

Nouvelles méthodes de synthèse pour la formation de liaisons C(aryl)–hétéroatome et C(aryl)–C par réactions de substitution nucléophile aromatique et vinylique

**Thèse en cotutelle
Doctorat en chimie**

Martin Pichette Drapeau

Université Laval
Québec, Canada
Philosophiæ Doctor (Ph.D.)

et

École Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier
Montpellier, France
Docteur

© Martin Pichette Drapeau, 2015

Résumé

L'objectif central de notre thèse de doctorat visait l'utilisation d'halogénures d'aryles en tant qu'électrophiles dans des réactions de substitution nucléophile aromatique (S_NAr). D'abord, nous avons cherché à former des liaisons C(aryl)-hétéroatome par réaction entre des nucléophiles hétéroatomiques et des halogénures d'aryles substitués par des groupements électro-attracteurs. Les résultats de cette étude ont été comparés à des incohérences relevées dans la littérature et montrent que l'ordre de réactivité d'halogénures d'aryles communément accepté n'est pas toujours respecté. Un effet positif a été observé par l'ajout de 2,2,6,6-tétraméthyl-3,5-heptanedione pour l'arylation de phénols avec des halogénures d'aryles substitués par des groupements électro-donneurs, ce qui en fait la première méthode capable de générer des diaryléthers par cette voie réactionnelle sans ajout de catalyseur métallique. Ensuite, nous avons mis au point une réaction générale d' α -arylation de cétones aromatiques avec des halogénures d'aryles dans des conditions réactionnelles douces. L'utilisation du *t*-BuOK, une base inorganique capable de transferts mono-électroniques, et de DMF comme additif permet la synthèse d' α -arylcétones avec d'excellents rendements. Cette méthode a été appliquée à la synthèse d'hétérocycles fusionnés et de (*Z*)-tamoxifène, des molécules montrant une activité biologique. Une étude mécanistique a montré que l'anion carbamoylé du DMF est impliqué dans une étape clé de transfert mono-électronique avec des halogénures d'aryles. Nous avons également appliqué cette méthode à la substitution nucléophile vinylique de β -halostyrènes. Bien que des précédents de la littérature font état de mécanismes ioniques pour les réactions de ces substrats, nos résultats expérimentaux supportent un mécanisme radicalaire. Enfin, nous avons tenté de mettre au point le premier protocole permettant la synthèse de biaryles dissymétriques au départ d'halogénures d'aryles et de triarylbismuths(III) via une catalyse par des sels de cuivre. Malgré le fait que de nombreux ligands bidentates et tétradentates ont été testés, les faibles rendements obtenus font que les conditions réactionnelles demeurent à optimiser. Globalement, nous avons donc apporté une contribution en ce qui concerne la détermination de la frontière expérimentale entre la S_NAr et la catalyse métallique, la fonctionnalisation en α de cétones aromatiques et la synthèse de biaryles dissymétriques par réactions de couplages croisés de triarylbismuths catalysées au cuivre.

Abstract

The primary objective of our doctoral research was centered on the use of aryl halides as electrophiles for nucleophilic aromatic substitution (S_NAr). Firstly, we tried to create C(aryl)-heteroatom bonds by reacting heteroatom nucleophiles with aryl halides substituted by electron-withdrawing groups. The results of this study were compared with inconsistencies found in the literature and show that the expected order of reactivity of aryl halides is not always observed. A beneficial effect was observed by adding 2,2,6,6-tetramethylheptane-3,5-dione to the reaction of phenols and aryl halides substituted by electron-donating groups in what is the first method allowing the synthesis of diarylethers without added metal catalyst by this pathway. Secondly, we developed a general α -arylation reaction of aryl ketones with aryl halides under mild reaction conditions. Use of KOt -Bu, an inorganic base capable of single-electron transfer, and DMF as additive enables the synthesis of α -arylketones in excellent yields. This method was applied to the synthesis of fused heterocycles and (*Z*)-tamoxifen, molecules possessing biological activity. A mechanistic study showed that the carbamoyl anion of DMF is involved in a single-electron transfer reaction with aryl halides as the key step of the mechanism. We next applied this method to the nucleophilic vinylic substitution of β -halostyrenes. While literature precedents suggest ionic mechanisms for reactions involving these substrates, we obtained experimental evidence suggesting a radical mechanism. Thirdly, we tried to develop the first protocol enabling the copper-catalyzed synthesis of unsymmetrical biaryls starting from aryl halides and triarylbismuthanes(III). Although many bidentate and tetradentate ligands were tested, further optimization is required in order to develop a general method, as only low yields are obtained. Globally, we have contributed to the determination of the experimental frontier between S_NAr and metallic catalysis, to the α -functionalization of aryl ketones and to the synthesis of biaryls through copper-catalyzed cross-coupling reactions of triarylbismuths.

Table des matières

Résumé.....	iii
Abstract.....	v
Liste des tableaux.....	xi
Liste des schémas.....	xiii
Liste des figures.....	xix
Liste des abréviations.....	xxi
Remerciements.....	xxvii
Introduction.....	1
0.1 Mise en contexte.....	1
0.1.1 Introduction historique de la chimie organique.....	1
0.1.2 Quelques défis auxquels font face les chimistes organiciens de synthèse.....	2
0.1.3 Les réactions de substitution sur des groupements aromatiques.....	4
0.2 Les différentes classes de substitution nucléophile aromatique.....	6
0.2.1 S _N Ar sur des halogénures d'aryles.....	7
0.2.1.1 S _N Ar addition-élimination.....	7
0.2.1.2 S _N Ar élimination-addition (intermédiaires <i>o</i> -arynes).....	11
0.2.1.3 S _N Ar radicalaire (S _{RN} 1).....	15
0.2.1.4 S _N Ar assistée par des métaux de transition.....	18
0.2.2 S _N Ar sur d'autres types d'électrophiles aromatiques.....	22
0.2.2.1 S _N Ar sur des sels d'aryldiazoniums.....	22
0.2.2.2 S _N Ar par départ d'un atome d'hydrogène.....	28
0.2.2.3 S _N Ar de type ANRORC.....	31
0.2.2.4 S _N Ar sur des sels de diaryliodoniums.....	32
0.3 Objectifs généraux.....	33
Chapitre 1 : S_NAr de type addition-élimination ou catalyse métallique ?.....	35
1.1 Introduction bibliographique.....	35
1.1.1 Création de liaisons C-hétéroatome et C-C : fluorures, chlorures et bromures d'aryles.....	36
1.1.1.1 Fluorures, chlorures et bromures d'aryles non-activés.....	36
1.1.1.2 Fluorures, chlorures et bromures d'aryles activés.....	43

1.1.2	Création de liaisons C–hétéroatome et C–C : iodures d'aryles	48
1.1.2.1	Iodures d'aryles non-activés	48
1.1.2.2	Iodures d'aryles activés	51
1.2	Étude de réactions d'arylation avec des halogénures d'aryles activés	55
1.2.1	Réactions en absence de cuivre	55
1.2.2	Réactions catalysées par l'iodure de cuivre	75
1.2.3	Réactions assistées par des β -dicétones	80
1.3	Étude de réactions d'arylation avec des iodures d'aryles non-activés	83
1.4	Conclusions et perspectives	96
Chapitre 2 : α-Arylation et α-vinylation de cétones aromatiques		99
2.1	Introduction bibliographique	99
2.1.1	Synthèse de composés carbonylés α -arylés	100
2.1.1.1	Au départ d'halogénures d'aryles	100
2.1.1.2	Voies alternatives	106
2.1.2	Synthèse de composés carbonylés β,γ -insaturés	109
2.1.2.1	Au départ d'halogénures vinyliques	110
2.1.2.2	Voies alternatives	115
2.2	α -Arylation de cétones aromatiques	118
2.2.1	Optimisation des conditions réactionnelles	118
2.2.2	Étendue de la réaction et applications	125
2.2.3	Étude mécanistique	135
2.3	α -Vinylation de cétones aromatiques	143
2.3.1	Optimisation des conditions réactionnelles	143
2.3.2	Début d'étude mécanistique : observations conflictuelles	148
2.4	Conclusions et perspectives	153
Chapitre 3 : Réactions de couplages croisés de triarylbismuths(III) par catalyse au cuivre		155
3.1	Introduction bibliographique	155
3.1.1	Utilisations d'organobismuths en synthèse organique	155
3.1.1.1	Synthèse de polyarylbismuths(III) et (V)	156
3.1.1.2	Réactions impliquant des polyarylbismuths(III) et (V)	158
3.1.1.3	Réactions impliquant des trialkylbismuths(III)	160
3.1.1.4	Réactions impliquant le tricyclopropylbismuth(III)	161
3.1.2	Méthodes de synthèse de biaryles dissymétriques	161

3.1.2.1	Couplages croisés d'organométalliques catalysés par des métaux de transition	161
3.1.2.2	Couplages croisés d'organobismuths(III) par catalyse au palladium	163
3.1.2.3	Couplages croisés d'organométalliques catalysés par le cuivre	165
3.1.2.4	Substitution aromatique homolytique (SAH).....	166
3.1.2.5	Substitution nucléophile radicalaire unimoléculaire ($S_{RN}1$).....	169
3.2	Couplages croisés de triarylbismuths(III) catalysés par des sels de cuivre.....	171
3.3	Conclusions et perspectives	183
Conclusions générales et perspectives		185
Partie expérimentale / Experimental Section		191
	General Considerations.....	191
	Experimental Procedures and Compound Characterization	194
Bibliographie.....		243
Copies des spectres RMN ^1H et ^{13}C		261

Liste des tableaux

Tableau 1. Optimisation de la base et du solvant pour la réaction modèle d'arylation du 3,5-diméthylphénol avec le 1-iodo-4-nitrobenzène	57
Tableau 2. Optimisation du ratio entre le 3,5-diméthylphénol et le 1-iodo-4-nitrobenzène	58
Tableau 3. Effet de la température sur la réaction entre le 3,5-diméthylphénol et le 1-iodo-4-nitrobenzène....	58
Tableau 4. Effet du groupement partant halogénure sur les réactions entre le 3,5-diméthylphénol et les quatre 1-halo-4-nitrobenzènes	59
Tableau 5. Temps de réaction nécessaire pour obtenir une conversion complète du 3,5-diméthylphénol en diaryléther	60
Tableau 6. Réactions entre le 3,5-diméthylphénol et les quatre 1-halo-4-nitrobenzènes employant le LiOH comme base	60
Tableau 7. Étendue de la réaction d'arylation de phénols avec le 1-iodo-4-nitrobenzène.....	61
Tableau 8. Arylation de thiols aromatiques et benzyliques avec le 1-iodo-4-nitrobenzène	63
Tableau 9. Synthèse de la 4-nitrodiméthylaniline via une tentative de synthèse du 4-nitrophénol avec le 1-iodo-4-nitrobenzène	64
Tableau 10. Effet de la température sur la réaction entre le 3,5-diméthylphénol et le 1-iodo-2-nitrobenzène..	65
Tableau 11. Effet de la température sur la réaction entre le 3,5-diméthylphénol et le 4-iodobenzonitrile	66
Tableau 12. Étendue de la réaction d'arylation de phénols avec le 4-iodobenzonitrile	67
Tableau 13. Effets de la température et du groupement partant halogénure sur les réactions entre le 3,5-diméthylphénol et les 4-halobenzonitriles	68
Tableau 14. Arylation du pyrazole avec les 4-halobenzonitriles	68
Tableau 15. Effet de la température sur la réaction entre le 3,5-diméthylphénol et la 4-iodoacétophénone	69
Tableau 16. Effets de la température et du groupement partant halogénure sur les réactions entre le 3,5-diméthylphénol et les 4-haloacétophénones.....	70
Tableau 17. Effet de la température sur la réaction entre le 3,5-diméthylphénol et le 4-iodotrifluorotoluène ...	71
Tableau 18. Effets de la température et du groupement partant halogénure sur les réactions entre le 3,5-diméthylphénol et les 4-halotrifluorotoluènes	72
Tableau 19. Arylation du pyrazole avec les 4-halotrifluorotoluènes.....	73
Tableau 20. Effet de la température sur la réaction entre le 3,5-diméthylphénol et le 2-iodotrifluorotoluène ...	75
Tableau 21. Arylation du 3,5-diméthylphénol avec des 4-halonitrobenzènes par catalyse au cuivre	77
Tableau 22. Arylation du malonate de diéthyle avec le 1-iodo-4-nitrobenzène par catalyse au cuivre	78
Tableau 23. Arylation du 3,5-diméthylphénol avec le 4-iodobenzonitrile par catalyse au cuivre	79
Tableau 24. Arylation du 3,5-diméthylphénol avec le 4-iodobenzonitrile assistée par la TMHD	80
Tableau 25. Arylation du 3,5-diméthylphénol avec la 4-iodoacétophénone assistée par des β -dicétones	81
Tableau 26. Arylation du 3,5-diméthylphénol avec la 4-bromoacétophénone et la 4-chloroacétophénone assistée par des β -dicétones.....	82
Tableau 27. Arylation du 3,5-diméthylphénol avec des 4-halotrifluorotoluènes assistée par la TMHD	83
Tableau 28. Optimisation de l'arylation du 3,5-diméthylphénol avec le 4-iodotoluène assistée par la TMHD ..	86
Tableau 29. Effet de la source commerciale de la TMHD et de sa purification pour l'arylation du 3,5-diméthylphénol avec le 4-iodotoluène.....	88
Tableau 30. Effet de la base sur l'arylation du 3,5-diméthylphénol avec le 4-iodotoluène	89
Tableau 31. Arylation du 3,5-diméthylphénol avec le 4-bromotoluène assistée par la TMHD.....	92

Tableau 32. Tentatives d' α -phénylation de la propiophénone avec l'iodobenzène par catalyse au cuivre	119
Tableau 33. Évaluation de la nécessité des réactifs ajoutés en quantités catalytiques pour l' α -phénylation de l'acétophénone	120
Tableau 34. Tentatives d'optimisation de l' α -phénylation de l'acétophénone dans le diglyme.....	121
Tableau 35. α -Phénylation de l'acétophénone : recherche du solvant optimal	122
Tableau 36. Optimisation de l' α -phénylation de la propiophénone dans le DMF	123
Tableau 37. Modifications des conditions réactionnelles optimisées : solvant, température et temps de réaction	124
Tableau 38. Étendue des bases utilisables pour l' α -phénylation de la propiophénone	125
Tableau 39. Essais préliminaires d'optimisation de l' α -styrylation de la propiophénone	144
Tableau 40. Optimisation des conditions réactionnelles : quantité de DMF.....	144
Tableau 41. Optimisation des conditions réactionnelles : quantité de <i>t</i> -BuOK.....	145
Tableau 42. Optimisation des conditions réactionnelles : quantité de propiophénone et température	146
Tableau 43. α -Styrylation de la propiophénone avec les divers <i>tert</i> -butanolates alcalins	147
Tableau 44. α -Styrylation de la propiophénone sous diverses conditions réactionnelles.....	147
Tableau 45. Emploi du NMP et du DMSO comme additifs au lieu du DMF	149
Tableau 46. α -Styrylation de la propiophénone avec le β -bromostyrène en présence de piègeurs de radicaux	150
Tableau 47. Optimisation de la synthèse de biphényle avec les ligands L1–L4	174
Tableau 48. Optimisation de la synthèse de biphényle avec les ligands L5–L7	175
Tableau 49. Optimisation de la synthèse de biphényle avec les ligands L8–L10	176
Tableau 50. Tests de co-catalyse cuivre/fer pour la synthèse de biphényle	177
Tableau 51. Optimisation de la synthèse de 4-nitrobiphényle avec les ligands L6 et L9	178
Tableau 52. Optimisation de la synthèse de 4-méthylbiphényle et de 4-méthoxybiphényle avec le ligand L9	179
Tableau 53. Utilisation des complexes de cuivre C1–C3 pour la réaction de couplage entre le triphénylbismuth et le 1-iodo-4-nitrobenzène	180
Tableau 54. Utilisation de la PhenO L11 en réactions de couplages croisés de triphénylbismuth avec des iodures d'aryles	181
Tableau 55. Utilisation du précurseur de NHC L12 en réactions de couplages croisés de triphénylbismuth avec des iodures d'aryles.....	183

Liste des schémas

Schéma 1. Les deux classes de substitution aromatique	4
Schéma 2. Les différentes réactions de substitution électrophile aromatique	5
Schéma 3. Réaction générale de S_NAr addition-élimination	7
Schéma 4. Complexe de Wheland-Meisenheimer décrit par Forlani.....	8
Schéma 5. Mécanisme de la formation du 2,4-dinitrophénol au départ du 1-chloro-2,4-dinitrobenzène par S_NAr de type addition-élimination	10
Schéma 6. Synthèse d'amide par réarrangement de Smiles décrite par Peet	10
Schéma 7. Réaction générale de S_NAr élimination-addition	11
Schéma 8. Preuve expérimentale de l'existence d' <i>o</i> -benzynes par Roberts	12
Schéma 9. Prédiction de régiosélectivité par le modèle de distortion d'aryne proposé par Garg et Houk	13
Schéma 10. Synthèse de diaryléthers et de diarylsulfures par génération d' <i>o</i> -arynes en conditions superbasiques.....	14
Schéma 11. Réaction générale de S_NAr radicalaire ($S_{RN}1$)	15
Schéma 12. Fragmentation du radical anion d'un chlorure de benzyle en radical benzylique et en anion halogénure	15
Schéma 13. Découverte du mécanisme $S_{RN}1$ par Bunnett : synthèse régiosélective d'anilines dans des conditions « aryne modifiées ».....	16
Schéma 14. Mécanisme de la formation de l' <i>o</i> -anisidine au départ du 2-iodoanisole par $S_{RN}1$	17
Schéma 15. Réaction générale de S_NAr assistée par des métaux de transition	18
Schéma 16. Condensations d'Ullmann modifiées : arylation de nucléophiles catalysée par une association de sels de cuivre et de ligands appropriés.....	19
Schéma 17. Premiers développements de la réaction de Buchwald-Hartwig : arylation d'amines en présence de bases inorganiques.....	20
Schéma 18. Mécanisme de la réaction de Buchwald-Hartwig.....	21
Schéma 19. Réaction générale de S_NAr sur des sels d'aryldiazoniums	22
Schéma 20. Synthèse de la coumarine par arylation de Meerwein	23
Schéma 21. Trifluorométhylation de la <i>p</i> -anisidine par réaction de Sandmeyer.....	24
Schéma 22. Réaction de Balz-Schiemann : pyrolyse de l'hexafluoroantimonate de benzènediazonium développée par Sellers et Suschitzky	25
Schéma 23. Mécanisme radicalaire de la réaction de Sandmeyer.....	25
Schéma 24. Mécanisme cationique de la réaction de Balz-Schiemann	26
Schéma 25. Réaction entre un sel d'aryldiazonium et du Pd^0	26
Schéma 26. Réaction de Sonogashira entre le phénylacétylène et un sel d'aryldiazonium généré <i>in situ</i>	27
Schéma 27. Arylation de type Meerwein procédant en absence de catalyseur.....	27
Schéma 28. Réactions d'amination et d'hydroxylation de Chichibabin.....	28
Schéma 29. Mécanisme de la réaction d'amination de Chichibabin.....	29
Schéma 30. Substitutions nucléophiles vicariante (VNS) et oxydante d'un atome d'hydrogène (ONSH)	30
Schéma 31. Silylation directe, régiosélective et sur grande échelle du N-méthylindole par fonctionnalisation C-H	31
Schéma 32. Réaction de Zincke : mécanisme de la S_NAr de type ANRORC	32

Schéma 33. Réactions d' α -arylation de dérivés de cétones avec des sels de diaryliodoniums en absence de métaux de transition	33
Schéma 34. Objectifs généraux de la thèse centrés sur des réactions de S_NAr d'halogénures d'aryles	34
Schéma 35. Synthèse d'anilines via des intermédiaires <i>o</i> -arynes décrite par Beller	36
Schéma 36. Synthèse d'anilines tertiaires au départ d'amines tertiaires aliphatiques	37
Schéma 37. N-arylation de benzimidazoles avec les fluorotoluènes sous irradiation micro-ondes	38
Schéma 38. N-arylation d'anilines avec des fluoroarènes à température ambiante	38
Schéma 39. Synthèse de dérivés benzoxazoles par cyclisation de 2-halogénoanilides.....	38
Schéma 40. Réactions régiosélectives de C-arylation de dérivés isobutyronitriles avec des fluorures d'aryles substitués par des GEDs.....	39
Schéma 41. Synthèse de biaryles dissymétriques par S_NAr « assistée par une chélation »	40
Schéma 42. Réaction de C-arylation d'arylacétylènes à partir de fluorures d'aryles	41
Schéma 43. S_NAr de type addition-élimination assistée par des quantités catalytiques de complexes de ruthénium	41
Schéma 44. Synthèse de phénols par O-arylation de chlorures d'aryles catalysée au palladium	42
Schéma 45. Synthèse de nitriles aromatiques par C-arylation d'une source d'anion cyanure par catalyse au cuivre.....	43
Schéma 46. N-arylation du triméthylsilylimidazole avec des fluoroarènes activés catalysée par l'anion fluorure	44
Schéma 47. Influence du nucléofuge sur la cyclisation de 2-halogénoamidines en conditions superbasiqes 44	
Schéma 48. Synthèse de dérivés chromones par O-arylation intramoléculaire.....	45
Schéma 49. Comportement ambident de l'énoate de l'acétonaphtone en S_NAr de type addition-élimination	46
Schéma 50. Synthèse d'oxindoles par α -arylation intramoléculaire de 2-halogéno-N-méthylanilides	46
Schéma 51. N-arylation d'imidazoles avec des chlorures d'aryles activés par catalyse au cuivre	47
Schéma 52. Synthèse de diaryléthers symétriques par activation C-F catalysée à l'iridium.....	48
Schéma 53. Synthèse de phénoxazines par N-arylation intramoléculaire	49
Schéma 54. N-phénylation du pyrazole avec l'iodobenzène par co-catalyse cuivre/fer.....	50
Schéma 55. Synthèse de diaryléthers symétriques et dissymétriques par arylation double d'une source d'oxygène catalysée au cuivre	51
Schéma 56. Premier protocole thermique de O-arylation d'un phénol avec le 1-iodo-4-nitrobenzène	52
Schéma 57. O-arylation du phénol avec le 1-iodo-4-nitrobenzène par S_NAr de type addition-élimination.....	53
Schéma 58. C-arylation du cyanoacétate d'éthyle avec le 1-iodo-4-nitrobenzène.....	53
Schéma 59. N-arylation du pyrazole avec les 4-halogénoacétophénonnes par catalyse au cuivre.....	54
Schéma 60. O-arylation du 4-fluorophénol avec le 4-iodobenzonitrile par catalyse au cuivre	55
Schéma 61. Tentatives d'arylation de divers nucléophiles avec le 1-iodo-4-nitrobenzène	62
Schéma 62. Arylation du pyrazole et du 1,2,4-triazole avec le 1-iodo-4-nitrobenzène	62
Schéma 63. Tentative de réaction entre le 3,5-diméthylphénol et le 1-iodo-3-nitrobenzène	64
Schéma 64. Tentative d'arylation du 2,6-diméthylphénol avec le 4-iodotrifluorotoluène.....	73
Schéma 65. Arylation du pyrazole avec le 4-chlorotrifluorotoluène co-catalysée par des sels de cuivre et de fer	74
Schéma 66. Arylation du 3,5-diméthylphénol avec le 2-iodobenzonitrile	74
Schéma 67. Tentative d'arylation du 3,5-diméthylphénol avec le 2-iodothiophène.....	75
Schéma 68. Arylation du 3,5-diméthylphénol avec l'iodobenzène en absence de métal de transition et de β -dicétone.....	84

Schéma 69. Arylation du 3,5-diméthylphénol avec le 4-iodobenzonitrile en présence d'acrylonitrile, un piègeur de radicaux	84
Schéma 70. Arylation du 3,5-diméthylphénol avec l'iodobenzène assistée par la TMHD	85
Schéma 71. Effet d'additifs de type « ligands » pour l'arylation du 3,5-diméthylphénol avec le 4-iodotoluène	90
Schéma 72. Arylation de la 2-pyrrolidone avec le 4-iodotoluène assistée par la TMHD	90
Schéma 73. Étendue de la réaction d'arylation de phénols avec des iodures d'aryles non-activés assistée par la TMHD.....	94
Schéma 74. Arylation du 3,5-diméthylphénol avec le 1-fluoro-4-iodobenzène assistée ou non par la TMHD ..	95
Schéma 75. Arylation de l' <i>o</i> -crésol avec le 1-fluoro-4-iodobenzène assistée ou non par la TMHD	96
Schéma 76. Arylation « déacétylative » de β -dicétones par catalyse au cuivre	100
Schéma 77. α -Arylation de dérivés de déoxybenzoïne avec des iodures d'aryle par catalyse au cuivre	101
Schéma 78. α -Arylation de dérivés d'acétophénone employant des ppm d'un complexe palladium-ligand NHC	101
Schéma 79. Création de stéréocentres quaternaires par α -arylation énantiosélective catalysée au palladium	102
Schéma 80. Synthèse de dérivés α -arylés d'acides aminés naturels par α -arylation d'azlactones catalysée au palladium.....	103
Schéma 81. Synthèse de la phénylacétone par arylation de l'acétonate de potassium avec l'iodobenzène via $S_{RN}1$	104
Schéma 82. Arylation de l'acétonate de potassium avec l'iodobenzène en présence de <i>t</i> -BuOK sous photostimulation par $S_{RN}1$	104
Schéma 83. Arylation de l'énolate de l'acétophénone avec le 1-chloronaphthalène par $S_{RN}1$	105
Schéma 84. α -Arylation de cétones avec des dérivés pivalates de phénols par catalyse au nickel	106
Schéma 85. Synthèse d' α -arylaldehydes tertiaires énantio-enrichis par co-catalyse cuivre/amine chirale énantio-pure	107
Schéma 86. Arylation d'éthers d'énols silylés avec des tétrafluoroborates d'aryldiazoniums sans métal de transition	107
Schéma 87. Phénylation d'éthers d'énols silylés avec le fluorotétraphénylbismuth	108
Schéma 88. Transfert de groupement 2-iodoaryl par α -arylation de composés à méthylène activé avec des dérivés d'iode hypervalent	108
Schéma 89. α -Arylation « déshydrogénative » de 1,1-diarylcétones avec des arènes riches en électrons... ..	109
Schéma 90. α -Arylation de 1,1-diarylcétones avec des arènes riches en électrons par réaction de type Friedel-Crafts	109
Schéma 91. Synthèse de cétones β,γ -insaturées par α -vinylation de cétones catalysée au palladium	111
Schéma 92. Vinylation d'un acétal de cétène silylé avec une α -bromoénone par catalyse au palladium via un énolate de cuivre pour la synthèse de la (\pm)-schindilactone A	111
Schéma 93. Vinylation de l'acétonate de potassium avec le β -bromostyrène et le produit secondaire énone observé	112
Schéma 94. Tentative infructueuse de Galli pour la vinylation de l'énolate de la pinacolone avec un iodure vinylique aliphatique.....	113
Schéma 95. Effet des substituants des bromures vinyliques sur le succès de la vinylation de l'énolate de la pinacolone.....	114
Schéma 96. Tentative d' α -vinylation de l'acétophénone avec le β -bromostyrène	114

Schéma 97. Produits observés par photolyse du β -bromostyrène	115
Schéma 98. Vinylation de β -haloesters avec des styrènes par catalyse au nickel	116
Schéma 99. Carboiodation via addition-1,2 de 2-bromocétones sur des alcynes terminaux par catalyse au cuivre.....	116
Schéma 100. Synthèse de cétones β,γ -insaturées par réaction entre des cétones et des acétylènes	117
Schéma 101. α -Vinylation énantiosélective d'aldéhydes avec des trifluoroborates vinyliques par organocatalyse	118
Schéma 102. α -Phénylation de l'acétophénone dans le DMF à basse température : problèmes de sélectivité	122
Schéma 103. α -Phénylation de cétones aromatiques avec l'iodobenzène : étendue des partenaires nucléophiles	126
Schéma 104. α -Arylation de cétones aromatiques avec des iodures d'aryles : étendue des partenaires électrophiles	128
Schéma 105. α -Arylation de la propiophénone avec des bromures d'aryles : étendue des partenaires électrophiles	129
Schéma 106. α -Arylation de la propiophénone avec des chlorures d'aryles : étendue des partenaires électrophiles	130
Schéma 107. Synthèse d'un 2-arylbenzofurane	131
Schéma 108. Synthèse d'un 1 <i>H</i> -isochromène (2-arylbenzopyrane)	131
Schéma 109. Première étape de la synthèse d'une isoquinoléine.....	132
Schéma 110. Exemple de synthèse stéréospécifique du tamoxifène par carbométallation.....	133
Schéma 111. Notre approche pour une synthèse du (<i>Z</i>)-tamoxifène en 3 étapes n'employant pas de métaux de transition.....	134
Schéma 112. Variation d'énergie calculée par DFT pour le SET de l'anion <i>tert</i> -butanolate vers l'iodobenzène	136
Schéma 113. Synthèse d'indole par couplage « déshydrogénatif » intramoléculaire : rôle du radical carbamoyle.....	138
Schéma 114. L'anion carbamoyle en tant que donneur d'électron selon Yan	138
Schéma 115. Mécanisme proposé pour les réactions d' α -arylation assistées par <i>t</i> -BuOK et DMF	139
Schéma 116. Synthèse d'une cétone β,γ -insaturée en utilisant les conditions optimisées	148
Schéma 117. Synthèse d'une cétone β,γ -insaturée par réaction entre la propiophénone et le phénylacétylène dans des conditions similaires à celles de Trofimov	150
Schéma 118. Inhibition de la réaction entre la propiophénone et le phénylacétylène par le galvinoxyle.....	152
Schéma 119. Synthèse d'une cétone β,γ -insaturée par réaction entre la propiophénone et le β -iodostyrène à basse température	152
Schéma 120. Projet d' α -arylation énantiosélective de cétones aromatiques sans catalyseurs métalliques ..	154
Schéma 121. Synthèse de triaryl ismuths (III) par addition d'arylmagnésiens sur des BiX ₃	156
Schéma 122. Synthèses de triaryl ismuths (III) partiellement et totalement dissymétriques.....	157
Schéma 123. Synthèse de tétrafluoroborates de tétraaryl ismuthoniums	158
Schéma 124. Réactions de N-arylation avec des triaryl ismuths (III) assistées par Cu(OAc) ₂	159
Schéma 125. Addition conjuguée énantiosélective de triaryl ismuths (III) sur des énones.....	159
Schéma 126. Synthèse d'amides par couplages peptidiques catalysés par des triaryl ismuths (III)	160
Schéma 127. Couplage croisé de trialkyl ismuths avec des bromures vinyliques par catalyse au palladium	160

Schéma 128. Couplage croisé de tricyclopropylbismuth avec des bromures d'aryles par catalyse au palladium	161
Schéma 129. Couplage croisé d'aryllithiens encombrés avec des halogénures d'aryles par catalyse au palladium.....	162
Schéma 130. Couplage croisé d'arylcuprates avec des iodures d'aryles par catalyse au fer	163
Schéma 131. Couplage croisé entre des esters arylboroniques et des fluorures d'aryles par catalyse au nickel	163
Schéma 132. Séquences couplage d'azabismocine–couplage d'ester arylboronique par catalyse au palladium	164
Schéma 133. Couplage croisé chimiosélectif entres des triarylbismuths(III) et des bromures d'aryles par catalyse au palladium	164
Schéma 134. Couplage croisé d'acides arylboroniques avec des bromures d'aryles par catalyse au cuivre	165
Schéma 135. Couplage croisé de triarylindiums avec des halogénures d'aryles par catalyse au cuivre	166
Schéma 136. Arylation de la pyrazine avec des halogénures d'aryles assistée par <i>t</i> -BuOK.....	166
Schéma 137. Réactions de SAH via des additifs de type diamine et bipyridine.....	167
Schéma 138. Version simplifiée par Studer et Curran du mécanisme de la SAH assistée par des <i>tert</i> -butanolates alcalins	167
Schéma 139. Génération du radical anion de la 1,10-phénanthroline par SET de l'anion <i>tert</i> -butanolate	169
Schéma 140. Réactions entre des arylmagnésiens et des halogénures d'aryles via $S_{RN}1$	169
Schéma 141. Mécanisme de $S_{RN}1$ proposé par Hayashi pour les réactions d'arylmagnésiens avec des halogénures d'aryles.....	170
Schéma 142. Synthèse de <i>trans</i> -stilbènes par réaction de type Heck sans catalyseur métallique	171
Schéma 143. Alcoxy-carbonylation d'iodures d'aryles par réaction de type $S_{RN}1$	171
Schéma 144. Réaction de synthèse de biaryles dissymétriques étudiée	172
Schéma 145. Réaction entre le triphénylbismuth et le bromobenzène catalysée par le $Cu(acac)_2$	175
Schéma 146. Différents produits obtenus et explication de la synthèse du diaryléther dissymétrique.....	182
Schéma 147. Effet de la TMHD sur l'arylation de phénols avec des halogénures d'aryles activés par des GEAs.....	186
Schéma 148. Réactions d' α -arylation de cétones aromatiques sans catalyseurs métalliques : applications et étude mécanistique.....	188
Schéma 149. Réactions de couplages croisés de triarylbismuths(III) avec des iodures d'aryles par catalyse au cuivre	190

Liste des figures

Figure 1. Intermédiaire original de Jackson-Meisenheimer : formes de résonance	8
Figure 2. Ligands de type β -dicétone utilisés pour cette étude	76
Figure 3. Évolution d'un pic caractéristique du DMF-d ₇ en RMN ¹³ C après 20 min (A) et 9 h (B) par ajout de <i>t</i> -BuOK à température ambiante : le changement du triplet en singulet indique qu'un échange deutérium-hydrogène a lieu en présence de petites quantités d'eau.....	137
Figure 4. Voies mécanistiques pour l' α -phénylation de la propiophénone calculées en fonction des énergies électroniques des différents intermédiaires	140
Figure 5. Diminution du potentiel de réduction de l'iodobenzène dans le DMF par ajout de <i>t</i> -BuOK.....	142
Figure 6. Quelques ligands employés pour la réaction de synthèse de biaryles dissymétriques étudiée	172
Figure 7. Quelques complexes commerciaux de cuivre qui ont été utilisés au Tableau 53	180

Liste des abréviations

Ac	acétyle
acac	acétylacétone; acétylacétonate
Alk	alkyle
ANRORC	Addition d'un nucléophile, ouverture de cycle et fermeture de cycle (Addition of the Nucleophile, Ring Opening, and Ring Closure)
aq.	aqueux
Ar	aryle
bipy	2,2'-bipyridine
Bn	benzyle
br	large (broad)
Bu	butyle
°C	degré Celsius
CAN	cérium ammonium nitrate
cat.	catalytique
CCM	chromatographie sur couche mince
<i>cine</i>	substitution en <i>ortho</i> de l'atome de carbone porteur du nucléofuge d'une molécule aromatique
COD	cyclooctadiène
conc.	concentré; concentration
δ	déplacement chimique en ppm
d	doublet
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DFT	théorie de la fonctionnelle de la densité (density functional theory)
DME	1,2-diméthoxyéthane
DMEDA	<i>N,N'</i> -diméthyléthylènediamine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
dppe	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
DRX	diffraction des rayons X

DTBP	peroxyde de di- <i>tert</i> -butyle (di- <i>tert</i> -butyl peroxide)
<i>E</i>	entgegen
éq.	équation
équiv.	équivalent
ESI	ionisation par électrospray (electrospray ionization)
Et	éthyle
g	gramme
GEA	groupement électro-attracteur
GED	groupement électro-donneur
GP	groupement partant
h	heure
HMDS	hexaméthylidisilazane
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HRMS	spectrométrie de masse haute résolution (high-resolution mass spectroscopy)
HTS	criblage à haut débit (high-throughput screening)
Hz	hertz
<i>i</i> -	<i>iso</i> -
ICP-AES	inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy
<i>ipso</i>	substitution sur l'atome de carbone porteur du nucléofuge d'une molécule aromatique
IR	infrarouge
<i>J</i>	constante de couplage
L	litre
LDA	diisopropylamidure de lithium (lithium diisopropylamide)
LiTMP	tétraméthylpipéridure de lithium (lithium tetramethylpiperidide)
LED	diode électroluminescente (light-emitting diode)
m	multiplet
M	molaire; métal
<i>m</i> -	<i>méta</i> -
Me	méthyle
MeCN	acétonitrile
mg	milligramme

MHz	mégahertz
min.	minute
mL	millilitre
<i>m/z</i>	ratio masse sur charge élémentaire
μL	microlitre
mmol	millimole
mol	mole
<i>n-</i>	<i>néo-</i>
N	normale
NHC	carbène <i>N</i> -hétérocyclique (<i>N</i> -heterocyclic carbene)
NMP	<i>N</i> -méthyl-2-pyrrolidone
Nu	nucléophile
<i>o-</i>	<i>ortho-</i>
ONSH	substitution nucléophile oxydante d'un atome d'hydrogène (oxidative nucleophilic substitution of hydrogen)
OTf	trifluorométhanesulfonate (triflate)
<i>p-</i>	<i>para-</i>
P ₂ O ₅	pentoxyde de phosphore
p.f.	point de fusion
pin	pinacol
Ph	phényle
phen	1,10-phénanthroline
ppb	partie par milliard (part per billion)
ppm	partie par million (par per million)
Pr	propyle
Pyr.	pyridine
q	quadruplet
<i>R</i>	rectus
rdt	rendement
R _f	rapport frontal
RMN	résonance magnétique nucléaire
s	singulet

<i>S</i>	sinister
SAH	substitution aromatique homolytique
S_{EAr}	substitution électrophile aromatique
SET	transfert mono-électronique (single-electron transfer)
S_N1	substitution nucléophile unimoléculaire
S_N2	substitution nucléophile bimoléculaire
S_NAr	substitution nucléophile aromatique
S_NArH	substitution nucléophile aromatique d'un atome d'hydrogène
S_NV	substitution nucléophile vinylique
$S_{RN}1$	substitution nucléophile radicalaire unimoléculaire
<i>t</i>	triplet
<i>T</i>	température
TAM	tamoxifène
TBAB	bromure de tétrabutylammonium (tetrabutylammonium bromide)
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium (tetrabutylammonium fluoride)
<i>t-</i>	<i>tert-</i>
t.a.	température ambiante
TEMPO	2,2,6,6-tétraméthylpiperidine-1-oxyle
Tf	trifluorométhanesulfonyle (triflyle)
TFA	acide trifluoroacétique (trifluoroacetic acid)
TFAA	anhydride trifluoroacétique (trifluoroacetic anhydride)
THF	tétrahydrofurane
TMHD	2,2,6,6-tétraméthyl-3,5-heptanedione
TMS	tétraméthylsilane
TOF	nombre de cycles catalytiques par unité de temps (turn over frequency); temps de vol (time of flight)
TON	nombre de cycles catalytiques (turn over number)
TM	tamis moléculaire
UV	ultraviolet
VNS	substitution nucléophile vicariante (vicarious nucleophilic substitution)
<i>Z</i>	zusammen

À mes parents, Sylvie et Régent

When we have been faced with a problem of effecting
a chemical synthesis we have sought known methods.
We have not paused to think why we do not
invent a new method every time.

- Sir Derek H. R. Barton

Remerciements

J'aimerais d'abord remercier mes co-directeurs de thèse, le Professeur Thierry Ollevier et le Docteur Marc Taillefer, de m'avoir accueilli au sein de leurs groupes de recherche respectifs et de m'avoir accordé autant de liberté en ce qui a trait à mes activités de recherche. Les conseils judicieux qu'ils ont su me donner, chacun à leur manière, ont grandement contribué à mon épanouissement en tant que chercheur. Grâce à eux, j'ai acquis la rigueur et l'autonomie nécessaires pour mener à bien une carrière en sciences. Je remercie également le Professeur Ollevier de m'avoir encouragé à tenter de très nombreuses demandes de financement et de m'avoir permis de participer à plusieurs congrès. Je voudrais également remercier le Docteur Taillefer de m'avoir montré la valeur d'une implication soutenue au sein de sociétés savantes telles que la Société Chimique de France (SCF).

Je remercie les nombreux collègues de travail avec qui j'ai eu le grand plaisir de travailler. Au sein du groupe Ollevier, j'aimerais remercier le Dr Baptiste Plancq, le Dr Zhiya Li, Mathieu Lafantaisie, Lyse Carole Justafort, Angela Jalba, Hoda Keipour, Meng Di, Mao Li, Shan Shi et Valérie Désyroy. Pour le groupe Taillefer, je remercie le Dr Florian Monnier, la Dr Émilie Racine, le Dr Jorge Ballester, la Dr Dounia Toummini, le Dr Houssein Ibrahim et Julien Bergès. Je remercie également tous les stagiaires qui sont passés au sein de ces groupes, particulièrement Alexandre Agostinis et Annaëlle Edon avec qui j'ai développé de fortes amitiés. Les six dernières années n'auraient certainement pas été aussi agréables sans leur présence.

J'aimerais adresser un remerciement tout particulier au Dr Anis Tlili. Bien plus qu'un collègue de travail, il est devenu un grand ami. Il a agi en véritable mentor avec moi au moment de mon arrivée en France. Travailleur infatigable, il m'a montré à ne jamais abandonner, même dans les moments difficiles, à toujours voir plus grand et à toujours être très vif ! Avec toi, il n'y a rien d'impossible.

Je tiens à remercier la Dr Laurence Grimaud, la Dr Ilaria Ciofini et Indira Fabre pour l'étude théorique et expérimentale réalisée en lien avec une partie du travail présenté dans cet ouvrage. Ma thèse s'en trouve ainsi grandement améliorée. Je remercie également mes collègues de l'Université Laval et l'ENSCM, Charles Thibault, Vincent Albert et Aurélien de la Torre, pour leur amitié et leur bonne humeur contagieuse. Je remercie également le personnel de soutien des deux établissements où j'ai réalisé mes études supérieures, particulièrement Pierre Audet pour son aide avec les expériences de spectroscopie.

J'aimerais remercier les différents organismes qui ont participé au financement de mes activités de recherche : le Conseil de recherche en sciences naturelles et en génie du Canada (CRSNG), le Fonds de recherche du Québec – Nature et Technologies (FRQNT), le Centre en chimie verte et catalyse (CCVC), l'Institut Hydro-Québec en environnement, développement et société et l'Université Laval. Cette aide financière m'a permis de me consacrer pleinement à mes activités de recherche.

Je ne pourrais passer sous silence le support inconditionnel de mes parents, Régent et Sylvie, tout au long de ces nombreuses années de thèse. Merci également à mon frère, Simon, qui a été d'une grande écoute dans les moments plus difficiles. Je le remercie également pour une relecture attentive de cette thèse. Vous comptez énormément pour moi et je vous remercie pour tout.

Enfin, je voudrais remercier du plus profond de mon cœur la personne la plus importante pour moi, ma moitié, Janet. Soudes, je ne saurais trouver les mots justes pour te dire à quel point tu comptes à mes yeux. Tu es comme un rayon de soleil qui est venu illuminer ma vie. J'ai à cœur de te voir réussir, alors que très peu de gens croyaient en toi à tes débuts. Je t'ai vu gravir un à un les échelons, lentement mais sûrement, et je suis très fier de toi. Ton immense force de caractère m'inspire chaque jour. Tu réussiras, inch'allah ! Nhebek barcha, azizti.

Introduction

0.1 Mise en contexte

0.1.1 Introduction historique de la chimie organique

Depuis l'antiquité, les scientifiques sont fascinés par la matière et les transformations qu'elle peut subir. Depuis les balbutiements de l'atomisme par les philosophes grecs Leucippe et Démocrite, en passant par les propositions de modèles atomiques des 19^e et 20^e siècles par Dalton et Bohr, jusqu'au développement récent de la mécanique quantique, notre compréhension de la théorie atomique est maintenant très avancée. De son côté, la chimie organique est une science beaucoup plus jeune qui a connu une progression fulgurante depuis la synthèse de l'urée par Wöhler en 1828,¹ une découverte autant pionnière que fortuite. Au même titre que Démocrite est le père de la science moderne, Wöhler est reconnu comme un des fondateurs de la chimie organique avec Liebig.

Il ne saurait être ici un historique exhaustif des découvertes réalisées depuis la naissance de la chimie organique. Néanmoins, nous pouvons mettre à l'avant-plan quelques moments charnières de l'histoire de cette science. D'un point de vue théorique, notons particulièrement la découverte de la chiralité par Pasteur en 1848,² le développement de la théorie de la structure chimique par Kekulé en 1857-1858 (postulant la tétravalence du carbone comme concept central),³ l'introduction du concept de carbone asymétrique par Le Bel et Van't Hoff en 1874⁴ et la découverte des radicaux organiques par Gomberg en 1900.⁵ Sur le plan expérimental, l'invention de la chromatographie par Tsvet en 1903,⁶ l'invention de la spectrométrie de masse par Thomson en 1912⁷ (et son développement ultérieur par Aston et Dempster) et la découverte de la résonance magnétique nucléaire par Rabi en 1938⁸ (et son développement ultérieur par Bloch et Purcell) représentent des dates marquantes dans l'histoire de la chimie organique. Ces techniques sont toutes utilisées en routine en synthèse organique pour la détermination de structures moléculaires.

L'ensemble de ces développements a permis l'avènement, dans les années 1940, de programmes de recherche dédiés à la synthèse totale de produits naturels, de façon à imiter le travail colossal réalisé par la nature. La synthèse totale de la quinine par Woodward et Doering (1944)⁹ est généralement considérée comme un moment charnière de l'histoire de cette jeune science. Depuis, plusieurs synthèses totales d'un haut niveau de complexité sont devenues des classiques, telles que les synthèses de la strychnine par Woodward (1954),¹⁰ de la vitamine B₁₂ par Woodward et Eschenmoser (1973)¹¹ et du Taxol par Nicolaou et Holton (1994).¹² Le succès de ces synthèses repose sur un assemblage rigoureux et stratégique de fragments synthétiques simples. L'établissement de règles pour la planification de la synthèse organique et du concept d'analyse rétrosynthétique par Corey s'inscrit dans cette logique.¹³

Beaucoup de séquences rétrosynthétiques étaient alors inaccessibles en raison de l'absence de connaissances approfondies ayant trait à la réactivité des molécules organiques. Bien que des réactions clés étaient déjà connues, telles que la réaction d'aldolisation (1869),¹⁴ la réaction de Grignard (1900)¹⁵ et la réaction de Diels-Alder (1928),¹⁶ le développement de nouvelles réactions et réactifs chimiques est devenu une nécessité. Vers les années 1950, le développement de la méthodologie de synthèse s'est ainsi accéléré. Parmi les méthodes phares, citons la découverte de conditions efficaces pour la catalyse de réactions organiques diverses par des métaux de transition¹⁷ et pour la synthèse énantiosélective, principalement par catalyse asymétrique et par l'utilisation d'auxiliaires chiraux.¹⁸

0.1.2 Quelques défis auxquels font face les chimistes organiciens de synthèse

À travers une série de découvertes marquantes, la chimie organique a donc acquis le statut de science mature. Cependant, malgré les nombreuses avancées réalisées et la grande complexité des molécules qu'ils réussissent à synthétiser, les chimistes organiciens de synthèse font toujours face à de nombreux défis synthétiques. Parmi les plus importants, citons entre autres la découverte de nouvelles méthodes permettant la création de centres asymétriques quaternaires avec contrôle absolu de la stéréochimie et la synthèse de centres asymétriques tertiaires aisément épimérisables, tels que ceux en position α de cétones et

d'imines. En effet, beaucoup de produits naturels complexes comportent ces motifs structuraux.

Lorsqu'ils développent de nouvelles voies de synthèse, les chimistes organiciens doivent répondre à de nombreux critères. Parmi les plus cruciaux, citons l'efficacité (rendement, échelle de réaction) et la sélectivité (chimio, régio et stéréosélectivités). La génération exceptionnelle des Woodward, Corey et Nicolaou en a inspiré une nouvelle, menée par des chimistes de grand talent qui s'attaquent directement aux défis synthétiques les plus importants. Parmi ceux-ci, MacMillan et Baran agissent notamment en tant que chefs de file. MacMillan est très actif dans les domaines de l'organocatalyse énantiosélective¹⁹ et de l'utilisation de la chimie photorédox en synthèse organique,²⁰ particulièrement en donnant une place de choix au criblage à haut débit (high-throughput screening, HTS) dans ses recherches. Il est d'ailleurs à l'origine du regain d'intérêt considérable envers l'utilisation de la lumière visible pour des processus de transferts mono-électroniques. Quant à lui, Baran accorde une grande importance à l'économie synthétique (en termes d'atomes, d'étapes, etc.), par exemple en démontrant qu'il est possible de s'attaquer à la synthèse totale d'un produit naturel sans employer de groupements protecteurs,²¹ sans oublier que ses synthèses peuvent également être effectuées à grande échelle. Le fait d'entreprendre des synthèses totales est également propice à la découverte de mécanismes de réactivité insoupçonnés.²²

Un enjeu particulièrement important en synthèse organique est la découverte de nouvelles conditions réactionnelles permettant d'effectuer des transformations sur des dérivés aromatiques, une classe de composés organiques occupant une place centrale dans les domaines académique et industriel. Les sections suivantes détailleront les deux grandes classes de réactions de substitution aromatique en mettant l'accent sur l'arylation de nucléophiles par des groupements aromatiques agissant en tant qu'électrophiles.

0.1.3 Les réactions de substitution sur des groupements aromatiques

Les groupements aromatiques et les réactions qui y sont associées occupent une place importante de l'histoire de la chimie. L'origine du mot « aromatique » est attribuée à Hoffmann en 1855,²³ bien que cette branche de la chimie organique ait véritablement pris son envol par la proposition d'une structure de type cyclohexatriène par Kekulé en 1865,²⁴ en se basant sur la formulation topologique qu'il avait développée quelques années auparavant et sur la tétravalence du carbone. Le développement de cette théorie par le père de la chimie des groupements aromatiques a permis la découverte de plusieurs réactions organiques fondamentales. Rapidement, les organiciens se sont rendu compte que, comparativement aux réactions impliquant des molécules aliphatiques, seules les réactions de substitution sont possibles sur des molécules aromatiques et qu'elles peuvent être divisées en deux classes : 1) la substitution électrophile aromatique (S_{EAr}) et 2) la substitution nucléophile aromatique (S_{NAr}) (Schéma 1).

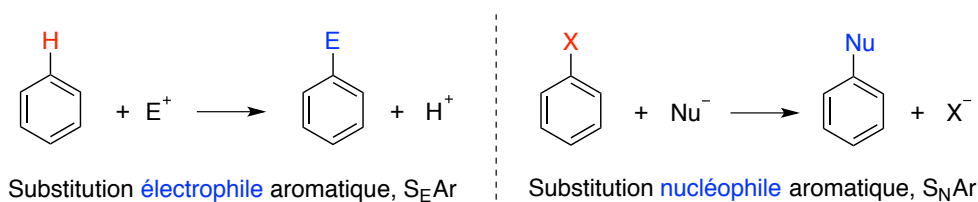


Schéma 1. Les deux classes de substitution aromatique

Le travail réalisé dans le cadre de cette thèse n'a porté que sur la S_{NAr} . Néanmoins, il convient ici de dresser un bref portrait de la S_{EAr} , de loin la classe de substitution aromatique la plus connue, pour laquelle il s'agit de remplacer un atome d'hydrogène par un groupement électrophile. Le cycle aromatique joue donc le rôle de nucléophile via une de ses trois doubles liaisons conjuguées. En fonction du type d'électrophile, on note principalement quatre classes de S_{EAr} :²⁵ 1) l'halogénéation aromatique, 2) la nitration aromatique, 3) la sulfonation aromatique et 4) les réactions de Friedel-Crafts, qui peuvent elles-mêmes être sous-divisées en réactions d'alkylation et d'acylation (Schéma 2). Ces réactions nécessitent cependant des conditions dures (AlX_3) et la réaction d'alkylation de Friedel-Crafts souffre notamment de problèmes de sélectivité pour les chaînes alkyles

primaires et secondaires (réarrangements de carbocations) et de polyalkylation. Des problèmes de polysubstitution sont également rencontrés pour la réaction d'halogénéation aromatique.

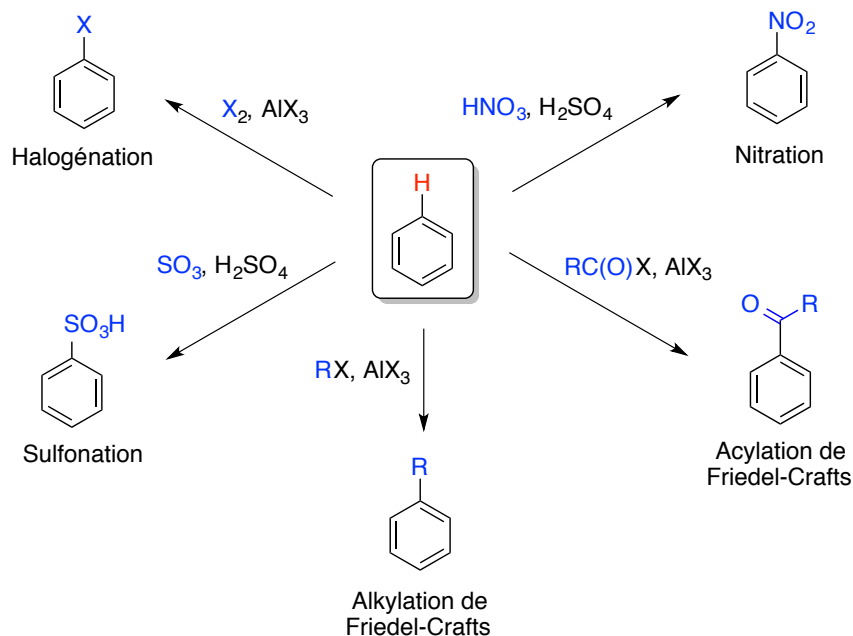


Schéma 2. Les différentes réactions de substitution électrophile aromatique

Une différence majeure entre les substitutions électrophile et nucléophile aromatique réside dans le fait que la S_{EAr} procède par un mécanisme commun à toutes ses sous-divisions, tandis qu'il y a autant de mécanismes différents qu'il y a de classes de S_{NAr} .²⁶ Dans le cas de la S_{EAr} , la première étape du mécanisme est une étape d'addition au cours de laquelle l'électrophile E^+ réagit avec une insaturation du cycle aromatique, de façon à donner un cation arénium (carbocation cyclohexadiényle), connu sous le nom d'intermédiaire de Wheland.²⁷ Bien qu'il puisse être stabilisé par mésomérie, ce carbocation est instable à cause de la rupture de l'aromaticité, ce qui occasionne une augmentation considérable d'énergie potentielle. En conséquence, un atome d'hydrogène part en tant que H^+ , de façon à régénérer l'aromaticité. Il ne s'agit ici que du cas le plus simple, soit celui où le cycle aromatique n'est pas substitué. Dans le cas contraire, il faut faire intervenir les termes *ortho*, *mé*ta et *para*, qui représentent les différents isomères de position possibles,

respectivement 1,2, 1,3 et 1,4. En ce qui concerne la S_NAr , les différentes classes et les mécanismes qui y sont associés sont détaillés dans la section suivante.

0.2 Les différentes classes de substitution nucléophile aromatique

La substitution nucléophile aromatique se définit généralement par le processus de substitution *ipso* d'un nucléofuge présent sur un arène (représenté ici de façon générale par X) par un nucléophile. Le cycle aromatique joue ici le rôle d'électrophile. Cependant, en raison du fait que l'inversion de Walden²⁸ est impossible sur un carbone hybridé sp^2 (le nucléophile devrait à la fois provenir de « l'intérieur » du cycle aromatique et provoquer une inversion de configuration absurde autour de l'atome de carbone), un mécanisme de type S_N2 ne peut être considéré. De façon similaire, la génération d'un carbocation résultant du départ du groupe partant est généralement défavorisée, ce qui élimine l'hypothèse d'un mécanisme de type S_N1 . En conséquence, les réactions pour lesquelles des arènes substitués par des groupes partants (GP), tel le bromobenzène, agissent en tant qu'électrophiles passent par d'autres mécanismes. Dans le cadre de cette thèse, ils ont été séparés en huit mécanismes principaux répartis en deux catégories, dépendamment de l'utilisation d'halogénures d'aryles en tant qu'électrophiles ou d'autres types de composés aromatiques. Il s'agit d'une division arbitraire en fonction des besoins de cette thèse. Les quatre premières sous-sections portent sur les réactions de substitution nucléophile aromatique d'halogénures d'aryles, soit substitués stratégiquement par des groupements électro-attracteurs (GEAs) ou en présence de bases particulièrement fortes, d'initiateurs de radicaux et de métaux de transition. Les quatre sous-sections suivantes décrivent des réactions qui ne feront pas l'objet de plus de détails que ce qui est présenté dans cette introduction. Au lieu d'employer des halogénures comme nucléofuges, ces réactions font surtout appel au groupement diazo (le meilleur groupe partant possible) et à l'atome d'hydrogène. Également, des S_NAr se basant sur des séquences ouverture-fermeture de cycles hétéroaromatiques et sur l'utilisation de sels de diaryliodoniums sont possibles. Plusieurs autres nucléofuges peuvent être employés, tels les groupements nitro et alcoyl, mais ils ne seront pas détaillés dans cette thèse.

Les réactions de S_NAr sur des halogénures d'aryles seront vues aussi bien pour la formation de liaisons C(aryl)-hétéroatome que C(aryl)-C. Trois des quatre premiers cas (assistance par des GEAs, réactions radicalaires et catalyse par des métaux de transition) ont été étudiés de façon expérimentale et une sélection d'exemples d'intérêt sera présentée dans la partie bibliographique de chaque chapitre, élaborant ainsi sur les généralités historiques présentées dans cette introduction.

0.2.1 S_NAr sur des halogénures d'aryles

0.2.1.1 S_NAr addition-élimination

Il est possible de réaliser une attaque nucléophile sur un halogénure d'aryle substitué par un groupement électro-attracteur (GEA) en position *ortho* ou *para* ou aux deux positions, trois en considérant la position *ortho'* (nommée ainsi lorsque les deux positions *ortho* sont occupées en même temps) (Schéma 3).²⁹

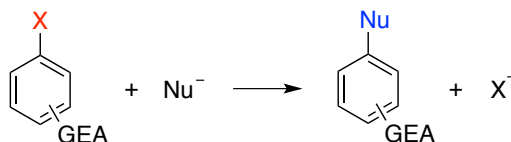


Schéma 3. Réaction générale de S_NAr addition-élimination

Il s'agit du premier cas de substitution nucléophile aromatique ayant été décrit. La revue de Bunnett et Zahler,^{29a} bien qu'elle date de plus d'un demi-siècle, contenait déjà tous les concepts fondamentaux de ce type de S_NAr détaillés de façon considérable. Le groupement électro-attracteur le plus représentatif est le nitro (NO_2), bien que d'autres groupes puissent être employés.

À la fin du 19^e siècle, plusieurs chimistes notaient des changements de couleur impressionnants lors de réactions entre le 1,3,5-trinitrobenzène et divers nucléophiles basiques, par exemple le méthanolate de potassium. Au début du 20^e siècle, les travaux de Jackson et de Meisenheimer³⁰ ont d'ailleurs mené ce dernier à isoler un intermédiaire

provenant d'un mélange éthanolique 1:1 d'hydroxyde de potassium et de 2,4,6-trinitroanisole. Cet adduit stable, appelé intermédiaire de Jackson-Meisenheimer, montre que la charge négative provenant du nucléophile peut être stabilisée par un ou plusieurs substituants nitro à travers plusieurs formes limites de résonance (Figure 1).^{29a} Cette logique s'applique également à la stabilisation par d'autres groupements électro-attracteurs (positions *ortho* et *para*) dans des intermédiaires de Jackson-Meisenheimer.

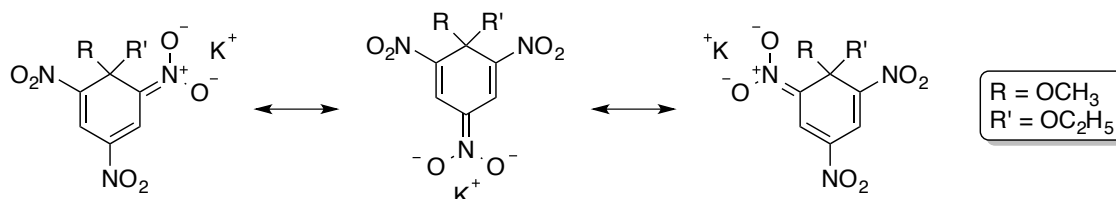


Figure 1. Intermédiaire original de Jackson-Meisenheimer : formes de résonance

Récemment, Forlani est parvenu à isoler et caractériser par RMN et DRX un complexe zwitterionique formé par la réaction entre des réactifs carbonés « supernucléophile » et « superélectrophile »,³¹ prouvant ainsi l'existence de ce type de molécule qui n'avait jusqu'alors été que supposée. L'auteur a nommé cet adduit complexe de Wheland-Meisenheimer en raison de la présence simultanée, sur la même molécule, d'un cation arénium et d'un carbanion stabilisé par des substituants nitro (Schéma 4). Il s'agit donc formellement d'une réaction qui passe à la fois par des mécanismes de S_EAr et S_NAr .

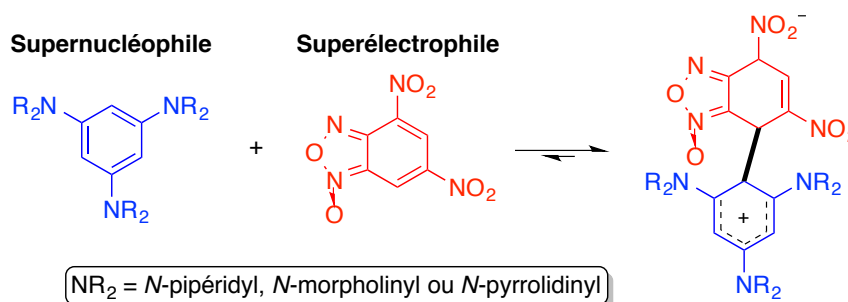


Schéma 4. Complexe de Wheland-Meisenheimer décrit par Forlani

La capacité de déplacement des nucléofuges de type halogène peut également être expliquée par l'intermédiaire de Jackson-Meisenheimer. En effet, l'ordre de déplacement

généralement accepté est $F > Cl \sim Br > I$,³² ce qui va dans le même sens que l'ordre d'électronégativité, le fluor étant l'atome le plus électronégatif du tableau périodique et l'iode le moins électronégatif des halogènes. L'ordre de réactivité, qui est l'inverse de celui observé pour la substitution nucléophile aliphatique ($I > Br \sim Cl > F$), ne doit donc pas être interprété en tant que « meilleure capacité de groupe partant », ce qui est faux selon le sens strict du terme, mais plutôt comme « meilleure stabilisation de l'intermédiaire de Jackson-Meisenheimer ».³³ En raison de leur différence d'électronégativité, le fluor est le nucléofuge le plus apte à stabiliser l'intermédiaire réactionnel chargé négativement et l'iode est le moins en mesure de le faire. Comme l'étape d'élimination de l'halogénure n'est pas celle qui est cinétiquement déterminante dans la très grande majorité des cas, il est donc beaucoup plus facile de réaliser une réaction de S_NAr avec le 1-fluoro-2,4-dinitrobenzène qu'avec le 1-iodo-2,4-dinitrobenzène, par exemple.

La nature du groupement électro-attracteur est très importante pour le déroulement d'une S_NAr de type addition-élimination. Quelques groupements sont plus activants que le nitro, par exemple le groupement diazo (N_2), le groupement nitroso (NO) et les carbocations, tous très fortement activants. Parmi les groupements moins activants que le nitro, notons le groupement nitrile (CN), les alkyl- et arylcétones, les aldéhydes et le groupement trifluorométhyle (CF_3), qui est le moins activant de cette liste. Également, les 2-halogénoypyridines et leurs dérivés hétéroaromatiques sont de bons substrats pour des réactions de S_NAr addition-élimination.^{29a}

Un exemple de mécanisme de S_NAr est représenté au Schéma 5 avec la synthèse du 2,4-dinitrophénol. Lorsque le 1-chloro-2,4-dinitrobenzène est mis en réaction avec de l'hydroxyde de potassium, la première étape est l'attaque de l'anion hydroxyde sur le carbone *ipso* par rapport au chlore et un mouvement d'électrons de façon à stabiliser l'intermédiaire de Jackson-Meisenheimer (étape d'addition; 1^e étape). C'est cette étape qui est cinétiquement déterminante. Plusieurs formes de résonance sont possibles et le Schéma 5 montre les formes limites. La seconde étape est le départ du nucléofuge de façon à régénérer l'aromaticité du système (étape d'élimination; 2^e étape). Le phénol est ensuite déprotoné en milieu basique, pour ensuite être reprotoné par traitement acide.

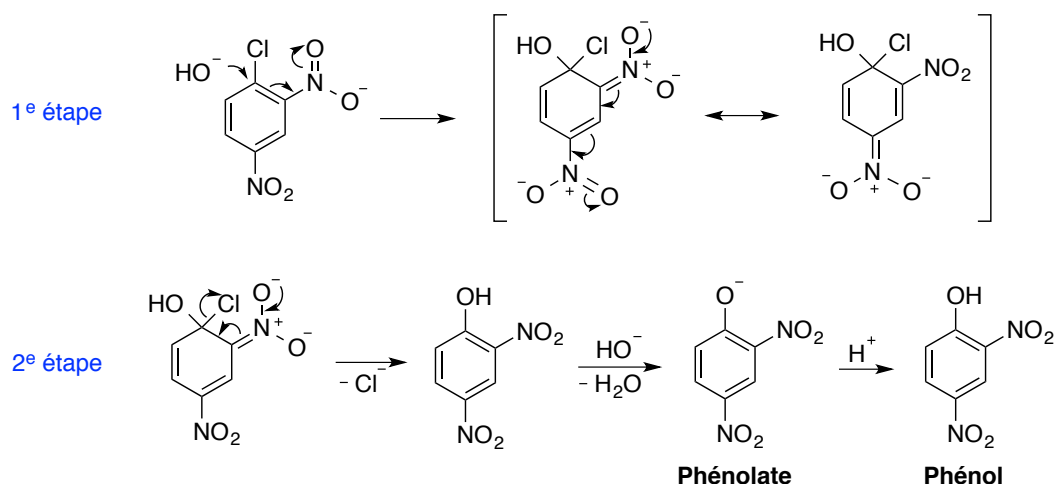


Schéma 5. Mécanisme de la formation du 2,4-dinitrophénol au départ du 1-chloro-2,4-dinitrobenzène par S_NAr de type addition-élimination

La réaction de substitution nucléophile aromatique intramoléculaire procédant par un mécanisme de type addition-élimination est appelée réarrangement de Smiles.³⁴ Après déprotonation du nucléophile, celui-ci attaque le cycle aromatique en position *ipso* par rapport au groupement partant, donnant un état de transition anionique à 5 membres menant à la création d'une nouvelle liaison, comme dans le cas de synthèses d'anilines dérivées de stéroïdes décrites par Peet (Schéma 6).³⁵

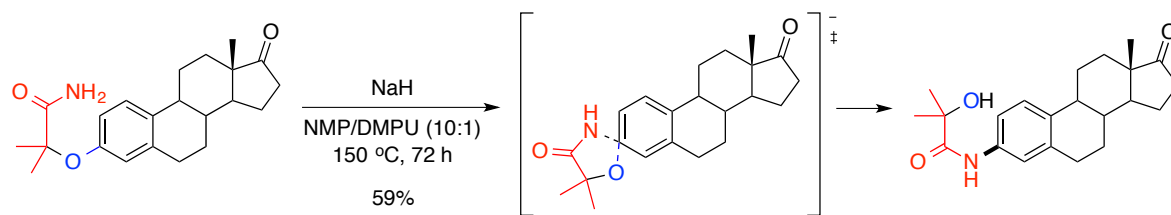


Schéma 6. Synthèse d'amide par réarrangement de Smiles décrite par Peet

Les réactions de S_NAr de type addition-élimination seront décrites au chapitre 1, avec un intérêt marqué pour la synthèse de diaryléthers et d'hétérocycles azotés *N*-arylés.

0.2.1.2 S_NAr élimination-addition (intermédiaires *o*-arynes)

Lorsqu'un halogénure d'aryle possédant au moins une liaison C-H en position adjacente à la liaison C-X est soumis à une base très forte en présence d'un nucléophile, il en résulte l'apparition d'un mélange de deux produits régioisomères provenant de substitutions *ipso* et *cine* (sur le carbone adjacent à celui qui est porteur de l'halogène) (Schéma 7).³⁶

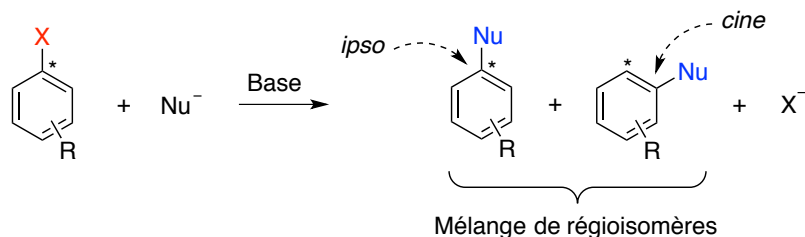


Schéma 7. Réaction générale de S_NAr élimination-addition

La première apparition d'intermédiaires de type *o*-aryne dans la littérature date de 1902. Stoermer et Kahlert ont observé la formation du 2-éthoxybenzofurane par traitement basique du 3-bromobenzofurane dans l'éthanol et ont suggéré l'existence d'un intermédiaire possédant une triple liaison pour expliquer ce résultat inattendu.³⁷ Pendant plus de 50 ans, plusieurs chimistes ont obtenu des résultats expérimentaux évoquant l'intermédiarité d'*o*-arynes en traitant des halogénures d'aryles avec des bases fortes, que ce soit pour la synthèse de phénols³⁸ ou d'anilines.³⁹ Également, Wittig a observé en 1942 la formation du produit *o*-lithié du biphenyle par réaction entre le phényllithium et le benzyne, ce qui l'a mené à postuler (incorrectement) l'existence d'un intermédiaire zwitterionique du benzène.⁴⁰ En 1953, Roberts a été le premier à confirmer l'hypothèse de l'existence d'intermédiaires *o*-benzynes lors d'une étude sur la réactivité entre le chlorobenzène marqué au ¹⁴C et l'amidure de potassium dans l'ammoniac liquide (Schéma 8).⁴¹

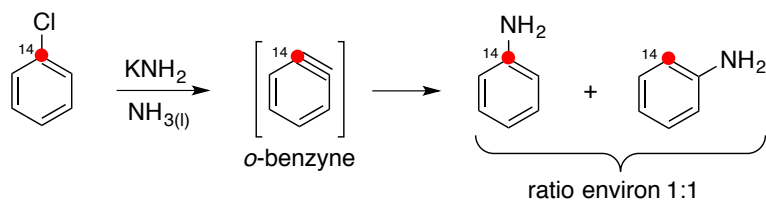


Schéma 8. Preuve expérimentale de l'existence d'*o*-benzynes par Roberts

Les arynes peuvent également être vus comme des molécules biradicalaires. Leur nomenclature est dépendante de la relation entre les radicaux sur le cycle aromatique. Les arynes décrits ci-haut appartiennent à la classe des *o*-arynes (1,2), tandis que des *m*-arynes (1,3) et des *p*-arynes (1,4) sont également possibles (comme ceux-ci ne peuvent être obtenus au départ d'halogénure d'aryles, ils sont hors du cadre de cette thèse).

La preuve expérimentale de l'existence d'*o*-arynes a également permis d'asseoir les bases de la prédiction de la régiosélectivité des réactions impliquant ces intermédiaires. Récemment, Garg et Houk ont publié les résultats d'une étude montrant que les modèles classiquement utilisés, soit ceux gouvernés par un contrôle électrostatique et par des effets stériques, ne peuvent suffire à expliquer précisément l'entièreté des régiosélectivités obtenues expérimentalement. Ils suggèrent un modèle de distorsion d'aryne, pour lequel le nucléophile attaque la position terminale de l'alcyne qui est la plus déformée vers la linéarité, en fonction de calculs théoriques avancés (Schéma 9).⁴²

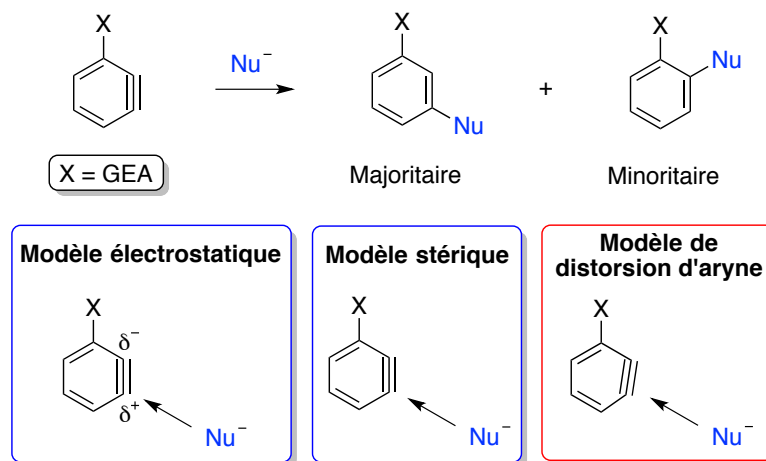


Schéma 9. Prédiction de régiosélectivité par le modèle de distorsion d'aryne proposé par Garg et Houk

Plusieurs utilisations synthétiques d'*o*-arynes générés au départ d'halogénures d'aryles ont été décrites pour la création de liaisons C–C, C–O et C–N.⁴³ Dans tous les cas, des mélanges de régioisomères sont obtenus. Parmi la multitude de protocoles, une méthode de synthèse de diaryles éthers au départ de phénols et d'iodures d'aryles employant *t*-BuOK dans le DMSO a été décrite.^{43c} Plus récemment, Bolm (Schéma 10)^{43d} et Ramón^{43e} ont employé un milieu superbasiq, KOH dans le DMSO, pour réaliser les réactions de couplage d'alcools et de phénols, de thiols et de divers nucléophiles azotés avec des halogénures d'aryles. De leur côté, un groupe chinois a utilisé une combinaison de *t*-BuOK et de DMSO pour coupler des phénols avec des bromures d'aryles.^{43f} Des conditions superbasiq similaires ont également été appliquées aux réactions de C–arylation de pyrroles (en position adjacente à l'atome d'azote)^{43g} et de N-arylation d'hétérocycles azotés.^{43h} Également, Daugulis a décrit une méthode très élégante pour la synthèse d'unités polyaryles employant le LiTMP comme base.⁴³ⁱ

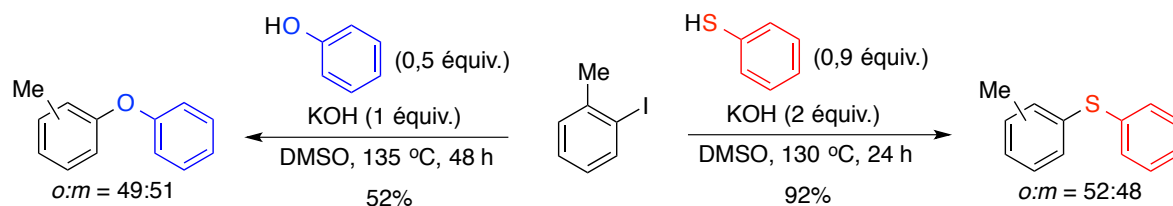


Schéma 10. Synthèse de diaryléthers et de diarylsulfures par génération d'*o*-arynes en conditions superbasiques

En plus de la méthode originale de génération d'*o*-arynes par réaction entre des halogénures d'aryles et des bases très fortes, plusieurs autres protocoles de synthèse d'*o*-arynes sont accessibles, dont une grande partie implique des dérivés substitués d'halogénures d'aryles.⁴⁴ Les *o*-arynes peuvent entre autres être synthétisés au départ de dérivés d'halogénures d'aryles par magnésiation de l'*o*-bromofluorobenzène (suivie de l'auto-destruction quasi-immédiate de l'intermédiaire instable),^{44a} par réaction entre le *n*-BuLi et des *o*-halogénotriflates^{44b} et par désilylation d'*o*-silyldiaryliodoniums à l'aide de TBAF.^{44c} Par contre, le point de départ du regain d'intérêt considérable pour les *o*-arynes est survenu en 1983, lorsqu'un protocole de désilylation de l'*o*-triméthylsilyltriflate avec TBAF a été décrit.⁴⁵ Pour la première fois, des *o*-arynes pouvaient être synthétisés de façon sûre et dans des conditions douces, ce qui a pavé la voie à une utilisation accrue de dérivés *o*-triméthylsilyltriflates comme précurseurs de ces intermédiaires importants.

Les réactions au départ de dérivés *o*-triméthylsilyltriflates peuvent être classés principalement en deux catégories, soit des réactions polaires (de type S_NAr)⁴⁶ et des réactions péricycliques (qui ne seront pas détaillées). En ce qui concerne la classe de réactions polaires employant des dérivés *o*-triméthylsilyltriflates, il est entre autres possible de réaliser des réactions d'arylation de phénols et d'acides benzoïques,^{46a} d'acyl-alkylation au départ de β-cétoesters,^{46b} d'amination et d'aminosulfoxylation au départ d'amides et de sulfinamides,^{46c} de synthèse de triflates de phosphoniums chiraux par arylation de phosphines,^{46d} de séquences trifluorométhylation-iodation en présence de quantités stœchiométriques d'AgCF₃^{46e} et d'hydroboration d'*o*-arynes avec des complexes NHC-borane.^{46f}

0.2.1.3 S_NAr radicalaire (S_{RN}1)

Il est possible de réaliser une réaction de substitution sélective pour la position *ipso* d'halogénures d'aryles non activés, sans observer de substitution *cine*, par réactions de transferts mono-électroniques (TME, mieux connu sous l'acronyme anglais SET) (Schéma 11).⁴⁷

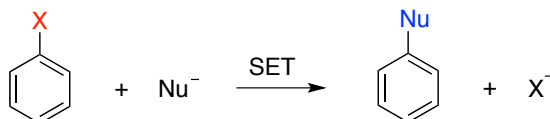


Schéma 11. Réaction générale de S_NAr radicalaire (S_{RN}1)

Pour ce type de substitution nucléophile aromatique, beaucoup plus récente que les deux premières présentées, le concept principal est celui d'électron solvaté.⁴⁸ L'électron représente le nucléophile parfait, puisqu'il peut participer à des réactions de transfert de charges idéales. Historiquement, le moyen de générer des électrons solvatés est de dissoudre des métaux alcalins dans de l'ammoniac liquide. Un exemple important de l'utilisation des électrons solvatés est la réduction de Birch, qui consiste généralement à dissoudre du lithium ou du sodium métallique dans NH_{3(l)}.⁴⁹ En 1964, Anbar et Hart⁵⁰ ont été les premiers à étudier de façon quantitative (constantes de vitesse et équation de Hammett) la réactivité des composés aromatiques, incluant les halogénures d'aryles, envers les électrons solvatés. En 1966, Kornblum et Russell⁵¹ ont indépendamment proposé un mécanisme radicalaire impliquant des réactions en chaîne pour la substitution sur des carbones saturés. L'intermédiaire réactionnel proposé est le radical anion du chlorure de benzyle substitué en *para* par le groupement nitro, qui subit une fragmentation pour donner le radical *p*-nitrobenzyl et l'anion chlorure (Schéma 12).

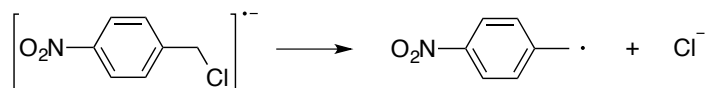


Schéma 12. Fragmentation du radical anion d'un chlorure de benzyle en radical benzylique et en anion halogénure

Bunnett a découvert en 1967 que des iodures d'aryles peuvent subir des réactions de déiodation en présence de divers générateurs de radicaux.⁵² En 1970, il a été le premier à décrire la synthèse d'anilines au départ d'halogénures d'aryles pouvant procéder sur le carbone *ipso* de manière régiosélective, dans des conditions similaires à celles qui sont couramment utilisées pour le mécanisme élimination-addition.⁵³ Pour ne pas conduire à des ratios d'anilines pouvant être expliqués par un mécanisme impliquant des arynes (substitutions aux positions *ipso* et *cine*), ces réactions nécessitent l'ajout de potassium métallique en plus d'amidure de potassium à une solution d'ammoniac liquide (Schéma 13). Ici, le ratio de régioisomères de 68:17 en faveur de l'*o*-anisidine ne peut être expliqué seulement par une attaque non préférentielle de l'intermédiaire aryne. De plus, lorsqu'un excès de potassium métallique est introduit, le seul produit de substitution obtenu est celui en position *ipso*. Environ 10% d'anisole est obtenu dans les deux cas par une voie compétitrice de déhalogénéation.

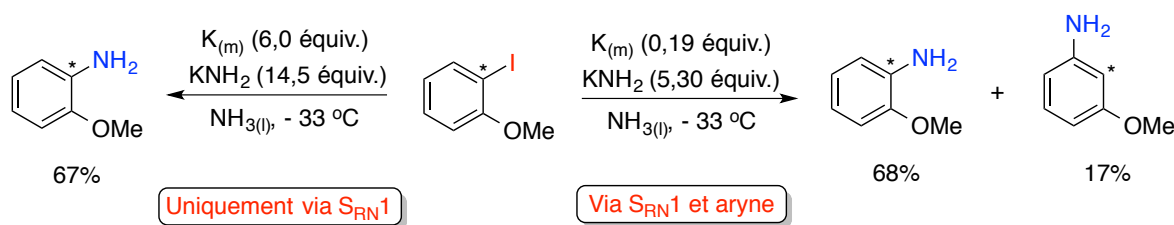


Schéma 13. Découverte du mécanisme S_{RN}1 par Bunnett : synthèse régiosélective d'anilines dans des conditions « aryne modifiées »

Bunnett a nommé ce nouveau type de S_NAr substitution nucléophile radicalaire unimoléculaire (S_{RN}1) en raison de la ressemblance entre ce mécanisme et celui de la S_N1. Pour le mécanisme S_{RN}1 de la réaction décrite au Schéma 8, la première étape est un transfert mono-électronique (SET) impliquant un électron provenant du potassium métallique vers le 2-iodoanisole (Schéma 14).^{53b} En second lieu, le radical anion **A** ainsi généré se fragmente en radical aromatique **B** et en anion iodure. L'intermédiaire **B** est ensuite attaqué par le nucléophile (amidure) pour donner le radical anion **C**, où la nouvelle liaison carbone-carbone est créée. L'intermédiaire **C** fournit ensuite un électron à une molécule de 2-iodoanisole dans une seconde étape de SET, ce qui va donner l'aniline attendue en plus de débiter un nouveau cycle réactionnel. Il est à noter que le radical **B**

peut capter un électron présent dans le milieu, causant ainsi la terminaison de la séquence en chaîne par protonation de l'anion correspondant.

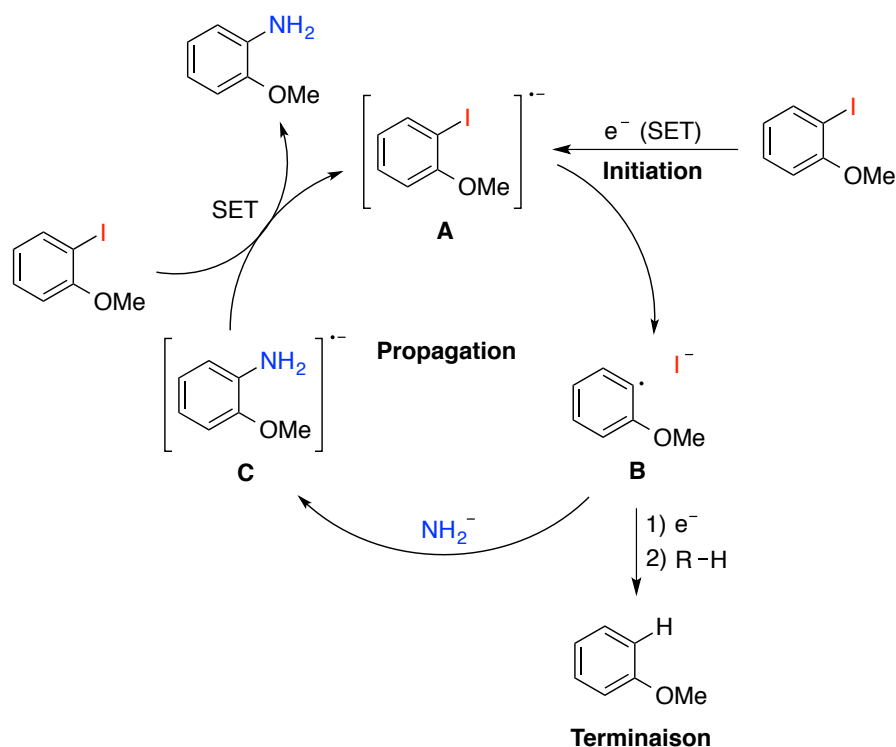


Schéma 14. Mécanisme de la formation de l'*o*-anisidine au départ du 2-iodoanisole par $S_{RN}1$

L'ordre de réactivité normalement observé pour un mécanisme $S_{RN}1$ est le même que celui de la substitution aliphatique, soit $I > Br \sim Cl > F$. En effet, celui-ci est en corrélation directe avec l'ordre de potentiel de réduction des halogénures d'aryles.^{47b} Classiquement, des substituants fortement électro-donneurs et électro-attracteurs, tels que NMe_2 , OH et NO_2 , interfèrent avec des processus radicalaires, alors que l'effet stérique n'a pratiquement aucun impact sur le cours des réactions de $S_{RN}1$.^{47a}

Une façon alternative de voir le mécanisme $S_{RN}1$ est de placer l'électron au centre de cycles catalytiques, donc de le considérer comme étant un catalyseur.⁵⁴ De cette façon, il est aisé de tisser des liens entre des réactions qui apparaissent différentes de nature. Ce concept

permet de relier les parties bibliographiques des chapitres 2 et 3, portant sur l' α -fonctionnalisation de cétones et de la synthèse de biaryles dissymétriques.

0.2.1.4 S_NAr assistée par des métaux de transition

Il est question ici du cas où l'halogénure d'aryle n'est pas substitué par un groupement électro-attracteur et pour lequel le milieu réactionnel ne contient pas de base capable de générer un *o*-aryne ou d'initiateur de radicaux aromatiques. La réaction entre un nucléophile et un tel halogénure d'aryle non substitué peut être assistée par la présence d'une quantité stœchiométrique ou catalytique d'un métal de transition, alors qu'aucune réaction ne pourrait avoir lieu en absence de métal (Schéma 15). Le rôle du métal de transition est d'activer l'halogénure d'aryle pour le rendre réactif vis-à-vis de l'attaque du nucléophile. Le mode d'activation varie généralement en fonction du métal.

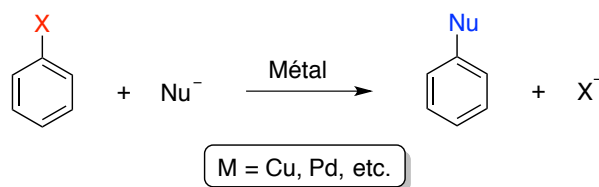


Schéma 15. Réaction générale de S_NAr assistée par des métaux de transition

Le premier métal de transition à avoir été employé pour réaliser ce type de S_NAr est le cuivre. Au début du 20^e siècle, Ullmann a décrit la réaction d'homo-couplage du 1-bromo-2-nitrobenzène en présence d'une quantité stœchiométrique de cuivre métallique à une température très élevée pour donner le biaryle correspondant.⁵⁵ Bien que la réaction d'Ullmann soit connue pour donner des rendements erratiques, sa découverte a ouvert la voie à un très large champ de recherche. Ullmann a décrit les réactions d'halogénures d'aryles avec des amines et des phénols (condensations d'Ullmann)⁵⁶ assistées par du cuivre métallique, alors que Goldberg a décrit l'arylation d'amides et de carbamates (condensations de Goldberg).⁵⁷ Hurtley a été le premier à réaliser les réactions entre des bromures d'aryles et des composés à méthylène activé (substitué par deux GEAs),⁵⁸ alors que Rosenmund et von Braun ont décrit les réactions d'arylation de l'anion cyanure.⁵⁹

Depuis ces découvertes fondamentales sur de nouveaux procédés de création de liaisons C–N, C–O et C–C assistés par le cuivre, l'étendue des condensations d'Ullmann a été grandement améliorée, surtout à partir de 2001.⁶⁰ Ce faisant, les conditions expérimentales employées de nos jours, beaucoup plus douces et fiables que celles originellement utilisées, font appel à des ligands oxygénés (β -dicétones) ou azotés (diamines, bipyridines) pour le cuivre, principalement de type bidentate (Schéma 16). Parmi les nucléophiles qu'il est possible de faire réagir avec des halogénures d'aryles, notons les β -dicétones, les cyanures, les alcools, les phénols, les amines primaires et secondaires, les amides, les anilines et les azoles.⁶¹ Récemment, des conditions permettant de réaliser des réactions d'échange d'halogènes sur des halogénures d'aryles ont même été décrites (réactions de type Finkelstein).⁶² Néanmoins, les mécanismes réactionnels des condensations d'Ullmann demeurent imparfaitement compris, malgré plusieurs avancées récentes. Les résultats les plus plausibles montrent que des étapes d'addition oxydante et d'élimination réductrice, mieux connues pour la chimie des organopalladiums (voir ci-bas), sont probablement impliquées,⁶³ bien qu'il soit probable que les mécanismes soient variables en fonction des substrats, des catalyseurs et des ligands employés.⁶⁴

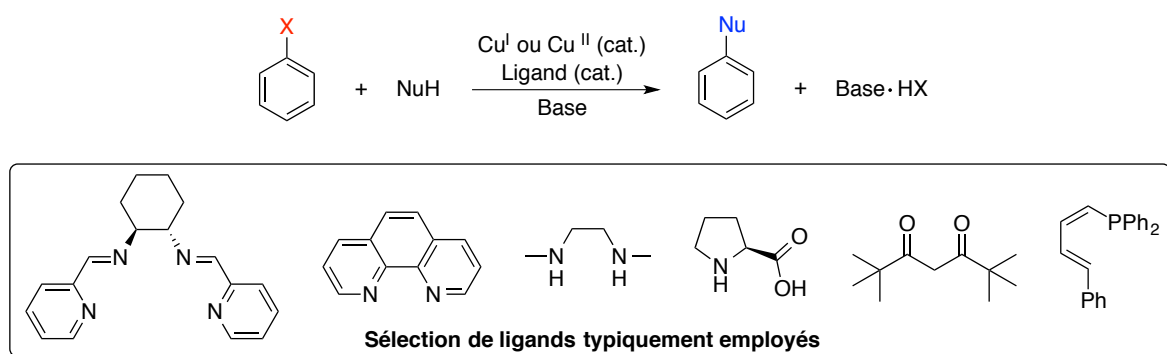


Schéma 16. Condensations d'Ullmann modifiées : arylation de nucléophiles catalysée par une association de sels de cuivre et de ligands appropriés

En 2007, Bolm a décrit l'utilisation du fer en tant que métal pouvant assister la S_NAr . La première réaction qu'il a réalisée est l'amination d'iodures d'aryles (et de quelques bromures) par des nucléophiles azotés tels que des pyrazoles, des indoles, des lactames et des benzamides.⁶⁵ L'année suivante, Bolm a publié une série de protocoles permettant la

création de liaisons C–N,⁶⁶ C–O,⁶⁷ C–S⁶⁸ et même C–C (réaction de Sonogashira).⁶⁹ Le système catalytique le plus efficace était invariablement constitué de FeCl₃ et d'un ligand β-dicéto (TMHD) pour les réactions de formation de liaisons C–O ou diamine (DMEDA) pour les réactions de formation de liaisons C–N, C–S et C–C. Par contre, Bolm et Buchwald ont publié en 2009 une correspondance impliquant très fortement que des traces de cuivre présentes dans le FeCl₃ étaient à l'origine de la catalyse de la réaction.⁷⁰ Une étude mécanistique publiée subséquemment suggère même qu'il est hautement improbable que les condensations d'Ullmann modifiées puissent être catalysées par le fer.⁷¹

En plus du cuivre, il est possible d'utiliser le palladium comme métal de transition permettant la S_NAr de divers nucléophiles hétéroatomiques (principalement à base d'oxygène, d'azote et de soufre) avec des halogénures d'aryles, cela faisant suite à l'utilisation originale du palladium pour la réaction de Mizoroki-Heck, une réaction majeure de création de liaisons C–C.⁷² En 1978, Migita a décrit le premier protocole pour les réactions de thiols aliphatiques et aromatiques avec des halogénures d'aryles par catalyse au Pd(PPh₃)₄.⁷³ En 1983, le même auteur a réalisé l'amination de bromures d'aryles en employant des aminostannanes sous catalyse au palladium.⁷⁴ L'étendue de cette réaction de création de liaisons C–N a été améliorée en 1994 de façon indépendante par Buchwald et Hartwig,⁷⁵ et l'ajout d'une base inorganique a ensuite permis l'utilisation d'amines libres au lieu d'aminostannanes (Schéma 17).⁷⁶

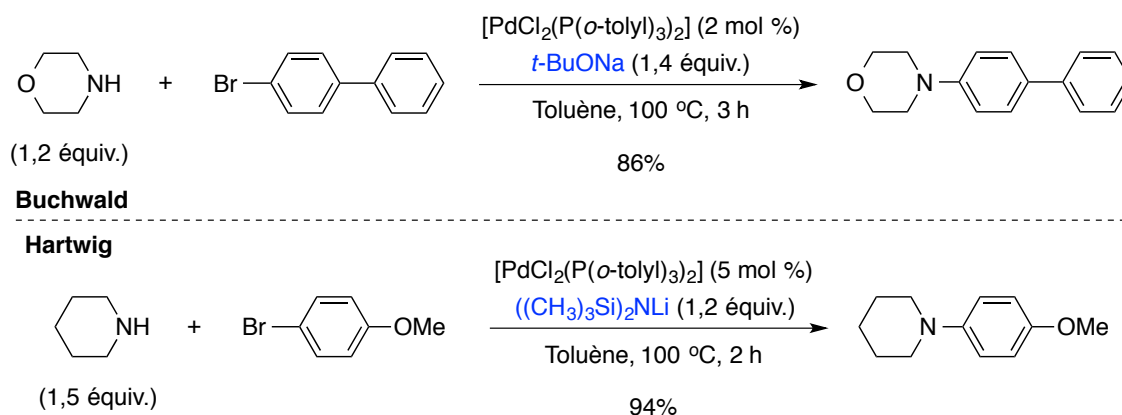


Schéma 17. Premiers développements de la réaction de Buchwald-Hartwig : arylation d'amines en présence de bases inorganiques

La réaction de Buchwald-Hartwig a par la suite été appliquée à la formation de liaisons C–O.⁷⁷ Le mécanisme de cette réaction pallado-catalysée de substitution d'halogénures par des nucléophiles hétéroatomiques a été étudié en détails et est bien compris. Par exemple, pour l'arylation d'amines (Schéma 18),^{76b} un sel de Pd^{II} est d'abord réduit en Pd⁰ pour ensuite subir une addition oxydante par réaction avec un halogénure d'aryle. Après l'addition d'une amine suivie d'une réaction acido-basique, le complexe de Pd^{II} subit une réaction d'élimination réductrice, de façon à créer une liaison C–N et à régénérer le catalyseur de Pd⁰.

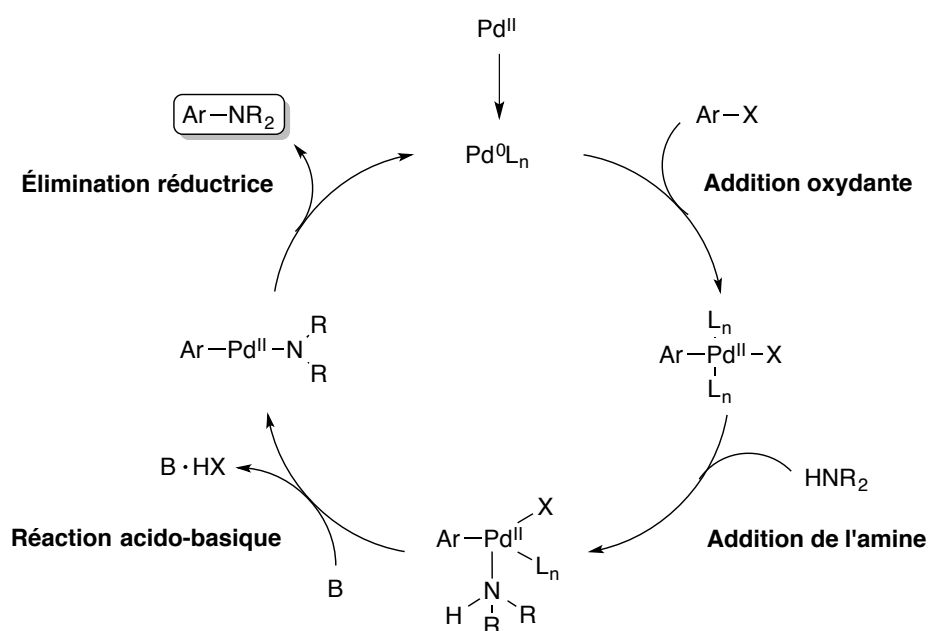


Schéma 18. Mécanisme de la réaction de Buchwald-Hartwig

D'autres métaux peuvent également être employés,⁷⁸ par exemple le manganèse, le rhodium et le nickel, bien que ce métal soit plus fréquemment employé pour des réactions de S_NAr par activation et clivage de liaisons C–O (dérivés de phénols; substituants alkyl et aryl éthers, pivalates et sulfamates en particulier) au lieu d'halogénures d'aryles.⁷⁹ Les réactions de S_NAr employant des métaux de transition sont aujourd'hui de loin les plus répandues pour la création de liaisons entre des nucléophiles hétéroatomiques et des halogénures d'aryles, et la popularité de cette méthodologie est en progression constante.

Les réactions de S_NAr nécessitant des métaux de transition seront détaillées dans tous les chapitres de cette thèse. Elles seront vues au chapitre 1 avec un intérêt marqué pour la synthèse de diaryléthers et d'hétérocycles azotés N-arylés, au chapitre 2 pour la synthèse d' α -arylcétones et de cétones β,γ -insaturées et enfin au chapitre 3, cette fois sous l'angle de la synthèse de biaryles dissymétriques.

0.2.2 S_NAr sur d'autres types d'électrophiles aromatiques

0.2.2.1 S_NAr sur des sels d'aryldiazoniums

Parmi les réactions n'employant pas d'halogénures d'aryles en tant que partenaires électrophiles, la S_NAr sur des sels d'aryldiazoniums est de loin la plus importante. Pour ces réactions, le nucléofuge est le groupement diazo. Bien que quelques réactions de S_NAr sur des sels d'aryldiazoniums peuvent avoir lieu sans métal de transition, la majorité d'entre elles nécessite l'action de cuivre ou de palladium (Schéma 19).⁸⁰

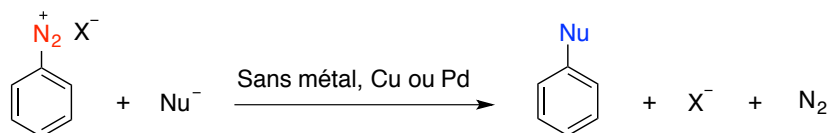


Schéma 19. Réaction générale de S_NAr sur des sels d'aryldiazoniums

Les sels d'aryldiazoniums, découverts par Griess en 1858,⁸¹ sont classiquement préparés à partir d'anilines par réaction avec une source de nitrite inorganique (NaNO_2) ou organique ($t\text{-BuNO}_2$) et un acide minéral (entre autres HCl et HBF_4), de façon à générer des halogénures de nitrosyles.⁸² Les sels d'aryldiazoniums peuvent être isolés ou, plus couramment, utilisés *in situ* dans un solvant organique.⁸³ Dans le cas où ils sont isolés, leur stabilité dépend largement du contre-anion. Par exemple, les sels de tétrafluoroborate et d'hexafluorophosphate sont stables sous des conditions ambiantes.

La première utilisation de sels d'aryldiazoniums en réactions d'arylation a été décrite par Möhlau et Berger en 1893 pour la création de liaisons $\text{C}-\text{C}$.⁸⁴ De façon analogue à la S_EAr ,

les réactions de dérivés arènes avec des sels d'aryldiazoniums isolés en présence de AlCl_3 permet la synthèse de biaryles. Gomberg et Bachmann ont amélioré ce protocole en générant les sels d'aryldiazoniums *in situ* et en substituant l'acide de Lewis par une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium.⁸⁵ La réaction de Gomberg-Bachmann en version intramoléculaire est connue sous le nom de réaction de Pschorr.^{86a} Pour cette réaction, qui nécessitait initialement l'utilisation de $\text{Cu}_{(m)}$ en quantité sur-stœchiométrique, des modifications catalytiques ont été décrites.^{86b} Entre autres, l'utilisation d'un catalyseur de ruthénium en conditions photocatalytiques permet de synthétiser des phénanthrènes par réaction de Pschorr.^{86c} Meerwein a également montré que le nucléophile employé peut simplement être un alcène substitué par un groupement électro-attracteur (Schéma 20).⁸⁷ La réaction est catalysée par un sel de cuivre(II) et le contre-anion de l'aryldiazonium est le groupement tétrafluoroborate.

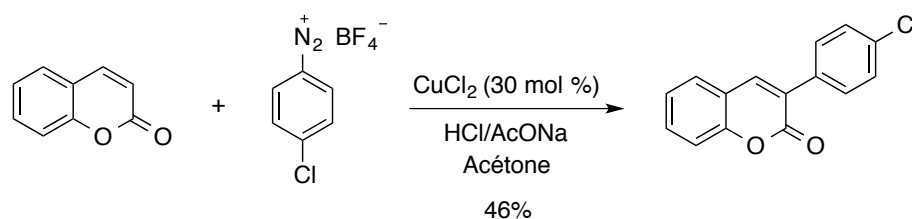


Schéma 20. Synthèse de la coumarine par arylation de Meerwein

La synthèse d'halogénures d'aryles au départ de sels d'aryldiazoniums est une méthode classiquement employée et sert entre autres à produire les substrats décrits dans les sous-chapitres 0.2.1.1 à 0.2.1.4. Le premier exemple a été décrit par Sandmeyer en 1884 et concerne la réaction entre le chlorure de benzenediazonium et une quantité stœchiométrique d'acétylénure de cuivre(I). Au lieu de former le phénylacétylène, comme il s'y attendait, Sandmeyer a observé l'apparition du chlorobenzène via la formation *in situ* de CuCl . Le même auteur a également synthétisé le bromobenzène et le benzonitrile par ce protocole.⁸⁸ Depuis, cette méthode a été employée de façon catalytique pour plusieurs réactions, dont la cyanation, la thiocyanation et la bromation de sels d'aryldiazoniums.⁸⁹ Une variante de la réaction de Sandmeyer consiste à faire réagir un sel d'aryldiazonium avec du $\text{Cu}_{(m)}$ en présence de HCl ou de HBr (réaction de Gatterman).⁹⁰ Une autre utilisation importante de la réaction de Sandmeyer est la trifluorométhylation d'anilines via

leur diazotation *in situ* et réaction subséquente avec une quantité stœchiométrique de MCF_3 ($M = Cu, Ag$) également généré *in situ*.⁹¹ Ces protocoles ont été améliorés par Grushin, qui a synthétisé le $CuCF_3$ par cupration du fluoroforome (ce composé est stable plusieurs heures à température ambiante en solution sous certaines conditions) et qui l'a utilisé en réaction de Sandmeyer (Schéma 21).⁹² Les réactions de trifluorométhylation représentent un sujet de grande importance en ce moment, si bien que de nombreux protocoles sont actuellement développés,⁹³ dont au départ d'halogénures d'aryles.⁹⁴ Les réactions de type Sandmeyer peuvent également être employées pour la synthèse de liaisons C–N. Par exemple, Taillefer a récemment décrit un système catalytique au cuivre pour la N-arylation de pyrazoles par des sels d'arènediazoniums générés *in situ*.⁹⁵

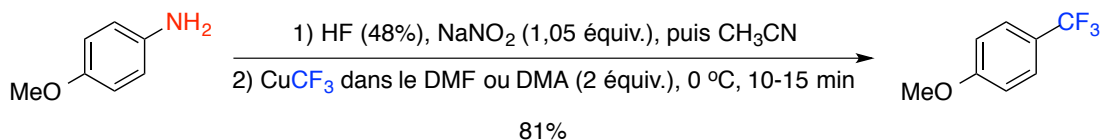


Schéma 21. Trifluorométhylation de la *p*-anisidine par réaction de Sandmeyer

La synthèse de bromoarènes et de chloroarènes est aisée par S_EAr (halogénéation aromatique, voir chapitre 0.1.3), de même que par réaction de Sandmeyer. La synthèse d'iodobenzène est également possible par cette réaction, même en absence d'un sel de cuivre.⁹⁶ Par contre, la synthèse du fluorobenzène est impossible par réaction de Sandmeyer. Balz et Schiemann ont développé des conditions permettant de générer le fluorobenzène par pyrolyse du tétrafluoroborate de benzènediazonium.⁹⁷ Sellers et Suschitzky ont ensuite amélioré le protocole de décomposition thermique en employant des contre-anions à base d'antimoine (Schéma 22) et d'arsenic.⁹⁸ De façon générale, la découverte de nouvelles méthodes permettant la synthèse de fluoroarènes est un axe de recherche très actif.⁹⁹

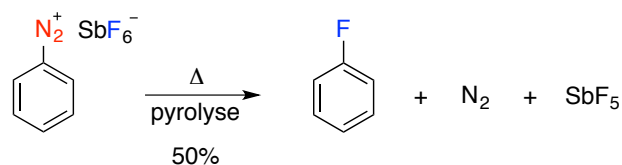


Schéma 22. Réaction de Balz-Schiemann : pyrolyse de l'hexafluoroantimonate de benzènediazonium développée par Sellers et Suschitzky

Deux mécanismes sont proposés dans la littérature pour les réactions de S_NAr impliquant des sels d'aryldiazoniums, soit un mécanisme radicalaire et un mécanisme cationique. Le choix entre les clivages homolytique et hétérolytique dépend des conditions expérimentales utilisées. Un mécanisme impliquant des radicaux aromatiques a été proposé par Waters et Kochi pour les réactions de Sandmeyer et de Meerwein,¹⁰⁰ puis confirmé par Galli.¹⁰¹ Par exemple, pour la réaction de Sandmeyer, la première étape fait intervenir un SET du sel de Cu^I vers le sel d'aryldiazonium, donnant ainsi un sel de Cu^{II} et un radical aryldiazonium, qui clive spontanément pour donner un radical aryle par départ de diazote (Schéma 23). Une étape d'échange de ligand halogène entre le sel de Cu^{II} et le radical ainsi produit donne un halogénure d'aryle et régénère le sel de Cu^I . Le mécanisme peut être catalytique en sel de cuivre s'il possède le même halogène que le sel d'aryldiazonium. Les radicaux aryles peuvent également être générés de façon aisée par réduction mono-électronique de sels d'aryldiazoniums.¹⁰²

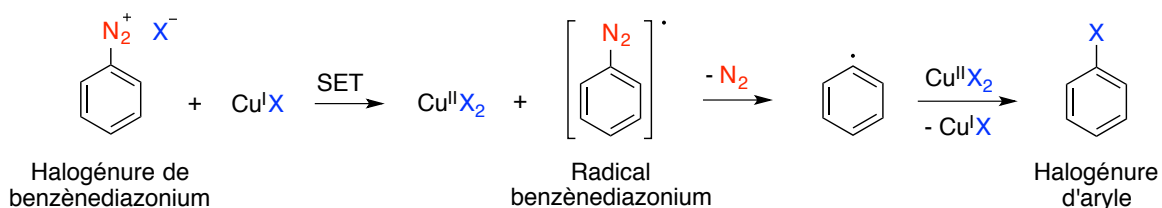


Schéma 23. Mécanisme radicalaire de la réaction de Sandmeyer

La réaction de Balz-Schiemann, quant à elle, passe fort probablement via un mécanisme de type S_N1 impliquant un cation aromatique produit par la décomposition thermique d'un tétrafluoroborate d'aryldiazonium. Ce cation est ensuite attaqué par l'anion tétrafluoroborate (plutôt que par un anion fluorure) de façon à générer un fluorure d'aryle et le trifluorure de bore (Schéma 24).¹⁰³

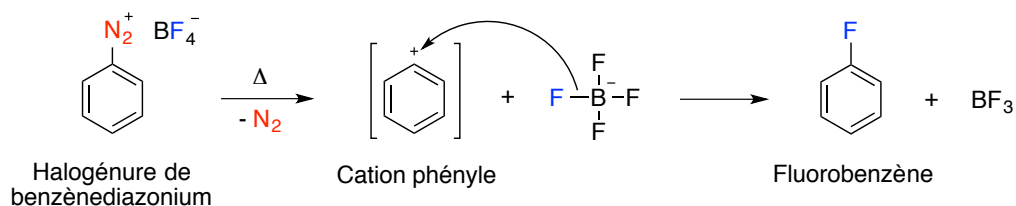


Schéma 24. Mécanisme cationique de la réaction de Balz-Schiemann

Les réactions de S_NAr de sels d'aryldiazoniums peuvent également être catalysées par le palladium en ce qui concerne la formation de liaisons C-C.¹⁰⁴ La réaction entre un aryldiazonium et du Pd^0 donne un complexe cationique de Pd^{II} (Schéma 25). Matsuda a d'ailleurs été le premier à isoler un de ces complexes en faisant réagir un hexafluorophosphate d'aryldiazonium avec du $Pd(PPh_3)_4$.¹⁰⁵ Par départ d'une molécule d'azote de ce complexe, un intermédiaire comportant une liaison C- Pd^{II} est généré et peut participer à diverses réactions en tant que partenaire électrophile.



Schéma 25. Réaction entre un sel d'aryldiazonium et du Pd^0

Matsuda a décrit la première réaction de type S_NAr de sels d'aryldiazoniums avec des alcènes à l'aide d'une catalyse au palladium, de façon à générer des dérivés styrènes.¹⁰⁶ Les tétrafluoroborates d'aryldiazoniums employés étaient isolés avant de les faire réagir avec du Pd^0 . Une première version employant des sels d'aryldiazoniums synthétisés *in situ* à partir d'anilines, de *t*-BuNO₂ et d'acide méthylsulfonique en quantité catalytique a été décrite par Felpin en 2011.¹⁰⁷ Matsuda a également décrit un protocole pour réaliser la réaction de Stille (voir chapitre 3) avec des sels d'aryldiazoniums,¹⁰⁸ mais peu d'avancées ont été réalisées depuis. La première version de la réaction de Suzuki-Miyaura employant des sels d'aryldiazoniums préformés n'est apparue qu'en 1996,¹⁰⁹ alors qu'une version où le réactif est généré *in situ* a été décrite quelques années plus tard.¹¹⁰ La première réaction de Sonogashira employant cette méthodologie est apparue encore plus tard, soit en 2010, et

nécessitait l'emploi de tétrafluoroborates d'aryldiazoniums.¹¹¹ Beller a amélioré cette réaction en 2011 en générant *in situ* des sels d'acétoxy-aryldiazoniums (Schéma 26).¹¹²

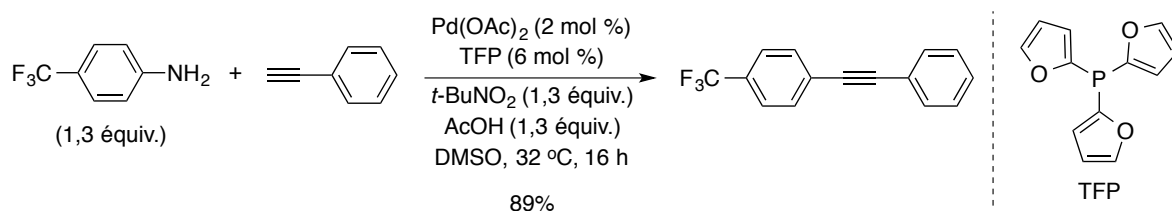


Schéma 26. Réaction de Sonogashira entre le phénylacétylène et un sel d'aryldiazonium généré *in situ*

Des réactions d' α -arylation de dérivés cétones sont possibles en utilisant des sels d'aryldiazoniums. L'arylation de type-Meerwein a connu un regain de vie considérable depuis l'élaboration de conditions photocatalytiques pour réaliser cette transformation.¹¹³ Une méthode photocatalysée (catalyseur de ruthénium) employant des acétates d'énols et des tétrafluoroborates d'aryldiazoniums a été décrite récemment.¹¹⁴ D'un autre côté, quelques exemples d' α -arylation de dérivés cétones faisant appel aux mêmes aryldiazoniums, mais n'employant pas de métaux de transition, avaient été préalablement décrits.¹¹⁵ Le protocole de Molinaro permet de synthétiser des cétones benzyliques en utilisant l'acétate de potassium comme additif (Schéma 27).^{115c} L'utilisation d'un large excès (20 équiv.) d'éther d'énol est cependant nécessaire.

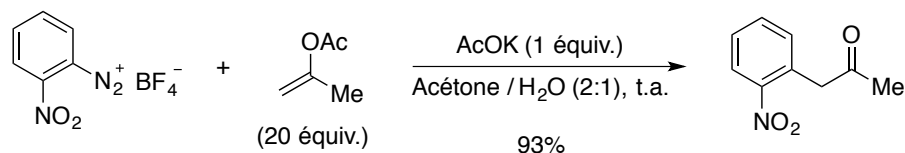


Schéma 27. Arylation de type Meerwein procédant en absence de catalyseur

Très récemment, Xiao a décrit une méthode permettant de réaliser l'alcoxycarbonylation de tétrafluoroborates d'aryldiazoniums en employant des conditions photocatalytiques (lampe de type LED) en absence de métaux de transition.¹¹⁶ L'emploi de fluorescéine dans le méthanol, sous pression de CO, permet de réaliser la transformation souhaitée à température ambiante.

0.2.2.2 S_NAr par départ d'un atome d'hydrogène

Contrairement aux nucléofuges typiquement employés en S_NAr (halogènes et groupement diazo), l'atome d'hydrogène ne peut être considéré comme un bon groupement partant. Cependant, des réactions de S_NAr impliquant le départ d'un hydrure (nommées S_NArH) ont été amplement décrites depuis plus d'un siècle. Chichibabin a été le premier à décrire des protocoles pour l'amination et l'hydroxylation en position *ortho* de la pyridine sans faire intervenir des métaux de transition.¹¹⁷ Dans le cas de la réaction d'amination, l'amidure de sodium permet de générer la 2-aminopyridine, alors que pour la réaction d'hydroxylation, le nucléophile employé était l'hydroxyde de potassium à très haute température, de façon à donner la 2-hydroxypyridine (Schéma 28). Les dérivés d'aminopyridines sont particulièrement importants pour l'industrie chimique.

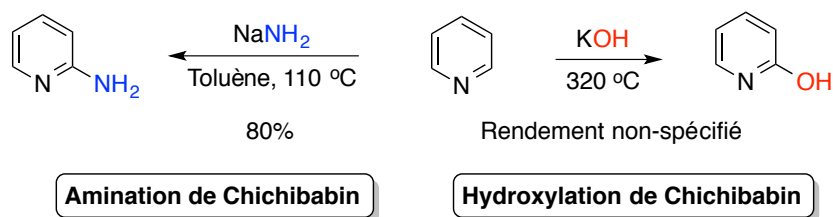


Schéma 28. Réactions d'amination et d'hydroxylation de Chichibabin

En prenant par exemple la réaction d'amination de Chichibabin, la première étape est l'addition de l'amidure en position *ortho* de la pyridine (activée sous la forme d'un complexe avec le cation sodium), de façon à générer un intermédiaire de Jackson-Meisenheimer (Schéma 29). L'hydrure subséquemment libéré par une étape d'élimination vient arracher un proton acide, donnant ainsi une molécule de H₂ et participant à la régénération de l'aromaticité lors du traitement aqueux de la réaction.¹¹⁸ Une façon alternative de réaliser la fonctionnalisation en *ortho* de pyridines est d'activer l'atome d'azote de l'hétérocycle en l'oxydant sous forme de pyridine-N-oxyde. Il est alors possible de réaliser, dans des conditions douces, des réactions de pyridinylation permettant la création de liaisons C–C, C–N et C–O.¹¹⁹

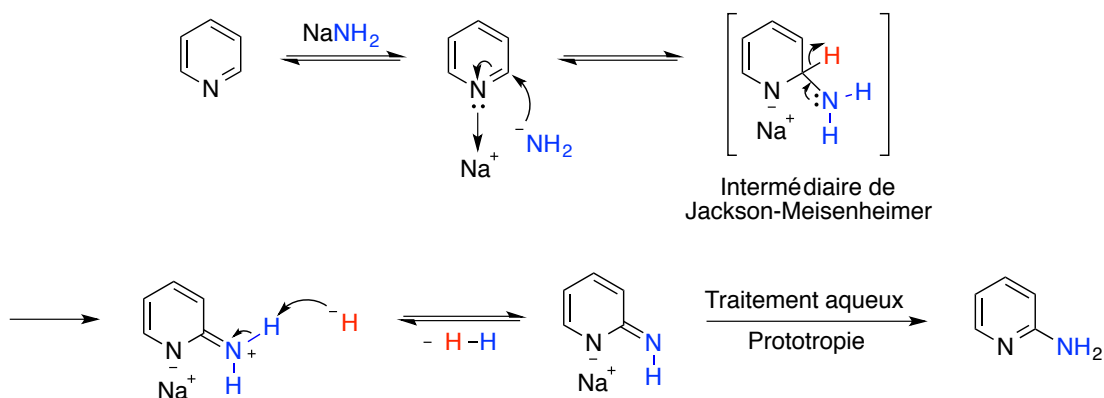


Schéma 29. Mécanisme de la réaction d'amination de Chichibabin

La substitution d'un atome d'hydrogène est également possible sur des arènes substitués par des groupements fortement électro-attracteurs, tel le nitro.¹²⁰ Comme pour la réaction de Chichibabin, la première étape implique l'attaque d'un nucléophile sur un carbone substitué par un hydrogène, généralement en position *ortho* d'un groupement nitro, pour former un intermédiaire de Jackson-Meisenheimer. En fonction des conditions réactionnelles, plusieurs voies sont ensuite possibles (Schéma 30). Lorsque le nucléophile est porteur d'un atome pouvant agir comme groupement partant (par exemple un chlorure), permettant ainsi de rétablir l'aromaticité, le processus est appelé substitution nucléophile vicariante (VNS en anglais).^{120c} De façon alternative, l'ajout d'un oxydant au milieu réactionnel (par exemple le permanganate de potassium) permet de régénérer l'aromaticité sans qu'il soit nécessaire d'utiliser un nucléophile porteur d'un GP. Ce processus est appelé substitution nucléophile oxydante d'un atome d'hydrogène (ONSH en anglais).^{120d}

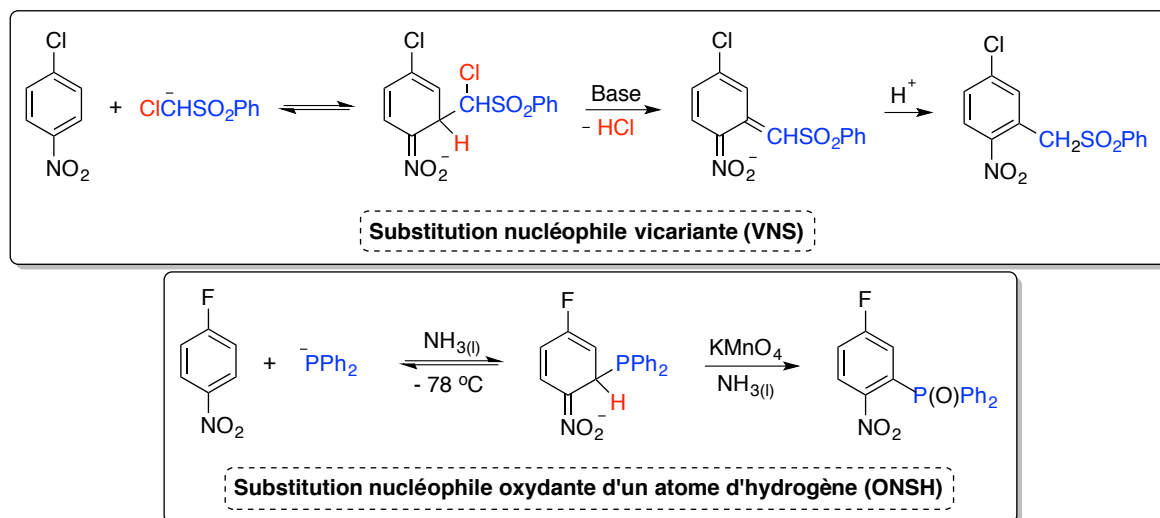


Schéma 30. Substitutions nucléophiles vicariante (VNS) et oxydante d'un atome d'hydrogène (ONSH)

Il est à noter que ces deux voies mécanistiques, qui représentent les deux classes de $\text{S}_{\text{N}}\text{ArH}$ les plus importantes, peuvent se produire sur des halogénures d'aryles ($\text{X} = \text{Cl}, \text{F}$) substitués par des groupements nitro aux positions *ortho* et *para*. Ceux-ci sont normalement des substrats de choix pour la $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ de type addition-élimination. Dans les conditions réactionnelles décrites ici, les auteurs affirment que la $\text{S}_{\text{N}}\text{ArH}$ est un processus plus rapide que la $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ classique en position *ipso* de l'atome d'halogène, ce qui explique les hautes sélectivités obtenues. D'autres voies d'importance moindre ont été décrites dans la littérature, telle que la substitution *cine* d'un groupement nitro, impliquant le départ de ce GP sous forme d'acide nitreux, lorsqu'un acide fort est en mesure de protoner l'intermédiaire de Jackson-Meisenheimer.^{120e}

Les méthodes décrites dans cette section permettent de cliver une liaison C–H d'un groupement aromatique sans employer de métal de transition. Cependant, l'aromatique doit être activé sous la forme d'un noyau pyridine ou par un groupement nitro pour que ces transformations puissent avoir lieu. À l'opposé, il est possible d'activer de façon sélective des liaisons C–H de groupements aromatiques non activés avec des métaux de transition (fonctionnalisation C–H).¹²¹ En plus des processus d'arylation directe, pour lesquels l'arylation de la liaison C–H est réalisée avec des halogénures d'aryles,¹²² il est possible

d'employer ces mêmes groupements aromatiques en tant qu'électrophiles vis-à-vis d'attaques nucléophiles, de façon à mimer des réactions de S_NAr sur des halogénures d'aryles (voir section 0.2.1.4). Plusieurs métaux peuvent être employés pour ces transformations, entre autres le palladium et le ruthénium.¹²³ Cet axe de recherche est particulièrement actif et en constante évolution, de sorte qu'un premier protocole de silylation directe d'hétérocycles aromatiques ne nécessitant pas de métaux de transition a été décrit tout récemment en 2015 (Schéma 31).¹²⁴ Un aspect important de la réaction, comme dans toute synthèse organique, est la possibilité d'augmenter considérablement l'échelle de la réaction jusqu'à plus de 100 g du substrat hétéroarylsilane.

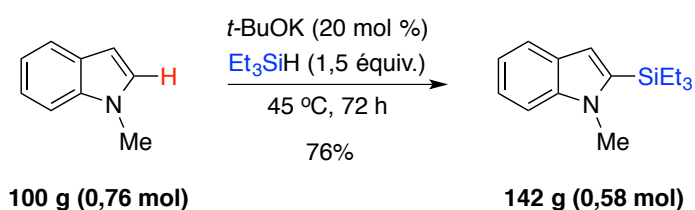


Schéma 31. Silylation directe, régiosélective et sur grande échelle du *N*-méthylindole par fonctionnalisation C–H

0.2.2.3 S_NAr de type ANRORC

Un mécanisme de S_NAr surtout employé pour des hétérocycles azotés est celui représenté par l'acronyme ANRORC (en anglais : Addition of the Nucleophile, Ring Opening, and Ring Closure).¹²⁵ Un exemple historique de ce mécanisme est la réaction de Zincke,¹²⁶ qui permet de générer des sels de *N*-alkyl et *N*-arylpipridiniums à partir de dérivés de la pyridine, d'halogénures d'aryle substitués par un ou plusieurs GEAs et d'amines aliphatiques ou aromatiques. Dans les conditions originales de Zincke (Schéma 32), la première étape consiste en une réaction de S_NAr de type addition-élimination entre la pyridine et le 1-chloro-2,4-dinitrobenzène pour générer et isoler le sel de pyridinium correspondant (sel de Zincke). Dans une seconde étape, la réaction entre ce sel et l'aniline conduit à une cascade de réactions permettant de générer le chlorure de 1-phénylpyridinium, dont la synthèse serait difficile par une voie alternative de *N*-phénylation de la pyridine. Le produit secondaire de la réaction est la 2,4-dinitroaniline.

Il a été prouvé que la deuxième étape de la réaction de Zincke ne passe pas par des intermédiaires de type Jackson-Meisenheimer ni de type aryne, mais fait plutôt intervenir des réactions d'ouverture et de fermeture de l'hétérocycle pyridine.^{125b}

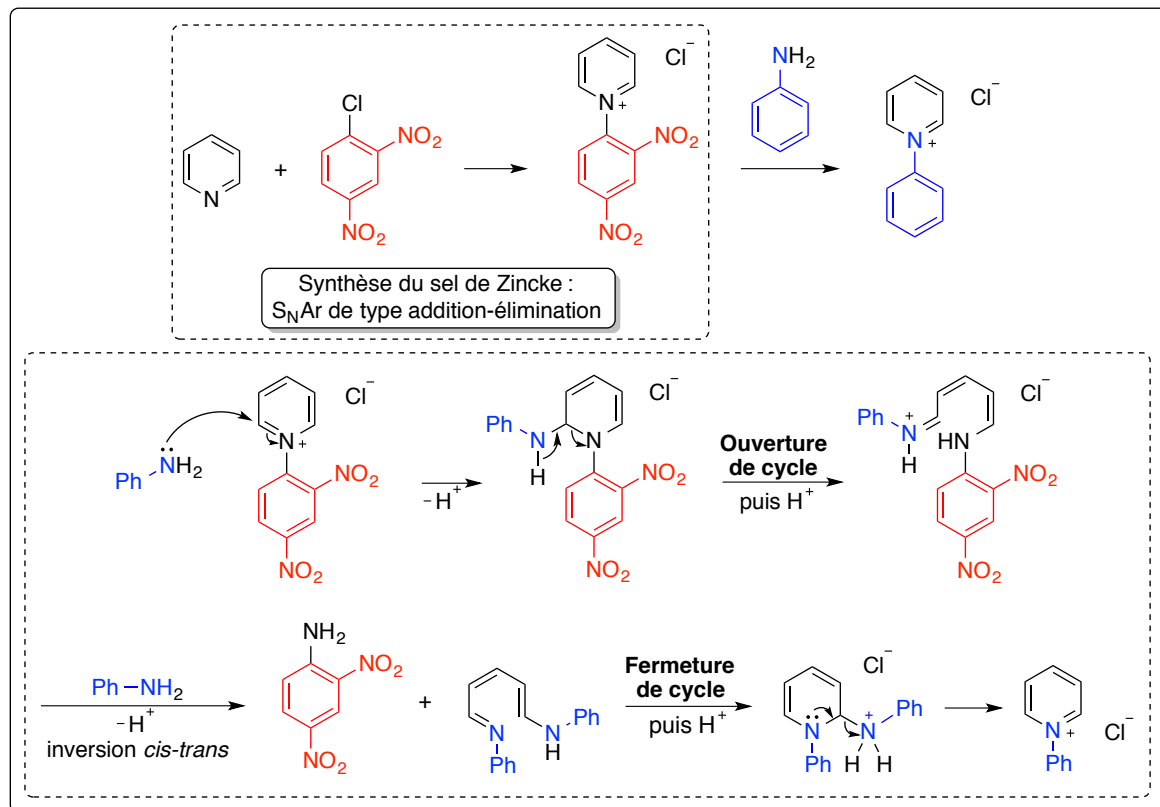


Schéma 32. Réaction de Zincke : mécanisme de la S_NAr de type ANRORC

0.2.2.4 S_NAr sur des sels de diaryliodoniums

L'utilisation de sels de diaryliodoniums en substitution nucléophile aromatique permet généralement de réaliser des transformations similaires à celles d'halogénures d'aryles, mais dans des conditions réactionnelles plus douces (température, temps de réaction, etc.). Des protocoles employant des sels de diaryliodoniums ont été récemment développés pour l'arylation d'hétéroatomes, entre autres en absence de métaux de transition pour l'arylation de phénols, d'acides carboxyliques et d'oximes,¹²⁷ et sous catalyse au cuivre pour l'arylation de dialkylphosphonates et d'amines.¹²⁸ Une utilisation majeure des sels de diaryliodoniums pour la création de liaisons C–C réside dans l' α -arylation de cétones et

leurs dérivés. Parmi les méthodes n'employant pas de métaux de transition, il est possible de réaliser la phénylation d'éthers d'énols silylés en employant des fluorures de diaryliodoniums et l' α -arylation de cétones substituées en position α par des GEAs (Schéma 33).¹²⁹ Les protocoles nécessitant des métaux de transition permettent généralement des processus énantiosélectifs. Des méthodes d' α -arylation énantiosélective d'aldéhydes et de cétones ont été respectivement décrites par l'utilisation de sels de cuivre (couplés avec des catalyseurs organiques) et de scandium,¹³⁰ de même que par des procédés d'arylation d'éthers d'énols silylés par catalyse au cuivre.¹³¹

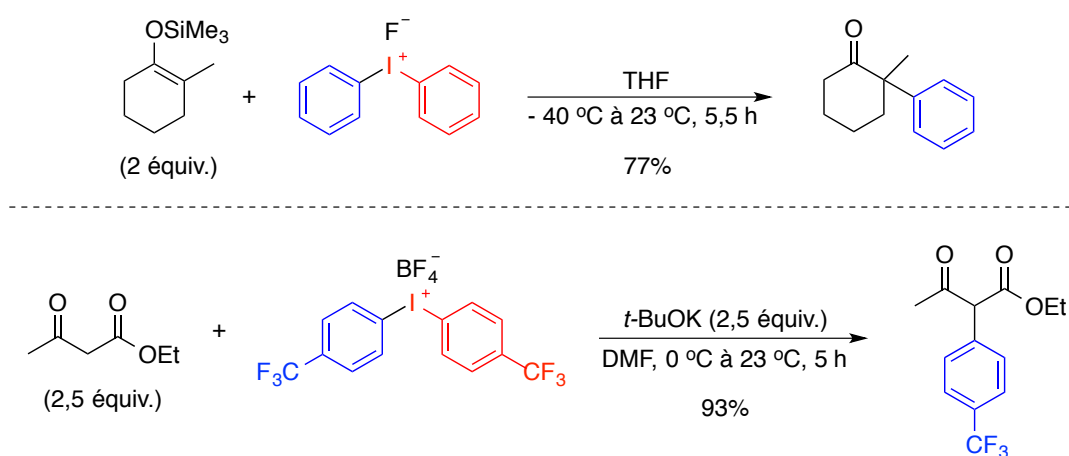


Schéma 33. Réactions d' α -arylation de dérivés de cétones avec des sels de diaryliodoniums en absence de métaux de transition

0.3 Objectifs généraux

L'objectif principal de ce travail était de découvrir de nouveaux modes de réactivité d'halogénures d'aryles vis-à-vis de divers nucléophiles, que ce soit en présence ou en absence de métaux de transition. Il s'agissait donc de placer les halogénures d'aryles au centre de l'étude. Dans un premier temps, nous avons comme objectif d'étudier les limites expérimentales entre la S_NAr de type addition-élimination et la catalyse par des métaux de transition pour l'arylation de nucléophiles hétéroaromatiques oxygénés, azotés ou sulfurés (surtout dans le cas des phénols et d'azoles) dans des conditions expérimentales simples, ce

qui nous a mené à des découvertes surprenantes en ce qui concerne les halogénures d'aryles substitués par des groupements électro-donneurs (Schéma 34, chapitre 1).

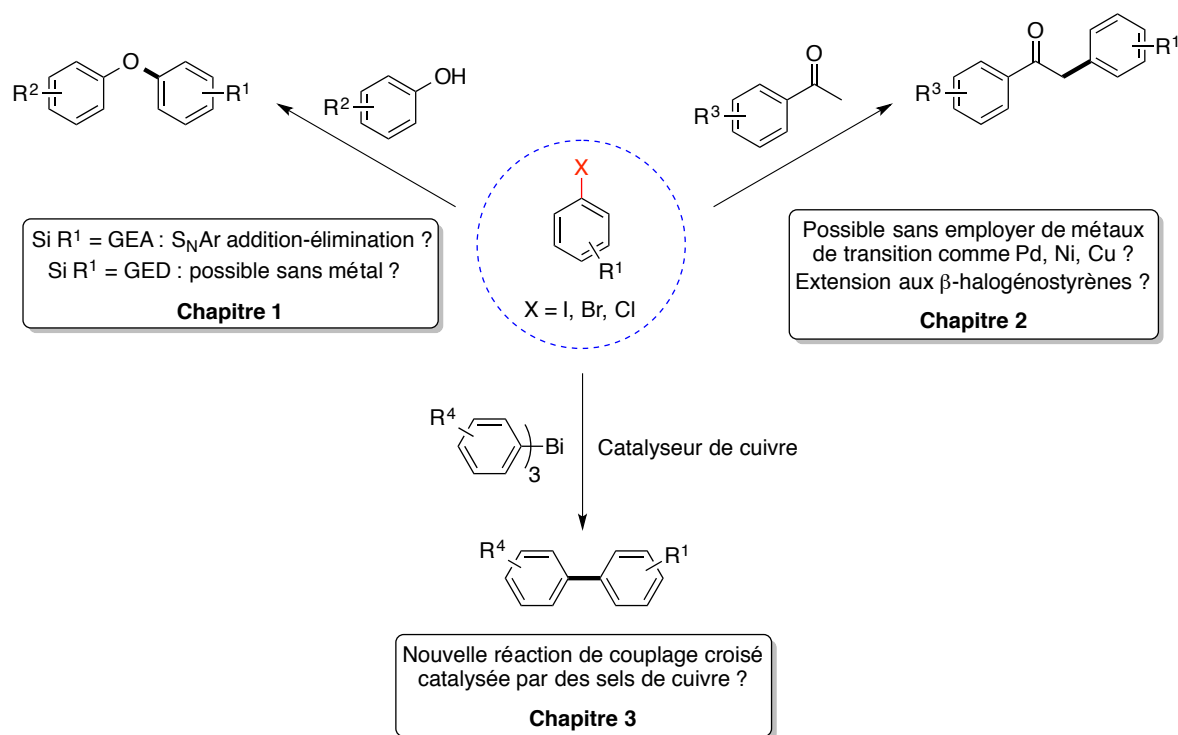


Schéma 34. Objectifs généraux de la thèse centrés sur des réactions de S_NAr d'halogénures d'aryles

Nous nous sommes ensuite concentrés sur des réactions d'arylation de nucléophiles carbonés en étudiant de nouvelles réactions d' α -arylation de cétones aromatiques en présence de *t*-BuOK, une base qui a été récemment décrite comme donneur d'électrons dans des processus radicalaires. Nous avons par la suite étendu cette étude à la substitution nucléophile vinylique (S_NV) de β -halogénostyrènes (Schéma 34, chapitre 2). Finalement, nous avons comme objectif de mettre au point une réaction de couplage croisé entre des triarylbismuths(III) et des halogénures d'aryles sous catalyse au cuivre (Schéma 34, chapitre 3). Les réactions de S_NV et de couplages croisés seront détaillées dans les parties bibliographiques des chapitres correspondants.

Chapitre 1 : S_NAr de type addition-élimination ou catalyse métallique ?

Ce premier chapitre traite des réactions d'arylation de nucléophiles hétéroatomiques avec des iodures d'aryles, surtout dans le cas de l'utilisation de phénols, et comporte quatre sections. La première est une brève présentation des méthodes les plus intéressantes de la littérature en ce qui concerne l'arylation de divers nucléophiles avec des halogénures d'aryles et est divisée selon la nature activante ou désactivante des groupements portés par ces électrophiles. Les résultats que nous avons obtenus pour des réactions d'arylation de phénols et d'azoles sont ensuite divisés en deux sections distinctes, néanmoins reliées par le thème commun de l'absence de métaux de transition, qui seront enfin résumées dans une brève conclusion.

1.1 Introduction bibliographique

Dans cette introduction bibliographique, nous nous intéresserons à des méthodes permettant de créer des liaisons C–N, C–O et C–C par réactions de S_NAr sur des halogénures d'aryles, qu'elles procèdent en absence ou en présence de métaux de transition. Il est à noter que les précédents de formation de liaisons C–C présentées dans ce chapitre ne feront pas intervenir la fonctionnalisation C–H (sauf dans un cas avec des iodures d'aryles) et la substitution aromatique homolytique (SAH). Les halogénures d'aryles substitués par des groupements électro-attracteurs aux positions *ortho* et *para* seront considérés comme activés. La première partie se concentrera sur les S_NAr de fluorures, chlorures et bromures d'aryles. Quant à eux, les iodures d'aryles feront l'objet de la seconde partie. Pour celle-ci, un accent particulier sera mis sur des réactions de formation de diaryléthers et de *N*-aryl azoles par comparaison entre des protocoles catalysés et d'autres non-catalysés, de façon à relever des incohérences apparentes dans la littérature.

1.1.1 Création de liaisons C-hétéroatome et C-C : fluorures, chlorures et bromures d'aryles

Une sélection de méthodes permettant la formation de liaisons C-N, C-O et C-C à partir d'halogénoarènes (X = F, Cl et Br) sera présentée dans cette section, qui sera divisée en fonction du caractère désactivant ou activant des substituants des groupements aromatiques. Comme les réactions de S_NAr de type addition-élimination sur des fluorures, chlorures et bromures d'aryles activés sont particulièrement bien connues et documentées, seulement quelques exemples importants seront abordés.

1.1.1.1 Fluorures, chlorures et bromures d'aryles non-activés

i) Sans métaux de transition

Formation de liaisons C-N : En 2001, Beller a décrit l'amination de chlorures d'aryles avec des amines aliphatiques et aromatiques, primaires et secondaires, par l'utilisation simple de *t*-BuOK et du toluène en tube scellé (Schéma 35).^{132a} Les anilines correspondantes sont obtenues avec de très bons rendements par un mécanisme passant par des intermédiaires *o*-arynes, comme dans le cas des réactions de formation de liaisons C-O présentées précédemment.^{43c-e} Deux ans plus tard, un groupe chinois a décrit un protocole similaire employant le DMSO comme solvant sous irradiation micro-ondes.^{132b} Curieusement, l'emploi de toluène ne leur permet pas du tout de réaliser les réactions de N-arylation attendues. Des conditions similaires permettant de réaliser des réactions de N-arylation via des intermédiaires *o*-arynes ont été développées par d'autres groupes.^{132c-e}

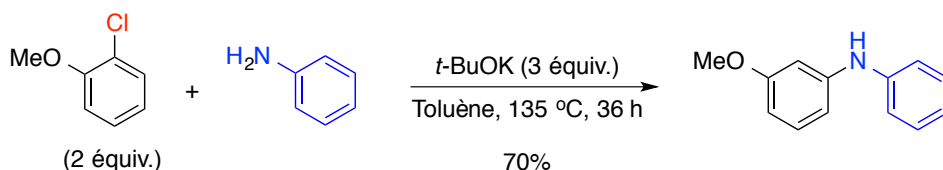


Schéma 35. Synthèse d'anilines via des intermédiaires *o*-arynes décrite par Beller

Des conditions réactionnelles superbasiques permettant de réaliser des réactions de N-arylation à partir d'amines tertiaires via des intermédiaires *o*-arynes ont été développées récemment.¹³³ Les mécanismes de ces réactions impliquent une élimination de type Hoffmann pour expliquer la déalkylation des intermédiaires zwitterioniques provenant de l'attaque nucléophile des amines tertiaires sur les intermédiaires *o*-arynes (Schéma 36).

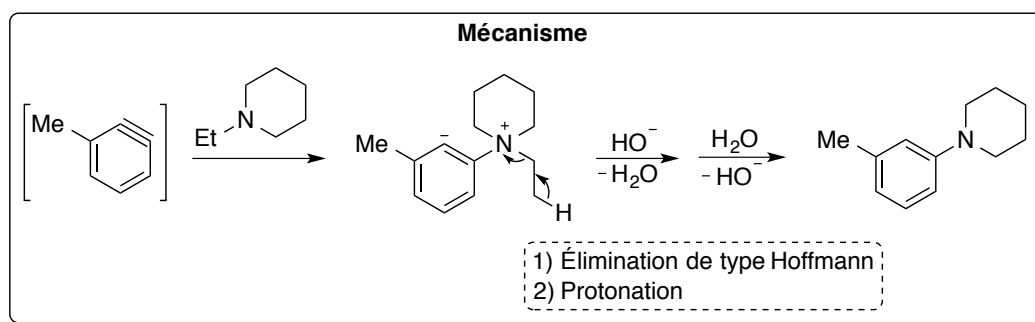
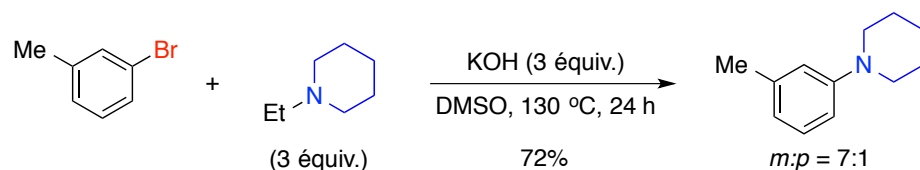


Schéma 36. Synthèse d'anilines tertiaires au départ d'amines tertiaires aliphatiques

En 2012, Fairlie a réalisé des réactions de N-arylation d'azoles avec des fluorures d'aryles non-activés en employant soit le K_3PO_4 dans le DMF en conditions thermiques ou le Cs_2CO_3 dans le DMA à des températures très élevées (150 à 210 °C) sous irradiation micro-ondes (Schéma 37).¹³⁴ Aucune explication du mécanisme possible pour cette réaction n'a été donnée. Il semble improbable que cette transformation passe par un mécanisme de type addition-élimination, car bien que les fluorures d'aryles substitués par des atomes de brome et de chlore puissent être considérés comme légèrement activés, les trois fluorotoluènes (*ortho*, *meta* et *para*) fournissent également les produits correspondants avec d'excellents rendements, ce qui est théoriquement impossible via un mécanisme de type addition-élimination.

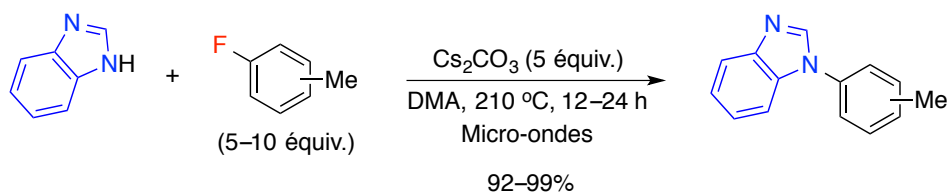


Schéma 37. N-arylation de benzimidazoles avec les fluorotoluènes sous irradiation micro-ondes

En 2015, un groupe chinois a même été en mesure de réaliser diverses réactions de N-arylation d'anilines avec des fluoro- et polyfluoroarènes à basse température par l'emploi de *t*-BuOK et d'un solvant approprié (DMSO ou toluène).¹³⁵ De façon impressionnante, la synthèse d'une diarylamine est même possible à température ambiante (Schéma 38).

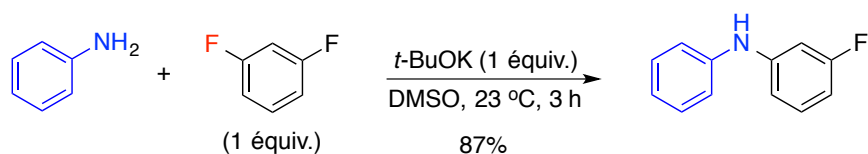


Schéma 38. N-arylation d'anilines avec des fluoroarènes à température ambiante

Formation de liaisons C–O : En 2012, un protocole de O-arylation d'alcools aliphatiques avec des fluoroanilines a été décrit.¹³⁶ Ces réactions régiosélectives ont été réalisées en présence d'hydroxyde de sodium et d'éthers couronnes. Il est également possible de synthétiser des dérivés de benzoxazoles par cyclisation de 2-halogénoanilides en employant des bases de type carbonate dans le DMSO (Schéma 39).¹³⁷ Les auteurs ont prouvé un mécanisme passant par des *o*-arynes en réalisant la O-arylation intramoléculaire avec un dérivé 3-iodoanilide.

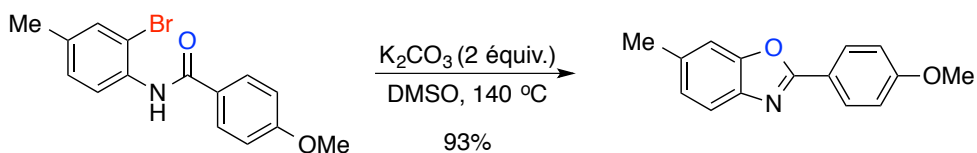


Schéma 39. Synthèse de dérivés benzoxazoles par cyclisation de 2-halogénoanilides

Formation de liaisons C–C : La réaction d'arylation de dérivés d'isobutyronitrile avec des fluorures d'aryles substitués par des groupements fortement donneurs comme le méthoxy est connue.¹³⁸ L'utilisation de KHMDS en tant que base permet les meilleurs rendements en produits de C-arylation correspondants (Schéma 40). Le mécanisme de la réaction n'est pas connu avec certitude, bien que les auteurs proposent la coordination d'un cation potassium de façon concomitante avec la création d'une liaison C–C sur le carbone *ipso* par rapport au fluor, ce qui serait facilité par des GEDs sur le cycle aromatique.

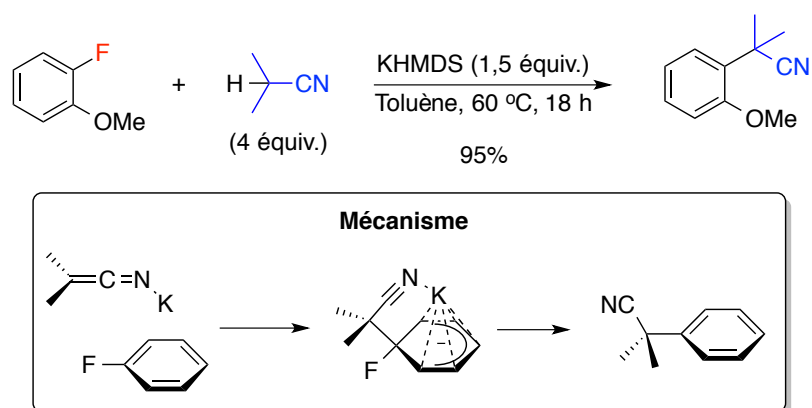


Schéma 40. Réactions régiosélectives de C-arylation de dérivés isobutyronitriles avec des fluorures d'aryles substitués par des GEDs

La synthèse régiosélective de biaryles dissymétriques par réaction entre des dérivés aryllithiens et des halogénures d'aryles a été décrite en 2003.¹³⁹ La présence de groupements méthoxy à la position *ortho* (et dans certains cas en *ortho'*) du dérivé aryllithien est cruciale au bon fonctionnement de cette réaction de S_NAr « assistée par une chélation » (Schéma 41). De façon intéressante, l'ordre de réactivité des halogénures est $F > Cl > Br \gg I$. Les auteurs concluent que la substitution *ipso* est préférée lorsqu'elle est possible, sinon la substitution *cine* provenant d'un intermédiaire *o*-aryne donne le produit majoritaire.

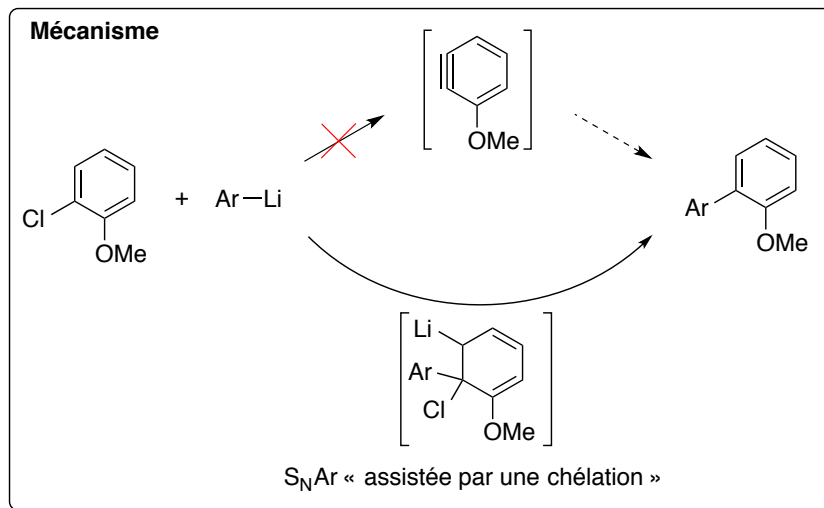
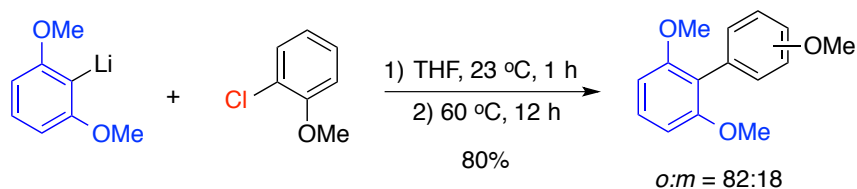


Schéma 41. Synthèse de biaryles dissymétriques par S_NAr « assistée par une chélation »

Plusieurs protocoles ont été développés pour la réaction de Sonogashira en absence de métaux de transition. Leadbeater et Van der Eycken ont indépendamment décrit des méthodes permettant de réaliser l'arylation d'acétylènes dans l'eau sous irradiation micro-ondes.^{140a,b} La base employée par le premier est NaOH, tandis que le second utilise Na_2CO_3 . En 2012, Daugulis a employé LiTMP pour réaliser la même transformation avec des chlorures d'aryles via des intermédiaires *o*-arynes.^{140c} En 2013, Cao a décrit un protocole pour la réaction de Sonogashira d'arylacétylènes utilisant des fluorures d'aryles sans métaux de transition.^{140d} Les conditions réactionnelles impliquent plusieurs réactifs en quantités stœchiométriques, dont du $Na_{(m)}$ (Schéma 42). Un mécanisme radicalaire de type $S_{RN}1$ est proposé, sur les bases de la réaction de Wurtz-Fittig.

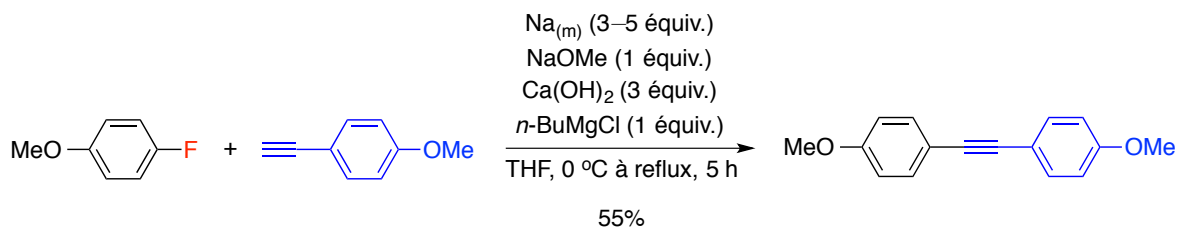


Schéma 42. Réaction de C-arylation d'arylacétylènes à partir de fluorures d'aryles

ii) Avec des métaux de transition

Formation de liaisons C–N : Les réactions de N-arylation d'amines aliphatiques avec des halogénures d'aryles ont été décrites via l'activation du cycle aromatique par des quantités catalytiques de complexes de ruthénium, en premier pour les fluorures d'aryles,^{141a} puis pour les dérivés chlorés,^{141b} moins réactifs pour ce type de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ employant des halogénures d'aryles non-activés. En effet, pour la réaction entre la morpholine et le 4-chlorotoluène, il est nécessaire de chauffer à 180 °C pendant 14 jours pour obtenir un rendement d'au moins 90% (Schéma 43).

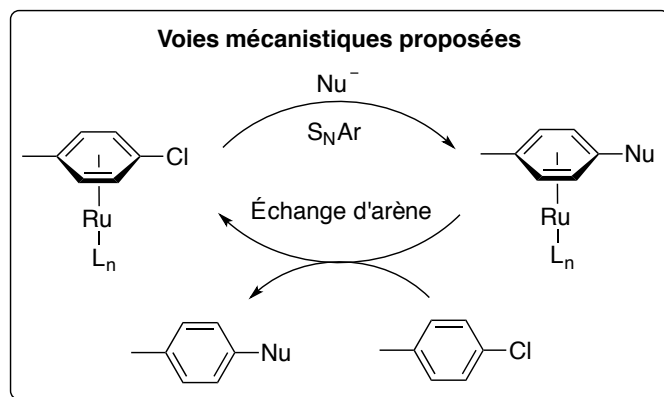
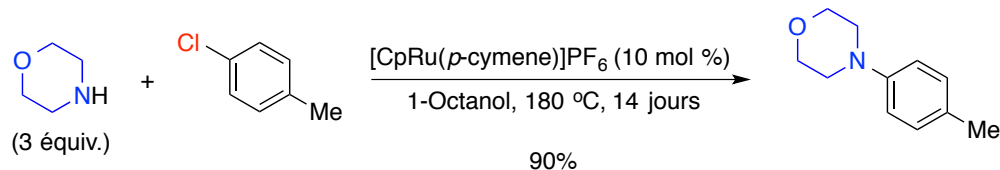


Schéma 43. $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ de type addition-élimination assistée par des quantités catalytiques de complexes de ruthénium

Énormément de protocoles expérimentaux ont été décrits pour les condensations d'Ullmann, la réaction de Buchwald-Hartwig et la réaction de Sonogashira avec des halogénures d'aryles non-activés, si bien que seulement quelques exemples importants de formation de liaisons C–N, C–O et C–C seront mentionnés dans cette section.

La synthèse d'anilines par N-arylation d'une solution aqueuse d'ammoniac a été décrite par catalyse au cuivre ^{142a} et au palladium. ^{142b} Un avantage de la méthode au cuivre par rapport à celle au palladium est l'utilisation d'un ligand β-dicétone simple, l'acétylacétone (acac). En 2014, Organ a décrit une méthode très puissante de N-arylation d'anilines avec des chlorures d'aryles à température ambiante par catalyse au palladium. ¹⁴³

Formation de liaisons C–O : En 2004, un groupe iranien a décrit un protocole pour la formation de phénols et de benzonitriles à partir d'halogénures d'aryles non-activés en présence de montmorillonite K10 (matériau de type argile à base d'aluminium et de magnésium pour une catalyse hétérogène) et de nitrate d'argent sous irradiation micro-ondes. ¹⁴⁴ Les auteurs proposent une interaction halogène-argent, de façon à générer un intermédiaire activé vis-à-vis de l'attaque de l'anion hydroxyde ou de l'anion cyanure. De façon intéressante, les halogénures d'aryles activés par des groupements nitro en *ortho* et *para* donnent des rendements bien inférieurs à ceux non-activés.

Buchwald a décrit des méthodes permettant de réaliser la O-arylation d'anions hydroxydes (Schéma 44) ^{145a} et de phénols ^{145b} par catalyse au palladium.

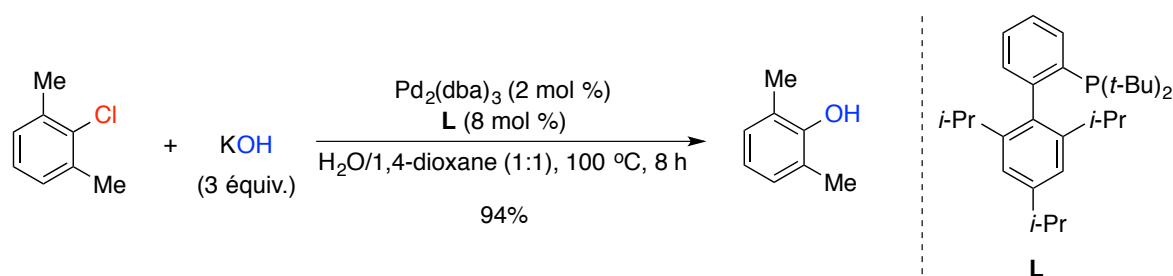


Schéma 44. Synthèse de phénols par O-arylation de chlorures d'aryles catalysée au palladium

Formation de liaisons C–C : Beller a décrit un protocole permettant de synthétiser, par catalyse au cuivre, des benzonitriles par C-arylation d’anions cyanures.¹⁴⁶ L’utilisation de $K_4[Fe(CN)_6]$ en quantité catalytique permet de générer les nitriles aromatiques avec de bons rendements, même dans le cas de bromures d’aryles très encombrés (Schéma 45).

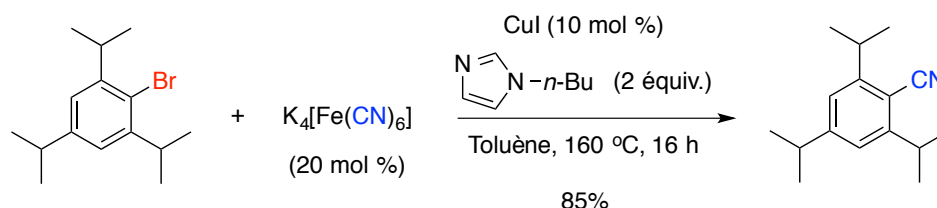


Schéma 45. Synthèse de nitriles aromatiques par C-arylation d’une source d’anion cyanure par catalyse au cuivre

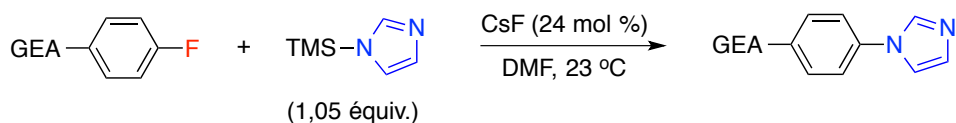
La réaction de C-arylation d’arylacétylènes avec des bromures d’aryles catalysée au cuivre en présence d’une source lumineuse (LED) a également été décrite.¹⁴⁷ Le protocole nécessite l’emploi d’une quantité catalytique de $Ag(OTf)$ (2 mol %), mais il est également possible de réaliser les réactions à température ambiante avec des quantités minimales de produit d’homo-couplage de l’arylacétylène (type Glaser).

1.1.1.2 Fluorures, chlorures et bromures d’aryles activés

i) Sans métaux de transition

Cette section traitera de quelques cas choisis de S_NAr de type addition-élimination de nucléophiles azotés, oxygénés et carbonés.

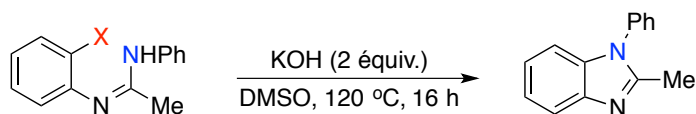
Formation de liaisons C–N : L’utilisation d’un groupement ultra-activant ($CF_3S(O)=NSO_2CF_3$) sur des chloronitroarènes permet de favoriser la S_NAr d’anilines à température ambiante par rapport au groupement trifluorométhylsulfone.¹⁴⁸ Il est aussi possible de réaliser des réactions de N-arylation entre le triméthylsilylimidazole et divers fluorures d’aryles activés par catalyse à l’anion fluorure (Schéma 46).¹⁴⁹



GEA	Rendement (%)
NO ₂	94
CN	33
C(O)Me	0

Schéma 46. N-arylation du triméthylsilylimidazole avec des fluoroarènes activés catalysée par l'anion fluorure

Les réactions de S_NAr d'amines aliphatiques peuvent entre autres être effectuées à très haute pression (plus de 5000 bar) avec des chlorures et bromures d'aryles activés,¹⁵⁰ sous ultrasons avec le 4-fluorobenzaldéhyde¹⁵¹ et sous irradiation micro-ondes avec des chlorures activés.¹⁵² Bolm a décrit en 2014 la synthèse de benzimidazoles par cyclisation de 2-halogénoamidines en conditions superbasiques (KOH/DMSO).¹⁵³ L'ordre de réactivité est F > I > Cl > Br (Schéma 47) et des expériences contrôles permettent de rejeter l'option d'un mécanisme passant par des intermédiaires *o*-arynes. Les auteurs proposent un mécanisme radicalaire de type S_{RN}1 pour les iodures et un mécanisme de type addition-élimination pour les autres halogénures.



X	Conversion (%)	
F	73	Mécanisme addition-élimination
Cl	39	
Br	28	
I	73	Mécanisme S_{RN}1

Schéma 47. Influence du nucléofuge sur la cyclisation de 2-halogénoamidines en conditions superbasiques

Formation de liaisons C–O : Des protocoles pour les réactions de O-arylation d'alcools aliphatiques et benzyliques ont été décrits avec des fluorures d'aryles et des

2-chloropyridines, respectivement.¹⁵⁴ Des synthèses de diaryléthers procédant de façon intramoléculaire¹⁵⁵ et intermoléculaire¹⁵⁶ ont été décrites. Dans le premier cas, il est possible d'effectuer la transformation en utilisant KOH au reflux de l'eau, tandis que le second protocole requiert des conditions anhydres, mais permet la synthèse de dibenzo[*b,f*]oxépines par condensation entre la position acide en α d'un nitrile et un aldéhyde. L'utilisation de micro-ondes permet également la O-arylation de phénols avec des halogénures d'aryles ($X = F, Cl, Br$) activés, et même pour des phénols fortement désactivés par des groupements nitro.¹⁵⁷ La synthèse de dérivés chromones est également possible par la cyclisation de dérivés dibenzoylméthanés substitués par un halogène en position *o* sur un des deux cycles aromatiques (Schéma 48).¹⁵⁸ Concernant le mécanisme, les auteurs affirment que les deux groupements carbonyles sont nécessaires au succès de cette réaction, celui substituant l'halogénure d'aryle agissant en tant que groupement électro-attracteur, sans doute par une S_NAr de type addition-élimination.

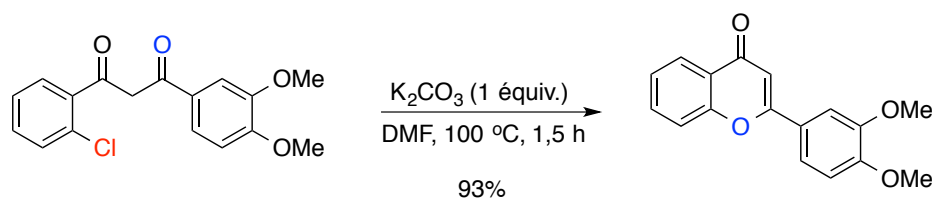


Schéma 48. Synthèse de dérivés chromones par O-arylation intramoléculaire

Formation de liaisons C–C : Plusieurs méthodes existent pour l' α -arylation de composés carbonylés activés par S_NAr de type addition-élimination, par exemple les dialkylmalonates et des dérivés cétones substitués en α par des sulfones.¹⁵⁹ Pour ce deuxième cas, qui procède avec des fluorures d'aryles substitués en *ortho* par des GEAs, les produits de réaction sont des alcynes obtenus par réarrangement intramoléculaire permettant d'éliminer le groupement sulfone. Il s'agit donc formellement de réactions de type Sonogashira. Il est également possible de réaliser l' α -arylation d'acétonaphthones par réaction avec le 2,6-difluorobenzonitrile.¹⁶⁰ En plus de la réaction de C-arylation de l'acétonaphthone, ce substrat montre un comportement ambident, car de la O-arylation est également observée dans le DMSO à température ambiante (Schéma 49).

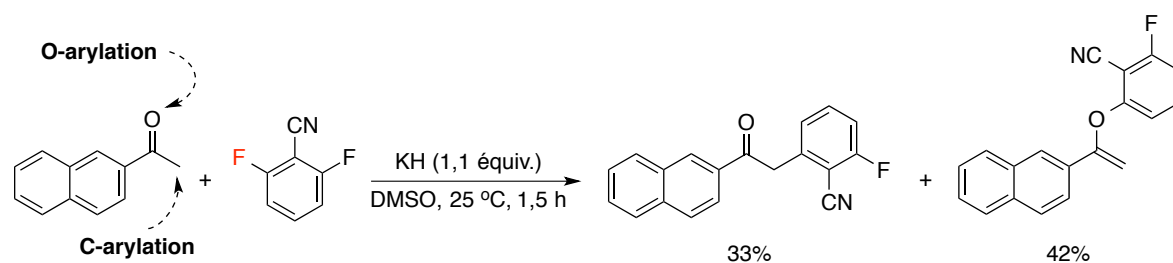
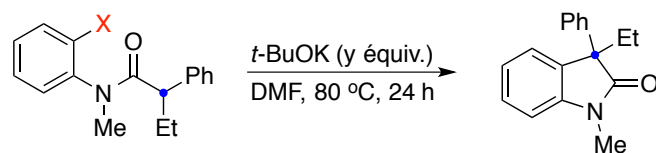


Schéma 49. Comportement ambident de l'énolate de l'acétonaphtone en S_NAr de type addition-élimination

En 2012, Bolm a décrit une méthode permettant de synthétiser des oxindoles par réaction d' α -arylation intramoléculaire de 2-halogéno-*N*-méthylanilides en présence de *t*-BuOK dans le DMF (Schéma 50).¹⁶¹ La très grande majorité des exemples implique des fluorures et des chlorures d'aryles, l'ordre de réactivité étant $F > Cl > Br \sim I$.



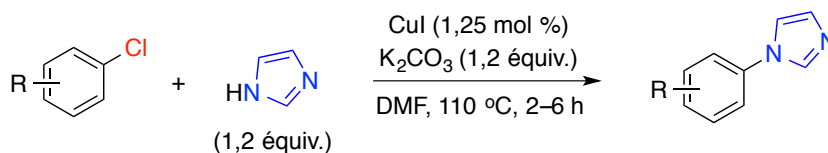
X	y	Rendement (%)
F	1,5	83
Cl	1,5	76
Br	2	55
I	3 (100 °C)	44

Schéma 50. Synthèse d'oxindoles par α -arylation intramoléculaire de 2-halogéno-*N*-méthylanilides

ii) Avec des métaux de transition

Bien que les halogénures d'aryles ($X = F, Cl, Br$) activés soient de particulièrement bons substrats pour des réactions de S_NAr de type addition-élimination, quelques auteurs ont néanmoins décrit des protocoles impliquant des métaux de transition (principalement le cuivre et le palladium) pour leur réaction avec des nucléophiles.

Formation de liaisons C–N : Des réactions de N-arylation d'azoles catalysées au cuivre ont été décrites.¹⁶² Plusieurs entrées des tableaux de ces publications impliquent des fluorures et des chlorures d'aryles substitués par des GEAs comme nitro, cyano et aldéhyde en *ortho* et en *para*, dans des conditions réactionnelles qui pourraient favoriser la S_NAr de type addition-élimination (Schéma 51). Dans ce cas, une température minimale de 110 °C est employée.



R	Rendement (%)
4-NO ₂	95
2-NO ₂	99
4-CN	65
2-CN	87
4-CHO	87
2-CHO	99

Schéma 51. N-arylation d'imidazoles avec des chlorures d'aryles activés par catalyse au cuivre

Formation de liaisons C–O : La synthèse de diaryléthers par O-arylation de phénols avec des halogénures d'aryles substitués par des GEAs en *ortho* et en *para* a été décrite par catalyse au cuivre^{162d,163} et au palladium.¹⁶⁴ Bien que l'objectif principal de ces publications était de développer des méthodes générales de formation de liaisons C–O fonctionnant aussi bien pour des GEAs que des GEDs, on note très fréquemment le manque d'expériences contrôles en absence de catalyseurs métalliques. Il est permis de croire, en fonction de la littérature sur les S_NAr de type addition-élimination, que certaines réactions décrites puissent fonctionner même en absence de ces catalyseurs, surtout dans le cas de chlorures d'aryles activés.

Très récemment, un groupe chinois a décrit la synthèse de diaryléthers symétriques au départ de fluorures d'aryles activés par catalyse à l'iridium.¹⁶⁵ L'ajout d'un réactif de bore

(B₂Pin₂) est nécessaire au succès de la réaction (Schéma 52). Les auteurs ont également démontré, par des expériences isotopiques, que la source de l'atome d'oxygène est l'eau contenue dans le solvant (DMF). Il est important de noter que seuls des fluorures d'aryles substitués par NO₂, CN et C(O)Ph aux positions *ortho* et *para* conduisent aux diaryléthers attendus, en plus de deux cas supplémentaires avec le 1-chloro-2-nitrobenzène et le 1-chloro-4-nitrobenzène. Il est spécifiquement mentionné que des fluoroarènes substitués par des GEDs donnent de très mauvais résultats, sans aucune référence à la S_NAr.

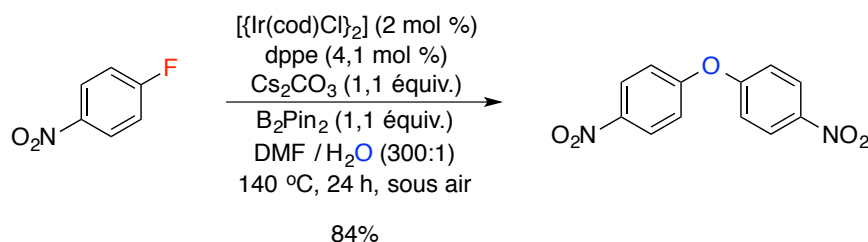


Schéma 52. Synthèse de diaryléthers symétriques par activation C–F catalysée à l'iridium

1.1.2 Création de liaisons C–hétéroatome et C–C : iodures d'aryles

Une sélection de méthodes permettant la formation de liaisons C–N, C–O et C–C à partir d'iodures d'aryles sera présentée dans cette section, qui sera divisée en fonction du caractère désactivant ou activant des substituants des groupements aromatiques.

1.1.2.1 Iodures d'aryles non-activés

i) Sans métaux de transition

Formation de liaisons C–N : En 2012, Bolm a décrit la synthèse de phénoxazines par cyclisation intramoléculaire de diaryléthers comportant sur un cycle, un atome d'iode en position *ortho*, et sur l'autre cycle, un substituant NHAc également en position *ortho* (Schéma 53).¹⁶⁶ La réaction nécessite l'ajout d'une quantité catalytique de DMEDA et de K₂CO₃ comme base, mais ne fonctionne pas du tout lorsque l'iode est remplacé par un brome ou un OTf dans ces mêmes conditions. L'atome d'azote est également très sensible à la substitution, car NHMe, NHTs et NHBn ne fonctionnent aucunement, alors que NHBz

donne un faible rendement. Les auteurs ont été dans l'incapacité de suggérer une voie mécanistique pour cette réaction, puisque les options d'un réarrangement de Smiles (S_NAr de type addition-élimination), d'intermédiaires *o*-arynes et de la présence de radicaux organiques ont tour à tour été écartées sur la base de preuves expérimentales.

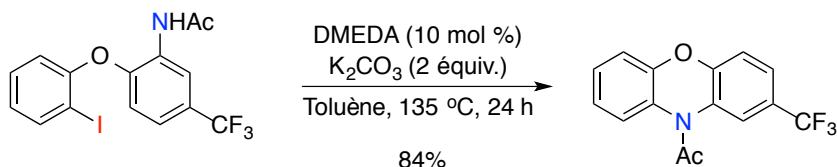


Schéma 53. Synthèse de phénoxazines par N-arylation intramoléculaire

Formation de liaisons C–O : Les exemples pour la création de ce type de liaisons ne nécessitant pas de métaux de transition ont déjà été détaillés précédemment et procèdent par des intermédiaires *o*-arynes.^{43c-e}

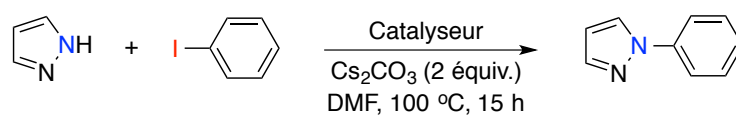
Formation de liaisons C–C : Un protocole de C-arylation d'arylacétylènes avec des iodures d'aryles assisté par DABCO a été décrit.¹⁶⁷ Dans la majorité des exemples présentés, le rapport entre le produit de type Sonogashira et celui du couplage de type Glaser¹⁶⁸ est excellent. Deux voies mécanistiques ont été proposées par les auteurs. Pour la première, une étape d'hydroamination de DABCO sur la triple liaison précède l'attaque de l'énamine sur le carbone *ipso* de l'iodoarène par un mécanisme non-spécifié. Pour la seconde voie mécanistique, que les auteurs considèrent peu plausible, le DABCO attaque d'abord le carbone *ipso* de l'iodoarène, puis l'intermédiaire C-nucléophile attaque à son tour le carbone le plus électro-appauvri de l'arylacétylène de façon à donner le 1,2-diarylacétylène correspondant. Cette dernière étape décrit une voie particulièrement peu plausible.

ii) Avec des métaux de transition

Les réactions de nucléophiles azotés, oxygénés et carbonés avec des iodures d'aryles non-activés représentent une classe de réactions très développée, et ce, surtout depuis une quinzaine d'années en ce qui concerne la catalyse par le cuivre. Comme les iodoarènes sont plus faciles à faire réagir que les autres halogénures d'aryles, un métal possédant un

pouvoir catalytique moindre, comme le cuivre, peut généralement être utilisé au lieu du palladium, plus coûteux et plus toxique. Seulement quelques exemples seront décrits ici.

Formation de liaisons C–N : Le premier protocole de co-catalyse Cu/Fe pour la N-arylation d'azoles avec des iodoarènes a été décrit en 2007.¹⁶⁹ Employés seuls, les sels de cuivre et de fer ne peuvent catalyser la réaction de N-phénylation du pyrazole, mais lorsqu'ils sont employés de façon conjointe, un rendement quantitatif est obtenu (Schéma 54). Cette méthode fonctionne également pour les bromures d'aryles.



Catalyseur	Rendement (%)
CuO (10 mol %)	0
Fe(acac) ₃ (30 mol %)	0
CuO (10 mol %) / Fe(acac) ₃ (30 mol %)	100

Schéma 54. N-phénylation du pyrazole avec l'iodobenzène par co-catalyse cuivre/fer

En 2012, Taillefer a également décrit la synthèse en un seul pot de diarylamines et de triarylamines par N-arylation de l'amidure de lithium, LiNH₂.¹⁷⁰ Contrairement au protocole co-catalysé pour la N-arylation d'azoles décrit ci-haut, celui-ci fonctionne en utilisant le K₃PO₄, qui est une base moins coûteuse que le Cs₂CO₃. Le point fort de cette méthode réside dans la synthèse de diarylamines dissymétriques en utilisant deux halogénures d'aryles différents dans le même pot. Un exemple de triarylamine totalement dissymétrique a même été décrit.

Formation de liaisons C–O : En 2009, deux groupes concurrents ont décrit simultanément la synthèse de phénols par O-arylation d'hydroxydes alcalins catalysée au cuivre en milieu aqueux.¹⁷¹ Le premier système emploie une combinaison CsOH et 2,2,6,6-tétraméthyl-3,5-heptanedione (TMHD), alors que le second utilise une combinaison KOH et 1,10-phénanthroline (phen). Un an plus tard, Taillefer décrivait un protocole pour la

synthèse de diaryléthers symétriques et dissymétriques par arylation double d'une source d'oxygène.¹⁷² La réaction de O-arylation de l'eau mène à des diaryléthers symétriques, tandis que l'arylation de CsOH permet la synthèse de diaryléthers dissymétriques (Schéma 55).

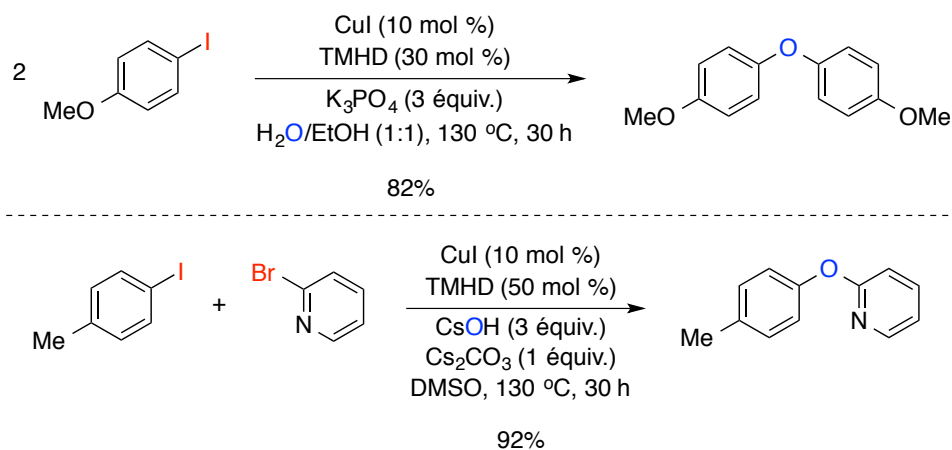


Schéma 55. Synthèse de diaryléthers symétriques et dissymétriques par arylation double d'une source d'oxygène catalysée au cuivre

Formation de liaisons C–C : En 2012, un protocole pour l' α -arylation de cétones aromatiques benzyliques par catalyse au cuivre a été décrit.¹⁷³ Des ligands de type bipyridine et de type β -dicétone peuvent être employés, dépendamment des substrats. Bien que la méthode soit limitée à la C-arylation de cétones activées par un groupement aromatique en position α , il est possible de l'utiliser pour une synthèse courte et efficace du tamoxifène, un des agents anticancéreux les plus utilisés au monde.¹⁷⁴

1.1.2.2 Iodures d'aryles activés

Bien que les réactions de S_NAr de type addition-élimination d'iodures d'aryles activés par des GEAs soient décrites comme étant très difficiles, quelques exemples ont été décrits dans la littérature. Par contre, ceux-ci sont à toutes fins pratiques limités au 1-iodo-4-nitrobenzène et ne représentent généralement pas le point d'intérêt principal des publications. Également, cette section décrira quelques méthodes sélectionnées dans la littérature pour effectuer les mêmes transformations en présence de métaux de transition.

i) Sans métaux de transition

Formation de liaisons C–N : Les protocoles de 1987 et 1991 de N-arylation d'amines aliphatiques à très hautes pressions faisaient aussi mention de l'emploi du 1-iodo-4-nitrobenzène.¹⁵⁰ À 12 kbar de pression, un rendement quantitatif est obtenu par N-arylation de la pyrrolidine avec ce substrat, alors que seulement 14% est obtenu à pression atmosphérique à une température légèrement supérieure.^{150a} Lorsque des amines acycliques sont utilisées, de très faibles rendements sont obtenus, même à 12 kbar, de sorte qu'aucune réaction n'a lieu avec la *t*-butylamine.^{150b} En 2004, un groupe tchèque a étudié la N-arylation de l'imidazole avec le 1-iodo-4-nitrobenzène en conditions thermiques, sous ultrasons et sous irradiation micro-ondes.¹⁷⁵ Les rendements sont faibles dans les deux derniers cas (31% et 43% respectivement), alors qu'aucune réaction n'a lieu en conditions thermiques.

Formation de liaisons C–O : En 1986, un exemple de O-arylation de l'anion phénolate préformé avec le 1-iodo-4-nitrobenzène a été décrit.¹⁷⁶ Un rendement de 72% a été obtenu dans le DMF à température ambiante. Le premier protocole thermique a été décrit en 1998 pour la O-arylation du 4-méthoxyphénol en présence d'une quantité catalytique d'un éther couronne, le 18-couronne-6 (Schéma 56).¹⁷⁷

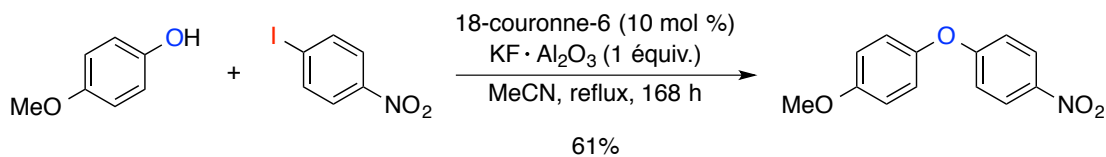


Schéma 56. Premier protocole thermique de O-arylation d'un phénol avec le 1-iodo-4-nitrobenzène

Récemment, plusieurs groupes ont décrit la O-arylation de phénols avec le 1-iodo-4-nitrobenzène en absence de métaux de transition.¹⁷⁸ Dans chaque cas, le Cs₂CO₃ est utilisé comme base en combinaison avec un solvant aprotique polaire, soit le DMF ou le MeCN. Par exemple, il est possible de réaliser l'arylation quasi-quantitative du phénol à 135 °C dans le DMF avec un temps de réaction d'une demi-heure (Schéma 57).^{178c} Il s'agit

d'un des rares cas de contrôle de la nécessité de métaux de transition pour des réactions d'arylation employant des halogénures d'aryles activés dans la littérature. Il est à noter que les auteurs ont également décrit la même réaction avec la 4-iodoacétophénone, mais ils introduit 10 mol % de CuI dans le milieu réactionnel pour un temps de réaction de 10 h.

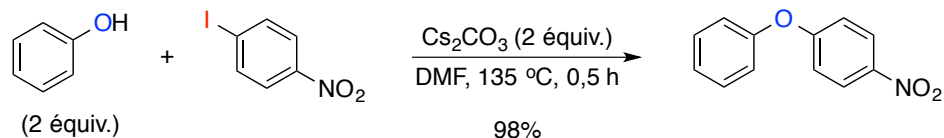


Schéma 57. O-arylation du phénol avec le 1-iodo-4-nitrobenzène par S_NAr de type addition-élimination

Les seuls exemples de O-arylation de phénols avec des iodures d'aryles autres qu'avec le groupement nitro ont été décrits par Taillefer pour le 4-iodobenzonitrile et la 4-iodoacétophénone. Les conditions réactionnelles sont les mêmes que pour la réaction avec le 1-iodo-4-nitrobenzène décrite ci-haut, mais pour un temps de réaction de 24 h.^{178a}

Formation de liaisons C–C : En 2005, la C-arylation de l'éthyl cyanoacétate avec le 1-iodo-4-nitrobenzène a été décrite par l'utilisation d'ultrasons et en conditions thermiques.¹⁷⁹ Un rendement moyen est obtenu après 15 minutes de réaction dans ces dernières conditions réactionnelles (Schéma 58).

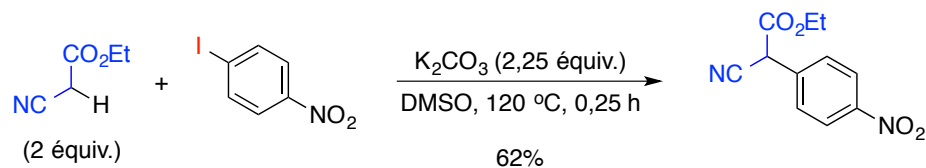
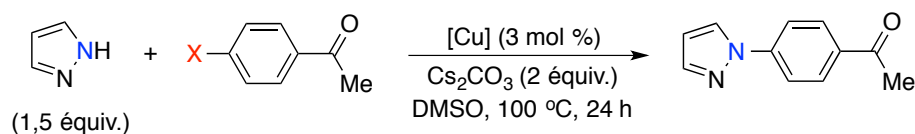


Schéma 58. C-arylation du cyanoacétate d'éthyle avec le 1-iodo-4-nitrobenzène

ii) Avec des métaux de transition

Formation de liaisons C–N : Des réactions de N-arylation d'azoles avec des halogénures d'aryles activés catalysés par des métaux de transition ont été publiées régulièrement dans la littérature.¹⁸⁰ En particulier, une étude décrit la réaction entre des azoles et le 1-iodo-

2-nitrobenzène et le 1-iodo-4-nitrobenzène par catalyse au CuBr à 65 °C, alors que les auteurs décrivent les mêmes réactions avec les dérivés bromés et chlorés correspondants à des températures plus élevées (90 et 110 °C respectivement).^{180a} Comme les réactions utilisent le DMSO, un solvant aprotique polaire communément employé en S_NAr de type addition-élimination, il est permis de se questionner sur la nécessité du catalyseur de cuivre pour tous ces substrats, en particulier les dérivés chlorés. Un autre article décrit la N-arylation du pyrazole avec les 4-halogénoacétophénones (X = I, Br, Cl).^{180b} Les auteurs mentionnent que la réaction avec le dérivé iodé ne fonctionne que très mal en absence de catalyseur, mais les mêmes tests n'ont curieusement pas été réalisés pour les autres halogénoarènes, plus susceptibles de réagir via S_NAr de type addition-élimination (Schéma 59).



Halogène	Rendement
I	93% (< 5% sans [Cu])
Br	73%
Cl	44%

Schéma 59. N-arylation du pyrazole avec les 4-halogénoacétophénones par catalyse au cuivre

Formation de liaisons C–O : En 2008, Bolm a décrit la O-arylation de phénols avec des iodures d'aryles par catalyse au fer.^{67a} Parmi les substrats décrits, on retrouve le 1-iodo-4-nitrobenzène et le 4-iodobenzoate d'éthyle, des substrats propices à la S_NAr de type addition-élimination. Un autre groupe a fait une étude de O-arylation de divers phénols avec le 1-iodo-4-nitrobenzène par catalyse au cuivre,¹⁸¹ des résultats qui ont ensuite été améliorés par l'utilisation de (2-pyridyl)acétone comme ligand du cuivre.^{181b} Dans ce cas, les auteurs ont employé le 4-iodobenzonitrile sous catalyse au cuivre (Schéma 60), en plus de plusieurs bromures et chlorures d'aryles activés.

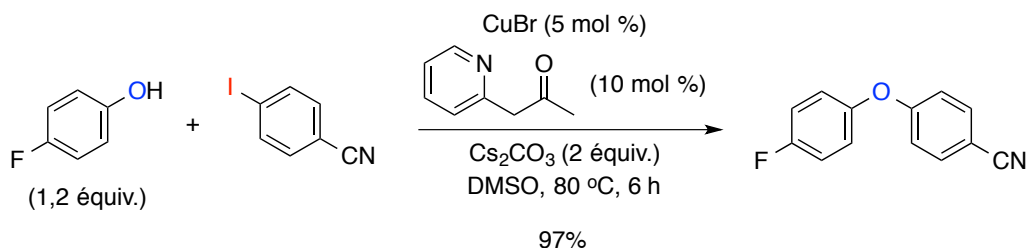


Schéma 60. O-arylation du 4-fluorophénol avec le 4-iodobenzonitrile par catalyse au cuivre

1.2 Étude de réactions d'arylation avec des halogénures d'aryles activés

À la lumière de ces exemples contradictoires d'arylation de nucléophiles avec des iodures d'aryles activés, il est clair qu'il existe une zone grise dans la littérature, surtout lorsque ces cas sont extrapolés aux réactions employant des bromures et des chlorures d'aryles activés. Ces substrats font encore régulièrement l'objet de réactions d'arylation employant des métaux (particulièrement le cuivre) et dans la majorité des cas, des tests en absence de métaux ne sont pas décrits. Au début de cette étude, en 2010, nous nous étions donné comme objectif de réaliser une étude comparative des réactions d'arylation de phénols et d'azoles à la fois en absence et en présence de cuivre à diverses températures, de façon à déterminer dans quels cas précis un catalyseur métallique est nécessaire. Cette étude a finalement donné, en plus d'une détermination de la frontière expérimentale entre S_NAr de type addition-élimination et catalyse,¹⁸² des résultats inattendus pour les iodoarènes substitués par des GEDs,¹⁸³ comme nous le verrons avec les résultats décrits dans les prochaines sections.

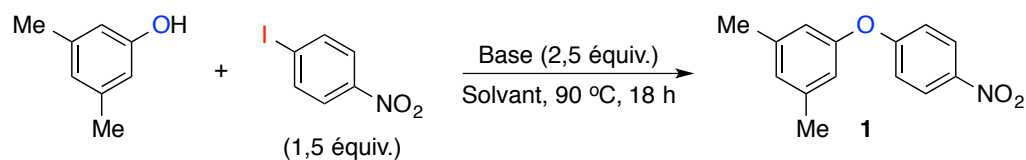
1.2.1 Réactions en absence de cuivre

Le point de départ de notre travail est une publication de 2008 par Taillefer.^{178a} Lors d'une étude sur les réactions de O-arylation de phénols avec des iodures d'aryles par catalyse au fer (ces résultats ont depuis ce temps été remis en doute par la communication de Buchwald et Bolm sur la contamination du FeCl3 par des traces de CuO),⁷⁰ les auteurs ont découvert lors d'expériences contrôles qu'en plus du groupement nitro, les groupements cyano et acétyl sont en mesure de favoriser la S_NAr de type addition-élimination lorsque le

nucléophile est un phénol, ce qui marquait une rupture avec les résultats connus à l'époque. Les conditions employées (Cs_2CO_3 et DMF) sont par ailleurs les plus rencontrées dans des protocoles similaires catalysés par des métaux de transition.

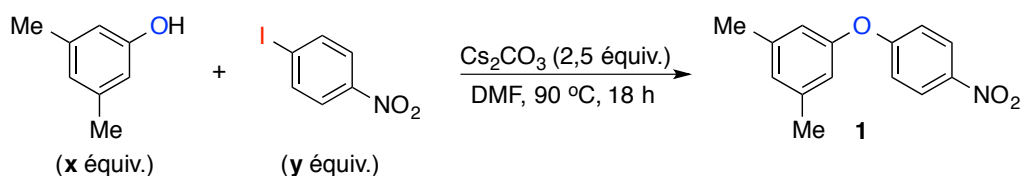
En fonction de ces résultats, notre premier objectif a été d'étudier les paramètres de la réaction d'un phénol modèle, le 3,5-diméthylphénol, avec le 1-iodo-4-nitrobenzène. Ce phénol a été choisi pour des raisons pratiques, en raison de ses signaux RMN ^1H caractéristiques qui donnent des rendements RMN très fiables (deux singulets n'interférant avec aucun autre signal des molécules à l'étude). Nous avons commencé l'étude par l'optimisation de la base et du solvant pour la réaction à $90\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 18 h (Tableau 1). Le pourcentage de conversion du phénol en diaryléther est calculé par comparaison avec un standard interne, le 1,3,5-triméthoxybenzène. En absence de base, aucune conversion du phénol n'est obtenue dans le DMF, alors qu'une conversion complète est observée avec le Cs_2CO_3 (entrées 1–2). La pureté des bases commercialement disponibles est indiquée, car nous étions au fait que des traces de métaux de transition présentes dans les bases puissent catalyser des réactions organiques.¹⁸⁴ Le Cs_2CO_3 a été obtenu avec la meilleure pureté disponible chez les fournisseurs de produits chimiques. Les bases inorganiques K_3PO_4 et K_2CO_3 , dont la pureté est inférieure, ont également été testées (entrées 3–4). La première donne également une conversion quantitative, alors que la seconde n'atteint pas 70%, ce qui montre indirectement que des impuretés métalliques, probablement présentes dans le K_2CO_3 en raison de sa pureté de 97%, ne semblent pas en mesure de catalyser cette réaction. À l'opposé, des impuretés métalliques présentes dans le K_3PO_4 peuvent être considérées comme étant catalytiquement actives. Plusieurs autres bases ont été testées, mais elles donnent toutes des conversions inférieures, particulièrement la pyridine pour laquelle aucune conversion n'est observée (entrées 5–9). Au lieu du DMF, le DMSO peut être employé avec une légère baisse de la conversion, tandis que le toluène s'avère totalement inefficace et que l'acétonitrile donne une faible conversion (entrées 10–12). Nous avons choisi de continuer avec le Cs_2CO_3 au lieu du K_3PO_4 pour deux raisons : 1) sa pureté est largement supérieure et 2) c'est la base la plus fréquemment rencontrée dans la littérature. La combinaison Cs_2CO_3 ultra-pur/DMF a donc été conservée pour la suite de l'étude.

Tableau 1. Optimisation de la base et du solvant pour la réaction modèle d'arylation du 3,5-diméthylphénol avec le 1-iodo-4-nitrobenzène



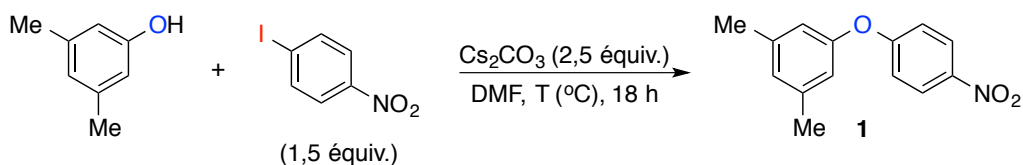
Entr\u00e9e	Base (puret\u00e9 en %)	Solvant	Conversion (%)
1	–	DMF	0
2	Cs ₂ CO ₃ (99,994)	DMF	100
3	K ₃ PO ₄ (97)	DMF	99
4	K ₂ CO ₃ (97)	DMF	68
5	<i>t</i> -BuOLi (99,9)	DMF	55
6	LiOH (99,995)	DMF	93
7	NaOH (99,99)	DMF	76
8	CsOH (99,95)	DMF	83
9	pyridine (98)	DMF	0
10	Cs ₂ CO ₃ (99,994)	Tolu\u00e8ne	0
11	Cs ₂ CO ₃ (99,994)	MeCN	30
12	Cs ₂ CO ₃ (99,994)	DMSO	85

L'optimisation du ratio ph\u00e9nol-iodure d'aryle a ensuite montr\u00e9 que l'utilisation de 1,5 \u00e9quiv. de 1-iodo-4-nitrobenz\u00e8ne est n\u00e9cessaire (Tableau 2). En effet, l'emploi d'un m\u00e9lange \u00e9quimolaire des deux r\u00e9actifs donne une conversion de 61% (entr\u00e9e 1), alors qu'elle est de 70% avec un exc\u00e8s de 50 mol % du ph\u00e9nol (entr\u00e9e 2) et quantitative avec un exc\u00e8s de 50 mol % de l'iodoar\u00e8ne (entr\u00e9e 3).

Tableau 2. Optimisation du ratio entre le 3,5-diméthylphénol et le 1-iodo-4-nitrobenzène

Entrée	Quantité x (équiv.)	Quantité y (équiv.)	Conversion (%)
1	1	1	61
2	1,5	1	70
3	1	1,5	100

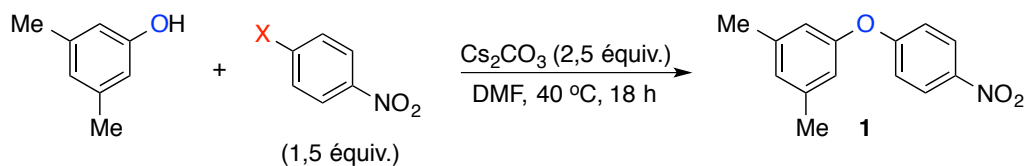
Nous avons ensuite testé l'influence de la température pour cette réaction sur 18 h (Tableau 3). La réaction donne une conversion complète à des températures de 90 et de 60 °C (entrées 1–2). À partir de 50 °C, une conversion incomplète est observée (entrée 3), et celle-ci diminue considérablement à chaque tranche supplémentaire de 10 °C (entrées 4–5) pour en arriver à une conversion de 15% à température ambiante (entrée 6).

Tableau 3. Effet de la température sur la réaction entre le 3,5-diméthylphénol et le 1-iodo-4-nitrobenzène

Entrée	Température (°C)	Conversion (%)
1	90	100
2	60	100
3	50	95
4	40	68
5	30	36
6	23	15

De façon à montrer que la réaction passe bien par un mécanisme de type S_NAr de type addition-élimination, les quatre haloarènes substitués en *para* par le nitro ont été testés à 40 °C (Tableau 4). Cette température a été choisie en fonction de la conversion incomplète (68%, entrée 1) du 1-iodo-4-nitrobenzène à cette température. Des taux de conversion légèrement supérieurs ont été obtenus pour les ArBr et ArCl (entrées 2–3), alors qu'une conversion complète du 3,5-diméthylphénol en diaryléther correspondant est observée pour le 1-fluoro-4-nitrobenzène (entrée 4). L'ordre de réactivité suit donc bien celui généralement accepté, soit F > Cl ~ Br > I.

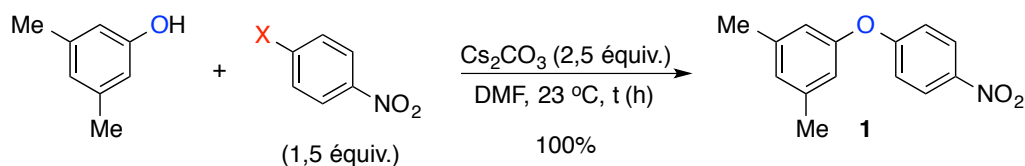
Tableau 4. Effet du groupement partant halogénure sur les réactions entre le 3,5-diméthylphénol et les quatre 1-halo-4-nitrobenzènes



Entr\u00e9e	Halog\u00e8ne	Conversion (%)
1	I	68
2	Br	73
3	Cl	75
4	F	100

Nous avons ensuite voulu d\u00e9terminer le temps n\u00e9cessaire pour que le 3,5-dim\u00e9thylph\u00e9nol r\u00e9agisse compl\u00e8tement avec les 4 m\u00eames halog\u00e9nures d'aryles \u00e0 temp\u00e9rature ambiante (Tableau 5). Encore une fois, l'ordre de r\u00e9activit\u00e9 est v\u00e9rifi\u00e9, puisque la r\u00e9action avec le 1-iodo-4-nitrobenz\u00e8ne prend 240 h avant d'atteindre une conversion compl\u00e8te, alors que plus on remonte dans le tableau p\u00e9riodique, plus le temps de r\u00e9action est court, pour en arriver \u00e0 6 h (entr\u00e9es 1–4). Ces deux preuves indiquent clairement que la r\u00e9action \u00e9tudi\u00e9e appartient \u00e0 la cat\u00e9gorie addition-\u00e9limination et posent les fondations pour le reste de cette \u00e9tude.

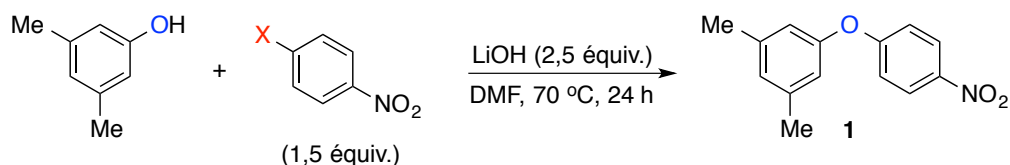
Tableau 5. Temps de réaction nécessaire pour obtenir une conversion complète du 3,5-diméthylphénol en diaryléther



Entr\u00e9e	Halog\u00e8ne	Temps (h)
1	I	240
2	Br	80
3	Cl	40
4	F	6

De fa\u00e7on alternative, l'emploi de LiOH comme base permet \u00e9galement de g\u00e9n\u00e9rer le diaryl\u00e9ther d\u00e9sir\u00e9 avec les quatre 1-halo-4-nitrobenz\u00e8nes \u00e0 70 \u00b0C (Tableau 6). De fa\u00e7on importante, le LiOH est la base la plus pure parmi toutes celles test\u00e9es (99,995%). Encore une fois, le m\u00eame ordre de r\u00e9activit\u00e9 est observ\u00e9, mais la diff\u00e9rence est exactement la m\u00eame entre les GPs iode et brome qu'entre brome et chlore (11% de conversion entre chacun, entr\u00e9es 1-3), alors que le fluor donne encore une conversion compl\u00e8te (entr\u00e9e 4).

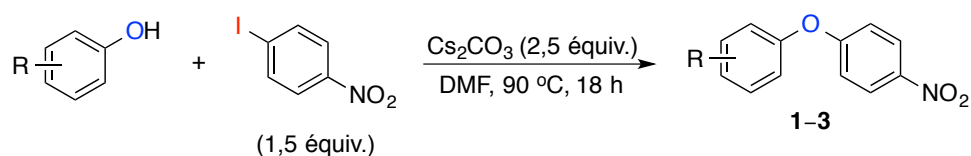
Tableau 6. R\u00e9actions entre le 3,5-dim\u00e9thylph\u00e9nol et les quatre 1-halo-4-nitrobenz\u00e8nes employant le LiOH comme base



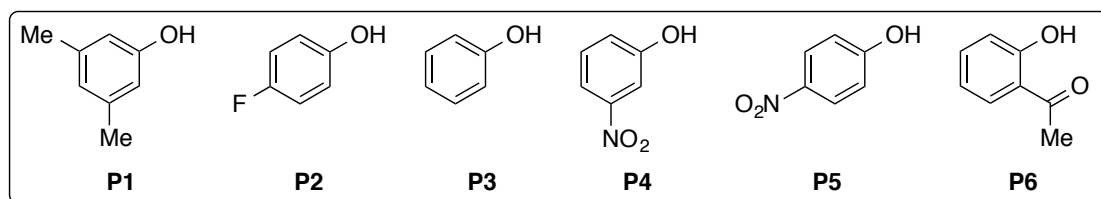
Entr\u00e9e	Halog\u00e8ne	Conversion (%)
1	I	44
2	Br	55
3	Cl	66
4	F	100

Plusieurs phénols différemment substitués sont en mesure de réagir avec le 1-iodo-4-nitrobenzène en utilisant les conditions optimisées (Tableau 7). En plus du 3,5-diméthylphénol **P1**, le 4-fluorophénol **P2** et le phénol **P3** donnent des conversions pratiquement quantitatives (entrées 1–3). Le 3-nitrophénol **P4**, un nucléophile désactivé par un groupement fortement électro-attracteur, donne une conversion de 73% (entrée 4), alors que lorsque le nitro est en *para* (**P5**), la conversion n’atteint même pas 10%, tel qu’attendu (entrée 5). Finalement, il est impossible de réaliser l’arylation de la 2’-hydroxyacétophénone **P6** dans ces conditions réactionnelles (entrée 6).

Tableau 7. Étendue de la réaction d’arylation de phénols avec le 1-iodo-4-nitrobenzène



Entr\u00e9e	Ph\u00e9nol	Diaryl\u00e9ther	Conversion (%)	Rendement isol\u00e9 (%)
1	P1	1	100	98
2	P2	2	98	96
3	P3	3	97	95
4	P4	–	73	–
5	P5	–	< 10	–
6	P6	–	0	–



Nous avons ensuite essay\u00e9 d’\u00e9tendre la r\u00e9action d’arylation avec le 1-iodo-4-nitrobenz\u00e8ne \u00e0 d’autres nucl\u00e9ophiles (Sch\u00e9ma 61). En plus d’un nucl\u00e9ophile oxyg\u00e9n\u00e9, le 1-butanol, des nucl\u00e9ophiles azot\u00e9s comme l’aniline, l’imidazole, l’indole, la pyrrolidinone et la 1-butylamine et des nucl\u00e9ophiles carbon\u00e9s comme le ph\u00e9nylac\u00e9tyl\u00e8ne, la d\u00e9oxybenzo\u00efne, le malononitrile et la malonate de di\u00e9thyle ont tous \u00e9t\u00e9 test\u00e9s. Malheureusement, aucune de

ces tentatives de généralisation de la réaction n'a donné une conversion significative (supérieure à 5%). Le Cs₂CO₃ est probablement une base trop douce pour être en mesure de déprotoner ces nucléophiles potentiels.

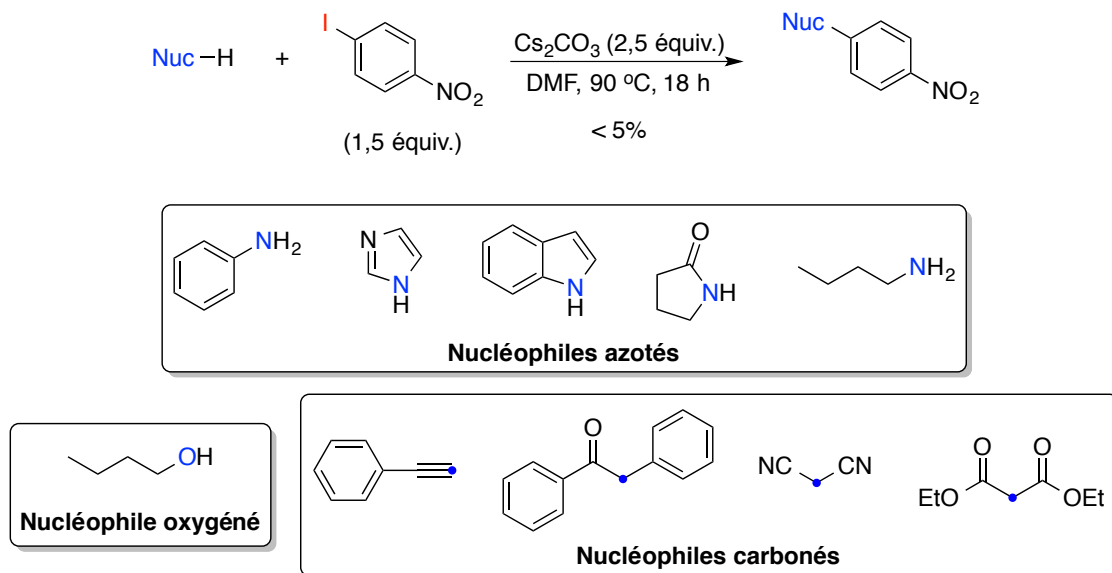


Schéma 61. Tentatives d'arylation de divers nucléophiles avec le 1-iodo-4-nitrobenzène

Cependant, il est à noter que certains nucléophiles ont pu subir des réactions d'arylation dans les conditions optimisées. Alors qu'il est impossible de réaliser l'arylation de l'imidazole dans ces conditions, le pyrazole et le 1,2,4-triazole donnent d'excellents rendements isolés en N-aryl azoles correspondants (Schéma 62). Il semble qu'un effet α de l'atome d'azote à la position adjacente de celui qui est nucléophile rendant le nucléophile plus apte à réagir avec l'iodure d'aryle soit en jeu dans ces réactions.¹⁸⁵

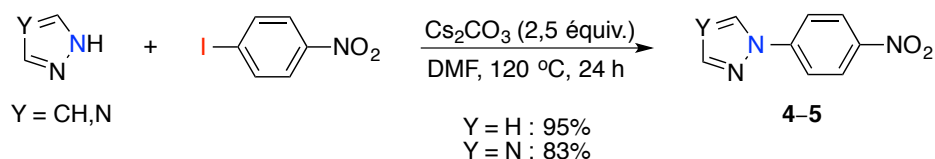
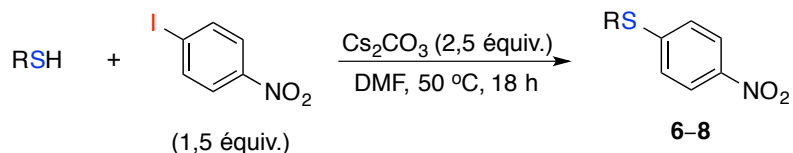


Schéma 62. Arylation du pyrazole et du 1,2,4-triazole avec le 1-iodo-4-nitrobenzène

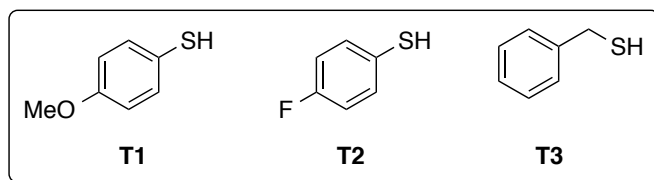
Il est également possible de faire réagir des thiols aromatiques et benzyliques avec le 1-iodo-4-nitrobenzène (Tableau 8). Pour ces réactions, une température de 50 °C est

suffisante pour atteindre une conversion complète pour les trois thiols (entrées 1–3). Cependant, dans le cas du benzyl mercaptan, un rendement isolé inférieur a été obtenu sans qu’une explication plausible ne puisse être fournie.

Tableau 8. Arylation de thiols aromatiques et benzyliques avec le 1-iodo-4-nitrobenzène



Entr\u00e9e	Thiol	Aryl sulfure	Conversion (%)	Rendement isol\u00e9 (%)
1	T1	6	99	90
2	T2	7	100	99
3	T3	8	99	76



Nous avons not\u00e9 une r\u00e9activit\u00e9 surprenante lors de tentatives d’arylation de l’anion hydroxide provenant du CsOH (Tableau 9). Notre objectif \u00e9tait d’utiliser ce compos\u00e9 \u00e0 la fois comme nucl\u00e9ophile et comme base pour g\u00e9n\u00e9rer le 4-nitroph\u00e9nol. Dans le cas de l’utilisation de CsOH \u00b7 H₂O dans le DMF, aucune conversion de l’iodure d’aryle en ph\u00e9nol n’est obtenue (entr\u00e9e 1). Cependant, lorsque la source d’anion hydroxide est une solution aqueuse de CsOH (50%), le d\u00e9riv\u00e9 dim\u00e9thylaniline correspondant a \u00e9t\u00e9 isol\u00e9 avec un rendement quantitatif, fort probablement via un clivage du DMF en dim\u00e9thylamide et formald\u00e9hyde (entr\u00e9e 2). L’utilisation de DMF comme r\u00e9actif en synth\u00e8se organique est bien document\u00e9e.¹⁸⁶ \u00c0 l’oppos\u00e9, l’emploi de DMSO comme solvant n’a pas conduit au ph\u00e9nol d\u00e9sir\u00e9, car seul du produit de r\u00e9duction de l’iodure d’aryle a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9 (entr\u00e9e 3). \u00c9galement, l’emploi d’eau et de Cs₂CO₃ dans le DMF ne donne aucune conversion, le 1-iodo-4-nitrobenz\u00e8ne n’\u00e9tant pas transform\u00e9 en ph\u00e9nol, mais n’\u00e9tant n\u00e9anmoins pas r\u00e9duit (entr\u00e9e 4). Il est donc impossible, dans ces conditions d’essai, de synth\u00e9tiser le 4-nitroph\u00e9nol. Il est \u00e0 noter que cette r\u00e9action de formation de dim\u00e9thylanilines n’a

fonctionné avec aucun autre iodure d'aryle substitué par un des GEAs employés dans cette étude (cyano, acétyl et trifluorométhyl).

Tableau 9. Synthèse de la 4-nitrodiméthylaniline via une tentative de synthèse du 4-nitrophénol avec le 1-iodo-4-nitrobenzène

Entrée	Source de HO ⁻	Solvant	Additif	Rendement isolé (%)
1	CsOH · H ₂ O	DMF	–	–
2	CsOH _{aq.} (50%)	DMF	–	99
3	CsOH _{aq.} (50%)	DMSO	–	–
4	H ₂ O	DMF	Cs ₂ CO ₃	–

Nous désirions ensuite tester les autres iodonitrobenzènes. La réaction entre le 3,5-diméthylphénol et le 1-iodo-3-nitrobenzène ne fonctionne pas du tout, même à 150 °C pour un temps de réaction prolongé à 48 h (Schéma 63). Ce résultat suggère fortement, dans les conditions réactionnelles employées, un mécanisme de S_NAr de type addition-élimination, car les substituants en *méta* sont généralement incapables de promouvoir ce type de réaction.

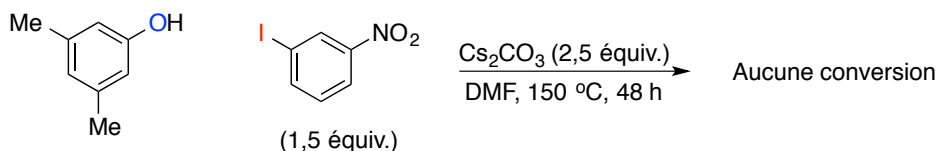
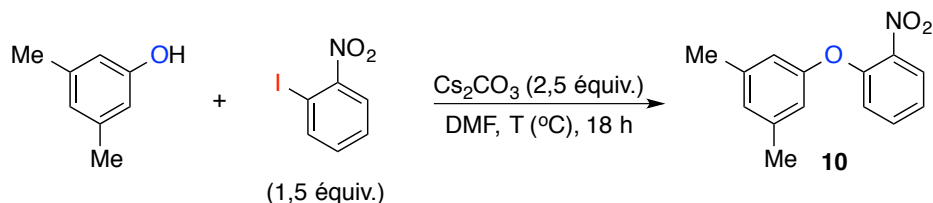


Schéma 63. Tentative de réaction entre le 3,5-diméthylphénol et le 1-iodo-3-nitrobenzène

À l'opposé, il est possible de faire réagir le 3,5-diméthylphénol avec le 1-iodo-2-nitrobenzène à 90 °C, de façon à obtenir une conversion complète et un rendement modéré en diaryléther correspondant (Tableau 10, entrée 1). Contrairement aux réactions impliquant le 1-iodo-4-nitrobenzène, une température de 50 °C est loin d'être suffisante pour obtenir une bonne conversion du 3,5-diméthylphénol en diaryléther correspondant,

alors que même à 70 °C, on obtient une conversion inférieure à 90% (entrées 2–3). Cela est probablement dû à l'augmentation de l'effet stérique sur l'iodure d'aryle.

Tableau 10. Effet de la température sur la réaction entre le 3,5-diméthylphénol et le 1-iodo-2-nitrobenzène



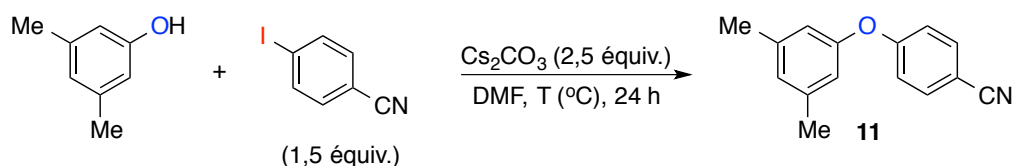
Entr\u00e9e	Temp\u00e9rature (°C)	Conversion %	Rendement isol\u00e9 (%)
1	90	95	60
2	70	83	–
3	50	51	–

À la lumi\u00e8re des r\u00e9sultats obtenus pour les r\u00e9actions d'arylation de ph\u00e9nols avec les iodonitrobenz\u00e8nes, nous nous sommes ensuite tourn\u00e9s vers l'utilisation d'autres iodures d'aryles activ\u00e9s par des GEAs. Dans un ordre d\u00e9croissant de pouvoir activant, nous avons choisi les groupements cyano, ac\u00e9tyl et trifluorom\u00e9thyl aux positions 2 et 4.

La r\u00e9action entre le 3,5-dim\u00e9thylph\u00e9nol et le 4-iodobenzonitrile a d'abord \u00e9t\u00e9 \u00e9tudi\u00e9e \u00e0 diverses temp\u00e9ratures (Tableau 11). Un chauffage \u00e0 120 °C est requis pour obtenir une conversion compl\u00e8te et un bon rendement en diaryl\u00e9ther correspondant (entr\u00e9e 1). Toute diminution de temp\u00e9rature a un effet marqu\u00e9 sur la conversion du 3,5-dim\u00e9thylph\u00e9nol. En effet, des temp\u00e9ratures de 90 et 70 °C donnent des conversions de 50 et 30% respectivement (entr\u00e9es 2–3), alors qu'aucune trace de diaryl\u00e9ther n'est observ\u00e9e \u00e0 50 °C (entr\u00e9e 4). Cette r\u00e9action \u00e0 basse temp\u00e9rature a d'ailleurs \u00e9t\u00e9 tent\u00e9e pendant 140 h, sans que le diaryl\u00e9ther n'ait \u00e9t\u00e9 form\u00e9. Pour cet essai, le contraste avec le 1-iodo-4-nitrobenz\u00e8ne est bien marqu\u00e9, puisque ce dernier donnait une conversion pratiquement quantitative \u00e0 50 °C (Tableau 3, entr\u00e9e 3). Il est \u00e0 noter que pour le 4-iodobenzonitrile, les r\u00e9actions ont \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9es en triplicata de fa\u00e7on \u00e0 diminuer la marge d'erreur potentielle. Les conversions

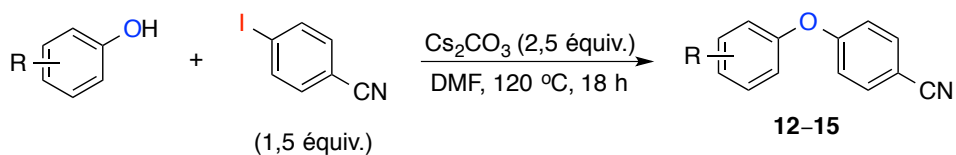
indiquées au Tableau 11 ont été obtenues de façon systématique pour chaque entrée. Pour ce substrat, la limite inférieure de température permettant la S_NAr de type addition-élimination a donc été déterminée expérimentalement dans les conditions employées (50 °C), ce qui nous a subséquentement permis d'étudier l'effet d'ajout de sels de cuivre en quantités catalytiques, employés seuls ou en combinaison avec des ligands de type β -dicétones (section 1.2.2.).

Tableau 11. Effet de la température sur la réaction entre le 3,5-diméthylphénol et le 4-iodobenzonitrile

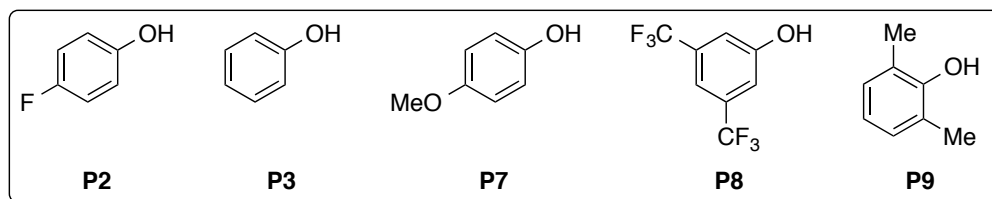


Entrée	Température (°C)	Conversion (%)	Rendement isolé (%)
1	120	100	76
2	90	50	–
3	70	30	–
4	50	0	–

Toujours de façon à limiter les sources d'erreurs provenant potentiellement de traces de métaux de transition latentes se trouvant dans les réactifs commerciaux employés,¹⁸⁴ nous avons vérifié l'étendue de phénols substitués par des GEAs et des GEDs (Tableau 12). Il nous semble en effet hautement improbable que les mêmes impuretés soient systématiquement présentes dans divers phénols commercialisés par des compagnies différentes. L'utilisation du phénol ou de dérivés substitués en *para* par un fluor ou un groupement méthoxy a peu d'effet sur les rendements, qui demeurent de bons à excellents (entrées 1–3). Par contre, le 3,5-ditri-fluorométhylphénol ne donne qu'une conversion et un rendement moyens (environ 50%) en raison d'un fort effet électro-attracteur (entrée 4). L'effet est cependant moins marqué que pour le 4-nitrophénol (Tableau 7, entrée 5). Une tentative d'arylation de 2,6-diméthylphénol a été infructueuse (entrée 5). Dans ce cas, le nucléophile semble trop encombré stériquement pour réagir avec le 4-iodobenzonitrile.

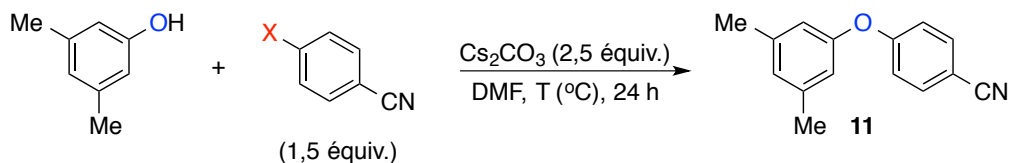
Tableau 12. Étendue de la réaction d'arylation de phénols avec le 4-iodobenzonitrile

Entrée	Phénol	Diaryléter	Conversion (%)	Rendement isolé (%)
1	P2	12	95	92
2	P3	13	84	81
3	P7	14	97	93
4	P8	15	53	46
5	P9	–	–	–



Comme dans le cas des halonitrobenzènes, nous avons voulu tester les dérivés bromé et chloré du 4-iodobenzonitrile (Tableau 13). Ces substrats ont été testés à la fois à 120 et 90 °C. À cette dernière température, les réactions suivent l'ordre attendu pour la S_NAr de type addition-élimination (entrées 1, 3 et 5). Dans le cas du 4-bromobenzonitrile, le diaryléter est même obtenu avec une conversion légèrement supérieure. Lorsque les réactions sont chauffées à 120 °C, la conversion du 4-iodobenzonitrile est meilleure que pour les deux autres halobenzonitriles, alors que les rendements isolés sont tous autour de 75% (entrées 2, 4 et 6). Il s'agit du premier résultat véritablement curieux que nous avons découvert dans le cadre de cette thèse, puisque le 4-iodobenzonitrile, dont les réactions avec des phénols étaient à toutes fins pratiques inconnues avant notre étude, semble être un meilleur partenaire de couplage que les dérivés bromé et chloré correspondants, supposément plus réactifs en absence de métaux de transition. En fait, un seul article de la littérature décrit la réaction entre le phénol et le 4-bromobenzonitrile,^{43f} alors que la même réaction avec le 4-chlorobenzonitrile ne semble même pas avoir été étudiée en absence de métaux de transition (selon des recherches SciFinder et Reaxys en date de mars 2015).

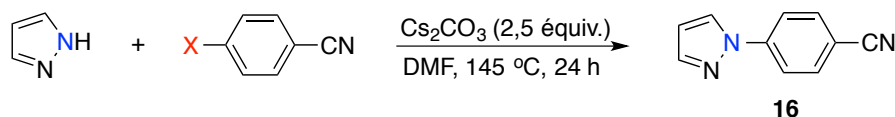
Tableau 13. Effets de la température et du groupement partant halogénure sur les réactions entre le 3,5-diméthylphénol et les 4-halobenzonitriles



Entrée	Halogène	Température (°C)	Conversion (%)	Rendement isolé (%)
1	I	120	100	76
2	I	90	50	–
3	Br	120	81	75
4	Br	90	93	–
5	Cl	120	80	72
6	Cl	90	85	–

Il est également possible de réaliser l'arylation du pyrazole avec les 4-halobenzonitriles (Tableau 14). Dans les trois cas, les conversions et les rendements sont excellents à 145 °C (entrées 1–3). Comme dans le cas du 3,5-diméthylphénol, les rendements sont très similaires pour chaque halogène.

Tableau 14. Arylation du pyrazole avec les 4-halobenzonitriles

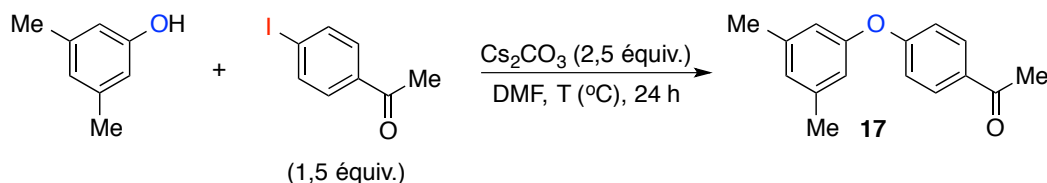


Entrée	Halogène	Conversion (%)	Rendement isolé (%)
1	I	88	85
2	Br	92	86
3	Cl	93	90

Pour la suite de l'étude, nous avons employé la 4-iodoacétophénone. Il s'agit d'un iodure d'aryle beaucoup moins réactif, comme le montre le Tableau 15. En effet, même à des

températures très élevées, les conversions en diaryléther correspondant demeurent faibles, atteignant 62% à 145 °C (entrée 1). Les conversions chutent beaucoup avec la diminution de la température, pour atteindre 17% à 90 °C (entrées 2–3).

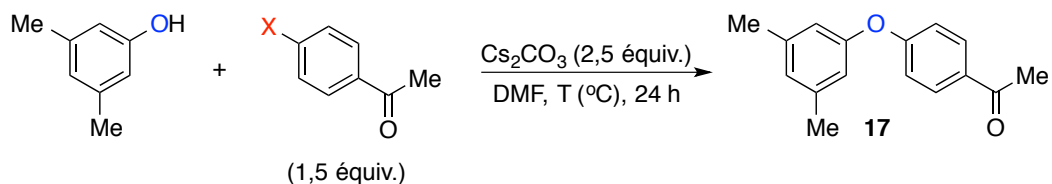
Tableau 15. Effet de la température sur la réaction entre le 3,5-diméthylphénol et la 4-iodoacétophénone



Entr\u00e9e	Temp\u00e9rature (°C)	Conversion (%)	Rendement isol\u00e9 (%)
1	145	62	49
2	120	45	–
3	90	17	–

La 4-iodoac\u00e9toph\u00e9none a \u00e9galement \u00e9t\u00e9 compar\u00e9e \u00e0 ses analogues brom\u00e9 et chlor\u00e9 pour les r\u00e9actions avec le 3,5-dim\u00e9thylph\u00e9nol \u00e0 diverses temp\u00e9ratures (Tableau 16). \u00c0 l'oppos\u00e9 de l'\u00e9tude similaire r\u00e9alis\u00e9e pour les 4-halobenzonitriles, l'ordre de r\u00e9activit\u00e9 de la S_NAr de type addition-\u00e9limination est cette fois bien respect\u00e9, quelles que soient les temp\u00e9ratures employ\u00e9es. \u00c0 145 °C, l'arylation proc\u00e8de avec d'excellentes conversions pour les d\u00e9riv\u00e9s brom\u00e9 et chlor\u00e9, par rapport \u00e0 l'iod\u00e9 qui donne une conversion moyenne (entr\u00e9es 1, 4 et 7). \u00c0 120 °C, les conversions diminuent de fa\u00e7on proportionnelle (entr\u00e9es 2, 5 et 8), alors qu'elles ne sont comprises qu'entre 17 et 22% seulement \u00e0 90 °C (entr\u00e9es 3, 6 et 9).

Tableau 16. Effets de la température et du groupement partant halogénure sur les réactions entre le 3,5-diméthylphénol et les 4-haloacétophénonés



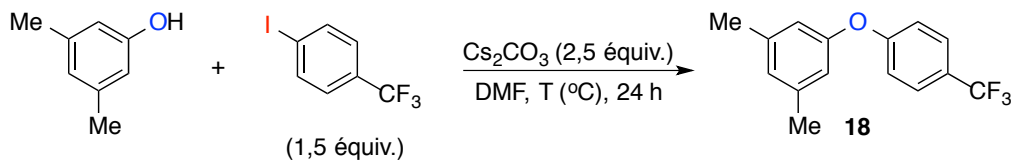
Entrée	Halogène	Température (°C)	Conversion (%)	Rendement isolé (%)
1	I	145	62	49
2	I	120	45	–
3	I	90	17	–
4	Br	145	90	71
5	Br	120	75	–
6	Br	90	22	–
7	Cl	145	95	73
8	Cl	120	64	–
9	Cl	90	20	–

Curieusement, aucune réactivité n'a été observée en ce qui concerne les 2-haloacétophénonés, autant pour l'arylation de phénols que d'azoles. Dans ce dernier cas, même les *N*-aryl azoles ne peuvent être obtenus au départ de 4-haloacétophénonés.

Le dernier GEA à l'étude était le groupement trifluorométhyl. Contrairement au nitro, au cyano et à l'acétyl, il s'agit d'un groupement qui ne peut activer le cycle aromatique par mésomérie. Un effet inductif attracteur, moins puissant que l'effet mésomérique attracteur pour les trois autres cas, doit donc normalement être le seul facteur gouvernant la réactivité des halotrifluorotoluènes avec des nucléophiles. La réaction du 3,5-diméthylphénol avec le 4-iodotrifluorotoluène a été étudiée à plusieurs températures (Tableau 17). À 145 °C, la conversion est excellente et un rendement isolé de 70% a été obtenu (entrée 1). Il est à noter que cette conversion est, curieusement, supérieure à celle obtenue pour la 4-iodoacétophénone à la même température (Tableau 15, entrée 1). À 120 °C, une

conversion de 50% est observée (entrée 2), alors qu'un chauffage à 90 °C ne donne que des traces de diaryléther (entrée 3).

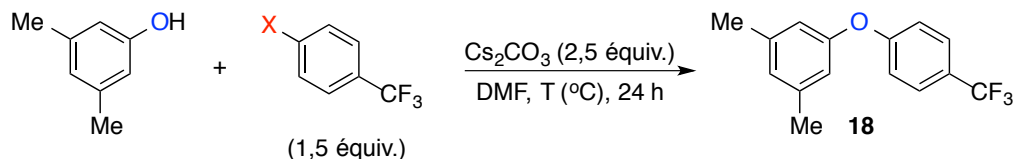
Tableau 17. Effet de la température sur la réaction entre le 3,5-diméthylphénol et le 4-iodotrifluorotoluène



Entr\u00e9e	Temp\u00e9rature (°C)	Conversion (%)	Rendement isol\u00e9 (%)
1	145	91	70
2	120	50	–
3	90	5	–

Une \u00e9tude comparative des r\u00e9actions du 3,5-dim\u00e9thylph\u00e9nol avec les 4-halotrifluorotolu\u00e8nes a r\u00e9v\u00e9l\u00e9 des r\u00e9sultats surprenants (Tableau 18). En effet, quelles que soient la temp\u00e9rature des r\u00e9actions, les d\u00e9riv\u00e9s iod\u00e9 et brom\u00e9 r\u00e9agissent mieux que le d\u00e9riv\u00e9 chlor\u00e9, et le premier montre syst\u00e9matiquement une r\u00e9activit\u00e9 l\u00e9g\u00e8rement sup\u00e9rieure au second. \u00c0 145 °C, alors que la conversion est de 91 et 83% respectivement pour l'iod\u00e9 et le brom\u00e9, le chlor\u00e9 ne donne que 60% (entr\u00e9es 1, 4 et 7). L'effet est encore plus marqu\u00e9 \u00e0 120 °C, car pour des conversions d'environ 50% pour les deux analogues plus r\u00e9actifs, le 4-chlorotrifluorotolu\u00e8ne ne donne que 18% de conversion (entr\u00e9es 2, 5 et 8). Finalement, \u00e0 90 °C, uniquement de minimes traces de diaryl\u00e9ther sont observ\u00e9es par RMN ¹H pour le chlor\u00e9, comparativement \u00e0 5% dans les deux autres cas (entr\u00e9es 3, 6 et 9). Pour ces r\u00e9actions, l'ordre de r\u00e9activit\u00e9 attendu est invers\u00e9, alors qu'il \u00e9tait respect\u00e9 pour les autres GEAs (l'effet \u00e9tait par contre plut\u00f4t mitig\u00e9 dans le cas du groupement cyano) !

Tableau 18. Effets de la température et du groupement partant halogénure sur les réactions entre le 3,5-diméthylphénol et les 4-halotrifluotoluènes



Entr\u00e9e	Halog\u00e8ne	Temp\u00e9rature (°C)	Conversion (%)	Rendement isol\u00e9 (%)
1	I	145	91	70
2	I	120	50	–
3	I	90	5	–
4	Br	145	83	64
5	Br	120	45	–
6	Br	90	5	–
7	Cl	145	60	40
8	Cl	120	18	–
9	Cl	90	<1	–

Nous avons ensuite tent\u00e9 de r\u00e9aliser l'arylation du 2,6-dim\u00e9thylph\u00e9nol avec le 4-iodotrifluorotolu\u00e8ne (Sch\u00e9ma 64). Dans ce cas, une faible conversion de 15% est observ\u00e9e. Cela \u00e9tait attendu, en raison du grand encombrement st\u00e9rique du nucl\u00e9ophile employ\u00e9. La comparaison de cette r\u00e9action avec celle du m\u00eame nucl\u00e9ophile et du 4-iodobenzonitrile (Tableau 12, entr\u00e9e 5) permet de se rendre compte que cette derni\u00e8re ne montre aucune conversion, au lieu du 15% obtenu ici. D'ailleurs, ces deux tentatives d'arylation ont chacune \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9es dans les conditions r\u00e9actionnelles permettant d'obtenir d'excellents rendements en diaryl\u00e9ther provenant du 3,5-dim\u00e9thylph\u00e9nol pour les deux iodures d'aryles en question (comparer avec Tableau 12, entr\u00e9e 1 et Tableau 18, entr\u00e9e 1).

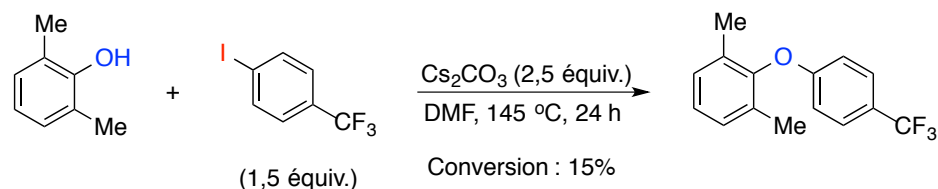
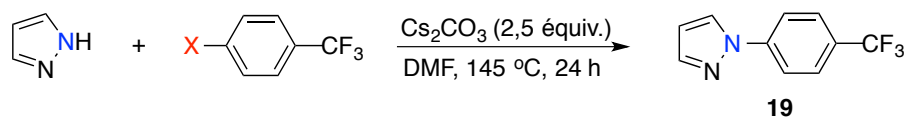


Schéma 64. Tentative d'arylation du 2,6-diméthylphénol avec le 4-iodotrifluorotoluène

Le même ordre de réactivité a été observé pour les réactions du pyrazole avec les 4-halotrifluorotoluènes à 145 °C (Tableau 19). Pour ce nucléophile, l'arylation procède plus efficacement avec les dérivés iodé et bromé que chloré, alors qu'il y a une différence d'environ 30% à la fois pour les conversions et les rendements isolés (entrées 1–3).

Tableau 19. Arylation du pyrazole avec les 4-halotrifluorotoluènes



Entrée	Halogène	Conversion (%)	Rendement isolé (%)
1	I	84	75
2	Br	81	72
3	Cl	59	43

Le résultat de la réaction entre le pyrazole et le 4-chlorotrifluorotoluène ressemble étrangement à celui obtenu précédemment par Taillefer pour la même réaction, mais co-catalysée par des sels de cuivre et de fer.¹⁶⁹ Le rendement de 40% obtenu pour cette arylation co-catalysée est pratiquement le même que le 43% obtenu sans métal (comparer le Tableau 19, entrée 3 avec le Schéma 65). Il semble donc que la présence du cuivre et du fer soit superflue en ce qui concerne le 4-chlorotrifluorotoluène. Aucune réaction avec un chlorure d'aryle substitué par un GED n'avait d'ailleurs été décrite.

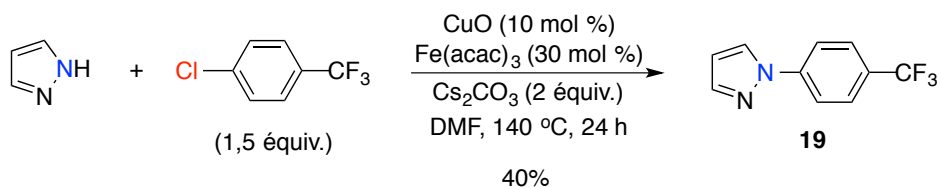


Schéma 65. Arylation du pyrazole avec le 4-chlorotrifluorotoluène co-catalysée par des sels de cuivre et de fer

Des réactions entre le 3,5-diméthylphénol et des 2-iodoarènes autres que le 1-iodo-2-nitrobenzène sont également possibles sans employer de métaux de transition. L'emploi de 2-iodobenzonitrile donne un excellent rendement (Schéma 66). Le rendement obtenu avec ce substrat est même supérieur à celui obtenu pour le 1-iodo-2-nitrobenzène (60% à 90 °C, Tableau 10).

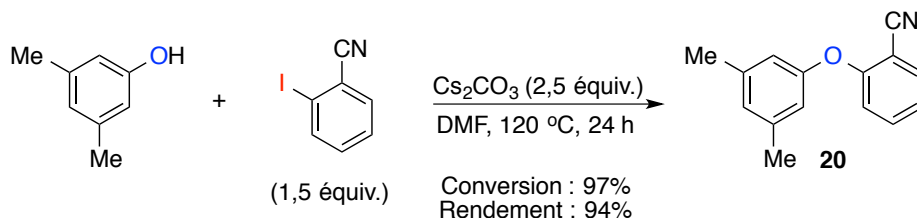
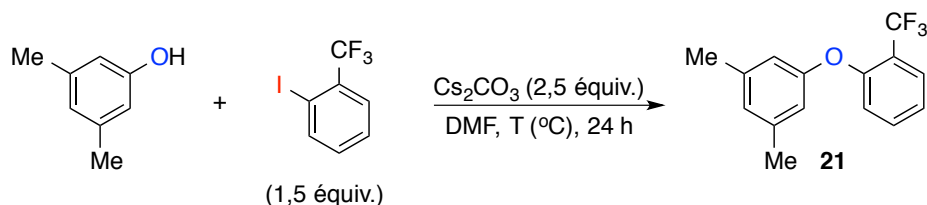


Schéma 66. Arylation du 3,5-diméthylphénol avec le 2-iodobenzonitrile

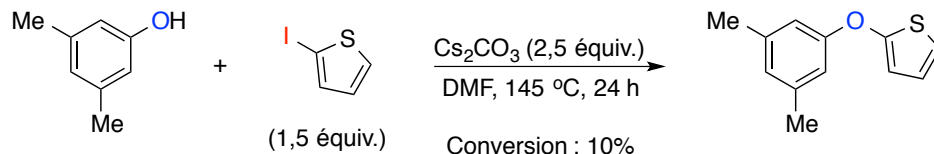
Il est également possible de réaliser l'arylation du 3,5-diméthylphénol avec le 2-iodotrifluorotoluène (Tableau 20), quoique la réaction nécessite de chauffer au reflux du DMF pendant 48 h pour obtenir un bon rendement (entrée 1). Un chauffage à des températures inférieures a mené à des conversions beaucoup plus basses, telles que 50% à 145 °C (entrée 2) et 10% à 120 °C (entrée 3).

Tableau 20. Effet de la température sur la réaction entre le 3,5-diméthylphénol et le 2-iodotrifluorotoluène



Entr\u00e9e	Temp\u00e9rature (°C)	Conversion %	Rendement isol\u00e9 (%)
1	reflux	83	65
2	145	50	–
3	120	10	–

Nous avons par la suite tent\u00e9 de r\u00e9aliser l'arylation du 3,5-dim\u00e9thylph\u00e9nol avec un substituant encore moins activ\u00e9, le 2-iodothioph\u00e8ne (Sch\u00e9ma 67), mais le fait que nous ayons observ\u00e9 une tr\u00e8s faible conversion (10% \u00e0 145 °C) nous a pouss\u00e9 \u00e0 arr\u00eater l'\u00e9tude.



Sch\u00e9ma 67. Tentative d'arylation du 3,5-dim\u00e9thylph\u00e9nol avec le 2-iodothioph\u00e8ne

1.2.2 R\u00e9actions catalys\u00e9es par l'iodure de cuivre

De fa\u00e7on \u00e0 pouvoir \u00e9valuer la n\u00e9cessit\u00e9 d'employer des catalyseurs m\u00e9talliques pour les r\u00e9actions d'arylation de ph\u00e9nols, nous avons r\u00e9alis\u00e9 une \u00e9tude succincte se concentrant sur les 4-haloar\u00e8nes substitu\u00e9s par NO₂ et CN. Dans le premier cas, il s'agit d'ajouter une source de cuivre, et potentiellement d'un ligand, et d'\u00e9valuer leur impact sur une r\u00e9action fonctionnant d\u00e9j\u00e0 \u00e0 temp\u00e9rature ambiante. Dans le cas du groupement cyano, comme les r\u00e9actions ne fonctionnent qu'\u00e0 une temp\u00e9rature sup\u00e9rieure \u00e0 50 °C, nous avons une base sur laquelle construire pour d\u00e9terminer exp\u00e9rimentalement la fronti\u00e8re entre une r\u00e9action catalys\u00e9e ou non.

Quelques ligands de type β -dicétone ont été employés (Figure 2), dont l'acétylacétone (acac, **L1**), le dibenzoylméthane (DBM, **L2**) et la 2,2,6,6-tétraméthylheptane-3,5-dione (TMHD, **L3**). Ceux-ci sont des ligands couramment employés dans la littérature pour des protocoles d'arylation de phénols.

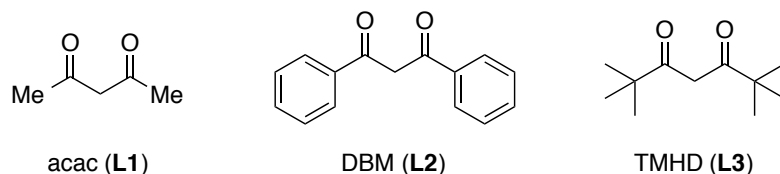
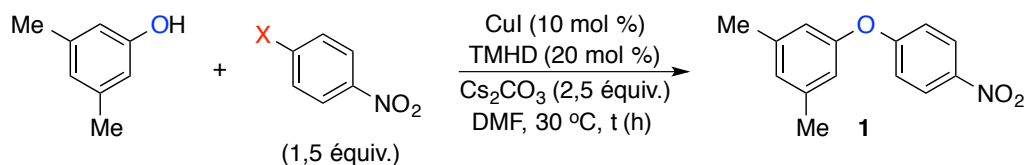


Figure 2. Ligands de type β -dicétone utilisés pour cette étude

Les réactions entre le 3,5-diméthylphénol et des 4-halonitrobenzènes ($X = I, Cl$) ont été réalisées à 30 °C en présence de CuI comme source de cuivre (Tableau 21). Pour le 1-iodo-4-nitrobenzène, en absence de CuI et de TMHD, une conversion de 36% est observée (entrée 1). Cette conversion demeure la même, malgré l'ajout de CuI (entrée 2), mais augmente à 56% par l'ajout combiné de CuI et de TMHD (entrée 3). Il semble donc qu'une activité catalytique soit possible à une température aussi basse que 30 °C, mais que la seule source de cuivre soit un promoteur inefficace. Dans le cas du 1-chloro-4-nitrobenzène, une conversion de 55% est observée en absence de CuI et de TMHD (entrée 4), mais demeure inchangée lorsque la combinaison métal/ligand est ajoutée (entrée 5). L'effet catalytique observé pour l'iodure d'aryle ne survient donc pas dans le cas du chlorure d'aryle, ce qui va dans le sens de l'ordre observé de réactivité dans la littérature ($I > Br \gg Cl$). La réaction du 1-iodo-4-nitrobenzène en absence de CuI et de TMHD atteint la même conversion après 48 h que celle avec le système catalytique après 24 h (entrée 6, comparer avec l'entrée 3). Pour ce temps de 48 h cependant, l'ajout de CuI et de TMHD n'apporte aucune modification à la conversion en diaryléther (entrées 7 et 8).

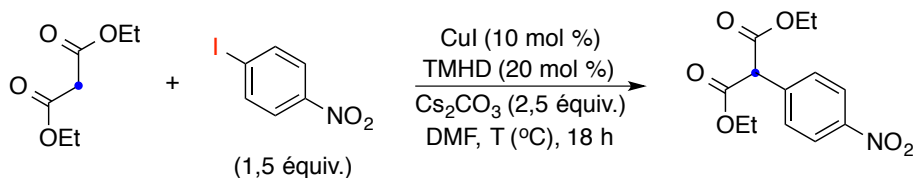
Tableau 21. Arylation du 3,5-diméthylphénol avec des 4-halonitrobenzènes par catalyse au cuivre



Entr\u00e9e	Halog\u00e8ne	Temps (h)	CuI	TMHD	Conversion (%)
1	I	24	–	–	36
2	I	24	oui	–	37
3	I	24	oui	oui	56
4	Cl	24	–	–	55
5	Cl	24	oui	oui	56
6	I	48	–	–	60
7	I	48	–	oui	60
8	I	48	oui	oui	64

De fa\u00e7on \u00e0 montrer qu'un effet catalytique peut \u00eatre observ\u00e9 \u00e0 basse temp\u00e9rature pour une r\u00e9action qui est compl\u00e8tement inefficace \u00e0 temp\u00e9rature \u00e9lev\u00e9e sans ajout d'un catalyseur de cuivre, nous avons r\u00e9alis\u00e9 l'arylation du malonate de di\u00e9thyle avec le 1-iodo-4-nitrobenz\u00e8ne sous catalyse au cuivre (Tableau 22). Sans ajouter de CuI et de TMHD, cette r\u00e9action ne montre aucune conversion, que ce soit \u00e0 70 ou \u00e0 140 \u00b0C (entr\u00e9es 1 et 2). Par contre, l'ajout de la combinaison m\u00e9tal/ligand permet d'obtenir une conversion de 40% en produit de C-arylation correspondant \u00e0 70 \u00b0C (entr\u00e9e 3). Bien qu'il s'agisse d'une faible conversion, que nous n'avons pas tent\u00e9 d'optimiser, ce r\u00e9sultat s'ajoute \u00e0 ceux pr\u00e9alablement d\u00e9crits qui montrent que la temp\u00e9rature a un effet majeur sur les r\u00e9actions d'arylation de nucl\u00e9ophiles pour le syst\u00e8me \u00e9tudi\u00e9.

Tableau 22. Arylation du malonate de diéthyle avec le 1-iodo-4-nitrobenzène par catalyse au cuivre

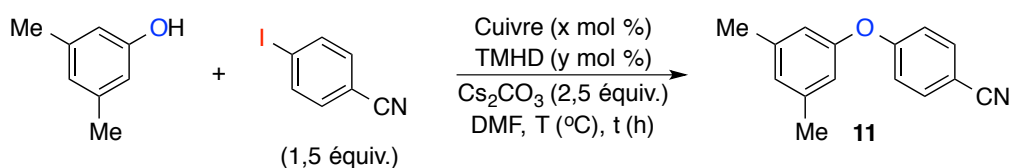


Entr\u00e9e	Temp\u00e9rature (°C)	CuI	TMHD	Conversion (%)
1	70	–	–	0
2	140	–	–	0
3	70	oui	oui	40

Ayant montr\u00e9 qu'un effet catalytique est observ\u00e9 pour le groupement nitro, m\u00eame \u00e0 basse temp\u00e9rature, nous nous sommes ensuite int\u00e9ress\u00e9s au groupement cyano (Tableau 23). Pour le 4-iodobenzonitrile, une temp\u00e9rature de 50 °C a pr\u00e9c\u00e9demment \u00e9t\u00e9 d\u00e9termin\u00e9e comme \u00e9tant la limite inf\u00e9rieure pour que les r\u00e9actions puissent avoir lieu (entr\u00e9e 1). Lorsque la r\u00e9action est r\u00e9alis\u00e9e en pr\u00e9sence de CuI (10 mol %) et de TMHD (20 mol %), la conversion est compl\u00e8te (entr\u00e9e 2), comme il est d'ailleurs d\u00e9crit dans bon nombre d'articles. L'utilisation du complexe pr\u00e9form\u00e9 Cu(TMHD)₂ ne donne curieusement qu'une tr\u00e8s mauvaise conversion, que ce soit pendant 24 h (26%, entr\u00e9e 3) ou pendant une semaine (36%, entr\u00e9e 4). \u00c0 l'oppos\u00e9, la r\u00e9action d'arylation est plus efficace en pr\u00e9sence de CuI (10 mol %) employ\u00e9 seul (50%, entr\u00e9e 5). Lorsque la r\u00e9action est r\u00e9alis\u00e9e \u00e0 90 °C, la pr\u00e9sence du ligand est m\u00eame superflue pour atteindre une excellente conversion en diaryl\u00e9ther (93%, entr\u00e9e 6). La diminution de la charge catalytique \u00e0 0,5 mol % de CuI et 1 mol % de TMHD fait par contre chuter la conversion \u00e0 5% (entr\u00e9e 7). Il faut cependant noter que, dans ces conditions, un effet catalytique est tout de m\u00eame observ\u00e9 (TON = 10). Le prolongement du temps de r\u00e9action \u00e0 deux semaines augmente la conversion \u00e0 42% (entr\u00e9e 8). Cela montre qu'une quantit\u00e9 sup\u00e9rieure de CuI est n\u00e9cessaire pour que la r\u00e9action soit efficace. L'augmentation du ratio CuI/TMHD \u00e0 400:1 (0,5 mol % de CuI et 200 mol % de TMHD) ne donne cependant, pour un temps de r\u00e9action de 24 h, qu'une tr\u00e8s l\u00e9g\u00e8re augmentation de la conversion \u00e0 8% (entr\u00e9e 9). Finalement, une r\u00e9action r\u00e9alis\u00e9e en pr\u00e9sence de 50 mol %

de TMHD sans sel de cuivre, qui ne devrait normalement pas fonctionner, donne une conversion faible de 8% (entrée 10) ! Il semble donc que l'arylation du 3,5-diméthylphénol par le 4-iodobenzonitrile puisse être assistée uniquement par un « ligand », sans qu'une source de métal de transition ne soit ajoutée au milieu réactionnel. Ce résultat inattendu nous a mené à étudier plus en détails l'ajout de « ligands » de type β -dicétones.

Tableau 23. Arylation du 3,5-diméthylphénol avec le 4-iodobenzonitrile par catalyse au cuivre

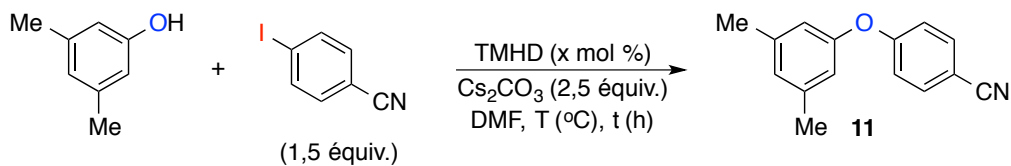


Entrée	Température (°C)	Temps (h)	Cuivre (x mol %)	TMHD (y mol %)	Conversion (%)
1	50	24	–	–	0
2	50	24	CuI (10 mol %)	oui (20 mol %)	100
3	50	24	Cu(TMHD) ₂ (10 mol %)	–	26
4	50	168	Cu(TMHD) ₂ (10 mol %)	–	36
5	50	24	CuI (10 mol %)	–	50
6	90	24	CuI (10 mol %)	–	93
7	50	24	CuI (0,5 mol %)	oui (1 mol %)	5
8	50	336	CuI (0,5 mol %)	oui (1 mol %)	42
9	50	24	CuI (0,5 mol %)	oui (200 mol %)	8
10	50	24	–	oui (50 mol %)	8

1.2.3 Réactions assistées par des β -dicétones

Nous avons décrit un résultat préliminaire d'arylation du 3,5-diméthylphénol avec le 4-iodobenzonitrile via l'assistance de 50 mol % de la TMHD. Cette réaction donne une faible conversion en diaryléther (Tableau 24, entrée 1). Celle-ci ne peut être améliorée que très légèrement en prolongeant le temps de réaction à une semaine (entrée 2). Par contre, l'élévation de la température permet d'obtenir une bonne conversion en diaryléther en n'employant que 20 mol % de la TMHD (entrée 3). Il faut cependant garder à l'esprit que la réaction en absence de TMHD fonctionne tout de même à 90 °C (conversion de 50%, Tableau 11, entrée 2), ce qui n'était pas le cas à 50 °C.

Tableau 24. Arylation du 3,5-diméthylphénol avec le 4-iodobenzonitrile assistée par la TMHD

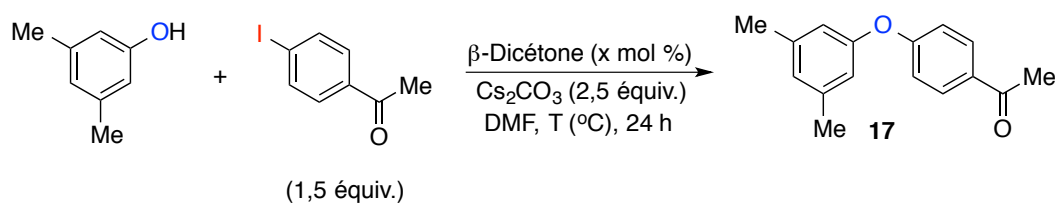


Entrée	Température (°C)	Temps (h)	TMHD (x mol %)	Conversion (%)
1	50	24	50 mol %	8
2	50	168	50 mol %	17
3	90	24	20 mol %	78

De façon à pouvoir obtenir un effet plus marqué, nous avons étudié l'effet de l'addition de la TMHD sur l'arylation du 3,5-diméthylphénol avec des 4-haloacétophénones (X = I, Br, Cl). La 4-iodoacétophénone a d'abord été choisi comme substrat, à 120 °C (Tableau 25). Tel que décrit préalablement, cette réaction donne une conversion de 42% sans ajout de β -dicétone (entrée 1). L'ajout de 20 mol % de TMHD provoque une augmentation de conversion à 65% (entrée 2), alors que 200 mol % donne une excellente conversion de 92% en diaryléther (entrée 3). Cet effet bénéfique est également observé à 150 °C, car la conversion passe de 66% à 92% (entrées 4 et 5). Par contre, dans un renversement complet

de situation, lorsque d'autres β -dicétones ont été employées à 120 °C, des conversions plus faibles que celle observée sans ajout de β -dicétone ont été obtenues ! L'ajout de 200 mol % d'acac fait chuter la conversion à 10% (entrée 6), tandis que la DBM mène à 30% de conversion (entrée 7). L'utilisation conjointe de ces deux β -dicétones donne plutôt une conversion de 36% (entrée 8). A priori, aucune conclusion logique ne peut être tirée de ces derniers résultats. Il est tout de même possible de constater que l'ajout de TMHD mène à des réactions plus efficaces d'arylation de phénols avec des iodures d'aryles activés.

Tableau 25. Arylation du 3,5-diméthylphénol avec la 4-iodoacétophénone assistée par des β -dicétones

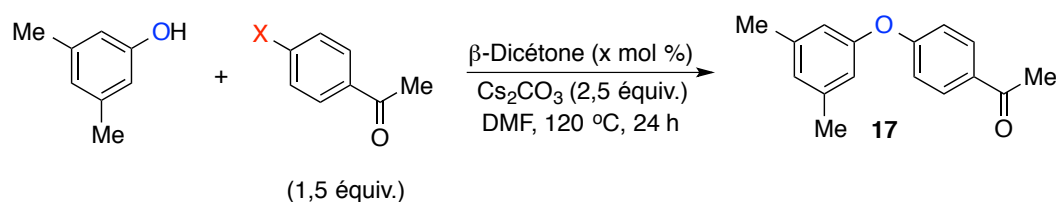


Entrée	Température (°C)	β -Dicétone (x mol %)	Conversion (%)
1	120	–	42
2	120	TMHD (20 mol %)	65
3	120	TMHD (200 mol %)	92
4	150	–	66
5	150	TMHD (20 mol %)	92
6	120	acac (200 mol %)	10
7	120	DBM (200 mol %)	30
8	120	acac (200 mol %) + DBM (200 mol %)	36

Nous avons par la suite voulu déterminer si un effet similaire pouvait être observé pour la 4-bromoacétophénone et la 4-chloroacétophénone (Tableau 26). En effet, la conversion de 75% obtenue pour la réaction avec la 4-bromoacétophénone devient quantitative par l'ajout

de 20 mol % de TMHD (entrées 1 et 2). À l’opposé, par un phénomène inattendu, les conversions diminuent à 65 et 26% respectivement par l’ajout de 50 et de 200 mol % de TMHD (entrées 3 et 4). Comme pour la 4-iodoacétophénone, l’utilisation d’acac et de DBM fait chuter drastiquement les conversions en diaryléther (entrées 5 et 6). En ce qui concerne la 4-chloroacétophénone, la conversion de 65% obtenue pour la réaction sans β -dicétone demeure inchangée par l’ajout de 20 mol % de TMHD (entrées 7 et 8). Ce résultat contraste avec ceux obtenus pour les analogues iodé et bromé.

Tableau 26. Arylation du 3,5-diméthylphénol avec la 4-bromoacétophénone et la 4-chloroacétophénone assistée par des β -dicétones

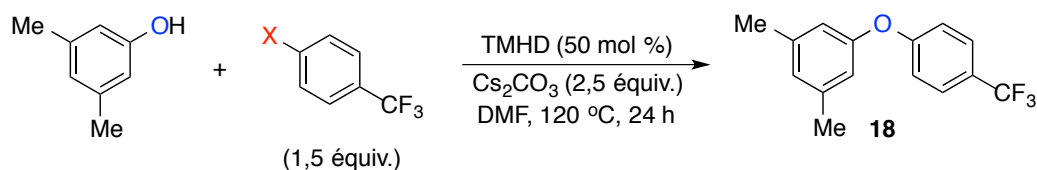


Entrée	Halogène	β -Dicétone (x mol %)	Conversion (%)
1	Br	–	75
2	Br	TMHD (20 mol %)	100
3	Br	TMHD (50 mol %)	65
4	Br	TMHD (200 mol %)	26
5	Br	acac (200 mol %)	15
6	Br	DBM (200 mol %)	17
7	Cl	–	65
8	Cl	TMHD (20 mol %)	64

Curieusement, l’effet ne peut être transposé aux réactions du 3,5-diméthylphénol avec des 4-halotrifluorotoluènes à 120 °C (Tableau 27). En effet, la conversion de 50% obtenue sans

l'ajout de la TMHD demeure inchangée lors cette β -dicétone est ajoutée au milieu réactionnel (entrées 1 et 2). De même, aucun changement n'est observé lorsque le 4-chlorotrifluorotoluène est l'halogénure d'aryle employé, la conversion demeurant à un faible 16% (entrées 3 et 4).

Tableau 27. Arylation du 3,5-diméthylphénol avec des 4-halotrifluorotoluènes assistée par la TMHD



Entrée	Halogène	TMHD	Conversion (%)
1	I	–	50
2	I	oui	50
3	Cl	–	16
4	Cl	oui	16

Armés de ces résultats tout à fait surprenants sur l'effet positif observé par l'ajout de β -dicétones à des réactions d'arylation de phénols avec des halogénures d'aryles activés, nous tenions à réaliser une réaction contrôle entre le 3,5-diméthylphénol et l'iodobenzène en ajoutant une quantité catalytique de TMHD. Le résultat obtenu a ouvert la porte à une extension cruciale de cet axe de recherche.

1.3 Étude de réactions d'arylation avec des iodures d'aryles non-activés

En prenant pour acquis que les résultats décrits dans la section précédente se basent sur l'activation d'halogénures d'aryles par des GEAs via des intermédiaires de Jackson-Meisenheimer, l'utilisation de l'iodobenzène ou d'iodures d'aryles substitués par des GEDs devrait conduire à une absence de conversion de phénols en diaryléthers correspondants. Pourtant, la réaction du 3,5-diméthylphénol avec l'iodobenzène dans des conditions

décrites précédemment montre une conversion de 5% du phénol en diaryléther (Schéma 68).

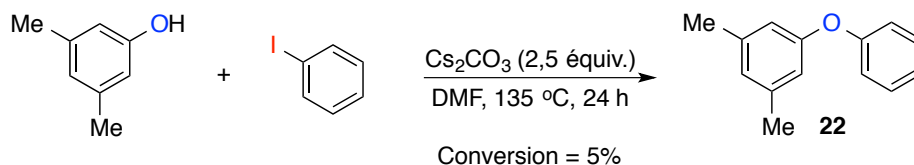


Schéma 68. Arylation du 3,5-diméthylphénol avec l'iodobenzène en absence de métal de transition et de β -dicétone

Parmi les quatre mécanismes de S_NAr d'halogénures d'aryles, aucun ne semble être approprié ici. En effet, la réaction ne devrait pas du tout fonctionner, car aucun GEA ne substitue l'iodoarène. Dans la précédente section, nous n'avons jamais observé de produits résultant d'intermédiaires *o*-arynes, même dans le cas du 1-iodo-3-nitrobenzène à 150 °C (Schéma 63). Également, il semble peu probable que des radicaux soient impliqués dans cette réaction, sur la base d'une réaction contrôlée réalisée en présence d'une quantité stœchiométrique d'acrylonitrile, un piègeur de radicaux (Schéma 69). L'arylation du 3,5-diméthylphénol avec le 4-iodobenzonitrile dans ces conditions donne tout de même une conversion de 93% en diaryléther, ce qui rend peu plausible la présence d'intermédiaires radicalaires.

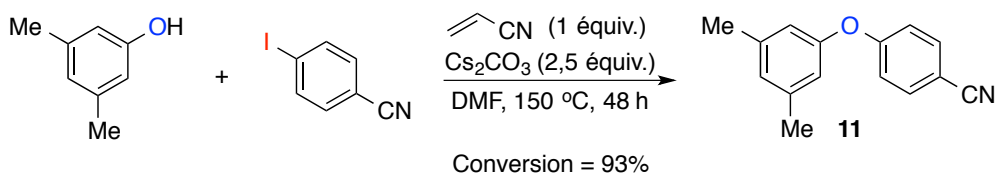


Schéma 69. Arylation du 3,5-diméthylphénol avec le 4-iodobenzonitrile en présence d'acrylonitrile, un piègeur de radicaux

Nous avons alors suspecté que des traces de métaux de transition, présentes dans le milieu réactionnel sous quelque forme que ce soit, puissent agir en tant que catalyseur de la réaction. L'effet bénéfique observé à la section précédente par l'addition de TMHD, un des meilleurs ligands pour le cuivre, pourrait éventuellement s'expliquer par l'activation de traces de métaux latentes qui deviendraient alors catalytiquement actives. En ce sens, nous

avons réalisé l'arylation du 3,5-diméthylphénol avec de l'iodobenzène dans les mêmes conditions, mais en ajoutant 20 mol % de TMHD. Cette fois, la conversion du phénol en diaryléther est quantitative (Schéma 70, à comparer avec le Schéma 68) ! Cette réaction nécessite typiquement la présence de métaux de transition ajoutés en quantités catalytiques, tel que décrit maintes fois dans la littérature.

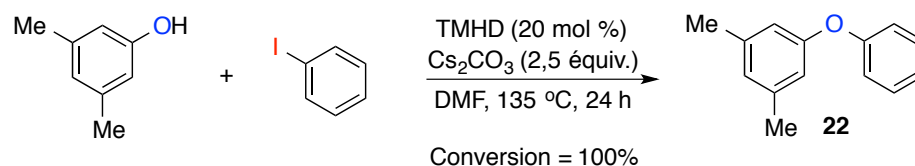
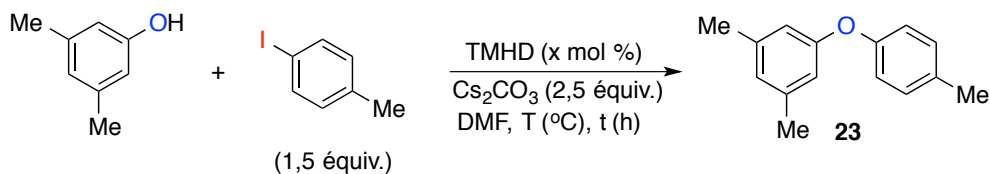


Schéma 70. Arylation du 3,5-diméthylphénol avec l'iodobenzène assistée par la TMHD

Il est possible de réaliser cette transformation avec le 4-iodotoluène, un iodure d'aryle substitué par un GED, mais il faut alors chauffer à 150 °C (Tableau 28). Comme pour l'iodobenzène, une conversion de 5% est obtenue en absence de TMHD (entrée 1). Lorsque 20 mol % de TMHD est ajouté, une faible conversion et un faible rendement en diaryléther sont obtenus (entrée 2). Il est à noter que toutes les réactions ont été purifiées et que les rendements sont systématiquement très proches des valeurs de conversions. Des augmentations de 10 mol % de TMHD augmentent progressivement les conversions et les rendements (entrées 3 et 4). Une quantité de 50 mol % de TMHD s'avère nécessaire pour atteindre une conversion quantitative et un excellent rendement en diaryléther (entrée 5). La température a un effet marqué, car une diminution à 120 °C cause une chute drastique de la conversion pour le même temps de réaction (10%, entrée 6). À l'opposé, l'utilisation de 200 mol % de TMHD permet d'abaisser le temps de réaction à 18 h tout en conservant une excellente conversion et un très bon rendement (entrée 7). Par contre, même en employant cette quantité stœchiométrique de TMHD, il est impossible de diminuer la température à 120 °C, puisque la conversion chute à 31% (entrée 8). Deux systèmes s'avèrent donc particulièrement efficaces : le premier emploie 50 mol % de β -dicétone pendant 48 h (entrée 5), alors que le second utilise plutôt 200 mol % et permet d'abaisser le temps de réaction à 18 h (entrée 7).

Tableau 28. Optimisation de l'arylation du 3,5-diméthylphénol avec le 4-iodotoluène assistée par la TMHD



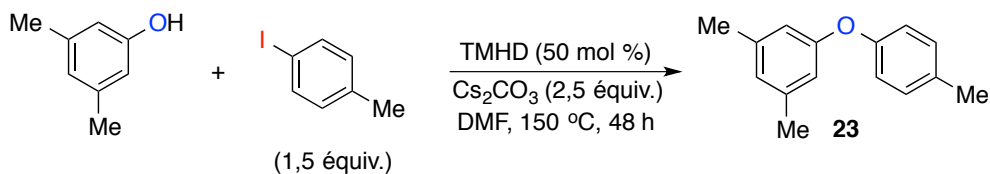
Entrée	TMHD (x mol %)	Température (°C)	Temps (h)	Conversion (%)	Rendement isolé (%)
1	–	150	48	5	–
2	20 mol %	150	48	20	16
3	30 mol %	150	48	34	31
4	40 mol %	150	48	57	50
5	50 mol %	150	48	100	97
6	50 mol %	120	48	10	–
7	200 mol %	150	18	90	77
8	200 mol %	120	48	31	27

Ces résultats s'avèrent très intrigants. Il semble que nous soyons en mesure de réaliser des réactions d'arylation de phénols avec des iodures d'aryles non-activés simplement en ajoutant une quantité catalytique d'une β -dicétone communément utilisée et commercialement disponible, alors que tous les protocoles décrits dans la littérature se basent sur l'utilisation de métaux de transition (Pd, Cu, Rh, Mn, Ni, etc.) lorsque des bases fortes ou des initiateurs de radicaux ne sont pas utilisés. En raison du précédent créé par la réaction de Suzuki « sans métaux de transition » décrite par Leadbeater, mais pour laquelle il a été montré que des quantités de l'ordre des ppb/ppm de Pd contenues dans le Na_2CO_3 sont catalytiquement actives,¹⁸⁷ nous avons analysé le Cs_2CO_3 (99,995% de pureté) par ICP-AES. Les résultats montrent que celle-ci ne contient pas de métaux de transition (Pd, Cu, Rh) jusqu'à la limite de détection de l'appareil (1 ppm). Pour la base, cela n'exclut donc pas des quantités de l'ordre du ppb, même pour la base commerciale montrant le plus

haut degré de pureté disponible via des fournisseurs. Le Cs_2CO_3 provenant d'Alfa Aesar (99,994% de pureté) a aussi été utilisé, sans diminution notable des rendements (toujours à environ 5% de ceux obtenus pour le Cs_2CO_3 provenant de Sigma-Aldrich). Un certificat de pureté a été fourni par Alfa Aesar pour le lot acheté et montre également que des métaux de transition n'ont pas été détectés dans la limite de détection de la méthode (1 ppm).

Parmi les autres réactifs impliqués, qui sont au nombre de quatre, le 3,5-diméthylphénol et le 4-iodotoluène ont été purifiés par colonne de chromatographie. Bien que cette méthode ne permette pas d'affirmer hors de tout doute que des traces de métaux de transition soient absentes des deux partenaires de couplage, cette purification s'avérait nécessaire d'un point de vue expérimental. Le DMF a été distillé sur P_2O_5 et conservé sur tamis moléculaire 3Å. Cela ne laisse que la TMHD, le réactif qui est directement responsable de l'effet bénéfique observé. Cette β -dicétone a été commandée chez trois fournisseurs différents (Sigma-Aldrich, Alfa Aesar et Strem Chemicals) et a été synthétisée par condensation de Claisen.¹⁸⁸ Dans chacun des cas, la TMHD a été purifiée, dans l'ordre, par colonne de chromatographie et par distillation. La réaction d'arylation du 3,5-diméthylphénol avec le 4-iodotoluène, en prenant toutes les précautions décrites ci-haut, a donc été réalisée de nouveau en utilisant les différents lots de TMHD commerciaux et de synthèse, purifiés ou non (Tableau 29). Pour Sigma-Aldrich, il est possible de constater que la TMHD purifiée donne une meilleure conversion que celle non-purifiée (entrées 1 et 2), alors que pour Alfa Aesar, des conversions quantitatives sont observées dans les deux cas (entrées 3 et 4). En ce qui concerne Strem Chemicals, l'essai avec la TMHD purifiée donne une conversion bien inférieure (entrées 5 et 6). Finalement, la TMHD synthétique donne une très bonne conversion (celle-ci n'a été utilisée qu'après purification, entrée 7). En général, l'impact de la purification sur la conversion du phénol en diaryléther est plutôt mitigé, mais ne peut être considéré négatif, surtout en prenant en compte qu'une meilleure conversion a été obtenue après purification dans le cas de Sigma-Aldrich. Le risque d'une contamination due uniquement à la TMHD est ainsi grandement minimisé.

Tableau 29. Effet de la source commerciale de la TMHD et de sa purification pour l'arylation du 3,5-diméthylphénol avec le 4-iodotoluène

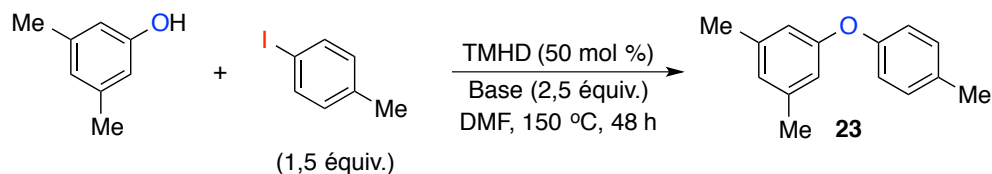


Entr\u00e9e	TMHD (source)	Purification	Conversion (%)	Rendement isol\u00e9 (%)
1	Sigma-Aldrich	non	88	83
2	Sigma-Aldrich	oui	100	95
3	Alfa Aesar	non	100	92
4	Alfa Aesar	oui	99	80
5	Strem Chemicals	non	99	92
6	Strem Chemicals	oui	68	62
7	Synth\u00e9tique	oui	82	77

Il est possible d'observer un certain « effet c\u00e9sium » dans la litt\u00e9rature, car les bases inorganiques du c\u00e9sium sont souvent plus efficaces que celles du sodium et du potassium. \u00c0 cet effet, nous avons r\u00e9alis\u00e9 l'arylation du 3,5-dim\u00e9thylph\u00e9nol avec le 4-iodotolu\u00e8ne en pr\u00e9sence de diverses bases (Tableau 30). En comparaison avec le Cs_2CO_3 , qui donne une conversion quantitative en diaryl\u00e9ther (entr\u00e9e 1), le Na_2CO_3 n'est pas du tout efficace, comme le d\u00e9montre sa conversion nulle (entr\u00e9e 2). Quant \u00e0 lui, le K_2CO_3 montre une r\u00e9activit\u00e9 interm\u00e9diaire (conversion de 60%, entr\u00e9e 3). Il semble donc que lorsque le cation alcalin se trouve plus bas dans le tableau p\u00e9riodique (plus grand rayon ionique), il est plus efficace. De fa\u00e7on \u00e0 v\u00e9rifier si la partie « carbonate » de la base est n\u00e9cessaire au succ\u00e8s de la r\u00e9action, le K_3PO_4 a \u00e9t\u00e9 test\u00e9. Celui-ci donne une conversion l\u00e9g\u00e8rement inf\u00e9rieure au K_2CO_3 (entr\u00e9e 4). Ce qu'il est important de prendre en compte, c'est qu'en plus du fait que diverses bases soient en mesure de favoriser la r\u00e9action, la puret\u00e9 ne semble pas \u00eatre d'une importance cruciale. En effet, seul le Cs_2CO_3 est tr\u00e8s pur (99,995%), alors que la puret\u00e9 de chacune des autres bases ne d\u00e9passe pas 98%. Pourtant, le Cs_2CO_3 est de loin la base la

plus efficace, en plus d'être celle ayant le moins de chances de receler des traces de métaux de transition parmi les quatre bases employées. Cela implique donc que l'« effet césium » semble très important pour la réaction étudiée, tout en minimisant les risques de contamination dûs uniquement à la base.

Tableau 30. Effet de la base sur l'arylation du 3,5-diméthylphénol avec le 4-iodotoluène



Entrée	Base	Conversion (%)
1	Cs ₂ CO ₃	100
2	Na ₂ CO ₃	0
3	K ₂ CO ₃	60
4	K ₃ PO ₄	52

Après avoir étudié l'effet de la base sur l'arylation du 3,5-diméthylphénol avec le 4-iodotoluène, nous nous sommes penchés sur une variété de « ligands » potentiels (Schéma 71; rendements isolés entre parenthèses). Des β-dicétones autres que la TMHD, telles que l'acac et la DBM, donnent des conversions moyennes en diaryléther (40 et 58% respectivement). L'emploi de la 1,10-phénanthroline donne une faible conversion (9%), alors que la bathophénanthroline fait légèrement mieux (38%). Le Chxn-Py-Al, une diimine dérivée du 1,2-diaminocyclohexane, ne donne qu'une très faible conversion (< 5%), alors que toutes les autres molécules n'ont mené à aucune conversion. Cela inclut la triphénylphosphine, la DMEDA et le précurseur de carbène *N*-hétérocyclique SIPr·HCl. En plus de fonctionner avec d'autres bases que le Cs₂CO₃, cette réaction peut donc aussi se produire avec plus d'une β-dicétone et, dans une moindre mesure, des phénanthrolines. Cela contribue à réduire les risques d'une contamination provenant uniquement de la TMHD.

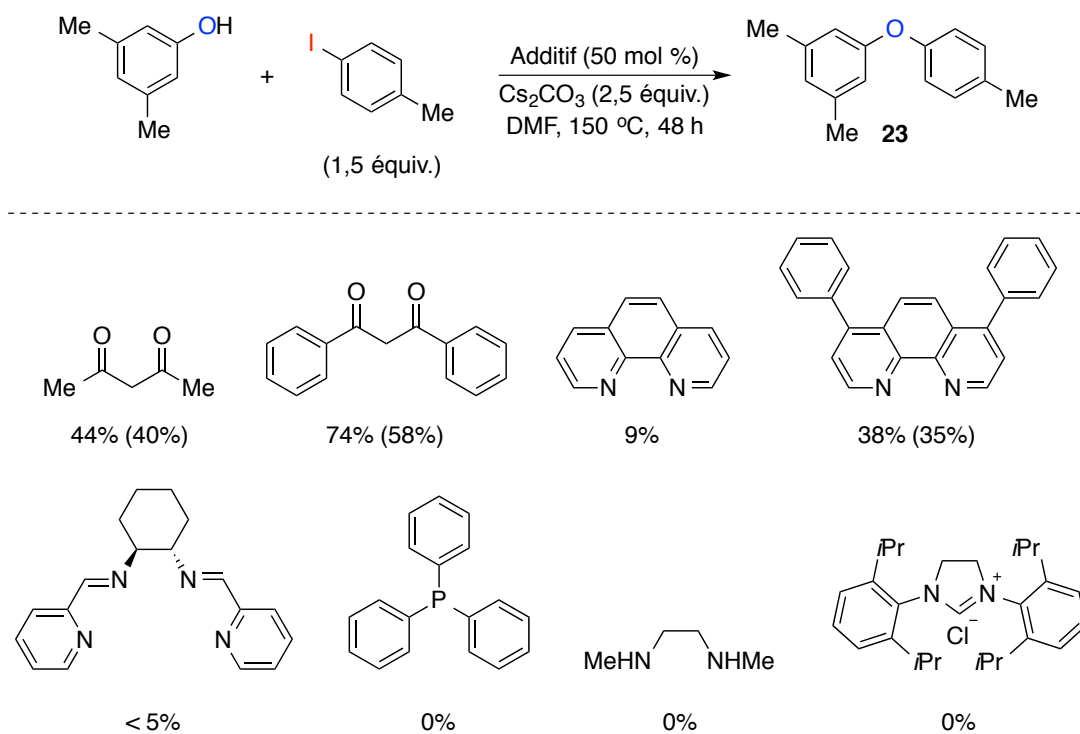


Schéma 71. Effet d'additifs de type « ligands » pour l'arylation du 3,5-diméthylphénol avec le 4-iodotoluène

L'ensemble des réactions décrites jusqu'à maintenant concerne uniquement l'arylation de phénols. Nous étions intéressés à savoir si d'autres molécules pouvaient servir de nucléophiles. Malheureusement, tous les essais réalisés avec le pyrazole, le 1-butanol, la 1-butylamine et le malonate de diéthyle se sont avérés négatifs. Néanmoins, un faible rendement (20%) a pu être obtenu par arylation de la 2-pyrrolidone avec le 4-iodotoluène (Schéma 72). Ce résultat contribue à diminuer les risques d'une contamination due au 3,5-diméthylphénol.

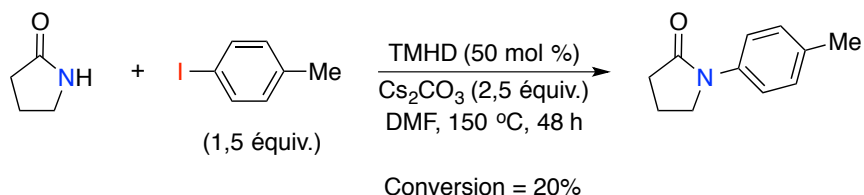
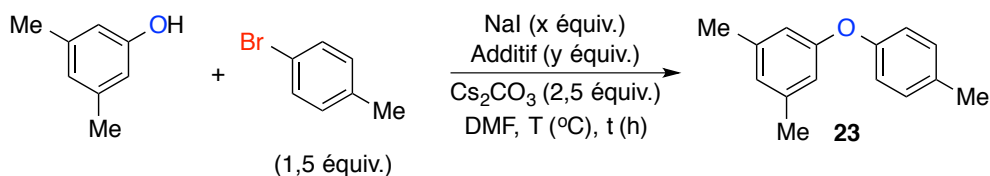


Schéma 72. Arylation de la 2-pyrrolidone avec le 4-iodotoluène assistée par la TMHD

Avant d'explorer l'étendue de l'arylation de phénols avec des iodures d'aryles non-activés, il nous semblait intéressant de vérifier si des bromures d'aryles pouvaient être employés comme partenaires électrophiles (Tableau 31). L'arylation du 3,5-diméthylphénol avec le 4-bromotoluène ne fonctionne pas du tout à 150 °C pendant 48 h, même avec 50 mol % de TMHD (entrée 1). L'ajout de 2 équiv. de NaI (conditions de type Finkelstein) permet d'obtenir une conversion de 5% (entrée 2). La réaction a été répétée 2 fois, dans des laboratoires différents, afin de confirmer ce résultat. Le prolongement du temps de réaction à 72 et 168 h ne permet cependant pas d'augmenter cette faible conversion (entrées 3 et 4). L'emploi conjoint de 2 équiv. de TMHD en plus de 2 équiv. de DMEDA, un ligand utilisé précédemment pour la réaction de type Finkelstein catalysée par des sels de cuivre,^{62a} n'a par contre mené à aucune conversion du phénol en diaryléther (entrée 5), et ce, même en conditions drastiques (entrée 6). Il semble donc que dans le cas de l'utilisation de DMEDA, la réaction passe d'une conversion maximale de 5% à une absence totale de conversion. Malgré tout, il est important de noter qu'il est possible de favoriser la réaction entre le 3,5-diméthylphénol et le 4-bromotoluène en ajoutant NaI, alors qu'aucune conversion ne se produit en absence de cette source d'anion iodure. Ce résultat implique très fortement la présence de traces de métaux de transition dans le milieu réactionnel, probablement une source de cuivre, bien qu'un maximum d'efforts ont été mis en oeuvre pour limiter leur impact. Également, le fait que le 4-iodotoluène fonctionne mieux que le 4-bromotoluène va dans le sens de l'ordre de réactivité observé pour la catalyse par des métaux de transition.

Tableau 31. Arylation du 3,5-diméthylphénol avec le 4-bromotoluène assistée par la TMHD



Entr\u00e9e	NaI (x \u00e9quiv.)	Additif (y \u00e9quiv.)	Temp\u00e9rature ($^\circ\text{C}$)	Temps (h)	Conversion (%)
1	–	TMHD (50 mol %)	150	48	0
2	2 \u00e9quiv.	TMHD (50 mol %)	150	48	5
3	2 \u00e9quiv.	TMHD (50 mol %)	150	72	5
4	2 \u00e9quiv.	TMHD (50 mol %)	150	168	5
5	2 \u00e9quiv.	TMHD (2 \u00e9quiv.) + DMEDA (2 \u00e9quiv.)	150	72	0
6	10 \u00e9quiv.	TMHD (2 \u00e9quiv.) + DMEDA (2 \u00e9quiv.)	180	72	0

Il est possible de g\u00e9n\u00e9raliser l'arylation de ph\u00e9nols avec des iodures d'aryles non-activ\u00e9s (Sch\u00e9ma 73; rendements isol\u00e9s entre parenth\u00e8ses). L'arylation du 3,5-dim\u00e9thylph\u00e9nol avec l'iodobenz\u00e8ne, le 1-bromo-4-iodobenz\u00e8ne, le 1-chloro-4-iodobenz\u00e8ne et le 4-iodoanisole est tr\u00e8s efficace avec 0,5 \u00e9quiv. de TMHD (conditions **A**, produits **22**, **24**, **25** et **26**). Dans le cas des d\u00e9riv\u00e9s dihalog\u00e9n\u00e9s, une s\u00e9lectivit\u00e9 compl\u00e8te pour la liaison C–I est observ\u00e9e, alors que le rendement est plus faible lorsque le 4-iodoanisole est employ\u00e9 malgr\u00e9 une excellente conversion du ph\u00e9nol. Le 4-m\u00e9thoxyph\u00e9nol et le 4-fluoroph\u00e9nol r\u00e9agissent facilement avec le 4-iodotolu\u00e8ne, conduisant \u00e0 d'excellents rendements avec 0,5 \u00e9quiv. de TMHD (produits **27** et **28**). De m\u00eame, le 4-m\u00e9thoxyph\u00e9nol r\u00e9agit avec le 3-iodotolu\u00e8ne pour donner un bon rendement en diaryl\u00e9ther dans les m\u00eames conditions (produit **29**), alors que la r\u00e9action de ce ph\u00e9nol avec le 3-iodoanisole n\u00e9cessite l'emploi de 2 \u00e9quiv. de TMHD (conditions **B**, produit **30**) pour donner un excellent rendement en diaryl\u00e9ther. Lorsque le 2-iodotolu\u00e8ne,

un électrophile plus encombré que le 3-iodoanisole, est mis en réaction avec le 4-méthoxyphénol, un rendement moyen (mais une conversion complète du phénol) est obtenu avec 0,5 équiv. de TMHD (produit **31**). Ce résultat suggère que l'effet stérique de l'iodure d'aryle est moins important pour cette réaction que l'effet électronique fortement désactivant. De fait, l'utilisation de 2-iodoanisole n'a pas conduit à des résultats satisfaisants, même avec 2 équiv. de TMHD. Un encombrement stérique important sur le phénol a par contre un impact important sur les conversions et les rendements. En effet, l'arylation de l'*o*-crésol avec le 4-iodotoluène ne donne que 44% de rendement avec 0,5 équiv. de TMHD, mais 83% avec 2 équiv. de la β -dicétone (produit **32**). Dans tous les cas, lorsqu'un phénol substitué en position *ortho* est mis en réaction, 2 équiv. de TMHD sont nécessaires. Les réactions de l'*o*-crésol avec le 3-iodotoluène et le 2-iodotoluène donnent des rendements similaires de 84% en diaryléthers (produits **33** et **34**). Dans ce dernier cas, le produit obtenu est substitué par un groupement méthyle en *ortho* sur chacun des deux cycles aromatiques, ce qui est difficile à réaliser même en employant des catalyseurs métalliques. Ici, sans de tels catalyseurs, un très bon rendement est obtenu ! Il est également possible de faire réagir l'*o*-crésol avec le 4-iodoanisole et le 3-iodoanisole, quoique les rendements s'avèrent inférieurs dans ces cas (produits **31** et **35**). Finalement, il est possible de réaliser l'arylation du 2,6-diméthoxyphénol avec le 4-iodotoluène en employant 2 équiv. de TMHD, menant à un bon rendement en diaryléther (produit **36**). Ici, on peut imaginer qu'un double effet électronique donneur des deux groupements méthoxy soit plus important que l'imposant effet stérique pour le phénol. Cependant, la réaction du 2,6-diméthoxyphénol avec le 2-iodotoluène n'a pas conduit à une quantité appréciable de diaryléther correspondant. Il semble donc que l'accès à des diaryléthers trisubstitués aux positions *ortho* soit impossible dans ces conditions. Il faut cependant noter que leur synthèse n'est pas simple, puisque seulement quatre systèmes catalytiques à base de cuivre ont été décrits dans la littérature pour l'arylation du 2,6-diméthylphénol (deux avec des iodures d'aryles et deux avec des bromures d'aryles)¹⁸⁹ et aucun pour le 2,6-diméthoxyphénol. De ce nombre, un seul permet d'obtenir des rendements supérieurs à 50%.^{189b}

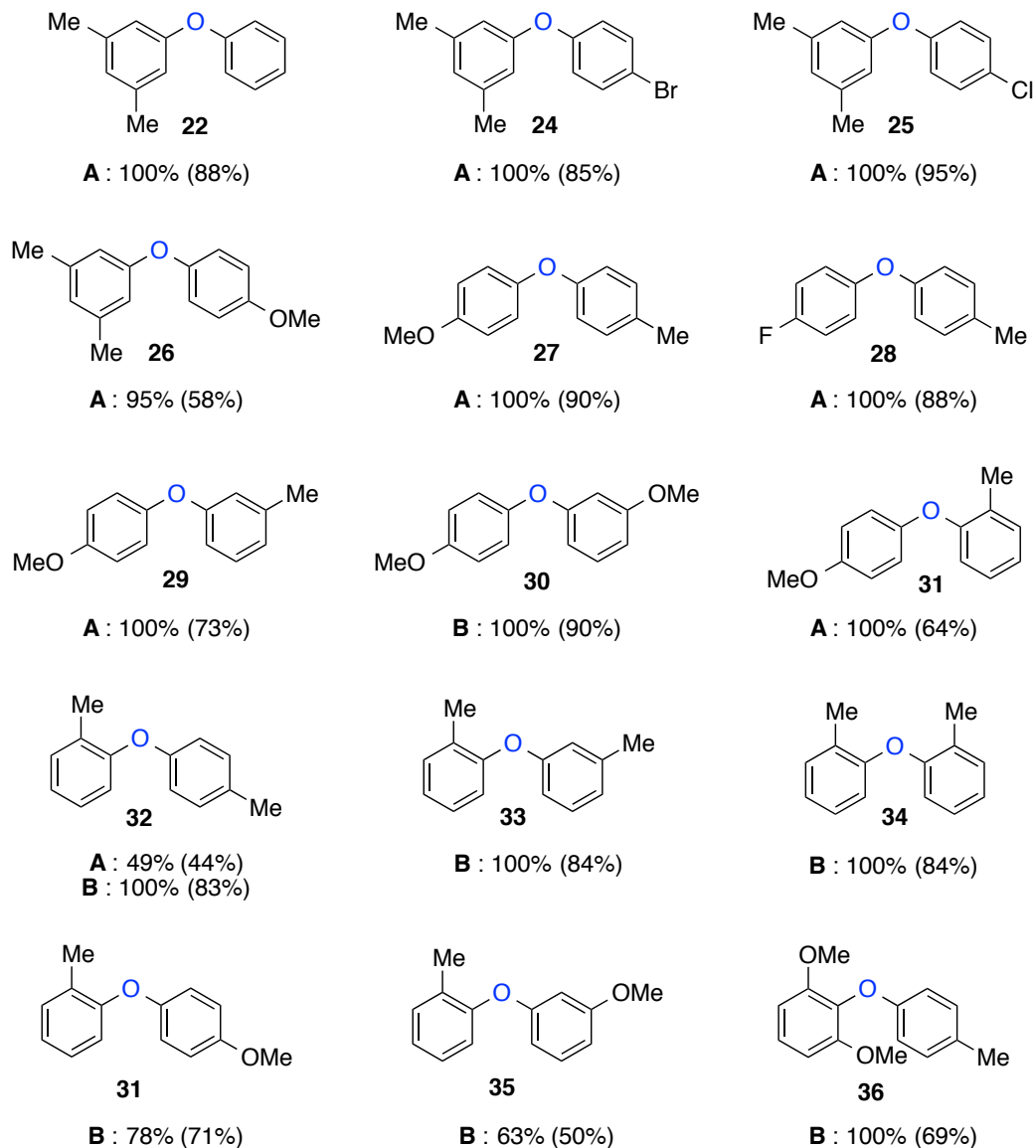
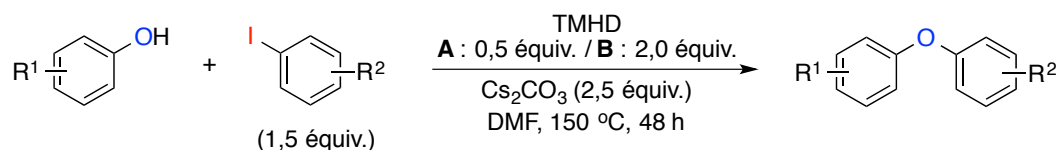


Schéma 73. Étendue de la réaction d'arylation de phénols avec des iodures d'aryles non-activés assistée par la TMHD

Il restait un cas à explorer, soit celui de l'arylation de phénols avec des fluoriodobenzènes. Il s'agit d'un cas particulier, car ces molécules présentent deux fonctionnalités susceptibles de réagir différemment selon l'absence ou la présence de TMHD. En effet, dans le cas du

1-fluoro-4-iodobenzène, il est possible de s'attendre à une réactivité S_NAr de type addition-élimination lorsque la TMHD est omise (arylation via la liaison C–F), même si l'iode n'est pas un GEA très puissant. À l'inverse, l'ajout de TMHD devrait théoriquement favoriser une réactivité semblable à celle décrite dans cette section (arylation via la liaison C–I).

Les réactions du 3,5-diméthylphénol avec le 1-fluoro-4-iodobenzène ont donc été réalisées en absence et en présence de TMHD (Schéma 74). Dans le premier cas, 60% du produit d'arylation via la liaison C–F est isolé, sans que le produit de sélectivité opposée ne soit observé. Lorsque la TMHD est ajoutée (0,5 équiv.), la sélectivité est beaucoup plus mitigée. En effet, on isole 67% d'un mélange de ratio 1,15:1, toujours en faveur de l'arylation via la liaison C–F. Néanmoins, le fait que l'arylation puisse avoir lieu via la liaison C–I simplement en ajoutant une quantité catalytique de β -dicétone renforce très fortement l'hypothèse de la présence de traces de métaux de transition latentes dans le milieu réactionnel.

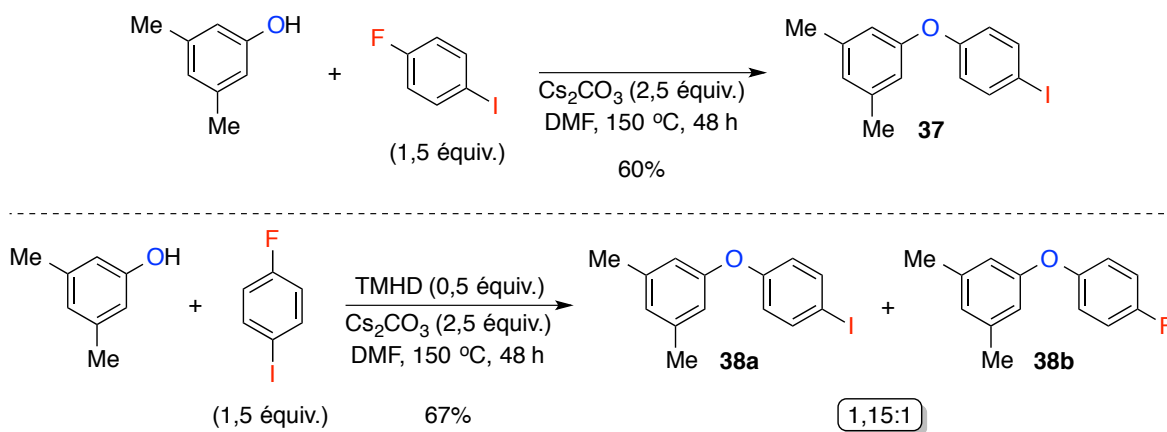


Schéma 74. Arylation du 3,5-diméthylphénol avec le 1-fluoro-4-iodobenzène assistée ou non par la TMHD

L'effet est encore plus marqué pour l'arylation de l'*o*-crésol avec le même substrat (Schéma 75). Pour la réaction sans ajout de TMHD, les deux diaryléthers sont obtenus dans un ratio 20:1 en faveur de l'arylation via la liaison C–F. En comparaison avec le 3,5-diméthylphénol, ce dernier ne donnait pas du tout de diaryléther résultant de l'arylation via la liaison C–I. Lorsque la TMHD (2,0 équiv.) est ajoutée au milieu réactionnel, la

sélectivité est complètement inversée, devenant 20:1 en faveur de l'arylation via la liaison C-I ! Dans ce cas, l'effet de l'ajout de TMHD est sans équivoque. La plus grande différence de sélectivité avec l'exemple précédent résulte sans doute de l'ajout d'une quantité supérieure de la β -dicétone, ce qui s'avérait nécessaire en fonction du phénol employé.

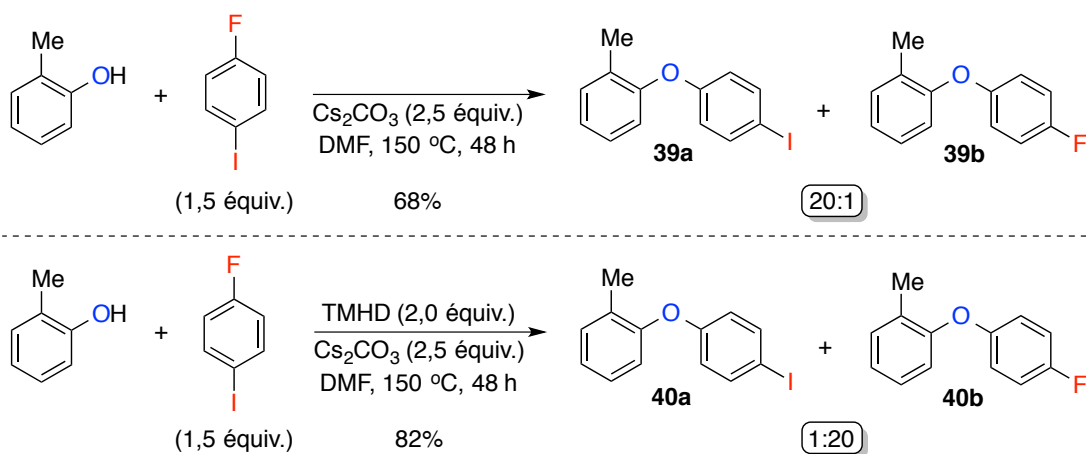


Schéma 75. Arylation de l'*o*-crésol avec le 1-fluoro-4-iodobenzène assistée ou non par la TMHD

1.4 Conclusions et perspectives

Sur la base d'incohérences relevées dans la littérature, l'objectif que nous nous étions fixé pour ce chapitre était initialement de réaliser une étude des réactions d'arylation de certains nucléophiles, tels que les phénols et les azoles, avec des halogénures d'aryles substitués par des GEAs (positions *ortho* et *para*) afin de déterminer de façon expérimentale les cas où des métaux de transition s'avèrent nécessaires et dans quels cas la S_NAr de type addition-élimination suffit.

En plus d'avoir déterminé que l'arylation de phénols avec les 1-halo-4-nitrobenzènes est possible à température ambiante, nous avons remarqué qu'à température élevée, les rendements obtenus en diaryléthers via les 4-halobenzonitriles et les 4-halotrifluorotoluènes ne respectent pas l'ordre de réactivité généralement accepté pour la S_NAr de type addition-

élimination (Cl ~ Br > I), surtout en ce qui concerne les derniers substrats, alors que les 4-haloacétophénonnes montrent une bonne corrélation avec la littérature. Il est possible de réaliser l'arylation d'azoles avec tous ces électrophiles, sauf les 4-haloacétophénonnes. De plus, l'arylation de phénols procède efficacement avec les 1-iodo-2-nitrobenzène, 2-iodobenzonitrile et 2-iodotrifluorotoluène.

Lors d'une étude de l'arylation du 3,5-diméthylphénol avec le 4-iodobenzonitrile par catalyse au cuivre, nous avons découvert que l'ajout de 2,2,6,6-tétraméthylheptane-3,5-dione (TMHD) sans source de cuivre permet de promouvoir la réaction. Cette observation cruciale, qui est également valide pour les 4-haloacétophénonnes (X = I, Br), mais pas pour les 4-halotrifluorotoluènes, nous a permis de mettre de l'avant un effet jusqu'alors insoupçonné : il est possible de réaliser l'arylation de phénols avec des iodures d'aryles non-activés par simple ajout de β -dicétones ou de phénanthrolines. Comme la présence de traces de métaux de transition dans le milieu réactionnel est possible, une étude ICP-AES du Cs_2CO_3 a été réalisée, mais aucun métal n'était présent à plus de 1 ppm. Après purification de tous les réactifs employés, l'arylation du 3,5-diméthylphénol avec le 4-iodotoluène est toujours aussi efficace via l'assistance de TMHD de diverses provenances commerciales et synthétiques. Une vaste gamme de diaryléthers dissymétriques a ainsi pu être synthétisée. Finalement, l'arylation du 3,5-diméthylphénol et de l'*o*-crésol avec le 1-fluoro-4-iodobenzène via l'ajout ou non de TMHD fournit une preuve expérimentale de l'implication probable de traces de métaux de transition (sans doute du cuivre). Alors que l'arylation a lieu sélectivement sur la liaison C–F sans ajout de TMHD dans les deux cas, une inversion de sélectivité est observée lorsque la β -dicétone est ajoutée au milieu réactionnel (effet majeur dans le cas de l'*o*-crésol).

Malgré le fait que nous ayons pris le plus de précautions expérimentales possibles, il est très probable que des traces de cuivre présentes dans le milieu réactionnel soient responsables de plusieurs réactions décrites dans ce chapitre. Un article de Bolm sur des réactions d'arylation intramoléculaire d'acétanilides sans métaux de transition (Schéma 53, conditions : K_2CO_3 , DMEDA, toluène)¹⁶⁶ pourrait d'ailleurs être expliqué de cette façon,

car la DMEDA est un excellent ligand pour le cuivre. D'autant plus que les auteurs avaient mentionné ignorer par quel mécanisme cette réaction pouvait se produire.

De façon à mettre en évidence le rôle possible de traces métalliques, l'utilisation de piègeurs de métaux (« metal scavengers ») pourrait être une voie à explorer. Cependant, en raison de leur faible constante d'association à haute température, cette solution semble plutôt limitée. En effet, l'efficacité de ces piègeurs de métaux risque d'être très faible à des températures de l'ordre de 90–150 °C, nécessaires pour observer un effet « catalytique » pour les réactions en présence de TMHD. Une autre option serait de faire réagir tout le milieu réactionnel avec des piègeurs de métaux à température ambiante pour ensuite filtrer la solution hétérogène. Cependant, comme il est soupçonné que la source de traces métalliques provient du Cs_2CO_3 , un solide, la filtration de ce réactif rendrait la réaction inefficace. D'autres façons d'employer des piègeurs de métaux seront considérées.

La complexation d'halogénures d'aryles avec des sels de bismuth(III) sera également envisagée. Le laboratoire du Professeur Ollevier est d'ailleurs spécialiste de l'utilisation de ces sels en tant qu'acides de Lewis. De façon analogue à l'utilisation de ruthénium pour la $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ d'halogénures d'aryles non activés (Schéma 43), nous pensons que la complexation de chlorures et de fluorures d'aryles avec le BiCl_3 rendrait plus facile l'attaque de nucléophiles, tels des énolates de nitriles ou des amines. En effet, la formation de complexes limpides entre des xylènes et le BiCl_3 a été décrite dans la littérature.¹⁹⁰

Chapitre 2 : α -Arylation et α -vinylation de cétones aromatiques

Après avoir étudié la synthèse de diaryléthers par réactions de substitution nucléophile aromatique, nous voulions étendre le champ d'application des halogénures d'aryles par réactions avec d'autres nucléophiles. Ainsi, ce second chapitre concerne la synthèse d' α -arylcétones et de cétones β,γ -insaturées. Une sélection de méthodes importantes de la littérature permettant leur synthèse est d'abord présentée. Nos résultats concernant l' α -arylation¹⁹¹ et l' α -vinylation de cétones aromatiques sont ensuite détaillés, pour terminer avec un retour sur les points importants de l'étude réalisée.

2.1 Introduction bibliographique

Les réactions de fonctionnalisation de liaisons C–H faiblement acides représentent un axe de recherche qui connaît un essor considérable depuis quelques années, surtout par catalyse au palladium. Le groupe de Walsh s'est récemment spécialisé dans les domaines de l'arylation d'arylméthanes¹⁹² et de l' α -arylation de groupements comportant des hétéroatomes en utilisant la méthode du criblage à haut débit (HTS). Parmi les exemples, notons l' α -arylation de composés soufrés (sulfoxydes,^{193a,b} sulfones^{193c} et sulfures),^{193d,e} phosphorés (phosphines^{194a} et phosphates)^{194b} et azotés (imines).¹⁹⁵ Ces méthodes viennent s'ajouter à une panoplie de protocoles permettant la fonctionnalisation en α de composés carbonylés catalysée par divers métaux. Entre autres, des méthodes directes d' α -amination,^{196a} d' α -hydroxylation^{196b} et d' α -thiolation^{196c} ont été décrites récemment. Il est également possible de réaliser l' α -fluoration de composés carbonylés, que ce soit en version racémique^{197a} ou asymétrique, de façon à générer des centres chiraux tertiaires^{197b} et quaternaires.^{197c} Parmi les méthodes permettant de créer des liaisons C–C en version asymétrique, notons les réactions d'allylation^{198a} et d'alkylation^{198b,c} énantiosélectives. Dans le cadre de ce chapitre, les transformations qui nous intéressent sont l' α -arylation et l' α -vinylation de cétones à partir d'halogénures d'aryles et de vinyles respectivement. Cette

section bibliographique décrira des processus intermoléculaires, ceux en version intramoléculaire étant hors du cadre de cette thèse.

2.1.1 Synthèse de composés carbonylés α -arylés

De nombreuses réactions permettant de synthétiser des composés carbonylés α -arylés ont été décrites dans la littérature, qu'elles soient ou non catalysées par des métaux de transition. Cette section mettra davantage l'accent sur les principales méthodes pour générer ces composés à partir d'halogénures d'aryles, bien que d'autres voies seront également passées en revue.

2.1.1.1 Au départ d'halogénures d'aryles

i) Avec des métaux de transition

L' α -arylation de composés carbonylés avec des halogénures d'aryles par catalyse métallique est connue depuis plusieurs décennies.¹⁹⁹ Hurlley a été le premier à décrire l'arylation de composés à méthylène activé (β -dicétones et β -diesters) en 1929.⁵⁸ Ces nucléophiles pouvaient subir des réactions d'arylation avec l'acide 2-bromobenzoïque en employant des quantités catalytiques de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$. Plusieurs réactions catalysées par des sels de cuivre ont depuis été décrits²⁰⁰ pour ces nucléophiles particulièrement bien adaptés aux réactions d'arylation en raison de leurs liaisons C–H plus acides que celles des cétones. De façon importante, il est maintenant possible de réaliser des transformations énantiosélectives.^{200c} Des couplages « déacétylatifs » de β -dicétones sont également possibles lorsqu'une base inorganique hydratée est utilisée (Schéma 76).^{200d}

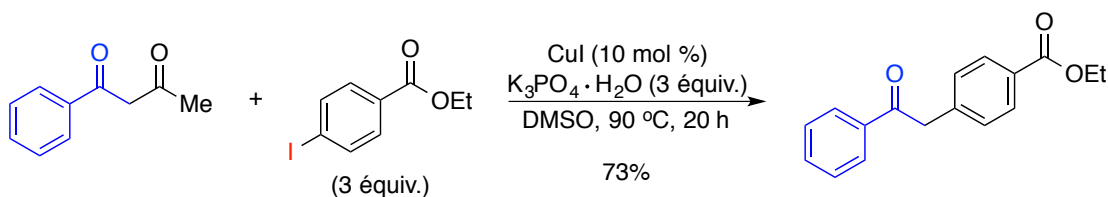


Schéma 76. Arylation « déacétylative » de β -dicétones par catalyse au cuivre

Le premier protocole d' α -arylation de cétones benzyliques par catalyse au cuivre a été décrit en 2012 par Taillefer.¹⁷³ Des dérivés de déoxybenzoïne réagissent avec des iodures d'aryles en présence de systèmes à base de CuI et de ligands bidentates afin de générer les α -arylcétones correspondantes (Schéma 77).

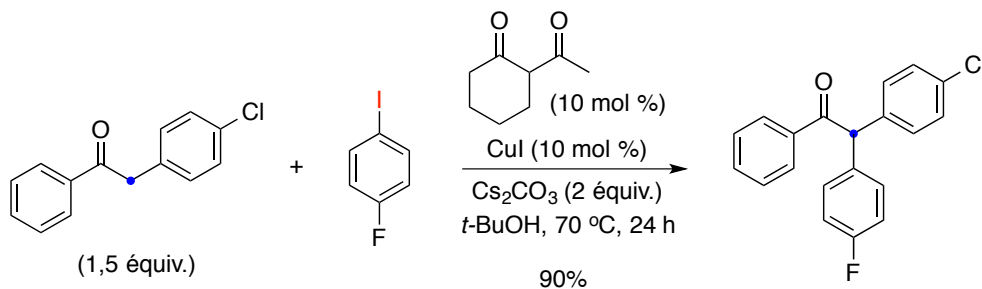


Schéma 77. α -Arylation de dérivés de déoxybenzoïne avec des iodures d'aryle par catalyse au cuivre

À ce jour, il n'existe aucune méthode permettant l' α -arylation de cétones non-activées par catalyse au cuivre. À l'opposé, Buchwald, Hartwig et Miura ont indépendamment décrit l' α -arylation de cétones aliphatiques et aromatiques avec des catalyseurs de palladium en 1997.²⁰¹ Ces réactions procèdent via des énolates de palladium. Depuis cette découverte charnière, de nouveaux protocoles très efficaces ont été décrits en utilisant des ligands toujours plus efficaces pour le palladium.²⁰² De façon remarquable, Nolan a récemment décrit une méthode permettant l'utilisation de ppm d'un complexe palladium-ligand NHC pour l' α -arylation de dérivés d'acétophénone avec des chlorures d'aryles (Schéma 78).^{202c}

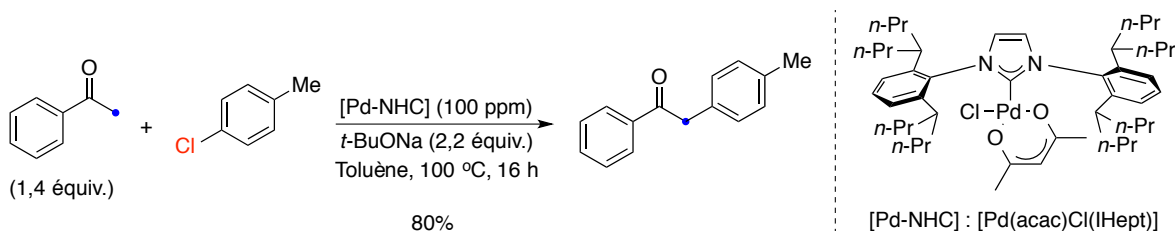


Schéma 78. α -Arylation de dérivés d'acétophénone employant des ppm d'un complexe palladium-ligand NHC

Un substrat pour lequel les réactions d' α -arylation s'avéraient historiquement difficiles est l'acétone. L'utilisation de ligands phosphines sophistiqués permet maintenant de réaliser cette transformation de façon efficace par catalyse au palladium.²⁰³ Des stéréocentres quaternaires peuvent également être synthétisés de façon hautement énantiosélective par l'utilisation d'un ligand chiral approprié. Dans certains cas, le *S*-BINAP peut même être employée (Schéma 79).²⁰⁴ Des catalyseurs à base de nickel ont également été décrits pour réaliser ces transformations en versions racémique^{205a} et asymétrique.^{205b} La création de stéréocentres tertiaires par réactions d' α -arylation, tel que mentionné dans l'introduction (section 0.1.2), est un processus très difficile en raison de l'acidité plus élevée de la liaison C-H de l' α -arylcétone par rapport au produit de départ, menant à la racémisation par déprotonation aisée de l'atome d'hydrogène.

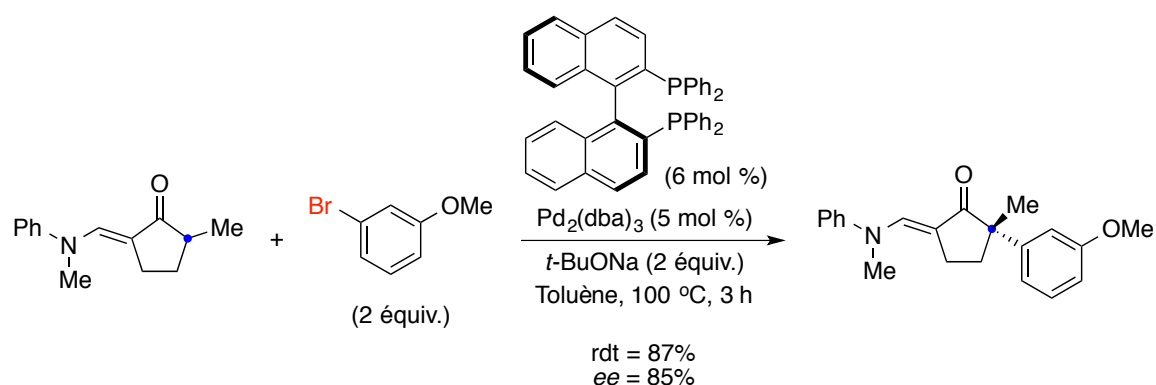


Schéma 79. Création de stéréocentres quaternaires par α -arylation énantiosélective catalysée au palladium

Les réactions d' α -arylation de cétones engendrent souvent des problèmes de régiosélectivité. Cela peut être contourné en synthétisant des dérivés de cétones. Heck a été le premier à décrire un protocole pallado-catalysé pour l'arylation d'éthers d'énols.^{206a} L'arylation de dérivés d'étain est également possible,^{206b} mais d'un point de vue de la chimie verte, l'utilisation d'éthers d'énols silylés est plus intéressante.^{206c,d} D'autres composés carbonylés peuvent subir des réactions d' α -arylation par catalyse au palladium, comme les esters,²⁰⁷ les amides²⁰⁸ et les azlactones.²⁰⁹ Dans ce dernier cas, il s'agit d'une méthode efficace pour synthétiser des analogues acides aminés α -arylés non naturels au départ d'acides aminés naturels (Schéma 80).

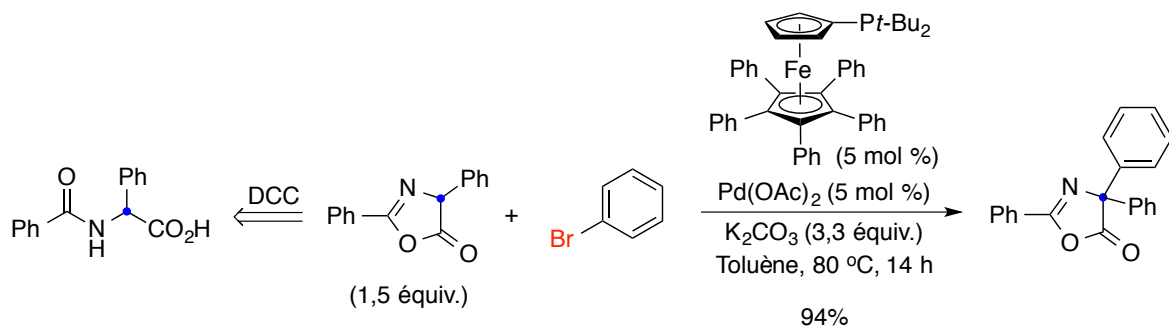


Schéma 80. Synthèse de dérivés α -arylés d'acides aminés naturels par α -arylation d'azlactones catalysée au palladium

Puisque les protocoles d' α -arylation de composés carbonylés doivent nécessairement inclure des bases (souvent inorganiques), l'application de cette transformation aux aldéhydes est longtemps restée problématique en raison de leur propension à l'aldolisation. Des méthodes douces ont récemment été décrites pour obtenir des α -arylaldehydes en versions racémique^{210a} et même asymétrique dans des cas intramoléculaires.^{210b}

En 1973, Semmelhack a décrit de nouveaux protocoles pour l'étape finale d'une synthèse de la céphalotaxinone par réaction d' α -arylation intramoléculaire d'un composé comportant une cétone aliphatique et un iodure d'aryle.²¹¹ Via l'ajout d'une quantité stœchiométrique de $\text{Ni}(\text{COD})_2$, un faible rendement de 30% en produit désiré a pu être isolé. De façon intéressante, le rendement augmente à 94% lorsque le même composé de départ est irradié en présence de *t*-BuOK sans métal de transition. Cela se produit par une $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ de type $\text{S}_{\text{RN}}1$, ce processus étant détaillé à la section suivante.

ii) Sans métaux de transition

Bien avant la parution de protocoles d' α -arylation de composés carbonylés par catalyse au palladium, les chimistes organiciens de synthèse savaient synthétiser des α -arylcétones via des méthodes radicalaires,⁴⁷ même si celles-ci sont tombées dans l'oubli en faveur de l'utilisation de catalyseurs métalliques. Bunnett a décrit en 1972 le premier protocole permettant de réaliser des substitutions nucléophiles aromatiques de type $\text{S}_{\text{RN}}1$ au départ de

l'acétonate de potassium (Schéma 81),²¹² en se basant sur les synthèses d'anilines qu'il avait préalablement décrites.⁵³

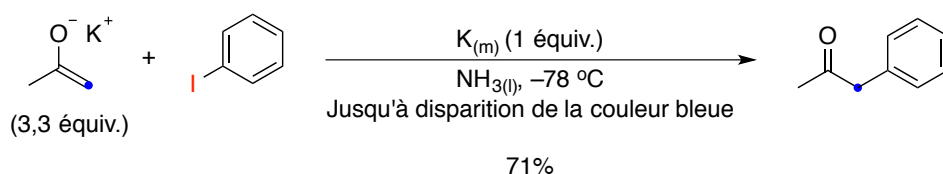


Schéma 81. Synthèse de la phénylacétone par arylation de l'acétonate de potassium avec l'iodobenzène via $S_{RN}1$

Les années 1970 et 1980 ont été propices au développement de cette méthodologie, car en plus des protocoles de Bunnett et Semmelhack décrits ci-haut, Rossi et Scamehorn ont également été des acteurs majeurs de ce nouveau type de réactions. Les cétones aliphatiques typiquement utilisées en $S_{RN}1$ sont l'acétone et la pinacolone. Le désavantage principal de ces méthodes est la nécessité de préparer des énolates de potassium avant leur emploi. D'autres protocoles thermiques que celui décrit au Schéma 81 font intervenir du *t*-BuOK dans le DMSO afin de réaliser les mêmes transformations.²¹³ En effet, le DMSO et l'ammoniac liquide sont les deux meilleurs solvants pour les réactions de $S_{RN}1$.²¹⁴ L' α -arylation de cétones aliphatiques est également possible sous photostimulation.²¹⁵ En réalisant les réactions dans un réacteur possédant deux lampes de 250 W, Rossi a décrit l'arylation d'énolates de potassium avec des halogénures d'aryles avec *t*-BuOK/DMSO à température ambiante, avec comme principal inconvénient que de larges quantités d'énolate et de base soient nécessaires (Schéma 82).^{215c}

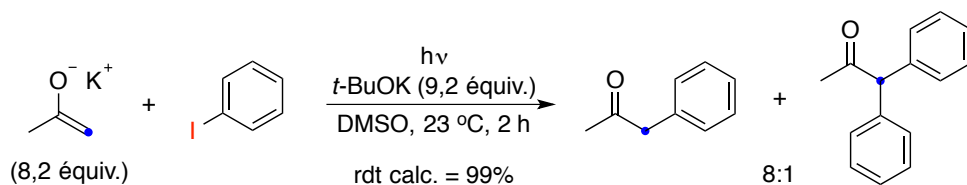


Schéma 82. Arylation de l'acétonate de potassium avec l'iodobenzène en présence de *t*-BuOK sous photostimulation par $S_{RN}1$

Bien que Rossi ait décrit l'arylation de l'énolate de l'acétophénone sous photostimulation dans cet article, il mentionne que la réaction est totalement inefficace sans cette lampe spéciale (DMSO comme solvant). Bunnett avait préalablement noté que l' α -arylation de l'acétophénone était impossible avec des halogénures d'aryles, même sous photostimulation ($\text{NH}_3(l)$ comme solvant).^{215a} Les réactions d' α -arylation de cétones aromatiques par $\text{S}_{\text{RN}}1$ demeurent largement sous-développées de nos jours. Sous conditions ambiantes (thermiques), seuls des halogénures d'aryles particulièrement bien activés peuvent réagir, tels que le 1-chloronaphthalène,^{216a,c} la 2-chloropyrazine^{216b} et la 2-chloropyridine (et 2-chloroquinoline).^{216c} Dans le cas de l' α -arylation de l'énolate de l'acétophénone avec le 1-chloronaphthalène, différentes conditions réactionnelles sont possibles, mais la présence de *t*-BuOK dans l'ammoniac liquide s'avère essentielle dans les deux cas (Schéma 83). L'addition de quantités stœchiométriques de potassium (éq. 1)^{216a} ou d'un amalgame de sodium et de mercure (éq. 2)^{216c} permet d'obtenir l' α -arylcétone correspondante avec de bons rendements. Néanmoins, les conditions réactionnelles font usage de produits toxiques et sont très rébarbatives.

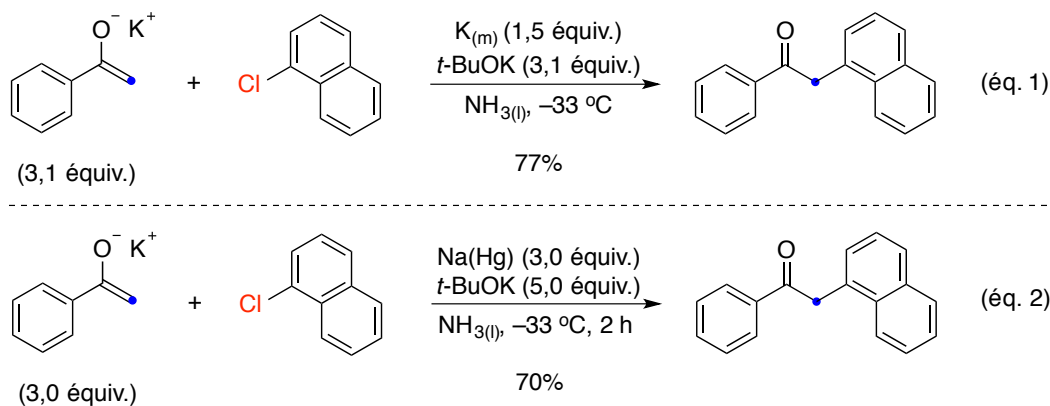


Schéma 83. Arylation de l'énolate de l'acétophénone avec le 1-chloronaphthalène par $\text{S}_{\text{RN}}1$

L' α -arylation de cétones aromatiques^{215c,8217a} et hétéroaromatiques^{217b} est également possible sous photostimulation. Très récemment, l' α -arylation de dérivés de l'acétophénone avec des iodures d'aryles avec *t*-BuOK/DMSO sous micro-ondes a été décrite.²¹⁸ Cependant, les rendements chimiques dépassent rarement 50%. Finalement, des protocoles

d' α -arylation de cétones aliphatiques en présence de sels de fer ^{219a,b} et de cétones aromatiques en présence de SmI₂ ^{219c} ont aussi été décrits.

2.1.1.2 Voies alternatives

i) Avec des métaux de transition

En 2014, Itami a décrit l' α -arylation de cétones avec des dérivés pivalates de phénols par catalyse au nickel.²²⁰ Parmi tous les ligands testés, le plus efficace était le dcypt (Schéma 84).

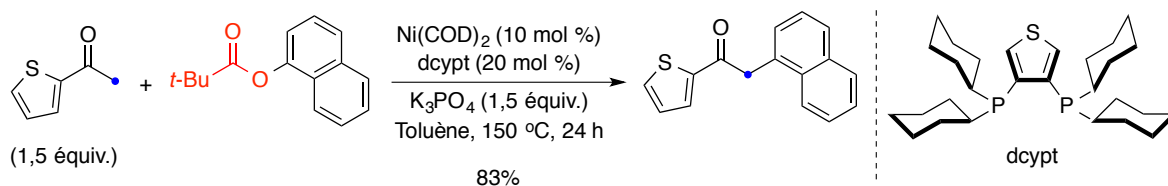


Schéma 84. α -Arylation de cétones avec des dérivés pivalates de phénols par catalyse au nickel

Gaunt et MacMillan ont indépendamment décrit des protocoles permettant l'arylation énantiosélective de *N*-acyloxazolidinones avec des sels de diaryliodoniums par catalyse au cuivre en 2011. L'utilisation de ligands de type bisoxazoline (pybox) donne les composés carbonylés α -arylés tertiaires correspondants avec d'excellentes énantiosélectivités.¹³¹ De la même façon, MacMillan a décrit la synthèse d' α -arylaldéhydes tertiaires en employant une combinaison catalytique formée d'un sel de cuivre et d'une amine chirale énantio pure (Schéma 85).^{130a} L'emploi de catalyseurs de scandium permet également l' α -arylation énantiosélective d'oxindoles avec des sels de diaryliodoniums de façon à générer des centres asymétriques quaternaires avec également d'excellentes énantiosélectivités.^{130b}

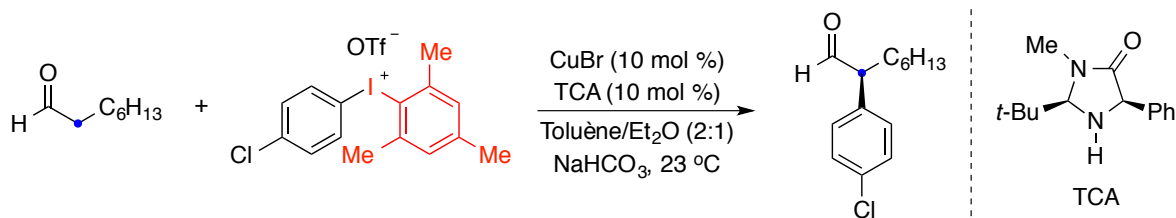


Schéma 85. Synthèse d'α-arylaldehydes tertiaires énantio-enrichis par co-catalyse cuivre/amine chirale énantio-pure

Fu a décrit des réactions de couplages croisés de réactifs organométalliques avec des composés carbonylés α-halogénés par catalyse au nickel. En employant les ligands chiraux appropriés, il est possible de transformer ces dérivés de cétones en composés carbonylés α-arylés avec de hautes énantiosélectivités. De cette façon, des arylzinciques et des arylmagnésiens réagissent avec des α-bromocétones,^{221a,b} des arylsilanes réagissent avec des α-bromoesters^{221c} et des arylzinciques réagissent avec des α-bromoamides.^{221d} Dans le dernier cas, une méthode améliorée faisant usage d'acides arylboroniques et d'α-chloroamides a été développée.^{221e}

ii) Sans métaux de transition

En plus de la méthode de Molinaro pour synthétiser des α-arylcétones à partir d'éther d'énols et de sels d'aryldiazoniums,^{115c} Tanaka a décrit l'arylation d'éthers d'énols silylés avec les mêmes composés aromatiques électrophiles.^{115a,b} Le mélange des deux réactifs dans la pyridine à basse température suffit pour obtenir de bons rendements en α-arylcétones correspondantes (Schéma 86).

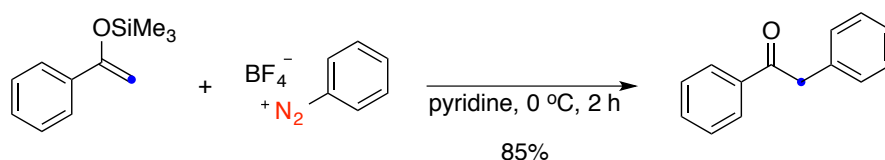


Schéma 86. Arylation d'éthers d'énols silylés avec des tétrafluoroborates d'aryldiazoniums sans métal de transition

Maruoka a décrit un protocole pour la phénylation d'éthers d'énols silylés avec le fluorotétraphénylbismuth (Ph_4BiF) dans des conditions douces (Schéma 87).²²² Les réactions d'arylation avec les dérivés trivalents et pentavalents du bismuth seront vues plus en détails au chapitre 3. Les deux méthodes présentées ici s'ajoutent à celles déjà mentionnées dans l'introduction pour l'arylation d'éthers d'énols silylés avec des sels de diaryliodoniums.^{129a,b}

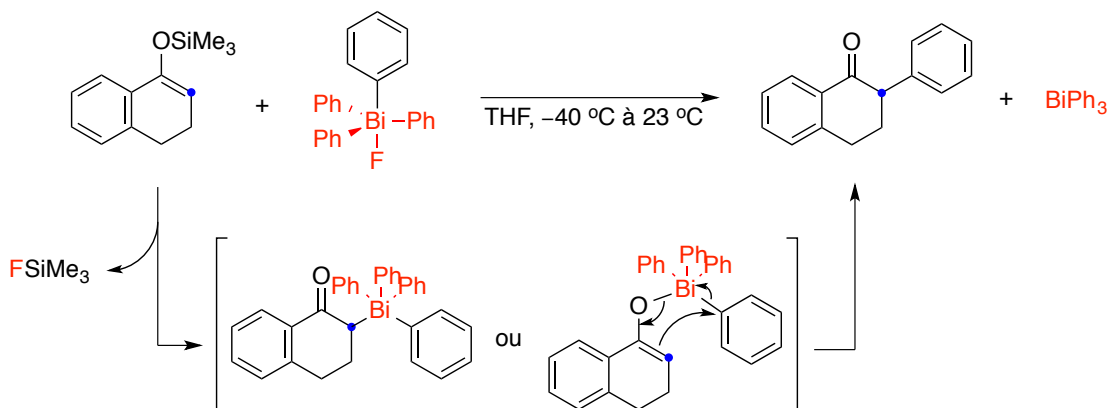


Schéma 87. Phénylation d'éthers d'énols silylés avec le fluorotétraphénylbismuth

Un groupe catalan a récemment décrit une méthode d' α -arylation de composés à méthylène activé avec des bis(trifluoroacétates) d'iodobenzène (dérivés de PIFA).^{129c} De façon unique, le groupement aromatique qui est transféré du dérivé d'iode hypervalent n'est pas seulement l'aryle, mais l'atome d'iode également, de façon à générer des α -arylcétones à haute valeur ajoutée. Les auteurs ont décrit un protocole qui fonctionne très bien pour des quantités de l'ordre de 80 mmol (Schéma 88).

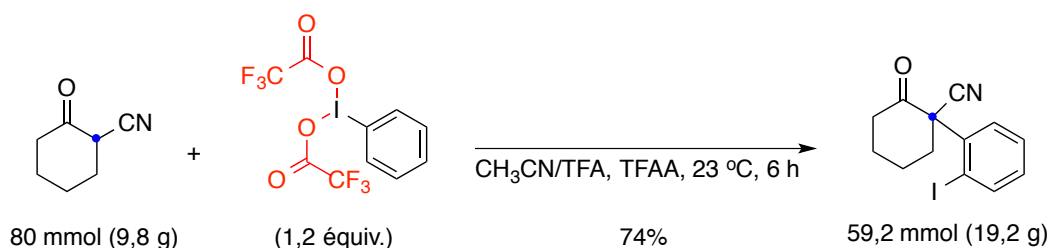


Schéma 88. Transfert de groupement 2-iodoaryl par α -arylation de composés à méthylène activé avec des dérivés d'iode hypervalent

La synthèse d' α -arylcétones comportant un motif triarylméthane a été décrite en 2015 par réactions d' α -arylation « déshydrogénative » de 1,1-diarylcétones avec des arènes substitués par des GEDs.²²³ Les réactions doivent être réalisées en conditions aérobies (Schéma 89).

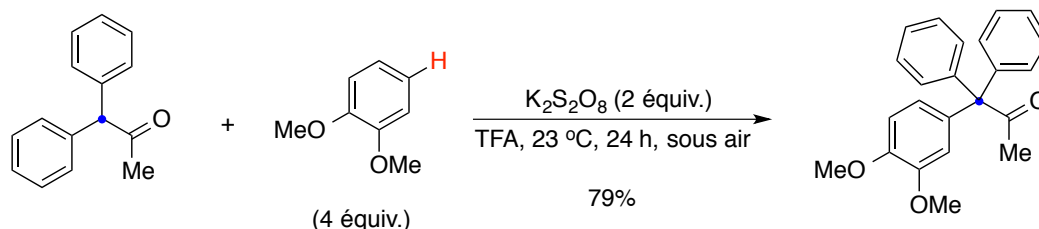


Schéma 89. α -Arylation « déshydrogénative » de 1,1-diarylcétones avec des arènes riches en électrons

Finalement, le même motif triarylméthane en position α d'une cétone peut être synthétisé par réaction de type Friedel-Crafts entre des dérivés de 2-hydroxycétones et des arènes substitués par des GEDs, quoique ce cas se rapporte clairement à la $S_{E}Ar$.²²⁴ La présence d'un acide fort tel que l'acide triflique en quantité stœchiométrique permet d'accéder aux α -arylcétones désirées avec de très bons rendements (Schéma 90).

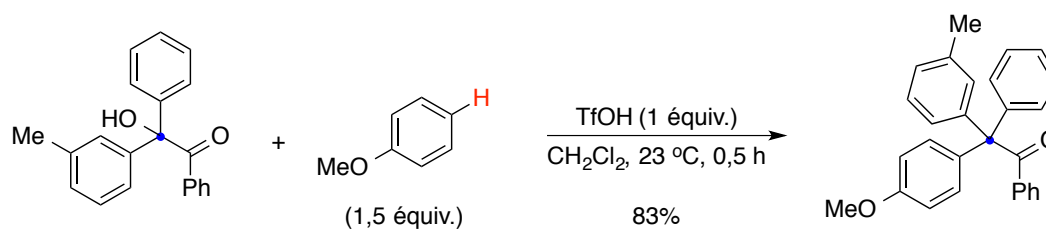


Schéma 90. α -Arylation de 1,1-diarylcétones avec des arènes riches en électrons par réaction de type Friedel-Crafts

2.1.2 Synthèse de composés carbonylés β,γ -insaturés

En comparaison avec la synthèse de composés carbonylés α -arylés, peu de protocoles existent actuellement pour générer des composés carbonylés α -vinylés. Cette section

présentera quelques méthodes importantes de la littérature en faisant une distinction entre celles employant des halogénures vinyliques et d'autres protocoles.

2.1.2.1 Au départ d'halogénures vinyliques

Il est possible de synthétiser des composés carbonylés β,γ -insaturés par substitution nucléophile vinylique (S_NV) d'halogénures vinyliques, que ce soit par catalyse métallique ou sans métaux de transition par $S_{RN}1$. Dans les deux cas, les nucléophiles employés sont des énolates de composés carbonylés. Les réactions entre des composés carbonylés énolisables et des halogénures vinyliques ont été très peu développées par rapport aux réactions employant des halogénures d'aryles, probablement parce que l'isomérisation des composés carbonylés β,γ -insaturés en énonés est une voie secondaire difficile à contourner et parce que, contrairement aux halogénures d'aryles, les halogénures vinyliques peuvent subir des réactions d'élimination conduisant aux alcynes correspondants.

i) Avec des métaux de transition

Pour réaliser les réactions d' α -vinylation, les chimistes ont développé des conditions réactionnelles relativement douces. La majorité des méthodes décrites dans la littérature concerne la version intramoléculaire, qui ne sera pas décrite dans cette section bibliographique. En 1977, Rathke a décrit la réaction entre des énolates lithiés d'esters et des bromures vinyliques par catalyse au nickel.²²⁵ Ce sujet est resté longtemps inexploré jusqu'au premier protocole général pour l' α -vinylation intermoléculaire de composés carbonylés par catalyse au palladium en 2007.^{226a} La synthèse de cétones β,γ -insaturées a été décrite en faisant réagir des cétones aromatiques avec des bromures vinyliques en présence d'une quantité catalytique de $[Pd(Pt-Bu_3)Br]_2$ (Schéma 91). Récemment, il a été possible de réaliser cette réaction à température ambiante et 0 °C en utilisant la Q-Phos comme ligand (voir Schéma 80 pour le ligand).^{226b} Ces méthodes se basent sur l'addition oxydante de Pd^0 dans des liaisons $C(sp^2)-X$.

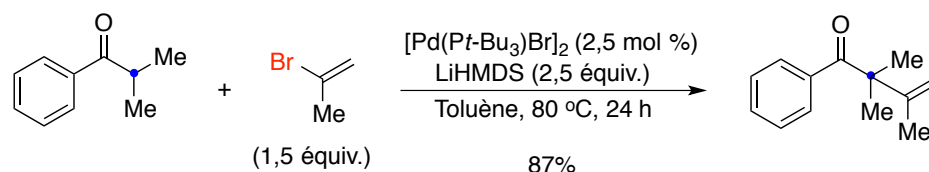


Schéma 91. Synthèse de cétones β,γ -insaturées par α -vinylation de cétones catalysée au palladium

De façon alternative à l'emploi d'énolates lithiés, Migita a décrit en 1984 la vinylation d'éthers d'énols avec des bromures vinyliques par catalyse au palladium. Dans le cas spécifique de l'éther d'énol de l'acétophénone, 74% de cétone β,γ -insaturée est isolée, en plus de 5% d'énone obtenue par isomérisation.^{227a} Jutand a décrit la réaction entre des énolates de zinc (énolates de Reformatsky) et des bromures vinyliques par catalyse au palladium et au nickel.^{227b} En 2011, Helquist a observé que l'ajout de ZnCl_2 permettait des réactions pallado-catalysées très efficaces en passant par les énolates de zinc dérivés de la propiophénone pour la synthèse de (\pm)-trichostatin A.^{227c} La même année, un groupe chinois a décrit l'utilisation de CuF_2 pour la vinylation d'un acétal de cétène silylé avec une α -bromoénone par catalyse au palladium pour la synthèse de (\pm)-schindilactone A (Schéma 92).^{227d} Dans ce cas, la génération d'un intermédiaire de type énolate de cuivre est probable.

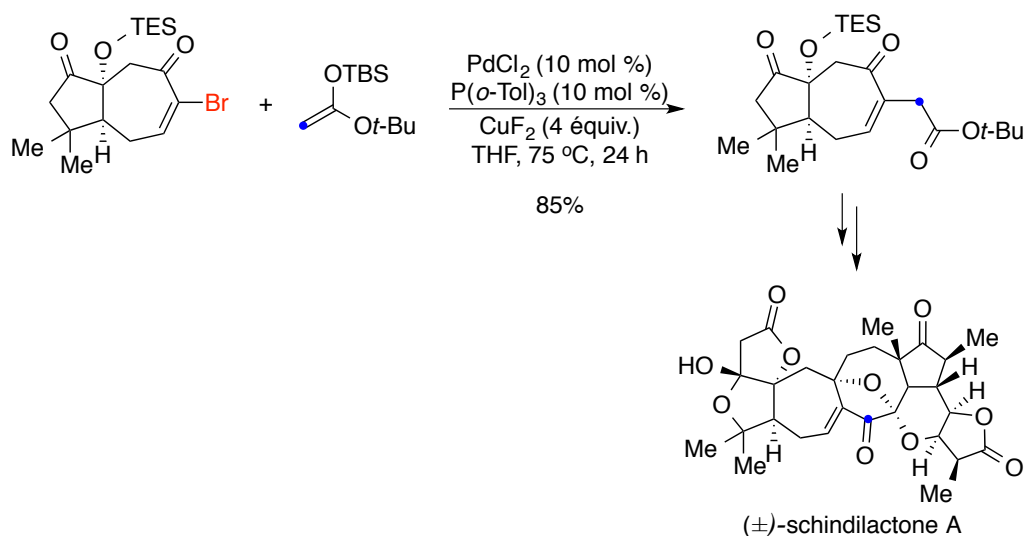


Schéma 92. Vinylation d'un acétal de cétène silylé avec une α -bromoénone par catalyse au palladium via un énolate de cuivre pour la synthèse de la (\pm)-schindilactone A

Buchwald a décrit l' α -vinylation énantiosélective de composés carbonyles avec des bromures vinyliques par catalyse au palladium.²²⁸ De façon importante, la stéréochimie est conservée dans les cétones β,γ -insaturées, ce qui n'est pas le cas des méthodes sans métaux de transition (voir sections 2.1.2.1 ii et 2.1.2.2 ii).

ii) Sans métaux de transition

Les premières réactions entre des énolates de cétones et des halogénures vinyliques sans métaux de transition ont été décrites par Bunnett en 1976 (Schéma 93),²²⁹ six ans après la découverte du mécanisme $S_{RN}1$. Beaucoup d'isomérisation de la cétone β,γ -insaturée en énone correspondant a été observée dans le cas de la réaction avec le β -bromostyrène.

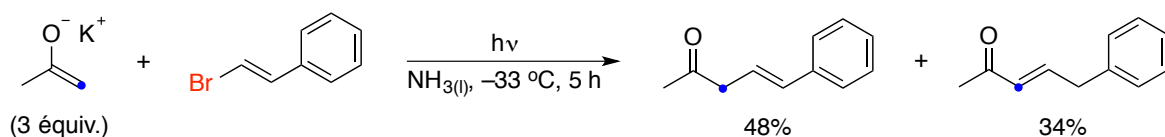


Schéma 93. Vinylation de l'acétate de potassium avec le β -bromostyrène et le produit secondaire énone observé

Les auteurs avaient alors annoncé que la réaction passait par un mécanisme $S_{RN}1$. Cependant, en 1993, Galli a noté un fait étrange lors d'une étude de la vinylation de la pinacolone avec le β -bromostyrène en ajoutant des sels de fer.²³⁰ En effet, du phénylacétylène a été observé dans le milieu réactionnel en plus de l'alcool propargylique résultant de l'attaque nucléophile de l'acétylénure correspondant sur la pinacolone. Cela résulte d'une voie compétitrice de β -élimination de l'halogénure vinylique. De plus, Galli a répété l'expérience originale de Bunnett en employant un iodure vinylique incapable de subir une réaction de β -élimination et il n'a observé que du produit de déhalogénéation, quelles que soient les conditions réactionnelles (Schéma 94). Ces résultats laissent planer un doute sur le fait que la réaction décrite par Bunnett passe par un mécanisme radicalaire.

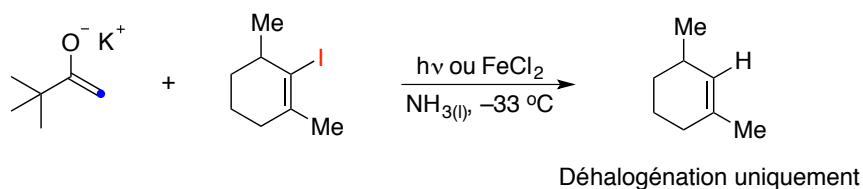


Schéma 94. Tentative infructueuse de Galli pour la vinylation de l'énolate de la pinacolone avec un iodure vinylique aliphatique

Dans les cinq années qui ont suivi, plusieurs voies mécanistiques différentes ont en effet été découvertes pour la substitution nucléophile vinylique sans métaux de transition.^{47b} Il est notamment possible de réaliser des substitutions de type addition-élimination lorsque des GEAs sont capables de stabiliser la charge négative d'un anion vinylique créé par deux transferts mono-électroniques (SET) consécutifs sur l'halogénure vinylique.²³¹ Dans le cas général où l'électrophile possède des substituants hydrogènes, des réactions de β -élimination peuvent survenir (de façon *syn* et *anti*). Le nucléophile peut alors ensuite réagir avec l'acétylène ainsi généré dans un processus formellement appelé élimination-addition.²³² La photolyse d'halogénures vinyliques peut se passer de façon hétérolytique, ce qui mène à des cations vinyliques par une voie mécanistique ressemblant à la S_N1 , ou de façon homolytique, menant à des radicaux vinyliques et par des processus $S_{RN}1$.²³³ Cependant, le choix entre ces voies est hautement dépendant du substrat.

Il apparaît donc que les halogénures vinyliques doivent être totalement substitués pour que des réactions procèdent via $S_{RN}1$, sinon d'autres mécanismes entrent en jeu. Cependant, cette condition n'est pas une garantie d'une réaction de couplage efficace, car des bromures vinyliques aliphatiques ne donnent pas de produit de $S_{RN}1$, mais seulement de la déhalogénéation. La présence d'un substituant aromatique est ainsi nécessaire à la stabilisation du radical anion résultant de la substitution de l'halogène (Schéma 95), sinon la substitution ne peut avoir lieu et seulement du produit de déhalogénéation est observé (cas des halogénures vinyliques aliphatiques, comparer avec le Schéma 94).²³²

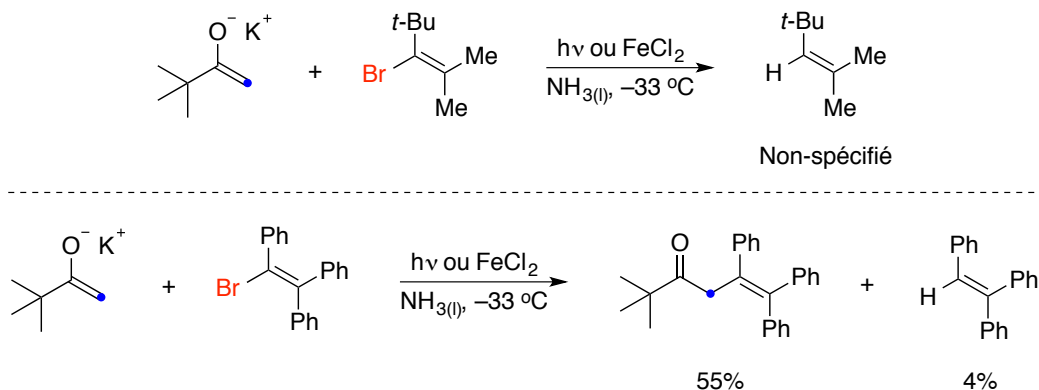


Schéma 95. Effet des substituants des bromures vinyliques sur le succès de la vinylation de l'énolate de la pinacolone

Le substrat modèle pour l'étude de la réaction entre des énolates de cétones et des halogénures vinyliques est donc le 1,2,2-triphénylbromoéthène, un substrat pleinement substitué par des groupements aromatiques.²³⁴ La réaction de cet halogénure vinylique avec l'énolate de l'acétophénone donne 90% de rendement en cétone β,γ -insaturée, mais seulement lorsque l'acétonate de potassium est ajouté. En absence de ce second énolate, qui ne subit pas de réaction de vinylation, une très mauvaise conversion est obtenue (<5%). Des essais dans le noir et en présence de *p*-dinitrobenzène, un piègeur de radicaux, donnent des rendements bien inférieurs à 90%, ce qui suggère un mécanisme radicalaire.

Au meilleur de nos connaissances, un seul exemple d' α -vinylation d'une cétone aromatique employant le β -bromostyrène a été décrit.²³² Lorsque l'acétophénone est mise en réaction avec cet électrophile en présence de *t*-BuOK/DMSO sous irradiation dans un réacteur spécial, la cétone β,γ -insaturée correspondante est obtenue dans un faible rendement (11%) et avec de mauvaises sélectivités (cétone α,β -insaturée vs cétone β,γ -insaturée, isomères *Z* vs *E*) (Schéma 96).

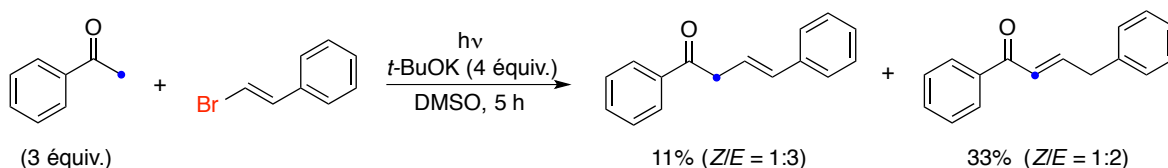


Schéma 96. Tentative d' α -vinylation de l'acétophénone avec le β -bromostyrène

Malgré le fait que Galli ait affirmé que le β -bromostyrène ne soit pas un substrat approprié pour la $S_{RN}1$ sur la base d'expériences contrôlées réalisées en présence de piègeurs de radicaux (la formation du produit n'était pas complètement supprimée dans $NH_3(l)$, ce qui suggère une voie élimination-addition purement ionique),²³² des expériences d'irradiation réalisées plus tard par le même auteur révèlent que très peu de β -élimination (en phénylacétylène) survient, au profit du produit de rupture homolytique (le styrène) du radical anion du β -bromostyrène passant par un radical vinylique (Schéma 97).²³³ Les différents effets observés ne semblent donc pas totalement concluants.

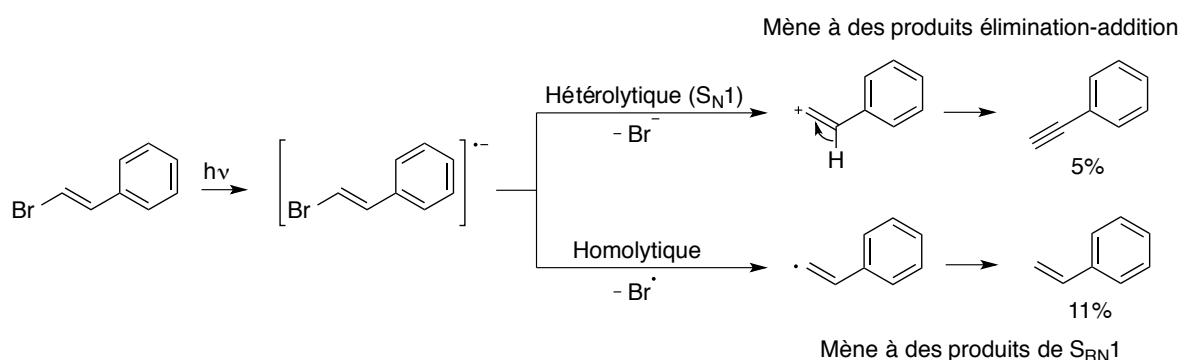


Schéma 97. Produits observés par photolyse du β -bromostyrène

Concernant l'absence de stéréosélectivité pour les isomères *E* et *Z*, une étude théorique montre que le radical vinylique peut être soit linéaire, soit linéaire tordu et que ce dernier effet est plus important lorsque l'électronégativité des substituants augmente. Dans la très grande majorité des cas, les cétones β,γ -insaturées thermodynamiques sont donc majoritairement obtenues.²³⁵

2.1.2.2 Voies alternatives

i) Avec des métaux de transition

En 2004, Rawal a décrit une séquence haloallylation d'alcynes-oxydation de Wacker pour la synthèse de cétones β,γ -insaturées. La première étape est catalysée par un complexe de

palladium, alors qu'une quantité stœchiométrique de chlorure de cuivre(I) sous conditions aérobies est nécessaire pour la seconde étape.²³⁶

La synthèse d'esters β,γ -insaturés est possible par réaction entre des vinylindiums et des α -haloesters^{237a} et par vinylation de type Heck entre des styrènes et des α -haloesters/amides sous catalyse au nickel (Schéma 98).^{237b} Les conditions sont très douces et aucune isomérisation en énone n'a été détectée, mais peu d'indications sont données sur les mélanges possibles d'isomères *Z* et *E*.

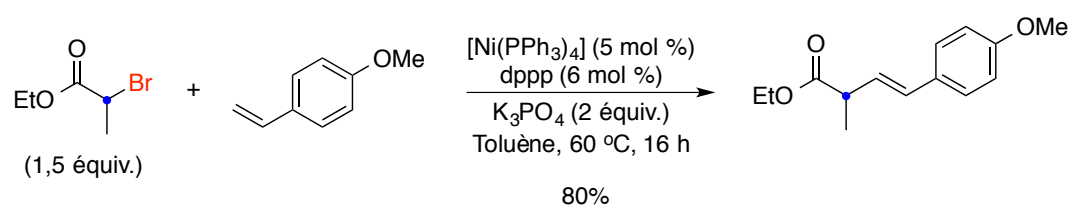


Schéma 98. Vinylation de β -haloesters avec des styrènes par catalyse au nickel

En 2015, Hu a décrit les réactions d'addition diastérosélectives de composés carbonylés α -halogénés sur des alcynes terminaux par catalyse au cuivre.²³⁸ En partant de dérivés bromés, les auteurs supposent des réactions d'échange Br/I avec l'iodure de potassium, puis une étape formelle de carboiodation radicalaire sur des alcynes activés par Cu(OTf)₂. Dans quelques cas, la sélectivité *Z/E* est excellente (>50 :1), mais elle peut également être très basse. C'est notamment le cas du phénylacétylène (*Z/E* = 1,1:1) (Schéma 99).

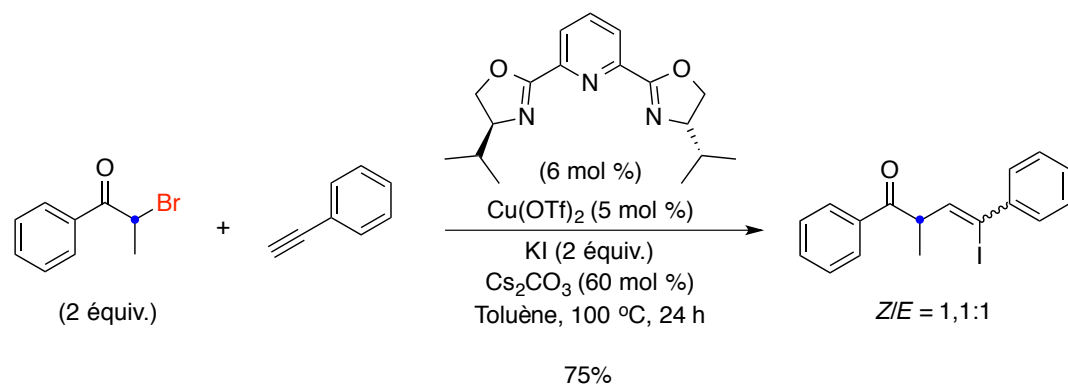


Schéma 99. Carboiodation via addition-1,2 de 2-bromocétone sur des alcynes terminaux par catalyse au cuivre

MacMillan a décrit des méthodes énantiosélectives pour la formation d'aldéhydes β,γ -insaturés qui sont basées sur l'utilisation d'un catalyseur de cuivre et d'une amine énantio pure (formation *in situ* d'énamines). La première utilise des sels de diaryliodoniums,^{239a} tandis que la seconde emploie des acides vinylboroniques.^{239b} Dans la grande majorité des cas, les aldéhydes β,γ -insaturés possédant des stéréocentres tertiaires sont obtenus avec de très hautes énantiosélectivités.

ii) Sans métaux de transition

La synthèse de cétones β,γ -insaturées est possible par addition de type Michael en conditions superbasiqes (KOH/DMSO)^{240a} et avec *t*-BuOK/DMSO.^{240b} Trofimov a décrit la réaction entre des énolates de cétones et des arylacétylènes en employant cette combinaison de réactifs. Les cétones β,γ -insaturées sont obtenues avec d'excellentes stéréosélectivités en faveur des produits *E*. En raison de facteurs thermodynamiques, les isomères *Z* ne sont pas obtenus, par rapport aux réactions impliquant des métaux de transition pouvant mener à ces classes de composés à partir d'halogénures vinyliques (voir section 2.1.2.1 i). De façon remarquable, les auteurs observent très peu d'addition d'acétylénures sur les cétones, même dans des conditions où ces nucléophiles pourraient facilement être générés (la similitude avec les conditions $S_{RN}1$ de Galli est évidente, voir section 2.1.2.1 ii). En employant des conditions différentes (*n*-Bu₄OH/H₂O/DMSO),²⁴¹ les alcools propargyliques peuvent cependant être obtenus de façon chimiosélective. Également, les auteurs observent généralement peu d'isomérisation des cétones β,γ -insaturées en cétones α,β -insaturées, sauf dans quelques cas impliquant des cétones cycliques et des cétones aromatiques, comme des dérivés de l'acétophénone (Schéma 100).

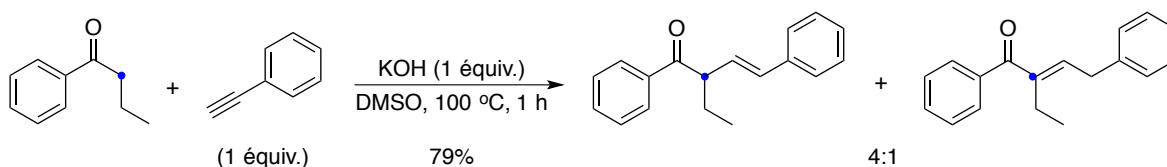


Schéma 100. Synthèse de cétones β,γ -insaturées par réaction entre des cétones et des acétylènes

MacMillan a développé une méthode permettant la synthèse énantiosélective d'aldéhydes β,γ -insaturés par organocatalyse en s'appuyant également sur l'utilisation d'une amine chirale énantio pure.²⁴² En ajoutant du nitrate de cérium et d'ammonium (CAN) et du $\text{NaHCO}_3(\text{aq.})$, il est possible de réaliser l' α -vinylation d'aldéhydes avec des trifluoroborates vinyliques avec de très hautes énantiosélectivités, même dans le cas du propionaldéhyde (Schéma 101).

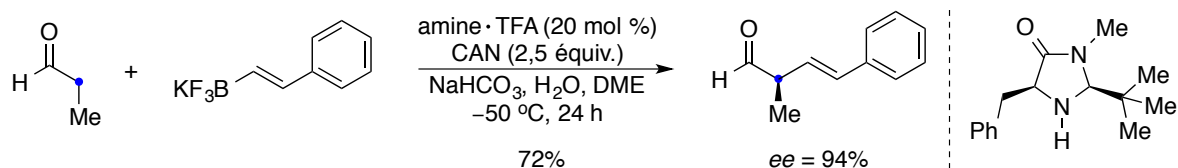


Schéma 101. α -Vinylation énantiosélective d'aldéhydes avec des trifluoroborates vinyliques par organocatalyse

2.2 α -Arylation de cétones aromatiques

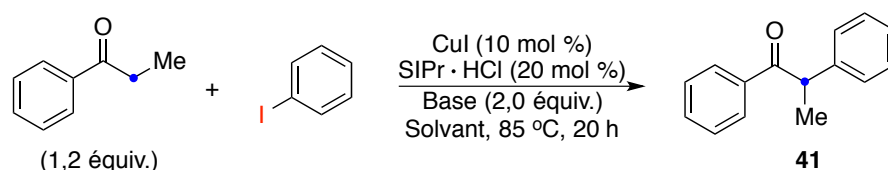
Notre objectif principal était d'abord de réaliser l' α -arylation de cétones non-activées avec des halogénures d'aryles par catalyse au cuivre.

2.2.1 Optimisation des conditions réactionnelles

Nos essais préliminaires laissaient entrevoir la possibilité que la réaction modèle entre la propiophénone et l'iodobenzène puisse fonctionner par catalyse au cuivre (Tableau 32). Bien que les essais employant des bases telles que K_3PO_4 , Cs_2CO_3 et $\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ n'aient pas donné l' α -arylcétone attendue (entrées 1–3), une faible conversion a été observée en utilisant le *t*-BuOK (entrée 4) en présence de 10 mol % de CuI et de 20 mol % de SIPr·HCl (un précurseur de NHC) dans le DME comme solvant. Par contre, l'utilisation du 1,4-dioxane n'est pas du tout appropriée (entrée 5). L'utilisation du diglyme, un solvant homologue au DME, donne sensiblement la même conversion (entrée 6), mais il est conservé en raison de sa température d'ébullition plus élevée permettant ainsi d'augmenter le chauffage. De façon à tenter d'augmenter les conversions (calculées par la méthode du

standard interne), l'acétophénone a été employée pour les essais subséquents en raison de son encombrement stérique moins important.

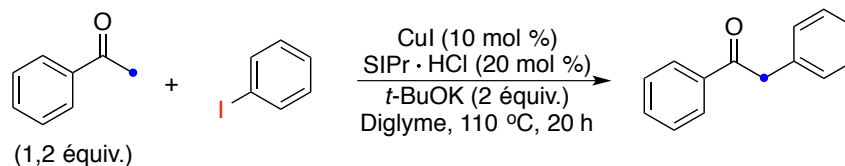
Tableau 32. Tentatives d' α -phénylation de la propiophénone avec l'iodobenzène par catalyse au cuivre



Entrée	Base	Solvant	Conversion (%)
1	K ₃ PO ₄	DME	0
2	Cs ₂ CO ₃	DME	0
3	CsOH·H ₂ O	DME	0
4	<i>t</i> -BuOK	DME	15
5	<i>t</i> -BuOK	1,4-dioxane	0
6	<i>t</i> -BuOK	Diglyme	14

Nous avons ensuite évalué la nécessité de tous les réactifs mis en jeu, dans le diglyme à 110 °C (Tableau 33). En présence de 10 mol % de CuI et de 20 mol % de SIPr·HCl, une conversion de 34% est obtenue (entrée 1). Cependant, en retirant soit le ligand (entrée 2) ou le sel de cuivre (entrée 3), les conversions chutent légèrement, mais la réaction est tout de même possible. En absence des deux partenaires catalytiques, une conversion de 33% est observée (entrée 4), ce qui confirme que la réaction n'a pas besoin d'un catalyseur. En raison du fait que la source de cuivre ne semblait qu'avoir un effet spectateur et non catalytique, notre objectif est donc devenu d'optimiser cette réaction sans métal de transition, que nous soupçonnions passer par un mécanisme S_{RN}1.

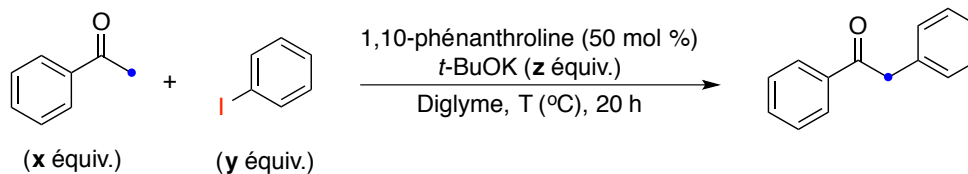
Tableau 33. Évaluation de la nécessité des réactifs ajoutés en quantités catalytiques pour l' α -phénylation de l'acétophénone



Entr\u00e9e	CuI	SIPr \cdot HCl	Conversion (%)
1	oui	oui	34
2	oui	non	24
3	non	oui	23
4	non	non	33

Nous avons ensuite tent\u00e9 d'optimiser la r\u00e9action de l'ac\u00e9toph\u00e9none avec l'iodobenz\u00e8ne en pr\u00e9sence de *t*-BuOK et de diglyme (Tableau 34). Cependant, il a rapidement \u00e9t\u00e9 observ\u00e9 que cet objectif pourrait difficilement \u00eatre atteint. En effet, la meilleure conversion qui a \u00e9t\u00e9 obtenue est celle dans les conditions d\u00e9crites au Tableau 33, soit un ratio ac\u00e9toph\u00e9none/iodobenz\u00e8ne de 1,2:1, 2 \u00e9quiv. de *t*-BuOK \u00e0 110 \u00b0C (entr\u00e9e 1). Une diminution de la quantit\u00e9 de *t*-BuOK entra\u00eene une chute drastique de la conversion (entr\u00e9e 2), alors qu'un changement du ratio ac\u00e9toph\u00e9none/iodobenz\u00e8ne \u00e0 1:3 a donn\u00e9 une conversion inf\u00e9rieure \u00e0 5% (entr\u00e9e 3). Finalement, nous avons test\u00e9 l'ajout de 1,10-ph\u00e9nanthroline (50 mol %) comme additif, mais cela a eu pour effet de favoriser la formation de biaryle en plus de r\u00e9duire la conversion en d\u00e9oxybenzo\u00eene \u00e0 15% (entr\u00e9e 4). En somme, pour tous les essais r\u00e9alis\u00e9s dans le diglyme, la 3'-ph\u00e9nylac\u00e9toph\u00e9none a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e avec des taux de formation variables, mais dans l'ensemble toujours faibles. La pr\u00e9sence de la 1,10-ph\u00e9nanthroline a eu pour effet d'augmenter la pr\u00e9sence du biaryle, qui provient sans doute d'une r\u00e9action de SAH (voir section 3.1.2.4).

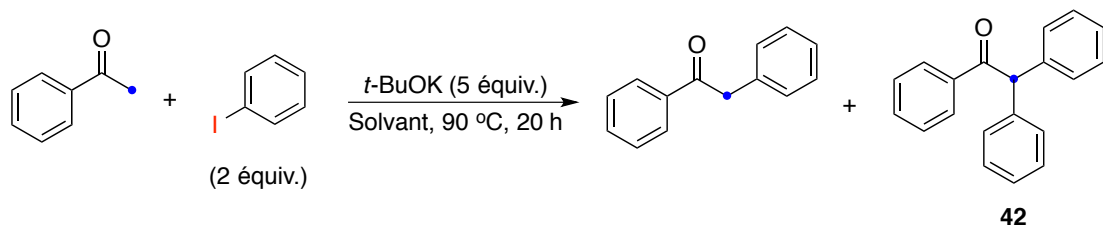
Tableau 34. Tentatives d'optimisation de l' α -phénylation de l'acétophénone dans le diglyme



Entrée	Quantité x (équiv.)	Quantité y (équiv.)	Quantité z (équiv.)	1,10-phénanthroline	Conversion (%)
1	1,2	1	2	–	34
2	1,2	1	1	–	8
3	1	3	2	–	< 5
4	1,2	1	2	oui	15%

L'observation d'un biaryle dissymétrique, couplée au fait que la réaction d' α -phénylation ne puisse être réalisée avec la propiophénone pour les conditions de l'entrée 1 du Tableau 34 (conversion < 5%), nous ont poussé à tester plusieurs solvants en utilisant une quantité plus importante de *t*-BuOK (5 équiv.) à 90 °C (Tableau 35). Pour un ratio acétophénone/iodobenzène de 1:2, aucune réactivité n'est observée en utilisant le THF, le toluène, l'acétonitrile, le *t*-BuOH et le DMSO (entrées 1–5). Par contre, le DMF a donné une conversion très intéressante de 40% en produits de mono et de di-phénylation de l'acétophénone (ratio 3:1, entrée 6).

Tableau 35. α -Phénylation de l'acétophénone : recherche du solvant optimal



Entrée	Solvant	Conversion (%)
1	THF	0
2	Toluène	0
3	MeCN	0
4	t -BuOH	0
5	DMSO	<1
6	DMF	40 (3:1 mono vs di)

Curieusement, diminuer la température de 90 à 40 °C nous a permis d'augmenter la conversion de l'acétophénone jusqu'à plus de 90% (Schéma 102). Malgré tout, une moins bonne sélectivité pour le produit de mono-phénylation est observée (2,3:1). En raison de ces problèmes de sélectivité, nous avons continué la suite de l'optimisation avec la propiophénone.

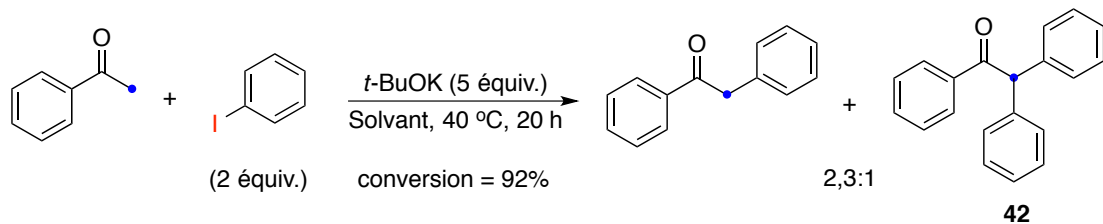
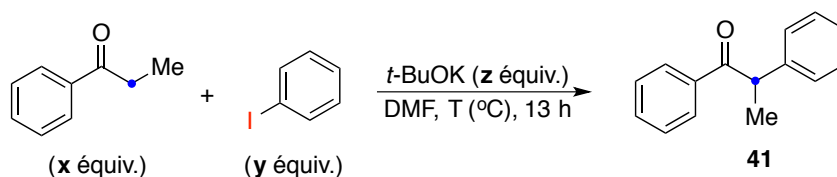


Schéma 102. α -Phénylation de l'acétophénone dans le DMF à basse température : problèmes de sélectivité

À partir de ce résultat encourageant, nous avons modifié plusieurs facteurs, soit le ratio propiophénone/iodobenzène, la quantité de t -BuOK et la température. Le temps de réaction a été fixé à 13 h (Tableau 36). D'abord, la réaction à 40 °C avec un ratio de réactifs 1:2 et une quantité de t -BuOK de 5 equiv. a donné une conversion de 17% (entrée 1). Dans ce cas,

bien qu'aucun produit de di-arylation ne soit obtenu avec un excès stœchiométrique d'iodobenzène, la conversion a grandement chuté (92% à 17%) en raison du groupement méthyle supplémentaire. L'utilisation d'un ratio 1,2:1 a permis d'augmenter la conversion à 37% (entrée 2). Des diminutions de conversion sont observées pour l'utilisation de 4 et 3 équiv. de *t*-BuOK (entrées 3 et 4). Pour un ratio 1,2:1, une augmentation de la température à 60 °C a donné une conversion légèrement supérieure (entrée 5). Il a fallu employer un ratio 2:1 pour obtenir une conversion complète (rendement isolé = 97%) de la propiophénone en produit d' α -phénylation attendu à 60 °C (entrée 6). Cette réaction a été répétée avec du *t*-BuOK resublimé sous vide, la conversion étant toujours quantitative.

Tableau 36. Optimisation de l' α -phénylation de la propiophénone dans le DMF

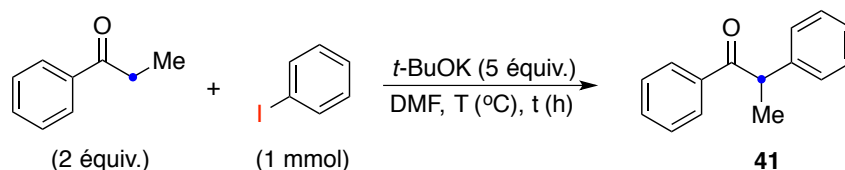


Entrée	Quantité x (équiv.)	Quantité y (équiv.)	Quantité z (équiv.)	Température (°C)	Conversion (%)
1	1	2	5	40	17
2	1,2	1	5	40	37
3	1,2	1	4	40	31
4	1,2	1	3	40	24
5	1,2	1	5	60	56
6	2	1	5	60	99

À partir de ces conditions réactionnelles optimisées, nous avons tenté quelques modifications afin de rendre les réactions plus faciles à réaliser (Tableau 37). Premièrement, l'utilisation de DMF non-distillé est possible, même sans que la réaction soit sous atmosphère inerte, donnant une conversion de 85% après 13 h (entrée 1). Également, l'utilisation du DMF en tant qu'additif stœchiométrique (5 équiv.) permet d'obtenir une conversion de 85% (entrée 2). Lorsque la réaction est effectuée sur l'échelle de 1 mmol d'iodobenzène, il s'agit donc de 380 μ L de DMF (2,6 M en iodobenzène), alors que la

quantité normalement utilisée est 3 mL (0,33 M). La réaction est également possible à température ambiante, avec des conversions de 85% après 48 h (entrée 3) et de 99% après 72 h (entrée 4).

Tableau 37. Modifications des conditions réactionnelles optimisées : solvant, température et temps de réaction



Entrée	DMF	Température (°C)	Temps (h)	Conversion (%)
1	non-distillé, sous air	60	13	85
2	5 équiv.	60	13	85
3	3 mL	23	48	85
4	3 mL	23	72	99

L'étendue des bases utilisables avait initialement été réalisée dans des solvants éthers. À ce point, il nous paraissait important de tester diverses bases dans le DMF (Tableau 38). Les deux autres *tert*-butanolates alcalins (M = Li, Na) donnent des conversions très faibles (< 5%) à 60 °C (entrées 1 et 3), mais celles-ci augmentent à 36% et 52% avec le *t*-BuOLi et le *t*-BuONa, respectivement, à 120 °C (entrées 2 et 4). Comme de nombreux auteurs ont observé pour la synthèse de biaryles par SAH (voir section 3.1.2.4), le *t*-BuOK est donc le meilleur des *tert*-butanolates alcalins. D'autres bases comme Cs₂CO₃, CsOH·H₂O et NaH s'avèrent complètement inefficaces (entrées 5–7). Il s'avère donc que les conditions les plus efficaces soient : 2 équiv. de propiophénone, 1 équiv. d'iodobenzène, 5 équiv. de *t*-BuOK et 3 mL de DMF par mmol d'iodobenzène. Cette réaction peut être réalisée en 13 h à 60 °C (rendement isolé = 97%) ou en 72 h à température ambiante (rendement calculé = 85%). Cependant, malgré plusieurs tentatives, nous n'avons pas réussi à réaliser l' α -phénylation de cétones aliphatiques (acétone, 3-pentanone et pinacolone) avec l'iodobenzène dans les conditions optimisées.

Tableau 38. Étendue des bases utilisables pour l' α -phénylation de la propiophénone



Entrée	Base	Température (°C)	Conversion (%)
1	<i>t</i> -BuOLi	60	< 1
2	<i>t</i> -BuOLi	120	36
3	<i>t</i> -BuONa	60	< 1
4	<i>t</i> -BuONa	120	52
5	Cs ₂ CO ₃	60	0
6	CsOH · H ₂ O	60	0
7	NaH	60	0

2.2.2 Étendue de la réaction et applications

Sur la base des conditions réactionnelles optimisées, nous nous sommes concentrés à élargir l'étendue des partenaires de la réaction d' α -arylation, soit les cétones et les halogénures d'aryles.

Tout d'abord, différents dérivés de la propiophénone ont été mis en réaction avec l'iodobenzène à 60 °C (Schéma 103). Pour les propiophénones substituées en *para* par un GED (OMe) et un GEA (Ph), les rendements isolés sont excellents (produits **43** et **44**, 88–92%). Lorsqu'un GEA (CF₃) est en position *mé*ta, le rendement baisse légèrement (produit **45**, 63%). Des groupements alkyles (Et) et alkyloxy (OMe) sont tolérés en position énolisable (produits **46** et **47**, 94–97%), alors qu'un groupement faiblement attracteur (Ph) donne un rendement légèrement inférieur (produit **42**, 66%). Par contre, la présence du groupement cyano (CN) à cette position conduit à la décomposition du nucléophile et à une absence totale d' α -arylcétone. De même, la présence d'halogènes (Br, Cl) en position énolisable ne conduit pas à la formation des produits désirés. Malheureusement, l'emploi

de 1-tétralone et de 2-tétralone ne conduit pas non plus aux α -arylcétones correspondantes. Nous pouvons émettre l'hypothèse que l'énolate de potassium doit être de configuration *Z* pour que la phénylation ait lieu, alors que les énolates des tétralones sont, de par leur structure, obligatoirement de configuration *E*.

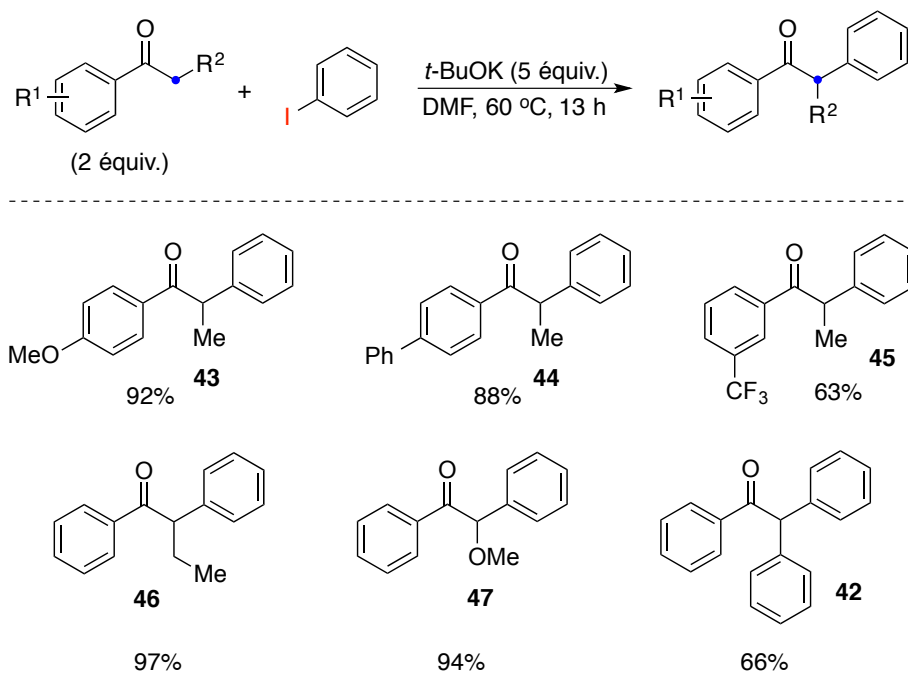


Schéma 103. α -Phénylation de cétones aromatiques avec l'iodobenzène : étendue des partenaires nucléophiles

Des expériences de compétition entre deux dérivés de la propiophénone, une substituée par *p*-OMe et l'autre par *p*-Ph, pour l' α -phénylation avec l'iodobenzène, ont montré que le patron de substitution (GEA ou GED) a peu d'impact sur la formation des produits attendus. En effet, une conversion de 45% de chaque dérivé de la déoxybenzoïne a été observée à température ambiante pendant 48 h.

Pour l'étendue des iodures d'aryles, la situation est légèrement plus complexe (Schéma 104). À 60 °C, l'utilisation de 2 équiv. de propiophénone a donné des rendements plus faibles. Pour obtenir d'excellents rendements, il faut ajouter 4 équiv. de la cétone aromatique (conditions A). Cependant, il est tout de même possible d'obtenir de bons à très

bons rendements à 80 °C avec 2 équiv. de propiophénone (conditions **B**). Pour les α -arylcétones provenant des trois isomères d'iodotoluènes (*o*, *m*, *p*), des rendements presque quantitatifs (produits **48–50**, 95–99%) sont obtenus en utilisant les conditions **A**, alors qu'ils sont légèrement plus faibles via les conditions **B** (72–75%). Il est important de souligner que l'encombrement stérique n'a aucun impact sur les réactions car le meilleur rendement est obtenu pour le 2-iodotoluène, ce qui est typique des réactions passant par un mécanisme $S_{RN}1$. En ce qui concerne les trois isomères d'iodoanisole réagissant sous les conditions **A**, les rendements sont compris entre 52 et 70% et augmentent avec l'éloignement du groupement OMe par rapport au carbone *ipso* (produits **51–53**). L'emploi des conditions **B** n'occasionne qu'une perte d'environ 10% pour chaque isomère. Dans le cas de l' α -cyclopropylacétophénone, un rendement de 70% est obtenu (produit **54**). Finalement, la température doit être abaissée à 40 °C pour que le 1-fluoro-4-iodobenzène puisse être employé comme partenaire électrophile avec un excellent rendement (produit **55**, 88%). Toute élévation de température entraîne curieusement une chute très importante du rendement.

Le principal défaut de cette méthode est que peu de substituants sont tolérés sur les halogénures d'aryles. Par exemple, les iodures d'aryles substitués en *para* par les groupements NO₂, CN et CF₃ se décomposent et ne fournissent les α -arylcétones qu'avec de très faibles rendements (< 20 %), même à température ambiante. Également, la majorité des dihalogénures d'aryles ne résistent pas aux conditions réactionnelles, comme le 1-bromo-4-iodobenzène et le 1-chloro-4-iodobenzène. Le seul iodofluorobenzène qui peut être employé est celui disubstitué en *para*, les deux autres donnant de faibles rendements. Également, les substituants possédant des hydrogènes acides ne sont pas tolérés, bien que dans ce cas il soit possible de protéger ces fonctions et de s'en servir de façon judicieuse pour la synthèse d'hétérocycles fusionnés (voir plus loin dans cette section).

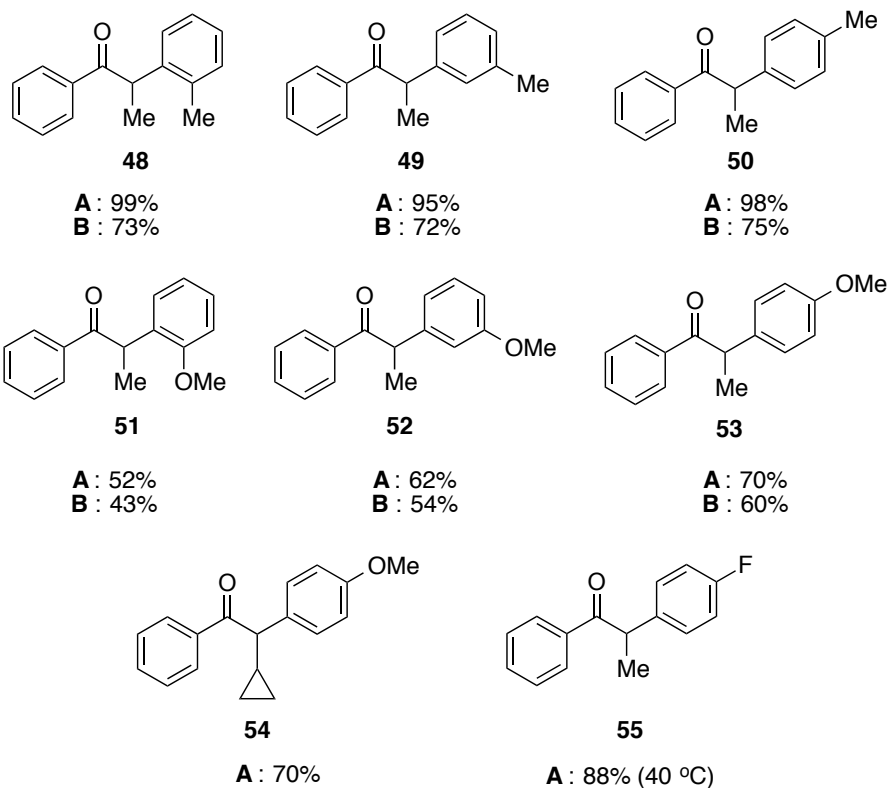
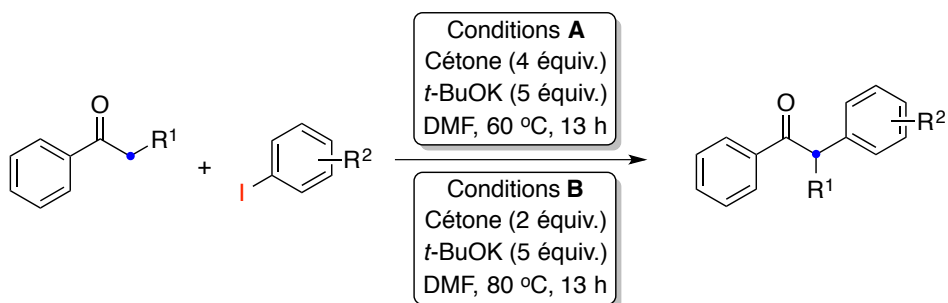


Schéma 104. α -Arylation de cétones aromatiques avec des iodures d'aryles : étendue des partenaires électrophiles

En chauffant un peu plus le milieu réactionnel (120 °C), il est possible d'employer les bromures d'aryles avec de bons à très bons rendements (Schéma 105). L'utilisation du bromobenzène donne un rendement de 75% avec 2 équiv. de propiophénone (conditions **C**, produit **41**), alors que le 4-bromotoluène et le 4-bromoanisole donnent respectivement des rendements de 65% et de 75% en présence de 4 équiv. de la cétone aromatique (conditions **D**, produits **50** et **53**). Il est également possible d'employer les deux bromonaphtalènes avec des rendements moyens (produit **56** et **57**, 60–61%) sous les conditions **C**. Un dérivé

hétéroaromatique (2-bromo-5-méthylpyridine) peut aussi être employé et donne un rendement de 54% en présence de 4 équiv. de propiophénone (conditions **D**, produit **58**).

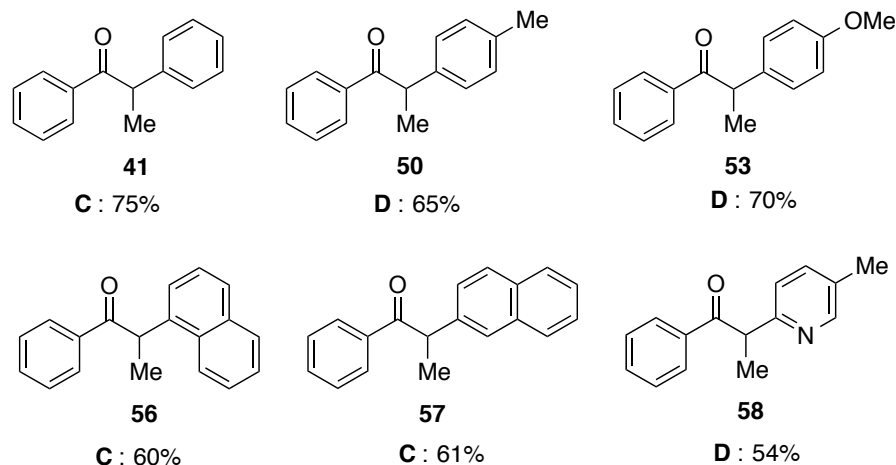
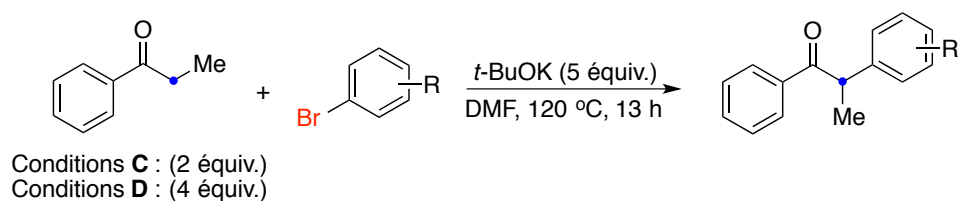


Schéma 105. α -Arylation de la propiophénone avec des bromures d'aryles : étendue des partenaires électrophiles

Les chlorures d'aryles sont beaucoup plus réticents à réagir avec la propiophénone en présence uniquement de *t*-BuOK et de DMF (Schéma 106). Un faible rendement de 29% est obtenu pour le chlorobenzène en présence de 2 équiv. de la cétone aromatique (produit **41**). Le meilleur essai concerne le 1-chloronaphthalène (produit **56**), qui donne un rendement comparable à celui du dérivé bromé correspondant (55% vs 60%). Cependant, d'autres chlorures d'aryles substitués, comme le 4-chlorotoluène et le 4-chloroanisole, ne réagissent pas du tout (ils sont récupérés intacts à la fin des réactions).

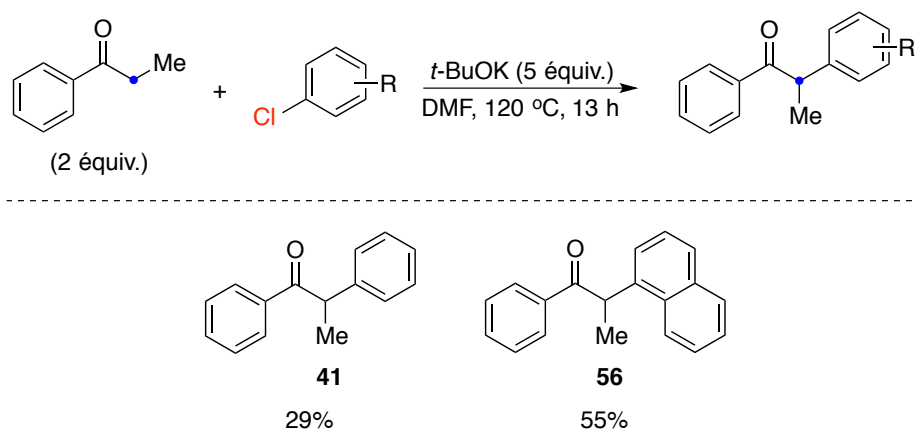


Schéma 106. α -Arylation de la propiophénone avec des chlorures d'aryles : étendue des partenaires électrophiles

Les réactions de formation de biaryles dissymétriques procédant par SAH (voir section 3.1.2.4) avec le *t*-BuOK peuvent être assistées par la présence de molécules organiques possédant deux atomes d'azote, comme la DMEDA ou la 1,10-phénanthroline. Nous avons voulu tester l'effet de ces additifs sur des réactions d' α -arylation ne fonctionnant pas. Par exemple, 50 mol % de chacune de ces deux molécules a été ajouté à un mélange de propiophénone et de bromobenzène dans les conditions habituelles (*t*-BuOK/DMF) à 60 °C. Aucun effet positif n'a été observé, c'est-à-dire que la conversion demeure nulle. On peut tirer la même conclusion lorsque l'halogénure d'aryle employé est le 2-chlorotoluène, à 120 °C, en présence de quantités catalytiques de DMEDA et de 1,10-phénanthroline. La réactivité ne semble donc guidée que par le couple *t*-BuOK/DMF.

Nous avons précédemment mentionné que les atomes d'hydrogène acides présents sur des substituants hétéroatomiques, par exemple les phénols et les anilines, ne sont pas tolérés dans les conditions réactionnelles. Il serait malgré tout intéressant de pouvoir utiliser des substrats comme le 2-iodophénol et la 2-iodoaniline, car cela pourrait conduire aux hétérocycles fusionnés dérivés du benzofurane et de l'indole, respectivement. Les hétérocycles fusionnés sont des molécules très importantes d'un point de vue biologique. Entre autres, certains 2-arylbenzofuranes peuvent inhiber la monoamine oxydase,^{243a} alors que des isoquinoléines possèdent des propriétés anti-tumorales.^{243b}

Nous avons d'abord protégé le 2-iodophénol en son acétate correspondant. Cependant, aucun produit attendu n'est obtenu. Nous nous sommes donc tournés vers la protection en acétal THP. Cette fois, le produit d' α -arylation a été obtenu avec une bonne conversion. Le traitement avec une solution de TFA dans le CH_2Cl_2 permet de réaliser des étapes successives d'hydrolyse de l'acétal et de déshydratation du lactol en un seul pot, pour donner le 2-arylbenzofurane **59** avec un bon rendement pour les deux étapes (52%, Schéma 107). En comparaison avec une méthode de C-arylation d'énolates avec des 2-bromophénols par catalyse au palladium,²⁴⁴ le protocole décrit ici est compétitif en raison de l'absence de catalyseur métallique.

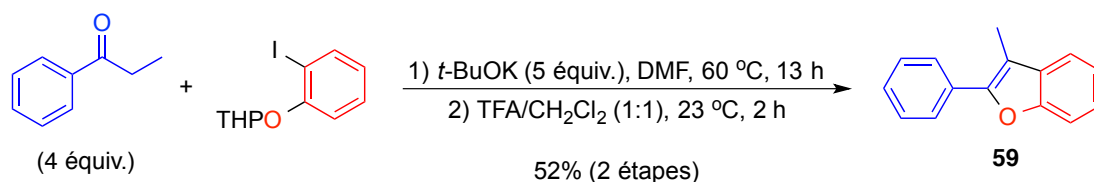


Schéma 107. Synthèse d'un 2-arylbenzofurane

La synthèse de dérivés de 1*H*-isochromène est également possible via cette méthode au départ de l'acétal THP de l'alcool 2-iodobenzyle. Cette fois, les étapes d'hydrolyse et de déshydratation doivent être faites séparément car le produit désiré **60** n'est pas aromatique, comparativement au 2-arylbenzofurane (Schéma 108).

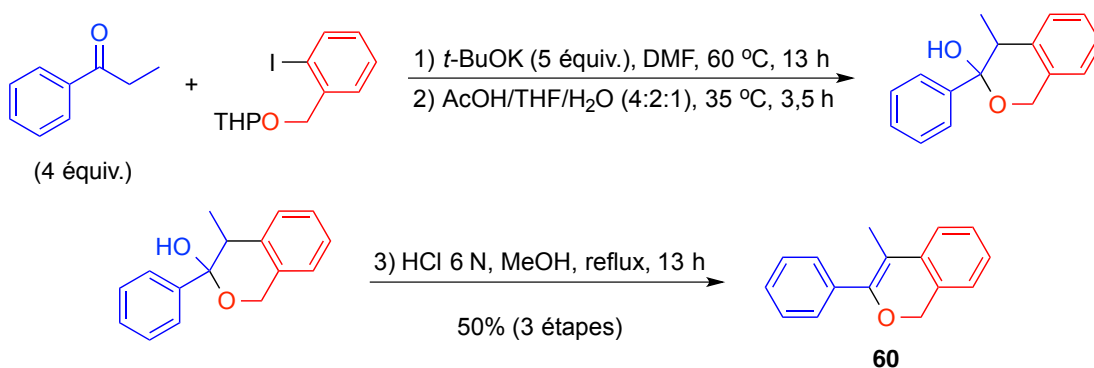


Schéma 108. Synthèse d'un 1*H*-isochromène (2-arylbenzopyrane)

Un groupe anglais a réalisé la synthèse d'isoquinoléines par une séquence 1) réactions pallado-catalysées (ligands complexes) entre des propiophénone et des acétals

(dioxolanes) dérivés du 2-bromobenzaldéhyde et 2) hydrolyse-cyclisation en présence de NH_4Cl dans un mélange $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$.²⁴⁵ Bien que le rendement en produit **61** soit plus faible, nous pouvons réaliser la première étape en utilisant un acétal dérivé du 2-iodobenzaldéhyde en absence de catalyseur de palladium (Schéma 109). Un accès aisé à une isoquinoline serait ensuite faisable, tel que décrit par ces auteurs.

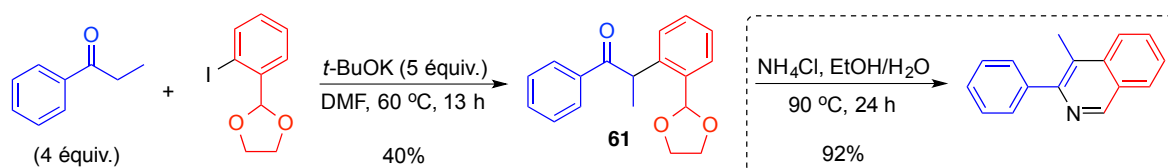


Schéma 109. Première étape de la synthèse d'une isoquinoléine

Malheureusement, tous les essais de synthèse de dérivés de l'indole se sont avérés infructueux. Malgré la protection de l'aniline en divers groupes (NHAc , NAC_2 , NHBoc , NBoc_2 , imine dérivée du benzaldéhyde), la décomposition du réactif électrophile a toujours été observée, même à température ambiante.

Une application importante de la méthode que nous avons développée concerne la synthèse du tamoxifène (commercialisé entre autres sous le nom Nolvadex[®]), le médicament le plus vendu au monde pour traiter le cancer du sein.¹⁷⁴ Plusieurs approches synthétiques ont été décrites dans la littérature, incluant des synthèses stéréospécifiques impliquant des catalyseurs métalliques coûteux et toxiques pour des étapes de carbométallation.^{246a} Si on prend l'exemple particulier d'une synthèse datant de 1985, mais qui n'est fort probablement pas utilisée en industrie, on se rend compte que les protocoles peuvent rapidement devenir coûteux en termes de temps et d'argent (Schéma 110).^{246b}

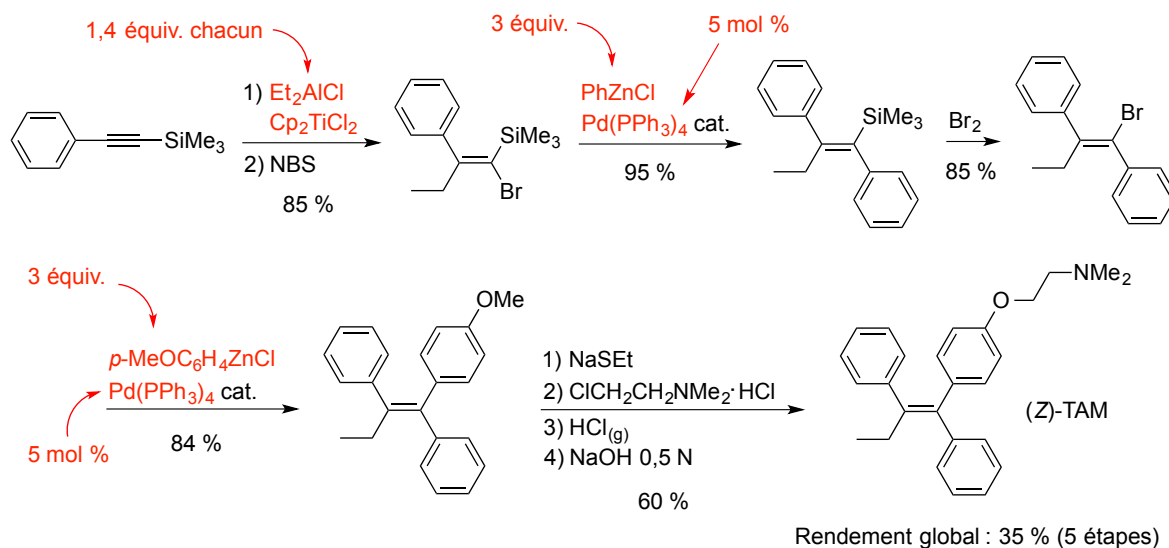


Schéma 110. Exemple de synthèse stéréospécifique du tamoxifène par carbométallation

Bien que ces méthodes soient très efficaces, le développement d'une synthèse particulièrement courte et n'employant pas de métaux de transition, à partir de constituants fondamentaux, revêt une certaine importance. Notre approche a été d'utiliser l' α -phénylation de la butyrophénone avec des halogénures d'aryles en tant que première étape (Schéma 111). Un rendement de 97% est obtenu pour 1 mmol d'iodobenzène, alors que le rendement est de 74% dans le cas du bromobenzène pour la même quantité. Lorsque cette étape est réalisée sur plus grande échelle (20 mmol de PhBr), un bon rendement de 62% est obtenu. À partir de cet intermédiaire dérivé de la déoxybenzoïne, l'accès au tamoxifène est aisé en 2 étapes. La première est l'addition de l'aryllithien *ad hoc*, suivie de la déshydratation de l'intermédiaire carbinol. Un rendement de 86% est obtenu pour ces deux étapes pour un mélange 2,8:1 des isomères *Z* et *E* de tamoxifène. Il a été décrit que l'isomère *E* cristallise sélectivement dans de l'éther de pétrole froid,^{246c} ce qui nous permet de donner un très bon rendement (hypothétique) de 62% en (*Z*)-tamoxifène pour les trois étapes, pour une échelle de 1 mmol. Quelques points importants de cette synthèse peuvent être mis de l'avant : 1) il n'y a aucun besoin d'employer des métaux de transition toxiques qui doivent être retirés des produits finaux, 2) l' α -phénylation avec l'iodobenzène peut être réalisée à température ambiante, ce qui fait que la seule étape pour laquelle il est nécessaire de chauffer est la déshydratation acide, 3) bien que la synthèse ne soit pas stéréospécifique, il est possible de séparer les deux isomères du produit désiré sans faire de chromatographie,

4) l'étape clé a été faite sur une échelle de 3 g (cas du PhBr) et 5) tous les produits de départ (propiophénone, bromobenzène, 4-bromophénol) peuvent être synthétisés par S_EAr selon des protocoles bien connus.

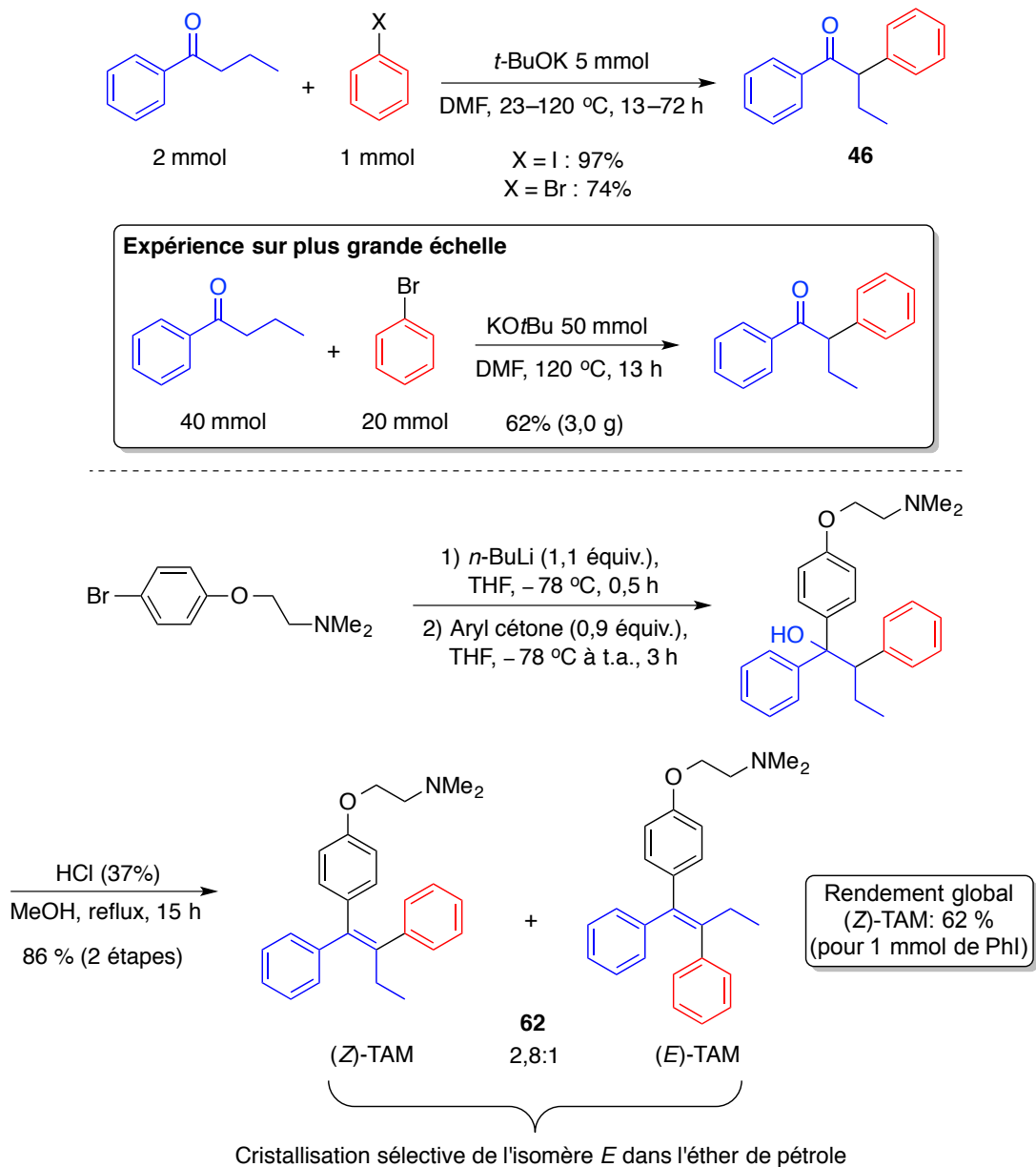


Schéma 111. Notre approche pour une synthèse du (Z)-tamoxifène en 3 étapes n'employant pas de métaux de transition.

2.2.3 Étude mécanistique

De façon à valider notre hypothèse que l' α -arylation développée passe par un mécanisme radicalaire ($S_{RN}1$), nous avons apporté quelques modifications à la réaction d' α -phénylation de la propiophénone (2 équiv.) avec l'iodobenzène :

- 1) À 60 °C, l'ajout de TEMPO et de galvinoxyle (2 équiv. dans chaque cas) a complètement supprimé la formation du dérivé de déoxybenzoïne attendu. Bien que cela ne soit pas une preuve formelle de la présence de radicaux libres, leur présence est fortement suggérée.
- 2) Lorsque la même réaction, sans piègeur de radicaux, est réalisée en absence de lumière (papier d'aluminium) à température ambiante, une conversion de 78% est observée après 48 h.
- 3) L'irradiation par une lampe UV ($\lambda = 365$ nm) donne une conversion de 46% de l'iodobenzène en produit d' α -phénylation après 2 h de réaction.

Les trois effets observés suggèrent que des intermédiaires radicalaires soient impliqués dans les réactions développées dans ce chapitre. Nous avons alors collaboré avec des théoriciens français (Dr Laurence Grimaud, École Normale Supérieure, Dr Ilaria Ciofini, Chimie ParisTech et Indira Fabre, étudiante en cotutelle de thèse) afin de mieux comprendre le mécanisme de la réaction en considérant la présence de radicaux libres comme principe fondamental.

Le couple *t*-BuOK/DMF a fait l'objet d'une étude théorique et expérimentale approfondie dans le but de comprendre quels sont les intermédiaires possibles pour l'étape de transfert mono-électronique. En ce qui concerne les réactions de substitution aromatique homolytique pour la formation de biaryles dissymétriques (voir section 3.1.2.4), Wilden a proposé une étape directe de SET de l'anion *tert*-butanolate vers l'iodobenzène, de façon à générer le radical du benzène, l'anion iodure et le radical du *tert*-butanol, en plus du cation potassium déjà présent (Schéma 112).^{247a} Nous avons calculé la variation d'énergie associée à cette réaction par DFT²⁴⁸ en employant le DMF comme solvant (voir la partie

expérimentale pour les détails de la méthode). La valeur obtenue de +50,51 kcal/mol nous semble beaucoup trop élevée pour que le SET se produise sans assistance. Murphy est lui aussi arrivé à la même conclusion.^{247b} Par contre, sa proposition d'intermédiaires benzynes ne nous semble pas appropriée à la réaction développée ici, car une sélectivité complète pour le carbone *ipso* a été observée dans tous les cas présentés dans ce chapitre.

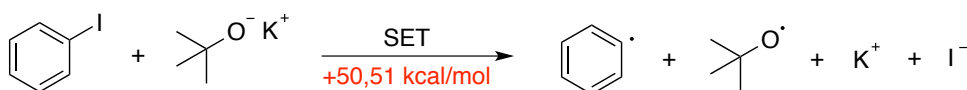


Schéma 112. Variation d'énergie calculée par DFT pour le SET de l'anion *tert*-butanolate vers l'iodobenzène

Il semble ainsi très probable que le solvant (DMF) joue un rôle crucial dans cette étape déterminante de transfert mono-électronique. D'ailleurs, le DMF peut être employé en tant qu'additif stœchiométrique pour la réaction de la propiophénone avec l'iodobenzène dans un ratio 1:1 avec le *t*-BuOK (Tableau 37, entrée 2). Un autre facteur militant pour la nécessité du DMF est le fait qu'il se soit avéré de très loin le solvant/additif le plus efficace lors de l'optimisation de la réaction.

La génération *in situ* d'un anion de type carbamoylé par déprotonation du DMF avec l'anion *tert*-butanolate (cation potassium) nous paraissait possible. D'ailleurs, lorsque du *t*-BuOK est mis en solution à température ambiante dans du DMF- d_7 contenant de petites quantités d'eau, un échange rapide du deutérium pour un proton est observé rapidement et évolue vers une plus grande proportion d'échange avec le temps. Cette observation a été réalisée en réalisant des spectres RMN ^1H et ^{13}C (Figure 3) à des temps précis. Aucun échange n'a lieu, même après des temps prolongés, en absence de *t*-BuOK ou lorsque cette base est substituée par le *t*-BuONa, montrant l'importance du cation potassium.

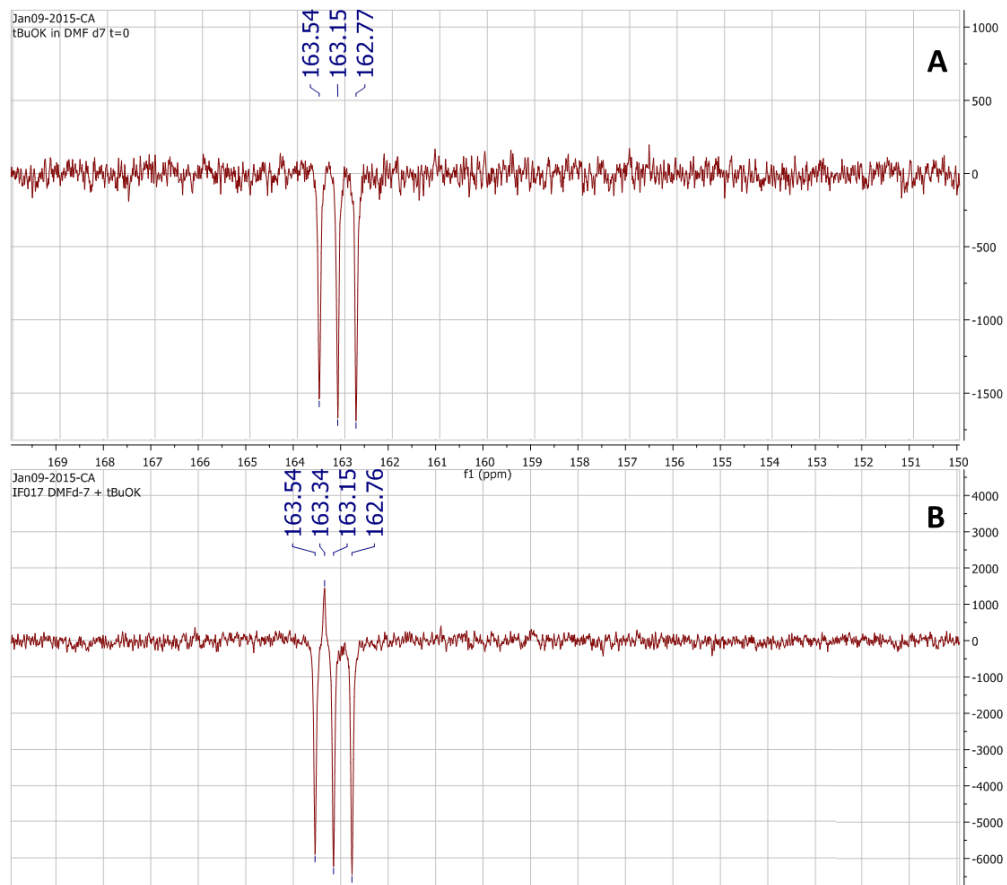


Figure 3. Évolution d'un pic caractéristique du DMF-d₇ en RMN ¹³C après 20 min (A) et 9 h (B) par ajout de *t*-BuOK à température ambiante : le changement du triplet en singulet indique qu'un échange deutérium-hydrogène a lieu en présence de petites quantités d'eau

Nous avons réalisé des tests pour la réaction d' α -phénylation de la propiophénone avec l'iodobenzène dans le formamide et le *N*-méthylformamide. Aucune conversion de chacun des deux partenaires n'a été observée dans ces solvants. Cela est probablement dû au fait qu'ils possèdent tous deux des hydrogènes sur l'atome d'azote susceptibles d'être arrachés avant celui sur l'atome de carbone. La présence de deux groupements alkyles sur l'atome d'azote semble donc nécessaire au succès de la réaction.

Reeves a été le premier à générer et utiliser des anions carbamoyles en synthèse organique pour des réactions d'addition sur des *N*-sulfinyl aldimines.^{249a} La base employée pour arracher les protons faiblement acides est le LDA. Yan a décrit la synthèse d'indoles par

couplages « déshydrogénatifs » d'amines tertiaires et de cétones de façon intramoléculaire (Schéma 113).^{249b}

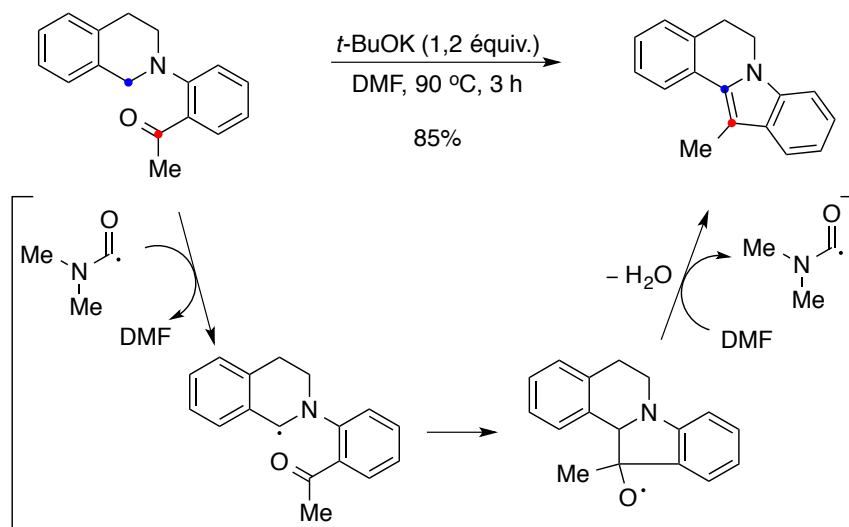


Schéma 113. Synthèse d'indole par couplage « déshydrogénatif » intramoléculaire : rôle du radical carbamoylé

Yan a supposé que l'anion carbamoylé joue un rôle clé en tant que catalyseur de cette transformation (Schéma 114). Le radical carbamoylé serait généré par SET de l'anion carbamoylé à une molécule de DMF, de façon à donner l'anion cétyle comme produit secondaire.

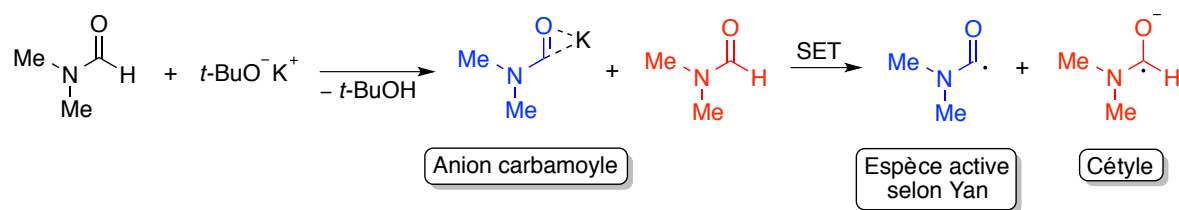


Schéma 114. L'anion carbamoylé en tant que donneur d'électron selon Yan

Dans notre cas, l'anion carbamoylé formé au départ de *t*-BuOK et de DMF par réaction acido-basique serait donc en mesure de transférer un électron à une molécule d'iodobenzène, ce qui constituerait l'étape d'initiation du mécanisme radicalaire (Schéma 115). Par la suite, la réaction entre le radical du benzène ainsi généré se couplerait avec

l'énolate de la propiophénone pour donner le radical anion du produit désiré d' α -phénylation. Par un dernier SET entre cette molécule hautement réactive et l'iodobenzène, le radical du benzène serait régénéré et pourrait entamer un autre cycle, cela constituant l'étape de propagation.

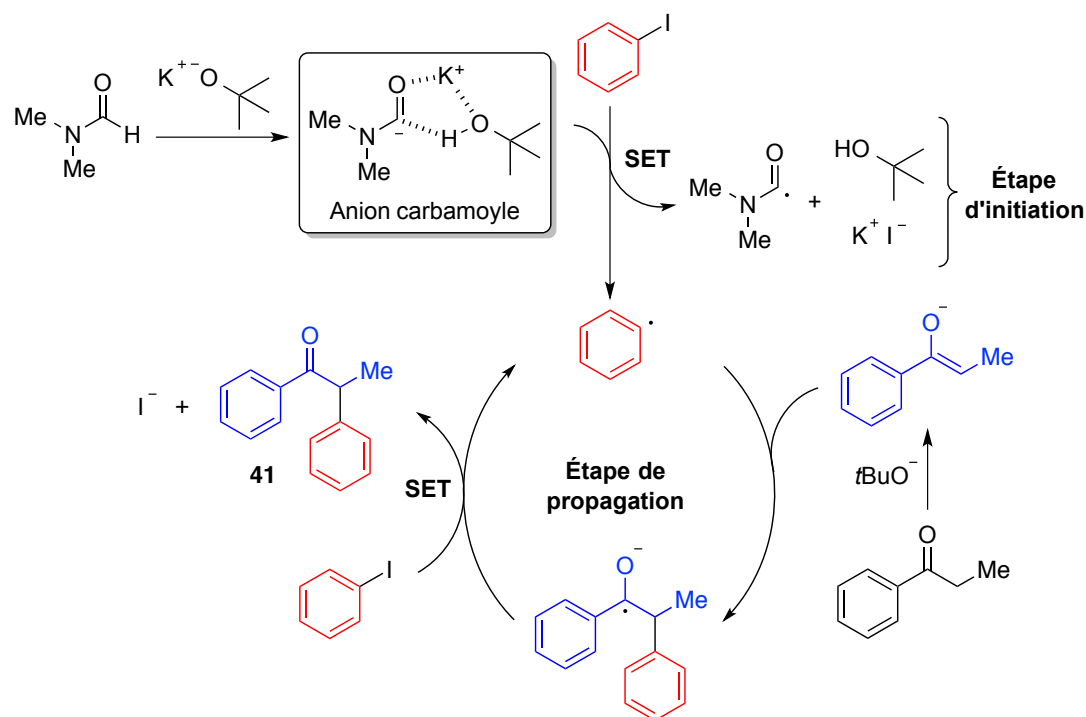


Schéma 115. Mécanisme proposé pour les réactions d' α -arylation assistées par *t*-BuOK et DMF

L'étape d'initiation a été étudiée par le calcul des énergies électroniques des différents intermédiaires impliqués dans la réaction d' α -phénylation de la propiophénone (Figure 4, voir la partie expérimentale pour une étude des enthalpies libres de réaction). Trois cas de figure ont été étudiés pour cette étude théorique d'abstraction de l'hydrogène du DMF par l'anion *tert*-butanolate, qu'il soit nu, en présence du cation lithium ou du cation potassium. Pour chaque voie mécanistique, quatre étapes ont été calculées, soit 1) la formation d'une liaison hydrogène, 2) un état de transition pour l'abstraction de l'hydrogène de la fonction carbamoylé, 3) l'anion carbamoylé formé via l'état de transition correspondant et 4) l'étape de SET de l'anion carbamoylé vers l'iodobenzène.

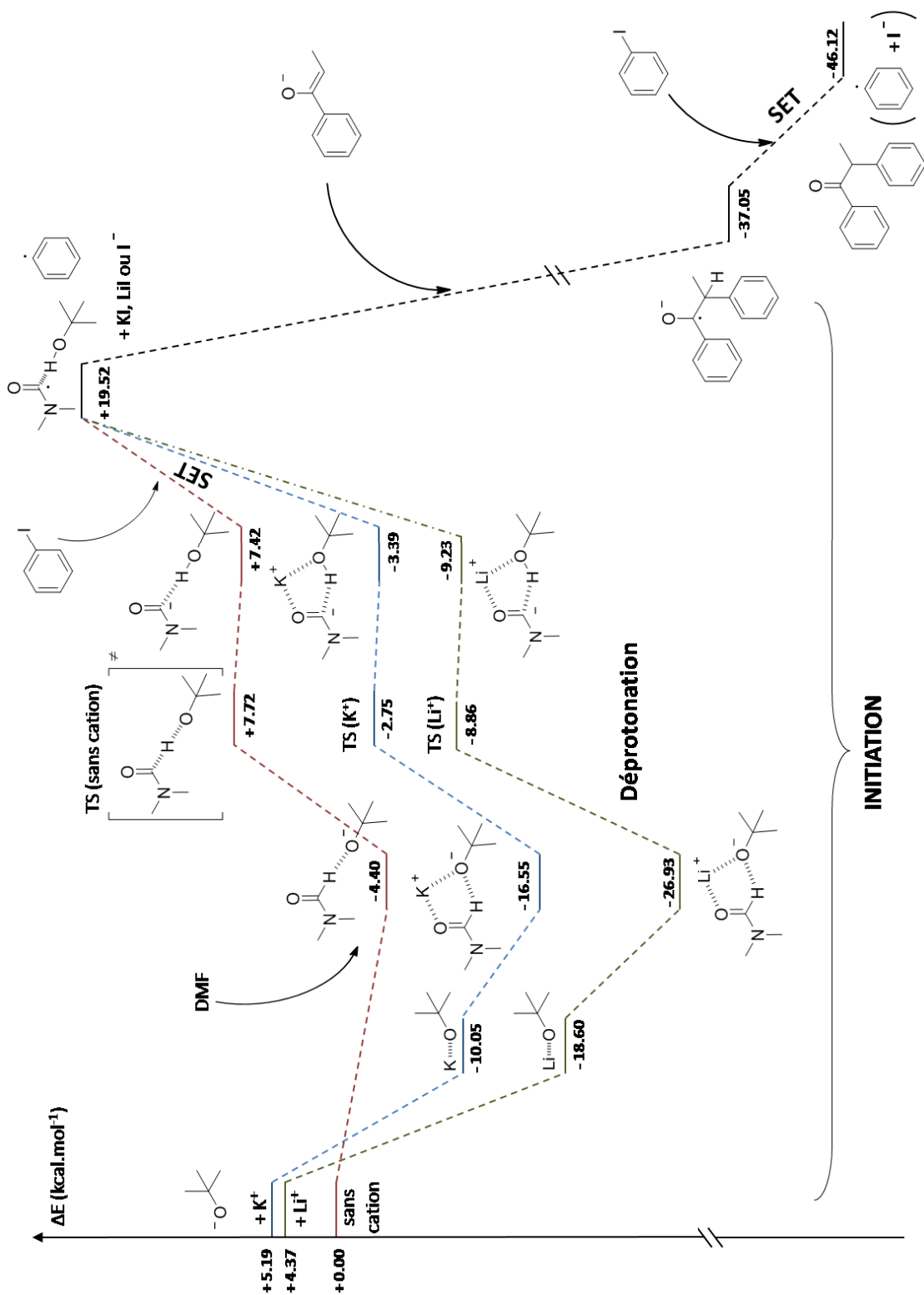


Figure 4. Voies mécanistiques pour l' α -phénylation de la propiophénone calculées en fonction des énergies électroniques des différents intermédiaires

Dans le cas de l'absence du cation, la formation de la liaison hydrogène entre l'anion *tert*-butanolate et le DMF donne un intermédiaire stable (-4,40 kcal/mol). Cependant, la variation d'énergie associée à cette liaison hydrogène est beaucoup plus importante lorsque le potassium (-21,74 kcal/mol) et le lithium (-31,30 kcal/mol) sont pris en compte. Cela est dû à la stabilisation de l'anion *tert*-butanolate par le potassium (-15,24 kcal/mol) et par le lithium (-22,97 kcal/mol). La première étape déterminante, l'abstraction de l'hydrogène de la fonction carbamoyle, est effectuée avec une barrière énergétique raisonnable dans le cas de l'absence du cation (12,12 kcal/mol) et du cation potassium (13,80 kcal/mol), mais beaucoup plus élevée pour le lithium (18,07 kcal/mol). À ce stade, deux observations importantes peuvent être faites, soit 1) l'état de transition sans cation possède une énergie beaucoup plus élevée que celle de la référence (+7,72 kcal/mol), montrant l'importance du cation alcalin, et 2) la barrière énergétique très élevée dans le cas du lithium par rapport au potassium explique partiellement le fait que le *t*-BuOLi soit une base inappropriée pour l' α -phénylation de la propiophénone à 60 °C et légèrement mieux à 120 °C (Tableau 38, entrées 1 et 2). Dans les trois cas, l'anion carbamoyle possède une énergie très proche de celle de l'intermédiaire (au plus 0,64 kcal/mol de différence). Pour la seconde étape déterminante, le SET de l'anion carbamoyle vers l'iodobenzène (qui se dissocie spontanément en radical benzène et en anion iodure), l'effet du cation est encore une fois marqué. En effet, la barrière énergétique plus élevée dans le cas du potassium (22,91 kcal/mol) et du lithium (28,75 kcal/mol) que ce qui est calculé sans cation (12,10 kcal/mol) représente l'étape cinétiquement déterminante. D'un point de vue thermodynamique, la réaction est entraînée vers la formation des produits par les dernières étapes. L'association de l'énolate de la propiophénone avec le radical benzène est extrêmement favorable (-56,57 kcal/mol). Le dernier SET de l'anion cétyle vers l'iodobenzène est également favorable (-9,07 kcal/mol), de façon à donner le produit d' α -phénylation et le radical benzène.

Par rapport aux rôles joués par le DMF et par l'anion *tert*-butanolate, il est plus difficile d'identifier les facteurs causant l'effet bénéfique du cation potassium vs les autres cations alcalins (seulement le lithium a été intégré à l'étude théorique). Il est clair que ces cations

ont un effet de stabilisation des intermédiaires réactionnels. Par contre, une stabilisation trop importante par liaisons hydrogène, comme c'est le cas pour le lithium, peut s'avérer négative en raison de la barrière énergétique très élevée que cela entraîne pour l'étape de déprotonation. Cependant, l'étude théorique présentée ici a ses limites, surtout lorsqu'on considère le fait que la question de la solubilité des cations alcalins ne peut être prise en compte par la méthode.

De façon à avoir un peu plus d'information sur l'impact du cation potassium, nous avons réalisé des expériences de voltamétrie cyclique (Figure 5, voir la partie expérimentale pour les détails de la méthode). L'ajout de *t*-BuOK occasionne une diminution du potentiel de réduction de l'iodobenzène dans le DMF en présence d'une électrode à base d'or (-1,64 V) par rapport à celui mesuré en absence de la base (-1,80 V). Un effet similaire a été observé pour l'ajout de KCl, un additif ne pouvant agir en tant que base (voir partie expérimentale). Le fait qu'il soit plus facile de réduire l'iodobenzène en radical correspondant dans ces conditions peut s'expliquer par le fait que le cation potassium capte l'anion iodure formé.²⁵⁰

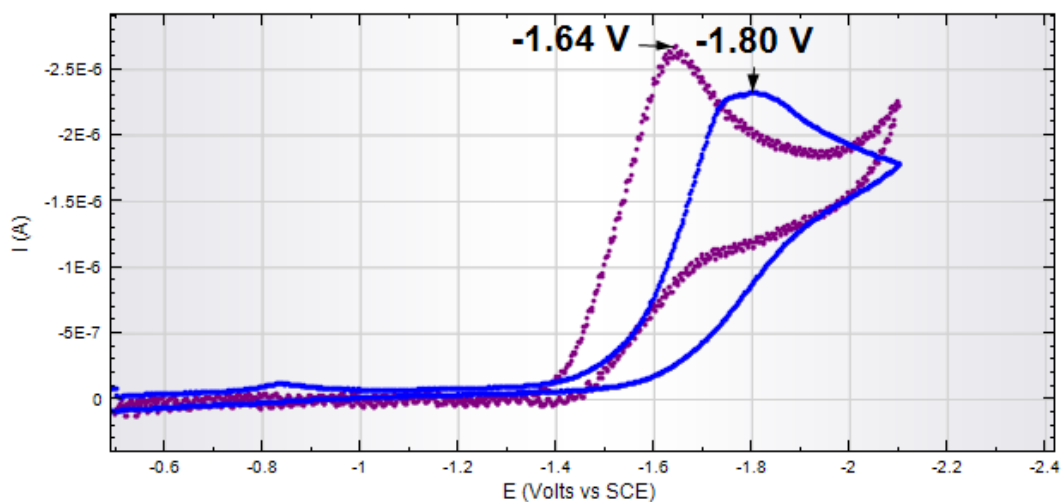


Figure 5. Diminution du potentiel de réduction de l'iodobenzène dans le DMF par ajout de *t*-BuOK

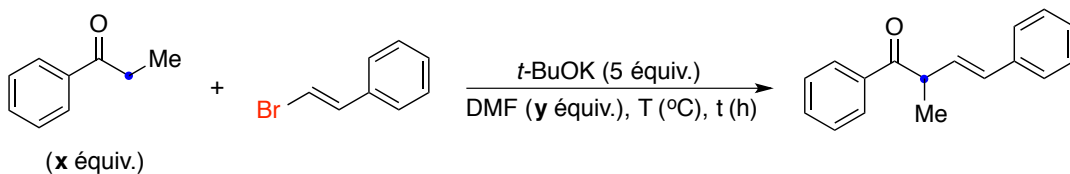
2.3 α -Vinylolation de cétones aromatiques

Après avoir démontré qu'un mélange de *t*-BuOK et de DMF permettait de réaliser l' α -arylation de cétones aromatiques avec des halogénures d'aryles et que ces réactions passent par une étape clé de transfert mono-électronique de l'anion carbamoylé du DMF vers le partenaire électrophile, nous avons cherché à étendre la méthode à l' α -vinylolation de ces mêmes cétones aromatiques. Le substrat employé, le β -bromostyrène, a préalablement été décrit comme étant peu enclin à réagir via des mécanismes de type $S_{RN}1$, bien que les preuves expérimentales n'étaient pas concluantes (Schéma 97).^{232,233}

2.3.1 Optimisation des conditions réactionnelles

Comme la majorité du travail d'optimisation de la base et du solvant a déjà été réalisée précédemment, seulement des réglages fins du ratio cétone aromatique/ β -bromostyrène, des quantités de *t*-BuOK et de DMF ainsi que de la température et du temps de réaction ont été faits ici. Dans tous les essais présentés dans cette section (conversions mesurées par la méthode du standard interne), une sélectivité totale pour les isomères *E* des cétones β,γ -insaturées a été observée. De plus, en aucun temps les énonés résultant de l'isomérisation sous conditions basiques de ces produits n'ont été détectées.

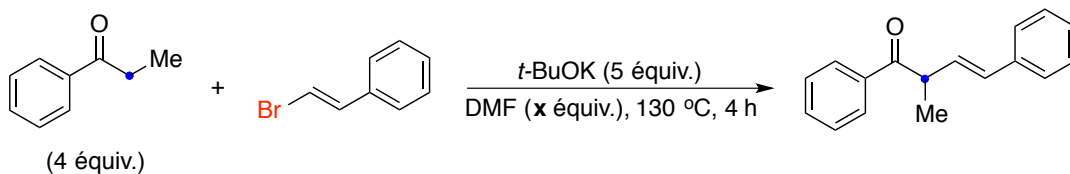
Nous avons d'abord repris les conditions développées pour l' α -arylation, soit 2 équiv. de propiophénone, 5 équiv. de *t*-BuOK dans le DMF, mais cette fois en chauffant à 130 °C pendant 4 h (Tableau 39). Dans ces conditions, une faible conversion de 17% en cétone β,γ -insaturée a été observée pour un ratio 1 mmol de β -bromostyrène/3 mL de DMF (37,5 équiv.) (entrée 1). Cette conversion est augmentée à 42% en utilisant 4 équiv. de propiophénone (entrée 2), mais elle demeure inchangée pour un temps de réaction de 8 h (entrée 3). Une faible diminution de la conversion a été observée à 140 °C après 4 h (entrée 4). La véritable percée est plutôt survenue lorsque nous avons concentré la réaction de 0,33 M à 1 M, ce qui correspond à environ 12,5 équiv. de DMF (1 mL) pour 1 mmol de β -bromostyrène, puisqu'une conversion de 52% est obtenue dans ce cas (entrée 5).

Tableau 39. Essais préliminaires d'optimisation de l' α -styrylation de la propiophénone

Entrée	Quantité x (équiv.)	Quantité y (équiv.)	Température (°C)	Temps (h)	Conversion (%)
1	2	37,5	130	4	17
2	4	37,5	130	4	42
3	4	37,5	130	8	43
4	4	37,5	140	4	33
5	4	12,5	130	4	52

Pour 1 mmol de β -bromostyrène : 37,5 équiv. de DMF = 3 mL (0,33 M) et 12,5 équiv. = 1 mL (1 M)

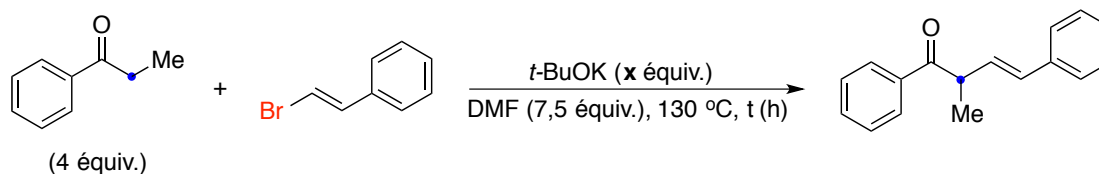
Nous nous sommes alors intéressés à la diminution de la quantité de DMF ajoutée à la réaction (Tableau 40). Le meilleur résultat a été obtenu par l'ajout de 7,5 équiv. de DMF (ratio 1:1,5 de *t*-BuOK vs DMF), soit 1,67 M (entrée 3). En deçà de cette quantité, nous avons été confrontés à des problèmes de solubilité du *t*-BuOK et de diminution de conversion.

Tableau 40. Optimisation des conditions réactionnelles : quantité de DMF

Entrée	Quantité x (équiv.)	Conversion (%)
1	12,5	52
2	10	57
3	7,5	63
4	5	56

Un autre paramètre étudié a été la quantité de *t*-BuOK (Tableau 41). De façon à obtenir la meilleure conversion de la propiophénone en cétone β,γ -insaturée correspondante, l'utilisation de 3 équiv. de *t*-BuOK s'est avérée optimale en raison d'une conversion de 80%. De fait, une augmentation de la conversion est observée en diminuant la quantité de base (ce qui semble *a priori* contre-intuitif) jusqu'à 3 équiv. (entrées 1–4). À 2 équiv. de *t*-BuOK, la conversion chute de façon importante (entrée 5), alors que l'utilisation de 1 équiv. ne donne que des traces de cétone β,γ -insaturée (entrée 6). Lorsque 3 équiv. de base sont utilisés, il est possible de raccourcir le temps de réaction de moitié, tout en conservant une conversion presque équivalente (entrée 7).

Tableau 41. Optimisation des conditions réactionnelles : quantité de *t*-BuOK

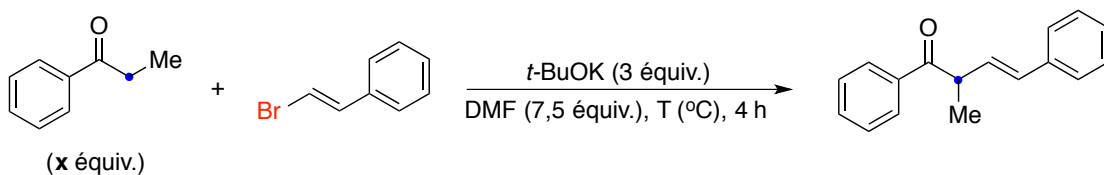


Entrée	Quantité x (équiv.)	Temps (h)	Conversion (%)
1	6	4	52
2	5	4	63
3	4	4	66
4	3	4	80
5	2	4	55
6	1	4	5
7	3	2	75

Nous nous sommes ensuite tournés vers l'optimisation du ratio propiophénone/ β -bromostyrène et de la température de réaction (Tableau 42). Les résultats obtenus n'ont fait que conforter notre hypothèse selon laquelle la diminution de ces paramètres aurait un impact négatif sur les conversions. La meilleure conversion est obtenue pour 2 équiv. de propiophénone à 130 °C (entrée 2) par rapport à 3 équiv. (entrée 1,

curieusement inférieur à 2 équiv.) et 1 équiv. (entrée 3). Également, les conversions diminuent légèrement avec la diminution de la température (entres 4 et 5).

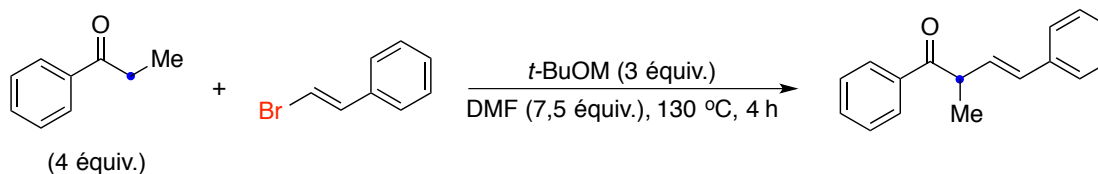
Tableau 42. Optimisation des conditions réactionnelles : quantité de propiophénone et température



Entrée	Quantité x (équiv.)	Température (°C)	Conversion (%)
1	3	130	60
2	2	130	72
3	1	130	36
4	4	120	75
5	4	110	68

Sur la base de cette courte étude, nous avons conservé 4 équiv. de propiophénone, 3 équiv. de *t*-BuOK, 7,5 équiv. de DMF, 130 °C pour 4 h de réaction comme conditions optimisées (conversion de 80%). À ce point, nous voulions vérifier l'effet de la substitution du *t*-BuOK par *t*-BuONa et *t*-BuOLi (Tableau 43). Pour ces deux dernières bases, des conversions inférieures sont obtenues, bien que la différence entre le *t*-BuOK (entrée 1) et le *t*-BuONa (entrée 2) soit plus faible que celle observée pour l' α -phénylation de la propiophénone avec l'iodobenzène. Cela est probablement dû à la température élevée requise pour l' α -styrylation. Dans le cas du *t*-BuOLi (entrée 3), il s'agit de la seule fois que le β -bromostyrène résiduel (n'ayant pas servi à la réaction d' α -phénylation) est observé dans le spectre RMN ^1H du brut réactionnel.

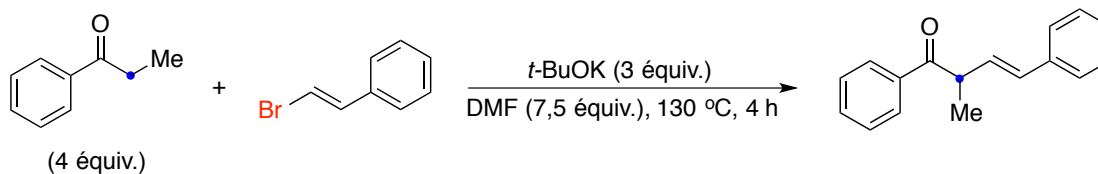
Tableau 43. α -Styrylation de la propiophénone avec les divers *tert*-butanolates alcalins



Entrée	<i>t</i> -BuOM	Conversion (%)
1	<i>t</i> -BuOK	80
2	<i>t</i> -BuONa	72
3	<i>t</i> -BuOLi	40

De façon à rendre la transformation plus pratique, nous avons testé la réaction sous d'autres conditions réactionnelles (Tableau 44). Aucune différence n'est notée lorsque du DMF non-distillé est utilisé (entrées 1 et 2). Cependant, il semble essentiel de réaliser les réactions sous atmosphère inerte en raison d'une chute importante de conversion pour un essai sous air (entrée 3). Pour la suite de cette étude, les solvants ont été employés sans distillation préalable.

Tableau 44. α -Styrylation de la propiophénone sous diverses conditions réactionnelles



Entrée	Conditions réactionnelles	Conversion (%)
1	DMF distillé, sous argon, verrerie flambée	80
2	DMF non-distillé, sous argon, verrerie flambée	80
3	DMF non-distillé, sous air, verrerie flambée	50

Au moment du dépôt de ce manuscrit, nous débutions l'étendue de la réaction à la synthèse de diverses cétones β,γ -insaturées. Cependant, de façon à montrer que la réaction est généralisable, nous avons synthétisé un produit au départ d'un dérivé du β -bromostyrène substitué en *mé*ta par un groupement méthoxy (Schéma 116). Sous les conditions réactionnelles optimisées (pour un temps de réaction de 2 h), un très bon rendement isolé de 70% a été obtenu pour la cétone β,γ -insaturée correspondante. Le dérivé du β -bromostyrène a été préparé à partir de dibromométhane et du bromure benzylique correspondant (ratio $E/Z > 99:1$) via la méthode décrite par Charette.²⁵¹

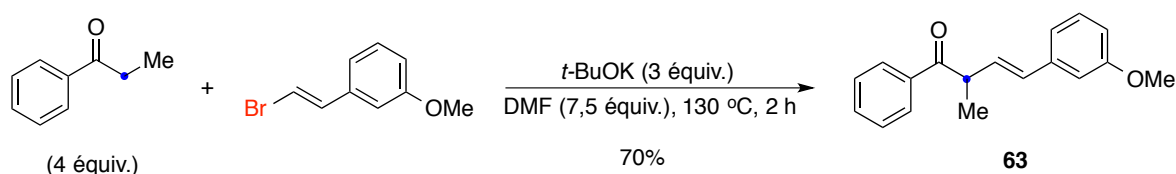


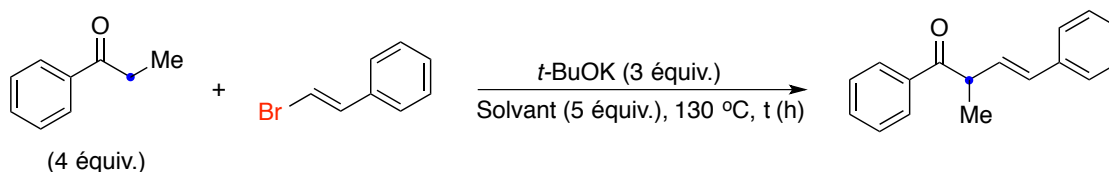
Schéma 116. Synthèse d'une cétone β,γ -insaturée en utilisant les conditions optimisées

2.3.2 Début d'étude mécanistique : observations conflictuelles

Comme pour les réactions d' α -arylation, nous avons testé d'autres solvants/additifs de type amide pour la réaction entre la propiophénone et le β -bromostyrène. Le formamide et le *N*-méthylformamide ne fonctionnent pas du tout. Par contre, le *N*-méthyl-2-pyrrolidone (NMP) et le DMSO fonctionnent très bien (Tableau 45). Pour un temps de réaction de 4 h avec le NMP, une conversion de 65% est obtenue (entrée 1). Cette conversion est augmentée en laissant réagir moins longtemps, soit une conversion de 82% après 2 h (entrée 2) et 85% après 1 h (entrée 3). Pour le DMSO, une excellente conversion de 92% est obtenue après 2 h (entrée 4). Trois observations sont importantes ici : 1) Les conversions de 85% (NMP) et de 92% (DMSO) sont plus élevées que la meilleure obtenue avec le DMF (80%), 2) il est surprenant de constater que le fait de laisser réagir plus longtemps les deux partenaires dans le NMP conduit à des conversions inférieures (Trofimov avait fait la même observation sans tenter de l'expliquer)^{240b} et 3) le fait que la réaction fonctionne avec le NMP, un solvant amide ne possédant pas d'hydrogène acide (fonction carbamoylé), et le DMSO, qui est chimiquement différent du DMF et du NMP

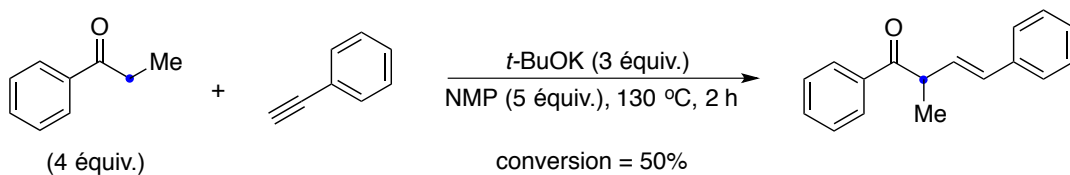
suggère qu'un mécanisme alternatif à celui proposé pour l' α -arylation devrait être considéré dans le cas où l' α -vinylation procéderait via un mécanisme radicalaire.

Tableau 45. Emploi du NMP et du DMSO comme additifs au lieu du DMF



Entrée	Solvant	temps (h)	Conversion (%)
1	NMP	4	65
2	NMP	2	82
3	NMP	1	85
4	DMSO	2	92

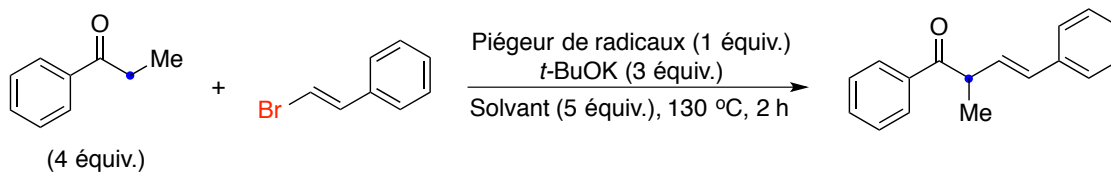
La similitude est évidente entre les conditions utilisées ici et celles employées par Trofimov pour la même transformation avec des arylacétylènes (*t*-BuOK/DMSO).^{240b} Il est possible d'imaginer qu'une étape de β -élimination du β -bromostyrène en phénylacétylène survienne dans la réaction que nous avons développée (de la même façon que Galli avait proposé). Cela revient à dire que le β -bromostyrène pourrait servir de précurseur *in situ* au phénylacétylène. Trofimov a cependant annoncé dans le même article que la réaction entre l'acétone et le phénylacétylène en présence de *t*-BuOK et de DMF ou de NMP ne fonctionne pas à 100 °C (1 équivalent de chaque réactif, concentration 0,4 M), ce que nous avons confirmé pour la propiophénone. Par contre, lorsque nous avons mis en réaction ces deux réactifs en employant les conditions optimisées, qui sont plus « dures » que celles de Trofimov, nous avons obtenu une conversion de 50% en cétone β,γ -insaturée (Schéma 117).



Sch\u00e9ma 117. Synth\u00e8se d'une c\u00e9tone β,γ -insatur\u00e9e par r\u00e9action entre la propioph\u00e9none et le ph\u00e9nylac\u00e9tyl\u00e8ne dans des conditions similaires \u00e0 celles de Trofimov

Bien que cette conversion (50%) soit inf\u00e9rieure \u00e0 celle obtenue avec le β -bromostyr\u00e8ne (82%, Tableau 45, entr\u00e9e 2) dans les m\u00eames conditions r\u00e9actionnelles, nous avons initialement pens\u00e9 qu'un m\u00e9canisme purement ionique pouvait s'appliquer ici. Cependant, des essais de r\u00e9action de la propioph\u00e9none avec le β -bromostyr\u00e8ne en pr\u00e9sence de pi\u00e9geurs de radicaux ont donn\u00e9 des r\u00e9sultats tout \u00e0 fait contraires (Tableau 46). En aucun cas la conversion ne d\u00e9passe 29%, \u00e9tant m\u00eame aussi basse que 8% dans le NMP (entr\u00e9e 2) et 12% dans le DMSO (entr\u00e9e 6) lorsque le galvinoxyle est utilis\u00e9, ce qui repr\u00e9sente des chutes drastiques par rapport aux r\u00e9actions correspondantes en absence de pi\u00e9geurs de radicaux (entr\u00e9es 1 et 5).

Tableau 46. α -Styrylation de la propioph\u00e9none avec le β -bromostyr\u00e8ne en pr\u00e9sence de pi\u00e9geurs de radicaux



Entr\u00e9e	Solvant	Pi\u00e9geur de radicaux	Conversion (%)
1	NMP	–	82
2	NMP	galvinoxyle	8
3	NMP	hydroquinone	15
4	NMP	TEMPO	29
5	DMSO	–	92
6	DMSO	galvinoxyle	12

Pour tous les essais avec les piègeurs de radicaux, les réactions ont été réalisées sous atmosphère inerte dans des solvants/additifs séchés sur tamis moléculaire activé afin de minimiser les risques d'erreurs (des quantités variables d'eau potentiellement nuisibles seraient ajoutées dans les réactions). Également, les réactions éventuelles de piègeurs de radicaux avec le *t*-BuOK ne devraient pas gêner la synthèse de la cétone β,γ -insaturée. Notre raisonnement est le suivant : dans l'éventualité où un premier équivalent de *t*-BuOK réagisse quantitativement avec le galvinoxyle de façon à donner sa forme réduite par SET et abstraction subséquente d'un proton et qu'un second équivalent réalise la réaction de β -élimination du β -bromostyrène en phénylacétylène, il resterait au moins un équivalent de *t*-BuOK disponible pour réaliser la réaction entre la propiophénone et le phénylacétylène (Trofimov a démontré que ce serait suffisant).^{240b} Comme très peu de cétone β,γ -insaturée est obtenue, il se peut que la réaction soit inhibée par action du galvinoxyle sur le radical anion du β -bromostyrène généré par SET au départ de *t*-BuOK.

Les conversions n'atteignent donc même pas 50% en présence de piègeurs de radicaux, le seuil qui serait minimalement attendu dans tous les cas (du moins dans le NMP) si le phénylacétylène est formé *in situ* et que la réaction se fait via un mécanisme ionique. En effet, en considérant que tout le β -bromostyrène puisse être transformé en phénylacétylène dans les conditions réactionnelles, un mécanisme purement ionique (élimination-addition) ne devrait pas être inhibé par des piègeurs de radicaux. Le fait que ce ne soit pas le cas suggère qu'un autre mécanisme entre en jeu.

Dans un revirement de situation tout à fait inattendu, l'ajout d'un équivalent de galvinoxyle à la réaction de la propiophénone avec le phénylacétylène a complètement inhibé la réaction, alors que des conversions nulle (< 1%) et faible (40%) en cétone β,γ -insaturée ont été respectivement obtenues dans le NMP et le DMSO (Schéma 118, comparer avec le Schéma 117). Dans le spectre RMN ¹H du brut réactionnel, nous ne récupérons que la propiophénone et la forme réduite du galvinoxyle (le phénylacétylène est évaporé sous pression réduite). Aucun autre produit n'est détecté.

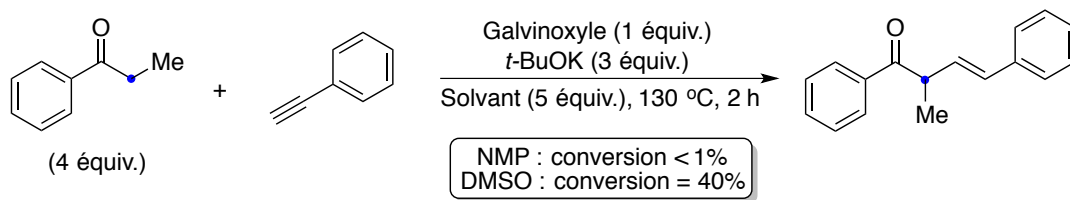


Schéma 118. Inhibition de la réaction entre la propiophénone et le phénylacétylène par le galvinoxyle

Ce résultat étonnant suggère que la conversion obtenue pour la cétone β,γ -insaturée au départ du phénylacétylène (50%) provienne également d'un mécanisme radicalaire. Nous avons alors comparé les résultats que nous avons obtenus initialement avec ceux décrits par Trofimov. Avant d'utiliser le β -bromostyrène, nous avons débuté l'étude avec le β -iodostyrène (synthétisé dans un ratio 97:3 en faveur de l'isomère *E* par la méthode de Charette),²⁵¹ composé que nous croyions être plus réactif que le dérivé bromé correspondant. L'auteur russe n'a pas observé de réaction entre des cétones énolisables et des arylacétylènes à moins de 80 °C, une température qui semble être la limite inférieure pour son système lorsqu'un milieu superbasique (KOH/DMSO) n'est pas utilisé.^{240b} De notre côté, une conversion de 60% est obtenue par réaction entre la propiophénone et le β -iodostyrène à seulement 60 °C (Schéma 119). Cela implique que, même dans le cas où le phénylacétylène soit formé *in situ*, il ne devrait pas réagir en raison de la basse température à laquelle est réalisée la réaction. Le fait que le produit soit obtenu avec une bonne conversion suggère une autre voie mécanistique.

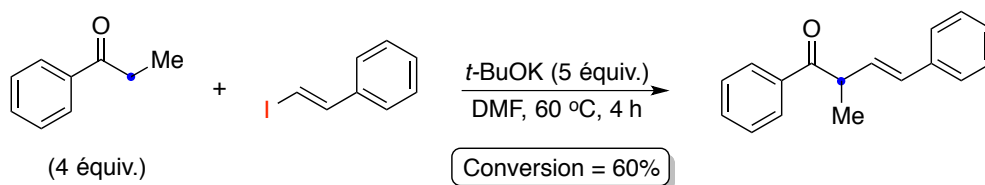


Schéma 119. Synthèse d'une cétone β,γ -insaturée par réaction entre la propiophénone et le β -iodostyrène à basse température

Sur la base des divers résultats présentés dans cette section, nous sommes d'avis que les réactions d' α -vinylation de cétones aromatiques avec des β -halostyrènes procèdent via un

mécanisme radicalaire (probablement de type $S_{RN}1$), ou à tout le moins ne résultent pas exclusivement d'un mécanisme ionique de type élimination-addition. Une étude mécanistique concernant la génération de radicaux anions de β -bromostyrènes dans les conditions réactionnelles développées (utilisation de DMF, NMP et DMSO) est en cours.

2.4 Conclusions et perspectives

Notre avons mis au point la première méthode générale permettant l' α -arylation de cétones aromatiques sans ajout de catalyseurs métalliques dans des conditions simples. L'emploi d'une combinaison *t*-BuOK/DMF permet de réaliser ces transformations de façon efficace. Dans le cas d'iodoarènes, il est possible de réaliser les réactions à température ambiante, alors que les bromures et chlorures d'aryles nécessitent une température de 120 °C. Bien que la présence de substituants hétéroatomiques possédant des atomes d'hydrogène ne soit pas tolérée, il est possible de protéger ces fonctions en acétals dérivés du tétrahydropyrane pour avoir un accès aisé à des hétérocycles fusionnés. De plus, une synthèse courte (3 étapes) et efficace (rendement global de 62%) du (*Z*)-tamoxifène a été décrite. Des études mécanistiques ont démontré que l'anion carbamoylé du DMF est un intermédiaire clé pour le succès de la réaction et que le *t*-BuOK est supérieur aux autres *tert*-butanolate alcalins, ce qui nous a permis de proposer un mécanisme de type $S_{RN}1$. Nous avons étendu la méthode à la synthèse de cétones β,γ -insaturées, des composés pour lesquels peu de synthèses efficaces ont été préalablement décrites, par l'utilisation de *tert*-butanolate alcalins dans des solvants aprotiques polaires. Le *t*-BuOK est supérieur au *t*-BuONa et au *t*-BuOLi, alors que le DMSO est un meilleur additif que le NMP et le DMF. Un mécanisme ionique de type élimination-addition faisant intervenir une étape de β -élimination de β -bromostyrènes semble pouvoir être écarté en faveur d'un mécanisme radicalaire. En effet, l'ajout de piègeurs de radicaux occasionne une chute drastique des conversions en cétones β,γ -insaturées correspondantes. Une étude mécanistique centrée sur la génération de radicaux anions de β -bromostyrènes est en cours.

Il sera envisagé d'étudier le potentiel des conditions développées pour l' α -arylation de cétones aromatiques en synthèse énantiosélective (Schéma 120). L'utilisation d'un éther couronne permettrait de rendre l'énolate plus nu. Celui-ci pourrait être complexé par un sel d'ammonium quaternaire énantio pur, de façon à bloquer préférentiellement une face. Ces molécules énantio pures ont déjà été utilisées pour la réaction analogue d' α -alkylation énantiosélective de cétones, entre autres par Corey.²⁵² La réaction subséquente de l'énolate avec un radical aromatique (généralisé à température ambiante au départ d'un iodoarène) pourrait donner un énantiomère d' α -arylcétone de façon énantiosélective. Nous pensons que la formation de stéréocentres quaternaires serait plus aisée que la formation de stéréocentres tertiaires, bien que ceux-ci puissent éventuellement être obtenus par un contrôle précis de la quantité de *t*-BuOK.

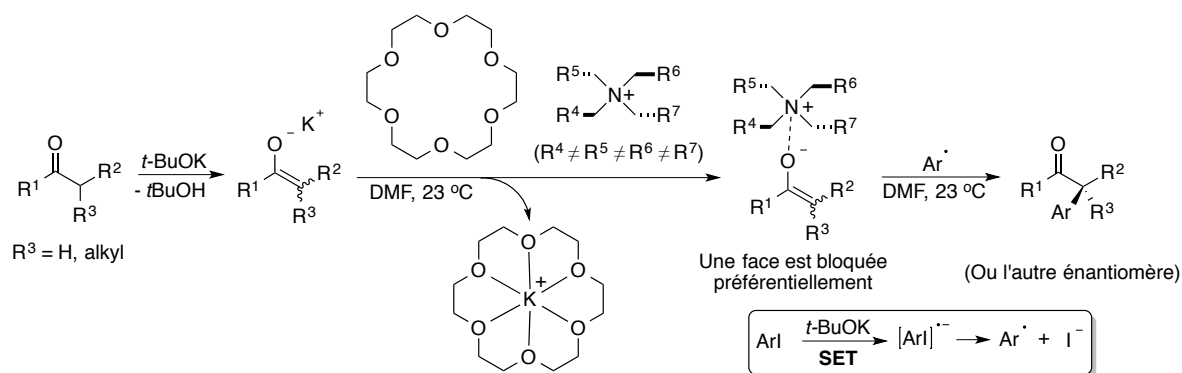


Schéma 120. Projet d' α -arylation énantiosélective de cétones aromatiques sans catalyseurs métalliques

Chapitre 3 : Réactions de couplages croisés de triarylbismuths(III) par catalyse au cuivre

Après avoir étudié les réactions de substitution nucléophile aromatique d'halogénures d'aryles par des nucléophiles de type phénolates et énolates, nous désirions mettre sur pied un protocole permettant de les faire réagir avec des réactifs arylmétalliques. Ce troisième et dernier chapitre concerne les réactions de couplages croisés de triarylbismuths(III) par catalyse au cuivre. Une introduction bibliographique est d'abord présentée, en deux sections distinctes, pour 1) l'utilisation d'organobismuths en synthèse organique et 2) les voies permettant la synthèse de biaryles dissymétriques via l'utilisation de catalyseurs métalliques et d'initiateurs de radicaux. Les biaryles symétriques obtenus par réactions de type Ullmann sont hors du cadre de cette thèse. L'étude expérimentale que nous avons réalisée est ensuite détaillée, en enchaînant avec les conclusions que nous pouvons en tirer.

3.1 Introduction bibliographique

3.1.1 Utilisations d'organobismuths en synthèse organique

Le bismuth, l'élément le plus lourd à ne pas être radioactif, est retrouvé sous trois degrés d'oxydation différents [Bi(0), Bi(III) et Bi(V)]. Malgré le fait que plusieurs de ses voisins dans le tableau périodique soient hautement toxiques (plomb, étain, antimoine et arsenic entre autres), le bismuth est considéré comme non-toxique.²⁵³ En plus de l'utilisation de sels de Bi(III), surtout comme acide de Lewis dans de nombreuses transformations chimiques, les composés organiques de Bi(III) et Bi(V) sont beaucoup employés en synthèse organique.²⁵⁴ Cette partie bibliographique détaille plusieurs utilisations importantes d'organobismuths, dont la grande majorité concerne les dérivés aromatiques.

3.1.1.1 Synthèse de polyarylbismuths(III) et (V)

La méthode historique de préparation du triphénylbismuth est la réaction entre le bromobenzène et un alliage Bi–Na, décrite par Michaelis en 1887.^{255a} Cependant, la synthèse de triarylbismuths(III) est le plus fréquemment effectuée par addition d'aryllithiens et d'arylmagnésiens sur des BiX₃. En 1914, Challenger a décrit l'addition de réactifs de Grignard sur BiBr₃ (0,33 équiv., habituellement remplacé par BiCl₃) (Schéma 121).^{255b}

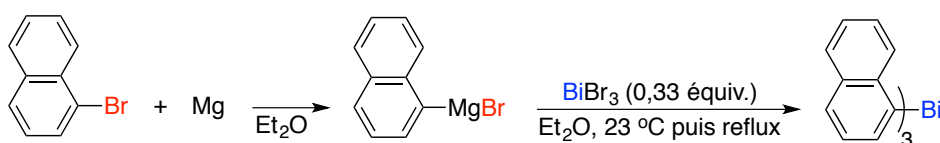


Schéma 121. Synthèse de triarylbismuths(III) par addition d'arylmagnésiens sur des BiX₃

Il existe plusieurs autres méthodes permettant la synthèse de triarylbismuths(III) symétriques Ar₃Bi,²⁵⁶ surtout dans le cas où ils sont substitués par des GEAs (substrats incompatibles avec les méthodes décrites ci-haut). Cependant, les rendements sont généralement de faibles à modérés pour tous les protocoles choisis présentés ici. L'emploi de conditions développées par Knochel pour la génération d'arylmagnésiens (*i*-PrMgBr à basse température) et l'ajout subséquent de BiCl₃ donne des triarylbismuths substitués en *para* par NO₂, CN, CHO et CO₂Et.^{255c} Suzuki a utilisé un moulin à billes (ball mill) pour la synthèse de triarylbismuths en absence de solvant.^{255d} Les réactifs sont peu coûteux (Bi⁰, Cu⁰, CuI et CaCO₃), mais il faut cependant disposer de ce matériel spécialisé. Condon a décrit la synthèse de divers triarylbismuths au départ de bromures d'aryles et de BiCl₃ par catalyse au cobalt.^{255e} Les réactions de tricarboxylates de bismuth (préparés au départ d'oxyde de bismuth, Bi₂O₃) avec des tétraarylborates de sodium ont également été développées.^{255f}

La préparation de triarylbismuths(III) dissymétriques est plus difficile. Il faut d'abord différencier ceux partiellement dissymétriques (Ar¹₂Ar²Bi ou Ar¹Ar²₂Bi) de ceux totalement dissymétriques (Ar¹Ar²Ar³Bi). Pour le premier cas, Gilman a montré que les

réactions d'aryllithiens et d'arylmagnésiens avec des réactifs de type Ar_2BiX et ArBiX_2 est possible en contrôlant la stœchiométrie.^{257a} Par contre, il faut faire attention car les réactions de dismutation de Ar_2BiX et ArBiX_2 en des mélanges de Ar_3Bi et BiX_3 sont connues.^{257b} Une séquence bromodéarylation (avec HBr)–addition d'arylmagnésiens au départ de $\text{Ar}^1_2\text{Ar}^2\text{Bi}$ est également possible dans des conditions douces, mais peu d'exemples sont décrits et les rendements sont faibles.^{257c} Suzuki a décrit des protocoles permettant la synthèse de triarylbismuths(III) partiellement et totalement dissymétriques par clivages successifs de liaisons C–Bi avec Me_3SiOTf et HMPA (Schéma 122).^{257d}

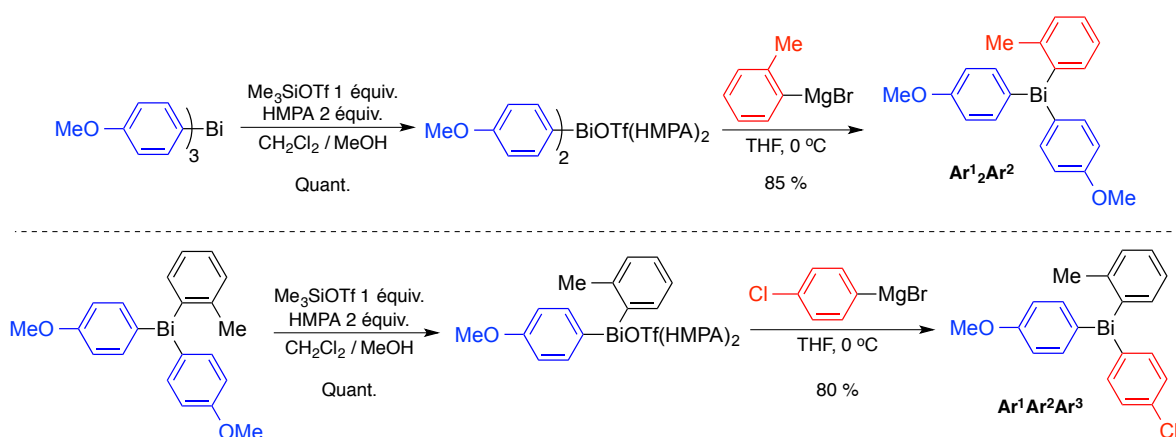


Schéma 122. Synthèses de triarylbismuths(III) partiellement et totalement dissymétriques

Les synthèses de polyarylbismuths(V) ont fait l'objet de plusieurs publications. Ces composés sont préparés de diverses façons à partir de triarylbismuths(III), la plupart du temps symétriques. Par exemple, les diacétates de triarylbismuths(V) sont obtenus par oxydation de triarylbismuths(III) avec NaBO_3 dans l'acide acétique.^{258a} Mis en réaction avec divers acides, les $\text{Ar}_3\text{Bi}(\text{OAc})_2$ servent d'ailleurs à générer des carboxylates et des sulfonates de triarylbismuths(V).^{258b} Les dichlorures de triarylbismuths(V) peuvent être synthétisés par réaction de triarylbismuths(III) avec SO_2Cl_2 et servent de point de départ à l'obtention de difluorures de triarylbismuths(V) en présence de AgF .^{258c} Ces Ar_3BiF_2 servent quant à eux à synthétiser des sels de triaryl(méthyl)bismuthoniums^{258d} et de tétraarylbismuthoniums (Schéma 123)^{258e} lorsqu'ils sont mis en réaction avec $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ et des acides boroniques (aliphatiques et aromatiques respectivement). Il est également

possible de synthétiser le pentaphénylbismuth par réaction entre le dichlorure de triphénylbismuth(V) et le phényllithium.^{258f}

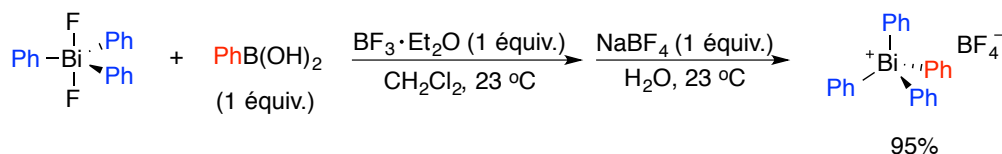


Schéma 123. Synthèse de tétrafluoroborates de tétraarylbismuthoniums

3.1.1.2 Réactions impliquant des polyarylbismuths(III) et (V)

Les polyarylbismuths(III) et (V) ont un grand historique en réactions d'arylation (les groupements aryles sont ici considérés comme des électrophiles).²⁵⁹ Les triarylbismuths(V), des réactifs aux propriétés oxydantes,²⁶⁰ ont d'abord été utilisés en raison de leur réactivité en absence de métaux de transition. De la même façon que ce qui a été décrit au chapitre 2 pour l' α -arylation de composés carbonylés avec Ph_4BiF ,²²² Barton a été le premier à décrire la formation de liaisons C–C en *alpha* de cétones par clivage d'énolates de triarylbismuths(V).^{261a} Il est même possible de réaliser la C-arylation de phénols^{261b} et l' α -arylation d'énones avec ces réactifs.^{261c} Alors que les Ar_3BiX_2 donnent généralement des produits de C-arylation de phénols, les Ar_4BiX sont sélectifs pour l'atome d'oxygène.^{261d} La création de liaisons C–N avec des triarylbismuths(V) a été décrite dans le cas de 2-pyridinones.^{261e}

En général, les triarylbismuths(V) montrent une faible réactivité envers les alcools et les amines. Cependant, Barton a découvert en 1986 que l'ajout de quantités catalytiques de Cu(OAc)_2 permettait de réaliser la O-arylation d'alcools^{262a} et même d'énols^{262b} avec des diacétates de triarylbismuths(V). Le même auteur a également employé une catalyse au Cu^0 pour la N-arylation d'amines avec des triarylbismuths(V).^{262c} En 1987, Barton a décrit les réactions d'amines avec des triarylbismuths(III) catalysées par Cu(OAc)_2 (50 mol %), mais a mentionné que les alcools et phénols ne réagissent pas dans ces conditions.^{262d} En 1996, Chan a amélioré le protocole par l'ajout de bases organiques azotées (Et_3N et pyridine) en présence de quantités stœchiométriques de Cu(OAc)_2 (Schéma 124),^{262e} ce qui a plus tard

mené au couplage de Chan-Lam-Evans (dérivés de bore).^{262f,g,h} Pour ces réactions, le transfert d'un seul groupement aryle des Ar_3Bi et Ar_3BiX_2 est possible.

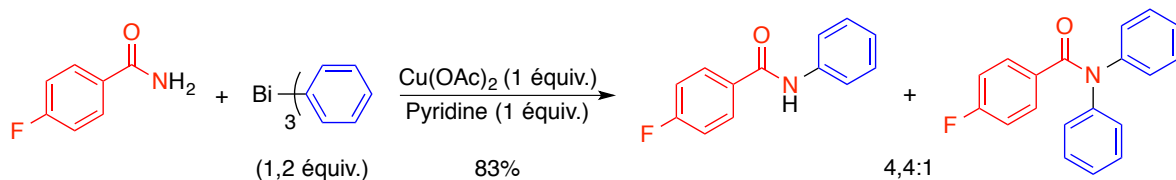


Schéma 124. Réactions de N-arylation avec des triarylbismuths(III) assistées par $\text{Cu}(\text{OAc})_2$

Tout récemment, Gagnon s'est intéressé à élargir le champ d'application des réactions d'arylation de nucléophiles hétéroatomiques avec des triarylbismuths(III) dans les conditions développées par Barton et Chan (plus grande diversité d'arylbismuths), particulièrement pour la N-arylation d'azoles²⁶²ⁱ et la O-arylation de phénols^{262j} et d'aminoalcools.^{262k}

Les réactions de couplage entre des triarylbismuths(III) et des composés azo catalysées par le cuivre ont été décrites par Mäeorg.^{263a} Il s'agit formellement de l'addition de Ar_3Bi sur l'insaturation suivie d'une protolyse. Li a décrit l'addition conjuguée de triarylbismuths(III) sur des énones (catalyse au rhodium),^{263b} alors qu'un protocole énantiosélectif a été développé par Miyaura (catalyse au palladium) (Schéma 125).^{263c}

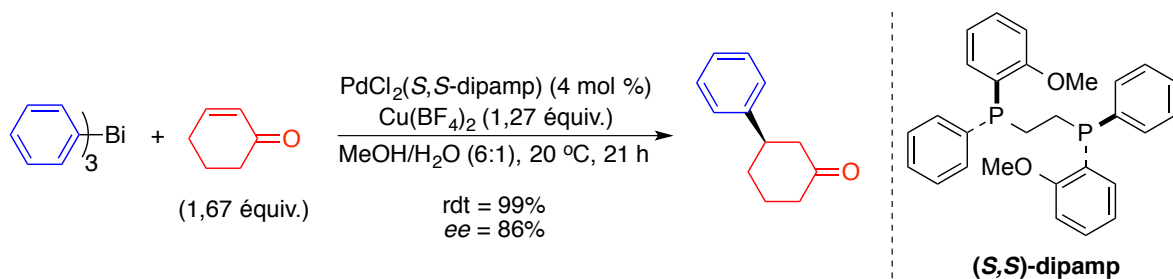


Schéma 125. Addition conjuguée énantiosélective de triarylbismuths(III) sur des énones

Un sujet très peu exploité dans la littérature concerne l'utilisation de triarylbismuths(III) en tant qu'organocatalyseurs. Par exemple, Suzuki a décrit l'emploi de ces réactifs en tant qu'agents de couplages peptidiques entre des amines et des acides carboxyliques sous conditions neutres (Schéma 126).²⁶⁴ Les auteurs proposent l'activation de la fonction acide

carboxylique en tant qu'acylate de bismuth, une étape assistée par la présence de groupements *o*-OMe présents sur les arylbismuths(III).

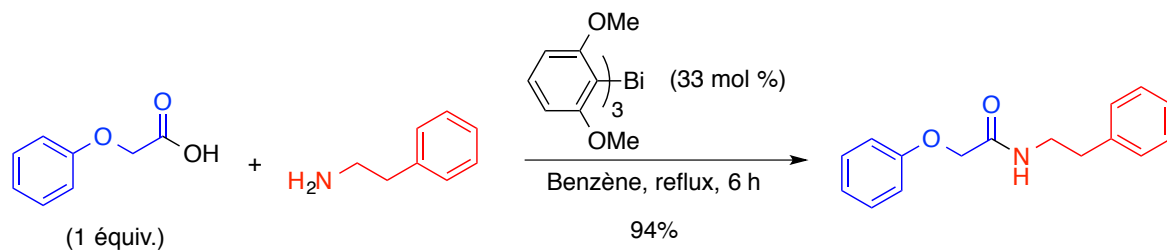


Schéma 126. Synthèse d'amides par couplages peptidiques catalysés par des triarylbismuths(III)

3.1.1.3 Réactions impliquant des trialkylbismuths(III)

Contrairement aux réactions de triarylbismuths, l'utilisation de trialkylbismuths a été très peu décrite et est limitée aux réactifs de degré d'oxydation III, probablement en raison de leur instabilité sous conditions ambiantes.²⁵⁴ De façon pionnière, Barton a décrit en 1988 l'alkylation d'amines avec des trialkylbismuths assistée par le $\text{Cu}(\text{OAc})_2$.^{265a} Seuls des rendements de faibles à modérés peuvent être obtenus par cette méthode. En 2010, Gagnon a décrit l'alkylation d'halogénures et de triflates aromatiques et vinyliques (Schéma 127).^{265b} Les trialkylbismuths doivent être préparés et utilisés *in situ*, comme pour l'alkylation d'hétérocycles azotés comportant des motifs 2-halopyridines décrite en 2014 par le même auteur.^{265c}

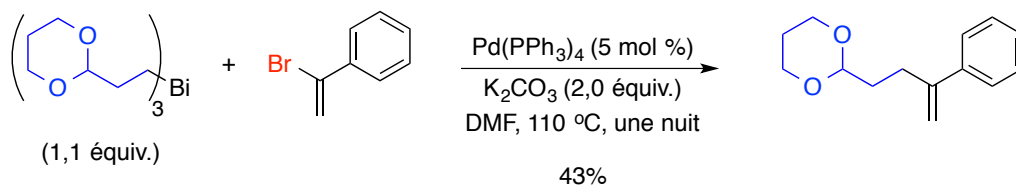


Schéma 127. Couplage croisé de trialkylbismuths avec des bromures vinyliques par catalyse au palladium

3.1.1.4 Réactions impliquant le tricyclopropylbismuth(III)

Au meilleur de nos connaissances, il n'existe que trois articles concernant l'utilisation du tricyclopropylbismuth, un réactif montrant des caractères partiels sp^2 et sp^3 pour l'atome de carbone de la liaison C–Bi, préparé *in situ* à partir de $BiCl_3$ et du réactif de Grignard correspondant. La N-cyclopropylation d'amides secondaires cycliques, d'imides et de carbamates a été décrite en 2007 par Gagnon.^{266a} Cette méthode emploie les conditions préalablement développées par Barton pour l'arylation de type Chan-Lam-Evans ($Cu(OAc)_2$ stœchiométrique, pyridine, CH_2Cl_2). Le même auteur a par la suite décrit les réactions de couplages croisés du tricyclopropylbismuth avec des halogénures et des triflates d'aryles (Schéma 128).^{266b} Cette méthode a récemment été employée pour la synthèse de composés d'intérêt biologique.^{266c}

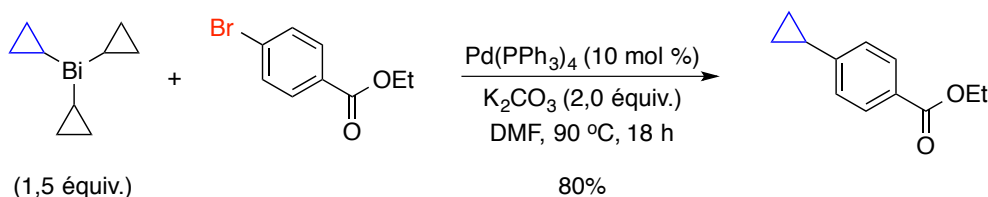


Schéma 128. Couplage croisé de tricyclopropylbismuth avec des bromures d'aryles par catalyse au palladium

3.1.2 Méthodes de synthèse de biaryles dissymétriques

Les biaryles dissymétriques occupent une place centrale en synthèse organique,²⁶⁷ entre autres en chimie pharmaceutique et en chimie des matériaux. Les nombreuses méthodes permettant leur synthèse sont classées en deux catégories principales, soit l'utilisation de métaux de transition et des réactions radicalaires.

3.1.2.1 Couplages croisés d'organométalliques catalysés par des métaux de transition

Après que Heck ait montré que l'arylation d'alcènes était possible par catalyse au palladium, le sujet des réactions de couplages croisés de réactifs organométalliques

catalysés par des sels de palladium et de nickel a subi une croissance aussi rapide qu'exponentielle. Tour à tour, des protocoles pour les couplages d'arylmagnésiens (1972, Corriu-Kumada),^{268a,b} d'arylzinciques (1977, Negishi),^{268c} d'arylstannanes (1978, Kosugi-Migita-Stille),^{268d,e} d'arylboroniques (1979, Suzuki-Miyaura)^{268f} et d'arylsilanes (1988, Hiyama)^{268g} ont été développés. Bien que plusieurs des publications originales impliquaient des halogénures vinyliques, la synthèse de biaryles dissymétriques par couplages croisés est maintenant bien comprise et très utilisée en synthèse organique.²⁶⁹

Quelques exemples récents méritent une attention particulière. Les aryllithiens, à partir desquels plusieurs autres organométalliques sont traditionnellement préparés, n'étaient à toutes fins pratiques pas employés en couplages croisés jusqu'à tout récemment.^{270a} Feringa a décrit les couplages croisés entre des aryllithiens et des halogénures d'aryles par catalyse au palladium dans des conditions extrêmement douces,^{270b} même dans le cas où les deux partenaires sont très encombrés (Schéma 129).^{270c}

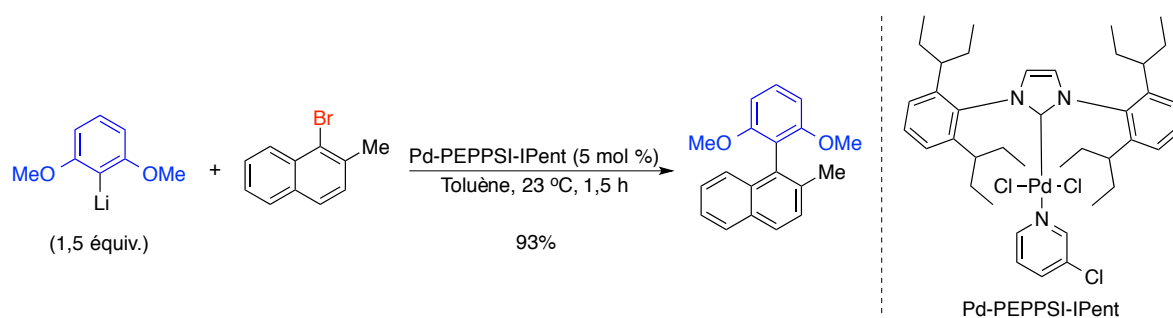


Schéma 129. Couplage croisé d'aryllithiens encombrés avec des halogénures d'aryles par catalyse au palladium

Knochel a décrit les réactions de couplage entre des arylcuprates et des halogénures d'aryles (réaction d'Ullmann) par catalyse au fer.²⁷¹ Les arylcuprates sont préparés au départ d'arylmagnésiens, eux-mêmes synthétisés à partir d'iodures d'aryles, et réagissent chimiosélectivement avec des iodures d'aryles fonctionnalisés en *ortho* par des groupements carbonyles (Schéma 130).

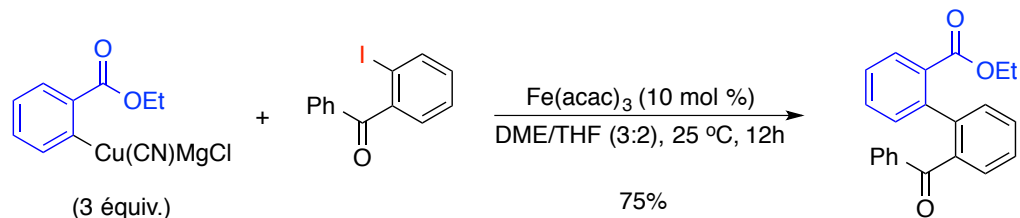


Schéma 130. Couplage croisé d'arylcuprates avec des iodures d'aryles par catalyse au fer

L'utilisation de fluorures d'aryles en couplages croisés est généralement considérée comme étant très difficile en raison de leur faible réactivité (étape d'addition oxydante). Chatani a décrit un protocole permettant de coupler ces électrophiles avec des esters arylboroniques par catalyse au nickel (Schéma 131).²⁷²

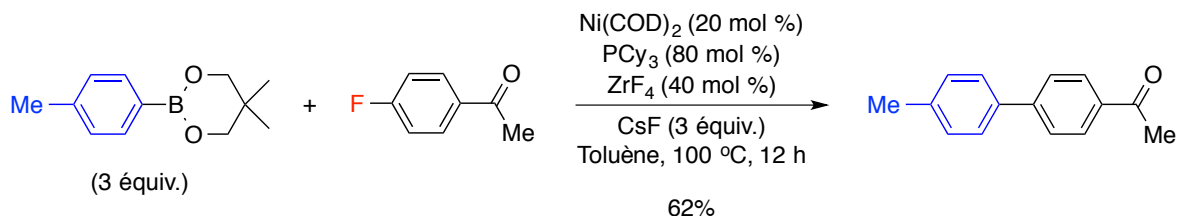


Schéma 131. Couplage croisé entre des esters arylboroniques et des fluorures d'aryles par catalyse au nickel

3.1.2.2 Couplages croisés d'organobismuths(III) par catalyse au palladium

En 1988, Barton a été le premier à observer que les triarylbismuths formaient des biaryles symétriques et du Bi^0 par réactions d'homo-couplage en présence de Pd(OAc)_2 .^{273a} Un groupe japonais a plus tard réalisé la même réaction et a trouvé que la présence d'oxygène est indispensable.^{273b} Les premières synthèses de biaryles dissymétriques faisaient usage de dérivés monoarylbismuths. En 1999, Tanaka a décrit la réaction entre des dialcoolates d'arylbismuths et des triflates aromatiques en présence de $\text{Pd(PPh}_3)_4$,^{274a} réaction plus tard étendue aux halogénures d'aryles.^{274b} Les réactions de dérivés azabismocines (triarylbismuths « activés ») avec des bromures d'aryles sont également très efficaces.^{274c} Des séquences i) réactions d'esters bromophénylboroniques avec des triarylbismuths(III) et ii) réactions de Suzuki pallado-catalysées en un seul pot sont accessibles par cette méthode

(Schéma 132). Cependant, une sévère limitation de cette méthode est l'utilisation d'énormes quantités de palladium (quantités presque stœchiométriques).

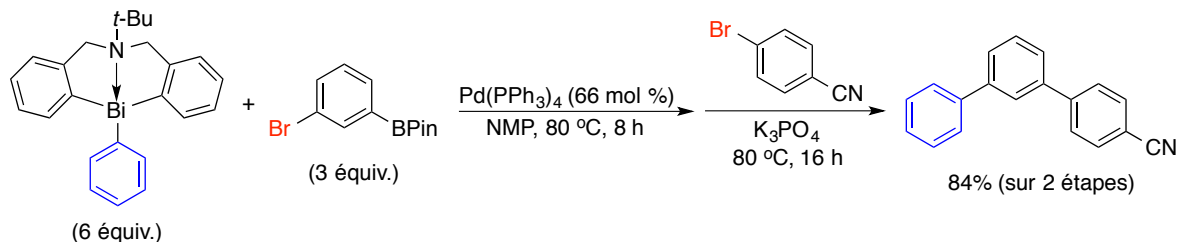


Schéma 132. Séquences couplage d'azabismocine-couplage d'ester arylboronique par catalyse au palladium

La première réaction de couplage croisé de triarylbismuths « non activés » avec des halogénures d'aryles a été décrite en 2001.^{275a} Il est possible de transférer les trois groupements aromatiques de cette manière. L'ajout de PPh_3 a par la suite permis de contourner les limitations de l'étendue de cette méthode.^{275b,c} L'ajout de dicyclohexylamine permet d'abaisser la température à $35\text{ }^\circ\text{C}$ pour un temps court (2 h).^{275d} Il est même possible de réaliser les réactions en présence d'aldéhydes libres (Schéma 133).^{275e}

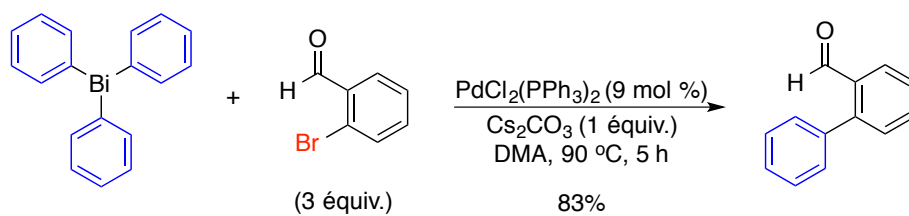


Schéma 133. Couplage croisé chimiosélectif entre des triarylbismuths(III) et des bromures d'aryles par catalyse au palladium

Gagnon s'est également intéressé aux couplages entre des triarylbismuths et des 2-haloazines par catalyse au palladium.²⁷⁶ D'autres méthodes de synthèse pallado-catalysée de biaryles dissymétriques ont été décrites, par exemple les couplages de triarylbismuths(III) avec des diacétates de triarylantimoine(V)^{277a} et ceux de dichlorures de triarylbismuth(V) avec des sels de diaryliodoniums.^{277b}

3.1.2.3 Couplages croisés d'organométalliques catalysés par le cuivre

Contrairement aux réactions de couplages croisés catalysées par le palladium et le nickel, très peu de protocoles ont été développés pour la catalyse au cuivre. Après avoir été employé en tant que co-catalyseur du palladium pour la réaction de Suzuki,^{278a} le cuivre a été décrit comme seul catalyseur des réactions entre des acides arylboroniques et des halogénures d'aryles, sous la forme de nanocolloïdes.^{278b} En 2007, les réactions d'acides arylboroniques avec des diiodures d'aryles ont été décrites en présence de quantités catalytiques de CuI.^{278c} Par contre, le large excès du nucléophile (5 équiv.) laissait place à l'amélioration. Ces réactions sont en effet beaucoup plus efficaces dans le DMSO (Schéma 134).^{278d}

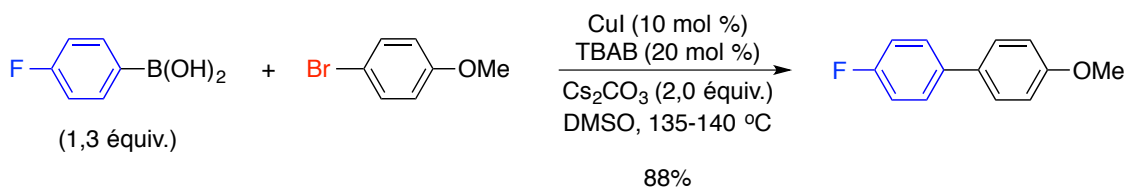


Schéma 134. Couplage croisé d'acides arylboroniques avec des bromures d'aryles par catalyse au cuivre

Le premier couplage de Stille catalysé au cuivre a été décrit en 1997. Cependant, ce protocole était très limité en ce qui concerne les substrats et la méthode nécessitait un réglage fin de l'addition de l'arylstannane au pousse-seringue.^{279a} Un protocole catalysé par Cu₂O, en combinaison avec un ligand phosphine, a été décrit une dizaine d'années plus tard.^{279b}

Récemment, Giri a décrit une méthode permettant de réaliser les couplages entre des triaryllindiums(III) et des halogénures d'aryles via des transmétaillations successives avec CuI.²⁸⁰ Il est même possible d'utiliser les trois aryyles du réactif organométallique (Schéma 135), comme dans le cas des triarylbismuths(III) par catalyse au palladium. Il s'agit de la méthode la plus efficace connue à ce jour pour la synthèse de biaryles dissymétriques par couplages croisés catalysés au cuivre.

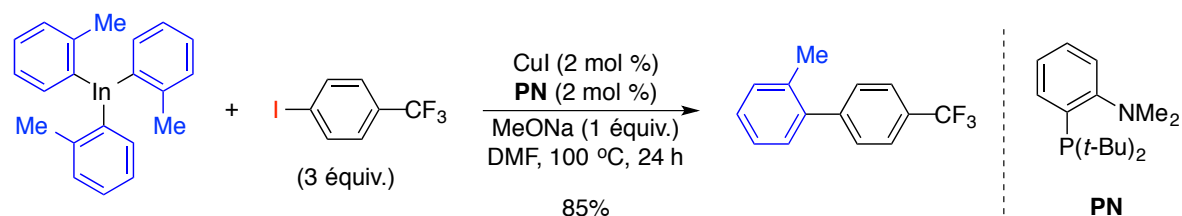


Schéma 135. Couplage croisé de triaryllindiums avec des halogénures d'aryles par catalyse au cuivre

3.1.2.4 Substitution aromatique homolytique (SAH)

Les réactions de substitution aromatique homolytique (SAH), impliquant des arènes et des radicaux aromatiques provenant d'halogénures d'aryles, sont connues depuis plusieurs décennies.²⁸¹ Ces réactions sont utiles pour la formation de biaryles dissymétriques, bien qu'elles souffrent de problèmes de sélectivité. De façon importante, Curran a décrit en 2006 les couplages d'arènes avec des iodures d'aryles employant le $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ comme promoteur de radicaux.²⁸² En 2008, Itami a décrit l'utilisation de *t*-BuOK en tant que promoteur de l'arylation d'hétérocycles azotés par des halogénures d'aryles (Schéma 136).²⁸³ La présence d'intermédiaires radicalaires est indirectement confirmée par des tests en présence de piègeurs de radicaux (galvinoxyl, TEMPO, acrylonitrile), pour lesquels la formation du produit est totalement supprimée.

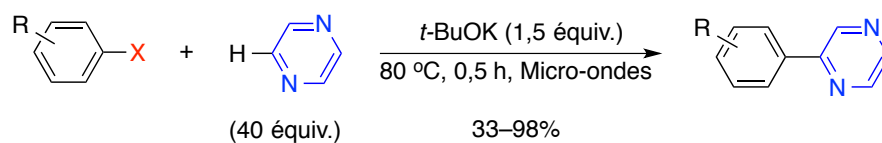


Schéma 136. Arylation de la pyrazine avec des halogénures d'aryles assistée par *t*-BuOK

En 2010, les groupes d'Hayashi,^{284a} de Lei^{284b} et de Shi^{284c} ont décrit de façon indépendante des méthodes permettant de réaliser des couplages entre des halogénures d'aryles et des arènes non-activés via l'utilisation de *tert*-butanolate alcalins (Schéma 137). Le succès de la réaction de type SAH repose sur l'utilisation judicieuse d'additifs de type diamine ou bipyridine de façon à « activer » le *t*-BuOM ($M = \text{Na}, \text{K}$). L'utilisation de

t-BuONa nécessite une température plus élevée en raison de sa moins grande réactivité par rapport à *t*-BuOK.

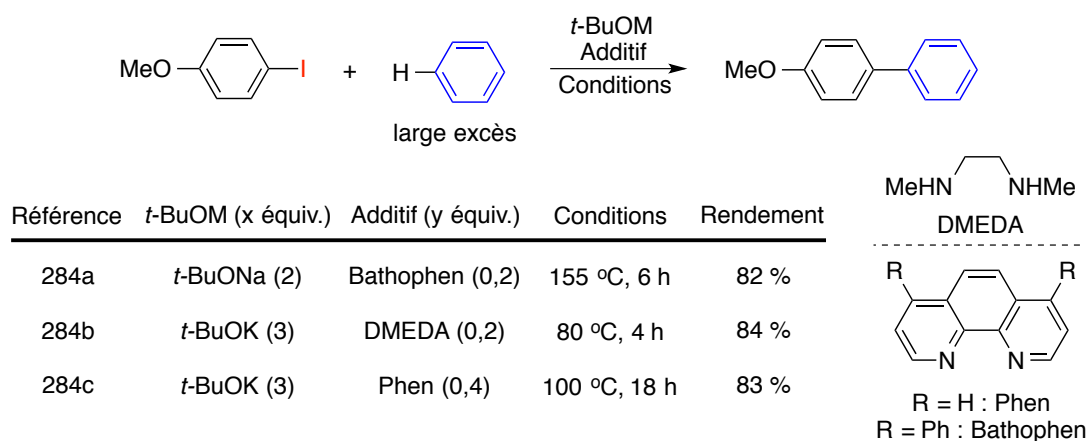


Schéma 137. Réactions de SAH via des additifs de type diamine et bipyridine

Studer et Curran ont proposé en 2011 une version simplifiée du mécanisme d'Hayashi,²⁸⁵ qui fait intervenir un transfert mono-électronique du complexe *t*-BuONa–ligand diamine comme étape clé (Schéma 138). Les auteurs proposent que le fait de complexer la base avec une diamine permet de favoriser le transfert mono-électronique en diminuant l'apport d'énergie nécessaire à cette étape, la réaction désirée de réduction de l'iodure d'aryle étant très endothermique. Le radical arène généré réagit avec une molécule d'arène pour générer un intermédiaire radicalaire, qui subit successivement des réactions d'oxydation et de déprotonation pour générer le biaryle dissymétrique désiré.

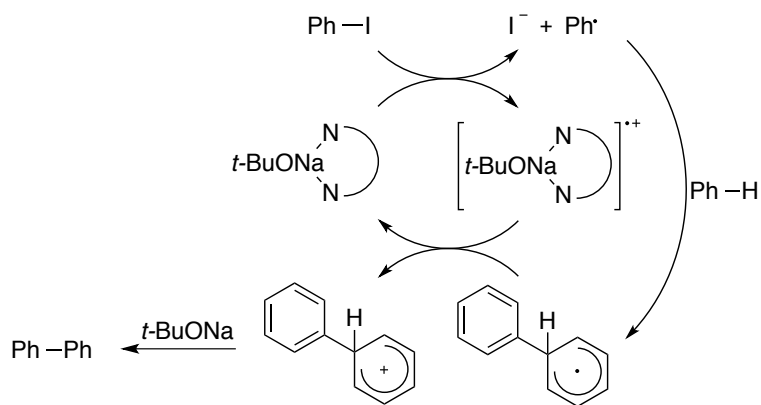


Schéma 138. Version simplifiée par Studer et Curran du mécanisme de la SAH assistée par des *tert*-butanolate alcalins

Depuis 2010, plusieurs groupes de recherche ont décrit des variantes employant d'autres molécules organiques au lieu de diamines et de bipyridines. L'utilisation du *t*-BuOK demeure cependant essentielle dans tous les protocoles développés. Parmi les additifs utilisés, notons la L-proline,^{286a} des alcools aliphatiques,^{286b} la phénylhydrazine^{286c} et des pentamères de type pyridone.^{286d} Tout récemment, les réactions avec 1,10-phénanthroline/*t*-BuOK à 18 °C en irradiant dans le spectre visible ont été décrites.^{286e} Charette a également développé un processus intramoléculaire pour la formation de biaryles.^{286f} Dans ce cas, les meilleurs résultats sont obtenus dans la pyridine sous micro-ondes.

Deux méthodes de synthèse de biaryles dissymétriques par SAH ne nécessitant pas d'additifs ont été décrites. Celle de Rossi est réalisée à température ambiante avec *t*-BuOK/DMSO et nécessite une photostimulation à l'aide d'une lampe émettant dans le spectre visible.^{287a} Pour sa part, Wilden réalise la même réaction sans solvant et sans irradiation, mais à une température élevée (160 °C) et seulement pour les iodures d'aryles.²⁴⁷ Dans ce cas, l'utilisation de la 1,10-phénanthroline rend possible la réaction avec le *t*-BuONa, alors que cette base ne peut être employée sans additif (conversions extrêmement faibles). L'auteur propose, sur la base d'expériences RMN ¹H, une étape de transfert mono-électronique du *t*-BuOK (ou *t*-BuONa) vers la 1,10-phénanthroline, de façon à générer le radical anion de cette molécule (Schéma 139). Par rapport au *t*-BuOLi et au *t*-BuONa, on peut imaginer que le *t*-BuOK possède un électron plus faiblement lié à l'atome d'oxygène, ce qui aurait pour conséquence de favoriser les transferts mono-électroniques pour cette dernière base. Le radical anion de la 1,10-phénanthroline agirait ainsi comme réservoir d'électrons et serait donc le vrai catalyseur de la réaction. Jutand et Lei ont tout récemment confirmé cette hypothèse via des expériences de voltamétrie cyclique et de résonance paramagnétique électronique.^{287b}

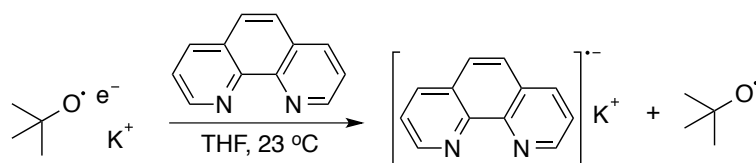


Schéma 139. Génération du radical anion de la 1,10-phénanthroline par SET de l'anion *tert*-butanolate

Leadbeater a noté que certaines réactions, décrites dans la littérature comme étant efficaces en absence d'additifs, ont également été réalisées par catalyse métallique.^{288a} Entre autres, le groupe de Charette a décrit une méthode permettant de synthétiser des biaryles par réaction entre des iodures d'aryles et des arènes en présence de catalyseurs de Fe(II).^{288b} Les auteurs ont réalisé des réactions contrôle en absence du sel de fer (ils notent alors l'absence de biaryles dissymétriques) dans des conditions essentiellement similaires à celles décrites en 2010 (Schéma 136).²⁸⁴ D'autres systèmes catalytiques au fer^{288c,d} et au cobalt^{288e} ont été développés. Dans ces cas cependant, les bases employées sont le NaHMDS et le KHMDS.

3.1.2.5 Substitution nucléophile radicalaire unimoléculaire (S_{RN}1)

En 2012, Hayashi a été le premier à décrire des réactions de couplages croisés de réactifs arylmagnésiens avec des halogénures d'aryles par S_{RN}1 (Schéma 140).^{289a} Il s'agit formellement de couplages de Corriu-Kumada ne nécessitant pas de palladium. De façon surprenante, le solvant dans lequel est préparé le réactif de Grignard (au départ de bromures d'aryles) est d'une importance cruciale pour le succès de la réaction. En effet, le couplage ne se produit que lorsque le THF est employé pour préparer l'arylmagnésien et la réaction de couplage croisé n'est efficace que dans le toluène comme solvant réactionnel (le THF est évaporé avant l'ajout de l'halogénure d'aryle).

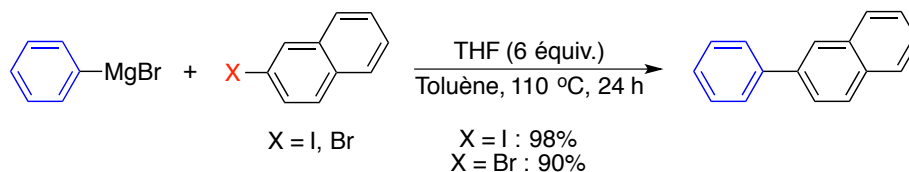


Schéma 140. Réactions entre des arylmagnésiens et des halogénures d'aryles via S_{RN}1

Par des études mécanistiques publiées subséquemment dans un autre article,^{289b} les mêmes auteurs proposent que ces réactions de couplages croisés ne passent probablement pas par des radicaux aromatiques, mais plutôt par la réaction directe entre un réactif de Grignard et un radical anion obtenu par SET sur un halogénure d'aryle (étape de propagation, Schéma 141). Les auteurs proposent des transferts mono-électroniques de réactifs arylmagnésiens à des halogénures d'aryles en tant qu'étape clé d'initiation du cycle catalytique (initiation). Une étude théorique par un groupe concurrent a récemment révélé l'importance de l'activation de l'halogénure d'aryle par des interactions faibles carbone-magnésium.^{289c}

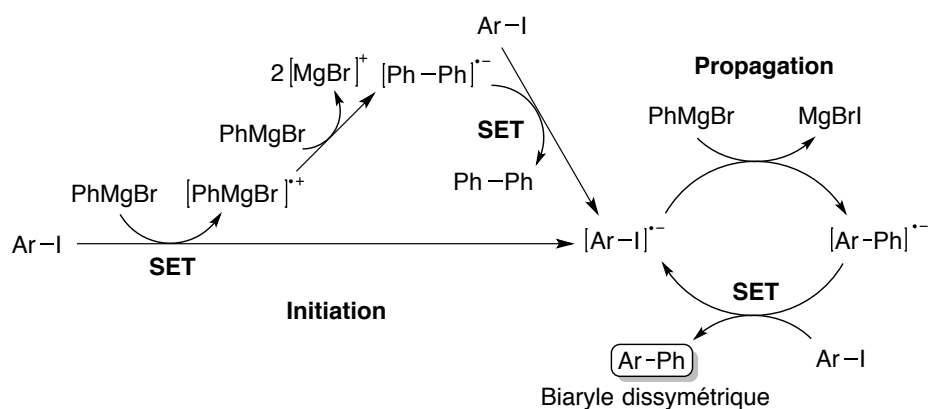


Schéma 141. Mécanisme de $S_{RN}1$ proposé par Hayashi pour les réactions d'arylmagnésiens avec des halogénures d'aryles

Hayashi et Uchiyama ont depuis décrit des variantes de cette synthèse de biaryles dissymétrique via des réactifs arylzinciques.²⁹⁰ En 2015, Uchiyama a même décrit les réactions de couplage d'arylaluminiums avec des halogénures d'aryles.²⁹¹ Le fait d'utiliser des nucléophiles plus doux permet une plus grande chimiosélectivité pour les réactions.

D'autres réactions que la synthèse de biaryles procédant par $S_{RN}1$ et employant le *t*-BuOK ont été décrites. Deux cas sont présentés dans cette section bibliographique. En 2011, trois groupes ont décrit de façon presque simultanée la réaction de type Heck n'employant pas de catalyseur métallique.²⁹² Les conditions réactionnelles (*t*-BuOK/DMF) pour la synthèse de *trans*-stilbènes développée par Hayashi^{292a} sont les mêmes que celles que nous avons décrites pour l' α -arylation de cétones aromatiques (Schéma 142).

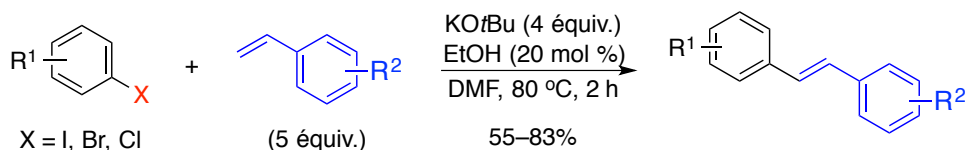


Schéma 142. Synthèse de *trans*-stilbènes par réaction de type Heck sans catalyseur métallique

En 2012, Lei a décrit des réactions d'alcoycarbonylation d'iodures d'aryles qui ne nécessitent pas de catalyseurs métalliques (Schéma 143).²⁹³ Il s'agit formellement de réactions de type $S_{RN}1$ à trois composants entre des iodures d'aryles, le monoxyde de carbone CO et l'anion *tert*-butanolate. La base joue ici un rôle double, soit d'agir en tant que réactif réducteur (SET) et en tant que nucléophile. Seule l'utilisation de la 1,10-phénanthroline comme additif permet l'obtention de bons rendements chimiques.

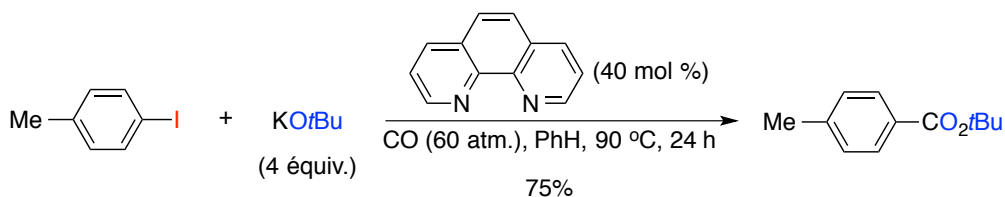


Schéma 143. Alcoycarbonylation d'iodures d'aryles par réaction de type $S_{RN}1$

3.2 Couplages croisés de triarylbismuths(III) catalysés par des sels de cuivre

Notre objectif était d'employer les triarylbismuths(III) en tant qu'électrophiles dans des réactions catalysées par des sels de cuivre. Dans cette réaction hypothétique, le réactif organométallique agirait en tant que nucléophile et pourrait transférer ses trois groupements aromatiques. Nous avons tenté de mettre au point une telle réaction en faisant une étude systématique de plusieurs paramètres, soit la source du sel de CuX ou CuX_2 (degré d'oxydation (I) ou (II) et nature du X), le ligand approprié (bidentate ou tétradentate), la base, le solvant, la température et le temps de réaction (Schéma 144).

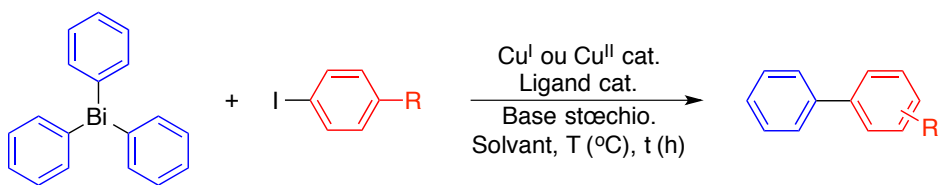


Schéma 144. Réaction de synthèse de biaryles dissymétriques étudiée

Les deux réactifs cruciaux nous semblaient être le catalyseur de cuivre et le ligand. Nous avons testé plusieurs sels de Cu^{I} et de Cu^{II} en association avec divers ligands. Une sélection de ces molécules est présentée à la Figure 6.

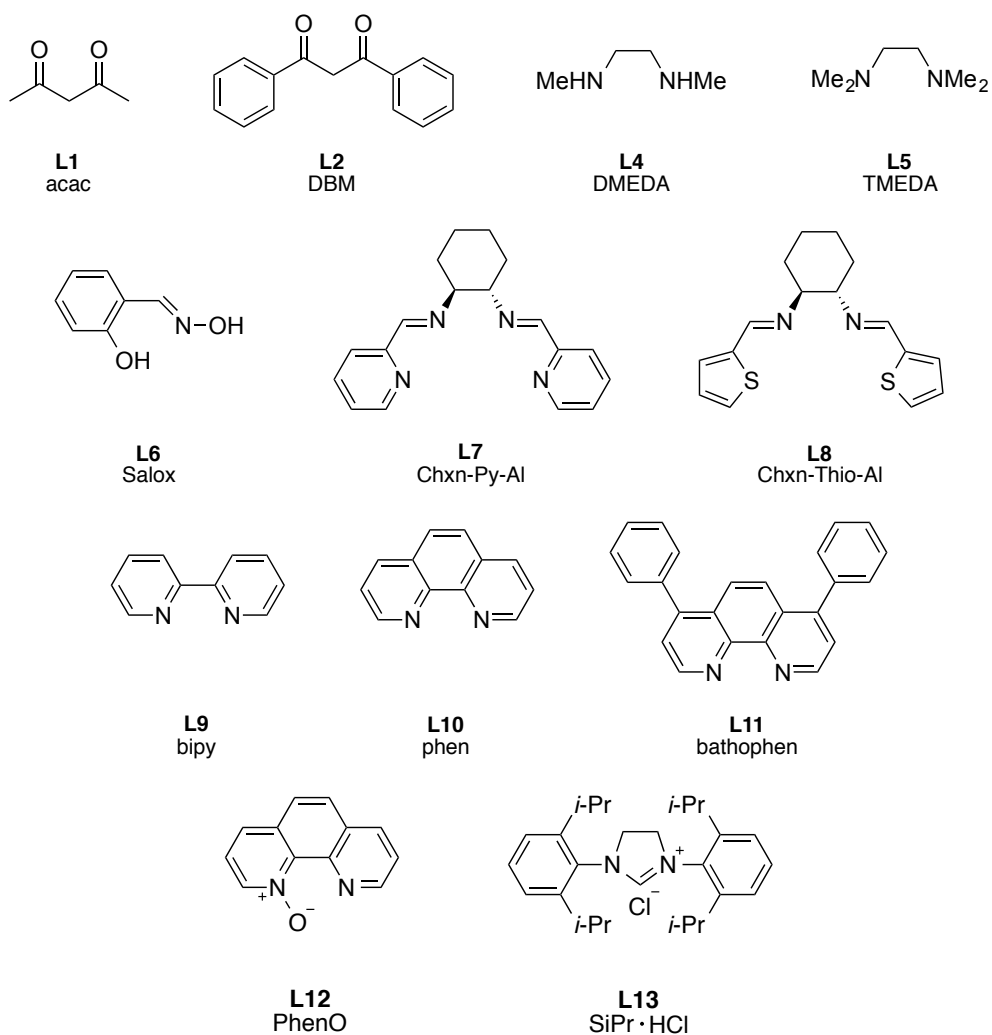


Figure 6. Quelques ligands employés pour la réaction de synthèse de biaryles dissymétriques étudiée

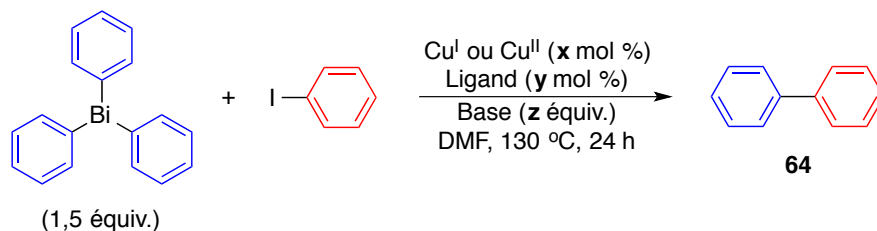
Parmi les ligands testés, on retrouve des β -dicétones (**L1–L2**), des diamines (**L4–L5**), un oxime-phénol (**L6**), des imino-pyridines (**L7**) et thiophène (**L8**), des bipyridines (**L9**) et des phénanthrolines (**L10–L11**), une *N*-oxyde de phénanthroline (**L12**) et un précurseur de carbène *N*-hétérocyclique (**L13**).

Nous nous sommes d'abord concentrés sur la réaction entre le triphénylbismuth et l'iodobenzène. Bien que le produit de la réaction de couplage croisé (biphényle) puisse également être obtenu par homo-couplage de l'iodure d'aryle (peu probable) ou du partenaire arylmétallique (plus probable), nous cherchions initialement les conditions nous permettant d'obtenir le biphényle avec les meilleures conversions, de façon à avoir une base sur laquelle s'appuyer lorsque des iodures d'aryles substitués seraient envisagés. Beaucoup de tentatives ont été faites et la majorité d'entre elles se sont révélées totalement infructueuses. Uniquement les entrées les plus significatives sont présentées ici. Dans tous les cas, uniquement des sels de cuivre de très haute pureté (plus de 99,5%) ont été employés. Il est à noter que le seul solvant décrit dans cette section est le DMF. En effet, tous les autres solvants testés, incluant entre autres le THF, le 1,4-dioxane, le toluène, l'acétonitrile et le DMSO, n'ont jamais conduit à une conversion supérieure à 5% en biaryle dissymétrique.

Les premiers essais ont été réalisés avec les ligands **L1–L5** (Tableau 47). Pour tous les essais présentés dans ce chapitre, les conversions en biaryle sont calculées à la fois sur la base d'une réactivité par couplage croisé et du réactif limitant. L'utilisation de 20 mol % de CuI et de 60 mol % de **L1** en présence de 2 équiv. de Cs₂CO₃ donne une conversion de 18% en biphényle (entrée 1). Une augmentation à 6 équiv. de base améliore légèrement la conversion (entrée 2). L'utilisation de cette quantité de base avec 20 mol % de Cu(acac)₂ et de **L1** donne 34% de biphényle (entrée 3). La présence d'acac est nécessaire, car la conversion chute à 9% lorsqu'elle est omise (entrée 4). Même l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de cuivre n'est pas appropriée en absence de **L1** (entrée 5). Les bases K₃PO₄ et Et₃N s'avèrent moins efficaces que Cs₂CO₃ (entrées 6 et 7), alors que l'emploi de CuCl₂ et Cu(OTf)₂ donne des résultats inférieurs à ceux obtenus avec Cu(acac)₂ (entrées 8

et 9). Par rapport aux meilleures conditions (entrée 3), le remplacement de **L1** par **L2–L5** donne des conversions systématiquement inférieures à 34% (10–15%).

Tableau 47. Optimisation de la synthèse de biphenyle avec les ligands **L1–L5**



Entrée	[Cu] (x mol %)	Ligand (y mol %)	Base (z équiv.)	Conversion (%)
1	CuI (20)	L1 (60)	Cs ₂ CO ₃ (2)	18
2	CuI (20)	L1 (60)	Cs ₂ CO ₃ (6)	24
3	Cu(acac) ₂ (20)	L1 (20)	Cs ₂ CO ₃ (6)	34
4	Cu(acac) ₂ (20)	–	Cs ₂ CO ₃ (6)	9
5	Cu(acac) ₂ (100)	–	Cs ₂ CO ₃ (6)	20
6	Cu(acac) ₂ (20)	L1 (20)	K ₃ PO ₄ (6)	16
7	Cu(acac) ₂ (20)	L1 (20)	Et ₃ N (6)	24
8	CuCl ₂ (20)	L1 (20)	Cs ₂ CO ₃ (6)	28
9	Cu(OTf) ₂ (20)	L1 (20)	Cs ₂ CO ₃ (6)	7
10	Cu(acac) ₂ (20)	L2 (20)	Cs ₂ CO ₃ (6)	15
11	Cu(acac) ₂ (20)	L4 (60)	Cs ₂ CO ₃ (6)	13
12	Cu(acac) ₂ (20)	L5 (60)	Cs ₂ CO ₃ (6)	10

La grande quantité de BiPh₃ nous laissait croire qu'une portion significative des conversions observées pouvait provenir de l'homo-couplage de l'arylmétallique. Nous avons donc remplacé l'iodobenzène par le bromobenzène, un électrophile beaucoup moins réactif en réactions d'arylation catalysées par le cuivre. Dans ce cas, la conversion chute à 19%, par rapport à 34% avec l'iodobenzène (Schéma 145). Ce résultat suggère qu'une quantité maximale de 19% en biphenyle proviendrait de la réaction d'homo-couplage de BiPh₃ et donc qu'un minimum de 15% résulte de la réaction de couplage croisé. Il est

toutefois important de noter que cette conversion est inférieure à la charge catalytique (20%).

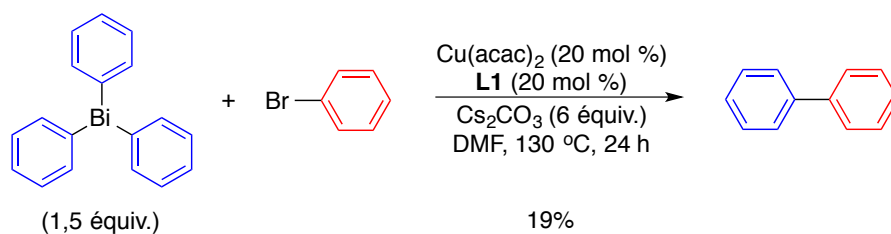
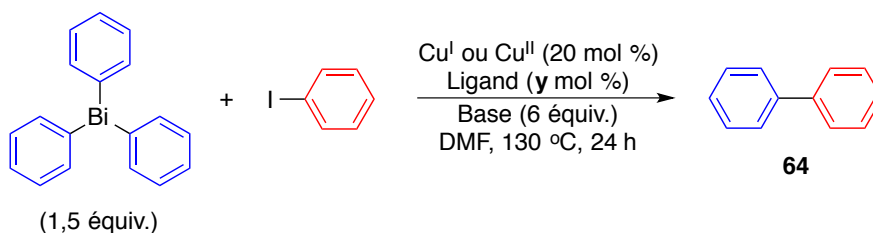


Schéma 145. Réaction entre le triphénylbismuth et le bromobenzène catalysée par le $\text{Cu}(\text{acac})_2$

Nous nous sommes également intéressés à des ligands de type imino-pyridine (Tableau 48). Pour les ligands **L6** et **L8**, des conversions inférieures à 5% ont été observées (entrées 1 et 5). L'utilisation de Chxn-Py-Al **L7** permet d'obtenir des conversions légèrement supérieures avec le CuI , surtout avec Cs_2CO_3 (entrées 2 et 3). Cependant, $\text{Cu}(\text{acac})_2$ donne de très faibles conversions (entrée 4).

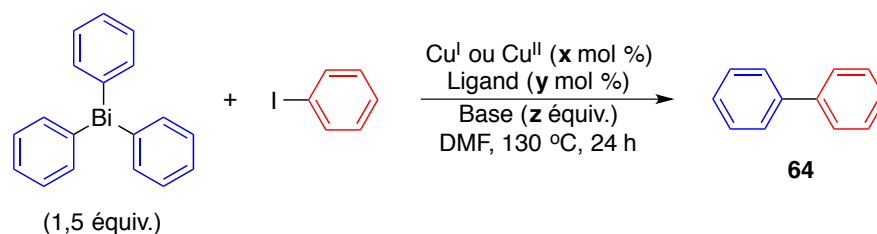
Tableau 48. Optimisation de la synthèse de biphenyle avec les ligands **L6–L8**



Entrée	[Cu]	Ligand (y mol %)	Base	Conversion (%)
1	CuI	L6 (40)	Cs_2CO_3	< 5
2	CuI	L7 (60)	K_3PO_4	13
3	CuI	L7 (60)	Cs_2CO_3	21
4	$\text{Cu}(\text{acac})_2$	L7 (60)	Cs_2CO_3	< 5
5	CuI	L8 (40)	Cs_2CO_3	< 5

Pour la synthèse du biphényle, les meilleurs résultats ont été obtenus avec des ligands de type bipyridine (Tableau 49). L'utilisation de la 2,2'-bipyridine **L9** ne donne que des traces de biphényle pour CuI (entrée 1), mais une meilleure conversion de 41% avec Cu(acac)₂ (entrée 2). Avec la 1,10-phénanthroline **L10**, une conversion de 50% est atteinte (entrée 3). De façon intéressante, la même réaction sans iodobenzène ne donne que 13% de biphényle, ce qui suggère que la réaction de couplage croisé puisse se passer avec une conversion de 37%. La bathophénanthroline **L11** donne une conversion très légèrement supérieure en biphényle (entrée 4), mais son coût plus élevé ne justifiait pas son utilisation. Il est possible de réduire la charge en Cu(acac)₂ à 10 mol % avec une baisse équivalente de conversion (entrée 5), mais la diminution de la quantité de **L10** à 40 mol % n'a pas eu d'impact sur la réaction (entrée 6). D'autres sels de Cu^{II}, comme CuCl₂, ont donné des résultats inférieurs à Cu(acac)₂ (entrée 7).

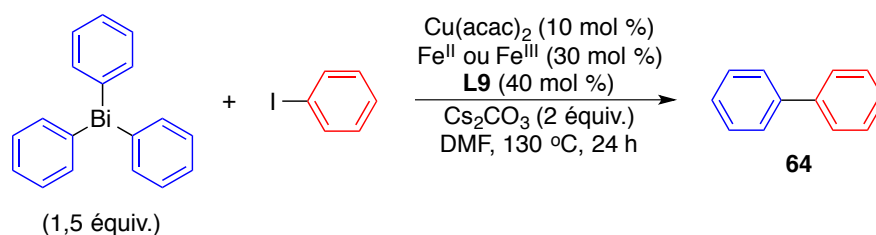
Tableau 49. Optimisation de la synthèse de biphényle avec les ligands **L9–L11**



Entrée	[Cu] (x mol %)	Ligand (y mol %)	Base (z \text{equiv.})	Conversion (%)
1	CuI (20)	L9 (60)	Cs ₂ CO ₃ (6)	< 5
2	Cu(acac) ₂ (20)	L9 (60)	Cs ₂ CO ₃ (6)	41
3	Cu(acac) ₂ (20)	L10 (60)	Cs ₂ CO ₃ (6)	50 (13% sans PhI)
4	Cu(acac) ₂ (20)	L11 (60)	Cs ₂ CO ₃ (6)	53
5	Cu(acac) ₂ (10)	L10 (60)	Cs ₂ CO ₃ (6)	40
6	Cu(acac) ₂ (10)	L10 (40)	Cs ₂ CO ₃ (2)	40
7	CuCl ₂ (10)	L10 (40)	Cs ₂ CO ₃ (2)	31

Malgré de nombreuses tentatives, nous n'avons malheureusement pas été en mesure d'augmenter cette conversion maximale de 50% avec des ligands « classiques » pour la catalyse au cuivre. Des tests de co-catalyse cuivre/fer ont même été réalisés (Tableau 50). Par rapport à la réaction sans sel de fer avec 10 mol % de $\text{Cu}(\text{acac})_2$, qui donne une conversion de 40% en biphényle (entrée 1), l'ajout de 30 mol % de FeCl_3 ne fait encore une fois aucune différence (entrée 2). Lorsque du $\text{Fe}(\text{OTf})_2$ est introduit, une diminution de la conversion est même observée (entrée 3). Tel qu'attendu, un test en présence d'un sel de fer uniquement a conduit à une absence complète de biphényle (entrée 4). Ces quelques tests s'avèrent donc négatifs.

Tableau 50. Tests de co-catalyse cuivre/fer pour la synthèse de biphényle

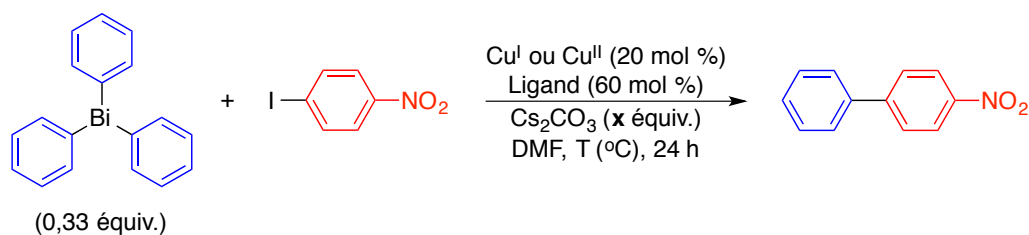


Entrée	$\text{Cu}(\text{acac})_2$	[Fe]	Conversion (%)
1	présence	-	40
2	présence	FeCl_3	40
3	présence	$\text{Fe}(\text{OTf})_2$	27
4	-	$\text{Fe}(\text{OTf})_2$	0

À ce moment, nous avons testé des iodures d'aryles substitués afin d'évaluer si les conditions optimisées (sel de Cu^{II} , ligand de type phénanthroline ou diimine, base contenant du césium et DMF) étaient applicables à la synthèse de biaryles dissymétriques. La quantité de BiPh_3 a également été diminuée à 0,33 équiv. par rapport aux iodures d'aryles (1 équiv. en termes de groupements aryles). Nous avons d'abord testé le 1-iodo-4-nitrobenzène, un iodure d'aryle activé par la présence du GEA (Tableau 51). En utilisant CuI et **L7**, aucune conversion n'est observée à 90 °C (entrée 1), alors que des traces sont obtenues à 130 °C (entrée 2). En changeant le ligand pour **L10**, une conversion maximale

de 10% a été atteinte (entrée 3). L'emploi de $\text{Cu}(\text{acac})_2$ avec ce ligand donne des conversions de 18% et 25% respectivement pour 2 et 6 équiv. de Cs_2CO_3 (entrées 4 et 5). L'emploi d'autres sources de Cu^{II} , comme $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, ne donne que des traces de 4-nitrobiphényle (entrée 6). Il est à noter que des quantités variables de biphényle provenant de la réaction d'homo-couplage de BiPh_3 sont toujours obtenues dans des quantités variables, mais jamais à plus de 10% (conversions calculées en tenant compte d'un rendement maximal de 50% résultant d'une réaction d'homo-couplage). Cela est également valable pour toutes les tentatives de couplages croisés présentées dans cette section.

Tableau 51. Optimisation de la synthèse de 4-nitrobiphényle avec les ligands **L7** et **L10**

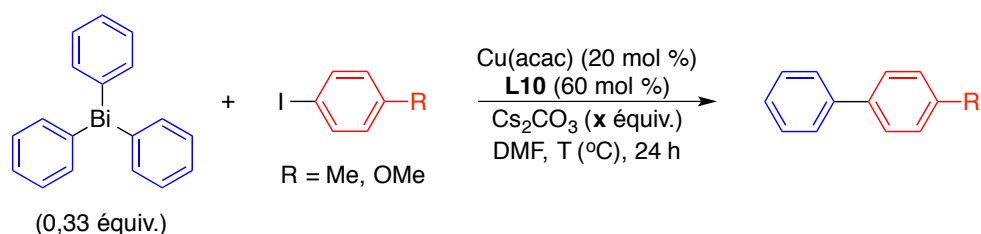


Entrée	[Cu]	Ligand	Cs_2CO_3 (x équiv.)	Température (°C)	Conversion (%)
1	CuI	L7	6 équiv.	90	0
2	CuI	L7	6 équiv.	130	5
3	CuI	L10	6 équiv.	130	10
4	$\text{Cu}(\text{acac})_2$	L10	2 équiv.	130	18
5	$\text{Cu}(\text{acac})_2$	L10	6 équiv.	130	25
6	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	L10	6 équiv.	130	< 5

Le 4-iodotoluène et le 4-iodoanisole, des iodures d'aryles substitués par des GEDs, ont également été testés avec la 1,10-phénanthroline **L10** (Tableau 52). Pour l'utilisation du 4-iodotoluène dans les meilleures conditions développées pour le 1-iodo-4-nitrobenzène, une très faible conversion de 7% est observée (entrée 1). Une quantité légèrement supérieure de biaryle est curieusement obtenue en diminuant la température à 100 °C (entrée 2). L'utilisation de seulement 2 équiv. de Cs_2CO_3 augmente même la conversion à 22% (entrée 3). Pour le 4-iodoanisole, le même effet est observé pour la diminution de la

quantité de base à 100 °C, avec des conversions essentiellement similaires (entrées 4 et 5). Il est à noter que l'augmentation de conversion observée par la diminution de la température et de la quantité de base est tout à fait contraire à ce qui a été obtenu pour le 1-iodo-4-nitrobenzène, sans que nous puissions expliquer ces résultats. Malgré tous les essais réalisés subséquemment sur ces iodoarènes non-activés, nous n'avons pas été en mesure d'augmenter le taux de formation des biaryles dissymétriques. De plus, en raison de la présence de biphenyle dans tous ces essais, aucun biaryle dissymétrique n'a pu être isolé. En effet, les rapports frontaux des produits sont trop rapprochés, ce qui empêche la séparation par colonne de chromatographie.

Tableau 52. Optimisation de la synthèse de 4-méthylbiphényle et de 4-méthoxybiphényle avec le ligand **L10**



Entrée	Iodure d'aryle (R)	Cs ₂ CO ₃ (x équiv.)	Température (°C)	Conversion (%)
1	Me	6 équiv.	130	7
2	Me	6 équiv.	100	9
3	Me	2 équiv.	100	22
4	OMe	6 équiv.	100	9
5	OMe	2 équiv.	100	23

Dans l'espoir d'obtenir des résultats plus satisfaisants, nous avons utilisé des complexes de cuivre commercialement disponibles (Figure 7).

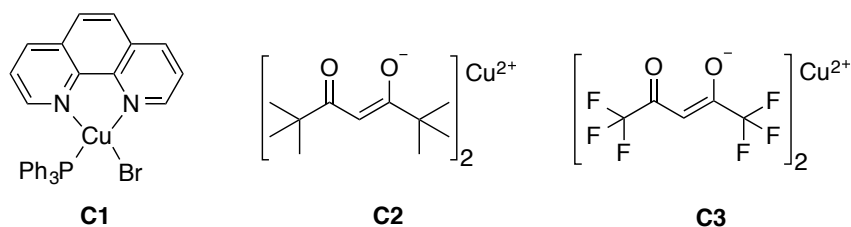
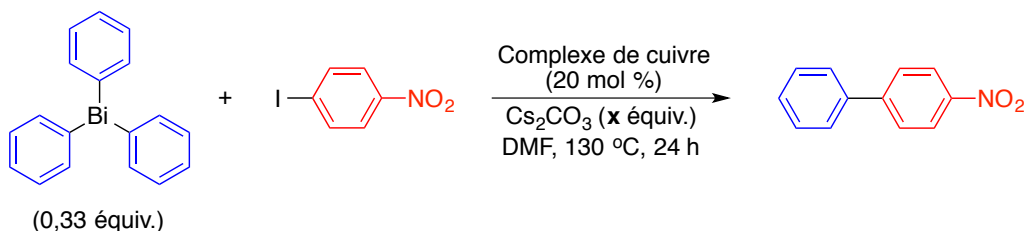


Figure 7. Quelques complexes commerciaux de cuivre qui ont été utilisés au Tableau 53

Ces complexes ont été testés pour la réaction de couplage croisé du triphénylbismuth avec le 1-iodo-4-nitrobenzène (Tableau 53). Malheureusement, ils se sont avérés largement inefficaces. L'utilisation de **C1** en combinaison avec 2 et 6 équiv. de Cs_2CO_3 n'a donné qu'une conversion maximale de 5% (entrées 1 et 2). Les complexes **C2** et **C3** n'ont quant à eux donné aucune conversion en 4-nitrobiphényle, même à 130°C en présence de 6 équiv. de Cs_2CO_3 (entrées 3 et 4). D'ailleurs, contrairement à la synthèse du biphenyle par réaction de couplage croisé, des ligands de type β -dicétone (**L1**, **L2**) ne sont pas du tout appropriés lorsque des iodures d'aryles sont substitués, que ce soit par des GEAs ou des GEDs.

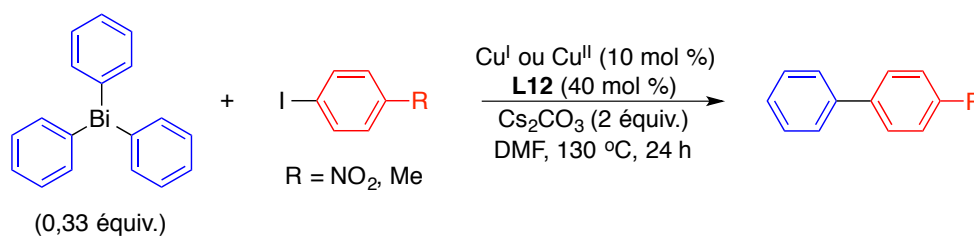
Tableau 53. Utilisation des complexes de cuivre **C1–C3** pour la réaction de couplage entre le triphénylbismuth et le 1-iodo-4-nitrobenzène



Entrée	[Cu]	Cs_2CO_3 (x équiv.)	Conversion (%)
1	C1	2 équiv.	< 5
2	C1	6 équiv.	< 5
3	C2	6 équiv.	0
4	C3	6 équiv.	0

À la suite de cette étude de la réaction de couplage croisé entre le triphénylbismuth et des iodures d'aryles employant des ligands « classiques » pour le cuivre, nous nous sommes tournés vers d'autres types de ligands, car il était évident que la réaction ne pouvait fonctionner avec de meilleures conversions que 25%. Des molécules comme les *N*-oxydes de pyridines ont été décrites en tant que ligands pour la *N*-arylation d'imidazoles par catalyse au cuivre.²⁹⁴ Par contre, elles demeurent relativement peu utilisées en réactions de couplages croisés. Nous avons synthétisé la 1,10-phénanthroline-*N*-oxyde (PhenO)²⁹⁵ et l'avons utilisée pour la réaction de couplage croisé entre le triphénylbismuth et des iodures d'aryles (Tableau 54). Dans le cas du 1-iodo-4-nitrobenzène, l'utilisation de CuI donne une bien meilleure conversion (35%, entrée 1) que celle du Cu(acac)₂ (10%, entrée 2). Par contre, les réactions du 4-iodotoluène en présence des mêmes sels de cuivre donnent de moins bonnes conversions (15 et < 5% respectivement, entrées 3 et 4).

Tableau 54. Utilisation de la PhenO **L12** en réactions de couplages croisés de triphénylbismuth avec des iodures d'aryles



Entr\u00e9e	[Cu]	Iodure d'aryle (R)	Conversion (%)
1	CuI	NO ₂	35
2	Cu(acac) ₂	NO ₂	10
3	CuI	Me	15
4	Cu(acac) ₂	Me	< 5

La synth\u00e8se du 4-nitrobiph\u00e9nyle par catalyse avec le CuI est particuli\u00e8rement int\u00e9ressante. En plus de la conversion de 35%, la meilleure obtenue pour cette r\u00e9action de couplage crois\u00e9, le diaryl\u00e9ther dissym\u00e9trique est observ\u00e9 avec une conversion de 40%. Comme le DMF est distill\u00e9, la pr\u00e9sence de ce produit peut s'expliquer par la formation du ph\u00e9nolate

correspondant au 1-iodo-4-nitrobenzène au départ de PhenO. Cet intermédiaire peut ensuite réagir avec le triphénylbismuth (ici utilisé en tant qu'électrophile) par catalyse au cuivre (Schéma 146). Il semble donc que l'atome d'oxygène de PhenO soit transféré de façon complète (40% de diaryléther/40 mol % de PhenO). En raison du fait que 20% de nitrobenzène est observé par réduction de l'iodure d'aryle, le 1-iodo-4-nitrobenzène est transformé avec un taux pratiquement quantitatif de 95%. Cependant, malgré plusieurs essais, nous n'avons pas été en mesure d'améliorer cette faible chimiosélectivité. L'emploi d'autres solvants a été considéré. Par exemple, dans le cas de l'éthanol, nous n'observons uniquement que les alkylaryléthers correspondants.

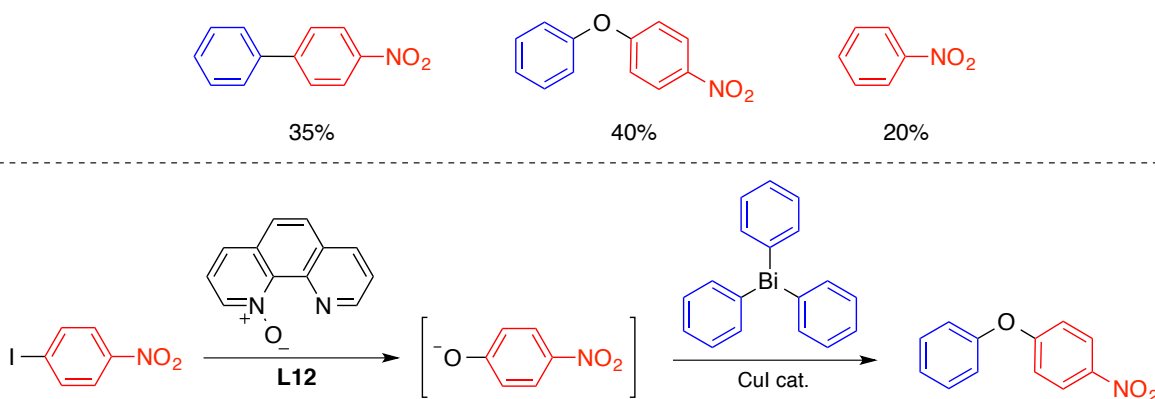
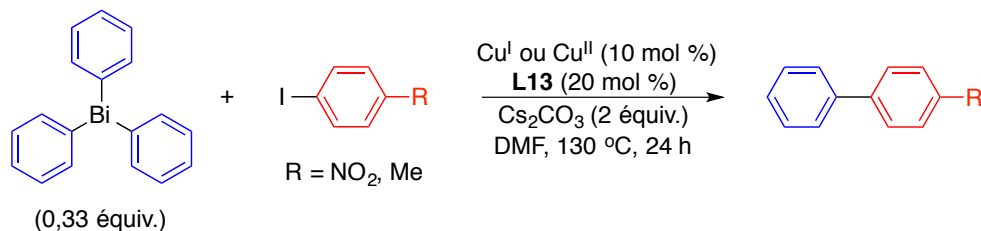


Schéma 146. Différents produits obtenus et explication de la synthèse du diaryléther dissymétrique

Nous avons également utilisé un précurseur de carbène *N*-hétérocyclique (**L13**). Malheureusement, nous n'avons toujours observé que des traces de biaryles dissymétriques pour des sources de Cu^{I} et de Cu^{II} et des iodures d'aryles substitués par un GEA (NO_2) et un GED (Me) (Tableau 55, entrées 1–4).

Tableau 55. Utilisation du précurseur de NHC **L13** en réactions de couplages croisés de triphénylbismuth avec des iodures d'aryles



Entr\u00e9e	[Cu]	Iodure d'aryle (R)	Conversion (%)
1	CuI	NO ₂	< 5
2	Cu(acac) ₂	NO ₂	< 5
3	CuI	Me	< 5
4	Cu(acac) ₂	Me	< 5

3.3 Conclusions et perspectives

L'objectif de cette section \u00e9tait de mettre au point une nouvelle r\u00e9action de couplage crois\u00e9 entre des triarylbismuths(III), employ\u00e9s en tant que r\u00e9actifs nucl\u00e9ophiles, et des iodures d'aryles par catalyse au cuivre. L'utilisation de d\u00e9riv\u00e9s organiques du bismuth(III) est int\u00e9ressante du point de vue de la chimie verte en raison de leur non-toxicit\u00e9 et de leur capacit\u00e9 \u00e0 transf\u00e9rer les trois groupements aromatiques. Nous avons d'abord test\u00e9 plusieurs sels de cuivre de degr\u00e9s d'oxydation I et II en combinaison avec divers ligands bidentates et t\u00e9tradentates pour la synth\u00e8se du biph\u00e9nyle, un biaryle symm\u00e9trique. Pour l'utilisation de Cu^I, des ligands de type imines-pyridine s'av\u00e8rent sup\u00e9rieurs, tandis que des sels de Cu^{II} donnent de meilleurs r\u00e9sultats avec des ligands de type ph\u00e9nanthroline. Des ligands de type \u03b2-dic\u00e9tone, bien que moyennement adapt\u00e9s \u00e0 la synth\u00e8se de biph\u00e9nyle, sont inefficaces pour la synth\u00e8se de biaryles dissym\u00e9triques. Dans ce cas, la combinaison Cu(acac)₂/1,10-ph\u00e9nanthroline s'est av\u00e9r\u00e9e \u00eatre la plus efficace. Cependant, m\u00eame dans ces conditions, les conversions en biaryles dissym\u00e9triques ne d\u00e9passent pas 25%, quels que soient les substituants sur les iodures d'aryles. La 1,10-ph\u00e9nanthroline-*N*-oxyde, un ligand bidentate oxyg\u00e9n\u00e9 et azot\u00e9, a donn\u00e9 les meilleurs r\u00e9sultats, soit une conversion de 35% en

4-nitrobiphényle. Par contre, la chimiosélectivité est modérée en raison de la présence de 40% du diaryléther dissymétrique, dont la présence peut être expliquée par un intermédiaire phénolate provenant de la réaction entre le ligand et l'iodure d'aryle. Nous sommes donc toujours à la recherche d'un système catalytique efficace permettant la synthèse de biaryles dissymétriques par réactions de couplages croisés de triarylbismuths avec des iodures d'aryle sous catalyse au cuivre.

Pour faire fonctionner les réactions de couplages croisés de triarylbismuths(III) avec des iodures d'aryles par catalyse au cuivre, la solution semble être de tenter de nouveaux ligands du cuivre. Des ligands à base d'azote et de phosphore, comme celui décrit par Giri (Schéma 135), seront testés. Également, nous pourrions envisager de réaliser ces réactions en présence d'oxydants et de réducteurs. De telles réactions sont, à notre connaissance, sans précédent.

Conclusions générales et perspectives

L'objectif central de notre thèse de doctorat était de développer de nouvelles réactions organiques employant des halogénures d'aryles en tant qu'électrophiles, que ce soit en présence ou en absence de catalyseurs métalliques, dans des réactions de substitution nucléophile aromatique (S_NAr). Ce travail a été séparé en trois parties. La première concernait l'étude des limites expérimentales de la synthèse de diaryléthers et de *N*-arylazoles par S_NAr de type addition-élimination. La seconde portait sur la synthèse d' α -arylcétones par S_NAr de type substitution nucléophile radicalaire unimoléculaire ($S_{RN}1$) au départ d'halogénures d'aryles et sur la synthèse de cétones β,γ -insaturées par substitution nucléophile vinylique (S_NV), un type de réactivité étroitement lié à la S_NAr , au départ de β -halostyrènes. La troisième concernait la mise au point d'un système catalytique à base de cuivre pour la synthèse de biaryles dissymétriques par réactions de couplages croisés de triarylbismuths(III) avec des iodures d'aryles.

Nous avons d'abord étudié les réactions de phénols et d'azoles avec des halogénures d'aryles substitués par des groupements électro-attracteurs (GEAs) (Schéma 147). En raison de la plus grande stabilisation des intermédiaires de Jackson-Meisenheimer par les halogènes électronégatifs, l'ordre de réactivité attendu est $F > Cl \sim Br > I$. Les 1-halo-4-nitrobenzènes, des substrats qui réagissent à température ambiante avec des phénols et à un minimum de 120 °C avec des azoles, respectent cet ordre attendu et donnent d'excellents rendements. Pour les 4-halobenzonitriles, l'ordre de réactivité observé est beaucoup plus nuancé, l'analogue iodé donnant des rendements très similaires en diaryléthers et en *N*-arylazoles à ceux de l'analogue chloré à haute température et légèrement inférieurs en diaryléthers à des températures plus basses. Alors que les réactions des 4-haloacétophénones avec des phénols respectent l'ordre de réactivité attendu, celles des 4-halotrifluorotoluènes ne montrent pas une bonne concordance, les meilleurs rendements en diaryléthers et en *N*-arylazoles étant obtenus avec les analogues iodé et bromé plutôt qu'avec l'analogue chloré. Il est à noter que les 4-halotrifluorotoluènes ne peuvent stabiliser les intermédiaires de Jackson-Meisenheimer que par effet inductif, à l'opposé des

trois autres types de substrats étudiés, capables d'une meilleure stabilisation par mésomérie. Nous avons également montré que des iodures d'aryles substitués en *ortho* par des groupements nitro, cyano et trifluorométhyle réagissent de façon efficace avec le 3,5-diméthylphénol pour donner les diaryléthers correspondants avec des rendements allant de bons à excellents. Le fait d'avoir réalisé une étude comparative succincte des réactions d'arylation de phénols avec des halogénures d'aryles par catalyse au cuivre à basse température nous a permis de découvrir que des additifs β -dicétones jouent un rôle important. En effet, l'ajout de 2,2,6,6-tétraméthyl-3,5-heptanedione (TMHD) à un mélange de 3,5-diméthylphénol et de 4-iodobenzonitrile permet d'initier, à 50 °C, une réaction qui est impossible à cette même température en absence de la TMHD. Un effet similaire est observé pour les réactions des 4-haloacétophénones (I et Br, mais pas Cl), bien que celles des 4-halotrifluotoluènes demeurent inchangées.

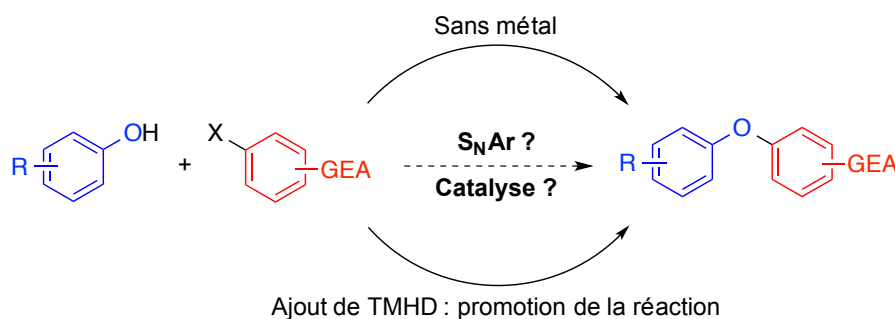


Schéma 147. Effet de la TMHD sur l'arylation de phénols avec des halogénures d'aryles activés par des GEAs

Il est même possible d'aller plus loin et de réaliser l'arylation de phénols avec des iodures d'aryles non-activés possédant des groupements électro-donneurs (GEDs), donc théoriquement incapables de réagir via S_NAr de type addition-élimination, par la seule action de la TMHD en absence de catalyseurs métalliques. D'autres molécules organiques telles que la 1,10-phénanthroline permettent également de promouvoir ces réactions de O-arylation. De façon à réduire au maximum les chances d'une contamination par des sels métalliques présents en infimes quantités, nous avons purifié les partenaires de réaction, la TMHD et le solvant (DMF). Le seul réactif qui ne pouvait être purifié, le Cs_2CO_3 , ne possède aucun métal présent à plus de 1 ppm selon une étude ICP-AES. Une vaste gamme

de diaryléthers substitués par des GEDs peuvent ainsi être obtenus avec de bons à très bons rendements, même pour la synthèse de diaryléthers disubstitués aux positions *o* et *o'*, ainsi que par arylation d'un substrat très encombré comme le 2,6-diméthoxyphénol. D'un point de vue mécanistique, la présence de traces de métaux dans les milieux réactionnels, malgré les efforts déployés pour en limiter l'impact, est suggérée par l'observation d'une inversion de sélectivité pour des réactions de O-arylation impliquant le 1-fluoro-4-iodobenzène. De façon importante, l'*o*-crésol montre une sélectivité de 20:1 en faveur de l'attaque sur la liaison C–F de ce substrat en absence de TMHD. Cette sélectivité est cependant totalement inversée en faveur de l'attaque sur la liaison C–I par le simple ajout de la β -dicétone. À nos yeux, seule la présence d'infimes quantités de métaux de transition, possiblement de cuivre, permettent d'expliquer ce résultat surprenant. Nous pensons que l'étude expérimentale réalisée est d'une grande importance pour les réactions d'arylation de nucléophiles hétéroatomiques. De façon à tenter de mettre en évidence le rôle de traces de catalyseurs métalliques, il serait intéressant de réaliser ces réactions en présence de piègeurs de métaux («metal scavengers»). Des réactions de S_NAr entre des nucléophiles, tels des énolates de nitriles et des amines, et des halogénures d'aryles non substitués par des GEAs, mais activés par complexation avec des acides de Lewis à base de Bi(III), seront également testées.

En seconde partie de cette thèse, nous nous sommes intéressés aux réactions des cétones aromatiques en absence de métaux de transition (Schéma 148). Nous avons mis au point la première méthode générale de synthèse d' α -arylcétones faisant intervenir un mécanisme radicalaire de type $S_{RN}1$. Le succès de cette méthode repose sur l'utilisation d'une combinaison de *t*-BuOK et de DMF. La synthèse d'une vaste gamme d' α -arylcétones a été réalisée. Il est possible d'utiliser les iodures d'aryles à 60 °C pour un temps de réaction d'une nuit (13 h) ou à température ambiante pour trois jours. L'emploi de bromures d'aryles nécessite une température supérieure (120 °C), alors que quelques cas de chlorures ont également été décrits à cette température plus élevée. La protection de fonctions hétéroatomiques possédant des atomes d'hydrogène, comme les phénols et les aldéhydes, en acétals de tétrahydropyrane permet un accès aisé et rapide à des hétérocycles fusionnés, ce qui est avantageux par rapport à des méthodes employant des métaux de transition

comme le palladium. Nous avons également décrit une synthèse du tamoxifène qui est à la fois courte (3 étapes) et efficace (rendement global de 62% en diastéréoisomère *Z*). En collaboration avec un groupe français (Dr Laurence Grimaud, École Normale Supérieure, Dr Ilaria Ciofini, Chimie ParisTech et Indira Fabre, étudiante en cotutelle de thèse), nous avons entrepris une étude mécanistique DFT pour l' α -arylation de cétones aromatiques. Les résultats montrent que l'anion carbamoyle du DMF, généré par l'abstraction de l'hydrogène par l'anion *tert*-butanolate (processus observé par RMN ^1H et ^{13}C), agit en tant que donneur d'électron dans un processus de transfert mono-électronique (SET) avec l'halogénure d'aryle. Le rôle du cation potassium, qui a été mis en évidence par voltamétrie cyclique, est de favoriser la réduction de l'halogénure d'aryle en captant l'anion halogénure. Il a également été montré par DFT que le *t*-BuOK possède le niveau énergétique adéquat pour favoriser la génération de l'anion carbamoyle, contrairement au lithium qui stabilise les intermédiaires à un tel point que la demande énergétique est trop importante. Nous pensons qu'il serait possible d'étendre la méthode à l' α -arylation énantiosélective de cétones aromatiques par l'utilisation combinée d'éthers couronnes et de sels d'ammonium quaternaires chiraux, puisqu'une stéréoface serait ainsi bloquée et ne pourrait réagir avec un radical aromatique généré à température ambiante au départ d'un iodure d'aryle.

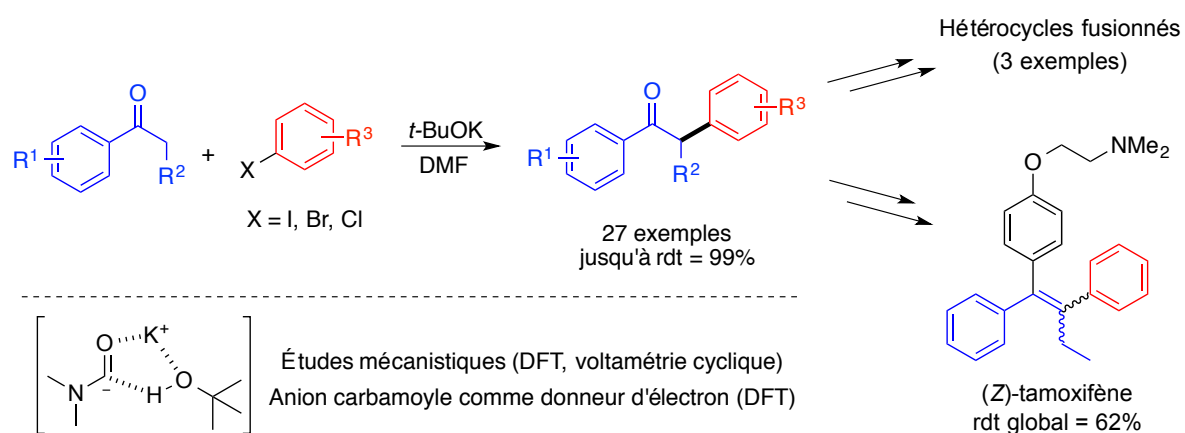


Schéma 148. Réactions d' α -arylation de cétones aromatiques sans catalyseurs métalliques : applications et étude mécanistique

La méthode d' α -arylation de cétones aromatiques a été étendue à l' α -vinylation des mêmes nucléophiles à l'aide de β -bromostyrènes (S_NV). Peu de méthodes efficaces existent pour la synthèse de cétones β,γ -insaturées dans la littérature. Pour cette réaction, le choix du cation alcalin du *tert*-butanolate a peu d'impact, le *t*-BuOK demeurant tout de même le meilleur réactif. Cependant, par rapport au DMF, le NMP et le DMSO sont de légèrement meilleurs additifs. Un début d'étude mécanistique a été réalisé. Bien que certains auteurs aient écarté la possibilité de mécanismes radicalaires de type $S_{RN}1$ pour les β -bromostyrènes en faveur de mécanismes ioniques, nos résultats suggèrent le contraire. En effet, l'ajout de piègeurs de radicaux tels le galvinoxyle permet de supprimer en grande partie la formation des cétones β,γ -insaturées. De façon surprenante, il semble également que la réaction entre la propiophénone et le phénylacétylène, un intermédiaire supposé des mécanismes ioniques au départ du β -bromostyrène, soit inhibée par la présence de galvinoxyle. L'étude théorique et expérimentale de la génération de radicaux anions de β -bromostyrènes dans les conditions développées est en cours.

La dernière partie de notre thèse était la mise au point de conditions réactionnelles permettant les réactions de couplages croisés de triarylbismuths(III) avec des iodures d'aryles par catalyse au cuivre (Schéma 149). De façon intéressante, les triarylbismuths sont des réactifs organométalliques qui sont en mesure de transférer leurs trois substituants sous catalyse au palladium. La majeure partie de l'étude concernait le choix de sels de Cu^I ou Cu^{II} appropriés en combinaison avec des ligands bidentates et tétradentates classiquement utilisés en réactions d'arylation catalysées par le cuivre. De façon générale, les résultats obtenus ne sont pas pleinement satisfaisants car les rendements sont plutôt faibles (conversion maximale de 25% en biaryle dissymétrique). Pour la synthèse de biphényle, des ligands tétradentates de type imino-pyridine se sont avérés moyennement efficaces avec des sels de Cu^I , tandis que des ligands bidentates de type phénanthroline ont donné de meilleurs résultats avec des sels de Cu^{II} . Lorsque des iodures d'aryles substitués ont été utilisés, des ligands de type β -dicétone et imono-pyridine n'ont montré aucune efficacité, alors que la combinaison $Cu^{II}/1,10$ -phénanthroline a donné les meilleurs résultats (rendement de 25%). La 1,10-phénanthroline-*N*-oxyde (PhenO), un ligand bidentate mixte

oxygène-azote, a permis l'obtention d'une conversion maximale de 35% en 4-nitrobiphényle, mais 40% du diaryléther dissymétrique correspondant sont obtenus (40 mol % de PhenO). Ce produit, invariablement observé avec ce ligand, provient sans doute de la formation d'un phénolate capable d'agir en tant que nucléophile envers le triphénylbismuth en présence d'un sel de cuivre. À ce jour, nous n'avons donc pas été en mesure d'optimiser le système catalytique de façon à obtenir un rendement supérieur à 35% pour la réaction de couplage croisé de triarylbismuths(III) avec des iodures d'aryles. De façon à tenter d'améliorer l'efficacité de cette nouvelle réaction de couplage croisé, l'utilisation d'autres ligands sera envisagée. Entre autres, des ligands possédant des sites de coordination à base d'azote et de phosphore pourraient être plus appropriés. Il pourrait également être bénéfique de réaliser cette réaction de couplage croisé en présence d'oxydants et de réducteurs.

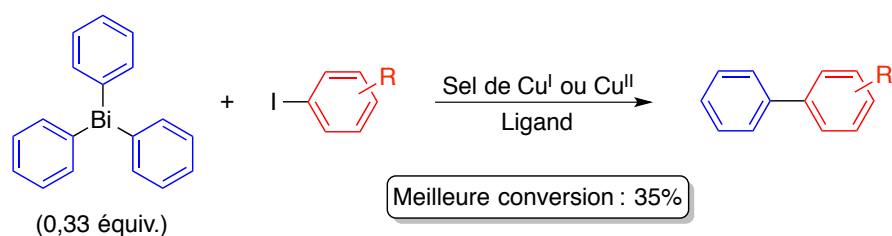


Schéma 149. Réactions de couplages croisés de triarylbismuths(III) avec des iodures d'aryles par catalyse au cuivre

En résumé, nous avons découvert de nouveaux modes de réactivité d'halogénures d'aryles vis-à-vis de nucléophiles variés. Parmi les protocoles ne nécessitant pas de métaux de transition, nous avons mis en évidence le rôle crucial et insoupçonné de β -dicétones pour leur réaction avec des phénols et nous avons développé une méthode très simple et générale pour leur réaction avec des cétones aromatiques. Bien que du travail reste à faire, nous sommes en voie de développer le premier système catalytique au cuivre pour leur réaction avec des triarylbismuths(III), des composés organométalliques bénins pour l'environnement.

Partie expérimentale / Experimental Section

General Considerations

Reactions were performed either in flame-dried or non-dried 12x75 mm culture tubes, round-bottom flasks or Schlenk flasks under an atmosphere of argon or under air. *N,N*-dimethylformamide (DMF), dimethyl sulfoxide (DMSO) and *N*-methylpyrrolidone (NMP) were distilled from P₂O₅ and stored over activated 3Å molecular sieves under an argon atmosphere.²⁹⁶ Pyridine and acetonitrile (MeCN) were distilled from CaH₂. Toluene was distilled from sodium. THF, 1,2-dimethoxyethane (DME), 1,4-dioxane and diglyme were distilled from sodium/benzophenone. *tert*-Butanol was distilled over magnesium turnings. When required, solvents were degassed using the freeze-pump-thaw method (3x).

Cesium carbonate was purchased from Alfa Aesar[®] (Puratronic, 99.994 %), dried overnight at 150 °C in the presence of P₂O₅ and kept under argon in a vacuum desiccator in the presence of P₂O₅. CuI was purchased from Alfa Aesar[®] (Puratronic, 99.999 % metals basis). 2,2,6,6-Tetramethyl-3,5-heptanedione (TMHD) was purchased from either Sigma-Aldrich[®], Alfa Aesar[®] or Strem Chemicals[®], purified by column chromatography and distilled neat. Alkali *tert*-butoxides were purchased from Alfa Aesar[®] and used as received. When required, *t*-BuOK was resublimed under high vacuum in an oil bath heated to 220 °C. All other reagents were purchased from either Sigma-Aldrich[®], Alfa Aesar[®], Strem Chemicals[®] or TCI[®] (highest purities for copper salts) and used as received, without further purification. All reagents were weighed under air, except for alkali *tert*-butoxides, weighed under argon.

¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on a Varian Inova 400 MHz spectrometer or on a Bruker AC 400 MHz spectrometer in CDCl₃. For ¹H NMR, CHCl₃ and TMS served as internal standards ($\delta = 7.27$ and 0 ppm respectively) and data are reported as follows: chemical shift (in ppm), multiplicity (s = singlet, br s = broad singlet, d = doublet,

t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet), coupling constant J (in Hz), and integration. For ^{13}C NMR, CHCl_3 was used as internal standard ($\delta = 77.2$ ppm) and spectra were obtained with complete proton decoupling.

Infrared spectra (IR) were recorded on a NICOLET 380 FT-IR spectrometer with ZnSe ATR accessory and are reported in reciprocal centimeter (cm^{-1}). **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 a *m*-nitrobenzylalcohol matrix. **Melting points (mp)** were recorded on a MEL-TEMP[®] or on a Büchi B-540 melting point apparatus and are uncorrected.

Flash column chromatography²⁹⁷ was performed on Silicycle silica gel (230–400 mesh) or Merck Geduran Si 60 silica gel (40-63 μm) and analytical thin-layer chromatography (TLC) was carried out using 250 μm silica gel plates. Visualization of the developed chromatograms was performed by UV irradiation (254 nm) and/or aqueous potassium permanganate (KMnO_4) or cerium ammonium molybdate (CAM). **Preparative TLC** was carried out using 1000 μm commercial silica gel plates.

All **calculations** were performed using the Gaussian 09 program (Revision A.02) at Density Functional Theory (DFT) level. The M06-2X²⁹⁸ exchange and correlation functional was applied in conjunction with the 6-311+G(d,p)²⁹⁹ basis sets which was used for all atoms but I, described using 6-311G(d,p)³⁰⁰ basis sets. Bulk solvent effects (here DMF) were introduced using a Polarizable Continuum model (PCM).³⁰¹ All computed intermediates structures are reported below. All stationary points were fully characterized via a subsequent analytical frequency calculation either as minima or as first order transition states (one imaginary frequency). IRC calculations³⁰² were used to confirm the minima linked by each transition state. Though the results reported in the paper are neglecting Basis Set Superposition Error (BSSE), the latter was evaluated using Counterpoise method³⁰³ and the values found were always below $1.5 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

Cyclic voltammetry was performed with a Metrohm Autolab PGSTAT101 potentiostat connected to a Nova software interface. Cyclic Voltammetry (CV) was performed in a three-electrode cell connected to a Schlenk line under argon at 20 °C with a scan rate of 0.1 or 0.5 V.s⁻¹. The working electrode was a gold disk ($d = 0.5$ mm), the counter electrode a platinum wire of *ca.* 0.2 cm² apparent area. The reference was a saturated calomel electrode (SCE) separated from the solution by a bridge filled with 3 mL of DMF (containing *n*Bu₄NBF₄ 0.3 M).

Experimental Procedures and Compound Characterization

1. General procedure for the arylation of heteroatom aromatic nucleophiles with activated aryl halides

To a flame-dried culture tube were added the phenol, azole or thiol (0.2 mmol, 1.0 equiv), if a solid, the activated aryl halide (0.3 mmol, 1.5 equiv), if a solid and the base (0.5 mmol, 2.5 equiv), if a solid. After 3 standard cycles of evacuating and back-filling with argon, the phenol, azole or thiol (0.2 mmol), if a liquid, the activated aryl halide (0.3 mmol, 1.5 equiv), if a liquid, Cs₂CO₃ (0.5 mmol, 2.5 equiv), if a liquid, and the solvent (0.8 mL) were added. The reaction mixture was stirred and heated at the required temperature until the limiting reagent disappeared completely (as monitored by TLC), or for a fixed reaction time. After allowing the reaction to cool to room temperature, 1,3,5-trimethoxybenzene (11.2 mg, 0.067 mmol, 0.33 equiv) was added as internal standard. The resulting mixture was diluted with diethyl ether (10 mL), washed 3 times with 2 mL of water and once with 2 mL of brine. The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and diethyl ether was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography or by preparative TLC to give the pure product.

2. Procedure for the arylation of dimethylamide anion with 1-iodo-4-nitrobenzene

To a flame-dried culture tube was added 1-iodo-4-nitrobenzene (49.8 mg, 0.2 mmol, 1 equiv). After 3 standard cycles of evacuating and back-filling with argon, aqueous CsOH (50% w/w in H₂O) (350 μL, 2 mmol, 10 equiv) and DMF (0.8 mL) were added. The reaction mixture was stirred and heated at 90 °C for 18 h. After allowing the reaction to cool to room temperature, 1,3,5-trimethoxybenzene (11.2 mg, 0.067 mmol, 0.33 equiv) was added as internal standard. The resulting mixture was diluted with diethyl ether (10 mL), washed 3 times with 2 mL of water and once with 2 mL of brine. The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and diethyl ether was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (eluent: hexanes/ethyl acetate 85:15) to give product **9** in 99% yield.

3. Procedure for the copper/iron co-catalyzed arylation of pyrazole with 4-chlorobenzotrifluoride

To a flame-dried culture tube were added pyrazole (13.6 mg, 0.2 mmol, 1 equiv), CuO (1.6 mg, 0.02 mmol, 10 mol %), Fe(acac)₃ (21.1 mg, 0.06 mmol, 30 mol %) and Cs₂CO₃ (130.2 mg, 0.5 mmol, 2.5 equiv). After 3 standard cycles of evacuating and back-filling with argon, 4-chlorobenzotrifluoride (40.0 μL, 0.3 mmol, 1.5 equiv) and DMF (0.8 mL) were added. The reaction mixture was stirred and heated at 140 °C for 24 h. After allowing the reaction to cool to room temperature, 1,3,5-trimethoxybenzene (11.2 mg, 0.067 mmol, 0.33 equiv) was added as internal standard. The resulting mixture was diluted with diethyl ether (10 mL) and filtered over celite. The organic layer was washed 3 times with 2 mL of water and once with 2 mL of brine. The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and diethyl ether was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (eluent: hexanes/ethyl acetate 95:5) to give product **19** in 40% yield.

4. General procedure for the copper-catalyzed arylation of 3,5-dimethylphenol and diethyl malonate with activated aryl iodides

To a flame-dried culture tube were added the phenol or the malonate (0.2 mmol, 1 equiv), the activated aryl iodide (0.3 mmol, 1.5 equiv), the copper catalyst (0.5–10 mol %) and Cs₂CO₃ (0.5 mmol, 2.5 equiv). After 3 standard cycles of evacuating and back-filling with argon, TMHD (0.001–0.4 mmol, 0.5–200 mol %) and DMF (0.8 mL) were 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, 1,3,5-trimethoxybenzene (11.2 mg, 0.067 mmol, 0.33 equiv) was added as internal standard. The resulting mixture was diluted with diethyl ether (10 mL) and filtered over celite. The organic layer was washed 3 times with 2 mL of water and once with 2 mL of brine. The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and diethyl ether was evaporated under reduced pressure. Conversions were measured by comparing the relative integrations of the internal standard with the expected product in ¹H NMR.

5. General procedure for the β -diketone-assisted arylation of phenols with activated aryl iodides

To a flame-dried culture tube were added the phenol (0.2 mmol, 1 equiv), the activated aryl halide (0.3 mmol, 1.5 equiv) if a solid, the β -diketone (0.04–0.4 mmol, 20–200 mol %), if a solid and Cs_2CO_3 (0.5 mmol, 2.5 equiv). After 3 standard cycles of evacuating and back-filling with argon, the activated aryl halide (0.3 mmol, 1.5 equiv), if a liquid, the β -diketone (0.04–0.4 mmol, 20–200 mol %), if a liquid and DMF (0.8 mL) were 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, 1,3,5-trimethoxybenzene (11.2 mg, 0.067 mmol, 0.33 equiv) was added as internal standard. The resulting mixture was diluted with diethyl ether (10 mL), washed 3 times with 2 mL of water and once with 2 mL of brine. The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 and diethyl ether was evaporated under reduced pressure. Conversions were measured by comparing the relative integrations of the internal standard with the expected product in ^1H NMR.

6. Procedure for the arylation of 3,5-dimethylphenol with 4-iodobenzonitrile in the presence of acrylonitrile

To a flame-dried culture tube were added 3,5-dimethylphenol (24.5 mg, 0.2 mmol, 1 equiv), 4-iodobenzonitrile (68.7 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv) and Cs_2CO_3 (163.0 mg, 0.5 mmol, 2.5 equiv). After 3 standard cycles of evacuating and back-filling with argon, acrylonitrile (13.1 μL , 0.2 mmol, 1 equiv) and DMF (0.8 mL) were added. The reaction mixture was stirred and heated at 150 °C for 48 h. After allowing the reaction to cool to room temperature, 1,3,5-trimethoxybenzene (11.2 mg, 0.067 mmol, 0.33 equiv) was added as internal standard. The resulting mixture was diluted with diethyl ether (10 mL), washed 3 times with 2 mL of water and once with 2 mL of brine. The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 and diethyl ether was evaporated under reduced pressure. The conversion (93%) was measured by comparing the relative integrations of the internal standard with the expected product in ^1H NMR.

7. General procedure for the ligand-type-assisted arylation of phenols with unactivated aryl iodides

To a flame-dried culture tube were added the phenol (0.2 mmol, 1 equiv), the unactivated aryl halide (0.3 mmol, 1.5 equiv), if a solid, the ligand-type additive (0.04–0.4 mmol, 20–200 mol %), if a solid and Cs₂CO₃ (163.0 mg, 0.5 mmol, 2.5 equiv). After 3 standard cycles of evacuating and back-filling with argon, the unactivated aryl halide (0.3 mmol, 1.5 equiv), if a liquid, the ligand-type additive (0.04–0.4 mmol, 20–200 mol %), if a liquid and DMF (0.8 mL) were 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, 1,3,5-trimethoxybenzene (11.2 mg, 0.067 mmol, 0.33 equiv) was added as internal standard. The resulting mixture was diluted with diethyl ether (10 mL), washed 3 times with 2 mL of water and once with 2 mL of brine. The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and diethyl ether was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography to give the pure product.

8. Procedure for the TMHD-assisted arylation of 2-pyrrolidone with 4-iodotoluene

To a flame-dried culture tube were added 4-iodotoluene (65.4 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv) and Cs₂CO₃ (163.0 mg, 0.5 mmol, 2.5 equiv). After 3 standard cycles of evacuating and back-filling with argon, 2-pyrrolidone (15.3 μL, 0.2 mmol, 1 equiv), TMHD (20.9 μL, 0.1 mmol, 50 mol %) and DMF (0.8 mL) were added. The reaction mixture was stirred and heated at 150 °C for 48 h. After allowing the reaction to cool to room temperature, 1,3,5-trimethoxybenzene (11.2 mg, 0.067 mmol, 0.33 equiv) was added as internal standard. The resulting mixture was diluted with diethyl ether (10 mL), washed 3 times with 2 mL of water and once with 2 mL of brine. The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and diethyl ether was evaporated under reduced pressure. The conversion (20%) was measured by comparing the relative integrations of the internal standard with the expected product in ¹H NMR.

9. Procedure for the ligand-type-assisted arylation of 3,5-dimethylphenol with 4-bromotoluene in the presence of NaI

To a flame-dried culture tube were added 3,5-dimethylphenol (24.5 mg, 0.2 mmol, 1 equiv), 4-bromotoluene (51.3 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv), NaI (0.4–2 mmol, 2–10 equiv) and Cs₂CO₃ (163.0 mg, 0.5 mmol, 2.5 equiv) were added. After 3 standard cycles of evacuating and back-filling with argon, the ligand-type additive (0.1–0.4 mmol, 50–200 mol %) and DMF (0.8 mL) were 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, 1,3,5-trimethoxybenzene (11.2 mg, 0.067 mmol, 0.33 equiv) was added as internal standard. The resulting mixture was diluted with diethyl ether (10 mL), washed 3 times with 2 mL of water and once with 2 mL of brine. The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and diethyl ether was evaporated under reduced pressure. Conversions were measured by comparing the relative integrations of the internal standard with the expected product in ¹H NMR.

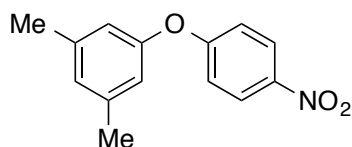
10. Procedure for the arylation of phenols with 1-fluoro-4-iodobenzene without TMHD

To a flame-dried culture tube were added the phenol (0.2 mmol, 1 equiv) and Cs₂CO₃ (163.0 mg, 0.5 mmol, 2.5 equiv). After 3 standard cycles of evacuating and back-filling with argon, 1-fluoro-4-iodobenzene (34.6 μL, 0.3 mmol, 1.5 equiv) and DMF (0.8 mL were added). The reaction mixture was stirred and heated at 150 °C for 48 h. After allowing the reaction to cool to room temperature, 1,3,5-trimethoxybenzene (11.2 mg, 0.067 mmol, 0.33 equiv) was added as internal standard. The resulting mixture was diluted with diethyl ether (10 mL), washed 3 times with 2 mL of water and once with 2 mL of brine. The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and diethyl ether was evaporated under reduced pressure. The residues were purified by column chromatography (eluent: hexanes) to give products **37** and **39** in 60 and 68% yield, respectively.

11. Procedure for the arylation of phenols with 1-fluoro-4-iodobenzene with TMHD

To a flame-dried culture tube were added the phenol (0.2 mmol, 1 equiv) and Cs₂CO₃ (163.0 mg, 0.5 mmol, 2.5 equiv). After 3 standard cycles of evacuating and back-filling with argon, 1-fluoro-4-iodobenzene (34.6 μL, 0.3 mmol, 1.5 equiv), TMHD (0.1–0.4 mmol, 50–200 mol %) and DMF (0.8 mL were added). The reaction mixture was stirred and heated at 150 °C for 48 h. After allowing the reaction to cool to room temperature, 1,3,5-trimethoxybenzene (11.2 mg, 0.067 mmol, 0.33 equiv) was added as internal standard. The resulting mixture was diluted with diethyl ether (10 mL), washed 3 times with 2 mL of water and once with 2 mL of brine. The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and diethyl ether was evaporated under reduced pressure. The residues were purified by column chromatography (eluent: hexanes) to give products **38** and **40** in 67 and 82% yield, respectively.

1,3-dimethyl-5-(4-nitrophenoxy)benzene **1** ¹⁷²



Synthesized according to general procedures **1** and **4**. Purification by flash chromatography (eluent: hexanes/toluene 98.5:1.5) afforded a slightly yellow solid. Using 1-iodo-4-nitrobenzene (90 °C, 18 h): 98% yield and (23 °C, 240 h): 92% yield. Using 1-bromo-4-nitrobenzene (23 °C, 80 h): 92% yield. Using 1-chloro-4-nitrobenzene (23 °C, 40 h): 98% yield. Using 1-fluoro-4-nitrobenzene (23 °C, 6 h): 98% yield.

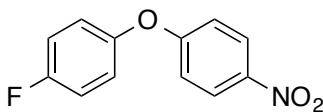
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.89 (br s, 1H), 6.70 (br s, 2H), 2.33 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.9, 154.8, 142.7, 140.5, 127.3, 126.1, 118.3, 117.2, 21.5.

IR (neat): 3104, 3075, 2921, 2853, 2448, 1582, 1487, 1345, 1310, 1233, 1106, 1023, 948, 846, 756, 685 cm⁻¹.

mp: 77–79 °C

1-fluoro-4-(4-nitrophenoxy)benzene 2³⁰⁴



Synthesized according to general procedure 1. Purification by flash chromatography (eluent: hexanes/toluene 98:2) afforded a slightly yellow solid. Using 1-iodo-4-nitrobenzene (90 °C, 18 h): 96% yield.

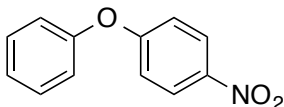
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (m, 2H), 7.11 (m, 4H), 6.99 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.7, 161.4, 159.0, 150.7, 142.9, 126.2, 122.4 (d, *J* = 8.4 Hz), 117.2 (d, *J* = 23.5 Hz), 117.0.

IR (neat): 3116, 2922, 2448, 1882, 1588, 1550, 1487, 1341, 1262, 1210, 1110, 835, 749 cm⁻¹.

mp: 56–58 °C

1-nitro-4-phenoxybenzene 3³⁰⁵



Synthesized according to general procedure 1. Purification by flash chromatography (eluent: hexanes/toluene 98.5:1.5) afforded a slightly yellow solid. Using 1-iodo-4-nitrobenzene (90 °C, 18 h): 95% yield.

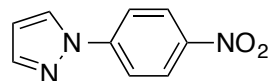
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.21 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.6, 154.9, 142.8, 130.6, 126.2, 125.7, 120.8, 117.3.

IR (neat): 3114, 3060, 2924, 2837, 2657, 2446, 1906, 1580, 1484, 1339, 1242, 1111, 843, 757, 694 cm⁻¹.

mp: 54–56 °C

1-(4-nitrophenyl)-1*H*-pyrazole 4 ¹⁶⁹



Synthesized according to general procedure **1**. Purification by flash chromatography (eluent: hexanes/ethyl acetate 90:10) afforded a yellow solid. Using 1-iodo-4-nitrobenzene (120 °C, 18 h): 95% yield.

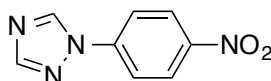
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.34 (m, 2H), 8.04 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.80 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.56 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 145.7, 144.6, 143.0, 127.3, 125.6, 118.8, 109.6.

IR (neat): 3117, 2922, 2851, 2443, 1609, 1513, 1392, 1372, 1205, 1127, 1030, 929, 849, 762, 749 cm⁻¹.

mp: 157–159 °C

1-(4-nitrophenyl)-1*H*-1,2,4-triazole 5 ³⁰⁶



Synthesized according to general procedure **1**. Purification by flash chromatography (eluent: hexanes/ethyl acetate 90:10) afforded a yellow solid. Using 1-iodo-4-nitrobenzene (120 °C, 18 h): 83% yield.

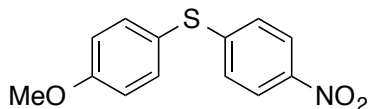
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.72 (s, 1H), 8.41 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.91 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.7, 147.0, 141.5, 141.4, 125.9, 120.1.

IR (neat): 3132, 3081, 2922, 2852, 2446, 1772, 1597, 1508, 1285, 1240, 1214, 1142, 1047, 976, 951, 852, 749, 722 cm⁻¹.

mp: 188–190 °C

(4-methoxyphenyl)(4-nitrophenyl)sulfane 6 ³⁰⁷



Synthesized according to general procedure **1**. Purification by flash chromatography (eluent: hexanes/toluene 90:10) afforded a yellow solid. Using 1-iodo-4-nitrobenzene (50 °C, 18 h): 90% yield.

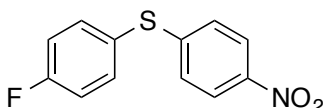
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.04 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.1, 150.0, 145.0, 137.1, 125.3, 123.9, 120.1, 115.6, 55.5.

IR (neat): 3095, 2934, 2835, 2547, 2049, 1888, 1572, 1492, 1334, 1289, 1246, 1171, 1030, 834, 822, 738, 681 cm⁻¹.

mp: 61–62 °C

(4-fluorophenyl)(4-nitrophenyl)sulfane 7³⁰⁸



Synthesized according to general procedure 1. Purification by flash chromatography (eluent: hexanes/toluene 90:10) afforded a yellow solid. Using 1-iodo-4-nitrobenzene (50 °C, 18 h): 99% yield.

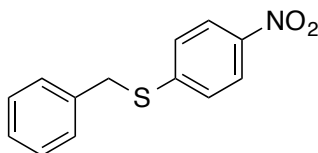
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (m, 2H), 7.55 (dd, *J* = 8.9, 5.2 Hz, 2H), 7.16 (dd, *J* = 17.4, 8.7 Hz, 4H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 165.2, 162.6, 148.8, 145.6, 137.5 (d, *J* = 8.4 Hz), 126.5, 125.6, 124.3, 117.6 (d, *J* = 22.1 Hz).

IR (neat): 3097, 2957, 2440, 1738, 1630, 1575, 1532, 1335, 1257, 1088, 1045, 850, 697, 653 cm⁻¹.

mp: 96–98 °C

benzyl(4-nitrophenyl)sulfane 8³⁰⁹



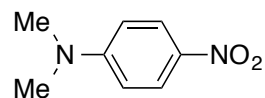
Synthesized according to general procedure 1. Purification by flash chromatography (eluent: hexanes/toluene 90:10) afforded a yellow solid. Using 1-iodo-4-nitrobenzene (50 °C, 18 h): 76% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.11 (d, *J* = 9.1, 2H), 7.35 (m, 7H), 4.26 (s, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 147.2, 145.2, 135.4, 128.8, 128.7, 127.8, 126.6, 123.9, 37.0.

IR (neat): 3060, 2928, 2822, 2605, 2444, 2223, 1916, 1647, 1573, 1505, 1334, 1115, 964, 850, 717, 680 cm^{-1} .
mp: 118–120 $^{\circ}\text{C}$

N,N-dimethyl-4-nitroaniline **9**³¹⁰



Synthesized according to procedure **2**. Product obtained as a yellow solid (99% yield).

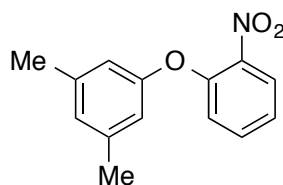
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.10 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 6.60 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 3.10 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 154.4, 137.2, 126.3, 110.6, 40.5.

IR (neat): 2927, 2402, 1580, 1481, 1446, 1299, 1232, 1113, 1090, 954, 750, 727, 694, 680 cm^{-1} .

mp: 162–164 $^{\circ}\text{C}$

1,3-dimethyl-5-(2-nitrophenoxy)benzene **10**



Synthesized according to general procedure **1**. Purification by flash chromatography (eluent: hexanes) afforded a yellow oil. Using 1-iodo-4-nitrobenzene (90 $^{\circ}\text{C}$, 18 h): 60% yield.

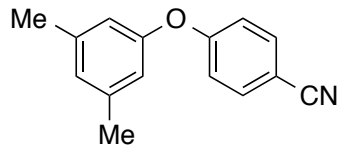
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.94 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.82 (br s, 1H), 6.67 (br s, 2H), 2.30 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 155.8, 151.3, 141.4, 140.3, 134.3, 126.6, 125.9, 123.0, 120.6, 117.2, 21.5.

IR (neat): 3017, 2919, 2859, 1585, 1524, 1478, 1348, 1292, 1236, 1133, 1022, 948, 839, 745, 684 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$): 244.0968, found: 244.0967.

4-(3,5-dimethylphenoxy)benzonitrile **11**¹⁷²



Synthesized according to general procedures **1**, **4** and **5**. Purification by flash chromatography (eluent: hexanes) afforded a white solid. Using 4-iodobenzonitrile (120 °C, 24 h): 76% yield (general procedure **1**) and (50 °C, 24 h): 94% isolated yield (general procedure **4**). Using 4-bromobenzonitrile (120 °C, 24 h): 75% yield. Using 4-chlorobenzonitrile (120 °C, 24 h): 72% yield.

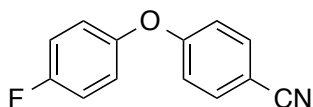
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.58 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (br s, 1H), 6.68 (br s, 2H), 2.32 (br s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 162.1, 154.9, 140.4, 134.3, 127.1, 119.2, 118.3, 118.1, 105.7, 21.5.

IR (neat): 3069, 2955, 2920, 2862, 2223, 1898, 1602, 1500, 1294, 1235, 1166, 1135, 1067, 1024, 833, 691 cm⁻¹.

mp: 38–40 °C

4-(4-fluorophenoxy)benzonitrile **12**^{181b}



Synthesized according to general procedure **1**. Purification by flash chromatography (eluent: hexanes/ethyl acetate 99.5:0.5) afforded a white solid. Using 4-iodobenzonitrile (120 °C, 24 h): 92% yield.

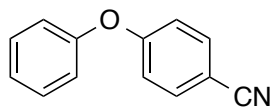
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (m, 2H), 7.03-7.14 (m, 4H), 6.98 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 162.0, 161.2, 158.8, 150.7 (d, *J* = 2.4 Hz), 134.4, 122.3 (d, *J* = 8.4 Hz), 119.0, 117.8, 117.1 (d, *J* = 23.3 Hz), 106.1.

IR (neat): 3079, 2918, 2849, 2224, 1727, 1604, 1493, 1285, 1189, 1090, 821, 766 cm⁻¹.

mp: 54–56 °C

4-phenoxybenzotrile 13³¹¹



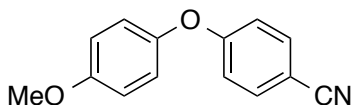
Synthesized according to general procedure **1**. Purification by flash chromatography (eluent: hexanes) afforded a colorless oil. Using 4-iodobenzotrile (120 °C, 24 h): 81% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.01 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.9, 155.0, 134.4, 130.5, 125.4, 120.7, 119.1, 118.2, 106.0.

IR (neat): 3066, 2925, 2226, 1607, 1502, 1482, 1416, 1239, 1165, 1107, 1070, 1022, 910, 869, 838, 803, 688 cm⁻¹.

4-(4-methoxyphenoxy)benzotrile 14^{178b}



Synthesized according to general procedure **1**. Purification by flash chromatography (eluent: hexanes/ethyl acetate 95:5) afforded a white solid. Using 4-iodobenzotrile (120 °C, 24 h): 93% yield.

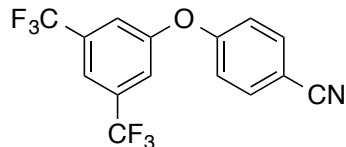
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.58 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 6.94 (m, 4H), 3.83 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 162.8, 157.3, 148.1, 134.3, 122.1, 119.2, 117.3, 115.5, 105.4, 55.9.

IR (neat): 2983, 2920, 2848, 2359, 2340, 1892, 1596, 1496, 1298, 1236, 1188, 1031, 830, 809, 758 cm⁻¹.

mp: 100–102 °C

4-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenoxy)benzonitrile 15



Synthesized according to general procedure 1. Purification by flash chromatography (eluent: hexanes) afforded a white solid. Using 4-iodobenzonitrile (120 °C, 24 h): 46% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.72 (m, 3H), 7.49 (br s, 2H), 7.11 (m, 2H).

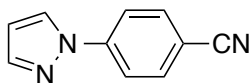
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.6, 156.6, 134.9, 134.0 (q, *J* = 33.7 Hz), 122.8 (q, *J* = 273.0 Hz), 120.0, 119.4, 118.5 (q, *J* = 3.8 Hz), 118.4, 108.5.

IR (neat): 3099, 2959, 2922, 2850, 2231, 1597, 1500, 1462, 1370, 1325, 1244, 1124, 956, 852, 830, 699 cm⁻¹.

mp: 52–54 °C

HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₅H₈F₆NO (M+H): 332.0505, found: 332.0522.

4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzonitrile 16¹⁶⁹



Synthesized according to general procedure 1. Purification by flash chromatography (eluent: hexanes/ethyl acetate 90:10) afforded a white solid. Using 4-iodobenzonitrile (145 °C, 24 h): 85% yield. Using 4-bromobenzonitrile (145 °C, 24 h): 86% yield. Using 4-chlorobenzonitrile (145 °C, 24 h): 90% yield.

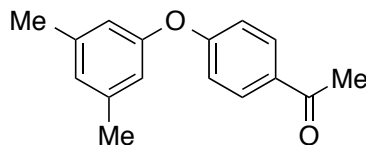
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99-8.01 (m, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 6.54 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 143.2, 142.7, 133.9, 127.0, 119.2, 118.6, 109.8, 109.3.

IR (neat): 3153, 3068, 2918, 2849, 2224, 1609, 1526, 1511, 1390, 1341, 1198, 1052, 1030, 932, 833, 813, 769 cm⁻¹.

mp: 80–82 °C

1-(4-(3,5-dimethylphenoxy)phenyl)ethanone 17^{178a}



Synthesized according to general procedures **1** and **5**. Purification by flash chromatography (eluent: hexanes/toluene 80:20) afforded a white solid. Using 4-iodoacetophenone (145 °C, 24 h): 49% yield. Using 4-bromoacetophenone (145 °C, 24 h): 71% yield. Using 4-chloroacetophenone (145 °C, 24 h): 67% yield.

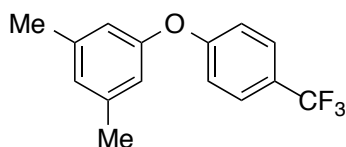
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 6.84 (br s, 1H), 6.69 (br s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.31 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 197.0, 162.4, 155.6, 140.2, 131.9, 130.8, 126.6, 118.1, 117.5, 26.7, 21.5.

IR (neat): 3019, 2955, 2917, 2850, 2360, 1670, 1603, 1584, 1464, 1360, 1293, 1234, 1072, 949, 825, 690 cm⁻¹.

mp: 71–73 °C

1,3-dimethyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)benzene 18³¹²



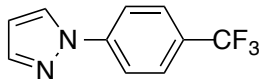
Synthesized according to general procedures **1** and **5**. Purification by preparative TLC (eluent: hexanes) afforded a slightly yellow oil. Using 4-iodobenzotrifluoride (145 °C, 24 h): 70% yield. Using 4-bromobenzotrifluoride (145 °C, 24 h): 64% yield. Using 4-chlorobenzotrifluoride (145 °C, 24 h): 40% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.84 (br s, 1H), 6.68 (br s, 2H), 2.32 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.0, 155.8, 140.2, 127.2 (q, *J* = 3.8 Hz), 126.5, 126.4, 124.8 (q, *J* = 32.4 Hz), 124.5 (q, *J* = 270.0 Hz), 118.0, 117.8, 21.5.

IR (neat): 3019, 2978, 1614, 1590, 1469, 1321, 1236, 1161, 1119, 1065, 1023, 949, 854, 836 cm⁻¹.

1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-pyrazole 19¹⁶⁹



Synthesized according to general procedures **1** and **3**. Purification by flash chromatography (eluent: hexanes/ethyl acetate 95:5) afforded a white solid. Using 4-iodobenzotrifluoride (145 °C, 24 h): 75% yield. Using 4-bromobenzotrifluoride (145 °C, 24 h): 72% yield. Using 4-chlorobenzotrifluoride (145 °C, 24 h): 43% yield.

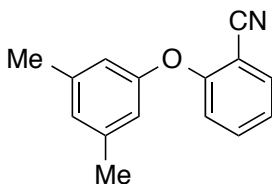
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.52 (br s, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 142.8, 142.2, 128.5 (q, *J* = 33.0 Hz), 127.0, 124.2 (q, *J* = 270.2 Hz), 119.0, 108.8, 108.7.

IR (neat): 3152, 2921, 2851, 1777, 1731, 1617, 1530, 1391, 1312, 1105, 1010, 947, 851, 754, 698 cm⁻¹.

mp: 74–76 °C

2-(3,5-dimethylphenoxy)benzonitrile 20



Synthesized according to general procedure **1**. Purification by flash chromatography (eluent: hexanes) afforded a colorless oil. Using 2-iodobenzonitrile (120 °C, 24 h): 94% yield.

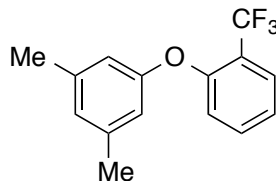
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.65 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.85 (br s, 1H), 6.70 (br s, 2H), 2.32 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.3, 155.2, 140.2, 134.4, 134.0, 127.0, 122.8, 117.9, 117.2, 116.4, 103.8, 21.5.

IR (neat): 2957, 2919, 2861, 2229, 1724, 1591, 1483, 1447, 1296, 1239, 1159, 1036, 948, 830, 757, 699 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₅H₁₄NO (M+H): 224.1070, found: 224.1073.

1,3-dimethyl-5-(2-(trifluoromethyl)phenoxy)benzene 21



Synthesized according to general procedure 1. Purification by preparative TLC (eluent: hexanes) afforded a slightly yellow oil. Using 2-iodobenzotrifluoride (170 °C, 24 h): 65% yield.

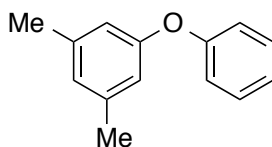
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (br s, 1H), 6.70 (br s, 2H), 2.33 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 156.5, 156.0, 140.1, 133.4, 127.3 (q, *J* = 4.9 Hz), 126.2, 123.7 (q, *J* = 270.8 Hz), 122.5, 121.4 (q, *J* = 31.2 Hz), 119.2, 117.4, 21.5.

IR (neat): 3019, 2921, 2865, 1610, 1584, 1490, 1458, 1295, 1269, 1236, 1129, 1112, 1055, 1035, 949, 850, 758 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₅H₁₄F₃O (M+H): 267.0991, found: 267.0994.

1,3-dimethyl-5-phenoxybenzene 22^{78c}



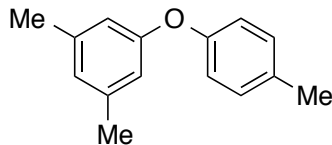
Synthesized according to general procedure 7 with 50 mol % of TMHD. Purification by flash chromatography (eluent: hexanes) afforded a colorless oil. Using iodobenzene (150 °C, 48 h): 88% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.33 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.75 (br s, 1H), 6.64 (br s, 2H), 2.29 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.6, 157.4, 139.8, 129.9, 125.2, 123.2, 119.1, 116.8, 21.5.

IR (neat): 3039, 2918, 2860, 2434, 2026, 1933, 1583, 1468, 1297, 1216, 1162, 1026, 949, 841, 754, 688 cm⁻¹

1,3-dimethyl-5-(*p*-tolylloxy)benzene **23** ¹⁷²



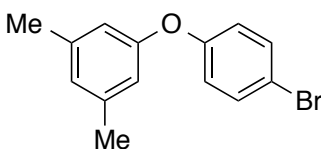
Synthesized according to general procedures **7** and **9** with 50 mol % of TMHD. Purification by flash chromatography (eluent: hexanes) afforded a colorless oil. Using 4-iodotoluene (150 °C, 48 h): 97% yield. Using 4-bromotoluene (150 °C, 48 h): 5% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.14 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 6.72 (br s, 1H), 6.61 (br s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.28 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 158.0, 155.1, 139.7, 132.9, 130.4, 124.8, 119.4, 116.3, 21.6, 21.0.

IR (neat): 3029, 2919, 2861, 2732, 2439, 1884, 1593, 1504, 1469, 1298, 1219, 1135, 1025, 950, 817, 686 cm⁻¹

1-(4-bromophenoxy)-3,5-dimethylbenzene **24** ³¹³



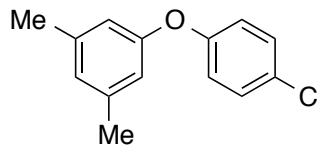
Synthesized according to general procedure **7** with 50 mol % of TMHD. Purification by flash chromatography (eluent: hexanes) afforded a colorless oil. Using 1-bromo-4-iodobenzene (150 °C, 48 h): 85% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 6.77 (br s, 1H), 6.62 (br s, 2H), 2.30 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.0, 156.8, 140.0, 132.8, 125.7, 120.6, 116.9, 115.6, 21.6.

IR (neat): 2917, 2857, 1614, 1577, 1505, 1480, 1297, 1221, 1163, 1024, 949, 877, 821, 710, 686 cm⁻¹

1-(4-chlorophenoxy)-3,5-dimethylbenzene 25³¹⁴



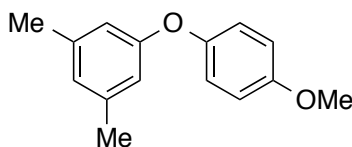
Synthesized according to general procedure 7 with 50 mol % of TMHD. Purification by flash chromatography (eluent: hexanes) afforded a colorless oil. Using 1-chloro-4-iodobenzene (150 °C, 48 h): 95% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.28 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 6.77 (br s, 1H), 6.62 (br s, 2H), 2.29 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.0, 156.4, 140.0, 129.8, 128.2, 125.6, 120.2, 116.8, 21.6.

IR (neat): 3016, 2919, 2854, 2436, 1880, 1584, 1483, 1298, 1223, 1161, 1093, 1024, 1010, 949, 850, 824, 712, 686 cm⁻¹

1-(4-methoxyphenoxy)-3,5-dimethylbenzene 26^{178a}



Synthesized according to general procedure 7 with 50 mol % of TMHD. Purification by flash chromatography (eluent: hexanes/ethyl acetate 99:1) afforded a slightly yellow solid. Using 4-iodoanisole (150 °C, 48 h): 58% yield.

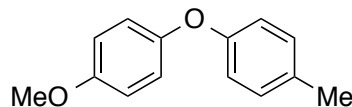
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.97 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 6.69 (br s, 1H), 6.56 (br s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.27 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 158.7, 156.0, 150.5, 139.7, 124.4, 121.0, 115.5, 115.0, 55.9, 21.6.

IR (neat): 3041, 2948, 2926, 2832, 2065, 1879, 1589, 1501, 1460, 1439, 1317, 1232, 1134, 1032, 951, 838, 751, 686 cm⁻¹

mp: 51–53 °C

1-methoxy-4-(*p*-tolylloxy)benzene 27 ^{78c}



Synthesized according to general procedure 7 with 50 mol % of TMHD. Purification by preparative TLC (eluent: hexanes/ethyl acetate 95:5) afforded a slightly yellow solid. Using 4-iodotoluene (150 °C, 48 h): 90% yield.

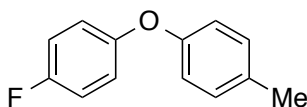
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.10 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 6.87 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 156.3, 155.8, 151.0, 132.3, 130.3, 120.6, 118.0, 115.0, 55.9, 20.8.

IR (neat): 3027, 2915, 2837, 2726, 2041, 1880, 1609, 1497, 1287, 1227, 1194, 1102, 1014, 875, 815, 763, 694 cm⁻¹

mp: 36–37 °C

1-(4-fluorophenoxy)-4-methylbenzene 28 ³¹⁵



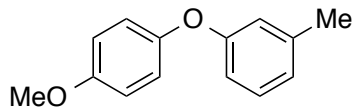
Synthesized according to general procedure 7 with 50 mol % of TMHD. Purification by preparative TLC (eluent: hexanes/ethyl acetate 95:5) afforded a colorless oil. Using 4-iodotoluene (150 °C, 48 h): 60% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.13 (m, 2H), 6.98 (m, 4H), 6.88 (m, 2H), 2.33 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.0, 157.6, 155.4, 153.7 (d, *J* = 2.3 Hz), 133.0, 130.5, 120.2 (d, *J* = 8.1 Hz), 118.7, 116.4 (d, *J* = 23.1 Hz), 20.9.

IR (neat): 2979, 2867, 1879, 1613, 1492, 1288, 1248, 1207, 1190, 1165, 1089, 1016, 937, 815, 774, 735, 693 cm⁻¹

1-(4-methoxyphenoxy)-3-methylbenzene 29³¹⁶



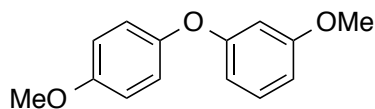
Synthesized according to general procedure 7 with 50 mol % of TMHD. Purification by preparative TLC (eluent: hexanes/ethyl acetate 95:5) afforded a slightly yellow oil. Using 3-iodotoluene (150 °C, 48 h): 73% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.17 (td, *J* = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 9.0, 1.5 Hz, 2H), 6.87 (m, 3H), 6.75 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 158.5, 155.8, 150.2, 139.8, 129.3, 123.2, 120.8, 118.2, 114.8, 114.6, 55.6, 21.4.

IR (neat): 3039, 3006, 2952, 2835, 2355, 2277, 2054, 1940, 1880, 1612, 1501, 1462, 1286, 1239, 1208, 1181, 1098, 938, 868, 777, 691 cm⁻¹

1-methoxy-3-(4-methoxyphenoxy)benzene 30^{178b}



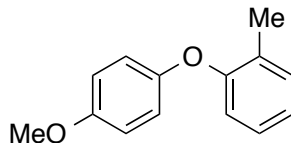
Synthesized according to general procedure 7 with 200 mol % of TMHD. Purification by flash chromatography (eluent: hexanes/diethyl ether 95:5) afforded a slightly yellow oil. Using 3-iodoanisole (150 °C, 48 h): 90% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.18 (m, 1H), 6.99 (dd, *J* = 9.0, 1.1 Hz, 2H), 6.88 (dd, *J* = 9.0, 1.1 Hz, 2H), 6.59 (m, 1H), 6.51 (dt, *J* = 5.1, 1.3 Hz, 2H), 3.80 (m, 3H), 3.76 (m, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.9, 159.8, 156.0, 149.8, 130.0, 121.0, 114.8, 109.7, 108.0, 103.6, 55.6, 55.3.

IR (neat): 2999, 2959, 2834, 2042, 1587, 1502, 1450, 1206, 1134, 1034, 952, 827, 764, 685 cm⁻¹

1-(4-methoxyphenoxy)-2-methylbenzene 31^{145b}



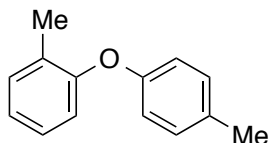
Synthesized according to general procedure **7** with 50 or 200 mol % of TMHD. Purification by preparative TLC (eluent: hexanes/ethyl acetate 95:5) afforded a slightly yellow oil. Using 2-iodotoluene (50 mol % of TMHD, 150 °C, 48 h): 64% yield. Using 4-iodoanisole (200 mol % of TMHD, 150 °C, 48 h): 71% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.23 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.88 (m, 4H), 6.80 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 156.0, 155.5, 151.3, 131.5, 129.3, 127.2, 123.3, 119.6, 118.2, 115.0, 55.9, 16.5.

IR (neat): 3056, 2952, 2927, 2834, 1587, 1502, 1487, 1440, 1296, 1225, 1178, 1112, 1035, 938, 876, 829, 762, 702 cm⁻¹

1-methyl-4-(*o*-tolylloxy)benzene 32^{178b}



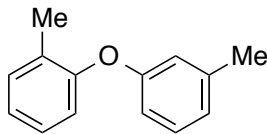
Synthesized according to general procedure **7** with 200 mol % of TMHD. Purification by flash chromatography (eluent: hexanes) afforded a colorless oil. Using 4-iodotoluene (150 °C, 48 h): 83% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.25 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155.7, 155.2, 132.1, 131.6, 130.3, 129.9, 127.3, 123.8, 119.4, 117.7, 20.9, 16.5.

IR (neat): 3457, 3027, 2923, 2860, 1885, 1739, 1612, 1585, 1505, 1459, 1378, 1285, 1233, 1208, 1165, 1112, 1041, 936, 876, 812, 765, 730, 704 cm⁻¹

1-methyl-2-(*m*-tolylloxy)benzene **33**³¹⁶



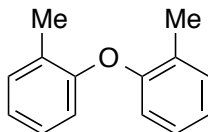
Synthesized according to general procedure **7** with 200 mol % of TMHD. Purification by flash chromatography (eluent: hexanes) afforded a colorless oil. Using 3-iodotoluene (150 °C, 48 h): 84% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.24 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.06 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.70 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.8, 154.5, 139.8, 131.4, 130.0, 129.3, 127.1, 123.9, 123.1, 119.7, 118.0, 114.2, 21.4, 16.2.

IR (neat): 3026, 2921, 1934, 1579, 1485, 1282, 1226, 1185, 1143, 1110, 1040, 935, 855, 756, 688 cm⁻¹

2,2'-oxybis(methylbenzene) **34**³¹²



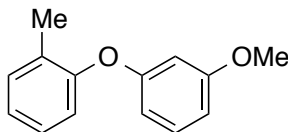
Synthesized according to general procedure **7** with 200 mol % of TMHD. Purification by flash chromatography (eluent: hexanes) afforded a colorless oil. Using 2-iodotoluene (150 °C, 48 h): 84% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.24 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.11 (m, 2H), 7.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.29 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155.2, 131.3, 128.8, 127.0, 123.0, 117.6, 16.1.

IR (neat): 3024, 2925, 2735, 2454, 2054, 1778, 1580, 1486, 1459, 1327, 1235, 1187, 1116, 1063, 917, 878, 790, 748, 709 cm⁻¹

1-(3-methoxyphenoxy)-2-methylbenzene 35^{127a}



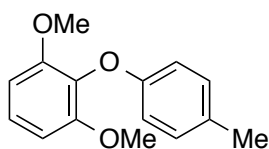
Synthesized according to general procedure 7 with 200 mol % of TMHD. Purification by flash chromatography (eluent: hexanes/ethyl acetate 98:2) afforded a slightly yellow oil. Using 3-iodoanisole (150 °C, 48 h): 50% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.24 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.47 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.0, 160.9, 159.2, 154.1, 131.4, 130.0, 127.1, 124.2, 109.4, 103.4, 103.3, 55.3, 27.4, 16.2.

IR (neat): 2927, 2833, 2458, 2054, 1587, 1502, 1462, 1295, 1225, 1203, 1111, 1034, 876, 828, 762 cm⁻¹

1,3-dimethoxy-2-(*p*-tolylloxy)benzene 36



Synthesized according to general procedure 7 with 200 mol % of TMHD. Purification by flash chromatography (eluent: hexanes/ethyl acetate 90:10) afforded a slightly yellow oil. Using 4-iodotoluene (150 °C, 48 h): 69% yield.

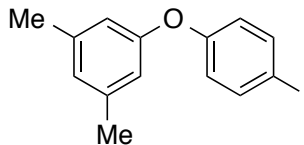
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.14 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.78 (s, 6H), 2.29 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 156.3, 153.6, 132.3, 130.7, 129.7, 125.3, 114.4, 105.4, 56.3, 20.6.

IR (neat): 2924, 2555, 2388, 1888, 1602, 1478, 1434, 1298, 1221, 1103, 1027, 870, 810, 742, 689 cm⁻¹

HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₅H₁₇O₃ (M+H): 245.1178, found: 245.1182.

1-(4-iodophenoxy)-3,5-dimethylbenzene 37



Synthesized according to general procedure **10**. Purification by flash chromatography (eluent: hexanes) afforded a colorless oil. Using 1-fluoro-4-iodotoluene (150 °C, 48 h): 60% yield.

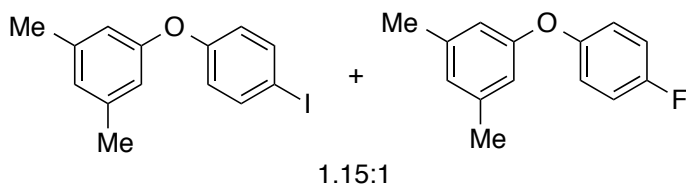
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.61 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.77 (m, 3H), 6.63 (m, 1H), 2.30 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.6, 156.5, 139.8, 138.6, 125.5, 120.8, 116.8, 85.6, 21.3.

IR (neat): 2914, 2440, 2028, 1880, 1576, 1478, 1294, 1219, 1166, 1003, 948, 818, 668 cm⁻¹

HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₄H₁₄IO (M+H): 325.0090, found: 325.0087.

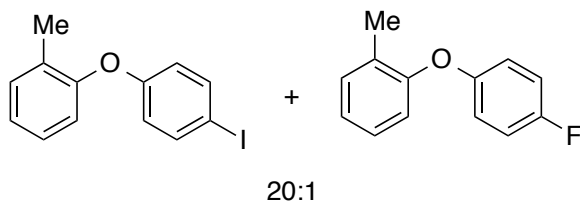
1.15:1 mixture of 1-(4-iodophenoxy)-3,5-dimethylbenzene 38a and 1-(4-fluorophenoxy)-3,5-dimethylbenzene 38b



Synthesized according to general procedure **11** with 50 mol % of TMHD. Purification by flash chromatography (eluent: hexanes) afforded a colorless oil. Using 1-fluoro-4-iodotoluene (150 °C, 48 h): 67% proportionate yield of the mixture.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (d, *J* = 8.9 Hz, 1.18H), 7.00 (m, 2.06H), 6.77 (d, *J* = 8.9 Hz, 2.3H), 6.63 (s, 1.15H), 6.60 (s, 1H), 2.30 (s, 3.54H), 2.29 (s, 3.05H).

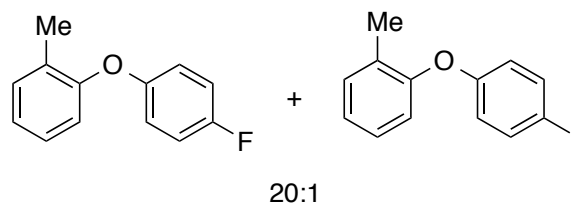
20:1 mixture of 1-(4-iodophenoxy)-2-methylbenzene **39a** and 1-(4-fluorophenoxy)-2-methylbenzene **39b**



Synthesized according to general procedure **10**. Purification by flash chromatography (eluent: hexanes) afforded a colorless oil. Using 1-fluoro-4-iodotoluene (150 °C, 48 h): 68% proportionate yield of the mixture.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.57 (d, $J = 9.0$ Hz, 2.00H), 7.24 (m, 1.89H (includ le CHCl₃)), 7.18 (m, 1.03H), 7.09 (td, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1.01H), 6.98 (m, 0.10H), 6.91 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 0.99H), 6.87 (m, 0.15H), 6.66 (d, $J = 9.0$ Hz, 2.02H), 2.25 (s, 0.15H), 2.20 (s, 3.05H).

20:1 mixture of 1-(4-fluorophenoxy)-2-methylbenzene **40a** and 1-(4-iodophenoxy)-2-methylbenzene **40b**



Synthesized according to general procedure **11** with 200 mol % of TMHD. Purification by flash chromatography (eluent: hexanes) afforded a colorless oil. Using 1-fluoro-4-iodotoluene (150 °C, 48 h): 82% proportionate yield of the mixture.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.57 (m, 0.04H), 7.22 (m, 4.09H), 7.05 (m, 1.07H), 6.99 (m, 2.03H), 6.86 (m, 2.64H), 6.66 (m, 0.04H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 0.15H).

12. General procedure for the α -arylation of aryl ketones

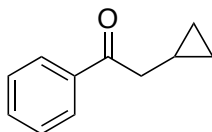
To a flame-dried Schlenk flask were added, under argon, KO t -Bu (561.1 mg, 5.0 mmol, 5.0 equiv), the aryl halide (1.0 mmol, 1.0 equiv), if a solid, and the aryl ketone (2.0 mmol, 2.0 equiv or 4.0 mmol, 4.0 equiv), if a solid. The flask was evacuated and back-filled with

argon 3 times, then DMF (3 mL) was added by syringe, and the mixture was allowed to stir for 10 minutes at room temperature. Then, the aryl halide (1.0 mmol, 1.0 equiv), if a liquid, and the aryl ketone (2.0 mmol, 2.0 equiv or 4.0 mmol, 4.0 equiv), if a liquid, were successively added. The reaction mixture was stirred and heated at 60 °C (aryl iodides) or 120 °C (aryl bromides and chlorides) for 13 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. Then, 1,3,5-trimethoxybenzene (56.1 mg, 0.33 mmol, 0.33 equiv) was added as internal standard (for optimisation only, as it is very difficult to separate from the desired products by column chromatography). The resulting mixture was diluted with diethyl ether (10 mL) and washed with water (3 x 2 mL) and brine (1 x 2 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄ and diethyl ether was evaporated under reduced pressure (rotary evaporator). The residue was purified by column chromatography to give the desired α -aryl ketone.

13. Procedure for the synthesis of 2-cyclopropyl-1-phenylethan-1-one

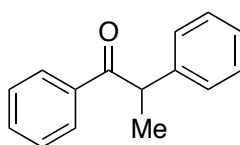
To a flame-dried 100 mL flask were added, under argon, magnesium turnings (0.66 g, 27.1 mmol, 1.1 equiv). The flask was evacuated and back-filled with argon 3 times, then dry THF (50 mL) was added, followed by bromobenzene (4.26 g, 27.1 mmol, 1.1 equiv). The flask was equipped with a condenser and the temperature was heated at reflux for 1 h (slow elevation from room temperature to 80 °C). After allowing the reaction to cool to room temperature, a solution of cyclopropylacetonitrile (2.0 g, 24.7 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (20 mL) was added and the reaction was stirred overnight at room temperature. A 0.2M aqueous solution of H₂SO₄ (25 mL) added and the reaction was heated at reflux for 2 h. After allowing the reaction to cool to room temperature, the resulting mixture was extracted with diethyl ether (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with water (5 mL) and brine (5 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄ and solvents were evaporated under reduced pressure (rotary evaporator). The residue was purified by flash chromatography (eluent: hexanes/ethyl acetate 90:10) to give 2-cyclopropyl-1-phenylethan-1-one in 85% yield (3.36 g).

2-cyclopropyl-1-phenylethan-1-one



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.96 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 2.89 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.12 (m, 1H), 0.61 (m, 2H), 0.2 (q, J = 5.2 Hz, 2H).

1,2-diphenyl-propan-1-one **41**³¹⁷



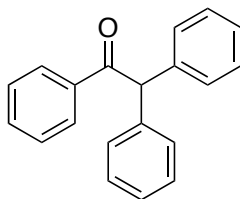
Synthesized according to procedure **12** to afford a colorless oil (PhI: 97%, PhBr: 75%, PhCl: 29%). Eluent: hexanes/toluene 70:30.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.97 (m, 2H), 7.49 (tt, J = 7.4 and 1.2 Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.31 (m, 4H), 7.24-7.20 (m, 1H), 4.70 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 200.3, 141.5, 136.5, 132.8, 129.0, 128.8, 128.5, 127.8, 126.9, 47.9, 19.5.

IR (neat): 2974, 1959, 1676, 1594, 1447, 1342, 1215, 1174, 1001, 951, 755, 683 cm⁻¹.

1,2,2-triphenylethan-1-one **42**²²⁰



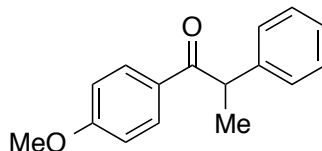
Synthesized according to procedure **12** to afford a colorless oil (PhI: 66%). Eluent: hexanes/toluene 70:30.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.30 (m, 10H), 6.05 (s, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 198.2, 139.1, 136.8, 133.0, 129.1, 129.0, 128.7, 128.6, 127.1, 59.4.

IR (neat): 3061, 2920, 1678, 1594, 1494, 1447, 1272, 1203, 996, 748, 680 cm⁻¹.

1-(4-methoxyphenyl)-2-phenylpropan-1-one **43** ³¹⁷



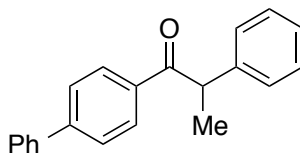
Synthesized according to procedure **12** to afford a colorless oil (PhI: 92%). Eluent: hexanes/toluene 20:80.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.97 (m, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.22 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 4.66 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 198.9, 163.2, 141.9, 131.1, 129.4, 128.9, 127.7, 126.8, 113.6, 55.4, 47.5, 19.6.

IR (neat): 2972, 2932, 1671, 1598, 1510, 1452, 1314, 1248, 1224, 1170, 1027, 951, 845, 795, 751, 699 cm⁻¹.

1-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-phenylpropan-1-one **44** ³¹⁸



Synthesized according to procedure **12** to afford a white solid (PhI: 88%). Eluent: hexanes/toluene 60:40.

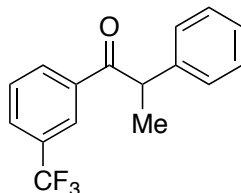
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (m, 2H), 7.61 (m, 4H), 7.46 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 4.74 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.58 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 199.9, 145.4, 141.5, 139.8, 135.1, 129.4, 129.0, 128.9, 128.2, 127.8, 127.2, 127.1, 126.9, 47.9, 19.6.

IR (neat): 3029, 2976, 2930, 1671, 1603, 1486, 1439, 1369, 1344, 1226, 1175, 1005, 952, 851, 741 cm⁻¹.

mp: 166–167 °C

2-phenyl-1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)propan-1-one **45**



Synthesized according to procedure **12** to afford a colorless oil (PhI: 63%). Eluent: hexanes/toluene 80:20.

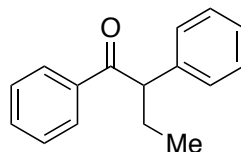
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.24 (br s, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.32 (m, 4H), 7.24 (m, 1H), 4.68 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 198.9, 140.8, 136.9, 131.9, 131.0 (q, *J* = 32.6 Hz), 129.2 (q, *J* = 5.1 Hz), 129.2, 129.1, 127.6, 127.2, 125.6 (q, *J* = 3.8 Hz), 123.6 (q, *J* = 270.7 Hz), 48.3, 19.4.

IR (neat): 3029, 2976, 2931, 1671, 1603, 1486, 1439, 1332, 1226, 1175, 1005, 951, 851, 742, 694 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): calculated for C₁₆H₁₄OF₃ (M+H): 279.0997, found: 279.0996.

1,2-diphenylbutan-1-one **46**³¹⁷



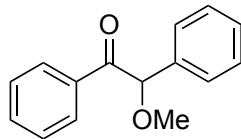
Synthesized according to procedure **12** to afford a colorless oil (PhI: 97%). Eluent: hexanes/toluene 70:30.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.98 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.22 (m, 1H), 4.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 200.1, 139.6, 137.0, 132.8, 128.8, 128.6, 128.5, 128.3, 127.0, 55.5, 27.1, 12.3.

IR (neat): 3026, 2966, 2876, 1674, 1595, 1447, 1278, 1207, 1177, 1006, 906, 827, 751, 694, 683 cm⁻¹.

2-methoxy-1,2-diphenylethan-1-one **47**³¹⁹



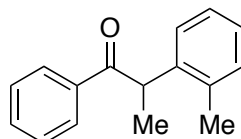
Synthesized according to procedure **12** to afford a colorless oil (PhI: 94%). Eluent: hexanes/ethyl acetate 93:7.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (m, 2H), 7.43 (m, 8H), 5.53 (s, 1H), 3.48 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 197.1, 136.0, 135.0, 133.3, 129.0, 128.9, 128.6, 128.5, 127.7, 86.5, 57.5.

IR (neat): 2930, 2826, 1690, 1597, 1447, 1218, 1194, 1103, 945, 849, 755, 694 cm⁻¹.

1-phenyl-2-(*o*-tolyl)propan-1-one **48**^{205a}



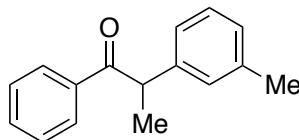
Synthesized according to procedure **12** to afford a colorless oil (ArI: 99%). Eluent: hexanes/toluene 75:25.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.84 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.11 (dtd, J = 13.6, 7.0 and 1.9 Hz, 2H), 7.05 (m, 1H), 4.78 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 201.0, 140.1, 136.6, 134.5, 132.7, 131.0, 128.5, 127.0, 126.9, 126.6, 44.6, 19.6, 18.0.

IR (neat): 2929, 1678, 1579, 1446, 1325, 1224, 1000, 949, 742, 690 cm⁻¹.

1-phenyl-2-(*m*-tolyl)propan-1-one **49**³¹⁷



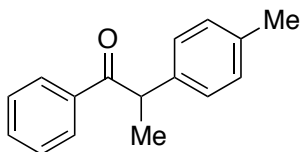
Synthesized according to procedure **12** to afford a colorless oil (ArI: 95%). Eluent: hexanes/toluene 75:25.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.98 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.67 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.54 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 200.4, 141.4, 138.6, 136.5, 132.7, 128.9, 128.8, 128.5, 128.3, 127.7, 124.9, 47.9, 21.4, 19.6.

IR (neat): 2929, 1681, 1596, 1448, 1339, 1237, 1207, 955, 783, 675 cm⁻¹.

1-phenyl-2-(*p*-tolyl)propan-1-one **50**³¹⁷



Synthesized according to procedure **12** to afford a colorless oil (ArI: 98%, ArBr: 65%).

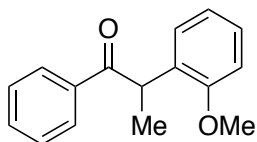
Eluent: hexanes/toluene 75:25.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.97 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.19 (dt, *J* = 8.2 and 2.0 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.67 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.53 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 200.5, 138.5, 136.5, 132.7, 129.7, 128.8, 128.5, 127.6, 47.5, 21.0, 19.5.

IR (neat): 2927, 1682, 1597, 1512, 1448, 1338, 1221, 952, 798, 734, 688 cm⁻¹.

2-(2-methoxyphenyl)-1-phenylpropan-1-one **51**³¹⁷



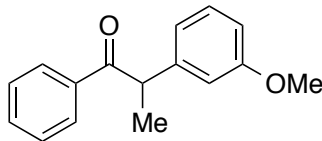
Synthesized according to procedure **12** to afford a colorless oil (ArI: 52%). Eluent: hexanes/diethyl ether 97:3.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.96 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.1 and 1.6 Hz, 1H), 6.87 (m, 2H), 5.09 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.47 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 201.4, 155.8, 136.5, 132.6, 130.1, 128.6, 128.3, 128.0, 121.0, 110.8, 55.5, 40.3, 17.6.

IR (neat): 2932, 1682, 1597, 1491, 1448, 1242, 1220, 1027, 952, 747, 692 cm⁻¹.

2-(3-methoxyphenyl)-1-phenylpropan-1-one **52** ³¹⁷



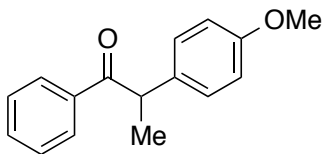
Synthesized according to procedure **12** to afford a colorless oil (ArI: 62%). Eluent: hexanes/diethyl ether 96:4.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.96 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.75 (dd, *J* = 8.3 and 1.8 Hz, 1H), 4.66 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 200.1, 160.0, 143.0, 136.5, 132.7, 130.0, 128.8, 128.5, 120.2, 113.5, 112.1, 55.2, 48.0, 19.4.

IR (neat): 2932, 1680, 1596, 1447, 1261, 1149, 1042, 956, 720 cm⁻¹.

2-(4-methoxyphenyl)-1-phenylpropan-1-one **53** ³¹⁷



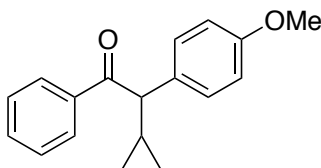
Synthesized according to procedure **12** to afford a colorless oil (ArI: 70%, ArBr: 66%). Eluent: hexanes/diethyl ether 95:5.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.97 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 4.66 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.53 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 200.6, 158.5, 136.5, 133.5, 132.7, 128.8, 128.7, 128.5, 114.4, 55.2, 47.0, 19.5.

IR (neat): 2928, 1678, 1595, 1447, 1325, 1223, 1170, 1000, 949, 740, 690 cm⁻¹.

2-cyclopropyl-2-(4-methoxyphenyl)-1-phenylethan-1-one 54



Synthesized according to procedures **12** and **13** to afford a colorless oil (ArI: 70%). Eluent: hexanes/diethyl ether 95:5.

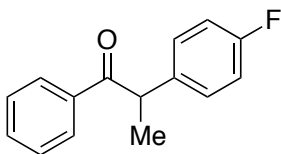
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.91 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 1.57 (m, 2H), 0.67 (m, 1H), 0.57 (m, 1H), 0.24 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 200.4, 158.7, 136.9, 132.7, 131.6, 129.1, 128.7, 128.5, 114.3, 57.9, 55.2, 14.8, 5.0, 3.7.

IR (neat): 3004, 2930, 1679, 1598, 1510, 1448, 1249, 1176, 1070, 1032, 868, 783, 690 cm⁻¹.

HRMS: calculated for C₁₈H₁₉O₂ (M+H): 267.1385, found: 267.1406.

2-(4-fluorophenyl)-1-phenylpropan-1-one 55³¹⁷



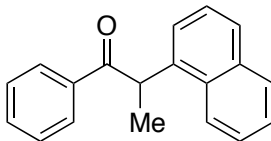
Synthesized according to procedure **12** to afford a colorless oil (ArI: 88%). Eluent: hexanes/toluene 70:30.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.94 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 4.69 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.53 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 200.2, 162.7, 160.8, 137.1, 136.3, 132.9, 129.3 (d, *J* = 6.7 Hz), 128.6 (d, *J* = 15.9 Hz), 115.9, 115.7, 46.9, 19.5.

IR (neat): 2929, 1682, 1597, 1508, 1448, 1220, 1159, 1100, 952, 837, 771, 688 cm⁻¹.

2-(naphthalen-1-yl)-1-phenylpropan-1-one **56**³¹⁷



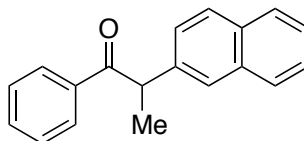
Synthesized according to procedure **12** to afford a colorless oil (ArBr: 60%, ArCl: 55%).
Eluent: hexanes/toluene 50:50.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.27 (m, 1H), 7.90 (dd, *J* = 14.5 and 8.0 Hz, 3H), 7.74 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.29 (dd, *J* = 13.2 and 5.5 Hz, 2H), 7.23 (m, 1H), 5.41 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.66 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 200.7, 138.0, 136.3, 134.4, 132.7, 130.6, 129.3, 128.6, 128.5, 127.5, 126.7, 125.8, 125.7, 125.0, 122.5, 43.7, 18.5.

IR (neat): 2979, 1679, 1595, 1452, 1332, 1220, 1030, 953, 757, 691 cm⁻¹.

2-(naphthalen-2-yl)-1-phenylpropan-1-one **57**²²⁰



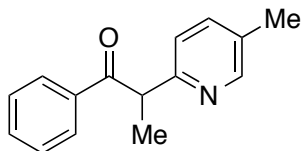
Synthesized according to procedure **12** to afford a colorless oil (ArBr: 61%). Eluent: hexanes/toluene 50:50.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99 (m, 2H), 7.79 (m, 3H), 7.73 (m, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.37 (m, 2H), 4.85 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 200.2, 139.0, 136.5, 133.7, 132.8, 132.4, 128.8, 128.5, 127.7, 127.6, 126.4, 126.2, 126.0, 125.8, 48.0, 19.5.

IR (neat): 2975, 2926, 1677, 1592, 1448, 1335, 1210, 970, 830, 774, 690 cm⁻¹.

2-(5-methylpyridin-2-yl)-1-phenylpropan-1-one 58



Synthesized according to procedure **12** to afford a colorless oil (ArBr: 65%). Eluent: hexanes/ethyl acetate 85:15.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.36 (br s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.91 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 199.6, 158.0, 149.9, 137.7, 136.3, 132.8, 131.3, 129.0, 128.5, 50.2, 18.1, 18.0.

IR (neat): 2927, 1693, 1601, 1450, 1242, 1219, 1126, 956, 837, 700 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): calculated for C₁₅H₁₆NO (M+H): 226.1232, found: 226.1246.

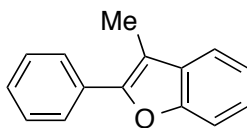
14. Procedure for the synthesis of benzofuran **59**

To a flame-dried 50 mL flask were added, under argon, 2-iodophenol (2.0 g, 9.1 mmol, 1 equiv) and *para*-toluenesulfonic acid monohydrate (0.173 g, 0.91 mmol, 0.1 equiv). The flask was evacuated and back-filled with argon 3 times, then dry THF (20 mL) and 3,4-dihydropyran (4.15 mL, 45.5 mmol, 5 equiv) were added and the reaction was stirred for 1.5 h at room temperature. The reaction was then quenched by addition of a saturated NaHCO₃ solution (10 mL). The resulting mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with water (5 mL) and brine (5 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄ and solvents were evaporated under reduced pressure (rotary evaporator). The residue was purified by flash chromatography (eluent: hexanes/ethyl acetate 96:4) to give the THP-protected 2-iodophenol in 87% yield (2.39 g).

To a flame-dried Schlenk flask was added, under argon, KO^t-Bu (561.1 mg, 5.0 mmol, 5.0 equiv). The flask was evacuated and back-filled with argon 3 times, then dry DMF (3 mL) was added by syringe, and the mixture was allowed to stir for 10 minutes at room temperature. Then, THP-protected 2-iodophenol (305 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and

propiophenone (530 mL, 4.0 mmol, 4.0 equiv) were successively added. The reaction mixture was stirred and heated at 60 °C for 13 h. After allowing the reaction to cool to room temperature, a 1:1 mixture of trifluoroacetic acid and dichloromethane (3 mL) was added and the mixture was allowed to stir for 30 minutes at room temperature. The resulting mixture was diluted with diethyl ether (10 mL), washed with water (3 x 2 mL) and brine (2 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄ and diethyl ether was evaporated under reduced pressure (rotary evaporator). The residue was purified by flash chromatography (eluent : hexanes/ethyl acetate 99:1) to give 3-methyl-2-phenylbenzofuran as a colorless oil in 52% yield (108 mg).

3-methyl-2-phenylbenzofuran 59 ²⁴⁴



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.84 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.38 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 2.51 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.8, 150.7, 131.5, 131.2, 128.7, 127.9, 126.8, 124.4, 122.4, 118.3, 111.3, 111.0, 9.5.

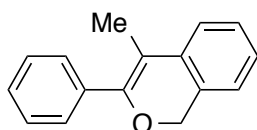
IR (neat): 3056, 1594, 1494, 1476, 1456, 1260, 1212, 1113, 1068, 1006, 807, 765 cm⁻¹.

15. Procedure for the synthesis of 1*H*-isochromene 60

To a flame-dried 50 mL flask were added, under argon, 2-iodobenzyl alcohol (2.0 g, 8.54 mmol, 1 equiv) and *para*-toluenesulfonic acid monohydrate (0.163 g, 0.86 mmol, 0.1 equiv). The flask was evacuated and back-filled with argon 3 times, then dry THF (20 mL) and 3,4-dihydropyran (3.9 mL, 42.7 mmol, 5 equiv) were added and the reaction was stirred for 1.5 h at room temperature. The reaction was then quenched by addition of a saturated NaHCO₃ solution (10 mL). The resulting mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with water (5 mL) and brine (5 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄ and solvents were evaporated under reduced pressure (rotary evaporator). The residue was purified by flash chromatography (eluent: hexanes/ethyl acetate 96:4) to give the THP-protected 2-iodobenzyl alcohol in 95% yield (2.56 g).

To a flame-dried Schlenk flask was added, under argon, KO*t*-Bu (561.1 mg, 5.0 mmol, 5.0 equiv). The flask was evacuated and back-filled with argon 3 times, then dry DMF (3 mL) was added by syringe, and the mixture was allowed to stir for 10 minutes at room temperature. Then, THP-protected 2-iodobenzyl alcohol (318 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and propiophenone (536 mL, 4.0 mmol, 4.0 equiv) were successively added. The reaction mixture was stirred and heated at 60 °C for 13 h. After allowing the reaction to cool to room temperature, a 4:2 :1 mixture of acetic acid, THF and water (15 mL) was added and the mixture was allowed to stir for 3.5 h at 35 °C. The resulting mixture was diluted with diethyl ether (10 mL), washed with water (3 x 2 mL) and brine (2 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄ and diethyl ether was evaporated under reduced pressure (rotary evaporator). The residue was purified by column chromatography (hexanes/ethyl acetate 95:5) to give the lactol in 77% yield (185 mg). 144.5 mg of this product was dissolved in methanol (10 mL). 6N HCl (2 mL) was added and the mixture was heated at reflux for 13 h. The resulting mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water (3 mL) and brine (3 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄ and solvents were evaporated under reduced pressure (rotary evaporator). The residue was purified by flash chromatography (eluent: hexanes/ethyl acetate 96:4) to give 4-methyl-3-phenyl-1*H*-isochromene as a colorless oil in 60% yield (82 mg).

4-methyl-3-phenyl-1*H*-isochromene **60**³²⁰



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.17 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 151.0, 135.2, 134.2, 129.8, 129.0, 128.5, 128.1, 127.9, 126.3, 123.5, 121.2, 108.2, 68.9, 14.0.

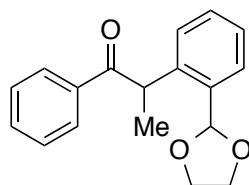
IR (neat): 2921, 1625, 1485, 1450, 1377, 1239, 1104, 1023, 969, 927, 767, 699 cm⁻¹.

16. Procedure for the synthesis of the isoquinoline precursor **61**

To a flame-dried 50 mL flask were added, under argon, 2-iodobenzaldehyde (462 mg, 2.0 mmol, 1 equiv) and *para*-toluenesulfonic acid monohydrate (38 mg, 0.2 mmol, 0.1 equiv). The flask was evacuated and back-filled with argon 3 times, then dry toluene (20 mL) and ethylene glycol (555 mL, 10.0 mmol, 5 equiv) were added. The flask was equipped with a Dean-Stark apparatus and the reaction was heated at reflux for 13 h, after which time the solvent was evaporated under reduced pressure (rotary evaporator). The residue was directly purified by flash chromatography (eluent gradient from hexanes/ethyl acetate 98:2 to 95:5) to give the dioxolane in 58% yield (320 mg).

To a flame-dried Schlenk flask was added, under argon, KO*t*-Bu (561.1 mg, 5.0 mmol, 5.0 equiv). The flask was evacuated and back-filled with argon 3 times, then dry DMF (3 mL) was added by syringe, and the mixture was allowed to stir for 10 minutes at room temperature. Then, dioxolane (276 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and propiophenone (532 mL, 4.0 mmol, 4.0 equiv) were successively added. The reaction mixture was stirred and heated at 60 °C for 13 h. After allowing the reaction to cool to room temperature, the resulting mixture was diluted with diethyl ether (10 mL), washed with water (3 x 2 mL) and brine (2 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄ and diethyl ether was evaporated under reduced pressure (rotary evaporator). The residue was purified by flash chromatography (eluent gradient from hexanes/ethyl acetate 97:3 to 90:10) to give 2-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)-1-phenylpropan-1-one as a white solid in 40% yield (109 mg).

2-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)-1-phenylpropan-1-one **61**³¹⁷



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.02 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.10 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.15 (m, 4H), 1.52 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 200.9, 140.6, 136.4, 133.6, 132.6, 129.8, 129.0, 128.4, 127.7, 127.4, 126.8, 120.6, 65.3, 65.1, 43.7, 19.2.

IR (neat): 2929, 2894, 1678, 1597, 1449, 1393, 1222, 1071, 949, 767, 697 cm^{-1} .

mp: 78–80 $^\circ\text{C}$

17. Procedures for the synthesis of tamoxifen 62

Synthesis of 1,2-diphenylbutan-1-one (from iodobenzene):

To a flame-dried Schlenk flask was added, under argon, $\text{KO}t\text{-Bu}$ (561.1 mg, 5.0 mmol, 5.0 equiv). The flask was evacuated and back-filled with argon 3 times, then dry DMF (3 mL) was added by syringe, and the mixture was allowed to stir for 10 minutes at room temperature. Then, iodobenzene (112 mL, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and butyrophenone (291 mL, 2.0 mmol, 2.0 equiv) were successively added. The reaction mixture was stirred and heated at 60 $^\circ\text{C}$ for 13 h. After allowing the reaction to cool to room temperature, 1N aqueous HCl (2 mL) was added and the mixture was allowed to stir for 10 minutes at room temperature. The resulting mixture was diluted with diethyl ether (10 mL), washed with water (3 x 2 mL) and brine (2 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO_4 and diethyl ether was evaporated under reduced pressure (rotary evaporator). The residue was purified by flash chromatography (hexanes/toluene 70:30) to give 1,2-diphenylbutan-1-one in 97% yield (218 mg).

Synthesis of 1,2-diphenylbutan-1-one (from bromobenzene):

To a flame-dried Schlenk flask was added, under argon, $\text{KO}t\text{-Bu}$ (561.1 mg, 5.0 mmol, 5.0 equiv). The flask was evacuated and back-filled with argon 3 times, then dry DMF (3 mL) was added by syringe, and the mixture was allowed to stir for 10 minutes at room temperature. Then, bromobenzene (105 mL, 1.0 mmol, 1.0 equiv) and butyrophenone (291 mL, 2.0 mmol, 2.0 equiv) were successively added. The reaction mixture was stirred and heated at 120 $^\circ\text{C}$ for 13 h. After allowing the reaction to cool to room temperature, 1N aqueous HCl (2 mL) was added and the mixture was allowed to stir for 10 minutes at room temperature. The resulting mixture was diluted with diethyl ether (10 mL), washed with water (3 x 2 mL) and brine (2 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO_4 and diethyl ether was evaporated under reduced pressure (rotary evaporator). The residue

was purified by flash chromatography (hexanes/toluene 70:30) to give 1,2-diphenylbutan-1-one in 74% yield (166 mg).

Scale-up (20 mmol) synthesis of 1,2-diphenylbutan-1-one:

The aforementioned procedure was followed, by multiplying every quantity by 20. 1,2-Diphenylbutan-1-one was obtained in 62% yield (2.79 g).

Synthesis of 2-(4-bromophenoxy)-*N,N*-dimethylethan-1-amine:

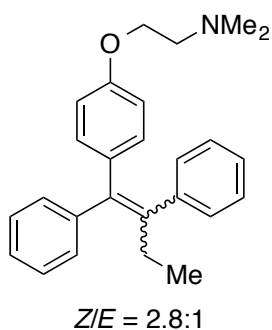
To a flame-dried 50 mL round-bottom flask were added sodium hydride (0.90 g, 22.5 mmol, 3 equiv) and dry DMF (6 mL). The mixture was cooled to 0 °C, then a solution of 4-bromophenol (2.6 g, 15 mmol, 2 equiv) in dry DMF (6 mL) was added and the mixture was stirred 30 minutes at this temperature. 2-Chloro-*N,N*-dimethylethan-1-ammonium chloride was then added in 3 portions and the mixture was heated at 50 °C for 3 h. After cooling the reaction to 0 °C, a saturated aqueous NH₄Cl solution (5 mL) was added. The resulting mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with water (5 mL) and brine (5 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄ and solvents were evaporated under reduced pressure (rotary evaporator). The residue was purified by flash chromatography (eluent gradient from dichloromethane/methanol 98:2 to 80:20) to give 2-(4-bromophenoxy)-*N,N*-dimethylethan-1-amine in 70% yield (1.27 g).

Synthesis of tamoxifen **62**:

To a flame-dried Schlenk flask was added, under argon, 2-(4-bromophenoxy)-*N,N*-dimethylethan-1-amine (408 mg, 1.67 mmol, 1.1 equiv), followed by dry THF (5 mL) and the solution was cooled to -78 °C. *n*-Butyllithium (0.8 mL, 2.3 M in hexanes) was added dropwise and the reaction was stirred for 30 minutes at -78 °C. A solution of 1,2-diphenylbutan-1-one (337 mg, 1.5 mmol, 1 equiv) in dry THF (5 mL) was added dropwise and the mixture was allowed to slowly reach room temperature over 3 h. The resulting mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with water (5 mL) and brine (5 mL). The organic layer was dried over

anhydrous MgSO_4 and solvents were evaporated under reduced pressure (rotary evaporator). The residue was directly dissolved in methanol (10 mL) and 37% aqueous HCl (1.0 mL) was added. The reaction was heated at reflux for 15 h, after which time the solvent was evaporated under reduced pressure (rotary evaporator). The resulting mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with water (5 mL) and brine (5 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO_4 and solvents were evaporated under reduced pressure (rotary evaporator). The residue was purified by flash chromatography (eluent: dichloromethane/methanol 95:5) to give tamoxifen in a *Z/E* 2.8:1 ratio as a gray powder in 86% overall yield for the two steps (442 mg).

Tamoxifen 62 ¹⁷³



NMR and IR values are for the mixture of isomers. For ^1H NMR, the triplet at 4.14 ppm (ethyl side chain) was fixed at 2H as the *E* isomer. The *Z* isomer shows values multiplied by 2.8, as the *Z/E* ratio is 2.8:1.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.37 (m, 6H), 7.29 (m, 10H), 7.17 (dq, $J = 17.4, 8.4$ Hz, 21.6H), 7.00 (m, 3H), 6.91 (m, 4H), 6.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 5.6H), 6.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 5.6H), 4.14 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J = 5.7$ Hz, 5.6H), 2.83 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J = 5.3$ Hz, 5.6H), 2.50 (m, 8H), 2.41 (s, 6H), 2.35 (s, 16.6H), 0.96 (m, 12H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 157.5, 156.6, 143.8, 143.3, 142.4, 141.9, 141.3, 138.4, 138.2, 136.1, 135.6, 131.8, 130.8, 130.6, 129.7, 129.4, 128.1, 127.9, 127.8, 127.3, 126.5, 126.0, 125.6, 65.7, 65.4, 58.2, 58.1, 45.7, 45.6, 29.0, 27.6, 13.6.

IR (neat): 2970, 2815, 2768, 1738, 1607, 1508, 1460, 1372, 1242, 1174, 1030, 965, 819, 767, 700 cm^{-1} .

mp: 88–89 $^\circ\text{C}$

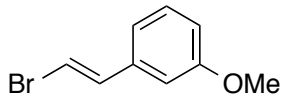
18. General procedure for the α -styrylation of aryl ketones

To a flame-dried Schlenk flask was added, under argon, KO t -Bu (336.6 mg, 3.0 mmol, 3.0 equiv). The flask was evacuated and back-filled with argon 3 times. Then, β -bromostyrene (128.3 μ L, 1.0 mmol, 1.0 equiv), propiophenone (266.0 μ L, 2.0 mmol, 2.0 equiv or 532.0 μ L, 4.0 mmol, 4.0 equiv) and the solvent/additive (7.5 mmol, 7.5 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, 1,3,5-trimethoxybenzene (56.1 mg, 0.33 mmol, 0.33 equiv) was added as internal standard. The resulting mixture was diluted with diethyl ether (10 mL) and washed with water (3 x 2 mL) and brine (1 x 2 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄ and diethyl ether was evaporated under reduced pressure (rotary evaporator). Conversions were measured by comparing the relative integrations of the internal standard with the expected product in ¹H NMR.

19. Procedure for the synthesis of (*E*)-1-(2-bromovinyl)-3-methoxybenzene

To a flame-dried two-neck flask were added, under argon, NaHMDS (2.2 g, 12.0 mmol, 3.0 equiv), THF (8 mL) and Et₂O (8 mL). The solution was cooled to -78 °C in the dark. Dibromomethane (1.12 mL, 16.0 mmol, 4.0 equiv) was then added dropwise. After 20 min, a solution of 1-(bromomethyl)-3-methoxybenzene (560 μ L, 4.0 mmol, 1.0 equiv) in THF (4 mL) was added dropwise. The reaction mixture was maintained at -78 °C for 3 h then continuously stirred at -78 °C allowing to warm to room temperature slowly overnight. DBU (550 μ L, 4.0 mmol, 1.0 equiv) was added and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. Et₂O (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 (rotary evaporator) and the residue was purified by flash chromatography (eluent: hexanes) to give the desired β -bromostyrene as a yellow oil in 63% yield.

(E)-1-(2-bromovinyl)-3-methoxybenzene

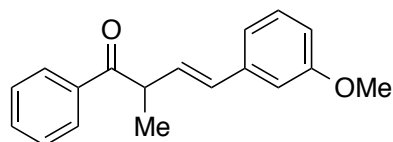


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.25 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.84 (m, 2 H), 6.78 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H).

20. Procedure for the synthesis of β,γ-unsaturated ketone 63

To a flame-dried Schlenk flask was added, under argon, KO*t*-Bu (470.0 mg, 4.2 mmol, 3.0 equiv). The flask was evacuated and back-filled with argon 3 times. Then, (*E*)-1-(2-bromovinyl)-3-methoxybenzene (299.0 μL, 1.4 mmol, 1.0 equiv), propiophenone (745.0 μL, 5.6 mmol, 4.0 equiv) and DMF (810.0 μL, 10.5 mmol, 7.5 equiv) were successively added. The reaction mixture was stirred and heated at 130 °C for 2 h. After allowing the reaction to cool to room temperature, the mixture was diluted with diethyl ether (10 mL) and washed with water (3 x 2 mL) and brine (1 x 2 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄ and diethyl ether was evaporated under reduced pressure (rotary evaporator). The residue was purified by flash chromatography (eluent: hexanes/diethyl ether 98:2) to give the product as a yellow oil in 70% yield (260 mg).

(E)-4-(3-methoxyphenyl)-2-methyl-1-phenylbut-3-en-1-one 63



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.02 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.2, 6.8 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.88 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.77 (ddd, *J* = 8.2, 2.6, 0.9 Hz, 1H), 6.5 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 16.0, 8.1 Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 201.0, 159.8, 138.4, 136.3, 133.1, 131.7, 130.1, 129.5, 128.6, 128.6, 119.0, 133.3, 111.4, 55.2, 44.9, 17.7.

IR (neat): 2927, 2832, 1680, 1577, 1488, 1432, 1288, 1234, 1155, 1039, 969, 861, 773, 685 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): calculated for C₁₈H₁₉O₂ (M+H): 267.1387, found: 267.1391.

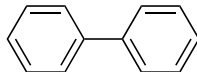
21. General procedure for the cross-coupling reactions of triarylbismuths(III) and aryl iodides

To a flame-dried Schlenk flask were added the triarylbismuth(III) (0.33–1.5 equiv), the aryl iodide (1.0 equiv), if a solid, the copper salt (10–20 mol %), the ligand (20–60 mol %), if a solid, and the base (2.0–6.0 equiv). After 3 standard cycles of evacuating and back-filling with argon, the aryl iodide (1.0 equiv), if a liquid, the ligand (20–60 mol %), if a liquid, and the solvent (2 mL) were 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, 1,3,5-trimethoxybenzene (0.33 equiv) was added as internal standard. The resulting mixture was diluted with diethyl ether (10 mL) and filtered over celite. The organic layer was washed 3 times with 2 mL of water and once with 2 mL of brine. The organic layer was dried over anhydrous MgSO_4 and diethyl ether was evaporated under reduced pressure (rotary evaporator). Conversions were measured by comparing the relative integrations of the internal standard with the expected product in ^1H NMR.

22. Procedure for the synthesis of biphenyl 64

To a flame-dried Schlenk flask were added triphenylbismuth (198.1 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv), $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (15.7 mg, 0.06 mmol, 20 mol %), phen (32.5 mg, 0.18 mmol, 60 mol %), and Cs_2CO_3 (586.5 mg, 1.80 mmol, 6 equiv). After 3 standard cycles of evacuating and back-filling with argon, iodobenzene (34.0 μL , 0.30 mmol, 1.0 equiv) and DMF (2 mL) were added. The reaction mixture was stirred and heated at 130 $^\circ\text{C}$ for 24 h. After allowing the reaction to cool to room temperature, 1,3,5-trimethoxybenzene (56.1 mg, 0.33 mmol, 0.33 equiv) was added as internal standard. The resulting mixture was diluted with diethyl ether (10 mL) and filtered over celite. The organic layer was washed 3 times with 2 mL of water and once with 2 mL of brine. The organic layer was dried over anhydrous MgSO_4 and diethyl ether was evaporated under reduced pressure (rotary evaporator). The residue was purified by flash chromatography (eluent: hexanes) to give biphenyl as a white solid in 50% yield.

biphenyl 64³¹⁰



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.61 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.36 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 142.3, 128.8, 127.3, 127.2.

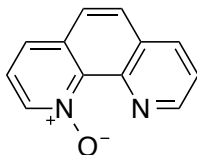
IR (neat): 3033, 2367, 1942, 1875, 1748, 1568, 1478, 1427, 1343, 1169, 1071, 1005, 902, 835, 724, 688 cm⁻¹.

mp: 68–70 °C

23. Procedure for the synthesis of 1,10-phenanthroline-*N*-oxide

To a solution of 1,10-phenanthroline (1.80 g, 10 mmol) in acetic acid (10 mL) was added 30% H₂O₂ (1.30 mL). The temperature was carefully maintained at 70 °C for 3 h, after which an additional portion of H₂O₂ (1.30 mL) was added and the heating was continued for an additional 3 h. After cooling to room temperature, a third portion of H₂O₂ (0.81 mL) was added and the heating was continued for an additional 10 h. Then, the solution was concentrated under vacuum to a total volume of approximately 5 mL. To the resulting dark-brown oil K₂CO₃ (20.4 g) was added and the mixture was extracted (Soxhlet apparatus) by CHCl₃ (200 mL) overnight. To the CHCl₃ solution charcoal and MgSO₄ were added. Solids were filtered off and the solvent was evaporated under reduced pressure to give 1,10-phenanthroline-*N*-oxide as a slightly yellow solid in 77% yield.

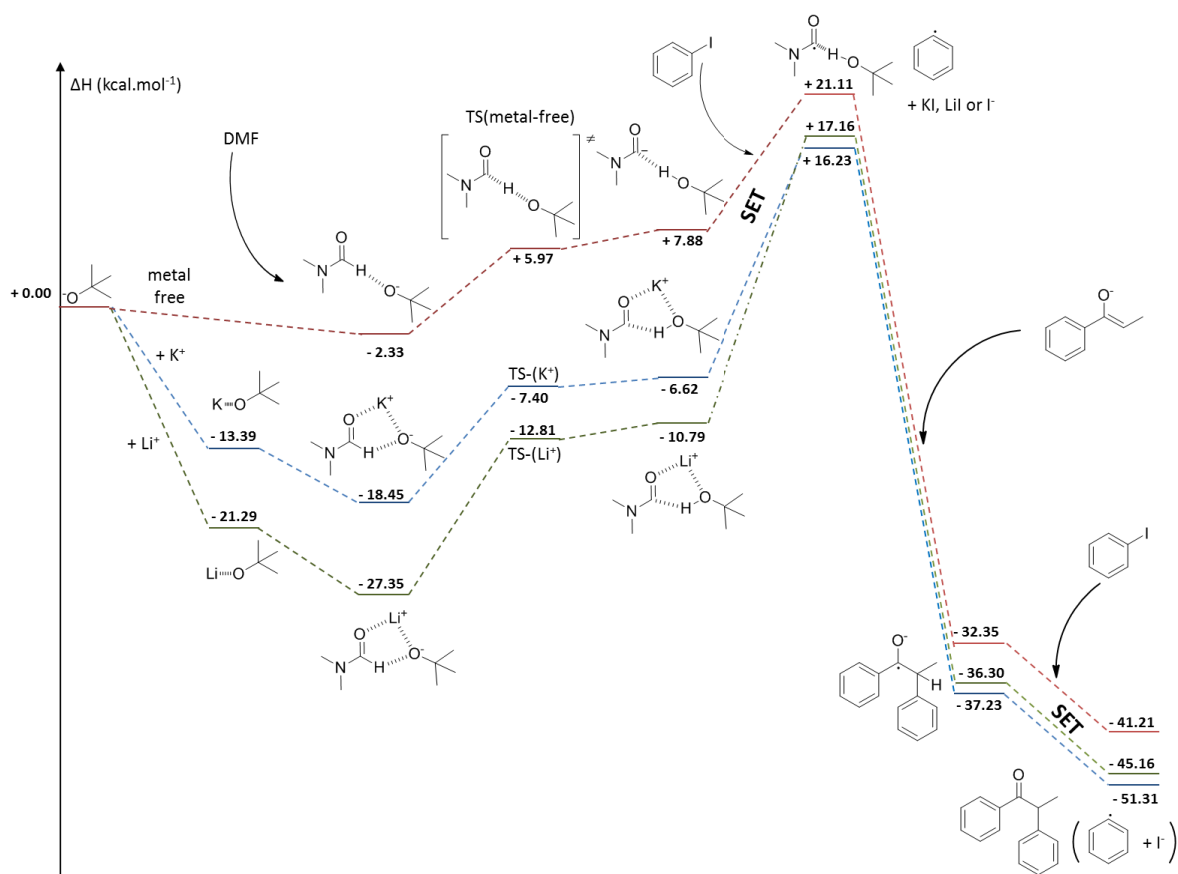
1,10-phenanthroline-*N*-oxide



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.31 (dd, *J* = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 8.73 (dd, *J* = 6.3, 1.2 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.1, 4.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.1, 6.3 Hz, 1H).

24. Computational study

Computed ΔH profiles ($T = 298\text{ K}$) for the $S_{RN}1$ α -phenylation of propiophenone with iodobenzene (mechanistic pathways without metal (red line), with K^+ (blue line) and with Li^+ (green line)). The computed ΔE profiles ($T = 298\text{ K}$) for the same reaction is found in the main text.



25. UV irradiation experiments

The general procedure **12** was performed in a sealed oven-dried vial covered in aluminium foil, using $KOt\text{-Bu}$, iodobenzene and propiophenone as reagents. The reaction mixture was stirred for 2 h, either under aluminium foil or under UV irradiation at 365 nm with a monochromatic lamp at room temperature. The general procedure **12** workup was performed, using 1,3,5-trimethoxybenzene as internal standard. NMR yields were the following: less than 1 % in the dark and 46 % under UV irradiation after 2h.

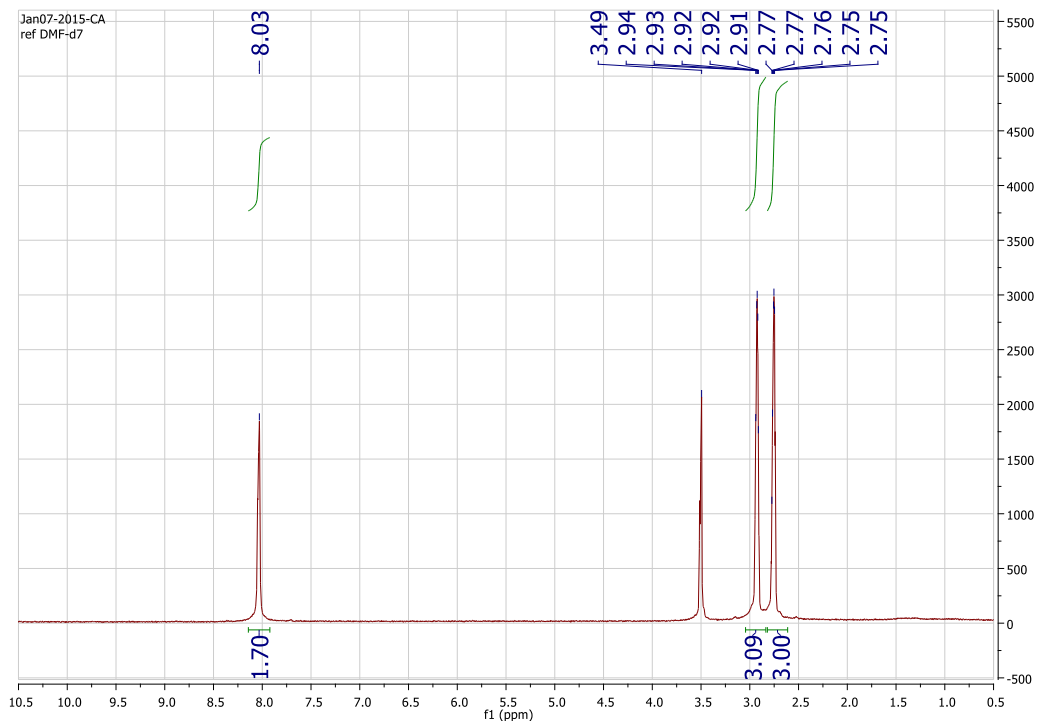
26. Additional NMR experiments

^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker 300 MHz spectrometer in CDCl_3 . For ^1H NMR (300 MHz), DMF served as internal standard ($\delta = 8.03, 2.92$ and 2.75 ppm). For ^{13}C NMR (75 MHz), DMF was again used as internal standard ($\delta = 163.15, 34.89, 29.77$ ppm) and spectra were obtained with complete proton decoupling. Data are reported as follows: chemical shift (in ppm), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, quint = quintuplet, sept = septuplet, m = multiplet), coupling constant (in Hz), and integration.

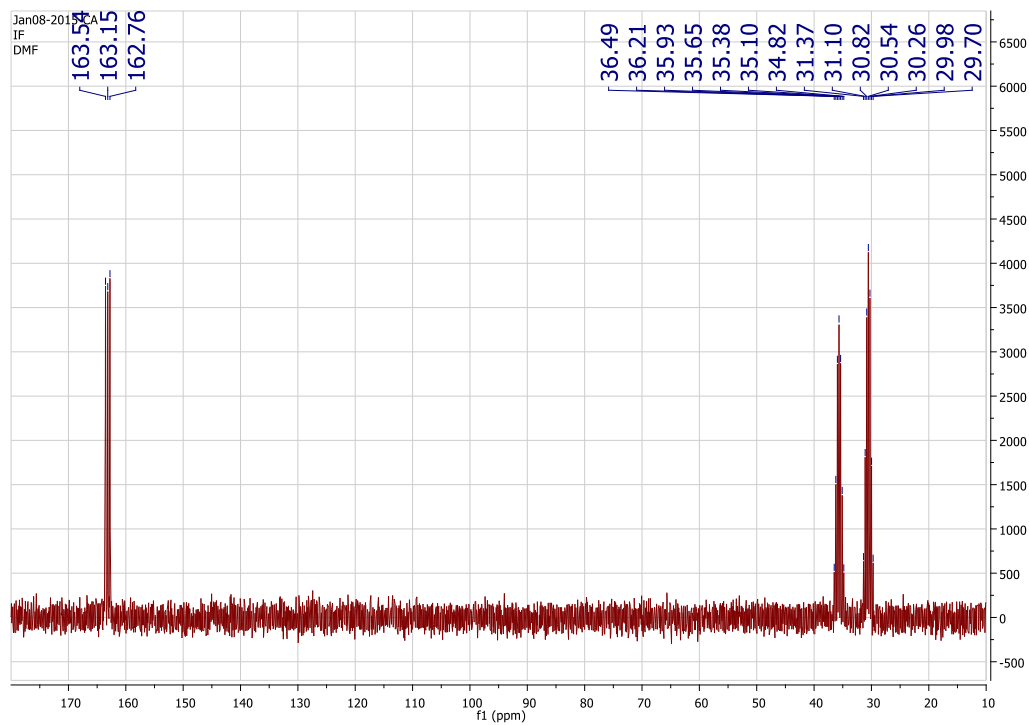
General procedure for the kinetics of the proton exchange of DMF- d_7 in the presence of KO t Bu:

An oven-dried NMR tube was charged with KO t -Bu (100 mg, 0.9 mmol). Then 0.5 mL of DMF- d_7 was added and the NMR tube was vigorously shaken. ^1H NMR (300 MHz) and ^{13}C NMR (75 MHz) were then performed at 24 °C immediately after and then from time to time.

DMF reference:

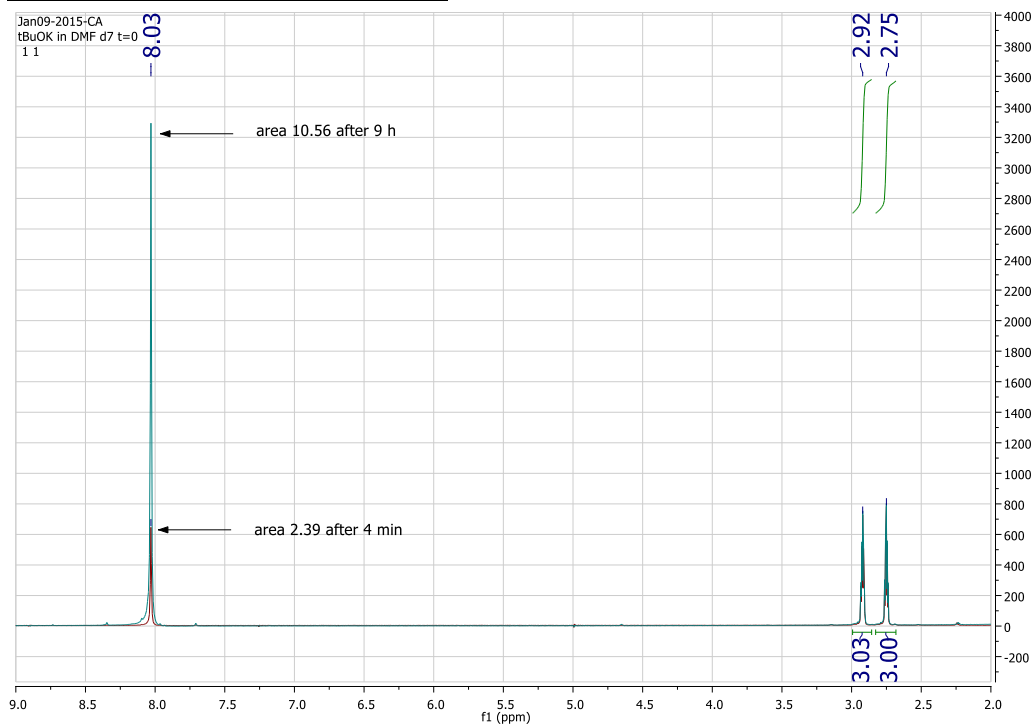


^1H NMR (300 MHz, DMF- d_7): δ 8.03 (s, 1H), 2.92 (quint, $J = 2.0$ Hz, 3H), 2.75 (quint, $J = 2.0$ Hz, 3H). The water signal is visible at 3.49 ppm.



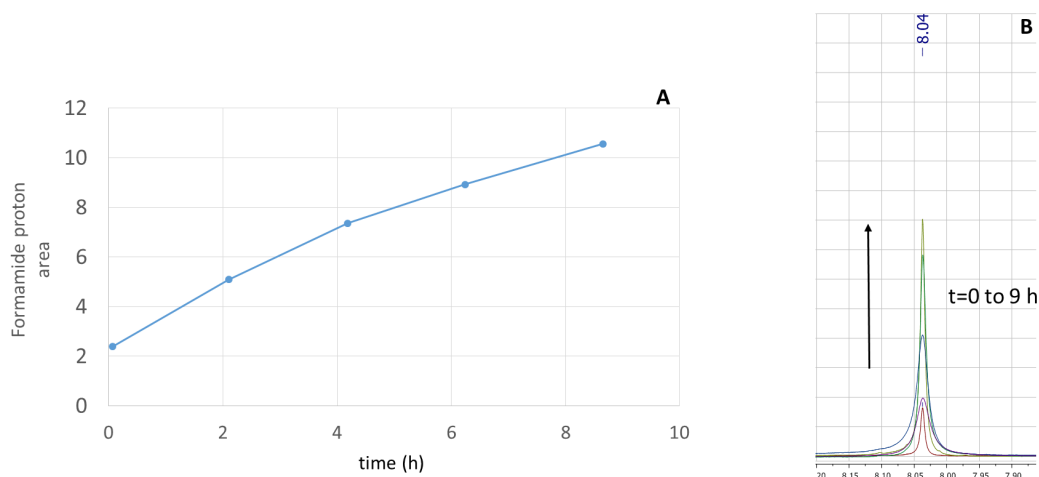
^{13}C NMR (75 MHz, DMF- d_7): δ 163.15 (t, $J = 29.1$ Hz), 35.65 (sept, $J = 20.9$ Hz), 30.54 (sept, $J = 20.9$ Hz).

Kinetics after addition of KO t -Bu:



^1H NMR after 4 min (in red) and after 9 h (in blue) of a solution of KO t Bu in DMF- d_7 . The CH_3 proton signal integration was calibrated to 3.0.

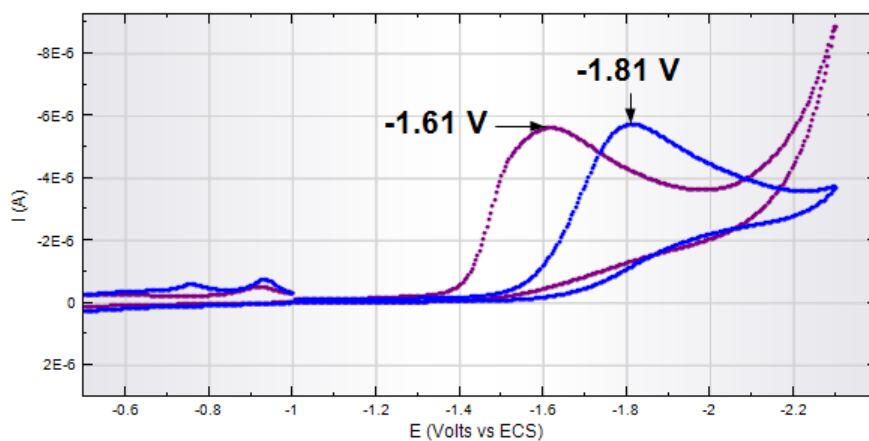
The increase of the area of the formamide proton shows that deuterated protons from DMF-d₇ are exchanged with those from water in the presence of the base.



Evolution of the formamide proton area along time. **A**: Representation of the ¹H NMR area as a function of time. **B**: superimposed ¹H NMR spectra of the formamide proton signal.

27. Cyclic voltammetry experiments

10 mL of DMF containing 0.3 M *n*Bu₄NBF₄ were poured into an electrochemical cell, followed by 2.24 μL of iodobenzene (20 μmol, 2 mM). A cyclic voltammetry (CV) was then performed towards reduction potentials. 4.5 mg of KCl (60 μmol, 6 mM) was subsequently added into the electrochemical cell. A CV was then performed towards reduction potentials. The experiment concerning KO^t-Bu is found in the main text.



Reduction of PhI (2 mM) in DMF containing *n*Bu₄NBF₄ (0.3 M) at a steady gold-disk electrode (*d* = 0.5 mm) at a scan rate of 0.5 V.s⁻¹ at 20°C (in blue) and after addition of KCl (6 mM) (in purple).

Bibliographie

- 1 Wöhler, F. *Ann. Phys. Chem.* **1828**, 88, 253.
- 2 Pasteur, L. *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1848**, 26, 535.
- 3 (a) Kekulé, A. *Ann. Chem. Pharm.* **1857**, 104, 129. (b) Kekulé, A. *Ann. Chem. Pharm.* **1858**, 106, 129.
- 4 (a) Le Bel, J. A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1874**, 22, 337. (b) van't Hoff, J. H. *Arch. Néerl. Sci. Exactes Nat.* **1874**, 9, 445.
- 5 (a) Downes, A.; Blunt, T. P. *Nature* **1879**, 20, 521. (b) Gomberg, M. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, 33, 3150. (c) Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, 22, 757.
- 6 (a) Tsvet, M. *Ber. Dtsch. Bot. Ges.* **1906**, 24, 316. (b) Tsvet, M. *Ber. Dtsch. Bot. Ges.* **1906**, 24, 384.
- 7 Thomson, J. J. *Philos. Mag., series 6*, **1912**, 24, 209.
- 8 Rabi, I. I.; Zacharias, J. R.; Millman, S.; Kusch, P. *Phys. Rev.* **1938**, 53, 318.
- 9 Woodward, R. B.; Doering, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 849.
- 10 Woodward, R. B.; Cava, M. P.; Ollis, W. D.; Hunger, A.; Daeniker, H. U.; Schenker, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4749.
- 11 Woodward, R. B. *Pure Appl. Chem.* **1973**, 33, 145.
- 12 (a) Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Clalborne, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. J. *Nature* **1994**, 367, 630. (b) Holton, R. A.; Somoza, C.; Kim, H.-B.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1597. (c) Holton, R. A.; Kim, H.-B.; Somoza, C.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1599.
- 13 Corey, E. J.; Cheng, X.-M. *The Logic of Chemical Synthesis*; John Wiley & Sons: Chichester, 1989.
- 14 (a) Von Richter, V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, 2, 552. (b) Wurtz, C. A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1872**, 17, 436. (c) Wurtz, C. A. *C. R. Hebd. Sc. Acad. Sci.* **1872**, 74, 1361. (d) Wurtz, C. A. *J. Prakt. Chem.* **1872**, 5, 457.
- 15 Grignard, V. *Compt. Rend.* **1900**, 130, 1322.
- 16 Diels, O.; Alder, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98.
- 17 *Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks for Fine Chemicals*, vol. 1 et 2, 2^e éd.; Beller, M., Bolm, C., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.
- 18 (a) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Chichester, 1994. (b) Gnas, Y.; Glorius, F. *Synthesis* **2006**, 1899.
- 19 MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, 455, 304.
- 20 Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5322.
- 21 Baran, P. S.; Maimone, T. J.; Richter, J. R. *Nature* **2007**, 446, 404.
- 22 Nicolaou, K. C.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2678.
- 23 Hofmann, A. W. *Proc. R. Soc. Lond.* **1855**, 8, 1.
- 24 Kekulé, A. *Bull. Soc. Chim. Par.* **1865**, 3, 98.

25 Badger, G. M. *The Structures and Reactions of the Aromatic Compounds*;
Cambridge University Press, 1954.

26 Terrier, F. *Modern Nucleophilic Aromatic Substitution*; Wiley-VCH: Weinheim,
2013.

27 Wheland, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 900.

28 Walden, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, *29*, 133.

29 (a) Bunnett, J. F.; Zahler, R. E. *Chem. Rev.* **1951**, *49*, 273. (b) Bunnett, J. F. *Quart.*
Revs. (London) **1958**, *12*, 1.

30 (a) Jackson, C. L.; Gazzolo, F. H. *Am. Chem. J.* **1900**, *23*, 376. (b) Meisenheimer, J.
Justus Liebigs Ann. Chem. **1902**, *323*, 205. (c) Jackson, C. L.; Earle, R. B. *Am.*
Chem. J. **1903**, *29*, 89.

31 (a) Boga, C.; Del Vecchio, E.; Forlani, L.; Mazzanti, A.; Todesco, P. E. *Angew.*
Chem. Int. Ed. **2005**, *44*, 3285. (b) Forlani, L.; Boga, C.; Mazzanti, A.; Zanna, N.
Eur. J. Org. Chem. **2012**, 1123.

32 (a) Loudon, J. D.; Shulman, N. *J. Chem. Soc.* **1941**, 722. (b) Bunnett, J. F.;
Garbisch, E. W.; Pruitt, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 385. (c) Ross, S. D. *J.*
Am. Chem. Soc. **1959**, *81*, 2113. (d) Suhr, H. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 3268.

33 Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*, 2^e éd.; Oxford University
Press: New York, 2012.

34 (a) Henriques, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2993. (b) Hinsberg, O. *J. Prakt.*
Chem. **1914**, *90*, 345. (c) Warren, L. A.; Smiles, S. *J. Chem. Soc. Abstracts* **1930**,
1327.

35 Weidner, J. J.; Peet, N. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 1857.

36 Wenk, H. H.; Winkler, M.; Sander, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 502.

37 Stoermer, R.; Kahlert, B. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1902**, *35*, 1633.

38 (a) Chalkley Jr., L. *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 2489. (b) Meharg, V. E.; Allen Jr.;
I. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 2920. (c) Shreve, R. N.; Marsel, C. J. *Ind. Eng.*
Chem. **1946**, *38*, 254.

39 (a) Gilman, H.; Avakian, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 349. (b) Urner, R. S.;
Bergstrom, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 2108. (c) Bergstrom, F. W.; Horning,
C. H. *J. Org. Chem.* **1946**, *11*, 334.

40 Wittig, G. *Naturwissenschaftler* **1942**, *30*, 696.

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

42 Medina, J. M.; Mackey, J. L.; Garg, N. K.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**,
136, 15798.

43 (a) Pellissier, H.; Santelli, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 701. (b) Sanz, R. *Org. Prep.*
Proc. Int. **2008**, *40*, 215. (c) Tadross, P. M.; Stoltz, B. M. *Chem. Rev.* **2012**, *112*,
3550. (d) Bates, R. B.; Janda, K. D. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4374. (e) Yuan, Y.;
Thomé, I.; Kin, S. H.; Chen, D.; Beyer, A.; Bonnamour, J.; Zuidema, E.; Chang, S.;
Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2892. (f) Cano, R.; Ramón, D. J.; Yus, M. *J.*
Org. Chem. **2011**, *76*, 654. (g) Yang, S.; Wu, C.; Ruan, M.; Yang, Y.; Zhao, Y.; Niu,
J.; Yang, W.; Xu, J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4288. (h) Vakuliuk, O.; Koszarna,
B.; Gryko, D. T. *Synlett* **2011**, 2833. (i) Alakonda, L.; Periasamy, M. *Synthesis*
2012, 1063. (j) Truong, T.; Mesgar, M.; Le, K. A.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.*
2014, *136*, 8568.

- 44 (a) Simmons, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1657. (b) Matsumoto, T.; Hosoya, T.; Katsuki, M.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6735. (c) Kitamura, T.; Yamane, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 983.
- 45 Himeshima, Y.; Sonoda, T.; Kobayashi, H. *Chem. Lett.* **1983**, 1211.
- 46 (a) Liu, Z.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 99. (b) Tambar, U. K.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5340. (c) Liu, Z.; Larock, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13112. (d) Rémond, E.; Tessier, A.; Leroux, F. R.; Bayardon, J.; Jugé, S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1568. (e) Zeng, Y.; Zhang, L.; Zhao, Y.; Ni, C.; Zhao, J.; Hu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2955. (f) Tanigushi, T.; Curran, D. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13150.
- 47 (a) Bunnett, J. F. *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 413. (b) Rossi, R. A.; Pierini, A. B.; Peñeñory, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 71.
- 48 (a) Kraus, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1907**, *29*, 1557. (b) Gibson, G. E.; Argo, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1918**, *40*, 1327.
- 49 (a) Birch, A. *J. Chem. Soc.* **1944**, 430. (b) Birch, A. *J. Chem. Soc.* **1945**, 809. (c) Birch, A. *J. Chem. Soc.* **1946**, 593. (d) Birch, A. *J. Chem. Soc.* **1947**, 102.
- 50 Anbar, M.; Hart, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5633.
- 51 (a) Kornblum, N.; Michel, R. E.; Kerber, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5662. (b) Russell, G. A.; Danen, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5663.
- 52 Bunnett, J. F.; Wamser, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 6712.
- 53 (a) Kim, J. K.; Bunnett, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7463. (b) Kim, J. K.; Bunnett, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7464.
- 54 Studer, A.; Curran, D. P. *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 765.
- 55 Ullmann, F.; Bielecki, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 2174.
- 56 (a) Ullmann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 2382. (b) Ullmann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 853. (c) Ullmann, F.; Sponagel, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, *38*, 2211. (d) Ullmann, F.; Illgen, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1914**, *47*, 380.
- 57 (a) Goldberg, I. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, *39*, 1691. (b) Goldberg, I. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, *40*, 4541.
- 58 Hurlley, W. R. H. *J. Chem. Soc.* **1929**, 1870.
- 59 (a) Rosenmund, R. W.; Struck, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1919**, *52*, 1749. (b) von Braun, J.; Manz, G. *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1931**, *488*, 111.
- 60 (a) Taillefer, M.; Cristau, H.-J.; Cellier, P. P.; Spindler, J.-F., Env. SAU2001-1009 et SAU2001-01044; Fr2833947-WO0353225 (Pr. Nb. Fr 2001 16547). (b) Taillefer, M.; Cristau, H.-J.; Cellier, P. P.; Spindler, J.-F.; Ouali, A., Fr2840303-WO03101966 (Pr. Nb. Fr 200206717). (c) Buchwald, S. L.; Klapars, A.; Antilla, J. C.; Job, G. E.; Wolter, M.; Kwong, F. Y.; Nordmann, G.; Hennessy, E. J., WO02/085838 (numéro de priorité US 0286268, 2001).
- 61 (a) Lindley, J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1433. (b) Ley, S. L.; Thomas, A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400. (c) Kunz, K.; Scholz, U.; Ganzer, D. *Synlett* **2003**, 2428. (d) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2337. (e) Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054. (f) Ma, D.; Cai, Q. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1450. (g) Monnier, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954.
- 62 (a) Klapars, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14844. (b) Chen, M.; Ichikawa, S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *34*, 263.

63 Casitas, A.; Ribas, X. dans *Copper-Mediated Cross-Coupling Reactions*; Evano, G.;
Blanchard, N., Eds.; John Wiley & Sons: Hoboken, 2014, Chapitre 7, pp. 263–280.
64 (a) Sperotto, E.; van Klink, G. P. M.; van Koten, G.; de Vries, J. G. *Dalton Trans.*
2010, 39, 10338. (b) Jones, G. O.; Liu, P.; Houk, K. N.; Buchwald, S. L. *J. Am.*
Chem. Soc. **2010**, 132, 6205. (c) Lefèvre, G.; Franc, G.; Adamo, C.; Jutand, A.;
Ciofini, I. *Organometallics* **2012**, 31, 914. (d) Lefèvre, G.; Franc, G.; Tlili, A.;
Adamo, C.; Taillefer, M.; Ciofini, I.; Jutand, A. *Organometallics* **2012**, 31, 7694.
(e) Larsson, P.-F.; Wallentin, C.-J.; Norrby, P.-O. *ChemCatChem* **2014**, 6, 1277.
65 Correa, A.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8862.
66 (a) Correa, A.; Elmore, S.; Bolm, C. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 3527. (b) Correa, A.;
Carril, M.; Bolm, C. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 10919. (c) Correa, A.; Bolm, C. *Adv.*
Synth. Catal. **2008**, 350, 391.
67 (a) Bistri, O.; Correa, A.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 586.
(b) Bonnamour, J.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2665.
68 Correa, A.; Carril, M.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2880.
69 Carril, M.; Correa, A.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4862.
70 Buchwald, S. L.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5586.
71 Lefèvre, G.; Taillefer, M.; Adamo, C.; Ciofini, I.; Jutand, A. *Eur. J. Org. Chem.*
2011, 3768.
72 (a) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 581.
(b) Heck, R. F.; Nolley Jr., J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320.
73 (a) Kosugi, M.; Shimizu, T.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1978**, 13. (b) Migita, T.;
Shimizu, T.; Asami, Y.; Shiobara, J.-i.; Kato, Y.; Kosugi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*
1980, 53, 1385.
74 Kosugi, M.; Kameyama, M.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1983**, 927.
75 (a) Paul, F.; Patt, J.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5969. (b) Guram,
A. S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7901.
76 (a) Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*
1995, 34, 1348. (b) Louie, J.; Hartwig, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3609.
77 (a) Palucki, M.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10333.
(b) Palucki, M.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3395.
(c) Mann, G.; Hartwig, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8005. (d) Mann, G.;
Incarvito, C.; Rheingold, A. L.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3224.
78 (a) Teo, Y.-C.; Yong, F.-F.; Poh, C.-Y.; Yan, Y.-K.; Chua, G.-L. *Chem. Commun.*
2009, 6258. (b) Yong, F.-F.; Teo, Y.-C. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3910. (c) Kim,
H. J.; Kim, M.; Chang, S. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2368. (d) Martin, A. R.; Nelson, D.
J.; Meiries, S.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3127.
79 (a) Wenkert, E.; Michelotti, E. L.; Swindell, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101,
2246. (b) Sergeev, A. G.; Hartwig, J. F. *Science* **2011**, 332, 439. (c) Shimasaki, T.;
Tobisu, M.; Chatani, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2929. (d) Ramgren, S. D.;
Silberstein, A. L.; Yang, Y.; Garg, N. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 2171.
80 Mo, F.; Dong, G.; Zhang, Y.; Wang, J. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 1582.
81 Griess, P. *J. Chem. Soc.* **1865**, 18, 298.
82 Morton, J. R.; Wilcox, H. W. *Inorg. Synth.* **1953**, 4, 48.
83 (a) Doyle, M. P.; Bosch, R. J.; Seites, P. G. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4120.
(b) Hoffmann, R. V. *Org. Synth.* **1981**, 60, 121.

- 84 Möhlau, R.; Berger, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 1196.
- 85 Gomberg, M.; Bachmann, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1924**, 42, 2339.
- 86 (a) Pschorr, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, 29, 496. (b) Cava, M. P.; Nogushi, I.;
Buck, K. T. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2394. (c) Cano-Yelo, H.; Deronzier, A. *J.*
Chem. Soc. Perkin Trans. 2 **1984**, 1093.
- 87 Meerwein, H.; Büchner, E. B.; van Hemster, K. *J. Prakt. Chem.* **1939**, 152, 237.
- 88 (a) Sandmeyer, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, 17, 1633. (b) Sandmeyer, T. *Ber.*
Dtsch. Chem. Ges. **1884**, 17, 2650.
- 89 (a) Beletskaya, I. P.; Sigeev, A. S.; Peregudo, A. S.; Petrovskii, P. V. *J. Organomet.*
Chem. **2004**, 689, 3810. (b) Beletskaya, I. P.; Sigeev, A. S.; Peregudo, A. S.;
Petrovskii, P. V. *Mendeleev Commun.* **2006**, 16, 250. (c) Beletskaya, I. P.; Sigeev,
A. S.; Peregudo, A. S.; Petrovskii, P. V. *Synthesis* **2007**, 2534.
- 90 Gatterman, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1218.
- 91 (a) Danoun, G.; Bayarmagnai, B.; Grünberg, M. F.; Gooßen, L. *J. Angew. Chem.*
Int. Ed. **2013**, 52, 7972. (b) Dai, J.-J.; Fang, C.; Xiao, B.; Yi, J.; Xu, J.; Liu, Z.-J.;
Lu, X.; Liu, L.; Fu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 8436. (c) Wang, X.; Xu, Y.;
Mo, F.; Ji, G.; Qiu, D.; Feng, J.; Ye, Y.; Zhang, S.; Zhang, Y.; Wang, J. *J. Am.*
Chem. Soc. **2013**, 135, 10330.
- 92 (a) Zanardi, A.; Novikov, M. A.; Martin, E.; Benet-Buchholz, J.; Grushin, V. V. *J.*
Am. Chem. Soc. **2011**, 133, 20901. (b) Lishchynskiy, A.; Berthon, G.; Grushin, V.
V. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 10237.
- 93 Chen, P.; Liu, G. *Synthesis* **2013**, 2919.
- 94 (a) Huiban, M.; Tredwell, M.; Mizuta, S.; Wan, Z.; Zhang, X.; Collier, T. L.;
Gouverneur, V.; Passchier, J. *Nat. Chem.* **2013**, 5, 941. (b) Chen, M.; Buchwald, S.
L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 11628.
- 95 Toummi, D.; Tlili, A.; Bergès, J.; Ouazzani, F.; Taillefer, M. *Chem. Eur. J.* **2014**,
20, 14619.
- 96 Lucas, H. J.; Kennedy, E. R. *Org. Synth.* **1939**, 19, 55.
- 97 Balz, G.; Schiemann, G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, 60, 1186.
- 98 Sellers, C.; Suschitzky, H.; *J. Chem. Soc. C.* **1968**, 2317.
- 99 (a) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, 317, 1881. (b) Mu, X.; Liu, G.
Org. Chem. Front. **2014**, 1, 430. (c) Tredwell, M.; Preshlock, S. M.; Taylor, N. J.;
Gruber, S.; Huiban, M.; Passchier, J.; Mercier, J.; Génicot, C.; Gouverneur, V.
Angew. Chem. Int. Ed. **2014**, 53, 7751.
- 100 (a) Waters, W. A. *J. Chem. Soc. Abstracts* **1942**, 266. (b) Kochi, J. K. *J. Am. Chem.*
Soc. **1957**, 79, 2942.
- 101 (a) Galli, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1981**, 1459. (b) Galli, C. *J. Chem. Soc.*
Perkin Trans. 2 **1982**, 1139. (c) Galli, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1984**, 897.
- 102 Allongue, P.; Delamar, M.; Desbat, B.; Fagebaume, O.; Hitmi, R.; Pinson, J.;
Savéant, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 201.
- 103 (a) Swain, C. G.; Rogers, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 799. (b) Becker, H. G.
O.; Israel, G. *J. Prakt. Chem.* **1979**, 321, 579.
- 104 Roglans, A.; Pla-Quintana, A.; Moreno-Mañas, M. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4622.
- 105 Yamashita, R.; Kikukawa, K.; Wada, F.; Matsuda, T. *J. Organomet. Chem.* **1980**,
201, 463.
- 106 Kikukawa, K.; Matsuda, T. *Chem. Lett.* **1977**, 159.

- 107 Le Callonnec, F.; Fouquet, E.; Felpin, F.-X. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2646.
108 Kikukawa, K.; Kono, K.; Wada, F.; Matsuda, T. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1333.
109 (a) Darses, S.; Jeffery, T.; Genêt, J.-P.; Brayer, J.-L.; Demoute, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3857. (b) Sengupta, S.; Bhattacharyya, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3405.
- 110 Andrus, M. B.; Song, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3761.
111 Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Sferrazza, A.; Cacchi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4067.
- 112 Wu, X.-F.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7959.
113 Hari, D. P.; König, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4734.
114 Hering, T.; Hari, D. P.; König, B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10347.
- 115 (a) Sakakura, T.; Hara, M.; Tanaka, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1545.
(b) Sakakura, T.; Hara, M.; Tanaka, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 283.
(c) Molinaro, C.; Mowat, J.; Gosselin, F.; O'Shea, P. D.; Marcoux, J.-F.; Angelaud, R.; Davies, I. W. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1856.
- 116 Guo, W.; Lu, L.-Q.; Wang, Y.; Wang, W.-N.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2265.
- 117 (a) Chichibabin, A. E.; Zeide, O. A. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1914**, *46*, 1216. (b) Chichibabin, A. E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1923**, *56B*, 1879. (c) Gulevskaya, A. V.; Pozharskii, A. F. dans *Metal-Free C-H Functionalization of Aromatics–Nucleophilic Displacement of Hydrogen*, dans *Topics in Heterocyclic Chemistry*, vol. 37; Charushin, V., Chupakhin, O., Eds.; Springer: Berlin, 2014; Chapitre 5, pp 179–240.
- 118 McGill, C.; Rappa, A. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1988**, *44*, 1.
119 (a) Medley, J. W.; Movassaghi, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1341. (b) Araki, Y.; Kobayashi, K.; Yonemoto, M.; Kondo, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 78. (c) Londregan, A. T.; Jennings, S.; Wei, L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1840.
- 120 (a) Terrier, F. *Modern Nucleophilic Aromatic Substitution*; Wiley-VCH: Weinheim, 2013; Chapitre 6, pp 337–422. (b) Makosza, M.; Wojciechowski, K. dans *Metal-Free C-H Functionalization of Aromatics–Nucleophilic Displacement of Hydrogen*, dans *Topics in Heterocyclic Chemistry*, vol. 37; Charushin, V., Chupakhin, O., Eds.; Springer: Berlin, 2014; Chapitre 2, pp 51–106. (c) Makosza, M.; Winiarski, J. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 282. (d) Makosza, M. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 5536. (e) Blazej, S.; Kwast, A.; Makosza, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3193.
- 121 Mousseau, J. J.; Charette, A. B. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 412.
122 (a) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174. (b) McGlacken, G. P.; Bateman, L. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2447.
- 123 (a) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147. (b) Arockiam, P. B.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5879.
- 124 Toutov, A. A.; Liu, W.-B.; Betz, K. N.; Fedorov, A.; Stoltz, B. M.; Grubbs, R. H. *Nature* **2015**, *518*, 80.
- 125 (a) van der Plas, H. C. *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 462. (b) van der Plas, H. C. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1999**, *74*, 9.
- 126 (a) Zincke, T. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1904**, 330, 361. (b) Cheng, W.-C.; Kurth, M. *J. Org. Prep. Proced. Int.* **2002**, *34*, 585.

- 127 (a) Jalalian, N.; Petersen, T. ; Olofsson, B. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14140. (b) Gao, H.; Xu, Q.-L.; Keene, G.; Kürti, L. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8883.
- 128 (a) Fañanás-Mastral, M.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9894. (b) Zhu, D.; Liu, Q.; Luo, B.; Chen, M.; Pi, R.; Huang, P.; Wen, S. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2172.
- 129 (a) Chen, K.; Koser, G. F. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5764. (b) Iwama, T.; Birman, V. B.; Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 673. (c) Jia, Z.; Gálvez, E.; Sebastián, R. M.; Pleixats, R.; Álvarez-Larena, Á.; Martín, E.; Vallribera, A.; Shafir, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11298. (d) Monastyrskiy, A.; Namelikonda, N. K.; Manetsch, R. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2513.
- 130 (a) Allen, A. E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4260. (b) Guo, J.; Dong, S.; Zhang, Y.; Kuang, Y.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10245.
- 131 (a) Bigot, A.; Williamson, A. E.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13778. (b) Harvey, J. S.; Simonovich, S. P.; Jamison, C. R.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13782.
- 132 (a) Beller, M.; Breindl, C.; Riermeier, T. H.; Tillack, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1403. (b) Shi, L.; Wang, M.; Fan, C.-A.; Zhang, F.-M.; Tu, Y.-Q. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3515. (c) Bolliger, J. L.; Frech, C. M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1180. (d) Alakonda, L.; Periasamy, M. *Synthesis* **2012**, 1063. (e) Xiang, S.-K.; Tan, W.; Zhang, D.-X.; Tian, X.-L.; Feng, C.; Wang, B.-Q.; Zhao, K.-Q.; Hu, P.; Yang, H. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7271.
- 133 (a) Fang, Y.; Zheng, Y.; Wang, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1495. (b) Huang, P.; He, B.-Y.; Wang, H.-M.; Lu, J.-M. *Synthesis* **2015**, 221.
- 134 Diness, F.; Fairlie, D. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8012.
- 135 Kong, X.; Zhang, H.; Xiao, Y.; Cao, C.; Shi, Y.; Pang, G. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 7035.
- 136 Van Brandt, S.; Rombouts, F. J. R.; Martínez-Lamenca, C.; Leenaerts, J.; Rauws, T. R. M.; Trabanco, A. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 7048.
- 137 (a) Peng, J.; Zong, C.; Ye, M.; Chen, T.; Gao, D.; Wang, Y.; Chen, C. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1225. (b) Majumdar, K. C.; Ganai, S.; Nandi, R. K.; Ray, K. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1553.
- 138 Caron, S.; Vazquez, E.; Wojcik, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 712.
- 139 Becht, J.-M.; Gissot, A.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3209.
- 140 (a) Leadbeater, N. E.; Marco, M.; Tominack, B. *J. Org. Lett.* **2003**, *5*, 3919. (b) Appukkutan, P.; Dehaen, W.; Van der Eycken, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4713. (c) Truong, T.; Daugulis, O.; *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5964. (d) Jin, G.; Zhang, X.; Cao, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3114.
- 141 (a) Otsuka, M.; Endo, K.; Shibata, T. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 336. (b) Walton, J. W.; Williams, J. M. *J. Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2786.
- 142 (a) Xia, N.; Taillefer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 337. (b) Vo, G. D.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11049.
- 143 Pompeo, M.; Farmer, J. L.; Froese, R. D. J.; Organ, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3223.
- 144 Hashemi, M. M.; Akhbari, M. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 2783.

- 145 (a) Anderson, K. W.; Ikawa, T.; Tundel, R. E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10694. (b) Salvi, L.; Davis, N. R.; Ali S. Z.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 170.
- 146 Schareina, T.; Zapf, A.; Mägerlein, W.; Müller, N.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6249.
- 147 Sagadevan, A.; Hwang, K. C. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3421.
- 148 Boiko, V. N.; Kirii, N. V.; Yagupolskii, L. M. *J. Fluorine Chem.* **1994**, *67*, 119.
- 149 Dehe, D.; Munstein, I.; Reis, A.; Thiel, W. R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1151.
- 150 (a) Ibata, T.; Isogami, Y.; Toyoda, J. *Chem. Lett.* **1987**, 1187. (b) Ibata, T.; Isogami, Y.; Toyoda, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 42.
- 151 Magdolen, P.; Meciárová, M.; Toma, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4781.
- 152 Li, W.; Yun, L.; Wang, H. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 2657.
- 153 Baars, H.; Beyer, A.; Kohlhepp, S. V.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 536.
- 154 (a) Woiwode, T. F.; Rose, C.; Wandless, T. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9594. (b) Liu, Q.; Lu, Z.; Ren, W.; Shen, K.; Wang, Y.; Xu, Q. *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 764.
- 155 Barbero, N.; SanMartin, R.; Domínguez, E. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *65*, 5729.
- 156 Choi, Y. L.; Lim, H. S.; Lim, H. J.; Heo, J.-N. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5102.
- 157 Li, F.; Wang, Q.; Ding, Z.; Tao, F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2169.
- 158 Zhao J.; Zhao, Y.; Fu, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3769.
- 159 (a) Cao, J.; Gao, H.; Bemis, G.; Salituro, F.; Ledebor, M.; Harrington, E.; Wilke, S.; Taslimi, P.; Pazhanisamy, S.; Xie, X.; Jacobs, M.; Green, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2891. (b) Prüger, B.; Hofmeister, G. E.; Jacobsen, C. B.; Alberg, D. G.; Nielsen, M.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3783.
- 160 Guedira, N.-E.; Beugelmans, R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5577.
- 161 Beyer, A.; Buendia, J.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3948.
- 162 (a) Son, S. U.; Park, I. K.; Park, J.; Hyeon, T. *Chem. Commun.* **2004**, 778. (b) Choudary, B.; Sridhar, C.; Kantam, M. L.; Venkanna, G. T.; Sreedhar, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9948. (c) Kantam, M. L.; Yadav, J.; Laha, S.; Sreedhar, B.; Jha, S. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1938. (d) Sreedhar, B.; Arundhathi, R.; Linga Reddy, Kantam, M. L. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7951.
- 163 Ghosh, R.; Samuelson, A. G. *New. J. Chem.* **2004**, *28*, 1390.
- 164 (a) Burgos, C. H.; Barder, T. E.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4321. (b) Hu, T.; Schulz, T.; Torborg, C.; Chen, X.; Wang, J.; Beller, M.; Huang, J. *Chem. Commun.* **2009**, 7330. (c) Salvi, L.; Davis, N. R.; Ali, S. Z.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 170.
- 165 Chen, J.; Zhao, K.; Ge, B.; Xu, C.; Wang, D.; Ding, Y. *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 468.
- 166 Thomé, I.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1892.
- 167 Luque, R.; Macquarrie, D. J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1627.
- 168 Glaser, C. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1870**, *154*, 137.
- 169 Taillefer, M.; Xia, N.; Ouali, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 934.
- 170 Tlili, A.; Monnier, F.; Taillefer, M. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 6408.
- 171 (a) Tlili, A.; Xia, N.; Monnier, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8725. (b) Zhao, D.; Wu, N.; Zhang, S.; Xi, P.; Su, X.; Lan, J.; You, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8729.

- 172 Tlili, A.; Monnier, F.; Taillefer, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12299.
- 173 Danoun, G.; Tlili, A.; Monnier, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*,
12815.
- 174 (a) Baum, M. *Lancet* **1985**, *1*, 836. (b) Jordan, V. C. *Br. J. Pharmacol.* **2006**, *147*,
S269.
- 175 Meciarová, M.; Podlesná, J.; Toma, S. *Monatsh. Chem.* **2004**, *135*, 419.
- 176 Fuchigami, T.; Awata, T.; Nonaka, T.; Baizer, M. M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**,
59, 2873.
- 177 (a) Sawyer, J. S.; Schmittling, E. A.; Palkowitz, J. A.; Smith III, W. J. *J. Org. Chem.*
1998, *63*, 6338.
- 178 (a) Xia, N.; Taillefer, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6037. (b) Naidu, A. B.; Jaseer, E.
A.; Sekar, G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3675. (c) Zhang, R.; Liu, J.; Wang, S.; Niu,
J.; Xia, C.; Sun, W. *ChemCatChem* **2011**, *3*, 146.
- 179 Meciarová, M.; Kiripolsky, M.; Toma, S. *Ultrason. Sonochem.* **2005**, *12*, 401.
- 180 (a) Yang, K.; Qiu, Y.; Li, Z.; Wang, Z.; Jiang, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3151.
(b) Tubaro, C.; Biffis, A.; Scattolin, E.; Basato, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4187.
- 181 (a) Chang, J. W. W.; Chee, S.; Mak, S.; Buranaprasertsuk, P.; Chavasiri, W.; Chan,
P. W. H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2018. (b) Zhang, Q.; Wang, D.; Wang, X.;
Ding, K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7187.
- 182 Pichette Drapeau, M.; Ollevier, T.; Taillefer, M. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 5231.
- 183 Pichette Drapeau, M.; Ollevier, T.; Taillefer, M. *manuscrit en préparation.*
- 184 Thomé, I.; Nijs, A.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 979.
- 185 Taft, R. W.; Anvia, F.; Taagepera, M.; Catalán, J.; Elguero, J. *J. Am. Chem. Soc.*
1986, *108*, 3237.
- 186 Ding, S.; Jiao, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9226.
- 187 (a) Leadbeater, N. E.; Marco, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1407. (b) Arvela,
R. K.; Leadbeater, N. E.; Sangi, M. S.; Williams, V. A.; Granados, P.; Singer, R. D.
J. Org. Chem. **2005**, *70*, 161.
- 188 Nandurkar, N. S.; Bhanushali, M. J.; Patil D. S.; Bhanage, B. M. *Synth. Commun.*
2007, *37*, 4111.
- 189 (a) Chang, J. W. W.; Chee, S.; Mak, S.; Buranaprasertnuk, P.; Chavasiri, W.; Chan,
P. W. H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2018. (b) Maiti, D.; Buchwald, S. L. *J. Org.*
Chem. **2010**, *75*, 1791. (c) Niu, J.; Zhou, H.; Li, Z.; Xu, J.; Hu, S. *J. Org. Chem.*
2008, *73*, 7814. (d) Schareina, T.; Zapf, A.; Cotté, A.; Müller, N.; Beller, M.
Tetrahedron Lett. **2008**, *49*, 1851.
- 190 Müller-Becker, S.; Frank, W.; Schneider, J. *Z. anorg. allg. Chem.* **1993**, 1073.
- 191 (a) Pichette Drapeau, M.; Fabre, I.; Grimaud, L.; Ciofini, I.; Ollevier, T.; Taillefer,
M. accepté pour publication à *Angew. Chem. Int. Ed.* (DOI :
10.1002/anie.201502332R1). (b) Taillefer, M.; Ollevier, T.; Pichette Drapeau, M.,
brevet CNRS-Université Laval déposé le 31/07/2014 (numéro de priorité FR
1457458).
- 192 (a) Zhang, J.; Bellomo, A.; Creamer, A. D.; Dreher, S. D.; Walsh, P. J. *J. Am.*
Chem. Soc. **2012**, *134*, 13765. (b) Sha, S.-C.; Zhang, J.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J.*
Am. Chem. Soc. **2013**, *135*, 17602.

- 193 (a) Jia, T.; Bellomo, A.; EL Baina, K.; Dreher, S. D.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3740. (b) Jia, T.; Bellomo, A.; Montel, S.; Zhang, M.; EL Baina, K.; Zheng, B.; Walsh, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *53*, 260. (c) Zheng, B.; Jia, T.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1690. (d) Mao, J.; Jia, T.; Frensch, G.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5304. (e) Yücel, B.; Walsh, P. J. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3659.
- 194 (a) Montel, S.; Jia, T.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 130. (b) Montel, S.; Raffier, L.; He, Y.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1446.
- 195 Li, M.; Yücel, B.; Adrio, J.; Bellomo, A.; Walsh, P. J. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2383.
- 196 (a) Evans, R. W.; Zbieg, J. R.; Zhu, S.; Li, W.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16074. (b) Liang, Y.-F.; Jiao, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 548. (c) Zou, L.-H.; Priebbenow, D. L.; Wang, L.; Mottweiler, J.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2558.
- 197 (a) Peng, W.; Shreeve, J. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5760. (b) Kwiatkowski, P.; Beeson, T. D.; Conrad, J. C.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1738. (c) Gu, X.; Zhang, Y.; Xu, Z.-J.; Che, C.-M. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7870.
- 198 (a) Graening, T.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17192. (b) Mizar, P.; Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5993. (c) Arceo, E.; Bahamonde, A.; Bergonzini, G.; Melchiorre, P. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2438.
- 199 (a) Bellina, F.; Rossi, R. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1082. (b) Johansson, C. C. C.; Colacot, T. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 676
- 200 (a) Cristau, H.-J.; Cellier, P. P.; Spindler, J.-F.; Taillefer, M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5607. (b) Yip, S. F.; Cheung, H. Y.; Zhou, Z.; Kwong, F. Y. *Org. Lett.* **2006**, *9*, 3469. (c) Xie, X.; Chen, Y.; Ma, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16050. (d) He, C.; Guo, S.; Huang, L.; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8273. (e) Rout, L.; Regati, S.; Zhao, C.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3340.
- 201 (a) Palucki, M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11108. (b) Hamann, B. C.; Hartwig, J. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12382. (c) Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1740.
- 202 (a) Ehrentraut, A.; Zapf, A.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 209. (b) Grasa, G. A.; Colacot, T. J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5489. (c) Marelli, E.; Corpet, M.; Davies, S. R.; Nolan, S. P. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 17272.
- 203 (a) Hesp, K. D.; Lundgren, R. J.; Stradiotto, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5194. (b) Li, P.; Lü, B.; Fu, C.; Ma, S. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1255.
- 204 (a) Hamada, T.; Chieffi, A.; Åhman, J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1261. (b) Taylor, A. M.; Altman, R. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9900.
- 205 (a) Henrion, M.; Chetcuti, M. J.; Ritleng, V. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4624. (b) Ge, S.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16330.
- 206 (a) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5535. (b) Kosugi, M.; Suzuki, M.; Hagiwara, I.; Goto, K.; Saitoh, K.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1982**, 939. (c) Kuwajima, I.; Urabe, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6831. (d) Su, W.; Raders, S.; Verkade, J. G.; Liao, X.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5852.
- 207 (a) Moradi, W. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7996. (b) Hama, T.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1545.

- 208 (a) Altman, R. A.; Hyde, A. M.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9613. (b) Zheng, B.; Jia, T.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4190.
- 209 Liu, X.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1915.
- 210 (a) Martín, R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7236. (b) García-Fortanet, J.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8108.
- 211 Semmelhack, M. F.; Stauffer, R. D.; Rogerson, T. D. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *45*, 4519.
- 212 Rossi, R. A.; Bunnett, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 683.
- 213 (a) Scamehorn, R. G.; Bunnett, J. F. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1449. (b) Scamehorn, R. G.; Hardacre, J. M.; Lukanich, J. M.; Sharpe, L. R. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4881.
- 214 (a) Bunnett, J. F.; Scamehorn, R. G.; Traber, R. P. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3677. (b) Moon, M. P.; Wolfe, J. F. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4081.
- 215 (a) Bunnett, J. F.; Sundberg, J. E. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1702. (b) Semmelhack, M. F.; Bargar, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7765. (c) Borosky, G. L.; Pierini, A. B.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 247.
- 216 (a) Rossi, R. A.; de Rossi, R. H.; López, A. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1252. (b) Carver, D. R.; Komin, A. P.; Hubbard, J. S.; Wolfe, J. F. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 294. (c) Austin, E.; Ferrayoli, C. G.; Alonso, R. A.; Rossi, R. A. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4495.
- 217 (a) Baumgartner, M. T.; Jiménez, L. B.; Pierini, A. B.; Rossi, R. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 1092. (b) Baumgartner, M. T.; Gallego, M. H.; Pierini, A. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6394.
- 218 (a) Soria-Castro, S. M.; Caminos, D. A.; Peñeñory, A. B. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 17490. (b) Caminos, D. A.; Garro, A. D.; Soria-Castro, S. M.; Peñeñory, A. B. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 20058.
- 219 (a) Galli, C.; Bunnett, J. F. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3041. (b) Galli, C.; Gentili, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 1135. (c) Nazareno, M. A.; Rossi, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5185.
- 220 Takise, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6791.
- 221 (a) Lundin, P. M.; Esquivias, J.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 154. (b) Lou, S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1264. (c) Dai, X.; Strotman, N. A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3302. (d) Fischer, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4594. (e) Lundin, P. M.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11027.
- 222 Ooi, T.; Goto, R.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10494.
- 223 Yadav More, N.; Jeganmohan, M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 1337.
- 224 Kumar, A.; Singh, T. V.; Thomas, S. P.; Venugopalan, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1226.
- 225 Millard, A. A.; Rathke, M. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4833.
- 226 (a) Huang, J.; Bunel, E.; Faul, M. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4343. (b) Grigalunas, M.; Ankner, T.; Norrby, P.-O.; Wiest, O.; Helquist, P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3970.
- 227 (a) Kosugi, M.; Hagiwara, I.; Sumiya, T.; Migita, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 242. (b) Fauvarque, J. F.; Jutand, A. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *209*, 109. (c) Cosner, C. C.; Helquist, P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3564. (d) Xiao, Q.; Ren, W.-W.;

- Chen, Z.-X.; Sun, T.-W.; Li, Y.; Ye, Q.-D.; Gong, J.-X.; Meng, F.-K.; You, L.; Liu, Y.-F.; Zhao, M.-Z.; Xu, L.-M.; Shan, Z.-H.; Shi, Y.; Tang, Y.-F.; Chen, J.-H.; Yang, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7373.
- 228 (a) Chieffi, A.; Kamikawa, K.; Åhman, J.; Fox, J. M.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1897. (b) Taylor, A. M.; Altman, R. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9900.
- 229 Bunnett, J. F.; Creary, X.; Sundberg, J. E. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1707.
- 230 Galli, C.; Gentili, P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 570.
- 231 Amatore, C.; Galli, C.; Gentili, P.; Guarnieri, A.; Schottland, E.; Rappoport, Z. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 2341.
- 232 Galli, C.; Gentili, P.; Rappoport, Z. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6786.
- 233 Galli, C.; Gentili, P.; Guarnieri, A.; Kobayashi, S.; Rappoport, Z. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9292.
- 234 Santiago, A. N.; Lassaga, G.; Rappoport, Z.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1125.
- 235 Galli, C.; Guarnieri, A.; Koch, H.; Mencarelli, P.; Rappoport, Z. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4072.
- 236 Thadani, A. N.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4321.
- 237 (a) Takami, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4555. (b) Liu, C.; Tang, S.; Liu, D.; Yuan, J.; Zheng, L.; Meng, L.; Lei, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3638.
- 238 Xu, T.; Hu, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1307.
- 239 (a) Skucas, E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9090. (b) Stevens, J. M.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11756.
- 240 (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. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6880.
- 241 Trofimov, B. A.; Schmidt, E. Y.; Zorina, N. V.; Ivanova, E. V.; Ushakov, I. A.; Mikhaleva, A. I. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *356*, 1813.
- 242 Kim, H.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 398.
- 243 (a) Ferino, G.; Cadoni, E.; Matos, M. J.; Quezada, E.; Uriarte, E.; Santana, L.; Vilar, S.; Tatonetti, N. P.; Yáñez, M.; Viña, D.; Picciau, C.; Serra, S.; Delogu, G. *ChemMedChem* **2013**, *8*, 956. (b) Scholz, D.; Schmidt, H.; Prieschl, E. E.; Csonga, R.; Scheirer, W.; Weber, V.; Lembachner, A.; Seidl, G.; Werner, G.; Mayer, P.; Baumruker, T. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1050.
- 244 Eidamshaus, C.; Burch, J. D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4211.
- 245 Donohoe, T. J.; Pilgrim, B. S.; Jones, G. R.; Bassuto, J. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2012**, *109*, 11605.
- 246 (a) Kasiotis, K. M.; Haroutounian, S. A. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 335. (b) Miller, R. B.; Al-Hassan, M. I. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2121. (c) Bedford, G. D.; Richardson, D. N. *Nature* **1966**, *212*, 733.
- 247 (a) Cuthbertson, J.; Gray, V. J.; Wilden, J. D. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2575. (b) Zhou, S.; Anderson, G. M.; Mondal, B.; Doni, E.; Ironmonger, V.; Kranz, M.; Tuttle, T.; Murphy, J. A. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 476.
- 248 Tomasi, J.; Mennuci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999.

- 249 (a) Reeves, J. T.; Tan, Z.; Herbage, M. A.; Han, Z. S.; Marsini, M. A.; Li, Z.; Li, G.; Xu, Y.; Fandrick, K. R.; Gonnella, N. C.; Campbell, S.; Ma, S.; Grinberg, N.; Lee, H.; Lu, B. Z.; Senanayake, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5565. (b) Wei, W.-t.; Dong, X.-j.; Nie, S.-z.; Chen, Y.-y.; Zhang, X.-j.; Yan, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6018.
- 250 Silvestri, G.; Gambino, S.; Filardo, G.; Gulotta, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 979.
- 251 Bull, J. A.; Mousseau, J. J.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5485.
- 252 (a) Dolling, U.-H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446. (b) O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Wu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353. (c) Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414.
- 253 Reglinski, J. *Chemistry of Arsenic, Antimony and Bismuth*; Blackie: London, 1998.
- 254 (a) Suzuki, H.; Matano, Y. *Organobismuth Chemistry*; Elsevier, 2001. (b) *Bismuth-Mediated Organic Reactions*, Ollevier, T., Ed.; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 2012.
- 255 (a) Michaelis, A. C. *Chem. Ber.* **1887**, *20*, 54. (b) Challenger, F. *J. Chem. Soc., Transactions* **1914**, 2210. (c) Murafuji, T.; Nishio, K.; Nagasue, M.; Tanabe, A.; Aono, M.; Sugihara, Y. *Synthesis* **2000**, 1208. (d) Urano, M.; Wada, S.; Suzuki, H. *Chem. Commun.* **2003**, 1202. (e) Urgin, K.; Aubé, C.; Pichon, C.; Pipelier, M.; Blot, V.; Thobie-Gautier, C.; Léonel, E.; Dubreuil, D.; Condon, S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1894. (f) Stavila, V.; Thurston, J. H.; Prieto-Centurion, D.; Whitmire, K. H. *Organometallics* **2007**, *26*, 6864.
- 256 (a) Gilman, H.; Yale, H. L. *Chem. Rev.* **1942**, *31*, 281. (b) Condon, S.; Pichon, C.; Davi, M. *Org. Prep. Proc. Int.* **2014**, *46*, 89.
- 257 (a) Gilman, H.; Yablunsky, H. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 207. (b) Barton, D. H. R.; Ozbalik, N.; Ramesh, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 857. (c) Bras, P.; van der Gen, A.; Wolters, J. J. *Organomet. Chem.* **1983**, *256*, C1. (d) Matano, Y.; Miyamatsu, T.; Suzuki, H. *Organometallics* **1996**, *15*, 1951.
- 258 (a) Combes, S.; Finet, J.-P. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 4569. (b) Arnauld, T.; Barton, D. H. R.; Doris, E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 365. (c) Mustafizur, A. F. M.; Murafuji, T.; Ishibashi, M.; Miyoshi, Y.; Sugihara, Y. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 3395. (d) Matano, Y. *Organometallics* **2000**, *19*, 2258. (e) Matano, Y.; Ara Begum, S.; Miyamatsu, T.; Suzuki, H. *Organometallics* **1998**, *17*, 4332. (f) Wittig, G.; Clauss, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1952**, *578*, 136.
- 259 Finet, J.-P. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1487.
- 260 Barton, D. H. R.; Lester, D. J.; Motherwell, W. B.; Barros Papoula, M. T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 705.
- 261 (a) Barton, D. H. R.; Lester, D. J.; Motherwell, W. B.; Barros Papoula, M. T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 246. (b) Barton, D. H. R.; Bhatnagar, N. Y.; Fine, J.-P.; Motherwell, W. B. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3111. (c) Koech, P. K.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5350. (d) Barton, D. H. R.; Blazejewski, J.-C.; Charpiot, B.; Motherwell, W. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 503. (e) Ikegai, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1496. (f) Ogawa, T.; Hikasa, T.; Ikegami, T.; Ono, N.; Suzuki, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 3473.

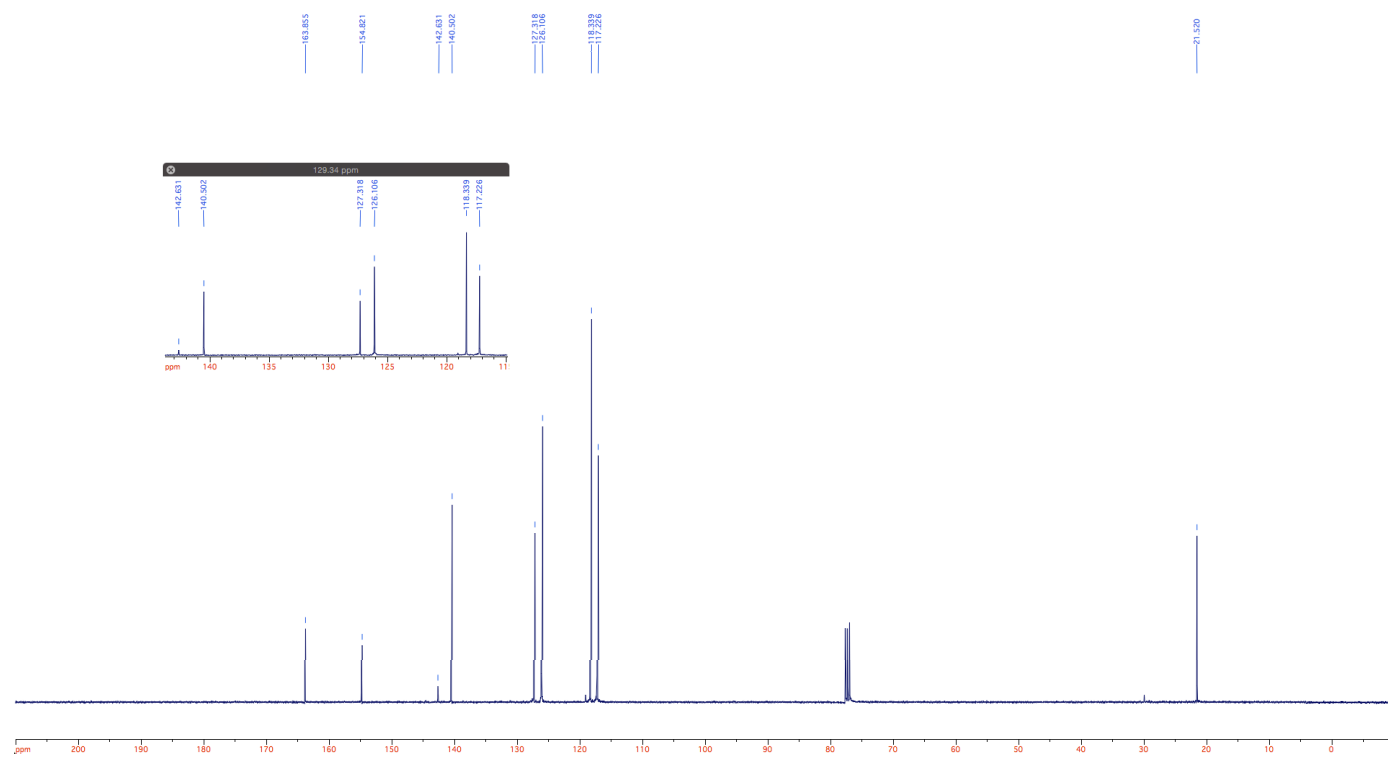
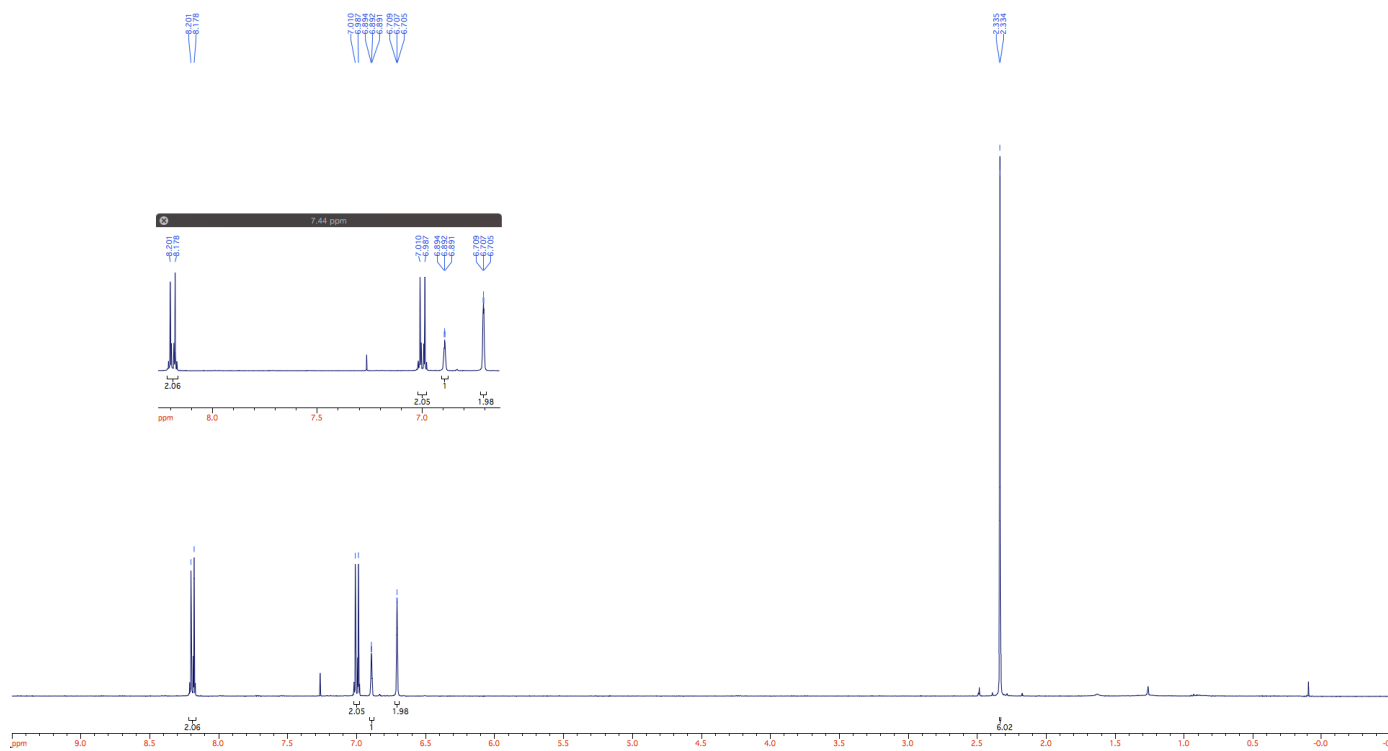
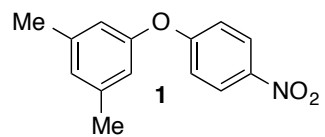
- 262 (a) Barton, D. H. R.; Finet, J.-P.; Pichon, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 65. (b) Barton, D. H. R.; Finet, J.-P.; Khamisi, J.; Pichon, C. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3619. (c) Barton, D. H. R.; Finet, J.-P.; Khamisi, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3615. (d) Barton, D. H. R.; Finet, J.-P.; Khamisi, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 887. (e) Chan, D. M. T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9013. (f) Chan, D. M. T.; Monaco, K. L.; Wang, R.-P.; Winters, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2933. (g) Evans, D. A.; Katz, J. L.; West, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2937. (h) Lam, P. Y. S.; Clark, C. G.; Saubern, S.; Adams, J.; Winters, M. P.; Chan, D. M. T.; Combs, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2941. (i) Petiot, P.; Dansereau, J.; Gagnon, A. *RSC Adv.* **2014**, 4, 22255. (j) Crifar, C.; Petiot, P.; Ahmad, T.; Gagnon, A. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 2755. (k) Petiot, P.; Dansereau, J.; Hébert, M.; Khene, I.; Ahmah, T.; Samaali, S.; Leroy, M.; Pinsonneault, F.; Legault, C. Y.; Gagnon, A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 1322.
- 263 (a) Tsubrik, O.; Kisseljova, K.; Mäeorg, U. *Synlett* **2006**, 2391. (b) Venkatraman, S.; Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 781. (c) Nishitaka, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *Chem. Commun.* **2004**, 1822.
- 264 Ogawa, T.; Hikasa, T.; Ikegami, T.; Ono, N.; Suzuki, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 3473.
- 265 (a) Barton, D. H. R.; Ozbalik, N.; Ramesh, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 857. (b) Gagnon, A.; Albert, V.; Duplessis, M. *Synlett* **2010**, 2936. (c) Petiot, P.; Gagnon, A. *Heterocycles* **2014**, 88, 1615.
- 266 (a) Gagnon, A.; St-Onge, M.; Little, K.; Duplessis, M.; Barabé, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 44. (b) Gagnon, A.; Duplessis, M.; Alsabeh, P.; Barabé, F. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3604. (c) Stammers, T. A.; Coulombe, R.; Duplessis, M.; Fazal, G.; Gagnon, A.; Garneau, M.; Goulet, S.; Jakalian, A.; LaPlante, S.; Rancourt, J.; Thavonekham, B.; Wernic, D.; Kukolj, G.; Beaulieu, P. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 6879.
- 267 Cepanec, I. *Synthesis of Biaryls*; Elsevier, 2004.
- 268 (a) Corriu, R. J. P.; Masse, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144. (b) Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374. (c) King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E.-i. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683. (d) Kosugi, M.; Sasazawa, K.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, 301. (e) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3636. (f) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 36, 3437. (g) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 918.
- 269 Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, G.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1359.
- 270 (a) Murahashi, S.-I.; Yamamura, M.; Yanagisawa, K.-i.; Mita, N.; Kondo, K. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2408. (b) Giannerini, M.; Fañanás-Mastral, M.; Feringa, B. L. *Nat. Chem.* **2013**, 5, 667. (c) Giannerini, M.; Hornillos, V.; Vila, C.; Fañanás-Mastral, M.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 13329.
- 271 Sapountzis, I.; Lin, W.; Kofink, C. C.; Despotopoulou, C.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1654.
- 272 Tobisu, M.; Xu, T.; Shimasaki, T.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 19505.

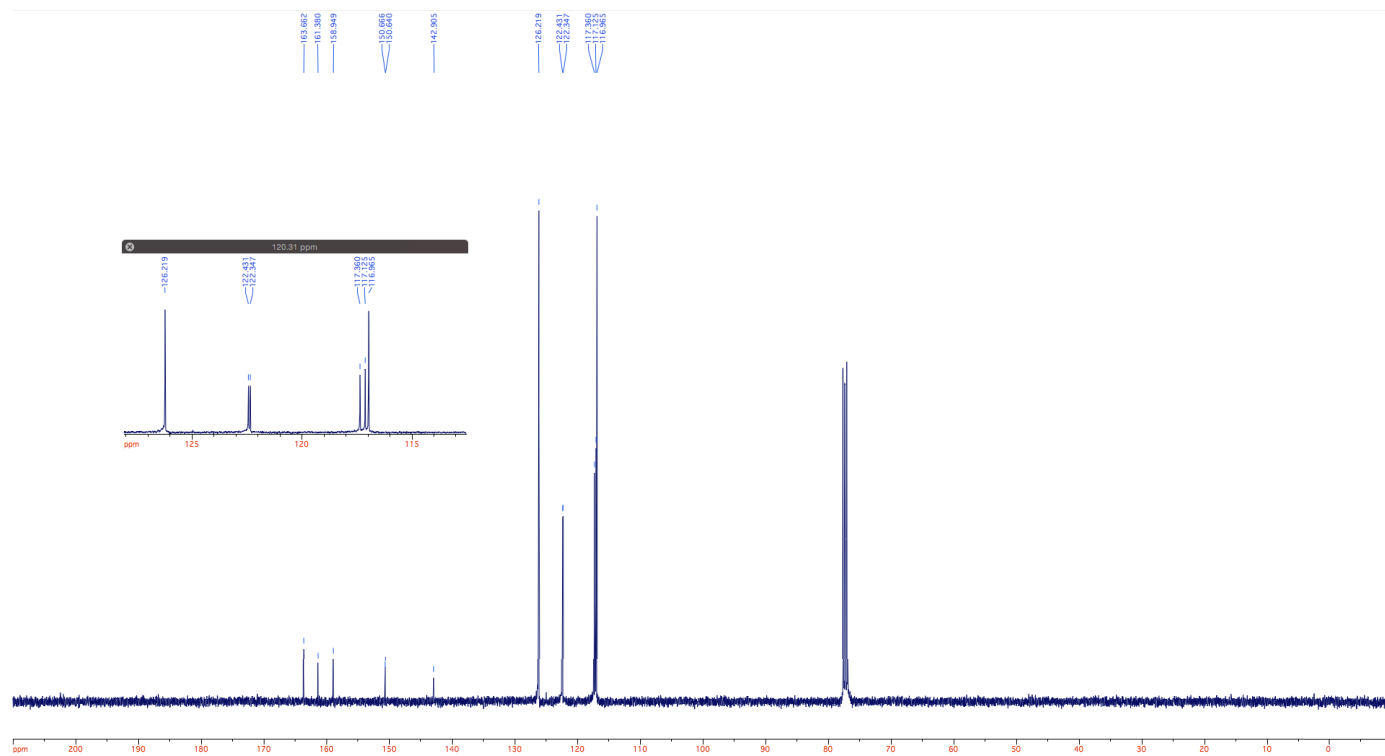
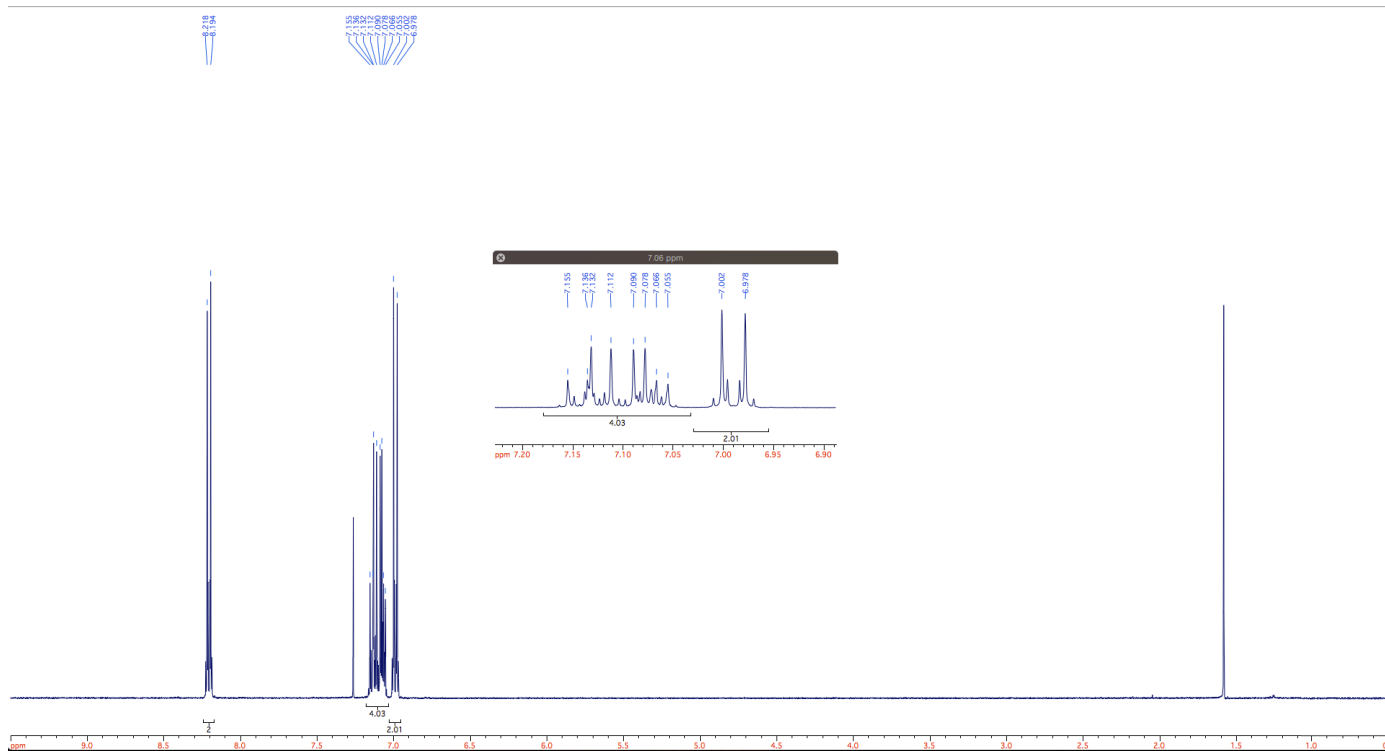
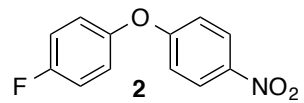
- 273 (a) Barton, D. H. R.; Ozbalik, N.; Ramesh, M. *Tetrahedron* **1988**, *18*, 5661. (b) Ohe, T.; Tanaka, T.; Kuroda, M.; Cho, C. S.; Ohe, K.; Uemura, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1999**, *72*, 1851.
- 274 (a) Rao, M. L. N.; Shimada, S.; Tanaka, M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1271. (b) Rao, M. L. N.; Shimada, S.; Yamazaki, O.; Tanaka, M. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *659*, 117. (c) Shimada, S.; Yamazaki, O.; Tanaka, T.; Rao, M. L. N.; Suzuki, Y.; Tanaka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1845.
- 275 (a) Rao, M. L. N.; Yamazaki, O.; Shimada, S.; Tanaka, T.; Suzuki, Y.; Tanaja, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4103. (b) Rao, M. L. N.; Banerjee, D.; Jadhav, D. N. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2707. (c) Rao, M. L. N.; Jadhav, D. N.; Banerjee, D. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5762. (d) Rao, M. L. N.; Banerjee, D.; Dhanorkar, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6101. (e) Rao, M. L. N.; Dhanorkar, R. J. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 63792.
- 276 Petiot, P.; Gagnon, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5282.
- 277 (a) Qin, W.; Yasuike, S.; Kakusawa, N.; Sugawara, Y.; Kawahata, M.; Yamagushi, K.; Kurita, J. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 109. (b) Kang, S.-K.; Ryu, H.-C.; Kim, J.-W. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1021.
- 278 (a) Liu, X.-x.; Deng, M.-z. *Chem. Commun.* **2002**, 622. (b) Trathagar, M. B.; Beckers, J.; Rothenberg, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11858. (c) Li, J.-H.; Li, J.-L.; Wang, D.-P.; Pi, S.-F.; Xie, Y.-X.; Zhang, M.-B.; Hu, X.-C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2053. (d) Li, J.-H.; Li, J.-L.; Xie, Y.-X. *Synthesis* **2007**, 984.
- 279 (a) Kang, S.-K.; Kim, J.-S.; Choi, S.-C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4208. (b) Li, J.-H.; Tang, B.-X.; Tao, L.-M.; Xie, Y.-X.; Liang, Y.; Zhang, M.-B. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7488.
- 280 Thapa, S.; Gurung, S. K.; Dickie, D. A.; Giri, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 11620.
- 281 (a) Augood, A. R.; Hey, D. H.; Nechvatal, A.; Williams, G. H. *Nature* **1951**, *167*, 725. (b) Chan, T. L.; Wu, Y.; Choy, P. Y.; Kwong, F. Y. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 15802. (c) Sun, C.-L.; Shi, Z.-J. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9219.
- 282 Curran, D. P.; Keller, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13706.
- 283 Yanagisawa, S.; Ueda, K.; Taniguchi, T.; Itami, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4673.
- 284 (a) Shirakawa, E.; Itoh, K.-i.; Higashino, T.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15537. (b) Liu, W.; Cao, H.; Zhang, H.; Zhang, H.; Chung, K. H.; He, C.; Wang, H.; Kwong, F. Y.; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16737. (c) Sun, C.-L.; Li, H.; Yu, D.-G.; Yu, M.; Zhou, X.; Lu, X.-Y.; Huang, K.; Zheng, S.-F.; Li, B.-J.; Shi, Z.-J. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 1044.
- 285 Studer, A.; Curran, D. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 5018.
- 286 (a) Tanimoro, K.; Ueno, M.; Takeda, K.; Kirihata, M.; Tanimori, S. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7844. (b) Liu, W.; Tian, F.; Wang, X.; Yu, H.; Bi, Y. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2983. (c) Dewanji, A.; Mukarka, S.; Curran, D. P.; Studer, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6102. (d) Zhao, H.; Shen, J.; Guo, J.; Ye, R.; Zeng, H. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2323. (e) Xu, Z.; Gao, L.; Wang, L.; Gong, M.; Wang, W.; Yuan, R. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 45. (f) Sustac Roman, D.; Takahashi, Y.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3242.
- 287 (a) Buden, M. E.; Guastavino, J. F.; Rossi, R. A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1174. (b) Yi, H.; Jutand, A.; Lei, A. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 545.

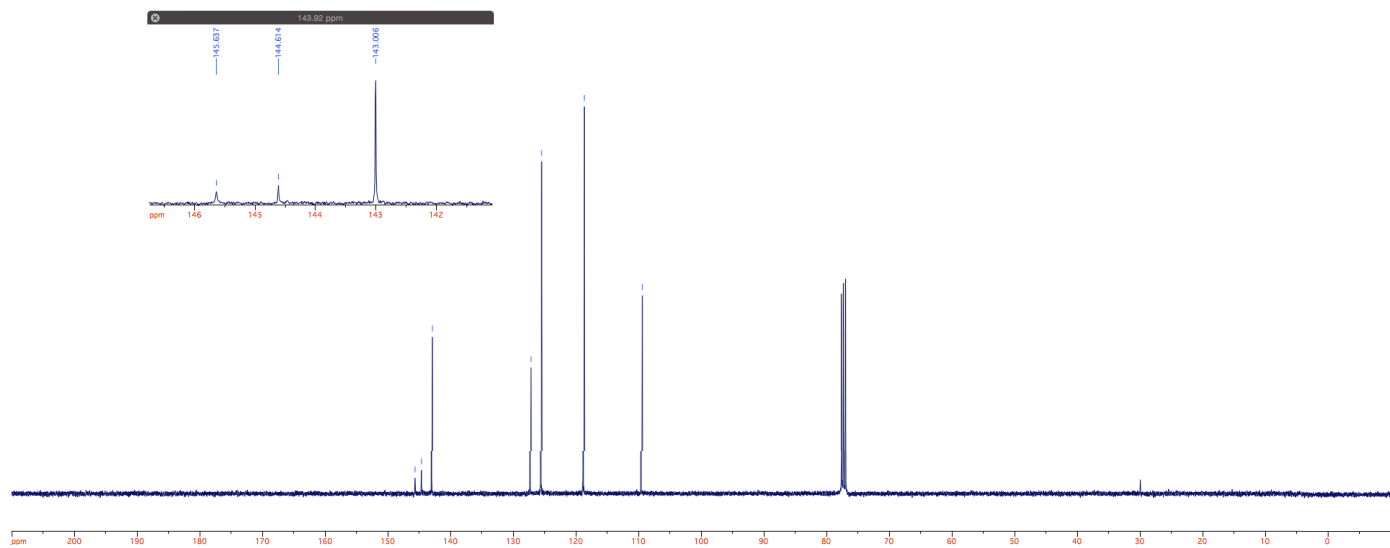
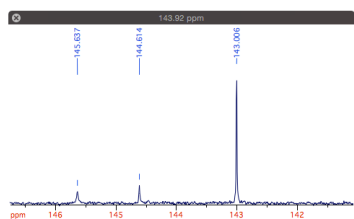
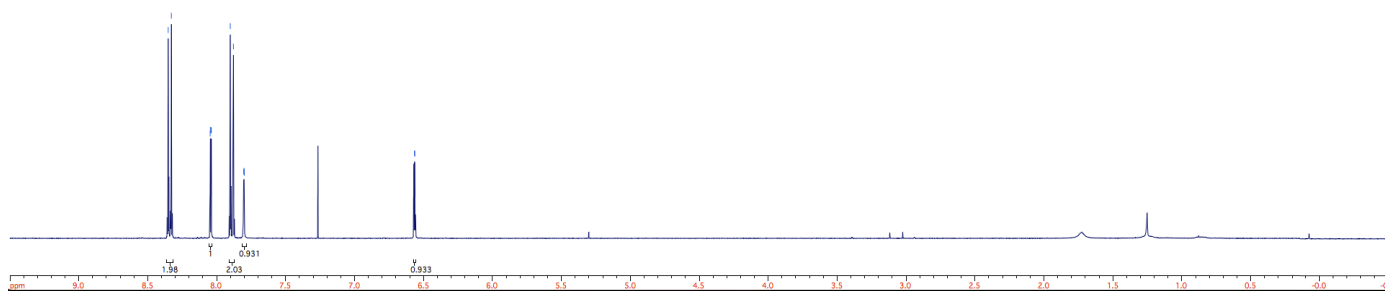
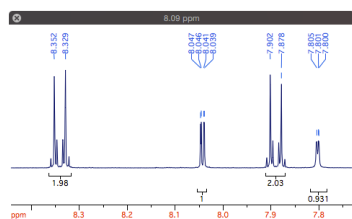
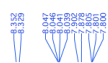
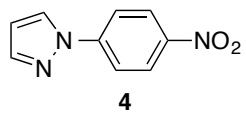
- 288 (a) Leadbeater, N. E. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 1007. (b) Vallée, F.; Mousseau, J. J.; Charrette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1514. (c) Liu, W.; Cao, H.; Lei, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2004. (d) Salanouve, E.; Bouzemame, G.; Blanchard, S.; Derat, E.; Desage-El Murr, M.; Fensterbank, L. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4754. (e) Liu, W.; Cao, H.; Xin, J.; Jin, L.; Lei, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3588.
- 289 (a) Shirakawa, E.; Hayashi, Y.; Itoh, K-i.; Watabe, R.; Uchiyama, N.; Konagaya, W.; Masui, S.; Hayashi, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 218. (b) Uchiyama, N.; Shirakawa, E.; Hayashi, T. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 364. (c) Haines, B. E.; Wiest, O. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2771.
- 290 (a) Shirakawa, E.; Tamakuni, F.; Kusano, E.; Uchiyama, N.; Konagaya, W.; Watabe, R.; Hayashi, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *52*, 521. (b) Minami, H.; Wang, X.; Wang, C.; Uchiyama, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7891.
- 291 Minami, H.; Saito, T.; Wang, C.; Uchiyama, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 4665.
- 292 (a) Shirakawa, E.; Zhang, X.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4671. (b) Sun, C.-L.; Gu, Y.-F.; Wang, B.; Shi, Z.-J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10844. (c) Rueping, M.; Leiendecker, M.; Das, A.; Poisson, T.; Bui, L. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10629.
- 293 Zhang, H.; Shi, R.; Ding, A.; Lu, L.; Chen, B.; Lei, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 12542.
- 294 Liang, L.; Li, Z.; Zhou, X. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3294.
- 295 Engel, Y.; Dahan, A.; Rozenshine-Kemelmakher, E.; Gozin, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2318.
- 296 Burfield, D. R.; Smithers, R. H. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3966.
- 297 Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- 298 Zhao, Y.; Thular, D. G. *Theor. Chem. Acc.*, **2008**, *120*, 215.
- 299 (a) Krishnan, R.; Binkley, J. S.; Seeger, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.*, **1980**, *72*, 650; (b) Clark, T.; Chandrasekhar, J.; Spitznagel, G. W.; Schleyer, P. V. R. *J. Comp. Chem.*, **1983**, *4*, 294.
- 300 Glukhovstev, M. N.; Pross, A.; McGrath, M. P.; Radom, L. *J. Chem. Phys.* **1995**, *103*, 1878.
- 301 Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 2999.
- 302 (a) Fukui, K. *Acc. Chem. Res.*, **1981**, *14*, 363; (b) Hratchian, H. P.; Schlegel, H. B. in *Theory and Applications of Computational Chemistry: The First 40 Years*, Eds. Dykstra, C. E.; Frenking, G.; Kim, K. S.; Scuseria, G. 2005, Elsevier: Amsterdam, pp. 195-249.
- 303 (a) Boys, S. F.; Bernardi, F. *Mol. Phys.* **1970**, *19*, 553; (b) Liu, B.; McLean, A. D. *J. Chem. Phys.*, **1980**, *72*, 3418; (c) Liu, B.; McLean, A. D. *J. Chem. Phys.*, **1989**, *91*, 2348.
- 304 Fotsch, C.; Sonnenberg, J. D.; Chen, N.; Hale, C.; Karbon, W.; Norman, M. H. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2344.
- 305 Khalilzadeh, M. A.; Hosseini, A.; Pilevar, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1587.
- 306 Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Cruz-Lopez, O.; Cara, C. L.; Carrion, M. D.; Brancale, A.; Hamel, E.; Chen, L.; Bortolozzi, R.; Basso, G.; Viola, G. *J. Med.*

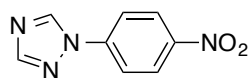
-
- Chem.* **2010**, *53*, 4248.
- 307 Singh, N.; Singh, R.; Raghuvanshi, D. S.; Singh, K. N. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5874.
- 308 Chun, J.-H.; Morse, C. L.; Chin, F. T.; Pike, V. W. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2151.
- 309 Wang, L.; Zhou, W.-Y.; Chen, S.-C.; He, M.-Y.; Chen, Q. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 839.
- 310 Rao, G. K.; Kumar, A.; Ahmed, J.; Singh, A. K. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5954.
- 311 Arundhathi, R.; Damodara, D.; Likhar, P. R.; Kantam, M. L.; Saravanan, P.; Magdaleno, T.; Kwon, S. H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1591.
- 312 Cristau, H.-J.; Cellier, P. C.; Hamada, S.; Spindler, J.-F.; Taillefer, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 913.
- 313 Jensen, B. J.; Hergenrother, P. M. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1985**, *23*, 2233.
- 314 Tzschucke, C. C.; Murphy, J. M.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 761.
- 315 Buck, E.; Song, Z. J.; Tschäen, D.; Dormer, P. G.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1623.
- 316 Yong, F.-F.; Teo, Y.-C.; Yan, Y.-K.; Chua, G.-L. *Synlett* **2012**, 101.
- 317 Bugarin, A.; Connell, B. T. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7218.
- 318 Shin, S. H.; Cizmeciyan, D.; Keating, A. E.; Khan, S. I.; Garcia-Garibay, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1859.
- 319 Rahimi, A.; Azarpira, A.; Kim, H.; Ralph, J.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6415.
- 320 Padwa, A.; Au, A.; Lee, G. A.; Owens, W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1142.

Copies des spectres RMN ^1H et ^{13}C

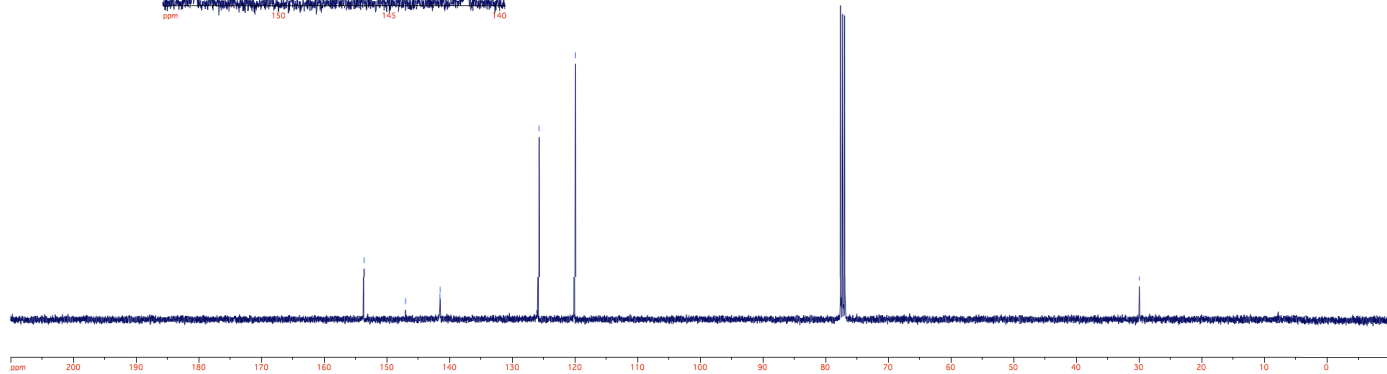
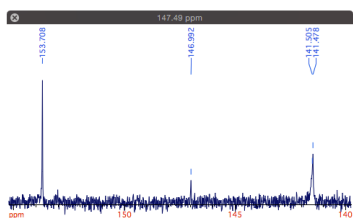
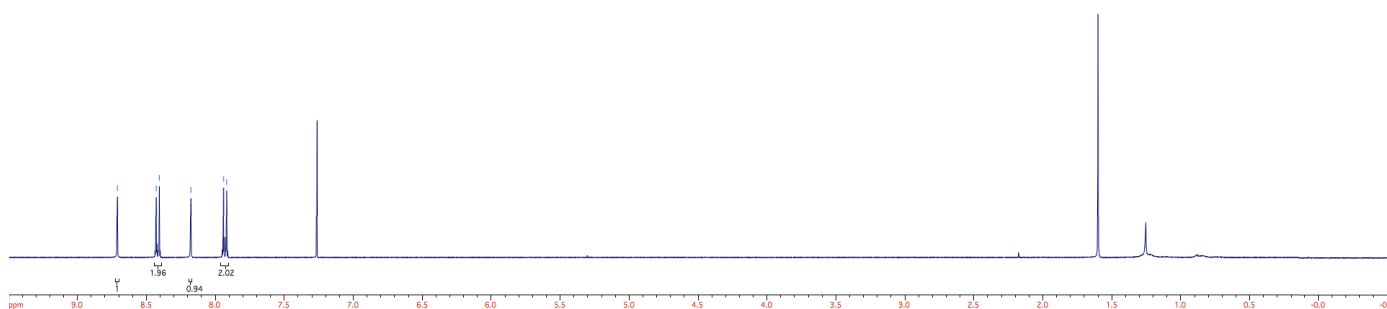
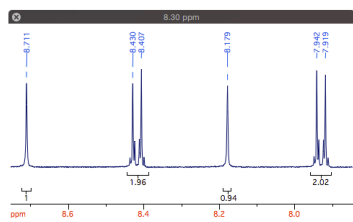


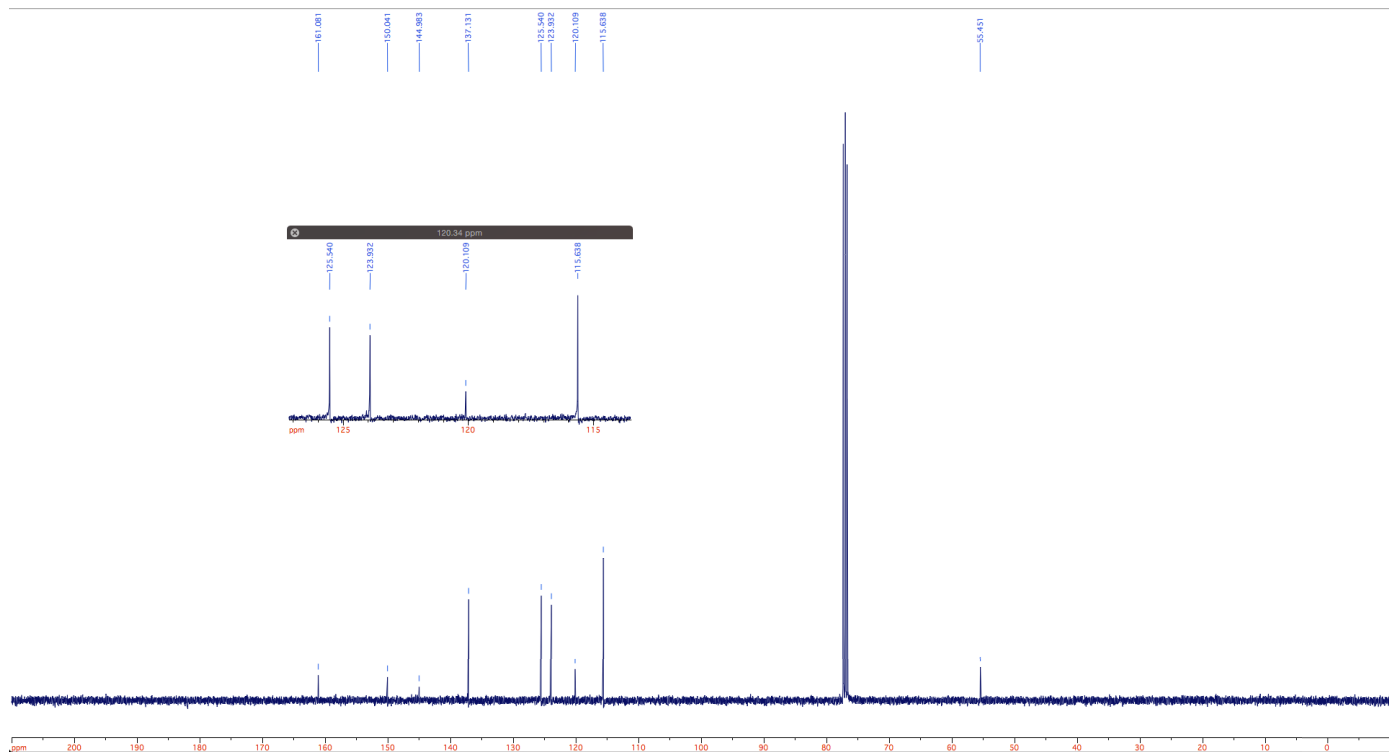
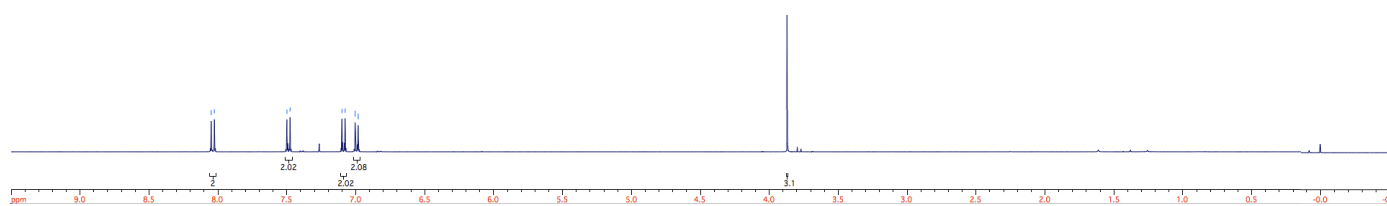
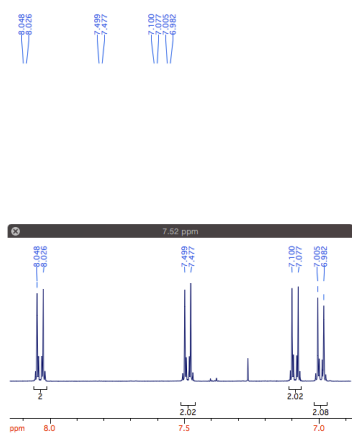
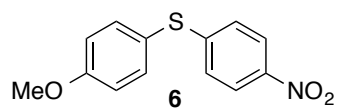


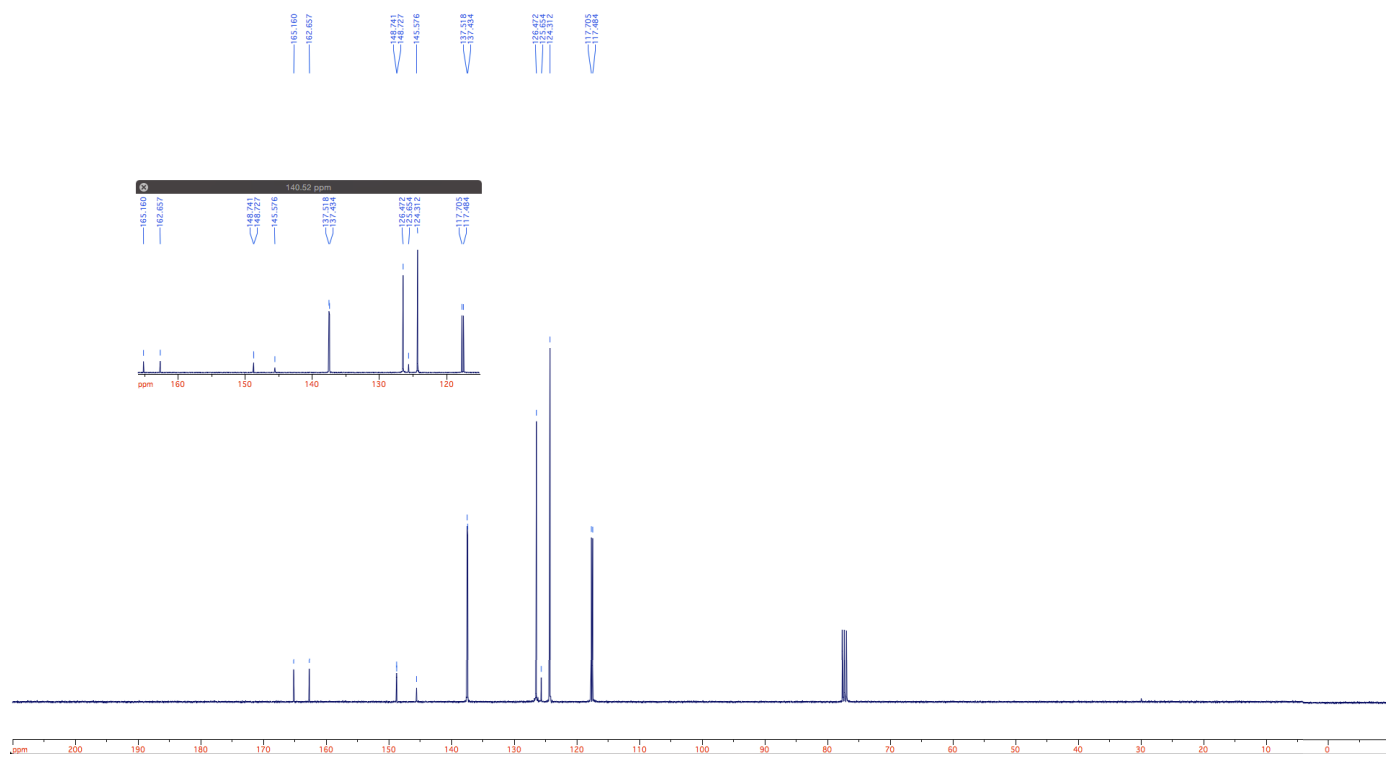
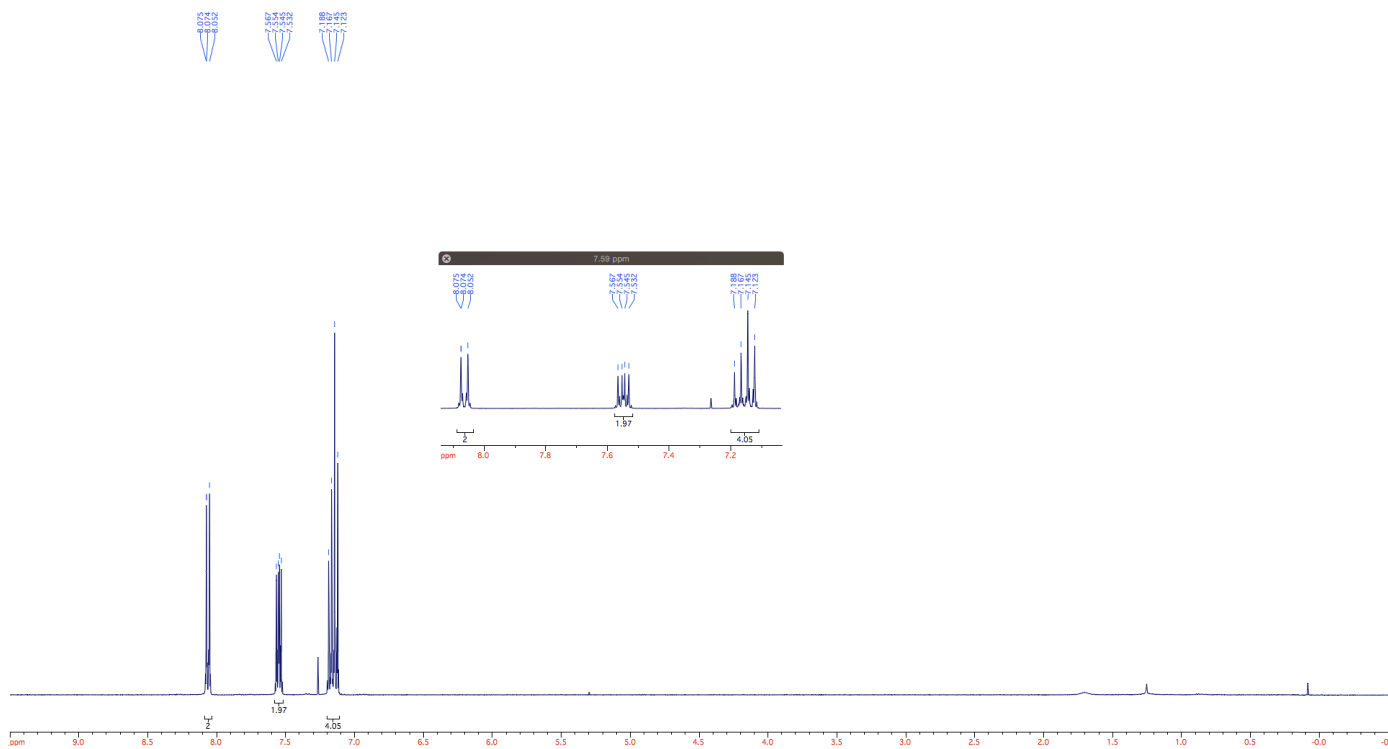
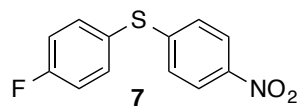


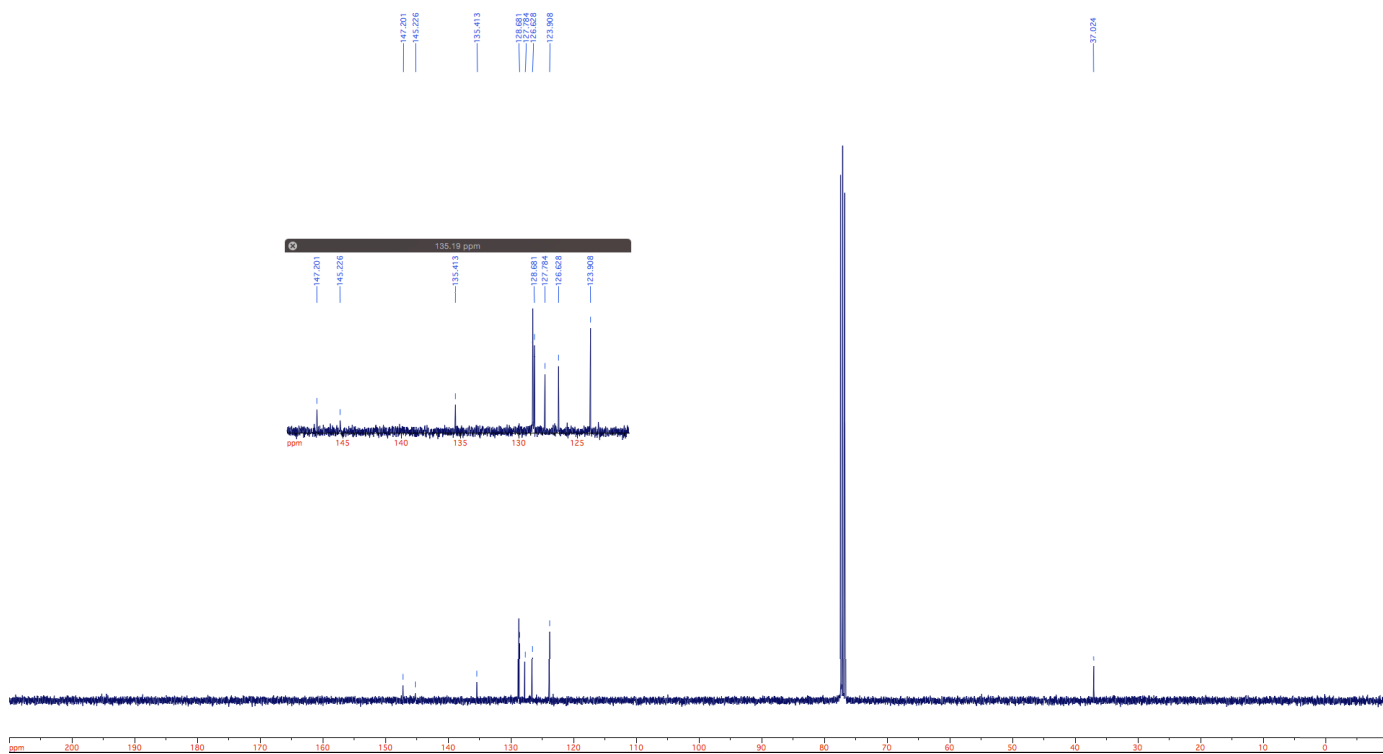
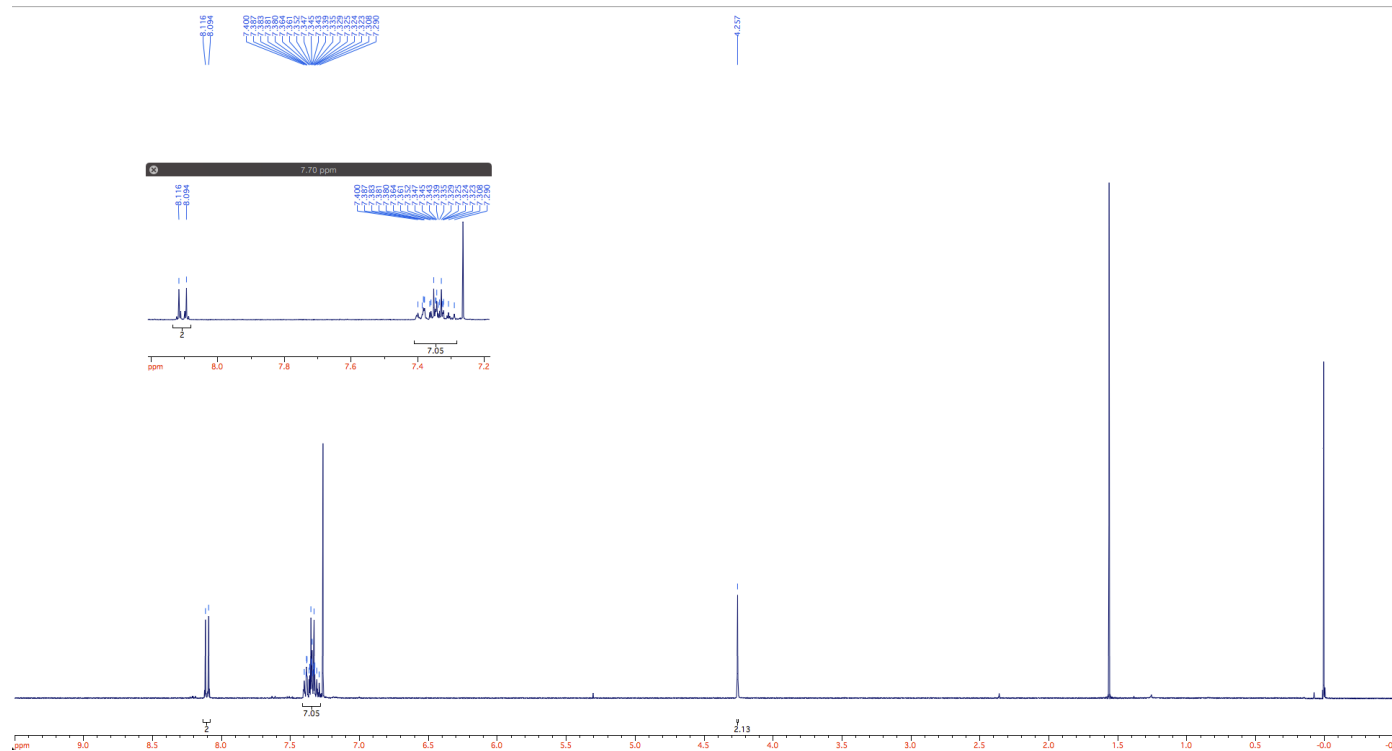
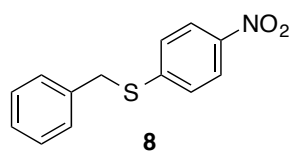


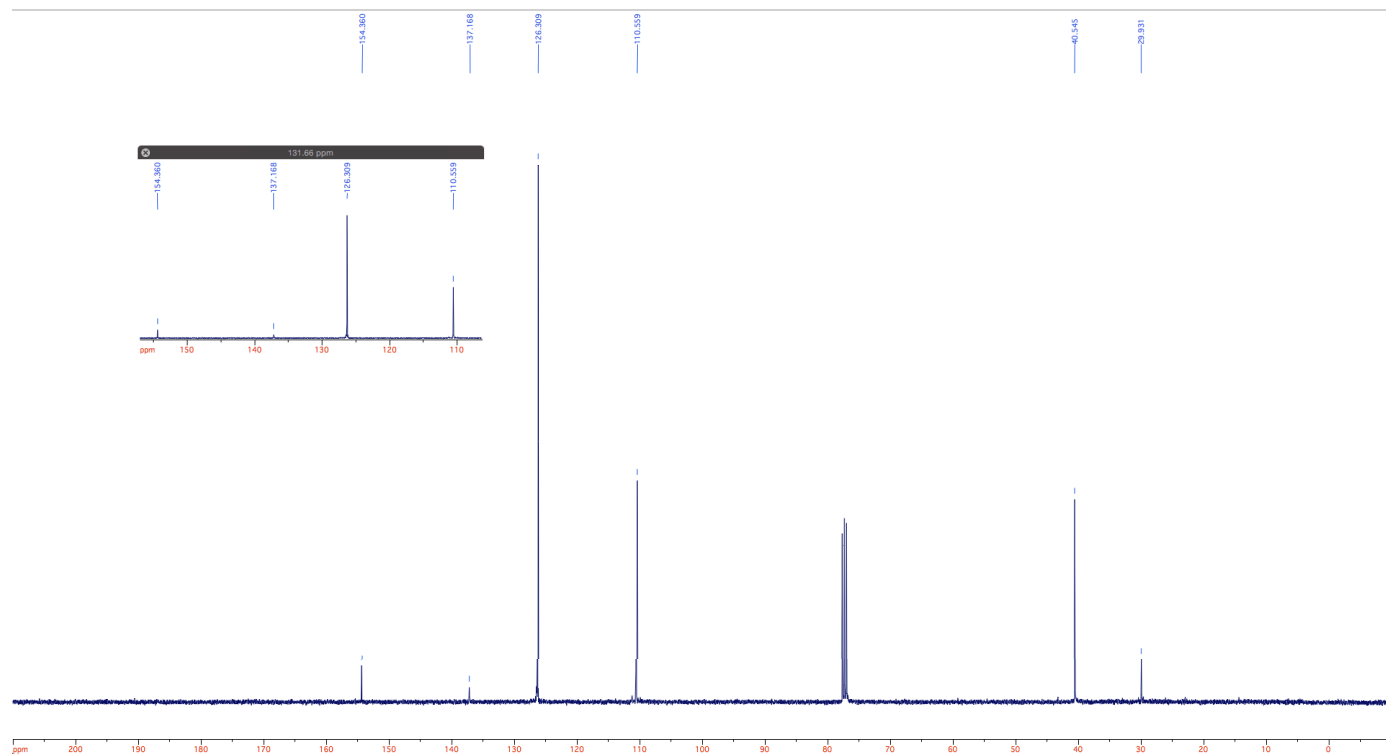
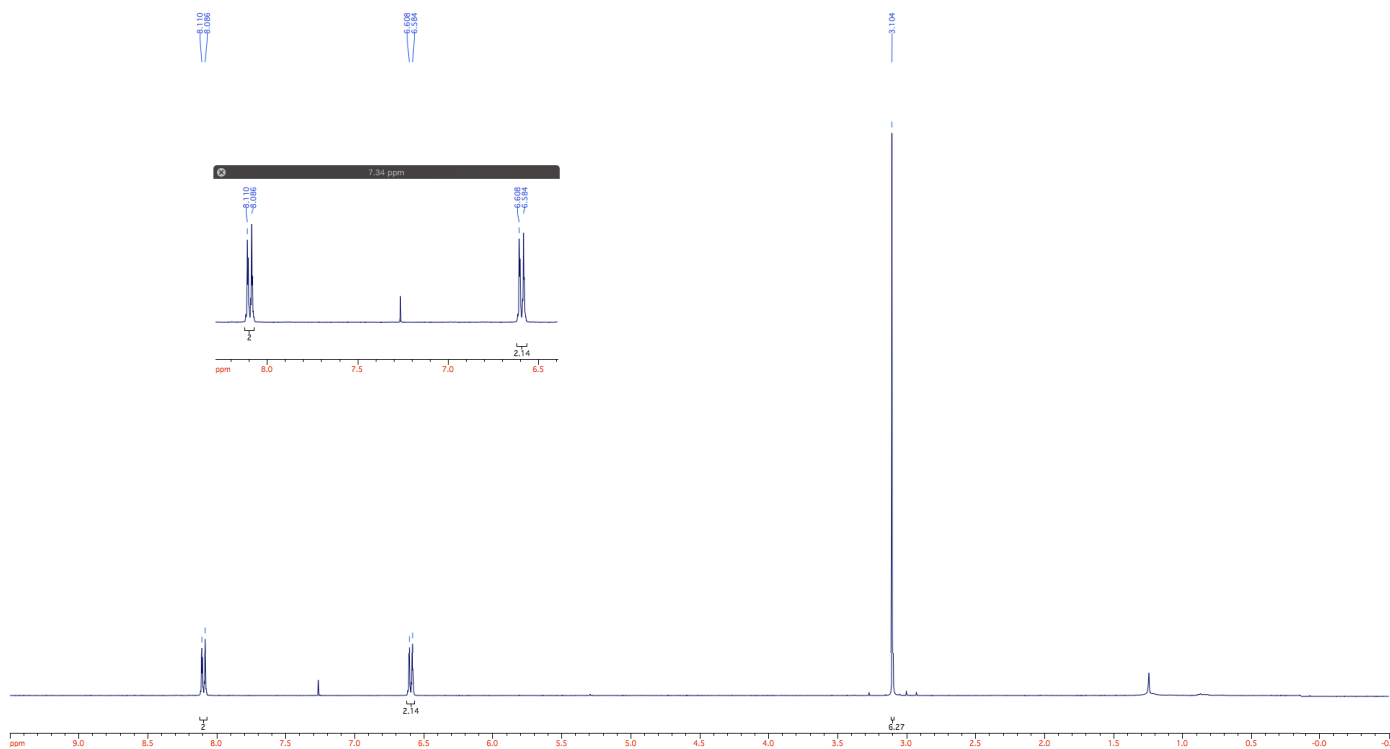
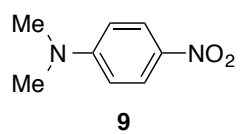
5

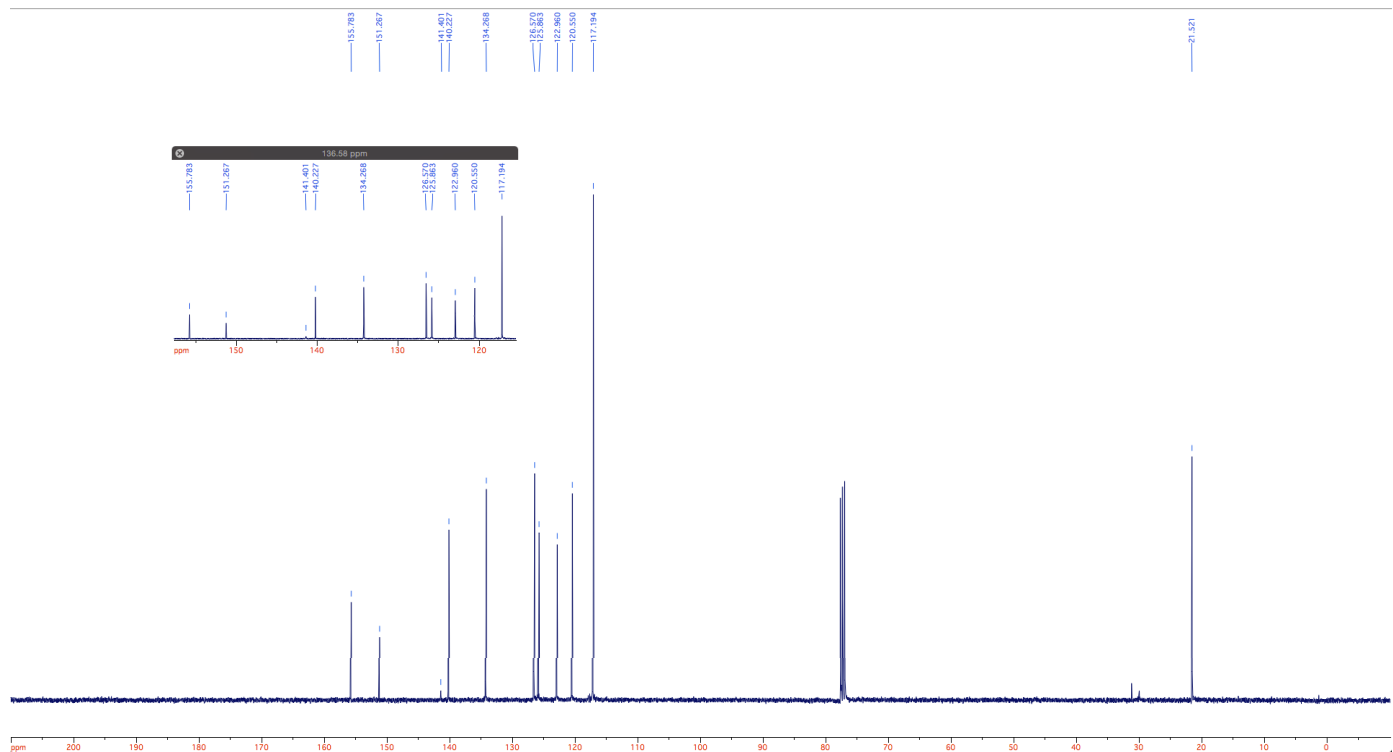
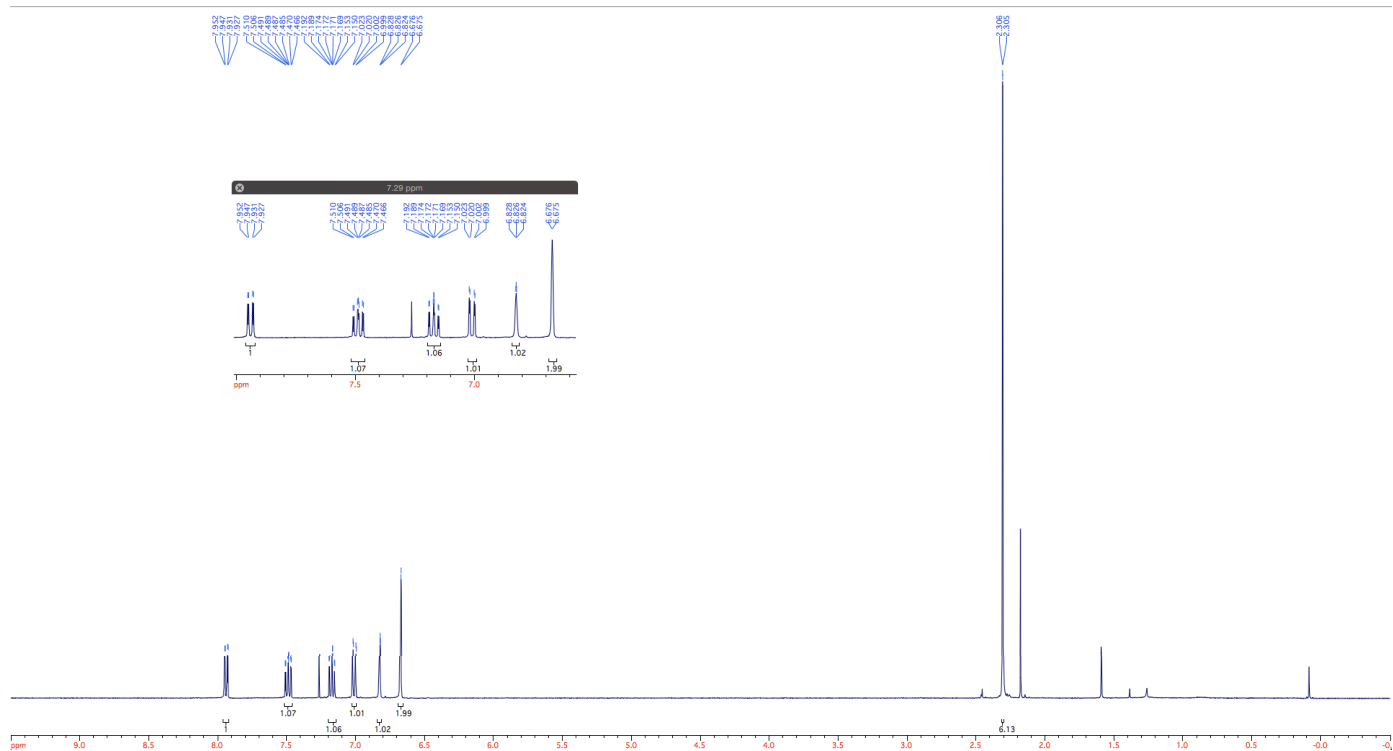
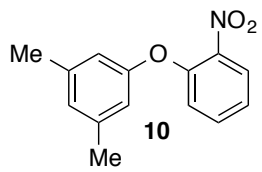


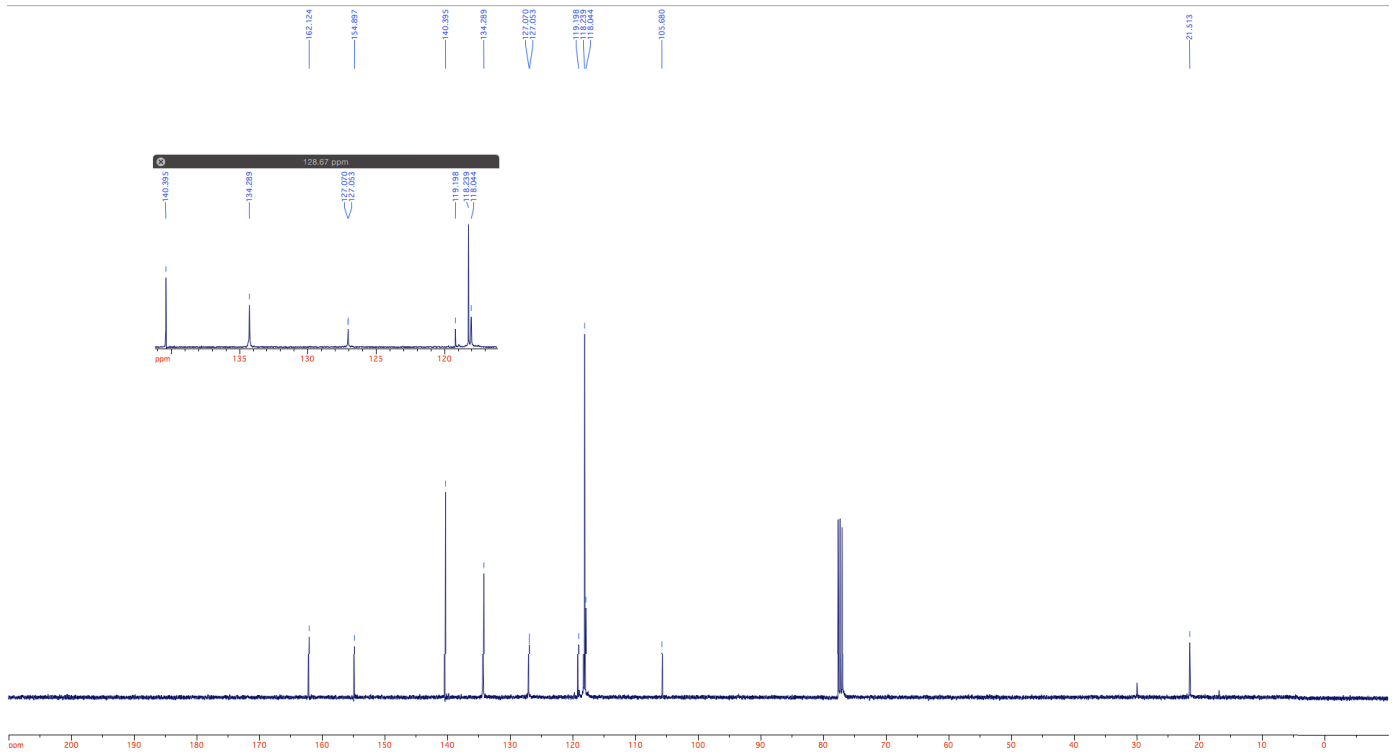
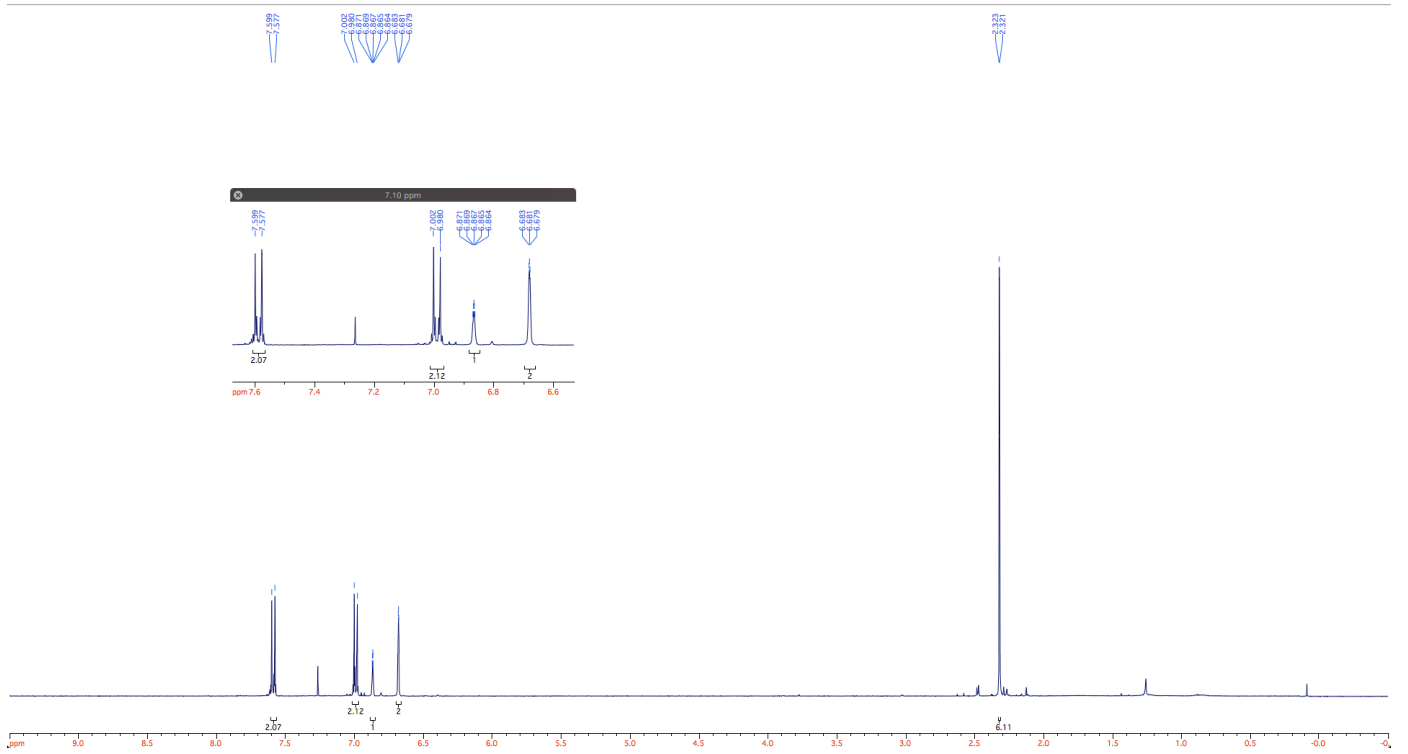
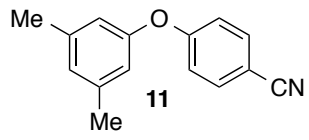


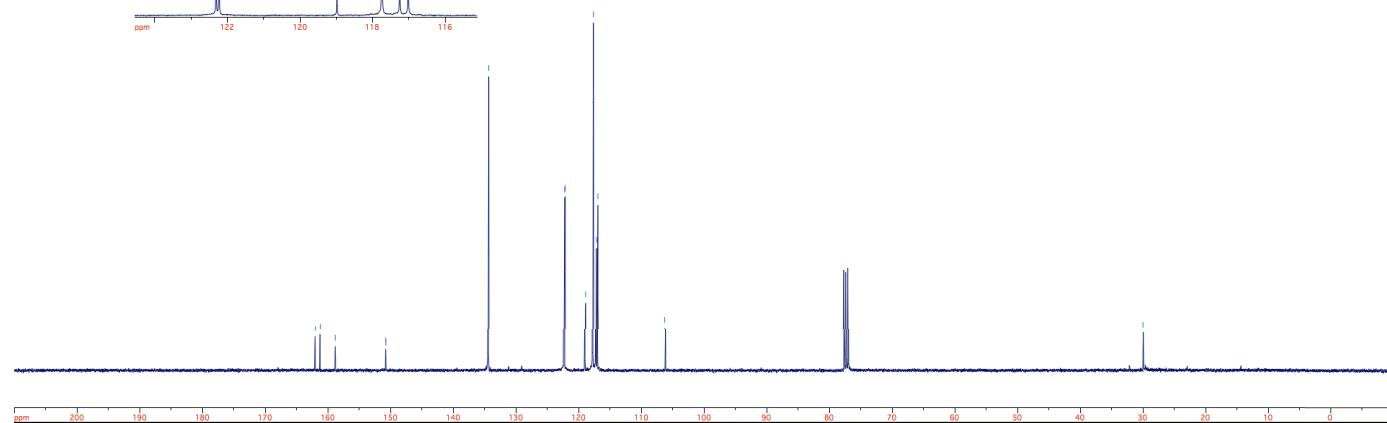
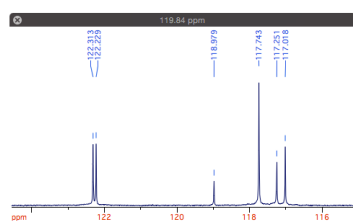
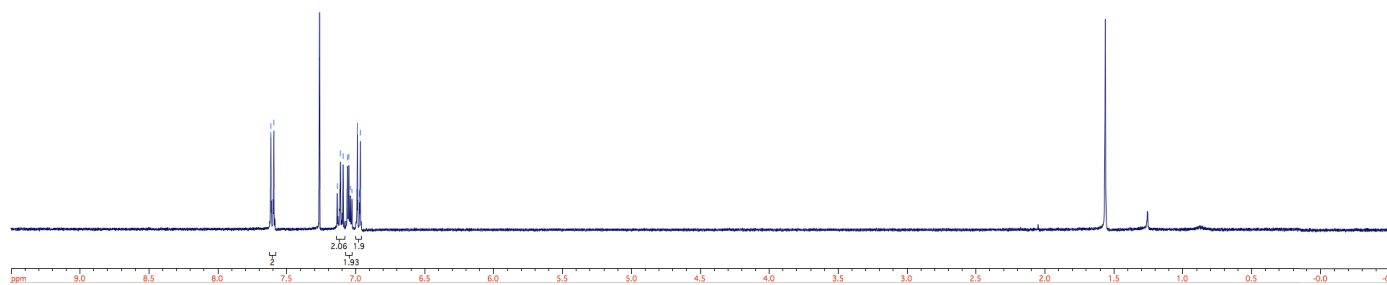
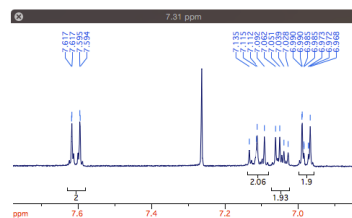
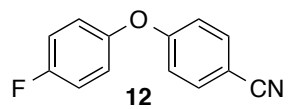


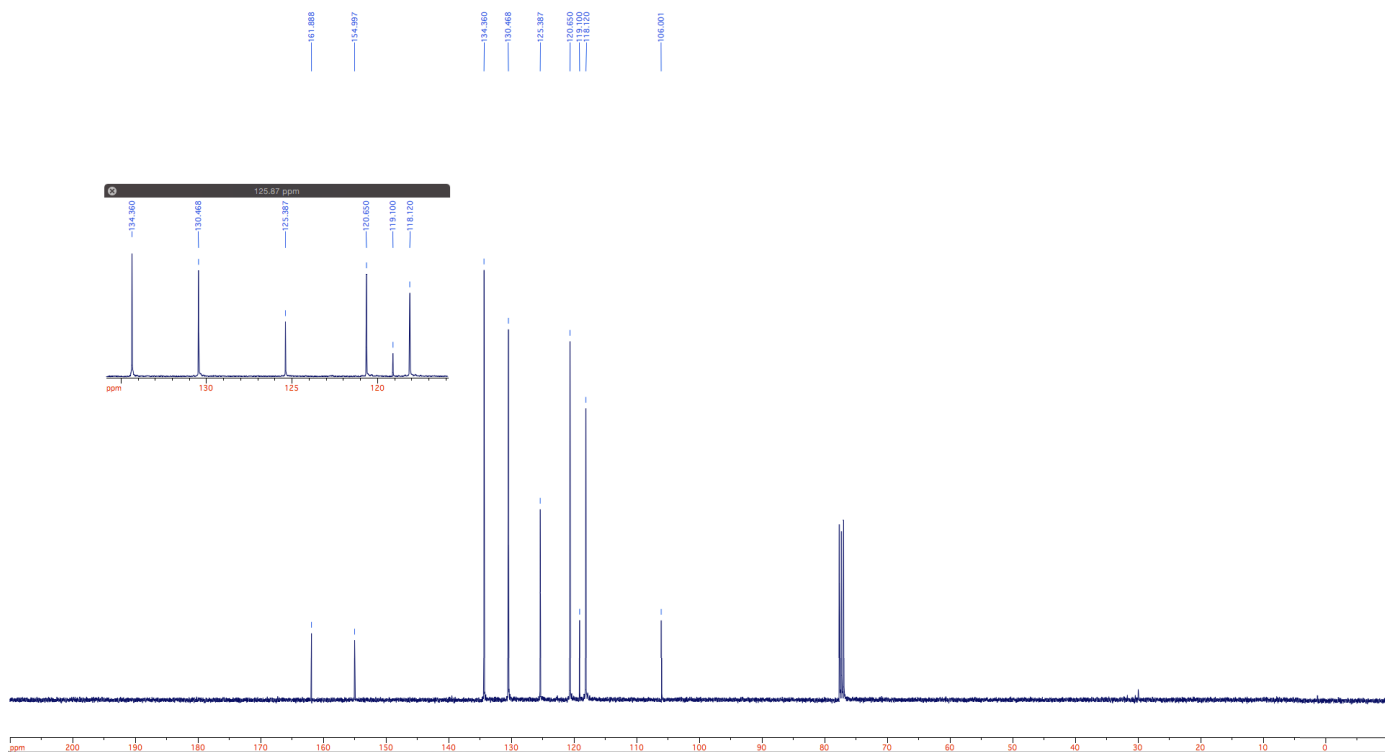
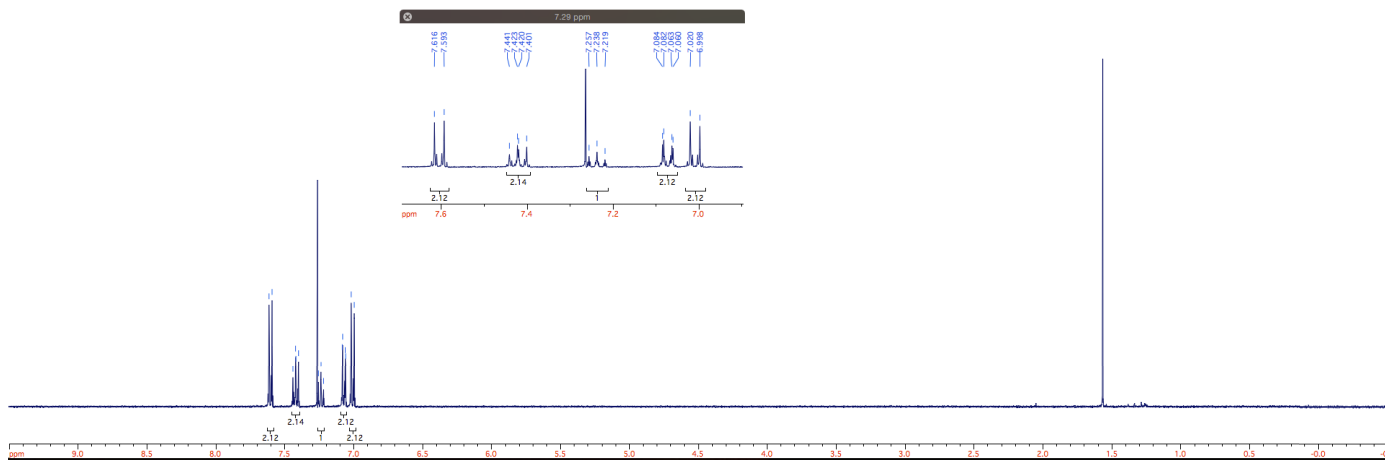
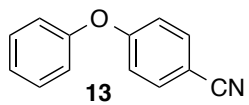


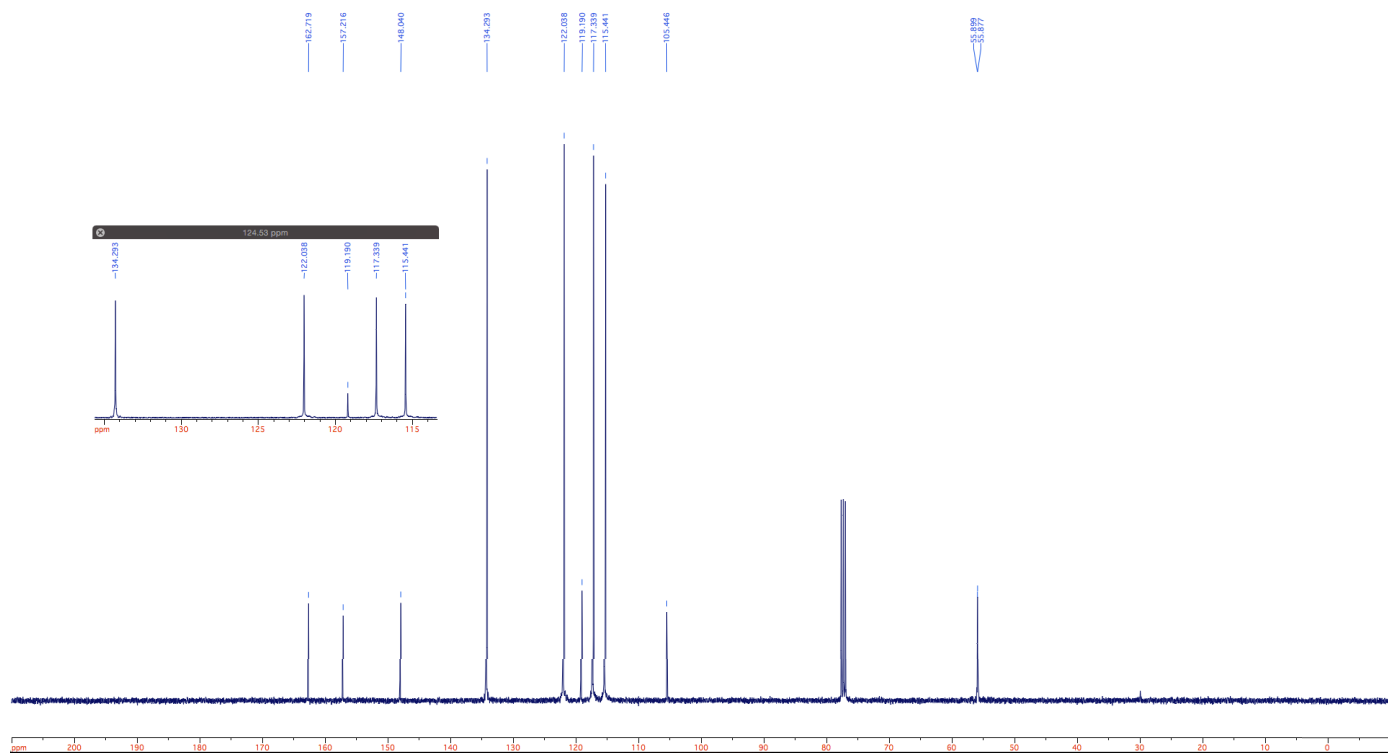
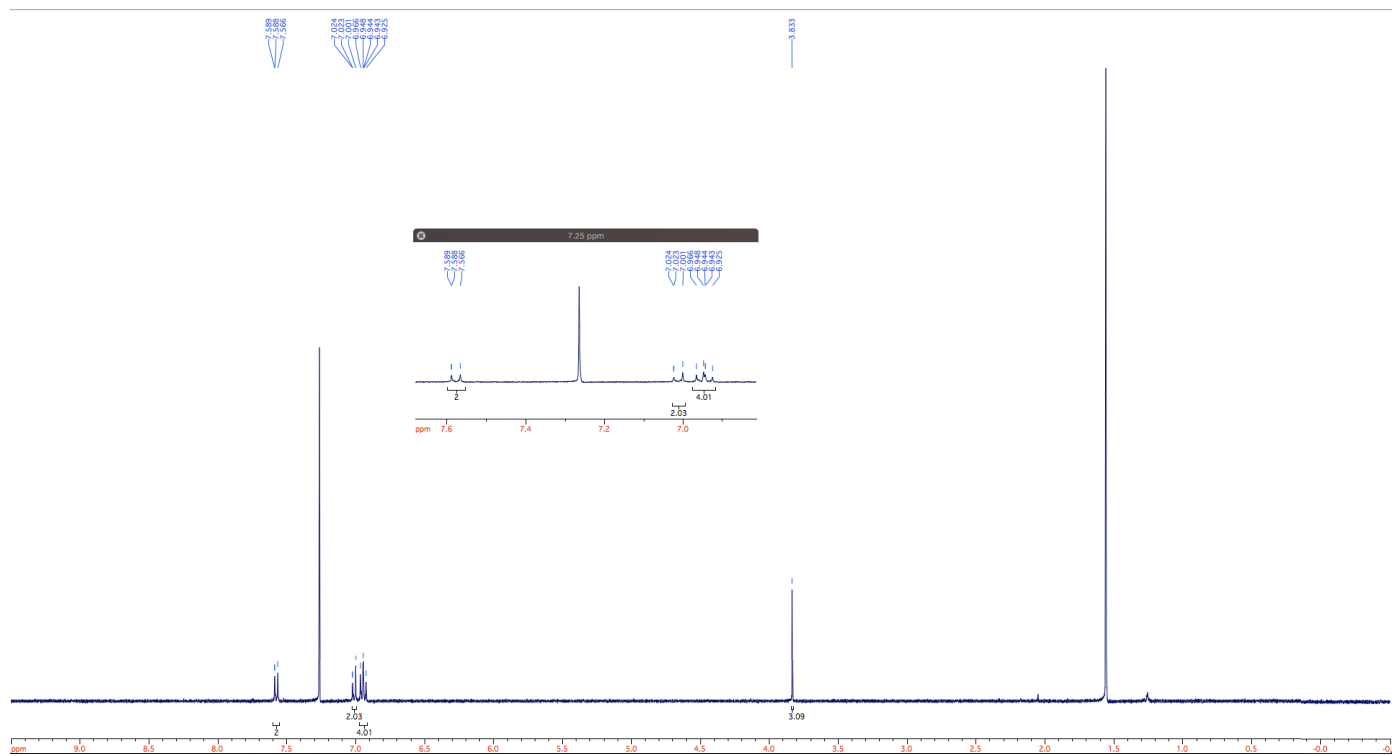
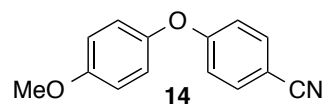


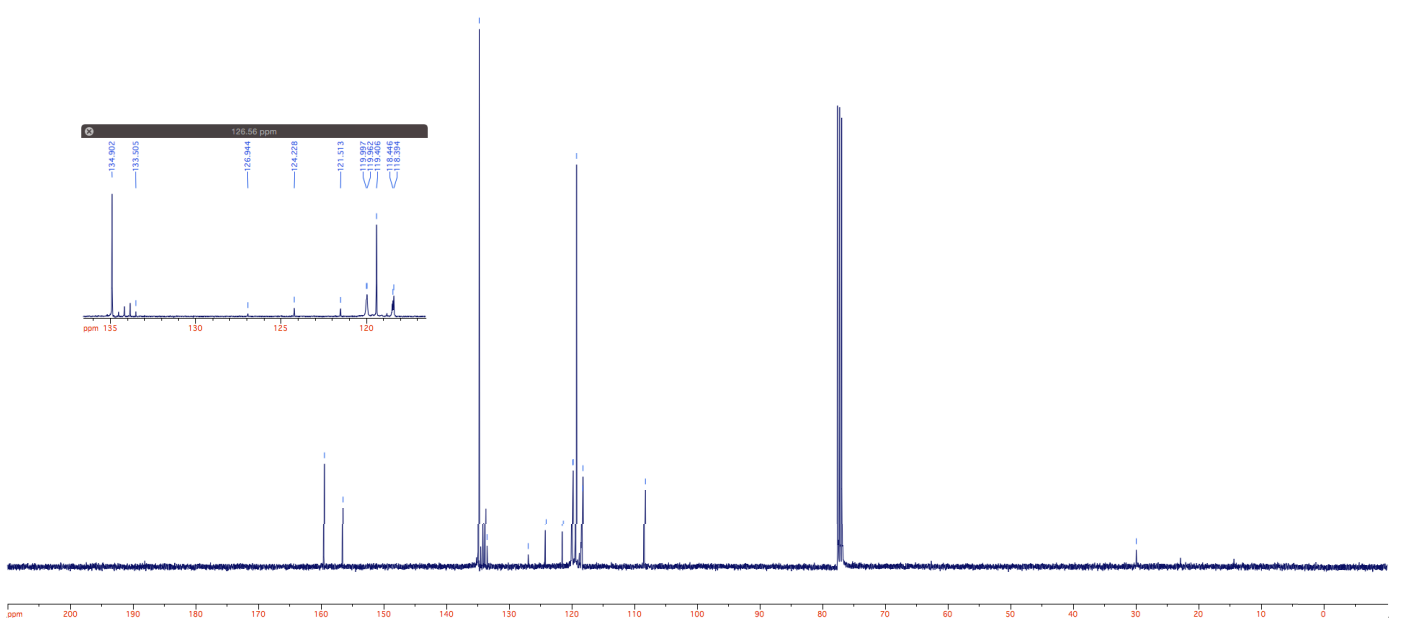
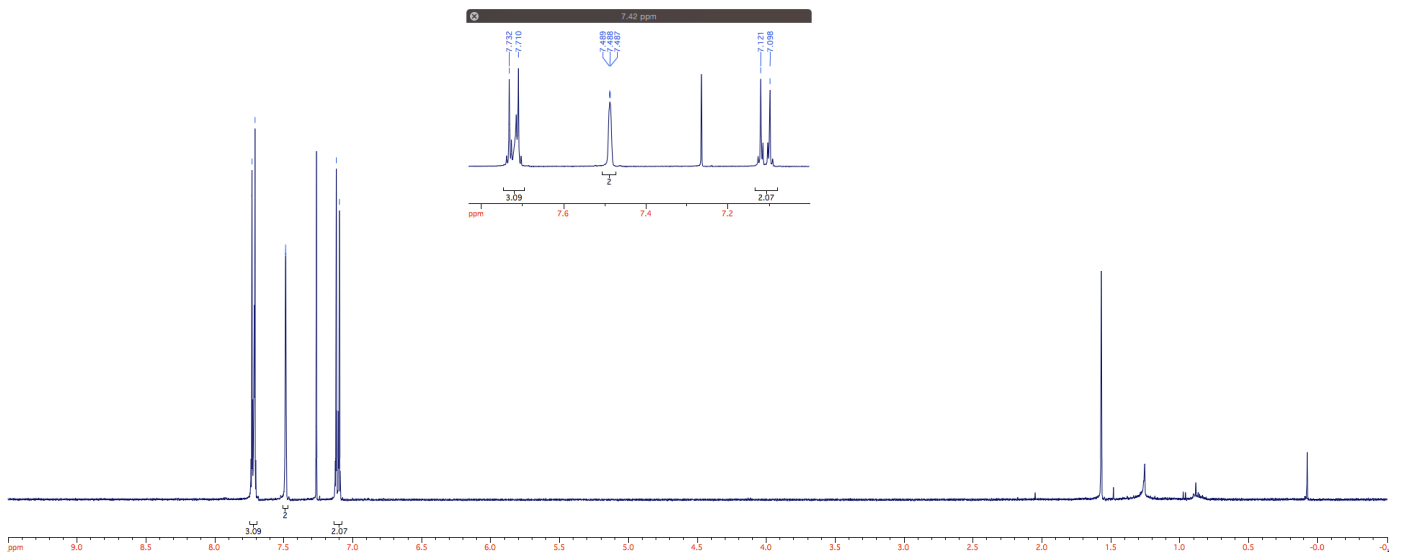
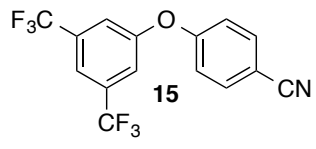


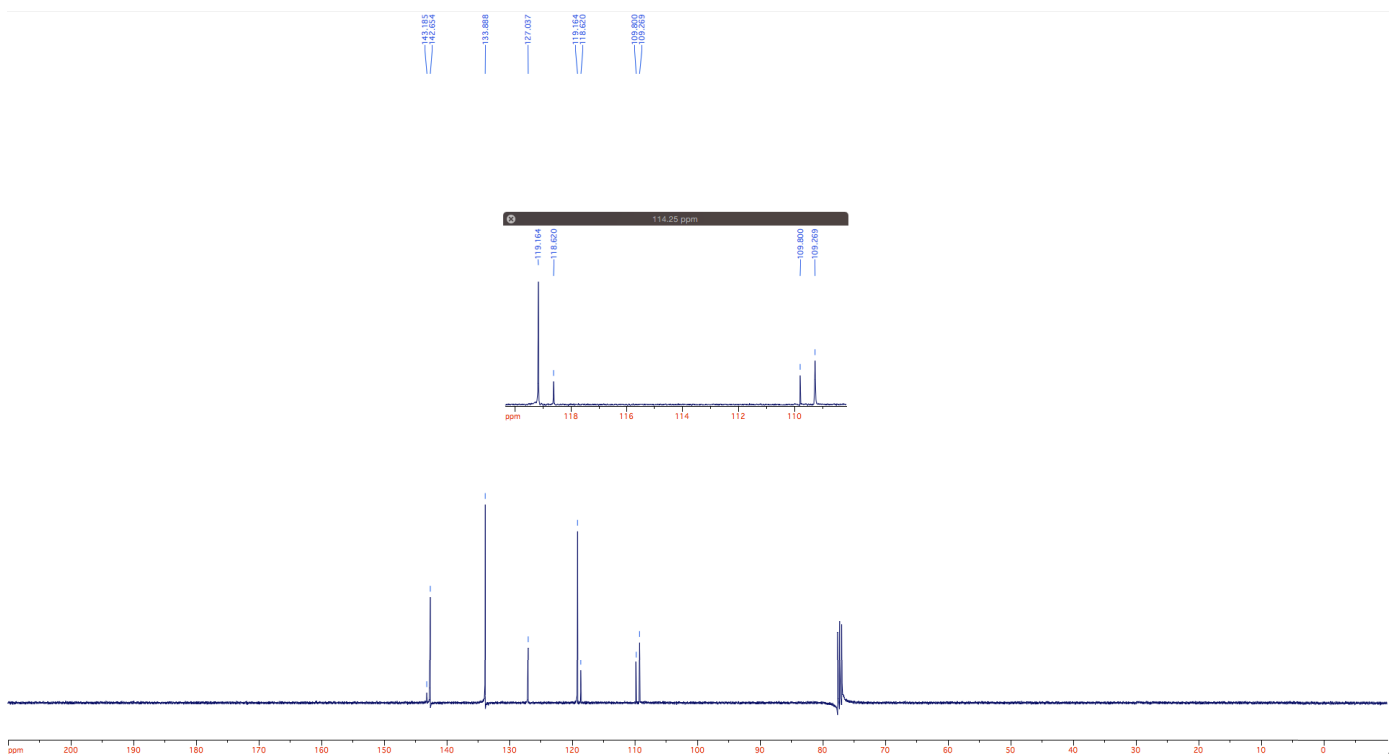
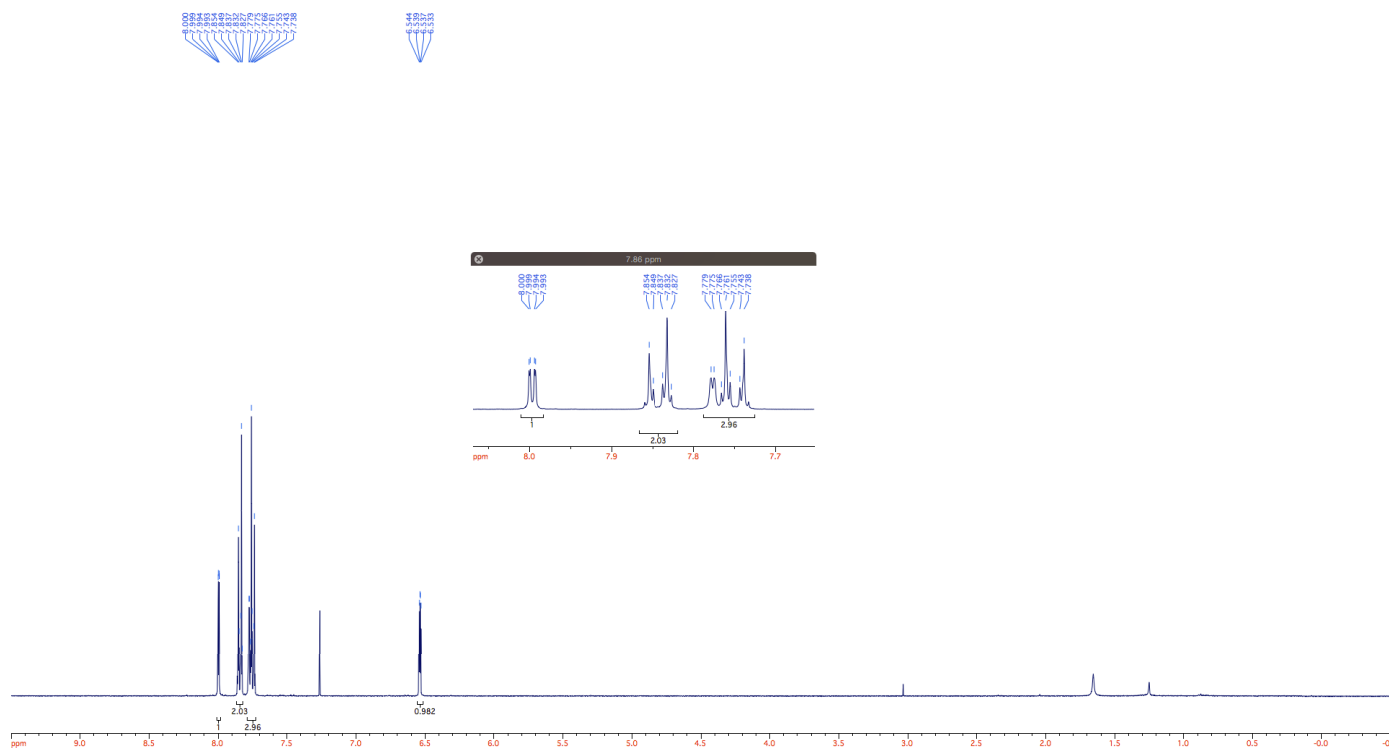
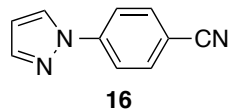


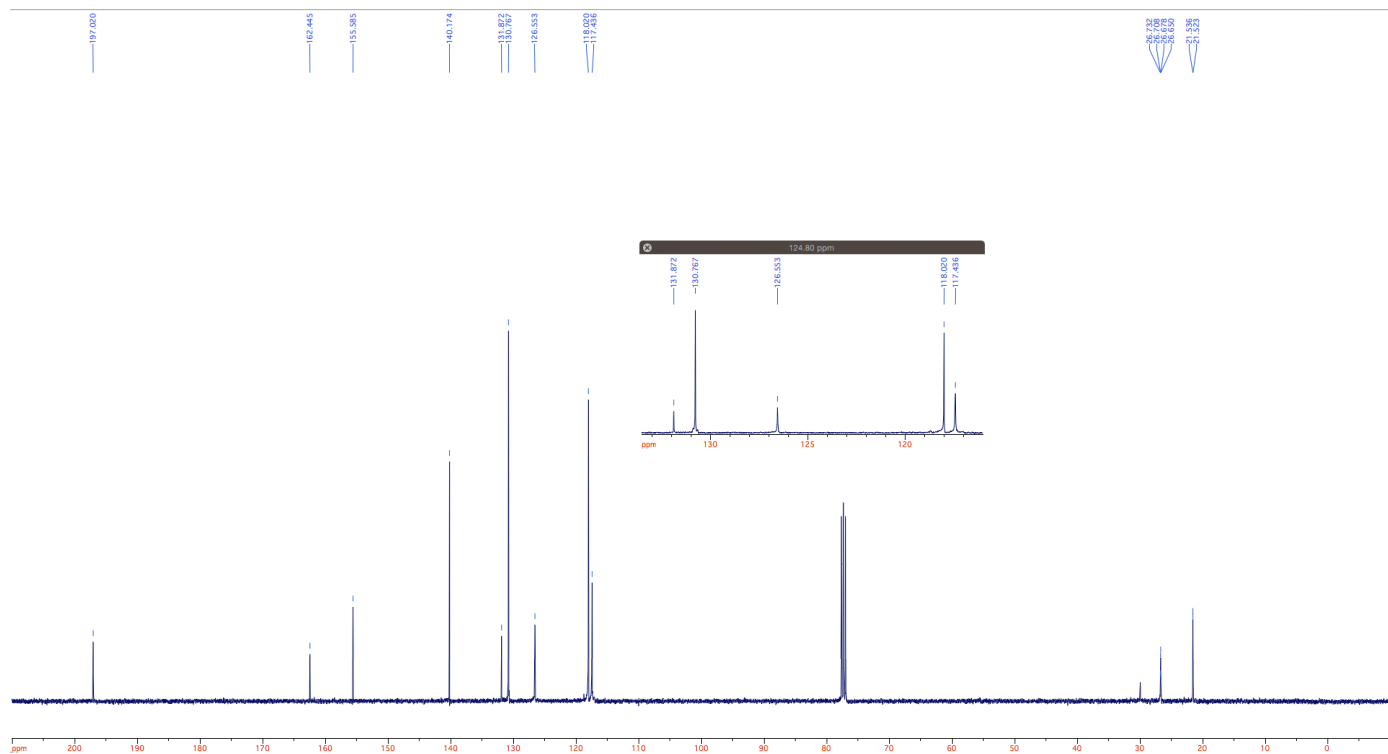
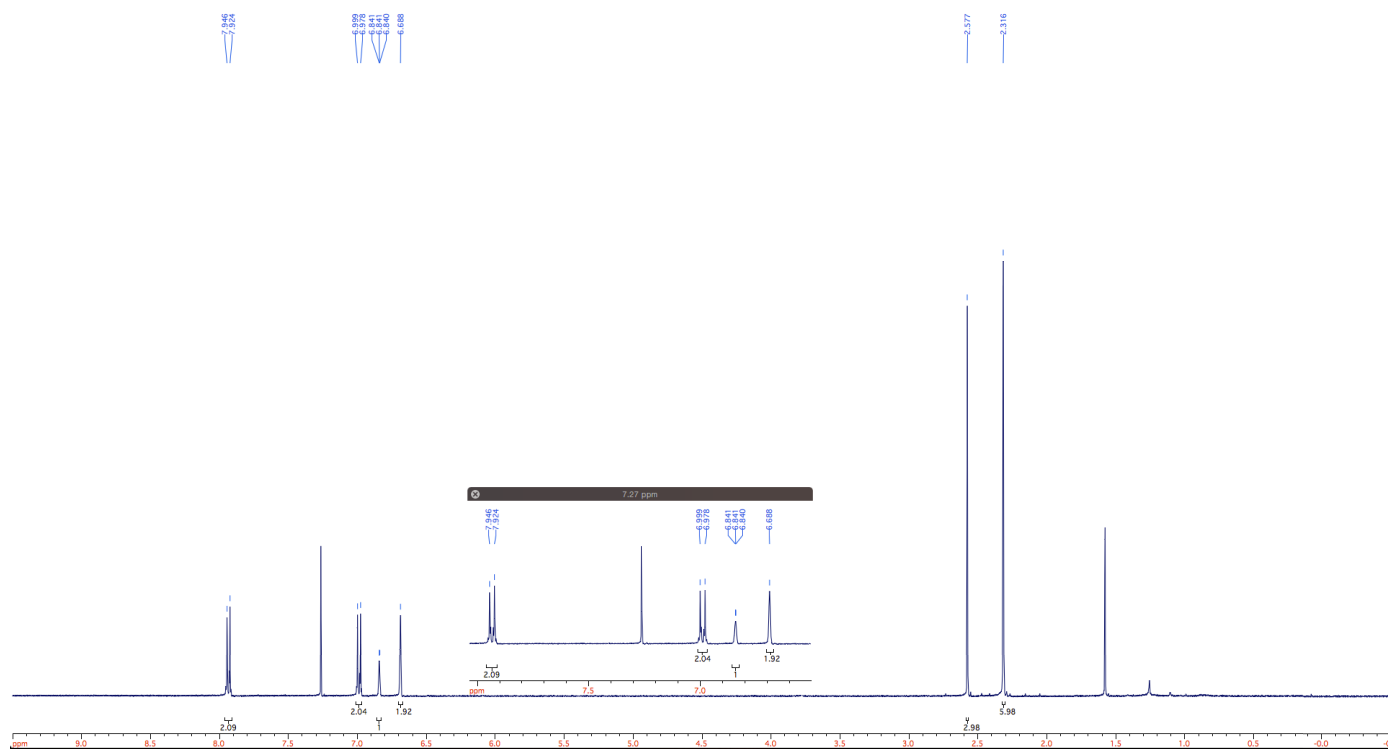
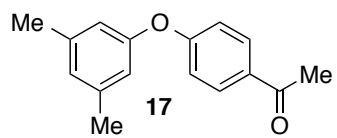


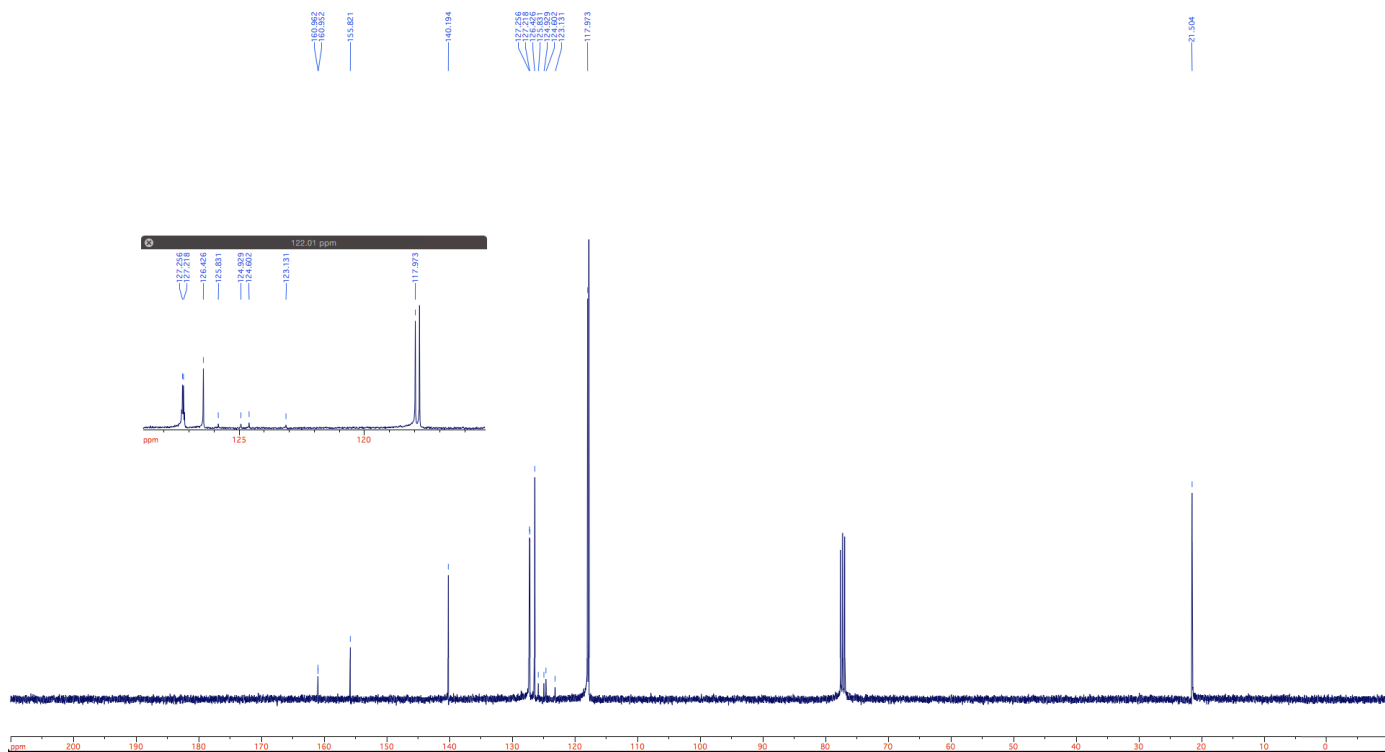
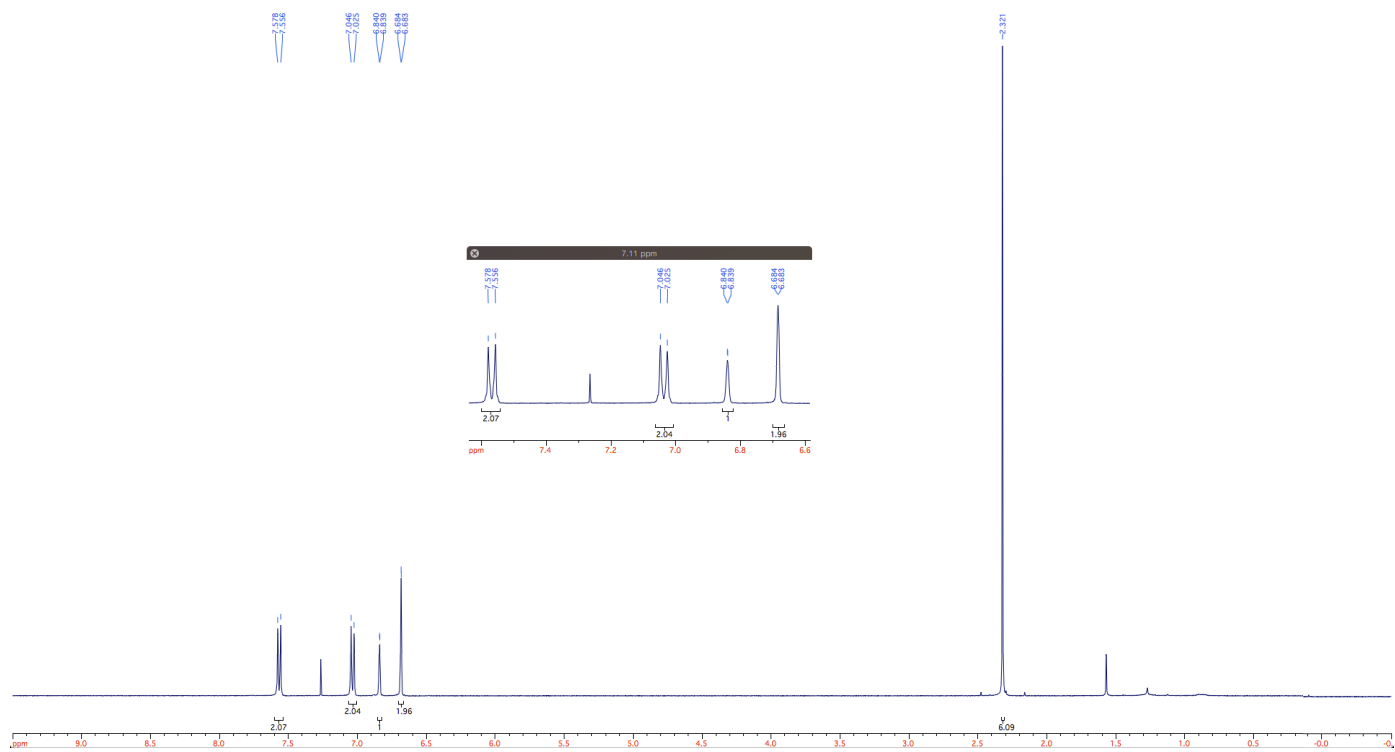
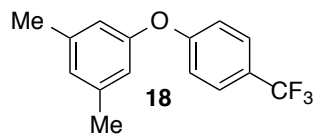


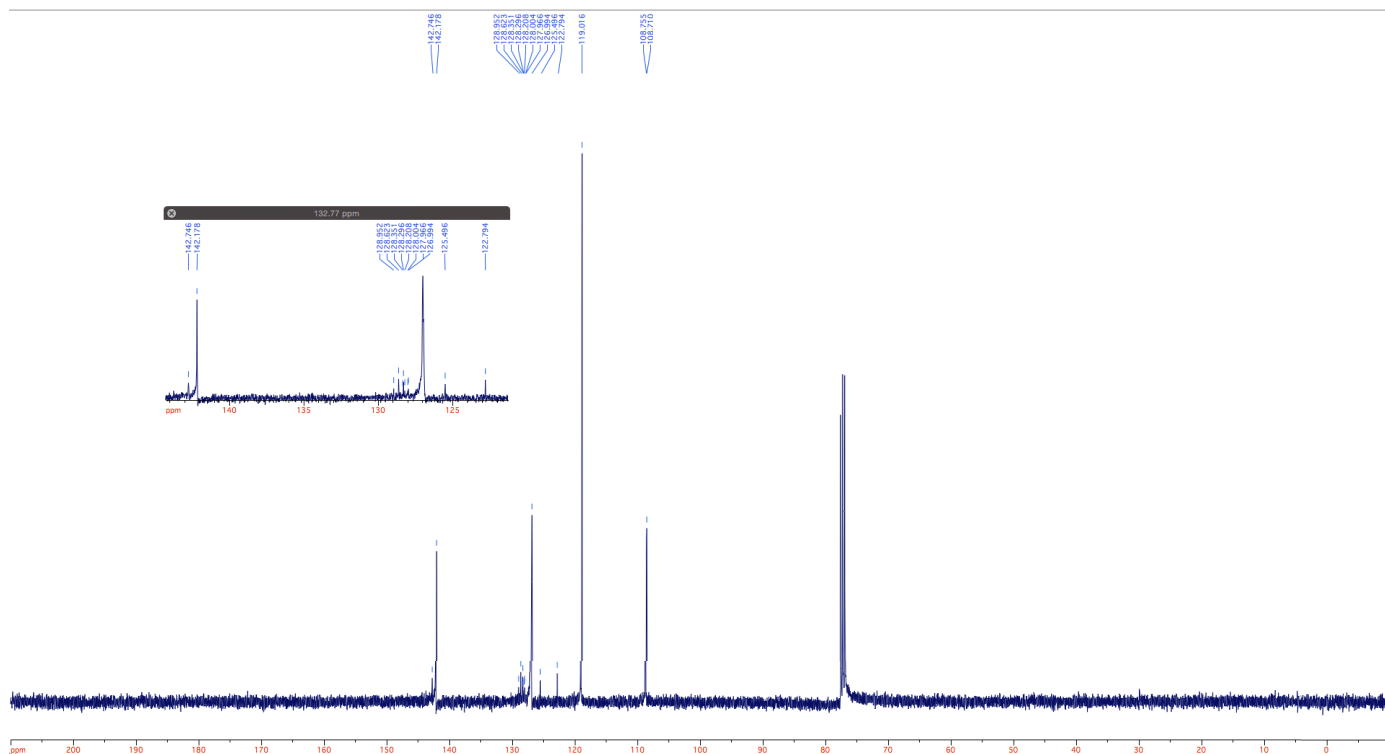
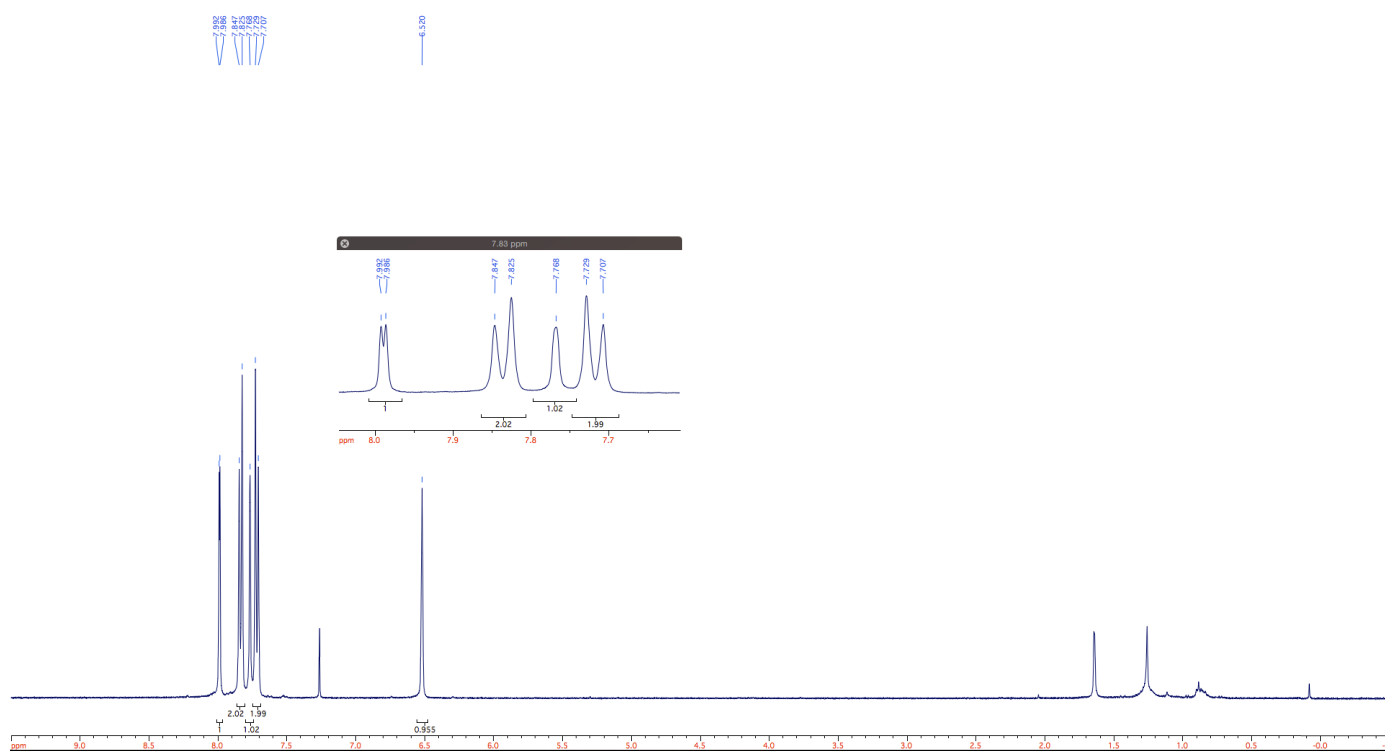
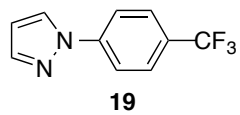


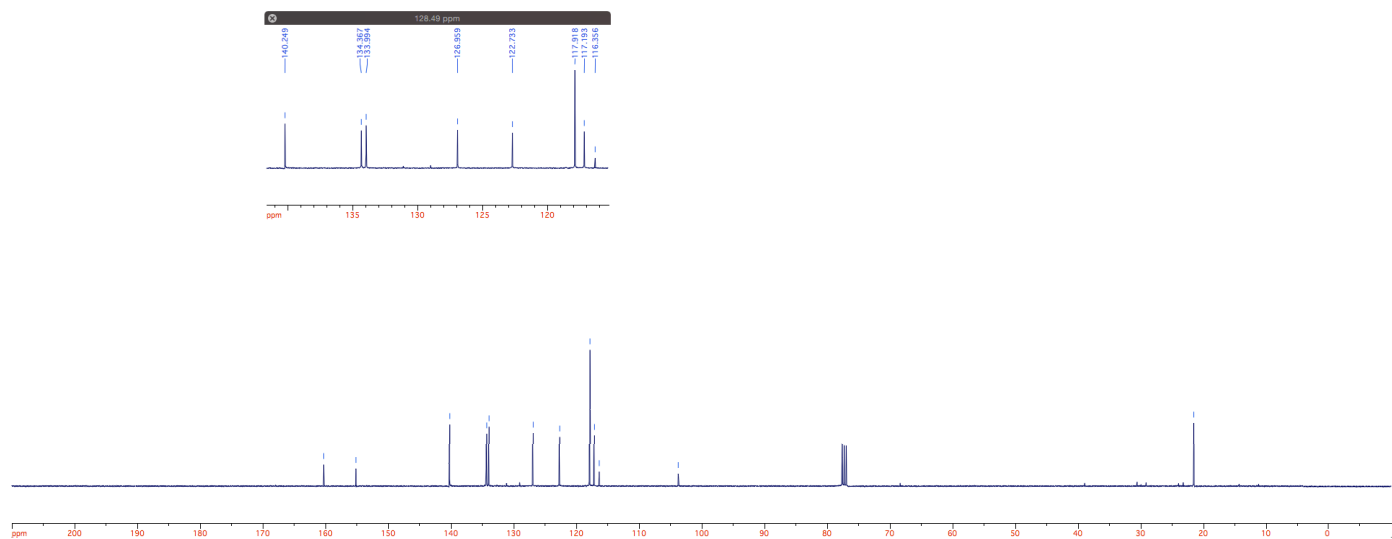
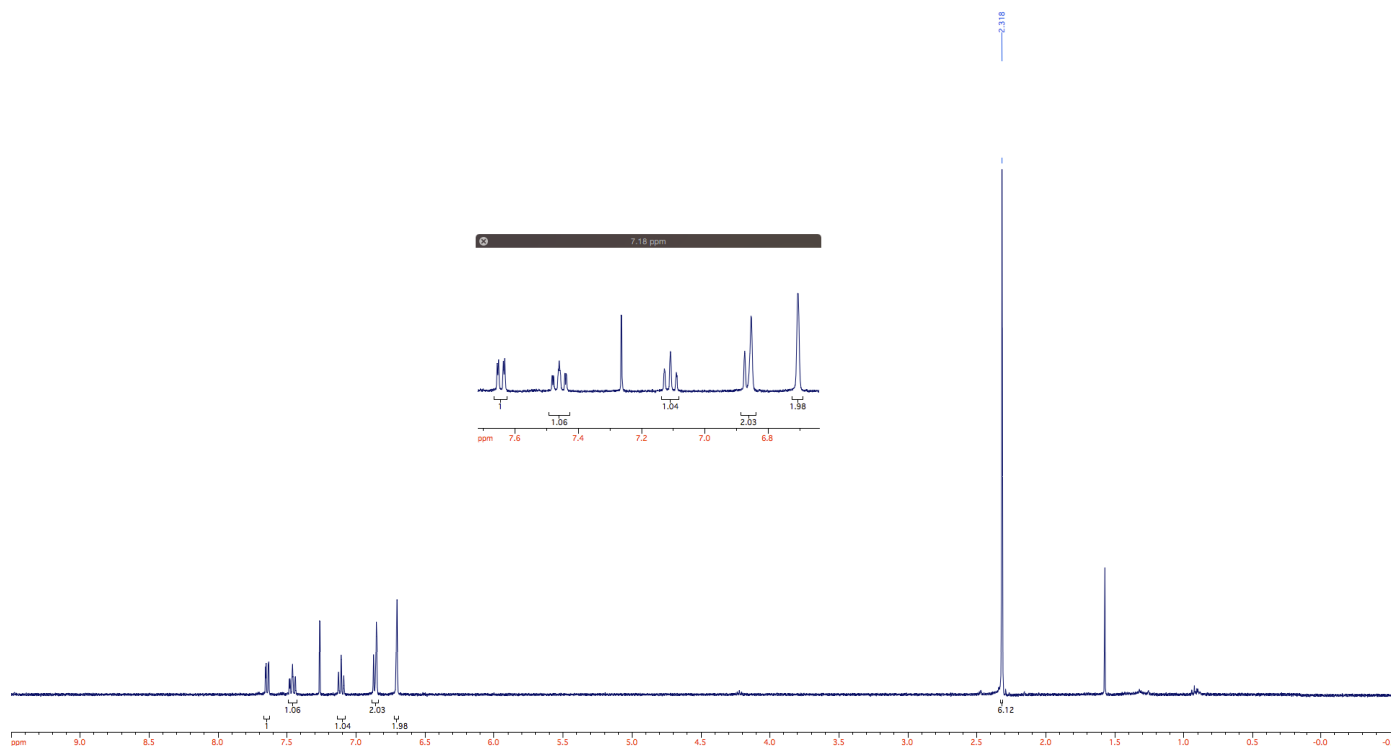
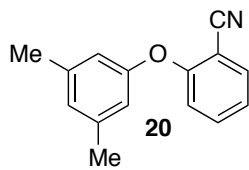


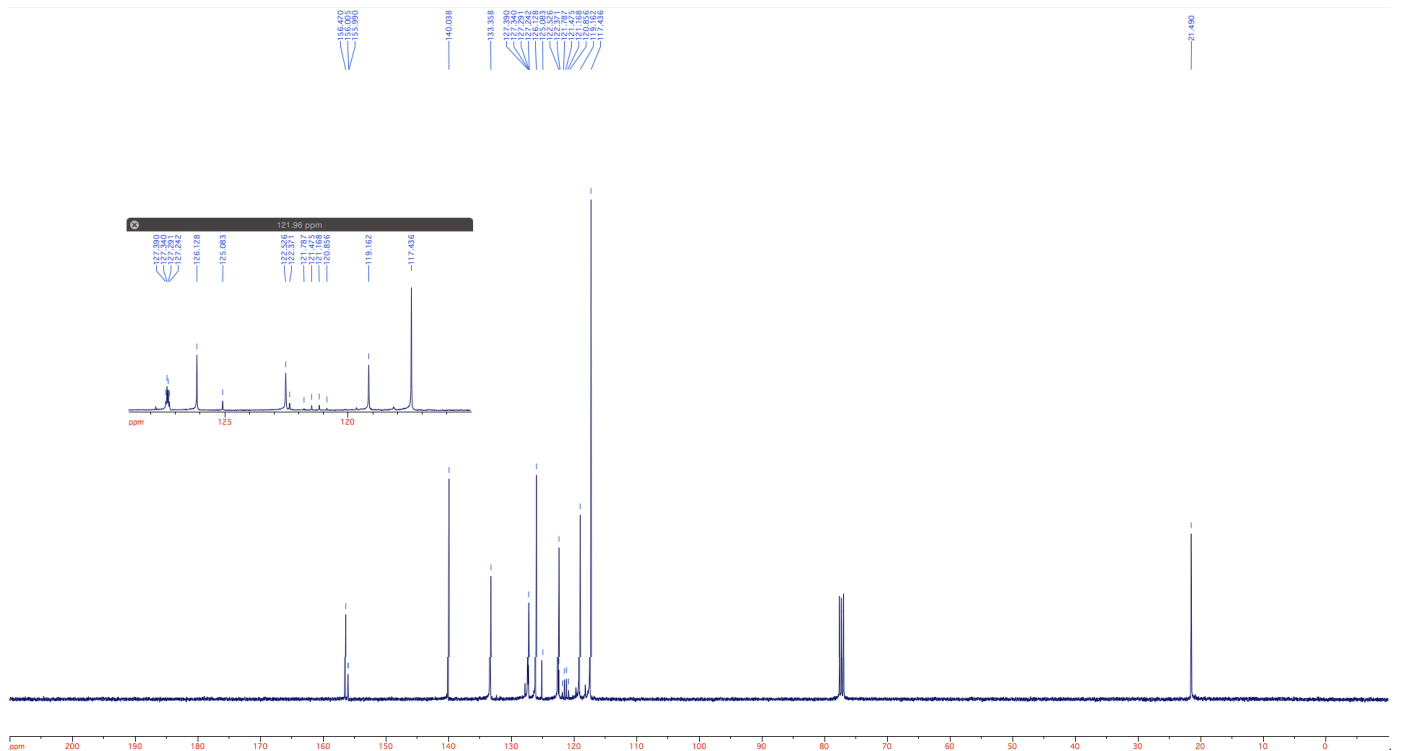
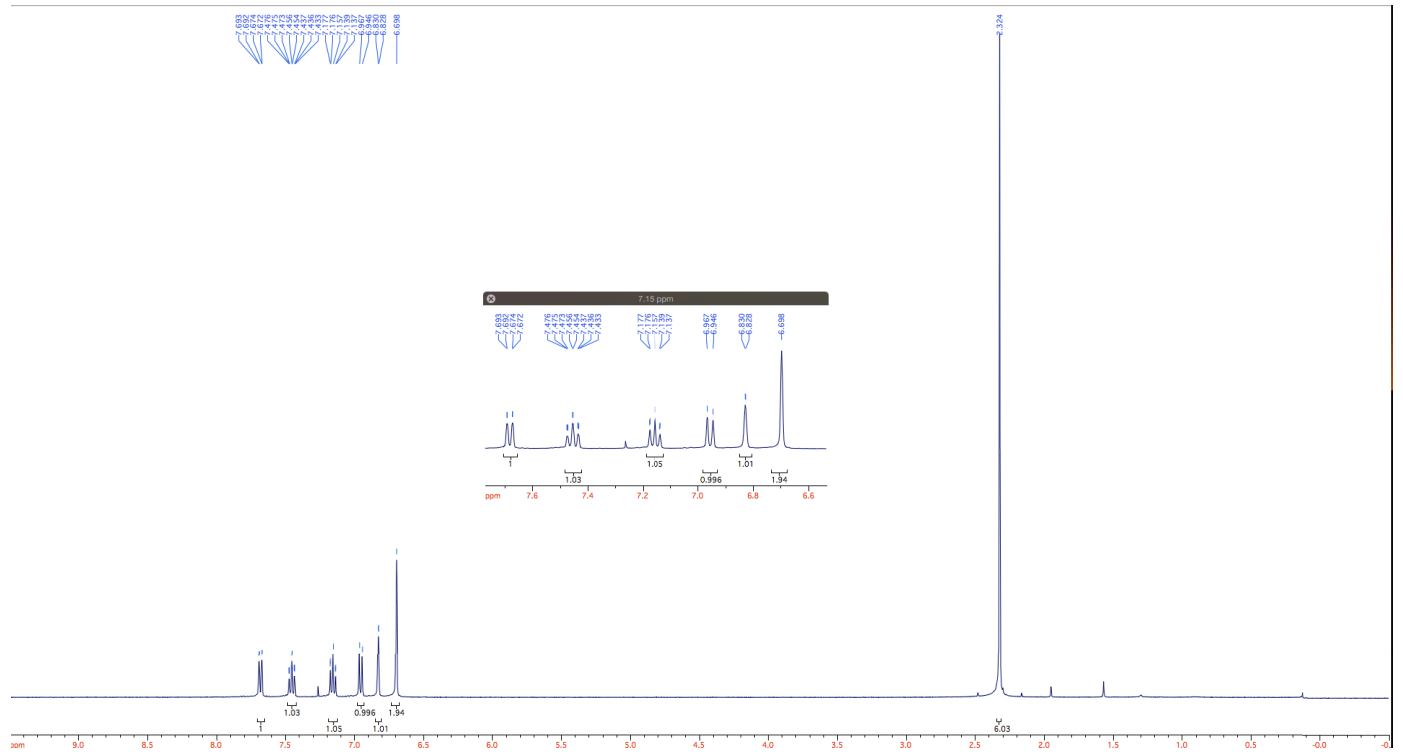
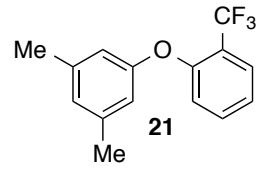


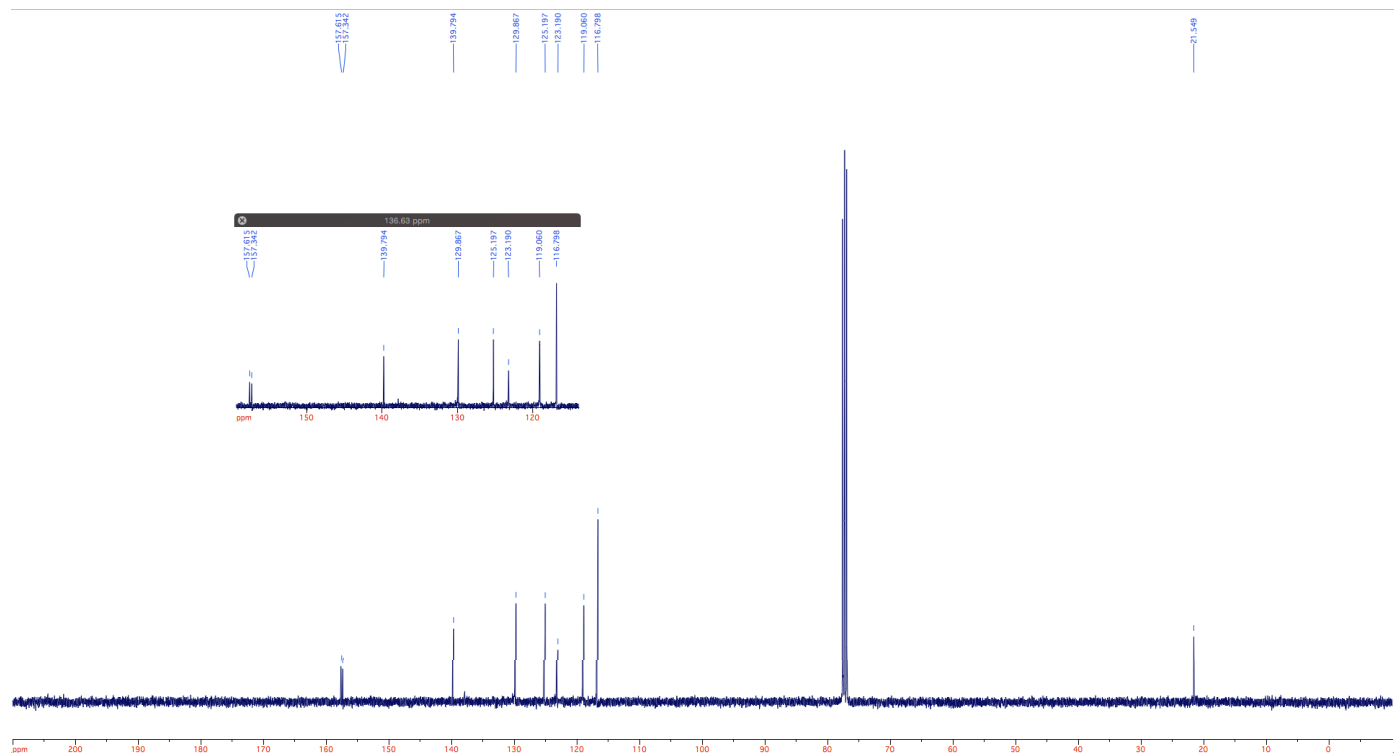
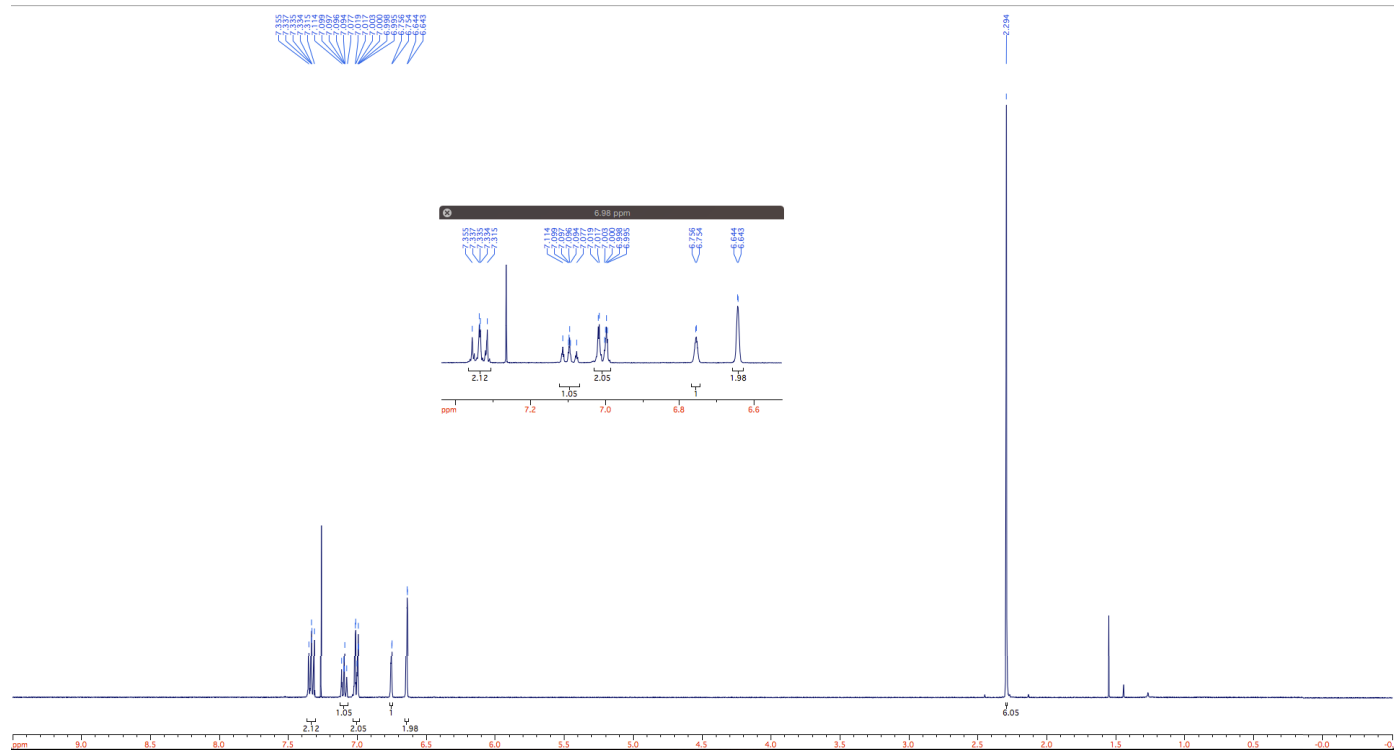
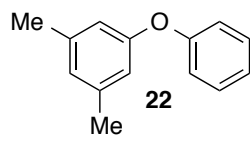


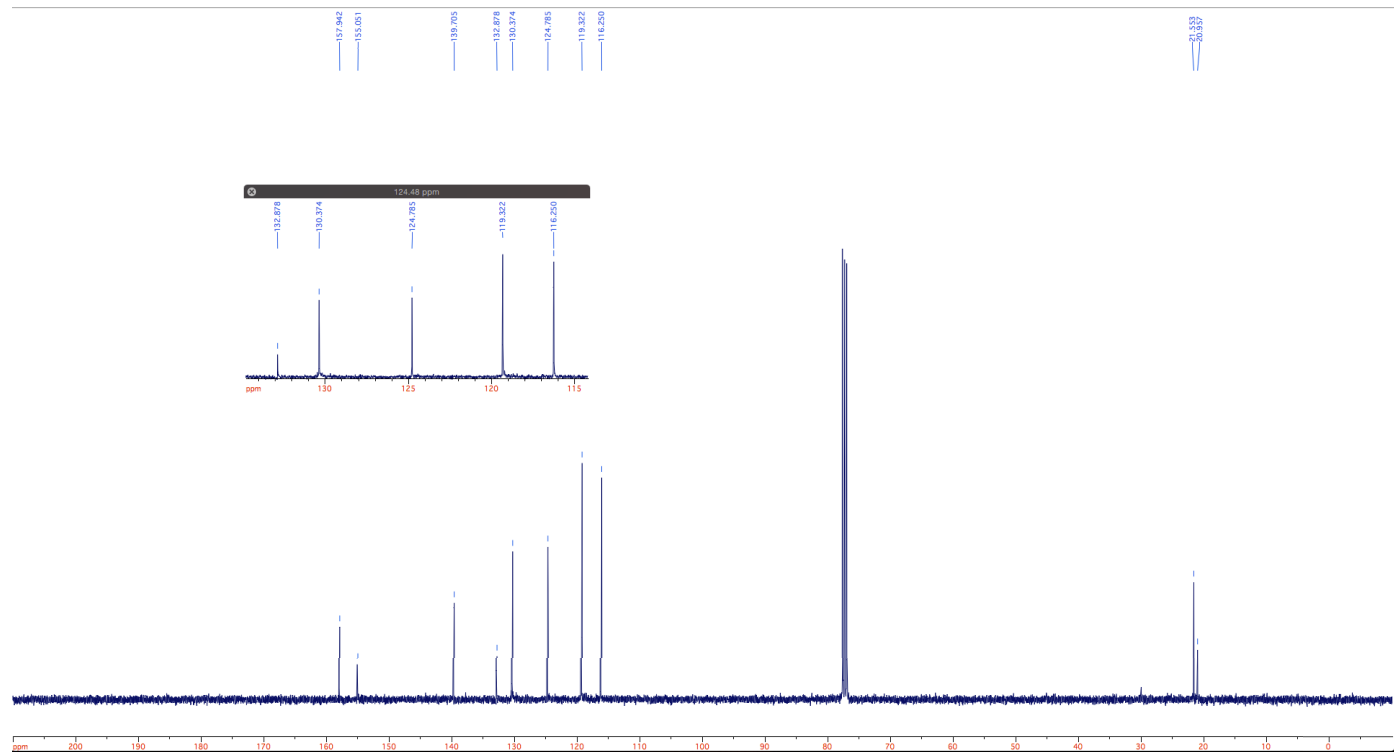
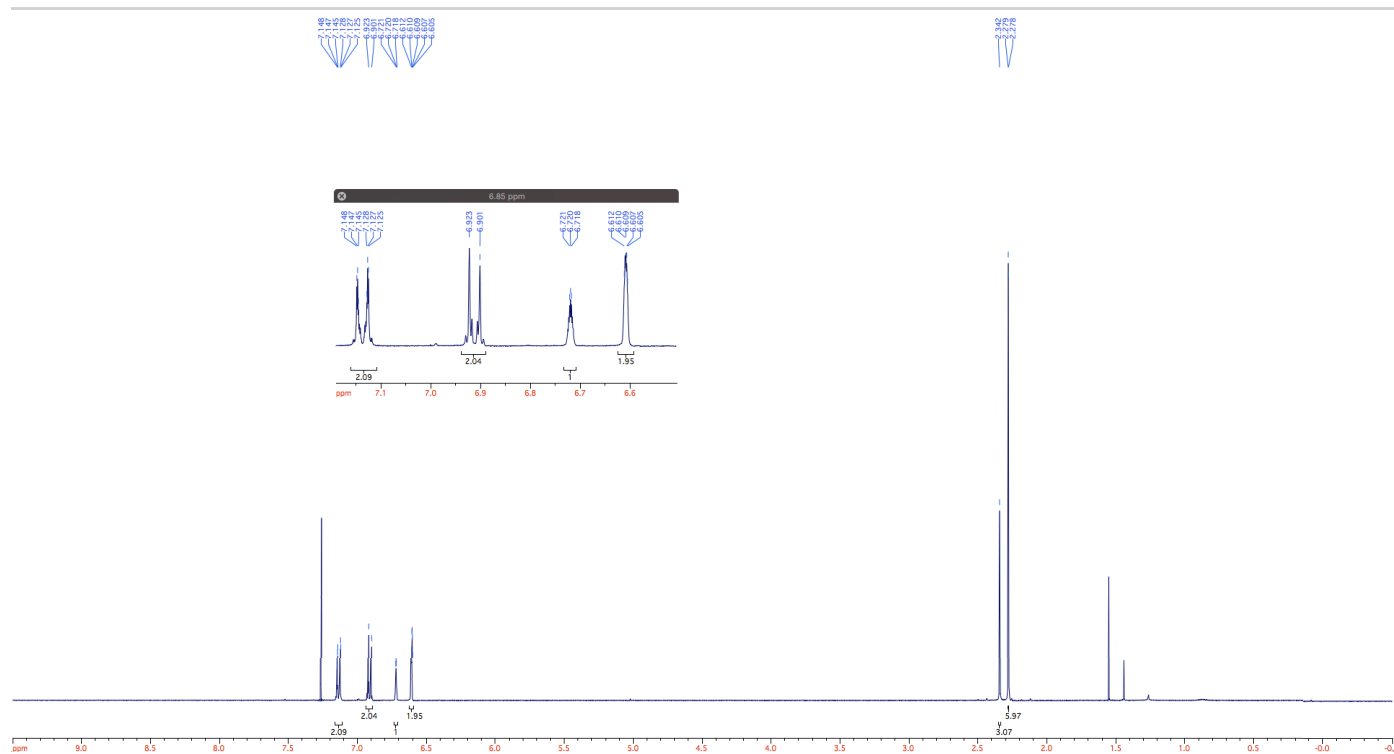
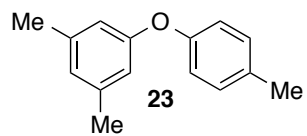


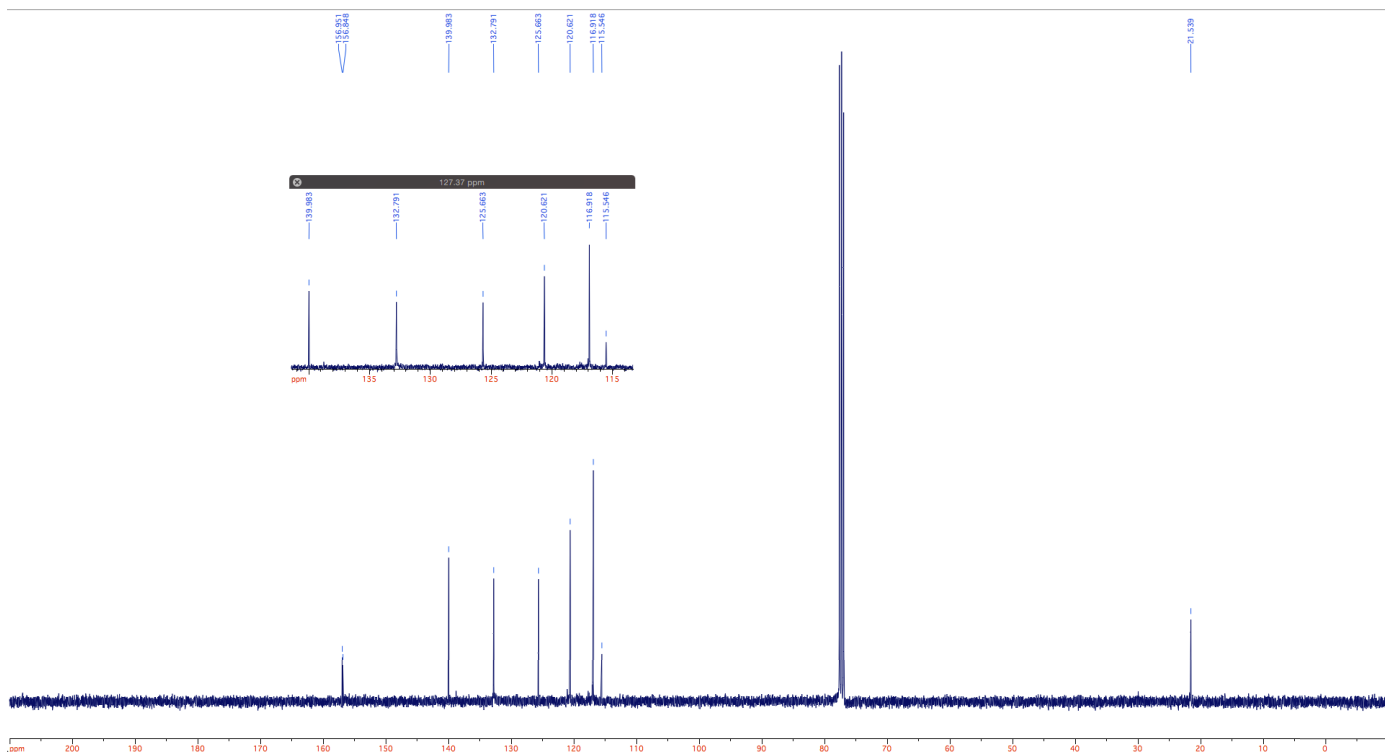
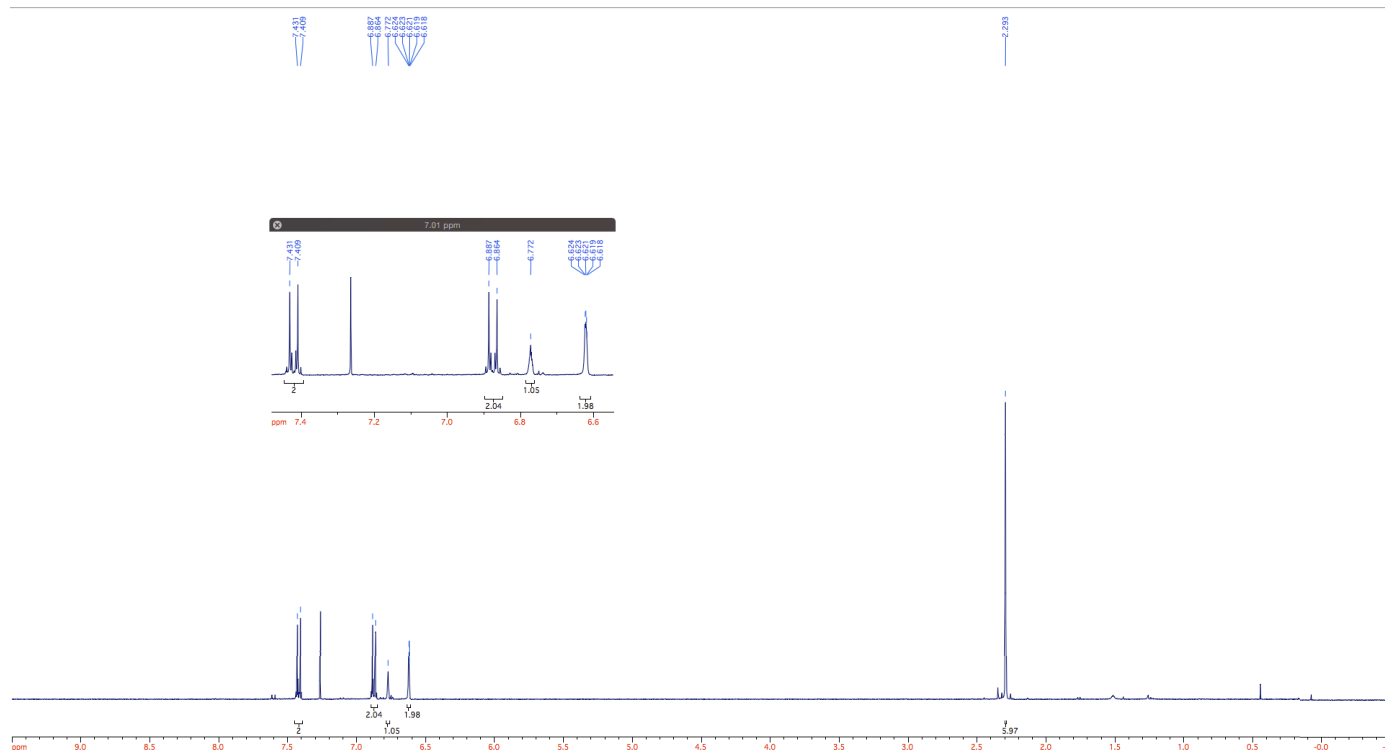
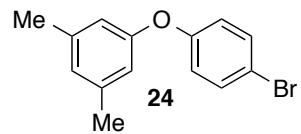


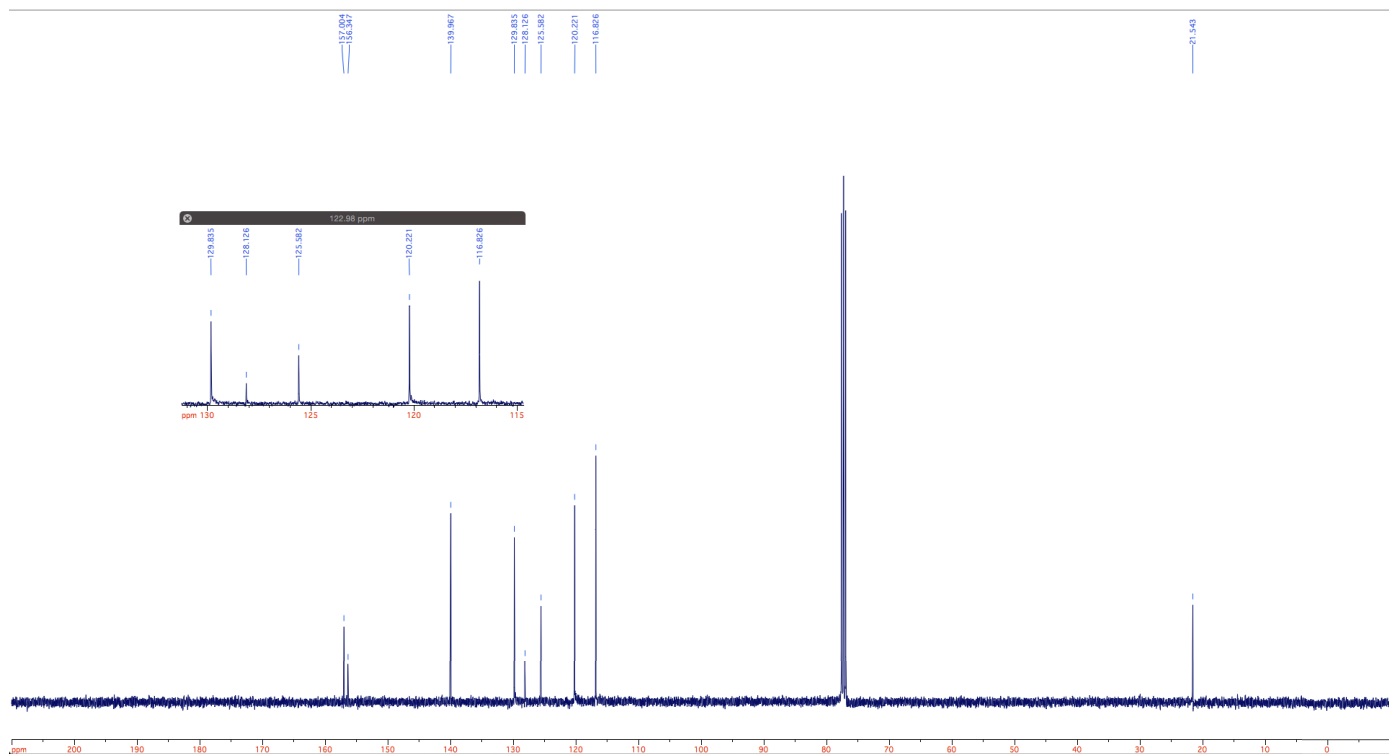
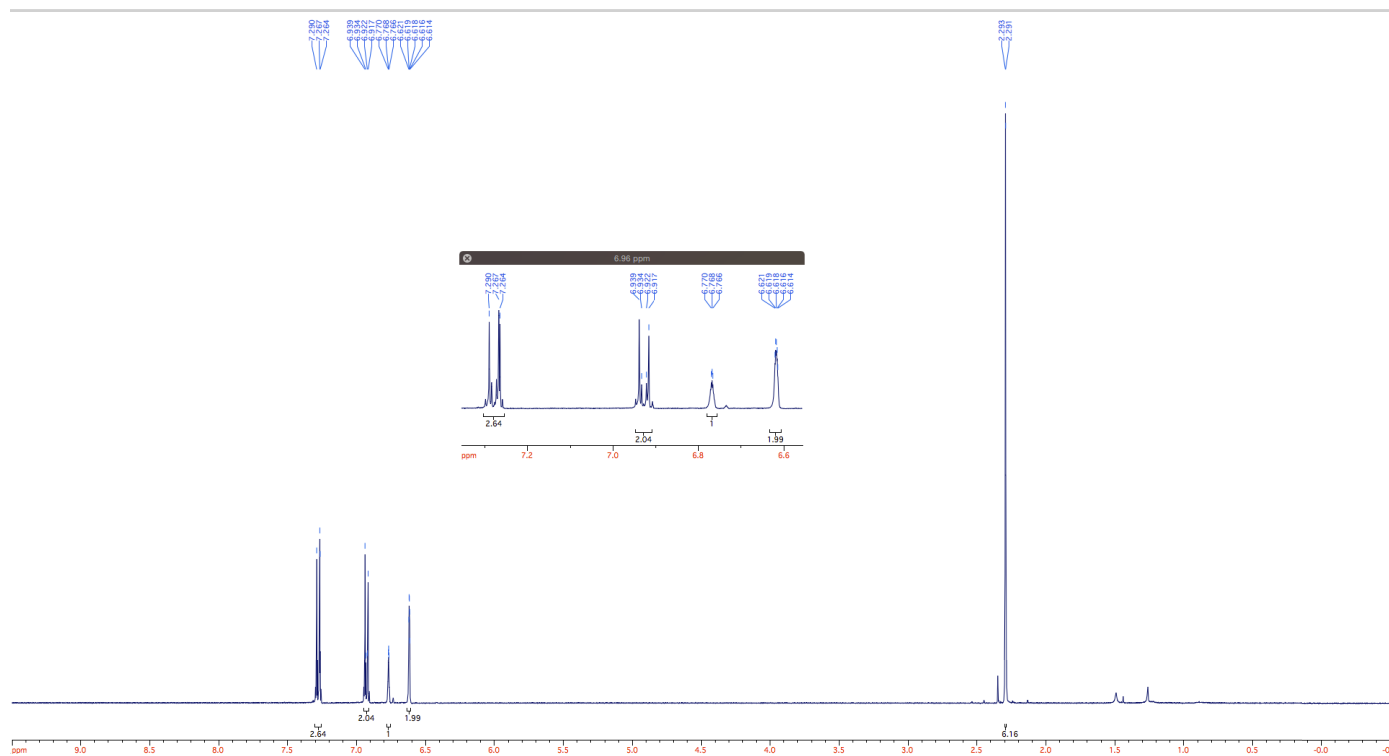
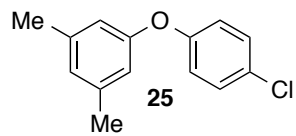


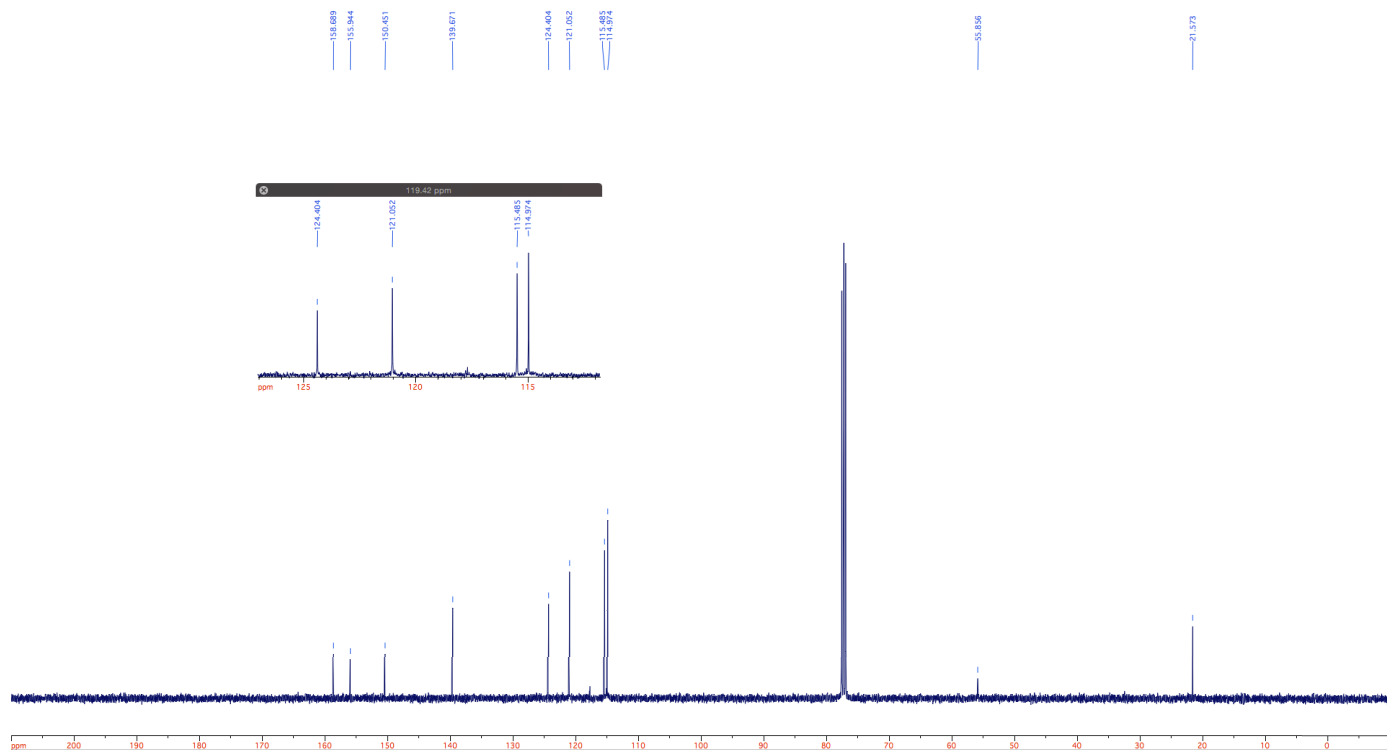
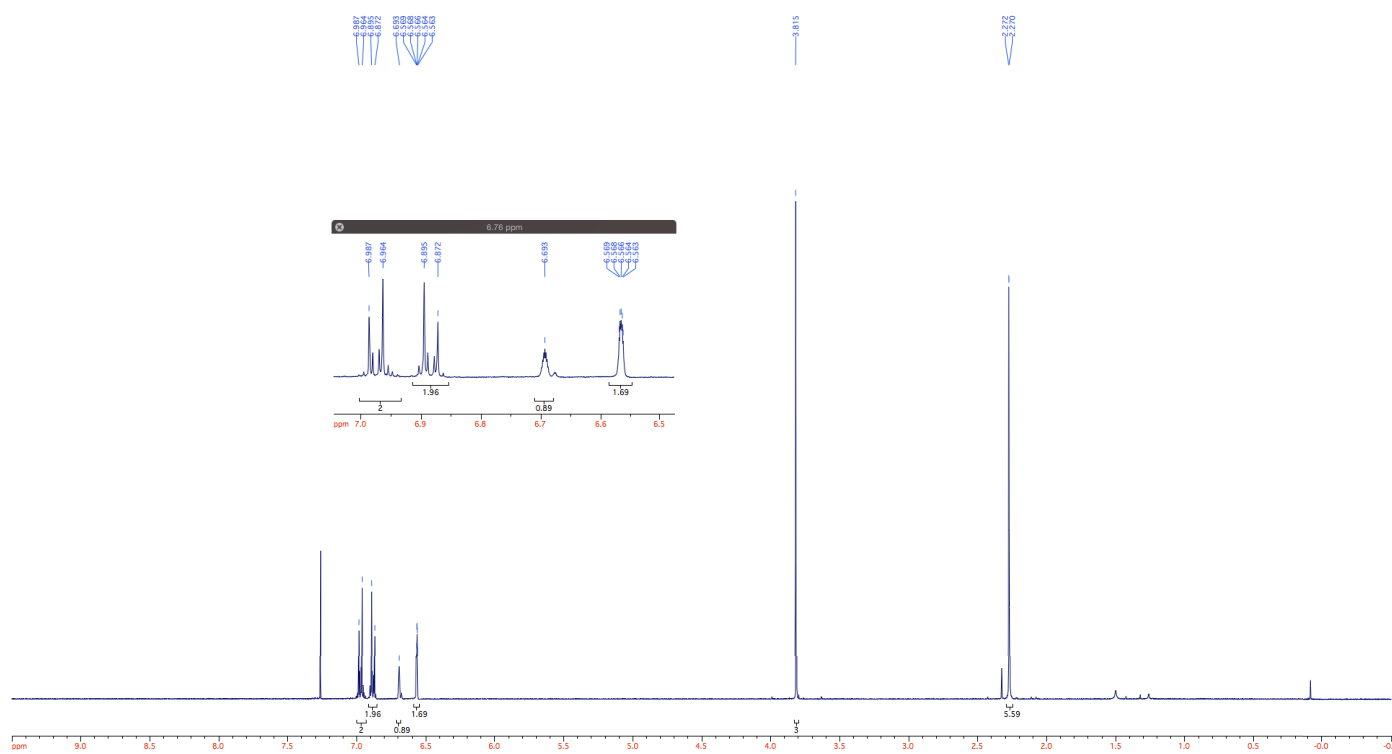
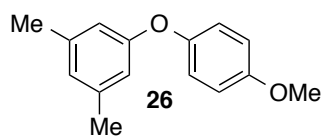


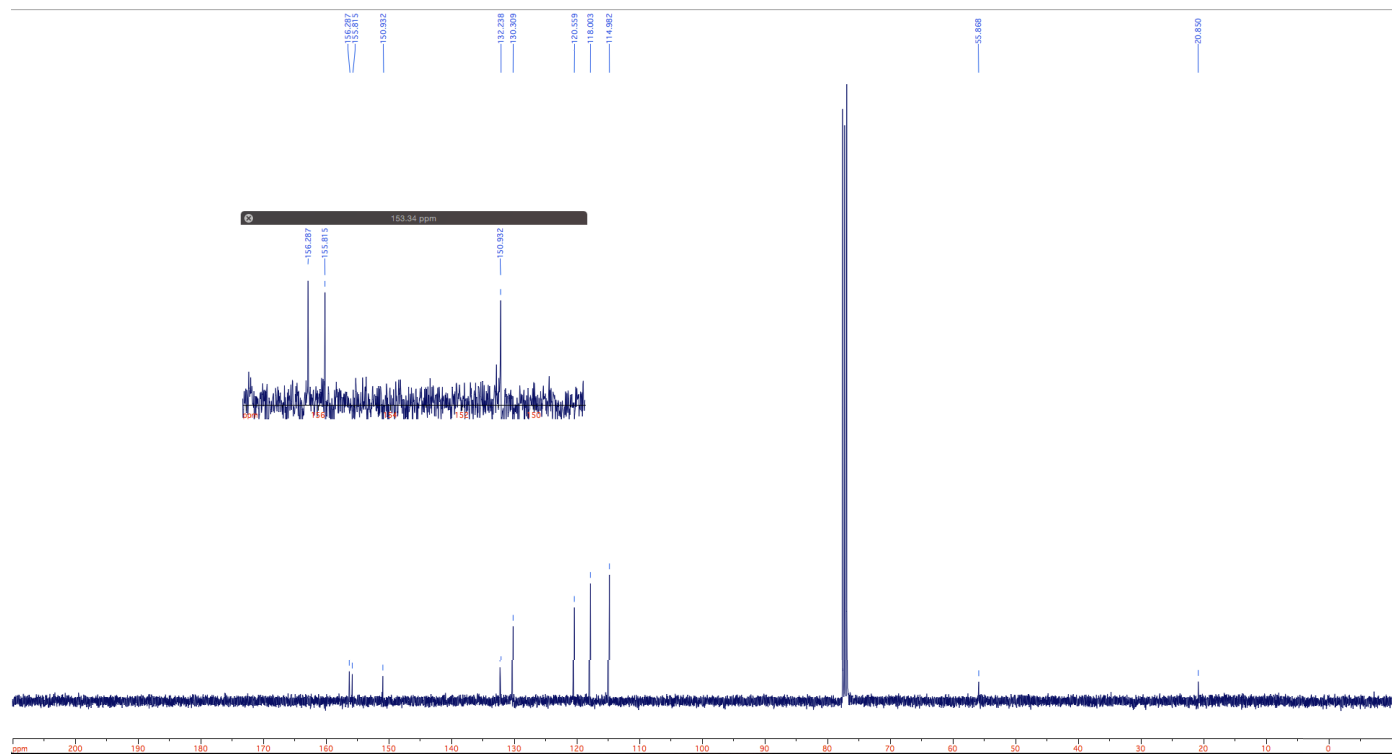
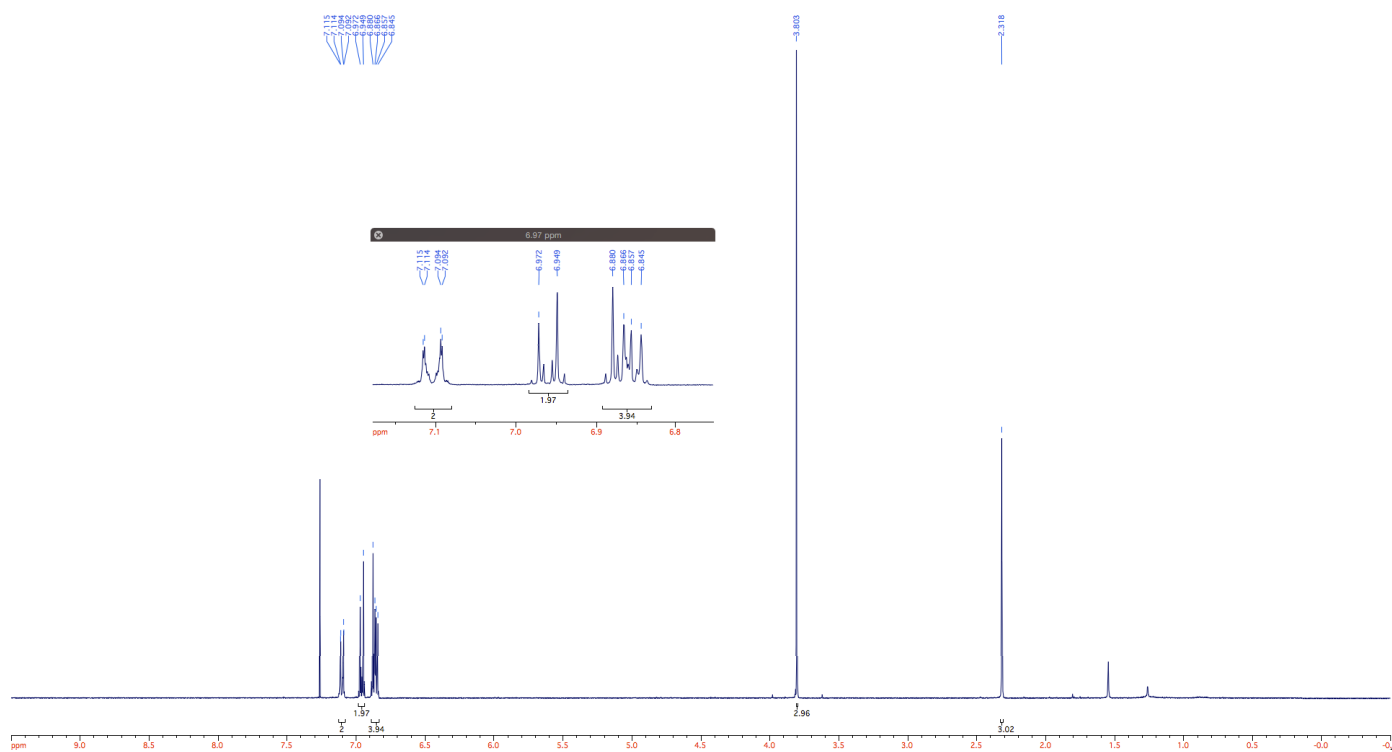
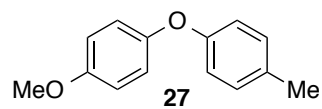


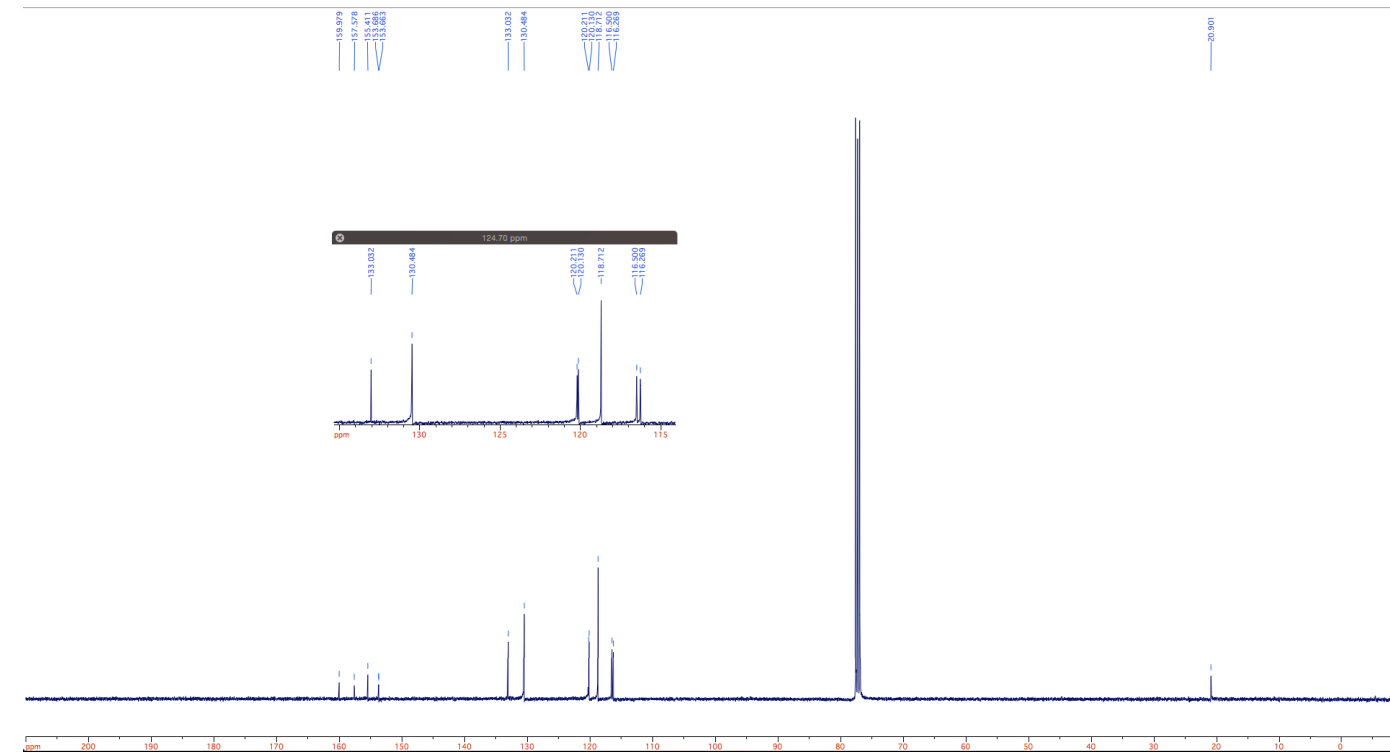
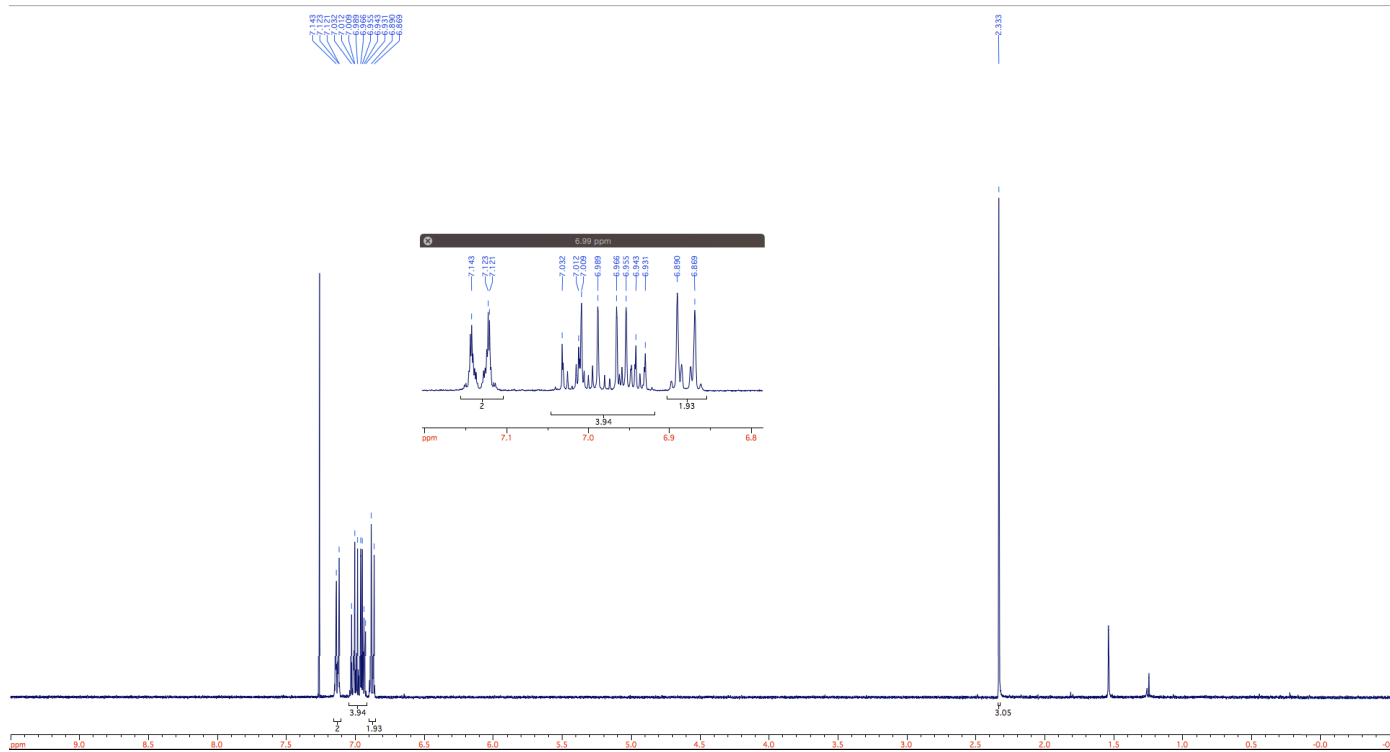
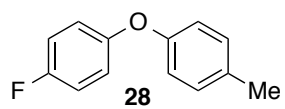


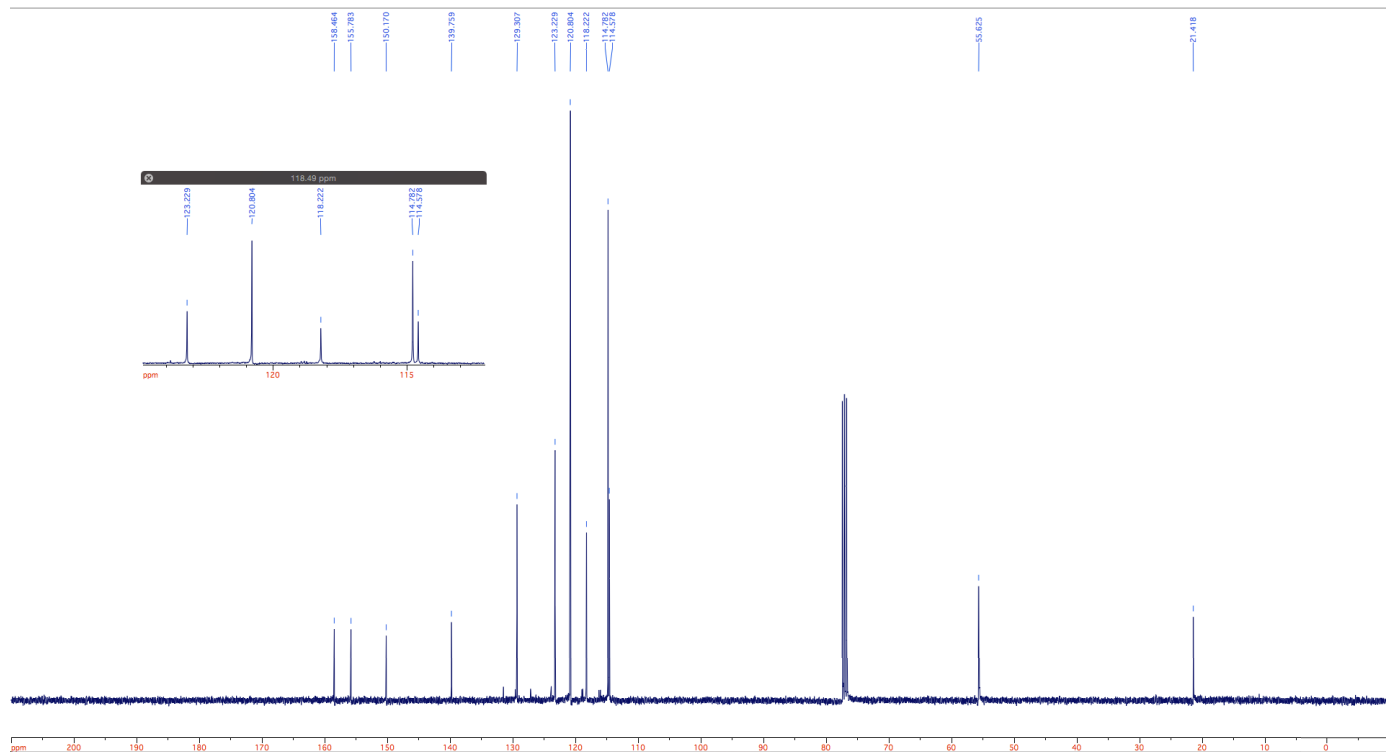
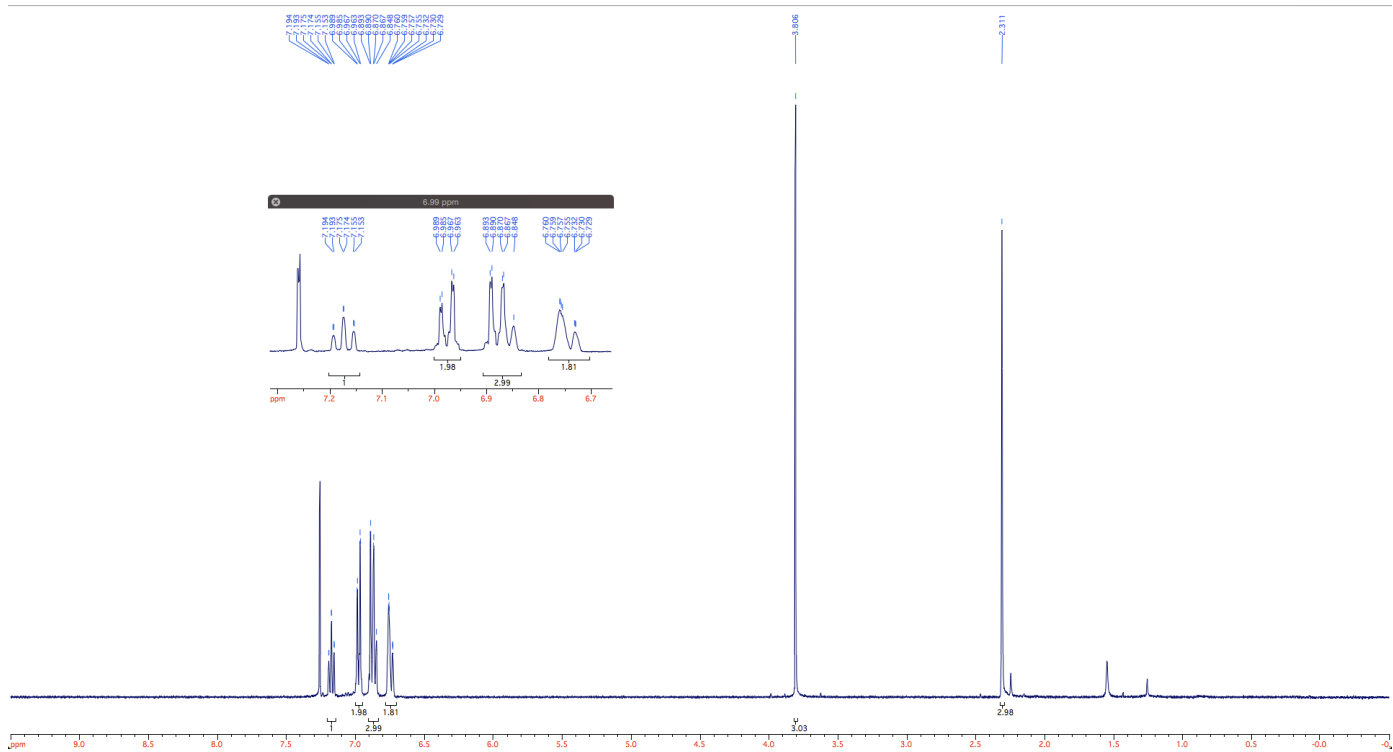
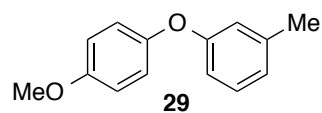


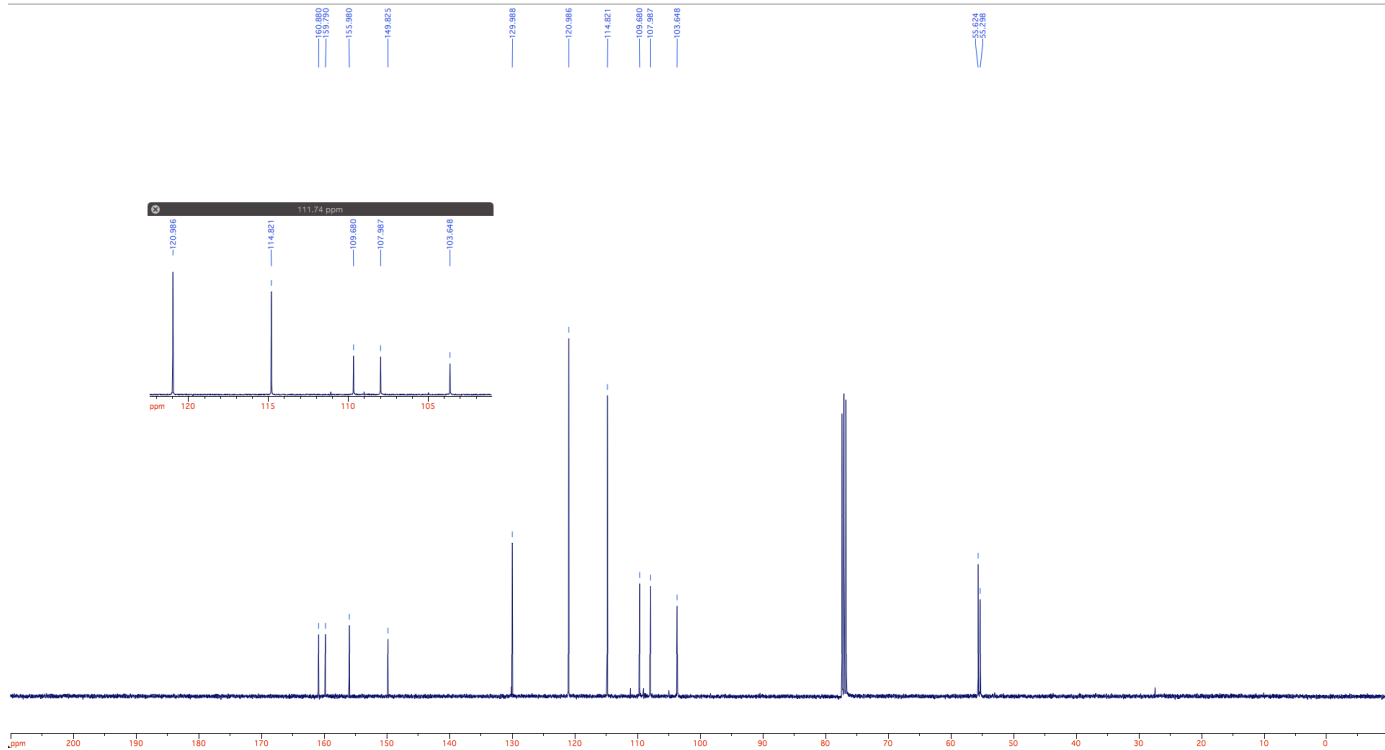
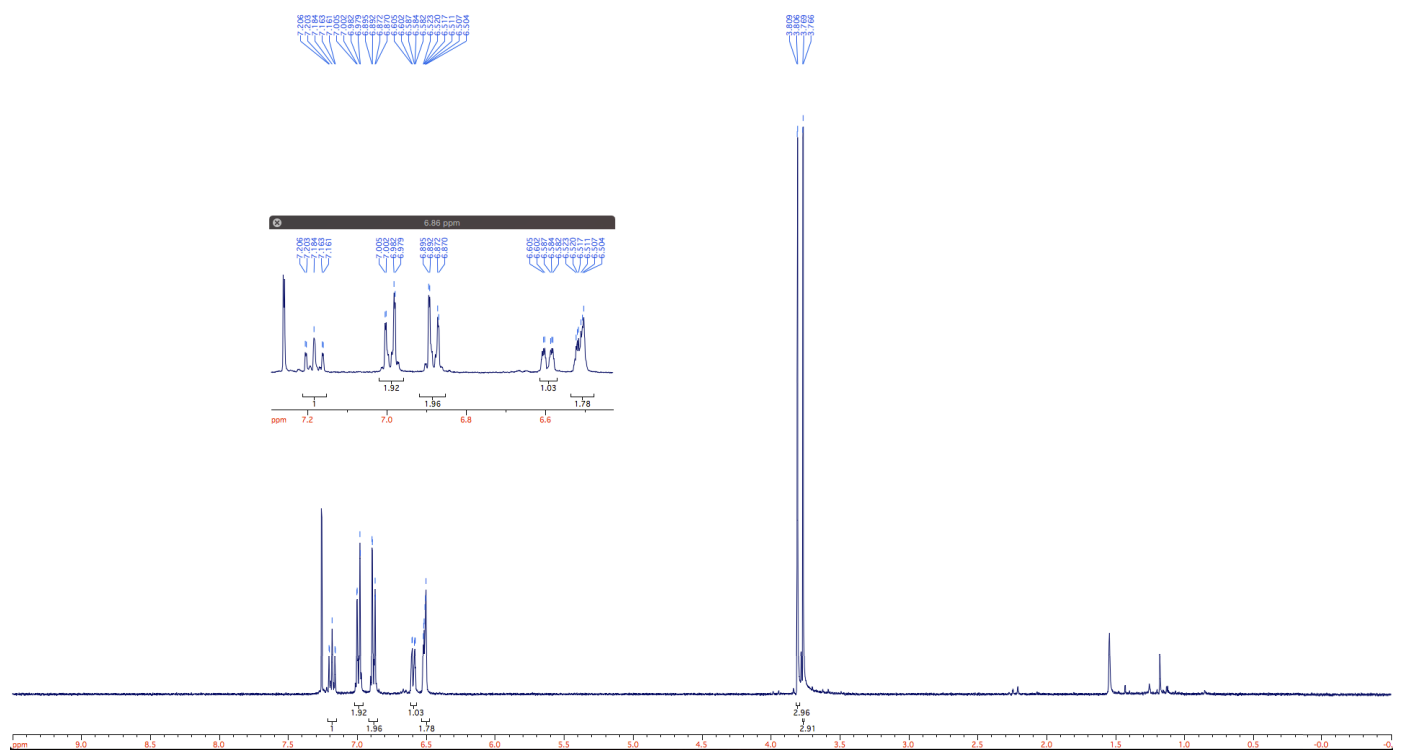
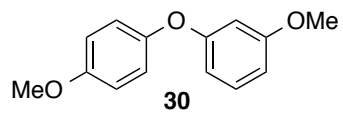


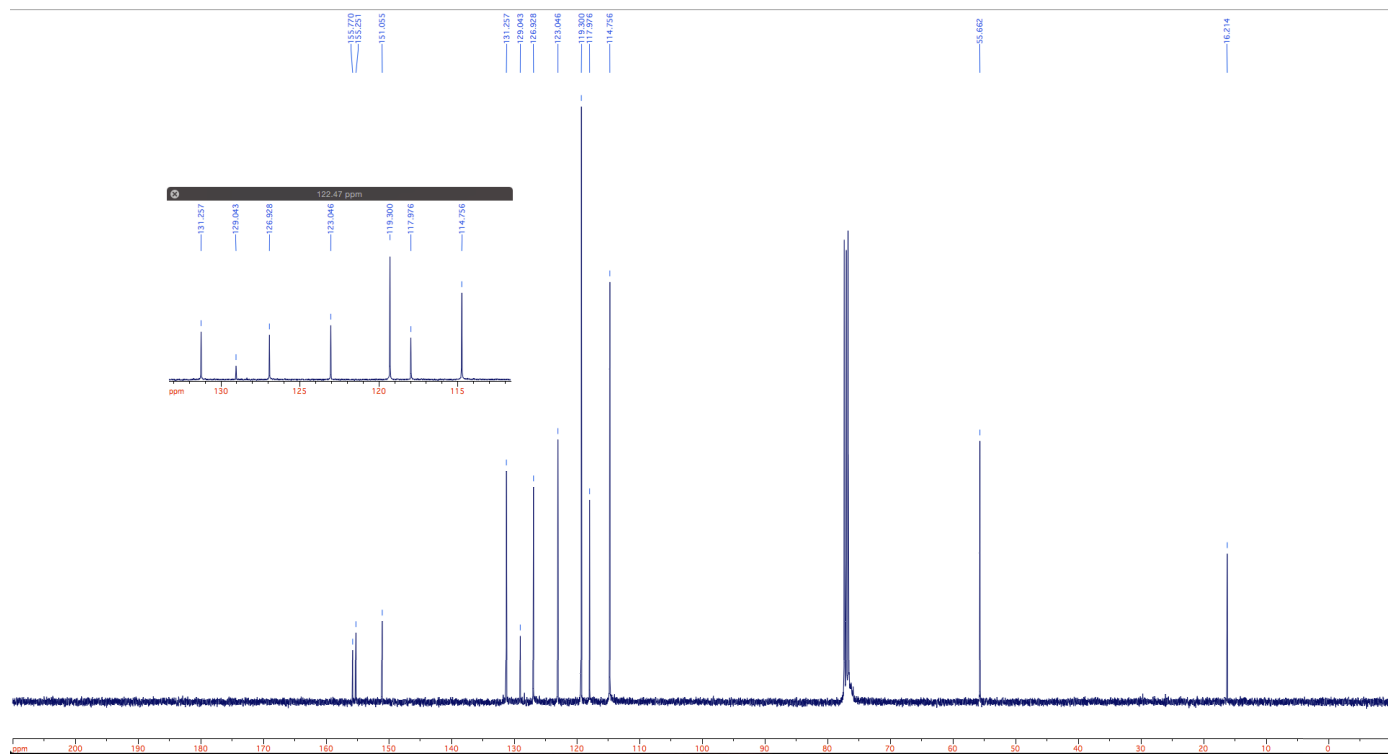
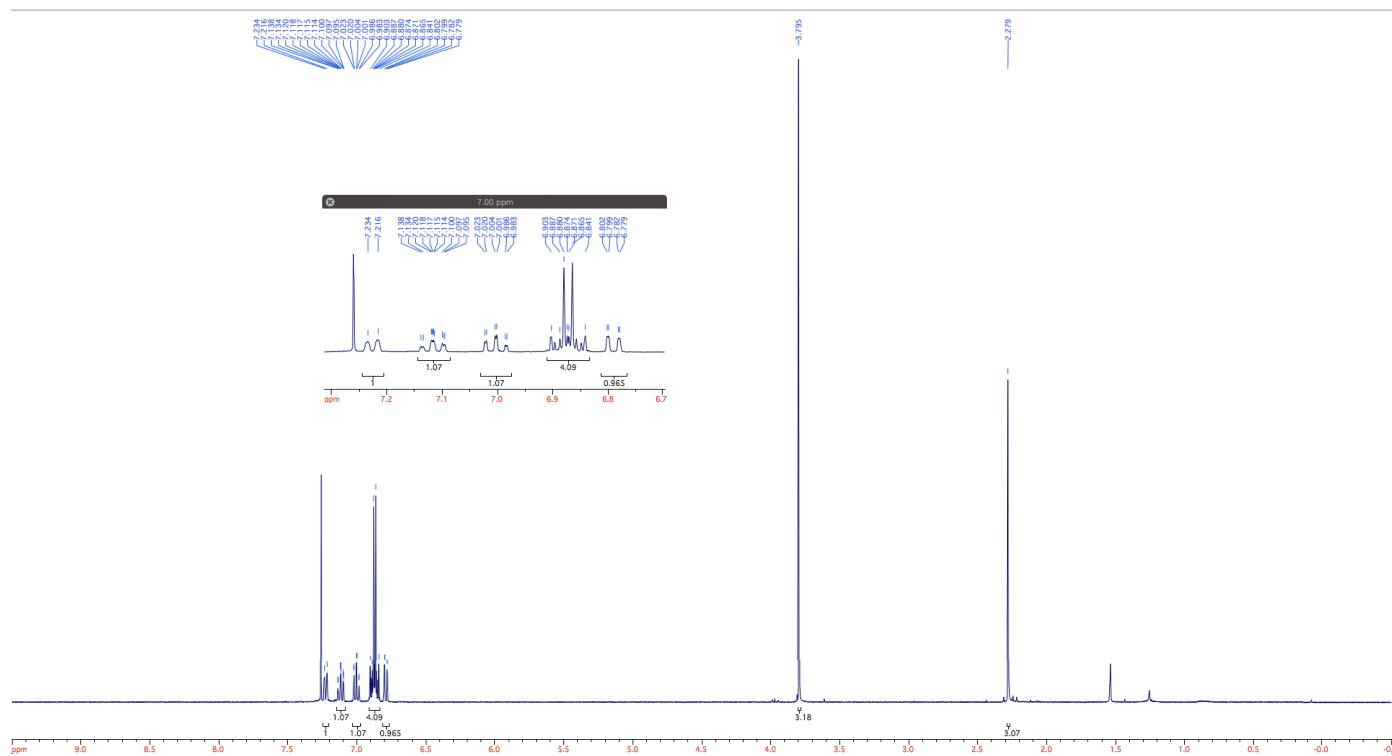
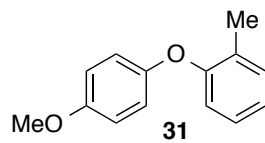


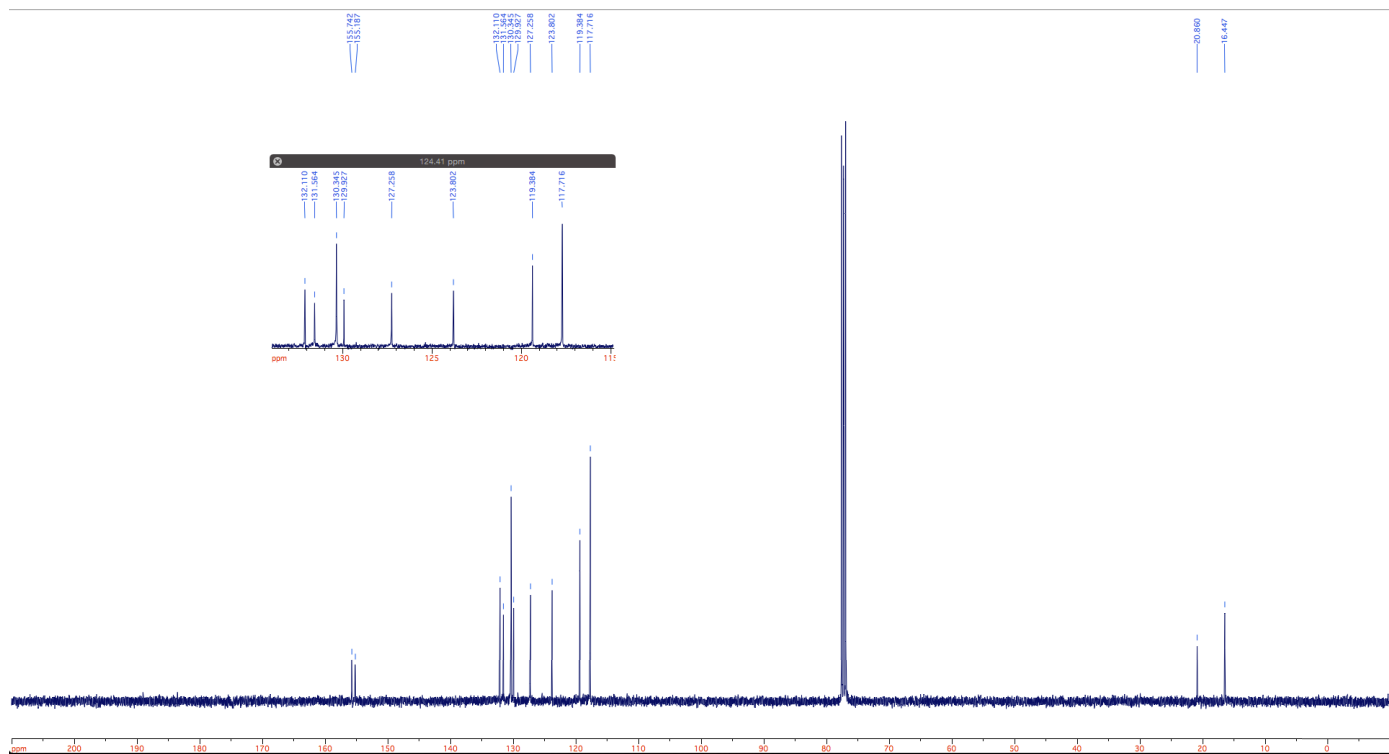
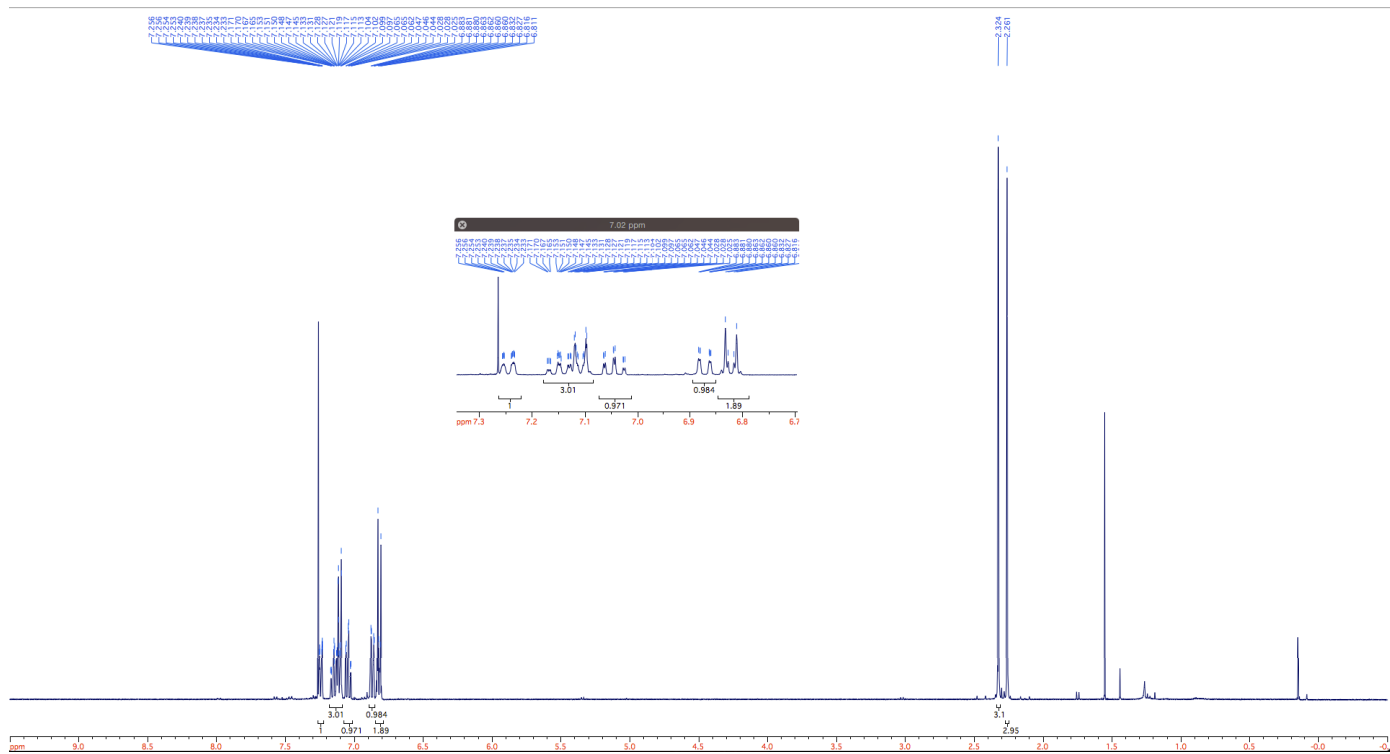
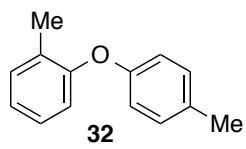


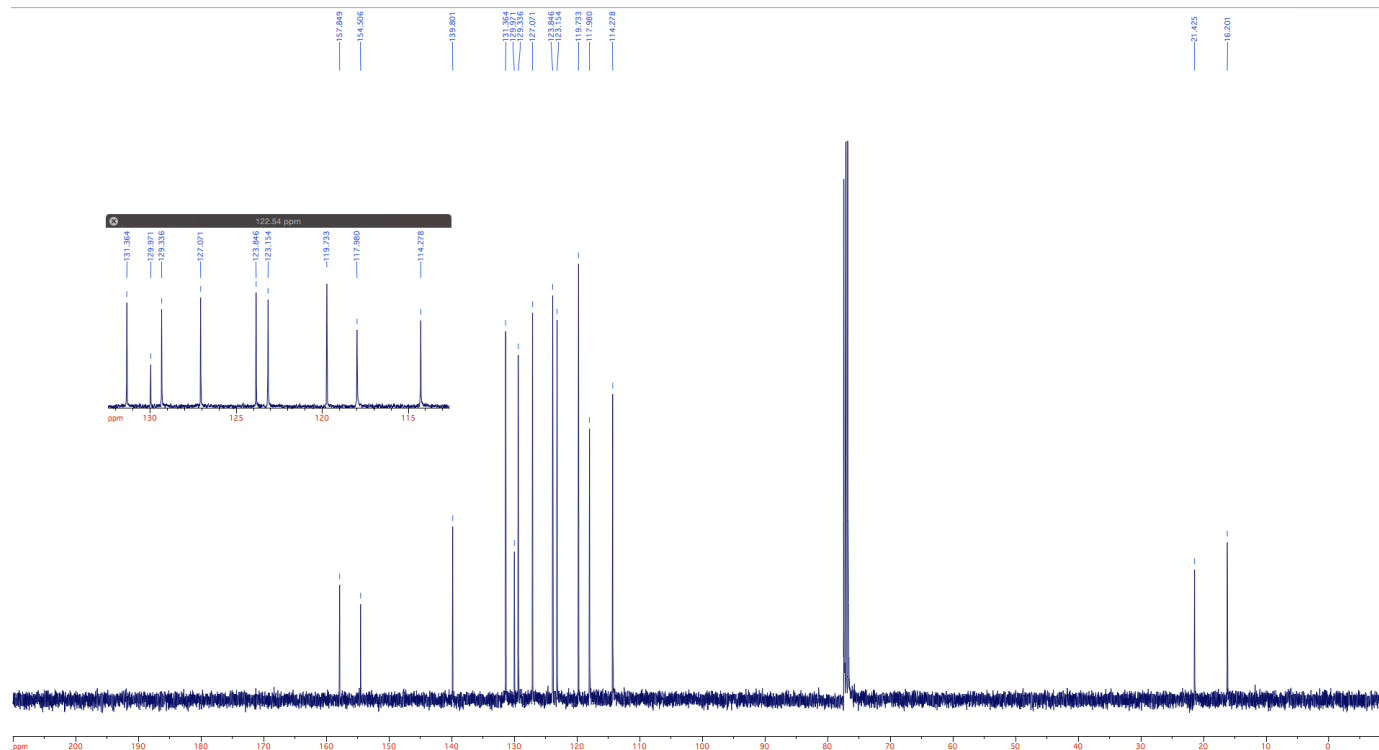
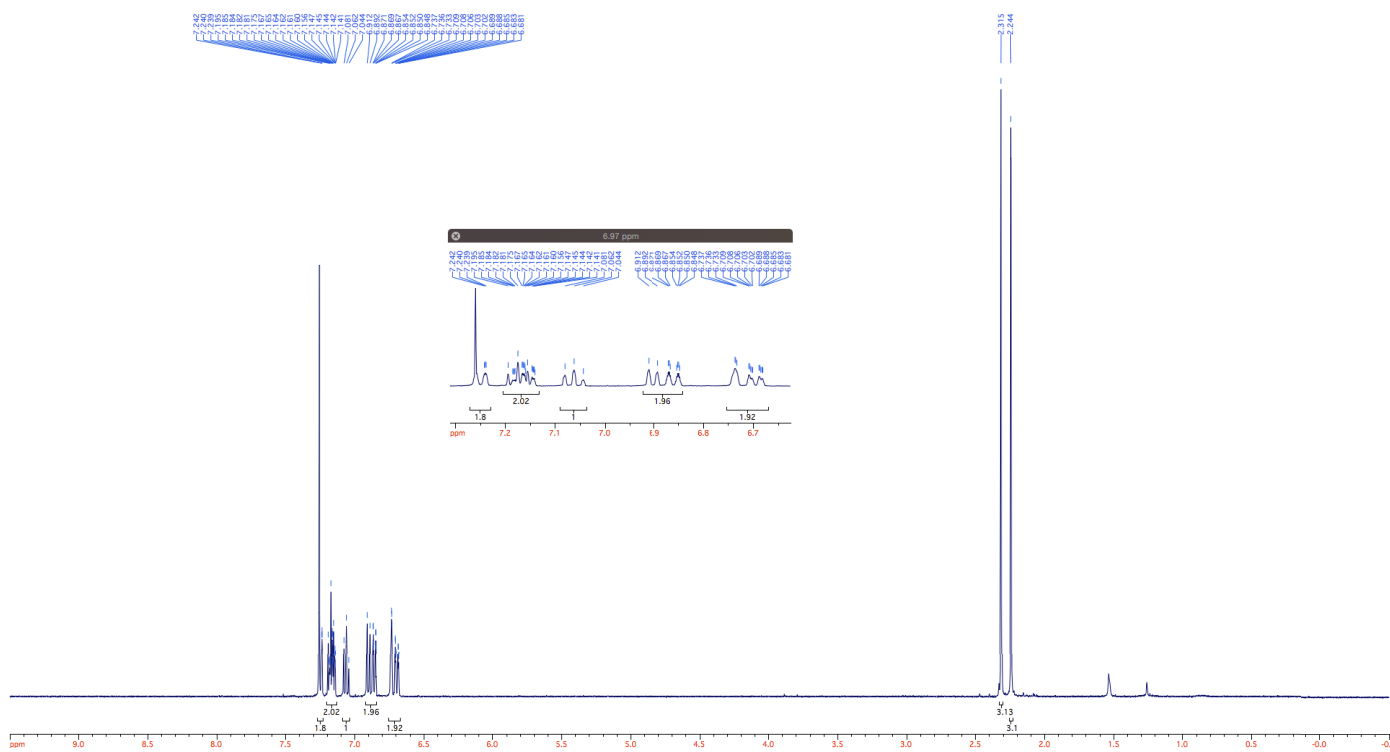
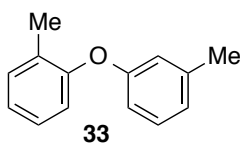


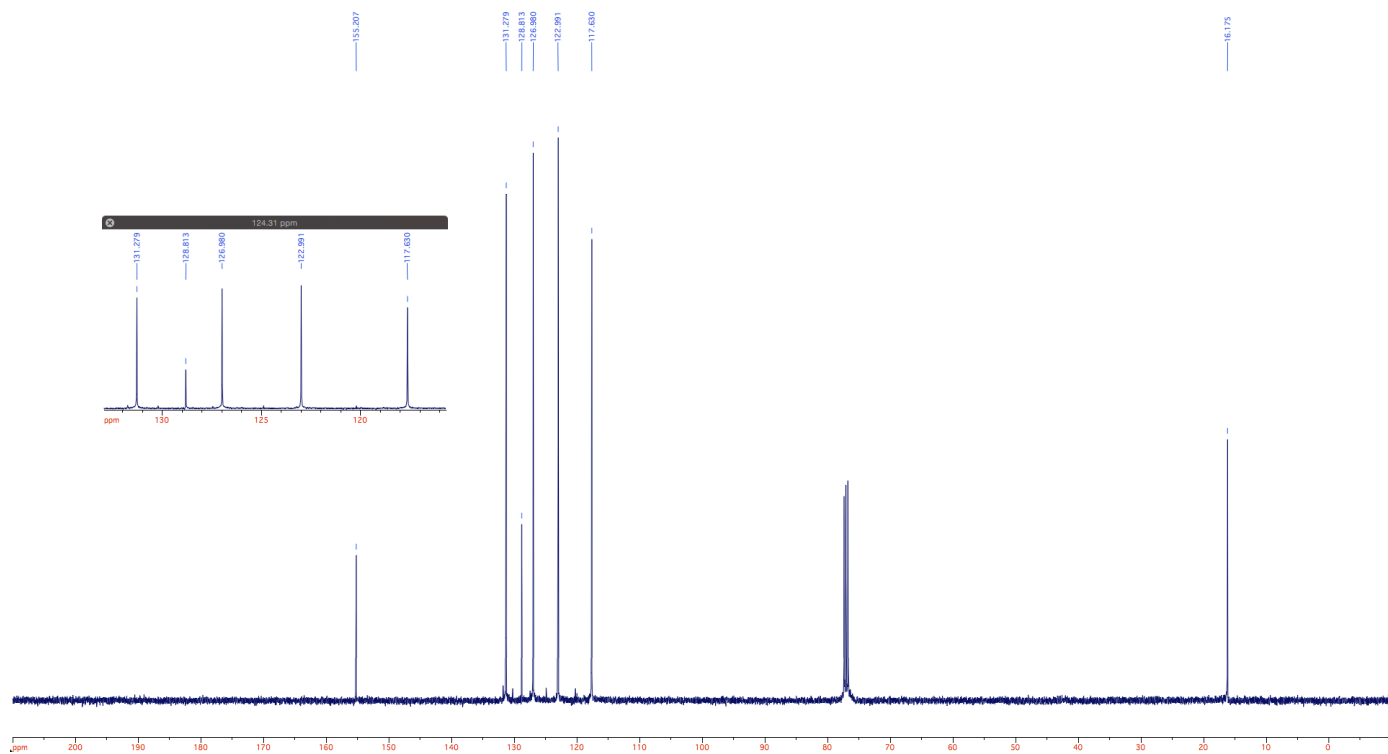
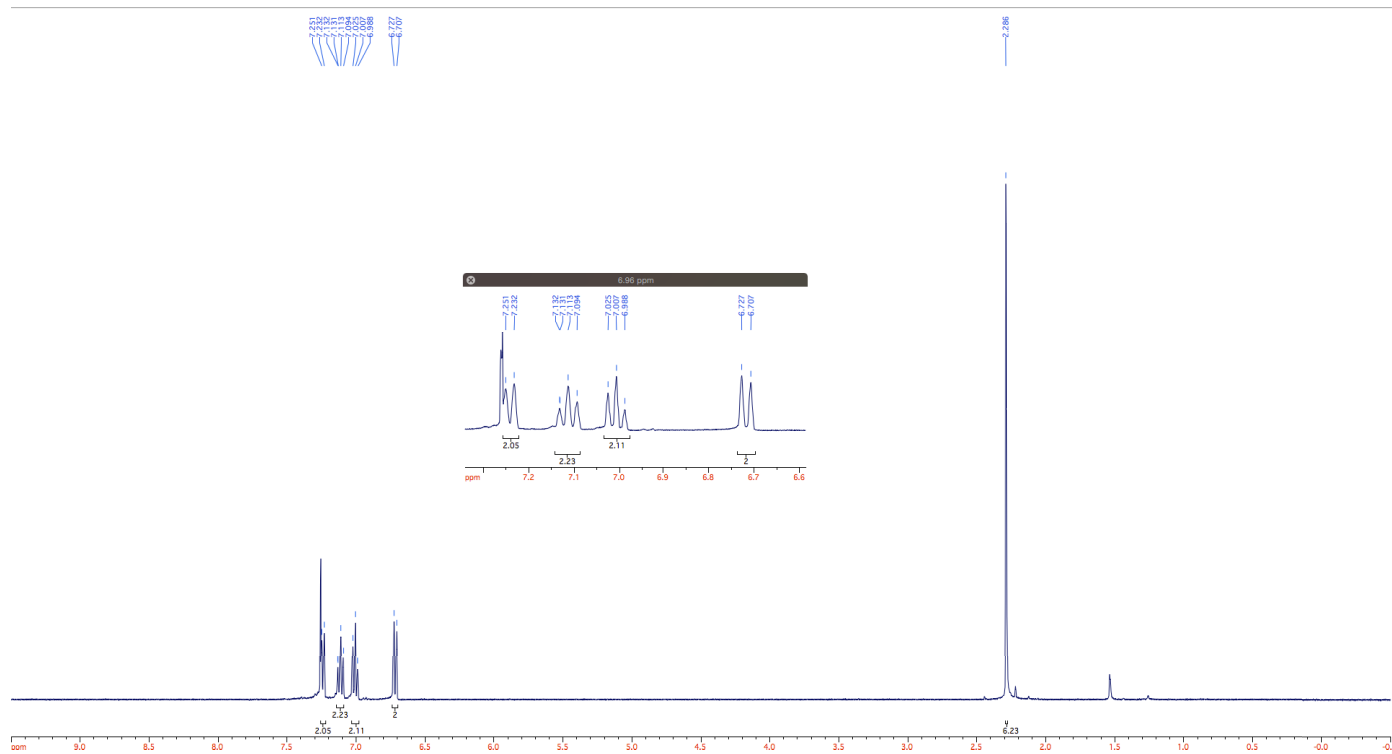
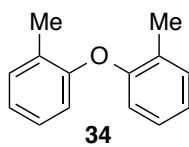


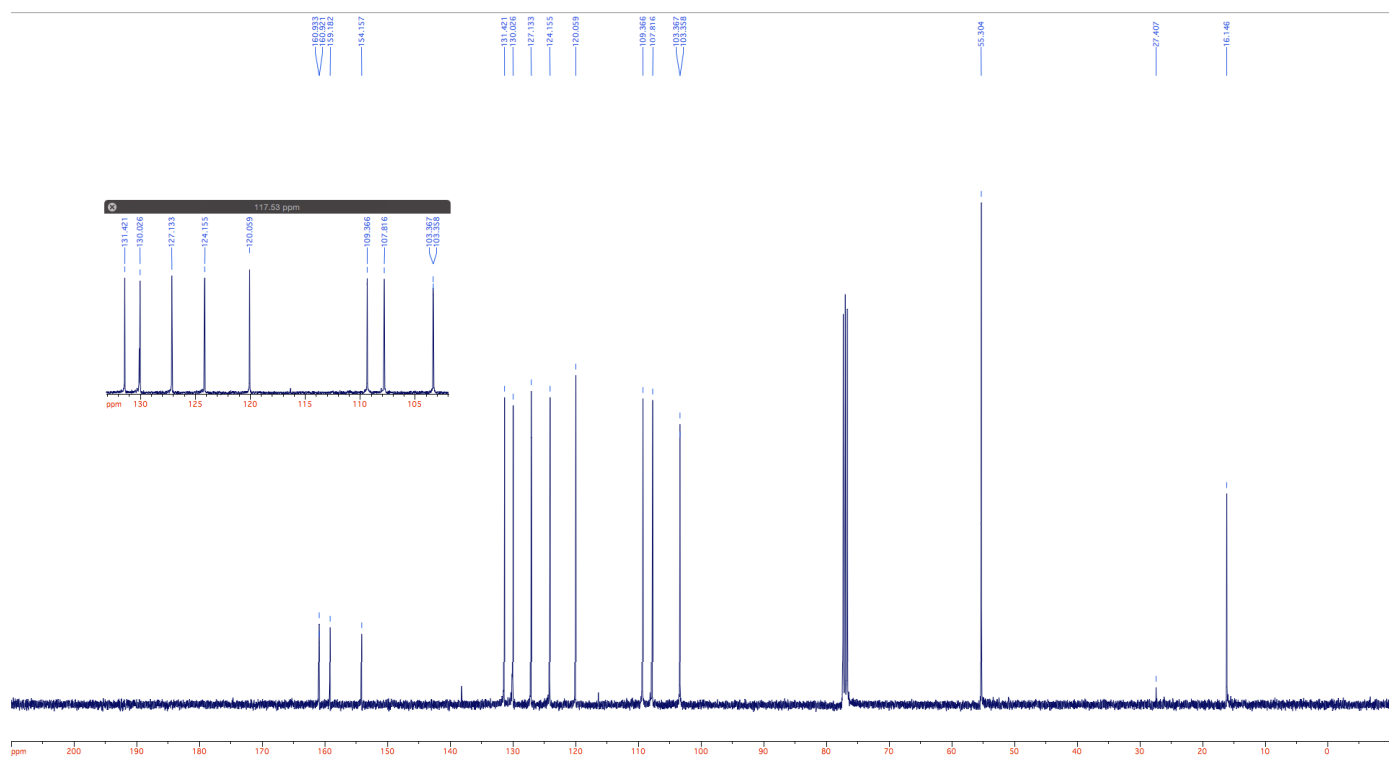
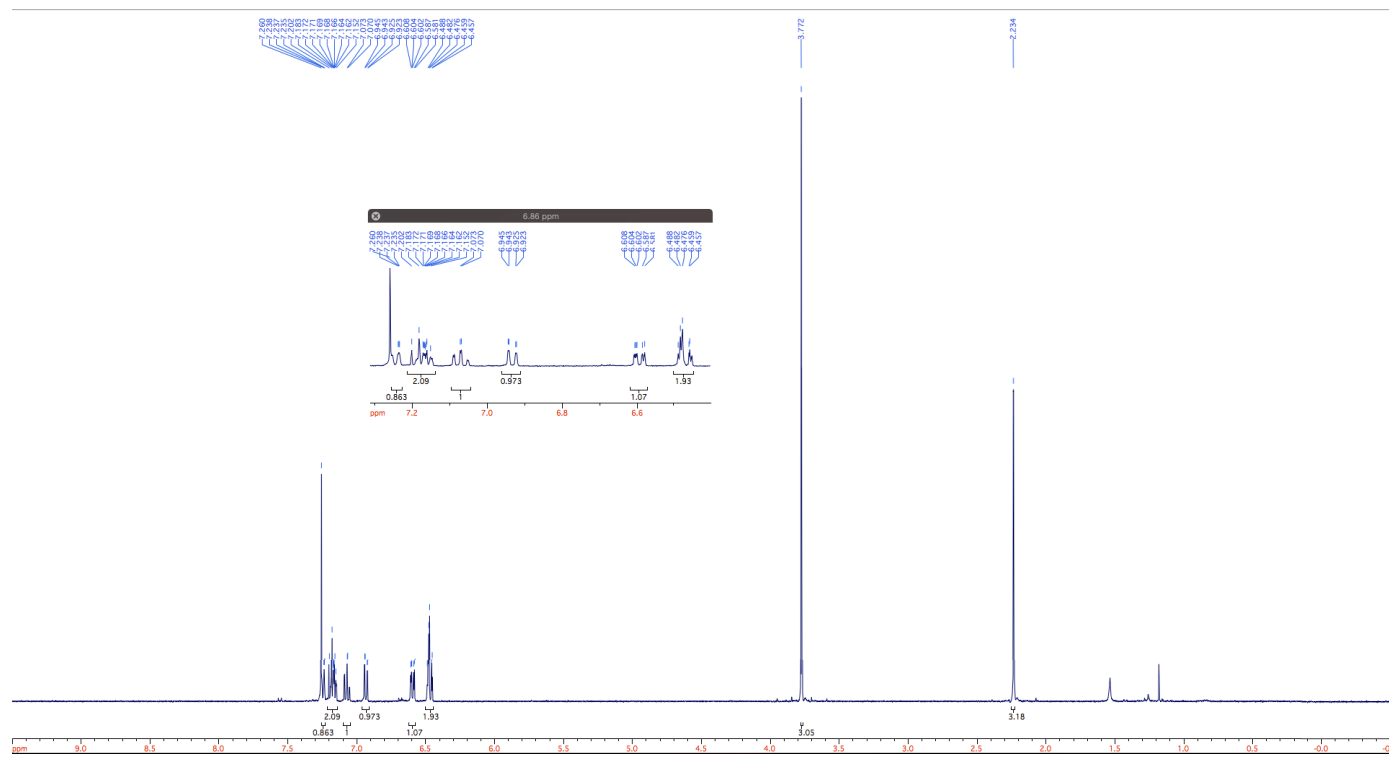
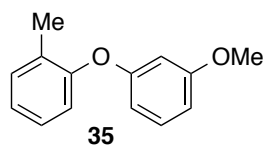


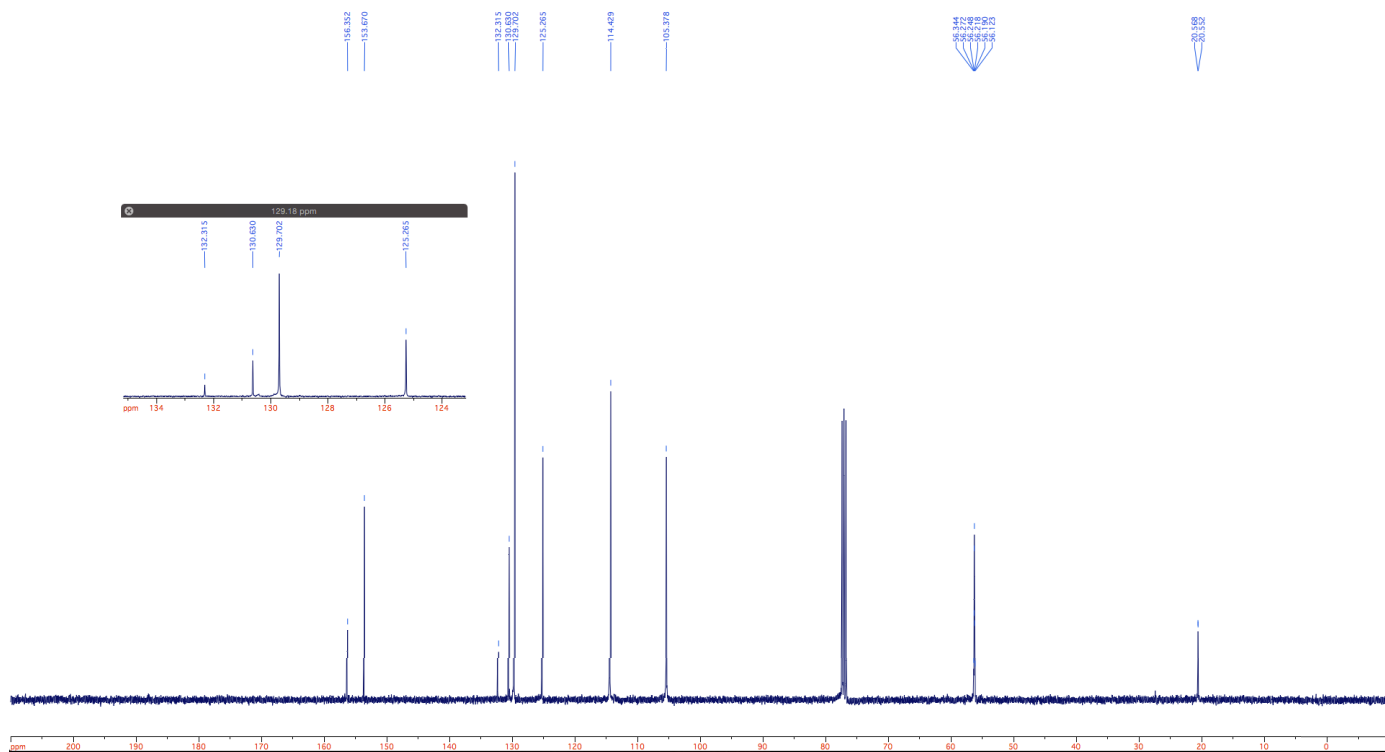
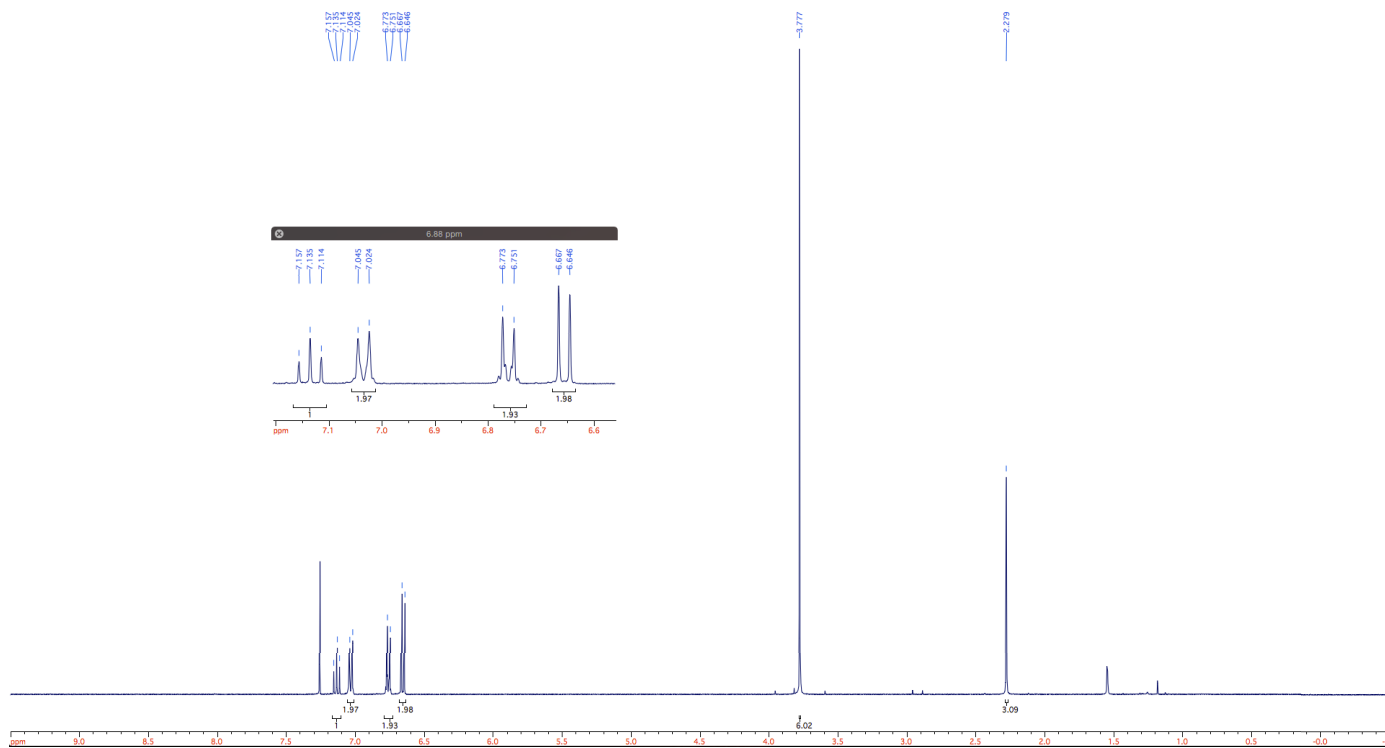
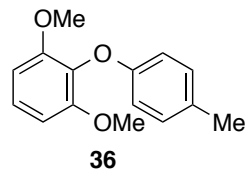


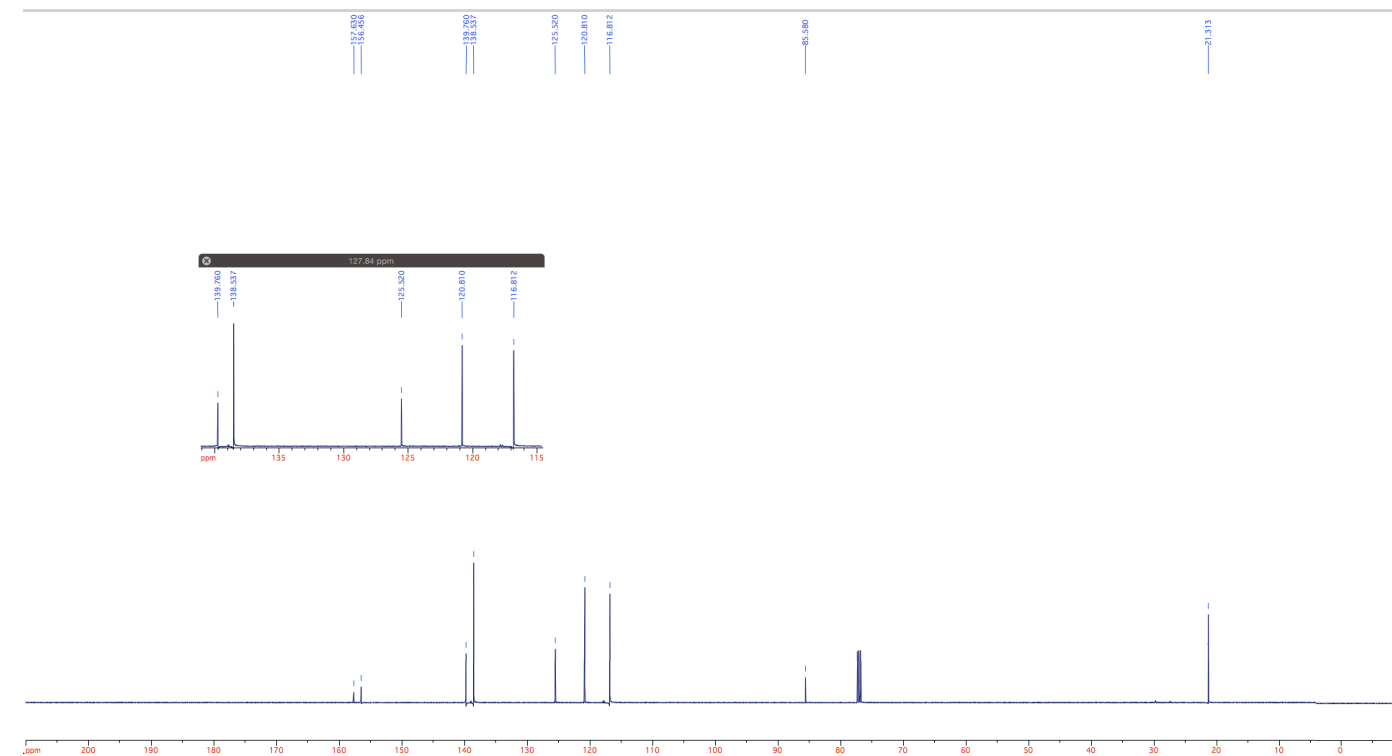
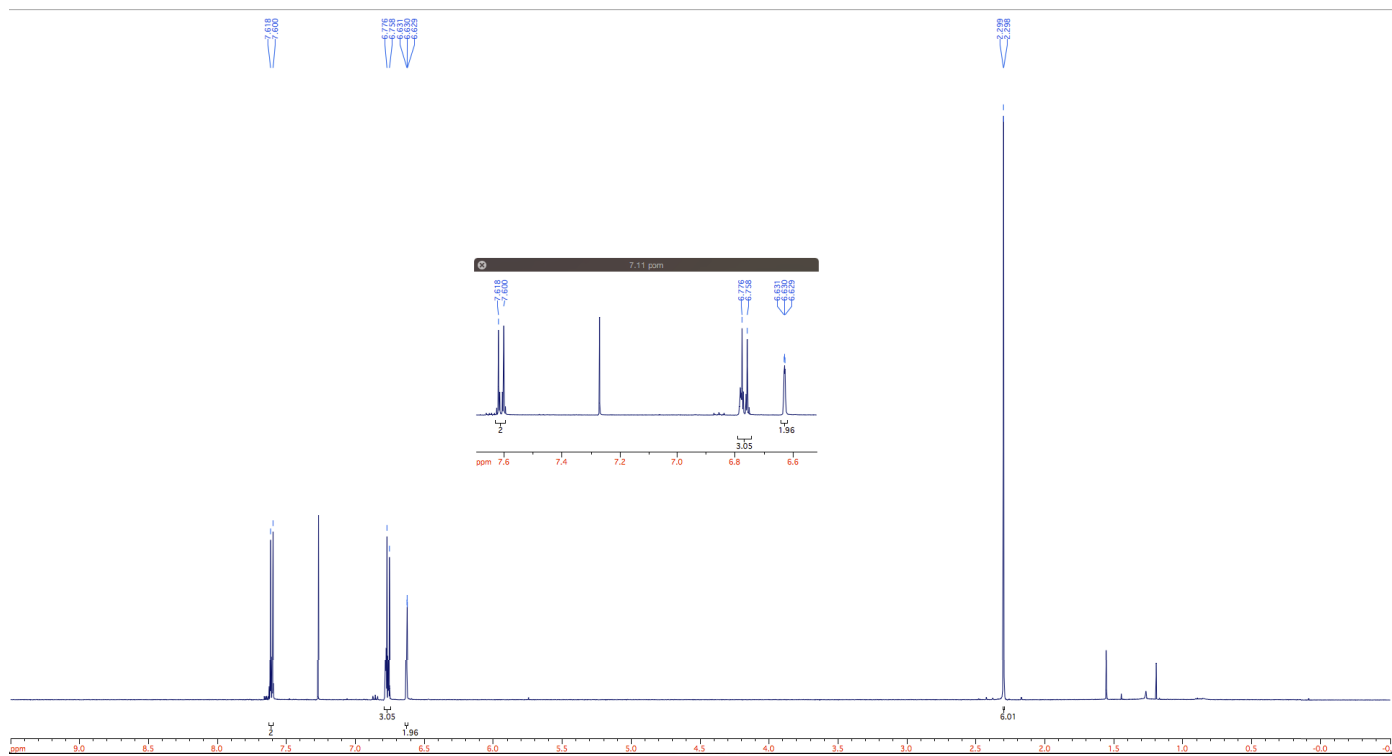
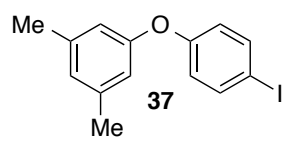


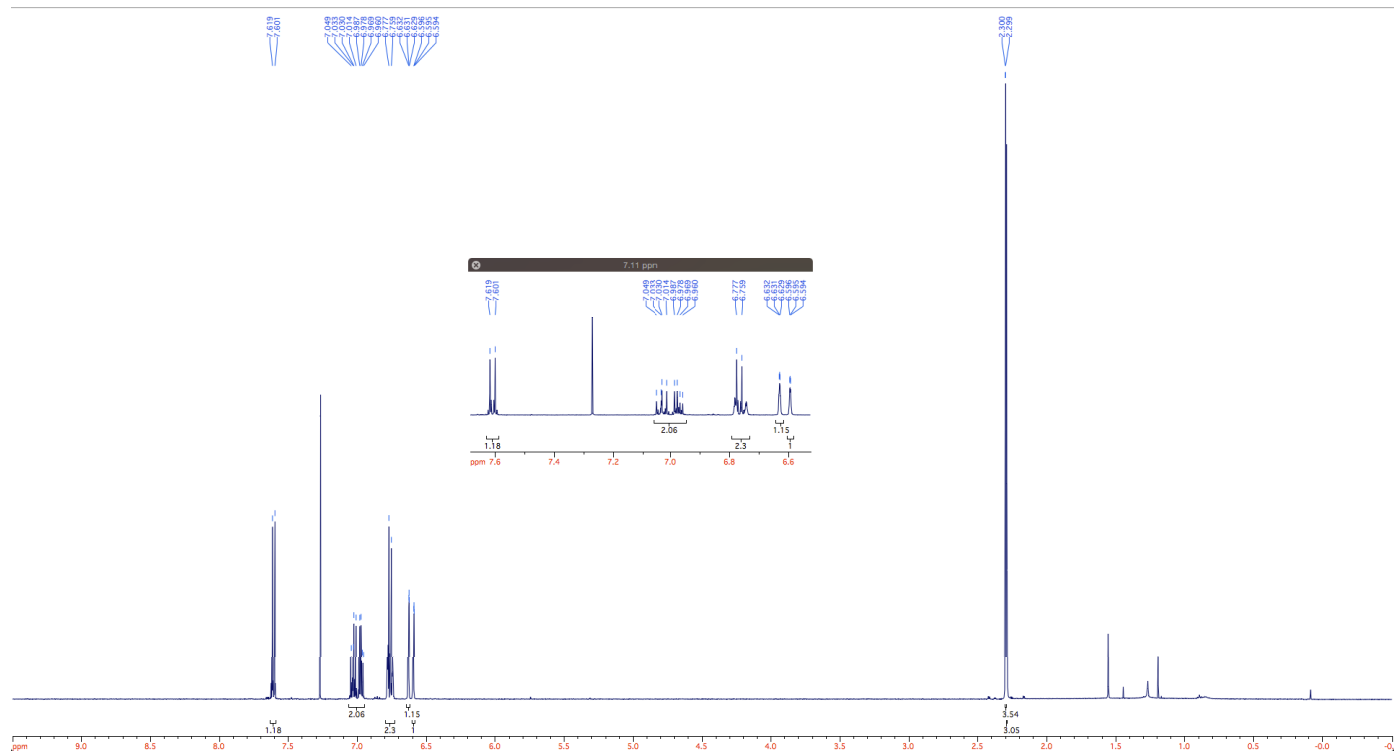
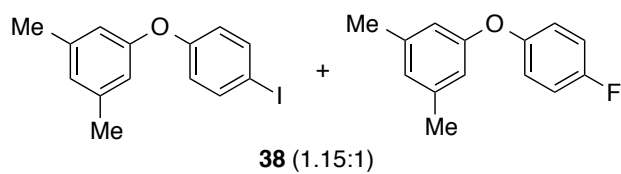


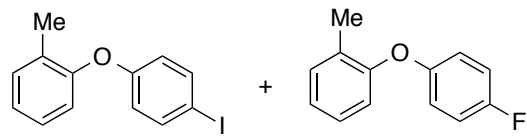




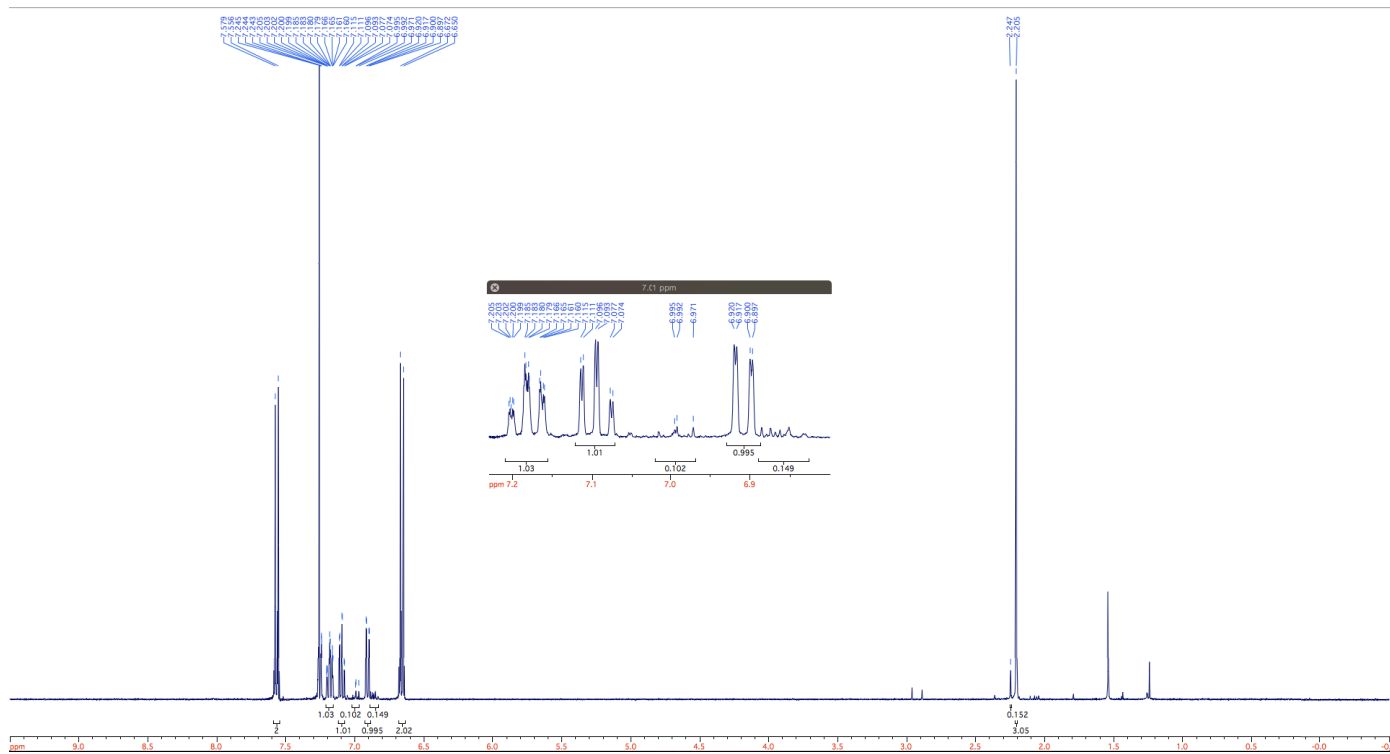


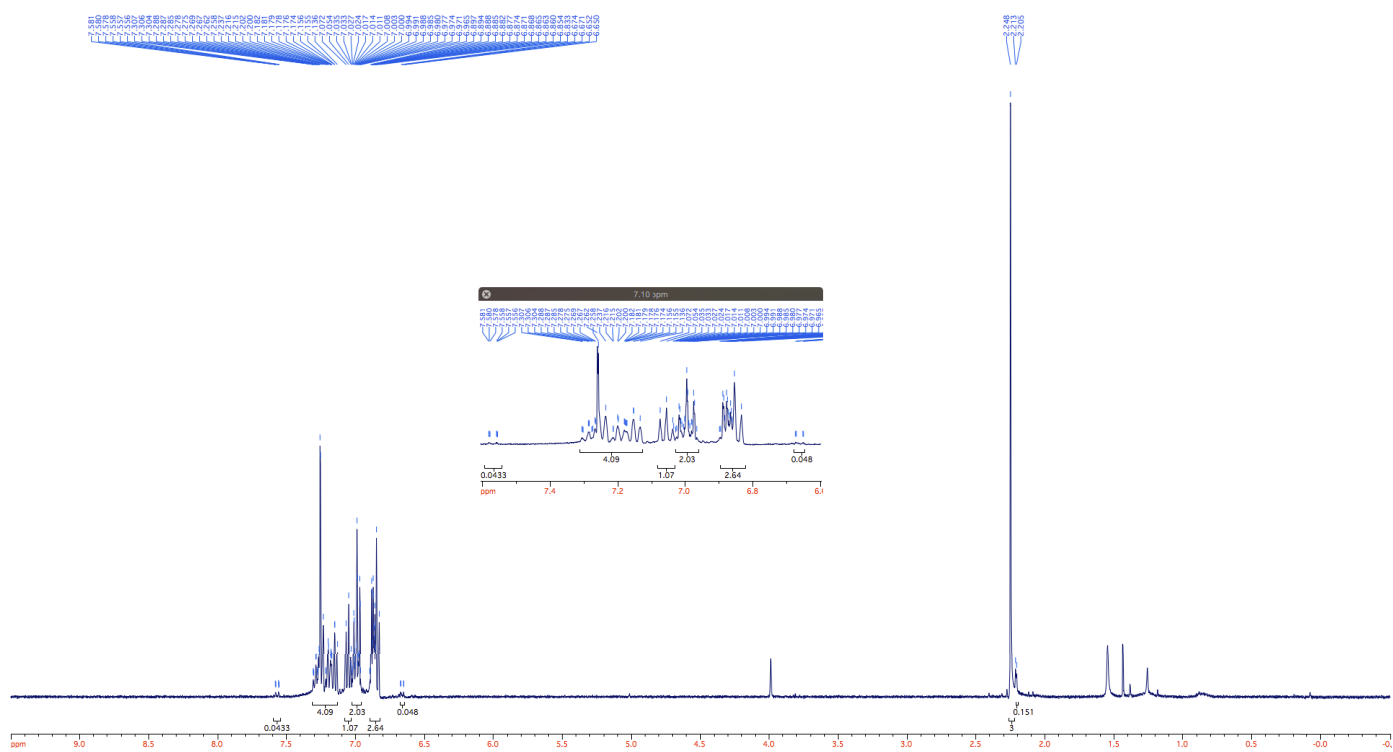
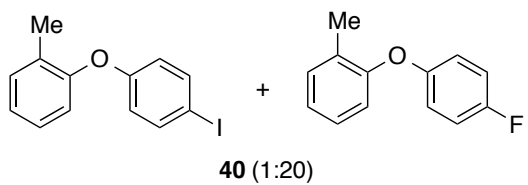


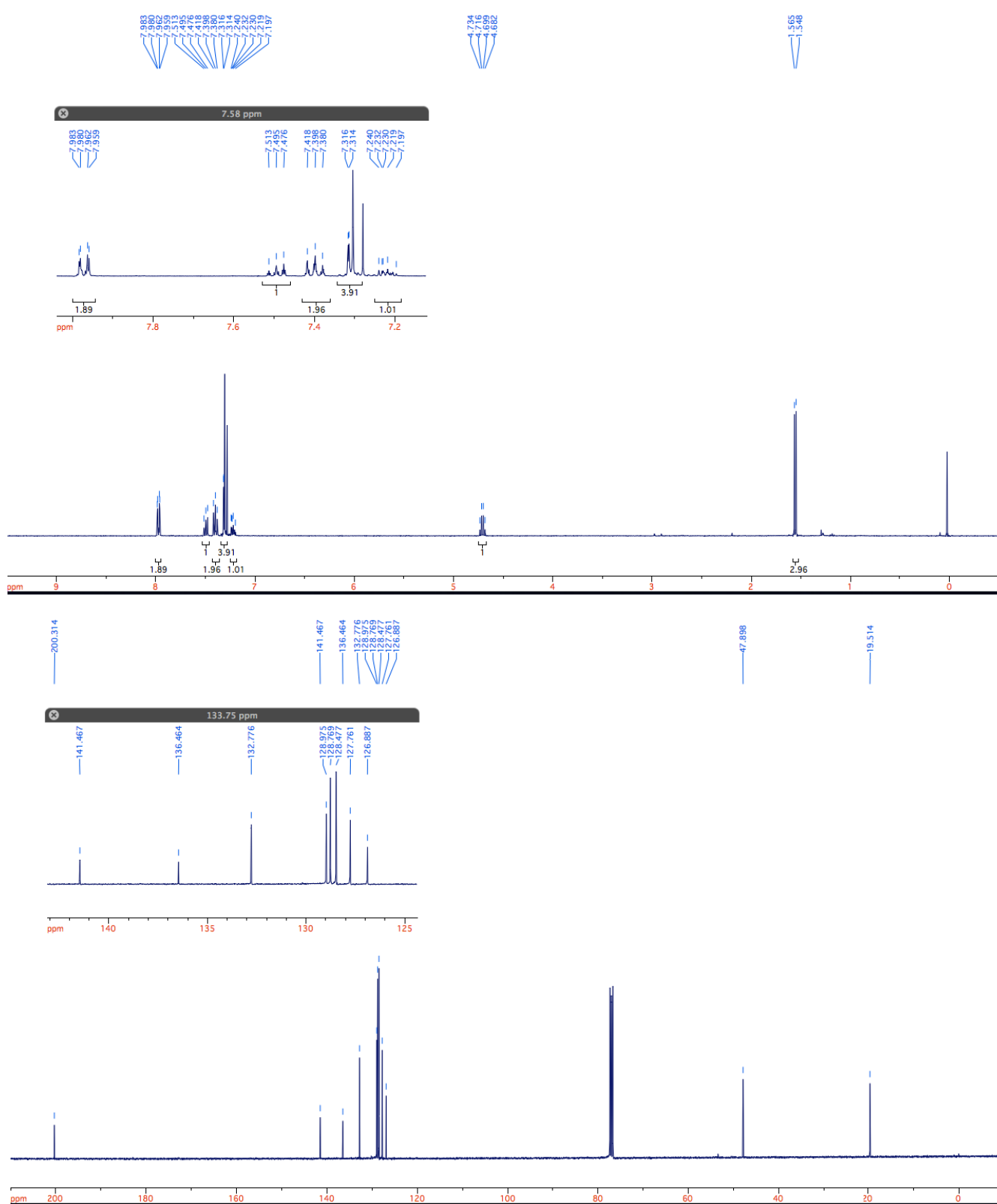
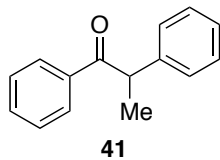


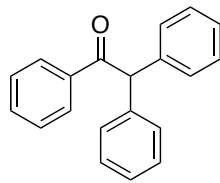


39 (20:1)

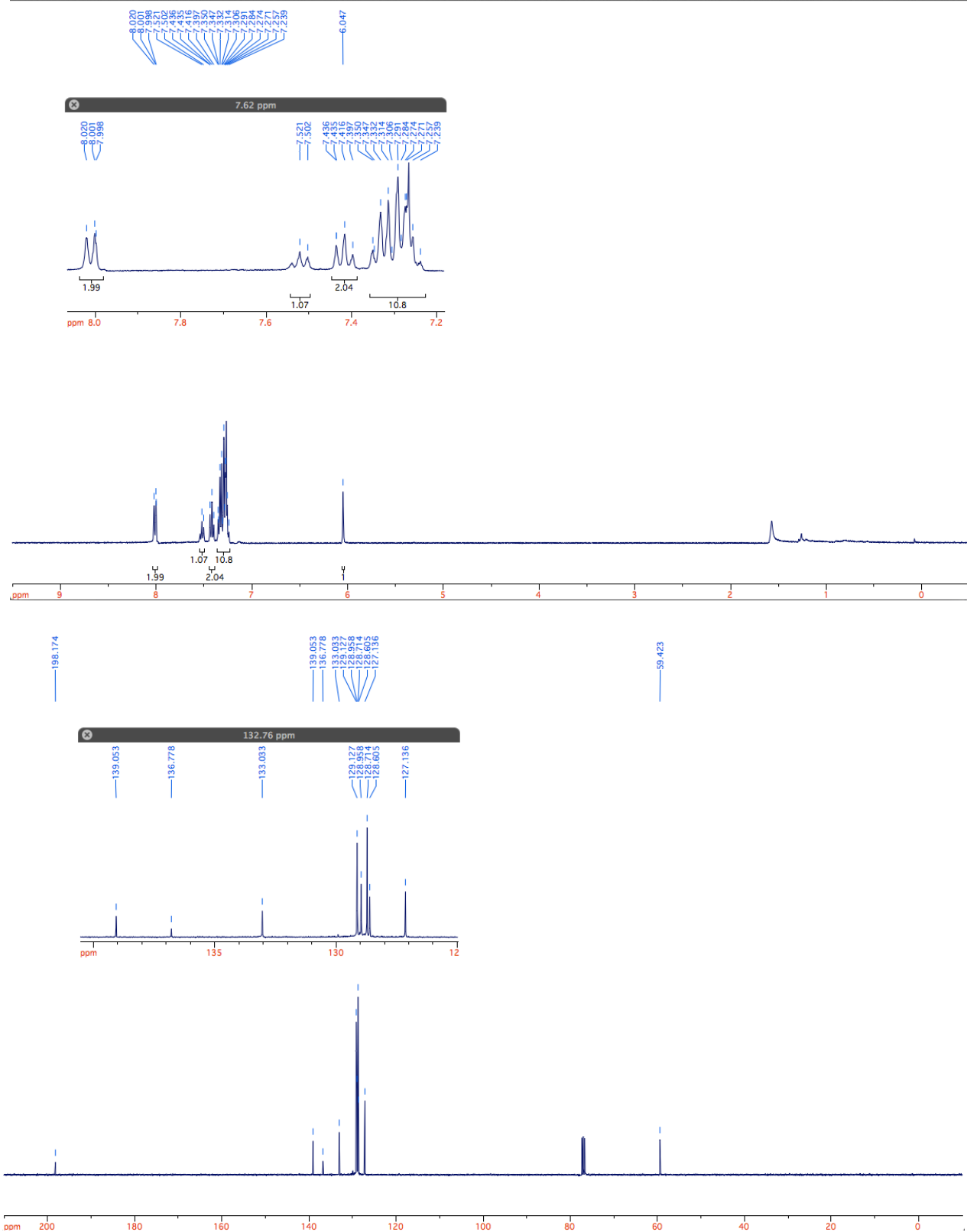


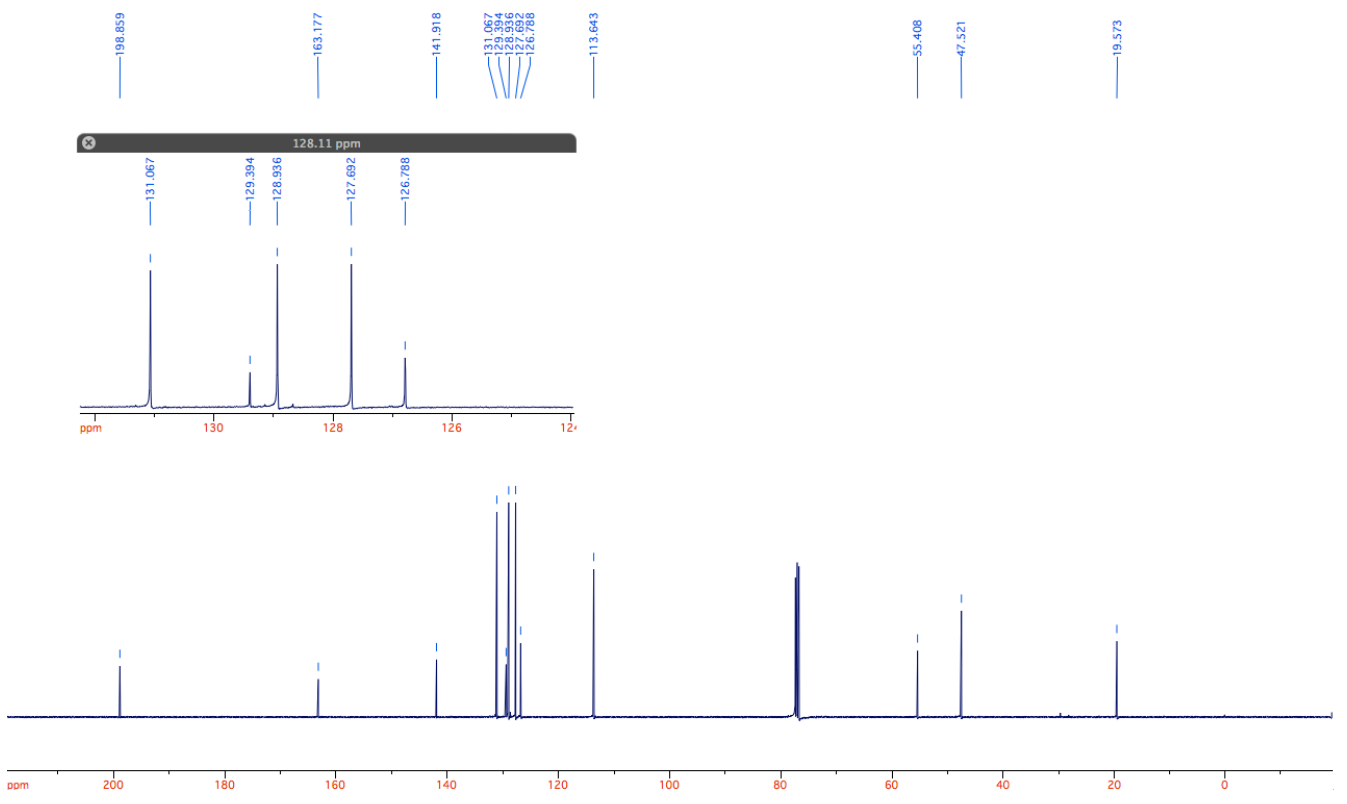
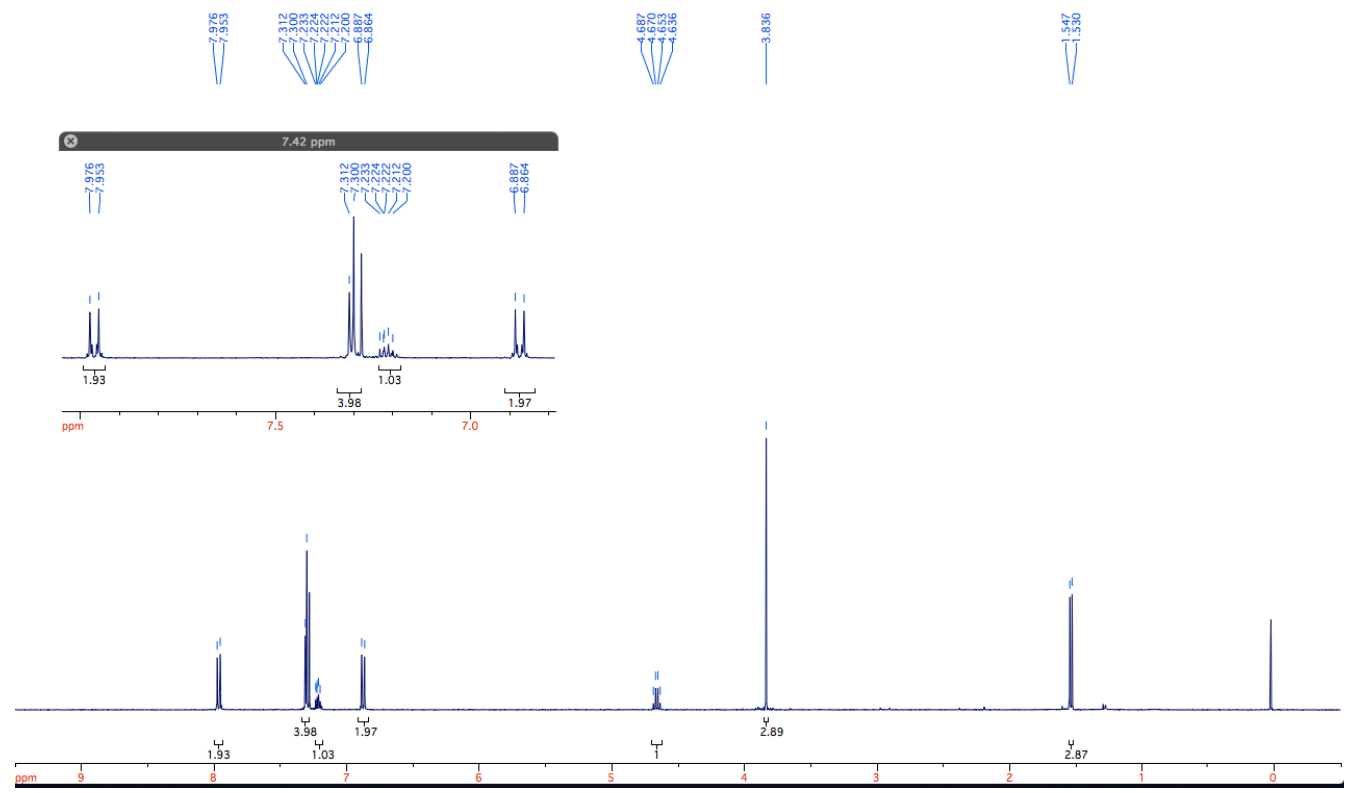
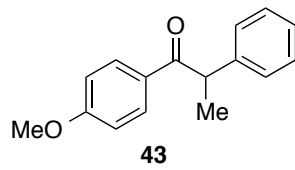


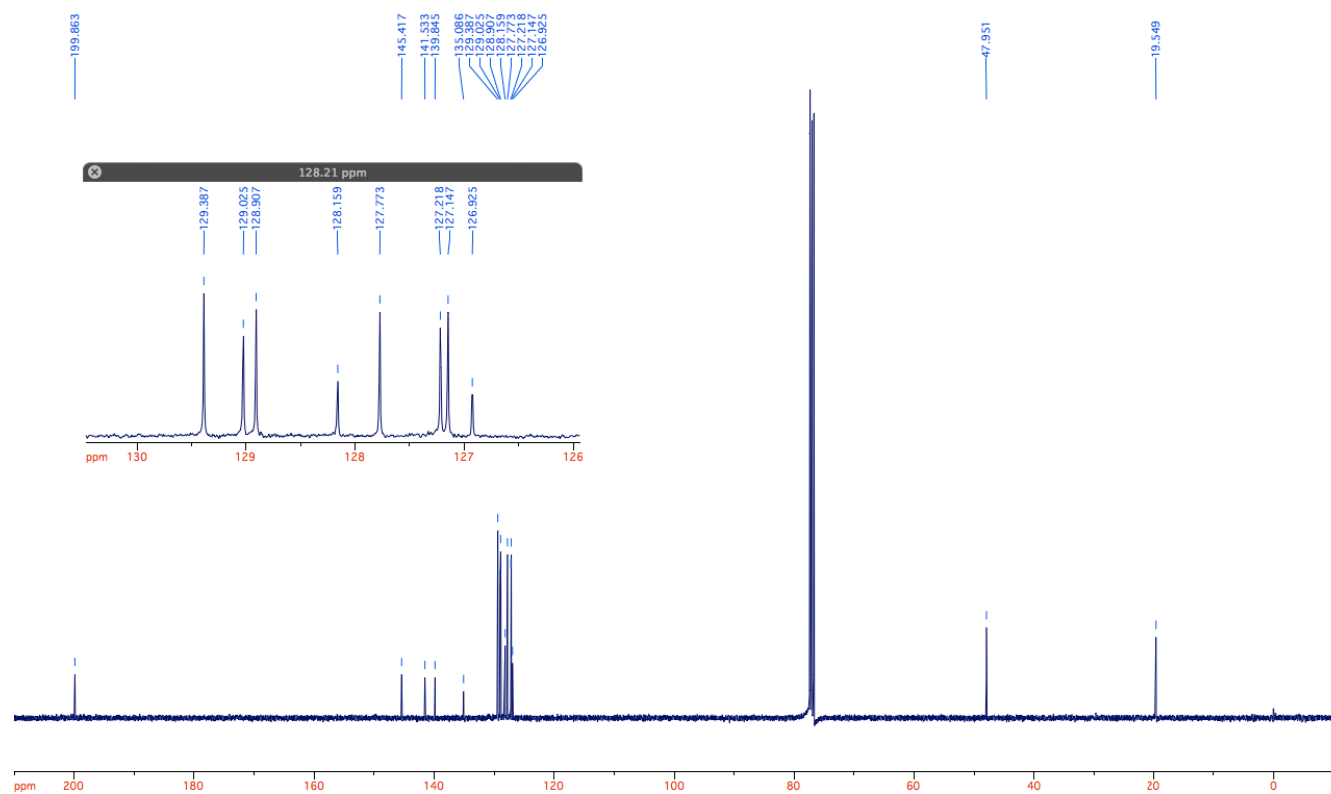
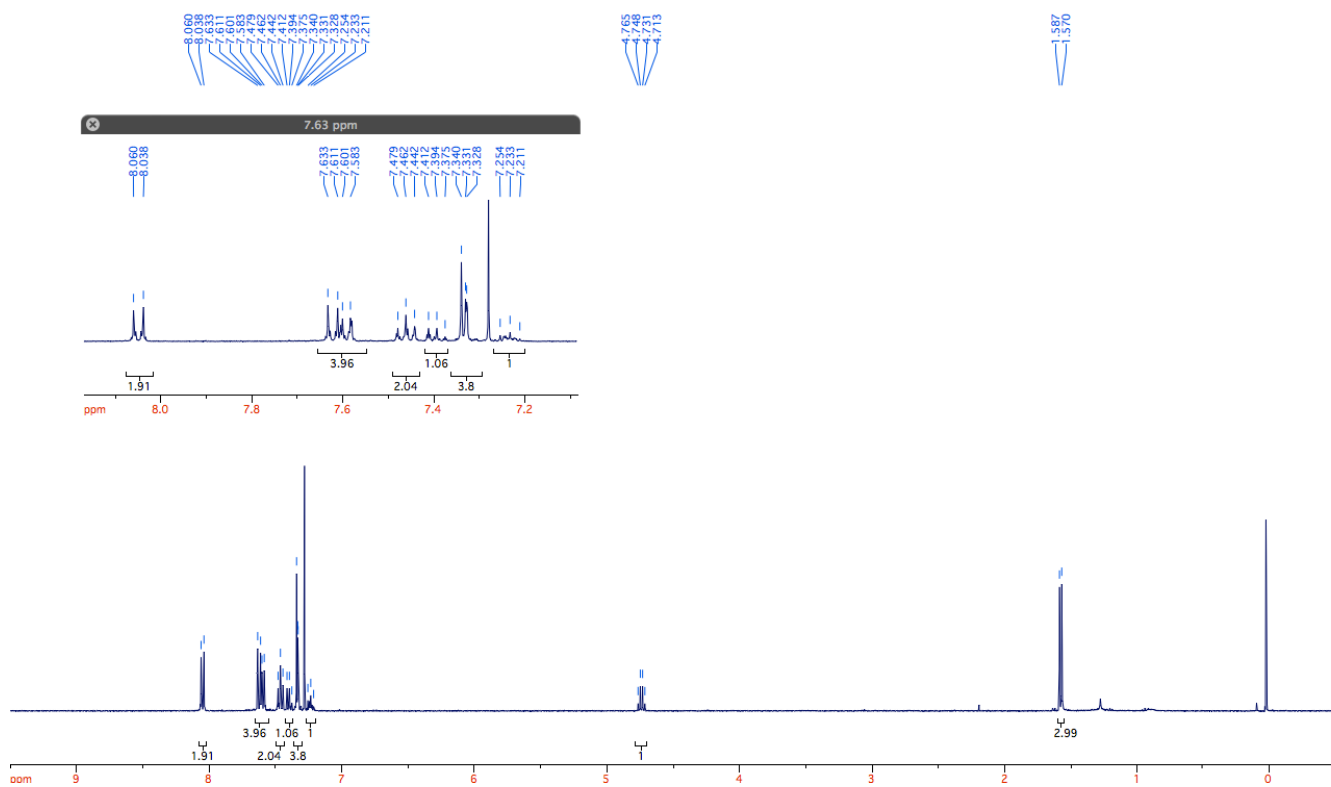
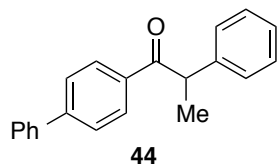


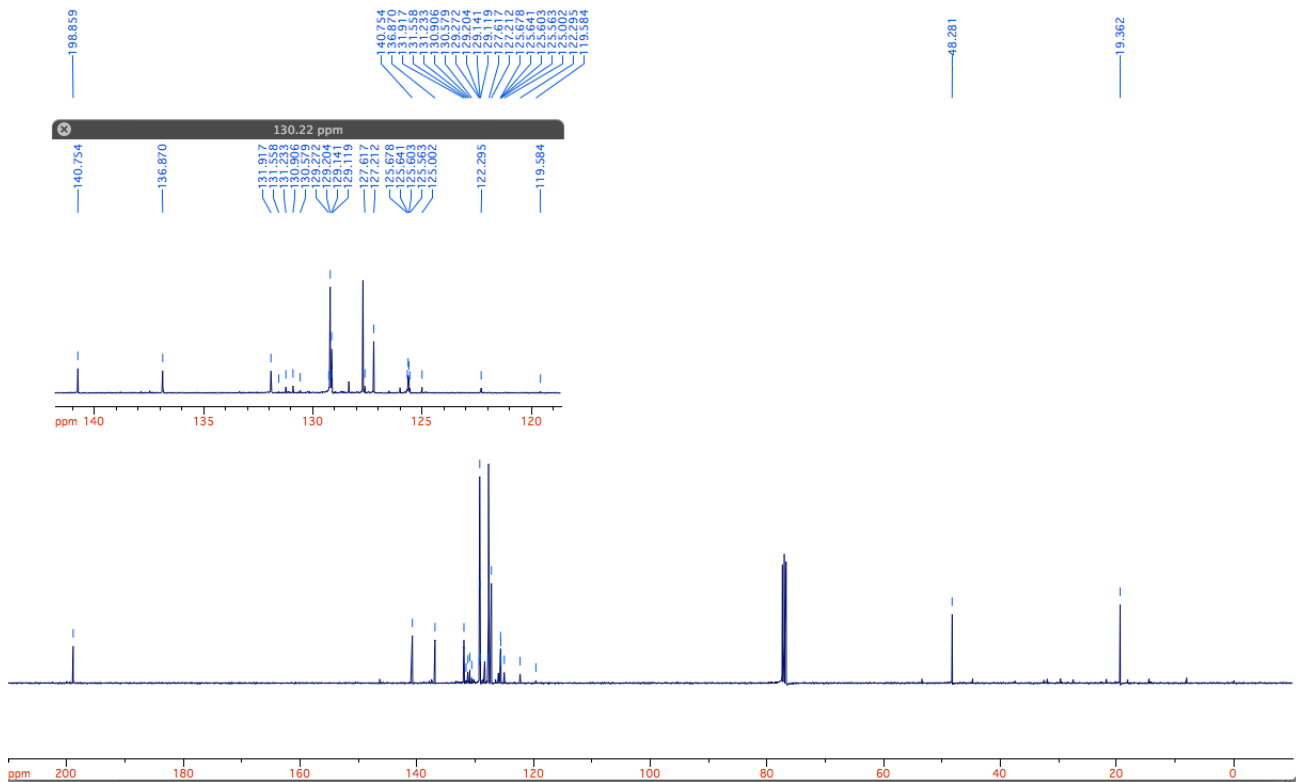
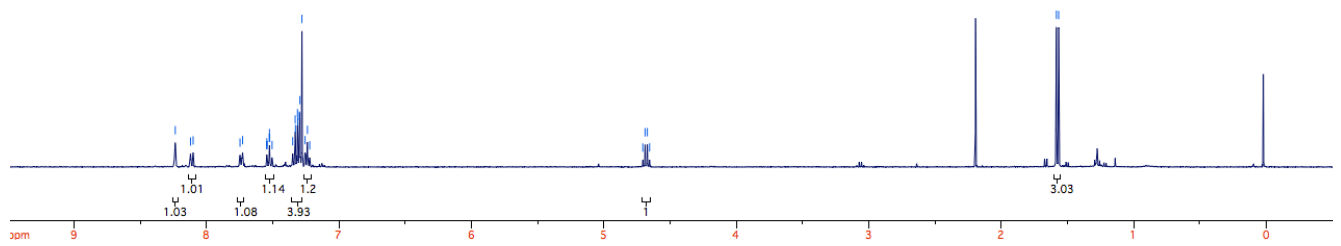
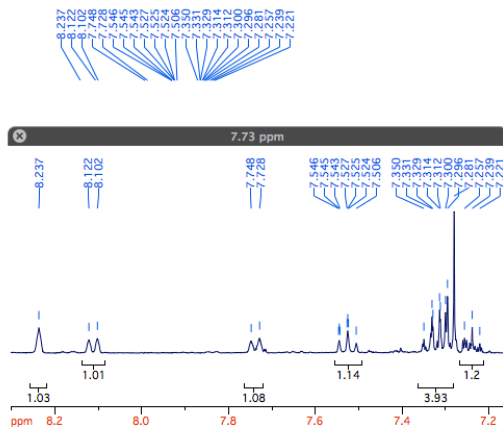
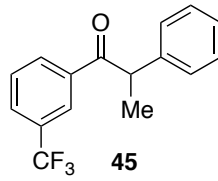


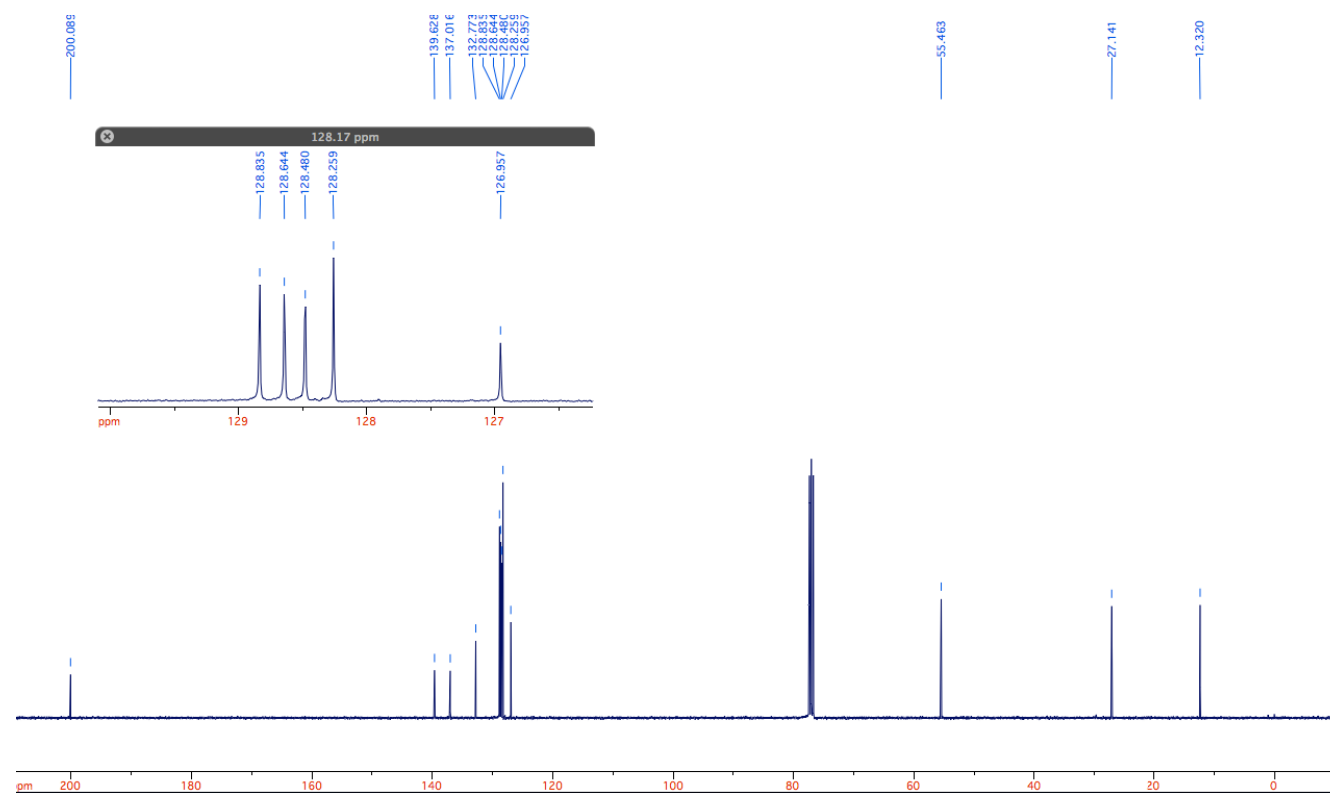
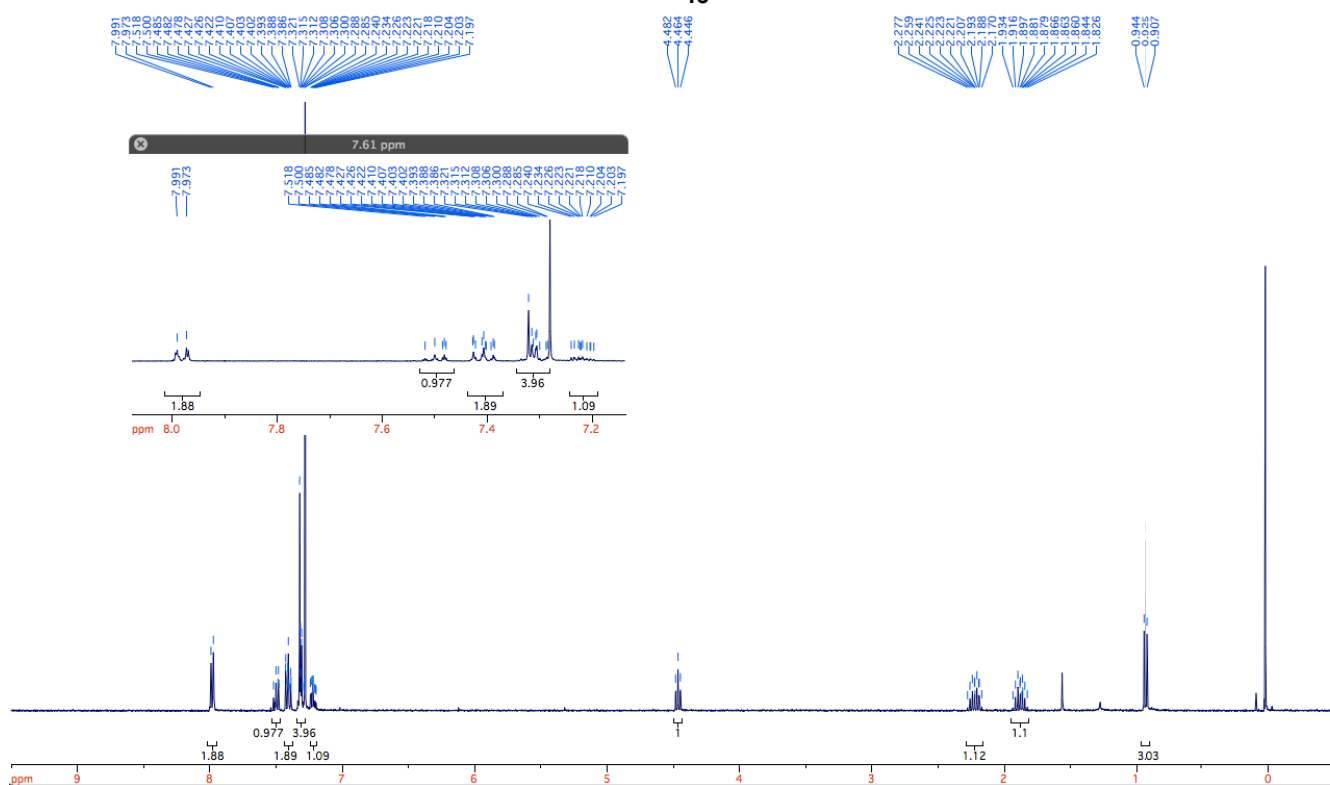
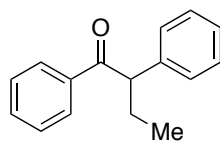
42

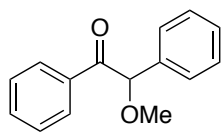




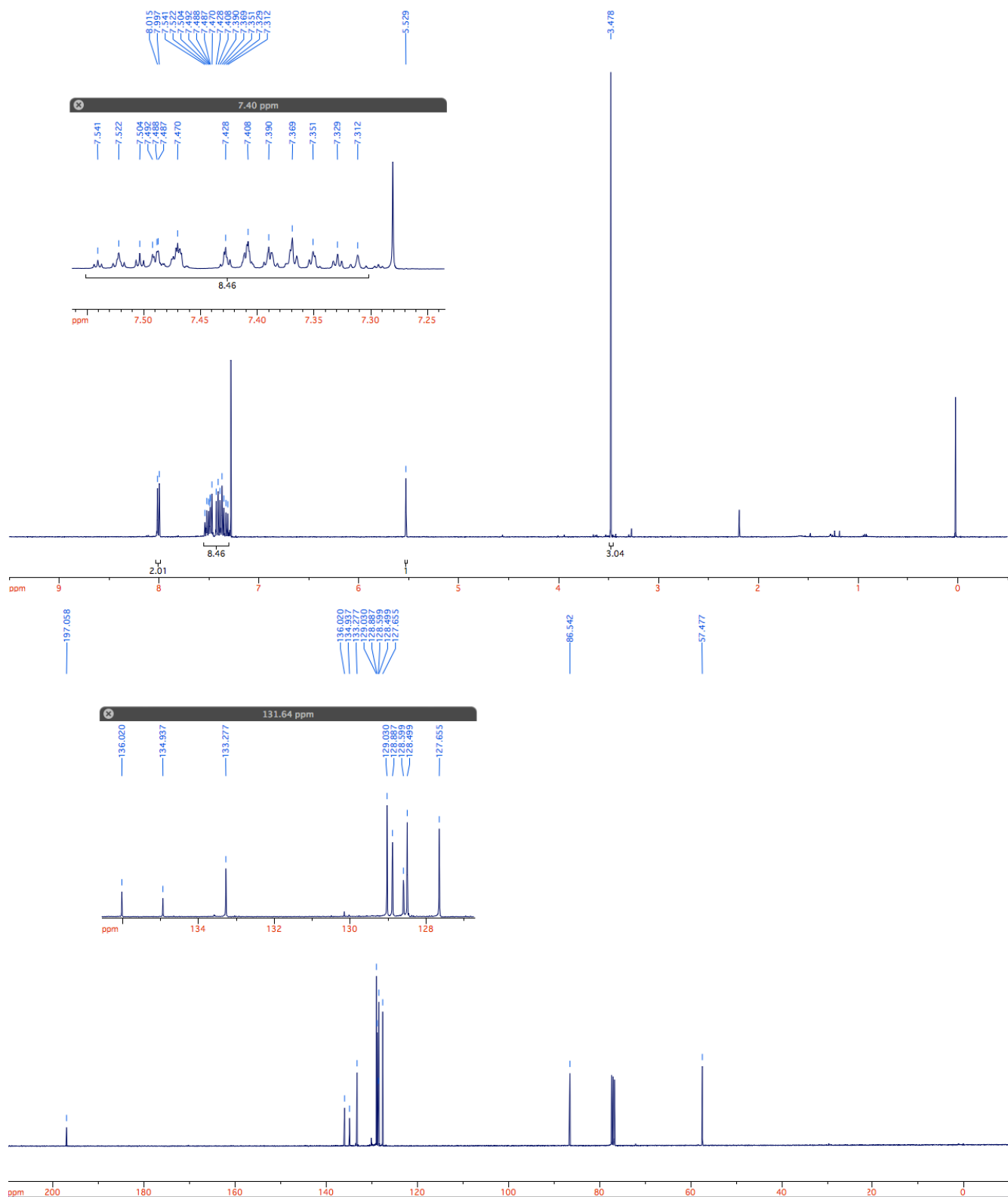


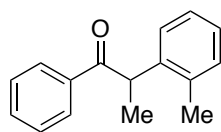




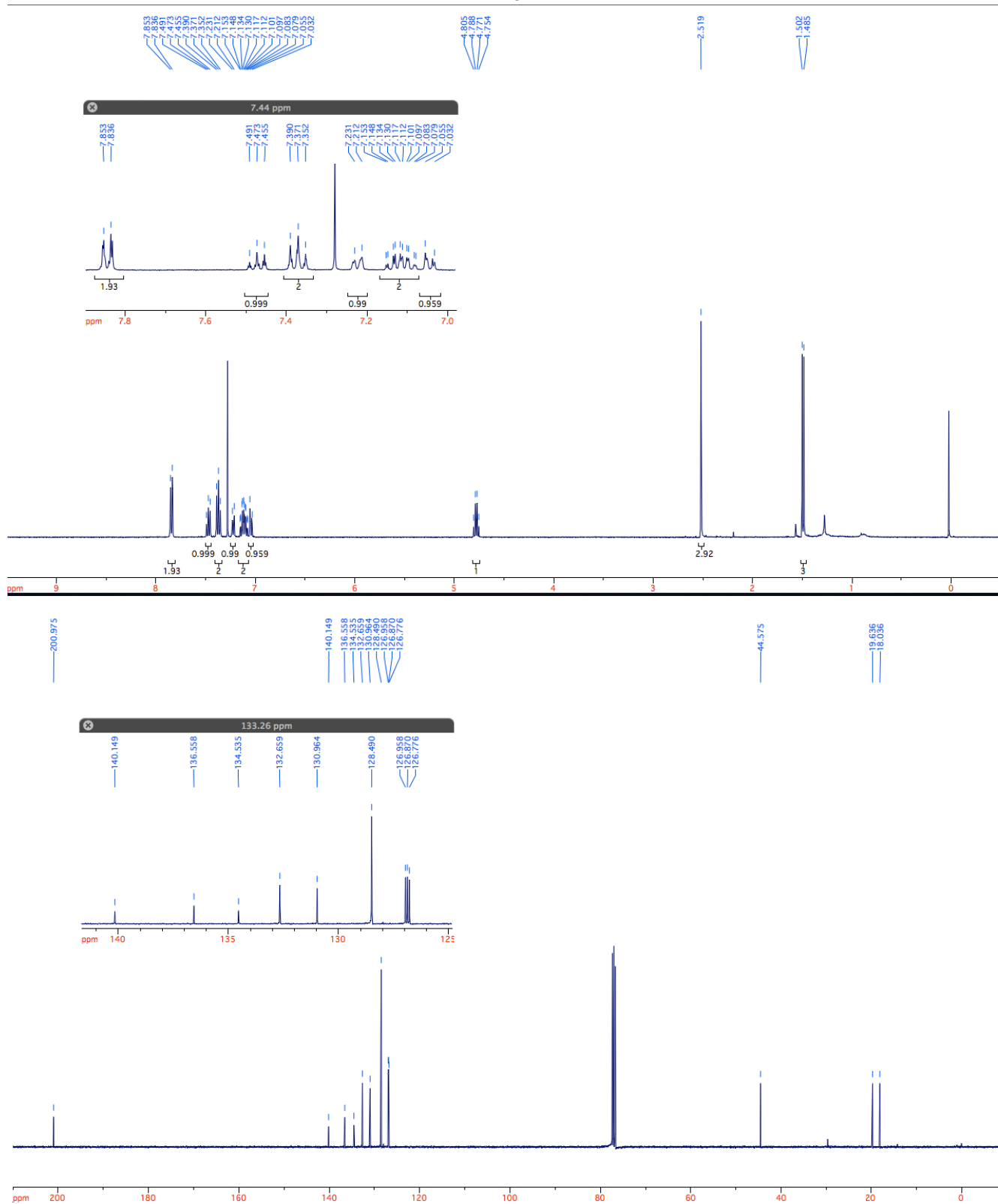


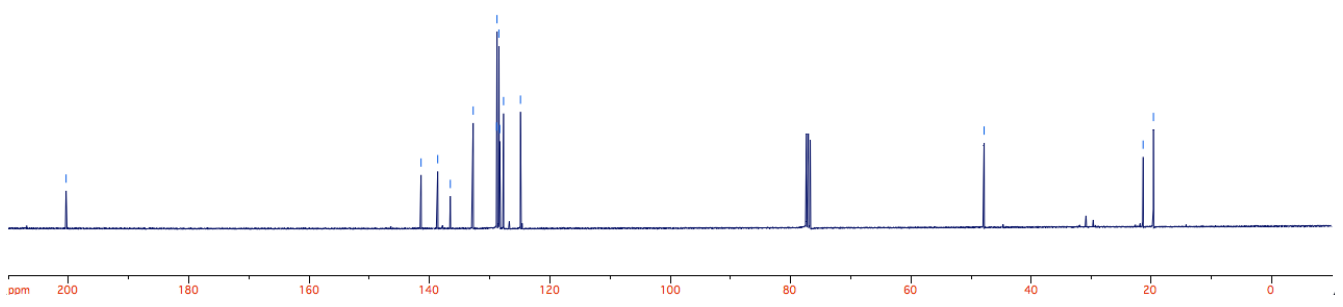
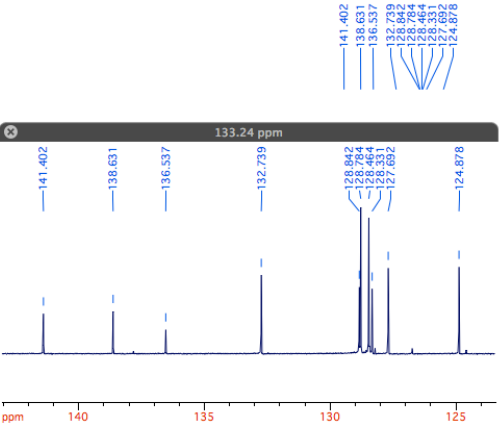
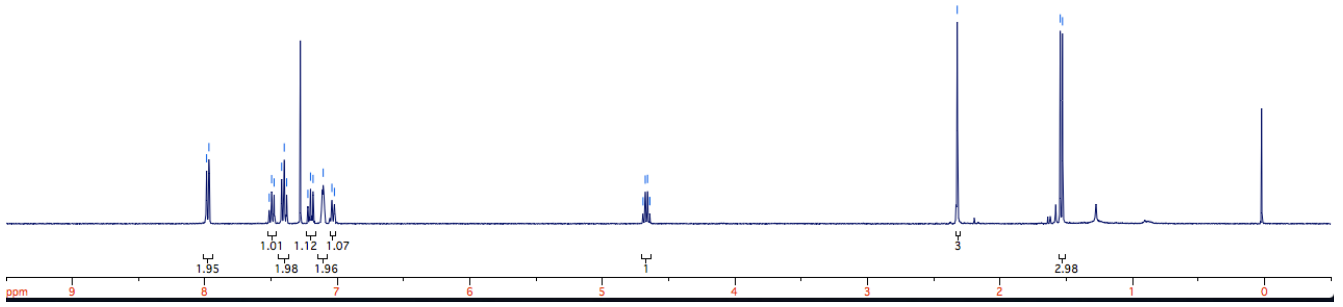
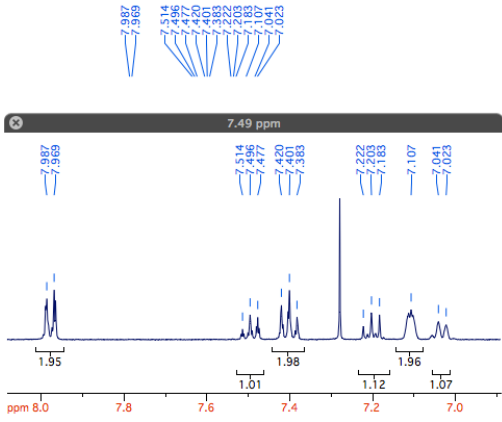
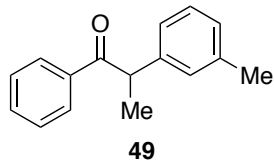
47

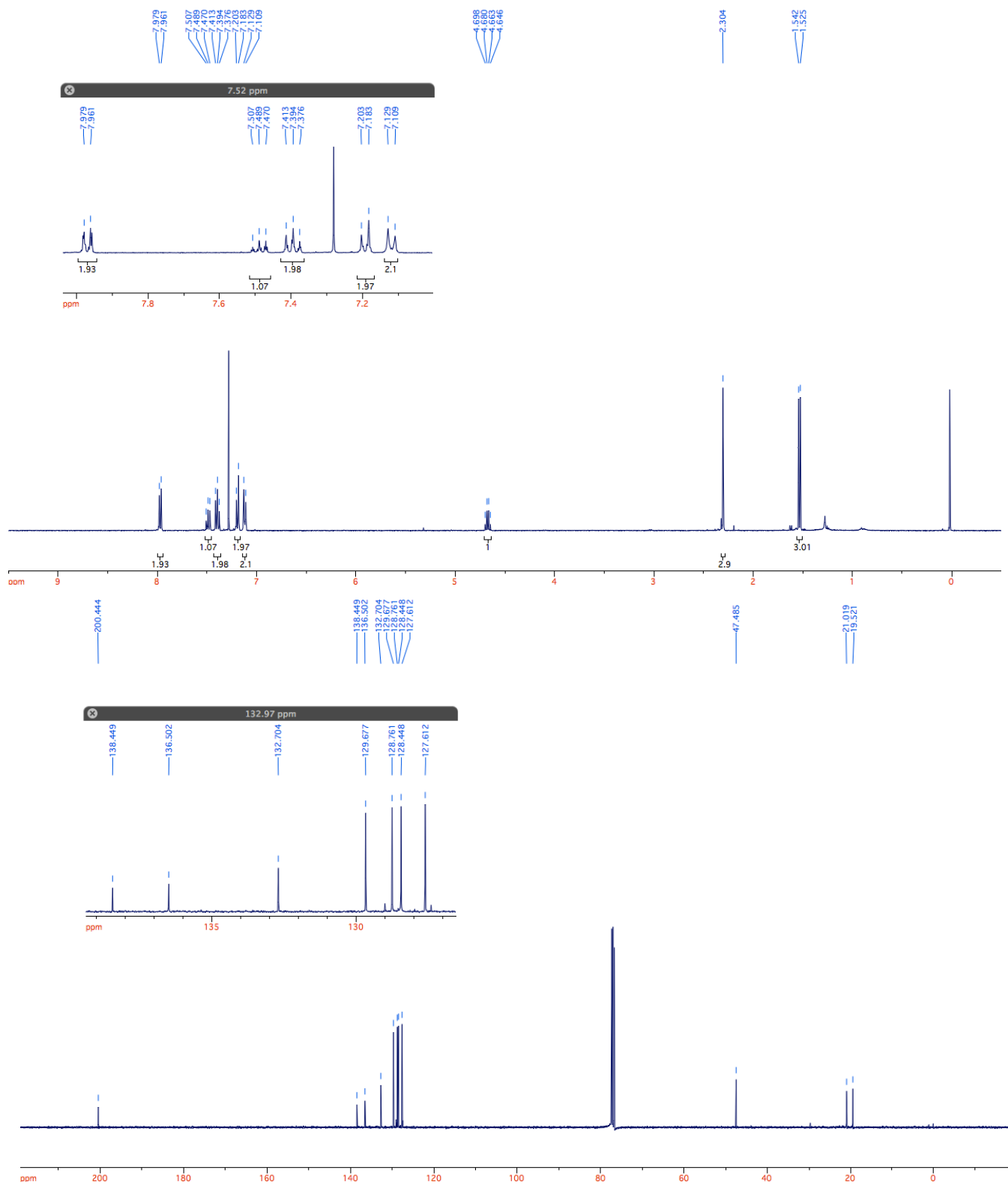
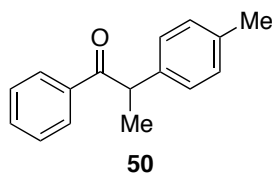


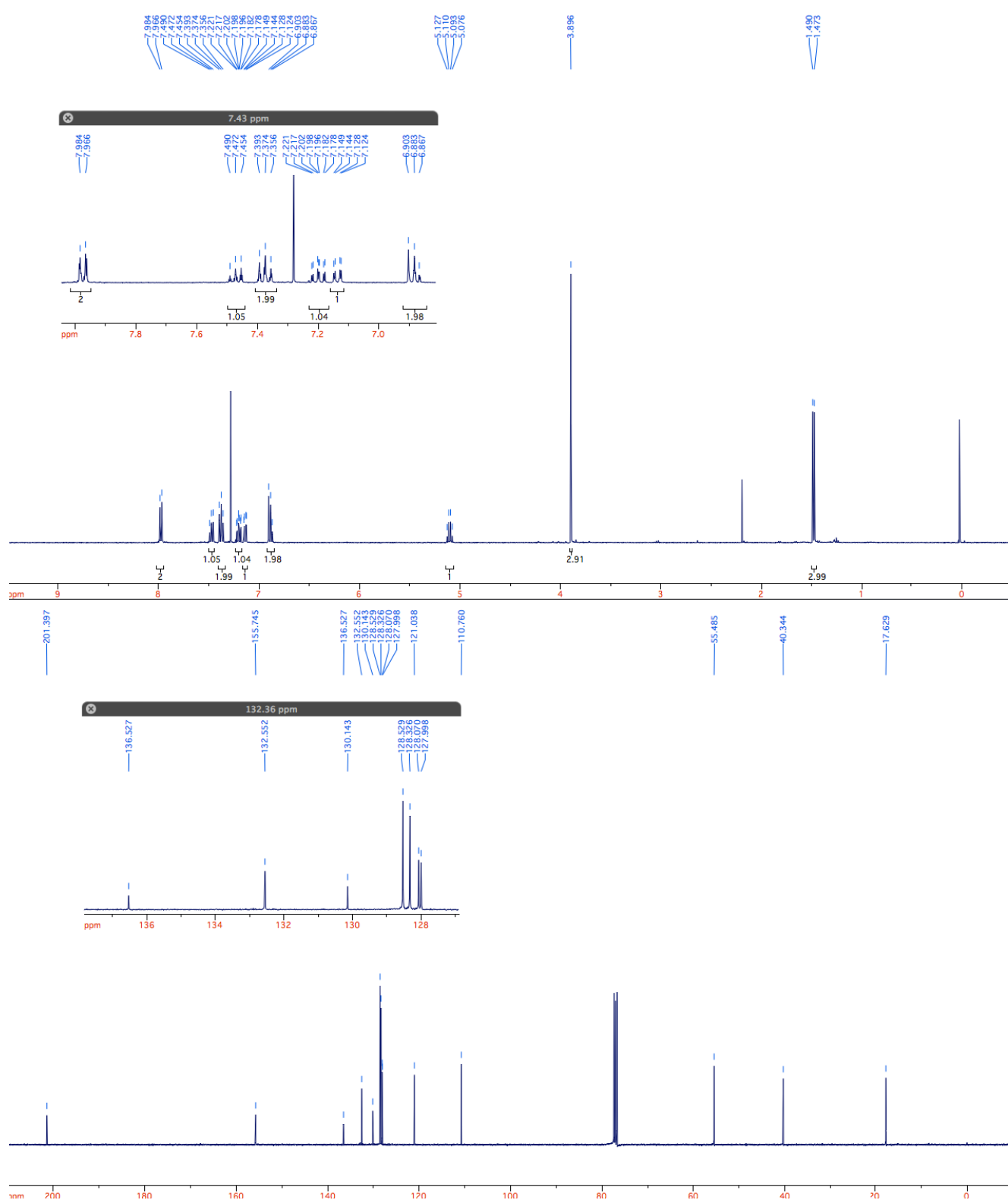
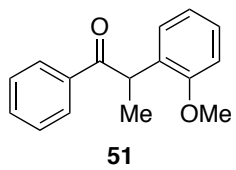


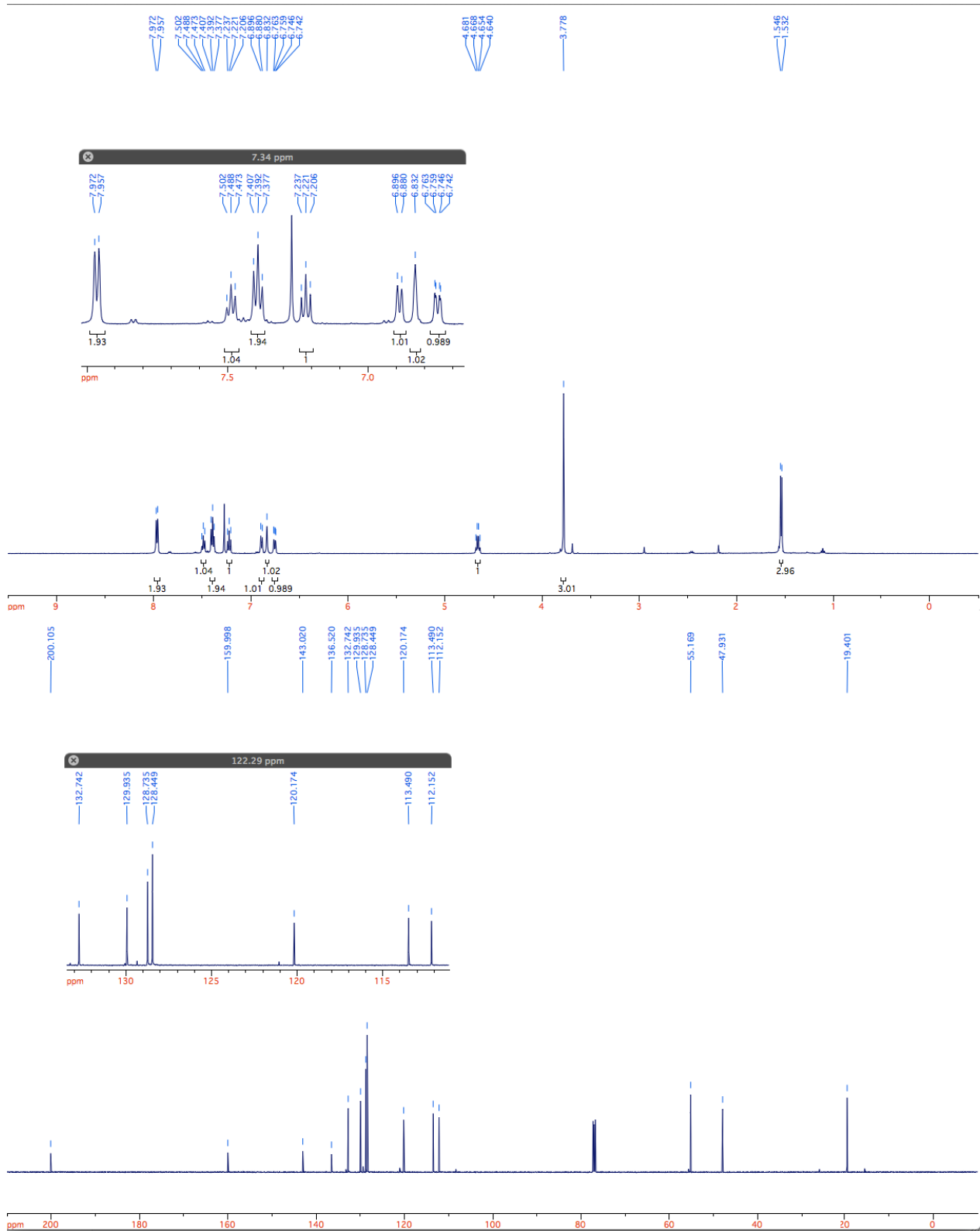
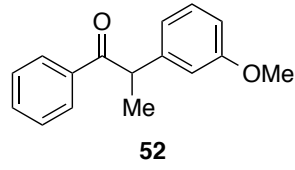
48

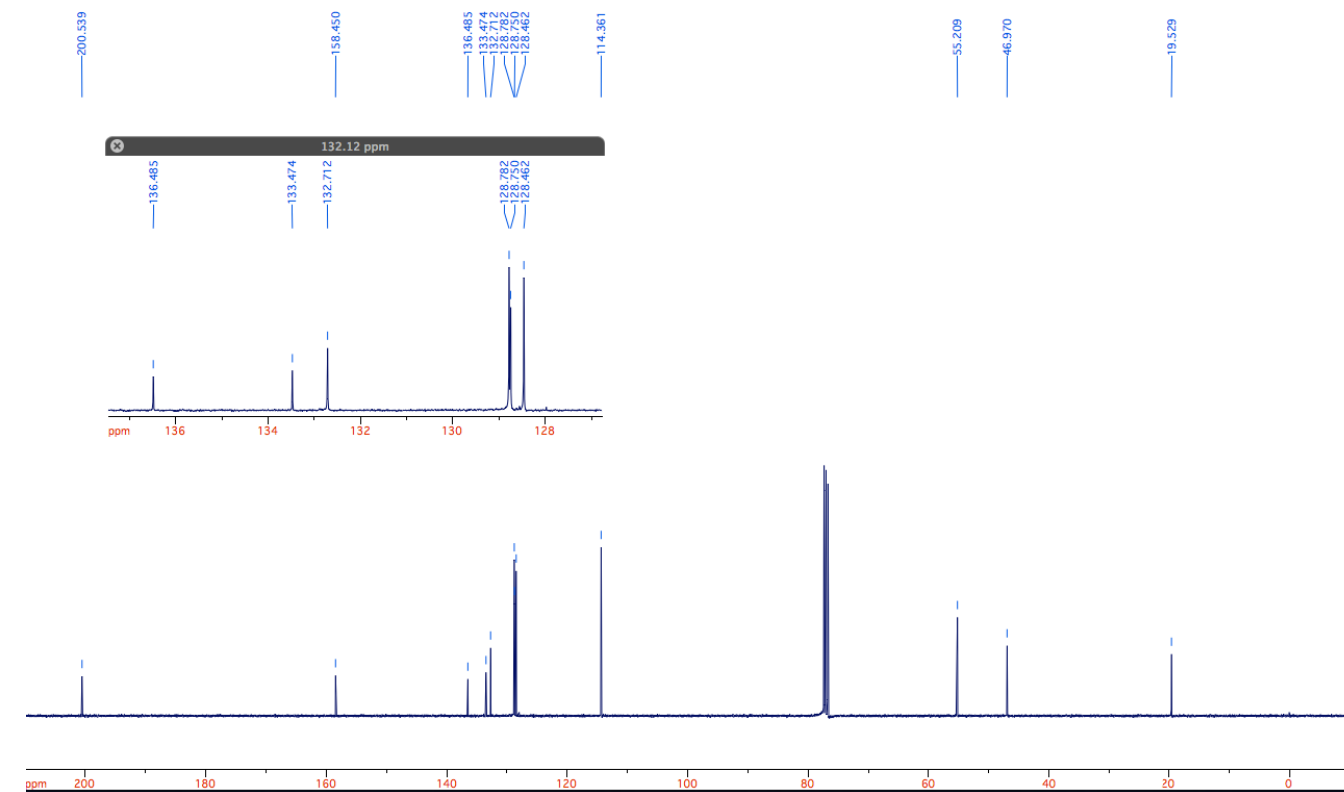
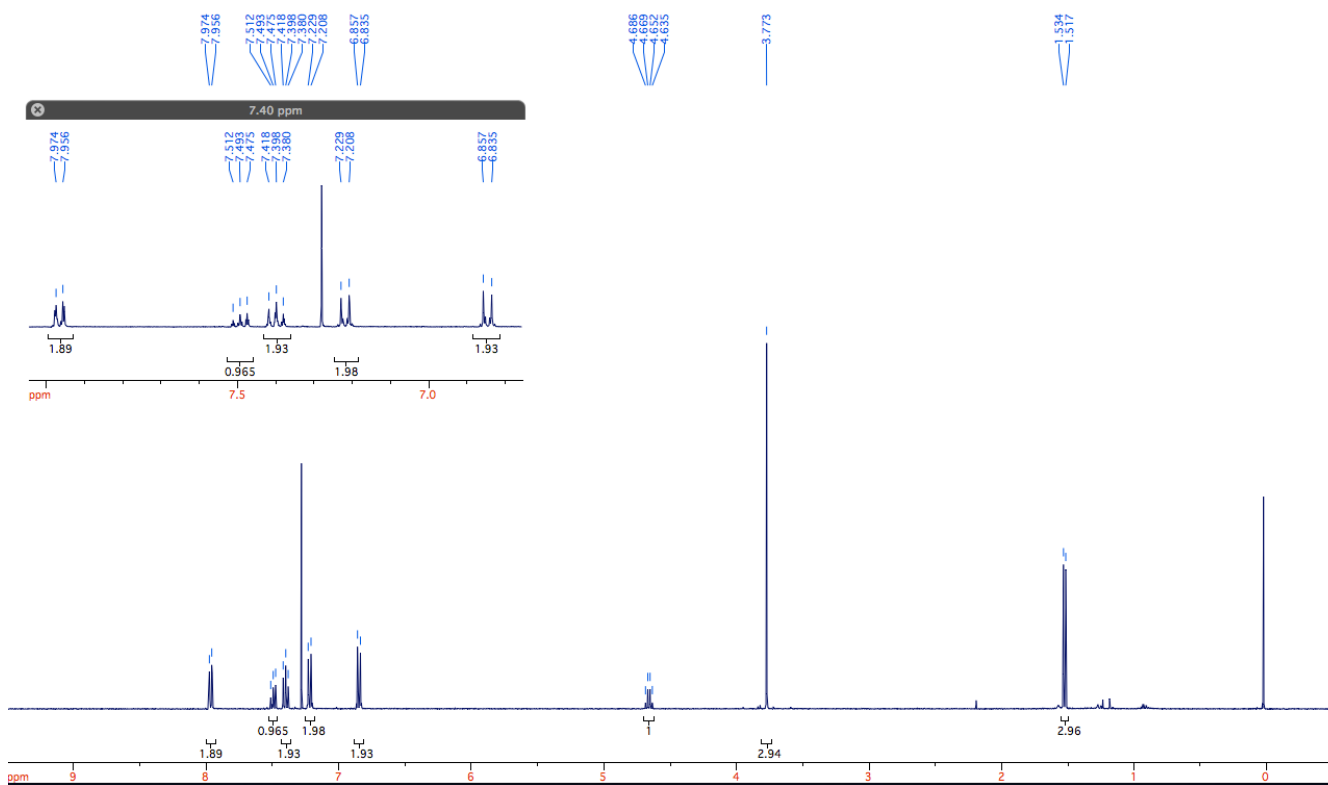
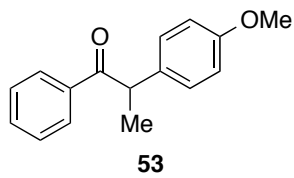


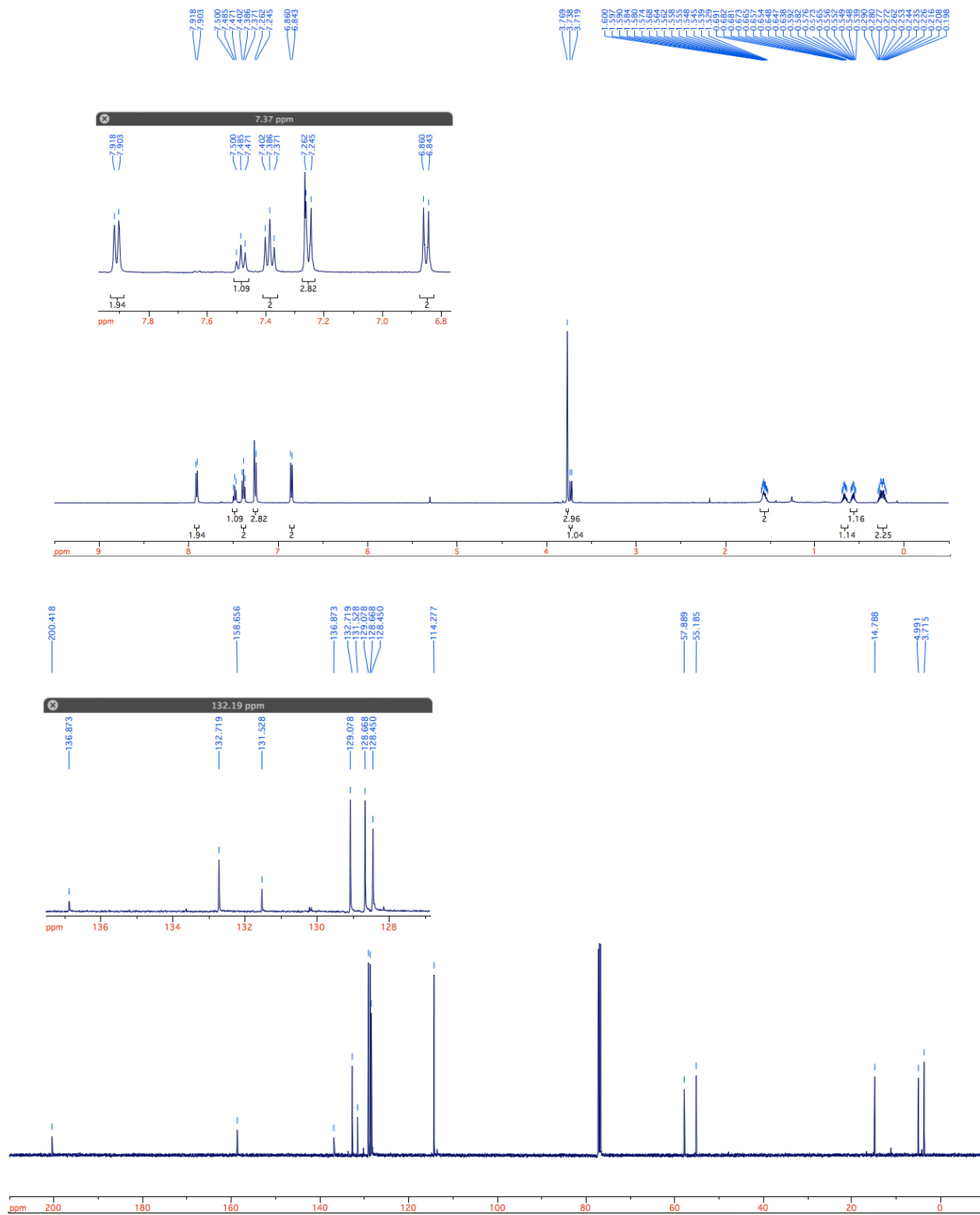
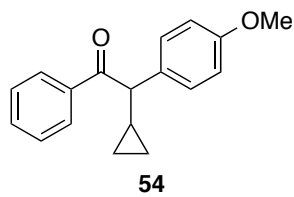


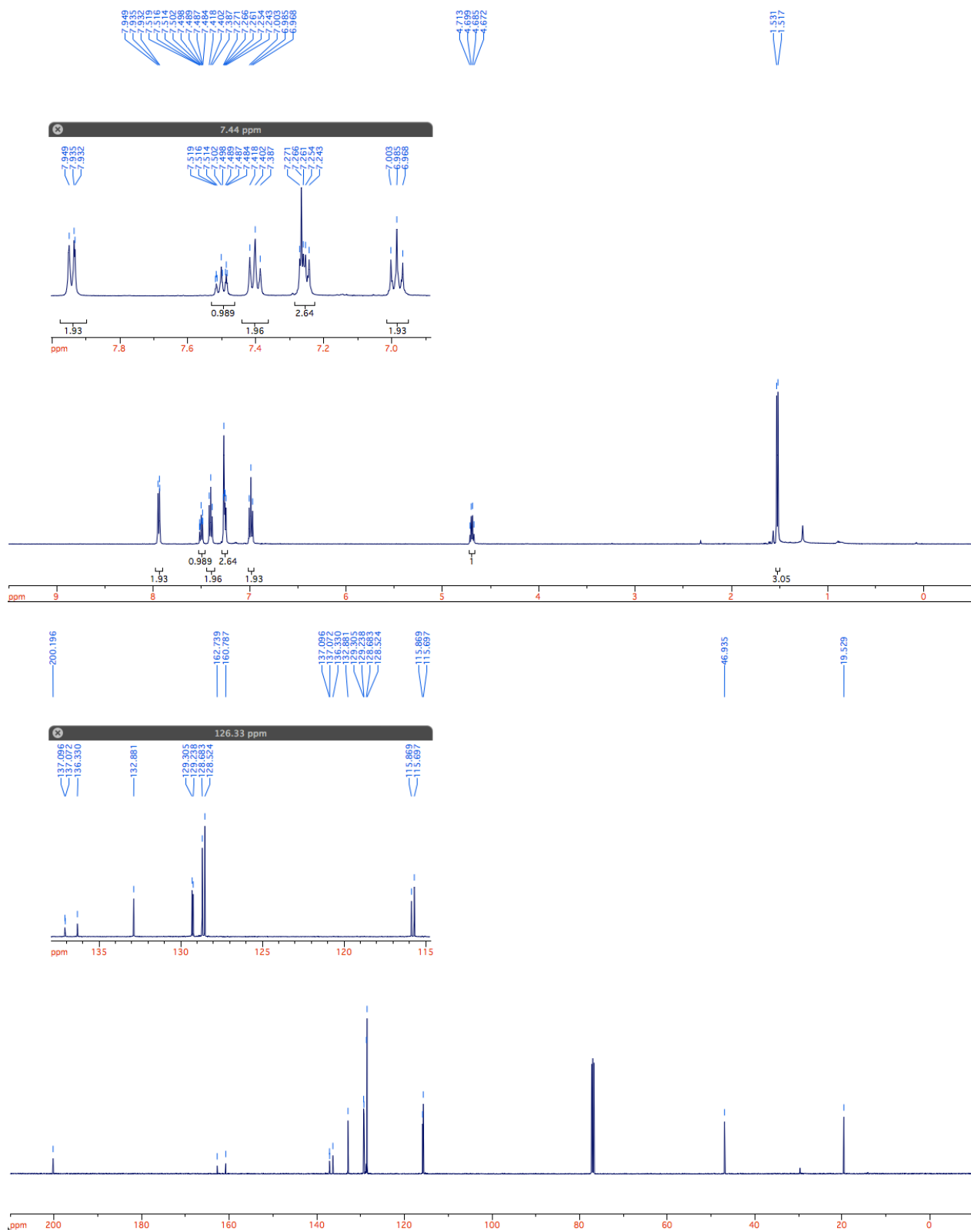
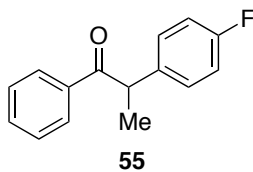


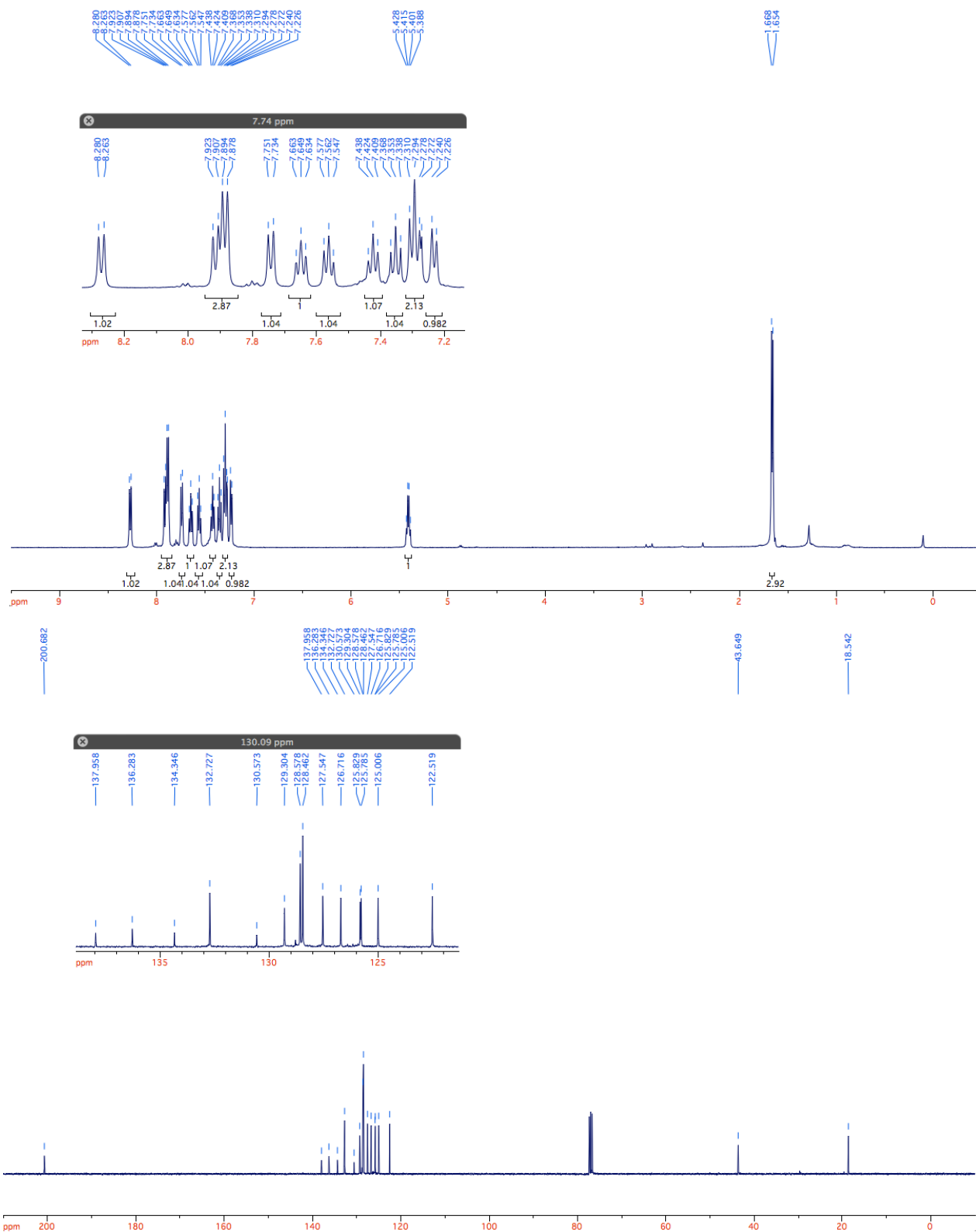
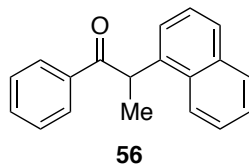


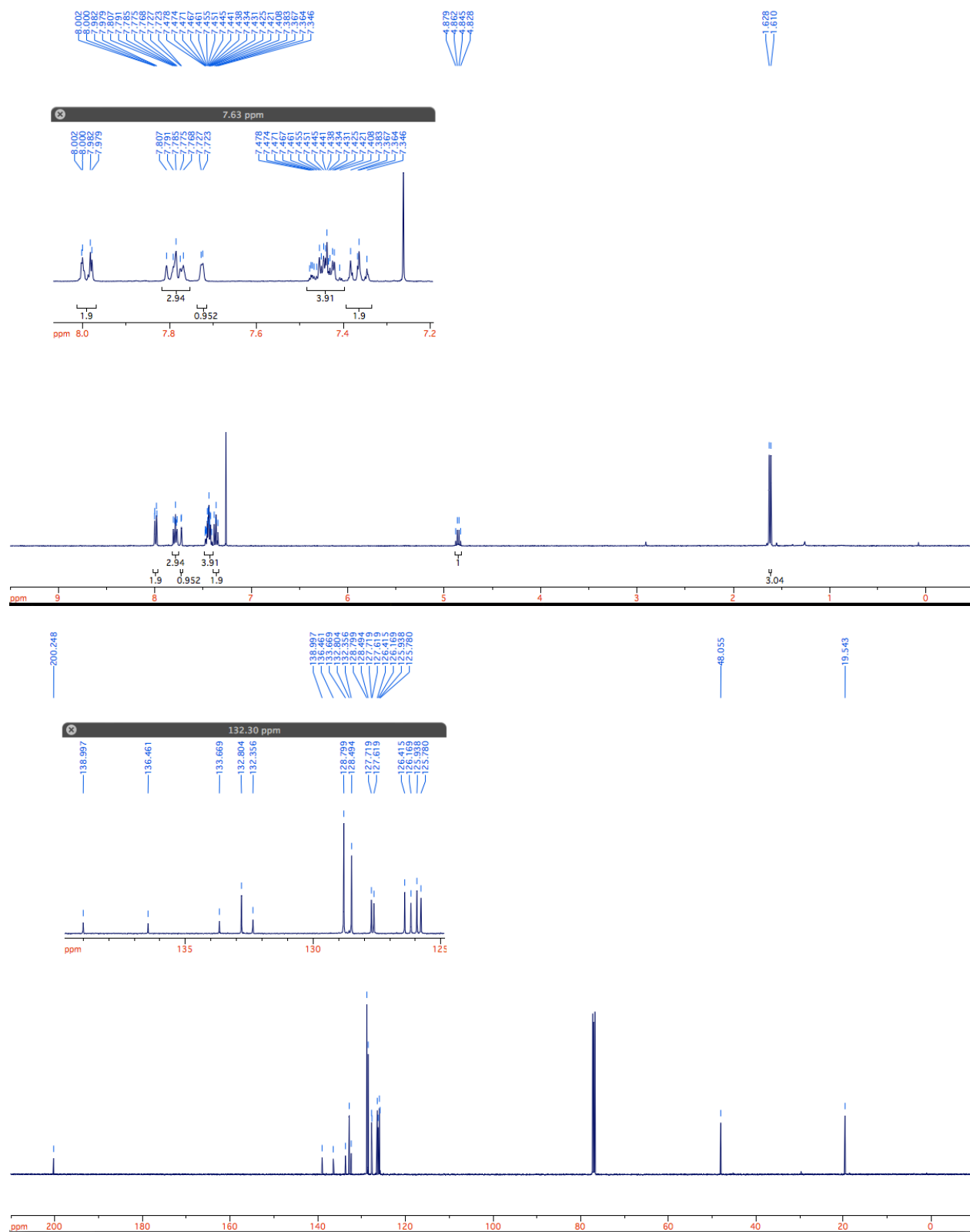
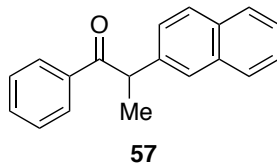


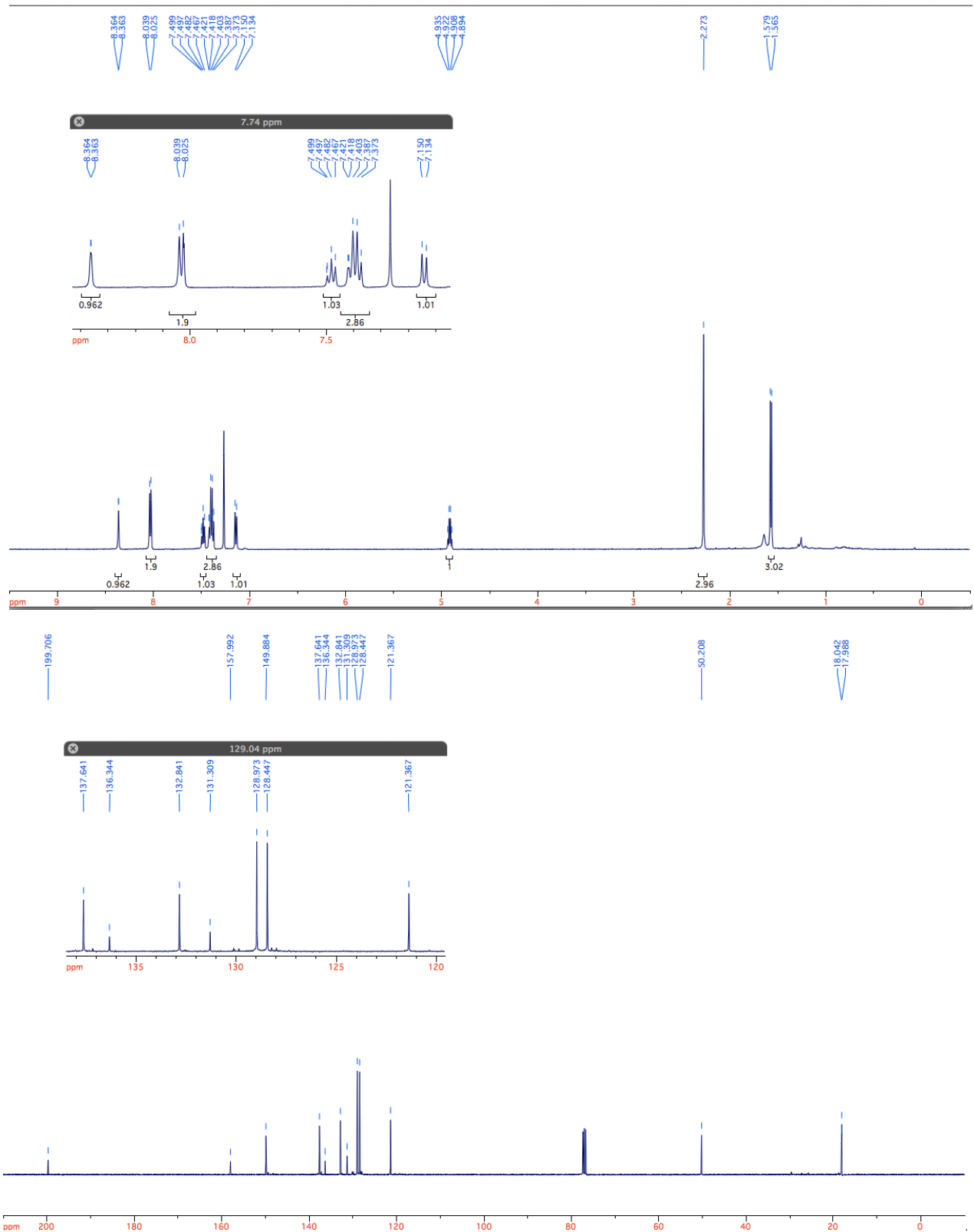
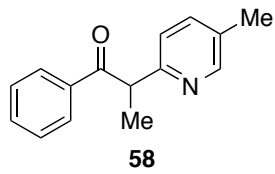


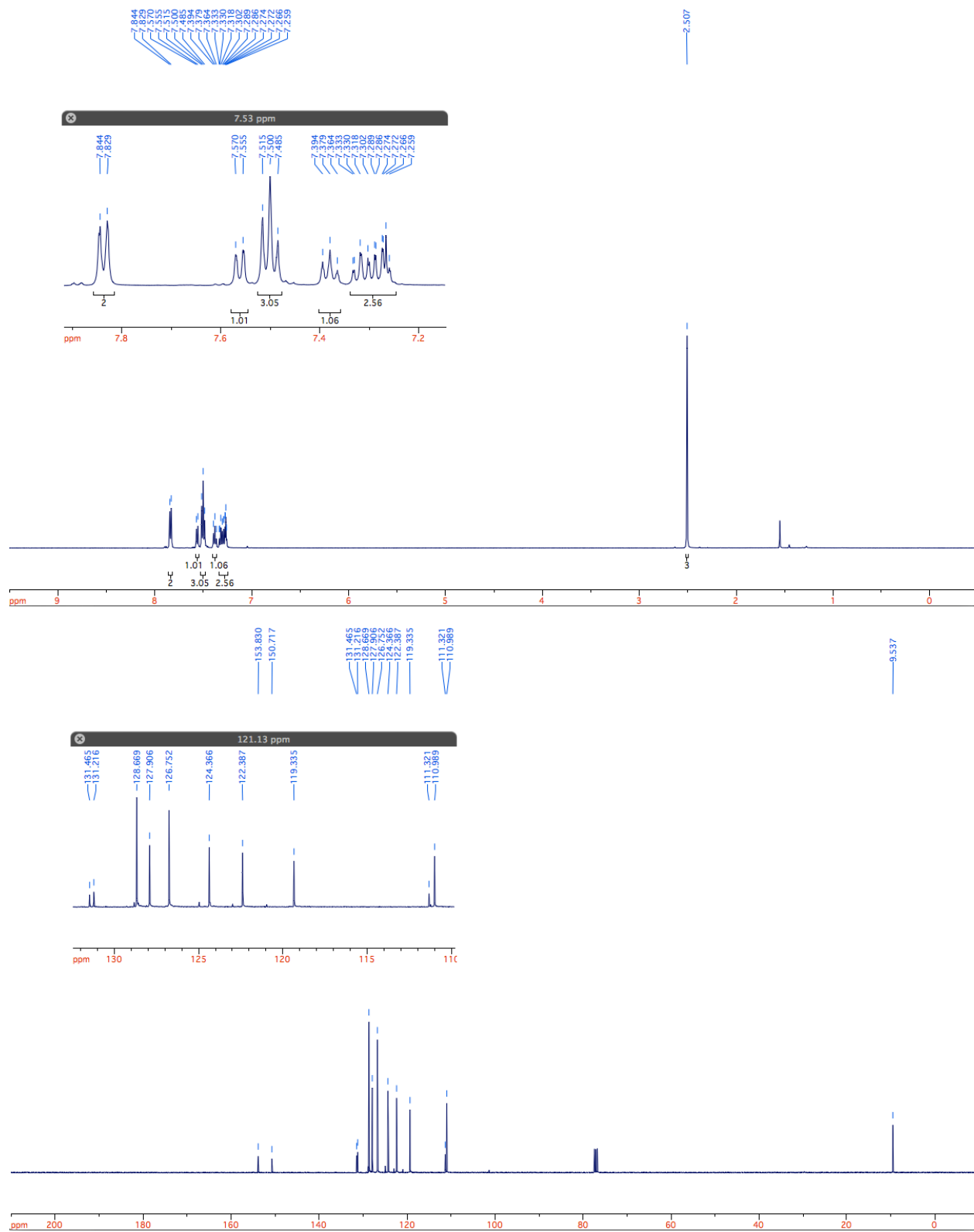
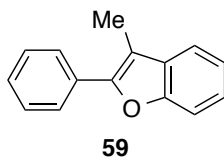


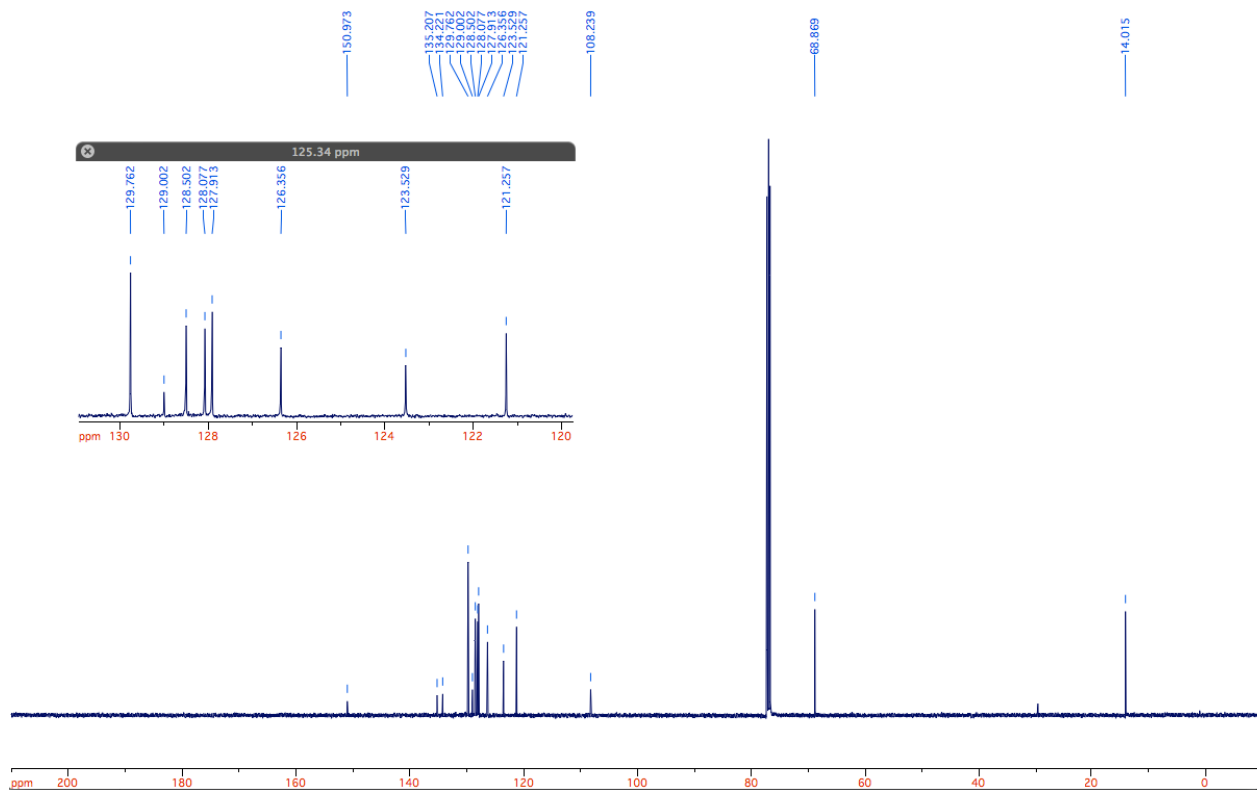
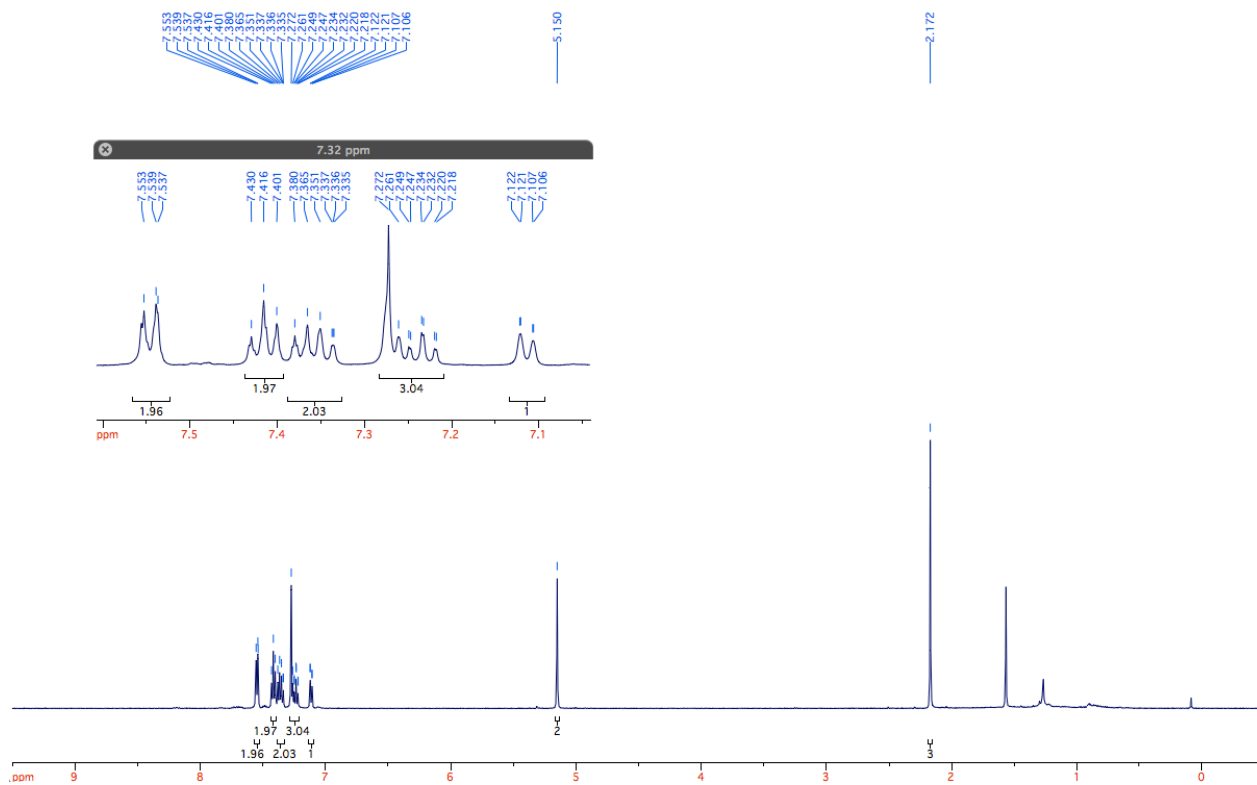
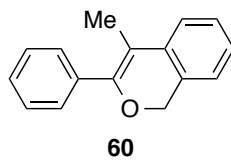


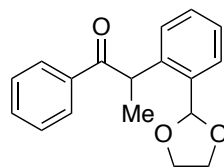




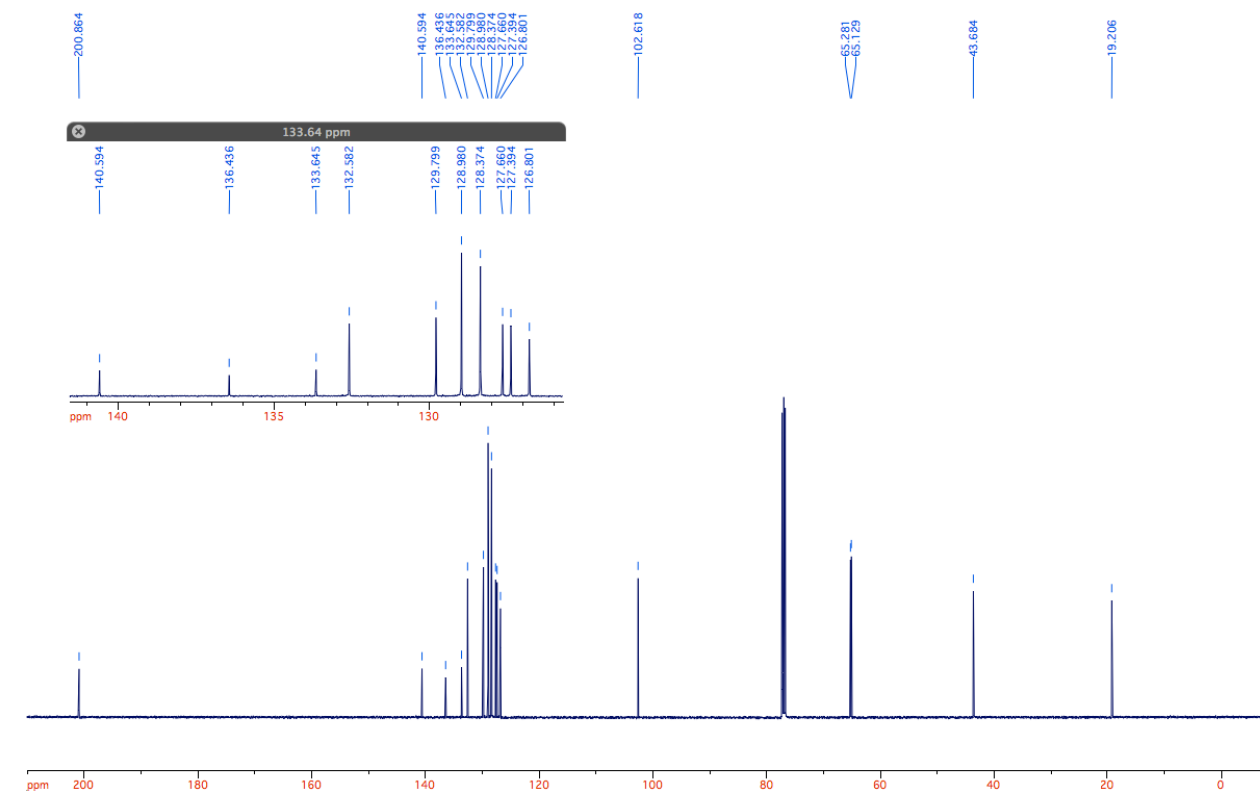
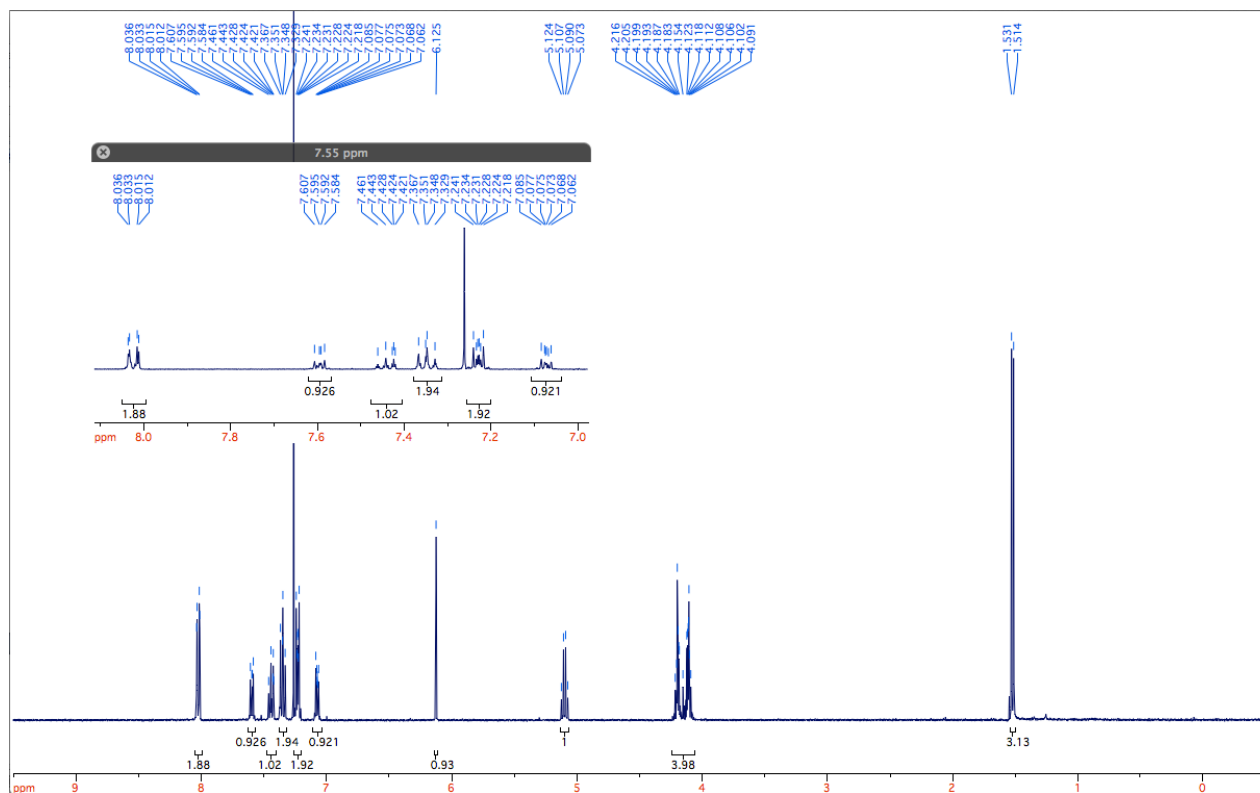


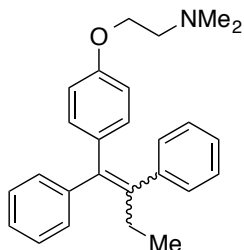




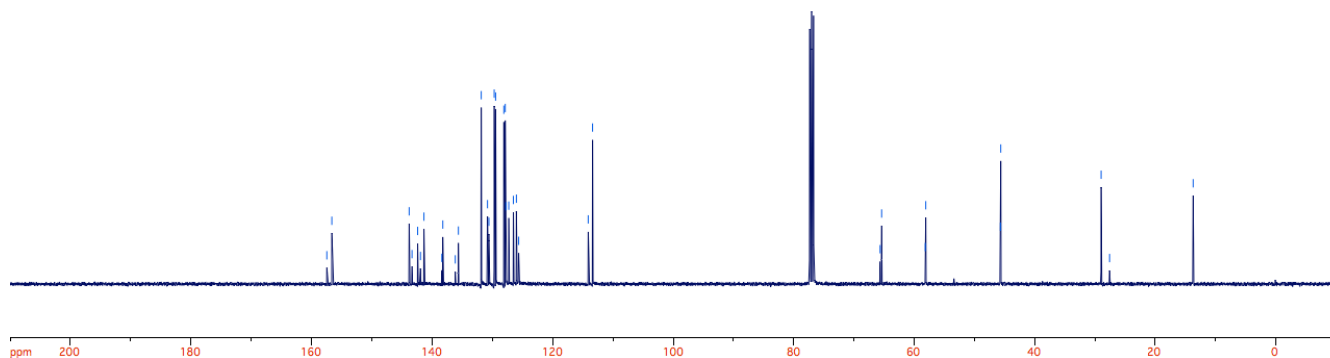
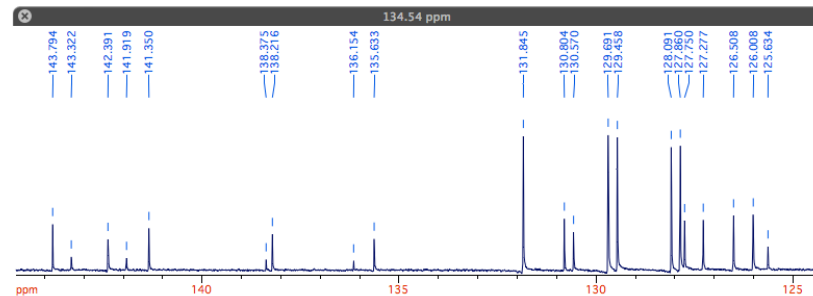
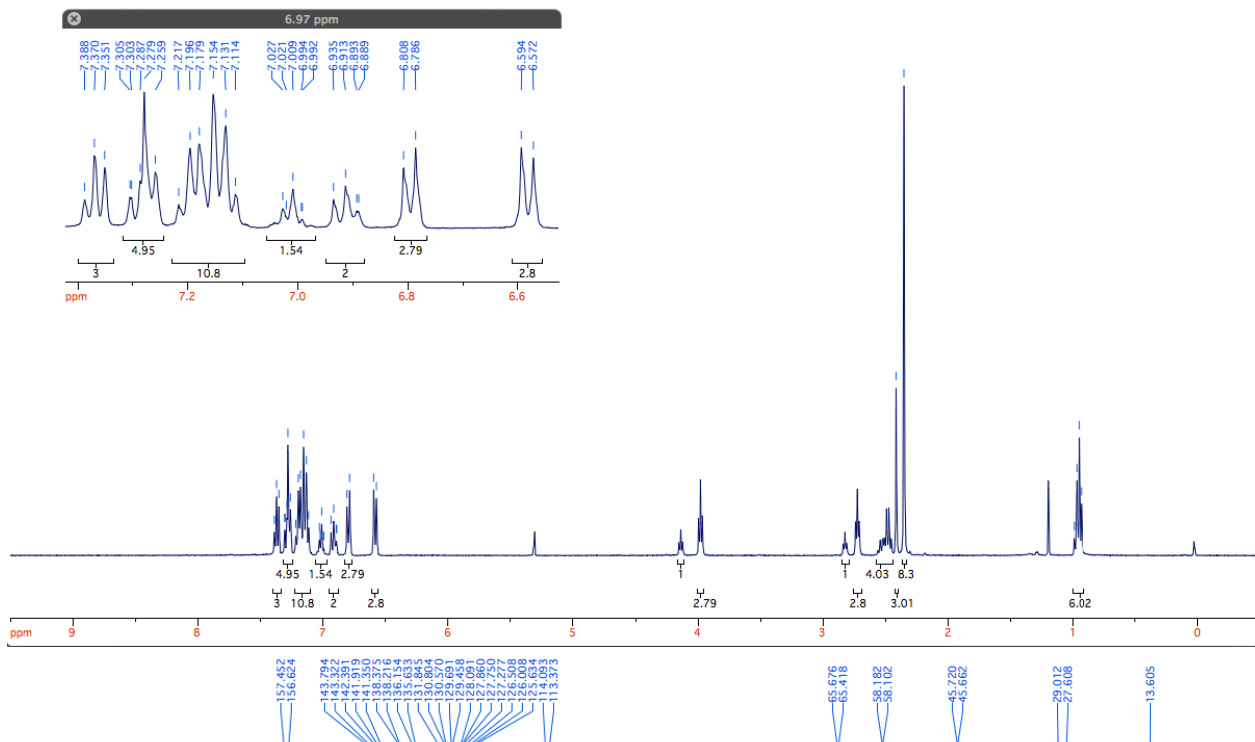


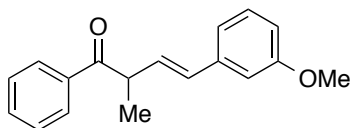
61



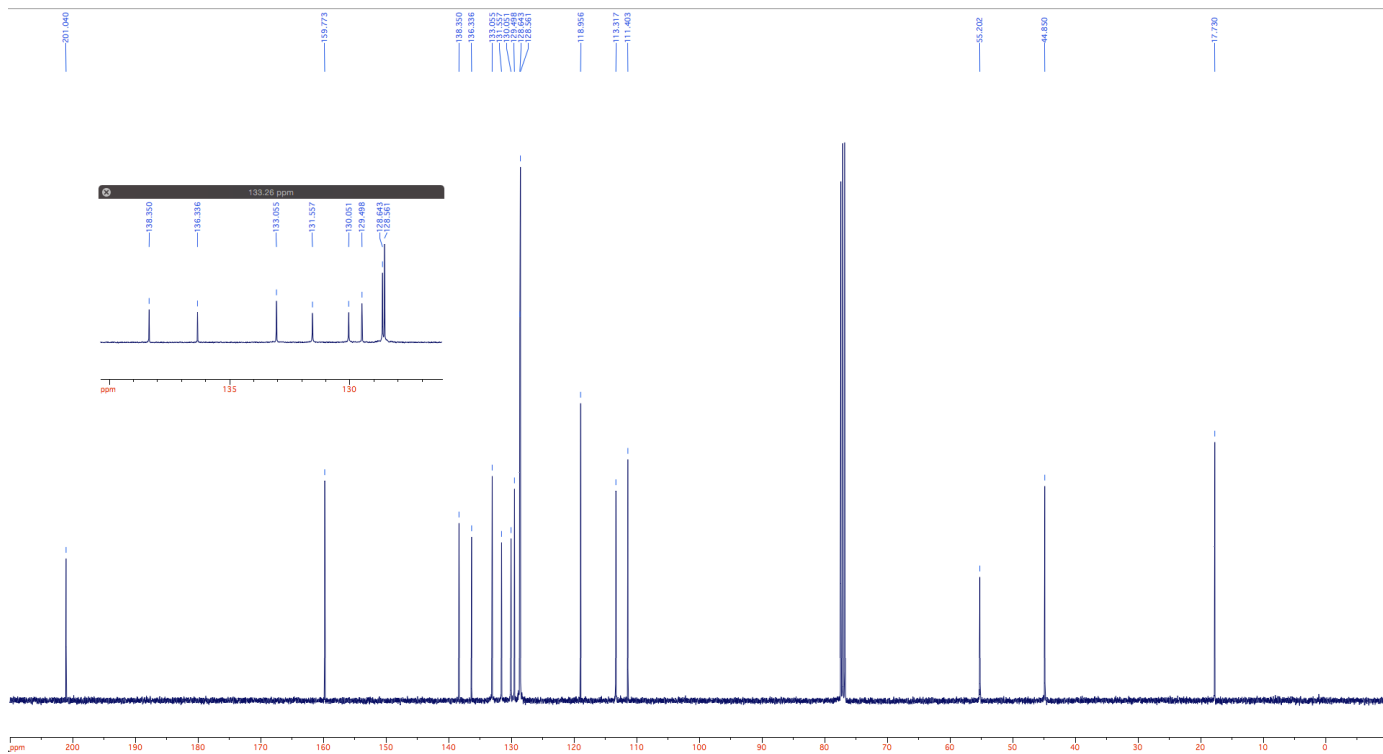
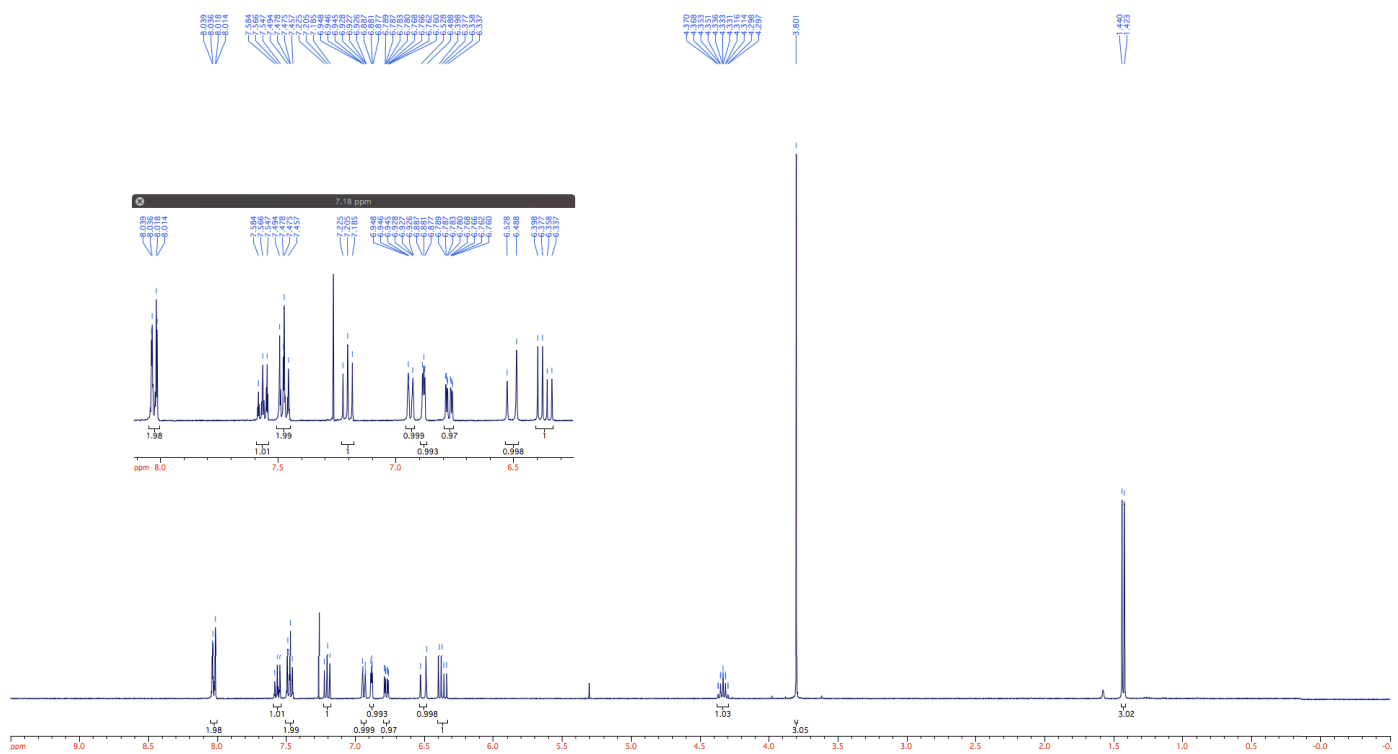


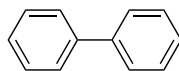
62 (*Z/E* = 2.8:1)





63





64

