



HAL
open science

Étude et développement d'outils organométalliques polaires : synthèse d'hétéroaryl-lactones fusionnées

Lynda Hammas

► **To cite this version:**

Lynda Hammas. Étude et développement d'outils organométalliques polaires : synthèse d'hétéroaryl-lactones fusionnées. Chimie. Université de Lorraine, 2023. Français. NNT : 2023LORR0203 . tel-04634058

HAL Id: tel-04634058

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-04634058v1>

Submitted on 24 Jan 2025

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.



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

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 bibliothèque : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

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>



École Doctorale C2MP
(Chimie – Matériaux – Mécanique - Physique)

Thèse

Présentée pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Mention : Chimie

Lynda HAMMAS

Etude et développement d'outils organométalliques polaires : synthèse d'hétéroaryl-lactones fusionnées

Soutenance publique le 16 novembre 2023 devant le jury suivant

Rapporteurs :	M. Morgan DONNARD	Chargé de recherche HDR, Université de Strasbourg
	M. Julien LEGROS	Directeur de recherche, Université de Rouen
Examineurs :	M ^{me} Anne-Sophie CASTANET	Professeur des Universités, Université du Maine
Président du jury :	M. Philippe GROS	Directeur de recherche, Université de Lorraine
Directrice :	M ^{me} Corinne COMOY	Maître de conférences HDR, Université de Lorraine
Co-directrice :	M ^{me} Sabrina TOUCHET	Maître de conférences, Université de Lorraine



École Doctorale C2MP
(Chimie – Matériaux – Mécanique - Physique)

Thèse

Présentée pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Mention : Chimie

Lynda HAMMAS

Etude et développement d'outils organométalliques polaires : synthèse d'hétéroaryl-lactones fusionnées

Soutenance publique le 16 novembre 2023 devant le jury suivant

Rapporteurs :	M. Morgan DONNARD	Chargé de recherche HDR, Université de Strasbourg
	M. Julien LEGROS	Directeur de recherche, Université de Rouen
Examineurs :	M ^{me} Anne-Sophie CASTANET	Professeur des Universités, Université du Maine
Président du jury :	M. Philippe GROS	Directeur de recherche, Université de Lorraine
Directrice :	M ^{me} Corinne COMOY	Maître de conférences HDR, Université de Lorraine
Co-directrice :	M ^{me} Sabrina TOUCHET	Maître de conférences, Université de Lorraine

L2CM - Laboratoire Lorrain de Chimie Moléculaire – UMR 7053
Faculté des Sciences et Technologies, Université de Lorraine
B.P. 70239, 54506 Vandœuvre-lès-Nancy

Remerciements

Ce travail de thèse a été mené au sein de l'équipe *Hétérocycles et Matériaux Fonctionnels* (HéMaF) du Laboratoire Lorrain de Chimie Moléculaire (L2CM). Je tiens donc tout d'abord à remercier le Pr Andreea PASC, actuelle directrice du laboratoire pour m'avoir accueillie durant cette thèse.

J'adresse ma gratitude la plus sincère à la vice-présidente de l'Université de Lorraine M^{me} Clotilde BOULANGER pour le financement LUE-international de mon séjour en Ecosse au sein de l'Université de Strathclyde dans le cadre du dispositif DrEAM, ainsi que M^{me} Claire BACHETER pour sa réactivité et son aide lors de l'organisation de mon voyage.

Je tiens à exprimer mes remerciements au Dr. Morgan DONNARD et au Dr. Julien LEGROS pour avoir accepté la tâche exigeante de rapporteurs de cette thèse, ainsi qu'au Pr. Anne-Sophie CASTANET pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Je souhaite adresser mes remerciements les plus profonds au Dr. Philippe GROS pour sa participation à mon jury de thèse ainsi que pour son soutien qui m'a été très précieux.

Je tiens également à exprimer mes sincères remerciements au Pr. Sylvie CONDON et au Dr. Morgan CORMIER d'avoir participé à mon comité de suivi de thèse de première et deuxième années. Leur expertise et leurs conseils ont été précieux pour l'avancement de mon travail.

I extend my heartfelt gratitude to Dr. Charles O'HARA for welcoming me to his laboratory in Glasgow, Scotland. In just two months, I not only managed to obtain the results for Chapter 3 of my PhD but also had the opportunity to experience the Scottish way of life. I want to thank all the people that I met: Michelle, Scott, Feinscha, Beatrice, Anna and Peter. I will never forget the Cheese & Wine afternoons.

Au cours de ces trois années de thèse, j'ai eu la chance exceptionnelle d'être encadrée par le Dr. Corinne COMOY et le Dr. Sabrina TOUCHET. Je tiens à vous exprimer ma plus profonde gratitude pour m'avoir offert l'opportunité de réaliser cette thèse à vos côtés et pour avoir été présentes à chaque étape de ce parcours. J'ai véritablement apprécié travailler et apprendre à vos côtés. D'un point de vue personnel, je tiens à vous remercier pour la confiance que vous m'avez accordée au cours de ces trois années. Vous m'avez permis de gérer mon emploi du temps et d'organiser mon travail selon mes préférences. Je vous suis reconnaissante pour votre patience, vos encouragements et votre compréhension lorsque les choses devenaient difficiles. Ainsi, Corinne et Sabrina, je vous adresse un sincère MERCI pour tout.

Je tiens également à remercier Sandrine ADACH, Fabien LACHAUD, Nadine BARBANNEAU et Pascal LEMIERE de la *Plateforme Synthèse et caractérisation en vue d'application pour la Biologie et les*

Nanomatériaux (SynBioN) pour la synthèse des précurseurs ainsi que pour les analyses GC et HPLC effectuées mais également pour leur grande gentillesse et leur disponibilité. Et Sandrine ta tarte au caramel beurre-salé est juste succulente !

Je remercie aussi chaleureusement François DUPIRE de la *Plateforme MassLor Spectrométrie de masse* pour les analyses GC-MS et HRMS. Un grand merci pour ta gentillesse et ta disponibilité lorsque j'ai eu besoin d'une analyse en urgence.

Je tiens à remercier également les autres membres de l'équipe : Florence DUMARCAY, Phillippe PIERRAT, Alexandre VASSEUR, Sabrina PARANT ainsi que toutes l'équipe Molécules et Systèmes Bioactifs (MolSyBio) pour les moments de convivialité au laboratoire. Merci à toutes les personnes que j'ai pu côtoyer durant ces trois années.

J'aimerais remercier tout particulièrement, les stagiaires de L3 Aline, Marie, Louis et Sam vous êtes géniaux et je vous souhaite une carrière étincelante que ce soit dans le domaine de la chimie ou un autre domaine.

J'aimerais remercier le Dr. Hiba Hussein pour ton soutien et ta gentillesse envers moi.

Je remercie Farah, *my partner in crime* depuis le master. Merci pour ta gentillesse, pour les heures d'appels téléphoniques pour se raconter nos bêtises au labo et pour se soutenir mutuellement et d'ailleurs félicitations pour ta brillante soutenance Dr. Farah DAILI.

Ensuite, je souhaite remercier du fond du cœur mes proches qui ont toujours été là pour moi. Ma Maman, ton amour inconditionnel est ma source de force. Mon père, je suis convaincue que tu es fier de mes réalisations, ce qui me remplit de bonheur. Ma sœur et mes frères, votre soutien indéfectible est précieux, et je vous aime plus que tout et je vous soutiendrai toujours.

Plus que des mots, c'est un profond sentiment d'amour et de reconnaissance que je ressens envers toi. Tu as été mon pilier, mon confident et mon plus grand soutien. Ton inébranlable engagement à mes côtés m'a permis de surmonter les défis de cette thèse et de progresser, MERCI Rémi.

Je ne saurais oublier de mentionner Joelle, Richard, Léa, Jean-Marie, Michelle et Michel pour les délicieux repas de Noël que nous avons partagés ensemble.

Enfin MERCI à Corinne, Florian et Cynthia pour les BBQ à Coust. Qui aurait cru qu'un coin perdu du Berry serait un paradis avec piscine pour nous !

Chacune de ces personnes a contribué à rendre mon parcours unique et m'a aidée à grandir. Je leur suis profondément reconnaissante pour leur présence inestimable dans ma vie.

Tables des matières

Remerciements	1
Tables des matières	3
Abréviations	7
Introduction générale	11
Chapitre 1 : État de l'art sur la chimie organométallique polaire	15
Chapitre 1 : État de l'art sur la chimie organométallique polaire	17
I. Les réactifs organolithiens (RLi)	18
1. Préparations et propriétés	18
2. Métallation par les réactifs organolithiens	19
3. Détermination structurale des organolithiens à l'état solide et en solution : relation structure-réactivité	26
II. Les réactifs organomagnésiens (RMgX)	27
1. Préparations et propriétés	27
2. Métallation par les organomagnésiens	30
3. Détermination structurale à l'état solide et en solution : relation structure-réactivité	34
III. Les complexes magnésiates bimétalliques de type « ate ».....	36
1. Le principe de superbases : le pouvoir magique du LiCKOR	36
2. Les complexes organozincates	38
3. Les complexes organomagnésiates	46
3.1. Préparation des complexes organomagnésiates de lithium	47
3.2. Structure et réactivité des bases <i>Turbo</i> : Grignard, Hauser/Knochel-Hauser	48
3.2.1. Réactifs Turbo Grignard : préparation, structure et réactivité	49
3.2.2. Réactifs Turbo Hauser/Knochel-Hauser : préparation, structure et réactivité	52
3.3. Structure et réactivité des réactifs triorganomagnésiates de lithium	55
Chapitre 2 : Synthèse d'hétéroaryl-lactones fusionnées via une séquence métallation/piègeage électrophile/lactonisation	65
Chapitre 2 : Synthèse d'hétéroaryl-lactones fusionnées via une séquence métallation/piègeage électrophile/lactonisation	67
I. Introduction bibliographique sur les lactones α, β, γ et δ.....	69
1. Quelques généralités sur les α , β , γ et δ -lactones	71
1.1. Les α -lactones	71
1.2. Les β -lactones	72
1.3. Les γ - et δ -lactones	73
1.3.1. Les phthalides	74
1.3.2. Les coumarines	76
2. Focus sur les hétéroaryl-lactones fusionnées	79
2.1. Les pyridine-lactones fusionnées	79
2.1.1. Par iodolactonisation	80
2.1.2. Par cycloaddition hétéro-Diels-Alder intramoléculaire	80
2.1.3. Par condensation et lactonisation intramoléculaire	82
2.2. Les autres hétérolactones fusionnées	85

II. Vers la synthèse d'hétéroaryl-lactones fusionnées : Optimisation de la séquence de métallation d'halogénohétérocycles	89
1. Optimisation de la synthèse des pyridine-lactones fusionnées : métallation par des réactifs mono- et bimétalliques	90
1.1. Métallation des 2-bromo- et 2-iodonicotines d'éthyle par les organolithiens	91
1.2. Métallation des 2-bromo- et 2-iodonicotines d'éthyle par les organomagnésiens	94
1.2.2. Optimisation du nombre d'équivalents d'aldéhyde	101
1.3. Métallation des 2-bromo- et 2-iodonicotines d'éthyle 4a-b par les complexes magnésiates de lithium	103
1.4. Conclusion	107
2. Synthèse d'azaphthalides - Exemplification	108
3. Synthèse d'azaphthalides - Étude de la stéréosélectivité de la séquence	110
4. Extension aux hétérocycles π -excédentaires	112
4.1. Synthèse des précurseurs π -excédentaires	112
4.2. Extension de la séquence : préparation des hétéroaryl-phthalides	117
5. Conclusion	119
Chapitre 3 : Analyse structurale des complexes magnésiates de lithium	123
Chapitre 3 : Analyse structurale des complexes magnésiates de lithium	125
I. Analyse structurale en solution par la technique de la DOSY	125
1. Principe de la RMN diffusionnelle	127
2. Estimation du poids moléculaire	130
2.1. Estimation de la masse moléculaire de macromolécules	130
2.2. Estimation de la masse moléculaire de petites ou grandes molécules dont le poids moléculaire est assez proche	131
2.2.1. Méthode d'étalonnage interne ICC	132
2.2.2. Méthode d'étalonnage externe ECC	132
2.3. Limitation de la DOSY et de l'estimation du poids moléculaire	135
II. Détermination structurale à l'état solide par diffusion des rayons X (DRX)	136
1. Production des rayons X pour la DRX	137
2. Le principe de la DRX	138
3. Les limitations de la DRX	140
4. Conclusion	141
III. Étude des différentes voies de préparation des réactifs bimétalliques organomagnésiates de lithium	142
1. Méthodes A et C (1.0 équivalent de LiCl formé <i>in-situ</i>)	145
1.1. Méthode A - résultats avec le (<i>rac</i>)-BIPHEN	147
1.2. Méthode C - résultats avec le (<i>rac</i>)-BIPHEN	151
1.3. Méthodes A et C - résultats avec le (<i>rac</i>)-BINOL	157
2. Méthodes B et D (sans formation de LiCl <i>in-situ</i>)	167
2.1. Méthode B - résultats avec le (<i>rac</i>)-BIPHEN	169
2.2. Méthode D - résultats avec le (<i>rac</i>)-BIPHEN	174
2.3. Méthodes B et D - résultats avec le (<i>rac</i>)-BINOL	180
3. Comparaison des RMN ^1H des espèces [<i>n</i> -Bu $_3$ MgLi] et [<i>n</i> -Bu $_3$ MgLi.LiCl] selon le mode de préparation	189
4. Conclusion	193
Conclusion générale	197
Experimental part	201
I. General information	201
1. Synthesis and characterization: Ethyl 2-iodonicotinate 4b and ethyl-2-iodothiophene 5b	202

2.	General procedure for the preparation of iodo-heterocycles 5 and 6 ²³⁴	202
2.1.	Ethyl 3-iodobenzofuran-2-carboxylate 5	203
2.2.	Ethyl 3-iodobenzo[b]thiophene-2-carboxylate 6	203
3.	Synthesis and characterization: compounds 10a-l, 22a,f,h,l, 24, 25e,f,h and 26	204
3.1.	General procedure A using <i>n</i> -BuMgCl as metalation agent	204
3.2.	General procedures B and B' using a bimetallic complex as metalation agent	205
4.	¹ H NMR of <i>n</i> -Bu ₂ Mg in THF- <i>d</i> ₈	216
5.	Synthesis and characterization data of dimer [(BIPHEN) ₂ MgLi ₂]	217
6.	¹ H DOSY ECC-MW (DSE) estimation of species at 25 °C in THF- <i>d</i> ₈ with internal reference	218
6.1.	For method A with BIPHEN	218
6.2.	For method C with BIPHEN	218
6.3.	For method A and C with BINOL	218
6.4.	For method B with BIPHEN	218
6.5.	For method D with BIPHEN	219
6.6.	For method B and D with BINOL	219
Liste des figures		220
Liste des schémas		223
Liste des tableaux		226
Liste des références		227

Abréviations

A B C D

ABNO : Azabicyclo[3.3.1]nonane *N*-oxyl
APTS : Acide *para*-toluène sulfonique
BINAP : 2,2'-Bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
°C : Degré Celcius
CCM : Chromatographie sur Couche Mince
CIPE : Effets de proximité induits par des complexes
***cis*-DMP** : *Cis*-diméthylpipéridine
CS : Sphères compactes
CSI-MS : Spectrométrie de masse par ionisation à froid
D : Coefficient de diffusion
D-A : Diels-Alder
DABCO : 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU : 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-5-ène
DCC : 1,3-Dicyclohexylcarbodiimide
DCE : Dichloroéthane
DCM : Dichlorométhane
DFT : Théorie de densité fonctionnelle
DMAE : 2-(Diméthylamino)éthanol
DMF : Diméthylformamide
DMSO-*d*₆ : Diméthylsulfoxyde deutéré
DNP : Polarisation dynamique nucléaire
DoM : *Ortho*-métallation dirigée
DOSY : Spectroscopie de diffusion ordonnée
DIA : *Dis*opropylamine
DSE : Sphère dissipée et ellipsoïde
DrEAM : Doctor Explore and Achieve More
DRX : Diffraction des Rayons X

E F G H

ee : Excès énantiomérique
E⁺ : Électrophile
ECC : Courbe d'étalonnage externe
ED : Disque expansé
Eq. : Équivalent(s)
GC-MS : Chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
GD : Groupement directeur
GF : Groupement fonctionnel
h : Heure(s)
Het : Hétérocycle
HMDS : Hexaméthylidisilazane
HMPT : Hexaméthylphosphotriamide
HRMS : Spectrométrie de masse haute résolution

I J K L

ICC : Courbe d'étalonnage interne

IR : Infrarouge

KHMDS : Potassium hexaméthylidisilazane

kcal : Kilo calories

kV : Kilo volt

L : Ligand(s)

LDA : Lithium diisopropylamine

LHMDS : Lithium hexaméthylidisilazane

LiCKOR : Alcoxyde de lithium potassium

LiDMAE : 2-(Diméthylamino)éthanolate de lithium

LTMP : Lithium tétraméthylpipéridine

M N O P

MCC : Courbe de calibration fusionnée

MD_w : Densité molaire de Van Der Waals

MM : Masse moléculaire

min : Minute(s)

mol : Mole

Mp : Point de fusion

ND : non détecté

NHC : Carbène *N*-hétérocyclique

NIS : *N*-iodosuccinimide

PCS : purely carbon species

α-PDM : Métallation α-pyridinodirigée

PFG-SE : écho-spin par gradient de champs pulsé

PFG-STE : écho-spin stimulé par gradient de champs pulsé

PM : Poids moléculaire

PMDTA : Pentaméthyl-diéthylène-triamine

PPQ : Poly(phénylquinoline)

R S T U

R_f : Rapport frontal

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

(R,R)-TADDOL : (4*R*,5*R*)-2,2-Diméthyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -
tétraphényldioxolane-4,5-diméthanol

RPE : Résonance Paramagnétique de l'Electron

R.-U. : Royaume-Uni

rt : room temperture

(S)-BINOL : (S)-(-)-1,1'-Binaphthalène-2,2'-diol

(S)-BIPHEN : (S)-(-)-5,5',6,6'-Tétraméthyl-3,3'-di-*t*-
butyl-1,1'-biphényl-2,2'-diol

SE_{Ar} : Substitution électrophile aromatique

SN_{Ar} : Substitution nucléophile aromatique

t : Temps (durée)

T : Température

TA : Température ambiante

TBPA⁺ : Hexachloroantimonate tris(*p*-
bromophényl)amine

TEMPO : 2,2,6,6-Tétraméthyl-1-pipéridinyloxy

THF : Tétrahydrofurane

TMEDA : *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine

TME : Transfert mono-électronique

TMP : 2,2,6,6-Tétraméthylpipéridine

TMS : Tétraméthylsilane

UV : Ultraviolets

Introduction générale

La chimie des hétérocycles représente une branche à part entière de la chimie organique de synthèse du fait de son importante présence dans différents domaines comme, par exemple, celui de la chimie médicinale. En effet, la plupart des chromophores biologiquement actifs sont constitués d'entités hétérocycliques naturelles ou synthétiques. De plus, l'un des avantages des hétérocycles est leur grande diversité, ce qui permet d'obtenir une large gamme de composés présentant des propriétés très variées : thérapeutiques, électroluminescentes, fluorescentes, ... (**Figure 1**).

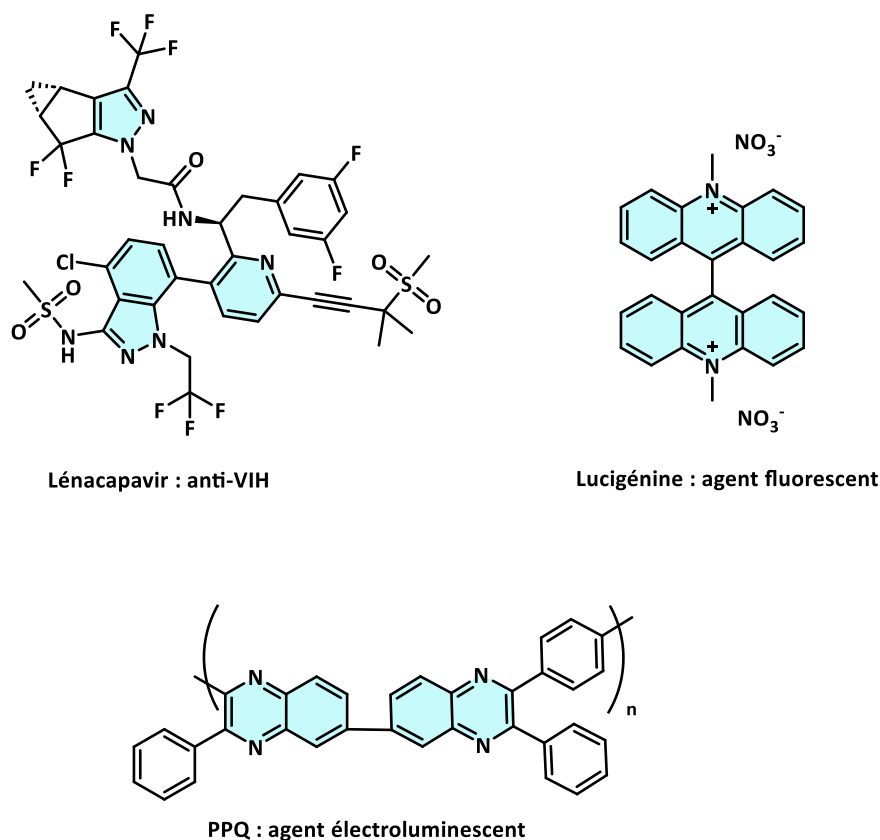


Figure 1 : Exemples d'hétérocycles fusionnés et leurs propriétés.¹

¹ a) O'Brien, D.; Bleyer, A.; Bradley, D. D. C.; Meng, S. *Synth. Met.* **1996**, *76*, 105-108. b) Maskiewicz, R.; Sogah, D.; Bruce, T. *C. J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5347-5354. c) Link, J. O.; Rhee, M. S.; Tse, W. C.; Zheng, J.; Somoza, J. R.; Rowe, W.; Begley, R.; Chiu, A.; Mulato, A.; Hansen, ; Singer, E.; Tsai, L. K.; Bam, R. A.; Chou, C. H.; Canales, E.; Brizgys, G.; Zhang, J. R.; Li, J.; Graupe, M.; Morganelli, P.; Liu, Q.; Wu, Q.; Halcomb, R. L.; Saito, R. D.; Schroeder, S. D.; Lazerwith, S. E.; Bondy, S.; Jin, D.; Hung, M.; Novikov, N.; Liu, X.; Villaseñor, A. G.; Cannizzaro, C. E.; Hu, E. Y.; Anderson, R. L.; Appleby, T. C.; Lu, B.; Mwangi, J.; Licican, A.; Niedziela-Majka, A.; Papalia, G. A.; Wong, M. H.; Leavitt, S. A.; Xu, Y.; Koditek, D.; Stepan, G. J.; Yu, H.; Pagratis, N.; Clancy, S.; Ahmadyar, S.; Cai, T. Z.; Sellers, S.; Wolckenhauer, S. A.; Ling, J.; Callebaut, C.; Margot, N.; Ram, R. R.; Liu, Y. P.; Hyland, R.; Sinclair, G. I.; Ruane, P. J.; Crofoot, G. E.; McDonald, C. K.; Brainard, D. M.; Lad, L.; Swaminathan, S.; Sundquist, W. I.; Sakowicz, R.; Chester, A. E.; Lee, W. E.; Daar, E. S.; Yant, S. R.; Cihlar, T. *Nature*, **2020**, *584*, 614-618.

L'une des thématiques de notre équipe concerne la chimie organométallique polaire avec le développement d'outils organométalliques et de séquences réactionnelles visant à la préparation mais aussi la fonctionnalisation choisie d'hétérocycles, avec une attention particulière portée au contrôle des sélectivités.

Ainsi, l'objectif de mon travail de thèse a été de développer la synthèse de divers hétérocycles fusionnés porteurs de plusieurs hétéroatomes de nature différente, et plus particulièrement d'hétéroaryl-lactones fusionnées substituées, analogues azotés aussi bien qu'oxygénés ou soufrés des phthalides, et ce, à partir de précurseurs simples. Pour ce faire, nous nous sommes concentrées sur l'élaboration de séquences réactionnelles monotopes, originales et sélectives, avec, comme étape clé, une réaction de métallation impliquant des réactifs organomono- ou bimétalliques polaires dont l'efficacité a pu être étudiée et comparée.

Ainsi, nos travaux se sont articulés autour de deux axes (**Schéma 1**) :

- (i) La mise au point d'une voie d'accès à des (hétéro)aryl-lactones fusionnées impliquant une étape de métallation par réaction d'échange halogène/métal d'*ortho*-halogéno(hétéro)aryl esters réalisée avec des réactifs organométalliques polaires monométalliques [R-M', organolithiens ou organomagnésiens] ou bimétalliques [R₃MM', magnésiates de lithium], suivi d'un piégeage électrophile de l'intermédiaire métallé par un aldéhyde puis d'une cyclisation subséquente.
- (ii) Les dérivés organomagnésiates de lithium sont des systèmes complexes résultant de l'association d'un lithien et d'un réactif de Grignard, et peuvent être représentés sous forme d'espèces en équilibre. Pour une meilleure analyse de la relation structure-réactivité de ces magnésiates [R₃MM'], le deuxième axe de mon projet de thèse s'est concentré sur l'identification de ces espèces présentes dans le milieu, en fonction de leurs modes de préparation. Ce travail, basé sur la spectroscopie de la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) et la Diffraction des Rayons X (DRX), a été réalisé dans le cadre du programme DrEAM (Doctor Explore and Achieve More) de mobilité des doctorants de l'Université de Lorraine au sein de l'équipe du Dr. C. O'Hara, de l'Université de Strathclyde (Ecosse, R.-U.) avec lequel notre équipe a développé une collaboration de longue date.

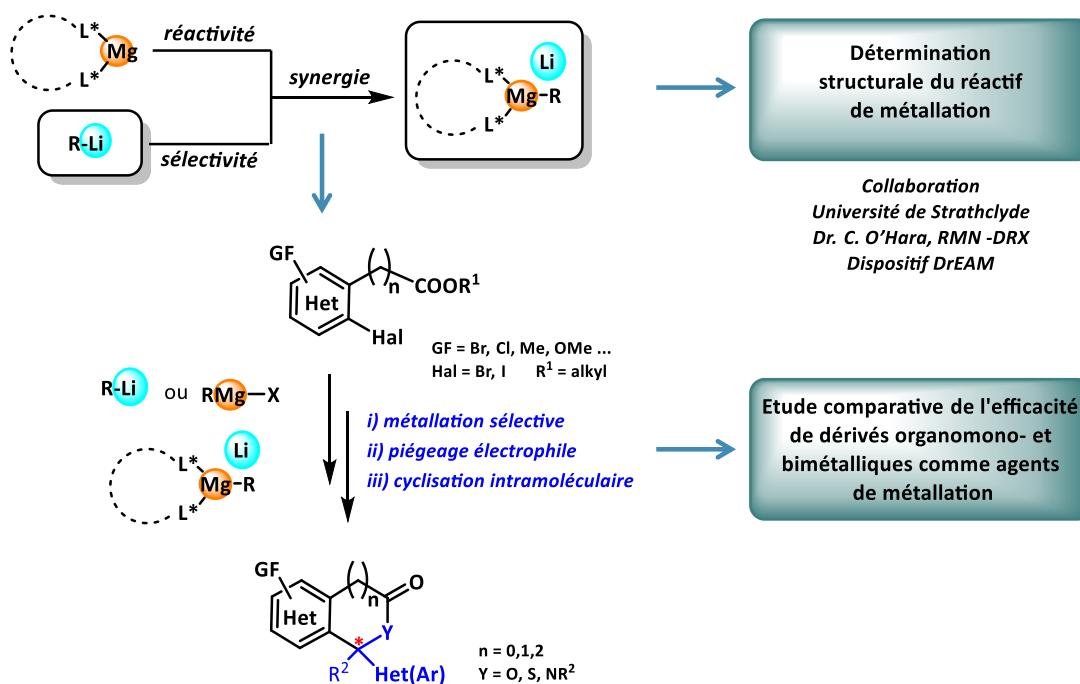


Schéma 1 : Les réactifs organométalliques polaires : des outils puissants pour la synthèse et la fonctionnalisation d'hétérocycles.

Mon manuscrit de thèse s'articule ainsi autour de trois grandes parties :

- Le premier chapitre de bibliographie est consacré à la chimie organométallique polaire, avec quelques rappels concernant les dérivés organolithiens et organomagnésiens puis la préparation et la réactivité des complexes « ates » est reportée.

- Le deuxième chapitre présente le cœur du travail de recherche de ce projet de thèse avec une étude méthodologique permettant d'évaluer l'efficacité des différents systèmes basiques cités dans une réaction de métallation d'halogénoesters hétérocycliques, qu'ils soient π -déficitaires (substrat pyridinique) ou π -excédentaires (benzofurane ou (benzo)thiophène) et ce, afin d'apprécier l'influence de la nature des substrats, appauvris ou enrichis en électrons, sur la séquence élaborée. L'extension des séquences mises au point a conduit à la préparation d'une large gamme d'hétéroaryl-lactones fusionnées. L'adaptation de la séquence en série chirale est également présentée avec le développement de complexes ates associés à des ligands chiraux.

- Enfin, les systèmes basiques de type organomagnésiates peuvent exister dans le milieu réactionnel sous différentes espèces en équilibre. Le dernier chapitre est l'occasion d'élucider sous quelles formes se trouve le système basique en fonction de son mode de préparation et des ligands qui lui sont associés, et d'évaluer son efficacité dans une réaction modèle (Mobilité DrEAM/collaboration avec le Dr. C. O'Hara de l'Université de Strathclyde).

La conclusion générale du manuscrit tire enfin les enseignements de nos travaux et dresse les perspectives que ces derniers ouvrent.

Chapitre 1 : État de l'art sur la chimie organométallique polaire

Chapitre 1 : État de l'art sur la chimie organométallique polaire

Depuis plusieurs décennies, notre laboratoire a acquis une solide expertise dans le domaine de la chimie organométallique polaire, principalement grâce aux travaux concernant les organolithiens. Cette expertise a été développée grâce à un héritage conséquent dans ce domaine légué par plusieurs chimistes organiciens de renom : Reformatsky (Zn),² Barbier et Grignard (Mg),³ Schorigin (Na),⁴ puis Gilman et Wittig (Li).⁵

La réaction de métallation par des agents organométalliques polaire est apparue dans les années 30 et consiste à former une liaison C-Métal dont le caractère de ionicité varie en fonction de la nature du métal (caractère ionique beaucoup plus marqué avec Li, K et Na, et liaison partiellement ionique avec Zn et Mg). La préparation de cette liaison C-Métal implique la formation d'un centre de type carbanion avec inversion de polarité (umpolung)⁶ à partir de substrats le plus souvent hydrogénés ou halogénés. La maîtrise de cette transformation a permis un développement remarquable en synthèse organique et reste aujourd'hui encore, un outil de synthèse incontournable (**Schéma 2**).

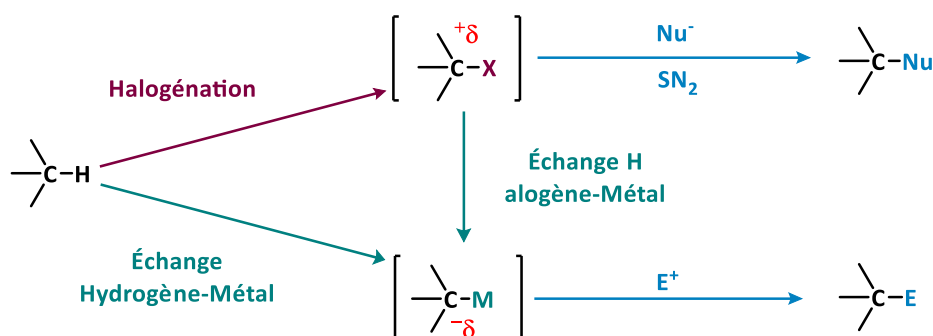


Schéma 2 : Formation de carbanions par déprotonation et par échange halogène/métal.

Dans la suite de ce chapitre, après quelques rappels non exhaustifs concernant la préparation, la réactivité ainsi que l'utilisation des organolithiens et des organomagnésiens pour la métallation de noyaux pyridiniques nus ou fonctionnalisés, nous avons choisi de proposer une présentation des complexes bimétalliques de type *ates*, en abordant le concept de synergie ainsi que leurs modes de préparation, leur réactivité et leur utilisation dans la chimie moderne.

² Reformatsky, S. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 1210-1211.

³ «The Nobel Prize in Chemistry 1912»: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1912/summary/> consulté le 25/03/2023.

⁴ a) Schorigin, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, *41*, 2723-2728. b) Schorigin, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 1938-1942.

⁵ a) Gilman, H.; Bebb, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 109-112. b) Wittig, G.; Fuhrmann, G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1940**, *73*, 1197-1218.

⁶ a) Wittig, G.; Davis, P.; Koenig, G. *Chem. Ber.* **1951**, *84*, 627-632. b) Wittig, G.; Closs, G.; Mindermann, F. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1955**, *594*, 89-118.

I. Les réactifs organolithiens (RLi)

1. Préparations et propriétés

Les réactifs organolithiens, espèces comportant une liaison polarisée C-Li, sont des composés organométalliques parmi les plus utilisés en synthèse organique, comme par exemple les *n*-BuLi, *s*-BuLi, *t*-BuLi. Ils sont commercialement disponibles en solution, pour les plus courants, mais ils sont également faciles à préparer. Pour cela, il existe deux méthodes principales :⁷

- **Par remplacement réducteur** : il s'agit de l'insertion directe du lithium métallique au degré d'oxydation (0) Li⁰ qui est principalement réalisée dans une liaison C-halogène (C-X) mais peut être observée sur d'autres dérivés tels que des dérivés hydrogénés. L'insertion directe se produit alors par le déplacement de l'halogène ou de l'hydrogène, suivi du transfert du groupement alkyle ou aryle vers le centre lithié (**Schéma 3**) ;

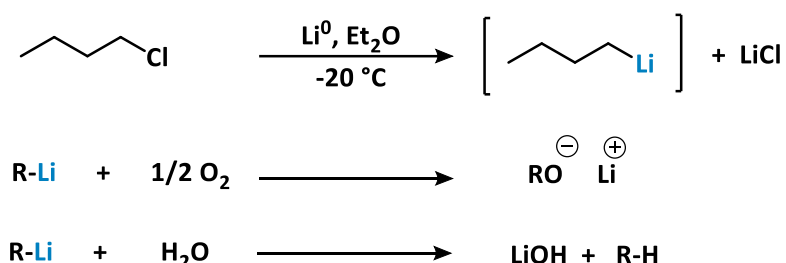


Schéma 3 : Préparation du *n*-BuLi par insertion directe ainsi que l'hydrolyse et l'oxydation de RLi.^{8,9}

- **Par réaction d'échange** : une base lithiée (commerciale telle que *n*-BuLi ou préparée au préalable) est utilisée, le plus couramment, dans une réaction d'échange halogène/lithium (principalement à partir des dérivés iodés ou bromés) ou hydrogène/lithium (déprotonation) afin de générer un nouveau composé organolithié. Notons que des réactions d'échange sont également envisageables sur des dérivés porteurs de liaisons C-Métal (*e.g.* Sn/Li)¹⁰ ou C-hétéroatomes (*e.g.* S/Li).¹¹

De manière générale, la préparation des lithiens nécessite de prendre quelques précautions. Les conditions de préparation doivent être sous atmosphère inerte (sous argon ou azote) et à l'abri de l'humidité pour éviter l'hydrolyse ou l'altération de l'organolithien (**Schéma 3**).¹²

⁷ Leroux, F.; Schlosser, M.; Zohar, E.; Marek, I. "The Chemistry of Organolithium Compounds", Wiley, R.-U, **2004**, *1*, 435-493.

⁸ Ziegler, K.; Colonius, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1930**, *479*, 135-149.

⁹ Par exemple : Panek, E. J.; Kaiser, L. R.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3708-3713.

¹⁰ a) Seyferth, D.; Vick, S. C. *J. Organomet. Chem.* **1978**, *144*, 1-12. b) Pereyre, M.; Quintard, J.-P.; Rahm, A. "Tin in Organic Synthesis", Butterworths, London, **1987**, pp. 352. c) Rim, C.; Son, D. Y. *Arkivoc* **2006**, 265-291.

¹¹ Par exemple : 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.

¹² a) Meyers, A. I.; Avila, W. B. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3335-3338. b) Buncl, E.; Durst, T. "In Comprehensive Carbanion Chemistry", Elsevier, Amsterdam, Part B, **1984**, *5*, 107-175. c) Brandsma, L.; Verkruijse, H. D. "Preparative polar organometallic chemistry 1", Springer-Verlag, Berlin, **1987**, *106*, pp. 467. d) Wakefield, B. J. "Organolithium Methods", Academic Press, Inc. London, **1988**, pp. 236.

Par ailleurs, les solvants protiques sont à bannir puisqu'ils conduiraient à la solvolysé de l'organolithien, neutralisant complètement sa réactivité.

Dû à la différence d'électronégativité entre le carbone (2.55) et le lithium (0.98), la liaison C-Li est polarisée avec un caractère ionique de 43 %. Ainsi, les réactifs organolithiens peuvent jouer un rôle de bases fortes ($pK_a \sim 48-50$: valeurs théoriques dans H_2O) mais aussi de très bons nucléophiles en réagissant avec diverses fonctions électrophiles (cétones et aldéhydes, esters, imines, ...). Néanmoins leur réactivité dépend de multiples paramètres dont le principal est, sans nul doute, le degré d'agrégation. En solution, les organolithiens s'organisent sous forme d'agrégats plus ou moins gros qui peuvent être classés en 3 types de complexes (**Figure 2**) : les agrégats mixtes, les dimères et les agrégats d'ordre supérieur (clusters et oligomères). Plus le degré d'agrégation des systèmes lithiens est petit, plus ceux-ci sont réactifs. Maîtriser les paramètres qui influencent leur degré d'agrégation (*e.g.* la température, la concentration, l'ajout de sels, l'encombrement stérique, la délocalisation électronique, l'hybridation) permet donc un meilleur contrôle de leur réactivité pour une optimisation des réactions. Un maximum de ces paramètres doit être contrôlé afin de les utiliser de façon optimale.

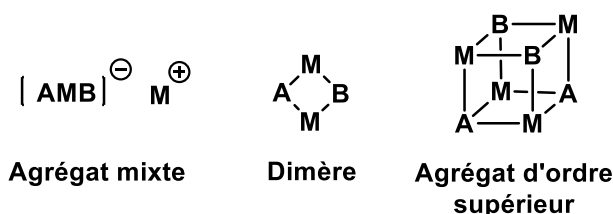


Figure 2 : Les différents types d'agrégats en solution.

2. Métallation par les réactifs organolithiens

Dans les années 30, avec leurs travaux conduisant à la lithiation régiosélective de l'anisole par action du *n*-BuLi, Wittig et Gilman ont découvert l'*ortho*-métallation, plus communément appelée DoM (Directed *Ortho* Metalation).⁵ Il s'agit d'une lithiation régiosélective par échange H/Li, en position *ortho* d'un groupement fonctionnel dit « directeur » (GD) présent sur le substrat, et ce, par action d'une base lithiée.¹³ Cette *ortho*-métallation s'explique alors par l'effet CIPE (Complex Induced Proximity Effect) dû à la présence du groupement directeur (GD) qui permet, d'une part, de complexer la base lithiée grâce aux hétéroatomes présents sur le GD favorisant ainsi l'approche de l'organolithien vers le substrat et d'autre part, d'augmenter l'acidité de l'atome d'hydrogène en position *ortho* du groupement directeur (**Schéma 4**).¹⁴

¹³ a) Schlosser, M. "Struktur und Reaktivität Polar Organometalle", Springer-Verlag, Berlin, **1973**. b) Wakefield, B. J. "The Chemistry of Organolithium Compounds", Pergamon, Oxford, **1974**. c) Bates, R. B.; Ogle, C. A. "Carbanion Chemistry", Springer-Verlag, Berlin, **1983**.

¹⁴ a) Gschwend, H. W.; Rodriguez, H. R. *Org. React.* **1979**, *26*, 1-360. b) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933. c) Quéguiner, G.; Marsais, F.; Snieckus, V.; Epszajn, J. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1991**, *52*, 187-304. d) Mortier, J.; Vaultier, M. C. *R. Acad. Sci.; Ser. IIc Chim.* **1998**, *1*, 465-478. e) Hartung, C. G.; Snieckus, V. *Mod. Arene Chem.* **2002**, 330-367.

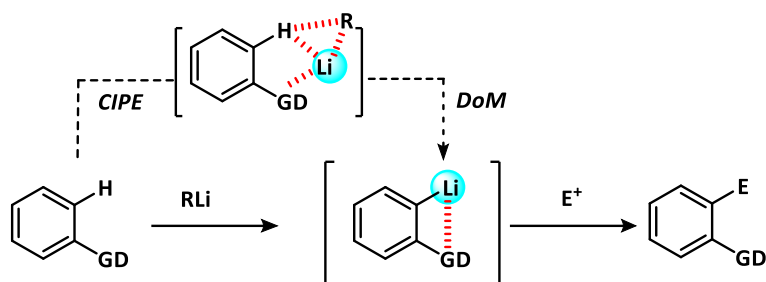


Schéma 4 : Représentations des concepts d'*ortho*-métallation et de l'effet CIPE.

En présence d'une base lithiée peu réactive vis-à-vis d'un substrat, sa réactivité peut être modifiée par l'ajout d'un agent chélatant de type ligand bidentate polyamine (e.g *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine (TMEDA), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO), spartéine) (**Figure 3**).¹⁵ La complexation avec ces agents chélatants permet notamment de diminuer le degré d'agrégation du système lithié et donc augmenter sa réactivité. De plus, l'utilisation de la spartéine permet de former des complexes chélatés asymétriques conduisant à la synthèse de composés chiraux.¹⁶

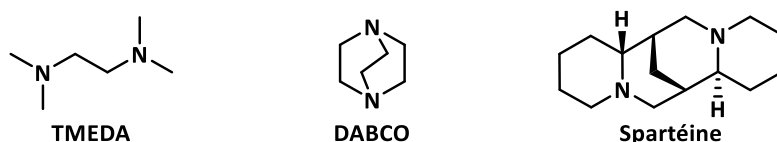
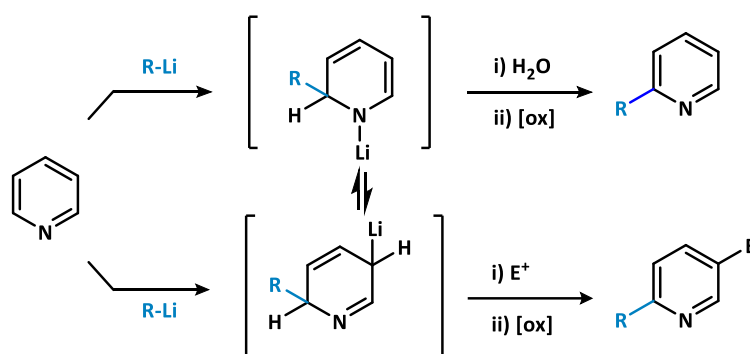


Figure 3 : Exemples de ligands bidentates chélatants des lithiens.

La métallation de systèmes pyridiniques par des alkyllithiens existe dans quelques cas particuliers mais reste très limitée. En effet, des réactions indésirables d'addition nucléophile se produisent fréquemment sur ces hétérocycles pi-déficients, comme l'addition de type Chichibabin¹⁷ observée sur la liaison C=N conduisant à la déaromatation du cycle pyridinique (**Schéma 5**).



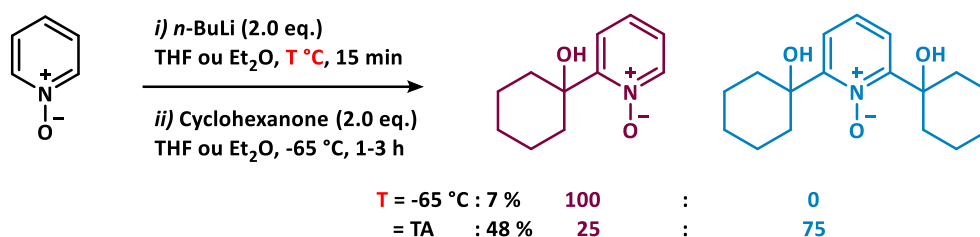
¹⁵ Stucky, G. D. "Stereochemical properties of *N*-chelated alkali metal complexes" in "Polyamine-chelated alkali metal compounds", *Advances in chemistry, Am. Chem. Soc.* Washington, **1974**, chapitre 3, 56-112.

¹⁶ a) Hoppe, D.; Hintze, F.; Tebben, P.; Paetow, M.; Ahrens, H.; Schwerdtfeger, J.; Sommerfeld, P.; Haller, J.; Guarnieri, W.; Kolczewski, S.; Hense, T.; Hoppe, I. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1479-1486. b) Wu, S.; Lee, S.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 715-721. c) Beak, P.; Kerrick, S. T.; Wu, S.; Chu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3231-3239.

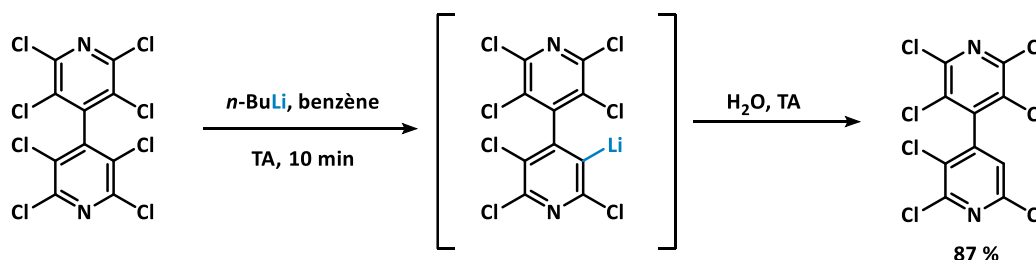
¹⁷ a) Chichibabin, A. E.; Zeide, O. A. *Zh. Russ. Fiz.-Khim. O-va.* **1914**, *46*, 1216-1236. b) Mongin, F.; Quéguiner, G. *Tetrahedron.* **2001**, *57*, 4059-4090.

Schéma 5 : Mécanismes d'addition d'un alkylolithien sur un cycle pyridinique.

Une première façon d'éviter l'addition nucléophile de la chaîne alkyle du *n*-butyllithium est d'augmenter l'acidité des protons en α de l'atome d'azote du cycle pyridinique afin de favoriser la métallation. C'est l'option choisie par Abramovitch *et al.* qui ont étudié la métallation du *N*-oxyde de la pyridine par le *n*-BuLi.¹⁸ L'utilisation des *N*-oxydes de pyridinium permet la métallation sans addition nucléophile de *n*-BuLi sur les positions électrophiles C-2,6 et C-4, cependant ce lithien s'est montré très peu sélectif puisque les rendements sont, dans la plupart des cas, relativement faibles en raison de l'obtention d'un mélange de composés mono- et bifonctionnalisés en positions C-2 et C-6 (**Schéma 6**).


Schéma 6 : Métallation du dérivé *N*-oxyde pyridinium par le *n*-BuLi.

Pour pallier le manque d'efficacité de certaines réactions de déprotonation H/Li, il est également possible d'effectuer une réaction d'échange halogène/lithium en utilisant une base lithiée comme le *n*-BuLi ou le *t*-BuLi. La 2,5-dibromopyridine, par exemple, a été métallée régiosélectivement sur la position-5 *versus* la position-2 en utilisant 1.0 équivalent de *n*-BuLi à -100 °C dans le THF,¹⁹ l'intermédiaire lithié en position-5 étant thermodynamiquement plus stable. Le deuxième exemple cité ici montre l'efficacité d'un échange halogène/Li plus délicat à mener puisqu'il met en œuvre, non pas un atome de brome ou d'iode, mais un atome de chlore, moins réactif pour ce type de réaction. Cependant, dans le cas des dérivés pentachloropyridiniques, la lithiation est observée en position-3 par action du *n*-BuLi dans le benzène à TA. L'hydrolyse de l'intermédiaire lithié a permis d'obtenir l'espèce hydrogénée en position-3 souhaitée avec un très bon rendement de 87 % (**Schéma 7**).²⁰


Schéma 7 : Exemple de lithiation d'un dérivé de pyridine polychlorée par le *n*-BuLi à TA.

¹⁸ a) Abramovitch, R. A.; Saha, M.; Smith, E. M.; Coutts, R.T. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1537-1538. b) Abramovitch, R. A.; Smith, E. M.; Knaus, E. E.; Saha, M. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1690-1696.

¹⁹ Parham, W.E.; Piccirilli, R.M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 257-260.

²⁰ a) Wakefield, B. J. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *99*, 191-197. b) Suschitzky, H.; Wakefield, B. J.; Whitten, J. P. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 2709-2716.

Au cours des dernières décennies, d'autres systèmes basiques ont été développés pour augmenter l'efficacité des lithiations, leur régiosélectivité et limiter les réactions parasites d'attaque nucléophile de type Chichibabin,¹⁷ en particulier sur les systèmes pyridiniques. Ainsi, les amidures de lithium,²¹ principalement le LDA, le LTMP et le LiHMDS, bases encombrées et plus faibles que les alkylolithiens ($pK_a \sim 30-37$: valeurs théoriques dans H_2O), ont alors été développées. Leur préparation est assez simple puisqu'elles sont obtenues par déprotonation par action du n -BuLi à 0 °C dans le THF, à partir d'amines secondaires comme substrats (la diisopropylamine (DIA), la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (TMP) et l'hexaméthylidisilazane (HMDS) respectivement, **Schéma 8**).

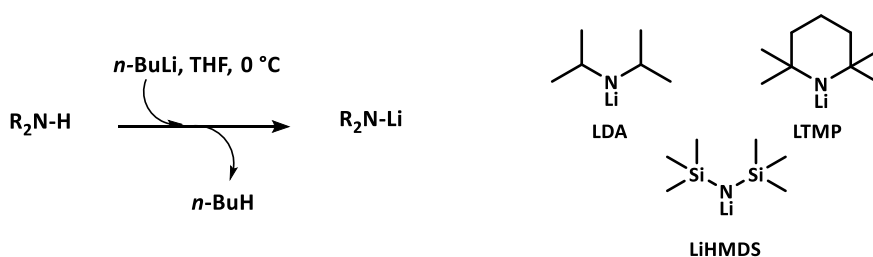


Schéma 8 : Préparation des amidures de lithium : LDA, LTMP et LiHMDS.

Ces bases faiblement nucléophiles sont notamment utilisées pour métaller des systèmes π -déficients telles que les pyridines et les diazines connues pour favoriser les attaques indésirables de type Chichibabin.²² La métallation à des températures relativement basses des dérivés de pyridine ou de diazine substitués à l'aide de bases amidures de lithium est couramment mise en oeuvre, en utilisant des conditions de métallation spécifiquement ajustées en fonction des groupes fonctionnels présents sur l'hétérocycle correspondant.^{17b} Malgré leur efficacité, des problèmes ont été observés. Ainsi, les essais de métallation de la pyridine par le LDA dans l'éther de diéthyle à 25 ou 35 °C ont été réalisés par Clarke *et al.*²³ (**Schéma 9-(1)**). La métallation a alors conduit à la formation unique de la 2,2'-bipyridine probablement *via* un mécanisme de transfert mono-électronique (TME) mis en évidence par des études de Résonance Paramagnétique de l'Electron (RPE).²⁴ Notons que l'ajout d'hexaméthylphosphotriamide (HMPT) utilisé comme stabilisant des espèces radicalaires, permet d'accroître le rendement de l'homocouplage. En utilisant la base LTMP, réactif plus basique, la métallation ne se fait plus d'une manière régiosélective. Il peut également y avoir une compétition entre la réaction de métallation et celle de l'ouverture du cycle pyridinique notamment lorsqu'un excès de base est utilisé. En effet, par la métallation de la 2-bromopyridine par un équivalent de LDA à -60 °C, seul le produit silylé en position-3 a été isolé avec un rendement de 55 %. En revanche lorsque 4.0

²¹ Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933.

²² Par exemple : Turck, A.; Plé, N.; Mongin, F.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4489-4505.

²³ Clarke, A. J.; McNamara, S.; Meth-Cohn, O. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 2373-2376.

²⁴ Newkome, G. R.; Hager, D. C. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 599-601.

équivalents de base sont utilisés, le produit silylé est obtenu avec un rendement de 40 %, en plus du sous-produit ouvert, qui lui, est isolé avec un rendement de 30 % (**Schéma 9-(2)**).^{14c}

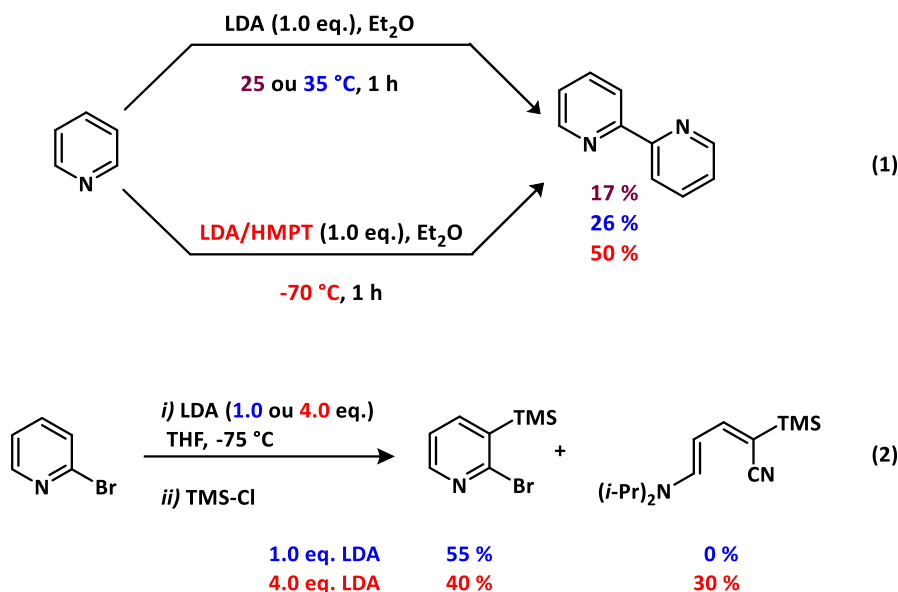


Schéma 9 : Méallation de dérivés de pyridine par le LDA.

Afin d'éviter ces réactions indésirables, l'activation du cycle pyridinique a également été envisagée comme solution, d'une part afin de limiter les réactions d'attaque sur le cycle pyridinique, et d'autre part, cela permet de stabiliser l'intermédiaire lithié le rendant moins réactif ce qui permet la condensation sur l'électrophile sans trace de l'homocouplage. Ainsi,²⁵ Kessar a mis à profit la réactivité des formes activées de la pyridine par des acides de Lewis tel que le trifluoroborate étherate (BF₃/Et₂O) pour conduire une lithiation de la position-2 (**Schéma 10**). L'intermédiaire lithié formé étant stabilisé, il réagit moins rapidement ce qui permet sa condensation sur divers aldéhydes et cétones conduisant aux alcools souhaités avec de bons rendements (75-84 %) sans aucune trace d'homocouplage.

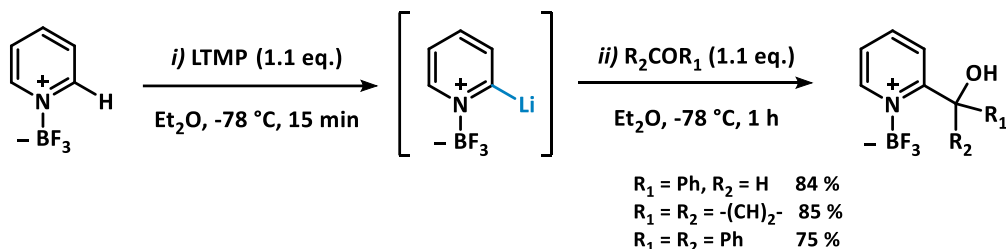


Schéma 10 : Méallation par le LTMP de pyridines activées suivie d'un piégeage électrophile.

²⁵ a) Kessar, S. V.; Singh, P.; Vohra, R.; Kaur, N. P.; Singh, K. N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 568-570. b) Kessar, S. V.; Singh, P.; Singh, K. N.; Dutt, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 570-571.

D'autres agents d'activation²⁶ ont également été utilisés, notamment l'hexafluoroacétone qui permet d'une part d'augmenter l'acidité des protons en position α de la pyridine et d'autre part, de stabiliser l'intermédiaire métallé.²⁷

Ainsi, la métallation de systèmes pyridiniques par les amidures de lithium est réalisée sélectivement sur la position α de la pyridine sans aucune addition de type Chichibabin. Cependant, l'intermédiaire lithié est souvent très réactif ce qui favorise la formation du dimère bipyridine. Pour éviter ce problème, il est nécessaire d'activer la pyridine avant de l'engager dans une réaction de métallation et c'est seulement dans ce cas que l'intermédiaire lithié, plus stable, peut être piégé facilement par divers électrophiles.

En l'absence de groupement *ortho*-directeur, la métallation par les amidures de lithium sur les positions α de l'azote est privilégiée. En revanche, lorsqu'un groupement directeur est présent sur le cycle pyridinique, la métallation par le LDA ou LTMP dans un solvant étheré à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ est réalisée en suivant le principe de la DoM (**Schéma 11**), c'est-à-dire que la métallation s'opère en *ortho* du groupement directeur et ce, même si la position α est libre.

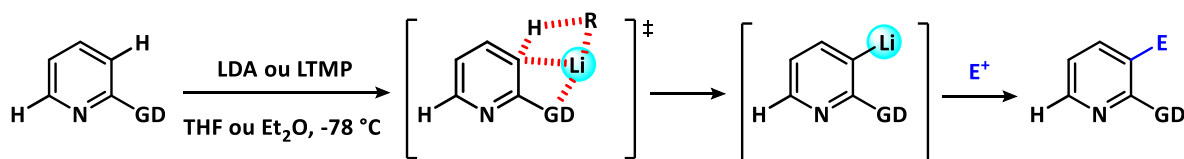


Schéma 11 : *Ortho*-métallation de systèmes pyridiniques substitués par les amidures de lithium.

Afin d'orienter sélectivement la métallation en α de l'azote pyridinique et ce, même en présence d'un groupement directeur sur l'hétérocycle, la superbasse $[n\text{-BuLi/LiDMAE}]$ a été développée par Y. Fort et P. Gros dès 1995.²⁸ Cette superbasse unimétallique combinant le $n\text{-BuLi}$ et le 2-(diméthylamino)éthanolate de lithium (LiDMAE) dans le $n\text{-hexane}$, à basse température, associe un caractère activant anionique grâce à la partie alcoolate de l'amino-alcool et chélatant grâce aux hétéroatomes O et N de l'amino-alcool (**Figure 4**).

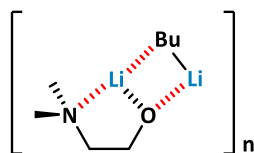


Figure 4 : Structure de la superbasse $[n\text{-BuLi/LiDMAE}]$ dans un solvant apolaire.

²⁶ Davies, S. G.; Shipton, M. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*. **1991**, 3, 501-507.

²⁷ Taylor, S. L.; Lee, D. Y.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155-4156.

²⁸ 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. c) Comoy, C.; Banaszak, E.; Fort, Y. *Tetrahedron* **2006**, 62, 6036-6041. d) Khartabil, H. K.; Gros, P. C.; Fort, Y.; Ruiz-Lopez, M. F. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9393-9402.

La gêne stérique présente autour de l'agrégat de cette superbases rend sa nucléophilie très faible, et de ce fait, l'attaque de type Chichibabin n'est généralement pas observée. Cette α -méallation aussi appelée α -PDM (α -Pyridine Directed Metalation) est spécifique aux composés pyridiniques : elle est possible grâce à la coordination entre l'atome d'azote pyridinique et la superbases lithiée. Rappelons que le solvant utilisé pour ces réactions est un solvant apolaire non complexant (*n*-hexane ou toluène). La formation de l'agrégat intermédiaire (**Schéma 12**) est alors fortement favorisée en raison de l'absence de propriété complexante du solvant et des réactions secondaires solvant-lithiens. En revanche, l'électrophile est ajouté en solution dans le THF afin de casser la structure fortement agrégée de l'intermédiaire lithié et, par conséquent, permettre un meilleur piégeage de l'intermédiaire lithié.

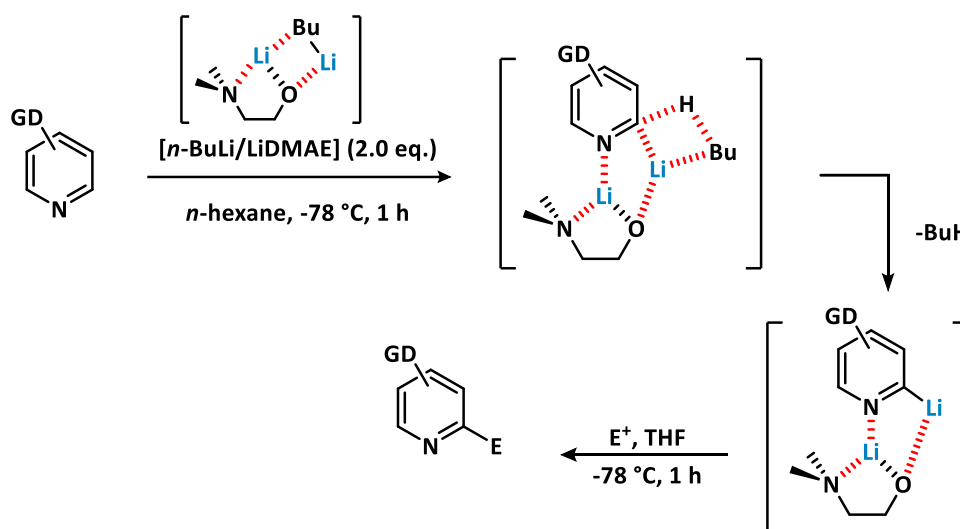


Schéma 12 : α -Lithiation d'une pyridine substituée par la superbases $[n\text{-BuLi/LiDMAE}]$.

Le substrat pyridinique est fonctionnalisé de façon régiosélective en position-6, y compris en présence d'un groupement directeur en position-2. Cette sélectivité particulière et sans précédent présente deux avantages majeurs par rapport aux autres systèmes basiques :

- un rapport basicité/nucléophilie très fort qui permet de lithier la pyridine sans attaque nucléophile sur le noyau pyridinique,
- l'agrégat centré sur l'atome d'azote pyridinique permet la lithiation hautement régiosélective en α de l'atome d'azote et évitant les lithiations dans diverses positions du noyau pyridinique.

3. Détermination structurale des organolithiens à l'état solide et en solution : relation structure-réactivité

La relation structure-réactivité est une caractéristique importante des composés organolithiens. La connaissance de la structure des espèces réactives est cruciale pour l'élucidation des mécanismes réactionnels et la compréhension des sélectivités observées.²⁹ En solution, les organolithiens forment des agrégats différents selon le solvant, la présence d'additifs chélatants, les effets stériques, ...etc. Leur structure peut être déterminée par spectroscopie RMN ¹H, ⁷Li et ¹³C mais également par la cristallographie, et peut être confirmée par des calculs de chimie computationnelle. Ainsi, par exemple, en l'absence d'une base de Lewis pour coordonner le système, le MeLi et le *n*-BuLi adoptent respectivement une structure tétramérique et hexamérique dans les solvants apolaires aprotiques (pentane, *n*-hexane benzène,... **Figure 5**).^{30,31} Dans les deux cas, les structures sont hautement stabilisées notamment par la création de triangles lithiés Li₃ de configuration μ₃ qui interagissent avec les centres carbanioniques des chaînes alkyles *via* des interactions agostiques.³² Quant au diisopropylamine de lithium (LDA), il s'organise sous forme de dimère dans le THF,³³ qui joue, ici, le rôle de chélatant donneur permettant de stabiliser le dimère du LDA.

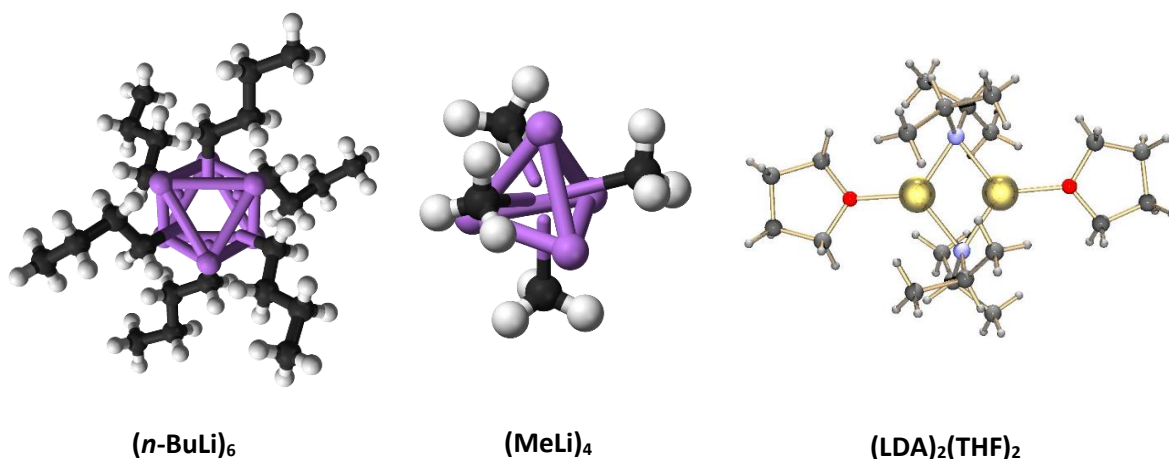


Figure 5 : Exemples de structure en solution de quelques réactifs lithiés.

En raison du degré d'agrégation assez élevé de ces composés, leur réactivité et leur solubilité sont considérablement réduites. La désagrégation par addition de bases de Lewis (caractère donneur) est

²⁹ a) Harisson-Marchand, A.; Mongin, F. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7470-7562. b) Harisson-Marchand, A.; Mongin, F. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7563-7727.

³⁰ a) Lichtenberger, J.; Fleury, J. P.; Barette, B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1955**, 669-680. b) Kresze, G.; Albrecht, R. *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 781-782. c) Kresze, G.; Albrecht, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1962**, *1*, 595-596. d) Albrecht, R.; Kresze, G.; Mlkar, B. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 483-489. e) Lucken, E.A.C.; Weiss, E. *J. Organomet. Chem.* **1964**, *2*, 197-205.

³¹ Kottke, T.; Stalke, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 580-582.

³² Stey, T.; Stalke, D. "Lead Structures in Lithium Organic Chemistry", *PATAI'S Chemistry of Functional Groups*, **2009**, pp. 74.

³³ Williard, P. G.; Salvino, J. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1-3.

alors possible et permet d'augmenter la solubilité mais également de provoquer parfois une augmentation drastique de leur réactivité. Les bases de Lewis les plus communément utilisées sont le TMEDA, le HMPT, le THF ou encore le Et₂O. Ainsi, concernant le tétramère [MeLi]₄, l'ajout de TMEDA, de HMPT ou encore de THF ne modifie pas la structure du lithien qui reste sous forme de tétramère très stable. La base de Lewis se coordine alors juste sur les atomes de lithium mais ne désagrège pas la structure tétramérique.³⁴ En revanche l'addition de (+)-spartéine conduit à la formation du dimère du méthyllithium. En ce qui concerne le *n*-BuLi, l'addition du TMEDA réduit son état d'agrégation en passant d'une forme hexamère à une forme dimère.³⁵

Ainsi, pour conclure cette première partie, nous avons rappelé que les composés organolithiens offrent une réactivité remarquablement élevée. Cependant, dans le cas des composés pyridiniques et/ou lorsqu'une fonction sensible est présente sur la molécule, l'utilisation de lithien simple (*e.g.* *n*-BuLi) présente rapidement des limitations (réaction de Chichibabin et addition nucléophile) conduisant au développement des amidures de lithium et des superbases, espèces moins nucléophiles ou générant des agrégats plus régiosélectifs.

II. Les réactifs organomagnésiens (RMgX)

1. Préparations et propriétés

Tout comme les organolithiens, les réactifs organomagnésiens sont très utilisés en synthèse organique pour la création de liaison C-C. Très souvent notés R-MgX, ils sont également appelés réactifs de Grignard mixtes et ce sont des halogénoalkylmagnésiums où X est un atome d'halogène (Cl, Br ou I). En raison de la différence d'électronégativité entre l'atome de carbone (2.55) et celui de magnésium (1.31), la liaison C-Mg est partiellement ionique (caractère ionique de 35 %) plus faible que celui des dérivés organolithiens. Le carbone devient alors chargé négativement et peut jouer le rôle de nucléophile sur des dérivés électrophiles tels que les dérivés carbonyles. Victor Grignard (1871-1935), lauréat du prix Nobel de chimie en 1912³ pour la découverte ce réactif qui porte son nom, a développé l'addition nucléophile d'un magnésien sur des dérivés carbonyles conduisant, après hydrolyse acide, à la formation d'alcools secondaires ou tertiaires (**Schéma 13**).³⁶ Attention toutefois à ne pas oublier que

³⁴ a) Weiss, E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1501-1523. b) Gessner, V. H.; Däschlein, C.; Strohmam, C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3320-3334.

³⁵ a) Nichols, M. A.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1568-1572. b) Barnett, N. D. R.; Mulvey, R. E.; Clegg, W.; O'Neil, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1573-1574.

³⁶ Grignard, V. « Sur quelques nouvelles combinaisons organométalliques du magnésium et leur application à des synthèses d'alcools et d'hydrocarbures », *C.R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1900**, *130*, 1322-1324.

les réactifs de Grignard sont également des bases très fortes avec des valeurs de pK_a comprises entre 40-60 (valeurs théoriques de pK_a dans H_2O) et très efficaces dans des réactions acido-basiques.

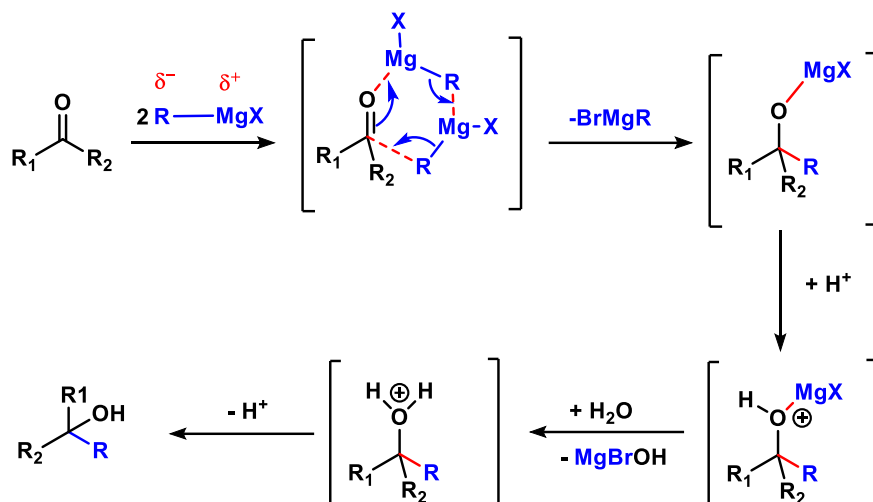


Schéma 13 : Mécanisme d'addition nucléophile d'un magnésien sur un dérivé carbonyle.

Les réactifs de Grignard sont facilement synthétisés à partir d'un dérivé halogéné et du magnésium métallique Mg^0 dans des solvants éthers *via* une addition oxydante (**Schéma 14**).

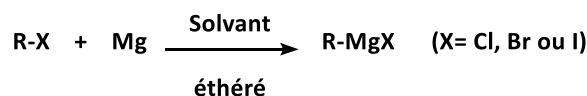


Schéma 14 : Formation de $RMgX$ par insertion du Mg^0 sur un halogénure d'alkyle.

Parfois, le magnésium métallique n'est pas assez réactif vis-à-vis de certains dérivés halogénés et nécessite une activation avant l'addition oxydante. Cette pré-activation peut être obtenue de différentes manières :

- **L'activation mécanique** ³⁷ il s'agit d'une agitation à sec du magnésium métallique sous atmosphère inerte. Cette méthode a montré une grande efficacité puisque le magnésien formé est pur de tout produit parasite.
- **L'activation chimique** ³⁸ nécessite l'utilisation du diiode ou du dibromométhane afin de générer des espèces plus réactives *in-situ* (MgI et $MgBr$) selon un mécanisme radicalaire. L'ajout de I_2 permet de décaper le magnésium métallique, c'est-à-dire retirer la couche d'oxyde de magnésium formée à la surface du métal qui limite la réaction d'insertion.
- **Le magnésium de Rieke** ³⁹ consiste à former une poudre de magnésium très fine et très réactive, par action réductrice de métaux alcalins tels que Li, K et Na dans le THF sur des

³⁷ Baker, K. V.; Brown, J. M.; Hughes, N.; J. Skarnulis, A.; Sexton, A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 698-703.

³⁸ Lai, Y.-H. *Synthesis*, **1981**, *8*, 585-604.

³⁹ a) Rieke, R. D. *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 301-306. b) Rieke, R. D. *Science*, **1989**, *246*, 1260-1264.

dihalogénomagnésiens, afin d'augmenter la surface spécifique du métal et améliorer sa réactivité pour l'étape d'addition oxydative.

L'autre voie pour synthétiser ces espèces organomagnésiennes est d'effectuer un échange halogène/métal en utilisant une base magnésienne commerciale. Cette méthode est souvent utilisée afin de former des magnésiens hautement fonctionnalisés et portant des groupements sensibles. La première réaction d'échange halogène/magnésium a été décrite pour la première fois en 1931 par Prévost *et al.* avec la transformation du bromure de cinnamyle en bromure de cinnamylmagnésium par action de bromure d'éthylmagnésium dans l'éther de diéthylo à 20 °C (**Schéma 15**).⁴⁰

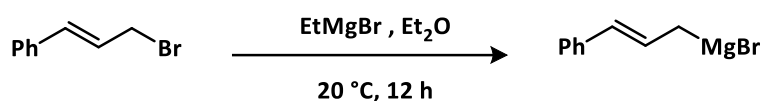


Schéma 15 : Préparation du bromure de cinnamylmagnésium par échange halogène/métal.⁴⁰

Depuis ce premier échange, les chimistes organiciens ne cessent de développer de nouveaux exemples d'échange halogène/magnésium notamment sur des dérivés polyhalogénés. Ceci sera développé au paragraphe suivant (p. 30).

Tout comme pour les organolithiens, la préparation et le stockage des organomagnésiens nécessitent quelques précautions pour assurer leur intégrité : formation et stockage sous atmosphère inerte et à l'abri de l'humidité. Le couplage de type Würtz est parmi les réactions secondaires les plus connues et consiste en un couplage entre deux molécules de magnésien pour former un dimère R-R et [MgX₂]. Afin d'éviter que ce dernier se produise, l'halogénoalcane doit être ajouté goutte à goutte. Les réactifs de Grignard en solution sont sous différentes formes en équilibre appelé *équilibre de Schlenk* comme représenté au **Schéma 16-A**. La position de cet équilibre peut être modifiée par divers facteurs, tels que le choix du solvant, la température de la réaction, la concentration des réactifs de Grignard et la nature des substituants.⁴¹ Par exemple, l'utilisation de solvants étherés est très importante dans la stabilisation des espèces magnésiennes car ils ont tendance à chélater le métal pauvre en électrons. Cette stabilisation permet de déplacer l'équilibre de Schlenk, le magnésien reste alors sous forme RMgX au lieu de R₂Mg (**Schéma 16-A**).⁴² Cet équilibre a été exploité en 1935 par Cope afin de préparer cette fois-ci des espèces dialkylmagnésium [R₂Mg] en ajoutant du dioxane à la solution du réactif de Grignard.⁴³ Le dioxane conduit alors à la précipitation du sel formé (MgX₂) et l'équilibre est alors déplacé vers la formation du dialkylmagnésium (**Schéma 16-B**).

⁴⁰ Prévost, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1931**, 49, 1368-1372.

⁴¹ a) Pällin, V.; Tuulmets, A.; Raie, K. *Main Group Met. Chem.* **2002**, 25, 297-300. b) Henriques, A. M.; Barbosa A. G. H. *J. Phys. Chem. A*, **2011**, 115, 12259-12270. c) Smith, M. B.; Becker, W. E. *Tetrahedron*, **1967**, 23, 4215-4227.

⁴² Schlenk, W.; Schlenk, W. Jr. *Chem. Ber.* **1929**, 62, 920-924.

⁴³ Cope, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 57, 2238-2240.



Schéma 16 : Équilibre de Schlenk (A) et déplacement de l'équilibre vers $[\text{R}_2\text{Mg}]$ par ajout de dioxane.

2. Métallation par les organomagnésiens

Les réactifs organomagnésiens sont utilisés dans deux réactions principales :

- Réaction d'addition nucléophile sur des réactifs électrophiles tels que les dérivés carbonylés.
- Réaction de métallation par échange halogène/magnésium.

Dans cette partie, nous nous intéresserons uniquement aux réactions de métallation par les réactifs de Grignard. Par exemple, en 1971, Tamborski et Moore ont rapporté la magnésiation par EtMgBr du bromopentafluorobenzène pour conduire, après piégeage de l'intermédiaire magnésien correspondant par chlorure de diméthyl(phényl)silane, au produit silylé à hauteur de 96 % (**Schéma 17**).⁴⁴ Lorsque c'est le chlorure d'éthyle magnésien EtMgCl qui est mis en oeuvre, la dégradation de l'intermédiaire magnésié est rapidement observée (30 % après 15 min et 0 % après 24h). La nature de l'halogène du réactif de Grignard influence certainement la stabilité de l'intermédiaire magnésien mais aucune explication n'a pu être avancée pour expliquer cette différence de stabilité entre les deux intermédiaires pentafluoromagnésium bromé et chloré.

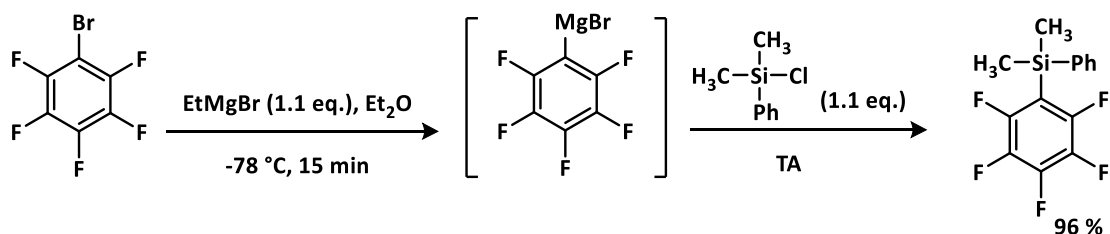


Schéma 17 : Exemple de magnésiation de dérivés polyfluorés.

Concernant le développement et la compréhension de la réactivité des organomagnésiens comme agents de métallation, c'est sans contexte Paul Knochel qui a apporté la plus forte contribution depuis plusieurs décennies.⁴⁵ Il a, par exemple, démontré que des substrats halogénés polyfonctionnels peuvent être mis en jeu avec succès dans des réactions d'échange halogène/magnésium, y compris ceux portant des fonctions sensibles tels que les esters, amines nitriles. En 2002, il rapporte avec son équipe que l'échange iode/magnésium peut être réalisé à -20°C

⁴⁴ Tamborski, C.; Moore, G. J. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *26*, 153-156.

⁴⁵ Knochel, P.; Dohle, W.; Gommermann, N.; Kneisel, F. F.; Kopp, F.; Korn, T.; Sapountzis, I.; Vu, V. A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302-4320.

dans le THF par action du bromure d'*isopropylmagnésium* sur le 4-iodobenzoate de méthyle.⁴⁶ Après 1 h de métallation à -20 °C, l'intermédiaire métallé est formé et reste stable pendant 24 h à une température inférieure à -10 °C. Dans ces conditions, aucune attaque nucléophile n'a été observée sur la fonction ester. Un piégeage électrophile par des aldéhydes conduit à la formation d'alcools secondaires hautement fonctionnalisés (**Schéma 18**).

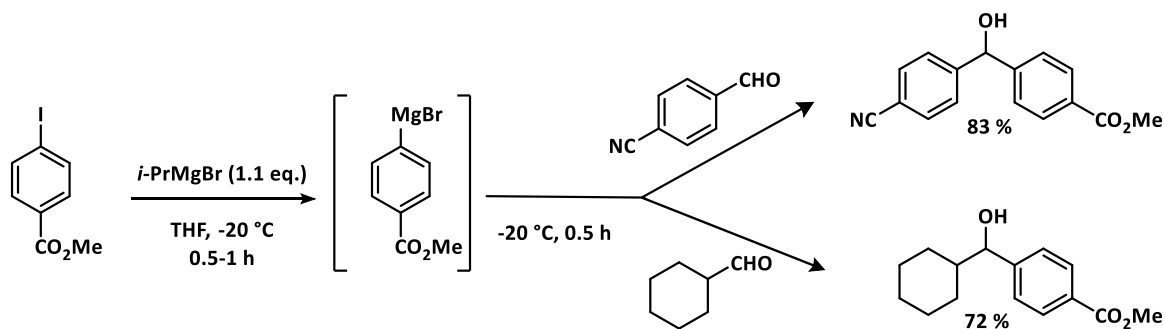


Schéma 18 : Échange iode/magnésium suivi d'un piégeage par des aldéhydes.

L'échange I/Mg reste plus lent que l'échange I/Li.⁴⁷ Par exemple, la métallation du iodonaphtalène par action de *i*-PrMgBr (1.1 eq.) est quantitative après 30 minutes à 25 °C alors qu'à -20 °C, 4-5 h de métallation sont nécessaires pour convertir la totalité du dérivé iodé.⁴⁸ Les conditions de la métallation beaucoup plus douces mises en œuvre avec les réactifs magnésiens liées à leur plus faible réactivité, comparées aux organolithiens, représentent un réel avantage puisque l'utilisation de ces réactifs est tout à fait compatible avec la présence de fonctions sensibles, comme la fonction ester par exemple.

Parfois, les espèces organomagnésiennes formées ne sont pas assez réactives vis-à-vis de certains électrophiles mous (halogénures d'alkyles, dérivés allyliques ou encore benzyliques). Une alternative a alors été développée et consiste à réaliser une transmétallation entre des dérivés magnésiens et d'autres métaux tels que le zinc⁴⁹ ou le cuivre.⁵⁰

L'échange halogène/métal peut également être effectué sur des substrats hétéroaromatiques à 5 chaînons π -excédentaires tels que les thiophènes (**Schéma 19**).⁵¹ Ainsi la métallation du dibromothiophène par EtMgCl à TA conduit à l'intermédiaire métallé en position-2 qui a ensuite été piégé par le chlorure de triméthylsilyle à la même température. Le produit silylé a été obtenu avec un très bon rendement de 81 %.

⁴⁶ Jensen, A. E.; Dohle, W.; Sapountzis, I.; Lindsay, D. M.; Vu, V. A.; Knochel, P. *Synthesis* **2002**, 4, 565-569.

⁴⁷ Bailey, W. F.; Punzalan, E. R. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5404-5406.

⁴⁸ a) Boymond, L.; Rottländer, M.; Cahiez, G.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1701-1703. b) Cali, P.; Begtrup, M. *Synthesis* **2002**, 1, 63-64.

⁴⁹ a) Farina, V.; Krishnan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9585-9595. b) Farina, V.; Kapadia, S.; Krishnan, B.; Wang, C.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5905-5911.

⁵⁰ Knochel, P.; Yeh, M. C. P.; S. Berk, C.; Talbert, J. J. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2390-2392.

⁵¹ Millot, N.; Pizza, C.; Avolio, S.; Knochel, P. *Synthesis* **2000**, 7, 941-948.

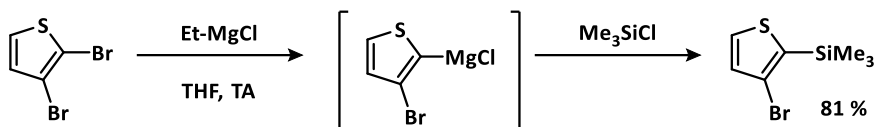


Schéma 19 : Méallation du 2,3-dibromothiophène par action d'un réactif de Grignard.

En ce qui concerne, les systèmes π -déficitaires, par exemple les iodopyridines non substituées, leur méallation a été décrite pour la première fois par Furukawa en 1987.⁵² L'échange I/Mg est mené à TA pendant 25 min, cependant, les temps de piégeage électrophile sont très longs, allant de 3 à 10 h, traduisant une lente réactivité de l'intermédiaire métallé vis-à-vis d'un large panel d'électrophiles. Les produits souhaités ont été obtenus avec des rendements allant de 4 à 91 % (**Schéma 20**).

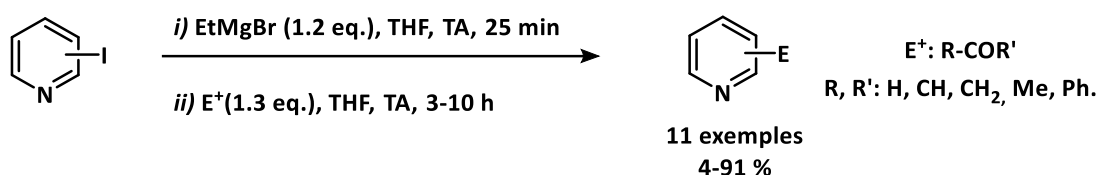


Schéma 20 : Méallation de l'iodopyridine par EtMgBr à TA.

Par la suite, l'équipe de Marsais a étudié l'échange Br/Mg sur des systèmes pyridiniques substitués dans le THF.⁵³ La réaction de méallation est réalisée à TA pendant 1 à 2 h, suivie d'un piégeage par divers électrophiles à TA pendant 18 h. Là encore, les temps du piégeage électrophile sont très longs et traduisent un réel manque de réactivité de l'intermédiaire magnésien (**Schéma 21**). L'avantage principal de cette méthodologie réside dans la stabilité relative de ces espèces organométalliques : l'échange Br/Li doit être effectué à basse température pour éviter les réactions secondaires, tandis que l'échange Br/Mg se déroule bien à température ambiante. Dans ces conditions, la réaction globale s'est révélée hautement chimiosélective, et aucun produit secondaire n'a été détecté.

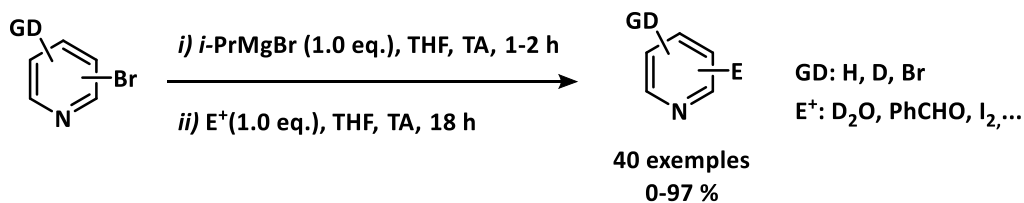


Schéma 21 : Méallation de bromopyridines substituées par *i*-PrMgBr à TA.

La méallation de pyridines halogénées portant des fonctions sensibles (esters, nitriles, amides) a également été développée dans les années 2000 par Knochel et son équipe.⁵⁴ Par exemple, la méallation du 2-chloro-4-iodonicotinate d'éthyle par le réactif *i*-PrMgCl a été réalisée dans le THF à --

⁵² Furukawa, N.; Shibutani, T.; Fujihara H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5845-5848.

⁵³ Trécourt, F.; Breton, G.; Bonnet, V.; Mongin, F.; Marsais, F.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1349-1360.

⁵⁴ a) Abarbri, M.; Dehmel, F.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7449-7453. b) Rottländer, M.; Boymond, L.; Bérillon, L.; Leprêtre, A.; Varchi, G.; Avolio, S.; Laaziri, H.; Quéguiner, G.; Ricci, A.; Cahiez, G.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 767-770.

-35 °C. Au bout de 30 minutes, l'échange I/Mg a été total et aucune attaque nucléophile n'a été observée lors de cette étape de métallation ni sur la fonction ester, ni sur la liaison C-Cl en α de la pyridine. Les réactifs de Grignard fonctionnalisés obtenus réagissent avec divers électrophiles directement ou, avec les bromures allyliques et le chlorure de benzoyle, après ajout d'une quantité catalytique de CuCN, conduisant ainsi à la formation de pyridines polyfonctionnalisées avec des bons rendements (**Schéma 22**). Ainsi, divers aromatiques et hétéroaromatiques polyfonctionnalisés subissent facilement un échange I/Mg et ce, même lorsque le cycle hétérocyclique ou aromatique est doté de groupements électroattracteurs. Cette réaction présente une excellente sélectivité chimique lors de l'échange I/Mg dans les di- ou tribromohétérocycles.

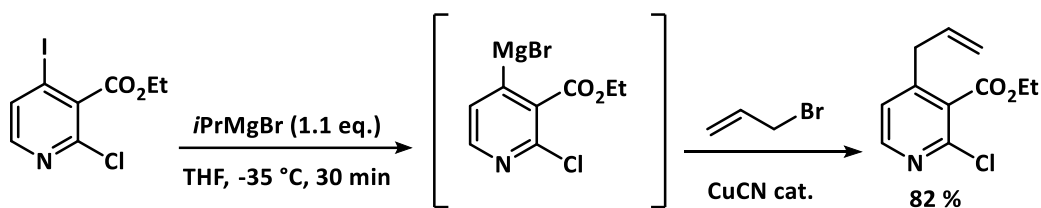


Schéma 22 : Alkylation du 2-chloro-4-iodonicotinate d'éthyle par échange I/Mg catalysée par CuCN.

Des bases plus encombrées de type amidures de magnésium ont également été étudiées afin de limiter les attaques nucléophiles indésirables (**Schéma 23**). D'abord développées par Meunier,⁵⁵ leur utilisation en tant que base de Brønsted a été popularisée par Hauser dans les années 50.⁵⁶ Leur préparation consiste à associer un réactif de Grignard avec une amine secondaire comme par exemple la TMP, le HMDS ou encore la DIA.

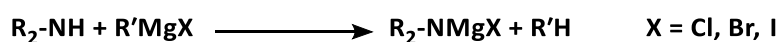


Schéma 23 : Formation d'une base de Hauser.

Comme leurs homologues magnésiens de Grignard, ces bases sont souvent utilisées comme outil puissant de métallation soit par échange halogène/métal,⁵⁷ soit par déprotonation de substrats aromatiques et hétéroaromatiques enrichis ou appauvris en électrons.⁵⁸ Malgré leur utilisation dans des conditions douces et leur efficacité dans certaines séquences de métallation, ces bases de Hauser sont connues pour être très faiblement solubles dans le THF entraînant des temps de métallation très longs et nécessitant surtout l'utilisation d'un très large excès de base (jusqu'à 10 équivalents).

⁵⁵ Meunier, L. C. R. *Hebd. Séances Acad. Sci.* **1903**, 136, 758.

⁵⁶ a) Hauser, C. R.; Walker, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 295-297. b) Hauser, C. R.; Frostick, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 1350-1352.

⁵⁷ Eaton, P. E.; Lee, C. H.; Xiong, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8016-8018.

⁵⁸ Shilai, M.; Kondo, Y.; Sakamoto, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 442-444.

Afin de pallier ce problème de solubilité, les bases dites *Turbo Hauser* ont été développées, par ajout d'une quantité stœchiométrique de LiCl à la base de Hauser. Ces systèmes ont l'avantage de favoriser la solubilité de la base dans le THF, augmentant par conséquent la cinétique de la séquence de métallation, et d'améliorer la régiosélectivité tout en conservant une grande tolérance fonctionnelle. Comparables aux bases Turbo Grignard développées par Knochel, qui consiste en l'ajout d'une quantité de LiCl à un réactif de Grignard, ces bases Turbo-Hauser sont des systèmes de combinaison bimétallique qui reposent sur une synergie entre les deux centres hétérométalliques permettant une amélioration conséquente à la fois en termes de réactivité et de sélectivité. Ces bases *Turbo* sont développées plus en détails dans la partie 3 (p. 48) de ce chapitre, dans le paragraphe consacré aux complexes bimétalliques.

3. Détermination structurale à l'état solide et en solution : relation structure-réactivité

En solution, les réactifs de Grignard sont généralement présents sous forme de solvates, c'est-à-dire que les ions organomagnésiens sont entourés de molécules de solvant tels que l'éther diéthylique ou le THF. Ce sont généralement des composés ioniques qui existent sous forme cristalline à l'état solide. Ils peuvent être sous forme de sels organomagnésiens tels que les halogénures de Grignard, mais la détermination de leurs structures cristallographiques par DRX nécessite souvent une croissance très lente de cristaux afin de les avoir de haute qualité.

L'étude de la structure de ces complexes à l'état solide ou en solution peut s'avérer très difficile à cause de la complexité du milieu réactionnel qui présente souvent un équilibre entre plusieurs espèces réactives ou non réactives. Cet équilibre dépend non seulement des agrégats formés *in-situ* mais également de la température, de la concentration et du solvant utilisé. En solution c'est l'équilibre de Schlenk qui est généralement admis afin d'interpréter la structure en solution des réactifs magnésiens. À l'état solide c'est la combinaison de plusieurs méthodes de caractérisation, comme la DRX qui permet la détermination structurale de telles espèces. Dans les années 60, Ashby et son équipe ont suggéré une structure de R-MgX dans le THF du type $[RMg_2(Cl_3)]$ solvaté dans le THF. En revanche, dans le diéthyle éther en milieu concentré, RMgX est sous forme d'un dimère.⁵⁹ Par la suite, Tony et Stucky ont réussi à déterminer la structure du tétramère $[EtMg_2(Cl_3)(THF)_3]$ en utilisant la DRX.⁶⁰ En 2001, Sakamoto *et al.* ont mené plusieurs investigations concernant la structure de réactifs RMgCl en solution étherée (R= Me, *t*-Bu, Ph ou benzyl),⁶¹ en utilisant la DRX et la spectrométrie de masse par

⁵⁹ a) Ashby, E. C.; Becker, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 118- 119. b) Ashby, E. C.; Smith, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4363-4370.

⁶⁰ Tony, J.; Stucky, G. D. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *28*, 5-20.

⁶¹ Sakamoto, S.; Imamoto, T.; Yamaguchi, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1793-1795.

ionisation à froid (CSI-MS).⁶² Ainsi, plusieurs structures à l'état solide ont été décrites par Sakamoto (**Figure 6**) : **a**) $[\text{Mg}_2(\mu\text{-Cl}_3)(\text{THF})_6]^+ \cdot [\text{RMgCl}_2(\text{THF})]^-$, **b**) $[\text{R}_2\text{Mg}_4\text{Cl}_6(\text{THF})_6]$, et **c**) $[2\text{Mg}_2(\mu\text{-Cl}_3)(\text{THF})_6]^+ \cdot [\text{R}_4\text{Mg}_2\text{Cl}_2]^{2-}$. Les différentes investigations ont notamment permis de confirmer la structure suggérée par Ashby à savoir que R-MgCl est présent majoritairement sous forme de dimère de $[\text{R-Mg}_2(\mu\text{Cl}_3)]$ dans le THF.

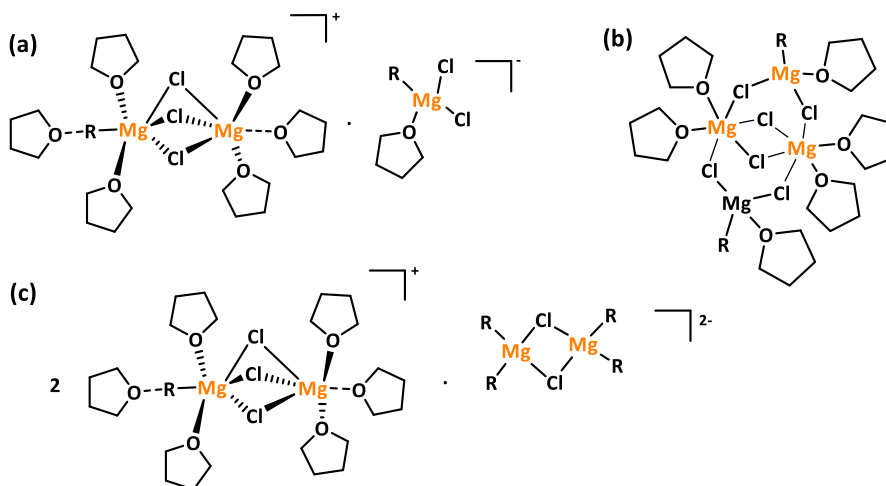


Figure 6 : Différentes structures suggérées pour l'espèce RMgCl dans le THF.

Plus récemment, des investigations ont été menées afin de déterminer la structure des bases de Hauser. En 2008, Mulvey et son équipe ont analysé par DRX un monocristal isolé de la base [TMP-MgCl] après recristallisation dans le toluène et ont élucidé la structure de cette dernière pour la première fois.⁶³ Le complexe magnésien se trouve sous forme d'un dimère ponté par deux atomes de chlore formant un cycle plan $(\text{MgCl})_2$. Chaque atome de magnésium est alors tétracoordiné en présence d'une molécule de THF, d'un ligand TMP et de deux atomes de chlore. La même structure pontée a été rapportée pour plusieurs autres magnésiens de Hauser tels que HMDS-MgBr et $\text{Et}_2\text{N-MgBr}$ (**Figure 7**).⁶⁴



Figure 7 : La structure élucidée des dimères [TMP-MgCl] et [HMDS-MgBr].

⁶² Sakamoto, S.; Fujita, M.; Kim, K.; Yamaguchi, K. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 955-964.

⁶³ García-Álvarez, P.; Graham, D. V.; Hevia, E.; Kennedy, A. R.; Klett, J.; Mulvey, R. E.; O'Hara, C. T.; Weatherstone, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8079-8081.

⁶⁴ a) Yang, K.-C.; Chang, C.-C.; Huang, J.-Y.; Lin, C.-C.; Lee, G.-H.; Wang, Y.; Chiang, M. Y. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *648*, 176-187. b) Armstrong, D. R.; García-Álvarez, P.; Kennedy, A. R.; Mulvey, R. E.; Parkinson, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3185-3188

III. Les complexes magnésiates bimétalliques de type « ate »

En chimie organique et inorganique, un complexe *ate* désigne la combinaison de deux espèces monométalliques pour former une nouvelle espèce bimétallique composée d'une entité métallique interne et d'une autre externe en synergie. Ce concept a été introduit pour la première fois par G. Wittig dans les années 50 en réalisant la synthèse et la caractérisation du complexe triphénylmagnésiate de lithium [Ph_3MgLi] par combinaison des deux entités PhLi et Ph_2Mg (avec Mg = métal interne et Li = métal externe).⁶⁵ En revanche la première préparation d'un complexe bimétallique remonte à 1858, par Wanklyn, par association de sodium métallique au diéthylzinc formant ainsi le complexe triéthylzincate de sodium [Et_3ZnNa].⁶⁶ Le concept de formation des complexes *ates* repose sur un effet synergique (**Figure 8**) entre les deux espèces monométalliques de départ et permet de contourner les problèmes rencontrés avec ces espèces monométalliques, comme la nécessité de conditions cryogéniques, le manque de sélectivité ou la faible tolérance fonctionnelle. Il reste néanmoins nécessaire de travailler sous atmosphère inerte et à l'abri de l'humidité. Les complexes *ates* sont utilisés notamment en tant que réactifs de métallation dans des réactions de déprotonation et d'échange halogène/métal.

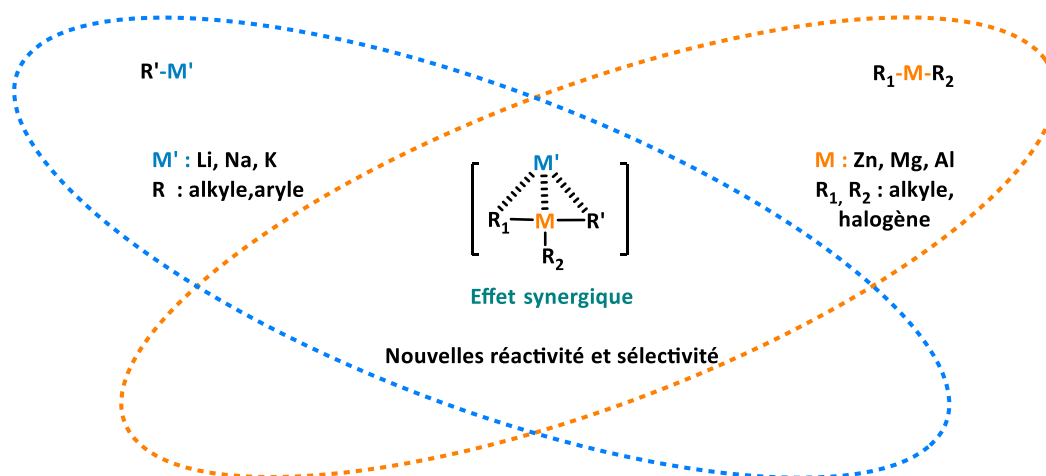


Figure 8 : Effet de synergie et la formation de réactifs bimétalliques de type *ates*.

1. Le principe de superbases : le pouvoir magique du LiCKOR

Une superbase est une association entre deux bases uni- ou bimétalliques et est développée dans le but d'avoir une réactivité nouvelle différente de chacune des deux bases dont elle est issue (en termes de basicité et de nucléophilie). Plusieurs exemples de superbases existent dans la littérature

⁶⁵ Wittig, G. *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 65-71.

⁶⁶ Wanklyn, J. A. *Liebigs Ann. Chem.* **1858**, *108*, 67-79.

entre les années 1950 jusqu'aux années 2000, tels que les superbases unimétalliques du lithium étudiées par Lochmann⁶⁷ et du sodium développées par Morton⁶⁸ et Caubère⁶⁹ (**Figure 9**).

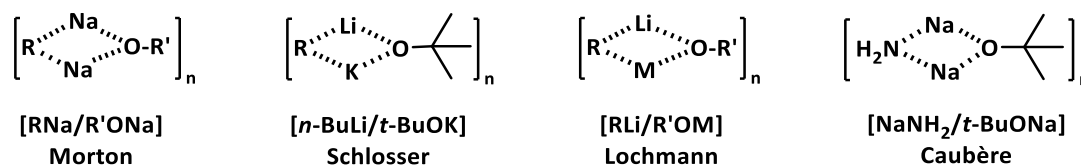


Figure 9 : Exemples de superbases uni- et bimétalliques.

Pour comprendre l'effet synergique de cette association multimétallique, la superbase bimétallique LiCKOR est un exemple parfait. Le LiCKOR, également appelé *superbase de Schlosser* a été développé par Schlosser dans le but d'améliorer la réactivité des deux entités monométalliques qui le constituent à savoir le *n*-BuLi qui présente une réactivité limitée sur certains substrats et le *t*-BuOK qui est beaucoup plus réactif et qui présente par conséquent une mauvaise stabilité conduisant à la formation de nombreux sous-produits.⁷⁰ La solution de LiCKOR est préparée sous atmosphère inerte par addition du *t*-butoxyde de potassium (*t*-BuOK) équimolaire à une solution de *n*-BuLi à 0 °C. La nouvelle base présente alors une réactivité surprenante puisque sa basicité est différente de celle du *n*-BuLi et du *t*-BuOK, elle est capable de métalliser des dérivés de benzène à -75 °C ou -50 °C dans le THF puis une étape de piégeage électrophile par du dioxyde de carbone (CO₂) conduit aux acides carboxyliques correspondant avec des rendements allant de 60 à 85 % (**Schéma 24**).⁷¹ L'ajout de ligand chélatant de type TMP permet d'accroître fortement la sélectivité de la réaction notamment grâce à la synergie entre les deux métaux et le ligand (conditions dites *LiNK*).

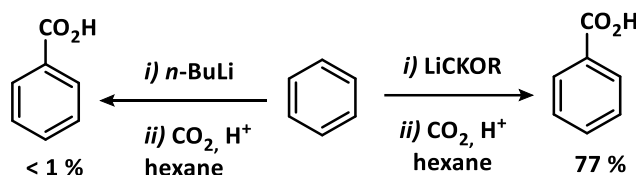


Schéma 24 : Métallation du benzène, réactivité comparée du *n*-BuLi et du LiCKOR.

⁶⁷ a) Lochmann, L.; Pospisil, J.; Vodnansky, J.; Trekoval, J.; Lim, D. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1965**, *30*, 2187-2195. b) Lochmann, L.; Pospisil, J.; Lim, D. *Tetrahedron* **1966**, *7*, 257-262. c) Lochmann, L. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *364*, 281-288. e) Lochmann, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, *2000*, 1115-1126.

⁶⁸ Morton, A. A.; Claff, C. E. Jr.; Collins, F. W. *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 428-439.

⁶⁹ a) Caubère, P.; Loubinoux, B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 3857-3861. b) Caubère, P.; Coudert, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 2234-2238.

⁷⁰ a) Schlosser, M. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *8*, 9-16. b) Schlosser, M.; Strunk, S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 741-744. c) Schlosser, M. *Mod. Synth. Methods* **1992**, *6*, 227-271.

⁷¹ a) Schlosser, M.; Katsoulos, G.; Takagishi, S. *Synlett.* **1990**, *12*, 747-748. b) Schlosser, M.; Choi, J. H.; Takagishi, S. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5633-5648.

D'autres substrats peuvent également être métallés par cette superbasse comme des oléfines⁷² ou des dérivés allyliques.⁷³ Les diazines sont plus difficiles à déprotoner mais la pyridine elle-même subit une monométallation en utilisant du $[n\text{-BuLi}/t\text{-BuOK}]$ dans le THF à $-100\text{ }^\circ\text{C}$ avec une régiosélectivité liée aux conditions de réaction.⁷⁴ Les milieux polaires (THF/HMPT) favorisent le produit métallé en position-4, tandis que dans les solvants apolaire ou faiblement polaires comme l'éther favorisent le produit métallé en position-2 (**Schéma 25**).⁷⁵

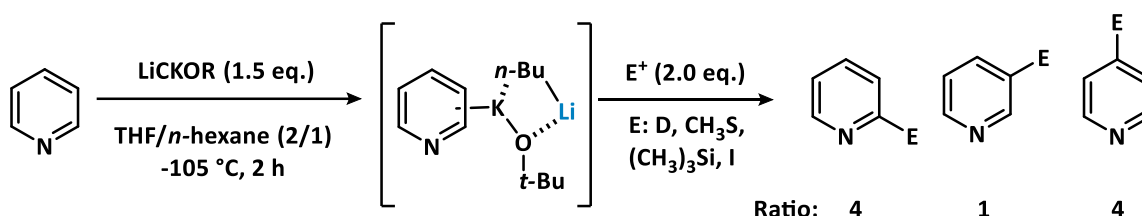


Schéma 25 : Métallation de la pyridine par le LiCKOR.

Pour résumer, la superbasse de Schlosser est un outil très puissant de déprotonation et de fonctionnalisation de nombreux dérivés aromatiques et hétéroaromatiques présentant des protons de faible acidité. Les intermédiaires organopotassiques formés sont très stables dans le temps et vis-à-vis de la température ce qui limite la formation de produits d'addition classiquement rencontrés avec $n\text{-BuLi}$, ce qui traduit un fort rapport basicité/nucléophilie. Toutefois, un manque de régiosélectivité a été constaté puisqu'un mélange de produits est souvent formé.

2. Les complexes organozincates

Alors que les classes les plus importantes de dérivés organozinciques sont les halogénures d'organozinc (type Reformatsky, RZnX)⁷⁶ et les diorganozincs (R_2Zn)⁷⁷, ces réactifs organozinciques ont souvent une faible réactivité et nécessitent l'utilisation de catalyseurs tels que les aminoalcools ou encore des métaux de transition (transmétallation Zn/métal de transition)⁷⁸ pour que les réactions d'alkylation des composés carbonylés et d'échange halogène/métal des halogénures d'alkyle soient efficaces. C'est pourquoi le premier composé organozincate a été développé par Wanklyn à la moitié

⁷² Hartmann, J.; Schlosser, M. *Synthesis* **1975**, 5, 328-329.

⁷³ a) Schlosser, M.; Rauchschalbe, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3258-3260. b) Schlosser, M.; Desponds, O.; Lehmann, R.; Moret, E.; Rauchschalbe, G. *Tetrahedron* **1993**, 49, 10175-10203. c) Schlosser, M.; Zellner, A.; Leroux, F. *Synthesis* **2001**, 12, 1830-1836.

⁷⁴ Verbeek, J.; George, A. V. E.; De Jong, R. L. P.; Brandsma, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 4, 257-258.

⁷⁵ Verbeek, J.; Brandsma, L. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3857-3859.

⁷⁶ a) Reformatsky, S. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 1210-1211. b) Cozzi, P. G.; Mignogna, A.; Zoli, L. *Pure Appl. Chem.* **2008**, 80, 891-901.

⁷⁷ Frankland, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1849**, 71, 171-213.

⁷⁸ a) Vaupel, A.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5743-5753. b) Kanai, K.; Wakabayashi, H.; Honda, T. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2549-2551. c) Adrian, J. C.; Snapper, M. L. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2143-2150. d) Cozzi, P. G.; Mignogna, A.; Zoli, L. *Pure Appl. Chem.* **2008**, 80, 891-901.

du 18^{ème} siècle,⁶⁶ introduisant pour la première fois l'effet synergique entre deux métaux différents, le Zn et le Na. En 2003, Clegg et ses coéquipiers ont rapporté la synthèse du complexe bimétallique silylamide de potassium et de zinc [KZn(HMDS)₃]. La synergie entre le métal central Zn et le métal externe K a montré une amélioration significative de la réactivité de cet agent de métallation, en présentant un profil chimique unique qui ne peut être reproduit par ses homologues monométalliques (**Schéma 26**). Ainsi, ce complexe zincate de potassium s'avère être un excellent réactif pour l'abstraction sélective de protons sur des dérivés de toluène, bien que ni le KHMDS, ni le Zn(HMDS)₂ ne soient capables de le faire seuls.⁷⁹

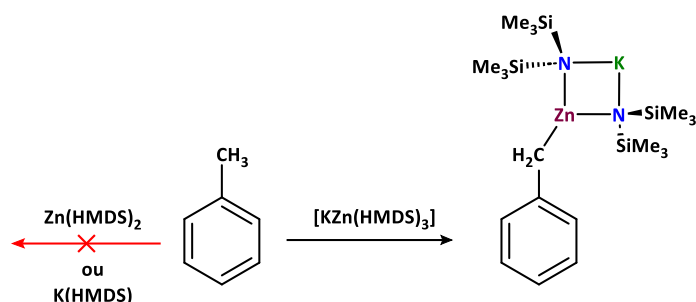


Schéma 26 : Métallation du toluène par [KZn(HMDS)₃].

Par la suite, plusieurs équipes ont étudié ces systèmes dans le but de développer de nouveaux outils de métallation puissants et faciles à préparer. C'est dans ce contexte que la synthèse des triaryl- et trialkylzincates a été rapportée.⁸⁰ Les composés trialkylzincates [R₃Zn⁻ Li⁺], formés à partir de chlorure de zinc et d'organolithien commercial, sont connus pour leur réactivité dans des réactions d'addition-1,4 avec des composés carbonylés α,β-insaturés,⁸¹ de métallation d'halogénures aromatiques⁸² ou d'halogénures de vinyle⁸³ et de réduction de divers composés carbonylés.⁸⁴ Des réactions d'échange halogène/métal ont été rapportées par Kondo et son équipe vis-à-vis de dérivés aromatiques iodés en position *para* et diversement substitués en utilisant le [Me₃ZnLi.2LiCl], préparé à partir de 1.0 équivalent de ZnCl₂ et 3.0 équivalents de MeLi dans le THF à 0 °C pendant 30 minutes (**Schéma 27**). L'échange iode-zinc est mené dans le THF à -78 °C, il est important de noter que l'échange

⁷⁹ Clegg, W.; Forbes, G. C.; Kennedy, A. R.; Mulvey, R. E.; Liddle, S. T. *Chem. Commun.* **2003**, 406-407.

⁸⁰ Harada, T.; Katsuhira, T.; Hara, T.; Kotani, Y.; Maejima, K.; Kaji, R.; Oku, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4897-4907.

⁸¹ a) Isobe, M.; Kondo, S.; Nagasawa, N.; Goto, T. *Chem. Lett.* **1977**, *6*, 679-682. b) Tuckmantel, W.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 1581-1593. c) Jansen, J. F. G. A.; Feringa, B. L. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3593-3596. d) Kjonaas, R. A.; Hoffer, R. K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4133-4135.

⁸² a) Kondo, Y.; Takazawa, N.; Yamazaki, C.; Sakamoto, T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4717-4718. b) Kondo, Y.; Matsudaira, T.; Sato, J.; Murata, N.; Sakamoto, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 736-738. c) Kondo, Y.; Takazawa, N.; Yoshida, A.; Sakamoto, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 1207-1208. d) Kondo, Y.; Fujinami, M.; Uchiyama, M.; Sakamoto, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 799-800.

⁸³ a) Harada, T.; Katsuhira, K.; Hattori, K.; Oku, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2958-2965. b) Harada, T.; Katsuhira, K.; Hara, D.; Kotani, Y.; Maejima, K.; Kaji, R.; Oku, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4897-4907.

⁸⁴ Uchiyama, M.; Furumoto, S.; Saito, M.; Kondo, Y.; Sakamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11425-11433.

n'est pas effectif avec les dérivés bromés. La métallation est totale au bout d'1 h à basse température, l'intermédiaire métallé est ensuite piégé par différents aldéhydes formant des alcools aromatiques secondaires avec des rendements allant de 60 à 74 % (**Schéma 27**).⁸⁵

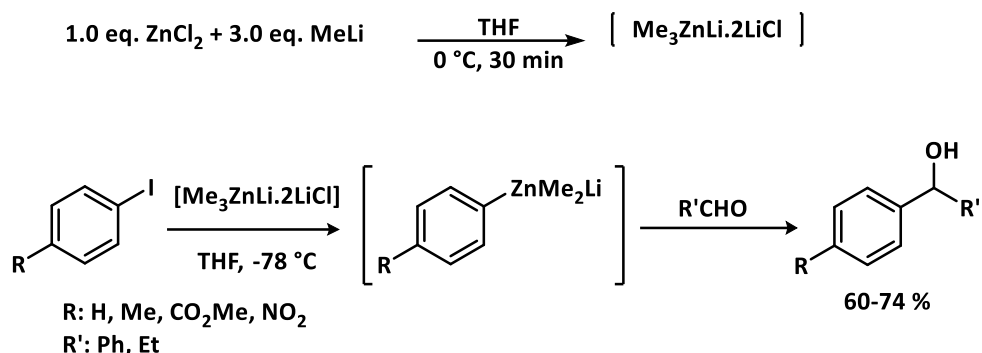


Schéma 27 : Échange iode-zinc sur des dérivés aromatiques iodés substitués.

La tolérance fonctionnelle observée vis-à-vis de fonctions sensibles (groupements esters et les dérivés nitrés) fait de ces réactifs bimétalliques organozincates de lithium des agents de métallation de choix. La nature de la chaîne alkyle est également très importante, si elle est encombrée (le *t*-butyle par exemple), le transfert (addition) de *t*-Bu⁻ sur les sites électrophiles sensibles est alors limité.⁸⁶

Hurd a isolé et caractérisé la structure d'une nouvelle espèce d'organozincate hautement coordonnée, l'espèce tétraméthylzincate de lithium [Me₄ZnLi₂] dont la préparation à partir de méthyllithium (MeLi, 2.0 eq.) et de diméthylzinc dans Et₂O permet de s'affranchir de la formation LiCl *in-situ*.⁸⁷ Uchiyama et son équipe, quant à eux, ont préparé [Me₄ZnLi₂] en présence de 2.0 équivalents de LiCl libérés *in-situ*, par ajout de MeLi (1.0 eq.) à un trialkylzincate de lithium, pour le mettre en œuvre dans des réactions d'échange halogène/métal (**Schéma 28**).⁸⁸

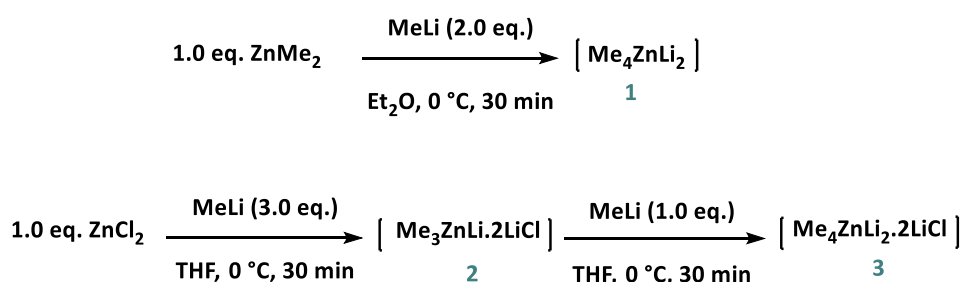


Schéma 28 : Deux voies différentes de préparation de l'espèce zincate de lithium [Me₄ZnLi₂].

⁸⁵ Kondo, Y.; Takazawa, N.; Yamazaki, C.; Sakamoto, T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4717-4718.

⁸⁶ Kondo, Y.; Fujinami, M.; Uchiyama, M.; Sakamoto, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 799-800.

⁸⁷ Hurd, D. T. *J. Org. Chem.* **1948**, *13*, 711-713.

⁸⁸ a) Uchiyama, M.; Koike, M.; Kameda, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8733-8734. b) Uchiyama, M.; Kameda, M.; Mishima, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4934-4946.

Ce réactif a notamment été utile dans l'étude de la réaction de carbozincation intramoléculaire. En effet, bien que la métallation de l'allyloxy-2-iodophényl éther par le triméthylzincate de lithium effectuée dans des conditions douces soit quantitative, aucune trace de produit de carbométallation n'a été observée. En revanche, avec le tétraméthylzincate de lithium $[\text{Me}_4\text{ZnLi}_2]$ comme agent métallant, le produit cyclisé attendu a été isolé avec un rendement de 42 % (**Schéma 29**).

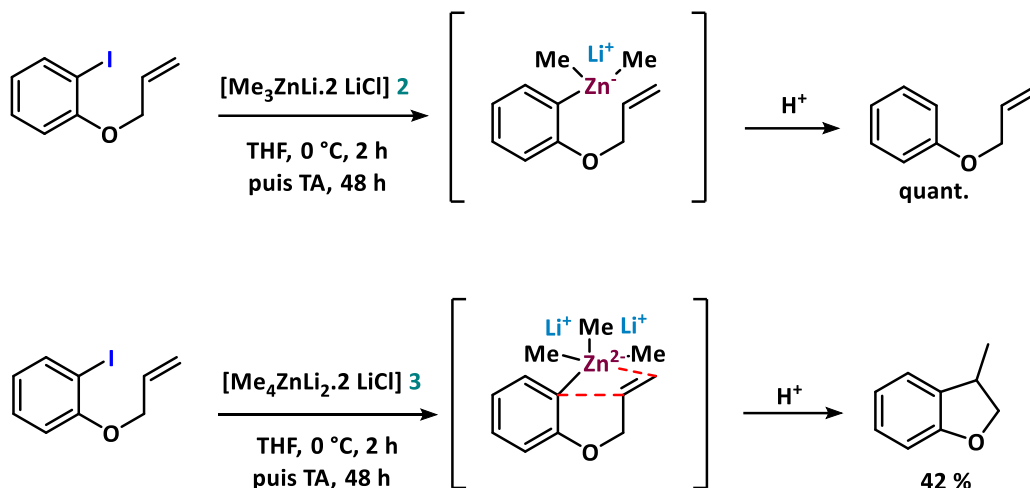


Schéma 29 : Carbozincation intramoléculaire par action du tétraméthylzincate de lithium.

En raison de leur réactivité assez douce, les organozincates de lithium sont très utilisés dans les réactions d'échange halogène/métal Br ou I/Zn.⁸⁹ Leur utilisation dans des réactions de déprotonation (échange H/Zn) n'a été développée que dans les années 90 par Harada (**Schéma 30**). Ce dernier a rapporté la déprotonation de dérivés propargyliques portant un groupe partant (GP) (mésylate ou chlorure) par action d'un trialkyl ou triarylzincate de lithium *via* une migration-1,2 suivie d'un piégeage par un aldéhyde conduisant à la formation régiosélective d'alcools homopropargyliques avec de bons rendements.⁹⁰

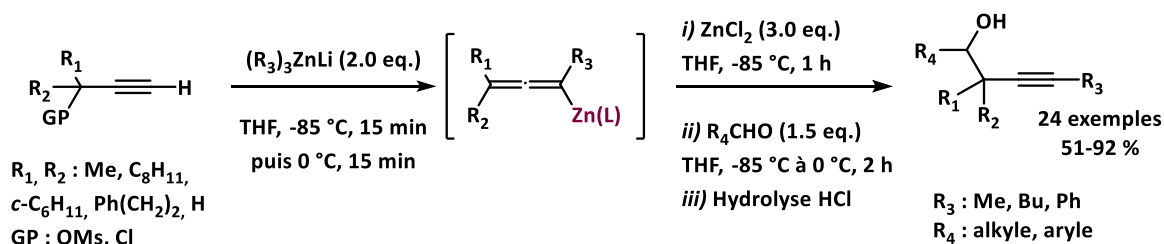


Schéma 30 : Réactions de divers dérivés propargyliques avec un réactif trialkyl(aryl)zincate.

⁸⁹ a) Isobe, M.; Kondo, S.; Nagasawa, N.; Goto, T. *Chem. Lett.* **1977**, 6, 679-682. b) Kjonaas, R. A.; Hoffer, R. K. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4133-4135.

⁹⁰ a) Katsuhira, T.; Harada, T.; Maejima, K.; Osada, A.; Oku, A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6166-6168. b) Harada, T.; Katsuhira, T.; Osada, A.; Iwazaki, K.; Maejima, K.; Oku, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11377-11390.

À la fin des années 90, Kondo *et al.* ont développé un outil de déprotonation très puissant de type TMP-zincate, le lithium di-*tert*-butyl(tétraméthylpipéridino)zincate.⁹¹ Ce dernier a été préparé à partir de di-*tert*-butylzinc et une solution de lithium tétraméthylpipéridine dans le THF à -78 °C (**Schéma 31**). Ces réactifs TMP-zincates sont utilisés dans des conditions assez douces et présentent une grande tolérance fonctionnelle. L'*ortho*-métallation de dérivés aromatiques substitués est alors réalisée efficacement.

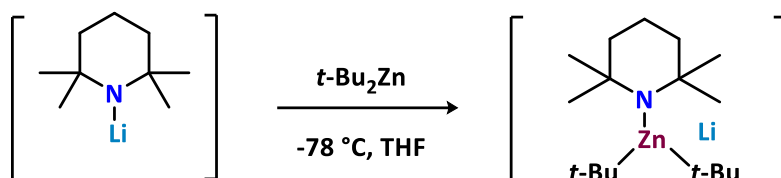


Schéma 31 : Préparation de la base [TMP-zincate].

L'utilisation de ce réactif TMP-zincate a été étendue à la métallation dans des conditions non-cryogéniques de différents hétérocycliques π -excédentaires (thiophène et furane) et π -déficitaires, suivie d'une iodolyse. Ainsi, par exemple, la métallation en α de la pyridine à l'aide de [TMP-zincate] s'est déroulée facilement à température ambiante, et le pyridinylzincate résultant a été traité avec le diiode pour donner de la 2-iodopyridine avec un très bon rendement de 76 %. La iodation de divers autres dérivés de thiophène, furane ou encore quinoline a été réalisé avec des rendements allant de 26 à 93 % (**Figure 10**). L'obtention des dérivés iodés après piégeage de l'intermédiaire montre l'efficacité de la séquence qui présente une excellente chimiosélectivité puisque qu'aucune trace de produit d'addition n'a été observée, notamment sur les substrats pyridiniques (**Figure 10**).¹⁷

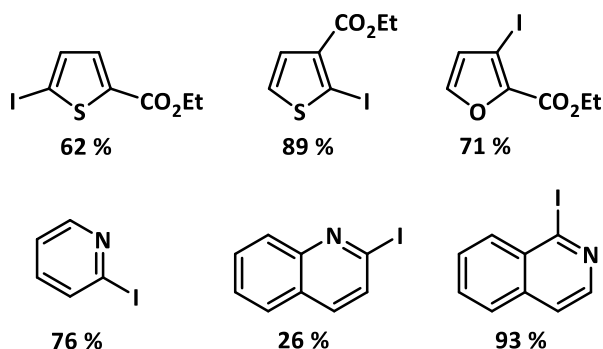


Figure 10 : Séquence de métallation par le [TMP-zincate] suivie d'une iodolyse de dérivés π -déficitaires et π -excédentaires.

Le **Schéma 32** ci-après présente la déprotonation sélective de la 2-bromopyridine en fonction de la base utilisée. Les exemples avec LTMP et LDA, déjà mentionnés en p. 22 de ce manuscrit, sont rappelés

⁹¹ a) Kondo, Y.; Shilai, M.; Uchiyama, M.; Sakamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3539-3540. b) Uchiyama, M.; Matsumoto, Y.; Nobuto, D.; Furuyama, T.; Yamaguchi, K.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8748-8750.

pour une comparaison avec les bases bimétalliques ZnLi. En 2001, Kondo et son équipe ont rapporté la déprotonation sélective de substrats aromatiques substitués⁹² ainsi que le substrat 2-bromopyridine⁹³ par la base bimétallique $[(t\text{-Bu})_2(\text{TMP})\text{ZnLi}]$. La métallation, dans un solvant étheré, par les bases lithiées LDA et LTMP de la 2-bromopyridine se fait à très basse température, et permet la déprotonation en position-3 majoritairement et -4 (traces) en utilisant le LDA et exclusivement en position-6 avec le LTMP. En revanche ces deux métallations sont utilisées en méthode *in-situ* c'est-à-dire que l'électrophile (ici le TMS-Cl) et le substrat sont dans le même pot suivi par l'ajout de la base à -78 °C en raison de l'instabilité accrue de l'intermédiaire pyridyllithium et de sa décomposition pour former des sous-produits pyridynes (**Schéma 32**).⁹⁴

En modifiant l'environnement du centre métallique, en changeant les ligands qui y sont liés, la réactivité et la stéréosélectivité des nouvelles espèces bimétalliques peuvent être finement ajustées. Ainsi, Kondo *et al.* ont exploité cette caractéristique et ont développé des complexes zincates de lithium, permettant des métallations à des températures beaucoup plus accessibles -20 °C et TA, chélatés par deux ligands différents, la DIA et la TMP. Dans ce cas également le choix du ligand s'avère être très important puisque la métallation par le $[(t\text{-Bu})_2(\text{DIA})\text{ZnLi}]$ se fait exclusivement en position-3 tandis que son homologue $[(t\text{-Bu})_2(\text{TMP})\text{ZnLi}]$ conduit à la déprotonation majoritairement de la position-6 et seulement des traces de métallation en position-3 ont été observées (**Schéma 32**). De plus, la métallation de la 3-bromopyridine a montré une tout autre sélectivité. En effet, la métallation de ce dernier par $[(t\text{-Bu})_2(\text{DIA})\text{ZnLi}]$ s'est produite principalement en position-4 tandis que la métallation par $[(t\text{-Bu})_2(\text{TMP})\text{ZnLi}]$ se fait exclusivement sur la position-2. Il est important de noter qu'en plus des conditions douces dans lesquelles la métallation par ces zincates est effectuée, aucun échange brome/zinc n'a été observé.

⁹² Uchiyama, M.; Miyoshi, T.; Kajihara, Y.; Sakamoto, T.; Otani, Y.; Ohwada T.; Kondo, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8514-8515.

⁹³ Imahori, T.; Uchiyama, M.; Sakamoto, T.; Kondo, Y. *Chem. Commun.* **2001**, 2450-2451.

⁹⁴ a) Gribble, G. W.; Saulnier, M. G. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4137-4140. b) Reinecke, M. G. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 427-498.

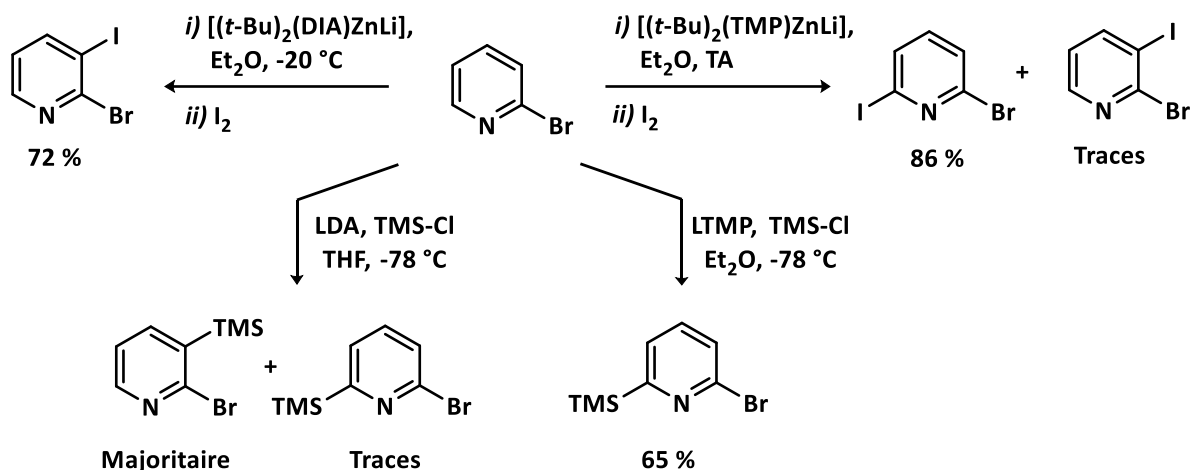


Schéma 32 : Comparaison de la réactivité de différentes bases lithiées et de complexes zincates de lithium vis-à-vis de la 2-bromopyridine.

Les réactifs organozincates peuvent également être utilisés dans des réactions de fonctionnalisation à distance par métallotropie, selon un concept initié pour la première fois par Harada et son équipe à la fin des années 90.⁹⁵ Ainsi, le 4-iodobenzyle méthanesulfonate a été fonctionnalisé par simple traitement avec du trialkylzincate de lithium et addition ultérieure d'un électrophile (**Schéma 33**).

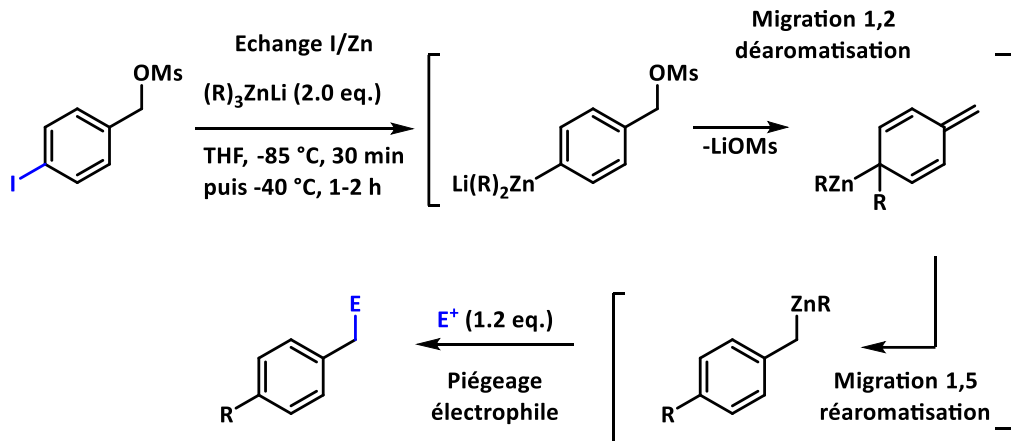


Schéma 33 : Concept de fonctionnalisation à distance initié par Harada et son équipe.

Plus récemment, nos collègues, A. Vasseur et P. Gros, ont utilisé ce même concept de fonctionnalisation par métallotropie sur des dérivés *p*-iodobenzyliques médiée par divers réactifs trialkylzincates de lithium linéaires et ramifiés. La séquence en tandem se déroule en 4 étapes : métallation ; migration-1,2 ; métallotropie-1,5 et piégeage électrophile et tolère une large gamme de fonctions sensibles sur les substrats ainsi que des aldéhydes aromatiques énolisables et activés ou

⁹⁵ Harada, T.; Kaneko, T.; Fujiwara, T.; Oku, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8966-8967.

désactivés comme partenaires réactionnels. La méthode a permis la synthèse d'un large panel d'alcools secondaires avec des rendements allant de 37 à 83 % (**Schéma 34**).⁹⁶

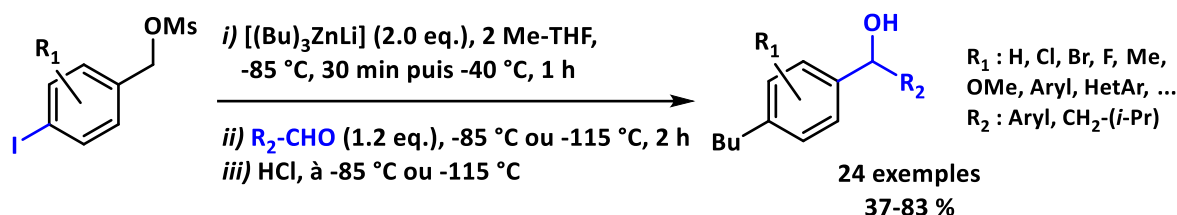


Schéma 34 : Fonctionnalisation à distance par métallation de dérivés *p*-iodobenzilyques par le tributylzincate de lithium et le piégeage électrophile par divers aldéhydes.

En ce qui concerne la structure à l'état solide, Uchiyama et son équipe ont réalisé une étude complète sur la structure de leur outil de métallation phare TMP-zincate de lithium.⁹⁷ Le complexe $[(t\text{-Bu})_2(\text{TMP})\text{ZnLi}]$ présente deux possibilités structurales (**Figure 11**) :

- Une structure symétrique dans laquelle le zinc est relié à deux ligands *t*-butyles, eux-mêmes chélatés par l'atome de lithium, et à la TMP ;
- une structure asymétrique où cette fois l'atome de lithium chélaterait plutôt un seul ligand *t*-butyle et le doublet non liant de la TMP.

Des calculs DFT ont montré que le complexe asymétrique présente une différence d'énergie d'activation inférieure de 17,3 kcal/mol par rapport à celle du complexe symétrique, il serait donc plus favorable.

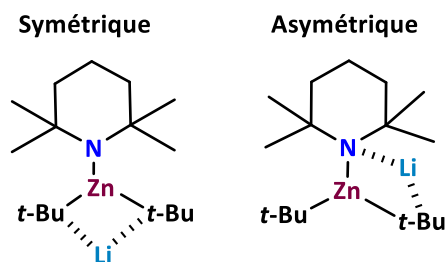


Figure 11 : Deux possibilités de structure du complexe TMP-zincate de lithium.

Après plusieurs tentatives de croissance de cristaux, un mono cristal de $[t\text{-Bu}_2\text{Zn}(\text{TMP})\text{Li}]$ a été isolé et analysé par DRX. Sa structure cristalline est en accord avec les résultats de la DFT : le complexe présente une géométrie trigonale plane et asymétrique avec une molécule de THF coordonnée à l'atome de lithium.

⁹⁶ a) Pierret, A.; Denhez, C.; Gros, P. C.; Vasseur, A. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 3805-3816. b) Pierret, A.; Lefebvre, C.; Denhez, C.; Gros, P. C.; Vasseur, A. *Chem. Rxiv*. DOI : 10.26434/chemrxiv-2023-nskrq.

⁹⁷ Uchiyama, M.; Matsumoto, Y.; Nobuto, D.; Furuyama, T.; Yamaguchi, K.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8748-8750.

En 2013, Mulvey et son équipe ont caractérisé une nouvelle espèce zincate de lithium par RMN H^1 et DOSY ainsi que par cristallographie des rayons X (**Figure 12**). Il s'agit du complexe $[(cis-DMP)ZnEt_2(TMEDA)Li]$, synthétisé à partir du lithium (*cis*-DMP)Li (*Cis*-2,6- diméthylpipéridide de lithium) et Et_2Zn en présence de TMEDA comme additif chélatant.⁹⁸ L'utilisation de la TMP a largement été exploitée en chimie organométallique malgré son coût élevé, cependant les chimistes se sont tournés de plus en plus vers son homologue (*cis*-DMP), qui est moins cher et surtout dont l'utilisation est très peu décrite dans la littérature. Les différentes techniques de caractérisation (RMN et DRX) ont permis d'élucider la structure de ce nouvel outil de métallation facile à préparer, peu onéreux et dont les réactions de déprotonation suivies d'un piégeage électrophile conduisent à des rendements similaires à ceux obtenus lorsque son homologue TMP est utilisé.

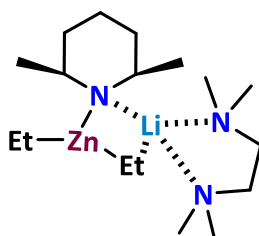


Figure 12 : Structure cristalline du complexe $[(cis-DMP)ZnEt_2Li(TMEDA)]$.

3. Les complexes organomagnésiates

Les complexes ates de magnésium consiste à combiner une espèce monométallique polaire tels que les réactifs de Grignard $RMgX$ ou R_2Mg dont le métal est interne, avec une autre espèce monométallique molle présentant un métal externe alcalin principalement Na, K et Li.⁹⁹ Le choix du métal externe est très important puisqu'il définit la basicité du complexe bimétallique formé. En effet plus le métal externe est électronégatif, moins la liaison métal-Mg est polarisée et donc plus son caractère basique est réduit. Par conséquent, les complexes magnésiates de potassium seront théoriquement plus efficaces dans les réactions de déprotonation tandis que les magnésiates de lithium seront plus efficaces dans les réactions d'échange halogène/métal (**Figure 13**).

⁹⁸ Armstrong, D. R.; Garden, J. A.; Kennedy, A. R.; Leenhouts, S. M.; Mulvey, R. E.; O'Keefe, P.; O'Hara, C. T.; Steven, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13492-13503.

⁹⁹ a) Martínez-Martínez, A. J.; O'Hara, C. T. *Adv. Organomet. Chem.* **2016**, *65*, 1-46. b) Judge, N. R.; Bole, L. J.; Hevia, E. *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202104164.

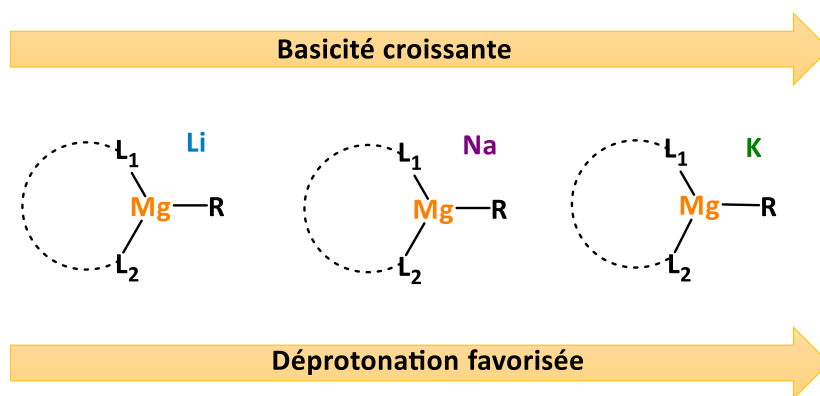


Figure 13 : Influence du métal externe sur le caractère basique du complexe *ate*.

Depuis leur émergence en 1951,⁶⁵ et leurs caractérisations pour la première fois par RMN¹⁰⁰ ainsi que par DRX¹⁰¹ confirmant leur formation, les complexes magnésiates de lithium ont fait l'objet de nombreux travaux.^{29,99} En effet, la possibilité de modifier différents paramètres tels que le métal externe, le solvant, le ligand lié au métal central ou encore l'ajout d'additifs, permet de moduler et contrôler leur réactivité et leur sélectivité de différentes manières, et permet, par conséquent, de les engager dans des réactions diverses et variées. Tandis que la modification du métal externe joue sur le caractère basique du complexe bimétallique, la modification du ligand lié au métal central permet d'encombrer le système ou encore d'utiliser un ligand chiral afin de contrôler la stéréosélectivité de la réaction. Enfin, l'ajout d'additifs tels que des acides de Lewis (*e.g.* LiCl) permet de moduler considérablement la réactivité du système bimétallique.

Dans cette troisième partie, nous nous sommes intéressées plus particulièrement aux complexes magnésiates de lithium : leurs préparations, leur réactivité ainsi que leurs structures à l'état solide et en solution.

3.1. Préparation des complexes organomagnésiates de lithium

Il existe 3 méthodes de préparation des complexes magnésiates de lithium (**Schéma 35**)¹⁰²

- **Addition de LiCl sur un réactif de Grignard ou une base de Hauser (1)** : Cette méthode a été développée récemment par le Pr. P. Knochel et son équipe dans leurs travaux de préparation de réactifs dit *Turbo*.¹⁰³ Plusieurs autres additifs salins ont été testés (NaCl) mais uniquement LiCl a présenté un impact massif sur la réactivité des réactifs de Grignard mais également sur

¹⁰⁰ a) Seitz, L. M.; Brown, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4140-4147. b) Seitz, L. M.; Brown, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1602-1607.

¹⁰¹ Thoennes, D.; Weiss, E. *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 3726-3731.

¹⁰² Robertson, S. D.; Mulvey, R. E. *Top. Organomet. Chem.* **2013**, *45*, 103-140.

¹⁰³ a) Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333-3336. b) Krasovskiy, A.; Krasovskaya, V.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2958-2961.

les bases d'amides de magnésium développées par Meunier et popularisées par Hauser dans les années 50.^{55, 56}

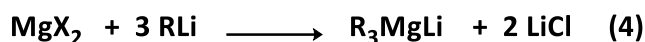
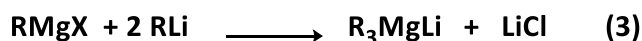
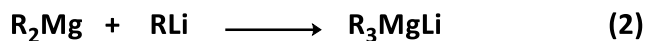
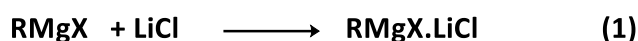


Schéma 35 : Différentes méthodes de préparation des complexes magnésiates de lithium.

- **Co-complexation (2)** : Cette méthode consiste à combiner un dialkylmagnésien avec un organolithien en présence d'un donneur de Lewis qui est souvent le solvant polaire utilisé dans la réaction (*e.g.* THF). C'est la méthode de préparation la plus commune pour les magnésiates de lithium homo- ou hétéroleptiques, elle est plus efficace pour la préparation de magnésiates hétéroleptiques mixtes tels que les alkyl-amides magnésiates.¹⁰⁴
- **Utilisation de MgX₂ ou RMgX (3 et 4)** : C'est un processus chimique d'échange de contre-ions entre deux espèces chimiques afin de former un sel soluble dans les solvants organiques. Cette fois c'est un dihalogénure magnésien ou un halgénure d'alkylmagnésien qui est utilisé comme source de magnésium, permettant de former un ou deux équivalents de LiCl *in-situ* dans le milieu sans ajout de sel comme pour les réactifs Turbo décrit dans (1).¹⁰⁵

3.2. Structure et réactivité des bases Turbo : Grignard, Hauser/Knochel-Hauser

Des magnésiens activés par le chlorure de lithium (Turbo-Grignard) et pouvant également être très encombrés dans le cas des amidures de lithium activés par LiCl (Turbo Knochel-Hauser) alliant une puissante réactivité et une grande tolérance fonctionnelle ont également été étudiés par P. Knochel.¹⁰³ Il s'agit de bases dites *Turbo*, qui consiste à ajouter une quantité stœchiométrique de LiCl sur une base magnésienne afin de lui apporter un caractère bimétallique de type magnésiate de lithium. L'ajout de LiCl présente plusieurs avantages : (i) il permet d'améliorer la solubilité du réactif de métallation dans le THF,¹⁰⁶ (ii) il permet également de modifier l'agrégation autour du magnésium ce qui permet souvent d'améliorer considérablement la réactivité du réactif de Grignard et enfin (iii) il améliore la cinétique de l'étape de métallation d'une façon spectaculaire. Il a été montré, par exemple, que l'ajout

¹⁰⁴ Graham, D. V.; Hevia, E.; Kennedy, A. R.; Mulvey, R. E. *Organometallics* **2006**, *25*, 3297-3300.

¹⁰⁵ a) Yang, D.; Ding, Y.; Wu, H.; Zheng, W. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 7698-7706. b) Wei, J.; Liu, L.; Zhan, M.; Xu, L.; Zhang, W. X.; Xi, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5634-5638.

¹⁰⁶ Kopp, F.; Wunderlich, S.; Knochel, P. *Chem. Commun.* **2007**, 2075-2077.

d'une quantité catalytique de LiCl (0,5 mol %) permet d'améliorer l'*ortho*-lithiation par le LDA dans le THF à -78 °C de substrats aromatiques et hétéroaromatiques substitués notamment en accélérant d'une façon considérable la métallation (**Schéma 36**).¹⁰⁷

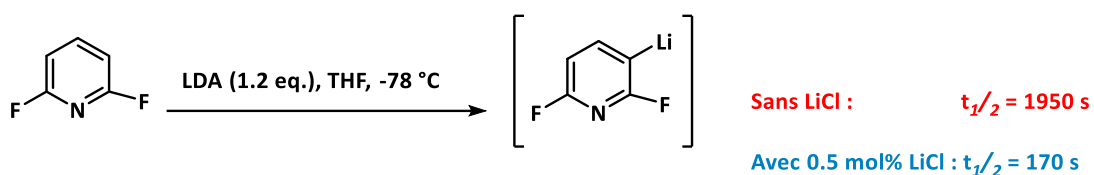


Schéma 36 : Amélioration des réactions de métallation par le LDA en utilisant une quantité catalytique de LiCl.

3.2.1. Réactifs Turbo Grignard : préparation, structure et réactivité

Ces réactifs Turbo sont préparés selon deux méthodes différentes :

- Soit par l'ajout d'un équivalent de LiCl lors de la préparation des réactifs de Grignard. Cela a pour conséquence d'accélérer à la fois l'échange halogène/métal et l'insertion du magnésium dans le cas d'une préparation du magnésien par insertion de magnésium métallique, ou sur un organomagnésien commercial directement. (**Schéma 37 - (1)**).
- Soit par ajout d'un équivalent de LiCl directement sur un dialcyle magnésium (**Schéma 37 - (2)**).¹⁰³

Facile à préparer et à stocker, ces bases Turbo Grignard sont produites d'une façon industrielle depuis quelques années. Elles sont commercialisées par exemple dans le THF à une concentration de 1.3 M.¹⁰⁸

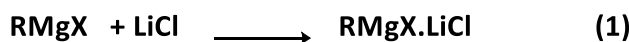


Schéma 37 : Méthodes de préparation des bases Turbo-Grignard.

En ce qui concerne la réactivité des réactifs Turbo Grignard, ils sont surtout utilisés dans des réactions d'échanges halogène/Mg. Ainsi en 2004, Knochel et ses coéquipiers ont rapporté la métallation de substrats aromatiques bromés par le réactif Turbo [*i*-PrMgCl.LiCl].¹⁰³ La métallation du 4-bromoanisole a été effectuée à hauteur de 84 % en 65 h à TA tandis qu'avec un réactif Grignard classique la conversion est seulement de 18 %. Le réactif Turbo Grignard a alors montré une grande efficacité d'échange halogène/magnésium à des températures assez douces (entre -15 °C à TA vs -78 °C en utilisant des réactifs lithiens) mais également une grande tolérance vis-à-vis de fonctions sensibles tels que CN et CO₂R (**Schéma 38**).

¹⁰⁷ Gupta, L.; Hoepker, A. C.; Singh, K. J.; Collum, D. B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2231-2233.

¹⁰⁸ <https://www.sigmaaldrich.com/FR/fr/product/aldrich/656984> consulté le 20/05/2023 à 10h33.

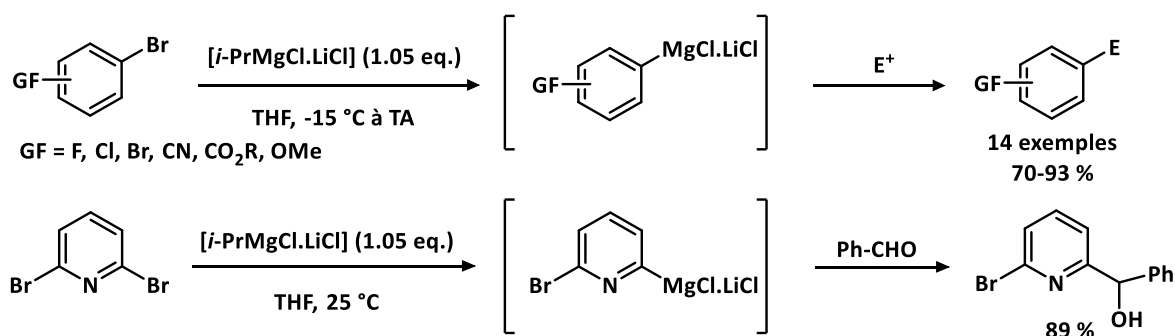


Schéma 38 : Méallation de substrats aromatiques substitués et de la 2,6-dibromopyridine par $[i\text{-PrMgCl.LiCl}]$.¹⁰³

De même, la réaction de la 2,6-dibromopyridine avec deux équivalents de *i*-PrMgCl dans le THF à -78 °C suivie d'un piégeage par un aldéhyde, a donné l'alcool correspondant avec un rendement de 42 %, tandis qu'en utilisant 1.05 équivalents de $[i\text{-PrMgCl.LiCl}]$ dans des conditions non cryogéniques dans le THF, l'alcool a été isolé avec un rendement plus élevé de 89 % (**Schéma 38**). Il est important de noter qu'aucune réaction secondaire n'a été observée et ce, même sur les substrats π -déficitaires (e.g. la pyridine). L'hypothèse avancée concernant le rôle de LiCl ajouté en quantité stoechiométrique est que, par cet ajout, l'état d'aggrégation du réactif Turbo serait modifié pour lui donner un caractère magnésiate de lithium $[i\text{-PrMgCl}_2^- \text{Li}^+]$. La charge négative supplémentaire au centre du magnésium permettrait d'améliorer les propriétés nucléophiles du groupe *i*-Pr, lui conférant une réactivité accrue.¹⁰⁹

Peu d'études cristallographiques ont été rapportées afin de déterminer la structure des réactifs Turbo Grignard. Mais très récemment, Hermann et son équipe ont étudié la structure cristalline de deux réactifs de Grignard *i*-PrMg₂ et *t*-Bu₂Mg ainsi que leurs homologues Turbo Grignard.¹¹⁰ Ces espèces Turbo ont été obtenues en associant le réactif *i*-PrMgCl avec *i*-PrLi ainsi que le *t*-BuMgCl avec *t*-BuLi pour avoir les données structurales des espèces formées. Alors que toutes les tentatives de cristallisation de l'espèce *i*-PrMg₂ ont échoué, deux structures cristallines de deux espèces différentes du *t*-BuMg₂ ont été obtenues dans l'heptane : $[t\text{-Bu}_2\text{Mg} \cdot 2\text{THF}]$ et $[t\text{-Bu}_2\text{Mg.LiCl} \cdot 4\text{THF}]$ (**Figure 14**).

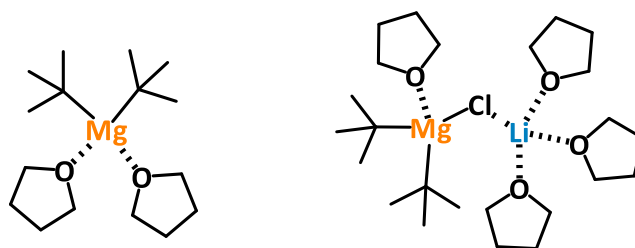


Figure 14 : Détermination structurale à l'état solide des espèces réactives $[t\text{-Bu}_2\text{Mg}]$ et $[t\text{-Bu}_2\text{Mg.LiCl}]$ dans l'heptane.

¹⁰⁹ Ren, H. J.; Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4215-4217.

¹¹⁰ Hermann, A.; Seymen, R.; Brieger, L.; Kleinheider, J.; Grabe, B.; Hiller, W.; Strohmam, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202302489.

Le dibutylmagnésium présente une structure dans laquelle le magnésium est coordonné à deux molécules de THF et à deux anions *t*-butyles, alors que pour son homologue Turbo, auquel est associée une molécule de LiCl formée *in-situ*, le magnésium est coordonné à deux ligands anioniques *t*-Bu, à LiCl *via* l'atome de chlore et une molécule de THF. Le chlore est lui-même lié au lithium chélaté par trois molécules de THF. L'enthalpie de formation des espèces Turbo ($\Delta H = -13$ et -14 kJ.mol⁻¹) est clairement favorable aux espèces [R₂Mg.LiCl] par rapport aux espèces [*t*-Bu₂Mg.2THF] (**Schéma 39**). Il y a donc une réelle corrélation entre les informations structurales obtenues par DRX et les calculs de chimie quantique.

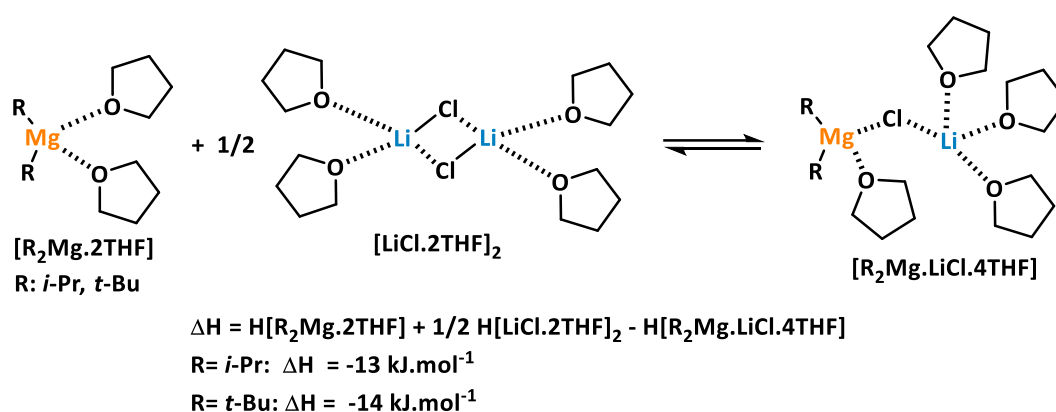


Schéma 39 : ΔH calculé de l'équilibre entre les 3 espèces [*t*-Bu₂Mg.2THF], [LiCl.2THF]₂ et [*t*-Bu₂Mg.LiCl.4THF].

Pour comprendre l'effet de LiCl, les deux réactifs [*i*-PrMg₂] et [*i*-PrMg₂.LiCl] ont été utilisés pour modéliser un échange Br/Mg sur le bromobenzène et il a été démontré par des calculs quantiques que l'incorporation de LiCl permet d'abaisser la barrière d'énergie en stabilisant l'état de transition de la séquence. Ces résultats expliquent ainsi la réactivité accrue de tels réactifs mixtes [R₂Mg.LiCl], comme déjà prouvé par Knochel d'un point de vue expérimental.¹¹¹

En 2005, Knochel *et al.* ont également montré que l'ajout de l'éther couronne [C15] conduit, grâce à la complexation de [MgCl₂] au déplacement de l'équilibre de Schlenk de [*i*-PrMgCl.LiCl] vers l'espèce diorganomagnésienne [*i*-Pr₂Mg.LiCl] ce qui se traduit par des temps de réaction plus courts et à des taux de conversion plus élevés pour les réactions d'échange Br/Mg de divers substrats aromatiques bromés substitués.¹¹¹

Par ailleurs, en 2013 Maloney a décrit la préparation de dérivés de phthalides et de pyridinyl-lactones fusionnées, impliquant une étape de métallation réalisée cette fois entre -50 et -78 °C, avec *i*-PrMgCl comme base et en présence de 1.1 équivalents LiCl dans le milieu.¹¹² Notons que l'étape de lactonisation subséquente au piégeage électrophile a nécessité un chauffage de longue durée (2-17 h)

¹¹¹ Krasovskiy, A.; Straub, B. F.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *45*, 159-162.

¹¹² Kuethe, J. T.; Maloney, K. M. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5248-5258.

entre 40 et 60 °C en milieu AcOH/MeOH (**Schéma 40**). L'ajout de LiCl dans cette séquence de métallation a permis d'augmenter la réactivité du réactif magnésien mais également d'améliorer sa solubilité dans le milieu réactionnel.

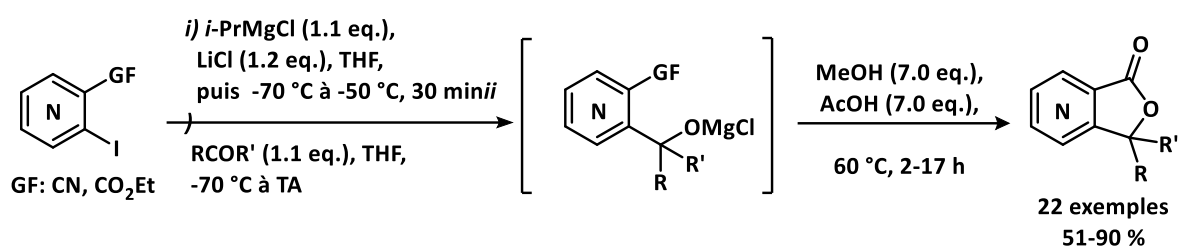


Schéma 40 : Méallation de dérivés (hétéro)aromatiques iodés par la base magnésienne [*i*-PrMgCl.LiCl].

3.2.2. Réactifs Turbo Hauser/Knochel-Hauser : préparation, structure et réactivité

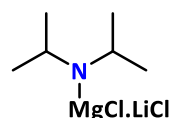
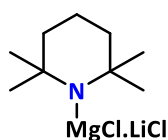
La préparation des bases Tubro-Hauser également nommées Knochel-Hauser est réalisée selon deux méthodes :

- Par la réaction d'une amine secondaire avec un réactif Turbo Grignard (**Schéma 41 - (1)**) ;
- Par la réaction d'un amidure de lithium avec une quantité stœchiométrique de MgCl₂ dans un solvant étheré (**Schéma 41 - (2)**).

La présence de ces ligands encombrés et de LiCl permet principalement de stabiliser la structure de l'intermédiaire métallé et parfois à améliorer la sélectivité de la métallation.¹¹³



R: TMP, DPA



Bases Turbo Knochel-Hauser

Schéma 41 : Méthodes de préparation des bases Turbo Hauser et Knochel-Hauser.

En terme de réactivité, les réactifs Turbo Hauser/Knochel-Hauser sont des agents de déprotonation, mais peuvent également réagir dans une séquence d'échange halogène/métal. Contrairement à leurs homologues bases de Hauser qui présentent une tolérance fonctionnelle assez limitée et une faible solubilité dans le THF, ces bases Turbo présentent une réactivité remarquablement améliorée avec des temps de métallation très courts et surtout une grande

¹¹³ Bao, R. L.- Y.; Zhao, R.; Shi, L. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 6884-6900.

solubilité dans le THF. Il a également été montré par des études d'équilibre de Schlenk que la présence de LiCl influence significativement l'état d'agrégation de la base mais également que la formation de certaines espèces est fortement impactée par la température.¹¹⁴ Leur préparation facile et leur stabilité a permis de les produire dans l'industrie et de les commercialiser (**Schéma 41**).¹¹⁵

Bien que peu d'informations structurales aient été recueillies jusqu'à présent, Mulvey *et al.* ont rapporté en 2008 la première caractérisation cristallographique aux rayons X des bases de Hauser [(TMPMgCl)₂·2THF] et Turbo Hauser [TMPMgCl·LiCl·3THF]. Ces complexes Turbo possèdent une caractéristique principale qui est la liaison entre le Mg et le groupe N de la tétraméthylpipéridine (TMP).¹¹⁶ Le magnésium est alors tétracoordiné, d'une part avec une molécule de THF et un atome de chlore et d'autre part avec le doublet non-liant de la TMP ainsi que l'atome de chlore de LiCl (**Figure 15 - 1**).

Comparée à [(*i*-Pr)₂NMgCl·LiCl], la base [TMPMgCl·LiCl] a l'avantage d'avoir une plus grande réactivité avec des temps de métallation plus courts et de pouvoir être utilisée avec une quantité moindre (un équivalent de base au lieu de deux) et de permettre des réactions hautement régio- ou chimiosélectives. Cette base permet aussi bien une métallation régiosélective que la fonctionnalisation d'un grand nombre d'hétérocycles (thiophènes, pyrimidines, pyrazoles, quinoléines). Cette différence s'expliquerait surtout par l'état d'agrégation des deux bases (**Figure 15 - 2**).¹¹⁷

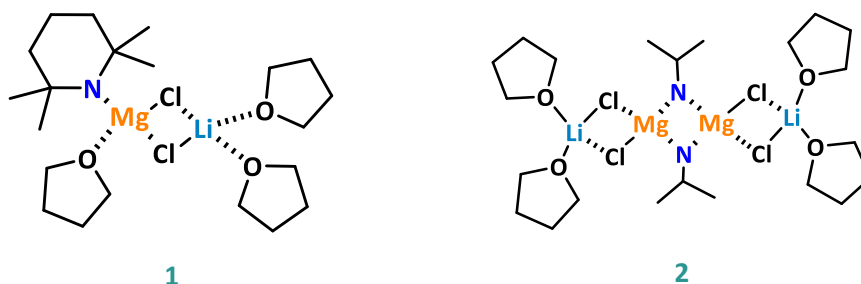


Figure 15 : Structure à l'état solide des bases Turbo [TMPMgCl·LiCl] **1** et [(*i*-Pr)₂NMgCl·LiCl] **2**.

En effet, en raison de sa structure dimérique (**2**), [(*i*-Pr)₂NMgCl·LiCl] est moins soluble dans le THF, par conséquent, sa réactivité est plus faible ce qui se traduit par un temps de métallation plus long. Une comparaison a été effectuée par Knochel et son équipe en 2006.¹¹⁸ La déprotonation de l'*iso*quinoline par les deux bases Turbo Knochel-Hauser conduit au 2-quinolylmagnésium avec une conversion supérieure à 90 % dans les deux cas. Seulement, avec la base Turbo Hauser, un temps de métallation

¹¹⁴ Neufeld, R.; Teuteberg, T. L.; Herbst-Irmer, R.; Mata, R. A.; Stalke, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 4796-4806.

¹¹⁵ <https://www.sigmaaldrich.com/FR/fr/product/aldrich/703540> consulté le 20/05/2023

¹¹⁶ García-Álvarez, P.; Graham, D. V.; Hevia, E.; Kennedy, A. R.; Klett, J.; Mulvey, R. E.; O'Hara, C. T.; Weatherstone, S. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8199-8201.

¹¹⁷ Armstrong, D. R.; Garcia- Alvarez, P.; Kennedy, A. R.; Mulvey, R. E.; Parkinson, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3185-3188.

¹¹⁸ Krasovskiy, A.; Krasovskaya, V.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2958-2961.

de 12 h à 25 °C est nécessaire pour atteindre 90 % de conversion, tandis que son homologue TMP atteint la même conversion en seulement 2 h à 25 °C (**Schéma 42**).

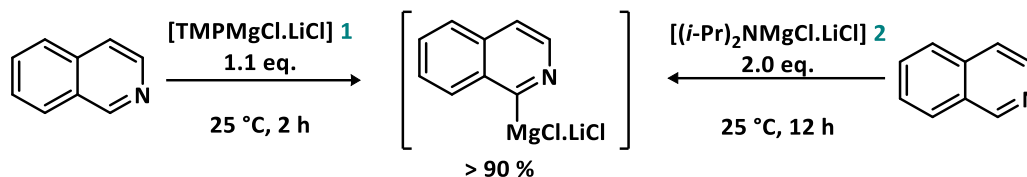


Schéma 42 : Différence de réactivité entre [(i-Pr)₂NMgCl·LiCl] et [TMPMgCl·LiCl] sur l'isoquinoline.

Knochel et ses collègues ont également développé une nouvelle base très encombrée grâce à deux ligands TMP liés au magnésium.¹¹⁹ Cette base, particulièrement soluble dans le THF, présente une grande régiosélectivité et un pouvoir basique très élevé. Deux méthodes de préparation sont possibles, soit par ajout de deux équivalents de LiCl à la base TMP₂Mg, soit par ajout d'un équivalent de TMP-Li à la base Turbo Knochel-Hauser [TMPMgCl·LiCl] (**Schéma 43**). Cette composition facilite la métallation de substrats aromatiques moyennement activés tels que le benzoate d'éthyle, le benzonitrile, ou encore les dérivés du naphtanoate d'éthyle.¹¹⁹ La déprotonation de substrats hétéroaromatiques appauvris en électrons comme le nicotinate d'éthyle s'effectue d'une manière très efficace au bout de 12 h à -40 °C. L'intermédiaire métallé est engagé dans une réaction de iodolyse et le produit désiré 3-iodo-4-nicotinate d'éthyle est obtenu avec un rendement de 66 %.

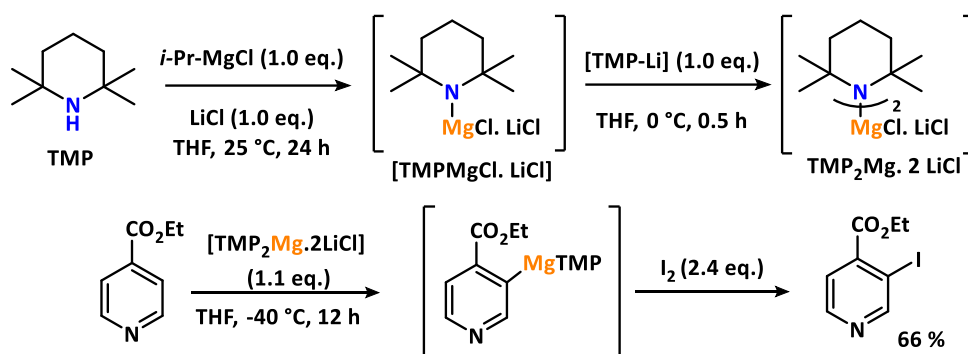


Schéma 43 : Base Turbo [(TMP)₂Mg·2LiCl] : sa préparation et son utilisation dans la déprotonation sélective d'une pyridine.

La métallation par ces réactifs Turbo Knochel, Hauser et Knochel-Hauser a été étendue à divers autres types de substrats par plusieurs équipes, notamment l'échange I/Mg sur des dérivés du thiophène, furane, pyrrole, imidazole, thiazole, antipyrine ou encore de quinoléine.¹²⁰

¹¹⁹ Rohbogner, C. J.; Wagner, A. J.; Clososki, G. C.; Knochel, P. *Org. Synth.* **2009**, *86*, 374-384.

¹²⁰ a) Ila, H.; Baron, O.; Wagner, A. J.; Knochel, P. *Chem. Commun.* **2006**, 583-593. b) Bao, R. L. Y.; Zhao, R.; Shi, L. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6884-6900.

3.3. Structure et réactivité des réactifs triorganomagnésiates de lithium

Nous nous intéressons dans ce paragraphe aux complexes bimétalliques triorganomagnésiates de lithium $[R_3MgLi]$.⁶⁵ Depuis le développement de $[Ph_3MgLi]$ par Wittig et son introduction du terme *ate* dans la chimie organométallique polaire, le concept ne cesse d'être étudié. La déprotonation par des complexes triorganomagnésiates de lithium a émergé dès les années 80 notamment par la déprotonation de substrats aromatiques tels que les fluoroaromatiques, les furanes¹²¹ ou les pyridine-carboxamides.¹²²

Dans les années 2000, Oshima et ses coéquipiers ont rapporté la métallation par action de $[Bu_3MgLi]$ ou de $[i-Pr(Bu)_2MgLi]$, à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ d'un très large panel de substrats aromatiques, hétéroaromatiques et vinyliques diversement substitués (GF : halogénure, CN, CO_2R , CF_3 , OR, NR_2 , ..., (**Schéma 44**).¹²³ La séquence de métallation est suivie d'un piégeage par différents aldéhydes et d'une hydrolyse qui conduit aux produits attendus avec des rendements modérés à excellents (50-100 %). Notons qu'en absence de substituants sensibles sur le substrat, la métallation par $[n-Bu_3MgLi]$ peut être effectuée à $0\text{ }^\circ\text{C}$.

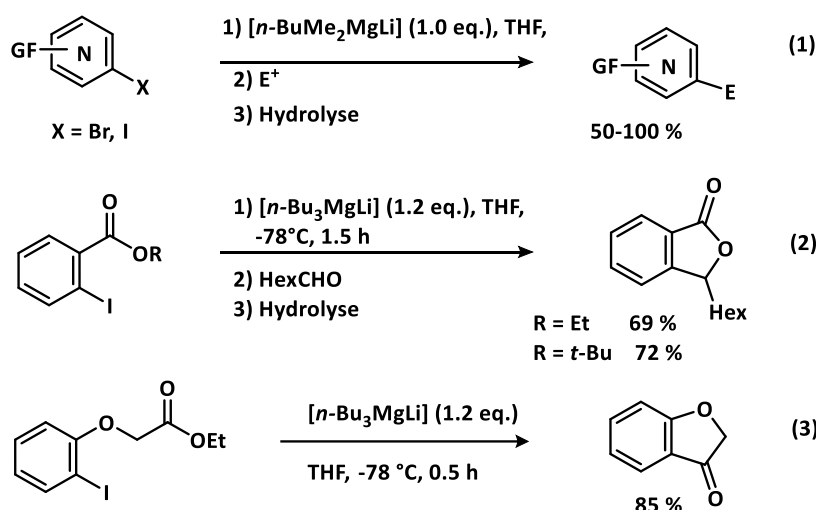


Schéma 44 : Utilisation de tributylmagnésiate de lithium dans l'échange Br ou I/Mg sur divers substrats (hétéro)aromatiques.

Fait intéressant, l'ajout de $[n-Bu_3MgLi]$ à l'*o*-iodobenzoate à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 1 h 30 suivi de l'ajout de l'hexanalaldéhyde comme électrophile a fourni le 3-hexylphthalide comme produit unique avec un bon rendement (**Schéma 44 - (2)**). De même, le groupe ester du 2-iodophénoxyacétate d'éthyle n'a

¹²¹ a) Bayh, O.; Awad, H.; Mongin, F.; Hoarau, C.; Bischoff, L.; Trécourt, F.; Quéguiner, G.; Marsais, F.; Blanco, F.; Abarca, B.; Ballesteros, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5190-5196. b) Mongin, F.; Bucher, A.; Bazureau, J. P.; Bayh, O.; Awad, H.; Trécourt, F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7989-7992.

¹²² a) Awad, H.; Mongin, F.; Trécourt, F.; Quéguiner, G.; Marsais, F.; Blanco, F.; Abarca, B.; Ballesteros, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6697-6701. b) Awad, H.; Mongin, F.; Trécourt, F.; Quéguiner, G.; Marsais, F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7873-7877. c) Hawad, H.; Bayh, O.; Hoarau, C.; Trécourt, F.; Quéguiner, G.; Marsais, F. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3236-3245.

¹²³ a) Kitagawa, K.; Inoue, A.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2481-2483. b) Inoue, A.; Kitagawa, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4333-4339.

subi aucune attaque indésirable, et la 3-coumaranone a été obtenue avec un rendement de 85 % *via* l'attaque intramolécule du réactif magnésiate résultant (**Schéma 44 - (3)**). Ces agents de métallation sont donc parfaitement compatibles avec les fonctions sensibles mais également avec des aldéhydes énolisables.

En 2001, Lida et son équipe ont rapporté la métallation sélective de substrats aromatiques et hétéroaromatiques dibromés notamment la 2,6-dibromopyridine (**Schéma 45**). L'échange Br/Mg s'effectue dans des conditions non cryogéniques (à -10 °C) et avec 0.35 équivalents de base seulement, pour donner un intermédiaire magnésiate très stable. Un traitement ultérieur avec le *N,N*-diméthylformamide (DMF) a donné la 6-bromo-2-formylpyridine avec un excellent rendement (**Schéma 45**). Il est important de noter que l'intermédiaire magnésiate formé est hautement stable dans le toluène même après 10 h sans piégeage électrophile.¹²⁴

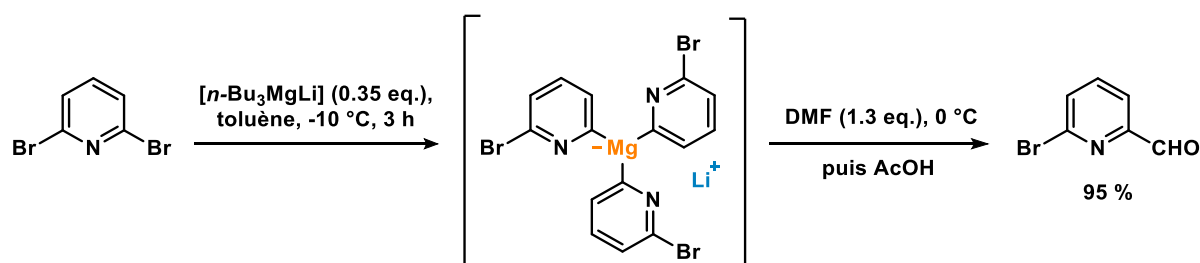


Schéma 45 : Métallation sélective de la 2,6-dibromopyridine par le réactif tri-*n*-butyle magnésiate de lithium.

En 2003, Mongin et ses collaborateurs ont rapporté la première magnésiation de bromoquinoléines en utilisant $[n\text{-Bu}_3\text{MgLi}]$. Les produits souhaités ont été synthétisés avec des bons rendements et les magnésiates de quinolyne ont également été impliqués dans des couplages de Kumada avec une gamme d'hétéroaromatiques halogénés (**Schéma 46**).¹²⁵

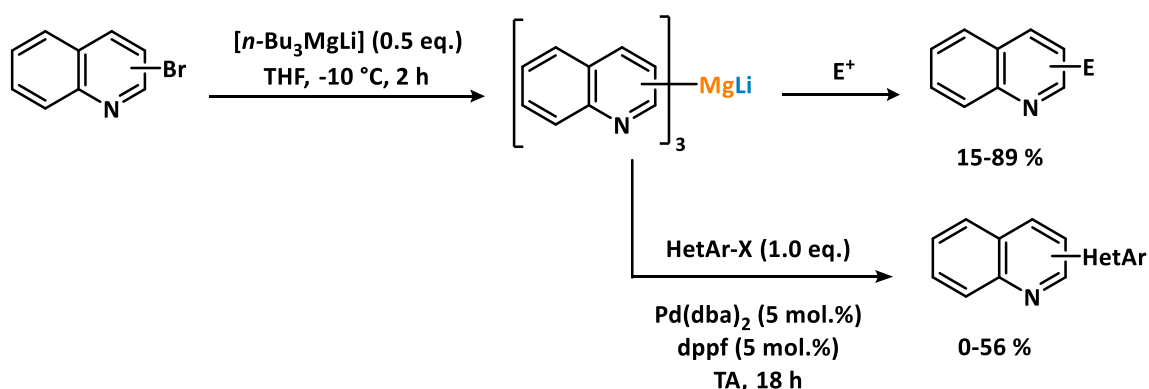


Schéma 46 : Métallation du bromoquinoléine par $n\text{-Bu}_3\text{MgLi}$.

Par la suite, plusieurs études ont été effectuées afin d'évaluer la réactivité des systèmes homoleptiques $[\text{R}_3\text{MgLi}]$ ou hétéroleptiques $[\text{R}^1_n\text{R}^2_{3-n}\text{MgLi}]$ vis-à-vis de divers hétérocycles, notamment

¹²⁴ Lida, T.; Wada, T.; Tomimoto, K.; Mase, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4841-4844.

¹²⁵ Dumouchel, S. Mongin, F.; Trécourt, F.; Queguiner, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2033-2035.

des substrats pyridiniques ou dérivés de diazines¹²⁶ mis en jeu dans des réactions d'échange Br/Mg¹²⁷ ou I/Mg.¹²⁸ En effet, le choix du ligand autour du métal central permet non seulement de moduler le rapport basicité/nucléophilie¹²⁹ des complexes ate mais également d'améliorer la reproductibilité des réactions. Schlosser et son équipe ont rapporté une séquence de métallation efficace de la 5-bromo-2-picoline par $[i\text{-Pr}(n\text{-Bu})_2\text{MgLi}]$ dans le THF en seulement 30 minutes suivie d'un piégeage par divers électrophiles, alors que les essais réalisés avec le complexe homoleptique $[n\text{-Bu}_3\text{MgLi}]$ sur le même substrat n'ont conduit qu'à des résultats très faibles (2-3%) et non reproductibles (**Schéma 47**).

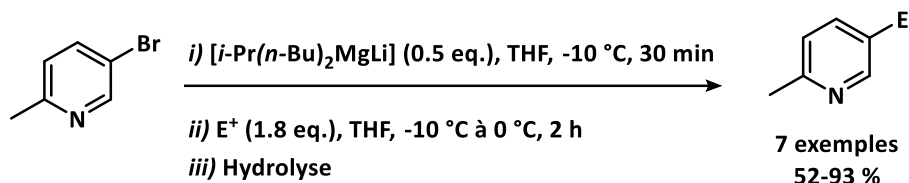


Schéma 47 : Métallation de la 5-bromo-2-picoline par le $[i\text{-Pr}(n\text{-Bu})_2\text{MgLi}]$ suivie d'un piégeage électrophile.

En 2009, Sośnicki a investigué l'échange Br/Mg de la 5-bromo-2-méthoxyypyridine en utilisant du $[n\text{-Bu}_3\text{MgLi}\cdot\text{LiCl}]$ dans des conditions non-cryogéniques, sans ajout de LiCl dans le milieu puisque ce dernier se forme *in-situ* lors de la préparation du magnésiate. Ce dernier s'est avéré très efficace présentant des temps de métallation très courts (30 min).¹³⁰

Ainsi, le complexe tributyl-magnésiate de lithium peut être formé à partir de deux sources de magnésium différentes, $n\text{-BuMgX}$ et $n\text{-Bu}_2\text{Mg}$. Ce complexe est en effet accessible par réaction de $n\text{-BuLi}$ (2.0 eq.) avec $n\text{-BuMgX}$ (X = Cl ou Br, 1.0 eq.).¹²³ La deuxième méthode consiste en la réaction de $n\text{-BuLi}$ (1.0 eq.) avec $n\text{-Bu}_2\text{Mg}$ (1.0 eq.). La différence entre les deux méthodes est la libération *in-situ* de sel LiX (LiBr ou LiCl) lorsque la source utilisée est $n\text{-BuMgX}$. Comme nous l'avons mentionnée précédemment, la présence de sels, notamment de LiCl,^{55,56,103} peut modifier significativement la réactivité d'espèces organométalliques tels que les réactifs organomagnésiens. Afin de comprendre l'effet de LiCl sur ce type de complexes organométalliques, Struk et Sośnicki ont comparé la réactivité de $[n\text{-Bu}_3\text{MgLi}]$, $[n\text{-Bu}_3\text{MgLi}\cdot\text{LiCl}]$ et $[i\text{-PrBu}_2\text{MgLi}\cdot\text{LiCl}]$. La conclusion de l'étude est que la métallation par les magnésiates de lithium avec LiCl est plus efficace avec des temps de métallation plus courts et les rendements sont généralement meilleurs.¹³¹

¹²⁶ Buron, F.; Plé, N.; Turck, A.; Marsais, F. *Synlett*. **2006**, *10*, 1586-1588.

¹²⁷ a) Cottet, F.; Schlosser, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11869-11874. b) Kii, S.; Akao, A.; Lida, T.; Mase, T.; Yasuda, N. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1877-1879.

¹²⁸ Cottet, F.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 3793-3798.

¹²⁹ Hatano, M.; Matsumura, T.; Ishihara, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 573-576.

¹³⁰ Sosnicki, J. G. *Synlett*. **2009**, *15*, 2508-2512.

¹³¹ Struk, L.; Sosnicki, J. G. *Synthesis* **2012**, *44*, 735-746.

En s'appuyant sur les résultats prometteurs de Noyori concernant l'induction asymétrique dans les réactions d'addition nucléophile sur des dérivés carbonylés,¹³² les chimistes ont exploité la possibilité de coordiner plusieurs autres ligands au centre magnésien, pour le développement, cette fois, de séquences de métallation en série asymétrique en associant des ligands π -donneurs mono- et bidentates aux complexes magnésiates de lithium. Les ligands π -donneurs ont la capacité de donner des électrons dans le cadre d'une liaison chimique. Ils sont souvent utilisés en chimie de coordination pour former des complexes avec des ions métalliques.¹³³ Ces ligands ont généralement des orbitales π riches en électrons (par une double ou triple liaison ou bien un doublet non liant), ce qui leur permet de former des liaisons covalentes avec les ions métalliques en partageant des électrons.¹³⁴ Les ligands bidentates chiraux souvent utilisés sont de type diol ou aminoalcool chiral (*e.g.* (-)-*N*-méthyléphédrine). Les ligands de type phénoxyde peuvent présenter une chiralité axiale due à la rotation encombrée autour de la liaison centrale reliant les deux unités aryles (**Figure 16**), leurs associations aux complexes magnésiates de lithium peut induire un transfert de chiralité.

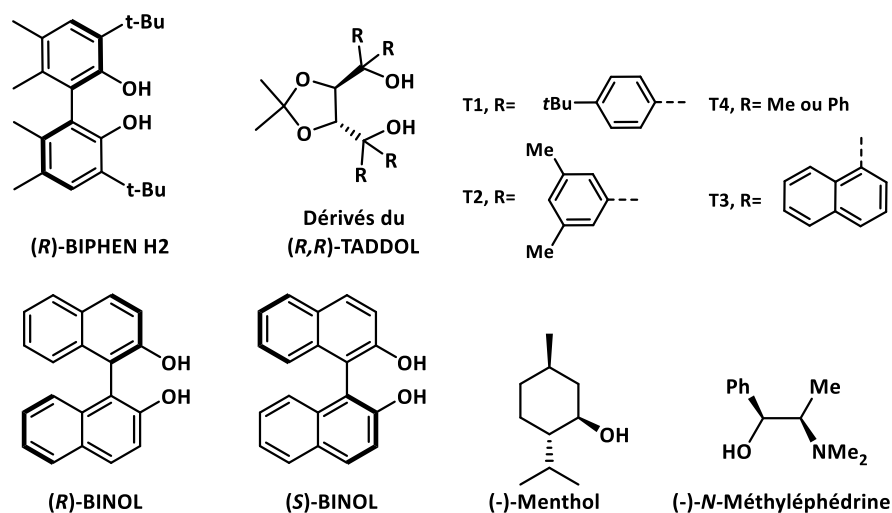


Figure 16 : Ligands π -donneurs de type diol et aminoalcool.

Depuis 2012, notre équipe s'intéresse à la mise au point de séquences de métallation par les complexes bimétalliques, avec une attention particulière portée à deux types de magnésiates, les mono-*n*-butylmagnésiates de lithium [$L^*BuMgLi$] et leurs analogues hautement coordinés, les di-*n*-butylmagnésiates [$L^*Bu_2MgLi_2$]. Ceux-ci sont facilement obtenus, après déprotonation du ligand L, généralement un dérivé dihydroxylé, en présence de *n*-BuLi (2.0 eq.) puis traitement de l'alcoxyde de lithium résultant par *n*-BuMgCl pour conduire au magnésiate de monobutyle [$L^*BuMgLi$] ou par *n*-Bu₂Mg pour la préparation des magnésiates hautement coordinés [$L^*Bu_2MgLi_2$] (**Schéma 48**).

¹³² Noyori, R.; Suga, S.; Kawai, K.; Okada, S.; Kitamura, M. *Application pure. Chem.* **1988**, *60*, 1597-1606

¹³³ a) Davidson, P. J.; Lappert, M. F.; Pearce, R. *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 209-217. b) Davidson, P. J.; Lappert, M. F.; Pearce, R. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 219-242.

¹³⁴ Allinger, N. L.; Eliel, E. L.; Wilen, S. H. "Topics in Stereochemistry", Wiley, New York, **1985**, *18*, pp. 368.

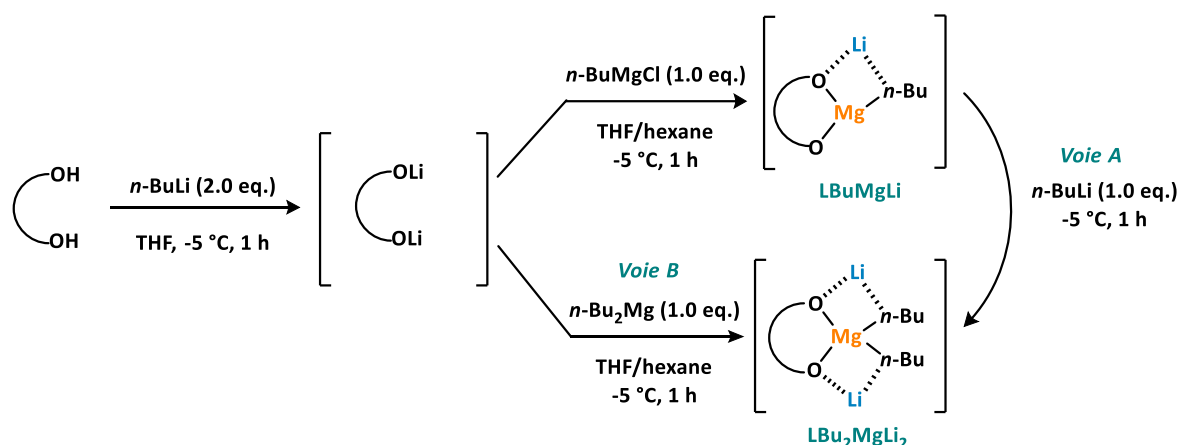


Schéma 48 : Préparation des complexes bimétalliques associés à des ligands bidentates.

L'équipe de P. Gros a tout d'abord développé une séquence d'échange Br/Mg de bromopyridine par des complexes bimétalliques monobutylmagnésiates ligandés (e.g. [(BINOLate)BuMgLi]), en série racémique, pour donner accès à des pyridylcarbinols avec de très bons rendements allant jusqu'à 85 % (**Schéma 49**). Il est important de noter que dans ces conditions, la réaction de métallation s'effectue à température ambiante et que l'addition nucléophile est initiée à -60°C puis est laissée à température ambiante.¹³⁵

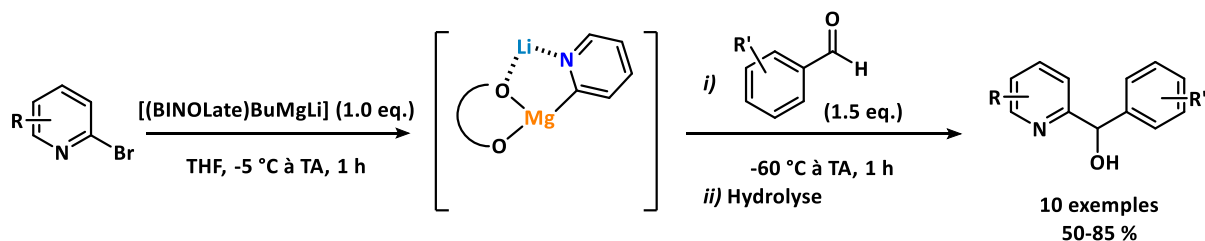


Schéma 49 : Métallation de la 2-bromo-pyridine par le complexe [(BINOLate)BuMgLi] en série racémique.

La réaction a ensuite été transposée en série asymétrique en mettant en œuvre un complexe magnésiate chiral le [((R,R)-TADDOLate)-Bu₂MgLi₂], qui s'est avéré être le plus efficace en terme d'énantiosélectivité. L'intermédiaire métallé est ensuite piégé par divers aldéhydes et conduit à la formation des α -pyridylcarbinols chiraux avec des rendements modérés et des *ee* allant jusqu'à 76 % (**Schéma 50**).¹³⁵

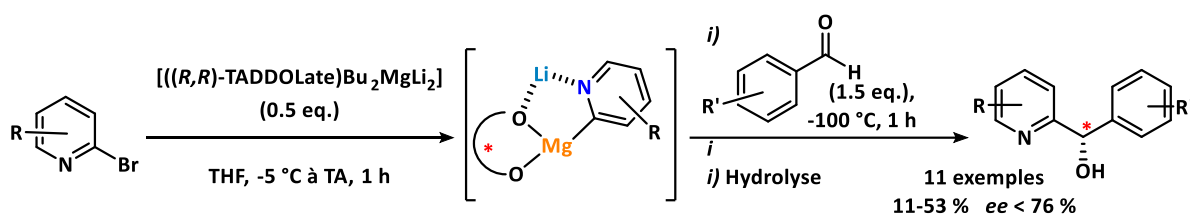


Schéma 50 : Métallation de la 2-bromopyridine par le complexe [(R,R)Taddol-Bu₂MgLi₂] en série chirale.

¹³⁵ a) Catel, D., Chevallier, F., Mongin, F., Gros, P. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012, 53-57. b) Catel, D., Payen, O., Chevallier, F., Mongin, F., Gros, P. C. *Tetrahedron.* **2012**, 68, 4018-4028.

La réaction a ensuite été étendue à la métallation du 2-iodopyrazine et à la préparation d'alcools pyraziniques chiraux. Dans ce cas, 1.0 équivalent de $[(R,R)\text{-TADDOLate})\text{Bu}_2\text{MgLi}_2]$ a été nécessaire pour observer une conversion totale. Malgré des rendements modérés, de bons excès énantiomériques ont été obtenus avec des aldéhydes riches en électrons, allant jusqu'à 90 % (**Schéma 51**).¹³⁶

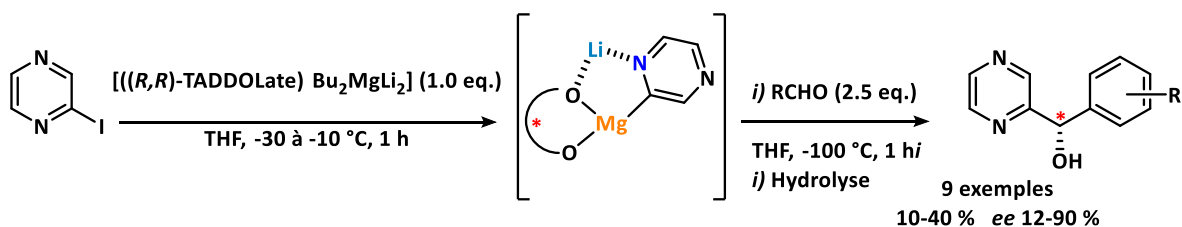


Schéma 51 : Métaallation de la 2-iodopyrazine par le complexe $[(R,R)\text{-TADDOLate})\text{Bu}_2\text{MgLi}_2]$ en série chirale.

Plus récemment, notre équipe a obtenu la preuve qu'un monobutylmagnésiate chiral $[(S)\text{-BIPHENBuMgLi}]$ peut promouvoir efficacement une séquence de métallation-lactonisation énantiosélective du 2-iodobenzoate ouvrant un accès en séquence monotope à des isobenzofuranones 3-substituées chirales (**Schéma 52**).^{137a}

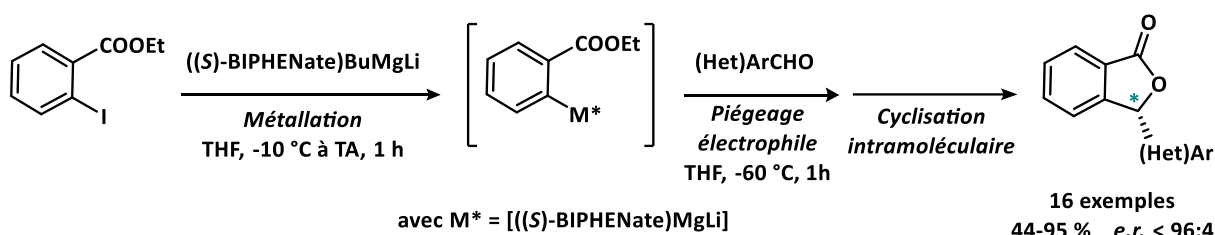


Schéma 52 : Métaallation du 2-iodobenzoate d'éthyle par le complexe $[(S)\text{-BIPHENate})\text{BuMgLi}]$ en série chirale.

La réaction s'est avérée efficace avec des aldéhydes aromatiques diversement substitués, hétéroaromatiques et aliphatiques (énolisables). Un intérêt de la séquence réside dans la possibilité de récupérer le ligand chiral, (S)-BIPHEN, en fin de réaction puis de sa remise en jeu après une simple recristallisation sans perte d'induction asymétrique.

De façon surprenante, malgré l'intérêt croissant que suscitent les magnésiates alcalins et leurs nombreuses applications en synthèse, un manque considérable de connaissances sur leurs constitutions, à l'état solide et en solution est constaté. Ainsi, comprendre le rôle que différents solvants ou ligands π -donneurs peuvent jouer dans le contrôle des relations structure/réactivité de cette classe de réactifs organométalliques est la cible des chimistes ces dernières années puisque très peu de structures de magnésiates alcalins ont été caractérisées à ce jour. Les premières structures

¹³⁶ Payen, O.; Chevallier, F.; Mongin, F.; Gros, P. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1678-1682.

¹³⁷ a) Touchet, S., Kommedi, S. S. R., Gros, P. C. *ChemistrySelect*. **2018**, *3*, 3939- 3942. b) Touchet, S., Yeardley, C., Gros, P. C. *Eur. J. Org. Chem.*, **2021**, *34*, 4835-4845.

cristallines ont été obtenues par Weiss et son équipe dans les années 1980. Ainsi, en particulier celles des complexes $[\text{Li}_2(\text{TMEDA})_2\text{Me}_4\text{Mg}]$, $[\text{Li}_2(\text{PhC}\equiv\text{C})_3\text{Mg}(\text{TMEDA})_2]$ et $[\text{Li}(\text{TMEDA})_2][(\text{TMEDA})\text{LiBz}_2\text{MgBz}_2]$ ont été élucidées.¹³⁸ Par la suite, Mulvey et son équipe ont rapporté les premières structures cristallines d'organomagnésiates sodiques du type $[\text{R}_3\text{MgNa}]$ dans plusieurs solvants apolaires notamment le toluène, et chélatés par des ligands donneurs tels que le DABCO.¹³⁹

En 2012, Hevia et ses collègues ont élucidé la structure de trialkylmagnésiate $[\text{LiMg}(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)_3]$ préparé *via* la co-complexation équimolaire dans le *n*-hexane de $[\text{Li}(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)]$ et $[\text{Mg}(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)_2]$ et en présence de différents ligands π -donneurs afin d'étudier l'influence de ces derniers sur l'aggrégation du complexe.¹⁴⁰

Lorsque le complexe est chélaté par le ligand tridentate PMDTA, un pont de type Mg-C-Li forme un système de chélation ouvert c'est-à-dire que les deux métaux sont reliés par une seule chaîne alkyle tandis que dans la plupart des structures d'espèces portant un magnésium et un lithium, est sous une forme fermée à 4 chaînons dans laquelle les deux métaux sont reliés par deux chaînes alkyles. La liaison Mg-Li est alors deux fois plus grande pour la forme ouverte (4.360 Å) que pour les structures fermées pour lesquelles la distance Mg-Li est de l'ordre de 2 Å (**Figure 17-(1)**).

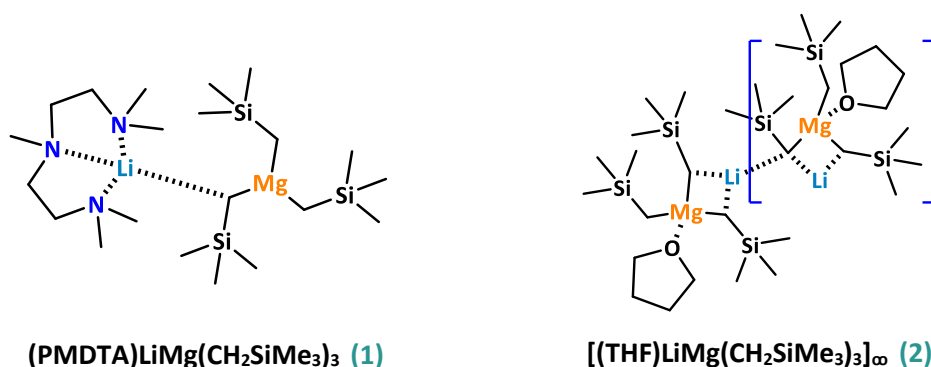


Figure 17 : Exemples de structures du complexe $[\text{LiMg}(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)_3]$ associé aux ligands PMDTA et THF.

En revanche, lorsque du THF est associé au complexe, la structure est complètement différente. Présentant une denticité inférieure à celle du PMDTA, le THF permet d'avoir une structure polymérique avec le pont Mg-C-Li comme motif de répétition (**Figure 18-(1)**). Lorsque le 1,4-dioxane est utilisé à la place du THF, deux magnésiates d'ordre inférieur différents peuvent être formés en fonction de la quantité de dioxane mis en jeu. Un excès de 1,4-dioxane conduit à la formation d'un complexe polymérique $[(1,4\text{-dioxane})_2\text{LiMg}(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)]$ dans lequel deux molécules de dioxane sont incorporées par motif de répétition (**Figure 18-(1)**). En revanche, avec une quantité moindre de

¹³⁸ a) Greiser, T.; Kof, J.; Thoennes, D.; Weiss, E. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 209-213. b) Schubert, B. Weiss, E. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 366-375.

¹³⁹ a) Andrikopoulos, C. P.; Armstrong, D. R.; Hevia, E.; Kennedy, A. R.; Mulvey, R. E.; O'Hara, C. T. *Chem. Commun.* **2005**, 1131-1133. b) Baillie, S. E.; Clegg, W.; García-Alvarez, P.; Hevia, E.; Kennedy, A. R.; Klett, J.; Russo, L. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 388-390.

¹⁴⁰ Baillie, S. E.; Clegg, G.; García-Álvarez, P.; Hevia, E.; Kennedy, A. R.; Klett, J.; Russo, L. *Organometallics* **2012**, *31*, 5131-5142.

dioxane, une structure polymérique tétranucléaire d'ordre inférieur est observée [(1,4-dioxane) $\text{Li}_2\text{Mg}_2(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)_6$] (**Figure 18-(2)**). Ainsi, la structure d'un complexe peut dépendre non seulement du type de ligands chélatés au centre métallique mais également de la quantité de ce dernier.

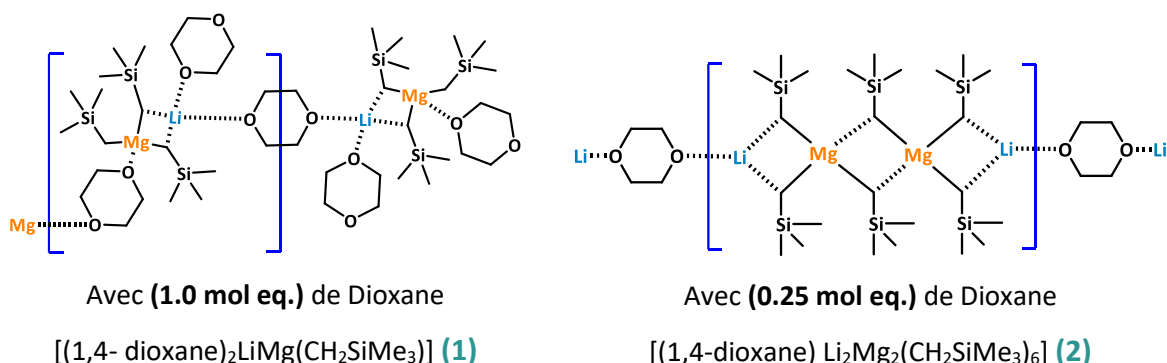


Figure 18 : Exemples de structures du complexe $(\text{LiMg}(\text{CH}_2\text{SiMe}_3)_3)$ associé au dioxane dans des quantités différentes.

Plus récemment, O'Hara et son équipe ont caractérisé, à l'état solide et en solution, le complexe hautement coordonné [*R*]-BIPHENBu $_2\text{MgLi}_2$] préparé selon les deux voies explicitées précédemment au **Schéma 48**.¹⁴¹

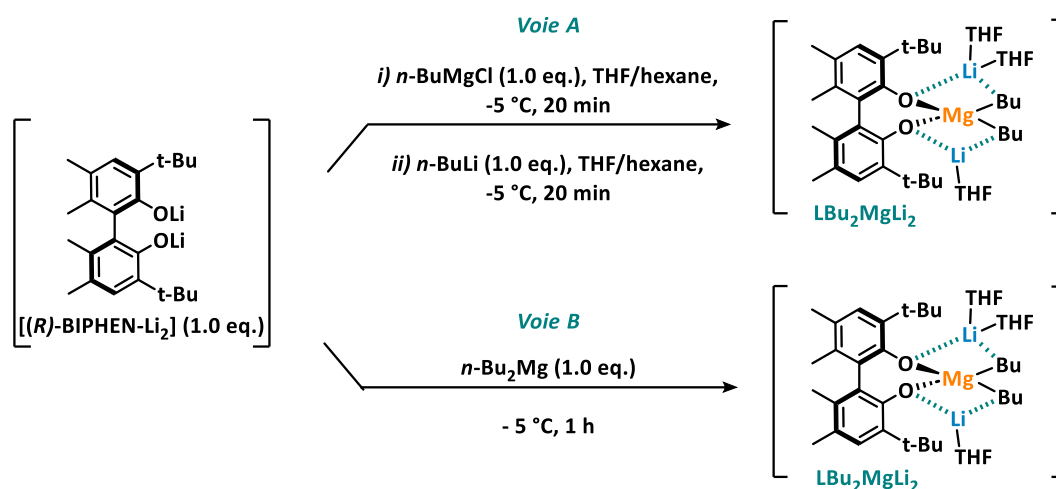


Schéma 53 : Deux modes de préparation du complexe [*R*]-BIPHENateBu $_2\text{MgLi}_2$].

Les RMN H^1/Li^7 et DOSY ont permis de comparer l'espèce formée avec chaque mode de préparation. Les résultats confirment la formation du complexe di-butylmagnésiate de lithium dans les deux cas. En effet deux signaux caractéristiques des CH $_2$ des chaînes butyles reliées au Mg apparaissent sous forme de deux multiplets à -0.82 (2H) et -1.15 ppm (2H), ainsi que le signal aromatique du BIPHEN qui apparaît sous forme d'un singulet intégrant pour deux protons, confirmant donc la structure du complexe di-butylmagnésiate proposée. De plus, l'analyse DRX d'un monocristal isolé du complexe di-butyle a confirmé les résultats RMN : le complexe présente un atome de Mg tétracoordiné à deux

¹⁴¹ Francos, J.; Gros, P. C.; Kennedy, A. R.; O'Hara, C. T. *Organometallics* **2015**, *34*, 2550-2557.

chaînes butyles et deux atomes de lithium non équivalents puisqu'un est chélaté par deux molécules de THF et le deuxième à une seule molécule de THF (**Figure 19-(1)**).

En raison de la formation d'une espèce di-butylmagnésiate identique selon les deux voies de préparation A et B, la réactivité de ce dernier vis-à-vis du substrat 2-bromopyridine est la même. En effet, il a été montré que la méthode de préparation du magnésiate n'influence en aucun cas l'efficacité de l'échange halogène/métal, ni la stéréosélectivité de la séquence. En terme de réactivité, une réaction à -60 °C entre le complexe di-butylmagnésiate préparé selon le mode B et la 2-bromopyridine conduit à l'intermédiaire $[(\text{THF})_2\text{-Li}_2\text{Mg}((R)\text{-BIPHEN})(2\text{-pyridinyl})_2]$ avec un rendement isolé de 66 %. Comme le montre **Figure 19-(2)**, le processus d'échange halogène/métal a conduit à l'incorporation de deux molécules de pyridine C-magnésiées. La structure cristalline confirme sans équivoque un centre Mg tétracoordiné avec la formation de deux liaisons carbone-magnésium en α de l'atome d'azote pyridinique compatible avec le positionnement de l'atome de brome dans la pyridine de départ. L'azote de la pyridine se coordine au lithium, dont la sphère de coordination est complétée par une molécule de THF et un oxygène du ligand chiral (*R*)-BIPHEN rendant le métal tricoordiné.

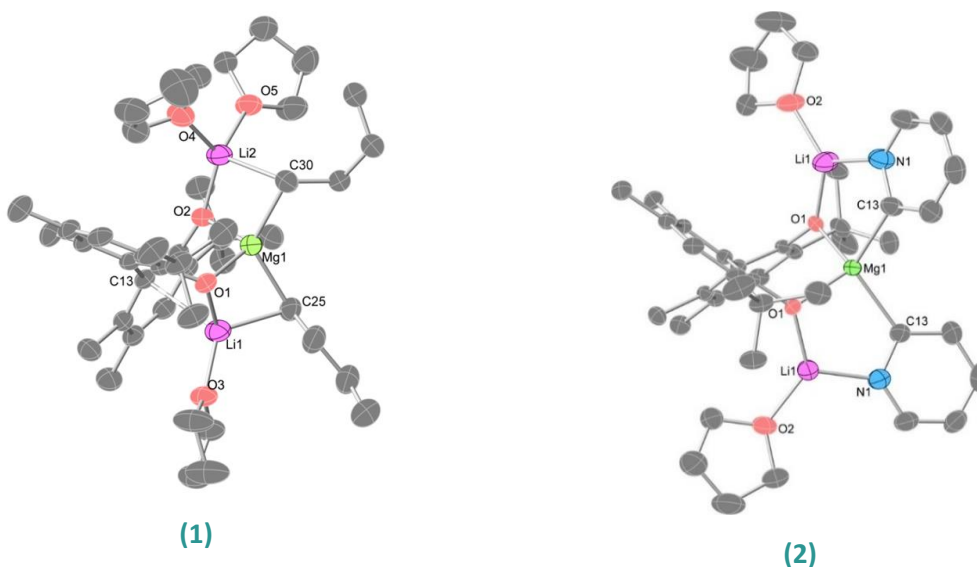


Figure 19 : Structure cristallographique du complexe di-butylmagnésiate de lithium **(1)** et de l'intermédiaire de métallation de la 2-bromopyridine **(2)**.

Chapitre 2 : Synthèse d'hétéroaryl-lactones
fusionnées *via* une séquence
méallation/piègeage
électrophile/lactonisation

Chapitre 2 : Synthèse d'hétéroaryl-lactones fusionnées via une séquence métallation/piègeage électrophile/lactonisation

La nature recèle une multitude de substances naturelles qui comportent des hétérocycles au sein de leur structure. Ces motifs jouent un rôle fondamental en chimie et présentent une importance indéniable dans de nombreux domaines, tels que l'industrie pharmaceutique,¹⁴² la science des matériaux¹⁴³ et la synthèse organique.¹⁴⁴

Au fil des années, d'innombrables recherches ont été menées pour étudier l'activité thérapeutique de structures majeures d'hétérocycles tels que les dérivés de pyridines, pyrazines, furanes ou encore les lactones. Étant donné la diversité et l'importance des chromophores hétérocycliques, de multiples stratégies de synthèse ont été développées par les chimistes organiciens afin d'accéder à une large gamme d'hétérocycles.¹⁴⁵ La nature elle-même nous offre des exemples remarquables d'hétérocycles, tels que la quinine ou encore la papavérine, en plus des molécules hétérocycliques de synthèse comme le tétrachlorophthalide, comportant un motif lactone, qui est utilisé comme fongicide (**Figure 20**).

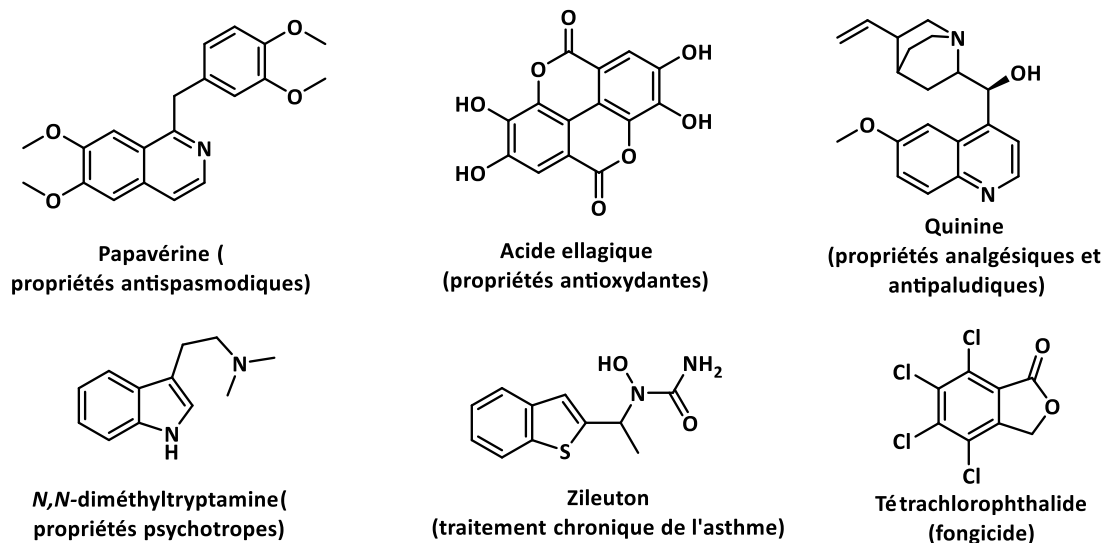


Figure 20 : Exemples de molécules naturelles ou de synthèse présentant des motifs hétérocycliques.

¹⁴² a) De Vos, E.; Esmans, E. L.; Alderweireldt, F. C. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 1245-1252. b) Sammakia, T.; Stangeland, E. L.; Whitcomb, M. C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2385-2388.

¹⁴³ a) Uchida, Y.; Echikawa, N.; Oae, S. *Heteroat. Chem.* **1994**, *5*, 409-413. b) Ziesel, R. *Synthesis* **1999**, *11*, 1839-1865.

¹⁴⁴ a) Tondreau, A. M.; Darmon, J. M.; Wile, B. M.; Floyd, S. K.; Lobkovsky, E.; Chirik, P. J. *Organometallics* **2009**, *28*, 3928-3940.

b) Tu, T.; Mao, H.; Herbert, C.; Xu, M.; Dotz, K. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7796-7798.

¹⁴⁵ a) Lei, A.; Waldkirch, J. P.; He, M.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4526-4529. b) Yu, J.; Shi, F.; Gong, L.-Z. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1156-1171. c) McNally, A.; Haffemayer, B.; Collins, B. S. L.; Gaunt, M. *J. Nature* **2014**, *510*, 129-133. d) Fuentes, N.; Kong, W.; Fernández-Sánchez, L.; Merino, E.; Nevado, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 964-973. e) Taylor, A. P.; Robinson, R. P.; Fobian, Y. M.; Blakemore, D. C.; Jones, L. H.; Fadeyi, O. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6611-6637. f) Geranurimi, A.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6126-6129. g) Tyszka-Gumkowska, A.; Jurczak, J. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 5888-5894. h) Wu, L.-S.; Ding, Y.; Han, Y.-Q.; Shi, B.-F. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 2048-2051.

La première partie de ce chapitre, bien qu'elle ne puisse être exhaustive, se concentre sur la synthèse de dérivés d'hétérocycles lactones, en mettant l'accent sur les lactones γ - et δ -hétérocycliques, ainsi que sur des exemples de leurs applications dans divers domaines.

Ensuite, nous présentons notre travail concernant le développement d'une synthèse monotope d'hétéroaryl-lactones fusionnées diversement substituées et ce, à partir de substrats halogéno-hétérocycliques facilement accessibles. L'étape clé de notre stratégie est une étape de métallation dont l'optimisation a fait l'objet d'une étude approfondie, permettant de comparer la réactivité et l'efficacité de réactifs mono- ou bimétalliques, tels que R-Li, R-MgX ou encore R₃Mg-Li, comme agents de métallation. Ces investigations nous ont permis d'évaluer les limitations de la stratégie de métallation choisie, dans un premier temps avec la pyridine comme modèle de substrat π -déficient, puis avec des substrats π -excédentaires oxygénés (benzofurane) ou soufré (thiophène et benzothiophène) (**Schéma 54**). Une extension de cette stratégie de synthèse à une large gamme de dérivés carbonylés comme électrophiles permet de discuter de l'efficacité de cette méthode.

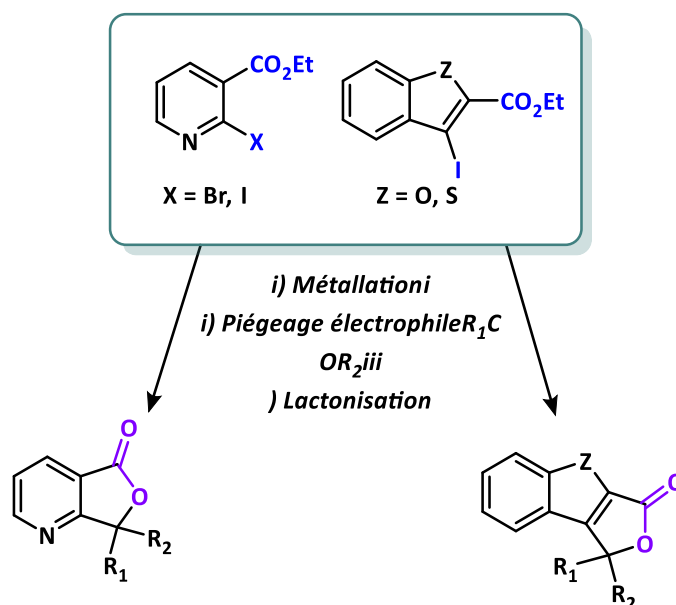


Schéma 54 : Synthèse d'hétéroaryl-lactones fusionnées.

I. Introduction bibliographique sur les lactones α , β , γ et δ

Les lactones caractérisent une classe d'esters cycliques d'hydroxyacides carboxyliques. Ces motifs lactones, présents par exemple dans diverses plantes, bactéries ou encore des organismes marins (e.g. lamellarine D et macrolactine A), présentent souvent d'intéressantes propriétés biologiques et pharmacologiques telles que des propriétés antitumorales.¹⁴⁶ Ils sont également présents d'autres domaines tels que les arômes alimentaires comme la γ -pentalactone ou encore la lactone du vin.¹⁴⁷ Par ailleurs, plusieurs produits olfactifs utilisés en parfumerie de luxe sont connus pour contenir un motif lactone comme par exemple la jasmolactone dont la présence à l'état naturel est très limitée (uniquement des traces dans les feuilles des *Osmanthus Fragrans*),¹⁴⁸ mais dont la synthèse reste très facile, par estérification intramoléculaire acido-catalysée de l'acide 4-hydroxydéc-8-énoïque (**Figure 21**).¹⁴⁹

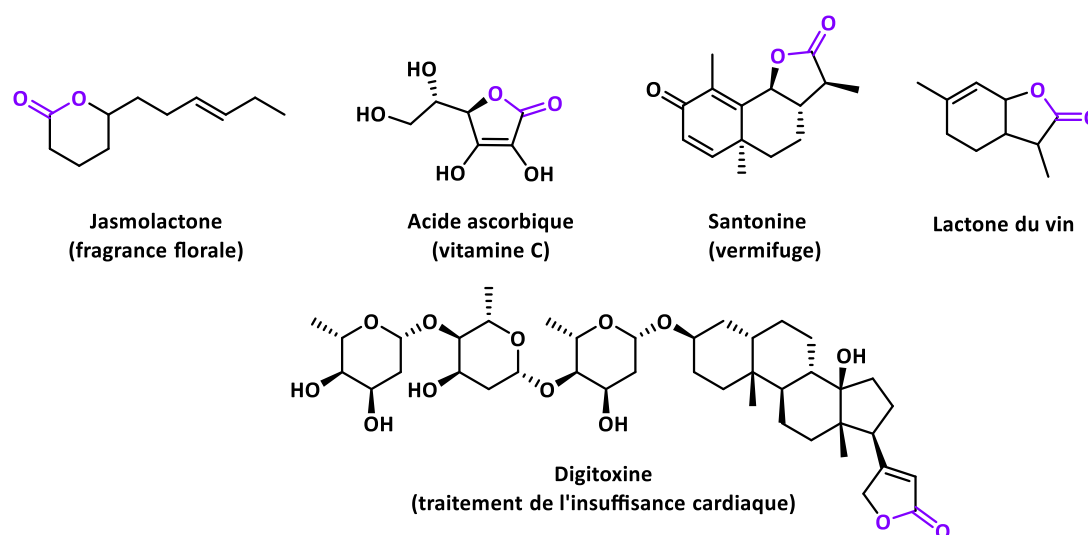


Figure 21 : Quelques molécules naturelles portant un motif lactone.

Il est également intéressant de noter que des analogues de lactones portant d'autres hétéroatomes tels que le soufre et l'azote existent (**Figure 22**) et sont également très recherchés dans la synthèse de molécules d'intérêt mais ce ne sera pas l'objet de cette partie.

¹⁴⁶ a) Afarinkia, K.; Nelson, T. D.; Vinader, M. V.; Posner, G. H. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9111-9171. b) McGlacken, G. P.; Fairlamb, I. J. S. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 369-385. c) Dong, Y.; Nakagawa-Goto, K.; Lai, C.-Y.; Morris-Natschke, S. L.; Bastow, K. F.; Lee, K.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2341-2344.

¹⁴⁷ a) Dufossé, L.; Latrasse, A.; Spinnler, H.-E. *Sci. Aliments* **1994**, *14*, 17-50. b) Forss, D. A. *Prog. Chem. Fats. Lipids.* **1973**, *13*, 177-258.

¹⁴⁸ a) Ellison, R. A.; Woessner, W. D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 529-530. b) Herrmann, J. L.; Richmann, J. E.; Schlessinger, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 3275-3278. c) Sum, P. E.; Weiler, L. *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 2301-2304. d) Mussatto, M. C.; Savoia, D.; Trombini, C.; Ronchi, A. U. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4002-4005. e) Naoshima, Y.; Morita, T.; Wakabayashi, S.; Hayashi, S. *Agric. Biol. Chem.* **1981**, *45*, 2639-2640.

¹⁴⁹ Sartori, S. K.; Diaz, M. A. N.; Diaz-Munoz, G. *Tetrahedron* **2021**, *84*, 132001-132040.

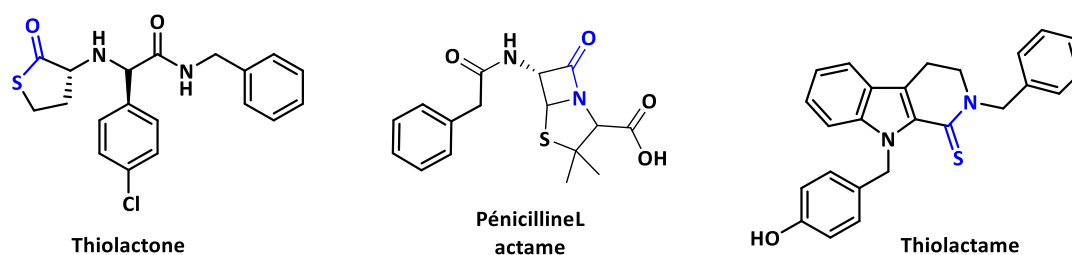


Figure 22 : Analogues azotés ou soufrés de lactones.

Ces lactones sont principalement formées par des réactions d'estérification ou de transestérification intramoléculaire, appelées également *lactonisation*, d'acides hydroxy-carboxyliques ou de leurs dérivés (Schéma 55).

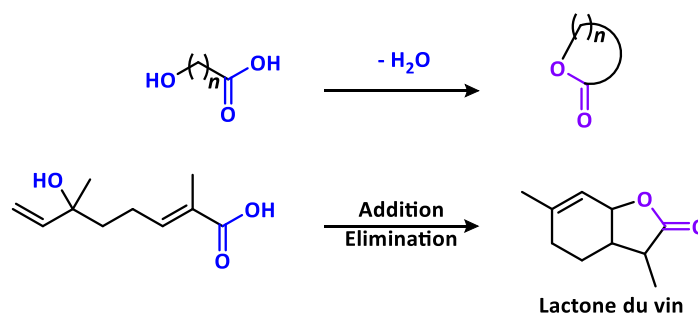


Schéma 55 : Exemple de formation de lactones par estérification intramoléculaire d'acides hydroxycarboxyliques.

Une nomenclature usuelle des lactones s'appuie sur la taille de leur cycle oxygéné et c'est alors la position, définie par une lettre grecque, du carbone lié à l'atome d'oxygène pour former le cycle qui détermine le nom générique de la lactone. Les lactones les plus petites portent des cycles oxygénés à 4, 5, 6 voire 7 chaîons, leurs analogues de 8 à 11 chaîons sont considérés comme moyens et au-delà de 12 chaîons, ces dérivés sont appelés macrolactones (Figure 23).¹⁴⁹

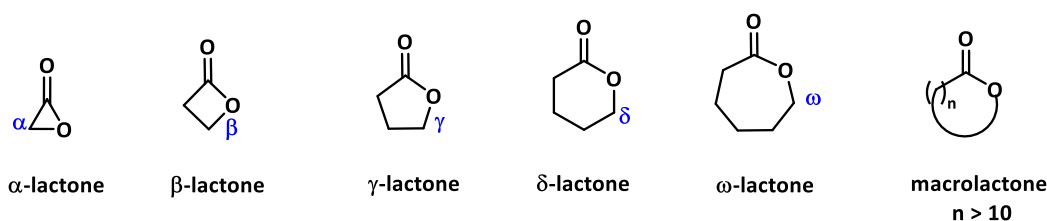


Figure 23 : Classification des lactones en fonction de la chaîne carbonée de l'ester cyclique.

En termes de réactivité, plus le cycle oxygéné est contraint (3 et 4 chaîons) plus il est réactif. Le cycle est alors très sensible aux attaques nucléophiles provoquant son ouverture. Les cycles à 5 et 6 chaîons sont les plus stables et ce sont les plus abondants dans la nature.¹⁵⁰ Dans cette partie de

¹⁵⁰ a) Ardan, M. S.; Sezer, S.; Günel, A.; Akkaya, M.; Tanyeli, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5814-5418. b) Koszelewski, D.; Borys, F.; Brodzka, A.; Ostaszewski, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2019*, 1653-1658.

rappels bibliographiques sur les lactones, seules les lactones à petits chaînons (α , β , γ et δ) seront étudiées, avec un focus sur les lactones hétérocycliques.

1. Quelques généralités sur les α , β , γ et δ -lactones

1.1. Les α -lactones

Les α -lactones sont connues pour leur faible stabilité, en raison de la tension du cycle très contraint, ainsi que pour leur grande réactivité, qui rend leur existence à l'état naturel très difficile, mais qui est un atout lorsqu'elles sont générées en tant qu'intermédiaires dans les mécanismes réactionnels (exemple lors de l'ozonolyse des cétones, **Schéma 56**).¹⁵¹

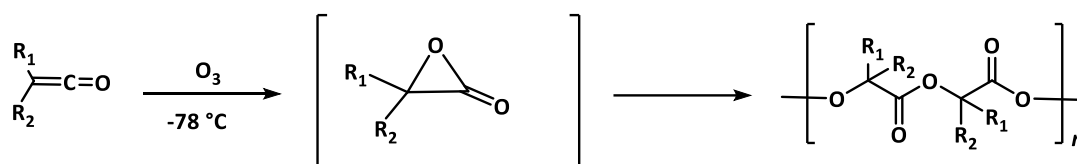


Schéma 56 : Ozonolyse des cétones et passage par un intermédiaire α -lactone avant la polymérisation.

Afin de diminuer cette tendance des α -lactones à former des polymères, certaines céto-lactones, plus stables, ont été développées et ont pu être isolées et caractérisées dans les années 1970. Par exemple, une stabilisation stérique a été observée sur la *t*-butylacétolactone, à -20 °C, conduisant à une polymérisation plus lente en comparaison avec d'autres céto-lactones moins encombrées (**Schéma 57**).¹⁵²

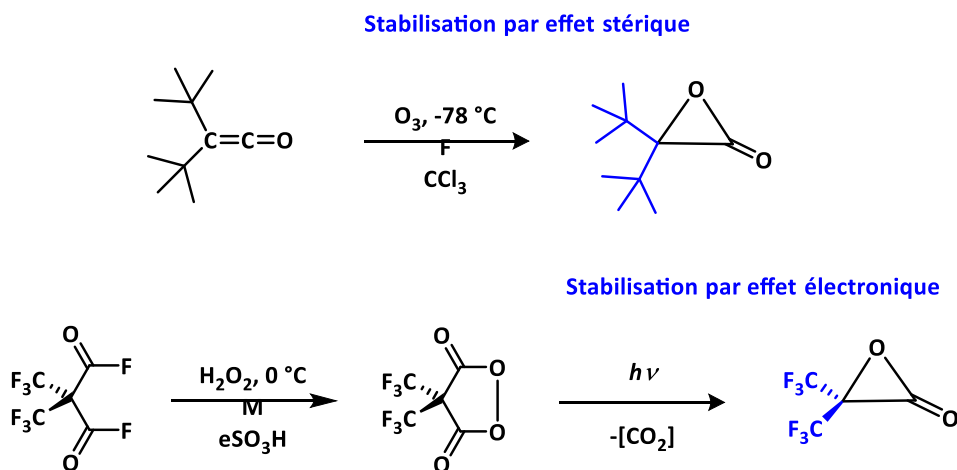


Schéma 57 : Synthèse de α -lactones stabilisées par des effets stériques ou électroniques.

Une stabilisation par effet électronique avec des groupements trifluorométhyles a également été rapportée par Weldemar et son équipe, permettant la préparation et la caractérisation du bis-

¹⁵¹ a) Staudinger, H.; Dyckerhoff, K.; Klever, H. W.; Ruzicka, L. *Chem. Ber.* **1925**, *58*, 1079-1087. b) Turro, N. J.; Ito, Y.; Chow, M. F.; Adam, W.; Rodriguez, O.; Yany, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5836-5838. c) Moriarty, R. M.; White, K. B.; Menton, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5582-5584.

¹⁵² Wheland, R.; Bartlett, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6057-6058.

(trifluorométhyl)acétolactone. Les groupements trifluorométhyles ont surtout un effet de stabilisation sur la forme cyclique de la α -lactone ce qui permet d'éviter une quelconque ouverture de cette dernière pour former polyester correspondant (**Schéma 57**).¹⁵³

1.2. Les β -lactones

Tout comme les acétolactones, les β -lactones sont également connues pour être peu stables et très réactives. Ainsi, même si de telles lactones à 4 chaînons existent à l'état naturel, la plupart sont principalement générées en tant qu'intermédiaires réactionnels.¹⁵⁴ L'accès à ces β -lactones *via* une cycloaddition [2+2] a été développé par Staudinger au début du 20^{ème} siècle.¹⁵⁵ La réaction entre le diphenylcétène et la benzoquinone dans l'éther de diéyle à température ambiante conduit à la formation du produit β -lactone avec un rendement de 72 %. En 1966, Borrmann et Wegler ont synthétisé des lactones à 4 chaînons *via* la même réaction de cycloaddition [2+2] entre des aldéhydes α -chlorés et des halogénures d'acyle en présence de triéthylamine (**Schéma 58**). Le produit β -lactone a été isolé avec un rendement de 69 %.¹⁵⁶

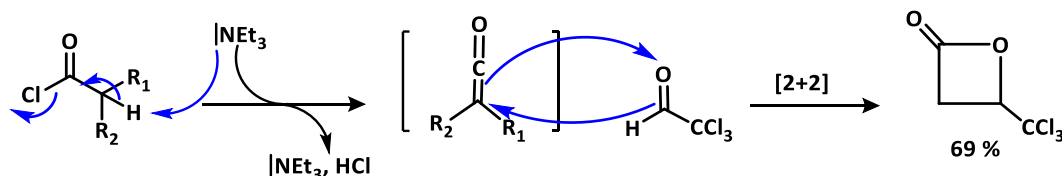


Schéma 58 : Formation de β -lactones par cycloaddition [2+2] de cétènes formés *in-situ* avec des halogénures d'acyles.

La lactonisation de β -hydroxyacides chiraux a été rapportée par Adam et ses coéquipiers en utilisant le chlorure de benzènesulfonyle dans la pyridine à une température comprise entre 0 et 5 °C.¹⁵⁷ Cette méthode est limitée par la disponibilité de l'acide chiral β -hydroxycarboxylique, elle requière au moins une substitution en position α , voire également la position β (**Schéma 59**).

¹⁵³ a) Adam, W.; Liu, J.-C.; Rodriguez, O. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2269-2270. b) Coe, P. L.; Owen, I. R.; Sellars, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 1097-1103. c) Rodriguez, C. F.; Williams, I. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, *2*, 953-958.

¹⁵⁴ a) Pommier, A.; Pons, J.-M. *Synthesis* **1993**, *5*, 441-459. b) Pommier, A.; Pons, J.-M. *Synthesis* **1995**, *7*, 729-744. c) Yang, H. W.; Romo, D. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6403-6434.

¹⁵⁵ Staudinger, H.; Bereza, S. *Liebigs Ann. Chem.* **1911**, *380*, 243-247.

¹⁵⁶ a) Borrmann, D.; Wegler, R. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 1245-1251. b) Lowe, C.; Vederas, J. C. *Org. Prep. Proced. Int.* **1995**, *27*, 305-346.

¹⁵⁷ a) Adam, W.; Bacza, J.; Liu, J.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2000-2006. b) Dirat, O.; Kouklovsky, C.; Langlois, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6634-6642.

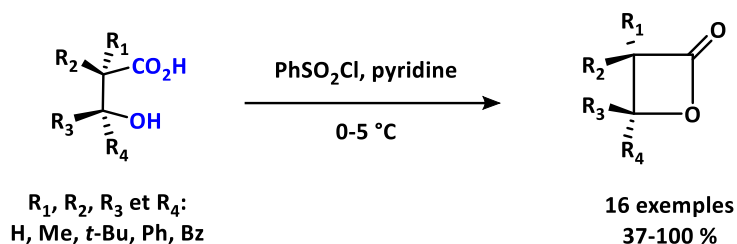


Schéma 59 : Synthèse efficace de β -lactones chirales via la cyclisation directe de β -hydroxy-acides.

1.3. Les γ - et δ -lactones

Les γ - et δ -lactones sont les lactones les plus stables et les plus intéressantes puisqu'elles sont non seulement présentes en nombre dans la nature mais également largement utilisées dans divers domaines tels que l'industrie des parfums, des arômes et les additifs alimentaires.¹⁵⁸ Elles sont également choisies comme précurseurs en synthèse organique pour conduire à plusieurs hétérocycles tels que les dérivés de tétrahydrofurane ou du pyrane, tout aussi bien qu'à des dérivés d'acides carboxyliques.

Les α -méthylène- γ -lactones ont suscité beaucoup d'attention en raison du large spectre d'activités biologiques observées dans les produits naturels contenant cette structure. Ces lactones électrophiles présentent des propriétés antitumorales, cytotoxiques, phytotoxiques, anti-inflammatoires, antibactériennes, antifongiques et inhibitrices de la croissance des plantes (**Figure 24**).¹⁵⁹

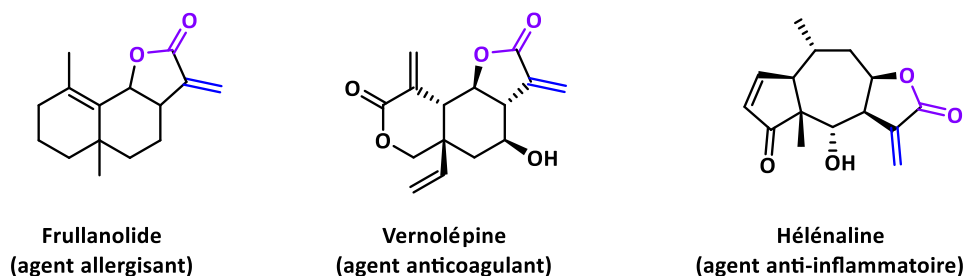


Figure 24 : Exemples de propriétés des α -méthylène- γ -lactones.¹⁶⁰

¹⁵⁸ a) Schlutt, B.; Moran, N.; Schieberle, P.; Hofmann, T. *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 9634-9645. b) Obara, R.; Szumny, A.; Wzorek, A.; Szmigiel-Pieczewska, M.; Białońska, A.; Ciunik, Z.; Wawrzęńczyk, C. *Flavour Fragrance J.* **2008**, *23*, 416-425. c) Yin, X.; Chi, Y.; Guo, C.; Feng, S.; Liu, J.; Sun, K.; Wu, Z. *Pharm. Res.* **2017**, *34*, 2172-2184. d) Sha, C.; Han, J.; Zhao, F.; Shao, X.; Yang, H.; Wang, L.; Yu, F.; Liu, W.; Li, Y. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2017**, *146*, 24-28. e) Triandafillidi, I.; Savvidou, A.; Kokotos, C. G. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5533-5537.

¹⁵⁹ a) Yu, L.-C.; Helquist, P. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4536-4541. b) Kozikowski, A. P.; Ghosh, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2623-2626. c) Saimoto, H.; Nishio, K.; Yamamoto, H.; Shinoda, M.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 3093-3098. d) Mori, M.; Washioka, Y.; Urayama, T.; Yoshiura, K.; Chiba, K.; Ban, Y. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4058-4067. e) Bravo, P.; Resnati, G.; Viani, F. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2913-2916. f) Tanaka, K.; Yoda, H.; Isobe, Y.; Kaji, A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1337-1340. g) Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 94-110.

¹⁶⁰ a) Perold, G. W.; Muller, J. C.; Ourisson, G. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 5797-5805. b) Carvalho Ferraz, H. M.; Petragnani, N. *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 3216-3218.

1.3.1. Les phthalides

Parmi les γ -lactones, les phthalides ou 3*H*-isobenzofuran-1-ones ont fait l'objet d'un développement bibliographique important en raison de leur omniprésence dans de nombreux produits naturels ou synthétiques d'intérêt (**Figure 25**). Il s'agit d'un hétérocycle issu de la combinaison d'un cycle aromatique et d'une γ -lactone.

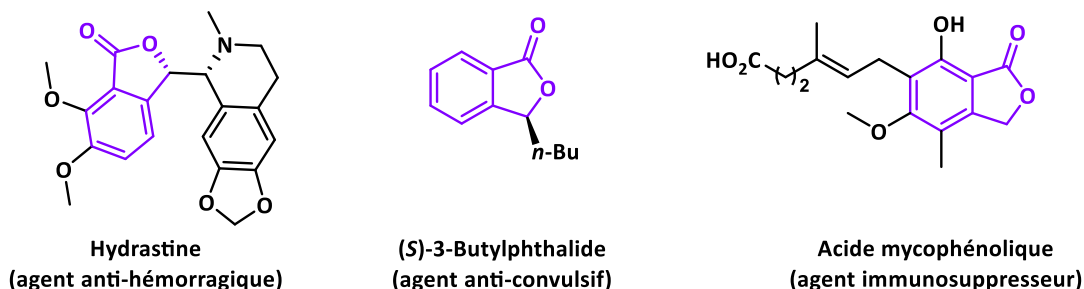


Figure 25 : Exemples de molécules dérivées de phthalides présentant une activité pharmaceutique.¹⁶¹

Plusieurs voies de synthèse de phthalides ont été développées dans la littérature,¹⁶² dont les couramment mises en oeuvre sont :

- **La lactonisation-cyclisation intramoléculaire**,¹⁶³ réalisées à partir d'acides alcynylbenzoïques, facilement obtenus par couplage Pd-catalysés de Sonogashira^{164,165,166} avec l'acide *o*-iodobenzoïque comme substrat, souvent en présence de bases organiques¹⁶⁷ (e.g. DBU) et en chauffant à reflux (**Schéma 60**). La réaction conduit majoritairement à la formation du phthalide souhaité et à l'*isocoumarine* issue de la cyclisation 6-*endo*-dig (**Schéma 60**).

¹⁶¹ Zou, J.; Chen, G.; Zhao, H.; Huang, Y.; Luo, X.; Xu, W.; He, R.; Hu, D.; Yao, X.; Gao, H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 884-887.

¹⁶² a) Kraus, G. A.; Pezzanite, J. O.; Sugimoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 853-856. b) Snieckus, V. *Heterocycles* **1980**, *14*, 1649-1676. c) Franck, R. W.; John, T. V. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1170-1172. d) Hauser, F. M.; Rhee, R. P.; Prasanna, S.; Weinreb, S. M.; Dodd, J. H. *Synthesis* **1980**, *45*, 72-74. e) Larock, R. C.; Fellows, C. A. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 363-365. f) Larock, R. C. *Heterocycles* **1982**, *18*, 397-410. g) Zdzislaw, P.; Iwona, S. *Org. Prep. Proc. Int.* **2007**, *39*, 203-296. h) Karmakar, R.; Pahari, P.; Mal, D. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 6213-6284. i) Wei, X.; Zeng, Y.; Sun, C.; Meng, F.; Wang, Y. *Fitoterapia* **2022**, *160*, 105223.

¹⁶³ a) Mal, D. *J. Teach. Res. Chem.* **1997**, *4*, 16-19. b) Toffano, M.; Dudot, B.; Zaparucha, A.; Royer, J.; Sevrin, M.; Georgeb, P.; Chiaronic, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3365-3370.

¹⁶⁴ Rambabu, D.; Kumar, G. P.; Kumar, B. D.; Kapavarapu, R.; Rao, M. V. B.; Pal, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2989-2995.

¹⁶⁵ a) Kundu, N. G.; Pal, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 86-88. b) Subramanian, V.; Batchu, V. R.; Barange, D.; Pal, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4778-4783.

¹⁶⁶ Castro, C. E.; Gaughan, E. J.; Owsley, D. C. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4071-4078.

¹⁶⁷ a) Uchiyama, M.; Ozawa, H.; Takuma, K.; Matsumoto, Y.; Yonehara, M.; Hiroya, K.; Sakamoto, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5517-5520. b) Kanazawa, C.; Terada, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 933-935.

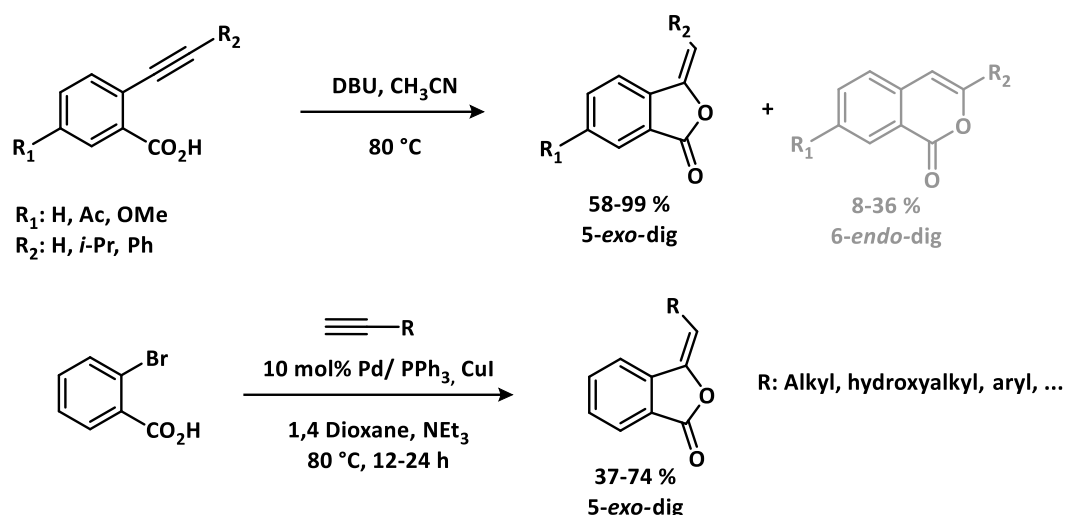


Schéma 60 : Synthèse de phthalide *via* une cyclisation intramoléculaire d'acides *o*-alcynylbenzoïques.

- **L'addition nucléophile**, la plus connue et utilisée depuis plusieurs années, de dérivés aromatiques *o*-métallés sur des carbonyles.¹⁶⁸ Ainsi des dérivés lithiés,¹⁶⁹ magnésiens^{170,112} et des organosilanes¹⁷¹ sont principalement utilisés dans une première étape de métallation à basse température suivie d'un piégeage électrophile par un aldéhyde ou une cétone. Des réactions d'addition-cyclisation tandem catalysées au nickel ou au cobalt ont également été développées pour synthétiser d'une manière efficace des phthalides (**Schéma 61**).¹⁷²

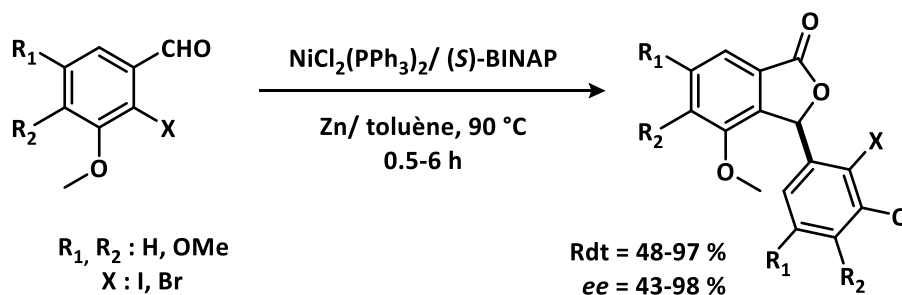


Schéma 61 : Réactions tandem addition/cyclisation catalysées au nickel conduisant à des dérivés de phthalides polyfonctionnalisés.^{172a}

¹⁶⁸ a) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933. b) Owton, W. M.; Brunavs, M.; Miles, M. V.; Dobson, D. R.; Steggles, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 931-934. c) Whisler, M. C.; MacNeil, S.; Snieckus, V.; Beak, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206-2225. d) Gonnot, V.; Tisserand, S.; Nicolas, M.; Baati, R.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7117-7119.

¹⁶⁹ a) Meyers, A. I.; Hanagan, M. A.; Trefonas, L. M.; Baker, R. J. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1991-1999. b) Kondo, Y.; Asai, M.; Miura, T.; Uchiyama, M.; Sakamoto, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 13-15. c) Yus, M.; Foubelo, F.; Ferrandez, J. V. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2083-2092. d) Capriati, V.; Florio, S.; Luisi, R.; Musio, B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3749-3752. e) Pedrosa, R.; Sayalero, S.; Vicente, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10400-10407. f) Kobayashi, K.; Kozuki, T.; Fukamachi, S.; Konishi, H. *Heterocycles* **2010**, *81*, 163-169.

¹⁷⁰ a) Yang, X.; Rotter, T.; Piazza, C.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1229-1231. b) Neufeind, S.; Hülsken, N.; Neudörfl, J.-M.; Schlörer, N.; Schmalz, H.-G. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2633-2641.

¹⁷¹ a) Mills, R. J.; Taylor, N. J.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4372-4385. b) Nguyen, T.-H.; Chau, N. T. T.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2445-2448.

¹⁷² a) Lei, J.-G.; Hong, R.; Yuan, S.-G.; Lin, G.-Q. *Synlett.* **2002**, *6*, 927-930. b) Rayabarapu, D. K.; Chan, H.-T.; Cheng, C.-H. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2991-2996. c) Chang, H.-T.; Jegannathan, M.; Cheng, C.-H. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4356-4363.

- La cycloaddition de type [2+2+2] souvent catalysées par des métaux de transition (Ni, Pd, Ru, Rh, ..., **Schéma 62**),¹⁷³ ou bien de type Diels-Alder¹⁷⁴ ont été rapportées pour la synthèse de phthalides.

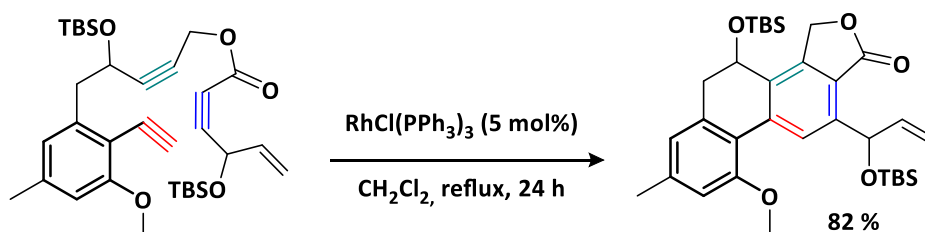


Schéma 62 : Cycloaddition intramoléculaire [2+2+2] catalysée au rhodium.^{173d}

D'autres stratégies ont été rapportées pour la synthèse de phthalides telles que les réactions de cyclocarbonylation (**Schéma 63**),¹⁷⁵ l'oxydation de phthalanes et de naphthalène¹⁷⁶ ou encore les réarrangements thermiques et photochimiques,¹⁷⁷ permettant un accès facile et rapide à ses molécules d'intérêt.

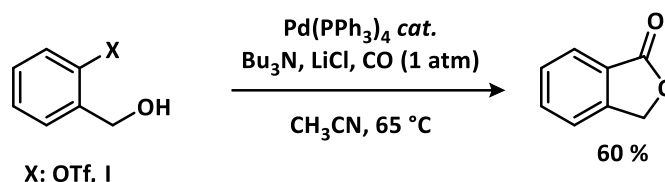


Schéma 63 : Formation de 1,3-benzofuranone *via* une cyclocarbonylation.^{175a, b}

1.3.2. Les coumarines

La coumarine, ou δ -lactone découverte en 1820 par Vogel, a également fait l'objet d'un développement majeur (**Figure 26**). C'est un produit naturel isolé à partir de fève de Tonka appelée en français « Coumarou », de la famille des *Fabaceae*,¹⁷⁸ dont la première synthèse a été proposée en 1868 par un chimiste anglais nommé William Henry Perkin.¹⁷⁹ La coumarine appartient à la famille des benzopyrones et se compose d'un noyau benzénique et d'un noyau α -pyrone. Les dérivés de

¹⁷³ a) Bhatarah, P.; Smith, E. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1992**, 2163-2168. b) Sato, Y.; Ohashi, K.; Mori, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5231-5234. c) Kawasaki, T.; Saito, S.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2653-2658. d) Bugaut, X.; Guinchard, X.; Roulland, E. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8190-8198.

¹⁷⁴ a) Watanabe, M.; Tsukazaki, M.; Hamada, Y.; Iwao, M.; Furukawa, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 2948-2951. b) Saito, A.; Ono, T.; Takahashi, A.; Taguchib, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 891-895.

¹⁷⁵ a) Crisp, G. T.; Meyer, A. G. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6972-6975. b) Kayaki, Y.; Noguchi, Y.; Iwasa, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Chem. Commun.* **1999**, 1235-1236. c) Lee, D. Y.; Cho, C. S.; Jiang, L. H.; Wu, X.; Shim, S. C.; Oh, D. H. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 3449-3455.

¹⁷⁶ a) Kobayashi, K.; Itoh, M.; Sasaki, A.; Suginome, H. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5437-5452. b) Plistil, L.; Solomek, T.; Wirz, J.; Heger, D.; Klan, P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8050-8058.

¹⁷⁷ a) Cui, L.-Q.; Kai, L.; Zhang, C. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2258-2265. b) Zakzeski, J.; Debczak, A.; Bruijnincx, P. C. A.; Weckhuysen, B. M. *Appl. Catal., A* **2011**, *394*, 79-85.

¹⁷⁸ a) Vogel, A. *J. Pharm.* **1820**, *6*, 305-309. b) Guibourt, N. J. B. G. "Histoire abrégée des drogues simples", L. Colas, Paris, **1820**, *2*, 160-161.

¹⁷⁹ Perkin, W. H. *J. Chem. Soc.* **1868**, *21*, 53-63.

coumarine sont présents dans une grande variété de sources naturelles (extraits de racines ou de plantes *e.g.* *Galium odoratum*, *Cinnamomum cassia*, *Lavandula angustifolia*) et de nouveaux dérivés de coumarine sont régulièrement découverts ou synthétisés (*e.g.* industrie des cosmétiques et parfums ou encore l'industrie agroalimentaire). Depuis de très nombreuses années, ils ont démontré un potentiel thérapeutique significatif avec des activités pharmacologiques très variées,¹⁸⁰ qui dépendent de la nature comme de la position des groupements fonctionnels présents sur le cycle.¹⁸¹

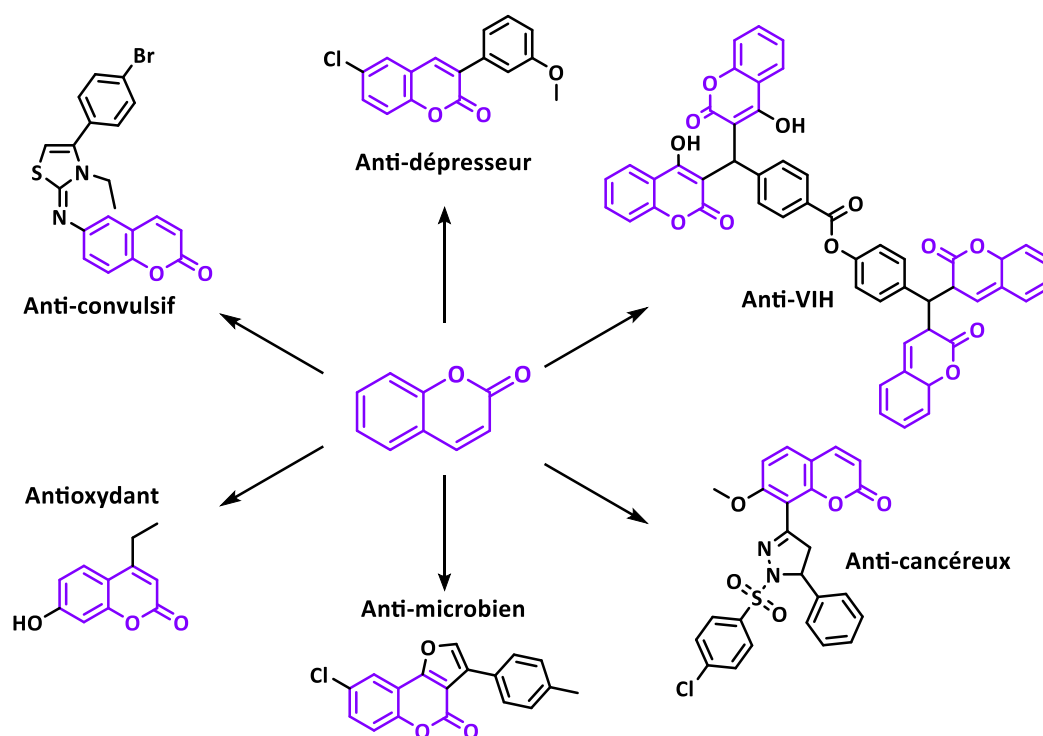


Figure 26 : Exemples de dérivés de coumarines présentant des activités biologiques potentielles.¹⁸²

Par exemple, alors que les 4-méthylcoumarines sont convoitées pour leurs propriétés pharmaceutiques (propriétés anticoagulantes, anti-inflammatoires, anti-microbiennes, anti-oxydantes (**Figure 26**), les coumarines non-substituées sont, elles, connues pour leur toxicité par effet oxydatif.¹⁸³ En effet, leur décarboxylation entraîne la formation de dérivés d'*o*-hydroxyphénylacétaldéhyde ou d'acide *o*-hydroxyphénylacétique, qui génèrent des complexes hautement stables avec les métaux lourds présents dans l'organisme.

¹⁸⁰ a) Fylaktakidou, K. C.; Hadipavlou-Litina, D. J.; Litinas, K. E.; Nicolaidis, D. N. *Curr. Pharm. Des.* **2004**, *10*, 3813-3833. b) Vianna, D. R.; Hamerski, L.; Figueiró, F.; Bernardi, A.; Visentin, L. C.; Pires, E. N.; Teixeira, H. F.; Salbegco, C. G.; Eiffler-Lima, V. L.; Battastini, A. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *57*, 268-274.

¹⁸¹ Srikrishna, D.; Godugu, C.; Dubey, P. K. A. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2018**, *18*, 113-141.

¹⁸² a) Chiang, C. C.; Mouscadet, J. F.; Tsai, H. J.; Liu, C. T.; Hsu, L. Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1740-1743. b) Amin, K. M.; Doaa, E. A. R.; Yasmin, A. A. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5377-5388. c) Ankit, R. K.; Rakesh, R. G.; Varun, G. B. Hemali, J. P.; Dinkar, I. B.; *Arabian J. Chem.* **2017**, *10*, 1100-1104. d) Amin, K. M.; Eissa, A. M.; Abou-Seri, S. M.; Awadallah, F. M.; Hassan, G. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *60*, 187-198. e) Delogu, G.L.; Silvia, S.; Elias, Q.; Eugenio, U.; Santiago, V.; Nicholas, P.T.; Dolores, V. *Chem. Med. Chem.* **2014**, *9*, 1-5. f) Milan, C.; Valentina, P.; Maja, M.; Bojan, S.; Elizabeta, H.S. *Molecules* **2014**, *19*, 1163-1177.

¹⁸³ Lake, B. G. *Food Chem. Toxicol.* **1999**, *37*, 423-453.

Comme les coumarines se sont révélées être des pharmacophores efficaces, il existe une demande croissante pour leur synthèse qui a conduit à l'élaboration de très nombreuses voies d'accès. Nous avons choisi de ne présenter dans ce qui suit qu'un panel de séquences, parmi les plus récentes et les plus utilisées (**Schéma 64**) :¹⁸⁴

- **La condensation de Knoevenagel** sans doute l'une des méthodes les plus décrites dans la littérature, qui implique la condensation de salicylaldehydes substitués avec des dérivés à méthylène activé en présence de différents catalyseurs tels que le système chlorure de choline/ZnCl₂¹⁸⁵ ou encore pipéridine/AcOH.¹⁸⁶
- **La condensation de Pechmann**¹⁸⁷ est une condensation entre des dérivés de phénol et des β-céto-esters en présence de catalyseurs acides (APTS, Cl-SO₃H).^{188,189}
- **La condensation de Perkin** qui est une condensation aldolique entre des aldéhydes aromatiques et des acides phénylacétiques en présence de l'anhydride acétique et de triéthylamine à reflux.¹⁹⁰

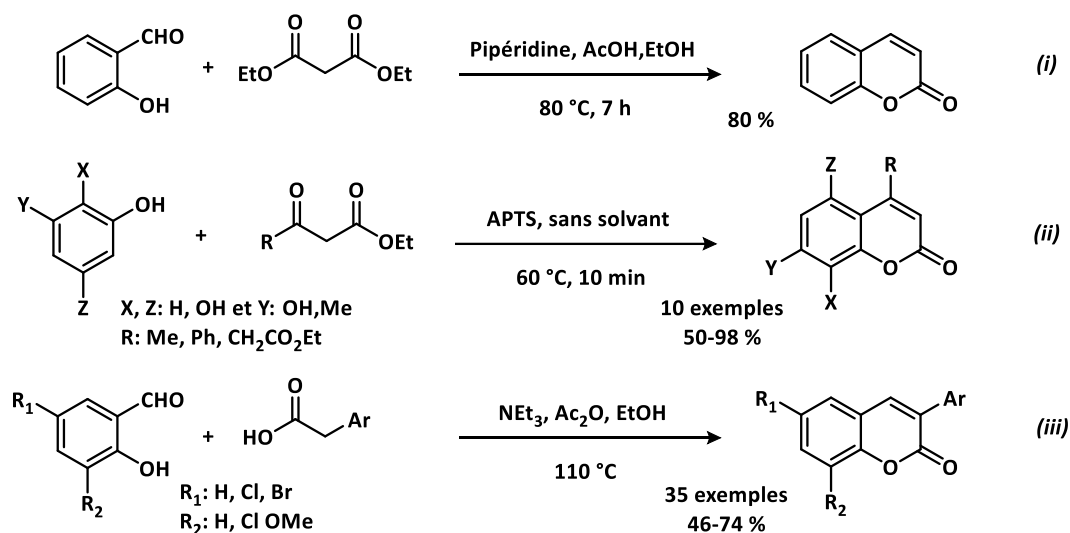


Schéma 64 : Accès facile et rapide à diverses coumarines substituées.^{186,189,191}

¹⁸⁴ Lončarić M, Gašo-Sokač D, Jokić S, Molnar M. *Biomolecules* **2020**, *10*, 151-186.

¹⁸⁵ a) Keshavarzipour, F.; Tavakol, H. *J. Iran. Chem. Soc.* **2016**, *13*, 149-153. b) Phadtare, S. B.; Shankarling, G. S. *Environ. Chem. Lett.* **2012**, *10*, 363-368.

¹⁸⁶ a) Brahmachari, G. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2015**, *3*, 2350-2358. b) Pinto, L. D. S.; De Souza, M. V. N. *Synthesis* **2017**, *49*, 2677-2682.

¹⁸⁷ Pechmann, H. V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 929-936.

¹⁸⁸ Sethna, S.; Phadke, R. *Organic Reactions* **2011**, *7*, 1-58.

¹⁸⁹ Kotharkar, S. A.; Shinde, D. B.; Bahekar, S. S. *Mendeleev Commun.* **2006**, *16*, 241-242.

¹⁹⁰ Pu, W.; Lin, Y.; Zhang, J.; Wang, F.; Wang, C.; Zhang, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 5432-5434.

¹⁹¹ Sugino, T.; Tanaka, K. *Chem. Lett.* **2001**, *30*, 110-111.

D'autres voies d'accès à des coumarines hautement fonctionnalisées existent parmi lesquelles on trouve des réactions de cyclisation intramoléculaire,¹⁹² la cyclocarbonylation catalysée au palladium,¹⁹³ de déhydrogénation par irradiation photochimique¹⁹⁴ et de photorédox radicalaire.¹⁹⁵

Les différents éléments de synthèse rapportés précédemment concernent principalement des benzolactones et témoignent de l'intérêt suscité par ces dérivés. Dans la continuité des travaux menés par notre équipe concernant l'élaboration de synthèses sélectives d'hétérocycles complexes, nous nous sommes intéressées aux analogues hétérocycliques de ces benzolactones, avec l'objectif, dans ce qui suit, de proposer un état de l'art des différentes stratégies de synthèse de ces hétéroaryl-lactones.

2. Focus sur les hétéroaryl-lactones fusionnées

Bien que le motif hétéroaryl-lactone soit considéré comme une "structure privilégiée" pour la synthèse de molécules d'intérêt, leur préparation est beaucoup moins décrite dans la littérature que celle des benzolactones.

2.1. Les pyridine-lactones fusionnées

Parmi les hétéroaryl-lactones, les pyridine-lactones fusionnées, communément appelées azaphthalides, présentent un grand intérêt en chimie pharmaceutique, comme l'atteste plusieurs brevets déposés dans ce sens et proposant des synthèses totales de produits portants ces motifs pyridine-lactone avec une activité biologique ou pharmaceutique (*e.g.* des propriétés anti-virales et anti-tumorales) (**Figure 27**).¹⁹⁶ A l'examen de la littérature qui révèle très peu de publications reportant la synthèse de ces pyridine-lactones, nous avons identifié 3 stratégies principales pour leur synthèse :

- La condensation et lactonisation intramoléculaire ;
- La cycloaddition hétéro-Diels-Alder intramoléculaire ;
- La cyclisation intramoléculaire par iodolactonisation.

¹⁹² Suljić, S.; Pietruszka, J. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1007-1020.

¹⁹³ Ferguson, J.; Zeng, F.; Alper, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5602-5605.

¹⁹⁴ a) Ramirez, N. P.; Bosque, I.; Gonzalez-Gomez, J. C. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4550-4553. b) Metternich, J. B.; Gilmour, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1040-1045.

¹⁹⁵ Chen, L.; Wu, L.; Duan, W.; Wang, T.; Li, L.; Zhang, K.; Zhu, J.; Peng, Z.; Xiong, F. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 8607-8614.

¹⁹⁶ a) Wilhem, R. S.; Loe, B. E.; Devens, B. H.; Alvarez, R.; Martin, M. G. "Benzo and pyrido pyridazinone and pyridazinthione compounds with PDE IV inhibiting activity", *SYNTEX INC. WO/1993/007146*, USA, apr. **1993**. b) Tang, F. "Preparation method of indole-containing heterocycle pyridinehydrofuranone", *CN 1763042A*, China, Sep. **2006**.

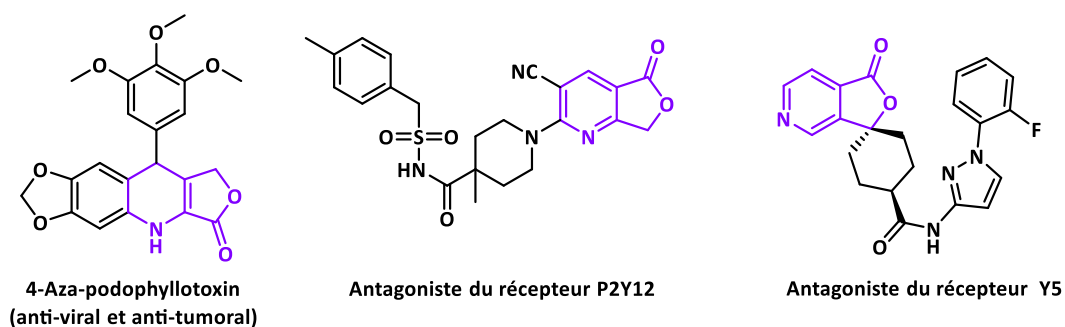
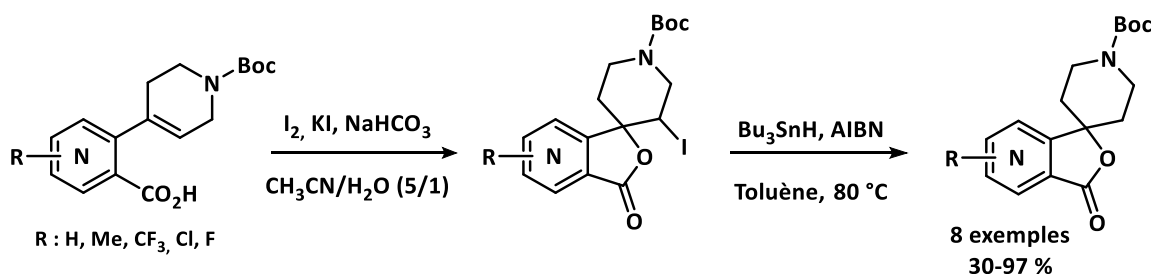


Figure 27 : Exemples de propriétés biologiques d'azaphthalides.

2.1.1. Par iodolactonisation¹⁹⁷

Cette méthode, décrite pour la première fois en 1904 par J. Bougault, est l'un des outils les plus utilisés pour la construction de cycles lactones.¹⁹⁸ La iodolactonisation implique la formation d'un iodonium à partir d'un alcène puis son ouverture par attaque intramoléculaire de la fonction carboxylate présente sur la molécule. Ce processus de cyclofonctionnalisation présente une grande applicabilité et produit de préférence une *cis*- γ -lactone en tant que produit cinétique de cyclisation 5-*exo*-tet. Un panel de pyridine-spirolactones, dérivés très recherchés comme synthon dans l'industrie des médicaments,¹⁹⁹ a ainsi été synthétisé *via* cette méthode avec des rendements de 30 à 97 % (**Schéma 65**). La méthode conduit néanmoins à un dérivé de lactone iodée ce qui nécessite une étape de déshalogénéation lorsque l'atome d'iode n'est pas souhaité sur la molécule d'intérêt.

Schéma 65 : Synthèse de pyridine-spirolactone *via* une séquence de iodolactonisation.

2.1.2. Par cycloaddition hétéro-Diels-Alder intramoléculaire

Les réactions de cycloaddition sont de puissants outils pour la formation de cycles à partir de 2 ou plus partenaires, elles figurent logiquement parmi les méthodes les plus utilisées pour la synthèse d'hétéro- γ -lactones. Cette méthode de cycloadditions [4+2] de type hétéro-Diels-Alder a été utilisée par Dehaen *et al.* dans les années 2000 afin de synthétiser une molécule très convoitée par la médecine

¹⁹⁷ Nolsøe, J. M. J.; Hansen, T. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 15, 3051-3065.

¹⁹⁸ Bougault, M. J. R. *Acad. Sci.* **1904**, 139, 864.

¹⁹⁹ a) Jian, T.; Liu, J.; Nargund, R. P.; "Acylated spiroperidine derivatives as melanocortin-4 receptor modulators", **WO 2007/041052 A2**, USA, Apr. **2007**. b) Liu, J.; Jian, T.; Guo, L.; Atanasova, T.; Nargund, R. P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5228-5230.

traditionnelle indienne pour ces propriétés anti-inflammatoires, tranquillisantes et analgésiques : la Cerpégine, isolée pour la première fois en 1991 d'une plante appelée *cerpegia juncea*.²⁰⁰ La cycloaddition est réalisée dans le nitrobenzène comme solvant à 180 °C pendant 2 jours. La pyridine-lactone est alors obtenue avec un excellent rendement de 94 %, ²⁰¹ avant d'être méthylée pour donner la Cerpégine attendue avec un rendement de 90 % (**Schéma 66**). Cette préparation de la Cerpégine s'est avérée être plus efficace que celles rapportées par Walsh et Quéguiner (30 % au maximum *via* la condensation de dilithiens sur des dérivés carbonyles).²⁰²

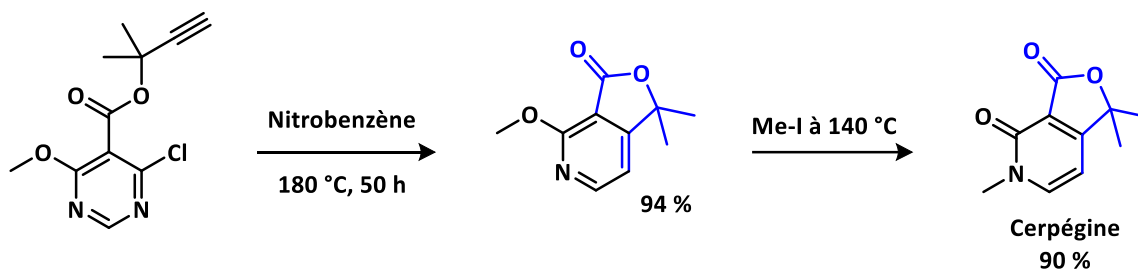


Schéma 66 : Cycloaddition hétéro-Diels-Alder : vers une synthèse efficace de pyridine-lactone.

Quelques années plus tard, en 2005, la séquence développée par Bin Shao, implique également une cycloaddition hétéro-Diels-Alder mais avec une activation micro-onde. Cette modulation a conduit aux dérivés de pyridine-lactones avec des rendements améliorés puisque la dégradation constatée en conditions de chauffage classique à reflux n'est plus observée. 5 exemples de pyridine-lactones ont été obtenus avec des rendements allant de 30 à 96 % (**Schéma 67**).²⁰³

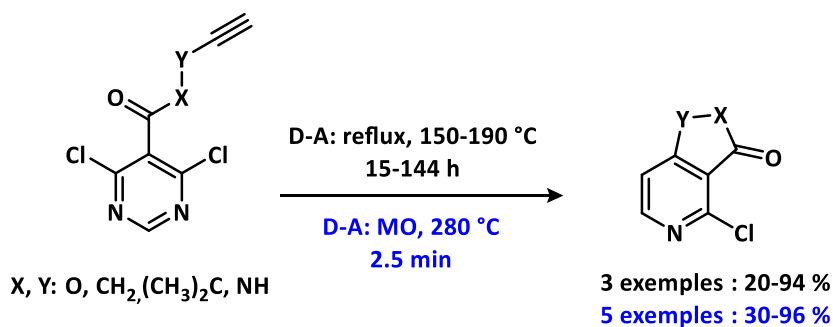


Schéma 67 : Synthèse de pyridine-lactones fusionnées *via* une réaction hétéro-D-A activée par micro-onde.

Yamamoto *et al.* ont envisagé la formation d'un cycle pyridine par réaction de cycloaddition de 1,6-diyne esters en présence de cyanofomate d'éthyle comme diénophile, et de Cp*RuCl(COD) (1.0 mol%) comme catalyseur, dans des conditions douces (**Schéma 68**).²⁰⁴ Cette méthode permet la synthèse

²⁰⁰ Tarasov, E. V.; Henckens, A.; Ceulemans, E.; Dehaen, W. *Synlett*. **2000**, 5, 625-626.

²⁰¹ Adibatti, N. A.; Thirugnanasambantham, P.; Kulothungan, C.; Viswanathan S.; Kameshwaran, L.; Balakrishna, K.; Sukumar, E. *Phytochemistry* **1991**, 30, 2449-2450.

²⁰² a) Kelly, T. R.; Walsh J. J. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6657-6658. b) Guillier, F.; Nivoliers, F.; Bourguignon, J.; Dupas, G.; Marsais, F.; Godard, A.; Quéguiner, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7355-7356.

²⁰³ Bin, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3423-3427.

²⁰⁴ Yamamoto, Y.; Kinpara, K.; Saigoku, T.; Takagishi, H.; Okuda, S.; Nishiyama, H.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 605-613.

relativement facile de pyridinyl-lactones, toutefois elle nécessite la préparation au préalable de divers diynes et isocyanates substitués par un groupement électroattracteur, en plus de l'utilisation d'un catalyseur au ruthénium très onéreux (près de 300 €/g). Cette méthode ne permet pas non plus de synthétiser des lactones substituées en position-7,7' (α de la fonction lactone).

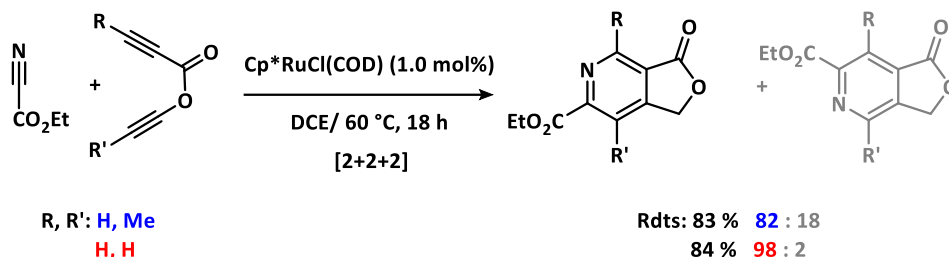


Schéma 68 : Formation de pyridinyl-lactones par cycloaddition [2+2+2], dans des conditions douces, catalysée au ruthénium.

2.1.3. Par condensation et lactonisation intramoléculaire

Dans les années 80, Ashcroft *et al.* ont décrit la synthèse d'aza-phthalides *via* une condensation intramoléculaire d'acides hydroxypyridiniques, en présence du dicyclohexylcarbodiimide (DCC) comme agent d'activation, à 20 °C dans l'eau comme solvant, ce qui permet de récupérer le produit final sous forme de précipité à la fin de la réaction. Cette méthode a permis de préparer 4 analogues de phthalides avec des rendements de 23 à 73 % (**Schéma 69**).²⁰⁵

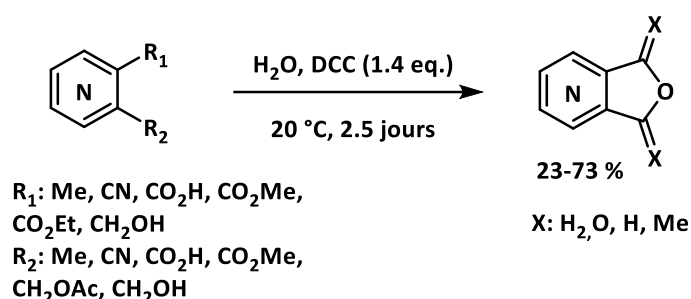


Schéma 69 : Synthèse d'azaphthalides *via* une lactonisation intramoléculaire efficace.

Dans le cadre d'un brevet datant de 1993 portant sur la synthèse de pyridopyridazinones et de pyridazinthiones, des pyridinyl-lactones 3-substituées ont été produites en chauffant un ester de pyridoacide et un benzaldéhyde substitué à des températures comprises entre 150 et 200 °C (**Schéma 70**).^{196a}

²⁰⁵ Ashcroft, W. R.; Beal, M. G.; Joule, J. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 3012-3015.

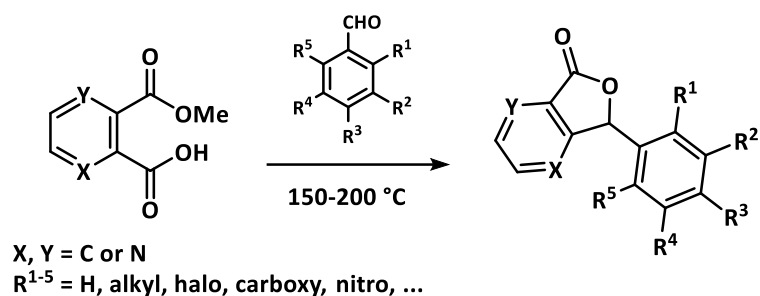


Schéma 70 : Synthèse de pyridinyl-lactones 3-substituées via une condensation d'acides aromatiques et divers aldéhydes.

Une lactonisation intramoléculaire catalysée au cuivre en présence d'un agent oxydant (TEMPO ou ABNO) a également été développée (**Schéma 71**).²⁰⁶ Ces catalyseurs sont compatibles avec des alcools de nature différentes (benzyliques, allyliques, aliphatiques), et assurent une lactonisation efficace en tolérant divers groupes fonctionnels, notamment des alcènes et des hétérocycles tels que les pyridines.

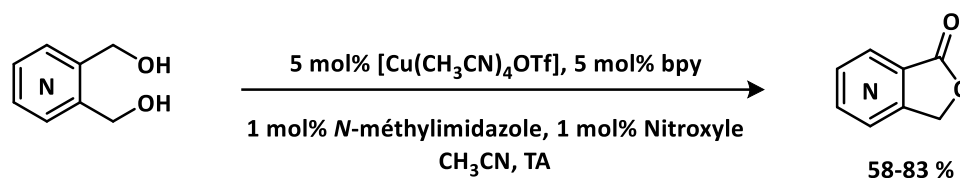


Schéma 71 : Méthode efficace et sélective catalysée par Cu/Nitroxyl pour la lactonisation oxydative aérobie.

Plus récemment, c'est en présence de trichlorure de phosphore $POCl_3$, utilisé comme agent de déshydratation, et d'acide que Hu *et al.* ont préparé deux exemples de pyridyl-lactones substituées, en impliquant donc une lactonisation par une cyclisation intramoléculaire, et ce, avec des rendements moyens de 56-58 %. (**Schéma 72**).²⁰⁷ Ces diverses pyridyl-lactones ont, par ailleurs, fait l'objet d'études approfondies qui ont révélé des propriétés anticoagulantes remarquables qui en font des substitués prometteurs de l'agent anticoagulant AZD1283 doté d'une fonction ester ouverte.

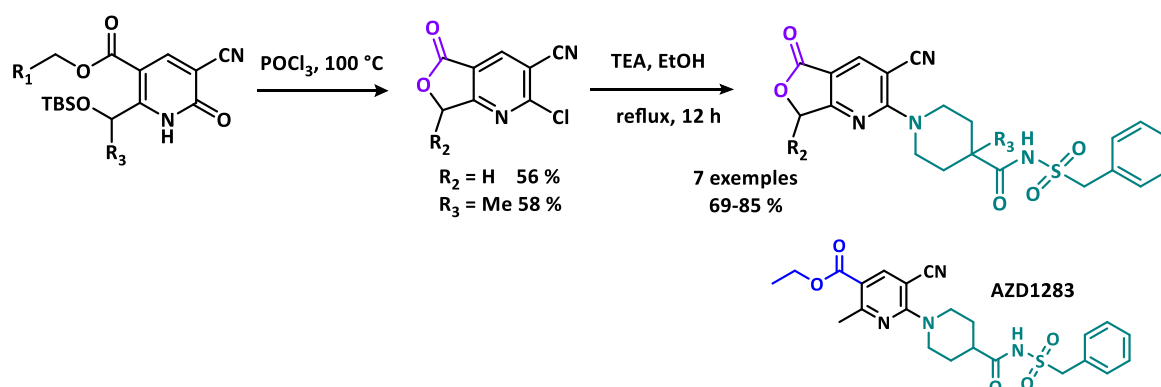


Schéma 72 : Synthèse d'analogues pyridine-lactones de l'agent AZD1283.

²⁰⁶ Xie, X.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3767-3770.

²⁰⁷ Kong, D.; Xue, T.; Guo, B.; Cheng, J.; Liu, S.; Wei, J.; Lu, Z.; Liu, H.; Gong, G.; Lan, T.; Hu, W.; Yang, Y. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 3088-3106.

En 1998, Bernard Decroix *et al.* ont développé une cyclisation intramoléculaire efficace d'énols sur des fonctions ester passant par un réarrangement intramoléculaire [iminium-imine] en présence d'APTS (**Schéma 73**),²⁰⁸ donnant accès à des analogues de Gilvocarcin V, agent anti-tumoral et anti-diabétique actif contre les bactéries Gram-Positifs.²⁰⁹

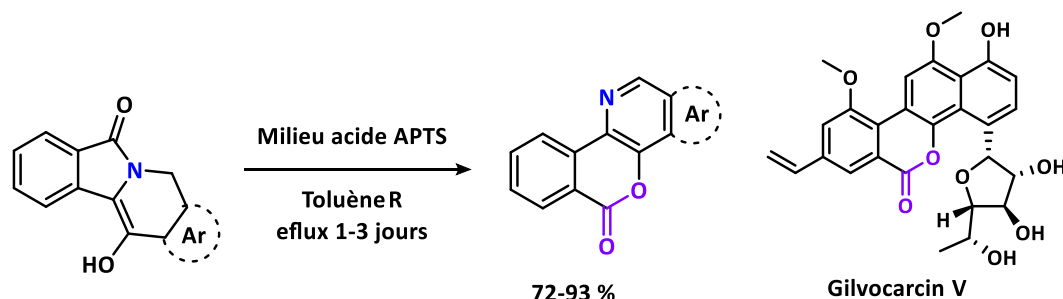


Schéma 73 : Synthèse de pyridine-lactone *via* un réarrangement - cyclisation intramoléculaire.

Les réactions de lithiation de pyridines par des lithiens, *n*-BuLi ou amidures de lithium, ont été étudiées depuis des années et les intermédiaires métallés ont montrés une réactivité efficace vis-à-vis de fonctions électrophiles diverses notamment les dérivés carbonylés. Mongin *et al.* ont décrit l'accès à des pyridine-lactones par construction du cycle lactone à partir de l'acide nicotinique. Cette stratégie implique une étape d'*ortho*-lithiation du substrat comme étape clé puis un piégeage électrophile de l'intermédiaire dilithié par un dérivé carbonylé et enfin une lactonisation intramoléculaire de l'hydroxy-acide ainsi obtenu (**Schéma 74**).²¹⁰

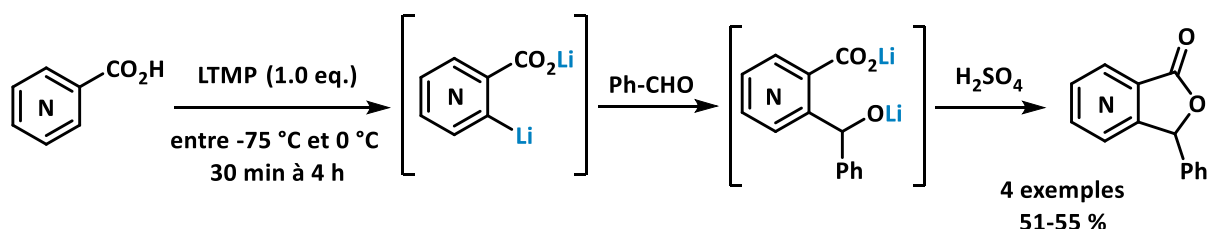


Schéma 74 : Accès rapide et facile aux pyridine-lactones *via* une métallation *ortho* dirigée d'acides nicotiniques suivie d'un piégeage par le benzaldéhyde.

Plusieurs produits portant le motif pyridine-lactone d'intérêt ont été synthétisés grâce à cette méthode comme la cerpégine,^{202,211} ou encore la synthèse de divers produits spiro-lactones pyridiniques présentant un fort potentiel dans le traitement de troubles cardiovasculaires.²¹²

²⁰⁸ Othman, M.; Pigeon, P.; Decroix, B. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8737-8744.

²⁰⁹ a) Mander, L.; Liu, H.; -W. B. "Comprehensive Natural Products II: Chemistry and Biology", Elsevier, 5 March **2010**. pp. 7388. b) Buckingham, J. "Dictionary of Organic Compounds", Taylor & Francis. **1987**. pp. 359. c) Fischer, C.; Lipata, F.; Rohr, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7818-7819.

²¹⁰ Mongin, F.; Trécourt, F.; Quéguiner, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5483-5486.

²¹¹ Lazaar, J.; Hoarau, C.; Mongin, F.; Trécourt, F.; Alain Godard, A.; Quéguiner, G.; Marsais, F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3811-3813.

²¹² a) Fukami, T.; Kanatani, A.; Ishihara, A.; Ishii, Y.; Takahashi, Y.; Haga, Y.; Sakamoto, T.; Itoh, T. "Spiro compounds", *US 6326375 B1*, USA, Aug **2000**. b) Takahashi, H.; Haga, Y.; Shibata, T.; Nonoshita, K.; Sakamoto, T.; Moriya, M.; Ohe, T.; Chiba,

C'est avec un agent de métallation de nature différente, le réactif Turbo Grignard [*i*-PrMgCl.LiCl], que Maloney a décrit la préparation de cinq exemples de pyridine-lactones fusionnées obtenues avec des rendements de 60 à 83 % (**Schéma 40**).¹¹²

2.2. Les autres hétérolactones fusionnées

Plusieurs produits naturels ou synthétiques portant un motif quinoline-lactone présentent des propriétés biologiques et thérapeutiques très remarquables comme des propriétés anti-tumorales (**Figure 28**).²¹³

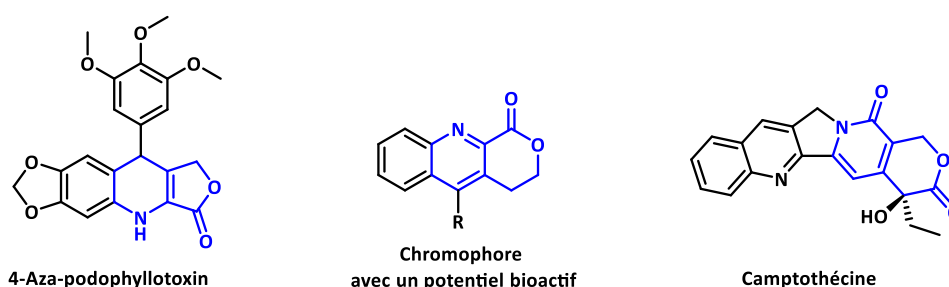


Figure 28 : Exemples de molécules avec un motif quinoline-lactone.

Plusieurs voies de synthèse ont été développées dans le but de former ces produits d'intérêt. Parmi ces voies, trois sont les plus rapportées dans la littérature. Il s'agit de la déshydrogénation-cyclisation, la cyclisation intramoléculaire par condensation et la réaction radicalaire ou photocatalytique.

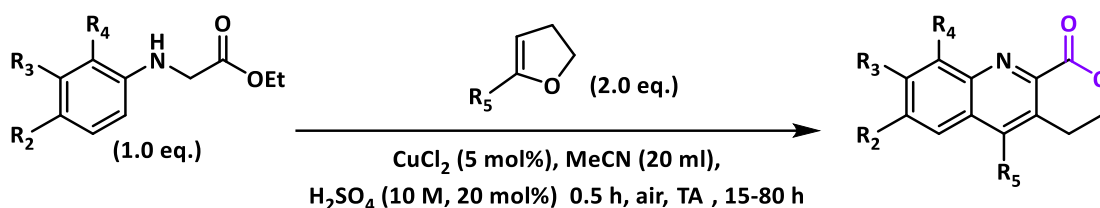
- **Déshydrogénation-cyclisation** : Cette méthode a été appliquée par exemple pour la déshydrogénation suivie d'une cyclisation de dérivés de glycine avec du THF en présence d'une quantité catalytique du système FeCl₂/HCl et TBHP²¹⁴ ou encore un catalyseur à base de cuivre dans l'acétonitrile en présence d'acide sulfurique conduisant à divers produits quinoline-lactones fusionnés (**Schéma 75**).²¹⁵

M.; Mitobe, Y.; Kitazawa, H.; Iwaasa, H.; Ishihara, A.; Ishii, Y.; Kanatani, A.; Fukami, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5436-5439. c) Takahashi, H.; Haga, Y.; Shibata, T.; Nonoshita, K.; Sakamoto, T.; Moriya, M.; Ohe, T.; Chiba, M.; Mitobe, Y.; Kitazawa, H.; Iwaasa, H.; Ishihara, A.; Ishii, Y.; Kanatani, A.; Fukami, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *17*, 6971-6982.

²¹³ a) Feliciano, A. S.; Miguel del Corral, J. M.; Gordaliza, M.; Castro, M. A. *Phytochemistry* **1989**, *28*, 659-660. b) Gordaliza, M.; Garcia, P. A.; Miguel del Corral, J. M.; Castro, M. A.; Gomez-Zurita, M. A. *Toxicon* **2004**, *44*, 441-459. c) Liu, Y. Q.; Yang, L.; Tian, X. *Curr. Bioact. Compd.* **2007**, *3*, 37-66. d) Chen, Q.; Zhang, S.; Zhang, T.; He, K.; Yuan, Y.; Jia, X. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 115-118.

²¹⁴ Huo, C.; Chen, F.; Yuan, Y.; Xie, H.; Wang, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5028-5031.

²¹⁵ Huo, C.; Chen, F.; Yuan, Y.; Xie, H.; Wang, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3648-3654.



R_{1-5} : H, alkyl, OMe, OEt, OPh, Cl

Schéma 75 : Synthèse de quinoline-lactones fusionnées *via* une oxydation aérobie catalysée au cuivre.

- **Cyclisation intramoléculaire par condensation** : Il a été rapporté une lactonisation particulière des 2-méthyl-3-acyl-4-phénylquinolines en utilisant PhIO comme oxydant et le selectfluor comme additif. Cette réaction se déroule à température ambiante en combinant une séquence tandem comprenant une oxydation et une cyclisation, sans nécessiter de catalyseur métallique. Les quinoline-lactones fusionnées (12 exemples) sont obtenues avec des rendements allant de 50 à 86 % (**Schéma 76**).²¹⁶

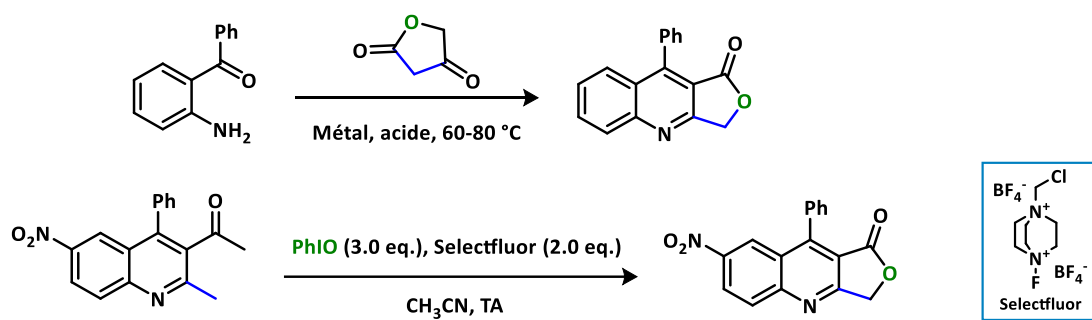


Schéma 76 : Approche de synthèse de quinoline-lactones *via* une cyclisation intramoléculaire.

Il existe diverses autres approches pour réaliser la lactonisation, notamment la cyclisation d'acides carboxyliques en milieu acide avec des chlorures d'alkylpyridine ou des dérivés de cyanoquinoline,²¹⁷ ainsi que la lactonisation en utilisant un agent oxydant comme l'oxone en présence de cuivre,²¹⁸ ou encore en employant un catalyseur à base de rhodium.²¹⁹

²¹⁶ a) Blair, A.; Zmuda, F.; Malviya, G.; Tavares, A. A. S.; Tamagnan, G. D.; Chalmers, A. J.; Dewar, D.; Pimlott, S. L.; Sutherland, A. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 4772-4777. b) Garia, A.; Chauhan, P.; Halder, R.; Jain, N. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 538-546.

²¹⁷ a) Stevenson, L.; Tavares, A. A. S.; Brunet, A.; McGonagle, F. I.; Dewar, A. V.; Pimlott, S. L.; Sutherland, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 954-957. b) Belyaeva, K. V.; Nikitina, L. P.; Afonin, A. V.; Grishchenko, L. A.; Trofimov, B. A. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 3800-3809.

²¹⁸ More, D. A.; Shinde, G. H.; Shaikh, A. C.; Muthukrishnan, M. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 30277-30291.

²¹⁹ Kumar, A.; Hanchate, V.; Prabhu, K. R. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 17965-17974.

- **Réaction radicalaire ou photocatalytique :** Plusieurs exemples de lactonisation *via* des réactions radicalaires ont été rapportés en utilisant des sels cationiques radicalaires de types tris(4-bromophényl)aminium-hexachloroantimonate (TBPA⁺) (**Schéma 77**).²²⁰

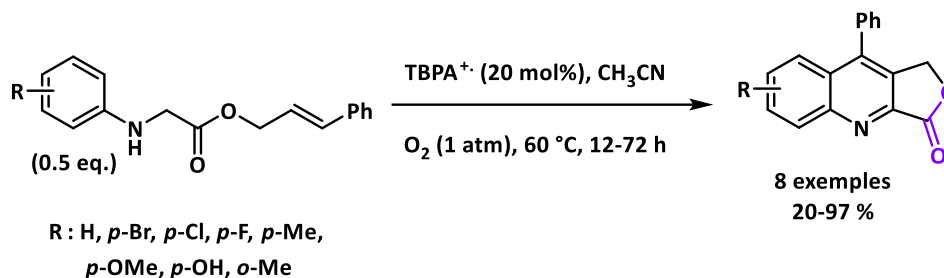


Schéma 77 : Synthèse de quinoline-lactones fusionnées *via* une oxydation aérobie catalysée par TBPA⁺.

- **Synthèse d'hétéro-lactones *via* une annulation intramoléculaire**

Des benzofuranes γ - et δ -lactones fusionnées ont été préparées par réaction d'annulation [3+3] et [3+4] en milieu basique catalysée par un carbène *N*-hétérocyclique (NHC) de dérivés de benzofuranes et d'aurones avec des ènals (**Schéma 78**).²²¹ Des dérivés de thiazoles-lactones ainsi que des thiochromane-lactones sont également synthétisés *via* la même méthode catalysée avec des NHC chiraux, et les hétéro-lactones (13 exemples pour les thiazoles-lactones et 24 exemples pour les thiochromanes-lactones) sont obtenues avec de bons rendements et surtout avec de très bons excès énantiomériques allant jusqu'à 99 %.

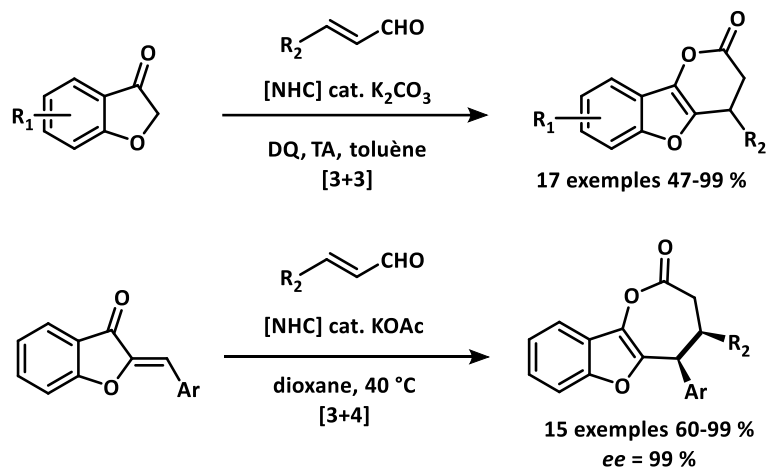


Schéma 78 : Synthèse de benzofurane-lactones *via* une annulation intramoléculaire [3+3] et [3+4].

²²⁰ a) Wang, Y.; Peng, F.; Liu, J.; Huo, C.; Wang, X.; Jia, X. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 609-614. b) Ma, X.; Zhu, Y.; Lü, S.; Zhang, L.; Luo, L.; Jia, X. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1528-1531.

²²¹ a) Zhi-Qin, L.; Gao, Jia, Z.-H.; Ye, W.-Q.; Ye, S. *Chem Eur. J.* **2015**, *21*, 1868-1872. b) Wang, Z.; Yang, T.; Wang, K.; Chen, R.; Liu, M.; Liu, H. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 1011-1015.

➤ Synthèse d'hétéro-lactones via une lactonisation intramoléculaire

Des dérivés d'indoles ont été synthétisés via une lactonisation en milieu acide (**Schéma 79**),²²² et en milieu basique suivie d'une iodocyclisation.²²³ Cette méthode simple et efficace, dans des conditions réactionnelles douces, a permis la synthèse de nouveaux indoles fusionnés offrant ainsi un accès facile à des structures biologiquement pertinentes en une seule étape à partir d'un précurseur acyclique. Le potentiel anti-mycobactérien de certaines structures obtenues a été évalué contre *M. tuberculosis* et il s'est avéré très prometteur.

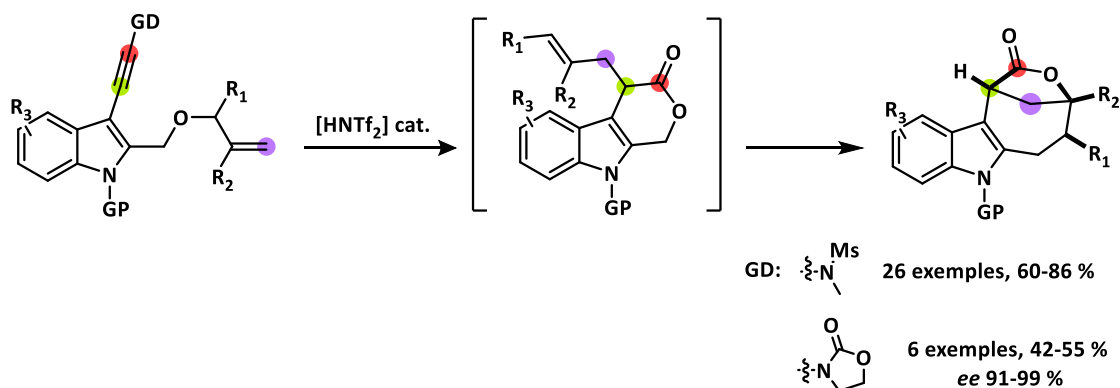


Schéma 79 : Synthèse d'indole-lactones fusionnées via une lactonisation intramoléculaire en milieu acide.

D'autres voies de cyclisation intramoléculaire catalysées par du rhodium²²⁴ et du palladium²²⁵ en milieu acide ou basique ont conduit à l'élaboration de dérivés indolo-quinolines et de benzofurane-lactones fusionnés. Les diverses hétéro-lactones fusionnées ont été obtenues avec de bons rendements et une bonne stéréosélectivité.

²²² Li, L.; Zhu, X.-Q.; Zhang, Y. -Q.; Bu, H. -Z.; Yuan, P.; Chen, J.; Su, J.; Deng, X.; Ye, L. -W. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 3123-3129.

²²³ Champciaux, B.; Raynaud, C.; Viljoen, A.; Chene, L.; Thibonnet, J.; Vincent, S. P.; Kremer, L.; Thiery, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2021**, *43*, 116248.

²²⁴ a) Kim, J. E.; Lee, J.; Yun, H.; Baek, Y.; Lee, P. H. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1437-1447. b) Liu, Y.; Yang, Z.; Chauvin, R.; Fu, W.; Yao, Z.; Wang, L.; Cui, X. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 5140-5144.

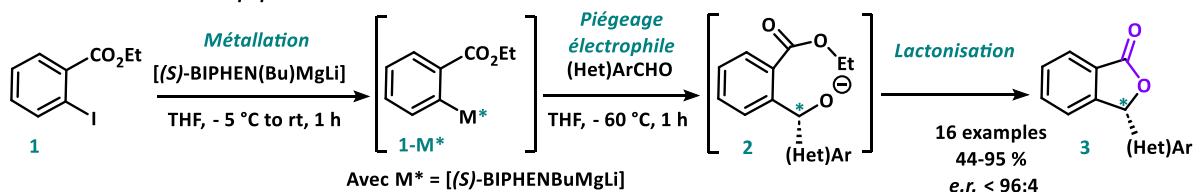
²²⁵ Ramella, V.; He, Z.; Daniliuc, C. G.; Studer, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 2268-2273.

II. Vers la synthèse d'hétéroaryl-lactones fusionnées : Optimisation de la séquence de métallation d'halogénohétérocycles

Comme mentionné précédemment, notre équipe a montré qu'un monobutylmagnésiate de lithium chiral ((*S*)-BIPHEN(Bu)MgLi) peut promouvoir efficacement une séquence de métallation/lactonisation énantiosélective du 2-iodobenzoate ouvrant l'accès à des isobenzofuranones chirales substituées en position-3 (**Schéma 80**).¹³⁷ Mais qu'en est-il en série hétérocyclique ?

L'objectif de la première partie de ma thèse est de répondre à cette question et, pour cela, de proposer une approche monotope, efficace et reproductible de préparation d'analogues hétérocycliques des phthalides. Pour ce faire, l'étape clé de la séquence étant une réaction de métallation, nous avons choisi de comparer l'efficacité d'agents monométalliques (organolithiens et organomagnésiens) et bimétalliques (magnésiates de lithium) mis en réaction sur divers substrats hétérocycliques π -déficient ou π -excédentaires. Les propriétés de ces deux familles d'hétérocycles étant différentes (effets électroniques et hétéroatomes de nature différente), nous attendons une variation de leur réactivité vis-à-vis des réactifs de métallation.

Travaux antérieurs de l'équipe :



Notre projet :

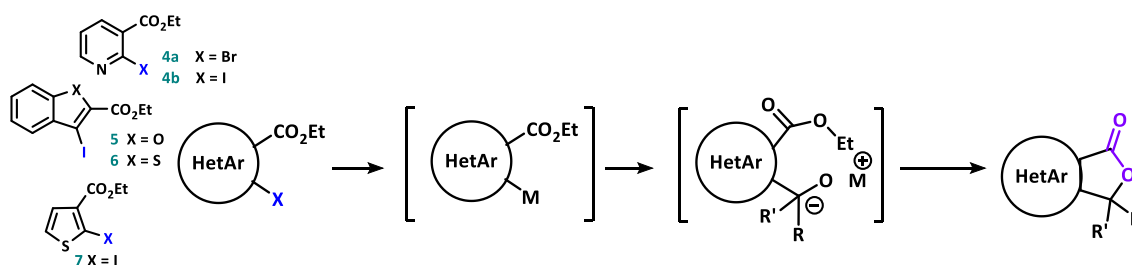


Schéma 80 : Stratégie d'accès aux hétéroaryl-lactones *via* une séquence de métallation/piégeage électrophile/lactonisation.

Ainsi, nous avons consacré la plus grande partie de ce chapitre à la présentation de notre travail d'optimisation des séquences de métallation/piégeage électrophile/lactonisation à partir du 2-halogénonicotinate d'éthyle et du *p*-anisaldéhyde choisis, respectivement, comme substrat et électrophile modèles. A l'issue de ce développement méthodologique, l'exemplification de la séquence a été envisagée. Une première extension concerne la mise en jeu d'une large gamme d'électrophiles pour l'obtention d'un panel de pyridinyl-lactones diversement substituées en position-7. L'application

de la séquence en série chirale a été explorée et est également reportée dans ce chapitre. Ce sont ensuite des substrats hétérocycliques, notamment des dérivés de thiophène et de furane, qui ont été sélectionnés pour évaluer le caractère généralisable de la méthode.

1. Optimisation de la synthèse des pyridine-lactones fusionnées : métallation par des réactifs mono- et bimétalliques

Notre stratégie est de développer une séquence monotope permettant, *in fine*, d'accéder à pyridinyl-lactones fusionnées en utilisant une étape d'échange hydrogène ou halogène/métal comme étape clé. Pour ce faire nous avons étudié et comparé la réactivité et l'efficacité de trois systèmes de métallation différents, les **dérivés organolithiés**, les **réactifs organomagnésiens** et les **magnésiates de lithium** (Schéma 81).

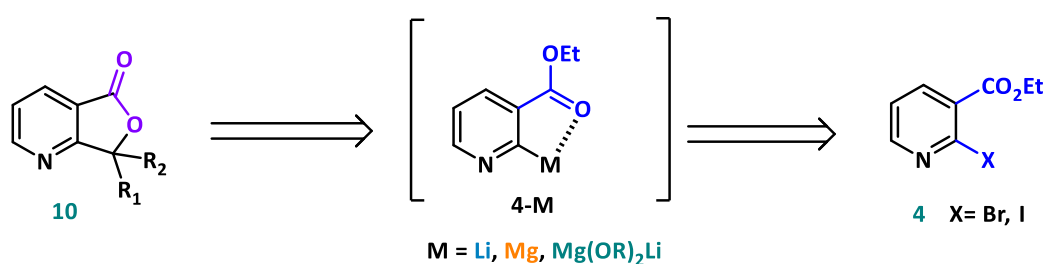


Schéma 81 : Accès aux pyridinyl-lactones fusionnées : rétrosynthèse.

La stratégie choisie, qui s'appuie sur celle développée en série aromatique, se décompose en 3 étapes consécutives envisagées selon un processus monotope :

- **Métallation** : la première étape consiste à réaliser un échange hydrogène ou halogène/métal en utilisant trois systèmes basiques différents qui sont les réactifs organolithiens, les réactifs organomagnésiens ainsi que les réactifs bimétalliques magnésiates de lithium. La métallation va alors permettre de créer une liaison C-M polarisée qui va pouvoir réagir avec un électrophile.
- **Piégeage électrophile** : les électrophiles privilégiés sont les dérivés carbonylés permettant une condensation avec l'intermédiaire métallé pour former un alcoolate *in-situ*.
- **Cyclisation intramoléculaire/lactonisation** permet à l'alcoolate de subir une cyclisation intramoléculaire spontanément sur la fonction ester présente en position-3 de la pyridine permettant la formation de l'azaphthalide.

1.1. Métallation des 2-bromo- et 2-iodonicotines d'éthyle par les organolithiens

Pour mener à bien notre étude, nous avons choisi les 2-bromo et 2-iodonicotines d'éthyle **4a** et **4b** comme substrats. Leur synthèse est facilement réalisée à partir de l'acide 2-bromonicotinique en une ou deux étapes respectivement. Ainsi le bromo-ester **4a** est obtenu après l'attaque nucléophile du 2-bromonicotinate de potassium sur le iodoéthane dans le *N,N*-diméthylformide (DMF) comme solvant avec un rendement 65 %.²²⁶ L'analogue iodé **4b** est, quant à lui, préparé avec un très bon rendement de 70 % par iodation du dérivé bromé **4a** mettant en oeuvre l'iodure de sodium en présence d'un chlorure d'acyle dans l'acétonitrile (CH₃CN) (**Schéma 82**).²²⁷

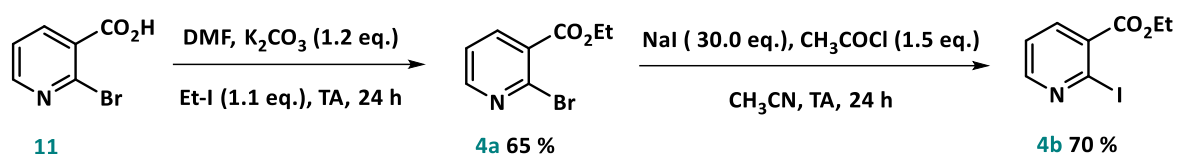


Schéma 82 : Synthèse des 2-bromo et 2-iodo-nicotines d'éthyle.

Si les 2-bromo- ou 2-iodonicotines d'éthyle **4a** et **4b** sont des substrats de choix pour envisager la formation ultérieure des lactones visées, leur métallation n'est pas, *a priori*, une séquence simple. En effet, en plus de l'échange halogène-métal attendu ici, plusieurs réactions parasites peuvent avoir lieu :

- *l'addition nucléophile de RLi sur la fonction ester* conduisant à l'alkylcétone correspondante, voire à l'alcool suite à la double addition du réactif RLi ;
- *L'attaque nucléophile de RLi sur le cycle pyridine* en positions-4 et -6 (type Chichibabin) ;¹⁷
- *Ou bien encore, l'attaque nucléophile en position-2*, principalement à partir du dérivé bromé, selon un mécanisme de S_N_{Ar} par addition-élimination, rendu possible grâce à la stabilisation du complexe de type Meisenheimer par le cycle pyridinique.

Ainsi le choix de l'agent de métallation revêt une grande importance pour réussir la réaction de métallation sur ce type de substrats particulièrement sensibles pour laquelle un certain nombre de verrous doit être levé. Cependant, la nature du réactif organométallique n'est pas le seul paramètre à prendre en compte, la température de réaction, la nature du solvant tout autant que l'ordre d'addition des réactifs ont également un rôle crucial dans le contrôle de métallation.

Nos premiers essais ont été réalisés par action de *n*-BuLi ou *t*-BuLi (1.1 eq.) à -78 °C, pendant 1 h, dans le tétrahydrofurane (THF) anhydre, sur les halogénonicotines **4a-b** (**Schéma 83**). L'étape de piégeage électrophile a été effectuée par addition dans le milieu à -78 °C du *p*-anisaldéhyde. Dans ces conditions classiques, aucune trace de la lactone souhaitée n'a été détectée et c'est un mélange

²²⁶ Usami, K.; Yamaguchi, E.; Tada, N.; Itoh, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2020, 1496-1504.

²²⁷ Perato, S.; Giorgi, M.; Burzicki, G.; Legalite, F.; Rault, S.; Voisin-Chiret, A. *Curr. Microwave Chem.* **2014**, 1, 75-80.

complexe qui a été récupéré et ce, quelques soient le substrat, bromé **4a** ou iodé **4b**, et l'alkyllithien mis en jeu.

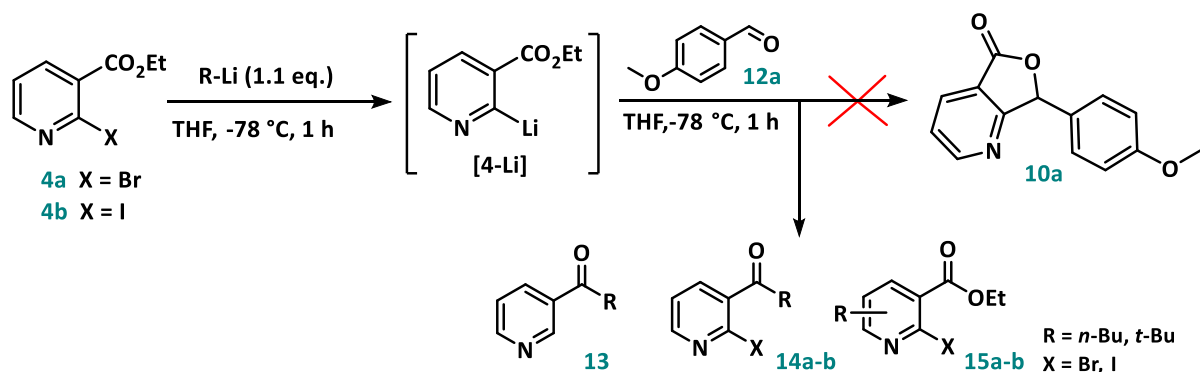


Schéma 83 : Essais de métallation des 2-iodo/2-bromonicotines d'éthyle par différentes bases lithiées.

La conversion n'a été totale dans aucun des essais mis en œuvre, cependant n'ayant pas isolé le substrat résiduel ainsi que les différents composés formés, le calcul de conversion n'a pas été effectué.

À partir du dérivé bromé, ce sont principalement des produits résultant d'une part de l'addition nucléophile du *n*-BuLi ou du *t*-BuLi sur la fonction ester et d'autre part, de l'attaque sur le noyau pyridinique, qui ont été détectés par GC-MS. Toujours d'après l'analyse des spectres GC-MS, nous avons constaté qu'à -78 °C très peu d'échange I/Li a eu lieu à partir du dérivé iodé **4b** (traces observées en GC-MS mais non isolées), y compris avec *t*-BuLi comme agent de métallation. Les produits formés sont alors uniquement ceux de l'addition nucléophile de RLi sur le groupement ester. Nous en avons déduit que la métallation des substrats 2-bromo et 2-iodonicotines d'éthyle **4a-b** par *n*-BuLi ou *t*-BuLi n'est pas efficace, puisque ces deux réactifs réagissent surtout comme nucléophiles vis-à-vis de la fonction ester et ce, malgré une température de réaction abaissée à -78 °C, et seules quelques traces d'échange X/Li sont observées (sous-produits **13**, **14a-b** et **15a-b**).

Afin de pallier ce manque de réactivité au niveau de l'échange halogène/métal tout en préservant l'ester d'une attaque nucléophile, nous avons cherché à préparer l'intermédiaire lithié **[4-Li]** par une autre voie. Notre choix s'est porté sur l'utilisation de la superbase [*n*-BuLi-LiDMAE] développée au laboratoire (structure rappelée à la **Figure 4**) et dont la réactivité permet une métallation α -pyridinodirigée avec une haute sélectivité tout en limitant fortement les attaques nucléophiles.²⁸ L'action de [*n*-BuLi-LiDMAE] sur le nicotinate d'éthyle **4c** doit donc conduire à la formation de l'agrégat lithié autour de l'atome d'azote pyridinique avec, pour effet, une lithiation régiosélective sur la position C2, suivant le principe de α -PDM (**Schéma 12**). Rappelons que le solvant de cette métallation doit être apolaire non complexant (*e.g.* *n*-hexane ou toluène le plus souvent) pour favoriser la formation de l'agrégat autour de l'atome d'azote. De plus, dans le cas du nicotinate **4c**, la présence de la fonction ester en position-3 devrait accroître la régiosélectivité de la métallation grâce à un effet coopératif (**Schéma 84**).²⁸

Ainsi, un essai de métallation a été réalisé sur **4c** par la superbase [*n*-BuLi-LiDMAE] (1.0 eq.), à -78 °C dans le *n*-hexane et pendant 1 h, puis l'aldéhyde **12a** (1.5 eq.) a été ajouté en solution dans le THF. Le THF a ici, un rôle déterminant puisqu'il permet de dissocier l'agrégat lithié généré précédemment autour de l'azote de la pyridine pour libérer un pyridinyllithien nucléophile (**Schéma 84**).

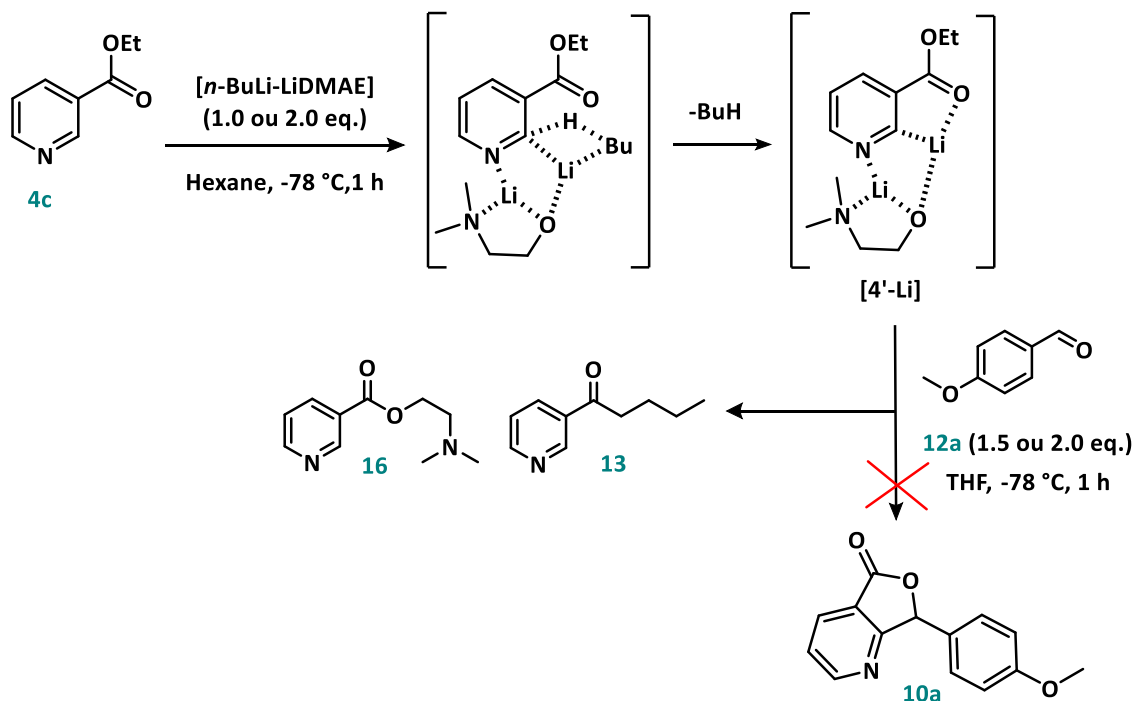


Schéma 84 : Échange hydrogène/métal utilisant la superbase [*n*-BuLi-LiDMAE].

Dans ces conditions, et à notre grande surprise, ni la lactone **10a**, ni le produit de condensation sur l'aldéhyde n'ont été détectés. En revanche, et selon les estimations relatives déduites des spectres GC-MS, seuls le substrat **4c** (~40 %), le produit de transestérification par l'ainoéthanol **16** (~30 %) et des traces du produit d'addition nucléophile de *n*-BuLi sur l'ester **13** ont été identifiés en fin de réaction. En augmentant le nombre d'équivalents de superbase à 2.0 équivalents, cette fois la totalité du substrat a été consommée, mais pour donner, une fois encore, des sous-produits **13** et **16** dans des proportions comparables au résultat précédent. Il semble donc que la métallation attendue n'a pas lieu, et c'est finalement le *n*-BuLi, relargué de l'agrégat [*n*-BuLi-LiDMAE] au contact du THF, qui a réagi sur le substrat **4c**.

Ces différentes tentatives de métallation des 2-halogénonicotines d'éthyle **4a-b** et du nicotinate **4c** par différents systèmes lithiés, dont la superbase [*n*-BuLi-LiDMAE], n'ont conduit à aucun résultat pertinent et ont mis en évidence le problème de chimiosélectivité de ces substrats. Par ailleurs, au regard des résultats obtenus avec le *t*-BuLi, base qui, malgré un encombrement très important, a

conduit aux adduits du motif *t*-butyle, nous avons décidé de ne pas mener d'essai de métallation avec des amidures encombrés (LDA, LTMP ou LiHMDS).

Ne pouvant pas jouer sur la réactivité du réactif lithié, on pourrait être tenté de limiter l'électrophilie de l'ester, par exemple en le déclinant avec un groupement d'alkyle encombrant (CO₂*t*-Bu). Cependant, même si cela pouvait favoriser l'étape de métallation vs l'addition sur l'ester, alors l'étape de lactonisation attendue après la condensation du lithien sur l'aldéhyde serait, de fait, aussi particulièrement gênée voire impossible à raison de la gêne stérique.

Alors que la lithiation de la pyridine est une réaction difficile, elle est d'autant délicate sur des pyridines substituées par des fonctions sensibles, des problèmes de chimiosélectivité apparaissent de façon importante. Au regard de ces premiers essais, nous avons alors décidé d'étudier d'autres agents de métallation, en particulier les organomagnésiens, pour réaliser cet échange X/M, étape clé de la formation de pyridinylactones visées.

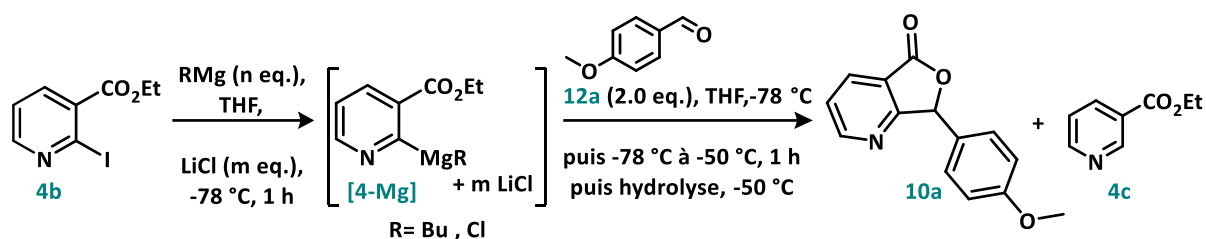
1.2. Métallation des 2-bromo- et 2-iodonicotines d'éthyle par les organomagnésiens

Nous basant sur les divers résultats de métallation de pyridines substituées par des groupements sensibles notamment les travaux de Knochel⁵⁴ et Maloney¹¹², nous avons étudié la réactivité des magnésiens vis-à-vis des 2-halogénonicotines d'éthyle **4a-b** (**Tableau 1**).

A partir du 2-bromonicotine d'éthyle **4a**, c'est l'étape de métallation qui s'est avérée limitante. En effet, aucune métallation n'est observée lorsque 2.0 équivalents d'organomagnésiens (*n*-BuMgCl, Bu₂Mg, *i*Pr-MgCl) sont mis en œuvre, **4a** a alors été récupéré en totalité à la fin de la réaction. Avec un plus large excès de base (4.0 eq.), la conversion a, cette fois, été totale, en revanche aucun échange Br/Mg n'a été observé puisque la totalité du substrat a subi une attaque nucléophile sur la fonction ester. Ainsi, très rapidement, le substrat bromé **4a** a été délaissé et nous avons orienté nos investigations vers un échange I/Mg, en choisissant le 2-iodonicotine d'éthyle **4b** comme substrat. Nous avons effectué les premiers essais de métallation de **4b** avec le réactif de Grignard *n*-BuMgCl à -78 °C, dans le THF, pendant 1 h, suivie d'un piégeage par le *p*-anisaldéhyde **12a** réalisé à -78°C, d'une remontée en température de -78 °C à -50 °C, puis d'une heure additionnelle à -50 °C. Alors qu'en présence d'un seul équivalent de réactif de Grignard, le taux de conversion atteint difficilement 47 %, la mise en jeu d'un excès de *n*-BuMgCl (2.0 eq.) a permis d'observer une conversion totale du dérivé iodé **4b**, après 1 h de métallation à -78 °C - **Entrée 1**). L'azaphthalide **10a** est alors récupéré avec un rendement moyen de 41 %. En plus de **10a**, le sous-produit **4c**, issu de l'hydrolyse de l'intermédiaire métallé [**4-Mg**] qui ne s'est pas condensé sur l'aldéhyde **12a**, a été isolé avec un rendement de 30 %. Afin de pallier le manque d'efficacité de cette étape de condensation de [**4-Mg**] sur l'aldéhyde, nous avons décidé d'ajouter du LiCl dans le milieu, pour augmenter l'électrophilie de l'aldéhyde et permettre

une meilleure condensation, et surtout pour modifier l'état d'agrégation de l'intermédiaire **[4-Mg]** ce qui devrait améliorer sa solubilité et, par conséquent, sa réactivité.

Tableau 1 : Optimisation de l'étape de métallation par les magnésiens selon le *mode d'addition classique*.



Entrée	Conditions de métallation ^[a]			Rendement (%) ^[b]	
	RMg	(n eq)	LiCl (m eq)	10a	4c
1	<i>n</i> -BuMgCl	2	0	41	30
2		2	2	38	20
3		4	2	0 ^[c]	0
4		2	4	45	30
5		2	5	46	33
6	<i>i</i> -PrMgCl	2	4	53	15
7	<i>n</i> -Bu ₂ Mg	2	4	22	18

^[a] Les réactions ont été effectuées sur une échelle de 0.36 mmol, et les magnésiens sont en solution : *n*-BuMgCl à 2.0 M, *n*-Bu₂Mg à 1.0 M et *i*-PrMgCl à 2.0 M dans le THF. ^[b] Conversion totale. ^[c] Seuls des adduits sont obtenus sous forme d'un mélange complexe.

Nous avons effectué un essai en mettant en œuvre une quantité stœchiométrique de *n*-BuMgCl et LiCl afin de former le réactif Turbo Grignard [*n*-BuMgCl.LiCl] selon la méthode du Pr. Knochel.¹⁰³ Après 1 h de métallation à -78 °C, suivie de l'étape de piégeage/lactonisation, l'azaphthalide **10a** a été obtenu avec un rendement de 38 %, en présence de 20 % de **4c** (*entrée 2*). Ce résultat est comparable à celui obtenu sans additif dans le milieu (*entrées 1 vs 2*). Par ailleurs, le bilan de matière de cet essai est surprenant puisque seuls **10a** et **4c** sont isolés, avec un rendement global de 58 %, sans aucune trace de produits de dégradation dans le milieu, ni de produits secondaires d'addition sur la fonction ester ou le cycle pyridinique. Un déficit de matière de près de 42 % est à déplorer, aucun indice dans l'analyse des spectres GC-MS ou RMN n'a permis d'expliquer ce résultat. Une hypothèse qui peut être avancée est qu'une attaque nucléophile sur le noyau pyridinique a peut-être eu lieu, provoquant l'ouverture du cycle et la formation de sous-produits de faible masse molaire, non révélés à l'UV lors du suivi de réaction et non détectés en GC-MS.

Afin d'évaluer l'influence d'un excès de base sur la séquence, un test complémentaire a été réalisé avec 4.0 équivalents de *n*-BuMgCl (*entrée 3*). Les produits **10a** et **4c** n'ont pas été détectés et seuls les sous-produits d'addition nucléophile **13** et **17-19**, respectivement sur le nicotinate **4c** et sur l'azaphthalide ont été observés (*Figure 29*).

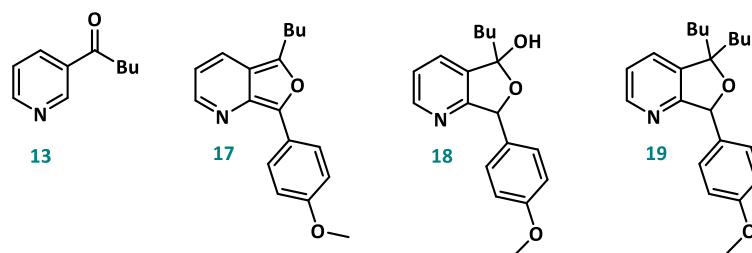
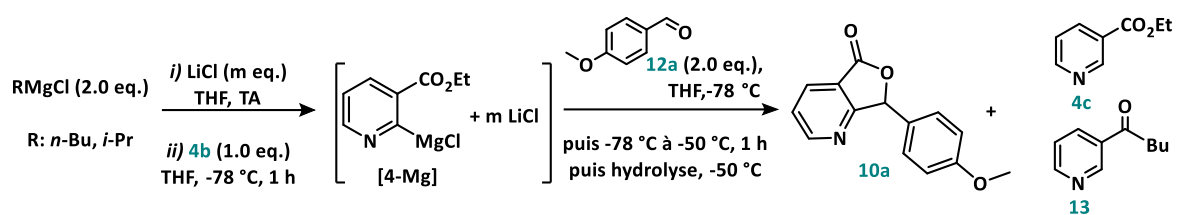


Figure 29 : Proposition de structures des sous-produits d'addition observés en GC-MS.

Considérant ces derniers résultats, nous avons poursuivi notre travail d'optimisation avec 2.0 eq de *n*-BuMgCl et une quantité de LiCl augmentée à 4.0 et 5.0 équivalents (*entrées 4 et 5*). Dans chacun des deux cas, la pyridine-lactone **10a** a été obtenue avec un rendement moyen, très légèrement supérieur à celui observé avec l'utilisation du réactif Turbo Grignard [*n*-BuMgCl.LiCl] (45-46 % vs 38 %, *entrées 4-5 vs 2*). Le nicotinate d'éthyle **4c**, mettant en évidence l'efficacité de la métallation mais le défaut de condensation de l'intermédiaire **[4-Mg]** sur l'aldéhyde, est toujours présent en quantité non négligeable de 30 %. A des fins de comparaison, deux organomagnésiens de nature différente, *n*-Bu₂Mg et *i*-PrMgCl, ont été engagés dans cette séquence, toujours en présence de 4.0 équivalents de LiCl (*entrées 6 et 7*). A nouveau, un défaut de condensation de l'intermédiaire sur l'aldéhyde a été mis en évidence avec la formation de **4c** avec des rendements de 15-18 %. Alors que la séquence réalisée avec *n*-Bu₂Mg comme agent métallant est décevante (rendement en **10a** de 22 %, *entrée 7*), celles impliquant *n*-BuMgCl et de *i*-PrMgCl (2.0 eq., *entrées 3 et 6*) en présence d'un large excès de LiCl (4.0 eq.) ont conduit à des résultats équivalents et reproductibles, avec des rendements isolés de 45 à 53 % pour l'azaphthalide **10a**.

Ainsi, cette première série d'essais a montré que la conversion du substrat est totale avec deux équivalents de réactif magnésien, un plus large excès est délétère pour la séquence, que l'ajout de LiCl améliore très légèrement le rendement mais qu'une quantité non négligeable du sous-produit **4c** est obtenue, marquant le défaut de condensation. Le protocole mis en place lors de ces essais a suivi un **mode d'addition classique (Tableau 1)** c'est-à-dire que c'est le réactif magnésien qui est ajouté, à -78 °C, sur une solution du substrat iodé **4b** et de LiCl dans le THF. Ne pouvant nous satisfaire de tels résultats, nous avons décidé d'explorer l'effet, sur la préparation de **10a**, d'un protocole dit **d'addition inverse** des réactifs. Pour cela, c'est le substrat **4b** qui est ajouté, à -78 °C, sur un mélange contenant le réactif magnésien et LiCl, dans le THF (**Tableau 2**).

Tableau 2 : Optimisation l'étape de métallation par les magnésiens selon le *mode d'addition inverse*.

Entrée	Conditions de métallation ^[a]		Rendement (%) ^[b]	
	Bases ^[a]	LiCl m eq	10a	Sous-produits 4c et 13
1		0	30	4c (33)
2	<i>n</i> -BuMgCl	2	47	4c (29)
3		4	63	4c (37)
4		5	46	33
5		4	65 ^[c]	4c (5) + 13 (30)
6	<i>i</i> -PrMgCl	4	45	42

^[a]Les réactions ont été effectuées sur une échelle de 0.36 mmol, les magnésiens sont en solution : *n*-BuMgCl à 2.0 M et *i*-PrMgCl à 2.0 M dans le THF. ^[b]Conversion totale. ^[c]Les conditions du piégeage électrophile ont été modifiées : -78 °C à TA durant 1 h puis hydrolyse à TA.

Dans ces conditions modifiées avec un *mode d'addition inverse*, la séquence réalisée sans ajout de LiCl s'est révélée peu efficace, puisque seuls 30 % de pyridine-lactone **10a** ont été isolés et que le nicotinate **4c** a été récupéré avec un rendement équivalent à celui observé en mode d'addition direct (33 %, *entrée 1*, **Tableau 2**). Très rapidement, nous avons entrepris différents essais en présence de LiCl. Ainsi, toujours suivant le mode d'addition inverse, la réaction menée en présence de 2.0 équivalents de LiCl a montré un nette augmentation du résultat, l'azaphthalide **10a** a alors été isolé avec un rendement de 47 % (*entrée 2*). Il est à noter que la quantité de **4c** isolé reste très importante (~30 %). En revanche, lorsqu'un large excès de LiCl (4.0 eq., *entrée 3*) a été ajouté au milieu, c'est avec un très bon rendement de 63 % que **10a** a été obtenu ! Ce qui est remarquable ici, c'est que cette hausse de rendement de **10a** ne s'accompagne pas d'une baisse du rendement en sous-produit **4c** (37 %, *entrée 3*), le bilan matière est, pour la première fois équivalent à 100 %. Cette augmentation du rendement doit donc plutôt être attribuée à une meilleure sélectivité du réactif *n*-BuMgCl combinée à l'effet de LiCl : la totalité du substrat a subi l'échange I/Mg, une partie s'est correctement condensée sur l'aldéhyde (63 %) et l'autre a conduit, après hydrolyse, au nicotinate **4c** (37 %). Nous pouvons donc considérer que ces conditions de métallation sont très favorables et qu'aucune attaque sur le cycle pyridinique n'a eu lieu, ne provoquant pas ainsi l'ouverture du cycle et la perte de sous-produits volatils (*vide supra*).

L'utilisation d'une quantité supérieure de LiCl (5.0 eq., *entrée 4*) a conduit à un résultat moins intéressant avec un rendement en azaphthalide **10a** passant à nouveau le seuil des valeurs acceptables (46 %) alors même que la quantité de **4c** n'a pas évolué. Il est possible d'expliquer cette diminution de

rendement par l'hypothèse selon laquelle l'augmentation de la concentration en LiCl a perturbé les agrégats présents dans le milieu et par conséquent leur réactivité (inhibition de l'étape de condensation).

La formation du nicotinate **4c** est un réel facteur contraignant l'optimisation de notre séquence. Idéalement, pour limiter la formation de **4c** et faciliter le piégeage de **[4-Mg]** par l'aldéhyde, il serait souhaitable d'augmenter la température du milieu lors du piégeage électrophile. Cependant, la réactivité, et plus précisément la chimiosélectivité des magnésiens est dépendante de la température du milieu qui doit être abaissée en présence de substrats sensibles, par exemple porteurs de groupements électrophiles. C'est d'ailleurs ce que nous avons pu vérifier puisqu'avec un maintien du milieu à -78 °C puis -50 °C pendant 1 h lors de l'étape de piégeage électrophile, aucun sous-produit d'addition nucléophile sur la fonction ester n'a été détecté. Avec l'objectif de trouver un compromis entre une condensation ralentie et un risque d'addition sur l'ester, nous avons choisi de réaliser un essai pour lequel, après l'étape de métallation, l'aldéhyde **12a** a été ajouté à -78 °C puis la température du milieu a ensuite été remontée à TA pendant 1 h avant l'hydrolyse du mélange réactionnel (**entrée 5**). Dans ces conditions, bien que seuls 5 % du sous-produit **4c** aient été détectés, l'azaphthalide **10a** n'a été isolé qu'avec un rendement de 65 %, comparable à celui obtenu en **entrée 3**. L'augmentation significative visée n'a pas été observée. Comme nous pouvions nous y attendre, la remontée en température lors de l'étape de piégeage électrophile n'a pas été profitable à la condensation de **[4-Mg]** sur l'aldéhyde mais a conduit à une attaque nucléophile de *n*-BuMgCl sur l'ester du substrat, formant la *n*-butylcétone **13**, avec un rendement de 30 %.

Ainsi, le meilleur résultat impliquant *n*-BuMgCl (2.0 eq.) comme agent de métallation a été obtenu en présence de LiCl (4.0 eq.) et en maintenant la température du piégeage électrophile à -50 °C pendant 1 h pour éviter des réactions indésirables d'addition sur l'ester. Alors que dans le protocole *d'addition directe*, la substitution de *n*-BuMgCl (2.0 eq.) par *i*-PrMgCl (2.0 eq., **entrée 6**) pour l'étape d'échange I/Mg a permis une légère augmentation du rendement de **10a** (53 vs 45 %, **entrées 4 vs 6**, **Tableau 1**), l'emploi de *i*-PrMgCl (2.0 eq., **entrée 6**, **Tableau 2**) s'est finalement avéré infructueux en *mode d'addition inverse* avec un rendement de seulement 45 % en **10a**.

Il est important de noter que contrairement aux réactifs Turbo Grignard pour lesquels une quantité stœchiométrique de LiCl est suffisante pour exacerber la réactivité des organomagnésiens, nous avons besoin de 2.0 équivalents de LiCl par rapport au réactif magnésien pour avoir des meilleurs rendements en azaphthalide **10a**. Ce qui peut s'expliquer par l'effet de coordination de LiCl sur l'intermédiaire **[4-Mg]** puisque, d'une part il existe une coordination entre LiCl, l'atome de magnésium et la fonction ester, et d'autre part, une deuxième coordination pourrait être envisagée entre l'atome

de magnésium et l'atome d'azote du cycle pyridine comme le montre les deux structures proposées dans la **Figure 30**.

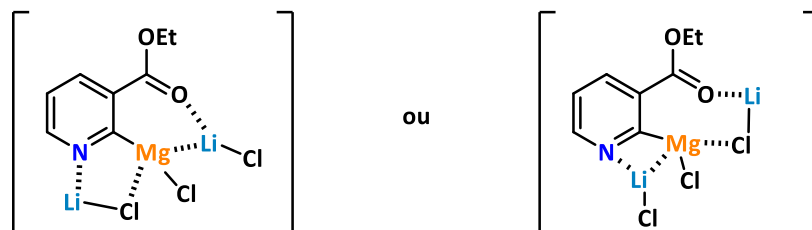


Figure 30 : Propositions de structures pour l'intermédiaire **[4-Mg]** en présence de LiCl.

La séquence optimisée, que nous avons décidé d'appeler **voie A**, a donc été réalisée à partir du substrat iodé **4b** avec une première étape de métallation effectuée, selon le *mode d'addition inverse*, avec un excès de *n*-BuMgCl (2.0 eq.) en présence de LiCl (4.0 eq.) dans le THF, pendant 1 h à -78 °C. La deuxième étape, celle du piégeage électrophile, implique avec le *p*-anisaldéhyde (2.0 eq.) dans le THF, à -78 °C puis une remontée de température à -50 °C pendant 1 h. Si le produit **10a** est alors isolé avec un rendement de 63 %, il y a néanmoins formation d'une quantité importante de **4c** (37 %). Notons que, dans ces conditions, la formation de l'azaphthalide est spontanée, sans avoir à chauffer le milieu réactionnel, ni à ajouter de catalyse acide, et ce, contrairement aux séquences décrites par Maloney. L'alcool intermédiaire n'a jamais été détecté dans le cas du substrat modèle, nous pouvons donc considérer que la séquence que nous proposons est monotope et facilement mise en œuvre.

Afin de vérifier si la séquence optimisée dépend de l'électrophile mis en jeu lors de la deuxième étape, nous avons choisi deux électrophiles de nature différentes, non carbonyles, le diméthyldisulfure (S_2Me_2) et le tétrabromométhane (CBr_4), afin de piéger l'intermédiaire **[4-Mg]** (**Schéma 85**).

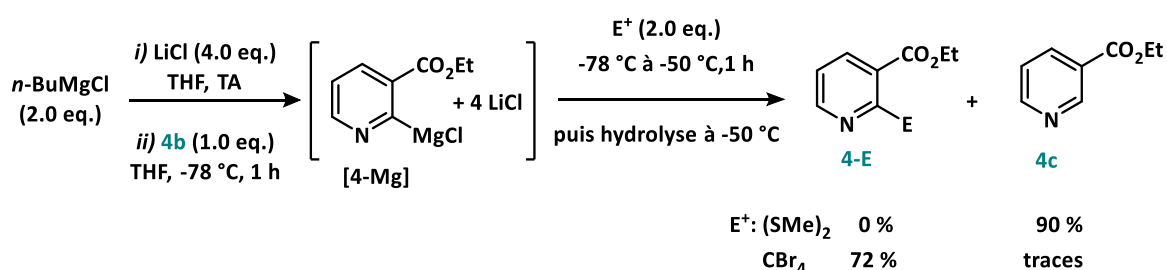


Schéma 85 : Piégeage électrophile par $(SMe)_2$ et CBr_4 de l'intermédiaire **[4-Mg]**.

Lorsque **[4-Mg]** a été piégé par CBr_4 , le dérivé bromé **4a** a bien été obtenu avec un bon rendement de 72 %.²²⁸ En revanche, le piégeage par S_2Me_2 n'a pas été effectif et seul le produit déshalogéné **4c** a été

²²⁸ Liu, Y.; Li, D.; Gu, Q.; Sun, L.; Xu, J.; Zhao, J.A.; Cheng, G. "Process for the preparation of 2-halonicotinate and its intermediate by microwave method", **CN104945316A**, China, sep. **2015**.

obtenu à hauteur de 90 %. Ces résultats supposent que la séquence dépend fortement de l'électrophile mis en jeu lors de la deuxième étape correspondant au piégeage électrophile.

1.2.1. Influence de la température sur la séquence de métallation/piégeage électrophile

L'objectif de cet essai était d'évaluer si, à une température plus élevée, la séquence de métallation/condensation sur l'aldéhyde serait améliorée, permettant de réduire la quantité du sous-produit **4c** (*Schéma 86*). Nous avons repris les conditions optimisées précédentes, *n*-BuMgCl (2.0 eq.) et LiCl (4.0 eq.), avec une addition du substrat iodé effectuée à -78 °C, dans le THF. La température a été progressivement augmentée pour atteindre une plage de température entre -40 et -30 °C. Un suivi par chromatographie sur couche mince (CCM) a été réalisé toutes les 5 minutes pour vérifier la disparition du dérivé iodé par échange I/Mg.

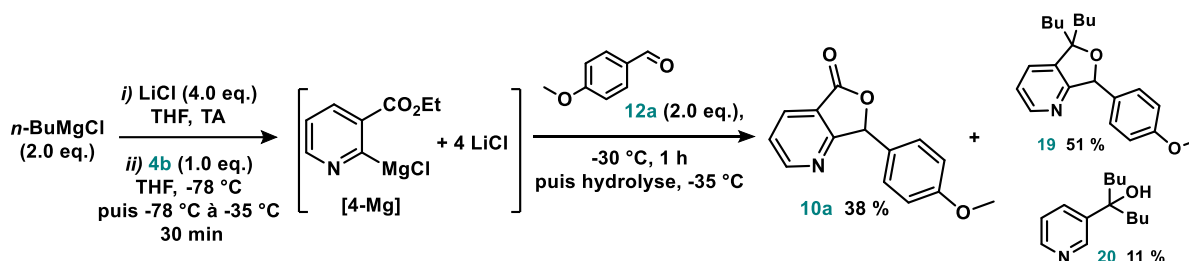


Schéma 86 : Effet de la température sur la séquence de métallation/piégeage électrophile en utilisant *n*-BuMgCl en présence de LiCl.

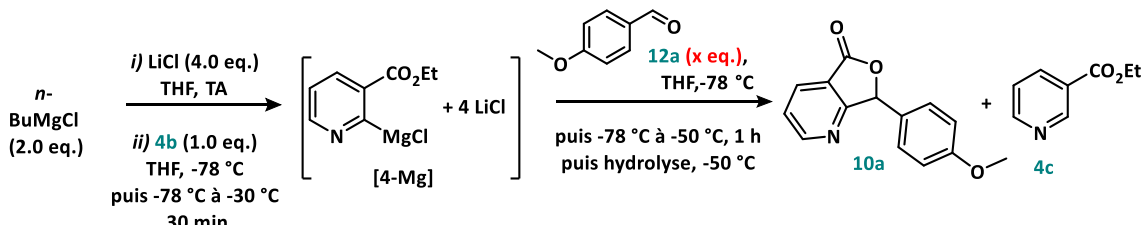
C'est après 25 minutes, à une température du milieu affichée à -40 °C, que la totalité du substrat iodé a été consommée. Notons qu'une autre tâche inconnue qui pourrait correspondre à un sous-produit d'addition est également apparue en CCM. Après un temps global de 30 minutes d'agitation, l'électrophile a été ajouté, à une température du milieu relevée à -35 °C, l'agitation a été maintenue à cette température pendant 1 h supplémentaire. Après purification du brut réactionnel, seulement 38 % d'azaphthalide **10a** ont été isolés, le produit **4c**, quant à lui, n'a pas du tout été observé, il semble avoir subi une double attaque de Bu⁻ sur l'ester pour conduire à l'alcool tertiaire **20** (11 %). L'azaphthalide a également subi une double attaque des ions Bu⁻ puisqu'un deuxième sous-produit **19** a été identifié et isolé, avec un rendement de 51 %.

Pour conclure, en augmentant la température, la condensation sur l'aldéhyde n'a pas été plus efficace et près de 60 % d'attaque nucléophile de Bu⁻ ont été observés lors cette séquence ce qui a réduit de façon considérable la quantité d'azaphthalide **10a** formée à seulement 38 %. La métallation du dérivé iodé ne doit alors être envisagée qu'à très basse température (-78 °C) pour éviter toute attaque nucléophile parasite sur le groupement ester du substrat ou la fonction lactone du produit attendu, qui a été observée avec des températures de réaction supérieures à -50 °C.

1.2.2. Optimisation du nombre d'équivalents d'aldéhyde

Encore une fois, afin de pallier le problème de condensation sur l'aldéhyde rencontré lors de cette séquence, et puisque l'augmentation de la température ne nous a pas donné les résultats escomptés, nous avons décidé d'augmenter le nombre d'équivalents d'aldéhyde utilisé pour piéger l'intermédiaire **[4-Mg]** (**Tableau 3**).

Tableau 3 : Optimisation du nombre d'équivalents d'aldéhyde de la séquence.



Entrée	<i>p</i> -méthoxy-benzaldéhyde (x eq.)	Rendement (%) ^[a,b] 10a	Rendement (%) ^[a,b] 4c
1	2	63	37
2	3	35	46
3	4	39	54

^[a]Les réactions ont été effectuées sur une échelle de 0.36 mmol, solution de *n*-BuMgCl à 2.0 M dans le THF. ^[b]Conversion totale.

A notre grande surprise, la condensation de l'intermédiaire **[4-Mg]** sur l'aldéhyde n'a pas été améliorée, et, au contraire, plus la quantité d'aldéhyde a été augmentée plus le rendement en azaphthalide **10a** a diminué (63 % vs 39 %, **entrées 1** (2.0 eq. de **12a**) vs **3** (4.0 eq. de **12a**)) tout en observant une quantité accrue du sous-produit **4c** (37 % vs 54 %). Ces résultats pourraient s'expliquer par l'effet de concentration dans le milieu réactionnel qui doit avoir une grande influence sur l'état d'agrégation des espèces réactives présentes en solution et qui modifierait par conséquent leur réactivité.

1.2.3. Optimisation du temps du piégeage électrophile

Le dernier paramètre que nous avons modifié pour essayer d'améliorer la condensation sur l'aldéhyde et donc réduire la quantité du sous-produit **4c** est la durée du piégeage électrophile qui peut être augmentée afin de laisser le temps à **[4-Mg]** de se condenser sur l'aldéhyde. De façon pratique, l'ajout de l'aldéhyde dans le milieu a été réalisé à -78 °C, puis la température réactionnelle a été amenée à -50 °C, puis maintenue à cette température pendant une durée variant de 0.5 à 6 h. L'hydrolyse du milieu a alors été réalisée à -50 °C (**Tableau 4**).

Si la quantité du sous-produit **4c** isolé est restée inchangée (37-38 %, **entrées 1 et 2**) avec une augmentation de la durée de condensation passant de 30 minutes ou 1 h, le rendement en azaphthalide **10a**, quant à lui, été amélioré, avec 63 % vs 46 % de rendement (**entrées 2 vs 1**).

Tableau 4 : Allongement de la durée du piégeage électrophile : effet sur la condensation avec l'aldéhyde.

Entrée	Durée du piégeage électrophile t (h)	Rendement (%) ^[a,b]	
		10a	4c
1	0.5	46	38
2	1	63	37
3	2	50	49
4	3	44	37
5	6	58	30

^[a]Les réactions ont été effectuées sur une échelle de 0.36 mmol, solution de *n*-BuMgCl à 2.0 M dans le THF. ^[b]Conversion totale.

Cependant, avec des durées de piégeage électrophile supérieures, toujours à -50 °C, la quantité de **10a** a diminué à 50 % ou 44 %, après 2 ou 3 h de condensation respectivement (**entrées 3 et 4**). Même après un temps très long de condensation (6 h, **entrée 5**), le rendement en **10a** est resté inférieur à celui observé après 1 h de condensation (58 % vs 63 %, **entrée 5 vs 2**). En revanche, la quantité du sous-produit **4c** isolée n'a pas ou peu varié au cours de ces différents essais impliquant des temps de condensation de 0.5, 3 ou 6 h, avec des rendements entre 30-38 %, mettant d'ailleurs en évidence une perte de matière pouvant être attribuée à une dégradation du produit pendant le piégeage prolongé, avec ouverture du cycle pyridinique. Cette valeur a, de façon inattendue, augmenté pour atteindre 49 % lors de l'essai avec 2 h de piégeage (**entrée 3**, résultat vérifié avec la conduite de plusieurs essais dans des conditions identiques) : une rétrocondensation aurait-elle pu se produire partiellement à partir de l'alcoolate obtenu avant cyclisation en lactone, alors qu'aucune trace d'alcool intermédiaire n'a été décelée ? Aucune preuve n'a pu être apportée pour appuyer cette hypothèse.

1.2.4. Conclusion

La métallation du substrat 2-iodonicotinate d'éthyle **4b** par *n*-BuMgCl (2.0 eq.) en présence de LiCl (4.0 eq.) selon le *mode d'addition inverse* est efficace et conduit, après piégeage électrophile, à la formation de l'azaphthalide **10a** souhaitée avec un rendement de 65 %. Néanmoins, le sous-produit **4c** issu de l'hydrolyse de l'intermédiaire métallé **[4-Mg]** a également été isolé dans une quantité non négligeable et ce, malgré les différentes variations de conditions de réaction explorées (variation de la température de réaction, allongement du temps du piégeage électrophile, augmentation du nombre d'équivalents d'aldéhyde). De plus, il semblerait que la séquence soit électrophile dépendante, résultat qui devra être confirmé avec des essais complémentaires.

1.3. Métallation des 2-bromo- et 2-iodonicotines d'éthyle **4a-b** par les complexes magnésiates de lithium

Pour étudier la réactivité des complexes magnésiates de lithium (R_3MgLi) dans des réactions d'échange X/Mg, nous les avons mis en jeu dans une réaction de métallation du 2-bromo- ou 2-iodonicotinate d'éthyle **4a** ou **4b**, suivie d'un piégeage électrophile réalisé avec le *p*-anisaldéhyde. Deux systèmes basiques ont été utilisés, le tri-*n*-butylmagnésiate de lithium [$n\text{-Bu}_3MgLi \cdot LiCl$]^{123,135,136} et le biaryloxy-*n*-butylmagnésiate de lithium [$n\text{-Bu(OR)}_2MgLi \cdot LiCl$] dont les préparations sont reportées dans le **Schéma 87**.

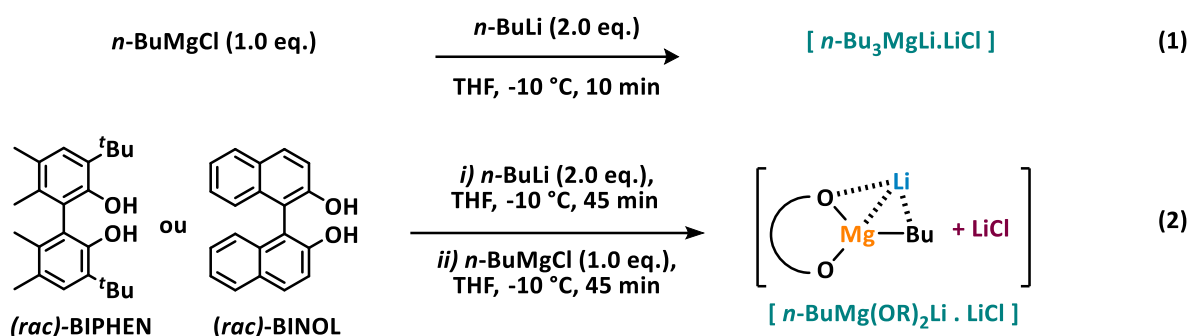


Schéma 87 : Préparation des magnésiates de lithium [$n\text{-Bu}_3MgLi \cdot LiCl$] et [$n\text{-Bu(OR)}_2MgLi \cdot LiCl$].

La séquence de métallation a été effectuée à partir du substrat **4a** en utilisant le complexe magnésiate de lithium [$n\text{-Bu}_3MgLi \cdot LiCl$] (1.2 eq.), dans les conditions décrites par Oshima,¹²³ à -78 °C, pendant 1 h, suivie d'un piégeage électrophile par le *p*-anisaldéhyde (1.5 eq.), dans le THF, 1 h à -78 °C (que nous avons décidé d'appeler **Voie C**). L'analyse des produits isolés a mis en évidence un taux de conversion quasi nul, **4a** a été récupéré inchangé en fin de réaction accompagné de traces de produits d'addition (**14a**).

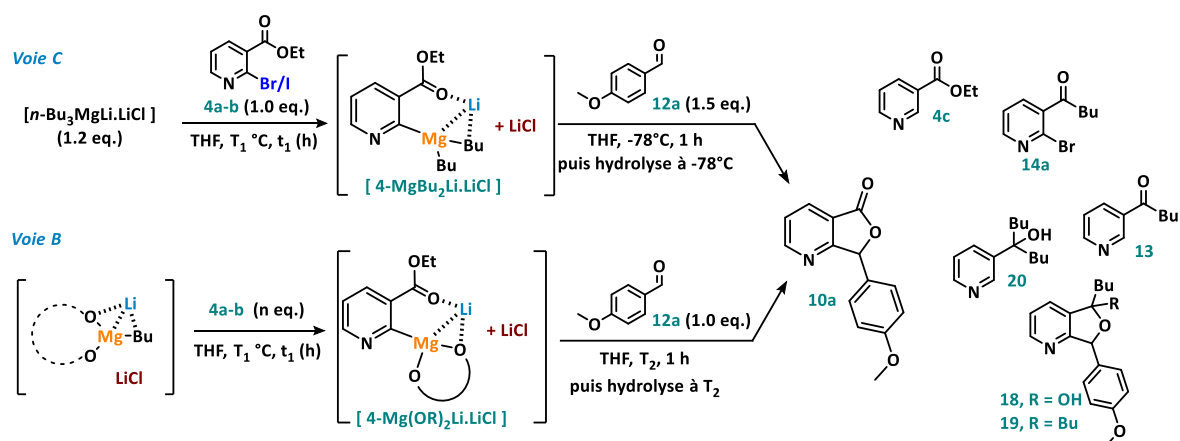
Nous avons ensuite appliqué les conditions opératoires développées par notre équipe en série aromatique, (**Voie B, Tableau 5**) avec : **(i)** la métallation de **4a** (1.0 eq.) à -10 °C par le magnésiate de lithium [$n\text{-Bu(OR)}_2MgLi \cdot LiCl$] (2.0 eq.), avec le *rac*-BIPHEN comme ligand (série racémique), avec retour à température ambiante pendant 1 h suivie **(ii)** du piégeage électrophile par le *p*-anisaldéhyde (1.0 eq.) à -60 °C puis retour à température ambiante pendant 1 h. Tandis que le taux de conversion observé reste médiocre (50 %), la lactone **10a** n'a pas été détectée et c'est à nouveau l'adduit **14a** résultant de l'addition nucléophile *n*-BuMgCl sur l'ester **4a**, qui a été obtenu de façon majoritaire, associé à quelques traces du dérivé déshalogéné **13** (traces détectées en GC-SM). Par la suite, d'autres essais ont été effectués en changeant la nature du ligand, avec le *rac*-BINOL et le *rac*-TADDOL. Malheureusement, dans ces conditions, aucun échange Br/Mg n'a été observé et la majeure partie du substrat bromé **4a** a été récupérée inchangée en fin de réaction.

Afin de forcer la métallation, c'est un excès de la base magnésiate de lithium qui a été mis en jeu (jusqu'à 4.0 eq. par rapport au substrat). Là également la métallation n'a pas été effective et c'est le produit issu de l'addition nucléophile sur le substrat bromé **4a** qui a été récupéré (40 %). Après plusieurs essais d'optimisation, notamment en mettant en œuvre des températures plus basses de métallation et de piégeage électrophile pour limiter les attaques nucléophiles sur la fonction ester, des résultats similaires ont été obtenus et aucune métallation n'a été observée, mettant en évidence le défaut de réactivité la liaison C-Br et des difficultés de chimiosélectivité inhérents à ces conditions. Pour remédier à ce manque de réactivité du dérivé bromé **4a**, le 2-iodonicotinate d'éthyle **4b**, dont la liaison C-I devrait être plus réactive vis-à-vis du complexe ate, a été mis en jeu comme précurseur.

Dans un premier temps, le tri-*n*-butylmagnésiate de lithium [*n*-Bu₃MgLi.LiCl] a été utilisé pour l'étape de métallation de **4b**, à -78 °C pendant 1 h (**entrée 1**). Dans ces conditions, une conversion totale du substrat **4b** a été observée et, après piégeage électrophile, la lactone **10a** a été isolée avec un rendement de 36 %. De nombreux sous-produits ont été détectés en fin de réaction, la plupart résultant de l'attaque nucléophile du magnésiate sur la fonction ester de **4b** ou de la lactone **10a** elle-même (produits **13**, **14a**, **19** et **20**, analyse des spectres GC-MS).

Comme attendu, le précurseur 2-iodonicotinate d'éthyle **4b** s'est révélé être un bien meilleur substrat avec [*n*-Bu₃MgLi.LiCl] mais la faible chimiosélectivité observée reste un frein majeur pour le développement de la synthèse des azaphthalides visées. Forts de ce résultat, nous avons alors effectué la métallation par un complexe [*n*-Bu(OR)₂MgLi.LiCl], à -10 °C, puis de -10 °C à TA pendant 1 h, suivie du piégeage électrophile par addition du *p*-anisaldéhyde, à -60 °C puis de -60 °C à TA pendant 1 h. L'avantage de substituer deux ligands *n*Bu par le (*rac*)-BIPHEN ou le (*rac*)-BINOL est de réduire la nucléophilie du magnésiate, et donc réduire l'attaque sur l'ester, tout en permettant une adaptation en série asymétrique de cette transformation. Le choix du ligand à associer au magnésiate, (*rac*)-BIPHEN ou (*rac*)-BINOL, a été effectué après quelques essais (**entrées 4** et **5**) qui conduisent à la formation de **10a** avec le même rendement (14 %) mais une forte dégradation du milieu ayant été observée avec le *rac*-BIPHEN, c'est donc le *rac*-BINOL qui a été retenu comme le ligand le plus adapté à cette transformation.

Le nombre d'équivalents de base a également été optimisé. Avec un ratio entre la base et le substrat de [1/1] ou de [1/3], aucun échange iode/magnésium n'a été observé puisque la totalité du substrat est récupérée en fin de réaction. Le ratio choisi est donc [2/1] entre le magnésiate [*n*-Bu(OR)₂MgLi.LiCl] et le substrat (**entrées 3** et **5**).

Tableau 5 : Étude de l'étape de métallation des précurseurs **4a-b** par un magnésiate de lithium.


Les conditions de métallation ^[a]				Piégeage E ⁺	Rendement isolé (%) ^[b]	
Base Ligand, ratio [base ^a /4a-b]	4b, n eq	T ₁ (°C), t ₁ (h)	T ₂ (°C), t ₂ (h)	10a	Autres produits	
1	[<i>n</i> -Bu ₃ MgLi.LiCl] [1.2/1]	4b , 1.0	-78 °C, 1 h	-78 °C, 1 h	36	4c (14), 13 (9), 18 (3), 19 (2) 20 (26)
2	[<i>n</i> -Bu(OR) ₂ MgLi.LiCl] Biphen, [2/1]	4b , 0.5	-10 °C puis -10 °C à TA, 1 h	-60 °C puis -60 °C à TA, 1 h	14 ^[e]	4c (10), 19 (4) 13 (12)
3	[<i>n</i> -Bu(OR) ₂ MgLi.LiCl] Binol, [2/1]	4b , 0.5	-10 °C puis -10 °C à TA, 1 h	-60 °C puis -60 °C à TA, 1 h	14	4c (6), 19 (18) 20 (11)
4	[<i>n</i> -Bu(OR) ₂ MgLi.LiCl] Binol, [1/1]	4b , 1.0	-10 °C puis -10 °C à TA, 1 h	-60 °C puis -60 °C à TA, 1 h	0 ^[c]	4b
5	[<i>n</i> -Bu(OR) ₂ MgLi.LiCl] Binol, [1/3]	4b , 3.0	-10 °C puis -10 °C à TA, 1 h	-60 °C puis -60 °C à TA, 1 h	0 ^[c]	4b
6	[<i>n</i> -Bu(OR) ₂ MgLi.LiCl] Binol, [2/1]	4b , 0.5	-10 °C, 1 h	-60 °C puis -60 °C à TA, 1 h	30	4c (9), 13 (10), 10a (traces)
7	[<i>n</i> -Bu(OR) ₂ MgLi.LiCl] Binol, [2/1]	4b , 0.5	-30 °C, 1 h	-60 °C puis -60 °C à TA, 1 h	43	4c (15), 13 (10), 11a (traces)
8	[<i>n</i> -Bu(OR) ₂ MgLi.LiCl] Binol, [2/1]	4b , 0.5	-30 °C, 0.5 h	-60 °C puis -60 °C à TA, 1 h	40	13 (traces), 19 (26)
9	[<i>n</i> -Bu(OR) ₂ MgLi.LiCl] Binol, [2/1]	4b , 0.5	-30 °C, 0.5 h	-60 °C, 1 h	46	13 (30), 19 (16)
10	[<i>n</i> -Bu(OR) ₂ MgLi.LiCl] Binol, [2/1]	4b , 0.5	-30 °C, 1 h	-30 °C, 1 h	48	13 (24), 19 (20)
11	[<i>n</i> -Bu(OR) ₂ MgLi.LiCl] Binol, [2/1]	4b , 0.5	-30 °C, 1 h	-30 °C puis -30 °C à TA, 1 h	19	13 (traces), 18 (11), 19 (8)
12	[<i>n</i> -Bu(OR) ₂ MgLi.LiCl] Binol, [2/1]	4b , 0.5	-30 °C, 0.5 h	-30 °C, 1 h	59	13 (15), 19 (20)
13	[<i>n</i> -Bu(OR) ₂ MgLi.LiCl] Binol, [2/1]	4b , 0.5	-30 °C, 0.25 h	-30 °C, 1 h	50	13 (17), 19 (21)
14	[<i>n</i> -Bu(OR) ₂ MgLi.LiCl] Binol, [2/1]	4b , 0.5	-30 °C, 0.5 h	-30 °C, 0.25 h	30	13 (12), 19 (12)
15	[<i>n</i> -Bu(OR) ₂ MgLi.LiCl] Binol, [2/1]	4b , 0.5	-50 °C, 1 h	-50 °C puis -50 °C à TA, 1 h	20	13 (traces), 19 (7)
16	[<i>n</i> -Bu(OR) ₂ MgLi.LiCl] Binol, [2/1]	4b , 0.5	-50 °C, 1 h	-50 °C, 1 h	46	13 (10), 19 (traces)
17	[<i>n</i> -Bu(OR) ₂ MgLi.LiCl] Binol, [2/1]	4b , 0.5	-50 °C, 0.5 h	-50 °C, 1 h	42 ^[d]	Non déterminé

^[a] Les réactions ont été effectuées sur une échelle de 0.36 mmol, le *n*-BuMgCl est une solution à 2.0 M dans le THF, et le *n*-BuLi est une solution à 1.6 M dans l'hexanes. ^[b] Conversion totale, les rendements isolés sont déterminés après purification sur gel de silice. ^[c] **4b** a été récupéré inchangé. ^[d] 90 % de conversion. ^[e] De la dégradation a été également observée.

Une augmentation significative du rendement a été observée lorsque la température de métallation a été maintenue 1 h sans retour à TA. Ainsi, pour des conditions de piégeage électrophile identiques, c'est 30 % de **10a** qui ont été obtenus (métallation 1 h à -10 °C, *entrée 6*) vs 14 % de **10a** si la température de métallation est remontée à TA (*entrée 6* vs **3**), plusieurs attaques nucléophiles ont alors été observées dans le milieu réactionnel (analyse RMN et GC-MS du mélange réactionnel).

Pour limiter ces attaques nucléophiles, qui se produisent dès l'étape de métallation, la température de métallation a été abaissée et maintenue 1 h à -30 °C. Ainsi **10a** a été isolé avec un rendement amélioré de 43 % (*entrée 7*). Par ailleurs, un temps de métallation de 30 minutes à -30 °C a été suffisant pour observer une conversion totale du substrat **4b** (*entrée 9*), après piégeage électrophile mené dans les conditions initiales (à -60 °C puis de -60 °C à TA pendant 1 h), la lactone **10a** a alors été isolée avec un rendement de 40 %, c'est-à-dire comparable à celui issu d'une métallation de 1 h à -30 °C (43 %, *entrée 7*).

Bien que ces changements de conditions aient conduit à des résultats très intéressants, les rendements constatés sont encore insuffisants pour pouvoir considérer la séquence comme efficace. Nous avons donc travaillé sur les modulations de la température de l'étape de piégeage électrophile. Ainsi, au cours de cette étape, si la température du milieu est maintenue 1 h à -60 °C, **10a** est isolé avec 46 % (*entrée 7, 8* vs **10,9**) et l'adduit **19** est formé en quantité moindre (16 % (*entrée 9*) contre 26 % (*entrée 8*)). Pour augmenter le taux de piégeage de l'intermédiaire **[4-Mg(OR)₂Li.LiCl]** par l'aldéhyde, nous avons élevé et maintenu la température de cette étape à -30 °C pendant 1 h. Le résultat obtenu est similaire à l'essai précédent (48 %, *entrée 10*). Notons qu'un retour de -30 °C à TA pour cette étape est délétère, puisque seuls 19 % de **10a** sont isolés (*entrée 11*). Finalement, c'est en réduisant le temps de métallation de 1 h à 30 minutes, à -30 °C, et en maintenant la 2^{ème} étape à -30 °C pendant 1 h, que la lactone a pu être isolée avec un rendement optimisé de 59 % (*entrée 12*). Cependant quelques sous-produits sont toujours formés de façon non négligeable, en particulier **13** et **19** (15 et 20 % respectivement). Quelques essais ont été conduits en abaissant la température métallation ainsi que celle du piégeage électrophile à -50 °C, les variations testées n'ont pas donné de résultat supérieur à ceux précités (*entrée 15-17*). Notons que la durée de métallation doit alors être maintenue à 1 h afin d'avoir une métallation totale du dérivé iodé.

Afin de vérifier si la séquence optimisée dépend de l'électrophile mis en jeu lors de la deuxième étape, nous avons choisi de piéger l'intermédiaire **[4-Mg(OR)₂Li.LiCl]** par différents types d'électrophiles (*Schéma 88*). Les conditions sélectionnées permettent une conversion totale au niveau de l'étape d'échange I/Mg cependant, parmi la variété d'électrophiles testés, aucun n'a permis de piéger l'intermédiaire **[4-Mg(OR)₂Li.LiCl]**. Ce sont uniquement les sous-produits **4c** et **13** qui ont été

identifiés en GC-MS mettant en évidence la dépendance de la séquence de l'électrophile mis en jeu pour le piégeage.

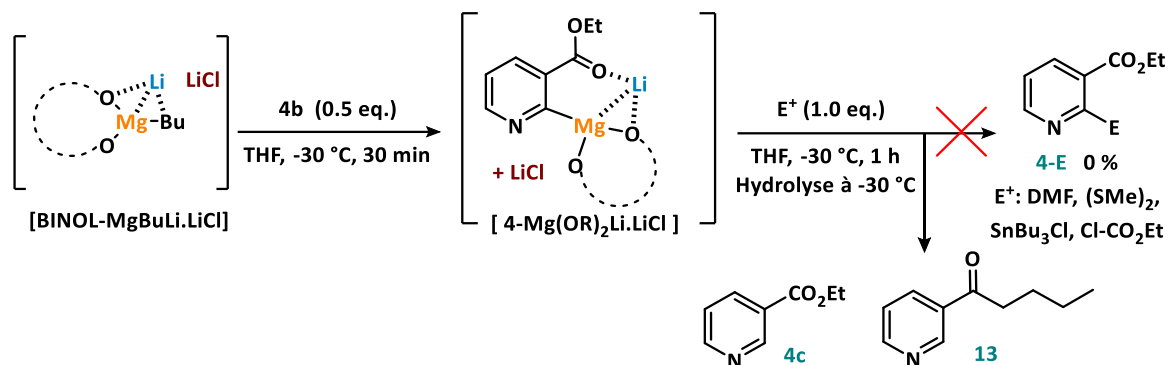


Schéma 88 : Piégeage de l'intermédiaire $[4\text{-Mg(OR)}_2\text{Li.LiCl}]$ par différents électrophiles.

1.4. Conclusion

Pour résumer, les différents réactifs mono- et bimétalliques testés ici ont exprimé des réactivités complètement différentes vis-à-vis des substrats 2-halogénonicotinates **4a-b**. Comme nous pouvons nous y attendre, les organolithiens présentent une faible chimiosélectivité, même à très basse température, conduisant à des attaques nucléophiles prépondérantes sur la fonction ester et surtout plus rapides que la réaction attendue d'échange halogène/lithium qui n'a pas été observée. Si les organomagnésiens ont permis un très faible échange Br/Mg à partir des substrats nicotiniques, ils sont en revanche très efficaces pour l'échange I/Mg. Par ailleurs, aucune attaque nucléophile sur l'ester n'a été observée à basse température. L'azaphthalide **10a** a alors été formé avec un rendement de 63 %. Enfin, les complexes magnésiates de lithium ne sont pas efficaces pour réaliser l'échange Br/Mg pour les mêmes raisons évoquées précédemment. Cependant, avec le dérivé iodé, la métallation (I/Mg) a été quantitative et le produit souhaité **10a** a été obtenu avec un bon rendement de 59 %. Cependant, et contrairement aux résultats obtenus avec les organomagnésiens, plusieurs produits secondaires résultants de l'attaque nucléophile des magnésiates sont générés avec des rendements allant de 15 à 20 %.

Malgré la présence des sous-produits **4c**, **13** et **19**, nous avons réussi à mettre au point un protocole qui nous a permis d'isoler et caractériser la molécule cible selon les deux voies de synthèse dont les conditions optimisées sont les suivantes :

✓ Voie A / mise en œuvre d'un organomagnésien comme agent de métallation :

- **La métallation** par action de *n*-BuMgCl (2.0 eq.) en présence d'un excès de LiCl (4.0 eq.) à -78 °C pendant 1 h, en utilisant un mode d'addition inverse (ajout du substrat **4b** (1.0 eq.) sur une solution de base) ;

- **Le piégeage électrophile/lactonisation** : le *p*-anisaldéhyde (2.0 eq.) dans le THF est ajouté sur le mélange précédent à -78 °C, puis la température est remontée à -50 °C. Après une heure à -50 °C l'hydrolyse est effectuée à cette même température.
- ✓ **Voie B / mise en œuvre d'un organomagnésiate de lithium comme agent de métallation** :
 - **La métallation** par action du complexe [BINOL-MgBuLi.LiCl] (1.0 eq.) à -30 °C pendant 30 minutes sur le substrat **4b** (0.5 eq.) solubilisé dans le THF, dans un ratio [2/1] ;
 - **Le piégeage électrophile/lactonisation** : le *p*-anisaldéhyde (2.0 eq.) dans le THF est ajouté sur le mélange précédent à -30 °C. Après une heure à -30 °C l'hydrolyse est effectuée à cette même température.

2. Synthèse d'azaphthalides - Exemplification

Nous nous sommes ensuite intéressées à l'exemplification de cette séquence avec divers électrophiles. Pour cela, des aldéhydes aromatiques portant des substituants électrodonneurs **12a-d**, **12g**, **12i** et électroattracteurs **12e-f**, **12h**, mais également des aldéhydes hétérocycliques **12j-k** ainsi qu'une cétone énolisable **12l** ont été mis en jeu.

L'étape de métallation est bien évidemment totale quelle que soit la base utilisée : les conditions optimisées pour la base magnésienne *n*BuMgCl en présence de LiCl (**Voie A**) ainsi que pour le complexe magnésiate de lithium (**Voie B**) ayant été déterminées précédemment. En revanche, nous avons très rapidement observés les limitations des conditions précédemment définies en fonction de la nature du dérivé carbonyle mis en jeu. Une adaptation en particulier des conditions de température a donc été envisagée selon les cas, aussi bien pour la **Voie A** que **Voie B (Tableau 6)**. En effet, la condensation de l'intermédiaire [4-Mg] sur le 2,4,6-triméthoxybenzaldéhyde **12b (entrée 5)** selon la **Voie A** conduit à l'azaphthalide **10b** avec un très faible rendement de 7 % alors que le nicotinate d'éthyle **4c** a été lui obtenu avec 72 % de rendement. Ce résultat montre une fois encore que l'étape de métallation s'est parfaitement déroulée mais que celle du piégeage électrophile reste très peu efficace à -50 °C pendant 1 h. Le milieu réactionnel a donc été maintenu 2 h supplémentaires à -50 °C avant que la température soit remontée à TA pendant 1 h, permettant alors l'obtention de l'azaphthalide **10b** avec un bien meilleur rendement de 67 % et le sous-produit **4c** n'a été récupéré qu'à hauteur de 9 % confirmant une meilleure efficacité du piégeage électrophile à cette température. A des fins de comparaison, nous avons appliqué les conditions de la **Voie B** pour l'obtention de **10b**. Là encore, après métallation du substrat **4b**, la condensation de l'intermédiaire [4-Mg(OR)₂Li.LiCl] sur l'aldéhyde **12b** conduit à l'azaphthalide **10b** avec un rendement modeste de 46 %, et le sous-produit **4c** est récupéré dans une quantité non-négligeable de 46 %. Ce défaut de piégeage électrophile a une fois encore été corrigé en augmentant la température de condensation à TA pendant 1 h. L'azaphthalide **10b** a alors été obtenu avec un rendement légèrement augmenté de 53 %, sans trace de sous-produit.

Tableau 6 : Extension de la séquence à la synthèse de différents azaphthalides 10a-l.

Voie A

Voie B

	Azaphthalides	Rendements isolés (%) ^{[a],[b]}		Azaphthalides ^[a]	Rendements isolés (%) ^{[a],[b]}	
		10a-l	Side-products		10a-l	Sous-produits
1		(A)	63	4c (37)		
2		(A) ^[c]	65	4c (5), 13 (30)		
3		(B)	59	13 (15), 19 (20)		
4		(B) ^[e]	45	13 (10), 19 (16)		
5		(A)	7	4c (72)		
6		(A) ^[d]	67	4c (9)		
7		(B)	46	4c (46)		
8		(B) ^[e]	53	-		
9		(A)	51	4c (traces)		
10		(A) ^[c]	80	4c (traces)		
11		(B) ^[e]	44	4c (18), 13 (17)		
12		(A)	64	4c (traces)		
13		(A) ^[c]	82	4c (6), 13 (9)		
14		(B) ^[e]	50	4c (22), 13 (25)		
15		(A)	traces	ND ^[g]		
16		(A) ^[c]	53	4c (traces)		
17		(B) ^[e]	ND ^[g]	dégradation		
18		(A)	63	4c (traces)		
19		(A) ^[c]	38	dégradation		
20		(B) ^[e]	21	4c (24), 13 (9)		
21		(A)	64	4c (9)		
22		(A) ^[c]	80	13 (9)		
23		(B) ^[e]	57	4c (18), 13 (9)		
24		(A)	30	4c (37)		
25		(A) ^[c]	68	4c (traces)		
26		(B) ^[e]	20	4c (22), 13 (25)		
27		(A)	5	4c (55)		
28		(A) ^[c]	80	4c (traces)		
29		(B) ^[e]	48	4c (18), 13 (24)		
30		(A)	30	4c (11)		
31		(A) ^[c]	ND ^[g]	dégradation		
32		(B)	14	4c (11)		
33		(B) ^[e]	ND	dégradation		
34		(A)	36	ND ^[g]		
35		(A) ^[c]	55	4c (traces)		
36		(B) ^[e]	61	4c (17), 13 (22)		
37		(A)	71	4c (5)		
38		(A) ^[c]	ND ^[f]	dégradation		
39		(B) ^[e]	ND ^[f]	dégradation		

^[a] Les réactions ont été effectuées sur une échelle de 0.36 mmol, le *n*-BuMgCl est une solution à 2.0 M dans le THF, et le *n*-BuLi est une solution à 1.6 M dans l'hexanes. ^[b] Conversion totale, les rendements isolés sont déterminés après purification sur gel de silice. **Voie A**, les conditions classiques (A1) de réaction ont été modifiées en A2 ^[c] (iii) -78 °C à TA, 1 h et (iv) H₂O, TA ou en A3 ^[d] (iv) -50 °C, 3 h puis -50 °C à TA, 1 h (iv) H₂O, TA. **Voie B**, les conditions classiques (B) de réaction ont été modifiées en B' ^[e] (ii) THF, -30 °C, 1 h puis -30 °C à TA, 1 h et (iii) H₂O, TA. ^[f] ND: non détecté.

De façon générale, cette variation des conditions de condensation a été appliquée dès qu'un défaut de condensation sur un dérivé carbonylé a été constaté dans les conditions initiales. Ainsi, par la **Voie A**, les azaphthalides ont été isolés avec des rendements isolés améliorés (**entrée 9 vs 10 10c** : 51 vs 80 %, **entrée 12 vs 13 10d** : 64 vs 82 %, **entrée 21 vs 22 10g** : 64 vs 80 %, **entrée 24 vs 25 10h** : 30 vs 68 %, **entrée 27 vs 28 10i** : 5 vs 80 %, **Entrée 34 vs 35 10k** : 36 vs 55 %), selon le protocole de la **Voie B**, les rendements sont compris entre 0 et 61 %, à l'exception des condensations sur les aldéhydes **12f**, **12j** et **12l** pour lesquels une forte dégradation a été observée due au passage à TA de la température de condensation (**entrée 18 vs 19 10f**, **entrée 30 vs 31 10j** et **entrée 37 vs 38 10l**).

Des essais de piégeage par des divers dérivés carbonylés aliphatiques (isovaléraldéhyde, dicyclopropylméthanone, trifluoropropanone), des cétones aromatiques (acétophénone, benzophénone, *p*-nitroacétophénone) ont été réalisés et ce, en modulant les températures de l'étape de condensation. Malheureusement, aucune réaction des intermédiaires correspondants **[4-Mg.4LiCl]** et **[4-Mg(Binol)Li.LiCl]** n'a été observée sur ces dérivés carbonylés, un mélange complexe de sous-produits, notamment **4c**, **13** et **20**, ayant été récupéré sans aucune trace du produit souhaité.

Pour conclure sur ce travail d'extension de la séquence à divers électrophiles carbonylés, les **voies A** et **B**, éventuellement après quelques ajustements des températures, ont permis la synthèse de 12 azaphthalides 7,7'-(di)substitués avec des rendements médiocres à très bons (**Voie A**, de 0 à 82 % et **Voie B**, de 0 à 61 %). La **Voie A** est généralement plus efficace en termes de rendements et des quantités de sous-produits récupérés en fin de réaction sauf pour l'azaphthalide **10k** (**Tableau 6 entrée 35 vs 36**) qui a été obtenu à hauteur de 55 % avec la **Voie A** et 61 % avec la **Voie B**.

Si la mise en oeuvre des organomagnésiens s'est avérée plus performante dans cette synthèse des pyridine-lactones fusionnées, l'avantage que peut présenter un complexe magnésiate de lithium est basé sur l'utilisation de ligands chiraux permettant ainsi d'accéder à des hétéroaryl-lactones chirales. Ainsi, nous nous sommes intéressées à l'extension de notre séquence en série chirale avec l'utilisation de ligands chiraux associés aux complexes magnésiates de lithium.

3. Synthèse d'azaphthalides - Étude de la stéréosélectivité de la séquence

Notre équipe a acquis une bonne expertise quant à la préparation et l'utilisation des complexes magnésiates de lithium associés à des ligands chiraux, engagés dans des réactions d'échange halogène/métal suivies d'un piégeage électrophile, conduisant à la formation de molécules chirales hétérocycliques tels que les dérivés pyridylcarbinols¹³⁵, pyrazinylcarbinols¹³⁶ ou encore des dérivés de phthalides.¹³⁷ Nous appuyant sur cette expertise, nous avons décidé de préparer des complexes

magnésiates de lithiums chiraux associés à des ligands bidentates de types diols tels que le (*R*)-BIPHEN et le (*S*)-BINOL dont les structures sont rappelées à la **Figure 31**. Ainsi le but a été de préparer le dérivé 7-(4-méthoxyphényl)furo[3,4-*b*]pyridin-5(7*H*)-one chiral *via* l'échange I/Mg du substrat **4b** par action d'un complexe ate chiral, suivi d'une condensation sur le *p*-méthoxybenzaldéhyde et d'une cyclisation intramoléculaire spontanée.

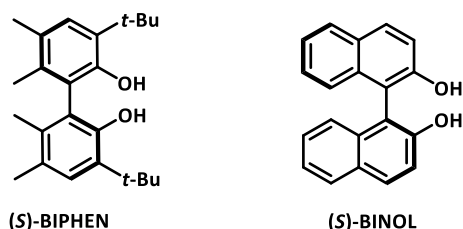
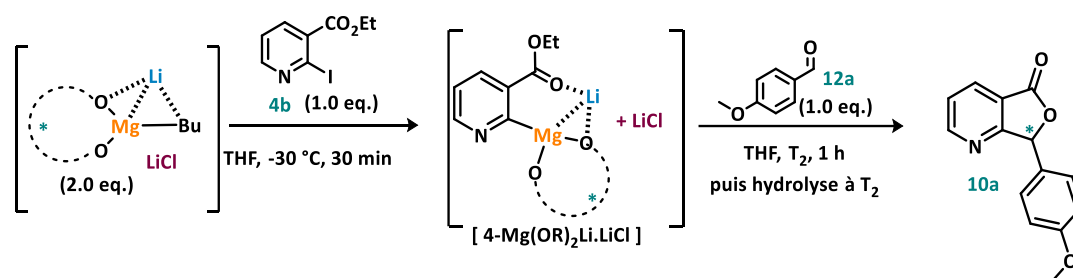


Figure 31 : Deux ligands de symétrie axiale choisis pour l'études de la stéréosélectivité de la **Voie B**.

Afin de contrôler la stéréosélectivité de la séquence réactionnelle, les conditions de métallation optimisées en utilisant le complexe bimétallique racémique [**BINOLate-MgBuLi.LiCl**] ont été mises en jeu afin d'améliorer la stéréosélectivité de la séquence en série chirale.

Tableau 7 : La séquence métallation/piégeage électrophile effectuée suivant la **Voie B** en utilisant des ligands chiraux.



Entrée	Ligand	T ₂	Hydrolyse	Conversion	Rdt isolé %	ee % (ratio)
1	(<i>S</i>)-BINOL	- 30 °C	- 30 °C	100	45	14 (57/43)
2	(<i>S</i>)-BIPHEN	- 30 °C	- 30 °C	100	20	24 (62/38)
3	(<i>S</i>)- BINOL	- 60 °C	- 60 °C	100	42	22 (61/39)
4	(<i>S</i>)- BINOL	- 100 °C	- 100 °C	100	17	46 (73/27)
5	(<i>S</i>)- BINOL	-115 °C, 2 Me-THF	-115 °C	100	7	69 (84/15)

^[a]Les réactions ont été effectuées sur une échelle de 0.36 mmol, solution de *n*-BuMgCl à 2.0 M dans le THF. ^[b]Conversion totale.

L'essai de référence a été conduit en appliquant les conditions précédemment optimisées avec le (*S*)-BINOL comme ligand (**entrée 1**). Nous avons alors isolé **10a*** avec un excès énantiomérique (*ee*) faible de 14 %. Nous avons fait varier la nature du ligand chirale, en choisissant le (*S*)-BIPHEN (**entrée 2**).

Malgré un meilleur *ee* obtenu ici (24 %), le faible rendement isolé de 20 % en azaphthalide **10a** nous a conduit à garder le (*S*)-BINOL et d'étudier l'influence de la température du piégeage sur l'induction asymétrique, en la faisant varier de -30 à -115 °C. Ainsi le meilleur excès énantiomérique obtenu de 69 % (**entrée 5**), a été atteint avec une température de condensation abaissée à -115 °C, ce qui a nécessité de substituer le THF par le 2-méthyltétrahydrofurane (2-Me-THF). Malheureusement, malgré tout le soin apporté à cet essai, le rendement en **10a*** est resté très faible (7 %). En effet, il s'avère que l'excès énantiomérique augmente en diminuant la température de piégeage électrophile, cependant, le rendement isolé en produit azaphthalide **10a** diminue drastiquement.

En conclusion, le contrôle de la stéréosélectivité de cette séquence de métallation par des complexes magnésiates de lithium n'est pas efficace et ne permet donc pas la synthèse d'azaphthalide **10** avec des bons *ee*. Le contrôle de la stéréosélectivité est malheureusement plus difficile qu'en série aromatique ($T_2 = -60$ °C, *ee* 78 % avec **12a**)^{137a} puisqu'il faut réaliser le piégeage électrophile à très basse température pour avoir un excès énantiomérique correct. Cependant, les faibles rendements obtenus ne peuvent valoriser cet aspect asymétrique de la séquence. Cette tendance a déjà été observée par le passé au laboratoire dans le cadre de la synthèse d'alcools pyridiniques et pyraziniques chiraux.^{135,136}

Après avoir étudié et mis au point la séquence métallation/piégeage/lactonisation en utilisant les réactifs magnésiens *n*-BuMgCl en présence de LiCl et magnésiate de lithium sur un système π -déficient tel que la pyridine, nous l'avons étendue à la métallation de systèmes enrichis tels que des dérivés de thiophènes et de furanes. Le but est alors de comparer la réactivité des outils de métallation choisis vis-à-vis de deux systèmes électroniquement très différents.

4. Extension aux hétérocycles π -excédentaires

4.1. Synthèse des précurseurs π -excédentaires

Pour mener à bien cette extension, nous avons procédé à la synthèse des précurseurs iodés hétéroaromatiques.

4.1.1. Préparation du 3-iodobenzo[*b*]furane-2-carboxylate d'éthyle **5**

Deux stratégies de synthèse ont été envisagées pour la synthèse du 3-iodobenzofurane-2-carboxylate d'éthyle **5** (**Schéma 89**). La première s'appuie sur une hétéroannulation par cyclisation électrophile du 3-(2-méthoxyphényl)prop-2-ynoate d'éthyle **5b**, lui-même obtenu par couplage de Sonogashira à partir du prop-2-ynoate d'éthyle et du 2-iodoanisole **5a**. Pour une deuxième séquence, nous avons choisi d'exploiter une réaction de fonctionnalisation par métallation dirigée/piégeage électrophile du benzo[*b*]furane-2-carboxylate d'éthyle **5d**, qui peut lui-même être préparé soit par une

séquence de lithiation/piégeage électrophile du substrat **5c**, soit par une réaction de Knoevenagel à partir du 2-hydroxybenzaldéhyde et du bromoacétate d'éthyle. Le choix de ces deux stratégies repose sur notre volonté de pouvoir proposer des séquences applicables à tout autre système hétérocyclique qu'il soit azoté ou soufré.

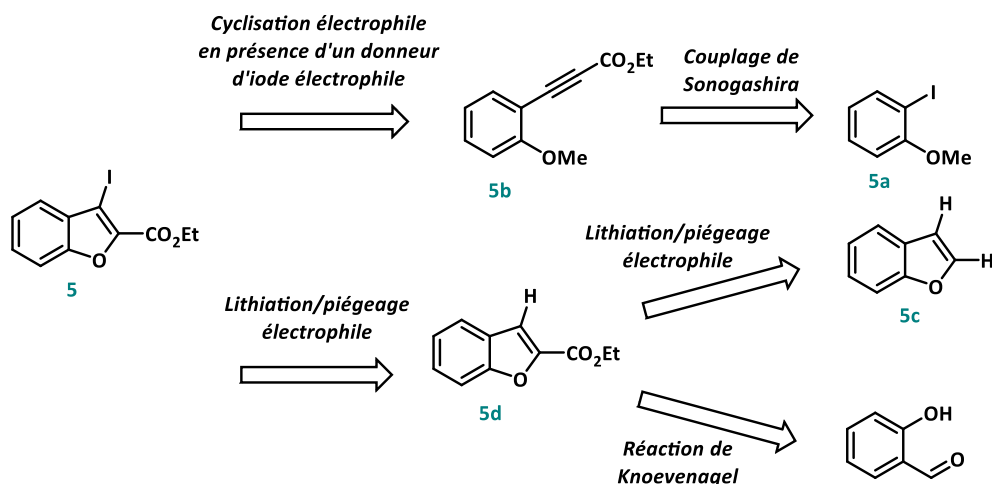


Schéma 89 : Rétrosynthèses pour l'obtention du 3-iodobenzofurane-2-carboxylate d'éthyle **5**.

La synthèse d'hétérocycles fusionnés est largement documentée dans la littérature. Ici, nous nous sommes appuyées sur les travaux de R. Larock²²⁹ et de C. Comoy^{230,231} pour proposer la formation d'un cycle furane, en deux étapes, avec une étape clé de cyclisation électrophile du 3-(2-méthoxyphényl)prop-2-ynoate d'éthyle en présence d'un donneur d'iode électrophile. La première étape correspond à l'introduction de la fonction alcyne sur l'aromatique impliquant un couplage de Sonogashira à partir du 2-iodoanisole et du propiolate d'éthyle, en présence de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (6 mol%), de CuI (12 mol%) et de triéthylamine (Et_3N) en utilisant le DMF ou le THF comme solvant. Malgré un travail d'optimisation de différents paramètres de réaction, seuls 24 % du dérivé **5b** attendu ont été isolés (Schéma 90).

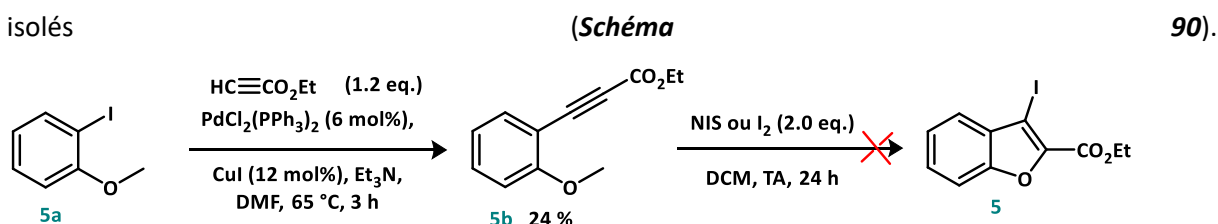


Schéma 90 : Synthèse de l'éthyle 3-iodobenzofurane-2-carboxylate d'éthyle **5**.

L'arylalcyne **5b** a ensuite été mis en contact de diiode ou de *N*-iodosuccinimide (NIS, 2.0 eq.) choisis comme source d'halogène électrophile dans le dichlorométhane (DCM) à TA. Dans le cas de I_2 comme

²²⁹ a) Mehta, S.; Waldo, J. P.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1141-1147. b) Mehta, S.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1652-1658.

²³⁰ Comoy, C.; Banaszak, E.; Fort Y. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6036-6041.

²³¹ Chartoire, A.; Comoy, C.; Fort, Y. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10867-10873.

électrophile, quel que soit le temps de réaction 2, 4, 12 ou 24 h, aucune trace du benzofurane **5** n'a été détectée, le substrat ayant été récupéré en mélange avec un sous-produit résultant, *a priori*, de la mono-iodation de l'alcyne, sans trace de cyclisation (analyse GC-MS). Avec le NIS comme source d'iode, de la même façon, l'éthyle 3-iodobenzofurane-2-carboxylate **5** n'a pas été détecté. Une analyse des spectres RMN ^1H du mélange complexe alors obtenu, semble indiquer que le produit majoritaire serait un dérivé de diodation de l'alcyne.

Au regard de ces résultats décevants, nous avons exploré une deuxième voie d'accès au iodo-benzofurane **5** impliquant la iodation, en position-3 du benzofuran-2-carboxylate d'éthyle **5d**. Par comparaison avec les travaux de l'équipe réalisés à partir de la furo[3,2-*b*]pyridine,²³² nous avons identifié l'hydrogène en position 2 comme étant le plus acide c'est-à-dire le plus facile à arracher, en particulier grâce à la présence de l'atome d'oxygène voisin (α -lithiation). La préparation de ce benzofuran-2-carboxylate d'éthyle a donc été réalisée par action de *n*-BuLi (1.0 eq.) dans le THF à -78°C pendant 1 h. L'intermédiaire hétéroaryl-lithié obtenu a alors été piégé par ajout de chloroformiate d'éthyle, dans le milieu à -78°C , conduisant à l'ester **5d** avec un rendement isolé moyen de 40 %, à un sous-produit **5e** (8 %) et à une forte dégradation du milieu (**Schéma 91**). Après analyse par RMN et GC-MS, **5e** a été identifié comme le di-(benzofuran-2-yl)-méthanone résultant de la condensation du 2-lithiobenzofurane intermédiaire sur la fonction ester du benzofuran-2-yl ester **5d**.

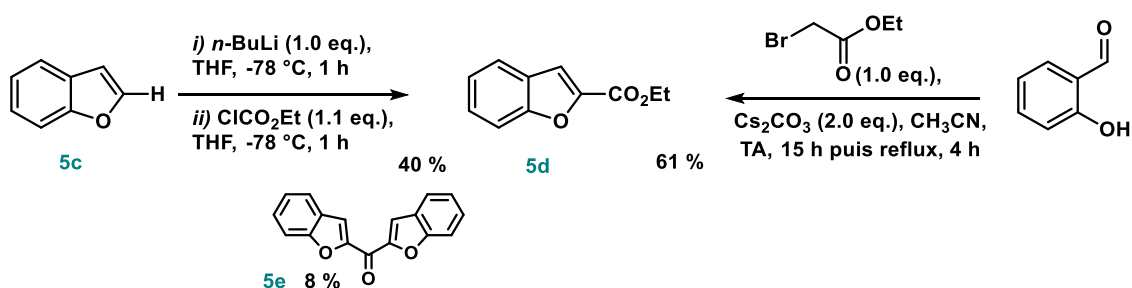


Schéma 91 : Préparation du benzofuran-2-yl ester **5d** par α -lithiation sélective ou réaction de type Knoevenagel.

Un rendement de 40 % n'étant pas acceptable pour la préparation d'un précurseur, nous avons donc choisi de préparer le dérivé **5d** selon la voie qui implique une réaction de type Knoevenagel. La réaction a été menée selon les conditions décrites par Kumaraswamy²³³ dans l'acétonitrile à partir du 2-hydroxybenzaldéhyde (1.0 eq.) et d'éthyle 2-bromoacétate (1.0 eq.) avec le carbonate de césium (Cs_2CO_3 , 2.0 eq.) comme base (**Schéma 91**). Le produit **5d** a été isolé avec un bon rendement de 61 %, nettement supérieur à celui de la séquence présentée précédemment, sans aucune trace de produit de dégradation ou tout autre produit secondaire. La conversion étant totale, une perte de matière est à nouveau à déplorer, l'ouverture du cycle et sa décomposition en produits volatils pourraient en être à l'origine.

²³² Jasselin-Hinschberger, A.; Comoy, C.; Chartoire, A.; Fort, Y. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5618-5626.

²³³ Kumaraswamy, G.; Ramakrishna, R.; Raju, G.; Padmaja, M. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9814-9818.

Pour accéder au 3-iodobenzofurane-2-carboxylate d'éthyle **5** attendu, nous avons ensuite investigué les conditions d'une déprotonation en position-3 de **5d**, suivie du piégeage avec I_2 (1.2 eq.) comme électrophile (**Schéma 92**). Pour éviter l'attaque sur la fonction ester, nous avons choisi de réaliser la métallation par le LDA (1.2 eq.), amidure de lithium encombré, dans le THF à $-60\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 1 h. Cependant, malgré une conversion du substrat satisfaisante (87 % estimée par GC-MS), aucune trace de iodoester **5** n'a été détectée, laissant la place à une importante dégradation du milieu ainsi que des traces de la bis-hétéroaryl-cétone issue de l'addition de l'intermédiaire lithié en position 3 sur la fonction ester de **5d** (analyses des spectres GC-MS).

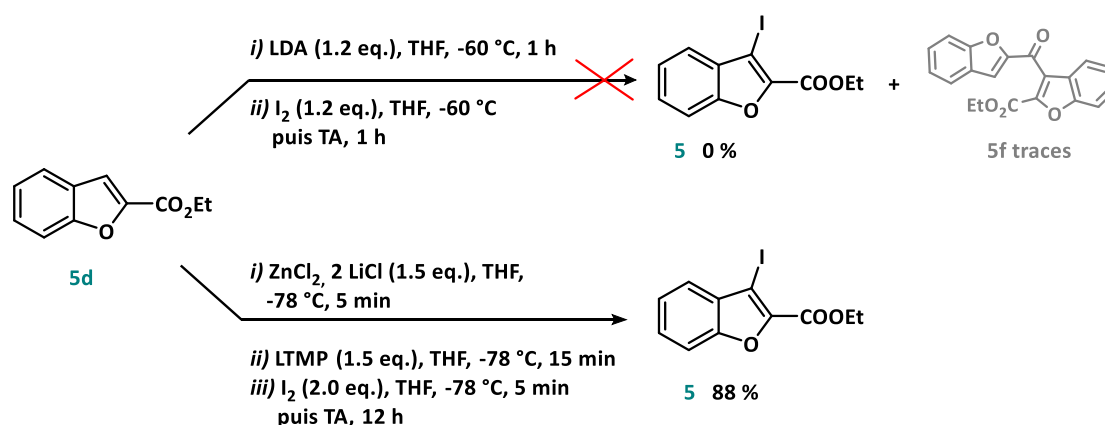


Schéma 92 : Fonctionnalisation sélective en position 3 du benzofuranyl-ester **5d**.

Pour contourner ce problème et mener à bien cette iodation en position 3 de **5d** tout en évitant l'attaque sur la fonction ester, nous avons décidé de mettre en œuvre une méthode de métallation plus chimiosélective reporté par le Knochel *et coll.* en choisissant un dérivé organozincate de lithium comme agent de métallation.²³⁴ La métallation a alors été réalisée dans le THF sous atmosphère inerte en utilisant le réactif [TMP-ZnCl.LiCl] (1.5 eq.) à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 15 minutes. Ensuite le diiode (2.0 eq.) a été ajouté à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 5 minutes, avant une remontée à TA pendant 12 h (**Schéma 92**). Dans ces conditions, nous avons observé une bien meilleure chimiosélectivité de la séquence avec l'obtention du dérivé iodo-ester **5** attendu avec un très bon rendement de 88 % sans aucune trace du bis-hétéroaryl-cétone **5f**.

4.1.2. Préparation du 3-iodobenzo[*b*]-thiophène-2-carboxylate d'éthyle **6**

Mettant à profit notre mise au point précédente, le 2-benzothiényl-ester **6c** a été obtenu selon la même séquence en mettant en œuvre une réaction de type Knoevenagel suivie d'une étape de iodation impliquant une métallation par un organozincate de lithium. Ainsi, la réaction est réalisée

²³⁴ a) Mosrin, M.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1837-1840. b) Becker, M. R.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12501-12505.

selon les conditions rapportées par Shao et son équipe en 2010,²³⁵ dans le DMF, en milieu basique (K_2CO_3 1.2 eq.) avec le 2-nitrobenzaldéhyde et le 2-mercaptoacétate d'éthyle (1.0 eq.) sous agitation à 0 °C pendant 30 min. Après 12 h à 60 °C, le benzothiophène-2-carboxylate d'éthyle **6c** a été isolé avec très bon rendement de 88 %. La métallation de **6c** par le réactif [TMPZnCl.LiCl] (1.5 eq.) dans les mêmes conditions décrites²³⁴ dans le paragraphe précédent a conduit au 3-iodobenzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle **6** avec un très bon rendement de 80 % (**Schéma 93**).

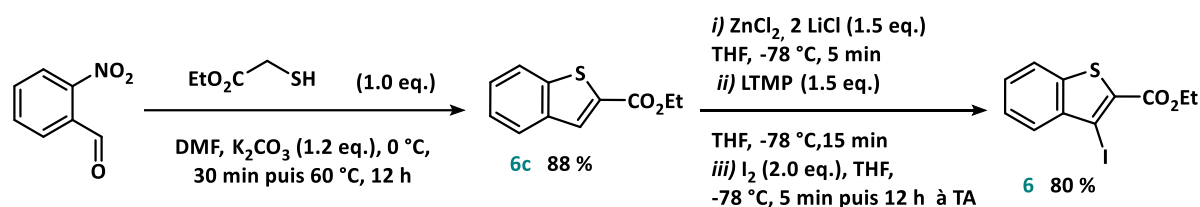


Schéma 93 : Synthèse des produits **6c** et **6**.

4.1.3. Préparation du 2-iodo-3-thiophène carboxylate d'éthyle **7**

L'acide 2-iodiothiophène-3-carboxylique iodé **7'** a été obtenu avec un rendement de 79 % par action de *n*-BuLi (2.0 eq.) à -78 °C, pendant 30 minutes, dans le THF sur l'acide thiophène-3-carboxylique suivie d'un piégeage électrophile en présence de diiode (2.0 eq.) dans le THF, toujours à -78 °C puis un retour progressif à TA pour l'hydrolyse du milieu réactionnel (**Schéma 94**).²³⁶ Une simple estérification de type Fischer en milieu acide de cet acide carboxylique **7'** a conduit au 2-iodo-thiophène-3-carboxylate d'éthyle **7**,²³⁷ qui a été isolé avec un rendement médiocre de 38 % (**Schéma 94**).

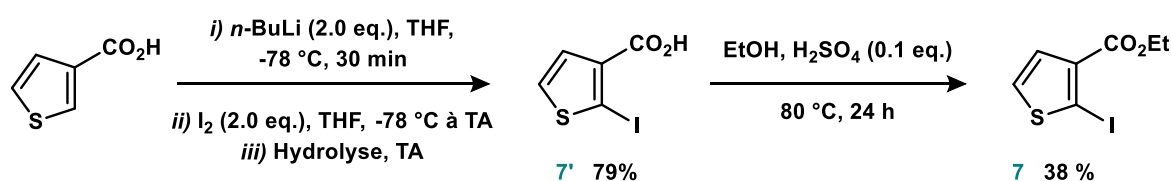


Schéma 94 : Synthèse des dérivés 2-iodo-thiophène-carboxylates d'éthyle **7**.

²³⁵ Shao H.; Li, D.; Yang, Y.; Guo, H. -F.; Liu, Z. -Y.; Si, S. -Y.; Yang, Z.; Li, Z. -R. *J. Enz. Inh. Med. Chem.* **2010**, *25*, 282-289.

²³⁶ Gabriel, B.; Mildenerger, S.; Weisser, C.W.; Metzger, E.; Gitsch, G.; Schule, R.; Muller, J.M. *Anticancer Res.* **2004**, *24*, 921-927.

²³⁷ Bin, K.; Huanran F.; Xiangjian, W.; Feng, L.; Xin, K.; Yanbo, W.; Yunchuang, W.; Hongtao, Z.; Chenxi, L.; Jianhui, H.; Yongsheng, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 4929-4934.

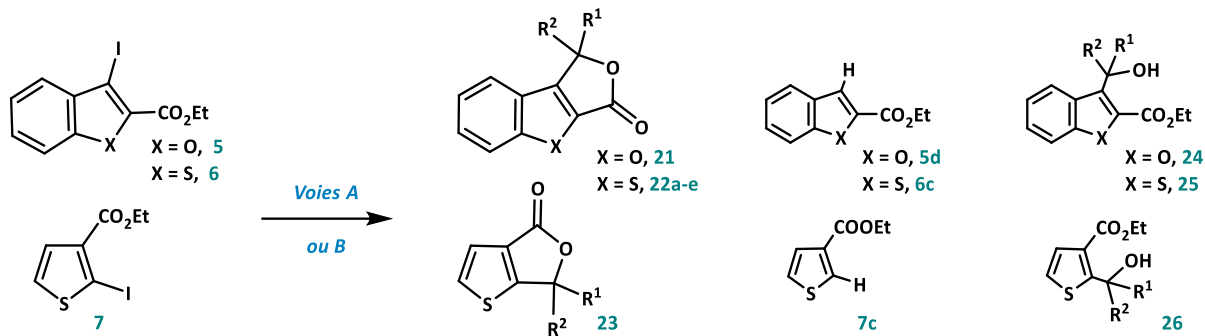
4.2. Extension de la séquence : préparation des hétéroaryl-phthalides

C'est donc à partir ces iodo-esters **5-7** que nous avons initié notre travail sur l'extension de la séquence à des noyaux hétéroaryls enrichis (**Tableau 8**). Quelle que soit la nature du substrat **5-7**, la métallation par échange I/Mg a été aussi efficace qu'en série pyridinique, avec *n*-BuMgCl en présence de LiCl comme agent de métallation (**Voie A**) ou [*n*-Bu(OR)₂MgLi.LiCl] pour lequel, cependant, une augmentation de la durée de la métallation à 1 h à -30 °C a été nécessaire (**Voie B**).

Par ailleurs, dans ces conditions, les sous-produits **7d**, **6c**, **5c** ont été isolés avec des rendements variant de 6 à 30 % selon les conditions et la nature du substrat (8-11 % pour le benzofuranyl-ester **5d**, 16-30 % pour le benzothiényl-ester **6c** et 9 % pour le thiényl-ester **7c**) mettant en évidence un défaut de piégeage électrophile et ce, y compris lorsque nous avons modifié la température de l'étape de condensation. Globalement, l'application de la séquence sur ces substrats pi-enrichis s'est avérée bien moins efficace qu'en série pyridinique. Ceci a particulièrement été vérifié à partir des iodo-benzofuranyl- ou thiénylesters **5** et **7**, à partir desquels aucune trace des lactones attendues **21** et **23** n'a été détectée, ni en GC-MS, ni en RMN. Ce sont alors le benzofuranyl-alcool **24** et le thiényl-alcool **26**, issus de la condensation des intermédiaires métallés correspondants sur le *p*-méthoxybenzaldéhyde qui ont été récupérés avec de très bons rendements (64-81 %, selon la **voie A** ou **B**). Les conditions de métallation et de condensation sont donc satisfaisantes, c'est l'étape de lactonisation qui se révèle inadaptée (**entrées 1, 2, 3** et **4**). Diverses stratégies ont été explorées pour améliorer le processus de cyclisation, comme l'ajout supplémentaire de LiCl dans le milieu réactionnel, après l'étape de condensation, ou le chauffage du hydroxy-ester dans un mélange AcOH/MeOH.¹¹² Malheureusement, aucune des tentatives entreprises n'a abouti à la réalisation de la cyclisation intramoléculaire.

Des résultats beaucoup plus satisfaisants ont été obtenus pour la série benzothiényl pour laquelle, là encore, nous avons effectué les premiers essais de métallation du iodobenzothiophène-carboxylate d'éthyle **6** en utilisant les deux systèmes de métallation selon les conditions optimisées (**entrées 5-20**). Suivant la **voie A**, la condensation de l'intermédiaire [**6-MgCl.LiCl**] sur les aldéhydes **12a** et **12l** ainsi que la cyclisation subséquente ont conduit aux lactones **22a** et **22l** avec des bons rendements, jusqu'à 65 % (**entrées 6** et **18**). Aucune trace des hydroxy-esters **25a,l**, issus de la condensation sur l'aldéhyde mais non cyclisé, n'a été détectée, y compris à basse température (**entrées 5** et **17**). Une quantité non négligeable de **6c**, résultant de l'hydrolyse de l'intermédiaire [**6-MgCl.LiCl**], a néanmoins été isolée (10 à 32 %).

En revanche, la condensation de l'intermédiaire [**6-MgCl.LiCl**] sur le *p*-nitrobenzaldéhyde **12e**, a conduit à l'hétéroaryl-alcool **25e** avec 40 % de rendement sans aucune trace de lactone **22e**, y compris en remontant à TA la température de piégeage électrophile (**entrée 9**).

Tableau 8 : Extension de la séquence à la synthèse de différentes hétéroaryl-lactones.


Voie	Rendements isolés (%) ^{[a],[b]}		
	Hétéroaryl-lactones 21-23	Hétéroaryl-esters 5d, 6a, 7c	Hydroxy-esters 24-26
1 (A) ^[c]	ND ^[d]	11	78
2 (B) ^{[e],[f]}	ND ^[d]	8	67
3 (A) ^[c]	ND ^[d]	9	81
4 (B) ^{[e],[f]}	ND ^[d]	Traces	64
5 (A)	52	10	
6 -	60	26	
7 (B) ^[e]	67	30	
8 (B) ^{[e],[f]}	49	10 ^[g]	
9 (A) ^[c]	ND ^[d]	6	40
10 (B) ^{[e],[f]}	ND ^[d]	20 ^[g]	ND ^[d]
11 (A)	ND ^[d]	17	83
12 (A) ^[c]	33	20	37
13 (B) ^{[e],[f]}	29	20	ND ^[d]
14 (A)	10	13	75
15 (A) ^[c]	28	^[g]	29
16 (B) ^{[e],[f]}	25	^[g]	ND ^[d]
17 (A)	62	32	
18 (A) ^[c]	65	27	
19 (B) ^[e]	36	30	
20 (B) ^{[e],[f]}	ND ^[d]	^[g]	

^[a] Les réactions ont été effectuées sur une échelle de 0.36 mmol, le *n*-BuMgCl est une solution à 2.0 M dans le THF, et le *n*-BuLi est une solution à 1.6 M dans l'hexanes. ^[b] Conversion totale, les rendements isolés sont déterminés après purification sur gel de silice. **Voie A**, les conditions classiques (A1) de réaction ont été modifiées en A2^[c] (iii) -78 °C à TA, 1 h et (iv) H₂O, TA ^[d] ND : non détecté. **Voie B**, les conditions classiques (B) de réaction ont été modifiées en B'^[e] L'échange I/Mg (i) -30 °C, 1 h ^[f] (ii) THF, -30 °C, 1 h puis -30 °C à TA, 1 h et (iii) H₂O, TA. ^[g] dégradation du milieu réactionnel a été observée. ^[h] L'échange I/Mg (i) -10 °C à TA, 1 h en utilisant le BIPHEN comme ligand, (ii) -10 °C à TA, 1 h et (iii) H₂O, TA.

Pour les aldéhydes **12f** et **12h**, la condensation a été effectuée d'une manière efficace lorsque la température du piégeage électrophile a été maintenue 1 h à -50 °C puisque les hétéroaryl-alcools **22f,h** ont été générés avec, respectivement, 83 % et 75 % de rendement (**entrées 11** et **14**). Cependant, ici, peu de cyclisation a été observée, avec au maximum de 10 % de lactone **22h** isolés. Afin d'améliorer le processus de cyclisation, nous avons décidé d'augmenter la température du piégeage électrophile à TA et ce, pendant 1 h. Le résultat de cette modification s'est avéré décevant puisque les benzothiényl-lactones **22f,h** n'ont été isolées qu'avec des rendements très moyens de 33 et 28 % respectivement, en présence des hétéroaryl-alcools **25f,h** (37 et 29 % respectivement) ce qui atteste du défaut de réactivité de ces hydroxy-esters dans l'étape de lactonisation. Par ailleurs, notons que, dans le cas de la préparation de la lactone **22f**, ce n'est pas moins de 20 % de défaut de condensation que nous avons relevés, qui correspondent à la quantité de sous-produit **6c** récupérée en fin de réaction (**entrée 12**) ! Une dégradation, consécutive à l'augmentation de la température, a été constatée lors de la séquence avec l'aldéhyde **12h**, comme en témoin la perte de matière observée (43 %, **entrée 15**).

Selon la procédure de la **voie B**, une part importante de dégradation a à nouveau été observée lorsque la température de condensation a été portée à TA. Par exemple, la condensation de l'intermédiaire **[6-Mg(OR)₂Li.LiCl]** sur l'aldéhyde **12a**, à -30 °C suivie d'une lactonisation a conduit à la formation de **21a** avec un bon rendement de 67 % et du produit **6c** (30 %, **entrées 7**). En remontant à TA, la lactonisation n'a pas été améliorée, seulement 49 % de **22a** ont été obtenus, toujours en présence du sous-produit **6c** (10 %), la dégradation observée étant responsable de la perte de près de 40 % (**entrées 8**). Nous avons constaté le même phénomène de dégradation associé à la préparation des lactones **22e-f**, **22h** et **22i** obtenues avec de faibles rendements, de 0 à 36 %, toujours en présence de **6c** (0-30 %). Il est important de noter que, selon cette **voie B**, aucun hétéroaryl-alcool **25e** n'a été détecté.

5. Conclusion

Les différents réactifs mono- et bimétalliques testés ici ont exprimé des réactivités complètement différentes vis-à-vis des substrats 2-halogénonicotinates **4a-b**. La métallation par des organolithiens présente une faible chimiosélectivité, même à très basse température, avec des attaques nucléophiles sur la fonction ester et la réaction d'échange halogène-lithium n'a pas été observée. L'azaphthalide **10a** n'est pas formée. La métallation par les organomagnésiens ne permet pas l'échange Br/Mg mais est très efficace pour l'échange I/Mg permettant la synthèse d'un panel d'hétéro-lactones **10** avec des rendements compris entre 30 % et 82 %. De plus la réaction ne génère que très peu de sous-produit (**4c**). Enfin, les complexes magnésiates de lithium ne sont pas efficaces pour réaliser l'échange Br/Mg mais ils sont très efficaces pour l'échange I/Mg. Cependant l'étape de piégeage/lactonisation est moins efficace qu'avec les organomagnésiens conduisant à la synthèse des

hétérolactones **10** avec des rendements plus faibles compris entre 0 et 57 %. Les sous-produit **4c** et **13** sont générés en quantité plus importante. Le contrôle de la stéréosélectivité de la séquence par des complexes magnésiates de lithium ne s'est pas avérée efficace et ne permet donc pas la synthèse d'azaphthalide **10** avec des bons *ee*.

L'extension de la séquence à des systèmes π -excédentaires avec les complexes magnésiates de lithium a permis de montrer que les substrats **5-7** π -excédentaires choisis, l'échange I/Mg est aussi efficace qu'en série pyridinique même si la température de métallation par la *voie B* est augmentée à 1 h au lieu de 30 minutes. Cependant, même si la condensation sur les divers aldéhydes s'est avérée assez performante, l'étape de cyclisation *in-situ* n'est pas assurée pour la plupart des hétérocycles π -excédentaires notamment **5** et **7**.

Afin de mieux comprendre la réactivité des complexes magnésiates de lithium, nous avons décidé d'étudier sous quelle forme se trouvent ces complexes, dans quel sens se déplace l'équilibre selon leur mode de préparation, et ce, dans le but d'identifier les différentes espèces formées *in-situ* à l'état solide et en solution lors de la synthèse du complexe magnésiate de lithium.

**Chapitre 3 : Analyse structurale
des complexes magnésiates de
lithium**

Chapitre 3 : Analyse structurale des complexes magnésiates de lithium

Les espèces organométalliques en solution dans un solvant peuvent être sous forme de monomères, dimères, voire des oligomères, d'agrégats ou encore des clusters. Les complexes magnésiates de lithium n'échappent pas à cette organisation. De plus, en fonction du solvant et de la présence éventuelle d'additifs (tel que les sels de lithium comme LiCl) la nature des espèces en solution peut varier. Ainsi, l'étude des espèces organomagnésiates de lithium présentes en solution ainsi que de leur équilibre est importante pour comprendre leur réactivité et ainsi optimiser leur utilisation en synthèse organique. Pour déterminer la nature des espèces en solution, l'analyse de la RMN uni- et bidimensionnelles est généralement utilisée. En effet, en combinant différentes analyses RMN ^1H , ^{13}C , ^7Li , l'estimation du poids moléculaire par la DOSY, il est possible de déterminer la composition du milieu et l'état de solvation des complexes organométalliques. En complément, l'utilisation de la diffraction des rayons X permet d'obtenir une structure à l'état solide en isolant un monocristal de l'espèce souhaitée.

Dans ce chapitre nous nous intéressons dans un premier temps aux différentes techniques permettant de déterminer la structure des complexes ates puis nous focalisons notre intérêt sur l'étude des différentes espèces en solution des complexes magnésiates de lithium synthétisés selon quatre voies de synthèse différentes en utilisant le BIPHEN ainsi que le BINOL comme ligands donneurs. En combinant les différentes techniques de caractérisation RMN et DOSY, il serait possible de déterminer la structure tridimensionnelle complète des complexes magnésiates de lithium présentes en solution selon les quatre voies de synthèse. Des conclusions seront alors tirées pour savoir comment l'équilibre est déplacé ? L'espèce réactive est-elle majoritaire ? Quelles sont les autres espèces présentes en solution ?

I. Analyse structurale en solution par la technique de la DOSY

Alors que la RMN est la méthode analytique la plus utilisée pour déterminer la structure moléculaire d'entités chimiques isolées, de petits composés et de macromolécules, sa capacité à analyser des mélanges complexes est moins connue. L'avènement de la spectroscopie RMN DOSY (Diffusion Ordered Spectroscopy) a rendu les expériences de diffusion de plus en plus utilisées, permettant aux coefficients de diffusion d'être mesurés facilement et utilisés pour caractériser les mélanges chimiques complexes en solution.

En effet, les molécules dans un solvant donné se déplacent d'une manière aléatoire indépendamment les unes des autres en fonction de la concentration du milieu et de la température. Leur mouvement désordonné est connu sous le nom de *mouvement brownien*. Au niveau macroscopique, il en résulte le phénomène d'auto-diffusion ou de diffusion translationnelle, quantifié par un coefficient de diffusion (D), propre à chaque molécule, qui reflète la taille et la forme de la molécule. La RMN DOSY cherche alors à séparer les signaux RMN de différentes espèces en fonction de leur coefficient de diffusion dans un système multicomposant (**Figure 32**).

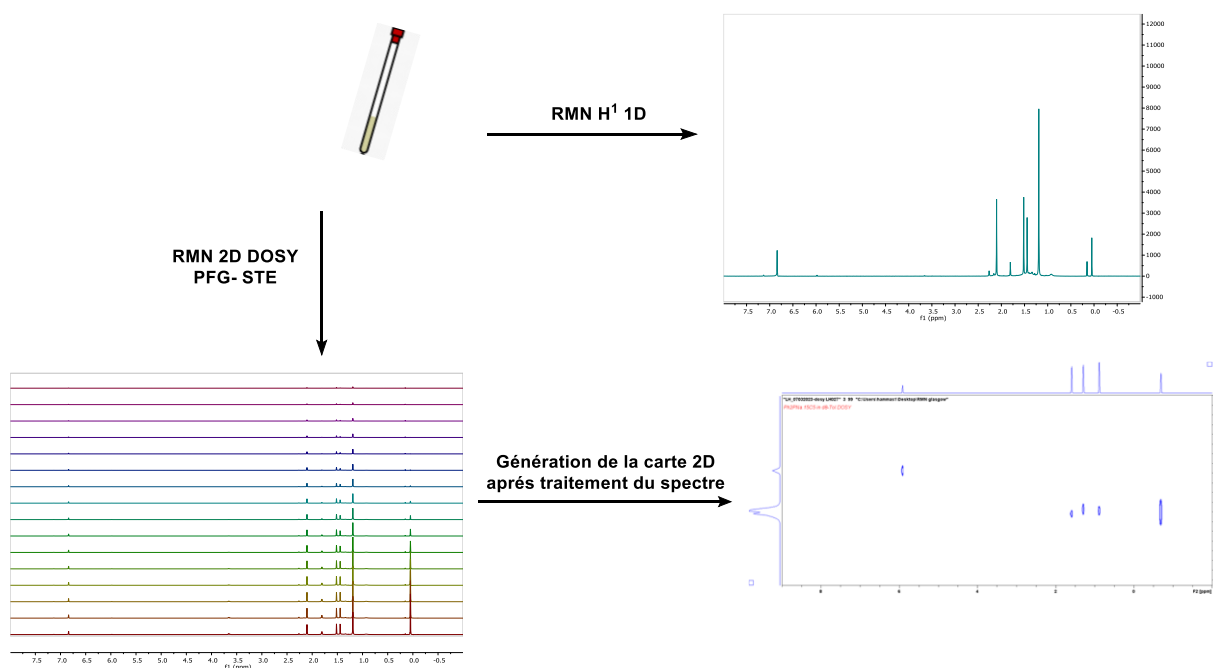


Figure 32 : Étapes d'enregistrement d'un spectre 2D DOSY.

Depuis la découverte de la méthode du *spin écho* par Erwin Hahn sur laquelle reposent toutes les techniques modernes de RMN, la méthode est au cœur d'investigations permanentes afin d'apporter plus de précisions et de fiabilité aux résultats obtenus. La première démonstration théorique et expérimentale de mesures du coefficient d'auto-diffusion par RMN a été rapportée pour la première fois par Stejskal et Tanner en 1965.²³⁸ Contrairement à la situation d'il y a environ une vingtaine d'années, les améliorations continues tant au niveau du matériel que des logiciels ont rendu l'enregistrement d'expériences de type DOSY presque trivial de nos jours.²³⁹

²³⁸ a) Hahn, E. L. *Phys. Rev.* **1950**, *80*, 580-594. b) Hahn, E. L.; Maxwell, D. E. *Phys. Rev.* **1952**, *88*, 1070-1084. c) Stejskal, E. O.; Tanner, J. E. *J. Chem. Phys.* **1965**, *42*, 288-292.

²³⁹ Stilbs, P. *Magn. Reson. Chem.* **2017**, *55*, 386-394.

1. Principe de la RMN diffusionnelle

La RMN 2D DOSY repose sur le principe d'enregistrement d'une série de spectres 1D d'écho-spin ou d'écho-spin stimulé (l'expérience est alors abrégée PFG-SE ou PFG-STE) avec différentes intensités de gradient de champ pulsé (PFG) appliqué grâce à une bobine de gradient pendant un délai de diffusion Δ constant.²⁴⁰ Durant le délai de diffusion des molécules, selon le type de magnétisation : transversale ou longitudinale, le gradient de champs pulsé qui est appliqué est soit du type écho-spin (SE) ou écho-spin stimulé (STE).

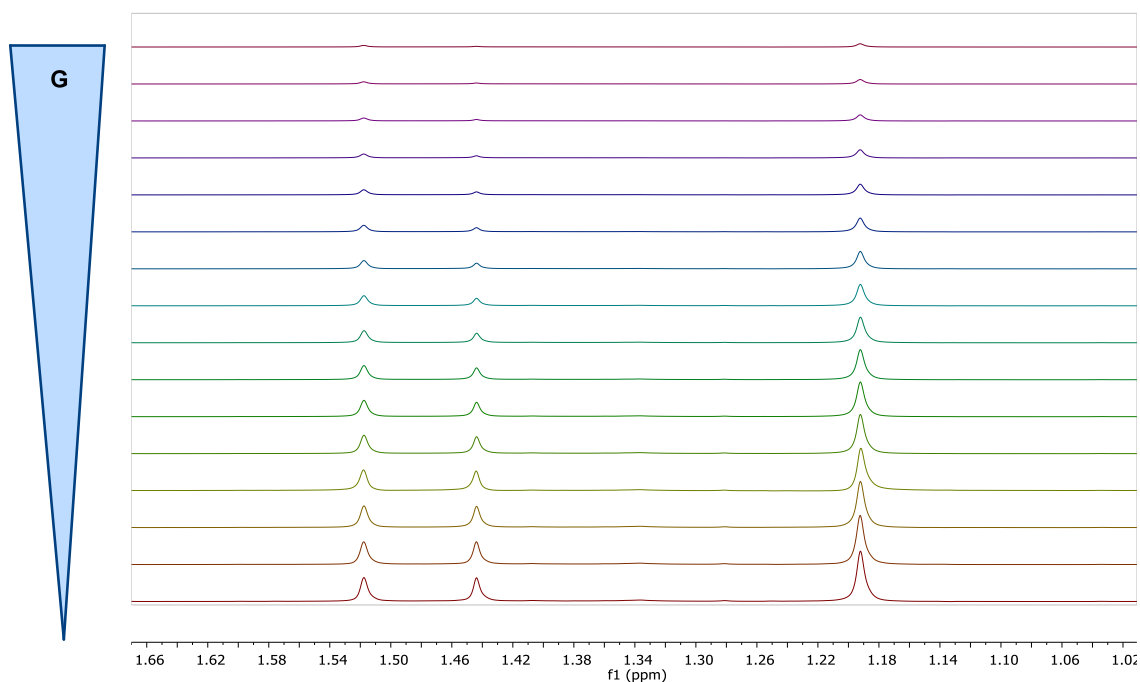


Figure 33 : Atténuation du signal RMN en fonction du gradient de champs appliqué.

Les décroissances du signal, dues à la croissance de l'amplitude du champ appliqué, sont alors analysées pour extraire les données de diffusion (**Figure 33**). Il s'agit donc d'une technique RMN à deux dimensions permettant d'établir pour chaque signal dans le spectre RMN 1D une corrélation entre la position du signal (le déplacement chimique) et le coefficient de diffusion de la molécule qui donne naissance à ce signal. Les espèces peuvent alors être partiellement ou totalement identifiées grâce à la mesure de leur coefficient de diffusion.²⁴¹

²⁴⁰ a) Morris, K. F.; Johnson, C. S. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3139-3141. b) Augé, S.; Amblard-Blondel, B.; Delsuc, M. -A. *J. Chem. Phys.* **1999**, *96*, 1559-1565. c) Antalek, B. *Concepts Magn. Reson.* **2002**, *14*, 225-258. d) Nilsson, M. *J. Magn. Reson.* **2009**, *200*, 296-302.

²⁴¹ a) Thureau, P.; Thevand, A.; Ancian, B.; Escavabaja, B.; Armstrong, S. G.; Mandelshtam, V. A. *Chem. Phys. Chem.* **2005**, *6*, 1510-1513. b) Balayssac, S.; Retailleau, E.; Bertrand, G.; Escot, M.-P.; Martino, R.; Malet-Martino, M.; Gilard, V. *Forensic Sci. Int.* **2014**, *234*, 29-38.

Le champ magnétique appliqué selon l'axe z à un échantillon en spectroscopie RMN classique peut être considéré homogène et ainsi la fréquence de Larmor, exprimée en rad/s, est donnée selon l'équation de Larmor suivante :

$$\omega_0 = -\gamma B_0$$

avec γ le rapport gyromagnétique du noyau et B_0 le champ magnétique appliqué.

En présence d'un gradient de champ magnétique constant la fréquence de précession totale s'exprime alors sous la forme :

$$\omega_{\text{tot}} = -\gamma(B_0 + g(z)) = \omega_0 - \gamma g(z)$$

La fréquence de précession est alors dépendante d'une façon linéaire de la position spatiale du spin. En revanche, lors d'une analyse 2D DOSY, le champ magnétique appliqué est pulsé c'est-à-dire qu'on applique une impulsion de gradient, et cela provoque une variation locale du champ magnétique (hétérogène) sur une courte période conduisant à une fréquence de précession des spins modifiée.²⁴² Concrètement, la première étape d'une analyse DOSY, en PFG-SE ou PFG-STE, consiste à appliquer une première impulsion à 90° pour exciter les spins des molécules, suivie d'un gradient de champs pulsé généralement le long de l'axe z : toutes les molécules se déplacent, précessent et diffusent pendant une courte période Δ d'une façon hétérogène, introduisant un déphasage de l'aimantation globale lié à un codage spatial de la phase des spins en fonction de leur position. La nouvelle position des spins sera décodée par la suite de manière différente par une seconde d'impulsion à 180° opposée à la première qui permet de renverser la fréquence de précession et de réharmoniser la magnétisation (**Figure 34**).²⁴³

²⁴² a) Stilbs, P. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1987**, *19*, 1-45. b) Waldeck, A. R.; Kuchel, P. W.; Lennon, A. J.; Chapman, B. E. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1997**, *30*, 39-68. c) Price, W. S. *Concepts Magn. Reson.* **1997**, *9*, 299-336. d) Price, W. S. *Concepts Magn. Reson.* **1998**, *10*, 197-237. e) Johnson, C. S. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1999**, *34*, 203-256. f) Cohen, Y.; Avram, L.; Frish, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 520-554. g) Dehner, A.; Kessler, H. *Chem. Bio. Chem.* **2005**, *6*, 1550-1565. h) Momot, K. I.; Kuchel, P. W. *Concepts Magn. Reson. Part A*, **2006**, *28A*, 249-269.

²⁴³ a) Sinnave, D. *Concepts Magn. Reson. Part A*, **2012**, *40A*, 39-65. b) Kuchel, P. W.; Pages, G.; Nagashima, K.; Velan, S.; Vijayaragavan, V.; Nagarajan, V.; Chuang, K. H. *Concepts Magn. Reson. Part A*, **2012**, *40A*, 205-214.

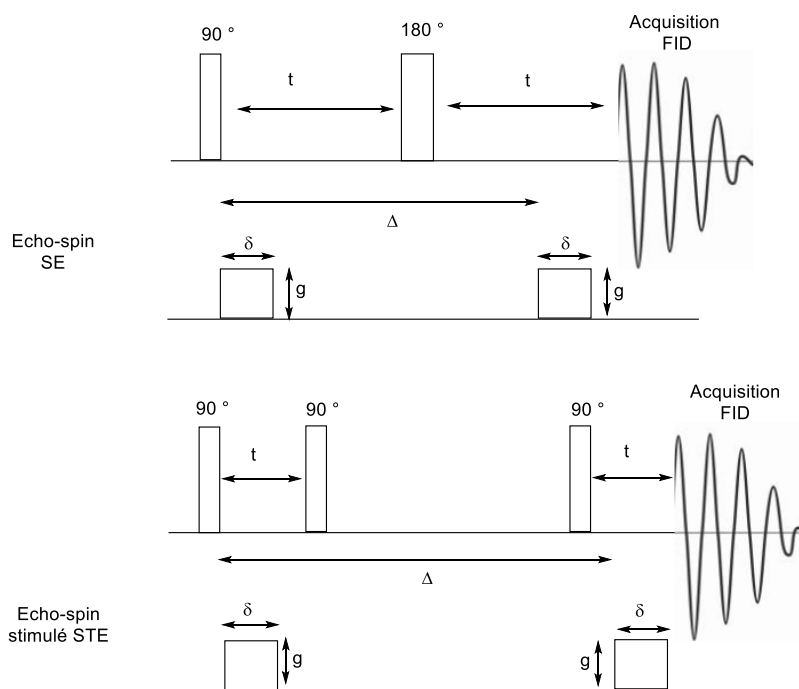


Figure 34 : Séquence d'impulsions basées sur le spin-écho et le spin-écho stimulé pour mesurer la diffusion par RMN.

L'atténuation du signal de RMN qui en résulte dépend du temps de diffusion Δ et des paramètres caractérisant l'impulsion de gradient (g, δ). Plus le gradient est élevé, plus les signaux sont atténués, et le degré d'atténuation dépend du coefficient de diffusion de chaque molécule présente dans l'échantillon. Le changement d'intensité du signal est décrit par la relation suivante :

$$I = I_0 e^{-\gamma^2 g^2 \delta^2 \Delta (\Delta - \delta/3)}$$

où I représente l'intensité de chaque signal enregistré, I_0 est l'intensité du signal initial, γ est le rapport gyromagnétique du noyau, g est l'amplitude de l'impulsion de gradient, δ est la durée de l'impulsion de gradient, et Δ est le temps de diffusion.

Les signaux collectés pour chaque espèce moléculaire dans l'échantillon subissent une diminution d'intensité selon une décroissance exponentielle en fonction de $(-q^2 \Delta D)$, où q est directement proportionnel à l'intensité des gradients utilisés. Étant donné que la variation d'intensité des gradients est la même pour tous les composants de l'échantillon, la diminution des signaux dépend uniquement du coefficient de diffusion D de chaque espèce. Par conséquent, en analysant la décroissance exponentielle des signaux en fonction de q^2 , il est possible d'estimer le coefficient de diffusion des espèces moléculaires présentes dans le mélange.

2. Estimation du poids moléculaire

Comme mentionné précédemment, la RMN DOSY vise à séparer d'une manière virtuelle un mélange complexe de composés sans séparation physique comme il peut être fait en chromatographie par exemple.²⁴⁴ Il existe deux catégories de méthodes pour l'estimation du poids moléculaires par DOSY.

2.1. Estimation de la masse moléculaire de macromolécules

Le coefficient de diffusion d'une molécule dépend de deux paramètres très importants : il est proportionnellement lié à la température du milieu et inversement lié au rayon hydrodynamique de la molécule selon la relation de Stokes-Einstein.²⁴⁵ Les autres paramètres sont des constantes avec k_B : constante de Boltzmann, T : température, η : la viscosité du solvant et r_H : rayon hydrodynamique. Il s'exprime en cm^2/s .²⁴⁶

$$D = \frac{k_B * T}{6\pi\eta * r_H}$$

En principe, il existe une vraie relation entre le coefficient de diffusion et le rayon hydrodynamique de chaque espèce : plus la taille d'une molécule est petite, plus son r_H est petit, et plus son mouvement dans un solvant est grand. Au contraire plus la taille d'une molécule est grande (r_H grand), plus sa vitesse est lente (**Figure 35**). Dans la réalité, cette relation est bien plus complexe qu'elle ne semble l'être.

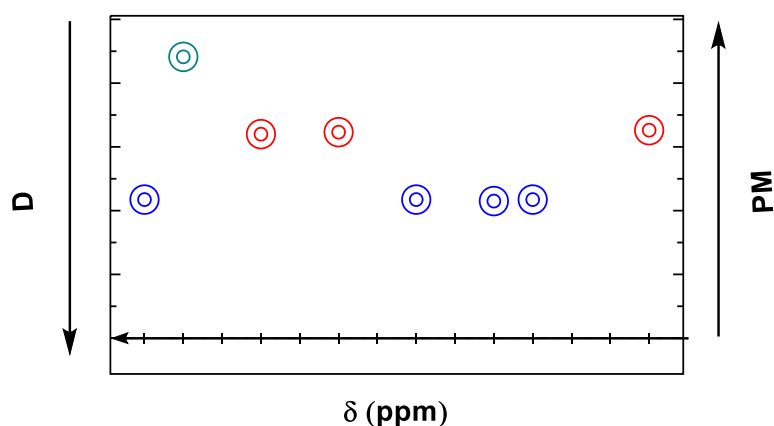


Figure 35 : Evolution du poids moléculaire en fonction du coefficient de diffusion.

²⁴⁴ Dumez J.-N. *Actual. Chim.* **2022**, 469, 15-20.

²⁴⁵ Einstein, A. "Investigation on the Theory of the Brownian Movement", Dover, New York, **1956**.

²⁴⁶ Evans, R. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2020**, 117, 33-69.

L'estimation du poids moléculaire de molécules dont la structure est sphérique et qui n'interagissent pas entre elles est relativement simple.²⁴⁷ La loi de Stokes-Einstein permet de remonter au poids moléculaire *via* le rayon hydrodynamique selon l'équation suivante :

$$\frac{MM_A}{MM_B} = \left[\frac{D_B}{D_A} \right]^3$$

Ainsi, en connaissant le poids moléculaire d'une molécule de référence MM_B , MM_A peut être calculé facilement. Mais très souvent, notamment en chimie organométallique, les mélanges sont encore plus complexes avec plusieurs espèces présentes à des concentrations différentes ou en équilibre. De plus, souvent les espèces qui présentent des poids moléculaires semblables : monomère, dimère, ...etc sont souvent solvatés par une ou plusieurs molécules de solvant et présentent des structures inconnues non sphériques. Dans ce cas précis, cette première méthode d'estimation du poids moléculaire ne peut pas être appliquée.

2.2. Estimation de la masse moléculaire de petites²⁴⁸ ou grandes molécules²⁴⁹ dont le poids moléculaire est assez proche

Cette méthode s'applique lorsque la structure de l'espèce dont on cherche le poids moléculaire n'est pas connue. Elle peut être appliquée à l'estimation du poids moléculaires (PM) de diverses classes de composés tels que les oligosaccharides,²⁵⁰ les polyéthylène-oxydes²⁵¹ et les peptides dénaturés.²⁵² La méthode repose sur la loi de la puissance définie par l'équation permettant d'établir une corrélation linéaire entre le logarithme des coefficients de diffusion mesurés et le logarithme des PM des molécules en solution :

$$D = K * PM^\alpha \rightarrow \log D = \alpha * \log PM + \log K \rightarrow PM = 10^{\log D_{x,norm} - \log K / \alpha}$$

où K est une constante dépendante de la molécule et α est un coefficient qui dépend fortement de la forme de la particule. Les deux paramètres K et α peuvent être ajustés afin d'avoir un poids moléculaire le plus précis possibles. Ces ajustements peuvent intervenir au niveau de l'étalonnage expérimental de la méthode.²⁵³

²⁴⁷ a) Friedman, L.; Carpenter, P. G. *J. Am. Chim. Soc.* **1939**, 61, 1745-1747. b) Wang, L-S.; Lang, Z-X. *J. Pet. Sci. Eng.* **1995**, 12, 3, 247-254. c) Tanahatoc, J. J.; Kuil, M. E. *J. Phys. Chem. A*, **1997**, 101, 8389-8394. d) Walser, R.; Hess, B.; Mark, A. E.; Van Gunsteren, W.F. *Chem. Phys. Lett.* **2001**, 334, 337-342.

²⁴⁸ Crutchfield, C.A.; Harris, D. J. *J. Magn. Reson.* **2007**, 185, 179-182.

²⁴⁹ Floquet, S.; Brun, S.; Lemonnier, J.-F.; Henry, M.; Delsuc, M.-A.; Prigent, Y.; Cadot, E.; Taulelle, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 17254-17259.

²⁵⁰ Viel, S.; Capitani, D.; Mannina, L.; Segre, A. *Biomacromol.* **2003**, 4, 1843-1847.

²⁵¹ Chen, A.; Wu D.; Johnson, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7965-7970.

²⁵² Wilkins, D. K.; Grimshaw, S. B.; Receveur, V.; Dobson, C. M.; Jones, J. A.; Smith, L. J. *Biochem.* **1999**, 38, 16424-16431.

²⁵³ a) Jones, J. A.; Wilkins, D. K.; Smith, L. J.; Dobson, C. M. *J. Biomol. NMR* **1997**, 10, 199-203. b) Cabrera, E.J.; Berger, S. *Magn. Reson. Chem.* **2001**, 39, S142-S148. c) Alvarez, S. *Dalton Transactions* **2013**, 42, 8617-8636.

2.2.1. Méthode d'étalonnage interne ICC ²⁵⁴

Cette méthode consiste à utiliser trois étalons internes ou plus. La mesure du coefficient de diffusion de l'analyte et des références se fait dans le même échantillon. La méthode donne de bons résultats pour les petites molécules telles que le dimère du LDA.²⁵⁵

La même méthode ICC a été employée par Armstrong et Mulvey *et al.* pour caractériser les réactifs Turbo Grignard [LDA.LiCl] et [LTMP.LiCl] en solution dans le THF.²⁵⁶ Des petites molécules telles que TMS, D₂O et d'autres encore peuvent être utilisées comme étalons internes mais elles doivent être bien choisies afin d'éviter une quelconque réaction ou coordination avec l'analyte ou encore un chevauchement des signaux RMN. Le coefficient de diffusion de l'analyte inconnu X sera alors mesuré dépendamment du coefficient de diffusion de la molécule de référence. Le coefficient de diffusion relatif à la référence de l'analyte X est alors donné par l'équation :

$$D_{\text{rel,ref}} = \frac{D_X}{D_{\text{ref}}}$$

2.2.2. Méthode d'étalonnage externe ECC

L'estimation du poids moléculaire (PM) d'un échantillon inconnu est alors déterminée en utilisant plusieurs courbes d'étalonnage dans les solvants RMN les plus utilisés tels que le DMSO-d₆, C₆D₆, THF-d₈, ... et en utilisant un seul étalon interne. La marge d'erreur sur le poids moléculaire estimé est de ± 9%.²⁵⁷ Pour les courbes d'étalonnage, les coefficients de diffusion dans chaque solvant d'au moins 31 composés modèles, dont le PM et la structure sont connus, sont mesurés et normalisés et log D_{x,norm} est tracé par rapport au log PM_{calc}. Tous les ECC ont été assemblés en utilisant plusieurs composés de poids moléculaire connu qui ont été normalisés par rapport à une seule référence interne.

$$PM = 10^{\log D_{x,norm} - \log K/\alpha}$$

Le coefficient de diffusion de la référence interne et par conséquent de tous les analytes doit être normalisé à l'aide de l'équation suivante :

$$\log D_{x,norm} = \log D_{\text{ref,fix}} - \log D_{\text{ref}} + \log D_x$$

où D_x est le coefficient de diffusion de l'analyte, D_{ref} est le coefficient de diffusion pour la référence, et D_{x,norm} est le coefficient de diffusion relatif normalisé de l'analyte. En utilisant cette équation, D_{x,norm} peut être calculé pour tout composé inconnu à partir d'un coefficient de diffusion mesuré. Par rapport

²⁵⁴ a) Gierer, A.; Wirtz, K. Z. *Naturforsch., A: Astrophys., Phys. Phys. Chem.* **1953**, *8*, 532-538. b) Chen, H. C.; Chen, S. H.; *J. Phys. Chem.* **1984**, *88*, 5118-5121. c) Macchioni, A.; Ciancaleoni, G.; Zuccaccia, C.; Zuccaccia, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 479-489. d) Li, D.; Keresztes, I.; Hopson, R.; Williard, P. G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *42*, 270-280. e) Evans, R.; Deng, Z.; Rogerson, A. K.; McLachlan, A. S.; Richards, J. J.; Nilsson, M.; Morris, G. A. *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3281-3284.

²⁵⁵ Li, D.; Hopson, R.; Li, W.; Liu, J.; Williard, P. G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 909-911.

²⁵⁶ a) Armstrong, D. R.; García-Álvarez, P.; Kennedy, A. R.; Mulvey, R. E.; Parkinson, J. A. *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3253-3256. b) Mulvey, R. E.; Robertson, S. D. *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 11682-11700.

²⁵⁷ Li, D.; Kagan, G.; Hopson, R.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5627-5634.

au coefficient de diffusion absolu, qui dépend de plusieurs facteurs comme la température, la concentration ou les propriétés de l'appareil RMN, $D_{x,norm}$ est indépendant de ces variables et donc l'estimation du poids moléculaire est d'autant plus fiable.

Comme la diffusion dépend de la taille d'une molécule plutôt que de son poids, les poids moléculaires déterminés par ECC peuvent être erronés si le poids et la taille des molécules n'augmentent pas proportionnellement. Pour la plupart des molécules composées uniquement d'éléments légers (jusqu'à la 3^{ème} période du tableau périodique), cette erreur peut être exclue. Pour garantir l'absence de telles erreurs, les densités molaires de Van Der Waals (MD_w) peuvent être calculées avec la formule ci-dessous :

$$MD_w = \frac{PM}{\sum_{i=1}^n V_w} = \frac{PM}{\sum_{i=1}^n \frac{4}{3} * \pi * r_{w,i}^3}$$

La détermination du poids moléculaire par ECC fonctionne mieux pour les molécules ayant une densité molaire de van der Waals calculée comprise entre $MD_w = 4,3 \cdot 10^{29} \text{ g}/(\text{mol}\cdot\text{m}^3)$ et $MD_w = 5,9 \cdot 10^{29} \text{ g}/(\text{mol}\cdot\text{m}^3)$. Si MD_w est supérieur à $5,9 \cdot 10^{29} \text{ g}/(\text{mol}\cdot\text{m}^3)$ alors le poids moléculaire estimé par DOSY sera sous-estimé.

Les courbes d'étalonnage ont été tracées *via* la linéarisation de la loi de la puissance où le log D est en ordonnée et log PM en abscisse. Ainsi, les molécules présentant une structure semblable se retrouvent alignées sur la même courbe de calibration que les autres espèces de la même structure.

Jusqu'à présent, trois formes moléculaires différentes en solution pouvaient être différenciées en fonction de leur compacité, leurs structures ainsi que leur dispersion dans le solvant choisi : sphères compactes (**CS – Compact spheres**), sphères dissipées et ellipsoïdes (**DSE – Dissipated spheres and ellipsoids**) qui est un peu moins compacte que (**CS**) et enfin disques expansés (**ED – Expanded discs**) (**Figure 36**).²⁵⁸

Pour la plupart des molécules organométalliques, les courbes d'étalonnage pour les sphères dissipées et les ellipsoïdes (DSE) se sont avérées être le meilleur choix pour interpréter l'agrégation en solution.

²⁵⁸ a) Figure extraite de : Neufeld, R.; Stalke, D. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 3354-3364. b) Neufeld, R.; John, M.; Stalke, D. *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 7100-7104. c) Neufeld, R.; Teuteberg, T. L.; Herbst-Irmer, R.; Mata, R. A.; Stalke, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 4796-4806. d) Stalke, D.; Neufeld, R. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 12624-12628. f) Schnegelsberg, C.; Bachmann, S.; Kolter, M.; Auth, T.; John, M.; Stalke, D.; Koszinowski, K. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 7752-7762.

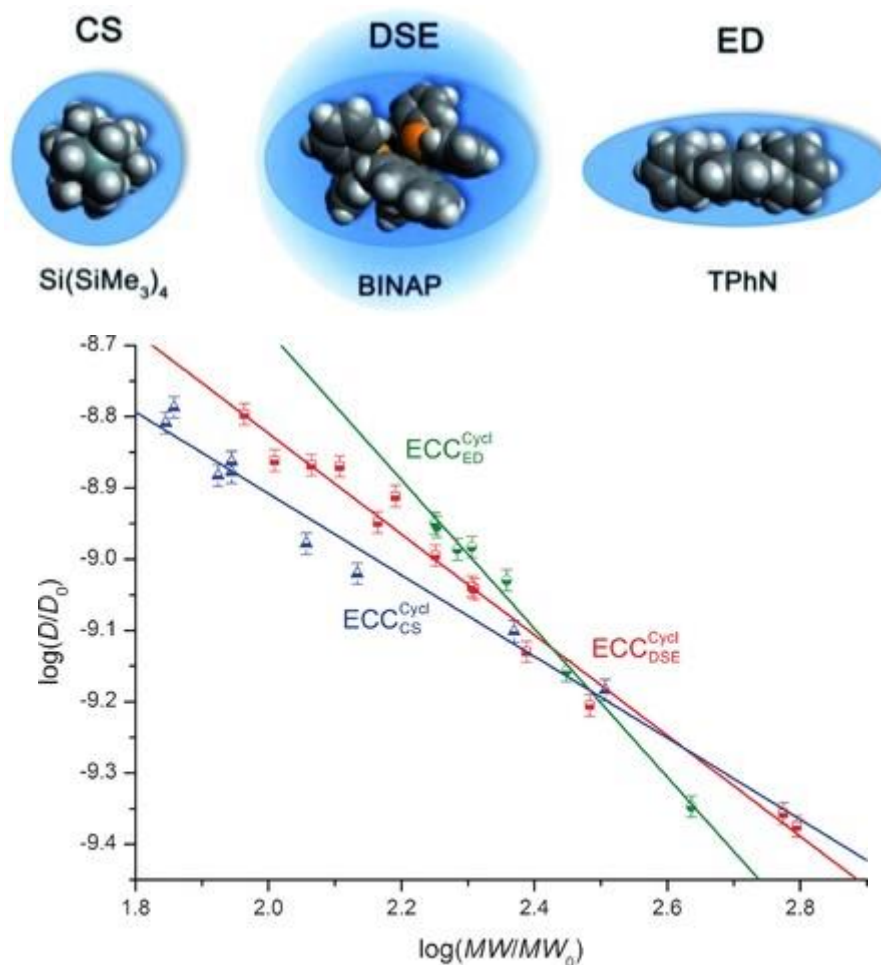


Figure 36 : Exemples de molécules présentant 3 structures différentes selon les courbes de calibration tracées.^{258,259}

Il est important de noter que la majorité des petites molécules, par exemple le BINAP, le tétraméthoxypropane ou encore les petites molécules aromatiques dont le PM < 160 g/mol tels que le toluène, l'indène ou le naphthalène diffusent en DSE. De plus, pour les molécules se trouvant à la limite des trois ECC présentées ci-dessus, il est possible de déduire d'autres courbes de calibration fusionnées (**MCC** : merged calibration curves). La fusion se fait alors en fonction de la classification des molécules. Par exemple si la molécule est « purement hydrocarbonée » (**PCS - purely carbon species**) alors une courbe de calibration de **PCS** sera déduite : en moyenne la marge d'erreur trouvée pour les espèces inconnues en utilisant la **MCC** est entre $\pm 2-8\%$.²⁵⁹

Il a également été montré que ces courbes d'étalonnage fonctionnent très bien pour une certaine gamme de poids moléculaires (70-600 g/mol). En effet pour les molécules dont le PM < 70 ou PM > 600 g/mol, l'écart entre le poids réel de l'espèce et celui calculé *via* les courbes d'étalonnage

²⁵⁹ a) Bachmann, S.; Neufeld, R.; Dzemski, M.; Stalke, D. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 8462-8465. b) S. Bachmann, B. Gernert, D. Stalke, *Chem. Commun.* 2016, *52*, 12861-12864.

est très important (largement supérieur à la marge d'erreur annoncée pour cette méthode). De plus, pour des concentrations élevées très supérieures à 15 mM (e.g 120 mM), ou encore pour des températures plus basses que TA allant jusqu'à -75 °C, la marge d'erreur reste raisonnable et dans la limite des $\pm 9\%$.

2.3. Limitation de la DOSY et de l'estimation du poids moléculaire

Pour la mise en œuvre de l'expérience DOSY, le respect de certaines conditions expérimentales est très important. Afin de mesurer de manière précise les coefficients de diffusion, la qualité de l'amplificateur gradient et des bobines de la sonde de mesure joue un rôle capital. L'amplificateur et la sonde de mesure doivent être capables de produire des variations de champ magnétique linéaires à travers le volume de l'échantillon. En effet, l'emploi de gradients de champ magnétique a tendance à induire des courants de Foucault dans les parties métalliques au voisinage de la sonde. Ces courants dépendent de l'intensité de l'impulsion de gradient et peuvent créer des distorsions dans les spectres de RMN ou des changements anormaux de l'atténuation. La stabilité en température est aussi d'une extrême importance lors de la mesure de coefficients de diffusion. Une mauvaise stabilité conduira à des gradients de température à travers l'échantillon. Selon la viscosité du solvant utilisé et la température de mesure, des mouvements de convection pourront intervenir dans le tube de RMN. La conséquence directe est un mouvement moléculaire prononcé qui évidemment faussera les mesures de diffusion. Ainsi la technique de caractérisation de structure en solution par RMN DOSY est très utilisée dans l'identification d'espèces inconnues mais également dans l'étude des interactions entre les molécules, et pour identifier la taille et l'état d'aggrégation des molécules grâce à l'estimation de leurs poids moléculaires.

Le coefficient de diffusion déterminé par la DOSY présente une erreur allant de $\pm 9\%$, ainsi l'estimation du poids moléculaire des espèces en utilisant cette méthode reste très fiable, néanmoins des limitations existent :

- **Temps d'acquisition** : Les expériences 2D DOSY nécessitent généralement des temps d'acquisition plus longs par rapport aux expériences 1D, car elles impliquent l'acquisition en plusieurs dimensions.
- **Résolution** : La résolution de la diffusion est souvent limitée en particulier lorsque les signaux se chevauchent. Cela rend difficile l'extraction de paramètres de diffusion précis pour chaque espèce.
- **Sensibilité** : Étant donné que les expériences 2D DOSY nécessitent des temps d'acquisition plus longs, la sensibilité peut être réduite, ce qui peut limiter la détection des espèces présentes à de faibles concentrations.

- **Complexité de l'analyse** : L'analyse des spectres 2D DOSY peut être complexe, nécessitant des étapes supplémentaires pour la séparation des signaux, la correction des erreurs systématiques et l'ajustement des paramètres de diffusion.
- **Taille de l'échantillon** : Les échantillons volumineux ou visqueux peuvent présenter des défis dans les expériences DOSY en raison de la diffusion restreinte, ce qui peut affecter la précision des mesures de diffusion.
- **Présence d'agrégats** : Lorsque des agrégats ou des interactions intermoléculaires se produisent, la diffusion peut être altérée, rendant l'interprétation des spectres DOSY plus complexe.²⁶⁰

II. Détermination structurale à l'état solide par diffusion des rayons X (DRX)

La cristallographie est une branche de la science qui étudie les cristaux, à la fois du point de vue de leur structure atomique et de leurs propriétés physiques. Elle permet de déterminer la structure tridimensionnelle des cristaux en utilisant des techniques expérimentales telles que la diffraction des rayons X. Ainsi, même si les molécules chimiques ne sont pas visibles à l'œil nu ni en utilisant le plus performant des microscopes, la structure d'une molécule cristalline peut être déterminée.

Un cristal est un agencement d'atomes, d'ions ou de molécules, avec un motif, appelé en cristallographie, une maille (**Figure 37**). Ce motif se répète périodiquement dans les trois dimensions de l'espace (x, y, z), formant ce qu'on appelle en cristallographie un nœud. Les distances interatomiques sont de l'ordre de l'Ångström, du même ordre de grandeur que les longueurs d'onde des rayons X : un cristal constitue donc un réseau en 3D qui peut diffracter les rayons X.

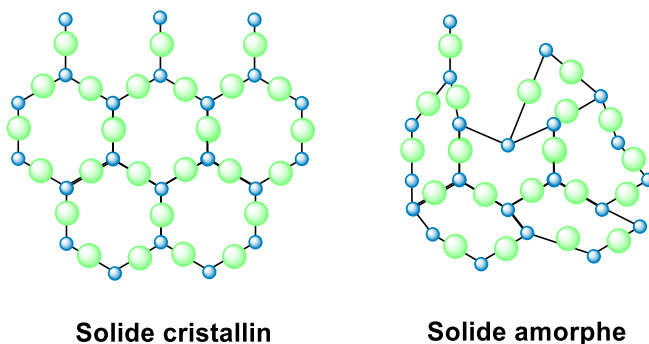


Figure 37 : La différence d'agencement des atomes entre les solides cristallins et les solides amorphes.

²⁶⁰ a) Rydmén, R.; Carlfors, J.; Stilbs, P. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **1983**, *1*, 159-167. b) Momot, K. I.; Kuchel, P. W. *Concepts Magn. Reson. Part A*, **2003**, *19A*, 51-64. c) Barhoum, S.; Palit, S.; Yethiraj, A. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2016**, *94-95*, 1-10.

Découverts en 1895 par le physicien allemand Röntgen, les rayons X sont à la base de différentes techniques d'analyse comme la radiographie, la spectroscopie et la diffractométrie. Ces radiations électromagnétiques ont une longueur d'onde très courte de l'ordre de l'Ångström ($\lambda = 0.01-10 \text{ nm}$) c'est pourquoi elles ne sont pas visibles à l'œil nu. En 1913, William Lawrence Bragg et son père Sir William Henri Bragg utilisèrent ce rayonnement pour déterminer la structure cristalline de NaCl puis celles de nombreux autres sels métalliques. Ils reçurent conjointement le prix Nobel de Physique en 1915 pour leur contribution à « l'analyse de la structure cristalline au moyen des rayons X ». ²⁶¹ La découverte des rayons X en 1895 a eu lieu à peu près au même moment que les études sur les organisations symétriques des structures cristallines.

1. Production des rayons X pour la DRX

Un diffractomètre est constitué d'un générateur de rayons X qui est un tube sous vide poussé, d'un porte objet, d'un détecteur, le tout agencé de façon à obtenir un signal satisfaisant en un temps raisonnable. Le tube à rayons X comprend une cathode qui est la source d'électrons et une anode qui est la cible. Entre les deux règne une tension (25-50 kV) qui est appliquée pour accélérer les électrons. Le principe est simple : un courant est passé dans la cathode constituée d'un filament de tungstène dans le but d'émettre des électrons par effet thermoélectronique. Ces derniers sont ensuite accélérés sous l'effet d'un champ électrique intense pour bombarder une anode. Lorsque l'anode est percutée par les électrons émis par la cathode, des rayons X sont générés. Un faisceau de rayons X est alors envoyé sur le cristal permettant d'arracher un électron de la couche externe des atomes. L'atome, une fois percuté par un rayon X, devient instable et le vide laissé précédemment sera complété par un électron d'une couche inférieure (**Figure 38**).

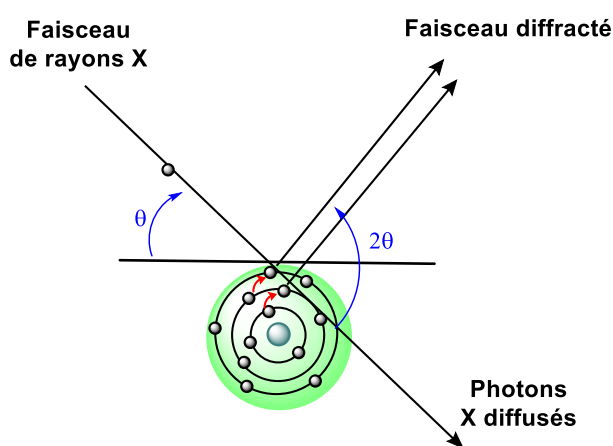


Figure 38 : Emission-diffusion et diffraction des rayons X selon la loi de Bragg.

²⁶¹ <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1915/speedread/> Consulté le 12 juin 2023.

2. Le principe de la DRX

L'étude de la diffraction des rayons X permet d'obtenir des informations sur le matériau étudié comme sa composition, sa structure cristalline, ses paramètres de maille et en particulier le niveau de contraintes résiduelles. Lorsque les rayons X entrent en contact avec la matière, plusieurs phénomènes peuvent se produire :

- **L'absorption** : énergie absorbée qui se transforme en chaleur par la vibration du réseau ;
- **La transmission** : fraction de rayons X qui n'interagit pas avec l'échantillon (utilisée en imagerie) ;
- **La fluorescence** : émission d'un rayonnement X secondaire lors de l'excitation du matériau par les rayons X incidents (utilisé pour déterminer la composition chimique des matériaux) ;
- **La diffusion** : changement de direction d'une particule ou en l'émission d'un photon à la suite d'une collision avec un électron d'une orbitale atomique. Cette diffusion peut impliquer ou non un changement d'énergie. S'il n'y a pas de changement d'énergie, on parle de diffusion élastique (ou diffusion Rayleigh). Dans le cas contraire on parlera de diffusion inélastique (ou diffusion Compton).

La diffraction des rayons X consiste à envoyer un faisceau de photons X sur un maillage d'atomes organisés selon une structure cristalline. Une partie des rayons X envoyés est diffractée en suivant la loi de Bragg (pour les matériaux auxquels elle s'applique) :²⁶²

$$2d \sin \theta = n\lambda$$

avec d qui est la distance inter-réticulaire, θ l'angle de Bragg entre le faisceau de rayons X et le plan réticulaire, et enfin λ qui est la longueur d'onde des rayons X émis.

A certains angles d'incidence, les ondes parallèles diffractées peuvent être :

- soit *constructives* : si les ondes sont en alignement permettant au signal d'être amplifié ;
- soit en *interférence destructive* : si les ondes ne sont pas en alignement, le signal est détruit.

Donc, lorsque les ondes parallèles interfèrent de manière constructive, elles créent des pics d'intensités détectables. Lorsqu'un pic d'intensité est observé, la loi de Bragg est nécessairement satisfaite. Par conséquent, le calcul des espacements inter-réticulaires d en fonction des angles où ces pics sont observés est possible. L'idée d'utiliser la diffraction des rayons X pour identifier une phase fut développée au début du XX^e siècle de manière indépendante par Albert Hull en 1919 d'une part, et par Peter Debye et Paul Scherrer d'autre part, qui ont donné leur nom à une configuration d'appareil de DRX qui est à ce jour la plus utilisée. En raison de la guerre, la publication et la diffusion des journaux

²⁶² a) Bragg, W. H. *Nature* **1912**, *90*, 360-361. b) Bragg, W. L. *Proc. Cambridge Philos. Soc.* **1912**, *17*, 43-57. c) Bragg, W. L. *Nature* **1912**, *90*, 410.

scientifiques étaient difficiles ; chronologiquement, c'est Hull qui publia le premier ses travaux, mais la méthode porte le nom de Debye et Scherrer.²⁶³

Le principe de la mesure des contraintes résiduelles par diffraction de rayon X est d'envoyer un flux de rayons X selon un angle donné en 2θ par rapport à la surface du matériau considéré. Un détecteur permet ensuite de récolter et de compter les photons qui ont été diffractés par le matériau. En utilisant la loi de Bragg, et en connaissant l'organisation atomique du matériau étudié, il est possible d'en déduire la distance des plans inter-réticulaires, et en déduire les contraintes résiduelles. Pour la détermination des contraintes résiduelles, il faut déterminer la distance entre les plans inter-réticulaires. La loi est utilisée dans le sens :

$$d = \frac{\lambda}{2 \sin \theta}$$

où λ est la longueur d'onde connue des rayons X, θ est l'angle de diffraction mesuré par l'appareil de mesure et d est la distance des plans inter-réticulaires que l'on cherche à obtenir.

D'un point de vue technique, le cristal sélectionné est placé au centre du diffractomètre monté sur le goniométrique, soit à l'aide d'un lasso, soit à l'aide de pâte à modeler pour les plus gros monocristaux (de l'ordre du cm). L'ensemble est fixé sur une tête goniométrique, ce qui va permettre de faire tourner le cristal dans les trois dimensions et ainsi de faire varier l'angle θ .

Dans notre cas, nous travaillons sur des complexes très sensibles à l'air et à l'humidité : le cristal choisi est alors protégé par une graisse avant de l'installer sur l'appareil. Il est également possible de l'insérer dans un tube capillaire rempli d'un solvant afin d'éviter tout contact avec l'oxygène et l'humidité de l'air. Il est également possible d'envoyer un flux d'azote liquide grâce à une canne de réfrigération pour travailler à la fois à basse température et sous atmosphère inerte. Il est ensuite illuminé par un faisceau de rayons X. Le tube à rayons X et le détecteur se déplacent de manière synchronisée. Le signal provenant de l'échantillon est enregistré et représenté graphiquement, où des pics sont observés en relation avec la structure atomique de l'échantillon.

²⁶³ a) Debye, P.; Scherrer, P. *Math-Phys. Kl.* **1916**, *17*, 277-282. b) Hull, A. W. *Phys. Rev.* **1917**, *9*, 84-87. c) Hull, A. W. *Phys. Rev.* **1917**, *10*, 661-696.

3. Les limitations de la DRX

L'intérêt de cette méthode est qu'elle permet de distinguer les différentes formes de cristallisation d'un même composé (par exemple pour la silice, distinguer le quartz de la cristobalite). Cependant, elle ne peut généralement pas permettre d'identifier des composés amorphes. Cette technique est très souvent complémentaire à d'autres techniques telles que la RMN 1D ou 2D comme la DOSY. La procédure d'identification des phases se fait en deux étapes : une étape de recherche dans une base (**search**), puis une confrontation des fiches probables avec ce qui est possible chimiquement (**match**) ; on parle donc fréquemment de search/match pour désigner cette procédure. Finalement, c'est l'utilisateur qui détermine si un produit est présent ou pas : en raison des possibilités de confusion (plusieurs produits très différents pouvant avoir des signatures très proches), un algorithme automatisé ne peut pas prendre seul la décision. C'est en dernier ressort la compétence de l'utilisateur, son habileté et sa connaissance de l'échantillon qui interviennent. Concernant les limitations de la méthode, il y a principalement trois problèmes concernant la DRX :

- La position en 2θ des pics d'une phase est souvent décalée, cela implique un diffractogramme légèrement différent que des diffractogrammes théoriques et idéaux. Ces variations peuvent avoir plusieurs causes notamment l'influence de la matrice dans laquelle le cristal d'intérêt se trouve, la hauteur de la surface de l'échantillon, les contraintes subies par les cristaux, une orientation préférentielle qui va venir sur-représenter ou sous-représenter certains plans.
- L'étalonnage et le réglage de la machine sont également primordiaux. En effet, le tube cathodique se dégrade sous les effets des électrons qui le bombardent ce qui, au fur et à mesure du temps, va faire baisser le signal reçu et donc l'intensité des pics présents sur le diffractogramme. Cela peut amener certains pics à disparaître ou à ne plus être assez présents pour être pris en compte par le match du logiciel. Il est également important de bien aligner le goniomètre de la machine sous risque de perdre du signal car le faisceau sera décalé de la zone de détection.
- Enfin, comme énoncé précédemment, le facteur humain/opérateur est le plus important. En comparant un spectre inconnu à des bases de données contenant plusieurs milliers de références, il est relativement aisé de se tromper. Les recherches bibliographiques et d'autres techniques d'analyses peuvent aider à éliminer les erreurs en donnant des indications sur les structures.

4. Conclusion

Pour conclure cette partie introductive, la RMN DOSY et la DRX sont deux techniques d'analyse puissantes de plus en plus utilisées en chimie notamment en chimie organométallique. Chacune d'elles offre des informations uniques sur les espèces étudiées, mais elles sont également complémentaires lorsqu'elles sont utilisées conjointement. La DOSY permet d'obtenir des informations sur la diffusion d'espèces présentes en mélanges, ce qui peut être utile pour déterminer le poids moléculaire et caractériser des espèces inconnues dans les mélanges complexes. Même si une marge d'erreur sur le coefficient de diffusion et des limitations existent également, elle permet néanmoins d'avoir une idée de la structure des espèces en solution de l'échantillon étudié. D'un autre côté, la DRX est une technique basée sur la diffraction des rayons X qui permet d'étudier la structure cristalline des molécules dont la structure 3D n'est pas déterminée. Là encore, des limitations existent, notamment celle d'obtenir des cristaux qui permettraient aux rayons X de diffracter. En combinant la DOSY et la DRX, les chercheurs peuvent obtenir une vision plus complète et approfondie de leurs échantillons. Par exemple, en chimie organométallique, les espèces sont souvent présentes en équilibre en solution : la DOSY est alors souvent utilisée pour caractériser le nombre et la nature des espèces chimiques présentes. Lorsque l'expérience le permet, si des cristaux sont obtenus, la DRX est alors utilisée pour identifier une ou plusieurs espèces du mélange afin de corroborer les résultats obtenus par la DOSY.

III. Étude des différentes voies de préparation des réactifs bimétalliques organomagnésiates de lithium

Dans cette troisième partie de la thèse, les résultats présentés ont été obtenus en collaboration avec le Dr. Charles O'Hara de l'Université de Strathclyde au sein du département *Pure and Applied Chemistry*. Le projet, d'une durée de deux mois, a été financé par le dispositif DrEAM proposé par notre université, qui vise à offrir aux doctorants une expérience dans un laboratoire à l'étranger dans le cadre de leur thèse.

Nous avons identifié quatre voies de préparation différentes des complexes magnésiates de lithium associés à un ligand bidentate. Ces différentes préparations diffèrent selon l'ordre d'addition des différents réactifs, et selon la source de magnésium utilisée. Ces quatre voies de synthèse sont résumées dans le **Schéma 95** et vont être explorées en utilisant deux ligands différents : le (*rac*)-BIPHEN et le (*rac*)-BINOL qui sont les deux ligands modèles choisis dans le cadre de ma thèse et préalablement au laboratoire.

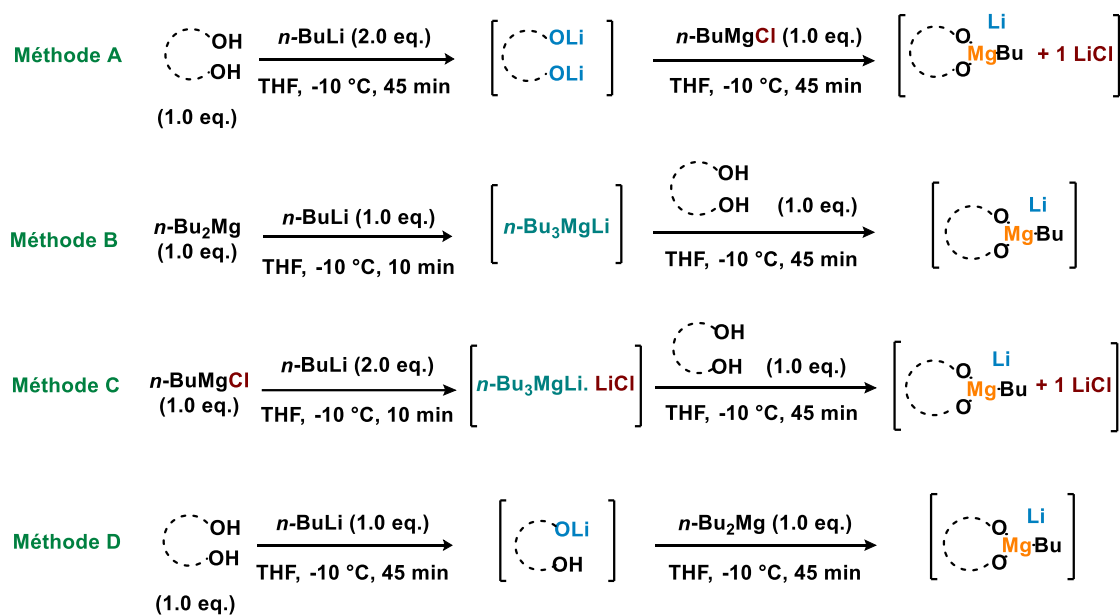


Schéma 95 : Les quatre voies de synthèse des complexes magnésiates de lithium associés à un ligand diol.

- **Méthodes A et D (déprotonation)**: la première étape consiste à déprotoner le diol avec un ou deux équivalents de *n*-BuLi pour former le sel mono- ou dilithié respectivement. Ensuite, la source de magnésium *n*-BuMgCl ou *n*-Bu₂Mg est ajoutée.
- **Méthodes B et C** : la première étape consiste à former un tributylmagnésiate de lithium en présence ou non de LiCl formé *in-situ*, auquel est ajouté le ligand bidentate diol.

Tout comme pour les réactifs de Grignard qui sont associés à l'équilibre de Schlenck en solution, les magnésiates de lithium peuvent également être en équilibre en solution avec une espèce de type dimérique et une espèce de type « $n\text{-Bu}_2\text{Mg}$ » en présence ou non de LiCl en fonction de la source magnésienne utilisée (**Schéma 96**). Cet équilibre est également dépendant du solvant, suivant le pouvoir coordinant de ce dernier.

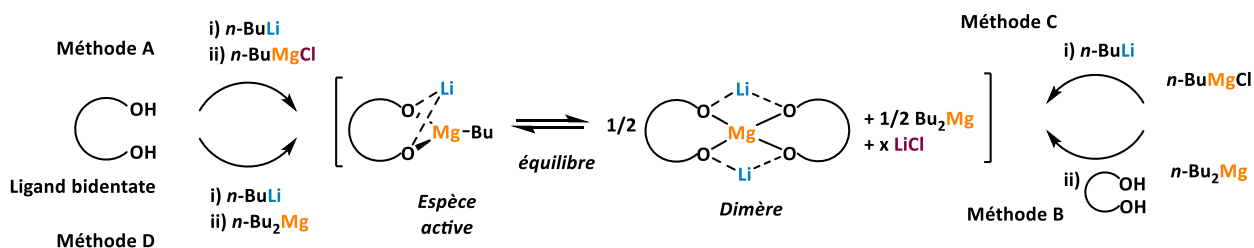


Schéma 96 : L'équilibre impliqué dans la formation d'un complexe magnésiate de lithium associé à un ligand bidentate.

Nous avons analysé les composés issus des quatre voies de synthèse par RMN ^1H et DOSY ^1H avec le (*rac*)-BIPHEN puis le (*rac*)-BINOL comme ligand. Pour la caractérisation des différentes espèces formées en solution par RMN DOSY ^1H , nous avons utilisé la méthode d'étalonnage externe (ECC), présentée précédemment, pour estimer le poids moléculaire des espèces en solution. Un logiciel, nommé MW-Estimation (MW = Molecular Weight), a été mis au point par Neufeld et ses coéquipiers,²⁵⁹ afin de déterminer le poids moléculaire des espèces inconnues en fonction de l'étalon interne et du solvant de l'analyse (**Figure 39**).

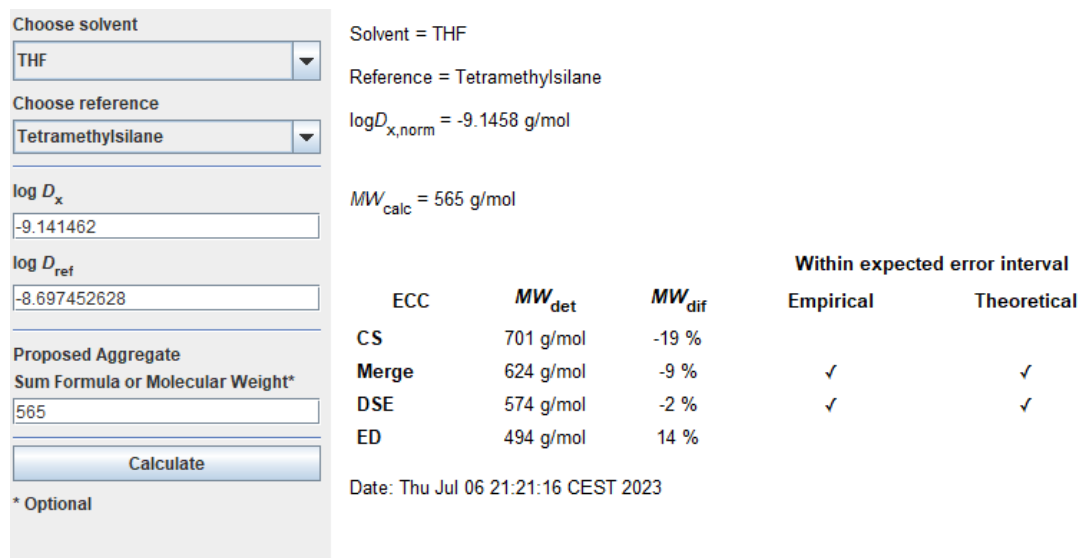


Figure 39 : Logiciel d'estimation du poids moléculaire d'espèces inconnues en solution MW-ECC.

Les données d'entrée du logiciel sont :

- le solvant (*choose solvent*) ;
- l'étalon interne (*choose reference*) ;

- le logarithme du coefficient de diffusion D_x de l'espèce étudiée ;
- le logarithme du coefficient de diffusion D_{ref} de l'étalon interne.

Les logarithmes des coefficients de diffusion D_x et D_{ref} sont déterminés par traitement des spectres RMN DOSY ^1H .

En sortie, le logiciel nous fournit les différents poids moléculaires (MW_{det}) calculés en fonction de différentes courbes de calibration (CS, Merge, DSE et ED).

Une formule chimique ou un poids moléculaire (*Proposed Aggregate Sum Formula or Molecular Weight = MW_{cal}*) est également ajouté dans le logiciel afin que ce dernier puisse le comparer aux poids moléculaires calculés (MW_{det}). Le logiciel calcule également la densité moléculaire de Van Der Waals afin de vérifier si elle est dans la fourchette fiable pour laquelle le poids moléculaire estimé est fiable. Le logiciel effectue ensuite la comparaison entre le poids moléculaire calculé (MW_{det}) et le poids moléculaire / formule chimique rentrés ce qui permet d'obtenir la marge d'erreur (MW_{dif}) calculée comme suit : $MW_{dif} = [100 \times (MW_{cal} - MW_{det}) / MW_{cal}]$. Si cette dernière est inférieure à $\pm 9\%$ alors le poids moléculaire (ou formule chimique) que nous avons fournis au logiciel peuvent être considérés comme corrects et donc fiables.

Comme mentionné précédemment, nous avons choisi de travailler sur deux systèmes basiques de type « ate » associés à deux ligands différents : le (*rac*)-BIPHEN et le (*rac*)-BINOL. Ces deux ligands présentent une symétrie axiale et leur structure en solution peut être considérée comme similaire à celle du BINAP qui présente une structure en solution sous forme de sphères dissipées et ellipsoïdes (DSE)^{258,259} (**Figure 40**).

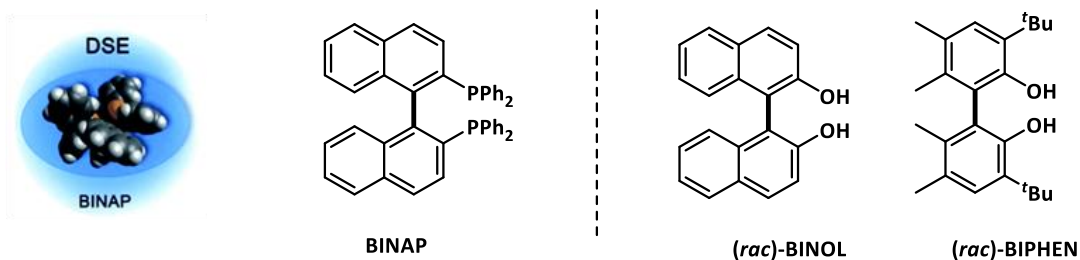


Figure 40 : Structure en DSE du BINAP en solution et comparaison avec le BIPHEN et le BINOL.

Il est également important de noter que seuls les signaux en RMN ^1H bien résolus, et ne présentant aucune superposition avec d'autres signaux, sont pris en compte pour la détermination des coefficients de diffusion des différentes espèces formées afin d'éviter toute erreur d'estimation du poids moléculaire des espèces analysées. La valeur des coefficients de diffusion se situe dans la partie expérimentale.

Ainsi, dans un premier temps nous présentons ici les résultats obtenus, pour le (*rac*)-BIPHEN et le (*rac*)-BINOL, *via* les méthodes A et C, les deux méthodes conduisant à la génération *in situ* d'une molécule de LiCl dans le milieu, puis *via* les méthodes B et D, ne générant pas de LiCl *in-situ*.

Sur les schémas de synthèse des différentes méthodes présentées ci-après, seule l'espèce principale attendue est représentée, à savoir le complexe magnésiate de lithium. Cependant est-ce bien l'espèce majoritaire ? De plus, dans le cas de la génération *in-situ* d'une molécule de LiCl, nous ne connaissons pas l'implication de LiCl dans la formation du complexe. Est-il coordonné au magnésiate ? Est-il libre en solution solvaté avec le THF sous la forme $\text{Li}^+(\text{THF})_x\text{Cl}^-$? Comme mentionné dans le chapitre 1,^{103,106,107} LiCl est bien connu pour coordiner les espèces organométalliques et jouer un rôle primordial dans la réactivité de ces espèces.²⁶⁴

La suite de ce chapitre tente de répondre à ces différentes questions pour chacune des méthodes envisagées et ce, pour les deux ligands (*rac*)-BIPHEN et (*rac*)-BINOL.

1. Méthodes A et C (1.0 équivalent de LiCl formé *in-situ*)

➤ Méthode A :

Cette voie de préparation consiste à faire réagir 1.0 équivalent de ligand diol (*rac*)-BIPHEN ou (*rac*)-BINOL (1.0 mmol) dans 10 mL de THF avec 2.0 équivalents de *n*-BuLi ajoutés en goutte à goutte à -10 °C. Au bout de 45 minutes à cette même température, la source de magnésium *n*-BuMgCl (1.0 éq.) est ensuite ajoutée et de nouveau le mélange est laissé sous agitation pendant 45 minutes à la même température (**Schéma 97**).

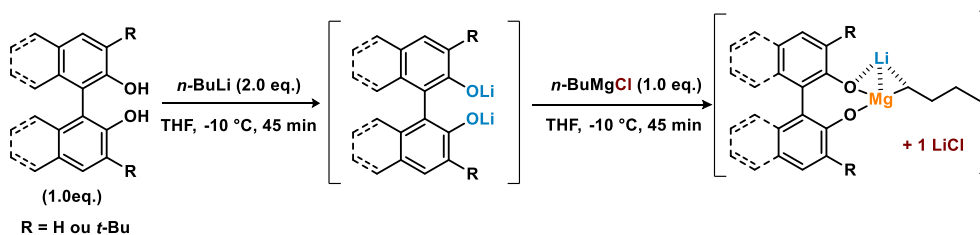


Schéma 97 : Les conditions de préparation du complexe magnésiate de lithium selon méthode A.

A la fin des 45 minutes, le THF est évaporé sous vide pendant environ 1 h à TA. La poudre obtenue est ensuite dissoute dans le THF-*d*₈ afin de caractériser le complexe par RMN. L'utilisation du *n*-BuMgCl comme source de magnésium selon cette méthode permet de former *in-situ* 1 équivalent de LiCl dans

²⁶⁴ a) Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1624-1654. b) Tchoubar, B.; Loupy, A. "In Salt Effects in Organic and Organometallic Chemistry" *VCH*, New York, **1992**, pp. 1-322. c) Caubere, P. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2317-334. d) Hevia, E.; Mulvey, R. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6448-6450.

le milieu, dont nous n'avons aucune information quant à sa coordination ou non au complexe bimétallique formé ou bien à sa présence sous forme de sel solvaté libre dans le THF.

➤ **Méthode C :**

Cette voie de préparation consiste à faire réagir 1.0 équivalent de *n*-BuMgCl (1.0 mmol) avec 2.0 équivalents de *n*-BuLi (2.0 mmol) dans 4 mL de THF à -10 °C pendant 15 min pour former le complexe tributylmagnésiate de lithium en présence de 1.0 équivalent de LiCl, formé *in-situ*, non associé à un ligand. Ensuite la ligand diol (*rac*)-BIPHEN ou (*rac*)-BINOL (1.0 mmol) dans 6 mL de THF est ajouté en goutte à goutte à -10 °C et le mélange est laissé sous agitation à -10 °C pendant 45 minutes (**Schéma 98**).

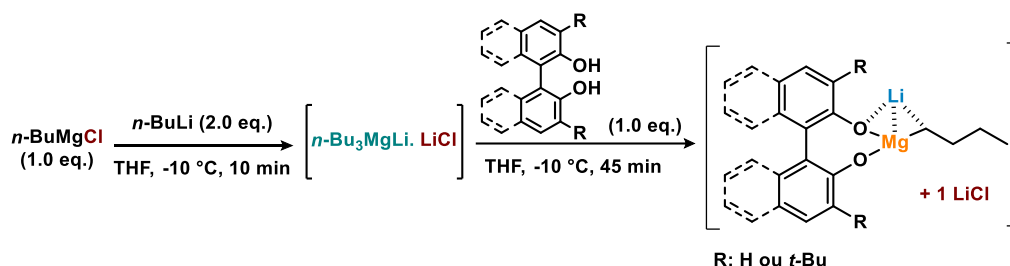


Schéma 98 : Les conditions de préparation du complexe magnésiate de lithium selon la méthode C.

A la fin des 45 minutes, le THF est évaporé sous vide pendant environ 1 h à TA. La poudre obtenue est ensuite dissoute dans le THF-*d*₈ afin de caractériser le complexe par RMN. L'utilisation du *n*-BuMgCl comme source de magnésium durant cette méthode permet de former le complexe bimétallique dans le milieu en plus de 1.0 équivalent de LiCl formé *in-situ*.

L'analyse du spectre RMN ¹H de l'intermédiaire [*n*-Bu₃MgLi.LiCl] permet de situer les signaux des chaînes butyles de cette espèce afin de les comparer avec le spectre après association avec le ligand. Le signal du CH₂ en α du magnésium est alors un triplet situé à -0.82 ppm (**Figure 41**).

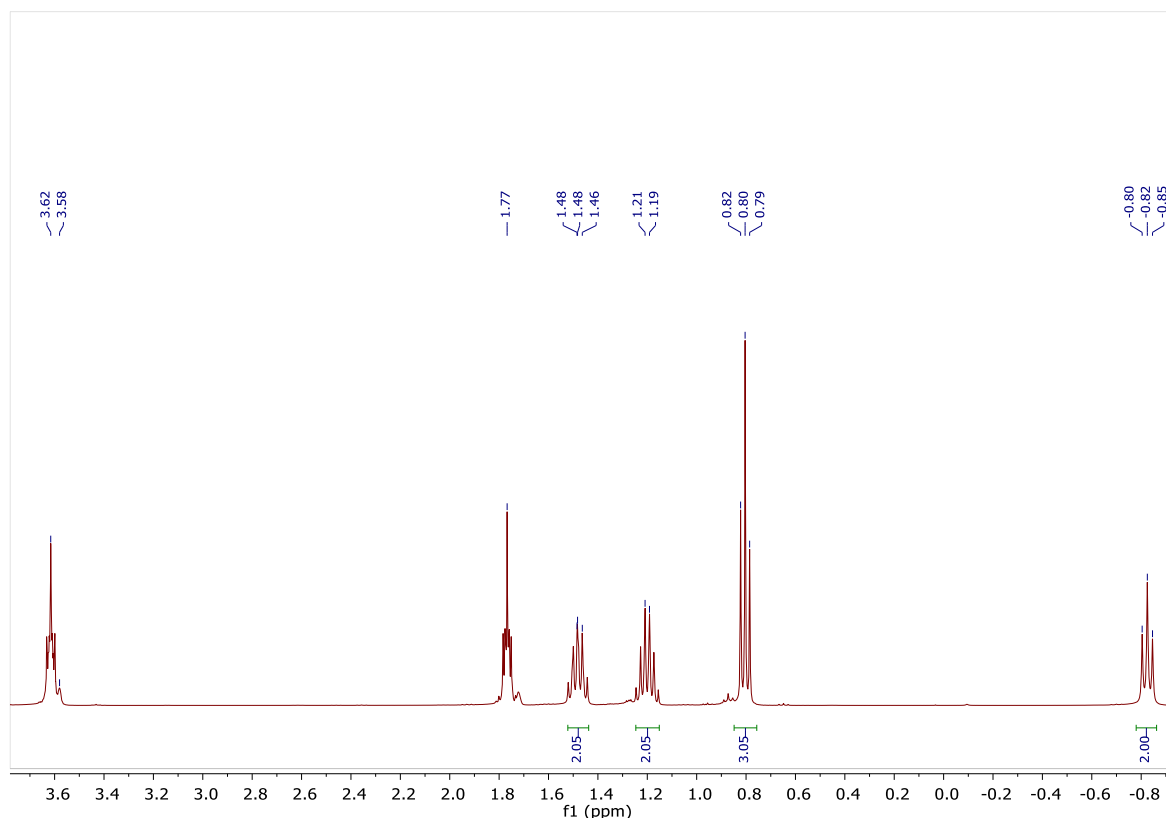


Figure 41 : Spectre RMN ^1H (dans $\text{THF-}d_8$) de l'espèce intermédiaire $[\textit{n}\text{-Bu}_3\text{MgLi.LiCl}]$.

1.1. Méthode A - résultats avec le (*rac*)-BIPHEN

Le complexe magnésiate associé au (*rac*)-BIPHEN, formé suivant la méthode A, a déjà été rapporté par notre équipe en 2021 et est présenté à des fins de comparaison avec les autres méthodes.^{137b} L'analyse du spectre RMN ^1H fait apparaître très clairement la présence d'une seule espèce en solution qui contient les signaux de la chaîne *n*-butyle, notamment avec deux multiplets blindés vers -0.77 et -0.98 ppm intégrant pour deux protons qui correspondent au signal du CH_2 en α du Mg de la chaîne *n*-butyle (Figure 43). De plus dans la partie aromatique, deux singulets ont été observés à 6.82 et 6.79 ppm correspondant aux deux protons aromatiques du (*rac*)-BIPHEN indiquant que les deux noyaux phényles ne sont pas équivalents comme attendu. En effet, un noyau phénolique ici est lié au Mg et impliqué dans une coordination avec Li alors que l'autre est seulement lié au Mg. Cependant, la méthode A génère *in-situ* une molécule de LiCl et les RMN ^1H et même ^7Li ne permettent pas à elles seules de connaître son implication. Ainsi une RMN DOSY ^1H , en présence d'un étalon interne le tétraméthylsilane (TMS), a été effectuée afin d'estimer le poids moléculaire de l'espèce formée et ainsi obtenir des informations structurales supplémentaires.

L'analyse suggère que le poids moléculaire de l'espèce qui contient le [(BIPHEN)BuMgLi] est d'environ 665 g.mol⁻¹. La masse moléculaire d'une structure sans THF et sans LiCl devrait être de 441 g.mol⁻¹ et celle d'une structure sans THF avec LiCl de 483 g.mol⁻¹. Il s'avère donc que trois complexes sont possibles : *i*) [(BIPHEN)BuMgLi] + 3 THF, *ii*) [(BIPHEN)BuMgLi₂Cl] + 2 THF ou *iii*) [(BIPHEN)BuMgLi₂Cl] + 3 THF (**Tableau 9**).

Tableau 9 : Détermination du poids moléculaire du complexe de magnésiate dans le THF-*d*₈ par ECC-DSE (la précision de l'ECC-DSE est de l'ordre de $\pm 9\%$).^{258,259b}

Espèces Possibles	Espèce + 1 THF		Espèce + 2 THF		Espèce + 3 THF		Espèce + 4 THF	
	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)
[(BIPHEN)BuMgLi] 440.88	512.99	-23	585.09	-12	657.20	-1	729.31	10
[(BIPHEN)BuMgLi ₂ Cl] 483.27	555.38	-16	627.48	-6	699.59	5	771.70	16

En parallèle, une étude consistant à étudier l'influence du LiCl a été menée et a montré que sans LiCl le complexe magnésiate n'est plus actif. Le détail de cette analyse n'est pas présenté ici.

Ainsi en combinant ces résultats, il a été suggéré que, pour la méthode A, une seule espèce existe en solution : il s'agit du complexe magnésiate [(BIPHEN)BuMgLi] coordonné à deux ou trois molécules de THF, plus une molécule de LiCl ce qui suggère une espèce active de structure [(BIPHEN)BuMgLi(THF)_x Li⁺Cl⁻] (**Figure 42**).

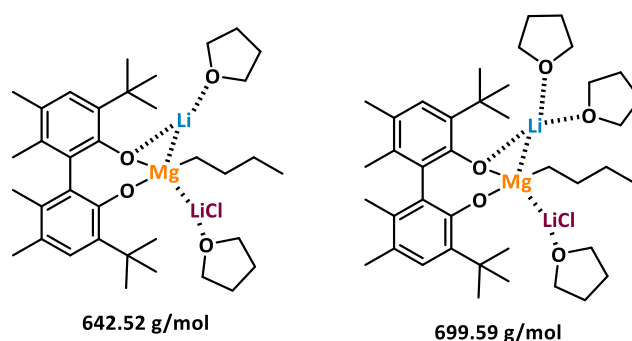


Figure 42 : Structures les plus probables du complexe [(BIPHEN)BuMgLi(THF)_x Li⁺Cl⁻].

Afin de discriminer les deux structures obtenues avec la RMN DOSY ¹H (**Figure 44**), plusieurs essais de cristallisation dans différents solvants (toluène, pentane, THF, benzène et *n*-hexane) ont été effectués, malheureusement, aucune cellule cristalline n'a été isolée pour effectuer une analyse en DRX.

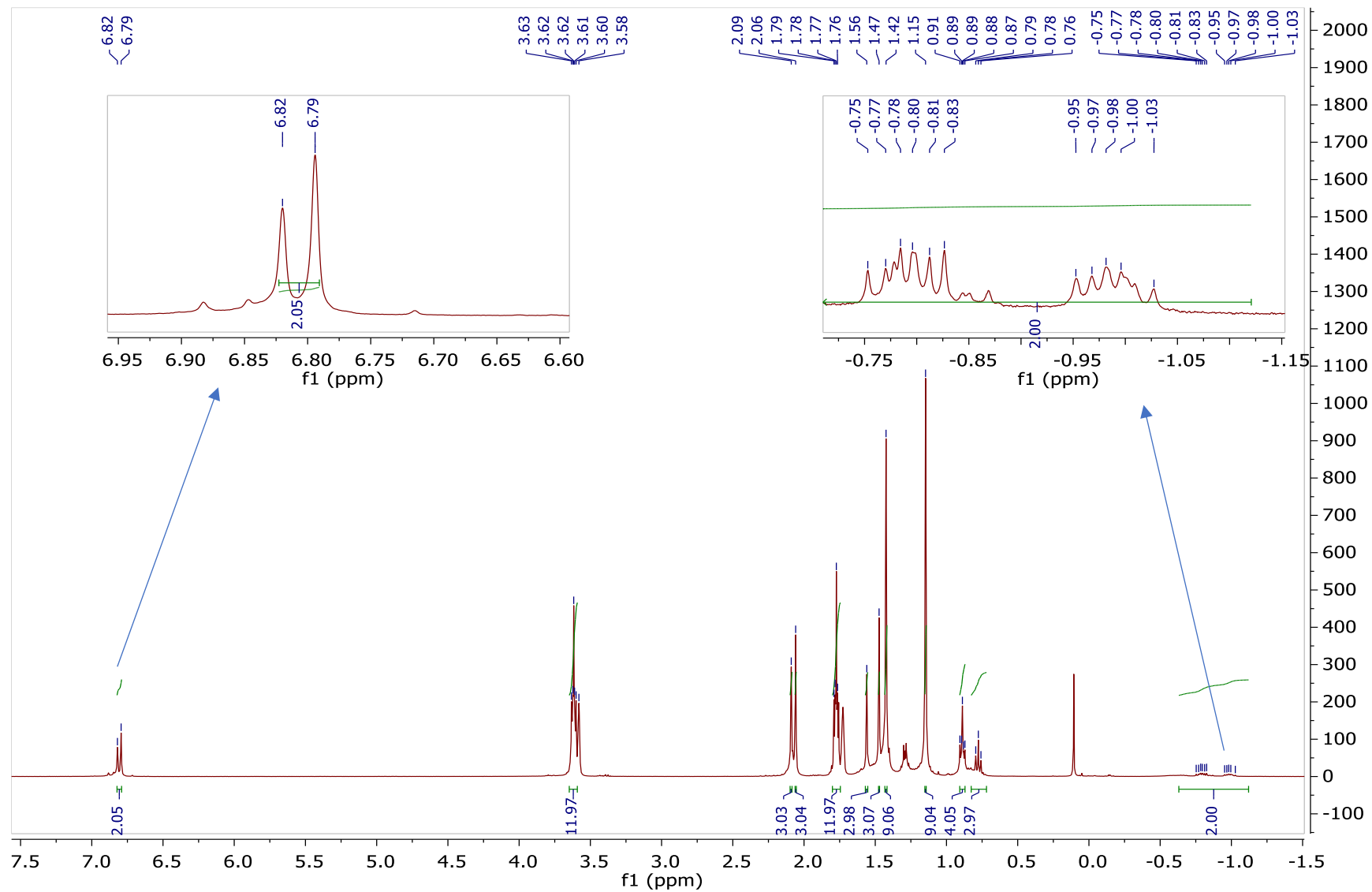


Figure 43 : Spectre RMN ^1H (dans THF-d_8) du complexe magnésiate de lithium formé suivant la méthode de préparation A.

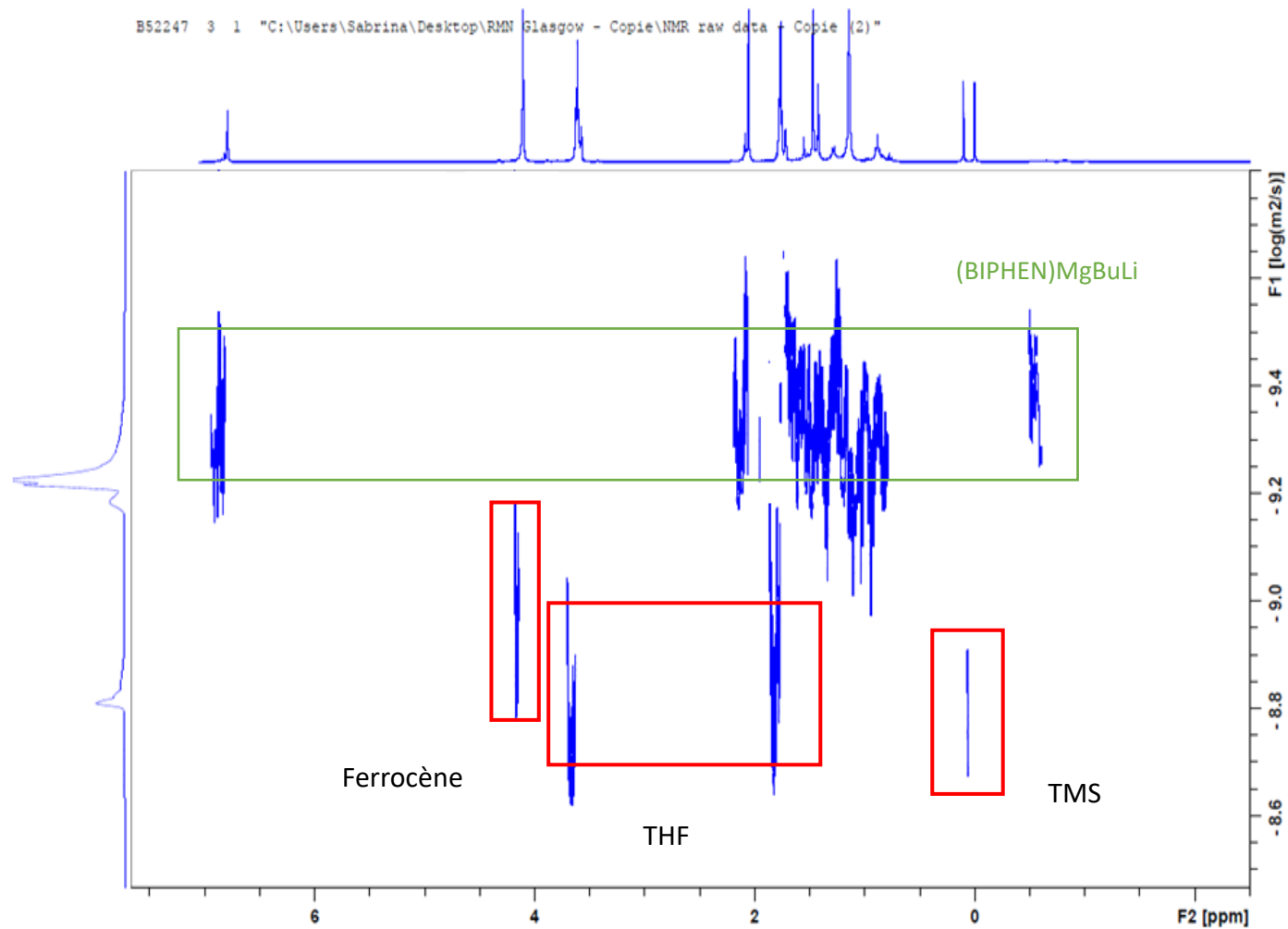


Figure 44 : Spectre RMN DOSY ^1H (dans $\text{THF-}d_8$) du complexe magnésiate de lithium formé suivant la méthode de préparation A.

1.2. Méthode C - résultats avec le (*rac*)-BIPHEN

Après l'analyse des spectres RMN ^1H (**Figure 49**) et DOSY ^1H (**Figure 50**), nous avons constaté la présence de trois espèces différentes :

- * étoile jaune : espèce majoritaire : une espèce portant des protons aromatiques et protons alkyles sous forme de singulets ;
- * étoile verte : une espèce portant une chaîne *n*-butyle associée à des protons aromatiques qui pourrait correspondre à l'espèce complexe magnésiate de lithium souhaitée ;
- * étoile bleue : une espèce portant une chaîne *n*-butyle non associée à des protons aromatiques et un signal de CH_2 à -0.66 ppm sous forme d'un triplet correspondant donc à un CH_2 en α d'un Mg.

✓ Espèce (* étoile jaune) : espèce majoritaire

Cette espèce porte des protons aromatiques (6.79 ppm) et protons alkyles sous forme de singulets (2.05, 1.47 et 1.14 ppm) (**Figure 49**). L'analyse suggère que le poids moléculaire de cette espèce est d'environ 907 g.mol^{-1} . Du fait de ce poids moléculaire relativement élevé et la présence uniquement de protons aromatiques et alkyles sous forme singulets, il est probable que nous soyons en présence d'une espèce dimérique de ce type (**Figure 45**) :

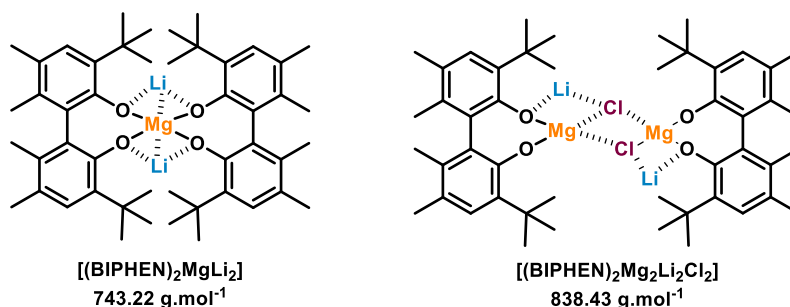


Figure 45 : Structures dimériques possibles du BIPHEN.

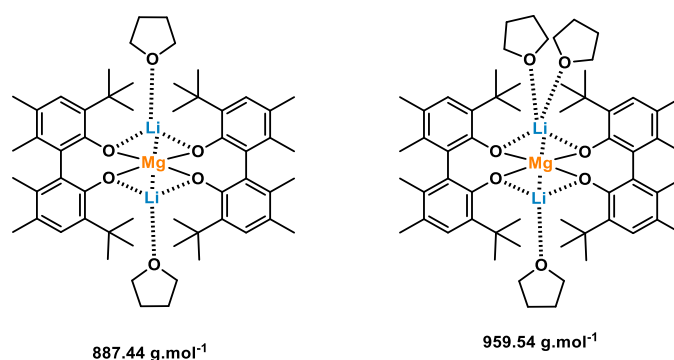
La masse moléculaire de cette structure sans THF devrait être de $743.22 \text{ g.mol}^{-1}$. Ainsi, il s'avère donc que trois complexes sont possibles : *i*) $[(\text{BIPHEN})_2\text{MgLi}_2] + 2 \text{ THF}$, *ii*) $[(\text{BIPHEN})_2\text{MgLi}_2] + 3 \text{ THF}$ ou *iii*) $[(\text{BIPHEN})_2\text{Mg}_2\text{Li}_2\text{Cl}_2] + 1 \text{ THF}$ (**Tableau 10**).

Tableau 10 : Détermination du poids moléculaire des espèces dimériques dans le THF- d_8 par ECC-DSE (la précision de l'ECC-DSE est de l'ordre de $< \pm 9\%$).^{258,259b}

Espèces Possibles MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	Espèce + 1 THF		Espèce + 2 THF		Espèce + 3 THF		Espèce + 4 THF	
	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)
[(BIPHEN) ₂ MgLi ₂] 743.22	815.33	-10	887.44	-2	959.54	6	1031.65	14
[(BIPHEN) ₂ Mg ₂ Li ₂ Cl ₂] 853.46	925.57	-7	997.68	10	1069.79	18	1141.90	26

Pour une espèce portant de nombreux atomes capables de coordonner le THF, il est peu probable qu'une seule molécule de THF soit impliquée dans sa structure, sachant en plus que la précision du poids moléculaire estimé par cette méthode est à une molécule de THF près (± 1 THF).

Ainsi, il a été suggéré que deux ou trois molécules de THF soient coordonnées au dimère [(BIPHEN)₂MgLi₂] (* étoile jaune) selon l'ECC-DSE.

**Figure 46** : Structures les plus probables du dimère [(BIPHEN)₂MgLi₂] selon la méthode C.

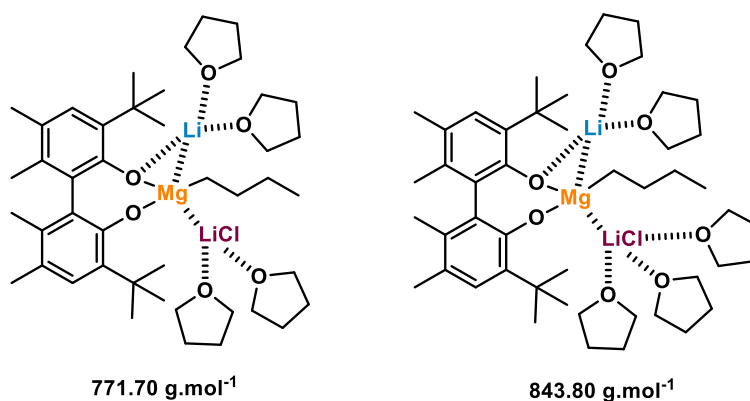
✓ Espèce (* étoile verte) :

L'analyse suggère que le poids moléculaire de cette espèce est d'environ 778 g.mol⁻¹. Elle comporte une chaîne *n*-butyle où un CH₂ est en α du Mg (-0.855 ppm) associée à des protons aromatiques (deux singulets à 6.85 et 6.88 ppm) qui pourraient correspondre à l'espèce complexe magnésiate de lithium souhaité. Tout comme pour la méthode de préparation A, une molécule de LiCl est libérée lors de la synthèse, ainsi les deux espèces complexes magnésiates de lithium possibles sont les mêmes que pour la méthode A à savoir [(BIPHEN)BuMgLi] et [(BIPHEN)BuMgLi.LiCl] (**Tableau 11**).

Tableau 11 : Détermination du poids moléculaire du complexe de magnésiate dans le THF-*d*₈ par ECC-DSE (la précision de l'ECC-DSE est de l'ordre de $\pm 9\%$).^{258,259b}

Espèces Possibles	Espèce + 2 THF		Espèce + 3 THF		Espèce + 4 THF		Espèce + 5 THF	
	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)
[(BIPHEN)BuMgLi] 440.88	585.10	-27	657.21	-18	729.32	-9	801.41	0
[(BIPHEN)BuMgLi₂Cl] 483.27	627.4	-21	699.60	-12	771.70	-3	843.80	6

Ainsi, il s'avère donc que trois complexes sont possibles : *i*) [(BIPHEN)BuMgLi] + 5 THF, *ii*) [(BIPHEN)BuMgLi₂Cl] + 4 THF ou *iii*) [(BIPHEN)BuMgLi₂Cl] + 5 THF (**Tableau 11**). Par comparaison avec les résultats obtenus *via* la méthode A, il est raisonnable d'envisager la formation de l'espèce de structure [(BIPHEN)BuMgLi(THF)_xLi⁺Cl⁻] avec $x = 4/5$. De plus en ce qui concerne les résultats obtenus pour [(BIPHEN)BuMgLi], le fait que seule la structure comportant 5 THF soit possible ne penche pas en faveur de sa formation. En effet, il est quelque peu compliqué de coordonner 5 molécules de THF sur une telle structure.

**Figure 47** : Structures les plus probables du complexe [(BIPHEN)BuMgLi] (THF)_xLi⁺Cl⁻.

✓ Espèce (* étoile bleue) :

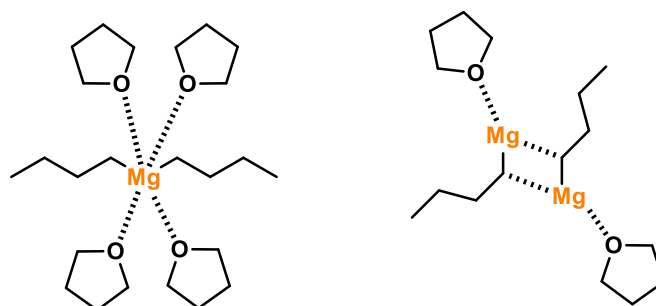
L'analyse suggère que le poids moléculaire de cette espèce est d'environ 425 g.mol⁻¹. Elle comporte une chaîne *n*-butyle non associée à des protons aromatiques et un signal de CH₂ à -0.66 ppm sous forme d'un triplet correspondant donc au CH₂ en α d'un Mg.

L'espèce intermédiaire [*n*-Bu₃MgLi.LiCl] voit son CH₂ en α du Mg sous la forme d'un triplet mais à -0.82 ppm (**Figure 41**) alors que l'espèce *n*-Bu₂Mg (commercial) le voit entre -0.64 et -0.68 ppm (le spectre de *n*-Bu₂Mg dans le THF-*d*₈ est joint en partie expérimentale). Nous pouvons ainsi supposer que nous sommes en présence d'une espèce de type *n*-Bu₂Mg ou son dimère associé [*n*-Bu₄Mg₂].

Tableau 12 : Détermination du poids moléculaire de l'espèce de type « *n*-Bu₂Mg » dans le THF-*d*₈ par ECC-DSE (la précision de l'ECC-DSE est de l'ordre de $\pm 9\%$).^{258,259b}

Espèces Possibles	Espèce + 1 THF		Espèce + 2 THF		Espèce + 3 THF		Espèce + 4 THF	
	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)
Bu₂Mg 138.54	210.65	-50	282.76	-33	354.87	-17	426.98	0
Bu₄Mg₂ 277.07	349.18	-18	421.29	-1	493.40	16	565.51	33

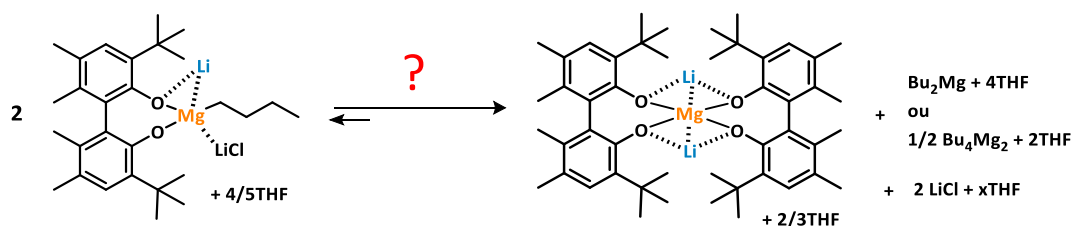
Ainsi, il s'avère donc que deux complexes sont possibles : *i*) *n*-Bu₂Mg + 4THF et *ii*) *n*-Bu₄Mg₂ + 2THF.


Figure 48 : Structures les plus probables de l'espèce du type « *n*-Bu₂Mg ».

En conclusion pour la méthode C, trois espèces différentes ont été formées et coexistent en solution :

- ✓ * étoile jaune : l'espèce majoritaire correspondant au dimère du BIPHEN : [(BIPHEN)₂MgLi₂] + 2/3 THF ;
- ✓ * étoile verte : l'espèce magnésiate de lithium [(BIPHEN)BuMgLi(THF)_xLi⁺Cl⁻] avec x = 4/5 ;
- ✓ * étoile bleue : une espèce de type « *n*-Bu₂Mg » sous forme *n*-Bu₂Mg + 4THF ou sous sa forme dimère *n*-Bu₄Mg₂ + 2THF.

L'équilibre chimique associé, fortement déplacé vers la formation du dimère, est le suivant :


Schéma 99 : Equilibre de formation du complexe [(BIPHEN)MgBuLi.LiCl] selon la voie de préparation C.

Des tests de cristallisation dans divers solvants ont également été effectués afin de déterminer la structure solide par DRX des espèces formées par cette voie de préparation, malheureusement aucun monocristal n'est obtenu.

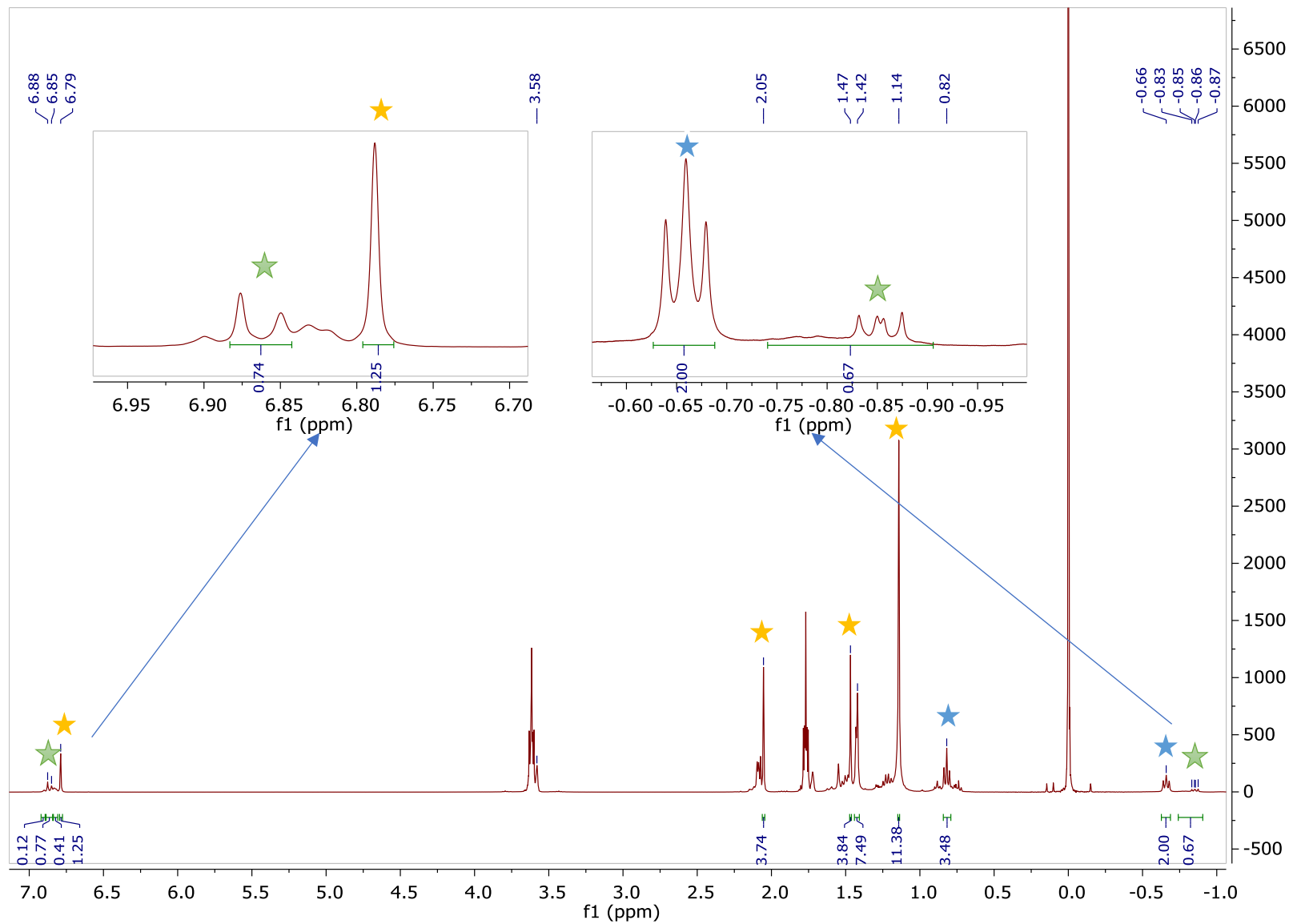


Figure 49 : Spectre RMN ^1H (dans THF-d_8) des espèces formées en utilisant la méthode de préparation C.

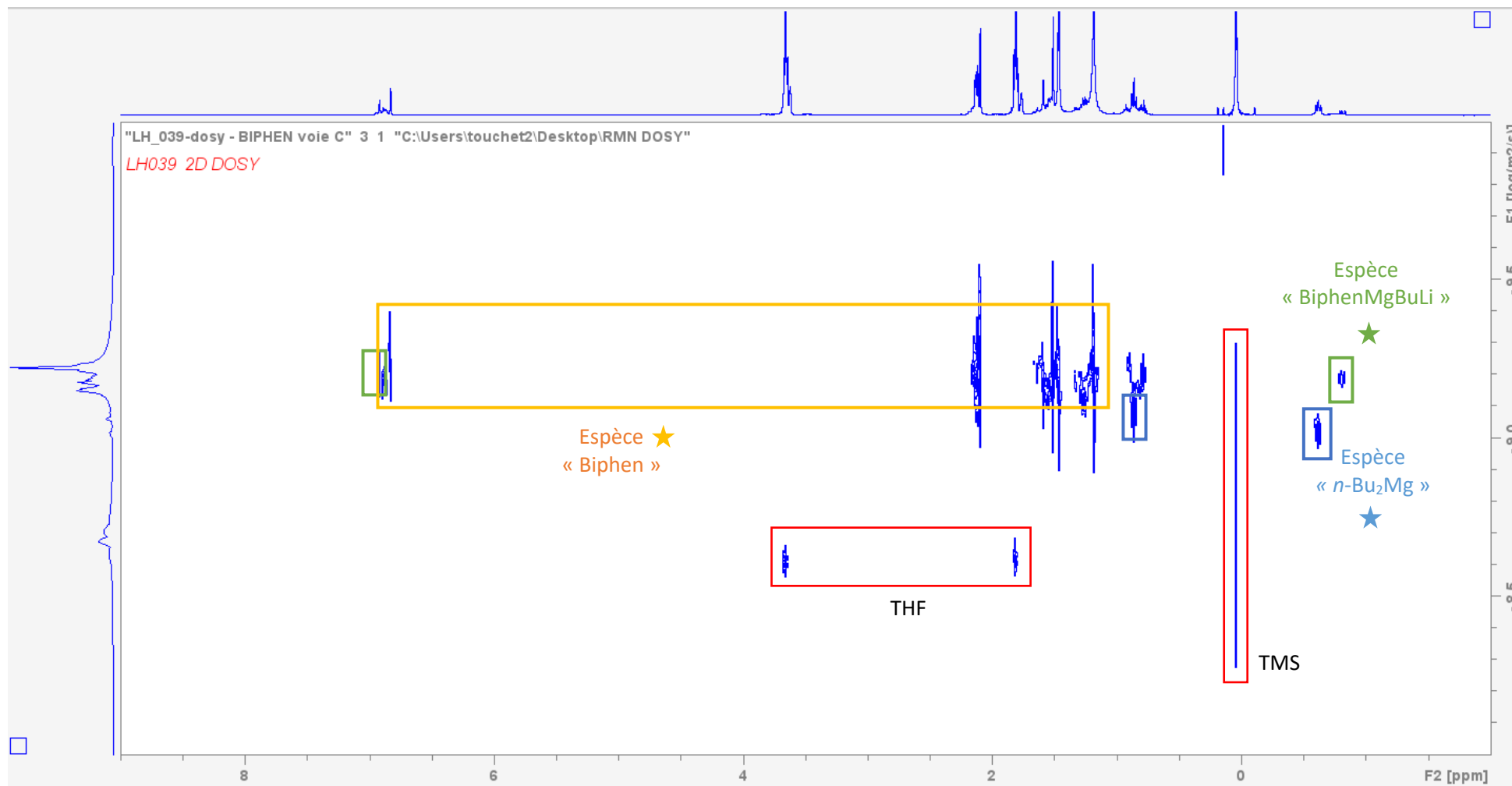


Figure 50 : Spectre RMN DOSY ¹H (dans THF-*d*₈) des espèces formées suivant la méthode de préparation C.

1.3. Methodes A et C - résultats avec le (*rac*)-BINOL

L'analyse des spectres RMN ^1H (**Figure 56** pour la méthode A et **Figure 57** pour la méthode C) et DOSY ^1H (**Figure 58** pour la méthode A et pour la méthode C **Figure 59**), des espèces formées selon les deux voies de synthèse A et C avec le (*rac*)-BINOL, a permis d'observer une similarité complète des espèces formées (**Figure 55**) :

- * étoile jaune : une espèce portant seulement des protons aromatiques ;
- * étoile vert : une espèce portant une chaîne butyle associée à des protons aromatiques qui pourrait correspondre à l'espèce complexe magnésiate de lithium souhaitée ;
- * étoile bleue : une espèce portant une chaîne *n*-butyle non associée à des protons aromatiques et un signal de CH_2 à -0.66 ppm sous forme d'un triplet correspondant donc à un CH_2 en α d'un Mg.

✓ Espèce * étoile jaune :

L'analyse suggère que le poids moléculaire de cette espèce est d'environ $981 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Du fait de ce poids moléculaire relativement élevé et la présence uniquement de protons aromatiques (dont 2 doublets à 7.47 et 7.55 ppm ainsi que des signaux à 6.93-6.83 ppm), il est probable que nous soyons en présence d'une espèce dimérique de ce type (**Figure 51**) :

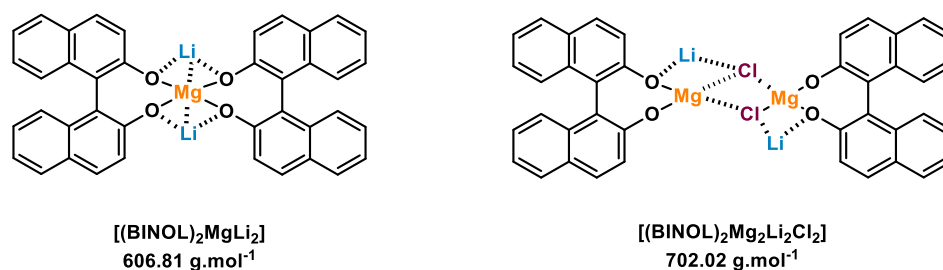
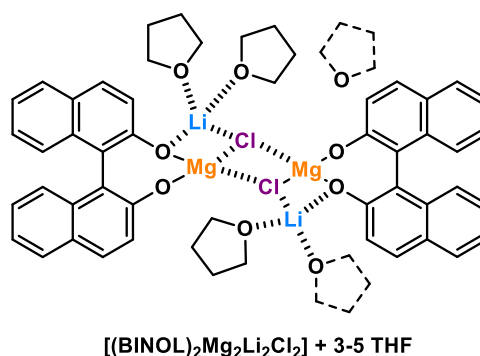


Figure 51 : Structures dimériques possibles du BINOL.

Tableau 13 : Détermination du poids moléculaire du dimère du BINOL dans le THF- d_8 par ECC-DSE (la précision de l'ECC-DSE est de l'ordre de $< \pm 9\%$).^{258,259b}

Espèces Possibles MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	Espèce + 2 THF		Espèce + 3 THF		Espèce + 4 THF	
	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)
[(BINOL) ₂ MgLi ₂] 606.80	751.03	-23	823.13	-16	895.24	-9
[(BINOL) ₂ Mg ₂ Li ₂ Cl ₂] 702.02	846.23	-14	918.34	-6	990.46	1
Espèces Possibles MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	Espèce + 5 THF		Espèce + 6 THF		Espèce + 7 THF	
	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)
[(BINOL) ₂ MgLi ₂] 606.80	967.35	-1	1039.46	6	1111.56	13
[(BINOL) ₂ Mg ₂ Li ₂ Cl ₂] 702.02	1062.55	8	1134.66	16	1206.77	23

Ainsi, il s'avère donc que cinq complexes sont possibles : *i*) [(BINOL)₂MgLi₂] + 5 THF, *ii*) [(BINOL)₂MgLi₂] + 6 THF, *iii*) [(BINOL)₂Mg₂Li₂Cl₂] + 3 THF, *iv*) [(BINOL)₂Mg₂Li₂Cl₂] + 4 THF ou *v*) [(BINOL)₂Mg₂Li₂Cl₂] + 5 THF (**Tableau 13**). Néanmoins, il semble peu raisonnable d'avoir autant de THF coordonnés sur [(BINOL)₂MgLi₂]. Ainsi la structure la plus probable serait le [(BINOL)₂Mg₂Li₂Cl₂] avec 3-5 THF (**Figure 52**) :


Figure 52 : Structures les plus probables du dimère [(BINOL)₂Mg₂Li₂Cl₂] + 3/5 THF.

✓ Espèce (point vert) :

Le poids moléculaire de cette espèce a été estimé à environ 1163 g.mol⁻¹. Elle comporte une chaîne *n*-butyle où un CH₂ est en α du Mg (entre -0.50 et -0.95 ppm) associée à des protons aromatiques (notamment doublet à 7.73, 7.31 et 5.86 ppm) et pourrait correspondre à l'espèce complexe magnésiate de lithium souhaitée. Rappelons ici qu'une molécule de LiCl est libérée lors de la synthèse.

Cependant après de nombreuses tentatives d'identification de structures pour trouver une correspondance, il s'avère qu'il nous a été impossible d'écrire un monomère du type $[(\text{BINOL})\text{BuMgLi}]$, avec ou sans LiCl, complexé avec des molécules de THF, c'est raisonnablement impossible vu le poids moléculaire estimé pour cet espèce (**Tableau 14**).

Tableau 14 : Détermination du poids moléculaire du complexe de magnésiate dans le THF- d_8 par ECC-DSE (la précision de l'ECC-DSE est de l'ordre de $< \pm 9\%$).^{258,259b}

Espèces Possibles	Espèce + 3 THF		Espèce + 4 THF		Espèce + 5 THF		Espèce + 6 THF	
	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)
$[(\text{BINOL})_2\text{Bu}_2\text{Mg}_2\text{Li}_4\text{Cl}_2]$	1046.4	-10	1118.51	-4	1190.67	2	1262.77	9

Ainsi la seule possibilité que nous ayons trouvée est une espèce magnésiate de lithium sous la forme d'un dimère contenant LiCl solvaté avec 4, 5 ou 6 molécules de THF (**Figure 53**) :

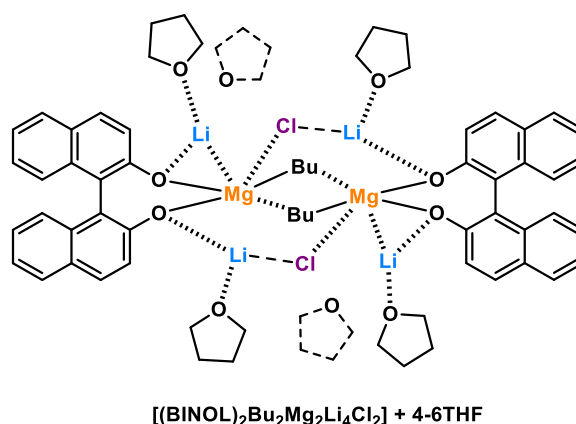


Figure 53 : Structure proposée du complexe magnésiate de lithium formé dans le cas du (*rac*)-BINOL selon les deux méthodes A et C.

Contrairement au complexe magnésiate de lithium avec le (*rac*)-BIPHEN, qui n'a été observé que sous forme de monomère, celui avec le (*rac*)-BINOL semble se présenter exclusivement sous la forme d'un dimère. Cette différence pourrait s'expliquer par l'absence de substituants sur le bicyclic aromatique. En effet la présence du *tert*-butyle, dans le cas du BIPHEN, pourrait empêcher stériquement la formation du dimère.

✓ Espèce (* étoile bleue) :

L'analyse suggère que le poids moléculaire de cette espèce est d'environ 487 g.mol⁻¹. Elle comporte une chaîne *n*-butyle (-0.66, 0.83, 1.22 et 1.51 ppm) non associée à des protons aromatiques avec un signal de CH₂ à -0.66 ppm sous forme d'un triplet correspondant donc à un CH₂ en α d'un Mg.

L'espèce intermédiaire [*n*-Bu₃MgLi.LiCl] voit son CH₂ en α du Mg sous la forme d'un triplet mais à -0.82 ppm alors que l'espèce *n*-Bu₂Mg (commercial) le voit entre -0.64 et -0.68 ppm. Nous pouvons ainsi supposer que nous sommes en présence d'une espèce de type *n*-Bu₂Mg ou son dimère associé *n*-Bu₄Mg₂ (comme dans le cas du (*rac*)-BIPHEN avec la méthode C).

Tableau 15 : Détermination du poids moléculaire de l'espèce du type « *n*-Bu₂Mg » dans le THF-*d*₈ par ECC-DSE (la précision de l'ECC-DSE est de l'ordre de < ±9 %).^{258,259b}

Espèces Possibles	Espèce + 2 THF		Espèce + 3 THF		Espèce + 4 THF		Espèce + 5 THF	
	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)
Bu₂Mg 138.54	282.75	-42	354.87	-27	426.98	-12	499.09	2
Bu₄Mg₂ 277.07	421.29	-13	493.40	1	565.51	16	637.62	31

Ainsi, il s'avère donc que deux complexes possibles sont : *i*) *n*-Bu₂Mg + 5 THF et *ii*) *n*-Bu₄Mg₂ + 3 THF (**Figure 54**) :

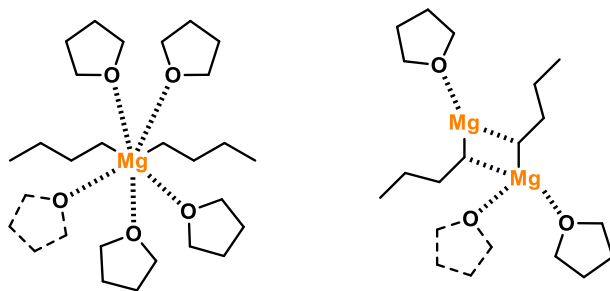


Figure 54 : Structures les plus probables de l'espèce du type « *n*-Bu₂Mg ».

Comme dit précédemment, du fait de la précision du coefficient de diffusion, l'estimation du poids moléculaire est à une molécule de THF près ce qui permet d'envisager ces deux formes malgré une coordination de *n*-Bu₂Mg avec 5 THF qui est peu probable.

En conclusion pour la méthode A et C, trois espèces différentes ont été formées et coexistent en solution :

- ✓ * étoile jaune : l'espèce correspondant au dimère du (*rac*)-BINOL : $[(\text{BINOL})_2\text{Mg}_2\text{Li}_2\text{Cl}_2] + 3\text{-}5$ THF ;
- ✓ * étoile verte : l'espèce magnésiate de lithium $[(\text{BINOL})_2\text{Bu}_2\text{Mg}_2\text{Li}_4\text{Cl}_2] + 4\text{-}6\text{THF}$;
- ✓ * étoile bleue : une espèce de type « *n*-Bu₂Mg » sous forme *n*-Bu₂Mg + 5 THF ou sous sa forme dimère *n*-Bu₄Mg₂ + 3 THF.

L'équilibre chimique associé est le suivant :

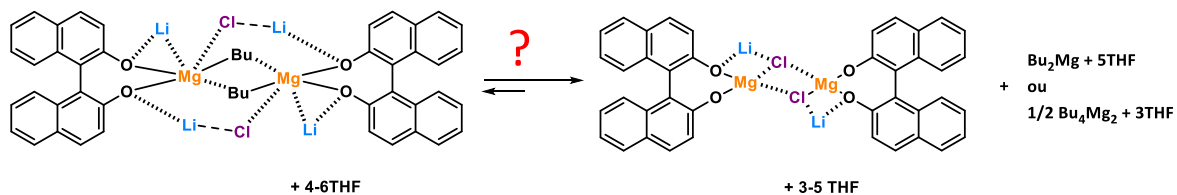


Schéma 100 : Équilibre des espèces en solution obtenues *via* la méthode A et C avec le BINOL.

Des tests de cristallisation dans divers solvants ont également été effectués mais malheureusement aucun monocristal n'a été obtenu.

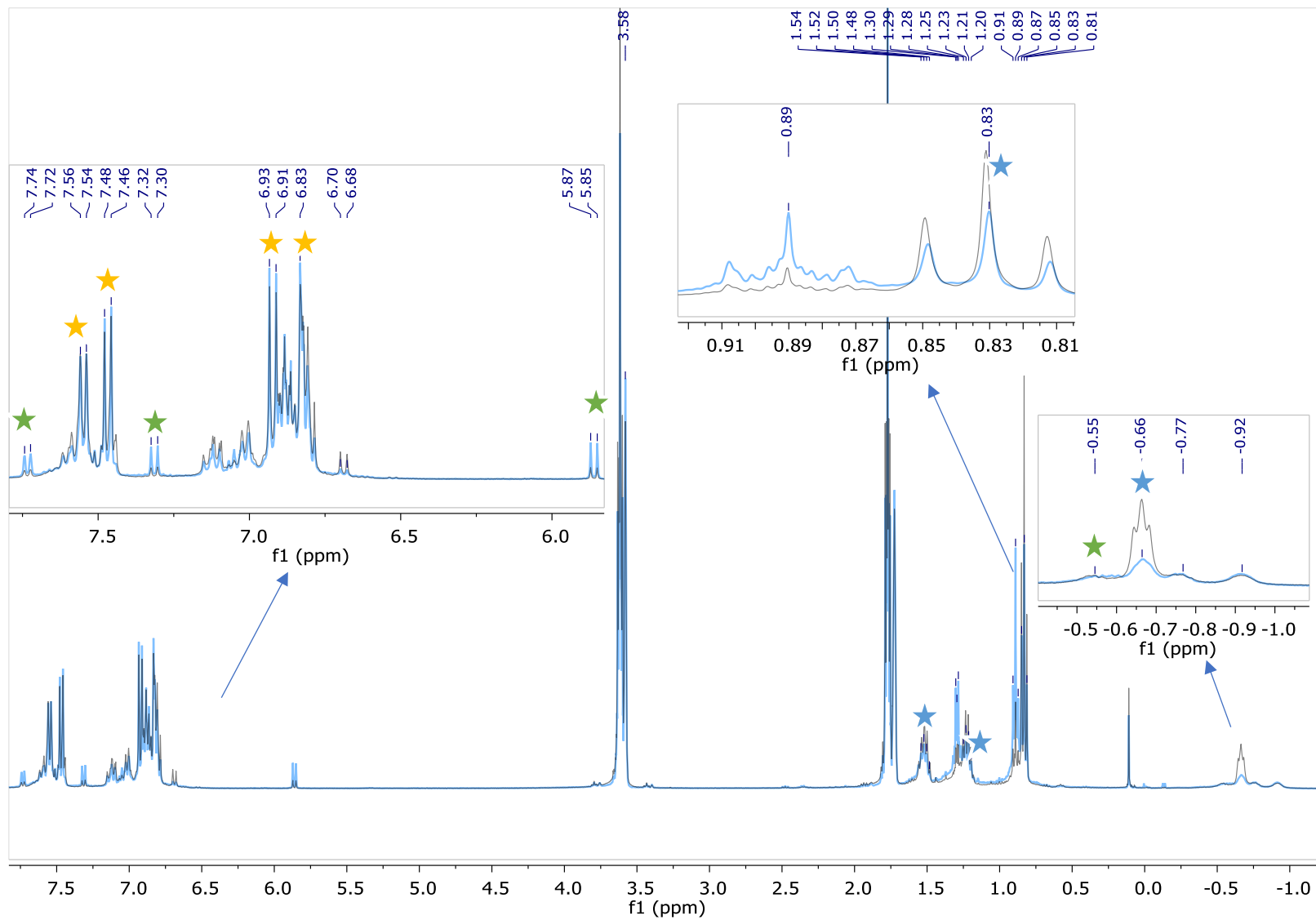


Figure 55 : Superposition des spectres RMN ^1H (dans THF- d_8) des espèces formées suivant la méthode de préparation A (en bleu) et C (en noir).

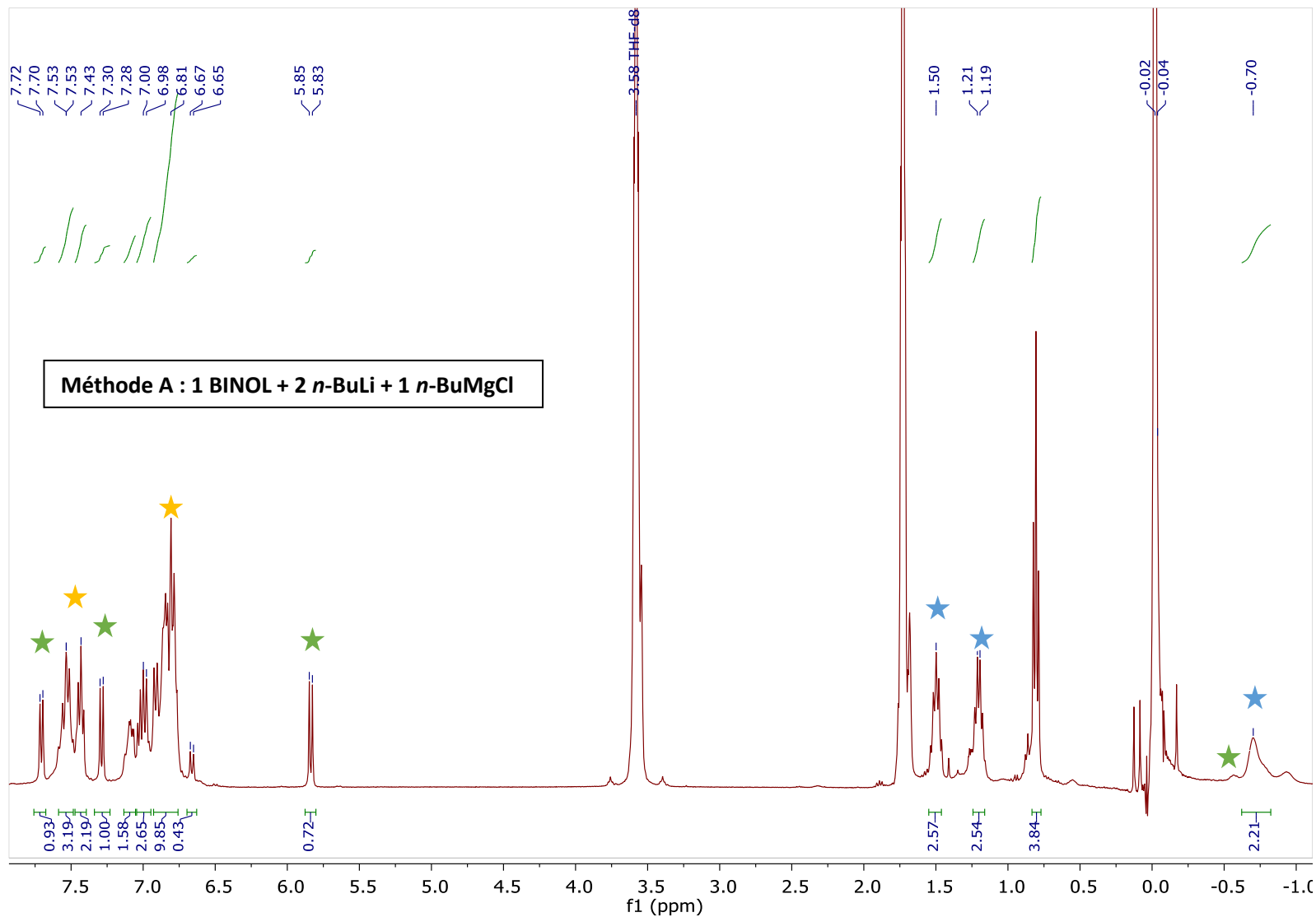


Figure 56: Spectre RMN ^1H (dans THF- d_8) des espèces formées en utilisant la méthode de préparation A.

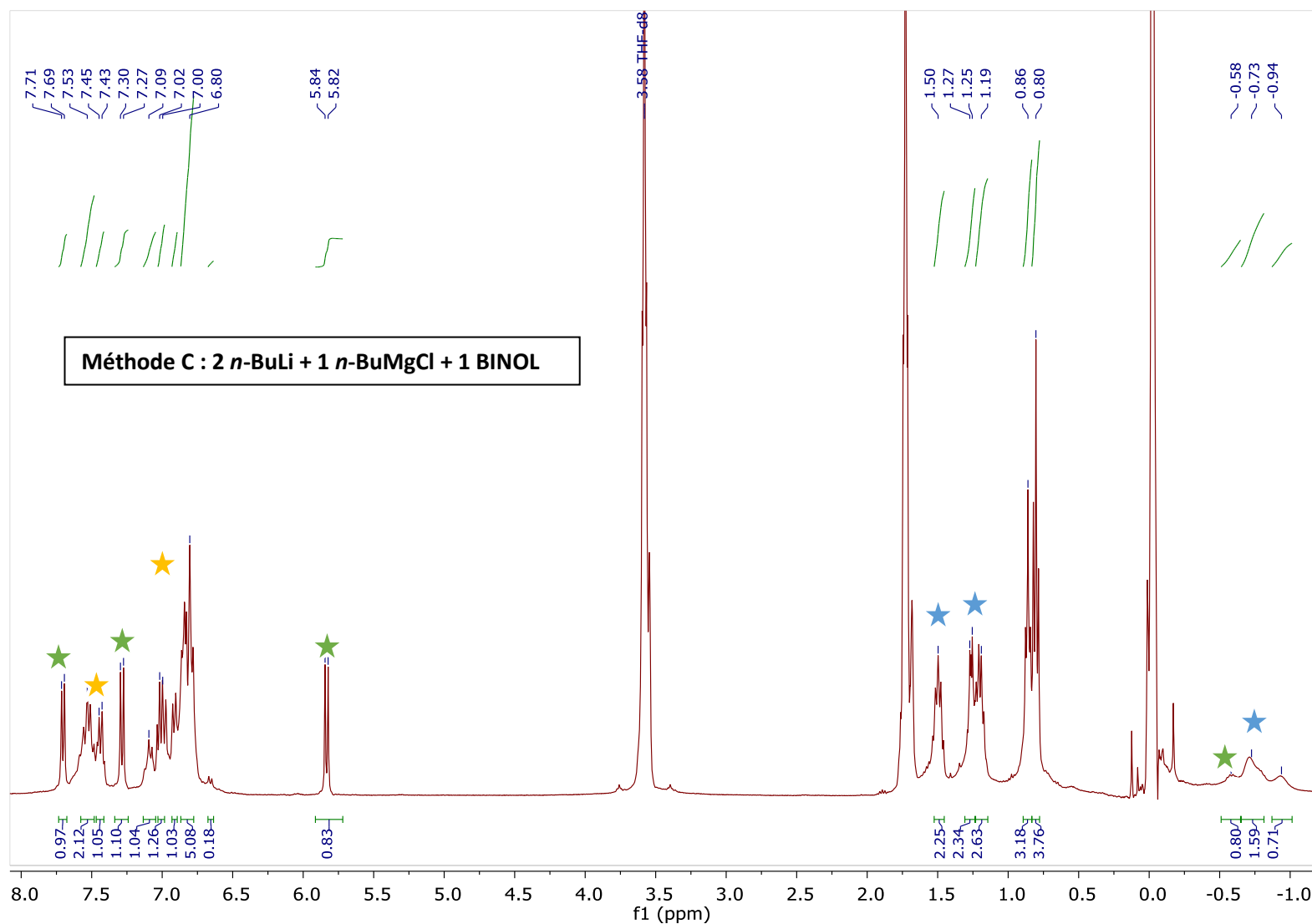


Figure 57 : Spectre RMN ¹H des espèces formées en utilisant la méthode de préparation C.

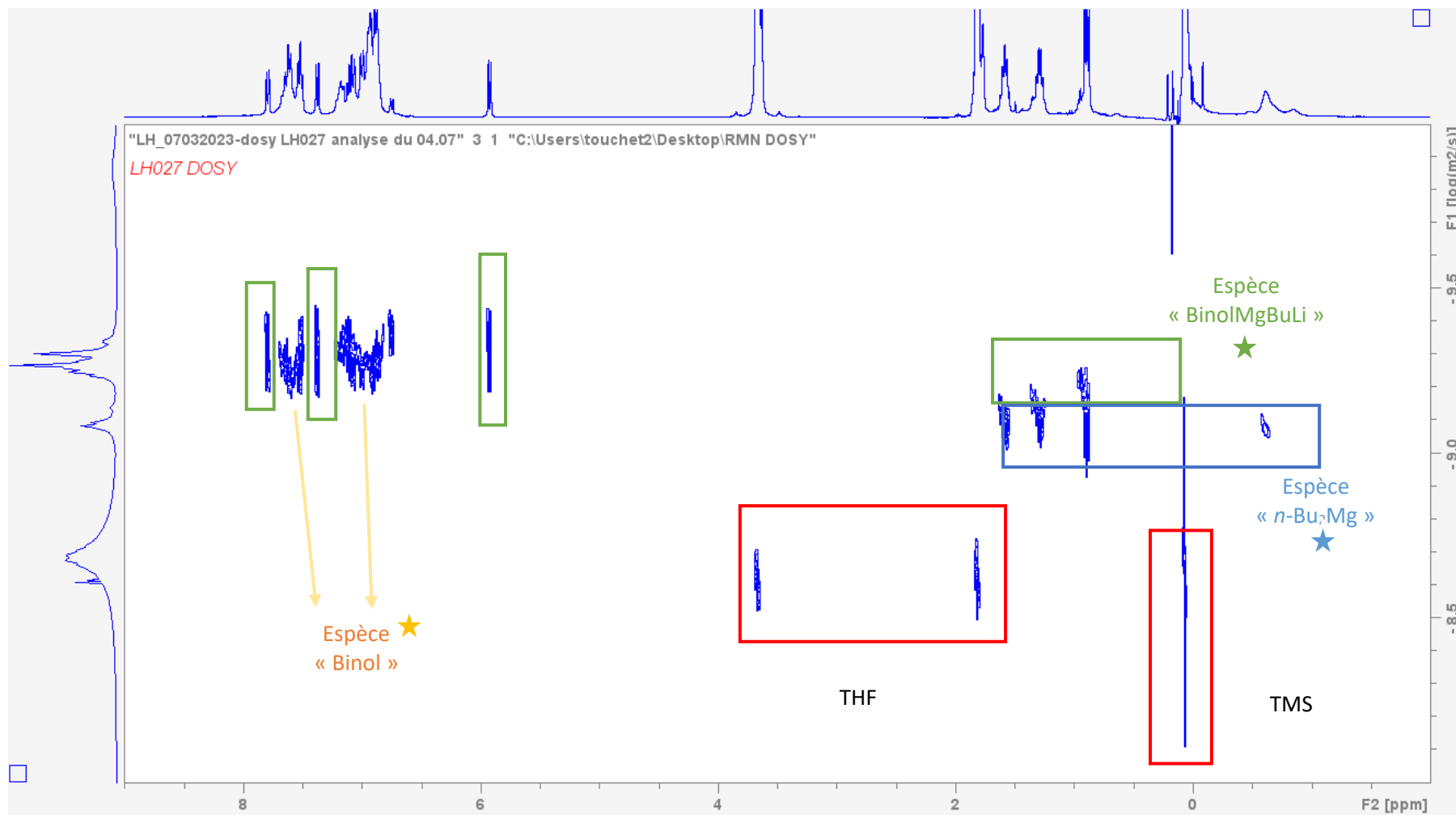


Figure 58 : Spectre RMN DOSY ^1H (dans THF- d_8) des espèces formées suivant la méthode de préparation A.

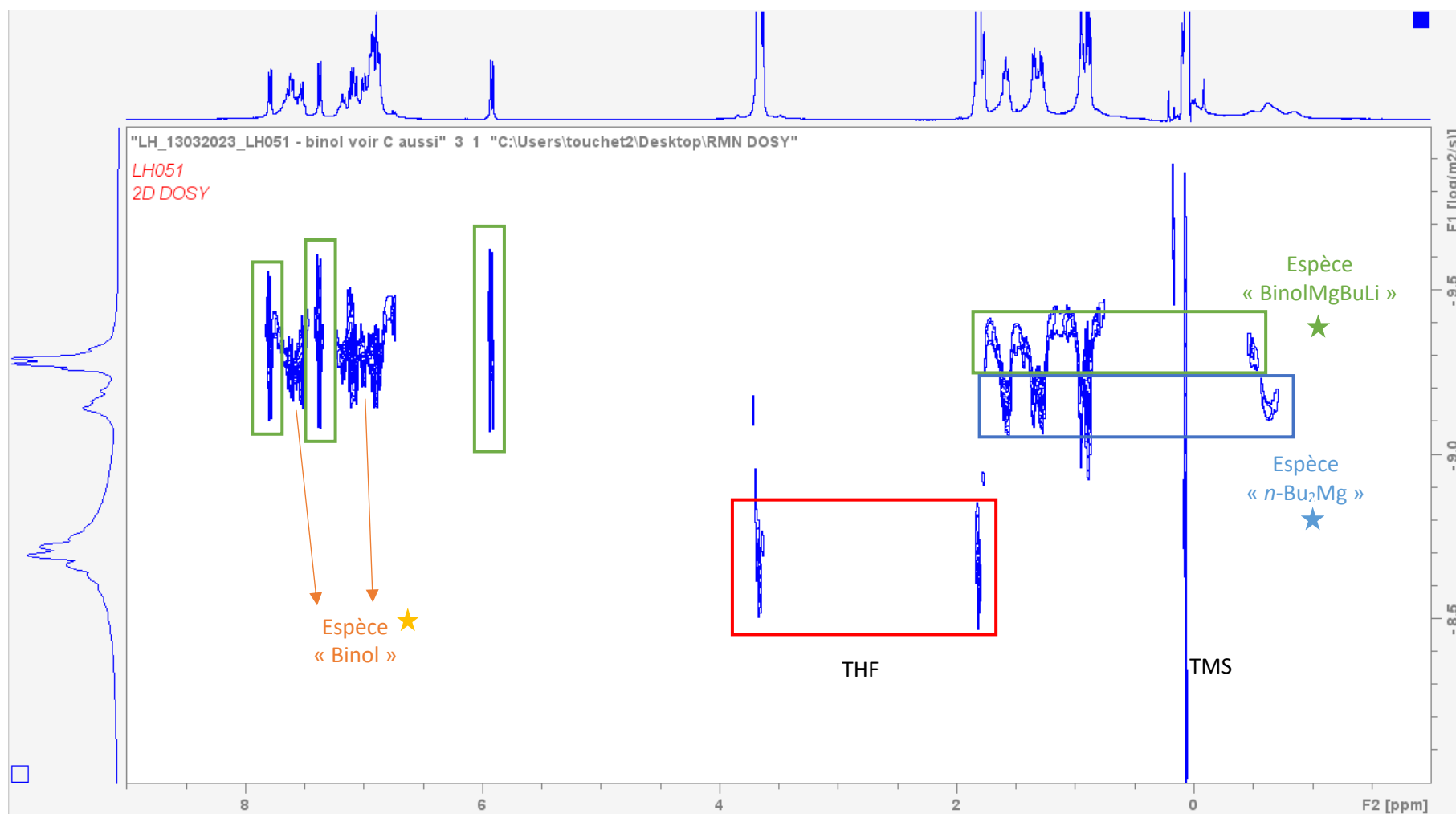


Figure 59 : Spectre RMN DOSY ^1H (dans $\text{THF-}d_8$) des espèces formées suivant la méthode de préparation C.

2. Méthodes B et D (sans formation de LiCl *in-situ*)

➤ Méthode B :

Cette voie de préparation consiste à faire réagir 1.0 équivalent de *n*-Bu₂Mg (1.0 mmol) avec 1.0 équivalent de *n*-BuLi (1.0 mmol) dans 4 mL de THF à -10 °C pendant 15 min pour former le complexe tri-butylmagnésiate de lithium non associé à un ligand (sans LiCl). Ensuite le ligand diol (*rac*)-BIPHEN ou (*rac*)-BINOL (1.0 mmol) dans 6 mL de THF est ajouté en goutte à goutte à -10 °C et le mélange est laissé en agitation pendant 45 minutes à -10 °C (**Schéma 101**).

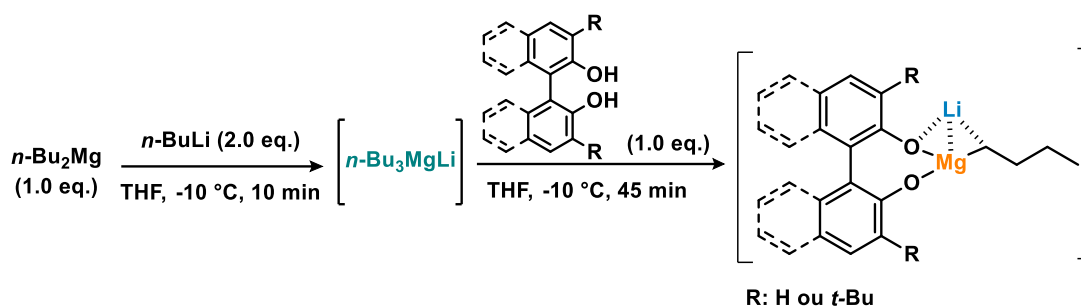


Schéma 101 : Les conditions de préparation du complexe magnésiate de lithium selon la méthode B.

A la fin des 45 minutes, le THF est évaporé sous vide pendant environ 1 h à TA. La poudre obtenue est ensuite dissoute dans le THF-*d*₈ afin de caractériser le complexe par RMN. L'utilisation de *n*-Bu₂Mg comme source de magnésium au cours de cette méthode permet de former le complexe bimétallique dans le milieu seulement sans LiCl.

L'analyse du spectre RMN ¹H de [n-Bu₃MgLi] permet de situer les signaux des chaînes *n*-butyle de cette espèce afin de les comparer avec le spectre après association avec le ligand. Le signal du CH₂ en α du magnésium est alors situé à -0.84 ppm (**Figure 60**). Des résidus de *n*-Bu₂Mg sont également présents correspondant aux signaux à (CH₂ en α du magnésium à -0.63 ppm ainsi que CH₃ de la chaîne *n*-butyle à 0.85 ppm).

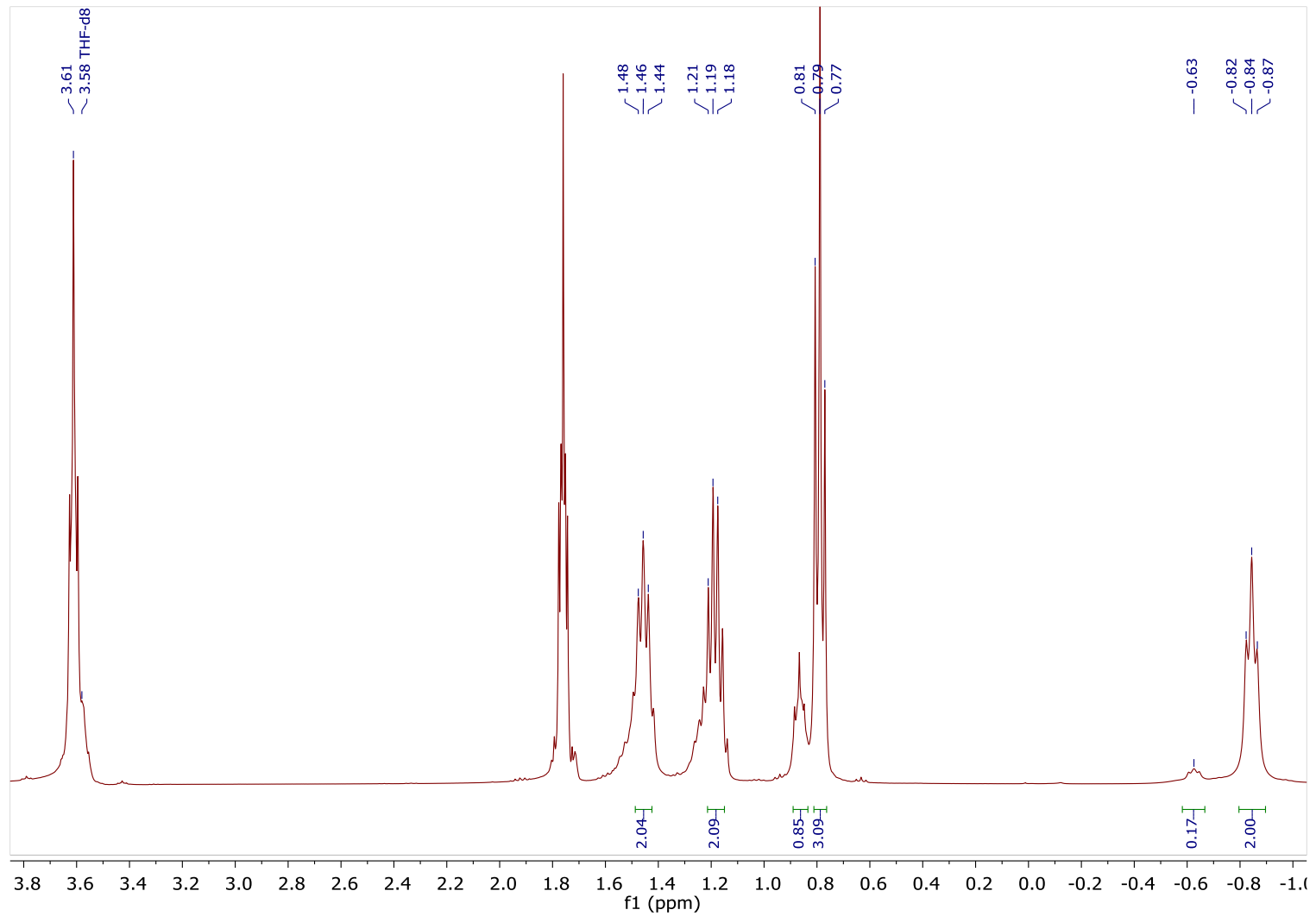


Figure 60 : Spectre RMN ^1H (dans THF-d_8) de l'espèce intermédiaire $[n\text{-Bu}_3\text{MgLi}]$.

➤ **Méthode D :**

Cette voie de préparation consiste à faire réagir 1.0 équivalent de ligand diol (*rac*)-BIPHEN ou (*rac*)-BINOL (1.0 mmol) dans 10 mL de THF avec 1.0 équivalent de *n*-BuLi ajouté en goutte à goutte à -10 °C. Au bout de 45 minutes à cette même température, une fois que tout le ligand est déprotoné, la source de magnésium *n*-Bu₂Mg (1.0 équivalent) est ensuite ajoutée et de nouveau le mélange est laissé sous agitation pendant 45 minutes à la même température (**Schéma 102**).

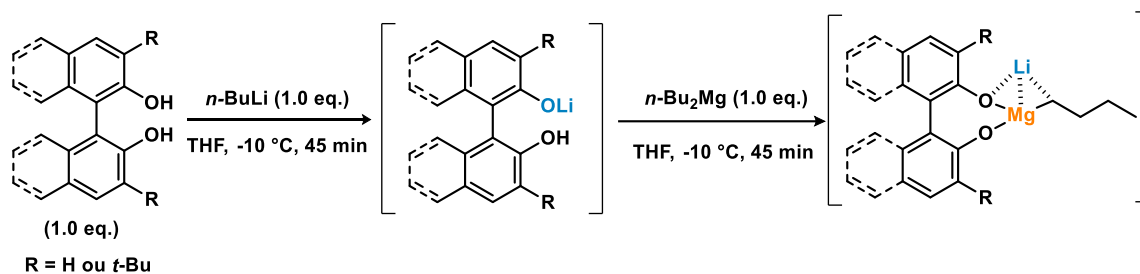


Schéma 102 : Les conditions de préparation du complexe magnésiate de lithium selon la méthode D.

A la fin des 45 minutes, le THF est évaporé sous vide pendant environ 1 h à TA. La poudre obtenue est ensuite dissoute dans le THF-*d*₈ afin de caractériser le complexe par RMN. L'utilisation de *n*-Bu₂Mg comme source de magnésium selon cette méthode permettrait de former *in-situ* uniquement le complexe bimétallique sans LiCl.

2.1. Méthode B - résultats avec le (*rac*)-BIPHEN

D'après l'analyse des spectres RMN ¹H (**Figure 63**) et DOSY ¹H (**Figure 64**), nous avons constaté la présence de deux espèces différentes avec un ratio de 1/3 * étoile verte/* étoile bleue :

- * étoile verte : espèce minoritaire portant une chaîne *n*-butyle dont deux signaux caractéristiques d'un CH₂ en α d'un Mg à -0.88 et -1.20 ppm associée à deux protons aromatiques à 6.80 ppm qui pourrait correspondre à l'espèce complexe magnésiate de lithium souhaitée ;
- * étoile bleue : espèce majoritaire, portant une chaîne *n*-butyle non associée à des protons aromatiques et un signal à -0.66 ppm sous forme d'un triplet correspondant donc à un CH₂ en α d'un Mg.

✓ Espèce * étoile verte :

Cette espèce portent des protons aromatiques (6.80 ppm (2H)) et protons alkyles sous forme de singulets (2.08 ppm (6H), 1.51 ppm (6H) et 1.41 ppm (18H)) associés à un CH_2 en α d'un Mg (deux protons diastéréotopiques à -0.88 et -1.20 ppm) comme le montre la **Figure 63**. L'analyse des résultats RMN DOSY 1H (**Figure 64**) suggère que le poids moléculaire de cette espèce est d'environ 655 $g \cdot mol^{-1}$.

Tableau 16 : Détermination du poids moléculaire du complexe de magnésiate dans le THF- d_8 par ECC-DSE (la précision de l'ECC-DSE est de l'ordre de $< \pm 9\%$).^{258,259b}

Espèces Possibles	Espèce + 1 THF		Espèce + 2 THF		Espèce + 3 THF		Espèce + 4 THF	
	MW _{cal} ($g \cdot mol^{-1}$)	MW _{dif} (%)	MW _{cal} ($g \cdot mol^{-1}$)	MW _{dif} (%)	MW _{cal} ($g \cdot mol^{-1}$)	MW _{dif} (%)	MW _{cal} ($g \cdot mol^{-1}$)	MW _{dif} (%)
[(BIPHEN)BuMgLi] 440.88	512.99	-22	585.09	-11	657.20	0	729.31	11

Ainsi, d'après le **Tableau 16**, il s'avère donc que l'espèce active présente une structure de type [(BIPHEN)BuMgLi] + 3THF dont la structure est présentée ci-dessous (**Figure 61**).

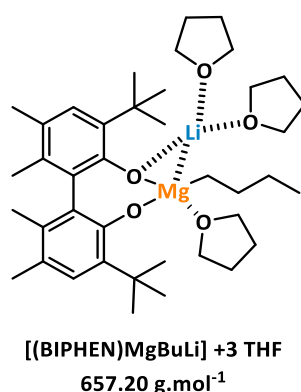


Figure 61 : Structure la plus probable du complexe [(BIPHEN)BuMgLi] + 3THF.

✓ Espèce (* étoile bleue) :

L'analyse de spectre RMN DOSY 1H suggère que le poids moléculaire de cette espèce est de 352 $g \cdot mol^{-1}$. Elle comporte une chaîne *n*-butyle non associée à des protons aromatiques avec un signal de CH_2 à -0.66 ppm sous forme d'un triplet correspondant donc à un CH_2 en α d'un Mg, en plus du signal à 0.83 ppm sous forme d'un triplet également correspondant au CH_3 de la chaîne *n*-butyle.

Comme déjà indiqué précédemment, le signal CH_2 en α d'un Mg de l'espèce *n*-Bu₂Mg (commercial) est entre -0.64 et -0.68 ppm. Nous pouvons ainsi supposer que nous sommes en présence d'une espèce de type *n*-Bu₂Mg ou de son dimère associé [*n*-Bu₄Mg₂] (comme dans le cas du BIPHEN avec la méthode C).

Tableau 17 : Détermination du poids moléculaire de l'espèce du type « *n*-Bu₂Mg » dans le THF-*d*₈ par ECC-DSE (la précision de l'ECC-DSE est de l'ordre de $\pm 9\%$).^{258,259b}

Espèces Possibles	Espèce + 2 THF		Espèce + 3 THF		Espèce + 4 THF	
	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)
Bu₂Mg 138.54	282.75	-20	354.87	0	426.98	20
Bu₄Mg₂ 277.07	421.29	19	493.40	39	565.51	60

Ainsi, d'après le **Tableau 17**, il s'avère donc que le poids moléculaire estimé correspond à l'espèce *n*-Bu₂Mg + 3 THF dont la structure est rappelée dans la **Figure 62**.

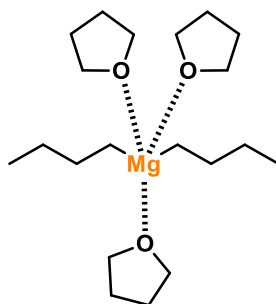


Figure 62 : Structure de l'espèce [*n*-Bu₂Mg] + 3 THF.

En conclusion pour la méthode B, deux espèces différentes ont été formées et coexistent en solution :

- ✓ * étoile verte : l'espèce magnésiate de lithium [(BIPHEN)MgBuLi] + 3 THF ;
- ✓ * étoile bleue : l'espèce de type « *n*-Bu₂Mg » sous forme *n*-Bu₂Mg + 3 THF.

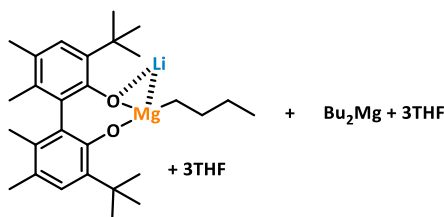


Schéma 103 : Espèces présentes en solution selon la méthode de préparation B.

Là également des essais de cristallisation ont été effectués dans différents solvants dans le but d'isoler un monocristal pour une analyse DRX, mais sans résultat.

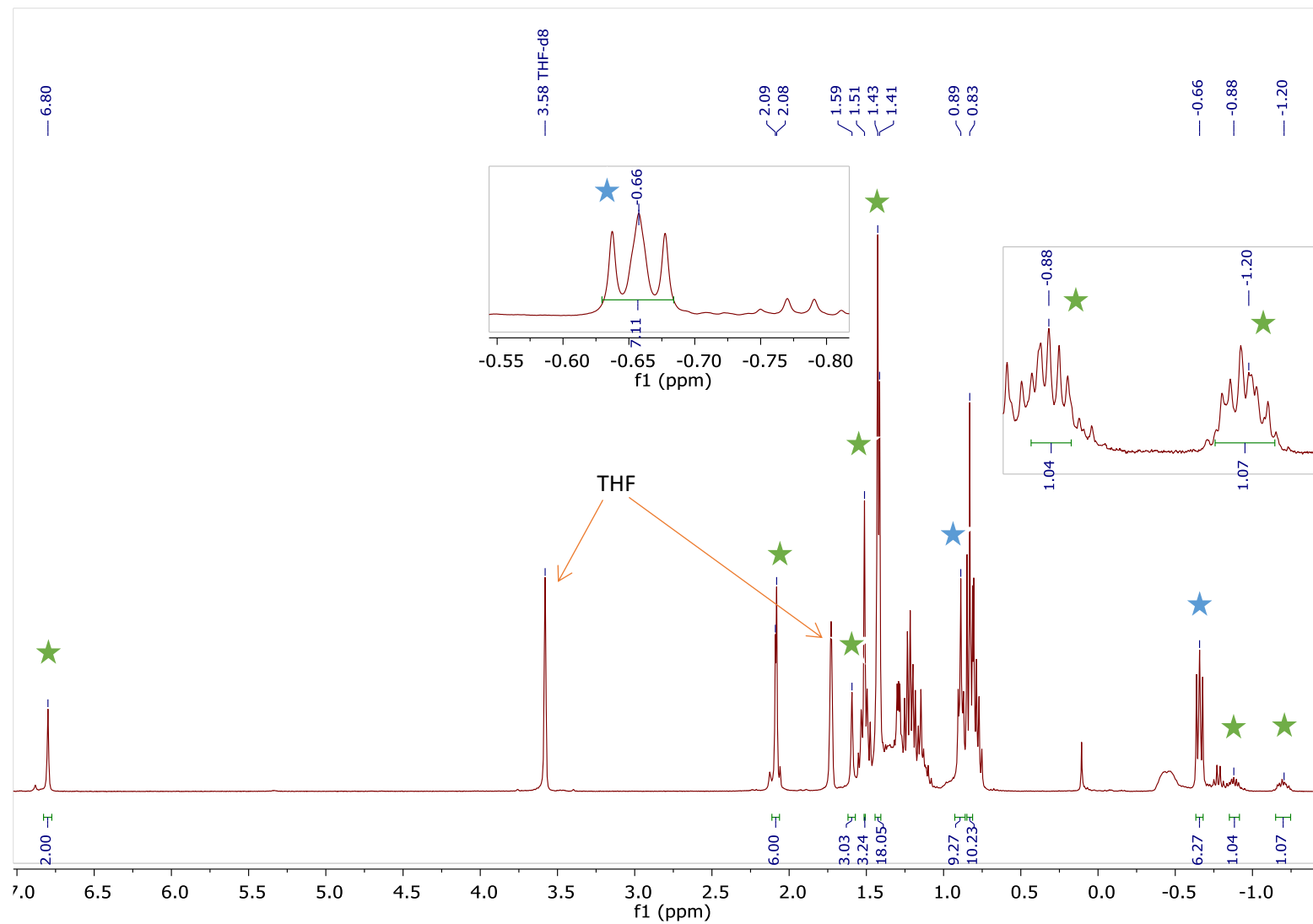


Figure 63 : Spectre RMN ^1H (dans le THF-d_8) des espèces formées suivant la méthode de préparation B.

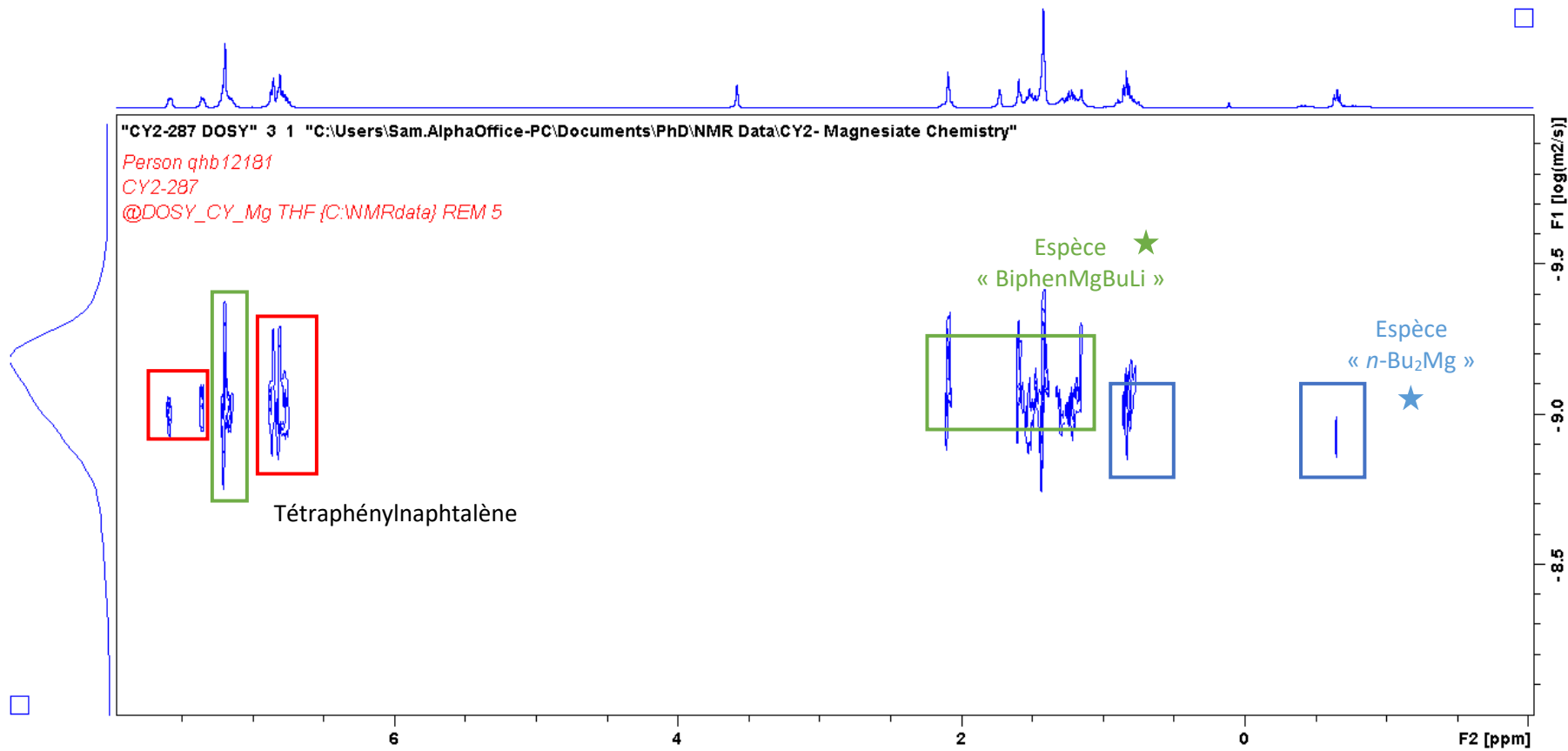


Figure 64 : Spectre RMN DOSY ¹H (dans THF-d₈) des espèces formées suivant la méthode de préparation B.

2.2. Méthode D - résultats avec le (*rac*)-BIPHEN

D'après l'analyse des spectres RMN ^1H (**Figure 68**) et DOSY ^1H (**Figure 70**), nous avons constaté la formation de deux espèces différentes :

- * étoile jaune : une espèce majoritaire portant des protons aromatiques et protons alkyles sous forme de singulets ;
- * étoile verte : une espèce minoritaire portant une chaîne *n*-butyle associée à des protons aromatiques qui pourrait correspondre à l'espèce complexe magnésiate de lithium souhaitée.

Un ratio 9/1 * étoile jaune / * étoile verte est observé.

✓ Espèce (* étoile jaune)

Cette espèce porte des protons aromatiques (6.80 ppm) et protons alkyles sous forme de singulets (2.06, 1.48 et 1.15 ppm). L'analyse suggère que le poids moléculaire de cette espèce est d'environ 905 g.mol⁻¹. Nous observons une similarité complète avec l'espèce * étoile jaune obtenue en méthode C que ce soit en termes de poids moléculaire ou de déplacement chimique (cf p. 155). Nous pouvons ainsi conclure également que nous sommes en présence du dimère [(BIPHEN)₂MgLi₂] coordonné avec 2 ou 3 molécules de THF (**Figure 65**).

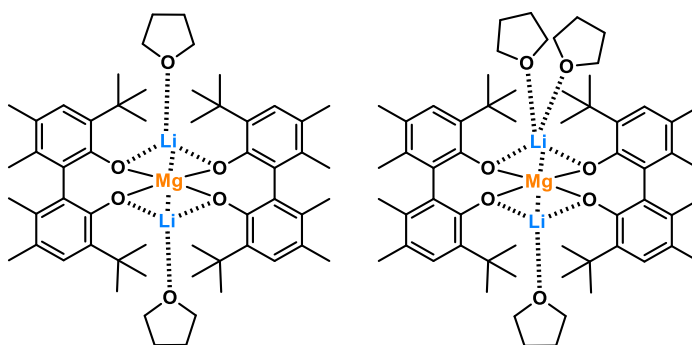


Figure 65 : Structures les plus probables du dimère [(BIPHEN)₂MgLi₂] selon la méthode D.

✓ Espèce * étoile verte

Malgré les diverses tentatives d'estimation du poids moléculaire de cette deuxième espèce, les résultats obtenus ne peuvent être exploités à cause de la faible quantité de cette espèce dont les signaux sont confondus avec la ligne de base. Ainsi, en se basant seulement sur le spectre ^1H nous pouvons malgré tout observer la présence de deux singulets à 6.88 et 6.84 ppm, intégrant de façon identique, correspondant potentiellement aux deux protons aromatiques du BIPHEN indiquant que les deux noyaux phényles ne sont pas équivalents. L'espèce présente également deux multiplets blindés à -0.70 et -0.85 ppm, intégrant également de façon identique aux 2 signaux aromatiques, correspondant potentiellement aux deux protons du signal du CH₂ en α du Mg de la chaîne *n*-butyle.

Nous pouvons ainsi raisonnablement conclure sur la présence du complexe magnésiate de lithium [(BIPHEN)BuMgLi], rappelons ici que nous sommes dans le cas de la méthode n'impliquant aucune libération de LiCl *in-situ*. Cependant nous ne pouvons apporter plus d'information sur le nombre de THF qui sont coordonnés sur le magnésiate de lithium.

Ainsi, par comparaison avec la méthode C, il semblerait que le complexe magnésiate de lithium sans LiCl, [(BIPHEN)BuMgLi], ne soit pas très stable et dimérise très rapidement sous la forme [(BIPHEN)₂MgLi₂].

Après 3 jours à -15 °C dans le THF, une RMN ¹H et DOSY ¹H a été réalisée à nouveau et cette fois, nous avons observé la disparition de l'espèce * étoile verte et la formation concomitante du (*rac*)-BIPHEN-H₂ (signaux à 7.09 et 5.95 ppm). L'espèce * étoile jaune est toujours présente dans la solution (**Figure 69**).

Son poids moléculaire est estimé à 1000 g.mol⁻¹ correspondant au dimère [BIPHEN₂MgLi₂] avec 3 ou 4 molécules de THF (**Figure 66**).

Tableau 18 : Détermination du poids moléculaire de l'espèce dimère de BIPHEN dans le THF-*d*₈ par ECC-DSE (la précision de l'ECC-DSE est de l'ordre de < ±9 %).^{258,259b}

Espèces Possibles	Espèce + 2 THF		Espèce + 3 THF		Espèce + 4 THF		Espèce + 5 THF	
	MW _{cal}	MW _{dif}	MW _{cal}	MW _{dif}	MW _{cal}	MW _{dif}	MW _{cal}	MW _{dif}
MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	(g.mol ⁻¹)	(%)	(g.mol ⁻¹)	(%)	(g.mol ⁻¹)	(%)	(g.mol ⁻¹)	(%)
[(BIPHEN) ₂ MgLi ₂] 743.22	887.44	-11	959.54	-4	1031.73	3	1103.76	10

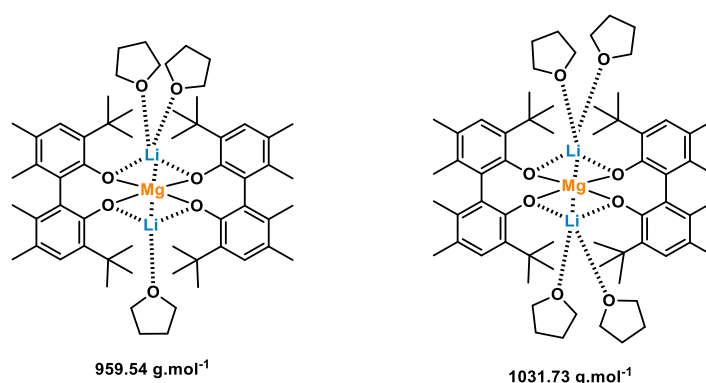


Figure 66 : Structures les plus probables du dimère [(BIPHEN)₂MgLi₂] selon la méthode D.

Une tentative de cristallisation de l'espèce majoritaire a été effectuée dans le THF en milieu très concentré (environ 3mL de THF pour 1 mmol de réactif). Après un mois à -15 °C dans le THF, un monocristal a été obtenu et analysé en DRX (durée d'analyse 22 h) confirmant la structure du dimère

$[(\text{BIPHEN})_2\text{MgLi}_2] + 4\text{THF}$ supposée d'après les résultats de la RMN DOSY ^1H comme représenté dans la **Figure 67**.

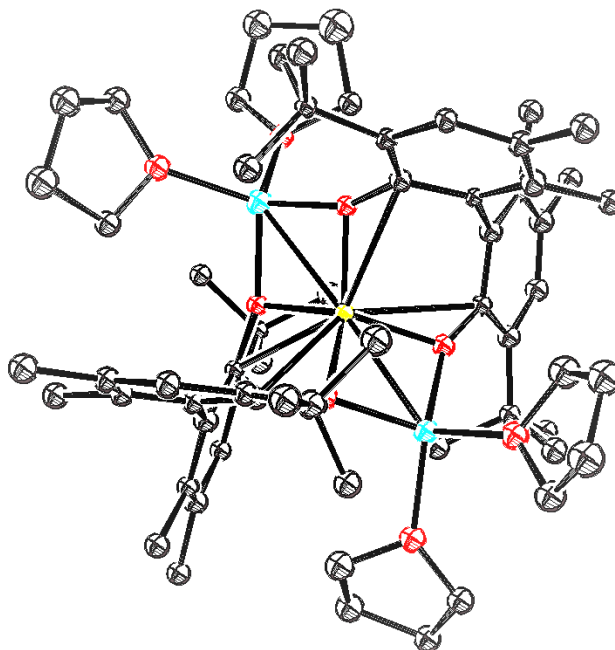


Figure 67 : Illustration ORTEP3 de la structure à l'état solide du dimère $[(\text{BIPHEN})_2\text{MgLi}_2] + 4\text{THF}$.

L'espèce dimère $[(\text{BIPHEN})_2\text{MgLi}_2].4\text{THF}$ présente un groupe d'espace de type P1 triclinique avec les paramètres de maille suivants : $a = 11.6212$, $b = 13.3637$, $c = 21.4313$, $\alpha = 90.58$, $\beta = 98.09$ et $\gamma = 113.55$. Les ellipsoïdes thermiques sont définis avec une probabilité de 30 %. Concernant la coordination, le magnésium (en jaune) est coordonné à deux ligands (*rac*)-BIPHEN ainsi que deux atomes de lithium (en bleu), et chaque atome de lithium est coordonné à deux atomes d'oxygène (en rouge) ainsi qu'à deux molécules de THF.

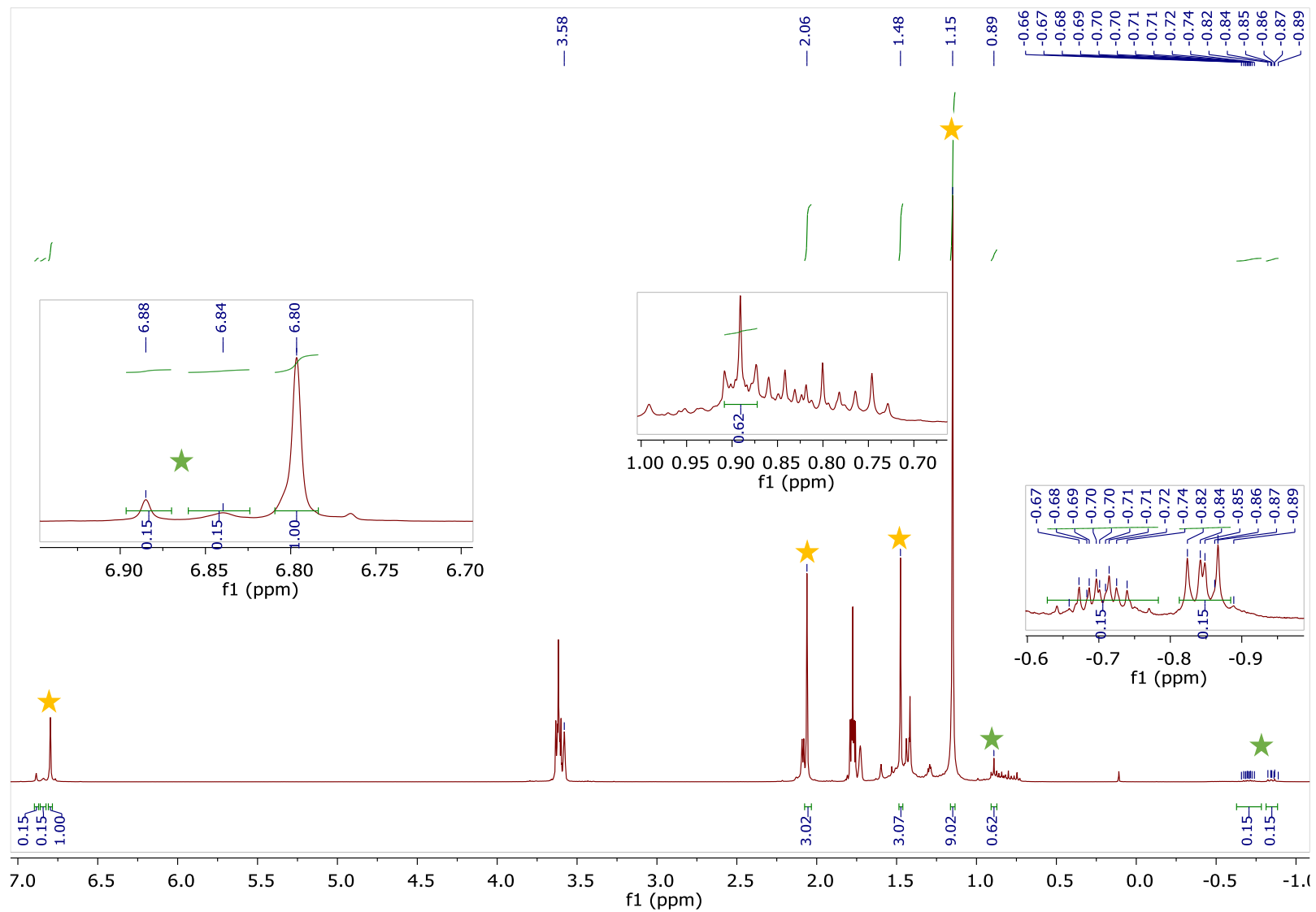


Figure 68 : Spectre RMN proton (dans le THF-*d*₈) des espèces formées par la voie de préparation D.

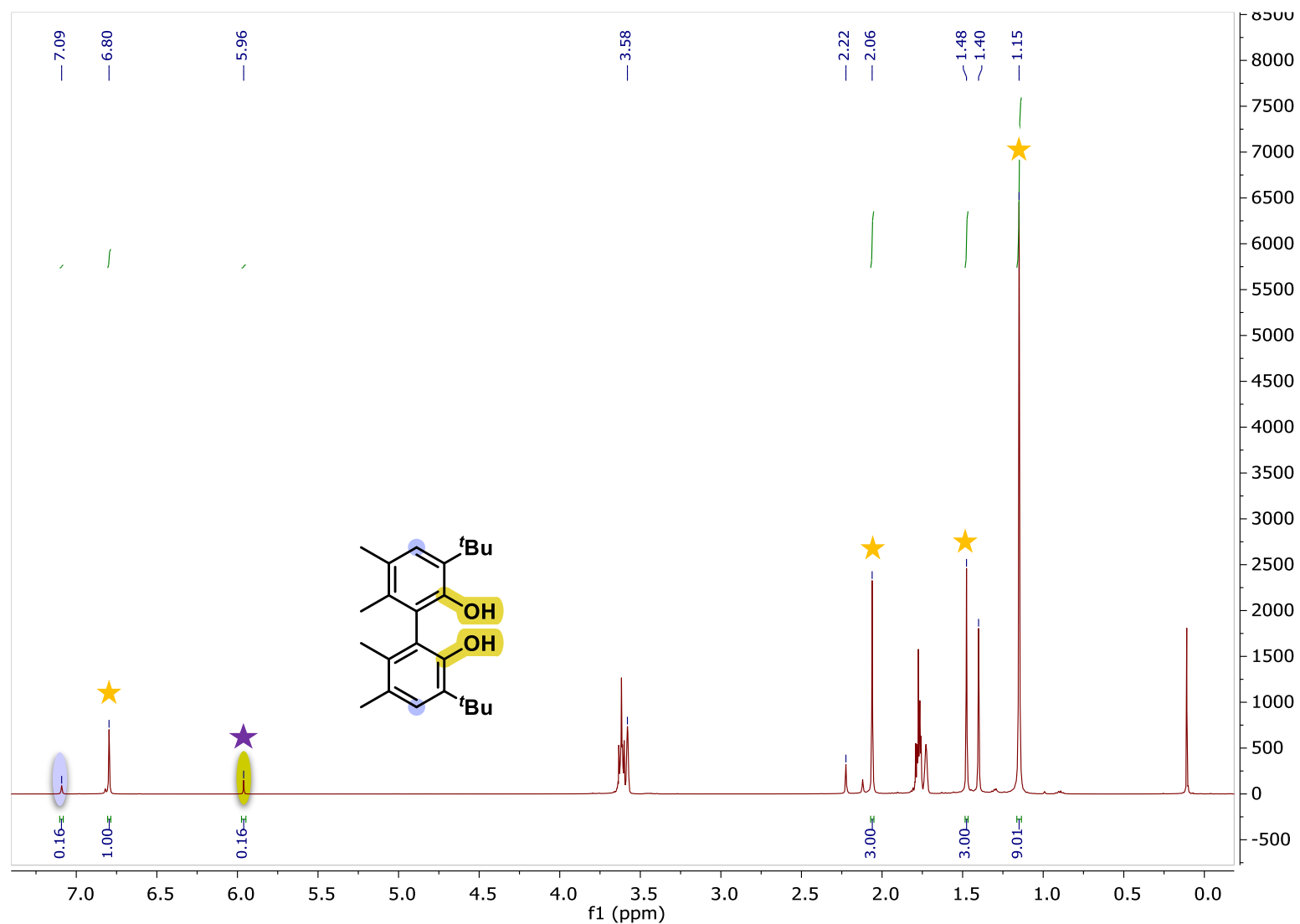


Figure 69 : Spectre RMN ^1H (dans le THF- d_8) des espèces en solution formées par la voie de préparation D après 3 jours à -15°C dans le THF.

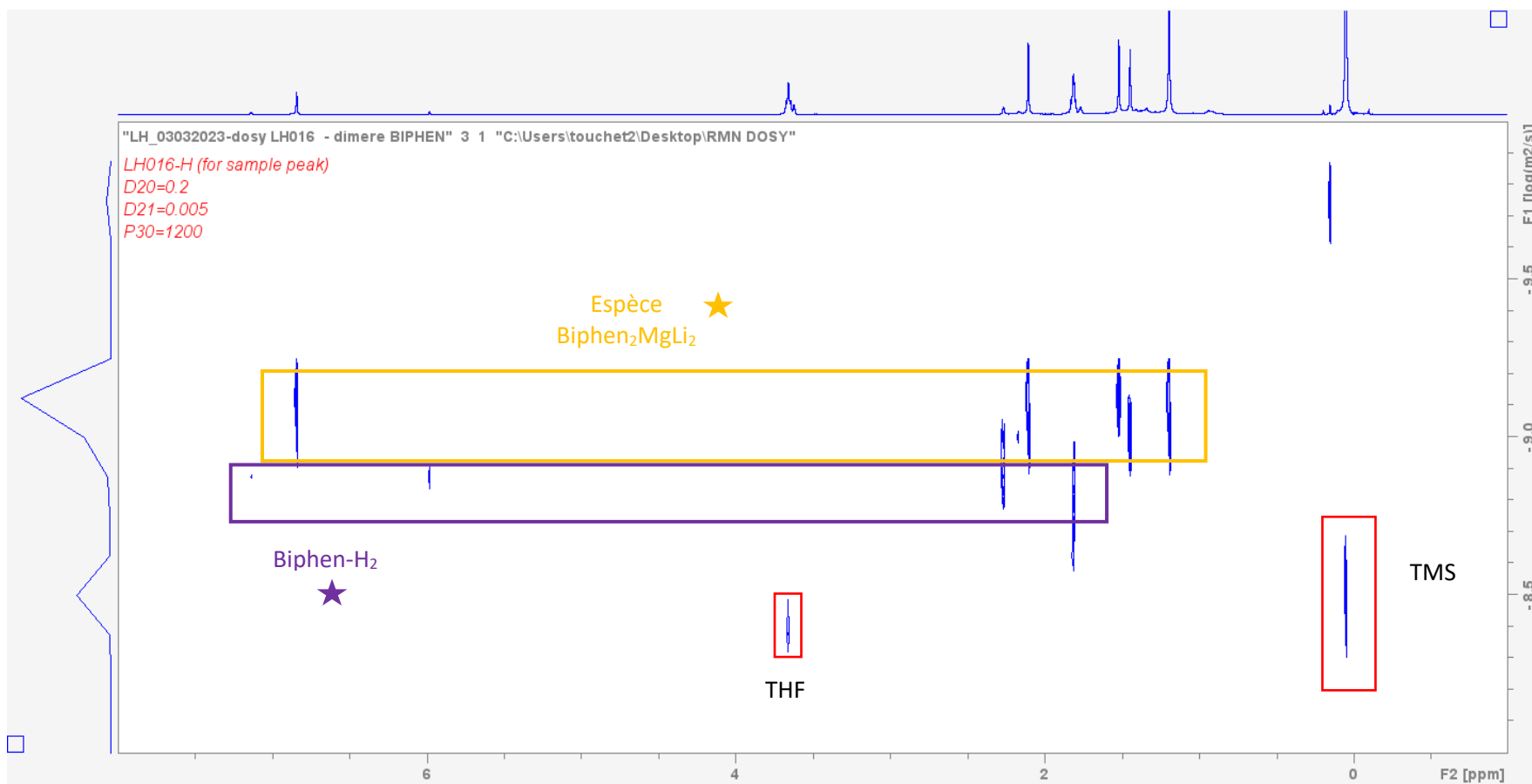


Figure 70 : RMN DOSY ¹H des espèces en solution (dans le THF-*d*₈) formées par la voie de préparation D après 3 jours à -15 °C dans le THF.

2.3. Méthodes B et D - résultats avec le (*rac*)-BINOL

L'analyse des spectres RMN ^1H (**Figure 75** pour la méthode B et **Figure 76** pour la méthode D) et DOSY ^1H (**Figure 77** pour la méthode B et **Figure 78** pour la méthode D), des espèces formées selon les deux voies de synthèse B et D avec le (*rac*)-BINOL, a permis d'observer une similarité complète des espèces formées (**Figure 74**). Trois espèces distinctes sont alors observées :

- * étoile jaune : une espèce portant seulement des protons aromatiques ;
- * étoile vert : une espèce en très faible quantité qui semblerait porter une chaîne *n*-butyle associée à des protons aromatiques qui pourrait correspondre à l'espèce complexe magnésiate de lithium souhaitée ;
- * étoile bleue : une espèce portant une chaîne *n*-butyle non associée à des protons aromatiques et un signal de CH_2 à -0.91 ppm sous forme d'un triplet correspondant donc à un CH_2 en α d'un Mg.

✓ Espèce * étoile jaune :

L'analyse suggère que le poids moléculaire de cette espèce est d'environ $960 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Du fait de ce poids moléculaire relativement élevé et de la présence uniquement de protons aromatiques (dont 2 doublets à 7.47 et 7.55 ppm ainsi que des signaux à 6.79 – 6.90 ppm), il est probable que nous soyons en présence d'une espèce dimérique dont nous proposons les structures suivantes ci-dessous (**Figure 71**). Rappelons ici que cette fois on ne génère pas de molécule de LiCl *in situ*.

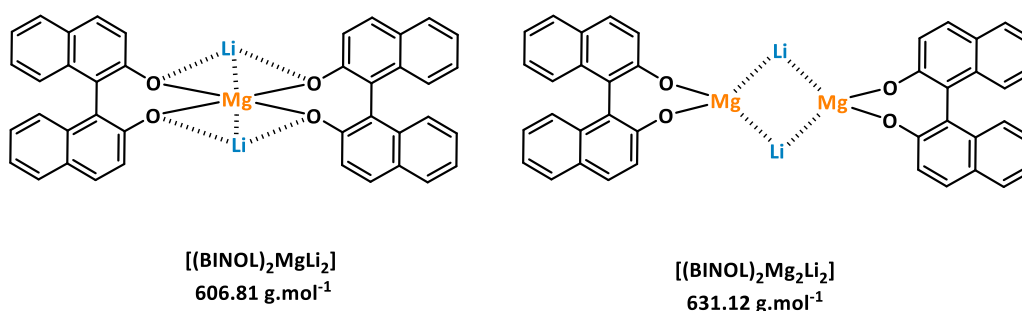


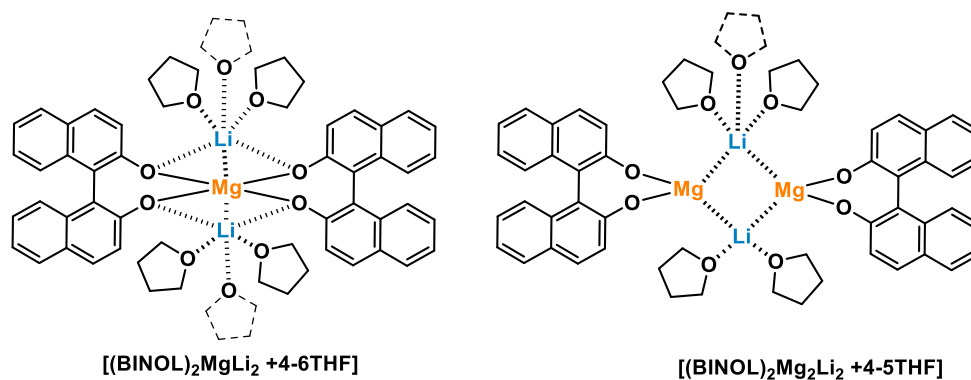
Figure 71: Structures dimériques possibles du BINOL.

Tableau 19 : Détermination du poids moléculaire de l'espèce dimérique du BINOL dans le THF- d_8 par ECC-DSE (la précision de l'ECC-DSE est de l'ordre de $< \pm 9\%$).^{258,259b}

Espèces Possibles	Espèce + 3 THF		Espèce + 4 THF		Espèce + 5 THF		Espèce + 6 THF	
	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)
[(BINOL)₂MgLi₂] 606.80	823.09	-14	895.25	-7	967.35	1	1039.46	8
[(BINOL)₂Mg₂Li₂] 631.11	847.39	-12	919.55	-4	991.65	3	1063.76	11

Ainsi, il s'avère donc que cinq complexes sont possibles : [(BINOL)₂MgLi₂] + 4, 5 ou 6 THF et [(BINOL)₂Mg₂Li₂] + 4 ou 5 THF (**Tableau 19**).

Au vu de la précision de la RMN DOSY ¹H et de la différence potentielle en RMN ¹H, nous ne pouvons déterminer si l'espèce dimérique comporte un ou deux atomes de magnésium dans sa structure. Ainsi, les deux structures représentées dans la **Figure 72** sont possibles. Comme dit précédemment, du fait de la précision du coefficient de diffusion, l'estimation du poids moléculaire est à une molécule de THF près, ce qui permet d'envisager ces deux formes malgré une coordination de [(BINOL)₂MgLi₂] estimée avec 4 à 6 molécules THF.

**Figure 72** : Les structures les plus probables des espèces dimériques formées avec les méthodes B et D.

✓ Espèce * étoile verte

Malgré plusieurs tentatives de traitement de la RMN DOSY ¹H, aucun coefficient de diffusion n'a pu être déterminé pour cette espèce en raison de sa très faible concentration dans le milieu (signaux proches de la ligne de base).

✓ Espèce * étoile bleue :

L'analyse suggère que le poids moléculaire de cette espèce est d'environ 738 g.mol^{-1} . Elle comporte une chaîne *n*-butyle non associée à des protons aromatiques et un signal de CH_2 à -0.91 ppm sous forme d'un triplet correspondant donc à un CH_2 en α d'un Mg.

L'espèce intermédiaire $[\text{n-Bu}_3\text{MgLi}]$ voit son CH_2 en α du Mg sous la forme d'un triplet mais à -0.84 ppm alors que l'espèce $\text{n-Bu}_2\text{Mg}$ (commercial) le voit entre -0.64 et -0.68 ppm . Nous pouvons ainsi supposer que nous sommes en présence plutôt d'une espèce de type $[\text{n-Bu}_3\text{MgLi}]$ ou son dimère associé $[\text{n-Bu}_6\text{Mg}_2\text{Li}_2]$. L'espèce $\text{n-Bu}_3\text{MgLi}$ sans THF possède un poids moléculaire de $202.59 \text{ g.mol}^{-1}$. Ainsi il faudrait y coordonner un nombre non raisonnable de molécules de THF afin de parvenir à un poids moléculaire se rapprochant du poids moléculaire estimé de 738 g.mol^{-1} . Nous avons donc choisi de nous intéresser à l'espèce dimère $[\text{n-Bu}_6\text{Mg}_2\text{Li}_2]$.

Tableau 20 : Détermination du poids moléculaire de l'espèce du type « $\text{n-Bu}_3\text{MgLi}$ » dans le THF- d_8 par ECC-DSE (la précision de l'ECC-DSE est de l'ordre de $< \pm 9 \%$).^{258,259b}

Espèces Possibles	Espèce + 3 THF		Espèce + 4 THF		Espèce + 5 THF		Espèce + 6 THF	
	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)	MW _{cal} (g.mol ⁻¹)	MW _{dif} (%)
$[\text{Bu}_6\text{Mg}_2\text{Li}_2]$	621.50	-16	693.61	-6	765.72	4	837.83	14

Ainsi, il s'avère donc que deux complexes sont possibles : $\text{n-Bu}_6\text{Mg}_2\text{Li}_2 + 4$ ou 5 THF (**Figure 73**).

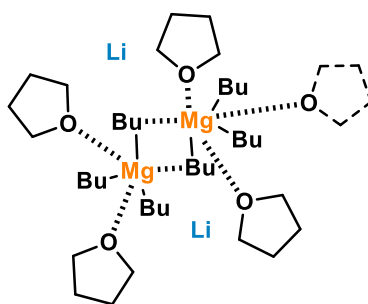


Figure 73 : Structures les plus probables de l'espèce du type $[\text{n-Bu}_6\text{Mg}_2\text{Li}_2] + 4/5$ THF.

En conclusion pour les méthodes B et D, trois espèces différentes semblent avoir été formées et coexistent en solution, cependant seulement deux d'entre elles ont pu être analysées :

- ✓ * étoile jaune : l'espèce correspondant au dimère du (*rac*)-BINOL : $(\text{BINOL})_2\text{MgLi}_2 + 4-6 \text{ THF}$ ou $[(\text{BINOL})_2\text{Mg}_2\text{Li}_2] + 4 \text{ ou } 5 \text{ THF}$;
- ✓ * étoile bleue : une espèce de type $[n\text{-Bu}_6\text{Mg}_2\text{Li}_2] + 4 \text{ ou } 5 \text{ THF}$;
- ✓ * étoile verte : une espèce en très faible quantité qui pourrait correspondre à l'espèce complexe magnésiate de lithium souhaitée mais dont l'estimation du poids moléculaire n'a pu être exploitée.

L'équilibre chimique associé, fortement déplacé vers la formation du dimère, est le suivant :

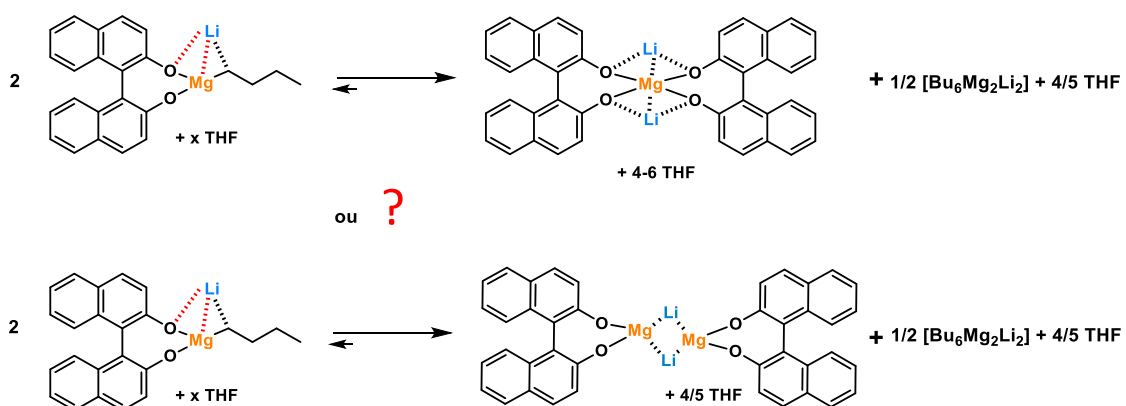


Schéma 104 : Équilibre des espèces en solution obtenues *via* la méthode D.

Des tests de cristallisation dans divers solvants ont également été effectués mais malheureusement aucun monocristal n'a pu être obtenu.

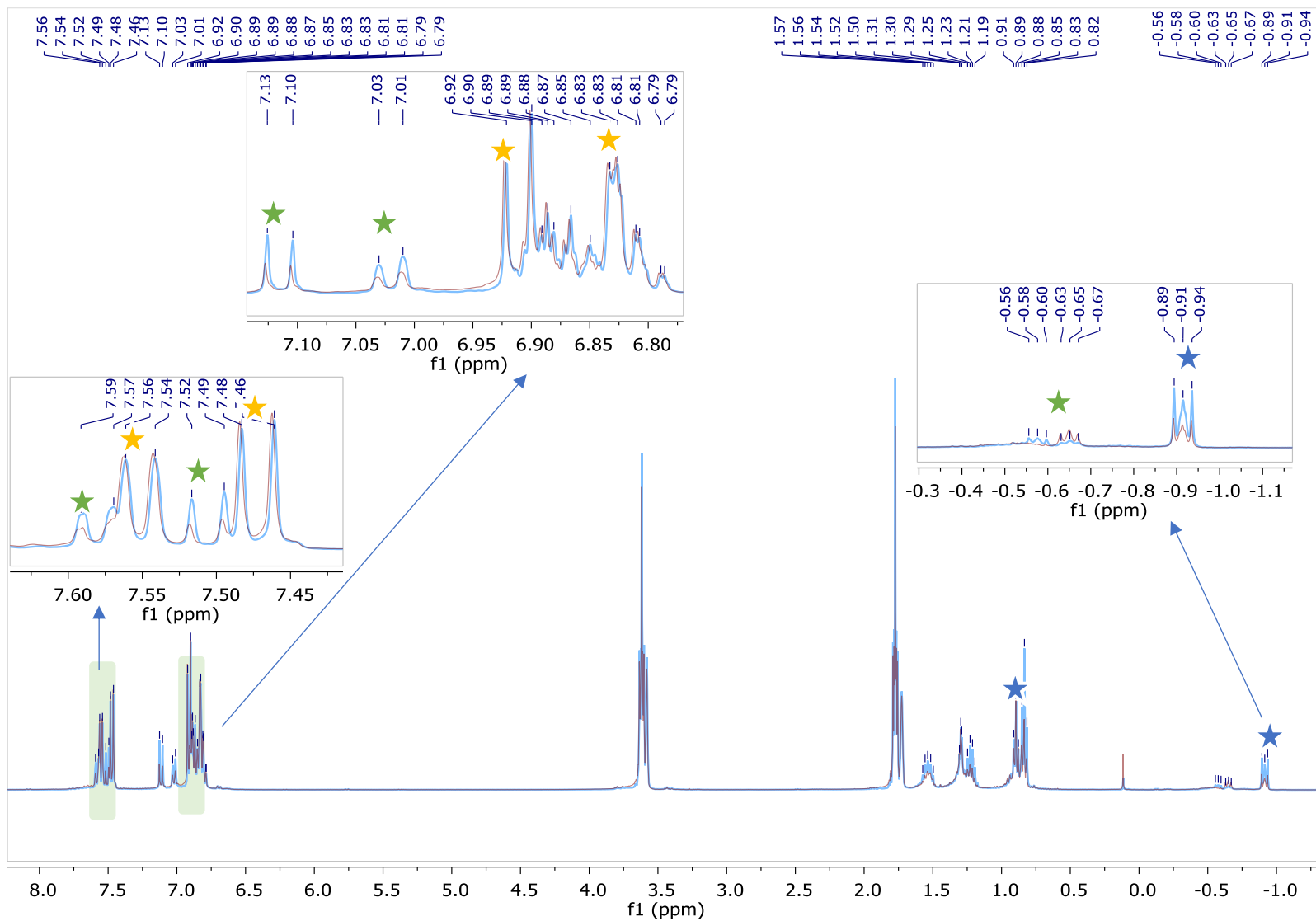


Figure 74 : Spectre RMN ^1H (dans le THF- d_8) des espèces formées avec la méthode B et D.

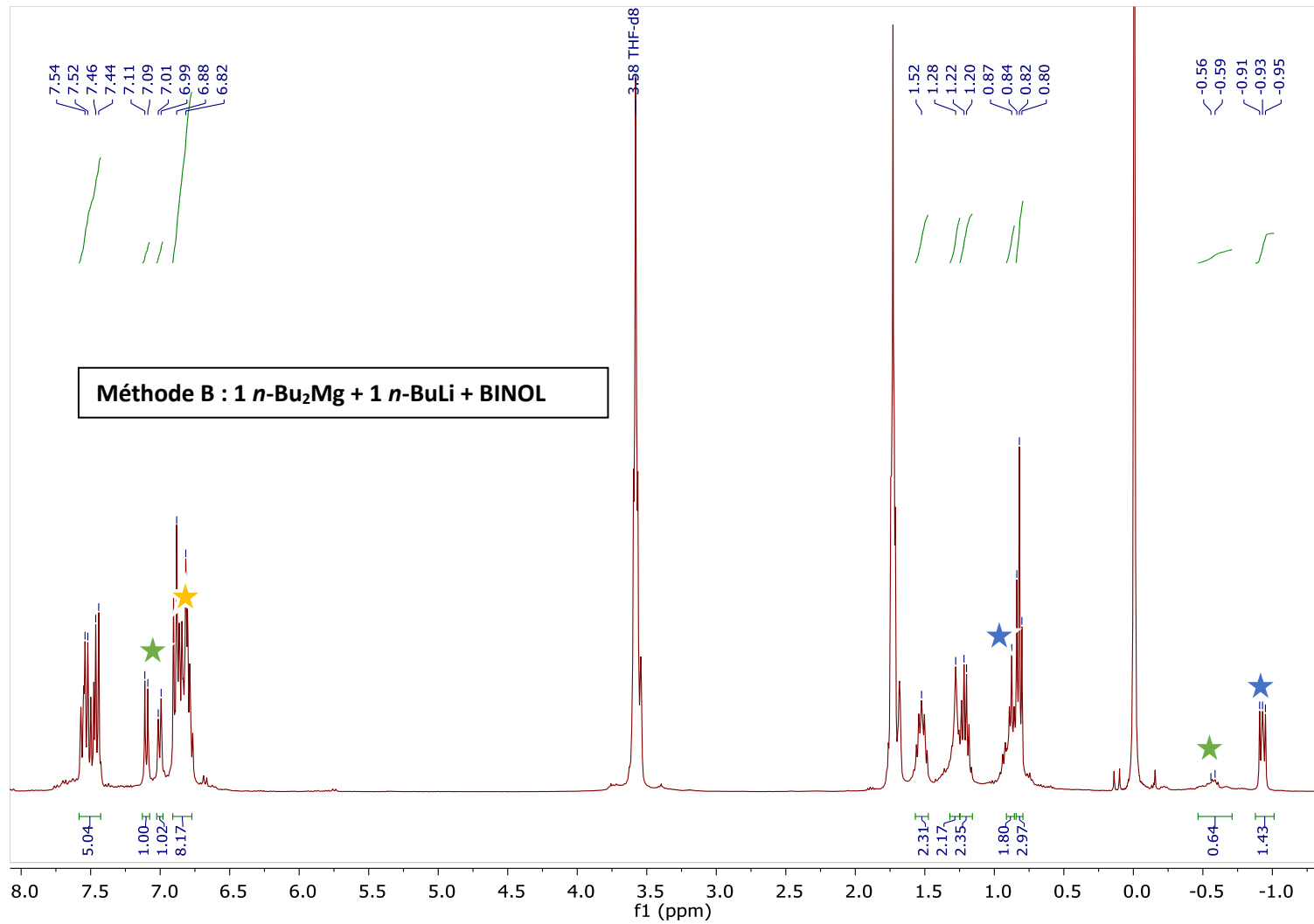


Figure 75 : Spectre RMN ^1H (dans THF- d_8) des espèces formées suivant la méthode de préparation B.

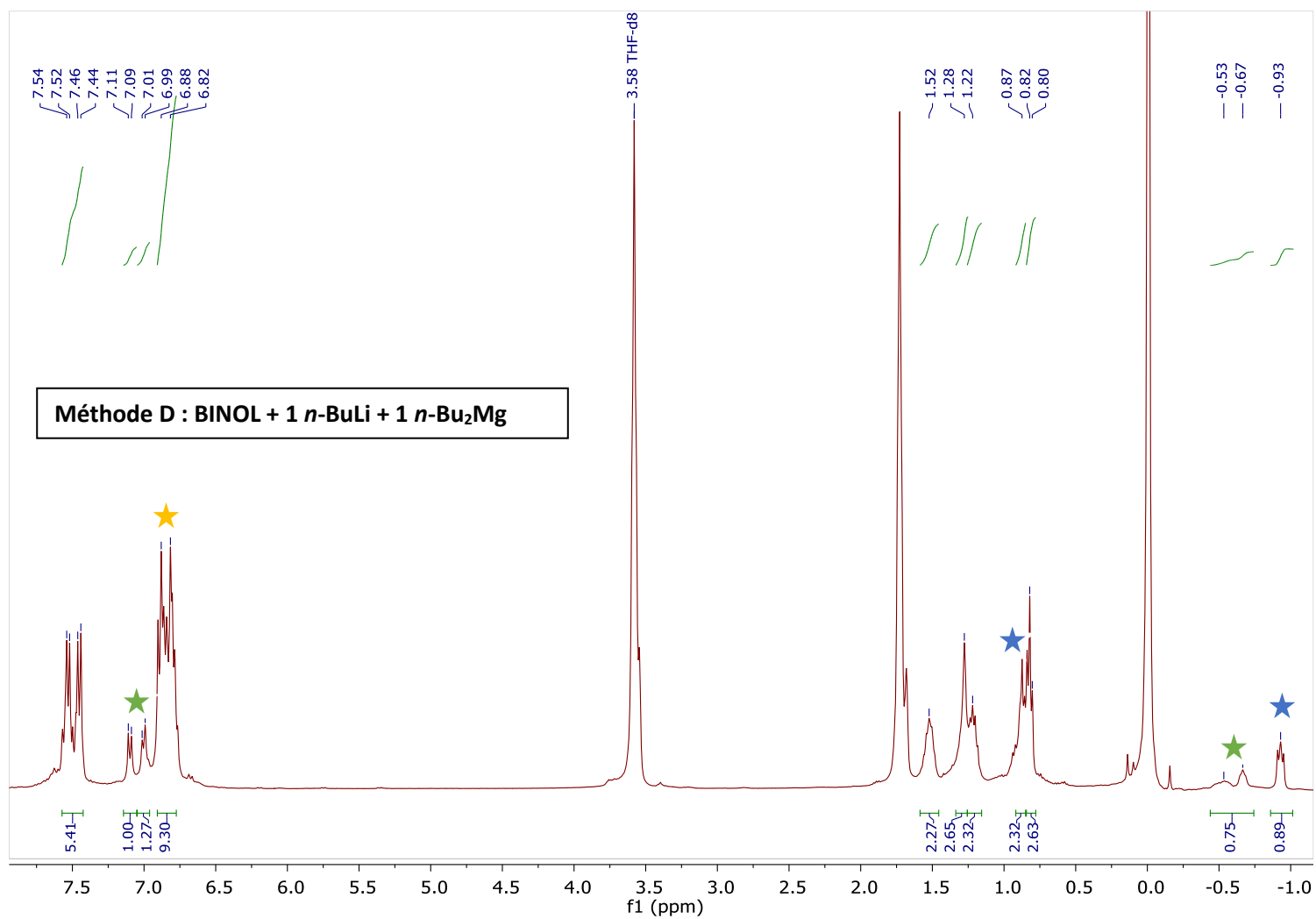


Figure 76 : Spectre RMN ¹H (dans THF-*d*₈) des espèces formées suivant la méthode de préparation D.

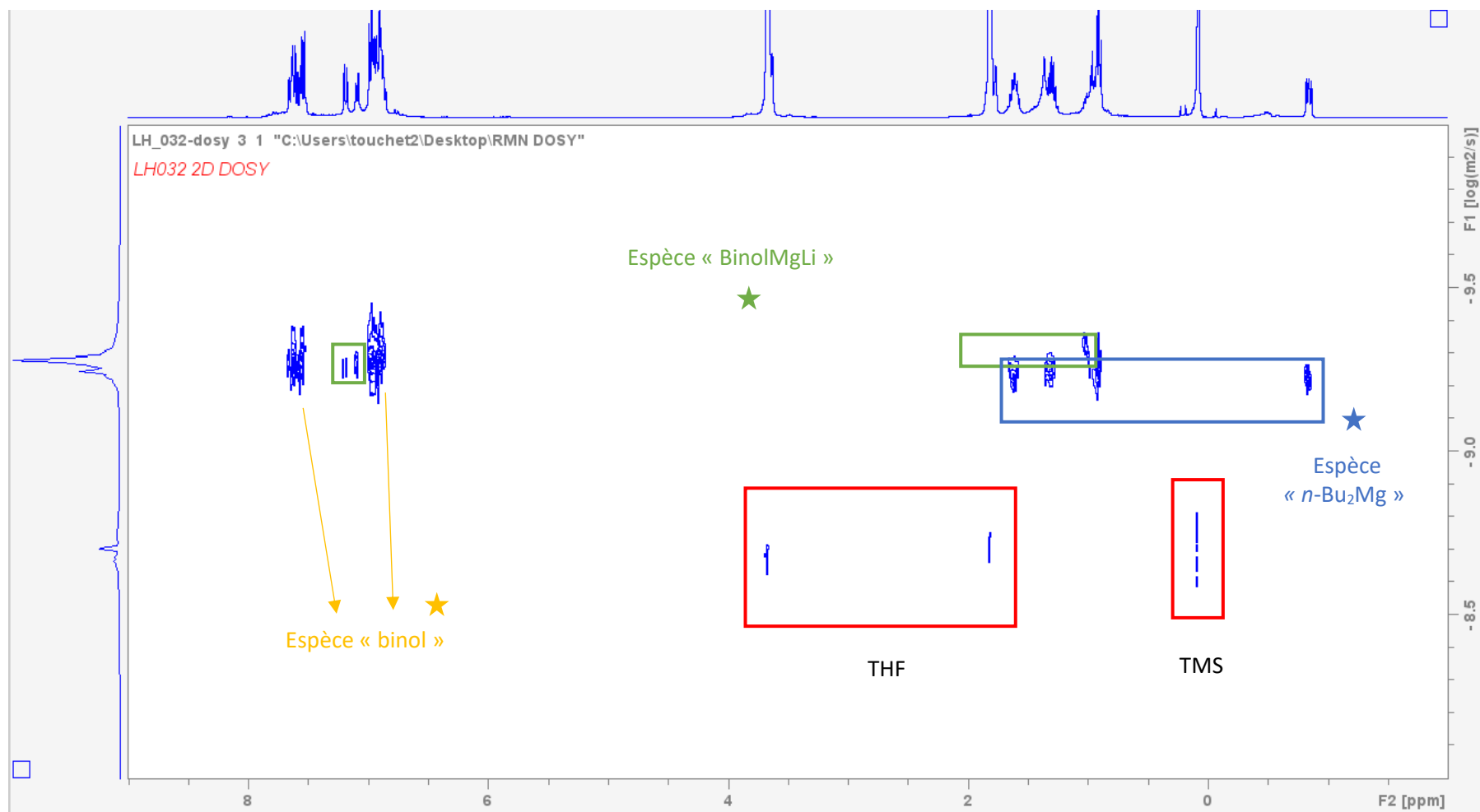


Figure 77 : Spectre RMN DOSY ¹H (dans THF-d₈) des espèces formées suivant la méthode de préparation B.

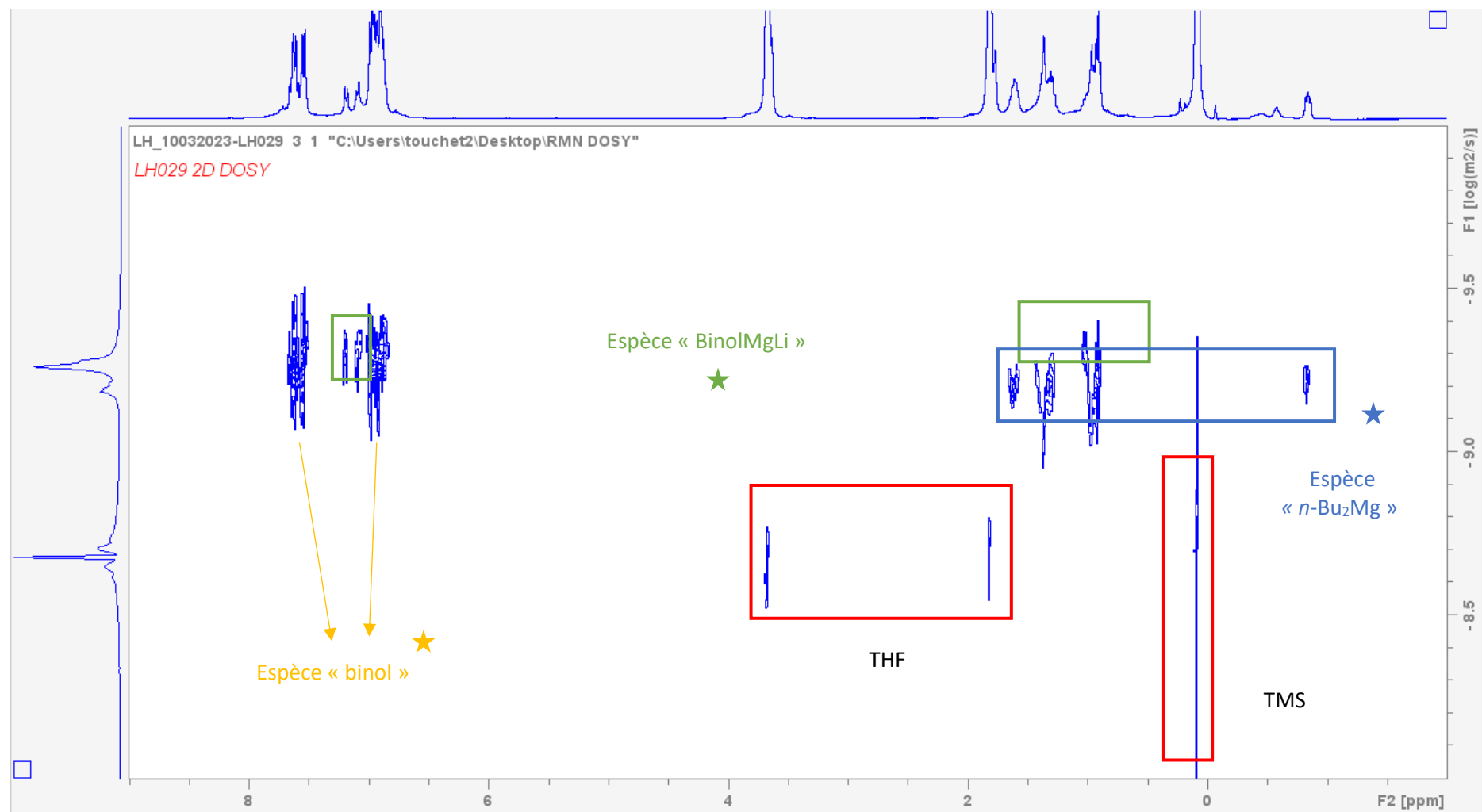


Figure 78 : Spectre RMN DOSY ^1H (dans $\text{THF-}d_8$) des espèces formées suivant la méthode de préparation D.

3. Comparaison des RMN ^1H des espèces $[n\text{-Bu}_3\text{MgLi}]$ et $[n\text{-Bu}_3\text{MgLi.LiCl}]$ selon le mode de préparation

De même que pour les complexes magnésiates de lithium, nous nous sommes demandées si, dans le cas tributylmagnésiate de lithium, les espèces formées sont similaires lorsque LiCl est formé *in-situ* ou pas. Nous avons décidé de comparer les spectres RMN ^1H des espèces $[n\text{-Bu}_3\text{MgLi}]$ et $[n\text{-Bu}_3\text{MgLi.LiCl}]$ en utilisant deux sources de magnésium différentes : $n\text{-BuMgCl}$ ou $n\text{-Bu}_2\text{Mg}$ (**Figure 79**).

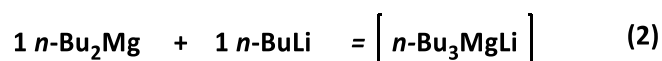
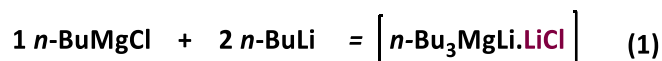


Figure 79 : Les deux voies de préparation de l'espèce tributyle magnésiate de lithium.

En comparant les deux spectres RMN ^1H des espèces $[n\text{-Bu}_3\text{MgLi.LiCl}]$ (**1**) et $[n\text{-Bu}_3\text{MgLi}]$ (**2**), déjà montré précédemment (**Figure 41** et **Figure 60** respectivement) nous avons constaté un shift de $\Delta\delta = 0.012$ ppm entre les deux (**Figure 81**). Cependant est-ce que cette différence est significative pour dire que ce sont deux espèces différentes qui se sont formées ? Nous avons effectué alors quelques vérifications pour tenter de répondre à cette question.

- Nous avons décidé de former à -10 °C pendant 15 minutes l'espèce $[n\text{-Bu}_3\text{MgLi}]$ à partir du $n\text{-Bu}_2\text{Mg}$ et du $n\text{-BuLi}$ (identique à (**2**) **Figure 79**), mode de préparation qui n'implique aucune formation de LiCl *in-situ*, à laquelle est ajouté en quantité stœchiométrique du LiCl solubilisé dans le THF (**Figure 80 (3)**). Le mélange est agité à TA pendant 1 h. Après évaporation du THF, une solution laiteuse très visqueuse a été obtenue et une RMN ^1H a été effectuée.
- Le deuxième test était de préparer le réactif $[n\text{-Bu}_2\text{Mg.LiCl}]$ par ajout d'une quantité stœchiométrique de LiCl au réactif $n\text{-Bu}_2\text{Mg}$ (**Figure 80 (4)**). Après agitation à TA, pendant 30 minutes, le $n\text{-BuLi}$ est ajouté à -10 °C pendant 15 min. Une RMN ^1H a été effectuée après évaporation du THF.



Figure 80 : Ajout de LiCl à différentes étapes de préparation de l'espèce $[n\text{-Bu}_3\text{MgLi}]$.

Les résultats de cette comparaison RMN ^1H sont résumés dans la **Figure 81**.

Les déplacements chimiques des protons CH_2 en α du Mg des espèces obtenues selon les différents modes de préparation semblent différents à chaque fois.

Comment mentionné précédemment, entre les deux espèces $[n\text{-Bu}_3\text{MgLi}]$ (**2**) et $[n\text{-Bu}_3\text{MgLi.LiCl}]$ (**1**), la différence est de $\Delta\delta = 0.012$ ppm. Est-ce que cela suppose la formation de deux espèces organomagnésiates de lithium différentes : d'une part une espèce non chélatée à une molécule de LiCl et d'autre part une espèce chélatée à LiCl formé *in-situ* ?

Ainsi, la RMN ^1H de l'espèce $[n\text{-Bu}_3\text{MgLi}]$ (**2**) est comparée à celle de l'espèce $[n\text{-Bu}_3\text{MgLi.LiCl}]$ formée selon la méthode (**3**), nous avons alors constaté une différence de déplacement chimique des signaux $CH_2\text{Mg}$ est de $\Delta\delta = 0.029$ ppm entre ces deux espèces.

De plus, les deux espèces $[n\text{-Bu}_3\text{MgLi.LiCl}]$ (**1**) et $[n\text{-Bu}_3\text{MgLi.LiCl}]$ (**3**) présentent une différence de déplacement chimique des signaux $CH_2\text{Mg}$ de $\Delta\delta = 0.017$ ppm. Ainsi est-ce que l'espèce formée après ajout de LiCl est également différente de celle où le LiCl est formé *in-situ* ?

En formant l'espèce $[n\text{-Bu}_3\text{MgLi.LiCl}]$ (**4**), par ajout du $n\text{-Bu}_2\text{Mg}$ sur une solution de LiCl dans le THF avant d'ajouter le réactif $n\text{-BuLi}$, nous avons encore une fois constaté une différence de déplacement chimique ($\Delta\delta = 0.027$ ppm avec l'espèce formée avec LiCl *in-situ* ; $\Delta\delta = 0.039$ ppm avec l'espèce formée sans LiCl *in-situ*).

En conclusion, d'après les analyses des spectres RMN ^1H obtenus selon les quatre voies de préparation de l'espèce tributylmagnésiate de lithium, il est fort probable que les quatre espèces formées en fin de réaction soient quatre espèces différentes. Ceci met en évidence l'influence de la source de LiCl (généré *in-situ* ou ajouté dans le milieu) sur la formation des espèces.

Cependant, les shifts au niveau des déplacements chimiques étant très faibles, il serait également possible que la même espèce se soit formée suivant chaque voie de préparation et que les shifts des déplacements chimiques soient dus à la présence de LiCl dans le milieu. En effet une étude des spectres RMN de l'espèce $n\text{-BuMgCl}$ en présence ou pas de LiCl a été réalisée par Bachmann, et montre une différence de déplacement chimique d'environ 0.02 ppm entre les deux cas (**Figure 82**).²⁶⁵ Ainsi par analogie, nous pourrions supposer qu'une espèce pseudo « Turbo-magnésiate de lithium » pourrait être formée lors la voie de synthèse du complexe tributylmagnésiate de lithium.

²⁶⁵ Schnegelsberg, C.; Bachmann, S.; Kolter, M.; Auth, T.; John, M.; Stalke, D.; Koszinowski, K. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 7752-7762.

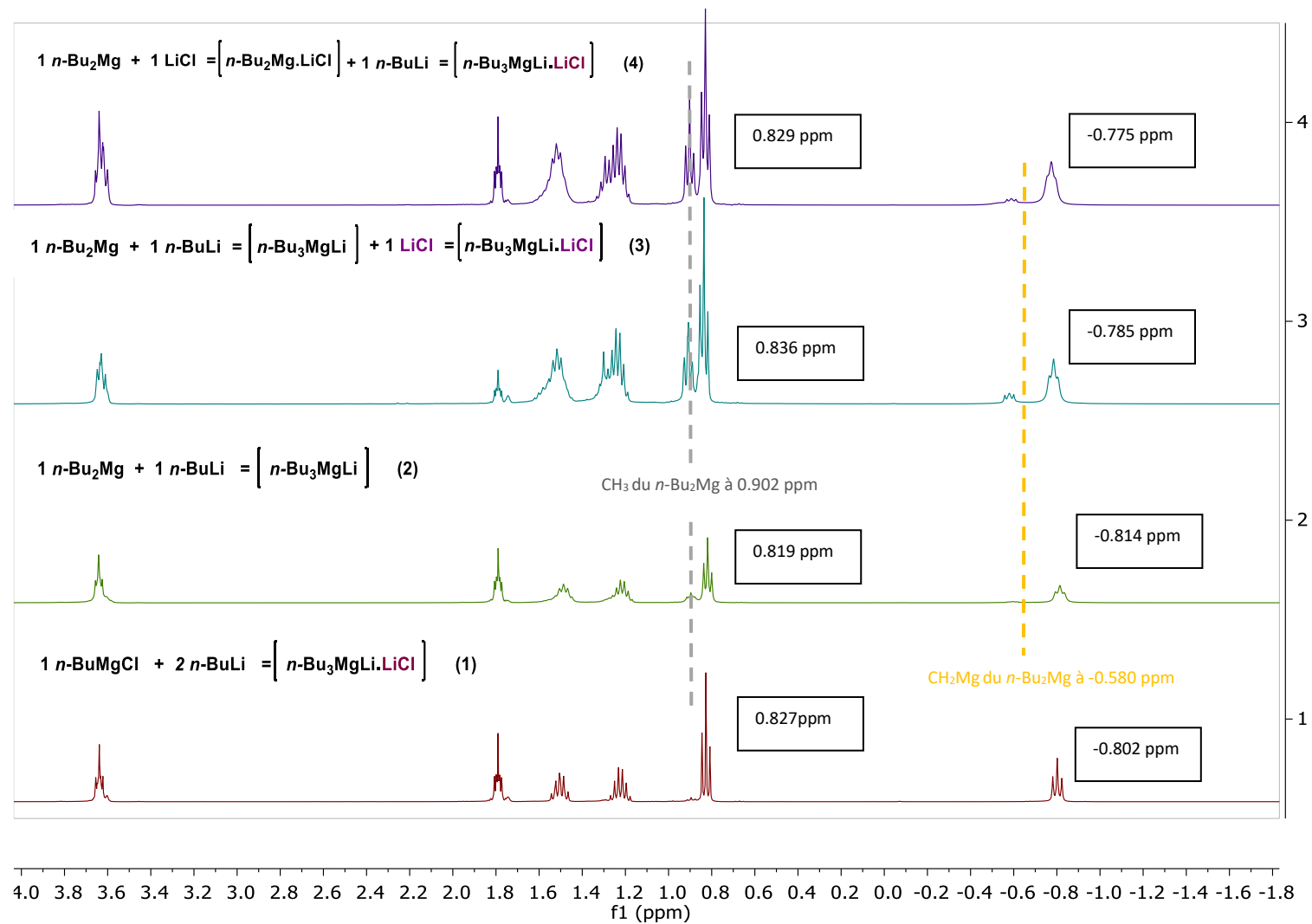


Figure 81 : Comparaison des spectres RMN ^1H des différents modes de préparation du tributylemagnésiate de lithium avec ou sans ajout de LiCl dans le milieu.

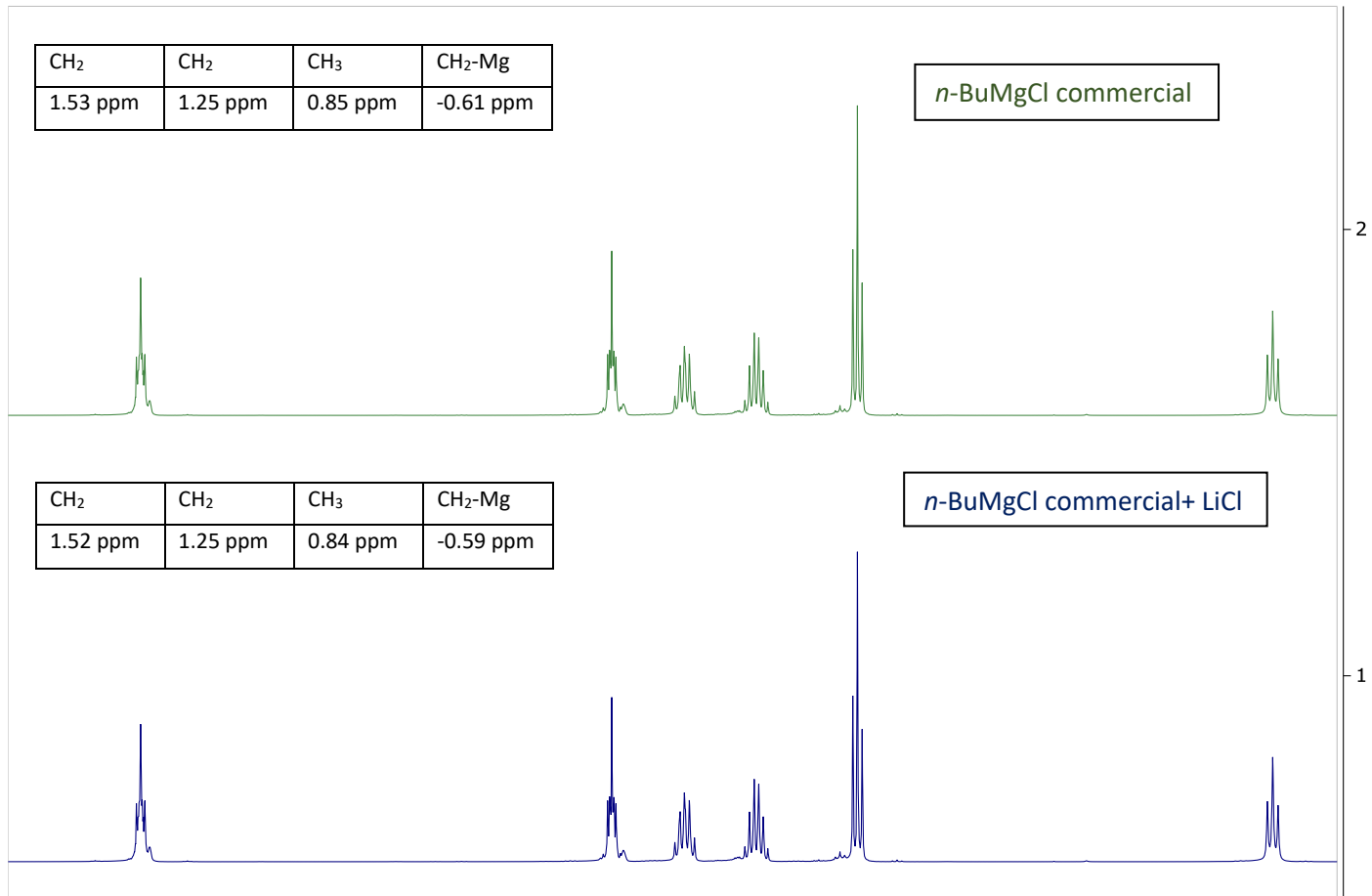


Figure 82 : Comparaison des déplacements chimiques de *n*-BuMgCl en présence et en absence de LiCl.

4. Conclusion

En résumé, en fonction du choix du mode de préparation (déprotonation ou formation de tributylmagnésiate de lithium), nous obtenons des espèces de structures différentes et/ou dans des proportions différentes. Pour rappel :

- **Déprotonation des ligands (Méthodes A et D)** : Dans ces approches, la première étape implique la déprotonation du diol à l'aide d'un ou de deux équivalents de *n*-BuLi pour former respectivement un sel monolithié ou dilithié. Ensuite, la source de magnésium est introduite *via n*-BuMgCl ou *n*-Bu₂Mg.
- **Formation de complexes tributylmagnésiate de lithium (Méthodes B et C)** : Ces méthodes consistent à synthétiser un complexe tributylmagnésiate de lithium, avec LiCl généré *in-situ* ou sans LiCl, auquel le ligand bidentate diol est ensuite ajouté.

Pour le (*rac*)-BIPHEN, ce sont les méthodes A et B qui permettent d'obtenir un complexe magnésiate de lithium, respectivement [(BIPHEN)BuMgLi Li⁺Cl⁻] + 2/3 THF et [(BIPHEN)MgBuLi] + 3 THF, sans générer les dimères. En revanche dans le cas des méthodes C et D, ce sont les espèces dimériques [(BIPHEN)₂MgLi₂] + 2-4 THF qui sont majoritaires. La structure par DRX de ce dernier a été déterminée *via* la méthode de préparation D indiquant l'obtention du dimère [(BIPHEN)₂MgLi₂] + 4 THF.

Pour le (*rac*)-BINOL, les résultats ont été plus difficiles à interpréter puisqu'un mélange plus complexe d'espèces a été obtenu conduisant à des superpositions de signaux en RMN. Il est difficile d'être sûr que nous ayons identifié toutes les espèces en solution. Ainsi, les méthodes A et C ont conduit à des espèces similaires, principalement au dimère lié par deux molécules de LiCl [(BINOL)₂Mg₂Li₂Cl₂] chélaté à trois, quatre ou cinq molécules de THF, mais aussi aux complexes magnésiate de lithium sous forme d'un dimère [(BINOL)₂Mg₂Bu₂Li₄Cl₂] chélaté à quatre à six molécules de THF. Les voies B et D ont généré un mélange d'espèces, avec majoritairement un dimère dont la structure précise n'a pas été déterminée. Nous avons soit un [(BINOL)₂MgLi₂] + 4-6 THF soit [(BINOL)₂Mg₂Li₂] + 4 ou 5 THF. Il semblerait néanmoins que nous ayons la formation d'un complexe magnésiate de lithium mais en très faible quantité, ce qui n'a pas permis une estimation de son poids moléculaire.

En fin de compte, ces résultats soulignent l'importance de la méthode de préparation et des réactifs utilisés (source de magnésium notamment) dans la synthèse des complexes magnésiates de lithium. En effet, leur synthèse peut avoir un impact significatif sur leur structure et leur composition ce qui peut inévitablement engendrer une différence de réactivité. Ainsi, ces informations sont cruciales pour la conception et la manipulation efficace de ces complexes en chimie organométallique.

Conclusion générale

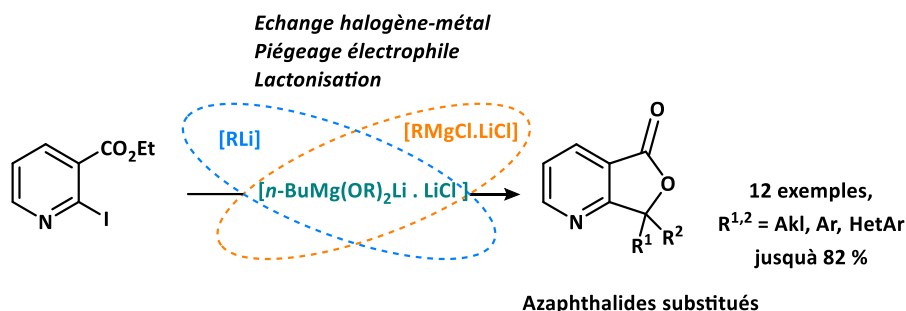
Conclusion générale

Le premier objectif de cette thèse était d'approfondir le champ d'applications des méthodes de métallation développées par notre équipe, afin notamment de mieux comprendre la réactivité et la sélectivité des bases mono et bimétalliques (RLi, RMgX et complexes ates). Pour cela, nous avons étudié la réaction de métallation d'halogéno-esters hétérocycliques, qu'ils soient π -déficients (substrat pyridinique, principalement le 2-iodo-nicotinate d'éthyle) ou π -excédentaires (substrat de type benzofurane ou (benzo)thiophène), impliquée dans la synthèse monotopie d'hétéroaryl-lactones fusionnées.

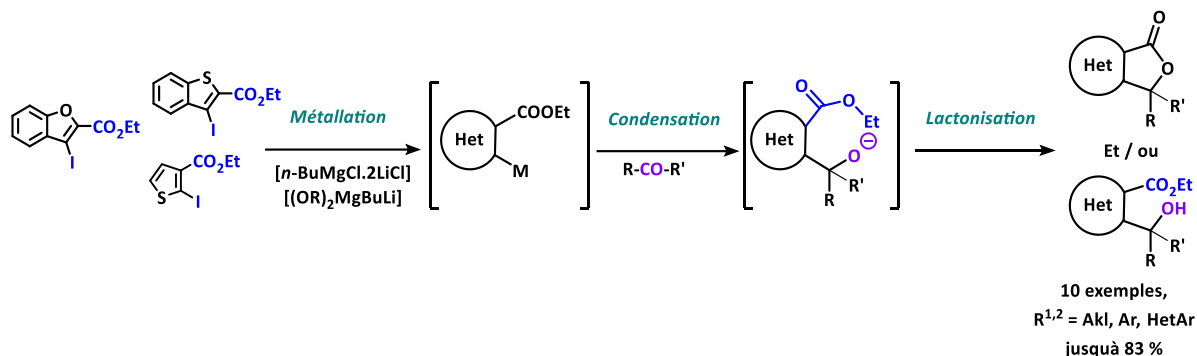
Nous avons tout d'abord étudié et comparé les réactivités des différents outils de métallation choisis pour la séquence vis-à-vis du système pyridinique sensible. Nous avons alors pu mettre en évidence :

- L'inefficacité de la métallation par des réactifs organolithiens vis-à-vis du dérivés nicotinates et ce, en raison de la compétition entre l'échange iode/lithium et l'addition nucléophile de RLi sur l'ester et sur les positions électrophiles de la pyridine (Chichibabin).
- L'efficacité des réactifs organomagnésiens pour cet échange iode/magnésium, néanmoins il a été nécessaire d'ajouter 2.0 eq. de LiCl par rapport au réactif organomagnésien pour avoir un rendement optimum (*Voie A*).
- Concernant les réactifs bimétalliques de type ate, là également l'échange iode/magnésium a été efficace à des températures plus élevées qu'en utilisant les magnésiens classiques mais les rendements en azaphthalides restent faibles. De plus, divers produits d'addition ont également été obtenus traduisant une légère intolérance aux fonctions sensibles (ester et lactone) (*Voie B*).

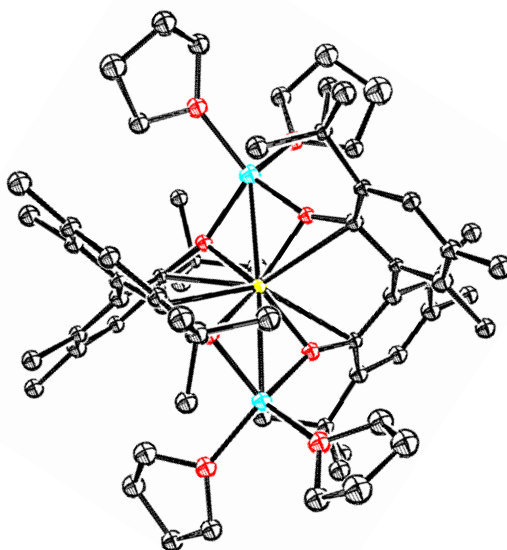
Une fois les deux voies *A* et *B* optimisées, la séquence a été exemplifiée en utilisant divers dérivés carbonylés conduisant à la synthèse et la caractérisation d'un panel (12 exemples) d'azaphthalides substitués.



Nous avons appliqué cette même stratégie pour la métallation de substrats hétérocycliques π -excédentaires tels que les benzofuranes et les (benzo)thiophènes. Nous avons pu constater une grande efficacité de l'étape de métallation et de condensation sur les dérivés carbonylés. Malheureusement le processus de lactonisation ne semble pas être aussi efficace que sur les dérivés pyridiniques.



D'un point de vue de la structure, nous avons étudié l'équilibre impliqué lors de la préparation du complexe magnésiate de lithium, associé au (*rac*)-BIPHEN et au (*rac*)-BINOL selon quatre voies de préparation différentes, par RMN ¹H et DOSY ¹H. Nous avons pu constater la formation de différentes espèces en fonction de la voie de préparation mais également de la nature du ligand utilisé. Dans certains cas, il s'avère même que l'espèce majoritaire en solution n'est pas le complexe magnésiate de lithium mais une espèce dimérique du ligand (*rac*)-BIPHEN ou (*rac*)-BINOL. Nous avons d'ailleurs pu obtenir la structure par DRX du dimère du (*rac*)-BIPHEN : [(BIPHEN)₂MgLi₂] + 4THF, jamais décrite dans la littérature.



Experimental part

Experimental part

I. General information

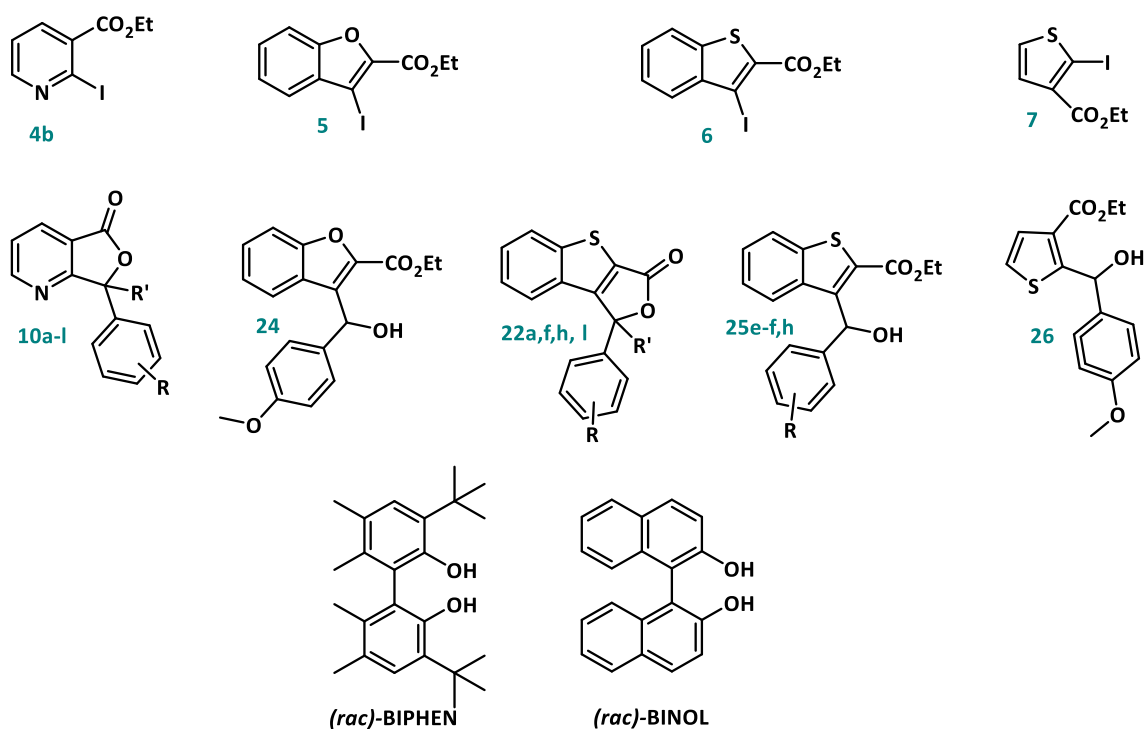
Tetrahydrofuran (THF) was dry and dispense using a MBRAUN Solvent Purification System (MBSPS-800).

All chemicals were used as received otherwise notice. *n*-BuLi (solution 1.6 M in hexanes) and *t*-BuLi (solution 1.8 M in pentane) from sigma Aldrich were titrated prior to use with diphenylacetic acid at rt (room temperature) and *n*-BuMgCl (solution 2.0 M in THF), *i*-PrMgCl (solution 2.0 M in THF) and *n*-Bu₂Mg (solution 0.5 or 1.0 M in heptane) from Sigma Aldrich were titrated prior to use with diiodide/lithium chloride at 0 °C.

All the NMR spectra were recorded on a Bruker Advance III 400. ¹H, ¹³C, and ¹⁹F NMR spectra were recorded respectively at 400 MHz, 101 MHz and 376 MHz, chemical shifts were reported in ppm. Data are presented as follows: chemical shift (ppm), multiplicity (s = singlet, d =doublet, t = triplet, q = quadruplet, dd = doublet of doublet, dt = doublet of triplet, ddd = doublet of doublet of doublet, m = multiplet, br = broad), coupling constant *J* (Hz) and integration.

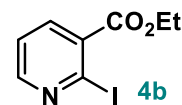
High-resolution mass spectra (HMRS) were recorded on a Bruker micrOTOF-Q spectrometer. Flash chromatography purifications were performed with Interchim flash purification (silica cartridge 25 g, 20 or 30 μm). Analytical thin layer chromatography was performed on Merck Silica Gel 60 F254 plates.

Melting temperatures were recorded with a thermostatic oil bath device.

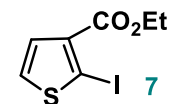


1. Synthesis and characterization: Ethyl 2-iodonicotinate **4b** and ethyl-2-iodothiophene **5b**

Compound **4b** was prepared according to the procedure described by Perato *et al.*²²⁷ and was obtained in 70% yield. Characterization data were in accordance with the literature.



Compounds **7** were prepared according to the procedure described by Bin *et al.*²³⁷ and was obtained in 38% yield. Characterization data were in accordance with the literature.



2. General procedure for the preparation of iodo-heterocycles **5** and **6**²³⁴

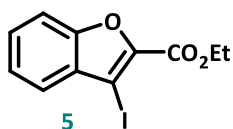
[ZnCl₂·2LiCl] solution (1.0 M in THF) was prepared by drying ZnCl₂ (1.36 g, 10.0 mmol, 1.0 eq.) and LiCl (0.85 g, 20.0 mmol, 2.0 eq.) in a Schlenk flask under vacuum for 5 h at 150 °C. After cooling to 25 °C, anhydrous THF (20 mL) was added and stirred until total dissolution.

[TMPLi] solution in THF was prepared by slow addition of *n*-BuLi (18.8 mL, 30.0 mmol, 1.0 eq.) to a solution of TMPH (4.24 g, 5.1 mL, 30.0 mmol, 1.0 eq.) in THF (20 mL) at -40 °C and then stirred for 30 min at 0 °C.

In a flame-dried Schlenk flask under argon atmosphere, to a solution of dry [ZnCl₂·2LiCl] in THF (28.0 mmol, 1.4 eq.) was added dropwise the appropriate ethyl heteroarylcarboxylate **5d** or **6c** (20.0 mmol, 1.0 eq.) at rt. The reaction mixture was cooled to -78 °C, then a solution of LTMP (1.1 eq.) was added dropwise. After 1 h stirring at -78 °C, a solution of iodine (10.1 g, 40.0 mmol, 2.0 eq.) in THF (10 mL) was added dropwise at -78 °C and stirred 5 minutes at -78 °C. The mixture was then allowed to warm to rt and stirred overnight. The reaction mixture was hydrolyzed with water (10 mL), diluted with AcOEt (10 mL), and extracted with AcOEt (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with Na₂S₂O₃ (20 mL), dried over anhydrous MgSO₄, filtered and solvents were removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (flow rate: 15 mL/min, eluent: cyclohexane/AcOEt 9/1) using silica cartridge (25 g, 30 μm) to afford the desired product.

2.1. Ethyl 3-iodobenzofuran-2-carboxylate **5**

According to the procedure described above, starting from ethyl benzofuran-2-carboxylate **5d**: the product **5** is obtained as a yellowish powder (5.55 g, **88%**).



Chemical Formula: C₁₁H₉IO₃

Exact Mass: 315.96 g/mol

Molecular Weight: 316.10 g/mol

R_f = 0.6 (Cyclohexane/AcOEt 9/1).

Mp (°C) 53-57 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.42 (m, 3H), 7.36 (ddd, ³J = 8.0,

⁴J = 7.0, ⁵J = 1.2 Hz, 1H), 4.48 (q, ³J = 7.1 Hz, 2H), 1.47 (t, ³J = 7.1

Hz, 3H).

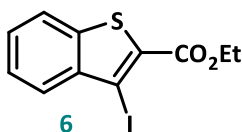
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.2, 154.6, 144.2, 131.4, 129.0, 124.4, 123.7, 112.5, 74.1, 62.0, 14.4.

HRMS-ESI (pos. mode) m/z calculated for C₁₁H₁₀IO₃ [M+H]⁺: 316.9669 found: 316.9727, for C₁₁H₉NaIO₃ [M+Na]⁺: 338.9489 found: 338.9477.

IR (ν cm⁻¹) ν = 1707 (C=O), 1551 (C-C Ar), 1286 (C-O).

2.2. Ethyl 3-iodobenzo[b]thiophene-2-carboxylate **6**

According to the procedure described above, starting from ethyl benzo[b]thiophene-2-carboxylate **6c**: the product **6** is obtained as a yellowish powder (5.30 g, **80%**).



Chemical Formula: C₁₁H₉IO₂S

Exact Mass: 331.94 g/mol

Molecular Weight: 332.16 g/mol

R_f = 0.65 (Cyclohexane/AcOEt 9/1).

Mp (°C) 61-65 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97-7.92 (m, 1H), 7.82-7.77 (m,

1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 4.45 (q, ³J = 7.1 Hz, 2H), 1.44 (t, ³J = 7.1

Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 161.7, 142.0, 140.3, 130.7, 128.2, 128.1, 126.0, 122.7, 87.9, 62.0, 14.4.

HRMS-ESI (pos. mode) m/z calculated for C₁₁H₁₀IO₂S [M+H]⁺: 332.9441 found: 332.9481, and for C₁₁H₉NaIO₂S [M+Na]⁺: 354.9260 found: 354.9244.

IR (ν cm⁻¹) ν = 1715 (C=O), 1495 (C-C Ar), 1223 (C-O).

3. Synthesis and characterization: compounds 10a-l, 22a,f,h,l, 24, 25e,f,h and 26

3.1. General procedure A using *n*-BuMgCl as metalation agent

A flame-dried Schlenk equipped with a septum, nitrogen inlet adapter, and thermocouple, was charged with dry LiCl (4.0 eq.) dissolved in THF (3 mL) at rt, and *n*-BuMgCl (2 M solution in THF, 2.0 eq.) was added dropwise at rt. The reaction mixture was cooled -78 °C, then a solution of the appropriate substrate **4b**, **5**, **6** and **7** (1.0 eq.) in THF (2 mL) was added dropwise. The mixture turned yellow, and was stirred at -78 °C for 1 h.

1. A solution of the appropriate electrophile **12f**, **12j** or **12h** (2.0 eq.) in THF (2 mL) was added dropwise at -78 °C, then the mixture was allowed to warm to -50 °C and stirred for 1 h at -50 °C. The reaction was quenched with addition of water (10 mL) at -50 °C and diluted with AcOEt (10 mL). The aqueous phase was extracted with AcOEt (10 mL x 3). The combined organic phases were washed with brine (20 mL), dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (Petroleum ether/AcOEt: 8/2) using silica cartridge (25 g, 30 μm) to afford the desired product.

2. A solution of the appropriate electrophile **12a**, **12c-e**, **12g-i** or **12k** (2.0 eq.) in THF (2 mL) was added dropwise at -78 °C, and the mixture was allowed to warm rt for 1 h. The reaction was quenched with addition of water (10 mL) at rt and diluted with AcOEt (10 mL). The aqueous phase was extracted with AcOEt (10 mL x 3). The combined organic phases were washed with brine (20 mL), dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (Petroleum Ether/AcOEt: 8/2) using silica cartridge (25 g, 30 μm) to afford the desired product.

3. A solution of the electrophile **12b** (2.0 eq.) in THF (2 mL) was added dropwise at -78 °C, the mixture was then allowed to warm to -50 °C and stirred for 3 h at -50 °C and then allowed to warm to rt for 1 h. The reaction was quenched with addition of water (10 mL) at rt and diluted with AcOEt (10 mL). The aqueous phase was extracted with AcOEt (10 mL x 3). The combined organic phases were washed with brine (20 mL), dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (Petroleum Ether/AcOEt: 8/2) using silica cartridge (25 g, 30 μm) to afford the desired product.

3.2. General procedures B and B' using a bimetallic complex as metalation agent

General procedure B

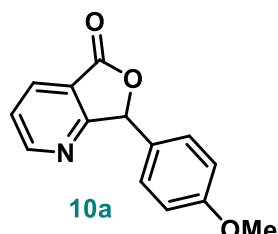
In a flame-dried Schlenk, *n*-BuLi (4.0 eq., 1.6 M solution in hexanes) was added dropwise at -5 °C to a solution of the diol ligand (2.0 eq.) in THF (4 mL), and the reactional mixture was then stirred for 45 min at -5 °C. Then, *n*-BuMgCl (2.0 eq., 2 M solution in THF) was added dropwise and the mixture was stirred for 45 min at -5 °C. A solution of the appropriate substrate **4b**, **5-7** (1.0 eq.) in THF (2 mL) was added at -30 °C and the resulting mixture was stirred for 30 min at -30 °C. After total conversion of substrate (TLC monitoring), a solution of **12a** or **12j** as electrophile (2.0 eq.) in THF (2 mL) was added slowly at -30 °C and stirred for 1 h at -30 °C. The reaction was quenched with addition of water (10 mL) and diluted with AcOEt (10 mL). The aqueous phase was extracted with AcOEt (3 x 10 mL), then the combined organic phases were washed with brine (20 mL), dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (Petroleum Ether/AcOEt: 9/1 to 8/2) using silica cartridge (25 g, 30 μm) to afford the desired product.

General procedure B'

In a flame-dried Schlenk, *n*-BuLi (4.0 eq., 1.6 M solution in hexanes) was added dropwise at -5 °C to a solution of the diol ligand (2.0 eq.) in THF (4 mL), and the mixture was stirred for 45 min at -5 °C. Then, *n*-BuMgCl (2.0 eq., 2 M solution in THF) was added dropwise and the mixture was stirred for 45 min at -5 °C. A solution of the appropriate substrate **4b**, **5-7** (1.0 eq.) in THF (2 mL) was added at -30 °C and the resulting mixture was stirred for 30 min at -30 °C. After total conversion of substrate (TLC monitoring), a solution of **12a-I** or **12k** as electrophile (2.0 eq.) in THF (2 mL) was added slowly at -30 °C and stirred for 1 h at -30 °C. The temperature is allowed to warm to rt for 1 h. The reaction was quenched with addition of water (10 mL) at rt and diluted with AcOEt (10 mL). The aqueous phase was extracted with AcOEt (3 x 10 mL), then the combined organic phases were washed with brine (20 mL), dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (Petroleum Ether/AcOEt: 9/1 to 8/2) using silica cartridge (25 g, 30 μm) to afford the desired product.

• **7-(4-Methoxyphenyl)furo[3,4-*b*]pyridin-5(7*H*)-one 10a**

Derivative **10a** was prepared using the 4-methoxybenzaldehyde **12a** (98.0 mg, 0.72 mmol, 2.0 eq.) as electrophile. After flash chromatography and an additional crystallization in MeOH, the expected pyridinyl-lactone **10a** was obtained as a white powder (55.0 mg, **63%** according to the general pathway **A** or 51.0 mg, **59%**, according to the general pathway **B**).



10a
Chemical Formula: C₁₄H₁₁NO₃
Exact Mass: 241.07 g/mol
Molecular Weight: 241.25 g/mol

R_f = 0.23 (Petroleum Ether/AcOEt 6/4).

Mp (°C) 107-109 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.86 (dd, ³*J* = 4.9, ⁴*J* = 1.6 Hz, 1H), 8.25 (dd, ³*J* = 7.8, ⁴*J* = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, ³*J* = 7.8, ³*J* = 4.9 Hz, 1H), 7.29 (d, ³*J* = 8.7 Hz, 2H), 6.91 (d, ³*J* = 8.7 Hz, 2H), 6.41 (s, 1H), 3.80 (s, 3H).

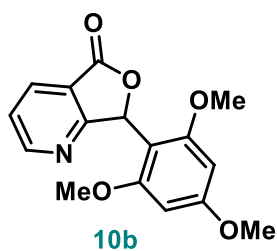
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.7, 168.6, 160.5, 155.8, 134.2, 128.5, 128.5, 126.8, 124.3, 119.7, 114.5, 114.5, 83.2, 55.5.

HRMS-ESI (pos. mode) *m/z* calculated for C₁₄H₁₂NO₃ [M+H]⁺: 242.0812 found: 242.0830, and for C₁₄H₁₁KNO₃ [M+K]⁺: 280.0371 found: 280.0368.

IR (ν cm⁻¹) ν = 1748 (C=O), 1510 (C-C Ar), 1422 (C-H, CH₃), 1253 (C-O).

• **7-(2,4,6-Trimethoxyphenyl)furo[3,4-*b*]pyridin-5(7*H*)-one 10b**

Compound **10b** was prepared with the 2,4,6-trimethoxybenzaldehyde **12b** (141.3 mg, 0.72 mmol, 2.0 eq.) as electrophile. After flash chromatography and an additional crystallization in Et₂O, the expected pyridinyl-lactone **10b** was obtained as a white powder (73.0 mg, **67%**, according to the general pathway **A3** or 57.0 mg, **53%**, according to the general pathway **B'**).



10b
Chemical Formula: C₁₆H₁₅NO₅
Exact Mass: 301.10 g/mol
Molecular Weight: 301.30 g/mol

R_f = 0.13 (Petroleum Ether/AcOEt 6/4).

Mp (°C) 114-116 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (dd, ³*J* = 4.9, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1H), 8.19 (dd, ³*J* = 7.7, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, ³*J* = 7.7, ³*J* = 4.9 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.29 (s, 3H).

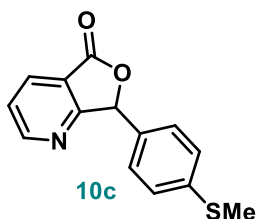
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.5, 169.7, 163.0, 163.0, 160.5, 154.6, 133.3, 123.0, 121.1, 102.7, 91.4, 90.9, 76.3, 56.2, 55.5, 55.5.

HRMS-ESI (pos. mode) *m/z* calculated for C₁₆H₁₆NO₅ [M+H]⁺: 302.1023 found: 302.1034, and for C₁₆H₁₅NNaO₅ [M+Na]⁺: 324.0842 found: 324.0834.

IR (ν cm⁻¹) ν = 1760 (C=O), 1586 (C-C Ar), 1457 (C-H), 1205 (C-O).

- 7-(4-(Methylthio)phenyl)furo[3,4-*b*]pyridin-5(7*H*)-one **10c**

Compound **10c** was prepared with the 4-(methylthio)benzaldehyde **12c** (125.4 mg, 0.72 mmol, 2.0 eq) as electrophile. After flash chromatography and an additional crystallization in Et₂O, the expected pyridinyl-lactone **10c** was obtained as a white powder (74.0 mg, **80%**, according to the general pathway **A2** or 41.0 mg, **44%**, according to the general pathway **B'**).



Chemical Formula: C₁₄H₁₁NO₂S
 Exact Mass: 257.05 g/mol
 Molecular Weight: 257.31 g/mol

R_f = 0.20 (Petroleum Ether/AcOEt 6/4).

Mp (°C) 137-139 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (dd, ³J = 4.8, ⁴J = 1.5 Hz, 1H), 8.24 (dd, ³J = 7.8, ⁴J = 1.5 Hz, 1H), 7.49 (dd, ³J = 7.8, ³J = 4.8 Hz, 1H) 7.33-7.29 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 2.46 (s, 3H).

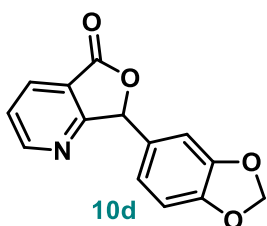
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.5, 168.4, 155.8, 140.5, 134.4, 131.3, 127.3, 127.3, 126.8, 126.8, 124.4, 119.5, 82.8, 15.7.

HRMS-ESI (pos. mode) *m/z* calculated for C₁₄H₁₁NNaO₂S [M+Na]⁺: 280.0403 found: 280.0420.

IR (ν cm⁻¹) ν = 1749 (C=O), 1584 (C-C Ar), 1421 (C-H), 1067 (C-O).

- 7-(Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)furo[3,4-*b*]pyridin-5(7*H*)-one **10d**

Compound **10d** was prepared with the benzo[*d*][1,3]dioxole-5-carbaldehyde **12d** (108.1 mg, 0.72 mmol, 2.0 eq.) as electrophile. After flash chromatography and an additional crystallization in Et₂O, the expected pyridinyl-lactone **10d** was obtained as a white powder (75.0 mg, **82%**, according to the general pathway **A2** or 46.0 mg, **50%**, according to the general pathway **B'**).



Chemical Formula: C₁₄H₉NO₄
 Exact Mass: 255.05 g/mol
 Molecular Weight: 255.23 g/mol

R_f = 0.27 (Petroleum Ether/AcOEt 6/4).

Mp (°C) 182-184 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.87 (dd, ³J = 4.9, ⁴J = 1.6 Hz, 1H), 8.25 (dd, ³J = 7.8, ⁴J = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, ³J = 7.8, ³J = 4.9 Hz, 1H), 6.93 (dd, ³J = 8.0, ⁴J = 1.8 Hz, 1H), 6.83 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (d, ⁴J = 1.8 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.97-5.95 (m, 2H).

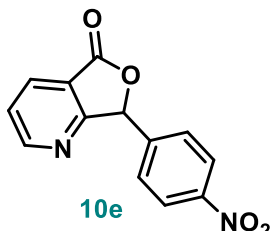
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.5, 168.4, 155.8, 148.7, 148.3, 134.3, 128.4, 124.4, 121.4, 119.6, 108.7, 107.2, 101.6, 83.2.

HRMS-ESI (pos. mode) *m/z* calculated for C₁₄H₁₀NO₄ [M+H]⁺: 256.0604 found: 256.0629, and for C₁₄H₉NNaO₄ [M+Na]⁺: 278.0424 found: 278.0424.

IR (ν cm⁻¹) ν = 1749 (C=O), 1586 (C-C Ar), 1448 (C-H), 1257 (C-O).

• **7-(4-Nitrophenyl)furo[3,4-*b*]pyridin-5(7*H*)-one 10e**

Compound **10e** was prepared according to the general pathway **A2** with the 4-nitrobenzaldehyde **12e** (108.8 mg, 0.72 mmol, 2.0 eq.) as electrophile. After flash chromatography and an additional crystallization in Et₂O, the expected pyridinyl-lactone **10e** was obtained as a white powder (49.0 mg, 53%).



Chemical Formula: C₁₃H₉N₂O₄
Exact Mass: 256.05 g/mol
Molecular Weight: 256.22 g/mol

R_f = 0.21 (Petroleum Ether/AcOEt 6/4).

Mp (°C) 143-145 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (dd, ³J = 4.9, ⁴J = 1.6 Hz, 1H), 8.31-8.25 (m, 3H), 7.75 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H), 7.54 (dd, ³J = 7.8, ⁴J = 4.9 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H).

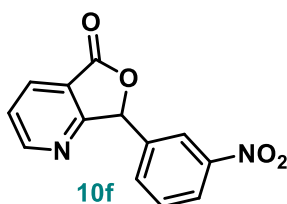
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.9, 167.4, 156.1, 148.5, 141.9, 134.7, 127.3, 127.3, 124.9, 124.2, 124.2, 119.1, 81.1.

HRMS-ESI (pos. mode) *m/z* calculated for C₁₃H₉N₂O₄ [M+H]⁺: 257.0557 found: 257.0569.

IR (ν cm⁻¹) ν = 1780 (C=O), 1513 (C-C Ar), 1342 (N-O), 1079 (C-O).

• **7-(3-Nitrophenyl)furo[3,4-*b*]pyridin-5(7*H*)-one 10f**

Compound **10f** was prepared with the 3-nitrobenzaldehyde **12f** (108.8 mg, 0.72 mmol, 2.0 eq.) as electrophile. After flash chromatography and an additional crystallization in Et₂O, the expected pyridinyl-lactone **10f** was obtained as a white powder (58.0 mg, 63%, according to the general pathway **A1** or 19.0 mg, 21%, according to the general pathway **B'**).



Chemical Formula: C₁₃H₈N₂O₄
Exact Mass: 256.05 g/mol
Molecular Weight: 256.22 g/mol

R_f = 0.21 (Petroleum Ether/AcOEt 6/4).

Mp (°C) 140-142 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (dd, ³J = 4.9, ⁴J = 1.6 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (dd, ³J = 7.8, ⁴J = 1.6 Hz, 1H), 8.26-8.22 (m, 1H), 7.88 (d, ³J = 7.9 Hz), 7.61 (t, ³J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (dd, ³J = 7.8, ³J = 4.9 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H).

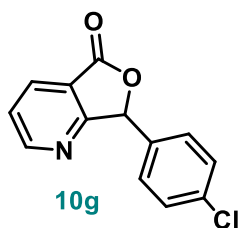
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.8, 167.4, 156.1, 148.7, 137.1, 134.7, 132.6, 130.1, 124.9, 124.2, 121.7, 119.3, 81.1.

HRMS-ESI (pos. mode) *m/z* calculated for C₁₃H₉N₂O₄ [M+H]⁺: 257.0557 found: 257.0597, and for C₁₃H₈N₂NaO₄ [M+Na]⁺: 279.0376 found: 279.0348.

IR (ν cm⁻¹) ν = 1771 (C=O), 1524 (C-C Ar), 1351 (N-O), 1007 (C-O).

• **7-(4-Chlorophenyl)furo[3,4-*b*]pyridin-5(7*H*)-one 10g**

Compound **10g** was prepared with the 4-chlorobenzaldehyde **12g** (101.2 mg, 0.72 mmol, 2.0 eq.) as electrophile. After flash chromatography and an additional crystallization in Et₂O, the expected pyridinyl-lactone **10g** was obtained as a white powder (70.0 mg, **80%**, according to the general pathway **A2** or 50.0 mg, **57%**, according to the general pathway **B'**).



Chemical Formula: C₁₃H₈ClNO₂
Exact Mass: 245.02 g/mol
Molecular Weight: 245.66 g/mol

R_f = 0.31 (Petroleum Ether/AcOEt 6/4).

Mp (°C) 140-142 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.86 (dd, ³J = 4.9, ⁴J = 1.6 Hz, 1H), 8.25 (dd, ³J = 7.8, ⁴J = 1.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, ³J = 7.8, ³J = 4.9 Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 4H), 6.41 (s, 1H).

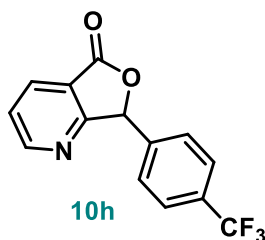
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.3, 168.2, 155.9, 135.4, 134.5, 133.4, 129.3, 129.3, 128.1, 128.1, 124.5, 119.3, 82.1.

HRMS-ESI (pos. mode) *m/z* calculated for C₁₃H₉ClNO₂ [M+H]⁺: 246.0316 found: 246.0338, and for C₁₃H₉ClNNaO₂ [M+Na]⁺: 268.0136 found: 268.0106.

IR (ν cm⁻¹) ν = 1756 (C=O), 1585 (C-C Ar), 1421 (C-H), 1286 (C-O).

• **7-(4-(Trifluoromethyl)phenyl)furo[3,4-*b*]pyridin-5(7*H*)-one 10h**

Compound **10h** was prepared with the 4-(trifluoromethyl)benzaldehyde **12h** (125.4 mg, 0.72 mmol, 2.0 eq.) as electrophile. After flash chromatography and an additional crystallization in Et₂O, the expected pyridinyl-lactone **10h** was obtained as a white powder (68.0 mg, **68%**, according to the general pathway **A2** or 20.0 mg, **20%**, according to the general pathway **B'**).



Chemical Formula: C₁₄H₈F₃NO₂
Exact Mass: 279.05 g/mol
Molecular Weight: 279.22 g/mol

R_f = 0.28 (Petroleum Ether/AcOEt 6/4).

Mp (°C) 123-125 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.87 (dd, ³J = 4.9, ⁴J = 1.6 Hz, 1H), 8.27 (dd, ³J = 7.8, ⁴J = 1.6 Hz, 1H), 7.69-7.63 (m, 4H), 7.53 (dd, ³J = 7.8, ³J = 4.9 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H, CH).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.2, 167.9, 156.0, 138.9, 134.6, 131.5 (q, *J*_{C-F} = 32.8 Hz), 126.9, 126.9, 126.9, 126.0 (q, *J*_{C-F} = 3.7 Hz), 124.7, 124.0 (q, *J*_{C-F} = 3.7 Hz), 119.2, 81.7.

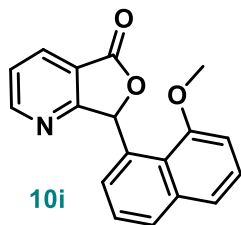
¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -62.8 (s).

HRMS-ESI (pos. mode) *m/z* calculated for C₁₄H₉F₃NO₂ [M+H]⁺: 280.0580 found: 280.0607.

IR (ν cm⁻¹) ν = 1768 (C=O), 1587 (C-C Ar), 1413 (C-H), 1324 (CF₃), 1063 (C-O).

• **7-(2-Methoxynaphthalen-1-yl)furo[3,4-*b*]pyridin-5(7*H*)-one 10i**

Compound **10i** was prepared with the 2-methoxynaphthalene-1-carbaldehyde **12i** (134.1 mg, 0.72 mmol, 2.0 eq.) as electrophile. After flash chromatography and an additional crystallization in Et₂O, the expected pyridinyl-lactone **10i** was obtained as a white powder (84.0 mg, **80%**, according to the general pathway **A2** or 50.0 mg, **48%**, according to the general pathway **B'**).



10i

Chemical Formula: C₁₈H₁₃NO₃

Exact Mass: 291.09 g/mol

Molecular Weight: 291.31 g/mol

R_f = 0.20 (Petroleum Ether/AcOEt 6/4).

Mp (°C) 185-187 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (dd, ³J = 4.9, ⁴J = 1.6 Hz, 1H), 8.30 (d, ³J = 7.7 Hz, 1H), 8.17 (br. s, 1H), 7.92 (d, ³J = 9.0 Hz, 1H), 7.82 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (br. s, 1H), 7.46 (dd, ³J = 7.7, ³J = 4.9 Hz, 1H), 7.43-7.28 (m, 2H), 7.24-7.14 (m, 1H), 3.56 (s, 3H).

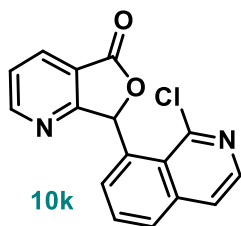
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.4, 169.5, 157.1, 155.0, 133.7, 132.6, 129.5, 129.2, 129.2, 127.9, 124.0, 123.5, 121.8, 121.0, 114.1, 113.7, 77.8, 56.6.

HRMS-ESI (pos. mode) *m/z* calculated for C₁₈H₁₄NO₃ [M+H]⁺: 292.0968 found: 292.0957, and for C₁₈H₁₃NNaO₃ [M+Na]⁺: 314.0788 found: 314.0760.

IR (ν cm⁻¹) ν = 1757 (C=O), 1587 (C-C Ar), 1510 (C-H), 1263 (C-O).

• **7-(2-Chloroquinolin-3-yl)furo[3,4-*b*]pyridin-5(7*H*)-one 10k**

Compound **10k** was prepared with the 2-chloroquinoline-3-carbaldehyde **12k** (125.4 mg, 0.72 mmol, 2.0 eq.) as electrophile. After flash chromatography and an additional crystallization in Et₂O, the expected pyridinyl-lactone **10k** was obtained as a white powder (49.0 mg, **55%**, according to the general pathway **A2** or 65.0 mg, **61%**, according to the general pathway **B'**).



10k

Chemical Formula: C₁₆H₉ClN₂O₂

Exact Mass: 296.04 g/mol

Molecular Weight: 296.71 g/mol

R_f = 0.16 (Petroleum Ether/AcOEt 6/4).

Mp (°C) 230-232 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (d, ³J = 4.9 Hz, 1H), 8.33 (d, ³J = 7.8 Hz, 1H), 8.05 (d, ³J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83-7.72 (m, 2H), 7.60-7.54 (m, 2H), 6.96 (s, 1H).

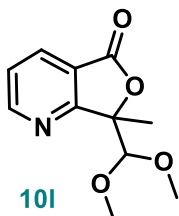
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.2, 167.6, 156.0, 149.5, 147.9, 138.4, 134.6, 131.8, 128.6, 128.0, 127.9, 126.9, 126.8, 124.8, 120.2, 80.4.

HRMS-ESI (pos. mode) *m/z* calculated for C₁₆H₁₀ClN₂O₂ [M+H]⁺: 297.0425 found: 297.0446, and for C₁₆H₉ClN₂NaO₂ [M+Na]⁺: 319.0245 found: 319.0216.

IR (ν cm⁻¹) ν = 1770 (C=O), 1587 (C-Car), 1412 (C-H), 1046 (C-O).

- **7-(Dimethoxymethyl)-7-methylfuro[3,4-*b*]pyridin-5(7*H*)-one 10I**

Compound **10I** was prepared according to the general pathway **A2** with the 1,1-dimethoxypropan-2-one **12I** (85.1 mg, 0.72 mmol, 2.0 eq.) as electrophile. After flash chromatography and an additional crystallization in Et₂O, the expected pyridinyl-lactone **10I** was obtained as a white powder (57.0 mg, 71%).



10I
 Chemical Formula: C₁₁H₁₃NO₄
 Exact Mass: 223.09 g/mol
 Molecular Weight: 223.23 g/mol

R_f = 0.13 (Petroleum Ether/AcOEt 6/4).

Mp (°C) 81-83 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (dd, ³J = 4.9, ⁴J = 1.5 Hz, 1H), 8.14 (dd, ³J = 7.7, ⁴J = 1.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, ³J = 7.7, ³J = 4.9 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 1.72 (s, 3H).

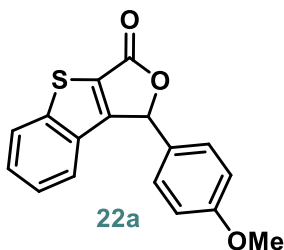
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.1, 168.0, 155.0, 133.8, 124.1, 120.7, 106.6, 88.6, 57.6, 57.2, 19.9.

HRMS-ESI (pos. mode) *m/z* calculated for C₁₁H₁₄NO₄ [M+H]⁺: 224.0919 found: 224.0898, and for C₁₁H₁₃NNaO₄ [M+Na]⁺: 246.0737 found: 246.0720.

IR (ν cm⁻¹) ν = 1765 (C=O), 1587 (C-C Ar), 1469 (C-H), 1075 (C-O).

- **1-(4-Methoxyphenyl)benzo[4,5]thieno[2,3-*c*]furan-3(1*H*)-one 22a**

Compound **22a** was prepared with the 4-methoxybenzaldehyde **12a** (98.4 mg, 0.72 mmol, 2.0 eq.) as electrophile. After flash chromatography and an additional crystallization in Et₂O, the expected heteroaryl-lactone **22a** was obtained as a white powder (54.0 mg, 60%, according to the general pathway **A2** or 60.0 mg, 67%, according to the general pathway **B**).



22a
 Chemical Formula: C₁₇H₁₂O₃S
 Exact Mass: 296.05 g/mol
 Molecular Weight: 296.34 g/mol

R_f = 0.29 (Petroleum Ether/AcOEt 6/4).

Mp (°C) 100-102 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, ³J = 8.3 Hz, 1H), 7.53-7.44 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.25 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H), 6.91 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 3.81 (s, 3H).

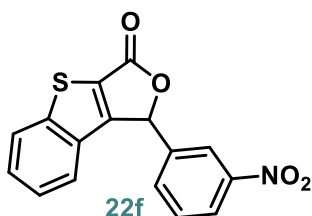
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165.9, 160.9, 157.8, 148.9, 131.3, 130.3, 129.3, 129.3, 128.1, 126.6, 125.8, 124.7, 123.7, 114.7, 114.7, 81.9, 55.5.

HRMS-ESI (pos. mode) *m/z* calculated for C₁₇H₁₃O₃S [M+H]⁺: 297.0580 found: 297.0588, and for C₁₇H₁₂NaO₃S [M+Na]⁺: 319.0399 found: 319.0392.

IR (ν cm⁻¹) ν = 1766 (C=O), 1511 (C-C Ar), 1454 (C-H), 1253 (C-O).

• **1-(3-Nitrophenyl)benzo[4,5]thieno[2,3-c]furan-3(1H)-one 22f**

Compound **22f** was prepared with the 3-nitrobenzaldehyde **12f** (109.0 mg, 0.72 mmol, 2.0 eq.) as electrophile. After flash chromatography and an additional crystallization in Et₂O, the expected heteroaryl-lactone **22f** was obtained as a white powder (31.0 mg, **33%**, according to the general pathway **A2**) or (27.0 mg, **29%**, according to the general pathway **B'**).



Chemical Formula: C₁₆H₉NO₄S
Exact Mass: 311.03 g/mol
Molecular Weight: 311.31 g/mol

R_f = 0.1 (Petroleum Ether/AcOEt 6/4).

Mp (°C) > 300 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30-8.27 (m, 2H), 7.98 (d, ³J = 8.3, 1H), 7.74-7.67 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.54 (ddd, ³J = 7.1, ⁴J = 1.3, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (d, ³J = 8.3, 1H), 7.38-7.44 (m, 1H), 6.63 (s, 1H).

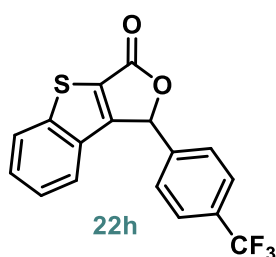
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165.1, 156.5, 149.1, 148.8, 137.1, 133.3, 130.7, 130.6, 130.4, 128.5, 126.2, 125.0, 124.9, 123.2, 122.7, 80.4.

HRMS-ESI (pos. mode) *m/z* calculated for C₁₆H₁₀NO₄S [M+H]⁺: 312.0331 found: 312.0302.

IR (ν cm⁻¹) ν = 1686 (C=O), 1525 (C-C_{Ar}), 1341 (N-O), 1103 (C-O).

• **1-(4-(Trifluoromethyl)phenyl)benzo[4,5]thieno[2,3-c]furan-3(1H)-one 22h**

Compound **22h** was prepared with the 4-fluorobenzaldehyde **12h** (125.4 mg, 0.72 mmol, 2.0 eq.) as electrophile. After flash chromatography and an additional crystallization in Et₂O, the expected heteroaryl-lactone **22h** was obtained as a white powder (28.0 mg, **28%**, according to the general pathway **A2** or 25.0 mg, **25%**, according to the general pathway **B'**).



Chemical Formula: C₁₇H₉F₃O₂S
Exact Mass: 334.03 g/mol
Molecular Weight: 334.31 g/mol

R_f = 0.48 (Petroleum Ether/AcOEt 6/4).

Mp (°C) 94-96 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.97 (d, ³J = 8.1 Hz, 1H), 7.68 (d, ³J = 8.1 Hz, 2H), 7.55-7.48 (m, 4H), 7.45-7.36 (m, 1H), 6.58 (s, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165.4, 157.0, 149.0, 138.8, 132.2 (q, J_{C-F} = 32.6 Hz), 131.0, 130.2, 128.4, 128.0, 128.0, 128.0, 126.4 (q, J_{C-F} = 3.7 Hz), 126.1, 124.9, 123.8 (q, J_{C-F} = 272.4 Hz), 123.4, 81.0.

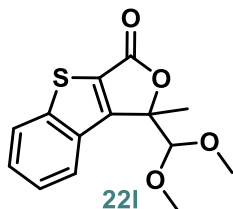
¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -62.9 (s).

HRMS-ESI (pos. mode) *m/z* calculated for C₁₇H₁₀F₃O₂S [M+H]⁺: 335.0348 found: 335.0329, and for C₁₇H₉F₃NaO₂S [M+Na]⁺: 357.0168 found: 357.0156.

IR (ν cm⁻¹) ν = 1743 (C=O), 1328 (CH), 1126 (C-O).

- **1-(Dimethoxymethyl)-1-methylbenzo[4,5]thieno[2,3-c]furan-3(1H)-one 22I**

Compound **22I** was prepared with the 1,1-dimethoxypropan-2-one **12I** (85.1 mg, 0.72 mmol, 2.0 eq.) as electrophile. After flash chromatography and an additional crystallization in Et₂O, the expected pyridinyl-lactone **22I** was obtained as a white powder (54.0 mg, **65%**, according to the general pathway **A2** or 30.0 mg, **36%**, according to the general pathway **B**).



Chemical Formula: C₁₄H₁₄O₄S
 Exact Mass: 278.06 g/mol
 Molecular Weight: 278.32 g/mol

R_f = 0.38 (Petroleum Ether/AcOEt 6/4).

Mp (°C) 126-128 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (dd, ³J = 6.9, ⁴J = 1.9 Hz, 1H), 7.90 (dd, ³J = 6.9, ⁴J = 1.9 Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 4.41 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 1.79 (s, 3H).

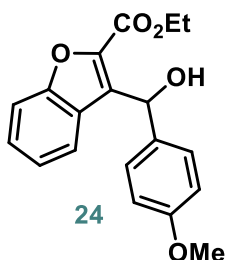
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165.2, 159.5, 148.7, 131.8, 130.6, 127.8, 125.8, 125.7, 124.3, 108.3, 88.7, 58.7, 58.0, 19.9.

HRMS-ESI (pos. mode) *m/z* calculated for C₁₄H₁₄NaO₄S [M+Na]⁺: 301.0505 found: 301.0508, and for C₁₄H₁₄KO₄S [M+K]⁺: 317.0244 found: 317.0223.

IR (ν cm⁻¹) ν = 1747 (C=O), 1561 (C=C), 1430 (CH), 1018 (C-O).

- **Ethyl 3-(hydroxy(4-methoxyphenyl)methyl)benzofuran-2-carboxylate 24**

Compound **24** was obtained as a side-product with the 4-methoxybenzaldehyde **2a** (98.0 mg, 0.72 mmol, 2.0 eq.) as electrophile. After flash chromatography, the derivative **24** was obtained as a colorless oil (91.6 mg, **78%**, according to the general pathway **A2**) or (79.0 mg, **67%**, according to the general pathway **B'**).



Chemical Formula: C₁₉H₁₈O₅
 Exact Mass: 326.12 g/mol
 Molecular Weight: 326.35 g/mol

R_f = 0.20 (6/4 Petroleum Ether/AcOEt)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, ³J = 8.1, 1H), 7.55 (d, ³J = 8.1, 1H), 7.47-7.40 (m, 3H), 7.28-7.24 (m, 1H), 6.85 (d, ³J = 8.0 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.48 (q, ³J = 7.1 Hz, 2H), 4.42 (s, OH), 3.77 (s, 3H), 1.45 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H).

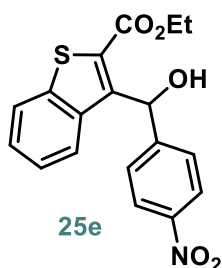
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 161.3, 159.3, 154.6, 140.2, 134.7, 133.1, 128.3, 127.6, 127.6, 126.7, 123.8, 122.9, 114.0, 114.0, 112.4, 68.4, 62.2, 55.4, 14.5.

HRMS-ESI (pos. mode) *m/z* calculated for C₁₉H₁₈NaO₅ [M+Na]⁺: 349.1046 found: 349.1114, and for C₁₉H₁₈KO₅ [M+K]⁺: 365.0786 found: 365.0764.

IR (ν cm⁻¹) ν = 3409 (O-H), 1703 (C=O), 1509 (C-C Ar), 1245 (C-O).

- Ethyl 3-(hydroxy(4-nitrophenyl)methyl)benzo[*b*]thiophene-2-carboxylate **25e**

Compound **25e** was obtained as a side-product according to the general pathway **A1** with the 4-nitrobenzaldehyde **12e** (109.0 mg, 0.72 mmol, 2.0 eq.) as electrophile. After flash chromatography and an additional crystallization in Et₂O, the derivative **25e** was obtained as yellow crystals (43.0 mg, **40%**).



Chemical Formula: C₁₈H₁₅NO₅S
Exact Mass: 357.07 g/mol
Molecular Weight: 357.38 g/mol

R_f = 0.33 (Petroleum Ether/AcOEt 6/4).

Mp (°C) 160-162 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, ³J = 8.9 Hz, 2H), 7.96 (d, ³J = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (ddd, ³J = 8.2, ⁴J = 0.9, 0.9 Hz, 1H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 6.81 (d, ³J = 9.2 Hz, 1H), 5.24 (d, ³J = 9.2 Hz, 1H), 4.44-4.27 (m, 2H), 1.38 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H).

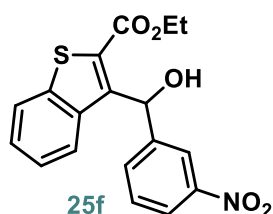
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.3, 149.9, 147.3, 145.4, 141.1, 138.1, 128.7, 128.0, 126.8, 126.8, 125.4, 124.5, 123.6, 123.6, 123.0, 68.7, 62.7, 14.3.

HRMS-ESI (pos. mode) *m/z* calculated for C₁₈H₁₅NNaO₅S [M+Na]⁺: 380.0563 found: 380.0582.

IR (ν cm⁻¹) ν = 3407 (O-H), 1703 (C=O), 1523 (N-O), 1346 (N-O), 1226 (C-O).

- Ethyl 3-(hydroxy(3-nitrophenyl)methyl)benzo[*b*]thiophene-2-carboxylate **25f**

Compound **25f** was obtained as a side-product in the synthesis of **21f** according to the general pathway **A1** with the 3-nitrobenzaldehyde **12f** (109.0 mg, 0.72 mmol, 2.0 eq.) as electrophile. After flash chromatography, the derivative **25f** was obtained as a yellowish viscous liquid (62.0 mg, **83%**).



Chemical Formula: C₁₈H₁₅NO₅S
Exact Mass: 357.07 g/mol
Molecular Weight: 357.38 g/mol

R_f = 0.35 (Petroleum Ether/AcOEt 6/4).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 1H), 8.00 (dd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1H), 7.89 (d, ³J = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (d, ³J = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (d, ³J = 7.8, 1H), 7.48-7.39 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 6.74 (d, ³J = 8.9 Hz, 1H), 5.15 (d, ³J = 8.9 Hz, 1H), 4.34-4.25 (m, 2H), 1.31 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H).

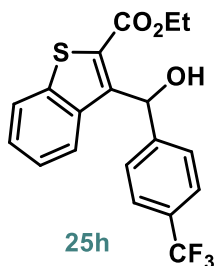
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.3, 148.4, 145.3, 144.9, 141.1, 138.0, 132.1, 129.3, 128.7, 127.9, 125.3, 124.6, 123.0, 122.4, 121.0, 68.6, 62.7, 14.2.

HRMS-ESI (pos. mode) *m/z* calculated for C₁₈H₁₅NNaO₅S [M+Na]⁺: 380.0563 found 380.0556, and for C₁₈H₁₅KNO₅S [M+K]⁺: 396.0303 found: 380.0290.

IR (ν cm⁻¹) ν = 3407 (O-H), 1703 (C=O), 1523 (N-O), 1346 (N-O), 1226 (C-O).

- **Ethyl-3-(hydroxy(4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)benzo[*b*]thiophene-2-carboxylate 25h**

Compound **25h** was obtained as a side-product in the synthesis of **21h** according to the general pathway **A1** with the 4-fluorobenzaldehyde **12h** (125.4 mg, 0.72 mmol, 2.0 eq.) as electrophile. After flash chromatography and an additional crystallization in Et₂O, the derivative **25h** was obtained as a white powder (90.0 mg, **75%**).



Chemical Formula: C₁₉H₁₅F₃O₃S
 Exact Mass: 380.07 g/mol
 Molecular Weight: 380.38 g/mol

R_f = 0.31 (Petroleum Ether/AcOEt 6/4).

Mp (°C) 136-140 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 5H), 7.42 (dd, ³J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (d, ³J = 9.4 Hz, 1H), 5.31 (d, ³J = 9.4 Hz, 1H), 4.43-4.32 (m, 2H), 1.38 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.4, 146.6, 146.1, 141.1, 138.3, 129.4 (q, J_{C-F} = 32.4 Hz), 128.5, 127.9, 126.3, 126.3, 126.3, 125.3 (q, J_{C-F} = 3.9 Hz), 125.3, 124.6, 124.3 (q, J_{C-F} = 272.7 Hz), 122.9, 69.1, 62.6, 14.3.

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ = -62.5 (s).

HRMS-ESI (pos. mode) *m/z* calculated for C₁₉H₁₅F₃NaO₃S [M+Na]⁺: 403.0586 found: 403.0563.

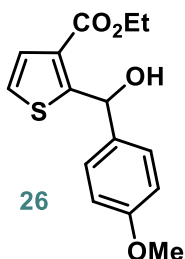
IR (ν cm⁻¹) ν = 3452 (O-H), 1670 (C=O), 1525 (C-C Ar), 1224 (C-O).

- **Ethyl 2-(hydroxy(4-methoxyphenyl)methyl)thiophene-3-carboxylate 26**

Compound **26** was obtained as a side-product according to the general pathway **A2** with the 4-methoxybenzaldehyde **12a** (98.4 mg, 0.72 mmol, 2.0 eq.) as electrophile. After flash chromatography and an additional crystallization in Et₂O, the derivative **26** was obtained as a white powder (90.0 mg, **75%**).

In a flame-dried Schlenk, *n*-BuLi (0.9 mL of a 1.6 M solution in hexanes, 1.44 mmol, 4.0 eq.) was added dropwise, at -5 °C, to a solution of *rac*-BIPHEN (206.13 mg, 0.72 mmol, 2.0 eq.) in THF (4 mL). The mixture was stirred for 45 min at -5 °C, then, *n*-BuMgCl (0.36 mL of a 2.0 M solution in THF, 0.72 mmol, 2.0 eq.) was added dropwise and the mixture was stirred for 45 min at -5 °C. A solution of substrate **7** (101.25 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq.) in THF (2 mL) was added at -10 °C and the resulting mixture was stirred for 1 h at -10 °C. After total conversion of substrate (TLC monitoring), the reaction temperature was cooled to -30 °C and a solution of the electrophile 4-methoxybenzaldehyde **12a** (98.4 mg, 0.72 mmol, 2.0 eq.) in THF (2 mL) was added slowly at -30 °C and stirred for 1 h at -30 °C. The temperature was allowed to warm to rt for an additional 1 h. The reaction was quenched with addition of water (10 mL) at rt and diluted with AcOEt (10 mL). The aqueous phase was extracted with AcOEt (3 x 10 mL), then

the combined organic phases were washed with brine (20 mL), dried over anhydrous MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography using silica cartridge to afford the desired product **26** as a colorless viscous oil (67.1 mg, **64%**).



Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$
 Exact Mass: 292.08 g/mol
 Molecular Weight: 292.35 g/mol

R_f = 0.27 (Petroleum Ether/AcOEt 6/4).

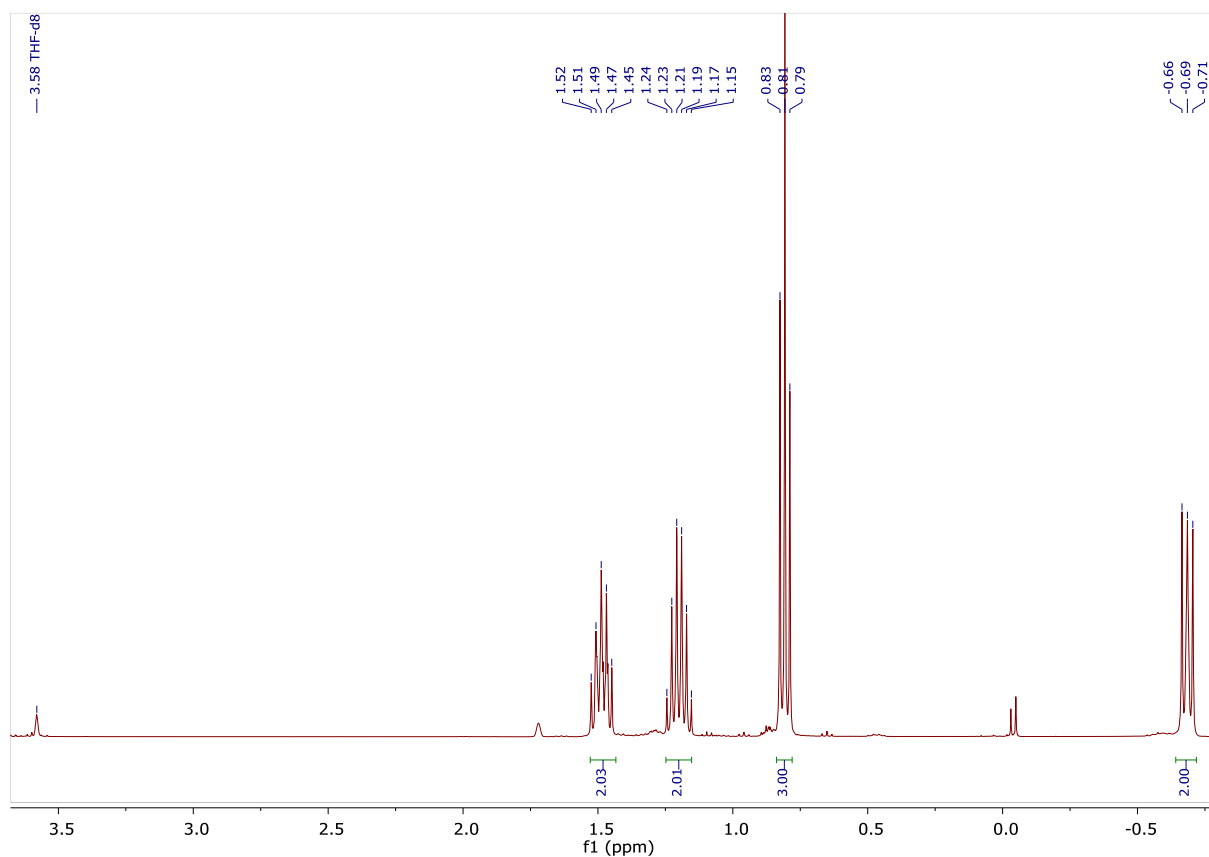
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, $^3J = 5.3$ Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.10 (d, $^3J = 5.3$ Hz, 1H), 6.91-6.88 (m, 2H), 6.37 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H), 4.60 (d, $^3J = 4.2$ Hz, 1H), 4.33 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2H), 1.36 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 164.4, 159.5, 158.7, 134.3, 129.7, 128.5, 128.2, 128.2, 123.5, 113.8, 113.8, 70.1, 61.2, 55.4, 14.4.

HRMS-ESI (pos. mode) m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NaO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 315.0662 found: 315.0739.

IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$) 3438 (O-H), 1686 (C=O), 1510 (C-C Ar), 1374 (CH), 1246 (C-O).

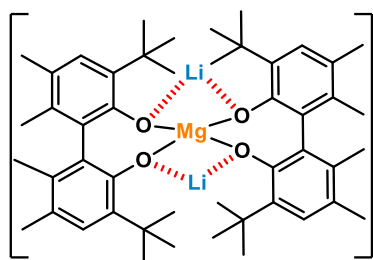
4. $^1\text{H NMR}$ of $n\text{-Bu}_2\text{Mg}$ in $\text{THF-}d_8$



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{THF-}d_8$) δ 1.49 (m, 2H), 1.20 (m, 2H), 0.81 (t, 3H), -0.66 (t, 2H).

5. Synthesis and characterization data of dimer [(BIPHEN)₂MgLi₂]

Dimer [(BIPHEN)₂MgLi₂] was obtained according **method D**: in a flame-dried Schlenk, *n*-BuLi (0.18 mL of a 1.6 M solution in hexanes, 0.28 mmol, 1.0 eq.) was added dropwise to a solution of (*rac*)-BIPHEN (100.0 mg, 0.28 mmol, 1.0 eq.) in THF (4 mL) at -5 °C, the mixture was then stirred for 45 min at -5 °C. *n*-Bu₂Mg (0.56 mL of a 0.5 M solution in THF, 0.28 mmol, 1.0 eq.) was added dropwise and the mixture was stirred for 45 min at -5 °C. After evaporation of THF, a yellowish powder was obtained (50 mg, **24** %).



Chemical Formula: C₄₈H₆₄Li₂MgO₄

Exact Mass: 742.50 g/mol

Molecular Weight: 743.22 g/mol

¹H NMR (400 MHz, THF-*d*₈) δ 6.80 (s, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.15 (s, 9H).

¹³C NMR (101 MHz, THF-*d*₈) δ 134.86, 128.27, 127.32, 125.92, 125.62, 121.65, 67.57, 30.52, 29.96, 19.98, 17.08.

⁷Li NMR (155 MHz, THF-*d*₈) δ -0.36.

Crystallographic data for dimer of BIPHEN [(BIPHEN)₂MgLi₂] unit cell

Compound	[(BIPHEN) ₂ MgLi ₂]
Formula	C ₄₈ H ₆₄ Li ₂ MgO ₄
MW	743.22 g.mol ⁻¹
Crystal System	Triclinic
Space Group	P1
Wavelength/Å	0.1
a/Å	11.6212(2)
b/Å	13.3637(3)
c/Å	21.4313(3)
β/°	98.095
Volume/Å ³	3012.55(10)
Z	1

Temperature/K	173
Reflections Collected	69662
Reflections Unique	18730
Reflections Observed	15980
Parameters No.	649
2θmax	175.7°
R (int)	0.074939
R (on F, obs refs only)	0.1363
wR (on F ² , all data)	0.3837
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	2.1978/-1.8185
Flack Parameter	0.59(6)

6. ¹H DOSY ECC-MW (DSE) estimation of species at 25 °C in THF-*d*₈ with internal reference

6.1. For method A with BIPHEN

Diffusion coefficient of internal reference TMS: $D_{\text{TMS}} = 1.9074 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s} \rightarrow \log(D_{\text{TMS}}) = -8.7196$.

Diffusion coefficient of the specie [(BIPHEN)MgBuLi.LiCl]: $D = 6.2994 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s} \rightarrow \log(D) = -9.2007$.

MW of the specie determined using ECC^{DSE}: 665 g.mol⁻¹.

6.2. For method C with BIPHEN

Diffusion coefficient of internal reference TMS: $D_{\text{TMS}} = 2.1620 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s} \rightarrow \log(D_{\text{TMS}}) = -8.6651$.

Diffusion coefficient of the specie **yellow star**: $D = 5.9595 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s} \rightarrow \log(D) = -9.2248$.

MW of the specie determined using ECC^{DSE}: 907 g.mol⁻¹.

Diffusion coefficient of the specie **green star**: $D = 6.4230 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s} \rightarrow \log(D) = -9.1923$.

MW of the specie determined using ECC^{DSE}: 798 g.mol⁻¹.

Diffusion coefficient of the specie **blue star**: $D = 9.2700 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s} \rightarrow \log(D) = -9.0329$.

MW of the specie determined using ECC^{DSE}: 425 g.mol⁻¹.

6.3. For method A and C with BINOL

Diffusion coefficient of internal reference TMS: $D_{\text{TMS}} = 2.0900 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s} \rightarrow \log(D_{\text{TMS}}) = -8.6799$.

Diffusion coefficient of the specie **yellow star**: $D = 5.5053 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s} \rightarrow \log(D) = -9.2592$.

MW of the specie determined using ECC^{DSE}: 981 g.mol⁻¹.

Diffusion coefficient of the specie **green star**: $D = 4.9853 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s} \rightarrow \log(D) = -9.3023$.

MW of the specie determined using ECC^{DSE}: 1163 g.mol⁻¹.

Diffusion coefficient of the specie **blue star**: $D = 8.2783 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s} \rightarrow \log(D) = -9.0821$.

MW of the specie determined using ECC^{DSE}: 487 g.mol⁻¹.

6.4. For method B with BIPHEN

Diffusion coefficient of internal reference tetraphenylnaphthalene (TPN): $D_{\text{TPN}} = 9.269 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s} \rightarrow \log(D_{\text{TPN}}) = -9.0330$.

Diffusion coefficient of the specie **green star**: $D = 7.8234 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s} \rightarrow \log(D) = -9.1066$.

MW of the specie determined using ECC^{DSE}: 655 g.mol⁻¹.

Diffusion coefficient of the specie **blue star**: $D = 1.12 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s} \rightarrow \log(D) = -8.9508$.

MW of the specie determined using ECC^{DSE}: 352 g.mol⁻¹.

6.5. For method D with BIPHEN

t = 0:

Diffusion coefficient of internal reference TMS: $D_{\text{TMS}} = 2.1080 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s} \rightarrow \log(D_{\text{TMS}}) = -8.6761$.

Diffusion coefficient of the specie **yellow star**: $D = 5.8200 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s} \rightarrow \log(D) = -9.2351$.

MW of the specie determined using ECC^{DSE}: 905 g.mol⁻¹.

t = 3 days:

Diffusion coefficient of internal reference TMS: $D_{\text{TMS}} = 2.3810 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s} \rightarrow \log(D_{\text{TMS}}) = -8.6232$.

Diffusion coefficient of the specie **yellow star**: $D = 6.2018 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s} \rightarrow \log(D) = -9.2075$.

MW of the specie determined using ECC^{DSE}: 1000 g.mol⁻¹.

6.6. For method B and D with BINOL

Diffusion coefficient of internal reference TMS: $D_{\text{TMS}} = 2.0260 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s} \rightarrow \log(D_{\text{TMS}}) = -8.6934$.

Diffusion coefficient of the specie **yellow star**: $D = 5.4044 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s} \rightarrow \log(D) = -9.2673$.

MW of the specie determined using ECC^{DSE}: 9 g.mol⁻¹.

Diffusion coefficient of the specie **blue star**: $D = 6.3005 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s} \rightarrow \log(D) = -9.2006$.

MW of the specie determined using ECC^{DSE}: 738 g.mol⁻¹.

Liste des figures

Figure 1 : Exemples d'hétérocycles fusionnés et leurs propriétés.....	11
Figure 2 : Les différents types d'agrégats en solution.	19
Figure 3 : Exemples de ligands bidentates chélatants des lithiens.	20
Figure 4 : Structure de la superbases [n-BuLi/LiDMAE] dans un solvant apolaire.	24
Figure 5 : Exemples de structure en solution de quelques réactifs lithiés.	26
Figure 6 : Différentes structures suggérées pour l'espèce RMgCl dans le THF.	35
Figure 7 : La structure élucidée des dimères [TMP-MgCl] et [HMDS-MgBr].	35
Figure 8 : Effet de synergie et la formation de réactifs bimétalliques de type ate.	36
Figure 9 : Exemples de superbases uni- et bimétalliques.	37
Figure 10 : Séquence de métallation par le [TMP-zincate] suivie d'une iodolyse de dérivés π -déficitaires et π -excédentaires.....	42
Figure 11 : Deux possibilités de structure du complexe TMP-zincate de lithium.....	45
Figure 12 : Structure cristalline du complexe [(cis-DMP)ZnEt ₂ Li(TMEDA)]......	46
Figure 13 : Influence du métal externe sur le caractère basique du complexe ate.....	47
Figure 14 : Détermination structurale à l'état solide des espèces réactives [t-Bu ₂ Mg] et [t-Bu ₂ Mg.LiCl] dans l'heptane.	50
Figure 15 : Structure à l'état solide des bases Turbo [TMPMgCl.LiCl] 1 et [(i-Pr) ₂ NMgCl.LiCl] 2	53
Figure 16 : Ligands π -donneurs de type diol et aminoalcool.	58
Figure 17 : Exemples de structures du complexe [LiMg(CH ₂ SiMe ₃) ₃] associé aux ligands PMDTA et THF.....	61
Figure 18 : Exemples de structures du complexe (LiMg(CH ₂ SiMe ₃) ₃) associé au dioxane dans des quantités différentes.....	62
Figure 19 : Structure cristallographique du complexe di-butylmagnésiate de lithium (1) et de l'intermédiaire de métallation de la 2-bromopyridine (2).	63
Figure 20 : Exemples de molécules naturelles ou de synthèse présentant des motifs hétérocycliques.	67
Figure 21 : Quelques molécules naturelles portant un motif lactone.....	69
Figure 22 : Analogues azotés ou soufrés de lactones.	70
Figure 23 : Classification des lactones en fonction de la chaîne carbonée de l'ester cyclique.....	70
Figure 24 : Exemples de propriétés des α -méthylène- γ -lactones.	73
Figure 25 : Exemples de molécules dérivées de phthalides présentant une activité pharmaceutique.	74
Figure 26 : Exemples de dérivés de coumarines présentant des activités biologiques potentielles. ..	77
Figure 27 : Exemples de propriétés biologiques d'azaphthalides.....	80
Figure 28 : Exemples de molécules avec un motif quinoline-lactone.....	85
Figure 29 : Proposition de structures des sous-produits d'addition observés en GC-MS.	96
Figure 30 : Propositions de structures pour l'intermédiaire [4-Mg] en présence de LiCl.	99
Figure 31 : Deux ligands de symétrie axiale choisis pour l'études de la stéréosélectivité de la Voie B	111
Figure 32 : Étapes d'enregistrement d'un spectre 2D DOSY.....	126
Figure 33 : Atténuation du signal RMN en fonction du gradient de champs appliqué.	127
Figure 34 : Séquence d'impulsions basées sur le spin-écho et le spin-écho stimulé pour mesurer la diffusion par RMN.	129
Figure 35 : Evolution du poids moléculaire en fonction du coefficient de diffusion.	130
Figure 36 : Exemples de molécules présentant 3 structures différentes selon les courbes de calibration tracées. ^{258,259}	134
Figure 37 : La différence d'agencement des atomes entre les solides cristallins et les solides amorphes.....	136

Figure 38 : Emission-diffusion et diffraction des rayons X selon la loi de Bragg.....	137
Figure 39 : Logiciel d'estimation du poids moléculaire d'espèces inconnues en solution MW-ECC..	143
Figure 40 : Structure en DSE du BINAP en solution et comparaison avec le BIPHEN et le BINOL.	144
Figure 41 : Spectre RMN ¹ H (dans THF-d ₈) de l'espèce intermédiaire [n-Bu ₃ MgLi.LiCl].	147
Figure 42 : Structures les plus probables du complexe [(BIPHEN)BuMgLi(THF) _x Li ⁺ Cl ⁻].	148
Figure 43 : Spectre RMN ¹ H (dans THF-d ₈) du complexe magnésiate de lithium formé suivant la méthode de préparation A.....	149
Figure 44 : Spectre RMN DOSY ¹ H (dans THF-d ₈) du complexe magnésiate de lithium formé suivant la méthode de préparation A.....	150
Figure 45 : Structures dimériques possibles du BIPHEN.	151
Figure 46 : Structures les plus probables du dimère [(BIPHEN) ₂ MgLi ₂] selon la méthode C.	152
Figure 47 : Structures les plus probables du complexe [(BIPHEN)BuMgLi] (THF) _x Li ⁺ Cl ⁻	153
Figure 48 : Structures les plus probables de l'espèce du type « n-Bu ₂ Mg ».	154
Figure 49 : Spectre RMN ¹ H (dans THF-d ₈) des espèces formées en utilisant la méthode de préparation C.....	155
Figure 50 : Spectre RMN DOSY ¹ H (dans THF-d ₈) des espèces formées suivant la méthode de préparation C.....	156
Figure 51 : Structures dimériques possibles du BINOL.	157
Figure 52 : Structures les plus probables du dimère [(BINOL) ₂ Mg ₂ Li ₂ Cl ₂] + 3/5 THF.	158
Figure 53 : Structure proposée du complexe magnésiate de lithium formé dans le cas du (rac)-BINOL selon les deux méthodes A et C.	159
Figure 54 : Structures les plus probables de l'espèce du type « n-Bu ₂ Mg ».	160
Figure 55 : Superposition des spectres RMN ¹ H (dans THF-d ₈) des espèces formées suivant la méthode de préparation A (en bleu) et C (en noir).	162
Figure 56 : Spectre RMN ¹ H (dans THF-d ₈) des espèces formées en utilisant la méthode de préparation A.....	163
Figure 57 : Spectre RMN ¹ H des espèces formées en utilisant la méthode de préparation C.....	164
Figure 58 : Spectre RMN DOSY ¹ H (dans THF-d ₈) des espèces formées suivant la méthode de préparation A.	165
Figure 59 : Spectre RMN DOSY ¹ H (dans THF-d ₈) des espèces formées suivant la méthode de préparation C.....	166
Figure 60 : Spectre RMN ¹ H (dans THF-d ₈) de l'espèce intermédiaire [n-Bu ₃ MgLi].	168
Figure 61 : Structure la plus probable du complexe [(BIPHEN)BuMgLi] +3THF.	170
Figure 62 : Structure de l'espèce [n-Bu ₂ Mg] + 3 THF.	171
Figure 63 : Spectre RMN ¹ H (dans le THF-d ₈) des espèces formées suivant la méthode de préparation B.....	172
Figure 64 : Spectre RMN DOSY ¹ H (dans THF-d ₈) des espèces formées suivant la méthode de préparation B.....	173
Figure 65 : Structures les plus probables du dimère [(BIPHEN) ₂ MgLi ₂] selon la méthode D.....	174
Figure 66 : Structures les plus probables du dimère [(BIPHEN) ₂ MgLi ₂] selon la méthode D.....	175
Figure 67 : Illustration ORTEP3 de la structure à l'état solide du dimère [(BIPHEN) ₂ MgLi ₂] + 4THF. .	176
Figure 68 : Spectre RMN proton (dans le THF-d ₈) des espèces formées par la voie de préparation D.	177
Figure 69 : Spectre RMN ¹ H (dans le THF-d ₈) des espèces en solution formées par la voie de préparation D après 3 jours à -15 °C dans le THF.....	178
Figure 70 : RMN DOSY ¹ H des espèces en solution (dans le THF-d ₈) formées par la voie de préparation D après 3 jours à -15 °C dans le THF.....	179
Figure 71 : Structures dimériques possibles du BINOL.	180
Figure 72 : Les structures les plus probables des espèces dimériques formées avec les méthodes B et D.	181
Figure 73 : Structures les plus probables de l'espèce du type [n-Bu ₆ Mg ₂ Li ₂] + 4/5 THF.....	182

Figure 74 : Spectre RMN ^1H (dans le THF- d_8) des espèces formées avec la méthode B et D.	184
Figure 75 : Spectre RMN ^1H (dans THF- d_8) des espèces formées suivant la méthode de préparation B.	185
Figure 76 : Spectre RMN ^1H (dans THF- d_8) des espèces formées suivant la méthode de préparation D.	186
Figure 77 : Spectre RMN DOSY ^1H (dans THF- d_8) des espèces formées suivant la méthode de préparation B.....	187
Figure 78 : Spectre RMN DOSY ^1H (dans THF- d_8) des espèces formées suivant la méthode de préparation D.	188
Figure 79 : Les deux voies de préparation de l'espèce tributyle magnésiate de lithium.....	189
Figure 80 : Ajout de LiCl à différentes étapes de préparation de l'espèce $[\text{n-Bu}_3\text{MgLi}]$	189
Figure 81 : Comparaison des spectres RMN ^1H des différents modes de préparation du tributylemagnésiate de lithium avec ou sans ajout de LiCl dans le milieu.	191
Figure 82 : Comparaison des déplacements chimiques de n-BuMgCl en présence et en absence de LiCl.	192

Liste des schémas

Schéma 1 : Les réactifs organométalliques polaires : des outils puissants pour la synthèse et la fonctionnalisation d'hétérocycles.	13
Schéma 2 : Formation de carbanions par déprotonation et par échange halogène/métal.	17
Schéma 3 : Préparation du n-BuLi par insertion directe ainsi que l'hydrolyse et l'oxydation de RLi.	18
Schéma 4 : Représentations des concepts d'ortho-métallation et de l'effet CIPE.	20
Schéma 5 : Mécanismes d'addition d'un alkylolithien sur un cycle pyridinique.	21
Schéma 6 : Métallation du dérivé N-oxyde pyridinium par le n-BuLi.	21
Schéma 7 : Exemple de lithiation d'un dérivé de pyridine polychlorée par le n-BuLi à TA.	21
Schéma 8 : Préparation des amidures de lithium : LDA, LTMP et LiHMDS.	22
Schéma 9 : Métallation de dérivés de pyridine par le LDA.	23
Schéma 10 : Métallation par le LTMP de pyridines activées suivie d'un piégeage électrophile.	23
Schéma 11 : Ortho-métallation de systèmes pyridiniques substitués par les amidures de lithium.	24
Schéma 12 : α -Lithiation d'une pyridine substituée par la superbasse [n-BuLi/LiDMAE].	25
Schéma 13 : Mécanisme d'addition nucléophile d'un magnésien sur un dérivé carbonyle.	28
Schéma 14 : Formation de RMgX par insertion du Mg ⁰ sur un halogénure d'alkyle.	28
Schéma 15 : Préparation du bromure de cinnamylmagnésium par échange halogène/métal. ⁴⁰	29
Schéma 16 : Equilibre de Schlenk (A) et déplacement de l'équilibre vers [R ₂ Mg] par ajout de dioxane.	30
Schéma 17 : Exemple de magnésiation de dérivés polyfluorés.	30
Schéma 18 : Échange iode/magnésium suivi d'un piégeage par des aldéhydes.	31
Schéma 19 : Métallation du 2,3-dibromothiophène par action d'un réactif de Grignard.	32
Schéma 20 : Métallation de la iodopyridine par EtMgBr à TA.	32
Schéma 21 : Métallation de bromopyridines substituées par i-PrMgBr à TA.	32
Schéma 22 : Allylation du 2-chloro-4-iodonicotinate d'éthyle par échange I/Mg catalysée par CuCN.	33
Schéma 23 : Formation d'une base de Hauser.	33
Schéma 24 : Métallation du benzène, réactivité comparée du n-BuLi et du LiCKOR.	37
Schéma 25 : Métallation de la pyridine par le LiCKOR.	38
Schéma 26 : Métallation du toluène par [KZn(HMDS) ₃].	39
Schéma 27 : Échange iode-zinc sur des dérivés aromatiques iodés substitués.	40
Schéma 28 : Deux voies différentes de préparation de l'espèce zincate de lithium [Me ₄ ZnLi ₂].	40
Schéma 29 : Carbozincation intramoléculaire par action du tétraméthylzincate de lithium.	41
Schéma 30 : Réactions de divers dérivés propargyliques avec un réactif trialky(aryl)zincate.	41
Schéma 31 : Préparation de la base [TMP-zincate].	42
Schéma 32 : Comparaison de la réactivité de différentes bases lithiées et de complexes zincates de lithium vis-à-vis de la 2-bromopyridine.	44
Schéma 33 : Concept de fonctionnalisation à distance initié par Harada et son équipe.	44
Schéma 34 : Fonctionnalisation à distance par métallation de dérivés p-iodobenzyles par le tributylzincate de lithium et le piégeage électrophile par divers aldéhydes.	45
Schéma 35 : Différentes méthodes de préparation des complexes magnésiates de lithium.	48
Schéma 36 : Amélioration des réactions de métallation par le LDA en utilisant une quantité catalytique de LiCl.	49
Schéma 37 : Méthodes de préparation des bases Turbo-Grignard.	49
Schéma 38 : Métallation de substrats aromatiques substitués et de la 2,6-dibromopyridine par [i-PrMgCl.LiCl]. ¹⁰³	50
Schéma 39 : ΔH calculé de l'équilibre entre les 3 espèces [t-Bu ₂ Mg.2THF], [LiCl.2THF] ₂ et [t-Bu ₂ Mg.LiCl.4THF].	51
Schéma 40 : Métallation de dérivés (hétéro)aromatiques iodés par la base magnésienne [i-PrMgCl.LiCl].	52

Schéma 41 : Méthodes de préparation des bases Turbo Hauser et Knochel-Hauser.	52
Schéma 42 : Différence de réactivité entre [(i-Pr) ₂ NMgCl·LiCl] et [TMPMgCl·LiCl] sur l'isoquinoline..	54
Schéma 43 : Base Turbo [(TMP) ₂ Mg·2LiCl] : sa préparation et son utilisation dans la déprotonation sélective d'une pyridine.	54
Schéma 44 : Utilisation de tributylmagnésiate de lithium dans l'échange Br ou I/Mg sur divers substrats (hétéro)aromatiques.	55
Schéma 45 : Métallation sélective de la 2,6-dibromopyridine par le réactif tri-n-butyle magnésiate de lithium.	56
Schéma 46 : Métallation du bromoquinoléine par n-Bu ₃ MgLi.	56
Schéma 47 : Métallation de la 5-bromo-2-picoline par le [i-Pr(n-Bu) ₂ MgLi] suivie d'un piégeage électrophile.	57
Schéma 48 : Préparation des complexes bimétalliques associés à des ligands bidentates.	59
Schéma 49 : Métallation de la 2-bromo-pyridine par le complexe [(BINOLate)BuMgLi] en série racémique.....	59
Schéma 50 : Métallation de la 2-bromopyridine par le complexe [(R,R)Taddol-Bu ₂ MgLi ₂] en série chirale.....	59
Schéma 51 : Métallation de la 2-iodopyrazine par le complexe [(R,R)-TADDOLate)Bu ₂ MgLi ₂] en série chirale.....	60
Schéma 52 : Métallation du 2-iodobenzoate d'éthyle par le complexe [(S)-BIPHENate)BuMgLi] en série chirale.	60
Schéma 53 : Deux modes de préparation du complexe [(R)-BIPHENate)Bu ₂ MgLi ₂].	62
Schéma 54 : Synthèse d'hétéroarylactones fusionnées.	68
Schéma 55 : Exemple de formation de lactones par estérification intramoléculaire d'acides hydroxycarboxyliques.....	70
Schéma 56 : Ozonolyse des cétènes et passage par un intermédiaire α-lactone avant la polymérisation.....	71
Schéma 57 : Synthèse de α-lactones stabilisées par des effets stériques ou électroniques.....	71
Schéma 58 : Formation de β-lactones par cycloaddition [2+2] de cétènes formés in-situ avec des halogénures d'acyles.	72
Schéma 59 : Synthèse efficace de β-lactones chirales via la cyclisation directe de β-hydroxy-acides.	73
Schéma 60 : Synthèse de phthalide via une cyclisation intramoléculaire d'acides o-alcynylbenzoïques.	75
Schéma 61 : Réactions tandem addition/cyclisation catalysées au nickel conduisant à des dérivés de phthalides polyfonctionnalisés. ^{172a}	75
Schéma 62 : Cycloaddition intramoléculaire [2+2+2] catalysée au rhodium. ^{173d}	76
Schéma 63 : Formation de 1,3-benzofuranone via une cyclocarbonylation. ^{175a, b}	76
Schéma 64 : Accès facile et rapide à diverses coumarines substituées. ^{186,189}	78
Schéma 65 : Synthèse de pyridine-spirolactone via une séquence de iodolactonisation.	80
Schéma 66 : Cycloaddition hétéro-Diels-Alder : vers une synthèse efficace de pyridine-lactone.	81
Schéma 67 : Synthèse de pyridine-lactones fusionnées <i>via</i> une réaction hétéro-D-A activée par micro-onde.....	81
Schéma 68 : Formation de pyridinyl-lactones par cycloaddition [2+2+2], dans des conditions douces, catalysée au ruthénium.....	82
Schéma 69 : Synthèse d'azaphthalides via une lactonisation intramoléculaire efficace.....	82
Schéma 70 : Synthèse de pyridinyl-lactones 3-substituées via une condensation d'acides aromatiques et divers aldéhydes.....	83
Schéma 71 : Méthode efficace et sélective catalysée par Cu/Nitroxyl pour la lactonisation oxydative aérobie.	83
Schéma 72 : Synthèse d'analogues pyridine-lactones de l'agent AZD1283.	83
Schéma 73 : Synthèse de pyridine-lactone via un réarrangement - cyclisation intramoléculaire.	84

Schéma 74 : Accès rapide et facile aux pyridine-lactones via une métallation ortho dirigée d'acides nicotiques suivie d'un piégeage par le benzaldéhyde.....	84
Schéma 75 : Synthèse de quinoline-lactones fusionnées via une oxydation aérobie catalysée au cuivre.....	86
Schéma 76 : Approche de synthèse de quinoline-lactones via une cyclisation intramoléculaire.	86
Schéma 77 : Synthèse de quinoline-lactones fusionnées via une oxydation aérobie catalysée par TBPA ⁺	87
Schéma 78 : Synthèse de benzofurane-lactones via une annulation intramoléculaire [3+3] et [3+4].	87
Schéma 79 : Synthèse d'indole-lactones fusionnées via une lactonisation intramoléculaire en milieu acide.	88
Schéma 80 : Stratégie d'accès aux hétéroaryl-lactones <i>via</i> une séquence de métallation/piégeage électrophile/lactonisation.	89
Schéma 81 : Accès aux pyridinyl-lactones fusionnées : rétrosynthèse.....	90
Schéma 82 : Synthèse des 2- bromo et 2- iodo-nicotinates d'éthyle.	91
Schéma 83 : Essais de métallation des 2-iodo/2-bromonicotinates d'éthyle par différentes bases lithiées.	92
Schéma 84 : Échange hydrogène/métal utilisant la superbase [<i>n</i> -BuLi-LiDMAE].....	93
Schéma 85 : Piégeage électrophile par (SMe) ₂ et CBr ₄ de l'intermédiaire [4-Mg]	99
Schéma 86 : Effet de la température sur la séquence de métallation/piégeage électrophile en utilisant <i>n</i> -BuMgCl en présence de LiCl.	100
Schéma 87 : Préparation des magnésiates de lithium [<i>n</i> -Bu ₃ MgLi.LiCl] et [<i>n</i> -Bu(OR) ₂ MgLi.LiCl].	103
Schéma 88 : Piégeage de l'intermédiaire [4-Mg(OR)₂Li.LiCl] par différents électrophiles.	107
Schéma 89 : Rétrosynthèses pour l'obtention du 3-iodobenzofurane-2-carboxylate d'éthyle 5	113
Schéma 90 : Synthèse de l'éthyle 3-iodobenzofurane-2-carboxylate d'éthyle 5	113
Schéma 91 : Préparation du benzofuranyl ester 5d par α -lithiation sélective ou réaction de type Knoevenagel.	114
Schéma 92 : Fonctionnalisation sélective en position 3 du benzofuranyl-ester 5d	115
Schéma 93 : Synthèse des produits 6c et 6	116
Schéma 94 : Synthèse des dérivés 2-iodo-thiophène-carboxylates d'éthyle 7	116
Schéma 95 : Les quatre voies de synthèse des complexes magnésiates de lithium associés à un ligand diol.	142
Schéma 96 : L'équilibre impliqué dans la formation d'un complexe magnésiate de lithium associé à un ligand bidentate.	143
Schéma 97 : Les conditions de préparation du complexe magnésiate de lithium selon méthode A.	145
Schéma 98 : Les conditions de préparation du complexe magnésiate de lithium selon la méthode C.	146
Schéma 99 : Equilibre de formation du complexe [(BIPHEN)MgBuLi.LiCl] selon la voie de préparation C.	154
Schéma 100 : Equilibre des espèces en solution obtenues <i>via</i> la méthode A et C avec le BINOL.	161
Schéma 101 : Les conditions de préparation du complexe magnésiate de lithium selon la méthode B.	167
Schéma 102 : Les conditions de préparation du complexe magnésiate de lithium selon la méthode D.	169
Schéma 103 : Espèces présentes en solution selon la méthode de préparation B.	171
Schéma 104 : Équilibre des espèces en solution obtenues <i>via</i> la méthode D.	183

Liste des tableaux

Tableau 1 : Optimisation de l'étape de métallation par les magnésiens selon le <i>mode d'addition classique</i> .	95
Tableau 2 : Optimisation l'étape de métallation par les magnésiens selon le <i>mode d'addition inverse</i> .	97
Tableau 3 : Optimisation du nombre d'équivalents d'aldéhyde de la séquence.	101
Tableau 4 : Allongement de la durée du piégeage électrophile : effet sur la condensation avec l'aldéhyde.	102
Tableau 5 : Étude de l'étape de métallation des précurseurs 4a-b par un magnésiate de lithium.	105
Tableau 6 : Extension de la séquence à la synthèse de différents azaphthalides 10a-l .	109
Tableau 7 : La séquence métallation/piégeage électrophile effectuée suivant la Voie B en utilisant des ligands chiraux.	111
Tableau 8 : Extension de la séquence à la synthèse de différentes hétéroaryl-lactones.	118
Tableau 9 : Détermination du poids moléculaire du complexe de magnésiate dans le THF-d ₈ par ECC-DSE (la précision de l'ECC-DSE est de l'ordre de < ±9 %). ^{258,259b}	148
Tableau 10 : Détermination du poids moléculaire des espèces dimériques dans le THF-d ₈ par ECC-DSE (la précision de l'ECC-DSE est de l'ordre de < ±9 %). ^{258,259b}	152
Tableau 11 : Détermination du poids moléculaire du complexe de magnésiate dans le THF-d ₈ par ECC-DSE (la précision de l'ECC-DSE est de l'ordre de < ±9 %). ^{258,259b}	153
Tableau 12 : Détermination du poids moléculaire de l'espèce de type « n-Bu ₂ Mg » dans le THF-d ₈ par ECC-DSE (la précision de l'ECC-DSE est de l'ordre de < ±9 %). ^{258,259b}	154
Tableau 13 : Détermination du poids moléculaire du dimère du BINOL dans le THF-d ₈ par ECC-DSE (la précision de l'ECC-DSE est de l'ordre de < ±9 %). ^{258,259b}	158
Tableau 14 : Détermination du poids moléculaire du complexe de magnésiate dans le THF-d ₈ par ECC-DSE (la précision de l'ECC-DSE est de l'ordre de < ±9 %). ^{258,259b}	159
Tableau 15 : Détermination du poids moléculaire de l'espèce du type « n-Bu ₂ Mg » dans le THF-d ₈ par ECC-DSE (la précision de l'ECC-DSE est de l'ordre de < ±9 %). ^{258,259b}	160
Tableau 16 : Détermination du poids moléculaire du complexe de magnésiate dans le THF-d ₈ par ECC-DSE (la précision de l'ECC-DSE est de l'ordre de < ±9 %). ^{258,259b}	170
Tableau 17 : Détermination du poids moléculaire de l'espèce du type « n-Bu ₂ Mg » dans le THF-d ₈ par ECC-DSE (la précision de l'ECC-DSE est de l'ordre de < ±9 %). ^{258,259b}	171
Tableau 18 : Détermination du poids moléculaire de l'espèce dimère de BIPHEN dans le THF-d ₈ par ECC-DSE (la précision de l'ECC-DSE est de l'ordre de < ±9 %). ^{258,259b}	175
Tableau 19 : Détermination du poids moléculaire de l'espèce dimérique du BINOL dans le THF-d ₈ par ECC-DSE (la précision de l'ECC-DSE est de l'ordre de < ±9 %). ^{258,259b}	181
Tableau 20 : Détermination du poids moléculaire de l'espèce du type « n-Bu ₃ MgLi » dans le THF-d ₈ par ECC-DSE (la précision de l'ECC-DSE est de l'ordre de < ±9 %). ^{258,259b}	182

Liste des références

- [1] a) O'Brien, D.; Bleyer, A.; Bradley, D. D. C.; Meng, S. *Synth. Met.* **1996**, *76*, 105-108. b) Maskiewicz, R.; Sogah, D.; Bruce, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5347-5354. c) Link, J. O.; Rhee, M. S.; Tse, W. C.; Zheng, J.; Somoza, J. R.; Rowe, W.; Begley, R.; Chiu, A.; Mulato, A.; Hansen, .; Singer, E.; Tsai, L. K.; Bam, R. A.; Chou, C. H.; Canales, E.; Brizgys, G.; Zhang, J. R.; Li, J.; Graupe, M.; Morganelli, P.; Liu, Q.; Wu, Q.; Halcomb, R. L.; Saito, R. D.; Schroeder, S. D.; Lazerwith, S. E.; Bondy, S.; Jin, D.; Hung, M.; Novikov, N.; Liu, X.; Villaseñor, A. G.; Cannizzaro, C. E.; Hu, E. Y.; Anderson, R. L.; Appleby, T. C.; Lu, B.; Mwangi, J.; Liclican, A.; Niedziela-Majka, A.; Papalia, G. A.; Wong, M. H.; Leavitt, S. A.; Xu, Y.; Koditek, D.; Stepan, G. J.; Yu, H.; Pagratis, N.; Clancy, S.; Ahmadyar, S.; Cai, T. Z.; Sellers, S.; Wolckenhauer, S. A.; Ling, J.; Callebaut, C.; Margot, N.; Ram, R. R.; Liu, Y. P.; Hyland, R.; Sinclair, G. I.; Ruane, P. J.; Crofoot, G. E.; McDonald, C. K.; Brainard, D. M.; Lad, L.; Swaminathan, S.; Sundquist, W. I.; Sakowicz, R.; Chester, A. E.; Lee, W. E.; Daar, E. S.; Yant, S. R.; Cihlar, T. *Nature*, **2020**, *584*, 614-618.
- [2] Reformatsky, S. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 1210-1211.
- [3] « *The Nobel Prize in Chemistry 1912* » :
<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1912/summary/> consulté le 25/03/2023.
- [4] a) Schorigin, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, *41*, 2723-2728. b) Schorigin, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 1938-1942.
- [5] a) Gilman, H.; Bebb, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 109-112. b) Wittig, G.; Fuhrmann, G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1940**, *73*, 1197-1218.
- [6] a) Wittig, G.; Davis, P.; Koenig, G. *Chem. Ber.* **1951**, *84*, 627-632. b) Wittig, G.; Closs, G.; Mindermann, F. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1955**, *594*, 89-118.
- [7] Leroux, F.; Schlosser, M.; Zohar, E.; Marek, I. "The Chemistry of Organolithium Compounds", *Wiley, R.-U*, **2004**, *1*, 435-493.
- [8] Ziegler, K.; Colonius, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1930**, *479*, 135-149.
- [9] Par exemples: Panek, E. J.; Kaiser, L. R.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3708-3713.
- [10] a) Seyferth, D.; Vick, S. C. *J. Organomet. Chem.* **1978**, *144*, 1-12. b) Pereyre, M.; Quintard, J.-P.; Rahm, A. "Tin in Organic Synthesis", *Butterworths*, London, **1987**, pp. 352. b) Rim, C.; Son, D. Y. *Arkivoc* **2006**, 265-291.
- [11] Par exemple : 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.

- [12] a) Meyers, A. I.; Avila, W. B. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3335-3338. b) Buncel, E.; Durst, T. "In Comprehensive Carbanion Chemistry", *Elsevier*, Amsterdam, Part B, **1984**, *5*, 107-175. c) Brandsma, L.; Verkruijsse, H. D. "Preparative polar organometallic chemistry 1", *Springer-Verlag*, Berlin, **1987**, *106*, pp. 467. d) Wakefield, B. J. "Organolithium Methods", *Academic Press. Inc.* London, **1988**, pp. 236.
- [13] a) Schlosser, M. "Structur und Reaktivität Polar Organometalle", *Springer-Verlag*, Berlin, **1973**. b) Wakefield, B. J. "The Chemistry of Organolithium Compounds", *Pergamon*, Oxford, **1974**. c) Bates, R. B.; Ogle, C. A. "Carbanion Chemistry", *Springer-Verlag*, Berlin, **1983**.
- [14] a) Gschwend, H. W.; Rodriguez, H. R. *Org. React.* **1979**, *26*, 1-360. b) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933. c) Quéguiner, G.; Marsais, F.; Snieckus, V.; Epsztajn, J. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1991**, *52*, 187-304. d) Mortier, J.; Vaultier, M. *C. R. Acad. Sci.; Ser. IIc Chim.* **1998**, *1*, 465-478. e) Hartung, C. G.; Snieckus, V. *Mod. Arene Chem.* **2002**, 330-367.
- [15] Stucky, G. D. "Stereochemical properties of N-chelated alkali metal complexes" in "Polyamine-chelated alkali metal compounds", *Advances in chemistry, Am. Chem. Soc.* Washington, **1974**, *chapitre 3*, 56-112.
- [16] a) Hoppe, D.; Hintze, F.; Tebben, P.; Paetow, M.; Ahrens, H.; Schwerdtfeger, J.; Sommerfeld, P.; Haller, J.; Guarnieri, W.; Kolczewski, S.; Hense, T.; Hoppe, I. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1479-1486. b) Wu, S.; Lee, S.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 715-721. c) Beak, P.; Kerrick, S. T.; Wu, S.; Chu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3231-3239.
- [17] a) Chichibabin, A. E.; Zeide, O. A. *Zh. Russ. Fiz-Khim. O-va.* **1914**, *46*, 1216-1236. b) Mongin, F.; Quéguiner, G. *Tetrahedron.* **2001**, *57*, 4059-4090.
- [18] a) Abramovitch, R. A.; Saha, M.; Smith, E. M.; Coutts, R.T. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1537-1538. b) Abramovitch, R. A.; Smith, E. M.; Knaus, E. E.; Saha, M. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1690-1696.
- [19] Parham, W.E.; Piccirilli, R.M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 257-260.
- [20] a) Wakefield, B. J. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *99*, 191-197. b) Suschitzky H.; Wakefield B. J.; Whitten, J. P. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 2709-2716.
- [21] Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933.
- [22] Par exemple : Turck, A.; Plé, N.; Mongin, F.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4489-4505.
- [23] Clarke, A. J.; McNamara, S.; Meth-Cohn, O. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 2373-2376.
- [24] Newkome, G. R.; Hager, D. C. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 599-601.

- [25] a) Kessar, S. V.; Singh, P.; Vohra, R.; Kaur, N. P.; Singh, K. N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 568-570. b) Kessar, S. V.; Singh, P.; Singh, K. N.; Dutt, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 570-571.
- [26] Davies, S. G.; Shipton, M. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1991**, 501-507.
- [27] Taylor, S. L.; Lee, D. Y.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.
- [28] 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. c) Comoy, C.; Banaszak, E.; Fort, Y. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6036-6041. d) Khartabil, H. K.; Gros, P. C.; Fort, Y.; Ruiz-Lopez, M. F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9393-9402.
- [29] a) Harisson-Marchand, A.; Mongin, F. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7470-7562. b) Harisson-Marchand, A.; Mongin, F. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7563-7727.
- [30] a) Lichtenberger, J.; Fleury, J. P.; Barette, B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1955**, 669-680. b) Kresze, G.; Albrecht, R. *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 781 - 782. c) Kresze, G.; Albrecht, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 595-596. d) Albrecht, R.; Kresze, G.; Mlakar, B. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 483-489. e) Lucken, E.A.C.; Weiss, E. *J. Organomet. Chem.* **1964**, *2*, 197-205.
- [31] Kottke, T.; Stalke, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 580-582.
- [32] Stey, T.; Stalke, D. "Lead Structures in Lithium Organic Chemistry", *PATAI'S Chemistry of Functional Groups*, **2009**, pp. 74.
- [33] Williard, P. G.; Salvino, J. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1-3.
- [34] a) Weiss, E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1501-1523. b) Gessner, V. H.; Däschlein, C.; Strohmam, C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3320-3334.
- [35] a) Nichols, M. A.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1568-1572. b) Barnett, N. D. R.; Mulvey, R. E.; Clegg, W.; O'Neil, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1573-1574.
- [36] Grignard, V. « Sur quelques nouvelles combinaisons organométalliques du magnésium et leur application à des synthèses d'alcools et d'hydrocarbures », *C.R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1900**, *130*, pp. 1322-1324.
- [37] Baker, K. V.; Brown, J. M.; Hughes, N.; J. Skarnulis, A.; Sexton, A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 698-703.
- [38] Lai, Y.-H. *Synthesis*, **1981**, *8*, 585-604.
- [39] a) Rieke, R. D. *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 301-306. b) Rieke, R. D. *Science*, **1989**, *246*, 1260-1264.
- [40] Prévost, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1931**, *49*, 1368-1372.

- [41] a) Pällin, V.; Tuulmets, A.; Raie, K. *Main Group Met. Chem.* **2002**, *25*, 297-300. b) Henriques, A. M.; Barbosa A. G. H. *J. Phys. Chem. A*, **2011**, *115*, 12259-12270. c) Smith, M. B.; Becker, W. E. *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 4215-4227.
- [42] Schlenk, W.; Schlenk, W. Jr. *Chem. Ber.* **1929**, *62*, 920-924.
- [43] Cope, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 2238-2240.
- [44] Tamborski, C.; Moore, G. J. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *26*, 153-156.
- [45] Knochel, P.; Dohle, W.; Gommermann, N.; Kneisel, F. F.; Kopp, F.; Korn, T.; Sapountzis, I.; Vu, V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302-4320.
- [46] Jensen, A. E.; Dohle, W.; Sapountzis, I.; Lindsay, D. M.; Vu, V. A.; Knochel, P. *Synthesis* **2002**, *4*, 565-569.
- [47] Bailey, W. F.; Punzalan, E. R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5404-5406.
- [48] a) Boymond, L.; Rottländer, M.; Cahiez, G.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1701-1703. b) Cali, P.; Begtrup, M. *Synthesis* **2002**, *1*, 63-66.
- [49] a) Farina, V.; Krishnan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585-9595. b) Farina, V.; Kapadia, S.; Krishnan, B.; Wang, C.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5905-5911.
- [50] Knochel, P.; Yeh, M. C. P.; S. Berk, C.; Talbert, J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390-2392.
- [51] Millot, N.; Pizza, C.; Avolio, S.; Knochel, P. *Synthesis* **2000**, *7*, 941-948.
- [52] Furukawa, N.; Shibutani, T.; Fujihara H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5845-5848.
- [53] Trécourt, F.; Breton, G.; Bonnet, V.; Mongin, F.; Marsais, F.; Quéguiner, G. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1349-1360.
- [54] a) Abarbri, M.; Dehmel, F.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7449-7453. b) Rottländer, M.; Boymond, L.; Bérillon, L.; Leprêtre, A.; Varchi, G.; Avolio, S.; Laaziri, H.; Quéguiner, G.; Ricci, A.; Cahiez, G.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 767-770.
- [55] Meunier, L. *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1903**, *136*, 758.
- [56] a) Hauser, C. R.; Walker, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 295-297. b) Hauser, C. R.; Frostick, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1350-1352.
- [57] Eaton, P. E.; Lee, C. H.; Xiong, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8016-8018.
- [58] Shilai, M.; Kondo, Y.; Sakamoto, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 442-444.
- [59] a) Ashby, E. C.; Becker, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 118-119. b) Ashby, E. C.; Smith, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4363-4370.
- [60] Tony, J.; Stucky, G. D. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *28*, 5-20.
- [61] Sakamoto, S.; Imamoto, T.; Yamaguchi, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1793-1795.
- [62] Sakamoto, S.; Fujita, M.; Kim, K.; Yamaguchi, K. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 955-964.

- [63] García-Álvarez, P.; Graham, D. V.; Hevia, E.; Kennedy, A. R.; Klett, J.; Mulvey, R. E.; O'Hara, C. T.; Weatherstone, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8079-8081.
- [64] a) Yang, K.-C.; Chang, C.-C.; Huang, J.-Y.; Lin, C.-C.; Lee, G.-H.; Wang, Y.; Chiang, M. Y. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *648*, 176-187. b) Armstrong, D. R.; García-Álvarez, P.; Kennedy, A. R.; Mulvey, R. E.; Parkinson, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3185-3188.
- [65] Wittig, G. *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 65-71.
- [66] Wanklyn, J. A. *Liebigs Ann. Chem.* **1858**, *108*, 67-79.
- [67] a) Lochmann, L.; Pospisil, J.; Vodnansky, J.; Trekoval, J.; Lim, D. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1965**, *30*, 2187-2195. b) Lochmann, L.; Pospisil, J.; Lim, D. *Tetrahedron* **1966**, *7*, 257-262. c) Lochmann, L. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *364*, 281-288. e) Lochmann, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, *2000*, 1115-1126.
- [68] Morton, A. A.; Claff, C. E. Jr.; Collins, F. W. *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 428-439.
- [69] a) Caubère, P.; Loubinoux, B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 3857-3861. b) Caubère, P.; Coudert, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 2234-2238.
- [70] a) Schlosser, M. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *8*, 9-16. b) Schlosser, M.; Strunk, S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 741-744. c) Schlosser, M. *Mod. Synth. Methods* **1992**, *6*, 227-271.
- [71] a) Schlosser, M.; Katsoulos, G.; Takagishi, S. *Synlett.* **1990**, *12*, 747-748. b) Schlosser, M.; Choi, J. H.; Takagishi, S. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5633-5648.
- [72] Hartmann, J.; Schlosser, M. *Synthesis* **1975**, *5*, 328-329.
- [73] a) Schlosser, M.; Rauchschalbe, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3258-3260. b) Schlosser, M.; Desponds, O.; Lehmann, R.; Moret, E.; Rauchschalbe, G. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10175-10203. c) Schlosser, M.; Zellner, A.; Leroux, F. *Synthesis* **2001**, *12*, 1830-1836.
- [74] Verbeek, J.; George, A. V. E.; De Jong, R. L. P.; Brandsma, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, *4*, 257-258.
- [75] Verbeek, J.; Brandsma, L. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3857-3859.
- [76] a) Reformatsky, S. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 1210-1211. b) Cozzi, P. G.; Mignogna, A.; Zoli, L. *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 891-901.
- [77] Frankland, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1849**, *71*, 171-213.
- [78] a) Vaupel, A.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5743-5753. b) Kanai, K.; Wakabayashi, H.; Honda, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2549-2551. c) Adrian, J. C.; Snapper, M. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2143-2150. d) Cozzi, P. G.; Mignogna, A.; Zoli, L. *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 891-901.

- [79] Clegg, W.; Forbes, G. C.; Kennedy, A. R.; Mulvey, R. E.; Liddle, S. T. *Chem. Commun.* **2003**, 406-407.
- [80] Harada, T.; Katsuhira, T.; Hara, T.; Kotani, Y.; Maejima, K.; Kaji, R.; Oku, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4897-4907.
- [81] a) Isobe, M.; Kondo, S.; Nagasawa, N.; Goto, T. *Chem. Lett.* **1977**, *6*, 679-682. b) Tuckmantel, W.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 1581-1593. c) Jansen, J. F. G. A.; Feringa, B. L. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3593-3596. d) Kjonaas, R. A.; Hoffer, R. K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4133-4135.
- [82] a) Kondo, Y.; Takazawa, N.; Yamazaki, C.; Sakamoto, T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4717-4718. b) Kondo, Y.; Matsudaira, T.; Sato, J.; Murata, N.; Sakamoto, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 736-738. c) Kondo, Y.; Takazawa, N.; Yoshida, A.; Sakamoto, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 1207-1208. d) Kondo, Y.; Fujinami, M.; Uchiyama, M.; Sakamoto, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 799-800.
- [83] a) Harada, T.; Katsuhira, K.; Hattori, K.; Oku, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2958-2965. b) Harada, T.; Katsuhira, K.; Hara, D.; Kotani, Y.; Maejima, K.; Kaji, R.; Oku, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4897-4907.
- [84] Uchiyama, M.; Furumoto, S.; Saito, M.; Kondo, Y.; Sakamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11425-11433.
- [85] Kondo, Y.; Takazawa, N.; Yamazaki, C.; Sakamoto, T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4717-4718.
- [86] Kondo, Y.; Fujinami, M.; Uchiyama, M.; Sakamoto, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 799-800.
- [87] Hurd, D.T. *J. Org. Chem.* **1948**, *13*, 711-713.
- [88] a) Uchiyama, M.; Koike, M.; Kameda, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8733-8734. b) Uchiyama, M.; Kameda, M.; Mishima, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4934-4946.
- [89] a) Isobe, M.; Kondo, S.; Nagasawa, N.; Goto, T. *Chem. Lett.* **1977**, *6*, 679-682. b) Kjonaas, R. A.; Hoffer, R. K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4133-4135.
- [90] a) Katsuhira, T.; Harada, T.; Maejima, K.; Osada, A.; Oku, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6166-6168. b) Harada, T.; Katsuhira, T.; Osada, A.; Iwazaki, K.; Maejima, K.; Oku, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11377-11390.
- [91] a) Kondo, Y.; Shilai, M.; Uchiyama, M.; Sakamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3539-3540. b) Uchiyama, M.; Matsumoto, Y.; Nobuto, D.; Furuyama, T.; Yamaguchi, K.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8748-8750.
- [92] Uchiyama, M.; Miyoshi, T.; Kajihara, Y.; Sakamoto, T.; Otani, Y.; Ohwada, T.; Kondo, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8514-8515.

- [93] Imahori, T.; Uchiyama, M.; Sakamoto, T.; Kondo, Y. *Chem. Commun.* **2001**, 2450-2451.
- [94] a) Gribble, G. W.; Saulnier, M. G. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4137-4140. b) Reinecke, M. G. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 427-498.
- [95] Harada, T.; Kaneko, T.; Fujiwara, T.; Oku, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8966-8967.
- [96] a) Pierret, A.; Denhez, C.; Gros, P. C.; Vasseur, A. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 3805-3816. b) Pierret, A.; Lefebvre, C.; Denhez, C.; Gros, P. C.; Vasseur, A. *Chem. Rxiv*. DOI : 10.26434/chemrxiv-2023-nskrq
- [97] Uchiyama, M.; Matsumoto, Y.; Nobuto, D.; Furuyama, T.; Yamaguchi, K.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8748-8750.
- [98] Armstrong, D. R.; Garden, J. A.; Kennedy, A. R.; Leenhouts, S. M.; Mulvey, R. E.; O'Keefe, P.; O'Hara, C. T.; Steven, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13492-13503.
- [99] a) Martínez-Martínez, A. J.; O'Hara, C. T. *Adv. Organomet. Chem.* **2016**, *65*, 1-46. b) Judge, N. R.; Bole, L. J.; Hevia, E. *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202104164.
- [100] a) Seitz, L. M.; Brown, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4140-4147. b) Seitz, L. M.; Brown, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1602-1607.
- [101] Thoennes, D.; Weiss, E. *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 3726-3731.
- [102] Robertson, S. D.; Mulvey, R. E. *Top. Organomet. Chem.* **2013**, *45*, 103-140.
- [103] a) Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333-3336. b) Krasovskiy, A.; Krasovskaya, V.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2958-2961.
- [104] Graham, D. V.; Hevia, E.; Kennedy, A. R.; Mulvey, R. E. *Organometallics* **2006**, *25*, 3297-3300.
- [105] a) Yang, D.; Ding, Y.; Wu, H.; Zheng, W. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 7698-7706. b) Wei, J.; Liu, L.; Zhan, M.; Xu, L.; Zhang, W. X.; Xi, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5634-5638.
- [106] Kopp, F.; Wunderlich, S.; Knochel, P. *Chem. Commun.* **2007**, 2075-2077.
- [107] Gupta, L.; Hoepker, A. C.; Singh, K. J.; Collum, D. B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2231-2233.
- [108] <https://www.sigmaaldrich.com/FR/fr/product/aldrich/656984> consulté le 20/05/2023 à 10h33.
- [109] Ren, H. J.; Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4215-4217.
- [110] Hermann, A.; Seymen, R.; Brieger, L.; Kleinheider, J.; Grabe, B.; Hiller, W.; Strohmann, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202302489.
- [111] Krasovskiy, A.; Straub, B. F.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *45*, 159-162.
- [112] Kuethe, J. T.; Maloney, K. M. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5248-5258.
- [113] Bao, R. L.-Y.; Zhao, R.; Shi, L. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6884-6900.

- [114] Neufeld, R.; Teuteberg, T. L.; Herbst-Irmer, R.; Mata, R. A.; Stalke, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 4796-4806.
- [115] <https://www.sigmaaldrich.com/FR/fr/product/aldrich/703540> consulté le 20/05/2023
- [116] García-Álvarez, P.; Graham, D. V.; Hevia, E.; Kennedy, A. R.; Klett, J.; Mulvey, R. E.; O'Hara, C. T.; Weatherstone, S. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8199-8201.
- [117] Armstrong, D. R.; Garcia- Alvarez, P.; Kennedy, A. R.; Mulvey, R. E.; Parkinson, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3185-3188.
- [118] Krasovskiy, A.; Krasovskaya, V.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2958-2961.
- [119] Rohbogner, C. J.; Wagner, A. J.; Clososki, G. C.; Knochel, P. *Org. Synth.* **2009**, *86*, 374-384.
- [120] a) Ila, H.; Baron, O.; Wagner, A. J.; Knochel, P. *Chem. Commun.* **2006**, 583-593. b) Bao, R. L. Y.; Zhao, R.; Shi, L. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6884-6900.
- [121] a) Bayh, O.; Awad, H.; Mongin, F.; Hoarau, C.; Bischoff, L.; Trécourt, F.; Quéguiner, G.; Marsais, F.; Blanco, F.; Abarca, B.; Ballesteros, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5190-5196. b) Mongin, F.; Bucher, A.; Bazureau, J. P.; Bayh, O.; Awad, H.; Trécourt, F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7989-7992.
- [122] a) Awad, H.; Mongin, F.; Trécourt, F.; Quéguiner, G.; Marsais, F.; Blanco, F.; Abarca, B.; Ballesteros, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6697-6701. b) Awad, H.; Mongin, F.; Trécourt, F.; Quéguiner, G.; Marsais, F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7873-7877. c) Hawad, H.; Bayh, O.; Hoarau, C.; Trécourt, F.; Quéguiner, G.; Marsais, F. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3236-3245.
- [123] a) Kitagawa, K.; Inoue, A.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2481-2483. b) Inoue, A.; Kitagawa, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4333-4339.
- [124] Lida, T.; Wada, T.; Tomimoto, K.; Mase, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4841-4844.
- [125] Dumouchel, S. Mongin, F.; Trécourt, F.; Queguiner, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2033-2035.
- [126] Buron, F.; Plé, N.; Turck, A.; Marsais, F. *Synlett.* **2006**, *10*, 1586-1588.
- [127] a) Cottet, F.; Schlosser, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11869-11874. b) Kii, S.; Akao, A.; lida, T.; Mase, T.; Yasuda, N. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1877-1879.
- [128] Cottet, F.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 3793-3798.
- [129] Hatano, M.; Matsumura, T.; Ishihara, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 573-576.
- [130] Sosnicki, J. G. *Synlett.* **2009**, *15*, 2508-2512.
- [131] Struk, L.; Sosnicki, J. G. *Synthesis* **2012**, *44*, 735-746.

- [132] a) Davidson, P. J.; Lappert, M. F.; Pearce, R. *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 209-217. b) Davidson, P. J.; Lappert, M. F.; Pearce, R. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 219-242.
- [133] Noyori, R.; Suga, S.; Kawai, K.; Okada, S.; Kitamura, M. *Pure. Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1597-1606.
- [134] Allinger, N. L.; Eliel, E. L.; Wilen, S. H. "Topics in Stereochemistry", Wiley, New York, **1985**, *18*, pp. 368.
- [135] a) Catel, D., Chevallier, F., Mongin, F., Gros, P. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 53-57. b) Catel, D., Payen, O., Chevallier, F., Mongin, F., Gros, P. C. *Tetrahedron.* **2012**, *68*, 4018-4028.
- [136] Payen, O.; Chevallier, F.; Mongin, F.; Gros, P. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1678-1682.
- [137] a) Touchet, S., Kommidi, S. S. R., Gros, P. C. *ChemistrySelect.* **2018**, *3*, 3939- 3942. b) Touchet, S., Yeardley, C., Gros, P. C. *Eur. J. Org. Chem.*, **2021**, *34*, 4835-4845.
- [138] a) Greiser, T.; Kof, J.; Thoennes, D.; Weiss, E. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 209-213. b) Schubert, B. Weiss, E. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 366-375.
- [139] a) Andrikopoulos, C. P.; Armstrong, D. R.; Hevia, E.; Kennedy, A. R.; Mulvey, R. E.; O'Hara, C. T. *Chem. Commun.* **2005**, 1131-1133. b) Baillie, S. E.; Clegg, W.; García-Alvarez, P.; Hevia, E.; Kennedy, A. R.; Klett, J.; Russo, L. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 388-390.
- [140] Baillie, S. E.; Clegg, G.; García-Álvarez, P.; Hevia, E.; Kennedy, A. R.; Klett, J.; Russo, L. *Organometallics* **2012**, *31*, 5131-5142.
- [141] Francos, J.; Gros, P. C.; Kennedy, A. R.; O'Hara, C. T. *Organometallics* **2015**, *34*, 2550-2557.
- [142] a) De Vos, E.; Esmans, E. L.; Alderweireldt, F. C. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 1245-1252. b) Sammakia, T.; Stangeland, E. L.; Whitcomb, M. C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2385-2388.
- [143] a) Uchida, Y.; Echikawa, N.; Oae, S. *Heteroat. Chem.* **1994**, *5*, 409-413. b) Ziesel, R. *Synthesis* **1999**, *11*, 1839-1865.
- [144] a) Tondreau, A. M.; Darmon, J. M.; Wile, B. M.; Floyd, S. K.; Lobkovsky, E.; Chirik, P. J. *Organometallics* **2009**, *28*, 3928-3940. b) Tu, T.; Mao, H.; Herbert, C.; Xu, M.; Dotz, K.H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7796-7798.
- [145] a) Lei, A.; Waldkirch, J. P.; He, M.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4526-4529. b) Yu, J.; Shi, F.; Gong, L.-Z. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1156-1171. c) McNally, A.; Haffemayer, B.; Collins, B. S. L.; Gaunt, M. J. *Nature* **2014**, *510*, 129-133. d) Fuentes, N.; Kong, W.; Fernández-Sánchez, L.; Merino, E.; Nevado, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 964-973. e) Taylor, A. P.; Robinson, R. P.; Fobian, Y. M.; Blakemore, D. C.; Jones, L. H.; Fadeyi, O. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6611-

6637. f) Geranurimi, A.; Lubell, W. *D. Org. Lett.* **2018**, *20*, 6126-6129. g) Tyszkak-Gumkowska, A.; Jurczak, J. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 5888-5894. h) Wu, L.-S.; Ding, Y.; Han, Y.-Q.; Shi, B.-F. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 2048-2051.
- [146] a) Afarinkia, K.; Nelson, T. D.; Vinader, M. V.; Posner, G. H. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9111-9171. b) McGlacken, G. P.; Fairlamb, I. *J. S. Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 369-385. c) Dong, Y.; Nakagawa-Goto, K.; Lai, C.-Y.; Morris-Natschke, S. L.; Bastow, K. F.; Lee, K.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2341-2344.
- [147] Dufossé, L.; Latrasse, A.; Spinnler, H.-E. *Sci. Aliments* **1994**, *14*, 17-50.
- [148] a) Ellison, R. A.; Woessner, W. D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 529-530. b) Herrmann, J. L.; Richmann, J. E.; Schlessinger, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 3275-3278. c) Sum, P. E.; Weiler, L. *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 2301-2304. d) Mussatto, M. C.; Savoia, D.; Trombini, C.; Ronchi, A. U. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4002-4005. e) Naoshima, Y.; Morita, T.; Wakabayashi, S.; Hayashi, S. *Agric. Biol. Chem.* **1981**, *45*, 2639-2640.
- [149] Sartori, S. K.; Diaz, M. A. N.; Diaz-Munoz, G. *Tetrahedron* **2021**, *84*, 132001-132040.
- [150] a) Ardan, M. S.; Sezer, S.; Günel, A.; Akkaya, M.; Tanyeli, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5814-5418. b) Koszelewski, D.; Borys, F.; Brodzka, A.; Ostaszewski, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2019*, 1653-1658.
- [151] a) Staudinger, H.; Dyckerhoff, K.; Klever, H. W.; Ruzicka, L. *Chem. Ber.* **1925**, *58*, 1079-1087. b) Turro, N. J.; Ito, Y.; Chow, M. F.; Adam, W.; Rodriguez, O.; Yany, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5836-5838. c) Moriarty, R. M.; White, K. B.; Menton, A. J. *Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5582-5584.
- [152] Wheland, R.; Bartlett, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6057-6058.
- [153] a) Adam, W.; Liu, J.-C.; Rodriguez, O. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2269-2270. b) Coe, P. L.; Owen, I. R.; Sellars, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 1097-1103. c) Rodriguez, C. F.; Williams, I. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, *2*, 953-958.
- [154] a) Pommier, A.; Pons, J.-M. *Synthesis* **1993**, *5*, 441-459. b) Pommier, A.; Pons, J.-M. *Synthesis* **1995**, *7*, 729-744. c) Yang, H. W.; Romo, D. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6403-6434.
- [155] Staudinger, H.; Bereza, S. *Liebigs Ann. Chem.* **1911**, *380*, 243-247.
- [156] Borrmann, D.; Wegler, R. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 1245-1251.
- [157] a) Adam, W.; Bacza, J.; Liu, J.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2000-2006. b) Dirat, O.; Kouklovsky, C.; Langlois, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6634-6642.
- [158] a) Schlutt, B.; Moran, N.; Schieberle, P.; Hofmann, T. *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 9634-9645. b) Obara, R.; Szumny, A.; Wzorek, A.; Szmigiel-Pieczewska, M.; Bialońska, A.; Ciunik, Z.; Wawrzeńczyk, C. *Flavour Fragrance J.* **2008**, *23*, 416-425. c) Yin, X.; Chi, Y.; Guo, C.;

- Feng, S.; Liu, J.; Sun, K.; Wu, Z. *Pharm. Res.* **2017**, *34*, 2172-2184. d) Sha, C.; Han, J.; Zhao, F.; Shao, X.; Yang, H.; Wang, L.; Yu, F.; Liu, W.; Li, Y. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2017**, *146*, 24-28. e) Triandafillidi, I.; Savvidou, A.; Kokotos, C. G. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5533-5537.
- [159] a) Yu, L.-C.; Helquist, P. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4536. b) Kozikowski, A. P.; Ghosh, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2623-2626. c) Saimoto, H.; Nishio, K.; Yamomoto, H.; Shinoda, M.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 3093-3098. d) Mori, M.; Washioka, Y.; Urayama, T.; Yoshiura, K.; Chiba, K.; Ban, Y. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4058-4067. e) Bravo, P.; Resnati, G.; Viani, F. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2913-2916. f) Tanaka, K.; Yoda, H.; Isobe, Y.; Kaji, A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1337-1340. g) Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 94-110.
- [160] a) Perold, G. W.; Muller, J. C.; Ourisson, G. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 5797-5805. b) Carvalho Ferraz, H. M.; Petragnani, N. *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 3216-3218.
- [161] Zou, J.; Chen, G.; Zhao, H.; Huang, Y.; Luo, X.; Xu, W.; He, R.; Hu, D.; Yao, X.; Gao, H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 884-887.
- [162] a) Kraus, G. A.; Pezzanite, J. O.; Sugimoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 853-856. b) Snieckus, V. *Heterocycles* **1980**, *14*, 1649-1676. c) Franck, R. W.; John, T. V. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1170-1172. d) Hauser, F. M.; Rhee, R. P.; Prasanna, S.; Weinreb, S. M.; Dodd, J. H. *Synthesis* **1980**, *45*, 72-74. e) Larock, R. C.; Fellows, C. A. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 363-365. f) Larock, R. C. *Heterocycles* **1982**, *18*, 397-410. g) Zdzislaw, P.; Iwona, S. *Org. Prep. Proc. Int.* **2007**, *39*, 203-296. h) Karmakar, R.; Pahari, P.; Mal, D. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 6213-6284. i) Wei, X.; Zeng, Y.; Sun, C.; Meng, F.; Wang, Y. *Fitoterapia* **2022**, *160*, 105223.
- [163] a) Mal, D. *J. Teach. Res. Chem.* **1997**, *4*, 16-19. b) Toffano, M.; Dudot, B.; Zaparucha, A.; Royer, J.; Sevrin, M.; Georgeb, P.; Chiaronic, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3365-3370.
- [164] a) Uchiyama, M.; Ozawa, H.; Takuma, K.; Matsumoto, Y.; Yonehara, M.; Hiroya, K.; Sakamoto, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5517-5520. b) Kanazawa, C.; Terada, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 933-935.
- [165] Rambabu, D.; Kumar, G. P.; Kumar, B. D.; Kapavarapu, R.; Rao, M. V. B.; Pal, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2989-2995.
- [166] a) Kundu, N. G.; Pal, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 86-88. b) Subramanian, V.; Batchu, V. R.; Barange, D.; Pal, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4778-4783.
- [167] Castro, C. E.; Gaughan, E. J.; Owsley, D. C. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4071-4078.

- [168] a) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933. b) Owton, W. M.; Brunavs, M.; Miles, M. V.; Dobson, D. R.; Steggles, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 931-934. c) Whisler, M. C.; MacNeil, S.; Snieckus, V.; Beak, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206-2225. d) Gonnot, V.; Tisserand, S.; Nicolas, M.; Baati, R.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7117-7119.
- [169] a) Meyers, A. I.; Hanagan, M. A.; Trefonas, L. M.; Baker, R. J. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1991-1999. b) Kondo, Y.; Asai, M.; Miura, T.; Uchiyama, M.; Sakamoto, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 13-15. c) Yus, M.; Foubelo, F.; Ferrandez, J. V. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2083-2092. d) Capriati, V.; Florio, S.; Luisi, R.; Musio, B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3749-3752. e) Pedrosa, R.; Sayalero, S.; Vicente, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10400-10407. f) Kobayashi, K.; Kozuki, T.; Fukamachi, S.; Konishi, H. *Heterocycles* **2010**, *81*, 163-169.
- [170] a) Yang, X.; Rotter, T.; Piazza, C.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1229-1231. b) Neufeind, S.; Hülsken, N.; Neudörfl, J.-M.; Schlörer, N.; Schmalz, H.-G. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2633-2641.
- [171] a) Mills, R. J.; Taylor, N. J.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4372-4385. b) Nguyen, T.-H.; Chau, N. T. T.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2445-2448.
- [172] a) Lei, J.-G.; Hong, R.; Yuan, S.-G.; Lin, G.-Q. *Synlett.* **2002**, *6*, 927-930. b) Rayabarapu, D. K.; Chan, H.-T.; Cheng, C.-H. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2991-2996. c) Chang, H.-T.; Jeganmohan, M.; Cheng, C.-H. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4356-4363.
- [173] a) Bhatarah, P.; Smith, E. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1992**, 2163-2168. b) Sato, Y.; Ohashi, K.; Mori, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5231-5234. c) Kawasaki, T.; Saito, S.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2653-2658. d) Bugaut, X.; Guinchard, X.; Roulland, E. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8190-8198.
- [174] a) Watanabe, M.; Tsukazaki, M.; Hamada, Y.; Iwao, M.; Furukawa, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 2948-2951. b) Saito, A.; Ono, T.; Takahashi, A.; Taguchib, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 891-895.
- [175] a) Crisp, G. T.; Meyer, A. G. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6972-6975. b) Kayaki, Y.; Noguchi, Y.; Iwasa, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Chem. Commun.* **1999**, 1235-1236. c) Lee, D. Y.; Cho, C. S.; Jiang, L. H.; Wu, X.; Shim, S. C.; Oh, D. H. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 3449-3455.
- [176] a) Kobayashi, K.; Itoh, M.; Sasaki, A.; Suginome, H. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5437-5452. b) Plistil, L.; Solomek, T.; Wirz, J.; Heger, D.; Klan, P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8050-8058.
- [177] a) Cui, L.-Q.; Kai, L.; Zhang, C. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2258-2265. b) Zakzeski, J.; Debczak, A.; Bruijninx, P. C. A.; Weckhuysen, B. M. *Appl. Catal., A* **2011**, *394*, 79-85.

- [178] a) Vogel, A. J. *de Pharmacie*. **1820**, *6*, 305-309. b) Guibourt, N. J. B. G. "Histoire abrégée des drogues simples", L. Colas, Paris, **1820**, *2*, 160-161.
- [179] Perkin, W. H. *J. Chem. Soc.* **1868**, *21*, 53-63.
- [180] a) Fylaktakidou, K. C.; Hadipavlou-Litina, D. J.; Litinas, K. E.; Nicolaidis, D. N. *Curr. Pharm. Des.* **2004**, *10*, 3813-3833. b) Vianna, D. R.; Hamerski, L.; Figueiró, F.; Bernardi, A.; Visentin, L. C.; Pires, E. N.; Teixeira, H. F.; Salbego, C. G.; Eifler-Lima, V. L.; Battastini, A. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *57*, 268-274.
- [181] Srikrishna, D.; Godugu, C.; Dubey, P. K. A. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2018**, *18*, 113-141.
- [182] a) Chiang, C. C.; Mouscadet, J. F.; Tsai, H. J.; Liu, C. T.; Hsu, L. Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1740-1743. b) Amin, K. M.; Doaa, E. A. R.; Yasmin, A. A. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5377-5388. c) Ankit, R. K.; Rakesh, R. G.; Varun, G. B. Hemali, J. P.; Dinkar, I. B.; *Arabian J. Chem.* **2017**, *10*, 1100-1104. d) Amin, K. M.; Eissa, A. M.; Abou-Seri, S. M.; Awadallah, F. M.; Hassan, G. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *60*, 187-198. e) Delogu, G.L.; Silvia, S.; Elias, Q.; Eugenio, U.; Santiago, V.; Nicholas, P.T.; Dolores, V. *Chem. Med. Chem.* **2014**, *9*, 1-5. f) Milan, C.; Valentina, P.; Maja, M.; Bojan, S.; Elizabeta, H.S. *Molecules* **2014**, *19*, 1163-1177.
- [183] Lake, B. G. *Food Chem. Toxicol.* **1999**, *37*, 423-453.
- [184] Lončarić M, Gašo-Sokač D, Jokić S, Molnar M. *Biomolecules* **2020**, *10*, 151-186.
- [185] a) Keshavarzipour, F.; Tavakol, H. *J. Iran. Chem. Soc.* **2016**, *13*, 149-153. b) Phadtare, S. B.; Shankarling, G. S. *Environ. Chem. Lett.* **2012**, *10*, 363-368.
- [186] a) Brahmachari, G. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2015**, *3*, 2350-2358. b) Pinto, L. D. S.; De Souza, M. V. N. *Synthesis* **2017**, *49*, 2677-2682.
- [187] Pechmann, H. V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 929-936.
- [188] Sethna, S.; Phadke, R. *Organic Reactions* **2011**, *7*, 1-58.
- [189] Sandeep, A. K.; Sushilkumar, S. B.; Devanand, B. S. *Mendeleev Commun.* **2006**, *16*, 241-242.
- [190] Pu, W.; Lin, Y.; Zhang, J.; Wang, F.; Wang, C.; Zhang, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 5432-5434.
- [191] Sugino, T.; Tanaka, K. *Chem. Lett.* **2001**, *30*, 110-111.
- [192] Suljić, S.; Pietruszka, J. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1007-1020.
- [193] Ferguson, J.; Zeng, F.; Alper, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5602-5605.
- [194] a) Ramirez, N. P.; Bosque, I.; Gonzalez-Gomez, J. C. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4550-4553. b) Metternich, J. B.; Gilmour, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1040-1045.

- [195] Chen, L.; Wu, L.; Duan, W.; Wang, T.; Li, L.; Zhang, K.; Zhu, J.; Peng, Z.; Xiong, F. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 8607-8614.
- [196] a) Wilhem, R. S.; Loe, B. E.; Devens, B. H.; Alvarez, R.; Martin, M. G. "Benzo and pyrido pyridazinone and pyridazinthione compounds with PDE IV inhibiting activity", **WO/1993/007146**, USA, apr. **1993**. b) Tang Fanghui, "A kind of indole heterocyclic pyridine dihydrofuranone preparation", **CN 1763042A**, China, Sep. **2005**.
- [197] Nolsøe, J. M. J.; Hansen, T. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *15*, 3051-3065.
- [198] Bougault, M. J. R. *Acad. Sci.* **1904**, *139*, 864.
- [199] a) Jian, T.; Liu, J.; Nargund, R. P.; "Acylated spiro piperidine derivatives as melanocortin-4 receptor modulators", **WO 2007/041052 A2**, USA, Apr. **2007**. b) Liu, J.; Jian, T.; Guo, L.; Atanasova, T.; Nargund, R. P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5228-5230.
- [200] Tarasov, E. V.; Henckens, A.; Ceulemans, E.; Dehaen, W. *Synlett.* **2000**, *5*, 625-626.
- [201] Adibatti, N. A.; Thirugnanasambantham, P.; Kulothungan, C.; Viswanathan S.; Kameshwaran, L.; Balakrishna, K.; Sukumar, E. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 2449-2450.
- [202] a) Kelly, T. R.; Walsh J. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6657-6658. b) Guillier, F.; Niveliers, F.; Bourguignon, J.; Dupas, G.; Marsais, F.; Godard, A.; Quéguiner, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7355-7356.
- [203] Bin, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3423-3427.
- [204] Yamamoto, Y.; Kinpara, K.; Saigoku, T.; Takagishi, H.; Okuda, S.; Nishiyama, H.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 605-613.
- [205] Ashcroft, W. R.; Beal, M. G.; Joule, J. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 3012-3015.
- [206] Xie, X.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3767-3770.
- [207] Kong, D.; Xue, T.; Guo, B.; Cheng, J.; Liu, S.; Wei, J.; Lu, Z.; Liu, H.; Gong, G.; Lan, T.; Hu, W.; Yang, Y. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 3088-3106.
- [208] Othman, M.; Pigeon, P.; Decroix, B. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8737-8744.
- [209] a) Mander, L.; Liu, H., -W. B. "Comprehensive Natural Products II: Chemistry and Biology", *Elsevier*, 5 March **2010**. pp. 7388. b) Buckingham, J. "Dictionary of Organic Compounds", *Taylor & Francis*. **1987**. pp. 359. c) Fischer, C.; Lipata, F.; Rohr, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7818-7819.
- [210] Mongin, F.; Trécourt, F.; Quéguiner, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5483-5486.
- [211] Lazaar, J.; Hoarau, C.; Mongin, F.; Trécourt, F.; Alain Godard, A.; Quéguiner, G.; Marsais, F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3811-3813.
- [212] a) Fukami, T.; Kanatani, A.; Ishihara, A.; Ishii, Y.; Takahashi, Y.; Haga, Y.; Sakamoto, T.; Itoh, T. "Spiro compounds", **US 6326375 B1**, USA, Aug **2000**. b) Takahashi, H.; Haga, Y.;

- Shibata, T.; Nonoshita, K.; Sakamoto, T.; Moriya, M.; Ohe, T.; Chiba, M.; Mitobe, Y.; Kitazawa, H.; Iwaasa, H.; Ishihara, A.; Ishii, Y.; Kanatani, A.; Fukami, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5436-5439. c) Takahashi, H.; Haga, Y.; Shibata, T.; Nonoshita, K.; Sakamoto, T.; Moriya, M.; Ohe, T.; Chiba, M.; Mitobe, Y.; Kitazawa, H.; Iwaasa, H.; Ishihara, A.; Ishii, Y.; Kanatani, A.; Fukami, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *17*, 6971-6982.
- [213] a) Feliciano, A. S.; Miguel del Corral, J. M.; Gordaliza, M.; Castro, M. A. *Phytochemistry* **1989**, *28*, 659-660. b) Gordaliza, M.; Garcia, P. A.; Miguel del Corral, J. M.; Castro, M. A., Gomez-Zurita, M. A. *Toxicon* **2004**, *44*, 441-459. c) Liu, Y. Q.; Yang, L.; Tian, X. *Curr. Bioact. Compd.* **2007**, *3*, 37-66. d) Chen, Q.; Zhang, S.; Zhang, T.; He, K.; Yuan, Y.; Jia, X. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 115-118.
- [214] Huo, C.; Chen, F.; Yuan, Y.; Xie, H.; Wang, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5028-5031.
- [215] Huo, C.; Chen, F.; Yuan, Y.; Xie, H.; Wang, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3648-3654.
- [216] a) Blair, A.; Zmuda, F.; Malviya, G.; Tavares, A. A. S.; Tamagnan, G. D.; Chalmers, A. J.; Dewar, D.; Pimlott, S. L.; Sutherland, A. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 4772-4777. b) Garia, A.; Chauhan, P.; Halder, R.; Jain, N. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 538-546.
- [217] a) Stevenson, L.; Tavares, A. A. S.; Brunet, A.; McGonagle, F. I.; Dewar, A.; Pimlott, S. L.; Sutherland, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 954-957. b) Belyaeva, K. V.; Nikitina, L. P.; Afonin, A. V.; Grishchenko, L. A.; Trofimov, B. A. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 3800-3809.
- [218] More, D. A.; Shinde, G. H.; Shaikh, A. C.; Muthukrishnan, M. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 30277-30291.
- [219] Kumar, A.; Hanchate, V.; Prabhu, K. R. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 17965-17974.
- [220] a) Wang, Y.; Peng, F.; Liu, J.; Huo, C.; Wang, X.; Jia, X. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 609-614. b) Ma, X.; Zhu, Y.; Lü, S.; Zhang, L.; Luo, L.; Jia, X. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1528-1531.
- [221] a) Zhi-Qin, L.; Gao, Jia, Z.-H.; Ye, W.-Q.; Ye, S. *Chem Eur. J.* **2015**, *21*, 1868-1872. b) Wang, Z.; Yang, T.; Wang, K.; Chen, R.; Liu, M.; Liu, H. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 1011-1015.
- [222] Li, L.; Zhu, X.-Q.; Zhang, Y. -Q.; Bu, H. -Z.; Yuan, P.; Chen, J.; Su, J.; Deng, X.; Ye, L. -W. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 3123-3129.
- [223] Champciaux, B.; Raynaud, C.; Viljoen, A.; Chene, L.; Thibonnet, J.; Vincent, S. P.; Kremer, L.; Thiery, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2021**, *43*, 116248.
- [224] a) Kim, J. E.; Lee, J.; Yun, H.; Baek, Y.; Lee, P. H. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1437-1447. b) Liu, Y.; Yang, Z.; Chauvin, R.; Fu, W.; Yao, Z.; Wang, L.; Cui, X. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 5140-5144.
- [225] Ramella, V.; He, Z.; Daniliuc, C. G.; Studer, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 2268-2273.
- [226] Usami, K.; Yamaguchi, E.; Tada, N.; Itoh, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 1496-1504.

- [227] Perato, S.; Giorgi, M.; Burzicki, G.; Legalite, F.; Rault, S.; Voisin-Chiret, A. *Curr. Microwave Chem.* **2014**, *1*, 75-80.
- [228] Liu, Y.; Li, D.; Gu, Q.; Sun, L.; Xu, J.; Zhao, J.A.; Cheng, G. "Process for the preparation of 2-halonicotinate and its intermediate by microwave method", **CN104945316A**, China, sep. **2015**.
- [229] a) Mehta, S.; Waldo, J. P.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1141-1147. b) Mehta, S.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1652-1658.
- [230] Comoy, C.; Banaszak, E.; Fort Y. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6036-6041.
- [231] Chartoire, A.; Comoy, C.; Fort, Y. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10867-10873.
- [232] Jasselin-Hinschberger, A.; Comoy, C.; Chartoire, A.; Fort, Y. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5618-5626.
- [233] Kumaraswamy, G.; Ramakrishna, R.; Raju, G.; Padmaja, M. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9814-9818.
- [234] a) Mosrin, M.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1837-1840. b) Becker, M. R.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12501-12505.
- [235] Shao H.; Li, D.; Yang, Y.; Guo, H. -F.; Liu, Z. -Y.; Si, S. -Y.; Yang, Z.; Li, Z. -R. *J. Enz. Inh. Med. Chem.* **2010**, *25*, 282-289.
- [236] Gabriel, B.; Mildenerberger, S.; Weisser, C. W.; Metzger, E.; Gitsch, G.; Schule, R.; Muller, J. M. *Anticancer Res.* **2004**, *24*, 921-927.
- [237] Bin, K.; Huanran F.; Xiangjian, W.; Feng, L.; Xin, K.; Yanbo, W.; Yunchuang, W.; Hongtao, Z.; Chenxi, L.; Jianhui, H.; Yongsheng, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 4929-4934.
- [238] a) Hahn, E. L. *Phys. Rev.* **1950**, *80*, 580-594. b) Hahn, E. L.; Maxwell, D. E. *Phys. Rev.* **1952**, *88*, 1070-1084. c) Stejskal, E. O.; Tanner, J. E. *J. Chem. Phys.* **1965**, *42*, 288-292.
- [239] Stilbs, P. *Magn. Reson. Chem.* **2017**, *55*, 386-394.
- [240] a) Morris, K. F.; Johnson, C. S. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3139-3141. b) Augé, S.; Amblard-Blondel, B.; Delsuc, M. -A. *J. Chem. Phys.* **1999**, *96*, 1559-1565. c) Antalek, B. *Concepts Magn. Reson.* **2002**, *14*, 225-258. d) Nilsson, M. *J. Magn. Reson.* **2009**, *200*, 296-302.
- [241] a) Thureau, P.; Thevand, A.; Ancian, B.; Escavabaja, B.; Armstrong, S. G.; Mandelshtam, V. A. *Chem. Phys. Chem.* **2005**, *6*, 1510-1513. b) Balayssac, S.; Retailleau, E.; Bertrand, G.; Escot, M.-P.; Martino, R.; Malet-Martino, M.; Gilard, V. *Forensic Sci. Int.* **2014**, *234*, 29-38.
- [242] a) Stilbs, P. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1987**, *19*, 1-45. b) Waldeck, A. R.; Kuchel, P. W.; Lennon, A. J.; Chapman, B. E. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1997**, *30*, 39-68.

- c) Price, W. S. *Concepts Magn. Reson.* **1997**, *9*, 299-336. d) Price, W. S. *Concepts Magn. Reson.* **1998**, *10*, 197-237. e) Johnson, C. S. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1999**, *34*, 203-256.
- f) Cohen, Y.; Avram, L.; Frish, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 520-554. g) Dehner, A.; Kessler, H. *Chem. Bio. Chem.* **2005**, *6*, 1550-1565. h) Momot, K. I.; Kuchel, P. W. *Concepts Magn. Reson. Part A*, **2006**, *28A*, 249-269.
- [243] a) Sinnaeve, D. *Concepts Magn. Reson. Part A*, **2012**, *40A*, 39-65. b) Kuchel, P. W.; Pages, G.; Nagashima, K.; Velan, S.; Vijayaragavan, V.; Nagarajan, V.; Chuang, K. H. *Concepts Magn. Reson. Part A*, **2012**, *40A*, 205-214.
- [244] Dumez J.-N. *Actual. Chim.* **2022**, *469*, 15-20.
- [245] Einstein, A. "Investigation on the Theory of the Brownian Movement", *Dover*, New York, **1956**.
- [246] Evans, R. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2020**, *117*, 33-69.
- [247] a) Friedman, L.; Carpenter, P. G. *J. Am. Chim. Soc.* **1939**, *61*, 1745-1747. b) Wang, L.-S.; Lang, Z.-X. *J. Pet. Sci. Eng.* **1995**, *12*, 3, 247-254. c) Tanahatue, J. J.; Kuil, M. E. *J. Phys. Chem. A*, **1997**, *101*, 8389-8394. d) Walser, R.; Hess, B.; Mark, A. E.; Van Gunsteren, W.F. *Chem. Phys. Lett.* **2001**, *334*, 337-342.
- [248] Crutchfield, C.A.; Harris, D. J. *J. Magn. Reson.* **2007**, *185*, 179-182.
- [249] Floquet, S.; Brun, S.; Lemonnier, J.-F.; Henry, M.; Delsuc, M.-A.; Prigent, Y.; Cadot, E.; Taulelle, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17254-17259.
- [250] Viel, S.; Capitani, D.; Mannina, L.; Segre, A. *Biomacromol.* **2003**, *4*, 1843-1847.
- [251] Chen, A.; Wu D.; Johnson, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7965-7970.
- [252] Wilkins, D. K.; Grimshaw, S. B.; Receveur, V.; Dobson, C. M.; Jones, J. A.; Smith, L. J. *Biochem.* **1999**, *38*, 16424-16431.
- [253] a) Jones, J. A.; Wilkins, D. K.; Smith, L. J.; Dobson, C. M. *J. Biomol. NMR* **1997**, *10*, 199-203. b) Cabrita, E.J.; Berger, S. *Magn. Reson. Chem.* **2001**, *39*, S142-S148. c) Alvarez, S. *Dalton Transactions* **2013**, *42*, 8617-8636.
- [254] a) Gierer, A.; Wirtz, K. *Z. Naturforsch., A: Astrophys., Phys. Phys. Chem.* **1953**, *8*, 532-538. b) Chen, H. C.; Chen, S. H.; *J. Phys. Chem.* **1984**, *88*, 5118-5121. c) Macchioni, A.; Ciancaleoni, G.; Zuccaccia, C.; Zuccaccia, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 479-489. d) Li, D.; Keresztes, I.; Hopson, R.; Williard, P. G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *42*, 270-280. e) Evans, R.; Deng, Z.; Rogerson, A. K.; McLachlan, A. S.; Richards, J. J.; Nilsson, M.; Morris, G. A. *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3281-3284.
- [255] Li, D.; Hopson, R.; Li, W.; Liu, J.; Williard, P. G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 909-911.

- [256] a) Armstrong, D. R.; García-Álvarez, P.; Kennedy, A. R.; Mulvey, R. E.; Parkinson, J. A. *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3253-3256. b) Mulvey, R. E.; Robertson, S. D. *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 11682-11700.
- [257] Li, D.; Kagan, G.; Hopson, R.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5627-5634.
- [258] a) Figure extraite de : Neufeld, R.; Stalke, D. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 3354-3364. b) Neufeld, R.; John, M.; Stalke, D. *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 7100-7104. c) Neufeld, R.; Teuteberg, T. L.; Herbst-Irmer, R.; Mata, R. A.; Stalke, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 4796-4806. d) Stalke, D.; Neufeld, R. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 12624-12628. f) Schnegelsberg, C.; Bachmann, S.; Kolter, M.; Auth, T.; John, M.; Stalke, D.; Koszinowski, K. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 7752-7762.
- [259] Bachmann, S.; Neufeld, R.; Dzemski, M.; Stalke, D. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 8462-8465.
- [260] a) Rymdén, R.; Carlfors, J.; Stilbs, P. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **1983**, *1*, 159-167. b) Momot, K. I.; Kuchel, P. W. *Concepts Magn. Reson. Part A*, **2003**, *19A*, 51-64. c) Barhoum, S.; Palit, S.; Yethiraj, A. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2016**, *94-95*, 1-10.
- [261] <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1915/speedread/> Consulté le 12 juin 2023.
- [262] a) Bragg, W. H. *Nature* **1912**, *90*, 360-361. b) Bragg, W. L. *Proc. Cambridge Philos. Soc.* **1912**, *17*, 43-57. c) Bragg, W. L. *Nature* **1912**, *90*, 410.
- [263] a) Debye, P.; Scherrer, P. *Math-Phys. Kl.* **1916**, *17*, 277-282. b) Hull, A. W. *Phys. Rev.* **1917**, *9*, 84-87. c) Hull, A. W. *Phys. Rev.* **1917**, *10*, 661-696.
- [264] a) Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1624-1654. b) Tchoubar, B.; Loupy, A. "In Salt Effects in Organic and Organometallic Chemistry" VCH, New York, **1992**, pp. 1-322. c) Caubere, P. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2317-334. d) Hevia, E.; Mulvey, R. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6448-6450.
- [265] Schnegelsberg, C.; Bachmann, S.; Kolter, M.; Auth, T.; John, M.; Stalke, D.; Koszinowski, K. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 7752-7762.

Abstract

Polar organometallic reagents, such as organolithiums and Grignard reagents, display high reactivity, which is why they are so widely used in organic synthesis, despite a moderate or even poor chemoselectivity, particularly in the presence of nucleophile-sensitive substituents. However, it is recognized that the combination of an alkali metal, such as lithium, and magnesium to form a "ate" bimetallic complex provides a reagent with its own reactivity and selectivity. These reagents are often considered to be mild nucleophiles, which gives them good tolerance to functional groups. They can also be used under non-cryogenic conditions.

It is in this context that my thesis project involves the development of a monotop, efficient and generalizable sequence to access substituted fused heteroaryl-lactones from simple, commercial or easily synthesized precursors. In particular, the aim of this work is to evaluate and compare the efficiency of various organo- or bimetallic reagents (organolithium and Grignard reagents or lithium magnesiate) in a Halogen/Metal exchange reaction as a key step in the sequence explored. After a first part focused on the development and optimization of the sequence using halogeno-nicotinates and *p*-methoxybenzaldehyde as model substrates and electrophiles respectively, the scope of the sequence to a wide range of carbonyl electrophiles and then to various heterocyclic substrates gave us access to a varied panel of heterocyclic phthalide analogues. In addition, to improve our knowledge of these bimetallic reagents and increase our understanding of their mechanism of action, we carried out a structural study of these lithium magnesiate, using ^1H DOSY NMR and X-ray diffraction analyses with Dr C. O'Hara at the University of Strathclyde, Scotland.

Key-words: organometallic chemistry, magnesiate, Grignard reagent, heteroaryl-lactones, DOSY.

Résumé

Les réactifs organométalliques polaires, tels que les organolithiens et les réactifs de Grignard présentent une forte réactivité expliquant leur très forte utilisation en synthèse organique malgré une moyenne, voire faible, chimiosélectivité, en particulier en présence de substituants sensibles aux attaques nucléophiles. Cependant, la combinaison d'un métal alcalin, tel que le lithium, et du magnésium pour former un complexe bimétallique de type "ate" permet d'obtenir un réactif avec sa propre réactivité et sélectivité. Ils sont souvent considérés comme des nucléophiles doux, ce qui leur confère une bonne tolérance vis-à-vis des groupes fonctionnels et peuvent être utilisés dans des conditions non cryogéniques.

C'est dans ce contexte que s'inscrit mon projet de thèse concernant le développement d'une séquence monotop, efficace et généralisable d'accès à des hétéroaryl-lactones fusionnées substituées à partir de précurseurs simples, commerciaux ou facilement synthétisés. En particulier, l'objectif de ce travail est d'évaluer et de comparer l'efficacité de divers réactifs organo- ou bi-métalliques (organolithiens et réactifs de Grignard ou magnésiate de lithium) dans une étape de métallation par échange Halogène/Métal, étape clé de la séquence explorée. Après une première partie de l'étude concentrée sur la mise au point et l'optimisation de la séquence à partir d'halogéno-nicotinates et du *p*-méthoxybenzaldéhyde comme substrats et électrophile modèles respectivement, l'extension de la séquence à une large gamme d'électrophiles carbonylés puis à divers substrats hétérocycliques nous a permis d'accéder à un panel varié d'analogues hétérocycliques de phthalides. Par ailleurs, pour affiner notre connaissance de ces réactifs bi-métalliques et progresser dans la compréhension de leur mécanisme d'action, nous avons mené une étude structurale de ces magnésiate de lithium, par analyses RMN DOSY ^1H et diffraction RX, en collaboration avec l'équipe du Dr C. O'Hara de l'Université de Strathclyde, Ecosse.

Mots-clés : chimie organométallique, magnésiate, réactif de Grignard, hétéroaryl-lactones, DOSY.