

UQAR

Université du Québec
à Rimouski

**PROGRÈS VERS LA SYNTHÈSE TOTALE DE PRODUITS
NATURELS DE TYPE DIBENZOFURANE ISOLÉS DU
LICHEN NORDIQUE *STEREOCAULON PASCHALE***

Mémoire présenté

dans le cadre du programme de maîtrise sur mesure en chimie

en vue de l'obtention du grade de maître ès sciences

PAR

© **TOMMY FRASER**

Décembre 2022

Composition du jury :

Chahinez Dab, présidente du jury, Université du Québec à Rimouski

Sébastien Cardinal, directeur de recherche, Université du Québec à Rimouski

Normand Voyer, codirecteur de recherche, Université Laval

Charles Gauthier, examinateur externe, Institut national de la recherche scientifique

Dépôt initial le 15 août 2022

Dépôt final le 12 décembre 2022

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À RIMOUSKI
Service de la bibliothèque

Avertissement

La diffusion de ce mémoire ou de cette thèse se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire « *Autorisation de reproduire et de diffuser un rapport, un mémoire ou une thèse* ». En signant ce formulaire, l'auteur concède à l'Université du Québec à Rimouski une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de son travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, l'auteur autorise l'Université du Québec à Rimouski à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de son travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de la part de l'auteur à ses droits moraux ni à ses droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, l'auteur conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont il possède un exemplaire.

À mes parents, Patrick et
Stéphanie.

*« Let us learn to dream,
gentlemen, then perhaps we shall find
the truth »*

Friedrich August Kekulé

REMERCIEMENTS

Tout au long de la rédaction de ce mémoire, j'ai choisi de conserver cette section pour la fin en pensant tout bêtement qu'elle était la plus simple à rédiger. Étant maintenant arrivé à sa rédaction, je m'aperçois qu'il est beaucoup plus difficile que l'on pense de choisir les bons mots pour exprimer toute la reconnaissance que l'on doit à un si grand nombre de personnes. Bref, voici les quelques lignes que j'ai réussi à formuler.

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de recherche, le professeur Sébastien Cardinal, pour le soutien et la confiance qu'il m'a accordés depuis mon premier stage sous sa supervision à l'été 2019. À mon arrivée, tu as pris le temps de m'enseigner les rudiments de la synthèse organique et tu m'as rapidement transmis ta passion pour cette discipline. Grâce à toi, j'ai eu la chance de travailler sur des projets très diversifiés qui m'ont permis d'acquérir bien plus de compétences que je n'aurais pu l'imaginer en si peu de temps. Bref, je me considère très privilégié d'avoir pu travailler et apprendre à tes côtés au cours de ces trois dernières années, mais également de pouvoir prolonger le tout pour cette aventure doctorale qui débute dès l'automne.

Je tiens également à remercier le professeur Normand Voyer, mon codirecteur de recherche pour mes études de deuxième cycle. Merci de m'avoir intégré dans ton univers de recherche, j'ai énormément appris de ces échanges. Je te remercie également d'avoir accepté de superviser mes études de troisièmes cycles. Je sais que de superbes années m'attendent au sein de ton groupe de recherche !

J'aimerais également remercier la professeure Chahinez Dab et le professeur Charles Gauthier d'avoir accepté de faire partie de mon comité d'évaluation. Merci de prendre de votre précieux temps pour la correction de ce mémoire.

Il ne fait aucun doute que Steeven Ouellet et Marie-Ève Anglehart ont été d'une aide cruciale tout au long de mes travaux de maîtrise. Votre savoir-faire en matière de chimie instrumentale et votre passion à transmettre vos connaissances m'ont sauvé plus d'une fois !

Je tiens également à remercier mes parents, Patrick et Stéphanie, ainsi que tous les membres de ma famille qui m'ont, de près ou de loin, côtoyé pendant ces études de deuxième cycle. Votre soutien et votre accompagnement m'ont grandement aidé à surmonter chacun des défis auxquels j'ai dû faire face. Je n'ai pas toujours été très disponible, du moins pas autant que j'aurais voulu l'être, mais sachez qu'au final tous les moments passés avec vous sont très précieux à mes yeux. Merci encore pour tout !

Les études de cycle supérieur ne se déroulent pas uniquement devant un ordinateur ou une hotte de laboratoire, elles se déroulent également devant des repas, des breuvages maltés ou le fameux popcorn du Baromètre. J'ai eu le privilège, au cours des deux dernières années, de partager ces moments avec des individus merveilleux. Ces gens ce sont vous Amy, Alexandre, Maxime L. R., Jean-Philippe, Élise, Dorian, Océane, Maxime P., Ons, Frédéric et Jihed. Merci d'avoir fait partie des hauts, comme des bas, de cette aventure que sont les études de cycle supérieur.

Finalement, merci à toi Karel de m'accompagner dans ces folles aventures, d'accepter mes horaires plutôt décousus et de m'écouter quand je te parle d'une colonne de purification qui me fait suer. Ces deux dernières années ont été très mouvementées, mais nous avons su faire face, ensemble, à chacun des obstacles ayant croisé notre chemin. Je suis impatient de découvrir ce que l'avenir nous réserve dans ce nouveau chapitre qui s'entame à Québec dans les prochaines semaines, mais d'abord et avant tout, je te rappelle que l'on doit peindre notre cuisine... Bref, je t'aime !

RÉSUMÉ

Le Nunavik dissimule une diversité moléculaire unique, pourtant peu étudiée. Celle-ci résulte du métabolisme des organismes confrontés aux stress biotiques et abiotiques du climat nordique (froid, rayonnement UV, compétition, etc.). Toutefois, cette richesse moléculaire est actuellement menacée sous l'effet des changements climatiques. En réponse à cette urgence d'étudier la composition chimique du Nord-du-Québec, une étude phytochimique du lichen *Stereocaulon paschale* a été menée et a conduit à l'isolation de 13 métabolites lichéniques, dont deux dibenzofuranes inédits. Bien que ces deux nouvelles molécules appartiennent à une classe présentant plusieurs activités biologiques d'intérêt, une faible disponibilité par isolation limite leur étude. C'est dans cette optique que notre groupe s'est intéressé au développement d'une voie de synthèse totale donnant accès à ces deux dibenzofuranes inédits, ainsi qu'à quatre analogues, afin de les rendre plus accessibles. De plus, nous voulions par le fait même développer une stratégie de synthèse polyvalente qui ouvrirait la voie à la préparation de plusieurs autres produits naturels appartenant à cette classe.

La stratégie de synthèse envisagée est convergente et comprend deux étapes clés. Premièrement, une liaison carbone-carbone a été générée entre deux noyaux aromatiques préalablement fonctionnalisés, via un couplage croisé de Suzuki-Miyaura. Cinq précurseurs monoaromatiques ont été préparés en vue de cette étape, soit trois bromures d'aryle (synthons Ouest) et deux acides arylboroniques (synthons Est). Ensuite, le motif furane a été créé via une réaction d'*O*-arylation intramoléculaire.

Jusqu'à présent, les trois synthons Ouest ont été préparés avec des rendements globaux variant entre 39 et 60 %. Au niveau des synthons Est, l'un d'eux a été préparé avec un rendement global de 46 %, alors que l'autre est disponible commercialement. Le couplage de Suzuki-Miyaura a permis jusqu'à maintenant d'accéder à quatre des six 2-arylphénols ciblés, avec des rendements non optimisés variant entre 15 et 56 %. Finalement, un essai préliminaire pour la cyclisation par *O*-arylation a permis d'accéder à un premier dibenzofurane avec un rendement de 5 %.

En bref, nous sommes en mesure d'affirmer que l'approche mise de l'avant s'applique bel et bien à la synthèse de dibenzofuranes complexes. Cependant, un important travail d'optimisation des étapes clés demeure à accomplir.

Mots-clés : *O*-arylation intramoléculaire, couplage croisé de Suzuki-Miyaura, synthèse totale, dibenzofuranes, produits naturels, molécules bioactives, lichen, écosystème subarctique, Nunavik.

ABSTRACT

Nunavik conceals a unique molecular diversity, yet scarcely studied. This results from the metabolic response of organisms confronted with northern climate biotic and abiotic stress (cold, UV radiation, competition, etc.). However, this molecular richness is now threatened by the effect of climate change. In response to this emergency to study the chemical composition of the Nord-du-Québec, a phytochemical study of the lichen *Stereocaulon paschale* was conducted and led to the isolation of 13 lichen metabolites, two of which were new dibenzofurans. Although these compounds showed some bioactivity in preliminary assays, their low abundance limited their study. In order to solve this abundance issue, our group decided to work on the total synthesis of those two dibenzofurans natural products, as well as four other analogues. In a way to allow an easier general access to this class of molecules, we also wished to design a versatile synthetic route towards heavily functionalized dibenzofurans.

The planned synthetic strategy is convergent and involves two key steps. First, a carbon-carbon bond was generated between two previously functionalized aromatic rings via a Suzuki-Miyaura cross-coupling. Five aromatic precursors must be prepared for this step: three aryl bromides (West synthons) and two arylboronic acids (East synthons). Afterwards, the furan moiety will be created via an intramolecular *O*-arylation reaction.

So far, the three aryl bromides have been prepared with overall yields between 39 and 60 %. For the two arylboronic acids, one has been prepared with an overall yield of 46 %, while the second one is commercially available. Suzuki-Miyaura cross-coupling provided access to four out of the six 2-arylphenols with an unoptimized yield between 15 and 56 %. Finally, a preliminary experiment with the *O*-arylation cyclization reaction provided access to a first dibenzofuran with a yield of 5 %.

In summary, we can affirm that our proposed approach does lead to complex dibenzofuran synthesis. However, significant optimization works of the two key steps remain to be done.

Keywords : Intramolecular *O*-arylation, Suzuki-Miyaura reaction, total synthesis, dibenzofurans, natural products, bioactive compounds, lichen, subarctic ecosystems, Nunavik.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	ix
RÉSUMÉ.....	xii
ABSTRACT	xiv
TABLE DES MATIÈRES	xvi
LISTE DES TABLEAUX.....	xx
LISTE DES FIGURES.....	xxii
LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES	xxix
LISTE DES SYMBOLES	xxxv
Chapitre 1 Introduction générale.....	1
1.1 LA PROBLEMATIQUE ETUDIEE.....	1
1.1.1 La chimie des produits naturels	1
1.1.2 L'écosystème subarctique du Nunavik	3
1.1.3 Les lichens	5
1.1.4 Les métabolites secondaires lichéniques	7
1.2 LES OBJECTIFS POURSUIVIS	13
1.2.1 Objectif 1 – Développement d'une voie de synthèse des composés 1a-b, 2a-b et 17a-b.....	14
1.2.2 Objectif 2 – Optimiser une réaction d'O-arylation en contexte de préparation de dibenzofuranes complexes	15
1.2.3 Objectif 3 – Optimiser une réaction de couplage croisée en contexte de préparation de 2-arylphénol triorthosubstitués.....	16
1.3 PRECEDENTS DE LA LITTERATURE	16
1.3.1 Méthodologies pour la préparation du motif dibenzofurane.....	16
1.3.2 Synthèse totale de dibenzofuranes lichéniques hautement fonctionnalisés	36

1.4	APPROCHE METHODOLOGIQUE EN REPONSE AUX OBJECTIFS DE LA RECHERCHE.....	40
1.4.1	Analyse rétrosynthétique : stratégie de synthèse.....	40
1.4.2	Analyse rétrosynthétique complète	43
1.5	ASPECTS ORIGINAUX DE LA RECHERCHE PROPOSÉE	47
1.5.1	Synthèse de dibenzofuranes inédits.....	47
1.5.2	Développement méthodologique pour la préparation de dibenzofuranes complexes en deux étapes clés.....	49
	CHAPITRE 2 Préparation des synthons Ouest.....	51
2.1	PLANS INITIAUX POUR LA PREPARATION DES SYNTHONS OUEST	51
2.1.1	Les synthons Ouest A, B et C.....	51
2.1.2	Préambule	54
2.2	RESULTATS ET DISCUSSION – PREPARATION DES SYNTHONS OUEST	54
2.2.1	Synthon Ouest A – 2-bromo-3-(<i>tert</i> -butyldiméthylsilyloxy)-5-méthoxybenzoate de méthyl (127)	55
2.2.2	Synthon Ouest B – 2-bromo-3-(<i>tert</i> -butyldiméthylsilyloxy)-5-méthoxybenzyl acétate (128).....	66
2.2.3	Synthon Ouest C – 2-bromo-3-(<i>tert</i> -butyldiméthylsilyloxy)-5-méthoxytoluène (129).....	73
2.2.4	Bilan – Préparation de synthons Ouest A, B et C.....	76
	CHAPITRE 3 Préparation des synthons Est.....	78
3.1	PLAN DE SYNTHESE DU SYNTHON EST D : ACIDE 4-METHOXY-3-(METHOXY-CARBONYL)-2-METHYLPHENYLBORONIQUE (130)	78
3.2	RESULTATS ET DISCUSSION – PREPARATION DES SYNTHONS EST.....	79
3.2.1	Préparation du 2-méthoxy-6-méthylbenzoate de méthyle (178).....	79
3.2.2	Préparation du 3-bromo-6-méthoxy-2-méthylbenzoate de méthyle (179)	80
3.2.3	Installation d’une liaison Carbone–Bore sur 179 – La borylation de Miyaura.....	82
3.2.4	Hydrolyse de l’ester boronique : Préparation d’un lien C–B plus réactif.....	83
3.3	BILAN – PREPARATION DU SYNTHON EST D.....	85
3.3.1	Avancées dans la préparation du synthon Est D	85

3.3.2 Travaux futurs ou en cours	85
CHAPITRE 4 Préparation des 2-arylphénols par couplage de Suzuki-Miyaura	89
4.1 PREAMBULE	89
4.2 LE COUPLAGE DE SUZUKI-MIYaura : FORMATION DE LIAISONS C–C	90
4.3 RESULTATS ET DISCUSSION	94
4.3.1 Réaction de Suzuki-Miyaura sur des substrats modèles	94
4.3.2 Réaction de Suzuki-Miyaura sur les substrats d'intérêt.....	95
4.3.3 Déprotection des OTBS avec le fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium (TBAF).....	96
4.4 TRAVAUX FUTURS OU EN COURS	97
4.4.1 Optimisation de la réaction de Suzuki-Miyaura	97
4.4.2 Déprotection.....	99
CHAPITRE 5 Cyclisation des 2-arylphénols par réaction d' <i>O</i> -arylation	101
5.1 PREAMBULE	101
5.2 FORMATION DE DIBENZOFURANES PAR <i>O</i> -ARYLATION INTRAMOLÉCULAIRE VIA ACTIVATION D'UN LIEN C–H : FONDEMENTS THÉORIQUES	102
5.2.1 Généralités sur l'activation et la fonctionnalisation de liaison C–H.....	102
5.2.2 <i>O</i> -arylation intramoléculaire : mécanisme réactionnel	103
5.2.3 Préparation de dibenzofuranes par <i>O</i> -arylation intramoléculaire	105
5.3 RESULTATS PRELIMINAIRES POUR LA REACTION D' <i>O</i> -ARYLATION	112
5.4 TRAVAUX FUTURS	113
5.4.1 Optimisation des cyclisations sur les 2-arylphénols 18a à 18f	113
5.4.2 Obtention des cibles finales par la déprotection des dibenzofuranes 126a-f.....	115
CHAPITRE 6 Conclusion générale.....	118
6.1 RETOUR SUR LES OBJECTIFS	118
6.2 PERSPECTIVES	121
Partie expérimentale	124
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	177

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Provenance des dibenzofuranes cibles du présent projet	48
Tableau 2. Étude du temps de réaction pour la réduction de 135	68
Tableau 3. Étude des conditions réactionnelles favorisant la bromation aromatique de 178	82

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Localisation géographique du Nunavik ¹³	4
Figure 2. Diversité moléculaire observée chez les lichens (adaptée de S. Brinker) ^{26,30}	7
Figure 3. Métabolites lichéniques isolés du lichen québécois <i>Stereocaulon paschale</i> (adaptée de Carpentier <i>et al.</i> , 2017) ⁴³	9
Figure 4. Structure du motif dibenzofurane et nomenclature selon l’UICPA.....	10
Figure 5. Structure moléculaire de l'acide usnique	10
Figure 6. Structure de tous les dibenzofuranes ayant été isolés de lichens (adaptée de Millot <i>et al.</i> , 2016) ^{43,44,46}	12
Figure 7. Représentation schématique des objectifs 1, 2 et 3	14
Figure 8. Arylation du chlorure de 2-phénoxybenzènediazonium 19 selon Graebe et Ullmann ⁵⁵	16
Figure 9. Classification des approches pour la synthèse de dibenzofuranes.....	17
Figure 10. Approche radicalaire (gauche) et de type Pschorr (droite) pour la synthèse de dibenzofuranes ⁵⁹⁻⁶⁴	19
Figure 11. Approches génériques pour la synthèse de dibenzofuranes ⁶⁵⁻⁷¹	19
Figure 12. Les travaux de Fagnou sur la préparation du motif dibenzofurane ⁷²⁻⁷⁵	20
Figure 13. Les travaux de Kalyani sur la préparation du motif dibenzofurane ⁷⁶⁻⁷⁸	21
Figure 14. Synthèse de dibenzofuranes à partir de dérivés d'acide 2- phénoxybenzoïque ⁷⁹⁻⁸³	22
Figure 15. Méthodologies pour la synthèse de dibenzofuranes carbonylés/carboxylés ⁸⁴⁻⁸⁶	22
Figure 16. Méthodologies atypiques pour la synthèse de dibenzofuranes via un biaryléther ^{87,88}	23
Figure 17. Synthèse du motif dibenzofurane via S _N Ar sur un <i>o</i> -arylphénol ⁸⁹⁻⁹³	24

Figure 18. Préparation radicalaire du motif dibenzofurane à partir d'un 2-arylphénol ^{94,95}	25
Figure 19. Synthèse de dibenzofuranes via activation C-H/cyclisation C-O ⁵⁰⁻⁵⁴	25
Figure 20. Préparation de dibenzofuranes via déshydratation ou oxodéfluorination ^{96,97}	26
Figure 21. Préparation de dibenzofuranes à partir de précurseurs tricycliques ⁹⁸⁻¹⁰⁰	27
Figure 22. Synthèse de dibenzofuranes à partir d'arènes à chaîne polyinsaturée ^{101,102}	28
Figure 23. Synthèse de dibenzofuranes à partir de l'acide salicylique selon McNab ¹⁰³	28
Figure 24. Synthèse de dibenzofuranes comportant le motif naphthalène ^{104,105}	29
Figure 25. Préparation de dibenzofuranes via un phénol et un arène ^{95,107,109,110}	30
Figure 26. Préparation de dibenzofuranes via des dérivés de type cyclohexénone et cyclohexanone ^{108,111,112}	31
Figure 27. Préparation de dibenzofuranes via un benzofurane adéquatement fonctionnalisé, avec ou sans partenaire insaturé ¹¹³⁻¹¹⁵	32
Figure 28. Préparation de dibenzofuranes à partir de 2-nitrobenzofurane ^{116,117}	33
Figure 29. Préparation de dibenzofuranes à partir d'un benzofurane et d'un partenaire cyclique ^{118,119}	33
Figure 30. Préparation de dibenzofuranes via un phénol et un composé acyclique ¹²⁰⁻¹²²	34
Figure 31. Préparation de dibenzofuranes via la combinaison d'un précurseur non phénolique et d'un composé acyclique ^{123,124}	35
Figure 32. Comparaison du squelette des cibles du projet à celui des acides lichéniques synthétisés par Sargent en 1984 ^{125,126}	36
Figure 33. Route synthétique pour la préparation du précurseur A (117) ¹²⁶	37
Figure 34. Route synthétique pour la préparation du précurseur B (120) ¹²⁶	38
Figure 35. Assemblage des précurseurs A et B dans la synthèse des dérivés d'acide ascomatique de Sargent ¹²⁶	39
Figure 36. Première déconnexion clé possible pour la rétrosynthèse des cibles du projet.....	41
Figure 37. Préparation du motif biphenyle via couplage croisé ¹³¹⁻¹⁴⁴	42

Figure 38. Analyse rétrosynthétique des dibenzofuranes cibles (1a-b , 2a-b & 17a-b).....	45
Figure 39. Synthèse de dibenzofuranes complexes à partir d'un <i>o</i> -bromophénol et d'un acide arylboronique	49
Figure 40. Approche globale pour la préparation des synthons Ouest A , B et C (127 - 129).....	52
Figure 41. Préparation du composé 135	55
Figure 42. Mécanisme proposé de la déméthylation avec EtSNa sur l'anisole (140).....	57
Figure 43. Travaux pionniers sur la mono-déméthylation régiosélective avec le EtSNa ^{157,165}	58
Figure 44. Hypothèse de travail et précédant sur la déméthylation au NaSEt/DMF ¹⁵⁸	58
Figure 45. Première tentative de déméthylation du composé 135	59
Figure 46. Stratégie de dérivation pour valider la chimiosélectivité de la déméthylation	59
Figure 47. Résultats de l'étude sur la chimiosélectivité de la déméthylation au EtSNa.....	60
Figure 48. Aspect mécanistique de la déméthylation chimiosélective au thiolate de 135	61
Figure 49. Hypothèse visant à augmenter la chimiosélectivité à l'aide de facteurs stériques	62
Figure 50. Préparation des nouveaux 2-bromo-3,5-diméthoxybenzoate d'alkyle (162 - 164).....	63
Figure 51. Déprotection au EtSNa des diméthoxybromobenzoates 162 à 164	63
Figure 52. Préparation du composé 164 à partir de l'acide α -résorcylique (132)	64
Figure 53. Déméthylation au NaSEt commercial vs généré <i>in situ</i>	65
Figure 54. Séquence réactionnelle permettant la transformation de 164 en 168	66
Figure 55. Voies de préparation du synthon Ouest B	67
Figure 56. Séquence réactionnelle menant au composé 171	68
Figure 57. Méthylation de l'alcool benzylique de l'intermédiaire 155	69
Figure 58. Déméthylation et silylation du phénol en position 3 du composé 169	70

Figure 59. Explication de la diminution de rendement de déméthylation entre 164 et 169	70
Figure 60. Stratégie pour la préparation de 170 à partir de 168	71
Figure 61. Réduction et protection de 168 pour la préparation du synthon Ouest B	72
Figure 62. Voies de préparation du synthon Ouest C	73
Figure 63. Préparation du synthon Ouest C selon la voie I.....	74
Figure 64. Préparation du synthon C selon la voie II	75
Figure 65. Synthèse finale des précurseurs Ouest A (168) , B (128) et C (129)	76
Figure 66. Approche globale pour la préparation du synthon Est D (130)	79
Figure 67. Préparation de l'intermédiaire réactionnel 178	80
Figure 68. Première tentative de bromation du composé 178	81
Figure 69. Différentes positions susceptibles à une bromation sur l'intermédiaire 178	81
Figure 70. Borylation de Miyaura de l'intermédiaire 179	83
Figure 71. Hydrolyse des esters pinacols boroniques en leur acide correspondant ¹⁵³	84
Figure 72. Tentative d'hydrolyse de 180 avec la méthode publiée par Santos en 2011	84
Figure 73. Plan de synthèse des synthons Est D et E	85
Figure 74. Méthodes alternatives pour la borylation du bromobenzoate de méthyl (179) ¹⁷²	86
Figure 75. Travaux futurs sur la conversion de l'ester boronique 180 en son acide 130 ^{169,173}	87
Figure 76. Survol des travaux à accomplir dans le cadre de l'Objectif 3.....	89
Figure 77. Équation générale du couplage croisé de Suzuki-Miyaura ^{175,178,179}	90
Figure 78. Couplage de Suzuki-Miyaura (adaptée de Spessard et Miessler, 2016) ¹⁷⁹	91
Figure 79. Mécanisme détaillé de l'élimination-cis ¹⁷⁹	92
Figure 80. Exemples sélectionnés de ligands de Buchwald : Les dialkylbiarylphosphines ¹⁴⁰	93
Figure 81. Résultats préliminaires pour le couplage de Suzuki-Miyaura.....	94

Figure 82. Préparation des premiers 2-arylphénols par couplage de Suzuki-Miyaura	95
Figure 83. Utilisation du TBAF pour cliver les éthers silylés protecteurs	96
Figure 84. Paramètres d'optimisation à étudier pour la CSM	97
Figure 85. Travaux à compléter avec les conditions de couplage optimisées.....	98
Figure 86. Travaux de déprotection à accomplir.....	99
Figure 87. Survol des travaux à accomplir dans le cadre de l'Objectif 2	101
Figure 88. Équation globale de la fonctionnalisation C-H ¹⁷⁹	103
Figure 89. Cyclisation C-O/Activation C-H développée par Jin-Quan Yu <i>et al.</i> en 2010 ¹⁸⁶	103
Figure 90. Mécanisme de cyclisation proposé par Yu ^{185,186}	104
Figure 91. Représentation du défi que représente l'O-arylation des 2-arylphénols 18a à 18f	105
Figure 92. Analyse conformationnelle du 2-phénylphénol (adaptée de Sanfeliciano <i>et</i> <i>al.</i>) ¹⁸⁷	106
Figure 93. O-arylation intramoléculaire de 2-arylphénol par Liu en 2011 ⁵⁰	107
Figure 94. Approche développée par Zhu <i>et al.</i> exploitant la catalyse au cuivre ^{53,54}	108
Figure 95. Étude des groupements électroattracteurs par Zhu en 2012 ⁵⁴	108
Figure 96. Tolérance aux groupements fonctionnels de la méthode de Yoshikai <i>et</i> <i>al.</i> ⁵¹	109
Figure 97. Évaluation de la substitution 2', 3' et 4' pour la cyclisation de Yoshikai <i>et</i> <i>al.</i> ⁵¹	110
Figure 98. Adaptation de la méthode de Yoshikai <i>et al.</i> par Schmidt et Riemer en 2017 ⁵²	111
Figure 99. Tolérance aux groupements fonctionnels de la méthode de Riemer ⁵²	111
Figure 100. Cyclisation du 2-phénylphénol (210) par Yoshikai en 2011 ⁵¹	112
Figure 101. Cyclisation du 2-arylphénol 18e par la méthode de Yoshikai	112
Figure 102. Paramètres d'optimisation à étudier pour l'O-arylation intramoléculaire via activation C-H	114

Figure 103. Schématisation de la déprotection des précurseurs 126a à 126f	116
Figure 104. Rappel des objectifs du projet	118
Figure 105. Résumé de la préparation des précurseurs A à E	119
Figure 106. Progrès dans la préparation des précurseurs 18a - 18f	120
Figure 107. Vue globale de la synthèse du dibenzofurane protégé 126e	121
Figure 108. Application de notre approche de synthèse de dibenzofuranes complexes à diverses cibles naturelles	122

LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

Ac₂O	Anhydride acétique
AIBN	Azobisisobutyronitrile
AO	Addition oxydante
Bn	Benzyle
BnBr	Bromure de benzyle
BO₂-DEA	Complexe BO ₂ -diéthanolamine
BzOO<i>t</i>Bu	Peroxybenzoate de <i>tert</i> -butyle
CCM	Chromatographie sur couche mince
CHD	Criblage à haut débit
CSM	Couplage de Suzuki-Miyaura
CyJohnPhos	(2-Biphényl)dicyclohexylphosphine
DavePhos	2-Dicyclohexylphosphino-2'-(<i>N,N</i> -diméthylamino)biphényle
DBU	1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undéc-7-ène
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimide
1,2-DCE	1,2-Dichloroéthane
DEA	Diéthanolamine
DEL	Diode électroluminescente

DELO	Diode électroluminescente organique
DMA	Diméthylacétamide
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMI	1,3-Diméthyl-2-imidazolidinone
DMSO	Diméthylsulfoxyde
E2	Élimination d'ordre 2
équiv.	Équivalent
ER	Élimination réductrice
ESI	Ionisation par électronébulisation
EtSNa	Éthanethiolate de sodium
FDA	Food and Drug Administration
GEA	Groupement électroattracteur
GED	Groupement électrodonneur
GGB	Groupe de gène biosynthétique
GP	Groupement partant
HFIP	Hexafluoro-2-propanol
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
HPA	Acide hypophosphoreux
HRMS	Spectrométrie de masse à haute résolution

Im	Imidazole
IPr	1,3-Bis(2,6-diisopropylphényl)-1,3-dihydro-2 <i>H</i> -imidazol-2-ylidène
[IPr]HCl	Chlorure de 1,3-bis-(2,6-diisopropylphényl)imidazolium
JohnPhos	(2-Biphényl)di- <i>tert</i> -butylphosphine
L/Pd	Ratio molaire ligand/palladium
LogP	Coefficient de partition
<i>m</i>-CPBA	Acide <i>m</i> -chloroperbenzoïque
MeCN	Acétonitrile
MeI	Iodométhane
MO	Micro-ondes
MS	Tamis moléculaire
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
NEt₃	Triéthylamine
NMP	<i>N</i> -Méthyl-2-pyrrolidone
(3-NO₂)-Py	3-Nitropyridine
OAc	Acétoxy
OTBS	(<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyl)oxy
P_f	Point de fusion
PFSV	Pyrolyse flash sous-vide
1,10-Phen	1,10-Phénanthroline

pin	Pinacol
PivOH	Acide pivalique
PN(s)	Produit(s) naturel(s)
Py	Pyridine
R_f	Rapport frontal
RMN ¹³C	Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du carbone
RMN ¹H	Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du proton
S_N2	Substitution nucléophile d'ordre 2
S_NAr	Substitution nucléophile aromatique
SPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxybiphényle
S_{RN}1	Substitution aromatique nucléophile radicalaire
t.a.	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBHP	Hydroperoxyde de <i>tert</i> -butyle
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
TBSCI	Chlorure de <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
t-BuLi	<i>tert</i> -Butyllithium
t-Bu	<i>tert</i> -Butyle
t-BuXPhos	2-Di- <i>tert</i> -butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényle
TFA	Acide trifluoroacétique

TFE	2,2,2-Trifluoroéthanol
TFP	Tris-2-furylphosphine
T(ρ-F)PPT	Tétrafluoroborate de 2,4,6-tris-(4-fluorophényl)pyrylium
THF	Tétrahydrofurane
TM	Transmétallation
TMS	Triméthylsilyle
TOF	Temps de vol
XPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényle

LISTE DES SYMBOLES

θ	Angle dièdre
δ^-	Charge partielle négative
δ^+	Charge partielle positive
Da	Dalton
$^{\circ}\text{C}$	Degré Celsius
δH	Déplacement chimique en RMN ^1H
δC	Déplacement chimique en RMN ^{13}C
$h\nu$	Énergie lumineuse
σ^*	Orbitale sigma antiliante
h	Temps en heure
min	Temps en minute
m/z	Rapport masse sur charge
W	Watt

CHAPITRE 1

INTRODUCTION GENERALE

1.1 LA PROBLEMATIQUE ETUDIEE

1.1.1 La chimie des produits naturels

1.1.1.1 Historique et situation actuelle de la science des produits naturels

La chimie des produits naturels (PNs) est une discipline ayant été abordée de près ou de loin par de nombreux peuples, et ce depuis plusieurs millénaires.¹ De nombreux écrits célèbres, comprenant notamment le papyrus Ebers (1500 av. J.-C.) et le *Materia Medica* (1100 av. J.-C.), compilent les premiers remèdes utilisés qui étaient en grande majorité d'origine botanique.² Sans le savoir, les auteurs de ces ouvrages établissaient les fondations du processus de la découverte de médicament, les PNs y occupant encore une dimension importante.³

Considérée comme un domaine à part entière depuis le début du 19^e siècle, la chimie des produits naturels est définie comme l'étude des substances organiques issues d'organismes vivants, plus précisément du métabolisme secondaire de ceux-ci.^{2, 4} Le véritable essor de l'utilisation des PNs (ou de molécules dérivées) comme outil thérapeutique fut marqué par la commercialisation de la morphine et l'aspirine, respectivement par Merck en 1826 et Bayer en 1899.² Le fort potentiel de ces molécules contribua à propulser la recherche de nouveaux composés bioactifs.

Depuis les années 1990, une nouvelle philosophie s'est solidement implantée dans les programmes de recherche de l'industrie pharmaceutique : la chimie médicinale. Cette sous-discipline, basée sur l'étude de molécules purement synthétiques, s'est vue propulsée grâce

aux avancées technologiques en chimie combinatoire et en criblage à haut débit (CHD). Bien que cette nouvelle approche soit plus efficace et plus rentable, les rapports de Newman et Cragg démontrent clairement que l'étude des molécules naturelles demeure néanmoins très attrayante pour plusieurs raisons.^{1, 5, 6}

En effet, entre 1981 et 2019, Newman et Cragg ont recensé un total de 1881 nouveaux médicaments approuvés par la Food and Drug Administration (FDA). Près de la moitié de ceux-ci (787, 41,9 %) sont des produits naturels directement issus de la nature ou des dérivés légèrement modifiés de ceux-ci. De plus, une seconde catégorie comprenant 272 entités (14,2 %) consiste en des cibles totalement synthétiques, mais exploitant des groupements pharmacophores provenant de produits naturels.⁶ L'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée (IUPAC) définit ce type de motif chimique comme étant « l'ensemble des facteurs stériques et électroniques nécessaires pour assurer une interaction supramoléculaire idéale avec la structure d'une cible biologique spécifique et de moduler (ou bloquer) sa réponse biologique ».⁷ Ainsi, ces 272 traitements ne sont pas des composés naturels, mais ils emploient les mêmes motifs chimiques que ceux-ci.⁸ Ces résultats, qui démontrent clairement que les substances d'origine naturelle sont encore bien présentes comme traitements médicaux au 21^e siècle, peuvent être appuyés par plusieurs concepts.^{1, 6}

1.1.1.2 Caractéristiques et particularités des produits naturels

Premièrement, la production de ces entités chimiques par divers organismes en guise de moyen de défense moléculaire requiert un lourd tribut énergétique. Se faisant, la dépense énergétique requise pour leur production ne serait pas justifiée pour les organismes si ces molécules ne présentaient pas une forte bioactivité pour la fonction qui leur est destinée. Ensuite, bien que la créativité des chimistes de synthèse en matière d'espace chimique et de complexité structurelle ne cesse de croître, le niveau atteint par les systèmes biologiques naturels demeure nettement supérieur.^{5, 9} Cette diversité peut notamment conduire à des bioactivités inusitées.⁵ Finalement, la majorité des exceptions à la règle de Lipinski sont des

molécules naturelles.¹⁰ Cette règle stipule qu'afin de maximiser la biodisponibilité orale, les composés doivent se limiter à cinq sites donneurs et 10 sites récepteurs de pont H, à une masse moléculaire inférieure à 500 Da et à un logP inférieur à cinq.^{3, 5} Cette tendance exceptionnelle des métabolites secondaires s'explique par le fait que ceux-ci évoluent dans le but de remplir un rôle de défense chez un organisme. Puisqu'un composé n'atteignant pas sa cible ne sert strictement à rien, ceux-ci sont développés spécifiquement pour transiter aisément dans un système biologique. Cette exception confère aux produits naturels bioactifs l'accès à une diversité moléculaire enviable.^{5, 10}

Enfin, il est important de mentionner que la découverte de nouveaux médicaments passant par la chimie des produits naturels est un processus qui demande beaucoup de ressources.³ Ainsi, il est impératif de maximiser les chances de réussites en ciblant des organismes provenant d'écosystèmes reconnus pour stimuler leur diversité moléculaire. Plus un organisme diversifie ses voies biochimiques, plus il augmente ses chances de produire une molécule qui l'avantagera face aux compétiteurs.⁹ Ainsi, les organismes se développant dans les écosystèmes nordiques constituent ainsi un excellent choix.^{11, 12}

1.1.2 L'écosystème subarctique du Nunavik

Le Nunavik est un vaste territoire septentrional d'environ 445 000 km² situé au-delà du 55^e parallèle dans la province de Québec, au Canada (zone rouge, Figure 1). Ne comptant qu'uniquement 14 villages et un peu moins de 15 000 habitants, cette immense zone terrestre n'est que très peu dénaturée par l'activité humaine comparativement aux zones urbanisées et leurs environs.^{13, 14} Compte tenu de cette situation démographique singulière, la nature est le principal protagoniste attribuable à l'évolution de la richesse et de la diversité moléculaire de la région.



Figure 1¹. Localisation géographique du Nunavik¹³

Les écosystèmes nordiques, incluant ceux du Nunavik, sont reconnus pour imposer un haut niveau de stress environnemental aux organismes s’y développant. Les particularités climatiques les plus marquantes sont les basses températures et la forte exposition aux radiations UV. Ces deux phénomènes sont toutefois loin d’être exclusifs, puisque les organismes doivent aussi s’adapter à d’importantes variations subites de température, ainsi qu’à une faible disponibilité en oxygène et en minéraux.¹⁵

Aux facteurs abiotiques présentés ci-dessus, on doit également additionner des facteurs biotiques qui demandent que les espèces habitant ces milieux aient une capacité d’adaptation rigoureuse. Parmi ces facteurs, mentionnons, la compétition interspécifique, ainsi que la présence de pathogènes et d’insectes.¹⁶ En somme, les organismes qui colonisent les milieux

¹ Adaptée de https://d-maps.com/carte.php?num_car=15123&lang=fr

nordiques doivent être outillés pour se défendre et survivre. Les lichens, véritables emblèmes de ces écosystèmes, en sont un exemple fascinant et relativement bien documenté.

Cependant, les changements climatiques qui s'opèrent actuellement dans les régions urbanisées se transposent également dans les territoires éloignés, et ce, à une vitesse deux fois plus importante.^{17,18} Par exemple, la prolifération accélérée des plantes vasculaires et d'arbustes dans les écosystèmes subarctiques, au détriment de certaines espèces déjà présentes, est une conséquence directe de cette mutation écosystémique.^{19,20} Ce faisant, l'étude du riche moléculome² des régions nordiques revêt d'une certaine urgence, puisque ces écosystèmes sont appelés à subir d'importantes transformations dans l'avenir. En outre, les lichens représentent une matrice tout indiquée pour cette investigation.²¹

1.1.3 Les lichens

Les lichens dominent les environnements polaires et arides comme celui du Nunavik. Ils sont même dominants sur environ 8 % de la surface terrestre de la planète Terre.¹¹ Étant le fruit de la symbiose entre un champignon (mycobionte) et d'une microalgue ou une cyanobactérie (photobionte), ces organismes mettent à profit un partenariat très bien orchestré pour se développer.²² Cette relation bénéfique permet à ceux-ci d'évoluer dans une pluralité d'environnements. Étant donné la nature très hostile de certains environnements dans lesquels ils évoluent, ils peuvent même parfois être qualifiés d'organismes « extrémophiles ».¹¹

Séparément, aucune des deux entités ne pourrait coloniser des écosystèmes aussi hostiles.¹¹ À titre d'exemple, la température optimale à laquelle un lichen antarctique peut se développer est fixée à 0 °C. Toutefois, après leur disjonction, les deux partenaires symbiotiques visent plutôt une température de 20 °C pour une croissance optimale.²³ Les

² Biome moléculaire, soit l'ensemble des composés chimiques se retrouvant dans un milieu donné.

lichens développent également une protection aux radiations UV du soleil via la production de métabolites UV-actifs. En effet, ces espèces biosynthétisent une quantité phénoménale de molécule absorbant la lumière UV, tel que des depsides, des depsidones, des dibenzofuranes, des anthraquinones, etc.^{24,25} Ceci illustre bien l'avantage proféré par l'association symbiotique chez les lichens se développant en milieu nordique.²³

La clé de cet exploit évolutif réside dans la mise en commun des voies biochimiques dans le but d'en faire profiter les deux partenaires symbiotiques. Plus précisément, le mycobionte offre à son partenaire une protection moléculaire, un approvisionnement en nutriments et en eau, ainsi qu'un support physique optimal pour la photosynthèse. Pour sa part, le photobionte contribue à la symbiose en permettant aux sucres qu'il produit par photosynthèse de diffuser vers le mycobionte. Ce dernier peut ensuite les intégrer comme substrat dans ses voies biosynthétiques.²⁶

Cette capacité d'adaptation a d'ailleurs été démontrée tout récemment lors d'une étude des groupes de gènes biosynthétiques (GGBs) portant sur des lichens provenant de divers environnements climatiques. En effet, en 2021 Dal Grande et ses collaborateurs ont conduit une étude métabolomique pour déterminer que le lichen *Umbilicaria pustulata* récolté en méditerranée possédait des GGBs différents à ceux du même lichen, mais cueilli en région nordique.²⁷ Ainsi, ce lichen biosynthétise vraisemblablement différents métabolites secondaires pour s'adapter aux facteurs climatiques de son environnement.

En bref, l'étude métabolomique résumée ci-dessus prouve qu'une adaptation au stress environnemental existe chez *Umbilicaria pustulata* et que ce phénomène pourrait être répandu dans monde des lichens.²⁷ Maintenant, d'un point de vue moléculaire, ces résultats se traduisent par la biosynthèse d'une diversité remarquable de composés chimiques et même par la production de métabolites uniques.¹⁵ En 2018, plus de 1000 métabolites secondaires avaient été identifiés chez ce type d'organisme.²⁶ L'étude du métabolome lichénique est un domaine en constante évolution et sera l'objet de la section suivante.

1.1.4 Les métabolites secondaires lichéniques

1.1.4.1 Diversité moléculaire chez les lichens

Par définition, les métabolites secondaires lichéniques, ou substances lichéniques, incluent l'ensemble des composés chimiques biosynthétisés dans le lichen qui n'entrent pas dans les fonctions essentielles. Ces composés, généralement exclusifs à la symbiose lichénique, jouent différents rôles comprenant notamment la défense de l'organisme contre des facteurs biotiques et abiotiques, le signalement moléculaire, le transport de métaux, etc.^{22,26,28,29} Pour s'assurer que ces besoins soient remplis, les lichens biosynthétisent une incroyable diversité de métabolites secondaires comprenant notamment : chromones, anthraquinones, xanthones, naphthoquinones, depsones, biphényles, diphényléthers, depsides, tridepsides, dibenzofuranes, depsidones, etc.^{26,30} La Figure 2 présente les motifs structurels de ces différentes classes de molécules.

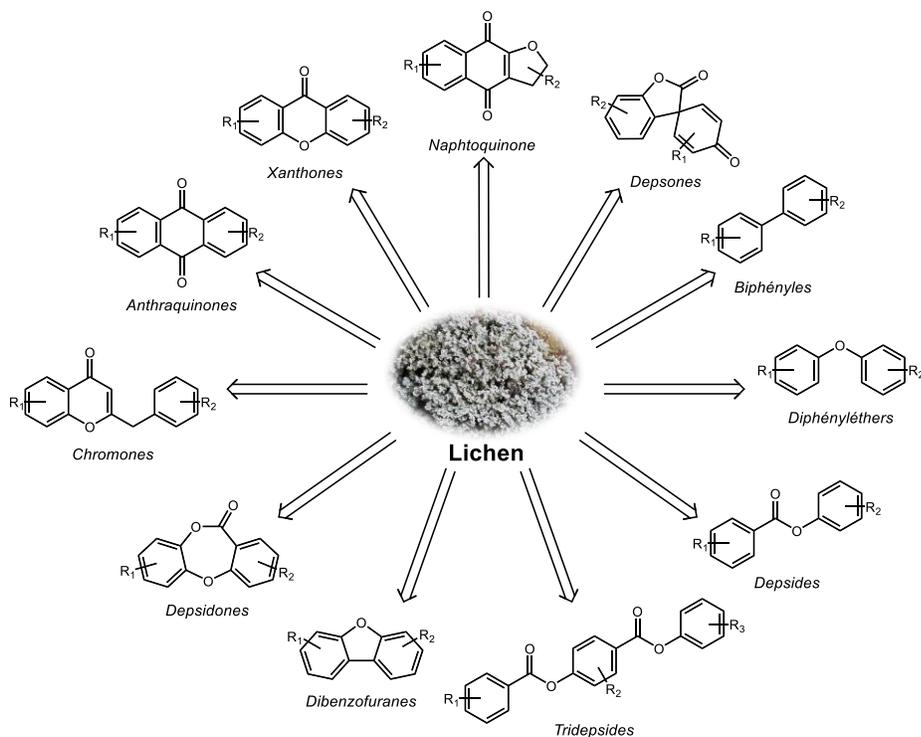


Figure 2. Diversité moléculaire observée chez les lichens (adaptée de S. Brinker)^{26,30}

Les scientifiques s'intéressent aux substances lichéniques pour leur forte propension à posséder une activité biologique.^{15,21,22,31-33} L'utilisation des lichens à des fins thérapeutiques par de nombreux peuples fait partie de l'ethnobotanique et témoigne de cet intérêt partout à travers le monde. En effet, ces organismes ont été utilisés pour diverses applications médicinales et ce, même ici au Québec.^{34,35} Certaines communautés Cris du Nord-du-Québec utilisent notamment le lichen *Cladonia rangiferina* pour le traitement des symptômes du diabète de type 2.³⁶ Les lichens, plus précisément leurs métabolites, suscitent actuellement un fort intérêt, pour la découverte de molécules bioactives.^{15,21,22,31} Les propriétés thérapeutiques reconnues des substances lichéniques comprennent notamment des activités antibiotiques³⁷, des activités anti-cancers^{33,37,38}, des activités d'angiogénèse^{32,39}, des activités antioxydantes^{40,41}, des activités antifongiques⁴² et des capacités expectorantes⁴¹.

1.1.4.2 Étude de la composition moléculaire d'un lichen du Nord-du-Québec

En 2017, motivés par le fort potentiel pharmaceutique des substances lichéniques et l'urgence d'étudier la diversité moléculaire des milieux nordiques, les membres du groupe Voyer de l'Université Laval ont procédé à l'étude d'échantillons récoltés au Nunavik du lichen nordique *Stereocaulon paschale*. Ces travaux ont conduit à la découverte de deux dibenzofuranes inédits, soit l'acide 3,7-dihydroxy-1-méthylidibenzofurane-2,9-dicarboxylique (**1a**) et le 9-(hydroxyméthyl)-1-méthylidibenzofurane-3,7-diol (**1b**), et à l'isolation de 11 métabolites lichéniques connus, soit l'acide isostrepsilique (**2a**), le β -orsellinate de méthyle (**3**), l'hématommate de méthyle (**4**), le sakisacaulon A (**5**), le méthyllobarin (**6**), méthylsakisacaulon (**7**), le lobarin estérifié (**8**), le sakisacaulon estérifié (**9**), l'anhydrosakisacaulon A (**10**), l'acide lobarique (**11**) et l'acide norlobarique (**12**) (Figure 3).⁴³

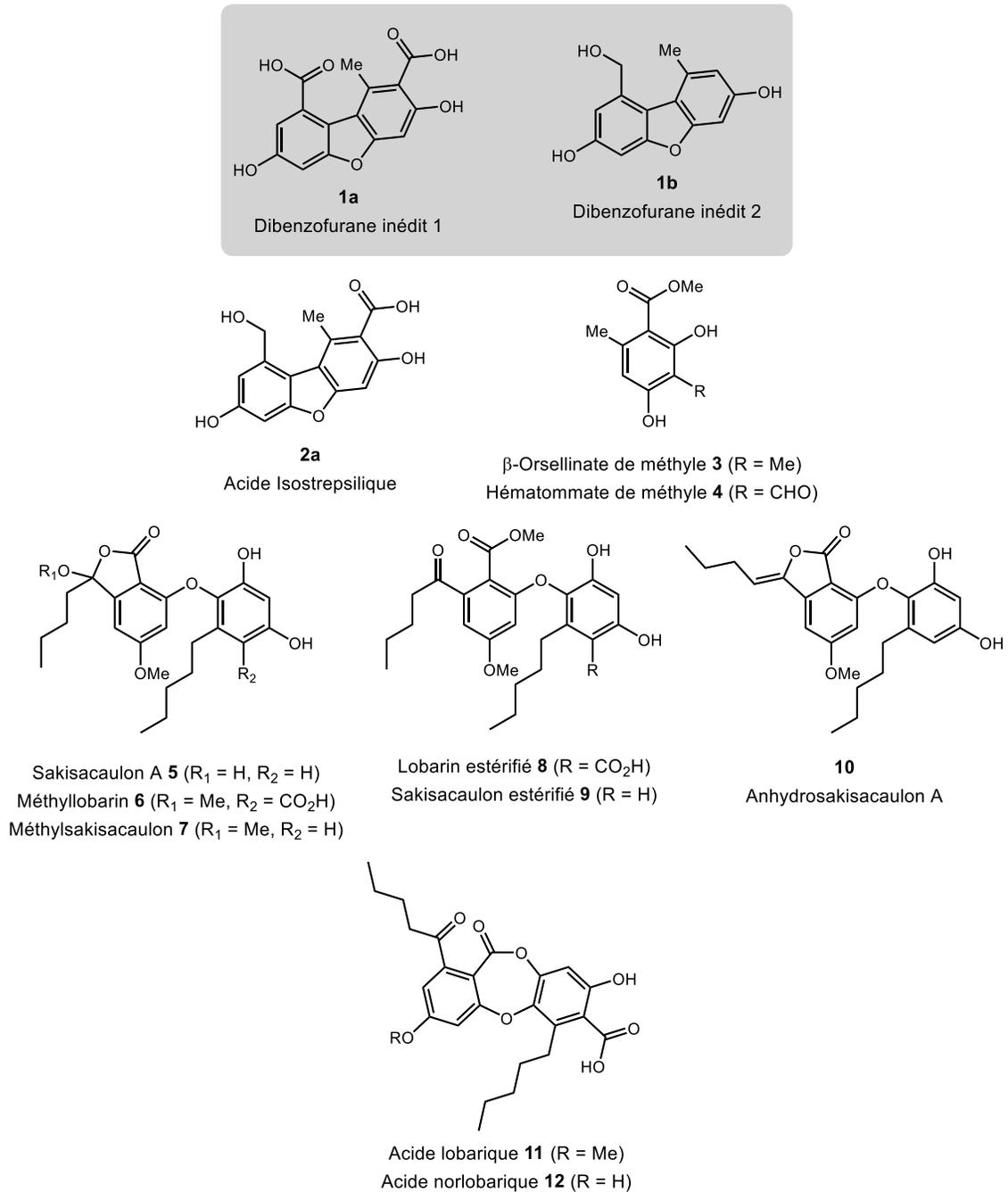


Figure 3. Métabolites lichéniques isolés du lichen québécois *Stereocaulon paschale* (adaptée de Carpentier *et al.*, 2017)⁴³

Comme pour la grande majorité des composés de cette classe, l'étude des propriétés de bioactivité de **1a** et **1b** est très limitée. Cela s'explique par une faible disponibilité dans la matrice naturelle et par la complexité des processus d'isolation.^{35,43} Cependant, tel qu'il sera démontré à la section 1.1.4.3, cette classe de métabolite mérite qu'on leur porte beaucoup plus d'attention.³⁵

1.1.4.3 Les dibenzofuranes lichéniques et autres dérivés

Les dibenzofuranes sont une classe de métabolites secondaires tricycliques structurellement composés de deux noyaux aromatiques (A et C) à six membres joints par un hétérocycle furane (B) (Figure 4). À quelques exceptions près, ces composés sont exclusivement biosynthétisés dans les champignons lichénisés ou non-lichénisés.⁴⁴ La Figure 4 présente la structure moléculaire du motif dibenzofurane, ainsi que la méthode de numérotation des positions préconisée par l'UICPA.

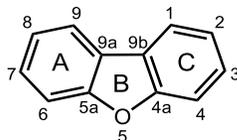


Figure 4. Structure du motif dibenzofurane et nomenclature selon l'UICPA

L'acide usnique (**13**) est de loin le dibenzofurane lichénique le plus connu. Isolé pour la première fois en 1844, ce composé a été extensivement étudié pour de nombreuses propriétés biologiques (Figure 5). Actuellement, on lui attribue un potentiel antioxydant, antimicrobien, anti-inflammatoire, anti-protazoale, antitumoral, antiviral et larvicide.⁴⁵

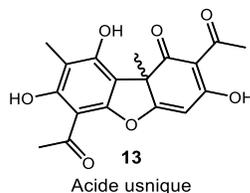
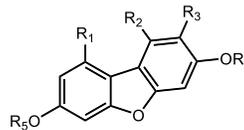


Figure 5. Structure moléculaire de l'acide usnique

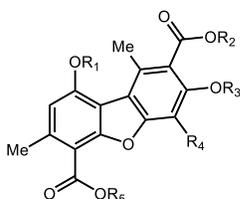
Malheureusement, bien que l'acide usnique (**13**) semble tout indiqué pour des applications thérapeutiques, celui-ci possède également un certain niveau de toxicité confirmé. En effet, des études ont prouvé qu'il est toxique pour le foie, qu'il cause des effets indésirables sur le système cardiovasculaire et qu'il provoque des réactions allergiques. Ainsi, son utilisation pour le traitement de maladies chez l'humain ne peut être consentie.⁴⁵

Cependant, la symbiose lichénique biosynthétise de nombreux autres dibenzofuranes, dont la grande majorité n'a pas été étudiée pour sa bioactivité. Au total, 35 dibenzofuranes provenant de lichens naturels ont été rapportés dans la littérature (Figure 6), incluant les deux récemment isolés par le groupe Voyer et discutés à la section 1.1.4.2 (en rouge sur la Figure 6). Ces composés peuvent être divisés en quatre grandes catégories : l'acide ascomatique et ses dérivés (14 composés, **1a** et **1b**, **2a** à **2l**), les acides pannariques et schizopeltiques et leurs dérivés (9 composés, **14a** à **14i**), les dibenzofuranes à lactone à cinq membres (4 composés, **15a** à **15d**), ainsi que les dibenzofuranes à lactone à six membres (8 composés, **16a** à **16h**).^{43,44,46}



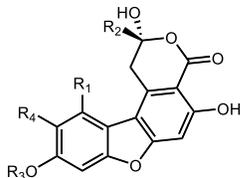
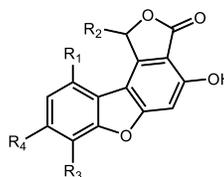
L'acide ascomatique et ses dérivés

- Dibenzofurane inédit **1,1a** $R_1 = \text{CO}_2\text{H}$, $R_2 = \text{Me}$, $R_3 = \text{CO}_2\text{H}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$
 Dibenzofurane inédit **2, 1b** $R_1 = \text{CH}_2\text{OH}$, $R_2 = \text{Me}$, $R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}$
 Acide isostrepsilique, **2a** $R_1 = \text{CH}_2\text{OH}$, $R_2 = \text{Me}$, $R_3 = \text{CO}_2\text{H}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$
 Acide norascomatique, **2b** $R_1 = R_2 = \text{Me}$, $R_3 = \text{CO}_2\text{H}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$
 Acide ascomatique, **2c** $R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = \text{Me}$, $R_3 = \text{CO}_2\text{H}$
 Ascomatate de méthyle, **2d** $R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = \text{Me}$, $R_3 = \text{CO}_2\text{Me}$
 Acide hypostrepsilique, **2e** $R_1 = \text{CHO}$, $R_2 = \text{Me}$, $R_3 = \text{CO}_2\text{H}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$
 Acide 7-O-norascomatique, **2f** $R_1 = R_2 = R_5 = \text{Me}$, $R_3 = \text{CO}_2\text{H}$, $R_4 = \text{H}$
 7-O-Méthylnorascomatate de méthyle, **2g** $R_1 = R_2 = R_5 = \text{Me}$, $R_3 = \text{CO}_2\text{Me}$, $R_4 = \text{H}$
 Acide didymique, **2h** $R_1 = \text{C}_3\text{H}_7$, $R_2 = \text{C}_5\text{H}_{11}$, $R_3 = \text{CO}_2\text{H}$, $R_4 = \text{H}$, $R_5 = \text{Me}$
 Acide condidymique, **2i** $R_1 = R_2 = \text{C}_5\text{H}_{11}$, $R_3 = \text{CO}_2\text{H}$, $R_4 = \text{H}$, $R_5 = \text{Me}$
 Acide isodidymique, **2j** $R_1 = \text{C}_5\text{H}_{11}$, $R_2 = \text{C}_3\text{H}_7$, $R_3 = \text{CO}_2\text{H}$, $R_4 = \text{H}$, $R_5 = \text{Me}$
 Acide subdidymique, **2k** $R_1 = R_2 = \text{C}_3\text{H}_5$, $R_3 = \text{CO}_2\text{H}$, $R_4 = \text{H}$, $R_5 = \text{Me}$
 Acide mélacarpique, **2l** $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{C}_7\text{H}_{15}$, $R_3 = \text{CO}_2\text{H}$, $R_4 = \text{H}$, $R_5 = \text{Me}$



Les acide pannariques et schizopeltiques et leurs dérivés

- Acide pannarique, **14a** $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}$
 Acide 3-O-méthylpannarique, **14b** $R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_3 = \text{Me}$
 9-Pannarate de méthyle, **14c** $R_1 = R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}$, $R_2 = \text{Me}$
 15-Pannarate de méthyle, **14d** $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$, $R_5 = \text{Me}$
 3,9-Diméthylpannarate de diméthyle, **14e** $R_1 = R_2 = R_3 = R_5 = \text{Me}$, $R_4 = \text{H}$
 Acide schizopeltique, **14f** $R_1 = R_2 = R_3 = \text{Me}$, $R_4 = R_5 = \text{H}$
 Acide isoschizopeltique, **14g** $R_1 = R_3 = R_5 = \text{Me}$, $R_2 = R_4 = \text{H}$
 Acide 3-O-déméthylschizopeltique, **14h** $R_1 = R_2 = \text{Me}$, $R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}$
 4-Hydroxy-2-pannarate de méthyle, **14i** $R_1 = R_3 = R_5 = \text{H}$, $R_2 = \text{Me}$, $R_4 = \text{OH}$



Les dibenzofuranes à lactone à 5 membres

- Strepsiline, **15a** $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{OH}$
 Aleptosarmentine, **15b** $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = R_4 = \text{OH}$, $R_3 = \text{H}$
 Acide porphyrilique, **15c** $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{CO}_2\text{H}$, $R_4 = \text{Me}$
 Porphyriate de méthyle, **15d** $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{CO}_2\text{Me}$, $R_4 = \text{Me}$

Les dibenzofuranes à lactone à 6 membres

- Acide letrouitique, **16a** $R_1 = R_3 = \text{Me}$, $R_2 = \text{C}_3\text{H}_7$, $R_4 = \text{Cl}$
 Acide oxodidymique, **16b** $R_1 = R_2 = \text{C}_3\text{H}_7$, $R_3 = \text{Me}$, $R_4 = \text{H}$
 Acide 8-chloroxodidymique, **16c** $R_1 = R_2 = \text{C}_3\text{H}_7$, $R_3 = \text{Me}$, $R_4 = \text{Cl}$
 Acide furfuracéique, **16d** $R_1 = \text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}_5\text{H}_9$, $R_2 = \text{C}_5\text{H}_9$, $R_3 = R_4 = \text{H}$
 Acide dioxocondidymique, **16e** $R_1 = \text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}_3\text{H}_7$, $R_2 = \text{C}_3\text{H}_7$, $R_3 = \text{Me}$, $R_4 = \text{H}$
 Acide 8-chlorodioxocondidymique, **16f** $R_1 = \text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}_3\text{H}_7$, $R_2 = \text{C}_3\text{H}_7$, $R_3 = \text{Me}$, $R_4 = \text{Cl}$
 Acide dioxodidymique, **16g** $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $R_2 = \text{C}_3\text{H}_7$, $R_3 = \text{Me}$, $R_4 = \text{H}$
 Acide 8-chlorodioxodidymique, **16h** $R_1 = \text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $R_2 = \text{C}_3\text{H}_7$, $R_3 = \text{Me}$, $R_4 = \text{Cl}$

Figure 6. Structure de tous les dibenzofuranes ayant été isolés de lichens (adaptée de Millot *et al.*, 2016)^{43,44,46}

Les dibenzofuranes **1a** et **1b**, l'acide isostrepsilique (**2a**), l'acide didymique (**2h**), l'acide condidymique (**2i**) et l'alectosarmentine (**15b**) sont les six seuls dibenzofuranes illustrés à la Figure 6 sur lesquelles des résultats de bioactivité ont été publiés.³⁵ Les composés **2h** et **2i** ont démontré de très bonnes capacités antibactériennes contre *Staphylococcus aureus* et *Enterococcus faecium*.^{47,48} Pour sa part, le composé **15b** s'est montré modérément actif contre les bactéries *Staphylococcus aureus* et *Mycodaterium smegmatis*.⁴⁹ Finalement, les dibenzofuranes **1a**, **1b** et **2a** n'ont démontré aucune activité antibactérienne contre *Porphyromonas gingivalis* et *Streptococcus mutans*.⁴³

Bien que les résultats de bioactivité antibactérienne des composés **1a**, **1b** et **2a** soient décevants, il faut garder en tête que l'étude est très limitée. En effet, étant donné la faible quantité disponible de ces composés, leur étude ne s'est limitée qu'à ces trois souches.⁴³ Les études de l'acide usnique (**13**), des acides didymique (**2h**) et condidymique (**2i**), ainsi que de l'alectosarmentine (**15b**), sont très encourageantes et justifient le besoin d'aller explorer l'activité de **1a**, **1b** et **3b** contre d'autres souches bactériennes.^{45,47-49} L'exemple de l'acide usnique suggère qu'il serait également pertinent d'explorer d'autres types d'activités biologiques pour ces mêmes composés, de même que pour tous les dibenzofuranes lichéniques.⁴⁵ Afin de rendre possible l'approfondissement des propriétés biologiques de ce type de molécules, la chimie de synthèse doit être mise à contribution pour produire suffisamment de matériel et ainsi rendre possible l'étude.

1.2 LES OBJECTIFS POURSUIVIS

Afin d'assurer la continuité des travaux du groupe Voyer sur la mise en valeur de la richesse moléculaire du Nunavik, il est essentiel de rendre accessibles ces composés inédits (**1a** et **1b**) en quantité suffisante. Fort d'une solide expérience en chimie organique de synthèse et en préparation de composés phénoliques naturels, le groupe de recherche du Pr Sébastien Cardinal a voulu contribuer à l'étude de ces composés prometteurs en travaillant

sur le développement d'une voie de synthèse chimique permettant de les rendre accessibles en abondance.

Plus précisément, le projet de recherche ayant occupé la majorité de mes études de 2^e cycle et faisant l'objet de ce mémoire comporte trois objectifs principaux. Ceux-ci sont illustrés à la Figure 7 sous forme d'un schéma de rétrosynthèse simplifié. Il est à noter qu'une discussion complète sur l'approche rétrosynthétique sera présentée à la section 1.4.2.

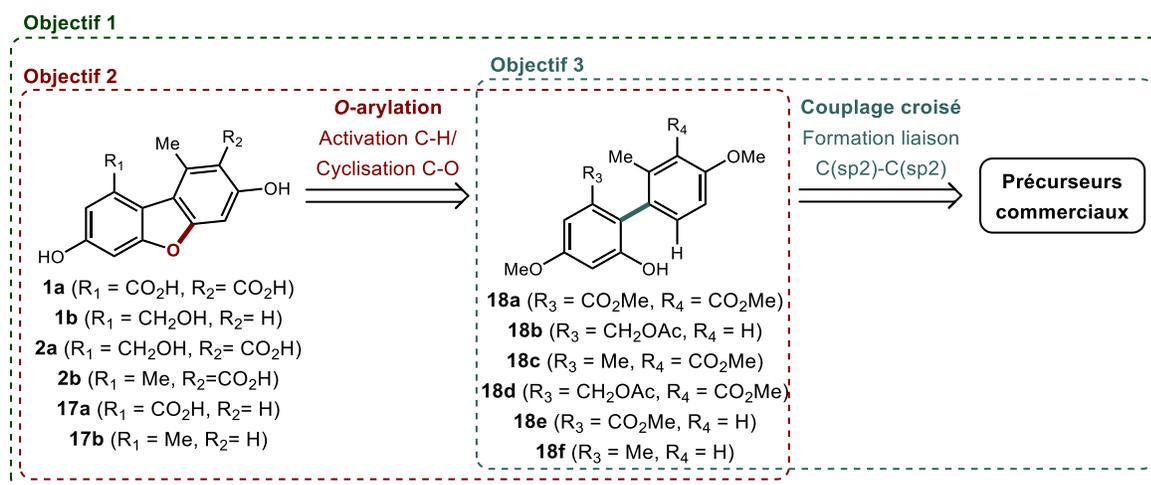


Figure 7. Représentation schématique des objectifs 1, 2 et 3

1.2.1 Objectif 1 – Développement d'une voie de synthèse des composés **1a-b**, **2a-b** et **17a-b**

Ce projet vise premièrement le développement d'une voie de synthèse en laboratoire des composés naturels inédits **1a** et **1b**. En plus de ces deux composés abondamment discutés précédemment, nous désirons également que cette voie de synthèse puisse donner accès aux composés apparentés **2a**, **2b**, **17a** et **17b** (Figure 7). Les cinq composés naturels **1a-b**, **2a-b** et **17a** ont été isolés à partir d'une matrice biologique vivante, mais ne sont que très peu ou même nullement étudiés pour leurs propriétés biologiques. Quant à lui, l'analogue synthétique **17b** n'a jamais été rapporté dans la littérature. Celui-ci fait partie des cibles

synthétiques du projet puisqu'il est aisément accessible via le plan de synthèse élaboré. Comme il fut discuté précédemment au sujet des dibenzofuranes d'origine lichénique (section 1.1.4.3), ces six composés ont un haut potentiel d'exhiber une activité biologique d'intérêt. Le développement d'une voie de synthèse des composés **1a-b**, **2a-b** et **17a-b** vise ultimement à préparer ces composés à l'échelle du gramme pour pouvoir étudier extensivement leur activité biologique via des collaborations avec d'autres équipes de recherche dont plusieurs collaborateurs réguliers des professeurs Cardinal et Voyer.

1.2.2 Objectif 2 – Optimiser une réaction d'O-arylation en contexte de préparation de dibenzofuranes complexes

Le plan de synthèse donnant accès aux composés **1a-b**, **2a-b** et **17a-b** passe inévitablement par la préparation du motif dibenzofurane. Or, bien que plusieurs approches aient été développées lors des cinquante dernières années pour atteindre ces motifs (elles feront l'objet de la section 1.3.1), celles-ci présentent encore des limitations. En effet, la plupart de ces approches utilisent soit des conditions réactionnelles rudes limitant la tolérance aux divers groupements fonctionnels, ou soit des systèmes hautement sensibles aux effets électroniques ou stériques des deux noyaux aromatiques, limitant ainsi l'utilisation de substrats lourdement fonctionnalisés. Dans le cadre de ce projet, une approche récente et versatile exploitant la cyclisation C-O/Activation C-H sera optimisée sur les 2-arylphénols **18a-f** précurseurs aux dibenzofuranes polyfonctionnalisés **1a-b**, **2a-b** et **17a-b**. Les systèmes existants préconisant cette approche ont fait leurs preuves en matière de cyclisation de 2-arylphénols simples et peu encombrés (ceux-ci seront approfondis à la section 1.3.1).⁵⁰⁻⁵⁴ Le défi que représente l'objectif 2 est d'appliquer ces méthodologies à des systèmes plus fonctionnalisés et davantage complexes.

1.2.3 Objectif 3 – Optimiser une réaction de couplage croisée en contexte de préparation de 2-arylphénol triorthosubstitués

La réaction d'*O*-arylation à optimiser dans le cadre du second objectif emploie comme substrat le motif 2-arylphénol. Conséquemment, le troisième objectif de ce projet consistera en un travail d'optimisation d'une réaction de couplage croisé dans le but de créer une liaison $C(sp^2)-C(sp^2)$ et générer la série de précurseurs clés **18a-f**. Le défi associé à cette réaction est la préparation de 2-arylphénol triorthosubstitués, c'est-à-dire portant trois groupements fonctionnels (sur un maximum de quatre) en position *ortho* par rapport au lien C–C à générer. Cette particularité apporte notamment un important facteur limitant de nature stérique. Plusieurs systèmes réactionnels sont reconnus pour accomplir cette transformation. Les principaux seront brièvement survolés à la section 1.4.1 et la méthode préconisée pour le projet sera étudiée en détail à la section 1.4.2.

1.3 PRECEDENTS DE LA LITTERATURE

1.3.1 Méthodologies pour la préparation du motif dibenzofurane

Les dibenzofuranes sont connus et étudiés depuis la seconde partie du 19^e siècle. En 1896, Graebe et Ullmann ont publié des travaux pionniers portant sur la synthèse de cet hétérocycle oxygéné (Figure 8).⁵⁵

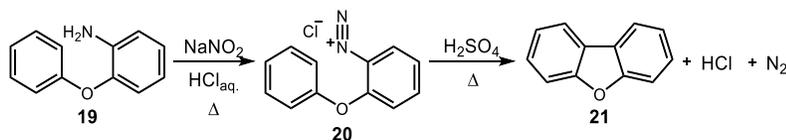


Figure 8. Arylation du chlorure de 2-phénoxybenzènediazonium **19** selon Graebe et Ullmann⁵⁵

Ces derniers ont préconisé une cyclisation de type « Pschorr », par laquelle le précurseur 2-phénoxyvaniline (**19**) est cyclisé en dibenzofurane (**21**). Cette version

intramoléculaire de la réaction de Gomberg-Bachmann permet la formation d'une liaison C(aryle)-C(aryle) via un intermédiaire diazonium (**20**). Le traitement de l'amine du précurseur **19** avec le nitrite de sodium permet la formation d'un sel de diazonium **20**. Ce dernier est ensuite chauffé en présence d'acide sulfurique pour enclencher la formation de la liaison C-C souhaitée, générant par le fait même le motif furane (**21**).⁵⁶

Depuis, de nombreux groupes de recherche ont développé une vaste gamme d'approches méthodologiques pour la préparation du motif dibenzofurane. Continuellement alimentée par l'arrivée de nouvelles méthodologies en chimie organique, la diversité de ces approches est à ce jour phénoménale et ne cesse de croître. Ainsi, les chimistes organiciens disposent actuellement d'un nombre considérable d'outils pour accéder à ce motif hétérocyclique très convoité en chimie médicinale⁵⁷, en chimie des produits naturels^{35,44} et dans le développement de diodes électroluminescentes organiques (DELOs).⁵⁸

Dans les pages suivantes, les différentes approches seront divisées en deux catégories, qui seront respectivement redivisées en trois sous-catégories (Figure 9). La première catégorie regroupe les approches intramoléculaires, soit via un biaryléther, via un phénol adéquatement fonctionnalisé ou via un 2-arylphénol. La seconde approche privilégie plutôt les réactions intermoléculaires. Dans ce cas, les substrats peuvent être la combinaison d'un arène et d'un alkyle, un benzofurane, ou la combinaison de deux arènes.

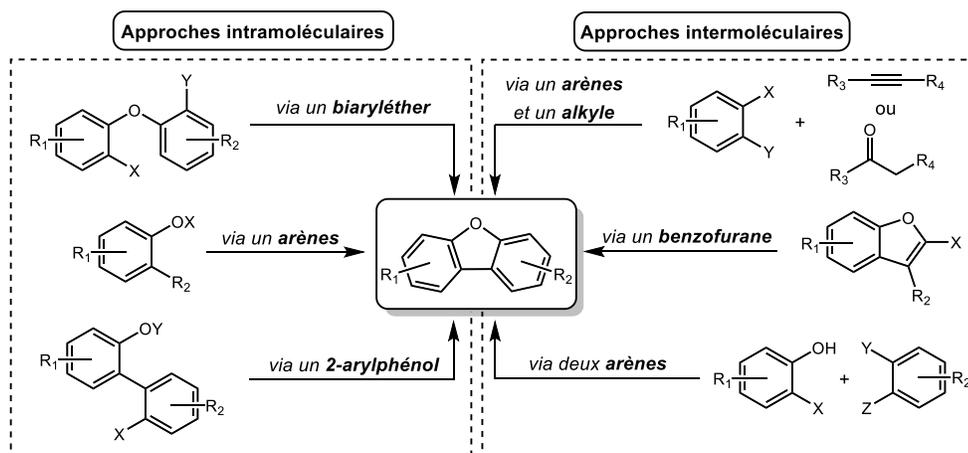


Figure 9. Classification des approches pour la synthèse de dibenzofuranes

1.3.1.1 Approche intramoléculaire

Les approches intramoléculaires pour la préparation du motif dibenzofurane sont nettement plus prisées que leurs homologues intermoléculaires. L'approche via un biaryléther est généralement privilégiée pour la synthèse de dérivés hautement fonctionnalisés. Cependant, les substrats de type « 2-arylphénol » offrent également plusieurs opportunités. Quant à eux, les méthodologies s'amorçant avec un seul arène sont plus restrictives, mais peuvent tout de même s'avérer très utiles lorsque le composé ciblé permet leur utilisation.

VIA UN BIARYLEETHER

La clé de la synthèse de dibenzofuranes via le motif biaryléther consiste en la formation d'une liaison $C(sp^2)-C(sp^2)$ entre les carbones 9a et 9b du motif ciblé. Les différentes réactions présentées dans cette section sont classées selon leur aspect mécanistique.

La première catégorie comprend les approches radicalaires, soit via photocatalyse, ou via l'utilisation d'un sel d'argent (Figure 10).⁵⁹⁻⁶⁴ En 1972, le chercheur John A. Elix et ses collaborateurs ont publié la cyclisation du composé **22** dans l'éthanol sous irradiation d'une lampe au mercure. La réaction d'un phénol méthylé possède son lot d'intérêt, mais le rendement de 35 % demeure assez faible.⁶³ Trois années plus tard, Zeller et Pertersen rapportèrent la cyclisation d'un biphenyléther (**23**) soumis à une irradiation en présence d'iode moléculaire. Encore une fois, la simplicité de la méthode est très attrayante, mais le rendement de 40 % peut s'avérer problématique surtout en présence d'un substrat de grande valeur.⁵⁹ Finalement, plus récemment, la transformation a été complétée à partir d'un biaryléther portant un sel de trifluoroborate de potassium, en présence de nitrate d'argent. Il est intéressant de constater la douceur des conditions réactionnelles qui tolèrent la présence d'un ester méthylique. Un rendement de cyclisation de 57 % est enregistré pour un substrat portant un ester méthylique en position 2 (**24**).⁶¹

Comme démontré par les travaux pionniers de Graebe et Ullmann⁵⁵ évoqués précédemment, la réaction de Pschorr s'applique également à la synthèse de dibenzofuranes. Plus récemment, Wassmundt⁶⁰ et Du⁶⁴ l'ont mise à profit pour transformer respectivement les biphenyléthers **25** et **26** comportant un sel de diazonium en position 2, en leur dibenzofurane correspondant.^{60,64} Fait intéressant, cette approche a notamment été appliquée à la synthèse d'un dibenzofurane portant une fonction acide carboxylique non protégée. Le précurseur **27** peut ainsi être cyclisé par une réaction de Pschorr catalysée par le cuivre, avec un rendement de 15 %.⁶² Bien que ce rendement soit relativement faible, la cyclisation en présence d'une fonction acide libre est une démonstration intéressante de la diversité de fonctionnalités chimiques compatibles avec cette méthode.

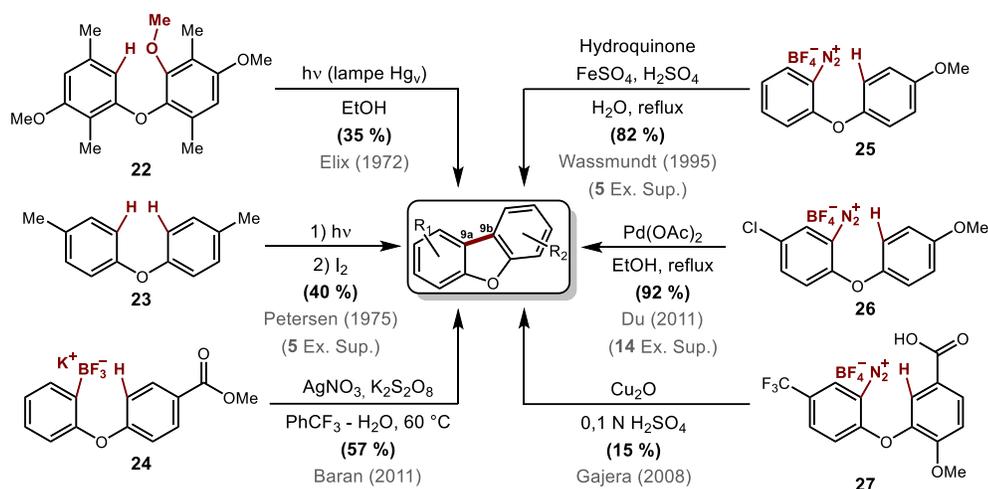


Figure 10. Approche radicalaire (gauche) et de type Pschorr (droite) pour la synthèse de dibenzofuranes⁵⁹⁻⁶⁴

La Figure 11 présente des approches traditionnelles simples, ayant fait leurs preuves en matière de cyclisation de biaryléthère.

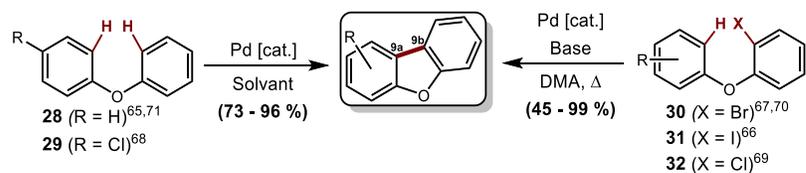


Figure 11. Approches génériques pour la synthèse de dibenzofuranes⁶⁵⁻⁷¹

La réaction de gauche présente la fermeture de cycle par déshydrogénation, catalysée par le palladium. Les catalyseurs couramment employés sont le $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ^{65,71} et le $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{ZrO}_2$ ⁶⁸. Pour les substrats modèles **28** et **29**, les rendements sont habituellement assez élevés, soit entre 73 et 96 %.^{65,68,71} Shiotani⁶⁵ et Ishida⁶⁸ rapportèrent également cinq exemples supplémentaires chacun.

La réaction de droite présente le même type de cyclisation, mais cette fois-ci avec un carbone 9b plus électrophile grâce à la présence d'une liaison avec un halogène (**30** à **32**, Figure 11). À cet effet, l'utilisation de brome⁷⁰ (**30**), d'iode⁶⁶ (**31**) et de chlore⁶⁹ (**32**) a prouvé son efficacité. De plus, très récemment, une étude a démontré que l'utilisation d'un ligand quinoléine pouvait favoriser la cyclisation d'un 2-bromobiaryléther en augmentant son rendement de 74⁷⁰ à 99 %⁶⁷. Un total de 39 exemples supplémentaires sont disponibles dans la littérature pour appuyer ces cyclisations.^{66,67,70}

Au milieu des années 2000, le groupe Fagnou a publié d'importantes contributions à la synthèse d'hétérocycle, dont notamment celle des dibenzofuranes (Figure 12). À l'aide de la catalyse au palladium et de carbonate ou d'acétate de potassium, ils ont fait la démonstration de la transformation des composés **33** à **36** en leur dibenzofurane correspondant. La simplicité des systèmes catalytiques et les rendements élevés variant de 75 à 92 % rendent ces systèmes très attrayants. Or, les substrats utilisés demeurent faiblement substitués.⁷²⁻⁷⁵

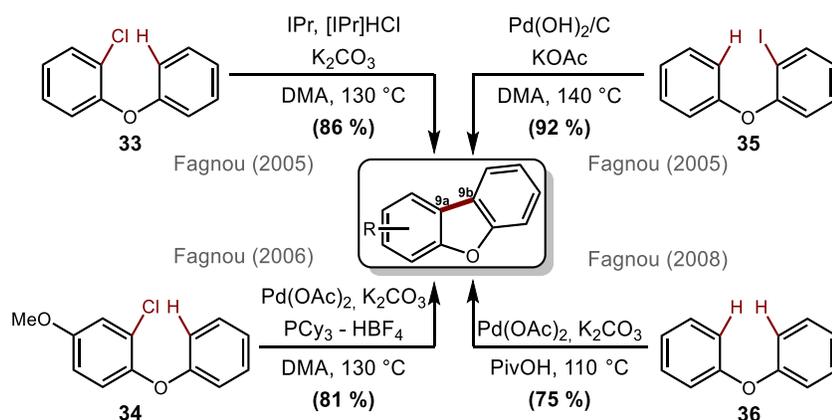


Figure 12. Les travaux de Fagnou sur la préparation du motif dibenzofurane⁷²⁻⁷⁵

Kalyani et ses collaborateurs ont pavé la voie à une nouvelle approche de synthèse de dibenzofuranes (Figure 13). L'utilisation du tosylate⁷⁶ (**37**), du pivaloate⁷⁷ (**38**) et du mésitylate⁷⁸ (**39**) comme groupement nucléofuge leur a permis d'augmenter l'électrophilicité du carbone aromatique en position 2. Cette réactivité nouvelle, une fois combinée à un métal de transition en quantité catalytique (palladium ou nickel) et à l'ajout d'une base, a donné lieu à un système de cyclisation très performant. Fait intéressant, les conditions réactionnelles tolèrent également bien les éthers méthyliques, ce qui est un atout pour la synthèse de polyphénols et d'autres molécules naturelles hautement oxygénées.⁷⁶⁻⁷⁸

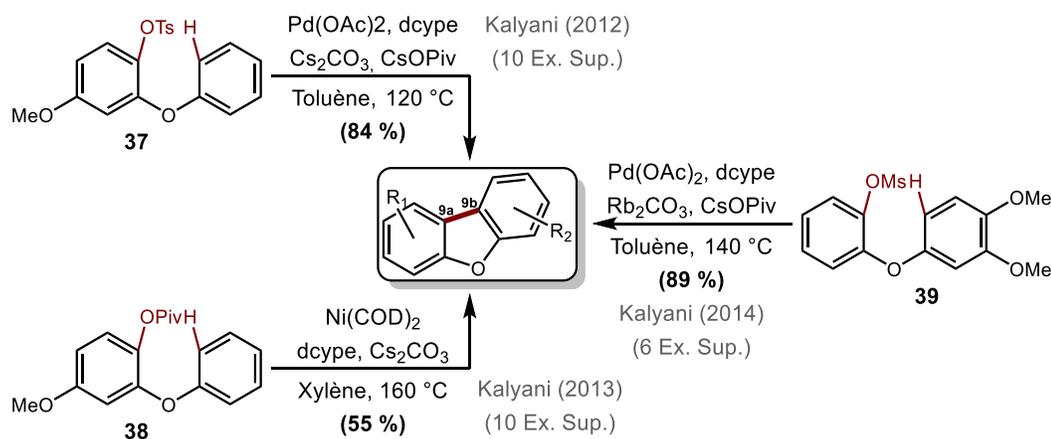


Figure 13. Les travaux de Kalyani sur la préparation du motif dibenzofurane⁷⁶⁻⁷⁸

Récemment, les dérivés d'acide 2-phénoxybenzoïque ont été étudiés comme précurseurs aux dibenzofuranes (Figure 14). Une réaction de décarboxylation des composés **40** à **44** permet la fermeture du cycle. De plus, mises en commun, les diverses approches présentées à la Figure 14 ont montré une tolérance vis-à-vis une large gamme de groupements fonctionnels.⁷⁹⁻⁸³

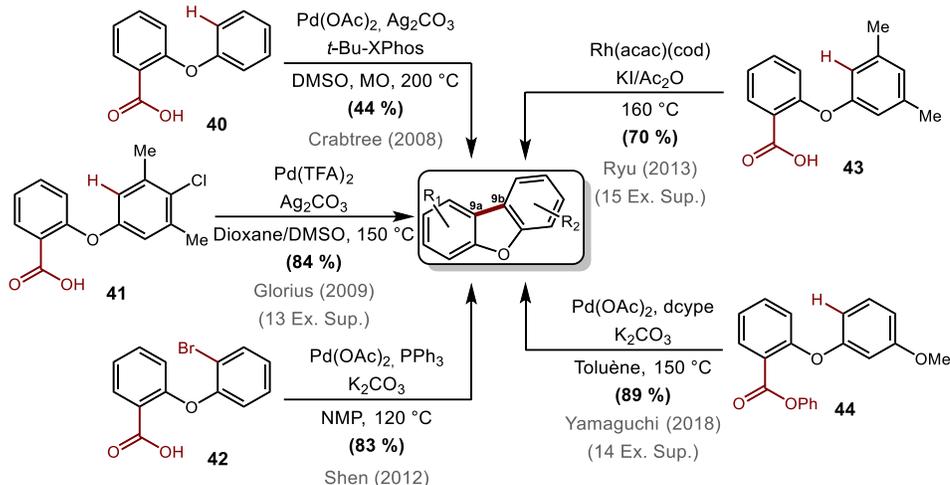


Figure 14. Synthèse de dibenzofuranes à partir de dérivés d'acide 2-phénoxybenzoïque⁷⁹⁻⁸³

La Figure 15 présente trois approches permettant la synthèse de dibenzofuranes carboxylés en position 9. La première méthode (gauche, Figure 15) préconise la décarboxylation de l'acide 2-(3-iodophénoxy)benzoïque (**45**) en présence d'oxyde de cuivre (I), de K_2CO_3 , d'un alcool et d'un catalyseur de cobalt. Treize exemples supplémentaires démontrent la tolérance élevée de la méthode à plusieurs groupements fonctionnels, avec des rendements allant de 46 à 61 %.⁸⁴

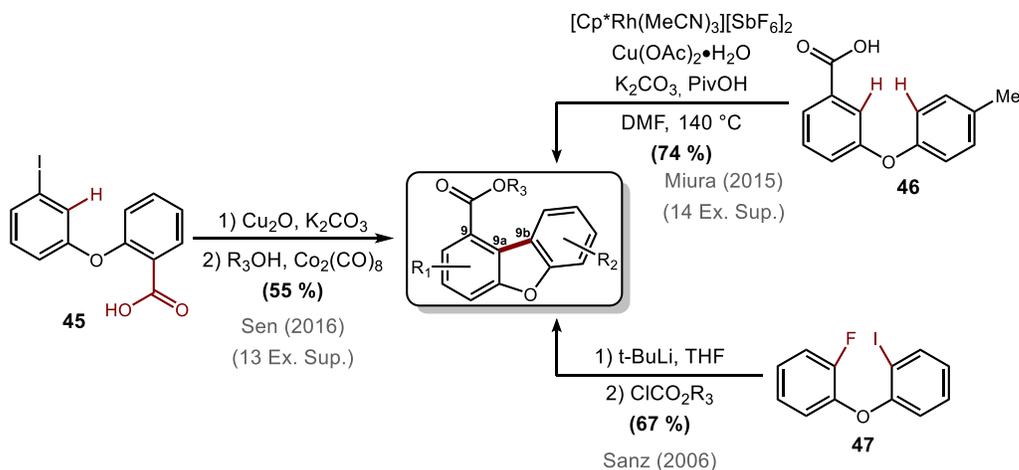


Figure 15. Méthodologies pour la synthèse de dibenzofuranes carbonylés/carboxylés⁸⁴⁻⁸⁶

Les deux réactions présentées dans la section de droite de la Figure 15 conduisent également à des dibenzofuranes carboxylés, sans toutefois passer par une réaction de décarboxylation. La première méthode exploite la fermeture de cycle par activation C–H d'un précurseur d'acide 3-phénoxybenzoïque (**46**), en présence d'une catalyse combinée de rhodium et de cuivre. La cyclisation du composé **46** se fait avec un rendement de 74 % et 14 exemples supplémentaires sont rapportés par les auteurs.⁸⁶ Finalement, la dernière approche implique plutôt la formation d'un benzyne suite à une déprotonation du précurseur **47** avec du *tert*-butyllithium (*t*-BuLi). Le benzyne organolithien intermédiaire attaque ensuite un électrophile (ClCO₂R₃) simultanément à la formation du cycle furane. Le rendement est satisfaisant, d'autant plus que la réaction se déroule à des températures allant de -78 à 20 °C, ce qui est relativement rare pour la synthèse d'un dibenzofurane.⁸⁵

Finalement, deux approches plus récentes et plus exotiques donnent également accès au motif dibenzofurane à partir de dérivés de type biaryléther (Figure 16). La première approche, développée par le groupe de Yamaguchi, préconise l'arylation C–H par dénitrification de substrats de type 2-nitrophénoxybenzène (**48**). Cette méthode offre une tolérance remarquable pour différents groupements fonctionnels, incluant notamment les esters méthyliques, les amides et les mésylates.⁸⁷

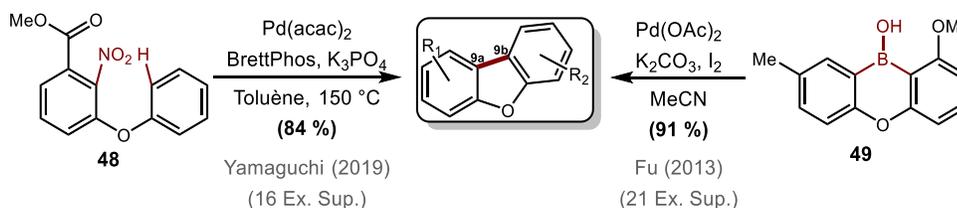


Figure 16. Méthodologies atypiques pour la synthèse de dibenzofuranes via un biaryléther^{87,88}

En 2013, Fu *et al.* ont développé une méthode mettant à profit, à titre de substrat, des dérivés de dibenzoxaborinols (**49**). Cette approche permet la synthèse de dibenzofuranes relativement encombrés, et ce avec d'excellents rendements. Il est à noter que la synthèse des précurseurs, également décrite par Fu et ses collaborateurs, procède avec d'aussi bons rendements.⁸⁸

La préparation de dibenzofuranes à partir de 2-arylphénols consiste en la création de la liaison C–O entre l'oxygène (position 5) et le carbone 4a. Cette transformation s'effectue fréquemment via un mécanisme de substitution nucléophile aromatique (S_NAr). Ainsi, comme illustré à la Figure 17, l'utilisation de bases fortes est pratique courante. En 1983, Sierakowski réalisa la cyclisation du 2',6-dinitrobiphényl-2-ol (**50**) en un nitrodibenzofurane, grâce à un traitement à l'hydruure de sodium (NaH).⁸⁹ Une approche similaire fut mise de l'avant en 2011 par Makriyannis, en changeant toutefois le groupement partant (GP) NO_2 par un fluor (**51**).⁹⁰ Le nitrite de sodium peut également servir de base et expulser un groupement NH_2 via la génération d'un sel de diazonium. L'attaque du phénolate conduit à la libération de diazote et génère ainsi le motif souhaité à partir du biphényle **52**.⁹¹

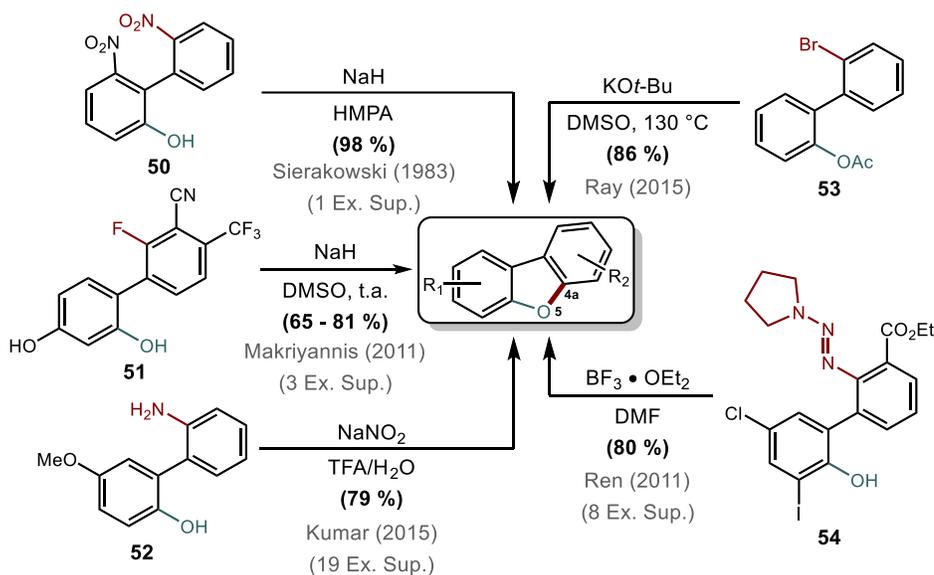


Figure 17. Synthèse du motif dibenzofurane via S_NAr sur un *o*-arylphénol⁸⁹⁻⁹³

Une approche légèrement différente permet l'utilisation d'un substrat dont la fonction phénol est protégée par un groupement acétate. Toujours via un mécanisme de S_NAr , Ray *et al.* ont effectué la synthèse du motif dibenzofurane à partir du 2'-bromobiphényl-2-acétate (**53**), en présence de *tert*-butoxyde de potassium.⁹² Finalement, Ren *et al.* ont publié une

méthode utilisant comme GP un triazide, dans le but de générer un carbocation aryle (Ph^+) stable. Pour y arriver, il suffit de traiter le substrat **54** avec un acide de Lewis (ici, le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) dans le DMF.⁹³ Cette méthode, toujours dans des conditions de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$, alloue une cyclisation dans des conditions plus douces que les quatre autres alternatives présentées à la Figure 17, augmentant ainsi la compatibilité avec certains groupements fonctionnels.

L'approche radicalaire a fréquemment été employée depuis les origines de la synthèse du motif dibenzofurane. La Figure 18 présente deux méthodologies récentes exploitant cette mécanistique réactionnelle à haut potentiel. La première approche préconise la formation *in situ* d'un dérivé « diazo » de l'amine du précurseur **55**, suivi d'une attaque par le radical phénol généré à l'aide du photocatalyseur 2,4,6-tris(4-fluorophényl)-pyryliumtétrafluoroborate (T[p -F] PPT).⁹⁴ La seconde approche, développée par Jimenez *et al.* en 2018, permet la rupture homolytique de la liaison C–Cl du substrat **56** suivi d'une cyclisation via un mécanisme de substitution aromatique nucléophile radicalaire ($\text{S}_{\text{RN}}1$). Cette approche offre des taux de conversion variant de 55 à 93 % en fonction du précurseur.⁹⁵

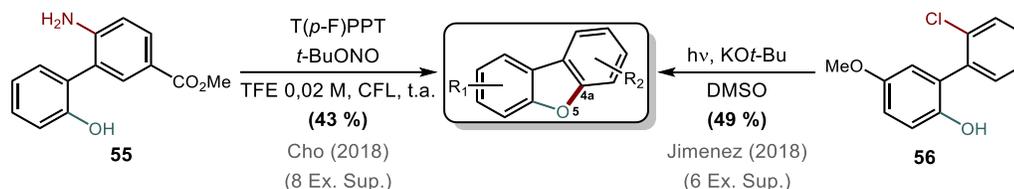


Figure 18. Préparation radicalaire du motif dibenzofurane à partir d'un 2-arylphénol^{94,95}

L'approche présentée à la Figure 19, couramment appelée « activation C–H », exploite la formation d'une nouvelle liaison à partir d'une liaison carbone-hydrogène. Ainsi, cette stratégie ne nécessite pas l'installation d'un groupement supplémentaire sur l'un des cycles.

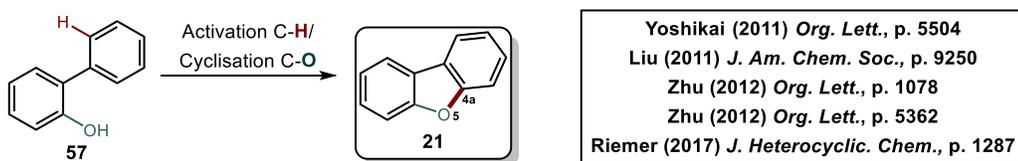


Figure 19. Synthèse de dibenzofuranes via activation C-H/cyclisation C-O⁵⁰⁻⁵⁴

Ainsi, elle ouvre la porte à la conversion d'un simple 2-arylphénol (**57**) en un dibenzofurane (**21**). Tels qu'illustrés à la Figure 19, cinq systèmes ont été rapportés entre 2011 et 2017 pour achever ce genre de transformation.⁵⁰⁻⁵⁴ Puisque cette méthode est celle qui sera privilégiée dans le cadre de ce projet, ces précédents, ainsi que les fondements théoriques sous-jacents, seront discutés en détail à la section 5.2.

La préparation de dibenzofurane à partir de biphenyle peut également s'opérer à partir de substrats de type 2,2'-dihydroxybiphényle (**58**)⁹⁶ et 2,2'-difluorobiphényle (**60**)⁹⁷. La Figure 20 présente ces deux approches à partir de substrats 5 et 5' disubstitués. La préparation de **59** à partir du biphenyle **58** s'effectue par déshydratation en présence d'un catalyseur sur zéolite dans le 1,2-dichlorobenzène.⁹⁶ Pour le dibenzofurane **61**, c'est une réaction d'oxodéfluorination du précurseur **60**, en présence d'oxyde d'aluminium, qui permet la cyclisation du motif furane.⁹⁷

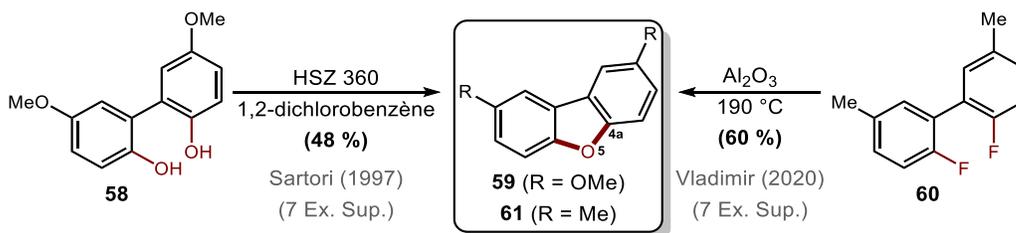


Figure 20. Préparation de dibenzofuranes via déshydratation ou oxodéfluorination^{96,97}

Finalement, deux méthodes assez récentes ont été élaborées à partir de substrats tricycliques composés de deux phényles et d'un cycle iodolane (**62**) ou d'un cycle oxaborine (**63**) (Figure 21). La première méthodologie exploite une catalyse au cuivre pour substituer l'iode hypervalent du sel de triflate de diaryliodonium **62** par l'oxygène d'une molécule d'eau.⁹⁸ Cette transformation a également été étudiée par Wen *et al.* l'année suivante. Ceux-ci ont développé une réaction très similaire à celle de Li *et al.* et obtiennent un rendement légèrement inférieur, soit 76 % comparativement à 90 %.^{98,99} La dernière procédure proposée dans cette section est la contraction de cycle par déborylation d'un dibenzoxaborine (**63**). Les conditions remarquablement douces de cette approche la rendent très tolérante aux

groupements fonctionnels présents sur le substrat. Cette méthodologie demande par contre la préparation préalable d'un cycle boroné bien précis.¹⁰⁰

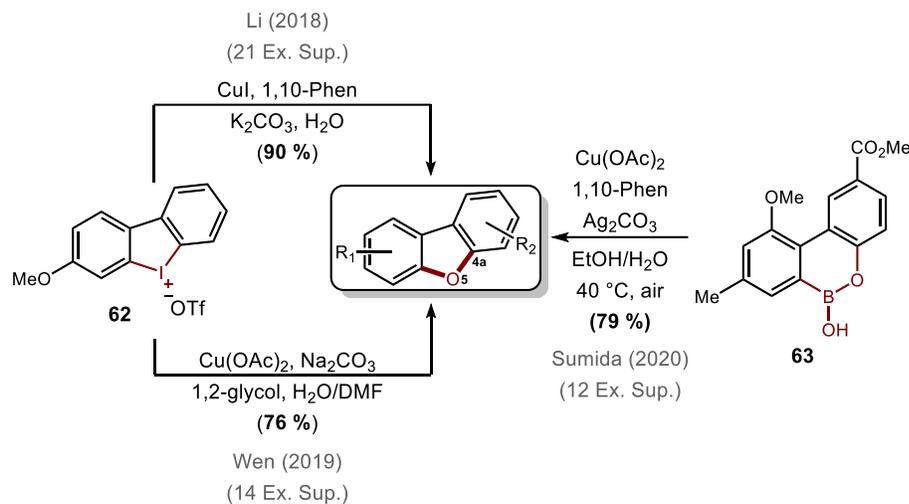


Figure 21. Préparation de dibenzofuranes à partir de précurseurs tricycliques⁹⁸⁻¹⁰⁰

VIA UN ARENE

La préparation de dibenzofuranes via un précurseur de type arène implique soit un aryle comportant une chaîne carbonée polyinsaturée^{101,102} (Figure 22), un dérivé d'acide salicylique¹⁰³ (Figure 23), ou un aryle auquel est lié ou additionné un second noyau aromatique^{104,105} (Figure 24). Ces derniers mènent à des dibenzofuranes comprenant le motif naphthalène.^{104,105}

Concernant la première approche, Lin *et al.* ont proposé en 2002 une méthodologie tirant profit de la cycloaromatisation anionique du précurseur **64** (Figure 22).¹⁰² L'année suivante, Fuganti *et al.* développèrent une méthodologie impliquant un substrat similaire (**65**), mais des conditions nettement plus douces.¹⁰¹ L'efficacité de l'approche a même amené un groupe de recherche à l'employer pour générer une chimiothèque de dibenzofuranes à

haut potentiel d'inhibition de l'enzyme PTP-MEG2, protagoniste important du signallement cellulaire impliqué dans plusieurs maladies très répandues.⁵⁷

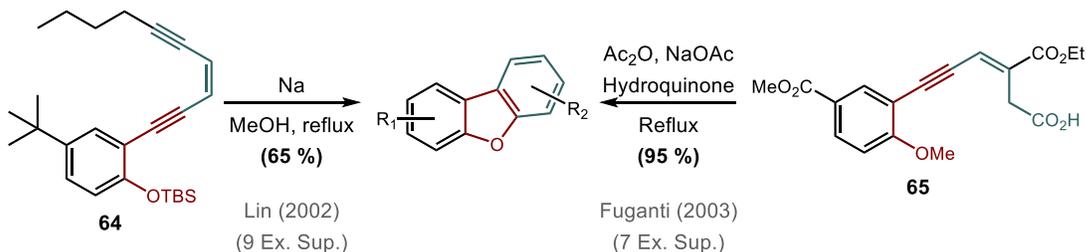


Figure 22. Synthèse de dibenzofuranes à partir d'arènes à chaîne polyinsaturée^{101,102}

La seconde approche fait intervenir un dérivé de l'acide salicylique, soit un substrat aisément accessible (Figure 23). La préparation du précurseur de cyclisation **68** s'effectue en deux étapes à partir de l'acide salicylique (**66**), du phénol adéquatement fonctionnalisé (**67**) et du bromure d'allyle. Ultiment, une pyrolyse flash sous vide (PFSV) permet de cycliser le précurseur **68** en son dibenzofurane correspondant (**69**), le tout avec des rendements satisfaisants.¹⁰³

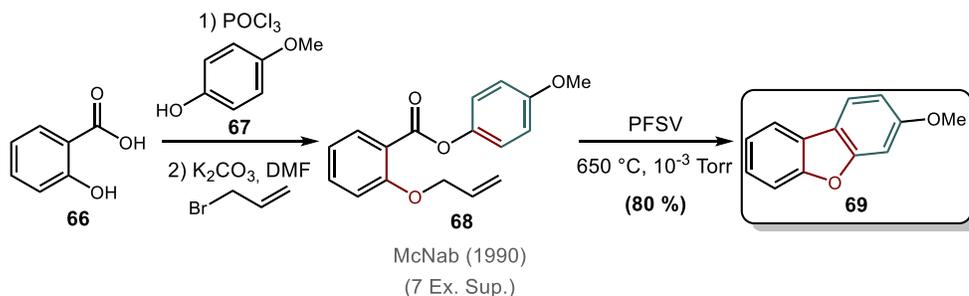


Figure 23. Synthèse de dibenzofuranes à partir de l'acide salicylique selon McNab¹⁰³

Enfin, il est également possible d'accéder à des dibenzofuranes comportant le motif bicyclique naphthalène, à partir d'arènes adéquatement fonctionnalisés. Premièrement, en 2016, Jana *et al.* ont rapporté cette transformation pour le précurseur **70** et 11 autres substrats similaires. Leur approche comprend un couplage de Heck-Suzuki entre **70** et **71**, suivi d'une cycloisomérisation/aromatisation en présence de chlorure de fer (III).¹⁰⁴ Chen *et al.* ont également proposé une approche pour réaliser cette cyclisation sur le substrat **72**. Ces

derniers ont préconisé l'utilisation de lumière visible en présence d'un photocatalyseur : le Na₂-Eosin Y.¹⁰⁵

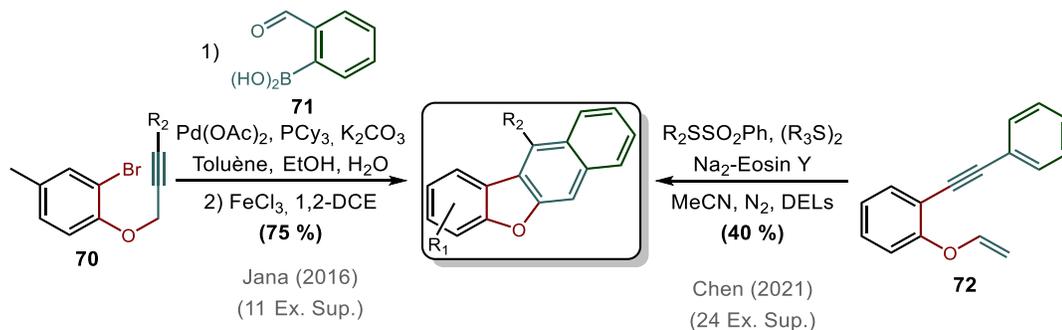


Figure 24. Synthèse de dibenzofuranes comportant le motif naphthalène^{104,105}

En somme, ces cinq méthodes impliquant un seul arène sont très originales d'un point de vue mécanistique et intéressantes pour la préparation d'une gamme bien précise de dibenzofuranes. Cependant, la substitution du motif hétérocyclique est limitée en fonction des besoins électroniques de ces systèmes réactionnels. Ainsi, ces méthodes sont plutôt restrictives en contexte de synthèse totale de dibenzofuranes naturels.

1.3.1.2 Approche intermoléculaire

VIA DEUX PRECURSEURS DE TYPE ARENE

Cette catégorie inclut toutes les méthodologies menant au motif hétérocyclique ciblé par la formation séquentielle des deux liaisons clés via une procédure monotope (*one-pot*) à partir de deux précurseurs cycliques adéquatement fonctionnalisés.^{95,106-112} La littérature recense quelques exemples employant des précurseurs cycliques aromatiques (Figure 25), alors que d'autres auteurs ont privilégié des précurseurs cyclohexanones (Figure 26).

La première approche de cette catégorie, publiée par Larock *et al.* en 2004, exploite la génération *in situ* d'un intermédiaire benzyne, via le traitement du 2-triméthylsilylaryle

triflate **74** en présence de CsF. Cet intermédiaire hautement électrophile peut alors être attaqué par le phénol **73** pour générer un biaryléther, subséquemment cyclisé lors de l'ajout du Pd(OAc)₂ et du PCy₃.¹⁰⁹

En 2008, le groupe de Xu a développé une approche *one-pot* via une substitution nucléophile aromatique (S_NAr) d'un *o*-bromophénol **75** sur un halogénure d'aryle **76**, suivie d'une arylation catalysée au palladium entre le lien C–X et un lien C–H aromatique. Cette réaction emploie des conditions réactionnelles douces, dont du K₂CO₃ comme base pour la S_NAr.¹¹⁰ Une variante de cette approche a été développée trois ans plus tard par Xu *et al.*, exploitant le chauffage par irradiation au micro-ondes.¹⁰⁶

L'approche préconisée par Cheng et ses collaborateurs en 2016 implique la formation d'un ylore d'iodonium via l'union du précurseur **77** avec l'iodobenzène (**78**). Cet intermédiaire s'isomérise en un *o*-iodobiaryle avant de subir une cyclisation par catalyse au palladium et une activation du lien C–H sur le cycle aromatique du précurseur **77**.¹⁰⁷ Finalement, en 2018 Jimenez *et al.* ont développé une approche photochimique empruntant un mécanisme de substitution nucléophile radicalaire (S_{RN}1). En effet, en présence de *tert*-butoxyde de potassium dans le DMSO, la combinaison du phénol **79** avec un *o*-iodobromoaryle (**80**) sous irradiation avec des lampes de 400 W est rendue possible et donne accès au dibenzofurane correspondant.⁹⁵

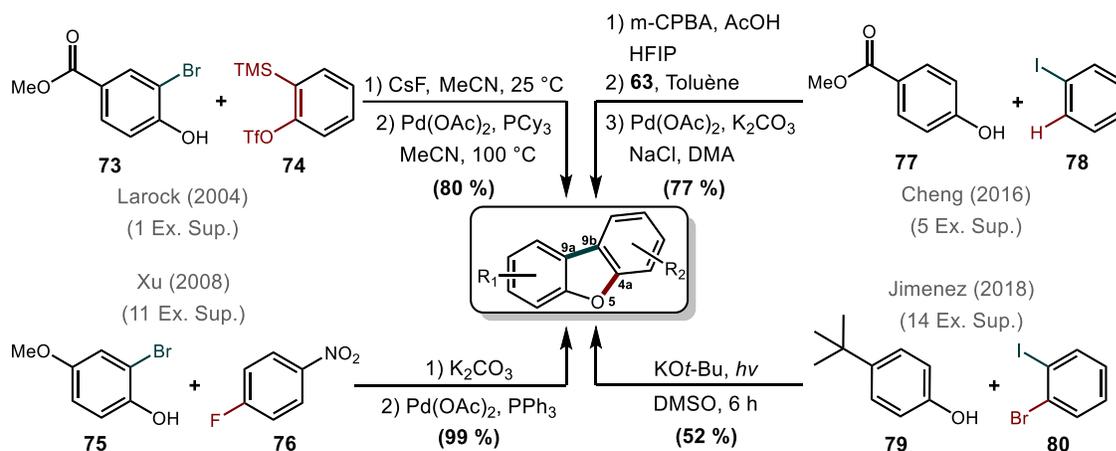


Figure 25. Préparation de dibenzofuranes via un phénol et un arène^{95,107,109,110}

La seconde approche de cette catégorie implique un partenaire de type cyclohexanone ou cyclohexénone (Figure 26). Premièrement, une méthodologie a été développée en 2015 par Zhai *et al.* impliquant un couplage croisé au palladium pour générer un 2'-bromo-2-hydroxybiphényle à partir d'un 6-diazo-2-cyclohexénone (**81**) et d'un 2-iodobromoaryle (**82**) qui est ensuite sujet à une réaction d'*O*-arylation par l'ajout de Cu₂O.¹¹² Une approche semblable a été développée deux ans plus tard par Barrow et Zhang, impliquant un phénol (**83**) et un partenaire de type *o*-benzoquinone (**84**). La transformation se déroule selon une cascade réactionnelle de type « Michael-oxydation-oxa-Michael » et rend possible la synthèse de dibenzofuranes hautement hydroxylés.¹¹¹

La dernière approche, rapportée en 2020 par Deng *et al.*, diffère légèrement des deux précédentes. Celle-ci préconise la dimérisation d'un cyclohexanone fonctionnalisé (**85**), suivi par une déshydroaromatisation en présence d'iode, d'oxygène et de pentoxyde d'iode.¹⁰⁸

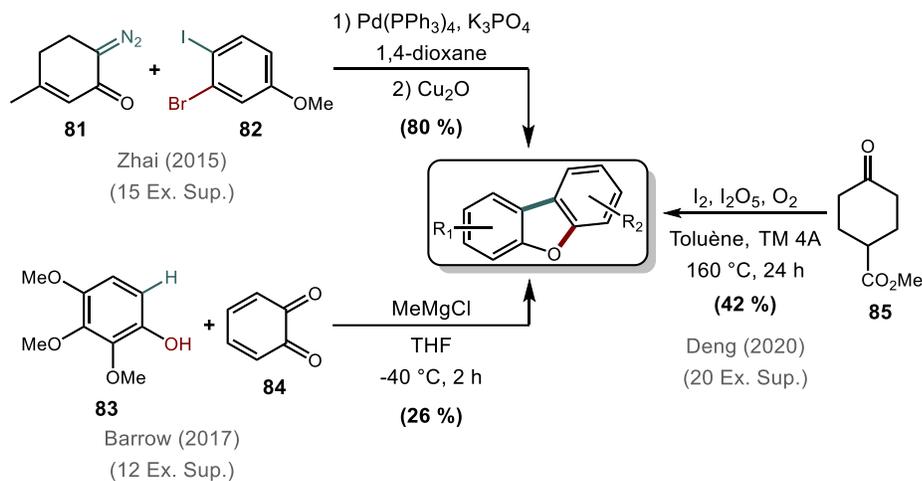


Figure 26. Préparation de dibenzofuranes via des dérivés de type cyclohexénone et cyclohexanone^{108,111,112}

L'utilisation du motif benzofurane en tant que substrat dans la synthèse de dibenzofuranes est une approche relativement bien documentée. Ici, l'idée est de générer le cycle manquant pour transformer le benzofurane en dibenzofurane. Les réactions de cycloaddition sont couramment employées pour réaliser la cyclisation. Premièrement, Langer *et al.*, en 2009 et 2012, ont publié deux méthodes permettant cette transformation (Figure 27). La première implique un double couplage de Heck sur un 2,3-dibromobenzofurane (**86**) en présence de deux équivalents du composé **87**. Cette réaction est suivie d'une électrocyclisation visant à finaliser la formation du deuxième cycle à six.¹¹³ L'autre alternative développée par ce groupe préconise une cycloaddition [3+3] en présence de chlorure de titane (IV) des composés **88** et **89**. Le rendement est nettement plus faible, mais la réaction possède l'avantage de ne nécessiter qu'un seul réactif et un solvant.¹¹⁴ Une dernière approche, développée par Mohanakrishnan *et al.* en 2017, met de l'avant la cyclisation intramoléculaire d'un benzofurane préalablement fonctionnalisé (**90**). Cette approche faisant usage de réactifs accessibles et d'un unique précurseur offre des rendements satisfaisants.¹¹⁵

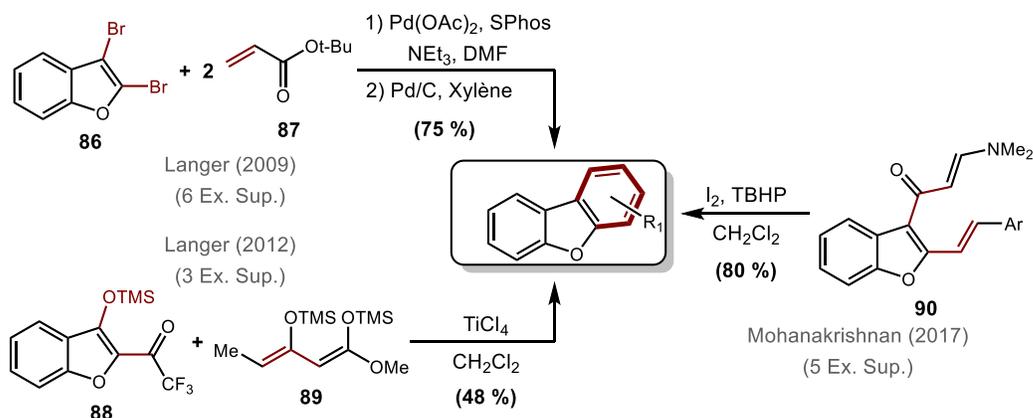


Figure 27. Préparation de dibenzofuranes via un benzofurane adéquatement fonctionnalisé, avec ou sans partenaire insaturé¹¹³⁻¹¹⁵

Les 2-nitrobenzofuranes constituent également de bons candidats comme substrat pour des cycloadditions conduisant au motif discuté (Figure 28). Des conditions réactionnelles relativement simples permettent de transformer les précurseurs **91** et **93** en leur dibenzofurane correspondant avec de bons rendements, lorsque respectivement mis en présence du diène de Danishefsky (**92**) ou du composé **94**. L'utilisation d'autres partenaires remplaçant les composés **92** et **94** a également été étudiée par les auteurs de ces études.^{116,117}

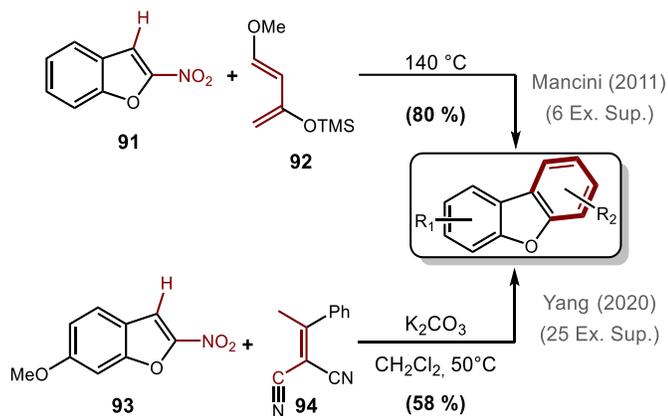


Figure 28. Préparation de dibenzofuranes à partir de 2-nitrobenzofurane^{116,117}

Finalement, l'utilisation de partenaires de couplage cycliques permet également la transformation d'un benzofurane en son dibenzofurane correspondant avec des rendements tout à fait satisfaisants (Figure 29).

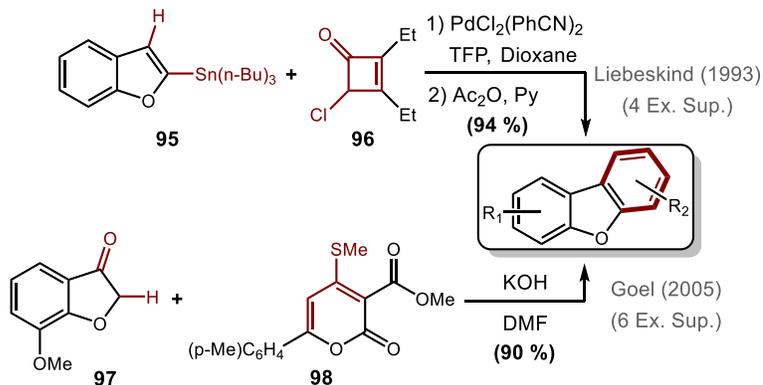


Figure 29. Préparation de dibenzofuranes à partir d'un benzofurane et d'un partenaire cyclique^{118,119}

En 1993, Liebesking et Wang ont accompli la préparation de dibenzofuranes à partir d'un benzofurane substitué d'un tributyle étain en position 2 (**95**) et d'un 4-chloro-2-cyclobuténone 2,3-disubstitué (**96**). Un traitement au palladium en présence de tris-2-furylphosphine (TFP), suivi d'une acétylation dans la pyridine, permet la production du dibenzofurane correspondant avec un rendement de 94 %.¹¹⁸ Goel *et al.*, en 2005, rapportent pour leur part la cyclisation du benzofurane **97** et du précurseur cyclique **98** en conditions basiques avec un excellent rendement de 90 % .¹¹⁹

VIA LA COMBINAISON D'UN ARENE ET D'UN ALKYLE

Cette dernière catégorie rassemble des travaux plus récents qui procèdent via l'agencement d'un précurseur aryle avec un partenaire acyclique (Figure 30). L'approche développée par Sharma *et al.* en 2020 s'effectue en deux étapes, le tout débutant par l'éthérisation du phénol de **99** à l'aide du bromure d'allyle **100**. Ce précurseur est immédiatement traité avec du DBU pour déclencher une cascade réactionnelle comprenant une condensation aldolique, suivi d'une électrocyclisation se concluant avec la formation du motif dibenzofurane.¹²⁰ La prochaine méthodologie, développée en 2019 par Shao *et al.*, implique trois précurseurs, soit un 2-(2-nitrovinyl)phénol (**101**), un ylure de soufre (**102**) et un alcyne conjugué (**103**). La simple utilisation de carbonate de potassium permet de former un dibenzofurane hautement substitué avec de bons rendements.¹²¹

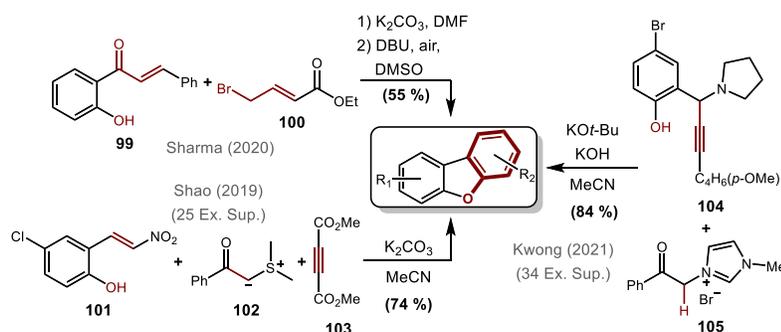


Figure 30. Préparation de dibenzofuranes via un phénol et un composé acyclique¹²⁰⁻¹²²

Finalement, l'utilisation d'un substrat de type 1-phénylpropargylamine (**104**) avec un second partenaire carbonyle α -substitué par un sel d'imidazolium (**105**) s'avère être une méthode intéressante pour la préparation de dibenzofuranes hautement substitués. Un simple traitement à l'hydroxyde de potassium et au *tert*-butoxyde de potassium dans l'acétonitrile permet une cyclisation hautement efficace.¹²²

Les deux dernières méthodologies recensées dans cette section exploitent des substrats non phénoliques (Figure 31). La première approche, développée par Tanaka *et al.* en 2009, fait intervenir la cycloaddition catalysée au rhodium d'un phénol fonctionnalisé 1,6-diène (**106**) avec un alcyne adéquatement fonctionnalisé (**107**).¹²³ La seconde approche préconise plutôt l'utilisation d'un 1-phénylpenta-3,4-diène-2-one (**108**) et d'un composé carbonyle (**109**) en présence de carbonate de césium et d'acétate de cuivre.¹²⁴ Ces deux approches, toutes deux relativement simples d'un point de vue expérimental, résultent en des dibenzofuranes comportant des motifs de substitution très diversifiés.^{123,124}

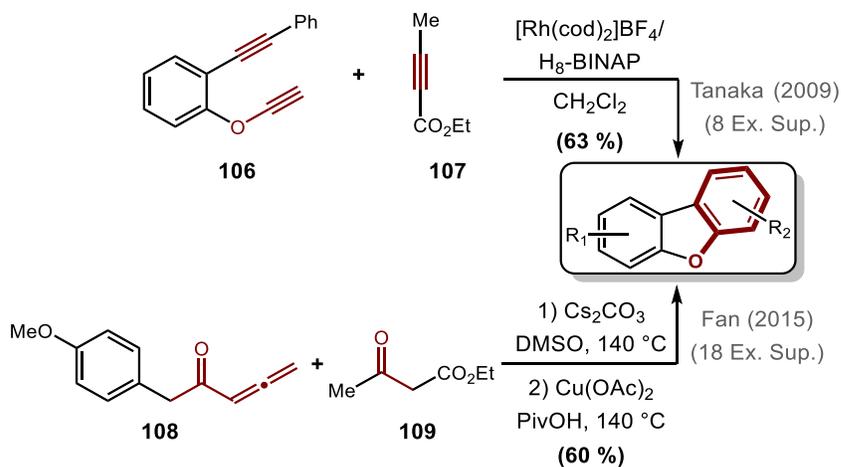


Figure 31. Préparation de dibenzofuranes via la combinaison d'un précurseur non phénolique et d'un composé acyclique^{123,124}

1.3.2 Synthèse totale de dibenzofuranes lichéniques hautement fonctionnalisés

La synthèse de dibenzofuranes lichéniques intéresse les chercheurs depuis plusieurs décennies. En dépit de la vaste gamme d'outils présentée à la section précédente, l'application à ces composés naturels complexes demeure un défi de taille. Au début des années 1980, le chercheur Melvyn V. Sargent a brillamment surmonté ce défi et publié plusieurs synthèses totales de dibenzofuranes naturels.

En 1984, Sargent et ses collaborateurs ont réalisé et publié la synthèse de deux dibenzofuranes lichéniques dérivés de l'acide ascomatique (**2c**), soit l'acide mélacarpique (**2l**) et l'acide dydimique (**2h**).^{125,126} Les patrons de substitution de ces deux molécules naturelles sont par conséquent identiques à ceux des cibles du présent projet (Figure 32). L'étude de cette méthodologie développée il y a près de 40 ans s'avère ainsi être un outil précieux dans l'élaboration d'une approche modernisée d'une même problématique.

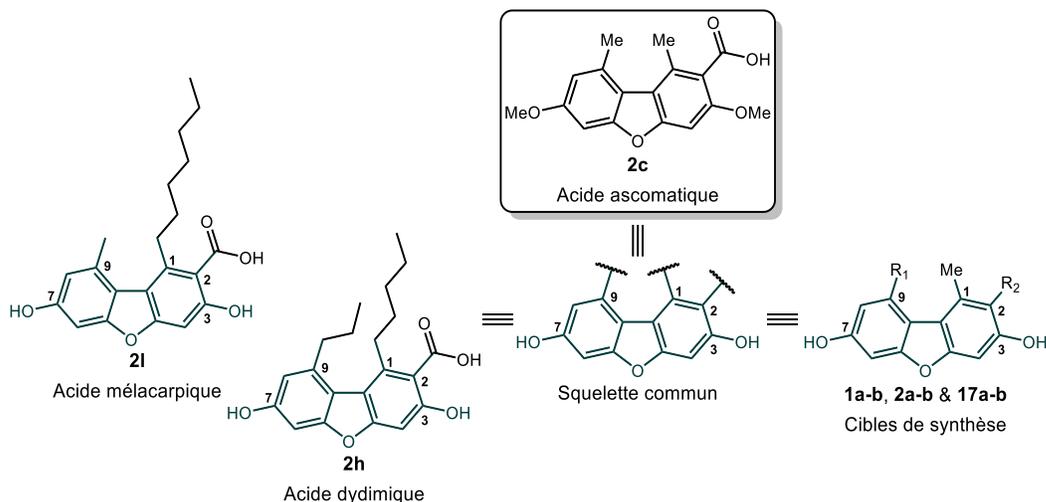


Figure 32. Comparaison du squelette des cibles du projet à celui des acides lichéniques synthétisés par Sargent en 1984^{125,126}

Il est à noter que des dibenzofuranes lichéniques n'appartenant pas à la catégorie des dérivés de l'acide ascomatique ont également été synthétisés par Sargent. C'est notamment le cas de l'acide schizopeltique (**14f**)¹²⁷ et d'un dérivé méthylé de l'acide porphyrilique (**15c**),

le di-*O*-méthylporphyrilate de méthyle (**110**).¹²⁸ Toutefois, ces travaux ne seront pas investigués davantage puisque les défis rencontrés diffèrent largement d'un type de dibenzofurane à un autre.

L'approche préconisée par M. V. Sargent et ses collaborateurs comprend d'abord la préparation de deux précurseurs monoaromatiques, qui seront par la suite assemblés pour former le motif dibenzofurane. Il est à noter que la synthèse multi-étapes présentée dans les paragraphes qui suivent concerne l'acide dydimique. L'acide mélacarpique est accessible par une méthodologie très similaire, mais ne sera pas détaillée davantage par souci de concision.

La préparation du précurseur **A** (**117**, Figure 33) comprend un total de six étapes (Figure 33). Pour débiter, le phénol du *m*-hydroxybenzaldéhyde (**111**) est benzylé en présence de bromure de benzyle pour générer **112**. Celui-ci est ensuite alkylé à l'aide d'EtMgBr (généralisé *in situ*), puis l'alcool benzylique résultant est hydrogénéolysé (simultanément à la déprotection du phénol) pour produire l'intermédiaire **113**. Ce phénol subit subséquemment une bromation aromatique totale en présence d'aluminium dans le brome moléculaire qui fait ici office de solvant (**114**). Par la suite, une déshalogénéation *ortho/para* sélective vient générer l'intermédiaire **115**. Le précurseur **A** est complété via une nitration en position *para* de l'unique atome de brome restant (**116**) et d'une méthylation du groupement hydroxyle afin de générer **117**. Le rendement global pour la préparation de ce précurseur est de 10 % sur six étapes.^{125,126}

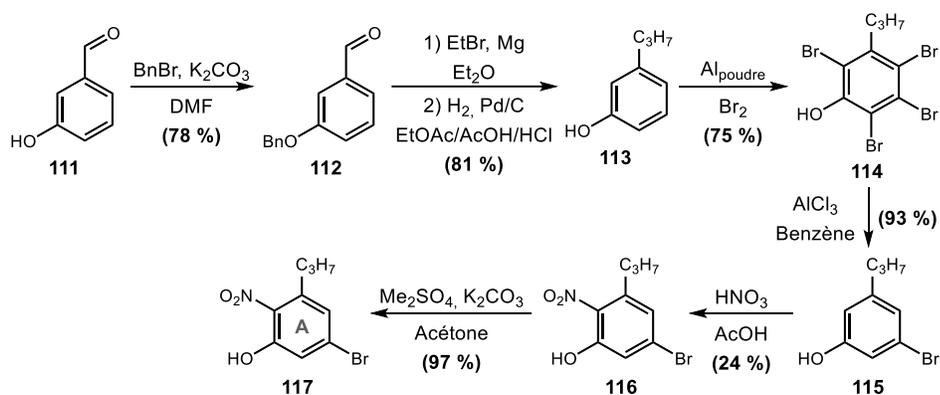


Figure 33. Route synthétique pour la préparation du précurseur **A** (**117**)¹²⁶

Le précurseur **B** (**120**, Figure 34) est pour sa part préparé en trois étapes. Le résorcinol **118** est sélectivement benzylé en position 4 et ensuite méthylé (**119**). Finalement, la cible est obtenue par hydrogénolyse catalytique du groupement benzyle, dans le but d'obtenir le phénol libre correspondant (**120**). Le rendement global pour la préparation de ce précurseur est de 77 % sur trois étapes.^{125,126}

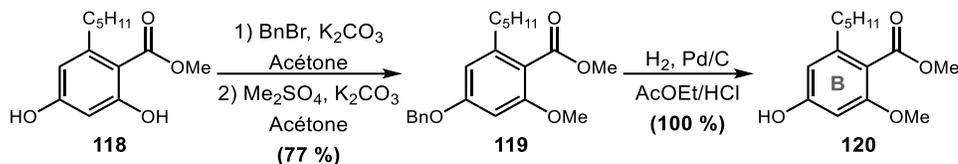


Figure 34. Route synthétique pour la préparation du précurseur **B** (**120**)¹²⁶

La dernière étape de cette méthode consiste en l'assemblage des précurseurs **A** et **B** dans le but de construire le motif dibenzofurane adéquatement substitué (Figure 35). En premier lieu, la liaison éther est préparée sous les conditions de la réaction d'Ullmann entre **117** et **120**, pour obtenir le biaryléther **121**. Ce dernier est ensuite iodé en position *ortho* du lien éther, sur les deux aryles. Cette halogénéation se déroule séquentiellement en deux étapes, soit la préparation du biaryléther mono-iodé (**122**), suivi de la préparation du biaryléther bi-iodé (**123**) à partir de **122**. La cyclisation par formation du lien C(*sp*²)-C(*sp*²), visant l'obtention du dibenzofurane **124**, est réalisée à haute température en présence de cuivre activé.

Ultimement, le dibenzofurane est soumis à une séquence de quatre réactions de déprotection, visant à retirer le groupement protecteur/orienteur NO₂ (2 étapes), à hydrolyser l'ester méthylique du noyau aromatique **B** (1 étape) et à finalement à cliver les éthers méthyliques pour libérer les deux phénols (1 étape). Cette succession de réactions offre un rendement global de 11 %. En somme, l'acide dydimique (**2h**) est obtenu en 17 étapes, avec un rendement global de 0,2 %.^{125,126}

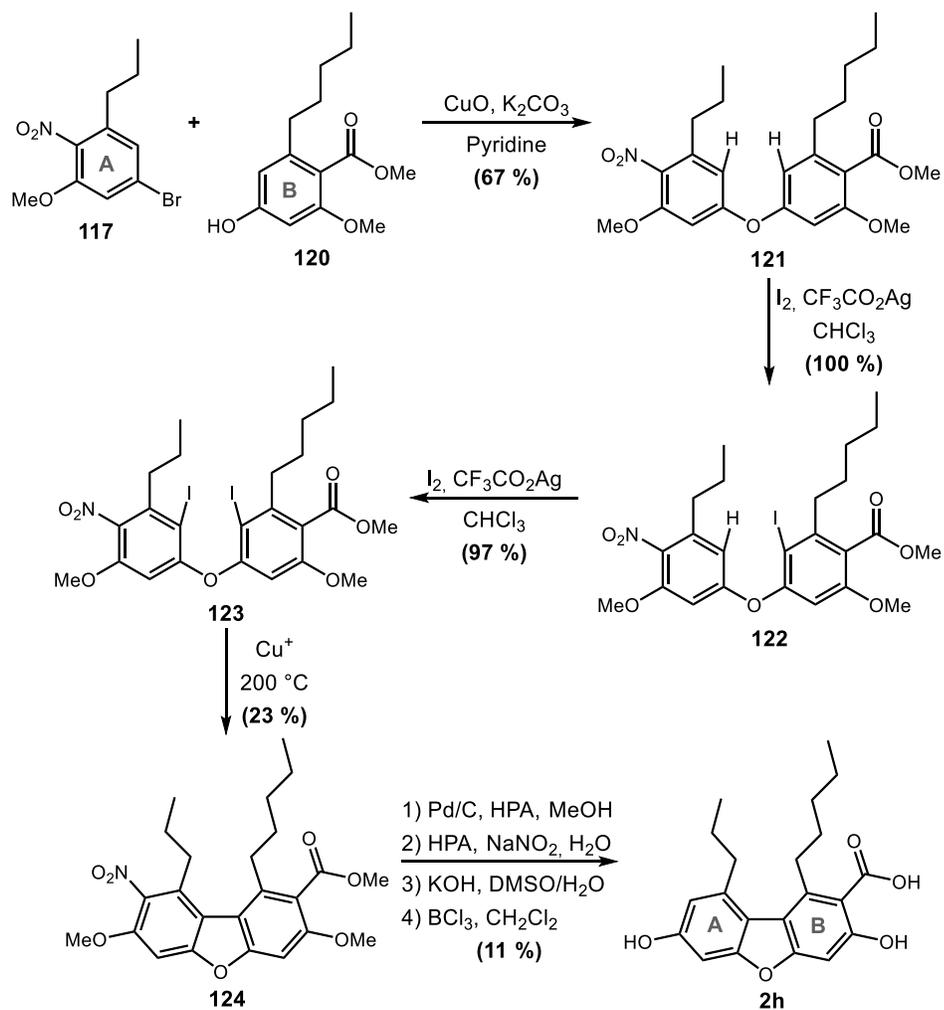


Figure 35. Assemblage des précurseurs **A** et **B** dans la synthèse des dérivés d'acide ascomatique de Sargent¹²⁶

Outre les travaux de Sargent sur les acides mévalonique (**2l**) et dydimique (**2h**), la synthèse des dérivés de l'acide ascomatique (**2c**) demeure inexplorée dans la littérature scientifique. De plus, les méthodes rapportées par le groupe Sargent permettent certes la préparation des dibenzofuranes ciblés, mais plusieurs aspects de la stratégie se veulent inefficaces au sens de la chimie organique moderne. Premièrement, certaines réactions requièrent des conditions peu désirables, comme l'utilisation de Br_2 en guise de solvant (**113** \rightarrow **114**, Figure 33). Deuxièmement, certains groupements activateurs comme le NO_2

(**117**, Figure 35) ou les liaisons C–I (**123**, Figure 35) contribuent à augmenter le nombre d'étapes du plan de synthèse et le bilan en atomes.

Enfin, la préparation des acides mélacarpique (**2l**) et dydimique (**2h**) par M. V. Sargent est l'aboutissement d'un brillant travail théorique et expérimental. Toutefois, près de 40 ans plus tard, une cure de rajeunissement peut potentiellement changer le visage de la synthèse de dibenzofuranes naturels complexes. La croissance exponentielle des connaissances en chimie organique, conjuguée aux diverses nouvelles approches développées pour accéder aux dibenzofuranes (détaillées à la section 1.3.1), peuvent certainement nous faire envisager une méthodologie de synthèse des dérivés de l'acide ascomatique (**2c**) plus efficace et plus polyvalente.

1.4 APPROCHE METHODOLOGIQUE EN REPOSE AUX OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

1.4.1 Analyse rétrosynthétique : stratégie de synthèse

L'analyse rétrosynthétique est un précieux outil théorique développé par le lauréat du prix Nobel de chimie de 1990, Elias J. Corey. Ce dernier l'a initialement énoncé dans son livre intitulé *The logic of chemical synthesis*.¹²⁹ En bref, cette approche consiste en la déconstruction théorique d'une cible synthétique en un ou des substrats simples et facilement accessibles. Cet exercice de déconnexions doit être réalisé de manière à permettre une reconstruction synthétique viable.¹³⁰

La Figure 36 schématise les deux déconnexions initiales envisageables dans le but d'orchestrer le plan de synthèse des cibles **1a-b**, **2a-b** et **17a-b**. Comme discuté à la section 1.3.1, les 2-arylpénols (**18a-f**, Figure 36) et les biaryléthers (**125a-f**, Figure 36) constituent les précurseurs les plus communs pour la synthèse de dibenzofuranes et ont constitué les deux options initialement envisagées pour ce projet, étant donné qu'elles offrent la versatilité requise afin d'avoir une stratégie commune pour la préparation des six cibles. Les autres approches ont été mises de côté, puisqu'elles nécessitaient des précurseurs très

particuliers (qui seraient difficiles à obtenir dans le cas de nos cibles hautement fonctionnalisées) ou qu'elles n'offraient aucun point de convergence (utilisation de précurseurs communs pour atteindre plusieurs cibles).

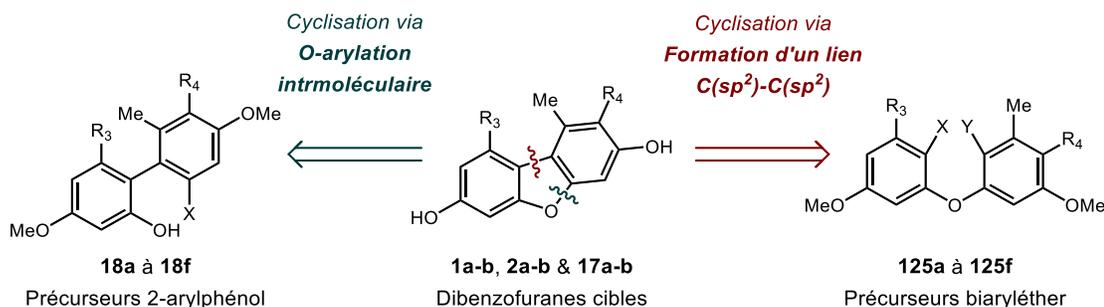


Figure 36. Première déconnexion clé possible pour la rétrosynthèse des cibles du projet

Après avoir réfléchi aux deux options préférentielles, nous avons finalement décidé de prioriser celle utilisant un 2-arylphénol comme précurseur plutôt que celle utilisant un biaryléthér. Deux raisons principales justifient ce choix. Premièrement, il existe plusieurs méthodes dans la littérature permettant d'effectuer la cyclisation d'un 2-arylphénol, via activation C–H, en son dibenzofurane correspondant.⁵⁰⁻⁵⁴ L'exploitation d'une liaison carbone-hydrogène permet d'éviter l'addition d'un groupement supplémentaire sur un précurseur dans le but d'activer une position. Dans le cas qui nous concerne, cet avantage n'est pas à négliger puisque les cibles désirées exigent des noyaux aromatiques déjà très chargés. Deuxièmement, le motif 2-arylphénol est accessible via de nombreuses réactions de couplage croisé. Les plus connues parmi celles-ci sont présentées à la Figure 37.

Le plus ancien de ces systèmes réactionnels est celui d'Ullmann, rapporté pour la première fois en 1901.¹³¹ Cette réaction permet la formation d'une liaison $C(sp^2)-C(sp^2)$ entre deux aryles halogénés, en présence d'un catalyseur de cuivre.¹³² Ensuite, en 1972, Kumada et Tamao ont rapporté une réaction de couplage catalysée par le nickel entre un aryle halogéné et un organomagnésien (réactif de Grignard). Ce système a été employé à maintes reprises pour la préparation du motif biphenyle.^{133,134}

En 1977, 1978 et 1979 furent publiés respectivement les premiers travaux sur le couplage croisé de Negishi, le couplage croisé de Stille et le couplage croisé de Suzuki-Miyaura. Ces trois systèmes, préconisant la réaction entre un groupement organohalogéné et un organozincique (Negishi)¹³⁵, un organostannique (Stille)¹³⁶ ou un organoboré (Suzuki-Miyaura)¹³⁷, ont également été appliqués à la synthèse du motif biphenyle avec succès.¹³⁸⁻¹⁴⁰

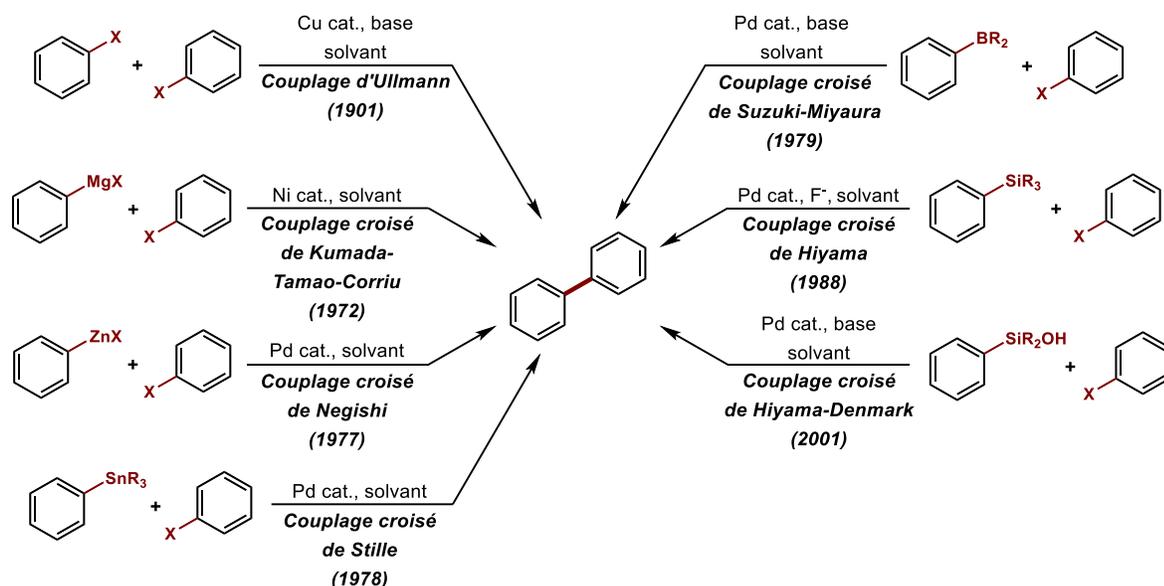


Figure 37. Préparation du motif biphenyle via couplage croisé¹³¹⁻¹⁴⁴

Finalement, plus récemment, ont été rapportés les couplages croisés de Hiyama¹⁴¹ et de Hiyama-Denmark.¹⁴⁴ Ces réactions permettent le couplage d'un aryle halogéné avec des substrats de type Ar-SiR₃ (Hiyama) et Ar-SiR₂OH (Hiyama-Denmark), pour la préparation de biphenyles.^{142,143}

En somme, plusieurs alternatives sont disponibles pour la synthèse du motif biphenyle par couplage croisé. Parmi les nombreuses réactions de couplage possibles, le couplage de Suzuki-Miyaura sera préconisé dans le cadre de ce projet afin d'accéder aux précurseurs biphenyles ciblés. Pour nos besoins, ce système se démarque des autres pour les trois raisons suivantes :

(1) Des conditions versatiles qui tolèrent une vaste gamme de groupements fonctionnels.¹⁴⁵

L'un des avantages souvent rapportés à propos du couplage de Suzuki-Miyaura est sa vaste tolérance à diverses fonctions chimiques incluant notamment les esters, les alcools libres ou protégés, les aldéhydes, les hétérocycles, etc.¹⁴⁵ D'autres méthodologies telles que le couplage de Kumada-Tamao-Corriu, exploitant la réactivité des organomagnésiens, ne peuvent être utilisées en présence de fonctions sensibles comme les esters ou les alcools libres.

(2) Une efficacité établie dans le cadre de couplages encombrés.¹⁴⁶

Le couplage de Suzuki-Miyaura a été utilisé à maintes reprises pour la synthèse des motifs biaryles tri-*ortho*- et tétra-*ortho*-substitués.¹⁴⁶ Les professeurs K. C. Nicolaou et S. L. Buchwald l'ont respectivement employé pour la synthèse d'un motif biaryle tri-*ortho*-substitué requis pour la synthèse de la Vancomycine¹⁴⁷ et pour la préparation de biaryles tétra-*ortho*-substitués.¹⁴⁸

(3) Un partenaire boroné stable, facilement accessible et peu toxique.¹⁴⁹

Contrairement à plusieurs classes de molécules organiques, les acides boroniques ne sont pas toxiques et sont chimiquement stables.¹⁴⁹ Ceux-ci sont également accessibles via une gamme d'approches très variée et diversifiée. Les deux grandes stratégies de préparation sont la synthèse directe d'un acide boronique, ou l'hydrolyse d'un ester boronique en sont acide correspondant.¹⁵⁰

1.4.2 Analyse rétrosynthétique complète

Considérant ces choix stratégiques pour la construction du motif dibenzofurane de nos composés d'intérêt, la Figure 38 présente l'analyse rétrosynthétique complète des molécules ciblées **1a-b**, **2a-b** et **17a-b**. Autrement dit, elle présente le plan de synthèse par lequel

l'obtention des cibles finales visées est envisagée à partir de précurseurs commerciaux. En quelque sorte, cette figure résume l'ensemble des travaux qui seront menés dans ce projet.

Il est à noter que le plan de synthèse présenté à la Figure 38 est dit convergent. Cette stratégie très répandue en synthèse totale vise la préparation de cibles complexes à partir de précurseurs obtenus distinctement. De cette façon, des transformations critiques peuvent être réalisées sur des substrats plus simples, réduisant ainsi le nombre global de transformations.

Dans le cadre du présent projet, cette approche permet la synthèse de six dibenzofuranes via la combinaison de différents synthons Ouest (3) et Est (2). Cette convergence permet l'obtention de ces cibles en un nombre minimal d'étapes. Ce concept est intimement lié à une efficacité supérieure en synthèse organique totale.¹⁵¹

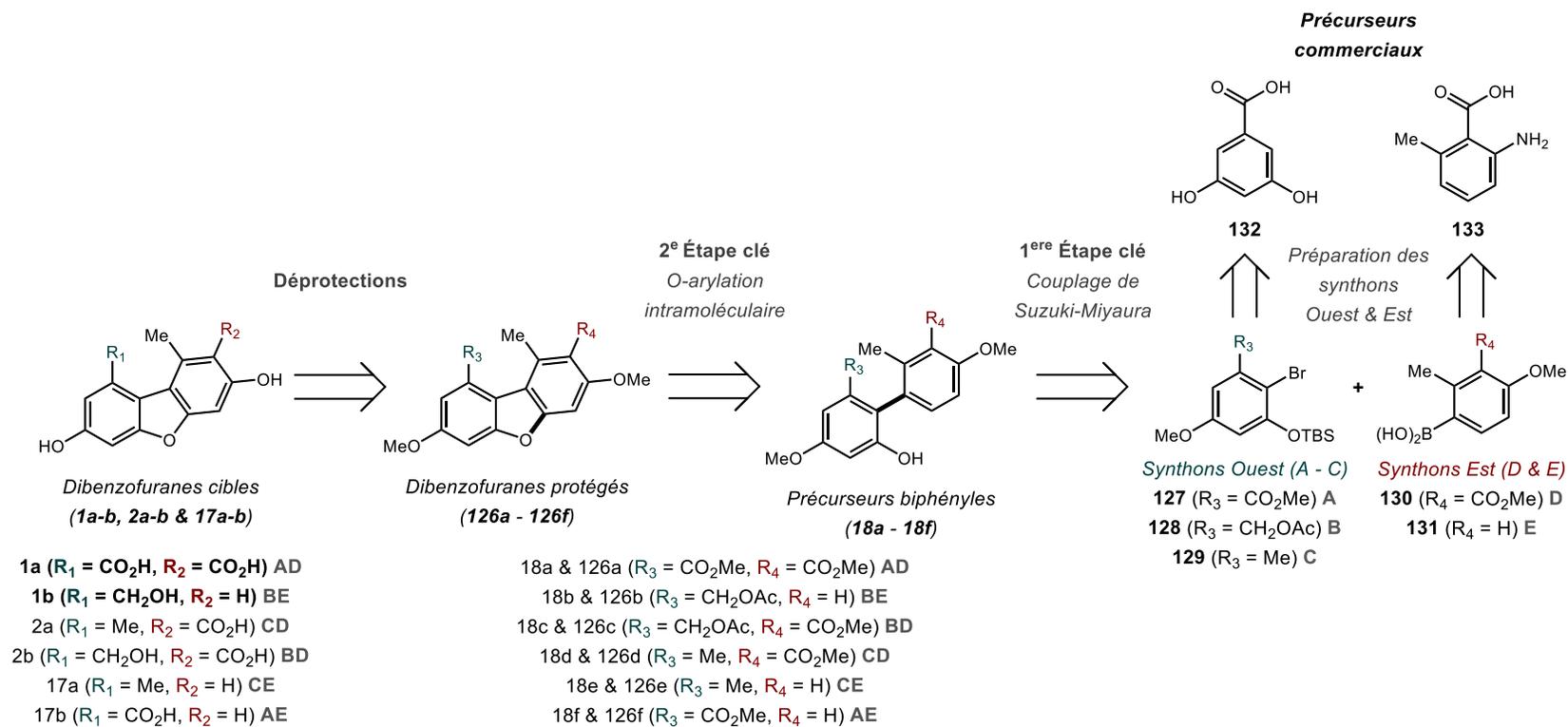


Figure 38. Analyse rétrosynthétique des dibenzofuranes cibles (1a-b, 2a-b & 17a-b)

Ce plan de synthèse comprend quatre grandes étapes dont deux seront dites « clés ». Chacune de ces étapes impliquera une ou plusieurs réactions chimiques.

Premièrement, les aryles précurseurs nécessaires à la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura (**127** à **131**) seront préparés. Ces précurseurs seront désignés comme des synthons et divisés en deux grandes catégories selon leur rôle dans le couplage : les synthons Ouest (bromures d'aryle) et les synthons Est (acides arylboroniques). Ceux-ci seront obtenus en utilisant les produits commerciaux accessibles **132** et **133** comme produits de départ et en utilisant des séquences de réactions classiques. La préparation des substrats **127** à **129** peut se faire à partir d'un seul et même précurseur (**132**) et partage plusieurs étapes communes (plusieurs réactions contribuent à la préparation des trois synthons Ouest). En ce qui concerne les synthons Est, il est à noter que le composé **131** est directement disponible commercialement, tandis que la synthèse de **130** se fera à partir de **133**. Les séquences impliquées dans la préparation de l'ensemble des synthons Ouest et Est seront respectivement détaillées au Chapitre 2 et au Chapitre 3.

Deuxièmement, la 2^e étape du plan global (première étape clé) consistera en la synthèse des 2-arylphénols **18a** à **18f** par l'union des différents précurseurs Ouest et Est via une réaction de couplage de Suzuki-Miyaura. À ce stade-ci, chaque combinaison d'un synthon Ouest (**127-129**, notés **A**, **B** et **C** dans la Figure 38) avec un synthon Est (**130-131**, notés **D** et **E** dans la Figure 38) permettra d'accéder à un biphenyle différent (**18a-18f**, notés **AD**, **AE**, **BD**, **BE**, **CD** et **CE** dans la Figure 38 selon la combinaison utilisée). Le principal défi résidera ici dans l'établissement de conditions de couplage efficaces pour préparer ces biphenyles hautement fonctionnalisés avec un fort encombrement stérique (trois substituants en *ortho* du lien C-C formé). Cette étape clé constitue le troisième objectif du projet (tel que défini à la section 1.2.3). Le Chapitre 4 discutera plus en détail de la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura et présentera l'état de notre travail d'optimisation pour nos biphenyles d'intérêt.

Ensuite, la 3^e étape du plan global (seconde étape clé) est la cyclisation intramoléculaire qui viendra transformer les biphenyles **18a-f** en la série de dibenzofuranes (**126a-f**). Cette transformation par laquelle sera formé un cycle furane via une réaction d'*O*-arylation,

s'opèrera par un mécanisme d'activation C–H/cyclisation C–O. De cette façon, les six 2-arylphénols (**18a-f**, notés **AD**, **AE**, **BD**, **BE**, **CD** et **CE** dans la Figure 38) seront transformés en leur dibenzofurane correspondant (**126a-f**, également notés **AD**, **AE**, **BD**, **BE**, **CD** et **CE** dans la Figure 38). Le défi de ces cyclisations réside dans la nature conformationnelle non coplanaire des biphényles lourdement fonctionnalisés (**18a-f**). Les dibenzofuranes étant coplanaires, le passage des deux aryles dans un seul et unique plan représente un défi de taille. Cette étape clé constitue le deuxième objectif du projet (comme défini à la section 1.2.2). Les différents systèmes catalytiques considérés ainsi que les paramètres d'optimisation pertinents seront discutés en détail au Chapitre 5.

Finalement, la 4^e étape du plan globale visera à déprotéger les dibenzofuranes **126a** à **126f**, afin d'obtenir les cibles **1a-b**, **2a-b** et **17a-b**. Deux stratégies de déprotection seront mises de l'avant, incluant déméthylation et hydrolyse basique des esters (voir section 5.4.2). Ces étapes seront également discutées au Chapitre 5.

1.5 ASPECTS ORIGINAUX DE LA RECHERCHE PROPOSÉE

1.5.1 Synthèse de dibenzofuranes inédits

Les composés **1a** et **1b** ont été isolés pour la première fois en 2017 et n'ont encore jamais été synthétisés en laboratoire. D'autres dibenzofuranes lichéniques connus depuis plusieurs années seront également synthétisés pour la première fois dans ce projet. C'est le cas de l'acide norascomatique (**2a**), de l'acide isostrepsilique (**2b**) et du dibenzofurane provenant d'un lichen cultivé (**17a**). Finalement, l'analogue synthétique (**17b**) sera synthétisé pour la première fois, mais également caractérisé pour la première fois. L'intérêt de disposer d'une voie de synthèse pour chacune de ces molécules est de pouvoir en produire une quantité suffisante pour permettre l'étude de leurs propriétés biologiques.

Tableau 1. Provenance des dibenzofuranes cibles du présent projet

Structure moléculaire	Nom du composé	Source	Première isolation
<p>1a</p>	Acide 3,7-dihydroxy-1-méthyl-2,9-dicarboxylique	<i>Stereocaulon paschale</i>	Voyer (2017) ⁴³
<p>1b</p>	9-(hydroxyméthyl)-1-méthyl-3,7-diol	<i>Stereocaulon paschale</i>	Voyer (2017) ⁴³
<p>2a</p>	Acide isostrepsilique Acide 3,7-dihydroxy-9-(hydroxyméthyl)-1-méthyl-2-carboxylique	<i>Usnea orientalis</i> (mycobionte cultivé)	Kon (1997) ¹⁵²
<p>2b</p>	Acide norascomatique Acide 3,7-dihydroxy-1,9-diméthyl-2-carboxylique	<i>Bunodophoron patagonicum</i>	Elix (1994) ¹⁵³
<p>17a</p>	1,9-diméthyl-3,7-diol	<i>Lecanora cinereocarnea</i> (mycobionte cultivé)	Tanahashi (2001) ¹⁵⁴
<p>17b</p>	Acide 3,7-dihydroxy-1-méthyl-9-carboxylique	Analogue synthétique	S.o.

1.5.2 Développement méthodologique pour la préparation de dibenzofuranes complexes en deux étapes clés

D'un point de vue de la méthodologie qui sera empruntée pour atteindre les cibles, ce projet présente également une autre dimension d'innovation. En effet, comme il fut discuté à la section 1.3.1, la littérature regorge d'approches méthodologiques visant la synthèse du motif dibenzofurane. Or, la plupart de ces méthodes n'ont montré leur efficacité que pour la préparation de cibles très peu encombrées stériquement et relativement simples au niveau électronique. Le présent projet vise à élaborer, à partir d'outils existants, une méthode donnant accès à des dibenzofuranes naturels complexes en deux étapes, à partir d'un *o*-bromophénol et d'un acide arylboronique (Figure 39). La première étape consistera en la création d'une liaison $C(sp^2)-C(sp^2)$ entre les deux précurseurs monoaromatiques. Ensuite, la seconde étape conduira au motif dibenzofurane via une cyclisation intramoléculaire par activation C–H.

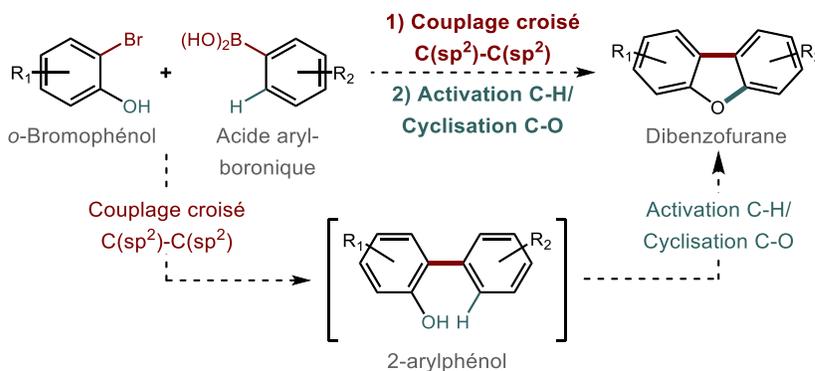


Figure 39. Synthèse de dibenzofuranes complexes à partir d'un *o*-bromophénol et d'un acide arylboronique

Les travaux d'optimisation qui seront réalisés dans le cadre de ce projet viseront à démontrer l'efficacité de cette séquence réactionnelle pour la préparation de dibenzofuranes polyfonctionnalisés d'origine naturelle. N'étant que très peu étudiés dû à leur faible biodisponibilité et leur complexité structurale, les dibenzofuranes naturels pourront recevoir plus d'attention lorsqu'ils seront aisément accessibles.

CHAPITRE 2

PREPARATION DES SYNTHONS OUEST

2.1 PLANS INITIAUX POUR LA PREPARATION DES SYNTHONS OUEST

Au total, trois précurseurs monoaromatiques Ouest (**127** à **129**, Figure 38) devront être préparés dans le but d'accéder aux six cibles de synthèse. Les premières étapes dans l'élaboration de notre plan de synthèse de dibenzofuranes lichéniques viseront donc la préparation de ces trois composés, tous des bromures d'aryle polyfonctionnalisés.

Au début du projet, des plans de synthèse pour ces composés ont été élaborés.

2.1.1 Les synthons Ouest A, B et C

Les trois précurseurs Ouest (**127** à **129**) sont tous des bromures d'aryle polyfonctionnalisés. La caractéristique clé de ces synthons est une liaison carbone-brome en position *ortho* par rapport au groupement défini comme R₃ dans notre plan de rétrosynthèse des composés dibenzofuranes d'intérêt (Chapitre 1, Figure 38).

La synthèse du composé **136** à partir de **135** implique une déméthylation régiosélective en position 3. Il est envisagé que cette déméthylation pourra s'effectuer de manière sélective (c'est-à-dire que le groupement méthyle en position 5 n'est pas affecté) à l'aide d'un nucléophile soufré : l'éthanethiolate de sodium (NaSEt).¹⁵⁷ Cette sélectivité est à prévoir étant donné le mécanisme réactionnel prévu de cette transformation et les effets électroniques des autres substituants (ce point sera discuté plus en détail à la section 2.2.1). Il est à noter que cette réaction a été précédemment rapportée dans la littérature avec un rendement de 36 %, pour le 2-chloro-3,5-diméthoxybenzoate de méthyle.¹⁵⁸

Par la suite, trois séquences réactionnelles distinctes permettront à partir du précurseur **136**, d'accéder au précurseur Ouest **127**, ou aux précurseurs Ouest **128** et **129**.

La première de ces deux séquences (celle menant à **127**) implique une seule étape de protection. Le phénol libre du précurseur **136** sera protégé avec un groupement *tert*-butyldiméthylsilyl (TBDMS) (**127**). Cette étape supplémentaire est envisagée afin de maximiser les rendements du couplage de Suzuki.

La seconde séquence réactionnelle (celle qui mènera à **128**) débute par la réduction de l'ester méthylique de **136** en son alcool benzylique correspondant (**137**). Immédiatement après cette réaction, l'alcool primaire généré (**137**) sera acétylé sélectivement en présence d'anhydride acétique (Ac₂O) et de diéthyléthérate de trifluorure de bore (BF₃ • Et₂O), afin de générer l'intermédiaire **138**. Ce système réactionnel devrait assurer une sélectivité favorisant l'alcool primaire par rapport au phénol, les deux groupements hydroxyles libres présents sur **137**.¹⁵⁹ Une fois adéquatement acétylé, le phénol libre en position 3 sur l'intermédiaire **138** sera protégé à l'aide d'un groupement TBDMS (**128**).

Finalement, la dernière séquence consiste en la préparation du précurseur Ouest (**129**) et comprend deux étapes à partir de l'intermédiaire **137**. En premier lieu, l'alcool primaire, étant donné sa position benzylique, devrait pouvoir être réduit à l'aide d'une réaction d'hydrogénolyse du lien carbone-oxygène.¹⁶⁰ Le produit de cette hydrogénolyse, le 2-bromo-

3-hydroxy-5-méthoxytoluène (**139**), subira ultimement une protection de son phénol en position 3 avec un groupement TBDMS (**129**).

Prise de manières isolées, les séquences de réactions menant aux composés **127**, **128** et **129** impliqueraient quatre, six et six étapes, respectivement. Or, tel qu'illustré à la Figure 40, le plan de synthèse envisagé a été conçu de manière à impliquer des intermédiaires communs aux différentes cibles, réduisant ainsi le nombre d'étapes nécessaires globalement pour accéder aux synthons Ouest.

2.1.2 Préambule

Bien que celui-ci ait été élaboré en se basant sur des précédents solides de la littérature sur des motifs le plus similaire possible à ceux visés, le plan de synthèse présenté à la Figure 40 a dû être modifié en cours de route de ces travaux en fonction des résultats expérimentaux et des observations effectuées. La suite de ce chapitre, portant sur la présentation et la discussion de ces résultats, est organisée de manière à justifier les modifications apportées au plan original, à exposer les pistes de réflexion ayant conduit à ces modifications et à démontrer l'efficacité de celles-ci en comparaison à l'approche initiale proposée.

2.2 RESULTATS ET DISCUSSION – PREPARATION DES SYNTHONS OUEST

La section suivante traite de la préparation des bromures d'aryle **A**, **B** et **C** (**127**, **128** et **129**, Figure 40). Celle-ci est subdivisée en trois sous-sections portant chacune sur un bromure d'aryle. Chaque sous-section est également redivisée en fonction des grandes étapes de la voie de synthèse.

2.2.1 Synthone Ouest A – 2-bromo-3-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-5-méthoxybenzoate de méthyl (**127**)

2.2.1.1 Méthylation et bromation de l'acide α -résorcylique (**132**)

La synthèse du bromure d'aryle **127** débute par la méthylation complète des atomes d'oxygène portant des protons acides sur le substrat **132**, à l'aide d'une substitution nucléophile d'ordre 2 (S_N2). Cette réaction classique s'effectue dans le DMF, en présence de quatre équivalents d'iodométhane (MeI) et de carbonate de potassium (K_2CO_3) et conduit à **132** avec un rendement de 95 %. Cette réaction avait également été réalisée sur l'acide α -résorcylique (**132**) par Konno *et al.* en 2016.¹⁵⁵ Ces derniers avaient obtenu un rendement réactionnel de 82 %, soit 13 % sous le rendement obtenu dans le cadre du présent projet.¹⁵⁵

À la suite de cette première transformation du substrat **132**, une liaison carbone-brome doit être introduite en position 2 sur le noyau aromatique du précurseur **134**. Pour y parvenir, ce dernier est traité avec 1,1 équivalent de *N*-bromosuccinimide (NBS) dans l'acétonitrile. Le composé **135** est ainsi préparé via un mécanisme de type addition électrophile aromatique avec un rendement réactionnel de 83 %. Les analyses RMN 1H et RMN ^{13}C , ainsi qu'une comparaison avec la littérature¹⁵⁶, confirment une monobromation sélective du composé **134** en position 2, résultant ainsi en **135** (Figure 41).

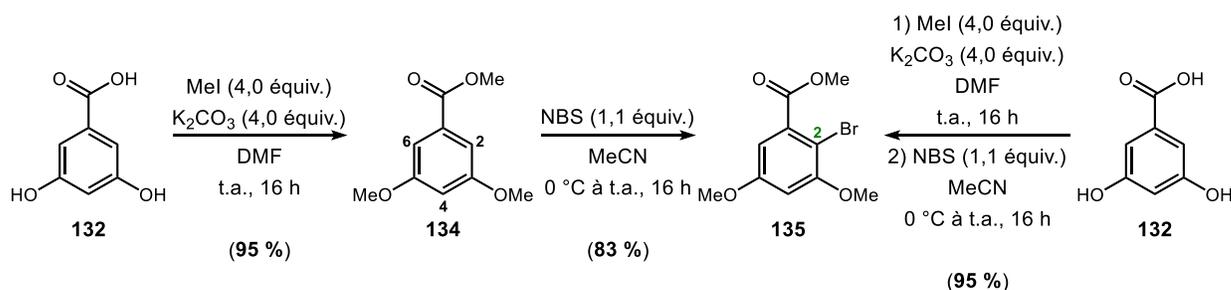


Figure 41. Préparation du composé **135**

Afin de réduire le nombre de purifications requises dans le plan de synthèse, nous avons tenté d'effectuer la séquence de réaction de manière consécutive, en éliminant l'étape de

purification sur colonne suivant la méthylation. Puisqu'une certaine incompatibilité existe entre le DMF (solvant de réaction de la première étape difficilement évaporable) et le NBS (réactif de la deuxième étape) était à prévoir, une étape de co-évaporation à l'heptane fut ajoutée au traitement du brut réactionnel de la méthylation afin d'éliminer le DMF résiduel.¹⁶¹ Une fois optimisée, cette procédure modifiée nous a permis de transformer **132** en **135** avec un rendement global de 95 % après deux étapes de synthèse et une seule étape de purification (Figure 41).

2.2.1.2 Déméthylation régiosélective du méthoxy en position 3

FONDEMENTS THEORIQUES

Les travaux publiés par Koutek en 1968 et par Feutrill et Mirrington en 1970 témoignent des premières utilisations de l'éthanethiolate de sodium (EtSNa) comme réactif de déméthylation.^{162,163} Contrairement à d'autres méthodes de déméthylation plus populaires (comme l'utilisation d'acide de Lewis fort)¹⁶⁴, ce réactif possède l'avantage de permettre le clivage d'éthers méthyliques aromatiques dans des conditions douces tolérées par plusieurs groupements fonctionnels communs.¹⁶³

Faits intéressants, les travaux de Koutek ont permis de mettre en évidence une tendance selon laquelle plus un noyau aromatique est électroniquement appauvri par un groupement électroattracteur (GEA), plus la vitesse de réaction de déméthylation sera élevée. Cette observation a conduit différents groupes de recherche à poser l'hypothèse que la présence d'un GEA sur un noyau aromatique vient dicter à la fois la cinétique réactionnelle de déméthylation et la régiosélectivité de l'attaque nucléophile. C'est-à-dire qu'il serait possible de sélectivement mono-démétyler un diméthoxyarène portant un GEA, en fonction de la position de celui-ci.^{157,165} Cette proposition est justifiable par la nature du mécanisme de cette réaction.

D'un point de vue théorique, cette réaction procède par un mécanisme de S_N2 dans lequel le nucléophile (EtSNa) attaque la position électrophile du méthoxy de **140**, éjectant ainsi le nucléofuge sous la forme du phénolate de sodium **142** (Figure 42). Le sel de sodium **142** vient générer un phénol lors du traitement acide postréactionnel tandis que le sous-produit réactionnel, le sulfure d'éthylméthyle (EtSMe), quitte sous forme de gaz.

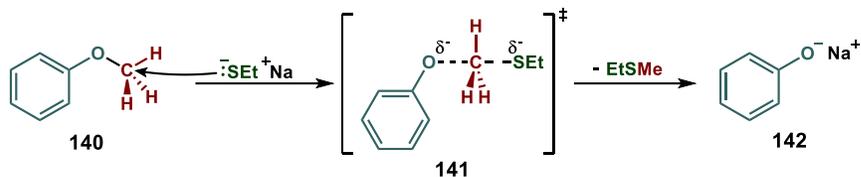


Figure 42. Mécanisme proposé de la déméthylation avec EtSNa sur l'anisole (**140**)

Les premiers travaux portant sur la déméthylation régiosélective au EtSNa furent publiés par Harris en 1980, dans le cadre d'une étude portant sur la liaison carbohydate-aglycone de la ristomycine-A (Figure 43). Ceux-ci ont préparé le 2-bromo-3-hydroxy-5-méthoxytoluène (**139**) à partir du 2-bromo-3,5-diméthoxytoluène (**143**) via une déméthylation sélective exploitant le système EtSNa/DMF . Le rendement de la transformation est de 37 % et la régiosélectivité fut déterminée à l'aide d'une étude par RMN.¹⁵⁷

Les deux méthoxy présents sur **143** sont équivalents en tous points à l'exception de leur proximité à un atome électronégatif, soit le brome. Ainsi, la sélectivité observée par Harris peut s'expliquer par l'effet inductif de cet atome puisqu'il est placé en ortho du méthoxy en position 3, alors qu'il se situe en para du méthoxy en position 5. Sachant que l'effet inductif diminue avec la distance, on peut s'attendre à ce que le 3-méthoxy soit d'avantage appauvrie en électron que le 5-méthoxy, d'où cette sélectivité.

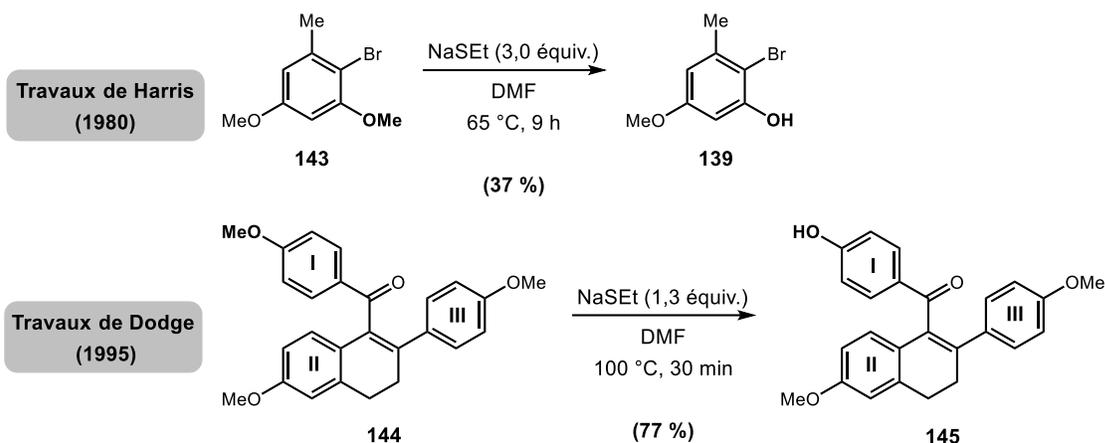


Figure 43. Travaux pionniers sur la mono-déméthylation régiosélective avec le EtSNa^{157,165}

Quelques années plus tard, Dodge et ses collaborateurs ont préparé le diméthoxyphénol **145** dans le cadre d'une étude sur des composés anti-estrogènes. Puisque le noyau aromatique I (**144**, Figure 43) est le plus appauvri d'un point de vue électronique grâce à la cétone qu'il porte, la déméthylation s'opère sur le méthoxy de celui-ci. Le rendement réactionnel est de 77 % pour une réaction à 100 °C pendant 30 minutes.¹⁶⁵

À la lumière des résultats présentés ci-dessus, tout porte à croire que le système EtSNa/DMF sera en mesure de transformer le composé **135** en son phénol correspondant **136**, soit le produit désiré pour notre plan de synthèse initial (a, Figure 44). De plus, un précédent de la littérature rapporte une telle transformation sur un même système, mais pour lequel l'atome de brome est substitué par un atome de chlore (**146** → **147**) (b, Figure 44).¹⁵⁸

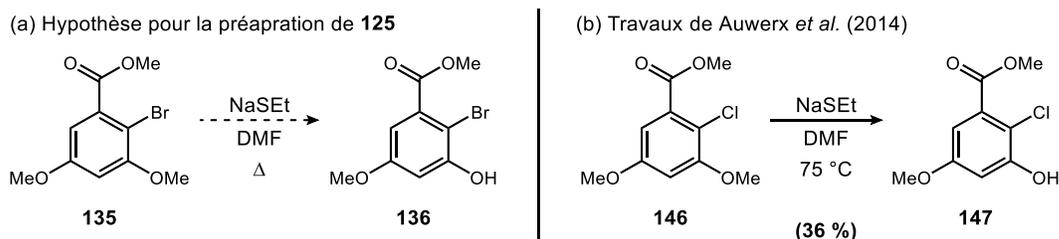


Figure 44. Hypothèse de travail et précédent sur la déméthylation au NaSEt/DMF¹⁵⁸

Les conditions réactionnelles publiées par Harris, soit trois équivalents d'EtSNa solubilisés dans le DMF, chauffé à 65 °C pendant neuf heures, ont été préconisées pour les tests initiaux. L'intermédiaire **135** fut soumis à ces conditions réactionnelles (Figure 45).

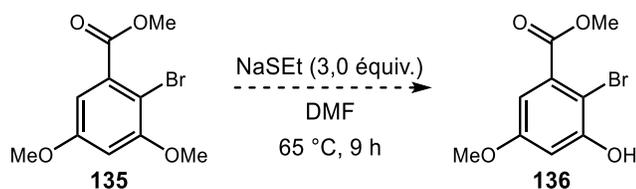


Figure 45. Première tentative de déméthylation du composé **135**

Une purification sur gel de silice avec un système d'éluion CH₂Cl₂/MeOH conduit à l'isolation d'un produit pur avec un rendement réactionnel de 97 %. Celui-ci, un solide blanc cristallin, adopte cependant un comportement plutôt atypique pour un simple phénol. En effet, il ne migre que très peu en chromatographie sur couche mince (CCM) avec un éluant hexanes/EtOAc et il est totalement insoluble dans le chloroforme. En RMN ¹H, un des singulets correspondant au groupement méthoxy est disparu par rapport au produit de départ, mais puisque le composé **135** en possède trois et qu'il n'est pas possible de les assigner avec assurance, aucune information pertinente ne peut être dégagée de cette analyse. En principe, trois produits sont possibles, soit **136**, **148** et **149** (Figure 46).

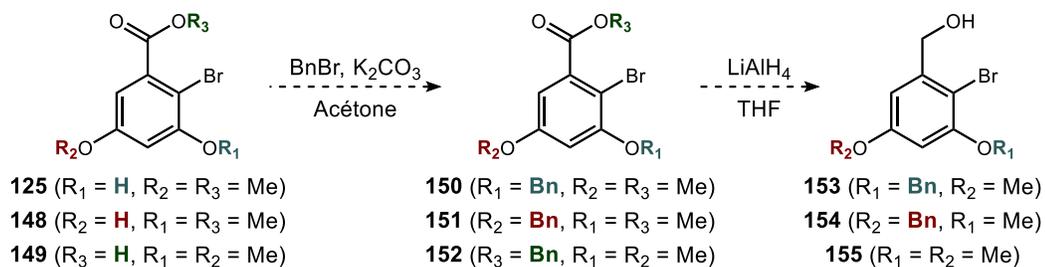


Figure 46. Stratégie de dérivatisation pour valider la chimiosélectivité de la déméthylation

Ainsi, une dérivatisation en deux étapes fut mise de l'avant pour vérifier la chimiosélectivité de l'attaque (Figure 46).

Dans le cas du composé **135**, le nucléophile peut également attaquer deux différentes fonctions chimiques, soit l'ester méthylique ou le méthoxy. Cependant, puisque la base conjuguée carboxylate est plus stable (le pK_a typique d'un acide benzoïque est autour de 5) que le phénolate (le pK_a typique d'un phénol se situe autour de 10), et que l'effet inductif du brome est nettement plus faible que celui du chlore, il est tout à fait logique que l'attaque nucléophile ait lieu sur l'ester méthylique (Figure 48).

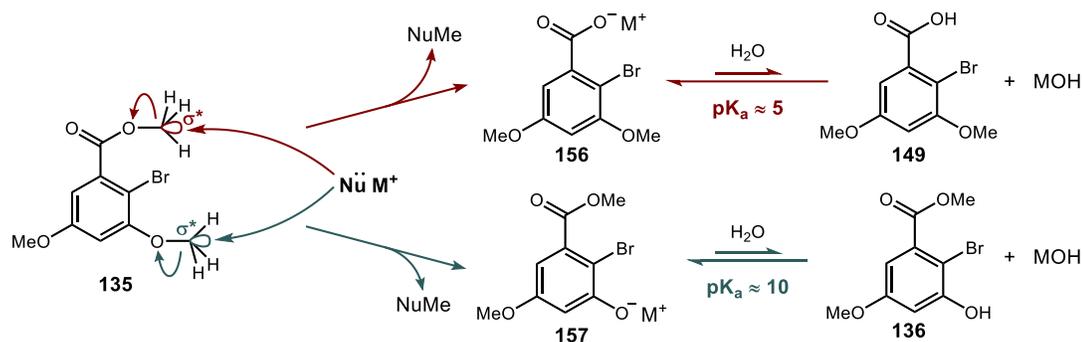


Figure 48. Aspect mécanistique de la déméthylation chimiosélective au thiolate de **135**

Ayant conclu que nos essais initiaux pour la déméthylation de **135** conduisaient à l'intermédiaire **149** plutôt qu'au produit désiré **136**, il devenait crucial de trouver une stratégie alternative permettant de contourner le problème de chimiosélectivité empêchant la synthèse de l'intermédiaire **136**.

EFFET DE L'ENCOMBREMENT STERIQUE DE L'ESTER SUR LA DEMETHYLATION CHIMIO- ET REGIOSELECTIVE

Le facteur d'encombrement stérique de l'ester a été exploré comme première piste de solution afin de résoudre le problème de chimiosélectivité rencontré. Puisqu'il est impossible de changer le caractère nucléofuge du groupement carboxylate ou phénolate de **135** sans significativement modifier son patron de substitution aromatique, il pourrait être intéressant de restreindre l'accès à l'orbitale σ^* de la liaison C–O de l'ester méthylique. Notre hypothèse

était qu'en augmentant la taille du groupement alkyle sur l'ester benzoïque nous pourrions suffisamment encombrer cette position pour inverser la tendance et aller à contresens des effets électroniques.

Dans cet ordre d'idée, trois nouveaux esters ont été étudiés en remplacement de l'ester méthylique présent sur **135**, soit l'ester éthylique, l'ester isopropylique et l'ester *tert*-butylique. Une schématisation de cette approche est présentée à la Figure 49.

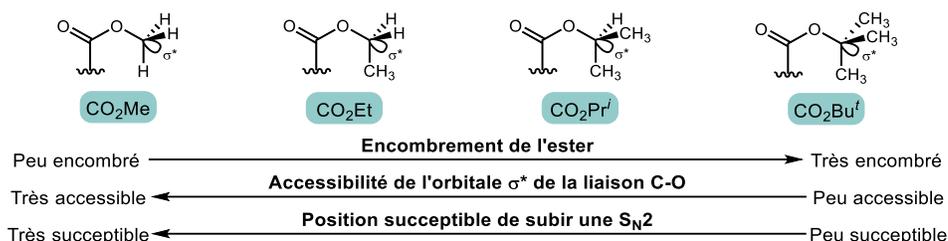


Figure 49. Hypothèse visant à augmenter la chimiosélectivité à l'aide de facteurs stériques

La préparation des trois nouveaux esters a été assurée par une estérification dans les conditions de Steglich (Figure 50), soit en présence d'un alcool (ROH) en quantité stœchiométrique, de *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et de 4-diméthylaminopyridine (DMAP). Cette approche est préconisée puisqu'elle s'opère dans des conditions très douces, comparativement aux estérifications plus classiques de type Fisher.¹⁶⁶ Le substrat **158** a été acquis commercialement pour accélérer la préparation des trois nouveaux esters **159-161**. Les rendements d'estérification sont respectivement de 84, 79 et 25 % pour le benzoate d'éthyle (**159**), d'isopropyle (**160**) et de *tert*-butyle (**161**). Le rendement de l'estérification *tert*-butyle est assez faible. Cette décevante réactivité peut être associée à une pureté discutable du *tert*-butanol utilisé.

La bromation au NBS vise pour sa part à introduire une liaison carbone-brome en position 2 du cycle aromatique, comme pour la réaction réalisée sur **134** pour obtenir **135**. Les rendements obtenus sont respectivement de 84 %, 84 % et 44 % pour les esters éthylique (**162**), isopropylique (**163**) et *tert*-butylique (**164**). Encore une fois, la réaction impliquant le *tert*-butyle est moins efficace. Cette diminution de rendement relativement aux deux autres

esters peut s'expliquer par des facteurs stériques. La Figure 50 présente les rendements obtenus pour les diverses estérifications du composé **158**, ainsi que pour les différentes bromations effectuées sur les intermédiaires **159** à **161**.

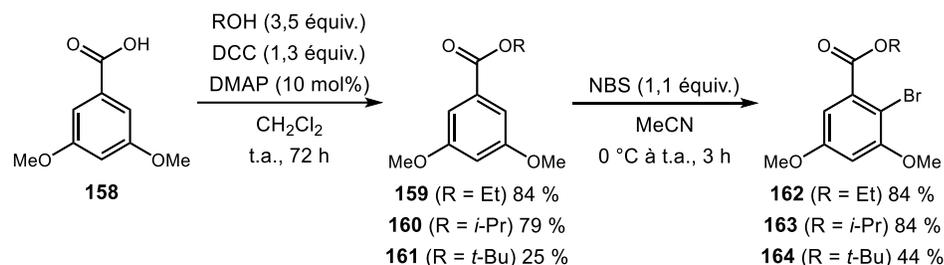


Figure 50. Préparation des nouveaux 2-bromo-3,5-diméthoxybenzoate d'alkyle (**162** - **164**)

Par la suite, les substrats **162** à **164** furent soumis à la même réaction de déprotection utilisant le système EtSNa/DMF. Les rendements réactionnels de ces déprotections suivent une tendance très intéressante. En effet, la déméthylation chimio- et régiosélective sur le phénol en position 3 s'opère avec un rendement de 13 % sur le précurseur **162**, de 43 % sur le **163** et de 75 % sur le **164**. Ainsi, plus l'ester est encombré, moins le nucléophile sera porté à attaquer sa liaison C–O. Ces observations appuient donc l'hypothèse émise selon laquelle l'augmentation de la taille du groupement alkyle de l'ester permettrait de restreindre l'accès du nucléophile à l'orbitale σ^* de la liaison C–O à l'étude. La Figure 51 illustre ces résultats.

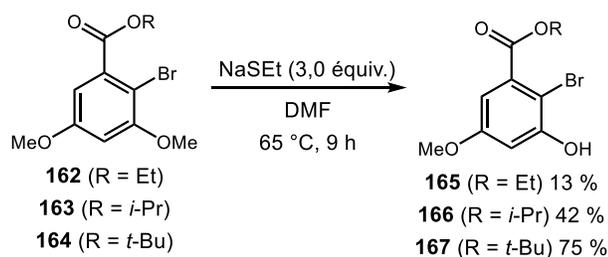


Figure 51. Déprotection au EtSNa des diméthoxybromobenzoates **162** à **164**

Il est à noter qu'une réaction secondaire d'élimination d'ordre 2 (E2) pourrait également avoir lieu lors des déméthylations, surtout pour les substrats portant des esters encombrés. Le nucléophile peut en effet agir comme une base et arracher un proton sur le

groupement carboné de l'ester. Or, du point de vue du noyau aromatique, cette réaction donne le même produit (un carboxylate) que la S_N2 . Il est donc difficile d'établir, lorsqu'un produit acide carboxylique est obtenu dans une telle réaction, dans quelle mesure il résulte d'un mécanisme S_N2 ou $E2$.

Quoiqu'il en soit, le rendement de déméthylation obtenu pour l'ester *tert*-butylique **167** (celui qui est le plus susceptible de subir une élimination $E2$) suggère que l'élimination $E2$ ne pose pas un problème majeur pour la réaction concernée. Cela s'explique probablement par le côté faiblement basique du nucléophile sulfuré (vis-à-vis son équivalent oxygéné).

2.2.1.3 Adaptation du plan de synthèse initial pour intégrer l'ester **164**

Afin d'adapter ces résultats très prometteurs à l'idée initiale visant à préparer les trois synthons Ouest (**A**, **B** et **C**) à partir de l'acide α -résorcylique **132**, une mise à niveau de la méthode initiale est nécessaire. De plus, les faibles rendements obtenus précédemment lors de la préparation de **164** (Figure 50) justifient le besoin d'adapter le plan de synthèse afin d'augmenter ces rendements. Ainsi, l'ester méthylique du composé **135** est hydrolysé en milieu basique pour générer son acide benzoïque correspondant avec un rendement de 97 %. Cette réaction s'opère à reflux dans le méthanol en présence d'hydroxyde de potassium (KOH). Finalement, l'acide benzoïque **149** est estérifié dans les conditions de Steglich (mêmes conditions que pour **158**) avec un rendement réactionnel de 85 %. La Figure 52 présente la séquence réactionnelle menant au composé **164**.

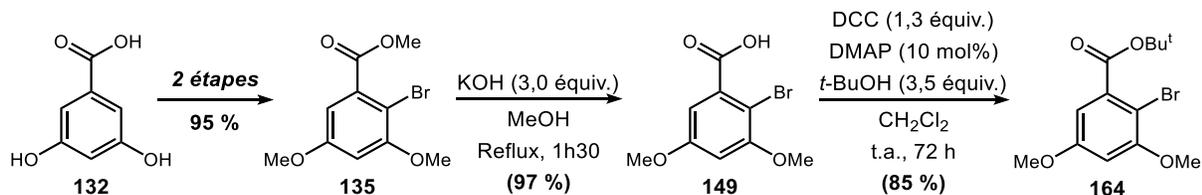


Figure 52. Préparation du composé **164** à partir de l'acide α -résorcylique (**132**)

2.2.1.4 Finalisation de la préparation du synthon **A** (**168**)

Le synthon Ouest **A** est accessible en deux étapes à partir de l'intermédiaire **164**. Cependant, le rendement de déméthylation de 75 % obtenu précédemment n'est plus observable. Plusieurs essais ont permis de conclure qu'une dégradation du réactif de déméthylation causait cette diminution systématique des rendements réactionnels.

En réponse à ce problème, nous avons plutôt tenté de modifier la procédure de déméthylation en formant *in situ* l'espèce nucléophile soufrée.¹⁶⁷ Nos expériences ont montré que le fait de mettre en présence l'éthylmercaptan (EtSH) et l'hydruide de sodium (NaH), préalablement à l'ajout du substrat, permettait d'effectuer la déméthylation avec une meilleure reproductibilité et un rendement légèrement supérieur (Figure 53).

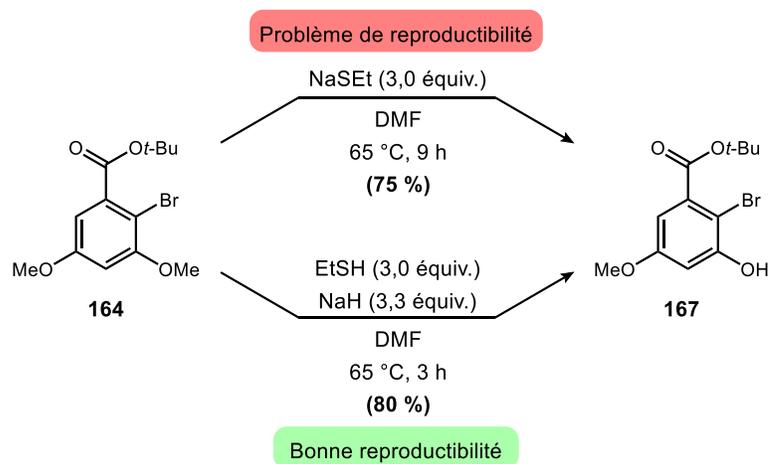


Figure 53. Déméthylation au NaSEt commercial vs généré *in situ*

Finalement, la dernière étape pour l'obtention du synthon **A** à partir de **167** est la protection du phénol libre à l'aide d'un groupement protecteur qui pourra être sélectivement clivé ultérieurement dans le plan de synthèse afin de libérer le phénol libre nécessaire à la réaction d'*O*-arylation (Étape clé 2). Le groupement *tert*-butyldiméthylsilyloxy (OTBS) est un groupement de choix pour remplir ce mandat, puisque sa déprotection se réalise aisément et sélectivement à l'aide de fluorure de tétra-*n*-butylammonium (TBAF). L'installation de ce

groupe ment s'effectue avec du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBSCl) et de l'imidazole (Im) dans le DMF. Le rendement de protection obtenu est de 96 % (Figure 54).

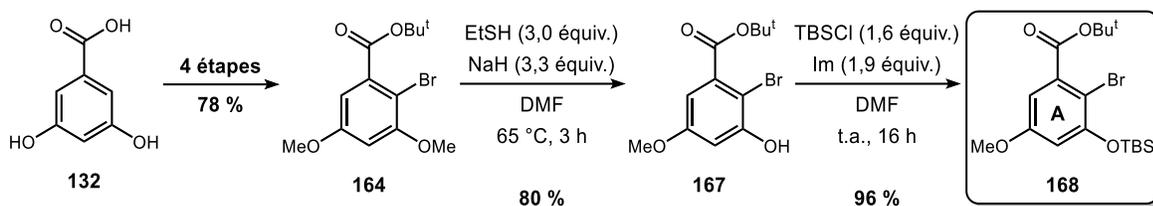


Figure 54. Séquence réactionnelle permettant la transformation de **164** en **168**

En somme, le précurseur **A** (**168**) a pu être obtenu en six étapes avec un rendement global de 60 %.

2.2.2 Synthone Ouest B – 2-bromo-3-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-5-méthoxybenzyl acétate (**128**)

2.2.2.1 Élaboration d'une seconde version du plan de synthèse

Les changements apportés à la section 2.2.1, par rapport à la stratégie initiale proposée pour le synthon Ouest **A**, entraînent également quelques changements pour la préparation du synthon Ouest **B**. La voie initiale (Figure 55) préconise la réduction du composé **136**, suivie d'une protection sélective de l'alcool benzylique et d'une protection du 3-OH libre. Or, cette approche n'est plus tout à fait envisageable puisque l'intermédiaire **136** est inaccessible. Celui-ci a été remplacé par l'analogue **167** portant un ester *tert*-butylique. Puisque la préparation de ce dernier analogue nécessite un certain nombre d'étapes et que deux de ces étapes impliquent la substitution de l'ester, une fonction qui serait de toute façon réduite en alcool, nous avons jugé que cette approche, détaillée à la Figure 55, serait à priori contre-productive. Ainsi, une approche alternative à partir du composé **135** (facilement obtenu en 2 étapes) a été élaborée.

Cette approche alternative est également présentée à la Figure 55. Elle implique en premier lieu que **135** subisse une réduction de son ester méthylique. L'alcool benzylique généré serait ensuite reprotégé avec un groupement méthyle pour donner le produit **169**. Par la suite, le groupement méthoxy en position 3 serait sélectivement clivé, avant d'être reprotégé avec un groupement TBDMS. De plus, l'acétylation sélective de l'alcool benzylique est délaissée. Cette réaction s'appliquait bien au plan initial, mais les rendements obtenus sont relativement faibles.¹⁵⁹

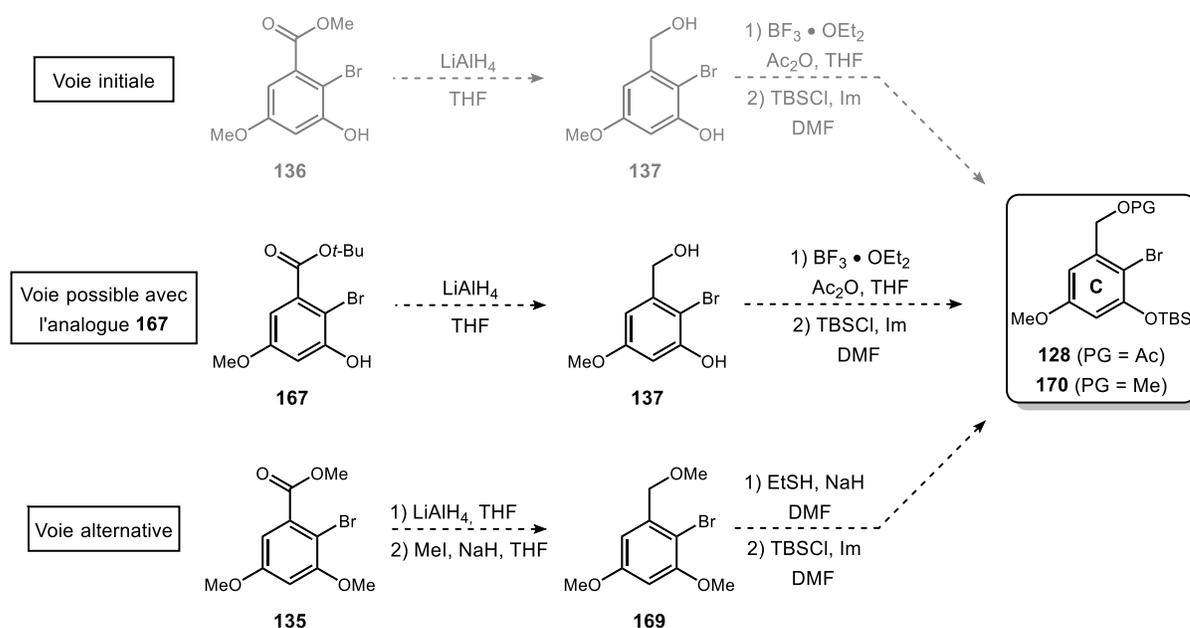


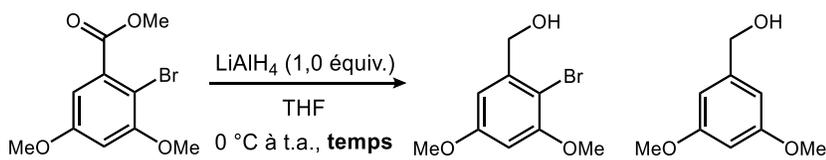
Figure 55. Voies de préparation du synthon Ouest **B**

2.2.2.2 Réduction de l'ester méthylique de l'intermédiaire **135** et protection de l'alcool résultant

Suivant le plan de synthèse révisé, la synthèse du précurseur **B** s'entame avec la réduction de l'ester méthylique de l'intermédiaire **135** en présence de tétrahydruroaluminate de lithium (LiAlH_4) dans le THF. Une première tentative se déroulant sur cinq heures a résulté en 28 % de formation du produit réduit désiré (**155**) et en 33 % de produit de

réduction/déshalogénéation (**171**) (Entrée 1, Tableau 2). Une hypothèse simple peut être formulée pour expliquer la formation de ce produit (Figure 56). L'hydrure (H^-) est un puissant nucléophile, alors que le bromure (Br^-) est un bon nucléofuge. Ainsi, une substitution nucléophile aromatique ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) conduisant au produit de déshalogénéation **171** est possible.

Tableau 2. Étude du temps de réaction pour la réduction de **135**



Entrée	Temps	155	171
1	5 h	28 %	33 %
2	30 min	56 %	14 %
3	15 min	88 %	x

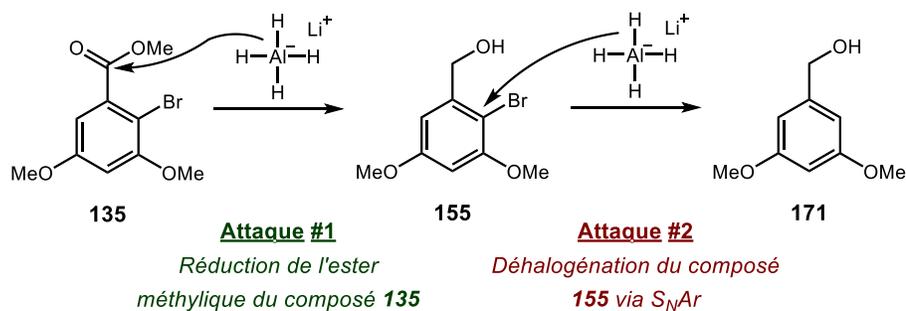


Figure 56. Séquence réactionnelle menant au composé **171**

Pour limiter cette réaction secondaire, le temps réactionnel est diminué afin de permettre à la réduction d'avoir lieu, tout en diminuant la réaction subséquente de déshalogénéation. Ainsi, la diminution du temps réactionnel à 30 minutes a conduit à un rendement de réduction de 56 % et de déshalogénéation de 14 % (Entrée 2, Tableau 2). Visiblement, le simple fait de diminuer le temps réactionnel permet d'augmenter considérablement le rendement de **155** et de limiter la production de **171**. Finalement, la

diminution du temps à 15 minutes permet d'augmenter le rendement de réduction à 88 % et d'éviter la déshalogénéation (Entrée 3, Tableau 2).

L'alcool benzylique généré à la suite de la réduction doit ensuite être protégé pour ne pas interférer avec la réaction de déméthylation au NaSEt. Deux raisons justifient l'utilisation d'un groupement méthyle pour protéger celui-ci. Premièrement, la déprotection de ce type de groupement protecteur pourra s'effectuer à la toute fin de la synthèse des produits naturels ciblés dans les mêmes conditions que les deux phénols méthylés présents sur les dibenzofuranes **126a** à **126f**. Conséquemment, aucune étape supplémentaire ne devra être ajoutée au plan de synthèse. Deuxièmement, ce groupement est l'un des moins volumineux pouvant servir de protection. L'encombrement du précurseur sera moindre et sa réactivité dans le couplage croisé de Suzuki-Miyaura sera maximisée. En effet, plus les groupements situés en *ortho* de la liaison C–Br sont volumineux, plus l'addition oxydante de celle-ci sur le palladium sera difficile. En limitant ce facteur stérique, la préparation des biphényles devrait s'avérer plus accessible.

Le groupement méthoxy est ainsi installé sans problème en présence de MeI et de NaH dans le THF, générant ainsi l'intermédiaire **169** avec un rendement de 88 % (Figure 57).

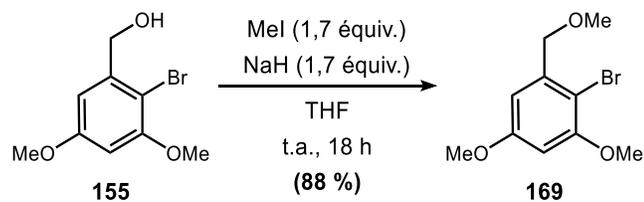


Figure 57. Méthylation de l'alcool benzylique de l'intermédiaire **155**

2.2.2.3 Déméthylation sélective et protection de **169**

Deux dernières étapes sont requises dans la préparation du synthon Ouest **B** : la déméthylation sélective du méthoxy en position 3 et la protection de ce phénol libre à l'aide d'un groupement TBDMS. Premièrement, la déméthylation fut réalisée dans les mêmes

conditions que pour l'intermédiaire **164** : 3,0 équivalents d'EtSH et 3,3 équivalents de NaH dans le DMF avec un chauffage à 65 °C pendant 3 h. Le composé désiré fut obtenu avec un rendement de 48 % (Figure 58).

Le phénol libre tout juste déméthylé devait ensuite être reprotégé avec un groupement différent (qui sera retiré juste avant l'Étape clé 2). Comme pour le synthon Ouest **A**, la protection TBDMS est préconisée et s'installe via un traitement au TBSCl et à l'imidazole. Le rendement obtenu pour la réaction **172**→**170** est pratiquement quantitatif (99 %) et permet d'accéder au synthon **B** visé (Figure 58).

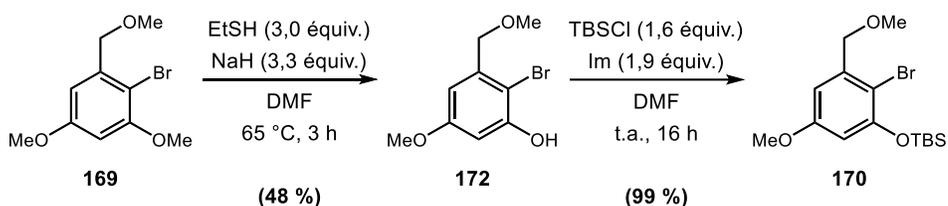


Figure 58. Déméthylation et silylation du phénol en position 3 du composé **169**

Bien que cette voie de synthèse nous ait permis d'accéder au synthon Ouest **B**, le faible rendement de 48 % pour la déméthylation de l'intermédiaire **169** demande réflexion.

D'un point de vue théorique, cette diminution de rendement est justifiable à l'aide d'un argument de stabilité électronique des phénolates nucléofuges (voir Figure 48 pour rappel) générés pendant la réaction de déméthylation. Tel qu'expliqué précédemment, plus le phénolate (**173** & **174**, Figure 59) est stable, plus la réaction de déprotection sera efficace. Or, un argument électronique permet d'affirmer que théoriquement, le phénolate **173** est plus stable que le **174**.

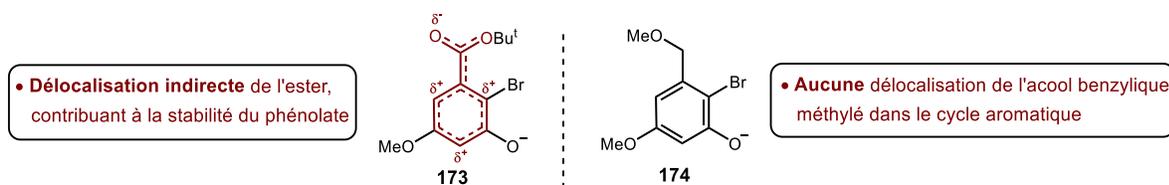


Figure 59. Explication de la diminution de rendement de déméthylation entre **164** et **169**

L'ester présent sur **173** crée, par délocalisation de ses électrons, des charges partielles positives (δ^+) dans le cycle aromatique. Ces charges partielles permettent de stabiliser la charge formelle négative du phénolate résultant. L'alcool benzylique méthylé présent sur le phénolate **174** n'est pas en mesure de générer ce type de charges partielles dans le cycle aromatique, rendant ainsi le phénolate **174** nettement moins stable.

Afin de contourner les limitations de cette étape et leur effet sur le rendement global obtenu pour le synthon **B**, une stratégie alternative a été développée.

2.2.2.4 Troisième version du plan de synthèse du synthon Ouest **B**

Sachant que la déméthylation de l'intermédiaire **164** est très efficace, nous avons plutôt envisagé d'accéder au synthon **B** à partir du composé **168** précédemment préparé dans le cadre de nos travaux sur le synthon **A** (section 2.2.1). De cette façon, le phénol en position 3 est préalablement déméthylé et reprotégé avec un groupement TBDMS. Tout ce qu'il reste à effectuer est de convertir l'ester *tert*-butylique en un alcool benzylique protégé (Figure 60).

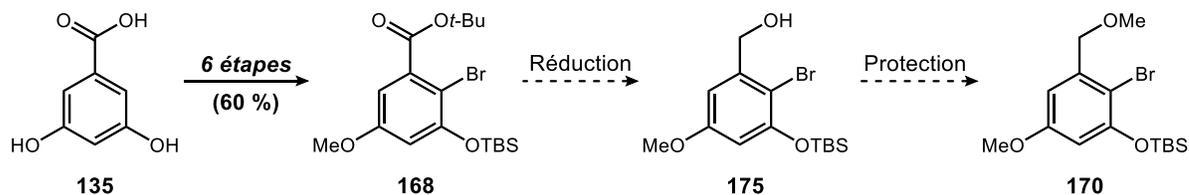


Figure 60. Stratégie pour la préparation de **170** à partir de **168**

Suivant ce raisonnement, nous avons d'abord soumis l'ester **168** à une réaction de réduction. Tout comme pour les réductions effectuées sur **135** (Tableau 2, section 2.2.2.2), il est crucial de limiter le temps réactionnel pour éviter la déshalogénéation. Ainsi, la réduction de **168** en présence de LiAlH_4 sur 18 minutes à 0°C a permis de préparer l'alcool benzylique **175** avec un rendement de 99 % (Figure 61).

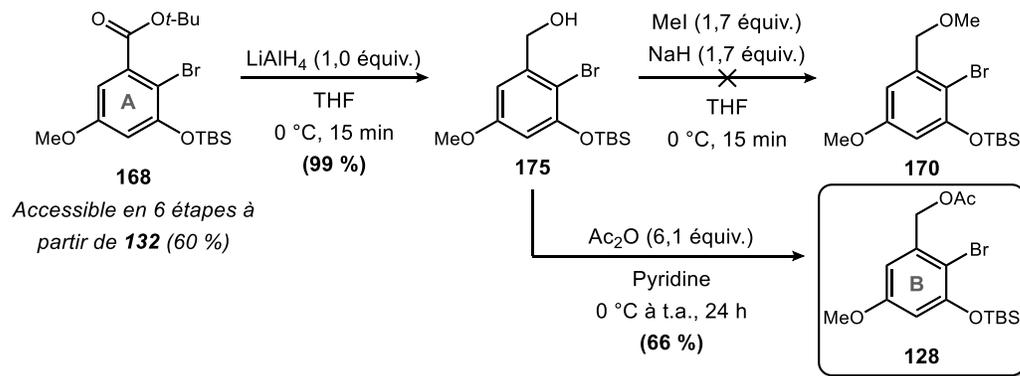


Figure 61. Réduction et protection de **168** pour la préparation du synthon Ouest **B**

Initialement, la protection de l'intermédiaire **175** devait se faire avec un groupement méthoxy, afin de générer le composé **170**, soit celui obtenu avec notre stratégie précédente. Malheureusement, la méthylation n'était pas possible pour une raison toujours indéterminée. Une hypothèse a cependant été posée : le groupement TBDMS pourrait être instable en présence de NaH. Pour contourner ce problème, nous avons décidé de reconsidérer le groupement protecteur envisagé dans la voie de synthèse initiale du synthon **B**, soit le groupement acétoxy (OAc). Ainsi, le traitement du composé **175** avec de l'anhydride acétique (Ac₂O) et de la pyridine (base et solvant) permet de générer le composé **128** avec un rendement de 66 %.

En somme, avec cette nouvelle voie de synthèse, le synthon Ouest **B** (**128**) devient accessible en 8 étapes à partir de **132** avec un rendement global de 39 %. Il est également possible de dire qu'il est accessible en deux étapes à partir du synthon Ouest **A** avec un rendement de 65 %.

2.2.3 Synthone Ouest C – 2-bromo-3-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-5-méthoxytoluène (129)

2.2.3.1 Actualisation de la stratégie de synthèse

La Figure 62 présente trois voies de synthèse pouvant donner accès au précurseur Ouest C. La voie initiale, également présentée à la Figure 40, ne sera finalement pas empruntée, puisque le changement de stratégie pour la préparation des précurseurs Ouest A et B fait en sorte que le composé **137** ne sera pas synthétisé. En remplacement, deux méthodes alternatives ont été envisagées. Celle qui répondra le mieux aux besoins du projet sera désignée comme la méthode finale pour la préparation du synthone Ouest C.

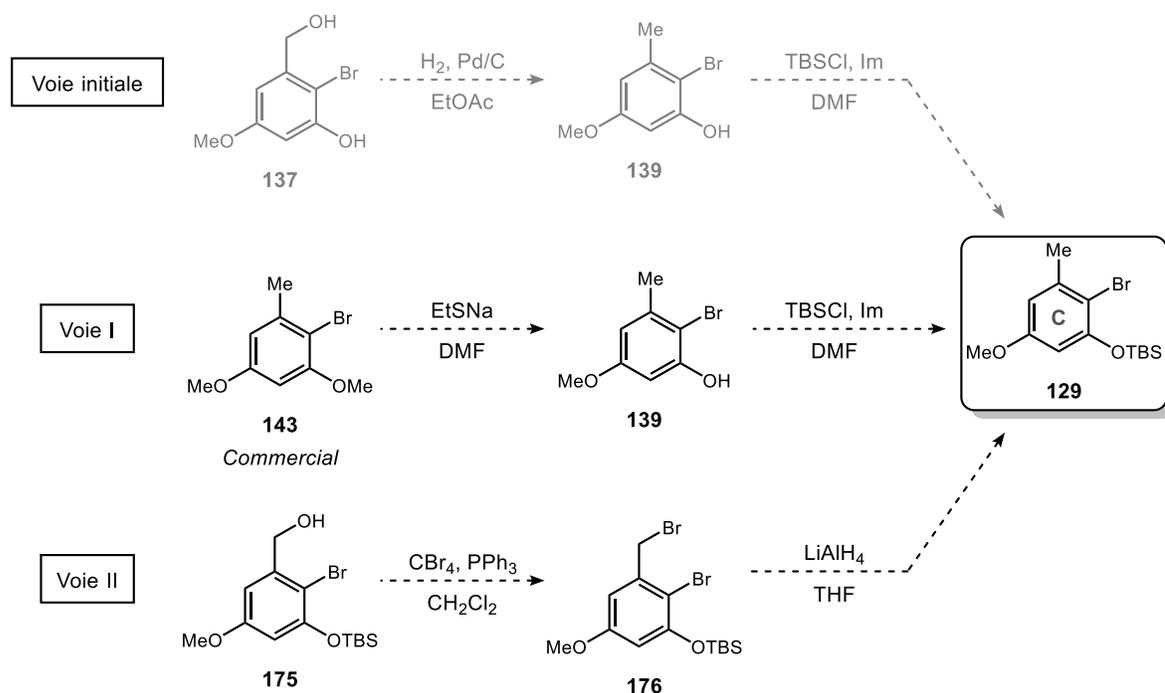


Figure 62. Voies de préparation du synthone Ouest C

2.2.3.2 Synthèse du précurseur Ouest **C** – Voie de synthèse I

Le précurseur **143** est disponible commercialement et permet en théorie d'accéder au précurseur Ouest **C** (**129**) en deux étapes : déméthylation du phénol en position 3 et protection OTBS (Figure 63).

La déméthylation régiosélective du composé **143** a d'abord été testée avec l'EtSNa dans le DMF et offre un rendement de réaction de 37 %. La réaction de protection du phénol libre en présence de TBSCl et d'imidazole offre quant à elle un rendement de 99 %.

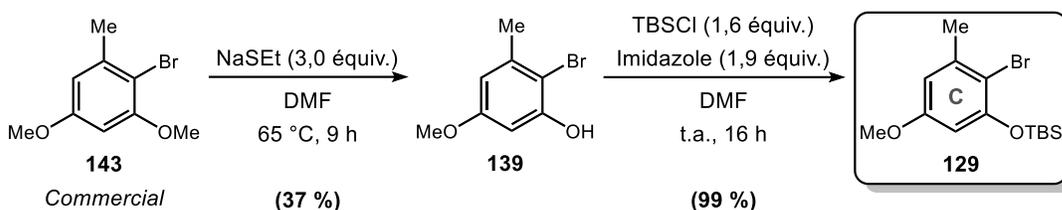


Figure 63. Préparation du synthon Ouest **C** selon la voie I

Le rendement de déméthylation (**143** → **128**) est lui aussi beaucoup plus bas que celui de 80 % pour la déméthylation **164** → **167** (section 2.2.1.4). L'explication demeure la même que pour le synthon **B** (2.2.2.3) : le méthyle n'est pas un groupement électroattracteur qui stabilise la formation du phénolate, mais est plutôt un groupe électrodonneur par effet inductif qui pousse de la densité électronique dans le cycle aromatique.

2.2.3.3 Synthèse du précurseur Ouest **C** via la voie II

En continuité avec le raisonnement adopté pour la préparation du synthon Ouest **B** (voir section 2.2.2.4), la voie II préconise l'utilisation de l'intermédiaire **175** pour la préparation du précurseur **C** (Figure 62). Rappelons que le composé **175** est accessible en une étape à partir du synthon Ouest **A** (**168**). Ce faisant, on peut également dire qu'il est accessible en sept étapes à partir du produit commercial **132** (l'acide α -résorcylique) (Figure 64).

La première étape consiste en une bromation de l'alcool benzylique dans les conditions d'Appel, soit en présence de tétrabromocarbure (CBr_4) et de triphénylphosphine (PPh_3). La transformation de **175** en **176** s'opère ainsi avec un rendement réactionnel de 95 %. La seconde étape consiste en une déshalogénéation chimiosélective du brome aliphatique, par rapport au brome aromatique, sur **176**. L'utilisation du LiAlH_4 est reconnue pour ce type de transformation, mais la possibilité d'une déshalogénéation aromatique est non négligeable. Cela explique pourquoi le temps réactionnel n'est que de 15 minutes et que la réaction est maintenue à 0 °C.

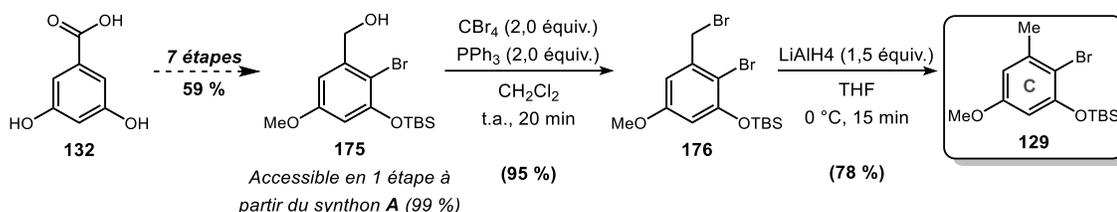


Figure 64. Préparation du synthon C selon la voie II

La voie II a finalement été la méthode retenue pour de futures préparations du synthon Ouest C (**129**). Quatre raisons appuient cette décision :

- (1) Le rendement global sur deux étapes est supérieur dans la voie II
- (2) La voie II évite d'avoir recours à la réaction de déméthylation au NaSEt/DMF qui risque d'être difficile à optimiser
- (3) Le produit de départ pour la voie II est beaucoup plus abordable et facile d'accès.
- (4) La voie II, bien que plus longue, met en valeur des produits qui doivent de toute façon être préparés (pour les synthons Ouest A et B)

Dans une perspective plus conceptuelle, nous croyons que la voie II est également beaucoup plus intéressante, puisqu'elle permet de montrer que les trois synthons Ouest peuvent être obtenus à partir d'un même produit de départ, soit l'acide α -résorcylique (**132**).

2.2.4 Bilan – Préparation de synthons Ouest A, B et C

La Figure 65 présente le plan de synthèse des voies retenues pour accéder aux synthons Ouest A, B et C. En bref, le synthon Ouest A (**168**) est accessible en six étapes, avec un rendement global de 60 %. Le synthon Ouest B (**128**) est pour sa part accessible en huit étapes avec un rendement de 39 %. Finalement, le précurseur Ouest C (**129**) est accessible en neuf étapes, avec un rendement global de 44 %. De plus, tous les synthons sont accessibles à partir de l'acide α -résorcylique (**132**), un substrat très peu coûteux et disponible en grande quantité.

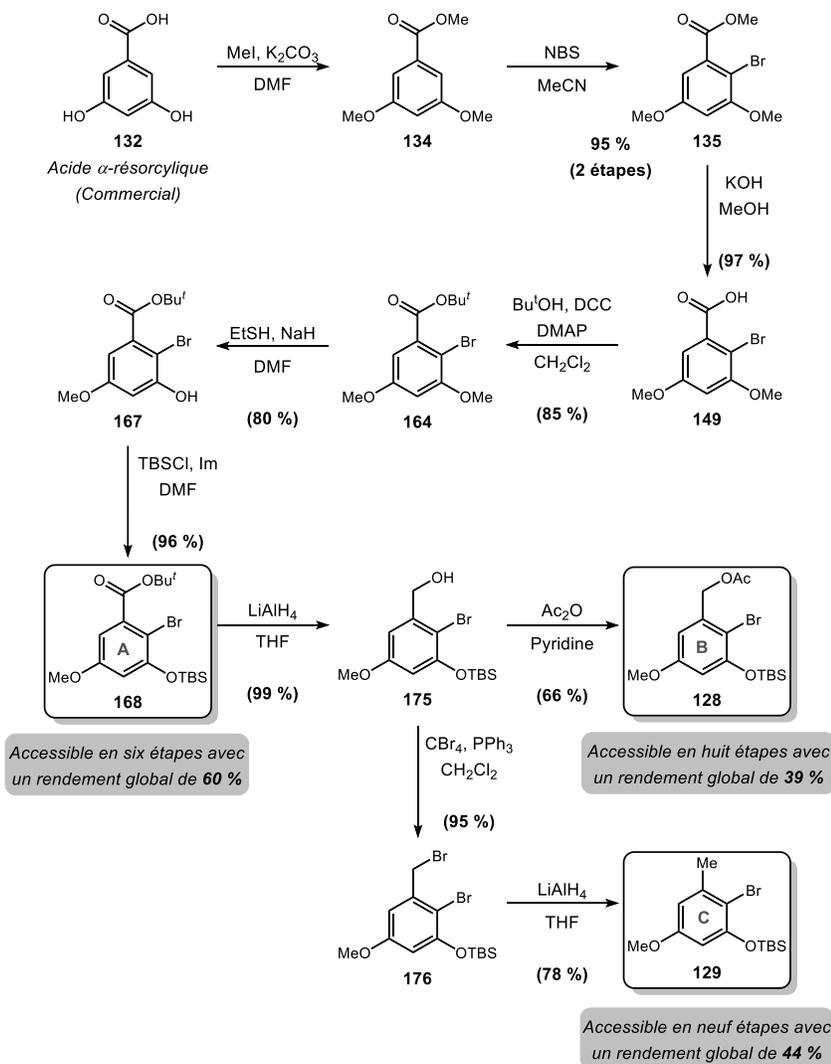


Figure 65. Synthèse finale des précurseurs Owest A (**168**), B (**128**) et C (**129**)

CHAPITRE 3

PREPARATION DES SYNTHONS EST

Ce chapitre traite de la préparation du synthon Est **D**, un acide boronique. Celui-ci est subdivisé en fonction des grandes étapes de la voie de synthèse. Pour sa part, tel qu'indiqué précédemment, le synthon Est **E** (**131**, section 1.4.2) est disponible commercialement et n'a donc pas été synthétisé.

3.1 PLAN DE SYNTHESE DU SYNTHON EST **D** : ACIDE 4-METHOXY-3-(METHOXY-CARBONYL)-2-METHYLPHENYLBORONIQUE (**130**)

Le synthon Est **D** (**130**) correspond à l'un des acides boroniques qui sera impliqué dans la première étape clé : le couplage de Suzuki-Miyaura. Celui-ci est accessible en quatre ou cinq étapes, selon les besoins de la réaction de couplage (Figure 66). La première étape consiste en la transformation de l'amine présente sur l'acide 2-amino-6-méthylbenzoïque (**133**) en un groupement hydroxyle (**177**). Les conditions de Sandmeyer devraient permettre cette transformation en présence de NaNO_2 et d'acide sulfurique aqueux.⁹⁹ Par la suite, une réaction d'*O*-méthylation totale de l'acide 2-hydroxy-6-méthylbenzoïque (**177**) en présence de MeI et de K_2CO_3 mènera au précurseur **178**.⁹⁹ Ensuite, une bromation régiosélective sur la position 5 sera conduite en présence de NBS, afin de former l'intermédiaire **179**. Finalement, la liaison C–Br sera substituée par une liaison C–B lors de l'installation d'une fonction ester pinacol boronique (**180**). Cette transformation est accessible via diverses méthodes, incluant l'approche radicalaire, la borylation électrophile d'un arène, l'utilisation de réactifs organométalliques et la borylation de Miyaura. Néanmoins, la présence d'un ester méthylique restreint fortement la viabilité de plusieurs de ces méthodologies. Ainsi, la borylation de Miyaura, une approche exempte de réactif acide ou basique puissant, sera mise

de l'avant pour préparer l'intermédiaire **180**.^{150,168} En principe, cet ester boronique pourrait être utilisé directement dans la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura. Quelques expériences (qui seront présentées au Chapitre 4) ont d'ailleurs été menées en ce sens. Cependant, comme la réactivité (dans le contexte d'un couplage croisé au palladium) de ce type d'ester boronique est généralement reconnue comme étant plus faible¹³⁴, l'hydrolyse de l'ester boronique **132** en l'acide boronique **119** sera réalisée avec les conditions rapportées par Santos en 2011.¹⁶⁹

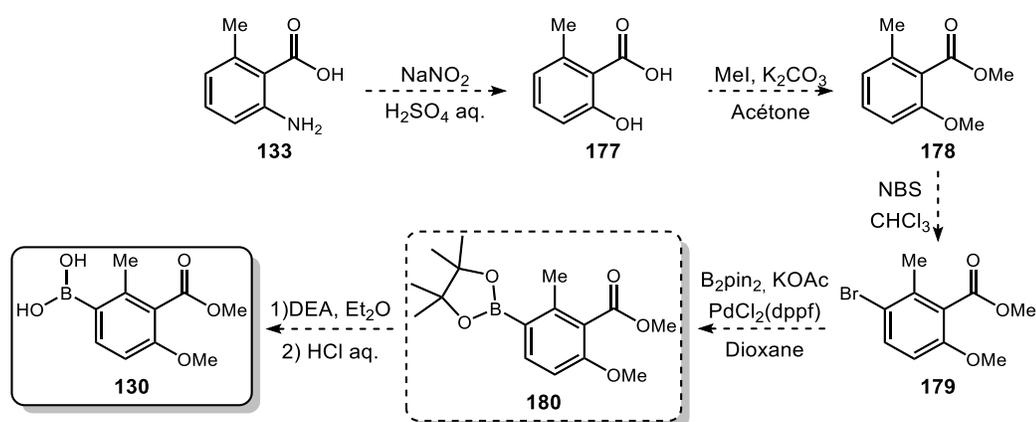


Figure 66. Approche globale pour la préparation du synthon Est **D** (**130**)

3.2 RESULTATS ET DISCUSSION – PREPARATION DES SYNTHONS EST

3.2.1 Préparation du 2-méthoxy-6-méthylbenzoate de méthyle (**178**)

Initialement, la préparation du synthon Est **D** était prévue à partir de l'acide 2-hydroxy-6-méthylbenzoïque (**177**). Une simple méthylation permet effectivement d'obtenir l'intermédiaire **178** avec un rendement réactionnel de 97 % (Figure 67). Toutefois, un problème ponctuel d'approvisionnement a nécessité le développement d'une voie alternative. Le substrat **133** a ainsi été exploité pour la préparation de **178**.

La conversion de **133** en acide 2-hydroxy-6-méthylbenzoïque (**177**) s'effectue via la formation d'un sel de diazonium à l'aide de nitrite de sodium (NaNO_2) et d'acide sulfurique (H_2SO_4). Un chauffage permet ensuite à une molécule d'eau de déplacer le diazonium, via un dégagement d'azote, et de générer le phénol. La méthylation de **177** s'effectue ensuite sans purification de la réaction précédente. Toujours en présence de MeI et de K_2CO_3 , la méthylation conduit au composé **178**. Nos essais en laboratoire ont montré que cette voie permettait l'obtention du composé voulu avec un rendement de 82% et avec une seule étape de purification.

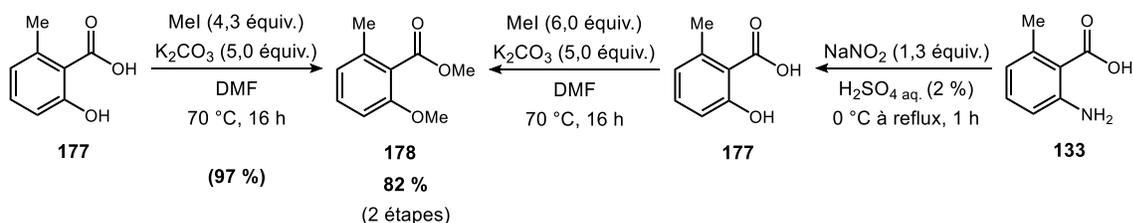


Figure 67. Pr\u00e9paration de l'interm\u00e9diaire r\u00e9actionnel **178**

Finalement, bien que l'utilisation du substrat **133** se soit montr\u00e9e efficace, **177** demeurera le produit de d\u00e9part pr\u00e9conis\u00e9. Celui-ci permet la pr\u00e9paration de **178** en une seule \u00e9tape avec un rendement de 97 %, alors que **133** n\u00e9cessite deux \u00e9tapes et offre un rendement global de 82 %.

3.2.2 Pr\u00e9paration du 3-bromo-6-m\u00e9thoxy-2-methylbenzoate de m\u00e9thyle (**179**)

L'insertion d'une liaison carbone-brome en position 3 est n\u00e9cessaire pour permettre l'installation du groupement boron\u00e9 \u00e0 l'\u00e9tape suivante. Notre premi\u00e8re tentative de bromation du substrat **178**, bas\u00e9e sur les conditions utilis\u00e9es pour des r\u00e9actions similaires sur les synthons Ouest (section 2.2) a montr\u00e9 un probl\u00e8me de r\u00e9gios\u00e9lectivit\u00e9, tel qu'illustr\u00e9 \u00e0 la Figure 68 (Tableau 3, Entr\u00e9e 1).

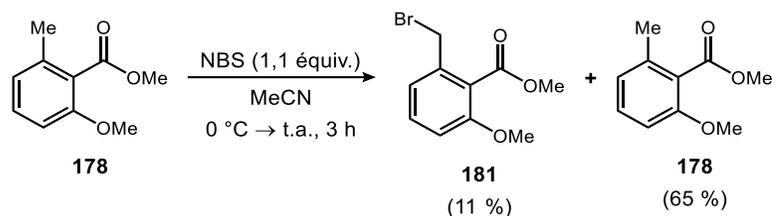


Figure 68. Première tentative de bromation du composé **178**

Ce résultat n'est pas si surprenant puisque deux types de liaison carbone hydrogène peuvent être bromées sur le précurseur **178**, soit la position aromatique ou la position benzylique (Figure 69). Toutefois, l'absence d'initiateur radicalaire en accompagnement au NBS aurait dû permettre une bromation aromatique.

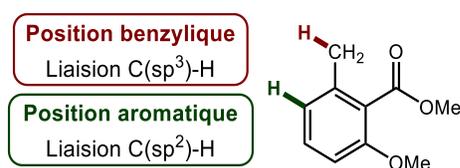
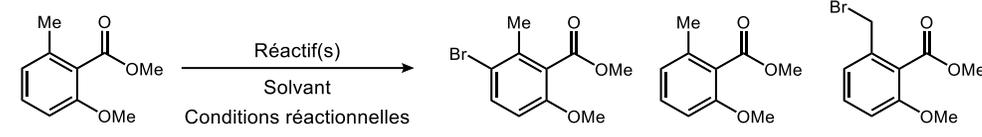


Figure 69. Différentes positions susceptibles à une bromation sur l'intermédiaire **178**

Dans le but de valider cette bromation radicalaire benzylique, le substrat **178** a volontairement été soumis à des conditions de bromation radicalaire (Tableau 3, Entrée 2 et 3). Ainsi, le traitement de **178** avec NBS et AIBN dans le chloroforme a conduit à une bromation régiosélective, mais en position benzylique (**181**) à 81 %. Ce résultat est accueilli sans grande surprise, puisqu'en théorie, un radical benzylique est plus stable qu'un radical aromatique.¹⁷⁰ Ainsi, puisque le mécanisme passe par formation d'un radical carboné, la bromation se déroulera sélectivement sur le radical formé préférentiellement.

Le même système réactionnel a été testé, mais cette fois-ci dans le dichlorométhane (Tableau 3, Entrée 3). Aucune réaction n'a été observée dans ces conditions, le substrat **178** est récupéré à 88 %. Cela pourrait s'expliquer par l'incapacité du CH₂Cl₂ à stabiliser les intermédiaires radicalaires générés tout au long de la réaction.

Tableau 3. Étude des conditions réactionnelles favorisant la bromation aromatique de 178



Entrée	Réactif(s)/ solvant	Conditions réactionnelles	179	178	181
1	NBS (1,1 équiv.) MeCN	0 °C à t.a., 3 h	x	65 %	11 %
2	NBS (1,1 équiv.) AIBN (2 mol%) CHCl ₃	Reflux, 2 h	x	x	80 %
3	NBS (1,1 équiv.) AIBN (2 mol%) CH ₂ Cl ₂	Reflux, 2 h	x	88 %	x
4	Br ₂ (1,0 équiv.) CCl ₄	t.a., 60 h	81 %	x	x

Finalement, une dernière approche est tentée afin d'achever la bromation aromatique en position 3 (Tableau 3, Entrée 4). Cette bromation, s'effectuant en présence de brome moléculaire (Br₂) dans le tétrachlorocarbone (CCl₄), conduit à un rendement de 81 % de bromation aromatique en position 3 (**179**). La sélectivité adéquate observée dans ces conditions s'explique par le fait que le Br₂, lorsqu'utilisé sans source de radiations UV, n'agit pas selon un mécanisme radicalaire, mais plutôt via substitution électrophile aromatique. Dans ces conditions, le méthyle en position benzylique n'a rien d'un nucléophile pouvant attaquer le Br₂. Cependant, les électrons π du cycle aromatique peuvent le faire.

3.2.3 Installation d'une liaison Carbone–Bore sur 179 – La borylation de Miyaura

La dernière étape dans la préparation du précurseur **D** (**130**) est l'installation de l'acide boronique en substitution du brome tout juste installé. L'échange halogène-métal, suivi d'un traitement au B(OMe)₃ et à l'acide chlorhydrique, est une méthode très répandue pour la préparation d'acide boronique. Cependant, le précurseur **179** ne peut être soumis à ces conditions à cause de la sensibilité de l'ester méthylique aux organolithiens. La borylation de Miyaura est une méthode de choix pour installer ce type de groupement sur un composé portant des fonctions sensibles aux organolithiens ou aux organomagnésiens. Celle-ci est

cependant très dépendante de l'activation de la liaison C–Br exploitée, facteur sur lequel aucune modulation n'est possible lorsque l'on travaille sur un composé bien précis.

Une première tentative fut conduite dans le dioxane, soit le solvant le plus utilisé pour accomplir cette transformation. Un rendement de 35 % a été enregistré, ce qui est plutôt décevant pour ce type de réaction. Ainsi, dans le but d'augmenter ce rendement, la réaction a été tentée dans le DMSO. Miyaura a rapporté dans sa publication initiale que ce solvant était reconnu pour accélérer la réaction.¹⁶⁸ Effectivement, le passage du dioxane au DMSO a permis d'augmenter le rendement réactionnel à 58 % (Figure 70).

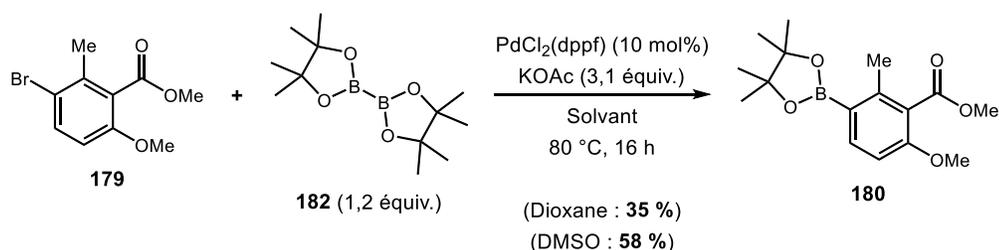


Figure 70. Borylation de Miyaura de l'intermédiaire **179**

Le composé **180** peut être employé dans le couplage de Suzuki-Miyaura, mais il serait intéressant de l'obtenir sous sa forme acide boronique. En effet, comme discuté précédemment (section 3.1), cette dernière fonction est généralement plus réactive dans le contexte d'un couplage de Suzuki-Miyaura.¹⁵⁰

Pour y arriver, la prochaine section présentera les travaux accomplis pour cliver l'ester Bpin et générer son acide boronique correspondant.

3.2.4 Hydrolyse de l'ester boronique : Préparation d'un lien C–B plus réactif

Diverses méthodologies permettent d'hydrolyser un ester boronique en son acide boronique correspondant. Une première approche, tolérant la présence d'un ester méthylique, est envisagée pour la transformation de **180** en **130**. Celle-ci a été publiée en 2011 par Santos

et al. et consiste en la dérivation d'un ester pinacol boronique (**183**), à l'aide de diéthanolamine (DEA), en un adduit BO₂-DEA (Figure 71). Cet adduit est facilement hydrolysable en milieu acide à 0,1 M HCl, pour générer l'acide boronique correspondant **184**.¹⁶⁹



Figure 71. Hydrolyse des esters pinacols boroniques en leur acide correspondant¹⁵³

L'approche proposée par Santos en 2011 fut mise à l'essai sur l'intermédiaire **180** (Figure 72). Les quelques essais réalisés se sont tous montrés non concluants à former le complexe BO₂-DEA (**185**). En bref, puisque le composé **185** n'a pu être obtenu, l'acide boronique convoité (**130**) ne put être encore généré.

Des essais supplémentaires devront être conduits en ce qui concerne cette approche. Fait intéressant, en 1999, Jung et Lazarova ont eu recours à cette stratégie dans le cadre d'un projet portant sur la synthèse d'isodityrosine. Ceux-ci ont dû laisser 72 h à la réaction de formation du complexe BO₂-DEA pour obtenir un rendement satisfaisant.¹⁷¹ Or, les 30 minutes rapportées par Santos sont probablement insuffisantes. Cette variante pourrait potentiellement régler les problèmes soulignés au paragraphe précédent.

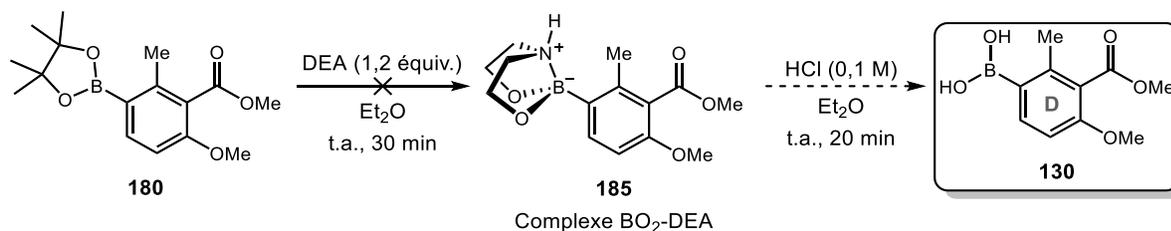


Figure 72. Tentative d'hydrolyse de **180** avec la méthode publiée par Santos en 2011

3.3 BILAN – PREPARATION DU SYNTHON EST D

3.3.1 Avancées dans la préparation du synthon Est D

Globalement, le composé **180** a été synthétisé en trois étapes à partir de l'acide 2-hydroxy-6-méthylbenzoïque (**177**). Le rendement global de la séquence réactionnelle s'élève à 46 % (Figure 73). Bien que nous aurions également aimé pouvoir accéder à l'acide boronique équivalent de ce composé, cela n'a pas encore pu être réalisé. Pour la suite de ce mémoire, le composé **180** fera donc office de synthon Est **D**.

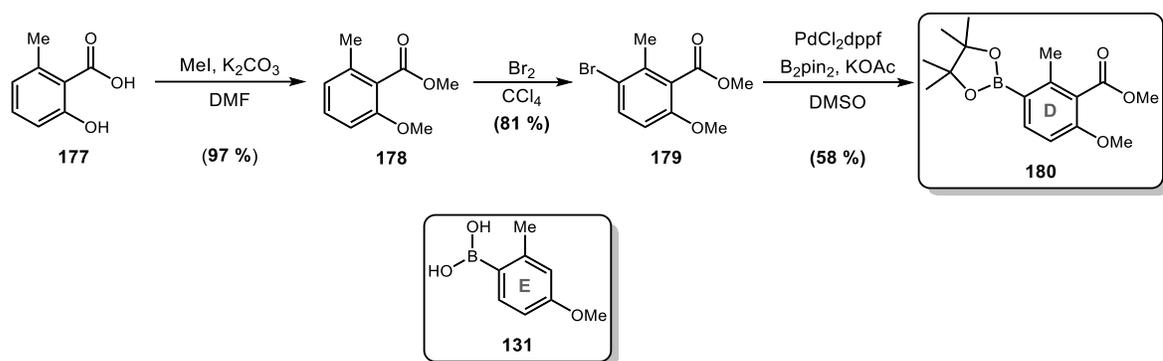


Figure 73. Plan de synthèse des synthons Est **D** et **E**

Tel que mentionné précédemment, le synthon Est **E** (**131**, section 1.4.2) est accessible commercialement et il ne sera pas synthétisé.

3.3.2 Travaux futurs ou en cours

Quelques efforts doivent encore être déployés afin de raffiner la synthèse du synthon Est **D**. Premièrement, la borylation de Miyaura, bien qu'elle nous ait permis d'atteindre notre cible **180**, continue de montrer un rendement plutôt décevant de 58 %. De plus, la série d'expériences que nous avons menée a montré que notre système réactionnel offrait une reproductibilité laissant à désirer (rendements très fluctuants).

Deux options sont envisageables pour tenter d'améliorer cette réaction. La première est d'éliminer toutes sources de variabilité en purifiant tous les substrats, réactifs et solvants avant chaque borylation et de réaliser la réaction dans un environnement contrôlé (boîte à gants). La deuxième serait de mener un travail d'optimisation systématique des différents paramètres réactionnels : la source et la charge de palladium, la nature de la base et du solvant, l'ajout d'un ligand, la température, etc.

Une dernière possibilité envisagée serait de modifier tout simplement le plan de synthèse pour éviter d'avoir à utiliser la borylation de Miyaura. Comme spécifié précédemment, les méthodes traditionnelles ne conviennent pas à notre substrat. Toutefois, une approche récente et fort intéressante permet la borylation de composés portant des esters méthyliques, et ce, sans passer par l'ester boronique. La synthèse directe de l'acide boronique ou du sel de potassium de trifluoroborate est ainsi possible à partir du bromure d'aryle.¹⁷²

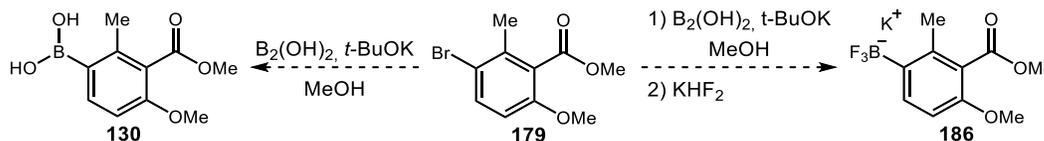


Figure 74. Méthodes alternatives pour la borylation du bromobenzoate de méthyl (**179**)¹⁷²

Dans un cas comme dans l'autre, ces deux dérivés boronés présentent d'excellentes réactivités dans la réaction de Suzuki-Miyaura. La Figure 74 présente cette méthodologie et son application potentielle à notre composé **179**.

Finalement, dans l'éventualité où la borylation de Miyaura demeurerait la méthodologie préconisée pour l'insertion de la liaison C–B sur le synthon Est **D**, des efforts supplémentaires seront investis pour tenter d'effectuer la conversion de l'ester Bpin (**180**) en son acide boronique (**130**). D'une part, un travail d'optimisation supplémentaire sera d'abord réalisé sur le système rapporté par Santos. Le temps de réaction pour la formation du complexe BO_2 -DEA (**185**) sera augmenté, mais d'autres paramètres tels le nombre d'équivalents en DEA, la température de réaction et la nature du solvant, seront étudiés. D'autre part, un autre système toléré par les esters méthyliques a été rapporté. En effet,

Hartwig a publié en 2007 une méthode procédant par un clivage oxydatif en présence de periodate de sodium (NaIO_4).¹⁷³ Ce système sera lui aussi investigué (Figure 75).

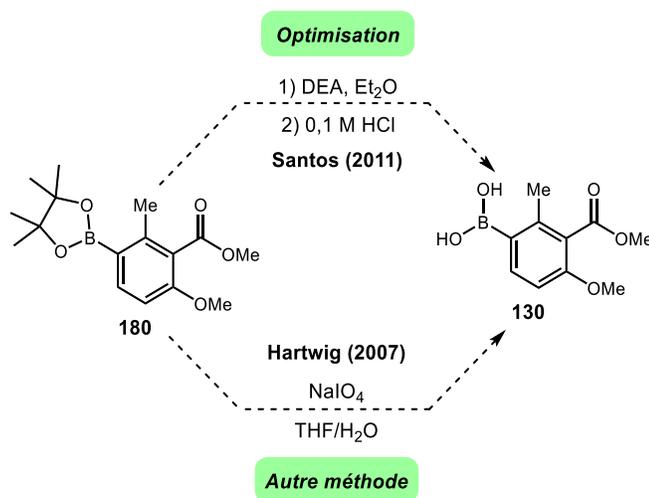


Figure 75. Travaux futurs sur la conversion de l'ester boronique **180** en son acide **130**^{169,173}

CHAPITRE 4

PREPARATION DES 2-ARYLPHENOLS PAR COUPLAGE DE SUZUKI-MIYAJIMA

4.1 PREAMBULE

Ce chapitre traite des travaux réalisés dans le cadre de l'Objectif 3 du présent projet, soit la préparation du motif 2-arylphénol. Celui-ci traitera donc de deux transformations distinctes : le couplage de Suzuki-Miyajima entre synthons Ouest et synthons Est et la déprotection du phénol en position 3 sur les biphényles résultants. La Figure 76 présente les travaux qui étaient visés dans le cadre de cet objectif.

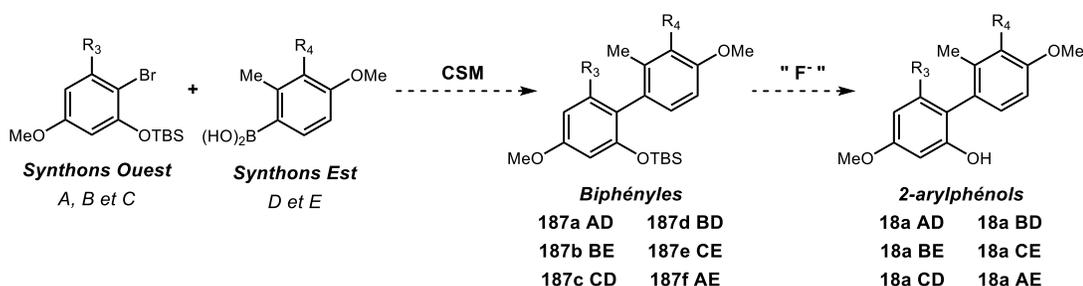


Figure 76. Survol des travaux à accomplir dans le cadre de l'Objectif 3

Il peut être pertinent de rappeler ici qu'à cette étape, un synthon Ouest (**A**, **B** ou **C**) vient s'unir à un synthon Est (**D** ou **E**). Les six produits possibles (six combinaisons possibles) sont visés dans le cadre de ce projet, soit les biphényles **187a-f** (Figure 76).

Une fois préparés, ces composés devront ensuite être soumis à la déprotection du groupement *tert*-butyldiméthylsilyloxy (OTBS) afin de générer les 2-arylphénols **18a** à **18f** qui constitueront les substrats de la seconde étape clé (*O*-arylation, Chapitre 5). Les groupements protecteurs silylés sont reconnus pour leur instabilité en présence d'une source de fluorure.¹⁶⁰ Nous tenterons d'exploiter cette réactivité.

Avant de présenter les résultats obtenus concernant ces deux transformations, quelques points théoriques sur la réaction de Suzuki-Miyaura seront d'abord abordés.

4.2 LE COUPLAGE DE SUZUKI-MIYAJURA : FORMATION DE LIAISONS C–C

La création de liaisons C–C est un enjeu fondamental en chimie organique.¹⁷⁴ En 1979, le professeur Akira Suzuki et ses collaborateurs ont développé et publié une réaction catalysée au palladium permettant l'unification d'un 1-alcénylborane et d'un 1-bromoalcène via une liaison C(*sp*²)–C(*sp*²).¹³⁷ À la suite de l'extension de cette plateforme catalytique à d'autres types de liaisons C–C, Suzuki reçut le prix Nobel de chimie en 2010 aux côtés de Richard Heck et Ei-ichi Negishi pour leurs travaux sur l'utilisation en synthèse organique des couplages croisés catalysés au palladium.¹⁷⁵ De nos jours, le couplage de Suzuki-Miyaura (CSM) est un puissant outil abondamment exploité en synthèse organique.¹⁷⁶ De plus, il est considéré comme étant la méthode de choix pour accéder au motif biaryle, le précurseur clé de la réaction d'*O*-arylation choisie pour préparer les dibenzofuranes visés dans le présent projet.^{140,145,150,177}

Globalement, le CSM classique (Figure 77) implique un réactif organoboroné considéré comme le nucléophile et un second réactif considéré comme l'électrophile. Ce dernier présente un carbone (de configuration *sp*² dans la version classique de la réaction) portant un groupement halogéné (I, Br, ou Cl) ou trifluorométhylsulfonate (triflate : OTf). En plus d'un solvant, un catalyseur, un ligand et une base suivent les substrats.^{145,150,176}

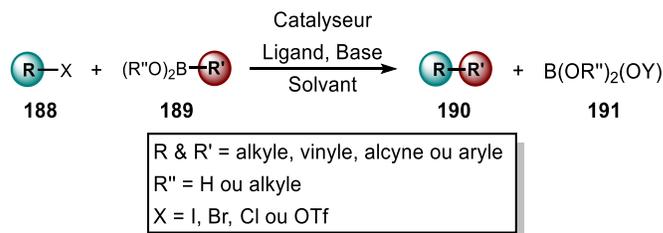


Figure 77. Équation générale du couplage croisé de Suzuki-Miyaura^{175,178,179}

Le mécanisme de la réaction de Suzuki-Miyaura comprend globalement trois étapes, soit l'addition oxydante (AO), la transmétallation (TM) et l'élimination réductrice (ER) (Figure 78). La première étape du mécanisme consiste en l'addition de l'électrophile (**188**) sur le complexe de palladium (0). L'état d'oxydation du métal augmente à +2, puisque deux nouveaux liens chimiques sont créés sur celui-ci (**192**) à partir d'une liaison carbone-halogène. À l'étape suivante, la transmétallation, un second précurseur organique (**189**) est inséré sur le métal. Lors de cette étape, le groupement carboné du réactif organoboroné est transféré du bore vers le palladium, d'où le terme transmétallation. La liaison « nucléophile » C–B est brisée pour substituer le groupement X attaché au palladium (**198**) et relarguer **191**. Ici, le palladium n'est ni réduit ni oxydé, il conserve son état d'oxydation de +2.^{176,180}

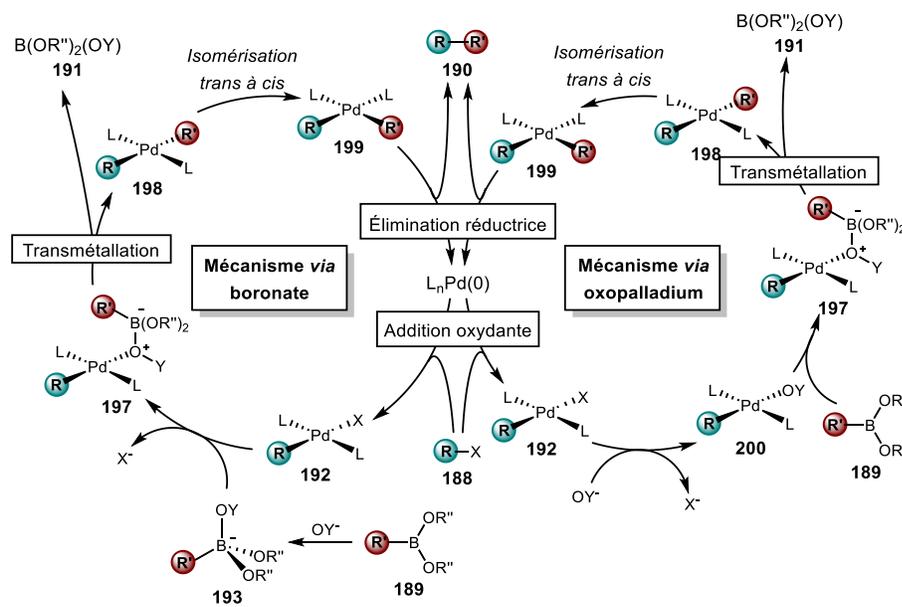


Figure 78. Couplage de Suzuki-Miyaura (adaptée de Spessard et Miessler, 2016)¹⁷⁹

L'étape de transmétallation de la réaction de Suzuki-Miyaura n'est toujours pas comprise dans son intégralité. Deux voies mécanistiques sont encore débattues, soit la voie organoboronate (cycle de gauche, Figure 78) et la voie oxopalladium (cycle de droite, Figure 78). La première alternative témoigne de la haute oxophilcité de l'atome de bore.¹⁶⁸ Ici, le substrat boroné **189** génère initialement *in situ* l'intermédiaire boronate tétrasubstitué (**193**), avec la base présente dans le milieu réactionnel, avant de substituer le groupement X

du complexe **192**, de manière à générer **197**. La transmétallation à proprement parler s'effectue alors à partir de l'intermédiaire **197**, pour former le complexe **198** en relarguant **191**. Au niveau de la voie oxopalladium, la base substitue directement le groupement X de l'intermédiaire **192** pour générer le complexe **200**. L'oxygène de la base fraîchement installée sur le palladium joue alors le rôle d'une base de Lewis pour générer l'espèce boronée tétrasubstituée, mais cette fois-ci directement sur le complexe de palladium **200**, générant ainsi **197**. À partir de celui-ci, la transmétallation s'effectue exactement comme pour la voie boronate.^{179,181} Il est évident que la nature de la base influence énormément le déroulement de la transmétallation.¹⁸¹ Dans le cas de la borylation de Miyaura, une réaction mécanistiquement très similaire au CSM et employant généralement l'acétate de potassium (AcOK) en tant que base, le mécanisme oxopalladium est favorisé. Des observations expérimentales ont prouvé que la nature de l'anion acétate (AcO⁻) substitue préférentiellement le groupement X initialement fixé sur le palladium.¹⁶⁸ La situation demeure plus nébuleuse quant au CSM puisque la vaste gamme de bases inorganiques à disposition des chimistes n'opère pas systématiquement d'une manière ou d'une autre.¹⁸¹

Les étapes suivant la transmétallation demeurent les mêmes, peu importe le variant du mécanisme qui s'opère. Autrement dit, elles sont représentées de manière identique sur la Figure 78. Tout d'abord, une isomérisation survient afin de transférer les deux groupements R et R' de la position *trans*, à la position *cis*. Puisque l'élimination réductrice s'effectue via un mécanisme d'élimination *cis*, soit via un intermédiaire à trois centres (**201**), cette isomérisation est essentielle (Figure 79).^{176,179}

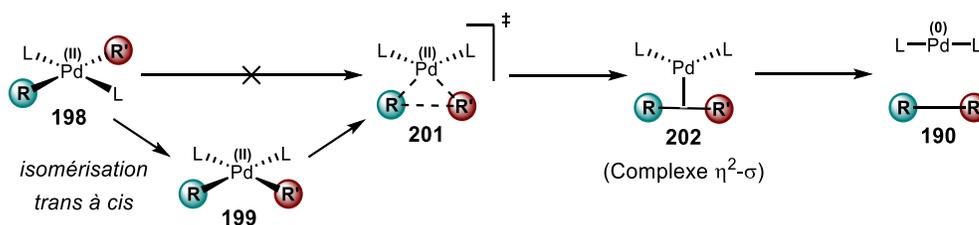


Figure 79. Mécanisme détaillé de l'élimination-cis¹⁷⁹

Finalement, l'élimination réductrice survient lorsque le palladium génère la nouvelle liaison carbone-carbone entre les deux fragments organiques sur **199**, tout en relarguant le produit couplé (**190**) dans le milieu réactionnel. Le palladium est alors réduit de deux unités d'état d'oxydation, ce qui permet un retour au catalyseur Pd(0) (Figure 79).^{176,180}

En 1998, le P^r Stephen L. Buchwald et ses collaborateurs ont décrit pour la première fois l'utilisation d'une nouvelle classe de ligands dans les réactions de couplage croisé catalysées au palladium, soit les dialkylbiarylphosphines. L'activité remarquable de cette classe de ligands provient d'une combinaison d'effets électroniques et d'effets stériques qui contribuent à stabiliser des intermédiaires réactionnelles et à accélérer certaines réactions survenant dans le cycle catalytique présenté à la Figure 78.^{140,182} De façon générale, ces ligands encombrés et riches en électrons favorisent la génération de palladium (0) portant un seul ligand (L₁Pd(0)), une espèce plus réactive que L₂Pd(0). Il est important de comprendre que ces ligands sont bidentates, ainsi le palladium fait tout de même deux liaisons. De plus, les L₁Pd(0) sont plus petits que les L₂Pd(0), ce qui favorise l'approche et la réactivité de substrats plus encombrés.¹⁴⁰ Donc de manière générale, ces ligands favorisent l'addition oxydante sur le palladium, ainsi que l'élimination réductrice qui régénère L₁Pd(0).

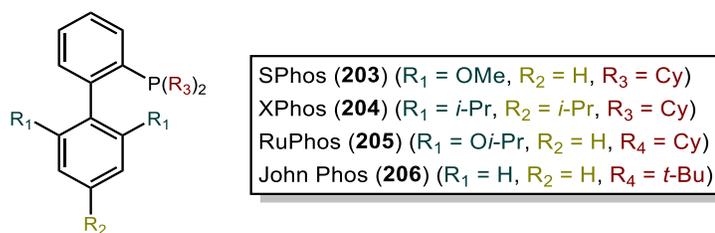


Figure 80. Exemples sélectionnés de ligands de Buchwald : Les dialkylbiarylphosphines¹⁴⁰

Plusieurs analogues ont été générés avant de démontrer une excellente efficacité notamment dans les réactions de Suzuki-Miyaura pour des systèmes de type C(aryle)–C(aryle) et C(aryle)–N.^{140,177,182} Dans la foulée de ces travaux, les substituants R₁, R₂ et R₃ peuvent être modulés pour modifier l'activité des ligands.¹⁴⁰

L'efficacité de ces phosphines aromatiques (**203** à **206**) en tant que ligand pour le palladium dans les réactions de Suzuki-Miyaura impliquant des biaryles justifie leur

utilisation dans le présent projet. Le SPhos (**203**) sera préconisé pour les tests initiaux. Buchwald et ses collaborateurs l'ont désigné comme étant très performant pour préparer des biphényles encombrés 2,2',6,6'-tétrasubstitués.¹⁴⁰

4.3 RESULTATS ET DISCUSSION

4.3.1 Réaction de Suzuki-Miyaura sur des substrats modèles

Avant de débiter les couplages de Suzuki-Miyaura avec l'ensemble de nos synthons Ouest (**A-C**) et Est (**D-E**), nous avons jugé qu'il était de mise d'évaluer l'efficacité des conditions de couplage envisagées sur des substrats similaires, mais de moindre valeur et plus facilement accessibles. Ainsi, le substrat **135**, un précurseur commun aux synthons Ouest et préparé en deux étapes (section 2.2.1.1), a été mis en présence de deux partenaires de couplages différents (**207** ou **208**) dans des conditions de départ inspirées de travaux précédents du groupe¹⁸³ et détaillé à la Figure 81.

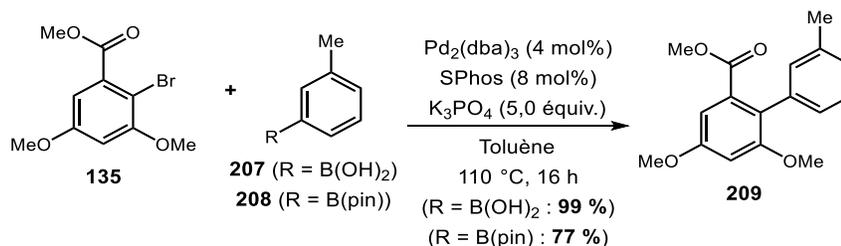


Figure 81. Résultats préliminaires pour le couplage de Suzuki-Miyaura

En plus de nous permettre d'évaluer la réaction d'un substrat semblable à nos synthons Est, cette étude permettait de comparer la réactivité d'un acide boronique (**207**) et d'un ester boronique (**208**) en contexte d'un CSM.

Les rendements obtenus sont de 99 % pour le couplage de l'acide boronique (**207**) et de 77 % pour celui de l'ester boronique (**208**). Sachant que tous les biphényles **187a** à **187f** sont 2,2',6-triorthosubstitués (donc plus encombrés que le modèle **209**), ces résultats

confirment qu'il est préférable de travailler avec un acide boronique afin de maximiser les rendements. Ces résultats suggèrent également que les conditions réactionnelles initiales sont adéquates et qu'il devrait être possible de les appliquer aux synthons **A**, **B**, **C**, **D** et **E** avec un travail d'optimisation.

4.3.2 Réaction de Suzuki-Miyaura sur les substrats d'intérêt

Les synthon **A** et **B**, ainsi que les synthons Est **D** et **E** ont tous été soumis aux mêmes conditions de couplage de Suzuki-Miyaura que celles utilisées préalablement pour nos études modèles. Au total, la préparation des quatre combinaisons possibles de ces précurseurs (**AD**, **BD**, **AE**, **BE**) a pu être réalisée (Figure 82).³

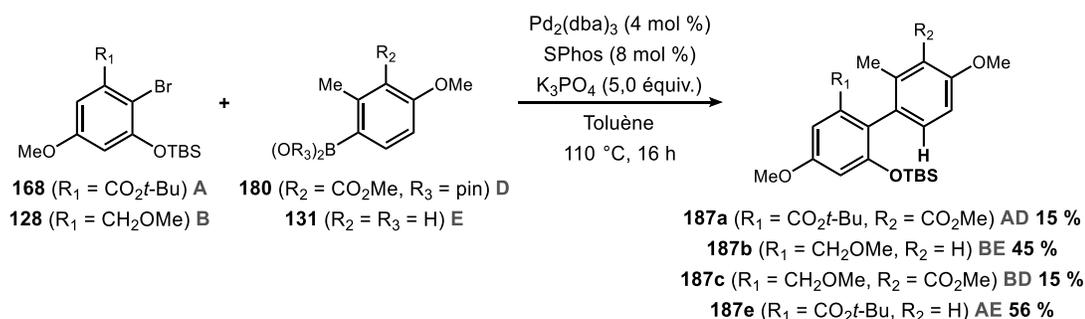


Figure 82. Préparation des premiers 2-arylphénols par couplage de Suzuki-Miyaura

Une tendance s'illustre fortement dans ces résultats et vient corroborer les conclusions tirées de l'étude sur substrats modèles. Les couplages avec le substrat **180** (Bpin) sont beaucoup moins efficaces que ceux avec **131**. Alors que les couplages avec le synthon **E** offrent des rendements de 56 % (**187e**) et 45 % (**187b**) respectivement pour **A** et **B**, les couplages avec le synthon **D** ont des rendements de 15 % (**187a** et **187c**) pour **A** et pour **B**.

³ Il est à noter qu'au moment où ces réactions ont été réalisées, le composé **128** (alcool protégé par un OMe) était considéré comme le synthon Ouest **B**, alors que dans le Chapitre 2, nous avons spécifié que **128** (alcool protégé par un OAc) était le synthon Ouest **B** final. Cette légère différence ne modifie aucunement les dibenzofuranes cibles auxquels les produits de couplage **187b** et **187c** donnent accès.

Il est important de rappeler, comme discuté au Chapitre 3, que le synthon **D** n'a pu être obtenu que sous la forme de l'ester boronique **180**. Le synthon **E** (**131**), pour sa part, était disponible commercialement sous forme d'acide boronique.

Quoiqu'il en soit, les rendements présentés à la Figure 82 sont tous le résultat d'un seul essai. Il est donc facile d'envisager qu'un travail d'optimisation puisse augmenter significativement tous ces rendements.

4.3.3 Déprotection des OTBS avec le fluorure de tétra-*n*-butylammonium (TBAF)

La dernière étape, comprise dans la préparation des 2-arylphénols **18a** à **18f**, est la déprotection des TBS. Cette réaction se déroule en présence de TBAF dans le THF.¹⁶⁰

Pour l'instant, seul le biphenyle résultant de la combinaison **AE** (**187e**, Figure 83) a été soumis à cette réaction et a permis de générer le produit **18e** avec un rendement de 93 %. Néanmoins, puisque cette réaction est reconnue pour bien tolérer les groupements fonctionnels des autres biphenyles précurseurs aux dibenzofuranes, nous nous attendons à ce que les autres 2-arylphénols désirés puissent éventuellement être préparés avec des rendements similaires.

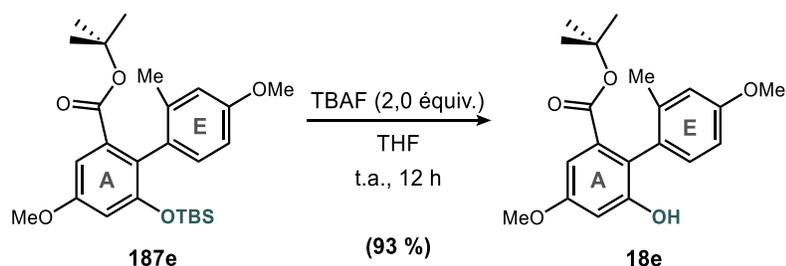


Figure 83. Utilisation du TBAF pour cliver les éthers silylés protecteurs

4.4 TRAVAUX FUTURS OU EN COURS

4.4.1 Optimisation de la réaction de Suzuki-Miyaura

Beaucoup de travail reste à accomplir dans l'optimisation des CSMs pour la préparation des 2-arylphénols **18a** à **18f**. La Figure 84 schématise les travaux d'optimisation à réaliser.

Premièrement, afin d'optimiser les résultats sur l'un des systèmes les plus complexes, tous les tests seront réalisés sur les substrats **A** et **E**. Tout porte à croire que les optimisations réalisées pour préparer le biphenyle **AE** se transposeront bien à la préparation des cinq autres combinaisons.

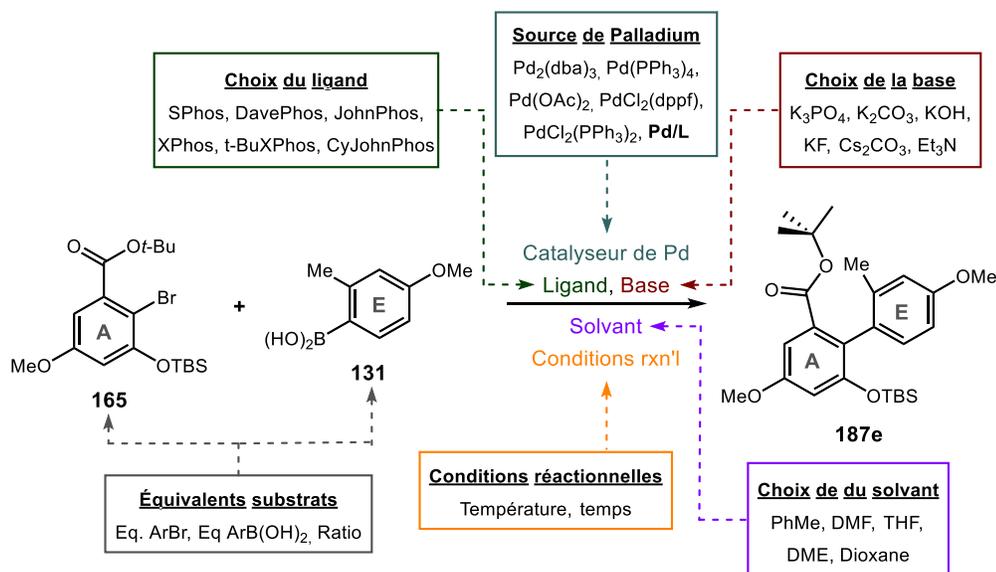


Figure 84. Paramètres d'optimisation à étudier pour la CSM

Les paramètres suivants feront l'objet de ce travail d'optimisation :

- (1) Ratio molaire entre ArBr et ArB(OH)₂.
- (2) Nature du catalyseur (source de Pd) et charge catalytique (mol%).
- (3) Nature du ligand et stœchiométrie par rapport au catalyseur.

- (4) Nature de la base et stœchiométrie par rapport au substrat.
- (5) Nature du solvant et concentration.
- (6) Température et temps de réaction.

Un premier paramètre d'optimisation clé sera l'étude des ratios molaires entre le bromure d'aryle et l'acide boronique. L'optimisation de ce paramètre vise à cibler quel réactif doit être en excès, et ce, dans quelle proportion. Généralement, l'acide boronique, le réactif le plus facile d'accès, est placé en excès dans un CSM. Cependant, cette tendance n'est pas toujours associée aux meilleurs résultats.

Un second paramètre majeur sera de déterminer le complexe catalytique optimal, soit la bonne combinaison entre le complexe de palladium commercial utilisé et le ligand ajouté. Au niveau du palladium, plusieurs possibilités existent. Généralement, le palladium (0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ou $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) est reconnu comme étant plus réactif, mais le palladium (II) ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ou $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$) peut également servir de pré-catalyseur. Au niveau des ligands, les dialkylbiarylphosphines (présentés à la section 4.2) seront préconisés et plusieurs seront testés. Parmi ceux-ci se retrouvent le SPhos, le DavePhos, le JohnPhos, le XPhos, le *t*-BuXPhos et le CyJohnPhos. De plus, il sera important d'évaluer le ratio optimal entre le ligand et le palladium (L/Pd). Les tests initiaux faisaient usages d'un ratio L/Pd de deux, mais des ratios supérieurs et inférieurs seront mis à l'essai.

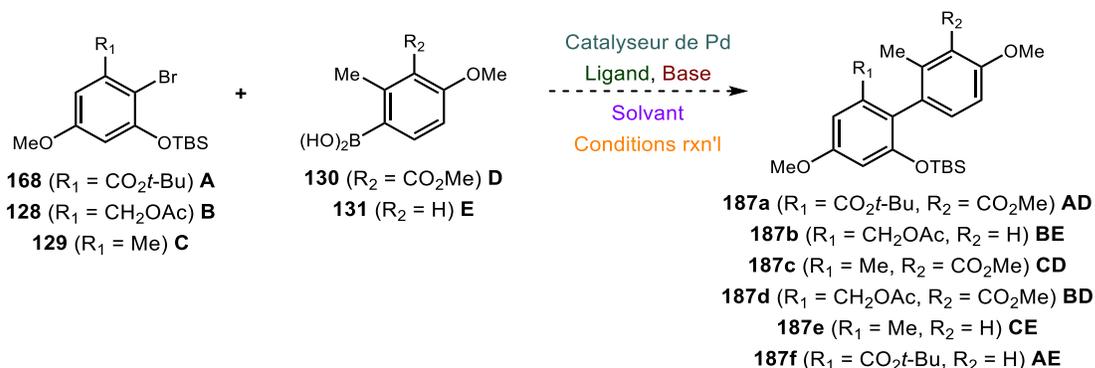


Figure 85. Travaux à compléter avec les conditions de couplage optimisées

Une fois l'ensemble de ce travail d'optimisation accompli, nous serons en mesure d'accéder efficacement aux biphényles **187a** – **187f** (Figure 85).

4.4.2 Déprotection

Une fois les biphényles **187a-f** obtenus (Figure 85), ils seront également soumis à la réaction de déprotection au TBAF décrite à la section 4.1. Comme évoqué précédemment, ces transformations, puisqu'elles s'appuient sur une réaction classique qui tolère les groupements fonctionnels retrouvés sur nos motifs biphényles d'intérêt, ne devraient pas nécessiter une optimisation très laborieuse (Figure 86).¹⁶⁰

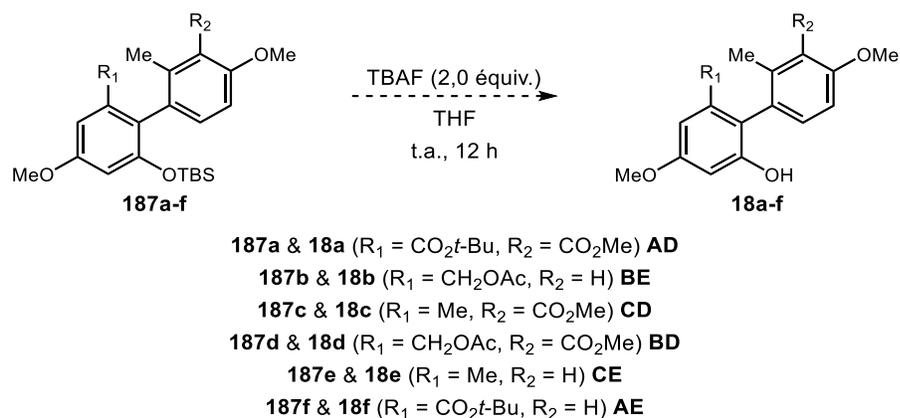


Figure 86. Travaux de déprotection à accomplir

CHAPITRE 5

CYCLISATION DES 2-ARYLPHÉNOLS PAR REACTION D'O-ARYLATION

5.1 PREAMBULE

Ce chapitre traite des travaux réalisés dans le cadre de l'Objectif 2 du présent projet, soit la fermeture du motif furane joignant les deux aryles des 2-arylphénols. Tel que détaillé à la section 1.4, il est prévu que cette transformation soit réalisée par *O*-arylation via activation d'une liaison C–H. Par rapport aux six cibles identifiées dans ce projet, cet objectif impliquerait donc à terme la transformation des composés **18a-f** en dibenzofuranes protégés **126a-f**. Une fois cette transformation définie comme la seconde étape clé de notre plan de synthèse (section 1.4.2) effectuée et optimisée, les dibenzofuranes cibles finaux deviendraient alors accessibles via une séquence de réactions de déprotection classique (Figure 87).

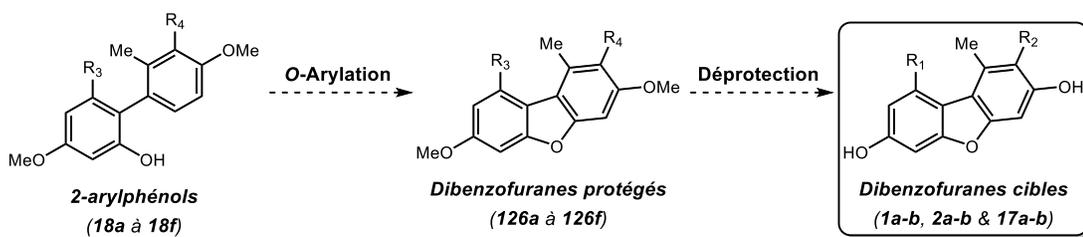


Figure 87. Survol des travaux à accomplir dans le cadre de l'Objectif 2

Ce chapitre décrira nos avancées réalisées quant à la poursuite de cet objectif. Plus précisément, il présentera différentes expériences de cyclisation menées sur un composé modèle (le 2-phénylphénol, **210**), ainsi que sur le substrat **AE** dont la synthèse a été discutée au Chapitre 4 (**187e**). Les différentes particularités des précédents de la littérature ayant servi d'inspiration à ces expériences seront également exposées.

Avant de présenter ces résultats, une discussion théorique sur la réaction d'*O*-arylation visée sera d'abord exposée.

5.2 FORMATION DE DIBENZOFURANES PAR *O*-ARYLATION INTRAMOLÉCULAIRE VIA ACTIVATION D'UN LIEN C–H : FONDEMENTS THÉORIQUES

5.2.1 Généralités sur l'activation et la fonctionnalisation de liaison C–H

La construction du motif dibenzofurane a suscité beaucoup d'intérêt depuis plus de 125 ans. Comme représenté à la section 1.3.1, six grandes classes d'approche sont généralement exploitées afin de réaliser cette transformation. La cyclisation par *O*-arylation intramoléculaire d'un 2-arylphénol est particulièrement attrayante vu l'accessibilité du précurseur par le couplage de Suzuki-Miyaura (voir section 1.4.1).¹⁴⁰ Plusieurs méthodologies exploitant la réactivité des liaisons activées telle que carbone-halogène (C–I, C–Br ou C–Cl) et certaines liaisons carbone-azote (C–N₂⁺, C–triazène, etc.) ont été élaborées, mais l'utilisation de la liaison carbone-hydrogène demeure la plus intéressante du point de vue de sa simplicité. Le principal intérêt est l'absence du besoin d'implanter une liaison C–X ou C–N, de façon sélective, dans le plan de préparation des précurseurs. L'exploitation de la liaison C–H pour insérer un groupement fonctionnel sur une molécule s'intitule « fonctionnalisation C–H » et est un domaine en constante évolution depuis près de 35 ans.¹⁷⁹

La liaison carbone-hydrogène n'est pas intuitivement associée à une très grande réactivité. Cette liaison était même traditionnellement considérée comme étant inerte. Plusieurs faits viennent corroborer cette idée, notamment une énergie de liaison élevée d'environ 90-100 kcal/mol, un pK_a typique variant entre 45 et 60⁴ et l'absence d'orbitales moléculaires réactives comme une HOMO de haute énergie ou une LUMO de très faible énergie. Or, à quelques exceptions près, soit lorsque les conditions réactionnelles ou que

⁴ Quelques exceptions existent : alcynes terminaux, 1,3-dicétones, dialkylmalonates, etc.

l'environnement chimique du lien C-H le permettent, la liaison en question n'est pas réactive. Divers systèmes réactionnels, impliquant généralement des complexes organométalliques, rendent possible ces exceptions et donc l'activation C-H.^{179,184}

L'activation C-H est plus spécifiquement l'une des étapes comprises dans le processus de fonctionnalisation C-H. En effet, l'activation C-H à proprement parler ne comprend que l'addition d'un lien carbone-hydrogène sur un centre métallique. Quant à elle, la fonctionnalisation C-H correspond au processus entier par lequel un lien carbone-hydrogène est transformé en une liaison fonctionnalisée (voir Figure 88).¹⁷⁹

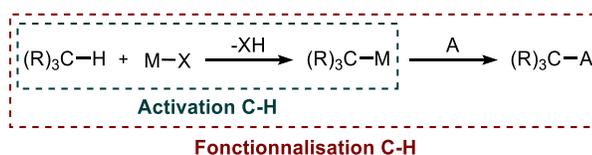


Figure 88. Équation globale de la fonctionnalisation C-H¹⁷⁹

5.2.2 O-arylation intramoléculaire : mécanisme réactionnel

Dans le cadre de ce projet, la fonctionnalisation C-H qui nous intéresse plus particulièrement est un processus intramoléculaire par lequel une liaison C(sp²)-O est générée à partir d'un phénol C(sp²)-OH et d'une liaison C(sp²)-H. L'étude par la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) d'une réaction de cyclisation C-O/activation C-H similaire a permis d'émettre, en 2013, certaines conclusions au sujet du mécanisme réactionnel.¹⁸⁵ La réaction étudiée, développée par le P^r Jin-Quan Yu en 2010, vise la cyclisation du 2-méthyl-1-phénylpropane-2-ol (**211**) en son produit cyclisé **212**, en présence de Pd(OAc)₂ et de diacétate d'iodobenzène (PhI(OAc)₂) (Figure 89).¹⁸⁶

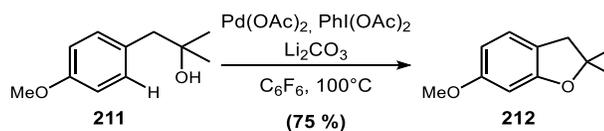


Figure 89. Cyclisation C-O/Activation C-H développée par Jin-Quan Yu *et al.* en 2010¹⁸⁶

Les hypothèses émises indiquent que ce type de cyclisation procède via un complexe de Pd(IV) (**217**, Figure 90). L'iode hypervalent **215** ($\text{PhI}(\text{OAc})_2$) est responsable de générer le complexe Pd(IV) **217**, à partir du complexe de Pd(II) (**214**), via une oxydation concomitante à la perte de ses groupements acétates (**216**). Cette étape est cinétiquement déterminante dans le mécanisme. Les auteurs ont également conclu que le rendement réactionnel dépend de la stabilité de ce fameux complexe de Pd(IV). Puisque l'énergie relative de cet état intermédiaire est liée au type d'iode hypervalent utilisé en tant qu'oxydant, il est possible de conclure que le rendement dépend également de ce dernier.¹⁸⁵

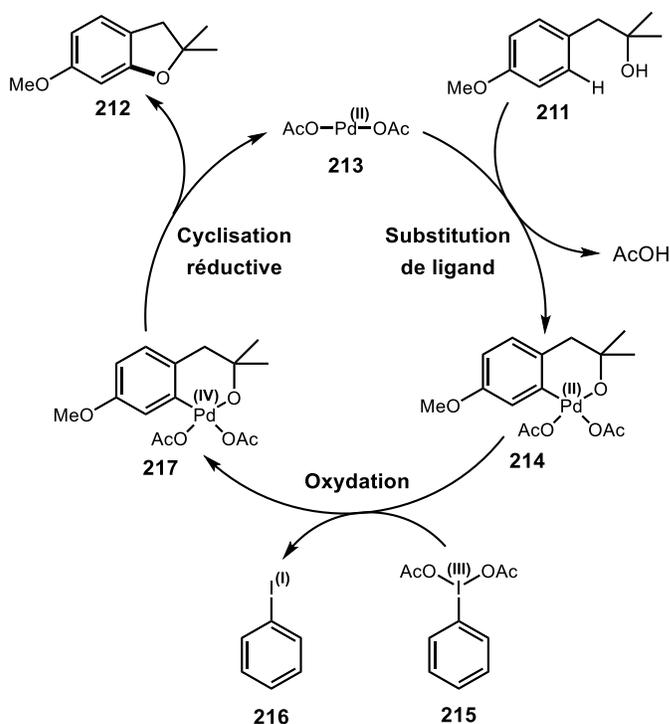


Figure 90. Mécanisme de cyclisation proposé par Yu^{185,186}

Nous verrons à la section 5.2.3.2 que deux agents oxydants ont jusqu'à maintenant été étudiés dans le contexte particulier de l'application de ce système réactionnel à la formation de dibenzofurane.

5.2.3 Préparation de dibenzofuranes par *O*-arylation intramoléculaire

5.2.3.1 Principal défi de synthèse

L'application du mécanisme de Yu à des 2-arylpénols représente un défi supplémentaire. En effet, les substrats de type 2-arylpénol sont de nature beaucoup plus rigide que les substrats étudiés par Yu en 2010. C'est-à-dire que l'énergie requise pour faire passer l'alcool aliphatique de **211** (Figure 91) dans une conformation adéquate à la cyclisation est plus faible que celle requise pour un biarylpénol. Cela est d'autant plus vrai pour les 2-arylpénols **18a** à **18f** qui sont visés par ce projet étant donné qu'ils possèdent également des substituants en position *ortho* par rapport à la liaison C-C qui ajoutent des interactions stériques (Figure 91).

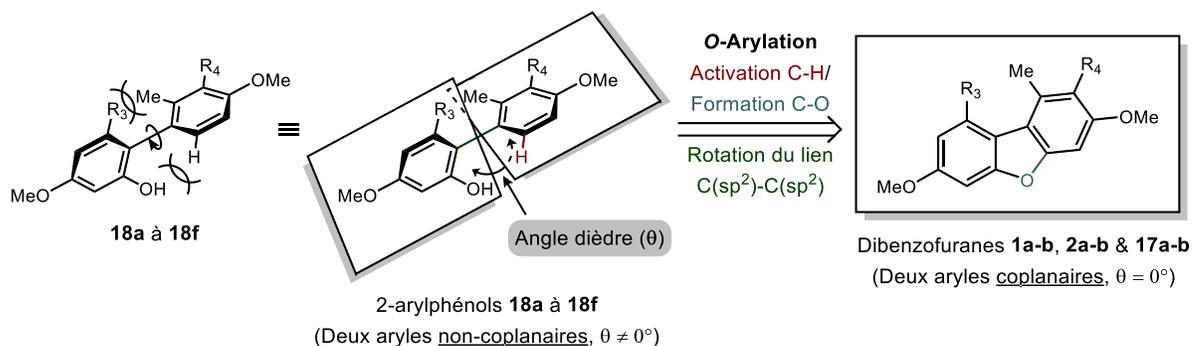


Figure 91. Représentation du défi que représente l'*O*-arylation des 2-arylpénols **18a** à **18f**

La liaison C-C joignant les deux noyaux aromatiques peut tourner sur elle-même, cependant certaines conformations sont plus défavorisées que d'autres (Figure 92). Globalement, la conformation coplanaire ($\theta = 0^\circ$ ou 180°) est la moins favorisée. À l'inverse, les angles dièdres de 30 à 60° et 120 à 150° sont les plus stabilisés. Dans le cas de 2-arylpénols, la présence du phénol est suspectée d'agir comme stabilisant des conformations orthogonales ou partiellement orthogonales via une interaction entre le proton de ce dernier et le nuage électronique du cycle aromatique.¹⁸⁷ Ainsi, l'énergie nécessaire pour forcer un retour des deux aryles dans un même plan est plus élevée. Puisque l'adoption d'une telle

conformation est nécessaire pour venir former un dibenzofurane (un motif planaire), cela complique davantage leur préparation par une réaction d'*O*-arylation.

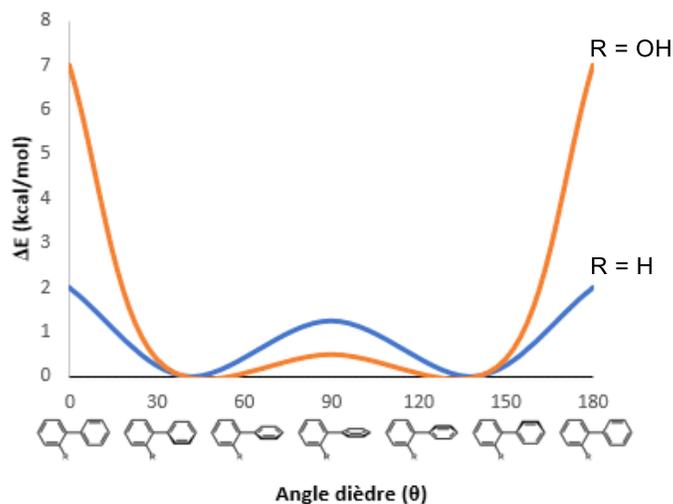


Figure 92. Analyse conformationnelle du 2-phénylphénol (adaptée de Sanfeliciano *et al.*)¹⁸⁷

Les 2-arylphénols précurseurs **18a** à **18f** sont des systèmes plus complexes dans lesquelles davantage de facteurs électroniques et stériques interviennent dans leur analyse conformationnelle. Ainsi, le graphique de la Figure 92 ne s'applique pas exactement aux 2-arylphénols qui nous intéressent dans le cadre du présent projet. Toutefois, considérant la présence des substituants en *ortho*, il est plus que raisonnable de poser l'hypothèse d'une tendance similaire pour laquelle la disposition des deux arènes dans le même plan ne représente pas une conformation favorisée.¹⁸⁷

Malgré les difficultés exposées ci-dessus, plusieurs systèmes réactionnels se sont déjà montrés efficaces pour effectuer la cyclisation de 2-arylphénols en leur dibenzofurane correspondant.

5.2.3.2 Précédents de la littérature

Au total, cinq publications scientifiques décrivant ce type d'*O*-arylation ont été identifiées dans la littérature. Tel que mentionné à la section précédente, le choix de l'oxydant est un paramètre déterminant pour ce type de réaction. Trois des précédents de la littérature emploient l'air ambiant à titre d'oxydant^{50,53,54}, alors que les deux autres préconisent l'utilisation du peroxybenzoate de *tert*-butyle (BzOO*t*-Bu).^{51,52}

OXYDATION PAR L' OXYGÈNE MOLÉCULAIRE PRÉSENT DANS L' AIR AMBIANT

La première approche, développée et publiée par Liu et ses collaborateurs en 2011, utilise une catalyse au palladium, en présence de plusieurs ligands et d'une base (Figure 93). Ce système catalytique fournit d'excellents résultats, mais nécessite une combinaison de ligands plutôt atypiques et dispendieux : le 1,3-bis(2,6-diisopropylphényl)-1,3-dihydro-2*H*-imidazol-2-ylidène (IPr), le 2,4,6-triméthylbenzoate de sodium (MesCOONa) et le 4,5-diazafluorène-9-one. Selon les auteurs, le MesCOONa aurait comme effet de faciliter l'élimination réductrice, alors que le 4,5-diazafluorène-9-one serait en mesure de promouvoir l'oxydation du palladium. Le recours au ligand IPr n'est quant à lui pas justifié par une explication détaillée. Les auteurs spécifient toutefois qu'en son absence, aucune réaction n'est observable.⁵⁰

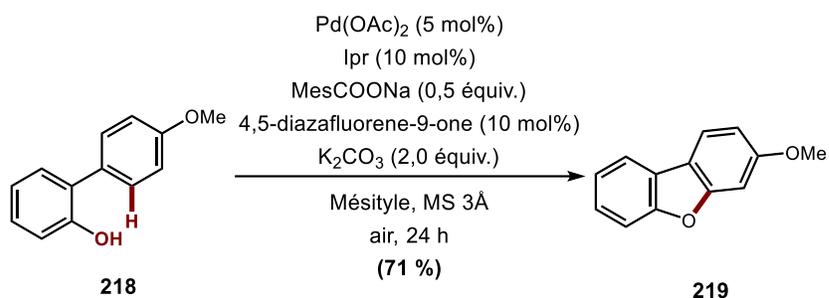


Figure 93. *O*-arylation intramoléculaire de 2-arylphénol par Liu en 2011⁵⁰

Néanmoins, ce système présente l'attrait de tolérer de nombreux groupements fonctionnels, dont notamment les acétals, le TMS, les éthers méthyliques (**218**, Figure 93), les cétones, les esters méthyliques, etc.⁵⁰ Ce dernier point rend ce système assurément intéressant par rapport aux cibles du présent projet.

Les deux méthodologies développées par Zhu en 2012 exploitent pour leur part une catalyse au cuivre pour cycliser des substrats comme **220** en leur dibenzofurane correspondant (**221**, Figure 94).^{53,54} Les deux systèmes sont très similaires, à l'exception de l'utilisation de Cs₂CO₃ dans l'une des méthodes, tandis que l'autre n'utilise aucune base. L'autre infime différence est l'utilisation de bromure de cuivre dans l'une des approches et d'iodure de cuivre dans l'autre (Figure 94).

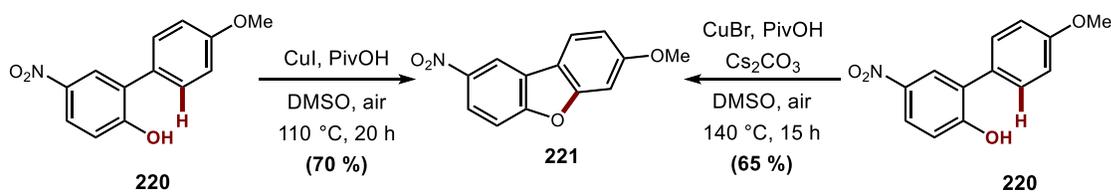


Figure 94. Approche développée par Zhu *et al.* exploitant la catalyse au cuivre^{53,54}

Cette approche présente cependant un inconvénient majeur pour les besoins du présent projet. En effet, afin de rendre possible la cyclisation, un groupement électroattracteur doit être présent en position *para* par rapport au phénol.⁵⁴ Généralement, le groupement nitro (**222**) est le plus efficace, mais le nitrile (**223**) et l'aldéhyde (**224**) ont également été testés.⁵⁴ La Figure 95 illustre l'effet des différents groupements électroattracteurs étudiés par Zhu.

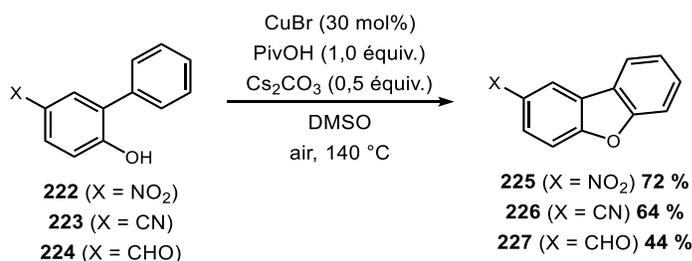


Figure 95. Étude des groupements électroattracteurs par Zhu en 2012⁵⁴

Il est intéressant de constater que le simple passage d'un GEA (NO₂, 72 %) à un autre moins puissant (CHO, 44 %) peut fortement influencer le rendement de cyclisation. Il s'agit d'une preuve concrète de la sensibilité du système réactionnelle à l'électronique des substrats.

Puisque nos cibles de synthèse **1a-b**, **2a-b** et **17a-b** ne comprennent pas ce type de groupement fonctionnel à cette position et que les ajouter pour ensuite les retirer impliquerait l'ajout de plusieurs étapes au plan de synthèse, ce système est peu prometteur par rapport aux objectifs du présent projet.

OXYDATION PAR LE PEROXYBENZOATE DE TERT-BUTYLE

La méthode développée par Yoshikai *et al.* en 2011 et qui exploite un système Pd(OAc)₂/BzOO*t*-Bu semble à priori beaucoup plus appropriée que celle de Zhu pour les cibles qui nous intéressent (Figure 94). Tel que discuté à la section 5.2.2, l'oxydation est l'étape cinétiquement déterminante dans ce type de cyclisation. Ainsi, l'utilisation d'un oxydant plus puissant serait susceptible d'accélérer la réaction et de compenser partiellement pour des étapes du cycle catalytique qui pourraient souffrir de l'encombrement des biphényles précurseurs **18a** à **18f**. De plus, les conditions réactionnelles relativement douces tolèrent une grande variété de groupements fonctionnels. Parmi ceux-ci se retrouvent notamment les halogènes (**228**), les triméthylsilyles (**229**) et les esters éthyliques (**230**) (Figure 96).⁵¹

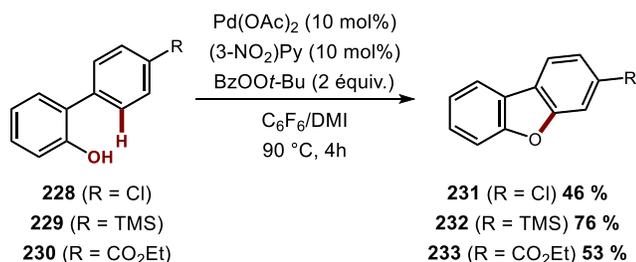


Figure 96. Tolérance aux groupements fonctionnels de la méthode de Yoshikai *et al.*⁵¹

Fait intéressant, les auteurs de cette méthodologie ont également présenté des résultats comparant différents motifs de substitution sur l'un des cycles des précurseurs biphényles (Figure 97). Ainsi, ils ont montré que **234**, **235** et **236** peuvent être respectivement convertis en leur dibenzofurane correspondant, **239** (14 %), **240** (58 %), **241** (60 %).⁵¹ Cette tendance démontre bien l'effet déstabilisant de la présence d'un substituant en position R' sur le précurseur. Une autre série de résultats impliquant plutôt le groupement méthoxy, un électrodonneur bien connu, vient toutefois contrebalancer cette tendance. En effet, **237**, **238** et **218** peuvent être respectivement *O*-arylés en leur dibenzofurane correspondant **242** (33 %), **243** (54 %), **219** (49 %).⁵¹ Ainsi, même si le groupement méthoxy est plus volumineux que le groupement méthyle, le rendement réactionnel de cyclisation de **237** est supérieur à celui de **234**. Ces observations démontrent que le système réactionnel est également sensible aux propriétés électroniques de cet aryle.

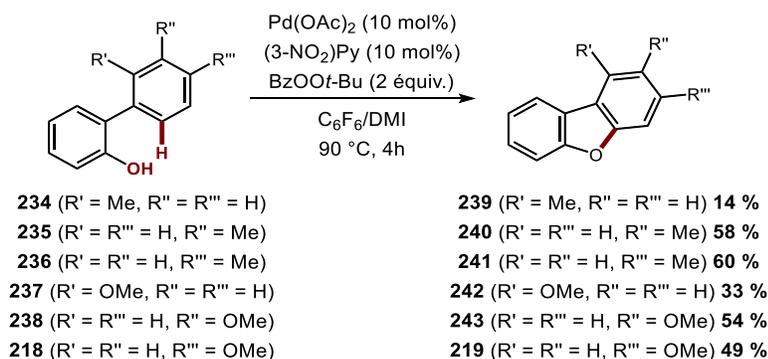


Figure 97. Évaluation de la substitution 2', 3' et 4' pour la cyclisation de Yoshikai *et al.*⁵¹

En bref, la méthode de cyclisation développée par Yoshikai et ses collaborateurs constitue une approche ayant un potentiel à remplir les objectifs du présent projet.

La réaction développée par Schmidt et Riemer en 2017 n'est pas tout à fait une nouvelle réaction, mais constitue plutôt une adaptation de la méthode développée par Yoshikai *et al.* en 2011. La principale innovation de cette méthodologie est la mise à profit du chauffage par micro-ondes afin de remplacer le chauffage à reflux traditionnel (Figure 98). Avec ce système réactionnel, il devient par exemple possible de cycliser **244** en son dibenzofurane correspondant (**245**) avec un rendement de 62 % en seulement 30 minutes (Figure 98).⁵²

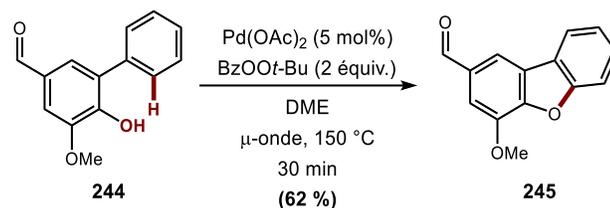


Figure 98. Adaptation de la méthode de Yoshikai *et al.* par Schmidt et Riemer en 2017⁵²

En plus de la diminution des temps de réaction, d'autres caractéristiques rendent cette approche avantageuse par rapport à la procédure originale de Yoshikai, soit une charge en palladium réduite, l'absence d'un ligand, ainsi qu'un solvant plus traditionnel. Il est également à noter que, bien que les rendements puissent être variables, ce système réactionnel s'est montré compatible avec bons nombres de fonctions chimiques (Figure 99).⁵²

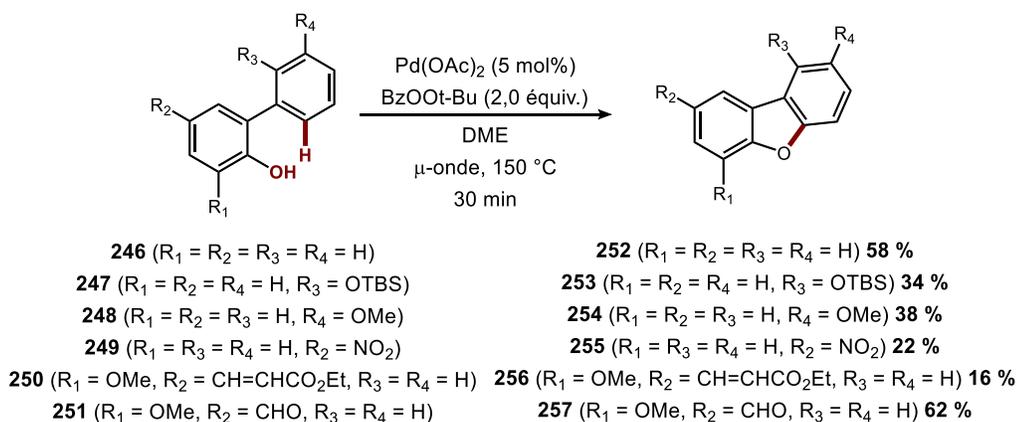


Figure 99. Tolérance aux groupements fonctionnels de la méthode de Riemer⁵²

Aucune de ces cinq méthodologies n'est encore officiellement établie comme étant la plus performante à tous les niveaux. Cependant, les méthodes de Liu *et al.* et de Yoshikai *et al.* semblent les plus adaptées aux défis du présent projet étant donné leur plus grande versatilité.^{50,51}

5.3 RESULTATS PRELIMINAIRES POUR LA REACTION D'O-ARYLATION

La méthode publiée par Yoshikai en 2011 était celle avec laquelle nous pensions avoir le meilleur potentiel de réussite dans ce projet, puisque les conditions douces qu'elle utilise sont très attrayantes pour nos précurseurs 2-arylphénols **18a** à **18f**. Cette méthode exploite une catalyse au palladium en présence d'un ligand (3-NO₂)pyridine et d'un oxydant, le peroxybenzoate de *tert*-butyle (BzOO*t*-Bu). Les auteurs de l'article ont mis leurs conditions réactionnelles à l'essai sur le substrat **210**. Le rendement de cyclisation en son dibenzofurane correspondant (**21**) s'élève à 72 % (Figure 100).

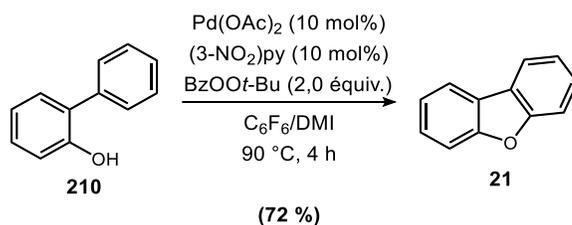


Figure 100. Cyclisation du 2-phénylphénol (**210**) par Yoshikai en 2011⁵¹

C'est donc en se basant sur ces conditions que nous avons voulu mener nos premières expériences de cyclisation. Or, étant donné la faible quantité que nous avons du substrat **18e**, une seule tentative a pu être effectuée. La Figure 101 présente cet essai pour la réaction de cyclisation de **18e** dans les mêmes conditions que celles présentées par Yoshikai en 2011.

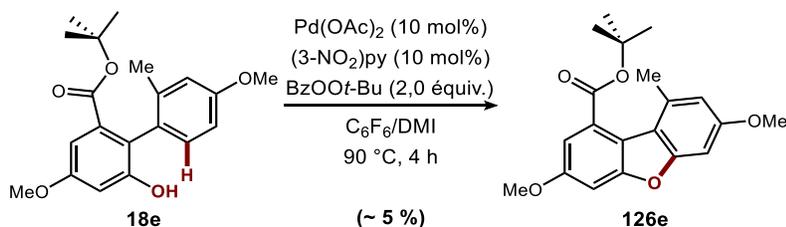


Figure 101. Cyclisation du 2-arylphénol **18e** par la méthode de Yoshikai

Comme indiqué sur la Figure 101, un rendement isolé d'environ 5 % a pu être obtenu à la suite d'une purification sur gel de silice. L'analyse RMN ¹H du produit obtenu a permis

de confirmer la structure du produit **126e**, mais a révélé la présence de traces *tert*-butanol et de BzOO*t*-Bu.

En somme, bien que ce premier rendement soit assez faible et que la technique de purification doit être peaufinée, cette réaction test permet de confirmer que la cyclisation du 2-arylphénol tri-orthosubstitué **18e** est possible. Ce résultat justifie et motive la poursuite d'un travail d'optimisation complet de cette réaction lorsque le substrat **18e** redeviendra disponible.

5.4 TRAVAUX FUTURS

5.4.1 Optimisation des cyclisations sur les 2-arylphénols **18a** à **18f**

Tout comme pour l'optimisation des CSM (section 4.4), beaucoup de travail reste à faire pour l'optimisation des réactions d'*O*-arylation. Ce travail pourra être réalisé pour chacun des biphényles **18a-f** à mesure que ceux-ci deviendront disponibles.

La Figure 102 présente les principaux paramètres à optimiser, comprenant notamment le ligand, la source de palladium, le choix de l'oxydant, les conditions réactionnelles, ainsi que le choix du solvant. Premièrement, le système catalytique sera encore un aspect important du travail d'optimisation. La source de palladium sera choisie parmi les mêmes que lors de l'optimisation du CSM, soit Pd₂(dba)₃, Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂, PdCl₂(dppf) ou PdCl₂(PPh₃)₂. Ensuite, une étude sur les ligands pourra également être conduite. Les dérivés de la pyridine seront au cœur de ces travaux, puisque les résultats de Yoshikai semblent démontrer qu'il s'agit de la classe de ligand la plus prometteuse. Finalement, le ratio L/Pd sera également modulé. La valeur de base prescrite par les auteurs est égale à un, mais plusieurs autres ratios seront mis à l'étude.

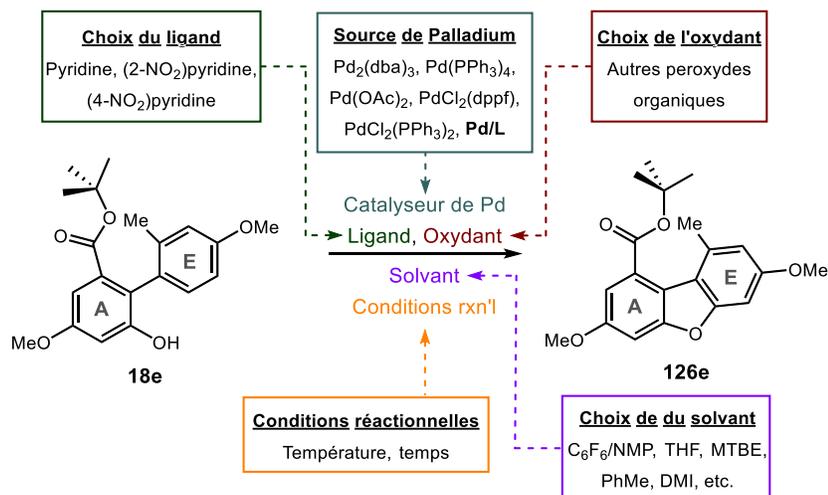


Figure 102. Paramètres d'optimisation à étudier pour l'*O*-arylation intramoléculaire via activation C–H

Le choix de l'oxydant est ici très important, mais délicat. En effet, Yoshikai a mis plusieurs oxydants à l'essai dans ses travaux et les résultats varient assez drastiquement selon la nature de celui-ci. Quelques oxydants organiques accessibles seront ainsi explorés en remplacement du BzOOt-Bu. Certaines combinaisons pourraient même potentiellement améliorer les performances du système.

Finalement, les conditions réactionnelles seront optimisées en modulant la température et le temps de réaction. La température risque ici d'avoir un effet très important. Comme discuté à la section 5.2.3.1, la liaison C(*sp*²)–C(*sp*²) d'un 2-arylphénol à une barrière de rotation relativement élevée. Par conséquent, plus la chaleur conférée au système est importante, plus cette liaison sera en mesure de tourner afin d'acquérir la conformation requise.

5.4.2 Obtention des cibles finales par la déprotection des dibenzofuranes 126a-f

L'unique dibenzofurane obtenu jusqu'à maintenant (**126e**) étant disponible en trop faible quantité, aucune tentative de déprotection n'a encore pu être mise à l'essai. Aucun produit final visé n'a pour le moment pu être obtenu.

Comme il fut mentionné lors de l'élaboration de notre approche de rétrosynthèse (section 1.4.2) les dibenzofuranes **126a** à **126f** devront, une fois synthétisés, être déprotégés dans le but d'obtenir les cibles de synthèse **1a-b**, **2a-b** et **17a-b** (Figure 103). Il existe une myriade de méthodes pour accomplir ces déprotections de routine, mais deux approches traditionnelles ayant fait leurs preuves seront privilégiées vu la valeur des précurseurs à cette étape du projet.¹⁶⁰ Deux types de groupements protecteurs sont présents sur les dibenzofuranes protégés **126a** à **126f** : les éthers méthyliques (méthoxy) et les esters (esters méthyliques et acétyles). Trois différentes méthodologies de déprotection sont à prévoir :

- (1) Déméthylation des éthers méthyliques
- (2) Hydrolyse basique des fonctions esters
- (3) Déprotection totale (déméthylation + hydrolyse basique)

La première méthode, comprenant uniquement une déméthylation des groupements méthoxy, vise à préparer le dibenzofurane cible **7b**, à partir de son homologue protégé **126f**. Il est à noter que ce dibenzofurane ne porte aucune fonction ayant nécessité une protection de type ester. Cette transformation très répandue pourra s'effectuer en présence d'un acide de Lewis, le tribromure de bore (BBr_3), dans le dichlorométhane.¹⁶⁰

La seconde méthode, comprenant à nouveau une seule étape, consiste en une hydrolyse basique des fonctions esters en leur acide correspondant. Le composé **126c** sera le seul soumis à cette approche et permettra la synthèse de l'acide ascomatique (**2c**). La réaction se déroulera en présence d'hydroxyde de lithium, dans un mélange d'eau et de THF.

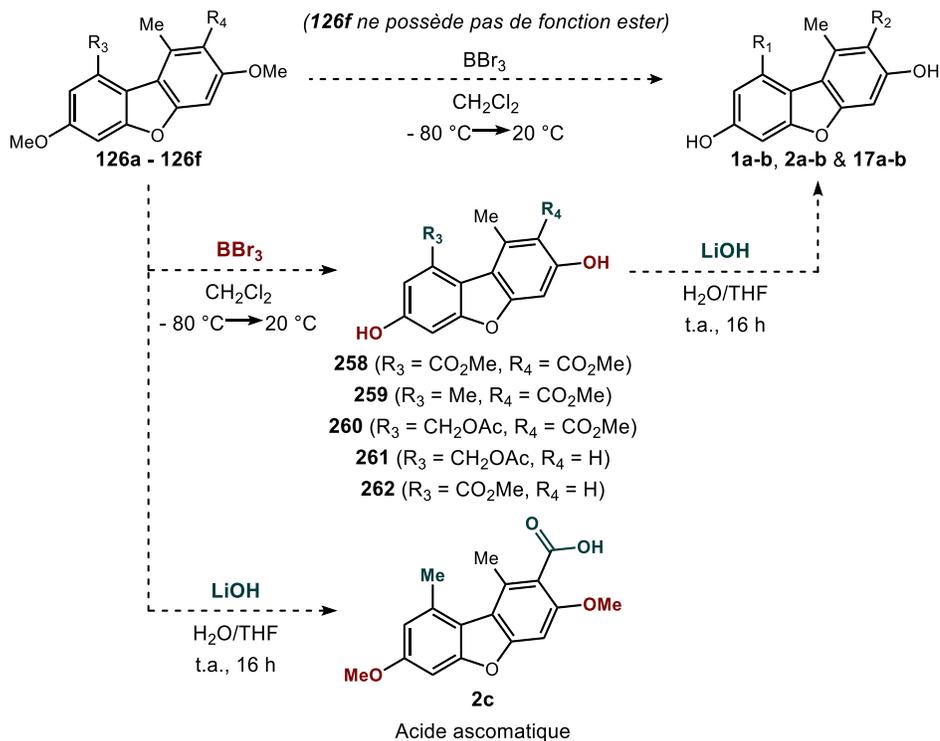


Figure 103. Schématisation de la déprotection des précurseurs **126a** à **126f**

Finalement, les composés **126a** à **126e** seront soumis à la troisième méthodologie de déprotection afin de générer les dibenzofuranes cibles **1a**, **1b**, **2a**, **2b** et **17a**. Celle-ci comporte premièrement une déméthylation des fonctions méthoxy en leur phénol intermédiaire correspondant (**258** à **262**). Ensuite, une hydrolyse basique sera de mise pour transformer les fonctions ester (CO₂Me et OAc) de ces intermédiaires, en leur acide ou alcool correspondant, afin de générer les dibenzofuranes cibles **1a-b**, **2a-b** et **17a**.

CHAPITRE 6

CONCLUSION GENERALE

6.1 RETOUR SUR LES OBJECTIFS

En conclusion, ce projet visant à valoriser les dibenzofuranes lichéniques québécois et à déployer une méthodologie de synthèse de ceux-ci, comporte trois objectifs généraux. Le premier objectif consiste en la synthèse totale de deux dibenzofuranes inédits (**1a** et **1b**) provenant du Nunavik et de quatre analogues naturels et synthétiques (**2a-b** et **17a-b**). Le second objectif traite de la préparation de dibenzofuranes naturels complexes via une réaction d'*O*-arylation par activation C–H. Finalement, le troisième objectif vise à optimiser le couplage de Suzuki-Miyaura en contexte de préparation de 2-arylphénols triorthosubstitués à partir de précurseurs monoaromatiques simples.

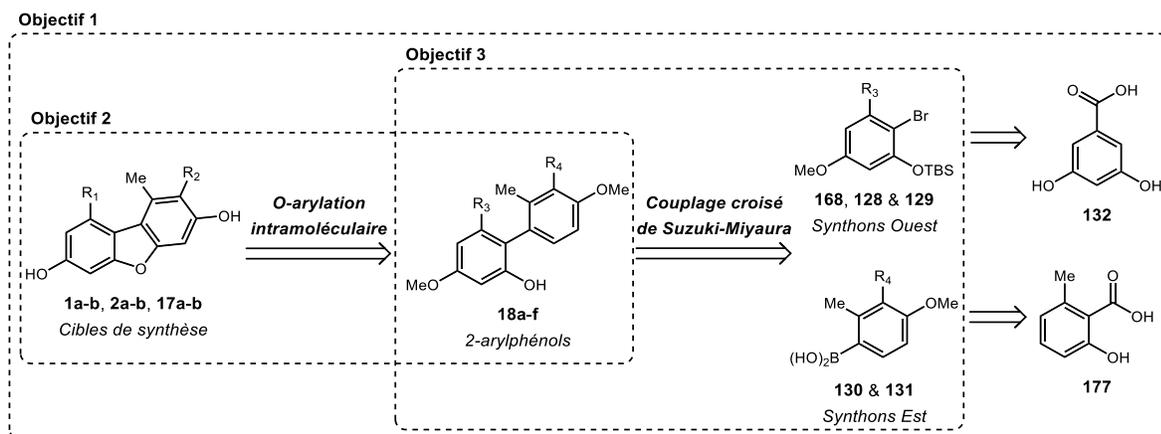


Figure 104. Rappel des objectifs du projet

Globalement, les trois objectifs du projet ont été partiellement remplis.

La synthèse des précurseurs monoaromatiques **A** à **C** est complète, tandis que la synthèse du précurseur **D** est partiellement terminée. La préparation du synthon Ouest **A**

(168) s'effectue en un total de six étapes avec un rendement global de 60 %, celle du synthon **B** (128) peut être accomplie en un total de 8 étapes avec un rendement de 39 %, et celle du synthon **C** (129) est complète en 9 étapes, avec un rendement de 44 %. De plus, sur un total de sept intermédiaires réactionnels dans le plan de synthèse final de ces précurseurs monoaromatiques, six sont communs à au moins deux synthons (gauche, Figure 105).

Un seul synthon Est (**D**, 180) a dû être préparé au laboratoire. Celui-ci est accessible en un total de trois étapes avec un rendement global de 46 %. Des problèmes de reproductibilité de l'étape de borylation doivent cependant être réglés et une approche pour hydrolyser l'ester boronique Bpin doit être développée afin de préparer l'acide boronique 130. Pour sa part, le synthon Est **E** (131) est disponible commercialement (droite, Figure 105).

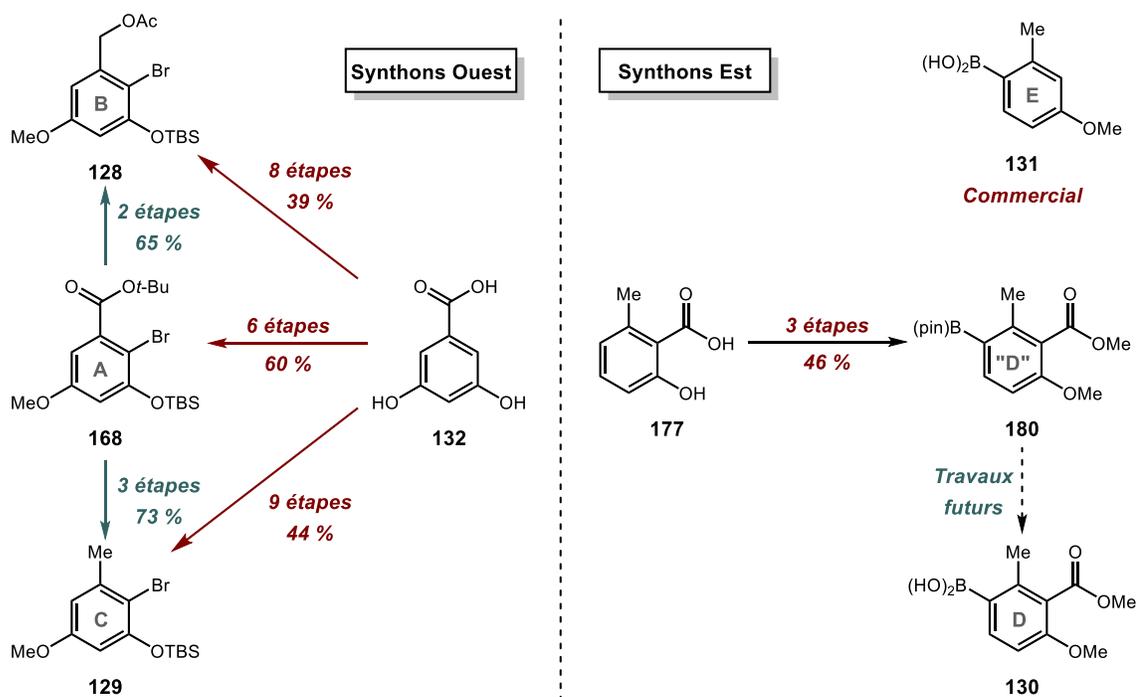


Figure 105. Résumé de la préparation des précurseurs **A** à **E**

La préparation des 2-arylpénols triorthosubstitués, par l'entremise du couplage croisé de Suzuki-Miyaura, constitue un défi de synthèse qui n'a pas encore été complètement relevé.

Pour le moment, quatre biphényles ont pu être préparés en combinant certains de nos synthons Ouest et Est : **187a (AD)**, **187b (BE)**, **187c (BD)** et **187e (AE)**. Les résultats de couplage varient actuellement entre 15 et 56 % et tendent à indiquer que les synthons Est devraient être utilisés préférentiellement sous leur forme acide boronique. Un important travail d'optimisation devra être réalisé afin de bonifier ces rendements et d'atteindre les autres biphényles visés (Figure 106).

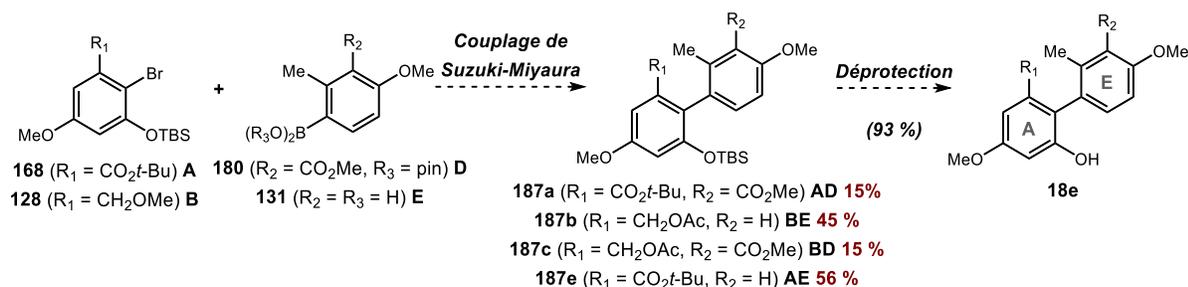


Figure 106. Progrès dans la préparation des précurseurs **18a - 18f**

Finalement, la cyclisation par *O*-arylation a permis la synthèse d'un premier dibenzofurane protégé. En effet, le dibenzofurane **126e (AE)** a été préparé à partir du 2-arylphénol **18e**, avec un rendement réactionnel de 5 %. Globalement, ce dibenzofurane est donc accessible en neuf étapes, avec un rendement de 2 % (Figure 107). Afin d'atteindre la cible finale correspondante, ce produit devra être déprotégé. Évidemment, un important travail d'optimisation de la réaction d'*O*-arylation demeure à faire afin d'augmenter le rendement de cyclisation obtenu jusqu'à présent pour **126e** et d'accéder efficacement aux dibenzofuranes protégés ciblés. Par la suite, des procédures de déprotection (utilisant des réactions classiques) seront appliquées afin d'atteindre les cibles finales.

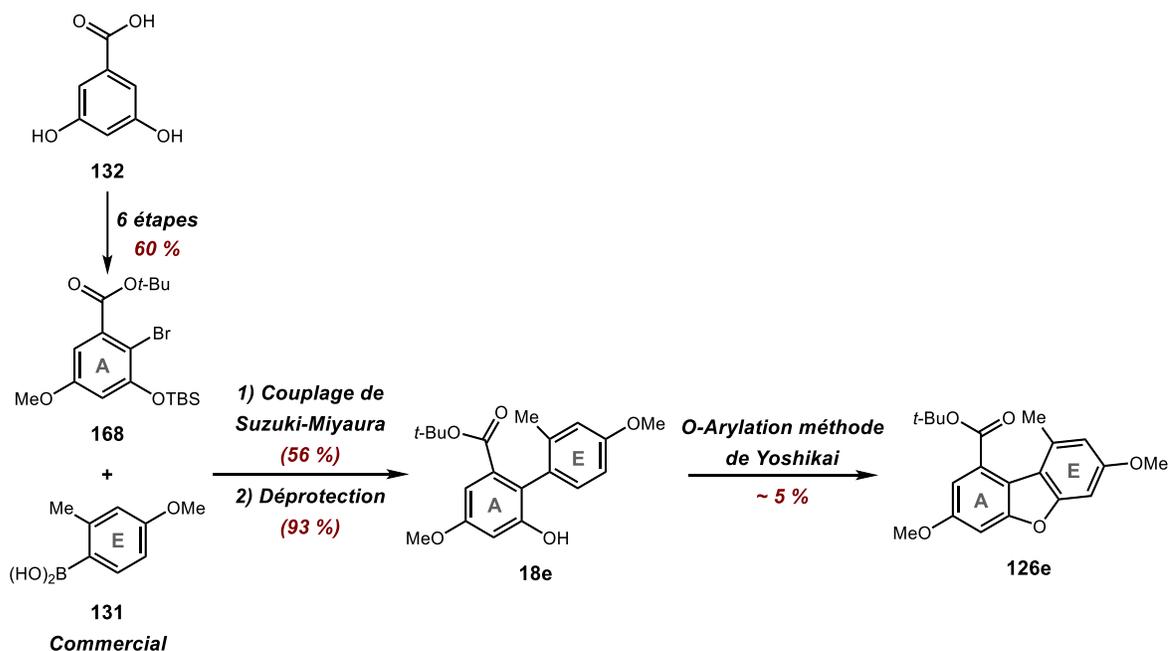


Figure 107. Vue globale de la synthèse du dibenzofurane protégé **126e**

6.2 PERSPECTIVES

Les résultats préliminaires obtenus dans ce projet de recherche sont prometteurs et nous donnent confiance quant à l'éventuelle réussite de l'intégralité des objectifs décrits à la section 1.2. Bien entendu, comme énoncé ci-haut et détaillés précédemment dans ce mémoire (sections 3.3.2, 4.4 et 5.4), plusieurs travaux demeurent à faire avant la pleine réalisation des recherches initialement prévues.

Néanmoins, les succès obtenus jusqu'à maintenant suggèrent qu'en plus de la préparation des six dibenzofuranes visés dans ce mémoire, la stratégie en cours de développement pourrait également être applicable à la synthèse de divers autres dibenzofuranes naturels. La Figure 108 présente quatre classes de dibenzofuranes potentiellement accessibles avec la méthodologie développée dans le présent projet. On retrouve notamment l'acide ascomatique et ses dérivés (**2c** à **2g**), les dérivés d'acide

ascomatique à chaînes aliphatiques (**2h** à **2l**) et les dibenzofuranes à lactone à six membres (**16a** à **16h**) et à cinq membres (**15a** à **15d**).

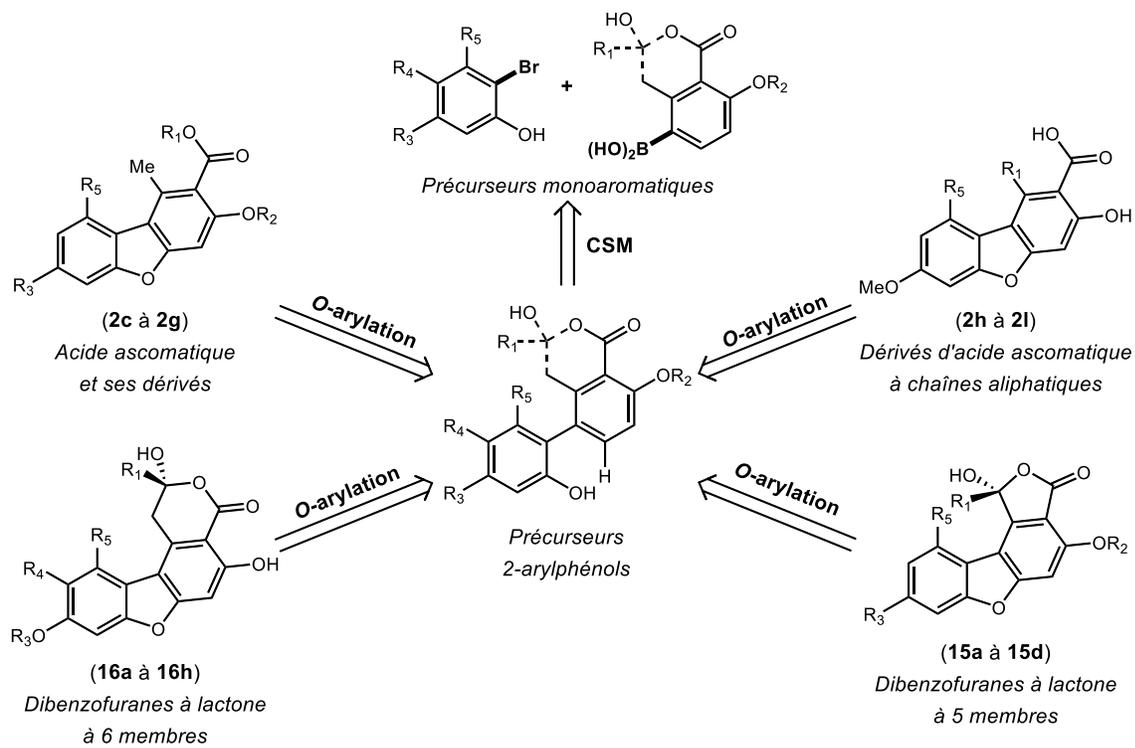


Figure 108. Application de notre approche de synthèse de dibenzofuranes complexes à diverses cibles naturelles

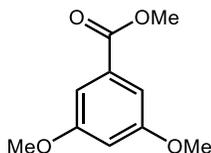
PARTIE EXPERIMENTALE

1. Informations générales

Les produits de départ et les réactifs proviennent de sources commerciales et ont été utilisés sans purification sauf si indication contraire. Ceux-ci ont été achetés chez Sigma-Aldrich, TCI Chemicals, Oakwood Chemicals, ThermoScientific et AlfaAesar. Tous les solvants utilisés ont été purifiés selon les procédures usuelles¹⁸⁸, excepté pour le DMF, le DMSO et l'acétonitrile, qui ont été achetés avec des puretés adéquates pour nos besoins. Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère inerte d'argon. Les analyses RMN ¹H et RMN ¹³C ont été effectuées sur l'un des trois appareils suivants : Agilent DD2 500 MHz, Magritek 80 MHz Spinsolve Carbon, Nanalysis 60PRO. Les constantes de couplages (*J*) sont exprimées en hertz (Hz) et la multiplicité des signaux est donné par les abréviations qui suivent : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), sept (septuplet), m (multiplet). Les analyses en spectrométrie de masse à haute résolution (HRMS) ont été enregistrées sur un HPLC (1200 séries) couplé à un spectromètre de masse à temps de vol (TOF, 6210 séries) avec ionisation par électronébuliseur (ESI) de Agilent technologies Inc. Les points de fusion des solides ont été mesurés avec un appareil OptiMelt MPA100 de Stanford Research Systems. Les rapports frontaux (*R_f*) ont été calculés à partir d'analyse en chromatographie sur couche mince sur des plaques de silice SiliaPlate 250 µm d'épaisseur (Silicycle).

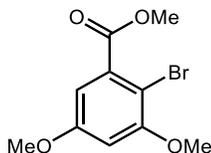
2. Préparation et caractérisation des composés synthétisés au Chapitre 2

2.1. Synthèse du 3,5-diméthoxybenzoate de méthyle (134)



L'acide 3,5-dihydroxybenzoïque **132** (4,00 g, 26,0 mmol, 1,0 équiv.) et le K_2CO_3 (14,35 g, 103,8 mmol, 4,0 équiv.) ont été mis en suspensions dans 30 mL de DMF anhydre. Le milieu réactionnel a été agité 5 minutes et le MeI (6,47 mL, 103,8 mmol, 4,0 équiv.) a ensuite été ajouté. Le mélange a été agité pendant 24 h à température pièce. Le milieu réactionnel a été dilué avec 60 mL de K_2CO_3 saturé et la phase aqueuse résultante a été extraite avec 3 portions d'EtOAc (75 mL). Les 3 phases organiques ont été combinées, lavées avec NaCl sat. (150 mL) et séchées sur $MgSO_4$. Le solvant a été évaporé sous pression réduite et le résidu a été co-évaporé avec 4 portions d'heptane (50 mL). Le produit a été caractérisé et utilisé à l'étape suivante sans purification supplémentaire. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ H 7,19 (2H, d, $J = 2,5$), 6,64 (1H, t, $J = 2,5$), 3,91 (3H, s), 3,82 (6H, s). RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): δ C 167,0, 160,7, 132,1, 107,2, 105,9, 55,7, 52,4. HRMS (ESI-TOF, Mode positif) : $[M+H]^+ = 197,0810$ m/z (calculé pour $C_{10}H_{13}O_4^+$, 197,0808). $P_f = 42 - 43$ °C.

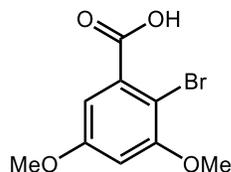
2.2. Synthèse du 2-bromo-3,5-diméthoxybenzoate de méthyle (135)



Le 3,5-diméthoxybenzoate de méthyle **134** (5,00 g, 25,5 mmol, 1,0 équiv.) a été dissout dans 225 mL d'acétonitrile anhydre, sous atmosphère inerte. Le milieu réactionnel a été refroidi à 0 °C avant l'ajout du NBS (4,99 g, 28,0 mmol, 1,1 équiv.), puis réchauffé jusqu'à température pièce et laissé sous agitation pendant 18 h. Le mélange a été dilué dans une solution saturée de $Na_2S_2O_3$ (175 mL) et concentré sous pression réduite. La phase aqueuse

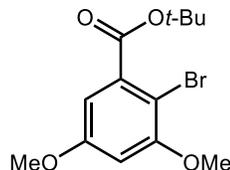
résultante a été extraite avec 3 portions d'EtOAc (150 mL). Les trois phases organiques ont été combinées, lavées successivement avec une solution saturée de NH₄Cl (300 mL) et une solution saturée de NaCl (400 mL) et séchées avec sur MgSO₄. Le solvant a été évaporé sous pression réduite et le résidu a été purifié sur une colonne de gel de silice (3:2 hexanes/EtOAc, R_f = 0,65), résultant en un solide blanc avec un rendement de 82 % (20,9 mmol, 5,75 g). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δH 6,79 (1H, d, J = 2,8), 6,57 (1H, d, J = 2,8), 3,92 (3H, s), 3,87 (3H, s), 3,81 (3H, s). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δC 167,4, 159,7, 157,3, 134,9, 106,2, 102,5, 102,2, 56,7, 55,8, 52,7. HRMS (ESI-TOF, Mode positif) : [M+H]⁺ = 274,9921 m/z (calculé pour C₁₀H₁₂BrO₄⁺, 274,9913). P_f = 58 - 60 °C.

2.3. Synthèse de l'acide 2-bromo-3,5-diméthoxybenzoïque (149)



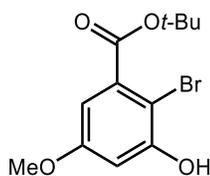
Le 2-bromo-3,5-diméthoxybenzoate de méthyle **135** (4,50 g, 16,4 mmol, 1,0 équiv.) a été dissous dans 18 mL de MeOH. Le KOH (2,75 g, 49,1 mmol, 3,0 équiv.) a été ajouté au milieu réactionnel, puis le mélange a été agité à reflux pendant 1h30. Le milieu réactionnel a été dilué dans l'eau (40 mL), lavé avec 2 portions d'Et₂O (40 mL) et ensuite acidifié à pH = 2 avec HCl 6 N. La phase aqueuse acidifiée résultante a ensuite été extraite avec 3 portions d'Et₂O. Les 3 phases organiques ont été combinées, séchées sur MgSO₄ et évaporées sous pression réduite. Le solide blanc obtenu avec un rendement de 96 % (15,7 mmol, 4,11 g) a été utilisé à l'étape suivante sans purification supplémentaire. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δH 6,75 (2H, s), 3,85 (3H, s), 3,79 (3H, s). RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): δC 168,0, 159,7, 156,8, 136,9, 105,8, 101,6, 99,6, 56,7, 55,9. HRMS (ESI-TOF, Mode positif) : [M+H]⁺ = 260,9753 m/z (calculé pour C₉H₁₀BrO₄⁺, 260,9757). P_f = 201 - 203 °C.

2.4. Synthèse du 2-bromo-3,5-diméthoxybenzoate de *tert*-butyle (**164**)



L'acide 2-bromo-3,5-diméthoxybenzoïque **149** (0,85 g, 3,3 mmol, 1,0 équiv.), le DCC (0,87 g, 4,2 mmol, 1,3 équiv.) et le DMAP (39,8 mg, 0,3 mmol, 10 mol%) ont été dissous dans 12 mL de CH₂Cl₂. Une solution contenant le *t*-BuOH (0,85 g, 11,4 mmol, 3,5 équiv.) dans 5 mL de CH₂Cl₂ a été ajoutée au milieu réactionnel et le mélange a été agité à t.a. pendant 72 h. Le précipité blanc a été filtré et le solvant évaporé sous pression réduite. Le résidu a été purifié sur colonne de gel de silice (1:1 hexanes/EtOAc, R_f = 0,66) et a résulté en un solide blanc avec un rendement de 81 % (2,7 mmol, 0,85 g). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δH 6,69 (1H, d, *J* = 2,8), 6,53 (1H, d, *J* = 2,7), 3,87 (3H, s), 3,81 (3H, s), 1,61 (9H, s). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δC 166,5, 159,7, 157,1, 137,2, 105,7, 101,7, 101,4, 83,0, 56,7, 55,8, 28,3. HRMS (ESI-TOF, Mode positif) : [(M-C₄H₉)+H]⁺ = 260,9768 *m/z* (calculé pour C₉H₁₀BrO₄⁺, 260,9757). P_f = 46 - 49 °C.

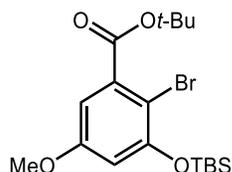
2.5. Synthèse du 2-bromo-3-hydroxy-5-méthoxybenzoate de *tert*-butyle (**167**)



Le NaH (60 % dans l'huile, 1,25 g, 31,2 mmol, 3,3 équiv.) a été mis en suspension dans 30 mL de DMF et refroidi à 0 °C. L'EtSH (2,1 mL, 28,4 mmol, 3,0 équiv.) en solution dans 10 mL de DMF a ensuite été ajouté à cette suspension au goutte-à-goutte sur une période de 20 minutes et le mélange a été laissé sous agitation à t.a. pendant 10 minutes supplémentaires. Le substrat **164** (3,00 g, 9,5 mmol, 1,0 équiv.) a ensuite été ajouté (en solution dans 20 mL de DMF) dans le milieu réactionnel et la réaction a été agitée à 65 °C pendant 3 h. Le mélange réactionnel a été dilué dans du HCl 1 N (100 mL) et la phase aqueuse résultante a été extraite

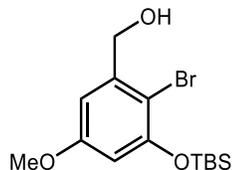
avec 3 portions d'EtOAc (100 mL). Les phases organiques ont été combinées, séchées sur MgSO₄ et évaporées sous pression réduite. Le résidu a été purifié sur une colonne de gel de silice (1:1 hexanes/EtOAc, R_f = 0,55) résultant en un solide blanc avec un rendement de 74 % (7,0 mmol, 2,13 g). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δH 6,88 (1H, d, J = 3,0), 6,69 (1H, d, J = 3,0), 3,79 (3H, s), 1,60 (9H, s). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δC 165,4, 159,8, 153,9, 134,8, 109,5, 104,0, 100,2, 83,0, 55,8, 28,2. HRMS (ESI-TOF, Mode positif) : [(M-C₄H₉)+H]⁺ = 246,9603 m/z (calculé pour C₈H₈BrO₄⁺, 246,9600). P_f = 78 - 87 °C.

2.6. Synthèse du 2-bromo-3-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-5-méthoxybenzoate de *tert*-butyl (168)



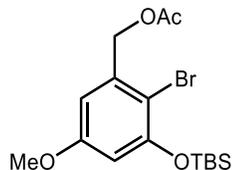
Le 2-bromo-3-hydroxy-5-méthoxybenzoate de *tert*-butyle **167** (1,46 g, 4,8 mmol, 1,00 équiv.) a été dissout dans 15 mL de DMF, dans un ballon monocol de 25 mL. Le TBDMSCl (1,16 g, 7,7 mmol, 1,6 équiv.) et l'imidazole (0,62 g, 9,2 mmol, 1,9 équiv.) ont été ajoutés subséquentement, et le mélange réactionnel a été agité pendant 16 h à température pièce. Le milieu réactionnel a été dilué dans 60 mL d'EtOAc et lavé avec 2 portions de LiCl 10 % (100 mL). La phase organique a été séchée sur MgSO₄ et évaporée sous pression réduite. Le résidu a été purifié sur colonne de gel de silice (1:1 hexanes/EtOAc, R_f = 0,91) pour résulter en une huile légèrement jaunâtre avec un rendement de 95 % (4,6 mmol, 1,90 g). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δH 6,73 (1H, d, J = 2,9), 6,50 (1H, d, J = 2,9), 3,77 (3H, s), 1,60 (9H, s), 1,04 (9H, s), 0,25 (6H, s). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δC 166,5, 159,2, 154,0, 137,1, 108,6, 107,5, 105,1, 82,8, 55,7, 28,3, 25,9, 18,5, -4,1. HRMS (ESI-TOF, Mode positif) : [(M-C₄H₉)+H]⁺ = 361,0497 m/z (calculé pour C₁₄H₂₂BrO₄Si⁺, 361,0465).

2.7. Synthèse du [2-bromo-3-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-5-méthoxyphényl]méthanol (175)



Le LiAlH_4 (1,0 M dans THF, 2,7 mL, 2,7 mmol, 1,5 équiv.) a été ajouté à un ballon monocol de 10 mL et refroidi à 0 °C avec un bain de glace. Le 2-bromo-3-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-5-méthoxybenzoate de *tert*-butyl **168** (0,75 g, 1,8 mmol, 1,0 équiv.) a été solubilisé dans 1,3 mL de THF et ajouté dans le ballon réactionnel. Le mélange a été agité à 0 °C pendant 18 minutes, puis neutralisé précautionneusement avec H_2O (8 mL) et HCl 1 N (8 mL). La phase aqueuse résultante a été extraite avec 3 portions d'EtOAc (30 mL). Les trois phases organiques ont été combinées, lavées avec NaCl sat. (80 mL), séchées sur MgSO_4 et évaporées sous pression réduite. Le résidu a été purifié sur colonne de gel de silice (7:3 hexanes/EtOAc, $R_f = 0,37$) pour donner un solide blanc avec un rendement de réaction de 99 % (1,8 mmol, 0,62 g). RMN ^1H (80 MHz, CDCl_3): δ H 6,69 (1H, d, $J = 2,9$), 6,38 (1H, d, $J = 2,9$), 4,65 (2H, s), 3,74 (3H, s), 2,91 (1H, s), 1,04 (9H, s), 0,25 (6H, s). RMN ^{13}C (20 MHz, CDCl_3): δ C 159,5, 153,2, 141,9, 106,2, 106,0, 105,6, 65,3, 55,5, 25,8, 18,4, -4,2. HRMS (ESI-TOF, Mode positif) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 347,0688$ m/z (calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{BrO}_3\text{Si}^+$, 347,0673). $P_f = 65 - 67$ °C.

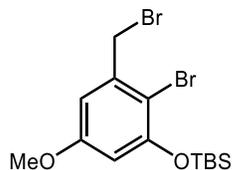
2.8. Synthèse du 2-bromo-1,5-diméthoxy-3-(acétoxyméthyl)benzène (128)



Le [2-bromo-3-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-5-méthoxyphényl]méthanol **175** (537,6 mg, 1,6 mmol, 1,0 équiv.) a été dissout dans 5 mL de pyridine anhydre dans un bicol de 25 mL. L' Ac_2O (906 μL , 9,6 mmol, 6,0 équiv.) a ensuite lentement été ajouté à la solution et le mélange réactionnel a été agité à température pièce pendant 24 h. Le milieu réactionnel a été

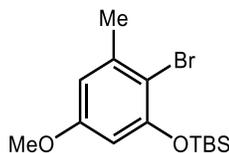
dilué avec de l'EtOAc (25 mL) et la phase organique résultante a été lavée avec 2 portions de HCl 2 N (25 mL), 2 portions de CuSO₄ aqueux (25 mL) et une portion de NaCl sat. (25 mL). La phase organique lavée a ensuite été séchée sur MgSO₄ et concentrée sous pression réduite. Le résidu a été purifié sur colonne de gel de silice (7:3 hexanes/EtOAc, R_f = 0,63) et a conduit à une huile incolore avec un rendement de 66 % (1,1 mmol, 0,41 g). RMN ¹H (80 MHz, CDCl₃): δH 6,58 (1H, d, J = 2,8), 6,39 (1H, d, J = 2,8), 5,11 (2H, s) 3,72 (3H, s), 2,10 (3H, s), 1,02 (9H, s), 0,23 (6H, s). RMN ¹³C (20 MHz, CDCl₃): δC 170,3, 159,3, 153,4, 137,1, 107,5, 106,9, 105,8, 66,1, 55,3, 25,7, 20,8, 18,3, -4,5. HRMS (ESI-TOF, Mode positif) : [M-C₂H₃O₂]⁺ = 329,0544 m/z (calculé pour C₁₄H₂₂BrO₂Si⁺, 329,0567).

2.9. Synthèse du 2-bromo-1,5-dimethoxy-3-(bromométhyl)benzène (176)



Le [2-bromo-3-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-5-méthoxyphényl]méthanol **175** (50,0 mg, 0,14 mmol, 1,0 équiv.), en solution dans 1,3 mL de CH₂Cl₂, a été ajouté à un ballon monocol de 5 mL contenant le CBr₄ (95,5 mg, 0,29 mmol, 2,0 équiv.). Le PPh₃ (75,5 mg, 0,29 mmol, 2,0 équiv.) a ensuite été ajouté portion par portion et le mélange réactionnel a été agité à t.a. pendant 30 minutes. Le milieu réactionnel a été précipité avec l'ajout d'Et₂O (5 mL). Le précipité a été filtré et le solvant organique a été évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu a été soumis à une purification sur colonne de gel de silice (3:1 hexanes/EtOAc, R_f = 0,67) pour finalement générer une huile incolore avec un rendement réactionnel de 95 % (0,13 mmol, 54,5 mg). RMN ¹H (80 MHz, CDCl₃): δH 6,64 (1H, d, J = 2,8), 6,40 (1H, d, J = 2,9), 4,57 (2H, s) 3,75 (3H, s), 1,04 (9H, s), 0,26 (6H, s). RMN ¹³C (20 MHz, CDCl₃): δC 159,3, 154,0, 138,7, 108,9, 106,9, 55,6, 34,4, 25,8, 18,5.

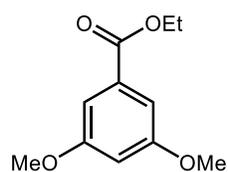
2.10. Synthèse du 2-bromo-3-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-5-méthoxytoluène (129)



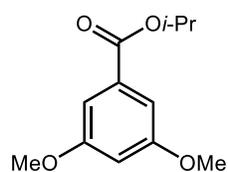
Le LiAlH_4 (1,0 M dans THF, 110 μL , 0,11 mmol, 1,0 équiv.) a été ajouté à un vial de 2 mL avec septum et refroidi à 0 °C. Le 2-bromo-1,5-diméthoxy-3-(bromométhyl)benzène **176** (45,0 mg, 0,11 mmol, 1,0 équiv.), en solution dans 440 μL de THF, a été ajouté au vial réactionnel au goutte-à-goutte et le mélange réactionnel a été agité à 0 °C pendant 18 minutes. Le milieu réactionnel a été précautionneusement neutralisé avec H_2O (2 mL) et HCl 1 N (2 mL), puis extrait avec 3 portions d'EtOAc (8 mL). Les 3 phases organiques ont été combinées, lavées avec NaCl sat. (20 mL), séchées sur MgSO_4 et évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié sur une colonne de gel de silice (3:2 hexanes/EtOAc, $R_f = 0,82$) générant ainsi une huile aux reflets jaunâtres avec un rendement de 78 % (0,09 mmol, 28,4 mg). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 6,44 (1H, d, $J = 2,9$), 6,31 (1H, d, $J = 2,8$), 3,75 (3H, s), 2,37 (3H, s), 1,05 (9H, s), 0,25 (6H, s). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 158,9, 153,4, 140,0, 109,2, 108,8, 104,2, 55,5, 25,9, 24,0, 18,5, -4,1. HRMS (ESI-TOF, Mode positif) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 331,0724$ m/z (calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{BrO}_2\text{Si}^+$, 331,0723).

2.11. Procédure générale pour l'estérification de l'acide 3,5-diméthoxybenzoïque

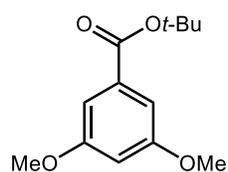
L'acide 3,5-diméthoxybenzoïque (1,00 g, 5,5 mmol, 1,0 équiv.), le DCC (1,47 g, 7,1 mmol, 1,3 équiv.) et le DMAP (0,07 g, 0,6 mmol, 10 mol%) ont été dissouts dans 16 mL de CH_2Cl_2 . Une solution contenant l'alcool (19,2 mmol, 3,5 équiv.) dans 7 mL de CH_2Cl_2 a été ajoutée au milieu réactionnel et le mélange a été agité à t.a. pendant 72 h. Le précipité blanc a été filtré et le solvant évaporé sous pression réduite. Le résidu a été purifié sur colonne de gel de silice.



3,5-diméthoxybenzoate d'éthyle (159) Huile incolore, Rdt = 84 % (4,6 mmol, 0,97 g) (3:1 hexanes/EtOAc, $R_f = 0,57$) RMN ^1H (60 MHz, CDCl_3): δH 7,19 (2H, d, $J = 2,4$), 6,63 (1H, t, $J = 2,3$), 4,36 (2H, q, $J = 7,0$), 3,82 (6H, s), 1,38 (3H, t, $J = 7,0$). HRMS (ESI-TOF, Mode positif) : $[(\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5)+\text{H}]^+ = 183,0659$ m/z (calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_4^+$, 183,0652).



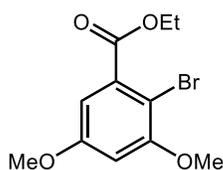
3,5-diméthoxybenzoate d'isopropyle (160) Huile incolore, Rdt = 78 % (4,3 mmol, 0,96 g) (3:1 hexanes/EtOAc, $R_f = 0,57$) RMN ^1H (60 MHz, CDCl_3): δH 7,19 (2H, d, $J = 2,4$), 6,63 (1H, t, $J = 2,3$), 5,24 (1H, sept, $J = 6,0$), 3,82 (6H, s), 1,36 (6H, d, $J = 6,2$).



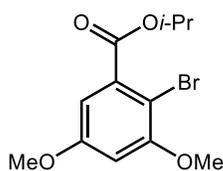
3,5-diméthoxybenzoate de tert-butyle (161) Huile incolore, Rdt = 39 % (2,2 mmol, 0,24 g) (3:1 hexanes/EtOAc, $R_f = 0,67$) RMN ^1H (60 MHz, CDCl_3): δH 7,14 (2H, d, $J = 2,4$), 6,61 (1H, t, $J = 2,3$), 3,82 (6H, s), 1,59 (9H, s).

2.12. Procédure générale pour la bromation des 3,5-diméthoxyesters

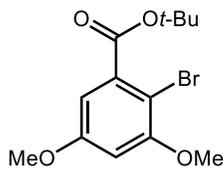
Le 3,5-diméthoxyester (4,0 mmol, 1,0 équiv.) a été dissout dans l'acétonitrile anhydre (40 mL). Le milieu réactionnel a été refroidi à 0 °C avant l'ajout du NBS (0,78 g, 4,4 mmol, 1,1 équiv.), puis réchauffé jusqu'à température pièce et laissé sous agitation pendant 18 h. Le milieu réactionnel a été dilué dans une solution saturée de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 mL) et évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite avec 3 portions d'EtOAc (50 mL). Les trois phases organiques ont été combinées, lavées successivement avec une solution saturée de NH_4Cl (150 mL) et une solution saturée de NaCl (150 mL) et séchées avec MgSO_4 . Le solvant a été évaporé sous pression réduite et le résidu a été purifié sur une colonne de gel de silice



2-bromo-3,5-diméthoxybenzoate d'éthyle (162) Solide blanc, Rdt = 84 % (3,4 mmol, 0,97 g) (4:1 hexanes/EtOAc, $R_f = 0,45$) RMN ^1H (60 MHz, CDCl_3): δH 6,77 (1H, d, $J = 2,7$), 6,57 (1H, d, $J = 2,9$), 4,40 (2H, q, $J = 7,1$), 3,87 (3H, s), 3,81 (3H, s), 1,40 (3H, t, $J = 6,9$). HRMS (ESI-TOF, Mode positif) : $[(\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5)+\text{H}]^+ = 260,9749$ m/z (calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrO}_4^+$, 260,9757). $P_f = 33 - 35$ °C.



2-bromo-3,5-diméthoxybenzoate d'isopropyle (163) Huile incolore, Rdt = 84 % (3,4 mmol, 1,02 g) (4:1 hexanes/EtOAc, $R_f = 0,44$) RMN ^1H (60 MHz, CDCl_3): δH 6,73 (1H, d, $J = 2,6$), 6,55 (1H, d, $J = 2,9$), 5,27 (1H, sept, $J = 6,3$), 3,87 (6H, s), 3,81 (3H, s), 1,39 (6H, d, $J = 6,2$). HRMS (ESI-TOF, Mode positif) : $[(\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7)+\text{H}]^+ = 260,9753$ m/z (calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrO}_4^+$, 260,9757).

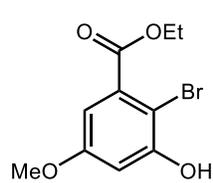


2-bromo-3,5-diméthoxybenzoate de tert-butyle (164) Huile jaunâtre, Rdt = 44 % (1,8 mmol, 0,56 g) (1:1 hexanes/EtOAc, $R_f = 0,66$). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δH 6,69 (1H, d, $J = 2,8$), 6,53 (1H, d, $J = 2,7$), 3,87 (3H, s), 3,81 (3H, s), 1,61 (9H, s). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δC 166,5, 159,7, 157,1, 137,2, 105,7, 101,7, 101,4, 83,0, 56,7, 55,8, 28,3. HRMS (ESI-TOF, Mode positif) : $[(\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9)+\text{H}]^+ = 260,9768$ m/z (calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrO}_4^+$, 260,9757).

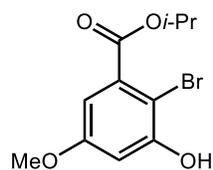
2.13. Procédure générale pour la déméthylation des 2-bromo-3,5-diméthoxyester au EtSNa

L'EtSNa (3,0 mmol, 3,0 équiv.) a été dissout dans le DMF anhydre (12 mL). Le substrat (1,0 mmol, 1,0 équiv.) a ensuite été ajouté à la solution et le mélange a été agité à 65 °C pendant 9 h. Le milieu réactionnel refroidi à température pièce a été dilué dans HCl 1N (12 mL). La phase aqueuse résultante a été extraite avec trois portions d'Et₂O (30 mL). Les trois phases organiques ont été combinées et extraites avec trois portions de KOH 1 N (80 mL). Les trois phases aqueuses basiques ont été combinées, acidifiées avec HCl 1 N à pH = 2 et

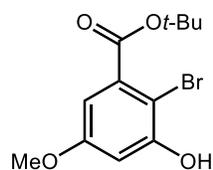
réextraites avec trois portions d'Et₂O (100 mL). Les trois phases organiques ont été combinées, séchées sur MgSO₄ et évaporées sous pression réduite. Le résidu a été purifié sur colonne de gel de silice.



2-bromo-3-hydroxy-5-méthoxybenzoate d'éthyle (165) Huile rougeâtre, rdt = 13 % (0,1 mmol, 0,04 g) (3:2 hexanes/EtOAc, R_f = 0,57) RMN ¹H (80 MHz, CDCl₃): δH 6,97 (1H, d, *J* = 3,0), 6,73 (1H, d, *J* = 3,0), 4,39 (2H, q, *J* = 7,1), 3,79 (3H, s), 1,39 (3H, t, *J* = 7,1). RMN ¹³C (20 MHz, CDCl₃): δC 167,4, 159,8, 154,1, 152,4, 133,0, 109,9, 104,6, 61,9, 55,8, 14,3. HRMS (ESI-TOF, Mode positif) : [(M-C₂H₅)+H]⁺ = 246,9587 *m/z* (calculé pour C₈H₈BrO₄⁺, 246,9600).

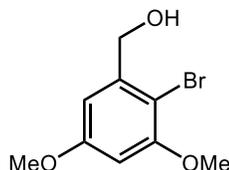


2-bromo-3-hydroxy-5-méthoxybenzoate d'isopropyle (166) Huile rougeâtre, rdt = 42 % (0,4 mmol, 0,12 g) (3:2 hexanes/EtOAc, R_f = 0,60) RMN ¹H (80 MHz, CDCl₃): δH 6,90 (1H, d, *J* = 3,0), 6,69 (1H, d, *J* = 3,0), 5,24 (1H, sept, *J* = 6,2), 3,77 (3H, s), 3,81 (6H, d, *J* = 6,2). RMN ¹³C (20 MHz, CDCl₃): δC 165,7, 159,7, 154,0, 133,6, 109,6, 104,3, 100,4, 69,8, 55,8, 21,9. HRMS (ESI-TOF, Mode positif) : [(M-C₃H₇)+H]⁺ = 246,9599 *m/z* (calculé pour C₈H₈BrO₄⁺, 246,9600).



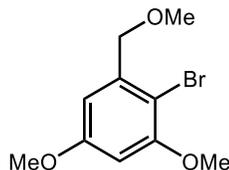
2-bromo-3-hydroxy-5-méthoxybenzoate de tert-butyle (167) Solide blanc, rdt = 80 % (0,8 mmol, 0,24 g) (1:1 hexanes/EtOAc, R_f = 0,55) RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δH 6,88 (1H, d, *J* = 3,0), 6,69 (1H, d, *J* = 3,0), 3,79 (3H, s), 1,60 (9H, s). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δC 165,4, 159,8, 153,9, 134,8, 109,5, 104,0, 100,2, 83,0, 55,8, 28,2. HRMS (ESI-TOF, Mode positif) : [(M-C₄H₉)+H]⁺ = 246,9603 *m/z* (calculé pour C₈H₈BrO₄⁺, 246,9600). P_f = 78 - 87 °C.

2.14. Synthèse du (2-bromo-3,5-diméthoxyphényl)méthanol (**155**)



Le LiAlH_4 (1,0 M dans THF, 5,4 mL, 5,4 mmol, 1,5 équiv.) a été ajouté dans un ballon bicol de 25 mL et refroidi à 0 °C à l'aide d'un bain de glace. Le 2-bromo-3,5-diméthoxybenzoate de méthyle **135** (1,00 g, 3,6 mmol, 1,0 équiv.), en solution dans le THF anhydre (2,6 mL), a été ajouté au ballon réactionnel et le milieu a été agité à 0 °C pendant 15 minutes. Le milieu a été neutralisé avec H_2O (12 mL), suivi de HCl 1 N (12 mL), avant d'être extrait avec trois portions d'EtOAc (60 mL). Les trois phases organiques ont été combinées, lavées avec NaCl sat. (200 mL), séchées sur MgSO_4 et évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié sur colonne de gel de silice (1:1 hexanes/EtOAc, $R_f = 0,57$) résultant en un solide blanc/beige avec un rendement de 88 % (3,2 mmol, 0,78 g). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δH 6,68 (1H, d, $J = 2,8$), 6,41 (1H, d, $J = 2,8$), 4,70 (2H, s), 3,86 (3H, s), 3,80 (3H, s), 2,35 (1H, s). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δC 160,1, 156,6, 141,8, 104,8, 102,3, 98,9, 65,3, 56,4, 55,7. HRMS (ESI-TOF, Mode positif) : $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+ = 228,9864 m/z$ (calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrO}_2^+$, 228,9859). $P_f = 95 - 96$ °C.

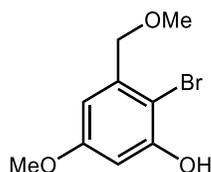
2.15. Synthèse du 2-bromo-1,5-diméthoxy-3-(méthoxyméthyl)benzène (**169**)



Le (2-bromo-3,5-diméthoxyphényl)méthanol **155** (0,79 g, 3,2 mmol, 1,0 équiv.), le NaH (60 % dans l'huile, 0,19 g, 4,8 mmol, 1,5 équiv.) et le THF (21 mL) ont été ajoutés à un ballon de 50 mL et agités à 0 °C pendant 5 minutes. Le MeI (297 μL , 4,8 mmol, 1,5 équiv.) a ensuite été ajouté au mélange et le bain de glace a ensuite été retiré. Le mélange réactionnel a été agité à température pièce pendant 16 h. Le mélange a été refroidi à 0 °C et une portion d'eau (60 mL) a été ajoutée. La phase aqueuse résultante a été extraite avec trois portions

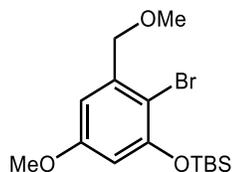
d'EtOAc (80 mL). Les trois phases organiques ont été combinées, lavées avec NaCl sat. (200 mL), séchées sur MgSO₄ et évaporées sous pression réduite. Le résidu a été purifié sur colonne de gel de silice (1:1 hexanes/EtOAc, R_f = 0,80) et a résulté en un solide blanc avec un rendement réactionnel de 88 % (2,8 mmol, 0,74 g). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δH 6,68 (1H, d, *J* = 2,9), 6,42 (1H, d, *J* = 2,9), 4,51 (2H, s), 3,86 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,47 (3H, s). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δC 160,0, 156,6, 139,8, 104,4, 102,5, 99,0, 74,1, 58,8, 56,4, 55,7. HRMS (ESI-TOF, Mode positif) : [M-CH₃O]⁺ = 228,9862 *m/z* (calculé pour C₉H₁₀BrO₂⁺, 228,9859). P_f = 61 - 63 °C.

2.16. Synthèse du 2-bromo-5-méthoxy-3-(méthoxyméthyl)phénol (172)



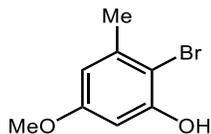
Le NaH (60 % dans l'huile, 101,1 mg, 2,5 mmol, 3,3 équiv.) a été mis en suspension dans 5 mL de DMF et refroidi à 0 °C. L'EtSH (171 μL, 2,3 mmol, 3,0 équiv.) en solution dans 3 mL de DMF a ensuite été ajouté à cette suspension au goutte-à-goutte sur une période de 10 minutes et le mélange a été laissé sous agitation à t.a. pendant 10 minutes supplémentaires. Le substrat **169** (200,0 mg, 0,8 mmol, 1,0 équiv.) a ensuite été ajouté (en solution dans 2 mL de DMF) dans le milieu réactionnel et la réaction a été agitée à 65 °C pendant 3 h. Le mélange réactionnel a été dilué dans du HCl 1 N (20 mL) et la phase aqueuse résultante a été extraite avec 3 portions d'EtOAc (20 mL). Les phases organiques ont été combinées, séchées sur MgSO₄ et évaporées sous pression réduite. Le résidu a été purifié sur une colonne de gel de silice (1:1 hexanes/EtOAc, R_f = 0,67) résultant en un solide légèrement orangé avec un rendement de 48 % (0,4 mmol, 0,10 g). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δH 6,64 (1H, d, *J* = 2,9), 6,53 (1H, d, *J* = 2,9), 5,76 (1H, s), 4,46 (2H, s), 3,78 (3H, s), 3,46 (3H, s). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δC 160,2, 153,2, 138,7, 107,2, 101,4, 100,8, 74,1, 58,7, 55,7. HRMS (ESI-TOF, Mode positif) : [(M-C₂H₅)+H]⁺ = 214,9685 *m/z* (calculé pour C₈H₈BrO₂⁺, 214,9702). P_f = 56 - 58 °C.

2.17. Synthèse du 2-bromo-5-méthoxy-3-(méthoxyméthyl)-1-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)benzène (170)



Le 2-bromo-5-méthoxy-3-(méthoxyméthyl)phénol **172** (0,30 g, 1,2 mmol, 1,0 équiv.) a été dissout dans le DMF (4 mL) dans un ballon monocol de 10 mL. Le TBDMSCl (0,29 g, 1,9 mmol, 1,6 équiv.) et l'imidazole (0,16 g, 2,3 mmol, 1,9 équiv.) ont été ajoutés et le mélange réactionnel a été agité à température pièce pendant 16 h. Le milieu réactionnel a été dilué dans EtOAc (50 mL) et la phase organique résultante a été lavée avec deux portions de LiCl 10 % (30 mL), séchée sur MgSO₄ et évaporée sous pression réduite. Le résidu a été purifié sur une colonne de gel de silice (1:1 hexanes/EtOAc, R_f = 0,82) pour résulter en une huile incolore avec un rendement de 99 % (1,2 mmol, 0,43 g). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δH 6,70 (1H, d, *J* = 2,9), 6,40 (1H, d, *J* = 2,9), 4,49 (2H, s), 3,78 (3H, s), 3,47 (3H, s), 1,04 (9H, s), 0,25 (6H, s). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δC 159,5, 153,3, 139,7, 106,4, 106,0, 105,8, 74,4, 58,8, 55,6, 25,9, 18,5, -4,1. HRMS (ESI-TOF, Mode positif) : [M+H]⁺ = 361,0851 *m/z* (calculé pour C₁₅H₂₆BrO₃Si⁺, 361,0829).

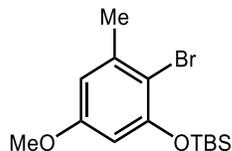
2.18. Synthèse du 2-bromo-3-hydroxy-5-méthoxytoluène (139)



Le NaH (60 % dans l'huile, 114,3 mg, 2,9 mmol, 3,3 équiv.) a été mis en suspension dans 5 mL de DMF et refroidi à 0 °C. L'EtSH (193 µL, 2,6 mmol, 3,0 équiv.) en solution dans 4 mL de DMF a ensuite été ajouté à cette suspension au goutte-à-goutte sur une période de 10 minutes et le mélange a été laissé sous agitation à t.a. pendant 10 minutes supplémentaires. Le 2-bromo-3,5-diméthoxytoluène (200,0 mg, 0,9 mmol, 1,0 équiv.) a ensuite été ajouté (en solution dans 2 mL de DMF) dans le milieu réactionnel et la réaction a été agitée à 65 °C pendant 3 h. Le mélange réactionnel a été dilué dans du HCl 1 N (20 mL)

et la phase aqueuse résultante a été extraite avec 3 portions d'EtOAc (20 mL). Les phases organiques ont été combinées, séchées sur MgSO₄ et évaporées sous pression réduite. Le résidu a été purifié sur une colonne de gel de silice (1:1 hexanes/EtOAc, R_f = 0,67) résultant en un solide blanc avec un rendement de 37 % (0,3 mmol, 0,07 g). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δH 6,46 (1H, d, J = 2,9), 6,42 (1H, d, J = 2,9), 5,61 (1H, s), 3,76 (3H, s), 2,36 (3H, s). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δC 159,7, 153,1, 139,0, 109,3, 104,1, 98,9, 55,6, 23,3. P_f = 66 - 72 °C.

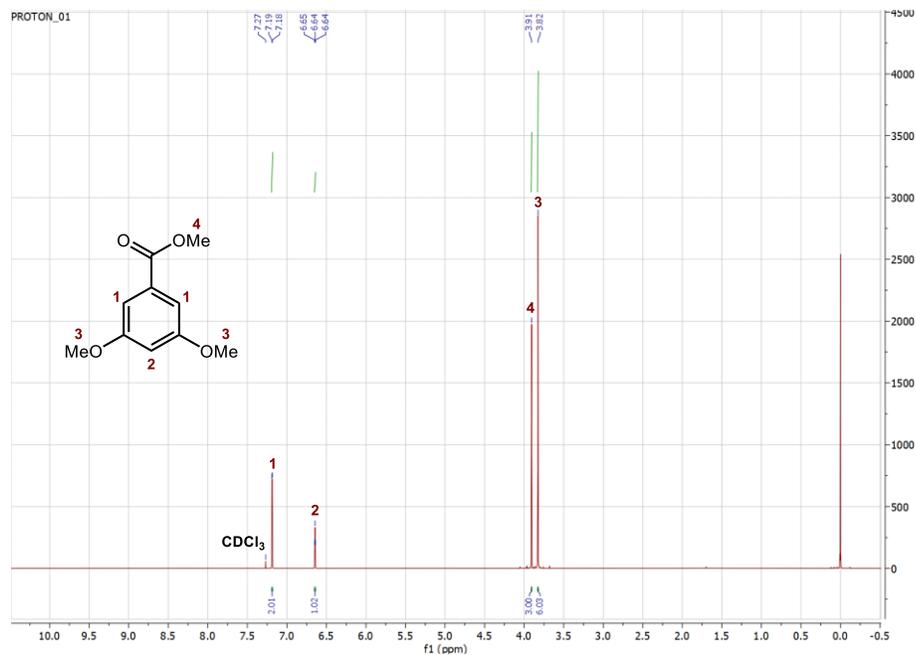
2.19. Synthèse du 2-bromo-5-méthoxy-3-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)toluène (129)



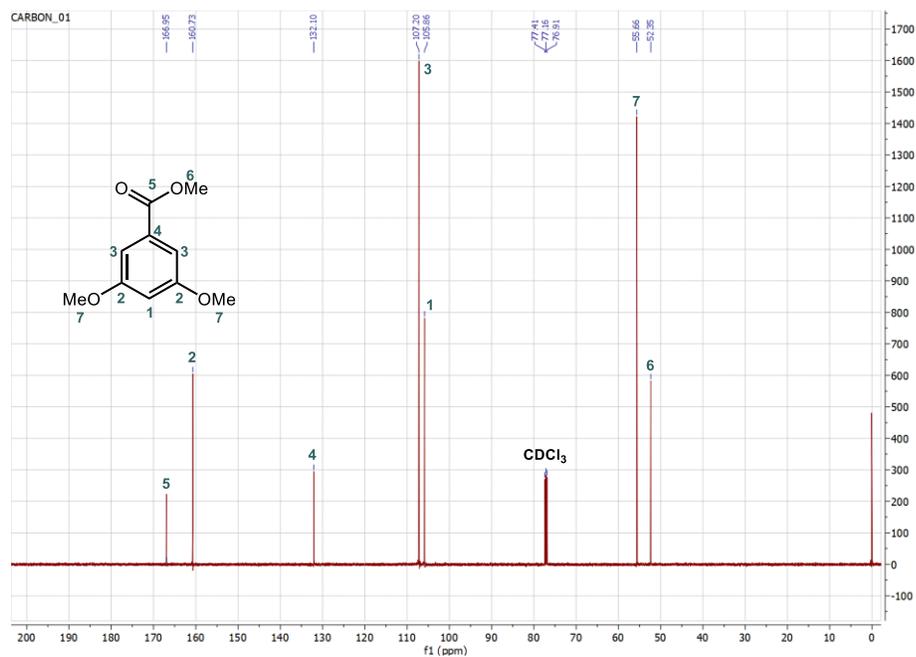
Le 2-bromo-3-hydroxy-5-méthoxytoluène **139** (28,0 mg, 0,13 mmol, 1,0 équiv.) a été transféré dans un vial de 8 mL avec septum et dissout dans 0,4 mL de DMF. Le TBDMSCI (31,2 mg, 0,21 mmol, 1,6 équiv.) et l'imidazole (16,7 mg, 0,25 mmol, 1,9 équiv.) ont été subséquentement ajoutés et le mélange a été agité pendant 16 h à température pièce. Le milieu réactionnel a été dilué dans l'EtOAc (7 mL) et la phase organique résultante a été lavée avec 2 portions de LiCl 10 % (5 mL), séchée sur MgSO₄ et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié sur une colonne de gel de silice (3:2 hexanes/EtOAc, R_f = 0,82), afin de fournir une huile aux reflets jaunâtres avec un rendement de 99 % (0,13 mmol, 43,1 mg). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δH 6,44 (1H, d, J = 2,9), 6,31 (1H, d, J = 2,8), 3,75 (3H, s), 2,37 (3H, s), 1,05 (9H, s), 0,25 (6H, s). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δC 158,9, 153,4, 140,0, 109,2, 108,8, 104,2, 55,5, 25,9, 24,0, 18,5, -4,1. HRMS (ESI-TOF, Mode positif) : [M+H]⁺ = 331,0724 m/z (calculé pour C₁₄H₂₄BrO₂Si⁺, 331,0723).

2.20. Caractérisation RMN ^1H et RMN ^{13}C des composés synthétisés Chapitre 2

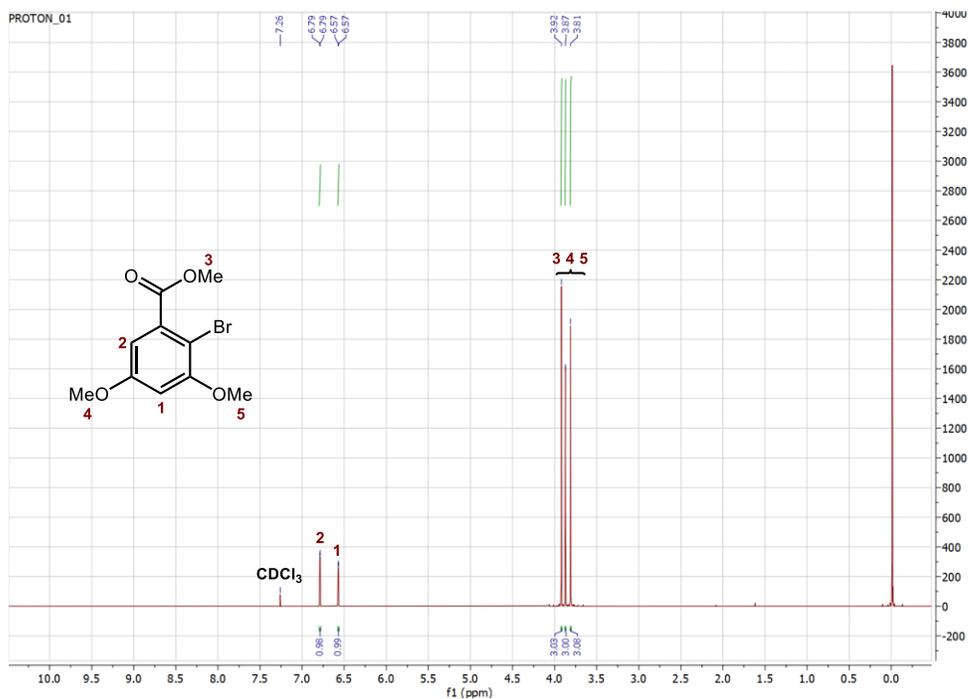
Caractérisation du composé 134 – RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)



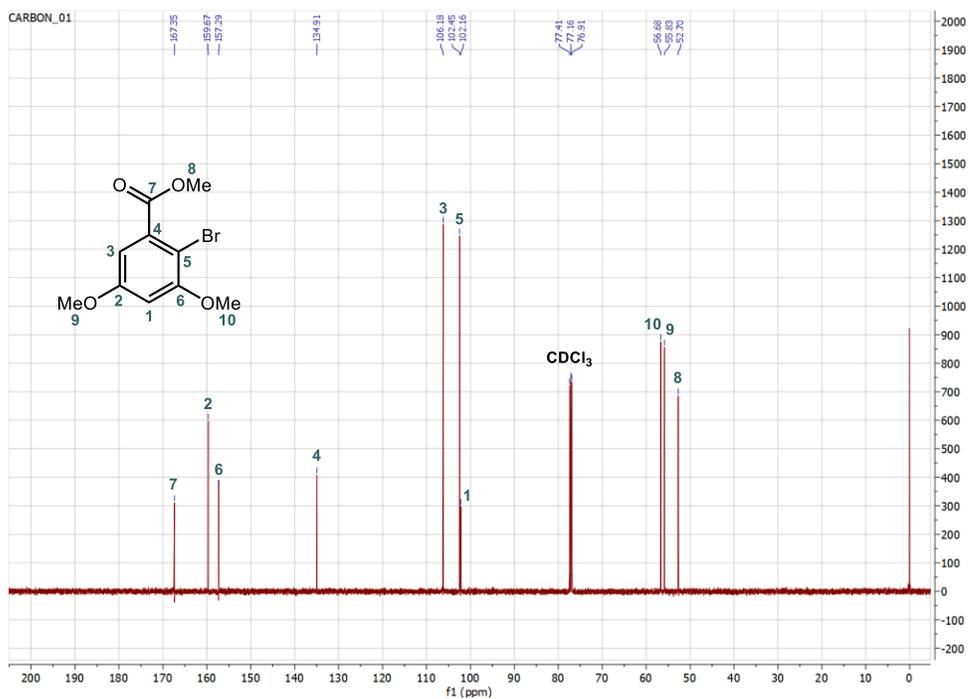
Caractérisation du composé 134 – RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)



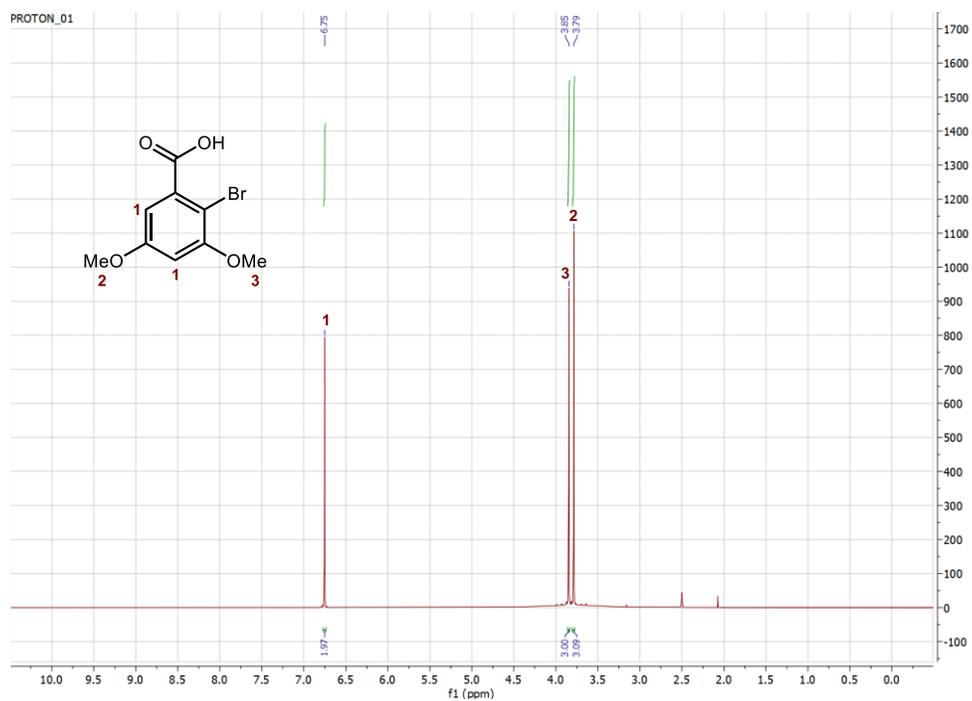
Caractérisation du composé 135 – RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$)



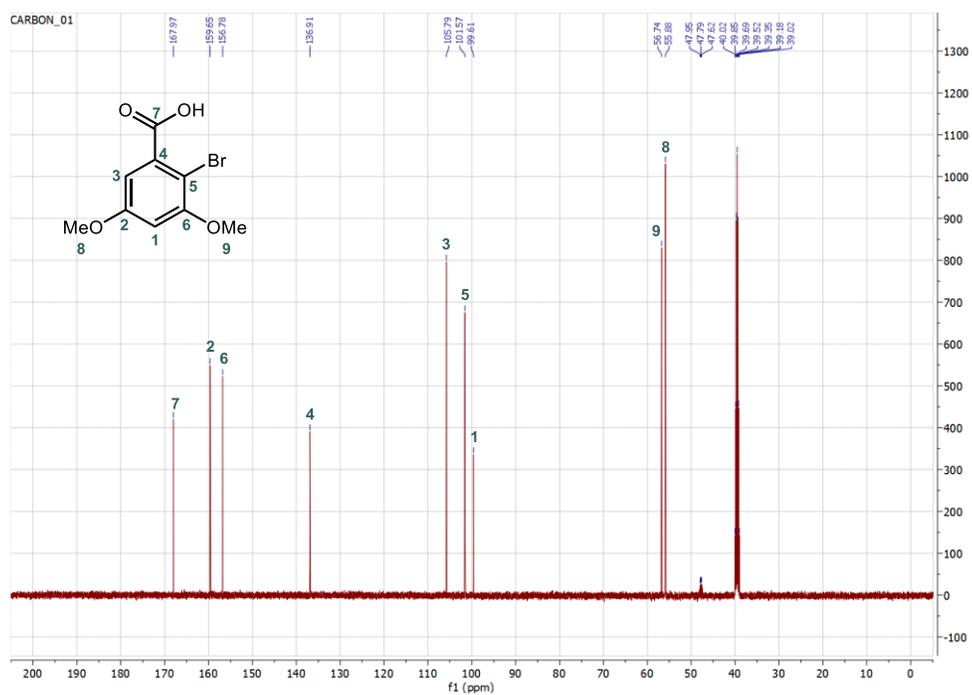
Caractérisation du composé 135 – RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$)



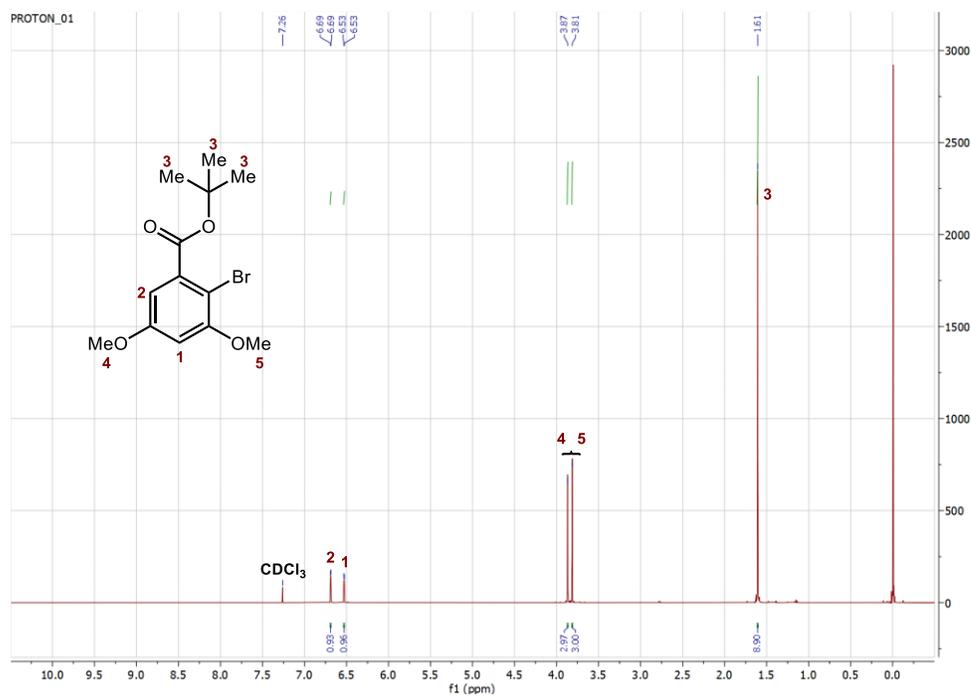
Caractérisation du composé 149 – RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6)



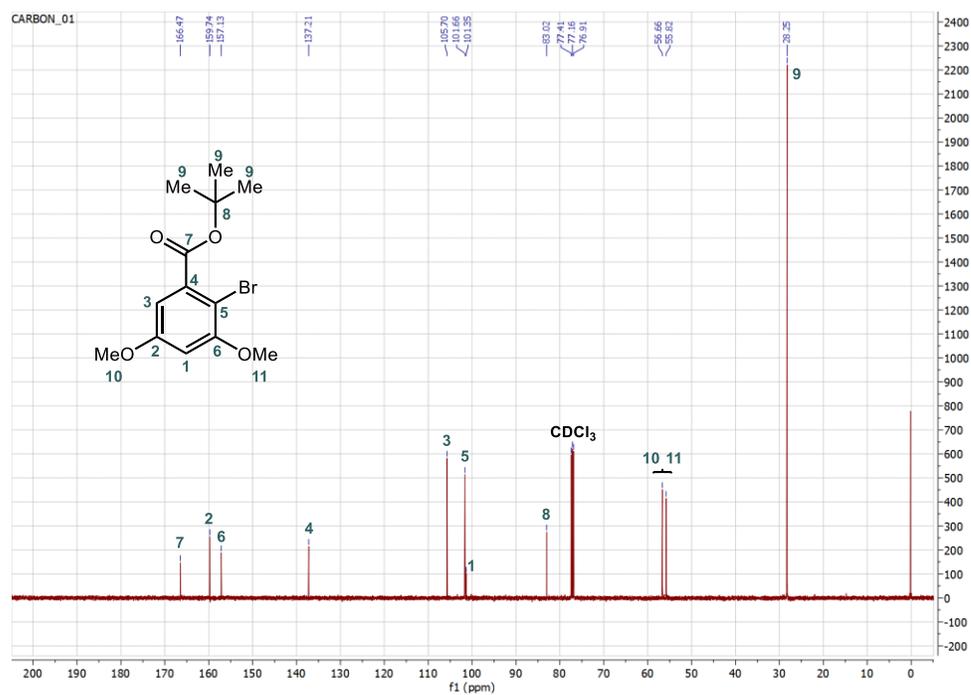
Caractérisation du composé 149 – RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6)



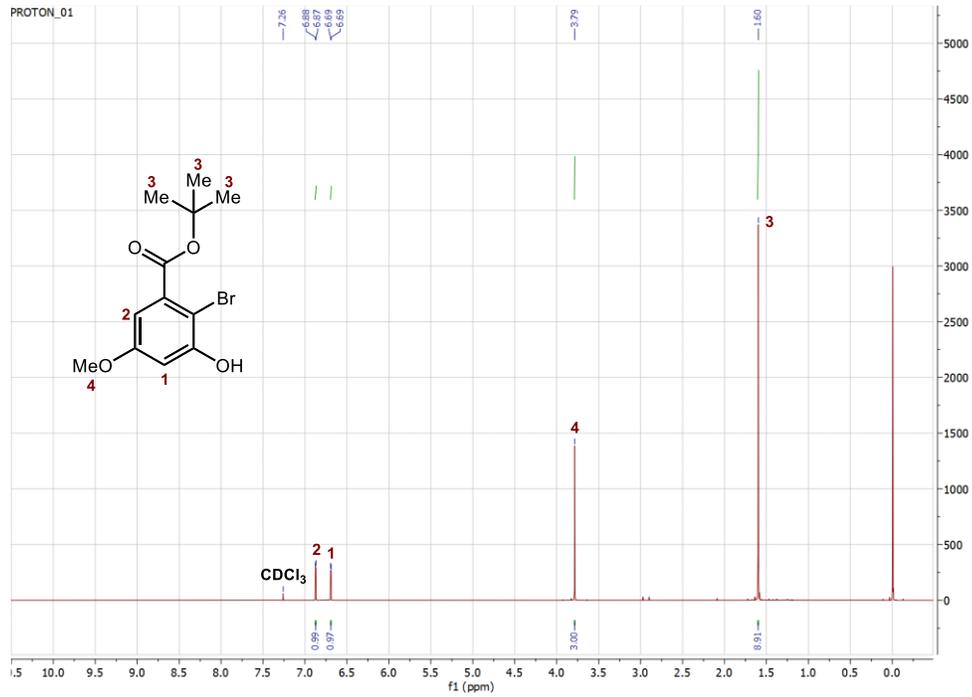
Caractérisation du composé 164 – RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$)



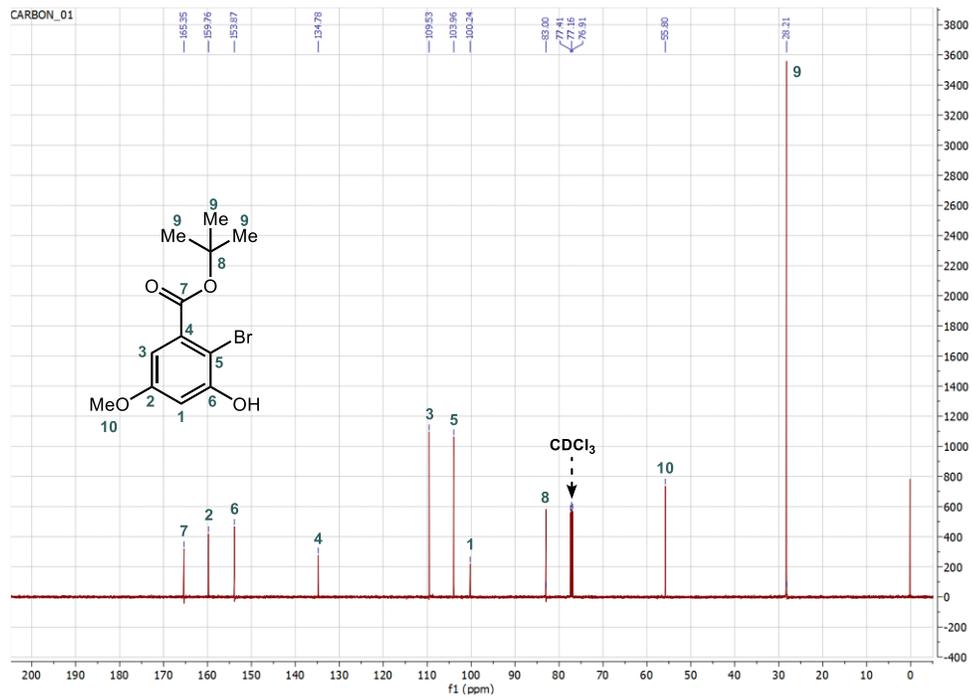
Caractérisation du composé 164 – RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$)



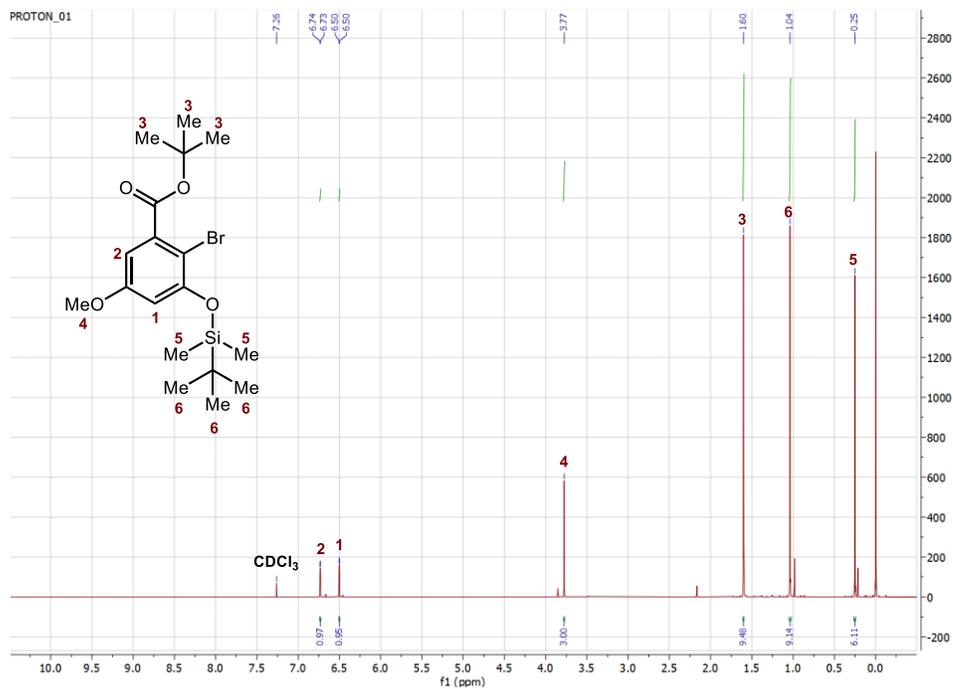
Caractérisation du composé 167 – RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)



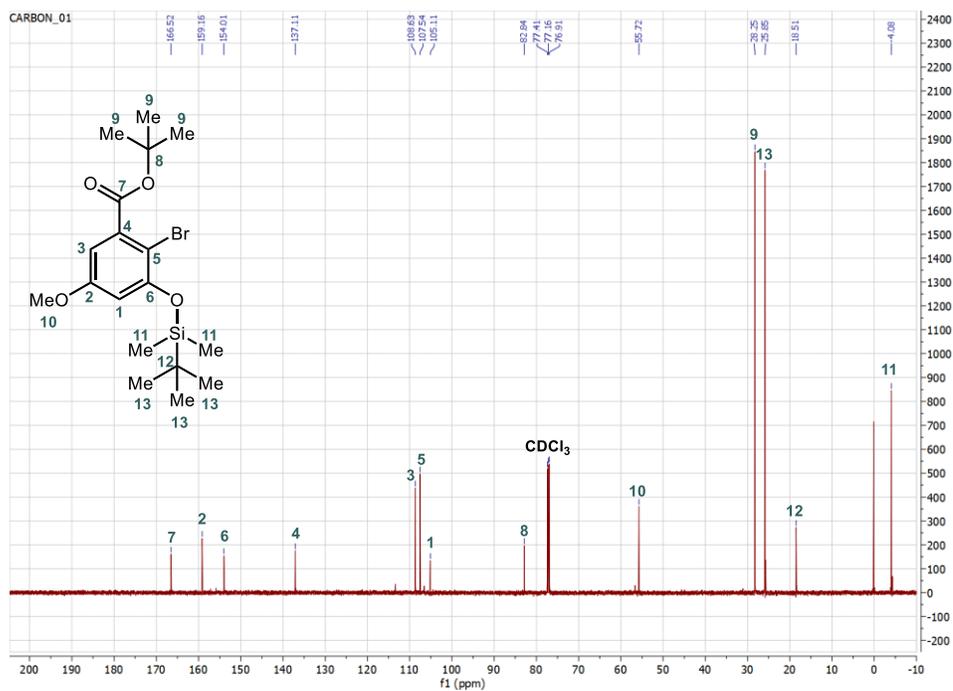
Caractérisation du composé 167 – RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃)



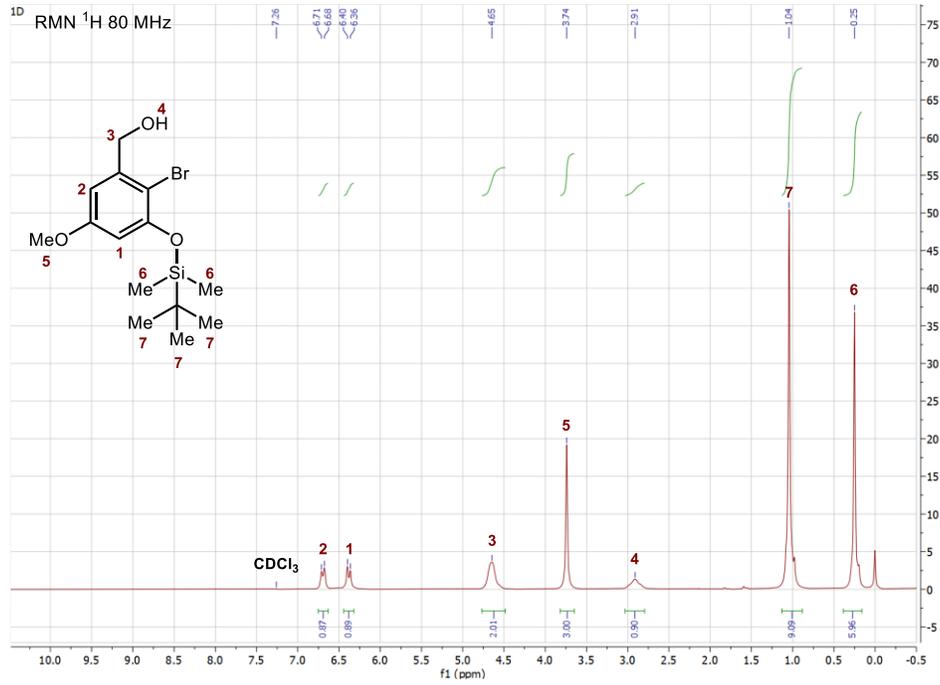
Caractérisation du composé 168 – RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)



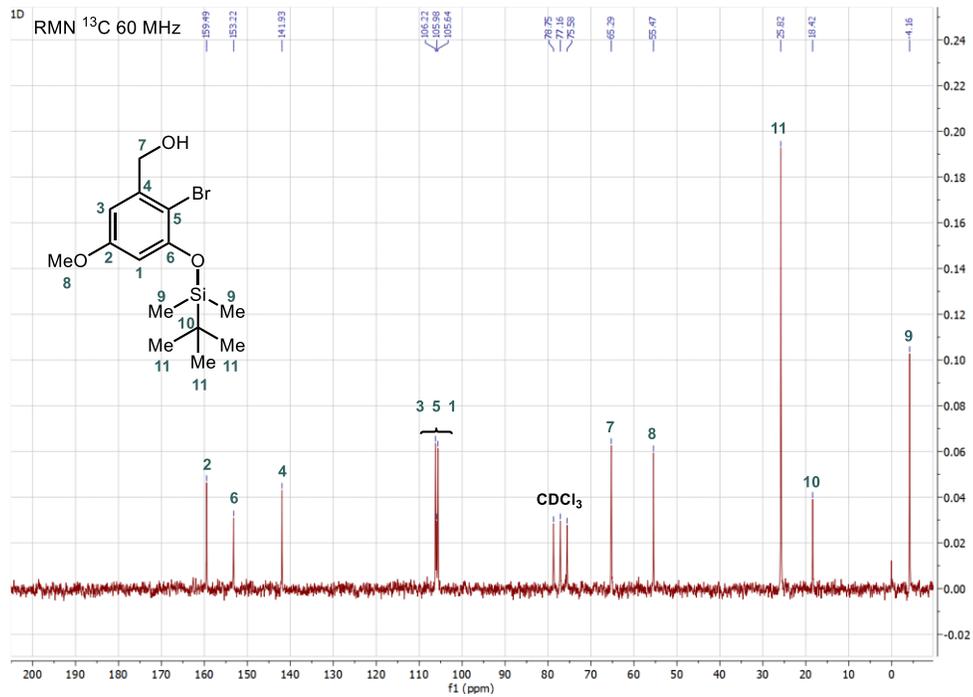
Caractérisation du composé 168 – RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)



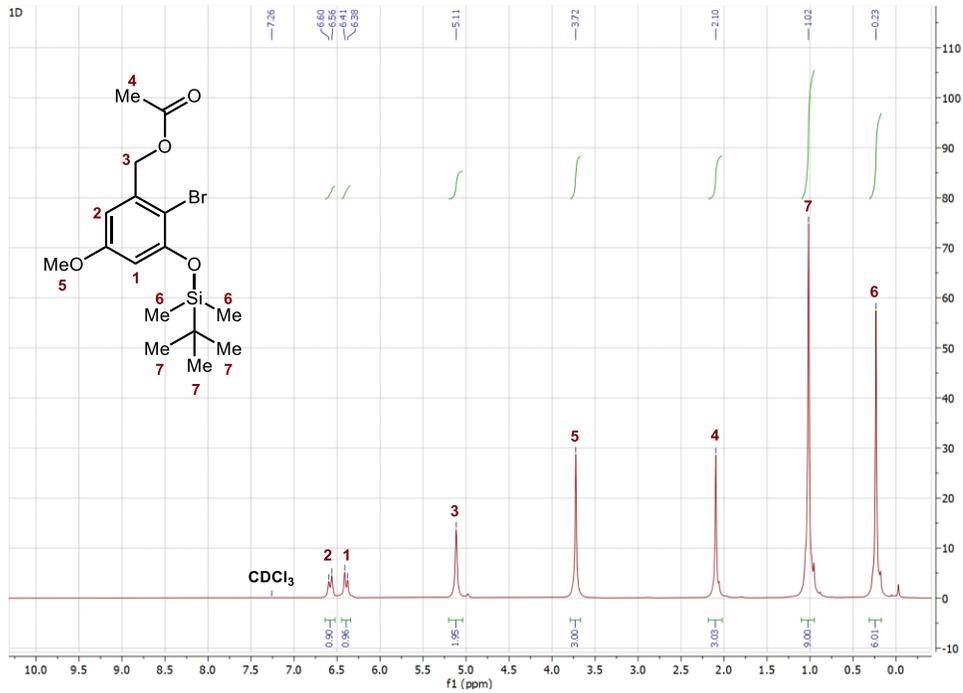
Caractérisation du composé 175 – RMN 1H (80 MHz, $CDCl_3$)



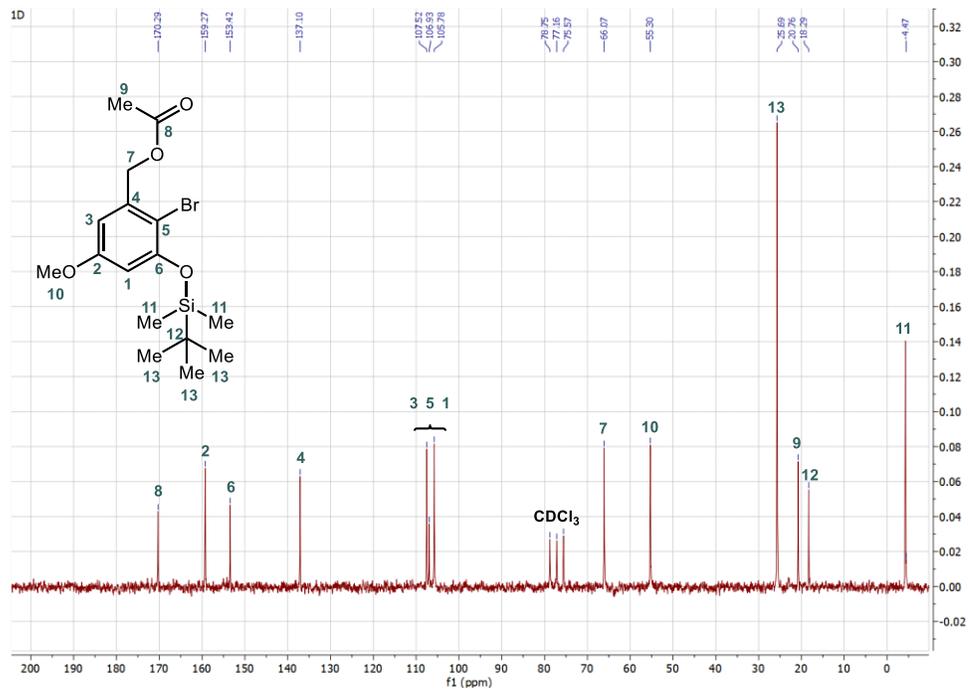
Caractérisation du composé 175 – RMN ^{13}C (20 MHz, $CDCl_3$)



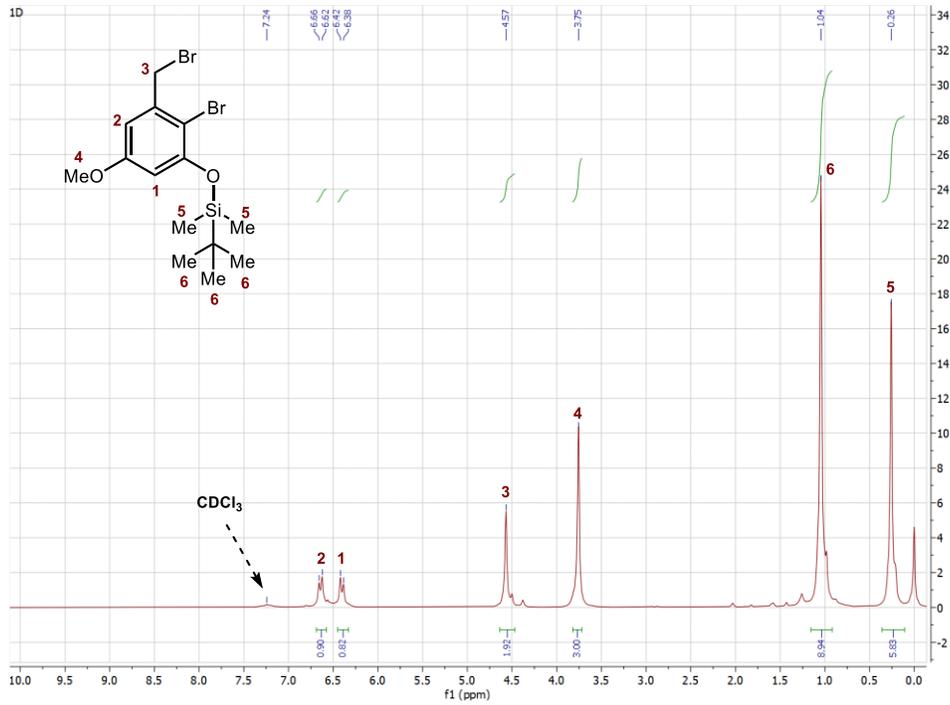
Caractérisation du composé 128 – RMN 1H (80 MHz, $CDCl_3$)



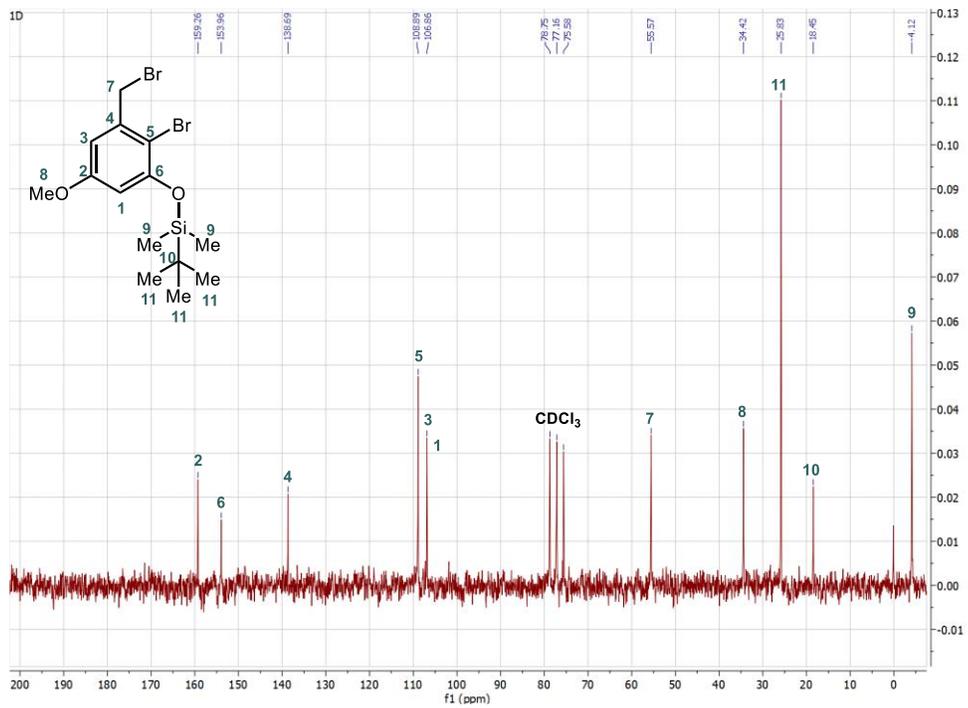
Caractérisation du composé 128 – RMN ^{13}C (20 MHz, $CDCl_3$)



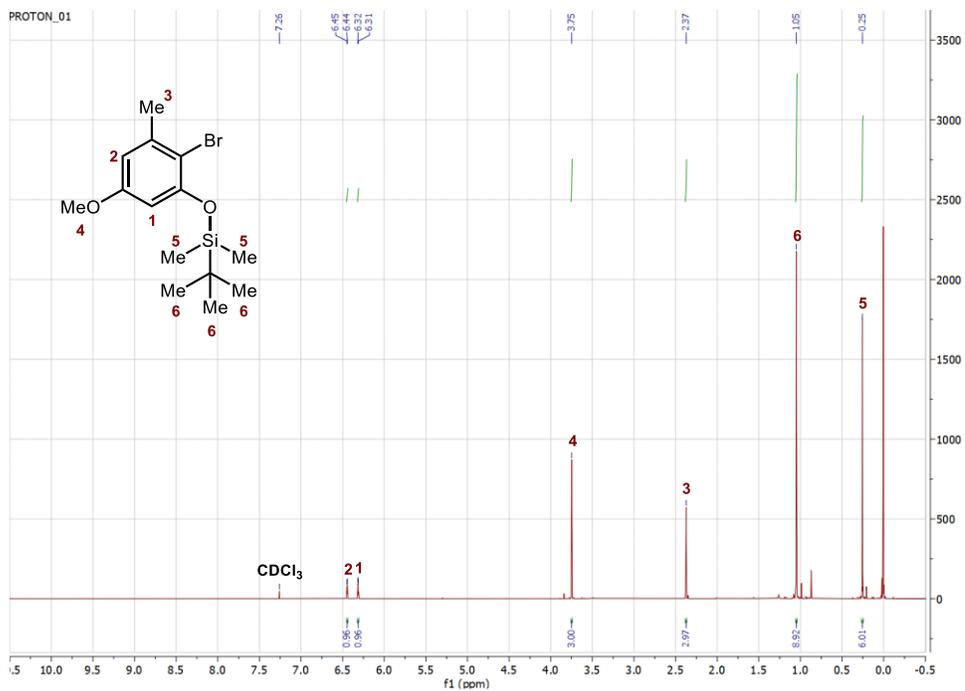
Caractérisation du composé 176 – RMN 1H (80 MHz, $CDCl_3$)



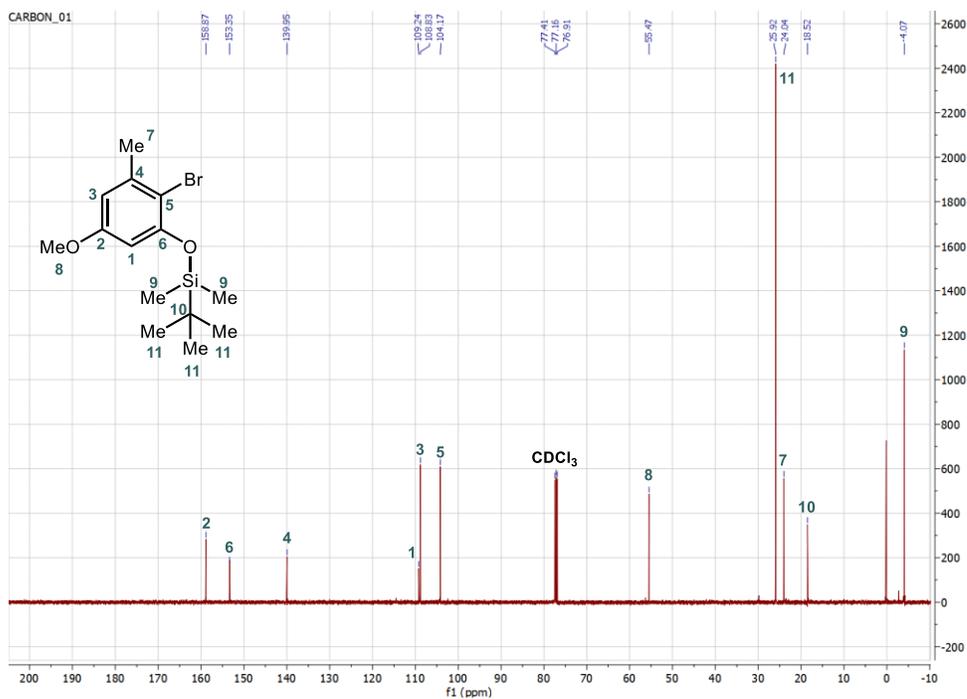
Caractérisation du composé 176 – RMN ^{13}C (20 MHz, $CDCl_3$)



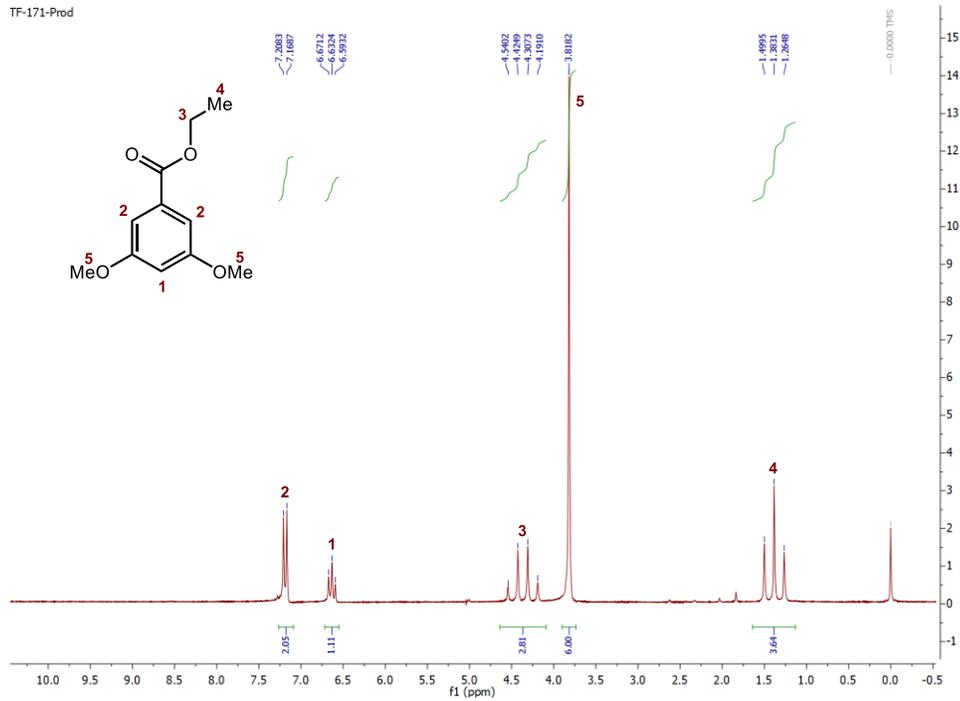
Caractérisation du composé 129 – RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)



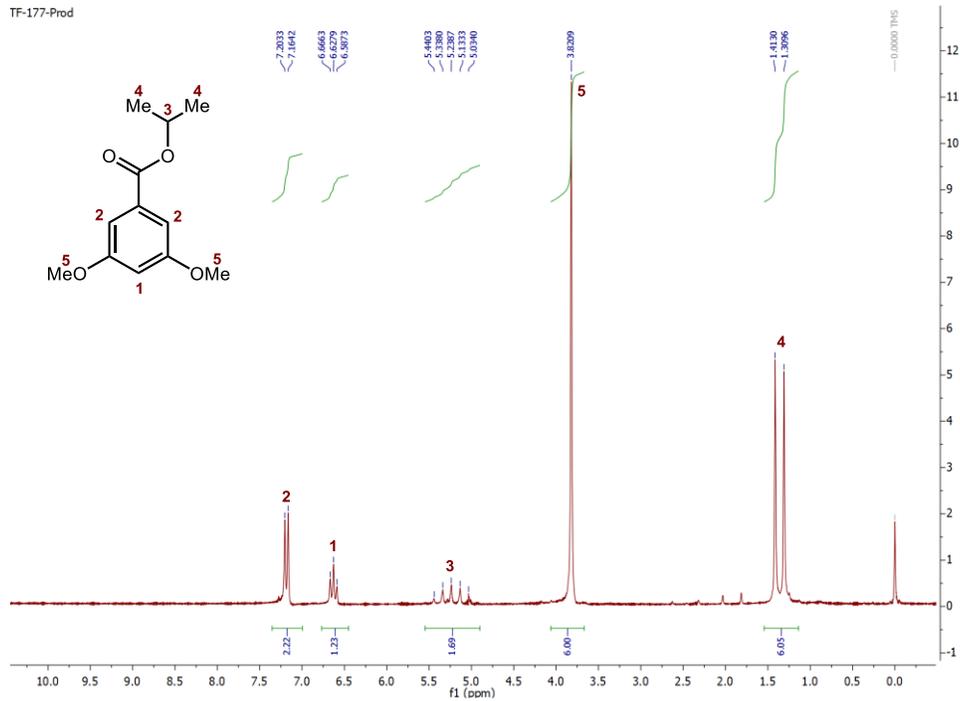
Caractérisation du composé 129 – RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)



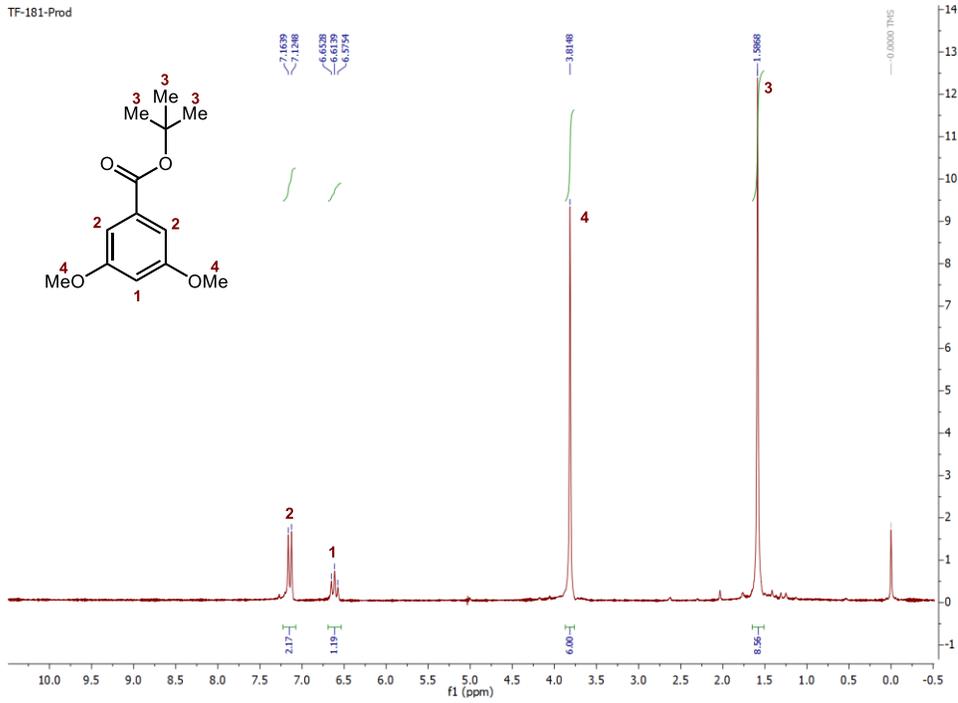
Caractérisation du composé 159 – RMN ¹H (60 MHz, CDCl₃)



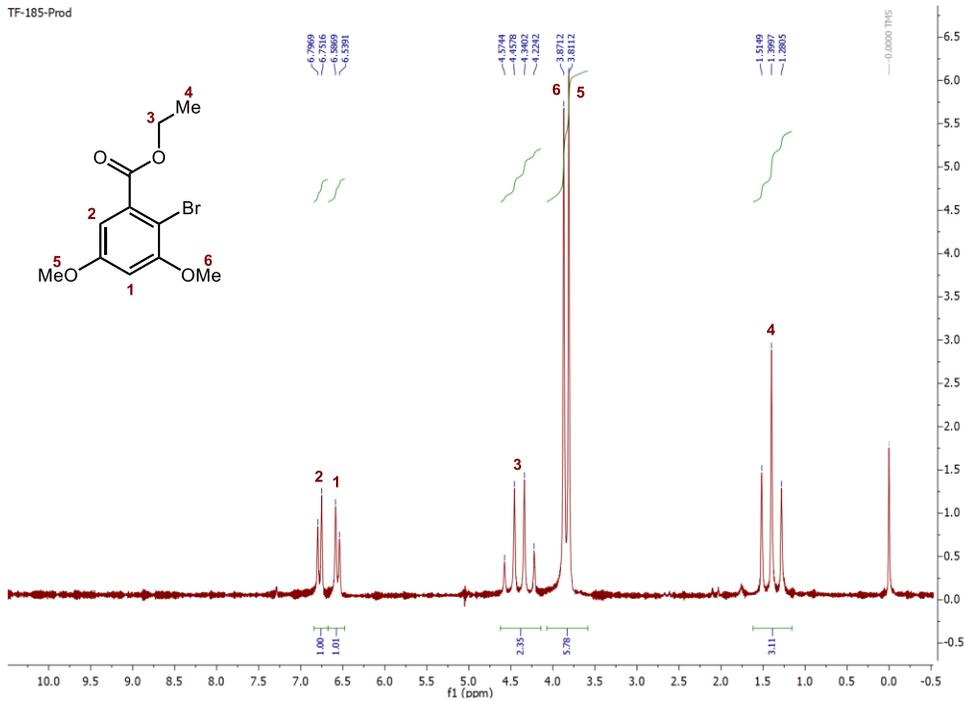
Caractérisation du composé 160 – RMN ¹H (60 MHz, CDCl₃)



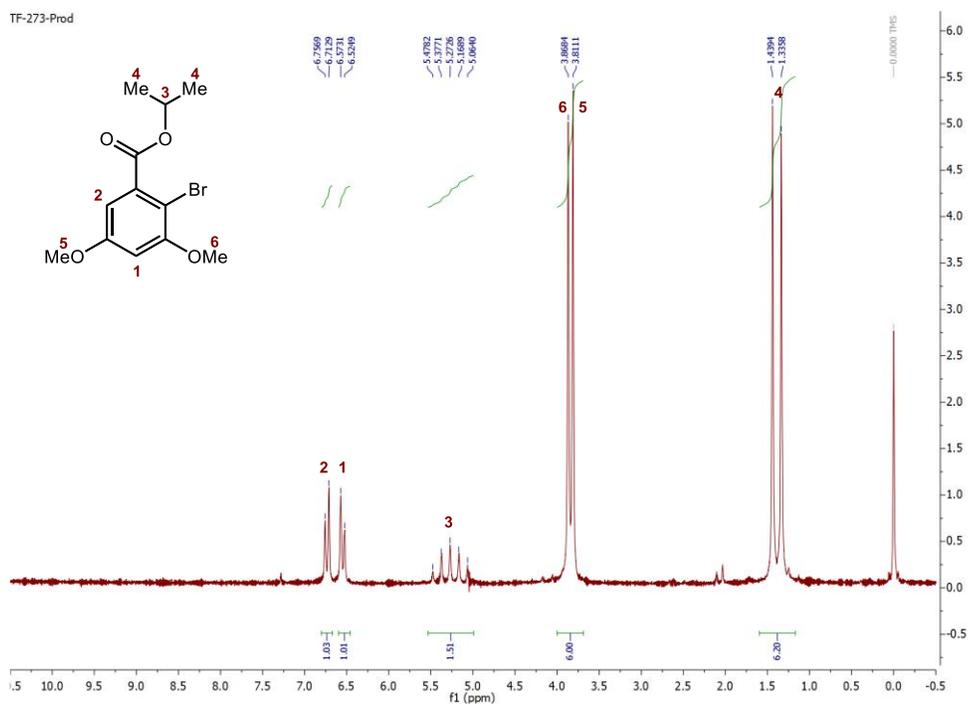
Caractérisation du composé 161 – RMN 1H (60 MHz, $CDCl_3$)



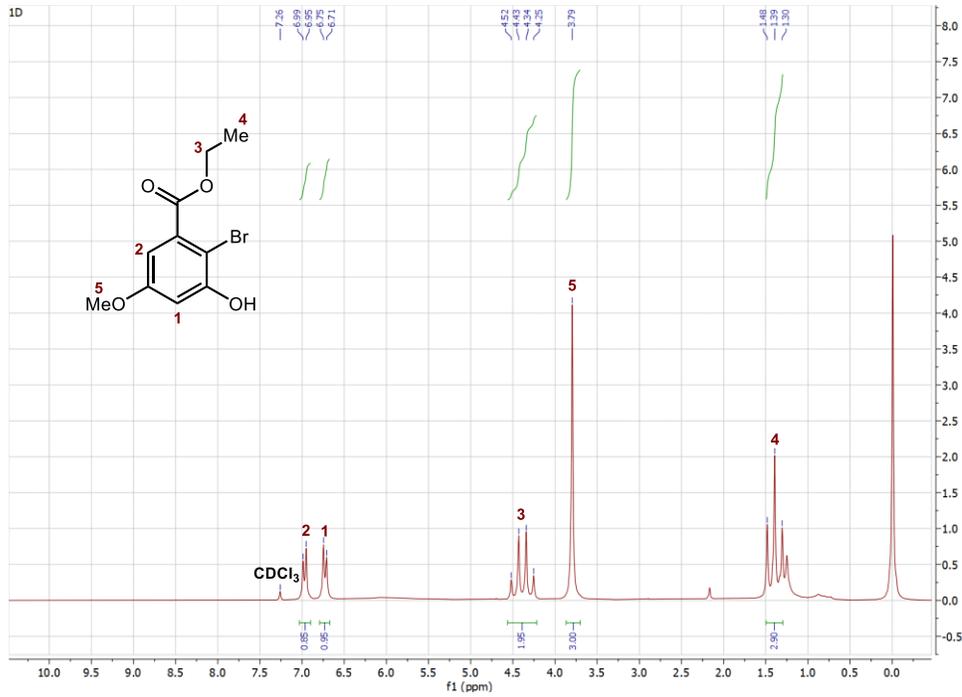
Caractérisation du composé 162 – RMN 1H (60 MHz, $CDCl_3$)



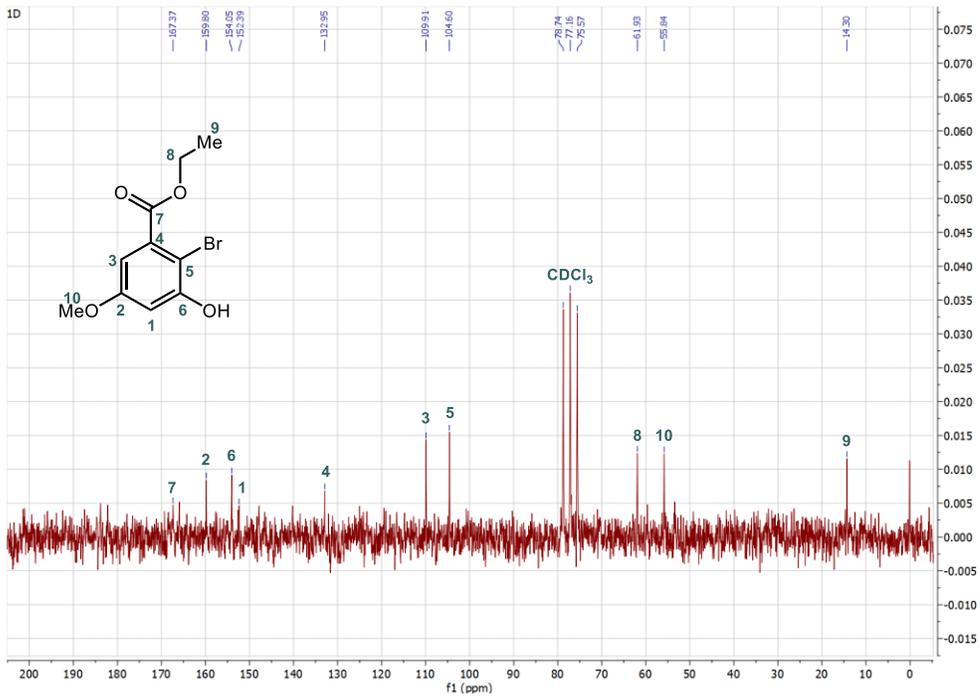
Caractérisation du composé 163 – RMN ¹H (60 MHz, CDCl₃)



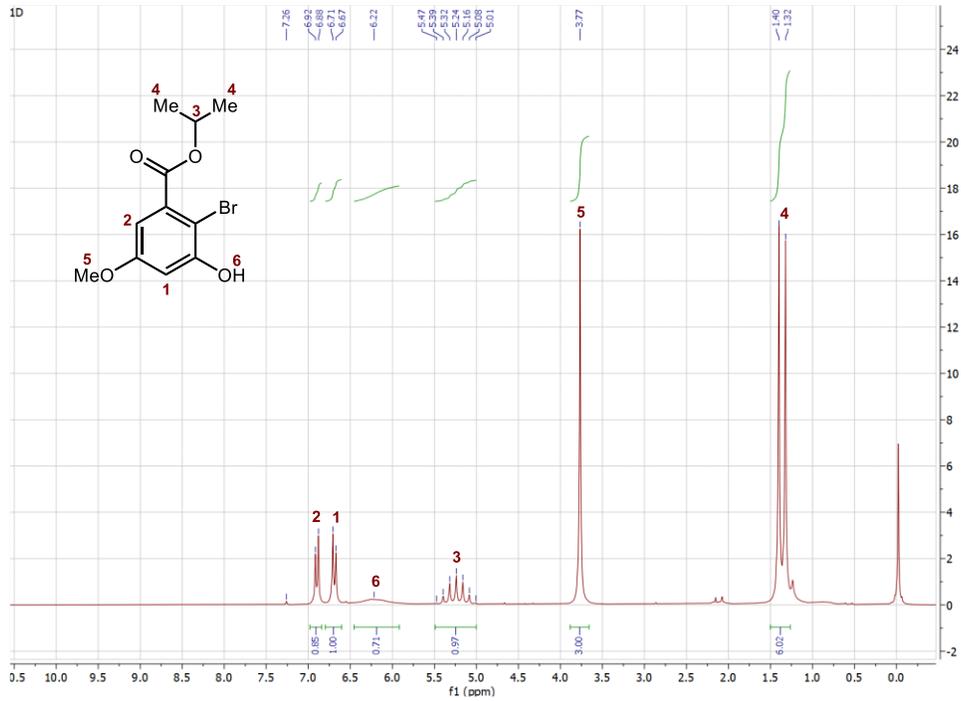
Caractérisation du composé 165 – RMN 1H (80 MHz, $CDCl_3$)



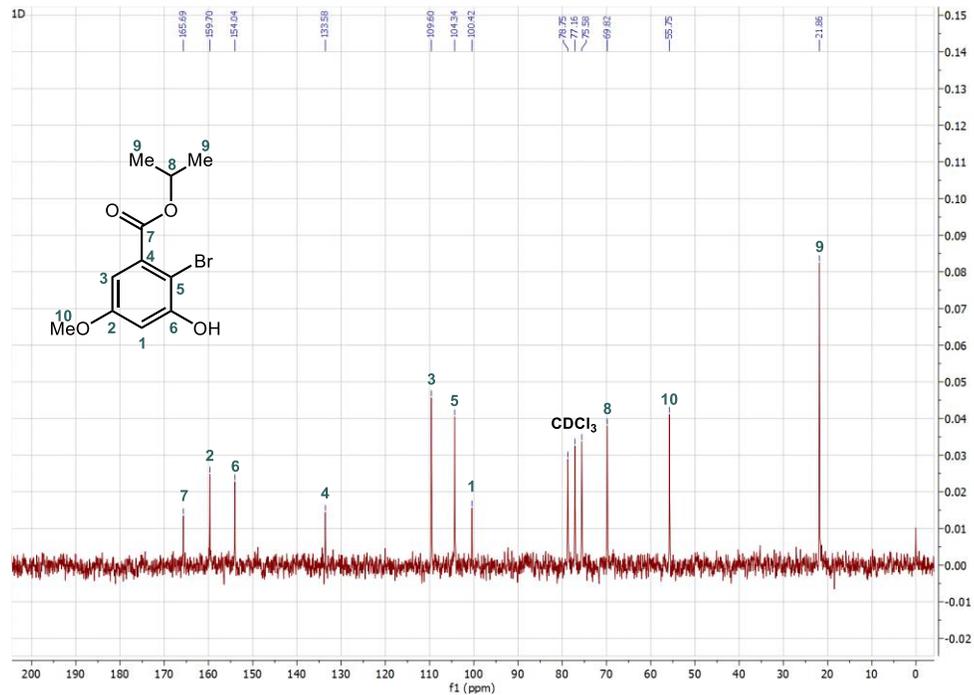
Caractérisation du composé 165 – RMN ^{13}C (20 MHz, $CDCl_3$)



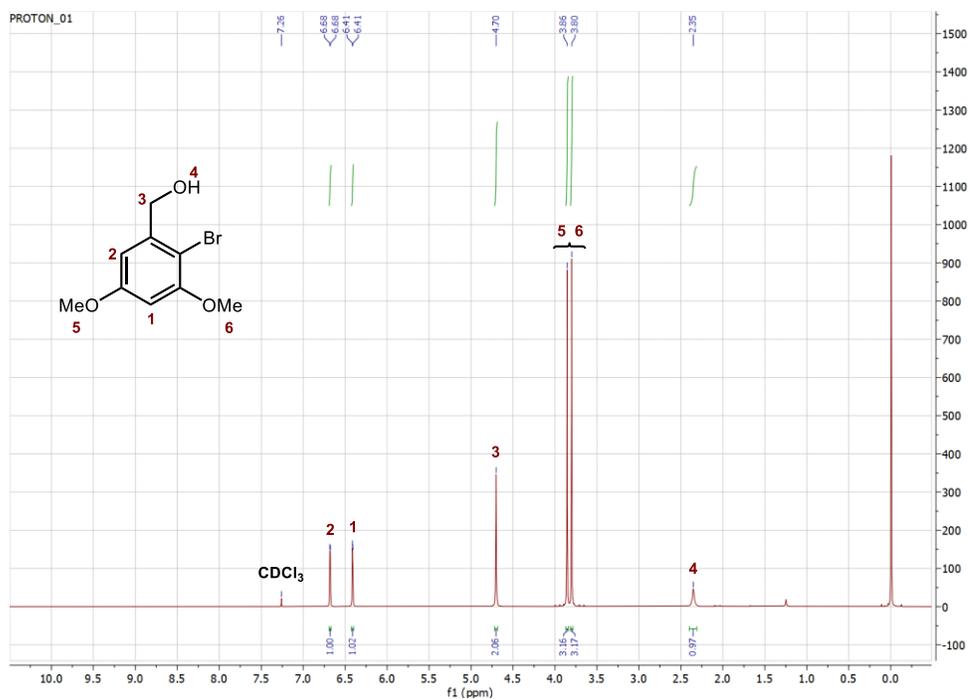
Caractérisation du composé 166 – RMN 1H (80 MHz, $CDCl_3$)



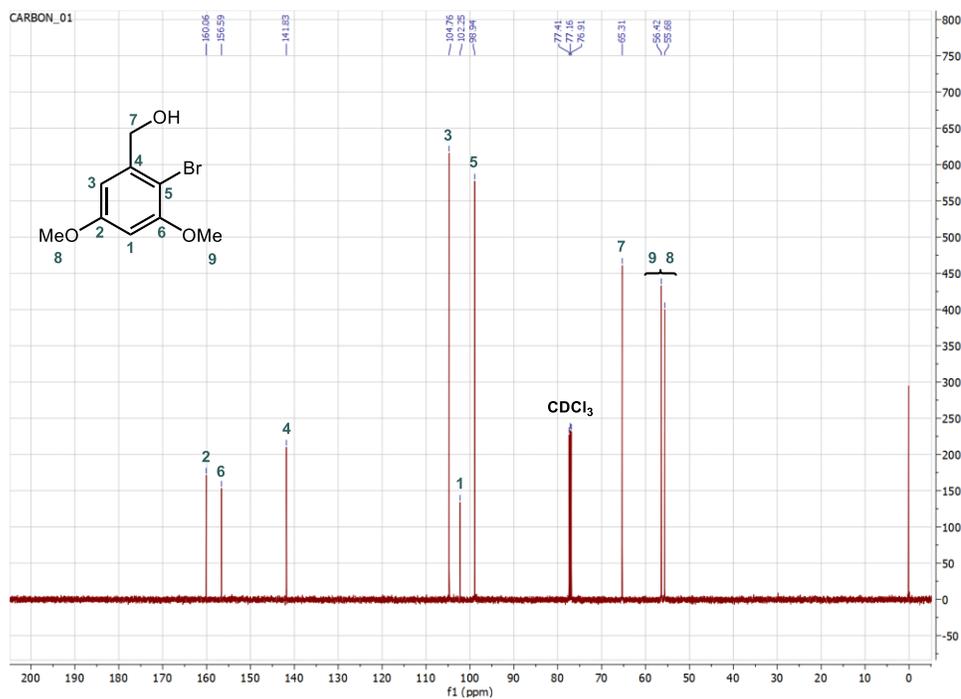
Caractérisation du composé 166 – RMN ^{13}C (20 MHz, $CDCl_3$)



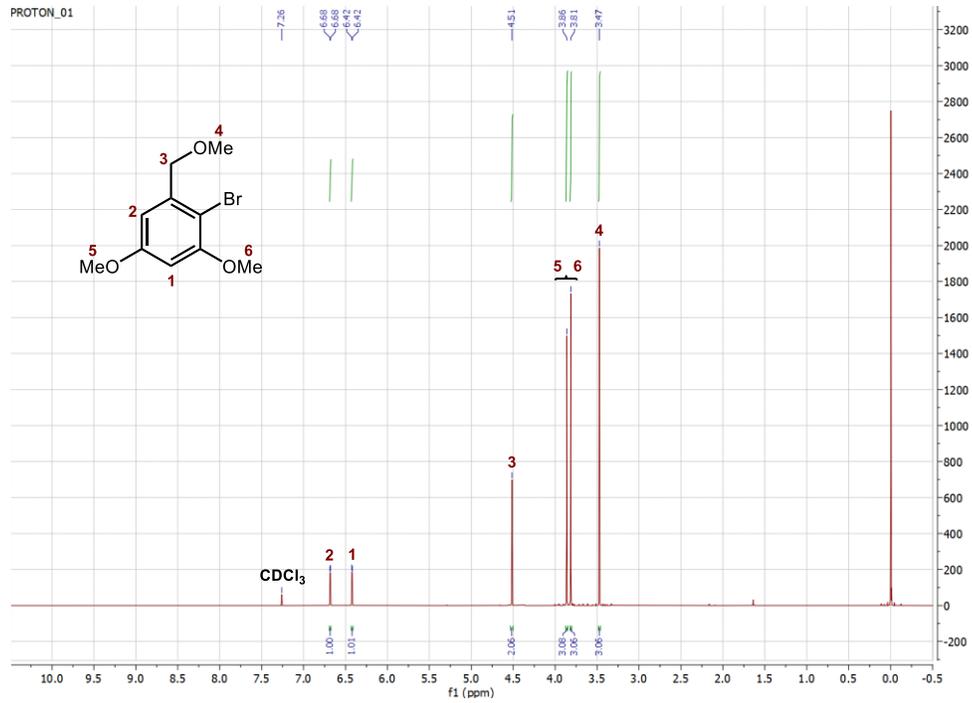
Caractérisation du composé 155 – RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$)



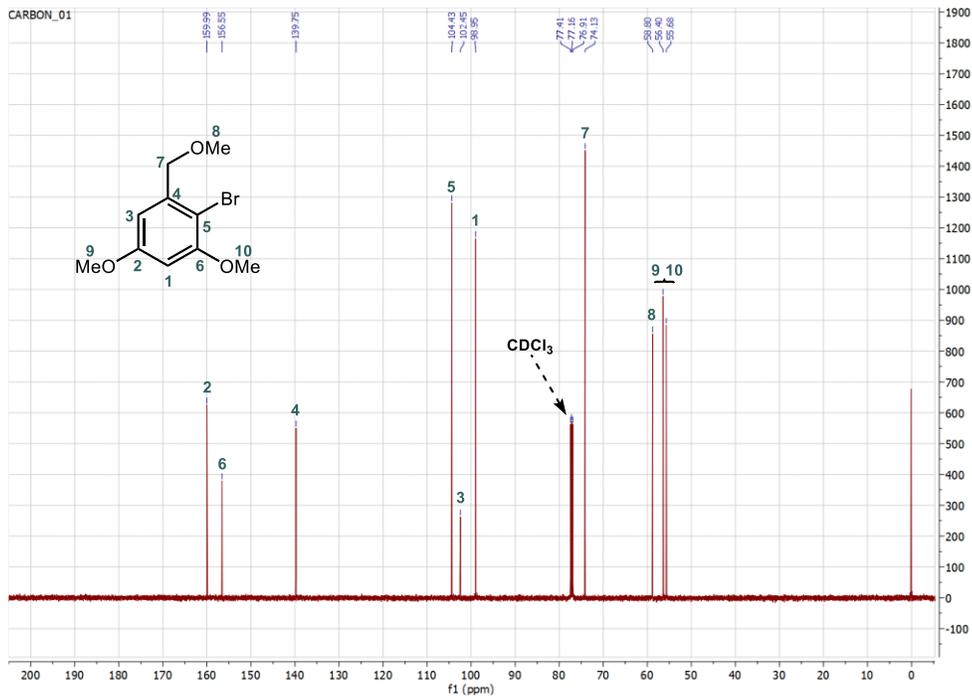
Caractérisation du composé 155 – RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$)



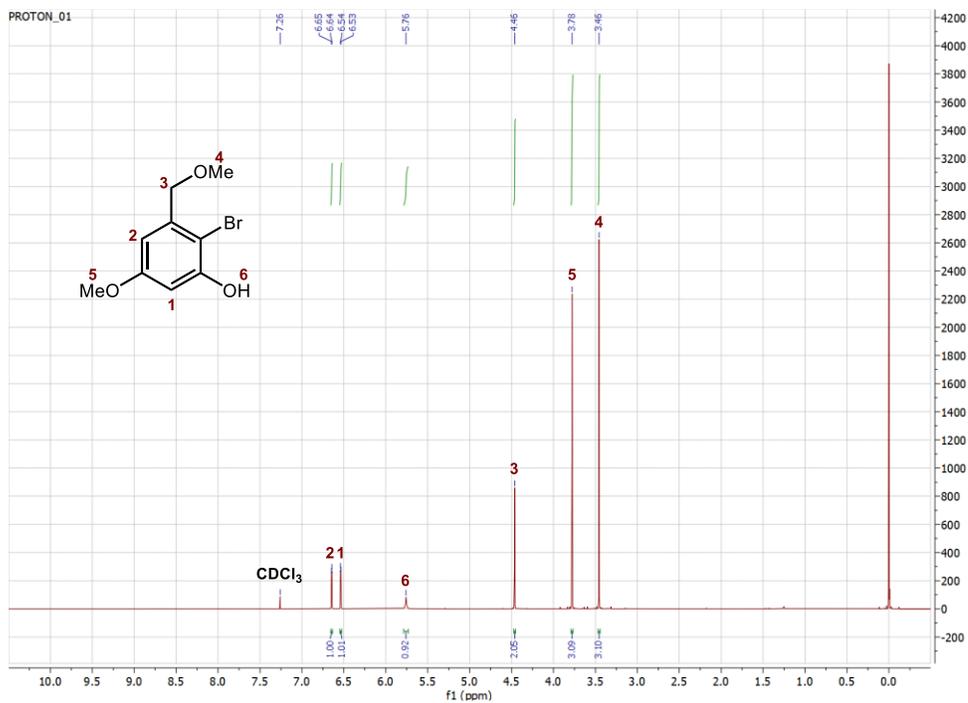
Caractérisation du composé 169 – RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$)



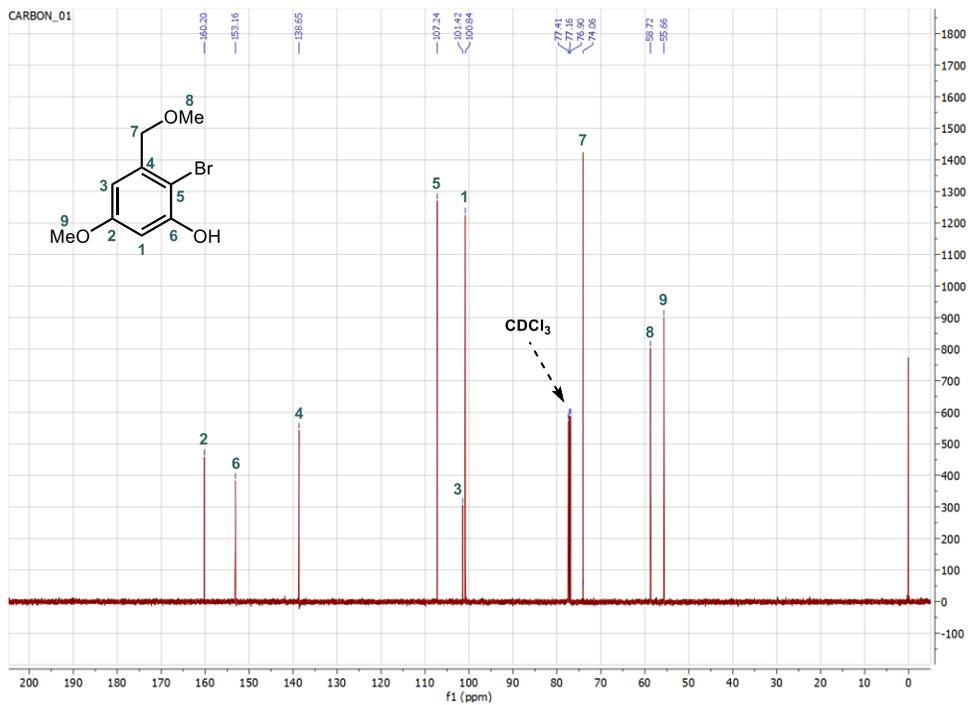
Caractérisation du composé 169 – RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$)



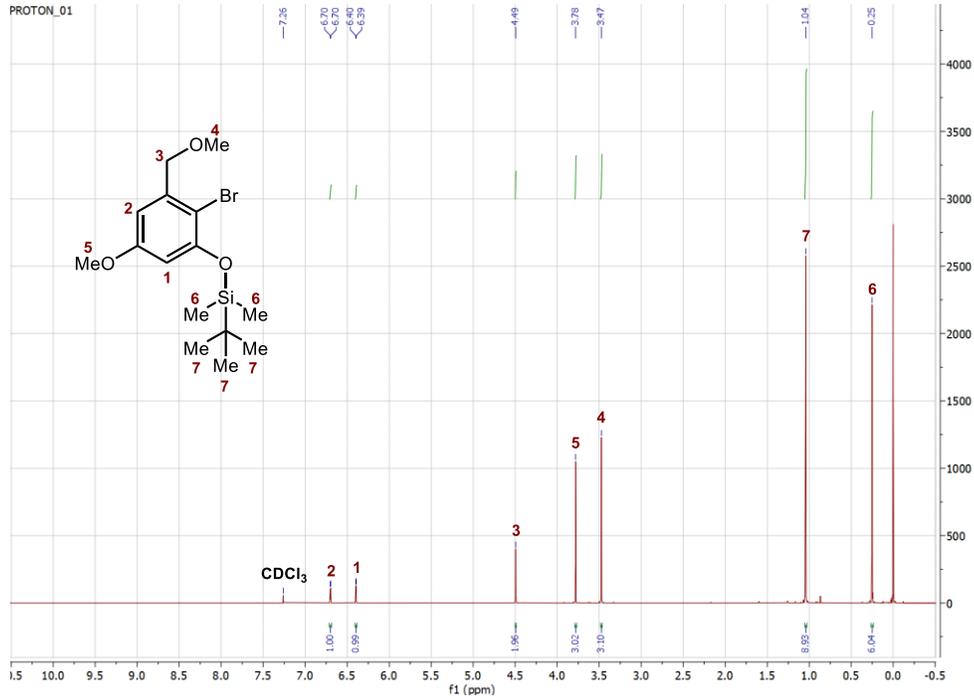
Caractérisation du composé 172 – RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)



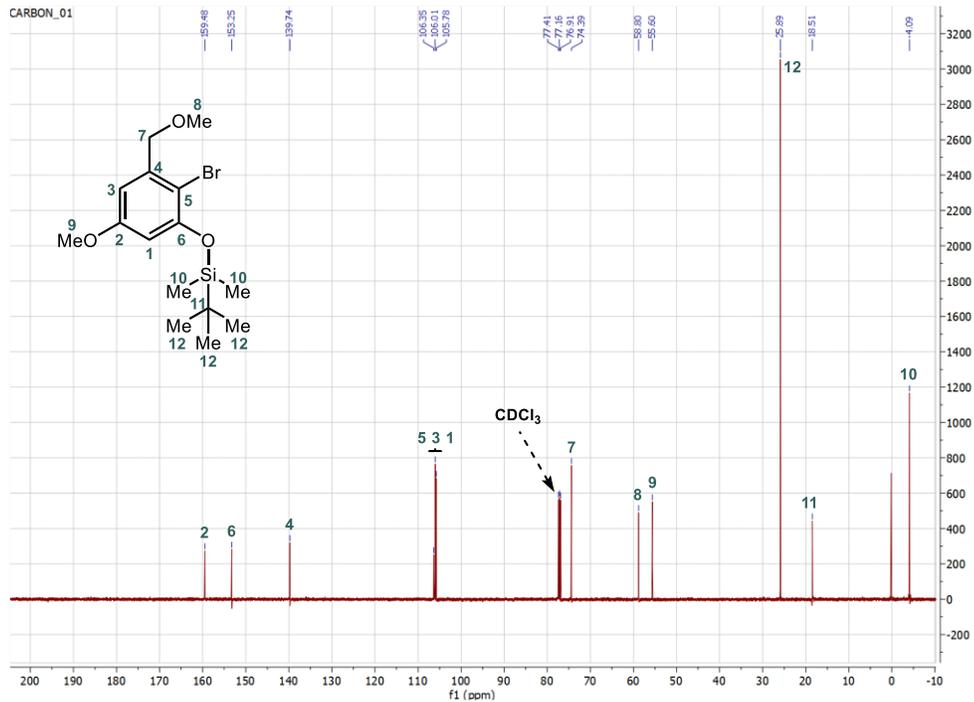
Caractérisation du composé 172 – RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)



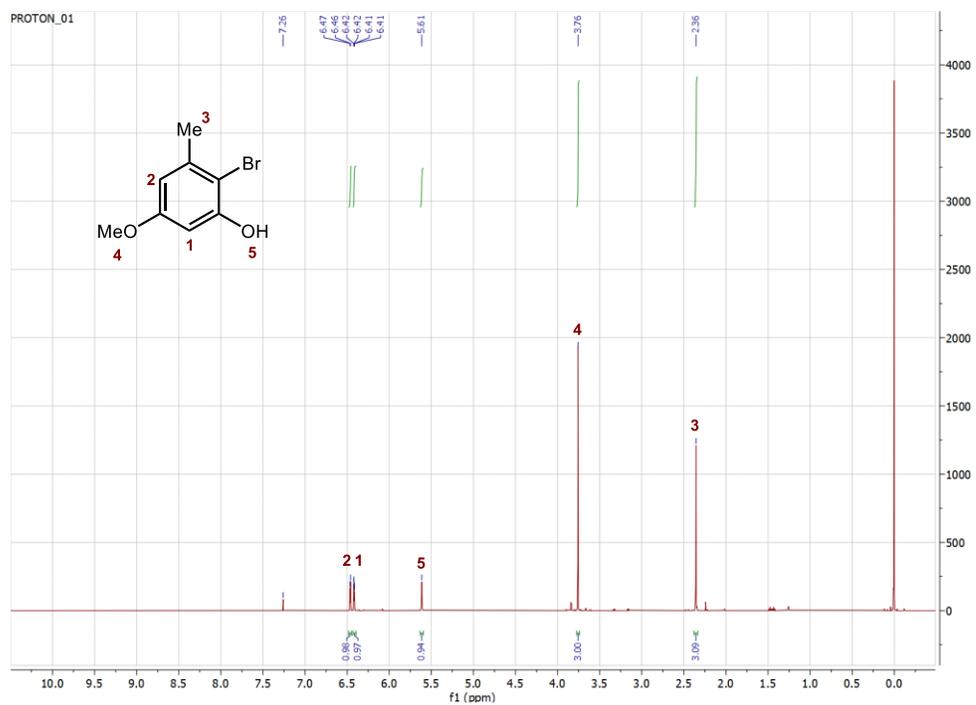
Caractérisation du composé 170 – RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$)



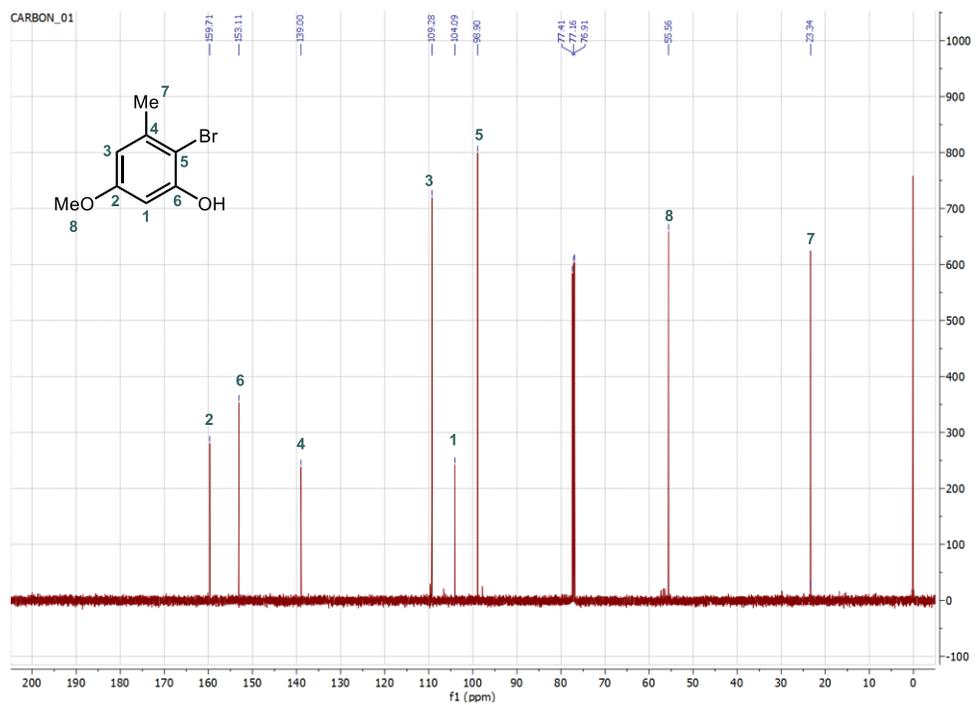
Caractérisation du composé 170 – RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$)



Caractérisation du composé 139 – RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$)

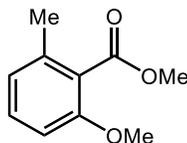


Caractérisation du composé 139 – RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$)



3. Préparation et caractérisation des composés synthétisés au Chapitre 3

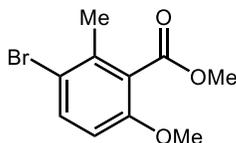
3.1. Synthèse du 2-méthoxy-6-méthylbenzoate de méthyle (178)



Le 2-amino-6-méthylbenzoate de méthyle **133** (2,00 g, 13,2 mmol, 1,0 équiv.) a été dissout dans un ballon bicol de 100 mL avec 25 mL de H₂SO₄ aqueux 2 % (V/V). Le mélange a été refroidi à 0 °C et le NaNO₂ (1,19 g, 17,2 mmol, 1,3 équiv.), en solution dans 8 mL d'H₂O, a été ajouté au goutte-à-goutte. Le bain de glace a été retiré 30 minutes après l'ajout et le milieu réactionnel a été porté à reflux pendant 30 minutes supplémentaires. Le mélange réactionnel refroidi a été extrait avec 3 portions d'EtOAc (60 mL). Les 3 phases organiques ont été combinées, lavées avec H₂O (100 mL) et NaCl sat. (100 mL), séchées avec MgSO₄ et évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu a été utilisé dans la prochaine étape sans purification supplémentaire.

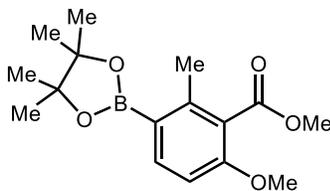
L'acide 2-hydroxy-6-méthylbenzoïque **177** (2,01 g, 13,2 mmol, 1,0 équiv.) a été dissout dans 12 mL de DMF, dans un ballon monocol de 50 mL. Le K₂CO₃ (9,14 g, 66,2 mmol, 5,0 équiv.), suivi du MeI (4,9 mL, 79,4 mmol, 6,0 équiv.), ont été ajoutés au ballon et le mélange réactionnel est agité à 70 °C pendant 16 h. Le milieu réactionnel refroidi a été dilué dans l'EtOAc (150 mL) et la phase organique résultante a été lavée avec H₂O (100 mL) et NaCl sat. (100 mL), séchée avec MgSO₄ et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu a été purifié sur une colonne de gel de silice (3:1 hexanes/EtOAc, R_f = 0,51) pour conduire à une huile rougeâtre avec un rendement global de 82 % (10,8 mmol, 1,95 g) sur deux étapes. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δH 7,24 (1H, t, J = 8,0), 6,79 (1H, d, J = 7,7), 6,75 (1H, d, J = 8,5), 3,91 (3H, s), 3,81 (3H, s), 2,28 (3H, s). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δC 169,0, 156,5, 136,6, 130,4, 123,8, 122,5, 108,5, 56,0, 52,3, 19,3. HRMS (ESI-TOF, Mode positif) : [M-CH₃O]⁺ = 149,0583 m/z (calculé pour C₉H₉O₂⁺, 149,0597).

3.2. Synthèse du 3-bromo-6-méthoxy-2-méthylbenzoate de méthyle (**179**)



Le 2-méthoxy-6-méthylbenzoate de méthyle **178** (1,20 g, 6,6 mmol, 1,0 équiv.) a été dissout dans 26 mL de CCl₄ fraîchement distillé, dans un ballon de 50 mL. Le Br₂ (342 µL, 6,6 mmol, 1,0 équiv.) a été ajouté et le mélange réactionnel a été agité à t.a. pendant 60 h. Le mélange réactionnel a été dilué dans de l'eau (40 mL) et la phase aqueuse résultante a été extraite avec 3 portions d'EtOAc (50 mL). Les 3 phases organiques ont été combinées, séchées sur MgSO₄ et évaporées sous pression réduite. Le résidu a été purifié sur une colonne de gel de silice (9:1 hexanes/EtOAc, R_f = 0,39) pour donner une huile incolore avec un rendement de 81 % (5,4 mmol, 1,39 g). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δH 7,50 (1H, d, *J* = 8,8), 6,66 (1H, d, *J* = 8,3), 3,92 (3H, s), 3,80 (3H, s), 2,31 (3H, s). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δC 168,1, 155,6, 135,7, 133,9, 125,6, 116,2, 110,3, 56,2, 52,6, 20,3. HRMS (ESI-TOF, Mode positif) : [M-CH₃O]⁺ = 226,9679 *m/z* (calculé pour C₉H₈BrO₂⁺, 226,9702).

3.3. Synthèse du 6-méthoxy-2-méthyl-3-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoate de méthyle (**180**)

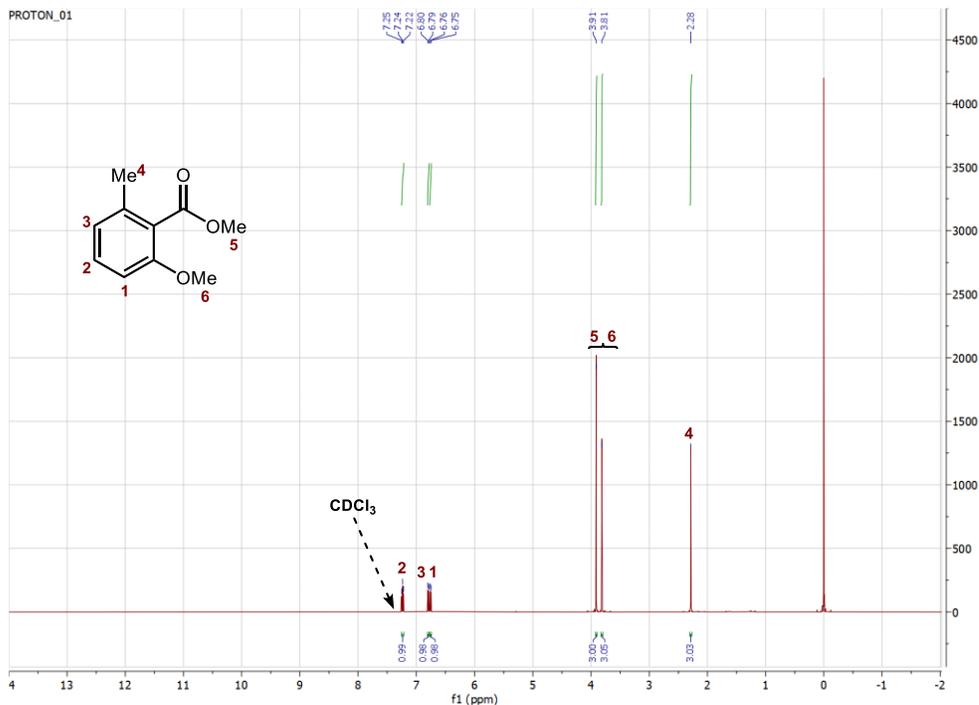


Le 3-bromo-6-méthoxy-2-méthylbenzoate de méthyle (**179**) (1,00 g, 3,9 mmol, 1,00 équiv.) et le B₂pin₂ (1,08 g, 4,3 mmol, 1,1 équiv.) ont été ajoutés dans un ballon monocol de 10 mL. Le DMSO (14 mL) a été ajouté aux solides et le mélange a été bullé à l'azote pendant 15 min. Le KOAc (1,18 g, 12,0 mmol, 3,1 équiv.) et le PdCl₂(dppf) (0,28 g, 0,4 mmol, 10 mol %) ont été ajoutés et le mélange réactionnel est agité à 80 °C pendant 5 h. Le mélange a été refroidi jusqu'à température pièce et séparé dans EtOAc (100 mL) et H₂O (40 mL). La phase aqueuse a été extraite avec deux portions supplémentaires d'EtOAc (50 mL). Les trois phases

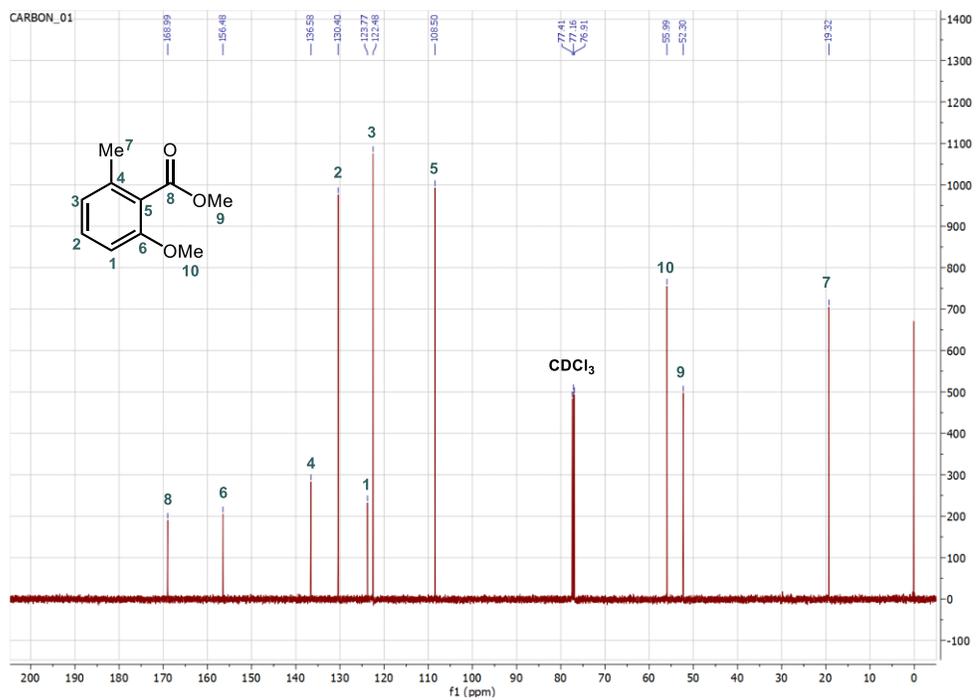
organiques ont été combinées, lavées avec NaCl sat. (200 mL), séchées sur MgSO₄ et évaporés sous pression réduite. Le résidu a été purifié sur colonne de gel de silice (9:1 Éther de pétrole/EtOAc, R_f = 0,38) pour offrir une huile jaunâtre avec un rendement de 58 % (2,3 mmol, 0,69 g). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δH 7,79 (1H, d, *J* = 8,4), 6,73 (1H, d, *J* = 8,5), 3,90 (3H, s), 3,82 (3H, s), 2,46 (3H, s), 1,32 (12H, s). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δC 169,5, 158,3, 143,2, 138,9, 124,6, 107,5, 83,5, 55,8, 52,3, 25,0, 18,9. HRMS (ESI-TOF, Mode positif) : [M+H]⁺ = 307,1724 *m/z* (calculé pour C₁₆H₂₄BO₅⁺, 307,1711).

3.4. Caractérisation RMN ^1H et RMN ^{13}C des composés synthétisés au Chapitre 3

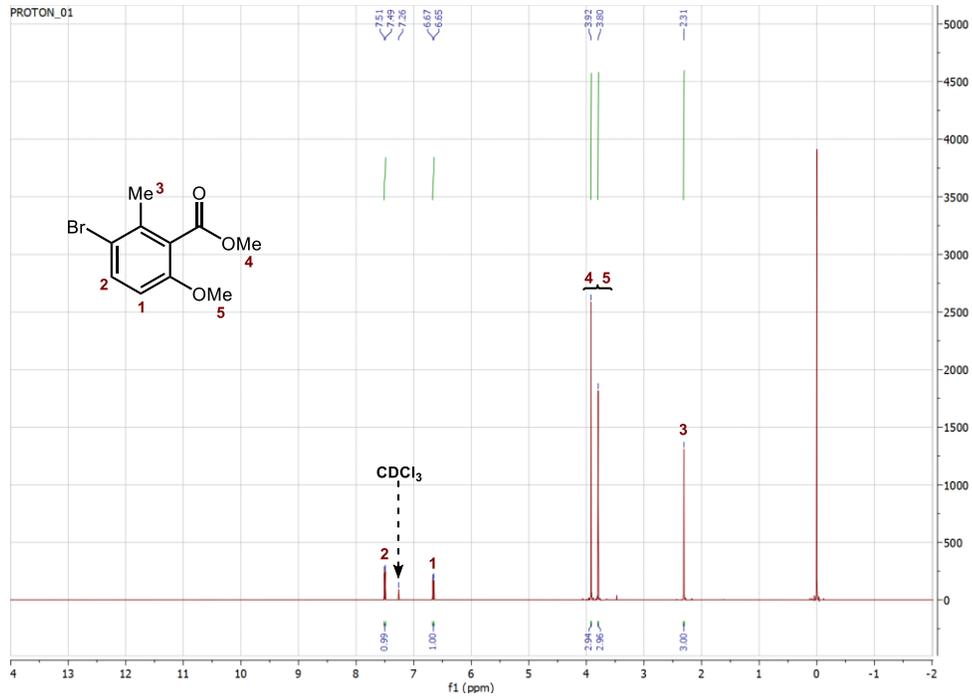
Caractérisation du composé 178 – RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)



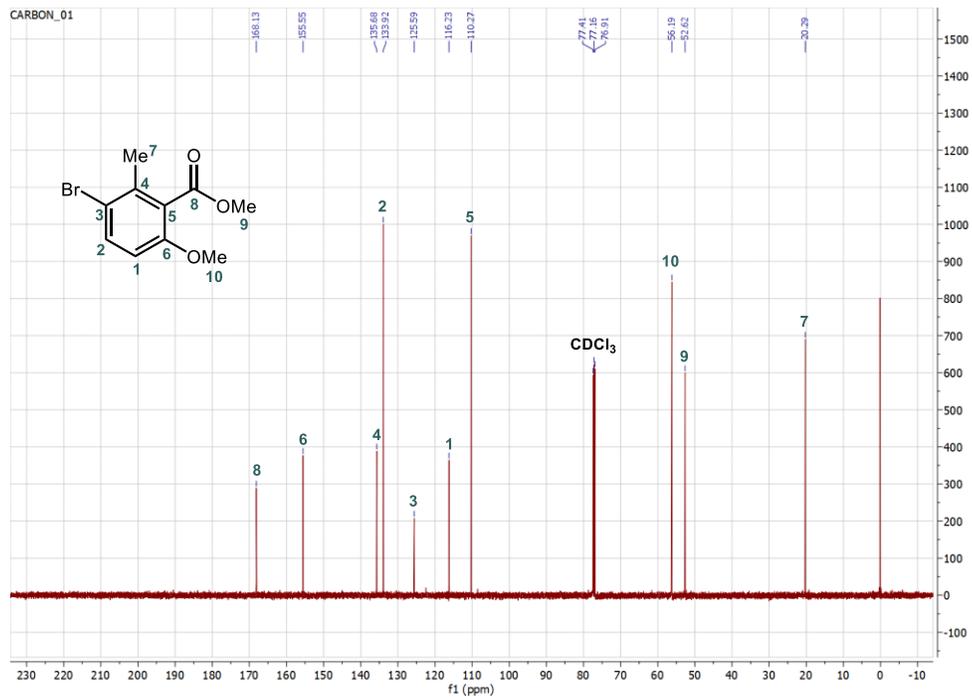
Caractérisation du composé 178 – RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)



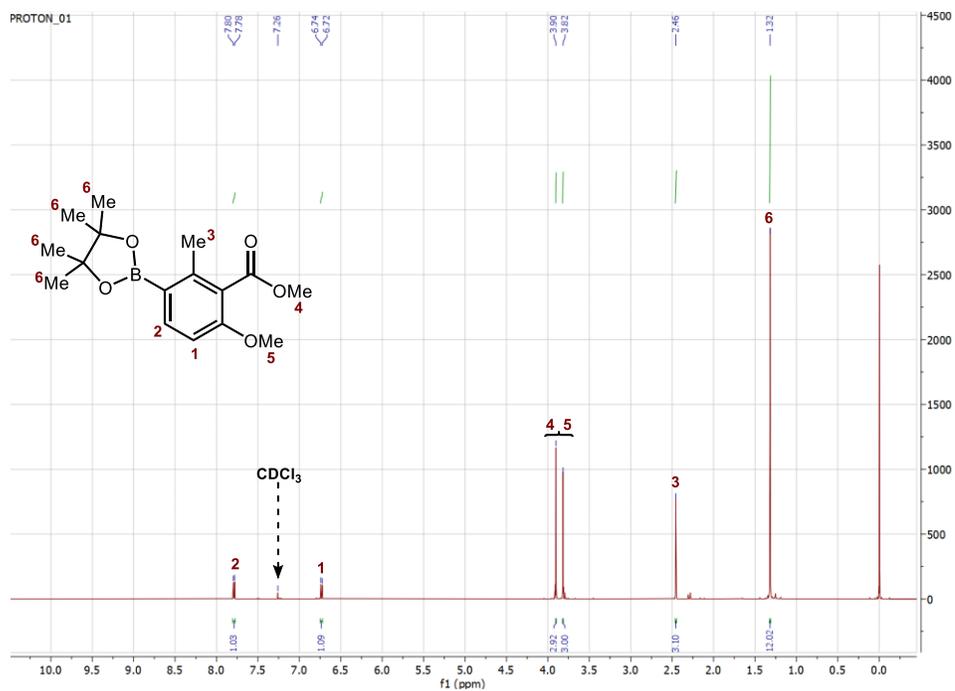
Caractérisation du composé 179 – RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$)



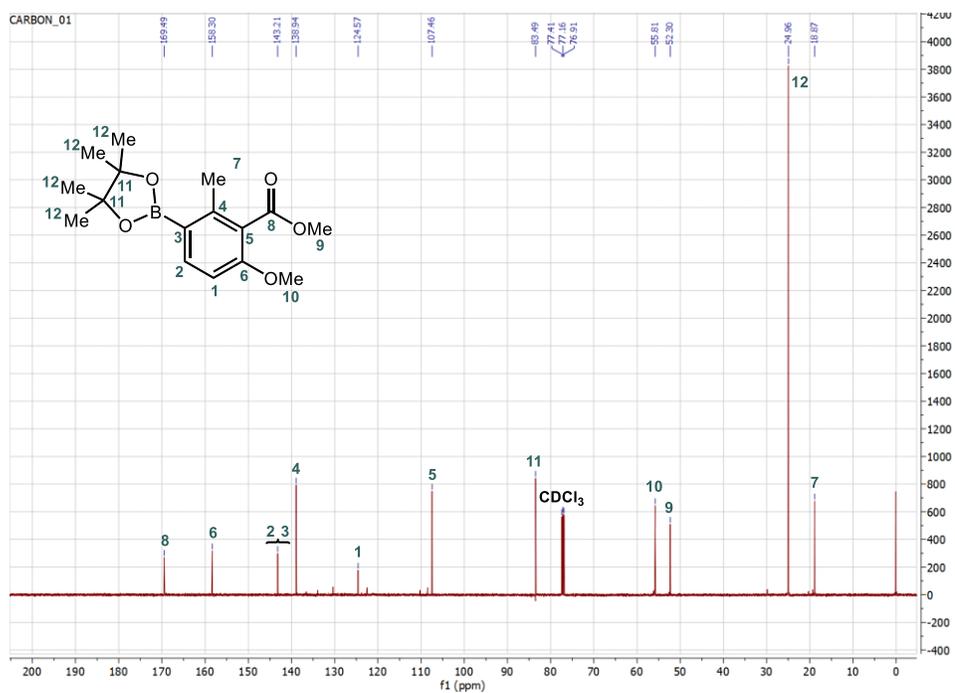
Caractérisation du composé 179 – RMN ^{13}C (215 MHz, $CDCl_3$)



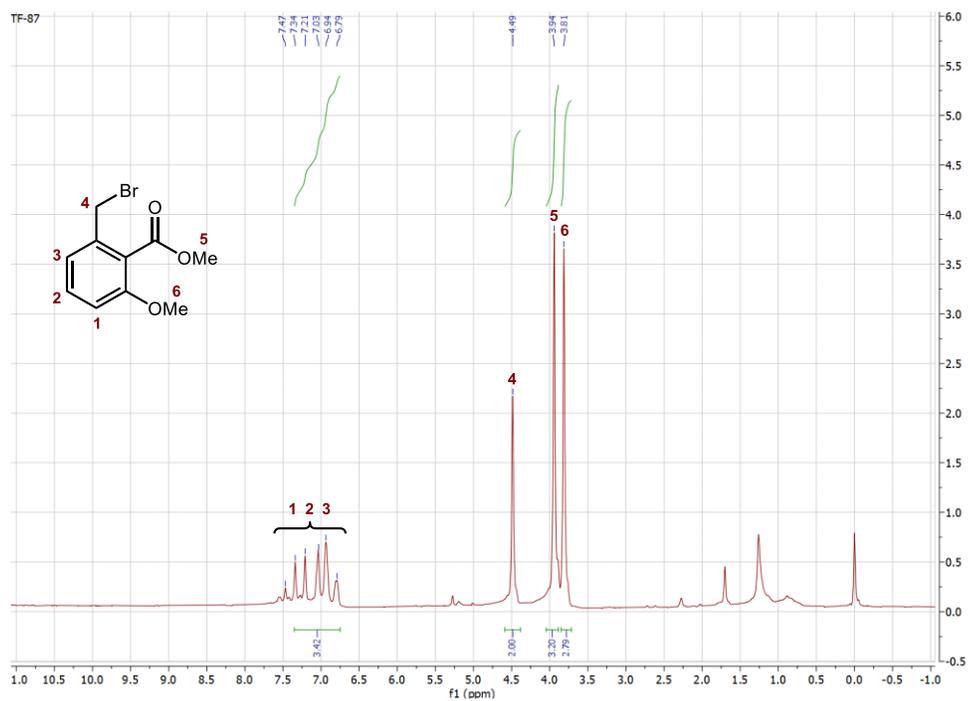
Caractérisation du composé 180 – RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$)



Caractérisation du composé 180 – RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$)



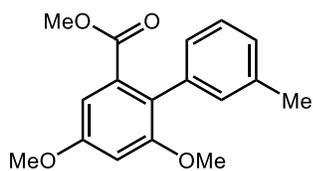
Caractérisation du composé 181 – RMN 1H (60 MHz, $CDCl_3$)



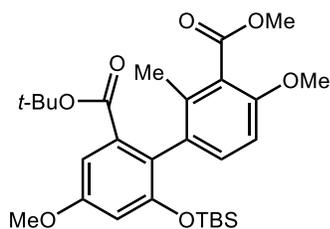
4. Préparation et caractérisation des composés synthétisés au Chapitre 4

4.1. Procédure générale pour le couplage de Suzuki-Miyaura

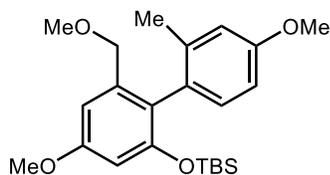
Le bromure d'aryle (0,3 mmol, 1,0 équiv.), le substrat boroné (0,4 mmol, 1,2 équiv.), le K_3PO_4 (0,32 g, 1,5 mmol, 5,0 équiv.), le SPhos (9,9 mg, 0,02 mmol, 8 mol%) et le $Pd_2(dba)_3$ (11,0 mg, 0,01 mmol, 4 mol%) ont été ajoutés à un ballon bicol de 10 mL. Le toluène (3,3 mL) a été ajouté au milieu réactionnel et le mélange a été agité à 100 °C pendant 16 h. Le mélange réactionnel a été filtré sur célite, évaporé sous pression réduite et purifié sur colonne de gel de silice pour générer le biphenyle pur correspondant.



2,4-Diméthoxy-6-(méthoxycarbonyl)-3'-méthyl-1,1'-biphényle (209) Huile jaunâtre, Rdt = 99 % (0,30 mmol, 85,9 mg) ($B(OH)_2$) & 77 % (0,23 mmol, 65,9 mg) ($B(pin)$) (3:1 hexanes/EtOAc, R_f = 0,45) RMN 1H (60 MHz, $CDCl_3$): δ H 7,16-7,06 (4H, m), 6,87 (1H, d, J =), 6,64 (1H, d, J =), 3,86 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,52 (3H, s), 2,36 (3H, s). HRMS (ESI-TOF, Mode positif) : $[M-CH_3O]^+$ = 255,0981 m/z (calculé pour $C_{16}H_{15}O_3^+$, 255,1016).

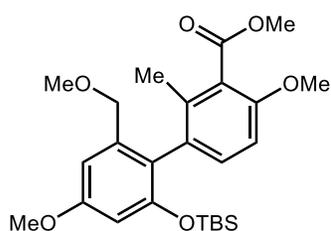


4,4'-Diméthoxy-2'-methyl-3'-(méthoxycarbonyl)-6-(tert-butoxycarbonyl)-2-[(tert-butyl-diméthylsilyl)oxy]-1,1'-biphényle (187a) Huile incolore, Rdt = 15 % (0,05 mmol, 25,8 mg) (7:3 hexanes/Et $_2$ O, R_f = 0,36) RMN 1H (80 MHz, $CDCl_3$): δ H 7,03-6,51 (4H, m), 3,82 (9H, s), 1,99 (3H, s), 1,15 (9H, s), 0,69 (9H, s), 0,07 (3H, s), -0,10 (3H, s). HRMS (ESI-TOF, Mode positif) : $[(M-C_4H_9)+H]^+$ = 461,1911 m/z (calculé pour $C_{24}H_{33}O_7Si^+$, 461,1990).



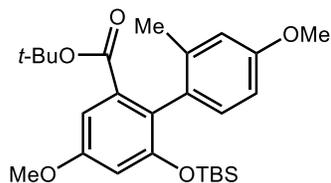
4,4'-Diméthoxy-6-(méthoxyméthyl)-2'-methyl-2-[(tert-butyl-diméthylsilyl)oxy]-1,1'-biphényle (187b) Huile jaunâtre, Rdt = 45 % (0,14 mmol, 56,4 mg) (7:3 hexanes/Et $_2$ O, R_f = 0,55) RMN 1H (80 MHz, $CDCl_3$): δ H 6,98-6,64 (4H, m), 6,38 (1H, d, J = 2,6), 4,07 (2H, d, J = 2,8), 3,82 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,24 (3H, s), 2,01 (3H, s), 0,66 (9H, s), 0,09 (3H, s), -0,09 (3H, s). RMN ^{13}C (20 MHz, $CDCl_3$): δ C 159,6, 158,9, 154,1, 139,1,

131,6, 128,9, 124,6, 115,2, 110,7, 104,9, 104,8, 72,6, 58,4, 55,4, 25,3, 20,2, 17,8, -4,2, -4,7.
 HRMS (ESI-TOF, Mode positif) : $[M+H]^+ = 403,2212 \text{ m/z}$ (calculé pour $C_{23}H_{35}O_4Si^+$, 403,2299).



4,4'-Diméthoxy-3'-(méthoxycarbonyl)-6-(méthoxyméthyl)-2'-méthyl-[(tert-butyl-diméthyl-silyl)oxy]-1,1'-biphényle (**187c**)

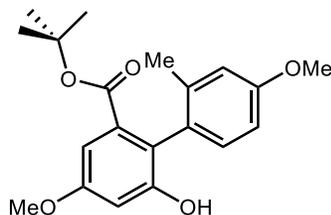
Huile jaunâtre, Rdt = 15 % (0,05 mmol, 23,0 mg) (7:3 hexanes/Et₂O, R_f = 0,25) RMN ¹H (80 MHz, CDCl₃): δH 7,10-6,72 (3H, m), 6,37 (1H, d, *J* = 2,5), 4,04 (1H, d, *J* = 2,8), 3,91 (3H, s), 3,83 (6H, s), 3,27 (3H, s), 1,94 (3H, s), 0,68 (9H, s), 0,10 (3H, s), 0,07 (3H, s). RMN ¹³C (20 MHz, CDCl₃): δC 169,3, 160,7, 159,8, 155,5, 154,1, 142,2, 139,1, 136,0, 132,5, 129,5, 109,3, 108,1, 104,9, 72,5, 58,5, 56,1, 55,4, 52,2, 25,2, 16,9, -4,3, -4,6. HRMS (ESI-TOF, Mode positif) : $[M-CH_3O]^+ = 429,2017 \text{ m/z}$ (calculé pour $C_{24}H_{33}O_5Si^+$, 429,2092).



4,4'-Diméthoxy-2'-méthyl-6-(tert-butoxycarbonyl)-2-[(tert-butyl-diméthyl-silyl)oxy]-1,1'-biphényle (**187e**)

Huile incolore, Rdt = 56 % (0,17 mmol, 77,1 mg) (3:1 hexanes/EtOAc, R_f = 0,63) RMN ¹H (80 MHz, CDCl₃): δH 6,92-6,52 (5H, m), 3,83 (3H, s), 3,79 (3H, s), 2,08 (3H, s), 1,16 (9H, s), 0,68 (9H, s), 0,08 (3H, s), -0,14 (3H, s). RMN ¹³C (20 MHz, CDCl₃): δC 168,3, 159,2, 159,0, 154,4, 139,1, 136,2, 131,1, 130,3, 115,2, 110,2, 108,6, 105,9, 81,1, 55,5, 27,6, 25,3, 20,3, 17,8, -4,2, -4,8. HRMS (ESI-TOF, Mode positif) : $[M-C_4H_9O]^+ = 385,1770 \text{ m/z}$ (calculé pour $C_{22}H_{29}O_4Si^+$, 385,1830).

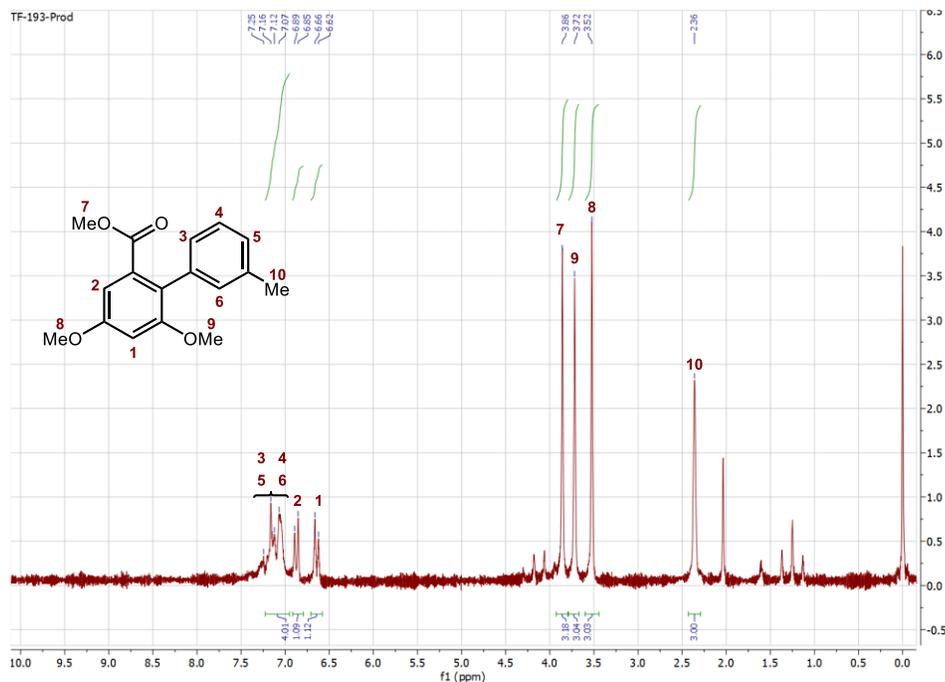
4.2. Synthèse du 4,4'-diméthoxy-2'-méthyl-6-(*tert*-butoxycarbonyl)-1,1'-biphényl-2-ol (18e)



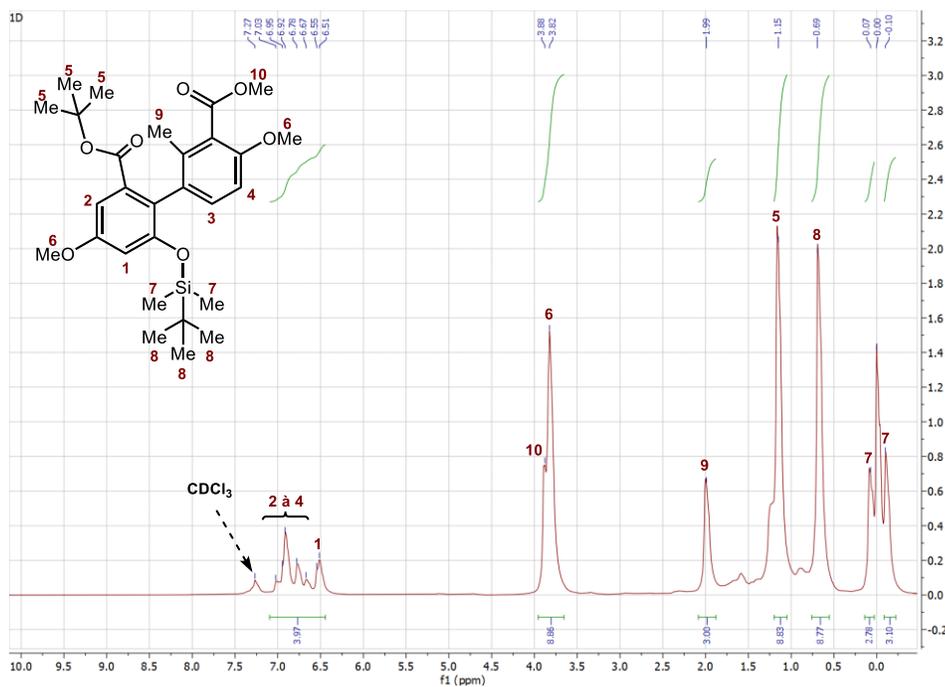
Le 4,4'-Diméthoxy-2'-methyl-6-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-[(*tert*-butyl-dimethylsilyl)-oxy]-1,1'-biphényle **187e** (90,0 mg, 0,2 mmol, 1,0 équiv.) a été dissout dans 1,3 mL de THF et refroidi à 0 °C. Le TBAF (1,0 M dans THF, 0,39 mL, 0,4 mmol, 2,0 équiv.) a été ajouté au milieu réactionnel goutte-à-goutte et le mélange a été agité à 0 °C pendant 15 min ou jusqu'à complétion par CCM. Le mélange a été dilué dans NH₄Cl sat. (6 mL) et la phase aqueuse résultante a été extraite avec 3 portions d'EtOAc (10 mL). Les trois phases organiques ont été combinées, lavées avec NaCl sat. (40 mL), séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le résidu a été purifié sur colonne de gel de silice (7:3 hexanes/Et₂O, R_f = 0,18) et a résulté en un solide légèrement orangé avec un rendement réactionnel de 93 % (0,19 mmol, 64,1 mg). RMN ¹H (80 MHz, CDCl₃): δH 7,08-6,64 (5H, m), 5,04 (1H, s), 3,83 (6H, s), 2,07 (3H, s), 1,18 (9H, s). RMN ¹³C (20 MHz, CDCl₃): δC 167,3, 159,9, 154,4, 139,9, 134,9, 131,7, 126,4, 119,4, 116,1, 111,7, 107,0, 104,0, 81,2, 55,5, 55,4, 27,6, 20,1. HRMS (ESI-TOF, Mode positif) : [M-C₄H₉O]⁺ = 271,0912 *m/z* (calculé pour C₁₆H₁₅O₄⁺, 271,0965). P_f = 120 - 123 °C.

4.3. Caractérisation RMN ^1H et RMN ^{13}C des composés synthétisés au Chapitre 4

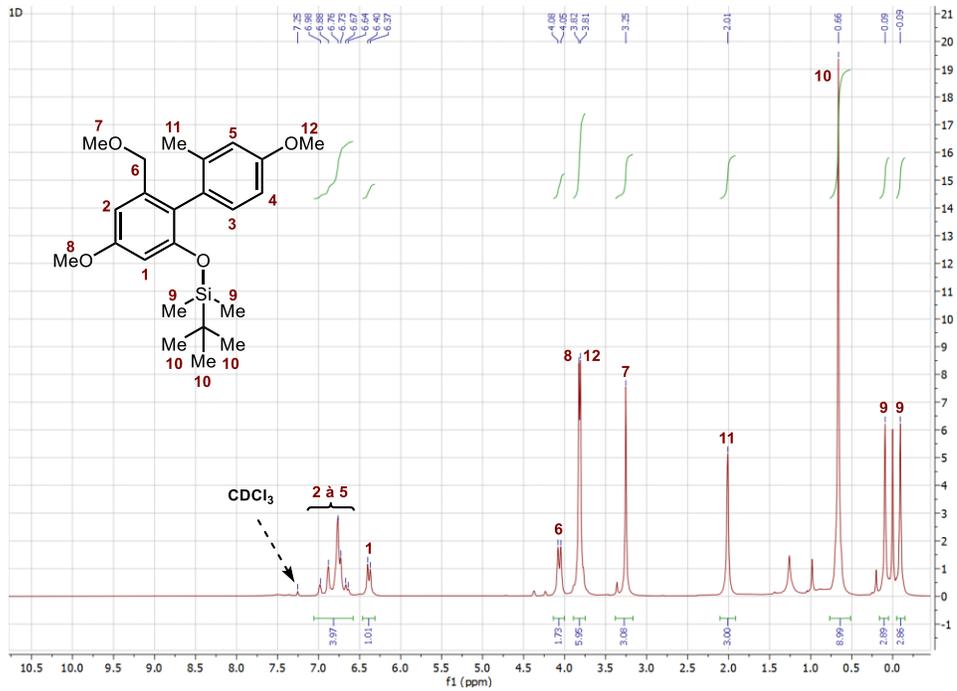
Caractérisation du composé 209 – RMN ^1H (60 MHz, CDCl_3)



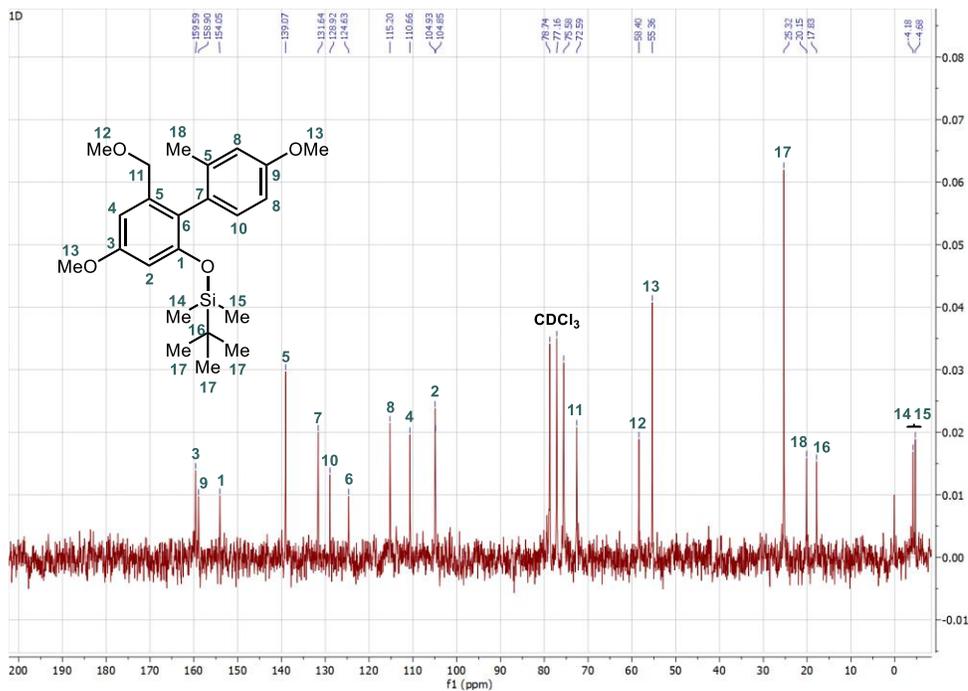
Caractérisation du composé 187a – RMN ^1H (80 MHz, CDCl_3)



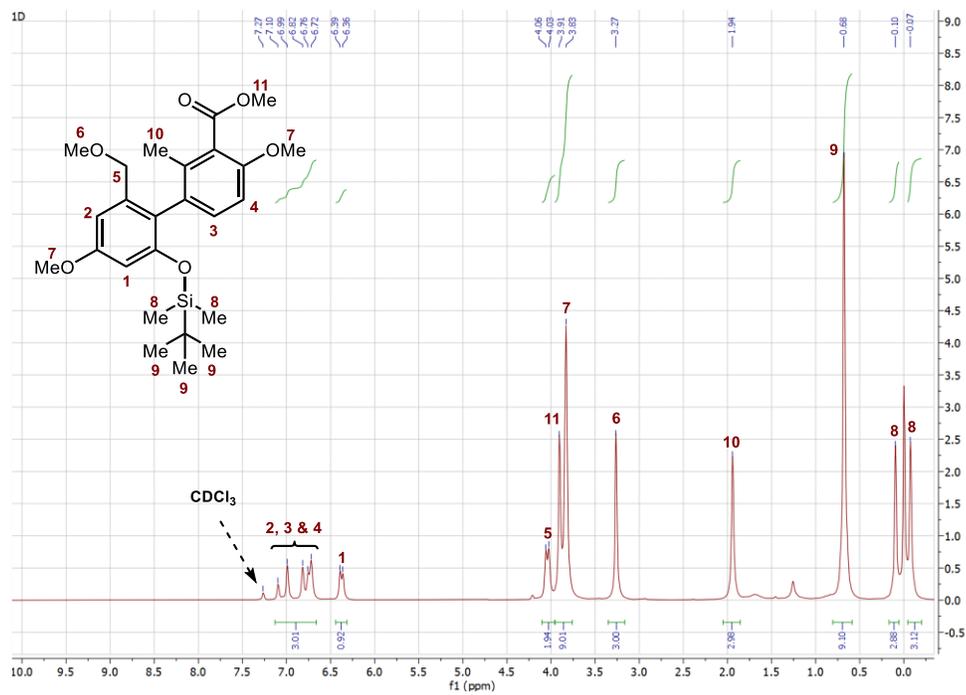
Caractérisation du composé 187b – RMN 1H (80 MHz, $CDCl_3$)



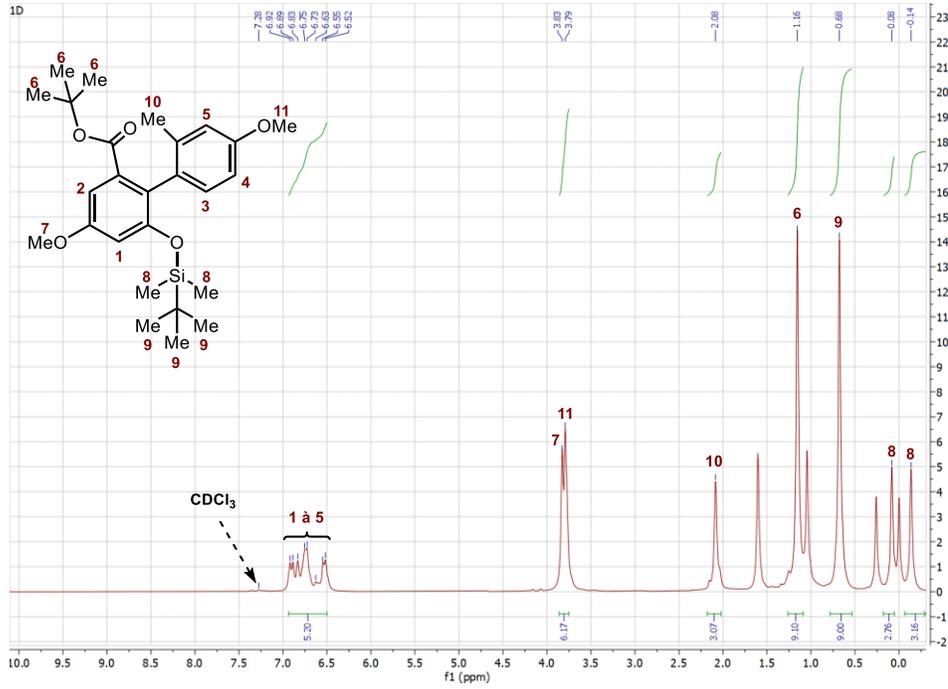
Caractérisation du composé 187b – RMN ^{13}C (20 MHz, $CDCl_3$)



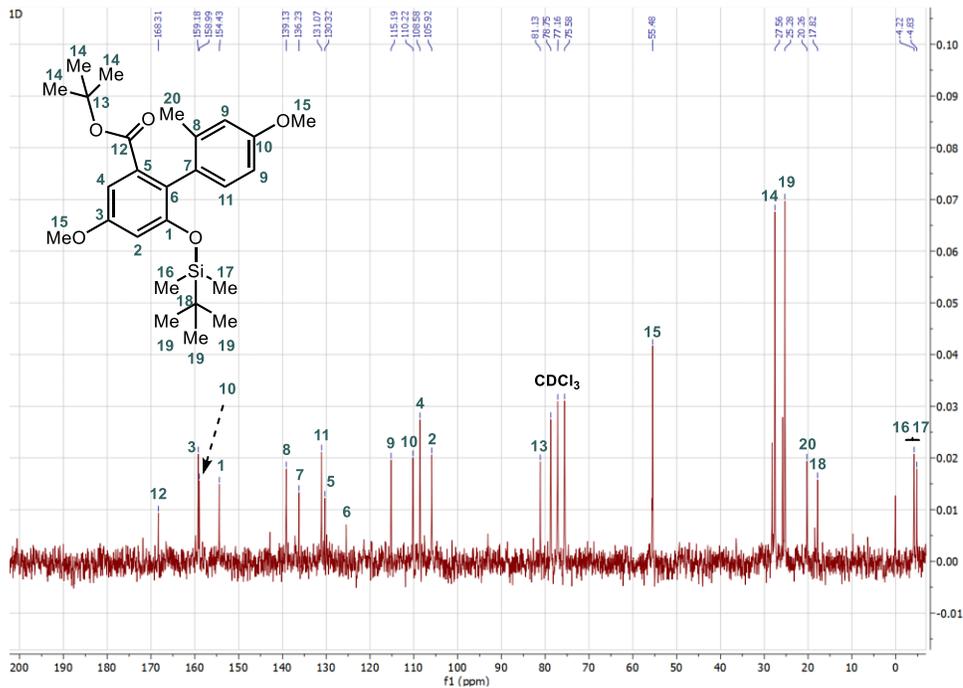
Caractérisation du composé 187c – RMN ¹H (80 MHz, CDCl₃)



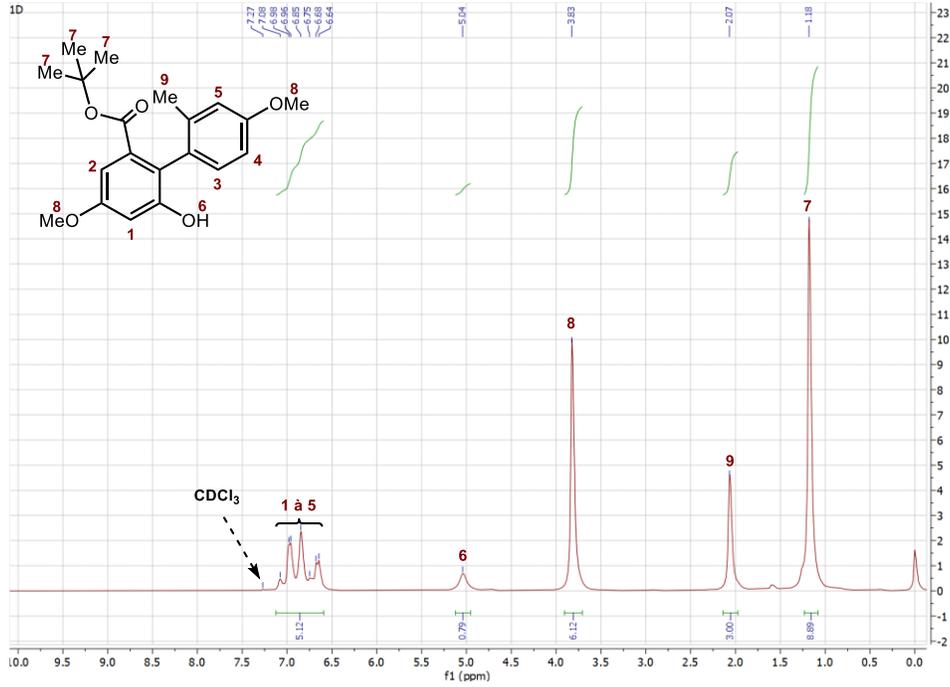
Caractérisation du composé 187e – RMN 1H (80 MHz, $CDCl_3$)



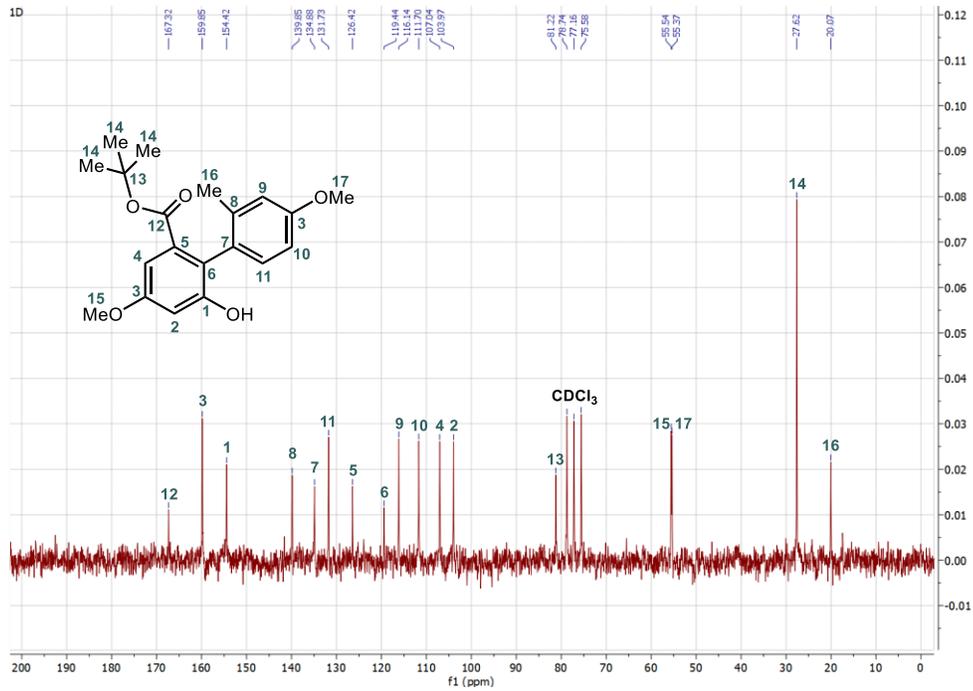
Caractérisation du composé 187e – RMN ^{13}C (20 MHz, $CDCl_3$)



Caractérisation du composé 18e – RMN ¹H (80 MHz, CDCl₃)

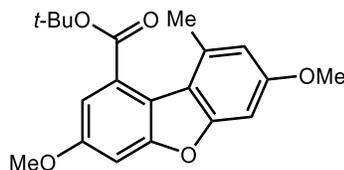


Caractérisation du composé 18e – RMN ¹³C (20 MHz, CDCl₃)



5. Préparation et caractérisation des composés synthétisés au Chapitre 5

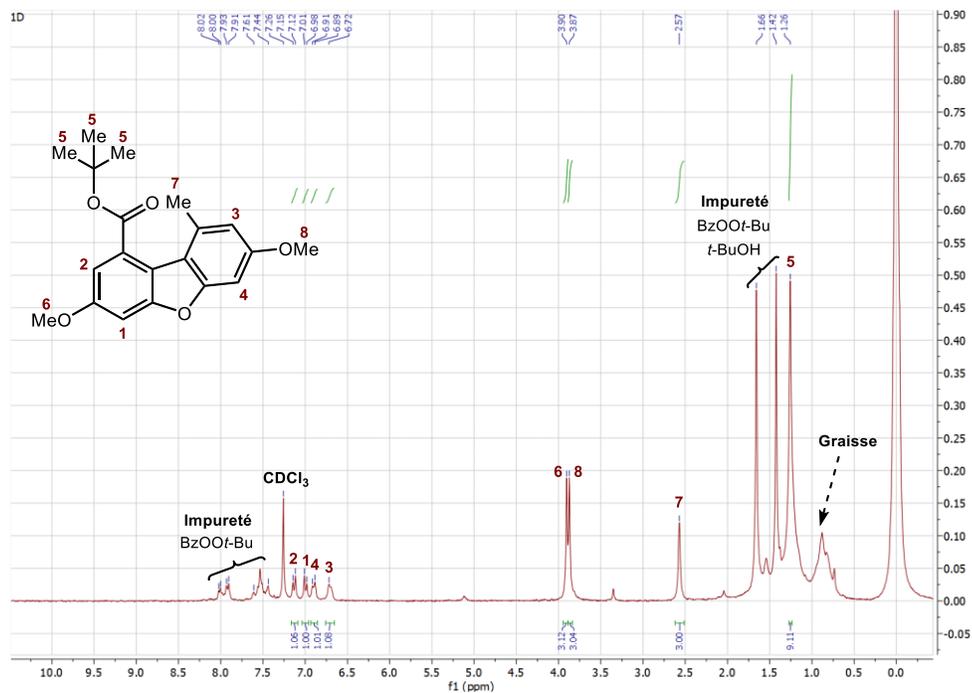
5.1. Synthèse du 3,7-diméthoxy-1-méthyl-9-(*tert*-butoxycarbonyl)dibenzofurane (126e)



Le 4,4'-diméthoxy-2'-méthyl-6-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-[(*tert*-butyldiméthylsilyl)-oxy]-1,1'-biphényle **187e** (50,0 mg, 0,15 mmol, 1,0 équiv.), le Pd(OAc)₂ (3,4 mg, 0,02 mmol, 10 mol%) et le (3-NO₂)pyridine (1,9 mg, 0,02 mmol, 10 mol%) ont été placés dans un ballon de 10 mL sous Ar avec bouchon en téflon. Le C₆H₆ (218 μL), le DMI (145 μL) et le BzOO*t*-Bu (56 μL, 0,29 mmol, 2,0 équiv.) ont subséquentement été ajoutés au ballon réactionnel. Le ballon a été scellé sous Ar et le mélange réactionnel a été agité à 90 °C pendant 4 h. Le mélange réactionnel a été refroidi à température pièce et le solvant réactionnel a été évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne de gel de silice (9:1 hexanes/EtOAc, R_f = 0,63) et a résulté en une huile avec un rendement d'environ 5 % (0,008 mmol, 2,5 mg). RMN ¹H (80 MHz, CDCl₃): δH 7,13 (1H, d, *J* = 2,4), 6,99 (1H, d, *J* = 2,4), 6,90 (1H, d, *J* = 2,3), 6,70 (1H, d, *J* = 2,3), 3,90 (3H, s), 3,87 (3H, s), 2,57 (3H, s), 1,26 (9H, s). HRMS (ESI-TOF, Mode positif) : [M-C₄H₉]⁺ = 287,0889 *m/z* (calculé pour C₁₆H₁₅O₅⁺, 287,0914).

5.2. Caractérisation RMN ^1H du composé synthétisé au Chapitre 5

Caractérisation du composé 126e – RMN ^1H (80 MHz, CDCl_3)



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Butler, M. S. The Role of Natural Product Chemistry in Drug Discovery. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67* (12), 2141-2153.
- (2) Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. The influence of natural products upon drug discovery. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17* (3), 215-234.
- (3) Atanasov, A. G.; Zotchev, S. B.; Dirsch, V. M.; Taskforce, t. I. N. P. S.; Supuran, C. T. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2021**, *20* (3), 200-216.
- (4) Dewick, P. M. *Medicinal natural products : a biosynthetic approach*; John Wiley and Sons, 2009.
- (5) Beutler, J. A. Natural Products as a Foundation for Drug Discovery. *Curr. Protoc. Pharmacol.* **2009**, *46*, 9.11.11-19.11.21.
- (6) Newman, D. J.; Cragg, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83* (3), 770–803.
- (7) Wermuth, C. G.; Ganellin, C. R.; Lindberg, P.; Mitscher, L. A. Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC Recommendations 1998) *Pure & Appl. Chem.* **1998**, *70* (5), 1129-1143.
- (8) Kaserer, T.; Beck, K. R.; Akram, M.; Odermatt, A.; Schuster, D. Pharmacophore Models and Pharmacophore-Based Virtual Screening: Concepts and Applications Exemplified on Hydroxysteroid Dehydrogenases. *Molecules* **2015**, *20*, 22799-22832.
- (9) Firn, R. D.; Jones, C. G. Natural products – a simple model to explain chemical diversity. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 382-391.
- (10) Lipinski, C. A. Rule offive in 2015 and beyond: Target and ligand structural limitations, ligand chemistry structure and drug discovery project decisions. *Adv. Drug Deliver. Rev.* **2016**, *101*, 34-41.
- (11) Beckett, R. P.; Kranner, I.; Minibayeva, F. V. Stress physiology and the symbiosis. In *Lichen Biology*, 2nd ed.; Nash III, T. H. Ed.; Cambridge University Press, 2008; p 486.
- (12) Tian, Y.; Li, Y.-L.; Zhao, F.-C. Secondary Metabolites from Polar Organisms. *Mar. Drugs* **2017**, *15*, 30 p.
- (13) Commission de toponymie du Québec. (2012). *Nunavik*. Gouvernement du Québec. URL : https://toponymie.gouv.qc.ca/ct/ToposWeb/Fiche.aspx?no_seq=212518.

- (14) Statistique Canada. (2016). Profil du recensement : Recensement de 2016. Gouvernement du Canada. URL : <https://www12.statcan.gc.ca/census-recensement/2016/dp-pd/prof/details/page.cfm?Lang=F&Geo1=ER&Code1=2490&Geo2=PR&Code2=24&SearchText=Nord-du-Quebec&SearchType=Begins&SearchPR=01&B1=All&GeoLevel=PR&GeoCode=2490&TABID=1&type=0>
- (15) Boustie, J.; Tomasi, S.; Grube, M. Bioactive lichen metabolites: alpine habitats as an untapped source. *Phytochem. Rev.* **2011**, *10* (3), 287-307.
- (16) Nash III, T. H. *Lichen Biology*; Cambridge University Press, 2008.
- (17) Bourassa, M.-M.; Auzel, P. Les changements climatiques au Nunavik : de l'évaluation des impacts à une gestion intégrée des transitions pour la conservation des écosystèmes. *Téoros* **2012**, *31* (1), 72-81.
- (18) ACIA. "Impacts of a Warming Arctic : Arctic Climate Impact Assessment," 2004.
- (19) Cornelissen, J. H. C.; Callaghan, T. V.; Alatalo, J. M.; Michelsen, A.; Graglia, E.; Hartley, A. E.; Hik, D. S.; Hobbie, S. E.; Press, M. C.; Robinson, C. H.; et al. Global change and arctic ecosystems: is lichen decline a function of increases in vascular plant biomass? *Journal of Ecology* **2001**, *89* (6), 984-994.
- (20) Chagnon, C.; Boudreau, S. Shrub canopy induces a decline in lichen abundance and diversity in Nunavik (Québec, Canada). *Arct. Antarct. Alp. Res.* **2019**, *51* (1), 521.
- (21) Shukla, V.; Joshi, G. P.; Rawat, M. S. M. Lichens as a potential natural source of bioactive compounds: a review. *Phytochem. Rev.* **2010**, *9* (2), 303-314.
- (22) Boustie, J.; Grube, M. Lichens-a promising source of bioactive secondary metabolite. *Plant. Genet. Resour.-C* **2005**, *3* (2), 273-287.
- (23) Friedmann, E. I.; Sun, H. J. Communities Adjust their Temperature Optima by Shifting Producer-to-Consumer Ratio, Shown in Lichens as Models: I. Hypothesis. *Microb. Ecol.* **2005**, *49*, 523-527.
- (24) Nguyen, K.-H.; Chollet-Krugler, M.; Gouault, N.; Tomasi, S. UV-protectant metabolites from lichens and their symbiotic partners. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30* (12), 1490-1508.
- (25) Millot, M.; Di Meo, F.; Tomasi, S.; Boustie, J.; Trouillas, P. Photoprotective capacities of lichen metabolites: A joint theoretical and experimental study. *J. Photochem. Photobiol. B-Biol* **2012**, *111*, 17-26.
- (26) Calcott, M. J.; Ackerley, D. F.; Knight, A.; Keyzers, R. A.; Owen, J. G. Secondary metabolism in the lichen symbiosis. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47* (5), 1730-1760.
- (27) Singh, G.; Calchera, A.; Schulz, M.; Drechsler, M.; Bode, H. B.; Schmitt, I.; Dal Grande, F. Climate-specific biosynthetic gene clusters in populations of a lichen-forming fungus. *Environ. Microbiol.* **2021**, *23* (8), 4260-4275.

- (28) Thirumurugan, D.; Cholarajan, A.; Raja, S. S. S.; Vijayakumar, R. An Introductory Chapter: Secondary Metabolites. In *Secondary Metabolites - Sources and Applications*, Vijayakumar, R., Raja, S. S. S. Eds.; IntechOpen, 2018.
- (29) Zhao, Y.; Wang, M.; Xu, B. A comprehensive review on secondary metabolites and health-promoting effects of edible lichen. *J.Funct.Foods* **2021**, *80*, 104283.
- (30) Elix, J. A.; Stocker-Wörgötter, E. Biochemistry and secondary metabolites. In *Lichen Biology*, 2nd ed.; Nash III, T. H. Ed.; Cambridge University Press, 2008.
- (31) Zambare, V. P.; Christopher, L. P. Biopharmaceutical potential of lichens. *Pharm. Biol.* **2012**, *50* (6), 778–798.
- (32) Ulus, G. Antiangiogenic properties of lichen secondary metabolites. *Phytother.Res.* **2021**, *35* (6), 3046–3058.
- (33) Solárová, Z.; Liskova, A.; Samec, M.; Kubatka, P.; Büsselberg, D.; Solár, P. Anticancer Potential of Lichens' Secondary Metabolites. *Biomolecules* **2020**, *10* (1), 87-118.
- (34) Crawford, S. D. Lichens Used in Traditional Medicine. In *Lichen Secondary Metabolites; Bioactive Properties and Pharmaceutical Potential*, Rankovic, B. Ed.; 2015.
- (35) Urena-Vacas, I.; González Burgos, E.; Kumar Divakar, P.; Gómez-Serranillos, M. P. Dibenzofurans from Lichens - A Pharmacological Overview. *Curr. Top. Med. Chem.* **2021**, *21* (26), 2397-2408.
- (36) Fraser, M.-H.; Cuerrier, A.; Haddad, P. S.; Arnason, J. T.; Owen, P. L.; Johns, T. Medicinal plants of Cree communities (Québec, Canada): antioxidant activity of plants used to treat type 2 diabetes symptoms. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **2007**, *85* (11), 1200-1214.
- (37) Shrestha, G.; St. Clair, L. L. Lichens: a promising source of antibiotic and anticancer drugs. *Phytochem. Rev.* **2013**, *12* (1), 229–244.
- (38) Cimmino, A.; Nimis, P. L.; Masi, M.; De Gara, L.; van Otterlo, W. A. L.; Kiss, R.; Evidente, A.; Lefranc, F. Have lichenized fungi delivered promising anticancer small molecules? *Phytochem. Rev.* **2019**, *18* (23), 1-36.
- (39) Koparal, A. T.; Ulus, G.; Zeytinoglu, M.; Tay, T.; Türk, A. Ö. Angiogenesis Inhibition by A Lichen Compound Olivetoric Acid. *Phytother.Res.* **2010**, *24* (5), 754–758.
- (40) Thadhani, V. M.; Choudhary, M. I.; Ali, S.; Omar, I.; Siddique, H.; Karunaratne, V. Antioxidant activity of some lichen metabolites. *Nat. Prod. Res.* **2011**, *25* (19), 1827-1837.
- (41) de Barros Alves, G. M.; de Sousa Maia, M. B.; de Souza Franco, E.; Galvão, A. M.; da Silva, T. G.; Gomes, R. M.; Martins, M. B.; da Silva Falcão, E. P.; de Castro, C. M. M. B.; da Silva, N. H. Expectorant and antioxidant activities of purified

- fumarprotocetraric acid from *Cladonia verticillaris* lichen in mice. *Pulm. Pharmacol. Ther.* **2014**, *27* (2), 139-143.
- (42) Furmanek, Ł.; Czarnota, P.; Seaward, M. R. D. Antifungal activity of lichen compounds against dermatophytes: a review. *J. Appl. Microbiol.* **2019**, *127* (2), 308-325.
- (43) Carpentier, C.; Queiroz, E. F.; Marcourt, L.; Wolfender, J.-L.; Azelmat, J.; Grenier, D.; Boudreau, S.; Voyer, N. Dibenzofurans and Pseudodepsidones from the Lichen *Stereocaulon paschale* Collected in Northern Quebec. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80* (1), 210-214.
- (44) Millot, M.; Dieu, A.; Tomasi, S. Dibenzofurans and derivatives from lichens and ascomycetes. *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33* (6), 801-811.
- (45) Araújo, A. A. S.; de Melo, M. G. D.; Rabelo, T. K.; Nunes, P. S.; Santos, S. L.; Serafini, M. R.; Santos, M. R. V.; Quintans-Júnior, L. J.; Gelain, D. P. Review of the biological properties and toxicity of usnic acid. *Nat. Prod. Res.* **2015**, *29* (23), 1-14.
- (46) Chester, D. O.; Elix, J. A. A new dibenzofuran and diphenyl ether from the lichen *Gymnoderma melacarpum*. *Aust. J. Chem.* **1980**, *33* (5), 1153-1156.
- (47) Dieu, A.; Millot, M.; Champavier, Y.; Mambu, L.; Chaleix, V.; Sol, V.; Gloaguen, V. Uncommon Chlorinated Xanthone and Other Antibacterial Compounds from the Lichen *Cladonia incrassata*. *Planta Med.* **2014**, *80* (11), 931-935.
- (48) Yoshikawa, K.; Kokudo, N.; Tanaka, M.; Nakano, T.; Shibata, H.; Aragaki, N.; Higuchi, T.; Hashimoto, T. Novel Abietane Diterpenoids and Aromatic Compounds from *Cladonia rangiferina* and Their Antimicrobial Activity against Antibiotics Resistant Bacteria. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **2008**, *56* (1), 89-92.
- (49) Gollapudi, S. R.; Telikepalli, H.; Jampani, H. B.; Mirhom, Y. W.; Drake, S. D.; Bhattiprolu, K. R.; Velde, D. V.; Mitscher, L. A. Alectosarmentin, a New Antimicrobial Dibenzofuranoid Lactol from the Lichen, *Alectoria sarmentosa*. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57* (7), 934-938.
- (50) Xiao, B.; Gong, T.-J.; Liu, Z.-J.; Liu, J.-H.; Luo, D.-F.; Xu, J.; Liu, L. Synthesis of Dibenzofurans via Palladium-Catalyzed Phenol-Directed C–H Activation/C–O Cyclization. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (24), 9250-9253. DOI: 10.1021/ja203335u.
- (51) Wei, Y.; Yoshikai, N. Oxidative Cyclization of 2-Arylphenols to Dibenzofurans under Pd(II)/Peroxybenzoate Catalysis. *Org. Lett.* **2011**, *13* (20), 5504-5507. DOI: 10.1021/ol202229w.
- (52) Schmidt, B.; Riemer, M. Microwave-Promoted Pd-Catalyzed Synthesis of Dibenzofurans from *Ortho*-Arylphenols. *J. Heterocyclic Chem.* **2017**, *54* (2), 1287-1297. DOI: 10.1002/jhet.2704 (accessed 2019/10/20).

- (53) Zhao, J.; Zhang, Q.; Liu, L.; He, Y.; Li, J.; Li, J.; Zhu, Q. CuI-Mediated Sequential Iodination/Cycloetherification of o-Arylphenols: Synthesis of 2- or 4-Iododibenzofurans and Mechanistic Studies. *Org. Lett.* **2012**, *14* (20), 5362–5365.
- (54) Zhao, J.; Wang, Y.; He, Y.; Liu, L.; Zhu, Q. Cu-Catalyzed Oxidative C(sp²)-H Cycloetherification of o-Arylphenols for the Preparation of Dibenzofurans. *Org. Lett.* **2012**, *14* (4), 1078-1081. DOI: 10.1021/ol203442a.
- (55) Graebe, C.; Ullmann, F. Ueber Bildung von Biphenylenoxyd aus Phenyläther. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, *29* (2), 1876-1877.
- (56) Li, J. *J. Name Reactions : A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications*; Springer Berlin, 2006.
- (57) Ma, Y.; Wei, H.-Y.; Zhang, Y.-Z.; Jin, W.-Y.; Li, H.-L.; Zhou, H.; Cheng, X.-C.; Wang, R.-L. Synthesis, bioactivity, 3D-QSAR studies of novel dibenzofuran derivatives as PTP-MEG2 inhibitors. *Oncotarget* **2017**, *8* (24), 38466-38481.
- (58) Kim, D. J.; Lee, S.; Lee, Y. H.; Jang, H.; Ahna, K.-H.; Han, W.-S. Triazine-dibenzofuran-based n-type host materials for high-efficiency and long-lifetime green phosphorescent organic light-emitting diodes. *J. Mater. Chem. C* **2021**, *9*, 12102-12110.
- (59) Zeller, K.-P.; Petersen, H. Photochemische Herstellung von Dibenzofuranen und Dibenzothiophenen. *Synthesis* **1975**, *1975* (8), 532-533.
- (60) Wassmundt, F. W.; Pedemonte, R. P. An Improved Synthesis of Dibenzofurans by a Free-Radical Cyclization. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (16), 4991-4994.
- (61) Lockner, J. W.; Dixon, D. D.; Risgaard, R.; Baran, P. S. Practical Radical Cyclizations with Arylboronic Acids and Trifluoroborates. *Org. Lett.* **2011**, *13* (20), 5628-5631.
- (62) Gajera, J. M.; Gopalan, B.; Yadav, P. S.; Patil, S. D.; Gharat, L. A. Synthesis of Multi-substituted Dibenzo[b,d]furan. *J. Heterocyclic Chem.* **2008**, *45* (3), 797-801.
- (63) Elix, J. A.; Murphy, D. P. H.; Sargent, M. V. Photocyclisation of 2-Methoxyphenyl Pheynil Ethers. *Synth. Commun.* **1972**, *2* (6), 427-430.
- (64) Du, Z.; Zhou, J.; Si, C.; Ma, W. Synthesis of Dibenzofurans by Palladium-Catalysed Tandem Denitrication/ C-H Activation. *Synlett* **2011**, *2011* (20), 3023-3025
- (65) Shiotani, A.; Itatani, H. Palladium-catalysed Dibenzofuran Synthesis by Dehydrogenative Ring Closure. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1976**, *1976*, 1236-1241.
- (66) Panda, N.; Mattan, I.; Nayak, D. K. Synthesis of Dibenzofurans via C-H Activation of o-Iodo Diaryl Ethers. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (13), 6590–6597.

- (67) Mackey, K.; Jones, D. J.; Pardo, L. M.; McGlacken, G. P. Quinoline Ligands Improve the Classic Direct C-H Functionalisation/Intramolecular Cyclisation of Diaryl Ethers to Dibenzofurans. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2021 (3), 495-498.
- (68) Ishida, T.; Tsunoda, R.; Zhang, Z.; Hamasaki, A.; Honma, T.; Ohashi, H.; Yokoyama, T.; Tokunaga, M. Supported palladium hydroxide-catalyzed intramolecular double C H bond functionalization for synthesis of carbazoles and dibenzofurans. *Appl. Catal. B Environ.* **2014**, 150-151, 523-531.
- (69) Henderson Jr., W. A.; Zweig, A. Photocyclisation of Naphtyl Phenyl Ethers. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10 (8), 625-626.
- (70) Ames, D. E.; Opalko, A. Synthesis of Dibenzofurans by Palladium-Catalysed Intramolecular Dehydrobromination of 2-Bromophenyl Phenyl Ethers. *Synthesis* **1983**, 1983 (3), 234-235.
- (71) Akermark, B.; Ebersson, L.; Jonsson, E.; Pettersson, E. Palladium-Promoted Cyclization of Diphenyl Ether, Diphenylamine, and Related Compounds. *J. Org. Chem.* **1975**, 40 (9), 1365-1367.
- (72) Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K. Catalytic Direct Arylation with Aryl Chlorides, Bromides, and Iodides: Intramolecular Studies Leading to New Intermolecular Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128 (2), 581-590.
- (73) Campeau, L.-C.; Thansandote, P.; Fagnou, K. High-Yielding Intramolecular Direct Arylation Reactions with Aryl Chlorides. *Org. Lett.* **2005**, 7 (9), 1857-1860.
- (74) Liégault, B.; Lee, D.; Huestis, M. P.; Stuart, D. R.; Fagnou, K. Intramolecular Pd(II)-Catalyzed Oxidative Biaryl Synthesis Under Air: Reaction Development and Scope. *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (13), 5022-5028.
- (75) Parisien, M.; Valette, D.; Fagnou, K. Direct Arylation Reactions Catalyzed by Pd(OH)₂/C: Evidence for a Soluble Palladium Catalyst. *J. Org. Chem.* **2005**, 70 (19), 7578-7584.
- (76) Nervig, C. S.; Waller, P. J.; Kalyani, D. Palladium-Catalyzed Intramolecular C-H Arylation of Arenes Using Tosylates and Mesylates as Electrophiles. *Org. Lett.* **2012**, 14 (18), 4838-4841.
- (77) Wang, J.; Ferguson, D. M.; Kalyani, D. Nickel-catalyzed intramolecular C-H arylation using aryl pivalates as electrophiles. *Tetrahedron* **2013**, 69 (27-28), 5780-5790.
- (78) Ferguson, D. M.; Rudolph, S. R.; Kalyani, D. Palladium-Catalyzed Intra- and Intermolecular C-H Arylation Using Mesylates: Synthetic Scope and Mechanistic Studies. *ACS Catal.* **2014**, 4 (7), 2395-2401.
- (79) Voutchkova, A.; Coplin, A.; Leadbeater, N. E.; Crabtree, R. H. Palladium-catalyzed decarboxylative coupling of aromatic acids with aryl halides or unactivated arenes using microwave heating. *Chem. Commun.* **2008**, 2008 (47), 6312-6314.

- (80) Wang, C.; Piel, I.; Glorius, F. Palladium-Catalyzed Intramolecular Direct Arylation of Benzoic Acids by Tandem Decarboxylation/C-H Activation. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4194-4195.
- (81) Shen, Z.; Ni, Z.; Mo, S.; Wang, J.; Zhu, Y. Palladium-Catalyzed Intramolecular Decarboxylative Coupling of Arene Carboxylic Acids/Esters with Aryl Bromides. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4859-4865.
- (82) Maetani, S.; Fukuyama, T.; Ryu, I. Rhodium-Catalyzed Decarbonylative C-H Arylation of 2-Aryloxybenzoic Acids Leading to Dibenzofuran Derivatives. *Org. Lett.* **2013**, *15* (11), 2754-2757.
- (83) Okita, T.; Komatsuda, M.; Saito, A. N.; Hisada, T.; Takahara, T. T.; Nakayama, K. P.; Isshiki, R.; Takise, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. Dibenzofuran Synthesis: Decarbonylative Intramolecular C-H Arylation of Aromatic Esters. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7* (7), 1358-1361.
- (84) Pal, R.; Chatterjee, N.; Roy, M.; Sarkar, S.; Sarkar, S.; Sen, A. K. Cubic nano-copper(I) oxides as reusable catalyst in consecutive decarboxylative C-H arylation and carbonylation: rapid synthesis of carbonyl dibenzofurans. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4956-4960.
- (85) Sanz, R.; Fernández, Y.; Castroviejo, M. P.; Pérez, A.; Fananás, F. J. A Route to Regioselectively Functionalized Carbazoles, Dibenzofurans, and Dibenzothiophenes through Anionic Cyclization of Benzyne-Tethered Aryllithiums. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6291-6294.
- (86) Okada, T.; Unoh, Y.; Satoh, T.; Miura, M. Rhodium(III)-catalyzed Intramolecular Ar-H/Ar-H Coupling Directed by Carboxylic Group to Produce Dibenzofuran Carboxylic Acids. *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 1598-1600.
- (87) Asahara, K. K.; Okita, T.; Saito, A. N.; Muto, K.; Nakao, Y.; Yamaguchi, J. Pd-Catalyzed Denitrative Intramolecular C-H Arylation. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4721-4724.
- (88) Niu, L.; Yang, H.; Jiang, Y.; Fu, H. Efficient Synthesis of Dibenzoxaborininols from Diaryl Ethers and Their Application to Dibenzofuran Synthesis. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3625-3632.
- (89) Sierakowski, A. F. A Convenient Synthesis of Two Dibenzofurans. *Aust. J. Chem.* **1983**, *36*, 1281-1283.
- (90) Teng, H.; Thakur, G. A.; Makriyannis, A. Conformationally constrained analogs of BAY 59-3074 as novel cannabinoid receptor ligands. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21* (19), 5999-6002.
- (91) Kumar, A.; Sattar, M.; Verma, A.; Dara, A.; Kumar, S. Double functionalization of 2-amino-2'-hydroxy-1,1'-biaryls: synthesis of 4-nitro-dibenzofurans and benzofuroindoles. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 44728-44741.

- (92) Singha, R.; Ahmed, A.; Nuree, Y.; Ghosh, M.; Ray, J. K. KOtBu mediated efficient approach for the synthesis of fused heterocycles via intramolecular O-/N-arylations. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 50174-50177.
- (93) Yang, W.; Zhou, J.; Wang, B.; Ren, H. Lewis Acid-Promoted Synthesis of Unsymmetrical and Highly Functionalized Carbazoles and Dibenzofurans from Biaryl Triazenes: Application for the Total Synthesis of Clausine C, Clausine R, and Clauraila A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13665-13669.
- (94) Cho, J. Y.; Roh, G.-b.; Cho, E. J. Visible-Light-Promoted Synthesis of Dibenzofuran Derivatives. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 805-811.
- (95) Solórzano, P. C.; Brigante, F.; Pierini, A. B.; Jimenez, L. B. Photoinduced Synthesis of Dibenzofurans: Intramolecular and Intermolecular Comparative Methodologies. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 7867-7877.
- (96) Arienti, A.; Bigi, F.; Maggi, R.; Moggi, P.; Rastelli, M.; Sartori, G.; Trerè, A. Highly selective conversion of hydroxylated biaryls to dibenzofuran derivatives over zeolite catalyst. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. I* **1997**, *1997*, 1391.
- (97) Vladimir, A.; Mikhail, F.; Amsharov, K. Alumina-promoted oxodefluorination. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 10879-10882.
- (98) Li, J.; Xu, Q.-N.; Wang, Z.-B.; Li, Y.; Liu, L. Synthesis of Dibenzofurans from Cyclic Diaryliodonium Triflates and Water via Oxygen-Iodine Exchange Approach. *ACS Omega* **2018**, *3* (10), 12923-12929.
- (99) Zhu, D.; Li, M.; Wu, Z.; Du, Y.; Luo, Bingling; Huang, P.; Wen, S. Copper-Catalyzed One-Pot Synthesis of Dibenzofurans, Xanthenes, and Xanthenes from Cyclic Diphenyl Iodoniums. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019* (28), 4566-4571.
- (100) Sumida, Y.; Harada, R.; Sumida, T.; Johmoto, K.; Uekusa, H.; Hosoya, T. Synthesis of Dibenzofurans by Cu-Catalyzed Deborylative Ring Contraction of Dibenzoxaborins. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6687-6691.
- (101) Serra, S.; Fuganti, C. A New Preparative Route to Substituted Dibenzofurans by Benzannulation Reaction. An Application to the Synthesis of Cannabifuran. *Synlett* **2003**, *2003* (13), 2005-2008.
- (102) Wu, M.-J.; Lee, C.-Y.; Lin, C.-F. A Route to 5-Substituted Dibenzofurans by Anionic Cycloaromatization of 2-(6-substituted 3-hexen-1,5-diynyl)phenyl tert-butyl dimethyl ethers and Related Molecules. *Angew. Chem.* **2002**, *114* (21), 4251-4253.
- (103) Black, M.; Cadogan, J. I. G.; McNab, H. A Short Synthesis of Dibenzofurans and Dibenzothiophenes. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, *1990* (5), 395-396.
- (104) Paul, K.; Jalal, S.; Kundal, S.; Jana, U. Synthesis of Fused Dibenzofuran Derivatives via Palladium Catalyzed Domino C-C Bond Formation and Iron-Catalyzed Cycloisomerization/Aromatization. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1164-1174.

- (105) Chen, H.; Yan, Y.; Zhang, N.; Mo, Z.; Xu, Y.; Chen, Y. Visible-Light-Induced Cyclization/Aromatization of 2-Vinyloxy Arylalkynes: Synthesis of Thio-Substituted Dibenzofuran Derivatives. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 376-381.
- (106) Che, Z.; Xu, H. One-pot Synthesis of Dibenzofurans via SNAr and Subsequent Ligand-free Palladium-catalyzed Intramolecular Aryl-aryl Cross-coupling Reactions under Microwave Irradiation. *Z. Naturforsch B* **2011**, *66* (8), 833-836.
- (107) Hong, F.; Chen, Y.; Lu, B.; Cheng, J. One-Pot Assembly of Fused Heterocycles via Oxidative Palladium-Catalyzed Cyclization of Arylols and Iodoarenes. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358* (3), 353-357.
- (108) Jiang, P.; Chen, S.; Xia, Y.; Zhang, Q.; Deng, G.-J. Access to Dibenzofurans through Dimerization/Trimerization of Cyclohexanones Followed by Dehydroaromatization. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8076-8081.
- (109) Liu, Z.; Larock, R. C. Synthesis of Carbazoles and Dibenzofurans via Cross-Coupling of *o*-Iodophenols with Silylaryl Triflates. *Org. Lett.* **2004**, *6* (21), 3739-3741.
- (110) Xu, H.; Fan, L.-L. Synthesis of Dibenzofurans Directly from Aryl Halides and *ortho*-Bromophenols via One-Pot Consecutive SNAr and Intramolecular Palladium-Catalyzed Aryl-Aryl Coupling Reactions. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56* (10), 1496-1498.
- (111) Zhang, M. Y.; Barrow, R. A. Accessing Polyoxygenated Dibenzofurans via the Union of Phenols and *o*-Benzoquinones: Rapid Syntheses of Metabolites Isolated from *Ribes takare*. *Org. Lett.* **2017**, *19* (9), 2302-2305.
- (112) Zhao, H.; Yang, K.; Zheng, H.; Ding, R.; Yin, F.; Wang, N.; Li, Y.; Cheng, B.; Wang, H.; Zhai, H. A One-Pot Synthesis of Dibenzofurans from 6-Diazo-2-cyclohexenones. *Org. Lett.* **2015**, *17* (23), 5744-5747.
- (113) Hussain, M.; Thai Hung, N.; Langer, P. Efficient synthesis of functionalized dibenzofurans by domino 'twofold Heck/6p-electrocyclization' reactions of 2,3-di- and 2,3,5-tribromobenzofuran. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3929-3932.
- (114) Büttner, S.; Kelzhanova, N. K.; Abilov, Z. A.; Villinger, A.; Langer, P. [3+3] Cyclizations of 1,3-bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadienes-a new approach to diverse CF₃-substituted fluorenes, dibenzofurans, 9,10-dihydrophenanthrenes and 6H-benzo[*c*]chromenes. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3654-3668.
- (115) Ramalingam, B. M.; Mohanakrishnan, A. K. Synthesis of oxacalothrixin B and its analogues involving iodine/TBHPmediated electrocyclization. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2919-2922.
- (116) Della Rosa, C. D.; Sanchez, J. P.; Kneeteman, M. N.; Mancini, P. M. E. Diels-Alder reactions of nitrobenzofurans: a simple dibenzofuran Synthesis. Theoretical studies using DFT methods. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2316-2319.

- (117) Cao, D.; Chen, D.; Chen, G.; Mo, H.; Xia, Z.; Li, K.-b.; Yang, J. Synthesis of Dibenzofurans Derivatives via Benzannulation of 2-Nitrobenzofurans and Alkylidene Malononitriles. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9* (10), 1610–1616.
- (118) Liebeskind, L. S.; Wang, J. Benzannulation of Aromatic Heterocycles. A Regiocontrolled Method for Construction of Substituted Benzo- and Dibenzofurans and Benzo- and Dibenzothiophenes. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (13), 3550-3556.
- (119) Goel, A.; Dixit, M.; Verma, D. An innovative synthesis of dibenzofurans through a carbanion-induced ring transformation reaction. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (3), 491-493.
- (120) Schlitzer, S. C.; Arunprasath, D.; Stevens, K. G.; Sharma, I. A metal-free aromatic cascade for the synthesis of diverse heterocycles. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 913-918.
- (121) Shao, J.; Chen, W.; Ying, Z.; Liu, S.; Luo, F.; Ou, L. Sulfur Ylide Initiated [4 + 1]/[4 + 2] Annulation Reactions: A One-Pot Approach to Dibenzofuran Acrylate Derivatives. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6370-6373.
- (122) He, X.; Li, R.; Choy, P. Y.; Xie, M.; Duan, J.; Tang, Q.; Shang, Y.; Kwong, F. Y. A cascade double 1,4-addition/intramolecular annulation strategy for expeditious assembly of unsymmetrical dibenzofurans. *Commun. Chem.* **2021**, *4* (42), 10.
- (123) Komine, Y.; Kamisawa, A.; Tanaka, K. Flexible Synthesis of Fused Benzofuran Derivatives by Rhodium-Catalyzed [2 + 2 + 2] Cycloaddition with Phenol-Linked 1,6-Diynes. *Org. Lett.* **2009**, *11* (11), 2361-2364.
- (124) He, Y.; Guo, S.; Zhang, X.; Guo, C.; Fan, X. Synthesis of dibenzo[b,d]furans through one-pot cascade reactions of 1-arylpenta-3,4-dien-2-ones with activated ketones. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (12), 1513-1516.
- (125) Carvalho, C. F.; Sargent, M. V. Naturally Occurring Dibenzofurans. Part 5. Synthesis of Melacarpic Acid. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I* **1984**, *1984* (0), 1613-1620.
- (126) Carvalho, C. F.; Sargent, M. V. Naturally Occurring Dibenzofurans. Part 6. Synthesis of Didymic Acid. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I* **1984**, *1984* (0), 1621-1626.
- (127) Sargent, M. V.; Stransky, P. O. Naturally Occurring Dibenzofurans. Part 2. The Synthesis of Schizopeltic Acid. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I* **1982**, *1982* (0), 2373-2377.
- (128) Sargent, M. V. Naturally Occurring Dibenzofurans. Part 9. A Convenient Synthesis of Phthalides: The Synthesis of Methyl Di-*O*-methylporphyrilate. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I* **1987**, *1987* (0), 231-235.
- (129) Corey, E. J.; Cheng, X.-M. *The logic of chemical synthesis*; John Wiley & Sons, Inc., 1989.
- (130) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry - Part B: Reactions and Synthesis*; Springer Science, 2007.

- (131) Ullmann, F.; Bielecki, J. Ueber Synthesen in der Biphenylreihe. *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 2174-2185.
- (132) Sambigioglio, C.; Marsden, S. P.; Blacker, A. J.; McGowan, P. C. Copper catalysed Ullmann type chemistry: from mechanistic aspects to modern development. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3525-3550.
- (133) Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. Selective carbon-carbon bond formation by cross-coupling of Grignard reagents with organic halides. Catalysis by nickel-phosphine complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (12), 4374-4376.
- (134) Heravi, M. M.; Zadsirjan, V.; Hajiabbasi, P.; Hamidi, H. Advances in Kumada–Tamao–Corriu cross-coupling reaction: an update. *Monatsh. Chem.* **2019**, *150*, 535-591.
- (135) Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. Selective carbon-carbon bond formation via transition metal catalysis. 3. A highly selective synthesis of unsymmetrical biaryls and diarylmethanes by the nickel- or palladium-catalyzed reaction of aryl- and benzylzinc derivatives with aryl halides. *J. Org. Chem.* **1977**, *42* (10), 1821-1823.
- (136) Milstein, D.; Stille, J. K. A general, selective, and facile method for ketone synthesis from acid chlorides and organotin compounds catalyzed by palladium. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100* (11), 3636-3638.
- (137) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. A New Stereospecific Cross-Coupling by the Palladium-Catalyzed Reaction of 1-Alkenylboranes with 1-Alkenyl or 1-Alkynyl Halides. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20* (36), 3437-3440.
- (138) Haas, D.; Hammann, J. M.; Greiner, R.; Knochel, P. Recent Developments in Negishi Cross-Coupling Reactions. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1540-1552.
- (139) Cordovilla, C.; Bartolomé, C.; Martínez-Illarduya, J. s. M.; Espinet, P. The Stille Reaction, 38 Years Later. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3040-3053.
- (140) Martin, R.; Buchwald, S. L. Palladium-Catalyzed Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions Employing Dialkylbiaryl Phosphine Ligands. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41* (11), 1461-1473. DOI: 10.1021/ar800036s.
- (141) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. Pentacoordinate organosilicate as an alkylating reagent: Palladium catalyzed methylation of aryl halides. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29* (1), 97-98.
- (142) Denmark, S. E.; Regens, C. S. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organosilanols and Their Salts: Practical Alternatives to Boron- and Tin-Based Methods. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41* (11), 1486-1499.
- (143) Foubelo, F.; Najera, C.; Yus, M. The Hiyama Cross-Coupling Reaction: New Discoveries. *Chem. Rec.* **2016**, *16*, 2521-2533.
- (144) Denmark, S. E.; Sweis, R. F. Fluoride-Free Cross-Coupling of Organosilanols. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6439-6440.

- (145) Blakemore, D. Chapter 1; Suzuki–Miyaura Coupling. In *Synthetic Methods in Drug Discovery: Volume 1*, Blakemore, D., Doyle, P., Fobian, Y. Eds.; Vol. 52; Royal Society of Chemistry, 2016.
- (146) Suzuki, A. Carbon–carbon bonding made easy. *Chem. Commun.* **2005**, 2005 (38), 4759–4763.
- (147) Nicolaou, K. C.; Ramanjulu, J. M.; Natarajan, S.; Bräse, S.; Li, H.; Boddy, C. N. C.; Rübsam, F. A Suzuki coupling–macrolactamization approach to the AB-COD bicyclic system of vancomycin. *Chem. Commun.* **1997**, 1997 (19), 1899–1900.
- (148) Yin, J.; Rainka, M. P.; Zhang, X.-X.; Buchwald, S. L. A Highly Active Suzuki Catalyst for the Synthesis of Sterically Hindered Biaryls: Novel Ligand Coordination. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124 (7), 1162–1163.
- (149) Hall, D. G. Structure, Properties, and Preparation of Boronic Acid Derivatives: Overview of Their Reactions and Applications. In *Boronic Acids : Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials*, Hall, D. G. Ed.; Vol. Volume 2; Wiley-VCH, 2011; pp 1–109.
- (150) Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. Selection of boron reagents for Suzuki–Miyaura coupling. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43 (1), 412–443.
- (151) Gao, Y.; Ma, D. In Pursuit of Synthetic Efficiency: Convergent Approaches. *Acc. Chem. Res.* **2021**, 54, 569–582.
- (152) Kon, Y.; Iwashina, T.; Kashiwadani, H.; Wardlaw, J. H.; Elix, J. A. A New Dibenzofuran, Isostrepsilic Acid, Produced by Cultured Mycobiont of the Lichenized Ascomycete *Usnea orientalis*. *J. Jpn. Bot.* **1997**, 72, 67–71.
- (153) Elix, J. A.; Venables, D. A.; Wedin, M. New Dibenzofurans and Depsides From the Lichen *Bunodophoron patagonicum*. *Aust. J. Chem.* **1994**, 47 (7), 1335–1344.
- (154) Tanahashi, T.; Takenaka, Y.; Nagakura, N.; Hamada, N. Dibenzofurans from the cultured lichen mycobionts of *Lecanora cinereocarnea*. *Phytochemistry* **2001**, 58, 1129–1134.
- (155) Konno, H.; Wakabayashi, M.; Takanuma, D.; Saito, Y.; Akaji, K. Design and synthesis of a series of serine derivatives as small molecule inhibitors of the SARS coronavirus 3CL protease. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24 (6), 1241–1254.
- (156) Wang, P.; Hu, H.; Wang, Y. Application of the Excited State Meta Effect in Photolabile Protecting Group Design. *Org. Lett.* **2007**, 9 (15), 2831–2833.
- (157) Sztaricskai, F.; Harris, C. M.; Neszmélyi, A.; Harris, T. M. Structural Studies of Ristocetin A (Ristomycin A): Carbohydrate-Aglycone Linkages. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102 (23), 7093–7099.
- (158) Blanco-Bose, W.; Schneider, B.; Mouchiroud, L.; Ryu, D.; Andreux, P.; Auwerx, J. Enhancing Autophagy or Increasing Longevity by Administration of Urolithins or Precursors Thereof. 2014.

- (159) Nagao, Y.; Fujita, E.; Kohon, T.; Yagi, M. An Efficient Method for Selective Acetylation of Alcoholic Hydroxyl Groups. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29 (11), 3202-3207.
- (160) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, 1999.
- (161) Shimizu, S.; Imamura, Y.; Ueki, T. Incompatibilities between *N*-Bromosuccinimide and Solvents. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, 18 (2), 354-358.
- (162) Koutek, B.; Setínek, K. Zur Reaktivität der Methoxygruppen der Alkylaryläther bei Substitutionen. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1968**, 33 (3), 866-879.
- (163) Feutrill, G. I.; Mirrington, R. N. Demethylation of Aryl Methyl Ethers with Thioethoxide Ion in Dimethyl Formamide. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11 (16), 1327-1328.
- (164) Bhatt, M. V.; Kulkarni, S. U. Cleavage of Ethers. *Synthesis* **1983**, 4 (4), 249-282.
- (165) Dodge, J. A.; Stocksdale, M. G.; Fahey, K. J.; Jones, C. D. Regioselectivity in the Alkaline Thiolate Deprotection of Aryl Methyl Ethers. *J. Org. Chem.* **1995**, 60 (3), 739-741.
- (166) Jordan, A.; Whymark, K. D.; Sydenham, J.; Sneddon, H. F. A solvent-reagent selection guide for Steglich-type esterification of carboxylic acids. *Green Chem.* **2021**, 23, 6405-6413.
- (167) Mirrington, R. N.; Feutrill, G. I. Orcinol Monomethyl Ether. *Org. Synth.* **1973**, 53.
- (168) Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. Palladium(0)-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Alkoxydiboron with Haloarenes: A Direct Procedure for Arylboronic Esters. *J. Org. Chem.* **1995**, 60 (23), 7508-7510.
- (169) Sun, J.; Perfetti, M. T.; Santos, W. L. A Method for the Deprotection of Alkylpinacolyl Boronate Esters. *J. Org. Chem.* **2011**, 76 (9), 3571-3575.
- (170) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*; Oxford University Press, 2012.
- (171) Jung, M. E.; Lazarova, T. I. New Efficient Method for the Total Synthesis of (S,S)-Isodityrosine from Natural Amino Acids. *J. Org. Chem.* **1999**, 64 (9), 2976-2977.
- (172) Lim, T.; Ryoo, J. Y.; Han, M. S. Transition-Metal-Free Borylation of Aryl Bromide Using a Simple Diboron Source. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 10966-10972.
- (173) Murphy, J. M.; Tzschucke, C. C.; Hartwig, J. F. One-Pot Synthesis of Arylboronic Acids and Aryl Trifluoroborates by Ir-Catalyzed Borylation of Arenes. *J. Org. Chem.* **2007**, 9 (5), 757-760.
- (174) Brahmachari, G. Design for carbon-carbon bond forming reactions under ambient conditions. *RSC Adv.* **2016**, 6, 64676-64725.

- (175) Suzuki, A. Cross-Coupling Reactions Of Organoboranes: An Easy Way To Construct C-C Bonds (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (30), 6723-6737.
- (176) D'Alterio, M. C.; Casals-Cruañas, È.; Tzouras, N. V.; Talarico, G.; Nolan, S. P.; Poater, A. Mechanistic Aspects of the Palladium-Catalyzed SuzukiMiyaura Cross-Coupling Reaction. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 13481-13493.
- (177) Wolfe, J. P.; Singer, R. A.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. Highly Active Palladium Catalysts for Suzuki Coupling Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550-9561.
- (178) Miyaura, N.; Suzuki, A. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chem. Rev.* **1995**, *95* (7), 2457-2483.
- (179) Spessard, G. O.; Miessler, G. L. *Organometallic chemistry*; Oxford University Press, 2016.
- (180) García-Melchor, M.; Braga, A. A. C.; Lledós, A.; Ujaque, G.; Maseras, F. Computational Perspective on Pd-Catalyzed C-C Cross-Coupling Reaction Mechanisms. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46* (11), 2626-2634.
- (181) Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. Transmetalation in the Suzuki–Miyaura Coupling: The Fork in the Trail. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7362-7370.
- (182) Old, D. W.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. A Highly Active Catalyst for Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions: Room-Temperature Suzuki Couplings and Amination of Unactivated Aryl Chlorides. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722-9723.
- (183) Cardinal, S.; Voyer, N. Preparation of 2,3,3-Triarylacrylic Acid Esters Using Suzuki–Miyaura Coupling Reactions. *Synlett* **2016**, *48* (8), 1202-1216.
- (184) Engle, K. M.; Yu, J.-Q. Transition Metal-Catalyzed C–H Functionalization: Synthetically; Enabling Reactions for Building Molecular Complexity. In *Organic Chemistry – Breakthroughs and Perspectives*, Ding, K., Dai, L.-X. Eds.; Wiley-VCH, 2012; pp 279-333.
- (185) Lian, B.; Zhang, L.; Adam Chass, G.; Fang, D.-C. Pd(OAc)₂-Catalyzed C-H Activation/C-O Cyclization: Mechanism, Role of Oxidant-Probed by Density Functional Theory. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (17), 8376-8385.
- (186) Wang, X.; Lu, Y.; Dai, H.-X.; Yu, J.-Q. Pd(II)-Catalyzed Hydroxyl-Directed C-H Activation/C-O Cyclization: Expedient Construction of Dihydrobenzofurans. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12203-12205.
- (187) Gutiérrez Sanfeliciano, S. M.; Schaus, J. M. Rapid assessment of conformational preferences in biaryl and aryl carbonyl fragments. *PLoS ONE* **2018**, *13* (3), e0192974.
- (188) Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals*; Butterworth-Heinemann, 2009.