

**Centre d'Etudes Doctorales : Sciences et Techniques de l'Ingénieur**

N° d'ordre 16/2020

**THESE DE DOCTORAT**

Présentée par

**Mr. Yassir ZAID**

Spécialité : **Chimie des Molécules Bioactives**

Sujet de la thèse :

**Synthèse de structures d'intérêt pharmaceutique par couplage aromatique en présence du fer, du cuivre, du manganèse, ou réalisé en absence de catalyseur métallique.**

Thèse présentée et soutenue le 15/07/2020 devant le jury composé de :

Nom Prénom	Titre	Etablissement	
El Mokhtar ESSASSI	PES	Faculté des Sciences de Rabat	Président
Armelle OUALI	CR	Ecole Nationale Supérieure de Chimie Montpellier	Rapporteur
El Mustapha RAKIB	PES	Faculté Sultan Moulay Slimane de Beni-Mellal	Rapporteur
El Mostafa EL HADRAMI	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Rapporteur
Nourreddine AHABCHANE HAMMOU	PES	Faculté des Sciences de Rabat	Examineur
Saïd CHAKROUNE	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Examineur
Khalid MISBAHI	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Examineur
Fouad OUAZZANI CHAHDI	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Directeur de thèse
Youssef KANDRI RODI	PES	Faculté des Sciences et Techniques de Fès	Directeur de thèse

Laboratoire d'accueil : Laboratoire de Chimie Organique Appliquée

Etablissement : FST Fès

---

*A l'âme de mon père, qui m'a transmis l'amour de vivre, l'amour de sacrifice et celui de continuer à donner sans limite.*

*A ma mère, pour l'affection, la tendresse et l'amour dont tu m'as toujours entouré, pour le sacrifice et le dévouement dont tu as toujours fait preuve, pour l'encouragement sans limites que tu ne cesses de manifester. Aucun mot, aucune phrase ne peut exprimer mes sentiments profonds d'amour, de respect et de reconnaissance. Que ce modeste travail soit un début de mes récompenses envers toi. Puisse le grand puissant te donner une bonne santé et une longue vie...*

*A mon frère, Je te dédie ce travail en témoignage de l'affection et des sentiments de fraternité qui nous unissent. Que dieu te garde et t'ouvre les portes de la réussite.*

*A ma grande mère maternelle.*

*A la mémoire de mon grand-père maternel, de mon grand-père paternel et de ma grande mère paternelle.*

*A tous mes professeurs et maîtres, Avec tous mes respects et mon éternelle reconnaissance.*

*A tous mes ami(e)s et tous ceux qui me sont chers. A eux tous, je souhaite un avenir plein de joie, de bonheur et de succès.*

---

---

## REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé en collaboration entre le Professeur Fouad Ouazzani Chahdi (Faculté des Sciences et Techniques de Fès, Laboratoire de Chimie Organique Appliquée) et le Docteur Marc Taillefer (Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier, équipe Architectures Moléculaires et Matériaux Nanostructurés).

En premier lieu, je tiens à remercier Monsieur Marc Taillefer pour m'avoir accueilli au sein de son équipe. Je vous remercie de m'avoir encadré pendant ces années de thèse et également pour la confiance que vous m'avez accordée et pour tout ce temps que vous avez consacré à diriger cette recherche. Merci de votre disponibilité, de vos conseils et pour la bonne ambiance au laboratoire.

Je tiens également à remercier Monsieur Fouad Ouazzani Chahdi pour la confiance que vous m'avez accordée en acceptant d'encadrer ce travail doctoral, pour l'opportunité que vous m'avez donnée pour compléter ma formation à l'étranger.

Mes remerciements vont également à Monsieur Youssef Kandri Rodi pour tous les conseils que vous m'avez donnés, et aussi pour la confiance que vous m'avez accordée pour réaliser ce travail à l'ENSCM.

J'adresse mes remerciements à Monsieur El Mokhtar Essassi d'avoir accepté de participer et présider ce jury de thèse.

J'adresse mes plus vifs remerciements à Madame Armelle Ouali, à Monsieur El Mustapha Rakib et à Monsieur El Mostafa El Hadrami, qui m'ont fait l'honneur de juger ce travail en tant que rapporteurs.

Je tiens également à remercier Monsieur Nourreddine Ahabchane Hammou, Monsieur Saïd Chakroune et Monsieur Khalid Misbahi, pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail en acceptant de faire partie de ce jury.

Je remercie particulièrement Docteur Florian Jaroschik pour le soutien, la motivation et les encouragements pendant cette thèse.

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance à Monsieur Florian Monnier, à Monsieur Jean-Luc Pirat, à Monsieur David Virieux et à Madame Pascale Guiffrey pour l'aide précieuse et les conseils pendant ces années de thèse.

Mes remerciements vont également à mes camarades de laboratoire : Racha Abdine, Mohamed Rami Chebbi, Sebastien Lemouzy, Lucas Pagès, Maxime Bouquin, Xiaoping Liu, Aneta Kosinska, Aurélie Gernet, Yujia Liu, Julien Bergès, Rémi Blicck, Clève Dionel Mboyi. Je n'oublierai jamais ces moments et la bonne ambiance au laboratoire.

---

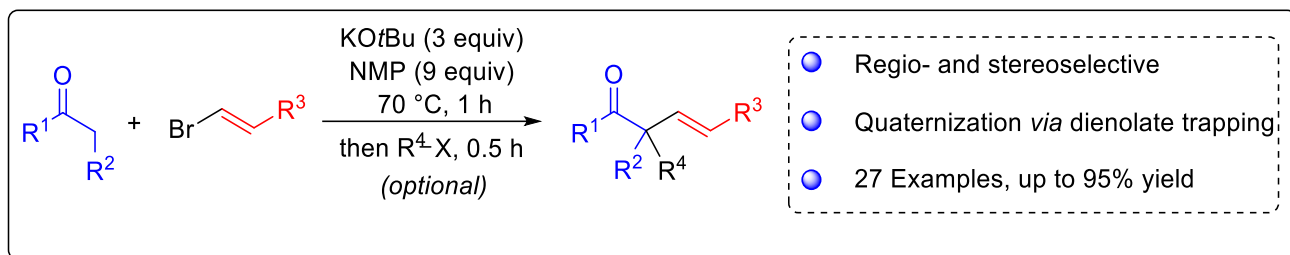
# AVANT-PROPOS

Les travaux réalisés dans cette thèse ont donné lieu à trois publications.

➤ Transition-metal-free  $\alpha$ -vinylation of enolizable ketones with  $\beta$ -bromostyrenes.

Yassir Zaid, Clève Dionel Mboyi, Martin Pichette Drapeau, Léa Radal, Fouad Ouazzani Chahdi, Youssef Kandri Rodi, Thierry Ollevier, Marc Taillefer.

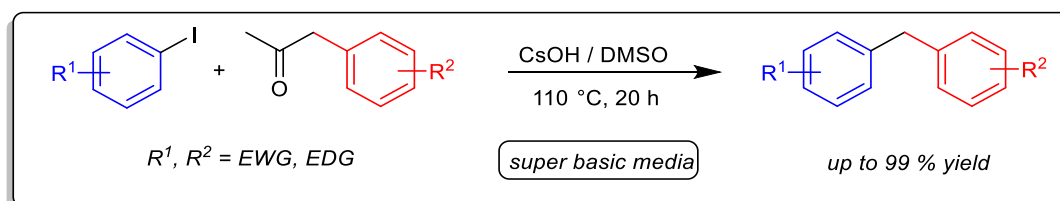
*Org. Lett.*, **2019**, 21, 1564-1568.



➤ Transition-metal-free synthesis of biarylmethanes from aryl iodides and benzylic ketones.

Martin Pichette Drapeau, Anis Tlili, Yassir Zaid, Dounia Toummini, Fouad Ouazzani Chahdi, Jean-Marc Sotiropoulos, Thierry Ollevier, Marc Taillefer.

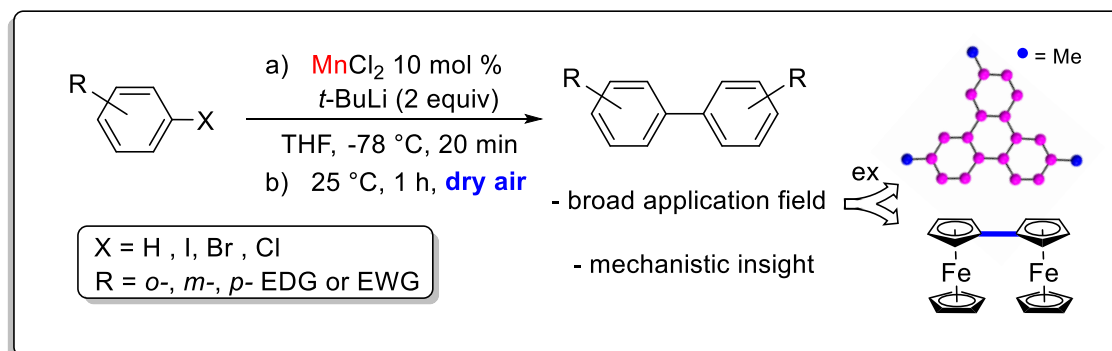
*Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 17449-17453.



➤ Air-promoted and ligand-free manganese-catalyzed homocoupling of aryllithium compounds.

Yujia Liu, Julien Bergès, Yassir Zaid, Fouad Ouazzani Chahdi, Arie Van Der Lee, Dominique Harakat, Eric Clot, Florian Jaroschik, Marc Taillefer.

*J. Org. Chem.*, **2019**, 84, 4413-4420.



---

**Deux autres publications et une revue sont également en cours de rédaction :**

- Hetero cross-coupling reactions: from metal-catalysed to metal-free reactions.  
Yassir Zaid, R. Martín Romero, Yujia Liu, Julien Bergès, Isabelle Fabing, Fouad Ouazzani Chahdi, Florian Jaroschik, Marc Taillefer.
  - Synthesis of diaminodiarylphosphonium salts and reactivity of their corresponding ylides towards carbonyl electrophiles and transition-metals.  
Yassir Zaid, Sebastien Lemouzy, Marie-Agnès Lacour, Youssef Kandri Rodi, Fouad Ouazzani Chahdi, Florian Jaroschik, Marc Taillefer.
  - Iminophosphonamide complexes: coordination chemistry and applications.  
Yassir Zaid, Florian Jaroschik, Marc Taillefer.
-

---

## ABBREVIATIONS

1,10-phen :	1,10-phénantroline
acac :	acétylacétone
Ar :	aryle
BINAP :	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BINOL :	1,1'-bi-2-naphthol
Bn :	benzyle
bpy :	2,2'-bipyridine
dba:	dibenzylidèneacétone
DABCO :	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU :	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DMA	diméthylacétamide
DME :	diméthoxyéthane
DMEDA :	<i>N,N'</i> -diméthyléthylènediamine
DMF :	diméthylformamide
DMI :	1,3-diméthyl-2-imidazolidinone
DMSO :	diméthylsulfoxyde
dppBz:	1,2-bis(diphénylphosphino)benzène
dppf :	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
dppp :	1,3-bis(diphénylphosphino)propane
EtOH :	éthanol
Et <sub>3</sub> N :	triéthylamine
In :	indium
<i>i</i> -Pr:	<i>iso</i> -propyle
KOtBu :	<i>tert</i> -butanolate de potassium
LiOtBu :	<i>tert</i> -butanolate de lithium
<i>n</i> -BuLi :	<i>n</i> -butyllithium
NHC :	carbène <i>N</i> -hétérocyclique
NMP :	<i>N</i> -méthyl-2-pyrrolidone
OTf :	trifluorométhanesulfonate
ppm :	partie par million
Rdt :	rendement
S-Phos	2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxy-1,1'-biphényl
TBAB :	bromure de tétrabutyl ammonium
TBAF :	fluorure de tétrabutyl ammonium
<i>t</i> -Bu :	<i>tert</i> -butyle
tol	tolyle
X-Phos :	dicyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphényl]-2-yl)phosphane

---

---

# Table des matières

<b>Introduction générale</b> .....	1
<b>Chapitre 1: <math>\alpha</math>-Vinylolation de cétones énolisables par le <math>\beta</math>-bromostyrène et ses dérivés, réalisée en absence de complexe de métal de transition</b> .....	4
I. Introduction.....	5
II. Bibliographie.....	5
II.1. Synthèse des composés carbonylés $\beta,\gamma$ -insaturés réalisée en présence de réactifs organométalliques.....	6
II.2. Synthèse des composés carbonylés $\beta,\gamma$ -insaturés par des réactions de couplage réalisées par catalyse métallique .....	8
II.2.1. Réactions catalysées par des métaux de transition .....	8
II.2.2. Réactions catalysées par d'autres métaux .....	14
II.3. Synthèse des composés carbonylés $\beta,\gamma$ -insaturés par des réactions de couplage ne faisant pas appel à des métaux .....	15
III. Nouvelle méthode de synthèse de cétones $\beta,\gamma$ -insaturées réalisée en absence de catalyseur métallique.....	17
III.1. Essais préliminaires et optimisation de conditions réactionnelles.....	17
III.2. Champ d'application de la méthode .....	19
III.3. Piégeage d'intermédiaires pour la génération de centres de carbone quaternaire.....	22
IV. Etude mécanistique préliminaire .....	24
V. Conclusion.....	27
<b>Chapitre 2: Synthèse de biarylméthanés à partir d'iodures d'aryles et de cétones benzyliques en absence du métal de transition</b> .....	29
I. Introduction.....	30
II. Bibliographie.....	30
II.1. Synthèse de biarylméthanés catalysée par des complexes de métaux de transition .....	30
II.2. Synthèse de biarylméthanés réalisée en présence d'autres types de métaux ou sans métal.....	43
II.3. Conclusion.....	45
III. Synthèse de biarylméthanés à partir d'iodures d'aryle et de cétones benzyliques, en présence de DMSO et d'hydroxyde de césium (CsOH).....	46
III.1. Essais préliminaires et optimisation de conditions réactionnelles.....	46
III.2. Champ d'application de la méthode.....	48
IV. Etude mécanistique préliminaire .....	53
V. Conclusion.....	55
<b>Chapitre 3: Synthèse de biaryles symétriques catalysée au manganèse et de biaryles dissymétriques co-catalysée au fer et au cuivre, à partir d'aryllithiens</b> .....	56
I. Introduction .....	57
II. Intérêts et applications de biaryles.....	57
III. Bibliographie : principales voies d'accès aux biaryles.....	59
III.1. Formation de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'halogénures d'aryle, en présence de complexes du cuivre, du nickel ou de palladium.....	59
III.2. Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir de réactifs organométalliques.....	66
III.2.1. A partir d'organozinciques.....	66
III.2.2. A partir d'organostannanes.....	67
III.2.3. A partir d'organosilanes.....	68
III.2.4. A partir d'organoboranes.....	70
III.2.5. A partir d'organomagnésiens.....	73
III.2.6. A partir d'organolithiens.....	75

---

---

IV. Nouveaux systèmes catalytiques pour la synthèse de biaryles à partir d'aryllithiens.....	83
IV.1. Synthèse de biaryles symétriques <i>via</i> les aryllithiens par catalyse au manganèse.....	83
IV.1.1. Essais préliminaires et optimisation de conditions réactionnelles.....	83
IV.1.2. Champ d'application de la méthode.....	86
IV.1.3. Etude mécanistique de la réaction d'homocouplage.....	93
IV.2. Synthèse de biaryles dissymétriques co-catalysée par le fer et le cuivre, à partir d'aryllithiens et d'halogénures d'aryle.....	98
IV.2.1. Essais préliminaires et optimisation de conditions réactionnelles.....	99
IV.2.2. Champ d'application de la méthode.....	101
V. Conclusion.....	106
<b>Conclusion générale</b> .....	107
<b>Partie expérimentale</b> .....	110
Chapitre 1: $\alpha$ -Vinylolation de cétones énolisables par le $\beta$ -bromostyrene et ses dérivés, réalisée en absence de complexe de métal de transition.....	111
I. General information.....	111
II. Preparation of substituted vinyl halides <b>2</b> .....	111
III. Preparation of substituted $\beta,\gamma$ -unsaturated ketones using $\beta$ -bromostyrene derivatives <b>3</b> .....	112
IV. Synthesis of <b>3a</b> using phenylacetylene.....	112
V. Synthesis of <b>3a</b> using propargylic alcohols.....	113
VI. Preparation of $\alpha,\alpha$ -substituted $\beta,\gamma$ -unsaturated ketones <b>7</b> .....	113
VII. Characterization data of all compounds.....	114
Chapitre 2: Synthèse de biarylméthanés à partir d'iodures d'aryles et de cétones benzyliques en absence du métal de transition.....	126
I. General considerations.....	126
II. Experimental procedures.....	126
1. General procedure for the deacetylative $\alpha$ -arylation of phenylacetones.....	126
2. Procedure for the deacetylation of 1,1-diphenylacetone.....	127
3. Procedure for the reactions in presence of radical scavengers.....	127
III. Characterization data for all compounds.....	128
IV. DFT calculations.....	135
Chapitre 3: Synthèse de biaryles symétriques catalysée au manganèse et de biaryles dissymétriques co-catalysée au fer et au cuivre, à partir d'aryllithiens.....	150
I. General considerations.....	150
II. General procedure 1 for the synthesis of symmetrical biaryls from arylhalides.....	150
III. General procedure 2 for the synthesis of symmetrical biaryls via C-H activation.....	151
IV. Characterization data for all synthetic compounds.....	152
V. ESI-MS studies.....	161
VI. X-ray diffraction and crystallography.....	161
VII. Computational Details.....	164

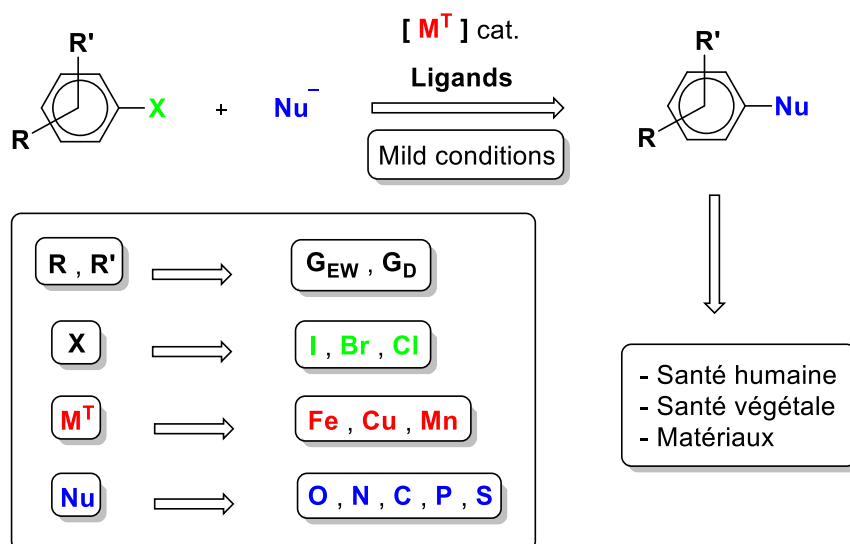
---



## Introduction générale

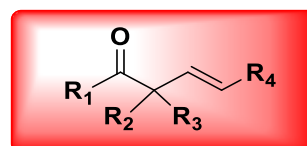
Cette thèse a été réalisée dans le cadre de la poursuite d'une longue coopération entre le Professeur Fouad Ouazzani Chahdi (Faculté des Sciences et Techniques de Fès, Laboratoire de Chimie Organique Appliquée) et le Docteur Marc Taillefer (Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier, équipe Architectures Moléculaires et Matériaux Nanostructurés).

Cette thèse se situe dans le cadre général des réactions de couplage aromatique réalisées en présence d'un catalyseur du fer, du cuivre, du manganèse ou réalisées en absence d'un catalyseur de métal de transition. Elle a plus particulièrement pour objectif la découverte de nouvelles méthodes peu toxiques et peu coûteuses, permettant l'accès à des familles de molécules résultant de la formation de liaisons C-N, C-C, C-O, C-S ou C-P. Le champ d'application des molécules (Ar-Nu) obtenues par ces réactions de couplage aromatique est extrêmement vaste, en particulier dans le domaine pharmaceutique, agrochimique ou dans celui des matériaux.

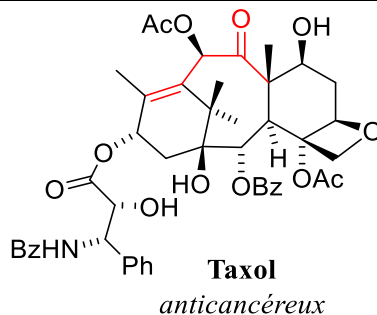


Dans ce cadre général, nous nous sommes intéressés à la synthèse de familles de molécules ayant des activités potentielles en santé ou dans le domaine des matériaux, et possédant des motifs tels que : le motif cétone  $\beta,\gamma$ -insaturée, le motif biarylméthane et les motifs biaryles symétriques et dissymétriques.

➤ Les cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées

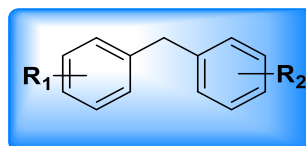


Les cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées sont des structures qui possèdent des activités biologiques intéressantes. Ces motifs sont présents dans de nombreux produits naturels, ainsi que dans plusieurs médicaments. On peut citer à titre d'exemple le Taxol, un anticancéreux utilisé comme traitement pour combattre les tumeurs (Figure 1).

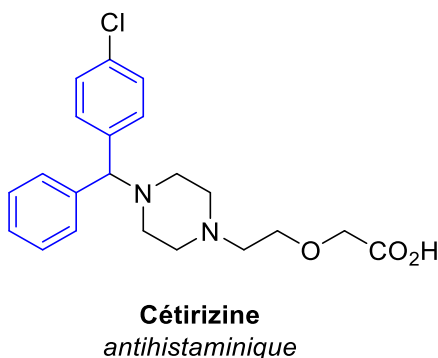


**Figure 1** : exemple de médicament présentant le motif cétone  $\beta,\gamma$ -insaturée.

➤ Les biarylméthanés

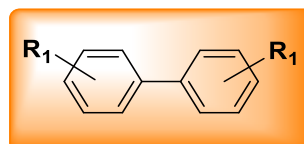


Les biarylméthanés sont des molécules qui possèdent des activités biologiques intéressantes et qui ont plusieurs applications dans le domaine pharmaceutique. On peut citer à titre d'exemple la cétirizine, un antihistaminique utilisé dans le traitement d'allergie (Figure 2).

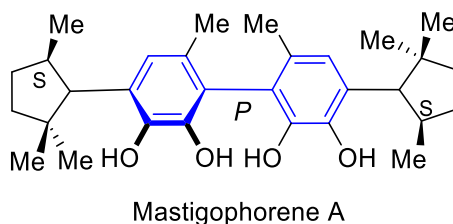


**Figure 2** : exemple de médicament possédant le motif biarylméthane.

➤ Les biaryles symétriques

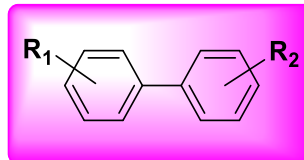


Les biaryles symétriques et dissymétriques possèdent de nombreuses applications dans plusieurs domaines. Ces motifs sont présents dans de nombreux produits naturels ainsi que dans des cibles agrochimiques et pharmaceutiques. Parmi les molécules possédant le motif biaryle symétrique, on peut citer à titre d'exemple le *Mastigophorène A* qui possède une activité neurotrophique (Figure 3).

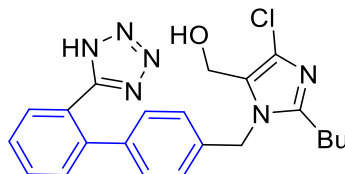


**Figure 3** : exemple de molécule possédant le motif biaryle symétrique.

➤ Les biaryles dissymétriques



On peut citer à titre d'exemple une molécule cette fois possédant le motif biaryle dissymétrique, telle que le *Losartan* commercialement disponible et qui possède une activité antihypertenseur (Figure 4).



Losartan (*antihypertenseur*)

**Figure 4** : exemple de molécule possédant le motif biaryle dissymétrique.

Les travaux de cette thèse, présentés en trois chapitres, se situent dans la continuité du savoir-faire et de la collaboration des deux équipes.

**Dans un premier chapitre**, nous décrivons une nouvelle méthode permettant de réaliser en absence d'un catalyseur de métal de transition, la synthèse régio- et stéréosélective de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées par vinylation de cétones énolisables à partir du  $\beta$ -bromostyrène et de ses dérivés. Un mécanisme est proposé sur la base de la littérature et sur celle d'un intermédiaire que nous avons isolé du milieu réactionnel.

**Dans le deuxième chapitre** nous présentons une nouvelle méthode de synthèse des biarylméthanés, réalisée par couplage de dérivés iodés aromatiques et de cétones benzyliques. La réaction a lieu en milieu superbasique et en absence de catalyseur de métal de transition. Une étude mécanistique a été réalisée en faisant appel à des calculs DFT.

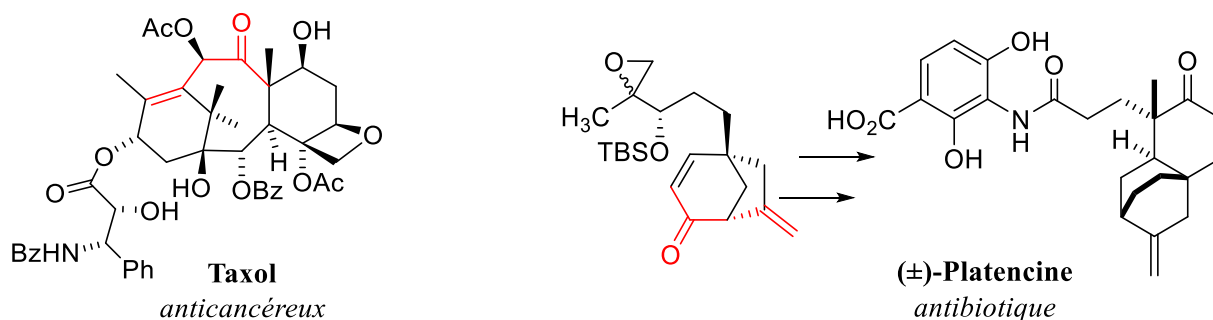
**Le troisième chapitre** concerne une nouvelle méthode de synthèse de biaryles symétriques catalysée au manganèse, et de biaryles dissymétriques co-catalysée au fer et au cuivre. Les deux méthodes font appel à des dérivés halogénés aromatiques et aux lithiens correspondants comme réactifs de départ. Un cycle catalytique est proposé sur la base de calculs DFT et sur la détection par ESI-MS d'un complexe dimérique du manganèse.

# **Chapitre 1 :**

***$\alpha$ -Vinylation de cétones énolisables par le  $\beta$ -bromostyrène et ses dérivés, réalisée en absence de complexe de métal de transition.***

## I. Introduction

Les cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées sont des structures présentes dans de nombreux produits naturels.<sup>1</sup> Ces motifs, qui possèdent une activité biologique intéressante, sont également présents dans plusieurs médicaments. Le plus connu d'entre eux est probablement le Taxol qui est utilisé pour combattre les tumeurs, en particulier dans le cas du cancer du poumon, du sein et de l'ovaire (Figure 5). Par ailleurs, la présence dans ces motifs d'un groupe carbonyle et d'un alcène, constitue une plateforme attrayante pour accéder à des structures complexes par transformation de l'une ou l'autre de ces fonctions. La synthèse de la platencine,<sup>2</sup> utilisée comme antibiotique, en est un exemple (Figure 5).



**Figure 5** : médicaments et molécules bioactives présentant le motif cétone  $\beta,\gamma$ -insaturée ou obtenus par transformation de cette fonction.

Dans ce chapitre, nous décrivons tout d'abord l'état de l'art portant sur la synthèse des cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées. Nous présenterons ensuite une nouvelle méthode de synthèse régio- et stéréosélective de ce type de structure, ne faisant pas appel à des catalyseurs métalliques mais utilisant comme moteur de la réaction le système *tert*-butoxide de postassium/*N*-méthyl-2-pyrrolidone (KO<sup>t</sup>Bu/NMP). Un mécanisme réactionnel sera ensuite discuté.

## II. Bibliographie

La recherche de méthodes efficaces et sélectives pour obtenir les composés allyliques carbonylés de type cétone  $\beta,\gamma$ -insaturée a une longue histoire. De nombreuses synthèses ont été proposées utilisant des réactifs organométalliques, des réactions de couplage réalisées par catalyse métallique ou des réactions de couplage ne faisant pas appel à des métaux. L'une des principales difficultés rencontrées consiste à éviter ou à limiter le réarrangement prototropique de ce type de composés en leurs équivalents  $\alpha,\beta$ -insaturés.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> (a) *Drug Dev. Res.* **2008**, 69, 15. (b) *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*; Katritzky, A. R., Taylor, R. J. K., Eds.; Elsevier; Amsterdam, **2005**.

<sup>2</sup> T. Yoshimitsu, S. Nojima, M. Hashimoto, T. Tanaka, *Org. Lett.* **2011**, 13, 3698.

<sup>3</sup> (a) Nes, W. R.; Loeser, E.; Kirdani, R.; Marsh, J. *Tetrahedron* **1963**, 19, 299. (b) Malhotra, S. K.; Ringold, H. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 3228. (c) Noyce, D. S.; Evett, M. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 394. (d) Aumiller, J. C.; Whittle, J. A. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 2959. (e) Lee, A. S.-Y.; Lin, M.-C.; Wang, S.-H.; Lin, L.-S. *J. Chin. Chem. Soc.* **2004**, 51, 371.

## II.1. Synthèse des composés carbonylés $\beta,\gamma$ -insaturés réalisée en présence de réactifs organométalliques.

En 1977, le groupe d'Hoffmann a décrit une méthode de synthèse de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées par acétylation des alcènes en présence d'une quantité stœchiométrique d'hexachloroantimoniate d'acétyle ( $\text{CH}_3\text{CO}^+\text{SbCl}_6^-$ ). La réaction est réalisée par ajout rapide et à froid ( $-50\text{ }^\circ\text{C}$ ) de quantités équimolaires d'alcène et de la base (la dicyclohexyléthylamine) sur l'hexachloroantimoniate d'acétyle partiellement dissous dans du dichlorométhane. Le complexe  $\text{CH}_3\text{CO}^+\text{SbCl}_6^-$  se caractérise par une liaison antimoine-oxygène faible, ce qui favorise la substitution en  $\alpha$  du groupement carbonyle (Schéma 1).<sup>4</sup>

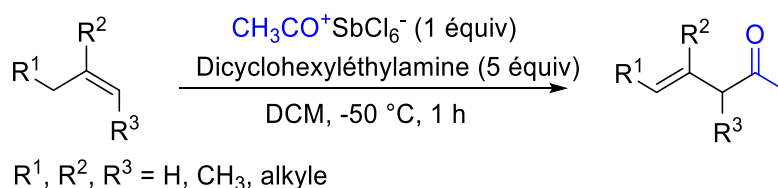


Schéma 1 : acétylation d'alcènes réalisée en présence du  $\text{CH}_3\text{CO}^+\text{SbCl}_6^-$ .

En 1989, le groupe d'Ikegami a décrit une réaction de synthèse régio- et stéréocontrôlée de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées à partir de  $\beta$ -cétocesters benzyliques. Cette méthode enchaîne une séquence d'alcénylation et une élimination réductrice d'un groupe benzyloxycarbonyle en présence de nickel de Raney et de triéthylamine (Schéma 2).<sup>5</sup>

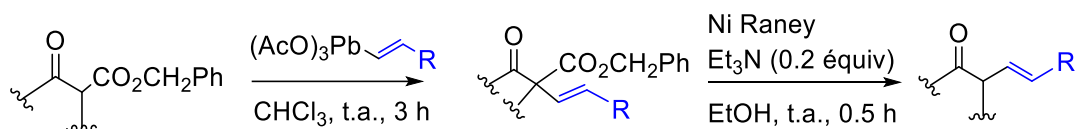


Schéma 2 : synthèse de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées à partir des  $\beta$ -cétocesters benzyliques.

En 1991, Negishi et al. ont décrit une méthode catalysée au palladium permettant l'introduction régiosélective d'un groupement alcényle en position  $\alpha$  de cétones.<sup>6</sup> Cette voie de synthèse débute par une réaction entre des dérivés d'alcényle métalliques (à base zinc, d'aluminium ou d'étain) et des  $\alpha$ -iodocétones ou des  $\alpha$ -trifloxycétones cycliques, en présence d'un catalyseur au palladium ( $\text{Pd}(\text{PPh})_4$  ou  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ), pour donner des  $\alpha$ -alcénylénones pouvant être réduites dans une deuxième étape de manière conjuguée en  $\alpha$ -alcényl cétones (Schéma 3).

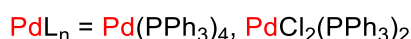
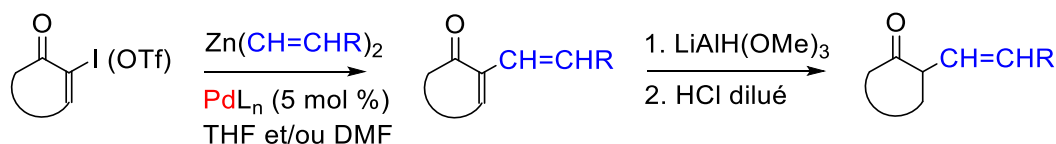


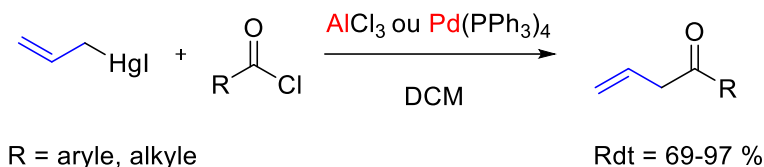
Schéma 3 :  $\alpha$ -alcénylation de cétones en présence de réactifs organométalliques.

<sup>4</sup> Hoffmann, H. M. R.; Tsushima, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 6008.

<sup>5</sup> Hashimoto, S.-i.; Miyazaki, Y.; Shinoda, T.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7195.

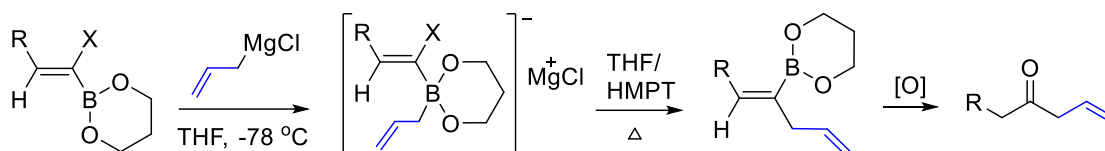
<sup>6</sup> Negishi, E.-i.; Owczarczyk, Z. R.; Swanson, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4453.

En 1993, Larock et al. ont décrit une méthode de synthèse d'iodures d'allyle mercurique (préparés à partir d'halogénures d'allyle et de mercure métallique). Cette équipe a ensuite étudié leur acylation par des halogénures d'acyle en présence de chlorure d'aluminium ou de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , pour former les cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées correspondantes (Schéma 4).<sup>7</sup>



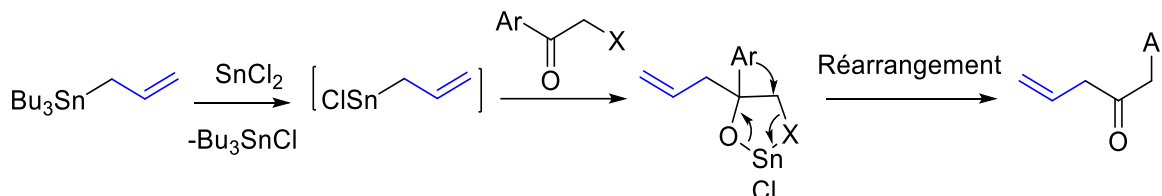
**Schéma 4** : synthèse de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées par acylation d'iodures d'allyle mercurique.

En 1994, l'équipe de Brown a décrit une méthode d'allylation de *Z*-1-halo-1-alcényl-1,3,2-dioxaborolanes par du chlorure d'allylmagnésium pour former les *E*-1-(2-propényl)-1-alcényl-1,3,2-dioxaborolanes correspondants avec de bons rendements. Ceux-ci peuvent être alors oxydés en cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées de manière régiosélective (Schéma 5).<sup>8</sup>



**Schéma 5** : synthèse de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées par allylation de *Z*-1-halo-1-alcényl-1,3,2-dioxaborolanes.

En 1998, l'équipe de Baba a décrit une méthode d'allylation d'arylcétones  $\alpha$ -halogénées par un système allyltributylétain, permettant d'accéder à des cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées avec des bons rendements *via* un réarrangement régiosélectif (Schéma 6).<sup>9</sup>



**Schéma 6** : synthèse de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées par allylation d'arylcétones  $\alpha$ -halogénées.

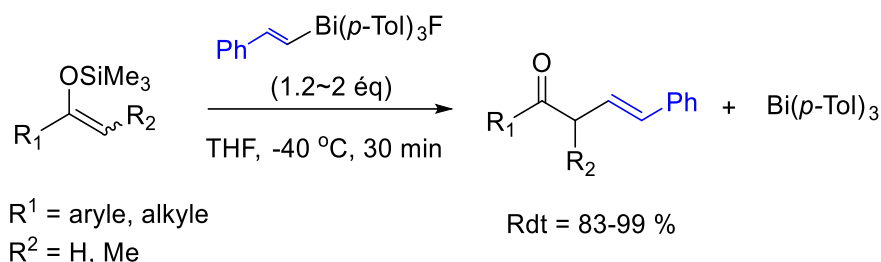
En 2003, Maruoka et al. ont développé une méthode efficace d' $\alpha$ -alcénylation sélective d'éthers d'énol silylés en présence du fluoro(2-phényléthényl)-tris(*p*-tolyl)bismuth dans le THF à  $-40^\circ\text{C}$  (Schéma 7).<sup>10</sup>

<sup>7</sup> Larock, R. C.; Lu, Y.-d. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2846.

<sup>8</sup> Brown, H. C.; Soundararajan, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6963.

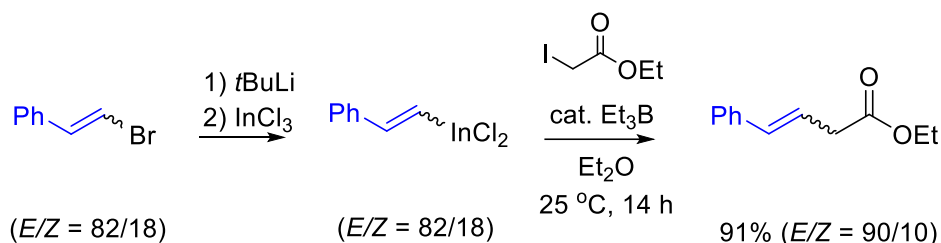
<sup>9</sup> Yasuda, M.; Tsushida, M.; Baba, A. *Chem. Commun.* **1998**, 563.

<sup>10</sup> Ooi, T.; Goto, R.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10494.



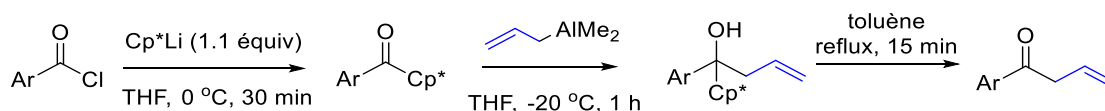
**Schéma 7** :  $\alpha$ -alcénylation d'éthers d'énol silylés par du fluoro(2-phenylethenyl)-tris(*p*-tolyl)bismuth.

En 2004, l'équipe de d'Oshima a décrit une réaction d'alcénylation du 2-iodoacétate d'éthyle en présence d'alcénylindiums, permettant de greffer des alcènes non activés sans modification de la géométrie des doubles liaisons. L'alcénylation est de nature radicalaire (Schéma 8).<sup>11</sup>



**Schéma 8** : synthèse de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées par réaction d'alcénylation du 2-iodoacétate d'éthyle par des alcénylindiums.

En 2007 la même équipe a décrit une méthode de synthèse de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées par allylation, à partir d'allyldiméthylaluminium et de cétones porteuses du groupement pentaméthylcyclopentadiényle ( $\text{Cp}^*$ ). L'alcool obtenu, chauffé dans du toluène au reflux, évolue par élimination du pentaméthylcyclopentadiène vers la formation de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées (Schéma 9).<sup>12</sup>



**Schéma 9** : synthèse de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées par allylation de cétones de type  $\text{ArCOCp}^*$ .

## II.2. Synthèse des composés carbonylés $\beta,\gamma$ -insaturés par des réactions de couplage réalisées par catalyse métallique.

### II.2.1. Réactions catalysées par des métaux de transition.

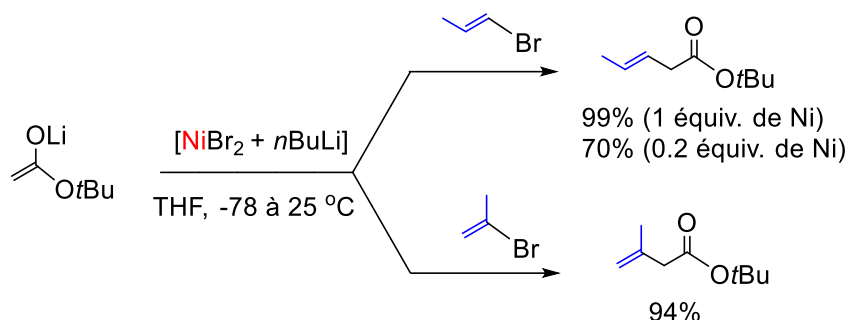
En 1977, Rathke et al. ont décrit la synthèse de composés carbonylés  $\beta,\gamma$ -insaturés, par des réactions d'alcénylation d'énolates d'ester de lithium catalysées au nickel. Ces réactions qui procèdent dans le THF à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , sont stéréospécifiques. Cela a par exemple été montré avec la

<sup>11</sup> Takami, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4555.

<sup>12</sup> Iwasaki, M.; Morita, E.; Uemura, M.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Synlett.* **2007**, 167.

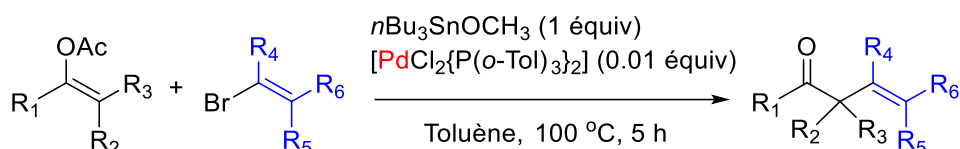


réétention de la configuration de la double liaison du (*E*)- et du (*Z*)- $\beta$ -bromostyrène utilisés comme substrats de départ (Schéma 10).<sup>13</sup>



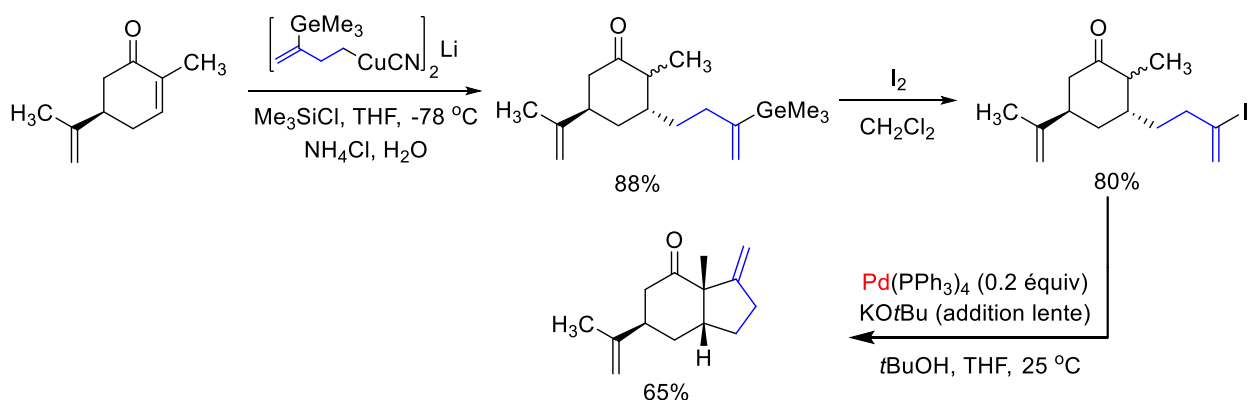
**Schéma 10** : synthèse de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées par alcénylation d'énolates d'ester de lithium.

En 1984, Magita a décrit une méthode consistant à faire réagir des énolates d'étain (préparés *in situ* à partir des énolacétates correspondants) avec des bromures d'alcényle en présence d'un catalyseur au palladium. La réaction est stéréospécifique (Schéma 11).<sup>14</sup>



**Schéma 11** : synthèse de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées à partir d'énolates et d'halogénures d'alcényle, par catalyse au palladium.

En 1990, Piers a découvert une méthode d'annulation catalysée au palladium dans laquelle l'une des étapes clé est une alcénylation intramoléculaire d'énolate, permettant d'accéder à un méthylènegcyclopentane condensé. Le substrat pour la cyclisation est préparé par une addition conjuguée initiale d'un cuprate fonctionnalisé au germanium sur une cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée, suivie par la conversion de l'alcénylgermane en iodure correspondant (Schéma 12).<sup>15</sup>



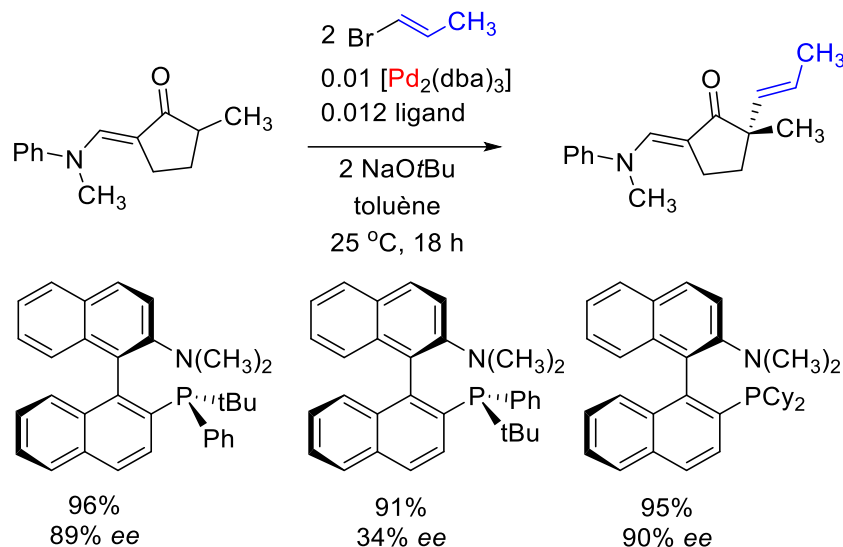
**Schéma 12** : synthèse d'une cétone  $\beta,\gamma$ -insaturée par cyclisation intramoléculaire catalysée au palladium.

<sup>13</sup> A. A. Millard, M. W. Rathke, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4833.

<sup>14</sup> M. Kosugi, I. Hagiwara, T. Sumiya, T. Migita, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1984**, 57, 242.

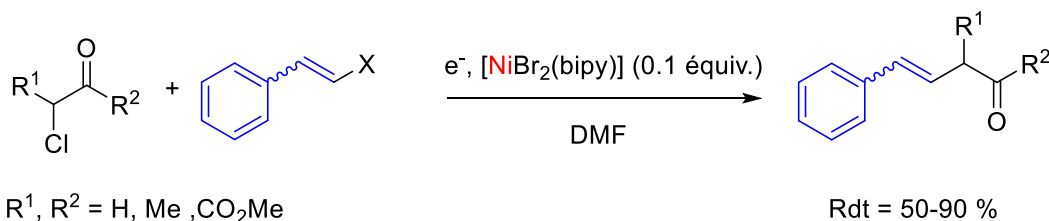
<sup>15</sup> E. Piers, P. C. Marais, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3454.

En 2002, Buchwald a décrit une méthode de synthèse énantiosélective de composés carbonylés  $\beta,\gamma$ -insaturés par catalyse au palladium (en présence d'un ligand chiral). Il a montré que la chiralité du phosphore, superposée à la chiralité axiale de ligands de type binaphtyle, pouvait avoir un impact significatif sur l'énantiosélectivité des alcénylations des cétones considérées (Schéma 13).<sup>16</sup>



**Schéma 13** : synthèse énantiosélective de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées par alcénylation de cétones catalysée au palladium.

En 2004, Durandetti a décrit une méthode permettant la génération d'énolates par électrochimie à partir d' $\alpha$ -chlorocarbonyles et le couplage concomitant catalysé au nickel de ceux-ci avec des halogénures d'alcényle (Schéma 14).<sup>17</sup>



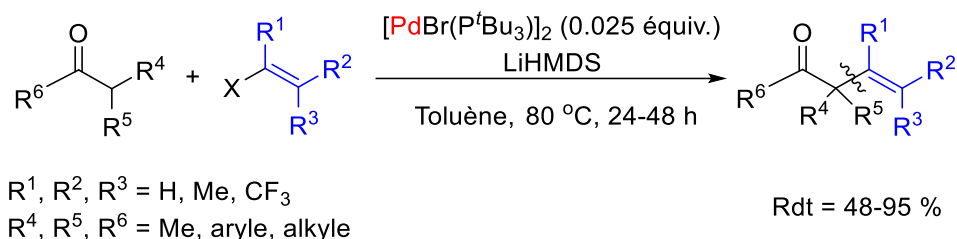
**Schéma 14** : synthèse de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées par réaction électrochimique et par catalyse au nickel.

En 2007, Huang a publié une étude sur des réactions d'alcénylation de lactames, de cétones et d'esters par des énolates de lithium (générés *in situ*) en présence d'un catalyseur au palladium [PdBr(P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, permettant d'obtenir des cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées avec de bons rendements (Schéma 15).<sup>18</sup>

<sup>16</sup> T. Hamada, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2002**, 4, 999.

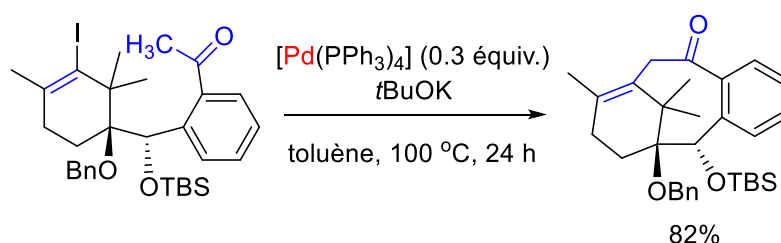
<sup>17</sup> M. Durandetti, J. P. Richon, *Synthesis* **2004**, 3079.

<sup>18</sup> J. Huang, E. Bunel, M. M. Faul, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4343.



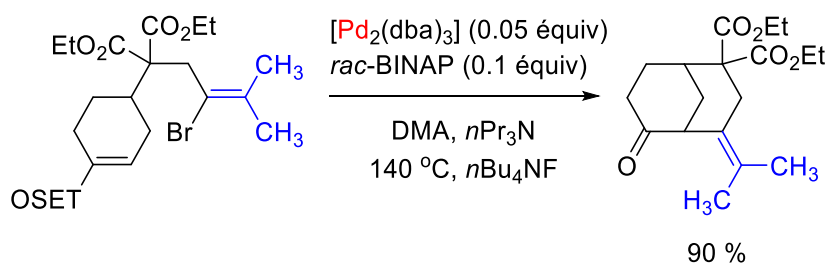
**Schéma 15** : synthèse de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées par réaction d'alcénylation de composés carbonylés catalysée au palladium.

La réaction d'alcénylation intramoléculaire peut se révéler utile pour la synthèse de systèmes cycliques carbocycliques pontés qui forment le cœur de nombreux produits naturels. En 2008, Nakada a décrit par cette voie une méthode de synthèse d'une molécule possédant le squelette du taxane, incluant un motif cétone  $\beta,\gamma$ -insaturée, en présence d'un catalyseur au palladium (Schéma 16).<sup>19</sup>



**Schéma 16** : synthèse du squelette de taxane par catalyse au palladium.

La même année, Honda et al. ont utilisé un éther triéthylsilylique plutôt qu'une cétone libre comme substrat d'alcénylation intramoléculaire pour synthétiser, *via* un catalyseur au palladium, le bicyclo[3.3.1]nonan-2-one (Schéma 17).<sup>20</sup>



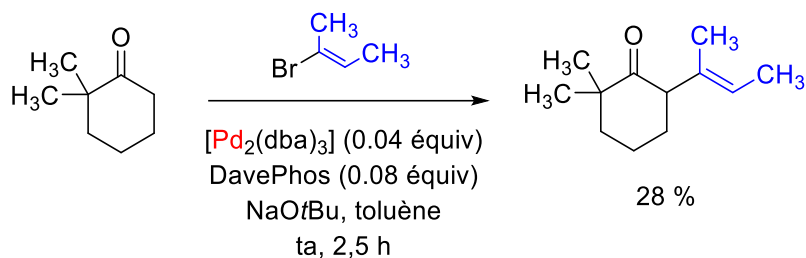
**Schéma 17** : synthèse d'une cétone  $\beta,\gamma$ -insaturée par réaction d'alcénylation intramoléculaire catalysée au palladium.

Toujours en 2008, Barriault a décrit une méthode d'alcénylation de l'énolate de sodium de la 2,2-diméthylcyclohexanone, catalysée au palladium, permettant la synthèse d'un produit  $\beta,\gamma$ -insaturé utilisé comme précurseur du (+)-isofregenedol (antimicrobien et anti-inflammatoire). Les rendements dans cette réaction sont assez faibles (Schéma 18).<sup>21</sup>

<sup>19</sup> M. Utsugi, Y. Kamada, M. Nakada, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4754.

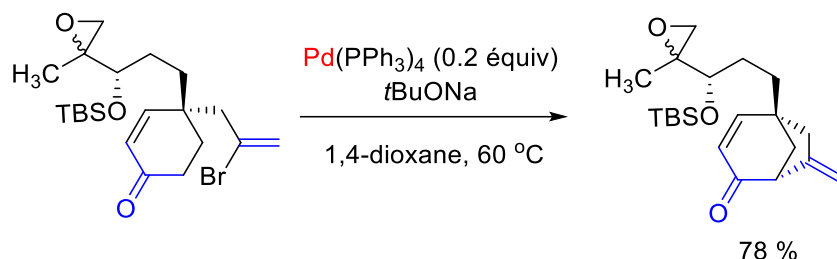
<sup>20</sup> H. Shigehisa, T. Jikihara, O. Takizawa, H. Nagase, T. Honda, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3983.

<sup>21</sup> M. Riou, L. Barriault, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7436.



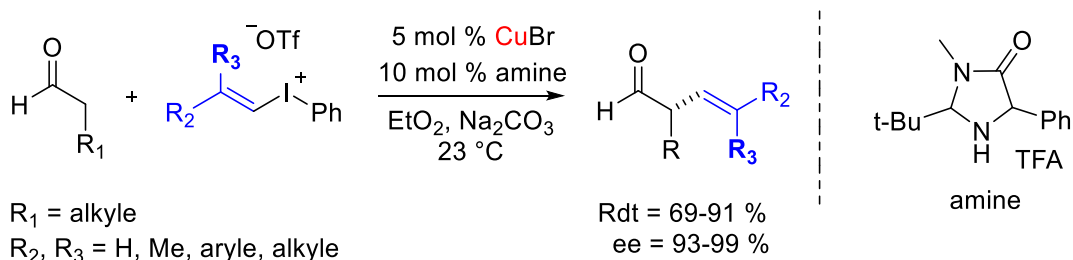
**Schéma 18** : cétone  $\beta,\gamma$ -insaturée utilisée comme précurseur de synthèse de l'(+)-isofregenedol.

En 2011, Yoshimitsu a utilisé une réaction d'alcénylation intramoléculaire permettant, par catalyse au palladium, d'obtenir le bicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-one, précurseur de la ( $\pm$ )-platencine (antibiotique) (Schéma 19).<sup>22</sup>



**Schéma 19** : synthèse d'une cétone  $\beta,\gamma$ -insaturée par réaction d'alcénylation intramoléculaire catalysée au palladium permettant la synthèse de la ( $\pm$ )-platencine.

En 2012, le groupe de MacMillan a décrit une méthode d' $\alpha$ -vinylation énantiosélective impliquant des aldéhydes et des triflates d'iodonium vinyliques. Cette réaction a été réalisée en utilisant une combinaison d'un catalyseur au cuivre (CuBr) et d'une amine chirale. Ces conditions permettent la construction énantiosélective de stéréocentres  $\alpha$ -formyl vinyliques énolisables, sans racémisation ni transposition d'oléfines (Schéma 20).<sup>23</sup>



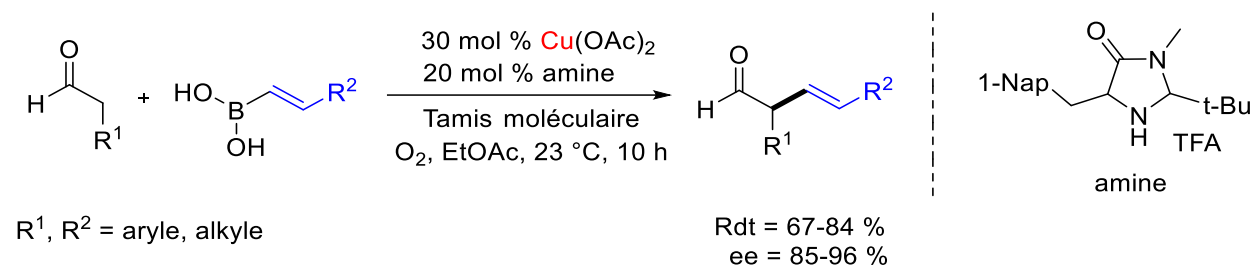
**Schéma 20** : synthèse énantiosélective de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées par réaction d' $\alpha$ -vinylation d'aldéhydes catalysée au cuivre.

En 2013 MacMillan a présenté une méthode d' $\alpha$ -alcénylation énantiosélective d'aldéhydes à l'aide d'acides boroniques, *via* une combinaison de Cu(OAc)<sub>2</sub> et d'une amine chirale, permettant la formation directe d' $\alpha$ -formyl-oléfines (Schéma 21).<sup>24</sup>

<sup>22</sup> T. Yoshimitsu, S. Nojima, M. Hashimoto, T. Tanaka, *Org. Lett.* **2011**, 13, 3698.

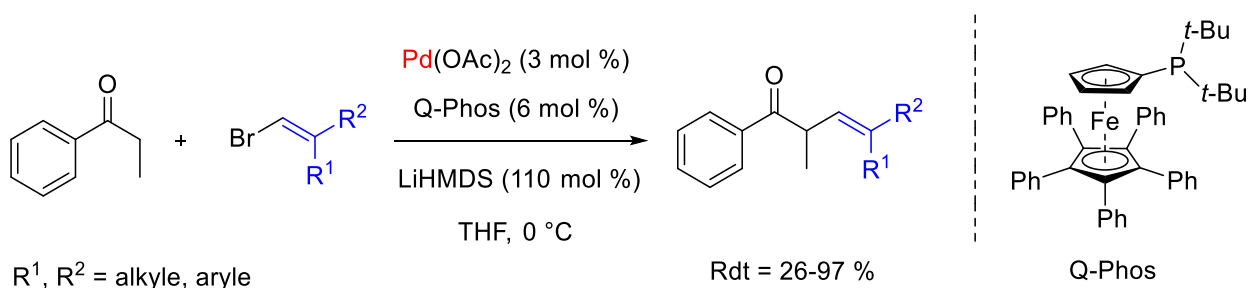
<sup>23</sup> E. Skucas, MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 9090.

<sup>24</sup> J. M. Stevens, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 11756.



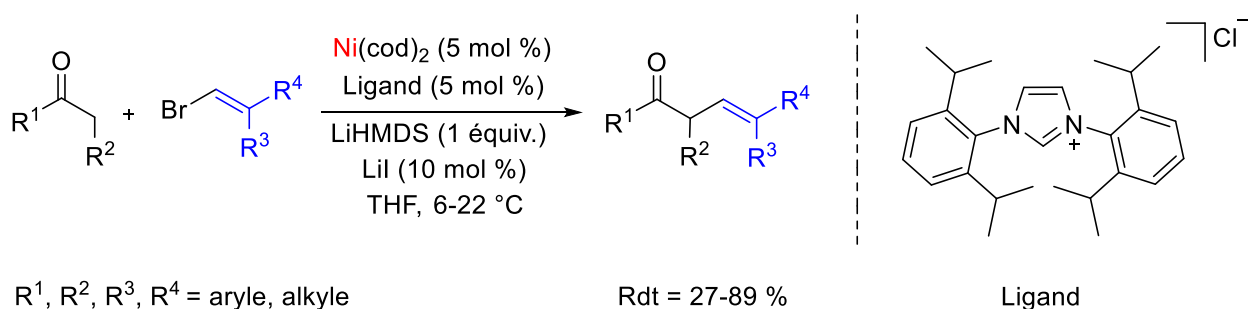
**Schéma 21** : synthèse énantiosélective de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées par  $\alpha$ -alcénylation d'aldéhydes catalysée au cuivre.

En 2014, le groupe d'Helquist a présenté une méthode d'alcénylation intermoléculaire de cétones énolisables catalysée au palladium Pd(OAc)<sub>2</sub>, en présence du ligand de type Q-Phos. La méthode procède dans le THF à partir de bromures d'alcényle, en présence d'un léger excès de la base LiHMDS, à une température de 0 °C (Schéma 22).<sup>25</sup>



**Schéma 22** : synthèse de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées par réaction d'alcénylation intermoléculaire de cétones énolisables, catalysée au palladium.

En 2015, Helquist a décrit une méthode catalysée au nickel permettant le couplage croisé de cétones énolisables et de bromures d'alcényle. La réaction a lieu en présence de LiHMDS (génération *in situ* d'énolates de lithium), d'un catalyseur Ni(cod)<sub>2</sub> et d'un ligand de type carbène N-hétérocyclique (NHC), à une température variant de 6 à 22 °C (Schéma 23).<sup>26</sup>



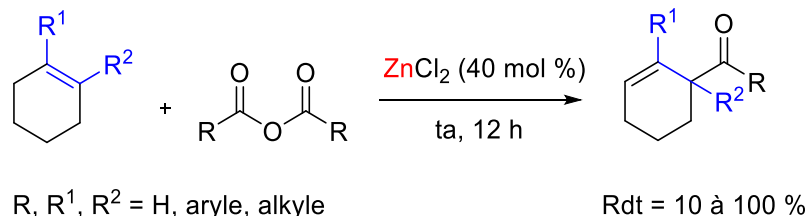
**Schéma 23** : synthèse de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées par réaction d'alcénylation intermoléculaire de cétones énolisables, catalysée au nickel.

<sup>25</sup> M. Grigalunas, P. Helquist, *Org. Lett.* **2014**, 16, 3970.

<sup>26</sup> M. Rigalunas, T. Ankner, P. Norrby, O. Wiest, P. Helquist, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137 (22), pp 7019.

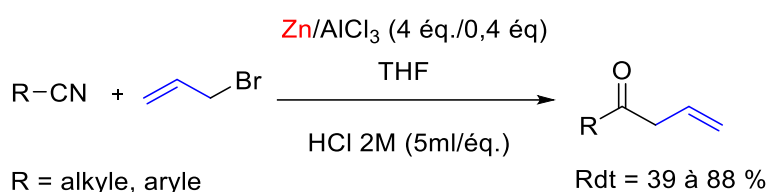
## II. 2. 2. Réactions catalysées par d'autres métaux.

En 1980, Beak a développé une méthode de synthèse de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées par réaction de couplage entre des anhydrides d'acide carboxylique et des oléfines cycliques et non cycliques, en présence de chlorure de zinc (Schéma 24).<sup>27</sup>



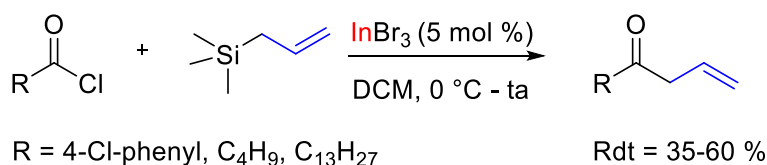
**Schéma 24** : synthèse de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées à partir d'anhydrides d'acide carboxylique et d'oléfines, en présence de ZnCl<sub>2</sub>.

En 2000, Lee a décrit une méthode de synthèse de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées par réaction entre le bromure d'allyle et des nitriles aromatiques et aliphatiques, en présence de 4 équivalents de zinc et de 0,4 équivalent de chlorure d'aluminium comme base de Lewis (Schéma 25).<sup>28</sup>



**Schéma 25** : synthèse de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées à partir de bromure d'allyle et de nitriles aromatiques et aliphatiques.

En 2003, Yadav et al. ont décrit une méthode de synthèse de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées par réaction entre l'allyltriméthylsilane et des chlorures d'acide, en présence de 5 moles % de tribromure d'indium (Schéma 26).<sup>29</sup>



**Schéma 26** : synthèse de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées à partir de chlorures d'acide et d'allyltriméthylsilane, catalysée à l'indium.

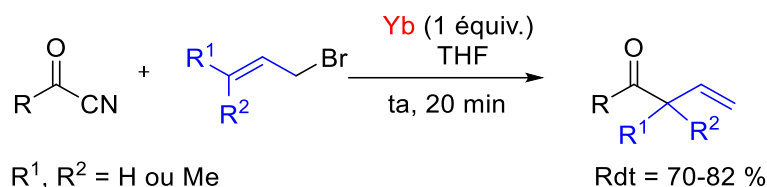
La même année, le groupe de Prajapati a décrit une méthode de synthèse de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées par réaction de cyanures d'acyle avec des bromures d'allyle, réalisée en présence d'un équivalent d'ytterbium dans le THF (Schéma 27).<sup>30</sup>

<sup>27</sup> Beak, P.; Berger, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3848.

<sup>28</sup> Lee, A. S.-Y.; Lin, L.-S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8803.

<sup>29</sup> Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, M. S.; Parimala, G. *Synthesis*, **2003**, 2390.

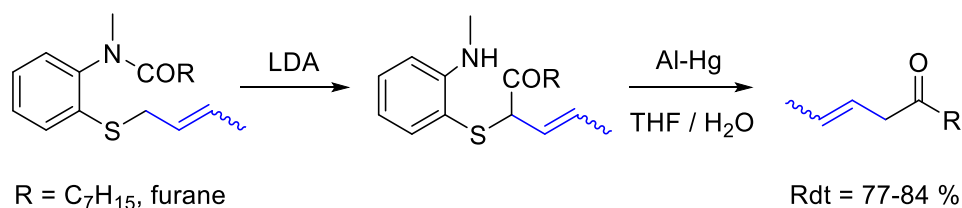
<sup>30</sup> Gohain, M.; Gogoi, B. J.; Prajapati, D.; Sandhu, J. S. *New J. Chem.* **2003**, 27, 1038.



**Schéma 27** : synthèse de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées à partir de bromures d'allyle et de cyanures d'acyle, réalisée en présence d'ytterbium.

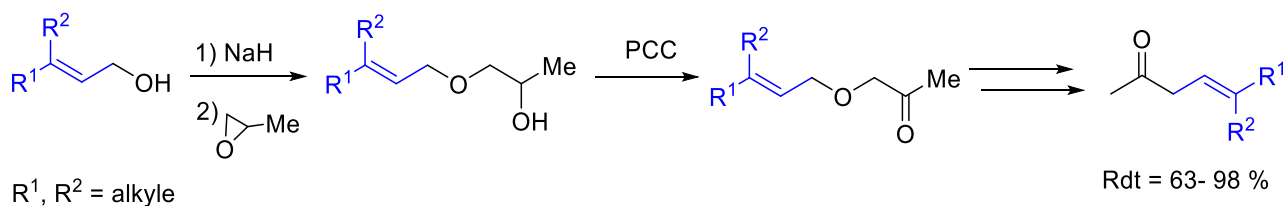
### II.3. Synthèse des composés carbonylés $\beta,\gamma$ -insaturés par des réactions de couplage ne faisant pas appel à des métaux.

En 1982, Oishi et al. ont découvert une méthode de synthèse de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées à partir de sulfures de lactame, réalisée dans une première étape en présence de diisopropylamide de lithium (LDA), suivie par une désulfuration réductrice réalisée à l'aide d'un amalgame d'aluminium (Al-Hg) (Schéma 28).<sup>31</sup>



**Schéma 28** : synthèse de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées à partir de sulfures de lactame.

En 1986, Salomon a présenté une méthode de synthèse de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées à partir d'alcools allyliques. Ceux-ci, mis dans une première étape en présence d'hydrure de sodium (NaH) et de l'oxyde de propylène (MeCHOCH<sub>2</sub>), conduisent à la formation d'alcools pouvant être oxydés par la suite en cétones par le chlorochromate de pyridinium (PCC). Les cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées sont ensuite obtenues après par un réarrangement prototropique (Schéma 29).<sup>32</sup>



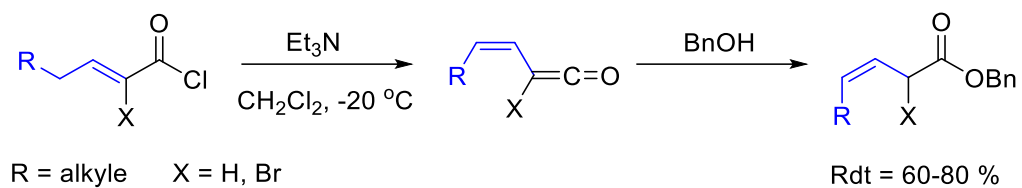
**Schéma 29** : synthèse de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées à partir d'alcools allyliques.

En 1995, Cardillo a décrit une méthode de synthèse d'esters  $\beta,\gamma$ -insaturés procédant par déconjugaison à partir de chlorures d'acide  $\alpha,\beta$ -insaturés. La réaction a lieu en présence de

<sup>31</sup> Ohtsuka, Y.; Sasahara, T.; Oishi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 30, 1106.

<sup>32</sup> Kachinsky, J. L. C.; Salomon, R. C. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1393.

triéthylamine et d'un alcool benzylique, dans le dichlorométhane à une température de  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Schéma 30).<sup>33</sup>



**Schéma 30** : synthèse de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées à partir de chlorures d'acide  $\alpha,\beta$ -insaturés.

---

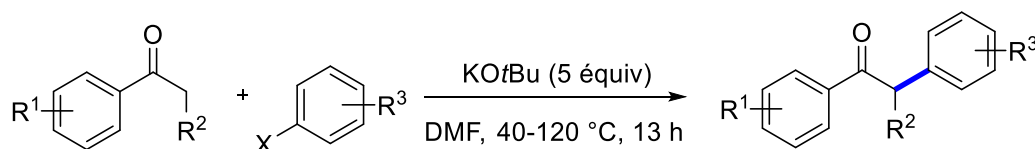
<sup>33</sup> Cardillo, G.; De Simone, A.; Mingardi, A.; Tomasini, C. *Synlett* **1995**, 1995, 1131.



### III. Nouvelle méthode de synthèse de cétones $\beta,\gamma$ -insaturées réalisée en absence de catalyseur métallique.

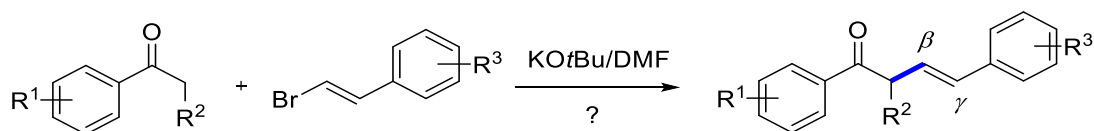
Comme nous l'avons vu dans la partie bibliographique, la plupart des méthodes utilisent des complexes de métaux de transition comme catalyseurs pour conduire à la synthèse de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées. Nous nous sommes intéressés à la synthèse de ces motifs et avons pensé pouvoir les obtenir par une méthode inspirée du savoir faire du laboratoire, ne faisant pas appel à ces catalyseurs métalliques, souvent coûteux et toxiques.

En 2015, notre équipe a découvert que le système KOtBu/DMF permettait de réaliser la réaction d' $\alpha$ -arylation régiosélective des cétones énolisables non activées, par des halogénures d'aryle en absence de catalyseur de métal de transition. Auparavant nous avons réalisé cette même transformation par catalyse au cuivre.<sup>34</sup> Le mécanisme procède de manière radicalaire avec une étape d'initiation opérée par l'anion carbamoyle, formé *in situ* par déprotonation du DMF par le KOtBu.<sup>35</sup>



**Schéma 31** :  $\alpha$ -arylation régiosélective de cétones énolisables par des halogénures d'aryle en présence du système KOtBu/DMF.

Notre avons alors tenté de transposer ce système en remplaçant les halogénures d'aryle par des dérivés du  $\beta$ -bromostyrène, afin de synthétiser les cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées en absence de catalyseur de métal de transition.



**Schéma 32** : transposition du système KOtBu/DMF pour synthétiser les cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées.

#### III.1. Essais préliminaires et optimisation des conditions réactionnelles.

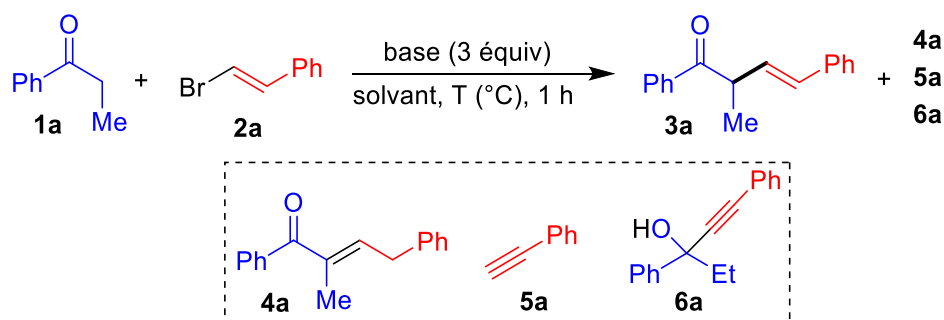
Dans un essai préliminaire, nous avons tout d'abord fait réagir la propiophénone **1a** avec le  $\beta$ -bromostyrène **2a** dans du DMF pendant 1 heure à 70 °C sous argon, en absence de base. Dans ces conditions aucune réactivité n'a été constatée (Tableau 1, entrée 1). Dans un deuxième essai nous avons rajouté du *tert*-butoxide de potassium (KOtBu) comme base. L'ajout de 3 équivalents de cette dernière a donné un rendement de 66 % en cétone  $\beta,\gamma$ -insaturée **3a** attendue. 16 % de l'énone

<sup>34</sup> G. Danoun, A. Tlili, F. Monnier, M. Taillefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 12815.

<sup>35</sup> M. P. Drapeau, I. Fabre, L. Grimaud, I. Ciofini, T. Ollevier, M. Taillefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 10587.

(E)-2-méthyl-1,4-diphénylbut-2-en-1-one **4a**, correspondant à l'isomérisation de **3a** ont également été détectés (Tableau 1, entrée 2). L'échange du DMF par le DMSO a également conduit à **3a** avec un rendement de 72 %, et à 23 % de l'énone **4a** (Tableau 1, entrée 3). En outre, en présence de la 1-méthyl-2-pyrrolidinone (NMP) comme solvant, un très bon rendement de 93 % en cétone  $\beta,\gamma$ -insaturée **3a** a été obtenu. La sélectivité est excellente puisque seulement 2 % de l'isomère **4a** a été observé (Tableau 1, entrée 4). Dans les mêmes conditions réactionnelles, nous avons échangé dans un premier temps le  $\beta$ -bromostyrène par le  $\beta$ -iodostyrène, et avons constaté que le rendement en cétone  $\beta,\gamma$ -insaturée **3a** baisse à 70 %. Par ailleurs lorsqu'on a remplacé le  $\beta$ -bromostyrène par le  $\beta$ -chlorostyrène, la cétone  $\beta,\gamma$ -insaturée **3a** se forme avec un faible rendement de 28 %. Dans les deux cas la sélectivité en **3a** est conservée (Tableau 1, entrée 4<sup>b</sup>). Les rendements de **3a** diminuent à 61 % et 22 % en utilisant respectivement 2 et 1 équivalent de KOtBu (Tableau 1, entrées 5 et 6). L'utilisation de NaOtBu a donné un faible rendement (Tableau 1, entrée 7), tandis que LiOtBu s'est révélée totalement inadaptée car dans ce cas, le phénylacétylène **5a** et l'alcool propargylique **6a** ont été générés avec des rendements respectivement de 11 % et 72 % (Tableau 1, entrée 8, voir aussi partie d'étude mécanistique). D'autres bases potassiques telles que KOH ou K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ont également donné des résultats décevants (Tableau 1, entrées 9 et 10). Par ailleurs les réactions réalisées à température ambiante n'ont donné que des rendements moyens (39 % et 52 %), après respectivement 1 h et 24 h de réaction (Tableau 1, entrée 11). En outre, à cette température la sélectivité est mauvaise puisque les 4 produits décrits jusqu'à présent sont obtenus en fin de réaction.

**Tableau 1** : synthèse de cétone  $\beta,\gamma$ -insaturée **3a** à partir de la propiophénone et du  $\beta$ -bromostyrène, et les sous-produits obtenus.<sup>a</sup>



Entrée	Base	Solvant	T (°C)	<b>3a</b> (%)	<b>4a</b> (%)	<b>5a</b> (%)	<b>6a</b> (%)
1	-	DMF	70	0	0	0	0
2	KOtBu	DMF	70	66	16	0	0
3	KOtBu	DMSO	70	72	23	0	0
4	KOtBu	NMP	70	93 <sup>b</sup>	2	0	0
5	KOtBu <sup>c</sup>	NMP	70	61	2	2	0

6	KOtBu <sup>d</sup>	NMP	70	22	5	6	0
7	NaOtBu	NMP	70	46	5	0	0
8	LiOtBu	NMP	70	4	0	11	72
9	KOH	NMP	70	8	4	4	0
10	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	NMP	70	0	0	0	0
11	KOtBu	NMP	25	39 (52)	7 (8)	6 (5)	38 (36)

<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : propiophénone **1a** (2 mmol),  $\beta$ -bromostyrène **2a** (1 mmol), base (3 mmol), solvant (9 mmol), rendement déterminé par <sup>1</sup>H RMN en présence d'un étalon standard (1,3,5-triméthoxybenzène). Le rendement entre parenthèses est calculé après 24 h de réaction. <sup>b</sup> 70 % et 28 % du produit attendu **3a** sont obtenus respectivement à partir de l'iodostyrène et du chlorostyrène. <sup>c</sup> 2 mmol. <sup>d</sup> 1 mmol.

### III.2. Champ d'application de la méthode.

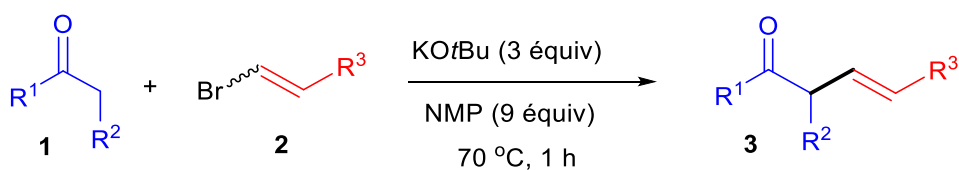
Nous avons étudié le champ d'application de cette méthode en utilisant les conditions réactionnelles optimisées (Tableau 1, entrée 4) avec 2 mmol de propiophénone, 1 mmol de  $\beta$ -bromostyrène et 3 mmol de KOtBu dans la NMP (9 mmol, 0,86 ml) sous argon (le mélange est laissé sous agitation pendant une heure).

Des cétones énolisables ainsi que des dérivés du  $\beta$ -bromostyrène ont alors été testés. Nous avons tout d'abord constaté que l'acétophénone subissait une vinylolation par le  $\beta$ -bromostyrène pour donner la cétone  $\beta,\gamma$ -insaturée **3b** avec un très bon rendement (81 %) sans que le produit de double vinylolation ou d'autres sous-produits observés avec la propiophénone ne soient détectés (Tableau 2, entrée 2). En revanche, la vinylolation de la butyrophénone par le  $\beta$ -bromostyrène n'a conduit qu'à un faible rendement en cétone  $\beta,\gamma$ -insaturée correspondante **3c** (31 % ; Tableau 2, entrée 3). Les substituants électroattracteurs et électrodonneurs en position *para* sur le noyau aromatique de la propiophénone sont bien tolérés pour la vinylolation par le  $\beta$ -bromostyrène puisqu'ils permettent la synthèse des cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées **3d**, **3e** et **3f** avec de bons rendements isolés (Tableau 2, entrées 4, 5 et 6). La cycloheptanone subit également une vinylolation par le  $\beta$ -bromostyrène pour donner la cétone  $\beta,\gamma$ -insaturée **3g** avec un rendement de 59 %. La même réaction est également possible avec un substituant *para-tertio*-butyle sur le noyau aromatique du styrène, donnant alors 77 % de l' $\alpha$ -vinylcétone attendue **3h** (Tableau 2, entrée 7 et 8). Les réactions d'arylcétones riches ou pauvres en électrons avec divers  $\beta$ -bromostyrènes (*o*, *m*, *p*) substitués sur le noyau aromatique par des groupes méthyle, *tert*-butyle, méthoxy et naphthyle, ont donné les composés désirés. Ainsi dans le cas du  $\beta$ -bromostyrène avec un groupement *tert*-butyle en position *para*, la vinylolation de la propiophénone, de la butyrophénone, de la 4-méthoxypropiophénone et de la 4-phénylpropiophénone a donné les cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées **3i**, **3j**, **3k** et **3l** avec des excellents rendements (82 %, 85 %, 93 %, et 95 % ; Tableau 2, entrées 9-12). Nous avons ensuite effectué des réactions de vinylolation par le  $\beta$ -bromostyrène porteur d'un groupement méthyle en position

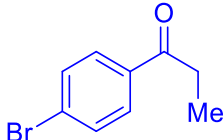
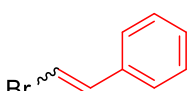
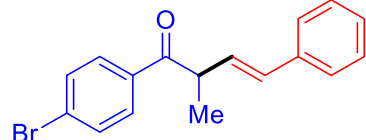
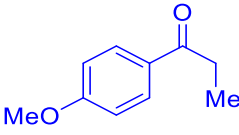
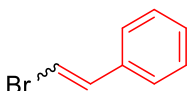
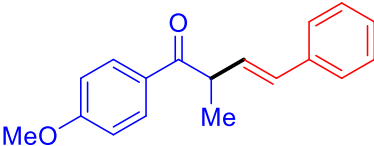
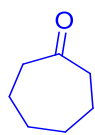
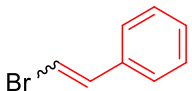
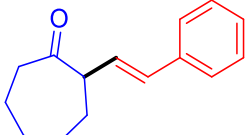
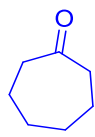
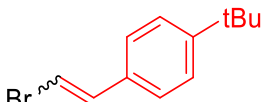
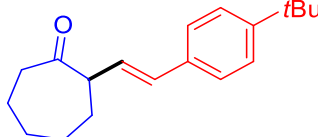
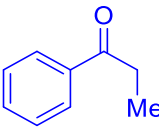
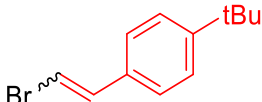
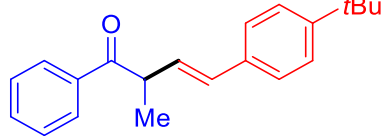
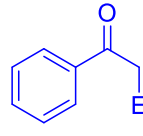
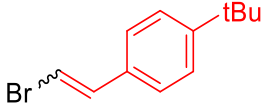
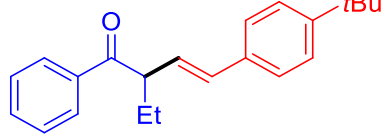
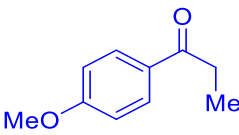
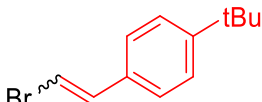
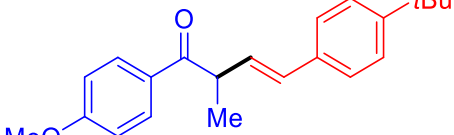
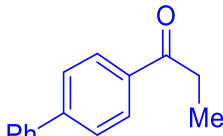
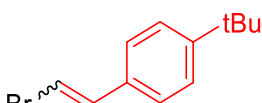
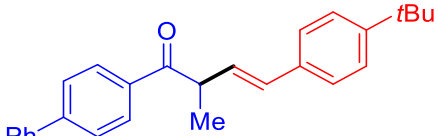
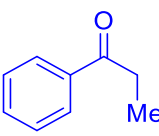
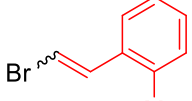
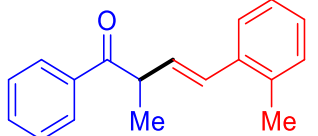
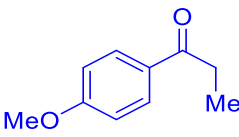
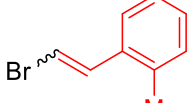
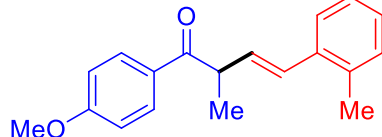
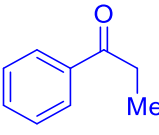
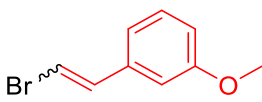
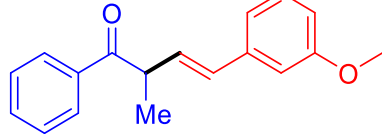
*ortho* sur le noyau aromatique, et obtenu dans ce cas les cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées **3m** et **3n** à partir de la propiophénone et de la 4-méthoxypropiophénone (52 % et 84 % ; Tableau 2, entrées 13, 14). Nous avons ensuite réalisé la vinylation de la propiophénone par le  $\beta$ -bromostyrène porteur d'un groupement méthoxy en position *mé*ta sur le noyau aromatique (**3o**, 72 % ; Tableau 2, entrée 15). Nous avons aussi testé la vinylation à partir du (*E*)-2-(2-bromovinyl)naphthalene, de la propiophénone, de la 4-méthoxypropiophénone et de la butyrophénone, ce qui a conduit à l'obtention des cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées **3p**, **3q** et **3r** avec de bons rendements (68 %, 75 % et 72 % ; entrées 16, 17 et 18). Dans le cas du  $\beta$ -bromostyrène porteur d'un groupement méthyle en position *para* sur le noyau aromatique, la réaction de vinylation de la propiophénone, de la 4-méthoxypropiophénone et de la 4-bromopropiophénone est également possible (**3s**, **3t** et **3u** ; 87 %, 94 % et 49 % ; entrées 19, 20 et 21).

Il faut noter que la sélectivité des cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées vs les cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées est pratiquement totale dans tous les cas, les rendements plus faibles lorsqu'ils sont observés correspondent à des conversions incomplètes des réactifs de départ. Par ailleurs, quels que soient les essais réalisés, les cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées ont toujours été obtenues avec une totale sélectivité en faveur du stéréoisomère *E*.

**Tableau 2** : synthèse de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées **3a-3u** à partir de cétones énolisables et de dérivés du  $\beta$ -bromostyrène, en présence de KO $t$ Bu.<sup>a</sup>



Entrée	Cétone	Dérivés du $\beta$ -bromostyrène	Produit	N°	Rdt (%) <sup>b</sup>
1				<b>3a</b>	92
2				<b>3b</b>	81
3				<b>3c</b>	31
4				<b>3d</b>	88

5				<b>3e</b>	81
6				<b>3f</b>	61
7				<b>3g</b>	59
8				<b>3h</b>	77
9				<b>3i</b>	82
10				<b>3j</b>	85
11				<b>3k</b>	93
12				<b>3l</b>	95
13				<b>3m</b>	52
14				<b>3n</b>	84
15				<b>3o</b>	72

16				<b>3p</b>	68
17				<b>3q</b>	75
18				<b>3r</b>	72
19				<b>3s</b>	87
20				<b>3t</b>	94
21				<b>3u</b>	49

<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : cétone **1** (2 mmol), dérivé du  $\beta$ -bromostyrène **2** (1 mmol), KO $t$ Bu (3 mmol), NMP (9 mmol, 0,86 ml), 70 °C, 1 h. <sup>b</sup> rendement isolé.

### III.3. Piégeage d'intermédiaires pour la génération de centres de carbone quaternaire.

Afin d'étendre le potentiel synthétique de cette méthode d' $\alpha$ -vinylation de cétones, nous avons tenté de réaliser le piégeage d'intermédiaires réactionnels par des électrophiles. Dans une première étape, nous nous sommes placés dans les conditions optimisées précédentes (2 mmol de cétone énolisable, 1 mmol de  $\beta$ -bromostyrène et 3 mmol de KO $t$ Bu dans la NMP sous argon à 70 °C), puis au bout d'une heure nous avons ajouté un équivalent d'électrophile pendant 30 minutes à température ambiante (Tableau 3). Dans ces conditions, les cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées **7** portant des centres quaternaires (carbone de la position  $\alpha$ ) ont pu être obtenues et isolées avec des rendements satisfaisants. Ainsi en présence d'iodométhane, les cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées **7a** et **7f** ont été isolées avec des rendements de 70 % et 63 % à partir de respectivement la propiophénone et la 4-phénylpropiophénone (Tableau 3, entrées 1 et 6). L'iodoéthane et la propiophénone conduisent dans les mêmes conditions réactionnelles à la cétone  $\beta,\gamma$ -insaturée **7b** avec un rendement isolé de 35 % (une faible consommation des réactifs de départ a été observée dans ce cas) (Tableau 3, entrée 2). Au-delà des iodoalcanes, cette méthode permet des procédures efficaces en une seule opération à partir de la propiophénone en utilisant des bromures d'allyle, de benzyle et de

propargyle comme électrophiles. Dans le cas de bromure d'allyle, un rendement isolé de 71 % a été obtenu en cétone  $\beta,\gamma$ -insaturée **7c** (Tableau 3, entrée 3). Le bromure de benzyle a aussi donné la cétone  $\beta,\gamma$ -insaturée attendue **7d** avec un rendement isolé de 60 % (Tableau 3, entrée 4). Dans le cas du bromure de propargyle, la cétone  $\beta,\gamma$ -insaturée **7e** est isolée avec un rendement de 63 % (Tableau 3, entrée 5). L'utilisation d'iodobenzène n'a pas conduit à la cétone  $\beta,\gamma$ -insaturée correspondante ( $\alpha$ -arylée).

**Tableau 3** : synthèse de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées **7a-7f** portant un carbone quaternaire à partir de cétones énolisables et du  $\beta$ -bromostyrène en présence de KOtBu.<sup>a</sup>

1) KOtBu (3 équiv)  
NMP, 70 °C, 1 h  
2) R<sup>2</sup>-X (1 équiv), 0,5 h

Entrée	Cétone	R <sup>2</sup> -X	Produit	N°	Rdt (%) <sup>b</sup>
1		MeI		<b>7a</b>	70
2		EtI		<b>7b</b>	35
3				<b>7c</b>	71
4				<b>7d</b>	60
5				<b>7e</b>	63
6		MeI		<b>7f</b>	63

<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : cétone **1** (2 mmol),  $\beta$ -bromostyrène **2a** (1 mmol), KOtBu (3 mmol), NMP (9 mmol, 0,86 ml), 70 °C, 1 h, puis R<sup>2</sup>-X (1 mmol), 0,5 h. <sup>b</sup> rendement isolé.

#### IV. Etude mécanistique préliminaire.

Afin de mieux comprendre le mécanisme de la réaction et pour tenter d'observer des intermédiaires réactionnels, nous avons tout d'abord fait réagir le  $\beta$ -bromostyrène **2a** avec 1 seul équivalent de KO<sup>t</sup>Bu dans la NMP. Dans ce cas, nous avons observé un rendement de 86 % en phénylacétylène **5a** en seulement 10 minutes à 50 °C (Schéma 33, voie a). Dans les mêmes conditions réactionnelles, l'alcool propargylique **6a** est obtenu avec un rendement de 58 % et la cétone  $\beta,\gamma$ -insaturée **3a** avec un rendement de 40 %, lorsque 2 équivalents de KO<sup>t</sup>Bu sont engagés et que, au bout de 10 minutes 1 équivalent de propiophénone **1a** est ajouté dans le milieu réactionnel, (Schéma 33, voie b, conditions de type Favorsky).<sup>36</sup> On peut noter que le phénylacétylène **5a** et l'alcool propargylique **6a**, déjà observés comme sous-produits lors de l'optimisation initiale (voir Tableau 1), sont probablement des intermédiaires de la réaction ou des produits de réaction secondaire.

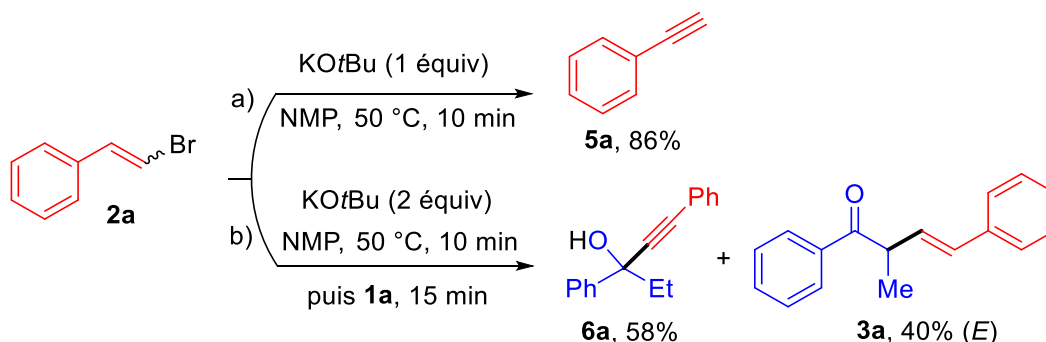


Schéma 33 : génération du phénylacétylène **5a** et de l'alcool propargylique **6a** à partir de  $\beta$ -bromostyrène.

Nous avons alors mis en réaction dans la NMP, le phénylacétylène **5a** (1 équiv.) probablement formé *in situ* par déprotonation du  $\beta$ -bromostyrène **2a**, avec la propiophénone **1a** (2 équiv.), en faisant varier la température et la durée de la réaction. En nous plaçant à 50 °C, nous avons observé qu'au bout de seulement 5 minutes de réaction, l'alcool propargylique **6a** est formé majoritairement et la cétone  $\beta,\gamma$ -insaturée **3a** est déjà présente, bien qu'avec un faible rendement. Au bout de 4 heures dans ces conditions, la formation de **3a** (isomère *E*) est quantitative (Tableau 4, entrée 2). Il faut noter que le même rendement est obtenu après 24 h à température ambiante (Tableau 4, entrée 3). Ces essais confirment que le phénylacétylène **5a** et l'alcool propargylique **6a** semblent être des intermédiaires de la réaction.

Ces conditions sont intéressantes même si ce type de réaction est connue, car la formation sélective de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées de configuration *E* à partir de cétones simples et d'arylacétylènes n'avait jamais été signalée à des températures inférieures à 80 °C.<sup>37</sup>

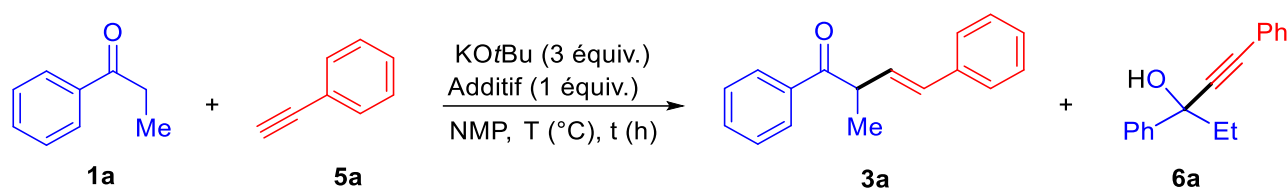
<sup>36</sup> (a) Favorsky, A. E. *Zh. Russ. Khim. O-va.* **1906**, 37, 643. (b) Smith, M.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*, 6th ed.; Wiley: New York, 2007; p 1360.

<sup>37</sup> (a) Trofimov, B. A.; Schmidt, E. Y.; Ushakov, I. A.; Zorina, N. V.; Skital'tseva, E. V.; Protsuk, N. I.; Mikhaleva, A. I. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 8516. (b) Trofimov, B. A.; Schmidt, E. Y.; Zorina, N. V.; Ivanova, E. V.; Ushakov, I. A.; Mikhaleva, A. I. *Synth. Catal.* **2012**, 354, 1813. (c) Trofimov, B. A.; Schmidt, E. Y.; Zorina, N. V.; Ivanova, E. V.; Ushakov, I. A. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 6880. (d) Trofimov, B. A.; Schmidt, E. Y.; Skital'tseva, E. V.; Zorina, N. V.; Protsuk, N. I.; Ushakov, I. A.; Mikhaleva, A. I.; Dyachenko, O. A.; Kazheva, O. N.; Aleksandrov, G. G. *Tetrahedron*



En se plaçant aux conditions de l'entrée 2, nous avons ensuite observé que les réactions effectuées en présence de quantités stœchiométriques des piègeurs de radicaux tels que l'hydroquinone (Tableau 4, entrée 4) ou le galvinoxyle (Tableau 4, entrée 5) ont abaissé les rendements respectivement à 22 % et 39 %. La réaction n'étant pas totalement bloquée, même si un effet est observé, il est difficile de conclure que le processus mécanistique implique la formation d'intermédiaires radicalaires. Par ailleurs, nous n'avons pas pu détecter la formation de molécules résultant du couplage des piègeurs de radicaux avec des réactifs de départ.

**Tableau 4** : synthèse de la cétone  $\beta,\gamma$ -insaturée **3a** à partir de la propiophénone et le phénylacétylène, en présence de piègeurs de radicaux.<sup>a</sup>



Entrée	Additif	t (h)	T (°C)	<b>3a</b> (%) <sup>b</sup>	<b>6a</b> (%)
1	-	0.09	50	7	81
2	-	4	50	90	0
3	-	24	25	91	0
4	hydroquinone	4	50	22	5
5	galvinoxyl	4	50	39	9

<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : propiophénone **1a** (2 mmol), phénylacétylène **5a** (1 mmol), additif (1 mmol),  $\text{KOtBu}$  (3 mmol), NMP (9 mmol, 0,86 ml). <sup>b</sup> Rendement déterminé par  $^1\text{H}$  RMN en présence d'un étalon standard (1,3,5-triméthoxybenzène).

Nous avons ensuite étudié les conditions réactionnelles (en fonction des variables temps et température) de la transformation de l'alcool propargylique **6a** (en tant qu'autre intermédiaire potentiel de la réaction) en cétone  $\beta,\gamma$ -insaturée **3a** (Tableau 5). En absence de la base et à 100 °C, l'alcool propargylique **6a** est récupéré quantitativement après 24 h de réaction (Tableau 5, entrée 1). La présence d'un équivalent de  $\text{KOtBu}$  à température ambiante pendant 30 minutes conduit déjà à 2 % de cétone  $\beta,\gamma$ -insaturée **3a** et 36 % de propiophénone **1a** via une réaction de rétro-

*Lett.* **2011**, 52, 4285. (e) Schmidt, E. Y.; Tatarinova, I. V.; Ivanova, E. V.; Zorina, N. V.; Ushakov, I. A.; Trofimov, B. A. *Org. Lett.* **2013**, 15, 104. (f) Trofimov, B. A.; Schmidt, E. Y. *Russ. Chem. Bull.* **2013**, 62, 2292. (g) Schmidt, E. Y.; Cherimichkina, N. A.; Bidusenko, I. A.; Protzuk, N. I.; Trofimov, B. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 4663. (h) Schmidt, E. Yu.; Ivanova, E. V.; Tatarinova, I. V.; Semenova, N. V.; Ushakov, I. A.; Trofimov, B. A. *Synthesis* **2015**, 47, 1329. (i) Schmidt, E. Yu.; Ivanova, E. V.; Tatarinova, I. V.; Ushakov, I. A.; Semenova, N. V.; Vashchenko, A. V.; Trofimov, B. A. *Org. Lett.* **2016**, 18, 2158. (j) Schmidt, E. Yu.; Ivanova, E. V.; Tatarinova, I. V.; Ushakov, I. A.; Semenova, N. V.; Vashchenko, A. V.; Trofimov, B. A. *Org. Lett.* **2016**, 18, 2158. (k) Bidusenko, I. A.; Schmidt, E. Y.; Ushakov, I. A.; Trofimov, B. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 4845.

Favorsky<sup>38</sup> (Tableau 5, entrée 2). En augmentant la température jusqu'à 50 °C, la cétone  $\beta,\gamma$ -insaturée **3a** a été obtenue avec des rendements de 35 % et 40 % après respectivement 0,5 h et 4 h de réaction (Tableau 5, entrées 3-4). Un réarrangement quasi complet de l'alcool propargylique **6a** en cétone  $\beta,\gamma$ -insaturée **3a** n'a été obtenu que par addition de 2 équivalents de KO $t$ Bu à 50 °C, avec un rendement de 72 % (Tableau 5, entrée 5) atteint au bout de 4 h. Il est à noter que l'utilisation d'une quantité catalytique de KO $t$ Bu (20 % en moles) n'a conduit qu'à un léger réarrangement de l'alcool propargylique **6a** en propiophénone **1a** sans formation de la cétone  $\beta,\gamma$ -insaturée **3a**, même à 100 °C (Tableau 5, entrée 6).

**Tableau 5** : synthèse de la cétone  $\beta,\gamma$ -insaturée **3a** à partir de l'alcool propargylique **6a**.<sup>a</sup>

Reaction scheme: **6a** (1-phenylprop-1-yn-1-ol) reacts with KO $t$ Bu (x equiv) in NMP at temperature  $t$  (°C) for time  $t$  (h) to yield **3a** (1-phenyl-2-methyl-3-phenylacrylonitrile) and **1a** (propiophenone).

Entrée	x	t (h)	temp (°C)	<b>6a</b> (%)	<b>3a</b> (%)	<b>1a</b> (%)
1	-	24	100	100	0	0
2	1	0.5	25	50	2	36
3	1	0.5	50	16	35	42
4	1	4	50	18	40	26
5	2	4	50	0	72	7
6	0.2	4	100	76	0	24

<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : alcool propargylique **6a** (1 mmol), KO $t$ Bu (x mmol), NMP (9 mmol, 0,86 ml), rendement déterminé par <sup>1</sup>H RMN en présence d'un étalon standard (1,3,5-triméthoxybenzène).

### Proposition du mécanisme.

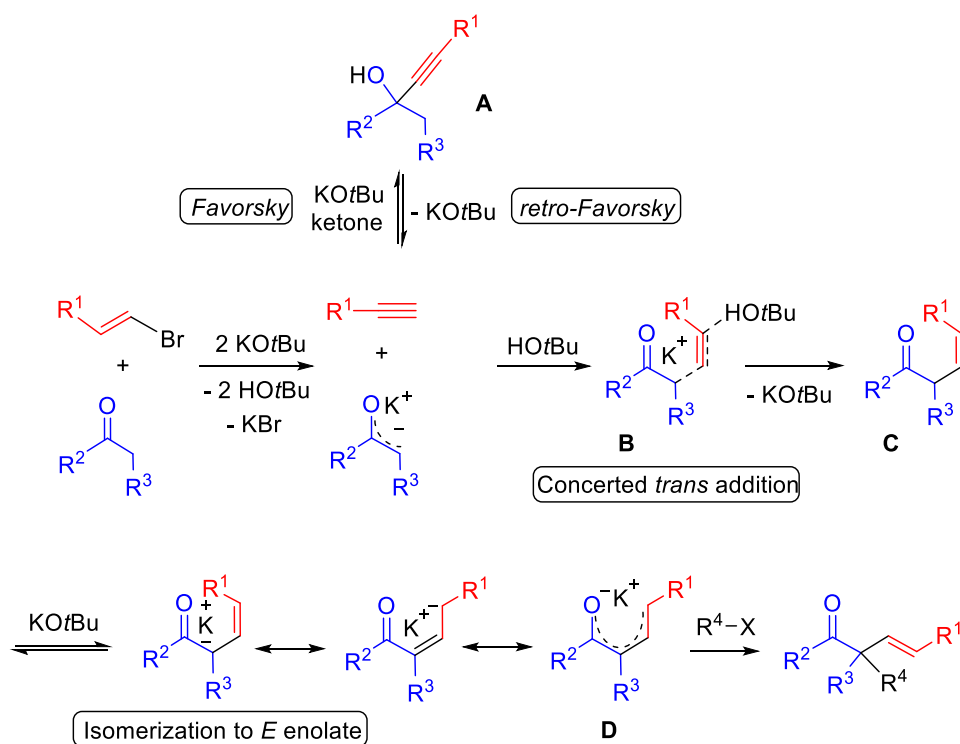
À la lumière de ces résultats, nous proposons un mécanisme ionique basé sur celui postulé par Trofimov pour l'addition d'arylacétylènes à des cétones avec une base (Schéma 34).<sup>39</sup> L'arylacétylène et l'énolate, générés *in situ* respectivement par réaction de  $\beta$ -élimination du bromostyrène et déprotonisation de la cétone, réagiraient ensemble par une trans addition concertée assistée par le tertiobutanol (HO $t$ Bu) pour fournir le diénolate **D** après une isomérisation

<sup>38</sup> (a) Mal'kina, A. G.; Brandsma, L.; Vasilevsky, S. F.; Trofimov, B. A. *Synthesis* 1996, 589. (b) Crisp, G. T.; Jiang, Y.-L. *Synth. Commun.* **1998**, 28, 2571.

<sup>39</sup> (a) Trofimov, B. A.; Schmidt, E. Y.; Ushakov, I. A.; Zorina, N. V.; Skital'tseva, E. V.; Protsuk, N. I.; Mikhaleva, A. I. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 8516. (b) Trofimov, B. A.; Schmidt, E. Y.; Zorina, N. V.; Ivanova, E. V.; Ushakov, I. A.; Mikhaleva, A. I. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1813. (c) Trofimov, B. A.; Schmidt, E. Y.; Zorina, N. V.; Ivanova, E. V.; Ushakov, I. A. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 6880.

de l'intermédiaire C (cétone allylique *Z*) assistée en présence de la base, le *tert*-butanolate de potassium (KOtBu).

Une réaction de Favorsky pourrait également être envisagée *via* l'attaque d'un acétylure formé *in situ*, sur la cétone de départ.<sup>40</sup> Une réaction rétro-Favorsky de l'alcool propargylique<sup>41</sup> **A** formé correspondant, pourrait alors expliquer les résultats obtenus dans les tableaux 4 et 5.



**Schéma 34** : mécanisme proposé de la synthèse de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées.

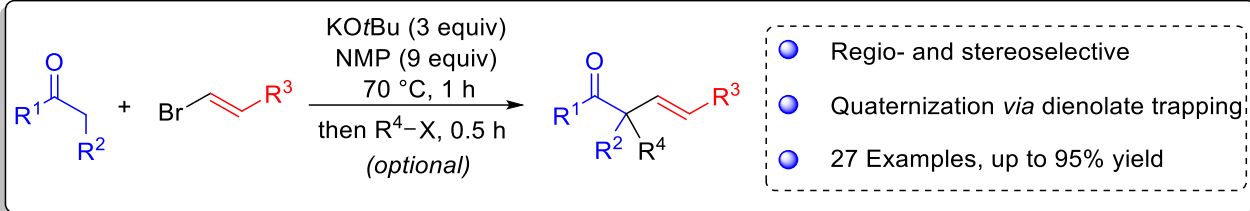
## V. Conclusion.

Dans ce chapitre nous avons développé une synthèse hautement régio- et stéréosélective de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées de configuration *E* à partir de cétones énolisables et de dérivés du  $\beta$ -bromostyrène, en absence du métal de transition. Les réactions peuvent être effectuées en présence de *tert*-butanolate de potassium (KOtBu) à température ambiante pendant 24 h avec des rendements modérés ou en seulement une heure à 70 °C, sans isomérisation de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées en énone pourtant plus favorables thermodynamiquement. L'observation que les piègeurs de radicaux ne suppriment pas complètement la transformation, associée au piégeage réussi d'intermédiaires réactionnels avec des électrophiles carbonés pour générer des centres quaternaires, semble plutôt indiquer que l'on a affaire à un mécanisme de nature ionique.

<sup>40</sup> (a) Favorsky, A. E. *Zh. Russ. Khim. O-va.* **1906**, 37, 643. (b) Smith, M.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*, 6th ed.; Wiley: New York, **2007**; p 1360.

<sup>41</sup> (a) Mal'kina, A. G.; Brandsma, L.; Vasilevsky, S. F.; Trofimov, B. A. *Synthesis* **1996**, 589. (b) Crisp, G. T.; Jiang, Y.-L. *Synth. Commun.* **1998**, 28, 2571.

Chapitre 1 :  $\alpha$ -Vinylation de cétones énolisables par le  $\beta$ -bromostyrène et ses dérivés, réalisée en absence de complexe de métal de transition.

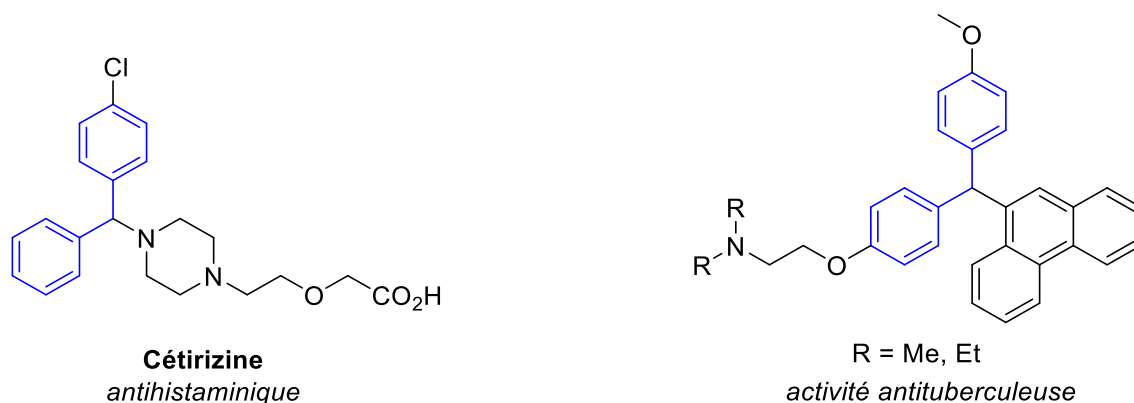


## **Chapitre 2 :**

**Synthèse de biarylméthanés à partir d'iodures d'aryles et de cétones benzyliques en absence du métal de transition.**

## I. Introduction

Les biarylméthanés sont des molécules importantes dans le domaine biologique et pharmaceutique. Parmi ces molécules on peut trouver des cibles pharmaceutiques et des médicaments commerciaux présentant ce motif. On peut citer à titre d'exemple la cétirizine, un antihistaminique utilisé dans le traitement d'allergie. Ainsi que des biarylméthanés substitués par des aminoalkyles et possédant une activité antituberculeuse (Figure 6).



**Figure 6** : médicament et molécules bioactives présentant le motif biarylméthane.

Dans ce deuxième chapitre, nous avons tout d'abord décrit premièrement l'état de l'art portant sur la synthèse de biarylméthanés par couplage croisé, en présence de systèmes catalytiques faisant appel dans la plupart des cas à des métaux de transition. Nous avons ensuite présenté une nouvelle méthode de synthèse de biarylméthanés variés, obtenus à partir d'aryles iodés et de cétones benzyliques, à l'aide d'un système ne faisant pas appel à des métaux de transition. Le mécanisme réactionnel a également été étudié en se basant notamment sur les calculs DFT.

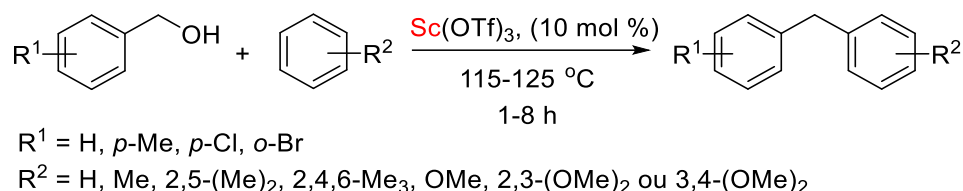
## II. Bibliographie

La synthèse de biarylméthanés a été largement étudiée. La formation de ces molécules a été réalisée par réaction de couplage croisé en présence d'une quantité catalytique ou non catalytique de complexes ou de sels de métaux de transition, ou d'autres métaux.

### II.1. Synthèse de biarylméthanés catalysée par des complexes de métaux de transition.

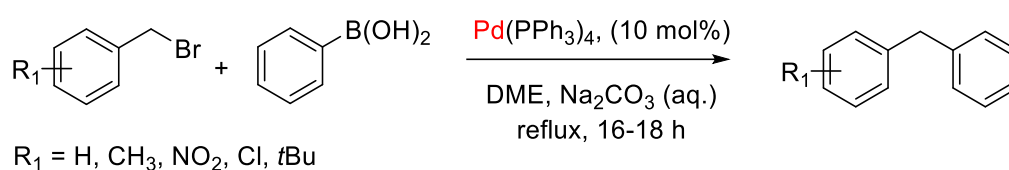
En 1997, Fukuzawa et al. ont décrit la synthèse de biarylméthanés par une réaction de benzylation de type Friedel-Crafts catalysée au scandium(III), à partir d'arènes et d'alcools benzyliques (Schéma 35).<sup>42</sup>

<sup>42</sup> T. Tsuchimoto, K. Tobita, T. Hiyama, S. I. Fukuzawa, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 6997.



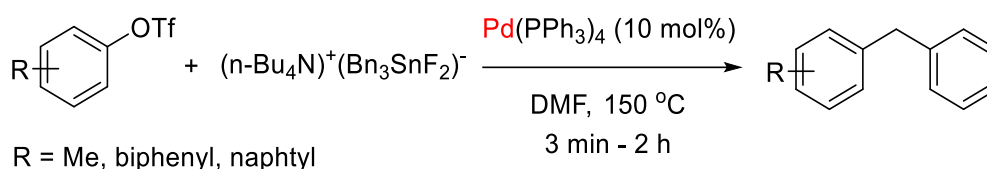
**Schéma 35** : réaction de benzyltion de type Friedel-Crafts en présence d'une quantité catalytique de triflate de scandium.

En 1999, le groupe de Georghiou a réalisé la synthèse de biarylméthanés par réaction de couplage croisé (type Suzuki-Miyaura) entre des dérivés bromobenzyles et l'acide phénylboronique, en utilisant une quantité catalytique de tétrakis(triphénylphosphine)palladium  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (Schéma 36).<sup>43</sup>



**Schéma 36** : synthèse de biarylméthanés à partir des dérivés bromobenzyles et de l'acide arylboronique, par catalyse au palladium.

En 2000, Martinez et al. ont décrit une méthode de synthèse de biarylméthanés catalysée au palladium, par réaction de couplage croisé entre un benzylstannique et des triflates d'aryles (Schéma 37).<sup>44</sup> Le tétrabutylammonium difluorobenzylstannate a été préparé à partir de chlorure de benzyle.<sup>45</sup>



**Schéma 37** : synthèse de biarylméthanés à partir du benzylstannique et des triflates d'aryles, par catalyse au palladium.

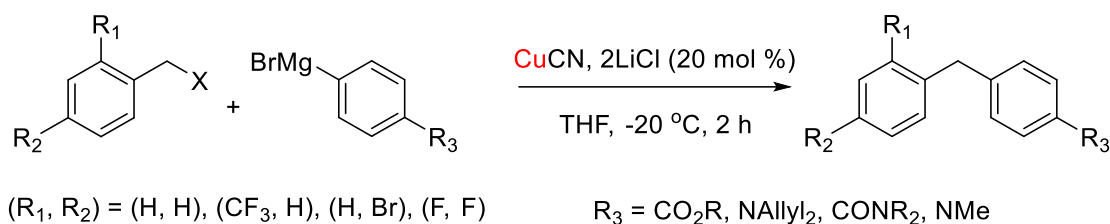
En 2001, L'équipe de Knochel a décrit la synthèse des biarylméthanés par réaction de couplage croisé entre des arylmagnésiens générés *in situ* à partir d'iodures d'aryles et des bromures benzyliques, en utilisant une quantité catalytique de cyanure de cuivre ( $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ ) comme catalyseur (Schéma 38).<sup>46</sup>

<sup>43</sup> S. Chowdhury, P. E. Georghiou, *Tett. Lett.*, **1999**, 40, 7599.

<sup>44</sup> A. G. Martinez, J. O. Barcina, *Og. Lett.*, **2000**, 2, 1377.

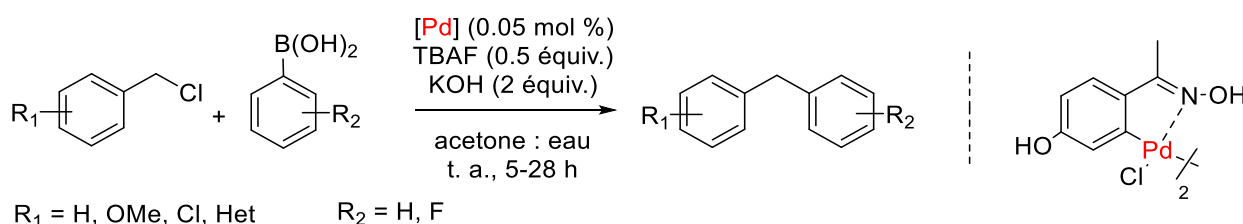
<sup>45</sup> M. Gingras, *Tetrahedron.*, **1991**, 32, 7381.

<sup>46</sup> W. Dohle, D. M. Lindsay, P. Knochel, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 2871.



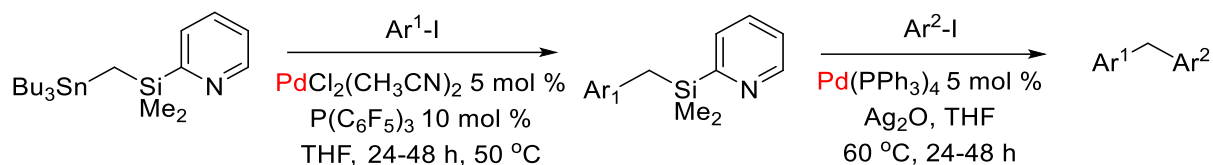
**Schéma 38** : synthèse de biarylméthanés à partir de bromures benzyliques et d'arylmagnésiens, par catalyse au cuivre.

En 2002, le groupe de Najera a réalisé la synthèse de biarylméthanés à partir de chlorures benzyliques et d'acides arylboroniques. La réaction se déroule à température ambiante en présence d'une quantité catalytique d'un complexe oxime-palladacycle et d'un excès de KOH (Schéma 39).<sup>47</sup>



**Schéma 39** : synthèse de biarylméthanés à partir de chlorures benzyliques et d'acides arylboroniques, par catalyse au palladium.

La même année,<sup>48</sup> l'équipe de Yoshida a décrit une méthode de synthèse de biarylméthanés catalysée au palladium, impliquant le couplage entre des iodures d'aryles et le complexe [(2-pyridyldiméthylsilyl)méthyl]tribuylstannane<sup>49</sup>. Ce dernier réagit dans un premier temps avec un iodure d'aryle, en présence de quantités catalytiques de PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>, permettant ainsi la formation du (2-pyridyldiméthylsilyl)arylméthane. Celui-ci conduit à des biarylméthanés, *via* un deuxième couplage croisé (de type Hiyama) catalysé au palladium, en présence d'Ag<sub>2</sub>O (Schéma 40).



**Schéma 40** : synthèse de biarylméthanés à partir de PyMe<sub>2</sub>SiCH<sub>2</sub>SnBu<sub>3</sub> et d'iodures d'aryle, par catalyse au palladium.

En 2003, Duchene et al. ont utilisé une quantité catalytique de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> afin d'effectuer une synthèse sélective de biarylméthanés par un double couplage croisé impliquant des acides

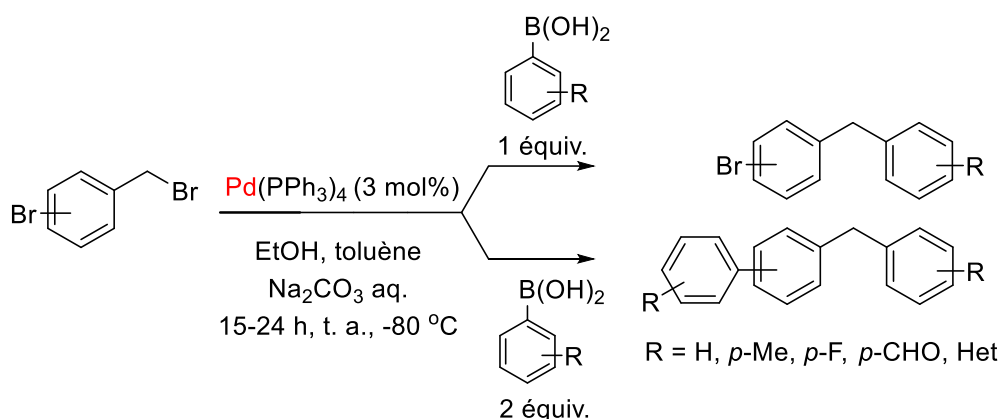
<sup>47</sup> L. Botella, C. Najera, *J. Orgmet. Chem.*, **2002**, 663, 46.

<sup>48</sup> K. Itami, M. Mineno, T. Kamei, J. Yoshida, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 3635.

<sup>49</sup> K. Itami, T. Kamei, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 8773.

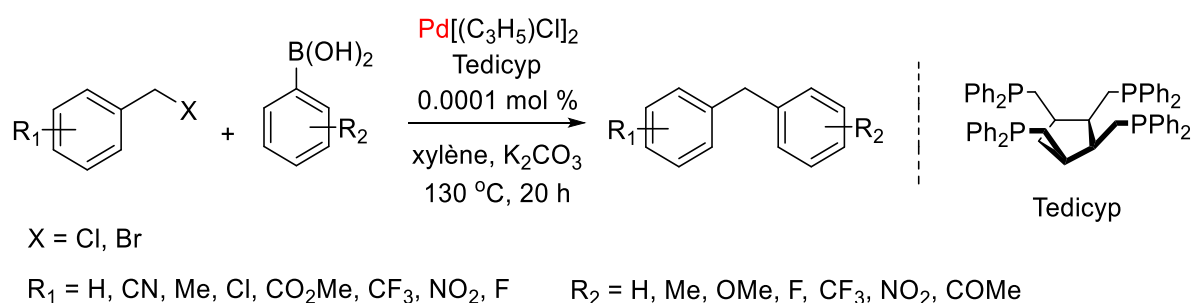


arylborationiques et des bromures de bromobenzyle substitués en position *ortho* ou *para* (Schéma 41).<sup>50</sup>



**Schéma 41** : synthèse de biarylméthanés à partir de bromures de bromobenzyle et d'acides arylboroniques, par catalyse au palladium.

La même année, Santelli et al. ont publié une méthode de synthèse de biarylméthanés faisant intervenir une réaction de couplage croisé entre des dérivés de chlorures et bromures de benzyle et des acides arylboroniques, réalisée en présence d'une très faible quantité catalytique d'un complexe palladium/Tedicyp (tétrakis(diphénylphosphinométhyl)cyclopentane) (Schéma 42).<sup>51</sup>



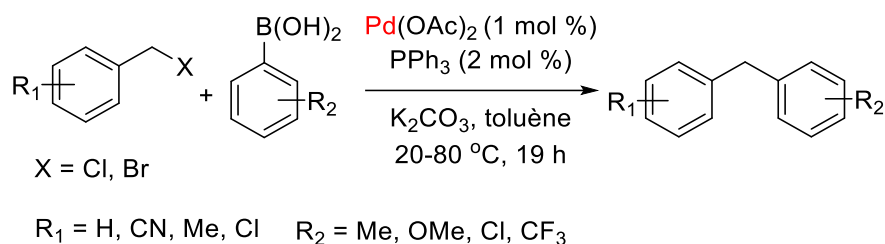
**Schéma 42** : synthèse de biarylméthanés à partir d'acides arylboroniques et d'halogénures de benzyle catalysée au palladium.

En 2004, l'équipe de Monteiro a décrit une réaction de type Suzuki entre des acides arylboroniques et des halogénures de benzyle procédant en présence d'une quantité catalytique d'un précurseur préparé *in situ* à partir du Pd(OAc)<sub>2</sub> et de la triphénylphosphine PPh<sub>3</sub> dans des conditions douces (Schéma 43).<sup>52</sup>

<sup>50</sup> S. Langle, M. Abarbri, A. Duchene, *Tett. Lett.*, **2003**, *44*, 9255.

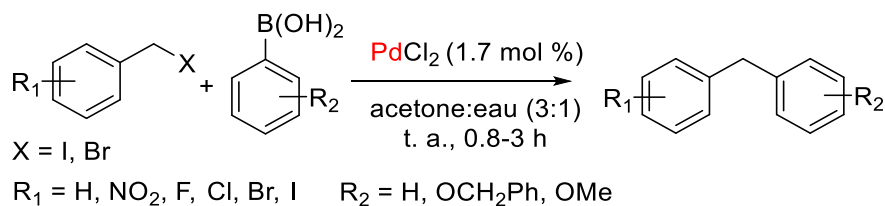
<sup>51</sup> L. Chahen, H. Doucet, M. Santelli, *Synlett.*, **2003**, *11*, 1668.

<sup>52</sup> S. M. Nobre, A. L. Monteiro, *Tett. Lett.*, **2004**, *45*, 8225.



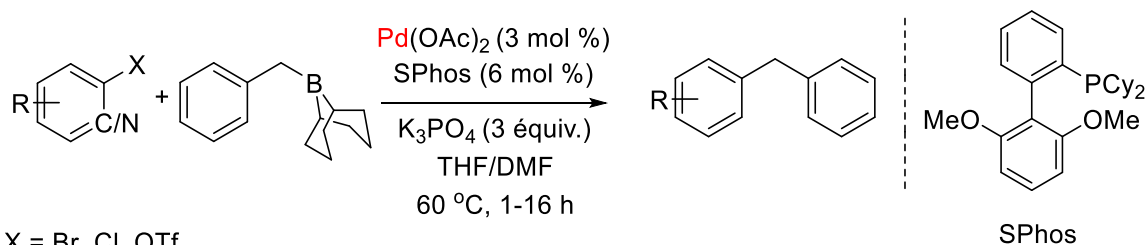
**Schéma 43** : synthèse de biarylméthanés à partir d'acides arylboroniques et d'halogénures de benzyle catalysée au palladium.

La même année, Bandgar et al. ont décrit la synthèse de biarylméthanés par réaction de couplage croisé de type Suzuki, en présence d'une quantité catalytique de palladium(II), à partir d'halogénures de benzyle et d'acides arylboroniques (Schéma 44).<sup>53</sup>



**Schéma 44** : synthèse de biarylméthanés à partir d'acides arylboroniques et d'halogénures de benzyle, par catalyse au palladium.

En 2005, Flaherty et al. ont publié une méthode de synthèse de biarylméthanés par réaction de couplage croisé catalysée au palladium ( $\text{Pd(OAc)}_2$ ) entre différents halogénures ou triflates d'aryle/hétéroaryle et le  $\beta$ -benzyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonane ( $\beta$ -benzyl-9-BBN) (Schéma 45).<sup>54</sup>



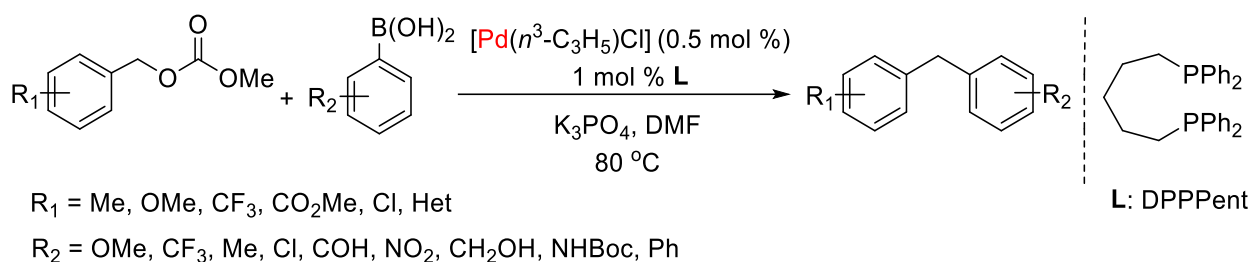
**Schéma 45** : synthèse de biarylméthanés à partir du  $\beta$ -benzyl-9-BBN et d'halogénures d'aryle, par catalyse au palladium.

La même année, Kuwano et al. ont décrit la synthèse de biarylméthanés par couplage croisé entre des carbonates de benzyle et de méthyle et des acides arylboroniques. Cette réaction est catalysée par un complexe de palladium généré *in situ* à partir de  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$  et du 1.5-bis(diphénylphosphino)pentane (DPPent) (Schéma 46).<sup>55</sup>

<sup>53</sup> B. P. Bandgar, S. V. Bettigeri, J. Phopase, *Tett. Lett.*, **2004**, 45, 6959.

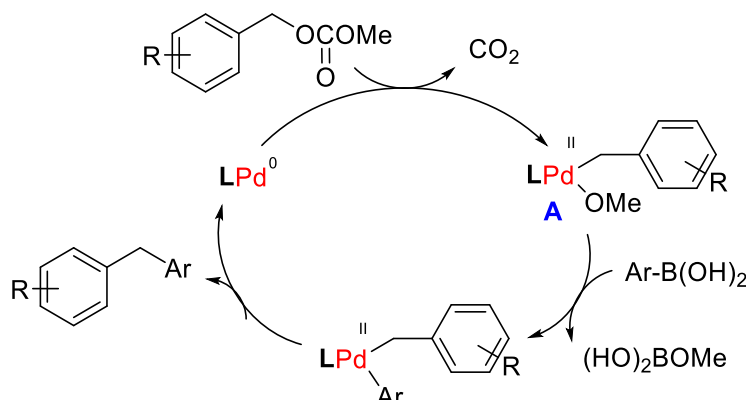
<sup>54</sup> A. Flaherty, A. Trunkfield, W. Barton, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 4975.

<sup>55</sup> R. Kuwano, M. Yokogi, *Org Lett.*, **2005**, 7, 945.



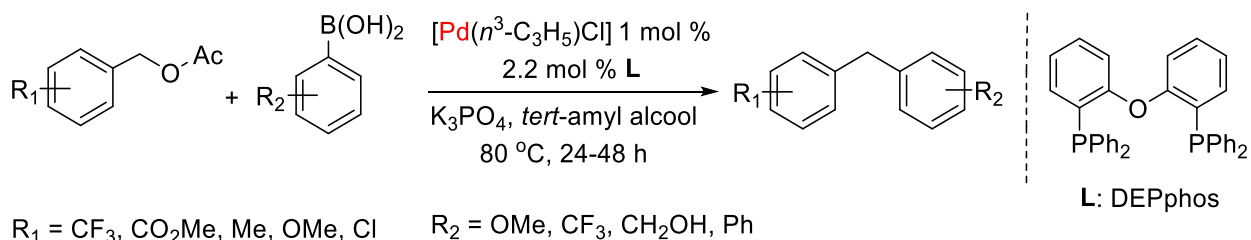
**Schéma 46** : synthèse de biarylméthanés à partir d'acides arylboroniques et de carbonates de benzyle et de méthyle, par catalyse au palladium.

Dans une première étape, le palladium(0) réagit avec le carbonates de benzyle et de méthyle pour donner, *via* un départ de  $\text{CO}_2$ , l'intermédiaire **A** ( $\text{Pd}^{\text{II}}$ ). Celui ci réagit ensuite avec l'arylboronique et forme un nouvel intermédiaire ( $\text{Pd}^{\text{II}}$ ) à partir duquel le biarylméthane attendu est obtenu par élimination réductrice avec régénération de l'espèce catalytiquement active (Schéma 47).



**Schéma 47** : mécanisme proposé pour la synthèse de biarylméthanés à partir des acides arylboroniques et de carbonates de benzyle et de méthyle, par catalyse au palladium.

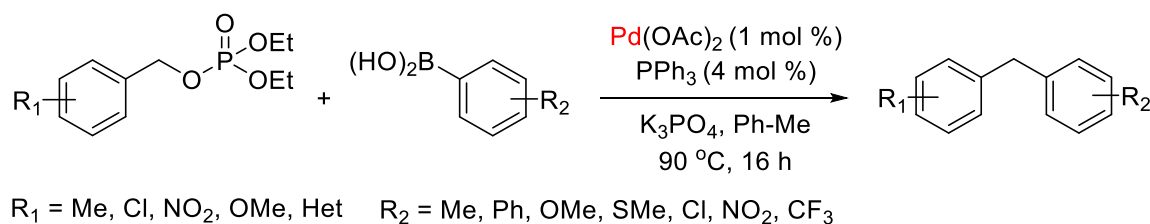
La même année, ce groupe a décrit une autre méthode de couplage croisé catalysée au DEPphos- $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]$  entre des acides arylboroniques et des acétates de benzyle (Schéma 48).<sup>56</sup>



**Schéma 48** : synthèse de biarylméthanés à partir d'acides arylboroniques et d'acétates de benzyle, par catalyse au palladium.

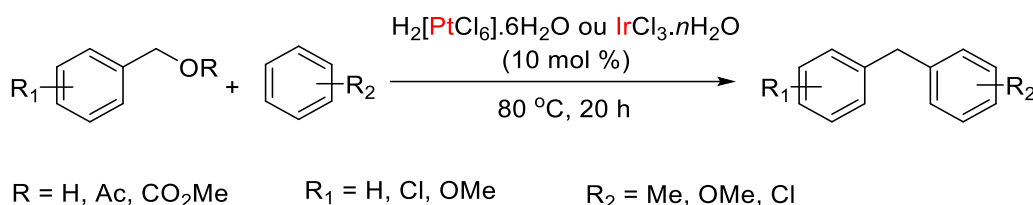
<sup>56</sup> R. Kuwano, M. Yokogi, *Chem. Commun.*, **2005**, 5899.

La même année, McLaughlin a décrit une autre possibilité de synthèse de biarylméthanés à partir du couplage croisé catalysé par l'acétate de palladium, entre des phosphates de benzyle et des acides arylboroniques (Schéma 49).<sup>57</sup>



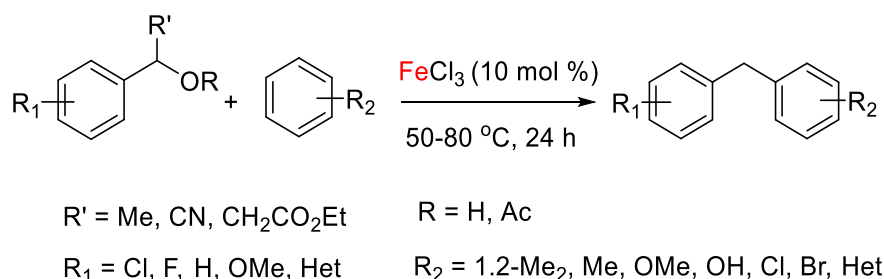
**Schéma 49** : synthèse de biarylméthanés à partir d'acides arylboroniques et de phosphates de benzyle, par catalyse au palladium.

Toujours en 2005, le groupe de Beller a publié une nouvelle méthode catalysée par  $\text{IrCl}_3$  ou par  $\text{H}_2[\text{PtCl}_6]$ , permettant la benzylation directe de composés aromatiques ou hétéroaromatiques à partir d'alcools ou de carboxylates benzyliques (Schéma 50).<sup>58</sup>



**Schéma 50** : synthèse de biarylméthanés par réaction de benzylation de composés aromatiques, par catalyse au platine.

Le même groupe a également découvert une autre méthode de synthèse de biarylméthanés, faisant appel à un système catalytique utilisant le  $\text{FeCl}_3$  (Schéma 51).<sup>59</sup>



**Schéma 51** : synthèse de biarylméthanés par benzylation de composés aromatiques catalysée au fer.

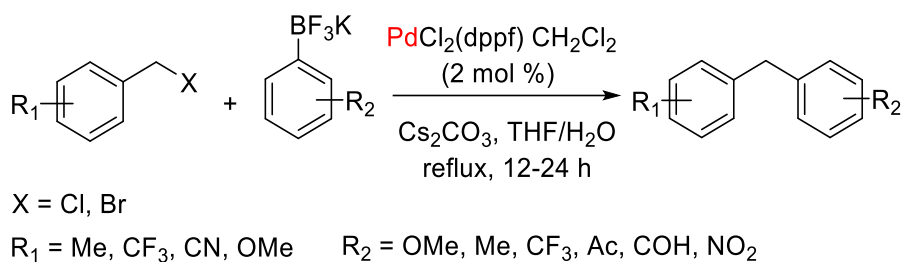
En 2006, le groupe de Molander a développé une méthode de synthèse de biarylméthanés par une réaction de couplage croisé catalysée au  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  entre des halogénures de benzyle et des aryltrifluoroborates de potassium. Ces derniers sont stables à l'air et à l'humidité et sont plus nucléophiles que les acides arylboroniques (Schéma 52).<sup>60</sup>

<sup>57</sup> M. McLaughlin, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 4875.

<sup>58</sup> K. Mertins, I. Iovel, J. Kischel, A. Zapf, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 238.

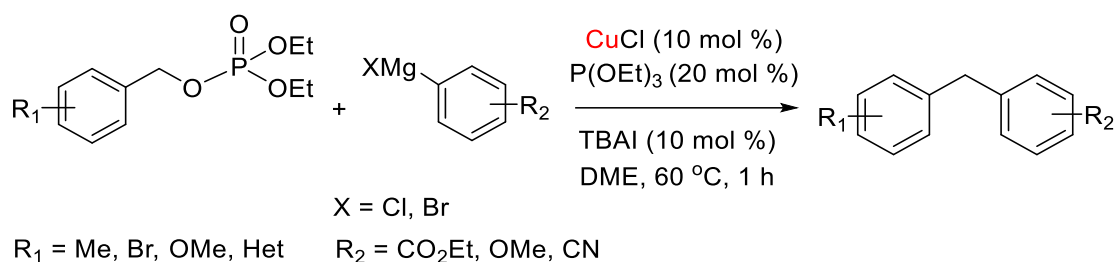
<sup>59</sup> I. Iovel, K. Mertins, J. Kischel, A. Zapf, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 3913.

<sup>60</sup> G. A. Molander, M. D. Elia, *J. Org. Chem.*, **2006**, 1, 9198.



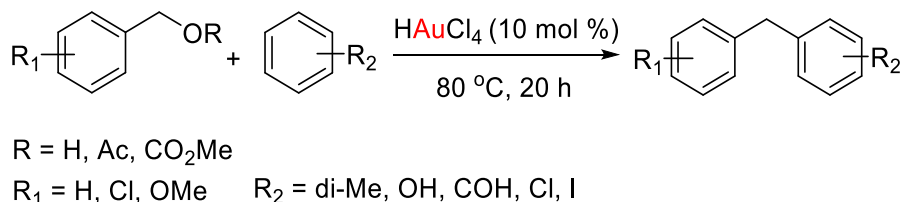
**Schéma 52** : synthèse de biarylméthanés à partir d'aryltrifluoroborates de potassium et d'halogénures de benzyle, par catalyse au palladium.

La même année, Knochel a publié un système catalytique pour la synthèse de biarylméthanés, utilisant une combinaison de  $\text{CuCl} / \text{P}(\text{OEt})_3 / \text{TBAI}$ , et permettant le couplage entre des phosphates de benzyle et des arylmagnésiens (Schéma 53).<sup>61</sup>



**Schéma 53** : synthèse de biarylméthanés à partir d'arylmagnésiens et de phosphates de benzyle, catalysée au palladium.

Toujours en 2006, Beller a présenté une méthode d'arylation des alcools et des carboxylates benzyliques par des composés aromatiques, catalysée à l'or ( $\text{HAuCl}_4$ ) (Schéma 54).<sup>62</sup>



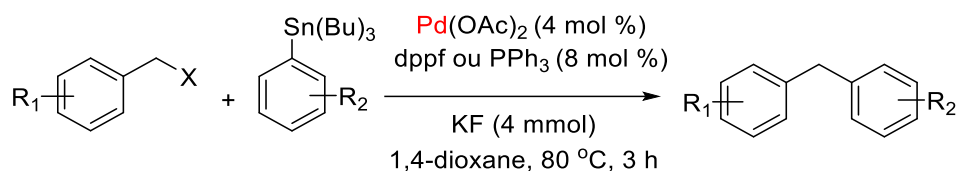
**Schéma 54** : synthèse de biarylméthanés par benzylation de composés aromatiques, par catalyse à l'or.

En 2007, l'équipe de Monteiro a décrit la synthèse de biarylméthanés par une réaction de couplage croisé de Stille, entre des bromures ou des chlorures de benzyle et des arylstanniques. La réaction a été réalisée en présence d'un catalyseur préparé *in situ* à partir d'acétate de palladium et de phosphine (Schéma 55).<sup>63</sup>

<sup>61</sup> C. C. Kofink, P. Knochel, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 4121.

<sup>62</sup> K. Mertins, I. Iovel, J. Kischel, A. Zapf, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 691.

<sup>63</sup> T. Z. Nichele, A. L. Monteiro, *Tett. Lett.*, **2007**, 48, 7472.

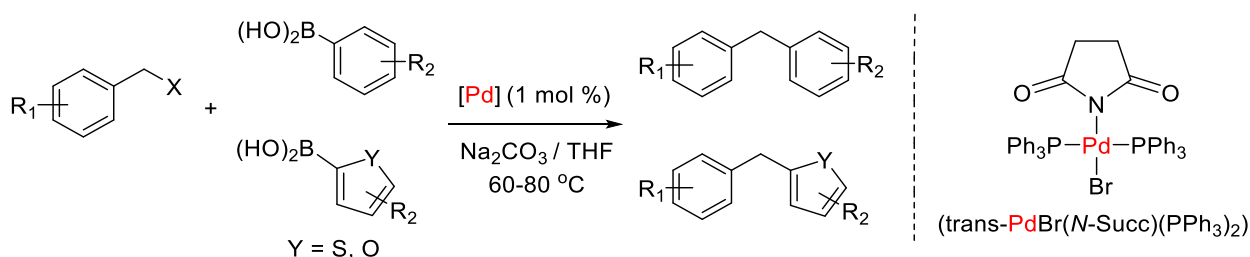


X = Cl, Br

R<sub>1</sub> = H, Me, NO<sub>2</sub>, CN, Cl      R<sub>2</sub> = H, Me, OMe, Cl, F

**Schéma 55** : synthèse de biarylméthanés à partir d'halogénures de benzyle et d'arylstanniques, catalysée au palladium.

La même année, l'équipe de Taylor a publié une méthode de synthèse de biarylméthanés par réaction de couplage croisé de type Suzuki-Miyaura, en présence du complexe *trans*-bromo(*N*-succinimidyl) bis(triphénylphosphine)palladium(II), qui permettant le couplage de bromures de benzyle avec des acides aryl ou hétéroarylboroniques (Schéma 56).<sup>64</sup>

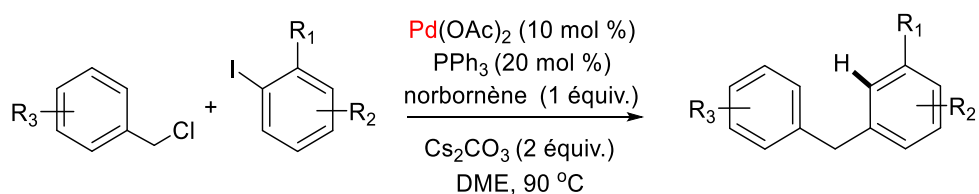


Y = S, O

R<sub>1</sub> = NO<sub>2</sub>, H, OMe      R<sub>2</sub> = OMe, F, Cl, CHO, COMe

**Schéma 56** : synthèse de biarylméthanés à partir d'acides arylboroniques et de bromures de benzyle, par catalyse au palladium.

En 2008, le groupe de Lautens a développé une méthode de synthèse de biarylméthanés en présence d'une quantité catalytique de Pd(OAc)<sub>2</sub> et de PPh<sub>3</sub> comme ligand. Cette méthode consiste à réaliser une *ortho*-benzylation d'iodures d'aryles avec des chlorures de benzyle, suivie d'une déhalogénéation de l'iodure d'aryle (Schéma 57).<sup>65</sup>



R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>      R<sub>2</sub> = NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, F, Cl, NHAc, NHBoc      R<sub>3</sub> = H, OMe, NO<sub>2</sub>, Cl, naphthyl

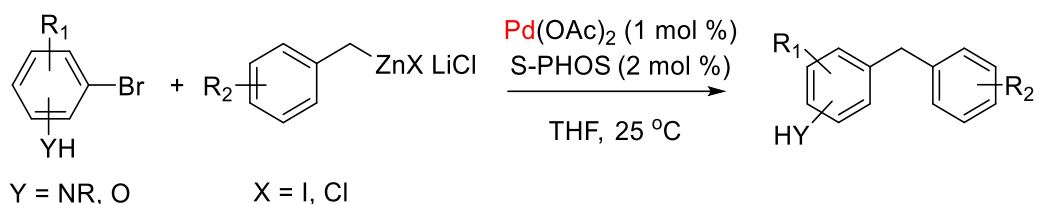
**Schéma 57** : synthèse de biarylméthanés à partir des iodures d'aryle et de chlorures de benzyle, catalysée au palladium.

La même année, l'équipe de Knochel a décrit le système catalytique Pd(OAc)<sub>2</sub>/S-PHOS pour la synthèse de biarylméthanés en absence de base, à partir de dérivés benzylzinciques et de bromures d'aryles (Schéma 58).<sup>66</sup>

<sup>64</sup> M. J. Burns, I. J. S. Fairlamb, A. R. Kapdi, P. Sehnal, R. J. K. Taylor, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 5397.

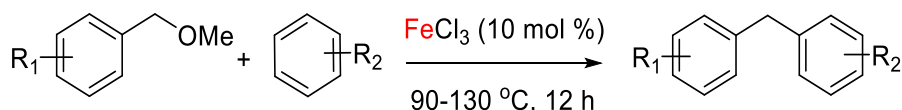
<sup>65</sup> A. Martins, M. Lautens, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 5095.

<sup>66</sup> G. Manolikakes, M. A. Schade, C. M. Hernandez, H. Mayr, P. Knochel, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 2765.



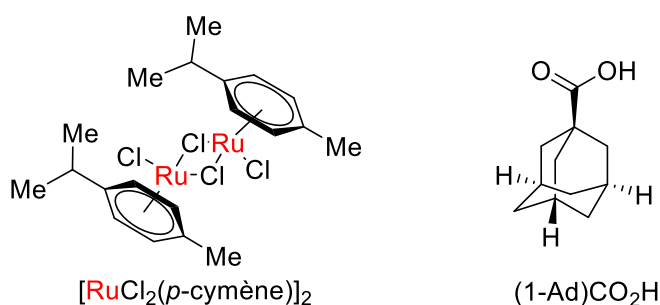
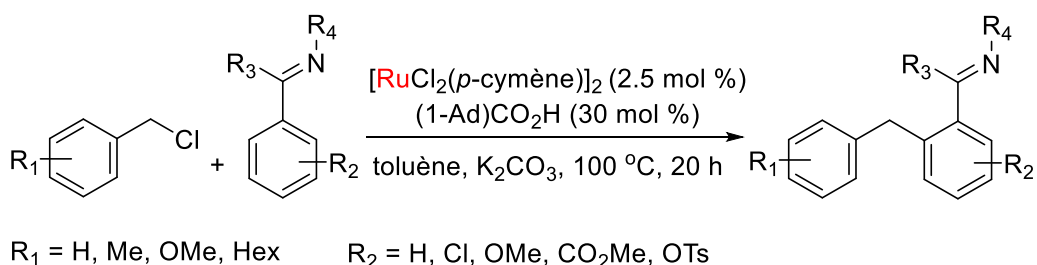
**Schéma 58** : synthèse de biarylméthanés à partir de dérivés benzyliques et de bromures d'aryle, catalysée au palladium.

Toujours en 2008, Shi et al. ont présenté la synthèse des biarylméthanés par une réaction de benzylation de Friedel-Crafts catalysée au  $\text{FeCl}_3$ , impliquant des arènes et des dérivés d'éthers benzyliques (Schéma 59).<sup>67</sup>



**Schéma 59** : synthèse de biarylméthanés par réaction de benzylation de composés aromatiques, catalysée au fer.

En 2009, Ackemann et al. ont utilisé un complexe de ruthénium  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymène})]_2$  en présence d'acide carboxylique d'adamantane  $(1\text{-Ad})\text{CO}_2\text{H}$ , afin d'effectuer une synthèse de biarylméthanés par benzylation d'arènes activées (par l'oxazoline, la pyridine ou le pyrazole) (Schéma 60).<sup>68</sup>

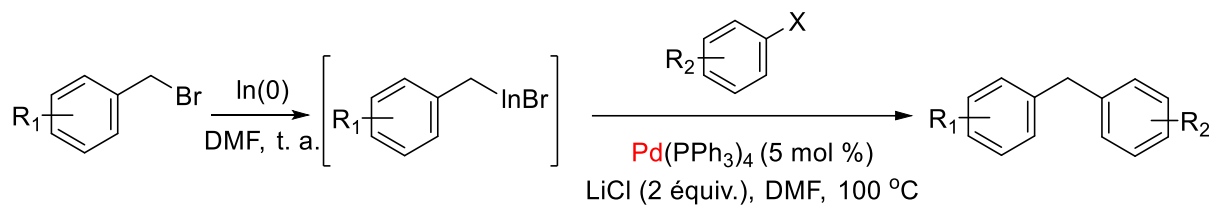


**Schéma 60** : synthèse de biarylméthanés par réaction de benzylation d'arènes activés, catalysée au ruthénium.

<sup>67</sup> B. Q. Wang, S. K. Xiang, Z. P. Sun, B. T. Guan, P. Hu, K. Q. Zhao, Z. J. Shi, *Tett. Lett.*, **2008**, 49, 4310.

<sup>68</sup> L. Ackemann, P. Novak, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 4966.

La même année, Chupak et al. ont développé une méthode de synthèse de biarylméthanés par réaction de couplage croisé catalysée au palladium entre des indiums benzyliques et des halogénures d'aryle. Ces indiums benzyliques sont générés *in situ* à partir de bromures de benzyle en présence de poudre d'indium (Schéma 61).<sup>69</sup>

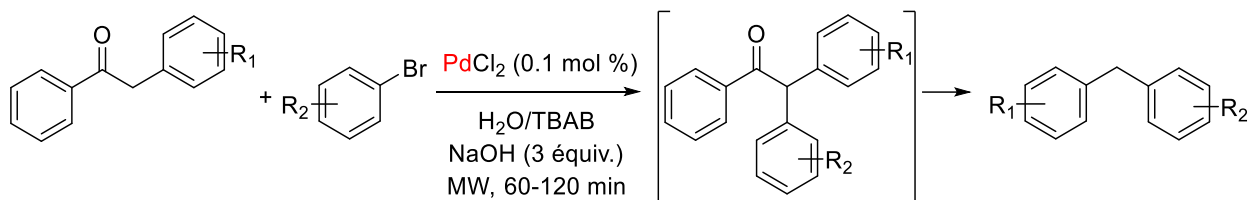


R<sub>1</sub> = *o*, *m*, *p*-Me, *p*-*m*-CO<sub>2</sub>Me, CN, CO<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CHCO<sub>2</sub>H

R<sub>2</sub> = NO<sub>2</sub>, Me, CH(Me)<sub>2</sub>, OMe, NH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>Me, Het.

**Schéma 61** : synthèse de biarylméthanés à partir d'indiums benzyliques et d'halogénures d'aryle, catalysée au palladium.

Toujours en 2009, le groupe de Leadbeater a publié une méthode, catalysée au palladium, permettant la synthèse de biarylméthanés sous microonde, *via* une réaction d' $\alpha$ -arylation de déoxybenzoïnes à partir de bromures d'aryles (Schéma 62).<sup>70</sup>



R<sub>1</sub> = Me, Cl, OMe      R<sub>2</sub> = Me, Ph, Cl, OMe, NH<sub>2</sub>, Br, CF<sub>3</sub>, F

**Schéma 62** : synthèse de biarylméthanés à partir de déoxybenzoïnes et de bromures d'aryle, par catalyse au palladium.

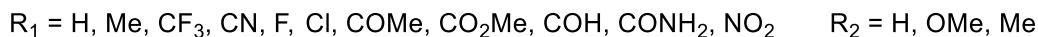
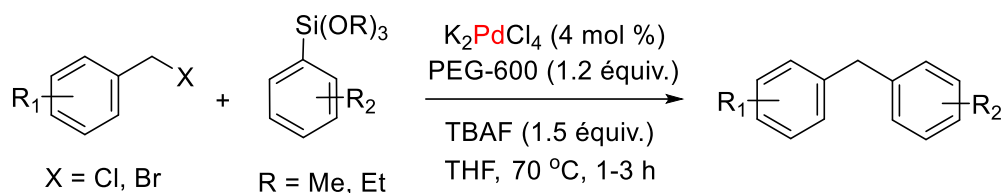
En 2010, Sarkar et al. ont utilisé des nanoparticules de palladium afin d'effectuer la synthèse de biarylméthanés par réaction de couplage croisé d'Hiyama entre des arylsilanes et des halogénures de benzyle (Schéma 63).<sup>71</sup>

<sup>69</sup> L. S. Chupak, J. P. Wolkowski, Y. A. Chantigny, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 1388.

<sup>70</sup> J. R. Schmink, N. E. Leadbeater, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 2575.

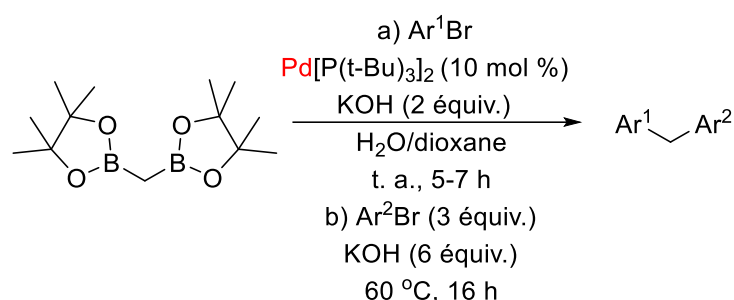
<sup>71</sup> D. Srimani, A. Bej, A. Sarkar, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 4296.





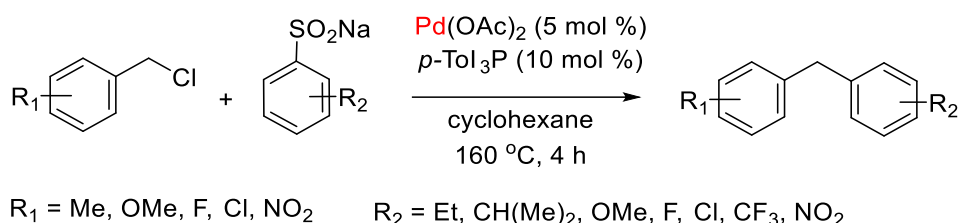
**Schéma 63** : synthèse de biarylméthanés à partir d'arylsilanes et d'halogénures de benzyle, catalysée au palladium.

En 2012, Shibata et al. ont décrit la synthèse de biarylméthanés symétriques et dissymétriques par réaction de couplage croisé de Suzuki-Miyaura entre des halogénures d'aryle et un composé de type diborylméthane stable à l'air (Schéma 64).<sup>72</sup>



**Schéma 64** : synthèse de biarylméthanés à partir d'un dérivé de type diborylméthane et de bromures d'aryle, par catalyse au palladium.

En 2013, Deng et al. ont décrit la synthèse de biarylméthanés par réaction de couplage croisé catalysée au palladium en présence de *p*-tolylphosphine, entre des chlorures de benzyle et des sulfonates de sodium aryliques.<sup>73</sup> Un mécanisme a été proposé (Schéma 65).

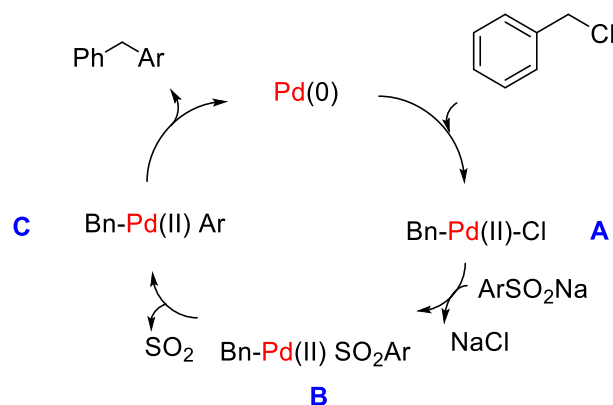


**Schéma 65** : synthèse de biarylméthanés à partir de chlorures de benzyle et de sulfonates de sodium, catalysée au palladium.

Après une addition oxydante du chlorure de benzyle sur le Pd(0) pour former l'intermédiaire **A**, l'arylsulfinate de sodium substitue le chlore et permet la génération de l'intermédiaire **B** qui conduit alors *via* une extrusion de SO<sub>2</sub> à l'intermédiaire **C**. Enfin le produit attendu est formé par élimination réductrice avec régénération de l'espèce catalytiquement active Pd(0) (Schéma 66).

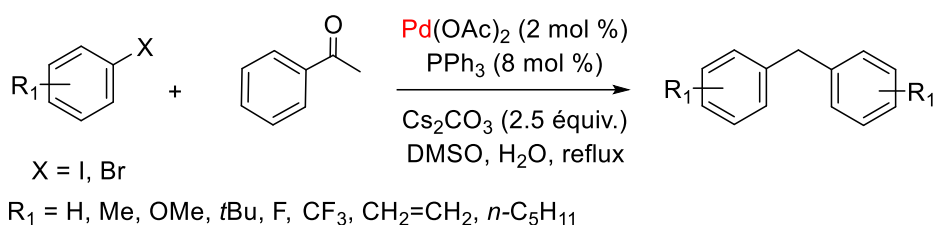
<sup>72</sup> K. Endo, T. Ishioka, T. Ohkubo, T. Shibata, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 7223.

<sup>73</sup> F. Zhao, G. Tan, F. Xiao, S. Zhang, G. J. Deng, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 1520.



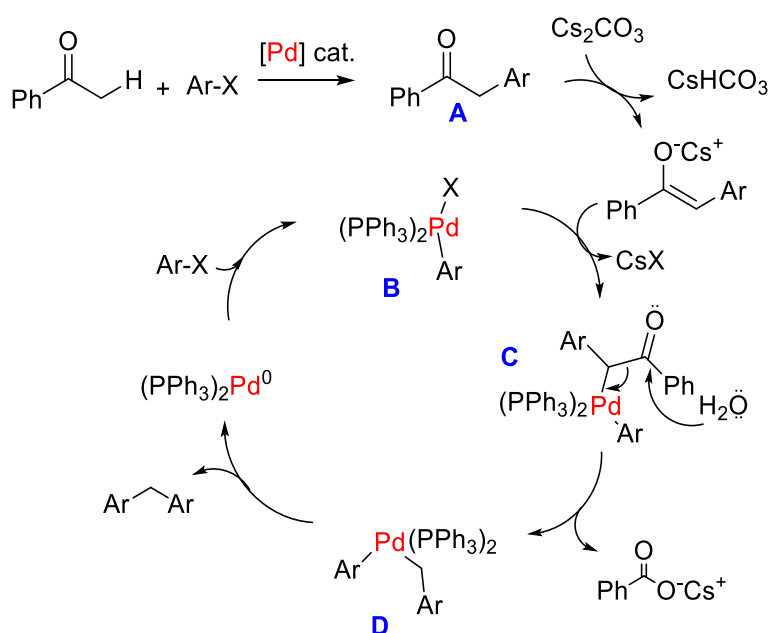
**Schéma 66** : mécanisme proposé pour la synthèse de biarylméthanés à partir de chlorures de benzyle et de sulfonates de sodium, par catalyse au palladium.

En 2013, Zhang et al. ont développé une méthode de synthèse de biarylméthanés symétriques par réaction de couplage séquentiel catalysée au palladium ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ ), à partir d'halogénures d'aryle et de l'acétophénone (Schéma 67).<sup>74</sup>



**Schéma 67** : synthèse de biarylméthanés à partir de l'acétophénone et d'halogénures d'aryle, catalysée au palladium.

Un mécanisme impliquant deux cycles catalytiques a été proposé (Schéma 68) :



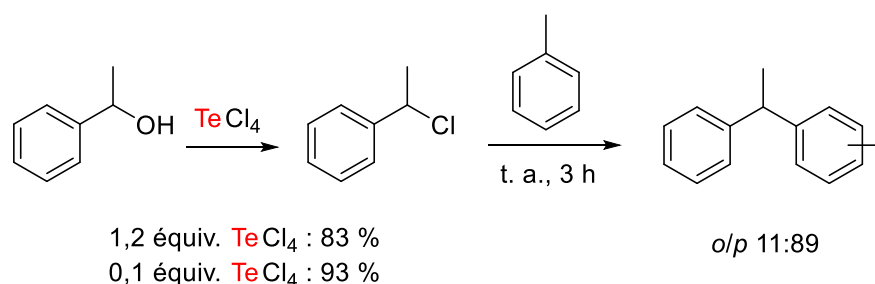
**Schéma 68** : mécanisme proposé pour la synthèse de biarylméthanés à partir de l'acétophénone et d'halogénures d'aryle, catalysée au palladium.

<sup>74</sup> X. Wang, L. H. Liu, J. H. Shi, J. Peng, H.Y. Tu, A. D. Zhang, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 6870.

Les auteurs ont proposé un premier cycle catalytique (non représenté ici, décrivant l' $\alpha$ -arylation d'acétophénone) pour obtenir les diaryléthanones **A**.<sup>75,76</sup> Ces dernières s'énolisent et substituent un halogénure sur le complexe de Pd(II) (**B**) pour former l'intermédiaire **C**. L'eau présente dans le milieu attaque ensuite la fonction carbonyle de **C** permettant ainsi à la formation de **D**. Finalement, ce dernier subit une élimination réductrice pour former le composé diarylméthane attendu et régénérer l'espèce catalytiquement active Pd(0).

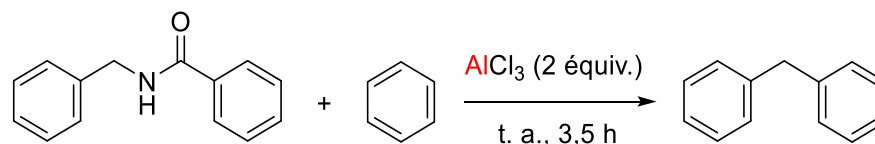
## II.2. Synthèse de biarylméthanés réalisée en présence d'autres types de métaux ou sans métal.

En 1986, Uemura et al. ont décrit la synthèse du *o/p*-(phényléthyl)toluène par réaction de benzyltion de Friedel-Crafts à partir du chlorure de benzyle (généralisé *in situ* à partir d'alcool benzylique) et du toluène, en présence d'une quantité catalytique de tétrachlorure de tellure TeCl<sub>4</sub>. Un mélange de régioisomères a été obtenu et la réaction n'a pas été généralisée à d'autres substrats (Schéma 69).<sup>77</sup>



**Schéma 69** : synthèse du *o/p*-(phényléthyl)toluène à partir du chlorure de benzyle généralisé *in situ* en présence d'alcool benzylique et du toluène.

En 1994, Ryu et al. ont décrit une synthèse du diphenylméthane par réaction d'alkylation de Friedel-Crafts à partir du benzène et du *N*-benzylbenzamide, en présence d'une quantité stœchiométrique d'AlCl<sub>3</sub> comme un acide de Lewis (Schéma 70).<sup>78</sup>



**Schéma 70** : synthèse du diphenylméthane réalisée en présence d'AlCl<sub>3</sub>.

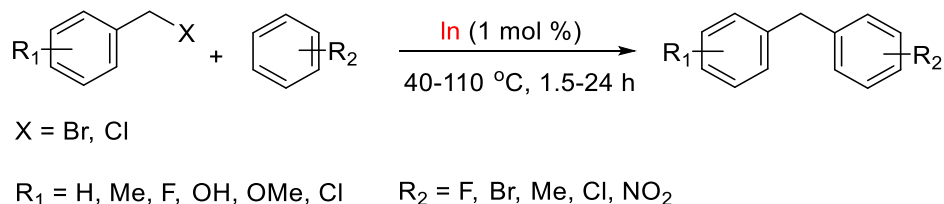
<sup>75</sup> a) B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 12382. b) D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 5816. c) L. Q. Xue, Z.Y. Lin, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 1692. d) C. S. Cao, L. L. Wang, Z. Y. Cai, L. Q. Zahng, J. Guo, G. S. Pang, Y. H. Shi, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 1570.

<sup>76</sup> C. C. C. Johansson, T. J. Colacot, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *122*, 686; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 676.

<sup>77</sup> T. Yamauchi, K. Hattoi, S. Mizutaki, K. Tamaki, S. Uemura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1986**, *59*, 3617.

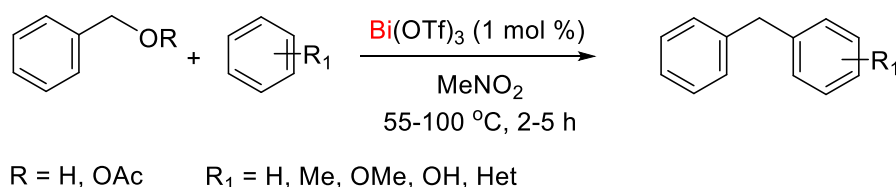
<sup>78</sup> K. H. Chung, H. N. Kim, B. K. Ryu, *Tett. Lett.*, **1994**, *35*, 2913

En 2000, Chung et al. ont présenté une méthode de synthèse de biarylméthanés par réaction de Friedel-Crafts permettant la benzylation d'arènes en présence de poudre d'indium, à partir d'halogénures de benzyloxy.<sup>79</sup> La poudre d'indium peut être régénérée après filtration et réutilisée sans perte de réactivité (Schéma 71).



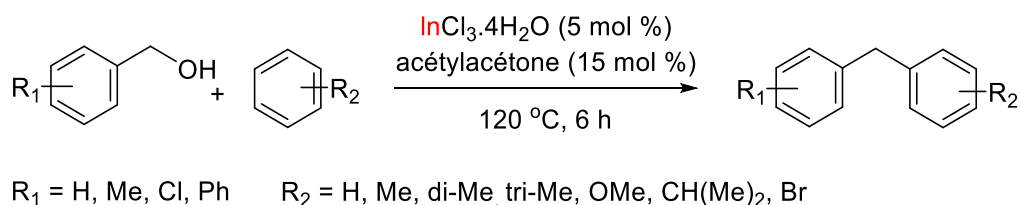
**Schéma 71** : synthèse de biarylméthanés réalisée en présence de poudre d'indium.

En 2006, Rueping et al. ont développé une méthode de synthèse de biarylméthanés par réaction de benzylation de type Friedel-Crafts, catalysée au triflate de bismuth(III) (Bi(OTf)<sub>3</sub>) (Schéma 72).<sup>80</sup>



**Schéma 72** : synthèse de biarylméthanés en présence de bismuth(III).

En 2007, Hua et al. ont publié une méthode de synthèse de biarylméthanés catalysée par l'indium InCl<sub>3</sub>.4H<sub>2</sub>O, à partir d'arènes et d'alcools benzyliques, en présence d'acétylacétone (Schéma 73).<sup>81</sup>



**Schéma 73** : synthèse de biarylméthanés réalisée en présence d'indium(III).

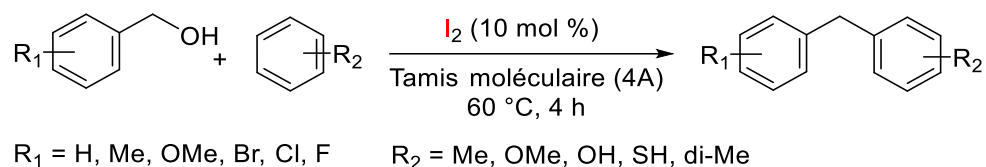
En 2008, Wang et al. ont présenté une méthode régiosélective de synthèse de biarylméthanés à partir d'arènes et d'alcools benzyliques en présence d'une quantité catalytique de I<sub>2</sub> et de tamis moléculaires 4 Å (Schéma 74).<sup>82</sup>

<sup>79</sup> G. Keum, H. J. Lim, S. B. Kang, Y. Kim, B. Y. Chung, *Bull. Korean. Chem. Soc.*, **2000**, 21, 809.

<sup>80</sup> M. Rueping, B. J. Nachtsheim, W. Ieawsuwan, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 1033.

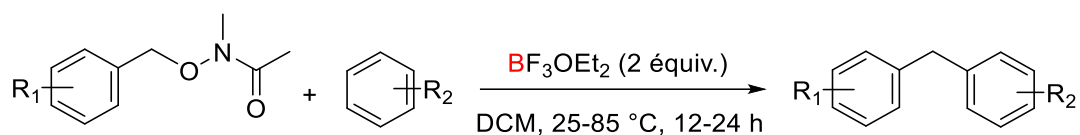
<sup>81</sup> H. B. Sun, B. Li, S. Chen, J. Li, R. Hua, *Tetrahedron.*, **2007**, 63, 10185.

<sup>82</sup> G. Sun, Z. Wang, *Tett. Lett.*, **2008**, 49, 4929.



**Schéma 74** : synthèse de biarylméthanés réalisée en présence de I<sub>2</sub>.

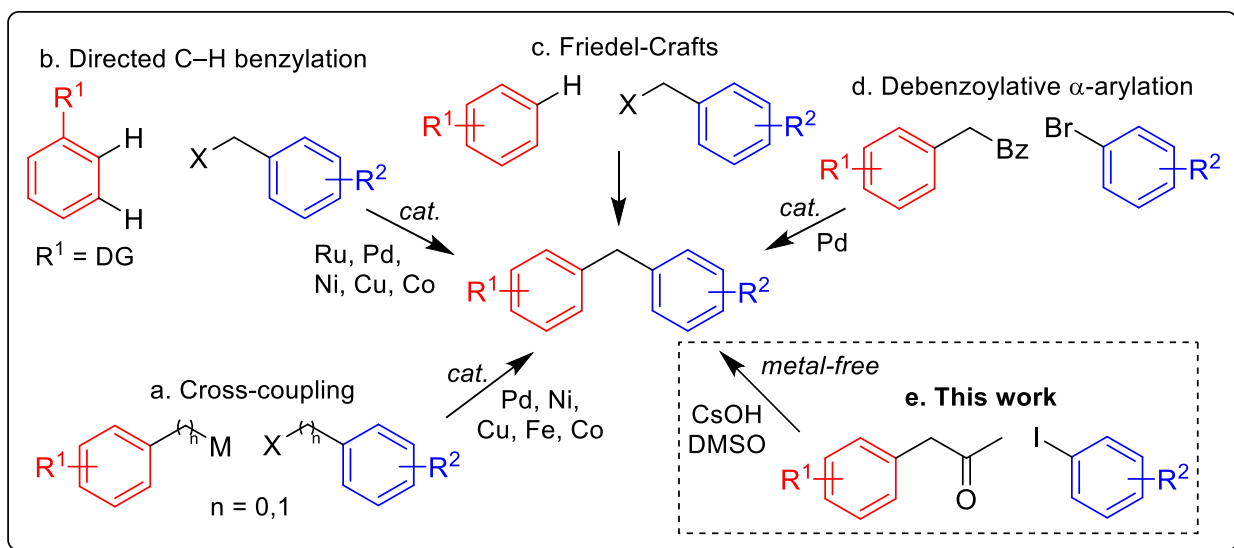
En 2011, Bode a développé une méthode de synthèse de biarylméthanés par une réaction de benzylation de Friedel-Crafts, impliquant des hydroxamates benzyliques et des arènes activés et non activés en présence d'une quantité stoechiométrique de BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> comme acide de Lewis (Schéma 75).<sup>83</sup>



**Schéma 75** : synthèse de biarylméthanés réalisée en présence de BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>

### II.3. Conclusion.

L'examen précédent des méthodes de synthèse de biarylméthanés a montré que celles-ci font principalement appel à des complexes de métaux de transition comme catalyseurs (voir schéma résumé ci-dessous).



Nous proposons dans ce chapitre une nouvelle méthode de synthèse de biarylméthanés variés, à partir d'aryles iodés et de cétones benzyliques à l'aide d'un système ne faisant pas appel à l'utilisation de métaux de transition. Le mécanisme réactionnel a également été étudié en se basant notamment sur les calculs DFT.

<sup>83</sup> G. Schafer, J. W. Bode, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 10913.

### III. Synthèse de biarylméthanés à partir d'iodures d'aryle et de cétones benzyliques, en présence de DMSO et d'hydroxyde de césium (CsOH).

La formation des liaisons  $C_{Ar}-C$ ,  $C_{Ar}-N$ ,  $C_{Ar}-O$  et  $C_{Ar}-P$  à partir des dérivés halogénés aromatiques est l'un des principaux sujets étudiés dans notre laboratoire. Ces réactions sont réalisées par catalyse au cuivre, au fer, au manganèse ou en absence de métal de transition. Dans ce contexte général, nous nous sommes intéressés à la formation de liaisons C-C à partir d'halogénures d'aryle et de cétones benzyliques, dans le but d'obtenir la formation de biarylméthanés symétriques ou dissymétriques.

#### III.1. Essais préliminaires et optimisation de conditions réactionnelles.

Nous avons commencé notre investigation en testant le même système catalytique au cuivre que celui publié en 2012 par notre équipe, et permettant l' $\alpha$ -arylation directe de cétones énolisables non activées (dérivés de la déoxybenzoïne) en présence d'iodures d'aryle (Schéma 76).<sup>84</sup>

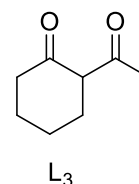
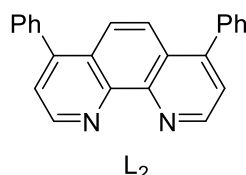
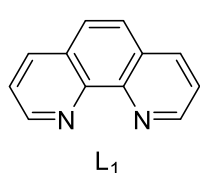
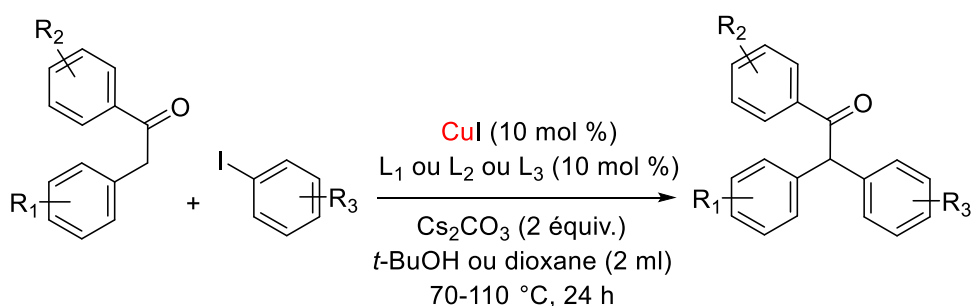


Schéma 76 : arylation de déoxybenzoïnes par catalyse au cuivre.

Pour les essais préliminaires, l'iodobenzène (2 mmol) et la phénylacétone (1 mmol) ont été choisis comme substrats modèles, en présence de 10 mol % de CuI et 10 mol % de ligand ( $L_1$ ,  $L_2$  ou  $L_3$ ), ainsi que deux équivalents de carbonate de césium, dans 2 ml de dioxane à 90 °C pendant 20 heures (Schéma 77).

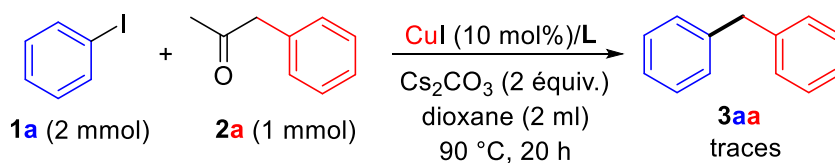
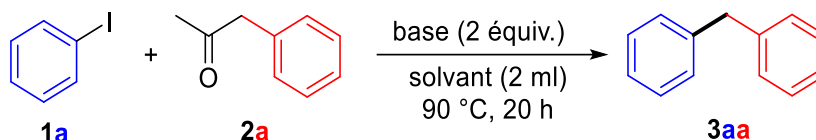


Schéma 77 : réaction d' $\alpha$ -arylation de la phénylacétone à partir d'iodobenzène.

<sup>84</sup> G. Danoun, A. Tlili, F. Monnier, M. Taillefer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 12815.

En fin de ces réactions en présence de différents ligands ( $L_1$ ,  $L_2$  ou  $L_3$ ), les analyses GC-MS et RMN ont montré que le produit d' $\alpha$ -arylation de la phénylacétone n'était pas formé dans ces cas, mais qu'il y avait apparition de traces de biphénylméthane avec un rendement de 5 %. Nous avons alors relancé la réaction en absence du cuivre et de ligand, ce qui a conduit à l'obtention d'un rendement similaire en biphénylméthane. Nous avons ensuite lancé des tests en modifiant les conditions réactionnelles: base, solvant, température et temps de réaction (Tableau 6).

**Tableau 6** : Synthèse du biphénylméthane à partir de l'iodobenzène et de la phénylacétone.<sup>a</sup>



Entrée	Solvant	Base	3aa Rdt (%) <sup>b</sup>
1	Dioxane	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<2
2	NMP	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<1
3	DMF	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<1
4	DMSO	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	7
5	DMSO	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<1
6	DMSO	KOtBu	23
7	DMSO	NaOtBu	41
8	DMSO	NaOH	42
9	DMSO	KOH	51
10	DMSO	CsOH	55
11	DMF	CsOH	<1
12	Dioxane	CsOH	5
13	NMP	CsOH	14

<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : iodobenzène (2 mmol), phénylacétone (1 mmol) et la base (2 mmol) à 90 °C pendant 20 h. <sup>b</sup> Rendement <sup>1</sup>H RMN calculé avec l'étalon standard 1,3,5-triméthoxybenzène.

Nous avons tout d'abord échangé le solvant dioxane par la NMP, le DMF et le DMSO, tout en conservant la base Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (Tableau 6, entrées 2-4). Seul le DMSO ayant permis d'obtenir, bien qu'avec un faible rendement (7 %, Tableau 6, entrée 4), le biphénylméthane attendu. Nous avons

poursuivi nos essais avec ce solvant, en testant d'autres bases. Si l'utilisation de  $K_2CO_3$  n'a pas amélioré le rendement (Tableau 6, entrée 5), cela n'a pas été le cas avec  $KOtBu$  et  $NaOtBu$  puisqu'avec ces bases une amélioration du rendement a été observée (23 % et 41 %, Tableau 6, entrées 6 et 7). Après ces résultats encourageants, nous avons testé d'autres bases telles que  $NaOH$ ,  $KOH$  et  $CsOH$ , et obtenu des rendements moyens à corrects en biphénylméthane (respectivement de 42 %, 51 % et 55 %, Tableau 6, entrées 8-10). L'hydroxyde de césium ayant donné le meilleur résultat nous avons testé l'efficacité de cette base dans le DMF, le dioxane et la NMP, et n'avons obtenu que de faibles rendements dans ces solvants (1 %, 5 % et 14 %, Tableau 6, entrées 11-13). Nous avons ensuite testé l'influence de la quantité de  $CsOH$  sur les performances de la réaction (Tableau 7).

**Tableau 7** : influence de la quantité de  $CsOH$  sur les performances de la réaction.<sup>a</sup>

Entrée	$CsOH$ (nb d'équiv.)	<b>3a</b> Rdt (%) <sup>b</sup>
1	1	39
2	2	55
3	3	70/88 <sup>c</sup>
4	4	86 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : iodobenzène (2 mmol), phenylacétone (1 mmol) et  $CsOH$  (x mmol) à 90 °C pendant 20 h dans le DMSO (2 ml). <sup>b</sup> Rendement <sup>1</sup>H RMN calculé avec le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon standard. <sup>c</sup> réaction réalisée à 110 °C.

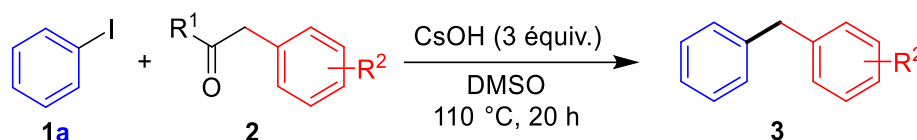
La diminution de la quantité de base ( $CsOH$ ) à 1 équivalent s'est traduite par une baisse de rendement en biphénylméthane à 39 % (Tableau 7, entrée 1). Par contre, en présence de 3 équivalents de  $CsOH$ , une augmentation du rendement à 70 % a été observée (Tableau 7, entrée 3). En répétant ces conditions mais en chauffant cette fois à 110 °C au lieu de 90 °C, un rendement de 88 % a été obtenu en biphénylméthane (Tableau 7, entrée 3<sup>c</sup>). Le rajout d'un quatrième équivalent de base  $CsOH$  n'a apporté aucune amélioration (Tableau 7, entrée 4).

### III.2. Champ d'application de la méthode.

Nous avons ensuite étudié le champ d'application de notre méthode en utilisant les conditions optimisées (Tableau 7, entrée 3<sup>c</sup>), soit 3 équivalents de  $CsOH$  dans le DMSO. La base  $CsOH$  est ajoutée sous atmosphère d'argon au milieu réactionnel contenant l'iodobenzène et les cétones benzyliques dans le DMSO. Le mélange est alors laissé sous agitation pendant 20 heures à 110 °C. Ce système a été appliqué à des substrats variés possédant des groupements électrodonneurs (EDG) et électroattracteurs (EWG) sur le cycle aromatique (Tableau 8).



**Tableau 8** : synthèse de biarylméthanés à partir d'iodobenzène et de composés carbonylés.<sup>a</sup>



Entrée	$\text{ArCH}_2\text{COR}^1$	Produit	N°	Rdt (%) <sup>b</sup>
1			<b>3aa</b>	88
2			<b>3aa</b>	<5
3			<b>3aa</b>	87
4			<b>3aa</b>	89
5			<b>3ab</b>	66
6			<b>3ac</b>	75

<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : iodobenzène (2 mmol), dérivé carbonylé (1 mmol), CsOH (3 mmol) à 110 °C pendant 20 h. <sup>b</sup> Rendement <sup>1</sup>H RMN calculé en présence du 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon standard.

Après avoir réalisé la synthèse du biphenylméthane **3aa** à partir de l'iodobenzène et de la phénylacétone avec un excellent rendement de 88 % (Tableau 8, entrée 1), nous avons d'abord évalué divers composés carbonylés (Tableau 8). Bien que la réaction avec le phénylacétaldéhyde fournisse le diphenylméthane **3aa** avec un rendement inférieur à 5 % (Tableau 8, entrée 2), l'utilisation d'acétophénone permet la formation du produit souhaité **3aa** avec un rendement de 87 % (Tableau 8, entrée 3). Des benzylarylcétones ont ensuite été évaluées. Le produit souhaité **3aa** a été formé avec un excellent rendement de 89 % à partir de la 2-phénylacétophénone (Tableau 8, entrée 4), et les benzylarylcétones substituées par des groupes donneurs d'électrons (Me et OMe) ont également permis l'obtention des biarylméthanés dissymétriques **3ab** et **3ac** avec de bons rendements (Tableau 8, entrées 5 et 6).

**Tableau 9** : synthèse de biarylméthanés à partir d'iodobenzène et de dérivés de la phénylacétone.<sup>a</sup>

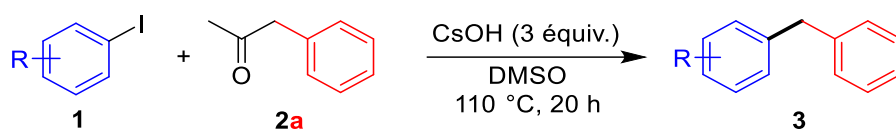
$\text{C}_6\text{H}_5\text{I} + \text{ArCH}_2\text{COMe} \xrightarrow[\text{DMSO, 110 } ^\circ\text{C, 20 h}]{\text{CsOH (3 \text{ \text{equiv.})}}$

Entrée	$\text{ArCH}_2\text{COMe}$	Produit	N <sup>o</sup>	Rdt (%) <sup>b</sup>
1			<b>3aa</b>	86
2			<b>3ab</b>	81
3			<b>3ad</b>	79
4			<b>3ac</b>	87
5			<b>3ae</b>	78
6			<b>3af</b>	72

<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : iodobenzène (2 mmol), dérivé d'arylacétone (1 mmol), CsOH (3 mmol) à 110 °C pendant 20 h. <sup>b</sup> Rendement isolé.

La portée de la réaction avec différents dérivés de la phénylacétone a ensuite été évaluée (Tableau 9). En présence de l'iodobenzène, la réaction fournit les biarylméthanés désirés avec de très bons rendements. Cela est vrai lorsque le noyau aryle de la phénylacétone est substitué par des groupements électrodonneurs (R = Me, Et, OMe). On obtient alors les biarylméthanés **3ab**, **3ad** et **3ac** avec des rendements respectivement de 81 %, 79 % et 87 % (Tableau 9, entrées 2-4). Cela se vérifie également en présence d'un groupement électroattracteur tel que le fluor permettant la formation du biarylméthane **3ae** avec un rendement de 78 % (Tableau 9, entrée 5). Avec le groupe CF<sub>3</sub> électroattracteur en position *mé*ta, un bon rendement de 72 % a également été obtenu en biarylméthane **3af** (les exemples précédents du tableau correspondaient à des substituants en position *para*) (Tableau 9, entrée 6).

**Tableau 10** : synthèse de biarylméthanés à partir d'iodures d'aryle et de la phénylacétone.<sup>a</sup>



Entrée	ArI	Produit	N°	Rdt (%) <sup>b</sup>	Sélectivité
1			<b>3aa</b>	86	
2			<b>3ba</b>	77	7/1/1 m/o/p
3			<b>3ca</b>	55	1/1.1 o/m
4			<b>3da</b>	68	~1/1 p/m
5			<b>3ea</b>	78	>99/1
6			<b>3fa</b>	51, 74 <sup>c</sup>	4.2/1 o/m
7			<b>3ga</b>	65	>99/1
8			<b>3ha</b>	72	>99/1
9			<b>3ia</b>	50	>99/1

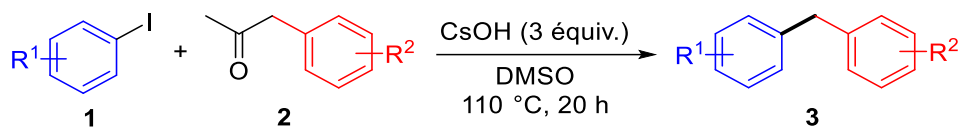
<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : iodoaryle (2 mmol), phénylacétone (1 mmol), CsOH (3 mmol) à 110 °C pendant 20 h.

<sup>b</sup> Rendement isolé du produit. <sup>c</sup> Réaction réalisée à 90 °C.

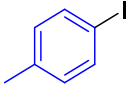
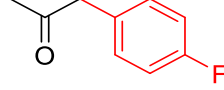
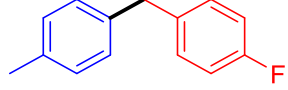
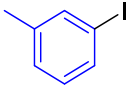
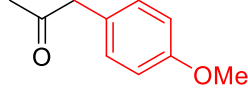
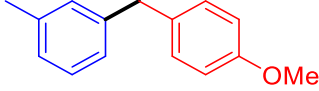
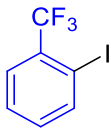
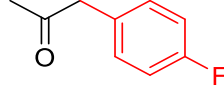
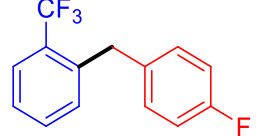
Nous avons ensuite appliqué nos conditions à divers iodures aromatiques (Tableau 10). Lorsque l'électrophile est substitué par un groupement électrodonneur tel que le méthyle en positions *ortho*, *mé*ta ou *para*, les biarylméthanés souhaités **3ba**, **3ca** et **3da** sont obtenus avec de bons rendements (jusqu'à 78 %) sous forme de mélanges de deux ou trois régioisomères (Tableau 10, entrées 2-4). Dans le cas du 3-iodotoluène, la *mé*ta-biarylméthane **3ba** a été principalement formé. À partir du 3-iodoanisole, la réaction est sélective, et le produit *mé*ta-biarylméthane correspondant **3ea** est obtenu exclusivement avec un rendement isolé de 78 % (Tableau 10, entrée 5). En présence d'un groupement substituant méthoxy en position *ortho*, le produit majoritaire formé est l'*ortho*-biarylméthane correspondant **3fa** (rendement de 51 %). Dans ce cas lorsque nous avons relancé la réaction à 90 °C, nous avons réussi à augmenter le rendement à 74 % (Tableau 10, entrée 6). Nous avons également observé la formation régiosélective du biarylméthane **3ga** à partir de 1-fluoro-4-iodobenzène, avec un rendement de 65 % (Tableau 10, entrée 7). Nous avons aussi obtenu une très bonne sélectivité dans le cas du 3-trifluorométhyl iodobenzène et du 2-trifluorométhyl iodobenzène, permettant ainsi la synthèse de *mé*ta et *ortho* biarylméthanés **3ha** et **3ia** avec des rendements isolés de 72 % et 50 % (Tableau 10, entrées 8 et 9). Il convient de noter que, à partir du 4-iodobenzonitrile, la réaction fournit presque quantitativement le biphenylméthane **3aa**.

Nous avons ensuite étudié la possibilité d'obtenir des biarylméthanés substitués sur les deux cycles aromatiques en partant d'aryles iodés et d'arylacétones variés (Tableau 11).

**Tableau 11** : synthèse de biarylméthanés à partir d'iodure d'aryle et de dérivés de la phénylacétone.<sup>a</sup>



Entrée	ArI	ArCH <sub>2</sub> COMe	Produit	N°	Rdt (%) <sup>b</sup>	Sélectivité
1				<b>3ic</b>	77	>99/1
2				<b>3gc</b>	63	7/1 p/m
3				<b>3be</b>	99	> 99/1

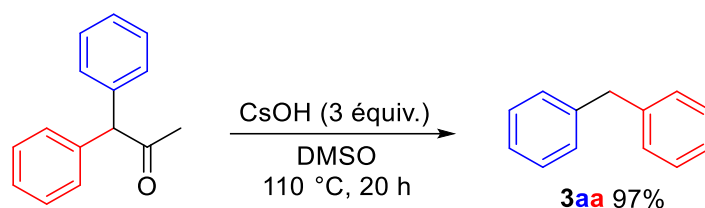
4				<b>3de</b>	66	>99/1
5				<b>3bc</b>	69	12/1 m/o
6				<b>3ie</b>	50	>99/1

<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : iodoaryle (2 mmol), dérivé d'arylacétone (1 mmol), CsOH (3 mmol) à 110 °C pendant 20 h. <sup>b</sup> Rendement isolé.

Nous avons aussi réussi à synthétiser des biarylméthanés dissymétriques portant des groupements électroattracteurs et des groupements électrodonneurs sur les deux cycles aromatiques des biarylméthanés. Dans le cas du 2-trifluorométhylidobenzène et du 4-fluoriodobenzène avec le 4-méthoxyphénylacétone, nous avons observé la formation des produits biarylméthanés **3ic** et **3gc** avec des bons rendements (respectivement 77 % et 63 %), et une sélectivité élevée ( $p/m >99/1$  et  $7/1$ ) (Tableau 11, entrées 1 et 2). Nous avons aussi obtenu dans les cas du 3-méthylidobenzène, du 4-méthylidobenzène et du 2-trifluorométhylidobenzène, en présence de la 4-fluorophénylacétone, les biarylméthanés **3be**, **3de** et **3ie** avec une sélectivité élevée de  $>99/1$  et des rendements respectivement de 99 %, 66 % et 50 % (Tableau 11, entrées 3, 4 et 6). Dans le cas du 3-méthylidobenzène mis en réaction avec la 4-méthoxyphénylacétone, nous avons également observé la formation du biarylméthane **3bc** avec une sélectivité de  $12/1$  en  $m/o$  et un rendement de 69 % (Tableau 11, entrée 5). La sélectivité observée pour les molécules décrites dans les tableaux 10 et 11 est difficile à prédire, comme cela est illustré par exemple dans la synthèse de biarylméthanés **3da** et **3de** pour laquelle la simple présence d'un substituant fluor sur la cétone benzylique modifie le rapport  $p/m$  de  $1/1$  à  $99/1$  (Tableau 10, entrée 4 et Tableau 11, entrée 4).

#### IV. Etude mécanistique préliminaire.

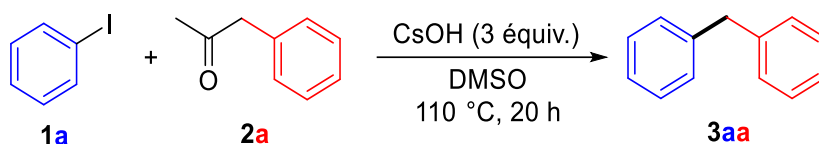
Afin de mieux comprendre le mécanisme de cette réaction, nous avons tout d'abord étudié la réactivité de la 1,1-diphénylpropan-2-one en présence du couple CsOH/DMSO à 110 °C, soit dans nos conditions réactionnelles standard, et observé la formation du diphénylméthane avec un rendement presque quantitatif (Schéma 78). Cela montre que la 1,1-diphénylpropan-2-one peut être un intermédiaire de cette réaction, et qu'avec une désacétylation conduit au biarylméthane.



**Schéma 78** : synthèse du biphenylméthane **3aa** à partir du 1,1-diphénylpropane-2-one.

L'effet des piègeurs de radicaux sur le déroulement de la réaction a ensuite été évalué (Tableau 12). Lorsque le TEMPO et le Galvinoxyl ont été utilisés, la formation de diphenylméthane a été totalement inhibée. La présence d'un adduit avec le TEMPO a pu être confirmé par spectrométrie de masse, mais les efforts visant à isoler la molécule correspondante ont malheureusement échoué.

**Tableau 12** : Synthèse du biphenylméthane à partir de l'iodobenzène et de la phénylacétone, en présence de piègeurs de radicaux.<sup>a</sup>



Entrée	Additif	<b>3aa</b> Rdt (%) <sup>b</sup>
1	-	88
2	Tempo	<1
3	Galvinoxyl	<1

<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : iodobenzène (2 mmol), phénylacétone (1 mmol), CsOH (3 mmol) à 110 °C pendant 20 h. <sup>b</sup> Rendement <sup>1</sup>H RMN calculé avec le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon standard.

Comme nous l'avons observé ci-dessus, nous avons obtenu par cette méthode de synthèse de biarylméthanés soit un seul régioisomère, soit un mélange d'isomères. Il semble donc que deux voies soient plausibles : une passant par un mécanisme aryne (Eq. (1), Schéma 79) et une de type  $S_{RN}1$  (Eq. (2), Schéma 79). Dans les cas où on observe les biarylméthanés avec un seul régioisomère, la voie de  $S_{RN}1$  ipso-sélective devrait être la seule à l'œuvre, tandis qu'un mélange de régioisomères avec un rapport égal pourrait résulter de la formation d'un intermédiaire aryne. Tous les autres cas pourraient résulter d'une compétition entre les deux mécanismes, des facteurs électroniques déterminant le résultat de la sélectivité.

Pour confirmer ces propositions, nous avons ensuite fait appel à des calculs DFT. Nous avons remarqué que, quel que soit le groupement porté par l'iodoarène (électroattracteur ou électrodonneur; voir la partie expérimentale), la forme radicalaire obtenue par élimination de l'iode est toujours favorisée de  $\approx 9$ -13 kcal mol<sup>-1</sup> par rapport à la forme de benzyne. Ainsi, compte tenu de l'écart énergétique entre les deux formes, d'un point de vue thermodynamique, les deux

approches ne peuvent être exclues. Naturellement, les aspects cinétiques de ces réactions doivent être pris en compte afin d'affiner la compréhension globale des résultats.

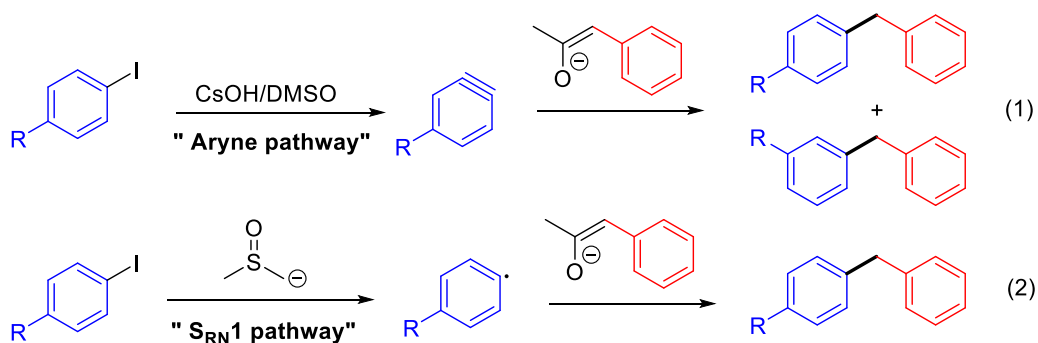
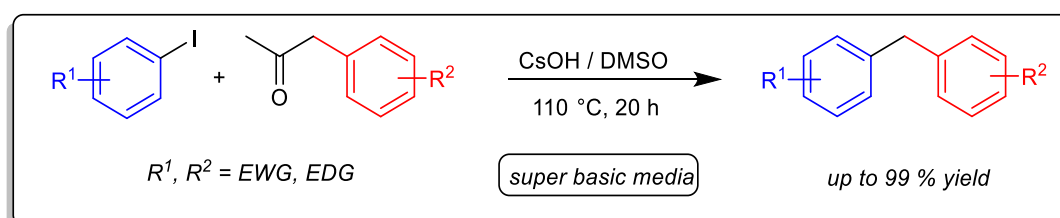


Schéma 79 : mécanismes plausibles de la réaction de synthèse des biarylméthanés.

## V. Conclusion.

En conclusion, nous avons développé une nouvelle méthode de synthèse de biarylméthanés à partir d'iodures d'aryle et de cétones benzyliques, opérant en milieu superbasique (CsOH/DMSO) et ne faisant pas appel à des catalyseurs basés sur des métaux de transition. Les produits souhaités sont généralement formés avec de bons rendements et une sélectivité élevée. Des études mécanistiques préliminaires suggèrent l'intervention de radicaux aryles dans le cours du processus réactionnel. Des études mécanistiques supplémentaires ainsi que l'extension du champ d'application de la méthode sont en cours au laboratoire et seront rapportés ultérieurement.



## **Chapitre 3 :**

**Synthèse de biaryles symétriques catalysée au manganèse et de biaryles dissymétriques co-catalysée au fer et au cuivre, à partir d'aryllithiens.**

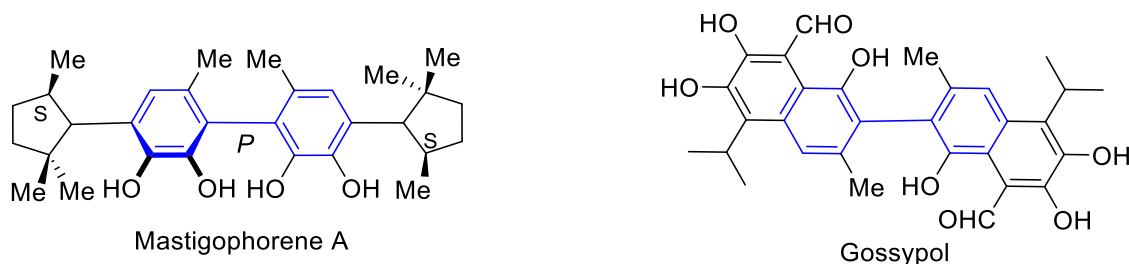


## I. Introduction.

Dans ce troisième chapitre, nous décrivons tout d'abord l'état de l'art sur la synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques. Nous présenterons ensuite un nouveau système de synthèse de biaryles symétriques catalysée au manganèse, et de biaryles dissymétriques co-catalysée au fer et au cuivre.

## II. Intérêts et applications des biaryles.

Les biaryles symétriques et dissymétriques, possèdent de nombreuses applications dans plusieurs domaines.<sup>85</sup> Ces motifs sont présents dans les produits naturels ainsi que dans des cibles agrochimiques et pharmaceutiques. Parmi les molécules possédant le motif biaryle symétrique, on peut citer à titre d'exemple trouver le *Mastigophorene A* isolé à partir de la plante *Mastigophora diclados* qui appartient à la famille des sesquiterpènes et qui possède une activité neurotrophique,<sup>86</sup> ou le *Gossypol*, un pigment jaune de la famille des polyphénols, qui a une activité antinéoplasique<sup>87</sup> (Figure 7).

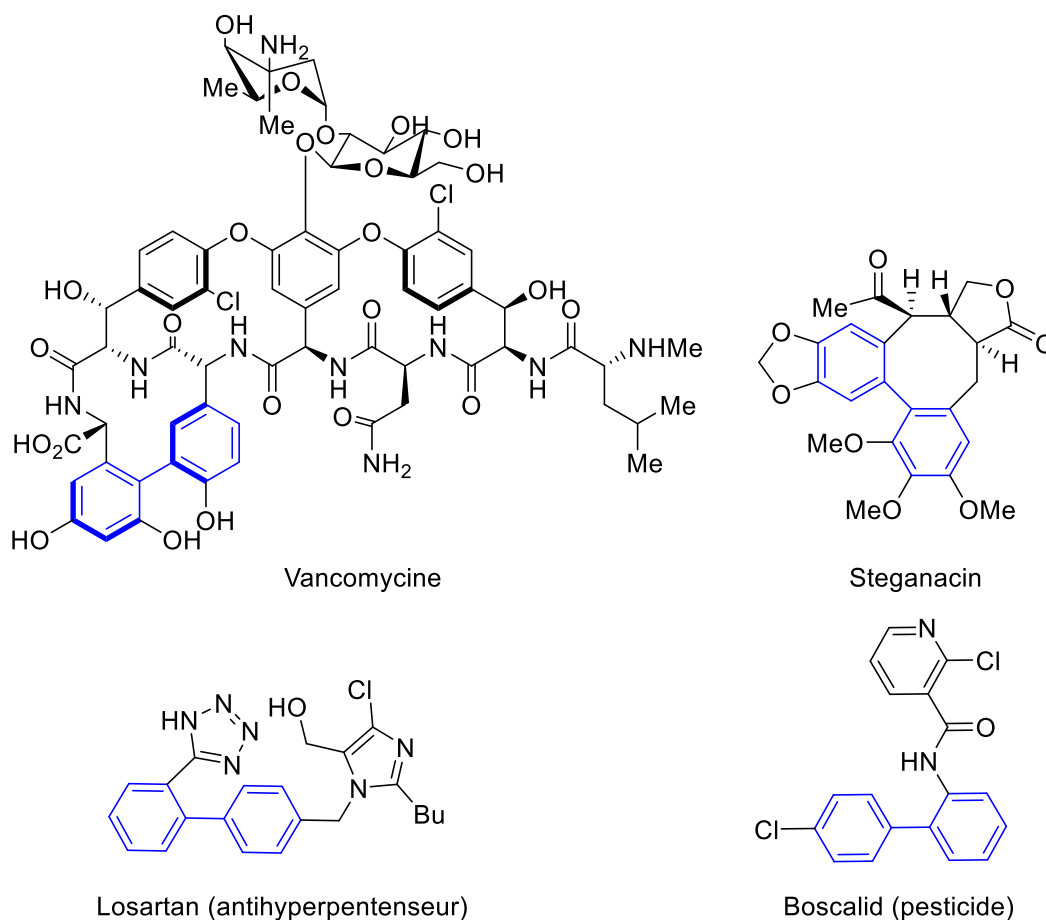


**Figure 7** : exemples de molécules possédant le motif biaryle symétrique.

D'autres molécules cette fois possédant le motif biaryle dissymétrique peuvent être citées, telles que la *Vancomycine* qui est un antibiotique de la famille des glycopeptides,<sup>88</sup> ou la *Steganacin* qui est une molécule de la famille des lignanes pouvant être utilisée comme antileucémique.<sup>89</sup> On

- <sup>85</sup> a) I. Capanec (Ed.) in *Synthesis of Biaryls*; Elsevier Ltd., Oxford, **2004**; b) J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359; c) L. Ackermann, R. Vicente, A. R. Kapdi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792; d) G. P. McGlacken, L. M. Bateman, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2447; e) C. Liu, H. Zhang, W. Shi, A. Lei, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1780; f) T. L. Chan, Y. Wu, P. Y. Choy, F. Y. Kwong, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 15802; g) I. Hussain, T. Singh, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1661; h) C. Liu, J. Yuan, M. Gao, S. Tang, W. Li, R. Shi, A. Lei, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 12138; i) J.-A. García-López, M. F. Greaney, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 6766; j) Y. Yang, J. Lan, J. You, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8787.
- <sup>86</sup> a) Y. Fukuyama, Y. Asakawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1991**, 2737; b) A. P. Degnan, A. I. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2762.
- <sup>87</sup> a) A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932; b) M. C. Venuti, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3124.
- <sup>88</sup> K. C. Nicolaou, H. Li, C. N. C. Boddy, J. M. Ramanjulu, T. -Y. Yue, S. Natarajan, X.-J. Chu, S. Bräse, F. Rübsam, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2584.
- <sup>89</sup> S. M. Kupchan, R. W. Britton, M. F. Ziegler, C. J. Gilmore, R. J. Restivo, R. F. Bryan, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1335.

trouve également d'autres produits commercialisés tels que le *Boscalid*<sup>90</sup> utilisé comme pesticide et le *Losartan*<sup>91</sup> qui possède une activité antihypertenseur (Figure 8).



**Figure 8** : exemples de molécules possédant le motif biaryle dissymétrique.

Il existe également des ligands efficaces utilisés en synthèse asymétrique<sup>92</sup> possédant une chiralité axiale tels que le BINAP<sup>93</sup> et le binaphthol<sup>94</sup> (Figure 9), appartenant à la famille des biaryles.

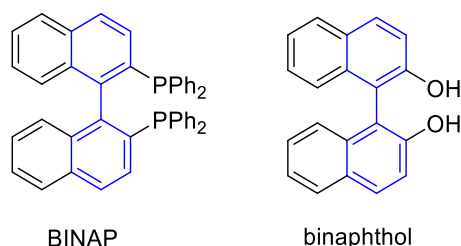
<sup>90</sup> a) K.-H. Kuck, U. Gisi, in *Modern Crop Protection Compounds*, Vol. 2, (Eds.: W. Krämer, U. Schrimmer), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, pp 415–432; b) F. Earley, in *Modern Crop Protection Compounds*, Vol. 2, (Eds.: W. Krämer, U. Schrimmer), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, pp 433–538; c) S. Engel, T. Oberding, (BASF AG, Ludwigshafen), WO Patent 2006/092429, **2006**.

<sup>91</sup> P. Deprez, J. Guillaume, R. Becker, A. Corbier, S. Didierlaurent, M. Fortin, D. Frechet, G. Hamon, B. Heckmann, H. Heitsch, H. W. Kleemann, J. P. Vevert, J. C. Vincent, A. Wagner, J. D. Zhang, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2357.

<sup>92</sup> a) G. Bringmann, R. Walter, R. Weirich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 977; b) G. Bringmann, A. J. P. Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384.

<sup>93</sup> A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932.

<sup>94</sup> R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6709.



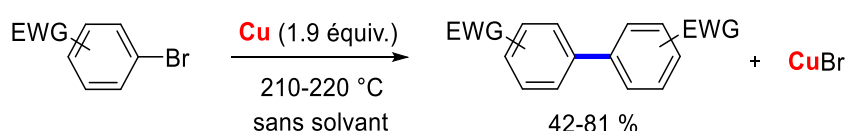
**Figure 9** : ligands avec chiralité axiale possédant le motif biaryle.

### III. Bibliographie : principales voies d'accès aux biaryles.

La synthèse des biaryles symétriques ou/et dissymétriques peut être réalisée par des réactions de couplage, de plusieurs types différents. Le couplage réducteur entre deux aryles électrophiles (des pseudohalogénures d'aryle et des aryldiazoniums), le couplage oxydant entre deux aryles nucléophiles (des arènes ainsi que des composés organométalliques tels que les organostannanes, les organoboranes, les organozinciques, les organosilanes, les organomagnésiens, les organolithiens), et enfin le couplage croisé entre un aryle électrophile et un aryle nucléophile.

#### III.1. Formation de biaryles symétriques et dissymétriques à partir d'halogénures d'aryle, en présence de complexes du cuivre, du nickel ou de palladium.

En 1901,<sup>95</sup> Ullmann a décrit pour la première fois une réaction permettant en absence de solvant la formation de biaryles symétriques à partir d'halogénures d'aryle portant un groupement électroattracteur, en présence de quantités plus que stœchiométriques de cuivre ou de bronze, à des températures très élevées. (Schéma 80).



**Schéma 80** : première synthèse de biaryles symétriques par Ullmann à partir d'halogénures d'aryle, en présence de quantités plus que stœchiométriques de cuivre.

Après cette découverte, de nombreuses études alternatives ont été entamées pour la synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques<sup>96</sup>. Ces méthodes font principalement appel à des quantités stœchiométriques ou catalytiques de complexes de palladium, du nickel ou du cuivre.<sup>97</sup>

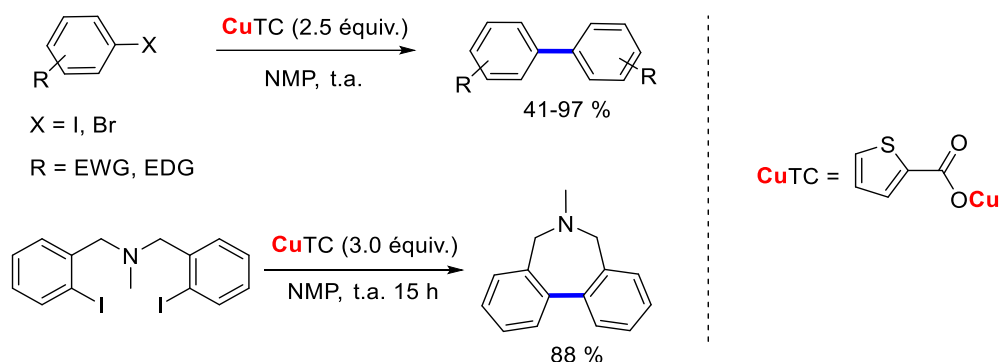
<sup>95</sup> a) P. E. Fanta, *Chem. Rev.* **1946**, *38*, 139-196; b) P. E. Fanta, *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 613; c) P. E. Fanta, *Synthesis*, **1974**, *1*, 9.

<sup>96</sup> a) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2337; b) G. Evano, N. Blanchard, M. Toumi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054.

<sup>97</sup> T. D. Nelson, R. D. Crouch, *Cu, Ni, and Pd Mediated Homocoupling Reactions in Biaryl Synthesis: the Ullmann Reaction in Organic Reactions*, L. E. Overman, Ed.; John Wiley & Sons, **2004**.

*Synthèse de biaryles symétriques : réactions d'homocouplage.*

En 1961, Rausch a décrit une méthode de synthèse de biaryles symétriques à partir du 1-iodo-2-nitrobenzène ou d'iodoferrocène en présence de 10 équivalents de bronze de cuivre activé, permettant d'obtenir après 60 h à 60 °C les produits d'homocouplage correspondants avec des rendements quantitatifs.<sup>98</sup> Une autre technique a été décrite permettant l'augmentation de la vitesse de la réaction par pré-sonication du bronze aux ultrasons.<sup>99</sup> La réduction du sulfate de cuivre aqueux par la poudre de zinc a également permis d'aboutir à de meilleurs rendements que ceux obtenus par le bronze commercial.<sup>100</sup> Une autre méthode a été décrite utilisant du cuivre supporté sur alumine.<sup>101</sup> L'utilisation du thiophène 2-carboxylate de cuivre (CuTC, 2,5 équiv.) permettant l'homocouplage d'iodoarènes à température ambiante avec de bons rendements (Schéma 81). Une autre méthode utilisant des nanoparticules de cuivre en quantité stœchiométrique a également été rapportée.<sup>102</sup>



**Schéma 81** : homocouplage d'iodoarènes à l'aide de CuTC(I).

En 1971, Semmelhack a décrit une réaction d'homocouplage d'halogénures d'aryle, réalisée en présence d'une quantité stœchiométrique du bis(1,5-cyclooctadiène)nickel ( $\text{Ni}(\text{COD})_2$ ) dans le DMF avec des rendements satisfaisants (Schéma 82).<sup>103</sup> En 1980, Mori a décrit une autre méthode permettant l'homocouplage d'halogénures d'aryle en utilisant 1 équivalent de tétrakis(triphénylphosphine)  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$  obtenu *in situ* à partir d'un équivalent de dichlorobis(triphénylphosphine) de nickel (II) ( $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ) et de 2 équivalents de  $\text{PPh}_3$  (Schéma 82).<sup>104</sup> Par l'électrochimie, la même réaction a été réalisée avec une quantité catalytique de nickel (7-15 mol %).<sup>105</sup>

<sup>98</sup> M. D. Rausch, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1802.

<sup>99</sup> J. Lindley, T. J. Mason, J. P. Lorimer, *Ultrasonics* **1987**, *25*, 45.

<sup>100</sup> a) R. D. Rieke, L. D. Rhyne, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3445; b) G. W. Ebert, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 5280.

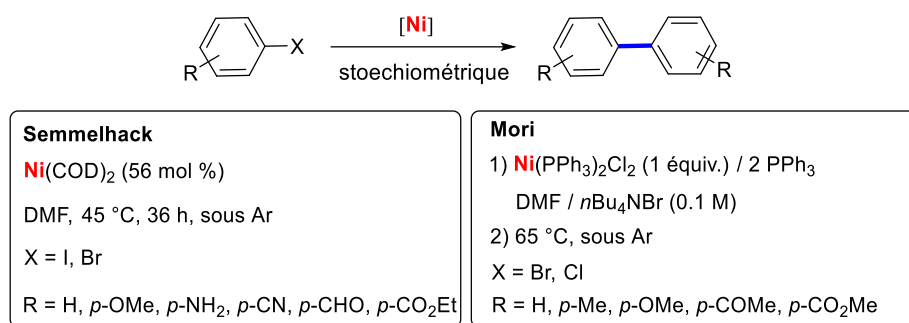
<sup>101</sup> D. M. Roberge, W. F. Hölderich, *Appl. Catal. A: Gen.* **2000**, *194-195*, 341.

<sup>102</sup> a) N. A. Dhas, C. P. Raj, A. Gedanken, *Chem. Mater.* **1998**, *10*, 1446; b) A. A. Ponce, K. J. Klanbunde, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *225*, 1.

<sup>103</sup> a) M. F. Semmelhack, P. M. Helquist, L. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5908; b) M. F. Semmelhack, P. Helquist, L. D. Jones, L. Keller, L. Mendelson, L. S. Royono, J. G. Smith, R. D. Stauffer, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6460.

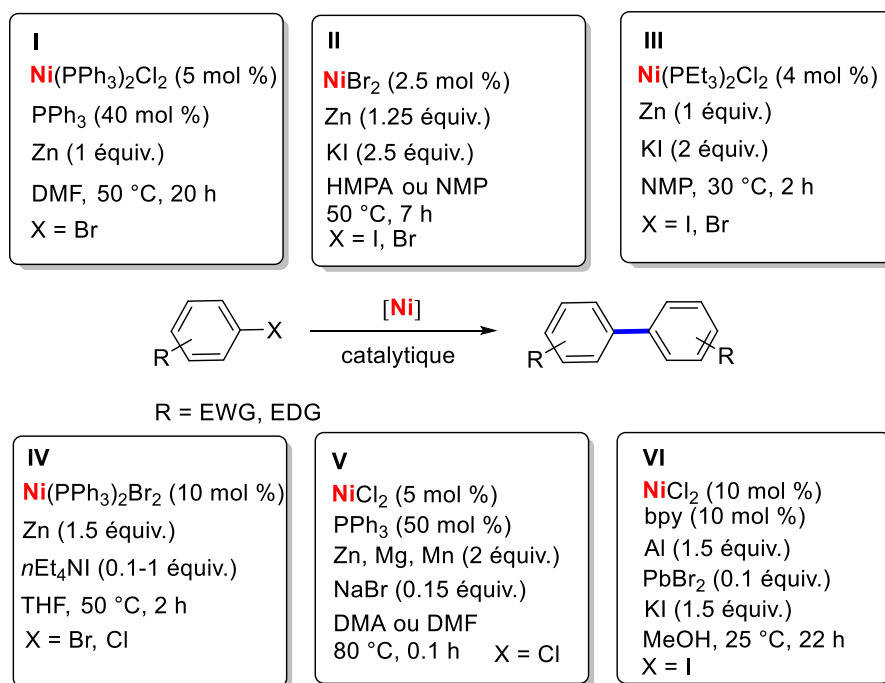
<sup>104</sup> M. Mori, Y. Hashimoto, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 631.

<sup>105</sup> a) K. W. R. de Franca, M. Navarro, É. Léonel, M. Durandetti, J.-Y. Nédélec, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1838; b) F. Raynal, R. Barhdadi, J. Périchon, A. Savall, M. Troupel, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 45.



**Schéma 82** : homocouplage d'halogénures d'aryle à l'aide du nickel en quantité stœchiométrique.

D'autres réactions d'homocouplage ont été décrites par catalyse au nickel **I-VI** (Schéma 83).<sup>106</sup> Le principe de ces méthodes consiste à utiliser un réducteur dans le milieu permettant la réduction du nickel(II) au nickel(0) qui est capable d'activer les dérivés halogénés aromatiques.

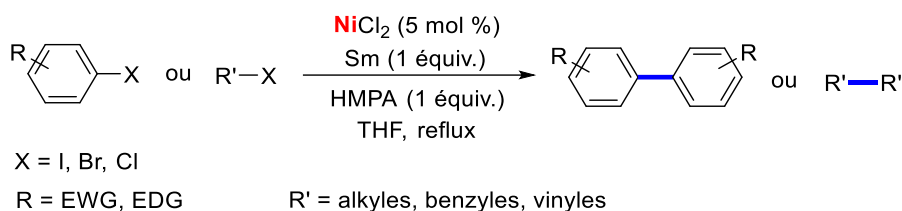


**Schéma 83** : méthodes d'homocouplage par catalyse au nickel.

Il est à noter que récemment, Liu et al. ont décrit une réaction permettant l'homocouplage d'halogénures organiques en utilisant une quantité catalytique de NiCl<sub>2</sub> (5 mol %) avec 1 équivalent samarium (Sm) comme réducteur (Schéma 84).<sup>107</sup>

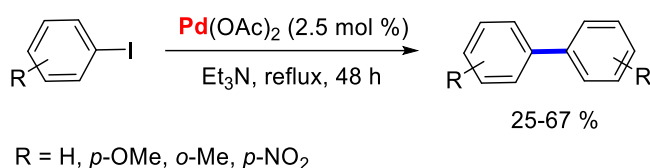
<sup>106</sup> a) M. Zemabayashi, K. Tamao, J. Yoshida, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4089; b) K. Takagi, N. Hayama, S. Inokawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 3691; c) K. Takagi, N. Hayama, K. Sasaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 1887; d) M. Iyoda, H. Otsuka, K. Sato, N. Nisato, M. Oda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 80; e) I. Colon, D. R. Kelsey, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2627; f) H. Tanaka, S. Sumida, N. Kobayashi, N. Komatsu, S. Torii, *Inorg. Chim. Acta.* **1994**, 222, 323.

<sup>107</sup> Y. Liu, S. Xiao, Y. Qi, F. Du, *Chem. Asian J.* **2017**, 12, 673.



**Schéma 84** : réaction d'homocouplage d'halogénures organiques, par catalyse au nickel.

En 1975, Norman et al. ont décrit pour la première fois une réaction permettant l'homocouplage d'iodures d'aryle en présence d'une quantité catalytique d'acétate de palladium(II) (Schéma 85).<sup>108</sup>

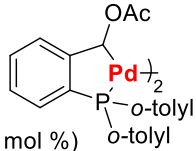
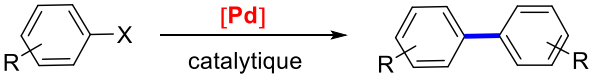
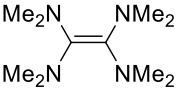


**Schéma 85** : homocouplage d'iodures d'aryle par catalyse au palladium.

D'autres réactions (**I-X**) de synthèse des biaryles symétriques ont été décrites par catalyse au palladium à partir d'halogénures d'aryle, en présence de différents réducteurs tels que l'hydrazine (**I**), la diisopropyléthylamine (**III**), l'hydroquinone (**IV**), le tétrakis(diméthylamino)éthylène (**VI**), le zinc (**VII** et **X**), le formiate de sodium (**VIII**) et l'hydrogène (**IX**). (Schéma 86).<sup>109</sup>

<sup>108</sup> F. R. S. Clark, R. O. C. Norman, C. B. Thomas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1975**, 121.

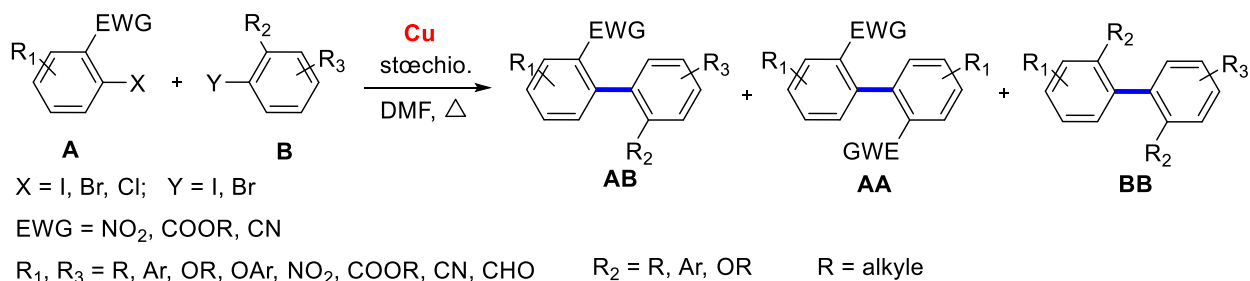
<sup>109</sup> a) R. Nakajima, Y. Shintani, T. Hara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1767; b) D. D. Hennings, T. Iwama, V. H. Rawal, *Org. Lett.* a) V. Penalva, J. Hassan, L. Lavenot, C. Gozzi, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2559; c) J. Hassan, V. Penalva, L. Lavenot, C. Gozzi, M. Lemaire, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13793; d) F. T. Luo, A. Jeevanandam, M. K. Basu, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7939; e) D. D. Hennings, T. Iwama, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1205; f) D. Albanese, D. Landini, M. Penso, S. Petricci, *Synlett* **1999**, 199; g) M. Kuroboshi, Y. Waki, H. Tanaka, *Synlett* **2002**, 637; h) S. Venkatraman, C.-J. Li, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1133; i) S. Venkatraman, T. Huang, C.-J. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 399; j) P. Bamfield, P. Quan, *Synthesis* **1978**, 537; k) S. Mukhopadhyay, S. Ratner, A. Spernat, N. Qafisheh, Y. Sasson, *Org. Proc. Res. & Dev.* **2002**, *6*, 297; l) S. Mukhopadhyay, G. Rothenberg, H. Wiener, Y. Sasson, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14763; m) N. Qafisheh, S. Mukhopadhyay, Y. Sasson, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 1079.

<p><b>I</b>  <b>PdCl<sub>2</sub></b> (2 mol %)            HgCl<sub>2</sub> (2 mol %)            N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (50 mol %)            MeOH, 65 °C, 6 h            X = I</p>	<p><b>II</b>  <b>Pd(OAc)<sub>2</sub></b> (5 mol %)            nBu<sub>4</sub>NBr (50 mol %)            K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 équiv.)            DMF / H<sub>2</sub>O, 115 °C, 8 h            X = Br, I</p>	<p><b>III</b></p>  <p>(0.5 mol %)            (i-Pr)<sub>2</sub>NEt (1.2 équiv.)            DMF, 110 °C, 12 h            X = I</p>	<p><b>IV</b>  <b>Pd(OAc)<sub>2</sub></b> (2-4 mol %)            PTol<sub>3</sub> (2-4 mol %)            hydroquinone (50 mol %)            Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 équiv.)            DMA, 25-75 °C, 3h            X = Br, I</p>
<p><b>V</b>  <b>[Pd(π-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Cl]<sub>2</sub></b> (2-3 mol %)            nBu<sub>4</sub>NF (2 équiv.)            DMSO, 120 °C, 4.5 h            X = Br, I</p>	 <p>R = EWG, EDG</p> <p>CTAB = bromure de céttrimonium            PTC = catalyseur de transfert de phase</p>	<p><b>VI</b>  <b>Pd(PhCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b> (5 mol %)             (2 équiv.)            DMF, 50 °C, 5 h            X = Br, I</p>	
<p><b>VII</b>  <b>Pd/C</b> (1-20 mol %)            Zn (3 équiv.)            H<sub>2</sub>O / acétone (1:1)            t.a., 24 h, sous air            X = Br, I</p>	<p><b>VIII</b>  <b>Pd/C</b> (3 mol %)            HCOONa            NaOH<sub>aq</sub>.CTAB, 95 °C, 24 h            X = Br, Cl</p>	<p><b>IX</b>  <b>Pd/C</b> (0.5 mol %)            PEG-400 (7 mol %)            NaOH (2.8 équiv.)            H<sub>2</sub> (4 atm.)            H<sub>2</sub>O, 110 °C, 2.5 h            X = Cl</p>	<p><b>X</b>  <b>PdCl<sub>2</sub></b> (18 mol %)            PPh<sub>3</sub> (24 mol %)            Zn (2.4 équiv.)            PTC            DMF, 70 °C, 6-12 h            X = Cl</p>

**Schéma 86** : synthèse de biaryles symétriques par catalyse au palladium et en présence d'un réducteur.

### Synthèse de biaryles dissymétriques : réactions d'hétérocouplage.

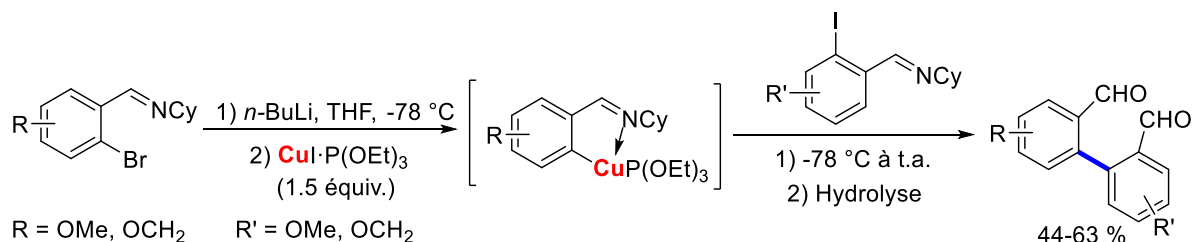
La synthèse de biaryles dissymétriques à partir de deux halogénures d'aryle **A** et **B** par réaction d'Ullmann n'a pas eu le même succès que celle des biaryles symétriques. Cette réaction est faisable dans le cas où un des deux halogénures d'aryle (réactif **A**) est plus réactif que l'autre (réactif **B**) (Schéma 87).<sup>110</sup> Le réactif **A** est souvent substitué en position *ortho* de l'atome d'halogène par des groupement électro-attracteurs (NO<sub>2</sub>, COOMe ou CN), alors que le réactif **B** est choisi porteur de groupements électro-donneurs. Généralement, la difficulté de cette réaction réside dans la séparation des mélanges de biaryles (**AA**, **BB** et **AB**) obtenus en quantités similaires.



**Schéma 87** : synthèse de biaryles dissymétriques par réaction d'Ullmann.

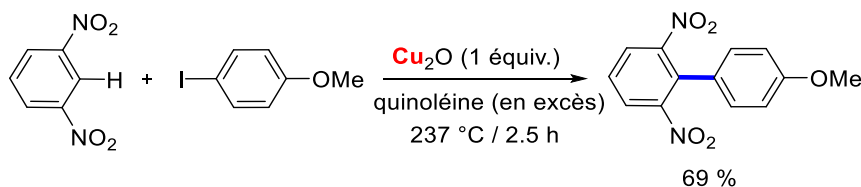
<sup>110</sup> a) P. E. Fanta, *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 613; b) P. E. Fanta, *Synthesis*, **1974**, *1*, 9.

En 1980, Ziegler a décrit une méthode de couplage croisé entre un complexe de cuivre (généralisé *in situ* à partir de bromure d'aryle) et un iodure d'aryle (Schéma 88).<sup>111</sup>



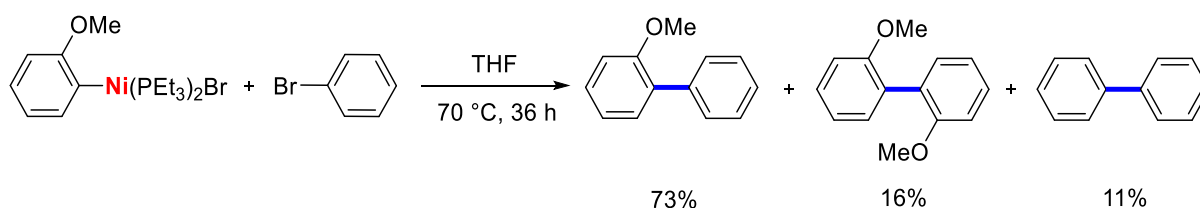
**Schéma 88** : réaction d'hétérocouplage à partir d'un complexe de cuivre(I) généré *in situ* et d'iodure d'aryle.

En 1966, Nilsson a décrit une réaction permettant le couplage du 4-iodoanisole avec le 1,3-dinitrobenzène, en présence de quantités stœchiométriques d'oxyde de cuivre(I) et d'un excès de quinoléine, à une température très élevée (Schéma 89).<sup>112</sup>



**Schéma 89** : couplage à partir de l'iodoanisole et du 1,3-dinitrobenzène.

En 1979, Kochi a décrit une réaction de couplage croisé pour la première fois à partir d'un complexe de nickel (le bis(triéthylphosphine)-2-méthoxyphénylnickel) et du bromobenzène. (Schéma 90).<sup>113</sup> les produits d'homocouplage ont aussi été obtenus.



**Schéma 90** : réaction d'hétérocouplage à partir d'un complexe de nickel.

En 1988, Caubère et al. ont décrit une méthode de synthèse de biaryles dissymétriques à partir d'halophénols et des chlorures d'aryle, en présence d'une quantité stœchiométrique d'un complexe de nickel (NiCRA) et de la 2,2'-bipyridine (bpy).<sup>114</sup>

<sup>111</sup> F. E. Ziegler, I. Chliwner, K. W. Fowler, S. J. Kanfer, S. J. Kuo, N. D. Sinha, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 790.

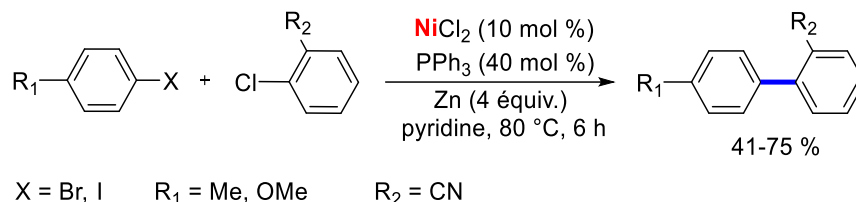
<sup>112</sup> a) C. Björklund, M. Nilsson, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 675; b) J. Cornforth, A. F. Sierakowski, T. W. Wallace, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1982**, 2299.

<sup>113</sup> T. T. Tsou, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *98*, 7547.

<sup>114</sup> a) M. Lourak, R. Vanderesse, Y. Fort, P. Caubère, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 545; b) M. Lourak, R. Vanderesse, Y. Fort, P. Caubère, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4844.

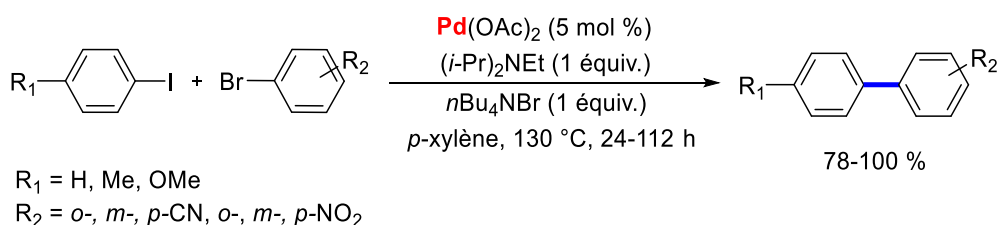


En 1994, Kageyama et al. ont décrit une méthode de synthèse de biaryles dissymétriques par catalyse au nickel dans la pyridine, à partir d'halogénures d'aryle portants des groupements électrodonneurs (Me, OMe) et de chlorures d'aryle portants le groupement cyano en position *ortho*. (Schéma 91).<sup>115</sup>



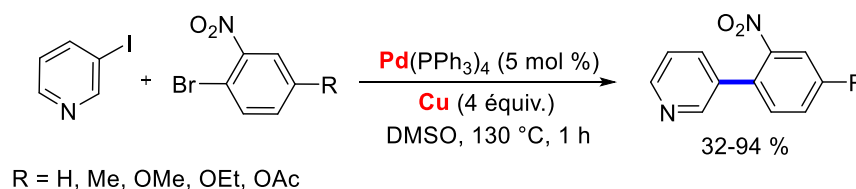
**Schéma 91** : synthèse de biaryles dissymétriques par catalyse au nickel.

En 2000, le groupe de Lemaire a décrit une méthode de synthèse de biaryles dissymétriques par catalyse au palladium, à partir d'iodures d'aryle et d'un excès de bromures d'aryle (4 équiv.) (Schéma 92).<sup>116</sup>



**Schéma 92** : synthèse de biaryles dissymétriques par catalyse au palladium.

En 1993, Shimizu et al. ont décrit un système permettant la synthèse des phénylpyridines dissymétriques à partir de dérivés du 2-nitro-bromobenzène et d'iodopyridines, par catalyse au palladium et en présence d'un large excès de cuivre (4 équiv.) (Schéma 93).<sup>117</sup>



**Schéma 93** : synthèse des phénylpyridines dissymétriques par catalyse au palladium et en présence d'un excès de cuivre.

<sup>115</sup> H. Kageyama, T. Miyazaki, Y. Kimura, *Synlett* **1994**, 371.

<sup>116</sup> a) J. Hassan, C. Hathroubi, C. Gozzi, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8791; b) J. Hassan, C. Hathroubi, C. Gozzi, M. Lemaire, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7845.

<sup>117</sup> N. Shimizu, T. Kitamura, K. Watanabe, T. Yamaguchi, H. Shigyo, T. Ohta, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3421.

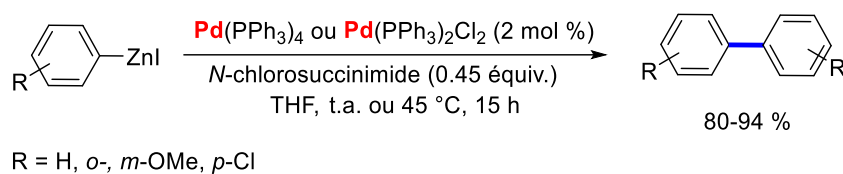
## III.2. Synthèse de biaryles symétriques et dissymétriques à partir de réactifs organométalliques.

### III.2.1. A partir d'organozinciques.

La réaction de Negishi est une méthode intéressante pour la synthèse de biaryles à partir d'organozinciques par catalyse au palladium.<sup>118</sup> Les sels de zinc utilisés sont disponibles commercialement ou synthétisés à partir d'halogénures d'aryle avec  $ZnCl_2$  en présence de fortes bases telles que par exemples les *n*-, *s*-, *t*-BuLi ou le diisopropylamidure de lithium (LDA). Beaucoup de systèmes ayant été décrits par cette méthode, seuls deux d'entre eux sont présentés ci-dessous à titre d'exemple.

*Synthèse de biaryles symétriques : réactions d'homocouplage.*

En 2000, Takagi et al. ont décrit une méthode de synthèse de biaryles symétriques à partir d'arylzinciques par catalyse au palladium, en présence de la *N*-chlorosuccinimide (NCS)<sup>119</sup> ou l'oxygène (Schéma 94).<sup>120</sup>



**Schéma 94** : synthèse de biaryles symétriques à partir d'organozinciques.

*Synthèse de biaryles dissymétriques : réactions d'hétérocouplage.*

En 2007, Knochel a décrit une méthode de synthèse de biaryles dissymétriques catalysée au cuivre en utilisant des organozinciques préparés à partir d'iodures d'aryle, de zinc et de LiCl dans le THF.<sup>121</sup> En 2013, Buchwald a décrit une méthode de couplage de type Negishi catalysée par des précurseurs sophistiqués de type palladacycle.<sup>122</sup> Deux ans plus tard, Giri a décrit une méthode catalysée au cuivre permettant la synthèse de biaryles dissymétriques à partir d'iodures d'aryle et d'organozinciques (Schéma 95).<sup>123</sup>

<sup>118</sup> a) E. Negishi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738; b) D. Haas, J. M. Hammann, R. Greiner, P. Knochel, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1540.

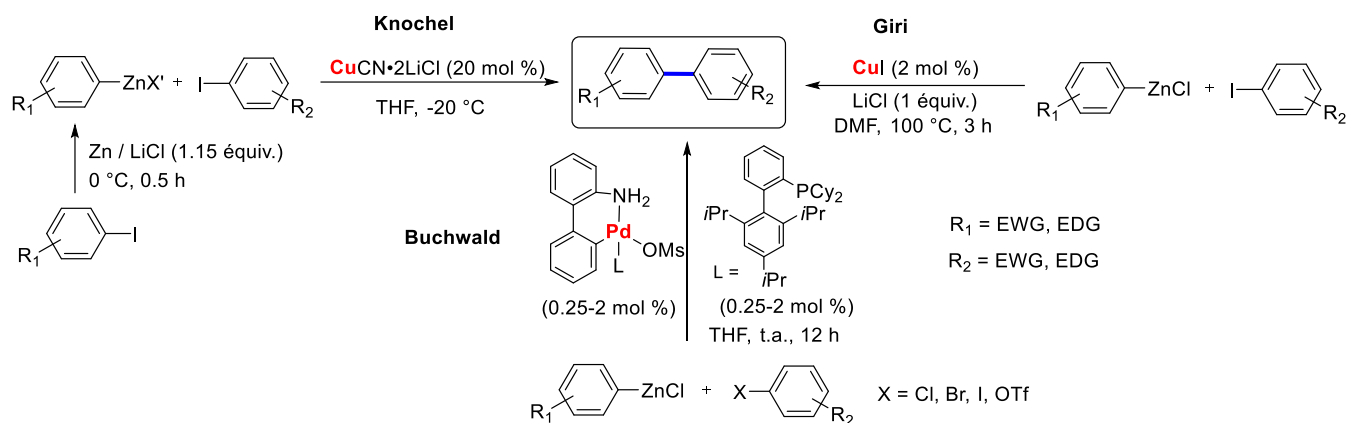
<sup>119</sup> K. M. Hossain, T. Shibata, K. Takagi, *Synlett* **2000**, *8*, 1137.

<sup>120</sup> K. M. Hossain, T. Kameyama, T. Shibata, K. Takagi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 2415.

<sup>121</sup> N. Boudet, S. Sase, P. Sinha, C.-Y. Liu, A. Krasovskiy, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12358.

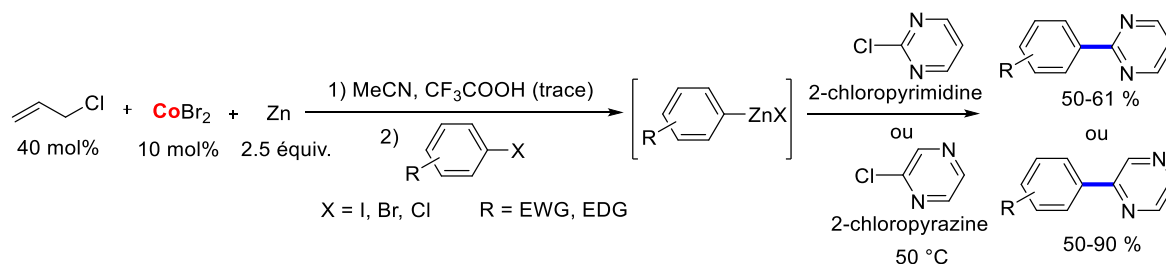
<sup>122</sup> Y. Yang, N. J. Oldenhuis, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 615.

<sup>123</sup> S. Thapa, A. Kafle, S. K. Gurung, A. Montoya, P. Riedel, R. Giri, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8236.



**Schéma 95** : synthèse de biaryles dissymétriques à partir d'organozinciques.

En 2009, Gosmini et al. ont développé une méthode de synthèse de biaryles dissymétriques par catalyse au cobalt, à partir de 2-chlorodiazines et d'organozinciques générés *in situ* à partir d'halogénures d'aryle en présence de chlorure d'allyle (Schéma 96).<sup>124</sup>



**Schéma 96** : synthèse de biaryles dissymétriques à partir d'organozinciques par catalyse au cobalt.

### III.2.2. A partir d'organostannanes.

La réaction de Stille permet la synthèse de biaryles à partir d'organostannanes par catalyse au palladium. Les arylstannanes sont préparés par plusieurs méthodes, dont l'une consiste à faire réagir des halogénures d'aryle en présence de fortes bases (comme LDA ou *n*-BuLi) et de chlorures de triméthylétain. Les arylstannanes ne sont pas sensibles à l'oxygène ou à l'humidité.<sup>125</sup> Comme au paragraphe précédent seuls deux exemples illustratifs sont présentés.

*Synthèse de biaryles symétriques : réactions d'homocouplage.*

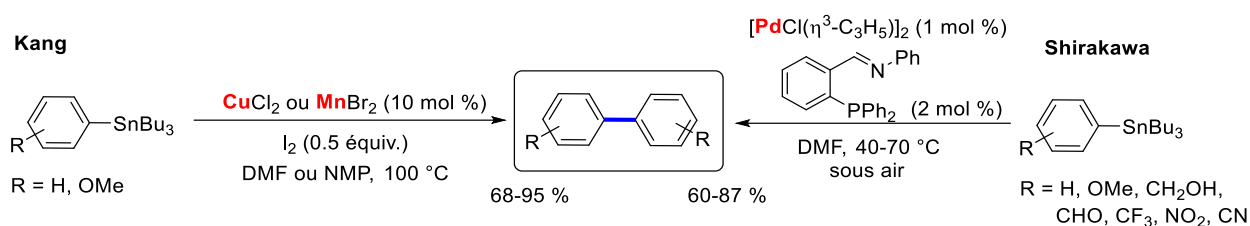
En 1999, Kang et al. ont développé des méthodes de synthèse des biaryles symétriques à partir d'organostannanes par catalyse au cuivre ou au manganèse, en présence d'iode comme oxydant.<sup>126</sup>

<sup>124</sup> J.-M. Bégouin, C. Gosmini, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3221.

<sup>125</sup> J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508.

<sup>126</sup> S.-K. Kang, T.-G. Baik, X. H. Jiao, Y.-T. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2383.

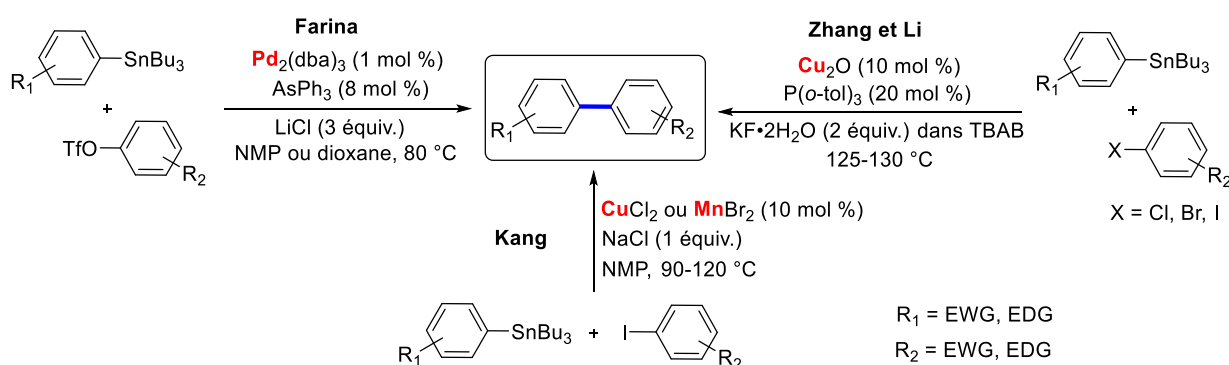
En 2003, Shirakawa a décrit une méthode d'homocouplage d'organostannanes catalysée au palladium en présence d'iminophosphine comme ligand, sous air (Schéma 97).<sup>127</sup>



**Schéma 97** : synthèse de biaryles symétriques à partir d'organostannanes.

*Synthèse de biaryles dissymétriques : réactions d'hétérocouplage.*

En 1993, Farina a décrit une méthode de synthèse de biaryles dissymétriques de type Stille à partir de triflates d'aryle et d'arylstannanes, par catalyse au palladium et en présence de triphénylarsine comme un ligand.<sup>128</sup> En 1997, Kang a développé une méthode d'hétérocouplage de type Stille à partir d'iodures d'aryle et d'arylstannanes, catalysée au cuivre ou au manganèse.<sup>129</sup> En 2006, Zhang et Li ont développé une méthode de couplage d'halogénures d'aryle et d'arylstannanes en utilisant des nanoparticules de cuivre<sup>130</sup> (Schéma 98).



**Schéma 98** : synthèse de biaryles dissymétriques à partir d'organostannanes.

### III.2.3. A partir d'organosilanes.

La synthèse de biaryles à partir d'organosilanes et d'halogénures d'aryle, d'alkyle ou de vinyle, par réaction catalysée au palladium, est connue sous le nom de couplage d'Hiyama. Les organosilanes sont stables et facilement synthétisés et ont une faible toxicité.<sup>131</sup> La synthèse des

<sup>127</sup> E. Shirakawa, Y. Nakao, Y. Murota, T. Hiyama, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 670, 132.

<sup>128</sup> V. Farina, B. Krishnan, D. R. Marshall, G. P. Roth, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5434.

<sup>129</sup> S.-K. Kang, J.-S. Kim, S.-C. Choi, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4208.

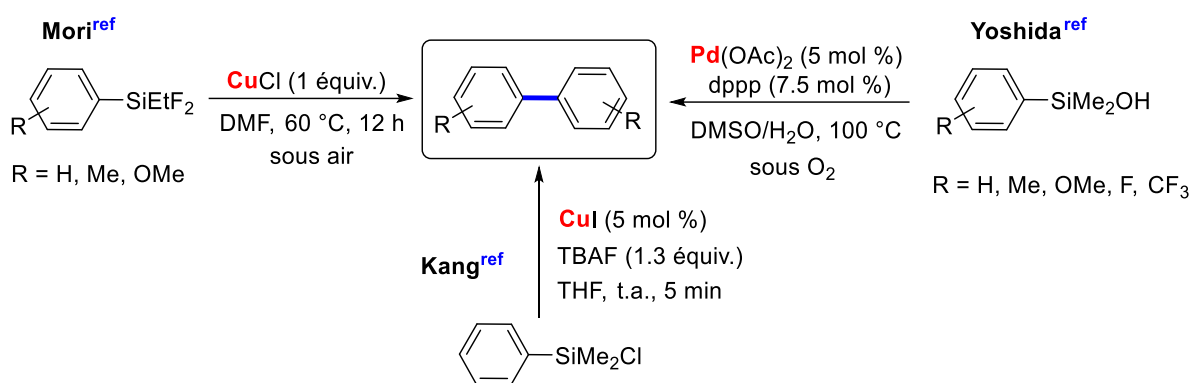
<sup>130</sup> J.-H. Li, B.-X. Tang, L.-M. Tao, Y.-X. Xie, Y. Liang, M.-B. Zhang, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7488.

<sup>131</sup> Y. Nakao, T. Hiyama, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4893.

arylsilanes peut avoir lieu par réaction à partir d'aryllithiens ou d'arylmagnésiens avec  $\text{Si}(\text{OR})_4$ ,  $\text{ClSi}(\text{OR})_3$ , ou  $\text{SiCl}_4$ .

*Synthèse de biaryles symétriques : réactions d'homocouplage.*

En 1997, Mori a décrit un système d'homocouplage des organosilanes en présence d'une quantité stœchiométrique de cuivre sous air.<sup>132</sup> La même année, Kang et al. ont développé une méthode d'homocouplage des organosilanes en présence d'une quantité catalytique de cuivre dans le THF.<sup>133</sup> En 2003, Yoshida a décrit une méthode de synthèse de biaryles symétriques à partir d'arylsilanes par catalyse au palladium en présence d'oxygène (Schéma 99).<sup>134</sup>



**Schéma 99** : synthèse de biaryles symétriques à partir d'organosilanes.

*Synthèse de biaryles dissymétriques : réactions d'hétérocouplage.*

En 1997, Hosomi a décrit une méthode de synthèse de biaryles dissymétriques par réaction entre des arylsilanes et des iodures d'aryle, en présence d'une quantité stœchiométrique de cuivre.<sup>135</sup> En 2005, Gros a développé une réaction de couplage croisé de type Hiyama à partir des dérivés de pyridyltriméthylsilane et d'halogénures d'aryle, en présence d'une quantité catalytique de palladium et d'une quantité stœchiométrique de cuivre, à température ambiante.<sup>136</sup> En 2006, Nájera a décrit une réaction de couplage croisé à partir d'arylsiloxanes et d'halogénures d'aryle par catalyse en présence d'une faible quantité d'un complexe de type palladium.<sup>137</sup> La même année, Rothenberg a décrit une réaction de couplage croisé de type Hiyama en présence d'une quantité catalytique de nanoparticules de Ni-Pd.<sup>138</sup> En 2013, Giri a développé une méthode de

<sup>132</sup> a) K. Ikegashira, Y. Nishihara, K. Hirabayashi, A. Mori, T. Hiyama, *Chem. Commun.* **1997**, 1039; b) Y. Nishihara, K. Ikegashira, F. Toriyama, A. Mori, T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 985.

<sup>133</sup> S.-K. Kang, T.-H. Kim, S.-J. Pyun, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 797.

<sup>134</sup> H. Yoshida, Y. Yamaryo, J. Ohshita, A. Kunai, *Chem. Commun.* **2003**, 1510.

<sup>135</sup> H. Ito, H. Sensui, K. Arimoto, K. Miura, A. Hosomi, *Chem. Lett.* **1997**, 639.

<sup>136</sup> P. Pierrat, P. Gros, Y. Fort, *Org. Lett.* **2005**, 7, 697.

<sup>137</sup> E. Alacid, C. Nájera, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 945.

<sup>138</sup> L. D. Pachón, M. B. Thathagar, F. Hartl, G. Rothenberg, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, 8, 151.

couplage croisé de type Hiyama par catalyse au cuivre (I), en présence de quantités catalytiques d'un ligand bidentate (Schéma 100).<sup>139</sup>

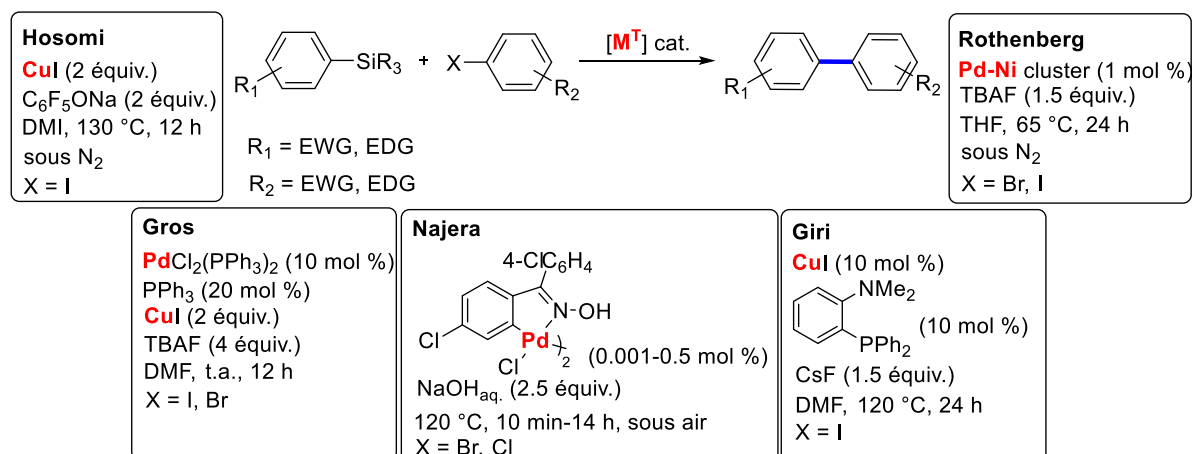


Schéma 100 : synthèse de biaryles dissymétriques à partir d'organosilanes.

### III.2.4. A partir d'organoboranes.

La synthèse de biaryles par réaction de couplage à partir d'organoboranes et d'un partenaire halogéné est une réaction connue sous le nom de Suzuki-Miyaura, généralement réalisée en présence d'une base et catalysée au palladium. La synthèse des organoboranes peut avoir lieu par réaction d'aryllithiens ou d'arylmagnésiens avec les esters boriques B(OR)<sub>3</sub>, ou par réaction des boranes avec les halogénures d'aryle.<sup>140</sup>

En 1981, Suzuki a décrit le premier exemple de synthèse des biaryles par réaction de couplage sélective entre des halogénures d'aryle et l'acide phényl boronique (Schéma 101).<sup>141</sup> Quelques exemples illustrant la synthèse de biaryle symétrique et dissymétrique par cette réaction sont présentés ci-dessous.

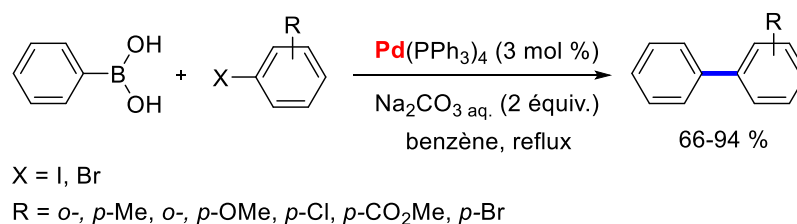


Schéma 101 : premier exemple de synthèse des biaryles par réaction de Suzuki.

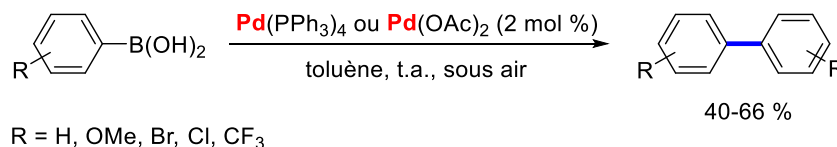
<sup>139</sup> S. K. Gurung, S. Thapa, A. S. Vangala, R. Giri, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5378.

<sup>140</sup> a) A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6723; b) R. N. Dhital, H. Sakurai, *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 668; c) I. Hussain, J. Capricho, M. A. Yawer, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3320.

<sup>141</sup> a) N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513; b) N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3437.

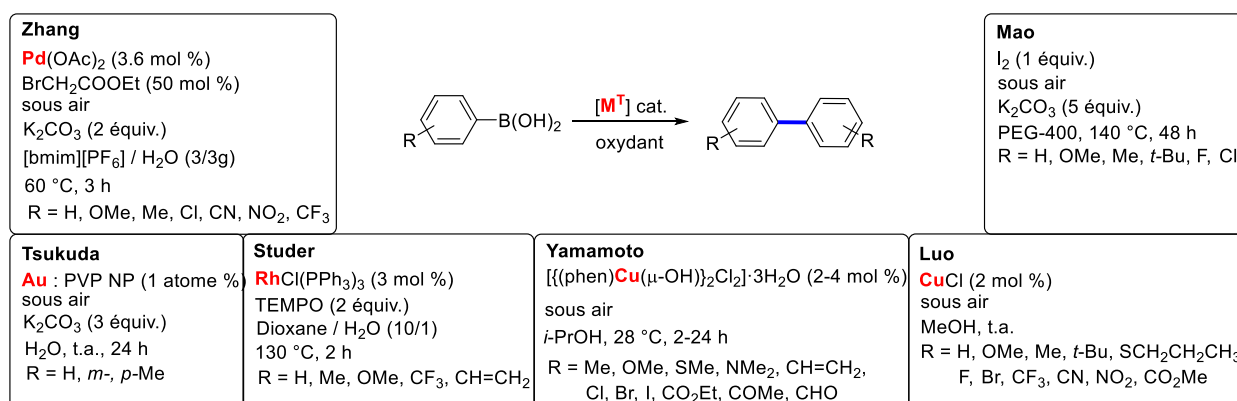
*Synthèse de biaryles symétriques : réactions d'homocouplage.*

En 1996, Moreno-Mañas a développé une méthode de synthèse des biaryles symétriques à partir d'acides arylboroniques par catalyse au palladium. (Schéma 102).<sup>142,143</sup> En 2006, A. Jutand a décrit une étude mécanistique approfondie de cette réaction.<sup>144</sup>



**Schéma 102** : synthèse de biaryles symétriques à partir d'acides arylboroniques, par catalyse au palladium.

En 2007, Zhang a décrit un système permettant l'homocouplage d'acides arylboroniques par catalyse au palladium (Pd(OAc)<sub>2</sub>), en présence du 2-bromoacétate comme additif, dans un liquide ionique [bmim][PF<sub>6</sub>].<sup>145</sup> En 2004, Tsukuda a développé une réaction d'homocouplage d'acides phénylboroniques en utilisant des nanoparticules d'or dans l'eau à température ambiante.<sup>146</sup> En 2008, Studer a décrit un système permettant l'homocouplage d'acides alcénylboroniques et d'arylboroniques par catalyse au rhodium.<sup>147</sup> En 2009, Yamamoto a développé un système permettant la synthèse de biaryles symétriques à partir d'acides arylboroniques, en faisant appel à une quantité catalytique d'un sel de cuivre, en présence de 1,10-phénanthroline comme ligand, et en procédant à température ambiante sous air.<sup>148</sup> En 2011, un système proche de celui d'Yamamoto mais réalisé en absence de ligand a été décrit par Luo.<sup>149</sup> En 2009, Mao a développé un système permettant l'homocouplage d'acides arylboroniques en utilisant une quantité stœchiométrique d'iode et ne faisant pas appel à des métaux de transition, sous air (Schéma 103).<sup>150</sup>

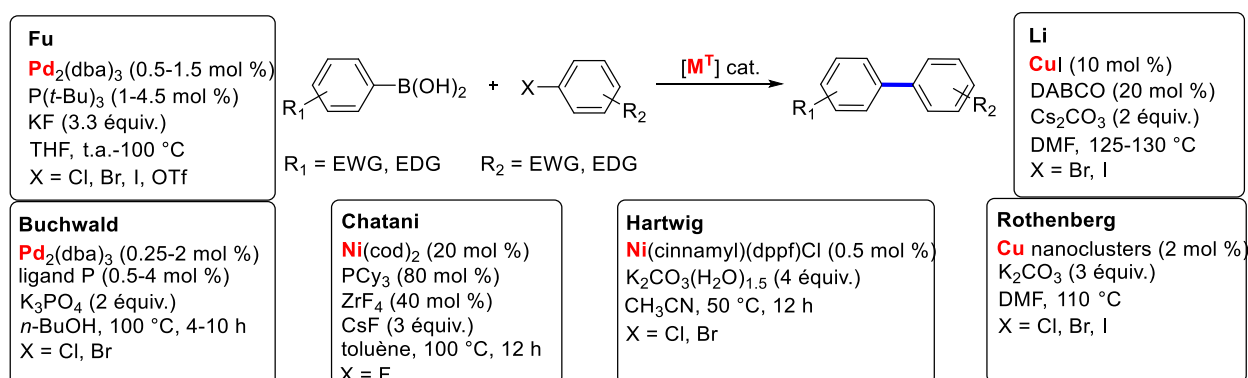


- <sup>142</sup> M. Moreno-Mañas, M. Pérez, R. Pleixats, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2346.  
<sup>143</sup> M. A. Aramendía, F. Lafont, M. Moreno-Mañas, R. Pleixats, A. Roglans, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3592.  
<sup>144</sup> C. Adamo, C. Amatore, I. Ciofini, A. Jutand, H. Lakmini, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6829.  
<sup>145</sup> K. Cheng, B. Xin, Y. Zhang, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *273*, 240.  
<sup>146</sup> H. Tsunoyama, H. Sakurai, N. Ichikuni, Y. Negishi, T. Tsukuda, *Langmuir*, **2004**, *20*, 11293.  
<sup>147</sup> T. Vogler, A. Studer, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1963.  
<sup>148</sup> N. Kirai, Y. Yamamoto, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1864.  
<sup>149</sup> G. Cheng, M. Luo, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2519.  
<sup>150</sup> J. Mao, Q. Hua, G. Xie, Z. Yao, D. Shi, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2262.

**Schéma 103** : synthèse de biaryles symétriques à partir d'acides arylboroniques.

*Synthèse de biaryles dissymétriques : réactions d'hétérocouplage.*

En 1998, Fu a présenté une méthode permettant le couplage croisé entre des acides arylboroniques et des halogénures d'aryle, par catalyse au palladium  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(t\text{-Bu})_3$ .<sup>151</sup> Les réactions de couplage entre des halogénures d'hétérocycles azotés et des acides arylboroniques ont été décrites par Buchwald, par catalyse au palladium et en présence de monophosphines<sup>152</sup> et d'oxydes de phosphine.<sup>153</sup> En 2011, Chatani et al. ont présenté une méthode de synthèse de biaryles dissymétriques par réaction de couplage de type Suzuki, à partir de fluorures d'aryle par catalyse au nickel et en présence de  $\text{ZrF}_4$ .<sup>154</sup> En 2012, une réaction de couplage entre des halogénures d'hétéroaryles et des acides boroniques d'hétéroaryles a été décrite par Hartwig en utilisant une quantité catalytique d'un complexe de nickel.<sup>155</sup> En 2002, Rothenberg a décrit une réaction de couplage de type Suzuki permettant la synthèse de biaryles dissymétriques en utilisant une quantité catalytique de solution nanocolloïdale à base de cuivre.<sup>156</sup> En 2006, Li a présenté une réaction de couplage de Suzuki à partir d'halogénures d'aryle et des acides arylboroniques par catalyse au cuivre (Schéma 104).<sup>157</sup> D'autres méthodes de couplage de type Suzuki ont également été décrites par catalyse au cuivre.<sup>158</sup>



**Schéma 104** : synthèse de biaryles dissymétriques à partir d'acides arylboroniques.

- <sup>151</sup> a) A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3387; b) A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4020; c) N. Kudo, M. Perseghini, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1282.
- <sup>152</sup> a) K. Billingsley, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3358; b) M. A. Düfert, K. L. Billingsley, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 12877.
- <sup>153</sup> K. L. Billingsley, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4695.
- <sup>154</sup> M. Tobisu, T. Xu, T. Shimasaki, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 19505.
- <sup>155</sup> S. Ge, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 12837.
- <sup>156</sup> M. B. Thathagar, J. Beckers, G. Rothenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11858.
- <sup>157</sup> J.-H. Li, D.-P. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2063.
- <sup>158</sup> a) J. Mao, J. Guo, F. Fang, S.-J. Ji, *Tetrahedron* **2008**, 64, 3905; b) S. K. Gurung, S. Thapa, A. Kafle, D. A. Dickie, R. Giri, *Org. Lett.* **2014**, 16, 1264.



### III.2.5. A partir d'organomagnésiens.

Les organomagnésiens sont des composés très réactifs par rapport aux composés organométalliques décrites ci-dessus. Ils sont synthétisés par réaction entre des halogénures organiques et du magnésium.<sup>159</sup>

Après les travaux de Kharasch en 1941 portant sur les composés organomagnésiens,<sup>160</sup> plusieurs groupes ont décrit des réactions de couplage par catalyse à l'aide de différents métaux de transition. En 1972, Kumada<sup>161</sup> et Corriu<sup>162</sup> ont développé, deux systèmes de synthèse de biaryles dissymétriques à partir d'aryl- ou d'alkylmagnésiens et d'halogénures d'aryle ou de vinyle par catalyse au nickel. En 1975, Murahashi a démontré que le palladium pouvait être également utilisé pour catalyser la même réaction.<sup>163</sup>

#### *Synthèse de biaryles symétriques : réactions d'homocouplage.*

La synthèse des biaryles symétriques par réaction d'homocouplage à partir de composés organomagnésiens a été largement étudiée par catalyse au métaux de transition et en présence d'un oxydant (Schéma 105).

En 2005, une méthode de synthèse de biaryles symétriques par catalyse au fer ( $\text{FeCl}_3$ ) a été décrite par Hayashi.<sup>164</sup> Cette méthode nécessite l'ajout de 1,2-dichloroéthane comme oxydant en quantité stœchiométrique. La même année, Cahiez a présenté une méthode proche de celle décrite par Hayashi en changeant la nature du solvant.<sup>165</sup> Deux ans plus tard, il a décrit un système de synthèse de biaryles symétriques par réaction d'homocouplage des organomagnésiens, par catalyse au fer ( $\text{FeCl}_3$ ) ou au manganèse ( $\text{MnCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$ ) en présence d'oxygène comme oxydant.<sup>166</sup> En 2008, Lei a publié une réaction d'homocouplage de réactifs de Grignard par catalyse au fer ( $\text{FeCl}_3$ ) en présence de bipyridine comme ligand et en procédant sous oxygène.<sup>167</sup> En 2011, Deng et al. ont développé une méthode de synthèse de ce même type de molécules en utilisant une quantité catalytique d'un complexe de cobalt(I).<sup>168</sup> En 2012, Bhat a décrit la même réaction d'homocouplage des organomagnésiens en utilisant une faible quantité d'un complexe de

---

<sup>159</sup> a) J. Cossy (Ed.) in *Grignard Reagents and Transition Metal Catalysts, Formation of C-C Bonds by Cross-Coupling*; Walter de Gruyter GmbH, Berlin, **2016**; b) P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302; c) C. E. I. Knap pke, A. Jacobi, V. Wangelin, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4948.

<sup>160</sup> a) M. S. Kharasch, E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2316; b) M. S. Kharasch, W. Nudenberg, S. Archer, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 495; c) M. S. Kharasch, O. Reinmuth, *Grignard Reagents of Nonmetallic Substances*, Prentice-Hall, Inc, New York, **1954**.

<sup>161</sup> K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374.

<sup>162</sup> R. J. P. Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144a.

<sup>163</sup> M. Yamamura, I. Moritani, S.-I. Murahashi, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *91*, c39.

<sup>164</sup> T. Nagano, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 491.

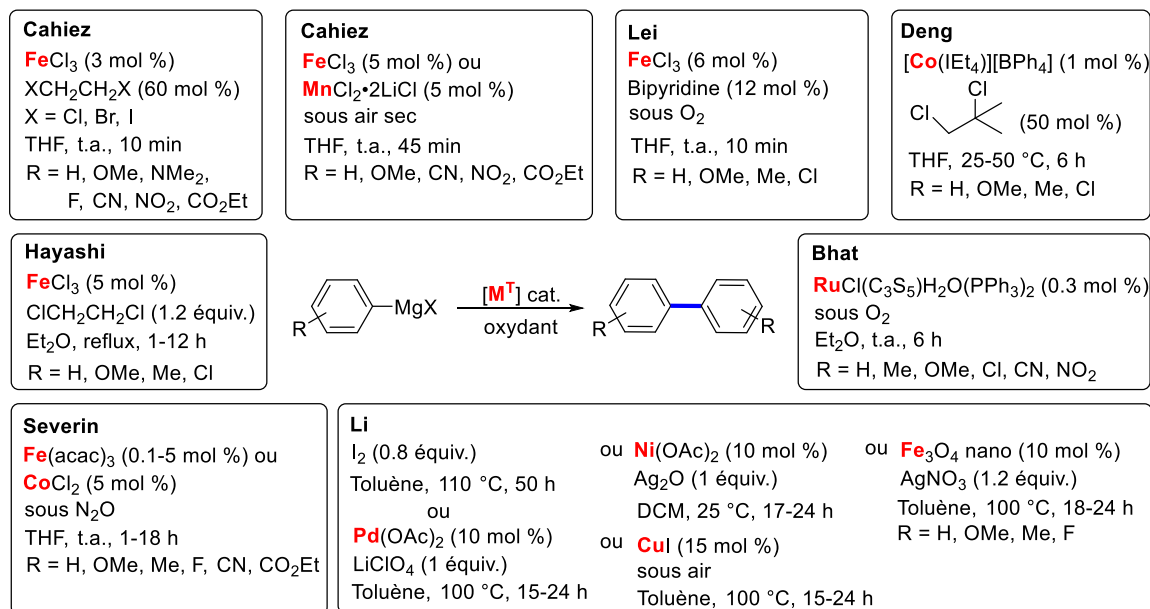
<sup>165</sup> G. Cahiez, C. Chaboche, F. Mahuteau-Betzer, M. Ahr, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1943.

<sup>166</sup> G. Cahiez, A. Moyeux, J. Buendia, C. Duplais, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13788.

<sup>167</sup> W. Liu, A. Lei, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 610.

<sup>168</sup> Z. Mo, Y. Li, H. K. Lee, L. Deng, *Organometallics*, **2011**, *30*, 4687.

ruthénium sous oxygène.<sup>169</sup> Un an plus tard, Severin et al. ont présenté une réaction d'homocouplage de réactifs de Grignard par catalyse au fer ou au cobalt, en présence d'oxyde nitreux (N<sub>2</sub>O) comme oxydant.<sup>170</sup> Récemment, Li a démontré que des systèmes procédant en présence d'iode, de palladium (Pd(OAc)<sub>2</sub>), de nickel (Ni(OAc)<sub>2</sub>), de cuivre (CuI) ou de nanoparticules de fer Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> pouvaient promouvoir l'homocouplage des organomagnésiens.<sup>171</sup>



**Schéma 105** : synthèse de biaryles symétriques à partir d'organomagnésiens.

### Synthèse de biaryles dissymétriques : réactions d'hétérocouplage.

La synthèse des biaryles dissymétriques par couplage croisé entre des composés organomagnésiens et des halogénures d'aryle a été largement étudiée en faisant appel à des métaux de transition. Nous avons présenté dans cette partie bibliographique les réactions d'hétérocouplage uniquement réalisées par catalyse au cobalt et au fer, sachant que celles faisant appel à des catalyseurs au palladium et au nickel sont très nombreuses.<sup>172</sup>

En 2002, Fürstner a décrit une réaction permettant l'hétérocouplage entre des arylmagnésiens et des chlorures d'aryle par catalyse au fer.<sup>173</sup> Un an plus tard, Knochel a démontré qu'un système à base de quantité catalytique de cobalt était efficace pour la synthèse des biaryles dissymétriques.<sup>174</sup> Pour augmenter les rendements de cette réaction, ce même groupe a démontré que l'ajout de l'isoquinoline comme ligand en quantité catalytique était très bénéfique.<sup>175</sup> En 2007,

<sup>169</sup> P. I. Aparna, B. R. Bhat, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2012**, 358, 73.

<sup>170</sup> G. Kiefer, L. Jeanbourquin, K. Severin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 6302.

<sup>171</sup> X. Li, D. Li, Y. Li, H. Chang, W. Gao, W. Wei, *RSC Adv.* **2016**, 6, 86998.

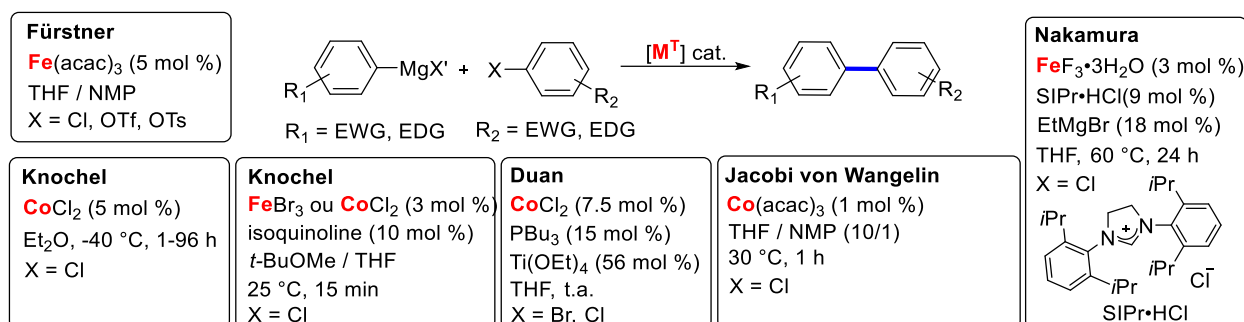
<sup>172</sup> C. E. I. Knappke, A. Jacobi von Wangelin, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4948.

<sup>173</sup> A. Fürstner, A. Leitner, M. Méndez, H. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13856.

<sup>174</sup> T. J. Korn, G. Cahiez, P. Knochel, *Synlett* **2003**, 1892.

<sup>175</sup> O. M. Kuzmina, A. K. Steib, J. T. Markiewicz, D. Flubacher, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4945.

Nakamura et al. ont décrit une méthode d'hétérocouplage entre des chlorures d'aryle et des arylmagnésiens par catalyse au fer, en présence d'un ligand de type carbène.<sup>176</sup> Le même groupe a présenté d'autres méthodes de couplage croisé en présence de ligands de type carbène et par catalyse au cobalt et au nickel.<sup>177</sup> En 2013, Duan a décrit une réaction d'hétérocouplage à partir d'un arylmagnésien et d'halogénures d'aryle par catalyse au cobalt et en présence de Ti(OEt)<sub>4</sub>.<sup>178</sup> La même année, Jacobi von Wangelin a décrit un système faisant appel à une faible quantité catalytique de cobalt pour réaliser l'hétérocouplage d'organomagnésiens avec les chlorures d'aryle (Schéma 106).<sup>179</sup>



**Schéma 106** : synthèse de biaryles dissymétriques à partir d'organomagnésiens par catalyse au fer ou au cobalt.

### III.2.6. A partir d'organolithiens

La synthèse de biaryles à partir de composés organolithiens est une réaction très intéressante en synthèse organique, bien que ce type de couplage soit peu décrit en comparaison avec le couplage réalisé à partir d'organomagnésiens. Les organolithiens présentent plusieurs avantages. Ils sont très réactifs, facilement synthétisables et commercialement disponibles. Par contre ils ont certains inconvénients découlant de réactions secondaires comme l'échange halogène-lithium, de leur réaction sur les groupements fonctionnels électrophiles par substitution nucléophile ou encore de leur aptitude à déprotoner les halogénures organiques.<sup>180</sup>

*Synthèse de biaryles symétriques : réactions d'homocouplage.*

En 1987, Negishi et al. ont développé une méthode réalisée en présence de quantités stœchiométriques d'un complexe de palladium (PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), permettant la synthèse de biaryles symétriques à partir d'aryllithiens (Schéma 107).<sup>181</sup> En 1992, Pietrzykowski a décrit une méthode

<sup>176</sup> T. Hatakeyama, M. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9844.

<sup>177</sup> T. Hatakeyama, S. Hashimoto, K. Ishizuka, M. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11949.

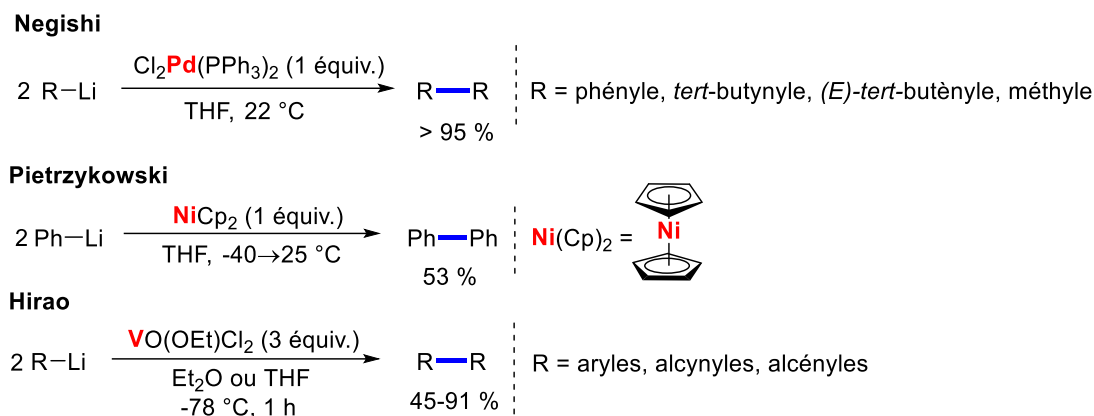
<sup>178</sup> J. Zeng, K. M. Liu, X. F. Duan, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5342.

<sup>179</sup> S. Gülak, O. Stepanek, J. Malberg, B. R. Rad, M. Kotoru, R. Wolf, A. Jacobi von Wangelin, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 776.

<sup>180</sup> a) *The chemistry of Organolithium Compounds* (Eds. : Z. Rappoport, I. Marek), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; b) *Lithium Compounds in Organic Synthesis* (Eds.: R. Luisi, V. Capriati), Wiley-VCH, Weinheim, **2014**; c) V. Pace, R. Luisi, *ChemCatChem* **2014**, *6*, 1516.

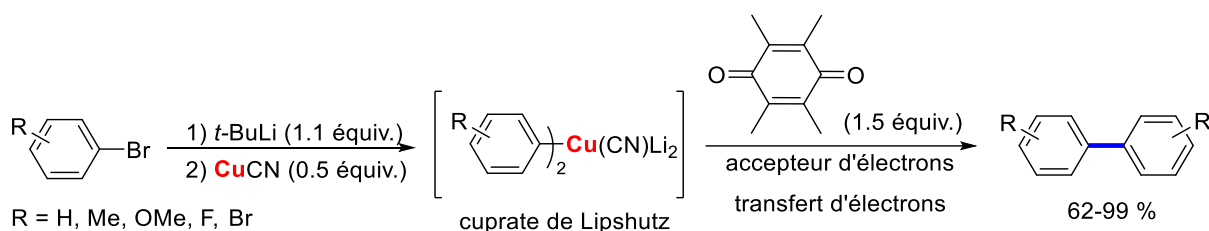
<sup>181</sup> E. Negishi, T. Takahashi, K. Akiyoshi, *J. Organomet. Chem.* **1987**, *334*, 181.

de synthèse du biphenyle par réaction d'homocouplage du phényllithium réalisé en présence d'une quantité stœchiométrique d'un complexe de nickel (Schéma 107).<sup>182</sup> En 1998, Hirao et al. ont démontré que l'oxovanadium (V) (VO(OR)Cl<sub>2</sub>) utilisé en quantités stœchiométriques pouvait conduire à l'homocouplage d'organolithiens (Schéma 107).<sup>183</sup>



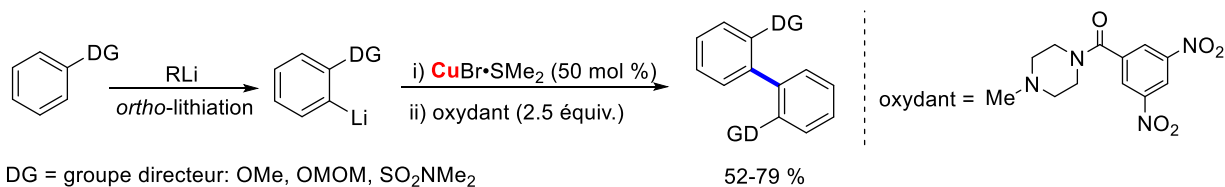
**Sch\u00e9ma 107** : synth\u00e8se de biaryles sym\u00e9triques \u00e0 partir d'organolithiens en pr\u00e9sence de quantit\u00e9s st\u00e9chiom\u00e9triques de complexes de m\u00e9taux de transition.

En 2005, Iyoda et al. ont d\u00e9velopp\u00e9 une m\u00e9thode de synth\u00e8se de biaryles sym\u00e9triques par r\u00e9action d'homocouplage du cuprate de Lipshutz<sup>184</sup> form\u00e9 *in situ* \u00e0 partir de bromures d'aryle (Sch\u00e9ma 108).<sup>185</sup>



**Sch\u00e9ma 108** : synth\u00e8se de biaryles sym\u00e9triques \u00e0 partir de bromures d'aryle *via* le cuprate de Lipshutz.

La m\u00eame ann\u00e9e, Spring et al. ont d\u00e9montr\u00e9 que l'*ortho*-lithiation de compos\u00e9s portant un groupement directeur pouvait conduire en pr\u00e9sence d'un sel de cuivre(I) aux organocuprates oxyd\u00e9s par la suite pour former les biaryles sym\u00e9triques (Sch\u00e9ma 109).<sup>186</sup>



<sup>182</sup> A. Pietrzykowski, S. Pasykiewicz, *J. Organomet. Chem.* **1992**, 440, 401.

<sup>183</sup> T. Ishikawa, A. Ogawa, T. Hirao, *Organometallics* **1998**, 17, 5713.

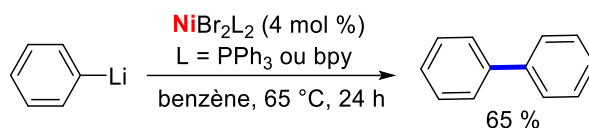
<sup>184</sup> B. H. Lipshutz, R. S. Wilhelm, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7672.

<sup>185</sup> Y. Miyake, M. Wu, M. J. Rahman, M. Iyoda, *Chem. Commun.* **2005**, 411.

<sup>186</sup> D. S. Surry, D. J. Fox, S. J. F. Macdonald, D. R. Spring, *Chem. Commun.* **2005**, 2589.

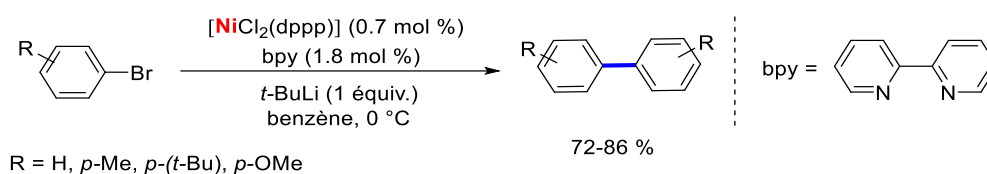
**Schéma 109** : synthèse de biaryles symétriques à partir d'organolithiens *via* une oxydation des organocuprates.

Toutes les méthodes de synthèse de biaryles symétriques à partir d'organolithiens présentées ci-dessus nécessitent une quantité stœchiométrique de métal de transition. En 2000, notre équipe a décrit le premier exemple de synthèse du biphenyle à partir du phényllithium par catalyse au nickel (Schéma 110).<sup>187</sup>



**Schéma 110** : homocouplage du phényllithien par catalyse au nickel.

En 2008, Carter a présenté un système similaire au notre permettant la synthèse de biaryles symétriques par catalyse au nickel en utilisant des aryllithiens formés *in situ* à partir de bromures d'aryle à l'aide de *tert*-butyllithium (*t*-BuLi). Un cycle mécanistique a été proposé (Schéma 111).<sup>188</sup>

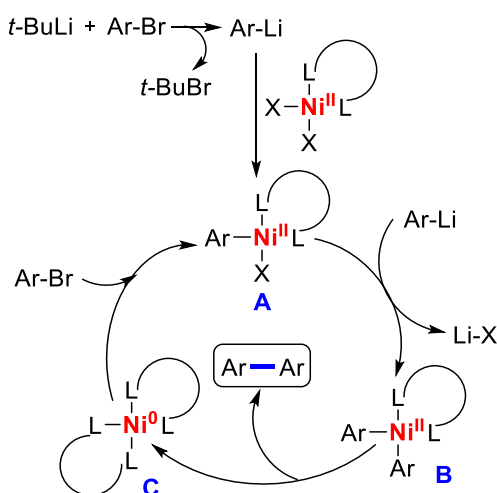


**Schéma 111** : synthèse de biaryles symétriques par catalyse au nickel à partir des aryllithiens formés *in situ* par lithiation de bromures d'aryle.

Dans une première étape, une réaction d'échange brome-lithium entre les bromures d'aryle et le *t*-BuLi conduit aux aryllithiens. Ces derniers génèrent le complexe  $\text{Ni}^{\text{II}}\text{ArXL}_2$  (**A**) par réaction de transmétallation avec le complexe de nickel(II) ( $\text{NiX}_2\text{L}_2$ ). Ensuite le complexe (**A**) réagit avec l'aryllithien par une deuxième transmétallation permettant la formation de l'espèce  $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-Ar}_2$  (**B**). Une élimination réductrice conduit par la suite à la formation de biaryles symétriques ainsi qu'un complexe de nickel(0) (**C**). Ce dernier peut se coordonner avec le bromure d'aryle *via* une addition oxydante pour régénérer le complexe (**A**) (Schéma 112). Cette proposition mécanistique n'a pas été étayée par une étude expérimentale.

<sup>187</sup> a) M. Taillefer, C. Bouchitté, H. J. Cristau, T. Schlama, J. F. Spindler (Rhodia Chimie) Fr patent **2000** 01787 (WO 2001/58834) ; b) C. Bouchitté, H. J. Cristau, J. F. Spindler, M. Taillefer, Thesis, *Nickel catalyzed biaryl synthesis from aryl halides and aryllithium derivatives*.

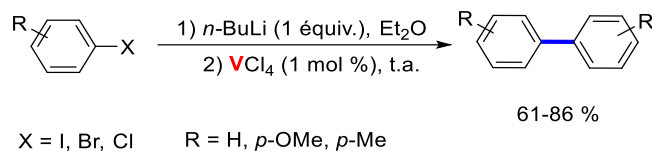
<sup>188</sup> S. B. Jhaveri, K. R. Carter, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6845.



**Schéma 112** : mécanisme proposé par Carter de la synthèse de biaryles symétriques par catalyse au nickel.

En 2011, Yoshida et al. ont développé un système en chimie de flux permettant la synthèse des biaryles symétriques à partir d'aryllithiens par catalyse au fer  $\text{FeCl}_3$ .<sup>189</sup> Les groupements électrophiles  $\text{NO}_2$  et  $\text{CN}$  sur le noyau aromatique d'aryllithiens sont tolérés par cette méthode.

En 2012, Lu et al. ont démontré que le vanadium ( $\text{VCl}_4$ ) pouvant être utilisé comme catalyseur pour la réaction d'homocouplage d'aryllithiens formés *in situ* à partir d'halogénures d'aryle et de *n*-BuLi (Schéma 113).<sup>190</sup> Les auteurs ont proposé un mécanisme (Schéma 114).

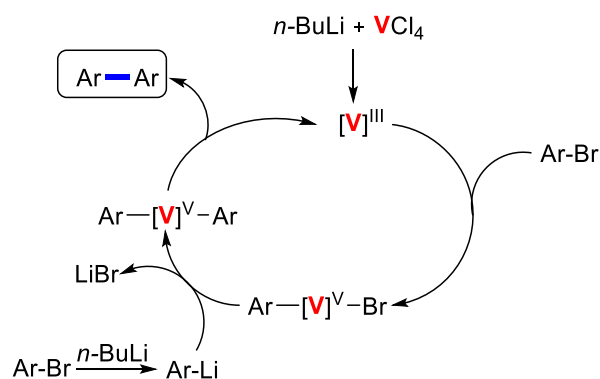


**Schéma 113** : synthèse de biaryles symétriques à partir d'aryllithiens formés *in situ*, par catalyse au  $\text{VCl}_4$ .

Dans un premier temps le tétrachlorure de vanadium réagit avec le *n*-BuLi pour donner une espèce active V(III). Une addition oxydante sur cet intermédiaire avec le bromure d'aryle conduit au complexe  $\text{Ar-V}^{\text{V}}\text{-Br}$ , qui réagit ensuite par une transmétalement en présence d'aryllithien pour donner l'espèce  $\text{Ar-V}^{\text{V}}\text{-Ar}$  et libérer le sel  $\text{LiBr}$ . Une dernière étape conduit à la formation de biaryles par élimination réductrice et régénère de l'intermédiaire actif V(III).

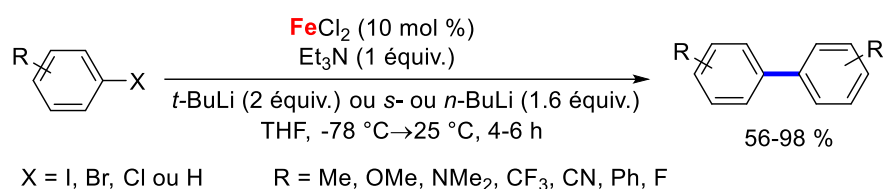
<sup>189</sup> A. Nagaki, Y. Uesugi, Y. Tomida, J. Yoshida, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 1064.

<sup>190</sup> F. Lu, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2444.



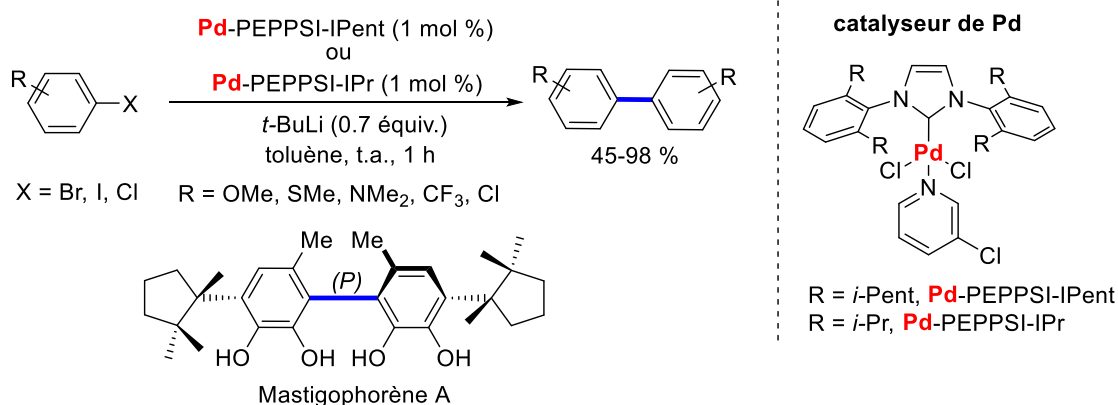
**Schéma 114** : mécanisme proposé de la synthèse de biaryles symétriques à partir d'aryllithiens formés *in situ*, par catalyse au  $\text{VCl}_4$ .

En 2013, notre équipe a découvert une méthode réalisée en présence d'une quantité catalytique de fer ( $\text{FeCl}_2$ ) et sans ligand, permettant la synthèse de biaryles symétriques par réaction d'homocouplage d'aryllithiens. Ces derniers sont formés *in situ* à partir d'halogénures d'aryle ou d'arènes en présence de  $n\text{-BuLi}$  (Schéma 115).<sup>191</sup>



**Schéma 115** : synthèse de biaryles symétriques à partir d'aryllithiens formés *in situ*, par catalyse au  $\text{FeCl}_2$ .

En 2016, Feringa a décrit une réaction d'homocouplage à partir d'halogénures d'aryle en utilisant un complexe du palladium sophistiqué.<sup>192</sup> Ce système a permis la synthèse atroposélective du *Mastigophorène A* (Schéma 116).



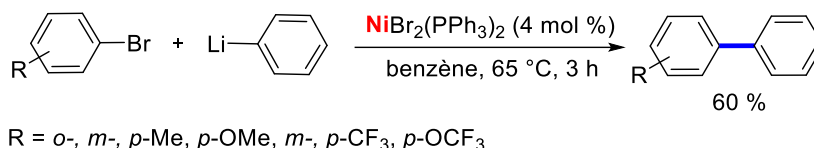
**Schéma 116** : synthèse de biaryles symétriques à partir d'aryllithiens formés *in situ*, par catalyse au Pd.

<sup>191</sup> D. Toummi, F. Ouazzani, M. Taillefer, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4690.

<sup>192</sup> J. Buter, D. Heijnen, C. Vila, V. Hornillos, E. Otten, M. Giannerini, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3620.

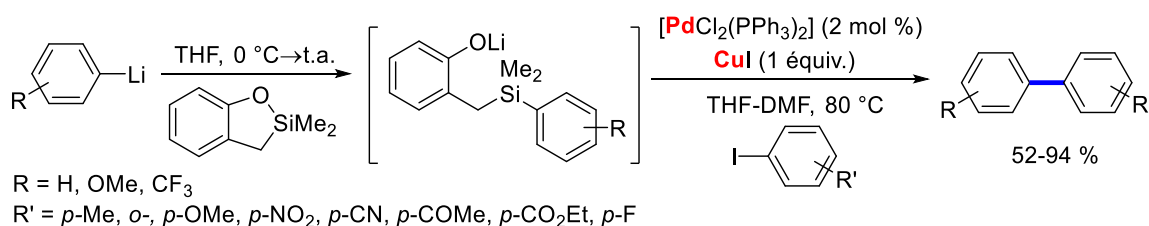
*Synthèse de biaryles dissymétriques : réactions d'hétérocouplage.*

En 2000, notre équipe a décrit une méthode de synthèse de biaryles dissymétriques à partir de bromures d'aryle et du phényllithium en employant le même système catalytique au nickel que celui découvert dans notre laboratoire pour la réaction d'homocouplage (Schéma 117).<sup>193</sup>



**Schéma 117** : synthèse de biaryles dissymétriques à partir d'halogénures d'aryle et le phényllithium par catalyse au nickel.

En 2006, Tamao et al. ont présenté un système permettant l'hétérocouplage entre des aryllithiens et des iodures d'aryle par catalyse au palladium en présence d'un éther de silyle cyclique et d'une quantité stœchiométrique de cuivre (Schéma 118).<sup>194</sup>



**Schéma 118** : synthèse de biaryles symétriques à partir des iodures d'aryle et d'aryllithiens par catalyse au palladium et en présence d'un éther de silyle et de CuI.

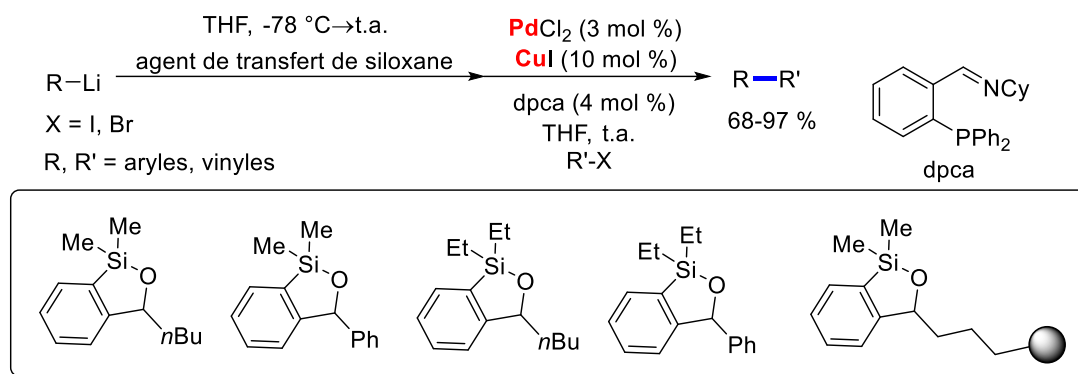
Smith et al. ont également décrit l'utilisation d'autres siloxanes de type 1-oxa-2-silacyclopentène pour réaliser la synthèse des biaryles dissymétriques par co-catalyse au palladium et au cuivre, à partir d'halogénures d'aryle et d'organolithiens aryliques et vinyliques (Schéma 119).<sup>195</sup>

<sup>193</sup> D. Toummini, F. Ouazzani, M. Taillefer, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4690.

<sup>194</sup> E.-C. Son, H. Tsuji, T. Saeki, K. Tamao, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 492.

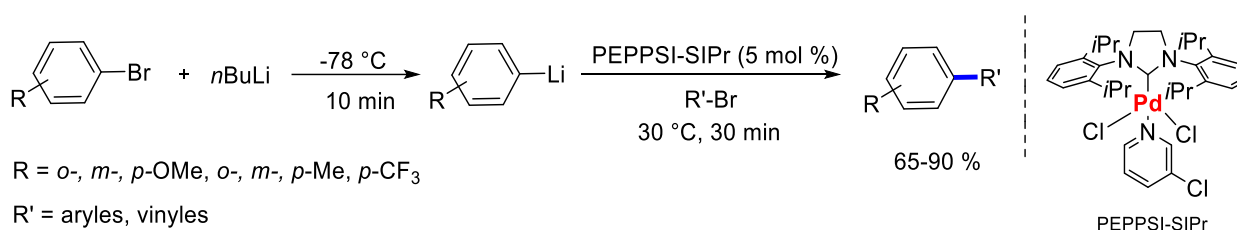
<sup>195</sup> a) A. B. Smith, III, A. T. Hoye, D. Martinez-Solorio, W.-S. Kim, R. Tong, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4533; b) D. Martinez-Solorio, A. T. Hoye, M. H. Nguyen, A. B. Smith, III, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2454; c) M. H. Nguyen, A. B. Smith, III, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2070.





**Schéma 119** : synthèse de biaryles symétriques à partir d'halogénures d'aryle et d'aryllithiens par co-catalyse au palladium et au cuivre en présence de siloxane.

En 2010, Yoshida et al. ont décrit une réaction d'hétérocouplage à partir d'aryllithiens formés in situ et de bromures d'aryle, en utilisant la chimie en flux continu et en faisant appel à un complexe de palladium comme catalyseur (Schéma 120).<sup>196</sup> Les auteurs ont utilisé le même système pour effectuer le couplage croisé entre un bromure de vinyle et un bromure d'aryle.<sup>197</sup>



**Schéma 120** : synthèse de biaryles dissymétriques catalysée au palladium, par la technique en flux continu.

En 2013, le groupe de Feringa a développé un système permettant l'hétérocouplage sélectif entre des bromures d'aryle et des alkyl- et (hétéro)aryllithiens, par catalyse au palladium (Schéma 121, Eq. 1).<sup>198</sup> Feringa a employé le même système au palladium pour effectuer la réaction d'hétérocouplage à partir de chlorures d'aryle<sup>199</sup> et de triflates d'aryle.<sup>200</sup> En modifiant les ligands sur le complexe de palladium, ce groupe a pu étendre le système aux aromatiques encombrés<sup>201</sup> ainsi qu'à la synthèse de 3,3'-diaryl binols (Schéma 121, Eq. 2).<sup>202</sup> Après d'autres études, Feringa a présenté un système plus simple permettant l'hétérocouplage d'organolithiens par catalyse aux nanoparticules de palladium formées dans le milieu en présence d'oxygène.<sup>203</sup>

<sup>196</sup> A. Nagaki, A. Kenmoku, Y. Moriwaki, A. Hayashi, J. Yoshida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7543.

<sup>197</sup> A. Nagaki, Y. Moriwaki, S. Haraki, A. Kenmoku, N. Takabayashi, A. Hayashi, J. Yoshida, *Chem. Asian. J.* **2012**, *7*, 1061.

<sup>198</sup> M. Giannerini, M. Fañanás-Mastral, B. L. Feringa, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 667.

<sup>199</sup> V. Hornillos, M. Giannerini, C. Vila, M. Fañanás-Mastral, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5114.

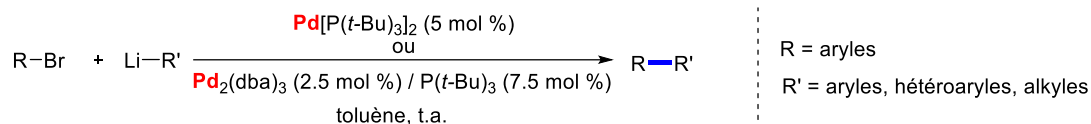
<sup>200</sup> C. Vila, V. Hornillos, M. Giannerini, M. Fañanás-Mastral, B. L. Feringa, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*; 13078.

<sup>201</sup> M. Giannerini, V. Hornillos, C. Vila, M. Fañanás-Mastral, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13329.

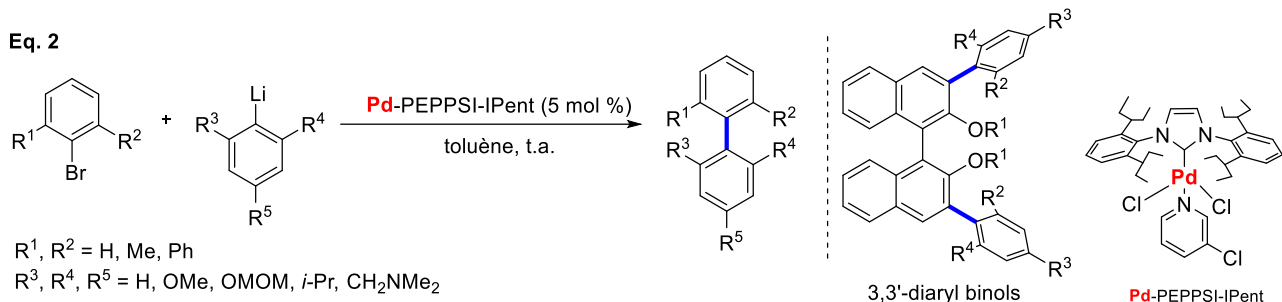
<sup>202</sup> L. M. Castelló, V. Hornillos, C. Vila, M. Giannerini, M. Fañanás-Mastral, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 62.

<sup>203</sup> D. Heijnen, F. Tosi, C. Vila, M. C. A. Stuart, P. H. Elsinga, W. Szymanski, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3354.

Eq. 1

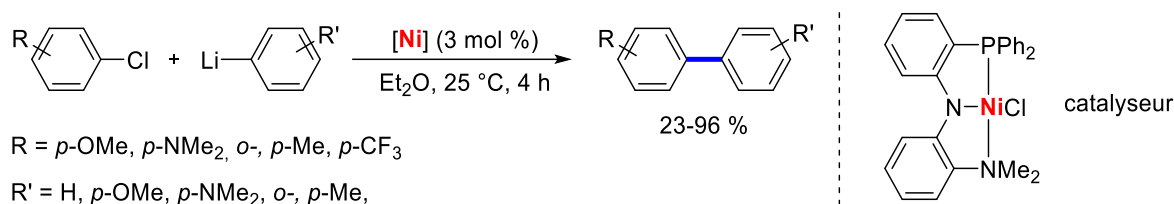


Eq. 2



**Schéma 121** : réactions d'hétérocouplage à partir d'organolithiens par catalyse au Pd décrites par Feringa.

En 2016, Wang et al. ont démontré que le complexe du nickel de type « pincer » pouvait être utilisé pour la synthèse des biaryles dissymétriques à partir des aryllithiens et des chlorures d'(hétéro)aryle (Schéma 122).<sup>204</sup>



**Schéma 122** : synthèse de biaryles dissymétriques à partir de chlorures d'aryle et d'aryllithiens, catalysée au nickel.

<sup>204</sup> J.-L. Tao, Z.-X. Wang, *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 521.

## IV. Nouveaux systèmes catalytiques pour la synthèse de biaryles à partir d'aryllithiens.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'objectif de cette thèse est la formation de liaisons C-N, C-C, C-O, C-S ou C-P par couplage aromatique à partir de dérivés halogénés, catalysé au manganèse, au fer, au cuivre ou réalisé en absence de métal de transition.

Dans une première partie, nous décrirons un nouveau système de synthèse des biaryles symétriques par catalyse au manganèse et en absence de ligand additionnel, à partir d'aryllithiens générés *in situ*. Un cycle catalytique est proposé sur la base de calculs DFT et sur celle de la détection par ESI-MS d'un complexe dimérique du manganèse. Dans une deuxième partie, nous présenterons une nouvelle méthode de synthèse des biaryles dissymétriques co-catalysée au fer et au cuivre, à partir d'halogénures d'aryle et d'aryllithiens commercialement disponible.

### IV.1. Synthèse de biaryles symétriques *via* les aryllithiens par catalyse au manganèse.

Nous avons vu dans la partie bibliographique que les systèmes les plus récents décrits par Feringa et permettant l'accès aux biaryles symétriques à partir d'aryllithiens, nécessite la présence d'un complexe du palladium. Ces méthodes sont efficaces, mais le palladium reste un métal de transition toxique et cher. Nous avons alors pensé réaliser la synthèse de biaryles symétriques par une méthode utilisant un métal abondant, peu toxique et peu coûteux et avons choisi le manganèse pour répondre à ces critères. Ce métal est le 4<sup>ème</sup> le plus utilisé dans le monde après le fer, l'aluminium et le cuivre. C'est en outre le 12<sup>ème</sup> élément le plus abondant de la croûte terrestre. A notre connaissance, la synthèse de biaryles symétriques à partir d'arènes ou d'halogénures d'aryle *via* les lithiens correspondants, par catalyse au manganèse, n'a jamais été décrite dans la littérature.

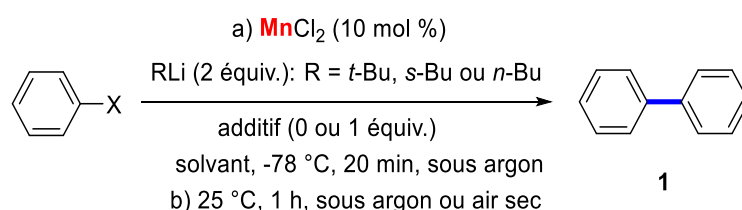
#### IV.1.1. Essais préliminaires et optimisation de conditions réactionnelles.

Pour les essais préliminaires, nous avons choisi le chlorure de manganèse (II) ( $MnCl_2$ ) comme pré-catalyseur potentiel simple. Pour l'halogénure d'aryle, nous avons choisi l'iodobenzène comme substrat modèle et pour former le phényllithium correspondant *in situ*, nous avons utilisé le *tert*-butyllithium (*t*-BuLi). La réaction est agitée sous argon à une température d'abord de -78 °C pendant 20 minutes (étape a), puis portée à température ambiante pendant une heure (étape b) (Schéma du Tableau 13).

Le produit attendu (le biphenyle **1**) a été obtenu avec des rendements faibles de 20 %, 18 % et 19 % respectivement dans le THF, le toluène et l'éther diéthylique ( $Et_2O$ ) (Tableau 13, entrées 1-3). L'addition de ligands dans le système a conduit à un rendement en biphenyle **1** de 30 % dans le cas de la 1,10-phénanthroline et de 5 % dans le cas de la L-proline (Tableau 13, entrées 4-5). La présence de bases de Lewis telles que le 1,4-diasabicyclo-[2.2.2]octane (DABCO), la tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) ou la triméthylamine ( $NEt_3$ ), n'a conduit à aucune amélioration du rendement. La présence de ces bases aurait pu augmenter la solubilité des

organolithiens et donc augmenter leur réactivité (Tableau 13, entrées 6-8).<sup>205</sup> Lorsque la réaction, dans l'étape *b*, est placée sous atmosphère de dioxygène (O<sub>2</sub>), un rendement très satisfaisant a été obtenu en produit biphenyle **1** (Tableau 13, entrée 9). Une formation quantitative et sélective en produit biphenyle **1** a par ailleurs été obtenue lorsque la réaction est placée sous atmosphère d'air sec (piège à gel de silice déshydratant) (Tableau 13, entrée 10). Aucune trace de produit biphenyle **1** n'a été observée lorsque la réaction a été refaite dans les mêmes conditions et en absence du chlorure de manganèse (Tableau 13, entrée 11). Nous avons essayé par la suite des solutions commerciales du *sec*-butyllithium (*s*-BuLi) et de *n*-butyllithium (*n*-BuLi) comme sources de lithium, et de bons rendements respectivement de 91 % et 81 %, ont été obtenus (Tableau 13, entrées 12 et 13). Ces organolithiens ont conduit également à d'excellents rendements à partir du bromobenzène (Tableau 13, entrées 14-16) et à un bon rendement à partir du chlorobenzène (Tableau 13, entrée 19). Dans nos meilleures conditions nous avons retesté les solvants toluène et l'éther diéthylique (Et<sub>2</sub>O). Si le système catalytique est inefficace dans le cas du toluène, un bon rendement de 85 % en biphenyle **1** a été obtenu dans l'éther diéthylique (Tableau 13, entrées 17 et 18).

**Tableau 13** : synthèse du biphenyle **1** à partir du bromo-, iodo-, ou chlorobenzène, par catalyse au MnCl<sub>2</sub>, en présence de *n*-, *s*- ou *t*-BuLi, sous argon ou air sec.<sup>a</sup>



Entrée	Solvant	X	Additif	Atm.	RLi	Rdt (%) <sup>b</sup>
1	THF	I	-	Ar	<i>t</i> -BuLi	20
2	toluène	I	-	Ar	<i>t</i> -BuLi	18
3	Et <sub>2</sub> O	I	-	Ar	<i>t</i> -BuLi	19
4	THF	I	1,10-phen	Ar	<i>t</i> -BuLi	30
5	THF	I	L-proline	Ar	<i>t</i> -BuLi	5
6	THF	I	DABCO	Ar	<i>t</i> -BuLi	0
7	THF	I	TMEDA	Ar	<i>t</i> -BuLi	20

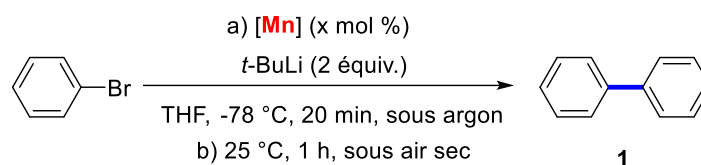
<sup>205</sup> a) *Lithium Compounds in Organic Synthesis From Fundamentals to Applications* (Eds.: R. Luisi, V. Capriati), Wiley-VCH, Weinheim, **2014**, pp.8; b) V. H. Gessner, C. Däschlein, C. Strohmam, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3320.

8	THF	I	Et <sub>3</sub> N	Ar	<i>t</i> -BuLi	22
9	THF	I	-	O <sub>2</sub>	<i>t</i> -BuLi	85
10	THF	I	-	air	<i>t</i> -BuLi	99
11	THF	I	-	air	<i>t</i> -BuLi	0 <sup>c</sup>
12	THF	I	-	air	<i>s</i> -BuLi	91
13	THF	I	-	air	<i>n</i> -BuLi	81
14	THF	Br	-	air	<i>t</i> -BuLi	99
15	THF	Br	-	air	<i>s</i> -BuLi	91
16	THF	Br	-	air	<i>n</i> -BuLi	75
17	toluène	Br	-	air	<i>t</i> -BuLi	15
18	Et <sub>2</sub> O	Br	-	air	<i>t</i> -BuLi	85
19	THF	Cl	-	air	<i>t</i> -BuLi	75

<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : a) halogénure d'aryle (1,0 mmol), MnCl<sub>2</sub> (0,1 mmol), RLi (2,0 mmol), dans 4 mL de THF à -78 °C pendant 20 min, sous atmosphère d'argon ; b) 25 °C, 1 h, sous atmosphère d'argon ou d'air sec. <sup>b</sup> rendements déterminés par la GC-MS en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon standard. <sup>c</sup> Réaction réalisée sans MnCl<sub>2</sub>.

Après cette optimisation, nous avons continué l'étude de la réaction en partant du bromobenzène comme substrat et en présence du *t*-BuLi comme source de lithium dans le THF. Nous avons testé diverses sources de manganèse avec des degrés d'oxydation variés (Tableau 14) telles que l'acétylacétonate de manganèse (III) (Mn(acac)<sub>3</sub>), le dioxyde de manganèse (IV) (MnO<sub>2</sub>) et le permanganate de potassium (KMnO<sub>4</sub>), mais les rendements ont été décevants (Tableau 14, entrées 1-3). Un excellent résultat a été obtenu lorsqu'on a utilisé du MnCl<sub>2</sub> ultra pur (99,998 %) montrant ainsi que l'activité catalytique n'était pas due à des traces de métaux résiduels (Cu, Pd, Ni...). Finalement une légère baisse puis une réduction progressive du rendement en biphényle **1** ont été observées lorsque des quantités de 5 mol %, 2,5 mol % et 1 mol % de catalyseur ont été utilisées (Tableau 14, entrée 5-7).

**Tableau 14** : synthèse du biphényle **1** à partir du bromobenzène, par catalyse au manganèse, et en présence du *t*-BuLi.<sup>a</sup>



Entrée	[Mn]	x (mol %)	Rdt (%) <sup>b</sup>
1	Mn(acac) <sub>3</sub>	10	55
2	MnO <sub>2</sub>	10	5
3	KMnO <sub>4</sub>	10	13
4	MnCl <sub>2</sub>	10	99, 99 <sup>c</sup>
5	MnCl <sub>2</sub>	5	83
6	MnCl <sub>2</sub>	2,5	66
7	MnCl <sub>2</sub>	1	50

<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : a) bromobenzène (1,0 mmol), MnCl<sub>2</sub> (x mol %), *t*-BuLi (2,0 mmol), dans 4 mL de THF à -78 °C pendant 20 min, sous atmosphère d'argon ; b) 25 °C, 1 h, sous atmosphère d'air sec. <sup>b</sup> rendements déterminés par la GC-MS en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon standard. <sup>c</sup> Réaction réalisée avec le MnCl<sub>2</sub> ultra pur (99,998 %).

#### IV.1.2. Champ d'application de la méthode.

Avec les conditions optimisées (Tableau 14, entrée 4), nous avons étendu le champ d'application de cette méthode à des substrats porteurs de groupements électrodonneurs (EDG) et électroattracteurs (EWG) sur le cycle aromatique (Tableau 15).

A partir d'iodo-, de bromo- et de chlorobenzène, le biphényle **1** est obtenu avec des rendements respectivement de 99 %, 91 % et 75 % (Tableau 15, entrées 1-3). A partir des *o*-, *m*-, *p*-bromotoluènes, les produits en biaryles symétriques **2**, **3** et **4** ont été obtenus avec de bons rendements (Tableau 15, entrées 4-6). D'excellents rendements ont été également obtenus en biaryles symétriques **5**, **6** et **7**, à partir des *o*-, *m*-, *p*-bromoanisoles (Tableau 15, entrées 7-9). Le 4,4'-di-*tert*-butyl-1,1'-biphényle **8** a été obtenu à partir du 1-bromo-4-*tert*-butylbenzène avec un rendement de 78 % (Tableau 15, entrée 10). Ce composé **8** est employé pour la préparation du 4,4'-di-*tert*-butylbiphénylure de lithium LiDBB (réactif de Freeman),<sup>206</sup> généralement utilisé en

<sup>206</sup> a) P. K. Freeman, L. L. Hutchinson, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1849; b) P. K. Freeman, L. L. Hutchinson, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1924.

synthèse organique comme réactif de lithiation.<sup>207</sup> Un rendement de 95 % en produit **9** a été également obtenu à partir du 4-bromo-N,N-diméthylaniline (Tableau 15, entrée 11). Nous avons également essayé des dérivés halogénés aromatiques portant des groupements électroattracteurs. A partir des réactifs 1-trifluorométhyl-4-iodobenzène et 1-trifluorométhyl-4-bromobenzène, le produit d'homocouplage **10** a été obtenu avec des rendements respectivement de 72 % et 50 % (Tableau 15, entrées 12 et 13). De bons rendements de 80 % et 70 % en produit **11** ont été également obtenus à partir du 1-trifluorométhyl-3-iodobenzène et de 1-trifluorométhyl-3-bromobenzène (Tableau 15, entrées 14 et 15). Les réactions d'homocouplage à partir du 1-trifluorométhyl-2-iodobenzène et de 1-trifluorométhyl-2-bromobenzène ont donné le produit **12** avec des rendements respectivement de 50 % et 30 % (Tableau 15, entrées 16 et 17). Cette faible valeur est probablement dû à l'encombrement stérique. Les performances à partir de dérivés aromatiques iodés sont meilleurs qu'à partir de dérivés aromatiques bromés, en accord avec le fait que l'échange iode-lithium est plus rapide que celui du brome-lithium.<sup>208</sup> Avec cette méthode, nous avons également réussi à obtenir des ligands classiques avec de bons rendements, généralement utilisés en catalyse homogène et en synthèse organique.<sup>209</sup> La 2,2'-bipyridine **13** et la 1,1'-biisoquinoline **14** en sont des exemples (Tableau 15, entrées 18 et 19). Nous avons par la suite appliqué notre système à des halogénures polyaromatiques tels que le 2-bromo-1,1'-biphényle, le 1-iodonaphtalène et le 2-bromonaphtalène. Les produits d'homocouplage **15**, **16** et **17** ont été alors obtenus avec d'excellents rendements (Tableau 15, entrées 20-22). Ces produits sont utilisés comme précurseurs de matériaux et également pour la synthèse de molécules polyaromatiques de plus grande taille.<sup>210</sup> Nous avons ensuite testé notre système sur le bromure de benzyle ainsi que sur le 1-bromo-2-(bromométhyl)benzène. Les produits d'homocouplage, le 1,2-diphényléthane **18** et le 9,10-dihydrophénanthrène **19** ont alors été synthétisés avec des rendements respectivement de 72 % et 60 % (Tableau 15, entrées 23 et 24). Pour atteindre **19** en une seule étape, il existe deux méthodes dans la littérature, soit par réduction de la phénanthrène<sup>211</sup>, soit par cyclisation intramoléculaire catalysée au nickel ou à l'or.<sup>212</sup> Nous avons également étendu

---

<sup>207</sup> a) T. Cohen, M. Bhupathy, *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 152; b) F. Foubelo, M. Yus, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2620; c) R. R. Hill, S. D. Rychnovsky, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10707.

<sup>208</sup> H. Gilman, R. G. Jones, *Org. React.* **1951**, *6*, 339.

<sup>209</sup> Exemples sélectionnés d'applications de la 2,2'-bipyridine **13** et la 1,1'-biisoquinoline **14** comme ligands dans la synthèse organique: a) A. Togni, L. M. Venanzi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 497; b) M. A. Iron, A. Sundermann, J. M. L. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11430; c) M. T. Ashby, G. N. Govindan, A. K. Grafton, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4801; d) P. Frediani, C. Giannelli, A. Salvini, S. Ianelli, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *667*, 197.

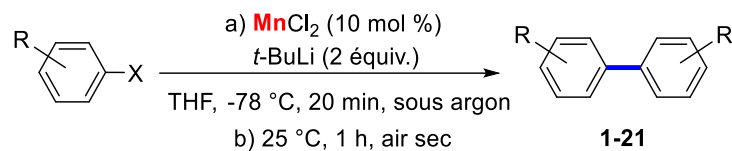
<sup>210</sup> Exemples sélectionnés d'applications des composés **15-17** pour la synthèse de composés polycycliques aromatiques : a) F. B. Mallory, C. W. Mallory, *Org. React.* **1984**, *30*, pp. 74; b) J. A. Snyder, A. E. Bragg, *J. Phys. Chem. A* **2015**, *119*, 3972; c) K. Uchida, S. Ito, M. Nakano, M. Abe, T. Kubo, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2399; d) S. L. Skraba-Joiner, E. C. Mclaughlin, A. Ajaz, R. Thamam, R. P. Johnson, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9578.

<sup>211</sup> a) T. V. Chciuk, A. M. Li, A. Vazquez-Lopez, W. R. Anderson, Jr. R. A. Flowers II, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 290; b) A. Sinha, A. K. Jaiswal, R. D. Young, *Polyhedron*, **2016**, *120*, 36.

<sup>212</sup> a) T. J. A. Corrie, L. T. Ball, C. A. Russell, G. C. Lloyd-Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 245; b) W. Xue, H. Xu, Z. Liang, Q. Qian, H. Gong, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4984; c) G. Revol, T. McCallum, M. Morin, F. Gagosz, L. Barriault, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13342.

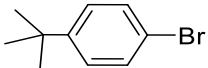
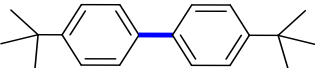
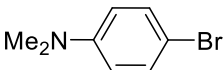
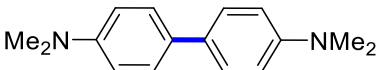
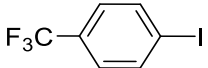
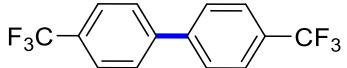
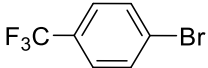
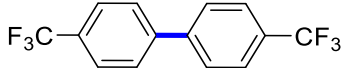
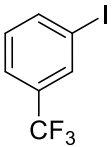
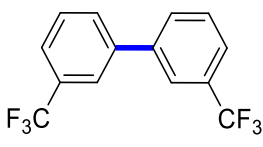
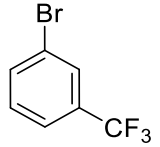
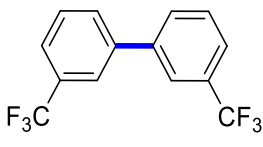
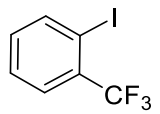
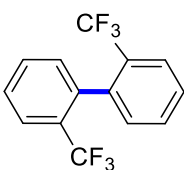
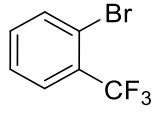
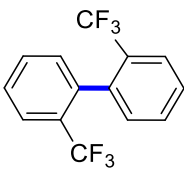
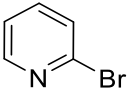
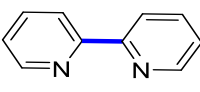
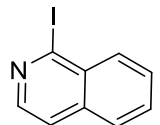
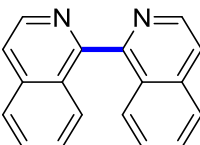
le champ d'application de cette méthode au 1-chloro-4-iodobenzène et au 1-bromo-3-chlorobenzène, et obtenu avec des rendements de 63 % et 45 % les biaryles **20** et **21** correspondants (Tableau 15, entrées 25 et 26).

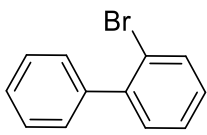
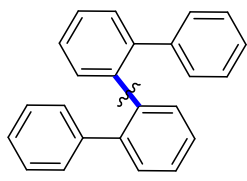
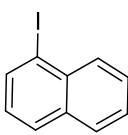
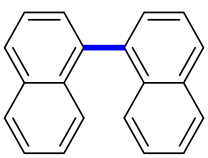
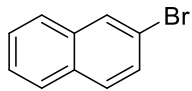
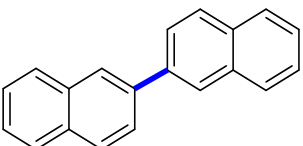
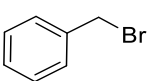
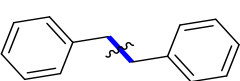
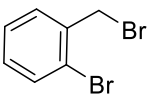
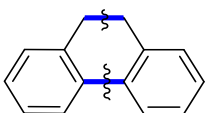
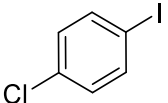
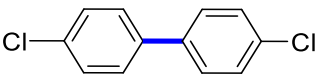
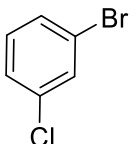
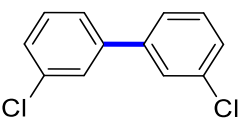
**Tableau 15** : synthèse de biaryles **1-21** à partir d'halogénures d'aryle, par catalyse au  $\text{MnCl}_2$ , en présence du  $t\text{-BuLi}$ .<sup>a</sup>



Entrée	Substrat	Produit	N°	Rdt (%) <sup>b</sup>
1			<b>1</b>	99
2			<b>1</b>	91
3			<b>1</b>	75
4			<b>2</b>	85
5			<b>3</b>	90
6			<b>4</b>	70
7			<b>5</b>	80
8			<b>6</b>	95
9			<b>7</b>	90

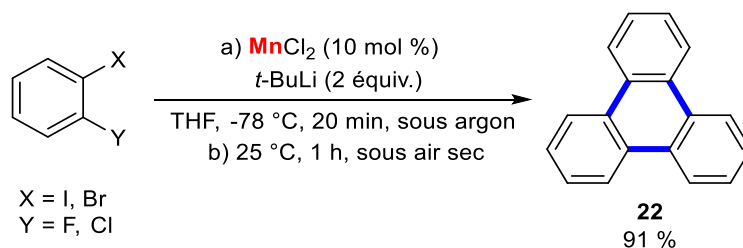


10			<b>8</b>	78
11			<b>9</b>	95
12			<b>10</b>	72
13			<b>10</b>	50
14			<b>11</b>	80
15			<b>11</b>	70
16			<b>12</b>	50
17			<b>12</b>	30
18			<b>13</b>	60
19			<b>14</b>	78

20			<b>15</b>	95
21			<b>16</b>	92
22			<b>17</b>	80
23			<b>18</b>	72
24			<b>19</b>	60
25			<b>20</b>	63
26			<b>21</b>	45

<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : a) halogénure d'aryle (1,0 mmol), MnCl<sub>2</sub> (0,1 mmol, 99,998 %, fournisseur Sigma Aldrich), *t*-BuLi (2,0 mmol), dans 4 mL de THF à -78 °C pendant 20 min, sous atmosphère d'argon ; b) 25 °C, 1 h, sous atmosphère d'air sec.  
<sup>b</sup> rendements isolés.

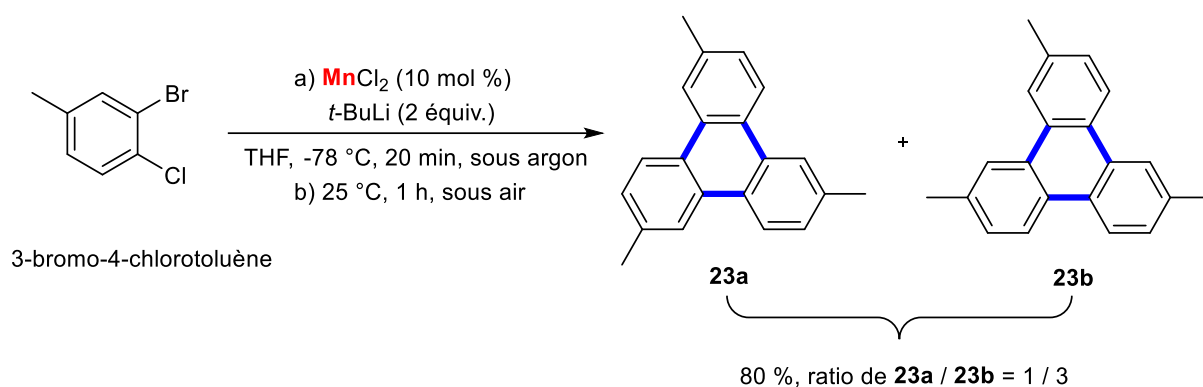
Il faut noter que lorsque nous avons utilisé notre méthode à partir du 1-fluoro-2-iodobenzène et du 1-bromo-2-chlorobenzène, nous n'avons pas obtenu les biaryles attendus. Par contre, nous avons synthétisé à la place le triphénylène **22** avec un excellent rendement (Schéma 123).



**Schéma 123** : synthèse du triphénylène par catalyse au MnCl<sub>2</sub>.

Le triphénylène et ses dérivés sont des molécules très importantes en chimie supramoléculaire et dans celle des matériaux.<sup>213</sup> Dans la littérature, ce type de molécules peut être préparé par réaction de trimérisation de trois unités benzyne, par catalyse à l'or  $\text{PPh}_3\text{AuCl}$ <sup>214</sup> ou par catalyse au palladium  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3$ ,<sup>215</sup>  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,<sup>216</sup>  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ .<sup>217</sup>

Nous avons par la suite essayé de synthétiser d'autres dérivés triphénylène, à partir du 3-bromo-4-chlorotoluène. Dans ce cas, un mélange de deux isomères de triméthyltriphénylène **23a** et **23b** a été obtenu avec un rendement isolé de 80 % et un ratio **23a/23b** = 1/3 déterminé par RMN de  $^{13}\text{C}$  (APT) (Schéma 124).



**Schéma 124** : synthèse du triméthyltriphénylène par catalyse au  $\text{MnCl}_2$ .

Nous avons essayé plusieurs fois de séparer ces deux isomères **23a** et **23b** par colonne de chromatographie, mais ces tentatives ont toutes échoué car ces deux molécules sont très semblables. Nous avons par contre réussi à obtenir un cristal blanc en utilisant le dichlorométhane (bon solvant) et le *n*-pentane (mauvais solvant). Une seule structure correspondant à l'isomère majoritaire 2,6,11-triméthyltriphénylène **23b** a pu être résolue (Figure 10) (Voir la partie expérimentale).

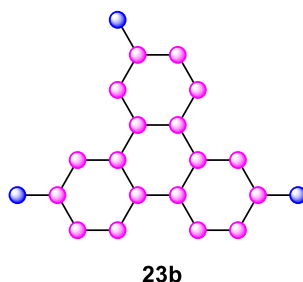
<sup>213</sup> a) M. D. Watson, A. Fechtenkötter, K. Müllen, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1267-1300; b) D. Pérez, E. Guitián, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 274.

<sup>214</sup> L. Chen, C. Zhang, C. Wen, K. Zhang, W. Liu, Q. Chen. *Catal. Commun.* **2015**, *65*, 81.

<sup>215</sup> a) D. Peña, S. Escudero, D. Pérez, E. Guitián, L. Castedo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2659; b) D. Peña, A. Cobas, D. Pérez, E. Guitián, *Synthesis* **2002**, 1454.

<sup>216</sup> a) H. S. Kim, S. Gowrisankar, E. S. Kim, J. N. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6569; b) A. A. Cant, L. Roberts, M. F. Greaney, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8671.

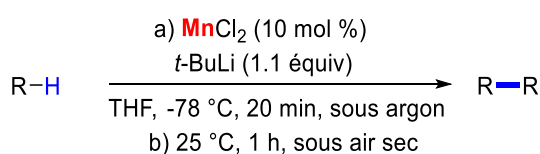
<sup>217</sup> J. -A. García-López, M. F. Greaney, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2338.



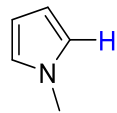
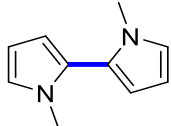
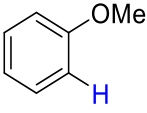
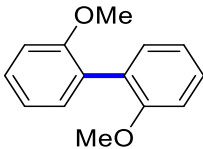
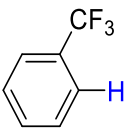
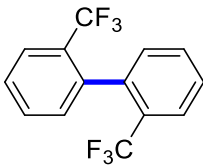
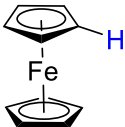
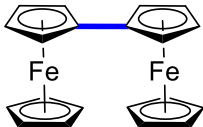
**Figure 10** : structure du 2,6,11-triméthyltriphénylène **23b**.

Nous avons également étendu le champ d'application de notre méthode à la synthèse de biaryles symétriques *via* l'activation C-H de substrats ne possédant pas de liaison carbone-halogène, en présence cette fois de seulement un équivalent de *t*-BuLi (Tableau 16). Nous avons commencé par des substrats possédant un proton acide tels que le phénylacétylène et le 1-méthyl-1H-benzo[d]imidazole. Dans ces cas, des rendements en produits **24** et **25** respectivement de 94 % et 75 % ont été obtenus (Tableau 16, entrées 1 et 2). Un faible rendement en biaryle **26** a été observé à partir de *N*-méthylpyrrole (Tableau 16, entrée 3). Ensuite, nous avons testé le système à partir de l'anisole possédant une liaison C-H activée par le groupement méthoxy en position *ortho*. Dans ce cas, un rendement de 70 % en produit d'homocouplage 2,2'-diméthoxy-1,1'-biphényle **7** a été obtenu (Tableau 16, entrée 4). Ce système est par ailleurs efficace à partir de trifluorométhylbenzène permettant la synthèse du biaryle **12** avec un rendement de 64 % (Tableau 16, entrée 5). Nous avons également réalisé la réaction d'homocouplage de ferrocène, ce qui a permis l'obtention du biferrocène **27** avec un rendement de 40 % (Tableau 16, entrée 6).

**Tableau 16** : synthèse de biaryles à partir de phénylacétylène et d'arènes, par catalyse au manganèse, *via* une activation C-H.<sup>a</sup>



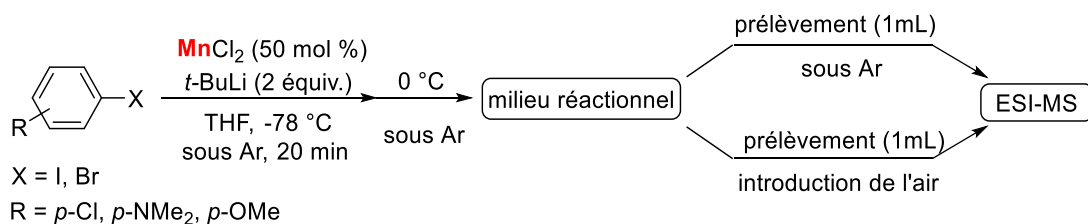
Entrée	Substrat	Produit	N°	Rdt (%) <sup>b</sup>
1			<b>24</b>	94
2			<b>25</b>	75

3			26	20
4			7	70
5			12	64
6			27	40

<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : a) phénylacétylène ou arène (1,0 mmol), MnCl<sub>2</sub> (0,1 mmol, 99,998 %, fournisseur Sigma Aldrich), *t*-BuLi (1,1 mmol), dans 4 mL de THF à -78 °C pendant 20 min, sous atmosphère d'argon ; b) 25 °C, 1 h, sous atmosphère d'air sec.  
<sup>b</sup> rendements isolés

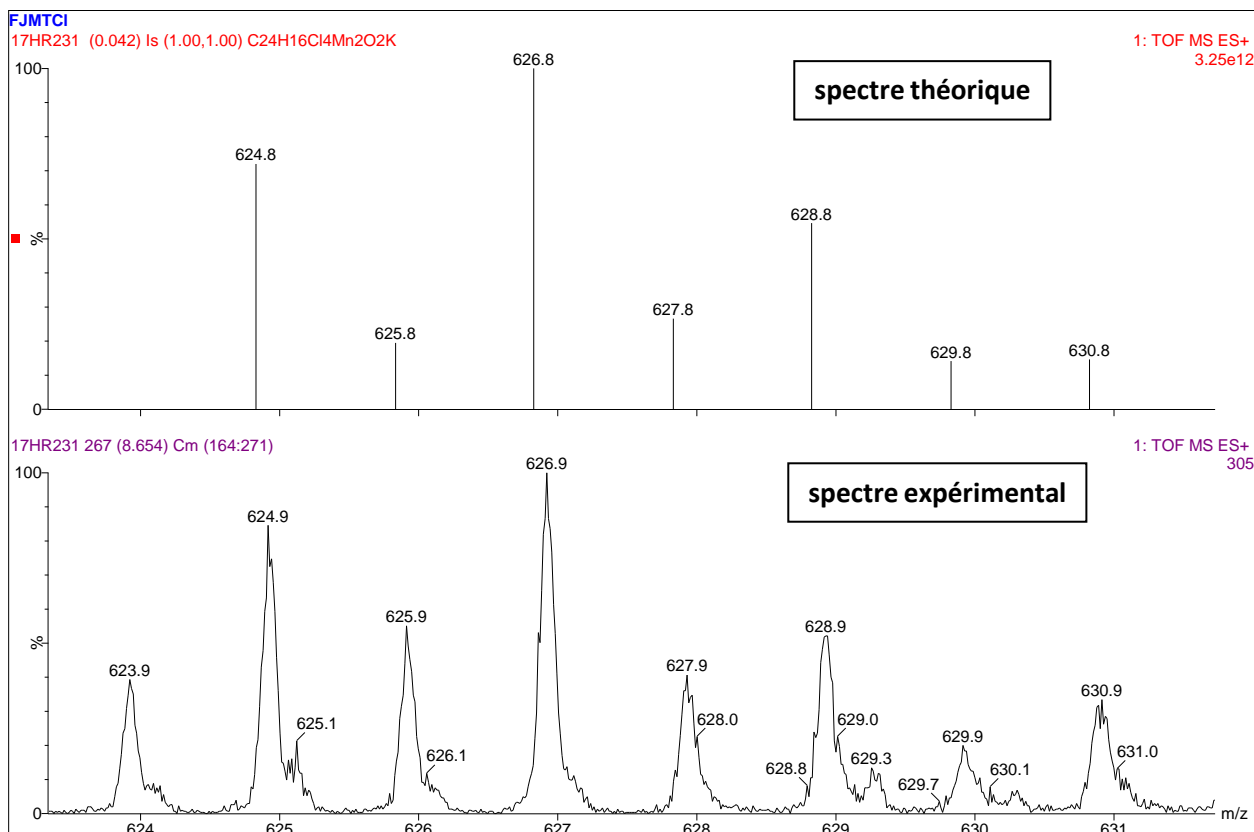
### IV.1.3. Etude mécanistique de la réaction d'homocouplage.

Lors de l'optimisation des conditions, nous avons donc remarqué que cette réaction d'homocouplage était efficace que lorsque le milieu réactionnel était placé sous atmosphère d'oxygène. Nous avons décidé alors de suivre l'évolution de cette réaction d'homocouplage par une méthode d'analyse avant et après la mise sous atmosphère d'oxygène, et avons choisi pour cela la spectrométrie de masse à ionisation par électronébulisation (ESI-MS). Les tests ont été réalisés à partir de différents halogénures d'aryle (1 mmol) en présence d'une quantité stœchiométrique de MnCl<sub>2</sub> (50 mol %), pour pouvoir détecter l'existence de complexes métalliques intermédiaires. Après l'ajout de *t*-BuLi (2 mmol) dans le milieu réactionnel contenant du THF (4 mL) à -78 °C sous argon, la réaction est portée à 0 °C. Afin de détecter un ou plusieurs complexes intermédiaires de manganèse, une quantité prélevée sous argon du milieu réactionnel (1 mL) est injectée directement dans l'appareillage. Ensuite, une autre quantité (1 mL) de la même solution est prélevée sous argon et exposée à l'air puis injectée dans l'ESI-MS (Schéma 125).



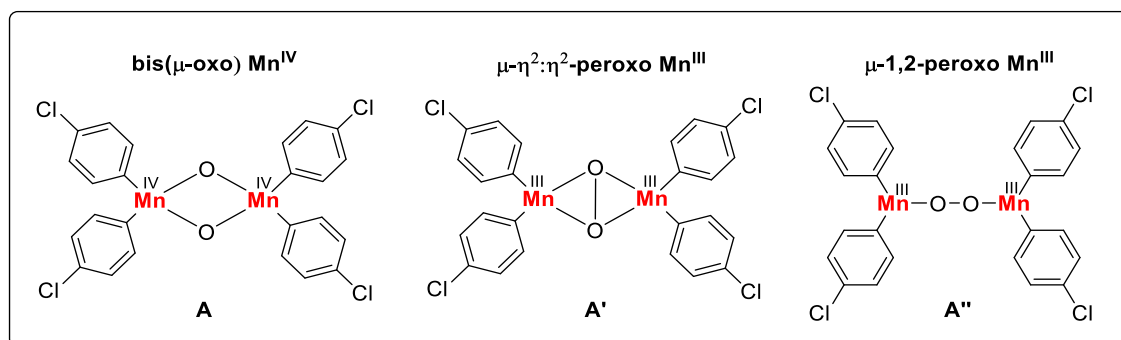
**Schéma 125** : suivi de l'évolution de la réaction d'homocouplage par l'ESI-MS : procédure.

Après les analyses de plusieurs substrats par ESI-MS, nous avons enregistré les spectres expérimentaux et les avons comparés avec les spectres théoriques obtenus par des calculs prenant en considération les isotopes de chacun des éléments ainsi que leurs abondances. Nous avons constaté que le spectre expérimental obtenu à partir du 1-chloro-4-iodobenzène est identique à celui donné par les calculs (Figure 11). La résolution du spectre est facilitée par la présence d'un atome de chlore (avec deux isotopes  $^{35}\text{Cl}$  et  $^{37}\text{Cl}$ ) sur le noyau aromatique permettant l'identification d'intermédiaires réactionnels.



**Figure 11** : spectres de masse théorique et expérimental, à partir du 1-chloro-4-iodobenzène.

Sur ce spectre, nous avons observé un signal à  $m/z = 624.8309$ , une masse correspondant probablement à un complexe de manganèse de formule brute  $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{Cl}_4\text{Mn}_2\text{O}_2\text{K}$ . Dans ce cas, trois possibilités de dimères de manganèse complexés avec un ion potassium peuvent correspondre à cette formule brute : un dimère de bis( $\mu$ -oxo) manganèse(IV) **A**, un dimère de  $\mu$ - $\eta^2$ : $\eta^2$ -peroxo manganèse(III) **A'** ou un dimère de  $\mu$ -1,2-peroxo manganèse(III) **A''** (Figure 12).



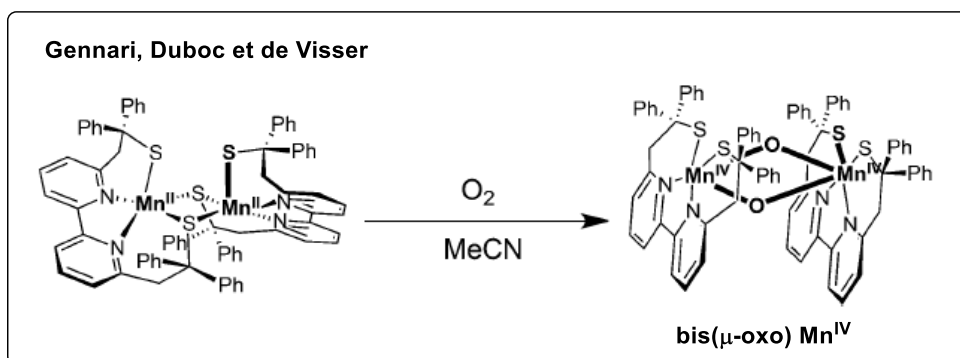
**Figure 12** : possibilités de dimères de manganèse (IV) ou (III) pouvant correspondre à la formule brute  $C_{24}H_{16}Cl_4Mn_2O_2K$ .

A notre connaissance, il n'existe pas dans la littérature de travaux incontestables décrivant le dimère de  $\mu\text{-}\eta^2:\eta^2$ -peroxo manganèse (III) de type A', même si ce type de structure a parfois été proposé.<sup>218</sup> Par contre, dans le cas de complexes équivalents au cuivre portant de ligands tridentates azotés, des structures  $\mu\text{-}\eta^2:\eta^2$ -peroxo ont été isolées et caractérisées par rayons X.<sup>219</sup> Le dimère de bis( $\mu$ -oxo) manganèse(IV) de type A et le dimère de  $\mu$ -1,2-peroxo manganèse(III) de type A'', portant des ligands de type L, ont été décrits dans la littérature.<sup>220</sup> Gennari, Duboc et de Visser ont réussi à isoler et à caractériser un premier dimère de bis( $\mu$ -oxo) manganèse(IV) de type A. Ce complexe a été obtenu par réaction entre de l'oxygène et un complexe du manganèse(II) lié à un thiol déprotoné dans l'acétonitrile (Schéma 126).

<sup>218</sup> J. A. Kovacs, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2744.

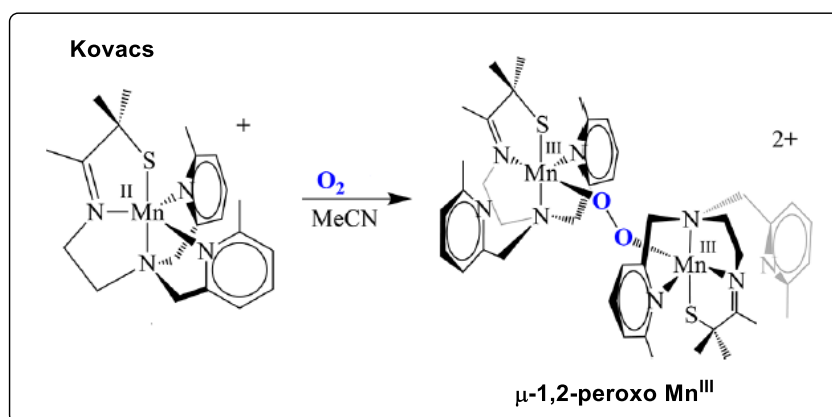
<sup>219</sup> a) N. Kitajima, K. Fujisawa, C. Fujimoto, Y. Moro-oka, S. Hashimoto, T. Kitagawa, K. Toriumi, K. Tatsumi, A. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1277; b) W. B. Tolman, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 227; c) E. I. Solomon, F. Tuzcek, D. E. Root, C. A. Brown, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 827; d) L. M. Mirica, X. Ottenwaelder, T. D. P. Stack, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1013.

<sup>220</sup> Publications sélectionnées liées aux complexes de dimère de bis( $\mu$ -oxo) manganèse (IV): a) S. R. Cooper, G. C. Dismukes, M. P. Kelvin, M. Calvin, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *7248*; b) B. Mabad, J.-P. Tuchagues, Y. T. Hwang, D. N. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2801; c) C. Hureau, G. Blondin, M.-F. Charlot, C. Philouze, M. Nierlich, M. Césarío, E. Anxolabéhère-Mallart, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 3669; d) S. Groni, P. Dorlet, G. Blain, S. Bourcier, R. Guillot, E. Anxolabéhère-Mallart, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 3166; e) D. F. Leto, S. Chattopadhyay, V. W. Day, T. A. Jackson, *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 13014; f) D. Brazzolotto, F. G. C. Reinhard, J. Smith-Jones, M. Retegan, L. Amidani, A. S. Faponle, K. Ray, C. Phhilouze, S. P. de Visser, M. Gennari, C. Duboc, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 8211; Publications sélectionnées liées aux complexes de dimère de  $\mu$ -1,2-peroxo manganèse (III): g) D.-F. Zhou, Q.-Y. Chen, H.-J. Fu, Q. Yan, *Spectrochimica Acta Part A*, **2011**, *81*, 604; h) M. K. Coggins, X. Sun, Y. Kwak, E. I. Solomon, E. Rybak-Akimova, J. A. Kovacs, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5631; i) P. Barman, P. Upadhyay, A. S. Faponle, J. Kumar, S. S. Nag, D. Kumar, C. V. Sastri, S. P. de Visser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11091.



**Schéma 126** : dimère de manganèse (IV) isolé et caractérisé par Gennari, Duboc et de Visser.

Kovacs a décrit le premier exemple d'un dimère de  $\mu$ -1,2-peroxo manganèse(III) de type A'', obtenu par réaction entre l'oxygène et un complexe de manganèse(II) (Schéma 127). La présence d'azote comme ligand de type L et de thiolates permet la stabilité de l'espèce métal-peroxo de cette structure. Les complexes contenant le fragment Mn-peroxo sont très étudiés car ils jouent des rôles très importants dans plusieurs processus biologiques.



**Schéma 127** : dimère de manganèse(III) isolé et caractérisé par Kovacs.

Pour approfondir l'étude mécanistique, nous avons fait appel à des calculs DFT pour préciser lequel des dimères de manganèse A, A' et A'' pouvait conduire le plus facilement au biaryle symétrique par élimination réductrice. Malgré plusieurs tentatives, aucune structure linéaire telle que le complexe de manganèse A'' n'a pu être proposée à partir des calculs. Une structure symétrique, **dimère-1**, similaire à la structure A, a pu être optimisée à un état fondamental singulet. Dans ce cas, les distances des quatre liaisons Mn-O sont identiques (1,745 Å), et il n'y a pas d'interaction de liaison entre les deux atomes d'oxygène ( $O \cdots O = 2,560$  Å). Avec une géométrie de structure triplet, un **dimère-2**, a été situé à  $\Delta G = -6,4$  kcal mol<sup>-1</sup> par rapport au **dimère-1**. Même avec cette déformation de structure triplet, la distance  $O \cdots O$  est encore trop longue (2,670 Å) pour invoquer une interaction de liaison quelconque. La densité de spin est également partagée entre les deux atomes de Mn (1,077), et le **dimère-2** peut être décrit comme un dimère Mn<sup>IV</sup>-Mn<sup>IV</sup> avec un pont oxo. Une autre structure de géométrie triplet, le **dimère-3** a pu être optimisée à  $\Delta G = -23,3$  kcal mol<sup>-1</sup> par rapport au **dimère-1**. Cette structure présente deux centres Mn différents, l'un ayant



deux liaisons Mn-O avec de longues distances (2,028 Å) et l'autre ayant deux liaisons Mn-O avec de courtes distances (1,662 Å). La distance O...O est encore trop longue (2,592 Å) pour invoquer toute interaction par établissement d'une liaison. La densité de spin n'est pas partagée également entre les deux Mn (4,076 vs -1,621), et le **dimère-3** est donc décrit comme un dimère de Mn<sup>II</sup>/Mn<sup>VI</sup>. Les calculs DFT indiquent donc que le dimère observé par l'ESI-MS est très probablement une structure de Mn<sup>II</sup>/Mn<sup>VI</sup> sans aucune interaction directe O...O, ou Mn...Mn. Cependant, les tentatives pour localiser les structures d'état de transition associées à la formation de liaisons C-C sur l'un des centres Mn du **dimère-3** ont échoué. Par conséquent, les calculs ne pouvaient pas soutenir qu'une telle structure dimère pouvait constituer le catalyseur de la réaction.

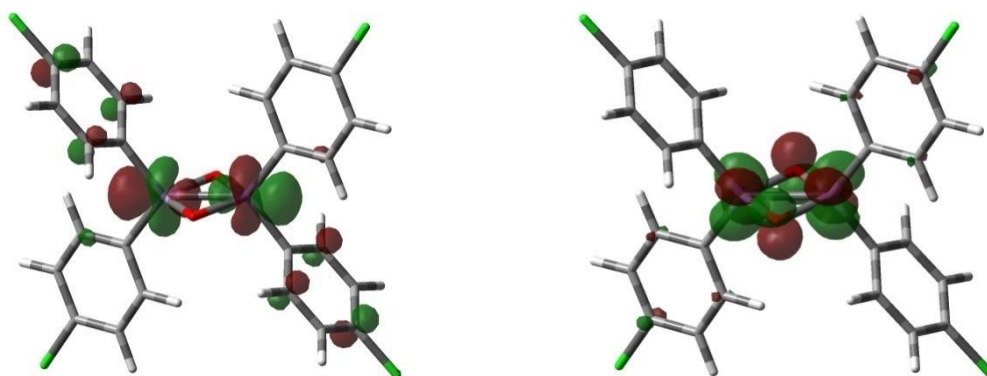


Figure 13 : représentation HOMO (à gauche) et LUMO (à droite) du **Dimer-1** singulet.

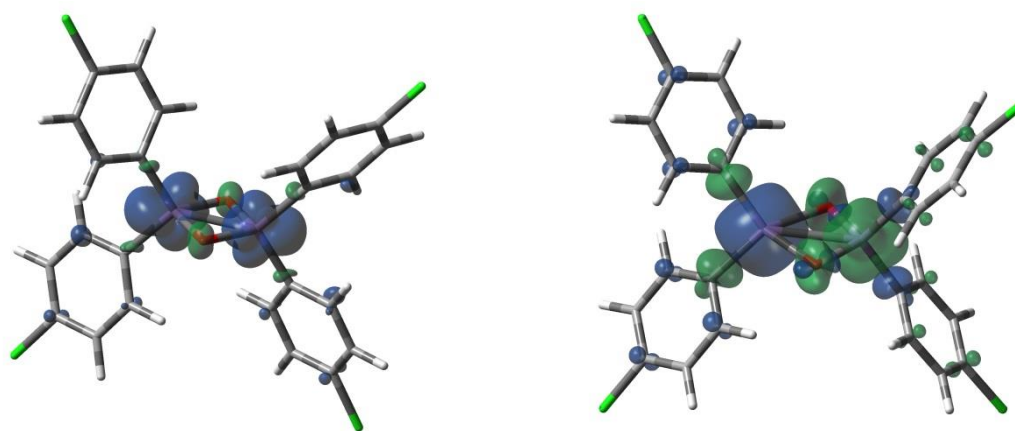


Figure 14 : représentation de la densité de spin density du **dimer-2** (à gauche) et de **dimer-3** (à droite).

D'autres calculs DFT ont ensuite été effectués pour évaluer l'hypothèse mécanistique basée sur l'implication d'un complexe monomérique du manganèse (Schéma 128). L'aryllithium généré *in situ* réagirait d'abord avec le sel de MnCl<sub>2</sub> probablement coordonné avec le solvant (S = THF) pour générer une quantité catalytique d'un intermédiaire diarylmanganèse (II) **C**.<sup>221</sup> A partir de celui-ci, un état de transition **TS-C**, associée à la formation de liaisons C-C pourrait être localisée avec une barrière d'activation de  $\Delta G^\ddagger = 34,8 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Cette transformation n'est que légèrement exergonique ( $\Delta G = -1 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) et le produit de la réaction (**P-C**), est un complexe entre le

<sup>221</sup> C. Beermann, K. Clauss, *Angew. Chem.* **1959**, 71, 627.

biaryle **20** et un fragment Mn(0) (Mn(THF)<sub>2</sub>). La valeur de la barrière d'activation n'est pas compatible avec un temps de réaction de 1 h à température ambiante. Ceci est parfaitement en accord avec le manque d'activité catalytique observé sous atmosphère inerte. Par contre, les calculs DFT ont montré une voie plus favorable, pour laquelle l'oxydation de **C** en présence de dioxygène conduit à la formation exergonique ( $\Delta G = -42,6 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) de l'intermédiaire monomérique **D**  $\eta^2$ -oxo manganèse (IV). La barrière d'activation pour la formation de liaisons C-C *via* un état de transition **TS-D** sur ce complexe de manganèse oxydé est considérablement réduite avec  $\Delta G^\ddagger = 10,0 \text{ kcal mol}^{-1}$ . La transformation est exergonique ( $\Delta G = -12,6 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) et le produit **E** est un complexe  $\pi$  du biaryle **20** avec le complexe oxo Mn(II) (Mn(O<sub>2</sub>)(THF)<sub>2</sub>). En présence de 2 équivalents d'aryllithium, le biaryle est expulsé avec régénération de l'espèce catalytique **C**, et libération du peroxyde de lithium (Li<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).

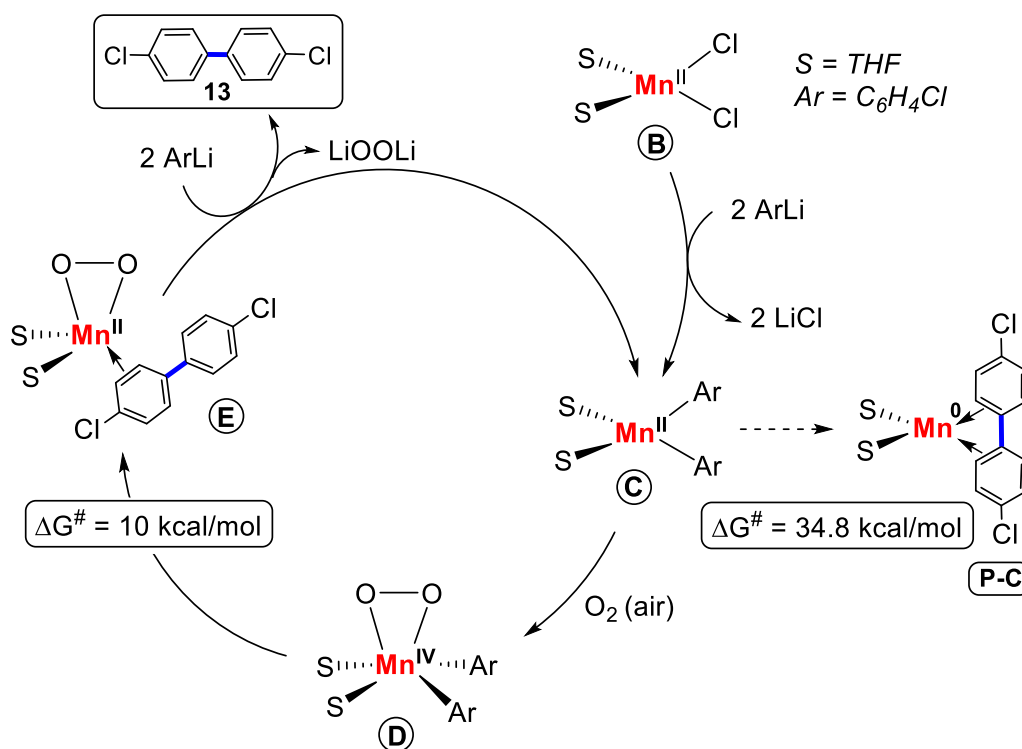
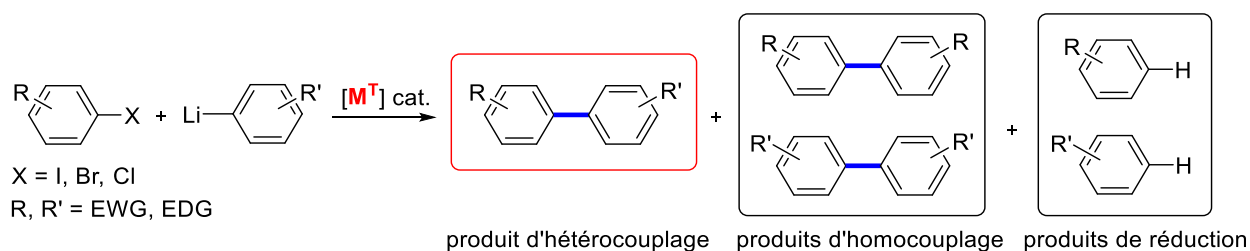


Schéma 128 : proposition du cycle catalytique pour la réaction d'homocouplage, basée sur des calculs DFT.

## IV.2. Synthèse de biaryles dissymétriques co-catalysée par le fer et le cuivre, à partir d'aryllithiens et d'halogénures d'aryle.

La synthèse de biaryles dissymétriques par réaction d'hétérocouplage à partir d'halogénures d'aryle et d'aryllithiens, par catalyse aux complexes de métaux de transition, est plus délicate à réaliser que la synthèse de biaryles symétriques. La difficulté réside dans le fait qu'il faut éviter les réactions secondaires telles que la réaction d'homocouplage décrite précédemment, ainsi que la réduction d'halogénures d'aryle et d'aryllithiens (Schéma 129).

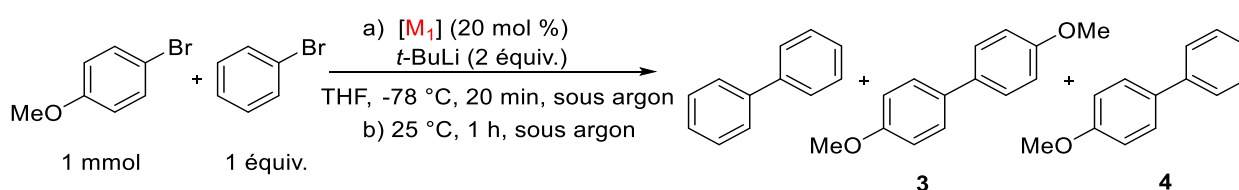


**Schéma 129** : synthèse de biaryles dissymétriques à partir d'halogénures d'aryle et d'aryllithiens, et produits secondaires possibles.

Comme nous l'avons vu dans la partie bibliographique, il existe quelques méthodes permettant la synthèse de biaryles dissymétriques à partir d'aryllithiens et d'halogénures d'aryle, par catalyse au palladium ou au nickel (notre laboratoire a publié la première méthode catalytique dans ce domaine par un complexe de nickel). Ces systèmes permettant l'accès aux biaryles dissymétriques sont efficaces, mais les métaux de transition utilisés sont toxiques et/ou coûtent cher. Nous avons alors tenté la synthèse de biaryles dissymétriques par une méthode utilisant des métaux assez abondants, peu toxiques et peu coûteux et avons testé le fer et le cuivre comme métaux de transition possédant ces critères, pour catalyser cette réaction d'hétérocouplage.

#### IV.2.1. Essais préliminaires et optimisation de conditions réactionnelles.

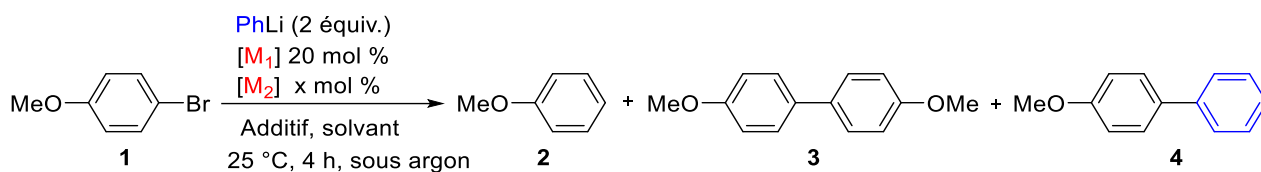
Pour les essais préliminaires nous avons choisi le 4-bromoanisole (1 mmol) et le bromobenzène (1 mmol) comme substrats modèles, en présence d'une quantité catalytique (20 mol %) de métal de transition tel que le manganèse, le fer ou le cuivre, dans le THF comme solvant. Pour former les lithiens correspondant *in situ*, nous avons choisi le *tert*-butyllithium (*t*-BuLi). La réaction est agitée sous argon, d'abord à une température d'abord de  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  pendant 20 minutes, puis à température ambiante pendant une heure (Schéma 130).



**Schéma 130** : synthèse de biaryle dissymétrique **4** à partir du 4-bromoanisole et de bromobenzène, et les produits secondaires possibles.

Dans les très nombreux essais réalisés, le produit de couplage croisé a toujours été observé, mais très souvent en présence d'une quantité très importante des produits d'homocouplage (biphényle et bianisole). Nous avons alors mis en réaction dans le THF un seul aryle halogéné, le 4-bromoanisole (1 mmol), en présence de 2 équivalents de phényllithium commercialement disponible, à température ambiante pendant 1 h (Schéma 131). Dans ce cas, le produit

d'homocouplage biphenyle a également été obtenu majoritairement, la conversion du 4-bromoanisole n'étant par ailleurs pas totale.

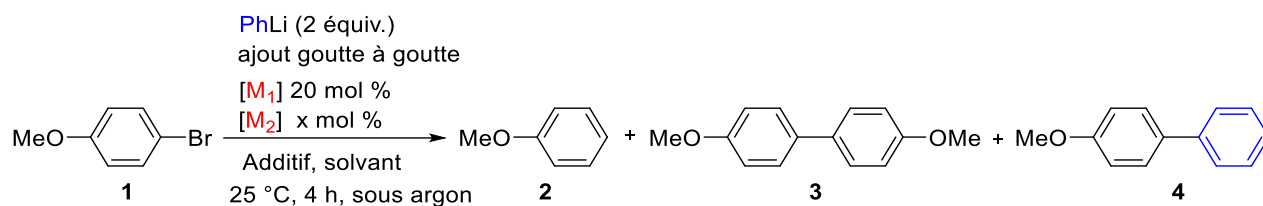


**Schéma 131** : synthèse de biaryle dissymétrique **4** à partir du 4-bromoanisole et de phényllithium, et les produits secondaires possibles.

Pour tenter d'augmenter les performances de cette réaction tout en évitant la formation rapide du produit d'homocouplage à partir du phényllithium, nous avons rajouté l'aryllithien goutte à goutte dans le milieu à l'aide d'un pousse-seringue. Nous avons placé tout d'abord le 4-bromoanisole (1 mmol) en présence de 20 mol % de métal de transition, à température ambiante. Le phényllithium est rajouté par la suite dans le milieu goutte à goutte pendant 1 h, à 25 °C (Schéma du Tableau 17).

Nous avons tout d'abord testé différents métaux de transition. L'addition de 20 mol % de CuI dans le milieu réactionnel a conduit à un faible rendement de 10 % en produit d'hétérocouplage **4** (Tableau 17, entrée 1). Un rendement de 22 % en produit souhaité **4** a été observé en présence de 20 mol % du MnCl<sub>2</sub> (Tableau 17, entrée 2). Enfin la présence de 20 mol % de FeCl<sub>3</sub> a conduit seulement à une légère augmentation du rendement (Tableau 17, entrée 3). Nous avons ensuite testé la réaction en présence de 20 mol % du FeCl<sub>2</sub> et obtenu un rendement de 30 % en produit d'hétérocouplage (Tableau 17, entrée 4). Dans ces dernières conditions, en ajoutant de la L-proline comme ligand, un rendement de 48 % en produit **4** a été observé (Tableau 17, entrée 5). En présence de la bathophénantroline, nous avons obtenu un rendement de 52 % en produit d'hétérocouplage **4** (Tableau 17, entrée 6). Nous avons également testé la réaction en absence du ligand et de solvant. Dans ces conditions, un rendement de 54 % en produit d'hétérocouplage **4** ont été obtenus (Tableau 17, entrée 7) et fait important, la sélectivité a été fortement améliorée puisque le produit d'homocouplage n'est plus du tout observé. Nous avons alors conservé ces conditions réactionnelles et rajouté un deuxième sel de métal de transition comme co-catalyseur potentiel. Un rendement de 59 % en produit souhaité **4** a été obtenu lorsque 20 mol % de CuI sont rajoutés (Tableau 17, entrée 8). En changeant le CuI par 20 mol % de CuCN, un bon rendement de 70 % en produit d'hétérocouplage **4** a été observé, sans aucune trace de produit d'homocouplage **3** (Tableau 17, entrée 9) confirmant ainsi la sélectivité desservée à l'entrée 7. Nous avons ensuite testé la réactivité en présence de CuCN seulement sans rajouter le FeCl<sub>2</sub>, et avons constaté dans ce cas une chute de rendement (11 %, Tableau 17, entrée 10). Nous avons également diminué la quantité du co-catalyseur CuCN à 10 mol % et 5 mol %, et avons obtenu des rendements respectivement de 65 % et 60 % en produit d'hétérocouplage **4** (Tableau 17, entrées 11 et 12) sans aucune formation de bianisole.

**Tableau 17** : synthèse de biaryle dissymétrique **4** à partir du 4-bromoanisole et de phényllithium, et produits secondaires possibles.<sup>a</sup>



Entrée	[M <sub>1</sub> ]	x mol %	[M <sub>2</sub> ]	x mol %	Solvant	Additif	2 <sup>b</sup>	3 <sup>b</sup>	4 <sup>b</sup>
1	CuI	20	-	-	THF	-	23	9	10
2	MnCl <sub>2</sub>	20	-	-	THF	-	25	4	22
3	FeCl <sub>3</sub>	20	-	-	THF	-	71	3	25
4	FeCl <sub>2</sub>	20	-	-	THF	-	55	12	30
5	FeCl <sub>2</sub>	20	-	-	THF	L-proline	24	23	48
6	FeCl <sub>2</sub>	20	-	-	THF	BPh	26	21	52
7	FeCl <sub>2</sub>	20	-	-	-	-	25	0	54
8	FeCl <sub>2</sub>	20	CuI	20	-	-	32	8	59
9	FeCl <sub>2</sub>	20	CuCN	20	-	-	29	0	70
10	-	-	CuCN	20	-	-	24	0	11
11	FeCl <sub>2</sub>	20	CuCN	10	-	-	27	0	65
12	FeCl <sub>2</sub>	20	CuCN	5	-	-	25	0	60

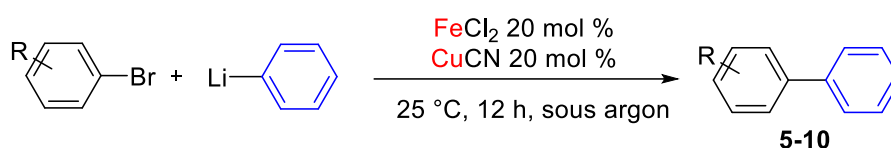
<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : 4-bromoanisole (1,0 mmol), phényllithium (2 mmol), [M<sub>1</sub>] (20 mol %), [M<sub>2</sub>] (x mol %), additif (mol %), solvant ( mL), 25 °C, 4 h, sous atmosphère d'argon. <sup>b</sup> Rendement <sup>1</sup>H RMN calculé en présence du 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon standard.

#### IV.2.2. Champ d'application de la méthode.

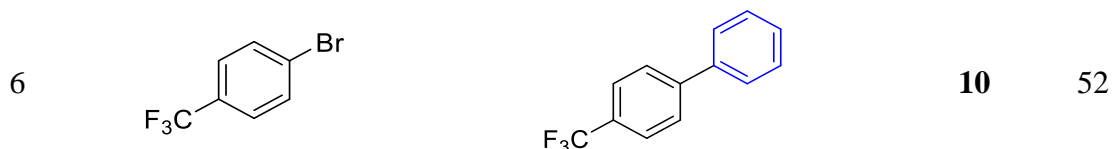
Avec nos conditions optimisées de cette réaction (Tableau 17, entrée 9), nous avons étendu le champ d'application de cette méthode à différents substrats porteurs des groupements électrodonneurs (EDG) et électroattracteurs (EWG) sur le cycle aromatique. Nous avons dans un premier temps fait réagir des arylbromés avec le phényllithium commercialement disponible (Tableau 18).

A partir du 4-bromotoluène, le produit d'hétérocouplage **5** a été obtenu avec un rendement de 66 % et à partir du 3-bromotoluène, un rendement de 58 % a été observé en biaryle dissymétrique **6** (Tableau 18, entrées 1 et 2). Nous avons également testé la réactivité à partir du 4-bromoanisole et avons obtenu un rendement de 65 % en produit d'hétérocouplage **7** (Tableau 18, entrée 3). Un rendement de 50 % en biaryle dissymétrique **8** a été obtenu à partir du 4-bromovératrole (Tableau 18, entrée 4), et le 1-bromo-3-fluorobenzène ainsi que le 1-trifluorométhyl-4-bromobenzène ont conduit aux produits d'hétérocouplage **9** et **10** avec des rendements respectivement de 30 % et 52 % (Tableau 18, entrées 5 et 6).

**Tableau 18** : synthèse de biaryles dissymétriques **5-10** à partir de bromures d'aryle et du phényllithium, par co-catalyse au fer et au cuivre.<sup>a</sup>



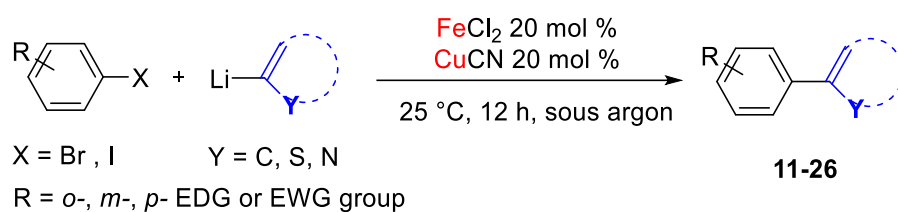
Entrée	ArBr	Produit	N°	Rdt (%) <sup>b</sup>
1			<b>5</b>	66
2			<b>6</b>	58
3			<b>7</b>	65
4			<b>8</b>	50
5			<b>9</b>	30



<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : halogénure d'aryle (1,0 mmol), phényllithium (2 mmol), FeCl<sub>2</sub> (20 mol %), CuCN (20 mol %), 25 °C, 4 h, sous atmosphère d'argon. <sup>b</sup> Rendement <sup>1</sup>H RMN calculé en présence du 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon standard.

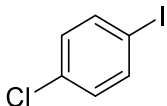
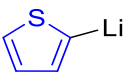
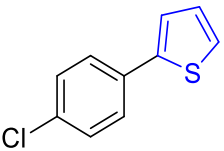
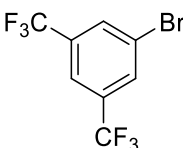
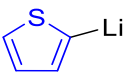
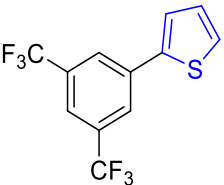
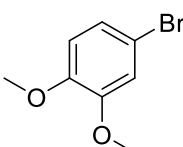
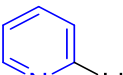
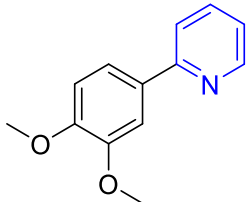
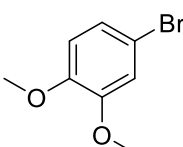
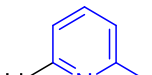
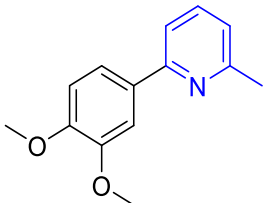
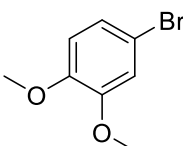
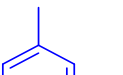
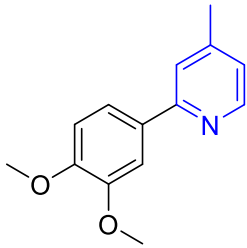
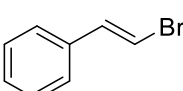
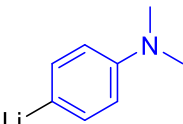
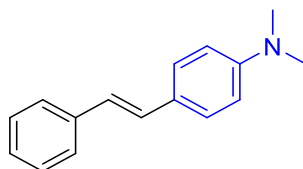
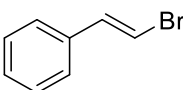
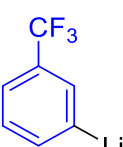
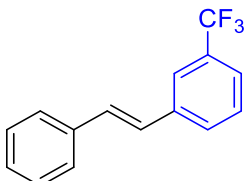
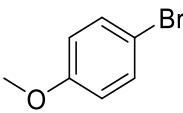
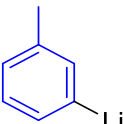
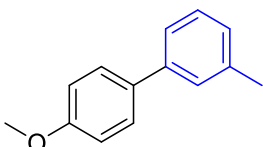
Nous avons étendu le champs d'application de notre méthode de synthèse de biaryles dissymétriques à partir d'halogénures d'aryle et d'aryllithiens pouvant porter tous les deux des substituants. Nous avons tout d'abord fait réagir le 4-bromotoluène avec le *m*-tollyllithium et avons obtenu le produit d'hétérocouplage **11** avec un rendement de 61 % (Tableau 19, entrée 1). A partir du 4-bromovératrole et de *p*-tollyllithium, le biaryle dissymétrique **12** a été obtenu avec un rendement de 65 % (Tableau 19, entrée 2). Nous avons ensuite réalisé des réactions d'hétérocouplage à partir de thiophén-2-yllithium commercialement disponible, et avons obtenu à partir du bromobenzène le produit d'hétérocouplage **13** avec un rendement de 53 % (Tableau 19, entrée 3). Le 1,3-dibromobenzène a été également testé et a conduit au produit d'hétérocouplage **14** avec un rendement de 49 % (Tableau 19, entrée 4). Toujours à partir du thiophén-2-yllithium, la réaction avec le 4-bromovératrole a donné le biaryle dissymétrique **15** avec un rendement de 68 % (Tableau 19, entrée 5). Un rendement de 51 % a été obtenu en produit d'hétérocouplage **16** par réaction du thiophén-2-yllithium avec le 1-iodonaphtalène (Tableau 19, entrée 6). Nous avons ensuite fait réagir le thiophén-2-yllithium avec le 1-iodoisoquinoline et avons obtenu dans ce cas le biaryle dissymétrique **17** avec un rendement de 46 % (Tableau 19, entrée 7). La réaction à partir du 1,2-dibromobenzène et de thiophén-2-yllithium a donné le produit d'hétérocouplage **18** avec un rendement de 63 % (Tableau 19, entrée 8). Le 1-chloro-4-iodobenzène mis en réaction avec le thiophén-2-yllithium conduit au biaryle dissymétrique **19** avec un rendement de 45 % (Tableau 19, entrée 9). Nous avons ensuite testé la réactivité du 1,3-bis(trifluorométhyl)-5-bromobenzène avec le thiophén-2-yllithium et avons observé dans ce cas le produit d'hétérocouplage **20** avec un rendement de 55 % (Tableau 19, entrée 10). Nous avons également mis en réaction le 4-bromovératrole avec d'autres aryllithiens que nous avons préparés au laboratoire à partir de dérivés de la pyridine. Les réactions à partir de pyridin-2-yllithium, (6-méthylpyridin-2-yl)lithium, et de (4-méthylpyridin-2-yl)lithium, ont conduit aux biaryles dissymétriques **21**, **22** et **23** avec de bons rendements respectivement de 74 %, 68 % et 72 % (Tableau 19, entrées 11-13). Nous avons ensuite fait réagir le  $\beta$ -bromostyrène avec le 4-(diméthylamino)phényllithium, ainsi que le 3-(trifluorométhyl)phényllithium. Nous avons obtenu dans ces cas les produits d'hétérocouplage **24** et **25** avec de bons rendements respectivement de 81 % et 78 % (Tableau 19, entrées 14 et 15). En outre, un rendement de 54 % en biaryle dissymétrique **26** a été obtenu par réaction à partir du 4-bromoanisole et de *m*-tollyllithium (Tableau 19, entrée 16).

**Tableau 19** : synthèse de biaryles dissymétriques **11-26** à partir d'halogénures d'aryle et d'aryllithiens, par co-catalyse au fer et au cuivre.



Entrée	ArX	RLi	Produit	N°	Rdt (%) <sup>b</sup>
1				<b>11</b>	61
2				<b>12</b>	65
3				<b>13</b>	53
4				<b>14</b>	49
5				<b>15</b>	68
6				<b>16</b>	51
7				<b>17</b>	46
8				<b>18</b>	63

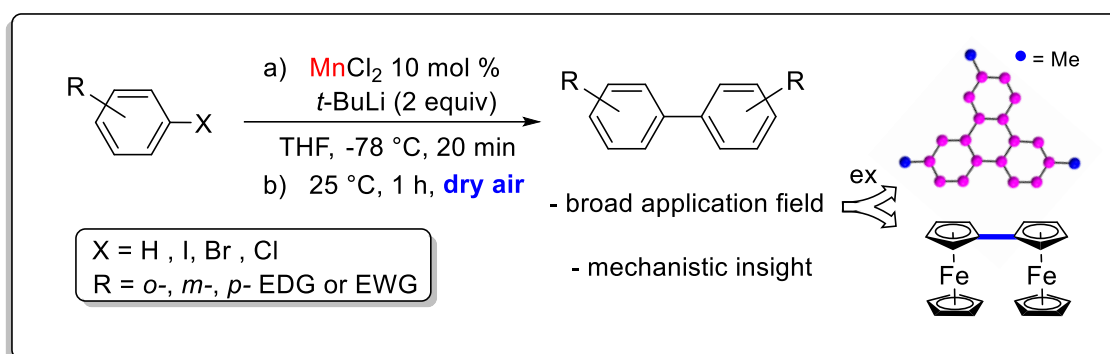


9				<b>19</b>	45
10				<b>20</b>	55
11				<b>21</b>	74
12				<b>22</b>	68
13				<b>23</b>	72
14				<b>24</b>	81
15				<b>25</b>	78
16				<b>26</b>	54

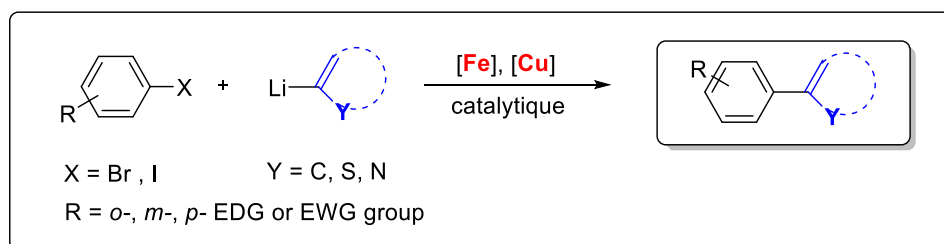
<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : halogénure d'aryle (1,0 mmol), aryllithium (2 mmol), FeCl<sub>2</sub> (20 mol %), CuCN (20 mol %), 25 °C, 4 h, sous atmosphère d'argon. <sup>b</sup> Rendement <sup>1</sup>H RMN calculé en présence du 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon standard.

## V. Conclusion.

Dans ce chapitre, nous avons décrit dans une première partie une nouvelle méthode permettant la synthèse de biaryles symétriques, par catalyse au manganèse et en présence d'oxygène. Cette méthode fait appel à des dérivés halogénés aromatiques et aux lithiens correspondants (formés *in situ*) comme réactifs de départ. Cette méthode a été réalisée à partir de différents halogénures d'aryle possédant des groupements électrodonneurs et électroattracteurs, et conduisant aux biaryles symétriques avec des rendements moyens à excellents. Un cycle catalytique est proposé sur la base de calculs DFT et sur la détection par ESI-MS d'un complexe dimérique du manganèse.



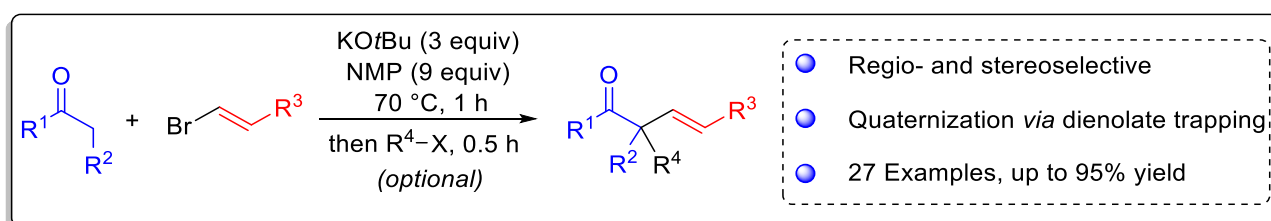
Dans une deuxième partie, nous avons également développé un système permettant la synthèse de biaryles dissymétriques, par co-catalyse au fer et au cuivre. Ce système est efficace pour des réactions d'hétérocouplage à partir de dérivés halogénés aromatiques possédant des groupements électrodonneurs et électroattracteurs avec des aryllithiens. Des travaux sont en cours dans notre laboratoire pour isoler les biaryles dissymétriques, ainsi une étude mécanistique approfondie basée sur des calculs DFT.



## Conclusion générale

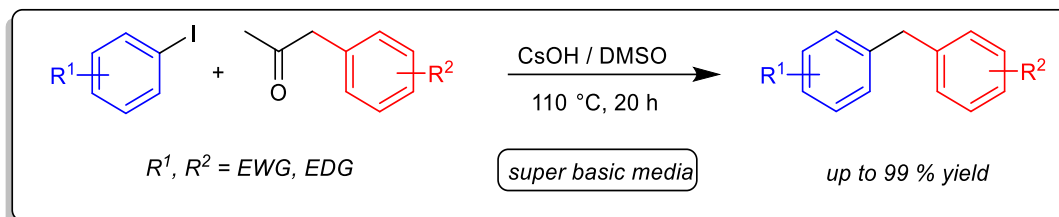
Cette thèse se situe dans le cadre général de la découverte de nouvelles méthodes de synthèse, peu coûteuses et peu toxiques, permettant l'accès à des familles de molécules résultant de la formation de liaisons C-N, C-C, C-O, C-S ou C-P. Ces molécules cibles sont très intéressantes dans le domaine pharmaceutique, agrochimique ou dans celui des matériaux. Elle a plus particulièrement pour objectif la réalisation des réactions de couplage aromatique en présence d'un catalyseur du fer, du cuivre, du manganèse ou en absence d'un catalyseur de métal de transition.

Dans une première partie, intitulée «  *$\alpha$ -Vinylolation de cétones énolisables par le  $\beta$ -bromostyrène et ses dérivés, réalisée en absence de complexe de métal de transition* », nous avons tout d'abord décrit l'état de l'art sur la synthèse de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées. Cette étude bibliographique a montré que la plupart des méthodes font appel à des complexes de métaux de transition comme catalyseurs. Nous avons ensuite décrit un système ne faisant pas appel à des catalyseurs de métaux de transition, et permettant l'accès aux cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées de configuration *E* avec une haute régio- et stéréosélectivité, à partir de cétones énolisables et de dérivés du  $\beta$ -bromostyrène. Les réactions peuvent être effectuées en présence de *tert*-butanolate de potassium (KO*t*Bu) à température ambiante pendant 24 h avec des rendements modérés ou en seulement une heure à 70 °C, sans isomérisation de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées en énones pourtant plus favorables thermodynamiquement. L'observation que les piègeurs de radicaux ne suppriment pas complètement la transformation, associée au piégeage réussi d'intermédiaires réactionnels avec des électrophiles carbonés pour générer des centres quaternaires, semble plutôt indiquer que l'on a affaire à un mécanisme de nature ionique.

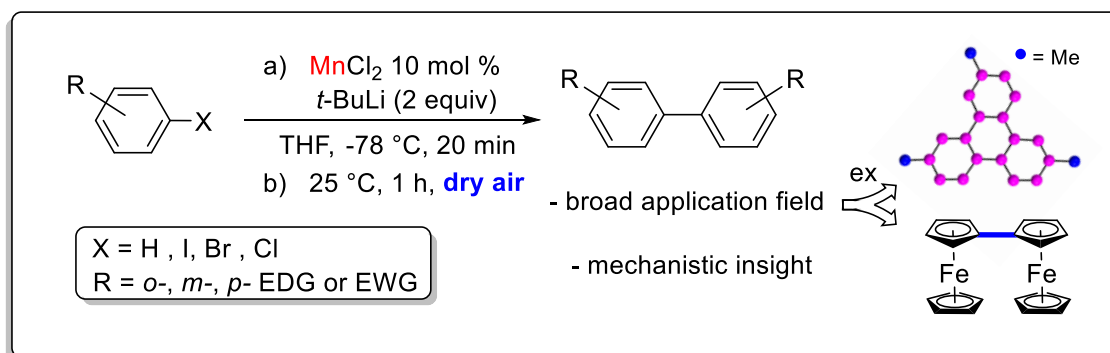


Dans une deuxième partie, intitulée « *Synthèse de biarylméthanés à partir d'iodures d'aryles et de cétones benzyliques en absence du métal de transition* », nous décrivons l'état de l'art portant sur la synthèse de biarylméthanés par couplage croisé. De cet examen, nous avons constaté que les méthodes de la littérature font principalement appel à des catalyseurs de métaux de transition. Nous avons ensuite décrit une nouvelle méthode de synthèse de biarylméthanés à partir d'iodures d'aryle et de cétones benzyliques, opérant en milieu superbasique (CsOH/DMSO) et ne faisant pas appel à des catalyseurs basés sur des métaux de transition. Les produits souhaités sont généralement formés avec de bons rendements et une sélectivité élevée. Des études mécanistiques préliminaires suggèrent l'intervention de radicaux aryles dans le cours du processus réactionnel.

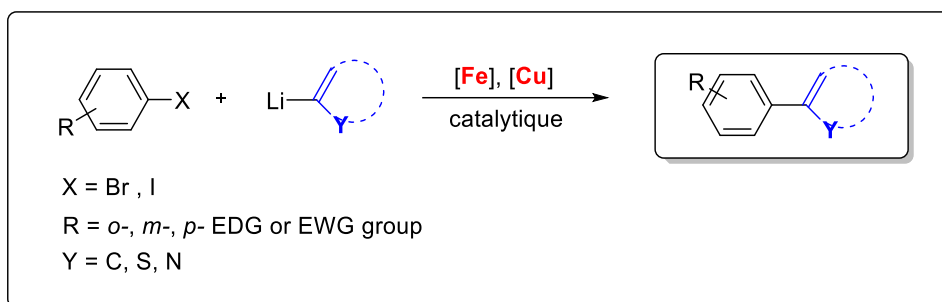
Des études mécanistiques supplémentaires ainsi que l'extension du champ d'application de la méthode sont en cours au laboratoire et seront rapportés ultérieurement.



Dans une troisième partie, intitulée « *Synthèse de biaryles symétriques catalysée au manganèse et de biaryles dissymétriques co-catalysée au fer et au cuivre, à partir d'aryllithiens* », Nous avons tout d'abord décrit l'état de l'art sur la synthèse de biaryles symétriques ou dissymétriques. Là encore, la plupart des nombreuses méthodes rapportées dans la littérature sont basées sur l'utilisation de systèmes catalytiques requérant la présence de complexes de métaux de transition. De nombreuses méthodes font par ailleurs à des composés organométalliques comme substrats de départ (organozinciques, organostannanes, organosilanes, organoboranes, organomagnésiens, organolithiens). Nous décrivons ensuite une nouvelle méthode permettant la synthèse de biaryles symétriques, par catalyse au manganèse et en présence d'oxygène. Cette méthode fait appel à des dérivés halogénés aromatiques et aux lithiens correspondants (formés *in situ*) comme réactifs de départ. Nous avons ensuite étendu le champ d'application de la méthode à partir de différents halogénures d'aryle possédant des groupements électrodonneurs et électroattracteurs, et conduisant aux biaryles symétriques avec des rendements moyens à excellents. Un cycle catalytique est proposé sur la base de calculs DFT et sur la détection par ESI-MS d'un complexe dimérique du manganèse.



Dans cette troisième partie, nous avons également développé un système permettant la synthèse de biaryles dissymétriques, par co-catalyse au fer et au cuivre. Ce système est efficace pour des réactions d'hétérocouplage à partir de dérivés halogénés aromatiques possédant des groupements électrodonneurs et électroattracteurs avec des aryllithiens. Des travaux sont en cours dans notre laboratoire pour isoler les biaryles dissymétriques, ainsi une étude mécanistique approfondie basée sur des calculs DFT.



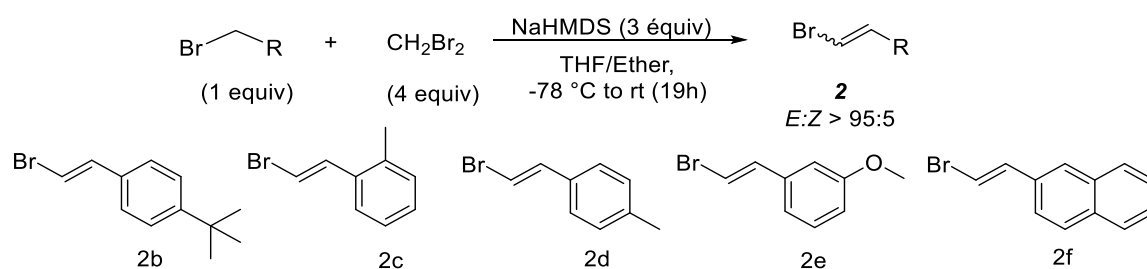
## Partie expérimentale

## Chapitre 1: $\alpha$ -Vinylation de cétones énolisables par le $\beta$ -bromostyrène et ses dérivés, réalisée en absence de complexe de métal de transition.

### I. General information.

All reactions were carried out under argon atmosphere, using flame-dried schlenk or vial and vacuum line techniques. *N,N*-dimethylformamide (DMF), dimethyl sulfoxide (DMSO) and *N*-methyl-2-pyrrolidone were distilled from  $\text{MgSO}_4$  and stored over activated 3Å molecular sieves under an argon atmosphere. THF, diethyl ether, and toluene were dried and distilled over sodium/benzophenone, pentane, dichloromethane, and acetonitrile over  $\text{CaH}_2$ . Cesium carbonate was purchased from Alfa Aesar (Puratronic, 99.994 %),  $\text{KO}t\text{Bu}$  (99.99 %) from Sigma-Aldrich, and kept under argon in a vacuum dessicator in the presence of  $\text{P}_2\text{O}_5$ . All other reagents (ketones, vinyl halides and phenylacetylene) were purchased from Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, TCI, and Acros and used as received, without further purification. All reagents were weighed in the air.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded on Bruker Avance 400 MHz spectrometer in  $\text{CDCl}_3$ . For  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz),  $\text{CDCl}_3$  served as internal standard ( $\delta = 7.27$  ppm) and data are reported as follows: chemical shift (in ppm), multiplicity (s = singlet, br s = broad singlet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet), coupling constant (in Hz). For  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz),  $\text{CDCl}_3$  was used as internal standard ( $\delta = 77.2$  ppm) and spectra were obtained with complete proton decoupling. High resolution mass spectra (HRMS) were recorded on an Agilent 6210 ESI TOF (time of flight) mass spectrometer. Gas chromatography – mass spectra (GC-MS) were recorded on a ThermoFisher Scientific Trace GC Ultra instrument with a ThermoFisher Scientific ITQ 900 Ionic Trap and an Agilent DB-5MS 30 m x 0,25 mm capillary apolar column (Stationary phase: 0,25  $\mu\text{m}$  film). Chemical ionization: methane. GC-MS method: Initial temperature: 75 °C; Initial time: 0 min; Ramp: 10 °C/min; Final Temperature: 250 °C; Final time: 5 min (total 22.5 min). Flash column chromatography was performed on silica gel (230–400 mesh) and analytical thin-layer chromatography (TLC) was carried out using 250  $\mu\text{m}$  commercial silica gel plates. Visualization of the developed chromatograms was performed by UV absorbance and/or aqueous potassium permanganate ( $\text{KMnO}_4$ ).

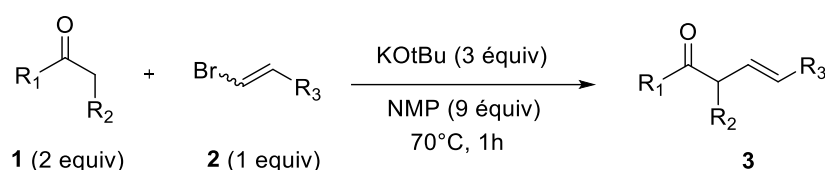
### II. Preparation of substituted vinyl halides 2.



A flame-dried Schlenk flask was equipped with a stirring bar under argon was charged with  $\text{NaHMDS}$  (3.0 equiv), THF (2 M) and  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 M). The solution was cooled to  $-78^\circ\text{C}$  in the dark. Dibromomethane (4.0 equiv) was then added dropwise. After 20 min, a solution of benzyl bromide

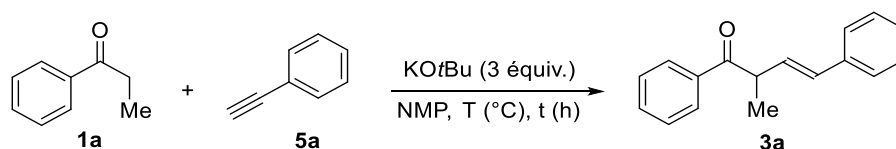
(1.0 equiv) in THF (4 M) was added dropwise. The reaction mixture was maintained at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 3 hours then continuously stirred at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  allowing to warm to room temperature slowly overnight. DBU (4.0 mmol, 1.0 equiv) was added and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. Et<sub>2</sub>O (100 mL) was added and the mixture was filtered through a plug of celite/silica (approximately 5 cm celite over 5 cm silica). The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (eluent: hexane 100% or diethyl ether/hexane 2:98) to give the desired vinyl halide **2**.<sup>222</sup>

### III. Preparation of substituted $\beta,\gamma$ -unsaturated ketones using $\beta$ -bromostyrene derivatives **3** (procedure A)



A flame-dried Schlenk flask was equipped with a stirring bar under argon was charged with KO<sub>t</sub>Bu (3.0 mmol, 3.0 equiv). The flask was evacuated and back-filled with argon 3 times. Then, vinyl halide **2** (1.0 mmol, 1.0 equiv), enolizable ketone **1** (2.0 mmol, 2.0 equiv) 1,2,3,4,5,6-hexamethylbenzene (0.166 mmol, 0.166 equiv) and the solvent (9 mmol, 9 equiv) were successively added. The reaction mixture was stirred and heated at the required temperature for a fixed reaction time. After allowing the reaction to cool to room temperature, the reaction mixture was diluted with water (10 mL) and stirring was continued for additional 0.5 h. After extraction with ethyl acetate (3 x 5 mL), the organic layer washed with brine (3 x 5 mL), dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, and filtered. The solvent was evaporated under reduced pressure to give crude product **3**. Conversions were measured by comparing the relative integrations (<sup>1</sup>H NMR) of the internal standard with the expected product. The crude product **3** was purified by chromatography on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate). All products were obtained as oils.

### IV. Synthesis of **3a** using phenylacetylene.



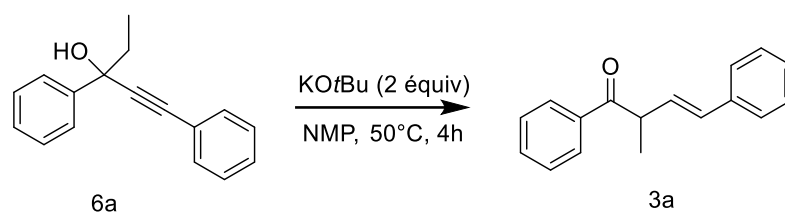
A Schlenk flask which had been flame dried was equipped with a stirring bar under argon was charged with KO<sub>t</sub>Bu (3.0 mmol, 3.0 equiv). The flask was evacuated and back-filled with argon 3 times. Then, phenylacetylene **5** (1.0 mmol, 1.0 eq.), ketone **1a** (2.0 mmol, 2.0 equiv), 1,2,3,4,5,6-hexamethylbenzene (0.166 mmol, 0.166 equiv) and the solvent (9 mmol, 9 equiv) were

<sup>222</sup> a) Bull, J. A.; Mousseau, J. J.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5485; b) Bull, J. A.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8097.



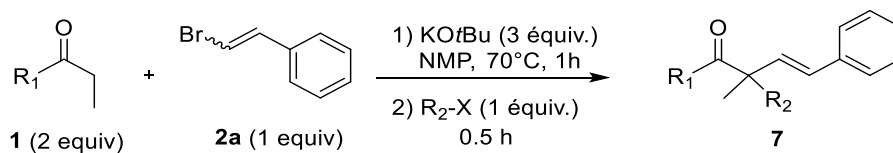
successively added. The reaction mixture was stirred and heated at the required temperature for a fixed reaction time. After allowing the reaction to cool to room temperature, the reaction mixture was diluted with water (10 mL) and stirring was continued for an additional 0.5 h. After extraction with ethyl acetate (3 x 5 mL), the organic layer was washed with brine (3 x 5 mL), dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , and filtered. The solvent was evaporated under reduced pressure to give crude product **3**. Conversions were measured by comparing the relative integrations of the internal standard with the expected product in  $^1\text{H}$  NMR. The crude product **3** was purified by chromatography on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate).

### V. Synthesis of **3a** using propargylic alcohols.



A flame-dried Schlenk flask was equipped with a stirring bar under argon was charged with  $\text{KOtBu}$  (0.72 mmol, 2.0 equiv). The flask was evacuated and back-filled with argon 3 times. Then, propargylic alcohol (0.36 mmol, 1.0 equiv), 1,2,3,4,5,6-hexamethylbenzene (0.056 mmol, 0.166 equiv) and the solvent (3.24 mmol, 9 equiv) were successively added. The reaction mixture was stirred and heated at the required temperature for a fixed reaction time. After allowing the reaction to cool to room temperature, the reaction mixture was diluted with water (10 mL) and stirring was continued for an additional 0.5 h. After extraction with ethyl acetate (3 x 5 mL), the organic layer was washed with brine (1 x 10 mL), dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , and filtered. The solvent was evaporated under reduced pressure to give crude product **3**. Conversions were measured by comparing the relative integrations of the internal standard with the expected product in  $^1\text{H}$  NMR. The crude product **3** was purified by chromatography on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate).

### VI. Preparation of $\alpha,\alpha$ -substituted $\beta,\gamma$ -unsaturated ketones **7** (procedure B)

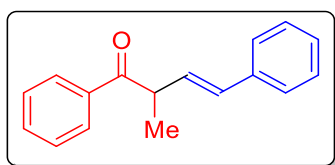


A Schlenk flask which had been flame dried was equipped with stir bar under argon was charged with  $\text{KOtBu}$  (3.0 mmol, 3.0 equiv). The flask was evacuated and back-filled with argon 3 times. Then,  $\beta$ -bromostyrene **2a** (1.0 mmol, 1.0 equiv), ketone **1** (2.0 mmol, 2.0 equiv), 1,2,3,4,5,6-hexamethylbenzene (0.166 mmol, 0.166 equiv), and the solvent (9 mmol, 9 equiv) were successively added. The reaction mixture was stirred and heated at the required temperature for a fixed reaction time. After allowing the reaction to cool to room temperature, the halide derivative  $\text{X-E}$  (1 mmol, 1 equiv, E = alkyl, benzyl, vinyl, propargyl) was added and stirring was continued

for an additional 0.5 h. Then reaction mixture was diluted with water (10 mL). After extraction with ethyl acetate (3 x 5 mL), the organic layer was washed with brine (3 x 5 mL), dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, and filtered. The solvent was evaporated under reduced pressure to give crude product **7**. Conversions were measured by comparing the relative integrations of the internal standard with the expected product in <sup>1</sup>H NMR. The crude product **7** was purified by chromatography on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate). All products were obtained as oils.

## VII. Characterization data of all compounds.

### (E)-2-methyl-1,4-diphenylbut-3-en-1-one: **3a**<sup>223</sup>

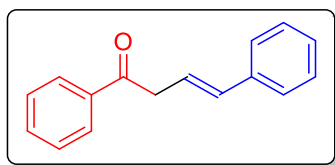


Synthesized according to *procedure A*. Eluent: Hexane/EtOAc 98:2 (colorless oil). 92 % isolated yield (217 mg).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.08 – 8.01 (m, 2H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.38 – 7.33 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 6.55 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 16.0, 8.1 Hz, 1H), 4.40 – 4.30 (m, 1H), 1.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 201.13, 136.95, 136.41, 133.08, 131.69, 129.78, 128.68, 128.61, 128.56, 127.57, 126.29, 44.92, 17.74.

### (E)-1,4-diphenylbut-3-en-1-one: **3b**<sup>224</sup>



Synthesized according to *procedure A*. Eluent: Hexane/EtOAc 98:2 (colorless oil). 81 % isolated yield (179 mg).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.40 (dt, *J* = 4.0 Hz, *J* = 12.0 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.94 (m, 2H).

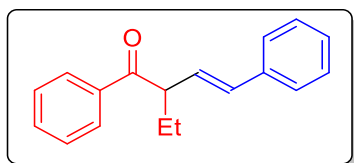
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 197.99, 137.00, 136.63, 133.59, 133.26, 128.71, 128.54, 128.36, 127.51, 126.31, 122.59, 42.74.

### (E)-2-ethyl-1,4-diphenylbut-3-en-1-one: **3c**<sup>225</sup>

<sup>223</sup> Li, C.; Zhang, Y.; Sun, Q.; Gu, T.; Peng, H.; Tang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10774.

<sup>224</sup> Iriarte, I.; Olaizola, O.; Vera, S.; Gamboa, I.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 8860.

<sup>225</sup> Trofimov, B. A.; Schmidt, E. Y.; Ushakov, I. A.; Zorina, N. V.; Skital'tseva, E. V.; Protsuk, N. I.; Mikhaleva, A. I. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8516.

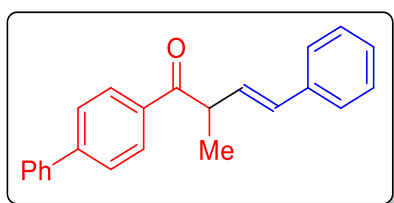


Synthesized according to *procedure A*. Eluent: Hexane/EtOAc 98:2 (yellow oil). 31 % isolated yield (77 mg).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.08 – 8.02 (m, 2H), 7.60 – 7.55 (m, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.41 – 7.36 (m, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 6.56 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 16.0, 8.9 Hz, 1H), 4.19 – 4.10 (m, 1H), 2.12 – 1.98 (m, 1H), 1.86 – 1.71 (m, 1H), 1.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 201.10, 136.96, 133.08, 132.67, 128.68, 128.64, 128.58, 128.50, 127.57, 126.32, 125.60, 52.72, 25.89, 11.98.

(*E*)-1-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-methyl-4-phenylbut-3-en-1-one: 3d



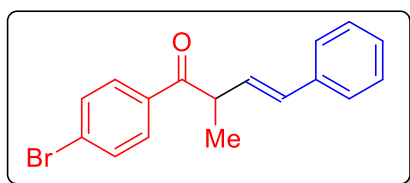
Synthesized according to *procedure A*. Eluent: Hexane/EtOAc 98:2 (yellow oil). 88 % isolated yield (274 mg).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.14–8.09 (m, 2H), 7.72–7.67 (m, 2H), 7.66–7.61 (m, 2H), 7.51–7.46 (m, 2H), 7.42 (ddd, *J* = 6.7, 2.7, 1.8 Hz, 1H), 7.38–7.34 (m, 2H), 7.33–7.27 (m, 2H), 7.25–7.19 (m, 1H), 6.57 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 16.0, 8.1 Hz, 1H), 4.42 – 4.32 (m, 1H), 1.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 200.67, 145.75, 139.91, 136.94, 135.05, 131.71, 129.82, 129.21, 128.97, 128.56, 128.24, 127.57, 127.33, 127.30, 126.29, 44.97, 17.75.

**HRMS:** calculated for C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>O<sup>+</sup> ([M+H]<sup>+</sup>): 313.1514, found: 313.1592.

(*E*)-1-(4-bromophenyl)-2-methyl-4-phenylbut-3-en-1-one: 3e



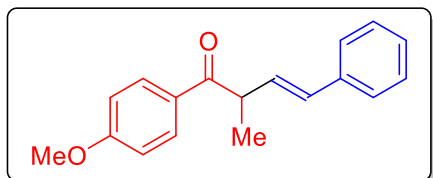
Synthesized according to *procedure A*. Eluent: Hexane/EtOAc 98:2 (yellow oil). 81 % isolated yield (254 mg).

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.93 – 7.84 (m, 2H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.30 (ddd,  $J = 7.9, 4.6, 1.3$  Hz, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 6.52 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.33 (dd,  $J = 16.0, 8.2$  Hz, 1H), 4.34 – 4.20 (m, 1H), 1.42 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  200.05, 136.72, 135.05, 132.02, 131.99, 130.17, 129.30, 128.60, 128.26, 127.71, 126.28, 44.98, 17.61.

**HRMS:** calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrO}^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 315.0306, found: 315.0385.

(E)-1-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-4-phenylbut-3-en-1-one: 3f



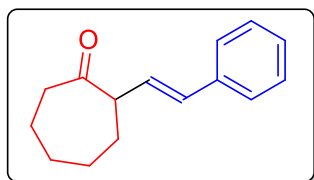
Synthesized according to *procedure A*. Eluent: Hexane/EtOAc 98:2 (yellow oil). 61 % isolated yield (162 mg).

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8.08 – 7.97 (m, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.29 (ddd,  $J = 7.6, 4.4, 1.1$  Hz, 2H), 7.25 – 7.18 (m, 1H), 7.01 – 6.91 (m, 2H), 6.53 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.38 (dd,  $J = 16.0, 8.1$  Hz, 1H), 4.36 – 4.24 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.42 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  199.66, 163.48, 137.01, 131.38, 130.91, 130.23, 129.32, 128.54, 127.49, 126.26, 113.82, 55.50, 44.59, 17.82.

**HRMS:** calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_2^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 267.1307, found: 267.1385.

(E)-2-styrylcycloheptan-1-one: 3g<sup>226</sup>



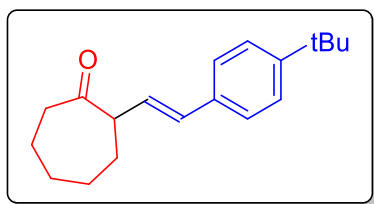
Synthesized according to *procedure A*. Eluent: Hexane/EtOAc 98:2 (yellow oil). 59 % isolated yield (126 mg).

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.36 (dt,  $J = 2.9, 1.8$  Hz, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 6.42 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 6.31 (dd,  $J = 16.0, 7.4$  Hz, 1H), 3.39 – 3.30 (m, 1H), 2.65 – 2.44 (m, 2H), 2.08 – 1.83 (m, 4H), 1.77 – 1.55 (m, 2H), 1.52 – 1.35 (m, 2H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  213.85, 137.08, 130.89, 128.60, 128.53, 127.43, 126.29, 56.33, 42.48, 31.58, 29.75, 28.02, 24.88.

(E)-2-(4-(tert-butyl)styryl)cycloheptan-1-one: 3h

<sup>226</sup> Trofimov, B. A.; Schmidt, E. Y.; Zorina, N. V.; Ivanova, E. V.; Ushakov, I. A.; Mikhaleva, A. I. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1813.



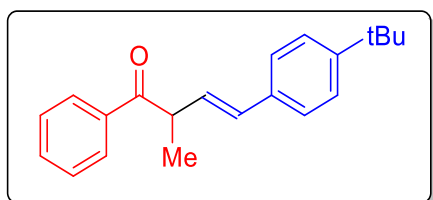
Synthesized according to *procedure A*. Eluent: Hexane/EtOAc 98:2 (yellow oil). 77 % isolated yield (207 mg).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.37 – 7.30 (m, 4H), 6.42 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 16.0, 7.5 Hz, 1H), 3.34 (dddd, *J* = 10.6, 7.5, 4.3, 1.0 Hz, 1H), 2.66 – 2.45 (m, 2H), 2.08 – 1.85 (m, 4H), 1.76 – 1.57 (m, 2H), 1.53 – 1.39 (m, 2H), 1.32 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 213.92, 150.53, 134.32, 130.63, 127.79, 126.00, 125.47, 56.39, 42.37, 34.57, 31.57, 31.32, 29.79, 27.96, 24.95.

**HRMS:** calculated for C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>O<sup>+</sup> ([M+H]<sup>+</sup>): 271.1984, found: 271.1902.

(E)-4-(4-(tert-butyl)phenyl)-2-methyl-1-phenylbut-3-en-1-one: 3i



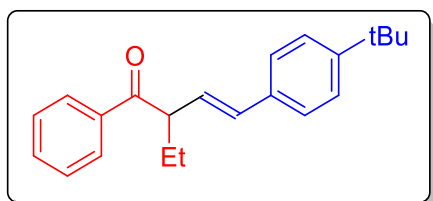
Synthesized according to *procedure A*. Eluent: Hexane/EtOAc 98:2 (yellow oil). 82 % isolated yield (239 mg).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.09 – 8.02 (m, 2H), 7.61 – 7.53 (m, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 2H), 7.38 – 7.28 (m, 4H), 6.55 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 16.0, 8.3 Hz, 1H), 4.40 – 4.29 (m, 1H), 1.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.32 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 201.18, 150.72, 136.46, 134.19, 133.03, 131.53, 129.03, 128.66, 128.03, 126.01, 125.51, 45.03, 34.59, 31.32, 17.72.

**HRMS:** calculated for C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>O<sup>+</sup> ([M+H]<sup>+</sup>): 293.1827, found: 293.1905.

(E)-4-(4-(tert-butyl)phenyl)-2-ethyl-1-phenylbut-3-en-1-one: 3j



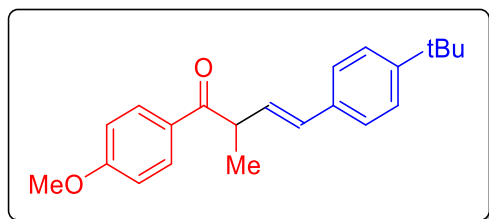
Synthesized according to *procedure A*. Eluent: Hexane/EtOAc 98:2 (yellow oil). 85 % isolated yield (260 mg).

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8.06 – 7.98 (m, 2H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.47 (tt,  $J = 8.2, 1.1$  Hz, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 4H), 6.51 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.25 (dd,  $J = 15.9, 9.0$  Hz, 1H), 4.15 – 4.04 (m, 1H), 2.07 – 1.94 (m, 1H), 1.81 – 1.68 (m, 1H), 1.30 (s, 9H), 0.98 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  201.13, 150.70, 137.00, 134.17, 132.98, 132.46, 128.61, 128.47, 127.81, 126.00, 125.48, 52.84, 34.57, 31.28, 25.75, 11.93.

**HRMS:** calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 307.1984, found: 307.2062.

(E)-4-(4-(tert-butyl)phenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-2-methylbut-3-en-1-one: 3k



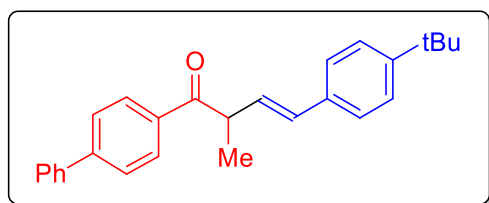
Synthesized according to *procedure A*. Eluent: Hexane/EtOAc 98:2 (yellow oil). 93 % isolated yield (299 mg).

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8.09 – 7.98 (m, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 4H), 7.00 – 6.89 (m, 2H), 6.51 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.33 (dd,  $J = 15.9, 8.2$  Hz, 1H), 4.36 – 4.20 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.41 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.31 (s, 9H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  199.72, 163.42, 150.62, 134.25, 131.19, 130.92, 129.49, 129.38, 125.96, 125.48, 113.78, 55.50, 44.70, 34.57, 31.30, 17.79.

**HRMS:** calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_2^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 323.1933, found: 323.2011.

(E)-1-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-(4-(tert-butyl)phenyl)-2-methylbut-3-en-1-one: 3l



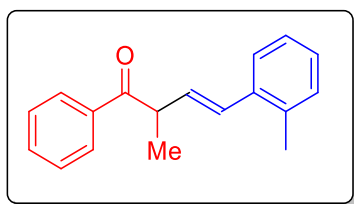
Synthesized according to *procedure A*. Eluent: Hexane/EtOAc 98:2 (yellow oil). 95 % isolated yield (349 mg).

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8.15 – 8.08 (m, 2H), 7.72 – 7.67 (m, 2H), 7.67 – 7.60 (m, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 4H), 6.56 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.36 (dd,  $J = 16.0, 8.3$  Hz, 1H), 4.41 – 4.31 (m, 1H), 1.45 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.31 (s, 9H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  200.72, 150.73, 145.68, 139.95, 135.14, 134.18, 131.54, 129.23, 129.08, 128.97, 128.22, 127.30, 127.30, 126.00, 125.50, 45.08, 34.58, 31.29, 17.71.

**HRMS:** calculated for  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{O}^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 369.2140, found: 369.2218.

(E)-2-methyl-1-phenyl-4-(o-tolyl)but-3-en-1-one: 3m



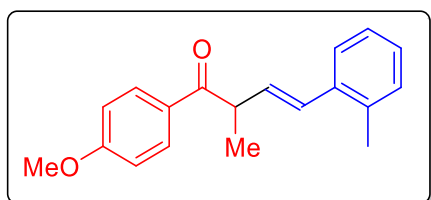
Synthesized according to *procedure A*. Eluent: Hexane/EtOAc 98:2 (yellow oil). 52 % isolated yield (130 mg).

**$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8.07 (ddd,  $J = 7.0, 3.1, 1.7$  Hz, 2H), 7.63 – 7.56 (m, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 2H), 7.34 – 7.23 (m, 2H), 7.14 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 6.55 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.35 (dd,  $J = 16.0, 8.2$  Hz, 1H), 4.41 – 4.31 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.47 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  201.22, 137.39, 136.47, 134.19, 133.03, 131.58, 129.26, 128.73, 128.66, 128.62, 126.20, 44.94, 21.21, 17.75.

**HRMS:** calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 251.1358, found: 251.1436.

(E)-1-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-4-(o-tolyl)but-3-en-1-one: 3n



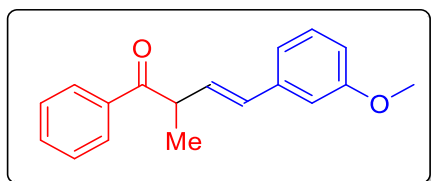
Synthesized according to *procedure A*. Eluent: Hexane/EtOAc 98:2 (yellow oil). 84 % isolated yield (235 mg).

**$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8.08 – 7.96 (m, 2H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 7.10 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 6.99 – 6.90 (m, 2H), 6.50 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.32 (dd,  $J = 15.9, 8.1$  Hz, 1H), 4.34 – 4.23 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.42 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  199.76, 163.45, 137.29, 134.26, 131.26, 130.91, 129.39, 129.23, 129.19, 126.16, 113.81, 55.48, 44.60, 21.19, 17.82.

**HRMS:** calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_2^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 281.1463, found: 281.1436.

(E)-4-(3-methoxyphenyl)-2-methyl-1-phenylbut-3-en-1-one: 3o



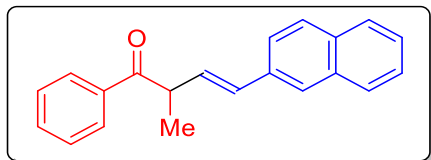
Synthesized according to *procedure A*. Eluent: Hexane/EtOAc 98:2 (yellow oil). 72 % isolated yield (191 mg).

**$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8.08 – 7.97 (m, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.29 (ddd,  $J = 7.6, 4.4, 1.1$  Hz, 2H), 7.25 – 7.18 (m, 1H), 7.01 – 6.91 (m, 2H), 6.53 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.38 (dd,  $J = 16.0, 8.1$  Hz, 1H), 4.36 – 4.24 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.42 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  199.66, 163.48, 137.01, 131.38, 130.91, 130.23, 129.32, 128.54, 127.49, 126.26, 113.82, 55.50, 44.59, 17.82.

**HRMS:** calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_2^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 267.1307, found: 267.1385.

(E)-2-methyl-4-(naphthalen-2-yl)-1-phenylbut-3-en-1-one: 3p



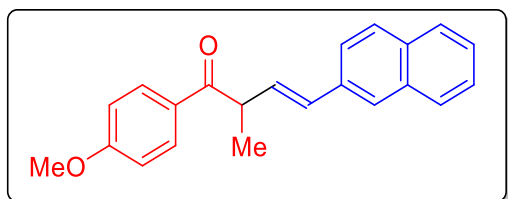
Synthesized according to *procedure A*. Eluent: Hexane/EtOAc 95:5 (yellow oil). 68 % isolated yield (194 mg).

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8.10 – 8.06 (m, 2H), 7.82 – 7.71 (m, 4H), 7.62 – 7.55 (m, 2H), 7.53 – 7.40 (m, 4H), 6.71 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.52 (dd,  $J = 16.0, 8.1$  Hz, 1H), 4.46 – 4.36 (m, 1H), 1.49 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  201.15, 136.42, 134.43, 133.58, 133.13, 132.97, 131.79, 130.19, 128.72, 128.64, 128.20, 127.96, 127.68, 126.29, 126.19, 125.87, 123.49, 45.02, 17.84.

**HRMS:** calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 287.1358, found: 287.1436.

(E)-1-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-4-(naphthalen-2-yl)but-3-en-1-one: 3q



Synthesized according to *procedure A*. Eluent: Hexane/EtOAc 95:5 (yellow oil). 75 % isolated yield (237 mg).

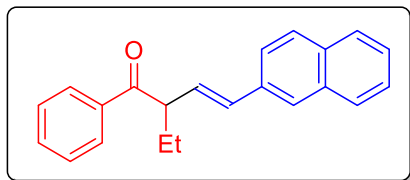
**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8.13 – 8.02 (m, 2H), 7.84 – 7.68 (m, 4H), 7.59 (dd,  $J = 8.6, 1.8$  Hz, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 2H), 7.02 – 6.91 (m, 2H), 6.71 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.54 (dd,  $J = 15.9, 8.1$  Hz, 1H), 4.42 – 4.31 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.49 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  199.67, 163.55, 134.55, 133.61, 132.97, 131.49, 130.96, 130.69, 129.35, 128.21, 127.97, 127.70, 126.30, 126.15, 125.85, 123.53, 113.89, 55.50, 44.68, 17.95.

**HRMS:** calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_2^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 317.1463, found: 317.1542.

(E)-2-ethyl-4-(naphthalen-2-yl)-1-phenylbut-3-en-1-one: 3r





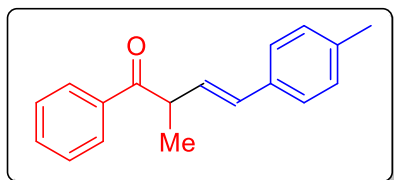
Synthesized according to *procedure A*. Eluent: Hexane/EtOAc 95:5 (yellow oil). 72 % isolated yield (216 mg).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  8.12 – 8.05 (m, 2H), 7.78 (ddd,  $J = 25.8, 10.0, 1.3$  Hz, 4H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 7.54 – 7.41 (m, 4H), 6.72 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.47 (dd,  $J = 15.9, 8.9$  Hz, 1H), 4.25 – 4.16 (m, 1H), 2.17 – 2.02 (m, 1H), 1.91 – 1.76 (m, 1H), 1.04 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  201.13, 136.99, 134.45, 133.59, 133.13, 132.99, 132.77, 129.07, 128.72, 128.53, 128.22, 127.97, 127.70, 126.31, 126.20, 125.88, 123.54, 52.82, 26.02, 12.03.

**HRMS:** calculated for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>O<sup>+</sup> ([M+H]<sup>+</sup>): 301.1514, found: 301.1592.

(E)-2-methyl-1-phenyl-4-(p-tolyl)but-3-en-1-one: 3s



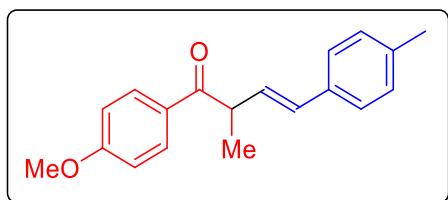
Synthesized according to *procedure A*. Eluent: Hexane/EtOAc 98:2 (yellow oil). 87 % isolated yield (217 mg).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  8.07 (ddd,  $J = 7.0, 3.1, 1.7$  Hz, 2H), 7.63 – 7.56 (m, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 2H), 7.34 – 7.23 (m, 2H), 7.14 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 6.55 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.35 (dd,  $J = 16.0, 8.2$  Hz, 1H), 4.41 – 4.31 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.47 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  201.22, 137.39, 136.47, 134.19, 133.03, 131.58, 129.26, 128.73, 128.66, 128.62, 126.20, 44.94, 21.21, 17.75.

**HRMS:** calculated for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sup>+</sup> ([M+H]<sup>+</sup>): 251.1358, found: 251.1436.

(E)-1-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-4-(p-tolyl)but-3-en-1-one: 3t



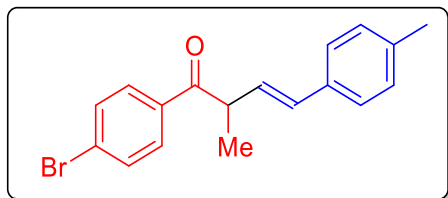
Synthesized according to *procedure A*. Eluent: Hexane/EtOAc 98:2 (yellow oil). 94% isolated yield (263 mg).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  8.08 – 7.96 (m, 2H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 7.10 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 6.99 – 6.90 (m, 2H), 6.50 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.32 (dd,  $J = 15.9, 8.1$  Hz, 1H), 4.34 – 4.23 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.42 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  199.76, 163.45, 137.29, 134.26, 131.26, 130.91, 129.39, 129.23, 129.19, 126.16, 113.81, 55.48, 44.60, 21.19, 17.82.

**HRMS:** calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_2^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 281.1463, found: 281.1436.

(E)-1-(4-bromophenyl)-2-methyl-4-(p-tolyl)but-3-en-1-one: 3u



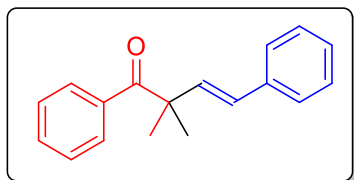
Synthesized according to *procedure A*. Eluent: Hexane/EtOAc 98:2 (yellow oil). 49 % isolated yield (160 mg).

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.92 – 7.86 (m, 2H), 7.64 – 7.58 (m, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 2H), 7.11 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 6.49 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.27 (dd,  $J = 16.0, 8.2$  Hz, 1H), 4.31 – 4.19 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.42 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  200.12, 137.55, 135.14, 133.98, 132.02 – 131.93 (m), 131.92, 130.16, 129.28, 128.25, 128.17, 126.18, 45.00, 21.20, 17.59.

**HRMS:** calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrO}^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 329.0463, found: 329.0541.

(E)-2,2-dimethyl-1,4-diphenylbut-3-en-1-one: 7a<sup>227</sup>



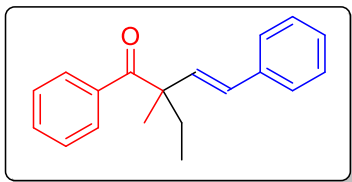
Synthesized according to *procedure B*. Eluent: Hexane/EtOAc 98:2 (yellow oil). 70 % isolated yield (175 mg).

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.81 (ddd,  $J = 7.3, 3.0, 1.7$  Hz, 2H), 7.39 – 7.34 (m, 1H), 7.31 – 7.21 (m, 6H), 7.18 – 7.13 (m, 1H), 6.46 (s, 2H), 1.41 (s, 6H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  204.55, 137.03, 136.99, 135.23, 131.80, 129.31, 129.14, 128.72, 128.14, 127.67, 126.33, 49.61, 26.58.

(E)-2-ethyl-2-methyl-1,4-diphenylbut-3-en-1-one: 7b

<sup>227</sup> Ooi, T.; Goto, R.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10494.



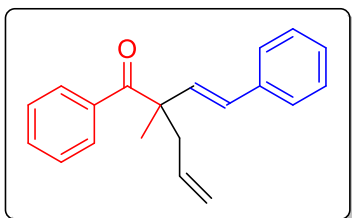
Synthesized according to *procedure B*. Eluent: Hexane/EtOAc 98:2 (yellow oil). 35 % isolated yield (92 mg).

**$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.77 – 7.70 (m, 2H), 7.30 (ddd,  $J = 7.4, 4.0, 1.4$  Hz, 1H), 7.22 (dddd,  $J = 8.7, 4.5, 3.5, 1.5$  Hz, 6H), 7.11 (ddd,  $J = 7.2, 3.6, 1.4$  Hz, 1H), 6.39 (d,  $J = 1.1$  Hz, 2H), 1.92 (dq,  $J = 14.8, 7.4$  Hz, 1H), 1.83 – 1.74 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 0.72 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  203.64, 136.58, 136.01, 133.47, 130.51, 128.72, 127.88, 127.59, 127.00, 126.53, 125.19, 52.22, 30.96, 21.66, 7.70.

**HRMS:** calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 265.1514, found: 265.1592.

(E)-2-methyl-1-phenyl-2-styrylpent-4-en-1-one: 7c



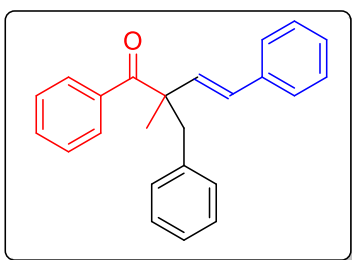
Synthesized according to *procedure B*. Eluent: Hexane/EtOAc 98:2 (yellow oil). 71 % isolated yield (195 mg).

**$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.68 – 7.61 (m, 2H), 7.57 – 7.49 (m, 1H), 7.41 (tt,  $J = 6.6, 1.2$  Hz, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 7.26 – 7.15 (m, 3H), 6.41 (dq,  $J = 9.8, 1.3$  Hz, 1H), 5.82 – 5.67 (m, 1H), 5.17 – 4.98 (m, 2H), 3.94 – 3.78 (m, 1H), 2.63 – 2.53 (m, 1H), 2.52 – 2.41 (m, 1H), 2.02 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  198.90, 147.89, 142.69, 138.43, 136.06, 135.74, 131.61, 129.52, 128.76, 128.07, 127.40, 126.70, 116.96, 45.25, 40.81, 13.06.

**HRMS:** calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}^+$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 277.1514, found: 277.1592.

(E)-2-benzyl-2-methyl-1,4-diphenylbut-3-en-1-one: 7d<sup>228</sup>



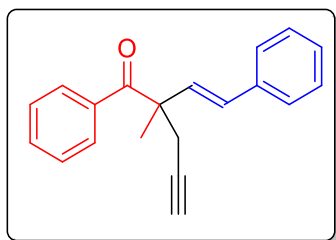
<sup>228</sup> Barlow, J. W. ; McHugh, A. P.; Woods, O.; Walsh, J. J. *Eur. J Med. Chem.* **2015**, *46*, 1545.

Synthesized according to *procedure B*. Eluent: Hexane/EtOAc 98:2 (yellow oil). 60 % isolated yield (195 mg).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.53 – 7.46 (m, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.40 – 7.33 (m, 2H), 7.33 – 7.25 (m, 4H), 7.25 – 7.16 (m, 4H), 7.15 – 7.09 (m, 2H), 6.41 (dd, *J* = 9.7, 1.4 Hz, 1H), 4.08 (td, *J* = 9.6, 5.9 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 13.6, 5.9 Hz, 1H), 3.02 – 2.83 (m, 1H), 1.81 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 197.75, 146.14, 141.72, 138.29, 137.27, 135.47, 130.50, 128.43, 128.04, 127.72, 127.36, 126.98, 126.41, 125.71, 125.40, 46.18, 42.07, 11.81.

(*E*)-2-methyl-1-phenyl-2-styrylpent-4-yn-1-one: 7e



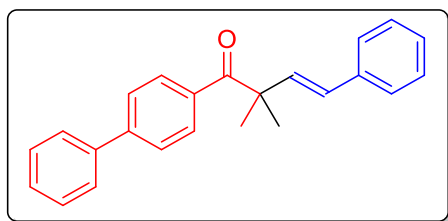
Synthesized according to *procedure B*. Eluent: Hexane/EtOAc 98:2 (yellow oil). 63 % isolated yield (172 mg).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.04 – 7.71 (m, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 1H), 7.33 (dd, *J* = 11.0, 3.8 Hz, 3H), 7.29 – 7.22 (m, 3H), 7.22 – 7.15 (m, 1H), 6.68 – 6.36 (m, 2H), 2.87 – 2.62 (m, 2H), 1.96 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 202.67, 136.82, 136.73, 132.29, 132.07, 131.18, 129.29, 128.82, 128.29, 128.04, 126.58, 81.18, 71.17, 52.45, 29.77, 23.27.

**HRMS:** calculated for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>O<sup>+</sup> ([M+H]<sup>+</sup>): 275.1358, found: 275.1436.

(*E*)-1-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-2,2-dimethyl-4-phenylbut-3-en-1-one: 7f



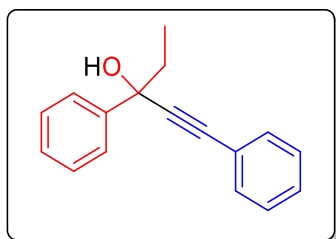
Synthesized according to *procedure B*. Eluent: Hexane/EtOAc 98:2 (yellow oil). 63 % isolated yield (205 mg).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.05 – 8.00 (m, 2H), 7.62 – 7.59 (m, 4H), 7.48 – 7.39 (m, 5H), 7.34 (ddd, *J* = 8.0, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 7.27 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 6.64 – 6.54 (m, 2H), 1.54 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 203.84, 144.48, 139.99, 137.04, 135.42, 135.36, 130.09, 129.14, 128.93, 128.71, 128.08, 127.67, 127.23, 126.76, 126.32, 49.60, 26.65.

**HRMS:** calculated for C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>O<sup>+</sup> ([M+H]<sup>+</sup>): 327.1671, found: 327.1749.

**1,3-diphenylpent-1-yn-3-ol: 6a**<sup>229</sup>



**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.77 – 7.72 (m, 2H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.39 – 7.34 (m, 4H), 2.74 (s, 1H), 2.20 – 2.09 (m, 1H), 2.10 – 1.99 (m, 1H), 1.08 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 144.61, 131.84, 128.54, 128.39, 128.24, 127.74, 125.69, 122.74, 91.44, 86.21, 74.41, 38.54, 9.28.

---

<sup>229</sup> Chinta, B. S.; Baire, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3381.

## Chapitre 2: Synthèse de biarylméthanés à partir d'iodures d'aryles et de cétones benzyliques en absence du métal de transition

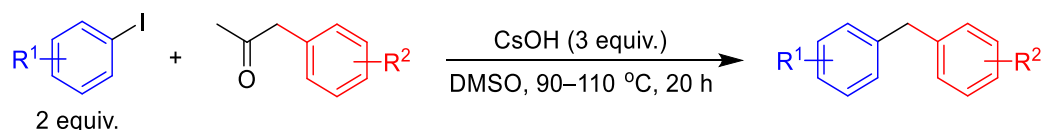
### I. General considerations.

All reactions were performed in flame-dried Schlenk flasks under an atmosphere of argon. Dimethyl sulfoxide (DMSO), *N,N*-dimethylformamide (DMF) and *N*-methylpyrrolidone (NMP) were distilled from P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> and stored over activated 3 Å molecular sieves under an argon atmosphere.<sup>230</sup> 1,4-Dioxane was distilled from Na/benzophenone. All solvents were degassed using the Freeze-Pump-Thaw method. KO<sup>t</sup>Bu and NaO<sup>t</sup>Bu were stored in Schlenk flasks under an atmosphere of argon and weighted by mass difference in a Schlenk flask, itself under an atmosphere of argon. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> were dried overnight at 150 °C in the presence of P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> and kept under argon in a vacuum dessicator in the presence of P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. CsOH, KOH and NaOH were kept in a vacuum dessicator and used as received. All other reagents were used as received, without further purification. All reagents were weighed in the air.

<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded on a Varian Inova 400 MHz spectrometer or on a Bruker AC 400 MHz spectrometer in CDCl<sub>3</sub>. For <sup>1</sup>H NMR (400 MHz), CHCl<sub>3</sub> and TMS served as internal standards ( $\delta = 7.266$  and 0 ppm) and data are reported as follows : chemical shift (in ppm), multiplicity (s = singlet, br s = broad singlet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet), coupling constant (in Hz), and integration. For <sup>13</sup>C NMR (100 MHz), CHCl<sub>3</sub> was used as internal standard ( $\delta = 77.2$  ppm) and spectra were obtained with complete proton decoupling. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a JEOL JMS-DX300 mass spectrometer (3 keV, xenon) in a *m*-nitrobenzylalcohol matrix. Flash column chromatography<sup>231</sup> was performed on Silicycle silica gel (230–400 mesh) or Merck Geduran Si 60 silica gel (40–63  $\mu$ m) and analytical thin-layer chromatography (TLC) was carried out using 250  $\mu$ m silica gel plates. Visualization of the developed chromatograms was performed by UV irradiation (254 nm) and/or aqueous potassium permanganate (KMnO<sub>4</sub>).

### II. Experimental procedures.

#### 1. General procedure for the deacetylative $\alpha$ -arylation of phenylacetones.



To a flame-dried Schlenk flask were added CsOH (503.8 mg, 3.0 mmol, 3.0 equiv.) and the aryl iodide (2.0 mmol, 2.0 equiv.), if a solid. The flask was evacuated and back-filled with argon 3 times, then dry DMSO (2 mL) was added by syringe. Then, the aryl iodide (2.0 mmol, 2.0 equiv.),

<sup>230</sup> D. R. Burfield, R. H. Smithers, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3966.

<sup>231</sup> W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

if a liquid, and the benzylacetone (1.0 mmol, 1.0 equiv.) were successively added. The reaction mixture was stirred and heated at 90 °C or 110 °C for 20 h. After allowing the reaction to cool to room temperature, 1N HCl (2 mL) was added and the mixture was allowed to stir for 10 minutes at room temperature.

GC analysis: 1,3-dimethoxybenzene (131  $\mu$ L, 1.0 mmol, 1.0 equiv.) was added as internal standard. The reaction mixture was filtered over a MgSO<sub>4</sub>-containing glass pipette and analyzed by GC.

Purification: The resulting mixture was diluted with ethyl acetate (10 mL) and distilled water (5 mL). Following phase separation, the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 5 mL). The resulting organic layer was washed with distilled water (1 x 2 mL) and brine (1 x 2 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and evaporated under reduced pressure (rotary evaporator). The residue was purified by column chromatography to give the desired diarylmethane. Purification was carried out using pure hexanes as solvent for compounds not bearing methoxy groups. For those bearing a methoxy group, a 99 :1 mixture of hexanes and diethyl ether was used.

## **2. Procedure for the deacetylation of 1,1-diphenylacetone.**

To a flame-dried Schlenk flask were added CsOH (503.8 mg, 3.0 mmol, 3.0 equiv.) and 1,1-diphenylacetone (210.3 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv.). The flask was evacuated and back-filled with argon 3 times, then dry DMSO (2 mL) was added by syringe and the reaction mixture was stirred and heated at 110 °C for 20 h. After allowing the reaction to cool to room temperature, 1N HCl (2 mL) was added and the mixture was allowed to stir for 10 minutes at room temperature. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate (10 mL) and distilled water (5 mL). Following phase separation, the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 5 mL). The resulting organic layer was washed with distilled water (1 x 2 mL) and brine (1 x 2 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and evaporated under reduced pressure (rotary evaporator). The residue was purified by column chromatography (eluent: hexanes) to give diphenylmethane in 97% yield.

## **3. Procedure for the reactions in presence of radical scavengers.**

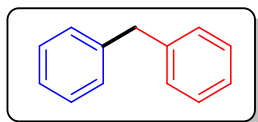
To a flame-dried Schlenk flask were added CsOH (503.8 mg, 3.0 mmol, 3.0 equiv.) and TEMPO (156.3 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv.) or Galvinoxyl (421.6 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv.). The flask was evacuated and back-filled with argon 3 times, then dry DMSO (2 mL) was added by syringe, followed by iodobenzene (112  $\mu$ L, 1.0 mmol, 1.0 equiv.) and phenylacetone (134  $\mu$ L, 1.0 mmol, 1.0 equiv.) and the reaction mixture was stirred and heated at 110 °C for 20 h. After allowing the reaction to cool to room temperature, 1N HCl (2 mL) was added and the mixture was allowed to stir for 10 minutes at room temperature. 1,3-Dimethoxybenzene (131  $\mu$ L, 1.0 mmol, 1.0 equiv.)

was added as internal standard. The reaction mixture was filtered over a  $\text{MgSO}_4$ -containing glass pipette and analyzed by GC. Only traces of diphenylmethane were observed in each case.

### III. Characterization data for all compounds

All compounds synthesized are described in the literature, except compound **3ij**. For all known compounds, spectral characterization is in good agreement with the literature.

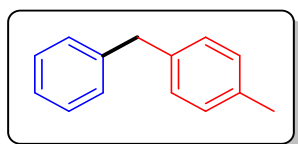
Diphenylmethane: **3aa**<sup>232</sup>



Synthesized in 88 % yield. Eluent: hexanes.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7.32-7.28 (m, 4H), 7.23-7.20 (m, 6H), 4.00 (s, 2H).

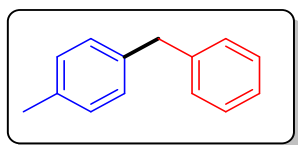
1-benzyl-4-methylbenzene: **3ab** and **3da**<sup>233</sup>



Synthesized in 81 % yield. Eluent: hexanes.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7.34-7.28 (m, 2H), 7.23-7.20 (m, 3H), 7.14-7.10 (m, 4H), 3.98 (s, 2H), 2.35 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  141.5, 138.1, 135.6, 129.2, 128.9, 128.9, 128.5, 126.0, 41.6, 21.1.



Synthesized in 68 % yield as an approximately 1:1 mixture of *para* and *meta* regioisomers. Eluent: hexanes.

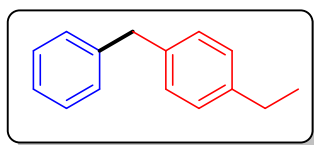
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7.32-7.27 (m, 1.6H), 7.24-7.16 (m, 3.5H), 7.12-7.07 (s, 3.0H), 7.04-6.97 (m, 1.0H), 3.95 (s, 2H), 2.32 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 141.5, 141.3, 141.1, 138.1, 135.6, 129.8, 129.2, 129.0, 128.9, 128.8, 128.5, 128.4, 126.9, 126.0, 42.0, 41.6, 21.5, 21.1.

<sup>232</sup> X.-X. Wang, M.-J. Luo, J.-M. Lu, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 11438.

<sup>233</sup> X.-X. Wang, M.-J. Luo, J.-M. Lu, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 11438.

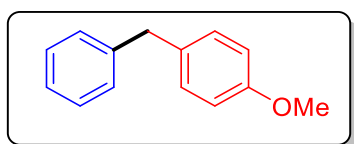


1-benzyl-4-methylbenzene: 3ad<sup>234</sup>

Synthesized in 79 % yield. Eluent: hexanes.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.33-7.27 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 3H), 7.16-7.11 (m, 4H), 3.97 (s, 2H), 2.64 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

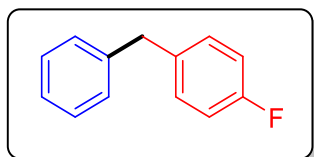
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 142.0, 141.4, 138.4, 129.0, 128.9, 128.5, 128.0, 126.0, 41.6, 28.5, 15.7.

1-benzyl-4-methoxybenzene: 3ac<sup>235</sup>

Synthesized in 87 % yield. Eluent: hexanes/diethyl ether 99:1.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.33-7.28 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 3H), 7.16-7.10 (m, 2H), 6.88-6.83 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

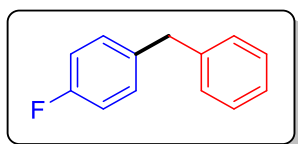
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 158.0, 141.6, 133.3, 129.9, 128.8, 128.5, 126.0, 113.9, 55.3, 41.1.

1-benzyl-4-fluorobenzene: 3ae and 3ga<sup>236</sup>

Synthesized in 78 % yield. Eluent: hexanes.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.35-7.28 (m, 2H), 7.26-7.11 (m, 5H), 7.02-6.96 (m, 2H), 3.97 (s, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 162.7, 160.3, 141.0, 136.8 (d, *J* = 3.0 Hz), 130.4 (d, *J* = 7.0 Hz), 128.9, 128.6, 126.3, 115.2 (d, *J* = 21.0 Hz), 41.1.



<sup>234</sup> N. Alonso, L. Z. Miller, J. de M. Muñoz, J. Alcázar, D. T. McQuade, *Adv. Synth. Commun.* **2014**, 356, 3737.

<sup>235</sup> J. Zhang, G. Lu, J. Xu, H. Sun, Q. Shen, *Org. Lett.* **2016**, 18, 2860.

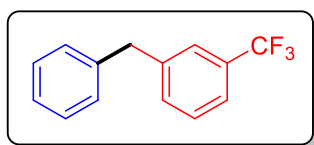
<sup>236</sup> X.-X. Wang, M.-J. Luo, J.-M. Lu, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 11438.

Synthesized in 65 % yield as the practically pure (>99:1) *para* regioisomer. Eluent: hexanes.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.35-7.28 (m, 2H), 7.26-7.11 (m, 5H), 7.02-6.96 (m, 2H), 3.97 (s, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 162.7, 160.3, 141.0, 136.8 (d, *J* = 3.0 Hz), 130.4 (d, *J* = 7.0 Hz), 128.9, 128.6, 126.3, 115.2 (d, *J* = 21.0 Hz), 41.1.

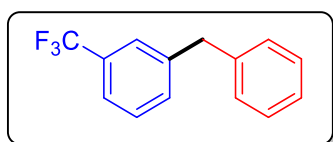
1-benzyl-3-(trifluoromethyl)benzene: 3af and 3ha<sup>237</sup>



Synthesized in 72 % yield. Eluent: hexanes.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.50-7.45 (m, 2H), 7.45□7.29 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 2H), 4.05 (s, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 142.1, 140.1, 132.4, 132.3, 129.0, 128.9, 128.8, 126.6, 125.7 (q, *J* = 4.0 Hz), 123.1 (q, *J* = 4.0 Hz), 41.8.

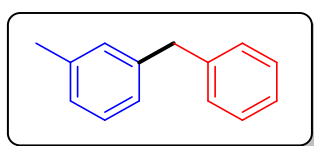


Synthesized in 72 % yield as the practically pure (>99:1) *meta* regioisomer. Eluent: hexanes.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7.50-7.46 (m, 2H), 7.43-7.30 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 2H), 4.05 (s, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 141.1, 140.1, 132.4, 130.9 (q, *J* = 32.0 Hz), 129.0, 128.9, 128.8, 126.6, 125.6 (q, *J* = 4.0 Hz), 124.3 (q, *J* = 273.0 Hz), 123.1 (q, *J* = 4.0 Hz), 41.8.

1-benzyl-3-methylbenzene: 3ba<sup>238</sup>



Synthesized in 77 % yield as a 7:1:1 mixture of *meta*, *ortho* and *para* regioisomers. Eluent: hexanes.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.32-7.25 (m, 3.8H), 7.23-7.18 (m, 4.9H), 7.17-7.11 (s, 0.8H), 7.10 (s, 0.5H), 7.05-6.98 (m, 3.4H), 4.00 (s, 0.3H), 3.95 (s, 2H), 2.32 (s, 2.6H), 2.26 (s, 0.4H).

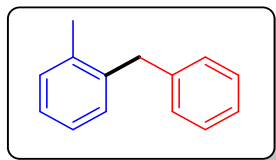
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 141.3, 141.2, 138.2, 136.8, 135.7, 130.4, 130.1, 129.9, 129.3, 129.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.5, 128.4, 126.9, 126.1, 126.0, 42.0 (CH<sub>2</sub>, *meta*-Me), 41.6 (CH<sub>2</sub>,

<sup>237</sup> S. Pal, S. Chowdhury, E. Rozwadowski, A. Auffrant, C. Gosmini, *Adv. Synth Commun.* **2016**, 358, 2431.

<sup>238</sup> X.-X. Wang, M.-J. Luo, J.-M. Lu, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 11438.

*para*-Me), 39.5 (CH<sub>2</sub>, *ortho*-Me), 21.5 (CH<sub>3</sub>, *meta*-Me), 21.1 (CH<sub>3</sub>, *para*-Me), 19.8 (CH<sub>3</sub>, *ortho*-Me).

1-benzyl-2-methylbenzene: **3ca**<sup>239</sup>

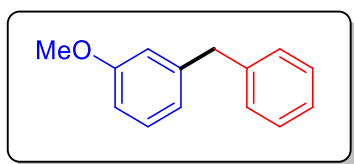


Synthesized in 55 % yield as a 1:1.1 mixture of *ortho* and *meta* regioisomers. Eluent: hexanes.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ 7.33-7.25 (m, 7.0H), 7.24-7.08 (m, 12.4H), 7.01 (m, 4.0H), 4.00 (s, 2.0H), 3.96 (s, 2.2H), 2.32 (s, 3.6H), 2.26 (s, 3.1H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ 141.3, 141.1, 140.4, 139.0, 138.1, 136.7, 130.3, 130.0, 129.8, 129.0, 128.8, 128.5, 128.5, 128.4, 126.9, 126.5, 126.1, 126.1, 126.0, 42.0 (CH<sub>2</sub>, *meta*-Me), 39.5 (CH<sub>2</sub>, *ortho*-Me), 21.5 (CH<sub>3</sub>, *meta*-Me), 19.8 (CH<sub>3</sub>, *ortho*-Me).

1-benzyl-3-methoxybenzene: **3ea**<sup>240</sup>

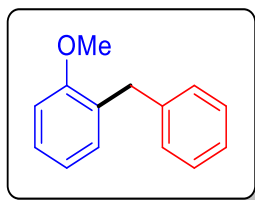


Synthesized in 78 % yield as the practically pure (>99:1) *meta* regioisomer. Eluent: hexanes/diethyl ether 99:1.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ 7.32–7.27 (m, 2H), 7.24–7.17 (m, 4H), 6.81–6.73 (m, 3H), 3.96 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ 159.8, 142.8, 141.0, 129.5, 129.0, 128.5, 126.2, 121.4, 114.8, 111.4, 55.2, 42.0.

1-benzyl-2-methoxybenzene: **3fa**<sup>241</sup>



Synthesized in 51 % and 74 % yields as an approximately 4.2:1 mixture of *ortho* and *meta* regioisomers. Eluent: hexanes/diethyl ether 99:1.

<sup>239</sup> X.-X. Wang, M.-J. Luo, J.-M. Lu, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 11438.

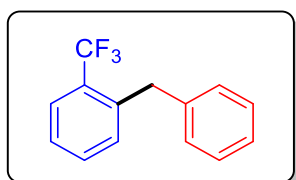
<sup>240</sup> X.-X. Wang, M.-J. Luo, J.-M. Lu, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 11438.

<sup>241</sup> X.-X. Wang, M.-J. Luo, J.-M. Lu, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 11438.

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.30-7.24 (m, 3H), 7.24-7.17 (m, 4H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.91-6.85 (m, 2H), 6.81-6.76 (m, 0.2H), 6.75 (s, 0.4H), 3.99 (s, 2H), 3.97 (s, 0.5H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 0.6H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  159.8, 157.4, 142.8, 141.1, 130.4, 129.7, 129.0, 128.53, 128.3, 127.5, 127.2, 126.2, 125.8, 123.9, 123.2, 121.5, 120.5, 119.8, 114.9, 111.4, 110.4, 55.4, 42.0, 35.9.

1-benzyl-2-(trifluoromethyl)benzene: **3ia**<sup>242</sup>

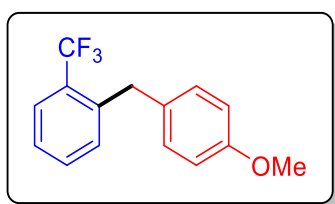


Synthesized in 50 % yield as the practically pure (>99:1) *ortho* regioisomer. Eluent: hexanes.

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.70-7.65 (m, 1H), 7.43 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 3H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 3H), 4.19 (s, 2H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  139.9, 139.6, 131.8, 131.8, 129.2, 128.9, 128.6, 126.4, 126.3, 126.0 (q,  $J = 3.8$  Hz), 123.3, 37.9.

1-(4-methoxybenzyl)-2-(trifluoromethyl)benzene: **3ic**<sup>243</sup>



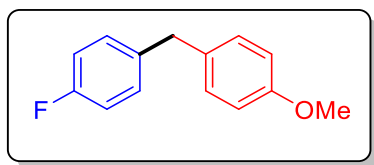
Synthesized in 77 % yield as the practically pure (>99:1) *ortho/para* regioisomer. Eluent: hexanes/diethyl ether 99:1.

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.68-7.64 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.33-7.27 (s, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 2H), 6.87-6.83 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  158.2, 140.1, 132.0, 131.8, 131.6, 130.2, 128.6 (q,  $J = 27.0$  Hz), 126.2, 125.9 (q,  $J = 3.8$  Hz), 124.7 (q,  $J = 273.0$  Hz), 113.9, 55.3, 37.0.

<sup>242</sup> S. Pal, S. Chowdhury, E. Rozwadowski, A. Auffrant, C. Gosmini, *Adv. Synth. Commun.* **2016**, 358, 2431.

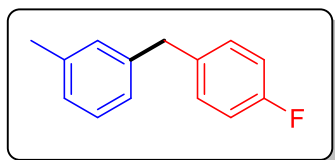
<sup>243</sup> K. Endo, T. Ishioka, T. Ohkubo, T. Shibata, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 7223.

1-fluoro-4-(4-methoxybenzyl)benzene: 3gc<sup>244</sup>

Synthesized in 63 % yield as a 7:1 mixture of the *para/para* and *meta/para* regioisomers. Eluent: hexanes/diethyl ether 99:1.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.17-7.04 (m, 4H), 7.00-6.93 (m, 2H), 6.89-6.82 (m, 2H), 3.92 (s, 0.4H), 3.90 (s, 2.4H), 3.80 (m, 3H).

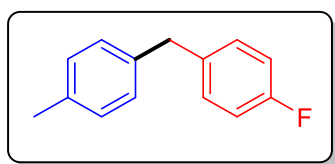
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 162.7, 160.2, 158.2, 137.6, 137.3, 133.1, 130.8 (d, *J* = 8 Hz), 130.3, 130.2, 129.9, 129.8, 125.0, 124.5, 115.2 (d, *J* = 21 Hz), 114.0, 113.0, 112.8, 55.3 (CH<sub>2</sub>, *para/para*), 54.5 (CH<sub>2</sub>, *meta/para*), 40.8 (CH<sub>3</sub>, *meta/para*), 40.3 (CH<sub>3</sub>, *para/para*).

1-(4-fluorobenzyl)-3-methylbenzene: 3be<sup>245</sup>

Synthesized in 99 % yield as the practically pure (>99:1) *meta/para* regioisomer. Eluent: hexanes.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.17-7.13 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 4H), 3.93 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 162.7, 160.3, 140.9, 138.2, 136.9 (d, *J* = 3.0 Hz), 130.3 (d, *J* = 8.0 Hz), 129.7, 128.5, 127.0, 125.9, 115.3 (d, *J* = 22.0 Hz), 41.1, 21.5.

1-fluoro-4-(4-methylbenzyl)benzene: 3de<sup>246</sup>

Synthesized in 66 % yield as as the practically pure (>99:1) *para/para* regioisomer. Eluent: hexanes.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 0.1H), 7.17-7.10 (m, 4H), 7.07 (m, 2H), 7.01-6.93 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).

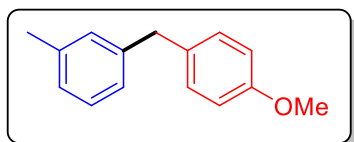
<sup>244</sup> J. Zhang, G. Lu, J. Xu, H. Sun, Q. Shen, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2860.

<sup>245</sup> X.-X. Wang, M.-J. Luo, J.-M. Lu, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 11438.

<sup>246</sup> X.-X. Wang, M.-J. Luo, J.-M. Lu, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 11438.

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  162.7, 160.2, 138.2, 138.0, 137.1 (d,  $J = 3.0$  Hz), 135.8, 130.3 (d,  $J = 8.0$  Hz), 129.7, 129.5, 129.3, 128.8, 128.5, 127.9, 127.8, 127.1, 127.0, 126.0, 125.8, 124.1, 115.2 (d,  $J = 22.0$  Hz), 41.1 ( $\text{CH}_2$ , *meta/para*), 40.7 ( $\text{CH}_2$ , *para/para*), 21.5 ( $\text{CH}_3$ , *para/para*), 21.1 ( $\text{CH}_3$ , *meta/para*).

1-(4-methoxybenzyl)-3-methylbenzene: **3bc**<sup>247</sup>

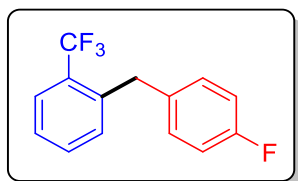


Synthesized in 69 % yield as an approximately 12:1 mixture of the *meta/para* and *ortho/para* regioisomers. Eluent: hexanes/diethyl ether 99:1.

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.19 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 2H), 7.06 (d,  $J = 8.6$  Hz, 0.1H), 7.04-6.98 (m, 3H), 6.85 (m, 2H), 3.94 (s, 0.1H), 3.91 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 0.1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  158.0, 141.6, 138.1, 133.5, 129.9, 129.7, 129.2 (CH, *ortho/para*), 128.8 (CH, *ortho/para*), 128.4, 126.8, 125.9, 113.9, 55.3, 41.1, 21.5.

1-(4-fluorobenzyl)-2-(trifluoromethyl)benzene: **3ie**



Synthesized in 50 % yield as the practically pure (>99:1) *ortho/para* regioisomer. Eluent: hexanes.

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.71–7.66 (m, 1H), 7.45 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.33 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.14–7.08 (m, 2H), 7.03–6.96 (m, 2H), 4.16 (s, 2H).

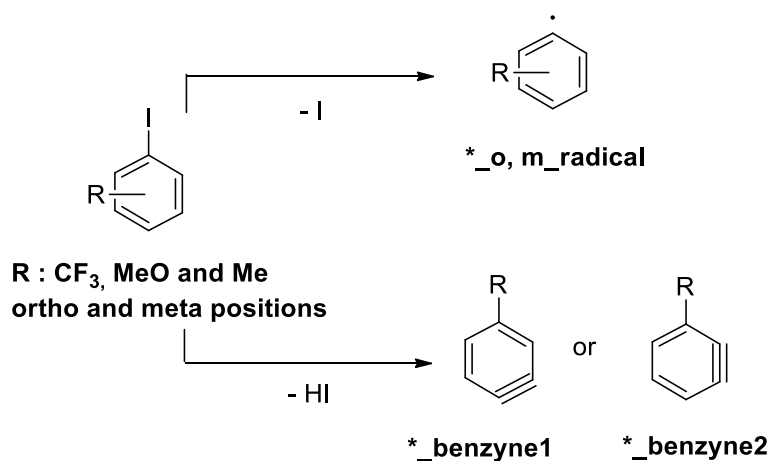
**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  162.8, 160.4, 139.4, 135.6, 131.8 (d,  $J = 22$  Hz), 130.6 (d,  $J = 8$  Hz), 128.8 (q,  $J = 28$  Hz), 128.4 (q,  $J = 236.0$  Hz), 126.5, 126.1 (q,  $J = 3.0$  Hz), 124.8 (q,  $J = 273$  Hz), 115.4 (d,  $J = 23$  Hz), 37.1.

<sup>247</sup> X.-X. Wang, M.-J. Luo, J.-M. Lu, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 11438.

#### IV. DFT calculations.

Calculations were performed with the Gaussian 09 suite of programs<sup>248</sup> using the density functional method<sup>249</sup> Both B97D, including dispersion and the hybrid exchange functional B3LYP<sup>250, 251</sup> set were used. Iodine atom was treated with a Stuttgart-Dresden pseudopotential in combination with its adapted basis set.<sup>252</sup> All other atoms have been described with a 6-311+G(d,p) triple- $\zeta$  basis set. Geometry optimisations were carried out without any symmetry restrictions, the minimum was verified with analytical frequency calculations. We can note that we also considered the solvent effect (DMSO) using CPCM and the calculated trend is the same compared with the gas phase one which is presented here.

We consider two reactions: i) radicals formation and ii) two possible *o*-benzyne formation with HI elimination



<sup>248</sup> Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2016**.

<sup>249</sup> R. G. Parr, W. Yang. Functional Theory of Atoms and Molecules, R. Breslow, J. B. Goodenough, Eds. Oxford University Press: New York, **1989**.

<sup>250</sup> S. Grimme, *J. Comp. Chem.* **27** (2006) 1787.

<sup>251</sup> a) A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098; b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648; c) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.

<sup>252</sup> a) M. Dolg, in *Modern Methods and Algorithm of Quantum Chemistry*, Vol. 1 (Ed.: J. Grotendorst), John von Neuman Institute for Computing: Jülich, **2000**, pp. 479; b) M. Dolg, U. Wedig, H. Stoll, H. Preuss, *J. Chem. Phys.* **1987**, *86*, 866; c) D. Andrae, U. Häussermann, M. Dolg, H. Stoll, H. Preuss, *Theor. Chim. Acta.* **1990**, *77*, 123.

**Coordinates****HI**

Sum of electronic and thermal Enthalpies = -12.012552

Sum of electronic and thermal Free Energies = -12.035991

H 0.00000 0.00000 -1.58604

I 0.00000 0.00000 0.02992

**I**

Sum of electronic and thermal Enthalpies = -11.394657

Sum of electronic and thermal Free Energies = -11.414521

**1c**

Sum of electronic and thermal Enthalpies = -282.327489

Sum of electronic and thermal Free Energies = -282.369498

C 1.27849 0.97856 -0.00000

C 2.67389 0.84308 0.00000

C 3.29542 -0.40184 0.00000

C 2.52284 -1.55948 0.00000

C 1.13330 -1.46203 -0.00000

C 0.52936 -0.20635 -0.00001

H 3.27937 1.74329 0.00002

H 4.37731 -0.46526 0.00000

H 2.99084 -2.53708 0.00001

H 0.52635 -2.35816 -0.00002

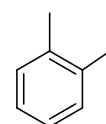
I -1.60708 -0.14633 0.00000

C 0.65531 2.34995 -0.00000

H 0.02164 2.49953 -0.87896

H 0.02158 2.49949 0.87892

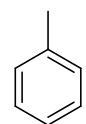
H 1.42635 3.12231 0.00004





**Me\_o\_radical**

Sum of electronic and thermal Enthalpies = -270.829302



Sum of electronic and thermal Free Energies = -270.867525

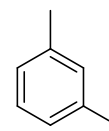
C	0.94542	-0.06279	0.00000
C	0.24023	1.15344	0.00001
C	-1.15578	1.18203	-0.00000
C	-1.89333	-0.00028	-0.00001
C	-1.22363	-1.23396	0.00001
C	0.14768	-1.18952	0.00000
H	0.79915	2.08497	0.00001
H	-1.66973	2.13655	-0.00000
H	-2.97782	0.02671	-0.00002
H	-1.77262	-2.16927	0.00000
C	2.45382	-0.12358	-0.00000
H	2.82433	-0.65521	0.88086
H	2.82433	-0.65495	-0.88103
H	2.88586	0.87917	0.00014
C	0.94542	-0.06279	0.00000
C	0.24023	1.15344	0.00001
C	-1.15578	1.18203	-0.00000
C	-1.89333	-0.00028	-0.00001
C	-1.22363	-1.23396	0.00001
C	0.14768	-1.18952	0.00000
H	0.79915	2.08497	0.00001
H	-1.66973	2.13655	-0.00000
H	-2.97782	0.02671	-0.00002
H	-1.77262	-2.16927	0.00000

C	2.45382	-0.12358	-0.00000
H	2.82433	-0.65521	0.88086
H	2.82433	-0.65495	-0.88103
H	2.88586	0.87917	0.00014

**1b**

Sum of electronic and thermal Enthalpies = -282.328312

Sum of electronic and thermal Free Energies = -282.371738

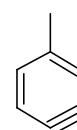


C	-2.96028	0.82322	-0.00844
C	-2.03556	1.86403	0.00228
C	-0.66711	1.59874	0.00780
C	-0.24757	0.27189	0.00131
C	-1.16286	-0.77634	-0.00962
C	-2.53771	-0.50945	-0.01141
H	-4.02160	1.04753	-0.01673
H	-2.37736	2.89308	0.00252
H	-0.81630	-1.80285	-0.01862
C	-3.53534	-1.64276	0.00944
I	1.83839	-0.16049	0.00015
H	0.04973	2.40898	0.01305
H	-3.15430	-2.52054	-0.51691
H	-3.75805	-1.94723	1.03766
H	-4.47789	-1.34881	-0.45728

**Me\_benzyne1**

Sum of electronic and thermal Enthalpies = -270.190087

Sum of electronic and thermal Free Energies = -270.227389



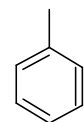
C	-0.78959	-0.01688	0.00025
C	1.12275	1.27803	0.00000

C	1.87306	0.28641	-0.00022
C	1.47306	-1.03956	0.00012
C	0.06945	-1.13839	0.00026
H	2.11451	-1.91153	-0.00006
H	-0.37412	-2.12996	-0.00136
C	-2.28999	-0.21672	-0.00006
H	-2.61504	-0.77787	0.88087
H	-2.81477	0.74040	0.00186
H	-2.61509	-0.77427	-0.88329
C	-0.25839	1.29451	-0.00002
H	-0.89753	2.16880	-0.00002

**Me\_benzyne2**

Sum of electronic and thermal Enthalpies = -270.193523

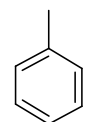
Sum of electronic and thermal Free Energies = -270.230381



C	0.00000	0.95239	0.00000
C	1.18396	0.22486	0.00000
C	1.32615	-1.01061	0.00000
C	0.32953	-1.97082	0.00000
C	-0.93468	-1.34844	0.00000
C	-1.08892	0.04898	0.00000
H	0.45424	-3.04535	0.00000
H	-1.82350	-1.97209	0.00000
H	-2.09453	0.45998	0.00000
C	-0.14843	2.44545	0.00000
H	0.32919	2.88459	0.88062
H	0.32919	2.88459	-0.88062
H	-1.20017	2.73739	0.00000

**Me\_m\_radical**

Sum of electronic and thermal Enthalpies = -270.828977

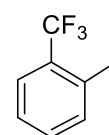


Sum of electronic and thermal Free Energies = -270.867372

C	0.00000	0.88094	0.00000
C	1.25171	0.23300	0.00000
C	1.25627	-1.13873	0.00000
C	0.14986	-1.95528	0.00000
C	-1.09000	-1.30322	0.00000
C	-1.15516	0.09127	0.00000
H	2.17097	0.81072	0.00000
H	0.21894	-3.03701	0.00000
H	-2.00436	-1.88799	0.00000
H	-2.12571	0.57596	0.00000
C	-0.07637	2.38956	0.00000
H	0.41747	2.81000	0.88140
H	0.41747	2.81000	-0.88140
H	-1.11267	2.73302	0.00000

**II**

Sum of electronic and thermal Enthalpies = -580.165267



Sum of electronic and thermal Free Energies = -580.212719

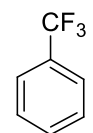
C	2.54498	-0.59454	-0.00023
C	2.68610	-1.97745	-0.00013
C	1.55293	-2.78302	0.00009
C	0.28572	-2.20535	0.00026
C	0.14126	-0.81841	0.00005
C	1.27997	0.00204	-0.00023
H	3.42181	0.03826	-0.00019

H	3.67572	-2.41762	-0.00049
H	-0.59340	-2.83618	0.00076
C	1.20530	1.51346	-0.00006
F	0.56441	1.99566	-1.08825
F	0.56293	1.99502	1.08805
F	2.43521	2.07643	0.00078
I	-1.85642	-0.08200	-0.00008
H	1.64540	-3.86291	0.00018

**CF<sub>3</sub>\_o\_radical**

Sum of electronic and thermal Enthalpies = -568.669577

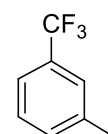
Sum of electronic and thermal Free Energies = -568.713588



C	0.76764	1.19666	0.00000
C	2.16170	1.16259	-0.00001
C	2.84685	-0.05161	0.00000
C	2.13778	-1.26317	-0.00001
C	0.77096	-1.17118	0.00000
C	0.04216	-0.00222	0.00005
H	0.23792	2.14151	-0.00000
H	2.71613	2.09343	-0.00003
H	2.65428	-2.21616	-0.00000
C	-1.46312	-0.02618	0.00003
F	-1.95628	-0.66531	-1.08537
F	-1.95631	-0.66628	1.08477
F	-1.99004	1.21806	0.00055
H	3.93142	-0.06627	0.00000

**1h**

Sum of electronic and thermal Enthalpies = -580.172285



Sum of electronic and thermal Free Energies = -580.221326

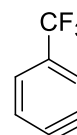
C	-1.90265	1.68625	-0.01868
C	-0.76348	2.48482	0.00303
C	0.50644	1.90980	0.01102
C	0.62675	0.52186	-0.00421
C	-0.50069	-0.29316	-0.02620
C	-1.76442	0.29910	-0.03569
H	-2.88768	2.13453	-0.03085
H	-0.86026	3.56404	0.01150
C	-2.98972	-0.57661	-0.00359
F	-2.78192	-1.77123	-0.60000
F	-3.38235	-0.84125	1.26854
F	-4.04446	0.00116	-0.62061
H	1.38741	2.53844	0.02610
H	-0.40708	-1.37021	-0.04379
I	2.55420	-0.36901	0.00097

**CF<sub>3</sub>\_benzyne1**

Sum of electronic and thermal Enthalpies = -568.030995

Sum of electronic and thermal Free Energies = -568.074776

C	-0.76268	-1.36384	-0.00007
C	-2.13717	-1.24136	0.00002
C	-2.79821	-0.18890	0.00004
C	-2.31653	1.10722	0.00002
C	-0.91045	1.10668	-0.00006
C	-0.16055	-0.08649	-0.00010
H	-0.18346	-2.27615	-0.00014
H	-2.89541	2.02092	0.00004



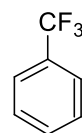
H	-0.38702	2.05648	-0.00014
C	1.34307	0.02804	0.00001
F	1.79775	0.70214	-1.08432
F	1.79776	0.70003	1.08560
F	1.95127	-1.17654	-0.00116

**CF<sub>3</sub>\_benzyne2**

Sum of electronic and thermal Enthalpies = -568.031627

Sum of electronic and thermal Free Energies = -568.074611

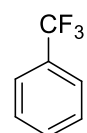
C	-0.80187	-1.22631	0.00005
C	-2.04482	-1.24981	0.00003
C	-2.95507	-0.21653	-0.00004
C	-2.26835	1.01609	-0.00002
C	-0.86657	1.09555	0.00003
C	-0.05687	-0.05651	0.00008
H	-2.84704	1.93372	-0.00006
H	-0.39097	2.06907	0.00007
C	1.44607	-0.00700	0.00001
F	1.90872	1.26241	-0.00028
F	1.96553	-0.62258	1.08506
F	1.96543	-0.62306	-1.08487
H	-4.03423	-0.28660	-0.00004

**CF<sub>3</sub>\_m\_radical**

Sum of electronic and thermal Enthalpies = -568.670458

Sum of electronic and thermal Free Energies = -568.714214

C	0.83343	1.14139	-0.02072
C	2.22612	1.09370	0.00143
C	2.89167	-0.13997	0.01442

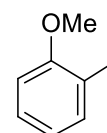


C	2.10076	-1.26346	0.00278
C	0.72923	-1.28729	-0.02029
C	0.08744	-0.03866	-0.03368
H	0.32479	2.09674	-0.03685
H	2.79841	2.01477	0.00598
C	-1.41731	0.02206	-0.00373
F	-1.98257	-1.02975	-0.63715
F	-1.89522	0.01042	1.26678
F	-1.89617	1.14402	-0.58568
H	3.97440	-0.19135	0.02991
H	0.15991	-2.20892	-0.03583

**2f**

Sum of electronic and thermal Enthalpies = -357.549363

Sum of electronic and thermal Free Energies = -357.593949



C	-0.68413	-1.87884	0.00003
C	-2.03458	-2.23146	0.00002
C	-3.00148	-1.23353	0.00001
C	-2.63123	0.11056	-0.00005
C	-1.27944	0.47369	-0.00008
C	-0.30840	-0.54178	-0.00001
H	0.07740	-2.64797	0.00006
H	-2.31773	-3.27704	0.00006
H	-4.05400	-1.49237	0.00002
H	-3.39765	0.87391	-0.00006
I	1.75117	-0.03557	0.00000
O	-0.83771	1.75691	-0.00006
C	-1.78963	2.81386	0.00008



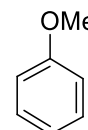
H	-2.41949	2.78293	0.89508
H	-1.20606	3.73246	0.00015
H	-2.41955	2.78311	-0.89489

**MeO\_o\_radical**

Sum of electronic and thermal Enthalpies = -346.048504

Sum of electronic and thermal Free Energies = -346.088192

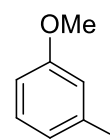
C	-1.86641	-1.05771	0.00005
C	-2.29422	0.28291	0.00003
C	-1.34398	1.29770	-0.00000
C	0.02675	1.01594	-0.00006
C	0.47025	-0.31567	-0.00011
C	-0.51936	-1.28514	-0.00001
H	-2.58265	-1.87251	0.00010
H	-3.35310	0.51482	0.00008
H	-1.66371	2.33361	0.00003
H	0.73773	1.83301	-0.00008
O	1.77127	-0.71602	-0.00005
C	2.78080	0.28536	0.00009
H	2.72000	0.91461	0.89469
H	3.72843	-0.25038	0.00020
H	2.72022	0.91464	-0.89450

**1e**

Sum of electronic and thermal Enthalpies = -357.551555

Sum of electronic and thermal Free Energies = -357.596367

C	-0.86176	-0.62377	-0.00060
C	-2.20800	-0.23023	-0.00076
C	-2.54094	1.12646	-0.00046



Partie expérimentale

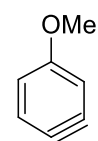
---

C	-1.52066	2.07869	-0.00001
C	-0.18061	1.70775	0.00014
C	0.12747	0.34638	-0.00016
H	-0.63052	-1.68047	-0.00078
H	-3.57256	1.44984	-0.00069
H	-1.77965	3.13157	0.00019
H	0.59950	2.45644	0.00048
I	2.16888	-0.25656	0.00013
O	-3.11192	-1.24937	-0.00134
C	-4.49827	-0.93056	0.00153
H	-5.02122	-1.88512	0.00307
H	-4.77512	-0.36356	0.89653
H	-4.77899	-0.36442	-0.89283

**Meo\_benzynes1**

Sum of electronic and thermal Enthalpies = -345.409982

Sum of electronic and thermal Free Energies = -345.449275



C	0.54528	-1.41875	0.00006
C	-0.33257	-0.30267	-0.00036
C	0.15045	1.02672	-0.00040
C	1.52845	1.32088	-0.00003
C	2.28755	0.16720	0.00028
C	1.85375	-0.99972	0.00038
H	0.15741	-2.42861	0.00017
H	-0.54914	1.85217	-0.00082
H	1.89563	2.33924	-0.00005
O	-1.65824	-0.62611	-0.00078
C	-2.62660	0.41441	0.00070

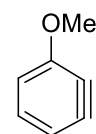
H	-3.59535	-0.08236	0.00129
H	-2.53938	1.03953	0.89588
H	-2.54107	1.04056	-0.89394

**Meo\_benzyne2**

Sum of electronic and thermal Enthalpies = -345.415689

Sum of electronic and thermal Free Energies = -345.454712

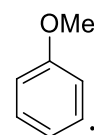
C	0.51965	-1.34761	0.00004
C	-0.46075	-0.36111	0.00015
C	0.09076	0.94356	0.00039
C	1.47906	1.16551	-0.00000
C	1.73202	-1.07431	-0.00000
H	-0.56341	1.80656	0.00027
H	1.84026	2.18957	0.00041
O	-1.77699	-0.66612	0.00025
C	-2.71985	0.40205	-0.00033
H	-3.70054	-0.06969	-0.00207
H	-2.61521	1.02304	0.89526
H	-2.61283	1.02424	-0.89476
C	2.42197	0.11843	-0.00036
H	3.49051	0.27610	-0.00041

**MeO\_m\_radical**

Sum of electronic and thermal Enthalpies = -346.051850

Sum of electronic and thermal Free Energies = -346.091567

C	-0.47754	1.37675	0.00005
C	0.42338	0.29297	-0.00050
C	-0.06813	-1.01798	-0.00061
C	-1.44616	-1.25155	-0.00013



C	-2.36201	-0.19458	0.00043
C	-1.80934	1.06724	0.00045
H	-0.09471	2.39079	0.00020
H	0.60820	-1.86161	-0.00117
H	-1.80869	-2.27452	-0.00025
H	-3.43067	-0.37117	0.00078
O	1.74494	0.62461	-0.00109
C	2.71234	-0.41793	0.00104
H	3.68175	0.07745	0.00238
H	2.62318	-1.04323	0.89574
H	2.62620	-1.04411	-0.89336

 **$\Delta G$  (Radical formation, in kcal/mol):**

Me\_o\_radical : 54.9

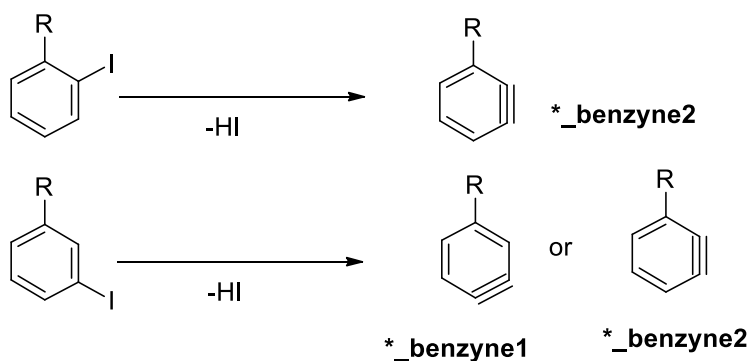
Me\_m\_radical : 56.7

CF3\_o\_radical : 53.1

CF3\_m\_radical : 58.1

MeO\_o\_radical : 57.2

MeO\_m\_radical : 56.6

 **$\Delta G$  (o-benzyne formation, in kcal/mol):**

Me\_benzyne1 : 68.0

Me\_benzyne2 (from o and m derivatives) : 64.7 and 66.1

CF3\_benzyne1: 69.7

CF3\_benzyne2 (from o and m derivatives) : 63.9 and 69.4

MeO\_benzyne1: 69.7

Meo\_benzyne2 (from o and m derivatives) : 64.8 and 66.3

## Chapitre 3: Synthèse de biaryles symétriques catalysée au manganèse et de biaryles dissymétriques co-catalysée au fer et au cuivre, à partir d'aryllithiens.

### I. General considerations.

All reactions were performed in flame-dried Schlenk flasks under an atmosphere of argon. THF was distilled from sodium/benzophenone, stored on 4 Å activated molecular sieves under an argon atmosphere.  $\text{MnCl}_2$  (99.998%) was purchased from Sigma-Aldrich<sup>®</sup>, stored in a Schlenk flask under an atmosphere of argon. All other reagents were purchased from Sigma-Aldrich<sup>®</sup>, Alfa Aesar<sup>®</sup> or Acros<sup>®</sup> and used as received, without further purification. All reagents were weighed in the air.

$^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  and  $^{19}\text{F}$  NMR spectra were recorded on a Bruker AC 400 MHz spectrometer in  $\text{CDCl}_3$ . For  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz),  $\text{CHCl}_3$  and TMS served as internal standards ( $\delta = 7.27$  and 0 ppm) and data are reported as follows: chemical shift (in ppm), multiplicity (s = singlet, br s = broad singlet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet), coupling constant (in Hz), and integration. For  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz),  $\text{CHCl}_3$  was used as internal standard ( $\delta = 77.2$  ppm) and spectra were obtained with complete proton decoupling. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on an Agilent 6210 ESI TOF (time of flight) mass spectrometer or on a JEOL JMS-DX300 mass spectrometer (3 keV, xenon) in an *m*-nitrobenzylalcohol matrix. For the ESI-MS mechanistic studies high resolution ESI-MS spectra were recorded on a hybrid tandem quadrupole/time-of-flight (Q-TOF) instrument, equipped with a pneumatically assisted electrospray (Z-spray) ion source (Micromass, Manchester, UK) operated in positive mode. Flash column chromatography was performed on Silicycle silica gel (230–400 mesh) or Merck Geduran Si 60 silica gel (40–63  $\mu\text{m}$ ) and analytical thin-layer chromatography (TLC) was carried out using 250  $\mu\text{m}$  silica gel plates. Visualization of the developed chromatograms was performed by UV irradiation (254 nm).

### II. General procedure 1 for the synthesis of symmetrical biaryls from arylhalides.

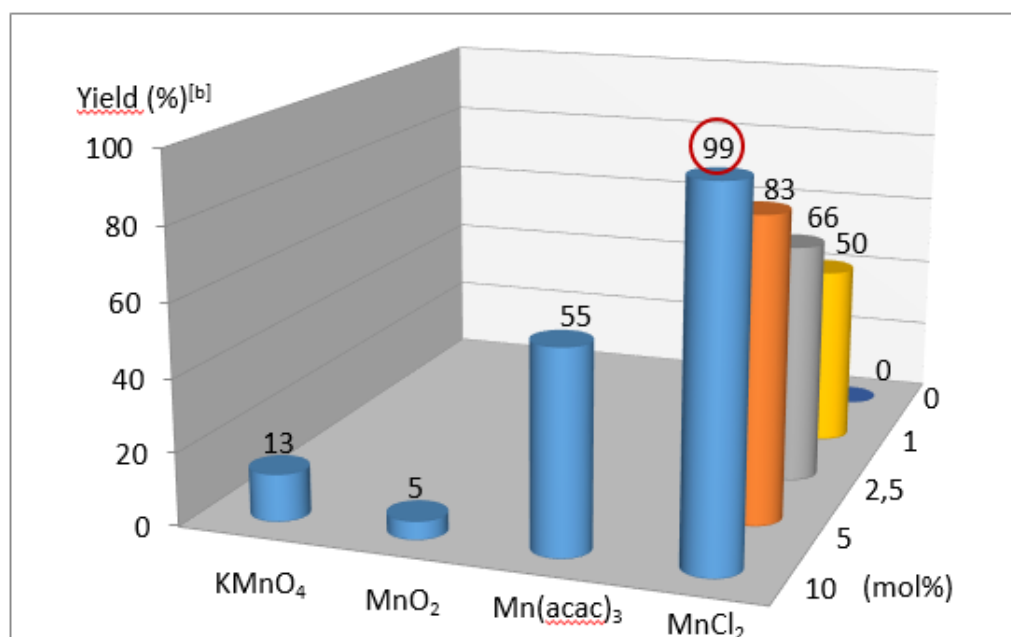
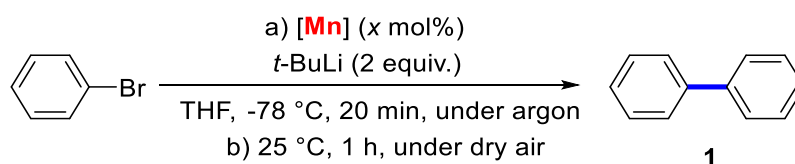
After standard cycles of evacuation and back-filling with dry and pure argon, an oven-dried Schlenk flask equipped with a magnetic stirring bar was charged with  $\text{MnCl}_2$  (0.1 mmol, 0.1 equiv.). The flask was evacuated and back-filled with argon, then dry THF (4 mL) and aryl halide (1.0 mmol, 1.0 equiv.). Then the flask was stirred, cooled to  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  and *t*-BuLi (2.0 mmol, 2.0 equiv. 1.1 ml of a 1.9 M solution in pentane) or *s*-BuLi (2.0 mmol, 2.0 equiv., and 1.5 ml of a 1.3 M solution in cyclohexane/hexane – 92/8) was added under a stream of argon by syringe. The reaction mixture was stirred for about 20 minutes at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  and then heated to room temperature. The air was introduced when the screwed cap of flask was replaced by a guard tube filled with silica gel. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Then, 1, 3,5-trimethoxybenzene (16.8 mg, 0.1 mmol) was added as internal standard. The resulting mixture was diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) and washed with  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturated solution (3 x 15 mL). The aqueous layer was washed with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 10 mL). The organic layer was dried over anhydrous

MgSO<sub>4</sub> and diethyl ether was evaporated under reduced pressure (rotary evaporator). The residue was purified by column chromatography to give the desired symmetrical biaryl.

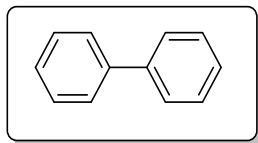
### III. General procedure 2 for the synthesis of symmetrical biaryls via C-H activation.

After standard cycles of evacuation and back-filling with dry and pure argon, an oven-dried Schlenk flask equipped with a magnetic stirring bar was charged with MnCl<sub>2</sub> (0.1 mmol, 0.1 equiv.). The flask was evacuated and back-filled with argon, then dry THF (4 mL) and aryl halide (1.0 mmol, 1.0 equiv.). Then the flask was stirred, cooled to -78 °C and *t*-BuLi (1.0 mmol, 1.0 equiv. 0.55 ml of a 1.9 M solution in pentane) was added under a stream of argon by syringe. The reaction mixture was stirred for about 20 minutes at -78 °C and then heated to room temperature. The air was introduced when the screwed cap of flask was replaced by a guard tube filled with silica gel. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Then, 1, 3,5-trimethoxybenzene (16.8 mg, 0.1 mmol) was added as internal standard. The resulting mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O (10mL) and washed with NH<sub>4</sub>Cl saturated solution (3 x 15 mL). The aqueous layer was washed with Et<sub>2</sub>O (3 x 10mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and diethyl ether was evaporated under reduced pressure (rotary evaporator). The residue was purified by column chromatography to give the desired symmetrical biaryl.

**Figure S1.** Mn-catalyzed synthesis of biphenyl 1 from bromobenzene, in the presence of *t*-BuLi.<sup>[a]</sup>



<sup>[a]</sup> Reaction conditions: i) bromobenzene (0.5 mmol), Mn catalyst (*x* mol%), *t*-BuLi (1.0 mmol), THF (2 mL), -78 °C, 20 min, under argon; ii) 25 °C, 1 h, dry air. <sup>[b]</sup> Yield determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy using 1,3,5-trimethoxybenzene as internal standard.

**IV. Characterization data for all synthetic compounds.****1,1'-biphenyl: 1**

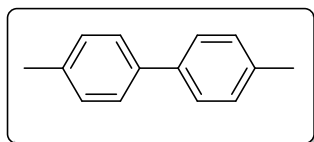
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.59 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 4H), 7.44 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 4H), 7.34 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 141.41, 128.93, 127.43, 127.35.

**GC/MS:** rt = 7.17 min, m/z = 154.

Column chromatography: SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentane 100 %.

The physical data were identical in all respects to those previously reported<sup>253</sup>.

**4,4'-dimethyl-1,1'-biphenyl: 2**

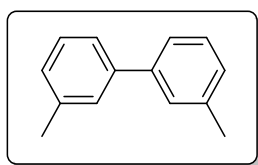
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.56 (d,  $J$  = 8.1, 4H), 7.31 (d,  $J$ =8.1, 4H), 2.46 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 138.44, 136.85, 129.61, 126.97, 21.26.

**GC/MS:** rt = 8.36 min, m/z = 182.

Column chromatography: SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentane 100 %.

The physical data were identical in all respects to those previously reported<sup>254</sup>.

**3,3'-dimethyl-1,1'-biphenyl: 3**

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.46-7.44 (m, 4H), 7.37 (t,  $J$  = 7.5, 2H), 7.21 (t,  $J$  = 7.5, 2H), 2.47 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 141.52, 138.40, 128.77, 128.14, 128.08, 124.46, 21.71.

**GC/MS:** rt = 8.24 min, m/z = 182.

Column chromatography: SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentane 100 %.

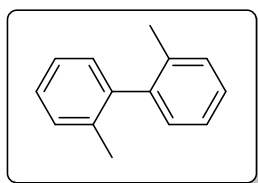
The physical data were identical in all respects to those previously reported<sup>255</sup>.

<sup>253</sup> G. Cahiez.; A. Moyeux.; J. Buendia.; C. Duplais. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13788.

<sup>254</sup> A. Moncombe.; P. Le Floch.; C. Gosmini. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4770.

<sup>255</sup> A. Moncombe.; P. Le Floch.; C. Gosmini. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4770.



2,2'-dimethyl-1,1'-biphenyl: 4

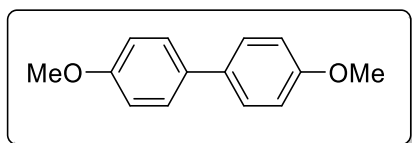
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 7.28 - 7.19$  (m, 6H), 7.10 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.06 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 141.75, 135.98, 129.97, 129.45, 127.32, 125.71, 20.01$ .

**GC/MS:** rt = 7.36 min, m/z = 182.

Column chromatography: SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentane 100%.

The physical data were identical in all respects to those previously reported<sup>256</sup>.

4,4'-dimethoxy-1,1'-biphenyl: 5

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 7.49$  (d,  $J = 8.8$  Hz, 4H), 6.98 (d,  $J = 8.8$  Hz, 4H), 3.86 (s, 6H).

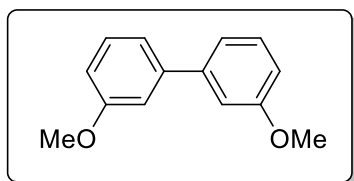
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 158.88, 133.67, 127.91, 114.35, 55.53$ .

**HRMS:** Calculated for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> ([M+H]<sup>+</sup>): 214.0994, found : 214.0996

**GC/MS:** rt = 9.77 min, m/z = 214.

Column chromatography: SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentane/DCM 50/50.

The physical data were identical in all respects to those previously reported<sup>257</sup>.

3,3'-dimethoxy-1,1'-biphenyl: 6

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 7.40$  (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.23 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.18 (t,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 6.95 (dd,  $J = 8.2, 2.4$  Hz, 2H), 3.90 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 160.06, 142.77, 129.87, 119.84, 113.10, 112.94, 55.41$ .

**HRMS:** Calculated for C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> ([M+H]<sup>+</sup>): 215.1072, found : 215.1074

**GC/MS:** rt = 9.61 min, m/z = 214.

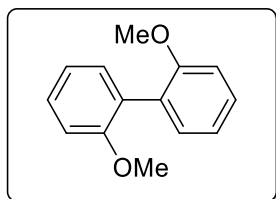
Column chromatography: SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentane/DCM 50/50.

<sup>256</sup> A. Moncomble.; P. Le Floch.; C. Gosmini. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4770.

<sup>257</sup> G. Cahiez.; C. Chaboche.; F. Mahuteau-Betzer.; M. Ahr. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1943.

The physical data were identical in all respects to those previously reported<sup>258</sup>.

2,2'-dimethoxy-1,1'-biphenyl: 7



**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.38-7.32 (m, 2H), 7.27 (dd,  $J$  = 7.5, 1.7 Hz, 2H), 7.06 – 6.97 (m, 4H), 3.79 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 157.19, 131.64, 128.79, 127.96, 120.51, 111.25, 55.87.

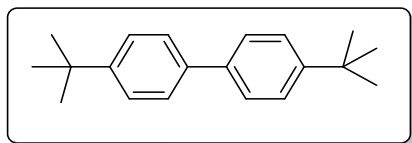
**HRMS:** Calculated for C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> ([M+H]<sup>+</sup>) : 215.1072, found : 215.1073

**GC/MS:** rt = 8.67 min, m/z = 214.

Column chromatography: SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentane/DCM 50/50.

The physical data were identical in all respects to those previously reported<sup>259</sup>.

4,4'-di-tert-butyl-1,1'-biphenyl: 8



**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.56 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 4H), 7.48 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 4H), 1.39 (s, 18H).

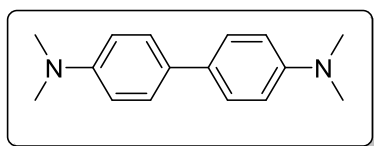
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 150.09, 138.39, 126.85, 125.82, 34.69, 31.58.

**GC/MS:** rt = 10.37 min, m/z = 266.

Column chromatography: SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentane 100 %.

The physical data were identical in all respects to those previously reported<sup>260</sup>.

N4,N4,N4',N4'-tetramethyl-[1,1'-biphenyl]-4,4'-diamine: 9



**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.49 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 4H), 6.83 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 4H), 3.00 (s, 12H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 149.42, 130.04, 127.14, 113.28, 40.98.

**HRMS:** Calculated for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> ([M+H]<sup>+</sup>) : 241.1705, found : 241.1703

**GC/MS:** rt = 11.41 min, m/z = 240.

Column chromatography: SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentane/EtOAc 70/30.

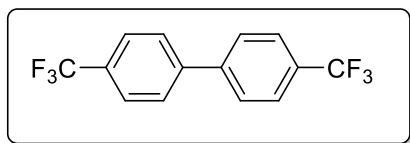
<sup>258</sup> G. Cheng.; M. Luo. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2519.

<sup>259</sup> G. Cahiez.; A. Moyeux.; J. Buendia.; C. Duplais. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 13788.

<sup>260</sup> G. Cheng.; M. Luo. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2519.

The physical data were identical in all respects to those previously reported<sup>261</sup>.

4,4'-bis(trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl: 10



**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.77-7.71 (m, 8H)

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 143.43, 130.47 (q,  $J$  = 32.7 Hz), 127.82, 126.14 (q,  $J$  = 3.7 Hz), 124.14 (q,  $J$  = 272.0 Hz).

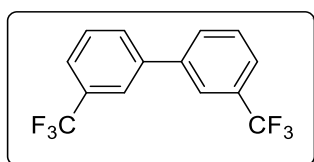
**<sup>19</sup>F NMR (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = -62.56.

**GC/MS:** rt = 7.16 min, m/z = 290.

Column chromatography: SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentane 100 %.

The physical data were identical in all respects to those previously reported<sup>262</sup>.

3,3'-bis(trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl: 11



**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.85 (d,  $J$  = 0.5 Hz, 2H), 7.79 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.68 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 6.61 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 140.78, 131.70 (q,  $J$  = 32.4 Hz), 130.71, 129.73, 124.94 (q,  $J$  = 3.7 Hz), 124.23 (q,  $J$  = 272.4 Hz), 124.20 (q,  $J$  = 3.8 Hz).

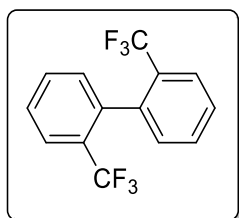
**<sup>19</sup>F NMR (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = -62.68.

**GC/MS:** rt = 6.94 min, m/z = 290.

Column chromatography: SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentane 100 %.

The physical data were identical in all respects to those previously reported<sup>263</sup>.

2,2'-bis(trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl: 12



<sup>261</sup> G. Cheng.; M. Luo. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2519.

<sup>262</sup> A. Moncomble.; P. Le Floch.; C. Gosmini. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4770.

<sup>263</sup> A. Moncomble.; P. Le Floch.; C. Gosmini. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4770.

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.76$  (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 2H),  $7.54$  (dd,  $J = 7.5, 1.5$  Hz 4H),  $7.31$  (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H).

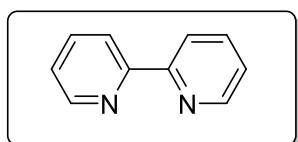
**$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 137.66, 131.72, 130.84, 128.96$  (q,  $J = 30.1$  Hz),  $128.29, 126.15$  (m),  $124.07$  (q,  $J = 274.2$  Hz).

**$^{19}\text{F}$  NMR (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = -58.12$ .

**GC/MS:**  $rt = 7.16$  min,  $m/z = 290$ . Column chromatography:  $\text{SiO}_2$ , Petroleum ether 100 %.

The physical data were identical in all respects to those previously reported<sup>264</sup>.

2,2'-bipyridine: 13



**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 8.69$  (d,  $J = 4.4$  Hz, 2H),  $8.40$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H),  $7.81$  (ddd,  $J = 7.9, 2.8, 1.4$  Hz, 2H),  $7.30$  (ddd,  $J = 7.4, 4.8, 1.2$  Hz, 2H).

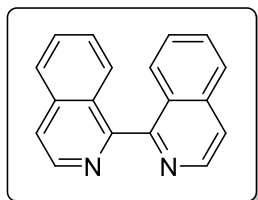
**$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 156.33, 149.34, 137.06, 123.86, 121.23$ .

**GC/MS:**  $rt = 7.51$  min,  $m/z = 156$ .

Column chromatography:  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , *n*-Pentane/EtOAc 80/20.

The physical data were identical in all respects to those previously reported<sup>265</sup>.

1,1'-biisoquinoline: 14



**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 8.72$  (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H),  $7.93$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H),  $7.80$  (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H),  $7.76$  (dd,  $J = 8.5, 0.5$  Hz, 2H),  $7.69$  (ddd,  $J = 8.3, 6.8, 1.1$  Hz, 2H),  $7.47$  (ddd,  $J = 8.3, 6.8, 1.2$  Hz, 2H)..

**$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 158.25, 142.05, 136.94, 130.43, 127.93, 127.64, 127.28, 127.01, 121.14$ .

**GC/MS:**  $rt = 12.22$  min,  $m/z = 256$ .

Column chromatography:  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , petroleum ether/EtOAc 70/30.

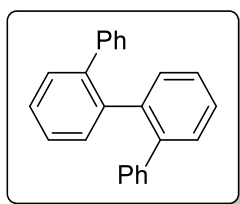
The physical data were identical in all respects to those previously reported<sup>266</sup>.

1,1':2',1'':2'',1'''-quaterphenyl: 15

<sup>264</sup> A. Moncomble.; P. Le Floch.; C. Gosmini. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4770.

<sup>265</sup> W. Shen.; G. Trötscher-Kaus.; B. Lippert. *Dalton Trans.* **2009**, 8203.

<sup>266</sup> P. Frediani.; C. Giannelli.; A. Salvini.; S. Lanelli. *Journal of Organometallic Chemistry* **2003**, *667*, 197.



**$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.45\text{--}7.40$  (m, 2H), 7.39–7.31 (m, 4H), 7.20–7.15 (m, 2H), 7.09 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.01 (t,  $J = 7.4$  Hz, 4H), 6.62 (d,  $J = 7.2$  Hz, 4H).

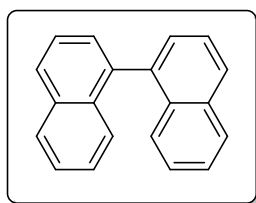
**$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 141.20, 141.13, 140.18, 131.85, 130.13, 129.43, 127.63, 127.59, 127.23, 126.09$ .

**GC/MS:** rt = 11.50 min, m/z = 306.

Column chromatography:  $\text{SiO}_2$ , *n*-Pentane 100 %.

The physical data were identical in all respects to those previously reported<sup>267</sup>.

### 1,1'-binaphthalene: 16



**$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.98\text{--}7.95$  (m, 4H), 7.65–7.57 (m, 2H), 7.52 – 7.47 (m, 4H), 7.41 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.34–7.28 (m, 2H).

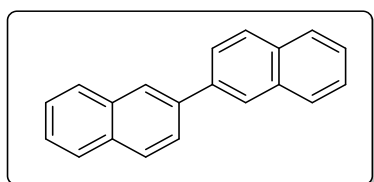
**$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 138.65, 133.71, 133.04, 128.33, 128.07, 128.01, 126.75, 126.16, 125.99, 125.56$ .

**GC/MS:** rt = 11.41 min, m/z = 254.

Column chromatography:  $\text{SiO}_2$ , *n*-Pentane 100 %.

The physical data were identical in all respects to those previously reported<sup>268</sup>.

### 2,2'-binaphthalene: 17



<sup>267</sup> S. Ozasa.; Y. Fujioka.; M. Okada.; H. Izumi.; E. Ibuki. *Chem. Pharma. Bull.* **1981**, 29, 370.

<sup>268</sup> G. Cheng.; M. Luo. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2519.

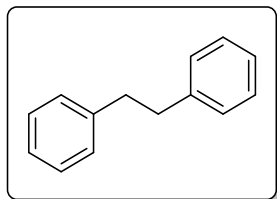
**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 8.19 (s, 2H), 7.99 – 7.95 (m, 4H), 7.93 – 7.86 (m, 4H), 7.59 – 7.48 (m, 4H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 138.62, 133.94, 132.87, 128.71, 128.43, 127.87, 126.55, 126.31, 126.20, 125.93.

**GC/MS:** rt = 12.78 min, m/z = 254.

Column chromatography:  $\text{SiO}_2$ , *n*-Pentane 100 %.

1,2-diphenylethane: 18



**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 7.39-7.32 (m, 4H), 7.30-7.25 (m, 6H), 3.00 (s, 4H).

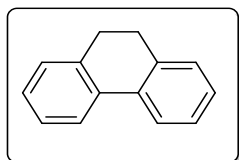
**$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 141.97, 128.61, 128.51, 126.10, 38.12.

**GC/MS:** rt = 7.89 min, m/z = 182.

Column chromatography:  $\text{SiO}_2$ , *n*-Pentane 100 %.

The physical data were identical in all respects to those previously reported<sup>269</sup>.

9,10-dihydrophenanthrene: 19



**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 7.81 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 4H), 2.93 (s, 4H).

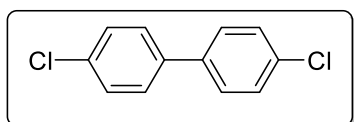
**$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 137.56, 134.66, 128.30, 127.55, 127.12, 123.87, 29.22.

**GC/MS:** rt = 8.77 min, m/z = 180.

Column chromatography:  $\text{SiO}_2$ , *n*-Pentane 100 %.

The physical data were identical in all respects to those previously reported<sup>270</sup>.

4,4'-dichloro-1,1'-biphenyl: 20



**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 7.49 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 4H), 7.42 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 4H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 138.62, 133.93, 129.23, 128.41.

---

<sup>269</sup> P. J. Black.; M. G. Edwards.; J. M. J. Williams. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4367.

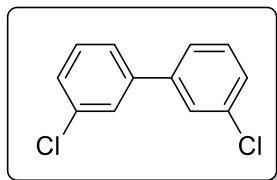
<sup>270</sup> R. Deng.; L. Sun.; Z. Li. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5207.

**GC/MS:** rt = 9.239 min, m/z = 223.

Column chromatography: SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentane 100 %.

The physical data were identical in all respects to those previously reported<sup>271</sup>.

**3,3'-dichloro-1,1'-biphenyl: 21**



**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.56-7.55 (m, 2H), 7.46-7.34 (m, 6H).

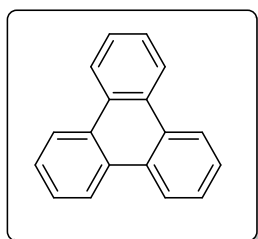
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 141.80, 135.01, 130.31, 128.07, 127.45, 125.45.

**GC/MS:** rt = 9.218 min, m/z = 222.

Column chromatography: SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentane 100 %.

The physical data were identical in all respects to those previously reported<sup>272</sup>.

**Triphenylene: 22**



**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.68 (dd, *J* = 6.2, 3.4 Hz, 6H), 7.68 (dd, *J* = 6.3, 3.3 Hz, 6H).

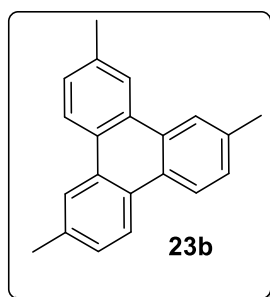
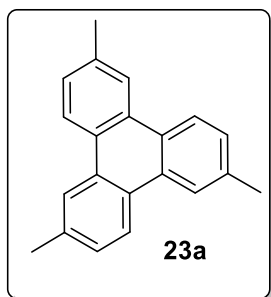
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 129.98, 127.41, 123.49.

**GC/MS:** rt = 11.89 min, m/z = 228.

Column chromatography: SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentane/dichloromethane 90/10.

The physical data were identical in all respects to those previously reported.<sup>273</sup>

**2,6,10-trimethyltriphenylene / 2,6,11-trimethyltriphenylene: 23a/23b (1/3)**



<sup>271</sup> Y. Yuan.; Y. Bian. *Appl. Organometal. Chem.* **2008**, 22, 15.

<sup>272</sup> K. Mitsudo.; T. Shiraga.; D. Kagen.; D. Shi.; J. Y. Becker.; H. Tanaka. *Tetrahedron* **2009**, 65, 8384.

<sup>273</sup> J. Hsieh.; C. Cheng. *Chem. Commun.* **2008**, 2992.

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 8.52 (ddd,  $J$  = (15.0, 8.4, 2.9 Hz, 3H), 8.42 (d,  $J$  = 13.0 Hz, 3H), 7.46 (ddd,  $J$  = 8.4, 3.9, 1.9 Hz, 3H), 2.69-2.58 (m, 9H).

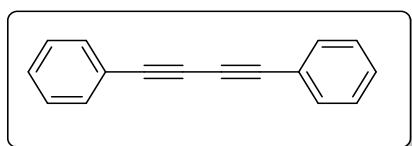
**$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 136.76, 136.70, 136.43, 136.37, 130.14, 129.95, 129.65, 129.45, 128.63, 128.57, 128.33, 128.27, 127.86, 127.67, 127.37, 127.18, 123.40, 123.35, 123.30, 123.24, 123.19, 123.17, 123.13, 21.99.

**HRMS:** Calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) : 271.1487, found : 271.1481

Column chromatography:  $\text{SiO}_2$ , *n*-Pentane/dichloromethane 90/10.

The physical data were identical in all respects to those previously reported.<sup>274</sup>

**1,4-diphenylbuta-1,3-diyne: 24**



**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 7.60-7.53 (m, 4H), 7.43-7.34 (m, 6H).

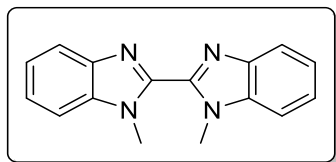
**$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 132.67, 129.38, 128.61, 121.96, 81.74, 74.11.

**GC/MS:** *rt* = 10.20 min, *m/z* = 202.

Column chromatography:  $\text{SiO}_2$ , *n*-Pentane/DCM 50/50.

The physical data were identical in all respects to those previously reported<sup>275</sup>.

**1,1'-dimethyl-1H,1'H-2,2'-bibenzol[d]imidazole: 25**



**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 7.89 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.51 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.52-7.35 (m, 4H), 4.35 (s, 6H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 143.46, 142.78, 136.43, 124.15, 123.07, 120.53, 110.29, 32.64.

**GC/MS:** *rt* = 12.61 min, *m/z* = 262.

Column chromatography:  $\text{SiO}_2$ , *n*-Pentane/EtOAc 50/50.

The physical data were identical in all respects to those previously reported<sup>276</sup>.

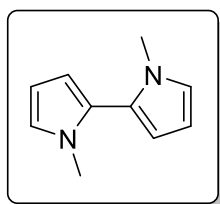
**1,1'-dimethyl-1H,1'H-2,2'-bipyrrole: 26**

<sup>274</sup> J.-A. García-López, M. F. Greaney, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2338.

<sup>275</sup> N. Kakusawa.; K. Yamaguchi.; J. Kurita. *Journal of Organometallic Chemistry* **2005**, *690*, 2956.

<sup>276</sup> T. Truong.; J. Alvarado.; L. D. Tran.; O. Daugulis. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1200.





**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 6.74-6.73 (m, 2H), 6.21-6.17 (m, 4H), 3.53 (s, 6H).

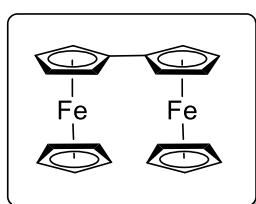
**$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 125.28, 122.78, 110.67, 107.52, 34.58.

**GC/MS:** rt = 6.941 min, m/z = 160.

**HRMS:** Calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) : 161.1079, found : 161.1079.

Column chromatography:  $\text{SiO}_2$ , *n*-Pentane/DCM 20/80.

### Biferrocenyl: 27



**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 4.38-4.35 (m, 4H), 4.19-4.17 (m, 4H), 4.01 (s, 10H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 77.40, 69.37, 67.79, 66.55.

**GC/MS:** rt = 12.687 min, m/z = 370.

**HRMS:** Calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Fe}_2$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) : 371.0118, found : 371.0107.

Column chromatography:  $\text{SiO}_2$ , *n*-Pentane/EtOAc 95/5.

## V. ESI-MS studies.

After standard cycles of evacuation and back-filling with dry and pure argon, an oven-dried Schlenk flask equipped with a magnetic stirring bar was charged with  $\text{MnCl}_2$  (0.5 mmol, 0.5 equiv.). The flask was evacuated and back-filled with argon, then dry THF (4 mL) and 1-chloro-4-iodobenzene (1.0 mmol, 1.0 equiv.) were added. Then the flask was stirred, cooled to  $-78^\circ\text{C}$  and *t*-BuLi (2.0 mmol, 2.0 equiv. 1.1 ml of a 1.9 M solution in pentane) was added under a stream of argon by syringe. The reaction mixture was stirred for about 20 minutes at  $-78^\circ\text{C}$  and then heated to room temperature. Air was introduced for a few seconds and the reaction mixture was injected into the electrospray ionization mass spectrometer.

## VI. X-ray diffraction and crystallography<sup>277</sup>

<sup>277</sup> a) CrysAlis<sup>Pro</sup> Rigaku Oxford Diffraction, England **2017**; b) A. van der Lee, *J. Appl. Crystallogr.* **2013**, *46*, 1306; c) C. F. Macrae, I. J. Bruno, J. A. Chisholm, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. van de Streek, P. A. Wood, *J. Appl. Cryst.* **2008**, *41*, 466; d) L. Palatinus, G. Chapuis, *J. Appl. Crystallogr.* **2007**, *40*, 786; e) P. W. Betteridge, J. R. Carruthers, R. I. Cooper, K. Prout, D. J. Watkin, *J. Appl. Crystallogr.* **2003**, *36*, 1487; f) R. I. Cooper, A. L. Thompson, D. J. Watkin, *J. Appl. Crystallogr.* **2010**, *46*, 1100.

**CCDC 1564505** contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data are provided free of charge by The Cambridge Crystallographic Data Centre.

The crystal evaluation and data collection were performed on an Rigaku Oxford Diffraction Gemini-S diffractometer with sealed-tube Mo-K $\alpha$  radiation using the *CrysAlis Pro* program (Rigaku Oxford Diffraction, 2017). The integration of the data frames was done with the same program using default parameters. Lorentz and polarization effects were also corrected, and the empirical absorption correction was done using spherical harmonics employing symmetry-equivalent and redundant data. Six different crystals were tested which gave all the same set of cell parameters, proving that the selected crystal for the final data collection was representative for the set of crystals. The cell parameters were also investigated as a function of temperature at 125, 175, 225 and room temperature, but no phase transition was detected and cell parameters evolved normally with temperature. The final data collection for the structure refinement was done with a full set of reflections collected at 175 K.

The crystal structure was solved using the *ab-initio* iterative charge flipping method with parameters described elsewhere (Van der Lee, 2013) using the *Superflip* program (Palatinus & Chapuis, 2007). The symmetry of the crystal structure appeared to be  $P2_1/c$  and it was refined in this space group using full-matrix least-squares procedures as implemented in *CRYSTALS* (Betteridge *et al.*, 2003) on all independent reflections with  $I > 2\sigma(I)$ .

The final  $R$ -value (0.1258) is relatively high in view of the relatively good statistical metrics of the data set ( $R_{\text{int}} = 0.029$ ,  $\langle \sigma(I)/I \rangle = 0.0473$ ). No clear tendencies could be detected in the final Fourier difference map, but it appeared that the atomic displacement ellipsoids are all relatively spreaded (Fig. S2), which makes it likely that there is unresolved static and/or dynamic disorder in the structure.

The H atoms were all located in a difference map, but repositioned geometrically. The H atoms were initially refined with soft restraints on the bond lengths and angles to regularise their geometry (C---H in the range 0.93-0.98 Å) and  $U_{\text{iso}}(\text{H})$  (in the range 1.2-1.5 times  $U_{\text{eq}}$  of the parent atom), after which the positions were refined with riding constraints (Cooper *et al.*, 2010).

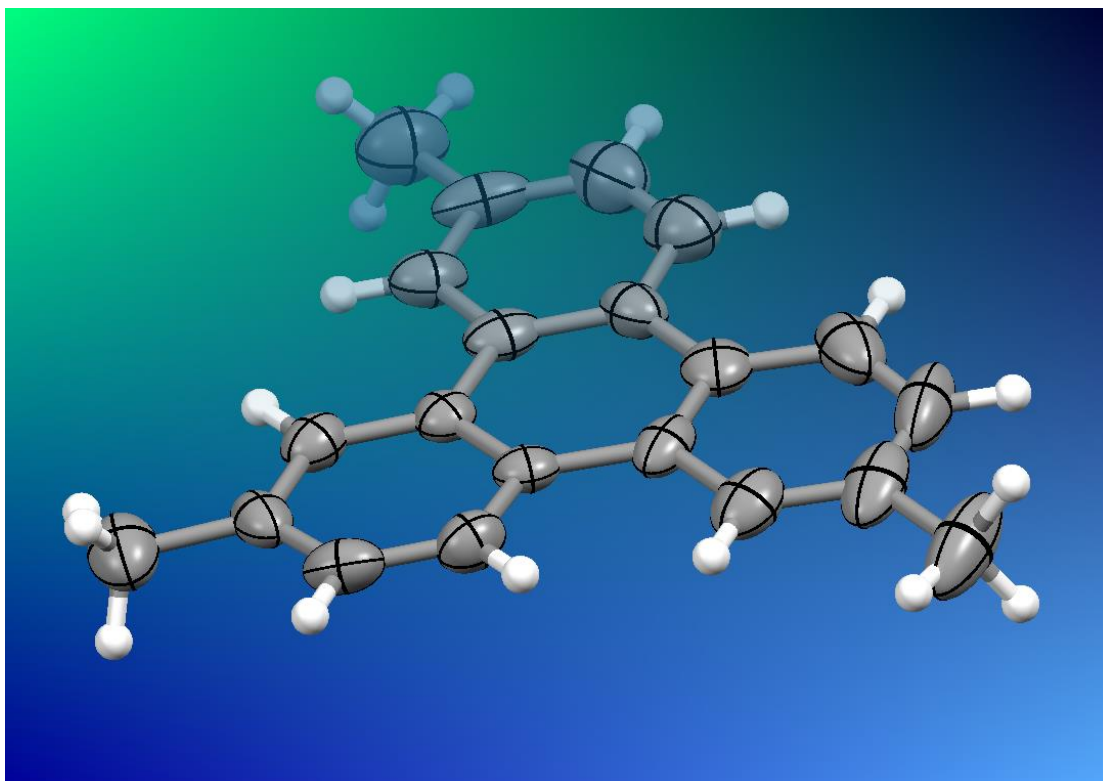
The molecule is essentially planar with largest deviations from the mean least-squares plane for the methyl groups (0.082, 0.096, and 0.101 Å, respectively)

The molecules are stacked in layers parallel to the (1 0 -1) plane (Fig. S3). Within these planes they are arranged in chains connected by very weak van der Waals interactions between methyl moieties (C...C distance 3.39 Å; van der Waals radius of carbon 1.7 Å, Fig. S4). There are no  $\pi \dots \pi$  interactions between adjacent layers, but very weak CH... $\pi$  interactions are present (2.97 Å).

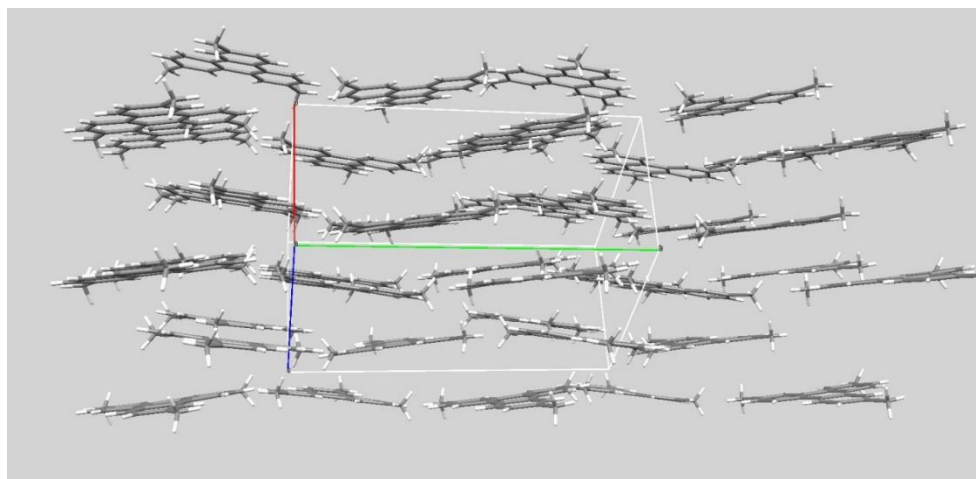
Crystal data for **liu1d** - formula: C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>, moiety: C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>,  $T = 175$  K,  $M_r = 270.35$  gmol<sup>-1</sup>, crystal size = 0.05x0.12x0.30 mm<sup>3</sup>, monoclinic, spacegroup  $P2_1/c$ ,  $a = 7.7369(7)$  Å,  $b = 18.281(2)$  Å,  $c =$

10.7850(11) Å,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 106.322(11)^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ,  $V = 1463.94(15) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 4$ ,  $\rho_{\text{calcd}} = 1.227 \text{ gcm}^{-3}$ ,  $\mu = 0.069 \text{ mm}^{-1}$ ,  $\omega_{\text{max}} = 29.106^\circ$ , experimental resolution = 0.80 Å, 6913 reflections measured, 3353 unique, 1875 least-squares, 1875 with  $I > 2\sigma(I)$ ,  $R_{\text{int}} = 0.029$ ,  $\langle \sigma(I)/I \rangle = 0.0473$ , 190 refined parameters,  $R_1(I > 2\sigma(I)) = 0.1258$ ,  $wR_2(I > 2\sigma(I)) = 0.1028$ ,  $R_1(\text{all data}) = 0.1969$ ,  $wR_2(\text{all data}) = 0.1285$ , GOF = 1.1170,  $\rho(\text{min/max}) = -0.48/0.81 \text{ e\AA}^{-3}$ .

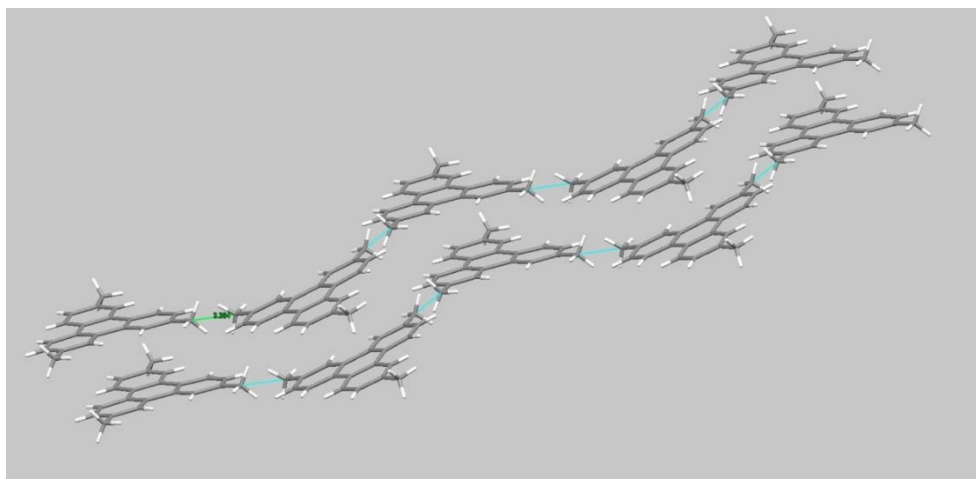
The figures S2-S4 have been made with Mercury (Macrae *et al.*, 2008).



**Fig. S2:** ORTEP style plot of the structure of **liu1d** with atomic displacement ellipsoids at the 50% probability level



**Fig. S3:** Perspective view of the stacking of the molecules in layers parallel to the (1 0 -1) plane



**Fig. S4:** Intra-layer chains connected by close methyl-methyl contacts

## VII. Computational Details.

Geometry optimizations have been performed using Gaussian 09, Revision D01<sup>278</sup> at the PBE level of density functional theory<sup>279</sup>, with inclusion of D3(bj) corrections in the optimization process<sup>280</sup>.

The geometry of all the structures optimized is available as a single xyz file alongside the Supporting Information. The atoms were represented by an svp basis set<sup>281</sup>. The solvent (thf) influence was taken into consideration through single-point calculations on the gas-phase optimized geometries with SCRF calculations within the SMD model<sup>282</sup>. For the SCRF calculations, the atoms were treated with a def2-qzvp basis set<sup>283</sup>. All energies reported are Gibbs free energies obtained by summing the SMD energy (including D3 corrections) and the gas phase Gibbs contribution at 298 K and 1 atm.

Different spin states were probed for the various extrema located along the catalytic cycle shown in Scheme 3. For complexes B and C, both doublet and quartet spin states were computed

<sup>278</sup> **Gaussian 09, Revision D.01**, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2013**.

<sup>279</sup> J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 3865.

<sup>280</sup> (a) S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104; (b) S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk, *J. Comput. Chem.* **2011**, *32*, 1456.

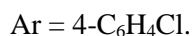
<sup>281</sup> A. Schäfer, H. Horn, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 2571.

<sup>282</sup> A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378.

<sup>283</sup> F. Weigend, R. Ahlrichs, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297.

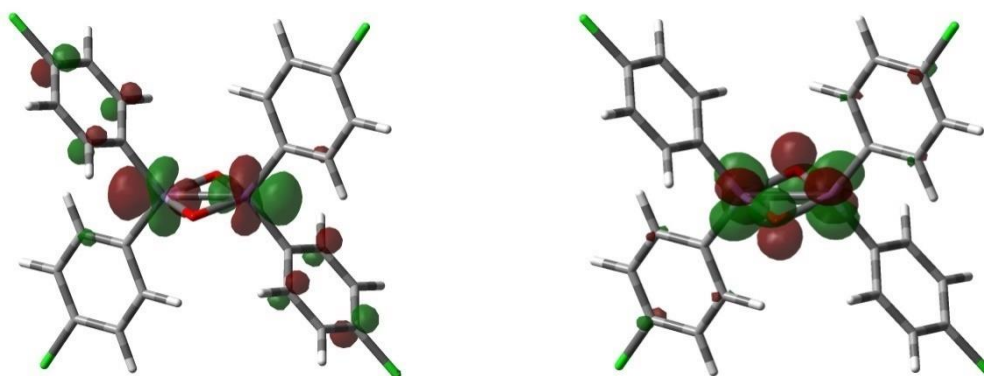
and the later was more stable than the former by  $\Delta G = -23.3$  kcal mol<sup>-1</sup> and  $\Delta G = -21.8$  kcal mol<sup>-1</sup>, respectively. For complex D, three spin states were probed: doublet, quartet and sextet. The quartet state was more stable than both the doublet ( $\Delta G = -16.8$  kcal mol<sup>-1</sup>) and sextet ( $\Delta G = -18.3$  kcal mol<sup>-1</sup>) states. Consequently all the species reported on Scheme 3 were computed as quartet. Table S2 below collects the electronic energy and the Gibbs correction obtained for each structure optimized.

**Table S2.** Electronic energy (a.u.) and Gibbs correction (a.u.) at 298K and 1 atm for the extrema located.

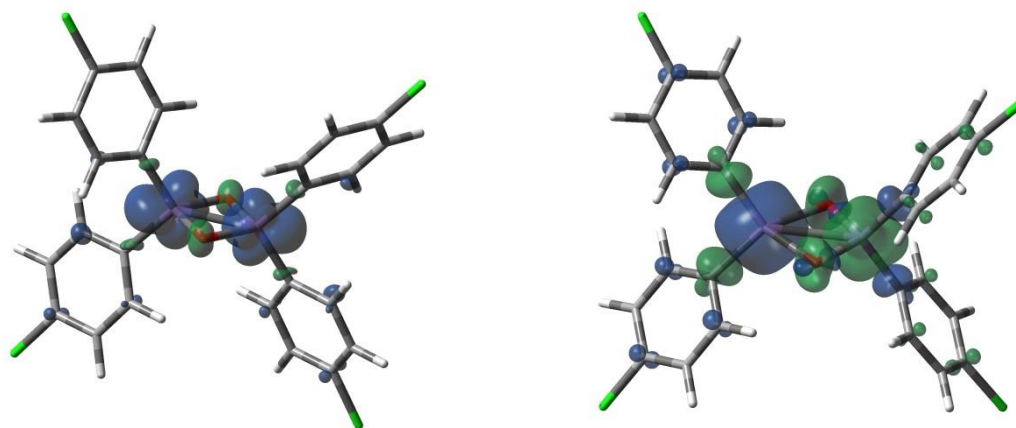


	<b>E(PBE/Def2-QZVPP THF)</b>	<b>Gibbs Correction</b>
<b>Dimer-1</b>	-5215.70353434	0.245511
<b>Dimer-2</b>	-5215.71369421	0.245423
<b>Dimer-3</b>	-5215.73816408	0.24296
<b>O<sub>2</sub></b>	-150.264644635	-0.016309
<b>ArLi(THF)<sub>3</sub></b>	-1395.27567444	0.362352
<b>CLi(THF)<sub>3</sub></b>	-1164.51927254	0.293282
<b>B</b>	-2535.58566332	0.184847
<b>C</b>	-2997.18899968	0.321382
<b>TS-C</b>	-2997.13563539	0.323541
<b>P-C</b>	-2997.19373417	0.324589
<b>D</b>	-3147.54574516	0.329272
<b>TS-D</b>	-3147.52955115	0.328972
<b>E</b>	-3147.5659411	0.329446

**Figure S5.** Representation of the HOMO (left) and LUMO (right) of the singlet dimer **Dimer-1**.



**Figure S6.** Representation of the spin density of **Dimer-2** (left) and **Dimer-3** (right).



Auteur : Yassir Zaid

Année : 2020

### **Résumé**

Cette thèse se situe dans le cadre général de la découverte de nouvelles méthodes de synthèse, peu coûteuses et peu toxiques, permettant l'accès à des familles de molécules résultant de la formation de liaisons C-N, C-C, C-O, C-S ou C-P. Ces molécules cibles sont très intéressantes dans le domaine pharmaceutique, agrochimique ou dans celui des matériaux. Elle a plus particulièrement pour objectif la réalisation des réactions de couplage aromatique en présence d'un catalyseur du fer, du cuivre, du manganèse ou en absence d'un catalyseur de métal de transition.

Dans une première partie, intitulée «  *$\alpha$ -Vinylolation de cétones énolesables par le  $\beta$ -bromostyrène et ses dérivés, réalisée en absence de complexe de métal de transition* », nous avons décrit un système ne faisant pas appel à des catalyseurs de métaux de transition, permettant l'accès aux cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées de configuration *E* avec une haute régio- et stéréosélectivité, à partir de cétones énolesables et de dérivés du  $\beta$ -bromostyrène. Un mécanisme est proposé sur la base de la littérature et sur celle d'un intermédiaire que nous avons isolé du milieu réactionnel.

Dans une deuxième partie, intitulée « *Synthèse de biarylméthanés à partir d'iodures d'aryles et de cétones benzyliques en absence du métal de transition* », nous avons découvert une nouvelle méthode de synthèse de biarylméthanés à partir d'iodures d'aryle et de cétones benzyliques, opérant en milieu superbasique (CsOH/DMSO) et ne faisant pas appel à des catalyseurs basés sur des métaux de transition. Une étude mécanistique a été réalisée en faisant appel à des calculs DFT.

Dans une troisième partie, intitulée « *Synthèse de biaryles symétriques catalysée au manganèse et de biaryles dissymétriques co-catalysée au fer et au cuivre, à partir d'aryllithiens* », nous avons décrit tout d'abord une nouvelle méthode permettant la synthèse de biaryles symétriques, par catalyse au manganèse et en présence d'oxygène. Nous avons également développé dans cette partie un système permettant la synthèse de biaryles dissymétriques, par co-catalyse au fer et au cuivre. Les deux méthodes font appel à des dérivés halogénés aromatiques et aux lithiens correspondants comme réactifs de départ. Un cycle catalytique est proposé sur la base de calculs DFT et sur la détection par ESI-MS d'un complexe dimérique du manganèse.

Mots-clés: couplage, catalyse homogène, arylation, fer, cuivre, manganèse.

### **Abstract**

This thesis is part of the general framework of the discovery of new synthetic methods, inexpensive and not very toxic, allowing access to families of molecules resulting from the formation of C-N, C-C, C-O, C-S or C-P bonds. These target molecules are very interesting in the pharmaceutical, agrochemical or materials fields. It more particularly aims to carry out the aromatic coupling reactions in the presence of an iron, copper, manganese catalyst or in the absence of a transition metal catalyst.

In a first part, entitled " *$\alpha$ -Vinylolation of ketones enolisable by  $\beta$ -bromostyrene and its derivatives, carried out in the absence of a transition metal complex*", we have described a system using no transition metal catalysts, allowing access to  $\beta,\gamma$ -unsaturated ketones of configuration *E* with high regio- and stereoselectivity, from enolisable ketones and derivatives of  $\beta$ -bromostyrene. A mechanism is proposed based on the literature and that of an intermediary that we isolated from the reaction medium.

In a second part, entitled "*Synthesis of biarylmethanes from aryl iodides and benzyl ketones in the absence of the transition metal*", we discovered a new method of synthesis of biarylmethanes from aryl iodides and benzylic ketones, operating in a superbasic medium (CsOH / DMSO) and not using catalysts based on transition metals. A mechanistic study was carried out using DFT calculations.

In a third part, entitled "*Synthesis of symmetrical biaryles catalyzed with manganese and asymmetrical biaryles co-catalyzed with iron and copper, from aryllithiums*", we first described a new method allowing the synthesis of symmetrical biaryles, by manganese catalysis and in the presence of oxygen. We have also developed in this part a system allowing the synthesis of dissymmetric biaryles, by co-catalysis with iron and copper. Both methods use halogenated aromatic derivatives and the corresponding aryllithiums as starting reagents. A catalytic cycle is proposed on the basis of DFT calculations and on the detection by ESI-MS of a dimeric complex of manganese.

Keywords: coupling, homogeneous catalysis, arylation, iron, copper, manganese.