

Etude de l'hydroarylation d'al pour la formation de dihydroquinoléines et d'indoles

Ce travail a été effectué en collaboration avec le docteur Yann Odabachian et a fait l'objet d'une publication. Les résultats obtenus par ce dernier seront marqués d'une étoile.

Gold(I)-catalyzed formation of dihydroquinolines and indoles from N-aminophenylpropargyl malonates

Gronnier, C.; Odabachian, Y.; Gagosz, F *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 218.

5.1 Introduction

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés à la réaction intramoléculaire de nucléophiles simples, des noyaux aromatiques, sur des alcynes terminaux.

Nous présentons une méthode de synthèse de dihydroquinoléines et d'indoles catalysées par l'or(I). La réaction développée dans ce chapitre repose sur l'hydroarylation intramoléculaire de l'alcyne de *N*-aminophényl propargyl malonates. Une cyclisation formelle selon un mode 6-*exo-dig* est effectuée.

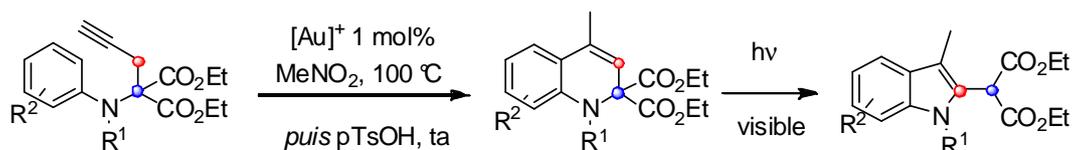


Figure 5-1 : Synthèse de dihydroquinoléines et d'indoles catalysée par l'or(I)

Nous commencerons par introduire les réactions d'hydroarylation et notamment celles qui sont catalysées par des complexes d'or. Nous présenterons ensuite notre étude des hydroarylations de *N*-aminophényl propargyl malonates et la synthèse de dérivés de dihydroquinoléines qui en résulte. Finalement, nous expliciterons le réarrangement de ces produits en indoles.

5.2 Présentation des réactions d'hydroarylation

5.2.1 Principe de la réaction d'hydroarylation des alcynes en catalyse électrophile

Une réaction d'hydroarylation d'alcyne correspond à l'addition nucléophile d'un composé aromatique sur un alcyne activé, en général, par un sel métallique cationique. Cette réaction résulte formellement de l'addition du noyau aromatique et de l'hydrogène associé de part et d'autre de la triple liaison (Figure 5-2) et permet la synthèse de systèmes qui comportent un noyau aromatique et un alcène conjugués.

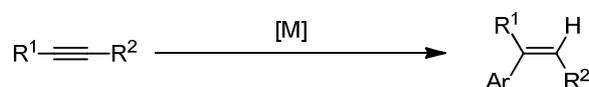


Figure 5-2 : Principe de l'hydroarylation des alcynes

Lors de cette réaction, une liaison C-H aromatique est fonctionnalisée. La fonctionnalisation de telles liaisons peu réactives est l'un des enjeux majeurs de la chimie organique. En effet, ces réactions sur les liaisons C-H aromatiques permettent d'introduire de la complexité moléculaire sur des substrats qui ne portent pas de groupements activateurs. La faible réactivité des liaisons C-H aromatiques rend nécessaire leur activation préalable. Des catalyseurs métalliques permettent notamment cette activation. De nombreuses réactions de fonctionnalisation de liaisons C-H aromatiques que nous n'explicitons pas dans cette étude ont été développées.

La réaction d'hydroarylation d'un alcyne s'inscrit dans cette volonté de développer des réactions à partir de substrats non fonctionnalisés. Lorsqu'elle est réalisée de manière intermoléculaire, elle permet d'accéder à des dérivés du styrène. La complexité qu'elle introduit en version intramoléculaire permet de former des composés polycycliques divers. Les fonctionnalisations d'un noyau aromatique afin d'obtenir des systèmes conjugués utilisent généralement la réaction de Heck²⁹⁷ ou la réaction de Friedel-Crafts²⁹⁸.

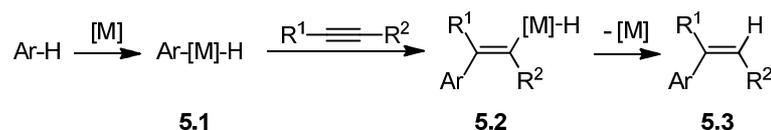
La réaction d'hydroarylation d'un alcyne par catalyse électrophile peut procéder selon deux mécanismes distincts selon les substrats (Figure 5-3).²⁹⁹

²⁹⁷ a) Thalji, R. K. ; Ahrendt, K. A. ; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9692; b) Boele, M. D. K.; van Stridonck, G. P. F., de Vries, A. H. M.; Kramer, P. C. J.; de Vies, J. G.; Leeuwen, P. W. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1586; c) Baran, P. S. ; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7904.

²⁹⁸ Publication récente sur la formation de tétrahydroquinolines : Ishikawa, T.; Manabe, S.; Aikawa, T.; Kudo, T.; Saito, S. *Org. Lett.* **2004**, *14*, 2361.

²⁹⁹ Kitamura, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 1111.

Insertion dans la liaison Aryl-H



Activation de la triple liaison

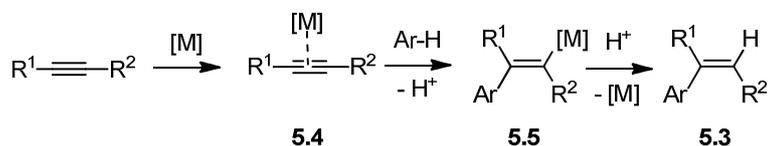


Figure 5-3 : Mécanismes d'hydroarylation d'alcynes

Le premier mécanisme repose sur l'activation du composé aromatique par un complexe métallique à caractère nucléophile. L'addition oxydante de ce complexe sur le noyau aromatique permet de former un complexe aryl-métal **5.1**. La *syn*-addition de ce complexe sur un alcyne forme un intermédiaire arénium vinylique **5.5** qui produit le styrène **5.3** par élimination réductrice. Lorsque la réaction procède selon ce mécanisme, la régiosélectivité de l'addition oxydante est définie par les groupements directeurs présents sur le noyau aromatique.

L'autre mécanisme nécessite, en premier lieu, l'activation de l'alcyne par la coordination d'un complexe électrophile pour former l'espèce activée **5.4**. L'addition nucléophile du noyau aromatique en *anti* de l'alcyne activé permet de former un complexe arénium vinylique **5.5**. Le styrène **5.3** est obtenu par protodémétallation.

La nature du métal définit le mécanisme réactionnel que va suivre l'hydroarylation. Avec des métaux nucléophiles comme le rhodium³⁰⁰, le nickel³⁰¹, le zinc³⁰² ou le rhénium³⁰³, l'activation du noyau aromatique par addition oxydante sera privilégiée.²⁹⁹ Au contraire, des métaux électrophiles qui activent préférentiellement l'alcyne suivent le deuxième mécanisme. Certains métaux peuvent réagir selon les deux mécanismes en fonction des conditions de la réaction. C'est notamment le cas du palladium (Figure 5-4).³⁰⁴ Dans le premier exemple présenté, seule l'oléfine *Z* est obtenue, donc la réaction procède par activation de l'alcyne par le catalyseur. Dans le deuxième exemple, le produit de la cyclisation de type 5-*exo-dig* est obtenu par activation de la liaison C-H par le palladium. Si le palladium avait activé la triple liaison, le produit issu d'une cyclisation de type 6-*endo-dig* aurait été obtenu.

³⁰⁰ Hong, P.; Cho, B.-R.; Yamazaki, H. *Chem. Lett.* **1979**, 339.

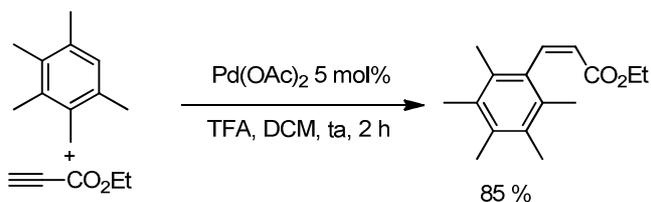
³⁰¹ Nakao, Y.; Kanyiva, K. S.; Oda, S.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8146.

³⁰² Nakao, Y.; Kanyiva, K. S.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2448.

³⁰³ Kuninobu, Y.; Tokunaga, Y.; Kawata, A.; Takai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 202.

³⁰⁴ a) C. Jia, D. Piao, J. Oyamada, W. Lu, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Science* **2000**, *287*, 1992–1995; b) C. Jia, W. Lu, J. Oyamada, T. Kitamura, K. Matsuda, M. Irie, Y. Fujiwara, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7252–7263. c) N. Chemyak, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5636–5637.

activation de l'alcyne par le palladium



activation de l'arène par le palladium

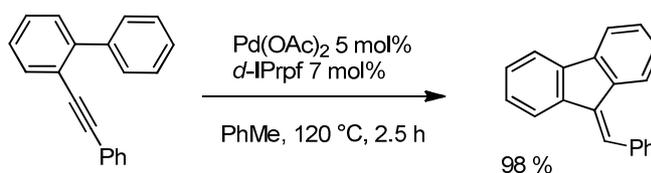


Figure 5-4 : activation de l'alcyne ou du noyau aromatique par le palladium

Outre le fait qu'elles ne nécessitent pas de fonctionnalisation préalable des substrats, les réactions d'hydroarylation d'alcynes catalysées par les complexes électrophiles présentent l'autre avantage d'offrir une complémentarité à la réaction de Heck en termes de produits obtenus.

Lors d'une réaction d'hydroarylation d'alcyne catalysée par un métal électrophile, l'addition nucléophile du noyau aromatique a lieu sur le carbone le plus électrophile de la triple liaison. Dans le cas d'une réaction de Heck, c'est le carbone terminal de l'alcène qui est substitué. Un groupement électro-donneur sur l'alcyne induira une régiosélectivité différente pour les deux réactions. C'est notamment le cas lorsque la triple liaison porte un groupement phényle (Figure 5-5).

De plus, la réaction de Heck permet de former l'alcène de configuration *E* alors que l'hydroarylation forme exclusivement l'alcène de configuration *Z*. En effet, l'addition nucléophile a lieu en *anti* sur l'alcyne activé par le complexe électrophile. Lorsque l'alcyne est substitué par un groupement électro-attracteur, cette addition en *anti* permet d'obtenir l'alcène *Z* complémentaire du produit obtenu par la réaction de Heck.

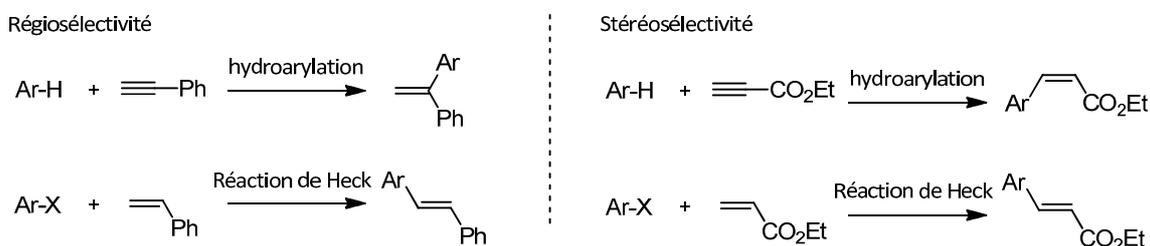


Figure 5-5 : Complémentarité entre la réaction de Heck et l'hydroarylation catalysée par un métal électrophile

Le développement de réactions d'hydroarylation catalysées par des complexes métalliques électrophiles présente donc un double intérêt. Ces réactions ne nécessitent pas de fonctionnalisation préalable des substrats aromatiques et permettent d'obtenir des produits différents de ceux issus des réactions de Heck.

Par leur caractère électrophile, les complexes d'or(I) et (III) sont des catalyseurs de choix pour les réactions d'hydroarylation d'alcyne.

Hashmi *et coll.* ont mis en évidence le premier exemple d'hydroarylation d'alcyne catalysée par un complexe d'or(III) lors d'une cascade de réactions au cours de laquelle un noyau furane, formé au cours de la transformation, cyclise sur un alcyne activé par AuCl_3 (Figure 5-6).³⁰⁵

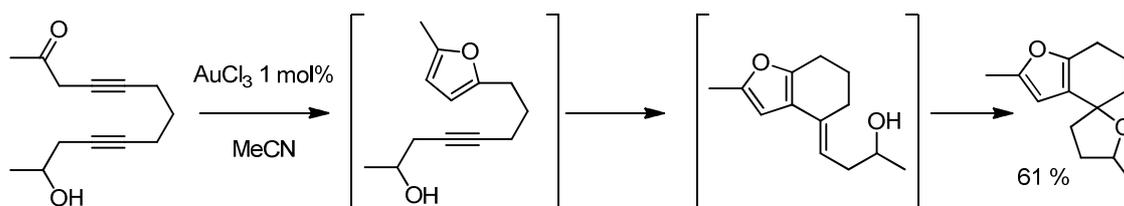


Figure 5-6 : Premier exemple de réaction d'hydroarylation intramoléculeire

Par la suite, de nombreuses réactions d'hydroarylation d'alcyne intermoléculaires et intramoléculaires catalysées par des complexes d'or(I) et (III) ont été développées. La présentation de ces réactions fait l'objet des parties suivantes.

5.2.2 Les réactions d'hydroarylation d'alcyne intermoléculaires catalysées par l'or(I)

L'hydroarylation intermoléculaire d'alcyne catalysée par des complexes d'or a notamment été étudiée par les équipes de Reetz et He.³⁰⁶ De manière indépendante, ils ont montré qu'il était possible d'ajouter un noyau aromatique riche sur un alcyne terminal activé. Le produit de cette réaction dépend notamment de la polarisation de l'alcyne.

Comme nous l'avons expliqué auparavant, le noyau aromatique nucléophile attaque sélectivement l'atome de carbone le plus électrophile de l'alcyne polarisé. Ainsi, l'addition de pentaméthylbenzène sur un dérivé de propiolate a lieu sur le carbone terminal de l'alcyne et peut être catalysée par l'or(I) et l'or(III) (Figure 5-7, entrée 1). Dans un dérivé de phénylacétylène, le carbone le plus électrophile est le carbone substitué de l'alcyne. L'addition nucléophile du noyau aromatique sera sélective de cette position (entrée 2). De plus, ces alcyne sont moins activés que les dérivés de propiolate. De fait, l'addition du mésitylène sur ce type d'alcyne ne peut être catalysée que par des complexes d'or(III), plus électrophiles que les complexes d'or(I). Les réactions présentées dans ces exemples

³⁰⁵ a) Hashmi, A. S. K.; Schwarz, L.; Choi, J.-H.; Frost, T. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285; b) Hashmi, A. S. K.; Grundl, L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6231.

³⁰⁶ a) Reetz, M. T.; Sommer, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 3485; b) Shi, Z.; He, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3669.

nécessitent l'activation du complexe d'or par un sel d'argent ou un autre acide de Lewis afin de le rendre plus électrophile. La nature exacte de l'espèce catalytique est donc incertaine. Le nucléophile est ajouté en grand excès dans le milieu réactionnel afin de favoriser la réaction intermoléculaire.

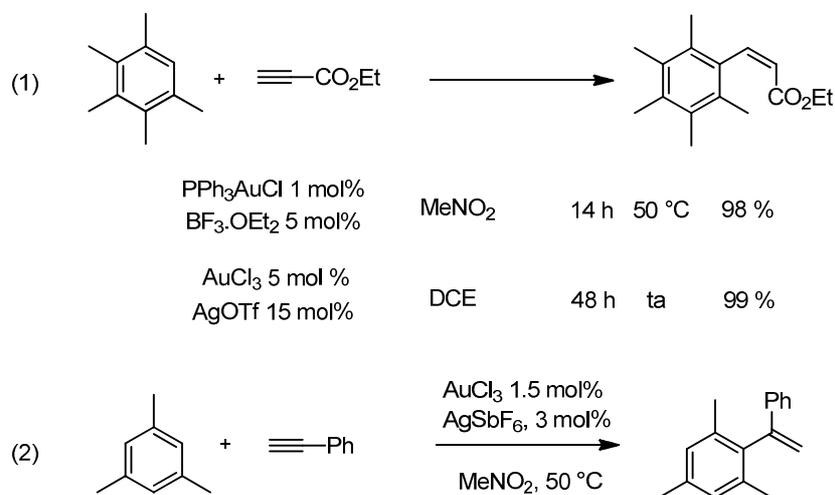


Figure 5-7 : Hydroarylation intermoléculaire sur des alcynes terminaux

Peu d'exemples d'hydroarylation d'alcynes non terminaux ont été reportés. En effet, les rendements et la sélectivité *Z/E* de la double liaison obtenus sont moins bons, excepté dans le cas de **5.6**. L'addition nucléophile sur l'alkyne activé a toujours lieu en *anti* et forme donc uniquement le produit *Z*. Cependant, la présence de l'or, acide de Lewis, permet l'isomérisation *in situ* de la double liaison vers le produit thermodynamiquement plus stable, l'isomère *E*. Comme l'alkyne est très fortement polarisé, l'addition n'a lieu que sur le carbone le plus électrophile.

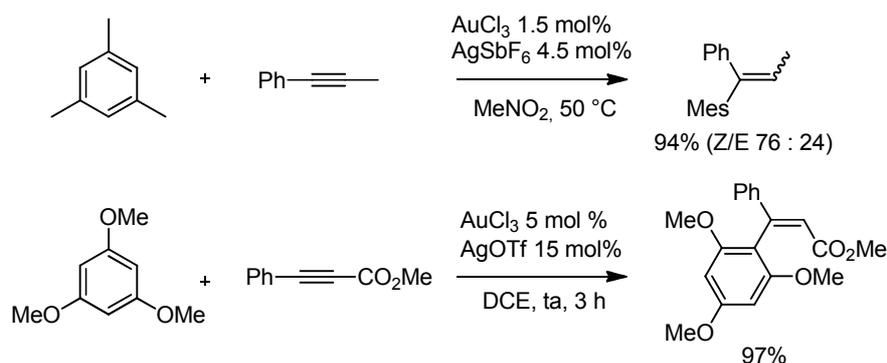


Figure 5-8 : Exemples d'hydroarylations sur des alcynes non terminaux

Lorsque le noyau aromatique est très nucléophile, il peut s'additionner deux fois de suite. Dans ce cas, le complexe d'or active suffisamment l'oléfine issue de la monoaddition pour que celle-ci subisse une deuxième addition. Cette réaction a été observée sur des alcynes

activés ou même non activés³⁰⁷ lors de l'addition de noyaux furanes ou indoles. Elle peut être catalysée par des complexes d'or(I) ou (III) (Figure 5-9).

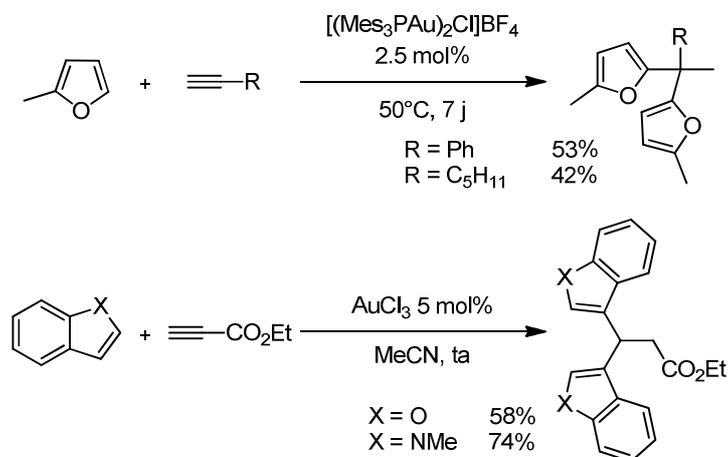


Figure 5-9 : Exemples de dihydroarylation d'alcynes

L'hydroarylation intermoléculaire d'un alcyne reste donc limitée aux additions d'un noyau aromatique riche en électrons sur un alcyne polarisé et préférentiellement terminal. De plus, un mauvais contrôle des conditions réactionnelles peut engendrer une double addition du motif aromatique sur l'alcyne. Ces raisons rendent la réaction d'hydroarylation intermoléculaire peu utilisée. En version intramoléculaire, la réaction offre plus de possibilités.

5.2.3 Les réactions d'hydroarylation d'alcynes intramoléculaires catalysées par l'or et leur mécanisme

L'hydroarylation intramoléculaire d'un alcyne permet la formation de carbocycles et d'hétérocycles. Les conditions réactionnelles douces qui sont employées en font des réactions de choix pour la synthèse de molécules hétérocycliques.

5.2.3.1 Présentation des cyclisations de type 6-endo-dig

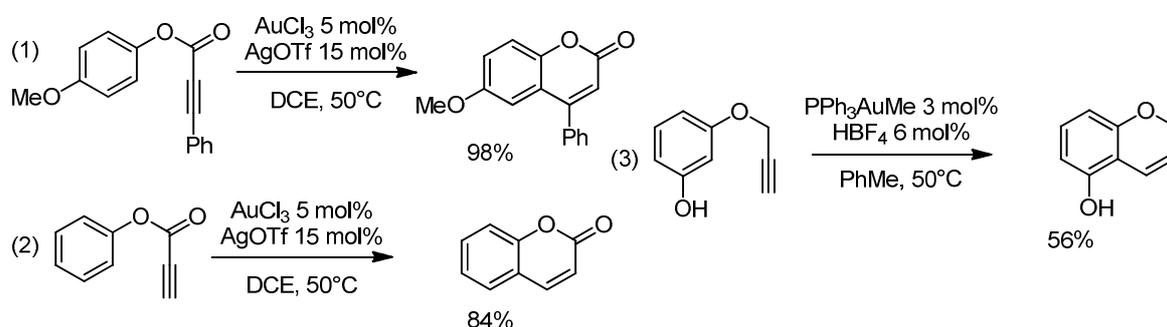
Dès leur première étude de l'hydroarylation des alcynes, He *et coll.* avaient mis en évidence la possibilité de former des coumarines par hydroarylation intramoléculaire d'un alcyne (Figure 5-10, entrées 1 et 2).³⁰⁶ Cette réaction procède selon un mécanisme de cyclisation en mode 6-endo-dig. Le produit d'une cyclisation en 5-exo-dig n'est pas observé. Le même mode de cyclisation en 6-endo-dig a été observé lors de la synthèse de chromènes³¹¹ à partir de 3-propynyloxyphénols (entrée 3). Il est également possible de former efficacement des polycycles aromatiques, par exemple des phénanthrènes³⁰⁸ à partir

³⁰⁷ Hashmi, A. S. K. ; Blanco, M. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4340.

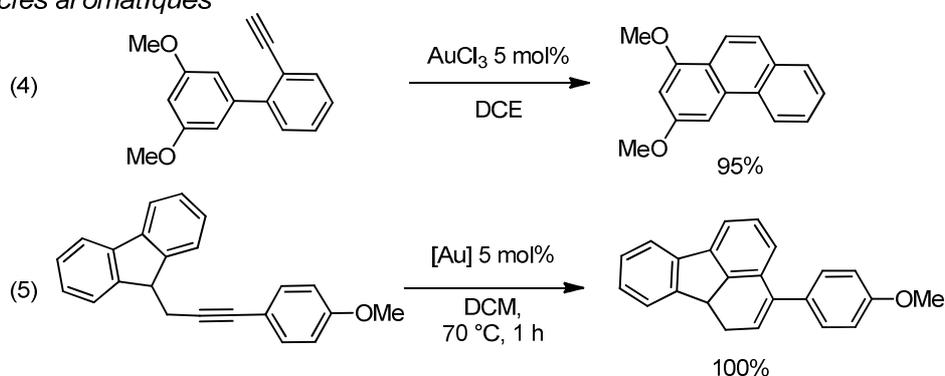
³⁰⁸ Mamane, V. ; Hannen, P. ; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4556.

d'éthynylphénylbenzènes (entrée 4), des fluoranthènes (entrée 5)³⁰⁹ ou des dihydroquinoléines (entrées 6 et 7)³¹¹ à partir de propargylanilines.

Hétérocycles oxygénés



Polycycles aromatiques



Dihydroquinoléines

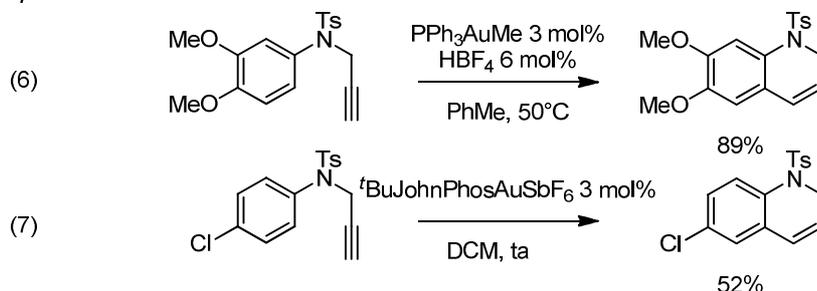


Figure 5-10 : Hydroarylations intramoléculaires – cyclisations en mode 6-endo-dig

Echavarren et son équipe ont eu la surprise d'obtenir la quinone **5.8** issue de la dégradation d'un produit de cyclisation en *spiro* lorsqu'ils ont effectué l'hydroarylation du 4-propynyloxyphénol **5.7** (Figure 5-11). Ce résultat montre que la réaction d'hydroarylation ne passe pas nécessairement par une cyclisation de type Friedel-Crafts. Perboni *et coll.* ont également montré qu'une cyclisation en *spiro* catalysée par l'or(I) sur un indole était possible (Figure 5-11).³¹⁰ Dans ce cas, elle est suivie de l'élimination d'un proton qui permet la formation du produit de la réaction **5.9**.

³⁰⁹ Pascual, S.; Bour, C.; Mendoza, P.; Echavarren, A. M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1520.

³¹⁰ Borsini E.; Brogini, G.; Fasana, A.; Baldassarri, C.; Manzo, A. M.; Perboni A. D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1468

Les études mécanistiques qu'ils ont menées par la suite permettent de rationaliser ces résultats.³¹¹

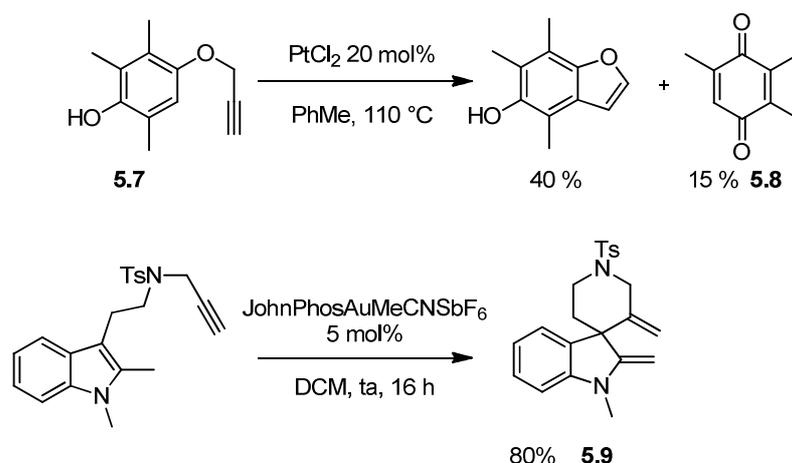


Figure 5-11 : Premiers exemples d'hydroarylation en spiro

Ils ont montré qu'une cyclisation de type *6-endo-dig* était plus favorable qu'une cyclisation de type *5-exo-dig*. Pour cela, ils ont envisagé deux mécanismes de cyclisation possibles : une cyclisation de type Friedel-Crafts qui forme un intermédiaire de type Wheland ou l'intervention d'un cyclopropyl carbène de platine intermédiaire (Figure 5-12). Ils ont calculé l'énergie des intermédiaires réactionnels possibles et celle des états de transition pour les cyclisations de type *5-exo-dig* et *6-endo-dig* lors de réactions d'hydroarylations catalysées par PtCl₂.³¹²

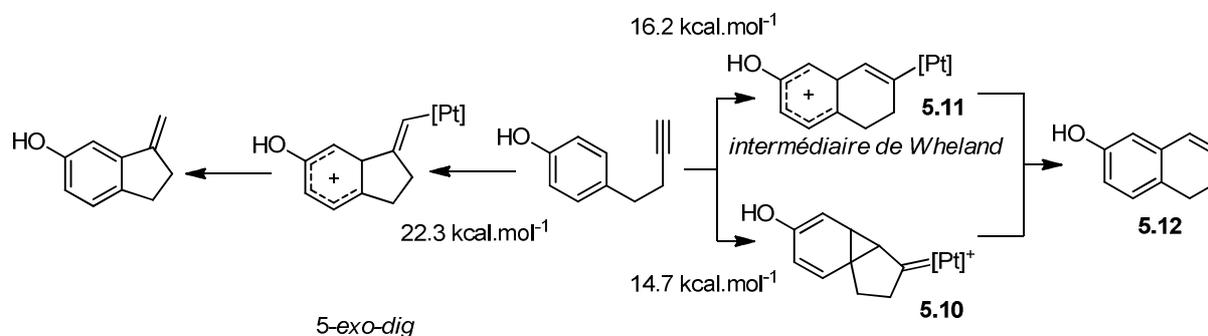


Figure 5-12 : Mécanismes envisageables pour la cyclisation du 4-(butyn-3-yl)phénol

Pour la cyclisation de type *5-exo-dig* du 4-(butyn-3-yl)phénol, seul l'intermédiaire de type Wheland peut être optimisé mais sa formation a une barrière d'énergie d'activation de 22.3 kcal.mol⁻¹. Dans le cas de la cyclisation de type *6-endo-dig*, les deux intermédiaires sont envisageables et ouvrent la voie à deux mécanismes différents. La formation du cyclopropyl carbène de platine intermédiaire **5.10** nécessite une énergie d'activation de 14.7 kcal.mol⁻¹ alors que le passage par un intermédiaire de type Wheland **5.11** fait intervenir une barrière

³¹¹ a) Nevado, C.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3155; b) Menon, R. S.; Findlay, A. D.; Bissember, A. C.; Banwell, M. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8901.

³¹² Ils avaient préalablement montré que les catalyseurs d'or(I) et (III) avaient le même comportement : Nevado, C. ; Cardenas, D. J. ; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2627.

d'activation de 16.2 kcal.mol⁻¹. Cette voie permet de former **5.12**. Comme l'énergie d'activation de ces deux mécanismes est moins élevée que celle demandée lors de la formation d'un intermédiaire de cyclisation 5-*exo-dig*, ces voies seront favorisées.

Echavarren *et coll.* ont donc montré que l'hydroarylation d'alcyne peut suivre deux mécanismes réactionnels distincts : une cyclisation de type Friedel-Crafts ou une cyclisation de type 5-*endo-dig* suivie du réarrangement d'un cyclopropyle carbène d'or intermédiaire. Ces deux mécanismes sont proches énergétiquement. Le chemin réactionnel emprunté pour une réaction d'hydroarylation dépend donc du substrat et de la nature du catalyseur. Cette étude permet donc d'affiner le choix du catalyseur en fonction de la nature du substrat et du type de cyclisation que l'on veut effectuer.

Un troisième mécanisme peut être envisagé pour la cyclisation de type 6-*endo-dig*. Il fait intervenir un intermédiaire vinylidène d'or de type **5.15**. Bien que les expériences de deutération menées par Echavarren *et coll.* excluent cette voie dans le cas de **5.12**³¹³, le passage par un vinylidène d'or intermédiaire est mis en évidence dans le cas de l'hydroarylation du bromoalcyne **5.13** (Figure 5-13).³⁰⁸ En effet, en présence d'un catalyseur d'or, le bromoalcyne **5.13** est converti en 9-bromophénanthrène **5.14**. La formation de ce produit ne peut s'expliquer que par la migration [1,2] de l'atome de brome qui permet la formation du vinylidène d'or intermédiaire **5.15**. Toutefois, Gevorgyan *et coll.* ont montré que le passage par ce type d'intermédiaires est très défavorisé. En effet, la formation d'un vinylidène d'or nécessite le passage par un intermédiaire très haut en énergie.³¹⁴

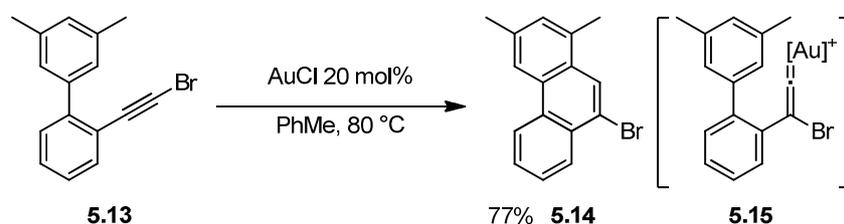


Figure 5-13 : Exemple de cyclisation de type 6-*endo-dig* via un vinylidène d'or intermédiaire

5.2.3.2 Formation de cycles à 7 chaînons et plus

Lorsque l'on augmente la longueur de la chaîne carbonée entre le motif aromatique et l'alcyne, des cyclisations selon les modes 6-*exo-dig*, 7-*endo-dig*, 7-*exo-dig* ou 8-*endo-dig* peuvent avoir lieu (Figure 5-14).³¹⁵

³¹³ Martin-Matute, B. ; Nevado, C. ; Cardenas, D. J.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5757.

³¹⁴ Dans le cas de la cyclisation de l'atome d'azote d'une pyridine sur un alcyne catalysée à l'or : Xia, Y.; Dudnik, A. S. ; Li, Y.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5538.

³¹⁵ a) Ferrer, C. ; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1105 ; Ferrer, C. ; b) Amijs, C. H. M. ; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1358 –1373; c) Peshkov, V. A. ; Pereshivko, O. P. ; Van der Eycken, E. V. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2841.

A partir du substrat **5.16**, il est possible d'obtenir sélectivement le produit de cyclisation *7-exo-dig* lorsque l'on utilise l'or(I) ou *8-endo-dig* avec l'or(III).³¹⁰ L'obtention du produit de cyclisation **5.18** montre qu'une cyclisation en *spiro* de **5.17** est envisageable si l'on utilise l'or(I). Dans ce cas, le réarrangement de l'intermédiaire de cyclisation en *spiro* en cyclopropyl carbène d'or **5.19** permet d'obtenir le produit de cyclisation en *7-exo-dig* après ouverture du cyclopropyle.³¹⁵ Ce chemin réactionnel n'est pas possible lorsque le catalyseur utilisé est AuCl₃. Ce complexe d'or(III) n'est pas suffisamment apte à former un intermédiaire carbénique. La cyclisation suit donc un mécanisme de type Friedel-Crafts dans ce cas-là. Ce dernier type de cyclisation a récemment été appliqué par Echavarren *et coll.* à la synthèse du squelette tétracyclique des lundurines (Figure 5-15).³¹⁶

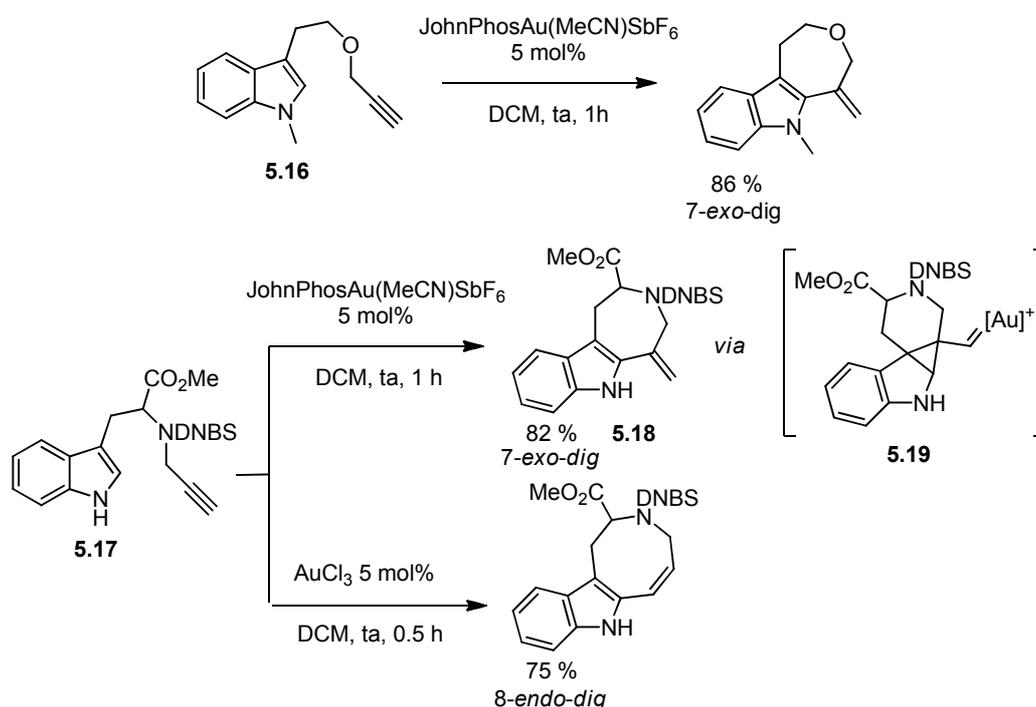


Figure 5-14 : Exemples de formation de cycles de plus de 6 chaînons



Figure 5-15 : Synthèse du squelette des lundurines

³¹⁶ Ferrer, C.; Escribano-Cuesta A.; Echavarren, A. M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9015

5.2.3.3 Présentation des cyclisations de type 6-exo-dig

Malgré le développement de nombreuses réactions d'hydroarylation, peu d'exemples de cyclisation de type 6-*exo-dig* ont été rapportés.³¹⁵ Echavarren *et coll.* ont présenté deux réactions qui font intervenir ce type de cyclisation. Le premier exemple d'hydroarylation d'alcyne catalysé par un complexe d'or est une cyclisation de type 6-*exo-dig* d'un motif furane sur une triple liaison (Figure 5-6). Ils ont également mis en évidence la cyclisation d'un indole sur un alcyne (Figure 5-16). Ces réactions sont facilitées par le fait que l'indole soit un noyau aromatique riche.

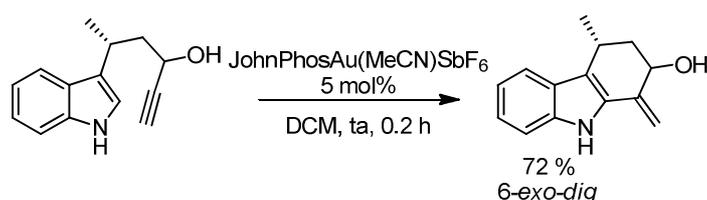


Figure 5-16 : Exemple de cyclisation de type 6-*exo-dig*

L'utilisation de l'indole comme nucléophile permet également à Wang *et coll.*³¹⁷ de développer une méthode de synthèse d'indolines tétracycliques qui repose sur une séquence d'hydroarylation/cyclisation (Figure 5-17). L'hydroarylation procède alors selon un mode de cyclisation 6-*exo-dig*. Ils ont notamment appliqué cette réaction à la synthèse de la minfiensine.

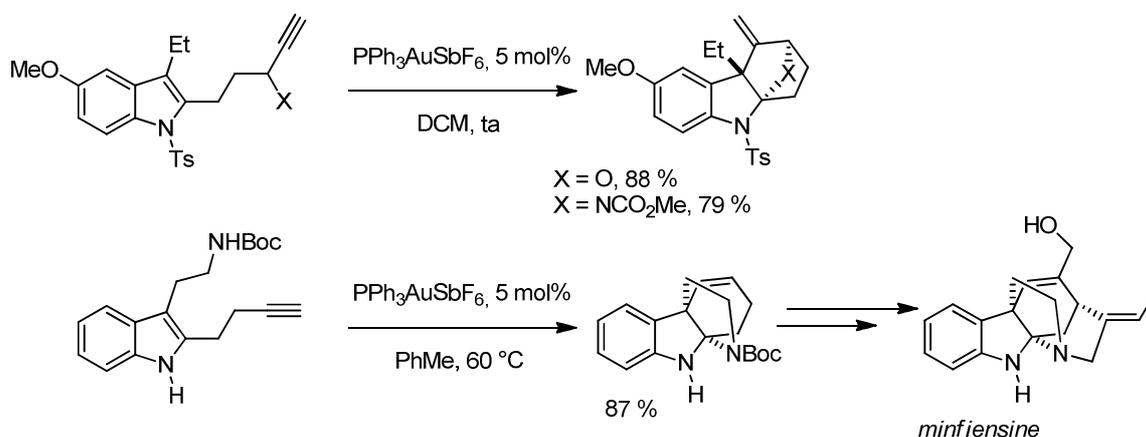


Figure 5-17 : Synthèse d'indolines tétracycliques

Dans leur étude de la cyclisation de *N*-propargyl-pyrrole-carboxamides **5.20**, Perboni *et coll.* présentent l'addition sur un alcyne d'un autre noyau riche en électrons, le pyrrole. Ils décrivent plusieurs exemples d'hydroarylation dont le produit correspond à une cyclisation de type 6-*exo-dig*. Cependant, la formation du produit secondaire **5.22** montre que la réaction ne suit pas uniquement un mécanisme de type Friedel-Crafts. Une cyclisation de

³¹⁷ Liu, Y. ; Xiu, W. ; Wang, X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1448

type 5-*exo-dig* en *spiro* permet la formation de l'intermédiaire **5.23**. La migration d'un groupement alkyle permet alors de former à la fois le produit de cyclisation 6-*exo-dig* désiré **5.21** et le produit secondaire **5.22** (Figure 5-18).

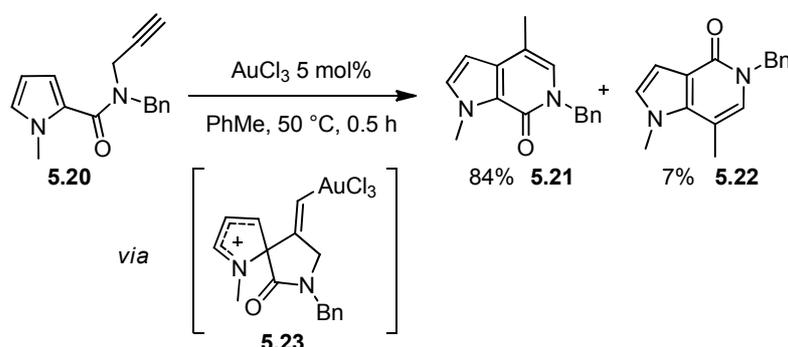


Figure 5-18 : Cyclisation de *N*-propargyl-pyrrole-carboxylates

5.2.4 Autres formations de dérivés de quinoléines par réactions d'hydroarylation

Outre les réactions de cyclisation catalysées à l'or présentées dans les parties précédentes, les réactions d'hydroarylation de propargylanilines ont été très étudiées. En effet, elles permettent la synthèse de dihydroquinoléines qui sont des cibles privilégiées de la synthèse organique.

D'autres métaux suivent le même mode d'activation des alcynes que l'or(I). C'est notamment le cas du platine(II) (Figure 5-19). A partir d'une *N*-propargylaniline, Echavarren *et coll.* obtiennent la dihydroquinoléine correspondante par cyclisation de type 6-*endo-dig* catalysée par PtCl₂.

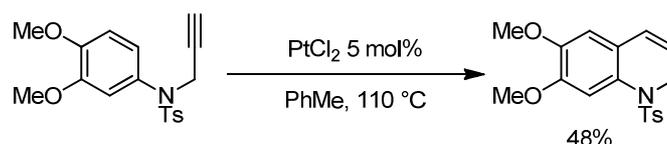


Figure 5-19 : Hydroarylation de *N*-propargylanilines catalysées par le platine

Les réactions d'hydroarylations ne sont pas limitées aux alcynes. D'autres insaturations carbonées peuvent être activées par les complexes d'or et subir les additions nucléophiles de noyaux aromatiques. Ainsi, l'hydroarylation de *N*-allénylanilines catalysée par l'or(I) produit également des dihydroquinoléines.³¹⁸ Le noyau aromatique cyclise sur le carbone terminal de l'allène en mode 6-*endo-dig*. Lorsque l'on ajoute un carbone à la chaîne carbonée qui porte l'allène, l'addition nucléophile a lieu sur le carbone central de l'allène

³¹⁸ Watanabe, T.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4821.

selon une cyclisation de type 6-*exo-dig*. La formation d'un cycle à 6 chaînons est plus favorable que celle d'un cycle à 7 chaînons (Figure 5-20).

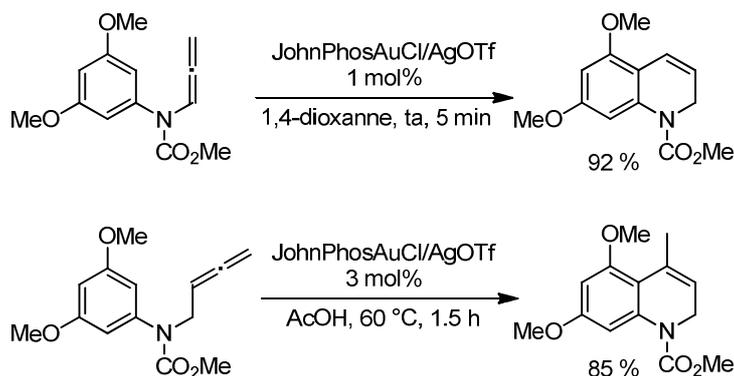
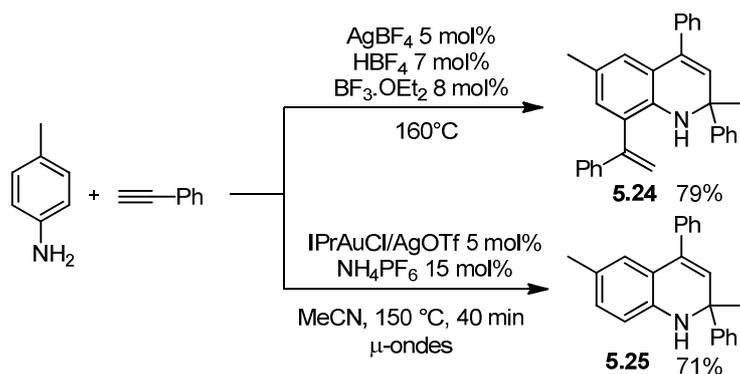


Figure 5-20 : Synthèse de dihydroquinoléines à partir d'allénylanilines

Des dihydroquinoléines substituées peuvent être obtenues comme produits d'une cascade de réactions catalysées par un sel d'argent à partir d'une aniline et du phénylacétylène (Figure 5-21). Après la formation de l'intermédiaire **5.26**, une hydroarylation intramoléculaire suivie par une hydroarylation intermoléculaire sur une nouvelle molécule de phénylacétylène expliquent la formation de la dihydroquinoléine **5.24**.³¹⁹ Lorsque les mêmes substrats sont mis en réaction en présence d'un carbène d'or(I) et irradiés par micro-ondes, il est possible de s'arrêter à la dihydroquinoléine **5.25**, sans effectuer l'hydroarylation intermoléculaire.³²⁰

³¹⁹ Luo, Y.; Li, Z.; Li, C.-J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2675.

³²⁰ Liu, X.-Y.; Ding, P.; Huang, J.-S.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2645.



mécanisme proposé:

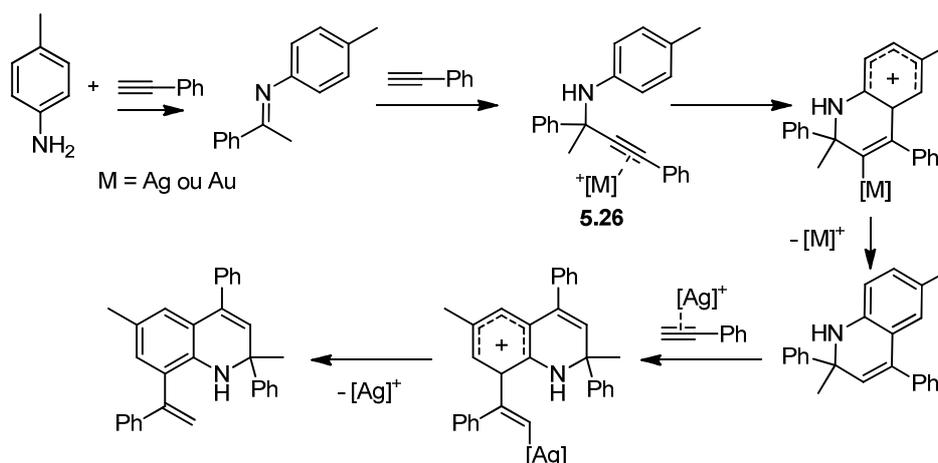


Figure 5-21 : Formation de dihydroquinolines par hydroarylations intramoléculaires et intermoléculaires successives catalysées par Ag(I) ou Au(I)

5.3 Présentation de l'étude et choix du substrat

5.3.1 Origine du projet

Les réactions d'hydroarylation d'alcynes qui ont été développées présentent un point commun. Le noyau aromatique qui effectue l'addition nucléophile sur l'alcyne activé par le complexe d'or doit être riche en électrons. En effet, seul un exemple utilise un groupement phényle appauvri en électrons par un atome de chlore (Figure 5-10, page 261).³²¹ La cyclisation de ce groupement permet la formation d'une dihydroquinoléine par cyclisation de type 6-endo-dig. Ce mode de cyclisation est le plus courant pour les réactions d'hydroarylation d'alcynes qui permettent la formation de cycles à 6 chaînons. Comme nous l'avons montré dans la partie précédente, seuls trois exemples de cyclisation de type 6-exo-

³²¹ a) Nevado, C.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3155; b) Menon, R. S.; Findlay, A. D.; Bissember, A. C.; Banwell, M. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8901.

dig sont décrits dans la littérature (Figure 5-16 et Figure 5-17). Un nucléophile particulièrement riche en électrons est utilisé dans les deux cas : l'indole.

Nous nous sommes proposé d'essayer de trouver des conditions qui permettraient à la fois de réaliser des hydroarylations d'alcynes intramoléculaires selon un mécanisme de cyclisation de type 6-*exo-dig* et d'utiliser des noyaux aromatiques moins riches en électrons. Il serait ainsi possible de synthétiser des tétrahydroquinoléines qui portent un groupement *exo*-méthylène.

Nous avons également remarqué que, lors de la formation de dihydroquinoléines par cyclisation de type 6-*endo-dig*, les groupements portés par l'atome d'azote sont nécessairement des groupements électro-attracteurs comme un tosylate, un amide ou un carbamate.^{310,318}

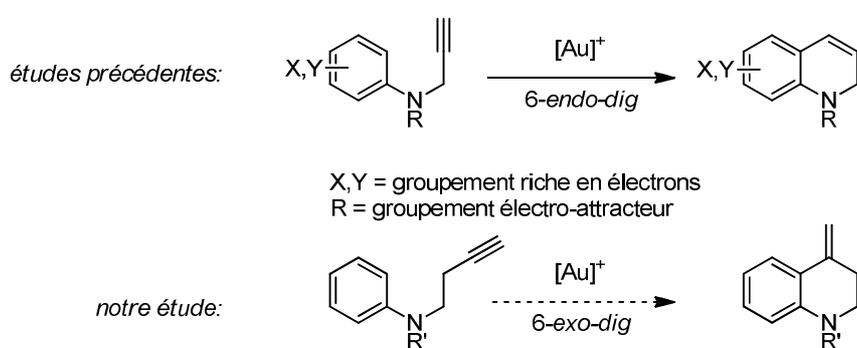


Figure 5-22 : Approche proposée pour la synthèse de tétrahydroquinoléines par catalyse à l'or

5.3.2 Design des substrats

Pour former une tétrahydroquinoléine par cyclisation de type 6-*exo-dig* d'un noyau aromatique sur une triple liaison, il est nécessaire d'utiliser un dérivé de *N*-butynylaniline comme substrat de départ.

Afin de maximiser les chances de cyclisation, nous avons réalisé les premiers essais de cyclisation sur le substrat **5.27**. Nous avons choisi ce substrat pour trois raisons majeures :

- (1) l'alkyne est terminal (la polarisation de la triple liaison favorise une cyclisation de type 6-*exo-dig*) ;
- (2) il porte un groupement malonate en *alpha* de l'atome d'azote (l'effet Thorpe-Ingold facilitera l'attaque du noyau aromatique sur l'alkyne) ;
- (3) l'atome d'azote est substitué par un groupement méthyle (garde le noyau aromatique de l'aniline relativement riche en électrons).

Comme l'atome d'azote est très nucléophile, il peut avoir tendance à se coordonner à l'atome d'or du catalyseur et inhiber la réaction. Il est donc important de privilégier un complexe

d'or qui porte des ligands stériquement encombrants afin de gêner la coordination de l'atome d'azote à l'or. Nous avons donc choisi le complexe XPhosAu(MeCN)SbF₆ pour les premiers essais de cyclisation.

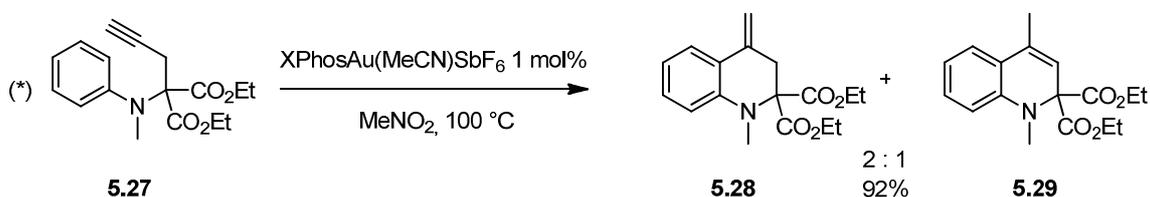


Figure 5-23 : Premier essai de cyclisation

Lorsque ce substrat est chauffé au reflux dans le nitrométhane en présence du complexe d'or(I), XPhosAu(MeCN)SbF₆, un mélange du produit cinétique de la réaction, l'exométhylène tétrahydroquinoléine **5.28**, et du produit thermodynamique, la dihydroquinoléine **5.29** est obtenu. On obtient un mélange *exo* : *endo* dans un ratio 2 : 1³²² avec un rendement de 92%.

Ce premier essai nous montre que la réaction d'hydroarylation intramolécule de notre substrat est possible. Nous avons ensuite cherché de meilleures conditions de réaction pour cette réaction.

5.3.3 Etudes d'optimisation

Des études préliminaires effectuées dans le laboratoire ont montré les nombreux avantages du nitrométhane dans la réalisation de réactions catalysées par des complexes cationiques d'or(I), notamment avec le catalyseur choisi pour cette étude.³²³ Ce solvant présente tout d'abord un caractère acide beaucoup moins prononcé que le chloroforme. D'autre part, sa température d'ébullition de 104 °C est beaucoup plus élevée que celle du chloroforme. Ainsi, son utilisation permet d'augmenter la température des réactions de catalyse. Toutefois, cela ne pourrait pas être possible sans une autre propriété du nitrométhane. En effet, à une telle température, les complexes d'or(I) que nous utilisons ne devraient pas être stables. Or, le catalyseur apparaît étonnamment stable dans les conditions réactionnelles. La basicité de Lewis du nitrométhane peut permettre la complexation d'une molécule de solvant sur l'atome d'or (Figure 5-24).³²⁴ Cela peut expliquer que le catalyseur soit stable à haute température.

³²² Hashmi et coll. ont montré que ce ratio peut évoluer si on laisse la réaction se prolonger : Hashmi, A. S. K. ; Blanco, M. C. ; Kurpejovic, E. ; Frey, W. ; Bats, J. W. *Adv. Synth. Cata.* **2006**, *348*, 709.

³²³ Jurberg, I. D.; Odabachian, Y.; Gagosz, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3543.

³²⁴ La complexation d'une molécule d'acétonitrile est d'ailleurs exploitée dans la synthèse et la stabilisation des complexes d'or(I) à température ambiante.

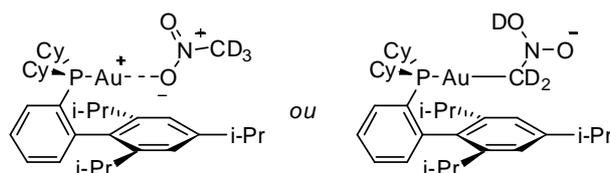


Figure 5-24 : Complexations possibles d'une molécule de nitrométhane sur le catalyseur

5.3.3.1 Contraintes sur le substrat

Comme nous avons fait en sorte que le substrat modèle de notre étude soit le plus favorable à une cyclisation nous avons ensuite cherché si toutes ces contraintes étaient vraiment nécessaires (Figure 5-25). Les réactions relatives à cette modification du substrat ont été réalisées par le docteur Yann Odabachian.

En utilisant la *N*-tosyl-*N*-butynylaniline comme substrat, nous nous affranchissons progressivement des contraintes (2) et (3) que nous nous étions fixées. Dans ce substrat, l'atome d'azote est substitué par un groupement électro-attracteur (contrainte 2), le groupement tosylate (substrat **5.30**, entrée 1). L'effet Thorpe-Ingold (contrainte 3) disparaît en même temps que le groupement malonate (entrées 1 et 2). La présence du groupement électro-attracteur inhibe la réactivité du substrat. Lorsque l'atome d'azote est substitué par un méthyle (substrat **5.32**), la tétrahydroquinoléine **5.34** est formée lentement (entrée 2). L'effet Thorpe-Ingold a une grande influence sur la vitesse de cyclisation.

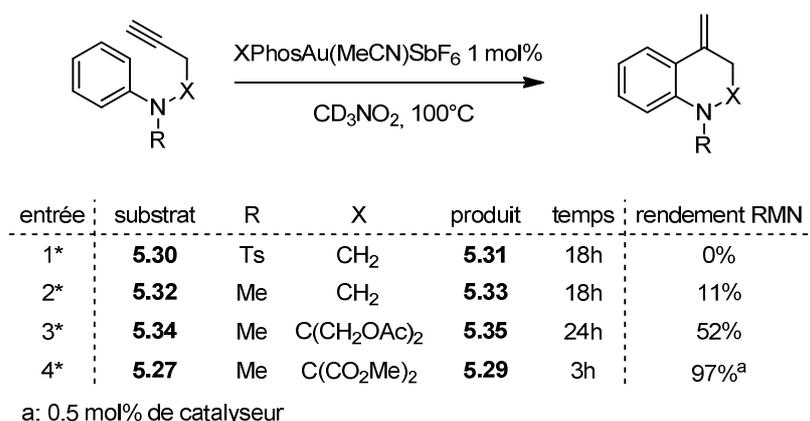


Figure 5-25 : Optimisation du substrat

Afin de mieux évaluer l'importance de l'effet Thorpe-Ingold, nous avons introduit deux groupements acétoxyméthyles en position *alpha* de l'azote (substrat **5.34**, entrée 3). Le rendement évalué par RMN 1H est 52 %, mais la réaction est très lente. L'effet Thorpe-Ingold ne peut donc pas expliquer seul le manque de réactivité du substrat **5.34**. Les groupements esters du substrat modèle **5.27** devraient jouer un autre rôle dans la réaction. Nous pensons qu'il est lié à leur proximité avec l'atome d'azote. En effet, l'atome d'azote du substrat est particulièrement nucléophile et peut former un ligand de choix de l'atome

d'or(I). La complexation du catalyseur sur une molécule de substrat peut inhiber son activité et expliquer la lenteur de la réaction. Dans notre cas, lorsque l'on remplace les groupements acétoxyméthyles par deux groupements esters, on augmente l'encombrement stérique autour de l'atome d'azote. De plus, les deux groupements esters ont un fort caractère électro-attracteur. Ils attirent une partie de la densité électronique de l'atome d'azote et le rendent ainsi moins basique.

Il est probable que ces deux effets combinés du groupement malonate empêchent l'atome d'azote du substrat de former un complexe avec le catalyseur.

Cette étude du substrat menée par le docteur Yann Odabachian nous a permis de montrer que notre choix initial pour le substrat était avisé. Afin d'évaluer l'étendue de la réaction et ses limitations, une série de *N*-aminophényl propargyl malonates qui remplissent les contraintes d'effet Thorpe-Ingold et de substitution de l'azote ont été préparés.

Toutefois, avant d'étudier la réactivité de ces substrats, nous avons décidé de vérifier que les conditions de réaction que nous utilisions étaient les plus adaptées à cette transformation.

5.3.3.2 Optimisation des conditions de réaction

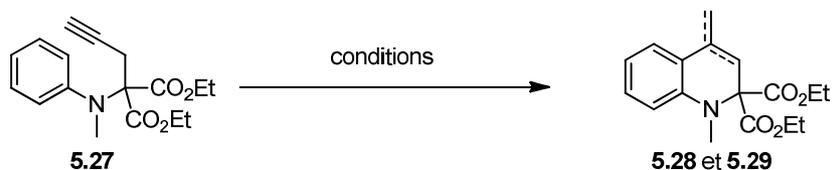
Pour cela, nous avons vérifié l'influence de la température, du solvant et de la nature du catalyseur sur le rendement de la réaction.

La température est un paramètre important de notre réaction. A température ambiante, la réaction est beaucoup plus lente et n'atteint même pas 100 % de conversion (Figure 5-26, entrée 4).

L'utilisation du chloroforme comme solvant à la place du nitrométhane provoque la dégradation du substrat (entrées 6 et 7).

L'utilisation de l'or(III) au reflux du nitrométhane ne permet pas d'observer la tétrahydroquinoléine attendue (entrée 1). Le produit de départ est entièrement récupéré.

Lorsque nous avons changé le contre-ion du catalyseur, SbF_6^- , pour un contre-ion plus coordonnant, la réaction s'est avérée être beaucoup plus lente. L'activation de l'alcyne est moins rapide car l'échange du ligand du complexe par la triple liaison est plus difficile lorsque le contre-ion se trouve dans la première sphère de coordination du métal comme NTf_2^- . Malgré l'augmentation de la charge catalytique à 4 mol%, le temps de réaction est notablement augmenté. Cependant, le rendement observé est aussi bon qu'avec un contre-ion moins coordonnant (entrée 2).



entrée	catalyseur	taux de catalyseur	solvant	température	temps	conversion
1	AuCl ₃	1 mol%	MeNO ₂	104 °C	24 h	0% (100%SM)
2	[XPhosAu]NTf ₂	4 mol%	MeNO ₂	104 °C	6.5 h	100%
3	[XPhosAu(NCMe)]SbF ₆	1 mol%	MeNO ₂	104 °C	1.5 h	100%
4	[XPhosAu(NCMe)]SbF ₆	1 mol%	MeNO ₂	25 °C	48 h	30%
5	[XPhosAu(NCMe)]SbF ₆	0.5 mol%	MeNO ₂	104 °C	3 h	100%
6	[XPhosAu(NCMe)]SbF ₆	1 mol%	CHCl ₃	25 °C	5 min	dégradation
7	[XPhosAu(NCMe)]SbF ₆	1 mol%	CHCl ₃	60 °C	5 min	dégradation

Figure 5-26 : Optimisation des conditions réactionnelles

Réduire le taux de catalyseur permet d'obtenir sélectivement l'*exo*-méthylène tétrahydroquinoléine désirée sans que la double liaison ne soit isomérisée dans le milieu réactionnel. On peut ainsi éviter d'obtenir un mélange inséparable des deux dérivés de quinoléines **5.28** et **5.29**.

Cependant, l'échelle sur laquelle nous réalisons nos réactions de catalyse (0.5 mmol) ne permet pas d'utiliser cette charge de catalyseur pour notre étude. Toutes les réactions seront donc réalisées en utilisant 1 mol% de catalyseur. Les premiers essais ont formé un mélange des deux dérivés de quinoléines. Lorsque l'on traite ce mélange par une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique dans le dichlorométhane, l'*exo*-méthylène tétrahydroquinoléine **5.28** est converti en dihydroquinoléine **5.29** par isomérisation de la double liaison. Par cette méthode, nous obtenons donc exclusivement la dihydroquinoléine **5.29**.

5.3.4 Synthèse des *N*-aminophényl propargyl malonates

Afin d'obtenir ces précurseurs de cyclisation, les *N*-aminophényl propargyl malonates, nous devons développer une voie de synthèse rapide et relativement générale. Nous avons choisi de privilégier deux voies de synthèse différentes en fonction des substrats disponibles (Figure 5-27).

- Voie A :

A partir des *N*-alkyl anilines disponibles commercialement, une séquence de deux étapes permet de former les *N*-aminophényl propargyl malonates (Figure 5-27). Tout d'abord, la substitution de l'atome de brome du bromomalonate de diéthyle forme l'intermédiaire **5.36**, qui est ensuite alkylé pour fournir le produit **5.37** correspondant.

- Voie B :

Il est possible d'obtenir les *N*-aminophényl propargyl malonates à partir d'anilines en 3 étapes (Figure 5-27). Dans ce cas, la condensation de l'aniline sur le cétomalonate de diéthyle forme l'imine **5.38**. L'addition d'un réactif de Grignard permet de substituer l'atome d'azote et de former l'intermédiaire **5.36**. La propargylation de ce dernier fournit le substrat de départ **5.37**.

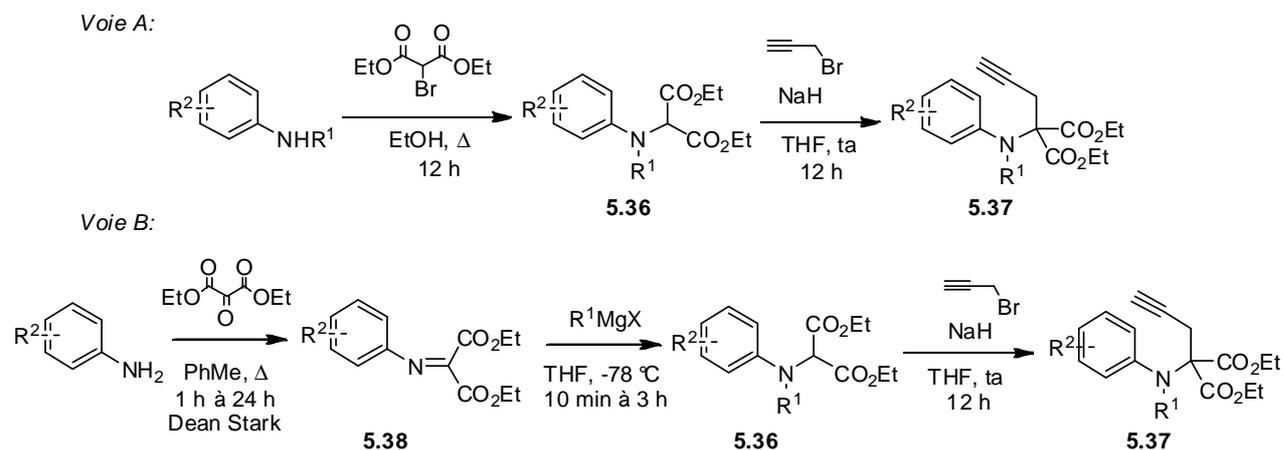


Figure 5-27 : Voies de synthèse des *N*-aminophényl propargyl malonates

Dans ces deux voies de synthèse, il n'est pas nécessaire de purifier les intermédiaires de réaction. L'unique purification requise est celle du *N*-aminoaryl propargyl malonate final. Ces deux méthodes donnent accès à une grande variété de *N*-aminoaryl propargyl malonates avec des rendements compris entre 11 et 50 % sur deux ou trois étapes.

5.4 Etude de l'étendue de la réaction

Sauf mention contraire, seuls les rendements en dihydroquinoléines sont donnés. Quel que soit le ratio entre la tétrahydroquinoléine et la dihydroquinoléine à l'issue de la réaction de catalyse à l'or(I), le mélange des produits est mis en réaction avec de l'acide *para*-toluènesulfonique afin de n'obtenir que la dihydroquinoléine.

5.4.1 Influence de la substitution sur le noyau aromatique

5.4.1.1 Substituant en ortho

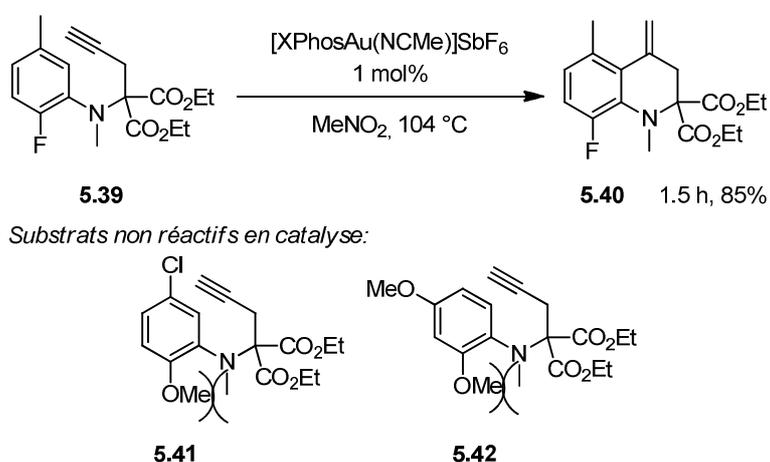
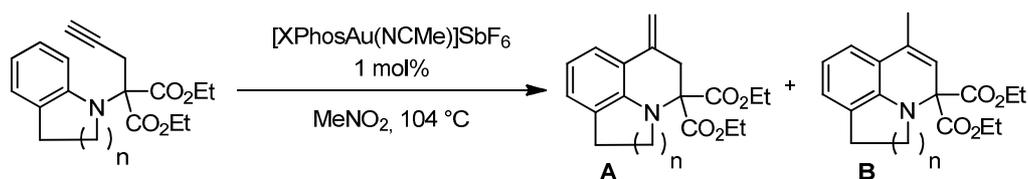


Figure 5-28 : Substitution en ortho du noyau aromatique

Nous avons tout d'abord étudié la substitution du noyau aromatique en position ortho de l'atome d'azote. Une grande dépendance de la réaction à l'encombrement stérique en position *ortho* de l'atome d'azote a pu être observée. Lorsque des petits groupements comme des protons ou des atomes de fluor sont portés par cette position, les produits désirés sont obtenus avec d'excellents rendements. Au contraire, si des groupements plus encombrants comme un motif méthoxy est introduit, aucun produit de cyclisation n'est observé. De manière intéressante, aucun effet électronique de ces groupements sur la cyclisation n'a pu être observé. L'atome de fluor électro-attracteur empêche vraisemblablement l'isomérisation de la double liaison *exo* en *endo*. La tétrahydroquinoléine **5.40** est obtenue.

Ensuite, nous avons décidé de rigidifier le substrat de la réaction en remplaçant l'aniline de départ par l'indoline ou la tétrahydroquinoléine (Figure 5-29). Les précurseurs **5.43** et **5.45** ont ensuite été soumis aux conditions de catalyse. La contrainte apportée par le cycle à 5 chaînons (Figure 5-29, entrée 1) ralentit fortement la réaction (18h). Toutefois, la cyclisation reste très efficace puisque la dihydroquinoléine désirée **5.44** est obtenue avec un excellent rendement de 99 % (après isomérisation de la double liaison). Lorsque l'on augmente la taille du cycle qui lie l'atome d'azote au noyau aromatique d'un carbone (Figure 5-29, entrée 2), la réaction redevient très rapide (30 min) mais toujours aussi efficace.



entrée	substrat	n	temps	ratio B : A	produit	rendement
1	5.43	1	18 h	1.1 : 1	5.44	99 %
2	5.45	2	0.5 h	2 : 1	5.46	94 %

Figure 5-29 : Substitution cyclique sur l'atome d'azote

Nous avons montré que la substitution en *ortho* est tolérée uniquement dans les cas particuliers de petits groupements ou de cycles additionnels. Cela peut s'expliquer par l'encombrement stérique apporté par ces motifs. La répulsion entre l'atome d'azote et le substituant en position *ortho* ne permet pas au substrat d'adopter une configuration spatiale favorable à l'addition nucléophile du noyau aromatique sur l'alcyne.

5.4.1.2 Substitution en position para de l'atome d'azote

Dans les travaux antérieurs à notre étude, l'hydroarylation d'alcynes catalysée par des complexes d'or(I) était limitée aux nucléophiles aromatiques enrichis en électrons.³²⁵ La plupart des exemples publiés avant le début de notre étude utilisent des noyaux aromatiques substitués par un ou plusieurs groupements méthoxy.³²⁶

Dans les substrats que nous avons choisis pour notre étude, l'atome d'azote est substitué par des groupements alkyles qui ne sont pas électro-attracteurs. Ces noyaux aromatiques sont donc déjà relativement enrichis par la délocalisation de la densité électronique de l'atome d'azote. Afin d'étudier plus précisément l'influence de la nucléophilie du noyau aromatique, nous nous sommes intéressés à sa substitution en position *para* de l'atome d'azote.

Lorsque le noyau aromatique porte un groupement méthoxy en position *para* de l'azote, il est beaucoup plus nucléophile. La réaction d'hydroarylation est aussi efficace que sur le substrat modèle mais plus rapide (Figure 5-30, entrée 2).

Aucun changement notable de réactivité n'est observé quand on appauvrit le cycle aromatique en substituant la position *para* par des groupements électro-attracteurs comme des motifs cyano ou ester (Figure 5-30, entrées 5 et 6). La nature électronique des substituants a donc peu d'influence particulière sur la réaction.

³²⁵ La seule exception est celle d'un atome de fluor, σ -accepteur, en position *ortho* de l'atome d'azote (voir paragraphe précédent)

³²⁶ a) Reetz, M. T. ; Sommer, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2003, 3485; b) Shi, Z.; He, C. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3669.

La présence d'un halogène à cette position a un effet important sur la cinétique de la réaction. Plus l'électronégativité de l'atome augmente, plus la réaction est lente (Figure 5-30, entrées 7 à 10). Dans le cas de l'atome de fluor, la conversion n'est totale qu'après 18h

Dans ce cas, lorsque la réaction dans le solvant deutéré est plus longue, des échanges proton-deutérium entre les réactifs et le solvant sont possibles. Lors de la cyclisation du réactif portant un atome de fluor en *para*, la RMN a montré que 30% du produit cyclisé contenait un atome de deutérium. L'échange du proton de l'alcyne activé par le catalyseur d'or avec un atome de deutérium du solvant entre en compétition avec l'addition nucléophile.

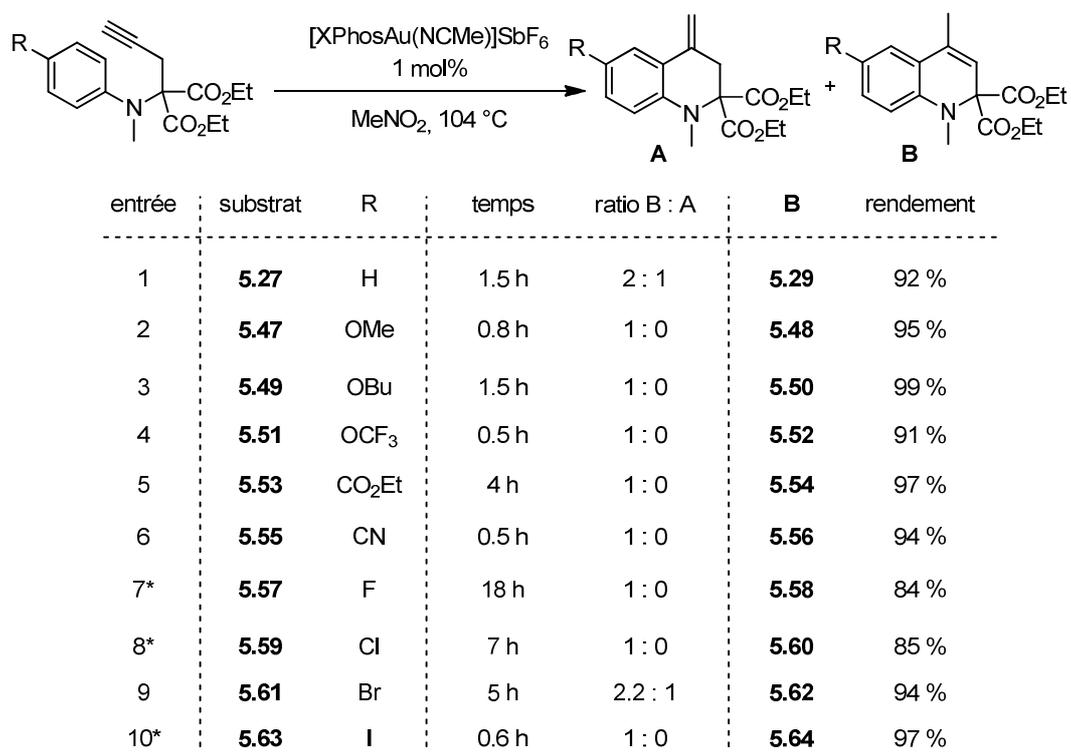


Figure 5-30 : Substitution en *para* du noyau aromatique

5.4.1.3 Substituant en position *mé*ta du groupement aromatique

Notre réaction se caractérise par la cyclisation sur l'un des atomes de carbone en position *ortho* de l'atome d'azote sur le noyau aromatique. Lorsque ce dernier porte un substituant en position *para* de l'atome d'azote, le produit de cyclisation est le même quel que soit l'atome de carbone sur lequel a lieu la cyclisation. Par contre, lorsque le noyau aromatique est substitué en position *mé*ta de l'atome d'azote, ces deux atomes de carbone ne sont plus équivalents. Deux régioisomères de cyclisation peuvent donc être formés par la réaction.

Nous avons cherché à voir si la nature électronique ou l'encombrement stérique d'un substituant à cette position peut influencer la sélectivité de la réaction. Nous avons donc

commencé par introduire un groupement qui ne change pas la nucléophilie du noyau aromatique mais uniquement l'encombrement stérique : un groupement éthyle (Figure 5-31, entrée 2). La cyclisation est légèrement plus favorable sur le carbone situé en *para* du groupement éthyle. Toutefois, la régiosélectivité est très mauvaise. C'est également le cas lorsque l'on fait varier la nucléophilie du noyau aromatique grâce à un groupement trifluorométhyle électro-attracteur ou un groupement méthoxy électro-donneur (Figure 5-31, entrée 1 et 3). Quelle que soit la nature ou stérique du substituant en position *méta* de l'azote que porte le noyau aromatique, la cyclisation n'est pas sélective.

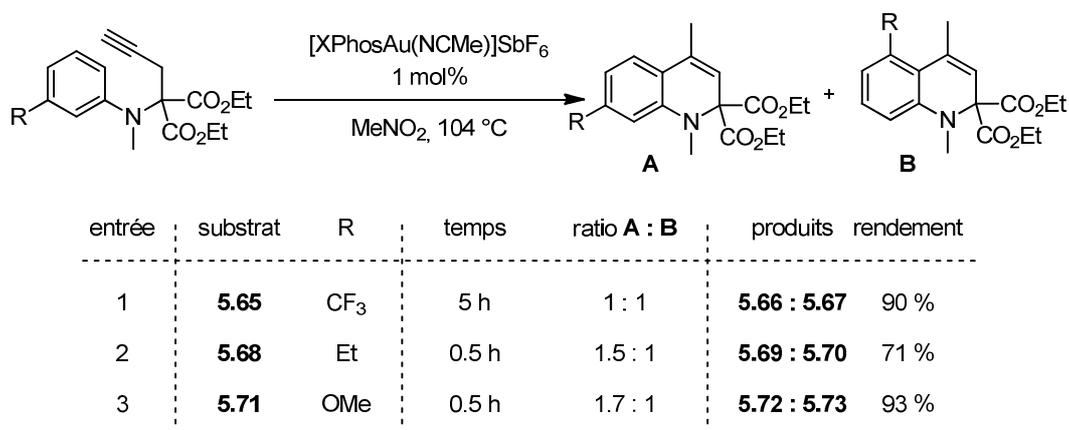
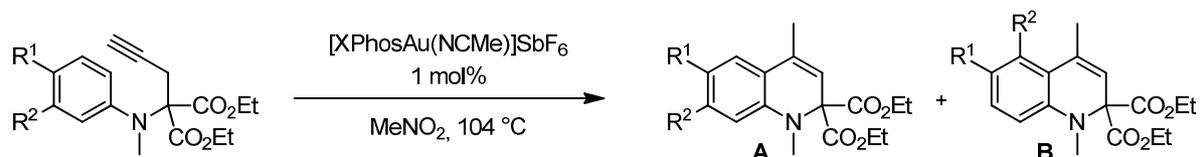


Figure 5-31 : Absence de régiosélectivité lorsque le noyau aromatique est substitué en *méta* de l'atome d'azote

Il est cependant possible d'augmenter la régiosélectivité de la cyclisation lorsque l'on enrichit le cycle aromatique en ajoutant un deuxième substituant électro-donneur. Lorsque les deux substituants sont des groupements électro-donneurs, le produit de cyclisation en *para* du groupement R² est majoritairement obtenu (Figure 5-32, entrées 1 et 2).

Lorsque l'on place le *N*-aminonaphtyl propargyl malonate **5.80** dans les conditions de catalyse, la régiosélectivité de la cyclisation est excellente. Seul le produit **5.81** qui résulte de la cyclisation en *ortho* du deuxième cycle aromatique du groupement naphthyle est obtenu avec un très bon rendement (Figure 5-32).



entrée	substrat	R ¹	R ²	temps	ratio A : B	produit	rendement
1	5.74	-(CH ₂) ₃ -		24h	2 : 1	5.75 : 5.76	90 %
2	5.77	OMe	OMe	0.5 h	1 : 0	5.78 : 5.79	75 %

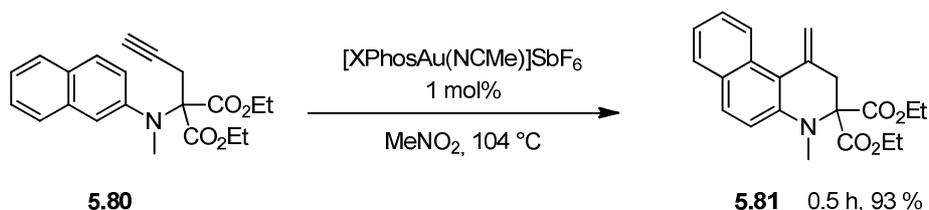


Figure 5-32 : Régiosélectivité de la cyclisation

5.4.1.4 Mécanisme possible pour la cyclisation

L'absence de régiosélectivité des substrats dont le noyau aromatique n'est pas symétrique donne des indices sur le mécanisme de l'hydroarylation. Comme nous l'avons présenté précédemment (page 261), la cyclisation formelle de type 6-*exo-dig* peut suivre deux mécanismes distincts (Figure 5-33). Le premier mécanisme possible est caractéristique des additions nucléophiles de noyaux aromatiques sur des groupements électrophiles. Il procède selon une réaction de type Friedel-Crafts sur l'alkyne activé par l'or **5.82** *via* un intermédiaire de type Wheland **5.83**. Le deuxième mécanisme envisageable ressemble aux mécanismes de cycloisomérisation d'énynes (chapitre 1) catalysées par des métaux électrophiles.³²⁷ Dans ce cas, une cyclisation de type 5-*exo-dig* forme l'intermédiaire *spiro* **5.84**. Celui-ci peut se réarranger en intermédiaire cyclopropyle carbène d'or **5.85**. L'ouverture du motif cyclopropyle permet l'agrandissement de cycle et forme l'intermédiaire **5.83**. Après réaromatisation et protodémétallation, on obtient l'*exo*-méthylène tétrahydroquinoléine **5.86** attendue.

³²⁷ Pour une revue sur les cycloisomérisations d'énynes métallocatalysées voir : Michelet, V. ; Toullec, P. Y. ; Genêt, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268.

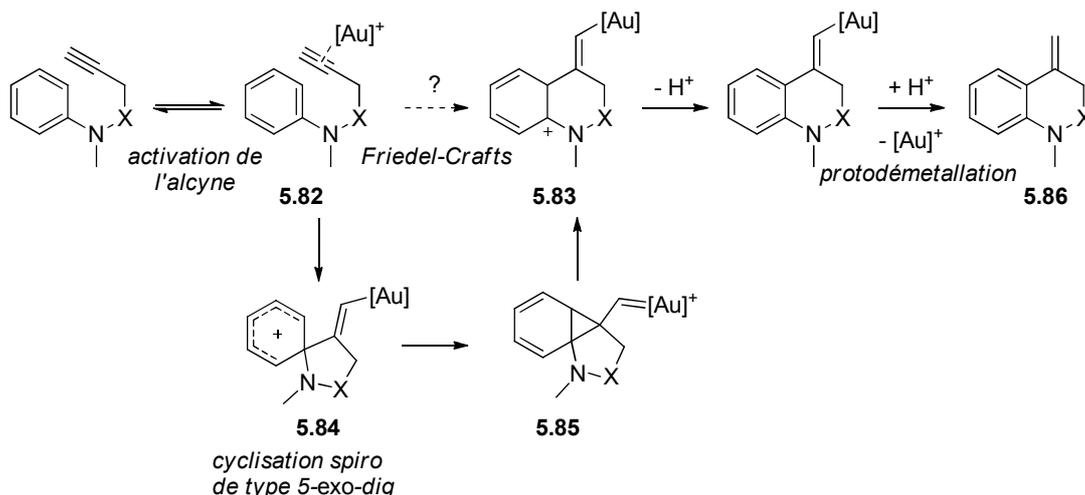


Figure 5-33 : Proposition de mécanisme pour la formation des tétraquinoléines

Si la réaction d'hydroarylation suivait le mécanisme de type Friedel-Crafts, la présence d'un groupement en position *mé*ta de l'atome d'azote sur le cycle aromatique devrait avoir une influence notable. Ces réactions sont sensibles à l'encombrement stérique apporté par les substituants du noyau aromatique. Dans notre cas, la cyclisation ne présente pas de régiosélectivité particulière quand le groupement aryle porte un substituant en position *mé*ta de l'atome d'azote. Il est donc peu probable que la cyclisation suive ce mécanisme.

Au contraire, dans le deuxième mécanisme, l'encombrement stérique n'a pas d'influence sur la cyclisation. La formation du cyclopropyle carbène d'or peut ensuite avoir lieu indifféremment sur les deux carbones en position *ortho* de l'atome d'azote. Ce mécanisme semble mieux correspondre aux résultats que nous avons obtenus. Selon toute vraisemblance, la cyclisation a donc lieu selon un mode *5-exo-dig* et non *6-exo-dig*.

De plus, il semble que l'étape cinétiquement limitante de cette réaction soit l'ouverture du cyclopropyle vinyl or. En effet, cette étape suppose la formation d'un intermédiaire carbocationique. La réaction ne semble pas favorisée quand le noyau aromatique porte un groupement électro-donneur. Au contraire, un groupement électro-attracteur ralentit la cyclisation, car il ne stabilise pas le carbocation.

5.4.2 Etude de la substitution de l'atome d'azote

L'ensemble des réactions d'hydroarylation de dérivés d'anilines décrites auparavant nécessitaient la substitution de l'atome d'azote par un groupement électro-attracteur. Les études préliminaires (Figure 5-25) nous ont montré que de tels substituants ne sont pas tolérés par l'hydroarylation de dérivés de *N*-butynylanilines. Au contraire, l'atome d'azote de nos substrats doit être substitué par un groupement électro-donneur.

Notre étude s'est donc portée sur les groupements que cette position tolère.

5.4.2.1 Encombrement stérique d'un groupement alkyle

D'après les résultats préliminaires, l'atome d'azote peut être substitué par des groupements alkyles. Pour cette raison, nous nous sommes attachés à évaluer l'influence de l'encombrement stérique de ces groupements alkyles (Figure 5-34). Ainsi, les substrats **5.92** et **5.93** dont les atomes d'azote portent respectivement un groupement isopropyle et un groupement *tert*-butyle ne sont pas réactifs dans les conditions réactionnelles et aucune trace de produit cyclisé n'est observé (entrées 4 et 5).

Au contraire, lorsque l'azote est substitué par un groupement alkyle peu encombrant (méthyle ou éthyle, entrée 1 et 2), la cyclisation a lieu les dihydroquinoléines correspondantes **5.29** et **5.88** sont obtenues après isomérisation en conditions acides avec de bons rendements. Un groupement phényle permet également la formation de dérivés de quinoléines (Figure 5-34, entrée 3). Il est intéressant de noter que, dans ce cas, un mélange de la tétrahydroquinoléine et de la dihydroquinoléine correspondante est obtenu lors de la réaction de cyclisation. La densité électronique apportée par le second noyau aromatique rend le cycle nouvellement formé plus riche et peut ainsi faciliter l'isomérisation de la double liaison.

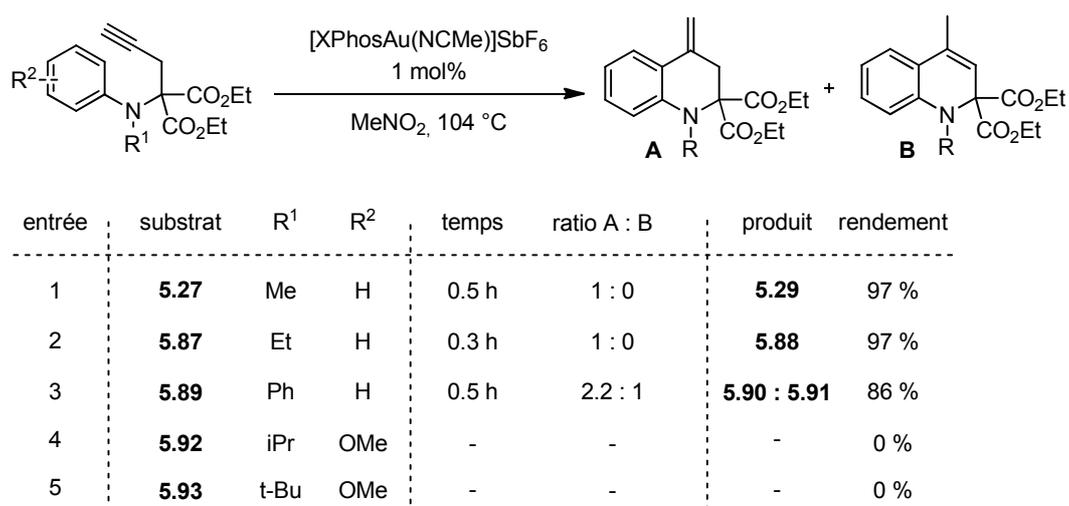


Figure 5-34 : Encombrement stérique sur l'atome d'azote

Dans le cas d'une substitution cyclique sur l'atome d'azote, l'encombrement stérique n'empêche pas la cyclisation (Figure 5-29). Dans ce cas, la cyclisation est certainement facilitée par la rigidité du précurseur qui pré-orienté le système.

5.4.2.2 Atome d'azote substitué par deux groupements aryles

Lorsque l'atome d'azote est substitué par deux groupements phényles, l'hydroarylation de l'alcyne est très efficace puisque la réaction est terminée en seulement 30 minutes et fournit la dihydroquinoléine avec de 86 % (Figure 5-34, entrée 3).

Lorsque les groupements aromatiques portés par l'atome d'azote sont différents, la réaction d'hydroarylation peut faire intervenir l'addition nucléophile de l'un ou l'autre des noyaux aromatiques. Il nous a paru intéressant d'étudier la compétition ainsi introduite entre les deux groupements aromatiques.

De manière surprenante, avec les substrats **5.94** et **5.97** (Figure 5-36, entrées 1 et 2), ce n'est pas le noyau aromatique le plus riche en électrons et donc le plus nucléophile qui s'additionne préférentiellement sur l'alcyne activé par le catalyseur d'or. Au contraire, la cyclisation sur le noyau aromatique le moins nucléophile est légèrement favorable.

Il est possible de rationaliser ces observations si l'on considère que le noyau aromatique le plus nucléophile puisse se complexer avec la molécule de catalyseur via une liaison de type π . Ainsi, le seul nucléophile disponible pour la cyclisation est le noyau aromatique le moins riche en électrons (Figure 5-35).

Nous avons vu au chapitre 1 que les complexes d'or(I) présentent une grande affinité pour les groupements azotés. Il est donc envisageable que le catalyseur n'active pas uniquement l'alcyne mais se coordine également à l'atome d'azote. Or, le doublet non liant de ce dernier est certainement aligné avec le système π du noyau aromatique le plus donneur. La complexation avec l'or empêche donc que ce cycle réagisse avec l'alcyne.

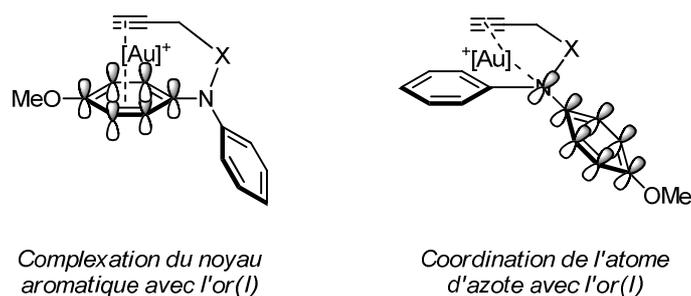
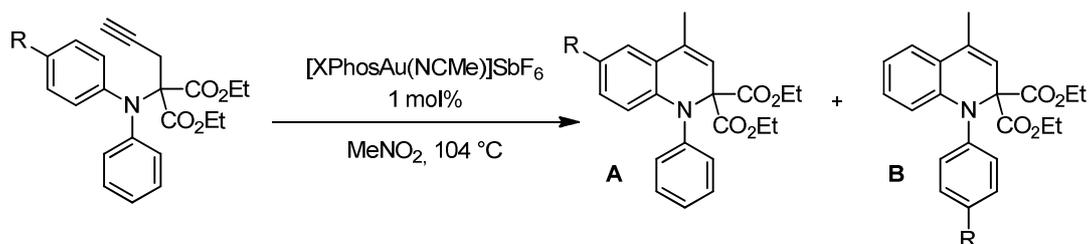


Figure 5-35 : Pré-organisations envisageables du substrat

Par contre, lorsque l'un des cycles aromatiques porte un atome de fluor en position *para* de l'atome d'azote (Figure 5-36, entrée 3), la régiosélectivité de la cyclisation est bien plus importante. Dans ce cas, c'est bien le noyau aromatique le plus riche en électrons qui effectue l'addition nucléophile sur l'alcyne, comme nous l'avions envisagé.



entrée	substrat	R	temps	ratio A : B	produit	conversion ^a
1	5.94	CO ₂ Me	0.5 h	2.1 : 1	5.95 : 5.96	100 %
2	5.97	OMe	1.5 h	1 : 3.6	5.98 : 5.99	100 %
3	5.100	F	0.4 h	1 : 8.6	5.101 : 5.102	100 %

a: produits non isolés

Figure 5-36 : double substitution aromatique de l'atome d'azote

5.4.3 Alcyne non terminal

Dans nos premières études, nous avons choisi d'utiliser un substrat modèle dont l'alcyne était terminal afin de favoriser une cyclisation (Figure 5-25) de type *6-exo-dig* sur une cyclisation de type *7-endo-dig*. Logiquement, nous nous sommes intéressés à la réactivité de substrats similaires mais dont la triple liaison serait disubstituée 1,2 (Figure 5-37).

Dans les conditions de catalyse, le substrat **5.103** cyclise et forme la tétrahydroquinoléine **5.104** avec un bon rendement de 82 % (entrée 1). L'obtention de ce produit montre que l'addition du noyau aromatique sur l'alcyne activé par l'or s'effectue en *anti*. Au contraire, les substrats **5.105** et **5.107** se révèlent non réactifs (entrées 2 et 3). Aucun produit de cyclisation de type *7-endo-dig* n'est observé non plus.

Il est difficile de rationaliser ce résultat. Aucune raison évidente ne permet d'expliquer que parmi les substrats dont l'alcyne n'est pas terminal, seul **5.103** cyclise. Le groupement allyle doit nécessairement jouer un rôle dans cette particularité. On peut envisager que le catalyseur forme une liaison de type π avec la double liaison du groupement allyle (Figure 5-38). Ainsi, l'activation de l'alcyne est facilitée et la cyclisation peut avoir lieu.

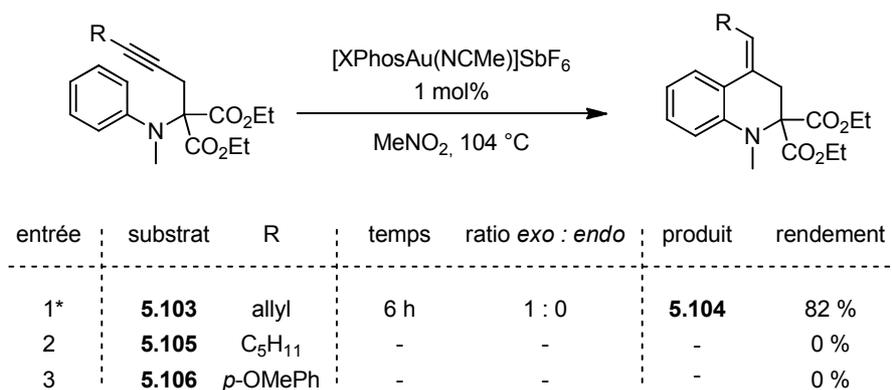


Figure 5-37 : Substitution en position terminale de l'alcyne

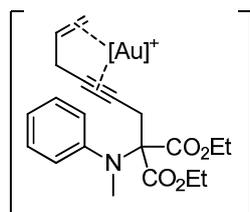


Figure 5-38 : Double complexation envisageable pour le catalyseur

5.5 Réarrangement des dihydroquinoléines en indoles

5.5.1 Mise en évidence du réarrangement photochimique

Les dihydroquinolines formées lors de la réaction d'hydroarylation catalysée par les complexes d'or (I) se sont avérées peu stables. Ainsi, nous avons eu la surprise d'observer le réarrangement de la dihydroquinoline **5.29** en indole correspondant **5.107** (Figure 5-39, entrée 1). Cette transformation spontanée a eu lieu lorsqu'une solution de cette dihydroquinoline dans le chloroforme deutéré a été exposée à la lumière naturelle pendant une semaine.

Afin de comprendre l'origine de ce réarrangement inattendu, nous avons soumis la dihydroquinoléine **5.29** à différentes conditions réactionnelles (Figure 5-39). Une solution de dihydroquinoléine **5.29** dans le chloroforme à l'abri de la lumière ne subit aucune transformation. Lorsque l'on chauffe le substrat dans le chloroforme ou le toluène sans l'irradier par de la lumière naturelle, il ne se transforme pas mais se dégrade. De même, en présence d'un acide de Lewis, Yb(OTf)₃, l'indole n'est pas formé. Ainsi, la réaction de réarrangement en indole semble suivre un mécanisme photochimique qui serait amorcé par irradiation à la lumière naturelle.

Nous avons ensuite cherché à déterminer la longueur d'onde des radiations nécessaires à cette transformation. La transformation initiale que nous avons observée s'était effectuée à la lumière naturelle. L'éclairage d'une solution de dihydroquinoline par de la lumière blanche artificielle (tube néon) ne permet pas le réarrangement. L'irradiation aux

UV A est donc nécessaire pour que le réarrangement ait lieu. Les seules sources d'UV dont nous disposons au laboratoire étaient deux lampes de longueur d'onde respectives 365 et 254 nm. Lorsque l'on irradie les dihydroquinoléines en solution dans le chloroforme avec l'une ou l'autre de ces lampes, nous n'observons pas le réarrangement désiré. Nous avons donc utilisé la lumière naturelle pour effectuer ces réarrangements.

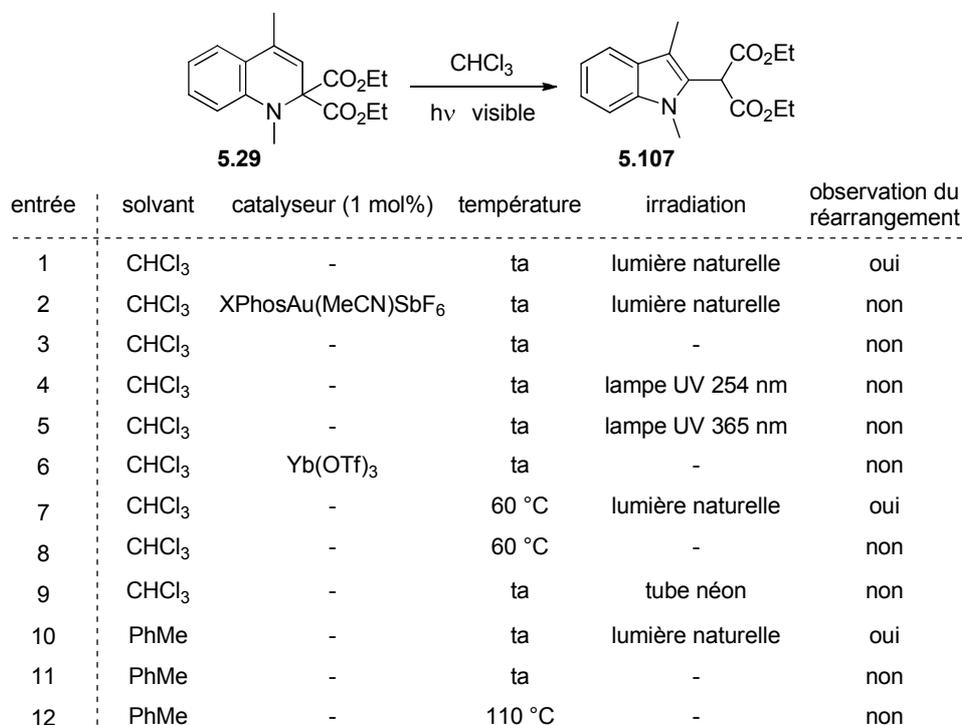


Figure 5-39 : Réarrangement des dihydroquinoléines en indoles

5.5.2 Proposition de mécanisme pour ce réarrangement

Le réarrangement des dihydroquinoléines en indoles est donc une réaction photochimique. La première étape de ce réarrangement est vraisemblablement une ouverture électrocyclique de la dihydroquinoléine à 6 électrons en conditions photochimiques. Peu d'exemples de telles ouvertures ont été décrites.³²⁸ L'atome d'azote s'additionne ensuite sur l'accepteur de Michael **5.108** afin de former l'espèce zwitterionique **5.108**. Celle-ci se réaromatise pour fournir l'indole final **5.110**.

³²⁸ (a) Ikeda, M.; Matsugashita, S.; Ishibashi, H.; Tamura, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 922; (b) Ikeda, M.; Matsugashita, S.; Tabusa, F.; Ishibashi, H.; Tamura, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 433; (c) Ikeda, M.; Matsugashita, S.; Tabusa, F.; Tamura, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 1166.

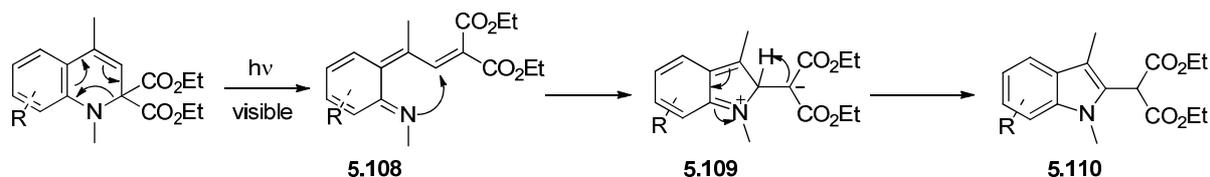
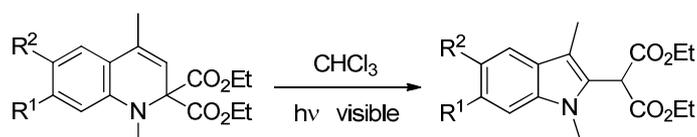


Figure 5-40 : Mécanisme probable du réarrangement des dihydroquinoléines en indoles

5.5.3 Réarrangement : Exemples et limitations

Nous avons ainsi pu synthétiser plusieurs indoles avec des rendements compris entre 67 et 88 % (Figure 5-41). Cependant, nous restions très limités par l'utilisation nécessaire de la lumière naturelle et notamment par le fait que nous ne maîtrisons pas la longueur d'onde ni l'intensité d'irradiation. Le temps que prenaient ces réarrangements était donc fortement corrélé à la météo et à la durée d'ensoleillement quotidienne. Ce problème a été résolu pour les études ultérieures de tels réarrangements au laboratoire par l'utilisation d'une lampe à spectre UV A (paragraphe 5.6.2, page 288).



entrée	substrat	R ¹	R ²	produit	rendement
1	5.29	H	H	5.107	85 %
2	5.48	H	OMe	5.112	88 %
3	5.58	H	F	5.113	67 %
4	5.60	H	Cl	5.114	82 %
5	5.111	-O-(CH ₂)-O-		5.115	88 %

Figure 5-41 : Indoles synthétisés

Nous avons donc mis en évidence le réarrangement de 1,2-dihydroquinolines en indoles. Cette transformation procède selon un mécanisme original d'ouverture électrocyclique de la 1,2-dihydroquinoline et permet l'accès aisé à des indoles substitués en deux étapes à partir de *N*-aminophenyl propargyl malonates.

5.6 Etudes ultérieures menées dans le laboratoire

Nous avons vu que l'effet Thorpe-Ingold apporté par les deux esters présents sur le substrat était essentiel à la cyclisation (Figure 5-25, page 271). Afin de s'affranchir de cette contrainte, d'autres études ont été réalisées dans le laboratoire. Elles visent à montrer que

la réaction d'hydroarylation de *N*-butynylanilines que nous avons mise en évidence peut être étendue à la cyclisation de *N*-propargyl-*N'*-arylhydrazines et de propynyloxybenzenes.

5.6.1 Synthèse de dérivés de cinnolines

Le docteur Igor Dias-Jurberg a montré qu'il est possible de remplacer le groupement malonate par un groupement carbamate. Dans ce cas, la réaction d'hydroarylation permet de former des dérivés de cinnolines (Figure 5-42).³²⁹

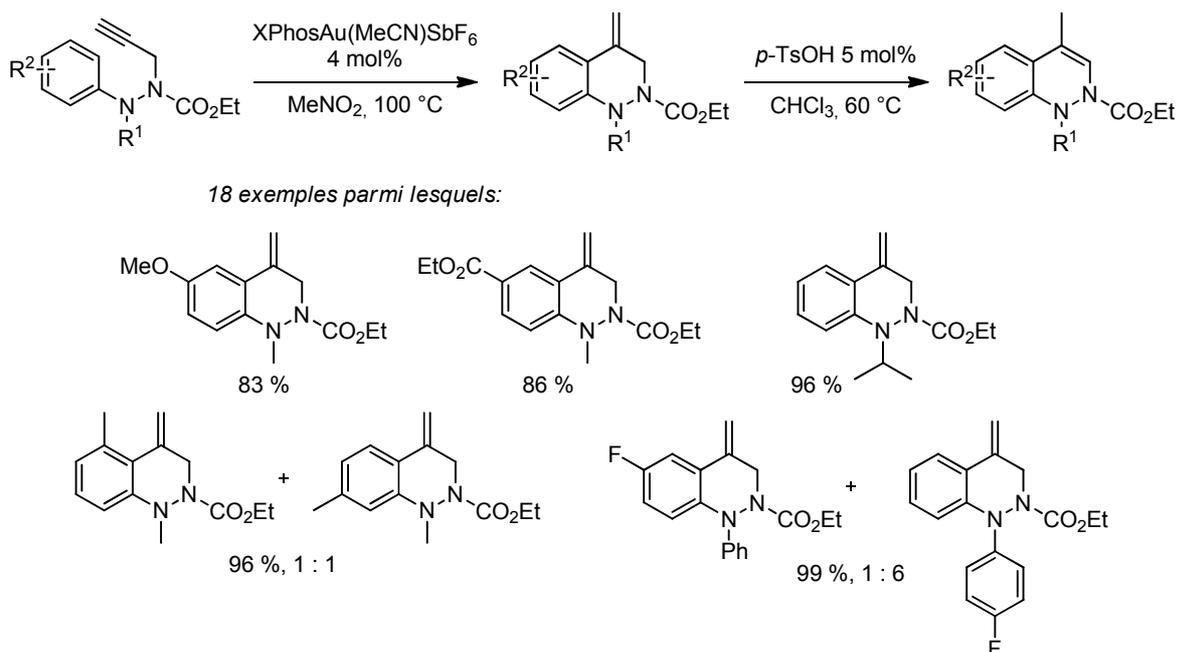


Figure 5-42 : Formation de dérivés de cinnolines par hydroarylations d'alcynes catalysées à l'or(I)

Comme dans le cas des *N*-aminophényl propargyl malonates, la réaction tolère des groupements électro-attracteurs et électro-donneurs sur le noyau aromatique. La cyclisation n'est pas régiosélective non plus lorsque le motif aromatique porte un substituant en position *mé*ta. Contrairement à notre étude, lorsque l'atome d'azote aromatique porte un groupement isopropyle, la cyclisation a lieu avec un très bon rendement.

Dans le cas où l'atome d'azote aromatique est substitué par deux noyaux aromatiques, la réaction n'est pas régiosélective, excepté dans le cas où le substrat porte un atome de fluor sur le cycle aromatique en position *para* de l'atome d'azote. Dans ce cas, la cyclisation a lieu préférentiellement sur le noyau aromatique le plus riche en électrons, comme dans notre étude.

Cependant, les cinnolines obtenues ne se réarrangent pas en présence de lumière quelles que soient les conditions utilisées.

³²⁹ Jurberg, I. D. ; Gagosz, F. J. *Organomet. Chem.* **2011**, 696, 37.

5.6.2 Synthèse de dérivé de chromènes

Keiichi Ikeda et Dorothy Antwi-Omane ont, eux, utilisé des propynyloxybenzenes (Figure 5-43). L'hydroarylation de ces composés dans des conditions comparables à celles que nous avons utilisées pour notre étude permet la synthèse de dérivés de chromènes. Cette réaction tolère de nombreuses fonctionnalisations du noyau aromatique. La réaction d'hydroarylation des propynyloxybenzenes catalysée par l'or forme les tétrahydrochromènes correspondant en mélange avec les dihydrochromènes. L'isomérisation de la double liaison en milieu acide permet d'obtenir les 2*H*-chromènes avec de très bons rendements.

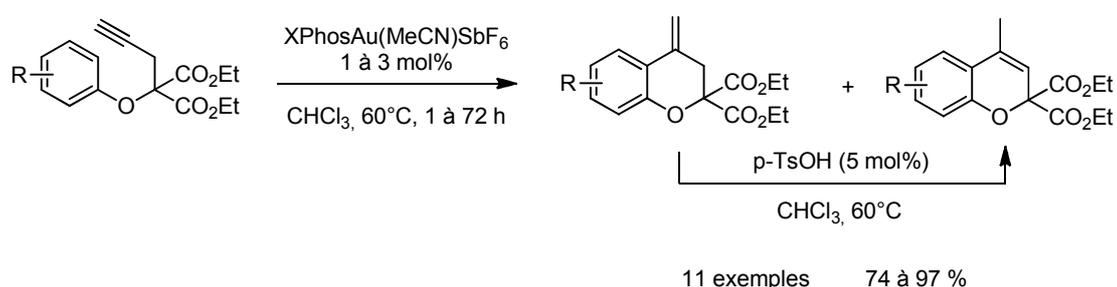
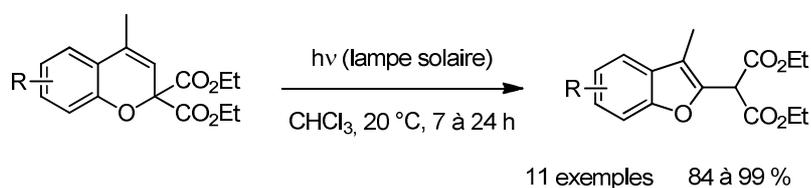


Figure 5-43 : Synthèse de dérivés de chromènes par hydroarylation d'alcynes

Lorsque ces dérivés de chromènes sont soumis à la lumière naturelle, ils se réarrangent en dérivés de benzofuranes. Cette réaction est similaire à la formation d'indoles que nous avons décrite dans le cas des dérivés azotés.

Ces réactions de réarrangement ont été menées en utilisant une lampe solaire comme source lumineuse. La focalisation du faisceau lumineux et l'intensité plus forte que celle du soleil ont permis d'accélérer ces réactions par rapport à celles de notre étude. La formation des benzofuranes ne dépasse pas 24 heures.



mécanisme probable:

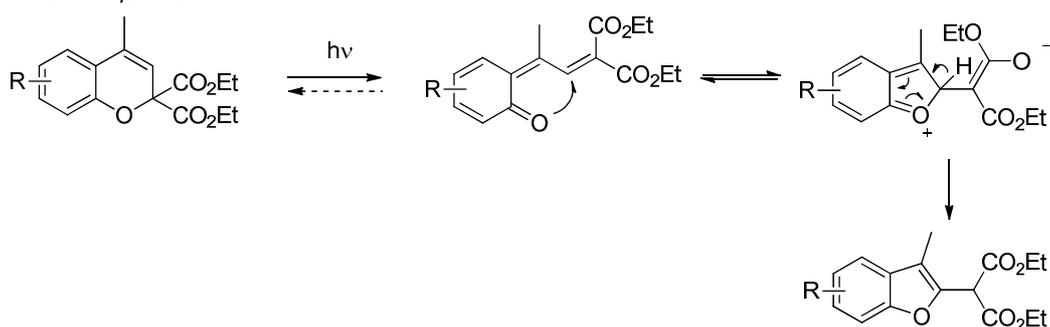


Figure 5-44 : Isomérisation photochimique de ces chromènes en benzofuranes

Des preuves de l'ouverture électrocyclique des chromènes ont pu être obtenues. En effet, le produit **5.116** a pu être isolé en mélange avec le dérivé de benzofurane **5.117** à la suite de l'irradiation du chromène correspondant par la lumière. Le produit **5.116** est bien l'un des intermédiaires du réarrangement. En effet, lorsque le mélange de **5.116** et **5.117** est de nouveau irradié, **5.116** est converti en benzofurane **5.117**.

Le mécanisme proposé pour la formation des benzofuranes est donc soutenu par cette expérience. Cela permet également d'appuyer le mécanisme que nous avons proposé pour la formation des indoles par réarrangement photochimique dans notre étude précédente (Figure 5-40, page 286).

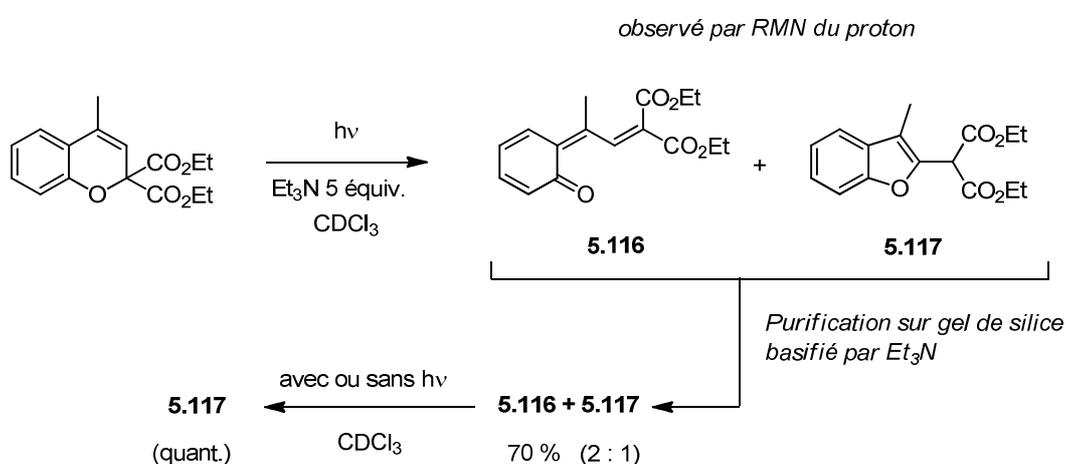


Figure 5-45 : Etude du mécanisme du réarrangement des chromènes en benzofuranes

5.7 Conclusion

Nous avons donc développé une méthode efficace de synthèse d'*exo*-méthylène tétrahydroquinolines, de dihydroquinoléines et d'indoles en 3 à 5 étapes à partir de produits commerciaux. Notre voie de synthèse de dérivés de quinoléines fait intervenir une réaction d'hydroarylation d'alcynes catalysée par un complexe d'or(I). Elle tolère de nombreux groupements fonctionnels sur le noyau aromatique et en substitution de l'atome d'azote. La réaction n'est toutefois pas très régiosélective. Un exemple d'hydroarylation d'alcyne non terminal a également été réalisé.

Le réarrangement en indole procède quant à lui selon un mécanisme peu courant d'ouverture électrocyclique de la dihydroquinoléine.

Cette méthode a ensuite été étendue à la synthèse de dérivés de cinnolines, de chromènes et de benzofuranes.

L'ensemble des molécules synthétisées grâce à cette réaction comportent des hétérocycles qui se retrouvent dans de nombreuses molécules bioactives dont la synthèse est un enjeu de taille pour l'industrie pharmaceutique. La méthode que nous avons développée pourrait être appliquée à la synthèse de telles molécules.

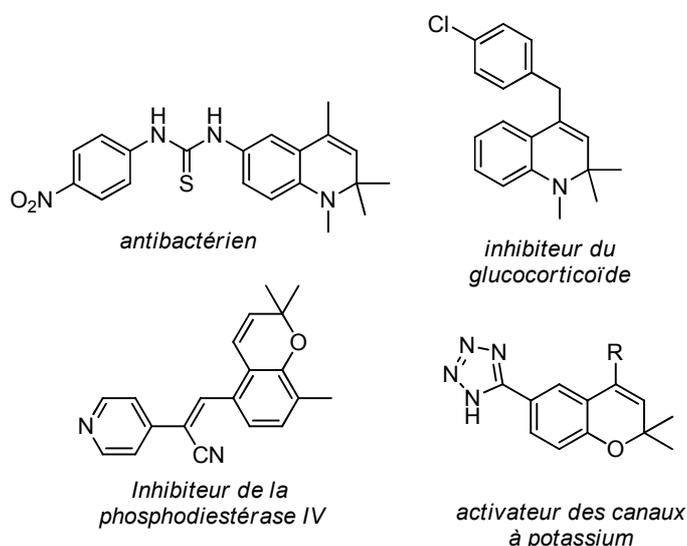


Figure 5-46 : Molécules bioactives contenant une dihydroquinoléine ou un benzofurane