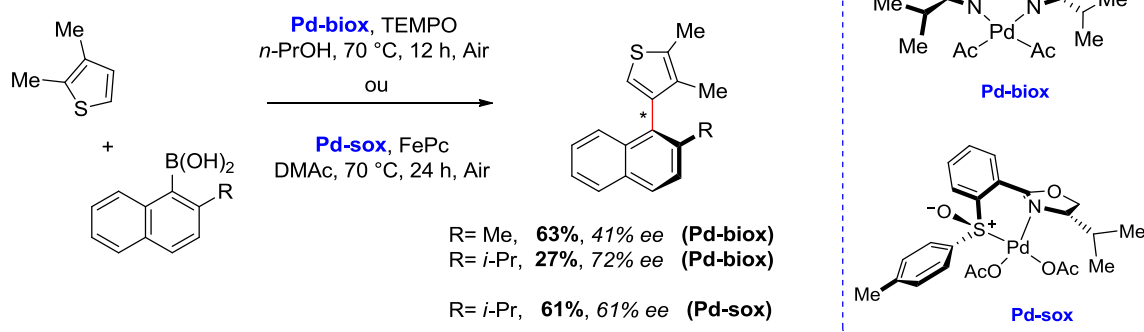


Schéma 2.21 : Couplage énantiosélectif par C-H arylation pour la synthèse *atropo*-sélective de thiophène (Itami *et al.*¹⁴³)

La même année, Tang *et al.*¹⁴⁴ décrivent un couplage *atropo*-énantiosélectif de Suzuki efficace pour une série de biaryles à chiralité axiale avec la monophosphine chirale (2*S*,3*S*)-3-(*tert*-butyl)-4-(2,6-diméthoxyphényl)-2-méthyl-2,3-dihydrobenzo[*d*][1,3]-oxaphosphole comme ligand. Parmi ces

¹⁴³ a) Yamaguchi, K.; Yamaguchi, J.; Studer, A.; Itami, K. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2165-2169. b) Yamaguchi, K.; Kondo, H.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3753-3757.

¹⁴⁴ Tang, W.; Patel, N. D.; Xu, G.; Xu, X.; Savoie, J.; Ma, S.; Hao, M.-H.; Keshipeddy, S.; Capacci, A. G.; Wei, X.; Zhang, Y.; Gao, J. J.; Li, W.; Rodriguez, S.; Lu, B. Z.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2258-2261.

derniers, un motif benzothiophène et indole ont été décrits avec d'excellents rendements (95%) et de très bons excès énantiomériques (68 et 82%). Le couplage procède à température ambiante entre le 3-(2-bromobenzoyl)benzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-one et les acides boroniques correspondants (Schéma 2.22).

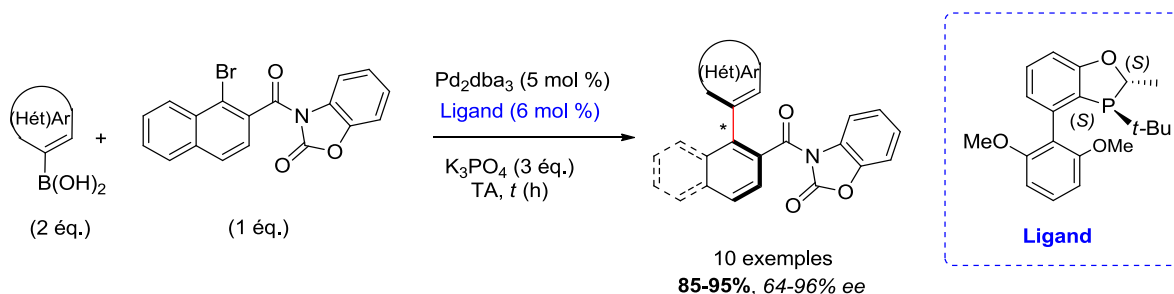


Schéma 2.22 : Couplage *atropo*-énantiosélectif de Suzuki (Tang *et al.*¹⁴⁴)

2.1.2.3. Couplages *atropo*-énantiosélectifs organocatalysés

L'organocatalyse constitue une alternative intéressante à l'utilisation de métaux de transition. Récemment, les groupes Shi et Tan ont développé de nouveaux procédés organocatalysés pour le couplage *atropo*-énantiosélectif des indoles.

En 2017, Li et Shi¹⁴⁵ ont ainsi décrit le premier couplage *atropo*-énantiosélectif organocatalysé pour la construction du motif naphthylindole en utilisant comme catalyseur un acide phosphorique chiral (Schéma 2.23). L'originalité de ce couplage repose sur la réactivité particulière du 2-indolyl méthanol, présentant un centre électrophile inhabituel en position *C3* remarquablement sensible aux propriétés nucléophiles du 2-naphthol. La réactivité des deux partenaires de couplage est le résultat de leur activation préalable avec l'acide phosphorique chiral (CPA) par la formation d'une double liaison hydrogène. Ce mode d'activation a pu être confirmé par des expériences supplémentaires démontrant la présence nécessaire des groupements NH et OH pour assurer une bonne réactivité et sélectivité du couplage. En ce sens, l'emploi de faibles concentrations et de températures relativement basses (0 °C) permet d'obtenir les meilleures sélectivités en favorisant la formation de l'intermédiaire.

¹⁴⁵ Zhang, H.-H.; Wang, C.-S.; Li, C.; Mei, G.-J.; Li, Y.; Shi, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 116-121; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 122-127.

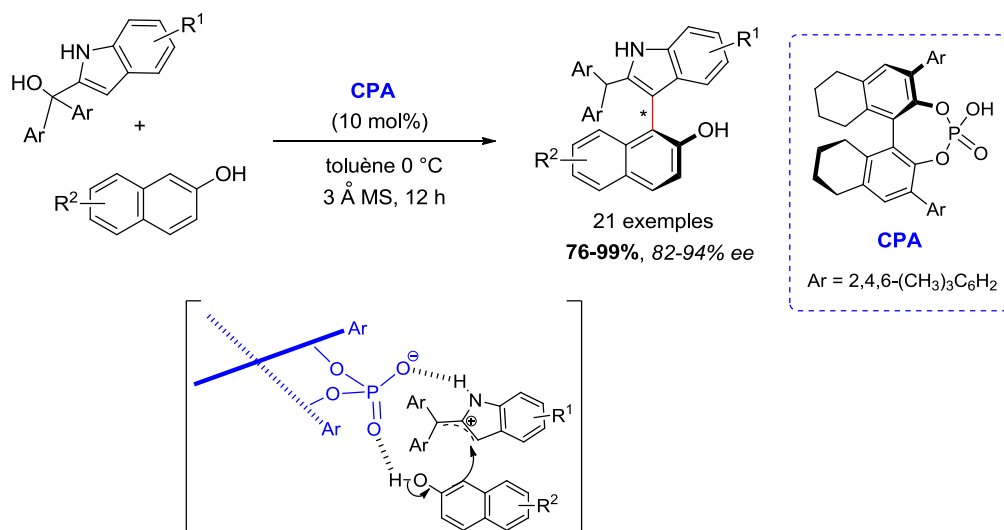


Schéma 2.23 : Couplage *atropo*-énantiosélectif des naphthylindoles catalysé par un acide phosphorique chiral (Shi *et al.*¹⁴⁵)

Remarquons que la séquence a également été étendue à des phénols substitués et des indoles à la place des 2-naphthols mais des sélectivités inférieures ont été reportées, en raison, selon les auteurs, d'un encombrement stérique plus faible généré en *ortho* de l'axe des produits obtenus.

Peu de temps après cette étude, Tan *et al.*¹⁴⁶ décrivent une procédure énantiosélective toute aussi élégante pour l'arylation des indoles utilisant une nouvelle fois des acides phosphoriques chiraux, mais tirant cette fois-ci profit des propriétés nucléophiles de l'indole, dans une réaction de substitution nucléophile aromatique sur des azobenzènes (Schéma 2.24). Les auteurs ont montré qu'en plus de jouer le rôle de groupement activant, la fonction azo tient également le rôle de groupement directeur. Ainsi, lorsque le groupement R³ est un groupement encombrant (*t*-Bu, *t*-Pent, Ph), la synthèse du naphthylindole **82** procède comme attendu *via* la formation de l'intermédiaire **I** dont la réaromatisation fournit les *atropo*-isomères désirés avec d'excellents rendements (84-98%) et sélectivités (80-99% *ee*). En revanche, en présence d'un groupement R³ moins encombrant (Me, *i*-Pr), les auteurs montrent que l'intermédiaire **I** évolue selon une cyclisation intramoléculaire sur l'ion iminium pour former l'intermédiaire pentacyclique **II**. L'*atropo*-isomère **83** est alors obtenu avec des rendements compris entre 45 et 88% et d'excellents excès énantiomériques (98-99%) après β -élimination et clivage de la liaison C-N de ce dernier intermédiaire.

¹⁴⁶ Qi, L.-W.; Mao, J.-H.; Zhang, J.; Tan, B. *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 58-64.

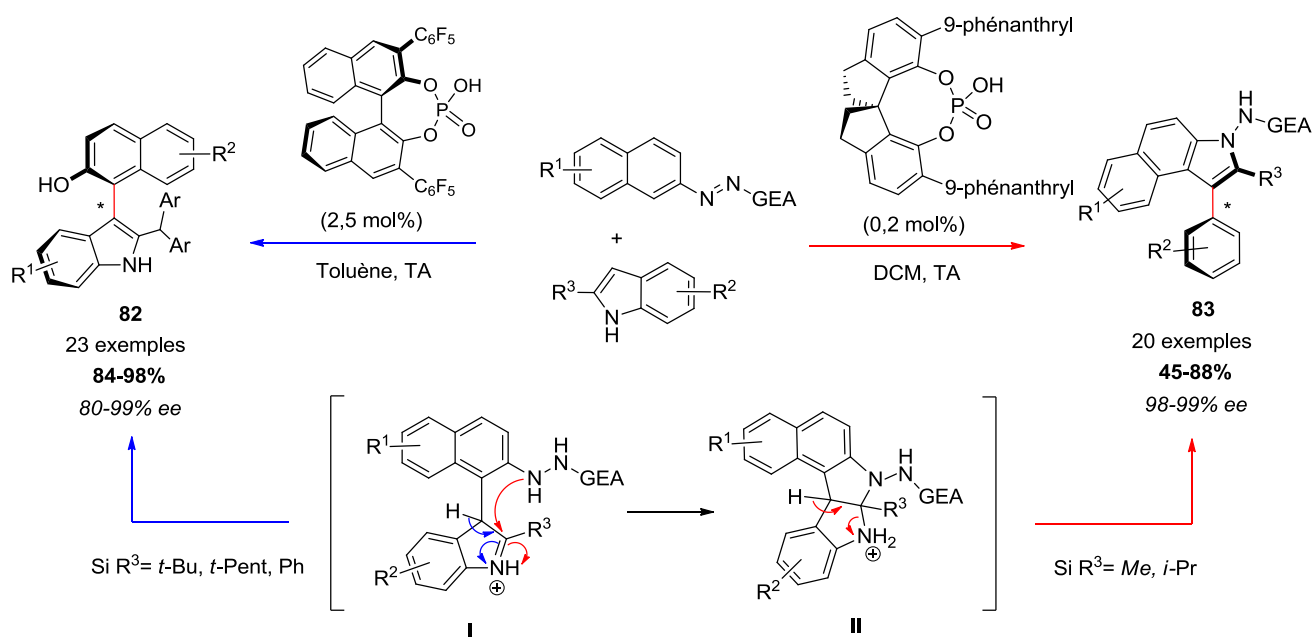


Schéma 2.24 : Couplage énantiosélectif organocatalysé des naphthylindoles (Tan *et al.*¹⁴⁶)

2.2. Couplages *atropo*-sélectifs par construction de cycle

Au-delà des méthodes de couplage direct qui restent souvent difficiles en série hétérobiarylique, des stratégies de synthèse plus récentes, reposant sur la construction stéréosélective de l'un (ou deux) des noyaux hétéroaromatiques ont été abordées pour la synthèse *atropo*-sélective des hétérobiaryles. Contrairement aux biphényles ou aux binaphthyles, pour lesquels ces stratégies restaient jusqu'à récemment plus marginales, la présence de l'hétéroatome constitue dans ce cas un centre d'appui particulièrement intéressant pour la construction de ces dérivés, notamment dans le cas des hétérobiaryles possédant un axe C-N, dont la formation directe est parfois plus délicate.

La plupart de ces méthodes reposent sur des réactions de cyclisation énantiosélective inter- ou intramoléculaire catalysées par les métaux de transition, ou, comme cela est apparu récemment, sur des processus organocatalysés plus modernes, impliquant généralement une conversion de la chiralité centrale vers la chiralité axiale. Les méthodes diastéréosélectives ont été moins développées. Dans ce dernier cas, un centre stéréogène est initialement présent sur l'un des réactifs participant à la cyclisation.

2.2.1. Constructions de cycle *atropo*-diastéréosélectives

Dans la série des diazines, Tulinsky *et al.*¹⁴⁷ ont développé en 1995 l'une des premières méthodes de synthèse *atropo*-diastéréosélective des 6-aryl-pyrazinones par une réaction de cyclisation d'aminonitriles énantiomériquement purs avec un excès de chlorure d'oxalyle (Schéma 2.25). Dans ces conditions, les *atropo*-diastéréomères sont obtenus avec des rendements correctes (56-78%) et des ratios diastéréomériques allant jusqu'à 29 : 1. Cependant, la sélectivité de la réaction dépend de manière importante de la taille du substituant *ortho* présent sur le noyau benzénique déjà construit. Ainsi, des sélectivités nettement moins intéressantes sont reportées en présence de petits groupements tels que l'atome de fluor ou le groupement méthoxy.

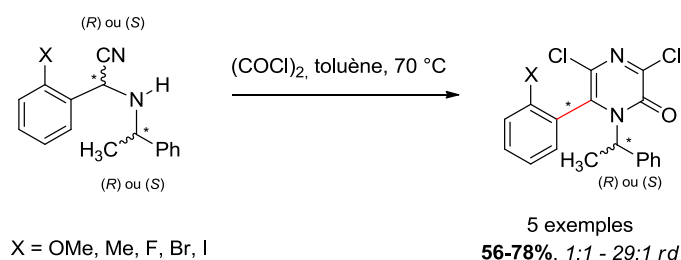


Schéma 2.25 : Synthèse *atropo*-diastéréosélective des 6-aryl-pyrazinones par construction stéréosélective du noyau hétéroaromatique (Tulinsky *et al.*¹⁴⁷)

En 2006, deux approches diastéréosélectives ont été proposées par le groupe de Natsugari¹⁴⁸ pour la synthèse *atropo*-sélective des 3-aryl-quinazolin-4-ones selon une réaction de cyclisation intramoléculaire des acides carbamiques d'esters substitués en position 2 par un groupement amino acide chiral (Schéma 2.26). La première méthode procède en milieu basique à partir de l'intermédiaire A et conduit aux *atropo*-diastéréomères attendus avec de bonnes conversions (70-80%) mais des ratios diastéréomériques proches de 1:1. La seconde méthode est une catalyse acide réalisée à partir de l'amidine B et mène à la formation préférentielle du diastéréomère (*aR*, *S*), qui est également l'isomère le plus stable thermodynamiquement, avec des ratios diastéréomériques compris entre 3,5 : 1 et 9 : 1 (soit 80% *ed*). Il faut toutefois préciser que ces résultats dépendent de manière significative des conditions réactionnelles mises en œuvre et du substrat.

¹⁴⁷ Tulinsky, J.; Mizsak, S. A.; Watt, W.; Dolak, L. A.; Judge, T.; Gammill, R. B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2017-2020.

¹⁴⁸ Tokitoh, T.; Kobayashi, T.; Nakada, E.; Inoue, T.; Yokoshima, S.; Takahashi, H.; Natsugari, H. *Heterocycles*, **2006**, 70, 93-99.

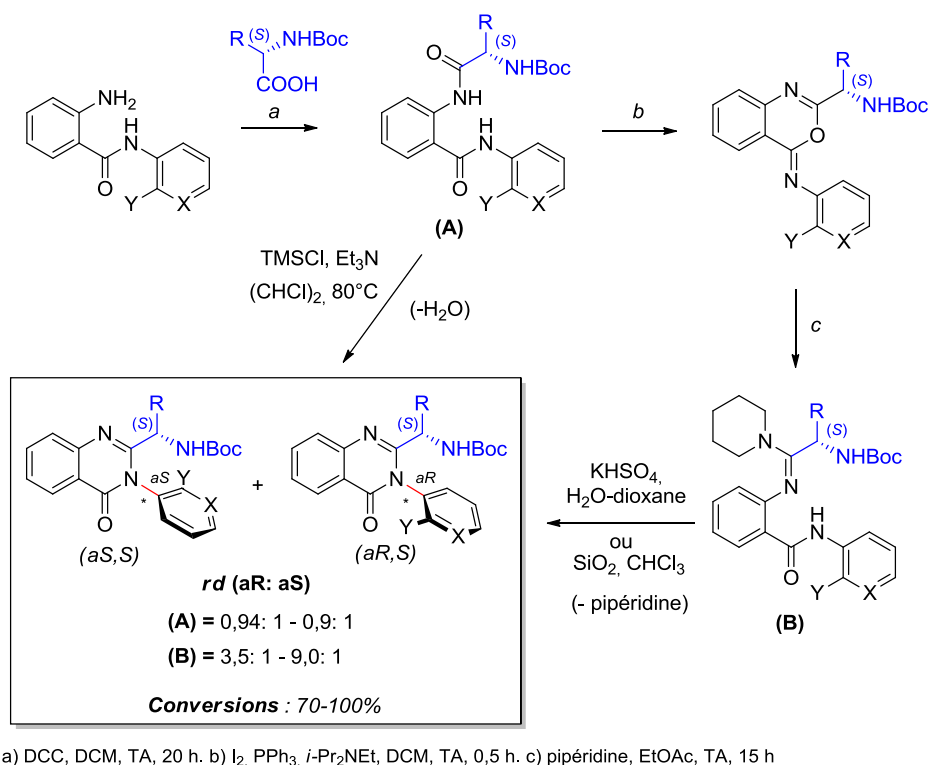


Schéma 2.26 : Approches *atropo*-diastéréosélectives pour la synthèse des 3-aryl-quinazolin-4-ones à chiralité axiale (Natsugari *et al.*¹⁴⁸)

Dans la série des hétérocycles à cinq chaînons, Taguchi *et al.*¹⁴⁹ ont décrit une approche *atropo*-sélective singulière pour la synthèse des maléimides à chiralité axiale. La réaction procède selon une réaction de double acylation entre l'acide (*R*)-2-méthylsuccinimide énantiopur et l'*ortho*-*t*-Bu-aniline menant à la cyclisation des *atropo*-diastéromères attendus avec un ratio diastéromérique modeste (1,3:1). Après recristallisation de l'isomère majoritaire, une étape d'élimination oxydante permet d'obtenir le maléimide correspondant sans perte de l'activité optique de son précurseur imide (Schéma 2.27).

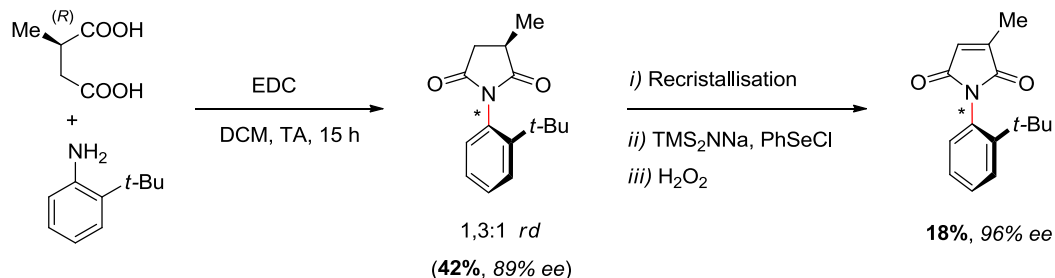


Schéma 2.27 : Construction *atropo*-diastéréosélective d'un maléimide à chiralité axiale (Taguchi *et al.*¹⁴⁹)

¹⁴⁹ Kitagawa, O.; Isawa, H.; Sato, K.; Dobashi, A.; Taguchi, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2634-2640.

Quelques années plus tard, une autre méthode a été développée par le groupe de Taguchi pour la synthèse diastéréosélective des *N*-arylpyrrolidinones à chiralité axiale (Schéma 2.28).¹⁵⁰ La réaction se produit dans ce cas entre l'*o*-*tert*-butylaniline et la (*S*)-5-(méthoxyméthyl)butyrolactone pour fournir la γ -hydroxylamine correspondante (80%). Après une étape de méthylation supplémentaire, l'aminocyclisation du produit conduit au *N*-(*o*-*tert*butylphényl)-5-(méthoxyméthyl)-2-pyrrolidone dont l'unique diastéréomère (100% *ed*) est isolé avec un rendement de 87%. De façon remarquable, la fonctionnalisation diastéréosélective de ce produit par une séquence de lithiation – piégeage électrophile avec le LTMP, conduit de façon préférentielle l'isomère *cis* de la 3,5-pyrrolidone disubstituée, allant ainsi à l'encontre des sélectivités généralement reportées pour la préparation de ce substrat par les méthodes de fonctionnalisation les plus classiques.

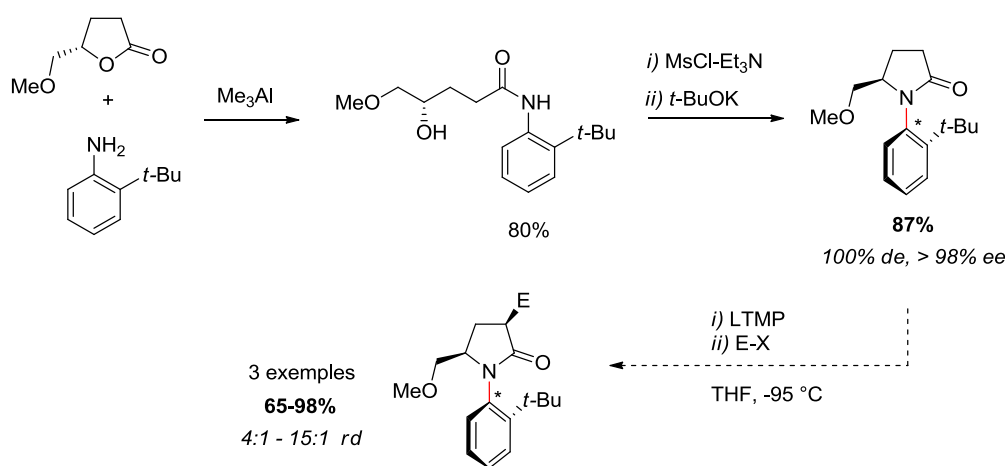


Schéma 2.28 : Synthèse *atropo*-diastéréosélective des *N*-arylpyrrolidinones à chiralité axiale (Taguchi *et al.*¹⁵⁰)

Enfin, plus récemment, Dogan et Sarigul¹⁵¹ ont décrit la synthèse *atropo*-diastéréosélective des thiohydantoïnes à chiralité axiale par une réaction diastéréosélective entre les sels d'un amino ester chiral et les *o*-arylisothiocyanates en présence d'une base. Si les diastéréomères désirés sont obtenus avec des rendements et des sélectivités modérées (Schéma 2.29), une étape supplémentaire de recristallisation a permis d'améliorer les ratios diastéréomériques obtenus (jusqu'à 97 :3 *rd*). Pour finir, il est important de signaler que des groupements R³ encombrants sont nécessaires pour éviter la racémisation du produit pendant l'étape de cyclisation.

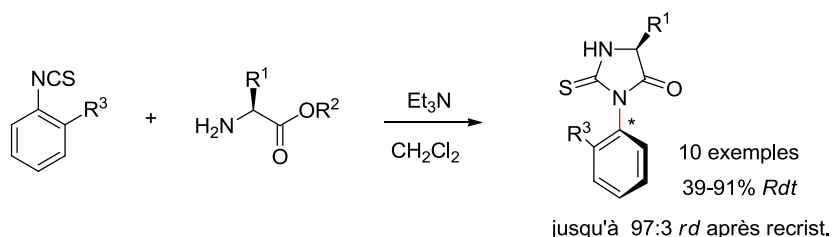


Schéma 2.29 : Synthèse *atropo*-diastéréosélective des thiohydantoïnes à chiralité axiale (Dogan *et al.*¹⁵¹)

¹⁵⁰ Fujita, M.; Kitagawa, O.; Yamada, Y.; Isawa, H.; Hasegawa, H.; Taguchi, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1108-1114.

¹⁵¹ Sarigul, S.; Dogan, I. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5895-5902.

2.2.2. Constructions de cycle atropo-énantiosélectives

2.2.2.1. Catalyse par les métaux de transition

a) Cycloadditions [2+2+2]

Les réactions de cycloaddition [2+2+2] catalysées par des complexes chiraux de métaux de transition constituent l'une des principales stratégies pour la construction stéréosélective des bi(hét)aryles à chiralité axiale.

En 2004, Gutnov et Heller^{152,153} sont les premiers à avoir décrit cette méthode pour la synthèse atropo-énantiosélective des 2-arylpnyridines. La réaction procède entre un 1-naphthyl-diyne et un nitrile avec un catalyseur chiral de cobalt (I) et donne les 2-arylpnyridines à chiralité axiale avec de bons rendements (74-88%) et de très bons excès énantiomériques (88-89%). Une stratégie complémentaire faisant intervenir un naphthyl-nitrile et un diyne a également été étudiée mais mène généralement à de moins bonnes sélectivités (Schéma 2.30).

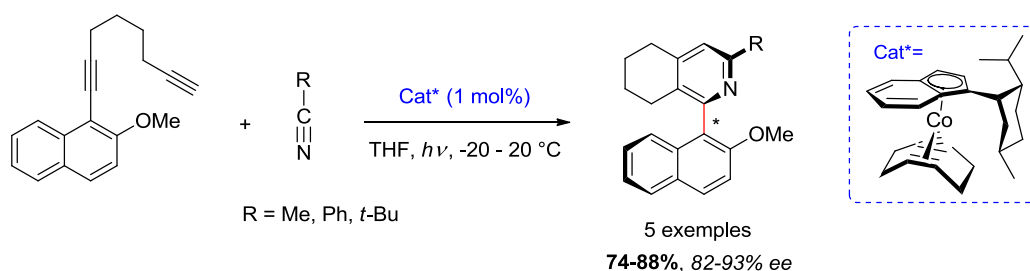


Schéma 2.30 : Synthèse atropo-énantiosélective des 1-aryl-5,6,7,8-tétrahydroisoquinoléines (Gutnov *et al.*¹⁵²)

Peu de temps après, les groupes de Shibata¹⁵⁴ et de Tanaka¹⁵⁵ ont développé le concept avec des catalyseurs d'iridium ou de rhodium pour la synthèse asymétrique de biaryles hétérocycliques et non-hétérocycliques. La synthèse atropo-énantiosélective des *N*-aryl-2-pyridones a, par exemple, été décrite par une réaction de cycloaddition [2+2+2] entre un phénylisocyanate et un 1,6-diyne avec le système catalytique [Rh(I)]/(*R*)-BINAP] par Tanaka *et al.*^{155d} Les atropo-isomères C-N attendus sont obtenus avec de bons résultats (Schéma 2.31). Notons qu'une méthode similaire a été

¹⁵² a) Gutnov, A.; Heller, B.; Fischer, C.; Drexler, H.-J.; Spannenberg, A.; Sundermann, B.; Sundermann, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3795-3797; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *116*, 3883-3886. b) Heller, B.; Gutnov, A.; Fischer, C.; Drexler, H.-J.; Spannenberg, A.; Redkin, D.; Sundermann, B.; Sundermann, C. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1117-1128.

¹⁵³ Jungk, P.; Täufer, T.; Thiel, I.; Hapke, M. *Synthesis* **2016**, *48*, 2026-2035.

¹⁵⁴ a) Shibata, T.; Fujimoto, T.; Yokota, K.; Takagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8382-8383. b) Shibata, T.; Yoshida, S.; Arai, Y.; Ostuka, M.; Endo, K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 821-830.

¹⁵⁵ a) Tanaka, K.; Wada, A.; Noguchi, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4737-4739. b) Tanaka, K.; Goushi, N.; Ogino, M.; Hirano, M.; Noguchi, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3119-3121. c) Tanaka, H.; Takahashi, Y.; Suda, T.; Hirano, M. *Synlett* **2008**, 1724-1728. d) Tanaka, K. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 508-518.

décrite par Onodera *et al.*¹⁵⁶ pour la synthèse de ces composés avec le système $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2/\text{BINAP}$ plus récemment.

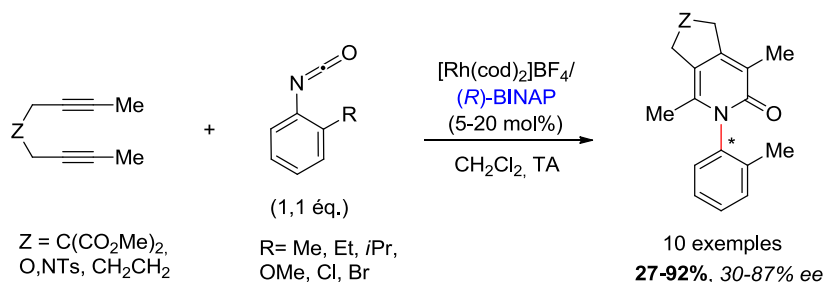


Schéma 2.31 : Synthèse *atropo*-énantiosélective des *N*-aryl-2-pyridones (Tanaka *et al.*^{155d})

En 2011, la méthode a été appliquée à la synthèse des 1-arylisquinoléines, en partant cette fois d'un substrat hétérocyclique déjà construit, le 1-éthynylisquinoléine, et d'un 1,6-diyne avec le système catalytique $[\text{Rh}(\text{cod})_2\text{BF}_4]/(\text{R})\text{-BINAP}$.

Sans partir d'un substrat aromatique de base, Tanaka *et al.*¹⁵⁷ ont également décrit la synthèse d'une 3,3'-bipyridine à chiralité axiale par une double cycloaddition [2+2+2] intramoléculaire menant à la construction simultanée des deux cycles pyridiniques (Schéma 2.32). Le produit est obtenu avec un rendement modeste (38%) mais une excellente sélectivité (98% *ee*).

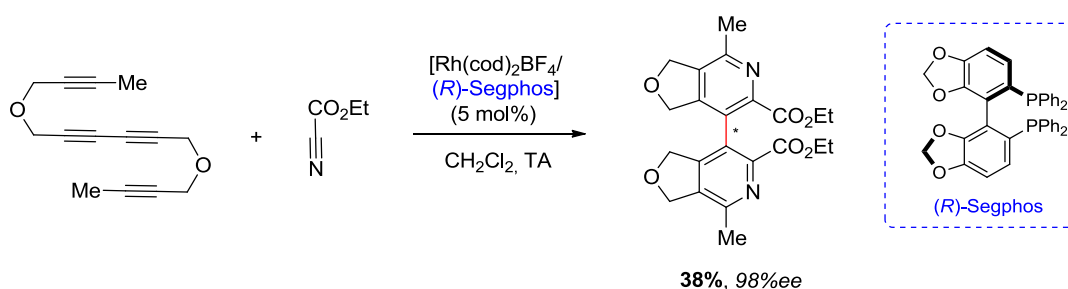


Schéma 2.32 : Double cycloaddition énantiosélective [2+2+2] pour la synthèse d'une 3,3'-bipyridine à chiralité axiale (Tanaka *et al.*¹⁵⁷)

Dans la série des hétérocycles à cinq chaînons, une approche encore différente a été proposée par Hsung *et al.*¹⁵⁸ par une réaction de cycloaddition [2+2+2] entre un ynamide achiral et un diyne avec le système catalytique $[\text{Rh}(\text{cod})_2\text{BF}_4]/(\text{S})\text{-xylyl-BINAP}$ (Schéma 2.33). Remarquons que la réaction mène ici à la formation d'un anilide chiral avec deux axes stéréogéniques (C-C et C-N). Si la diastéréosélectivité de la séquence n'est pas très élevée (*rd* 6 :1 maximum), chacun des diastéréomères est obtenu avec de très bons excès énantiomériques (82-99%).

¹⁵⁶ Onodera, G.; Suto, M.; Takeuchi, R. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 908-920.

¹⁵⁷ Goushi, N.; Suzuki, N.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3489-3492.

¹⁵⁸ Oppenheimer, J.; Hsung, R. P.; Figueroa, R.; Johnson, W. L. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3969-3972.

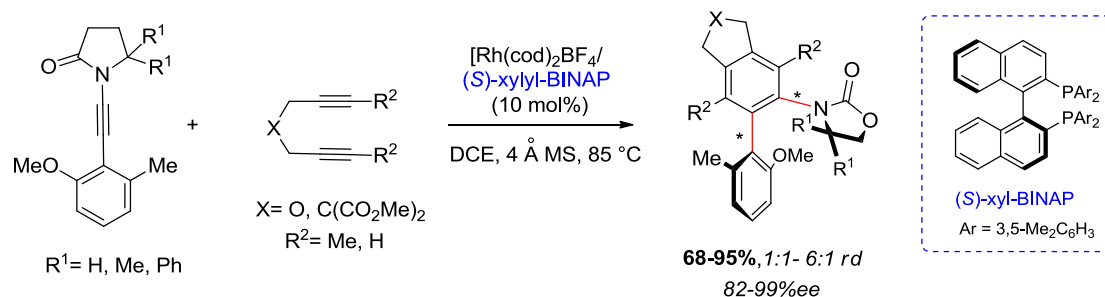


Schéma 2.33 : Synthèse *atropo*-énantio et diastéréosélective des biaryles anilides à chiralité axiale (Hsung *et al.*¹⁵⁸)

b) Cyclisations intramoléculaires

A côté des réactions de cycloadditions, Tanaka *et al.*¹⁵⁹ publie en 2009 la synthèse énantiosélective des 4-aryl-2-pyridones à chiralité axiale par une réaction de cycloisomérisation intramoléculaire des *N*-alcényl-aryléthynylamides catalysée par le système $[Pd(CH_3CN)_4](BF_4)_2/(S)$ -xyl-Segphos (Schéma 2.34). La complexation de la liaison triple de l'alcyne avec le centre métallique "π-déficient" permet à la fois de faciliter le processus de cyclisation et d'orienter la sélectivité de la réaction. Les produits attendus sont généralement obtenus avec de bons rendements (64-96%) et d'excellentes sélectivités (51-97% ee). La bromation par le *N*-bromosuccinimide (NBS) en position 3 du cycle pyridinique permet d'envisager leur fonctionnalisation ultérieure et est réalisée sans que la racémisation de ce dernier ne soit observée.

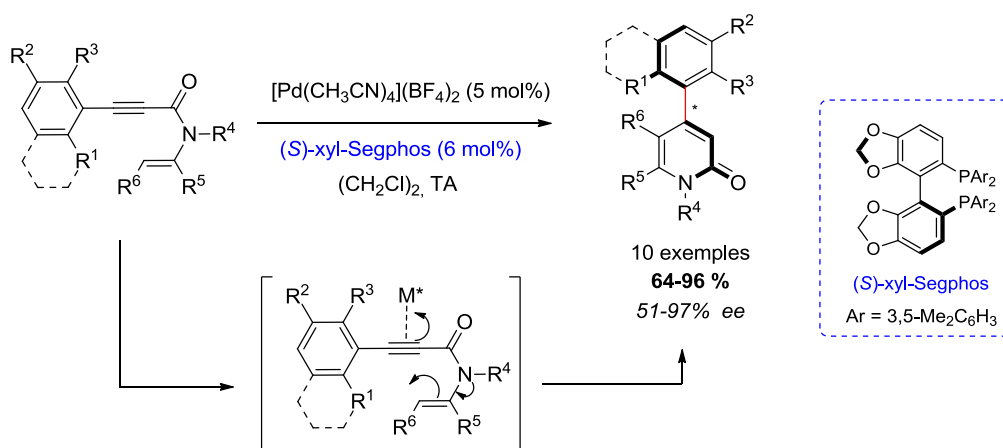


Schéma 2.34 : Synthèse des 4-arylpyridones à chiralité axiale par cycloisomérisation intramoléculaire des *N*-alcényl-aryléthynylamides (Tanaka *et al.*¹⁵⁹)

Sur la base de ces travaux, le groupe de Tanaka décrit par la suite la synthèse des 4-aryl-2-quinolones par une réaction intramoléculaire d'hydroarylation énantiosélective.¹⁶⁰ Le système catalytique $[Pd(CH_3CN)_4](BF_4)_2/(S)$ -xyl-BINAP] fournit les meilleurs résultats, néanmoins, les 3-

¹⁵⁹ Imase, H.; Suda, T.; Shibata, Y.; Noguchi, K.; Hirano, M.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1805-1808.

¹⁶⁰ Shibuya, T.; Shibata, Y.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3963-3967.

aryl-*N*-phényl-propionamides utilisées nécessitent d'être suffisamment enrichies pour que la réaction procède efficacement (Schéma 2.35). Notons que le groupe a également développé la réaction en utilisant un système catalytique cationique d'Au(I) avec les ligands (*R*)-BINAP ou (*R*)-DTBM-Segphos pour la synthèse des 4-aryl-2-quinolones et des 4-aryl-coumarines, mais des excès énantiomériques beaucoup plus modestes (14-61%) sont obtenus.¹⁶¹

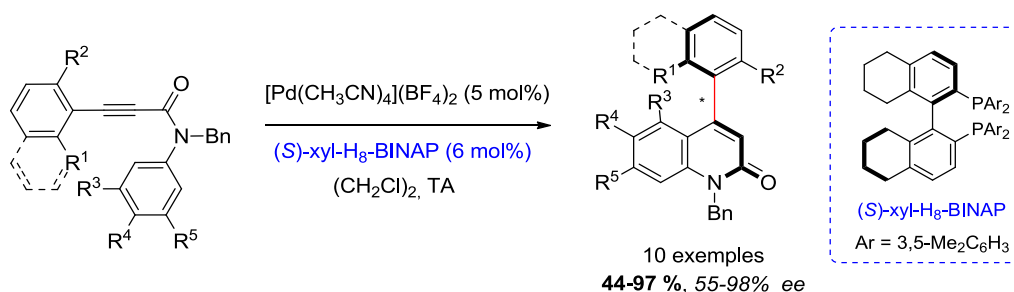


Schéma 2.35 : Synthèse *atropo*-énantiosélective des 4-aryl-2-quinolones à chiralité axiale par hydroarylation intramoléculaire (Tanaka *et al.*¹⁶⁰)

Dans la série des hétérocycles à cinq chaînons, la première synthèse *atropo*-énantiosélective pallado-catalysée a été rapportée par le groupe de Kitagawa¹⁶² en 2010 pour la synthèse des *N*-arylindoles à chiralité axiale (Schéma 2.36). Le groupe a décrit la 5-*endo*-aminocyclisation énantiosélective d'une *ortho*-alcynylaniline catalysée par le système [PdCl₂]/(*R*)-Segphos]. Les *N*-arylindoles désirés sont obtenus avec de bons rendements (67-95%) mais des énantiosélectivités modérées (35-83%). L'utilisation d'un sel d'argent est cependant nécessaire pour obtenir de bons résultats dans le cas des substrats moins réactifs (R= alkyl, NO₂). Par ailleurs, la présence de substituants encombrants en position *ortho* de l'axe C-N généré permet d'obtenir de meilleures sélectivités.

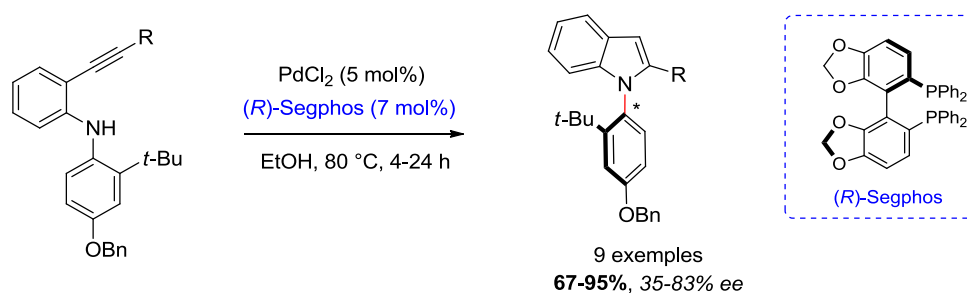


Schéma 2.36 : Synthèse *atropo*-énantiosélective des *N*-arylindoles (Kitagawa *et al.*¹⁶²)

Cinq ans plus tard, Nakazaki *et al.*¹⁶³ développent la synthèse énantiosélective des *N*-aryloxindoles à chiralité axiale par un couplage énantiosélectif intramoléculaire de Buchwald-Hartwig à partir des *N*-arylamides correspondantes. La réaction est réalisée avec le système [PdCl₂]/(*S*)-Segphos] sur

¹⁶¹ Shibuya, T.; Nakamura, K.; Tanaka, K. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 944-950.

¹⁶² Ototake, N.; Morimoto, Y.; Mokuya, A.; Fukaya, A.; Shida, Y.; Kitagawa, O. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 6752-6755.

¹⁶³ Nakazaki, A.; Miyagawa, K.; Miyata, N.; Nishikawa, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4603-4606.

deux substrats différents fonctionnalisés par un groupement Me ou OMe. Des rendements modérés (53-57%) sont obtenus dans les deux cas, mais de meilleurs excès énantiomériques ont été relevés pour le substrat porteur du groupement *t*-Bu (37% vs 82% *ee*). Finalement, les auteurs ont montré que la conversion de ce dernier composé en un dérivé de l'istatine est possible par une séquence d'oxydation en deux étapes, conduisant au produit énantio pur attendu après recristallisation (Schéma 2.37).

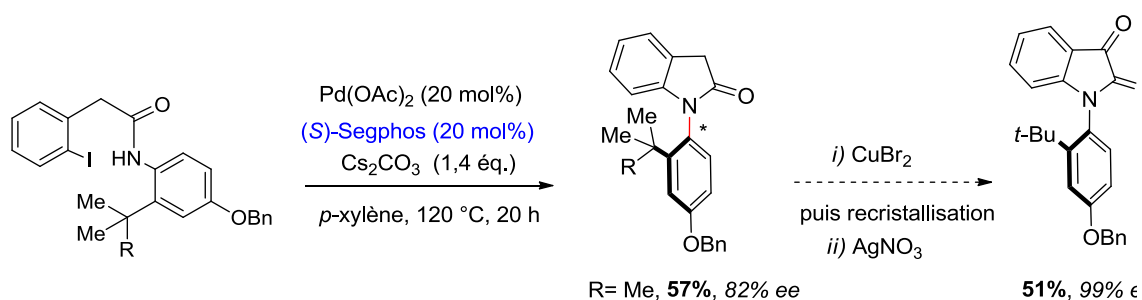


Schéma 2.37 : Couplage intramoléculaire de Buchwald-Hartwig pour la synthèse *atropo*-énantiosélective des *N*-aryloxindoles (Nakazaki *et al.*¹⁶³)

Dans la série des lactames, remarquons que le groupe de Kitagawa¹⁶⁴ a décrit en 2005 un couplage intramoléculaire de Buchwald-Hartwig similaire pour la synthèse énantiosélective des *N*-(*ortho-tert*-butylphényl)-3,4-dihydroquinolin-2-one reposant sur l'utilisation du système catalytique Pd(OAc)₂-(*R*)-BINAP (Schéma 2.38). Les lactames formés sont obtenus avec des rendements satisfaisants (71-95%) et de très bonnes sélectivités (70-96% *ee*). La fonctionnalisation ultérieure de ces dérivés par des réactions de lithiations stéréosélectives a par la suite permis la synthèse de dérivés aux propriétés biologiques potentielles (inhibiteur du NET (*Nor*Epinephrine Transporter)).

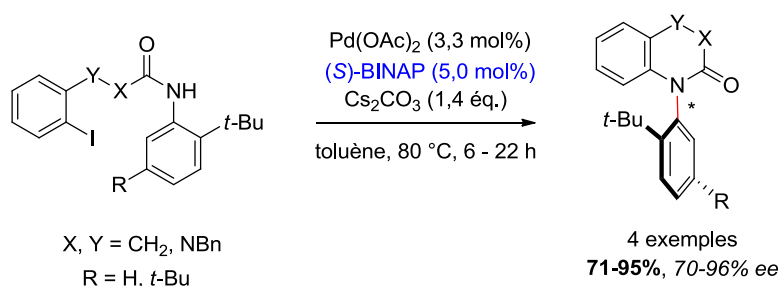


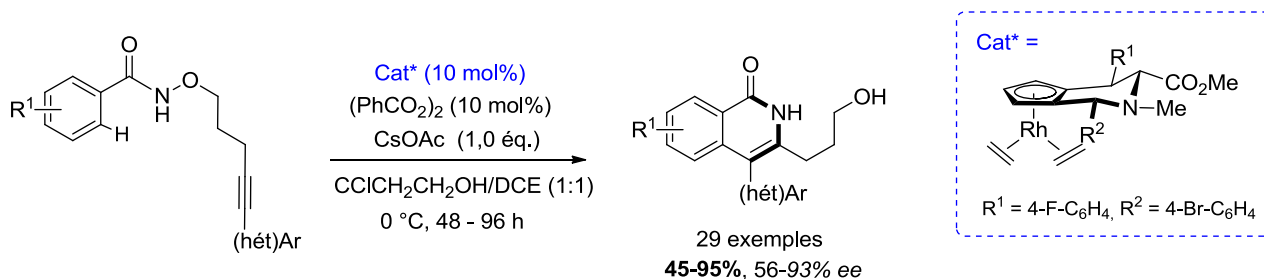
Schéma 2.38 : Couplage intramoléculaire de Buchwald-Hartwig pour la synthèse énantiosélective des *N*-(*ortho-tert*-butylphényl)-3,4-dihydroquinolin-2-ones (Kitagawa *et al.*¹⁶⁴)

Enfin, pour compléter ces quelques exemples, notons que Waldmann *et al.*¹⁶⁵ ont dernièrement reporté la première synthèse énantiosélective des 4-arylisquinolones à chiralité axiale via une

¹⁶⁴ Kitagawa, O.; Takahashi, M.; Yoshikawa, M.; Taguchi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3676-3677.

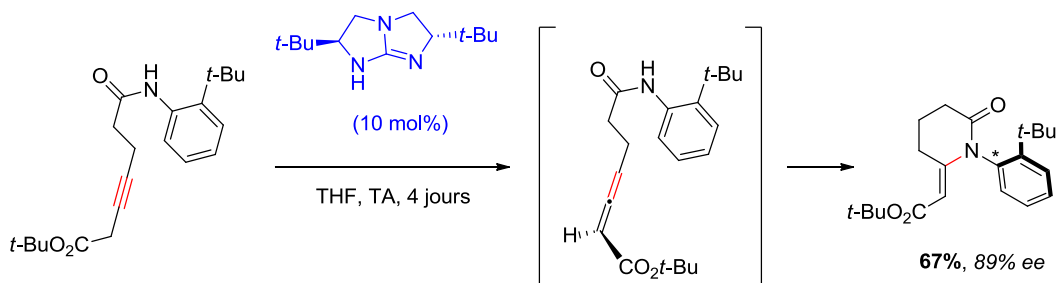
¹⁶⁵ Shan, G.; Flegel, J.; Li, H.; Merten, C.; Ziegler, S.; Antonchick, A. P.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 14250-14254 ; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 14446-14450.

réaction de C-H activation et d'annélation catalysée au rhodium (III) (Schéma 2.39). Le système catalytique employé utilise un ligand chiral cyclopentadiényle (Cp*) et conduit aux atropoisomères désirés avec des rendements et des excès énantiomériques allant jusqu'à 95% et 93% respectivement. La synthèse de deux bis-hétéroaryles à chiralité axiale a également été décrite avec de bonnes sélectivités (92 et 90% *ee*) suivant cette méthode mais requiert l'utilisation de temps de réaction plus longs (168 h). Les propriétés bioactives des composés obtenus ont finalement été examinées et tenaient une place importante cette étude.



2.2.2.2. Procédés Organocatalysés

En 2010, la synthèse énantiosélective organocatalysée d'un lactame à chiralité axiale a été reportée par Liu *et al.*¹⁶⁶ à partir de l'ester de *tert*-butyl 7-(2-*tert*-butylphénylamino)-7-oxohept-3-ynoate selon une réaction tandem isomérisation-*aza*-Michael intramoléculaire catalysée par une base chirale : la guanidine (Schéma 2.40). La réaction conduit à un *atropo*-isomère C-N avec un bon rendement (67%) et une sélectivité tout à fait satisfaisante (89% *ee*) et présente l'avantage de procéder dans des conditions réactionnelles douces. Cependant, la séquence n'a pas été étendue à davantage de substrats en raison de la préparation difficile de ces derniers. Par ailleurs, la cyclisation ne donne aucun résultat lorsqu'une chaîne carbonée plus longue est présente sur le substrat : dans ce cas, la réaction mène à des allènes énantioenrichis.



¹⁶⁶ Liu, H.; Feng, W.; Kee, C. W.; Leow, D.; Loh, W.-T.; Tan, C.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3373-3379.

Plus récemment, Tan *et al.*¹⁶⁷ ont décrit la synthèse énantiosélective des *N*-arylquinazolinones à chiralité axiale. La réaction procède par une cyclocondensation oxydante catalysée par un acide phosphorique chiral à partir des *N*-arylamides substitués et de divers aldéhydes aromatiques (Schéma 2.41). La réaction a été étendue à une large gamme de substrats avec d'excellents rendements (68-99%) et excès énantiomériques (85-97%)

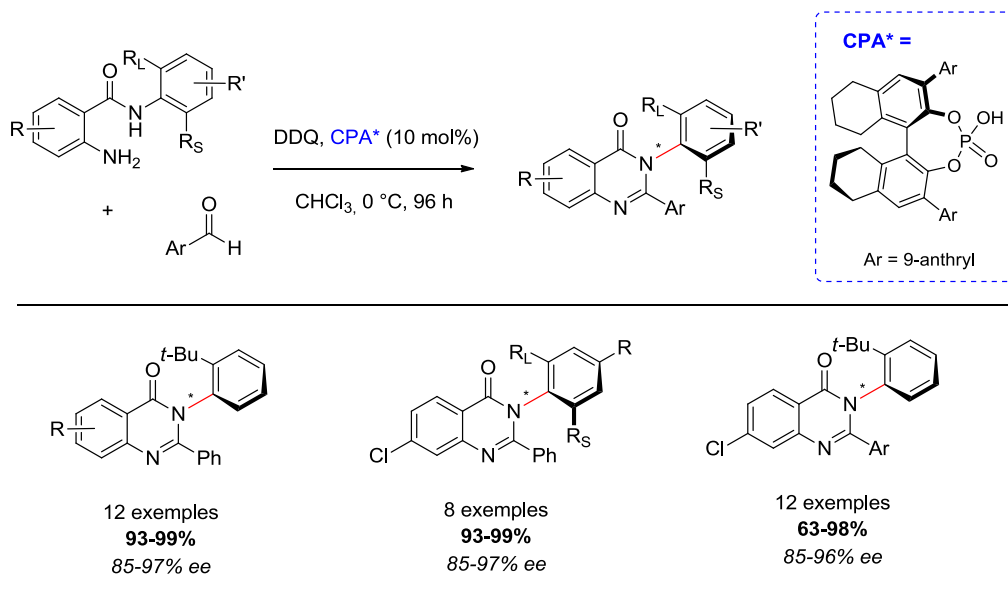


Schéma 2.41 : Cyclocondensation oxydante des *N*-arylquinazolinones à chiralité axiale catalysée par un acide phosphorique chiral (Tan *et al.*¹⁶⁷)

En parallèle, le groupe a développé une stratégie pour la synthèse des *N*-arylquinazolinones substituées par un groupement alkyle. La réaction de cyclocondensation procède dans ce cas entre les *N*-arylamides et la 4-méthoxy-2-pent-3-ène-2-one et est suivie d'un clivage C-C sélectif menant aux 2-méthyl-*N*-arylquinazolinones correspondantes avec de très bonnes sélectivités (82-95% ee). Le catalyseur de cette séquence est la *N*-triflylphosphoramidite, un catalyseur chiral un peu plus acide que les acides phosphoriques. La réaction nécessite toutefois la présence de sulfate de magnésium (MgSO₄) pour fournir des résultats satisfaisants (Schéma 2.42).

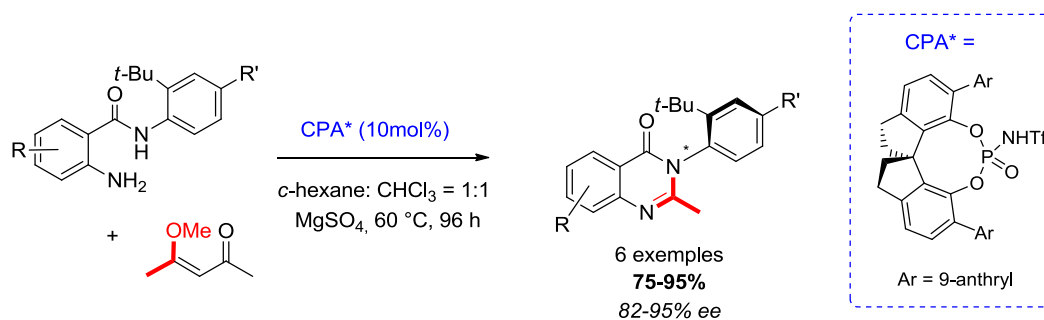


Schéma 2.42 : Cyclocondensation et clivage C-C sélectif pour la synthèse des *N*-arylquinazolinones à chiralité axiale fonctionnalisées par un groupement alkyle (Tan *et al.*¹⁶⁷)

¹⁶⁷ Wang, Y.-B.; Zheng, S. C.; Hu, Y.-M.; Tan, B. *Nature Comm.* **2017**, 8, 1-9.

En 2016, Rodriguez *et al.*¹⁶⁸ décrivent une stratégie originale pour la synthèse énantiosélective des 4-arylpyridines à chiralité axiale par un processus organocatalysé apparenté à la synthèse de Hantzsch, développée en 1881 pour la synthèse des dérivés pyridiniques (Schéma 2.43). La méthode consiste dans un premier temps à réaliser la synthèse énantiosélective des 4-aryl-1,4-dihydropyridines par une addition de Michael entre une β -aryl-2-énoylpyridine et une 1,3-cyclohexanone catalysé par la (*R,R*)-thiourée de Takemoto, suivie d'un traitement de l'intermédiaire formé par l'acétate d'ammonium. L'oxydation du composé obtenu par le dioxyde de manganèse permet alors la réaromatisation du substrat et la conversion de la chiralité centrale à la chiralité axiale, selon une stratégie tout à fait analogue à celle développée par le groupe de Meyers étudiée précédemment. La réaction conduit à des rendements modérés (30-94%) mais des sélectivités tout à fait satisfaisantes (50-94% *ee*) traduisant une bonne conversion de chiralité ($cp^* = \text{conversion percentage} = [ee(\text{pyridine}) / ee(\text{dihydropyridine})] \times 100$).

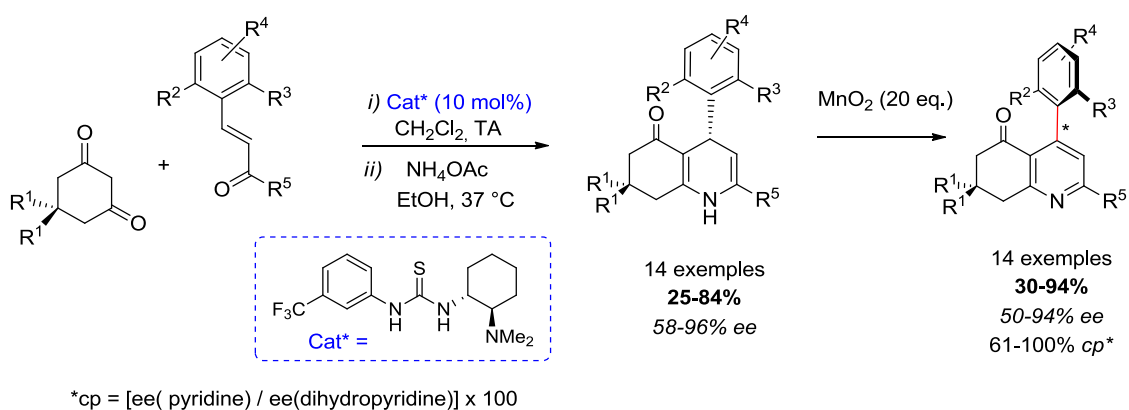


Schéma 2.43 : Synthèse *atropo*-énantiosélective des 4-arylpyridines avec conversion de la chiralité centrale vers la chiralité axiale (Rodriguez *et al.*¹⁶⁸)

Selon les auteurs, l'efficacité de ce transfert résulte de la réaction préférentielle de l'un des conformères de la 4-aryl-1,4-dihydropyridine avec le dioxyde de manganèse, dont la position hydrogénée est plus accessible vis-à-vis de l'oxydant employé (Figure 2.1).

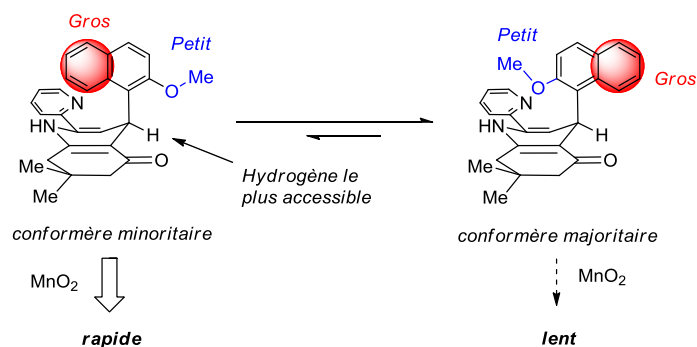


Figure 2.1 : Modèle de sélectivité proposé par Rodriguez *et al.* pour la conversion de la chiralité centrale à la chiralité axiale des 4-arylpyridines (Rodriguez *et al.*¹⁶⁸)

¹⁶⁸ Quinonero, O.; Jean, M.; Vanthuyne, N.; Roussel, C.; Bonne, D.; Constancieux, T.; Bressy, C.; Bugaud, X.; Rodriguez, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1401-1405.

Sur la base de ces travaux, le groupe de Rodriguez¹⁶⁹ a publié dernièrement la première synthèse énantiosélective des *atropo*-isomères du furane en s'appuyant sur une stratégie similaire de conversion de la chiralité centrale à la chiralité axiale (Schéma 2.44). Dans ce cas, la stéréosélectivité de la première étape de synthèse, menant au dihydrofurane chiral, est contrôlée par un catalyseur bifonctionnel de type squaramide selon une séquence réactionnelle domino : addition de Michael /O-alkylation entre un bisnucléophile C/O – un dérivé 1,3-dicarbonylé ou un β -naphthol – et les (*Z*)-(2-halo-2-nitroéthényl)benzènes. La réaromatisation du produit avec conversion de la chiralité centrale vers la chiralité axiale résulte alors de l'oxydation du dihydrofurane obtenu par action du dioxyde de manganèse MnO₂ ou par le système Cs₂CO₃/PhI(OAc)₂, menant à des phénylnaphthofuranes à chiralité axiale avec des rendements compris entre 47 et 86% et des sélectivités allant jusqu'à 98% d'*ee*. Les auteurs ont montré que les *atropo*-isomères du furane obtenus sont tout à fait stables à température ambiante en calculant les barrières de rotation de ces derniers, et ont proposé deux mécanismes relatifs aux oxydants utilisés pour expliquer la qualité du transfert de chiralité (*cp*) résultant de l'étape d'oxydation.

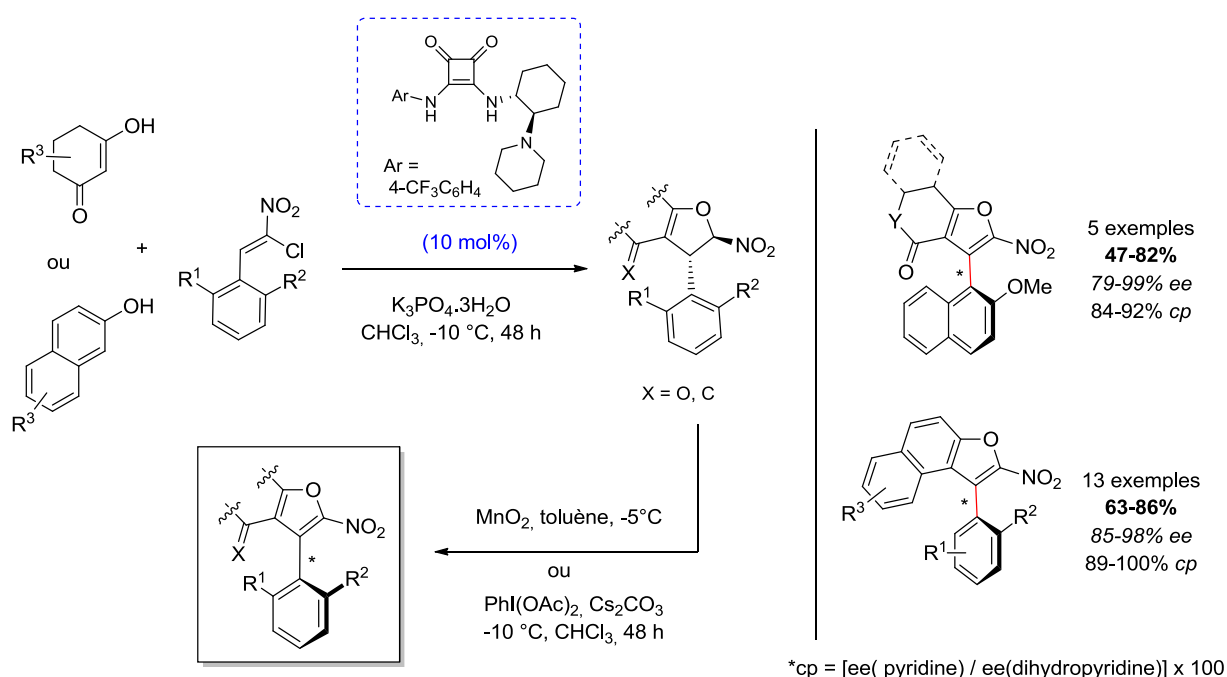


Schéma 2.44 : Synthèse *atropo*-énantiosélective des *atropo*-isomères du furane avec conversion de la chiralité centrale vers la chiralité axiale (Rodriguez *et al.*¹⁶⁹)

Dans le premier, relatif au MnO₂, l'efficacité de la conversion provient de la réaction privilégiée du conformère du dihydrofurane présentant l'atome d'H le plus accessible, comme suggéré précédemment. Dans le second, relatif à l'oxydant PhI(OAc)₂, c'est la formation initiale d'un nitronate avec le carbonate de césium (Cs₂CO₃) qui oriente l'approche de l'oxydant sur la face la

¹⁶⁹ Raut, V. S.; Jean, M.; Vanthuyne, N.; Roussel, C.; Constancieux, T.; Bressy, C.; Bugaut, X.; Bonne, D.; Rodriguez, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2140-2143.

moins encombrée de l'intermédiaire ; la stéréochimie de l'axe du biaryle est alors induite par la réaction du rotamère le moins encombré avec l'oxydant (Figure 2.2).

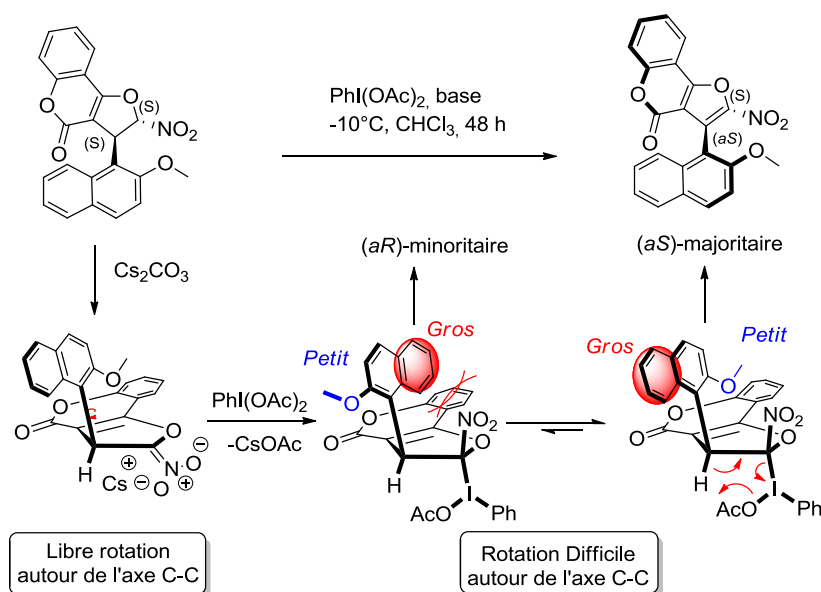


Figure 2.2 : Modèle de sélectivité proposé par Rodriguez pour la conversion de la chiralité centrale à la chiralité axiale du 3-(2-méthoxynaphthalen-1-yl)-2-nitro-4*H*-furo[3,2-*c*]chromen-4-one (Rodriguez *et al.*¹⁶⁹)

Peu de temps après cette étude, deux exemples complémentaires d'*atropo*-isomères du furane ont été reportés par Tong *et al.*¹⁷⁰ en utilisant une nouvelle fois une stratégie *atropo*-énantiosélective de conversion oxydante de la chiralité centrale vers la chiralité axiale. La synthèse énantiosélective des hydronaphthofuranes est dans ce cas effectuée par une réaction d'annélation [3+2] catalysée par une phosphine chirale entre des δ -acétoxy-esters d'allénoates et le 2-naphthol. L'oxydation du produit obtenu par la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) conduit aux *atropo*-isomères désirés avec des rendements modérés (47-63%) mais de bonnes sélectivités (70-90% *ee*). Notons que dans le cas où X=I, la conversion de chiralité est total bien que des rendements plus modestes soient obtenus (Schéma 2.45).

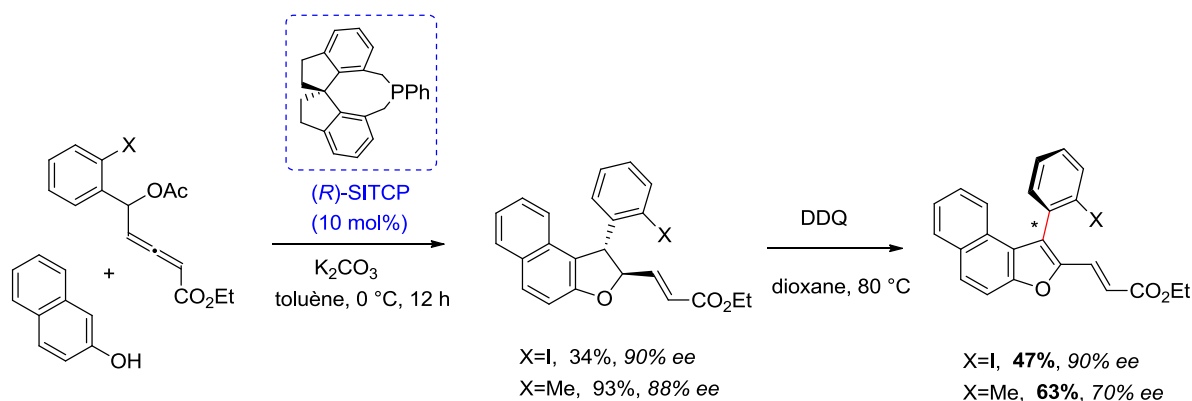


Schéma 2.45 : Synthèse *atropo*-énantiosélective des *atropo*-isomères du furane avec transfert de la chiralité centrale vers la chiralité axiale (Tong *et al.*¹⁷⁰)

¹⁷⁰ Wang, D.; Tong, X. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6392-6395.

Pour continuer sur la série des hétéro-*atropo*-isomères oxygénés, on peut citer le groupe de Yan¹⁷¹ qui a décrit dernièrement la synthèse énantiosélective d'un nouveau type d'hétérobiaryle à chiralité axiale : les aryl-naphthopyranes. La synthèse développée procède selon une réaction de cycloaddition [4+2] intramoléculaire d'un intermédiaire *ortho*-quinone vinyldiène méthide (VQM) généré *in situ* à partir d'un dérivé du 1,2-bis(naphthalèn-2-ol-1-éthynyl)benzène avec un catalyseur chiral bifonctionnel (Schéma 2.46). Les *atropo*-isomères recherchés sont obtenus avec d'excellents rendements (80-99%) et sélectivités (84-99% *ee*) dans ces conditions. La fonctionnalisation ultérieure de ces derniers a finalement permis d'accéder à des composés présentant un intérêt particulier en tant que ligand ou catalyseur potentiel.

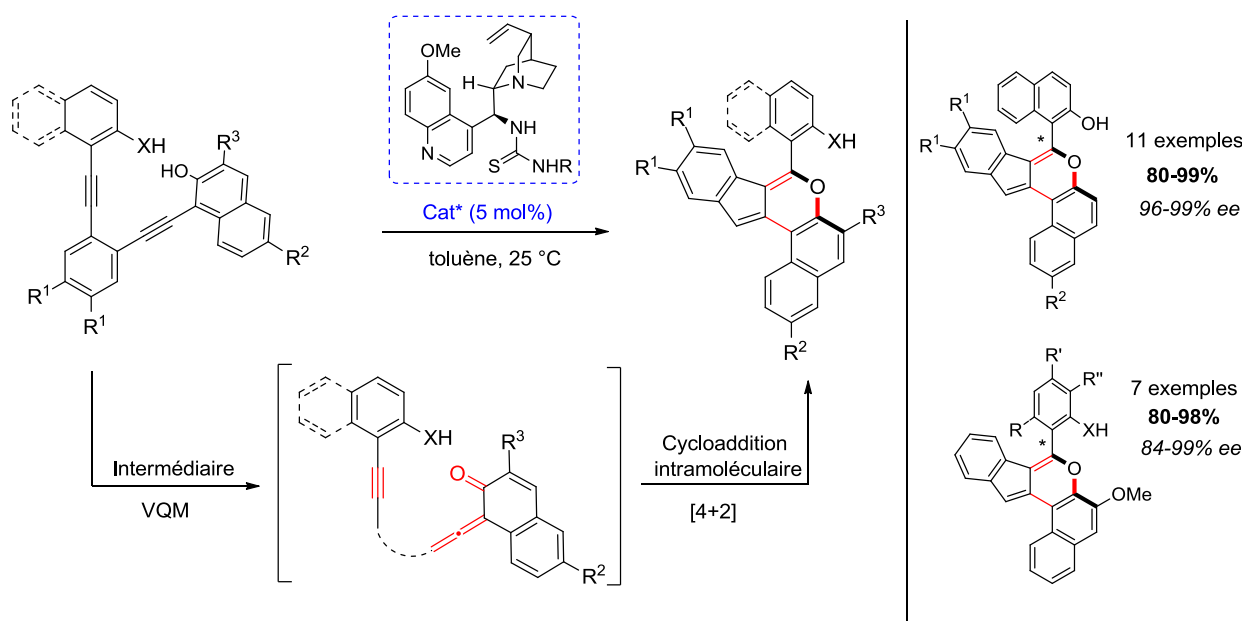


Schéma 2.46 : Synthèse *atropo*-énantiosélective des *atropo*-isomères du pyrane avec conversion de la chiralité centrale vers la chiralité axiale (Yan *et al.*¹⁷¹)

Dans la série des *N*-arylpyrroles, Tan *et al.*¹⁷² ont décrit une stratégie de synthèse particulièrement efficace pour la synthèse énantiosélective de ces dérivés en développant pour la première fois une version asymétrique de la réaction de Paal-Knorr entre une dicétone 1,4 et des anilines mono-*ortho*-substituées (Schéma 2.47). La sélectivité et l'efficacité de la réaction reposent sur l'utilisation combinée d'un acide phosphorique chiral et d'un acide de Lewis ($\text{Fe}(\text{OTf})_3$) menant à des *N*-arylpyrroles à chiralité axiale avec de très bons rendements (85-95%) et d'excellentes sélectivités (86-98% *ee*). Ajoutons qu'un effet de solvant étonnant a également été décrit par les auteurs qui ont observé une inversion de l'énantiosélectivité de la réaction par l'addition d'un solvant protique, tel

¹⁷¹ Liu, Y.; Wu, X.; Li, S.; Xue, L.; Shan, C.; Zhao, Z.; Yan, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 6491-6495; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 6601-6605.

¹⁷² Zhang, L.; Zhang, J.; Ma, J.; Cheng, D.-J.; Tan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1714-1717.

que l'éthanol, conduisant à l'énantiomère complémentaire avec des résultats tout à fait honorables malgré des sélectivités légèrement plus faibles (77% versus -73% ee).

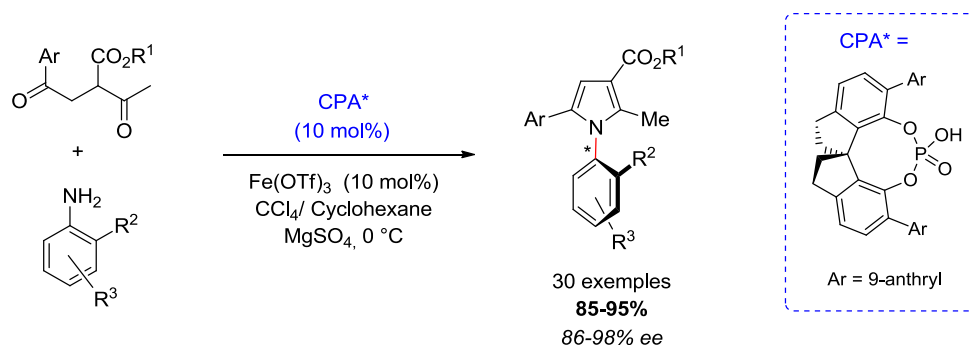


Schéma 2.47 : Synthèse *atropo*-énantiosélective de Paal-Knorr des *N*-arylpyrroles à chiralité axiale (Tan *et al.*¹⁷²)

2.3. Transformations *atropo*-sélectives d'hétérobiaryles prochiraux

A côté des méthodes de construction stéréosélectives des composés biaryliques, des alternatives particulièrement efficaces ont été développées, dans lesquelles la construction du biaryle à chiralité axiale procède en deux étapes : la formation du dérivé biarylique est d'abord réalisée par couplage non-stéréosélectif, la configuration axiale du composé résultant étant alors établie dans une seconde étape. Ces méthodes procèdent généralement de plusieurs façons selon que le biaryle considéré est configurationnellement stable mais achiral, ou configurationnellement instable mais chiral (Schéma 2.48).

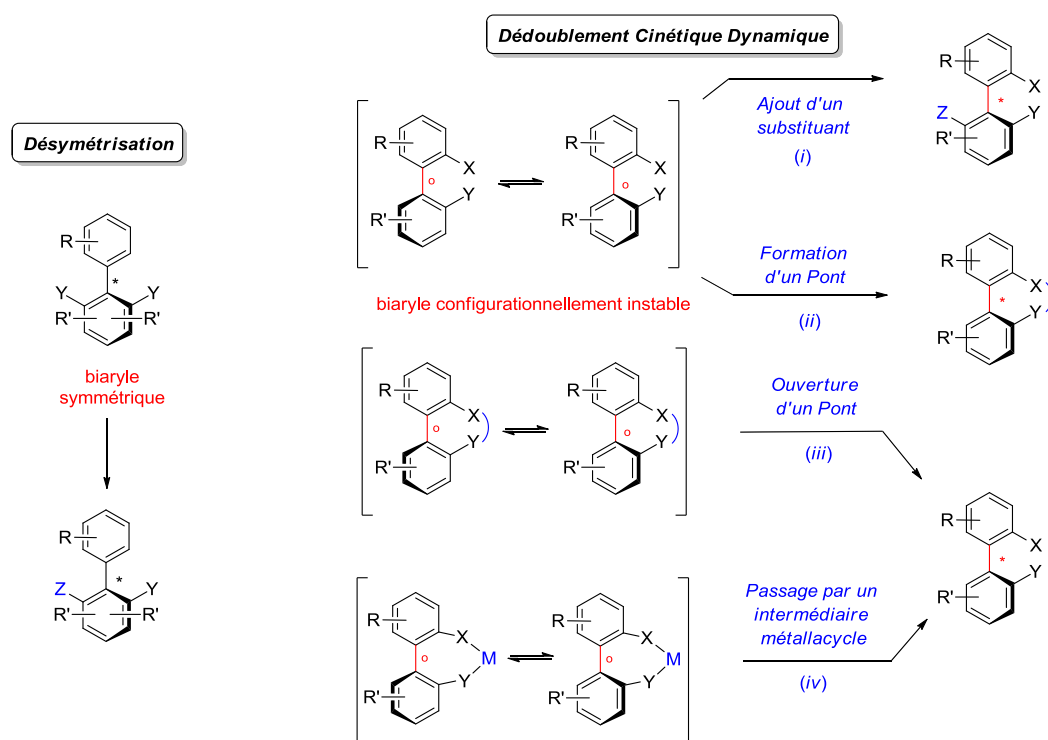


Schéma 2.48 : Principales approches pour la transformation stéréosélective de biaryles prochiraux (Bringmann *et al.*⁷)

Dans la première situation, le biaryle est configurationnellement stable mais un plan de symétrie résultant de la substitution de l'un des noyaux aromatiques rend le composé achiral. Dans ce cas, ce sont des stratégies de désymétrisation qui sont employées, dans lesquelles l'un des substituants est transformé de manière énantiosélective. Dans le cas des composés substitués de manière non-symétrique mais achiraux car configurationnellement instables, ce sont des méthodes de dédoublement cinétiques dynamiques qui sont mises en œuvre. Ces dernières consistent à bloquer la rotation du biaryle autour de son axe, et peuvent être appréhendées de plusieurs manières : (i) par l'ajout d'un substituant sur une ou plusieurs des positions en *ortho* de l'axe du biaryle (ii) par la création d'un pont suffisamment contraint pour empêcher la rotation autour de l'axe (iii) ou encore par l'ouverture stéréosélective d'un pont qui contribue dans ce cas à déstabiliser la configuration du biaryle. Notons qu'une situation analogue peut être rencontrée de manière plus indirecte lorsqu'un cycle de petite taille est formé par complexation du biaryle avec des métaux de transition (iv) ; cette méthode a permis d'effectuer la résolution dynamique d'un mélange racémique.

Les difficultés associées à la stabilité configurationnelle réduite des hétérobiaryles font que ces méthodes ont été relativement bien abordées en série hétérocyclique. Bien que ces dernières se restreignent encore très souvent aux hétérocycles à six chaînons, quelques méthodes ont été développées dans la série des indoles ou des pyrroles.

2.3.1. Désymétrisations d'hétérobiaryles configurationnellement stables mais achiraux

Dans la série des diazines, Smith *et al.*¹⁷³ décrivent en 2014 une approche pour la désymétrisation des dichloro(bromo)pyrimidines prochirales en développant une réaction de substitution nucléophile aromatique énantiosélective (Schéma 2.49). La sélectivité de la réaction repose ici sur la formation d'une paire d'ions entre un nucléophile déprotonné - un thiophénolate généré *in situ* - et un catalyseur cationique chiral qui permet d'orienter la réaction d'addition du nucléophile sur la pyrimidine. Le substrat choisi se prête particulièrement bien à cette réaction ce qui permet de procéder dans des conditions réactionnelles douces, avec peu de produit de double addition. Par ailleurs, l'encombrement stérique de ce dernier est suffisamment important pour que cette méthode puisse être envisagée. Finalement, la réaction a été étendue à une gamme de plusieurs substrats conduisant aux pyrimidines à chiralité axiale avec de très bons rendements (24-97%) et d'excellentes sélectivités (85 :15-97 :3 *re*). La fonctionnalisation ultérieure de ces derniers a été réalisée sans perte de l'excès énantiomérique rapporté.

¹⁷³ Armstrong, R. J.; Smith, M. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 12822-12826.

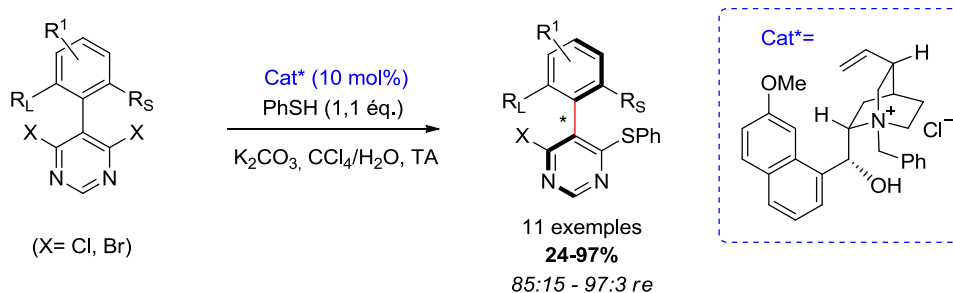


Schéma 2.49 : Substitution nucléophile aromatique énantiosélective des dichloro(bromo) pyrimidines (Smith *et al.*¹⁷³)

Ajoutons que les auteurs ont observé un effet bénéfique de l'emploi d'un léger excès de thiophénolate sur la sélectivité de la réaction, suggérant qu'un processus tandem désymétrisation/résolution cinétique a lieu de manière concomitante.

Deux ans plus tard, un exemple de désymétrisation a été reporté par le groupe de Kitagawa¹⁷⁴ pour la synthèse énantiosélective de la mébraqualone, une quinazolinone antagoniste des récepteurs GABA (Schéma 2.50). La réaction consiste dans ce cas en une réduction asymétrique de la 3-(2,6-dibromophényl)-quinazolin-4-one avec le tétrahydruroborate de sodium (NaBH₄) par un processus de couplage pallado-catalysé avec le système [(*R*)-DTBM-Segphos-Pd(OAc)₂] pour donner les quinazolinones attendues avec des rendements modérés compris entre 35 et 73%, mais avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 99%.

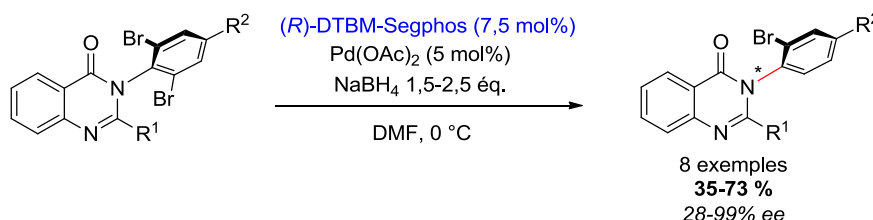


Schéma 2.50 : Réduction énantiosélective par couplage pallado-catalysé (Kitagawa *et al.*¹⁷⁴)

Dans la série des indoles, Kamikawa *et al.*¹⁷⁵ ont développé une stratégie originale pour la préparation des *N*-arylindoles à chiralité axiale *via* une réaction de métathèse énantiosélective avec ouverture et fermeture de cycle. Sur la base de travaux antérieurs réalisés avec les complexes arènes-tricarbonylchrome (paragraphe 2.1.1.3.) le groupe a décrit la désymétrisation d'un complexe π -arène-chrome prochiral substitué par un groupement indoylé (de configuration *anti* par rapport au groupement Cr(CO)₂), par la transformation énantiosélective de l'un des substituants *ortho* du noyau arène-tricarbonylchrome avec un catalyseur chiral de molybdène (Schéma 2.51).

¹⁷⁴ Hirai, M.; Terada, S.; Yoshida, H.; Ebine, K.; Hirata, T.; Kitagawa, O. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5700-5703.

¹⁷⁵ Kamikawa, K.; Arae, S.; Wu, W.-Y.; Nakamura, C.; Takahashi, T.; Ogasawara, M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4954-4957.

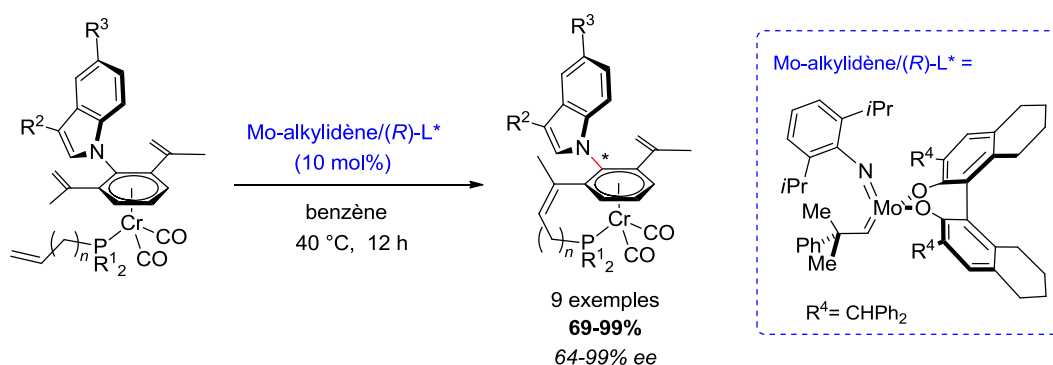


Schéma 2.51 : Réaction de métathèse énantiosélective des *N*-arylindoles réalisée avec un catalyseur de molybdène chiral (Kamikawa *et al.*¹⁷⁵)

Notons que la présence d'un groupement phosphine électroniquement enrichi est cependant essentielle pour que la réaction procède efficacement. Dans ces conditions, la chiralité axiale et la chiralité planaire des complexes synthétisés sont induites simultanément, et conduisent aux *atropo*-isomères souhaités avec de très bons rendements (69-99%) et des sélectivités importantes (64-99% *ee*). Par ailleurs, les auteurs ont montré que le complexe de chrome peut être retiré dans des conditions très douces ce qui permet d'obtenir les *N*-arylindoles à chiralité axiale avec d'excellents rendements et une bonne rétention de la pureté énantiomérique.

Signalons que le groupe a également tiré profit de la migration stéréosélective du groupement tricarbonylchrome décrit précédemment avec certains dérivés (*voir discussion 2.1.2.3.*) pour en faire une stratégie de désymétrisation. Cette méthode a été appliquée de manière efficace à la synthèse des *N*-arylacridanes à chiralité axiale (Schéma 2.52).¹⁷⁶

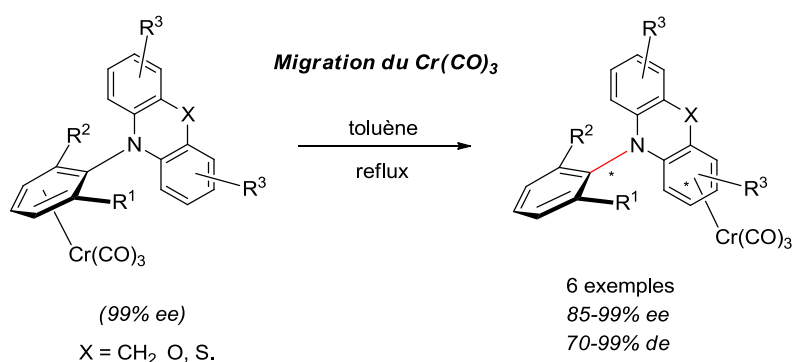


Schéma 2.52 : Migration stéréosélective du groupement tricarbonylchrome (Kamikawa *et al.*¹⁷⁶)

¹⁷⁶ Kinoshita, S.; Kamikawa, K. *Tetrahedron* **2016**, 72, 5202-5207.

Dans la série des hétérocycles à cinq chaînons, la désymétrisation des *N*-arylmaléimides et des *N*-arylsuccinimides a été abordée au cours de dernières années par les groupes de Curran, Simpkins, Hayashi ou plus récemment encore par celui de Bencivenni.¹⁷⁷ Les stratégies développées sont généralement assez semblables, et consistent à introduire un substituant sur l'une des positions en *mé*ta de la liaison (hétéro)biarylique du cycle A5. Nous avons choisi d'illustrer ces méthodes par un exemple décrit par le groupe de Simpkins *et al.*¹⁷⁸ en 2004. Ces derniers ont effectué la déprotonation énantiosélective d'un *N*-arylsuccinimide prochiral par une base lithiée énantiomériquement pure générant dans le milieu un énolate de lithium configurationnellement stable. Le piégeage électrophile de cet intermédiaire par des halogénures d'alkyle conduit alors majoritairement aux *atropo*-diastéréomères *anti* avec des rendements compris entre 40 et 56% mais de très bons excès énantiomériques (85-95% *ee*), en raison de la résolution cinétique qui se produit avec l'énantiomère minoritaire (Schéma 2.53). Notons que la méthode a par la suite été appliquée à la synthèse d'un produit naturel dérivé de la lignine, la (+)-hinokinine.

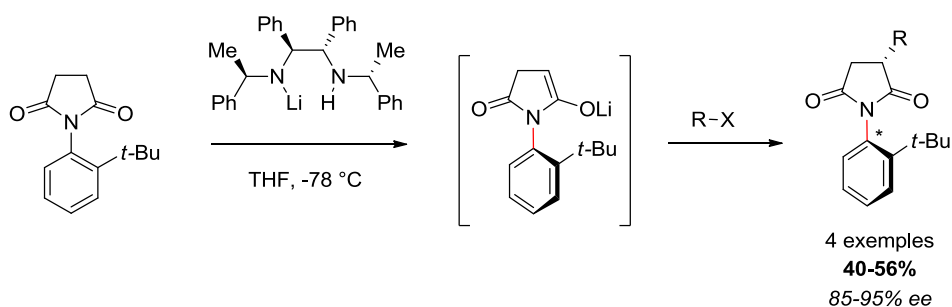


Schéma 2.53 : Lithiation énantiosélective des *N*-arylsuccinimides (Simpkins *et al.*¹⁷⁸)

2.3.2. Conversion *atropo*-sélective d'hétérobiaryles chiraux mais configurationnellement instables : méthodes de résolutions cinétiques dynamiques.

2.3.2.1. Résolution cinétique dynamique par l'introduction énantiosélective d'un substituant *ortho*.

Il est assez intuitif d'imaginer que l'ajout d'un substituant supplémentaire en *ortho* de l'axe du biaryle soit une solution efficace pour bloquer la configuration axiale de biaryles configurationnellement instables. Si le concept paraît simple, son application est parfois plus compliquée c'est pourquoi ces méthodes sont dans l'ensemble relativement récentes.

¹⁷⁷ a) Curran, D. P.; Qi, H.; Geib, S. J.; DeMello, N. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3131-3132. b) Duan, W.-L.; Imazaki, Y.; Shintani, R.; Hayashi, T. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8529-8536. c) Di Iorio, N.; Righi, P.; Mazzanti, A.; Mancinelli, M.; Ciogli, A.; Bencivenni, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10250-10253. d) Zhang, J.-W.; Xu, J.-H.; Cheng, D.-J.; Shi, C.; Liu, X.-Y.; Tan, B. *Nat. Commun.* **2016**, *7*:10677, 1-9.

¹⁷⁸ Bennett, D. J.; Pickering, P. L.; Simpkins, N. S. *Chem. Commun.* **2004**, 1392-1393.

Le groupe de Murai¹⁷⁹ est le premier à avoir développé cette stratégie en série hétérocyclique. Ces derniers ont décrit l'alkylation *atropo*-énantiosélective des 2-(1-naphthyl)-3-méthylpyridines et 1-(1-naphthyl)isoquinoléines par une réaction de couplage catalysée par le rhodium (I) entre une liaison C-H et une oléfine utilisant un ligand phosphine ferrocényle chiral (Schéma 2.54). Les rendements et les sélectivités obtenues à l'issue de la réaction restent toutefois assez modestes : dans le meilleur des cas, le produit la 2-naphthyl-pyridine est isolée avec un rendement de 37% et un excès énantiomérique de 49%. Le produit de la quinoléine mène à de moins bons résultats (33%, 22% *ee*).

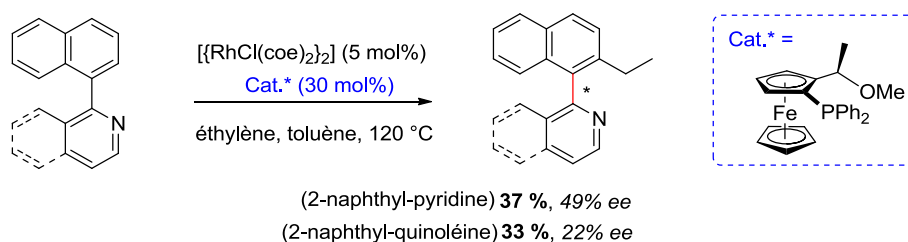


Schéma 2.54 : Alkylation *atropo*-énantiosélective des naphthyl-pyridines et naphthyl-isoquinoléines réalisée avec un catalyseur chiral au Rh(I) (Murai *et al.*¹⁷⁹)

En 2014, une stratégie assez proche a été publiée par You *et al.*¹⁸⁰ qui ont décrit l'oléfination énantiosélective des 1-(naphthalén-1-yl)benzo[*h*]isoquinoléine par une réaction de C-H activation asymétrique réalisée en conditions oxydantes avec un complexe Rh(I)/cyclopentadiényle (Cp*) chiral (Schéma 2.55). La réaction a été développée sur une gamme de plusieurs partenaires de couplages avec de bons rendements (24-99%) et de très bons excès énantiomériques (58-84%).

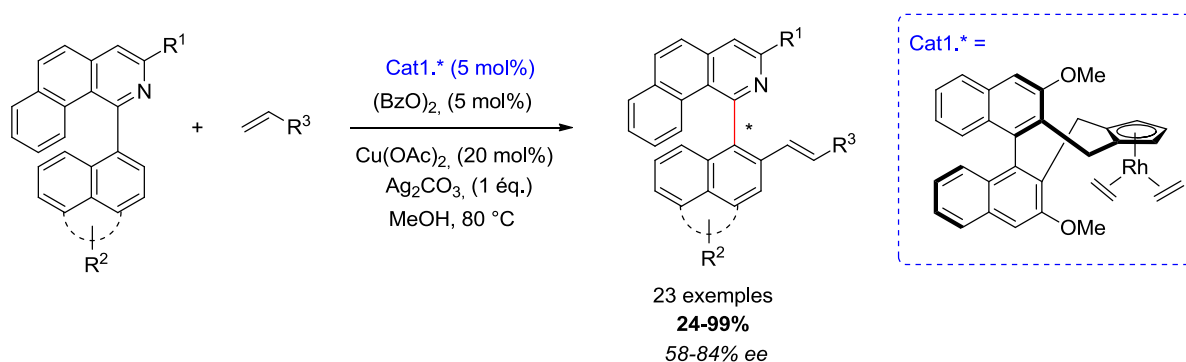


Schéma 2.55 : Oléfination énantiosélective des 1-(naphthalén-1-yl)benzo[*h*]isoquinoléines (You *et al.*¹⁸⁰)

¹⁷⁹ Kakiuchi, F.; Le Gendre, P.; Yamada, A.; Ohtaki, H.; Murai, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2647-2651.

¹⁸⁰ Zheng, J.; You, S.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13244-13247.

En 2016, l'extension de la méthode à d'autres complexes Rh(I)/Cp* a permis d'améliorer de manière significative certains résultats en utilisant par ailleurs des conditions réactionnelles plus douces (température ambiante, méthanol) (Schéma 2.56).¹⁸¹

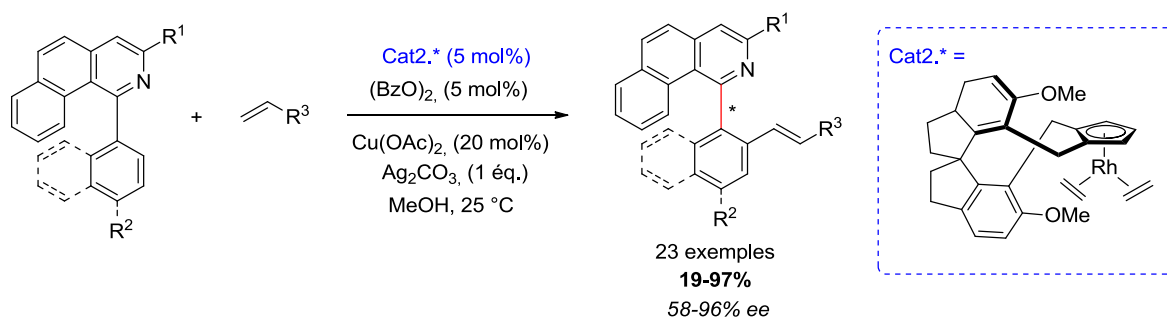


Schéma 2.56 : Nouvelles conditions réactionnelles développées pour la séquence (You *et al.*¹⁸¹)

Dans la série des indoles, Gu *et al.*¹⁸² ont reporté la synthèse énantiosélective des *atropo*-isomères des 3-naphthylindoles par une réaction de C-H activation/cyclisation intramoléculaire pallado-catalysée utilisant un ligand chiral phosphoramidite dérivé du TADDOL (Schéma 2.57). Dans ce cas, le nouveau groupement *ortho* est introduit à partir du substrat lui-même et contribue à stabiliser la configuration du produit formé. Remarquons qu'une barrière de rotation expérimentale d'environ 30 kcal/mol a pu être déterminée pour les produits obtenus. La réaction permet d'obtenir les *atropo*-isomères de l'indole avec des rendements (75-99%) et des excès énantiomériques excellents (80-90%) et a pu être effectuée à l'échelle du gramme avec des sélectivités tout aussi intéressantes. Les auteurs ont également montré la possibilité de retirer le groupement MOM sans affecter la pureté optique des produits.

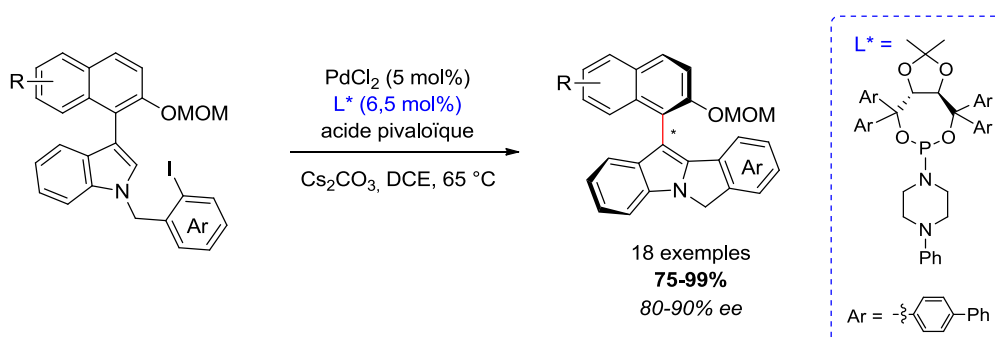


Schéma 2.57 : Cyclisation énantiosélective intramoléculaire par C-H activation avec un catalyseur chiral de Pd (Gu *et al.*¹⁸²)

¹⁸¹ Zheng, J.; Cui, W.-J.; Zheng, C.; You, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5242-5245.

¹⁸² He, C.; Hou, M.; Zhu, Z.; Gu, Z. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 5316-5320.

En 2010, Miller *et al.*¹⁸³ décrivent l'un des premiers dédoublements cinétiques dynamiques organocatalysés d'une gamme de plusieurs biaryles à chiralité axiale par une réaction de tribromation électrophile asymétrique (Schéma 2.58). Dans cette séquence, le catalyseur est un tripeptide chiral capable d'orienter la réaction de substitution électrophile aromatique (SEAr) du substrat avec le *N*-bromosuccinimide (NBS) ou le *N*-bromophthalimide (NBP) de manière stéréosélective et régiosélective par l'établissement de liaisons hydrogènes avec ce dernier. La fonctionnalisation par le brome permet alors de bloquer la configuration du biaryle pour conduire aux *atropo*-isomères stabilisés avec de très bons résultats (Schéma 2.58). Parmi les substrats biaryliques étudiés, les auteurs ont rapporté l'exemple d'un hétérobiaryle, le 2-arylpyrrole, avec un bon rendement (77%) et une bonne sélectivité (70% *ee*).

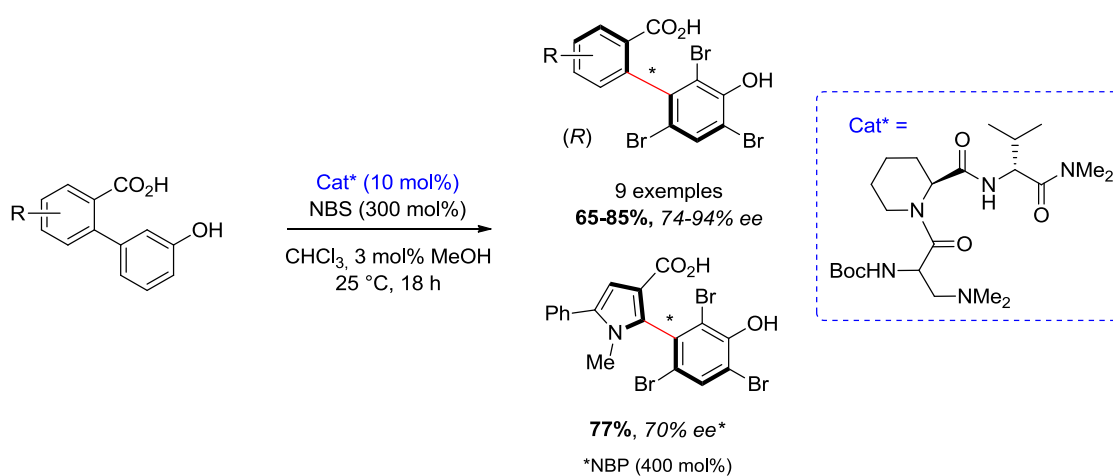


Schéma 2.58 : Dédoublement cinétique dynamique (Miller *et al.*¹⁸³)

Sur la base de ces travaux, le groupe a développé quelques années plus tard, la synthèse énantiosélective des 3-arylquinazolin-4(3*H*)-ones avec de bons résultats (Schéma 2.59) en utilisant un nouveau peptide chiral.¹⁸⁴ La fonctionnalisation des produits bromés obtenus a permis leur transformation ultérieure sans perte de la pureté énantiomérique et présente un intérêt particulier pour des applications médicales potentielles compte tenu de l'importance de ce motif dans le domaine pharmaceutique.

¹⁸³ Gustafson, J. L.; Lim, D.; Miller, S. J. *Science* **2010**, 328, 1251-1255.

¹⁸⁴ Diener, M. E.; Metrano, A. J.; Kusano, S.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 12369-12377.

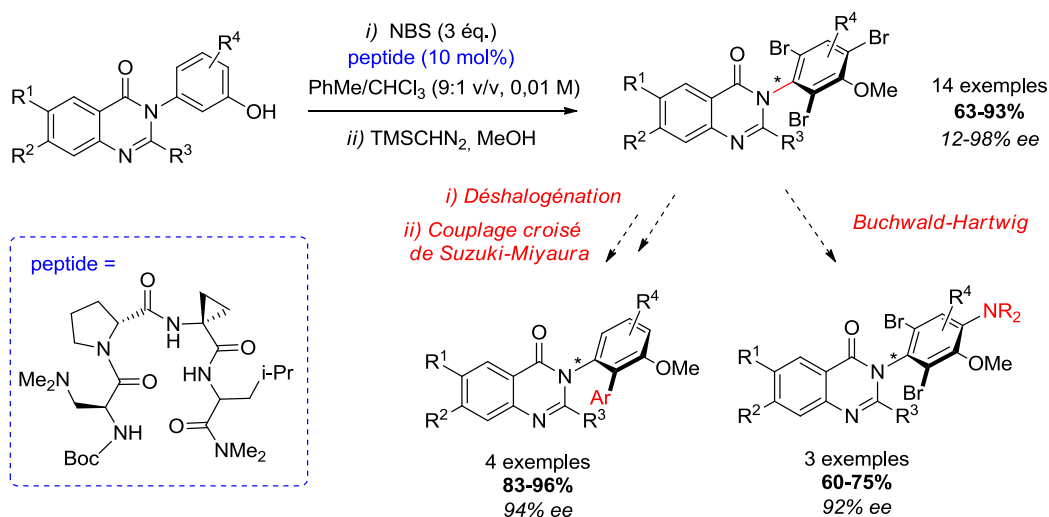


Schéma 2.59 : Application du concept de Miller à la synthèse énantiosélective des 3-arylquinazolins-4(3H)-ones ; extension de la séquence à des cibles pharmaceutiques potentielles.¹⁸⁴

En 2015, Matsubara *et al.*¹⁸⁵ ont décrit une méthode similaire pour la synthèse énantiosélective des *N*-oxyde-isoquinoléines et des 8-arylquinoléines avec un catalyseur bifonctionnel chiral, utilisant le *N*-bromoacétamide (NBA) comme agent de bromation (Schéma 2.60). Le concept a également été développé avec quelques produits iodés, résultants de l'utilisation du *N*-iodosuccinimide (NIS), mais des rendements un peu plus modérés ont été obtenus, malgré des sélectivités aussi satisfaisantes.

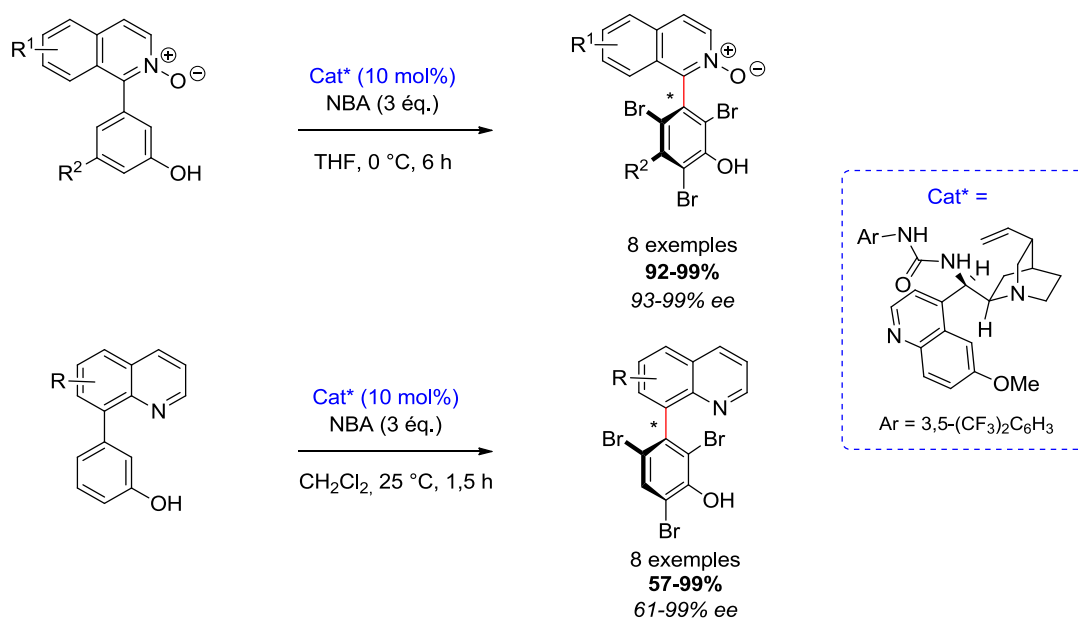


Schéma 2.60 : Tribromation électrophile pour la synthèse énantiosélective des 8-arylquinoléines et des *N*-oxyde-isoquinoléines (Matsubara *et al.*¹⁸⁵)

¹⁸⁵ a) Miyaji, R.; Asano, K.; Matsubara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6766-6769. b) Miyaji, R.; Asano, K.; Matsubara, S. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 9996-10000.

En 2016, Clayden *et al.*¹⁸⁶ reportent une méthode de dédoublement cinétique dynamique biocatalysée pour la synthèse énantiosélective des *N*-oxydes de la 2-arylpyridine et de la 1-arylisquinoléine (Schéma 2.61). La méthode consiste à réaliser la réduction asymétrique des substrats aldéhydiques par une enzyme céto-réductase (KRED) conduisant aux *N*-oxyde-2-(2-(hydroxyméthyl)1-naphthyl) pyridine (73%) et *N*-oxyde-1-(2-(hydroxyméthyl)phényl)isoquinoléine (83%) configurationnellement stables avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 99%. Les auteurs ont montré que la différence de stabilité entre les substrats aldéhydiques configurationnellement instables et leurs analogues hydroxylés configurationnellement stables résultent d'une interaction stabilisante entre le groupement *N*-oxyde et l'aldéhyde, qui contribue à diminuer la barrière de rotation de ces derniers composés en favorisant une conformation coplanaire.

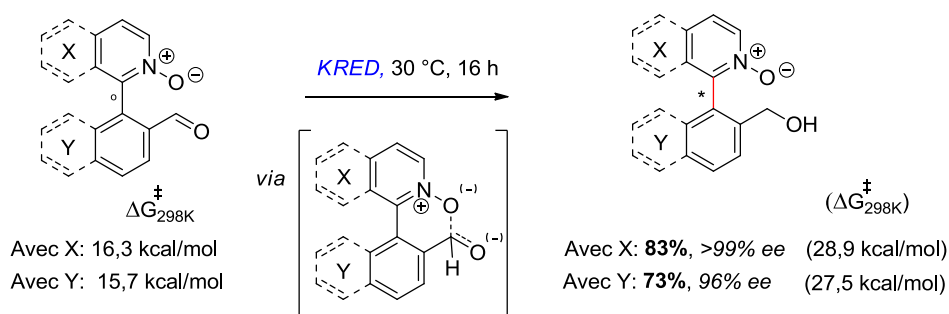


Schéma 2.61 : Réduction énantiosélective des *N*-oxydes de la 2-arylpyridine et de la 1-arylisquinoléine catalysée par une enzyme céto-réductase (Clayden *et al.*¹⁸⁶)

2.3.2.2. Résolution cinétique dynamique par formation *atropo*-stéréosélective d'un pont

En série pyridinique, Hayashi *et al.*¹⁸⁷ ont été les premiers à décrire la résolution cinétique dynamique des 2,2'-bipyridines à chiralité axiale par création *atropo*-sélective d'un pont entre les noyaux aromatiques. La méthode consiste à réaliser la construction d'un macrocycle chiral à partir du 2,2'-bipyridine diol, configurationnellement instable, par une réaction d'estérification avec le dichlorure de (*R*)-1,1'-binaphthoyle conduisant aux bis-lactones à chiralité axiale correspondantes. Notons que ces diastéréomères constituent les produits cinétiques de la réaction et qu'il est possible de les convertir en *atropo*-diastéréomères thermodynamiques par chauffage sans diminution de la pureté stéréochimique du binaphthyle. Par la suite, une étape d'oxydation de l'azote pyridinique permet d'obtenir les *atropo*-isomères *N,N*-dioxyde de la 2,2'-bipyridine configurationnellement stables après le retrait du pont (Schéma 2.62).

¹⁸⁶ Staniland, S.; Adams, R. W.; Mc Douall, J. J. W.; Maffucci, I.; Contini, A.; Grainger, D. M.; Turner, N. J.; Clayden, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 10755, 10759; *Angew. Chem.* **2016**, 128, 10913-10917.

¹⁸⁷ Shimada, T.; Kina, A.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6329-6337.

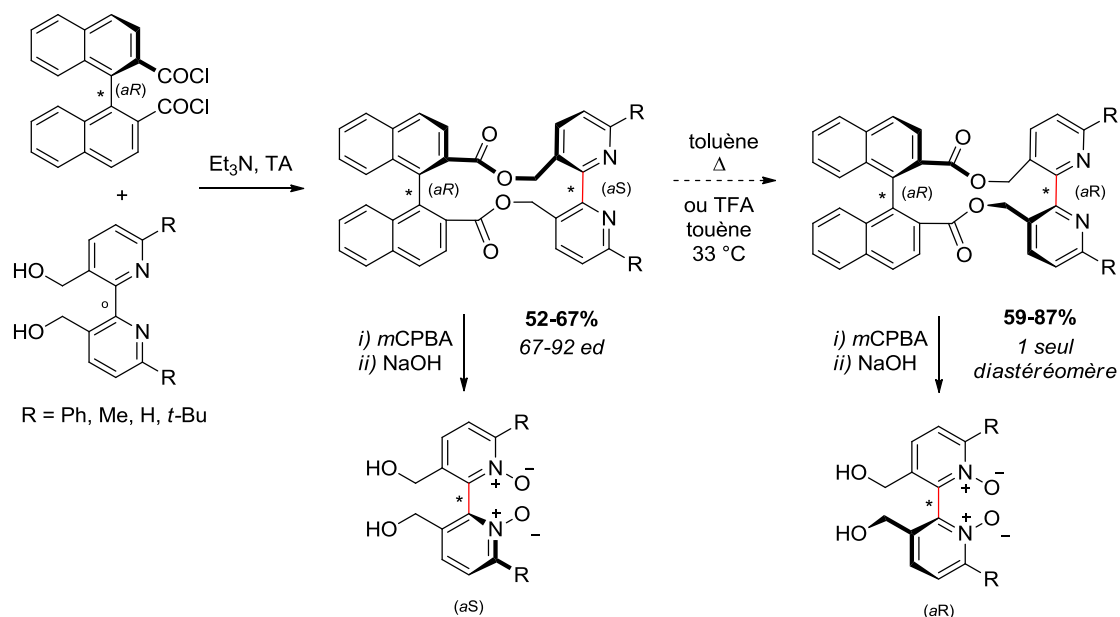


Schéma 2.62 : Synthèse des 2,2'-bipyridines à chiralité axiale par formation diastéréosélective d'un pont diester chiral (Hayashi *et al.*¹⁸⁷)

Dans le même temps, Levacher *et al.*¹⁸⁸ ont décrit la résolution cinétique dynamique d'une 2-arylpipridine et de son analogue carbocyclique par formation d'un pont lactame. Dans ce cas, la réaction entre le dérivé fonctionnalisé par groupement cétone et ester en position *ortho* et *ortho'* avec le (*R*)-phényl-glycinol conduit aux lactames bicycliques avec des excès diastéréomériques supérieurs à 95% (Schéma 2.63).

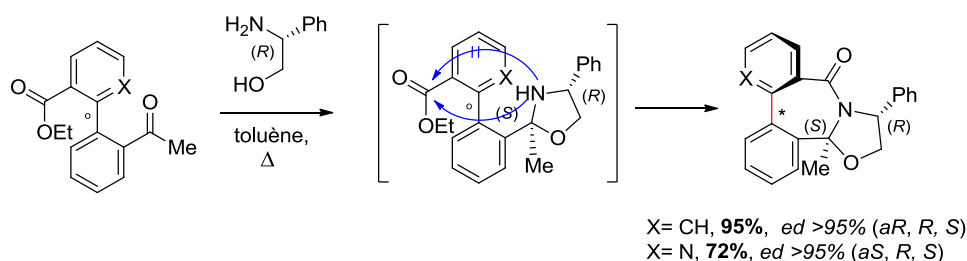


Schéma 2.63 : Résolution cinétique dynamique par formation d'un pont lactame chiral (Levacher *et al.*¹⁸⁸)

Dans la série des indoles, un exemple de macrolactonisation *atropo*-diastéréosélective a été proposé par Feldman *et al.*¹⁸⁹ lors d'une étude sur les dérivés de la diazonamide A, un produit naturel. La cyclisation du bis-indole configurationnellement instable procède par une réaction d'estérification intramoléculaire pour mener à l'*atropo*-diastéréomère *aR* de façon exclusive (Schéma 2.64). Il a été montré que le groupement NBoc₂ joue ici un rôle essentiel dans la sélectivité de la réaction. Remplacé par le groupement NHBoc moins encombrant, aucune préférence configurationnelle n'a en effet pu être obtenue.

¹⁸⁸ a) Penhoat, M.; Levacher, V.; Dupas, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9517-9520. b) Penhoat, M.; Leleu, S.; Dupas, G.; Papamicaël, C.; Marsais, F.; Levacher, V. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8385-8389.

¹⁸⁹ Feldman, K. S.; Eastman, K. J.; Lessene, G. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3525-3528.

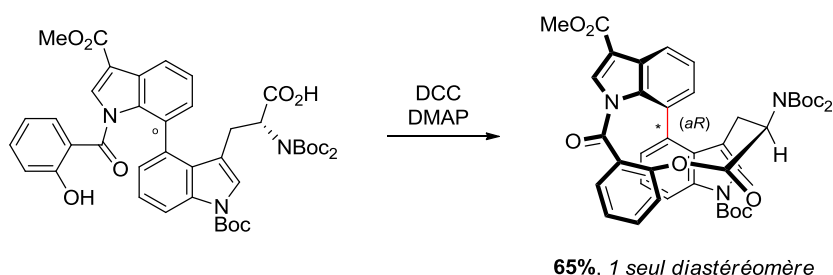


Schéma 2.64 : Résolution cinétique dynamique de la diazomamide A par macrolactonisation *atropo*-diastéréosélective (Feldman *et al.*¹⁸⁹)

En 2015, Mori *et al.*¹⁹⁰ décrivent une nouvelle approche pour la synthèse *atropo*-énantiosélective de plusieurs bis-hétéroaryles à cinq chaînons. La stratégie consiste en une réaction de métathèse énantiosélective utilisant un catalyseur de molybdène chiral à partir des bis-hétéroaryles substitués en *ortho* et *ortho'* par une chaîne alcènyle. De façon tout à fait remarquable, la réaction permet la construction simultanée d'un axe et d'un plan de chiralité par la formation stéréosélective du macrocycle *trans*-cyclodécène, conduisant à des structures hélicoïdales originales. La méthode a permis d'obtenir les bis-(benzo[*d*])imidazole et bis-(benzo[*b*])thiophène à chiralité axiale avec de bons rendements et de bonnes sélectivités (Schéma 2.65). Notons qu'une méthode analogue a été développée pour la synthèse de plusieurs bisimidazoles (polybromées) dont la fonctionnalisation ultérieure a donné accès à des ligands potentiels.

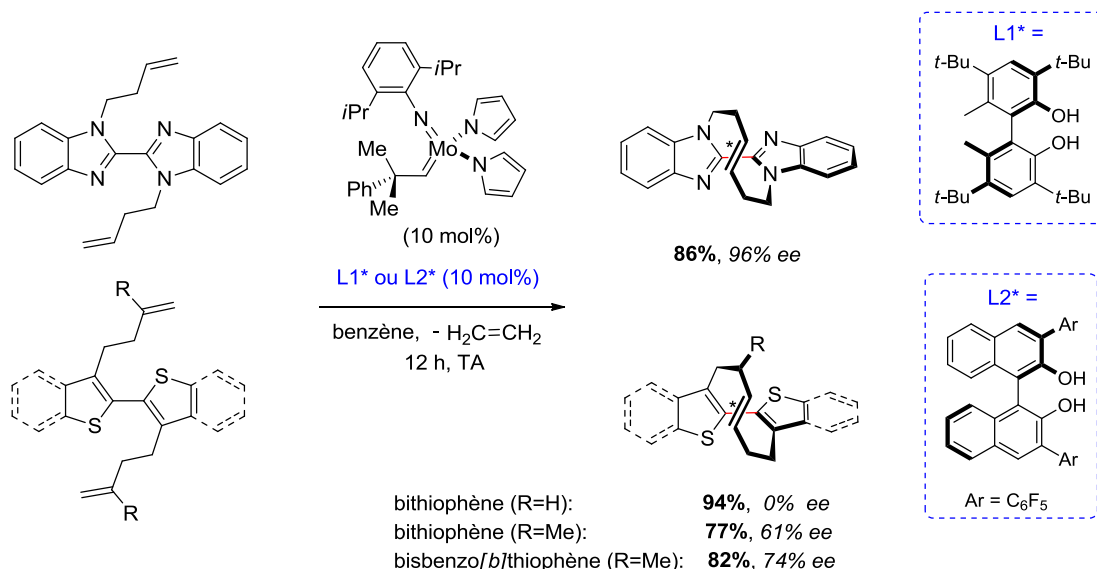


Schéma 2.65 : Réaction de métathèse énantiosélective pour la synthèse de bishétéroaryles à chiralité axiale (Mori *et al.*¹⁹⁰)

¹⁹⁰ Okayama, Y.; Tsuji, S.; Toyomori, Y.; Mori, A.; Arai, S.; Wu, W.-Y.; Takahashi, T.; Ogasawara, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4927-4931; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 5009-5013.

2.3.2.3. Résolution cinétique dynamique par coupure d'un pont via un intermédiaire métallacycle ponté

Contrairement aux méthodes précédentes, dans lesquelles la chaîne pontante a pour rôle de stabiliser la configuration du biaryle, dans certains cas particuliers, le pont a un effet déstabilisant sur la structure, notamment lorsque des cycles de petites tailles sont à considérer. Dans ce cas, c'est son ouverture qui permet d'accéder à des composés de configuration plus stable. La méthode a été particulièrement développée par Bringmann *et al.*¹⁹¹ à l'origine du fameux "concept lactone", et les groupes de Wang¹⁹² et Yamada¹⁹³ ont récemment proposé de nouvelles variantes catalytiques. Pourtant, la méthode n'a, à notre connaissance, pas été développée en série hétérocyclique.

A côté de cette stratégie, une alternative plus indirecte consiste à générer un intermédiaire métallacycle configurationnellement instable à partir d'un racémique de biaryles - configurationnellement stables - par une séquence réactionnelle catalysée par des métaux de transition. L'ouverture de l'intermédiaire ponté généré permet alors d'orienter la réaction vers la formation majoritaire d'un seul des deux *atropo*-isomères. Alors que les propriétés coordinantes des hétérocycles sont souvent à l'origine de difficultés dans ces réactions, elles présentent bien sûr ici un intérêt particulier, dont quelques groupes ont su tirer profit avec habileté.

En 2013, Lassaletta *et al.*¹⁹⁴ figurent parmi les premiers à avoir décrit la méthode pour une gamme de 2-arylpnyridines et de plusieurs analogues. Ces derniers ont d'abord publié le couplage asymétrique de Suzuki d'un racémique des 2-(pyridin-2-yl)aryl-triflates avec les aryl-boroxines en utilisant comme ligand un phosphoramidite chiral dérivé du TADDOL. La réaction a été étendue à plusieurs analogues diazines et quinoléines conduisant aux produits arylés avec de très bons rendements et d'excellents excès énantiomériques. Suivant cette première étude, le groupe a par la suite appliqué sa méthode à la transformation énantiosélective du groupement triflate en groupement phosphine, amine, ou encore alcyne par des réactions de couplage asymétriques C-P,

¹⁹¹ a) Bringmann, G.; Breuning, M.; Pfeifer, R.-M.; Schenk, W. A., Kamikawa, K.; Uemura, M. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *661*, 31-47. b) Bringmann, G.; Tasler, S.; Pfeifer, R.-M.; Breuning, M. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *661*, 49- 65. c) Bringmann, G.; Menche, D. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 615-624. d) Bringmann, G.; Breuning, M.; Tasler, S. *Synthesis* **1999**, 525-558. e) Bringmann, G.; Tasler, S. in *Current Trends in Organic Synthesis* (Eds.: Scolastico, C.; Nicotra, F.), Plenum Publishing Corporation, New York, **1999**, pp. 105-116.

¹⁹² Yu, C.; Huang, H.; Li, X.; Zhang, Y.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6956-6959.

¹⁹³ Ashizawa, T.; Tanaka, S.; Yamada, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2521-2524.

¹⁹⁴ Ros, A.; Estepa, B.; Ramirez-Lopez, P.; Alvarez, E.; Fernandez, R.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15730-15733.

C-N (Buchwald-Hartwig) et C-C (Schéma 2.66).¹⁹⁵ Dernièrement, notons qu'un couplage asymétrique de Heck a également été décrit selon cette stratégie avec de très bons résultats.¹⁹⁶

En parallèle, des études théoriques et expérimentales ont permis aux auteurs de mettre en évidence le passage par un intermédiaire coplanaire pentacyclique résultant de la coordination de l'hétéroatome avec le centre métallique pour expliquer le phénomène de "labilisation" proposé par les auteurs. La méthode présente un intérêt particulier pour la synthèse des ligands énantiopurs *P,N* et *N,N* correspondants, dont l'accès repose généralement sur des méthodes de résolution classiques impliquant la formation de complexes métalliques diastéréomères.

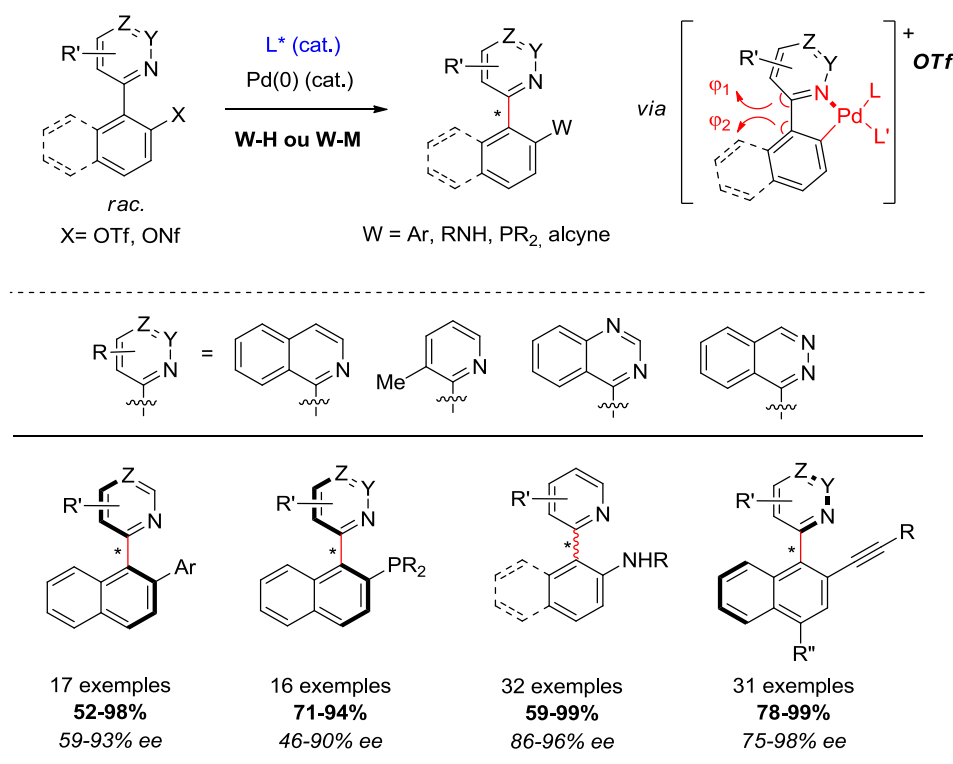


Schéma 2.66 : Résolution cinétique dynamique des 2-aryl(di)azines par couplages pallado-catalysés énantiosélectifs (Lassaletta *et al.*^{194,195})

Dans le même temps, une approche similaire a été développée par Virgil *et al.*¹⁹⁷ pour la synthèse énantiosélective du ligand QUINAP (Schéma 2.67). Ces derniers ont décrit un couplage asymétrique C-P pallado-catalysé à partir de l'analogue racémique triflé du QUINAP, en utilisant

¹⁹⁵ a) Ramirez-Lopez, P.; Ros, A.; Estepa, B.; Fernandez, R.; Fiser, B.; Gomez-Bengoa, E.; Lassaletta, J. M. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 3955-3964. b) Ramirez-Lopez, P.; Ros, A.; Romero-Arenas, A.; Iglesias-Sigüenza, J.; Fernandez, R.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12053-12056. c) Hornillos, V.; Ros, A.; Ramirez-Lopez, P.; Iglesias-Sigüenza, J.; Fernandez, R.; Lassaletta, J. M. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 14121-14124.

¹⁹⁶ Carmona, J. A.; Hornillos, V.; Ramirez-Lopez, P.; Ros, A.; Iglesias-Sigüenza, J.; Gomez-Bengoa, E.; Fernandez, R.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 11067-11075.

¹⁹⁷ Bhat, V.; Wang, S.; Stoltz, B. M.; Virgil, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16829-16832.

comme ligand chiral un dérivé du ferrocène, le (*R*, *S_{FC}*)-Josiphos SL-J003-1. Si le rendement est légèrement plus faible que celui reporté par Lassaletta *et al.* (86 vs 94%),^{195a,196} la sélectivité de la réaction demeure tout aussi satisfaisante (90 vs 91% *ee*). Cependant, les auteurs ont proposé un mécanisme différent pour expliquer le phénomène de racémisation observé. Dans celui-ci, la coordination de l'atome d'azote avec le métal ne joue *a priori* aucun rôle. La déstabilisation de l'intermédiaire formé est le résultat de l'isomérisation du complexe aryl-palladium généré par l'étape d'addition oxydante *via* un intermédiaire coplanaire *trans* résultant d'une liaison agostique Pd-H. Les études menées par le groupe de Lassaletta *et al.*^{195a,196} ne sont cependant pas en faveur d'un tel mécanisme.

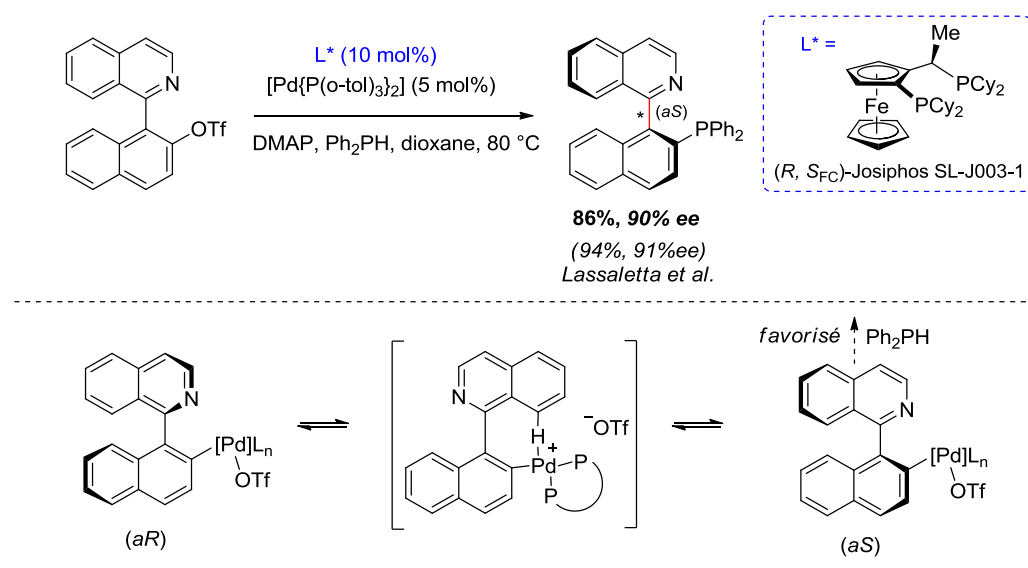


Schéma 2.67 : Résolution cinétique dynamique du (*S*)-QUINAP par couplage croisé C-P énantiosélectif (Virgil *et al.*¹⁹⁷)

2.3.2.4. Résolution dynamique sous contrôle thermodynamique

En 2009, Clayden *et al.*¹⁹⁸ décrivent une méthode de résolution thermodynamique dynamique pour la synthèse asymétrique des 2-arylpyridines et 1-arylisoquinoléines substituées par un groupement sulfoxyde chiral en *ortho* de la liaison biarylique. Le groupe propose que le groupement sulfoxyde permette au substrat d'adopter de façon préférentielle l'une des deux conformations axiales possibles, menant, après équilibration, aux *atropo*-diastéréomères majoritaires avec des ratios diastéréomériques compris entre 4:1 pour les substrats les plus encombrés, et 20:1 pour les moins substitués. Selon les auteurs, une telle préférence (thermodynamique) est le résultat d'interactions dipolaires répulsives s'exerçant entre le doublet d'azote pyridinique et la liaison S-O du sulfoxyde,

¹⁹⁸ Clayden, J.; Fletcher, S. P.; Mc Douall, J. J. W.; Rowbottom, S. J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5331-5343.

qui favorisent le diastéréomère dans lequel ces interactions sont minimisées, c'est-à-dire, où le doublet de l'azote est opposé à la liaison S-O.

Ainsi, le chauffage à 120 °C d'un mélange diastéréomérique 1:1 de la 1-(2-sulfinylnaphthalen-1-yl)isoquinoléine, conduit après de 2 h de chauffage à un mélange enrichi du conformère *RaR* avec un ratio diastéréomérique de 4:1 (Schéma 2.68). La séquence fournit donc une nouvelle voie d'accès à la préparation du ligand chiral QUINAP, dont la synthèse reposait jusqu'à lors essentiellement sur des méthodes de résolutions classiques.

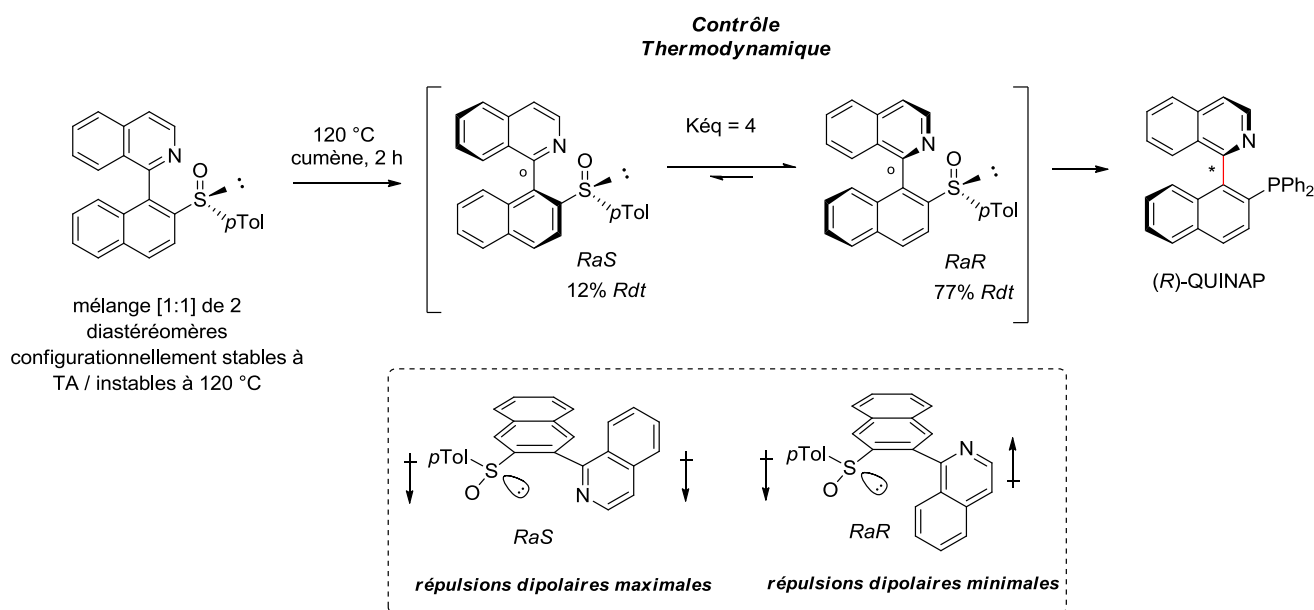


Schéma 2.68 : Résolution dynamique thermodynamique de la 1-(2-sulfinylnaphthalèn-1-yl) isoquinoléine (Clayden *et al.*¹⁹⁸)

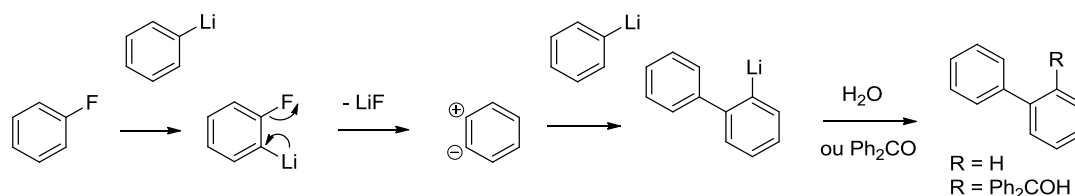
2.4. Etude introductive sur le couplage Aryne

L'utilisation des aryènes pour la synthèse des biaryles est devenue assez répandue dans la littérature : Greaney et Garcia-Lopez ont récemment décrit ces méthodes dans une revue.¹⁹⁹

Le premier exemple de l'addition d'un organométallique sur un intermédiaire aryne a été rapporté par Wittig²⁰⁰ en 1940. Ce dernier a décrit la formation du biphenyle par la réaction du fluorobenzène avec le phényllithium. Le caractère de "triple liaison" du benzyne demeurant encore incertain à cette époque, Wittig a proposé un intermédiaire de nature zwitterionique pour expliquer le comportement de l'espèce générée (Schéma 2.69).

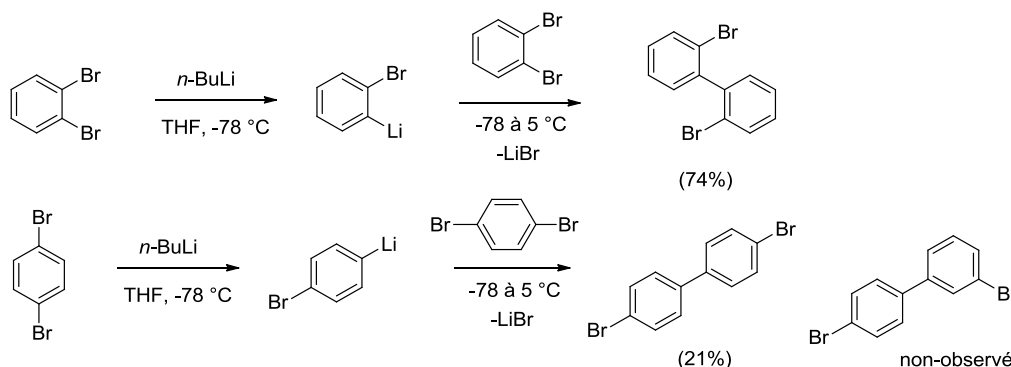
¹⁹⁹ Garcia-Lopez, J. A.; Greaney, M. F. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 6766-6798.

²⁰⁰ Wittig, G.; Pieper, G.; Fuhrmann, G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. A/B* **1940**, 73, 1193-1197.

Schéma 2.69 : Synthèse des biphényles (Wittig *et al.*²⁰⁰)

Notons que la nature de triple liaison de l'intermédiaire n'a été mise au jour que quelques années plus tard, par des expériences de marquage isotopiques menées par Roberts *et al.*²⁰¹

En 1957, Gilman et Gaj²⁰² décrivent la formation du 2,2'-dibromobiphényle à partir du 1,2-dibromobenzène (2 équ.) et du *n*-BuLi (1 équ.) (Schéma 2.70). Une réaction analogue a été réalisée avec le 1,4-dibromobenzène, néanmoins, compte tenu de l'absence d'isomères résultant de la réaction, les auteurs ont suggéré que la réaction devait procéder selon un mécanisme substitution aromatique classique.

Schéma 2.70 : Synthèse des biphényles (Gilman et Gaj *et al.*²⁰²)

Entre temps, les groupes de Hart²⁰³ et Buchwald²⁰⁴ ont reporté l'addition des organomagnésiens sur des aryènes. Finalement, presque 50 ans après les travaux de Gilman, la séquence a été réexaminée par Schlosser et Leroux^{9a} qui ont clarifié le mécanisme de cette réaction en montrant qu'un intermédiaire aryne est effectivement à considérer. La réaction a alors pris le nom de couplage *Aryne*.

²⁰¹ Roberts, J. D.; Simmons Jr, H. E.; Carlsmith, L. A.; Vaughan, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 3290-3291.

²⁰² Gilman, H.; Gaj, B. J. *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 447-449.

²⁰³ a) Hart, H.; Harada, K.; Du, C.-J. F. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3104-3110. b) Hart, H.; Harada, K.; Du, C.-J. F. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5524-5528. c) Du, C.-J. F.; Hart, H.; Daniel Ng, K.-K. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3162-3165. d) Ghosh, T.; Hart, H. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3555-3558. e) Grewal, R. S.; Hart, H.; Vinod, T. K. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2721-2726.

²⁰⁴ Tomori, H.; Fox, J. M.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5334-5341.

Depuis, le groupe de Leroux⁹ a développé la méthode en rapportant la synthèse de toute une gamme de biaryles poly-*ortho*-substitués et la réaction est devenue une méthode de couplage aryle-aryle particulièrement robuste, combinant plusieurs avantages, tels que l'utilisation de substrats facilement accessibles et peu coûteux, l'accès à des structures biaryliques polyhalogénées permettant la fonctionnalisation ultérieure des produits obtenus, ou encore bien entendu, l'absence de métaux de transition dans la réaction qui font de cette méthode une alternative particulièrement intéressante dans le domaine industriel et le contexte de "green chemistry" actuellement mené. Enfin, il a été montré que si les conditions réactionnelles sont adaptées pour chaque substrat, des produits mono- di- tri- ou tétra- substitués peuvent être obtenus à l'échelle de plusieurs grammes avec de bons rendements et peu de produits d'homocouplage. Ajoutons que la chimiosélectivité de ce couplage est également un avantage important : les réactions catalysées par les métaux de transition ne permettent pas une telle sélectivité dans le cas de partenaires de couplage polyhalogénés.

Le mécanisme général du couplage *Aryne* proposé par Leroux *et al.* est décrit ci-après (Schéma 2.71). La réaction peut s'apparenter à une réaction en chaîne, reposant sur la basicité relative des différentes espèces lithiées formées au cours de la réaction.

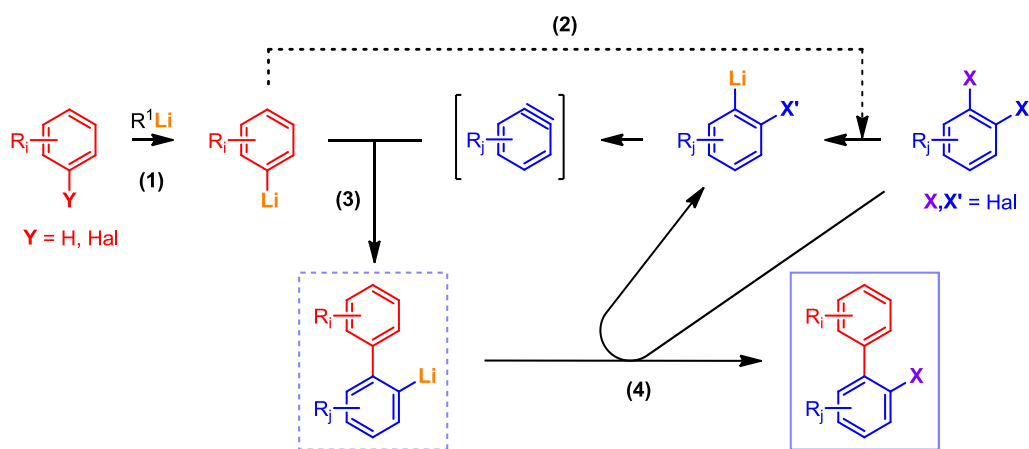


Schéma 2.71 : Mécanisme général du couplage *Aryne* (Leroux *et al.*⁹)

Dans un premier temps, un partenaire aromatique organolithié thermodynamiquement stable est formé (1) par une réaction de lithiation (par exemple, une réaction de métallation ou d'échange halogène-métal). L'espèce lithiée formée permet alors d'initier l'ensemble du cycle réactionnel, grâce à la réaction d'une quantité infime de ce dérivé avec un précurseur d'aryne (un dérivé aromatique 1,2-dihalogéné) par une réaction d'échange halogène-métal (2) (*initiation*): l'*ortho*-halophényllithium résultant génère ainsi un intermédiaire aryne particulièrement instable, en se décomposant par β -élimination d'un halogénure de lithium. L'étape clef de ce couplage correspond

à l'addition du partenaire organométallique sur l'aryne (**3**), qui conduit à la création de la liaison C-C biarylique. Le nouveau dérivé lithié généré permet finalement d'accéder au biaryle attendu par un échange halogène-métal supplémentaire avec le précurseur d'aryne dihalogéné (**4**) ce qui assure par ailleurs la formation continue de l'intermédiaire aryne dans le milieu, et par conséquent, la poursuite du cycle réactionnel (*propagation*). Finalement, la fin de la réaction est marquée par l'hydrolyse de l'espèce aryllithium et la dimérisation ou trimérisation de l'aryne restant dans le milieu réactionnel (*terminaison*).

Le groupe de Leroux a également étudié la régiosélectivité du couplage Aryne.^{9e} Ainsi, dans le cas des précurseurs d'aryne non-symétriques, deux principaux facteurs permettent d'expliquer la régiosélectivité lors de l'addition du nucléophile sur l'aryne (étape **3**) : les effets stériques d'une part, et les effets électroniques d'autre part. Le pouvoir stabilisant des substituants vis-à-vis du biaryle lithié formé est toutefois également un facteur important.

La présence de substituants encombrants en position C3 de l'aryne (comme les groupements TMS, Ph, ou Me), défavorise l'approche du nucléophile à proximité de ces groupements, et l'addition du lithien se réalise très majoritairement en *méta* de ces groupes. Lorsque des groupements électroattracteurs sont présents sur cette position, la régiosélectivité de l'addition peut en revanche être gouvernée par des effets électroniques : le nucléophile s'additionne alors préférentiellement le carbone le plus électrophile de l'aryne menant à l'espèce lithiée la plus stable. L'addition de l'aryllithium sur le 3-méthoxybenzyne est gouvernée par ces deux effets et l'addition est favorisée en C1. Dans le cas du 2-méthoxy-6-méthylbenzyne, ce sont par contre les effets électroniques du groupement méthoxy qui sont les plus importants, l'encombrement stérique du groupe méthyle n'a que peu d'influence : aussi, l'addition est réalisée majoritairement en *méta* du groupement méthoxy. La présence de substituants en C4 de l'aryne n'a pas (ou très peu) d'effets sur la régiosélectivité (Figure 2.3).

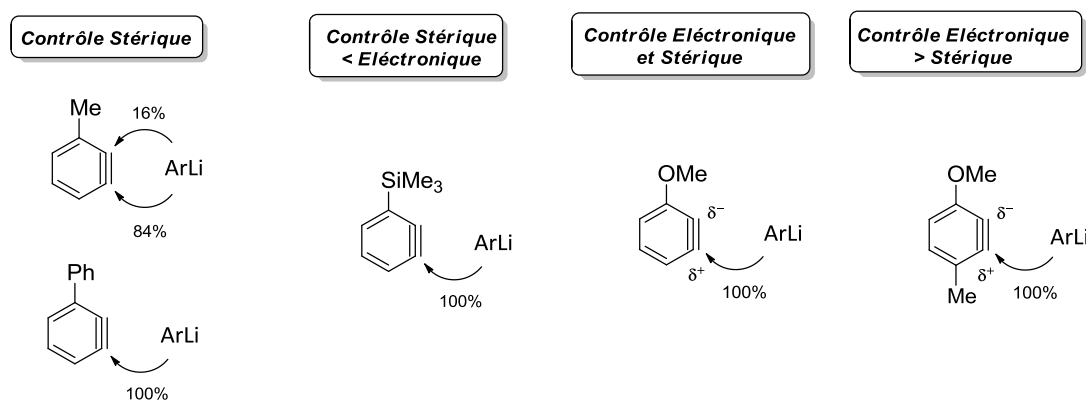


Figure 2.3 : Régiosélectivité du couplage Aryne

En parallèle, Wagner et Mioskowski ont montré que la sélectivité de l'addition d'un aryllithium sur un aryne dépend également de la nature du précurseur haloarène et peut dans certains cas être le résultat d'un mécanisme compétitif de S_NAr .²⁰⁵

Pour finir, le couplage *Aryne* a également été appliqué à la synthèse de biaryles à chiralité axiale. En 2012, Leroux *et al.* décrivent la première approche de ce type par une stratégie de désymétrisation/déracémisation de biaryles configurationnellement stables mais achiraux (Schéma 2.72).^{10a} La méthode consiste à réaliser un échange halogène/métal régiosélectif à partir du 2,2',6-tribromobiphényle – obtenus par le couplage *Aryne* – puis à piéger le lithien généré par un sulfoxyde énantiopur, donnant lieu à un mélange 1 :1 de deux atropodiastéréomères séparables par cristallisation sélective dans un solvant approprié. Notons qu'un échange sulfoxyde/lithium chimiosélectif a également été développé par le groupe ce qui a permis la fonctionnalisation ultérieure des produits obtenus.

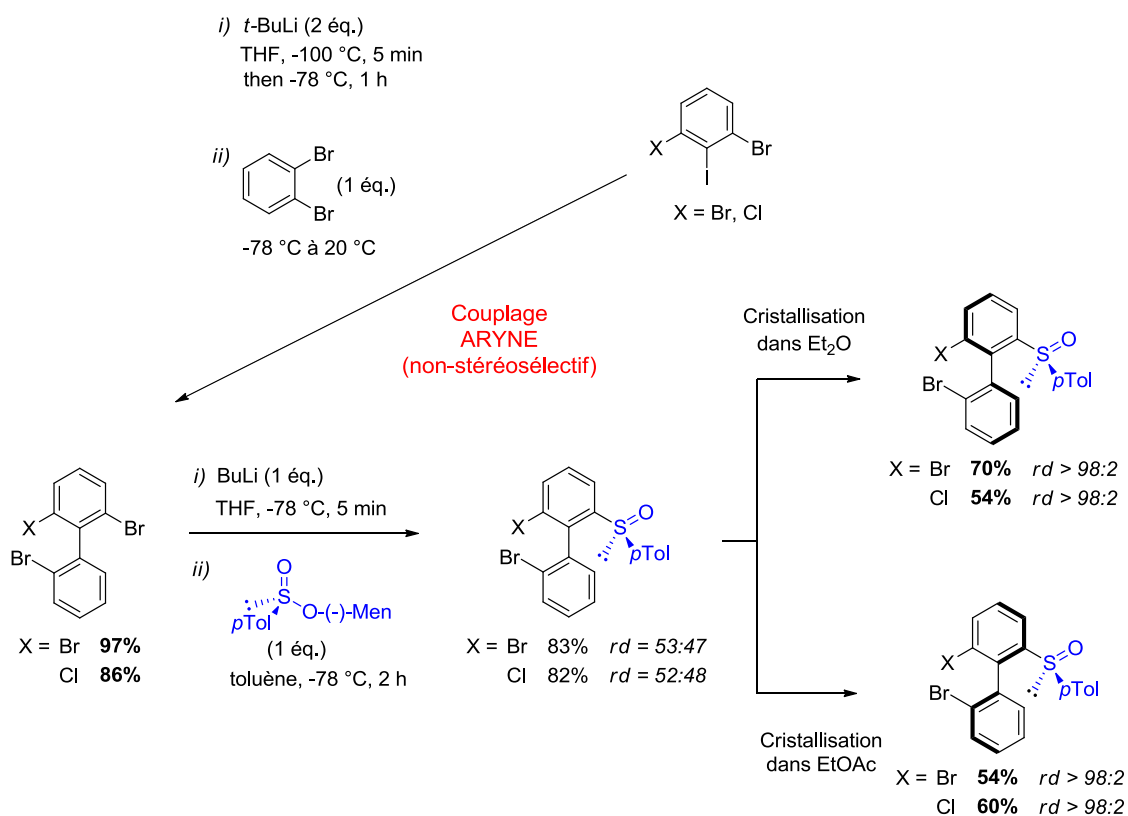


Schéma 2.72 : Stratégie de désymétrisation/déracémisation avec le couplage *Aryne* (Leroux *et al.*^{10a})

Plus récemment, une version *atropo*-diastéréosélective du couplage *Aryne* a été effectuée avec des partenaires de couplage aryllithiums fonctionnalisés par un auxiliaire de chiralité en *ortho* du site de couplage lithié.^{10b,c} Les groupements sulfoxyde, diéther et oxazoline chiral ont été étudiés,

²⁰⁵ Becht, J. M.; Gissot, A.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3209-3215.

fournissant des résultats modérés à très bons (Schéma 2.73). Le groupement oxazoline en particulier, a donné lieu à davantage de résultats et a été efficacement appliqué à la synthèse d'un intermédiaire d'intérêt dans la synthèse de la stéganacine.

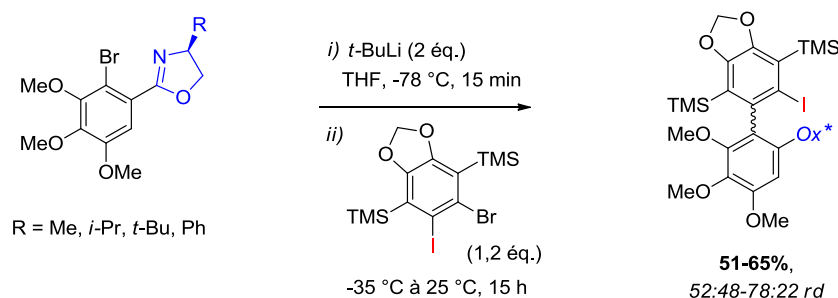


Schéma 2.73 : Couplage Aryne atropo-diastéréosélectif (Leroux *et al.*^{10,c})

Jusqu'à présent, le couplage Aryne n'a jamais été entrepris avec un partenaire de couplage hétérocyclique. Le premier groupe à avoir rapporté l'addition d'un hétérocycle lithié sur un intermédiaire aryne est celui de Wagner et Mioskowski *et al.*²⁰³ en 2003. Ces derniers ont décrit la synthèse des 2-phénylthiophène et 2-phénylbenzo[*b*]furane par la réaction des 2-lithio-thiophène et 2-lithio-benzo[*b*]furane avec le fluorobenzène (Schéma 2.74). Le mécanisme de la réaction n'a cependant pas été démontré, et peu de temps après, le groupe a suggéré que le couplage du 2-lithio-thiophène ou du 2-lithio-furane avec le 1,2-dibromobenzène procédait plus probablement selon un mécanisme de S_NAr.²⁰⁶

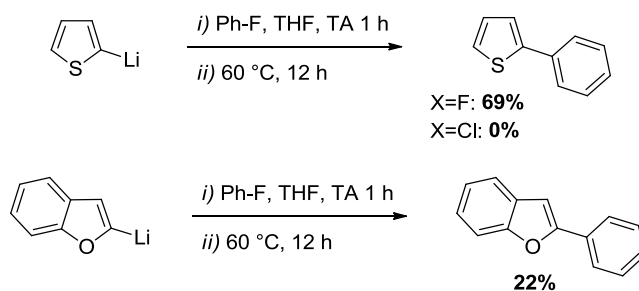


Schéma 2.74 : Synthèse d'hétérobiaryles via un aryne (Mioskowski *et al.*²⁰⁵)

A notre connaissance, l'addition d'un hétéroaryllithium sur un intermédiaire aryne n'a été publiée que par deux groupes : celui de Daugulis²⁰⁷ en 2011 et celui de Yoshida²⁰⁸ en 2014.

Daugulis a décrit l'arylation des hétéroarènes et des arènes avec les chloro- et fluoroarènes en présence d'un excès d'une base forte, telle que le LTMP. La réaction consiste à réaliser la déprotonation simultanée de l'hétéroaromatique et de la position *ortho* de son partenaire haloarène

²⁰⁶ Becht, J.-M.; Ngouela, S.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6853-6857.

²⁰⁷ Truong, T.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4243-4245.

²⁰⁸ Nagaki, A.; Ichinari, D.; Yoshida, J.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12245-12248.

à basse température. La remontée de la température permet d'induire la formation de l'intermédiaire aryne par la génération de LiF/LiCl qui y est associée, et de provoquer le piégeage de cet intermédiaire par l'hétéroaryllithium présent dans le milieu. Après hydrolyse, la réaction permet d'accéder à une gamme assez variée d'hétérobiaryles (ex. thiophènes, indoles, benzothiazoles, pyridines...) avec de bons rendements. Quelques années plus tard, une étape subséquente de piégeage électrophile a été introduite, conduisant aux produits fonctionnalisés avec des rendements modérés à très bons (48-95%, Schéma 2.75).²⁰⁹

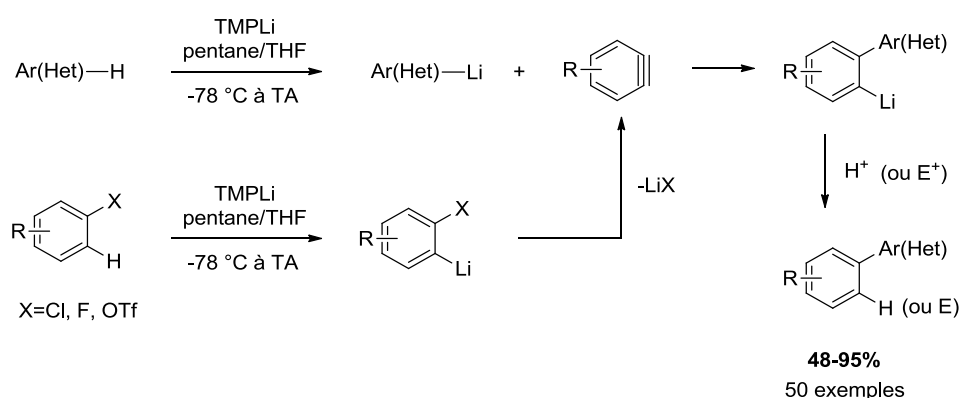


Schéma 2.75 : Synthèse d'hétérobiaryles via un aryne (Daugulis *et al.*²⁰⁹)

En 2014, Yoshida *et al.* développent une procédure en flux à trois composants pour l'addition des aryllithiums sur les aryènes (Schéma 2.76). La méthode consiste dans un premier temps à générer de manière indépendante l'*ortho*-bromophényllithium et l'aryllithium à basse température. Par la suite, le mélange contrôlé des deux réactifs est réalisé dans un nouveau réacteur à une température plus élevée (-30°C) et permet la génération du benzyne et son piégeage instantané par l'aryllithium. Une étape subséquente de piégeage électrophile donne finalement les biaryles attendus. La réaction a été réalisée sur une gamme de plusieurs partenaires aromatiques et divers électrophiles avec des rendements compris entre 50 et 73%. Le couplage a également été réalisé avec une pyridine et un thiophène avec des rendements de 50 et 58% respectivement. Enfin, la méthode présente l'avantage d'éviter la génération simultanée des différentes espèces lithiées et contribue donc à réduire les réactions secondaires associées à cette difficulté.

²⁰⁹ Truong, T.; Mesgar, M.; Le K. K. A.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8568-8576.

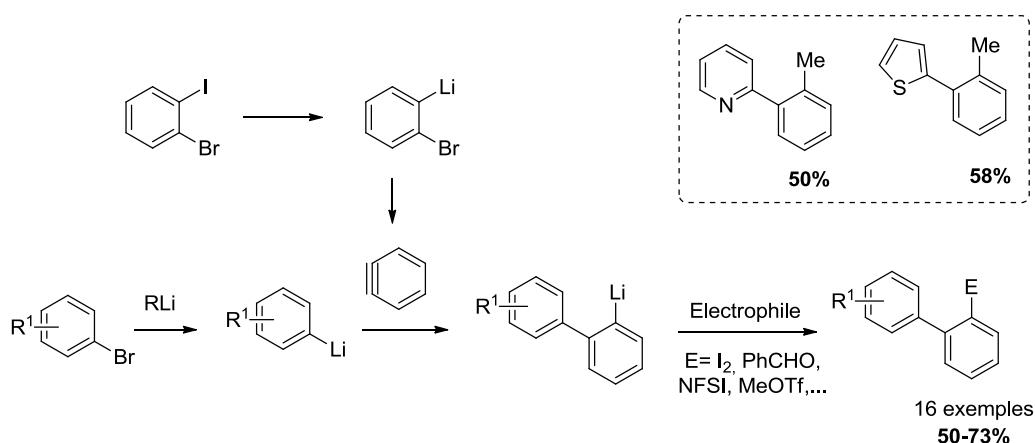


Schéma 2.76 : Procédure en flux pour la synthèse des hétérobiaryles via un aryne (Yoshida *et al.*²⁰⁸)

2.5. Conclusion

Cette étude bibliographique nous a permis de mettre en évidence le défi majeur que représente la synthèse des hétérobiaryles à chiralité axiale. L'intérêt porté à ces dérivés a considérablement évolué au cours des dernières années, et les méthodes les plus innovantes dans ce domaine ne sont que récentes. Parmi les trois stratégies de synthèse existantes, le couplage direct (Hét)Ar-Hét(Ar) apparaît difficile en série hétérocyclique et les méthodologies développées selon cette voie restent beaucoup plus limitées que dans le cas de leurs analogues biphéniliques. En général, les méthodes basées sur la construction d'un nouveau cycle (hétéro)aromatique sont privilégiées dans cette série. Le cas des dérivés de la pyridine a été particulièrement bien abordé par les méthodes de résolution dynamique. Dans l'ensemble, les stratégies que nous venons de décrire se limitent encore très souvent aux hétérocycles azotés contenant généralement six chaînons. Seules quelques stratégies décrivent la synthèse *atropo*-sélective des thiophène et furane à chiralité axiale.

Le résumé précédent effectué sur le couplage *Aryne* montre que le procédé a été développé de manière efficace pour la synthèse des biphényles à chiralité axiale. Toutefois, la méthode demeure inexplorée en série hétérocyclique. Par ailleurs, aucune approche énantiosélective de ce couplage n'a été décrite jusqu'à présent.

Ainsi, les travaux de thèse que nous présentons dans ce manuscrit ont pour objectif le développement d'une nouvelle stratégie de synthèse *atropo*-énantiosélective des hétérobiaryles à chiralité axiale *via* un couplage (Hét)Ar-Ar direct utilisant le couplage *Aryne*. Rappelons que ce projet s'inscrit dans le cadre du projet ANR ChirNoCat auquel est associée notre équipe.

La méthode que nous proposons repose sur l'association du partenaire organométallique généré dans le couplage - ici, un lithien (hétéro)aromatique - avec un système chélatant porteur de l'information stéréochimique. L'introduction du ligand chiral dans le couplage doit permettre de générer un environnement chiral autour du dérivé lithié (*concept ICE = ionic chiral environment*) afin de réaliser l'addition énantiosélective de celui-ci sur l'aryne. La difficulté majeure de ce concept reste sans aucun doute le transfert de chiralité qui doit être assuré par les agrégats chiraux formés dans le milieu. L'utilisation des hétérocycles en tant que partenaires lithiés dans le couplage présente donc un intérêt dans la stabilisation des agrégats envisagés de par les propriétés chélatantes des hétéroatomes présents dans les structures. Le schéma 2.77 propose une illustration de cette stratégie sur l'exemple de la 3-chloroisoquinoléine.

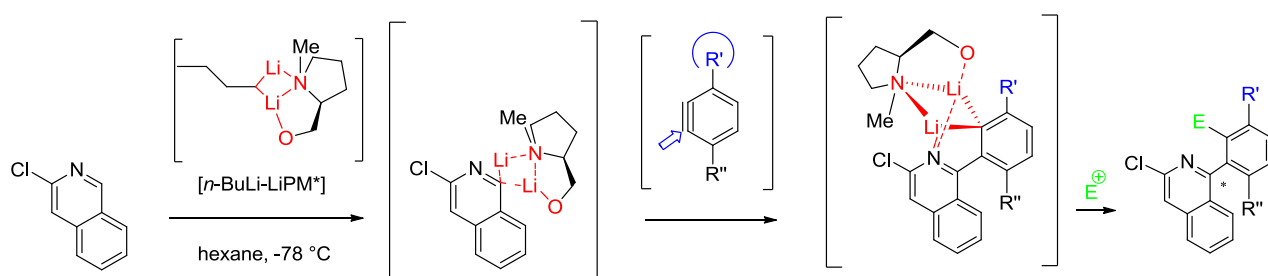


Schéma 2.77 : Exemple du couplage Aryne de la 3-chloropyridine suivant une approche ICE

Le chapitre qui suit s'articule donc autour de deux objectifs :

- le développement du couplage Aryne en série hétérocyclique
- l'exploration du *concept ICE* dans la réaction de couplage Aryne.

CHAPITRE 3

Mise au point du couplage *Aryne* en série hétérocyclique

Les hétérocycles constituent certainement une des catégories les plus vastes et les plus diversifiées des composés organiques. On retrouve aujourd'hui ce motif de façon récurrente dans les produits naturels et les molécules biologiquement actives (pharmaceutiques ou agrochimiques par exemple). Clayden affirme d'ailleurs dans son traité de chimie organique que " Si nous pensons seulement aux médicaments, nous pouvons décrire l'histoire de la médecine par les hétérocycles ".²¹⁰ Il est bien établi aujourd'hui que l'introduction de un ou plusieurs hétéroatomes dans une structure cyclique aromatique affecte profondément la réactivité du composé résultant. La nature, le nombre et la position relative des hétéroatomes, ainsi que la taille du cycle confèrent une réactivité propre à chaque hétérocycle. Bien entendu, de nombreux ouvrages sont entièrement consacrés à la chimie particulière de ces composés qui reste de nos jours un domaine de recherche particulièrement actif. Dans ce contexte, la chimie organométallique polaire est devenue par ailleurs un outil extrêmement puissant et incontournable pour la fonctionnalisation de ces composés.²¹¹ Les réactions de métallation en série hétéroaromatique ont en effet attiré l'attention de nombreuses équipes de recherche à travers le monde au cours des dernières décennies et ont permis l'accès à une vaste gamme de dérivés hétérocycliques fonctionnels. L'intérêt majeur de ces méthodes restant sans aucun doute le contrôle régiosélectif suivant lequel ces réactions peuvent avoir lieu en fonction de la nature du système basique employé et bien sûr, de la nature et de la position des hétéroatomes présents dans la structure, et ce, que l'hétérocycle soit initialement nu ou partiellement fonctionnalisé.

L'introduction d'un partenaire hétéroaromatique au niveau du couplage *Aryne* constituait le premier objectif de cette thèse. Plus particulièrement, la nature électronique de l'hétérocycle considéré (π -déficient ou π -excédentaire) et les capacités coordinantes du (des) hétéroatome(s) présent(s) dans le cycle, pouvaient tenir un rôle fondamental dans la structure et la réactivité des hétéroaryllithiums envisagés vis-à-vis de l'intermédiaire aryne. Aussi, il nous a semblé qu'un préliminaire important à

²¹⁰ Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Chimie Organique* **2003**, Ed. DeBoeck, 1508p.

²¹¹ Fort, Y.; Comoy, C. *Lithiated heterocycles in modern synthesis* dans "Lithium compounds in organic synthesis – From fundamentals to applications" **2014**, Luisi, Capriati (Eds), Ed Wiley VCH Verlag, p.423-462.

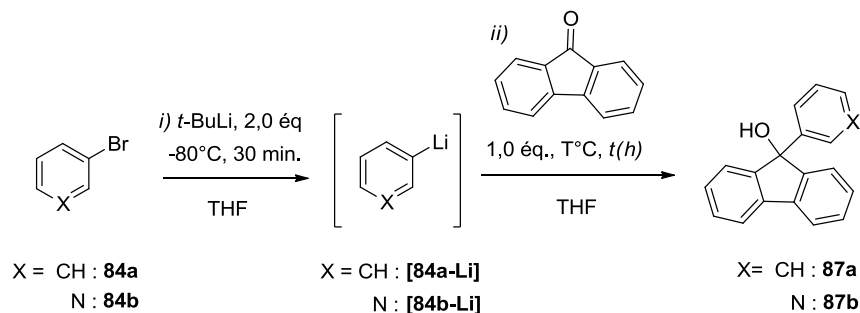
cette étude pourrait être établi en évaluant dans un premier temps la réactivité relative de tels systèmes vis-à-vis d'électrophiles carbonés "standards" – porteurs par exemple de fonctions carbonyle ou imine – par rapport à celle d'un aromatique non-hétérocyclique de référence.

3.1. Réactivité nucléophile des (hétéro)aryles lithiés : étude préliminaire.

Considérant que l'étape clé du couplage Aryne est l'addition nucléophile de l'espèce lithiée sur l'aryne, nous avons souhaité évaluer les qualités de nucléophiles des différents systèmes lithiés hétérocycliques. Suivant cette première idée, nous avons choisi de comparer le caractère nucléophile d'un système aromatique lithié de référence, le phényllithium (PhLi) avec celui de dérivés pyridiniques lithiés. Compte tenu de la nature électronique fondamentalement différente de ces deux composés, notre objectif était d'évaluer l'influence du caractère π -déficient de la pyridine sur les propriétés nucléophiles du système lithié considéré vis-à-vis de carbones électrophiles "classiques". En ce sens, le centre carbonyle de la fluorénone (**86**) et le cycle de la pyrazine (**85**) nous ont semblé être de bons candidats pour cette première approche. Par ailleurs, il est important de noter qu'afin d'éviter l'influence de substituants sur les propriétés électroniques de ces composés, nous avons choisi de travailler sur des systèmes lithiés "nus", facilement générés par réaction d'échange halogène/lithium à partir de la 3-bromopyridine (**84b**) et du bromobenzène (**84a**).

La lithiation de ces systèmes a été réalisée de manière analogue pour les deux composés, par l'ajout d'une solution du dérivé bromé **84a** ou **84b** (1,0 éq.) sur une solution de *t*-BuLi (2,0 éq., 1,7 M dans le pentane) à -80 °C dans le tétrahydrofurane (THF). Après 30 minutes d'agitation à cette température, la fluorénone (1,0 éq.) est ajoutée goutte à goutte à différentes températures, variant entre -80 °C et 0 °C, sur le système hétéroaromatique lithié et le mélange réactionnel est maintenu de 1 à 2 h à cette température. Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau 3.1. Les produits d'addition attendus **87a** ou **87b** ont dans ce cas pu être obtenus avec de très bons résultats allant jusqu'à 85 et 91% de rendement respectivement lorsque les systèmes lithiés de la pyridine et du benzène sont utilisés comme nucléophile (entrées 3 et 6).

Tableau 3.1 : Addition nucléophile de la 3-Li-pyridine et du phényllithium sur la fluorénone.



Entrée	R-Li	Piégeage électrophile		Rdt ^a (%)
		T(°C)	t (h)	87a-b
1		-80	2h	61
2		-50	2h	82
3	[84a-Li]	-30	2h	91
4		0	2h	90
5		-80	2h	45
6		-50	2h	85
7	[84b-Li]	-30	2h	62
8		0	1h	dégradation

^a Rendements isolés après purification par chromatographie centrifugationnelle

Il apparaît que la température semble avoir une influence non négligeable sur la réactivité de ces systèmes vis-à-vis de la fluorénone, étant donné qu'une baisse assez conséquente des résultats a pu être constatée lorsque l'addition est réalisée à très basse température. Ainsi, l'addition de la 3-bromopyridine à -80°C sur la fluorénone conduit à l'adduit attendu **87b** avec un rendement de 45% alors que la réaction menée avec le PhLi permet la préparation de l'alcool **87a** avec un rendement bien supérieur (61%) (entrées 1 et 5, Tableau 3.1). Par ailleurs, l'utilisation de températures plus élevées pour l'étape de piégeage électrophile n'est favorable à la pyridine que pour des températures allant jusqu'à -50 ou -30°C , pour lesquelles des rendements de 85 et 62% ont pu être reportés (entrées 6 et 7, Tableau 3.1).

A 0 °C, la réaction conduit à un mélange inextricable de nombreux sous-produits mettant en évidence l'instabilité de l'espèce lithiée. En revanche, une évolution continue et tout à fait favorable des résultats a pu être relevée pour le PhLi : des rendements de 82, 91 et 90% ont ainsi été obtenus aux températures respectives de -50, -30 et 0 °C (entrées 2, 3, et 4).

Nous avons poursuivi notre étude avec la pyrazine comme électrophile modèle (Tableau 3.2). Plus que la pyridine, les diazines sont des systèmes hautement déficitaires en électrons en raison de l'effet électroattracteur du second atome d'azote qui décroît considérablement le niveau d'énergie de la LUMO de ces composés, et rend par conséquent ces systèmes d'autant plus sensibles aux réactions d'additions nucléophiles, en particulier aux attaques nucléophiles de type Chichibabin réalisées par des alkyllithiums.^{212,213}

Plusieurs études, menées en particulier par le groupe de Quéguiner,²¹⁴ ont montré que le LTMP est souvent le système basique lithié de choix employé pour la métallation de ces hétérocycles, et il est remarquable de noter que même avec cette base, des produits de dimérisation résultant par exemple de l'addition du substrat lithié sur son précurseur sont parfois difficilement évités lorsque l'hétérocycle ne se trouve être le substrat.

L'addition du PhLi et du 3-pyridinylolithium sur la pyrazine a été réalisée selon le même protocole que celui effectué précédemment dans le cas de la fluorénone avec des températures pour l'étape de piégeage électrophile variant entre -80 °C et 0 °C, afin de comparer ces résultats aux précédents.

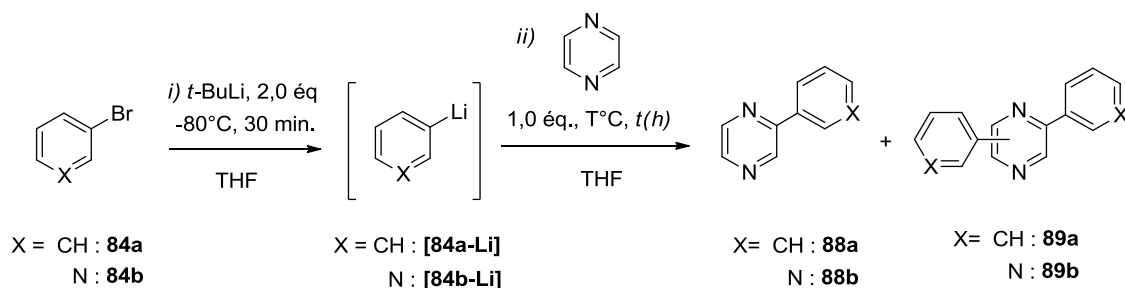
Globalement, l'utilisation de la pyrazine comme électrophile a mené dans l'ensemble à des résultats beaucoup plus modestes que ceux obtenus précédemment avec la fluorénone dans les mêmes conditions, et ce quel que soit le système aromatique considéré (Tableau 3.2). Les meilleurs résultats ont une nouvelle fois été obtenus avec le PhLi comme nucléophile. L'hétérobiaryle attendu **88a** a alors pu être isolé avec un rendement très moyen de 37% (entrées 2 et 3). Le produit d'addition de la lithio-pyridine n'a été obtenu qu'avec un rendement très faible de 17% dans ces conditions (entrée 6, Tableau 3.2). Comme précédemment, des rendements beaucoup plus faibles encore ont été obtenus à la température de -80 °C (**88b** : 6%, **88a** : 17%, entrée 1 et 5, Tableau 3.2) dans les deux cas étudiés.

²¹² Quéguiner, G.; Marsais, F.; Snieckus, V.; Epszajn, J. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1991**, 52, 187-304.

²¹³ Chevallier, F.; Mongin, F. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 595-609.

²¹⁴ a) Turck, A.; Plé, N.; Mongin F.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, 57, 4489-4505. b) Godard, A.; Turck, A.; Plé, N.; Marsais F.; Quéguiner, G. *Trends Heterocycl. Chem.*, **1993**, 3, 16-29. c) Turck, A.; Plé, N.; Quéguiner, G. *Heterocycles*, **1994**, 37, 2149-2172.

Tableau 3.2 : Addition nucléophile de la 3-Li-pyridine et du phényllithium sur la pyrazine.



Entrée	R-Li	Piégeage Electrophile		Conv (%)	Rdt ^a (%)	
		T(°C)	t (h)		88a-b	89a-b
1		-80	2h	22	17	4
2		-50	2h	51	37	11
3	[84a-Li]	-30	2h	63	37	18
4		0	2h	100	dégradation	
5		-80	2h	6	6	-
6		-50	2h	21	17	-
7	[84b-Li]	-30	2h	24	15	5
8		0	1h	100	dégradation	

^a Rendements isolés après purification par chromatographie centrifugationnelle

En revanche, aucune amélioration n'a pu être observée avec le PhLi lorsque la température de piégeage électrophile a été relevée à -30 °C ou à 0 °C, alors que ces conditions conduisaient à de meilleurs résultats avec la fluorénone. Il est à noter que nous avons pu isoler et caractériser des produits de polyaddition **89a-b** des lithiens sur le noyau de la pyrazine, et ce, dès que la température de l'étape de piégeage électrophile est stabilisée à -80 °C avec le PhLi comme nucléophile ou dès -30 °C dans le cas du 3-pyridinyllithium comme nucléophile. En effet, alors que 4% de **89a** ont été observés à -80 °C, ce sont 11 et 18% de ce sous-produit qui sont détectés par suivi GC-MS lorsque la température de l'étape de piégeage électrophile est remontée à -50 °C ou -30 °C (entrées 2, 3, 7, Tableau 3.2). Dans le cas du 3-pyridinyllithium comme nucléophile, la formation de ce produit reste marginale et seulement 5% de **89b** ont été observés. Enfin, quel que soit le nucléophile, l'addition sur la pyrazine à 0 °C a donné lieu à un mélange de produits de dégradations.

D'après les analyses GC-MS, des produits de faibles masses moléculaires sont très largement présents dans ce mélange, résultant vraisemblablement de l'ouverture du cycle de la diazine comme

cela est parfois observé avec ces dérivés. Finalement, l'absence de produits de polyaddition relevée dans le cas de la réaction du pyridinylolithium suggère une capacité plus restreinte de ce dérivé à s'additionner sur le cycle de la pyrazine, si l'on compare ce dérivé au PhLi, pour lequel les rendements du produit attendu restent par ailleurs bien plus importants.

Cette étude préliminaire, nous le rappelons ici, ne constitue qu'une "modélisation" rapide et simplifiée de l'étape clé du couplage Aryne qui implique la formation concomitante de plusieurs espèces lithiées pouvant influencer les propriétés nucléophiles du partenaire lithié considéré. Cependant, nous avons pu mettre en évidence que la nature électronique de l'hétérocycle précurseur du lithien nucléophile est un facteur prépondérant dans cette étape d'addition nucléophile. En effet, si aucune limitation n'est à déplorer pour l'addition sur des électrophiles très réactifs comme les carbonylés, il en est tout autrement sur des électrophiles complexes tels que les diazines. Cet élément est donc à prendre en considération lors de nos choix de partenaires pour le couplage Aryne.

3.2. Développement du couplage Aryne en série hétérocyclique

Compte tenu du contexte de notre projet de thèse,²¹⁵ nous avons naturellement orienté nos recherches vers le couplage Aryne développé récemment par nos collègues de Strasbourg en série biarylique, afin d'étudier si l'introduction d'un partenaire de couplage hétéroaromatique pouvait être adaptée à cette réaction. Bien entendu, nous avons tout d'abord entrepris ce couplage dans les conditions (expérimentales) les plus favorables à la formation des espèces lithiées envisagées, c'est-à-dire basées sur des solvants éthers classiques, et par conséquent, aucun contrôle de stéréosélectivité n'était initialement envisageable parmi les réactions présentées en début de ce chapitre. Néanmoins, une partie conséquente de cette étude sera consacrée un peu plus tard aux effets de milieu, qu'il nous sera indispensable de maîtriser pour arriver à la finalité de ce projet.

3.2.1. Influence du partenaire hétéroaromatique sur le couplage : premiers essais

La difficulté qui s'est posée au début de ce projet était tout d'abord de déterminer sur quel précurseur hétérocycle baser nos premiers essais, et dans quelles conditions réactionnelles ? Aussi, nous avons décidé de commencer cette étude en effectuant le couplage d'une gamme d'hétérocycles sur un unique précurseur d'aryne pour évaluer la réactivité des hétéroaromatiques dans le couplage Aryne. Pour ce faire, nous avons envisagé trois types de noyaux (hétéro)aromatiques : **1**) des

²¹⁵ Projet ANR ChirNoCat (ANR-14-CE06-0003-01) regroupant l'équipe de recherche de F. R. Leroux (laboratoire LIMA de Strasbourg) et de Y. Fort (L2CM de Nancy).

systèmes électroniquement enrichis π -excédentaires. Nous nous sommes dans ce cas essentiellement concentrés sur les dérivés du thiophène et du furane ; **2**) des systèmes π -déficitaires, principalement des dérivés de la pyridine ; **3**) plusieurs dérivés du benzène choisis comme références vis-à-vis des systèmes hétéroaromatiques. Le 1,2-dibromobenzène **90a** a quant à lui été choisi comme précurseur d'aryne compte tenu des résultats déjà obtenus par l'équipe de Leroux.

Le choix des conditions réactionnelles employées pour réaliser cette séquence s'annonçait plus délicat. En effet, une large gamme de temps de réaction et de températures est décrite dans la littérature - généralement comprise entre -78 et 0 °C - pour l'étape de couplage avec des temps de réaction allant de 2 ou 3 h à environ 15 h lorsque des substrats particulièrement encombrés sont employés. Au regard des conditions réactionnelles utilisées dans plusieurs études avec le précurseur d'aryne **90a**,^{9,10} mais surtout sur la base des résultats obtenus précédemment avec les électrophiles fluorénone et pyrazine, nous avons décidé de fixer la température de l'étape de couplage à -50 °C, température qui nous semblait un bon compromis entre stabilité des hétéroaryles lithiés et maintien de la réactivité. Par ailleurs, il est important de signaler que diverses voies de métallation ont été mises en œuvre pour générer le partenaire (hétéro)aromatique lithié afin d'évaluer si le système basique employé avait une influence sur le couplage *Aryne*.

Les essais de couplage *Aryne* ont donc été engagés à partir des hétérocycles **84a-j** selon le protocole développé par Leroux (Tableau 3.3). L'utilisation d'un système basique adapté permet dans un premier temps de générer l'hétérocycle lithié désiré [**84a-j-Li**] dans le THF. Ensuite, après remontée de la température à -50 °C, le précurseur d'aryne **90a** (1,2 éq.) est ajouté au milieu réactionnel à cette température. Le milieu est agité pendant 2 h avant hydrolyse à la température de -50 °C.

De façon tout à fait satisfaisante, la plupart des produits de couplage hétéroaryl-aryl attendus ont été obtenus dans ces conditions. Parmi les trois catégories d'(hétéro)aromatiques envisagés, l'influence favorable des systèmes les plus enrichis en électrons peut être remarquée. En effet, le thiophène et le furane ont fourni les meilleurs résultats (60 et 55% respectivement, entrées 1 et 2, Tableau 3.3). Des rendements plus faibles ont été observés avec les dérivés π -déficitaires de la pyridine ou de la furopyridine (inférieurs à 26%, entrées 5-8). Concernant les dérivés du benzène, des rendements modérés compris entre 38 et 44% ont pu être obtenus, correspondant finalement à la moyenne des résultats des deux précédentes séries.

Tableau 3.3 : Screening du partenaire (hétéro)aromatique lithié et conditions de métallation mises en œuvre dans le couplage Aryne.

Entrée	HétAr-Y ou Ar-Y 84a-j	Conditions de Métallation				Produit 91a-j	Rdt ^a (%)
		Base	<i>n</i> éq.	T (°C)	<i>t</i> (h)		
1		<i>n</i> -BuLi	1,2	-78	1		55
2		<i>t</i> -BuLi	2,0	-80	1		60
3		<i>t</i> -BuLi	2,0	-80	1		41
4		<i>n</i> -BuLi	1,2	-78	1		45
5		<i>n</i> -BuLi	1,2	-78	1		<5
6		<i>t</i> -BuLi	2,0	-80	0,5		26
7		LTMP ^b	3,0	-78	1		15
8		LDA	2,0	-78	1	-	0
9		<i>n</i> -BuLi	1,2	-78	1		38
10	PhLi ^c [84a-Li]	-	1,0	-	-		42
11		<i>t</i> -BuLi	2,0	-80	0,5		44

^aRendements isolés après purification par chromatographie centrifugationnelle ^bLa métallation de la DMAP était réalisée après activation de l'hétérocycle avec le système BF₃-EtO₂ (1,0 éq.). ^cPhLi, solution commerciale à 1,8 M dans un mélange cyclohexane/*n*-dibutyléther - 7/3.

Dans le cas du benzothiophène, les résultats obtenus sont comparables à ceux des dérivés du benzène. Ainsi, un rendement de 45% est obtenu lorsque cet hétérocycle est métallé en position 2, contre 41% lorsque la position 3 est concernée (entrées 3 et 4, Tableau 3.3). L'utilisation du *t*-BuLi au lieu du *n*-BuLi pour la métallation de ces composés ne semble pas avoir eu d'influence sur les résultats. Dans le cas du couplage à partir du 3-benzothiényllithium [**84e-Li**], la baisse de rendement (41% pour **91e**, entrée 3) pourrait trouver son origine dans une gêne stérique résultant du cycle benzène fusionné.

En revanche, l'association de la pyridine au cycle du furane semble considérablement affecter les propriétés de ce noyau aromatique vis-à-vis de la réaction de couplage puisque seules quelques traces du produit **91g** ont été relevées lorsque la furo[2,3-*b*]pyridine est mise en œuvre comme substrat (entrée 5). Une hypothèse pour expliquer ces résultats serait que la diminution de la densité électronique du cycle du furane lorsque le noyau de la pyridine y est accolé, soit associée à une baisse de réactivité nucléophile du lithien [**91g-Li**] généré dans la réaction de couplage. La pyridine a toutefois fourni de meilleurs résultats puisque 26% du bi(hét)aryle **91b** ont été obtenus à partir de la 3-bromopyridine **84b** comme substrat.

Afin d'évaluer si un enrichissement électronique du noyau de la pyridine pouvait améliorer sa réactivité dans le couplage Aryne, nous avons par la suite entrepris de réaliser le couplage avec la 4-diméthylaminopyridine (DMAP) **84h**. En raison du fort effet électrodonneur du groupement amino, ce composé est souvent employé comme catalyseur efficace dans les réactions d'acylation²¹⁶ ou encore comme ligand stabilisant dans les complexes de métaux de transition (Cr, Ru, Rh,...).²¹⁷ Si nous avons choisi de réaliser la métallation de ce système par le LTMP, notons qu'en l'absence d'un système activant (BF₃-OEt₂ utilisé ici), la DMAP n'est pas métallée de manière efficace par cette base, en raison de l'enrichissement important de cet hétérocycle.²¹⁸ Finalement, aucune amélioration n'a pu être observée dans ces conditions et seuls 15% de produit de couplage **91h** ont pu être reportés (entrée 7). Étonnamment, ce résultat se révèle une fois encore plus faible que celui obtenu avec le cycle "nu" de la pyridine. Comme nous l'avons relevé précédemment (Chapitre 2), les aryne peuvent réagir avec une vaste gamme de nucléophiles et en particulier avec les amines. Si l'on considère la réaction de couplage à partir de la 3-chloropyridine **84i** (entrée 8, Tableau 3.3), aucune trace du produit de couplage attendu n'a été obtenue lorsque le système basique utilisé pour la métallation est le LDA. Après étude des spectres de SM, nous avons constaté que les principaux

²¹⁶ Ragnarsson, U.; Grehn, L. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 494-501.

²¹⁷ Par exemple : Takenaka, Y.; Osakada, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 129-130.

²¹⁸ a) Vedejs, E.; Chen, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1809-1810. b) Kessar, S.; Singh, P. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 721-738.

produits formés étaient essentiellement les produits d'addition **92a** et **92b** résultant de l'addition nucléophile du LDA sur l'aryne (Schéma 3.1).

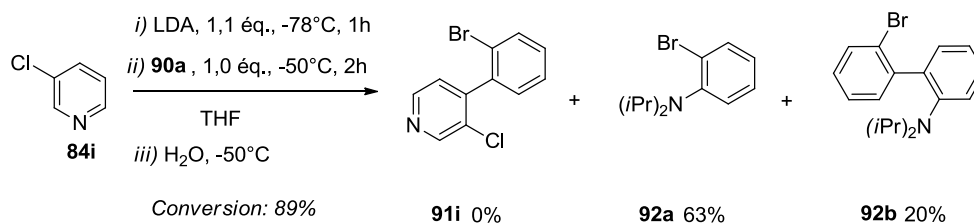


Schéma 3.1 : Réaction de couplage Aryne à partir de la 3-chloropyridine **84i**.

Cependant, si l'on examine de plus près les produits obtenus à l'issue de la réaction de couplage de la DMAP, environ 10% du produit d'addition **93a** du LTMP sur l'aryne ont pu être détectés par analyses GC (Schéma 3.2).

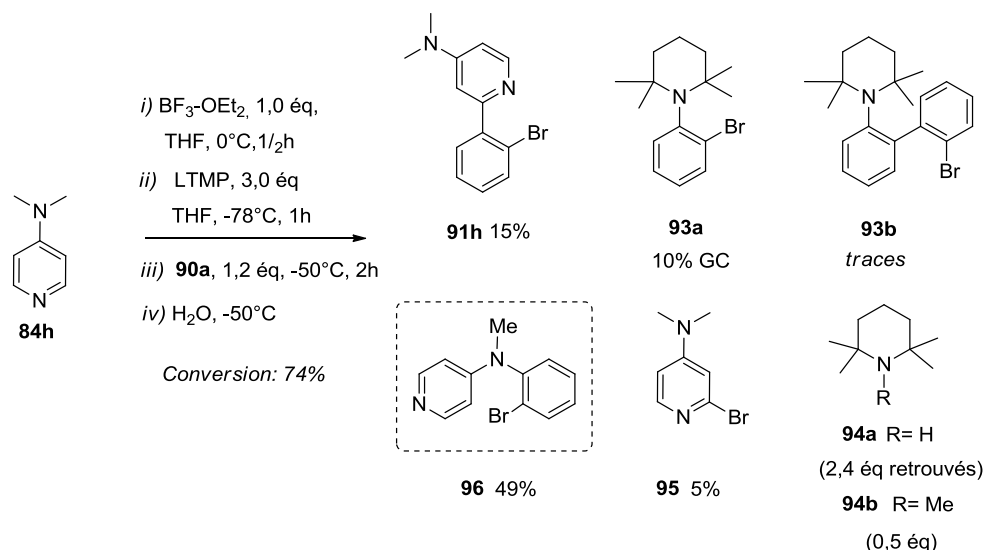


Schéma 3.2 : Couplage Aryne à partir de la DMAP **84h**.

D'autre part, sur les 3,0 équivalents de base initialement introduits, 2,4 éq. de 2, 2, 6, 6-tétraméthylpipéridine (TMPH) ont été retrouvés, ce qui montre que l'addition nucléophile de cette base sur l'aryne n'est certainement pas la réaction principale. En fait, après analyse, c'est le produit **96** issue de l'addition nucléophile du groupement diméthylamine de la DMAP elle-même sur l'aryne qui est identifié.

Alors que l'addition des amines primaires et secondaires sur des intermédiaires aryne est plutôt bien établie,²¹⁹ l'addition des amines tertiaires est plus rarement décrite dans la littérature.²²⁰ Compte

²¹⁹ Par exemple : a) Liu, Z.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4673-4675. b) Liu, Z.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3198-3209. Pour des revues sur la réactivité des aryènes, voir : a) Pellissier, H.; Santelli, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 701-730. b) Sanz, R. *Org. Prep. Proced. Int.* **2008**, *40*, 215-291.

tenu de la présence concomitante de divers dérivés lithiés mais également du LTMP dans le milieu réactionnel, la formation de ce produit était beaucoup plus inattendue. Toutefois, au regard des travaux déjà effectués sur ce sujet,²²⁰ nous avons proposé un mécanisme réactionnel pour la formation de ces produits (Schéma 3.3).

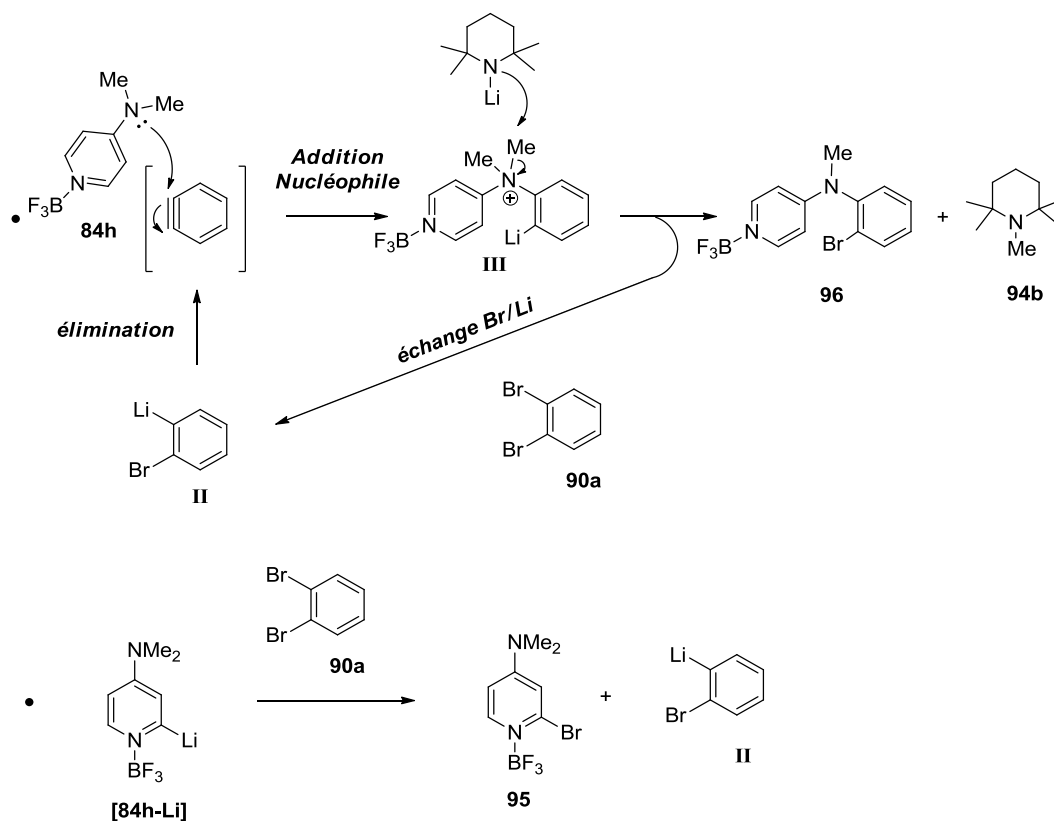


Schéma 3.3 : Mécanisme proposé pour la formation des sous-produits **96**, **95**, et **94b**.

Ce mécanisme est assez semblable à celui proposé pour le couplage Aryne, si ce n'est que la liaison finalement créée est une liaison $C_{Ar}-N$ et non $C_{Ar}-C_{Ar}$ et qu'une étape de déméthylation du groupement amine est par conséquent nécessaire.

Comme dans le couplage Aryne, la formation de l'intermédiaire aryne est initiée par l'élimination-1,2 du dérivé lithié **II** résultant d'un premier échange Br/Lithium entre le précurseur d'aryne **90a** et une petite quantité de DMAP lithiée, issue de la métallation de **84h** par le LTMP. Le produit bromé **95** pourrait résulter de cette première étape. L'espèce intermédiaire **III** serait alors générée par l'addition nucléophile de la DMAP **84h** sur l'aryne. Ensuite, la déméthylation de cet intermédiaire par le LTMP présent en excès dans le milieu réactionnel permettrait la formation d'une seconde espèce lithiée générant finalement le produit obtenu **96**, à l'issue d'une nouvelle réaction d'échange Br/Lithium avec le précurseur d'aryne **90a**, perpétuant de cette façon la formation continue de

²²⁰ a) Fang, Y.; Zheng, Y.; Wang, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1495-1498. b) Bhojgude, S. S.; Kaicharla, T.; Biju, A. T. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5452-5455. c) Huang, P.; He, B.-Y.; Wang, H.-M.; Lu, J.-M. *Synthesis* **2015**, *47*, 221-227.

l'aryne au cours de la réaction. En accord avec ce mécanisme, notons que la pentaméthylpipéridine **94b** a également été observée parmi les produits secondaires de la réaction.

Sur la base des résultats obtenus, il est finalement difficile d'établir un premier bilan concernant l'influence des substituants sur la réactivité du système pyridinique engagé dans le couplage, car l'intermédiaire aryne généré au cours de la réaction semble profondément affecté par la présence de nucléophiles externes. Plus particulièrement, la capacité de certains groupements à s'additionner sur l'aryne, mais également l'interférence du système basique employé dans le couplage posent ici un réel problème.

L'utilisation des amidures de lithium s'est pourtant avérée être une alternative particulièrement efficace à l'utilisation des alkyllithiums pour la métallation et la fonctionalisation de divers dérivés azines et diazines au cours des dernières années,²²¹ le caractère fortement électrophile de ces hétérocycles les rendant particulièrement sensibles aux réactions d'additions nucléophiles des alkyllithiums. Nous avons déjà discuté plus haut de ce type de réaction avec la pyrazine mais cette réaction est bien-sûr tout aussi applicable en série pyridinique.

Afin d'éviter l'addition des amidures de lithium sur l'aryne dans la réaction de couplage, nous devons donc choisir un système basique différent, qui ne s'additionne ni sur l'aryne, ni sur le noyau aromatique de la pyridine lors de la métallation. Avant de décrire nos travaux sur ce point, il semble utile de rappeler brièvement les principales méthodes décrites dans la littérature pour la métallation des dérivés pyridiniques par les alkyllithiens.

3.2.2. Métallation des pyridines par les alkyllithiens : rappels bibliographiques.

Ziegler a démontré en 1930 que la réaction des alkyllithiens avec la pyridine fournit les produits d'addition des alkyllithiens – les 2-alkyl-1,2-dihydropyridines – sur le noyau pyridinique selon un processus de type Chichibabin.²²² Si cette réaction est aujourd'hui bien établie, il est important de remarquer que la métallation des dérivés de la pyridine par ces réactifs a toutefois déjà été décrite dans la littérature. Outre les réactions d'échange X/Li, qui constituent certainement une des méthodes les plus efficaces pour la lithiation des pyridines, la métallation de ces composés par des alkyllithiums "simples" peut parfois se produire selon un processus de métallation *ortho*-dirigé

²²¹ Mongin, F.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4059-4090.

²²² a) Ziegler, K.; Zeiser, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1930**, *63B*, 1847-1851. b) Ziegler, K.; Zeiser, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1931**, *485*, 174-192.

(DoM) réalisé sous contrôle cinétique.^{221,223} La présence de groupements *ortho*-directeurs suffisamment électro-attracteurs capables de coordonner le centre métallique de la base de manière efficace favorise souvent la réaction. Quelques exemples ont été reportés dans la littérature.^{224,225} La métallation de la 3,5-difluoropyridine et de la 4-chloropyridine en sont des illustrations (Schéma 3.4).

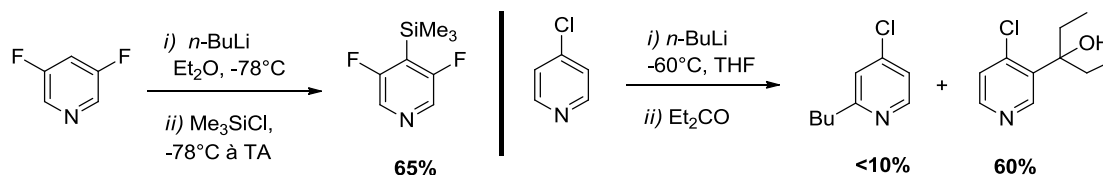


Schéma 3.4 : Exemples de métallation de quelques pyridines par le *n*-BuLi.

Par ailleurs, il est important de remarquer que l'ordre d'addition de la base peut également avoir une influence sur la chimiosélectivité de ces réactions : ainsi, lorsque le *t*-BuLi est ajouté à la 3-bromopyridine à -80 °C, c'est le produit d'*ortho*-métallation qui est obtenu après piégeage électrophile avec le TMSCl.²²⁶ Rappelons que l'addition inverse réalisée dans les mêmes conditions fournit majoritairement le produit d'échange (Schéma 3.5).

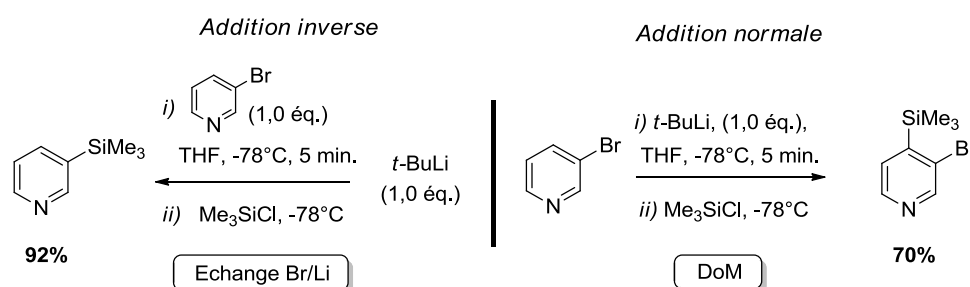


Schéma 3.5 : Influence de l'ordre d'addition sur la lithiation de la 3-bromopyridine.

Cependant, ce sont vers des systèmes pyridiniques plus enrichis que se portait notre intérêt. En ce sens, notons que l'utilisation d'alkyllithiens encombrés contribue à ralentir les réactions d'addition nucléophiles de la base sur le cycle de la pyridine. Comins a par exemple décrit la métallation de plusieurs méthoxypyridines avec le mésityllithium.²²⁷ Ronald a, quant à lui, décrit la métallation de la 3-(méthoxyméthoxy)pyridine avec le *t*-BuLi à -78 °C dans l'éther²²⁸ (Schéma 3.6).

²²³ Quéguiner, G. *J. Heterocyclic. Chem.* **2000**, 37, 615-621.

²²⁴ Chambers, R. D.; Hall, C. W.; Hutchinson, J.; Millar, R.W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1705-1713.

²²⁵ Marsais, F.; Trécourt, F.; Bréant, P.; Quéguiner, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, 25, 81-87.

²²⁶ Pierrat, P.; Gros, P.; Fort, Y. *Synlett*, **2004**, 13, 2319-2322.

²²⁷ Comins, D. L.; LaMunyon, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 773-776.

²²⁸ Winkle, M. R.; Ronald, R. C. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2101-2108.

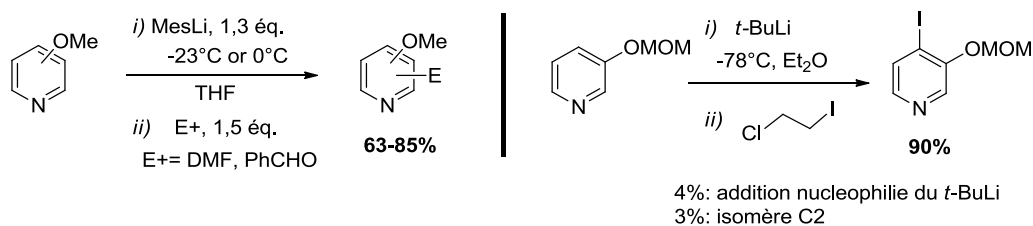


Schéma 3.6 : Méallation des alkoxyridines par des alkylolithiens encombrés.

Ces réactions restent néanmoins limitées et une autre solution consiste à associer le dérivé lithié à un complexant, afin d'en modifier sa réactivité. Quéguiner a ainsi décrit la méallation sélective de plusieurs 3-alkoxyridines avec le système activé [*n*-BuLi-TMEDA] à -40 °C dans le THF.²²⁹ Cependant, l'utilisation de ce système n'est pas toujours adaptée en série pyridinique car le rapport Basicité/Nucléophilie (B/N) de celui-ci est finalement assez proche de celui du *n*-BuLi. Ainsi, l'emploi de cette base pour la méallation de la 2-chloropyridine mène essentiellement au produit d'addition du *n*-BuLi sur l'azine.²³⁰

Plus récemment, le développement des systèmes appelés "superbases" a été appliqué de manière efficace à la méallation des pyridines. Ces systèmes consistent en l'association de plusieurs bases dont les propriétés en termes de réactivité (rapport B/N) et de sélectivité diffèrent considérablement des systèmes basiques initiaux pris indépendamment. Ainsi, une association efficace peut significativement réduire la nucléophilie des organolithiens vis-à-vis de la pyridine. A titre d'exemple, Schlosser a reporté l'*ortho*-méallation sélective des 2- et 3-fluoropyridines par le système basique LICKOR à -75 °C dans le THF.²³¹ Dans ce contexte, le système superbasiq[ue] [*n*-BuLi-LiDMAE] développé par notre groupe à partir des années 1995,²³² a fourni une voie de méallation particulièrement intéressante pour la méallation des dérivés de la pyridine avec une pyridino-direction, et ce, malgré la présence de groupements directeurs présents sur l'hétérocycle (Schéma 3.7). Cette réaction a été appliquée à divers systèmes pyridiniques et furopyridiniques utilisant une gamme d'électrophiles variée.²³³

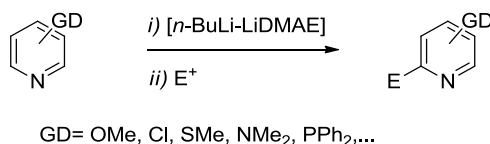


Schéma 3.7 : Méallation de pyridines substituées par la superbase [*n*-BuLi-LiDMAE].

²²⁹ Marsais, F.; Le Nard, G.; Quéguiner, G. *Synthesis*, **1982**, 295, 235-237.

²³⁰ Trécourt, F.; Marsais, F.; Güngör, T.; Quéguiner, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 2409-2415.

²³¹ Shi, G.-Q.; Takagishi, S.; Schlosser, M. *Tetrahedron* **1994**, 50, 1129-1134.

²³² a) Gros, P.; Fort, Y.; Quéguiner, G.; Caubère, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4791-4794. b) Gros, P.; Fort, Y.; Caubère, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3071-3080.

²³³ a) Gros, P. C.; Fort, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3375-3383. b) Gros, P. C.; Fort, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4199-4209.

Sur la base de ce bref rappel bibliographique concernant la métallation des pyridines, plusieurs alternatives à l'utilisation des amidures de lithium pouvaient être envisagées. Ainsi, les méthoxypyridines présentent un intérêt particulier dans le cadre de notre projet car l'enrichissement électronique apporté par le groupement méthoxy au cycle de la pyridine devrait améliorer la réactivité de cet hétérocycle dans le couplage Aryne, et surtout, aucun produit d'addition de ce groupement sur l'aryne ne devrait être observé, contrairement à la DMAP. Nous avons donc poursuivi nos travaux en examinant le couplage Aryne à partir des 2- et 3-méthoxypyridines.

3.2.3. Focus sur le couplage Aryne des méthoxypyridines

3.2.3.1. Rappels sur les conditions de métallation des 2- et 3-méthoxypyridines.

Diverses techniques de métallation ont été décrites au cours des dernières années pour la fonctionnalisation des méthoxypyridines. Si l'on se concentre sur les 2- et 3-méthoxypyridines qui ont été choisies pour notre étude, une métallation efficace de la 2-méthoxypyridine est souvent décrite avec le *t*-BuLi à -78 °C,²³⁴ alors que l'utilisation du *n*-BuLi dans le THF mène principalement au produit d'addition nucléophile du système basique sur le noyau aromatique de la 2-méthoxypyridine.²³⁵ La lithiation en position 4 de la 3-méthoxypyridine a été reportée par le MeLi^{212,236} à 20 °C ou par la base activée [*n*-BuLi-TMEDA].²²⁹ Par ailleurs, l'utilisation de la superbases [*n*-BuLi-LiDMAE] a été efficacement appliquée à la fonctionnalisation des 2- et 3- et 4-méthoxypyridines par notre équipe^{232,233} avec divers électrophiles introduits sélectivement en alpha de l'azote pyridinique.

Concernant l'utilisation des amidures de lithium, la métallation de la 3-méthoxypyridine s'est avérée peu sélective avec le LDA.²²⁷ Après piégeage électrophile par le chlorure de triméthylsilane (TMSCl), seuls 42% du produit de métallation en C2 ont été obtenus contre 33% en C4. L'utilisation d'une séquence similaire dans le cas de la 2-méthoxypyridine mène à 83% de produit de métallation en position 3. Par ailleurs, l'extension de cette réaction à d'autres électrophiles est inefficace. Il est important de signaler que les réactions de métallation mettant en œuvre les amidures de lithium mènent souvent à des réactions équilibrées, en particulier lorsque les pKa des deux systèmes mis en réaction sont proches. Aussi, pour déplacer la réaction de lithiation vers les produits de piégeage, il est souvent nécessaire que l'électrophile soit compatible avec la base, ce qui limite grandement la séquence.

²³⁴ a) Muratake, H.; Tonegawa, M.; Natsume, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 400-412. b) Fang, F.G.; Xie, S.; Lowery, M.W. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6142-6143.

²³⁵ Thomas, E. W. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2184-2191.

²³⁶ Marsais, F. Thèse, Université de Rouen, France (1984).

D'autres alternatives combinant l'utilisation du MeLi²³⁷ ou du PhLi²³⁸ avec une quantité catalytique de diisopropylamine (DIA) ont cependant été développées pour résoudre ce problème. Enfin, comme nous l'avons vu, Comins²²⁷ a décrit une séquence de métallation particulièrement efficace des 2-, 3-, et 4-méthoxypyridines, avec divers électrophiles utilisant le système basique du mésityllithium (MesLi). L'encombrement stérique important de cette base rend particulièrement difficile l'addition nucléophile d'un tel système sur le cycle de la pyridine. L'ensemble des principales méthodes de métallation des 2- et 3-méthoxypyridines peut finalement être résumé dans le schéma ci-dessous (Schéma 3.8).

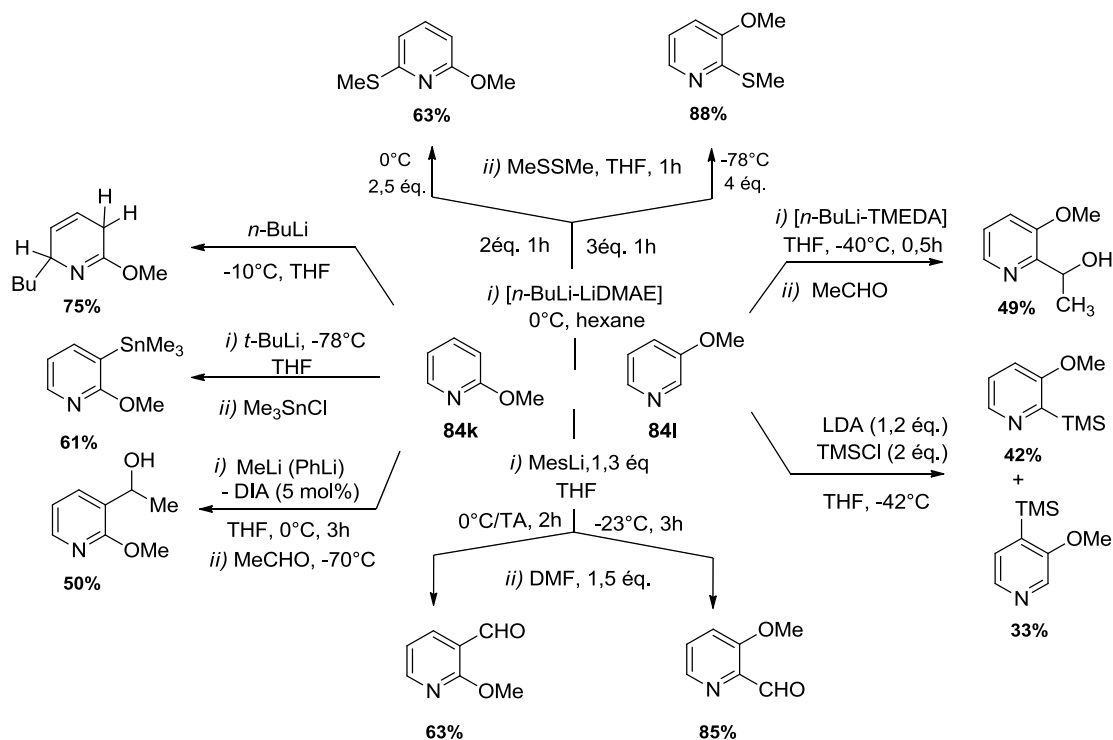


Schéma 3.8 : Réactivité des 2- et 3-méthoxypyridines avec des systèmes lithiés classiques.

Sur la base de ces rappels bibliographiques, nous avons alors entrepris d'appliquer plusieurs de ces méthodes dans le couplage Aryne des 2- et 3-méthoxypyridines. En particulier, la métallation de la 2-méthoxypyridine par le $t\text{-BuLi}$ apparaît intéressante afin d'établir une comparaison avec le système de la 3-bromopyridine. La position envisagée pour la lithiation ainsi que le système basique employé sont en effet identiques. Nous avons également réalisé plusieurs essais avec le MesLi, dans des conditions de métallation analogues à celles décrites dans la littérature.²²⁷

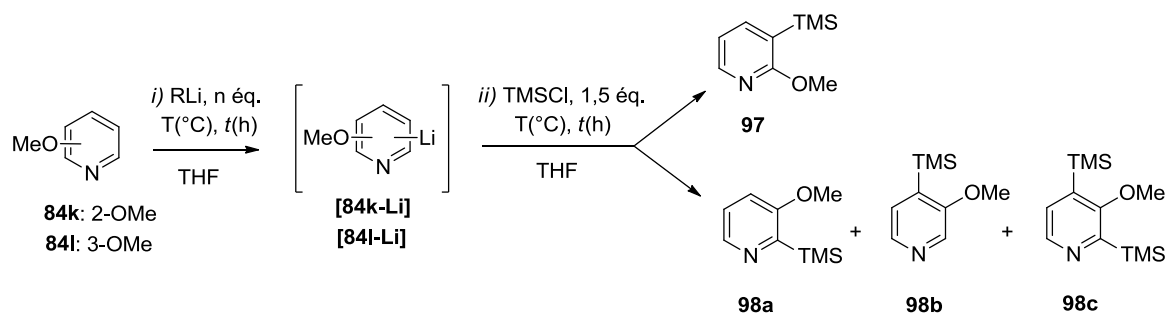
La 3-méthoxypyridine a également fait l'objet de cette étude afin d'évaluer les positions du cycle les plus appropriées à la réaction de couplage Aryne. Notons que la préparation du MesLi a été

²³⁷ Trécourt, F.; Mallet, M.; Marsais, F.; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1367-1371.

²³⁸ Mallet, M. *J. Organomet. Chem.* **1991**, *406*, 49-56.

réalisée au préalable par une réaction d'échange Br/Li entre le bromomésitylène et le *t*-BuLi (2,0 éq., -78 °C THF). La métallation des 2- et 3-méthoxy-pyridines par le *t*-BuLi (1,7 M dans le pentane, 1,5 éq.) a été réalisée quant à elle à -78 °C dans le THF pendant 1 h. Pour vérifier l'efficacité des conditions de métallation, étape capitale dans le couplage *Aryne*, nous avons systématiquement réalisé des essais préliminaires de métallation des substrats suivis d'un piégeage électrophile avec le TMSCl (Tableau 3.4).

Tableau 3.4 : Métallation des 2- et 3-méthoxy-pyridines par le *t*-BuLi et le MesLi suivi d'un piégeage électrophile par le TMSCl.



Entrée	Pyridine	Conditions de Métallation				Piégeage		Conv (%)	Rdt ^a (%)			
		RLi	n éq.	T (°C)	t (h)	T (°C)	t (h)		97	98a	98b	98c
1	84k	<i>t</i> -BuLi	1,5	-78	1	-78	1	69	62	-	-	-
2	84k	MesLi	1,3	0	1							
				puis TA	1	0	1	60	55	-	-	-
3	84l	<i>t</i> -BuLi	1,5	-78	1	-78	1	85	-	65	17	-
4	84l	MesLi	1,3	-23	3	-23	1	91	-	40	28	12

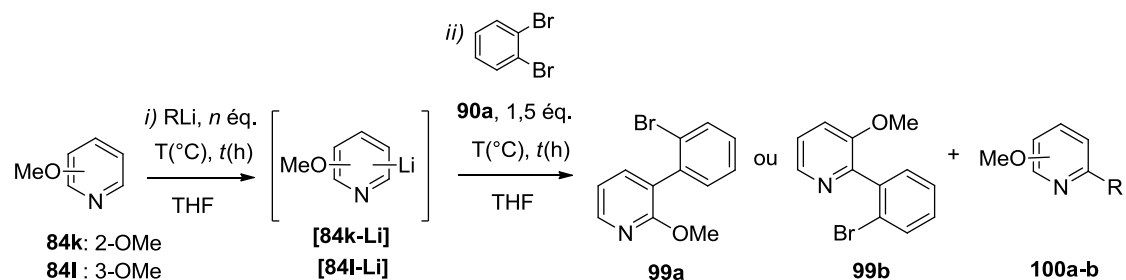
^a Rendements isolés après purification par chromatographie centrifugationnelle

Ainsi, après piégeage électrophile avec le TMSCl, des rendements de 62 et 55% sont obtenus pour la 2-méthoxy-pyridine lorsque le *t*-BuLi et du MesLi sont respectivement employés comme base (entrées 1 et 2). Dans le cas de la 3-méthoxy-pyridine, les rendements obtenus avec ces systèmes sont également satisfaisants. 65% du produit silylé en position 2 ont été isolés après métallation avec le *t*-BuLi. Néanmoins, nous observons un manque de régiosélectivité car 17% du produit silylé en C-4 ont également été obtenus (entrée 3). Par ailleurs, une régiosélectivité beaucoup plus faible a été relevée avec le MesLi utilisé comme base (40% C2, 28% C4, 12% C2+C4, entrée 4).

3.2.3.2. Couplage Aryne des 2- et 3-méthoxyopyridines

A partir de ces résultats, nous avons par la suite reproduit ces séquences de métallation dans le couplage Aryne. Pour cela, à l'issue des étapes de métallation, le dibromobenzène **90a** (3 mmoles, 1,5 éq.) a été ajouté au milieu réactionnel dans les conditions réactionnelles similaires à celles développées précédemment pour les différents partenaires hétérocycliques (-50 °C, 2 h). (Tableau 3.5).

Tableau 3.5 : Couplage Aryne des 2- et 3-méthoxyopyridines **84k** et **84l**.



Entrée	Pyridine	Conditions de Métallation				Couplage		Conv (%)	Rdt ^a (%)		
		RLi	n éq.	T (°C)	t (h)	T (°C)	t (h)		99a	99b	100a-b
1		<i>t</i> -BuLi	1,5	-78	1	-50	2	23	19	-	-
2		<i>t</i> -BuLi	1,5	-78	1	-30	2	30	16	-	6
3	84k	MesLi	1,3	0	1	-50	2	0	-	-	-
puis TA				1							
4		MesLi	1,3	0	1	0	3	3	traces	-	-
5		MesLi	1,3	0	1	0 à TA	6	21	17	-	-
	puis TA			1							
6		<i>t</i> -BuLi	1,5	-78	1	-50	2	13	-	12	-
7	84l	<i>t</i> -BuLi	1,5	-78	1	-30	2	15	-	11	2
8											

^a Rendements isolés après purification par chromatographie centrifugationnelle

Si le piégeage électrophile par le TMSCl des méthoxyopyridinylolithiums a conduit aux produits souhaités avec des rendements satisfaisants, le couplage Aryne de ces dérivés semblait définitivement plus compliqué. L'utilisation du *t*-BuLi comme base dans le THF a fourni les

meilleurs résultats quel que soit le substrat pyridinique envisagé : 19% du produit de couplage **99a** ont ainsi été obtenus à partir de la 2-méthoxypyridine dans les conditions de couplage de référence réalisées à $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ (entrée 1), tandis que 12% de **99b** ont été relevés pour la 3-méthoxypyridine (entrée 6) dans les mêmes conditions. Notons que des rendements légèrement plus faibles ont été obtenus, toujours avec le *t*-BuLi comme agent de métallation et dans le THF pour une température de couplage de $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, température à laquelle des produits d'addition nucléophiles **100a-b** du *t*-BuLi sur la pyridine sont détectés par spectrométrie de masse (SM) en faible quantité (entrée 2 et 7). Pour cette raison, des températures de couplage plus élevées n'ont pas été expérimentées avec le *t*-BuLi.

En revanche, lorsque la métallation est réalisée par action du MesLi (1,3 éq.) dans le THF à des températures inférieures à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, aucune conversion n'est enregistrée et le substrat est récupéré inchangé (entrées 3 et 4). Lorsque la métallation au MesLi est réalisée à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ puis que la température est ramenée à l'ambiante (TA), la formation du produit de couplage **99a-b** dépend de la température de cette dernière étape. En effet, si à $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ aucun produit n'est formé (entrée 3), il faut que la phase de couplage soit réalisée à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ puis remontée à TA pour observer la formation de **99a** avec un rendement faible de 17% (entrée 5), et ce, après 6 h de mise en contact des espèces. Bien que ces valeurs restent assez basses, il est important de noter qu'aucun produit d'addition du mésityllithium sur l'aryne ou sur la pyridine n'a été observé à l'issue du couplage et que la conversion en méthoxypyridine restait faible. Enfin, les résultats obtenus avec une étape de métallation par le *t*-BuLi suggèrent que le léger excès de base présent dans le milieu ait pu tenir un rôle favorable dans la réaction de couplage, en facilitant par exemple la génération de l'aryne nécessaire pour initier cette réaction (*cf* Chapitre 2, Schéma 2.71).

Par la suite, nous avons bien entendu réalisé un essai supplémentaire avec le système basique [*n*-BuLi-LiDMAE] afin de réaliser la métallation de la 2-méthoxypyridine en position 6. Ainsi, après 1 heure de métallation à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans l'hexane avec [*n*-BuLi-LiDMAE] (2,0 éq.), le couplage a été réalisé par l'ajout du dibromobenzène **90a** à $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans le THF (Schéma 3.9).

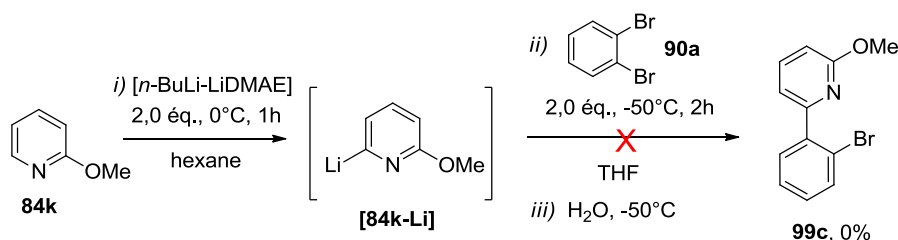


Schéma 3.9 : Couplage Aryne de la 2-méthoxypyridine après métallation réalisée par le système basique [*n*-BuLi-LiDMAE].

Aucun produit de couplage **99c** n'a été obtenu dans ces conditions, et une conversion très faible (10%) a pu être relevée. En revanche, contrairement aux essais précédents réalisés avec le *t*-BuLi ou le MesLi, un mélange de nombreux sous-produits a été obtenu à l'issue du couplage, résultant d'une conversion complète en 1,2-dibromobenzène **90a**. Après analyses GC-MS, plusieurs structures ont pu être proposées et quantifiées pour les principaux produits de ce mélange (Figure 3.1). Signalons qu'environ 15% de ces sous-produits n'ont cependant pas pu être identifiés.

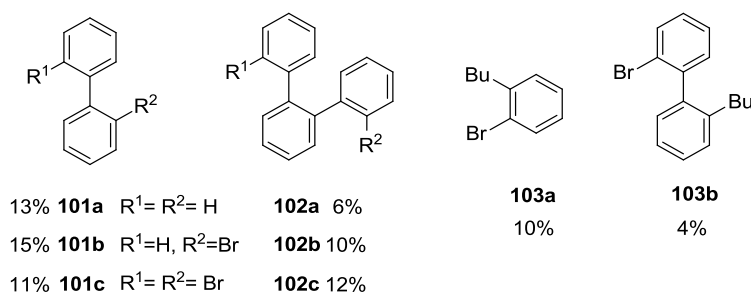


Figure 3.1 : Structures et proportions relatives des principaux produits obtenus pour le couplage Aryne de la 2-méthoxypyridine avec **90a**.

Si quelques produits d'addition du *n*-BuLi sur l'aryne ont pu être détectés, (10%, **103a** ; 4%, **103b** - Figure 3.1) ce sont principalement les produits d'homocouplage **101** et **102**, résultant d'une ou plusieurs additions successives du 1-lithio-2-bromobenzène (la forme lithiée du précurseur d'aryne) sur l'aryne, qui ont été identifiés. Ainsi, les biphényles (**101**) et terphényles (**102**) correspondants apparaissent à la fois débromés (**a**), monobromés (**b**) ou dibromés (**c**).

Deux conclusions peuvent être tirées de ces résultats : compte tenu de la présence importante des produits d'homocouplage, il est clair que la formation de l'aryne a été très largement favorisée, et s'est réalisée à une vitesse beaucoup plus élevée que celle de l'addition de la méthoxypyridine lithiée sur cet intermédiaire. Contrairement aux réactions réalisées à partir du MesLi et du *t*-BuLi, l'excès de [*n*-BuLi-LiDMAE] présent dans le milieu a également pu contribuer à la génération de l'aryne. Finalement, si ces produits ont bien entendu constitué une gêne compétitive à l'addition de la lithio-pyridine [**84k-Li**] sur l'aryne, ils montrent également que la réaction de ce substrat avec l'aryne était nettement moins favorable que ne l'a été celle du 1-lithio-2-bromobenzène.

En résumé, le couplage Aryne des 2- et 3-méthoxypyridines avec le dibromobenzène **90a** apparaît donc difficile. Malgré les conditions de métallation favorables utilisant le *t*-BuLi et le MesLi, les rendements obtenus en produits de couplage restent faibles (19% **84k**, 12% **84l**, avec le *t*-BuLi) dans les conditions de référence, et ce, bien qu'aucun produit d'addition de ces bases sur l'aryne n'ait été relevé. Si des températures plus élevées pour l'étape de couplage ont pu s'avérer

bénéfiques avec le MesLi, des produits d'addition du système basique sur la pyridine ont été révélés avec le *t*-BuLi, pour lequel des températures supérieures à -30 °C n'ont donc pas été expérimentées. Finalement, l'utilisation du système basique [*n*-BuLi-LiDAME] suggère que l'étape d'addition de ces dérivés sur l'aryne est lente et ne se produit pas en présence d'un système aryllithium compétitif, confirmant ainsi la réactivité inférieure de ces dérivés par rapport aux systèmes les plus enrichis.

La présence d'un groupement électro-donneur méthoxy utilisé dans l'intention d'enrichir le noyau aromatique de la pyridine, ne paraît pas avoir eu d'influence positive sur la réactivité de ces hétérocycles dans le couplage Aryne (les rendements obtenus sont en effet plus faibles (19%) que ceux obtenus précédemment avec le pyridinylolithium nu).

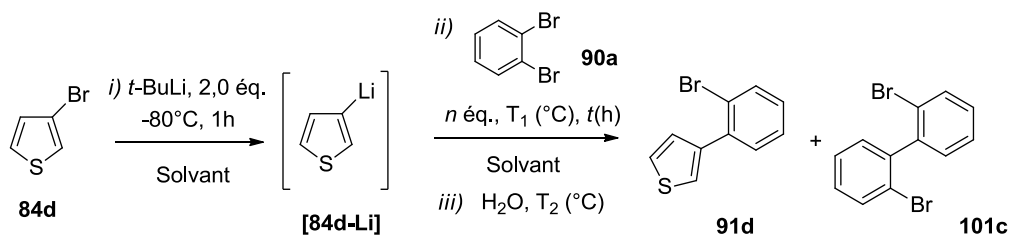
A l'issue de cette première étude exploratoire, le moment semble bien choisi pour faire un bilan concernant les premiers résultats du couplage Aryne en série hétérocyclique. Rappelons tout d'abord que parmi les différentes catégories d'hétérocycles examinés, une tendance générale semble indiquer l'influence favorable des composés les plus enrichis électroniquement, tels que les dérivés du thiophène ou du furane. Une étude plus approfondie de cette réaction avec les dérivés de la pyridine a d'ailleurs confirmé la difficulté de ces hétérocycles à réagir dans le couplage avec le précurseur d'aryne dibromé **90a**, et ce, malgré les conditions réactionnelles variées envisagées pour l'étape de couplage. Le manque de réactivité de ces composés s'est très souvent traduit par l'addition de nucléophiles externes en compétition avec le lithien choisi sur l'aryne. Il est intéressant de noter que le modèle électrophile de la pyrazine reflète assez bien les résultats de couplage obtenus pour les dérivés du benzène et de la pyridine, bien que le couplage procède évidemment selon un mécanisme différent. Compte tenu des résultats encourageants fournis par le couplage du 3-bromothiophène avec le dibromobenzène **90a**, nous avons choisi cette réaction comme modèle afin d'optimiser les conditions de couplage.

3.2.4. Optimisation du couplage Aryne avec le 3-bromothiophène comme substrat modèle

Cette étude a été réalisée de façon tout à fait traditionnelle, en faisant varier les paramètres réactionnels classiques mis en œuvre dans cette étude pour l'étape de couplage du 3-bromothiophène **84d** avec le dibromobenzène **90a** (la température (T_1), le temps, le nombre d'équivalent en précurseur ou encore le solvant). Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 3.6. Les conditions expérimentales initialement développées pour cette réaction sont également rappelées (entrée 1, Tableau 3.6), et consistent en l'addition du précurseur d'aryne **90a** (2,4 mmoles, 1,2 éq.) dans le THF sur une solution de 3-lithiothiophène préparée comme décrit

précédemment par l'ajout du 3-bromothiophène **84d** sur une solution de *t*-BuLi à -80 °C dans le THF. L'hydrolyse du milieu étant effectuée à la température de -50 °C (notée T₂).

Tableau 3.6 : Optimisation des conditions réactionnelles pour le couplage du 3-bromothiophène.



Entrée	Solvant	90a <i>n</i> éq.	<i>t</i> (h)	T ₁ (°C)	T ₂ (°C)	Rdt ^a (%)	
						91d	101c
1	THF	1,2	2	-50	-50	60	traces
2	THF	1,2	2	-80	-80	54	21
3	THF	1,2	2	-30	-30	59	0
4	THF	1,2	6	-50	-50	60	traces
5	THF	1,0	2	-50	-50	57	0
6	THF	1,2	2	-50	-30	60	traces
7	THF	1,2	2	-50	0	60	traces
8	THF	1,2	2	-50	TA	59	traces
9	toluène	1,2	2	-50	-50	0	0
10	hexane	1,2	2	-50	-50	0	0

^aRendements isolés après purification par chromatographie centrifugationnelle

Les premiers essais réalisés consistaient tout d'abord à évaluer l'influence de la température (T₁) à laquelle le précurseur d'aryne est ajouté au milieu réactionnel à l'issue de l'étape de métallation du 3-bromothiophène **84d**, les autres paramètres expérimentaux restant par ailleurs inchangés. Des résultats assez comparables à ceux initialement décrits avec cet hétérocycle ont été obtenus après 2h de réaction dans ces conditions, que des températures de couplage plus élevées (-30 °C, 59%, entrée 3) ou plus basses (-80°C, 54%, entrée 2) soient employées pour cette étape. En revanche, nous pouvons remarquer que le produit d'homocouplage **101c**, rencontré précédemment pour le couplage de la 2-méthoxypyridine, est obtenu de façon assez conséquente à l'issue de cette réaction (**101c**, 21%) lorsque la température de couplage est de -80 °C (entrée 2, Tableau 3.6). Ce produit tend à disparaître à des températures plus élevées.

Il est possible qu'à cette température, le 3-lithiothiophène présent dans le milieu réactionnel soit moins réactif qu'aux températures de -50 °C ou -30 °C, et effectuée par conséquent une addition plus lente sur l'intermédiaire aryne généré au cours de la réaction. L'addition nucléophile compétitive de l'*ortho*-lithiobromobenzène sur l'aryne pourrait alors expliquer l'apparition concomitante de ce sous-produit pour les températures les moins élevées.

Il est important de noter que l'isomérisation du 3-lithiothiophène en 2-lithiothiophène a déjà été reportée pour des remontées de température à l'ambiante après l'étape de lithiation du 3-bromothiophène ce qui ne nous a pas permis d'expérimenter des températures plus élevées pour l'étape de couplage.²³⁹ Pour finir sur l'effet de la température, nous avons également étudié l'influence de la température T₂ à laquelle le milieu a été amené avant hydrolyse. Aucune évolution n'a toutefois pu être observée lorsque la réaction est ramenée à -30 °C, 0 °C ou encore température ambiante avant l'hydrolyse (entrées 6-8, Tableau 3.6). Ce facteur semblait donc peu influent sur la réaction de couplage.

Poursuivant sur des températures de couplage et d'hydrolyse de -50 °C, l'utilisation de 1,0 équivalent en précurseur d'aryne **90a** au lieu de 1,2 équivalent pour le couplage a mené à une légère baisse des résultats (57%, entrée 5), aucun produit d'homocouplage n'ayant par ailleurs été observé. De la même façon, l'utilisation d'un temps de réaction plus long n'a apporté aucune amélioration à l'issue de la réaction : après 6 h de couplage à -50 °C, le produit est obtenu avec un rendement de 60%, encore une fois très proche des résultats précédents (entrée 4, Tableau 3.6).

Enfin, nous avons également évalué l'influence du solvant employé dans la réaction de couplage, en réalisant plusieurs essais dans des milieux non-coordinants tels que l'hexane ou le toluène. Cependant, aucun produit de couplage n'a été obtenu dans ces conditions (entrées 9 et 10, Tableau 3.6). S'il est bien établi aujourd'hui que la réactivité des espèces lithiées est considérablement affectée par la nature du solvant, cela pose bien sûr un problème important compte tenu du rôle capital que représente ce type de milieu dans notre projet vers la chiralité.

Il est bien établi en effet, que l'utilisation de milieux apolaires favorise considérablement l'agrégation des espèces lithiées présentes en solution, mais si ces agrégats peuvent orienter la stéréosélectivité de la réaction, leur réactivité dans ces milieux demeure plus incertaine. Finalement,

²³⁹ Wu, X.; Chen, T.-A.; Zhu, L.; Rieke, R. D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 3673-3674.

sur ces derniers résultats, c'est au développement du couplage *Aryne* dans un milieu non coordonnant que nous avons consacré la partie qui va suivre. Cependant, avant d'entamer davantage cette étude, quelques rappels bibliographiques sur les réactions de lithiation en milieu apolaire – souvent peu décrites dans la littérature – s'imposent.

3.3. Développement du couplage *Aryne* en milieu apolaire

3.3.1. Réactivité des organolithiens en milieu non-coordinant

Il convient tout d'abord de rappeler que si les organolithiens sont fréquemment représentés sous la forme de monomères (RLi), le caractère fortement déficitaire de l'atome de lithium pousse très souvent ces espèces à s'associer en solution, sous la forme de polymères plus communément appelés "agrégats".

Ces structures peuvent être décrites par l'assemblage en différents polyèdres métalliques du carbanion considéré, dont la taille est caractérisée par un degré d'agrégation qui dépend principalement des conditions dans lesquelles l'espèce lithiée est formée. La concentration, la température, et bien sûr la structure même du dérivé lithié – selon l'encombrement stérique, la délocalisation ou l'hybridation du composé – sont des paramètres influençant l'agrégation de ces espèces.²⁴⁰ Le type de solvant utilisé a un rôle déterminant sur le degré d'agrégation. Le tableau 3.7 illustre bien ces propos.

Tableau 3.7 : Influence du solvant, de l'encombrement et de la délocalisation sur le degré d'agrégation des organolithiens.

	<i>n</i> -BuLi	<i>t</i> -BuLi	PhCH ₂ Li
Solvant apolaire	Hexamère	Tétramère	Dimère
Solvant étheré	Tétramère	Dimère	Monomère

De manière générale, les solvants apolaires tels que l'hexane ou le toluène favorisent l'agrégation des organolithiens, alors que des solvants coordonnants (type éther, comme le THF) contribuent à stabiliser le lithien par complexation de ces espèces en des agrégats de plus petites tailles. On sait aujourd'hui que si le *n*-BuLi est essentiellement présent sous la forme d'hexamères dans les solvants non-coordinants, l'équilibre entre les structures agrégées de ce composé est largement déplacé vers les structures de type tétramères/dimères dans les solvants étherés comme le THF (**1**).

²⁴⁰ Schlosser, M. *Organometallics in Synthesis : A Manual* 1994, Schlosser, M. Ed. Wiley, chap.1, 1-166.

Dans ce contexte, le développement des techniques de RMN a mené à des avancées considérables pour l'élucidation de ces structures et la compréhension des mécanismes réactionnels impliquant ces dérivés.^{241,242}



Si l'état d'agrégation de ces composés importe tant, c'est parce qu'il est profondément relié à la réactivité de ces dérivés. Il est généralement admis en effet, que plus le degré d'agrégation est petit, plus le système est réactif.²⁴³ Ainsi, l'utilisation de solvants coordinants de type base de Lewis, mais également de tout type d'additifs capable de coordonner le lithium peut considérablement accroître la réactivité de ces espèces en solution. La relation structure-réactivité des dérivés organométalliques polaires en solution reste encore aujourd'hui le "saint Graal" de la chimie organométallique polaire car l'issue et la sélectivité de ces réactions dépendent fortement de la nature de ces agrégats. Des exemples de systèmes coordinants classiquement utilisés pour activer les organolithiens sont présentés ci-dessous (Figure 3.2).²⁴⁴

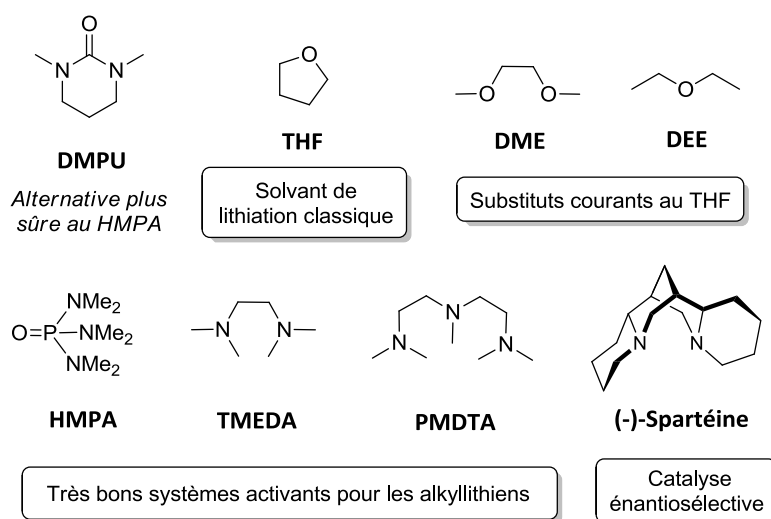


Figure 3.2 : Exemples de systèmes coordinants communément employés avec les organolithiens²⁴⁴

²⁴¹ Reich, H. J. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7130-7178.

²⁴² Carl, E.; Stalke, D. *Structure-Reactivity Relationship in Organolithium Compounds* dans "Lithium compounds in organic synthesis – From fundamentals to applications" **2014**, Luisi, Capriati (Eds), Ed Wiley VCH Verlag, p.423-462.

²⁴³ Clayden, J. *Organolithiums : Selectivity for synthesis* **2002**, chap. 1, Tetrahedron Organic Chemistry Series.

²⁴⁴ Degennaro, L.; Giovine, A.; Carroccia, L.; Luisi, R. *Practical aspects of organolithium chemistry* dans "Lithium compounds in organic synthesis – From fundamentals to applications" **2014**, Luisi, Capriati (Eds), Ed Wiley VCH Verlag, p.423-462.

Le ligand tétraméthyléthylèndiamine (TMEDA), une bisamine chélatante, a certainement été l'un des ligands les plus étudiés dans ce contexte. L'effet de catalyse observé pour ce ligand a pour la première fois été reporté par Broaddus puis par Slocum en 1970.^{245,246}

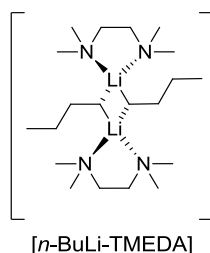


Figure 3.3 : Système basique [n-BuLi-TMEDA]

Nous avons déjà abordé l'utilisation du système activé [n-BuLi-TMEDA] précédemment, et l'exemple le plus démonstratif de ce système est souvent proposé pour la métallation du benzène dans l'hexane, qui est presque totale avec cette base (Schéma 3.10). Alors que le n-BuLi est hexamérique dans ce solvant, plusieurs rapports ont montré que le ligand TMEDA stabilise le n-BuLi sous forme de dimères (Figure 3.3), à l'origine de l'amélioration considérable observée ici.

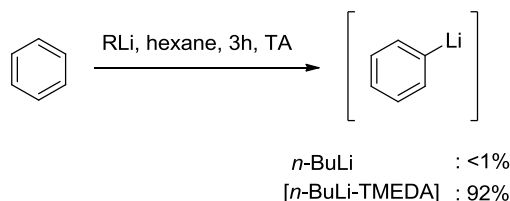


Schéma 3.10 : Métallation du benzène par le n-BuLi dans l'hexane avec et sans TMEDA.

Si la capacité de ces espèces à désagréger un système lithié explique assez clairement la différence de réactivité observée d'un dérivé lithié entre un solvant non polaire et un solvant coordinant (par exemple étheré), cette relation apparaît cependant plus limitée lorsque la comparaison est réalisée dans un solvant coordinant, où le rôle du ligand est parfois attribué à un effet placebo. Collum²⁴⁷ s'est intéressé de près à ce sujet avec le ligand TMEDA dans le solvant THF, qui s'est finalement avéré être un moins bon ligand pour le lithium que le solvant lui-même, menant à des dérivés lithiés tout aussi désagrégés qu'avec le THF.

²⁴⁵ Broaddus, C. D. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 10-15.

²⁴⁶ Slocum, D. W.; Moon, R.; Thompson, J.; Coffey, D. S.; Li, J. D.; Slocum, M. G.; Siegel, A.; Gayton-Garcia, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 385-388.

²⁴⁷ Collum, D. B. *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 448-454.

Un autre exemple est l'utilisation du ligand hexaméthylphosphoramidate (HMPA). Alors que ce composé est souvent réputé pour ses excellentes propriétés complexantes vis-à-vis des dérivés lithiés, certaines études spectroscopiques ont montré que l'introduction de ce composé n'a parfois aucune influence sur la structure des agrégats,²⁴⁸ et mène même dans certains cas à des agrégats d'ordre supérieur.²⁴⁹ Finalement, l'effet de telles espèces sur l'agrégation des dérivés organolithiés dépend considérablement des autres espèces coordinantes en présence dans le milieu, mais également de la structure du lithien considéré.

Le THF est certainement le solvant le plus largement employé pour les réactions de métallation car il permet une bonne réactivité et une bonne solubilité des espèces lithiées. Pourtant, les solvants éthers présentent plusieurs inconvénients qui restreignent souvent leur utilisation, notamment dans le domaine industriel : (1) leur forte nature hygroscopique qui les rend d'ailleurs partiellement miscibles à l'eau, (2) leur tendance à former des peroxydes explosifs, (3) et bien sûr, leur réactivité inhérente vis-à-vis des alkyllithiens qui exclue souvent leur utilisation à des températures supérieures à 0 °C, au-delà desquelles ces dérivés sont instables et induisent la décomposition du solvant. Les solvants apolaires en revanche, tels que l'hexane, le pentane, ou encore le toluène, sont totalement inertes vis-à-vis des alkyllithiens et requièrent généralement moins de précautions lorsqu'ils sont employés dans des réactions de métallation. Néanmoins, ces solvants présentent eux aussi des inconvénients. La solubilité de certains substrats ou de certaines espèces lithiées en particulier reste parfois difficile dans ces milieux et peut nécessiter des dilutions importantes. L'inconvénient majeur de ce type de milieu reste lié à la faible capacité de ces solvants à casser les agrégats organolithiés qui se trouvent par conséquent dans leur état de plus faible réactivité. Alors qu'en est-il des réactions de lithiations dans les solvants non-coordinants ?

La plupart des alkyllithiens, comme *n*-BuLi, le *t*-BuLi, ou encore le *s*-BuLi... sont solubles dans les solvants de types hydrocarbures dans lesquels ils sont commercialisés car suffisamment stables dans ces milieux. Ainsi, leur préparation à partir du lithium métallique avec les halogénoalcanes correspondants est communément réalisée dans ce type de solvant. Le méthyllithium (MeLi), pourtant insoluble dans les hydrocarbures, peut y être préparé par une réaction d'échange halogène-

²⁴⁸ a) Romesberg, F. E.; Bernstein, M. P.; Gilchrist, J. H.; Harrison, A. T.; Fuller, D. J.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3475-3483. b) Romesberg, F. E.; Gilchrist, J. H.; Harrison, A. T.; Fuller, D. J.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5751-5757. c) Romesberg, F. E.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9187-9197. d) Romesberg, F. E.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9198-9202.

²⁴⁹ Jackman, L. M.; Chen, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 403-411.

lithium à partir du *n*-BuLi et de l'iodure de méthyle.²⁵⁰ Le précipité de MeLi qui s'y forme est hautement pyrophorique mais peut être facilement dissous dans les éthers.

Tableau 3.8 : Préparation *in-situ* du MeLi par échange halogène/métal en milieu apolaire.

$n\text{-BuLi} + \text{MeI} \xrightarrow{\text{hydrocarbures}} n\text{-BuI} + \text{MeLi} \downarrow$	
Température (°C)	% Rdt - MeLi
0 à 10	77
-40 à 0	90
-78 à -40	Pas de réaction

Cependant, la réaction ne procède que pour des températures supérieures à -40 °C (Tableau 3.8). De manière générale, les réactions de métallation en solvant apolaire sont peu décrites dans la littérature. Bien que le concept ne soit pas nouveau, ces réactions ont rarement lieu sans l'assistance d'une espèce coordinante capable d'activer le lithien, sans laquelle, des températures élevées et des temps de réaction longs sont souvent nécessaires. Meyers et Pansegrau²⁵¹ ont toutefois reporté un exemple de métallation *ortho*-dirigée (DoM) avec le *n*-BuLi dans l'hexane (ou le pentane) en l'absence de système chélatant (Schéma 3.11). La réaction procède en majeure partie à température ambiante et consiste en l'addition d'un lithien sur un intermédiaire aryne généré *in situ* à partir de la métallation *ortho*-dirigée de la 2-(*m*-chlorophényl)-2-oxazoline. Après piégeage électrophile et hydrolyse, plusieurs dérivés *ortho*-tri-substitués du benzène sont obtenus avec de bons rendements.

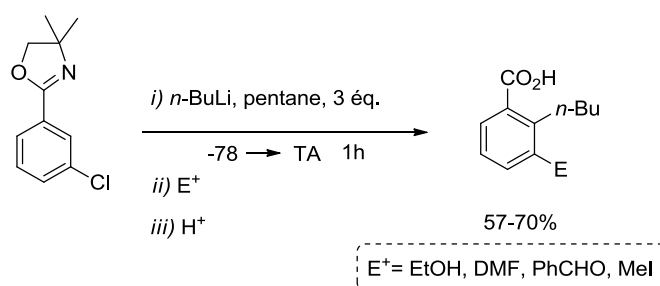


Schéma 3.11 : Métallation *ortho*-dirigée de la 2-(*m*-chlorophényl)-2-oxazoline dans le pentane.²⁵¹

Remarquons ici que l'addition du lithien sur l'aryne est majoritairement orientée en *ortho* du groupement oxazoline, contrairement à ce que nous avons vu précédemment sur la régiosélectivité des réactions d'addition nucléophiles sur ce type d'intermédiaire. En fait, l'absence de THF ou de tout autre additif coordinant permet ici une complexation privilégiée entre le *n*-BuLi et le

²⁵⁰ Morrison, R. C.; Rahman, T. L. *Preparation of Organometallic and organobimetallic Compounds*. (Lithium. Corp. of America). U.S. Pat. 4, 976, 886, **1990**.

²⁵¹ Meyers, A.; Pansegrau, P. D. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4935-4938.

groupement directeur oxazoline, à l'origine de la régiosélectivité observée. L'utilisation de solvants éthers ne permet pas une telle sélectivité et les deux types de produits d'addition sont alors obtenus en mélange. Enfin, notons que l'excès de *n*-BuLi (3,0 éq.) contribue à solubiliser l'intermédiaire lithié généré au cours de la réaction, insoluble dans ce type de milieu comme le sont souvent les lithiens aromatiques.

En l'absence d'un autre groupement directeur, la métallation du chlorobenzène par le *n*-BuLi dans le cyclohexane ne se produit pas à température ambiante après 6 h de réaction. Si des résultats similaires ont été obtenus dans le toluène et l'hexane, il a été montré que l'ajout de petites quantités de THF ou de TMEDA dans le milieu réactionnel permet néanmoins la formation du benzyne attendu.²⁵² Slocum²⁵³ a mené de nombreuses études sur les réactions de métallation *ortho*-dirigées en milieu apolaire catalysées par des ajouts stœchiométriques et substœchiométriques de systèmes chélatants. Ces réactions dites de "*catalyses déficitaires*" consistent à réaliser des ajouts contrôlés de complexants, capables d'activer suffisamment le lithien, tout en garantissant la chélation du système basique avec le groupement directeur afin de maintenir une approche dirigée efficace. Les dérivés de l'anisole en particulier ont fait l'objet de nombreuses études à ce sujet.

Prenons le cas de l'anisole. L'anisole n'est pas métallée par le *n*-BuLi dans les solvants de type hydrocarbures à température ambiante. Néanmoins, l'ajout contrôlé de petites quantités de TMEDA de THF, de *N, N, N', N'', N'''*-pentaméthyl-diéthylène-triamine (PMDTA) ou de encore de (-)-spartéine a permis la formation du produit de métallation avec des rendements de métallation allant jusqu'à 94% (Tableau 3.9). Cependant, si le taux de métallation de l'anisole a généralement tendance à augmenter avec la quantité de THF introduite, des ajouts supérieurs à 3,0 équivalents ne se sont pas montrés bénéfiques. Pire, l'ajout du TMEDA en quantité supérieure à 0,2 équivalent s'est même avéré délétère. En fait, Slocum a montré que l'utilisation de quantités trop importantes en ligand est contre-productif, car contribue à saturer les complexes dimériques de *n*-BuLi générés, indisponibles donc pour chélater de manière efficace le groupement directeur méthoxy de l'anisole. De ces observations est ainsi né le terme de *catalyse déficitaire*.

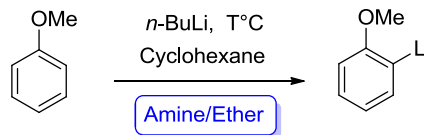
Notons dans le même temps, que l'utilisation de températures plus élevées, qui ne sont normalement pas utilisées pour ce type de réactions, a permis d'améliorer considérablement les

²⁵² Slocum, D. W.; Carroll, A.; Dietzel, P.; Eilerman, S.; Culver, J. P.; McCure, B.; Brown, S.; Holman, R. W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 865-868.

²⁵³ Slocum, D. W.; Reinscheld, T. K.; White, C. B.; Timmons, M. D.; Shelton, P. A.; Slocum, M. G.; Sandlin, R. D.; Holland, E. G.; Kusmic, D.; Jennings, J. A.; Tekin, K. C.; Nguyen, Q.; Bush, S. J.; Keller, J. M.; Whitley, P. E. *Organometallics* **2013**, *32*, 1674-1686.

résultats, comme cela est illustré avec le THF, et ce, même en l'absence d'activant : un rendement de métallation de 40% a ainsi pu être observé après 8 h de métallation à 60 °C, alors que 8-10% seulement sont obtenus à 22 °C dans les mêmes conditions (Tableau 3.9).

Tableau 3.9 : Influence des ligands sur la métallation de l'anisole dans le cyclohexane.²⁵³



Eq. Amine/Ether	T(°C)	Temps (h)	Métallation ^a (%)
-	22	8	8-10
-	60	8	40

1,0 THF	22	8	62
2,0 THF	22	6	78
3,0 THF	22	6	84
3,0 THF	45	6	90

0,2 PMDTA	22	6	94
0,2 (-)-Spartéine	22	6	92

^arendements calculés après piégeage du lithien avec le TMSCl

Enfin, nous devons signaler que l'utilisation contrôlée de ces systèmes "dopés" permet souvent l'accès à des sélectivités spécifiques dans les solvants apolaires. Toujours dans le contexte des métallations *ortho*-dirigées, le 1-méthoxynaphtalène et l'*ortho*-méthylanisole sont de bonnes illustrations (Figure 3.4).

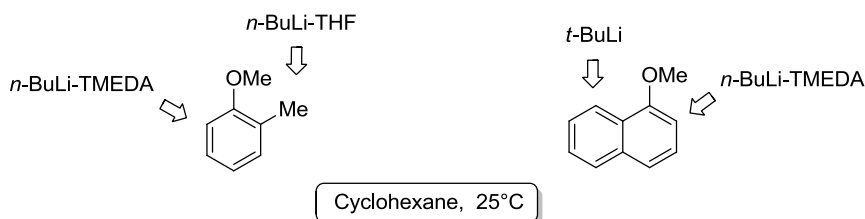


Figure 3.4 : Sélectivité des réactions de métallation dans le cyclohexane à 25 °C pour les systèmes du 1-méthoxynaphtalène et de l'*ortho*-méthylanisole.

Dans le cas de l'*ortho*-méthylanisole,²⁵⁴ le système [*n*-BuLi-TMEDA] favorise la formation du produit d'*ortho*-lithiation lorsqu'il est utilisé dans le cyclohexane, comme cela est classiquement observé dans le solvant THF. En revanche, l'ajout de seulement 2,0 ou 3,0 équivalents de THF dans le cyclohexane favorise la métallation latérale du substrat. Il est remarquable que la sélectivité inverse ait été rapportée avec un seul équivalent de THF. Si ces sélectivités restent dans l'ensemble assez moyennes, des résultats plus démonstratifs ont été décrits dans le cas du 1-méthoxynaphtalène.²⁵⁵

²⁵⁴ Slocum, D. W.; Wang, S.; White, C. B.; Whitley, P. E. *Tetrahedron* **2010**, 66, 4939-4942.

²⁵⁵ Shirley, D. A.; Cheng, C. F. *J. Organomet. Chem.* **1969**, 20, 251-252.

En effet, la métallation de ce dernier par le système [*n*-BuLi-TMEDA] dans l'hexane conduit à 99,3% de produit d'*ortho*-lithiation (position 2) contre 0,7% de *péri*-métallation (position 8). En revanche, lorsque le *t*-BuLi est employé comme base dans l'hexane sans aucun additif, un ratio de 1:99 pour les produits en C2 et C8 est obtenu. Signalons que la métallation du méthoxynaphtalène par le *n*-BuLi ne procède pas dans ce type de milieu en l'absence de système chélatant, bien que la proximité du substrat et de la base dans les agrégats générés reportés par Bauer dans ce type de solvant ait pu suggérer l'inverse, comme cela est le cas avec l'anisole.²⁵⁶

Dans ce contexte, le cas des diméthoxybenzènes mérite notre attention. En effet, contrairement à l'anisole ou au 1-méthoxynaphtalène, la métallation des 1,2- et 1,3-diméthoxybenzènes par le *n*-BuLi procède efficacement dans les solvants apolaires, et ce, en l'absence de quelque catalyseur que ce soit. Après 6 h de réaction à 25 °C dans l'hexane, Slocum²⁵⁷ a même reporté des résultats de métallation supérieurs à ceux obtenus pour le 1,2-diméthoxybenzène dans des solvants éthers classiques avec ou sans le ligand TMEDA.

En fait, ce qui est remarquable dans le cas de ces substrats, c'est que la désagrégation des clusters de *n*-BuLi est générée par le substrat lui-même, qui prend entièrement part à la stabilisation des structures dimériques résultantes sous la forme de complexes bidentates (Figure 3.5), qui ne peuvent pas se faire avec l'anisole. Ce processus, dénommé "*substrate-promoted metalation*", a été davantage mis en évidence lors de la métallation compétitive des systèmes de l'anisole et du 1,2-diméthoxybenzène (1,2-DMB) par 1 équivalent de *n*-BuLi dans l'hexane, à l'issue de laquelle la lithiation du 1,2-DMB était clairement privilégiée, bien qu'un effet de catalyse ait également été observé avec ce substrat pour la métallation de l'anisole.

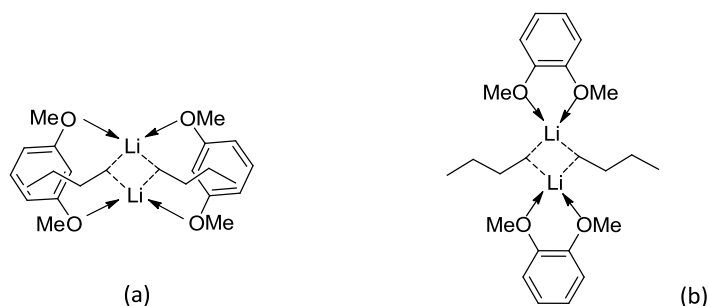


Figure 3.5 : Complexes bidentates du 1,3- (a) et du 1,2-diméthoxybenzène (b) formés dans un solvant non-polaire avec le *n*-BuLi.

²⁵⁶ a) Betz, J.; Bauer, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8699-8706. b) Bauer, W.; Schleyer, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7191-7198.

²⁵⁷ a) Slocum, D. W.; Ray, J.; Shelton, P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6071-6073. b) Slocum, D. W.; Dumbris, S.; Brown, S.; Jackson, G.; LaMastus, R.; Mullins, E.; Ray, J.; Shelton, P.; Walstrom, A.; Wilcox, J. M.; Holman, W. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8275-8284.

Intéressons-nous maintenant aux réactions d'échanges halogène/métal. Si ces réactions sont beaucoup plus rapides dans des solvants coordinants classiques, elles procèdent généralement un peu plus facilement que les réactions de métallation en milieux apolaires. Ainsi, si nous reprenons le cas des dérivés de l'anisole, l'ajout de *n*-BuLi sur l'*ortho* ou le *para*-bromoanisole donne les produits d'échange Br/Li après plusieurs heures de réaction à 25 °C dans l'hexane ou le pentane.²⁵⁸ Remarquons qu'avec le PhLi, le produit de métallation peut toutefois être obtenu de manière sélective dans le cas de la *para*-bromoanisole après 6 h de réaction à 60 °C dans l'hexane²⁵⁹ (Schéma 3.12).

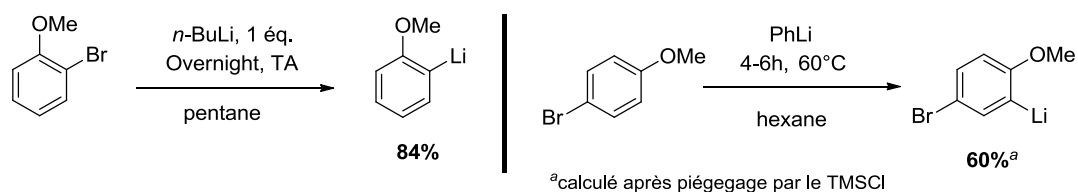


Schéma 3.12 : Lithiation des *ortho* et *para*-anisoles en milieu apolaire.

La *para*-Li-*N,N*-diméthylaniline peut également être obtenue par une réaction d'échange dans l'hexane à partir du dérivé bromé et du *n*-BuLi, sans l'assistance d'un système coordinant.²⁶⁰ 30 h de réaction à 25 °C sont cependant nécessaires pour obtenir 91% de produit lithié (rendement déterminé après hydrolyse du lithien formé). De la même façon, le produit d'échange du bromobenzène a été obtenu avec un rendement de lithiation tout à fait satisfaisant après 1,5 h de réaction dans le cyclohexane à température ambiante avec 1 équivalent de *n*-BuLi. Néanmoins, l'ajout de seulement 1 équivalent de THF rend la réaction presque totale.²⁶¹

Comme dans le cas des réactions de métallation, il a été montré en effet que les réactions d'échanges X/Li sont grandement facilitées par l'ajout de petites quantités de systèmes complexants. Bailey²⁶² a par exemple décrit la lithiation efficace du 1-bromo-4-*tert*-butylbenzène catalysée par divers systèmes éthers (Et₂O, THF, THP, MTBE) ajoutés dans des proportions variables dans l'heptane à 0 °C, avec le *n*-BuLi et le *t*-BuLi, alors que dans l'heptane pur, le taux de conversion est presque nul après 20 min. (Schéma 3.13).

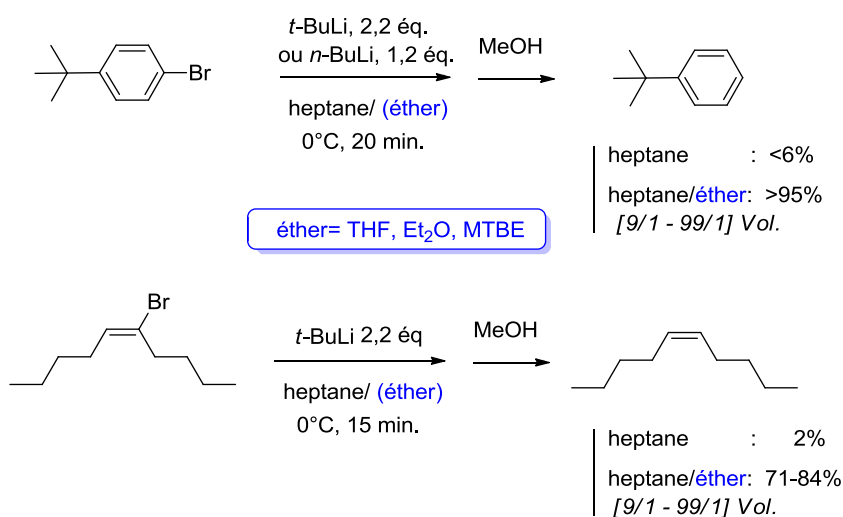
²⁵⁸ Glaze, W. H.; Ranade, A. C. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3331-3333.

²⁵⁹ Slocum, D. W.; Reece, T. L.; Sandlin, R. D.; Reinscheld, T. K.; Whitley, P. E. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1593-1595.

²⁶⁰ Giumanini, A. G.; Lercker, G. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3756-3760.

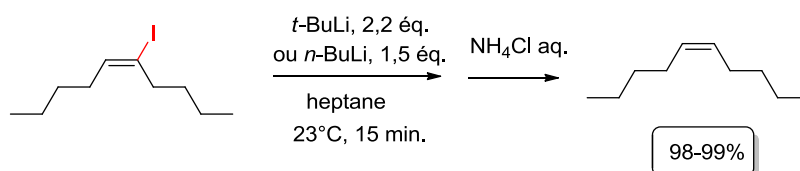
²⁶¹ Slocum, D. W.; Kusmic, D.; Raber, J. C.; Reinscheld, T. K.; Whitley, P. E. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4793-4796.

²⁶² Bailey, W. F.; Luderer, M. R.; Jordan, K. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2825-2828.



Schéma 3.13 : Influence du co-solvant sur la réaction d'échange du 1-bromo-4-*tert*-butylbenzène dans l'heptane²⁶²

Notons qu'une étude similaire a été menée sur la lithiation des halogénures vinyliques (Schéma 3.13).²⁶³ Ainsi, si la réaction d'échange Br/Li du (*E*)-5-bromo-5-décène avec le *t*-BuLi ne conduit qu'à quelques traces du produit attendu après 15 min. de réaction dans l'heptane à 0   C, l'ajout de petites quantités d'éthers a permis d'obtenir le produit de lithiation avec de très bons rendements au bout quelques minutes. La lithiation du (*E*)-5-iodo-5-décène, l'analogue iodé de ce dérivé, procède cependant très bien avec le *n*- et le *t*-BuLi dans l'heptane à température ambiante, et ce, sans additifs (Schéma 3.14). En effet, l'échange halogène-lithium des dérivés iodés est généralement plus facile que celui des dérivés bromés, ce qui est clairement démontré dans ce type de solvants.



Schéma 3.14 : Lithiation du (*E*)-5-iodo-5-décène dans l'heptane²⁶³

Dans ce contexte, Utimoto *et al.*²⁶⁴ ont décrit la préparation et la fonctionnalisation de plusieurs lithiens vinyliques obtenus à partir des iodures correspondants par des réactions d'échange I/Li dans l'hexane pur à 25   C avec le *n*-BuLi (Schéma 3.15). Peterson et Polt²⁶⁵ ont effectué des réactions similaires avec le *t*-BuLi dans le même solvant. Les bromures vinyliques donnent de moins bons résultats.

²⁶³ Bailey, W. F.; Luderer, M. R.; Uccello, D. P.; Bartelson, A. L. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2661-2666.

²⁶⁴ a) Yokoo, T.; Shinokubo, H.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Synlett.* **1994**, 645-646. b) Shinokubo, H.; Miki, H.; Yokoo, T.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11681-11692.

²⁶⁵ Peterson, M. A.; Polt, R. J. *Synth. Comm.* **1992**, *22*, 477-479.

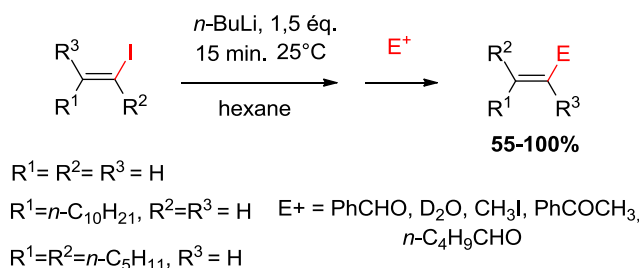


Schéma 3.15 : Lithiations des iodures vinyliques dans l'hexane²⁶⁴

Concernant les halogénures d'alkyle, on peut reporter la lithiation du 1-iodooctane décrite encore une fois par Bailey²⁶⁶ dans l'heptane avec le *t*-BuLi (Schéma 3.16). Si la réaction d'échange procède de façon modérée au bout de 20 min. à 0 °C dans l'heptane (52% de lithiation), l'ajout d'un co-solvant étheré a une nouvelle fois permis une accélération considérable de la réaction, accompagnée par ailleurs d'une diminution remarquable des produits secondaires de substitution. Enfin, si ces produits étaient encore présents à 0 °C, le retour à des conditions réactionnelles cryogéniques a permis leur disparition presque totale et l'accès à d'excellents rendements d'échange (98,5% à -78 °C).

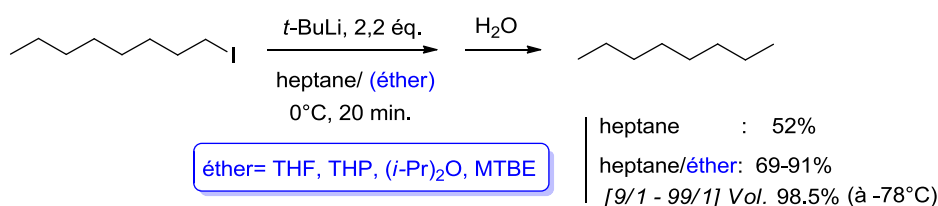


Schéma 3.16 : Echange halogène/métal du 1-iodooctane dans l'heptane avec un co-solvant étheré.²⁶⁶

Bien entendu, nous ne pouvons pas terminer cet exposé sans aborder le cas des hétérocycles, pour lesquels les effets de solvants sont évidemment tout aussi présents. En particulier, le cas de la 2,5-dibromopyridine ne peut pas être ignoré. En effet, une sélectivité tout à fait remarquable a été observée pour la réaction d'échange de ce dérivé avec le *n*-BuLi selon qu'un solvant coordinant ou non-coordinant était employé. Ainsi, si dans les solvants étherés usuels, c'est le produit de lithiation en C5 qui est généralement obtenu de façon majoritaire, Wang *et al.*²⁶⁷ ont montré que l'isomère 2-lithio pouvait être obtenu sélectivement (20:1) lorsque des solvants non coordinants tels que le toluène ou le dichlorométhane étaient mis en œuvre à -78 °C (Schéma 3.17).

²⁶⁶ Bailey, W. F.; Brubaker, J. D.; Jordan, K. P. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 681, 210-214.

²⁶⁷ Wang, X.; Rabbat, P.; O'Shea, P.; Tillyer, R.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4335-4338.

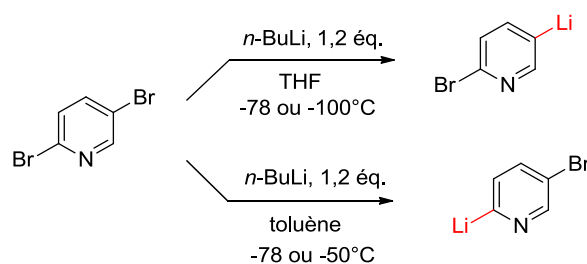


Schéma 3.17 : Influence du solvant sur la sélectivité de la réaction d'échange Brome/Lithium pour la 2,5-dibromopyridine.²⁶⁷

Dans les solvants éthers (Et_2O , THF,...), la 5-bromo-2-lithio-pyridine est souvent difficilement accessible en raison de l'isomérisation rapide du lithien vers la position 5, thermodynamiquement plus stable. En revanche, l'utilisation d'un solvant apolaire a un effet stabilisant sur le lithien généré en position 2, qui par conséquent a une tendance beaucoup plus faible à l'isomérisation. Remarquons que notre groupe a décrit une sélectivité tout à fait similaire avec ce substrat lorsque la superbasse $[\text{TMSCH}_2\text{Li-LiDMAE}]$ est mise en œuvre dans l'hexane à 0 °C, grâce à l'orientation et à la stabilisation du lithien par le ligand LiDMAE en position 2 (Figure 3.6).²⁶⁸

En l'absence de ce ligand, de mauvaises sélectivités sont obtenues avec cette base. D'ailleurs, ce système a également conduit à de bonnes sélectivités dans le cas de la 2,3-dibromopyridine.²⁶⁹ Concernant la lithiation des bromopyridines, il convient de noter que l'utilisation de la base TMSCH_2Li a permis la réalisation de plusieurs réactions d'échanges halogène/lithium dans l'hexane à 0 °C avec de très bons résultats, et ce, en l'absence de système coordinant.²⁶⁸

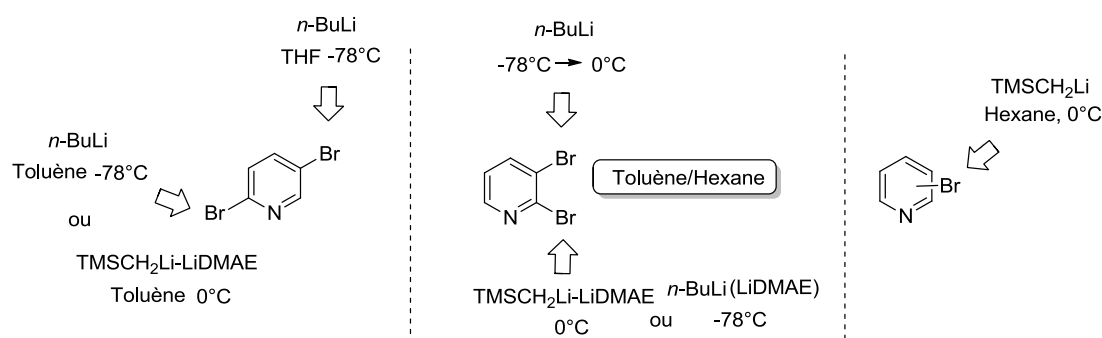


Figure 3.6 : Sélectivité de la lithiation des bromopyridines avec le TMSCH_2Li .

Le TMSCH_2Li est un système particulièrement intéressant pour la métallation de la pyridine car très peu nucléophile.²⁷⁰ Ainsi, si l'addition nucléophile du $n\text{-BuLi}$ sur la chloropyridine procède malheureusement toujours aussi bien dans l'hexane à 0 °C, aucun produit d'addition n'a été observé

²⁶⁸ Doudouh, A.; Woltermann, C.; Gros, P. C. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4978-4980.

²⁶⁹ Gros, P. C.; Elaachbouni, F. *Chem. Commun.* **2008**, 4813-4815.

²⁷⁰ Gros, P. C.; Fort, Y. *Current Organic Chemistry* **2011**, 15, 2329-2339.

dans ces conditions avec le TMSCH_2Li comme base. Néanmoins, la métallation des chloropyridines par cette base ne se produit que lorsque le système coordinant LiDMAE y est associé,²⁷¹ conduisant exclusivement aux produits de métallation pyridino-dirigée, exactement comme nous l'avons vu précédemment avec le système $[\textit{n}\text{-BuLi-LiDMAE}]$.^{233,272}

La formation d'un agrégat particulier avec ce ligand permet donc non seulement d'activer le système basique, mais également d'orienter la réaction de lithiation en alpha de l'azote pyridinique, ce qui est impossible dans les solvants coordinants traditionnels. Il est à noter que des sélectivités tout à fait encourageantes ont été obtenues avec ces systèmes basiques dans le cas des dialkylaminopyridines telles que la 4-DMAP et la (*S*)-nicotine (Figure 3.7).^{233,270} Si l'on considère l'exemple de la (*S*)-nicotine, sa lithiation dans l'hexane a lieu exclusivement en position 6 avec la superbase $[\textit{n}\text{-BuLi-LiDMAE}]$ à $-20\text{ }^\circ\text{C}$,²⁷³ alors que dans des conditions de métallation classiques, c'est la position 2 qui est déprotonée par le LTMP dans le THF. L'utilisation du TMSCH_2Li à $20\text{ }^\circ\text{C}$ dans le toluène permet la lithiation sélective de la position 4.²⁷⁴ Remarquons que des sélectivités tout aussi satisfaisantes ont été obtenues avec la (*S*)-6-chloronicotine.²⁷⁵

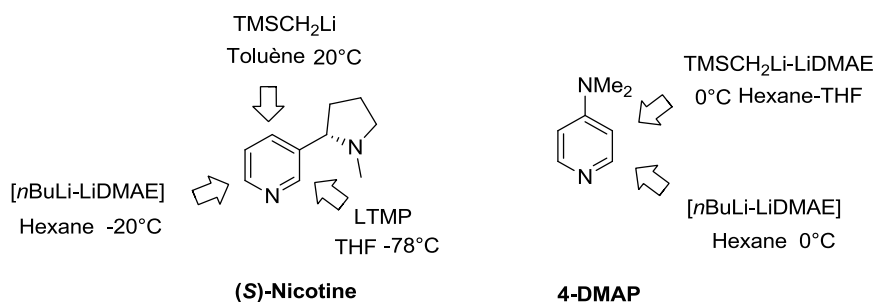


Figure 3.7 : Sélectivité des réactions de métallation de la (*S*)-nicotine et de la 4-DMAP avec les superbases $[\textit{n}\text{-BuLi-LiDMAE}]$ et $[\text{TMSCH}_2\text{Li-LiDMAE}]$ en milieu apolaire.

Ajoutons également que ces systèmes basiques ont bien entendu été appliqués à divers dérivés pyridiniques et ont permis d'obtenir des sélectivités originales, qui n'auraient pas lieu d'être dans des solvants éthers traditionnels.²¹¹

Pour finir, l'association des organolithiens avec des ligands externes chiraux, qui a naturellement découlé de ces études, a certainement donné accès à l'un des champs disciplinaires les plus

²⁷¹ Doudouh, A.; Woltermann, C.; Gros, P. C. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6166-6171.

²⁷² a) Choppin, S.; Gros, P. C.; Fort, Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 803-805. b) Choppin, S.; Gros, P. C.; Fort, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 603-606.

²⁷³ Fevrier, F. C.; Smith, E. D.; Comins, D. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5457-5460.

²⁷⁴ Gros, P. C.; Doudouh, A.; Woltermann, C. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4331-4335.

²⁷⁵ Wagner, F. F.; Comins, D. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *16*, 3562-3565.

importants de la chimie de ces composées qui est celui de la catalyse énantiosélective. Apparues pour la première fois à la fin des années 1960, et intensivement développées à partir des années 1980, les réactions de lithiation catalysées par un activant chiral ont mené au développement d'une vaste gamme de ligands asymétriques, parmi lesquelles la (-)-spartéine qui est encore aujourd'hui une référence importante. L'association de ces composés avec les réactifs organolithiens permet non seulement d'activer ces espèces par des phénomènes de désagrégation, comme nous l'avons étudié précédemment, mais également de générer un environnement chiral autour du dérivé lithié par la complexation du ligand avec ce dernier, qui est bien sûr l'élément fondamental de la sélectivité de ces réactions. Les réactions de déprotonations asymétriques et d'additions énantiosélectives des dérivés lithiés – résultant de la dualité basicité / nucléophilie de ces composés – ont fait l'objet de développements majeurs dans ce contexte et sont les deux principales applications de ces réactifs dans le domaine de la catalyse asymétrique. Ajoutons que le champ d'application de ces réactions est extrêmement vaste et a déjà fait l'objet de plusieurs revues et livres,²⁷⁶ auxquels nous nous référerons pour de plus amples informations.

3.3.2. Etude de la lithiation du 3-bromothiophène en solvant apolaire

Sur la base des rappels ci-dessus, deux options se présentaient donc à nous pour favoriser la réaction de couplage du 3-bromothiophène en milieu apolaire : 1) utiliser des temps de réaction plus longs et des températures élevées, ce qui ne semblait pas forcément très adapté à la manipulation des aryne envisagés, ou 2) ajouter un système chélatant de type base de Lewis pour désagréger les systèmes lithiés, solution *a priori* plus commode, et certainement plus prometteuse dans le cadre de notre projet vers la chiralité.

Naturellement, une des questions que nous devions nous poser avant de débiter nos travaux était de savoir en quel sens l'utilisation d'un solvant non-coordinant constituait une gêne dans cette réaction ; le problème venait-il du manque de réactivité des lithiens générés dans l'étape de couplage, ou plutôt de leur préparation? Effectivement, il s'agissait avant tout de savoir si le partenaire de couplage lui-même, le 3-lithiothiophène, était seulement formé.

Plusieurs méthodes décrivent bien la préparation du 3-lithio-thiophène à partir du *n*-BuLi et du 3-bromothiophène dans des solvants éthers.²⁷⁷ Dans leur étude, Wu *et al.*²⁷⁸ ont cependant montré

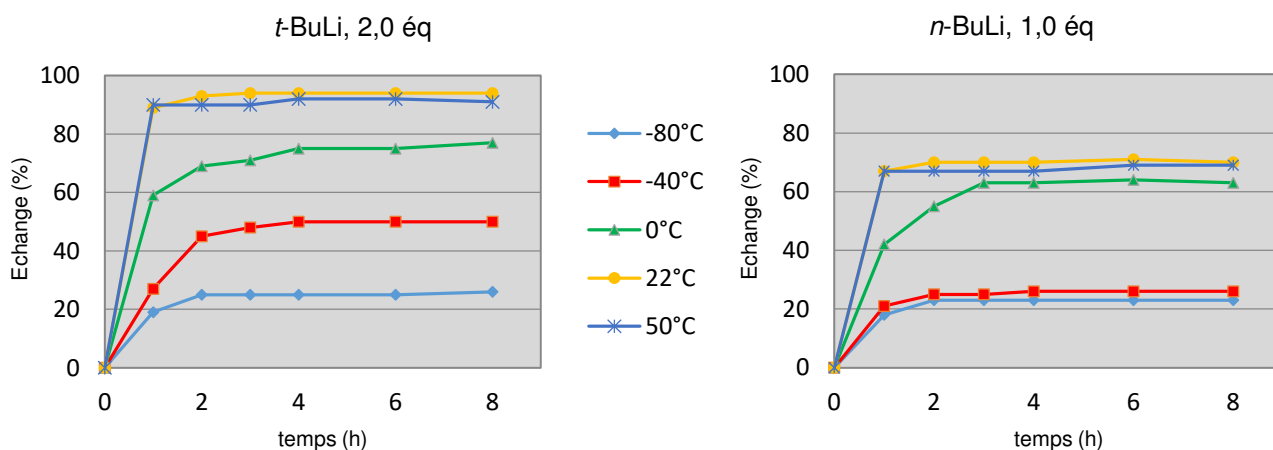
²⁷⁶ Par exemple: a) Beak, P.; Johnson, T. A.; Kim, D. D.; Lim, S. H. *Top. Organomet. Chem.* **2003**, *5*, 139-176. b) Tomioka, K. *Synthesis* **1990**, 541-549. c) Basu, A.; Thayumanavan, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 716-738.

²⁷⁷ a) Ritter, S. K.; Nofle, R. E. *Chem. Mater.* **1992**, *4*, 872-879. b) Moses, P.; Gronowitz, S. *Arkiv. Kemi.* **1961**, *18*, 119-132.

que la réaction d'échange brome/lithium avec le *n*-BuLi n'a pas lieu dans l'hexane au bout de plusieurs heures à température ambiante. Seule l'utilisation du THF comme co-solvant permet dans ce cas la formation du lithien attendu, et ce, sans isomérisation du dérivé lithié vers la position 2.

De notre côté, nous avons donc voulu vérifier dans un premier temps, si lithiation de ce substrat pouvait effectivement se produire dans les conditions de métallation utilisées pour notre réaction de couplage avec 2,0 éq. de *t*-BuLi et lorsque le toluène était employé comme solvant. Pour ce faire, nous avons réalisé plusieurs suivis de métallation du 3-bromothiophène dans le toluène avec le *t*-BuLi sur des durées allant jusqu'à 8 h et pour une gamme de températures variant entre -80 °C et 50 °C. Notons qu'une étude similaire a été effectuée en parallèle avec le *n*-BuLi à titre de comparaison. Les suivis ont été réalisés par analyses GC avec l'octane comme étalon interne, sur des prélèvements multiples effectués au cours du temps après hydrolyse (0 °C), afin de suivre la disparition du 3-bromothiophène. L'ajout du BuLi est toujours effectué à -80 °C ; à partir de cet ajout ($t = 0$ h), la température est ramenée à la température fixée et le suivi peut commencer. Les résultats sont rassemblés dans le graphique 3.1 ci-dessous.

Graphique 3.1 : Suivi GC de la réaction d'échange du 3-bromothiophène avec 2,0 éq. de *t*-BuLi ou 1,0 éq. de *n*-BuLi dans le toluène en fonction de la température et du temps.



Cette étude montre que la réaction d'échange du 3-bromothiophène s'avère difficile dans le toluène à la température de -80 °C, puisque 19% seulement du produit d'échange ont été détectés après 1 h de réaction à cette température, et avec 2,0 éq. de *t*-BuLi. Dans ces conditions, une valeur similaire de 18% a été obtenue avec 1,0 éq. de *n*-BuLi, mais dans les deux cas, peu d'évolution se produit après 8 h de réaction à cette température, temps au bout duquel 26 et 23% seulement de conversion

ont été relevées. Des températures plus élevées conduisent par contre à des résultats assez différents selon que 2,0 éq. de *t*-BuLi ou 1,0 éq. de *n*-BuLi sont employés pour la lithiation.

Ainsi, si le rendement de métallation augmente de façon conséquente et assez constante (~+20%) pour chaque palier de température avec le *t*-BuLi, l'évolution la plus nette est perçue à partir de 0 °C dans le cas du *n*-BuLi, pour laquelle une conversion de 64% en produit d'échange a pu être observée. L'utilisation d'une température de -40 °C s'est révélée peu avantageuse avec 1,0 éq. de *n*-BuLi, puisque seulement 26% d'échange sont atteints après 8 h de métallation, alors que 50% sont observés dans les mêmes conditions avec le *t*-BuLi. De même, au-delà de 0 °C, seuls 70 et 69% de conversion ont été relevés avec le *n*-BuLi au bout d'une durée similaire, tandis que 94% d'échange ont été atteints avec le *t*-BuLi. Quelles que soit la base et la température, le milieu réactionnel évolue très peu au-delà de 4 h de métallation. Par ailleurs, l'utilisation d'une température particulièrement élevée de 50 °C ne mène dans aucun cas à de meilleurs résultats qu'à 22 °C, la principale évolution pour ces températures ayant été constatée lors la remontée à température ambiante, pour laquelle la formation d'un solide – probablement le lithiothiophène – a été observée.

Il est important de signaler que si le rendement en produit d'échange n'évolue quasiment plus pour des températures supérieures à 0 °C (64% à 0 °C contre 69 et 70% à 22 et 50 °C) lorsque 1,0 éq de *n*-BuLi est mis en œuvre pour l'échange, la conversion en 3-bromothiophène est quant à elle totale. En fait, après analyses, nous avons observé qu'au-delà de 0 °C, c'est le produit de substitution nucléophile du lithiothiophène sur le bromure de *n*-butyle, résultant de la réaction d'échange, qui se forme de façon concomitante (isolé à hauteur de 30%) (Schéma 3.18, équ. (2b)).

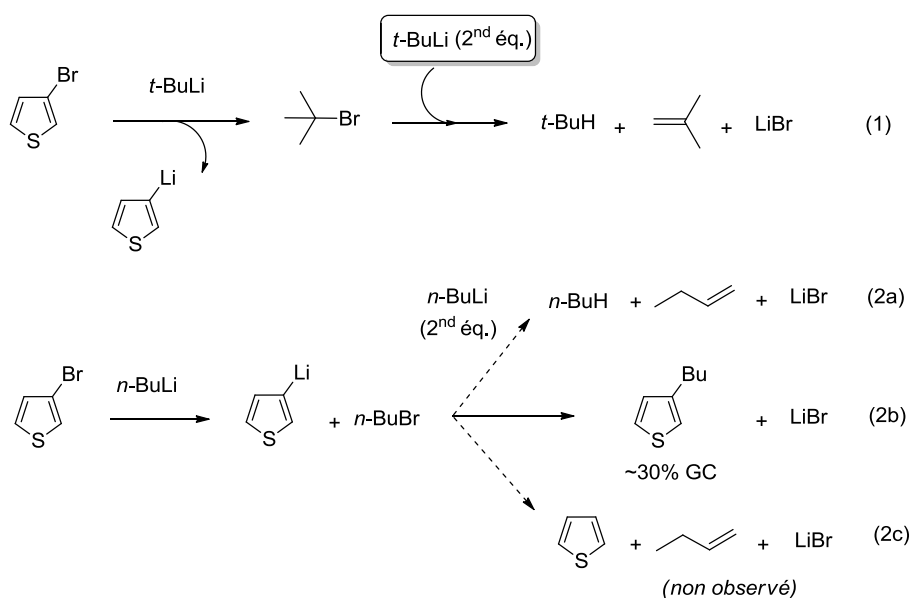
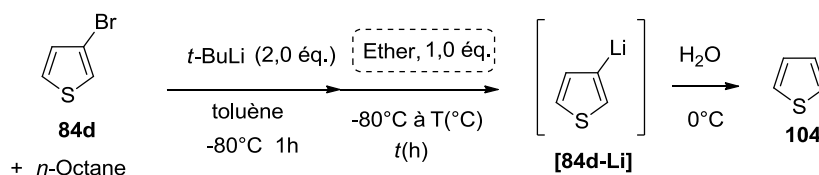


Schéma 3.18 : Réactions secondaires pour le *n*- et le *t*-BuLi à l'issue de l'étape de métallation.

Aucun produit de ce type n'a été observé avec le *t*-BuLi en raison de l'utilisation d'un second équivalent de base. Ce second équivalent permet l'élimination du bromure de *t*-butyle généré pendant l'échange, sous la forme d'isobutane, d'isoprène et de bromure de lithium (LiBr)²⁷⁹ et ainsi, le déplacement de l'équilibre réactionnel vers la formation du thiophène lithié. Avec un second équivalent de *n*-BuLi, une réaction similaire aurait certainement permis d'éviter la formation du sous-produit observé (éq. (2a)). Le thiophène lithié aurait également pu être consommé par une réaction d'élimination avec le bromure de *n*-butyle (éq. (2c)), néanmoins, le butène qui en aurait résulté n'a pas été observé.

En complément, nous avons étudié l'influence que pouvait avoir l'ajout de petites quantités d'un ligand ou d'un co-solvant de type éther sur cette réaction d'échange lorsque le *t*-BuLi (2,0 éq.) était employé comme base dans des conditions de lithiation analogues à celles mises en œuvre pour la réaction de couplage mais avec le toluène comme solvant. Ainsi, après une heure de métallation à -80 °C dans le toluène, l'ajout de 1 équivalent de THF ou de DME est réalisé dans le milieu réactionnel et un suivi GC du taux d'échange est effectué de la même façon que précédemment après hydrolyse à 0 °C. Les résultats sont regroupés dans le tableau 3.10.

Tableau 3.10 : Suivi GC de la réaction d'échange Brome/Lithium du 3-bromothiophène dans le toluène avec 1 équivalent de THF et de DME.



Entrée	Ether (éq.)	<i>t</i> (h)	T(°C)	3-BrThio (%) ^a 84d	Thio (%) ^a 104
1	-	0	-80	81	19
2	-	1h	-80	76	24
3	THF (1,0)	1h	-80	14	86
4	DME (1,0)	1h	-80	12	88
5	DME (1,0)	45 min.	-50	3	97

^aLes rendements en thiophène et 3-bromothiophène sont déterminés par la méthode de l'étalonnage interne avec l'octane comme étalon.

²⁷⁹ a) Seebach, D.; Neumann, H. *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 847-853. b) Bailey, W. F.; Punzalan, E. R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5404-5406.

Dans ces conditions, l'ajout d'un système chélatant a permis une accélération remarquable de la réaction d'échange, puisque seulement 1 h après l'ajout du ligand, des rendements de 86 et 88% du produit d'hydrolyse sont obtenues à -80 °C, et ce, avec seulement 1,0 éq. de THF et de DME respectivement. Dans les mêmes conditions, seulement 24% de conversion sont obtenues en l'absence d'additif. Le DME mène à des résultats très légèrement supérieurs que ceux obtenus avec le THF dans ces conditions (88% contre 86%), et l'effet le plus remarquable est obtenu par une élévation de la température jusqu'à -50 °C après l'ajout de ce ligand qui permet d'aboutir à un rendement de lithiation presque total (97%) après 45 min de réaction.

Finalement, ces résultats montrent assez clairement qu'en l'absence d'un système complexant efficace, la lithiation du substrat s'avère difficile dans le toluène si des conditions de temps et températures plus élevées ne sont pas employées. La suite de notre étude a donc consisté à évaluer la capacité de l'hétéroaryllithium formé à promouvoir l'étape de couplage avec le ligand.

3.3.3. Couplage Aryne en milieu apolaire : utilisation du ligand DME

Disposant de bonnes conditions de lithiation, il s'agissait d'appliquer la séquence à la réaction de couplage de l'hétérocycle thiophénique avec le 1,2-dibromobenzène dans le toluène. Ainsi, notre premier essai a consisté à réaliser la métallation du thiophène **84d** avec 2,0 éq. de *t*-BuLi à -80 °C dans le toluène pendant 1 h, puis à réaliser l'ajout de 1,0 éq. de DME dans les mêmes conditions. Après remontée de la température à -50 °C durant 45 min, le dibromobenzène **90a** (1,2 éq.) est alors introduit dans le milieu réactionnel à la même température dans le toluène. L'hydrolyse de la réaction est ensuite effectuée dans des conditions analogues après deux heures de réaction (Schéma 3.19).

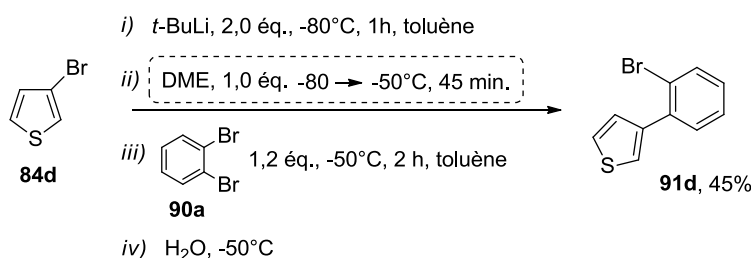


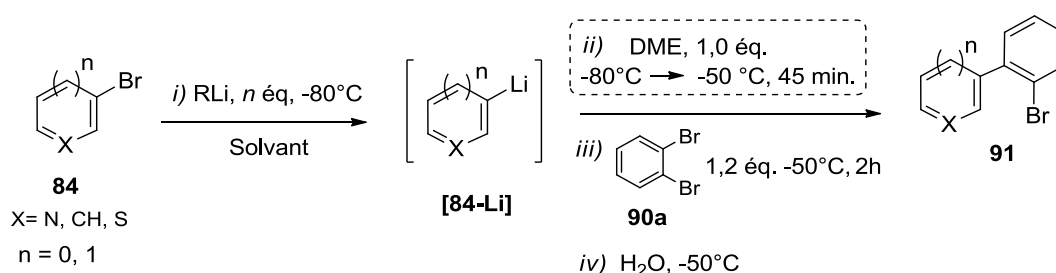
Schéma 3.19 : Couplage Aryne du 3-bromothiophène **84d** dans le toluène avec 1,0 éq. de DME.

Dans ces conditions, la formation de l'hétérobiaryle attendu **91d** a pu être observée avec un rendement de 45%. Si de meilleurs résultats avaient été obtenus précédemment avec le THF comme solvant (60%), il apparaît que la lithiation de **84d** constitue une étape limitante pour le couplage Aryne dans le toluène. Enfin, étant donné que la réaction d'échange du 3-bromothiophène est

quasiment totale avec l'ajout du DME, l'étape de couplage est très certainement tout aussi affectée par la nature du solvant.

Pour compléter cette exploration et confirmer les tendances observées, il nous a semblé important d'évaluer si l'effet du solvant sur la réaction de couplage pouvait être différent avec des dérivés aromatiques moins enrichis que le thiophène. La 3-bromopyridine **84b** et le bromobenzène **84a** soumis à une réaction d'échange Br/Li ont donc été engagés dans le couplage Aryne, d'une part dans le toluène pur et d'autre part dans le toluène en présence de DME (1,0 éq.). Les résultats obtenus sont comparés à ceux obtenus précédemment dans le THF dans le tableau 3.11.

Tableau 3.11 : Effets du solvant sur la réaction de couplage de la 3-bromopyridine **84b**, du bromobenzène **84a** et du 3-bromothiophène **84d**.



Entrée	Hétérocycle 84	RLi (<i>n</i> éq.)	Solvant	DME <i>n</i> éq.	Conv (%)	Produit 91	Rdt ^a (%)
1		<i>t</i> -BuLi, (2,0)	THF	0	65		60
2			toluène	0	4		0
3			toluène	1	48		45
4		<i>t</i> -BuLi, (2,0)	THF	0	30		26
5			toluène	0	0		0
6			toluène	1	17		15
7		<i>t</i> -BuLi, (2,0)	THF	0	45		44
8			toluène	0	0		0
9			toluène	1	39		36
10		(1,0)	THF	0	43		42
11			toluène	0	34		29
12			toluène	1	42		40

^a Rendements isolés après purification par chromatographie centrifugationnelle

Des tendances assez similaires à celles précédemment obtenues pour le thiophène **84d** ont pu être observées avec la 3-bromopyridine et le bromobenzène (entrées 1-9, Tableau 3.11). Aucun produit de couplage n'a pu être obtenu lorsque la réaction de couplage était réalisée dans le toluène pur. En revanche, bien que ces rendements restent encore assez faibles (15 et 36%), l'ajout de 1,0 éq. de DME a permis la formation des produits désirés à partir de la 3-bromopyridine et du bromobenzène respectivement (contre 26 et 44% dans le THF comme solvant). Le rôle du DME dans cette réaction apparaît donc tout aussi favorable au couplage de ces hétérocycles qu'à celui du thiophène. Encore une fois, il est difficile de savoir si ces résultats sont exclusivement la conséquence d'une étape de métallation effective, mais il est plus que probable que le DME intervienne pour beaucoup sur la réactivité des espèces lithiées dans l'étape de couplage.

Il est par ailleurs à remarquer que l'utilisation du PhLi – commercial à 1,8 M dans un mélange cyclohexane/*n*-dibutyléther-7/3 – mène au produit de couplage attendu à hauteur de 30% dans le toluène sans DME. L'ajout de DME (1,0 éq.) dans cette dernière séquence nous a toutefois permis de préparer le bromobiphényle **91a** avec un rendement de 40%, c'est-à-dire équivalent à celui de la séquence réalisée dans le THF comme solvant. Si ces résultats laissent penser que le ligand a également un effet positif sur l'étape de couplage, il reste cependant délicat d'attribuer la "pré-formation" du lithien au succès du couplage dans le toluène sans ligand, car la solution commerciale de PhLi utilisée contient partiellement un système étheré.

3.3.4. Evaluation des ligands pour le couplage Aryne du 3-bromothiophène dans le toluène.

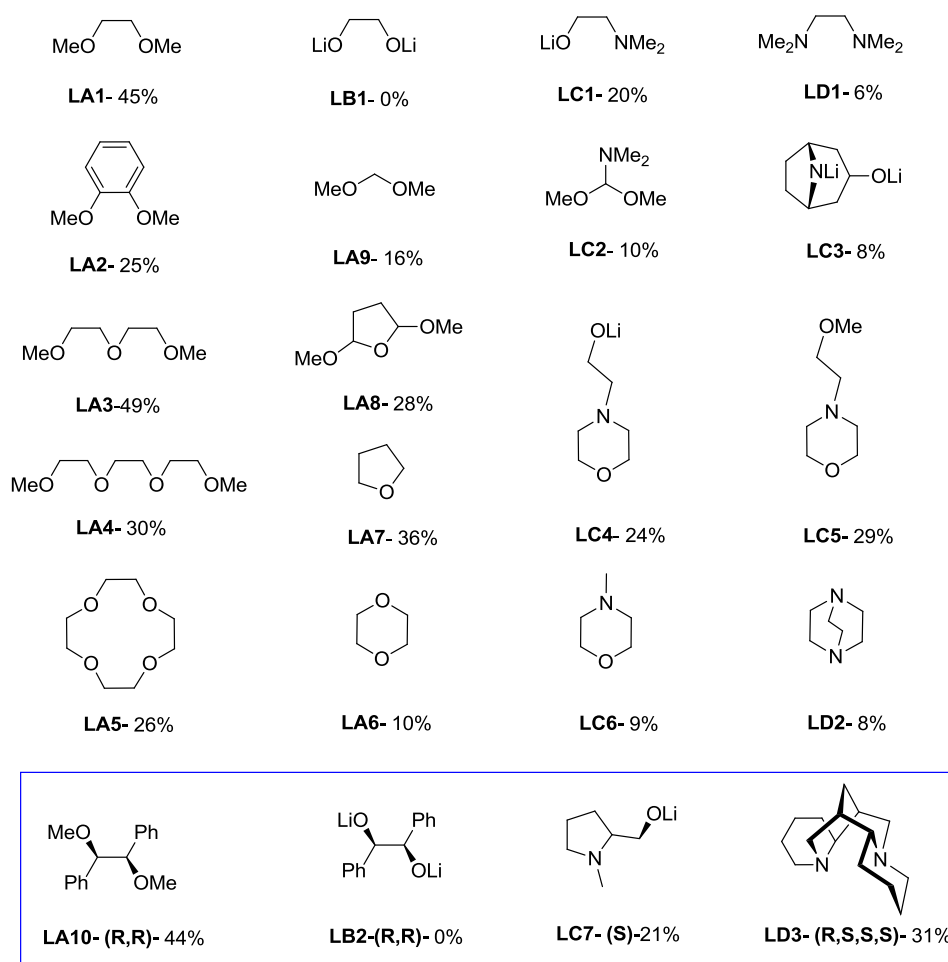
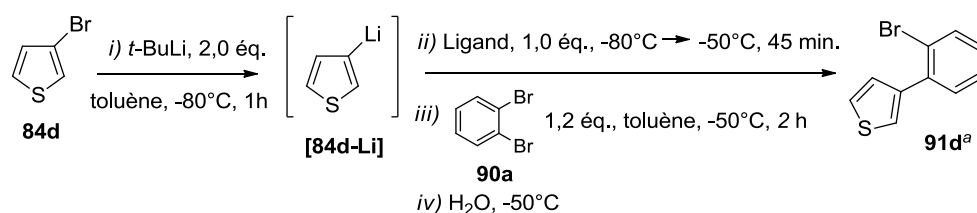
Fort de ces derniers résultats, nous avons porté notre attention sur une gamme variée de ligands pour évaluer leur influence dans la réaction modèle à partir du 3-bromothiophène au sein du toluène comme solvant.

Compte tenu des résultats encourageants obtenus avec le DME, nous avons décidé de commencer notre étude sur les analogues structuraux du DME reposant sur un simple pont éthylène, c'est-à-dire, comme décrit par Tomioka²⁸⁰ ou Alexakis,²⁸¹ formant un cycle à 5 chaînons par chélation avec le système lithié. L'objectif était d'évaluer l'influence de la nature des hétéroatomes du ligand dans la réaction de couplage. Les ligands bidentates **LA-LC1** constituaient cette première série (Schéma 3.20).

²⁸⁰ Shindo, M.; Koga, K.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9351-9357.

²⁸¹ a) Alexakis, A.; Tomassini, A.; Leconte, S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9479-9484. b) Praz, J.; Guénée, L.; Aziz, S.; Berkessel, A.; Alexakis, A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1780-1790.

Schéma 3.20 : Screening des ligands pour le couplage Aryne du 3-bromothiophène dans le toluène.



^aRendements isolés après purification sur chromatographie centrifugationnelle

* Nature des hétéroatomes

Si l'on considère tout d'abord l'analogue azoté du DME, il est clair que la présence des atomes d'azote ne semble absolument pas favorable à la réaction de couplage puisque seulement 6% de rendement ont pu être isolés avec le ligand TMEDA. Compte tenu de l'utilisation importante de ce ligand, ces résultats étaient décevants. Néanmoins, remarquons que l'influence négative du TMEDA sur la réaction de couplage a déjà été reportée une fois dans le couplage Aryne en série

biphénylique.²⁸² Nous avons alors évalué si le remplacement d'un atome d'azote du ligand TMEDA par un atome d'oxygène, conduisant à l'aminoalcool diméthylaminoéthanol (DMAE, **LC1**), pouvait mener à de meilleurs résultats. Dans ce cas, un rendement de 20% en **91d** a pu être obtenu. Néanmoins, si une influence favorable des atomes d'oxygène semble *a priori* ressortir de cette première analyse, le bis-alcoolate **LB1** s'est révélé totalement inefficace dans cette réaction. Nous avons donc décidé de concentrer la suite de cette étude sur divers ligands de type éthers et polyéthers afin d'évaluer l'influence structurale de ces composés sur la réaction de couplage.

* *Flexibilité de la structure*

Toujours basé sur un squelette bidentate analogue à celui du DME, nous avons poursuivi nos travaux en évaluant si une structure plus rigide pouvait affecter de manière différente la réaction de couplage en utilisant le 1,2-diméthoxybenzène **LA2** comme ligand. Compte tenu de la décroissance importante du rendement de couplage observée avec ce ligand (25% vs 45% avec le DME), la flexibilité du chaînon éthylène semble effectivement avoir son importance.

* *Nombre d'hétéroatomes*

Sur ce fait, nous avons poursuivi notre analyse en étudiant l'effet d'un nombre d'atomes d'oxygène croissant sur la base d'une structure toujours analogue à celle du ligand DME. En ce sens, les polyéthers **LA3** (diglyme) et **LA4** (triglyme) constituaient de bons candidats. La présence d'un chaînon méthoxyéthyle supplémentaire a effectivement conduit à une amélioration par rapport aux résultats obtenus avec le ligand DME (**LA3**, 49%) cependant, l'ajout de deux groupements de ce type a mené à de moins bons résultats (**LA4**, 30%).

* *Structures cycliques*

Sur la base d'un nombre d'atomes d'oxygène identique à celui du triglyme, nous avons ensuite évalué l'influence de son analogue cyclique : l'éther couronne 12-[cr]-4 **LA5**, qui est un complexant spécifique du lithium. L'influence d'une telle structure sur la réaction nous a toutefois semblé mineure ; pas "d'effet macrocyclique"²⁸³ comme cela aurait pu être imaginé, en comparaison à son analogue linéaire **LA4** pour lequel les rendements de couplage restent proches (**LA5**, 26% vs **LA4** 30%). L'utilisation d'un bis-éther cyclique de plus petite taille – l'analogue cyclique du DME **LA6**, le dioxane – ne s'est pas avéré plus favorable à la réaction de

²⁸² Yalcouye, B.; Berthelot-Bréhier, A.; Augros, D.; Panossian, A.; Choppin, S.; Chessé, M.; Colobert, F.; Leroux, F. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 725-732.

²⁸³ a) Schade, S.; Boche, G. *J. Org. Chem.* **1998**, 550, 381-395. b) Schade, S.; Boche, G. *J. Org. Chem.* **1998**, 550, 359-379.

couplage puisque seulement 10% de produit de couplage ont dans ce cas pu être isolés. La contrainte conformationnelle de ce ligand aurait pu être proposée pour expliquer ces résultats. Cependant, il est important de signaler que le point de fusion élevé de ce composé le rendait particulièrement peu soluble une fois ajouté au milieu réactionnel, c'est pourquoi une certaine réserve doit être gardée à l'égard de ce résultat.

D'un autre côté, le remplacement de l'un des atomes d'oxygène du dioxane par un (**LC6**, 9%) ou deux atomes d'azote (**LD2**) ne s'est pas avéré plus favorable à la réaction de couplage. En revanche, remarquons que le branchement d'une chaîne méthoxyéthyle (**LC5**, 29%) ou éthanolate (**LC4**, 24%) sur l'atome d'azote du ligand morpholine améliore considérablement les résultats, qui se rapprochent finalement assez bien de ceux obtenus avec le DMAE par exemple (**LC1**, 20%).

Globalement, si les groupements oxygénés de type éther s'avèrent plus favorables que les fonctions alcoolates, ils semblent également être de loin plus avantageux que les atomes d'azote. Par ailleurs, nous avons remarqué qu'un parallèle plus inattendu pouvait être tracé entre la gêne rencontrée précédemment avec la fonction amine de la DMAP et celle rencontrée dans cette étude avec les ligands de types amines et diamines. Ce n'est qu'après analyses GC, que notre suspicion a pu être confirmée pour les ligands TMEDA, DABCO ou encore DMAE, pour lesquels des produits d'addition ou de polyadditions sur l'aryne - résultants parfois en différents sels d'ammoniums - semblaient bien concorder avec les résultats d'analyses de GC-MS. Un exemple des produits analysés pour la réaction de couplage du 3-bromothiophène avec le ligand TMEDA est proposé à la figure 3.8.

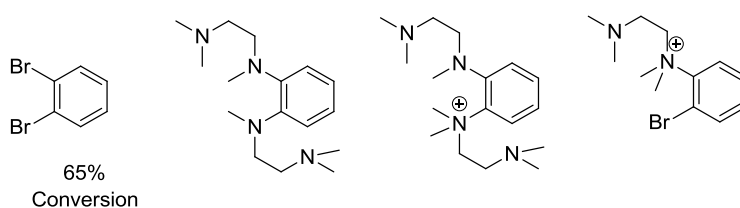


Figure 3.8 : Structures proposées après analyses GC-MS pour le couplage Aryne de **84d** dans le toluène avec le ligand TMEDA.

Signalons toutefois que les produits d'addition proposés n'ont malheureusement pas pu être isolés, c'est pourquoi nous devons garder une réserve sur ces analyses.

L'utilisation du THF comme éther conduit à des résultats relativement satisfaisants (**LA7**, 36%) en comparaison des autres ligands étherés évalués jusqu'à présent. Cependant, la présence de deux atomes d'oxygène supplémentaires sur ce ligand n'a pas mené à de meilleurs résultats (**LA8**, 28%) ;

si l'on compare cette valeur à celle obtenue pour le diglyme (**LA3**, 49%), des rendements plus importants sont obtenus pour ce dernier bien qu'un nombre d'atomes d'oxygène équivalent le constitue. En fait, si l'on considère le motif diméthoxyméthane à part (**LA9**), un rendement de seulement 16% est obtenu avec ce ligand alors que, rappelons le, 45% de rendement ont été observés avec le DME. Si ce dérivé porte un nombre d'atomes d'oxygène identique, il est clair que l'espacement entre ces derniers se révèle essentiel, et on peut imaginer qu'un chélate à quatre centres soit moins favorable que celui à cinq décrit par Tomioka.

* *Ligands chiraux*

Dans l'optique des perspectives de chiralité qui seront par la suite recherchées dans notre projet, nous avons décidé d'évaluer l'efficacité de plusieurs ligands asymétriques – en lien avec les ligands **LA-C1** précédemment examinés – sur la réaction de couplage. Dans ce contexte, le diéther de Tomioka (**LA10**) et la (-)-spartéine (**LD3**) présentent un intérêt particulier pour notre étude, compte tenu de leur efficacité en catalyse énantiosélective qui fait souvent de ces ligands des références dans le domaine. Utilisé dans la réaction de couplage modèle, le ligand **LA10** conduit à un résultat tout à fait satisfaisant (rendement de 44%) – se rapprochant très largement de celui obtenu avec l'analogue achiral DME. L'encombrement stérique de ce ligand ne semble pas jouer un rôle important.

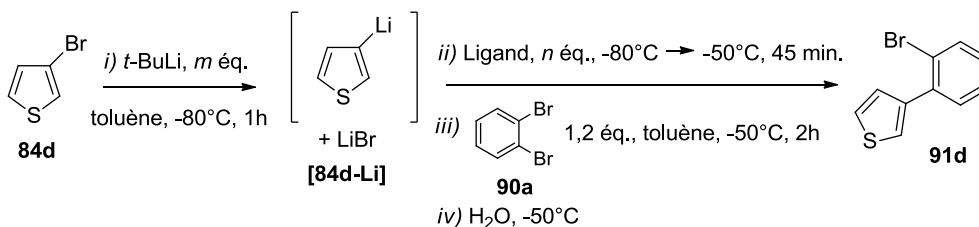
Comme on pouvait s'y attendre, l'utilisation de l'analogue bis-alcoolate **LB2** du diéther de Tomioka se révèle totalement inactif dans la réaction de couplage. Il est possible que ce ligand conduise majoritairement au produit d'addition sur l'aryne. Il est aussi intéressant de constater que l'aminoalcoolate **LC7** fournit le produit de couplage attendu avec un rendement tout à fait comparable à ceux enregistrés pour les aminoalcoolates **LC1** et **LC4**, structurellement proches du LiPM*. En définitive, le résultat le plus surprenant de cette série reste certainement celui obtenu avec le ligand (-)-spartéine **LD3**, pour lequel nous obtenons un rendement de 31%, nettement supérieur aux rendements obtenus avec les autres diamines. L'absence de produit d'addition sur l'aryne avec ce ligand explique très certainement ce résultat, qui pourrait être relié à l'encombrement stérique du ligand, ou à sa structure particulière en forme de coque, probablement défavorable à sa réaction d'addition sur l'aryne.

* *Stoechiométrie du ligand*

Le dernier point que nous avons voulu examiner dans notre screening est l'influence du nombre d'équivalents en ligand. Sur la base des résultats décrits ci-dessus, nous avons décidé d'étudier la

réaction de couplage avec un nombre variable d'équivalents en ligand pour les polyéthers **LA1**, **3**, **7**, **10** qui apparaissaient comme les meilleurs candidats. La réaction de couplage du 3-bromothiophène a donc été entreprise de la même manière que précédemment, mais pour une stœchiométrie en ligand variable selon les essais. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 3.12.

Tableau 3.12 : Effet du nombre d'équivalents en ligand sur le couplage du 3-bromothiophène dans le toluène



Entr\u00e9e	Ligand	Ligand <i>n</i> \u00e9q.	<i>t</i> -BuLi <i>m</i> \u00e9q.	Rdt ^a (%) 91d
1		0,5	2	26
2		1	2	45
3	<chem>COCOC</chem>	1	1	29
4		2	2	54
5		4	2	58
6		10	2	56
7		0,5	2	28
8		1	2	49
9	<chem>COCOCOC</chem>	2	2	57
10		4	2	60
11		10	2	58
12	<chem>COC(Oc1ccccc1)Cc2ccccc2</chem>	0,5	2	20
13		1	2	44
14		4	2	50
15	<chem>C1CCOC1</chem>	1	2	36
16		8	2	57

^a Rendments isol\u00e9s apr\u00e8s purification par chromatographie centrifugionnelle

Il apparaît immédiatement que l'utilisation d'un nombre d'équivalents croissant de ligand a un effet positif sur la réaction de couplage. Les ligands DME et diglyme en particulier, semblent suivre des tendances assez similaires lorsque le nombre d'équivalents en ligand est porté jusqu'à 10. L'emploi d'une quantité substoichiométrique en ligand mène toutefois à une chute considérable des résultats, et peu d'évolution sont relevées au-delà de 4 équivalents en ligand, qui s'avère finalement être la quantité optimale en ligand à utiliser pour cette réaction de couplage, avec les ligands DME, diglyme et Tomioka (entrée 5, 10 et 14, Tableau 3.12).

En lien avec la stœchiométrie de ces ligands, un point important, sur lequel nous ne nous sommes pas attardés précédemment est la présence du sel de lithium LiBr généré au cours de la réaction par l'utilisation de 2,0 éq. de *t*-BuLi, comme expliqué plus haut. Or, la présence de ce sel peut avoir un effet important sur la réaction puisque plusieurs études²⁸⁴ ont montré que ce sel pouvait complexer de façon préférentielle le ligand ajouté au milieu réactionnel, et réduire en conséquence la quantité effective de ligand présente dans le milieu, de quasiment un équivalent, soit autant que de sel. Une solution pour résoudre ce problème, consiste à augmenter le ratio [ligand : *t*-BuLi], soit en utilisant un plus grand nombre d'équivalent en ligand, soit en diminuant la stœchiométrie de la base. Si de meilleurs résultats sont bel et bien obtenus, comme nous l'avons vu, lorsqu'un nombre d'équivalents croissant en ligand est employé, l'utilisation de seulement 1 équivalent de *t*-BuLi (ratio [ligand : *t*-BuLi] = [1 : 1]) mène à des rendements plus faibles en produit de couplage (29%, entrée 3, Tableau 3.12) ce qui nous a naturellement amené à nous questionner quant au véritable effet de ce sel sur la réaction.

Une partie importante de notre travail est consacrée à l'effet de ces additifs sur la réaction de couplage, souvent moins rencontrés que les ligands dans le contexte de la chimie des organolithiens. Nous reviendrons en détail sur le problème du sel de lithium, et aborderons également de manière approfondie l'effet de sels plus originaux. Toutefois, un questionnement restait en suspend avant d'aborder cette étude : il s'agit de la nature du précurseur d'aryne utilisé dans la réaction, qui est finalement lui aussi la source d'un sel dans le milieu si l'on considère l'étape de formation de l'aryne.

3.3.5. Influence du précurseur d'aryne sur le couplage.

Jusqu'à présent, nous nous sommes exclusivement concentrés sur le précurseur dibromé **6a**, qui était un précurseur assez robuste et suffisamment fiable pour entamer cette étude. Cependant, une

²⁸⁴ a) Bailey, W. F.; Mealy, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6787-6788. b) Guyon, H.; Boussonière, A.; Castanet, A. S. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4949-4957. c) Stern, D.; Finkelmeier, N.; Stalke, D. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2113-2115.

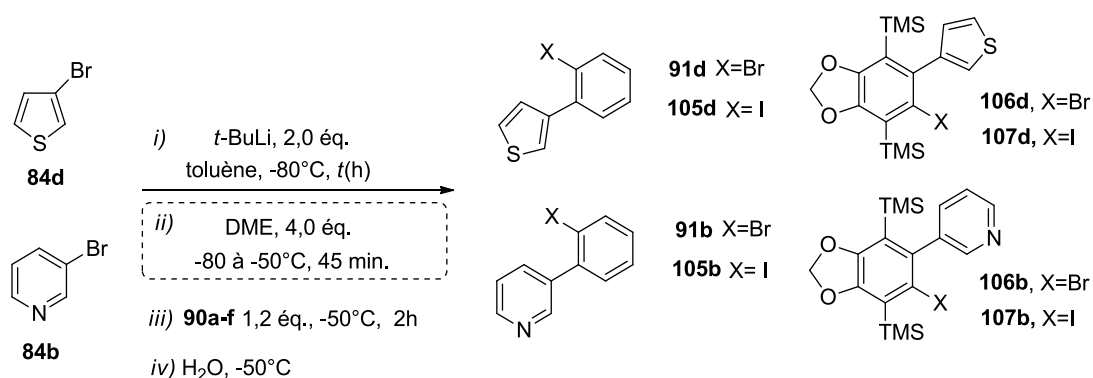
gamme assez variée de précurseurs pouvait être utilisée dans cette réaction, et, maintenant que nous maîtrisons mieux le couplage de quelques partenaires hétérocycliques, il était temps de nous intéresser à la nature du précurseur d'aryne, afin d'évaluer si des progrès pouvaient être envisagés.

Dans ce contexte, outre le partenaire dibromé **90a**, pris comme référence, nous avons étendu notre étude à cinq autres partenaires de couplage **90b-f**, se différenciant essentiellement par la nature du groupe partant. Ajoutons que dans l'optique de notre projet vers une version énantiosélective du couplage Aryne, deux précurseurs particulièrement encombrés (**90e** et **90f**) ont également fait l'objet de nos essais. Enfin, si cette étude s'adressait une nouvelle fois à l'hétérocycle de référence **84d**, le 3-bromothiophène, nous avons également souhaité travailler en parallèle sur la 3-bromopyridine afin d'évaluer l'influence du précurseur d'aryne sur cet hétérocycle π -déficient pour lequel les résultats de couplage étaient moyens dans les conditions initiales.

Des conditions analogues à celles employées jusqu'à présent avec le dibromobenzène **90a** ont été mises en œuvre, hormis dans le cas des précurseurs encombrés **90e** et **90f**, pour lesquels des temps de couplage plus longs étaient nécessaires. De plus, compte tenu des résultats obtenus précédemment sur l'analyse de la stœchiométrie des ligands, 4,0 éq. de DME, définie comme la quantité optimale en ligand pour cette réaction de couplage, sont désormais employés pour l'étape de métallation des hétérocycles dans le toluène. Remarquons que si des résultats légèrement améliorés ont pu être relevés pour le couplage avec le ligand diglyme, la disponibilité et le coût plus abordable du ligand DME justifiaient notre choix. Notons par ailleurs que plusieurs essais dans le THF ont également été réalisés à titre de comparaison.

La réaction de couplage a donc été réalisée de la façon suivante : les hétérocycles du thiophène **84d** ou de la pyridine **84b**, sont tout d'abord ajoutés à une solution de *t*-BuLi (2,0 éq., 1,7 M) dans le toluène à -80 °C. Après 1 h d'agitation à cette température, le DME (4,0 éq.) est ajouté au milieu réactionnel, toujours à -80 °C, avant que la température ne soit remontée à -50 °C durant 45 min. Le précurseur d'aryne **90a-f** (1,2 éq.) est alors ajouté au milieu réactionnel à cette température puis l'hydrolyse du milieu réactionnel est effectuée dans les mêmes conditions. Les résultats sont regroupés dans le tableau 3.13.

Jusqu'à 75% du composé attendu **105d** ont pu être isolés à l'issue de la réaction de couplage avec le précurseur **90b**, conduisant aux meilleurs résultats de la série. Un rendement de 79% a même été atteint avec ce composé lorsque le THF était utilisé comme solvant.

Tableau 3.13 : Influence du précurseur d'aryne sur le couplage du thiophène **84d** et de la pyridine **84b**.


Entrée	Précurseur d'aryne 90a-f	Produit 91/105-7d	Rdt ^b (%)	Produit 91/105-7b	Rdt ^b (%)
1		91d	58 (60) ^a	91b	21 (26) ^a
2		105d	75 (79) ^a	105b	32 (31) ^a
3		91d	71 (76) ^a	91b	33 (36) ^a
4		105d	63 (66) ^a	105b	30 (30) ^a
5		90e , X=Br 106d	0	106b	0
		90f , X=I 107d	0	107b	0

^a Rendements obtenus dans le THF comme solvant. ^brendements isolés après purification sur chromatographie centrifugationnelle

Si l'amélioration observée avec ce précurseur peut facilement être attribuée à la présence de l'atome d'iode, à l'origine d'une réaction d'échange plus rapide, le précurseur **90d**, pourtant iodé lui aussi, mène à des résultats moins bons (63%, entrée 4, Tableau 3.13) que son analogue bromé **90c**. Par ailleurs, notons que dans le cas du précurseur **90b**, le produit d'homocouplage **108** (Figure 3.9) est obtenu en proportion importante à l'issue de la réaction de couplage, et ce, avec les deux hétérocycles (12 et 29% respectivement à partir de **84d** et **84b**). Au contraire, seules quelques traces de ce type de sous-produits ont pu être détectées avec les précurseurs **90a**, **90c-d**.

Ce sont certainement les précurseurs encombrés **90e** et **90f** qui ont généré les plus grandes quantités et variétés de sous-produits. D'ailleurs, hormis ces sous-produits, aucun des produits de couplage attendus n'a été obtenu avec ces derniers précurseurs. Les principaux sous-produits ont fait l'objet d'analyses de spectrométrie de masse et ont été identifiés comme produits de réduction du précurseur dihalogéné (**109**), d'homocouplages (**111**), et surtout, de produits de dimérisations du précurseur (**110**). Ce dernier produit (**110**), qui n'a pas encore été observé jusqu'à présent, est obtenu de façon très importante dans le cas du précurseur iodé **90f** en particulier, pour lequel des rendements estimés entre 50 et 70% (respectivement à partir de **84d** et **84b**), par analyses GC, ont pu être proposés faute de purification effective pour ce composé.

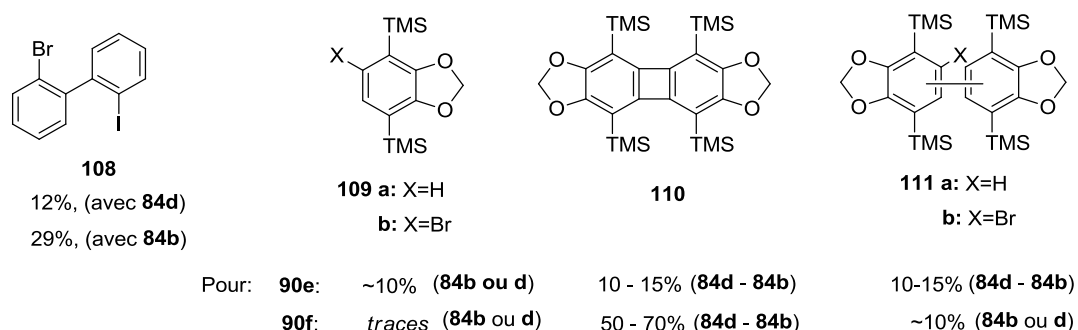


Figure 3.9 : Produits secondaires résultants du couplage des précurseurs **90b**, **90e** et **90f**.

Enfin, il est utile de noter que le mélange toluène-DME mène généralement à des résultats similaires à ceux obtenus dans le THF comme seul solvant.

En résumé, cette ouverture de la réaction de couplage à de nouveaux partenaires constitue une source d'amélioration importante pour le couplage Aryne avec le thiophène et la pyridine. Si le couplage des précurseurs plus encombrés s'annonce difficile, des résultats particulièrement encourageants ont pu être obtenus avec les iodo-bromo ou halogéno-trifluorobenzène **90b-d**. Les tendances générales relevées avec ces précurseurs varient assez peu selon la nature de l'hétérocycle.

Néanmoins, ces nouvelles avancées semblent davantage profiter au thiophène **84d**. Sur la base de ces résultats, nous nous sommes par la suite orientés vers l'examen de l'effet des sels sur le couplage Aryne.

3.3.6. Effets des sels.

3.3.6.1. Rappels sur les effets de sels observés avec les dérivés organométalliques polaires

L'idée de contrôler la réactivité des dérivés organométalliques en modifiant la structure des agrégats générés n'est pas nouvelle et a été largement exploitée au cours des dernières années. L'utilisation de complexants de type bases de Lewis a mené à des avancées fondamentales dans ce domaine, et si nous abordons ici ce sujet, c'est parce que la présence de sels dans le milieu réactionnel peut tout autant affecter les propriétés de ces dérivés.

Les réactifs turbo-Grignards/Hauser développés par Knochel *et al.*²⁸⁵ sont certainement les exemples les plus populaires de l'effet de ces additifs dans le domaine de la chimie organométallique polaire. En effet, l'ajout de LiCl sur certains magnésiens permet d'accroître considérablement leur réactivité vis-à-vis de substrats aromatiques ou (hétéro)aromatiques habituellement inertes avec ces bases, mais également de maintenir une bonne tolérance fonctionnelle avec ces composés. De façon plus générale, c'est certainement dans le domaine de la chimie des organolithiens que ces additifs sont le plus fréquemment rencontrés, car omniprésents dans les réactions de ces composés. De nombreuses études ont montré que ces sels, en particulier les halogénures de lithium, peuvent considérablement affecter la réactivité²⁸⁶ et la sélectivité²⁸⁷ de ces dérivés dans une multitude de réactions impliquant ces composés ; on peut par exemple citer les réactions d'énolisations, d'additions nucléophiles, ou encore d'*ortholithiations*.

En effet, Collum²⁸⁸ a montré que les réactions de métallation *ortho*-dirigées de plusieurs noyaux aromatiques halogénés peuvent être accélérées jusqu'à 100 fois avec le LDA lorsque quelques traces de chlorure de lithium sont présentes dans le milieu. Des améliorations similaires ont été

²⁸⁵ a) Haag, B.; Mosrin, M.; Ila, H.; Malakhov, V.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9794-9824. b) Krasovskiy, A.; Krasovskaya, V.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2958-2961. c) Clososki, G. C.; Rohbogner, C. J.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7681-7684.

²⁸⁶ a) Loupy, A.; Tchoubar, B. *Salt effects in organic and organometallic chemistry* VCH Publishers: New York, **1992**, pp 1-322. b) Glaze, W.; West, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4437-4437. c) Rathman, T. L.; Bailey, W. F. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 144-151. d) Stern, D.; Finkelmeier, N.; Stalke, D. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2113-2115.

²⁸⁷ Par exemple: a) Galiano-Roth, A. S.; Kim, Y.-J.; Gilchrist, J. H.; Harrison, A. T.; Fuller, D. J.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5053-5055. b) Hall, P. L.; Gilchrist, J. H.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9571-9574. c) Asensio, G.; Aleman, P. A.; Domingo, L. R.; Medio-Simon, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3277-3280.

²⁸⁸ Gupta, L.; Hoepker, A. C.; Singh, K. J.; Collum, D. B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2231-2233.

relevées par ce groupe pour l'addition du LDA sur des esters insaturés, posant alors un problème important concernant la contamination souvent insoupçonnée des réactifs commerciaux par ce genre d'additifs²⁸⁹ (Schéma 3.21).

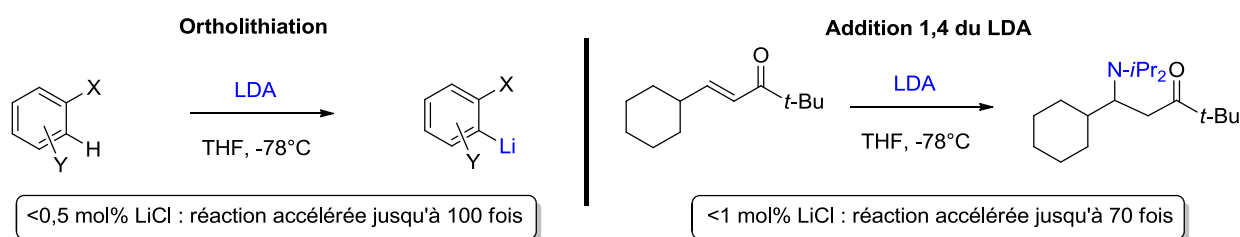


Schéma 3.21 : Catalyses des réactions du LDA par LiCl (Collum *et al.*²⁸⁸)

Notons que les sels contribuent également à augmenter la solubilité de certains dérivés lithiés, et peuvent donc également conduire à des améliorations de réactivité : l'addition de l'*iso*-BuLi sur la cétone décrit ci-dessous avec (87%) ou sans (55%) LiBr en est une illustration²⁹⁰ (Schéma 3.22).

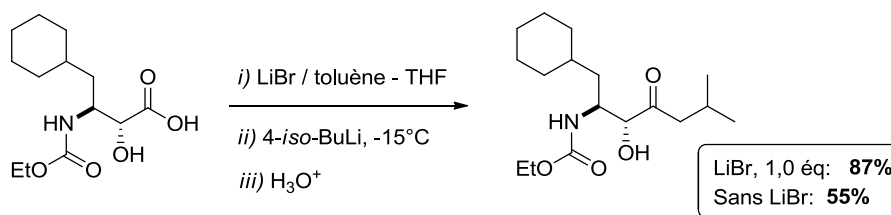


Schéma 3.22 : Solubilisation des intermédiaires lithiés par LiBr.²⁹⁰

Si des effets de catalyse tout aussi exceptionnels que ceux décrits par Collum ont été reportés pour la réaction du MeLi sur la 4-*tert*-butylcyclohexanone en présence de LiClO₄,²⁹¹ des effets d'inhibition et de perte de réactivité de plusieurs dérivés lithiés ont de la même façon pu être observés par l'ajout de ces sels,^{286,292} en particulier lorsque des excès molaires sont employés. Les sels ont en effet cette caractéristique de pouvoir affecter de manière aussi positive que négative les réactions des dérivés organométalliques.²⁹³ Selon la nature des substrats employés, leurs quantités ou encore selon les conditions réactionnelles développées, des effets totalement différents peuvent être attendus par l'ajout de ces additifs, c'est pourquoi l'effet des sels n'est souvent pas généralisable.

²⁸⁹ Ma, Y.; Hoepker, C. A.; Gupta, L.; Faggini, M. F.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15610-15623.

²⁹⁰ Schwindt, M. A.; Belmont, D. T.; Carlson, M.; Franklin, L. C.; Hendrickson, V. S.; Karrick, G. L.; Poe, R. W.; Sobieray, D. M.; Van De Vusse, J. J. *Org. Chem.* **1996**, *61*, 9564-9568.

²⁹¹ Ashby, E. C.; Noding, S. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4371-4377.

²⁹² a) Winkler, H. J. S.; Winkler, H. J. *Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 969-974. b) Hope, A.; Power, P. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5320-5324.

²⁹³ Hevia, E.; Mulvey, R. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6448-6450.

Dans le contexte des réactions de catalyses asymétriques, plusieurs auteurs ont décrits des effets bénéfiques par l'ajout des sels de lithium sur la sélectivité de plusieurs réactions de déprotonations²⁹⁴ ou protonations²⁹⁵ énantiosélectives. Koga *et al.*^{294c} ont par exemple décrit que des excès énantiomériques allant jusqu'à 87% peuvent être atteints lorsque seulement 0,6 éq. de LiCl sont ajoutés dans la réaction de déprotonation de la 4-*tert*-butylcyclohexanone par un amidure de lithium chiral, alors que seulement 44% d'*ee* sont obtenus en l'absence de sel (Schéma 3.23).

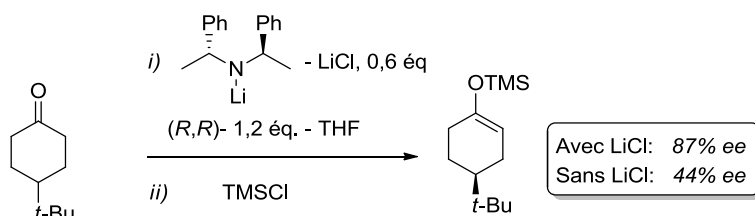


Schéma 3.23 : Effets de l'ajout de LiCl dans une réaction de déprotonation énantiosélective (Koga *et al.*^{294c})

En revanche, les groupes de Jackman²⁹⁶ puis de Maddaluno²⁹⁷ ont montré que ces sels contribuaient à diminuer la sélectivité de la réaction d'addition énantiosélective du MeLi sur le benzaldéhyde, suggérant une séquestration du ligand chiral employé par le sel de lithium introduit (Schéma 3.24).

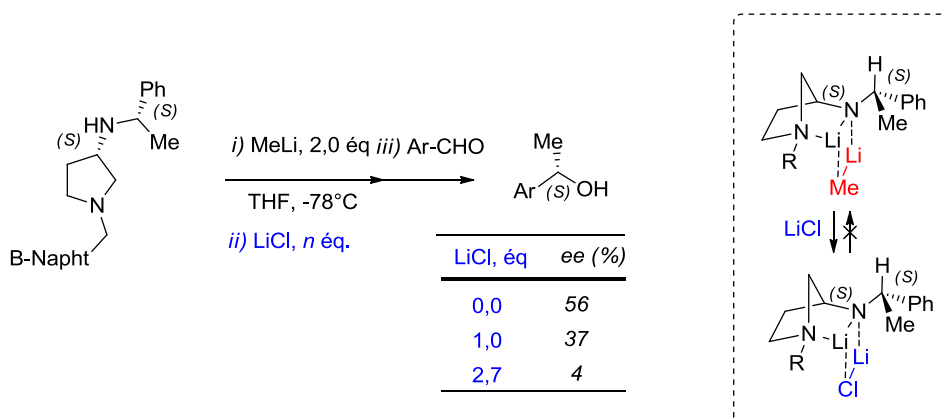


Schéma 3.24 : Effet de l'ajout de LiCl dans une réaction d'addition énantiosélective (Maddaluno *et al.*²⁹⁷)

²⁹⁴ a) Bunn, B. J.; Simpkins, N. S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 533-534. b) Majewski, M.; Lazny, R.; Nowak, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5465-5468. c) Sugawara, K.; Shindo, M.; Noguchi, H.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7377-7380. d) Toriyama, M.; Sugawara, K.; Shindo, M.; Tokutake, N.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 567-570.

²⁹⁵ a) Yasukata, T.; Koga, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 35-38. b) Yanagisawa, A.; Kikuchi, T.; Kuribayashi, T.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10253-10264. c) Yanagisawa, A.; Kikuchi, T.; Yamamoto, H. *Synlett* **1998**, 174-176. d) Asensio, G.; Aleman, P. A.; Domingo, L. R.; Medio-Simon, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3277-3280. e) Asensio, G.; Aleman, P. A.; Gil, J.; Domingo, L. R.; Medio-Simon, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9342-9347.

²⁹⁶ Ye, M.; Logaraj, S.; Jackman, L. M.; Hillegass, K.; Hirsh, K. A.; Bollinger, A. M.; Grosz, A. L. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6109-6116.

²⁹⁷ Paté, F.; Duguet, N.; Oulyadi, H.; Harrison-Marchand, A.; Fressigné, C.; Valnot, J.-Y.; Lasne, M.-C.; Maddaluno, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6982-6991.

De nombreuses études, à la fois spectroscopiques et théoriques, ont été menées au cours des dernières années afin de déterminer la structure des agrégats formés en présence de ces additifs.²⁹⁸ Des structures mixtes ont pu être relativement bien caractérisées. Pour autant, le comportement dynamique et les phénomènes précis selon lesquels ces composés interagissent au niveau moléculaire est fréquemment décrit de manière vague, à l’instar d’une “boîte noire” et l’effet des sels reste souvent inexplicé. Collum²⁹⁹ a envisagé plusieurs mécanismes de désagrégation possibles pour expliquer l’effet de catalyse observé par l’ajout de LiCl avec le LDA. Dans ce contexte, des études combinées de RMN/DFT menées par le groupe de Maddaluno³⁰⁰ ont effectivement permis de mettre en évidence la formation d’espèces monomériques de type [MeLi : LiCl] à partir des agrégats tétramériques du MeLi et dimériques du LiCl dans le THF. Cependant, il est clair que plusieurs points seront encore à élucider dans ce domaine au cours des prochaines années.

Il est important d’ajouter que si les sels ne sont pas volontairement introduits dans le milieu réactionnel, ou à l’origine de contaminations, ils peuvent tout simplement être générés au cours de la réaction. Un exemple particulièrement intéressant dans ce contexte est celui de l’addition énantiosélective de zincates sur le benzaldéhyde reportée dernièrement par Walsh *et al.*³⁰¹ (Schéma 3.25).

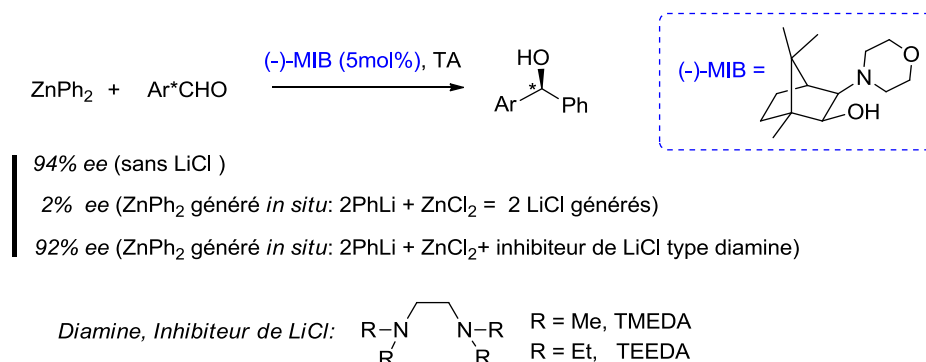


Schéma 3.25 : Effet du sel de lithium généré *in-situ* sur la réaction d’addition d’un zincate (Walsh *et al.*³⁰¹)

L’utilisation du sel de zinc ZnCl₂ permet ici de générer les zincates désirés à partir des dérivés aromatiques lithiés correspondants par une réaction de transmétallation. Toutefois, en l’absence d’un

²⁹⁸ *Etude des sels avec les alkylolithiums:* a) Novak, P. D.; Brown, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3793-3798. b) Eppers, O.; Günther, H. *Helv. Chim. Acta.* **1990**, *73*, 2071-2082. c) Desjardins, S.; Flinois, K.; Oulyadi, H.; Davoust, D.; Giessner-Prettre, C.; Parisel, O.; Maddaluno, J. *Organometallics* **2003**, *22*, 4090-4097. *Etude des sels avec les amidures de Lithium :* a) DePue, J. S.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5518-5524. b) DePue, J. S.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5524-5533. c) Pratt, L. M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 890-898.

²⁹⁹ Hoepker, A. C.; Gupta, L.; Ma, Y.; Faggini, M. F.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7135-7151.

³⁰⁰ Lecachey, B.; Oulyadi, H.; Lameiras, P.; Harrisson-Marchand, A.; Gérard, H.; Maddaluno, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5976-5983.

³⁰¹ Salvi, L.; Kim, J. G.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12483-12493.

système complexant supplémentaire de type diamine, le sel de lithium LiCl généré à l'issue de cette réaction ne permet pas d'obtenir des sélectivités acceptables. A ce propos, remarquons que le couplage *Aryne* qui fait l'objet de notre étude implique également la génération d'un sel de lithium lors de la génération de l'intermédiaire réactif aryne. Cependant, à l'issue de l'étude précédente effectuée sur la nature du précurseur d'aryne, ce facteur ne semble *a priori* pas affecter de manière notable la réaction de couplage.

Ce dernier exemple souligne également un point important concernant la réactivité des dérivés organométalliques vis-à-vis de certains sels. Comme nous venons de le voir, l'ajout d'un sel de zinc sur un dérivé lithié permet de générer des composés organozinciques par une réaction de transmétallation avec ce sel. C'est vrai pour le zinc, mais également pour d'autres sels, tels que les sels de cuivre. La formation de composés organocuvreux a mené au développement d'une branche entière de la chimie organométallique.³⁰² Les complexes "ates" formés avec ces composés ont pour la première fois été décrits par Gilman³⁰³ à partir des alkyllithiens et d'un sel de cuivre. La réactivité des composés résultants varie alors souvent considérablement de celle de l'organométallique de départ.

Un exemple fréquemment rapporté dans ce contexte est celui décrit par Kharasch³⁰⁴ en 1941, dans lequel la réaction entre un réactif de Grignard et une cyclohexanone α,β -insaturée conduit majoritairement le produit d'addition-1,4 lorsqu'un sel de cuivre (I) est ajouté au milieu réactionnel, alors que c'est le produit d'addition-1,2 qui est classiquement observé avec ces dérivés en l'absence de sel. Des sélectivités analogues ont bien entendu été observées à partir des dérivés lithiés. (Schéma 3.26)

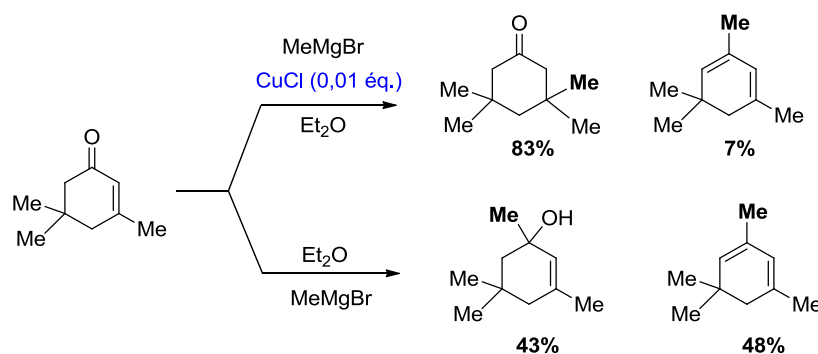


Schéma 3.26 : Influence d'un sel de cuivre sur la réaction d'addition d'un réactif de Grignard sur une cétone α,β -insaturée.³⁰⁴

³⁰² a) Krause, N. *Modern Organocopper Chemistry*, Ed. Wiley-VCH, **2002**. b) Normant, J. F. *Synthesis*, **1972**, 2, 63-80.

³⁰³ a) Gilman, H.; Straley, J. M. *Rec. Trav. Chim.* **1936**, 55, 821-834. b) Gilman, H.; Jones, R. G.; Woods, L. A. *J. Org. Chem.* **1952**, 17, 1630-1634.

³⁰⁴ Kharasch, M. S.; Tawney, P. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 2308-2316.

Pour conclure, on peut affirmer que si le problème des sels a été largement abordé au cours des dernières années, leurs effets restent encore aujourd'hui difficiles à expliquer. Un balayage rapide des derniers travaux décrits³⁰⁵ à ce sujet montre cependant que la situation évolue et que les progrès importants réalisés au cours des dernières années pourraient prochainement permettre de lever le voile sur le comportement des sels.

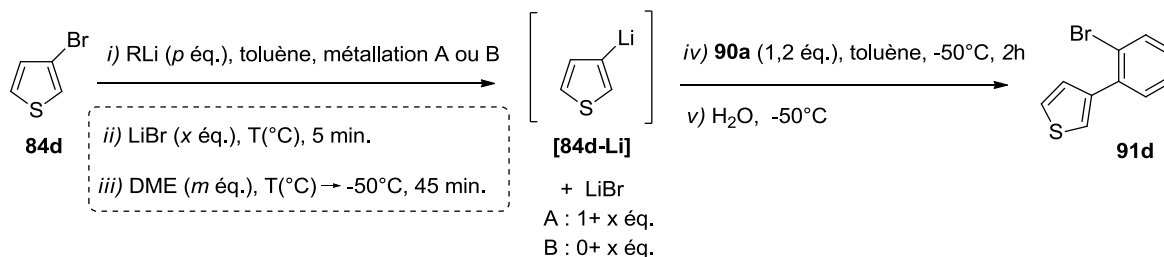
3.3.6.2. Influence du bromure de lithium sur la réaction de couplage du 3-bromothiophène.

Nous avons naturellement décidé d'étudier dans un premier temps l'influence du sel de bromure de lithium sur la réaction de couplage du 3-bromothiophène avec le précurseur dibromé **90a**. Afin de mieux comprendre l'effet de ce sel, nous avons commencé par examiner l'ajout d'un nombre d'équivalent variable en sel lors de la réaction de couplage.

Comme précédemment, la séquence a été réalisée avec 2,0 éq de *t*-BuLi (1) dans le toluène en présence de 4,0 éq. de DME d'une part, ou (2) dans le toluène pur d'autre part. Notons qu'en plus de la méthode classique de métallation (A) utilisant le *t*-BuLi (2,0 éq.) comme base pour la réaction de lithiation du 3-bromothiophène **84d**, nous avons également développé une étude parallèle empruntant une seconde voie de métallation²⁷⁸ (B) n'utilisant cette fois-ci qu'un seul équivalent de *n*-BuLi, afin d'éviter la formation de LiBr supplémentaire dans le milieu réactionnel. Cette méthode tient d'une certaine façon le rôle de "référence" dans cette étude, puisqu'elle ne contient *a priori* aucun sel. Les résultats sont décrits dans le tableau 3.14.

Considérons dans un premier temps les essais réalisés en présence de DME (entrées 3-7, Voie A, Tableau 3.14). Dans ces conditions, l'ajout de LiBr semble avoir un effet bénéfique sur le couplage, étant donné que jusqu'à 69% de rendement ont pu être obtenus lorsque ce sel est présent en large excès, soit une amélioration d'un peu plus de 10% par rapport au résultat initial obtenu sans ajout de sel supplémentaire (58%, entrée 3, Voie A). De plus, remarquons qu'avec des quantités de sel identiques présentes dans le milieu, une très bonne corrélation a pu être faite entre les résultats obtenus avec les deux voies de métallation, pour lesquelles des tendances très similaires ont pu être relevées. En particulier, une amélioration notable est observée pour des ajouts de sel supérieurs à 5,0 éq. pour lesquels les rendements passent de 60 à 67 ou 65% lorsque les voies A et B sont respectivement employées (entrées 6 et 7).

³⁰⁵ Par exemple : a) Gimbert, Y.; Lesage, D.; Fressigné, C.; Maddaluno, J. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8141-8147. b) Lesage, D.; Barozzoni-Consiglio, G.; Duwald, R.; Fressigné, C.; Harrison-Marchand, A.; Faull, K. F.; Maddaluno, J.; Gimbert, Y. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6441-6446.

Tableau 3.14 : Influence de LiBr sur la réaction de couplage réalisée selon la voie de métallation A ou B.

Entrée	Métallation A (<i>t</i> -BuLi) ^a			Métallation B (<i>n</i> -BuLi) ^a		
	DME (<i>m</i> éq.)	LiBr ^b (1 + x éq.)	Rdt (%) ^c 91d	DME (<i>m</i> éq.)	LiBr ^b (0 + x éq.)	Rdt (%) ^c 91d
1	0	1+ (1 à 4)	0	0	0 + (1 à 4)	0
2	-	-	-	4,0	0 + 0	40
3	4,0	1 + 0	58	4,0	0 + 1	56
4	4,0	1 + 1	58	4,0	0 + 2	58
5	4,0	1 + 2	60	4,0	0 + 3	59
6	4,0	1 + 4	67	4,0	0 + 5	65
7	4,0	1 + 9	69	4,0	0 + 10	67

^aMétallation A: *t*-BuLi (2,0 éq.) toluène, -80 °C, 1h; Métallation B: *n*-BuLi (1,0 éq.) toluène, -40 °C, 1 h. ^bNotons que 1,0 éq. de LiBr provenant de la formation de l'aryne est également à considérer en plus de cet ajout. ^cRendements isolés après purification sur chromatographie centrifugationnelle.

Toutefois, c'est certainement lorsque la réaction de couplage est réalisée en l'absence totale de ce sel que les effets de cet additif sont les plus spectaculaires. En effet, une chute de 18% est enregistrée dans ces conditions (entrée 2, Voie B) par rapport aux résultats obtenus avec 1,0 éq. de LiBr dans le milieu (entrée 3). Notons enfin que la présence du DME reste essentielle à la réaction puisqu'aucun des essais réalisés en l'absence de ce ligand n'a conduit au produit de couplage, et ce, quelle que soit la quantité de sel introduite dans le milieu ou le voie de métallation utilisée (entrée 1, Tableau 3.14).

En résumé, il est clair que si le DME s'avère indispensable à la réaction de couplage, le sel de lithium généré durant l'étape de métallation a également toute son importance dans cette séquence. Visiblement loin d'être une gêne dans cette réaction, comme nous avons pu l'imaginer précédemment, il semble que la présence simultanée du LiBr et du ligand DME soit à l'origine des effets positifs observés avec ces composés dans cette étude. Compte tenu de ces résultats

prometteurs, nous avons bien entendu envisagé par la suite d'étendre notre étude à d'autres dérivés salins, afin d'évaluer leur influence sur ce couplage.

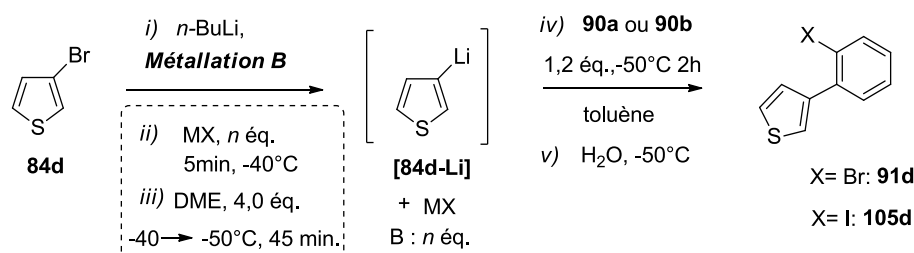
3.3.6.3. Effets d'une gamme de sels variés sur la réaction de couplage du 3-bromothiophène.

Outre les sels de lithiums (en particulier LiCl et LiBr), qui sont généralement les sels les plus fréquemment étudiés dans les réactions des dérivés organométalliques, peu de réactions de lithiations ont été décrites avec d'autres sels - encore moins dans le contexte de la chimie des arynes - c'est pourquoi l'extension de cette séquence à divers composés inorganiques s'annonce intéressante. Nous avons entrepris cette étude en deux temps.

Tout d'abord nous avons étudié l'influence de plusieurs halogénures alcalins : potassium, césium et lithium, pour lesquels les contre-anions chlorure et iodure ont également été évalués en plus de l'anion bromure, déjà étudié pour le lithium. Car si l'on mentionne fréquemment le caractère acide de Lewis des sels, leur caractère de base de Lewis est plus souvent négligé, et il nous a semblé important d'en étudier l'influence. Par ailleurs, plusieurs sels de métaux de transition, dont quelques espèces divalentes, ont fait l'objet d'une seconde analyse. Notons que cette étude a été réalisée sur la réaction de couplage du 3-bromothiophène selon la voie de métallation (B), afin d'éviter la présence concomitante du sel considéré avec le bromure de lithium (LiBr) généré par l'utilisation du *t*-BuLi. Par ailleurs, ajoutons qu'en plus du précurseur référent dibromé **90a**, cette étude a été réalisée en parallèle sur le précurseur **90b**, pour lequel de très bons résultats ont été obtenus précédemment, afin d'évaluer l'effet des sels sur ce dernier composé. Enfin, nous avons choisi de concentrer nos essais sur des ajouts de 2, 5 et 10 éq. en sel, qui représentent selon nous les valeurs les plus significatives, au vu des derniers résultats. Les résultats de cette première série sont rassemblés dans le tableau 3.15.

Commençons par analyser les résultats obtenus avec le précurseur de référence **90a** (entrées 1 à 4). Si l'on compare ces résultats à la valeur de référence de 40% enregistrée en l'absence de sel dans le milieu, l'ensemble de cette première série de sels montre clairement un effet bénéfique sur la réaction de couplage. Quelle que soit la nature du sel employé, on constate en effet une amélioration des résultats lorsqu'une quantité croissante de sel est ajoutée au milieu réactionnel. L'ajout de 2 éq. de sel conduit en général à la hausse la plus importante du rendement (entrée 2, Tableau 3.15).

Tableau 3.15 : Effet des halogénures de Li, K et Cs sur la réaction de couplage du 3-bromothiophène.



Entrée	Précurseur d'aryne 90a-b	MX <i>n</i> éq.	Li ^a			K ^a			Cs ^a		
			Cl	Br	I	Cl	Br	I	Cl	Br	I
1		0					40				
2		2	62	58	59	65	60	62	69	69	56
3		5	67	65	67	74	68	75	73	76	69
4	90a	10	70	67	69	73	70	76	77	78	68
5		0					52				
6		2	65	76	60	78	63	73	67	46	58
7	90b	5	78	80	74	89	85	85	85	52	61
8		10	80	81	75	92	85	81	87	55	63

^aRendements isolés après purification par chromatographie centrifugationnelle.

Le passage de 2 à 5 éq. de sel mène à des améliorations plus modérées (~+10%), tandis que peu d'évolution (+1 ou 2%) sont relevées entre 5 et 10 éq. de sel, suggérant que la quantité effective³⁰⁶ de sel dans le milieu atteint son maximum pour 5 éq. Remarquons que si les résultats ont été classés selon la nature du cation, l'effet des sels ne se réduit certainement pas à la nature de celui-ci, comme nous l'avons déjà signalé. Cependant, les résultats obtenus semblaient davantage gouvernés par la nature du cation que par celle de son contre ion.

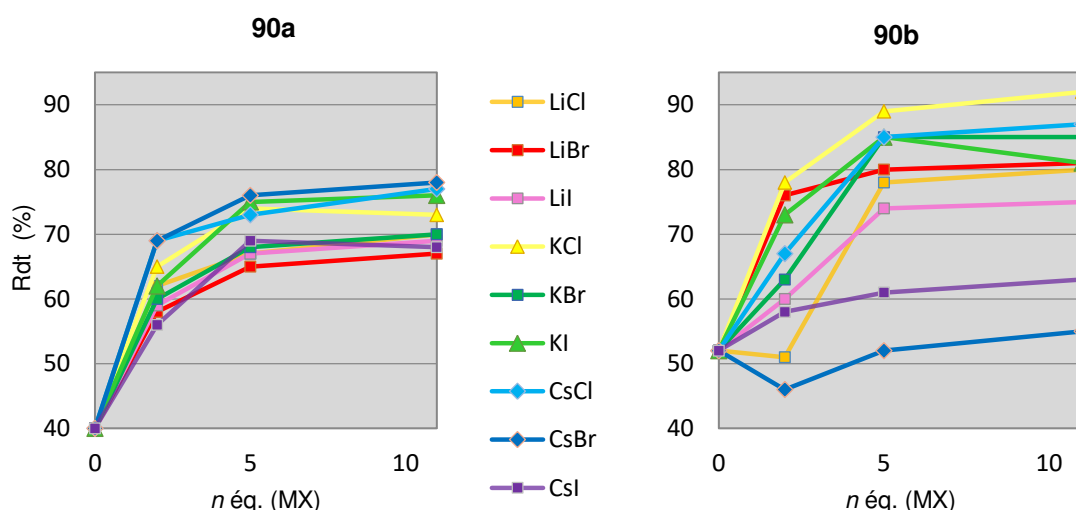
Globalement, trois tendances principales semblent se dégager de ces résultats :

- La première (en bleue, Tableau 3.15) est similaire à celle décrite précédemment pour le LiBr et regroupe les autres sels de lithium, le KBr et le CsI, pour lesquels une évolution tout à fait comparable peut être observée entre 0 et 10 éq. de sel ajouté. Ces résultats atteignent généralement des valeurs proches de 70% avec 10 éq de sel.

³⁰⁶ Par le terme de "quantité effective" de sel, nous entendons la quantité de sel qui entre en jeu dans la réaction, et qui a donc un effet sur cette dernière.

- Un second groupe (en vert) rassemble les deux autres sels de potassium : KI et KCl, pour lesquels une évolution un peu plus importante que les sels précédents est relevée à partir de 5 éq. (entrées 2 et 3, Tableau 3.15).
- Finalement, les sels de césium CsCl et CsBr (en rouge) mènent aux meilleurs résultats de cette série (77 et 78% pour 10 éq. entrée 4). Dans le cas de ces sels, la principale hausse des rendements est observée dès l'ajout de 2 éq de sel (+29%, entrée 2). A nombre d'équivalents égal, des évolutions plus faibles sont observées pour les autres sels (+20% en moyenne pour 2 éq., entrée 2). Au-delà de 2 éq., des tendances comparables à celles obtenues avec les autres sels ont été relevées. Par souci de clarté, des représentations graphiques des résultats ont été proposées sur le graphique 3.2 ci-dessous.

Graphiques 3.2 : Effets des halogénures de Li, Cs et K sur les précurseurs d'aryne **90a** et **90b**.



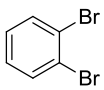
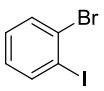
Dans le cas du précurseur **90b** (entrées 5-8 du tableau 3.15), des résultats beaucoup plus hétérogènes ont été observés. Tout d'abord, comme avec **90a**, l'essai de référence réalisé en l'absence de sel (52%, entrée 5, Tableau 3.15) a conduit à des résultats bien inférieurs à ceux obtenus avec 2 éq. de LiBr (76%, entrée 6). Une nouvelle fois, une tendance positive des résultats a été observée par l'ajout d'un nombre croissant d'équivalents en sel, peu d'évolution étant toujours à remarquer entre 5 et 10 équivalents.

Dans l'ensemble, les résultats apparaissent plus dispersés que lors de notre dernière analyse et semblent avant tout dépendre de la nature propre de chaque sel. Si l'on regroupe ces valeurs selon la nature du cation, les sels de lithium mènent globalement aux tendances relatives les plus proches. Des rendements approchant des valeurs de 80%, sont généralement obtenues avec l'ajout de 10 éq. de sel, bien que des résultats légèrement en-dessous ont été obtenus avec l'iodure de lithium (75%, entrée 8). Les sels de potassium fournissent de meilleurs résultats, les rendements avoisinant 85%

avec l'ajout de 5 éq. de sel. Toutefois, le chlorure de potassium est certainement le meilleur sel de cette série étant donné qu'une amélioration de presque 40% a pu être relevée avec 5 et 10 éq. de ce sel (89 et 92% respectivement entrée 7 et 8, Tableau 3.15) par rapport à la valeur de référence (52%, entrée 5). Les sels de césium conduisent aux résultats les plus hétérogènes. L'utilisation du chlorure de césium CsCl mène à des rendements presque aussi bons que ceux obtenus avec les sels de potassium (87%, entrée 8). En revanche, les bromure et iodure de césium ont une influence différente. Alors que CsBr conduit aux meilleurs résultats de la série avec le précurseur **90a**, dans le cas du précurseur d'aryne **90b**, la réaction n'est que marginalement affectée par la présence de ce sel (+3% de rendement seulement avec 10 éq., entrée 8). Un rendement plus faible par rapport à la valeur de référence (52%, entrée 5) a même été relevé par l'ajout de 2 éq. de ce sel (46%, entrée 6). Si des résultats légèrement supérieurs ont pu être obtenus avec l'iodure de césium CsI, l'évolution est faible lorsque le nombre d'éq. en sel est amené à 10 éq. (63%, entrée 8). Notons que l'ion chlorure se trouve souvent parmi les sels menant aux meilleurs résultats. Collum²⁹⁹ considère l'ion chlorure comme une base de Lewis non encombrée en raison de sa petite taille par rapport aux autres anions - cas de LiCl - et il a effectivement été suggéré que ces propriétés pouvaient affecter la complexation et la capacité de ce sel à désagréger les espèces en présence.

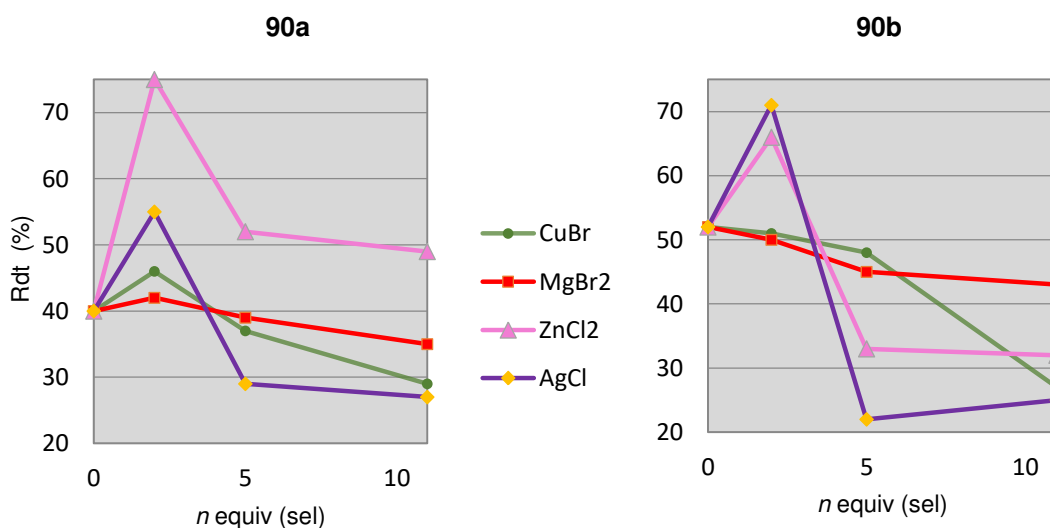
Pour terminer cette étude sur les effets de sels, nous avons abordé l'étude de l'influence de sels basés sur des métaux de transition et de sels divalents : les halogénures de cuivre (CuBr), de magnésium (MgBr₂), de zinc (ZnCl₂) et d'argent (AgCl). L'étude s'est déroulée de la même manière que précédemment et seule la nature et la quantité de sel sont les variables. Les résultats sont regroupés dans le tableau 3.16, et dans le graphique 3.3.

Tableau 3.16 : Effets des halogénures de cuivre, de magnésium, de zinc et d'argent sur la réaction de couplage du 3-bromothiophène.

Entrée	Précurseur d'aryne 90a-b	MX <i>n</i> éq.	Br^a		Cl^a	
			CuBr	MgBr ₂	ZnCl ₂	AgCl
1		0			40	
2	 90a	2	46	42	75	55
3		5	37	39	52	29
4		10	29	35	49	27
5		0			52	
6	 90b	2	51	50	66	71
7		5	48	45	33	22
8		10	27	43	32	25

^aRendements isolés après purification par chromatographie centrifugationnelle.

La mise en œuvre de ces sels mène à des tendances radicalement différentes de celles obtenues précédemment. En effet, l'utilisation d'un nombre d'équivalents en sel croissant tend ici à diminuer les rendements en produit de couplage. Ce ne sont que lorsque de "petites quantités" de sel (2,0 éq.) sont ajoutées à la réaction que des effets bénéfiques ont été observés. En particulier, ZnCl₂ et AgCl conduisent à des progrès significatifs lorsque 2 éq. de sel sont employés (entrées 1 et 6, Tableau 3.16), rendements finalement comparables à ceux obtenus précédemment avec les sels alcalins. Au-delà de 2 éq. de sel, les résultats chutent de manière spectaculaire, en particulier lorsque le précurseur **90b** est utilisé. Les sels de cuivre et de magnésium mènent quant à eux à des baisses plus faibles, mais peu d'améliorations résultent de l'emploi de 2 éq. de ces sels (Graphique 3.3).

Graphiques 3.3 : Effets des halogénures de Cu, Mg, Zn et Ag sur les précurseurs d'aryne **90a** et **90b**.

En résumé, cette étude sur les sels ouvre assurément sur un domaine bien plus vaste que cela n'a initialement été envisagé. Si l'explication de ces résultats réside très certainement dans la formation d'agrégats mixtes avec les sels, la présence concomitante de ces espèces, avec le ligand et l'ensemble des intermédiaires lithiés générés dans le milieu réactionnel rend naturellement tout type d'interprétation difficile à ce stade de notre étude sans l'appui de techniques spectroscopiques ou de calculs théoriques. Néanmoins, quelques recherches bibliographiques montrent assez clairement la capacité que peuvent avoir certains dérivés alcalins à générer des agrégats mixtes polymétalliques avec les dérivés organométalliques.³⁰⁷ Par ailleurs, la formation de complexes "ates" de type cuprates a déjà été décrite avec les sels de cuivre, de mêmes que la formations de zinciques avec les sels de zinc, mais il est difficile de conclure quant aux effets que peuvent avoir de telles espèces dans la réaction de couplage.

Une étude plus approfondie aurait certainement mérité que l'on s'intéresse de plus près à l'effet de quantités substoichiométriques de ces sels sur la réaction. En particulier dans le cas des sels de zinc et d'argent, pour lesquels les quantités les plus faibles en sel sont les plus bénéfiques à la réaction. L'objet de notre projet étant de développer une alternative à l'utilisation des métaux de transition, il convient toutefois de s'interroger sur le réel bénéfice que pourrait apporter l'ajout de ces sels en faible quantité par rapport à celui des métaux alcalins, *a priori* moins toxiques, mais nécessitant d'être employés en large excès. Si le bromure de césium a fourni les meilleurs résultats dans le cas du précurseur **90a** lorsque 5 (76%) et 10 éq. (78%) ont respectivement été employés, l'utilisation de seulement 2 éq. (75%) en sel de zinc $ZnCl_2$ peut finalement paraître plus avantageuse en termes de coût, et dans une moindre mesure, en termes de toxicité si des quantités réduites peuvent être employées.

En conclusion, l'examen approfondi de l'effet des ligands et des sels sur le couplage Aryne du 3-bromothiophène nous a permis d'établir des conditions de réaction optimales pour cette séquence. Au vu des résultats émergeant de cette étude, mais également du coût et de la toxicité potentielle des additifs examinés, nous avons établi que l'emploi de 4,0 éq. de DME et de 5,0 éq. de KCl tel qu'il est décrit dans cette étude conduit aux résultats les plus intéressants lorsque le précurseur d'aryne iodé **90b** est utilisé.

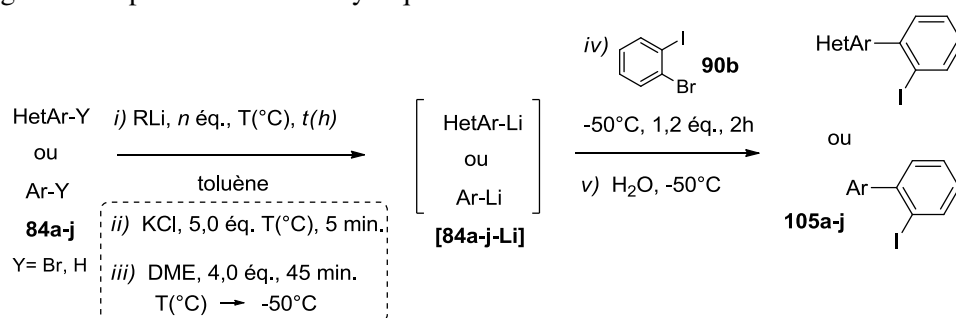
³⁰⁷ Mulvey, R. E. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 743-755.


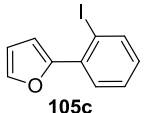

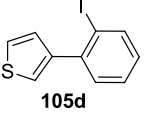
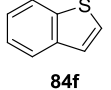
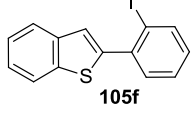
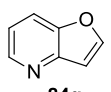
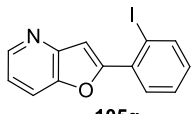
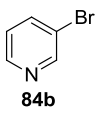
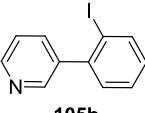
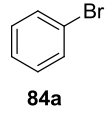
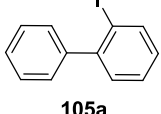
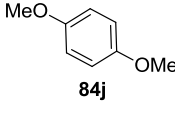
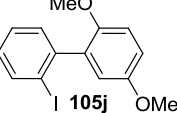
3.3.6.4. Couplage Aryne des différents partenaires hétérocycliques en milieu apolaire dans les conditions de couplage optimales.

La dernière partie de nos travaux a consisté à appliquer les conditions réactionnels déterminées ci-dessus à l'ensemble des partenaires hétérocycliques évalués lors de notre étude préliminaire. Pour ce faire, nous avons choisi de réaliser cette étude avec le 1-bromo-2-iodobenzène **90b** comme précurseur d'aryne, la séquence étant mise en œuvre selon les meilleures conditions de ligand et de sel développées pour ce précurseur, c'est-à-dire, utilisant le DME (4,0 éq.), et KCl (5,0 éq.), dans le toluène. Notons que la métallation des dérivés hétérocycliques étudiés a été réalisée avec le *n*-BuLi (1,0 éq.) comme base afin d'éviter la présence concomitante du sel ajouté avec le LiBr. Dans le cas de la 3-bromopyridine, l'emploi du *t*-BuLi a cependant été indispensable pour éviter l'addition nucléophile du *n*-BuLi sur le noyau pyridinique. Les résultats sont regroupés dans le tableau 3.17, accompagnés des rendements de leurs analogues bromés obtenus précédemment dans le THF, à titre de comparaison.

La première remarque que l'on peut faire est que les conditions de couplage développées précédemment avec le thiophène en milieu apolaire, ont permis d'améliorer quasiment tous les résultats obtenus auparavant dans le THF avec les mêmes partenaires hétérocycliques. La 3-bromopyridine a certainement mené à la progression la plus spectaculaire de la série : 72% de rendement en produit de couplage **105b** sont en effet isolés dans ces conditions (entrée 5, Tableau 3.17), alors que cet hétérocycle figurait parmi les partenaires de couplage les moins prometteurs (26%, **91b**) de ceux examinés lors de l'étude préliminaire réalisée sur ces dérivés.

Des progressions encore très bonnes, mais plus modérées que celles décrites précédemment avec la pyridine ou le thiophène, sont également obtenues avec les dérivés du benzothiophène et du benzène : dans le cas du benzothiophène **84f**, les rendements passent de 45 à 61% (entrée 3, Tableau 3.17) dans ces conditions, tandis que des progressions généralement comprises entre 10 et 15% peuvent être relevées dans le cas des dérivés du benzène (entrées 6-7). 58% en produit de couplage sont obtenus avec le bromobenzène **84a**, alors que 44% ont été relevés initialement. De la même façon, une valeur de 49% avait pu être obtenue avec le diméthoxybenène **84j** dans ces conditions, pour un résultat initial de 38%. En revanche, peu d'améliorations sont à noter dans le cas du furane pour lequel les résultats n'atteignent que 61% de rendement à partir d'une valeur de 55% obtenue dans le THF. Enfin, aucun produit de couplage n'a une nouvelle fois pu être recueilli dans le cas de la furopyridine **84g**, pour laquelle seules quelques traces du produit attendu ont été détectées après analyses GC-MS (entrée 4).

Tableau 3.17 : Conditions de ligands et de sels optimales développées dans le toluène appliquées à plusieurs dérivés de la gamme de partenaires hétérocycliques.


Entrée	HétAr-Y ou Ar-Y 84a-j	Conditions de Métallation				Produit 105a-j	Rdt ^a (%) 105 (91)
		Base	<i>n</i> éq	T(°C)	<i>t</i> (h)		
1	 84c	<i>n</i> -BuLi	1,0	-78	1	 105c	61 (55)
2	 84d	<i>n</i> -BuLi	1,0	-40	1	 105d	89 (60)
3	 84f	<i>n</i> -BuLi	1,2	-78	1	 105f	61 (45)
4	 84g	<i>n</i> -BuLi	1,2	-78	1	 105g	<5
5	 84b	<i>t</i> -BuLi	2,0	-80	0,5	 105b	72 (26)
6	 84a	<i>n</i> -BuLi	1,2	-78	1	 105a	58 (44)
7	 84j	<i>n</i> -BuLi	1,2	-78	1	 105j	49 (38)

^aRendments isolés après purification par chromatographie centrifugationnelle

En définitive, l'influence de la nature électronique du partenaire hétérocyclique dans le couplage semble nettement moins significative qu'elle n'a pu l'apparaître précédemment dans le cas du précurseur **90a**. Toutefois, compte tenu de la forte dépendance des sels déjà observée avec la nature du précurseur d'aryne, il est fort probable que les effets du sel étudié (KCl) dépendent également de la nature du partenaire hétérocyclique employé. De la même façon, il est important de remarquer que l'influence du précurseur d'aryne sur la réaction de couplage peut également dépendre de celle de l'hétérocycle employé, et que le précurseur iodé n'est donc pas forcément le plus adapté pour l'ensemble des hétérocycles étudiés dans cette série. Pour conclure, si des progrès tout à fait remarquables ont été décrits à l'issue de cette étude, il est clair que chaque partenaire hétérocyclique demande des conditions de couplage qui lui sont propres.

Pour terminer, il est important de remarquer que les améliorations relevées dans le cas de la 3-bromopyridine pourraient être reliées à la présence concomitante du KCl (5,0 éq.) et du LiBr (1,0 éq.) générés au cours de la réaction ce qui laisse finalement cette étude ouverte à une nouvelle voie d'investigation dans l'étude de ces additifs.

3.3.7. Conclusion

Des premiers essais d'additions nucléophiles réalisés sur des modèles électrophiles comptant parmi les plus "standards", aux conditions réactionnelles optimisées développées pour le couplage, cette étude exploratoire visant à étudier l'introduction d'un partenaire de couplage hétérocyclique au niveau du couplage Aryne s'est révélée extrêmement enrichissante. La partie initiale de notre exposé, réalisée dans le solvant THF, nous a tout d'abord permis d'examiner l'influence du partenaire hétérocyclique dans le couplage Aryne, et d'établir une première corrélation entre l'enrichissement électronique de l'hétérocycle et sa réactivité dans le couplage. Ainsi, si le 3-bromothiophène a conduit aux meilleurs résultats à l'issue de cette étude préliminaire avec le précurseur d'aryne **90a**, le 1,2-dibromobenzène, les dérivés de la pyridine semblaient peu favorables à cette réaction. Par ailleurs, ces systèmes se sont avérés particulièrement sensibles à l'interaction de nucléophiles externes au couplage avec le précurseur d'aryne. Cela a été clairement démontré par exemple, lorsqu'un système basique de type amidure de lithium tel que la LDA était employé pour l'étape de métallation de ces dérivés. Néanmoins, tout autre système nucléophile ajouté ultérieurement (en particulier, les dérivés de type amines) pouvait affecter de manière considérable le couplage, comme nous l'avons vu par la suite lors de notre étude sur les ligands.

Une étude approfondie de la réaction de couplage avec des systèmes pyridiniques enrichis n'a finalement apporté aucune amélioration à ces premiers résultats, et le problème du solvant, qu'il nous fallait impérativement maîtriser pour accéder aux produits chiraux escomptés, s'est rapidement posé à nous. Après plusieurs essais de métallation dans le toluène sur l'hétérocycle modèle du 3-bromothiophène, l'introduction de systèmes coordinants dans la réaction de couplage s'est avérée fructueuse, et des produits de couplage obtenus avec des rendements rejoignant les valeurs initiales obtenues dans le THF ont pu être retrouvés pour plusieurs systèmes aromatiques. Le ligand DME figurait parmi les plus intéressants, mais des ligands chiraux, tel que le diéther de Tomioka, présentaient un potentiel important dans notre projet. Enfin, l'introduction de sels dans la réaction de couplage et l'extension de la séquence à de nouveaux précurseurs d'aryne nous a permis d'accéder à des résultats nettement supérieurs à ceux initialement obtenus dans le solvant THF utilisé au début de cette étude, et ce, pour plusieurs partenaires hétérocycliques.

Avant de clore définitivement ce chapitre, il nous semblait qu'un point essentiel devait encore être abordé afin de conclure quant à l'introduction effective d'un partenaire de couplage hétérocyclique dans le couplage *Aryne* : il s'agit du mécanisme de ce couplage. Si nous avons laissé de côté jusqu'à présent cet aspect, les résultats expérimentaux dont nous disposions n'étaient à eux seuls pas suffisants pour exclure des mécanismes ne faisant pas intervenir un intermédiaire aryne tel que celui proposé au début de cette étude, bien que les produits de couplage et d'homocouplage reportés nous laissaient fortement le présumer. En ce sens, les méthodes de calculs théoriques se présentaient comme une technique de choix pour cette dernière partie, et compte tenu de l'effet important du solvant et des additifs observé au cours de ce chapitre, il s'agissait également d'en évaluer les effets à l'échelle de la théorie.

Avant de commencer, signalons que l'ensemble des travaux exposés ci-après sont le fruit du travail très complet réalisé par l'équipe de chimie théorique de Nancy avec lesquels nous avons eu le plaisir de collaborer. Nous remercions donc Romain Ramozzi, Francesca Ingrosso et Manuel Ruiz-Lopez, qui sont les producteurs de cette recherche, pour leur investissement et leur temps.

3.4. Partie théorique : étude mécanistique du couplage Aryne en série hétérocyclique et effets de milieu.

Pour réaliser cette étude, la réaction de couplage du 3-bromothiophène avec le 1,2-dibromobenzène - employée jusqu'ici comme réaction "test" dans ce chapitre - s'est naturellement présentée comme un modèle de choix sur lequel baser nos investigations. Les objectifs étaient alors doubles : 1) déterminer le chemin réactionnel énergétique le plus favorable pour cette réaction de couplage afin d'évaluer si le passage par un intermédiaire de type aryne pouvait effectivement être envisagé, 2) examiner l'effet des ligands et des sels sur cette voie de réaction de façon à déterminer si une comparaison avec les résultats expérimentaux obtenus à ce sujet pouvait être établie. En ce sens, le choix du ligand DME et du sel de lithium LiBr nous a semblé justifié compte tenu des positions de référence qu'occupaient ces additifs lors de notre précédente étude. Signalons que ces calculs s'adressent essentiellement à l'étape de couplage dans laquelle intervient le 1,2-dibromobenzène – précurseur de l'aryne envisagé – c'est pourquoi le thiophène est déjà considéré sous sa forme lithié dans cette partie. En effet, la lithiation du 3-bromothiophène par le *t*-BuLi a déjà fait l'objet d'une étude théorique similaire³⁰⁸ et présentait donc un intérêt plus modéré dans ce contexte.

Précisons que l'ensemble de ces calculs a été réalisé avec le logiciel Gaussian 09.³⁰⁹ Le niveau de théorie choisie est la méthode de la densité fonctionnelle (DFT) avec une fonctionnelle M06-2X et une base 6-31G (d,p), utilisée pour l'optimisation de géométrie de tous les points stationnaires. Des calculs *single point* pour affiner l'évaluation des énergies électroniques ont été effectués avec une base plus étendue, notamment la base 6-311++G (d,p). Ces points stationnaires (réactifs, produits, états de transition, intermédiaires) ont été reportés sur les figures décrites ci-après accompagnées de leurs niveaux énergétiques (en kcal/mol) relatifs au 1,2-dibromobenzène et corrigés par rapport à l'énergie de point zéro (ZPE). Un modèle de solvant implicite (IEF-PCM)³¹⁰ a été employé pour modéliser le toluène, qui constituait notre principal milieu d'étude en conditions apolaires.

³⁰⁸ N. J. R. van Eikema Hommes, P. von Ragué Schleyer *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5903-5916.

³⁰⁹ Gaussian 09, Revision **D.01**, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, M. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

³¹⁰ Cancès, E.; Mennucci, B.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.*, **1997**, *107*, 3032-3041.

3.4.1. Couplage du 3-Li-thiophène avec le 1,2-dibromobenzène dans le toluène.

Commençons par examiner le chemin réactionnel général proposé pour l'étape de couplage du 3-Li-thiophène avec le 1,2-dibromobenzène dans le solvant toluène (Figure 3.10).

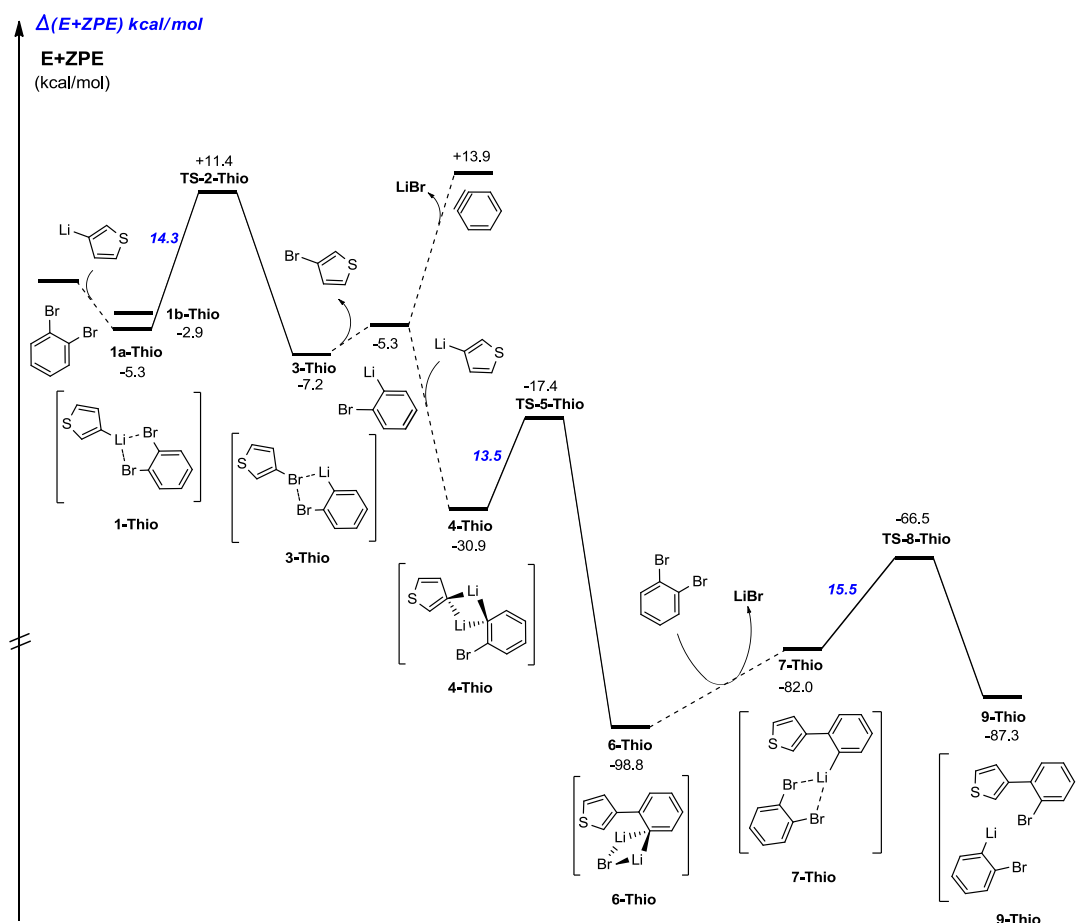


Figure 3.10 : Diagramme énergétique pour la réaction de couplage du 3-Li-thiophène avec le 1,2-dibromobenzène dans le toluène.

Trois principales barrières énergétiques constituent cette voie : la première, à 14,3 kcal/mol (**1-Thio** \rightarrow **TS-2-Thio**), représente la réaction d'échange Br/Li préliminaire entre le précurseur d'aryne **90a** – le dibromobenzène – et le 3-Li-thiophène et mène à l'intermédiaire lithié **3-Thio**. Rappelons que cette étape est nécessaire pour initier la réaction de couplage et générer les quelques traces d'aryne dans le milieu, selon le mécanisme réactionnel associé à ce projet (Schéma 2.71). La formation de l'intermédiaire aryne apparaît défavorable d'un point de vue thermodynamique (+13,9 kcal/mol, intermédiaire instable), c'est pourquoi elle ne peut être considérée que de façon interne au mécanisme.

Par ailleurs, l'étape de couplage, représentée par la seconde barrière énergétique à 13,5 kcal/mol (**4-Thio** -> **TS-5-Thio**), ne laisse aucune preuve du passage par l'intermédiaire postulé, le mécanisme s'apparentant davantage à un mécanisme concerté de type addition-élimination.

Evidemment, ces résultats remettaient en question un point fondamental de notre projet, et plusieurs interrogations devaient trouver réponse : un mécanisme analogue aurait-il été proposé si un solvant polaire/ou un additif de type base de Lewis avait constitué le milieu de réaction? De la même façon, l'utilisation du PhLi – ou de tout autre aromatique non-hétérocyclique à l'origine du mécanisme proposé pour le couplage Aryne – aurait-il conduit au passage par des intermédiaires de même type ? Nous avons dans un premier temps étudié l'influence des additifs et en particulier du solvant sur le mécanisme de ce couplage.

3.4.2. Couplage du 3-Li-thiophène avec le 1,2-dibromobenzène: effets de milieu.

Si l'on examine le chemin énergétique associé à la réaction que nous venons d'étudier lorsque le ligand DME est ajouté au toluène (Figure 3.11), deux principales conclusions peuvent ressortir :

- Tout d'abord, l'introduction de ce ligand mène à un chemin réactionnel globalement très proche de celui décrit précédemment sans DME, mais dans lequel le passage par un intermédiaire aryne reste cependant toujours à démontrer.
- La présence du ligand conduit par contre à des intermédiaires nettement plus stables que ceux reportés plus haut, pour lesquelles des espèces monomériques peuvent être envisagées. Les barrières énergétiques varient toutefois assez peu des précédentes : ainsi, si la première barrière d'échange (**1-ThioDME** -> **TS-2-ThioDME**) est effectivement diminuée (14,3 à 10,9 kcal/mol avec le DME), et peut donc confirmer l'assistance du ligand dans cette réaction comme expérimentalement suggéré, l'étape suivante (**4-ThioDME** -> **TS-5-ThioDME**) semble peu affectée par la présence du ligand (14,5 au lieu de 13,5 kcal/mol), et même, une légère hausse a pu être relevée pour la dernière étape (**6-ThioDME** -> **9-ThioDME**, 24,4 au lieu 15,5 kcal/mol), qui constitue une nouvelle fois l'étape la plus coûteuse en énergie.

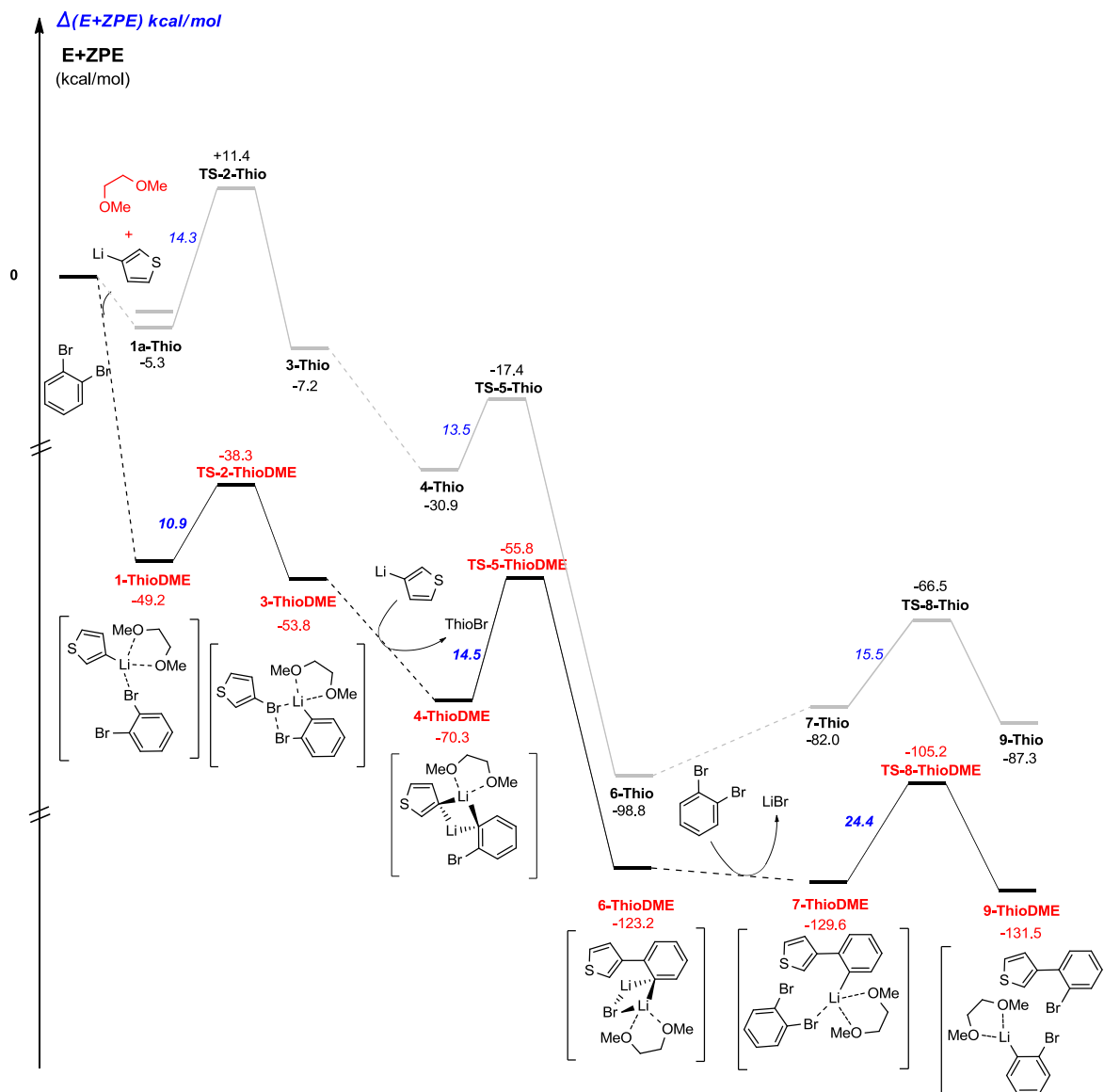


Figure 3.11 : Diagramme énergétique pour la réaction de couplage du 3-Li-thiophène avec le 1,2-dibromobenzène dans le solvant toluène-DME.

En revanche, la présence du bromure de lithium LiBr (1,0 éq) dans cette dernière étape (**6Thio**) → **TS-11-Thio**) diminue de manière considérable la barrière énergétique associée (Figure 3.12), et confirme l'effet bénéfique de ce sel révélé au cours de nos expériences. Comme dans le cas du DME, on notera que la formation de systèmes complexés avec le sel mène à des intermédiaires réactionnels stabilisés.

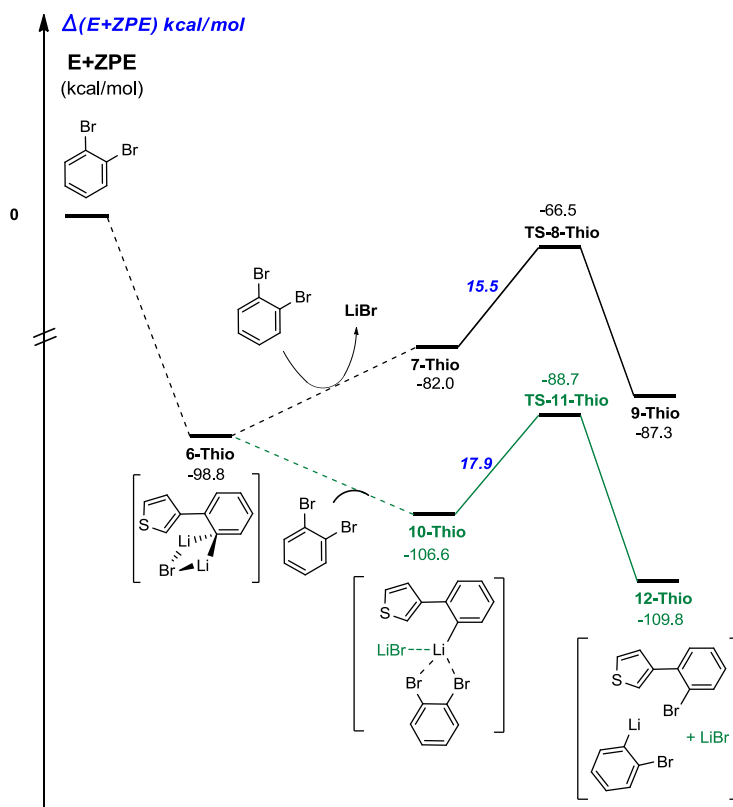


Figure 3.12 : Effet du LiBr sur la dernière étape d'échange du mécanisme étudié dans le toluène.

L'effet positif du ligand et des sels sur cette réaction de couplage est donc assez bien supporté par les calculs réalisés. Toutefois, l'existence de l'intermédiaire aryne postulé dans ce mécanisme demeure plus incertaine. Aussi, nous avons par la suite décidé de revenir aux fondamentaux en examinant la voie de réaction originale développée dans le cas d'un dérivé aromatique non-hétérocyclique : le PhLi, dans un solvant de métallation classique : le THF, afin de déterminer si le passage par cet intermédiaire pourrait dans ce cas être attesté. Précisons ici que seuls les effets de polarisation de ce solvant sont pris en compte dans nos calculs, qui utilisent un modèle du continuum. En effet, le THF est un solvant qui peut se coordonner au Li dans les composés organolithiens mais des calculs prenant en compte ce phénomène seraient trop coûteux dans le contexte de la détermination du chemin réactionnel complet.

3.4.3. Couplage du PhLi avec le 1,2-dibromobenzène.

Comme pour le 3-Li-thiophène, trois principales barrières peuvent être reportées pour le couplage du PhLi avec le 1,2-dibromobenzène (Figure 3.13) : la première, à 12,3 kcal/mol (**1-Ph** → **TS-2-Ph**), correspond à la réaction d'échange préliminaire entre le PhLi et le 1,2-dibromobenzène. Cette dernière est proche de celles reportées précédemment pour le 3-Li-thiophène dans le toluène avec

(10,9 kcal/mol) et sans DME (14,3 kcal/mol), bien que les intermédiaires formés avec le ligand restent nettement plus stables que les espèces générées dans le cas présent.

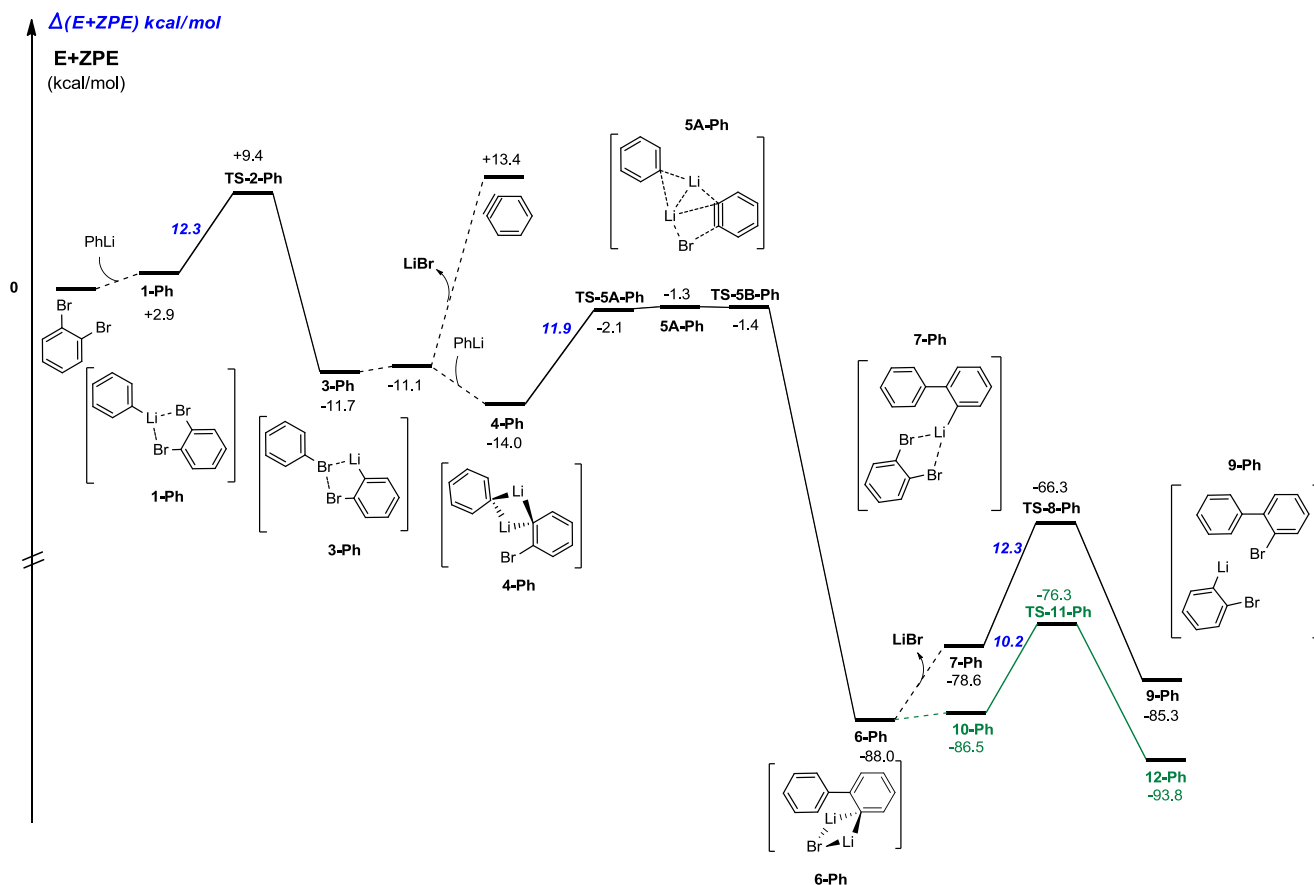


Figure 3.13 : Diagramme énergétique pour la réaction de couplage du PhLi dans le THF.

De la même façon, la seconde barrière énergétique associée à l'étape de couplage du PhLi est peu éloignée des 13 kcal/mol (**4-Ph** → **TS-5A-Ph**, 11,9 kcal/mol) notés précédemment pour le 3-Li-thiophène, à la différence près cette fois, qu'un minimum énergétique impliquant le fameux aryne postulé (**5A-Ph**, -1,3 kcal/mol), a effectivement pu être isolé.

Cependant, la surface d'énergie potentielle (PES) rattachée à cette étape se révèle extrêmement plane. En effet, des différences énergétiques de seulement 0,8 et 0,1 kcal/mol ont pu être relevées entre l'intermédiaire **5A-Ph** et les états de transition **TS-5A-Ph** et **TS-5B-Ph** respectivement, ce qui a rendu les calculs associés particulièrement difficiles au niveau théorique utilisé. Il est important de signaler qu'une surface (PES) tout aussi plane est obtenue lorsque le toluène est employé comme

solvant. Ces résultats restent malgré tout en bon accord avec ceux décrits dans la littérature³¹¹, où les mécanismes impliquant des intermédiaires aryne font souvent état du même type de surface.

Finalement, si l'on compare ces données à celles obtenues pour le thiophène, la proximité des chemins réactionnels et des barrières d'énergie calculées pour ces deux composés laissent fortement supposer qu'un minimum énergétique analogue à celui décrit pour le PhLi - impliquant l'intermédiaire aryne invoqué - existe très certainement également pour le 3-Li-thiophène, mais qu'au niveau de calcul utilisé, la surface d'énergie potentielle associée à cette étape est trop plane pour permettre d'isoler ce dernier intermédiaire (Figure 3.14).

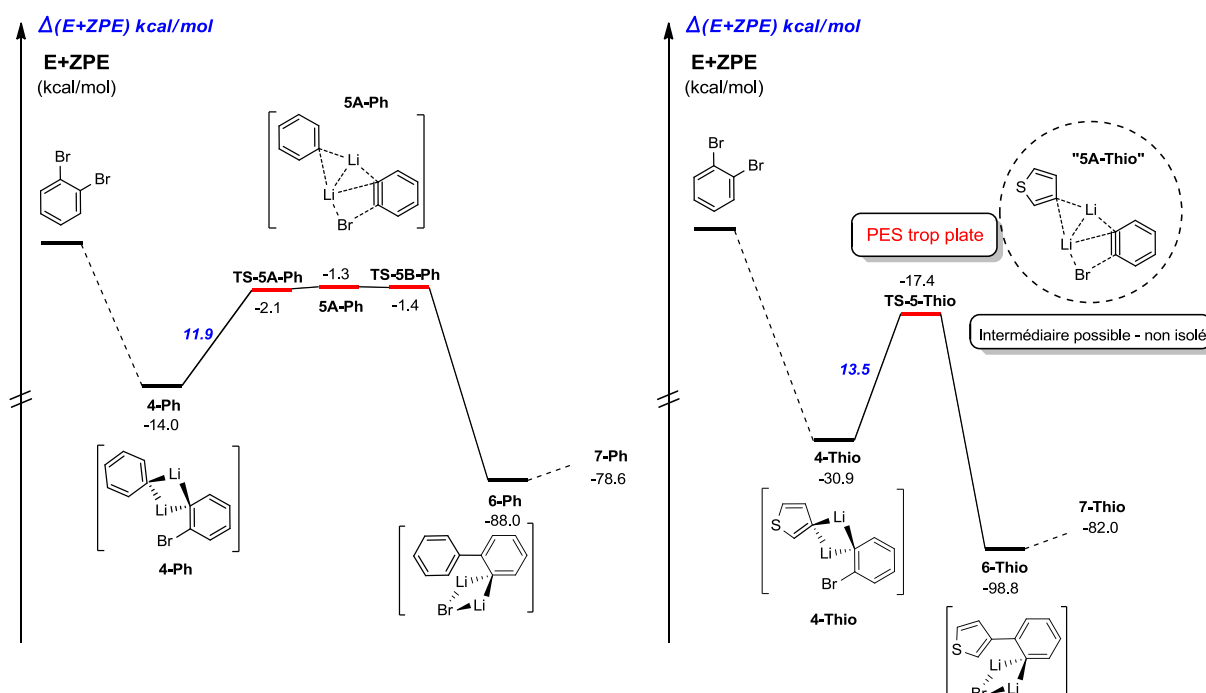


Figure 3.14 : Comparaison des barrières énergétiques associées à l'étape de couplage du PhLi (THF) et du 3-Li-thiophène (toluène) avec le 1,2-dibromobenzène.

Remarquons que le bromure de lithium LiBr a également un effet bénéfique appréciable sur la dernière étape d'échange (**10-Ph** -> **TS-11-Ph**) de la réaction impliquant le PhLi, comme nous l'avons remarqué plus haut dans le cas du 3-Li-thiophène. Une comparaison quantitative relative à la hauteur de ces barrières reste pour autant plus délicate.

³¹¹ Riggs, J. C.; Ramirez, A.; Cremeens, M. E.; Bashore, C. G.; Candler, J.; Wirtz, M. C.; Coe, J. W.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3406-3412.

3.4.4. Conclusion

Pour conclure, cette dernière partie, visant à aborder la réaction de couplage “modèle” développée au cours de cette étude avec le 3-bromothiophène selon une approche de calculs théoriques, nous a permis de développer une étude complémentaire tout à fait accordée à ce chapitre et de discuter plusieurs points essentiels relatifs à la réaction de couplage faisant l’objet de cette thèse. Le plus important consistait certainement à déterminer si le passage par l’intermédiaire aryne postulé dans le mécanisme de ce couplage pouvait en effet être envisagé, qu’il s’agisse d’un partenaire de couplage hétérocyclique ou non. Si l’étude mécanistique développée en sens dans le cas du 3-Li-thiophène privilégiait initialement davantage un mécanisme concerté de type addition-élimination, la mise en évidence d’un minimum énergétique pour l’étape de couplage du PhLi, impliquant le passage par un intermédiaire aryne tel que celui postulé pour ce projet, s’est avérée décisive puisqu’il a finalement pu être établi que ce type d’intermédiaire était également à envisager pour l’étape de couplage 3-Li-thiophène, bien que la surface énergétique extrêmement plane associée à cette étape ne nous ait pas permis d’isoler un minimum énergétique analogue à celui décrit pour le PhLi. Enfin, l’effet bénéfique des ligands et des sels révélé expérimentalement, a pu être mis en évidence pour l’étape de couplage du 3-Li-thiophène au niveau de calculs utilisé lorsque les additifs “référents” DME et LiBr étaient considérés dans le milieu. Cela nous a permis de confirmer, d’un autre côté, l’implication de ces additifs dans la structure des agrégats générés, comme nous l’avions évoqué au cours de ce chapitre.

CHAPITRE 4

Polyfonctionnalisation sélective du thiophène et du benzothiophène par voie organométallique polaire : vers le couplage *Aryne* d'un partenaire encombré

Maintenant que nous disposons des conditions de couplage pour envisager la formation des agrégats mixtes chiraux nécessaires pour atteindre notre objectif de synthèse *atropo*-sélective de bi(hét)aryles, la dernière partie de notre projet consiste à réaliser le couplage d'un partenaire hétérocyclique suffisamment encombré pour induire un axe de chiralité. Le noyau thiophène, utilisé jusqu'ici comme modèle reste un candidat de choix pour poursuivre cette étude. L'objectif de ce chapitre de thèse consiste donc à préparer des dérivés polysubstitués du thiophène, puis à les engager dans la séquence du couplage (*Hét*)-*Aryne* précédemment mise au point. Avant de développer nos différents résultats, il nous semble utile de faire quelques rappels sur la préparation des thiophènes polyfonctionnalisés qui sont présentés ci-dessous.

4.1. Etude bibliographique : préparation des thiophènes polyfonctionnalisés.

4.1.1. Introduction

Le thiophène est un hétérocycle largement rencontré le domaine de la chimie médicinale³¹² et de nombreuses publications relatent l'activité biologiques de tels dérivés. Une gamme particulièrement variée de produits pharmaceutiques, comme des antihistaminiques (Ketotifen[®]), des antidépresseurs (Duloxétine[®]), des neuroleptiques (Olanzapine[®]), des analgésiques (Sufentanil[®]), des antidiabétiques (Canagliflosin[®]) ou encore des anticancéreux comportent par exemple ce noyau.³¹³ Cette unité hétérocyclique se retrouve également dans plusieurs molécules en développement comme pour le traitement de la maladie d'Alzheimer³¹⁴ ou de maladies infectieuses³¹⁵ (Figure 4.1).

³¹² a) Deep, A.; Narasimhan, B.; Aggarwal, S.; Kaushik, D.; Sharma, A. K. *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.* **2016**, *16*, 158-164. b) Sperry, J. B.; Wright, D. L. *Curr. Opin. Drug. Discov. Devel.* **2005**, *8*, 723-740.

³¹³ a) Price, M. J.; Walder, J. S.; Baker, B. A.; Heiselman, D. E.; Jakubowski, J. A.; Logan, D. K.; Winters, K. J.; Li, W.; Angiolillo, D. J. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2012**, *59*, 2338-2343. b) Wong D. T.; Robertson D. W.; Bymaster F. P.; Krushinski J. H.; Reid L. R. *Life Sci.* **1988**, *43*, 2049-2057. c) Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Salvador, M. K.; Preti, D.; Tabrizi, M. A.; Bassetto, M.; Brancale, A.; Hamel, E.; Castagliuolo, I.; Bortolozzi, R.; Basso, G.; Viola, G. *J. Med. Chem.*, **2013**, *56*, 2606-2618.

³¹⁴ Yuan, J.; Venkatraman, S.; Zheng, Y.; McKeener, B. M.; Dillard, L. W.; Singh, S. B. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 4156-4180.

Enfin, le thiophène joue également un rôle important dans le domaine des matériaux puisqu'il est fréquemment rencontré dans des systèmes tels que les cristaux liquides³¹⁶ ou les cellules photovoltaïques.³¹⁷

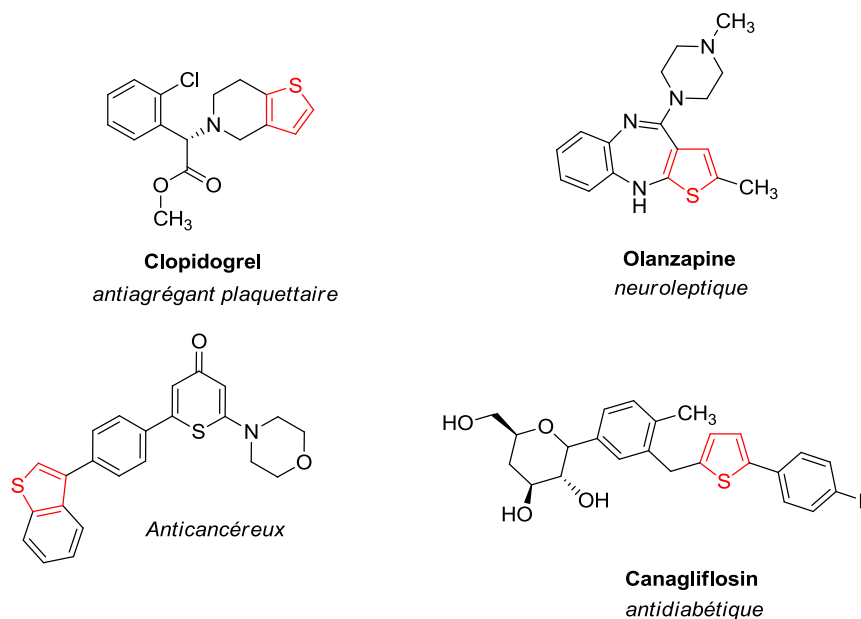


Figure 4.1 : Exemples de thiophènes possédant des propriétés biologiques

L'importance des dérivés du thiophène a amené au développement d'un nombre considérable de méthodes pour leur préparation au cours des dernières décennies, menant à des composés de plus en plus diversifiés, tant au niveau structural que fonctionnel. De façon générale, deux stratégies permettent d'accéder à un thiophène polysubstitué :

- la construction du cycle thiophène à partir d'une chaîne ouverte pré-fonctionnalisée,
- la fonctionnalisation directe des différentes positions de l'hétérocycle nu ou faiblement substitué.

Signalons que la littérature à ce sujet est particulièrement abondante. Aussi, nous limiterons cette étude aux méthodes les plus récentes ou innovantes décrites à partir de 2003.

4.1.2. Synthèse de thiophènes polysubstitués par construction du cycle thiényl

L'une des méthodes les plus connues pour la synthèse des hétérocycles à cinq chaînons est la synthèse de Paal-Knorr. Développée à l'origine pour la synthèse des furanes, cette séquence tient

³¹⁶ Masui, K.; Mori, A.; Okano, K.; Takamura, K.; Kinoshita, M.; Ikeda, T. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2011-2014.

³¹⁷ Koumura, N.; Wang, S. Z.; Mori, S.; Miyashita, M.; Suzuki, E.; Hara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14256-14257.

son nom des deux chimistes qui l'ont découverte en 1884, Carl Paal et Ludwig Knorr.^{318,319} Cette méthode permet la construction des hétérocycles fonctionnalisés à partir de 1,4-dicétones et, dans le cas du thiophène, du réactif de Lawesson comme source de soufre.

En 2005, Minetto³²⁰ a décrit la synthèse de thiophènes fonctionnalisés en deux ou trois étapes *via* une condensation de Paal-Knorr assistée par micro-ondes (Schéma 4.1). Les 1,4-dicétones précurseurs sont préparées à partir des β -céto-esters correspondants mis en réaction avec le système $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CH}_2\text{I}_2$. L'intermédiaire cyclopropyle ainsi formé se réarrange en carbanion qui, après piégeage électrophile, conduit aux 1,4-dicétones désirées. Ceci est effectué (A) en deux étapes lorsque le piégeage est réalisé avec un aldéhyde R_2CHO car une étape d'oxydation subséquente est dans ce cas nécessaire, ou (B) en une étape lorsque le carbanion est piégé par addition d'un thioester R_2COSEt . La cyclisation de Paal-Knorr des dicétones ainsi obtenues est alors réalisée sous micro-ondes avec le réactif de Lawesson dans le toluène à 120°C . Cinq thiophènes trisubstitués ont été reportés avec des rendements compris entre 50 et 71%.

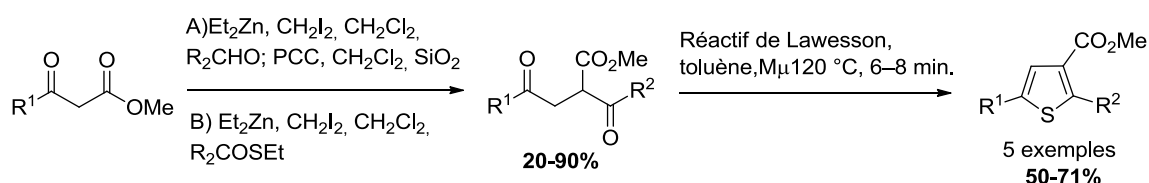


Schéma 4.1: Synthèse des thiophènes trisubstitués à partir des β -céto-esters (Minetto *et al.*³²⁰)

A partir de dérivés 1,3-dicarbonylés, Dong³²¹ décrit une séquence “one-pot” pour la synthèse de plusieurs thiophènes tétrasubstitués *via* le passage par des α -oxo-cétène-*S,S*-acétals (Schéma 4.2). La réaction implique (1) la déprotonation du substrat pour former l'énolate correspondant, (2) son addition nucléophile sur le disulfure de carbone, (3) la *S*-alkylation du thiolate formé avec un bromure d'alkyle, (4) une seconde *S*-alkylation du produit résultant avec un bromure de méthylène activé et enfin, (5) la cyclisation intramoléculaire de l'intermédiaire avec élimination d'une molécule d'eau pour conduire avec de très bons rendements (77-94%) aux hétérocycles tétrasubstitués attendus.

³¹⁸ Paal, C. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, **1884**, 17, 2756-2767.

³¹⁹ Knorr, L. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, **1884**, 17, 2863-2870.

³²⁰ Minetto, G.; Raveglia, L. F.; Sega, A.; Taddei, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5277-528.

³²¹ a) Wang, Y.; Huang, J.; Chai, Y.; Liu, Q.; Liang, Y.; Dong, D. *J. Comb. Chem.* **2008**, 10, 511. b) Wang, Y.; Dong, D.; Yang, Y.; Huang, J.; Ouyang, Y.; Liu, Q. *Tetrahedron* **2007**, 63, 2724-2728.

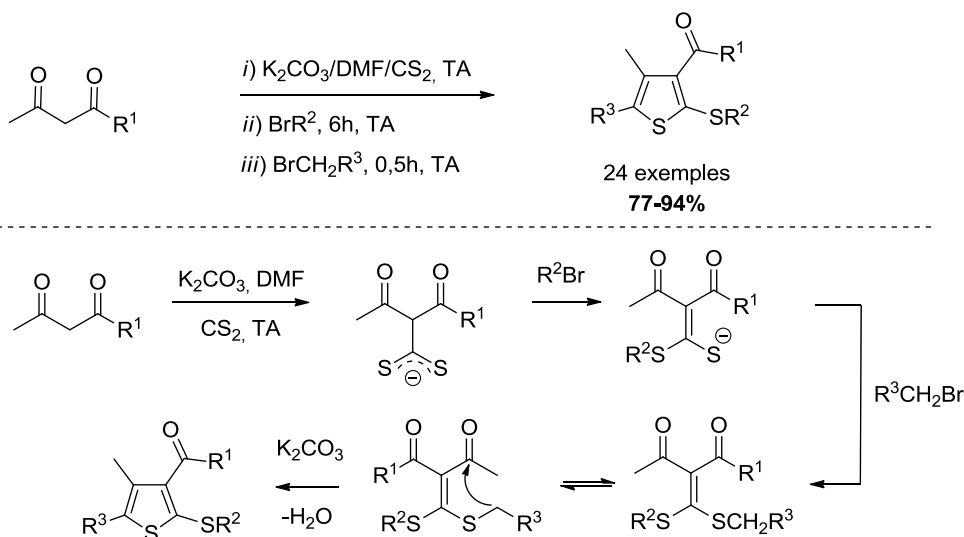


Schéma 4.2 : Synthèse de thiophènes tétrasubstitués à partir des 1,3-dicétones (Dong *et al.*³²¹)

Une autre méthode bien connue pour la construction de 2-aminothiophènes polysubstitués est la réaction de Gewald.^{322,323} Il s'agit d'une séquence à trois composants basée sur la réaction d'une cétone ou d'un aldéhyde avec un α -cyanoester selon une condensation de Knoevenagel et ce, en présence de soufre élémentaire et d'une base (Schéma 4.3).

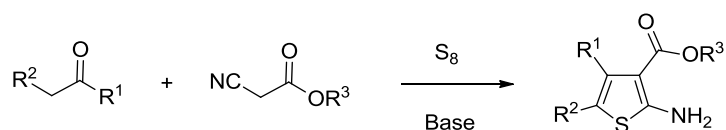


Schéma 4.3 : Schéma général de la synthèse de Gewald³²²

Récemment, le groupe de Dehaen³²⁴ a développé une réaction tandem à quatre composants de type Michael-Gewald pour la synthèse de 2-aminothiophènes trisubstitués (Schéma 4.4). La réaction procède à partir d'un dérivé indolique, d'un aldéhyde α,β -insaturé, du soufre élémentaire et d'un nitrile activé, en conditions basiques. Dans une première étape, l'addition de Michael de l'indole sur l'aldéhyde α,β -insaturé conduit au produit d'addition correspondant selon un mode d'activation de type iminium. Le produit carbonylé généré est alors soumis à une séquence de Gewald par l'ajout d'un nitrile activé et de soufre élémentaire pour fournir le 2-aminothiophène correspondant. 13 exemples de thiophènes trisubstitués ont été obtenus suivant cette procédure avec des rendements compris entre 24 et 89%.

³²² Gewald, K. *Angew. Chem.* **1961**, 73, 114.

³²³ Par exemple : a) Zhang, H.; Yang, G.; Chen, J.; Chen, Z. *Synthesis* **2004**, 3055-3059. b) Hoener, A. P. F.; Henkel, B.; Gauvin, J.-C. *Synlett.* **2003**, 63-66.

³²⁴ Thomas, J.; Jana, S.; Sonawane, M.; Fiey, B.; Balzarini, J.; Liekens, S.; Dehaen, W. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 3892-3900.

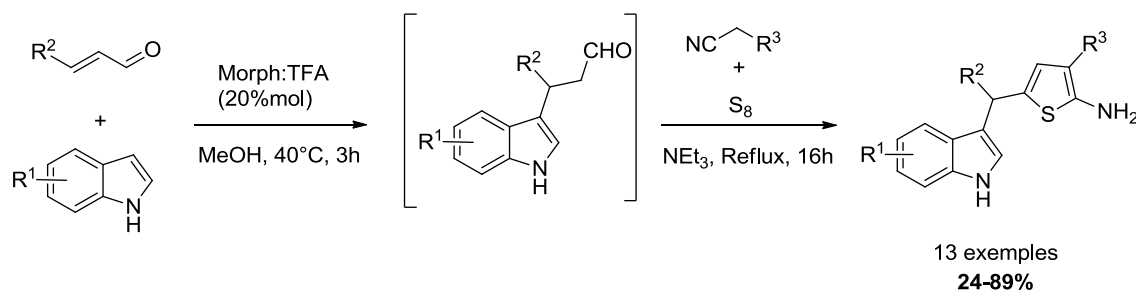


Schéma 4.4 : Synthèse des thiophènes trisubstitués par une séquence tandem Michael-Gewald (Dehaen *et al.*³²⁴)

En 2004, Moghaddam et Boinee³²⁵ ont décrit une autre approche pour la synthèse des 2-aminothiophènes tétrasubstitués en une seule étape à partir d'un thioamide, la 4-arylthioacétylmorpholine, et d'une α -bromocétone (Schéma 4.5). Le mécanisme proposé par les auteurs consiste en une *S*-alkylation du thioamide avec l' α -bromocétone. Le traitement de l'intermédiaire formé par une base permet alors la cyclisation en thiophène attendu après élimination d'une molécule d'eau (55 et 80%).

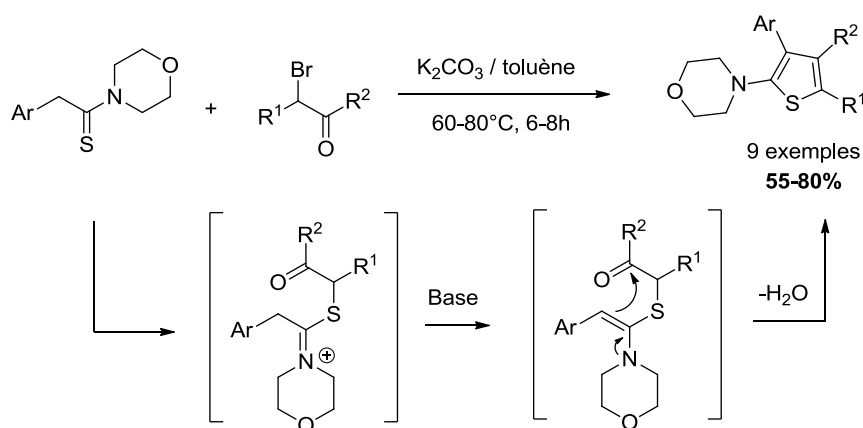


Schéma 4.5 : Synthèse des thiophènes tétrasubstitués (Moghaddam *et al.*³²⁵)

Une préparation en une seule étape de thiophènes di-, tri- et tétrasubstitués est publiée par You *et al.*³²⁶ en 2010. La cyclisation procède dans ce cas par une réaction tandem d'alcénylation du sulfure de potassium (K_2S) catalysée au cuivre, à partir des 1,4-diiodo-1,3-diènes polysubstitués (Schéma 4.6). Cette transformation se distingue à la fois par sa simplicité et son coût tout à fait abordable. Finalement, une gamme variée de 18 thiophènes a pu être préparée avec de très bons rendements compris entre 72 et 93%.

³²⁵ Moghaddam, F. M.; Boinee, H. Z. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6085-6089.

³²⁶ You, W.; Yan, X.; Liao, Q.; Xi, C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3930-3933.

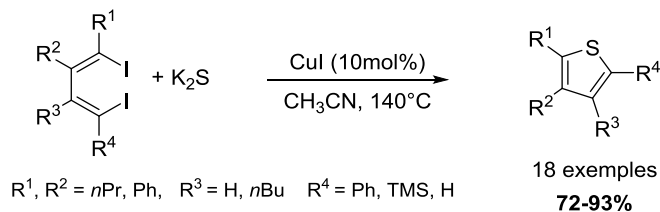


Schéma 4.6 : Synthèse de thiophènes par la double alcénylation de K_2S (You *et al.*³²⁶)

En 2016, Tan et Yoshikai³²⁷ décrivent la synthèse efficace de plusieurs thiophènes trisubstitués par une réaction de cyclisation catalysée au cuivre (II) entre des éthers d'énol silylés et des α -diazobétaoesters (Schéma 4.7). Le mécanisme proposé passe par un cycle catalytique impliquant une espèce cuivrée de type carbène sur laquelle s'effectue l'addition de l'éther d'énol silylé. Suivant cette séquence, six exemples de thiophènes ont été rapportés avec des rendements compris entre 47 et 74%.

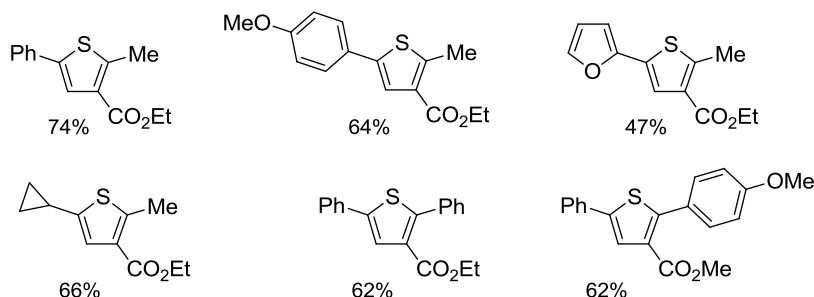
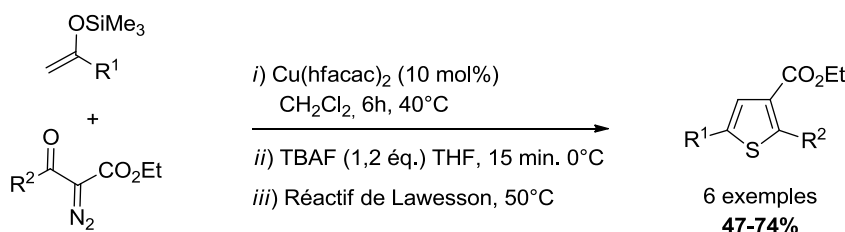


Schéma 4.7 : Synthèse de thiophènes trisubstitués par une réaction de cyclisation catalysée au cuivre (Tan *et al.*³²⁷)

A partir de (*Z*)-thioénynes substituées, Barancelli *et al.*³²⁸ ont décrit en 2011 la synthèse de plusieurs thiophènes trisubstitués par une réaction de cyclisation 5-*S-endo-dig* intramoléculaire. La réaction est réalisée en présence d'un sel de cuivre (CuX_2) qui permet l'activation de l'alcyne nécessaire à la réaction de cyclisation. Finalement, la séquence fournit les thiophènes désirés avec des rendements compris entre 44 et 79% (Schéma 4.8).

³²⁷ Tan, W. W.; Yoshikai, N. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5566-5573.

³²⁸ Barancelli, D. A.; Schulacher, R. F.; Leite, N. R.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6713-6718.

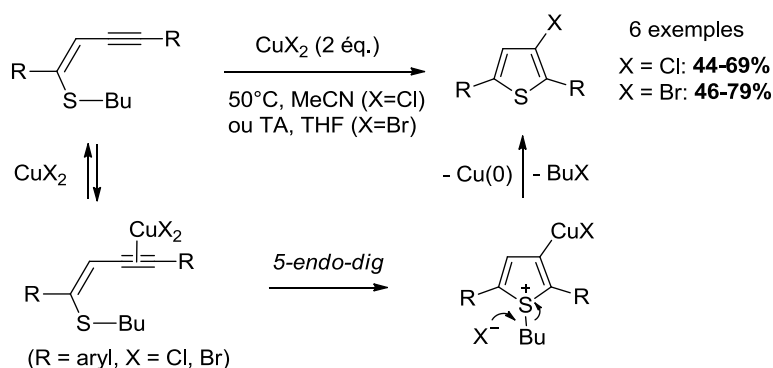


Schéma 4.8 : Synthèse de thiophènes trisubstitués par une cyclisation intramoléculaire 5-S-endo-dig (Barancelli *et al.*³²⁸)

La synthèse de Fiesselmann³²⁹ figure également parmi les méthodes les plus anciennes pour la synthèse des thiophènes fonctionnalisés, mais reste beaucoup moins exploitée. Elle consiste en la condensation d'une ynone ou d'un ynoate avec un 2-mercaptoacétate en conditions basiques, et permet la formation de thiophènes trisubstitués (Schéma 4.9).

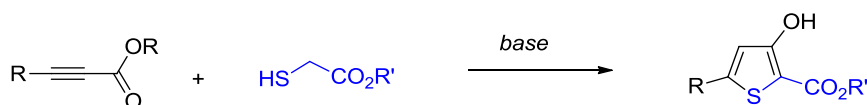


Schéma 4.9 : Schéma général de la synthèse de Fiesselmann³²⁹

Récemment, Frireco *et al.*³³⁰ ont revisité la séquence avec des sels d'ynones de type trifluoroborates et des alkylthiols. En présence d'une base (K_2CO_3 ou *t*-BuOK), la séquence conduit aux thiophènes substitués attendus avec un parfait contrôle de régiosélectivité et de très bons rendements (53-95%). Par ailleurs, des exemples assez variés d'alkylthiols ont été rapportés, alors que la séquence est généralement limitée aux éthyl- et méthyl de 2-mercaptoacétates. Enfin, la présence du groupement trifluoroborate permet d'envisager la fonctionnalisation ultérieure des produits obtenus par des séquences réactionnelles adaptées. Le couplage pallado-catalysé de la 2-bromo-6-méthoxypyridine en est une illustration (Schéma 4.10).

³²⁹ Fiesselmann, H.; Schipprak, P.; Zeitler, L. *Chem. Ber.* **1954**, 87, 841-848.

³³⁰ Friceo, P.; Bialy, L.; Czechtizky, W.; Mendez, M.; Harrity, J. P. A. *Org. Lett.* **2018**, 20, 198-200.

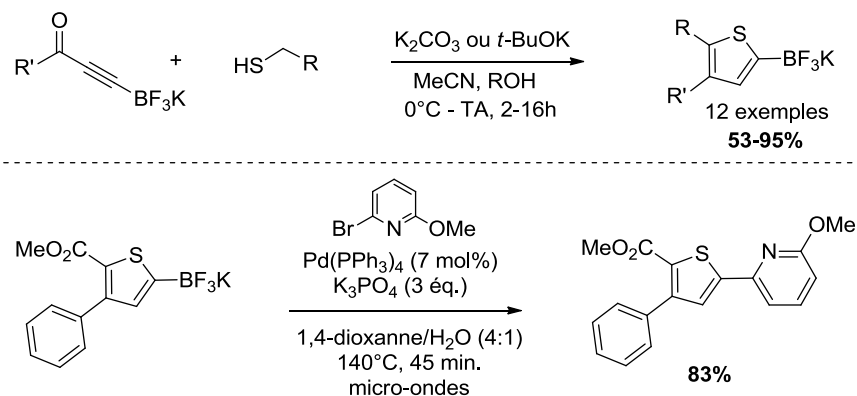


Schéma 4.10 : Synthèse des thiophènes trisubstitués *via* une condensation de Fiessemann (Frireco *et al.*³³⁰)

4.1.3. Fonctionnalisation du thiophène à partir de l'hétérocycle préconstruit

Au-delà des méthodes de cyclisation de thiophènes pré-fonctionnalisés, une seconde stratégie est la fonctionnalisation directe du squelette hétérocyclique nu ou partiellement substitué. Encore une fois, un nombre considérable de méthodes décrivant la fonctionnalisation du thiophène sont disponibles dans la littérature.^{331,332} Dans le contexte de cette étude, nous avons choisi d'axer cette partie sur les méthodes de fonctionnalisation par les réactifs organométalliques de type organolithiens ou organomagnésiens. Quelques exemples de couplages pallado-catalysés seront également abordés et davantage discutés en fin de paragraphe.

4.1.3.1. Fonctionnalisation par les organolithiens

Les systèmes lithiés classiquement utilisés pour la métallation du thiophène sont le *n*-BuLi ou la base activée [*n*-BuLi-TMEDA]. Dans le cas des halogénothiophènes, le LDA est souvent le réactif de choix pour éviter la réaction d'échange halogène/lithium. De nombreux exemples sont illustrés dans la littérature. De façon générale, la métallation privilégie les positions-2 et -5 de l'hétérocycle mais la sélectivité dépend bien sûr de la nature et de la position des groupements considérés.

Un premier exemple de fonctionnalisation développé à partir de l'hétérocycle nu est celui de Zhang³³³ (Schéma 4.11) qui décrit la synthèse de thiophènes trisubstitués *via* deux séquences de métallation. Une métallation est réalisée régiosélectivement sur la position-2 de l'hétérocycle avec

³³¹ Blicke, F. F. dans *The chemistry of heterocyclic compounds: thiophenes and its derivativess*; Hartough, H. D., Ed.; Interscience Publishers: New York, **1952**, Chapitre 2.

³³² Pour des exemples de revues récentes: a) Schatz, J.; Hoffmann, I. *Top Heterocycl. Chem.* **2015**, 39, 109-160. b) Gendron, D.; Vamvounis, G. *Organic Preparations and Procedures International* **2015**, 47, 385-414.

³³³ Zhang, H. H.; Ma, C.; Bonnesen, P. V.; Zhu, J.; Sumpter, B. G.; Carrillo, J. Y.; Yin, P.; Wang, Y.; Li, A. P.; Hong, K. *Macromolecules* **2016**, 49, 4691-4698.

le *n*-BuLi à -78 °C, suivie d'un piégeage électrophile avec un halogénoalcane. Le 2-alkylthiophène ainsi obtenu est ensuite bromé par le *N*-bromosuccinimide (NBS) sur la position-5 pour conduire au thiophène 2,5-disubstitué correspondant. A partir de celui-ci, les thiophènes trisubstitués ont été préparés par une nouvelle séquence de métallation avec le LiTMP menant à la fonctionnalisation sélective de la position-3 du thiophène après piégeage électrophile avec le 2-*isopropoxy*-4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane.

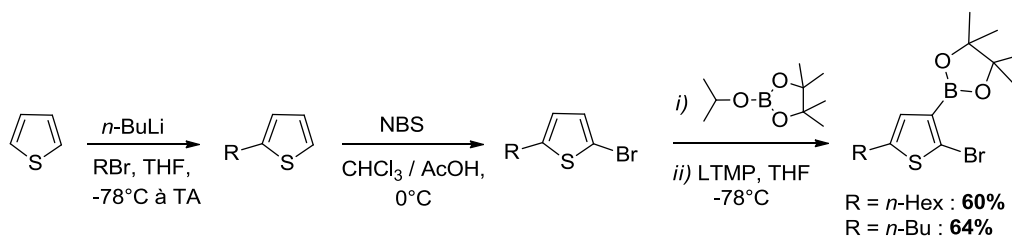


Schéma 4.11 : Synthèse de thiophènes trisubstitués à partir du thiophène (Zhang *et al.*³³³)

De façon assez remarquable, une stratégie de piégeage *in-situ* a permis d'éviter la formation des produits de danse d'halogène, fréquemment rencontrés avec ce type de substrat.³³⁴ Les thiophènes trisubstitués du *n*-hexyle et du *n*-butyle ont été obtenus avec de bons rendements suivant cette séquence. Enfin, le groupe a décrit la polymérisation des thiophènes obtenus par un couplage croisé de Suzuki réalisé avec un catalyseur au Pd (PEPPSI-*I*pr).

En 2003, Polosin *et al.*³³⁵ proposent une séquence originale pour la synthèse d'un thiophène trisubstitué à partir du 2-méthylthiophène (Schéma 4.12). Dans un premier temps, la métallation sélective du substrat en position-5 est réalisée avec le *n*-BuLi comme base et donne le thiophène 2,5-disubstitué correspondant après piégeage électrophile avec le chlorure de diméthyl(2,4-diméthylphényl)silane. Le motif silylé introduit conduit alors au 2,4,4,7-tétraméthyl-4,9-dihydro-4-silanaphtho[3,2-*b*]thiophène après un réarrangement réalisé en présence d'une quantité catalytique du catalyseur aluminium-chrome IM-2204. Une séquence d'oxydation du thiophène trisubstitué obtenu avec le permanganate de potassium conduit finalement au produit d'intérêt avec un rendement de 90% pour la dernière étape. La fonctionnalisation ultérieure du composé obtenu a également été décrite.

³³⁴ Schnürch, M.; Spina, M.; Khan, A. F.; Mihovilovic, M. D.; Stanetty, P. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1046-1057.

³³⁵ Polosin, V. M.; Astakhov, A. A.; Ryashentseva, M. A. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2003**, 39, 1249-1254.

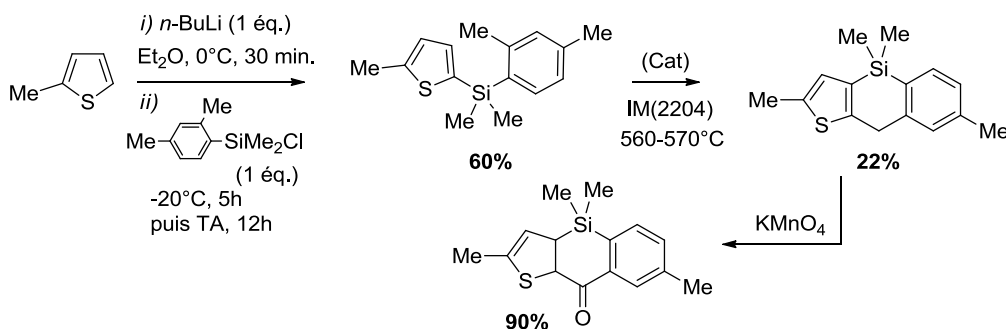


Schéma 4.12 : Synthèse de thiophènes trisubstitués par un réarrangement intramoléculaire (Polosin *et al.*³³⁵)

La fonctionnalisation du thiophène par une réaction de cyclisation est une alternative intéressante pour la synthèse de thiophènes polysubstitués. Sur la base de travaux antérieurs décrits par Fuller³³⁶ en 1997, Gipson *et al.*³³⁷ ont réalisé la synthèse et la fonctionnalisation des thiéno[3,2-*b*]thiophènes à partir du 3-bromothiophène *via* une réaction de Fiesselmann (Schéma 4.13). Ici la métallation du 3-bromothiophène par le LDA suivie du piégeage électrophile avec la *N*-formylpipéridine conduit au 3-bromothiophène-2-carbaldéhyde. Celui-ci réagit ensuite avec le 2-mercaptoacétate d'éthyle pour conduire au thiéno[3,2-*b*]thiophén-2-carboxylate d'éthyle selon une condensation de Fiesselmann. La bromation par le NBS puis la réaction de couplage croisé de Negishi permet alors l'obtention du produit d'arylation avec un rendement de 51%.

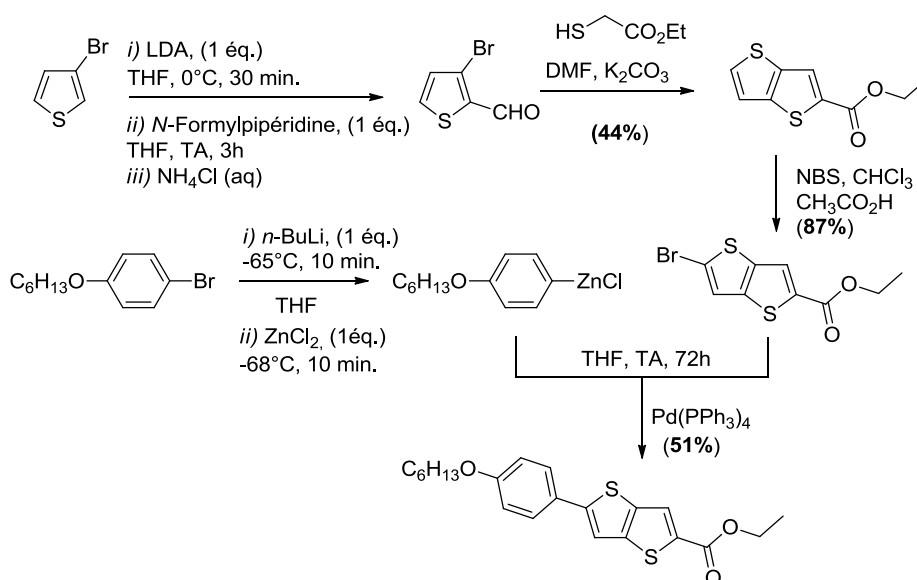


Schéma 4.13 : Fonctionnalisation du 3-bromothiophène *via* une séquence de Fiesselmann intramoléculaire (Gipson *et al.*³³⁷)

³³⁶ Fuller, L. S.; Iddon, B.; Smith, K. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 3465-3470.

³³⁷ Gipson, R. M.; Sampson, P.; Seed, A. J. *Liquid Crystals* **2010**, *37*, 101-108.

En 2007, Wakefield *et al.*³³⁸ décrivent une séquence tout à fait élégante pour la fonctionnalisation du thiophène par lithiations itératives à partir du 3,4-dibromothiophène. La méthode a été développée dans le cadre de la synthèse d'un analogue du produit naturel (+/-)-thiohalenaquinone, et permet l'accès au thiophène tétrasubstitué désiré avec de bons rendements (65-100%) à l'issue de chacune des différentes étapes développées (Schéma 4.14).

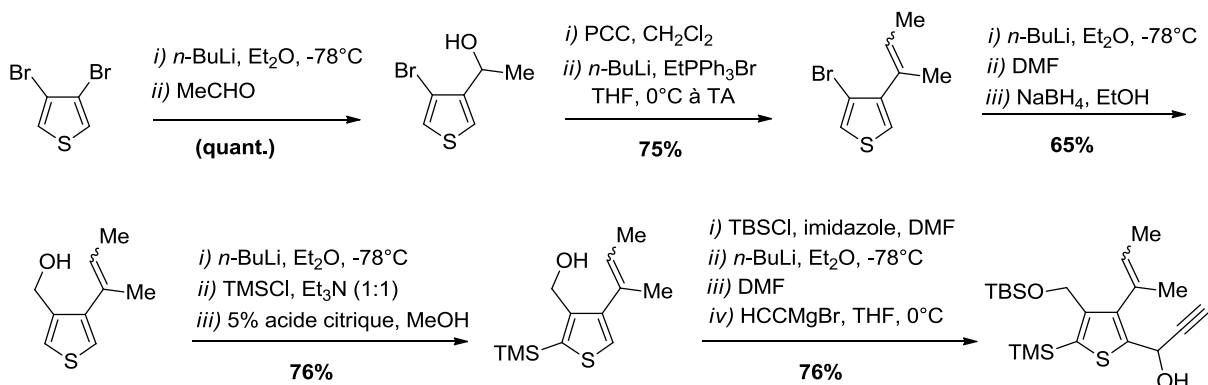


Schéma 4.14 : Fonctionnalisation du 3,4-dibromothiophène par une séquence de lithiations itératives (Wakefield *et al.*³³⁸)

Il est intéressant de noter que la double fonctionnalisation des positions -2 et -5 du thiophène peut être réalisée en une seule étape par formation du 2,5-dilithiothiophène avec le *n*-BuLi.³³⁹ En 2012, Lotz *et al.*³⁴⁰ ont décrit la synthèse d'un 2,5-biscarbène de tungstène selon cette méthode de dilithiation à partir du 2,5-dibromothiophène ou du thiophène avec *n*-BuLi ou [*n*-BuLi-TMEDA] (Schéma 4.15).

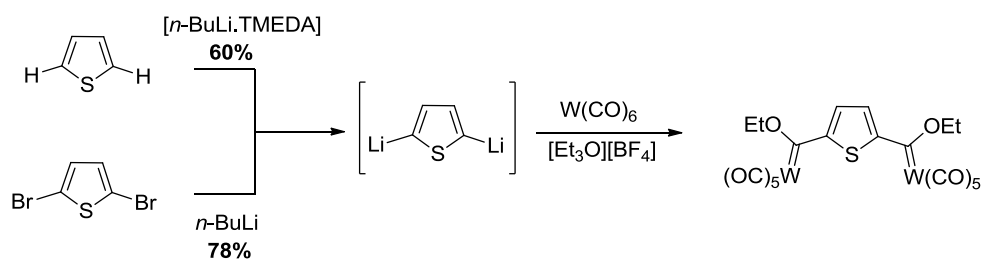


Schéma 4.15 : Dilithiation du 2,5-dibromothiophène et du thiophène pour la synthèse d'un 2,5-biscarbène de tungstène (Lotz *et al.*³⁴⁰)

³³⁸ Wakefield, B.; Halter, R. J.; Wipf, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3121-3124.

³³⁹ Riedmiller, F.; Schmidbaur, H. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 4117-4121

³⁴⁰ Lotz, S.; Van Jaarsveld, N. A.; Liles, D. C.; Crause, C.; Görls, H.; Terblans, Y. M. *Organometallics* **2012**, *31*, 5371-5383.

Lorsque la métallation du 2,5-dibromothiophène est effectuée par le LDA, la réaction mène très généralement au produit résultant d'une danse de l'halogène. C'est le cas pour le 2,5-dibromothiophène, mais également pour de nombreux dérivés du 2-bromothiophène.³⁴¹ Après piégeage électrophile, la séquence peut toutefois donner accès aux thiophènes trisubstitués correspondants. Fröhlich *et al.*³⁴² ont publié une étude illustrant ce sujet.

En 2016, le groupe de Mori³⁴³ a mis à profit cette réaction en décrivant une séquence "one-pot" de danse d'halogène/couplage de Negishi pour la synthèse de thiophènes tri- et tétrasubstitués à partir des dérivés du 2,5-dibromothiophène (Schéma 4.16). La métallation de ces derniers est alors réalisée par action du LDA pour mener à la formation de l'intermédiaire lithié issue de la danse du brome. Après transmétallation par le système [ZnCl₂/TMEDA], l'ajout de Pd(PPh₃)₄ et d'un partenaire aromatique iodé fournit le produit de couplage désiré avec de bons rendements (51-73%). A partir des produits préparés, Mori a finalement proposé la synthèse de tétraarylthiophènes (44 et 67%) par un double couplage croisé de Suzuki-Miyaura avec des acides arylboroniques et le PdCl₂(dppf) comme catalyseur.

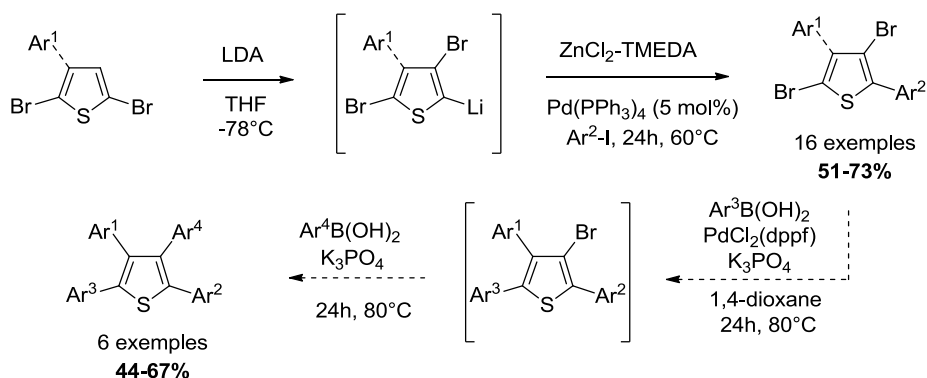


Schéma 4.16 : Séquence "one-pot" danse d'halogène/couplage de Negishi pour la synthèse des thiophènes tri- et tétrasubstitués (Mori *et al.*³⁴³)

4.1.3.2. Fonctionnalisation par les organomagnésiens

La fonctionnalisation des thiophènes par des réactions impliquant des organomagnésiens a été assez bien décrite au cours des dernières années.

³⁴¹ Schnürch, M.; Spina, M.; Khan, A. F.; Mihovilovic, M. D.; Stanetty, P. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1046-1057.

³⁴² a) Fröhlich, J.; Hametner, C.; Kalt, W. *Monatshefte für Chemie* **1996**, *127*, 325-330. b) Lumpi, D.; Steindl, J.; Steiner, S.; Carl, V.; Kautny, P.; Schön, M.; Glöcklhofer, F.; Holzer, B.; Stöger, B.; Horkel, E.; Hametner, C.; Reider, G.; Mihovilovic, M. D.; Fröhlich, J. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 472-480.

³⁴³ Okano, K.; Sunahara, K.; Yamane, Y.; Hayashi, Y.; Mori, A. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 16450-16454.

En 2005, Quéguiner³⁴⁴ développe une séquence à partir de thiophènes nu ou monosubstitués mis en réaction avec des magnésiates de lithium (Schéma 4.17). L'étape clé de la séquence est la déprotonation sélective de l'hétérocycle en position -2, ou -5 dans le cas des 2-chloro- et 2-méthoxythiophènes, par réaction de ces derniers avec 1/3 d'équivalent de Bu₃MgLi dans le THF à température ambiante. Deux méthodes de fonctionnalisation ont alors été développées à partir des arylmagnésiates de lithiums formés : (A) par piégeage électrophile ou (B) par un couplage "one-pot" pallado-catalysé avec des halogénures d'aryle. Les thiophènes synthétisés sont généralement obtenus avec de bons rendements. On remarquera que l'amélioration de la réactivité de la base par l'utilisation du TMEDA a également été mise en évidence par les auteurs.

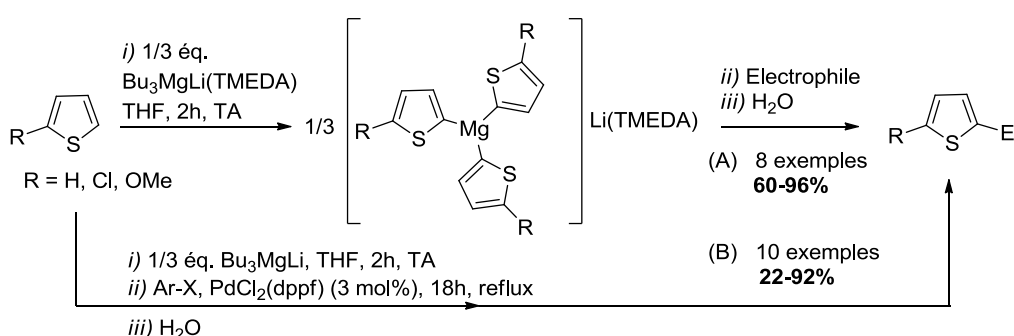


Schéma 4.17 : Utilisation des magnésiates de lithium pour la fonctionnalisation du thiophène (Quéguiner *et al.*³⁴⁴)

Les travaux décrits par le groupe de Knochel sur la fonctionnalisation du thiophène comptent certainement parmi les plus populaires à ce sujet. En 2009, ce-dernier décrit la fonctionnalisation des quatre positions de l'hétérocycle à partir du 2,5-dichlorothiophène (Schéma 4.18).³⁴⁵ Dans un premier temps, la séquence consiste à réaliser la fonctionnalisation des positions-3 et -4 de ce dérivé par deux séquences de magnésiations/piégeage électrophiles successives avec le réactif turbo-grignard TMPMgCl-LiCl. Les thiophènes tétrasubstitués correspondants sont alors obtenus avec de bons rendements. 12 exemples ont été rapportés. Par la suite, Knochel *et al.* a montré que le clivage de la liaison C-Cl des produits obtenus par réduction avec le système Pd/C-HCO₂NH₄ permettait l'accès aux thiophènes 3,4-disubstitués associés. Suivant deux nouvelles séquences de métallations successives avec le système TMPMgCl-LiCl, l'introduction de différents substituants sur les positions-2 et -5 a été validée conduisant à de nouveaux thiophènes tétrasubstitués.

³⁴⁴ Bayh, O.; Awad, H.; Mongin, F.; Hoarau, C.; Trécourt, F.; Quéguiner, G.; Marsais, F.; Blanco, F.; Abarca, B.; Ballesteros, R. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4779-4784.

³⁴⁵ Piller, F. P.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 445-448.

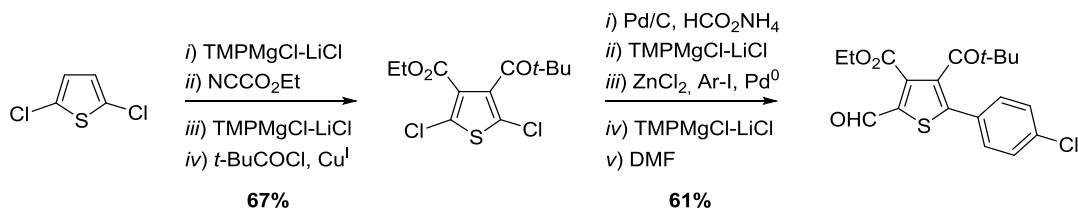


Schéma 4.18 : Fonctionnalisation successive du 2,5-dichlorothiophène avec le système TMPMgCl-LiCl (Knochel *et al.*³⁴⁵)

Par ailleurs, la fonctionnalisation sélective des positions-2 et -3 de thiophènes 2,5-disubstitués par une réaction d'échange sulfoxyde/magnésium a également été décrite (Schéma 4.19).³⁴⁶ L'intérêt de cette séquence réside dans la sélectivité des systèmes basiques mis en œuvre. D'abord, c'est l'utilisation du réactif TMPMgCl-LiCl qui conduit, après piégeage électrophile, à un thiophène trisubstitué résultant de la métallation de la position-3 de l'hétérocycle. La réaction du composé obtenu avec le turbo Grignard *i*PrMgCl-LiCl mène alors à la fonctionnalisation exclusive de la position-2 de l'hétérocycle en faisant appel à une réaction d'échange sulfoxyde/magnésium suivie d'un piégeage avec un second électrophile. Notons que contrairement au système *i*PrMgCl-LiCl, le TMPMgCl-LiCl ne donne pas de réactions d'échange sulfoxyde/magnésium, ni d'ailleurs des réactions d'échange halogène/magnésium. Selon cette stratégie, six exemples de thiophènes trisubstitués ont pu être proposés avec des bons à très bons rendements compris entre 67 et 89%.

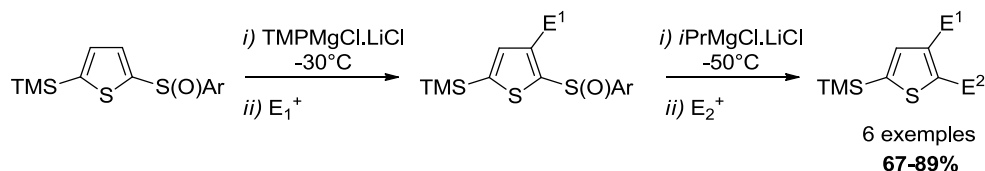


Schéma 4.19 : Fonctionnalisation sélective du thiophène par un échange sulfoxyde/magnésium (Knochel *et al.*³⁴⁶)

A partir de l'un des thiophènes trisubstitués obtenus, les auteurs ont par la suite décrit la fonctionnalisation totale de l'hétérocycle selon une nouvelle séquence impliquant (1) la conversion du groupement TMS en iode, puis en groupement alcynyle par une réaction de couplage pallado-catalysée, (2) la fonctionnalisation de la dernière position de l'hétérocycle obtenu par réaction avec le système TMPMgCl-LiCl : après piégeage électrophile avec le chlorure de zinc, le zincate résultant fournit le produit tétrasubstitué attendu par un second couplage croisé de Negishi réalisé avec le (4-iodo-phénoxy)-triisopropylsilane (Schéma 4.20).

³⁴⁶ Melzig, L.; Rauhut, C. B.; Knochel, P. *Chem. Commun.* **2009**, 3536-3538.

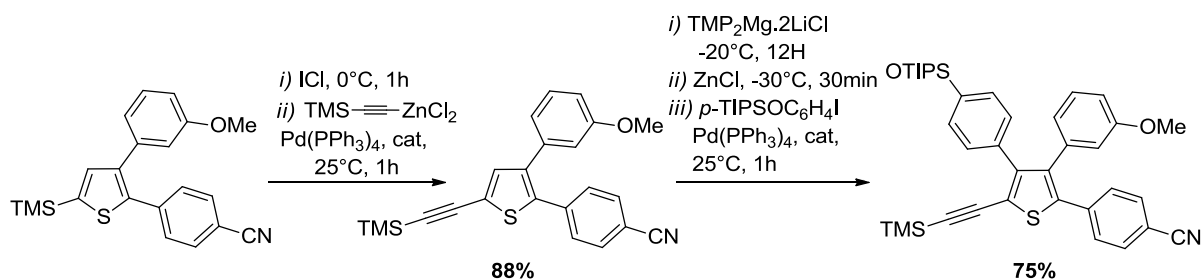


Schéma 4.20 : Fonctionnalisation de thiophène trisubstitué avec le TMPMgCl-LiCl (Knochel *et al.*³⁴⁶)

En 2006, Matsumoto *et al.*³⁴⁷ ont étudié la persilylation du thiophène à partir du tétrabromothiophène et d'un dialkylsilane en présence de magnésium et d'une quantité catalytique de cyanure de cuivre (I). Habituellement, la persilylation du thiophène par les méthodes de lithiation et de magnésiation réalisées avec le chlorotriméthylsilane mènent exclusivement aux produits trisubstitués correspondants. Dans cette étude, il a été mis en évidence que le nombre de groupements silylés introduits dépend considérablement de l'encombrement stérique généré par ces groupements (Schéma 4.21).

Ainsi, si la réaction du tétrabromothiophène avec le chlorodiméthylsilane fournit principalement le 2,3,5-tris(diméthylsilyl)thiophène (62%) résultant de la triple silylation du thiophène, une quantité non négligeable de produit tétrasilylé (18%) a également pu être identifiée dans ces conditions. En revanche, dans le cas des chlorodiéthyl- ou chlorodisopropylsilanes, le 2,3,4,5-tétrakis (silyl)thiophène n'a pas été détecté, et seuls les produits tri- et disilylés sont récupérés. Ces résultats montrent que l'introduction d'un quatrième groupement diméthylsilyle reste difficile en raison des répulsions stériques générées dans la molécule. En effet, les analyses structurales réalisées sur la molécule tétrasilylée ont permis de mettre en évidence l'existence de distorsions associées aux répulsions s'exerçant au sein de la structure.

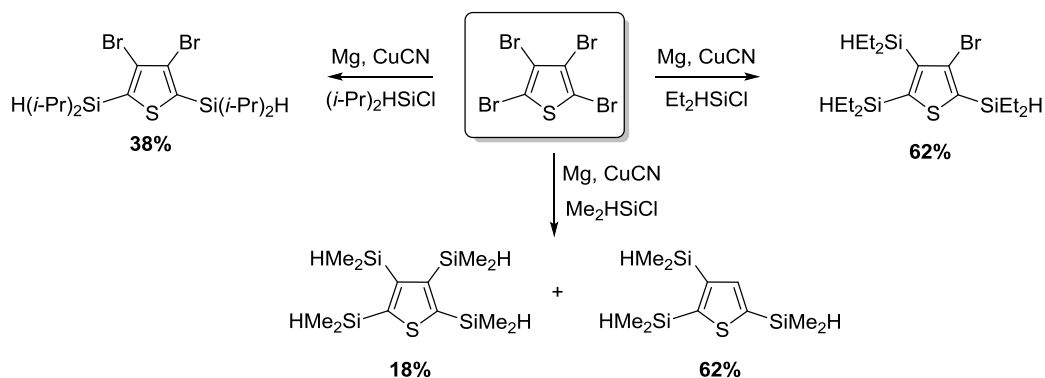


Schéma 4.21 : Silylations sélectives du tétrabromothiophène (Matsumoto *et al.*³⁴⁷)

³⁴⁷ Kyushin, S.; Matsuura, T.; Matsumoto, H. *Organometallics* **2006**, *25*, 2761-2765.

4.1.3.3. Couplages catalysés par les métaux de transition

Terminons cette partie bibliographique sur quelques exemples de couplages pallado-catalysés. Nous avons déjà eu l'occasion d'apprécier le potentiel de ces méthodes pour la fonctionnalisation de plusieurs dérivés du thiophène. Bien entendu, ce type de séquence est décrit de manière abondante dans la littérature, c'est pourquoi nous nous concentrons ici sur deux exemples sélectionnés dans la logique de nos travaux.

Le premier exemple a été décrit par Itami³⁴⁸ en 2009 et concerne une séquence de fonctionnalisation successive d'un thiophène monosubstitué par plusieurs réactions de C-H arylation régiosélectives catalysées par le palladium ou le rhodium. Les tétraarylthiophènes désirés ont été recueillis avec de bons rendements suivant cette séquence (69-97%). Par ailleurs, la méthode présente l'avantage d'utiliser des acides boroniques et des iodoarènes facilement accessibles. De plus, l'ordre de la séquence peut être modifié afin de fournir les isomères du tétraarylthiophène désiré. Enfin, si la méthode a à l'origine été décrite pour la synthèse des tétraarylthiophènes, la stratégie peut également être appliquée à la synthèse régiosélective des di- et triarylthiophènes par omission de une ou deux réactions de C-H arylation. Plusieurs améliorations, telle que l'utilisation de catalyseurs moins coûteux, ont été apportées à la séquence en 2015 (Schéma 4.22).^{348b}

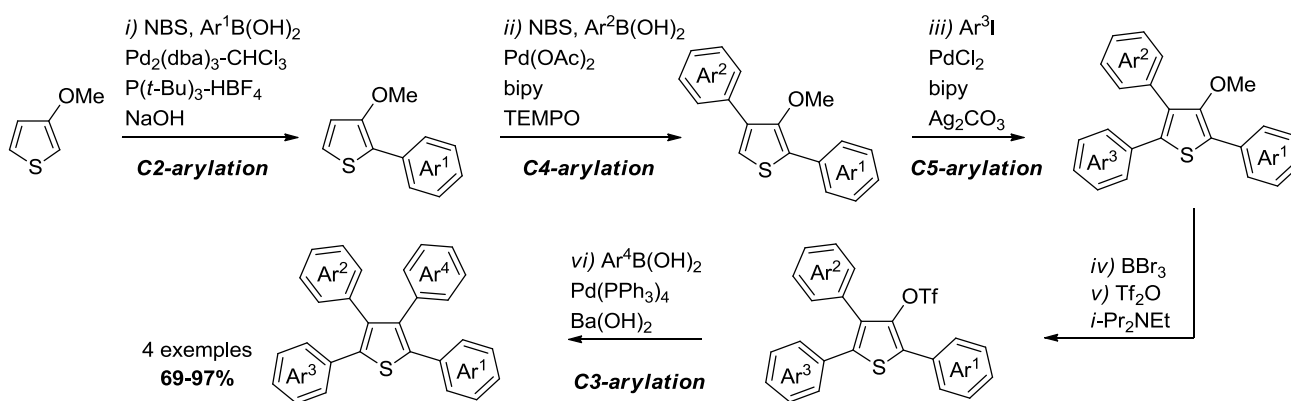


Schéma 4.22 : Polyfonctionnalisation successive du 2-méthoxythiophène par C-H arylation régiosélectives (Itami *et al.*³⁴⁸)

³⁴⁸ a) Yanagisawa, S.; Ueda, K.; Sekizawa, H.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14622-14623. b) Suzuki, S.; Segawa, M.; Itami, K.; Yamaguchi, J. *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 227-233.

Le second exemple de fonctionnalisation choisi est celui décrit par Langer,³⁴⁹ réalisé à partir du tétrabromothiophène (Schéma 4.23). La polyfonctionnalisation du composé est décrite suivant plusieurs séquences de couplages régiosélectives de type Suzuki-Miyaura. La préparation des 5-aryl-2,3,4-tribromothiophènes, 2,5-diaryl-3,4-dibromothiophènes, symétriques et non-symétriques, et des 2,3,4,5-tétraarylthiophènes a été réalisée avec de bons rendements (69-93%) (Schéma 4.23).

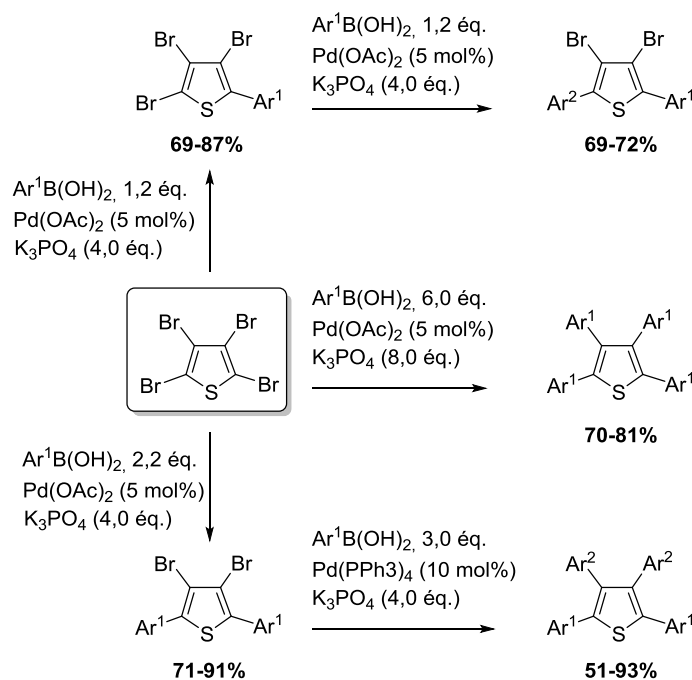


Schéma 4.23 : Arylation sélective du tétrabromothiophène par couplages de Suzuki régiosélectifs (Langer *et al.*³⁴⁹)

Par ailleurs, le groupe a également décrit la préparation de plusieurs 3,4-dibromothiophènes 2,5-disubstitués par la dilithiation sélective du tétrabromothiophène avec *n*-BuLi (2,0 éq.) suivi d'un piégeage électrophile adapté. Notons que l'arylation des produits obtenus peut être réalisée par un double couplage de Suzuki-Miyaura (Schéma 4.24).

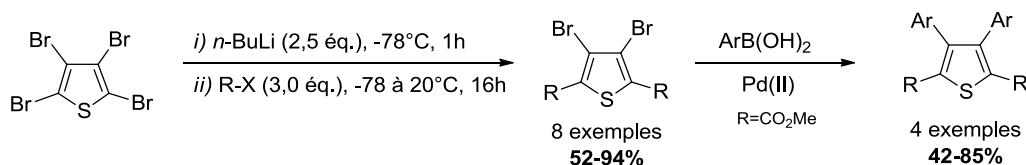


Schéma 4.24 : Dilithiation du tétrabromothiophène (Langer *et al.*³⁴⁹)

³⁴⁹ Tung, D. T.; Tuan, D. T.; Rasool, N.; Villinger, A.; Reinke, H.; Fischer, C.; Langer, P. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1595-1609.

4.1.4. Conclusion

Compte tenu de l'intérêt porté aux dérivés du thiophène ces dernières années, les approches concernant leur polyfonctionnalisation sont décrites de manière abondante dans la littérature. Ces méthodes reposent essentiellement sur deux stratégies :

- la première consiste en la construction de l'hétérocycle à partir d'une chaîne ouverte pré-fonctionnalisée. Les exemples étudiés nous ont permis de donner un bref aperçu de la variété des méthodes de cyclisation existantes. La synthèse de composés tri- et tétrasubstitués a été décrite efficacement suivant ces approches, l'intérêt majeur de ces méthodes résidant dans la gamme étendue des groupements pouvant être introduits sur l'hétérocycle. Les méthodes de synthèse les plus anciennes, telle que la synthèse de Gewald, figurent encore aujourd'hui parmi celles les plus utilisées pour la synthèse des thiophènes polysubstitués.
- la seconde approche repose sur la fonctionnalisation directe du thiophène nu ou partiellement substitué. Les réactifs organométalliques, en particulier les réactifs organolithiens et organomagnésiens, constituent des outils puissants pour la fonctionnalisation de l'hétérocycle, de par la diversité et la sélectivité des réactions qui peuvent être envisagées. Plusieurs séquences originales ont été abordées et décrivent la préparation de thiophènes di-, tri- et tétrasubstitués. Notons enfin que les réactions de couplages croisés sont omniprésentes car elles constituent l'une des méthodes de fonctionnalisation majeure pour l'hétérocycle.

4.2. Polyfonctionnalisation régiosélective du 3-bromothiophène par voie organométallique polaire.

Dans le contexte de notre projet, la fonctionnalisation du 3-bromothiophène lui-même par des séquences de métallations/piégeages électrophiles successives, constituait un point de départ intéressant pour accéder à des dérivés fonctionnalisés (Schéma 4.25). Notons que ce type de stratégie a déjà fait l'objet de plusieurs études dans notre laboratoire, en particulier sur le noyau furopyridine avec les thèses de A. Chartoire³⁵⁰ et A. Jasselin-Hinschberger.³⁵¹

Comme nous l'avons présenté plus haut, les positions-2 et -5 du thiophène constituent les positions de lithiation privilégiées dans les réactions d'échanges H/Li en raison de la proximité de l'atome de soufre de l'hétérocycle avec ces positions. Dans les travaux décrits précédemment, la réaction de couplage *Aryne* a été envisagée avec les précurseurs d'aryne **90a** ou **90b**, pour mener aux hétérobiaryles mono-*ortho*substitués correspondants. Or, pour induire le phénomène d'*atropo*-isomérisme, l'introduction d'une troisième ou d'une quatrième fonction sur le noyau **84d** est nécessaire pour que le biaryle généré soit suffisamment encombré en *ortho* du site de couplage (atome de brome). En effet, comme nous l'avons rappelé au cours du premier chapitre de cette thèse, un biaryle nécessite la présence d'au moins trois substituants en *ortho* de l'axe biarylique pour être chiral, et ceci est d'autant plus important dans le cas des hétérocycles à 5 chaînons.

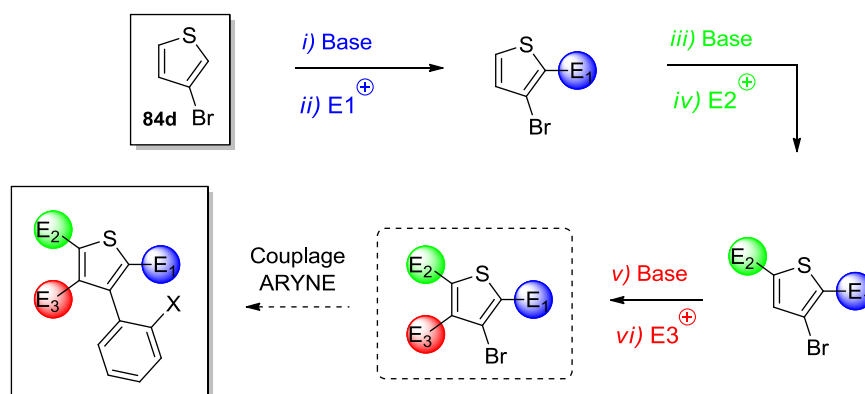


Schéma 4.25 : Stratégie pour la préparation de thiophènes tétrasubstitués par métallations /piégeages électrophiles successifs

³⁵⁰ Chartoire, A. *Synthèse et fonctionnalisation des furo[3,2-b]- et [2,3-c]pyridines par voie organométallique*. Thèse de doctorat de l'Université Henri Poincaré, Nancy, **2010**.

³⁵¹ Jasselin-Hinschberger, A. *Polyfonctionnalisations sélectives par voie organométallique en série furopyridines : développement de procédés séquentiels et « one-pot » originaux*. Thèse de doctorat de l'Université de Lorraine, Nancy, **2014**.

Nous avons donc entrepris une stratégie reposant sur trois séquences de métallations/piégeages électrophiles successives permettant d'accéder à des thiophènes tétrasubstitués (Schéma 4.25). Dès que ces cibles seront obtenues, les réactions de couplage *Aryne* seront entreprises dans les conditions optimisées développées précédemment.

Des calculs théoriques visant à calculer les charges de Mulliken des différents atomes d'hydrogène de l'hétérocycle peuvent fournir une estimation de leur acidité relative. Nous avons effectué ces calculs pour le thiophène et le 3-bromothiophène afin d'évaluer l'influence d'un atome de brome dans la structure. Les calculs ont été réalisés au niveau B3LYP/6-31G(d,p) suivant une méthode de type DFT sur le logiciel Gaussian 03 (Figure 4.2).



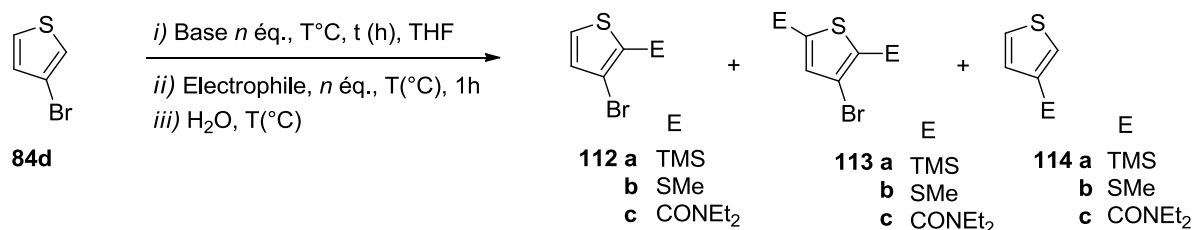
Figure 4.2 : Comparaison des charges de Mulliken calculées pour le thiophène et le 3-bromothiophène

Si l'on considère que plus la charge de Mulliken affectée à un atome d'hydrogène est élevée plus celui-ci est acide, on constate que l'effet inductif attracteur induit par l'atome de brome augmente l'acidité de l'ensemble des atomes d'hydrogène du thiophène. Si la différence de charge entre les atomes d'hydrogène H² et H⁵ est suffisamment importante, on peut s'attendre à ce que la métallation de la position-2 du 3-bromothiophène **84d** soit favorisée par rapport à la position-5 (H² = 0,148 vs H⁵ = 0,140), comme cela est décrit dans la littérature.

4.2.1. Etude de la lithiation du 3-bromothiophène

Pour commencer, il était important de disposer de conditions de métallation bien établies pour la lithiation du 3-bromothiophène. Dans un premier temps, nous avons donc examiné l'influence de plusieurs systèmes basiques lithiés pour la métallation du 3-bromothiophène **84d**, en faisant par ailleurs varier les conditions réactionnelles de cette première séquence. Le chlorure de triméthylsilyle (TMSCl) a été choisi comme électrophile pour initier cette étude compte tenu de l'influence significative qui a pu être rapportée avec le groupement TMS sur la barrière de rotation des biaryles (Tableau 1.3, Sternhell *et al.*²⁴, chapitre 1, p.28). Les résultats de cette première étude sont regroupés dans le tableau 4.1.

Tableau 4.1 : Lithiation et piégeage électrophile du 3-bromothiophène **84d**



Entrée	Conditions de Métallation				Piégeage électrophile			Conv (%)	Rdt ^a (%)		
	Base	<i>n</i> éq.	T (°C)	<i>t</i> (h)	E+	<i>n</i> éq.	T (°C)		112a-c	113a-c	114a-c
1	<i>t</i> -BuLi ^b	2,0	-80	1	TMSCl	2,0	-80	100	-	-	96
2	<i>t</i> -BuLi	1,0	-80	1	TMSCl	1,5	-80	100	-	-	91
3	<i>n</i> -BuLi	1,0	-78	1	TMSCl	1,5	-78	100	-	-	89
4	<i>n</i> -BuLi	1,0	-40	1	TMSCl	1,5	-40	100	-	-	92
5	<i>n</i> -BuLi	1,0	0	1	TMSCl	1,5	-20	100	65	11	20
6	<i>n</i> -BuLi	0,9	0	1	TMSCl	1,5	-20	100	71	14	15

7	LDA	1,0	0	1/2	TMSCl	1,1	-20	50	3	42	-
8	LDA	1,0	0	1/2	CiCONEt ₂	1,1	-20	51	10	39	-
9	LDA	1,0	0	1/2	MeSSMe	1,1	-20	49	4	45	-

10	LDA	1,0	-10	1/2	TMSCl	1,1	-20	95	85	-	-
11	LDA	1,0	-78	1/2	TMSCl	1,1	-20	64	57	-	-
12	LDA	2,0	0	1/2	TMSCl	2,2	-20	100	-	89	-
13	LDA	3,0	0	1/2	TMSCl	3,3	-20	100	-	90	-
14	LDA	4,0	0	1/2	TMSCl	4,2	-20	100	-	92	-

^aRendements isolés après purification par chromatographie sur gel de silice. ^bAddition inverse

L'utilisation du *t*-BuLi (2,0 éq.) comme base dans des conditions réactionnelles analogues à celles employées précédemment pour le couplage, constitue la séquence de lithiation de référence, et mène sans surprise au produit d'échange brome/lithium **114a** attendu, avec un bon rendement (96%, entrée 1). Par la suite, un essai a été réalisé avec 1,0 éq. de *t*-BuLi suivant un ordre d'addition inverse au précédent sur **84d**. Nous n'observons pas de modification de la régiosélectivité de la

réaction, contrairement à ce qui a pu être reporté dans le cas de certains hétérocycles, comme par exemple la 3-bromopyridine. Ici, la réaction mène exclusivement au produit d'échange **114a** avec un rendement de 91% (entrée 2). Si des résultats analogues ont pu être obtenus avec le *n*-BuLi (1,0 éq.) comme agent de lithiation aux températures de -78 °C et -40 °C (entrées 3 et 4, 89% et 92% respectivement), l'augmentation de la température de métallation à 0 °C mène à la formation majoritaire (65%) du produit d'échange H²/Li **112a** (entrée 5). Dans ces conditions, nous observons également la formation d'un produit de double fonctionnalisation **113a** avec un rendement non négligeable de 11%. Ainsi, un ratio **112/113/114a** de 65/11/20 respectivement a été obtenu avec 1,0 éq. de *n*-BuLi à la températures de 0 °C (entrée 5). On notera qu'un léger défaut de base (0,9 éq. en *n*-BuLi), toujours à 0 °C, tend à augmenter ce ratio en faveur du produit **112a** mais le produit d'échange halogène/métal persiste toujours (71/14/15, entrée 6).

Contrairement aux alkyllithiens, les amidures de lithium ne mènent généralement pas aux produits d'échange halogène/métal. En 1997, Fuller *et al.*³³⁶ ont décrit la métallation sélective du 3-bromothiophène en position-2 avec de bons résultats en utilisant comme base l'amidure de diisopropyllithium (LDA). Bien entendu, la séquence présente un intérêt particulier dans notre projet, et nous avons donc décidé de l'entreprendre avec le TMSCl comme électrophile.

La séquence réactionnelle a été effectuée de la façon suivante (entrée 7) : i) métallation par 1,0 éq. de LDA à 0 °C pendant 30 min dans le THF ; ii) piégeage électrophile à -20 °C par le TMSCl (1,1 éq.), pendant 1 h, dans le THF. Dans ces conditions, la conversion observée n'est que de 50% et, de façon assez surprenante, la réaction mène essentiellement au produit de double fonctionnalisation **113a** après piégeage électrophile avec le TMSCl. Par ailleurs, la formation du produit d'échange Br/Li **114a** a été évitée et seules quelques traces du produit issue de la lithiation en C-2 **112a** ont pu être détectées. Evidemment, ces résultats diffèrent de ceux décrits par Fuller lorsque le *N,N*-diméthylformamide (DMF) est mis en œuvre comme électrophile.³³⁶ Nous avons donc entrepris d'examiner cette séquence avec d'autres électrophiles : le diméthyldisulfure (DMDS) et le chlorure de *N,N*-diéthylcarbamoyl (entrées 8 et 9). A l'issue de ces réactions, les produits de double fonctionnalisation **113** figurent toujours comme les produits majoritaires, et l'ensemble des résultats restent une nouvelle fois proches de ceux obtenus précédemment avec le TMSCl.

D'après notre analyse, trois chemins réactionnels sont envisageables pour expliquer la formation du produit de double fonctionnalisation **113** (Schéma 4.26) :

- le premier (a) repose sur la formation dans le milieu d'un dilithien (**II**), résultant de la double métallation du 3-bromothiophène **84d** avec le LDA qui conduit, après piégeage électrophile, au produit de double fonctionnalisation **113**. Etant donné qu'un seul équivalent de base est alors présent dans le milieu, seule une conversion de 50% peut être obtenue au maximum, ce qui est cohérent avec nos observations. Cette hypothèse reste cependant très discutable car peu d'études font état de ce type d'intermédiaire bis-lithié. En 2000, Riedmiller et Schmidbauer³⁵² ont proposé que la réaction du 2,5-dibromothiophène avec 2 équivalents de *n*-BuLi procède *via* la formation du 2,5-dilithiothiophène. Cette hypothèse n'est pas à exclure totalement, mais reste peu probable dans le cas du LDA. Par ailleurs, elle impliquerait que la différence d'acidité entre les atomes d'hydrogène H² et H⁵ du 3-bromothiophène soit faible. Comme énoncé précédemment, les calculs théoriques des charges de Mulliken réalisés sur le 3-bromothiophène indiquent une acidité plus importante pour H² (0,148) par rapport à H⁵ (0,140) (Figure 4.3) mais il est difficile d'apprécier l'importance de cet écart.

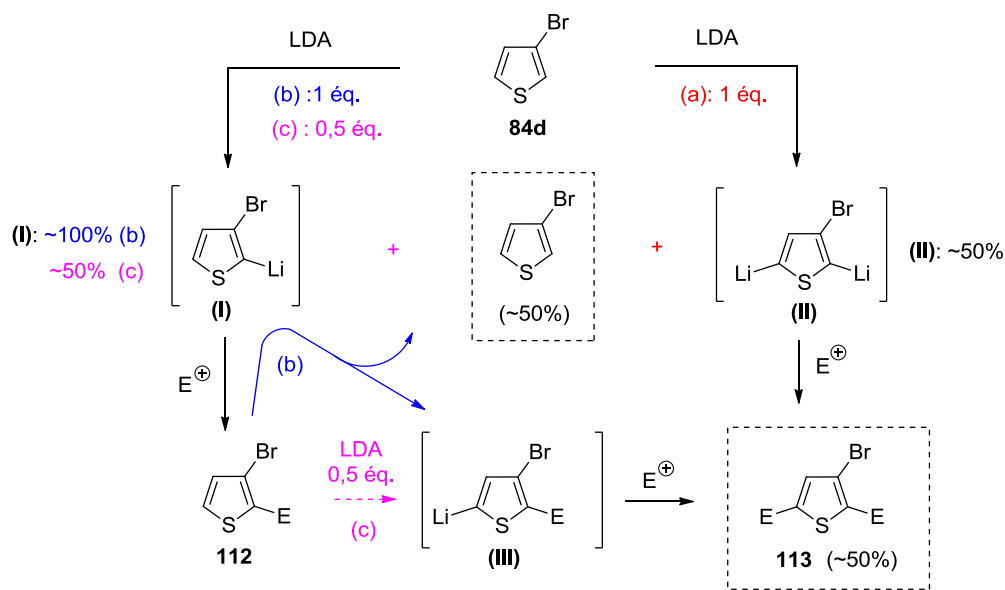


Schéma 4.26 : Proposition de mécanismes pour la formation du thiophène 2,5-difonctionnalisé

113.

- la deuxième hypothèse (b) est que le 3-bromothiophène fournisse comme attendu l'intermédiaire lithié (**I**) de façon presque totale à l'issue de la séquence de métallation avec le LDA mais que le piégeage électrophile de ce composé soit suffisamment lent pour que le produit monofonctionné **112** réagisse avec l'intermédiaire lithié (**I**) encore présent dans le milieu pour

³⁵² Riedmiller, F.; Schmidbauer, H. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2000**, 4117-4121.

former un nouvel intermédiaire lithié (**III**) en régénérant par ailleurs **84d**. Une seconde étape de piégeage électrophile permettrait alors d'expliquer la formation du dérivé **113**, à hauteur de 50 % et la récupération du substrat dans les mêmes proportions. Une telle séquence nécessiterait cependant que l'acidité de l'atome d'hydrogène en position-5 du dérivé **112** soit plus importante que celle de l'atome d'hydrogène en position-2 du substrat **84d**, ce qui reste à démontrer. En effet, si l'on compare les charges de Mulliken des composés **84d** et **112a**, une charge plus faible (-0,011) est calculée pour la position H⁵ de **112a** (H⁵ = 0,137) par rapport à la position H² de **84d** (H² = 0,148) (Figure 4.3).

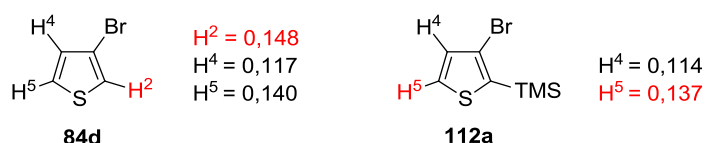


Figure 4.3 : Comparaison des charges de Mulliken calculées pour **84d** et **112a**

- la troisième voie (c) implique que la métallation de **84d** ne soit pas totale après une heure de métallation, et que le LDA (0,5 éq.) encore présent dans le milieu soit à l'origine de la formation de l'intermédiaire lithié (**III**) après le premier piégeage électrophile ; le composé **113** serait alors obtenu après une seconde étape de piégeage avec l'électrophile restant dans le milieu. Mais encore une fois, ce chemin réactionnel nécessiterait que l'acidité des hydrogènes du dérivé **112** soit supérieure à celle des hydrogènes du substrat **84d**.

Considérant les essais réalisés avec le TMSCl comme électrophile, il nous est apparu que la température de métallation tenait un rôle capital sur cette séquence, puisqu'une diminution de seulement 10 °C de cette température conduit au produit attendu **112a** avec une conversion de 95% et un rendement tout à fait satisfaisant de 85% (entrée 10) alors qu'à une température de métallation de -78 °C, une conversion de seulement 64% est observée avec un rendement de 57% en **112a** (entrée 11). Finalement, ces résultats rendent peu probable le passage par la voie (c) proposée, le LDA étant certainement plus réactif à la température de 0 °C qu'à celle de -10 °C.

Le mécanisme a) devrait selon nous également être écarté. En effet, rappelons que les premiers essais de métallation du 3-bromothiophène réalisés avec le *n*-BuLi, n'ont révélé qu'une faible proportion du produit de double fonctionnalisation **113a** par rapport au produit monofonctionnalisé **112a** lorsqu'une température de métallation de 0 °C était utilisée (entrées 5 et 6, tableau 4.1). Le *n*-BuLi étant de basicité supérieure au LDA, ces produits auraient certainement dû être privilégiés si un mécanisme tel que le mécanisme de double lithiation a) avait eu lieu. A moins que le dilithien

(II) soit le résultat d'un processus d'équilibration lié à l'emploi du LDA, ces constatations tendent à indiquer qu'un mécanisme de type b) soit à privilégier.

Par la suite, la séquence de double fonctionnalisation du 3-bromothiophène a pu être améliorée par l'utilisation de 2 équivalents de LDA à 0 °C, ce qui a permis la préparation du composé **113a** avec un très bon rendement de 89% (entrée 12, Tableau 4.1). Cette séquence présente bien entendu un intérêt particulier dans notre projet, puisqu'elle permet la double fonctionnalisation du substrat **84d** en une seule étape, l'introduction de substituants identiques restant cependant inévitable. Signalons que l'ajout de 3,0 et 4,0 éq. de LDA sur le 3-bromothiophène a également été réalisé afin de déterminer si les thiophènes trisubstitués correspondant pouvaient également être générés en une seule étape. Cependant, le thiophène disubstitué **113a** est l'unique produit isolé, après piégeage électrophile avec le TMSCl (**113a**, 90-92%, entrées 13 et 14).

Nous avons poursuivi nos travaux en envisageant deux stratégies pour atteindre une triple fonctionnalisation : (A) introduction d'un troisième substituant à partir du 2,5-bis(triméthylsilyl)-3-bromothiophène **113a** ; (B) introduction d'un second substituant à partir de son analogue monofonctionné **112a** (Figure 4.4).

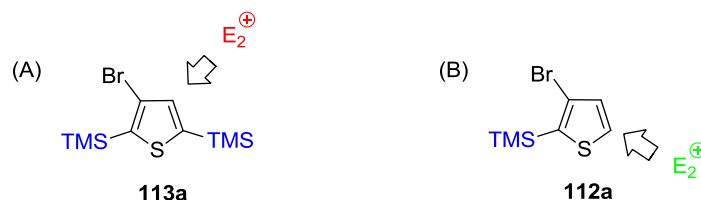


Figure 4.4 : Stratégies alternatives pour la fonctionnalisation du 3-bromothiophène

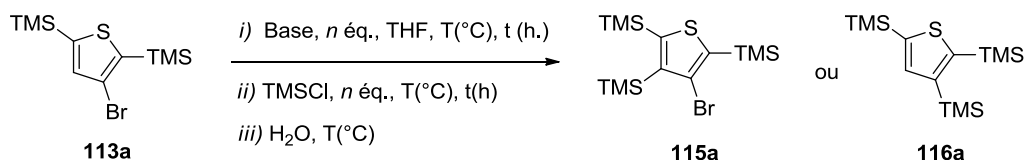
4.2.2. Métallation du 2,5-bis(triméthylsilyl)-3-bromothiophène **113a**

Notre premier objectif a été d'évaluer si les conditions de métallation développées précédemment avec le LDA pouvaient également être appliquées à la métallation en la position-4 du dérivé **113a**. La première séquence de métallation du 2,5-bis(triméthylsilyl)-3-bromothiophène **113a** a donc été réalisée selon le même protocole que précédemment: i) métallation à 0 °C par 1,0 éq. de LDA dans le THF ; ii) piégeage électrophile à -20 °C par 1,1 éq. de TMSCl pendant 1 h, dans le THF.

Dans ces conditions, aucun produit n'a cependant pu être obtenu (entrée 1, Tableau 4.2). L'utilisation de 2,0 éq. de LDA sur un temps de réaction doublé (1 h) n'a pas permis d'améliorer les résultats, et seules quelques traces du produit attendu **115a** ont été détectées par suivi GC-MS

(entrées 2 et 3). Par la suite, la séquence de métallation a été réalisée à température ambiante avec un excès de base (2,0 ou 4,0 éq.) sur des durées comprises entre 1 et 3 h. Mais là encore, aucune amélioration n'a pu être apportée (entrées 4-6).

Tableau 4.2 : Lithiation et piégeage électrophile du 2,5-bis(triméthylsilyl)-3-bromothiophène **113a**.



Entrée	Conditions de Métallation				Piégeage électrophile		Conv (%)	Rdt ^a (%)	
	Base	n éq.	T ($^{\circ}\text{C}$)	t (h)	n éq.	T ($^{\circ}\text{C}$)		115a	116a
1	LDA	1,0	0	1/2	1,5	-20	0	-	-
2	LDA	2,0	0	1/2	2,2	-20	4	traces	-
3	LDA	2,0	0	1	2,2	-20	6	traces	-
4	LDA	2,0	TA	1	2,2	-20	13	7	-
5	LDA	2,0	TA	3	2,2	-20	12	8	-
6	LDA	4,0	TA	3	4,4	-20	11	8	-
7	LTMP	2,0	0	1	2,2	-20	15	10	-
8	LTMP	2,0 puis	0 TA	1 1	2,2	-20	14	9	-
9		1,1	25	1/2	1,5	0	0	-	-
10	TMPMgCl-	1,1	0	1	1,5	0	0	-	-
11	LiCl	1,1	-15	4	1,5	-15	0	-	-
12	<i>n</i> -BuLi	1,0	-78	1	1,5	-78	71	-	66
13	<i>n</i> -BuLi	1,0	0	1	1,5	-20	84	5	35
14	<i>t</i> -BuLi	1,0	-80	1	1,5	-80	75	-	70
15	<i>t</i> -BuLi ^b	2,0	-80	1	2,2	-80	80	-	76

^a Rendements isolés après purification par chromatographie sur gel de silice. ^b Addition inverse.

Nous avons alors envisagé de réaliser la séquence de métallation avec un amidure de lithium de basicité légèrement supérieure que celle du LDA : le LTMP (entrées 7 et 8). Tout d'abord, la réaction est effectuée avec 2,0 éq. de LTMP à 0 °C pendant 1 h. Cependant, seulement 10% du produit **115a** attendu ont pu être isolés dans ces conditions après piégeage électrophile avec le TMSCl (2,2 éq.). L'augmentation de la température et de la durée de métallation n'ont pas permis d'obtenir de meilleurs résultats (9%, entrée 8).

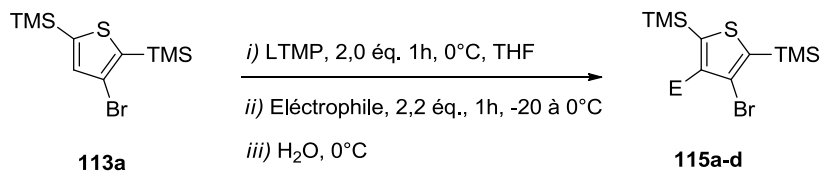
Comme nous l'avons rappelé précédemment, parmi les différentes études de métallation des dérivés du thiophène, Knochel *et al.*³⁴⁵ ont décrit la double fonctionnalisation du 2,5-dichlorothiophène par métallations successives pour conduire au thiophène tétrasubstitué correspondant avec de bons rendements, et ce, en utilisant le système TMPMgCl-LiCl comme agent de métallation. Contrairement au turbo Grignard *i*-PrMgCl-LiCl, ce système présente l'avantage de ne pas fournir de produits d'échange halogène/métal, et a donc un intérêt dans cette étude.

Nous avons donc entrepris de réaliser la métallation de notre substrat **113a** avec le système TMP-MgCl-LiCl dans des conditions analogues à celles développées par ce groupe : i) métallation par 1,1 éq. de TMPMgCl-LiCl à 25 °C, 30 min, dans le THF ; ii) piégeage électrophile par le TMSCl (1,5 éq.) 0 °C, 1 h, dans le THF. Malheureusement suite à ces essais, aucun produit n'a pu être détecté (entrée 9) et l'utilisation d'un temps de réaction plus longs (1-4 h) avec des températures de 0 et -15°C mène au même résultat (entrées 10 et 11). Si la métallation du substrat **113a** s'est avérée jusque-là compliquée, la réaction d'échange Br/Li de ce composé s'effectue sans difficulté majeure lorsque les alkylolithiens *n*-BuLi et *t*-BuLi sont mis en œuvre à basse température (**116a**, 66-72%, entrée 12-15). L'utilisation du *n*-BuLi à 0 °C conduit également au produit d'échange **116a** (35%, entrée 13), après piégeage électrophile avec le TMSCl, néanmoins, peu de produit de métallation sont obtenus (5%) et une quantité importante de produits de dégradation sont détectés par analyse GC-MS.

Sur la base de ces résultats, nous avons jugé judicieux de reprendre la séquence réactionnelle précédente en mettant en jeu des électrophiles différents, notamment des électrophiles plus petits et ce, afin d'évaluer si l'encombrement stérique généré par le groupement TMS pouvait être la source des difficultés de métallation rencontrées. La séquence a donc été réitérée avec le LTMP selon le protocole suivant : i) métallation par 2,0 éq. de LTMP à 0 °C pendant 1 h dans le THF ; ii) piégeage par 2,2 éq. d'électrophile (TMSCl, Me₂S₂, C₂Cl₆ et ClCONEt₂) à -20 °C pendant 1 h, puis remontée à 0 °C pendant 1 h dans le THF.

Contrairement au LDA, le LTMP présente l'avantage de ne pas être à l'origine de réactions équilibrées qui nécessitent alors la présence d'un électrophile compatible avec la base.

Tableau 4.3 : Métallation piégeage électrophile du 2,5-bis(triméthylsilyl)-3-bromothiophène **113a**



Entrée	Electrophile	Conversion (%)	Rdt ^a (%)
1	TMSCl	15	10
2	MeSSMe	14	11
3	C ₂ Cl ₆	12	9 ^b
4	CICONe _t ₂	6	5 ^b

^aRendements isolés après purification sur gel de silice. ^bRendements GC-MS.

Qu'il s'agisse des réactions menées avec le TMSCl ou un électrophile de plus petite taille, tel que l'atome de chlore, les rendements observés pour cette fonctionnalisation en position-4 sont très faibles à l'issue de l'étape de piégeage électrophile (Tableau 4.3). Ces résultats varient de 5 à 11% de rendement (**115**) selon la nature de l'électrophile. Contrairement à nos attentes, aucune amélioration n'a donc pu être observée ici.

Selon nous, deux raisons peuvent être avancées pour expliquer de tels résultats :

- un manque d'acidité de l'hydrogène ciblé (position-4 du noyau thiophène) qui limite sa réactivité vis-à-vis des bases employées, vraisemblablement dû aux effets électroniques des groupements TMS,
- une gêne stérique importante due aux deux groupements TMS, qui pourrait expliquer que l'approche de la base se fasse plus difficilement.

Schlosser *et al.*³⁵³ ont déjà justifié d'un tel argument pour expliquer l'absence de réactivité de plusieurs substrats aromatiques stériquement encombrés dans des réactions de déprotonation mettant en jeu des amidures de lithium. Il a alors été montré qu'en présence de groupements encombrants tels qu'un atome d'iode ou un groupement triméthylsilyle, l'effet de *buttressing*

³⁵³ a) Mongin, F.; Marzi, E.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2771-2777. b) Heiss, C.; Leroux, F. R.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5242-5247. c) Schlosser, M.; Heiss, C.; Leroux, F. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 735-737.

s'exerçant entre les substituants était suffisamment important pour empêcher la métallation de ces substrats (*cf* Chapitre 1, paragraphe 1.1.2.3.).

Par ailleurs, la comparaison des charges de Mulliken calculées pour les dérivés **84d**, **112a** et **113a**, met en évidence que la charge de l'atome d'hydrogène H⁴ diminue progressivement avec l'introduction de un (0,114, **112a**) puis de deux groupements TMS (0,108, **113a**) par rapport à celle calculée pour cette position sur le dérivé **84d** (0,117, **84d**) (Figure 4.5).

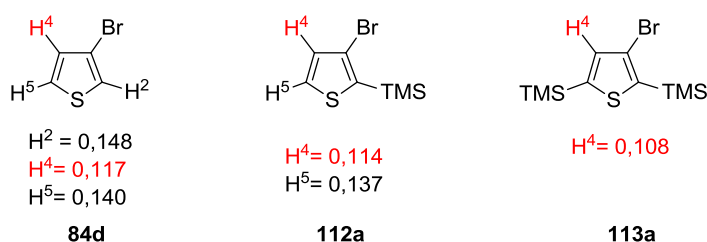


Figure 4.5 : Comparaison des charges de Mulliken de **84d**, **112a** et **113a**

Puisque la réaction d'échange Br/Li à partir du composé **113a** procède sans difficulté par action des alkyllithiens, nous avons imaginé une dernière alternative dans laquelle la substitution de l'atome de brome par un groupement *ortho*-directeur aux propriétés chélatantes fortes pourrait nous permettre de faciliter l'approche de la base vers la position-4 du noyau thiophène. Ainsi nous envisageons un accès facilité vers l'espèce lithiée nécessaire au couplage Aryne ultérieur (Schéma 4.27).

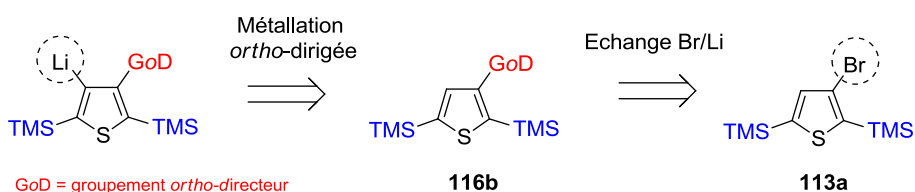


Schéma 4.27 : Stratégie envisagée pour la préparation d'un thiophène tétrasubstitué à partir de **113a**.

Le groupement directeur choisi est le *N,N*-diéthylcarbamoyle, qui est fréquemment utilisé dans les réactions de métallations *ortho*-dirigées pour ces propriétés chélatantes. Une nouvelle analyse des charges de Mulliken a été réalisée sur le produit **116b** envisagé et, comme attendu, tend à indiquer que l'acidité de l'atome d'hydrogène H⁴ de **116b** se situe entre celle du même atome d'hydrogène de ses analogues bromé **113a** et hydrogéné **113d** (Figure 4.6).

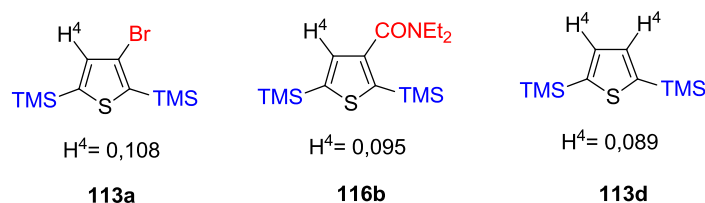


Figure 4.6 : Comparaison des charges de Mulliken entre **113a**, **116b** et **113d**

La réaction d'échange Br/Li à partir du substrat **113a** est alors réalisée dans des conditions de réaction analogues à celles développées précédemment lorsque le TMSCl est utilisé comme électrophile (Tableau 4.2, entrée 15). Ainsi, l'ajout à $-80\text{ }^\circ\text{C}$ de **113a** sur une solution de *t*-BuLi (2,0 éq.) dans le THF a permis d'isoler le produit d'échange **116b** attendu avec un rendement tout à fait acceptable de 63%, après piégeage électrophile avec le chlorure de *N,N*-diéthylcarbamoyle (2,2 éq.) à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (Schéma 4.28).

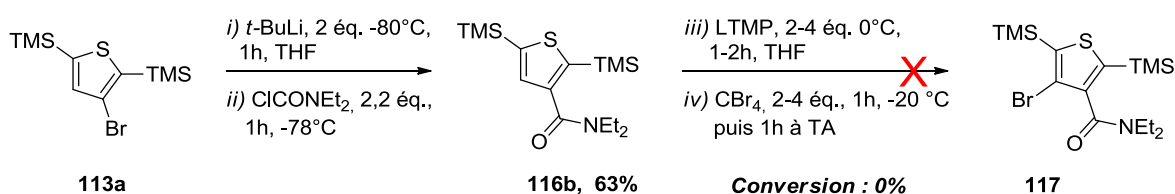


Schéma 4.28 : Fonctionnalisation en position-4 de **113a**.

Par la suite, **116b** est mis en réaction dans les conditions de métallation "optimales" développées précédemment pour **113a** avec le LTMP, le piégeage électrophile étant dans ce cas effectué avec le tétrabromométhane (CBr_4). Cependant, quel que soit la quantité de base utilisée (2,0 ou 4,0 éq.) et la durée de la métallation (1 à 2 h) à $0\text{ }^\circ\text{C}$, la consommation de **116b** n'a pas été observée. Le substrat est récupéré inchangé en fin de réaction.

4.2.3. Métallation du (3-bromothiophén-2-yl)triméthylsilane **112a**

Nous avons alors décidé de revenir vers la métallation du (3-bromothiophén-2-yl)triméthylsilane **112a**, issue de la monofonctionnalisation du 3-bromothiophène **84d**, là encore, en introduisant un groupement *ortho*-directeur en position-5 du cycle thiophène qui devrait nous aider à réaliser la fonctionnalisation attendue en position-4 (Schéma 4.29).

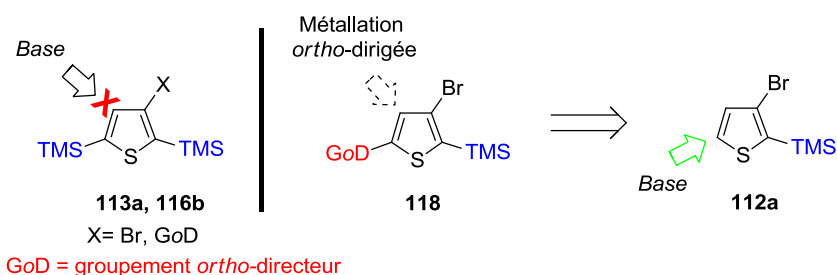
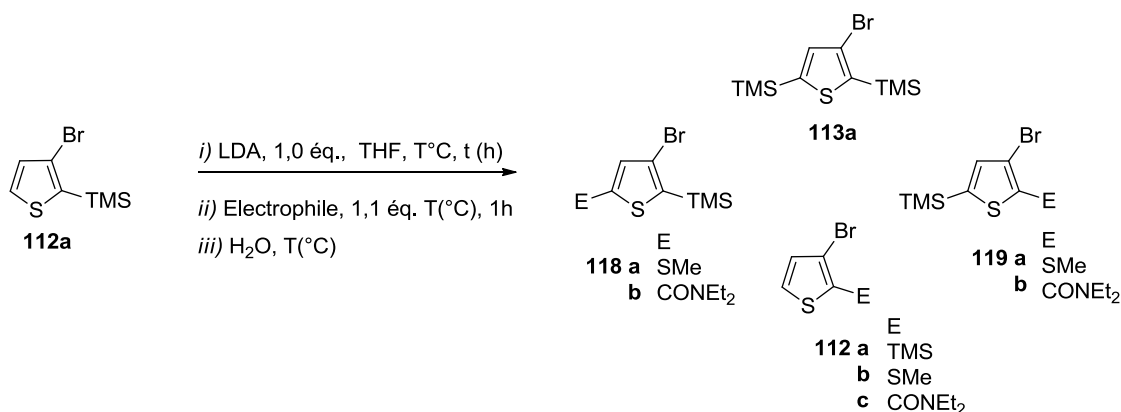


Schéma 4.29 : Stratégie pour la fonctionnalisation du (3-bromothiophén-2-yl)triméthylsilane **112a**

Nous avons entrepris la métallation du composé **112a** dans les mêmes conditions que celles développées précédemment pour la métallation du 3-bromothiophène **84d**, c'est-à-dire, par l'ajout à 0 °C du composé **112a** sur une solution de LDA (1,0 éq.) dans le THF. Après une heure de métallation, l'électrophile est ensuite ajouté au milieu réactionnel à -20 °C et la température est laissée remonter à 0 °C pendant 1 h. Notons que le chlorure de *N,N*-diéthylcarbamoyle et le diméthylsulfure ont été choisis comme électrophiles pour leur capacité à orienter les réactions de métallation (*DoM*). Les résultats sont présentés dans le tableau 4.4.

Tableau 4.4 : Métallation du (3-bromothiophén-2-yl)triméthylsilane **112a** par le LDA.



Entrée	Conditions de Métallation		Piégeage électrophile		Conv (%)	Rdt ^a (%)			
	T(°C)	t (h)	E ⁺	T(°C)		118	113a	112	119
1	0	1/2	ClCONEt ₂	-20	86	-	45	26	11
2	0	1/2	MeSSMe	-20	91	-	49	23	14
3	-40	1/2	MeSSMe	-40	82	traces	46	19	15
4	-78	1/2	MeSSMe	-78	51	40	5	6	-
5	-78	1	MeSSMe	-78	61	48	13	traces	-
6	(LTMP)-78	1	MeSSMe	-78	70	56	-	-	-

^a Rendements isolés après purification sur gel de silice.

De façon tout à fait inattendue, les conditions mises en œuvre fournissent un mélange de sous-produits parmi lesquels le 2,5-bis(triméthylsilyl)-3-bromothiophène **113a** est le produit majoritaire, et ce, bien que le TMSCl ne soit pas utilisé comme électrophile (entrées 1 et 2). Si la conversion du substrat **112a** reste bonne (86-91%), aucune trace des produits attendus **118a-b** n'a été détectée à l'issue de la séquence. Les composés **112b-c** et **119a-b** ont par contre été obtenus avec des

rendements de 23 et 14%, et 26 et 11% après piégeage électrophile avec le diméthylsulfure et le chlorure de *N,N*-diéthylcarbamoyle respectivement.

Le changement des températures de métallation et de piégeage, fixées à -40 °C (entrée 3) n'a eu aucune incidence sur les résultats qui restent tout à fait similaires à ceux obtenus selon le protocole précédent (entrée 2). En revanche, un abaissement de ces températures à -78 °C affecte profondément la séquence, puisque le produit attendu **118a** est majoritaire à l'issue de la réaction (40%, entrée 4) et ce, malgré un taux de conversion plus faible (51%), les sous-produits **113a** (5%) et **112b** (6%) étant peu présents. L'allongement du temps de métallation (1 h), à -78 °C, permet d'améliorer légèrement le rendement en **118a** (48%, entrée 5). Néanmoins, il contribue également à augmenter celui du produit secondaire **113a** (13%), c'est pourquoi nous n'avons pas travaillé davantage ces paramètres. Un essai réalisé avec le LTMP (1,0 éq.) comme base lithiée, à -78 °C et pendant 1 h dans le THF, nous a finalement permis d'obtenir le produit attendu **118a** avec un rendement de 56% (entrée 6).

Pour optimiser la séquence de préparation de **118a**, il nous fallait comprendre comment les sous-produits **112b-c**, **113b-c** et **119a-b** étaient générés, de façon à modifier efficacement le protocole pour éviter leur formation. En l'absence totale de TMSCl dans le milieu, nous avons supposé que ces sous-produits, tous porteurs du groupement TMS, résultaient d'additions nucléophiles des intermédiaires lithiés sur les dérivés silylés présents dans le milieu. Remarquons que l'addition d'organolithiens sur les dérivés silylés a déjà été décrite dans la littérature : notre groupe a par exemple rapporté l'addition de *n*-BuLi sur l'atome de silicium pour plusieurs dérivés silylés de la furopyridine.^{350,351} Les produits secondaires identifiés dans notre cas laissent supposer que des mécanismes complexes sont à considérer. Nos propositions sont exposées dans le schéma 4.30.

La métallation en position-5 du thiophène **112a** par le LDA (1,0 éq.) doit conduire initialement à l'intermédiaire lithié attendu (**III**). Selon notre hypothèse, une réaction de désilylation (*I*) par addition nucléophile sur le motif TMS de (**III**) sur le substrat **112a**, encore présent dans le milieu réactionnel, conduit à la formation du thiophène bis-TMS **113a** et du 3-bromo-2-lithiothiophène intermédiaire (**I**). Si une telle addition nucléophile est envisageable sur le substrat **112a**, il est raisonnable d'imaginer qu'elle peut également se produire à partir de **113a** lui-même. Deux hypothèses peuvent alors être proposées :

- la réaction (2) de l'intermédiaire lithié (I) sur **113a** régénérant ainsi **112a** et conduisant à la formation d'un nouvel intermédiaire lithié (IV),
- et/ou la réaction (3) de (III) sur **113a** pour redonner **113a** lui-même ainsi que, selon la position du TMS attaqué sur **113a**, le lithien (IV) ou son régio-isomère (III), hypothèse qui expliquerait la "danse" du groupement TMS observée pour le produit **119** après piégeage électrophile.

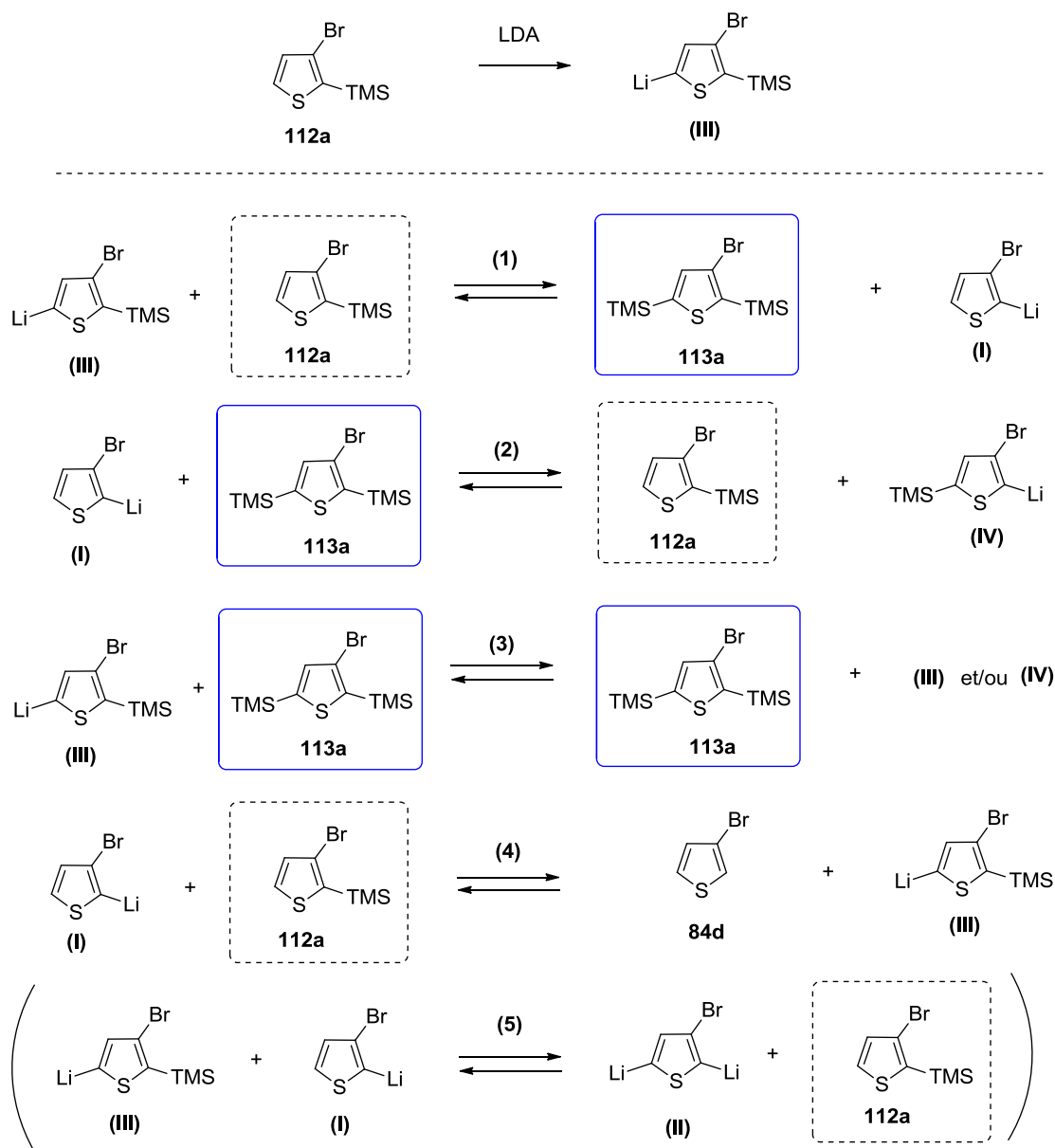


Schéma 4.30 : Mécanisme proposé pour la formation des produits observés

Enfin, la réaction (4) de métallation de **112a** par l'intermédiaire (**I**) peut également être à l'origine du lithien (**III**), bien que le 3-bromothiophène **84d** n'ait pas été retrouvé en fin de réaction. De la même façon, la formation du dilithien (**II**) à partir de (**I**) et (**III**) aurait également pu être imaginée (5), cependant, le produit du double piégeage électrophile correspondant n'a pas été observé.

Naturellement, la séquence que nous venons d'étudier nous a amené à nous demander si des réactions de désilylations auraient également pu expliquer la formation du composé **113a** dans la séquence de métallation réalisée entre le 3-bromothiophène **84d** et le LDA, à 0 °C, avec TMSCl comme électrophile (Schéma 4.31). Dans cette éventualité, la déprotonation en position-5 de **112a** par l'espèce lithiée (**I**) pourrait générer l'intermédiaire (**III**), lui-même à l'origine de **113a**, suite à une attaque au silicium sur **112a** analogue à celle que nous venons de décrire (1). L'intermédiaire (**I**) alors régénéré conduirait à **112a** par une nouvelle attaque au silicium, soit sur le TMSCl présent dans le milieu, soit avec l'un des groupements silylés des espèces formées pendant la réaction.

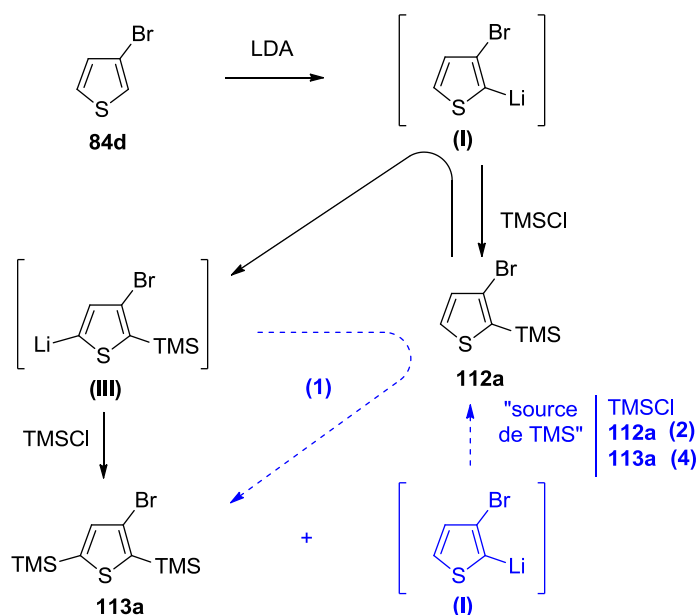


Schéma 4.31 : Proposition de mécanisme pour la formation de **113a** à partir de **84d**.

Il est cependant difficile d'imaginer qu'un mécanisme équivalent à celui discuté ci-dessus soit à l'origine des composés **113b-c** (Tableau 4.1). Dans le cas où le DMDS est l'électrophile, la formation de **112b** nécessiterait un échange S/Li à partir de **112b** (Schéma 4.32).

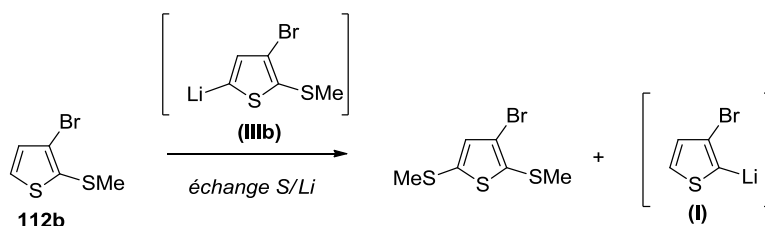


Schéma 4.32 : Echange S/Li imaginé pour **112b** avec le groupement SMe

Dans certains cas particuliers, il a été montré que de telles réactions pouvaient effectivement avoir lieu³⁵⁴ : notre groupe a par exemple montré il y a quelques années, que l'addition à -45 °C de la superbase [*n*-BuLi-LiDMAE] sur la 7-méthylthio-2-triméthylsilylfuro[2,3-*c*]pyridine menait essentiellement au produit d'échange S/Li du groupement SMe après piégeage électrophile avec le C₂Cl₆ (Schéma 4.33).³⁵⁵

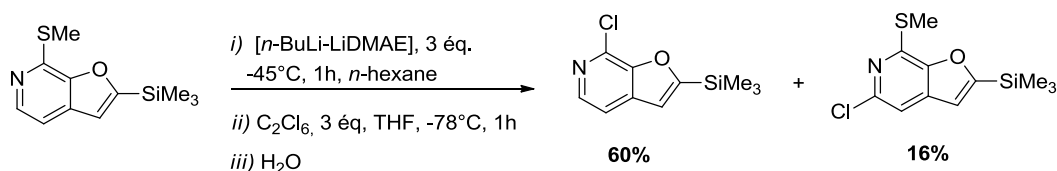


Schéma 4.33 : Echange S/Li décrit pour la furo[2,3-*c*]pyridine³⁵⁵

La réaction nécessite toutefois que la liaison C-S du groupement méthylthio soit activée. Dans cet exemple particulier, un atome d'oxygène est placé en position β du groupement soufré. Par ailleurs, ce type de réaction est généralement décrit à des températures beaucoup plus basses que celle utilisée ici. Enfin, il est peu probable que l'échange S/Li se produise sans que l'échange Br/Li n'ait lieu.

Par ailleurs, dans le cas des dérivés porteurs du groupement *N,N*-diéthylcarbamoyle, le caractère nucléophile du lithien intermédiaire aurait dû privilégier un mécanisme d'addition-élimination sur la fonction amide de **112c**. Cependant, aucune trace du dérivé **120** n'a été détectée et le mécanisme proposé initialement avec cet électrophile semble donc plus vraisemblable (Schéma 4.34).

³⁵⁴ a) Foubelo, F.; Gutiérrez, A.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4837-4840. b) Foubelo, F.; Yus, M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 2620-2633.

³⁵⁵ Chartoire, A.; Comoy, C.; Fort, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2227-2235.

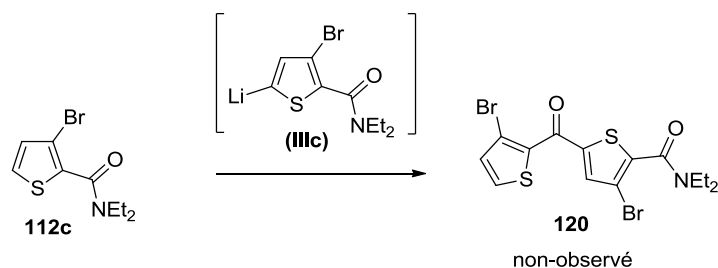


Schéma 4.34 : Exemple d'addition nucléophile sur le groupement *N,N*-diéthylcarbamoyle

4.2.4. Métallation du (3-bromo-5-(méthylthio)thiophén-2-yl)triméthylsilane **118a**

Disposant d'un thiophène trisubstitué entre nos mains, nous avons envisagé une tentative de métallation de la position-4 de ce composé. Comme précédemment, un calcul théorique des charges de Mulliken associé à l'atome d'hydrogène H⁴ de ce composé a été réalisé avant de commencer (Figure 4.7).

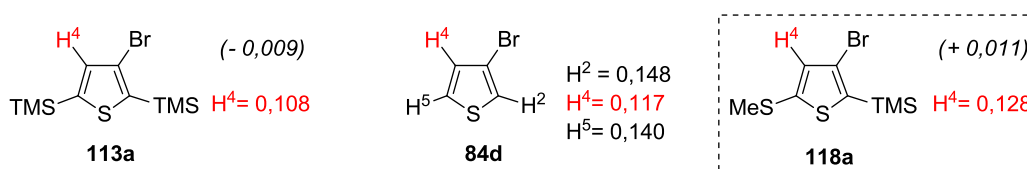


Figure 4.7: Calculs des charges de Mulliken de **113a**, **84d** et **118a**

De façon assez intéressante, le groupement SMe induit une charge relativement importante (0,128) comparée à son analogue bis-TMS **113a** (0,108). Par ailleurs cette valeur est également supérieure à celle de l'atome d'hydrogène H⁴ du 3-bromothiophène **84d** (0,117). Par conséquent, en plus de sa taille et de ses propriétés chélatantes, le groupement méthylthio peut également être à l'origine d'une augmentation de l'acidité sur cette position.

Nous avons donc entrepris la fonctionnalisation de **118a** en utilisant les conditions de métallation/piégeage électrophile optimales développées précédemment pour **113a** : i) métallation par 2,0 éq. de LTMP à 0 °C pendant 1 h, dans le THF ; puis ii) piégeage électrophile par 2,2 éq. d'électrophile pendant 1 h à -20 °C, puis 1 h à TA, toujours dans le THF.

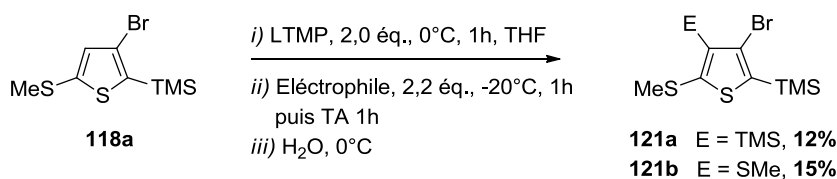


Schéma 4.35 : Fonctionnalisation de **118a** en position-4

Dans ces conditions, les produits **121a** et **121b** attendus ont été obtenus avec des rendements faibles de 12 et 15% seulement à l'issue du piégeage électrophile avec TMSCl ou Me₂S₂ respectivement (Schéma 4.35). Rappelons que dans le cas du composé bis-TMS **113a**, ces conditions mènent aux produits attendus avec de très faibles rendements de 10 et 11% respectivement. Ceci montre que la présence du groupement SMe ne semble avoir eu que peu d'influence sur la réaction de métallation, et que l'approche de la base vers la position-4 du thiophène n'a été facilitée ni par l'effet coopératif de l'atome de soufre, ni par la taille plus réduite de celui-ci par rapport à celle du groupement TMS.

4.3. Fonctionnalisation sélective à partir du 3,4-dibromothiophène **122**.

Devant les difficultés rencontrées pour la fonctionnalisation de la dernière position (C4) des thiophènes trisubstitués préparés, nous avons choisi une nouvelle stratégie à partir du 3,4-dibromothiophène **122** dans laquelle la fonctionnalisation de la position-4 serait envisagée non plus par une réaction d'échange H/Li mais par une réaction d'échange Br/Li permettant une fonctionnalisation directe en *ortho* de l'atome de brome restant (Figure 4.8).

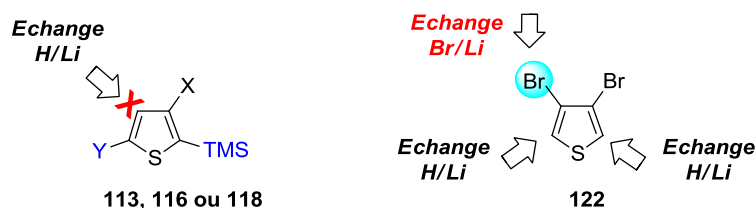


Figure 4.8: Stratégie de fonctionnalisation du 3,4-dibromothiophène **122**

Cette stratégie combine une première étape d'échange Br/Li en position-4, séquence que nous avons par ailleurs réalisé sans difficulté à partir du 3-bromothiophène **84d**, puis une deuxième étape de métallation/piégeage électrophile de la position-2 (et -5) du thiophène résultant (Schéma 4.36).

Pour mener à bien cette séquence, après une première étape d'échange Br/Li sélectif à partir du 3,4-dibromothiophène **122**, nous prévoyons le piégeage du lithien formé par réaction avec un électrophile suffisamment encombrant pour favoriser la réaction de métallation envisagée dans la seconde étape, en position-*ortho* de l'atome de brome restant sur le substrat, c'est-à-dire, vers la position la moins encombrée en α du S (Schéma 4.36). Alors que le groupement TMS a constitué une des principales difficultés dans les stratégies mises en œuvre précédemment, la gêne occasionnée par ce groupement dans les séquences de métallation examinées pourrait ici être mise à profit, c'est pourquoi nous avons porté notre choix vers ce groupement.

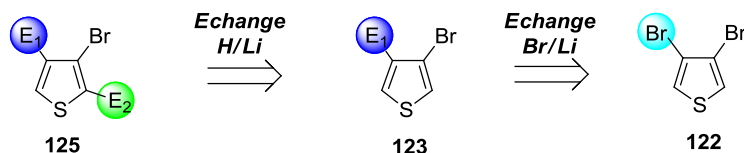


Schéma 4.36 : Rétrosynthèse à partir du 3,4-dibromothiophène

La réaction d'échange Br/Li a alors été réalisée selon deux protocoles (Schéma 4.37) :

- voie A : *i*) lithiation par l'ajout de 1,0 éq. de *t*-BuLi à une solution du 3,4-dibromothiophène **122** dans le THF à -100 °C pendant 1h puis *ii*) piégeage électrophile par le TMSCl (1,0 éq.) à -100°C pendant 1 h.
- voie B (addition inverse) : *i*) ajout de 1,0 éq. de TMSCl sur une solution du 3,4-dibromothiophène **122** à -100 °C dans le THF puis *ii*) lithiation par l'ajout de 1,0 éq. de *t*-BuLi à -100 °C pendant 1 h.

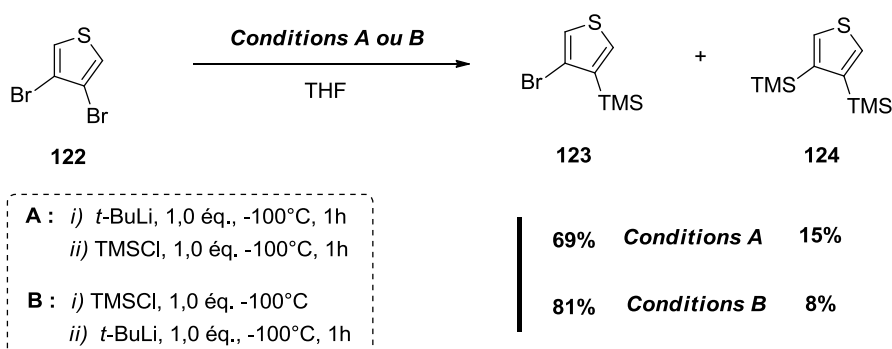


Schéma 4.37 : Séquence sélective d'échange Br/Li à partir de **122**

Quelques soient les conditions de réaction mises en œuvre, la sélectivité de la réaction d'échange du 3,4-dibromothiophène n'est pas totale à l'issue de cette séquence (Schéma 4.37) et un mélange de produits mono- **123** et bis-silylé **124** est récupéré. Le produit mono-fonctionnalisé **123** désiré reste toutefois majoritaire à l'issue de la réaction, avec des rendements tout à fait satisfaisants de 69% dans les conditions A, et 81 % dans les conditions B. Dans les conditions d'addition inverse (voie B) la sélectivité est également meilleure puisque seulement 8% du produit de double fonctionnalisation **124** sont isolés en fin de réaction, contre 15% pour la voie (A).

Comme attendu, la lithiation de la position-4 procède donc sans difficulté dans le cas du thiophène dibromé **122**. Nous avons alors entrepris de réaliser l'introduction d'un nouveau groupement sur **123**, en mettant en œuvre le LTMP comme agent de lithiation dans les conditions suivantes : *i*) métallation par 1,1 éq. de LTMP à -78 °C pendant 1 h, dans le THF ; puis *ii*) piégeage électrophile par 1,1 éq. de MeSSMe à -78 °C pendant 1 h. Afin d'éviter la formation des produits de double

fonctionnalisation et de désilylation tels que ceux observés précédemment, nous avons travaillé à une température de métallation de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, plus basse que celles utilisées précédemment.

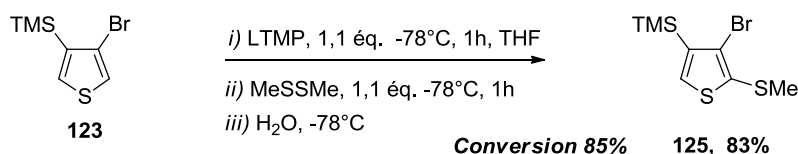


Schéma 4.38: Fonctionnalisation de **123** par une séquence de métallation avec le LTMP

Le produit trisubstitué **125** escompté a été isolé avec un très bon rendement de 83% et une bonne régiosélectivité à l'issue de cette séquence puisqu'aucun produit secondaire n'a été détecté (Schéma 4.38). Cette sélectivité entre la position-2 et la position-5 peut s'expliquer par l'influence de l'atome de brome en *ortho* de la position-2 qui présente un caractère *ortho*-directeur favorable et une réduction de l'acidité de l'atome H⁵ proche du groupement TMS. Par ailleurs, en comparaison avec les résultats obtenus dans les mêmes conditions pour la métallation du 3-bromo-2-triméthylsilylthiophène **112a** (64%), une amélioration assez nette est à souligner ici avec **123** (83%).

En parallèle, nous avons également entrepris la polyfonctionnalisation directe du 3,4-dibromothiophène **122**, selon les conditions de réaction suivantes : i) métallation par 2,2 équ. de LTMP à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 1 h dans le THF puis ii) piégeage électrophile avec 2,2 équ. de MeSSMe à $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant 1 h, dans le THF. La séquence développée dans ces conditions a permis un accès facile au thiophène **126** attendu avec un rendement de 80% (Schéma 4.39).

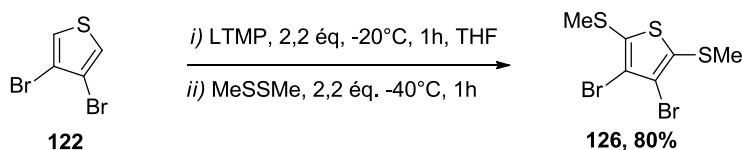


Schéma 4.39 : Synthèse du thiophène tétrasubstitué **126**

Les quelques stratégies de fonctionnalisation développées au cours de cette partie à partir du 3,4-dibromothiophène se sont donc avérées tout à fait fructueuses. Par des échanges Br/Li et/ou H/Li sélectifs, nous avons montré que la double fonctionnalisation des positions-2 et -4 du composé **122** conduisait au thiophène trisubstitué correspondant avec de bons résultats. La double fonctionnalisation des positions-2 et -5 du substrat **122** a quant à elle mené à la préparation efficace du thiophène tétrasubstitué **126**.

4.4. Fonctionnalisation sélective du 3-bromobenzo[b]thiophène

A côté de nos travaux sur la fonctionnalisation des dérivés du 3-bromothiophène, nous avons entrepris la fonctionnalisation de son analogue, le 3-bromobenzo[b]thiophène. Ce substrat présente un intérêt dans le cadre de notre étude car les positions-4 et -5 du noyau thiophène sont fusionnées avec le noyau benzène (Schéma 4.40).

Comme dans le cas du 3-bromothiophène, la position-2 en alpha de l'atome de soufre constitue la position la plus activée de l'hétérocycle et ne présente donc *a priori* aucune difficulté – en termes de réactivité et de sélectivité – pour l'étape de métallation que nous envisageons. Par ailleurs, selon l'étude de Roussel *et al.*²⁷ portant sur l'influence des substituants *ortho* (cf chapitre 1, paragraphe 1.1.2.1.), le "groupement" benzyl fusionné a un effet assez comparable à celui induit par un groupement méthyle sur la barrière de rotation des hétérobiaryles, et fournit donc un encombrement relativement intéressant.

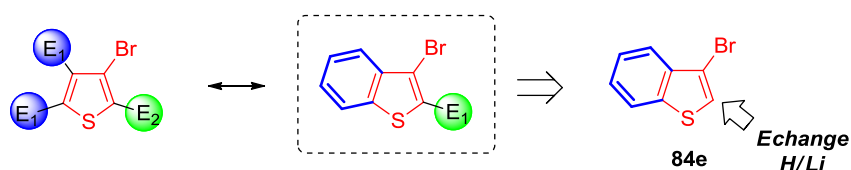


Schéma 4.40 : Stratégie de fonctionnalisation du 3-bromobenzo[b]thiophène

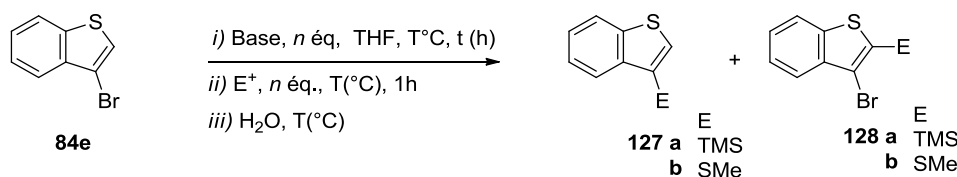
Comme pour le 3-bromothiophène, nous avons commencé cette étude en examinant l'influence de différentes bases lithiées sur le 3-bromobenzo[b]thiophène afin de définir les conditions de métallation optimales. Les conditions de réaction de référence que nous avons choisies sont celles qui reprennent les conditions de métallation mises en œuvre lors du couplage Aryne. Le substrat **84e** est alors mis en contact avec 2,0 éq. de *t*-BuLi, à -80 °C, pendant 1 h, dans le THF puis le piégeage électrophile mettant en jeu le TMSCl (2,2 éq.) à -80 °C est réalisé (entrée 1, Tableau 4.5).

Comme attendu dans ces conditions, c'est le produit **127a**, issu de l'échange Br/Li, qui est isolé avec un excellent rendement de 96%. Lorsque la réaction de métallation est effectuée avec uniquement 1,0 éq. de *t*-BuLi, le 3-triméthylsilylbenzo[b]thiophène **127a** reste le seul produit isolé mais une légère baisse du rendement est observée (89%), la conversion restant quant à elle totale (entrée 2). Pour accéder au produit de fonctionnalisation en position-2, le *n*-BuLi (1,0 éq.) a été mis en jeu comme agent de métallation, toujours à -78 °C. Dans ces conditions, la conversion du substrat diminue sensiblement (91%), le rendement en produit **127a** demeurant toujours très bon (85%). Quelques traces du produit **128a** ont toutefois été détectées (entrée 3). Comme dans le cas

du 3-bromothiophène **84d**, l'étape de métallation réalisée à 0 °C avec 1,0 éq. de *n*-BuLi dans le THF conduit, après piégeage avec le TMSCl (1,5 éq.), à un mélange des produits issus des échanges Br/Li et H/Li **127a** et **128a** avec 39 et 55% de rendement respectivement (entrée 4, conversion de 94%).

Par la suite, nous avons réalisé la métallation de **84e** dans des conditions de réaction analogues à celles développées précédemment pour le 3-bromothiophène avec le LDA (1,1 éq., 0 °C, 30 min). Dans ces conditions, le produit attendu **128a** est obtenu avec un bon rendement (76%, entrée 5) après piégeage électrophile avec le TMSCl. L'introduction du groupement SMe fournit également le produit attendu **128b** avec de bons résultats (71%, entrée 6) après piégeage électrophile avec le DMDS. Pour ces deux essais réalisés avec le LDA comme base, les conversions observées sont plus faibles puisque de 80 et 75% respectivement.

Tableau 4.5 : Etude de la fonctionnalisation du 3-bromobenzo[*b*]thiophène **84e**



Entrée	Conditions de Métallation				Piégeage électrophile			Conv (%)	Rdt ^a (%)			
	Base	<i>n</i> éq.	T (°C)	<i>t</i> (h)	E+	<i>n</i> éq.	T (°C)		127a	127b	128a	128b
1	<i>t</i> -BuLi ^b	2,0	-80	1	TMSCl	2,2	-80	100	96	-	-	-
2	<i>t</i> -BuLi	1,0	-80	1	TMSCl	1,5	-80	100	89	-	-	-
3	<i>n</i> -BuLi	1,0	-78	1	TMSCl	1,5	-80	91	85	-	traces	-
4	<i>n</i> -BuLi	1,0	0	1	TMSCl	1,5	-20	94	39	-	55	-
5	LDA	1,1	0	1/2	TMSCl	1,1	-15	80	-	-	76	-
6	LDA	1,1	0	1/2	MeSSMe	1,1	-15	75	-	-	-	71

^aRendements isolés après purification par chromatographie sur gel de silice. ^bAddition inverse.

La fonctionnalisation en position-2 du 3-bromobenzo[*b*]thiophène s'avère donc relativement simple dans les conditions de métallation développées ici avec le LDA, et fournit une voie d'accès directe aux hétérocycles fonctionnalisés correspondants.

C'est à partir des quelques dérivés substitués du thiophène et du benzothiophène dont nous disposons à présent que nous avons repris notre étude du couplage Aryne en série hétérocyclique, sur la base des conditions réactionnelles optimales développées au cours du chapitre précédent.

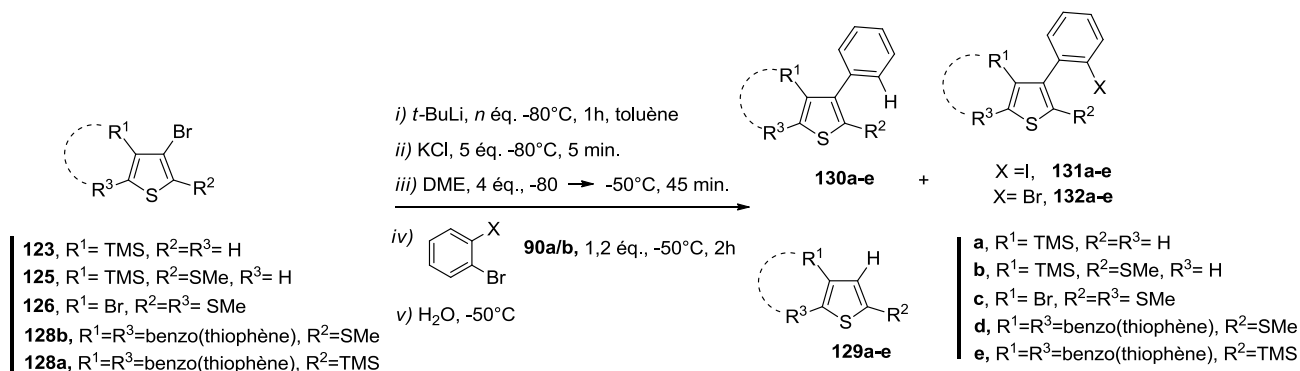
4.5. Essais préliminaires de couplage des thiophènes et benzothiophènes fonctionnalisés.

Nous avons décidé de réaliser les premiers essais de couplage à partir de quelques uns des différents dérivés fonctionnalisés du thiophène et du benzothiophène décrits ci-dessus. Dans la série des thiophènes, les composés tri- et tétrasubstitués **125** et **126**, ainsi que le thiophène monofonctionné **123** ont été choisis. Les benzothiophènes **128a** et **128b** synthétisés précédemment ont également fait l'objet de cette étude.

En premier lieu, nous avons réalisé le couplage de ces composés avec le précurseur d'aryne **90b** dans les conditions de ligands et de sels optimales développées au cours du chapitre 3, c'est-à-dire, par l'utilisation de 4 équivalents de DME et de 5 équivalents de KCl avec le toluène comme solvant. L'étape préliminaire d'échange Br/Li sur les thiophènes et benzothiophènes a été réalisée dans les conditions de lithiations optimales développées précédemment pour **84d** et **84e**, c'est-à-dire, par l'ajout de ces composés à -80 °C avec 2,0 éq. de *t*-BuLi mais dans le toluène comme solvant. Seul l'échange du composé **126** a été réalisé avec un seul équivalent de *t*-BuLi. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 4.6.

A première vue, le couplage (*Hét*)-Aryne des composés étudiés s'annonçait difficile. Parmi les dérivés du thiophène tout d'abord, aucun ne conduit au produit de couplage attendu à l'issue de la réaction (entrées 1-3). Si la conversion de ces composés est presque totale à l'issue de la séquence, ce sont principalement les produits débromés **129** qui sont obtenus en fin de réaction, qu'il s'agisse du substrat difonctionné **123** ou de celui du thiophène tétrasubstitué **126**. Ces résultats permettent toutefois d'écartier l'hypothèse d'un défaut de lithiation dans l'étape de préliminaire du couplage.

Tableau 4.6 : Premiers essais de couplage Aryne réalisés avec des (benzo)thiophènes fonctionnalisés.



Entrée	(Benzo)thiophènes Substitués	Conv (%)	Rdt ^a (%)			
			129	130	131	132
1		100	90	traces	traces	-
2		100 ^b	34	41	-	-
3		91	88	-	-	-
4		100 ^b	10	traces	57	-
5		(65) ^c	(12) ^c	-	-	(47) ^c
6		100	91	-	-	-

^aRendements isolés après purification sur gel de silice ^bUne quantité importante de produits de dégradation constituait le mélange et n'ont pas pu être isolés. ^cRésultats obtenus avec le précurseur d'aryne **90a**

Malgré l'absence du produit attendu **131**, le couplage du thiophène trisubstitué **125** donne 41% du produit de couplage débromé **130b** (entrée 2). En revanche, aucun produit de ce type n'a été relevé avec son analogue disubstitué **123**, ce qui peut paraître plus surprenant. Le groupement SMe présent sur le substrat pourrait donc avoir eu un effet bénéfique sur la réaction. Si les résultats reportés pour le thiophène **126** ne permettent pas d'appuyer cette hypothèse, ceux obtenus pour les benzothiophènes **128a** et **b** semblent davantage rejoindre ces observations (entrées 4 et 6). Ainsi, dans le cas du benzothiophène **128a** substitué par groupement TMS, c'est encore une fois le produit débromé **129e** qui est obtenu comme produit majoritaire à l'issue de la réaction (91%, entrée 6), aucune trace de produit de couplage n'étant détectée. En revanche, le composé **128b**, fonctionnalisé par le groupement SMe, conduit au produit de couplage **131d** attendu avec un rendement de 57% dans ces conditions alors que 10% seulement du produit débromé **129d** sont isolés en fin de réaction.

Par ailleurs, en reprenant la réaction de **128b** dans les conditions de couplage initiales réalisées avec le précurseur d'aryne **90a** et dans le THF (entrée 5), un rendement de 47% est observé pour le produit de couplage bromé **132d** ce qui permet de confirmer que les conditions de ligands et de sel mises en œuvres ici sont plus adaptées. Notons que ce résultat rejoint assez bien celui obtenu avec le 2-Li-benzothiophène **84f** dans ces conditions (45%, Tableau 3.3, Chapitre 3).

Pour conclure, ces premiers essais de couplage réalisés avec les quelques thiophènes polysubstitués montrent que la réactivité de ces dérivés dans le couplage Aryne diffère considérablement de celle du 3-bromothiophène initialement étudié, et ce, quel que soit le nombre et la nature des substituants présents sur l'hétérocycle. Or, comme nous l'avons vu au cours du chapitre précédent, selon la nature du partenaire (hétéro)aromatique lithié et du précurseur d'aryne, les conditions réactionnelles peuvent considérablement varier d'un substrat à un autre et nécessitent bien souvent qu'une optimisation propre à chaque substrat soit envisagée. Réalisée dans les conditions de couplage optimales développées précédemment, cette étude constituait évidemment un préliminaire nécessaire pour évaluer la réactivité relative de ces composés dans le couplage, et ce, dans les conditions les plus favorables possibles. Toutefois, un développement plus important des conditions réactionnelles adaptées à chacun des partenaires de couplage, reste certainement encore à entreprendre.

4.6. Conclusion

Les réactions de fonctionnalisation décrites au cours de ce chapitre à partir des dérivés bromés du thiophène et du benzothiophène avec les réactifs organométalliques, nous ont permis de réaliser la préparation de plusieurs thiophènes di- tri- et tétrasubstitués. Dans un premier temps, la fonctionnalisation a été envisagée à partir du 3-bromothiophène selon des séquences de métallations/piégeages électrophiles successives réalisées avec le LDA ou le LTMP comme base. Si le concept de la méthode paraît simple, la séquence s'est toutefois révélée particulièrement complexe. La température en particulier tenait un rôle fondamental et conduisait dans plusieurs cas à la formation préférentielle des thiophènes 2,5-disubstitués. Dans le cas de substrats silylés, la séquence a permis de mettre en évidence des réactions parasites de désilylation. L'ensemble de ces observations est résumé dans le schéma 4.41.

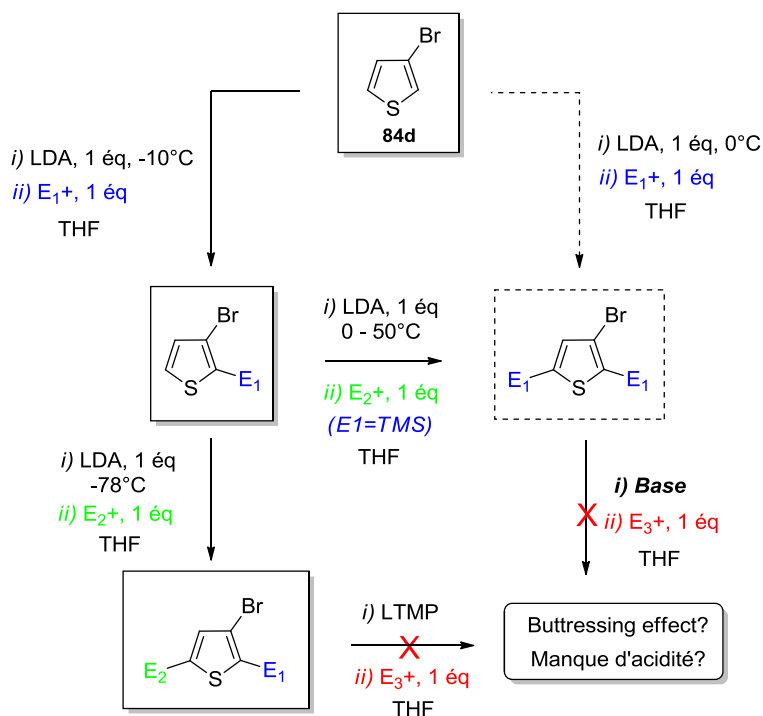


Schéma 4.41: Bilan de la fonctionnalisation du 3-bromothiophène **84d**

La fonctionnalisation difficile des thiophènes trisubstitués obtenus nous a conduits à étudier plusieurs stratégies alternatives à partir du 3,4-dibromothiophène et du 3-bromobenzo[*b*]thiophène. Ces séquences ont fourni une voie d'accès efficace à plusieurs dérivés du thiophène et du benzothiophène fonctionnalisés.

Les premiers essais de couplage de plusieurs de ces composés dans les conditions de ligands et de sels établies au cours du chapitre précédent montrent que le 3-bromo-2-(méthylthio)benzo[*b*]thiophène donne les résultats les plus encourageants. Les autres dérivés du thiophène et benzothiophène n'ont pas mené au produit de couplage attendu mais l'étude doit bien entendu être poursuivie, en examinant notamment l'influence de nouvelles conditions réactionnelles (sels, partenaires de couplage, ...).

Conclusion générale

Les travaux de thèse que nous décrivons dans ce manuscrit portaient sur le développement d'une nouvelle stratégie de synthèse des hétérobiaryles à chiralité axiale via le couplage *Aryne*.

Dans l'optique de ce projet, notre étude s'est organisée selon les trois axes suivant :

- i) Développement du couplage *Aryne* en série hétérocyclique – (Chapitre 3)
- ii) Mise au point des conditions de couplage en milieu apolaire – (Chapitre 3)
- iii) Développement du couplage avec un partenaire de couplage encombré – (Chapitre 4)

Dans un premier temps, il s'agissait de développer la séquence du couplage *Aryne* – déjà bien établie en série aromatique – avec un partenaire de couplage (hétéro)aromatique, pour en faire une variante “(Hét)-*Aryne*”. En commençant dans un solvant étheré classique (THF), nous avons développé la méthode pour une gamme de plusieurs hétérocycles (pyridines, furane, thiophène,...) avec le précurseur d'aryne 1,2-dibromobenzène menant aux hétérobiaryles désirés. Ces premiers résultats nous ont permis d'établir une corrélation entre la nature électronique de l'hétérocycle et sa réactivité dans le couplage. Ainsi, les hétérocycles π -déficitaires tels que ceux de la pyridine, menaient aux résultats les moins intéressants à l'issue du couplage, alors que le 3-bromothiophène apparaissait comme le candidat de choix pour le développement de la séquence.

Le second objectif de cette étude consistait à développer le couplage dans des conditions de solvant adaptées à la formation des agrégats (chiraux) qui constituaient le centre de notre projet. Pour ce faire, nous avons étudié la réaction de couplage en milieu non-coordinant. Cette étude nous a permis de mettre en évidence l'influence remarquable de plusieurs additifs de type ligand et sels dans la réaction, alors que la séquence ne procédait pas en l'absence d'un système chélatant adapté. En particulier, les ligands de type éthers et polyéthers fournissaient de bons résultats. En parallèle, l'étude a également révélé un ordre de réactivité lié à la nature du précurseur d'aryne employé ; ainsi, l'utilisation du 1-bromo-2-iodobenzène menait à une progression des résultats alors que le couplage de précurseurs plus encombrés ne procédait pas. Finalement, une combinaison optimale ligand /sel/ précurseur a pu être établie. Ces conditions ont été mises à profit dans le couplage de plusieurs des hétérocycles étudiés en début d'étude.

A côté de ces travaux expérimentaux, une approche complémentaire de la réaction de couplage a été réalisée par des calculs théoriques de la densité fonctionnelle. Ces calculs ont abouti à une étude mécanistique détaillée de la réaction de couplage à partir des partenaires modèles du 3-lithiothiophène et du phényllithium. Dans le cas du PhLi, les calculs théoriques ont permis de mettre en évidence l'intermédiaire aryne postulé. Ces résultats suggéraient que le couplage du 3-lithiothiophène procède selon un mécanisme similaire. Par ailleurs, cette étude a également permis d'appuyer plusieurs des résultats expérimentaux concernant l'influence des ligands et des sels reportée sur la réaction de couplage.

Enfin, la dernière partie de ce manuscrit avait pour but la synthèse et le couplage de thiophènes et de benzothiophènes polysubstitués. L'objectif consistait à réaliser le couplage d'un partenaire hétérocyclique suffisamment encombré pour qu'un axe de chiralité puisse être généré dans la structure résultante. Dans cette étude, nous avons montré que des thiophènes di- tri- et tétrasubstitués pouvaient être préparés de manière efficace par des séquences de lithiations sélectives à partir du 3-bromothiophène, 3,4-dibromothiophène ou du 3-bromobenzo[*b*]thiophène. La stratégie de fonctionnalisation par lithiations itératives du 3-bromothiophène s'est toutefois révélée particulièrement complexe ; si des thiophènes di- et trisubstitués ont effectivement pu être obtenus, la température jouait un rôle fondamental sur la sélectivité de la réaction. Par ailleurs, la séquence nous a permis de mettre en évidence plusieurs réactions de désilylations parasites.

Finalement, notre étude s'est terminée sur les premiers essais de couplage des quelques thiophènes et benzothiophènes substitués préparés. Parmi les dérivés étudiés, le couplage du 3-bromo-2-(méthylthio)benzo[*b*]thiophène a conduit aux meilleurs résultats dans les conditions de ligand et de sel développées. Toutefois, une étude plus poussée doit nous permettre d'étudier l'influence des conditions réactionnelles sur la séquence réalisée avec ces composés. En effet, le couplage des partenaires encombrés requiert souvent l'utilisation de temps de réaction plus long et/ou des températures supérieures dont il serait intéressant d'étudier l'influence dans le cas des partenaires hétérocycliques synthétisés.

Par ailleurs, l'évaluation des barrières de rotation des hétérobiaryles polysubstitués préparés selon cette méthode pourrait être une source d'information précieuse avant que l'approche ne soit développée en conditions chirales.

La synthèse de nouveaux précurseurs d'aryne encombrés figure également parmi les perspectives de ce travail afin de fournir une voie d'accès alternative aux hétérobiaryles poly-*ortho*substitués envisagés. Dans ce contexte, une attention particulière devrait être portée à l'utilisation de précurseurs d'aryne hétérocycliques : les (hétéro)arynes. En plus de fournir une alternative intéressante à notre stratégie, la méthode pourrait également constituer une piste de travail originale pour la synthèse des bis-hétéroaryles correspondants.

CHAPITRE 5

Partie expérimentale

5.1. Indications générales

5.1.1. Réactifs

- Les produits disponibles commercialement sont purifiés si nécessaire par distillation ou recristallisation.

- Le *n*-BuLi (1,6 M dans l'hexane), *t*-BuLi (1,7 M dans le pentane) et le PhLi (1,8 M dans un mélange cyclohexane/*n*-dibutyléther) sont des solutions commerciales dont le dosage est effectué avant chaque utilisation dans le THF par la méthode à l'acide diphénylacétique.

- Le TMPMgCl-LiCl est une solution commerciale à 1,0 M dans un mélange THF/toluène dont le dosage est réalisé avant chaque utilisation avec l'acide benzoïque dans le THF (0 °C) en utilisant la 4-(phénylazo)phénylamine comme indicateur coloré.

- Les sels commerciaux sont pesés et séchés sur une thermobalance MB25 OHAUS® avant chacune de leur introduction dans le milieu de réaction.

- La diisopropylamine (DIA), est distillée sur sodium avant utilisation.

-Le 2-(diméthylamino)éthanol (DMAE), l'éthylène glycol, la tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) sont distillés et stockés sur tamis moléculaire avant utilisation.

Les autres ligands : polyéthers, aminoalcools, diamines (liquides) sont distillés si nécessaire. Les ligands solides sont ajoutés au milieu réactionnel sans purification supplémentaire.

5.1.2. Solvants

- Les solvants anhydres THF et Toluène sont récoltés en sortie d'un purificateur de solvants. La valeur en eau est systématiquement dosée par la méthode Karl Fisher.

- Le DME et le *n*-hexane sont fraîchement distillés et stockés sur fil de sodium avant utilisation.

5.1.3. Purifications

- Les purifications par chromatographie sur colonne sont réalisées sur gel de silice (Geduran Si 60, 0,0063-0,200 nm).

- Les purifications par chromatographie centrifugationnelle sont effectuées sur un gel de silice Merck - 60 PF254 - contenant du gypse, utilisant un appareil Chromatotron®.

5.1.4. Analyses

- Les spectres RMN ^1H et ^{13}C sont enregistrés sur des appareils BRUCKER à 400, 250 ou 200 MHz et 100, 63 ou 50 MHz respectivement, avec le chloroforme deutérié (CDCl_3) comme solvant. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne. La multiplicité des signaux est notée comme suit : s *singulet*, d *doublet*, t *triplet*, q *quadruplet*, m *multiplet*, dd *doublet de doublets*, dt *doublet de triplets*, br s *signal large*.

- Les spectres SMHR sont enregistrés sur un appareil BRUCKER micrOTOF-Q.

- Les spectres CPG/SM sont enregistrés sur un appareil SHIMADZU GCMS-QP2010.

- L'avancement de la réaction de lithiation du 3-bromothiophène avec la température est suivi par chromatographie en phase gazeuse sur un appareil SHIMADZU GC-14A, équipé d'une colonne SE-30 (longueur : 25 m, diamètre interne : 0,32 mm, épaisseur du film : 0,5 μm). Les rendements sont donnés par la méthode de l'étalonnage interne avec l'octane comme étalon interne.

5.2. Préparation des bases lithiées

Procédure générale pour la préparation du MesLi : A $-78\text{ }^\circ\text{C}$, une solution de 2-bromomésitylène (398 mg, 2,0 mmol, 1,0 éq.) dans 3 mL de THF est ajoutée à une solution de *t*-BuLi (2,5 mL, 1,7 M dans le pentane, 4,0 mmol, 2,0 éq.) dans le THF (5 mL). Après agitation pendant 1 h, la solution de mésityllithium est prête à être utilisée.

Procédure générale pour la préparation du [*n*-BuLi-LiDMAE] : A une solution de diméthylaminoéthanol (DMAE) (712 mg, 8,0 mmol, 1,0 éq.) dans l'hexane, le toluène ou l'éther de diéthyle (Et_2O) anhydre (14 mL) à $-20\text{ }^\circ\text{C}$ est ajoutée goutte à goutte une solution de *n*-BuLi (10 mL, 1,6 M dans l'hexane, 16,0 mmol, 2,0 éq.) sous atmosphère d'argon. Après 15 min d'agitation à $0\text{ }^\circ\text{C}$, la solution de superbases [*n*-BuLi/LiDMAE] ($C = 0,33\text{ M}$) est prête à être utilisée.

Procédure générale pour la préparation de LDA : A une solution de diisopropylamine (DIA) (388 mg, 3,84 mmol, 1,0 éq.) dans le THF anhydre (10 mL) à $-20\text{ }^\circ\text{C}$ est ajoutée goutte à goutte une solution de *n*-BuLi (2,4 mL, 1,6 M dans l'hexane, 3,84 mmol, 1,0 éq.) sous atmosphère d'argon. Après 30 min d'agitation à $0\text{ }^\circ\text{C}$, la solution d'amidure de diisopropyllithium (LiDA) ($C = 0,31\text{ M}$) est prête à être utilisée.

Procédure générale pour la préparation de LTMP : A une solution de 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (TMP) (542 mg, 3,84 mmol, 1,0 éq.) dans le tétrahydrofurane (THF) anhydre (10 mL) à -20 °C est ajoutée goutte à goutte une solution de *n*-BuLi (2,4 mL, 1,6 M dans l'hexane, 3,84 mmol, 1,0 éq.) sous atmosphère d'argon. Après 30 min d'agitation à 0 °C, la solution d'amidure de lithium de la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (LTMP) (C = 0,31 M) est prête à être utilisée.

5.3. Préparation des (hétéro)aromatiques lithiés

Procédure générale pour la préparation du Phényllithium [84a-Li] : A -80 °C, une solution de bromobenzène (**84a**, 314 mg, 2,0 mmol, 1,0 éq.) dans 3 mL de THF est ajoutée à une solution de *t*-BuLi (2,5 mL, 4,0 mmol, 2,0 éq.) dans le THF (5 mL). Après agitation pendant 30 min. la solution de PhLi est prête à être utilisée.

Procédure générale pour la préparation du 3-(pyridyl)-lithium [84b-Li] : A -80 °C, une solution de 3-bromopyridine (**84b**, 316 mg, 2,0 mmol, 1,0 éq.) dans 3 mL de THF est ajoutée à une solution de *t*-BuLi (2,5 mL, 4,0 mmol, 2,0 éq.) dans le THF (5 mL). Après agitation pendant 30 min. la solution de 3-(pyridyl)-lithium est prête à être utilisée.

Procédure générale pour la préparation du 2-(furanyl)-lithium [84c-Li] : A une solution de furane (**84c**, 136 mg, 2,0 mmol, 1,0 éq.) dans le THF (5 mL) est ajoutée une solution de *n*-butyllithium (1,30 mL, 2,0 mmol, 1,0 éq.) à -78 °C. Après agitation pendant 1 h, la solution de 2-(furanyl)-lithium est prête à être utilisée.

Procédure générale pour la préparation du 3-(thiophényl)-lithium [84d-Li] : A -80 °C, une solution de 3-bromothiophène (**84d**, 326 mg, 2,0 mmol, 1,0 éq.) dans 3 mL de THF est ajoutée à une solution de *t*-BuLi (2,5 mL, 4,0 mmol, 2,0 éq.) dans le THF (5 mL). Après agitation pendant 1h, le 3-(thiophényl)-lithium est prêt à être utilisé.

Procédure générale pour la préparation du 3-(benzo[*b*]thiophényl)-lithium [84e-Li] : A -80 °C, une solution de 3-bromobenzo[*b*]thiophène (**84e**, 426 mg, 2,0 mmol, 1,0 éq.) dans 3 mL de THF est ajoutée à une solution de *t*-BuLi (2,5 mL, 4,0 mmol, 2,0 éq.) dans le THF (5 mL). Après agitation pendant 1 h, le 3-(benzo[*b*]thiophényl)-lithium est prêt à être utilisé.

Procédure générale pour la préparation du 2-(benzo[*b*]thiophényl)-lithium [84f-Li] : A une solution de benzo[*b*]thiophène (**84f**, 268 mg, 2,0 mmol) dans le THF (5 mL) est ajoutée une solution de *n*-butyllithium (1,50 mL, 2,4 mmol, 1,2 éq.) à -78 °C. Après agitation pendant 1 h, le 2-(benzo[*b*]thiophényl)-lithium est prêt à être utilisé.

Procédure générale pour la préparation du (4-(diméthylamino)pyridin-2-yl)lithium [84h-Li] : A une solution de 4-diméthylaminopyridine (DMAP) (**84h**, 244 mg, 2,0 mmol) dans le THF (5 mL) est ajoutée une solution de BF₃-Et₂O (0,26 mL, 2,1 mmol, 1,05 éq.) à 0 °C. Après agitation pendant 30 min., la température du mélange est abaissée à -78 °C. Le système DMAP-BF₃ formé est alors ajouté à -78 °C à une solution de LTMP (6,0 mmol, 3,0 éq.) via une canule. Après agitation pendant 1 h à cette température, la solution de (4-(diméthylamino)pyridin-2-yl)lithium est prête à être utilisée.

Procédure générale pour la préparation du (3-chloropyridin-2-yl)lithium [84i-Li] : A une solution de LDA (4,0 mmol, 2,0 éq.) dans le THF est ajoutée goutte à goutte une solution de 3-chloropyridine (**84i**, 227 mg, 2,0 mmol, 1,0 éq.) dans le THF (3 mL) à -78 °C. Après agitation pendant 1 h, la solution de (3-chloropyridin-2-yl)lithium est prête à être utilisée.

Procédure générale pour la préparation du (2,5-diméthoxyphényl)lithium [84j-Li] : A une solution de 2-bromo-1,4-diméthoxybenzène (**2i**, 276 mg, 2,0 mmol, 1,0 éq.) dans le THF (5 mL) est ajoutée une solution de *n*-butyllithium (1,50 mL, 2,4 mmol, 1,2 éq.) à -78 °C. Après agitation pendant 1 h la solution de (2,5-diméthoxyphényl)lithium est prête à être utilisée.

Préparation du (2-méthoxypyridin-3-yl)lithium [84k-Li] :

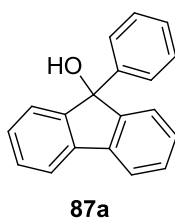
- **Procédure générale avec le *t*-BuLi :** A -80 °C, une solution de 2-méthoxypyridine (**84k**, 218 mg, 2,0 mmol, 1,0 éq.) dans 3 mL de THF est ajoutée à une solution de *t*-BuLi (1,8 mL, 3,0 mmol, 1,5 éq.) dans le THF (5 mL). Après agitation pendant 1 h, la solution de (2-méthoxypyridin-3-yl)lithium est prête à être utilisée.
- **Procédure générale avec le MesLi :** A 0 °C, une solution de 2-méthoxypyridine (**84k**, 218 mg, 2,0 mmol, 1,0 éq.) dans 3 mL de THF est ajoutée à une solution de MesLi (2,6 mmol, 1,3 éq.) dans le THF (5 mL). L'agitation du mélange est poursuivie pendant 1 h à 0°C avant d'être ramenée à température ambiante. Après 1 h d'agitation à TA, la solution de (2-méthoxypyridin-3-yl)lithium est prête à être utilisée.

Préparation du (3-méthoxypyridin-2-yl)lithium [84l-Li] :

- **Procédure générale avec le *t*-BuLi :** A -80 °C, une solution de 3-méthoxypyridine (**84l**, 218 mg, 2,0 mmol, 1,0 éq.) dans 3 mL de THF est ajoutée à une solution de *t*-BuLi (2,6 mmol, 1,3 éq.) dans le THF (5 mL). Après agitation pendant 3 h, la solution de (3-méthoxypyridin-2-yl)lithium est prête à être utilisée.
- **Procédure générale avec le MesLi :** A -23 °C, une solution de 3-méthoxypyridine (**84l**, 218 mg, 2,0 mmol, 1,0 éq.) dans 3 mL de THF est ajoutée à une solution de MesLi (1,8 mL, 3,0 mmol, 1,5 éq.) dans le THF (5 mL). Après agitation pendant 1 h à cette température, la solution de (3-méthoxypyridin-2-yl)lithium est prête à être utilisée.

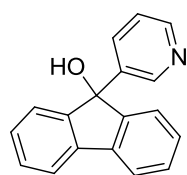
5.4. Chapitre 3 : Mise au point du couplage Aryne en série hétérocyclique**5-4.1. Réactivité nucléophile des hétéroaromatiques lithiés : étude préliminaire****9-Phényl-9-fluorénol (87a)³⁵⁶**

A une solution de phényllithium [**84a-Li**] préparée selon la procédure décrite précédemment est ajoutée à -30 °C une solution de fluorénone (**86**, 360 mg, 2,0 mmol, 1,0 éq.) dans 4 mL de THF. L'agitation est poursuivie dans ces conditions pendant 2 h avant hydrolyse par H₂O (10 mL) à la température de piégeage. La phase aqueuse est extraite par l'AcOEt (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄ et les solvants sont évaporés. Le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle dans un mélange d'éluant cyclohexane/AcOEt-9/1 pour fournir 470 mg (91%) du produit **87a** sous la forme d'une poudre dorée.

**Formule Chimique :** C₁₉H₁₄O**Masse exacte :** 258,10 g/mol**Poids moléculaire :** 258,31 g/mol**Rendement :** 91%**Aspect :** Poudre dorée**¹H NMR (250 MHz CDCl₃, ppm)** δ 2,46 (s, 1H, OH) ; 7,24-7,44 (m, 11H) ; 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H).**¹³C NMR (200 MHz CDCl₃, ppm)** δ 82,4 ; 119,9 ; 125,3 ; 127,7 ; 128,3 ; 129,4 ; 139,9 ; 143,6 ; 150,0.**MS (EI):** *m/z* 258 ([M]⁺, 100) ; 181 (96) ; 152 (71) ; 78 (19).³⁵⁶ Vougioukalakis, G. C.; Roubelakis, M. M.; Orfanopoulos, M. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4124-4130.

9-(3-Pyridyl)-9-fluorénol (87b)³⁵⁷

A une solution de 3-(pyridyl)lithium [**84b-Li**] préparée selon la procédure décrite précédemment est ajoutée à -50 °C une solution de fluorénone (**86**, 360 mg, 2,0 mmol, 1,0 éq.) dans 4 mL de THF. L'agitation est poursuivie dans ces conditions pendant 2 h avant hydrolyse par H₂O (10 mL) à la température de piégeage. La phase aqueuse est extraite par l'AcOEt (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄ et les solvants sont évaporés. Le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle dans un mélange d'éluant cyclohexane/AcOEt-7/3 pour fournir 441 mg (85%) du produit **87b** sous la forme d'une poudre blanche.

**87b****Formule Chimique** : C₁₈H₁₃NO**Masse exacte** : 259,10 g/mol**Poids moléculaire** : 259,30 g/mol**Rendement** : 85%**Aspect** : Poudre blanche

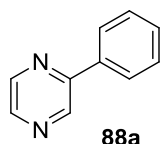
¹H NMR (250 MHz CDCl₃, ppm) δ 3,65 (s, 1H, OH) ; 7,13-7,72 (m, 10H) ; 8,30 (dd, *J* = 4,6 ; 1,7 Hz, 1H) ; 8,47 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H).

¹³C NMR (200 MHz CDCl₃, ppm) δ 82,2 ; 120,0 ; 122,8, 124,6 ; 128,7 ; 129,4 ; 133,1 ; 139,0 ; 139,5 ; 147,1 ; 148,3 ; 149,2.

MS (EI): *m/z* 259 ([M]⁺, 7) ; 181 (100) ; 152 (63) ; 41 (88).

2-Phénylpyrazine (88a)³⁵⁸

A une solution de phényllithium [**84a-Li**] préparée selon la procédure décrite précédemment est ajoutée à -30°C une solution de pyrazine (**85**, 160 mg, 2,0 mmol, 1,0 éq.) dans 4 mL de THF. L'agitation est poursuivie dans ces conditions pendant 2 h avant hydrolyse par H₂O (10 mL) à la température de piégeage. La phase aqueuse est extraite par l'AcOEt (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄ et les solvants sont évaporés. Le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle dans un mélange d'éluant cyclohexane/AcOEt-9/1 pour fournir 116 mg (37%) du produit **88a** sous la forme d'un solide incolore.

**88a****Formule Chimique** : C₁₀H₈N₂**Masse exacte** : 156,07 g/mol**Poids moléculaire** : 156,18 g/mol**Rendement** : 37%**Aspect** : Solide incolore

¹H NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ 7,52-7,56 (m, 3H) ; 8,03-8,07 (m, 2H) ; 8,55 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H) ; 8,67 (dd, *J* = 2,5 ; 1,6 Hz, 1H), 9,07 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H).

¹³C NMR (200 MHz CDCl₃, ppm) δ 127,0 ; 128,9 ; 129,6 ; 136,2 ; 142,0 ; 142,9 ; 144,0 ; 152,8.

³⁵⁷ Hosseinzadeh, R.; Lasemi, Z.; Seichter, W.; Weber, E. *CrystEngComm*. **2009**, *11*, 1331-1337.

³⁵⁸ Tobisu, M.; Hyodo, I.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12070-12071.

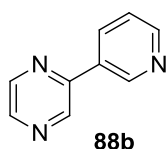
MS (EI): m/z 156 ($[M]^+$, 62) ; 129 (21) ; 103 (100) ; 76 (35) ; 52 (15).

2-(3-Pyridyl) pyrazine (**88b**)³⁵⁹

A une solution de 3-(pyridyl)lithium [**84b-Li**] préparée selon la procédure décrite précédemment est ajoutée à -50 °C une solution de pyrazine (**85**, 160 mg, 2,0 mmol, 1,0 éq.) dans 4 mL de THF. L'agitation est poursuivie dans ces conditions pendant 2 h avant hydrolyse par H₂O (10 mL) à la température de piégeage. La phase aqueuse est extraite par l'AcOEt (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄ et les solvants sont évaporés. Le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle dans un mélange d'éluant cyclohexane/AcOEt-6/4 pour fournir 53 mg (17%) du produit **88b** sous la forme d'un solide incolore.

Rendement : 17%

Aspect : Solide incolore



88b

Formule Chimique : C₉H₇N₃

Masse exacte : 157,06 g/mol

Poids moléculaire : 157,17 g/mol

¹H NMR (250 MHz CDCl₃, ppm) δ 7,47-7,51 (m, 1H) ; 8,35 (dt, $J = 7,9 ; 1,9$ Hz, 1H) ; 8,61 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H) ; 8,69-9,75 (m, 1H) ; 9,09 (s, 1H) ; 9,27 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H).

¹³C NMR (200 MHz CDCl₃, ppm) δ 124,1 ; 130,0 ; 134,6 ; 142,2 ; 144,0 ; 144,9 ; 148,5 ; 150,8 ; 151,2.

MS (EI): m/z 157 ($[M]^+$, 67) ; 117 (15) ; 104 (100) ; 78 (24) ; 53 (36).

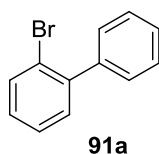
5-4.2. Développement du couplage Aryne en série hétérocyclique

Procédure générale du couplage avec le 1,2-dibromobenzène (90a) dans le THF : A une solution de l'hétéroaryllithium approprié (2,0 mmol, 1,0 éq.) préparé selon la procédure précédente est ajoutée à -50 °C une solution de 1,2-dibromobenzène (**90a**, 566 mg, 2,4 mmol, 1,2 éq.) dans 4 mL de THF. L'agitation est poursuivie dans ces conditions pendant 2 h avant hydrolyse par H₂O (10 mL) à la température de couplage. La phase aqueuse est extraite par l'AcOEt (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄ et les solvants sont évaporés. Le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle.

³⁵⁹ Barder, T. E.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2009**, 6, 2649-2652.

2-Bromobiphényle (91a)^{360, 361}

Le produit est préparé selon le mode opératoire décrit précédemment à partir du phényllithium [84a-Li] (2,0 mmol, 1,0 éq.). Le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle dans l'hexane pour fournir 204 mg (44%) du produit **91a** sous la forme d'une huile incolore.



Formule Chimique : C₁₂H₉Br

Masse exacte : 231,99 g/mol

Poids moléculaire : 233,10 g/mol

Rendement : 44%

Aspect : Huile incolore

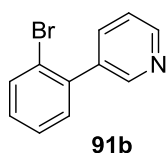
¹H NMR (250 MHz CDCl₃, ppm) δ 7,09-7,14 (m, 1H) ; 7,25-7,29 (m, 2H) ; 7,34-7,39 (m, 5H) ; 7,60 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H).

¹³C NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ 122,2 ; 127,2 ; 127,4 ; 127,8 ; 128,9 ; 129,1 ; 131,2 ; 133,1 ; 141,0 ; 142,1.

MS (EI): *m/z* 234 ([M]⁺, 33) ; 152 (65) ; 126 (11) ; 87 (14) ; 74 (56) ; 63 (52) ; 50 (87) ; 39 (100).

3-(2-Bromophényl)pyridine (91b)

Le produit est préparé selon le mode opératoire décrit précédemment à partir du 3-(pyridyl)lithium [84b-Li] (2,0 mmol, 1,0 éq.). Le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle dans un mélange d'éluant cyclohexane/AcOEt-7/3 pour fournir 122 mg (26%) du produit **91b** sous la forme d'un solide incolore.



Formule Chimique : C₁₁H₈BrN

Masse exacte : 232,98 g/mol

Poids moléculaire : 234,09 g/mol

Rendement : 26%

Aspect : Solide incolore

¹H NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ 7,16-7,42 (m, 4H) ; 7,67-7,80 (m, 2H) ; 8,62 (dd, *J* = 2,3 ; 0,6 Hz, 1H) ; 8,67 (dd, *J* = 4,9, 1,7 Hz, 1H).

¹³C NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ 121,8 ; 122,9 ; 127,5 ; 129,6 ; 130,5 ; 133,2 ; 135,5 ; 137,9 ; 139,8 ; 148,4 ; 149,3.

MS (EI): *m/z* 233 ([M]⁺, 68) ; 154 (45) ; 127 (57) ; 101 (24) ; 87 (37) ; 74 (99) ; 63 (68) ; 39 (100).

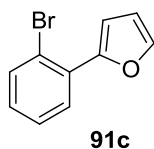
2-(2-Bromophényl)furane (91c)³⁶²

Le produit est préparé selon le mode opératoire décrit précédemment à partir du 2-(furanyl)lithium [84c-Li] (2,0 mmol, 1,0 éq.). Le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle dans l'hexane pour fournir 245 mg (55%) du produit **91c** sous la forme d'une huile incolore.

³⁶⁰ Wen, J.; Zhang, J.; Chen, S.-Y.; Li, J.; Yu, X.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8897-8900.

³⁶¹ Demir, S. A.; Findik, H.; Saygili, N.; Subasi, N. T. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 1308-1312

³⁶² Buglioni, L.; Riente, P.; Palomares, E.; Pericàs, M. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6986-6990.



Formule Chimique : C₁₀H₇BrO
Masse exacte : 221,97 g/mol
Poids moléculaire : 223,07 g/mol

Rendement : 55%

Aspect : Huile incolore

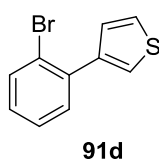
¹H NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ 6,54 (dd, *J* = 3,4, 1,7 Hz, 1H) ; 7,13 (ddd, *J* = 8,0 ; 7,3 ; 1,6 Hz, 1H) ; 7,18 (dd, *J* = 3,4 ; 0,8 Hz, 1H) ; 7,34 (ddd, *J* = 7,9 ; 7,3 ; 1,2 Hz, 1H) ; 7,53 (dd, *J* = 1,7 ; 0,8 Hz, 1H) ; 7,66 (dd, *J* = 8,0 ; 1,2 Hz, 1H) ; 7,80 (dd, *J* = 7,9 ; 1,6 Hz, 1H).

¹³C NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ 110,6 ; 111,4 ; 119,9 ; 127,6 ; 128,6 ; 128,9 ; 131,3 ; 134,2 ; 142,5 ; 151,7

MS (EI): *m/z* 222 ([M]⁺, 8) ; 115 (31) ; 87 (18) ; 74 (38) ; 63 (38) ; 50 (50) ; 39 (100).

3-(2-Bromophényl)thiophène (91d)^{362,363}

Le produit est préparé selon le mode opératoire décrit précédemment à partir du 3-(thiophényl)lithium [**84d-Li**] (2,0 mmol, 1,0 éq.). Le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle dans l'hexane pour fournir 287 mg (60%) du produit **91d** sous la forme d'une huile incolore.



Formule Chimique : C₁₀H₇Br
Masse exacte : 237,95 g/mol
Poids moléculaire : 239,13 g/mol

Rendement : 60%

Aspect : Huile incolore

¹H NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ 7,18 (td, *J* = 8,0 Hz, *J* = 0,4 Hz, 1H) ; 7,30-7,42 (m, 5H) ; 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H).

¹³C NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ 122,6 ; 124,0 ; 124,8 ; 127,4 ; 128,7 ; 128,9 ; 131,3 ; 133,4 ; 137,5 ; 141,1.

MS (EI): *m/z* 238 ([M]⁺, 18) ; 115 (53) ; 89 (20) ; 63 (40) ; 45 (100) ; 39 (45).

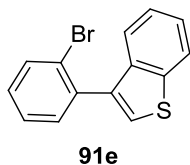
HRMS: *m/z* 237,9455 calc. pour C₁₀H₇BrS, *m/z* 237,9452.

3-(2-Bromophényl)benzo[*b*]thiophène (91e)³⁶⁴

Le produit est préparé selon le mode opératoire décrit précédemment à partir du 3-(benzo[*b*]thiophényl)lithium [**84e-Li**] (2,0 mmol, 1,0 éq.). Le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle dans l'hexane pour fournir 237 mg (41%) du produit **91e** sous la forme d'une huile incolore.

³⁶³ Larock, R. C.; Campo, M. A., *J.Org.Chem.* **2002**, 67, 5616-5620.

³⁶⁴ Kienle, M.; Unsinn, A.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 4751-4754.



Formule Chimique : C₁₄H₉BrS
Masse exacte : 287,96 g/mol
Poids moléculaire : 289,19 g/mol

Rendement : 41%

Aspect : Huile incolore

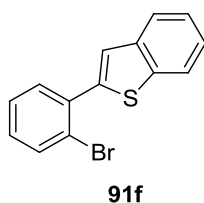
¹H NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ 7,27-7,33 (m, 1H) ; 7,33-7,46 (m, 5H) ; 7,50-7,57 (m, 1H) ; 7,75 (dt, *J* = 0,9 Hz, 1H) ; 7,79-7,95 (m, 1H).

¹³C NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ 122,7 ; 123,2 ; 124,0 ; 124,2 ; 124,5 ; 125,3 ; 127,2 ; 129,3 ; 132,1 ; 133,2 ; 136,6 ; 136,7 ; 138,5 ; 139,8.

MS (EI): *m/z* 290 ([M]⁺, 100) ; 289 (16) ; 288 (97) ; 208 (28) ; 165 (89) ; 104 (25) ; 83 (10).

2-(2-Bromophényl)benzo[*b*]thiophène (91f)²⁰⁷

Le produit est préparé selon le mode opératoire décrit précédemment à partir du 2-(benzo[*b*]thiophényl)lithium [**84f-Li**] (2,0 mmol, 1,0 équ.). Le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle dans l'hexane pour fournir 260 mg (45%) du produit **91f** sous la forme d'un solide blanc.



Formule Chimique : C₁₄H₉BrS
Masse exacte : 287,96 g/mol
Poids moléculaire : 289,19 g/mol

Rendement : 45%

Aspect : solide blanc

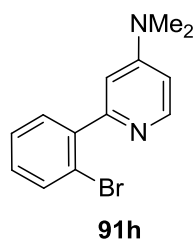
¹H NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ 7,22 (dt, *J* = 7,9 Hz, 1,7 Hz, 1H) ; 7,34-7,40 (m, 3H) ; 7,51 (s, 1H) ; 7,55 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H) ; 7,71 (dd, *J* = 8,2, 1,0 Hz, 1H) ; 7,82-7,87 (m, 2H).

¹³C NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ 122,1 ; 123,1 ; 123,9 ; 124,4 ; 124,5 ; 124,6 ; 127,5 ; 129,5 ; 132,3 ; 133,8 ; 135,7 ; 139,7 ; 140,1 ; 141,7.

MS (EI): *m/z* 288 ([M]⁺, 53) ; 208 (37) ; 165 (65) ; 139 (18) ; 104 (21) ; 87 (26) ; 74 (54) ; 50 (72) ; 39 (100).

2-(2-Bromophényl)-*N,N*-diméthylpyridin-4-amine (91h)

Le produit est préparé selon le mode opératoire décrit précédemment à partir du (4-(diméthylamino)pyridin-2-yl)lithium [**84h-Li**] (2,0 mmol, 1,0 équ.). Le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle dans un mélange d'éluant cyclohexane/AcOEt-7/3 pour fournir 83 mg (15%) du produit **91h** sous la forme d'une huile incolore.



Formule Chimique : C₁₃H₁₃BrN₂

Masse exacte : 276,03 g/mol

Poids moléculaire : 277,16 g/mol

Rendement : 15%

Aspect : Huile incolore

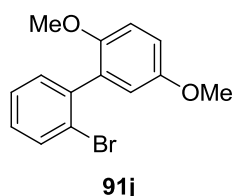
¹H NMR (200 MHz CDCl₃, ppm) δ 3,02 (s, 6H) ; 6,81-6,87 (m, 1H) ; 7,02 (s, 1H) ; 7,18 -7,52 (m, 3H) ; 7,52-7,68 (m, 1H) ; 8,20-8,27 (m, 1H).

¹³C NMR (200 MHz CDCl₃, ppm) δ 38,4 ; 105,9 ; 107,5 ; 121,4 ; 127,6 ; 129,7 ; 131,4 ; 133,6 ; 145,9 ; 140,9 ; 153,8 ; 156,5.

MS (EI): *m/z* 276 ([M]⁺, 100) ; 198 (50) ; 182 (54) ; 121 (27) ; 77 (39) ; 39 (25).

2'-Bromo-2,5-diméthoxybiphényle (91j)

Le produit est préparé selon le mode opératoire décrit précédemment à partir du (2,5-diméthoxyphényl)lithium [**84j-Li**] (2,0 mmol, 1,0 éq.). Le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle dans un mélange d'éluant cyclohexane/AcOEt-7/3 pour fournir 223 mg (38%) du produit **91j** sous la forme d'un solide incolore.



Formule Chimique : C₁₄H₁₃BrO₂

Masse exacte : 292,02 g/mol

Poids moléculaire : 293,16 g/mol

Rendement : 38%

Aspect : Solide incolore

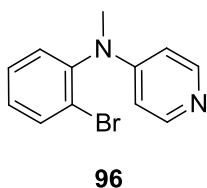
¹H NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ 3,79 (s, 3H) ; 3,84 (s, 3H) ; 6,89 (dd, *J* = 9,0, 2,8 Hz, 1H) ; 6,92-6,95 (m, 2H) ; 7,22-7,41 (m, 3H) ; 7,68 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H).

¹³C NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ 55,9 ; 56,1 ; 110,1 ; 110,8 ; 111,2 ; 119,0 ; 125,4 ; 128,6 ; 129,6 ; 132,4 ; 132,5 ; 136,1 ; 156,5 ; 158,6.

MS (EI): *m/z* 294 (5) ; 292 (16) ; 212 (19) ; 198 (100) ; 139 (40) ; 86 (36) ; 74 (69) ; 63 (55) ; 54 (36).

N-(2-bromophényl)-N-méthylpyridin-4-amine (96)

Le produit est préparé selon le mode opératoire décrit précédemment à partir du (4-(diméthylamino)pyridin-2-yl)lithium [**84h-Li**] (2,0 mmol, 1,0 éq.). Le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle dans un mélange d'éluant cyclohexane/AcOEt-7/3 pour fournir 258 mg (49%) du produit **96** sous la forme d'une huile incolore.



Formule Chimique : C₁₂H₁₁BrN₂

Masse exacte : 262,01 g/mol

Poids moléculaire : 263,13 g/mol

Rendement : 49%

Aspect : Huile incolore

¹H NMR (200 MHz CDCl₃, ppm) δ 3,26 (s, 3H) ; 6,59-6,66 (m, 2H) ; 6,87-6,96 (m, 1H) ; 7,02-7,18 (m, 1H) ; 7,18-7,37 (m, 1H) ; 7,45-7,63 (m, 1H) ; 8,16-8,21 (m, 2H).

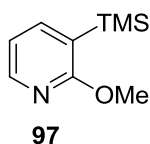
¹³C NMR (200 MHz CDCl₃, ppm) δ 39,2 ; 107,9 ; 108,0 ; 119,4 ; 120,6 ; 124,0 ; 128,1 ; 133,7 ; 146,1 ; 151,8 ; 153,3.

MS (EI): *m/z* 264 (27) ; 222 (6) ; 180 (24) ; 109 (22) ; 80 (92) ; 77 (82) ; 55 (100) ; 39 (78).

5-4.3. Focus sur le couplage Aryne des méthoxy-pyridines

2-Méthoxy-3-(triméthylsilyl)pyridine (97)

A une solution de (2-méthoxypyridin-3-yl)lithium [**84k-Li**] préparée suivant la procédure générale décrite précédemment avec le *t*-BuLi (3,0 mmol, 1,5 éq.) est ajoutée une solution de chlorotriméthylsilane (TMSCl) (326 mg, 3,0 mmol, 1,5 éq.) à -78 °C dans 4 mL de THF. Après agitation pendant 1 h, l'hydrolyse du milieu est réalisée avec H₂O (10 mL) à la température de piégeage. La phase aqueuse est extraite par l'AcOEt (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄ et les solvants sont évaporés. Le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle dans un mélange d'éluant cyclohexane/AcOEt-7/3 pour fournir 225 mg (62%) du produit **97** sous la forme d'une huile incolore.



Rendement : 62%

Aspect : Huile incolore

Les analyses sont conformes à celles décrites dans la littérature.^{227, 236}

Formule Chimique : C₉H₁₅NOSi

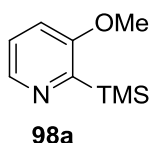
Masse exacte : 181,09 g/mol

Poids moléculaire : 181,31 g/mol

3-Méthoxy-2-(triméthylsilyl)pyridine (98a)

A une solution de (3-méthoxypyridin-2-yl)lithium [**84l-Li**] préparée suivant la procédure générale décrite précédemment avec le *t*-BuLi (3,0 mmol, 1,5 éq.) est ajoutée une solution de chlorotriméthylsilane (TMSCl) (326 mg, 3,0 mmol, 1,5 éq.) à -78 °C dans 4 mL de THF. Après agitation pendant 1 h, l'hydrolyse du milieu est réalisée avec H₂O (10 mL) à la température de piégeage. La phase aqueuse est extraite par l'AcOEt (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont

séchées sur MgSO_4 et les solvants sont évaporés. Le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle dans un mélange d'éluant cyclohexane/AcOEt-7/3 pour fournir 236 mg (65%) du produit **98a** sous la forme d'une huile incolore.



Formule Chimique : $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2$

Masse exacte : 181,09 g/mol

Poids moléculaire : 181,31 g/mol

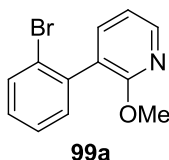
Rendement : 65%

Aspect : Huile incolore

Les analyses sont conformes à celles décrites dans la littérature.²²⁷

3-(2-Bromophényl)-2-méthoxypyridine (**99a**)

Le produit est préparé suivant le mode opératoire général de couplage décrit précédemment avec le 1,2-dibromobenzène (**90a**, 1,2 éq.) à partir du (2-méthoxypyridin-3-yl)lithium [**84k-Li**] (2,0 mmol, 1,0 éq.). Le 3-(pyridyl)lithium [**84b-Li**] est préparé suivant la procédure générale décrite précédemment avec le *t*-BuLi (3,0 mmol, 1,5 éq.) comme base. Le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle dans un mélange d'éluant cyclohexane/AcOEt-7/3 pour fournir 100 mg (19%) du produit **99a** sous la forme d'une huile jaunâtre.



Formule Chimique : $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrNO}$

Masse exacte : 262,99 g/mol

Poids moléculaire : 264,12 g/mol

Rendement : 19%

Aspect : Huile jaunâtre

^1H NMR (400 MHz CDCl_3 , ppm) δ 3,95 (s, 3H) ; 6,94-6,98 (dd, $J = 7,5 ; 4,7$ Hz, 1H) ; 7,24-7,44 (m, 3H) ; 7,62 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,72 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H) ; 8,18 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H).

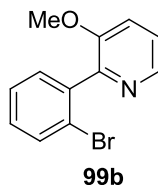
^{13}C NMR (400 MHz CDCl_3 , ppm) δ 54,1 ; 117,5 ; 121,9 ; 126,1 ; 127,6 ; 129,8 ; 130,7 ; 133,4 ; 137,3 ; 140,2 ; 146,4 ; 161,9.

MS (EI): m/z 263 ($[\text{M}]^+$, 38) ; 185 (47) ; 156 (34) ; 108 (82) ; 79 (100) ; 52 (63).

2-(2-Bromophényl)-3-méthoxypyridine (**99b**)

Le produit est préparé suivant le mode opératoire général de couplage décrit précédemment avec le 1,2-dibromobenzène (**90a**, 1,2 éq.) à partir du (2-méthoxypyridin-3-yl)lithium [**84k-Li**] (2,0 mmol, 1,0 éq.). Le 3-(pyridyl)lithium [**84b-Li**] est préparé suivant la procédure générale décrite précédemment avec le *t*-BuLi (3,0 mmol, 1,5 éq.) comme base. Le produit brut est purifié par

chromatographie centrifugationnelle dans un mélange d'éluant cyclohexane/AcOEt-7/3 pour fournir 63 mg (12%) du produit **99b** sous la forme d'une huile jaunâtre.



Formule Chimique : C₁₂H₁₀BrNO

Masse exacte : 262,99 g/mol

Poids moléculaire : 264,12 g/mol

Rendement : 12%

Aspect: Huile jaunâtre

¹H NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ 3,83 (s, 3H) ; 7,17 (dd, *J* = 8,0 ; 4,5 Hz, 1H) ; 7,25-7,43 (m, 4H) ; 7,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H) ; 8,26 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H).

¹³C NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ 55,6 ; 118,8 ; 122,1 ; 123,4 ; 127,8 ; 129,9 ; 131,4 ; 133,5 ; 139,6 ; 142,0 ; 149,2 ; 154,1.

MS (EI): *m/z* 265 ([M]⁺, 27) ; 185 (55) ; 156 (21) ; 108 (94) ; 79 (100) ; 52 (66).

5-4.4. Développement du couplage Aryne en milieu apolaire

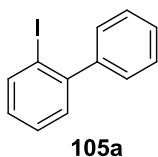
Procédure générale du couplage avec le 1-bromo-2-iodobenzène (90b) : A une solution de l'hétéroaryllithium approprié (2,0 mmol, 1,0 éq.) préparé dans le toluène est ajouté à la température de lithiation KCl (745 mg, 10 mmol, 5,0 éq.). Après 5 min. d'agitation, l'addition de DME (**L1A**, 0,82 mL, 8,0 mmol, 4,0 éq.) est effectuée dans les mêmes conditions. La température est laissée revenir à -50 °C pendant 45 min. avant que l'addition du 1-bromo-2-iodobenzène (**90b**, 679 mg, 2,4 mmol, 1,2 éq.) dans le toluène (4 mL) ne soit réalisée. L'agitation est poursuivie dans ces conditions pendant 2 h avant hydrolyse par H₂O (10 mL) à la température de couplage. La phase aqueuse est extraite par l'AcOEt (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄ et les solvants sont évaporés. Le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle.

2-Iodobiphényle (**105a**)^{365, 366}

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment à partir du PhLi [**84a-Li**] (2,0 mmol, 1,0 éq.). Le phényllithium [**84a-Li**] est préparé par l'ajout à -78 °C d'une solution de *n*-butyllithium (1,50 mL, 2,4 mmol, 1,2 éq.) à une solution de bromobenzène (**84a**, 314 mg, 2,0 mmol, 1,0 éq.) dans le toluène (8 mL). L'agitation est poursuivie pendant 1 h avant l'ajout du sel. Le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle dans l'hexane pour fournir 325 mg (58%) du produit **105a** sous la forme d'une huile incolore.

³⁶⁵ Cho, S. Y.; Grimsdale, A. C.; Jones, D. J.; Watkins, S. E.; Holmes, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11910-11911.

³⁶⁶ Pan, S.; Jiang, H.; Zhang, Y.; Chen, D.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5192-5195.



Formule Chimique : C₁₂H₉I

Masse exacte : 279,97 g/mol

Poids moléculaire : 280,10 g/mol

Rendement : 58%

Aspect: Huile incolore

¹H NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ 7,06 (ddd, *J* = 7,9, 7,3, 1,8 Hz, 1H); 7,32-7,41 (m, 3H); 7,41-7,54 (m, 4H); 8,0 (dd, *J* = 7,9 ; 1,1 Hz, 1H).

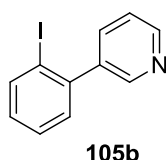
¹³C NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ 98,9 ; 127,6 ; 127,9 ; 128,2 ; 128,7 ; 129,2 ; 129,7 ; 130,5 ; 131,4 ; 139,9 ; 144,4 ; 147,0.

MS (EI): *m/z* 281 (16) ; 280 ([M]⁺, 75) ; 152 (100) ; 126 (25) ; 86 (25) ; 76 (74) ; 51 (19) ; 39 (38).

HRMS (ESI+): *m/z* calculé pour C₁₂H₉I: 279.97490, trouvé: 279.9748

3-(2-Iodophényl)pyridine (105b)³⁶⁷

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment à partir du 3-(pyridyl)lithium [**84b-Li**] (2,0 mmol, 1,0 éq.). Le 3-(pyridyl)lithium [**84b-Li**] est préparé suivant la procédure générale décrite précédemment avec le toluène comme solvant. Le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle dans un mélange d'éluant cyclohexane/AcOEt-7/3 pour fournir 405 mg (72%) du produit **105b** sous la forme d'une huile orangée.



Formule Chimique : C₁₁H₈IN

Masse exacte : 280,97 g/mol

Poids moléculaire : 281,09 g/mol

Rendement : 72%

Aspect : Huile orangée

¹H NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ 6,85-6,91 (m, 1H) ; 7,12 (dd, *J* = 7,6 ; 1,7 Hz, 1H) ; 7,19 (ddd, *J* = 7,8 ; 4,9 ; 0,8 Hz, 1H) ; 7,21-7,26 (m, 1H) ; 7,46-7,52 (m, 1H) ; 7,77 (dd, *J* = 8,0, 1,1 Hz, 1H) ; 8,45 (dd, *J* = 2,2 ; 0,6, 1H) ; 8,46 (dd, *J* = 4,9 ; 1,6 Hz, 1H),

¹³C NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ 97,3 ; 121,7 ; 127,6 ; 128,8 ; 129,2 ; 135,6 ; 138,7 ; 138,9 ; 142,1 ; 148,2 ; 149,0.

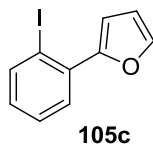
MS (EI): *m/z* 281 ([M]⁺ 23) ; 206 (100) ; 127 (97) ; 104 (30) ; 91 (76) ; 75 (51) ; 37 (39).

2-(2-Iodophényl)furane (105c)

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment à partir du 2-(furanyl)lithium [**84c-Li**] (2,0 mmol, 1,0 éq.). Le 2-(furanyl)lithium [**84c-Li**] est préparé suivant la

³⁶⁷ Andersen, T.L.; Friis, S.D.; Audrain, H.; Nordeman, P.; Antoni, G.; Skrydstrup, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1548-1555.

procédure générale décrite précédemment avec le toluène comme solvant. Le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle dans l'hexane pour fournir 329 mg (61%) du produit **105c** sous la forme d'un solide incolore.



Formule Chimique : C₁₀H₇OI

Masse exacte : 269,95 g/mol

Poids moléculaire : 270,07 g/mol

Rendement : 61%

Aspect : Solide incolore

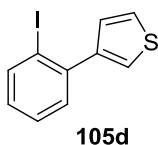
¹H NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ 6,50 (dd, *J* = 3,3 ; 1,7 Hz, 1H); 7,05 (dd, *J* = 3,3 ; 0,7 Hz, 1H) ; 7,10 (ddd, *J* = 8,0 ; 7,4 ; 1,6 Hz, 1H) ; 7,41 (ddd, *J* = 7,8; 7,4; 1,2 Hz, 1H) ; 7,46 (dd, *J* = 8,0; 1,2 Hz, 1H) ; 7,50 (dd, *J* = 1,7; 0,7 Hz, 1H) ; 8,06 (dd, *J* = 7,8 ; 1,6 Hz, 1H).

¹³C NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ 98,1 ; 110,5 ; 111,7 ; 127,5 ; 128,2 ; 128,4 ; 134,9 ; 139,8 ; 142,2 ; 152,1.

MS (EI): *m/z* 270 ([M]⁺,100) ; 143 (12) ; 115 (63) ; 89 (24) ; 63 (22).

3-(2-Iodophényl)thiophène (105d)

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment à partir du 3-(thiophényl)lithium [**84d-Li**] (2,0 mmol, 1,0 éq.). Le 3-(thiophényl)lithium [**84d-Li**] est préparé par l'ajout à -40 °C d'une solution de *n*-butyllithium (1,25 mL, 2,0 mmol, 1,0 éq.) à une solution de 3-bromothiophène (**84d**, 326 mg, 2,0 mmol, 1,0 éq.) dans le toluène (8 mL). L'agitation est poursuivie pendant 1h avant l'ajout du sel. Le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle dans l'hexane pour fournir 509 mg (89%) du produit **105d** sous la forme d'un solide incolore.



Formule Chimique : C₁₀H₇BrI

Masse exacte : 285,93 g/mol

Poids moléculaire : 286,13 g/mol

Rendement : 89%

Aspect : Solide incolore.

¹H NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ 6,99-7,12 (m, 1H) ; 7,12-7,46 (m, 5H) ; 7,98 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H).

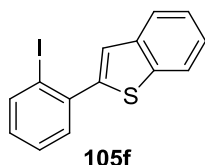
¹³C NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ 99,8 ; 122,8 ; 124,9 ; 127,3 ; 128,6 ; 129,1 ; 131,4 ; 136,6 ; 141,5 ; 145,7.

MS (EI): *m/z* 286 ([M]⁺,77) ; 159 (13) ; 115 (100) ; 89 (51) ; 39 (54).

2-(2-Iodophényl)benzo[*b*]thiophène (105f)

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment à partir du 2-(benzo[*b*]thiophényl)lithium [**84f-Li**] (2,0 mmol, 1,0 éq.). Le 2-(benzo[*b*]thiophényl)lithium [**84f-Li**] est préparé suivant la procédure générale décrite précédemment avec le toluène comme solvant.

Le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle dans l'hexane pour fournir 410 mg (61%) du produit **105f** sous la forme d'une huile incolore.



Formule chimique : C₁₄H₉IS

Masse exacte : 335,95 g/mol

Poids moléculaire : 336,19 g/mol

Rendement : 61%

Aspect : Huile incolore

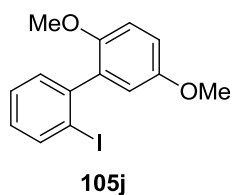
¹H NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ 7,06 (dt, *J* = 7,6 ; 1,7 Hz, 1H) ; 7,36-7,43 (m, 4H) ; 7,50 (dd, *J* = 7,6 ; 1,7 Hz, 1H) ; 7,81-7,87 (m, 2H) ; 8,0 (dd, *J* = 8,2 ; 1,1 Hz, 1H).

¹³C NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ 99,3 ; 122,3 ; 124,0 ; 124,5 ; 124,6 ; 124,7 ; 128,1 ; 129,9 ; 131,6 ; 139,5 ; 139,7 ; 140,1 ; 140,3 ; 145,2.

HRMS (ESI+): *m/z* 336,95425 calculé pour C₁₄H₉IS, trouvé: 336,95516.

2'-Iodo-2,5-diméthoxybiphényle (**105j**)

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment à partir du (2,5-diméthoxyphényl)lithium [**84j-Li**] (2,0 mmol, 1,0 éq.). Le (2,5-diméthoxyphényl)lithium [**84j-Li**] est préparé suivant la procédure générale décrite précédemment avec le toluène comme solvant. Le produit brut est purifié par chromatographie centrifugationnelle dans un mélange d'éluant cyclohexane/AcOEt-9/1 pour fournir 333 mg (49%) du produit **105j** sous la forme d'un solide incolore.



Formule Chimique : C₁₄H₁₃IO₂

Masse exacte : 340,00 g/mol

Poids moléculaire : 340,16 g/mol

Rendement : 49%

Aspect : Solide incolore

¹H NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ 3,76 (s, 3H) ; 3,82 (s, 3H) ; 6,87 (dd, *J* = 8,7 ; 2,6 Hz, 1H) ; 6,90-6,93 (m, 2H) ; 7,01-7,51 (m, 3H) ; 7,96 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H).

¹³C NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ 55,9 ; 56,1 ; 101,1 ; 110,2 ; 110,8 ; 111,3 ; 123,4 ; 128,5 ; 129,6 ; 131,5 ; 138,6 ; 140,5 ; 156,4 ; 158,6.

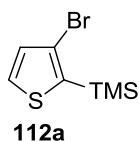
5.5. Chapitre 4 : Polyfonctionnalisation des dérivés du thiophène et du benzothiophène

5-5.1. Polyfonctionnalisation régiosélective du 3-bromothiophène par voie organométallique polaire

5-5.1.1. Etude de la lithiation du 3-bromothiophène

3-Bromo-2-triméthylsilyl-thiophène (112a)³⁶⁸

A une solution de LDA (2,0 mmol, 1,0 éq.) dans le THF, préparée selon la procédure générale décrite précédemment, est ajoutée goutte à goutte une solution de 3-bromothiophène (**84d**, 326 mg, 2,0 mmol, 1,0 éq.) dans 3 mL de THF à -10 °C sous atmosphère d'argon. Après 30 min. d'agitation à cette température, le TMSCl (239 mg, 2,2 mmol, 1,1 éq.) est ajouté à la réaction dans 4 mL de THF à -20 °C. La température est laissée revenir à 0 °C pendant 1 h avant que l'hydrolyse du milieu avec H₂O (10 mL) ne soit réalisée à cette température. La phase aqueuse est extraite par l'AcOEt (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄ et les solvants sont évaporés. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice dans l'hexane pour fournir 400 mg (85%) du produit **112a** sous la forme d'une huile incolore.



Rendement : 85%

Aspect : Huile incolore

¹H NMR (200 MHz CDCl₃, ppm) δ 0,30 (s, 9H) ; 6,99 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H) ; 7,33 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H).

¹³C NMR (250 MHz CDCl₃, ppm) δ -0,5 ; 117,1 ; 130,5 ; 132,3 ; 134,6.

SM (EI): *m/z* 236 ([M]⁺, 14) ; 221 (45) ; 97 (100).

Formule Chimique : C₇H₁₁BrSSi

Masse exacte : 233,95 g/mol

Poids moléculaire : 235,22 g/mol

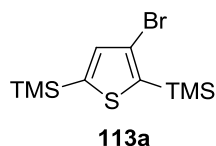
3-Bromo-2,5-bis(triméthylsilyl)thiophène (113a)³⁶⁹

A une solution de LDA (4,0 mmol, 2,0 éq.) dans le THF est ajoutée goutte à goutte une solution de 3-bromothiophène (**84d**, 326 mg, 2,0 mmol, 1,0 éq.) dans 3 mL de THF à 0 °C sous atmosphère d'argon. Après 30 min. d'agitation à cette température, le TMSCl (239 mg, 4,4 mmol, 2,2 éq.) est ajouté à la réaction dans 4 mL de THF à -20 °C. La température est laissée revenir à 0 °C pendant 1h avant que l'hydrolyse du milieu avec H₂O (10 mL) ne soit réalisée dans ces conditions. La phase aqueuse est extraite par l'AcOEt (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄

³⁶⁸ Devarie-Baez, N. O.; Shuhler, B. J.; Wang, H.; Xian, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4655-4658.

³⁶⁹ Zhang, Q.; Yan, L.; Jiao, X.; Peng, Z.; Liu, S.; Rech, J. J.; Klump, E.; Ade, H.; So, F.; You, W. *Chem. Mat.* **2017**, *29*, 5990-6002.

et les solvants sont évaporés. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice dans l'hexane pour fournir 547 mg (89%) du produit **113a** sous la forme d'une huile incolore.



Formule Chimique : C₇H₁₁BrSSi

Masse exacte : 305,99 g/mol

Poids moléculaire : 307,44 g/mol

Rendement : 89%

Aspect : Huile incolore

¹H NMR (200 MHz CDCl₃, ppm) δ 0,21 (s, 9H) ; 0,30 (s, 9H) ; 7,10 (s, 1H).

¹³C NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ -0,5 ; -0,3 ; 118,6 ; 136,5 ; 138,2 ; 144,3.

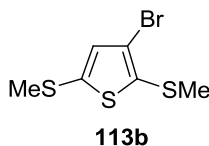
SM (EI): *m/z* 306 ([M]⁺, 12) ; 293 (50) ; 139 (35) ; 73 (100) ; 45 (28).

Procédure de double fonctionnalisation du 3-bromothiophène **84d** avec 1 équivalent de LDA :

A une solution de LDA (2,0 mmol, 1,0 éq.) dans le THF est ajoutée goutte à goutte une solution de 3-bromothiophène (**84d**, 326 mg, 2,0 mmol, 1,0 éq.) dans 3 mL de THF à 0 °C sous atmosphère d'argon. Après 30 min. d'agitation à cette température, l'électrophile approprié (2,2 mmol, 1,1 éq.) est ajouté à la réaction dans 4 mL de THF à -20 °C. Après 1 h d'agitation, l'hydrolyse du milieu est réalisée avec H₂O (10 mL) à la température de piégeage. La phase aqueuse est extraite par l'AcOEt (3x10 mL). Après séchage et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice.

3-Bromo-2,5-bis(méthylthio)thiophène (**113b**)³⁷⁰

Le produit est préparé selon le mode opératoire décrit précédemment avec le diméthylsulfure (Me₂S₂) (207 mg, 2,2 mmol, 1,1 éq.) comme électrophile. La purification sur gel de silice est réalisée dans un mélange cyclohexane/AcOEt -7/3 comme éluant pour conduire à l'obtention du 3-bromo-2,5-bis(méthylthio)thiophène **113b** (230 mg, 45%) sous la forme d'une huile jaune.



Rendement : 45%

Aspect : Huile jaune

¹H NMR (250 MHz CDCl₃, ppm) δ 2,43 (s, 3H) ; 2,47 (s, 3H) ; 6,90 (s, 1H).

¹³C NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ 20,8 ; 22,2 ; 117,8 ; 135,1 ; 135,5 ; 137,8.

SM (EI): *m/z* 256 ([M]⁺, 54) ; 241 (56) ; 160 (25) ; 113 (28) ; 69 (100) ; 45 (43).

Formule Chimique : C₆H₇BrS₃

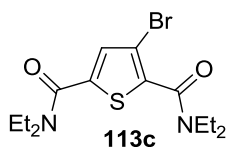
Masse exacte : 253,89 g/mol

Poids moléculaire : 255,22 g/mol

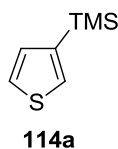
³⁷⁰ Gronowitz, S.; Temciuc, M.; Hörnfeldt, A.-B. *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, *30*, 1111-1116.

3-Bromo-*N,N,N',N'*-tétraéthylthiophèn-2,5-dicarboxamide (113c)

Le produit est préparé selon le mode opératoire décrit précédemment avec le chlorure de *N,N*-diéthylcarbamoyle (ClCONEt₂) (298 mg, 2,2 mmol, 1,1 éq.) comme électrophile. La purification sur gel de silice est réalisée dans un mélange cyclohexane/AcOEt-8/2 comme éluant pour conduire à l'obtention du 3-bromo-2,5-bis(méthylthio)thiophène **113c** (230 mg, 45%) sous la forme d'une huile jaune.

**Rendement : 39%****Aspect : Huile jaune****¹H NMR (400 MHz CDCl₃, ppm)** δ 1,21-1,28 (m, 12H) ; 3,47-3,57 (m, 8H) ; 7,13 (s, 1H).**¹³C NMR (400 MHz CDCl₃, ppm)** δ 12,2 ; 12,7 ; 13,6 ; 14,1 ; 39,2 ; 39,8 ; 42,5 ; 43,4 ; 110,3 ; 129,5 ; 133,9 ; 138,7 ; 162,2 ; 163,5.**Formule Chimique :** C₁₄H₂₁BrN₂O₂S**Masse exacte :** 360,05 g/mol**Poids moléculaire :** 361,30 g/mol**SM (EI):** *m/z* 360 ([M]⁺, 6) ; 290 (43) ; 189 (11) ; 100 (36) ; 72 (100) ; 44 (31).**3-Triméthylsilylthiophène (114a)**^{371,372}

A -80 °C, une solution de 3-bromothiophène (**84d**, 326 mg, 2,0 mmol, 1,0 éq.) dans 3 mL de THF est ajoutée à une solution de *t*-BuLi (2,5 mL, 4,0 mmol, 2,0 éq.) dans le THF (5 mL). Après 1h d'agitation à cette température, le TMSCl (435 mg, 4,0 mmol, 2,0 éq.) est ajouté à la réaction dans 4 mL de THF à -80 °C. Après 1 h d'agitation, l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée avec H₂O (10 mL) à la température de piégeage. La phase aqueuse est alors extraite par l'AcOEt (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄ et les solvants sont évaporés. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice dans l'hexane pour fournir 299 mg (96%) du produit **114a** sous la forme d'une huile incolore.

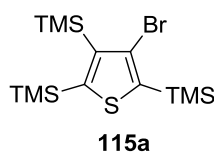
**Rendement : 96%****Aspect : Huile incolore****¹H NMR (200 MHz CDCl₃, ppm)** δ 0,20 (s, 9H) ; 7,02-7,36 (m, 3H).**¹³C NMR (400 MHz CDCl₃, ppm)** δ -0,3 ; 125,6 ; 131,7 ; 131,9 ; 141,3.**Formule Chimique :** C₇H₁₂SSi**Masse exacte :** 156,04 g/mol**Poids moléculaire :** 156,32 g/mol**SM (EI):** *m/z* 156 ([M]⁺, 26) ; 141 (100).³⁷¹ Liska, R. *Heterocycles* **2001**, 55, 1475-1486.³⁷² Fröhlich, H.; Kalt, W. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2993-2995.

5-5.1.2. Métallation du 3-bromo-2,5-bis(triméthylsilyl)thiophène 113a

Procédure de métallation du 3-bromo-2,5-bis(triméthylsilyl)thiophène 113a avec le LTMP : A une solution de LTMP (4,0 mmol, 2,0 éq.) dans le THF est ajoutée goutte à goutte une solution de 3-bromo-2,5-bis(triméthylsilyl)thiophène (**113a**, 615 mg, 2,0 mmol, 1,0 éq.) dans 3 mL de THF à 0°C sous atmosphère d'argon. Après 1 h d'agitation à cette température, l'électrophile approprié (4,4 mmol, 2,2 éq.) est ajouté à la réaction dans 4 mL de THF à -20 °C. La température est laissée revenir à 0 °C pendant 1 h avant que l'hydrolyse du milieu avec H₂O (10 mL) ne soit réalisée à cette température. La phase aqueuse est extraite par l'AcOEt (3x10 mL). Après séchage et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice.

2,4,5-Tris(triméthylsilyl)-4-bromothiophène (**115a**)³⁷³

Le produit est préparé selon le mode opératoire décrit précédemment avec le chlorotriméthylsilane (478 mg, 4,4 mmol, 2,2 éq.) comme électrophile. La purification sur gel de silice est réalisée avec l'hexane comme éluant et conduit à l'obtention du tris(triméthylsilyl)-4-bromothiophène **115a** (76 mg, 10%) sous la forme d'une huile incolore.



Formule Chimique : C₁₃H₂₇BrSSi₃

Masse exacte : 378,03 g/mol

Poids moléculaire : 379,58 g/mol

Rendement : 10%

Aspect : Huile incolore

¹H NMR (250 MHz CDCl₃, ppm) δ 0,31 (s, 9H) ; 0,33 (s, 9H) ; 0,37 (s, 9H).

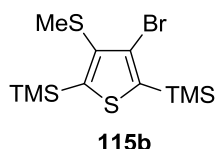
¹³C NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ -0,7 ; -0,6 ; -0,3 ; 125,6 ; 136,9 ; 145,5 ; 149,6.

SM (EI): *m/z* 363 (12) ; 277 (6) ; 211 (29) ; 73 (100) ; 45 (39).

3-Bromo-4-(méthylthio)-2,5-bis(triméthylsilyl)-thiophène (**115b**)

Le produit est préparé selon le mode opératoire décrit précédemment avec le diméthyldisulfure (Me₂S₂) (414 mg, 4,4 mmol, 2,2 éq.) comme électrophile. La purification sur gel de silice est réalisée avec l'hexane comme éluant et conduit à l'obtention du tris(triméthylsilyl)-4-bromothiophène **115b** (78 mg, 11%) sous la forme d'une huile incolore.

³⁷³ Deffieux, D.; Bonafoux, D.; Bordeau, M.; Biran, C.; Dunoguès, J. *Organometallics*, **1996**, *15*, 2041-2046.



Formule Chimique : C₇H₂₁BrS₂Si₂

Masse exacte : 351,98 g/mol

Poids moléculaire : 353,49 g/mol

Rendement : 11%

Aspect : Huile jaune pâle

¹H NMR (250 MHz CDCl₃, ppm) δ 0,30 (s, 9H) ; 0,34 (m, 18H) ; 2,45 (s, 3H).

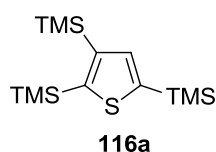
¹³C NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ -0,6 ; -0,3 ; 18,2 ; 124,9 ; 136,2 ; 138,5 ; 146,3.

SM (EI): *m/z* 354 ([M]⁺, 10) ; 258 (34) ; 228 (53) ; 243 (22) ; 73 (100).

Procédure pour l'échange Br/Li du 3-bromo-2,5-bis(triméthylsilyl)thiophène 113a avec le *t*-BuLi : A -80 °C, une solution de 3-bromo-2,5-bis(triméthylsilyl)thiophène (**113a**, 615 mg, 2,0 mmol, 1,0 éq.) dans 3 mL de THF est ajoutée à une solution de *t*-BuLi (2,5 mL, 4,0 mmol, 2,0 éq.) dans le THF (5 mL). Après 1 h d'agitation à cette température, l'électrophile approprié (4,4 mmol, 2,2 éq.) est ajouté à la réaction dans 4 mL de THF à -80 °C. Après 1 h d'agitation, l'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée avec H₂O (10 mL) à la température de piégeage. La phase aqueuse est alors extraite par l'AcOEt (3x10 mL). Après séchage et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice.

2,3,5-Tris(triméthylsilyl)thiophène (**116a**)³⁷⁴

Le produit est préparé selon le mode opératoire décrit précédemment avec le chlorotriméthylsilane (478 mg, 4,4 mmol, 2,2 éq.) comme électrophile. La purification sur gel de silice est réalisée avec l'hexane comme éluant et conduit à l'obtention du 2,3,5-tris(triméthylsilyl)thiophène **116a** (457 mg, 76%) sous la forme d'une huile incolore.



Formule Chimique : C₁₃H₂₈SSi₃

Masse exacte : 300,12 g/mol

Poids moléculaire : 300,68 g/mol

Rendement : 76%

Aspect: Huile incolore

¹H NMR (200 MHz CDCl₃, ppm) δ 0,29-0,35 (m, 27H) ; 7,27 (s, 1H).

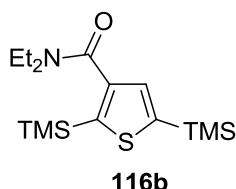
¹³C NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ -0,2 ; -0,1 ; -0,03 ; 140,0 ; 141,7 ; 146,5 ; 149,9.

SM (EI): *m/z* 300 ([M]⁺, 13) ; 285 (41) ; 197 (22) ; 73 (100) ; 45 (33).

³⁷⁴ O'Donnovan, A. R. M.; Shepherd, M. K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4425-4428.

***N,N*-Diéthyl-2,5-bis(triméthylsilyl)thiophène-3-carboxamide (116b)**

Le produit est préparé selon le mode opératoire décrit précédemment avec le chlorure de *N,N*-diéthylcarbamoyle (ClCONEt₂) (597 mg, 4,4 mmol, 2,2 éq.) comme électrophile. La purification sur gel de silice est réalisée dans un mélange cyclohexane/AcOEt-7/3 comme éluant pour conduire à l'obtention du produit **116b** (394 mg, 63%) sous la forme d'une huile jaune.



Rendement : 63%

Aspect : Huile jaune

¹H NMR (250 MHz CDCl₃, ppm) δ 0,22 (s, 9H) ; 0,30 (s, 9H) ; 1,16-1,30 (m, 6H) ; 3,42-3,55 (m, 4H) ; 7,17 (s, 1H).

¹³C NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ -0,7 ; -0,3 ; 12,9 ; 13,4 ; 40,5 ; 41,2 ; 135,2 ; 135,9 ; 140,8 ; 143,4 ; 167,8.

SM (EI): *m/z* 327 ([M]⁺, 6) ; 312 (50) ; 241 (47) ; 73 (100) ; 45 (14).

Formule Chimique : C₁₅H₂₉NOSSi₂

Masse exacte : 327,15 g/mol

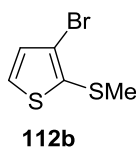
Poids moléculaire : 327,63 g/mol

5-5.1.3. Métallation du 3-Bromo-2-triméthylsilyl-thiophène 112a

Procédure de métallation du 3-Bromo-2-triméthylsilyl-thiophène (112a) par le LDA: A une solution de LDA (2,0 mmol, 1,0 éq.) dans le THF est ajoutée goutte à goutte une solution de 3-bromo-2-triméthylsilyl-thiophène (**112a**, 470 mg, 2,0 mmol, 1,0 éq.) dans 3 mL de THF à 0 °C sous atmosphère d'argon. Après 30 min. d'agitation à cette température, l'électrophile approprié (2,2 mmol, 1,1 éq.) est ajouté à la réaction dans 4 mL de THF à -20 °C. Après 1 h d'agitation, l'hydrolyse du milieu est réalisée avec H₂O (10 mL) à la température de piégeage. La phase aqueuse est extraite par l'AcOEt (3x10 mL). Après séchage et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice. En plus du produit majoritaire **113a**, les produits **112b-c** et **119a-b** sont obtenus.

3-Bromo-2-(méthylthio)thiophène (112b)

Le produit est obtenu suivant le mode opératoire décrit précédemment avec le diméthyldisulfure (Me₂S₂) (207 mg, 2,2 mmol, 1,1 éq.) comme électrophile. La purification sur gel de silice est réalisée dans un mélange cyclohexane/AcOEt-8/2 comme éluant et conduit à l'obtention du 3-bromo-2-(méthylthio)thiophène **112b** (96 mg, 23%) sous la forme d'une huile jaune claire.



Formule Chimique : C₅H₅BrS₂

Masse exacte : 207,90 g/mol

Poids moléculaire : 209,13 g/mol

Rendement : 23%

Aspect: Huile jaune claire

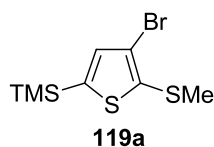
¹H NMR (250 MHz CDCl₃, ppm) δ 2,48 (s, 3H) ; 7,00 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H) ; 7,29 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H).

¹³C NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ 19,7 ; 117,1 ; 129,8 ; 131,0 ; 134,5.

SM (EI): *m/z* 208 ([M]⁺, 76) ; 195 (84) ; 114 (36) ; 69 (100) ; 45 (91).

3-Bromo-2-(méthylthio)-5-(triméthylsilyl)thiophène (119a)

Le produit est obtenu suivant le mode opératoire décrit précédemment avec le diméthyldisulfure (Me₂S₂) (207 mg, 2,2 mmol, 1,1 éq.) comme électrophile. La purification sur gel de silice est réalisée dans un mélange cyclohexane/AcOEt-8/2 comme éluant et conduit à l'obtention du 3-bromo-2-(méthylthio)-5-(triméthylsilyl)thiophène **119a** (77 mg, 14%) sous la forme d'une huile jaune claire.



Formule Chimique : C₈H₁₃BrS₂Si

Masse exacte : 279,94 g/mol

Poids moléculaire : 281,31 g/mol

Rendement : 14%

Aspect : Huile incolore

¹H NMR (200 MHz CDCl₃, ppm) δ 0,23 (s, 9H) ; 2,46 (s, 1H) ; 7,10 (s, 1H).

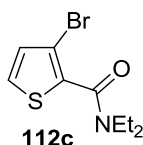
¹³C NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ -0,2 ; 21,0 ; 117,8 ; 136,3 ; 137,4 ; 142,9.

SM (EI): *m/z* 282 ([M]⁺, 53) ; 267 (61) ; 137 (100) ; 73 (70).

3-Bromo-*N,N*-diéthylthiophèn-2-carboxamide (112c)³⁷⁵

Le produit est préparé selon le mode opératoire décrit précédemment avec le chlorure de *N,N*-diéthylcarbamoyle (ClCONEt₂) (298 mg, 2,2 mmol, 1,1 éq.) comme électrophile. La purification sur gel de silice est réalisée dans un mélange cyclohexane/AcOEt-7/3 comme éluant pour conduire à l'obtention du produit **112c** (136 mg, 26%) sous la forme d'une huile jaune.

³⁷⁵ Schröder, N.; Lied, F.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1448-1451.



Formule Chimique : C₉H₁₂BrNOS

Masse exacte : 260,98 g/mol

Poids moléculaire : 262,17 g/mol

Rendement : 26%

Aspect : Huile incolore

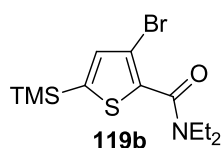
¹H NMR (250 MHz CDCl₃, ppm) δ 1,05-1,31 (m, 6H) ; 3,19-3,65 (m, 4H) ; 6,97 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H) ; 7,28 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H).

¹³C NMR (250 MHz CDCl₃, ppm) δ 12,8 ; 14,0 ; 39,6 ; 43,4 ; 109,4 ; 126,5 ; 130,1 ; 132,8 ; 162,7.

SM (EI): *m/z* 263 ([M]⁺, 10) ; 191 (100) ; 182 (37) ; 82 (27) ; 42 (20).

3-Bromo-*N,N*-diéthyl-5-(triméthylsilyl)thiophène-2-carboxamide (119b)

Le produit est préparé selon le mode opératoire décrit précédemment avec le chlorure de *N,N*-diéthylcarbamoyl (ClCONEt₂) (298 mg, 2,2 mmol, 1,1 éq.) comme électrophile. La purification sur gel de silice est réalisée dans un mélange cyclohexane/AcOEt -7/3 comme éluant pour conduire à l'obtention du produit **119b** (136 mg, 26%) sous la forme d'une huile incolore.



Formule Chimique : C₁₂H₂₀BrNOSSi

Masse exacte : 333,02 g/mol

Poids moléculaire : 334,35 g/mol

Rendement : 11%

Aspect : Huile incolore

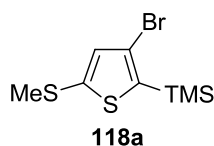
¹H NMR (200 MHz CDCl₃, ppm) δ 0,21 (s, 9H) ; 1,08-1,28 (m, 6H) ; 3,14-3,62 (m, 4H) ; 7,11 (s, 1H).

¹³C NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ -0,3 ; 114,7 ; 133,8 ; 134,5 ; 139,8 ; 163,8.

SM (EI): *m/z* 318 (37) ; 246 (25) ; 143 (62) ; 73 (100).

3-Bromo-5-(méthylthio)-2-(triméthylsilyl)thiophène (118a)

A une solution de LTMP (2,0 mmol, 1,0 éq.) dans le THF est ajoutée goutte à goutte une solution de 3-bromo-2-triméthylsilyl-thiophène (**112a**, 470 mg, 2,0 mmol, 1,0 éq.) dans 3 mL de THF à -78 °C sous atmosphère d'argon. Après 1 h d'agitation à cette température, le diméthylsulfure (Me₂S₂) (207 mg, 2,2 mmol, 1,1 éq.) est ajouté à la réaction dans 4 mL de THF à -78 °C. Après 1 h d'agitation, l'hydrolyse du milieu avec H₂O (10 mL) est réalisée à la température de piégeage. La phase aqueuse est extraite par l'AcOEt (3x10 mL). Après séchage et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice dans un mélange cyclohexane/AcOEt-8/2 comme éluant pour conduire à l'obtention du produit **118a** (315 mg, 56%) sous la forme d'une huile incolore.



Formule Chimique : C₈H₁₃BrS₂Si

Masse exacte : 279,94 g/mol

Poids moléculaire : 281,31 g/mol

Rendement : 56%

Aspect : Huile incolore

¹H NMR (200 MHz CDCl₃, ppm) δ 0,30 (s, 9H) ; 2,42 (s, 1H) ; 6,91 (s, 1H).

¹³C NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ -0,5 ; 22,4 ; 118,3 ; 135,1 ; 136,2 ; 138,1.

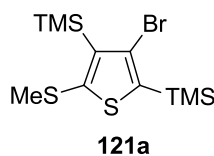
SM (EI): *m/z* 282 ([M]⁺, 44) ; 267 (72) ; 185 (15) ; 137 (100) ; 73 (60).

5-5.1.4. Métallation du 3-bromo-5-(méthylthio)-2-(triméthylsilyl)thiophène 118a

Procédure de métallation du 3-bromo-5-(méthylthio)-2-(triméthylsilyl)thiophène 118a avec le LTMP : A une solution de LTMP (4,0 mmol, 2,0 éq.) dans le THF est ajoutée goutte à goutte une solution de 3-bromo-5-(méthylthio)-2-(triméthylsilyl)thiophène (**118a**, 563 mg, 2,0 mmol, 1,0 éq.) dans 3 mL de THF à 0 °C sous atmosphère d'argon. Après 1 h d'agitation à cette température, l'électrophile approprié (4,4 mmol, 2,2 éq.) est ajouté à la réaction dans 4 mL de THF à -20 °C. Après 1 h d'agitation, la température est ramenée à température ambiante et l'agitation est poursuivie pendant 1 h. L'hydrolyse du milieu est alors réalisée avec H₂O (10 mL) à 0 °C. La phase aqueuse est extraite par l'AcOEt (3x10 mL). Après séchage et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice.

3-Bromo-5-(méthylthio)-2,4-bis(triméthylsilyl)thiophène (121a)

Le produit est préparé selon le mode opératoire décrit précédemment avec le chlorotriméthylsilane (478 mg, 4,4 mmol, 2,2 éq.) comme électrophile. La purification sur gel de silice est réalisée avec l'hexane comme éluant et conduit à l'obtention du 3-bromo-5-(méthylthio)-2,4-bis(triméthylsilyl)thiophène **121a** (85 mg, 12%) sous la forme d'une huile incolore.



Formule Chimique : C₁₁H₂₁BrS₂Si₂

Masse exacte : 351,98 g/mol

Poids moléculaire : 353,49 g/mol

Rendement : 12%

Aspect : Huile incolore

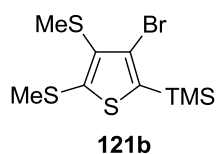
¹H NMR (250 MHz CDCl₃, ppm) δ 0,33 (s, 9H) ; 0,36 (s, 9H) ; 2,41 (s, 3H).

¹³C NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ -0,5 ; -0,4 ; 22,5 ; 125,3 ; 137,1 ; 139,2 ; 145,7.

SM (EI): *m/z* 354 ([M]⁺, 10) ; 321 (35) ; 258 (56) ; 206 (24) ; 175 (41) ; 73 (100) ; 39 (16).

3-Bromo-4,5-bis(méthylthio)-2-(triméthylsilyl)thiophène (121b)

Le produit est préparé selon le mode opératoire décrit précédemment avec le diméthyldisulfure (Me_2S_2) (414 mg, 4,4 mmol, 2,2 éq.) comme électrophile. La purification sur gel de silice est réalisée dans un mélange cyclohexane/AcOEt-9/1 comme éluant et conduit à l'obtention du 3-bromo-4,5-bis(méthylthio)-2-(triméthylsilyl)thiophène **121b** (98 mg, 15%) sous la forme d'une huile jaune.



Formule Chimique : $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{BrS}_3\text{Si}$

Masse exacte : 325,93 g/mol

Poids moléculaire : 327,40 g/mol

Rendement : 15%

Aspect : Huile jaune

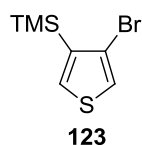
^1H NMR (200 MHz CDCl_3 , ppm) δ 0,34 (s, 9H) ; 2,43 (s, 3H) ; 2,47 (s, 3H).

^{13}C NMR (200 MHz CDCl_3 , ppm) δ -0,5 ; 17,6 ; 22,5 ; 124,6 ; 136,9 ; 138,3 ; 139,5.

SM (EI): m/z 328 ($[\text{M}]^+$, 5) ; 310 (15) ; 232 (46) ; 175 (74) ; 73 (100).

5-5.2. Fonctionnalisation à partir du 3,4-dibromothiophène 122**(4-Bromothiophèn-3-yl)triméthylsilane (123)**

A $-100\text{ }^\circ\text{C}$, une solution de chlorotriméthylsilane (217 mg, 2,0 mmol, 1,0 éq.) dans 3 mL de THF est ajoutée à une solution de 3,4-dibromothiophène (**122**, 326 mg, 2,0 mmol, 1,0 éq.) dans 5 mL de THF. Directement après cet ajout, une solution de *t*-BuLi (1,2 mL, 2,0 mmol, 1,0 éq.) est ajoutée à la même température. Après agitation pendant 1 h à $-100\text{ }^\circ\text{C}$, le milieu réactionnel est hydrolysé par H_2O (10 mL) à la température de piégeage. La phase aqueuse est alors extraite par l'AcOEt (3x10 mL). Après séchage (MgSO_4) et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice dans l'hexane conduire au thiophène **123** (400mg, 85%) sous la forme d'une huile incolore.



Formule Chimique : $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{BrSSi}$

Masse exacte : 233,95 g/mol

Poids moléculaire : 235,22 g/mol

Rendement : 85%

Aspect : Huile incolore

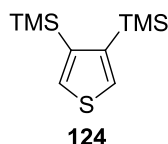
^1H NMR (250 MHz CDCl_3 , ppm) δ 0,30 (s, 9H) ; 7,25 (s, 1H) ; 7,30 (s, 1H).

^{13}C NMR (400 MHz CDCl_3 , ppm) δ -0,3 ; 116,5 ; 124,9 ; 134,3 ; 142,4.

SM (EI): m/z 236 ($[\text{M}]^+$, 100) ; 155 (70) ; 75 (87) ; 50 (62).

3,4-Bis(triméthylsilyl)thiophène (124)

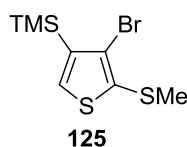
Le produit est obtenu suivant le mode opératoire décrit précédemment pour **123**. La purification par chromatographie sur couche gel de silice est réalisée avec l'hexane comme éluant pour conduire à l'obtention du composé **124** (36 mg, 8%) sous forme d'une huile incolore.

**Rendement : 8%****Aspect :** Huile incolore

Les analyses sont conformes à celles décrites dans la littérature.³⁷⁴

Formule Chimique : C₁₀H₂₀SSi₂**Masse exacte :** 228,08 g/mol**Poids moléculaire :** 228,50 g/mol**(4-Bromo-5-(méthylthio)thiophèn-3-yl)triméthylsilane (125)**

A une solution de LTMP (2,2 mmol, 1,1 éq.) dans le THF est ajoutée goutte à goutte une solution du thiophène **123** synthétisé selon le protocole précédent (**123**, 470 mg, 2,0 mmol, 1,0 éq.) dans 4 mL de THF à -78 °C sous atmosphère d'argon. Après 1 h d'agitation à cette température, le diméthyldisulfure (Me₂S₂) (207 mg, 2,2 mmol, 1,1 éq.) est ajouté à la réaction dans 4 mL de THF à -78°C. L'hydrolyse du milieu est réalisée après 1 h d'agitation dans ces conditions avec H₂O (10 mL) à la température de piégeage. La phase aqueuse est alors extraite par l'AcOEt (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄ et les solvants sont évaporés. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice dans un mélange d'éluant cyclohexane/acétate d'éthyle-9/1 pour fournir 450 mg (83%) du produit **126** sous la forme d'une huile incolore.

**Rendement : 83%****Aspect:** Huile incolore

¹H NMR (250 MHz CDCl₃, ppm) δ 0,30 (s, 9H) ; 2,44 (s, 1H) ; 7,31 (s, 1H).

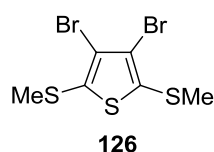
¹³C NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ -0,5 ; 21,3 ; 121,8 ; 134,9 ; 135,0 ; 144,3.

Formule Chimique : C₈H₁₃BrS₂Si**Masse exacte :** 279,94 g/mol**Poids moléculaire :** 281,31 g/mol

SM (EI): *m/z* 280 ([M]⁺, 18) ; 266 (52) ; 186 (21) ; 137 (100) ; 73 (50).

3,4-Dibromo-2,5-di(méthylthio)thiophène (126)³⁷⁶

A une solution de LTMP (4,4 mmol, 2,2 équ.) dans le THF est ajoutée goutte à goutte une solution de 3,4-dibromothiophène (**122**, 484 mg, 2,0 mmol, 1,0 équ.) dans 4 mL de THF à -20 °C sous atmosphère d'argon. Après 1 h d'agitation à cette température, le DMDS (414 mg, 4,4 mmol, 2,2 équ.) est ajouté à la réaction dans 5 mL de THF à -40 °C. L'hydrolyse du milieu réactionnel est réalisée à la température de piégeage avec H₂O (10 mL) après 1 h d'agitation. La phase aqueuse est alors extraite par l'AcOEt (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄ et les solvants sont évaporés. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice dans un mélange d'éluant cyclohexane/acétate d'éthyle-8/2 pour fournir 535 mg (80%) du produit **126** sous la forme d'un solide jaune.



Formule Chimique : C₆H₆Br₂S₃

Masse exacte : 331,80 g/mol

Poids moléculaire : 334,11 g/mol

Rendement : 80%

Aspect : Solide jaune

¹H NMR (250 MHz CDCl₃, ppm) δ 2,47 (s, 6H).

¹³C NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ 19,9 ; 117,8 ; 134,3.

SM (EI): *m/z* 334 ([M]⁺, 82) ; 321 (100) ; 317 (61) ; 113 (28) ; 239 (16) ; 45 (11).

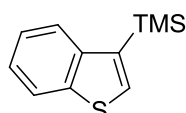
5-5.3. Fonctionnalisation à partir du 3-bromobenzo[*b*]thiophène 84e**3-(Triméthylsilyl)benzo[*b*]thiophène (127a)**^{377, 378}

A -80 °C, une solution de 3-bromobenzo[*b*]thiophène (**84e**, 2,0 mmol, 1,0 équ.) dans 3 mL de THF est ajoutée à une solution de *t*-BuLi (2,4 mL, 4,0 mmol, 2,0 équ.) dans 5 mL de THF sous atmosphère d'argon. Après 1 heure d'agitation à cette température, le chlorotriméthylsilane (478 mg, 4,4 mmol, 2,2 équ.) est ajoutée au milieu dans 4 mL de THF et l'agitation est poursuivie à -20°C pendant 1 h. L'hydrolyse est réalisée à la même température par H₂O (10 mL). La phase aqueuse est alors extraite par l'AcOEt (3x10 mL). Après séchage (MgSO₄) et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice dans l'hexane conduire au thiophène **127a** (396 mg, 96%) sous la forme d'une huile incolore.

³⁷⁶ Thanh Tùng, D.; Thanh Tuấn, D.; Rasool, N.; Villinger, A.; Reinke, H.; Fischer, C.; Langer, P. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1595-1609.

³⁷⁷ Yoshida, J.-I.; Muraki, K.; Funahashi, H.; Kawabata, N. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3996-4000.

³⁷⁸ Chan, J. C.-H.; Lam, W. H.; Yam, V. W.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16994-16997.



127a

Formule Chimique : C₁₁H₁₄SSi

Masse exacte : 206,06 g/mol

Poids moléculaire : 206,38 g/mol

Rendement : 96%

Aspect : Huile incolore

¹H NMR (200 MHz CDCl₃, ppm) δ 0,32 (s, 9H) ; 7,19-7,28 (m, 2H) ; 7,50 (s, 1H) ; 7,75-7,92 (m, 2H).

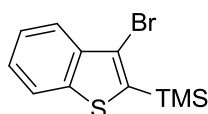
¹³C NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ -0,3 ; 122,4 ; 123,5 ; 124,1 ; 124,2 ; 132,7 ; 141,2 ; 142,1 ; 142,5.

SM (EI): *m/z* 206 ([M]⁺, 24) ; 191 (100) ; 95 (12).

Procédure de métallation du 3-bromobenzo[*b*]thiophène 84e avec le LDA : A une solution de LDA (2,2 mmol, 1,1 éq.) dans le THF est ajoutée goutte à goutte une solution de 3-bromobenzo[*b*]thiophène (**122**, 426 mg, 2,0 mmol, 1,0 éq.) dans 3 mL de THF à 0 °C sous atmosphère d'argon. Après 30 min. d'agitation à cette température, l'électrophile approprié (2,2 mmol, 1,1 éq.) est ajouté à la réaction dans 4 mL de THF à -15 °C. Après 1 h d'agitation, l'hydrolyse du milieu est réalisée avec H₂O (10 mL) à la température de piégeage. La phase aqueuse est extraite par l'AcOEt (3x10 mL). Après séchage et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice.

3-Bromo-2-triméthylsilylbenzo[*b*]thiophène (**128a**)³⁷⁹

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec le chlorotriméthylsilane (239 mg, 2,2 mmol, 1,1 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie sur gel de silice est réalisée avec l'hexane comme éluant et conduit à l'obtention du 3-bromo-2-triméthylsilylbenzo[*b*]thiophène **128a** (434 mg, 76%) sous la forme d'une huile incolore.



128a

Rendement : 76%

Aspect : Huile incolore

¹H NMR (200 MHz CDCl₃, ppm) δ 0,37 (s, 9H) ; 7,21-7,30 (m, 2H) ; 7,66-7,73 (m, 2H).

¹³C NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ -0,7 ; 114,5 ; 122,2 ; 123,1 ; 124,5 ; 124,7 ; 125,2 ; 139,8 ; 141,1 ; 142,3.

SM (EI): *m/z* 286 ([M]⁺, 54) ; 271 (77) ; 189 (100) ; 147 (65) ; 135 (16) ; 115 (75) ; 43 (35).

Formule Chimique : C₁₁H₁₃BrSSi

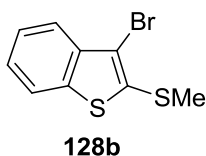
Masse exacte : 283,97 g/mol

Poids moléculaire : 285,28 g/mol

³⁷⁹ Lu, W. D.; Wu, M.-J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 356-362.

3-Bromo-2-(méthylthio)benzo[*b*]thiophène (128b)

Le produit est préparé suivant le mode opératoire décrit précédemment avec le diméthylsulfure (207 mg, 2,2 mmol, 1,1 éq.) comme électrophile. La purification par chromatographie sur gel de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle – 9/1 comme éluant et conduit à l'obtention du 3-bromo-2-triméthylsilylbenzo[*b*]thiophène **128b** (368 mg, 76%) sous la forme d'une huile jaune.



Formule Chimique : C₉H₇BrS₂

Masse exacte : 257,92 g/mol

Poids moléculaire : 259,19 g/mol

Rendement : 71%

Aspect : Huile jaune

¹H NMR (250 MHz CDCl₃, ppm) δ 2,63 (s, 3H) ; 7,36-7,45 (m, 2H) ; 7,72-7,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H).

¹³C NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ 19,0 ; 121,9 ; 122,7 ; 123,2 ; 125,1 ; 125,3 ; 136,5 ; 139,8 ; 140,5.

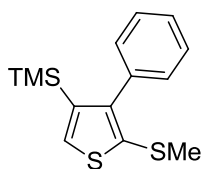
SM (EI): *m/z* 260 ([M]⁺, 86) ; 243 (67) ; 164 (100) ; 120 (48) ; 82 (24) ; 69 (34) ; 45 (30).

5-5.4. Essais préliminaires de couplage des thiophènes et benzothiophènes fonctionnalisés

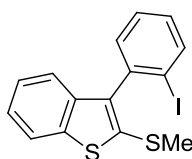
Procédure générale: A -80 °C, le thiophène ou benzothiophène (**125**, **128a** ou **b**, 2,0 mmol, 1,0 éq.) désiré est ajouté dans 3 mL de toluène à une solution de *t*-BuLi (2,4 mL, 4,0 mmol, 2,0 éq.) dans le toluène (5 mL) sous argon. Après agitation pendant 1 h dans ces conditions, KCl (745 mg, 10 mmol, 5,0 éq.) est ajouté au milieu réactionnel suivi de l'addition du DME (**L1A**, 0,82 mL, 8,0 mmol, 4,0 éq.) à la même température après 5 min. La température est laissée revenir à -50 °C pendant 45 min. avant que l'addition du précurseur d'aryne (**90a** ou **b**, 2,4 mmol, 1,2 éq.) dans le toluène (4 mL) ne soit réalisée. L'agitation est poursuivie dans ces conditions pendant 2 h avant hydrolyse par H₂O (10 mL) à la température de couplage. La phase aqueuse est extraite par l'AcOEt (3x10 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄. Après évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne.

Triméthyl(5-(méthylthio)-4-phénylthiophèn-3-yl)silane (130b)

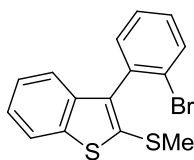
Le produit est préparé à partir du (4-bromo-5-(méthylthio)thiophèn-3-yl)triméthylsilane (**125**, 562 mg, 2,0 mmol, 1,0 éq.) suivant le mode opératoire décrit précédemment avec le 1-bromo-2-iodobenzène (**90b**, 679 mg, 2,4 mmol, 1,2 éq.) comme précurseur d'aryne. La purification par chromatographie sur gel de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle-9/1 comme éluant et conduit à l'obtention du triméthyl(5-(méthylthio)-4-phénylthiophèn-3-yl)silane **130b** (228 mg, 41%) sous la forme d'une huile rosâtre.

**130b****Formule Chimique :** C₁₄H₁₈S₂Si**Masse exacte :** 278,06 g/mol**Poids moléculaire :** 278,51 g/mol**Rendement :** 41%**Aspect :** Huile rosâtre**¹H NMR (250 MHz CDCl₃, ppm)** δ 0,32 (s, 9H) ; 2,54 (s, 1H) ; 7,15-7,59 (m, 6H).**¹³C NMR (250 MHz CDCl₃, ppm)** δ -0,02 ; 22,9 ; 126,7 ; 127,8 ; 129,6 ; 134,6 ; 136,0 ; 137,9 ; 141,2 ; 143,4.**SM (EI):** *m/z* 264 (66) ; 249 (100) ; 170 (17) ; 73 (26).**3-(2'-Iodophényl)-2-(méthylthio)benzo[b]thiophène (131d)**

Le produit est préparé à partir du 3-bromo-2-(méthylthio)benzo[b]thiophène (**128b**, 516 mg, 2,0 mmol, 1,0 éq.) suivant le mode opératoire décrit précédemment avec le 1-bromo-2-iodobenzène (**90b**, 679 mg, 2,4 mmol, 1,2 éq.) comme précurseur d'aryne. La purification par chromatographie sur gel de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle -9/1 comme éluant et conduit à l'obtention du 3-(2'-iodophényl)-2-(méthylthio)benzo[b]thiophène **131d** (436 mg, 57%) sous la forme d'une huile incolore.

**131d****Formule Chimique :** C₁₅H₁₁I₂S₂**Masse exacte :** 381,93 g/mol**Poids moléculaire :** 382,28 g/mol**Rendement :** 57%**Aspect :** Huile incolore**¹H NMR (200 MHz CDCl₃, ppm)** δ 2,63 (s, 3H) ; 7,03-7,08 (m, 1H) ; 7,32-7,60 (m, 4H) ; 7,73 -7,78 (m, 2H) ; 7,99-8,01 (m, 1H).**¹³C NMR (400 MHz CDCl₃, ppm)** δ 20,0 ; 98,5 ; 123,4 ; 124,8 ; 125,1 ; 125,3 ; 128,1 ; 130,2 ; 132,2 ; 136,0 ; 137,7 ; 139,2 ; 140,1 ; 140,3 ; 143,5.**SM (EI):** *m/z* 382 ([M]⁺, 8) ; 255 (20) ; 240 (100).**3-(2'-Bromophényl)-2-(méthylthio)benzo[b]thiophène (132d)**

Le produit est préparé à partir du 3-Bromo-2-(méthylthio)benzo[b]thiophène (**128b**, 516 mg, 2,0 mmol, 1,0 éq.) suivant le mode opératoire décrit précédemment avec le 1,2-dibromobenzène (**90a**, 566 mg, 2,4 mmol, 1,2 éq.) comme précurseur d'aryne. La purification par chromatographie sur gel de silice est réalisée avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle-9/1 comme éluant et conduit à l'obtention du 3-(2'-bromophényl)-2-(méthylthio)benzo[b]thiophène **132d** (315 mg, 47%) sous la forme d'une huile incolore.



132d

Formule Chimique : C₁₅H₁₁BrS₂

Masse exacte : 333,95 g/mol

Poids moléculaire : 335,28 g/mol

Rendement : 47%

Aspect : Huile incolore

¹H NMR (200 MHz CDCl₃, ppm) δ 2,63 (s, 3H) ; 7,24-7,59 (m, 5H) ; 7,69-7,78 (m, 3H).

¹³C NMR (400 MHz CDCl₃, ppm) δ 20,2 ; 121,8 ; 122,7 ; 124,0 ; 124,5 ; 124,7 ; 127,5 ; 129,2 ; 131,8 ; 132,7 ; 135,9 ; 136,5 ; 137,0 ; 139,5 ; 139,9.

SM (EI): *m/z* 336 ([M]⁺, 15) ; 255 (34) ; 240 (100) ; 163 (11) ; 120 (16).

Titre : Vers le contrôle de la chiralité axiale des (hétéro)biaryles en l'absence de métaux de transition via le couplage Aryne.

Résumé : L'objectif de ce travail de thèse est de développer une nouvelle voie d'accès aux hétérobiaryles à chiralité axiale selon une stratégie de synthèse atropoénantiosélective réalisée en l'absence de métaux de transition. Le projet combine une méthode de construction de la liaison Csp^2 - Csp^2 appelée couplage Aryne, et une approche énantiosélective, le concept ICE (*ionic chiral environment*). Ce concept repose sur la mise en œuvre de ligands chiraux en tant que stabilisants du métal (Li) à partir d'un partenaire de couplage organolithié. L'environnement chiral résultant des agrégats chiraux générés doit permettre d'induire la chiralité lors de l'étape de couplage.

La première partie de ce travail a consisté à développer une version hétérocyclique du couplage Aryne en conditions achirales. Les résultats obtenus à l'issue de cette étude ont permis de relier la nature électronique du partenaire hétérocyclique à sa réactivité dans le couplage. Le thiophène en particulier a fourni de très bons résultats ce qui nous a permis de développer davantage la méthode. La seconde partie de ce travail a eu pour objectif de développer le couplage étudié dans des conditions de solvants adaptées à la formation des agrégats mixtes chiraux envisagés. Cette étude a permis de mettre en évidence l'influence remarquable d'une gamme de plusieurs ligands (polyéthers, polyamines, aminoalcooates,...) et sels (Li, Zn, K,...) sur le couplage développé en solvant apolaire. Par la suite, les conditions de couplages optimales ont été étendues à différents hétérocycles avec succès. En parallèle, des calculs théoriques de la densité fonctionnelle ont permis d'appuyer plusieurs de nos résultats ; ces calculs ont également fourni une analyse détaillée du mécanisme du couplage Aryne. Enfin, la dernière partie de ce manuscrit a concerné le couplage d'un partenaire hétérocyclique encombré des dérivés du thiophène et du benzothiophène.

Mots clés : hétérobiaryle – aryne – lithiation sélective – effet de solvant – effet de sel – chiralité axiale.

Title: Towards the control of heterobiaryl axial chirality in the absence of transition metal via the Aryne coupling.

Abstract: The aim of this thesis work was to provide novel access to axially chiral heterobiaryls following a transition metal free atropoenantioselective synthetic route. This project combines the Csp^2 - Csp^2 Aryne coupling methodology, and an enantioselective approach, the ICE concept (*ionic chiral environment*). This concept relies on the implementation of chiral ligands as metal (Li) stabilizers with organolithium coupling partners. The chiral environment resulting from the chiral aggregates obtained must induce chirality during the coupling step.

The first part of this work aimed to develop an heterocyclic version of the Aryne route in achiral conditions. The results of this study revealed a clear correlation between the electronic nature of the heterocyclic partner and its reactivity in the Aryne coupling. Thiophene, especially, proved to furnish promising results and allowed us to further develop the method. Second part of this work aimed to develop the reaction in the appropriate solvent conditions so that chiral mixed metal aggregates could be envisioned. This study outlined the remarkable effect of external chelating ligands (polyethers, polyamines, aminoalkoxides,...) and salt additives (Li, Zn, K,...) on the aryne coupling reaction in apolar media. The best reaction conditions emerging from this work were then successfully applied to others heterocyclic coupling partners. In parallel, theoretical calculations using density functional theory showed good agreement with experimental work and allowed us to propose mechanistic scheme for the reaction. Last part of this work focused on the reaction of hindered heterocyclic coupling partners with thiophene and benzothiophene derivatives.

Keywords: heterobiaryl – aryne – selective lithiation – solvent effect – salt effect – axial chirality.