

Université

de Strasbourg

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

EDSC
École Doctorale des
Sciences Chimiques

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

UMR CNRS 7042 – Laboratoire d'Innovation Moléculaire et Applications

THÈSE

présentée par :

Nicolas JACOB

soutenue le : 4 mars 2022

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'Université de Strasbourg**

Discipline/Spécialité : Chimie Organique

**Activation de liaisons C-H asymétrique
catalysée au cobalt basse-valence.**

**Application à la synthèse d'indoles
atropoisomériques.**

THÈSE dirigée par :

Dr WENCEL-DELORD Joanna

Directrice de recherche CNRS, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

Dr GOSMINI Corinne

Dr BASLÉ Olivier

Directrice de recherche CNRS, École Polytechnique, Palaiseau

Chargé de recherche CNRS, Université Paul-Sabatier, Toulouse

AUTRES MEMBRES DU JURY :

Prof. BAUDOIN Olivier

Prof. BUGAUT Xavier

Professeur, University of Basel

Professeur, Université de Strasbourg

MEMBRE INVITÉ :

Prof. ACKERMANN Lutz

Professeur, Georg-August-Universität Göttingen

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier vivement le **Dr. Corinne Gosmini**, le **Dr. Olivier Baslé**, le **Prof. Olivier Baudoin** et le **Prof. Xavier Bugaut** pour avoir accepté de prendre part à mon jury de thèse. Merci d'avoir pris le temps de lire ce manuscrit et d'évaluer ces travaux de thèse, je vous en suis profondément reconnaissant.

Je tiens ensuite à remercier l'Université de Strasbourg et l'École Doctorale des Sciences Chimiques (ED 222) pour m'avoir permis de réaliser ces travaux de thèse dans de bonnes conditions. Je remercie également l'Agence Nationale de la Recherche ainsi que la Deutsche Forschungsgemeinschaft pour avoir financé ce projet de recherche collaboratif. Ces travaux ont été effectués au sein de l'UMR CNRS 7042 (LIMA), dans l'équipe SynCat sous la direction du Dr. Joanna Wencel-Delord. Une partie de ces travaux a également été réalisée au sein du groupe du Prof. Lutz Ackermann de l'Institut für Organische und Biomolekulare Chemie, Georg-August-Universität à Göttingen en Allemagne.

Joanna, merci pour ton implication de tous les jours dans ce projet délicat ainsi que tes précieux conseils, et ce tout au long des trois années de thèse. J'ai particulièrement apprécié le fait que la porte de ton bureau soit ouverte en toutes circonstances et ta capacité à nous pousser à donner le meilleur de nous-mêmes. Je te remercie profondément pour la confiance et la liberté que tu m'as accordées tout au long de cette thèse. J'admire ta capacité à mener de front une vie de famille bien remplie, et une vie professionnelle où tu enchaînes les réussites. J'espère que cela va continuer !

Françoise, je vous remercie de m'avoir accueilli au laboratoire pour mon stage de Master 2. Merci pour votre bienveillance, votre gentillesse et pour votre intérêt pour mon sujet ainsi que pour votre contribution à la relecture de ce manuscrit.

I also would like to thank **Prof. Lutz Ackermann** for his support in this collaborative project. In particular, thank you for welcoming me in your laboratory, it was a truly great experience.

Je tiens également à adresser mes sincères remerciements aux autres permanents des équipes SynCat et COHA. En particulier, merci à la **Dr Sabine Choppin** pour sa bonne humeur permanente et pour son intérêt concernant mon projet. Merci également au **Dr Gilles Hanquet** pour son partage de connaissances. Je remercie le **Dr Irène Arrata** pour sa gentillesse et pour tout ce qu'elle apporte à l'équipe. Merci au **Dr Frédéric Leroux** pour assumer ainsi la direction de l'UMR. Je remercie le **Dr Armen Panossian** pour son sourire, sa bonne humeur et sa disponibilité. Merci pour ton dévouement au laboratoire ! Merci, enfin, au **Dr Morgan Donnard** pour ses anecdotes et ses vastes connaissances en chimie qu'il n'hésite pas à partager.

J'aimerais remercier le **Prof. Marine Desage El-Murr** ainsi que le **Dr Christophe Michon** pour leur participation aux différents comités de suivi de thèse qui ont été suivis d'intéressantes discussions.

J'aimerais ensuite remercier le pôle administratif, composé de **Sandrine Krauth**, de **Virginie Maurin** et de **Maxime Muller** pour leur aide précieuse ainsi que pour leur sympathie.

Merci également à **Didier Boettger**, l'homme à tout faire du laboratoire, pour son support quotidien. Je remercie aussi **Arlette Klein** pour sa bonne humeur et ses anecdotes qui redonnaient le sourire au labo 3. Merci enfin au **Dr Emeric Wasielewski** et à **Matthieu Chessé** pour leur implication concernant le parc analytique du laboratoire. Enfin, j'aimerais remercier le service de spectroscopie de masse et le service de radiocristallographie pour les nombreuses analyses réalisées.

À présent, j'aimerais remercier les différents doctorants et post-doctorants du laboratoire, à commencer par ceux de SynCat.

Amandine, ce fut une chance et un plaisir d'avoir à travailler avec une stagiaire aussi motivée que toi. Mon encadrement ne t'a pas fait fuir, puisque tu es restée en thèse alors merci pour ton investissement et ton implication dans ce projet, malgré les nombreux coups durs auxquels nous avons été confrontés. Merci aussi pour ton soutien et ta bonne humeur (je devrais plutôt dire ta craziness) de tous les jours au laboratoire. Je garderai un souvenir impérissable de ton accent québécois et de ton côté mamie ! Je suis sûr que tu vas faire une très belle thèse et que tu auras la réussite que tu mérites (la « *réussitance* » ?!). **Yassir**, merci pour ton humour et ta bonne humeur. L'aide que tu m'as apportée sur l'un des projets de cette thèse a été précieuse, et je t'en suis reconnaissant. Je te souhaite de trouver le poste que tu souhaites. Enfin, une pensée à **Laura** et **Charlotte** qui ont donné le meilleur d'elles-mêmes lors des stages d'interaction avec la recherche, merci à vous !

Lucas G., merci de m'avoir accueilli chaleureusement au labo 3 en 2018 à l'occasion de mon stage de Master 2 et d'avoir pris le temps de me transmettre tes connaissances et ta rigueur, tu as été un excellent encadrant et tu m'as tout appris à la paillasse (et un très bon *père* au demeurant). Tu auras réussi à mettre une ambiance indescriptible au labo grâce à ta personnalité haute en couleurs et à tes cris bestiaux. Alors merci pour tous ces souvenirs qui resteront, pour sûr, ancrés dans ma mémoire. **Gaspard**, tu auras été un modèle de travail et de persévérance tout au long de cette thèse (en plus d'être une très bonne *mère*). Tu auras également largement contribué à l'ambiance indescriptible qui régnait au labo 3, que ce soit grâce à tes blagues ou à tes coups de sang. Merci pour les bons moments partagés au laboratoire ou en dehors.

Johanna (Sam), merci pour ta gentillesse, tes conseils, et la première relecture de ce manuscrit. Je vous remercie, Cyril et toi, pour le chaleureux accueil que vous m'avez offert lors de mon séjour en Allemagne, c'était un plaisir. Je te souhaite le succès que tu mérites pour ta carrière académique. **Paul**, merci pour ta bonne humeur, ton énergie et ton rire communicatif mais aussi tes connaissances et ton « BOUFFER !!! ». Les lignes qui vont suivre vont probablement te décevoir, mais sache que je continue de proclamer haut et fort mon innocence concernant la paillasse de ton labo. Désolé pour cette déception, et bon vent !

Racha, je te remercie pour ton extrême gentillesse et ta patience. Je te souhaite ardemment de trouver le poste de tes rêves dans l'académique. **Maxime**, je retiendrai ton sens de l'humour et ta gentillesse. Bon courage pour la suite, je te souhaite le meilleur. **Lucas M.**, merci pour ta patience lorsque tu as dû t'occuper de mes injections avec la HPLC*. Je te souhaite le meilleur pour ton intéressant sujet de thèse. I would like also to thank **Dehang**, for your craziness and your sense of humor. I have been impressed by your hardworking nature, good luck for your challenging project, I wish you all the best! J'ai aussi une pensée pour **Daniel**, **Pascal** et **Matteo**. Good luck with your respective projects! J'aimerais enfin remercier les membres de l'équipe SynCat, que je n'ai eu l'occasion de croiser que pour de courtes périodes. Merci tout d'abord à **Soufyan**, j'ai beaucoup appris grâce à toi durant les TP projets. Merci également pour ta curiosité et ton partage de connaissances. Merci à **Alaleh (oh Tatie !)** pour avoir nous avoir étonnés plus d'une fois au labo. Enfin, je remercie **Aabid**, **Matus**, **Quentin**, **Rajesh**, **Sang**, **Su-Kay**, **Teresa** et **Zhihao** pour leur sympathie et les bons moments passés au laboratoire.

La mémorable équipe SynCat n'aurait pas été celle que l'on a connu sans les camarades de l'équipe voisine, COHA.

Laura (Clover), ce fut un plaisir de faire cette thèse en même temps que toi ! Tu es un exemple d'abnégation et de persévérance. Ces trois années n'auront pas été faciles pour toi, mais tu peux être fière de ce que tu as accompli. Merci pour ta gentillesse, tes encouragements, les trajets en voiture (ou en Uber...) et les discussions plus ou moins sérieuses que nous avons pu partager. **Augustin**, tu auras également connu la difficulté au cours de ces trois années, mais tu t'en es brillamment tiré, je te tire mon chapeau. Ces trois années passées à tes côtés furent un plaisir, je retiendrai ta personnalité unique, tes expressions atypiques et les bons moments passés ensemble. Merci, enfin, pour ta capacité à rapidement être *triggered*, cela nous aura souvent permis de bien rire ! **Pierre**, tu es un bourreau de travail, curieux et perfectionniste. Outre tes indéniables qualités scientifiques, tu es drôle, attachant et tu as le don d'être toujours le plus fou, ce qui permet de répandre une ambiance exceptionnelle. Merci pour nos discussions toujours intéressantes et utiles. Je te souhaite de trouver un post-doc à la hauteur de ton talent, tu le mérites.

Amélia (Alex), je demeure impressionné par ta capacité à démarrer au quart de tour et ta rage à Mario Kart. Ta détermination et ta rigueur te mèneront loin. Merci pour ton amour des PSM et du fromage et pour tous les bons moments passés au labo ou en dehors, et je compte sur toi pour continuer à faire régner la terreur ! J'attends la croziflette ! **Anaïs**, merci d'avoir amené ton accent chantant au laboratoire, même si cela nous oblige à supporter le terme « chocolatine (mais ça reste toujours mieux que « petit pain »). À défaut de nous impressionner à Mario Kart, je souhaite te remercier pour nos discussions, mais aussi pour ta gentillesse et ta bonne humeur quotidiennes. **Stéphane**, j'ai été ravi de te découvrir durant les deux dernières années de cette thèse. Merci pour toutes les discussions intéressantes que nous avons pu avoir lors des sessions ChemByDesign ou au détour d'un passage au bureau 1 ou au bureau 2. Ta légendaire fatigue m'aura marquée, tout comme ta capacité à trigger certains de tes collègues de labo ! **Clotilde**, merci pour les bons moments passés sur Mario Kart et pour ta mauvaise foi ! Heureusement que tu étais là pour canaliser le labo 2 ! Merci, enfin, d'avoir toujours

répondu présente lorsqu'il s'agissait de sortir ! **Florian**, grâce à toi, la relève du labo 2 est assurée au niveau de l'état d'esprit !! Merci pour ton esprit de contradiction lors des sessions ChemByDesign et plus généralement pour ta bonne humeur et ta sympathie, toujours présent quand il le faut !

Jérémy, sans toi, l'ambiance au laboratoire aurait clairement été différente, alors merci de nous avoir fait rire (souvent) et d'avoir dépassé les bornes (parfois) ! Certaines de nos aventures au laboratoire (ou en dehors) resteront dans les mémoires. Je n'abandonne pas quant à la perspective de te faire avouer la supériorité des fromages auvergnats par rapport à ceux de ta patrie normande ! **Jordan**, tu auras été pour moi un modèle du doctorant exemplaire. Ta gentillesse, ta persévérance et ton désir ardent de partager tes connaissances m'ont impressionné. Cela a été un plaisir et une chance de faire la majorité de cette thèse en ta compagnie. Je te souhaite toute la réussite que tu mérites. **Guillaume**, c'était un plaisir de partager de très bons moments à tes côtés au labo, ou en dehors. Je te souhaite une très belle expérience à Bâle ! **Maria (Britney)**, merci pour ta joie de vivre, tes expressions alambiquées et ton rire communicatif. **Thomas**, ta détermination et ta curiosité forcent le respect, merci pour ta gentillesse et ton désir de partager tes connaissances, c'eut été un plaisir ! Merci, enfin, aux autres membres COHA avec qui j'ai partagé un peu de temps pendant ma thèse. Merci donc à **Alberto, Alberto, Anthony** pour sa bonne humeur et son envie de partager, **Baptiste, Chloé** pour ta gentillesse de tous les instants, **David** pour ton humour, **Ivana, Jean, Julien, Lilian, Nadiia, Nicolas** et **Ryutaro**.

Une pensée également aux membres de l'équipe SYBIO avec qui j'ai partagé le laboratoire au cours de la seconde partie de ma thèse. Merci en particulier au **Dr Nicolas Kern** son partage de connaissances et pour m'avoir appris beaucoup de choses, à **Mylène** et à **Natalia**.

Finally, I would like to thank all members of the Ackermann group for kindly welcoming me. In particular, thank you to **Dr João C. A. Oliveira** for performing the theoretical studies, to **Julia** and **Leonardo** for their assistance and also to all members of the 308 lab for their help: **Karsten, Hendrik, Shan, Yulei** and **Suman**.

I would like to thank **Alexandra Elbakyan** for allowing everyone to freely access scientific knowledge.

J'aimerais à présent remercier mes ami(e)s hors laboratoire, pour leur présence et leur soutien au cours de ces trois années de thèse et en particulier à **Cassandra, Mélanie** (merci de tout faire pour qu'on se voit le plus régulièrement possible malgré les différentes contraintes), **Jade, Mélissa, Thibault, Martial** (bon courage pour la fin de la thèse !), **Arnaud, PA** et tous les autres pour qui j'ai une pensée !

Enfin, j'aimerais remercier mes grand-mères **Irène** et **Nicole**, ma sœur **Julie** et mes parents **Laurence** et **Éric** pour leur soutien indéfectible. Bien qu'ils aient abandonné depuis longtemps l'idée de comprendre ce que je faisais, j'ai toujours pu compter sur leur amour et leur soutien sans faille. Merci d'avoir toujours œuvré pour ma réussite et de m'avoir donné les moyens d'y parvenir. Je vous aime fort et j'espère que vous êtes fiers de moi.

Table des matières

REMERCIEMENTS	1
ABRÉVIATIONS	11
RÉSUMÉ DES TRAVAUX DE THÈSE	15
I. INTRODUCTION.....	17
II. RÉSULTATS ET DISCUSSION	18
1. Fonctionnalisation de liaisons C-H diastéréosélective	18
2. Arylation C-H atropoénantiosélective	19
3. Fonctionnalisation de liaisons C-H pour l'accès à des indoles C-N atropoenrichis.....	21
4. Vers le contrôle de deux axes de chiralité en une seule étape	22
5. Vers le contrôle d'un axe de chiralité et d'un centre C-stéréogène en une seule étape	23
III. CONCLUSION.....	24
CHAPITRE 1 : ACTIVATION ET FONCTIONNALISATION DE LIAISONS C-H CATALYSÉE AU COBALT : ÉTAT DE L'ART.....	27
I. GÉNÉRALITÉS SUR L'ACTIVATION DE LIAISONS C-H	29
1. Propos introductifs	29
2. Définition de l'activation C-H.....	30
3. Mécanismes d'activation C-H	31
4. Sélectivité et activation C-H.....	33
5. Utilité synthétique de l'activation C-H catalysée par les métaux de transition 3d	33
6. Le cobalt pour l'activation C-H	34
II. ACTIVATION DE LIAISONS C-H STœCHIMÉTRIQUE PAR LE COBALT	35
III. ACTIVATION ET FONCTIONNALISATION DE LIAISONS C-H CATALYSÉES PAR LE COBALT BASSE-VALENCE.....	37
1. Premiers résultats.....	38
2. Hydrofonctionnalisation des alcynes.....	39
3. Annélation par activation C-H	46
4. Hydroarylation des alcènes	48
5. Hydroarylation des liaisons C=N	57
6. Hydroacylation	59
7. Activation C-H en présence d'électrophiles	60
8. Carbonylation de liaisons C-H.....	73
9. Conclusion	74
IV. ACTIVATION DE LIAISONS C-H ASYMÉTRIQUE CATALYTIQUE	79
1. Catalyse au cobalt basse-valence	79
2. Catalyse au cobalt haute-valence énantiosélective	83
V. OBJECTIFS DE CETTE THÈSE.....	88
CHAPITRE 2 : ACTIVATION DIASTÉRÉOSÉLECTIVE DE LIAISONS C-H CATALYSÉE AU COBALT	93
I. INTRODUCTION.....	95
1. Les imines chirales pour l'activation C-H.....	95
2. Le sulfoxyde comme inducteur de chiralité : introduction.....	97

3.	Propriétés des sulfoxydes chiraux	98
4.	Synthèse des sulfoxydes énantio-purs.....	99
5.	Utilisation des sulfoxydes énantio-purs en synthèse et catalyse asymétriques	102
6.	Utilisation de sulfoxydes en tant que ligand du cobalt	110
7.	Conclusion et objectifs	111
II.	RÉSULTATS ET DISCUSSIONS.....	113
1.	Synthèse des imines chirales	113
2.	Hydroarylation des alcynes	121
3.	<i>Ortho</i> -alkylation des imines aromatiques	125
4.	<i>Ortho</i> -arylation des amides aromatiques	128
III.	CONCLUSION.....	132
CHAPITRE 3 : ACTIVATION ÉNANTIOSÉLECTIVE DE LIAISONS C-H CATALYSÉE AU COBALT BASSE-VALENCE : ACCÈS À DES INDOLES C-C ATROPOISOMÉRIQUES		135
I.	BRÈVE INTRODUCTION SUR L'ATROPOISOMÉRISME C-C	137
1.	Transformation atroposélective d'un biaryle prostéréogénique ou racémique	141
2.	Construction atroposélective du cycle aromatique.....	147
3.	Couplage aryle-aryle atroposélectif.....	149
4.	Conclusion	159
II.	SYNTHÈSE D'INDOLES À CHIRALITÉ AXIALE C-C ATROPOENRICHIS : RÉSULTATS ET DISCUSSION	159
1.	Propos introductifs	159
2.	Choix des substrats – Optimisation préliminaire.....	163
3.	Optimisation des conditions réactionnelles	167
4.	Champ d'application de la réaction et limites	174
5.	Post-fonctionnalisations	180
6.	Adaptation de la réaction en flux continu	182
7.	Barrières de rotation	184
8.	Études cinétiques et mécanistiques	188
9.	Conclusion	194
CHAPITRE 4 : VERS LA SYNTHÈSE D'INDOLES À CHIRALITÉ AXIALE C-N ATROPOENRICHIS PAR ACTIVATION DE LIAISONS C-H ASYMÉTRIQUE CATALYSÉE PAR LES MÉTAUX 3D		197
I.	L'ATROPOISOMÉRISME C-N ET LA SYNTHÈSE DE TELS COMPOSÉS	199
1.	Propos introductifs	199
2.	Construction de l'un des cycles	201
3.	Transformation atroposélective d'un substrat racémique ou prostéréogénique	202
4.	Couplage C-N atroposélectif.....	205
5.	Utilisation de l'activation de liaisons C-H pour la synthèse de composés C-N atropoenrichis.....	207
II.	OBTENTION D'INDOLES À CHIRALITÉ AXIALE C-N PAR ACTIVATION C-H ASYMÉTRIQUE CATALYSÉE AU COBALT : RÉSULTATS ET DISCUSSIONS.....	212
1.	Introduction.....	212
2.	Résultats et discussion.....	213
3.	Conclusion	219
III.	VERS LE CONTRÔLE DE DEUX AXES DE CHIRALITÉ C-C ET C-N EN UNE SEULE ÉTAPE.....	220
1.	Propos introductifs	220
2.	Résultats et discussion.....	222

3. Conclusion	224
IV. VERS LE CONTRÔLE D'UN AXE DE CHIRALITÉ C-N ET D'UN CENTRE ASYMÉTRIQUE EN UNE SEULE ÉTAPE	225
1. Introduction	225
2. Résultats et discussion.....	228
3. Conclusion	230
V. CONCLUSION.....	231
CHAPITRE 5 : CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	233
I. CONCLUSIONS GÉNÉRALES	235
II. PERSPECTIVES	240
1. Amélioration de notre compréhension du mécanisme de la réaction d'arylation C2-H des indoles	240
2. Généralisation de la méthodologie d'arylation C-H	242
3. Adaptation du système catalytique à d'autres partenaires de couplage	243
4. Contrôle de l'axe de chiralité C-N des indoles	244
5. Valorisation des molécules atropoenrichies obtenues	245
III. CONTRIBUTIONS SCIENTIFIQUES	248
1. Communication orale	248
2. Poster.....	248
3. Publications	248
CHAPTER 6: EXPERIMENTAL PART	251
GENERAL INFORMATION.....	253
EXPERIMENTAL DETAILS FOR CHAPTER 2	254
I. SYNTHESIS OF CHIRAL IMINES.....	254
1. Synthesis of precursors.....	254
2. Synthesis of chiral aniline-sulfoxide derivatives	254
3. Synthesis of chiral imines	259
II. SYNTHESIS OF OTHER SUBSTRATES	261
III. CATALYTIC TESTS.....	262
IV. OTHER PRODUCTS	263
EXPERIMENTAL DETAILS FOR CHAPTER 3	264
I. SYNTHESIS OF INDOLES.....	264
1. Synthesis of N-substituted indole derivatives	264
2. Synthesis of N-functionalized-indole-3-carbaldehyde derivatives	268
3. Synthesis of imines	274
II. SYNTHESIS OF THE 1-CHLORONAPHTHALENE DERIVATIVES	284
III. SYNTHESIS OF THE CHIRAL LIGANDS.....	288
1. Synthesis of aryl bromide derivatives.....	288
2. Synthesis of the chiral ligands	291
IV. ATROPOENANTIOSELECTIVE C-H ARYLATION OF INDOLES	298
V. LARGE-SCALE SYNTHESIS	336
VI. POST-FUNCTIONALIZATIONS	337
VII. KINETIC STUDIES.....	350
1. Determination of the kinetic isotope effect: intermolecular competitive experiment.....	350

2.	Determination of the KIE: comparison of the initial reaction rates	352
3.	In operando React-IR	353
4.	Determination of the reaction order with respect to the concentration of indole III-1t	354
5.	Determination of the reaction order with respect to the concentration of 1-chloronaphthalene III-2b	355
VIII.	CRYSTALLOGRAPHIC DATA	357
EXPERIMENTAL DETAILS FOR CHAPTER 4		363
I.	SYNTHESIS OF THE STARTING MATERIALS	363
1.	C-N Coupling	363
2.	C-3 formylation	365
3.	Imine synthesis	366
II.	SYNTHESIS OF NEW CHIRAL LIGANDS	369
1.	Synthesis of the precursors	369
2.	Synthesis of the chiral ligands	372
III.	CATALYTIC TESTS	376
IV.	CRYSTALLOGRAPHIC DATA	385
BIBLIOGRAPHIE		389
LISTE DE LIGANDS SYNTHÉTISÉS		403

Abréviations

* : indique un élément de chiralité	DET : diéthyl tartrate
AA : acide aminé	DFT : density functional theory
Ad : 1-adamantyle	DIBAL : hydrure de diisobutylaluminium
ADP : adénosine diphosphate	DMAP : 4-diméthylaminopyridine
Ac : acétyle	DME : diméthoxyéthane
acac : acétylacétonate	DMF : <i>N,N'</i> -diméthylformamide
AL : acide de Lewis	DMPU : <i>N,N'</i> -diméthylpropylène urée
APCI : atmospheric-pressure chemical ionization	DMSO : diméthylsulfoxyde
APTS : acide <i>para</i> -toluène sulfonique	dippf : 1,1'-bis(diisopropylphosphino)ferrocène
APS : (<i>S</i>)-2-(<i>p</i> -tolylsulfinyl)aniline	dppe : 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
AQ : 8-aminoquinoline	dppen : 1,2-bis(diphénylphosphino)éthène
Ar : aryle ou arylation	dppf : 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
ATP : adénosine triphosphate	dppp : 1,3-bis(diphénylphosphino)propane
Aux* : auxiliaire chiral	EDG : electron-donating group
b/l : branché/linéaire	EI : electron ionization
bdpp : 2,4-bis(diphénylphosphino)pentane	Et : éthyle
BHT : hydroxytoluène butylé	ee : excès énantiomérique
BINAM : 1,1'-bi(2-naphtylamine)	équiv. : équivalent
BINAP : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle	ESI : electrospray ionization
BINOL : 1,1'-bi-2-naphtol	EWG : electron-withdrawing group
Bn : benzyle	ESI : electrospray ionization
Boc : <i>tert</i> -butoxycarbonyl	Fc : ferrocenyl
bpy : 2,2'-bipyridine	FDA : <i>Food and Drug Administration</i>
Bu : butyle	GC : gas chromatography
CBS : Corey-Bakshi-Shibata	GD : groupement directeur
CCE : électrolyse à courant constant	GF : groupement fonctionnel
CIP : Cahn-Ingold-Prelog	GVL : γ -valérolactone
CMD : métallation-déprotonation concertée	HFIP : hexafluoropropan-2-ol
cod : cycloocta-1,5-diène	hfc : 3-(heptafluoropropylhydroxyméthylène)-(+)-camphorate
coe : cyclooctène	HMPA : hexaméthylphosphoramide
Cond. : conditions	HPLC : high performance liquid chromatography
Cp* : 1,2,3,4,5-pentaméthylcyclopentadiène	IC ₅₀ : concentration inhibitrice médiane
CPME : cyclopentyl méthyl éther	ICyl : 1,3-dicyclohexylimidazolium
Cy : cyclohexyle	IMes : 1,3-bis(2,4,6-triméthylphényl)-1,3-dihydro-2 <i>H</i> -imidazol-2-ylidène
dba : dibenzylidèneacétone	Int : intermédiaire
DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène	IPr : 1,3-bis(2,6-diisopropylphényl)imidazonium
DCB : dichlorobutane	IXyl : 1,3-bis(2,6-diméthylphényl)-1 <i>H</i> -imidazol-3-ium
DCE : 1,2-dichloroéthane	KIE : kinetic isotope effect
DCM : dichlorométhane	L : ligand
dcpe : bis(dicyclohexylphosphino)éthane	
dcype : 1,2-Bis(dicyclohexylphosphino)éthane	
DDQ : 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone	

m : *mé*ta
 M/MT : métal/métal de transition
 MAD : (2,6-*t*Bu-4-MeC₆H₂O)₂AlMe
 Me : méthyle
 MOM : méthoxyméthane
 MS : molecular sieves ou mass spectroscopy
 NHC : carbène *N*-hétérocyclique
 MTBE : méthyl *tert*-butyl éther
 MW : microwaves
 NIS : *N*-iodosuccinimide
 NHC : *N*-heterocyclic carbene
 NMP : *N*-méthyl-2-pyrrolidinone
 Np : néopentyle
o : *ortho*
p : *para*
 Pc : pourcentage de conversion
 Ph : phényle
 Ph-BPE : 1,2-bis[2,5-diphénylphospholano]éthane
 Phen : phénanthroline
 PhMe : toluène
 PMB : *para*-méthoxybenzyle
 PMP : *para*-méthoxyphényle
 Pyphos : 2-[2-(diphénylphosphanyl)éthyl]pyridine
r.d. : ratio diastéréoisomérique
r.e. : ratio énantiomérique
 RMN : résonance magnétique nucléaire
rr : ratio régioisomérique
 RX : rayons X
s : sélectivité
 TA : température ambiante
 TBAB : bromure de tétrabutylammonium
 TBDMS : *tert*-butyldiméthylsilyle
 TBDPS : *tert*-butyldiphénylsilyle
 TBHP : hydroperoxyde de *tert*-butyle
 TDG : groupement directeur transitoire
 TEMPO : (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy
 Tf : triflate
 TFA : trifluoroacétone
 TFE : trifluoroéthanol
 THF : tétrahydrofurane
 TIPS : triisopropylsilyle
 TMEDA : *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine
 TMP : 3,4,5-triméthoxyphényle
 TMS : triméthylsilyle
 TMSP : triméthylsilylpropyne
 Tol : tolyle
 Ts : tosyle

SIMes.HCl : 1,3-bis(2,4,6-triméthylphényl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidène
 S_N2 : substitution nucléophile d'ordre 2
 SPINOL : 1,1'-spirobiindan-7,7'-diol
 VIH : virus de l'immunodéficience humaine
 VSEPR : Valence Shell Electronic Pair Repulsion

Résumé des travaux de thèse

I. Introduction

Le XXI^{ème} siècle fait face à de profondes mutations sociales, économiques et environnementales, telles que la croissance de la population ou la diminution drastique des ressources naturelles. Afin d'apporter des solutions aux besoins de la société, il devient urgent de repenser les procédés industriels de manière à les rendre durables. Dans le domaine de la chimie moléculaire, il s'agit d'apporter des voies synthétiques innovantes pour permettre l'accès à des produits complexes à haute valeur ajoutée tout en limitant le nombre d'étapes et la génération de déchets. Cela peut signifier le développement de méthodes catalytiques, ou l'utilisation de matières premières abondantes. Depuis quelques décennies, l'activation de liaisons C-H s'est imposée comme une méthode de choix pour répondre à différents objectifs de la « chimie verte ».^[1] En effet, la transformation d'une liaison C-H, particulièrement inerte, en un groupement fonctionnel permet d'apporter une complexité remarquable en un nombre très limité d'étapes, tout en restreignant la quantité de déchets produite. Si l'activation de liaisons s'est avérée être utile dans différents domaines (catalyse asymétrique, synthèse de produits biologiquement actifs ou molécules à la structure hautement complexe), la principale limitation demeure l'utilisation majoritaire des métaux 4d tels que le palladium, le rhodium ou le ruthénium. Leur faible abondance naturelle combinée à leur toxicité et à leur coût important limitent les applications à l'échelle industrielle. L'utilisation des métaux 3d, qui outrepassent les inconvénients précédemment cités, pour l'activation de liaisons C-H est devenue un sujet de recherches prenant de plus en plus d'ampleur ces dernières années.^[2] Ainsi, de nombreuses méthodes sont venues compléter les réactions plus classiques d'activation de liaisons C-H.

Le groupe de Yoshikai a été pionnier dans le domaine de l'activation C-H au cobalt grâce à la mise au point d'un système catalytique ternaire, comprenant un sel de cobalt, un ligand et un agent réducteur, généralement un réactif de Grignard.^[3,4] En utilisant un groupement directeur azoté (imine ou pyridine), il a montré qu'il était possible de fonctionnaliser la liaison C-H *via* l'utilisation d'une large diversité de partenaires de couplage : styrènes, alcynes mais aussi chloroaryles ou chloroalcanes.

Néanmoins, il faut souligner que l'implémentation de systèmes catalytiques à base de métaux 3d en synthèse asymétrique n'est que très peu développée, puisqu'il n'existait au début de cette thèse qu'un seul exemple : celui de l'hydroarylation intermoléculaire de styrènes avec des indoles (Schéma 1).^[5] Afin de répondre à cet enjeu, le développement de réactions diastéréo- ou énantiosélectives d'activation de liaisons C-H catalysée par les métaux 3d, et en particulier le cobalt, est le principal enjeu de cette thèse.^[6,7] Celle-ci est menée en collaboration avec l'équipe du Prof. L. Ackermann (Université de Göttingen, Allemagne) grâce à un projet ANR PRC.

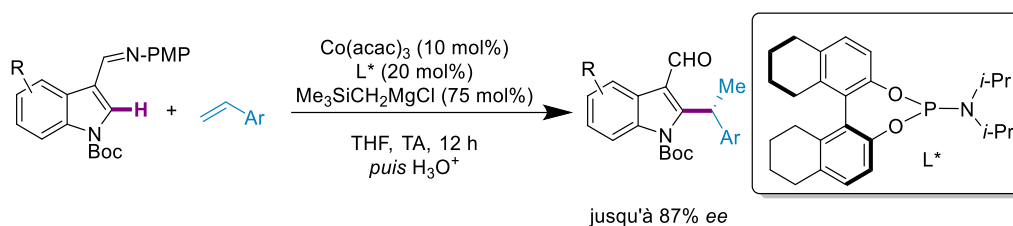


Schéma 1 : Hydroarylation énantiosélective de styrènes catalysée au cobalt

II. Résultats et discussion

1. Fonctionnalisation de liaisons C-H diastéréosélective

Notre laboratoire s'intéresse à l'activation de liaisons C-H asymétrique pallado-catalysée en présence d'un sulfoxyde comme inducteur de chiralité hautement modulable. Ainsi, l'utilisation d'un groupement *p*-tolylsulfoxyde qui sert à la fois de groupement directeur et d'auxiliaire de chiralité a permis d'accéder à une grande diversité de composés à chiralité axiale ou centrale (Figure 1).^[8-11]

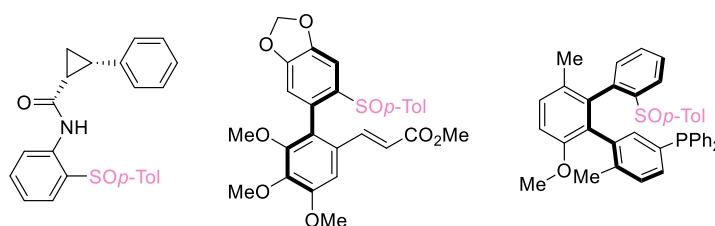


Figure 1 : Exemples de sulfoxydes énantipurs développés par notre laboratoire

Nous avons notamment développé un groupement chiral de type « aniline-sulfoxyde » en tant que groupement directeur énantipur.^[9,12] Forts de cette expertise, nous avons souhaité un auxiliaire de chiralité de type « imino-sulfoxyde » pour différentes réactions d'activation de liaisons C-H diastéréosélectives. Une bibliothèque de quelques aldimines et cétimines portant un motif « imine-sulfoxyde » énantipur a pu être obtenue (Figure 2).

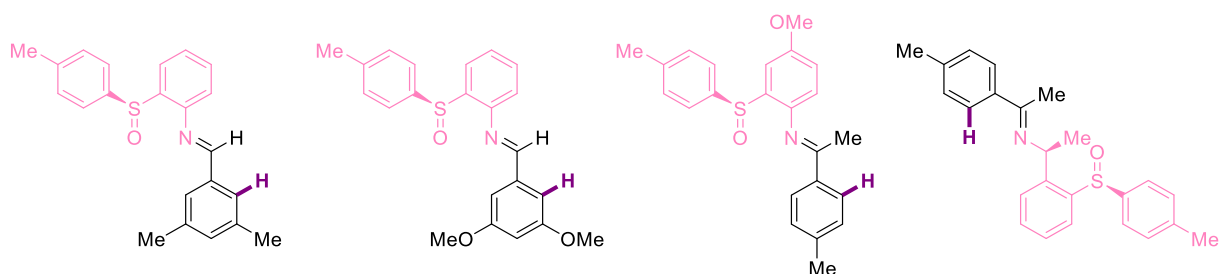


Figure 2 : Bibliothèque d'imes chirales synthétisées

Divers tests catalytiques ont ensuite été engagés, avec une variété de partenaires de couplage : chloroalcane, alcynes, etc. Cependant, malgré de nombreuses conditions réactionnelles testées (solvant, catalyseur, réducteur, ligand...), les produits de fonctionnalisation de liaisons C-H n'ont jamais pu être observés.

2. Arylation C-H atropoénantiosélective

Notre équipe disposant d'une forte expertise dans le domaine de la chiralité axiale et l'atropoisomérisme, une autre approche, plus difficile et plus innovante, a ensuite été abordée : l'activation C-H asymétrique **énantiosélective** pour accéder à des composés à chiralité axiale. Le développement de méthodes catalytiques pour l'accès à des composés (hétéro)biaryliques atropoenrichis est en pleine croissance depuis le début du XXI^{ème} siècle, et diverses méthodes ont été développées.^[13,14] Celles-ci peuvent être regroupées dans les catégories suivantes : la fonctionnalisation d'un biaryle pré-existant, la construction du cycle aromatique, le transfert d'une chiralité vers la chiralité axiale et enfin le couplage direct entre deux noyaux aromatiques. Bien que particulièrement attractif en raison de son efficacité, le couplage C-H atroposélectif intermoléculaire direct n'est que peu développé en raison de l'antagonisme existant entre la nécessité d'utiliser une température élevée pour rendre le couplage possible et l'atropostabilité nécessaire du produit impose des conditions de synthèse douces (température modérée).^[15,16] À ce jour, seuls quelques exemples ont été développés et sont basés sur l'utilisation du palladium,^[17-19] du rhodium^[20,21] ou de l'iridium.^[22]

Nous avons dans un premier temps étudié la réaction d'arylation C2-H d'indoles, décrite en voie racémique par le groupe de Yoshikai. L'utilisation du 2-chlorotoluène, en combinaison avec un ligand chiral de type précurseur de carbène *N*-hétérocyclique précédemment employé par le groupe d'Ackermann pour l'hydroarylation de styrènes catalysée au fer,^[23] a permis d'obtenir le produit attendu avec un excès énantiomérique modeste de 31%. Le remplacement de ce partenaire de couplage par le 1-chloronaphtalène s'est avéré crucial pour le bon déroulement du projet, puisque ce changement a permis d'atteindre un rendement de 70% et un excellent excès énantiomérique de 86%. Par la suite, l'optimisation de la structure du ligand, *via* l'introduction d'un substituant méthoxy en position *para*, a permis l'obtention du produit d'arylation C-H avec un rendement de 99% et un excès énantiomérique de 92% (Schéma 2). D'autres paramètres réactionnels ont été testés : le solvant et le catalyseur n'ont qu'une faible influence sur cette réaction, alors que le choix du réactif de Grignard est crucial pour l'obtention du produit avec de hauts rendements et énantiosélectivités.

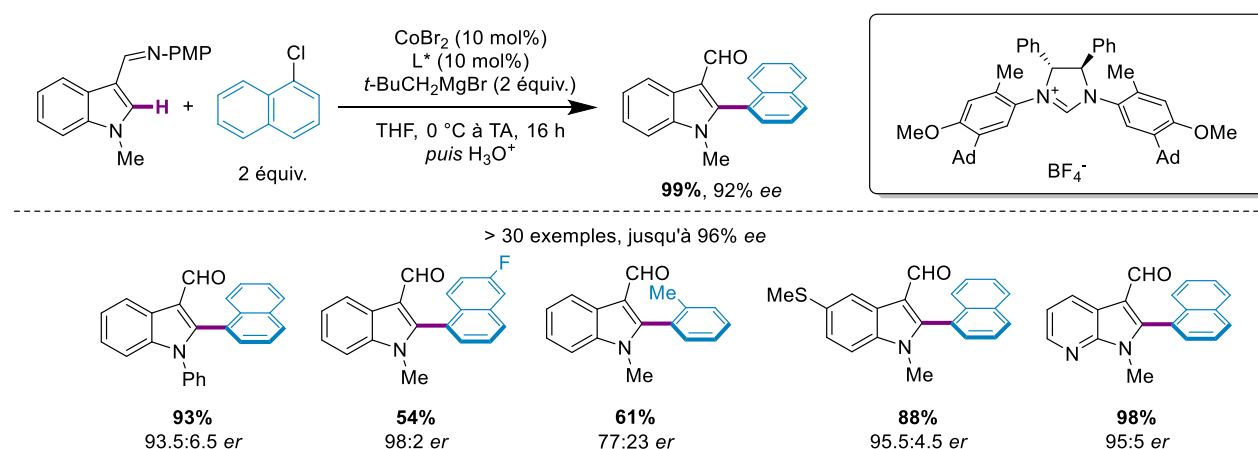


Schéma 2 : Arylation C-H atropoénantiosélective d'indoles

L'étude du champ d'application de cette réaction a montré que cette arylation C-H est compatible avec une grande diversité de groupements fonctionnels (F, CF₃, OCF₃, SF₅, azaindole, thioéther, thiophène, etc) et plus de 30 exemples ont pu être obtenus, avec des énantiosélectivités modérées à excellentes. Notons néanmoins que l'encombrement du 1-chloronaphtalène peut être un facteur limitant pour cette réaction. Enfin, l'utilisation du 2-chlorotoluène est également compatible avec les conditions réactionnelles. Grâce à la présence du groupement formyle en position C3 de l'indole, différentes post-fonctionnalisations ont été entreprises avec succès (Schéma 3). Il est important de remarquer que ces transformations doivent être effectuées dans des conditions douces pour conserver la pureté optique des composés.

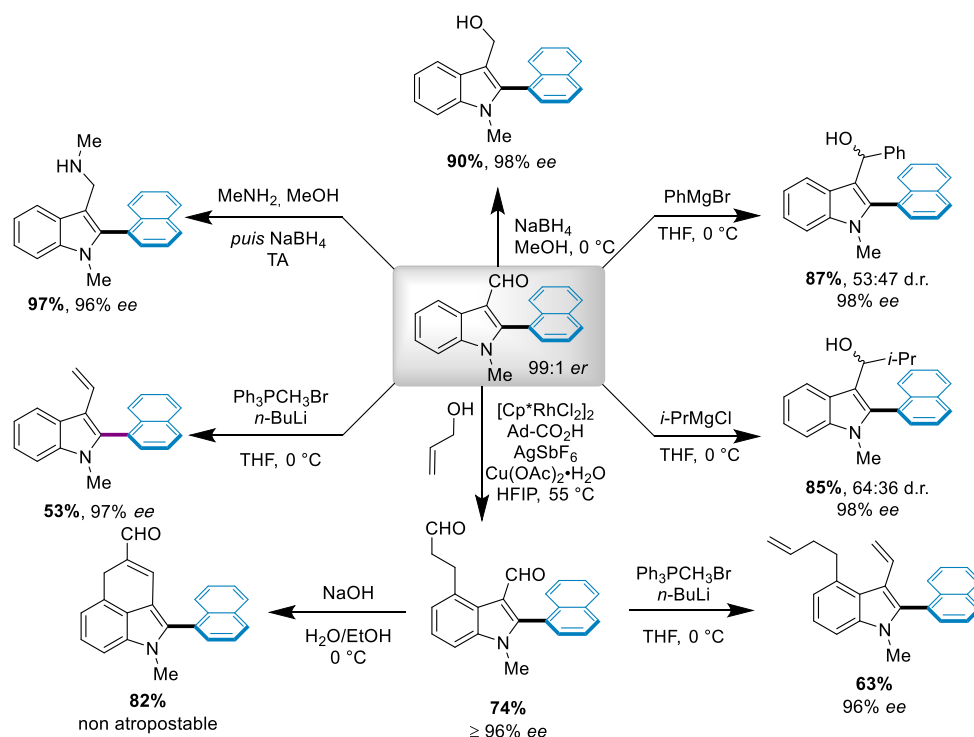


Schéma 3 : Post-fonctionnalisations effectuées à partir d'un indole atropopur

Dans le cadre d'une collaboration avec le groupe du Prof. L. Ackermann, différentes études mécanistiques et cinétiques (KIE, *in-operando* React IR, détermination de l'ordre de la réaction) ont été mises au point afin d'avoir une meilleure compréhension du mécanisme et d'expliquer l'origine de la stéréosélectivité. Cela a permis de montrer que l'étape d'activation C-H n'était pas l'étape cinétiquement déterminante. Des calculs DFT ont permis de mettre en évidence l'importance des interactions dispersives entre le groupement adamantyle en *méta* du ligand et le motif *para*-méthoxyphényle du groupement directeur pour l'obtention de hautes énantiosélectivités.

Afin de mieux caractériser les nouveaux hétérobiaryles obtenus, leur atropostabilité a été étudiée et les barrières de rotation de quelques composés ont pu être déterminées. Par ailleurs, différentes structures RX ont pu être obtenues ce qui nous a permis de déterminer la configuration absolue des produits synthétisés (Figure 3). Nous avons également tenté d'adapter la réaction en flux afin d'abaisser le temps de réaction. Des résultats encourageants ont été obtenus mais il convient de

poursuivre l'optimisation des différents paramètres afin d'augmenter le rendement et l'énantiosélectivité de la réaction.

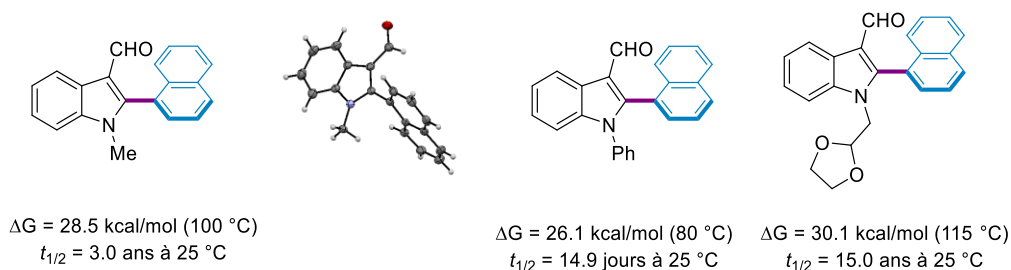


Figure 3 : Structure RX et barrières de rotation de quelques composés

Cette méthodologie est le premier exemple d'arylation C-H atropoénantiosélective utilisant un métal 3d.^[24] Il s'agit également d'un rare exemple de synthèse d'indoles à chiralité axiale C2.

3. Fonctionnalisation de liaisons C-H pour l'accès à des indoles C-N atropoenrichis

Un projet basé sur la synthèse de composés à chiralité axiale C-N, dans la continuité du précédent, a par la suite été initié. Certaines molécules d'intérêt biologique présentent un axe de chiralité C-N, si bien que cette propriété est retrouvée dans de nombreuses molécules utilisées en tant qu'inhibiteur de kinases.^[25–27] L'essor des méthodologies permettant l'accès à de tels composés est relativement récent. Notre équipe s'intéresse depuis quelques années à la synthèse de molécules à chiralité axiale C-N, et a décrit le premier couplage d'Ullmann atropoénantiosélectif.^[28]

Vu la haute compatibilité de l'arylation C-H avec un groupement phényle situé sur l'atome d'azote de l'indole, nous avons souhaité étudier l'influence de l'introduction d'un substituant en *ortho* de ce groupement phényle. Un tel indole, possédant un axe C-N non-symétrique, est alors non-atropoisomérique puisque la rotation autour de l'axe C-N est permise et rapide. L'introduction d'un substituant en position C2 de l'indole, *via* la catalyse au cobalt, bloque la rotation autour de cet axe C-N, permettant l'accès à un composé atropoisomérique (Schéma 4). Le but de ce projet est de voir s'il est possible d'accéder à un composé atropoisomériquement enrichi grâce à l'utilisation d'un système catalytique semblable à celui développé pour l'arylation C-H atropoénantiosélective.

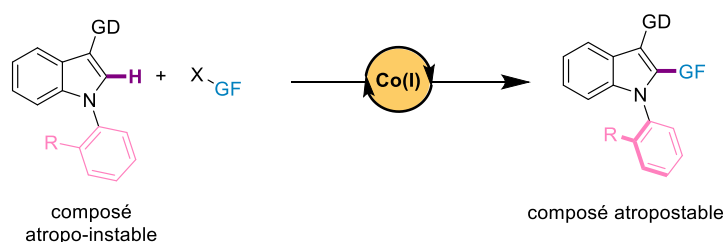


Schéma 4 : Concept imaginé pour l'accès à des indoles à chiralité axiale C-N atropoenrichis

Le premier défi a été la sélection du substituant en position *ortho*. Parmi les différents groupements testés, les motifs *isopropyle* et *phényle* se sont distingués, permettant d'obtenir les meilleurs excès énantiomériques. Cependant, malgré une optimisation conséquente des conditions réactionnelles, les excès énantiomériques n'ont jamais pu dépasser 40%, les meilleurs (> 55% d'*ee*) n'étant pas reproductibles (Schéma 5).

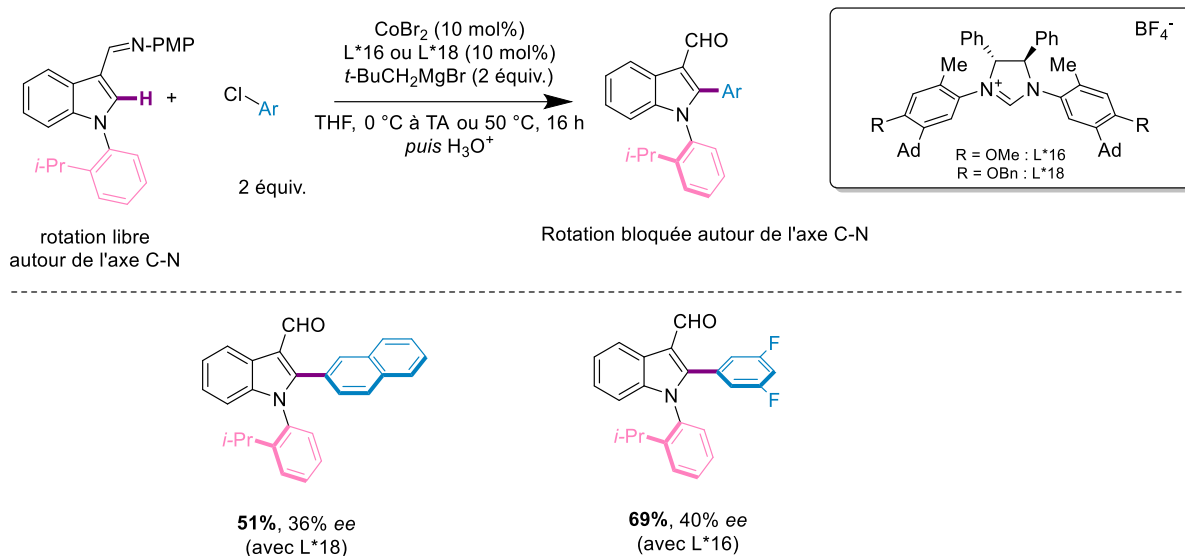


Schéma 5 : Arylation C-H pour l'accès à des indoles à chiralité axiale C-N atropoenrichis

À cause des résultats décevants, les investigations n'ont pas été poursuivies et un autre projet a été débuté.

4. Vers le contrôle de deux axes de chiralité en une seule étape

Des résultats préliminaires sur un projet à la jonction des deux projets précédents ont alors été entrepris. Particulièrement innovant, il s'agit de contrôler un axe de chiralité C-C et un axe de chiralité C-N en une seule étape *via* l'utilisation de partenaires de couplage de type 1-chloronaphtalène. Le développement de méthodologies permettant le contrôle de plusieurs axes en une seule étape est récent.^[29]

Les premières investigations ont concerné le choix du substituant en *ortho* du groupement aromatique installé sur l'atome d'azote de l'indole, le 1-chloronaphtalène étant quant à lui utilisé en tant que partenaire de couplage. L'utilisation d'un groupement méthyle en position *ortho* a permis l'obtention d'un ratio diastéréoisomérique de près de 5:1, le diastéréoisomère majoritaire ayant un excès énantiomérique de 78% (Schéma 6).

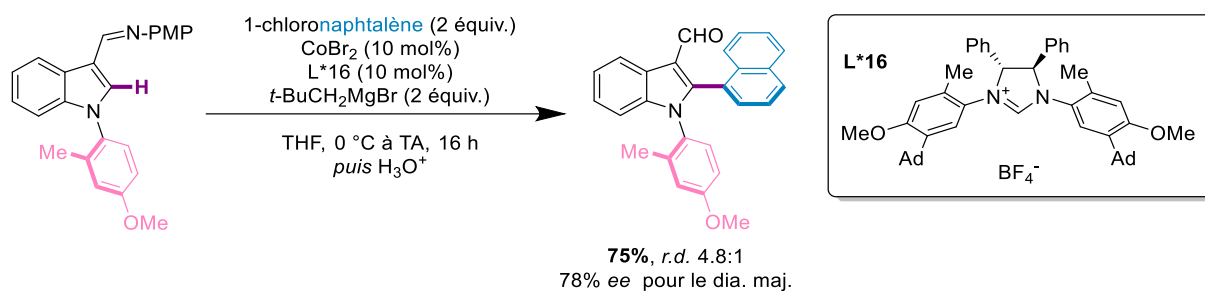


Schéma 6 : Contrôle de deux axes de chiralité en une seule étape

Une optimisation est en cours au laboratoire afin d'améliorer le résultat particulièrement prometteur obtenu. Cependant, il est nécessaire de renforcer nos connaissances sur le contrôle seul de l'axe C-N afin de poursuivre l'optimisation des conditions de ce projet. La détermination des barrières de rotation sera aussi cruciale pour mener à bien ce projet. Le substrat de départ ayant une rotation libre autour de l'axe C-N, une résolution cinétique dynamique est mise en jeu une nouvelle fois.

5. Vers le contrôle d'un axe de chiralité et d'un centre C-stéréogène en une seule étape

Enfin, un dernier projet similaire au précédent a été entrepris. Le groupe du Prof. L. Ackermann a développé une méthodologie d'hydroarylation de styrènes catalysée par un système ternaire utilisant un catalyseur à base de fer et l'indole comme partenaire de couplage. Nous avons souhaité voir s'il était possible, grâce à l'utilisation d'un groupement aromatique *ortho*-substitué, de contrôler cet axe C-N en même temps que le centre asymétrique formé lors de la réaction.

L'utilisation du ligand développé pour la réaction d'arylation C2-H d'indoles au cobalt s'est avérée particulièrement puissante pour promouvoir cette nouvelle réaction. En effet, en utilisant un substituant *isopropyle* en *ortho* du noyau aromatique lié à l'atome d'azote de l'indole, le produit branché d'hydroarylation a pu être obtenu sous la forme d'un diastéréoisomère très majoritaire (*rd* > 95:5) et avec une haute énantiosélectivité de 89% (Schéma 7). L'optimisation des conditions réactionnelles est en cours dans notre laboratoire mais également dans celui du groupe du Prof. L. Ackermann : un excès énantiomérique de 97% a pu être obtenu, mais le rendement est de seulement 17%.

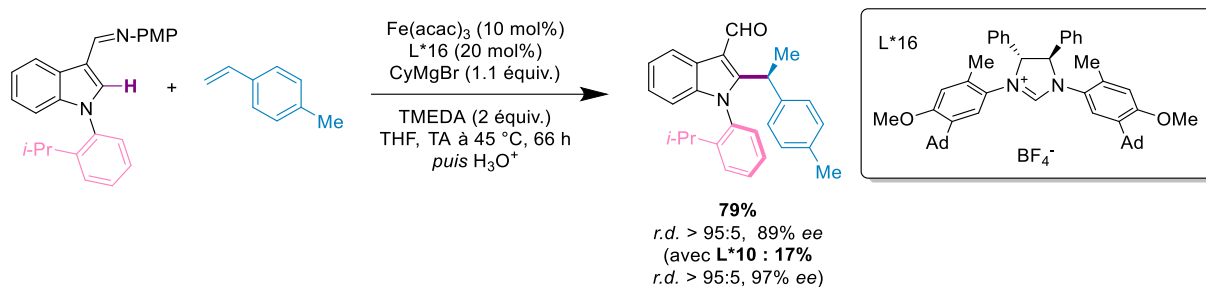


Schéma 7 : Contrôle d'un axe de chiralité et d'un centre asymétrique en une seule étape par catalyse au fer

III. Conclusion

Au cours des dernières décennies, l'activation C-H asymétrique s'est avérée être un outil particulièrement puissant pour l'obtention de molécules chirales tout en respectant certains des principes de la chimie verte. Cependant, l'emploi généralisé des métaux 4d ou 5d (palladium, rhodium, iridium,...) est un frein à l'utilisation des méthodologies développées à l'échelle industrielle. La mise au point d'outils basés sur les métaux 3d, abondants et peu onéreux, est donc nécessaire afin de remplacer, ou tout au moins compléter les métaux 4d ou 5d.

Notre première approche, basée sur l'utilisation d'imines chirales en tant que groupement directeur pour l'activation de liaisons C-H diastéréosélective, n'a pas fourni de résultats convaincants. Néanmoins, l'approche énantiosélective s'est avérée davantage fructueuse. En effet, nous avons développé la première réaction d'arylation C-H atropoénantiosélective catalysée par un métal 3d, en l'occurrence le cobalt. Une large chimiothèque d'indoles à chiralité axiale C2 a pu être obtenue et différentes études mécanistiques ont permis d'améliorer notre compréhension du mécanisme.

L'utilisation du même système catalytique appliqué à de nouveaux substrats a également permis d'accéder à des indoles à chiralité axiale C-N atropoenrichis. L'optimisation et l'étude du champ d'application de la réaction sont en cours au laboratoire.

Enfin, des résultats préliminaires ont été obtenus pour la synthèse d'indoles portant deux axes de chiralité contrôlés, grâce à la catalyse au cobalt, ou un axe de chiralité et un centre asymétrique, *via* la catalyse au fer.

Les perspectives à long terme pour ce projet sont donc nombreuses. Tout d'abord, il serait intéressant d'approfondir notre compréhension du mécanisme de l'arylation C-H, en particulier grâce à la détermination de la structure exacte de l'espèce catalytiquement active. Il serait intéressant d'appliquer le système ternaire développé à d'autres substrats (tels que des imines aromatiques et non plus hétéroaromatiques) ou à d'autres partenaires de couplage (styrènes, halogénures d'alkyle, alcynes) pour accéder à de nouveaux composés à chiralité axiale ou centrale. Enfin, il pourrait être intéressant de tester l'activité biologiques des nouveaux composés atropopurs synthétisés au cours de cette thèse face à différentes cibles, dont les kinases par exemple.

Chapitre 1 : Activation et fonctionnalisation de liaisons C-H catalysée au cobalt : état de l'art

I. Généralités sur l'activation de liaisons C-H

1. Propos introductifs

L'essor considérable de la chimie organique observé lors de ces dernières décennies a été le moteur de nombreux progrès et réalisations, tels que la préparation de composés d'intérêt pharmaceutique ou agrochimique novateurs ou la mise au point de matériaux fonctionnels comme les polymères qui ont un impact positif sur des millions de personnes. Ces développements répondent aux besoins des nouvelles contraintes et exigences du XXI^{ème} siècle, telles que la croissance de la population mondiale, la diminution des ressources naturelles et l'augmentation alarmante des problèmes environnementaux. Il a en effet été nécessaire pour la communauté scientifique de développer de nouveaux procédés industriels et d'adapter ceux déjà existants. En effet, la chimie, science largement perçue comme étant polluante, se doit d'être en constante évolution afin de produire des composés d'intérêt de manière éco-compatible. Cela signifie notamment limiter la formation de déchets et de produits secondaires, limiter l'usage de produits toxiques et nocifs pour l'environnement ou encore limiter la consommation d'énergie.

C'est dans ce contexte que le terme de « chimie verte » a fait son apparition. Ce terme a été popularisé par Anastas et Werner qui ont publié les « 12 principes de la chimie verte » en 1998 et vise à promouvoir le développement de procédés chimiques éco-responsables.^[30] Ainsi, selon les 12 principes de la chimie verte, il est notamment préférable d'utiliser des agents catalytiques par rapport à des procédés stœchiométriques ou de minimiser le nombre d'étapes lors d'une synthèse.

L'un des progrès majeurs de ces dernières décennies a été le développement de la catalyse homogène, et en particulier des réactions de type couplage croisé catalysées par des métaux de transition, et plus particulièrement par le palladium. Jusqu'alors principalement basée sur la transformation d'un groupement fonctionnel en un autre, la chimie organique a connu une vague de renouveau grâce à ces couplages réalisés entre un réactif organométallique et un électrophile organique permettant notamment la création de liaisons C-C. À titre d'exemple, citons les plus connues réactions de Suzuki-Miyaura, Negishi, Heck, Kumada, Sonogashira ou encore Stille. Leur importance a été illustrée par l'attribution du prix Nobel de chimie en 2010 à Suzuki, Heck et Negishi.

Ces réactions, très fiables et fréquemment utilisées autant en industrie qu'en académie, présentent cependant de nombreux inconvénients. D'un point de vue environnemental tout d'abord, ces réactions engendrent des quantités stœchiométriques de déchets, requièrent l'utilisation de métaux généralement onéreux et peu abondants et nécessitent des substrats ou des partenaires de couplage préfonctionnalisés.

Une alternative, davantage éco-compatible, consiste à utiliser un substrat non-préfonctionnalisé portant une liaison C-H qui sera par la suite fonctionnalisée. L'activation des liaisons C-H permet

d'outrepasser certains des inconvénients des couplages croisés traditionnels, grâce à la diminution drastique de la quantité de déchets générés par exemple. C'est pourquoi la fonctionnalisation directe des liaisons C-H est un domaine qui concentre actuellement de nombreuses recherches à travers le monde.

2. Définition de l'activation C-H

Le terme d'activation de liaisons C-H a été défini en 2002 par Labinger et Bercaw comme étant la rupture d'une liaison C-H non réactive par un complexe d'un métal de transition afin de former une espèce intermédiaire possédant une liaison carbone-métal.^[31] La fonctionnalisation d'une liaison C-H désigne l'ensemble du procédé dans lequel un atome d'hydrogène est remplacé par un groupement fonctionnel (Figure 4).

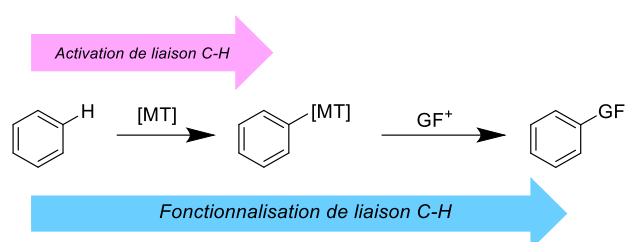


Figure 4 : Différence entre activation et fonctionnalisation d'une liaison C-H

Différentes stratégies ont été développées pour la fonctionnalisation des liaisons C-H et peuvent être divisées en deux catégories mécanistiques distinctes.^[32,33] D'un côté, les procédés qui n'impliquent pas d'interaction directe entre la liaison C-H et le centre métallique font référence aux mécanismes de type sphère externe (Schéma 8a). Ces mécanismes incluent notamment l'insertion d'un carbène dans la liaison C-H^[34] ou les mécanismes impliquant des transferts mono-électroniques.^[35,36] D'un autre côté, les mécanismes de sphère interne impliquent une interaction directe entre la liaison C-H et le métal de transition pour former un intermédiaire organométallique^[37] (avec une liaison carbone-métal C-M) qui pourra ensuite être fonctionnalisé. Ainsi, deux étapes sont à distinguer pour ce mécanisme de sphère interne : la première d'activation C-H qui va permettre la formation d'une liaison C-M puis la seconde étape de fonctionnalisation C-H (Schéma 8b).

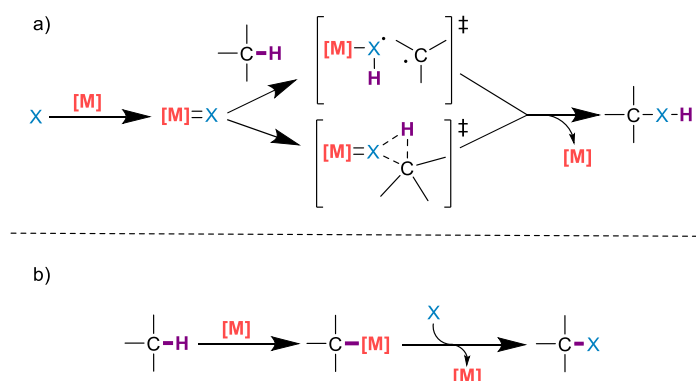


Schéma 8 : Mécanismes de sphère a) externe et b) interne

Dans ces deux cas, le métal est libéré après la fonctionnalisation de la liaison C-H et peut donc être à nouveau utilisé ce qui permet d'envisager l'utilisation de celui-ci dans un cycle catalytique.

3. Mécanismes d'activation C-H

Cinq grandes familles historiques de mécanismes ont été décrites pour l'activation de liaisons C-H : l'addition oxydante, l'1,2-addition, la métathèse de liaison σ , la substitution électrophile et la métallation assistée par une base.^[38]

L'addition oxydante se déroule généralement quand le centre métallique est riche en électrons (complexe basse-valence d'un métal de transition tardif) va interagir avec la liaison C-H *via* une coordination à la liaison σ C-H (Schéma 9). Une rétrodonation va induire la rupture de cette liaison et l'oxydation du centre métallique de deux degrés. Ce mécanisme est favorisé avec des métaux de basse-valence, riches en électrons et portant des ligands fortement donneurs. Citons à titre d'exemple le ruthénium, l'osmium, le rhodium, l'iridium, le platine ou encore le fer et le cobalt.

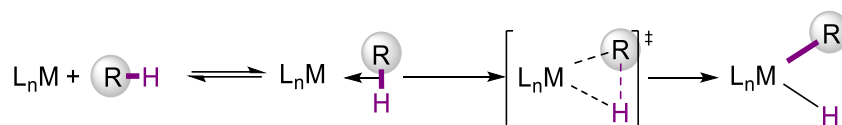


Schéma 9 : Mécanisme de l'addition oxydante

La métathèse de liaison σ désigne la formation concertée d'un métallacycle à 4 chaînons sans changement de degré d'oxydation du centre métallique (Schéma 10). Deux nouvelles liaisons sont formées à l'issue du processus : une liaison C-M et une liaison H-X. Ce mécanisme implique généralement des métaux de transition tardifs, dont les électrons de la couche *d* ne sont pas disponibles pour réaliser une addition oxydante (Cp_2ZrRCl ou WMe_6 par exemple).

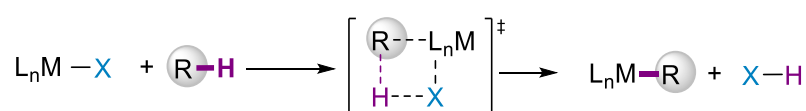


Schéma 10 : Mécanisme de la métathèse de liaison σ

L'1,2-addition est quant à elle observée pour des métaux possédant une liaison insaturée $\text{M}=\text{Y}$ (Schéma 11). En particulier, les complexes de type imido, oxo et alkylidènes peuvent promouvoir des réactions de type [2+2], où le groupement Y sert d'accepteur d'hydrogène.

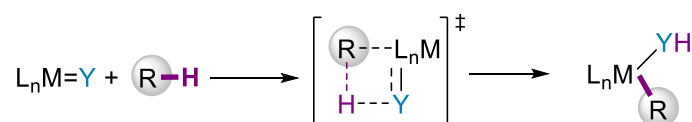


Schéma 11 : Mécanisme de l'1,2-addition

La substitution électrophile est généralement rencontrée avec des métaux de transition tardifs, à hauts degrés d'oxydation tels que Pd(II) , Pt(II) , Pt(IV) ou Hg(II) (Schéma 12). Dans ce cas, le métal agit comme

un acide de Lewis. Ce mécanisme repose sur l'abstraction d'un proton par un doublet libre d'un hétéroatome voisin.

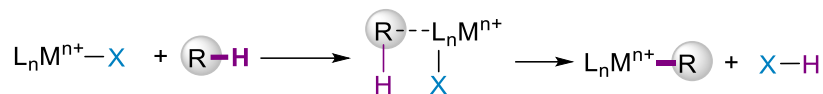


Schéma 12 : Mécanisme de la substitution électrophile

Enfin, la dernière catégorie est l'activation C-H assistée par un ligand basique (Schéma 13). Lorsque le centre métallique (souvent un métal de transition tardif tel que l'iridium, le palladium ou le platine) est proche de la liaison C-H à activer et que le métal est coordonné à une base, cette dernière (généralement un carboxylate^[39]) va stabiliser l'état de transition et faciliter l'abstraction de l'atome d'hydrogène lors du clivage de la liaison C-H. Cela s'explique par la formation d'une liaison σ entre le métal et le substrat. Cette liaison va polariser la liaison C-H, entraînant une augmentation de l'acidité du proton qui pourra alors facilement être déprotoné par la base.

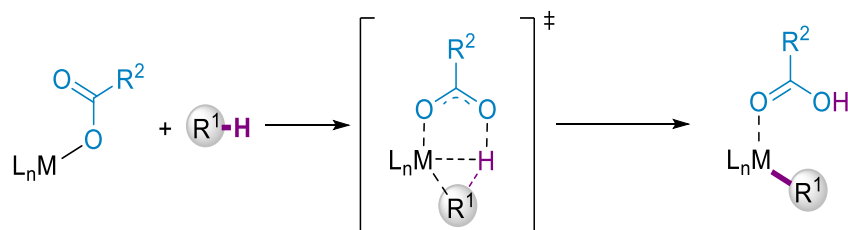


Schéma 13 : Mécanisme de la substitution électrophile assistée par une base (ici, un carboxylate)

Différents états de transition ont ensuite été proposés pour rationaliser l'interaction entre le centre métallique, le ligand carboxylate et la liaison C-H (Schéma 14). Les termes de métallation-déprotonation concertée,^[40-43] d'activation ambiphile métal/ligand^[44-46] et de substitution électrophile intramoléculaire^[47] ont été décrits pour désigner cette interaction dans le cas de substrats électro-appauvris où l'étape d'activation C-H n'est pas cinétiquement déterminante. Dans le cas des substrats électro-enrichis, le concept de substitution électrophile interne assistée par une base a été choisi.^[42,48]

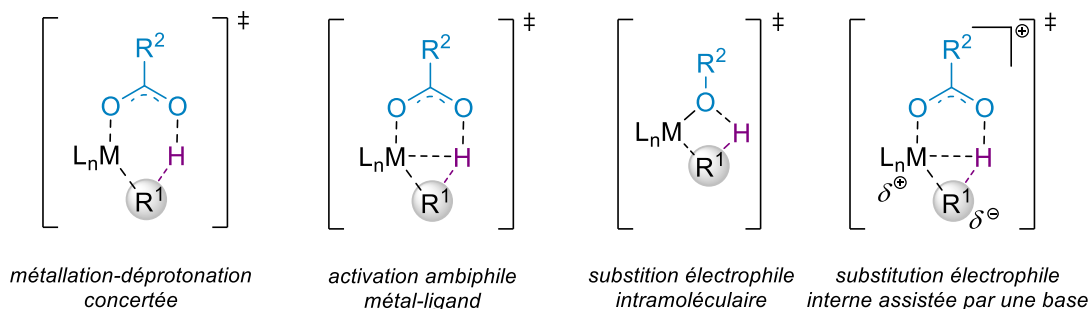


Schéma 14 : Différents états de transition possibles pour la métallation C-H assistée par une base

4. Sélectivité et activation C-H

En raison du grand nombre de liaisons C-H sur une molécule organique et de leurs énergies de dissociation similaires, l'activation d'une liaison C-H en particulier est *a priori* un défi. Différentes possibilités existent pour obtenir la sélectivité désirée : par l'utilisation des propriétés électroniques du substrat (valable surtout dans le cas de substrats hétéroaromatiques), par le contrôle des propriétés stériques du substrat ou par l'utilisation d'un groupement directeur (une base de Lewis, qui va pouvoir se coordonner au métal tout en dirigeant l'activation de la position C-H choisie) (Figure 5).

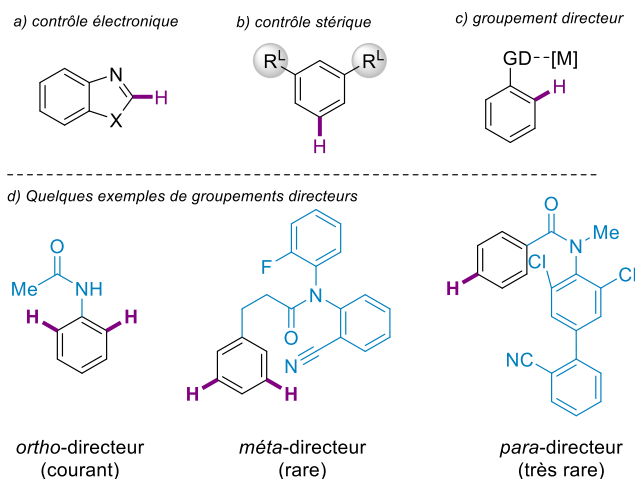


Figure 5 : Contrôle de la sélectivité grâce à l'activation de liaisons C-H

L'un des inconvénients de l'utilisation d'un groupement directeur est qu'il n'est pas forcément facile à éliminer ou à transformer en fin de synthèse, ou alors au prix d'étapes de synthèse supplémentaires. Néanmoins, des méthodes ont été mises au point afin de passer outre cet inconvénient grâce à l'utilisation des groupements directeurs peu coordinants,^[49] modifiables^[50,51] ou transitoires.^[52] Le dernier cas est particulièrement intéressant puisque le groupement directeur est généré *in situ* à l'aide d'un co-catalyseur, transformant temporairement ainsi un groupement faiblement coordonnant en un motif avec un caractère σ -donneur renforcé. Par exemple, les dérivés de fonctions carbonyle comme les imines, les oximes ou les hydrazones sont fréquemment utilisées comme groupement directeur (transitoire ou classique) pour l'activation C-H.

5. Utilité synthétique de l'activation C-H catalysée par les métaux de transition 3d

Depuis quelques décennies, l'activation de liaisons C-H est devenue un sujet de recherches majeur et de grandes avancées dans le domaine ont été faites. Les avantages de l'activation C-H sont aujourd'hui multiples : réduction du nombre de sous-produits, raccourcissement des voies de synthèse, construction rapide de squelettes complexes ou diversification tardive de molécules fonctionnelles.^[53–55] De nombreuses applications à l'activation C-H ont été découvertes dans des domaines variés : en synthèse organique^[56–59,61,60–65] bien sûr (y compris en synthèse totale^[66–70]), mais aussi en sciences des

matériaux,^[71,72] en chimie médicinale^[73,74] et en agrochimie.^[75] Pour toutes ces raisons, le domaine de l'activation C-H connaît une croissance exponentielle, comme l'illustre le nombre de publications sur ce sujet (Figure 6).

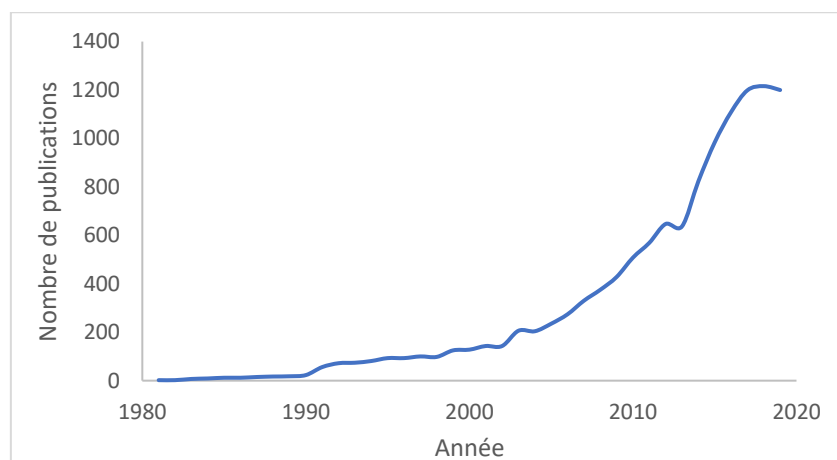


Figure 6 : Croissance de la recherche sur l'activation C-H entre 1981 et 2019 (Source : Web Of Science)

La plupart de ces transformations ont été réalisées à l'aide de catalyseurs à base de métaux de transition précieux, chers, peu abondants et souvent toxiques : le palladium, le rhodium ou l'iridium en sont des exemples. Par ailleurs, la tolérance au niveau des quantités de ces métaux détectables dans les produits agrochimiques ou pharmaceutiques est très faible. C'est pour cela que depuis le début des années 2010, de sérieux efforts ont été faits pour concevoir des systèmes catalytiques alternatifs, basés sur des métaux non toxiques, bon marché et abondants. La première ligne des métaux de transition de la classification périodique est particulièrement intéressante. En effet, l'utilisation du cobalt, du manganèse, du nickel ou du fer pour l'activation C-H représente une alternative très crédible pour le développement d'une chimie davantage respectueuse de l'environnement, d'autant que ces métaux sont moins chers et plus abondants que les métaux 4d ou 5d. Notons en outre que ces métaux de transition 3d sont souvent impliqués dans des procédés enzymatiques, et sont donc bien moins toxiques que les métaux de transition nobles. Ainsi, de nombreux travaux concernant l'utilisation des métaux 3d pour l'activation C-H ont été publiés.^[2]

6. Le cobalt pour l'activation C-H

Le cobalt est un métal plutôt abondant sur Terre (entre 20 et 30 ppm dans la croûte terrestre, contre 1 ppb pour le rhodium ou l'iridium) et peu toxique, et qui est d'une importante capitale chez les mammifères. En effet, le cobalt est présent dans la vitamine B12, indispensable au bon fonctionnement du cerveau.^[76] En synthèse organique, les premiers travaux datent de 1941 où Kharasch et Fields ont décrit l'homocouplage des réactifs de Grignard catalysé au cobalt.^[77] Cela a permis de mettre le cobalt en valeur : il va alors être au centre de nombreuses recherches quant à ses potentielles applications. Ainsi ont vu le jour de nouvelles réactions catalysées par le cobalt : citons par exemple la réaction de Pauson-Khand,^[78,79] qui est une réaction de cycloaddition [2+2+1] entre un alcène, un alcyne et le monoxyde de carbone. La réaction de Nicholas, qui est la substitution

nucléophile d'un alcool (ou éther ou ester) propargylique par un acide de Lewis fort est aussi catalysée par le cobalt.^[80] Récemment, le cobalt, considéré comme un substitut au rhodium, s'est montré comme étant le métal 3d le plus versatile et le plus attractif pour l'activation C-H pour sa capacité à s'insérer dans les liaisons C-H que ce soit dans son état de basse-valence, cobalt(0) ou cobalt(I), que dans son état de haute-valence (cobalt(III)).^[3,81,82,4] Bien entendu, les propriétés du cobalt et du rhodium sont différentes : en particulier, le cobalt est moins électronégatif que le rhodium. Il est donc plus nucléophile, ce qui pourra être tiré à profit par les chimistes. Par ailleurs, de nombreuses réactions catalysées par des complexes de rhodium de type Cp*Rh(III) et qui nécessitaient des conditions dures peuvent maintenant être conduites *via* une catalyse au cobalt(III).^[82,83] *A contrario*, l'utilisation du cobalt basse-valence offre une réactivité tout à fait différente, permettant l'accès à des réactivités inédites ou à un adoucissement des conditions réactionnelles. Dans la suite de ce manuscrit, nous allons détailler les principales avancées réalisées dans le domaine de l'activation C-H par le cobalt basse-valence.

II. Activation de liaisons C-H stœchiométrique par le cobalt

La cyclométallation est une étape-clef dans les réactions de fonctionnalisation de liaisons C-H. C'est pourquoi l'isolation et la caractérisation des intermédiaires organométalliques sont essentielles pour mieux appréhender et comprendre ces transformations.

Des premiers résultats sur l'activation de liaison C(sp³)-H grâce à un cobaltacycle ont été obtenus par Broderich et Leff à la fin des années 1980.^[84,85] L'étape d'activation de la liaison C-H procède *via* une attaque électrophile du complexe de cobalt(III) généré *in situ* sur la liaison C-H (Schéma 15). Cette attaque est facilitée grâce à une liaison agostique faible entre le centre métallique et un hydrogène porté par un C(sp³). Cette interaction permet d'activer suffisamment la liaison C-H pour former le complexe.

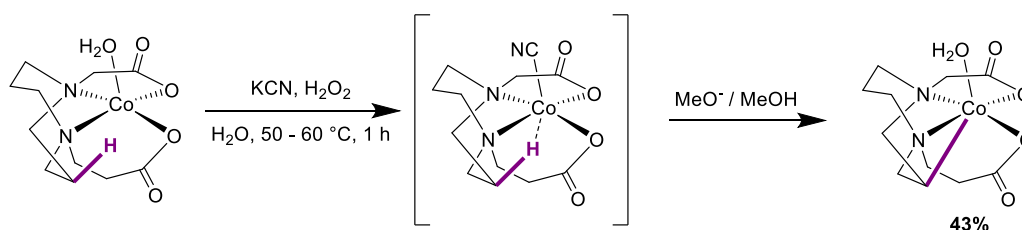


Schéma 15 : Formation d'un cobaltacycle par activation de liaison C(sp³)-H

Plus récemment, le groupe de Wagenknecht a montré qu'il est possible de former un cobaltacycle entre un dérivé du 1,5-diazacyclooctane et un sel de cobalt(III) et en l'absence de ligand donneur externe (Schéma 16).^[86] Une nouvelle fois, l'activation de la liaison C-H est facilitée grâce à l'interaction agostique entre le centre métallique et la liaison C-H.

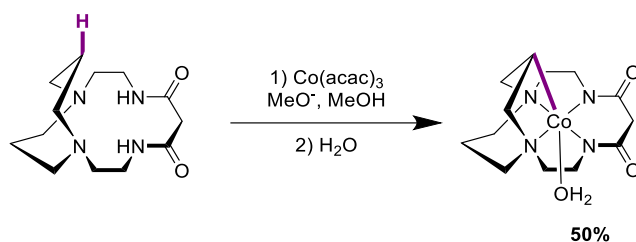


Schéma 16 : Rupture d'une liaison C-H en présence d'un sel de cobalt(III)

Mais les résultats les plus significatifs pour l'utilisation de complexes de cobalt basse-valence pour l'activation de liaisons C-H ont été obtenus par le groupe de Hans-Friedrich Klein. En effet, dans le début des années 1990, Klein a démontré que l'utilisation stœchiométrique de $\text{MeCo}(\text{PMe}_3)_4$, un complexe de cobalt(I) bien défini, promeut la réaction de cyclométallation avec l'azobenzène (Schéma 17a).^[87] Il s'agit du premier exemple de cyclométallation utilisant un complexe de cobalt(I) bien défini. Cette réaction se déroule *via* la coordination de l'atome de cobalt à la base de Lewis jouant le rôle de groupement directeur, suivie d'une addition oxydante de l'espèce de cobalt(I) assistée par l'atome d'azote dans la liaison C-H située en *ortho*. L'élimination réductrice d'une molécule de méthane permet enfin d'accéder au produit organométallique. Notons que cette réaction se déroule à une température particulièrement basse. Par ailleurs, Klein a également montré l'importance cruciale des ligands portés par le complexe de cobalt. En effet, le remplacement du ligand méthyle par un ligand éthylène dans le complexe de cobalt va conduire, en le faisant réagir avec ce même diazène, à la coordination du diazène et à la libération d'éthylène (Schéma 17b).^[87]

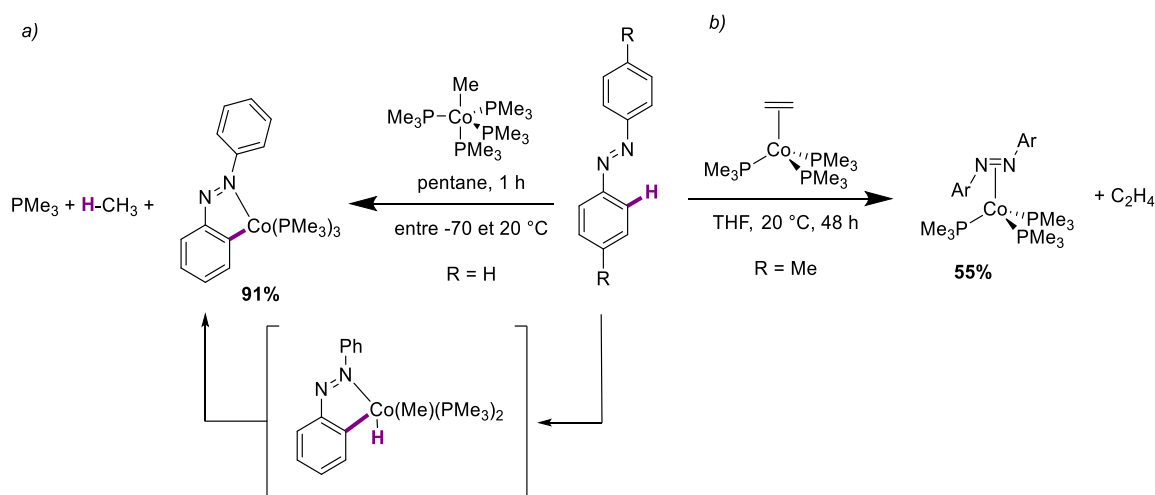


Schéma 17 : Réaction d'un diazène avec des complexes de cobalt isolés

De manière intéressante, les groupes de Klein, de Li, de Beck et de Bernskoetter ont aussi montré que ces complexes de cobalt bien définis réagissent également avec une grande diversité d'hétéroarènes (soufrés,^[88] azotés,^[89,90] oxygénés^[91,92] ou phosphorés^[93,94]).

De plus, les cobaltacycles isolés ne se limitent pas à ceux à 5 chaînons, puisque des cycles à 6^[93] et même des cycles très contraints à seulement 4 chaînons ont pu être synthétisés avec succès.^[93] Les noyaux aromatiques ne sont pas les seuls partenaires de couplage qui peuvent être employés pour former des métallacycles, puisque des liaisons $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ peuvent également être utilisées avec

succès.^[95,96] Un récapitulatif des composés organométalliques obtenus, en fonction du substrat, est fourni dans le Schéma 18.

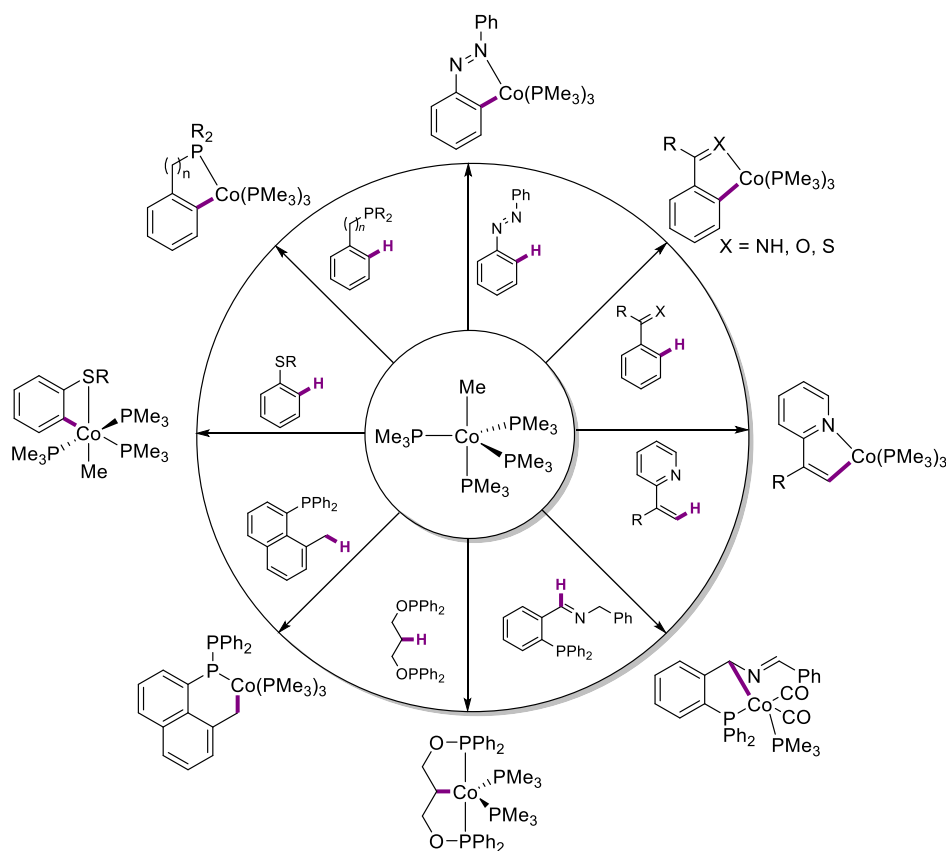


Schéma 18 : Récapitulatif des cyclométallations possibles avec un complexe de cobalt basse-valence bien défini

III. Activation et fonctionnalisation de liaisons C-H catalysées par le cobalt basse-valence

Depuis la fin des années 2000, des avancées considérables dans le domaine de la fonctionnalisation de liaisons C-H catalysée par le cobalt ont été réalisées. Deux événements importants expliquent ce récent engouement : le développement d'un système catalytique ternaire par le groupe de Yoshikai, basé sur la combinaison d'un sel de cobalt, d'un ligand et d'un agent réducteur qui s'est avéré être très efficace pour la catalyse au cobalt basse-valence, et d'un autre côté, le développement de complexes de cobalt(III) bien définis par l'équipe de Matsunaga, avec la synthèse et la caractérisation du complexe $\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2$ notamment.^[97]

Le terme de catalyse au cobalt « basse-valence » fait référence dans ce manuscrit aux réactions qui se déroulent dans des conditions réductrices ou en utilisant des catalyseurs de cobalt(0) ou de cobalt(I) (voire du cobalt(-I)) qui sont responsables de l'étape d'activation C-H. Par opposition, la catalyse au cobalt dit de « haute-valence » fait référence aux réactions qui impliquent une espèce de cobalt(III) bien définie qui est responsable de l'étape d'activation C-H, ou aux réactions utilisant un sel de cobalt(II) ou cobalt(III) comme pré-catalyseur dans des conditions oxydantes ou non-réductrices.

Au cours de cette thèse, nous nous sommes exclusivement intéressés à l'usage du cobalt basse-valence, qui est très généralement utilisé à température ambiante comme nous allons le voir au cours de ce chapitre. L'utilisation du cobalt(III) nécessite fréquemment l'emploi de températures plus élevées, ce qui nous paraît incompatible avec la catalyse asymétrique par le cobalt. Comme nous le verrons par la suite, le but de cette thèse est de mettre au point des conditions de catalyse asymétrique par le cobalt. Par conséquent, l'utilisation d'un système catalytique basé sur le cobalt basse-valence, opérant dans des conditions douces, nous semble plus avantageuse qu'un complexe de cobalt(III). Ainsi, nous rappellerons dans ce chapitre exclusivement les résultats les plus importants concernant le cobalt basse-valence pour l'utilisation de l'activation et de la fonctionnalisation de liaisons C-H. Nous redirigeons le lecteur curieux vers les récentes revues qui relatent les travaux récents utilisant le cobalt(III) pour l'activation de liaisons C-H.^[2,4,81,98-105]

1. Premiers résultats

En 1955, Murahaski a découvert la réaction *d'ortho*-carbonylation d'une base de Schiff catalysée par $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ pour donner un dérivé de l'isoindolinone (Schéma 19).^[106] Bien que les conditions de cette réaction soient particulièrement drastiques, il s'agit du premier exemple, tous métaux confondus, de fonctionnalisation de liaisons C-H assistée par chélation à un groupement directeur. Le mécanisme de cette réaction implique notamment la métallation de la liaison C-H en *ortho* du groupement directeur suivie de l'insertion d'une molécule de monoxyde de carbone. Les conditions dures de cette réaction ont grandement limité son développement et ses applications.

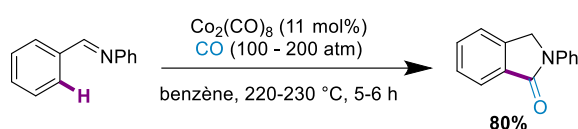


Schéma 19 : Synthèse d'un dérivé d'isoindolinone par activation C-H

En 1994, le groupe de Kisch a décrit le premier exemple d'hydroarylation des alcynes catalysée par un complexe de cobalt(I), $\text{CoH}(\text{N}_2)(\text{PPh}_3)_3$ (Schéma 20). Cette réaction de double alcénylation C-H des dérivés de l'azobenzène utilise le diphenylacétylène comme partenaire de couplage et conduit au produit d'*anti*-addition.^[107] Le mécanisme de cette réaction implique la substitution d'une molécule de N_2 du pré-catalyseur métallique par l'azobenzène de départ, suivie par l'activation d'une liaison C-H en *ortho* ce qui conduit à un complexe de type hydruure de cobalt. Enfin, l'insertion de l'alcène dans la liaison Co-H puis l'élimination réductrice conduisent à la formation du produit désiré.

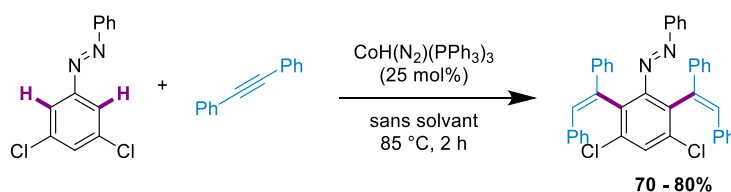


Schéma 20 : Ortho-alcénylation d'un dérivé de l'azobenzène

En utilisant le catalyseur $\text{Cp}^*\text{Co}(\text{C}_2\text{H}_3\text{SiMe}_3)_2$, Brookhart a pu développer la réaction d'hydroacylation intermoléculaire du vinyltriméthysilane (Schéma 21a).^[108,109] Son équipe a également réussi à isomériser, en utilisant le même catalyseur, des vinyl(diméthyl)silylamine en éthyl(diméthyl)silylénamines avec des rendements quantitatifs (Schéma 21b).^[110] Après la coordination de l'oléfine au centre métallique, le cobalt(I) va effectuer une addition oxydante dans la liaison $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$. Une insertion migratoire du vinylsilane dans l'hydruire de cobalt suivie de la β -élimination de l'hydruire provenant de la position 3 de l'amine et d'une élimination réductrice conduit au produit désiré.

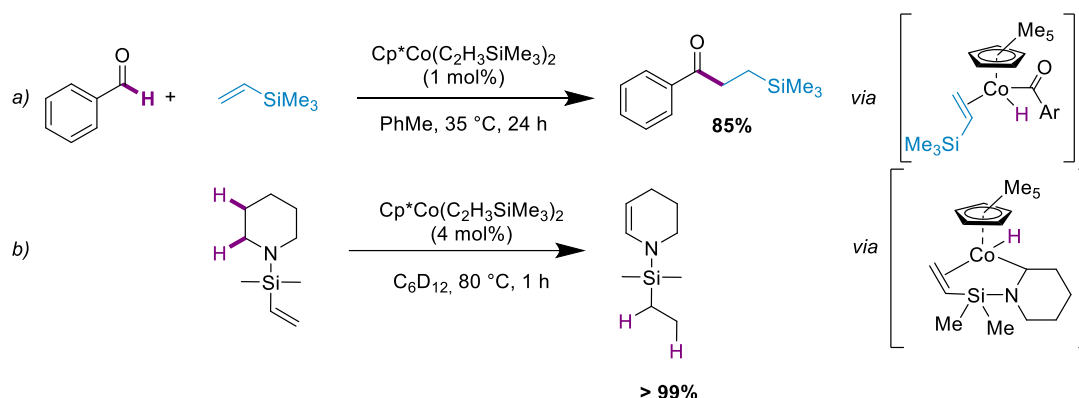


Schéma 21 : a) Hydroacylation d'un alcène catalysée au cobalt b) Synthèse d'une énamine

2. Hydrofonctionnalisation des alcynes

a. Hydroarylation

L'utilisation du ruthénium ou du rhodium comme catalyseur joue depuis longtemps un rôle important dans l'hydroarylation des alcynes et des oléfines assistée par chélation.^[57,111] Néanmoins, comme nous l'avons rappelé, il y a un besoin de méthodologies catalytiques utilisant des métaux moins onéreux, plus abondants et moins toxiques.

Dans cette optique, en 2010, le groupe de Yoshikai a employé pour la première fois un système catalytique ternaire pour la réaction d'hydroarylation des alcynes (Schéma 22).^[112] En effet, l'addition d'arylpyridines à des alcynes non-terminaux catalysée par un système ternaire constitué d'un sel de cobalt, d'un agent réducteur (en l'occurrence, un réactif de Grignard) et d'un ligand permet d'obtenir des oléfines trisubstituées avec de hautes régio- et stéréosélectivités. Notons qu'il est difficile dans certains cas d'éviter la formation du produit d'*ortho,ortho'*-difonctionnalisation. Les conditions sont assez dures, puisqu'une température de 100 °C est nécessaire pour cette réaction. Enfin, l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de réactif de Grignard suggère qu'un complexe de cobalt(0) est formé *in situ*.

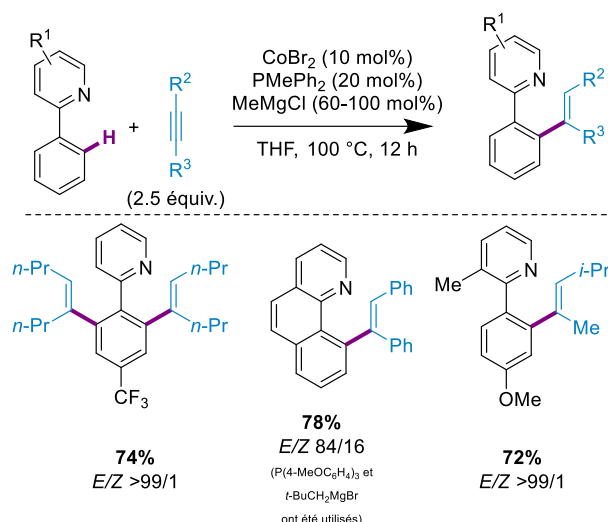


Schéma 22 : Ortho-alcénylation des arylpyridines avec des alcynes

Yoshikai a également montré qu'en rajoutant de la pyridine dans le milieu réactionnel, les cétimines aromatiques peuvent également réagir pour donner le produit d'*ortho*-fonctionnalisation avec un bon rendement et de bonnes régiosélectivité et stéréosélectivité, et ce dans des conditions beaucoup plus douces, à température ambiante (Schéma 23).^[113] Notons néanmoins qu'une fine optimisation du réactif de Grignard a dû être effectuée, puisque le système catalytique originalement utilisé pour la fonctionnalisation d'arylpyridines n'est pas efficace dans le cas des imines aromatiques. Dans ces nouvelles conditions, la double fonctionnalisation n'est jamais observée. D'importantes études cinétiques ont été entreprises afin de comprendre le rôle de chaque composant du système catalytique. En particulier, la présence de la pyridine permet de multiplier la vitesse initiale de la réaction jusqu'à un facteur 9.

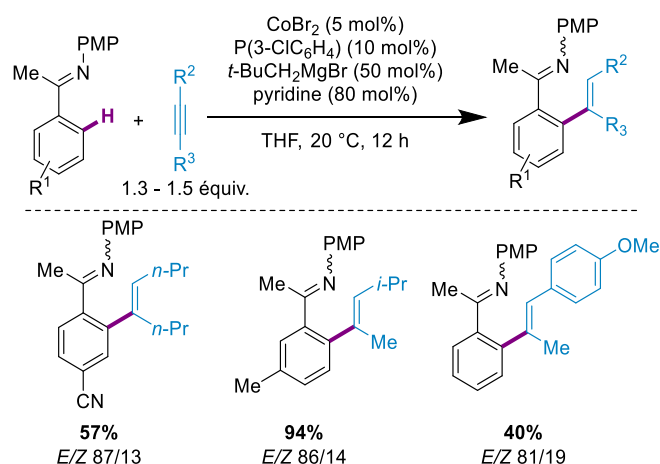


Schéma 23 : Ortho-alcénylation de cétimines aromatiques avec des alcynes

Une nouvelle modification des conditions réactionnelles a également permis à Yoshikai d'utiliser pour la première fois les aldimines en tant que substrats de départ, permettant d'accéder au produit d'*ortho*-alcénylation avec des rendements modérés à excellents (Schéma 24).^[114]

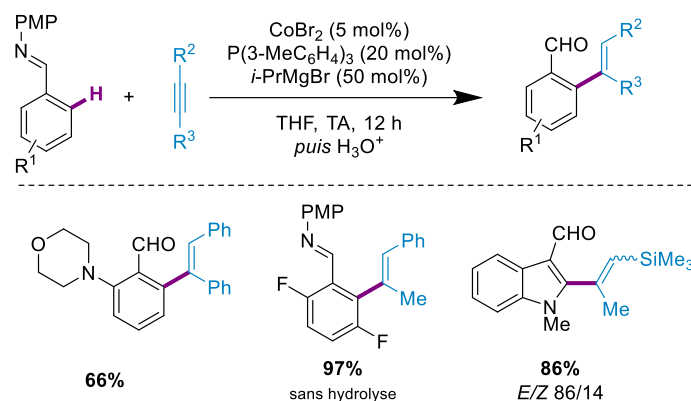


Schéma 24 : Ortho-alcénylation d'aldimines aromatiques avec des alcynes

En se basant sur diverses expériences cinétiques, compétitives et mécanistiques, le mécanisme suivant a été proposé (Schéma 25). Tout d'abord, le complexe actif est formé grâce à la réduction du sel de cobalt promue par le réactif de Grignard. En raison des deux équivalents du réactif de Grignard utilisés, la génération d'un complexe de cobalt(0) est supposée. La pré-coordination de ce complexe à l'alcyne est suivie par l'activation C-H *via* une addition oxydante. La confirmation qu'il s'agit ici d'une addition oxydante a été obtenue grâce à une expérience de type crossover mettant en jeu un substrat deutéré et un substrat non-deutéré. Les auteurs n'ont pas observé de crossover H/D, ce qui exclut un mécanisme impliquant une déprotonation de la liaison C-H en *ortho*. La rupture de la liaison C-H est suivie par une *syn*-insertion de l'alcyne présent dans la sphère de coordination du cobalt dans la liaison Co-H puis une élimination réductrice permet d'obtenir le produit désiré et de régénérer le complexe de cobalt basse-valence. Par ailleurs, la régiosélectivité observée pour les alcynes dissymétriques s'explique par des facteurs stériques : lors de l'insertion migratoire, le substituant le plus volumineux de l'alcyne et le centre métallique sont le plus éloigné possible l'un de l'autre, de manière à réduire la répulsion stérique. Notons enfin qu'un cycle catalytique où les deux premières étapes sont inversées demeure plausible d'après Yoshikai.

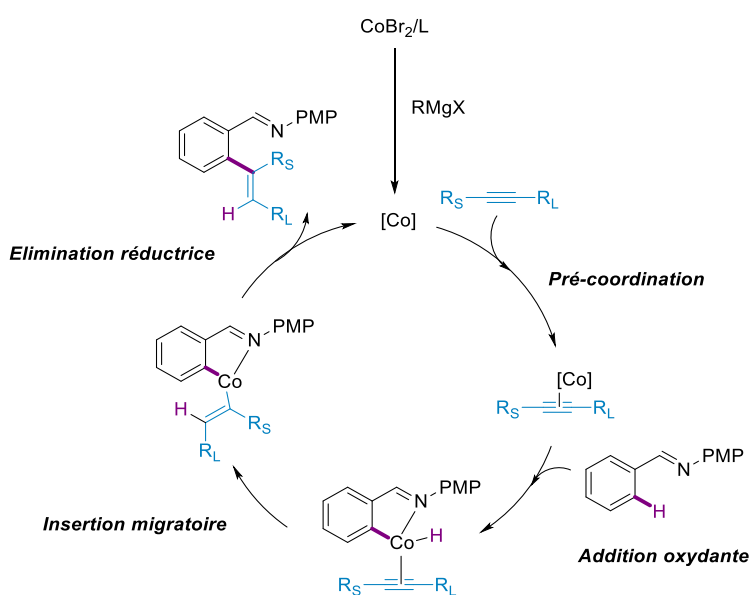


Schéma 25 : Mécanisme d'ortho-alcénylation d'une imine aromatique

Le champ d'application de cette réaction a été étendu à l'utilisation de composés hétéroaromatiques comme substrats, tels que les indoles ou les benzimidazoles (Schéma 26).^[115] Dans ce cas, un groupement directeur pyrimidyle est installé sur l'atome d'azote de l'hétéroaromatique afin de diriger la fonctionnalisation en position C2. Ce groupement directeur est particulièrement intéressant puisqu'il peut facilement être enlevé dans des conditions basiques. Les produits sont obtenus avec une très bonne stéréosélectivité ($E/Z > 50:1$) et d'excellents rendements. Les régiosélectivités sont également très bonnes en utilisant des alcynes dissymétriques pour lesquels la formation de la liaison C-C a lieu au niveau du carbone le moins encombré.

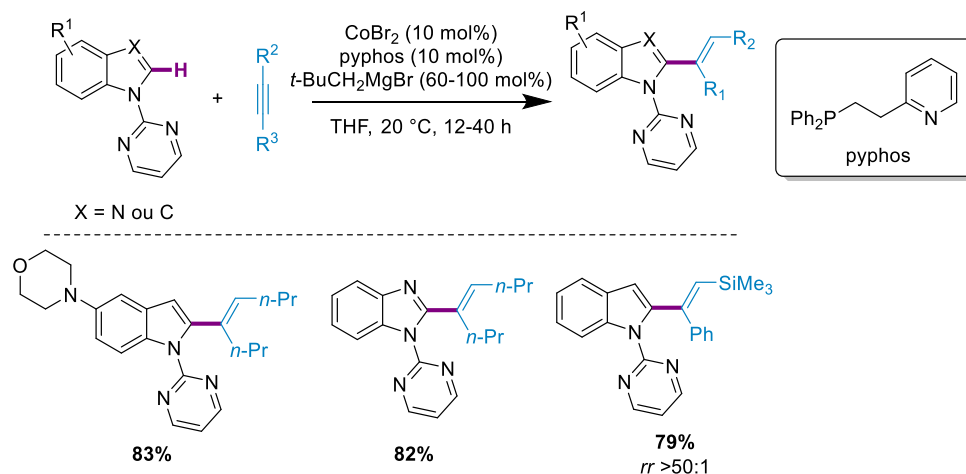
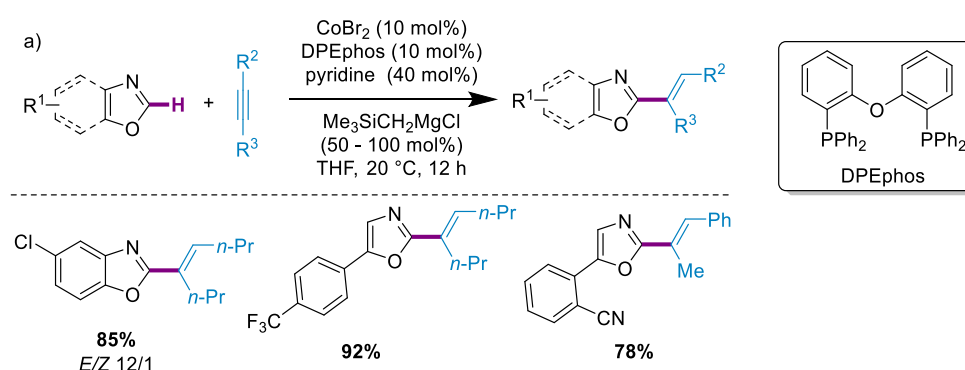


Schéma 26 : C2-alcénylation d'indoles et de benzimidazoles avec des alcynes

Yoshikai a également développé la réaction d'hydroarylation des alcynes *via* l'activation C-H non-dirigée des (benzo)azoles (Schéma 27a) ou des (benzo)thiazoles (Schéma 27b).^[116,117] Ces transformations sont possibles grâce à l'acidité accrue du proton en position C2. Le choix du ligand nécessite cependant une optimisation approfondie des conditions réactionnelles.



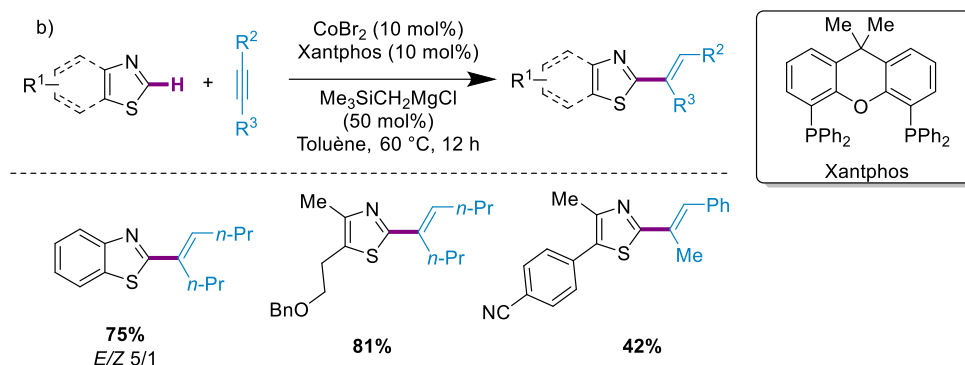


Schéma 27 : C2-alcénylation des a) (benzo)azoles ou des b) (benzo)thiazoles avec des alcynes

En 2015, le groupe de Petit a repris les travaux de Klein sur les complexes de cobalt basse-valence bien définis et a réussi à remplacer le système catalytique ternaire développé par Yoshikai par un complexe de cobalt(0) isolé, Co(PMe₃)₄ (Schéma 28).^[118] L'utilisation d'un complexe de cobalt(0) permet de s'affranchir de l'utilisation d'un réactif de Grignard, permettant ainsi d'augmenter la compatibilité de la réaction avec d'autres groupements fonctionnels.

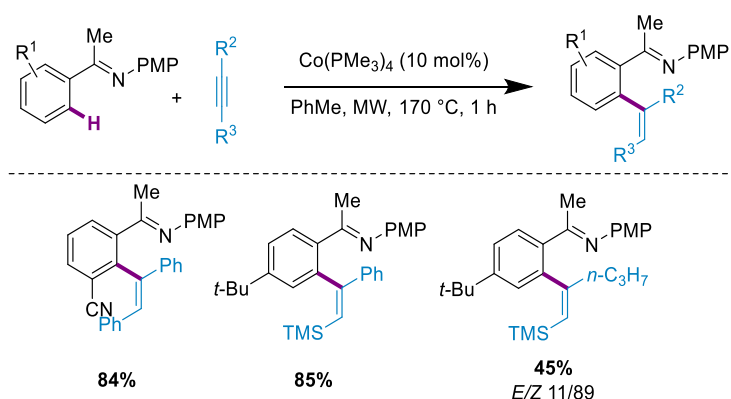


Schéma 28 : Ortho-alcénylation d'une cétime aromatique avec des alcynes catalysée par un complexe de cobalt(0) isolé

Néanmoins, les principaux inconvénients de cette méthode sont la haute température et l'utilisation d'un catalyseur peu stable, nécessitant d'être manipulé en boîte à gants. Cette méthodologie s'avère complémentaire à celle développée par Yoshikai puisque la sélectivité est inversée : le produit *anti* est souvent exclusivement obtenu. Cela s'explique par une probable isomérisation de l'alcène *cis* initialement obtenu sous les conditions thermiques. De manière intéressante, la méthode développée par Petit est également compatible avec des imines hétéroaromatiques, telles que les indoles (Schéma 29).^[119]

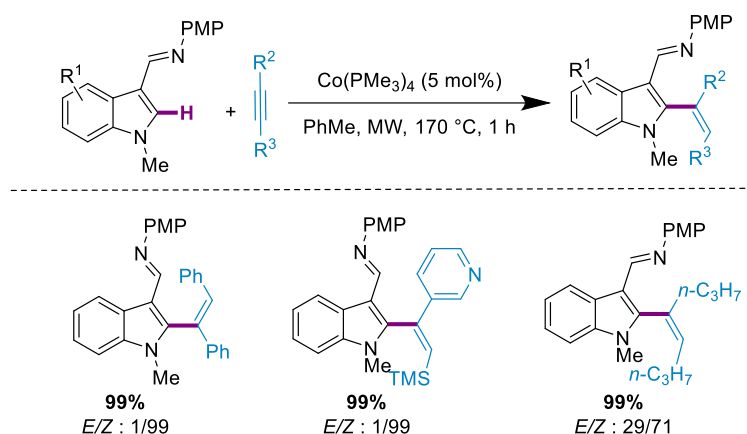


Schéma 29 : C2-alcénylation des indoles avec un alcyne catalysée par un complexe de cobalt(0) isolé

En travaillant sur le mécanisme de l'hydroarylation catalysée au cobalt basse-valence du diphenylacétylène avec une cétime aromatique, le groupe de Don Tilley a montré que l'utilisation d'un complexe de cobalt(-I) est capable de promouvoir cette réaction en l'absence d'un réactif de Grignard.^[120] Cependant, *a contrario* des résultats de Yoshikai, l'isomère Z est obtenu de manière très majoritaire. L'avantage de cette méthodologie est la compatibilité avec des groupements fonctionnels qui ne tolèrent pas l'utilisation d'un réactif de Grignard (Schéma 30).

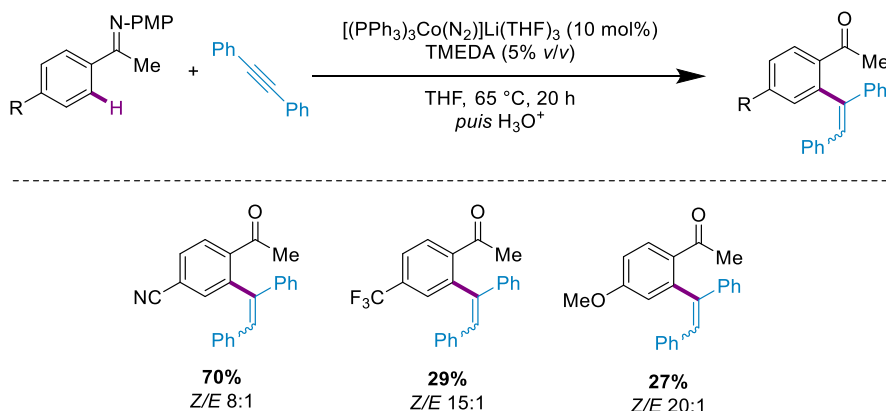


Schéma 30 : Utilisation d'un complexe de Co(-I) pour l'hydroarylation du diphenylacétylène

Le groupe de Cheng a montré qu'il est possible de substituer le réactif de Grignard par du zinc à l'état d'oxydation 0 pour réduire le précurseur de cobalt. Cette méthode a été utilisée pour la cyclisation de 1,6-énynes avec des cétones aromatiques ou des esters (Schéma 31).^[121] Plus récemment, Cheng a aussi élargi cette méthodologie aux aldéhydes aromatiques.^[122]

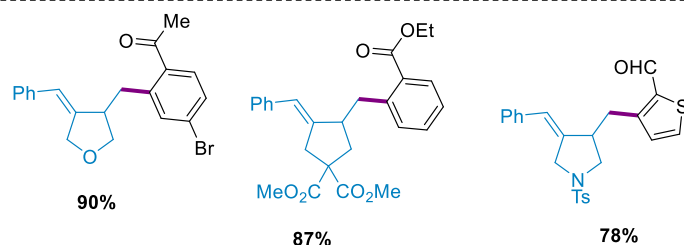
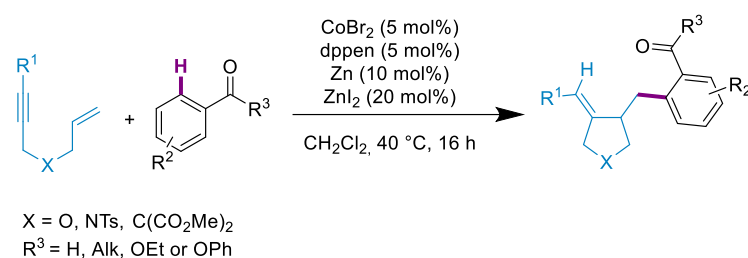


Schéma 31 : Cyclisation des 1,6-ènynes avec des aromatiques

b. Autres hydrocarbofonctionnalisations

En 2020, le groupe de Yoshikai a développé une stratégie intéressante pour l'hydrofonctionnalisation des alcynes *via* une catalyse coopérative : il utilise en effet d'un côté un système organométallique avec du cobalt, et ajoute de l'autre côté un acide de Lewis (Schéma 32).^[123] Le système catalytique est donc constitué d'un sel de cobalt, d'une diphosphine et d'un acide de Lewis et permet l'alcynylation d'une grande diversité de composés : les amides, les pyridones, les pyridines (qui sont sélectivement fonctionnalisées en position C4), les (benzo)thiazoles ou encore les benzoxazoles. Des études mécanistiques, incluant des calculs DFT, ont été menées et suggèrent que la réaction a pour étape cinétiquement déterminante la rupture de la liaison C-H du substrat.

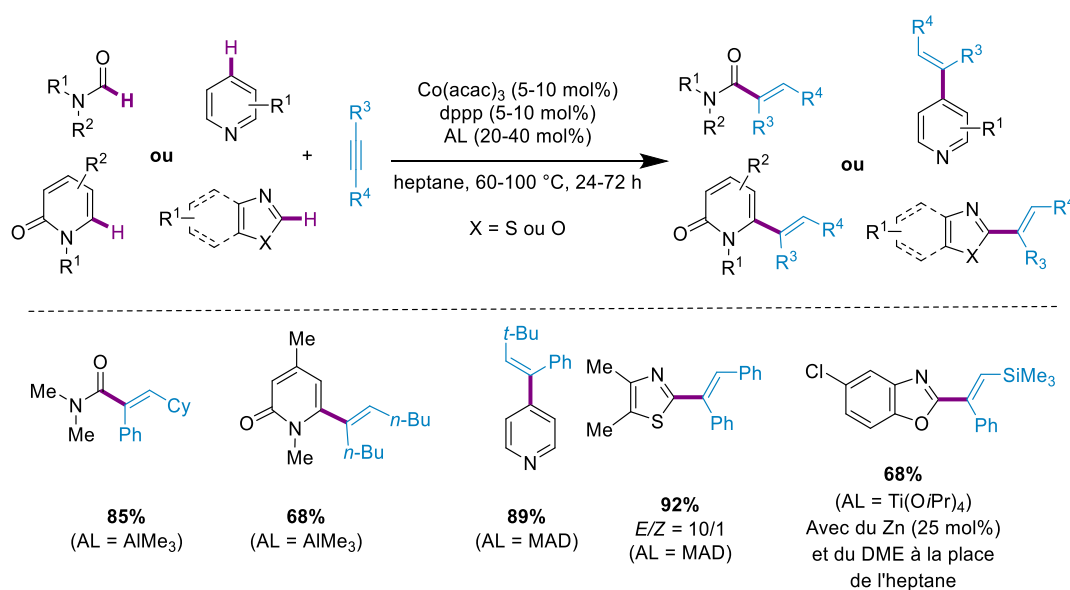


Schéma 32 : Hydrocarbofonctionnalisation d'alcynes *via* une catalyse coopérative C-H/acide de Lewis

3. Annélation par activation C-H

Bien que les complexes de type $\text{Cp}^*\text{Co(III)}$ soient les plus utilisés pour les réactions d'annélation, quelques exemples ont été développés grâce à l'utilisation du cobalt basse-valence. Citons pour commencer les travaux de Komeyama et Takaki,^[124] qui ont décrit l'annélation des alcynes symétriques par des iodures d'aryle catalysée au cobalt, permettant l'obtention de naphthalènes (Schéma 33). Un système ternaire comprenant CoBr_2 , la triphénylphosphine et du manganèse(0) est utilisé à température ambiante pour promouvoir cette réaction avec efficacité et une grande tolérance au niveau des groupements fonctionnels utilisés.

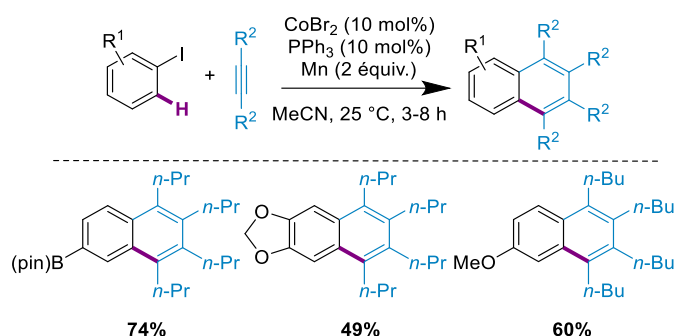


Schéma 33 : Annulation entre des alcynes et des iodures d'aryle

Le groupe de Yoshikai a quant à lui travaillé sur la réaction d'annélation déshydrogénante entre des salicylaldéhydes et des alcynes, afin de former des chromones ou des 4-chromanones (Schéma 34). Un système catalytique ternaire composé d'un sel de cobalt, d'une diphosphine et de zinc(0) permet l'obtention de l'un ou l'autre des produits en fonction de la substitution des alcynes. D'un point de vue mécanistique, cette réaction se déroule *via* une étape d'addition oxydante du cobalt(I) dans la liaison C-H de l'aldéhyde, suivie d'une hydrométallation de la liaison C=O sur une autre molécule d'aldéhyde.

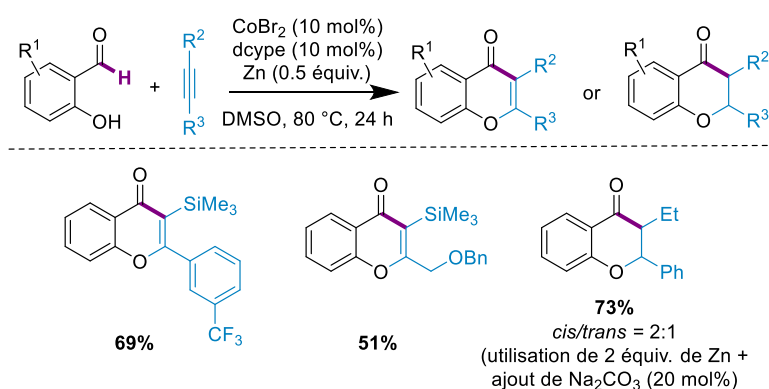


Schéma 34 : Annulation entre des salicylaldéhydes et des alcynes

La méthodologie d'hydroarylation des alcynes a par ailleurs été étendue à des substrats de type cétimines α,β -insaturées grâce à un système catalytique ternaire. Une électrocyclisation 6π d'un intermédiaire de type azatriène permet d'obtenir des dihydropyridines polysubstituées avec de bons rendements et dans des conditions douces (Schéma 35).^[125]

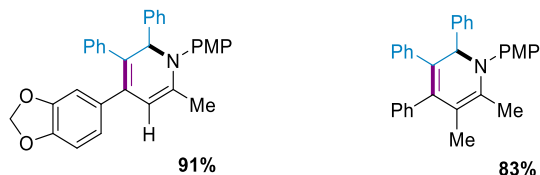
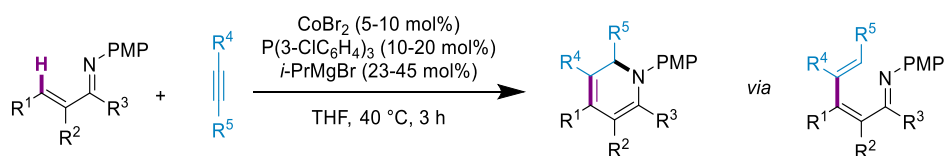


Schéma 35 : Annulation des imines α,β -insaturées avec des alcynes

Le groupe de Petit a également travaillé sur la synthèse de 1,2-dihydropyridines, grâce à un complexe de cobalt(0) isolé (Schéma 36).^[126] Là-encore, aucun additif n'est requis, mais la réaction nécessite une température particulièrement haute (170 °C). Néanmoins, les produits sont généralement obtenus avec d'excellents rendements.

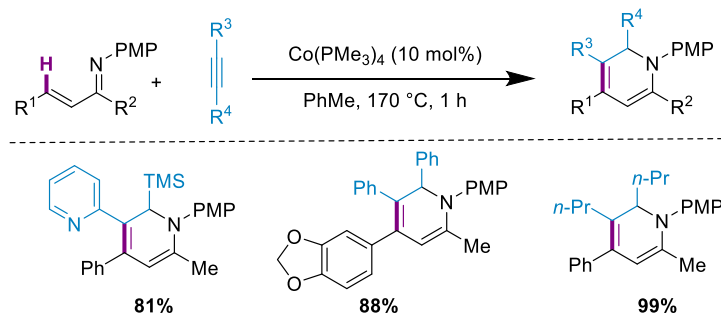


Schéma 36 : Annulation entre des imines α,β -insaturées et des alcynes catalysée par un complexe de cobalt(0) isolé

Le groupe de Khorsandi a quant à lui développé une réaction d'annélation *via* une activation C-H d'acides arylacétiques et qui permet la formation d'une liaison C-O pour produire finalement des benzofuranones (Schéma 37).^[127] La réaction utilise un système catalytique ternaire et se déroule à température ambiante, permettant la formation des produits désirés avec des rendements modérés à bons.

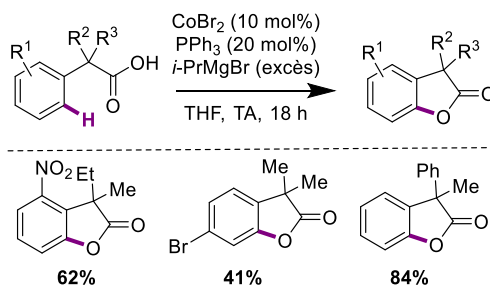


Schéma 37 : Annulation intramoléculaire d'acides arylacétiques

4. Hydroarylation des alcènes

À partir des résultats obtenus dans le cadre de l'hydroarylation des alcynes, Yoshikai a ensuite développé de nouvelles méthodologies adaptées cette fois aux alcènes. Mais se pose un nouveau défi avec l'utilisation des alcènes comme partenaire de couplage : la régiosélectivité de la réaction. Les réactions d'addition de composés aromatiques à des dérivés du styrène peuvent être classés en deux catégories (Schéma 38) :

- les réactions de type Friedel-Crafts catalysées par un acide (de Lewis ou de Brønsted)
- et les réactions d'hydroarylation *via* une activation C-H à l'aide d'un métal de transition.

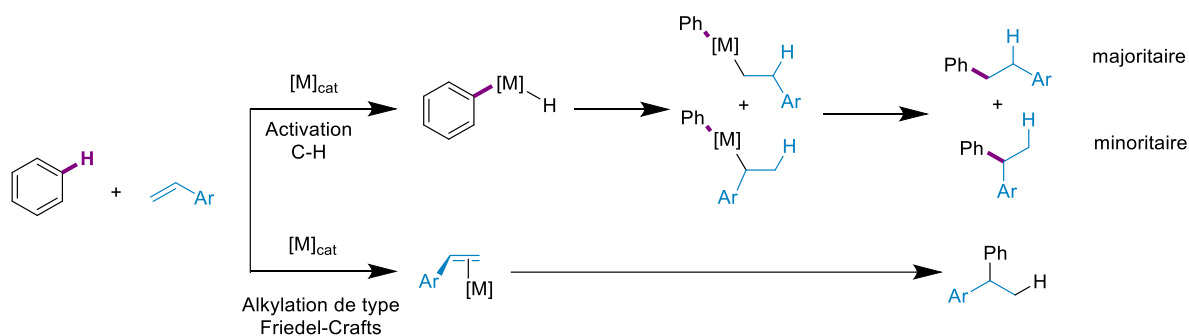


Schéma 38 : Mécanismes possibles pour l'hydroarylation des alcènes

Les réactions de type Friedel-Crafts sont efficaces avec des aryles riches en électrons et permettent d'accéder au produit branché, le 1,1-diaryléthane.^[128] Les réactions impliquant une activation C-H nécessitent généralement l'utilisation d'un aryle portant un groupement directeur et conduisent préférentiellement au produit linéaire, le 1,2-diaryléthane.^[129,130] Mais nous allons voir que de nombreuses méthodologies basées sur l'activation C-H au cobalt ont été décrites pour accéder à l'un ou à l'autre des produits, permettant d'outrepasser les limitations de la réaction de Friedel-Crafts.

En 2011, Yoshikai a établi le premier exemple d'hydroarylation des styrènes catalysée au cobalt *via* l'activation C-H assistée par chélation d'une arylpyridine (Schéma 39).^[131] De manière remarquable, lorsqu'un ligand de type monophosphine est utilisé, c'est le produit branché qui est obtenu (ratio *b/l* compris entre 79:21 et 99:1) alors qu'utiliser un carbène *N*-hétérocyclique (NHC) permet l'accès au produit linéaire avec une très bonne régiosélectivité dans certains cas, bien qu'elle soit substrat-dépendante (ratio *b/l* compris entre 85:15 et 1:99).

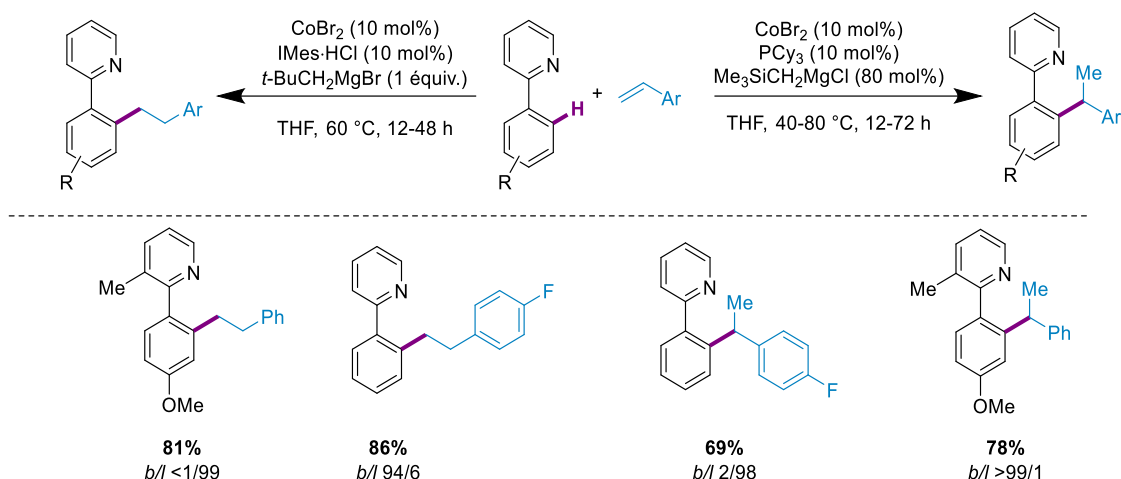


Schéma 39 : Régiodivergence de l'hydroarylation des styrènes

Afin de comprendre la régiodivergence existante entre le système Co-NHC et le système Co-PCy₃ présenté initialement, le groupe de Yoshikai a mené des études mécanistiques et a proposé un mécanisme qui implique une addition oxydante C-H réversible suivie de l'insertion du styrène, également réversible, qui conduit à un intermédiaire de cobalt alkylé branché ou linéaire (Schéma 40). Dans le cas du système Co-PCy₃, le produit branché est obtenu grâce à une coordination entre le centre métallique et le système benzylique du dérivé de styrène : en effet, les espèces de type benzylcobalt sont thermodynamiquement favorisées. Dans le cas du système Co-NHC, ce sont des facteurs stériques qui ont expliqué la favorisation du produit linéaire : il s'agit, pour le centre métallique, d'éviter la répulsion stérique. Ces hypothèses ont été appuyées par des études DFT.^[132]

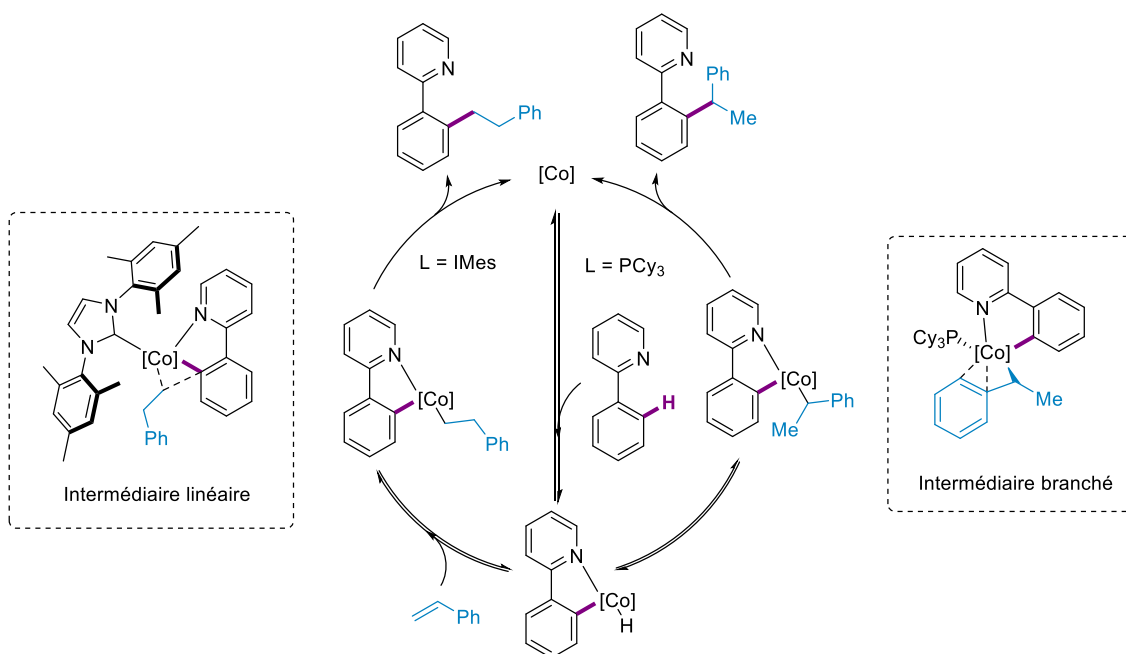


Schéma 40 : Mécanisme de l'ortho-alkylation des arylpyridines

Les auteurs ont également étudié l'addition d'une cétime aromatique à un styrène, réaction qui fonctionne mais qui souffre de différents inconvénients : une plus haute charge catalytique (20 mol%) et des rendements moyens à bons obtenus pour le produit branché (Schéma 41). Cependant, celui-ci

peut être obtenu avec une très bonne régiosélectivité. *A contrario*, le système catalytique avec un NHC (pour l'obtention du produit linéaire) est très dépendant du substrat et de l'oléfine, les rendements obtenus sont faibles à moyens et les régiosélectivités variables.

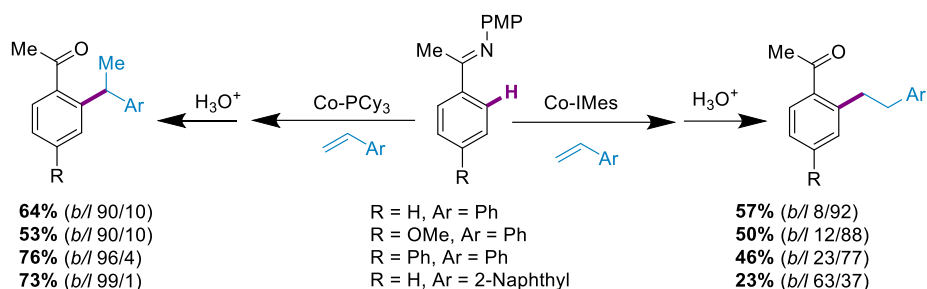


Schéma 41 : Régiodivergence de l'hydroarylation des styrènes

L'optimisation des conditions réactionnelles, et en particulier le choix du ligand, a permis de développer des méthodologies analogues offrant de meilleures régiosélectivités.^[133–135] Néanmoins, il faut noter que les aldimines et les cétimines doivent être soumises à des conditions différentes pour l'obtention de résultats satisfaisants. Ainsi, pour les cétimines aromatiques, Yoshikai a amélioré le système catalytique grâce à l'utilisation d'un ligand de type monophosphine fluorée, qui permet d'*ortho*-alkyler l'imine avec une très bonne régiosélectivité pour le produit branché (Schéma 42).^[133]

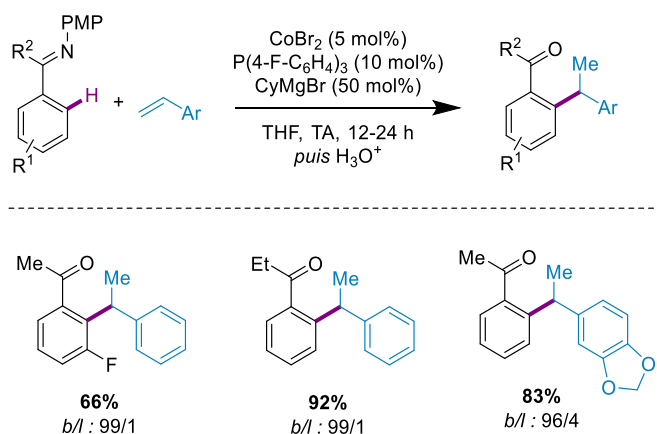


Schéma 42 : Ortho-alkylation des cétimines aromatiques avec des styrènes

L'utilisation d'une autre monophosphine, plus riche, a permis d'obtenir de très bons résultats avec les aldimines aromatiques (Schéma 43).^[134] Le produit branché est obtenu à température ambiante avec de très bons rendements, de manière très régiosélective. Le choix du réactif de Grignard est très important puisque l'utilisation du bromure de néopentylmagnésium conduit préférentiellement à la formation du produit linéaire.

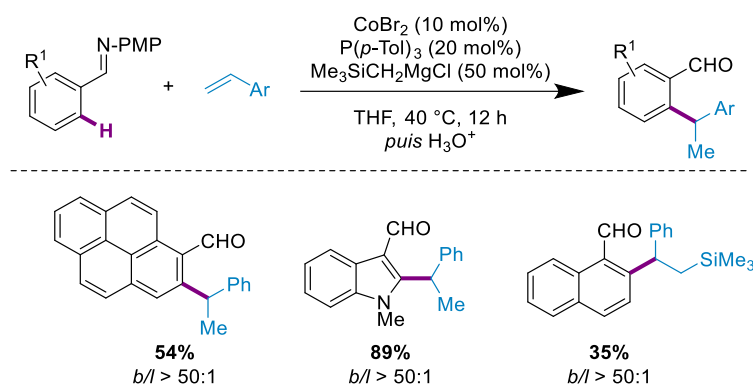


Schéma 43 : Ortho-alkylation des aldimines aromatiques avec des styrènes

L'équipe de Petit a montré qu'un catalyseur de cobalt(0) est aussi capable de promouvoir cette réaction d'hydroarylation des oléfines, en utilisant comme partenaire de couplage des indoles portant une imine en position C3 (Schéma 44).^[119] Une grande variété d'alcènes est tolérée, quel que soit le groupement sur l'atome d'azote du noyau de l'indole. Les rendements obtenus sont généralement excellents. Néanmoins, les conditions réactionnelles sont particulièrement drastiques (très haute température).

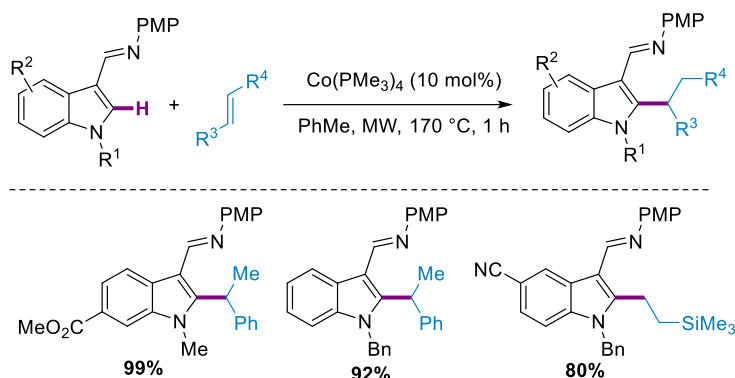


Schéma 44 : Hydroarylation d'oléfines catalysée par un complexe de cobalt(0) isolé

Le groupe de Don Tilley a montré qu'un complexe de Co(-I) bien défini est aussi capable de promouvoir cette réaction, avec l'obtention du produit branché comme isomère majoritaire lorsque des dérivés du styrène sont utilisés (Schéma 45).^[136] Notons que quand un composé vinylique non-aromatique est utilisé, le produit linéaire est obtenu. Cette méthodologie permet de s'affranchir du réactif de Grignard et tolère donc des substrats possédant des groupements carbonylés.

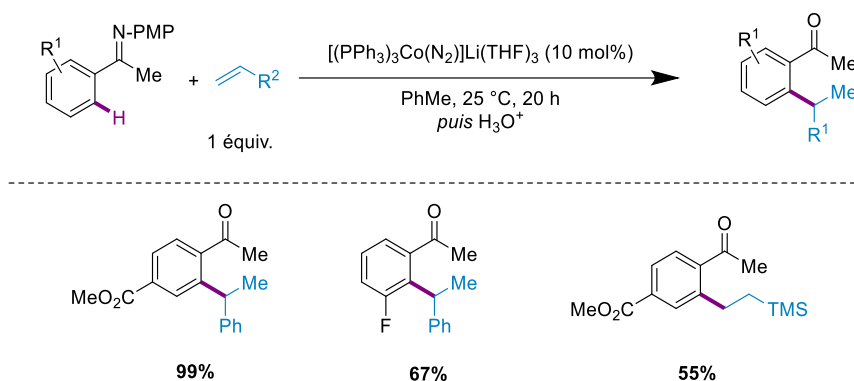


Schéma 45 : Utilisation d'un complexe de cobalt(-I) pour l'hydroarylation d'oléfines

Par ailleurs, il est important de signaler ici que Yoshikai a développé une version énantiosélective pour l'hydroarylation des styrènes avec des indoles portant une aldimine sur la position C3,^[5] mais ces résultats seront détaillés dans la prochaine partie de ce manuscrit, qui concerne les réactions asymétriques de fonctionnalisation C-H catalysées au cobalt.

Jusqu'à présent, les méthodologies décrites permettent surtout l'accès au produit branché. L'obtention du produit linéaire peut se faire avec de très bonnes régiosélectivités en utilisant des substrats dérivés des arylpyridines (bien qu'une certaine substrat-dépendance dans les résultats soit observée, Schéma 39) mais celles-ci sont beaucoup moins bonnes dans le cas d'imines aromatiques (Schéma 41). Pour remédier à ce problème, le groupe de Yoshikai a montré qu'une fine optimisation du ligand permet d'améliorer considérablement la régiosélectivité pour l'obtention du produit linéaire dans le cas de l'addition de cétones à des dérivés du styrène (Schéma 46). L'ajout d'une base de Lewis (en l'occurrence, la 2-méthoxypyridine ou le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU)) permet de considérablement accélérer la réaction, bien que les raisons n'en soient toujours pas claires aujourd'hui.^[137]

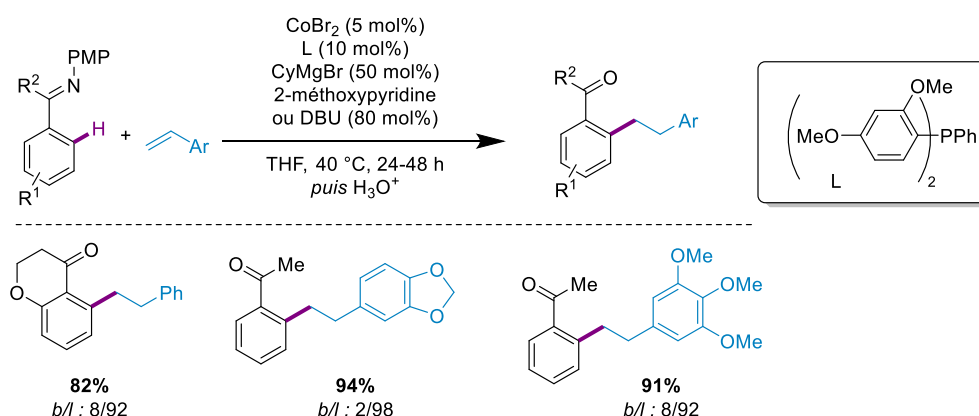


Schéma 46 : Ortho-alkylation des cétones aromatiques avec des styrènes

Le groupe de Nakamura a quant à lui décrit l'addition de benzamides secondaires à des alcènes variés en utilisant un catalyseur généré à partir du système ternaire $Co(acac)_3$, $CyMgCl$ et N,N' -diméthylpropylurée (DMPU) (Schéma 47).^[138] De manière intéressante, le 1-octène et le 2-octène conduisent, dans les mêmes conditions réactionnelles, au même produit. Néanmoins, lorsque des

dérivés du styrène sont utilisés, un mélange entre les produits branché et linéaire est obtenu. Cette préférence pour le produit linéaire s'explique d'un point de vue mécanistique par une probable isomérisation de l'alcène *via* un mécanisme de type insertion/élimination d'un hydrure en position β .

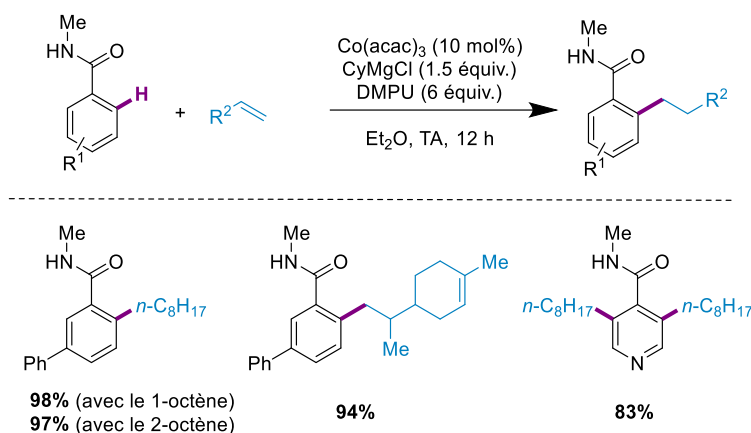


Schéma 47 : Ortho-alkylation des benzamides aromatiques avec des oléfines

Outre les styrènes, d'autres oléfines telles que les vinylsilanes se sont avérées prometteuses dans ces réactions. Yoshikai a ainsi développé un système catalytique comprenant un sel de cobalt et un ligand phénanthroline qui permet l'addition de vinylsilanes ou d'oléfines aliphatiques à des imines aromatiques (Schéma 48).^[139]

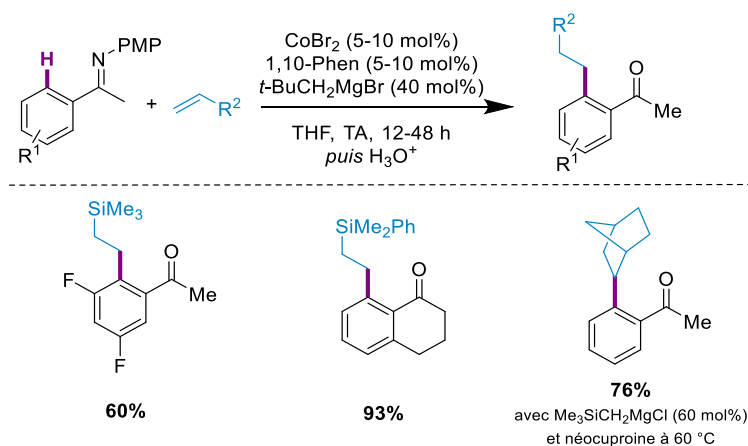


Schéma 48 : Addition d'oléfines aliphatiques à des imines aromatiques

Un système catalytique similaire a été développé pour permettre la fonctionnalisation sélective de la position C2 des indoles avec des vinylsilanes (Schéma 49). Dans ce cas, la phénanthroline est remplacée par la bathocuproïne et un groupement directeur amovible *N*-pyrimidyl est utilisé.^[140]

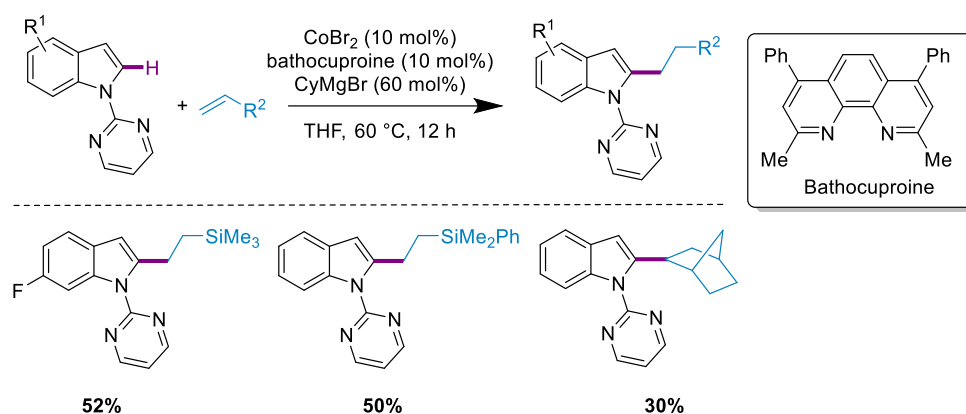


Schéma 49 : C2-alkylation des indoles avec des oléfines

Cette réaction d'hydroarylation des alcènes n'est pas restreinte aux imines aromatiques. En effet, des études menées par le groupe de Yoshikai ont montré que les cétimines avec un NH libre sont aussi tout à fait adaptées pour servir de groupement directeur avec efficacité pour les réactions d'activation C-H catalysée au cobalt (Schéma 50).^[141] Ce groupement directeur s'avère même plus efficace qu'une imine de type N-Ar lorsque ces deux substrats sont utilisés dans une réaction les mettant en compétition.

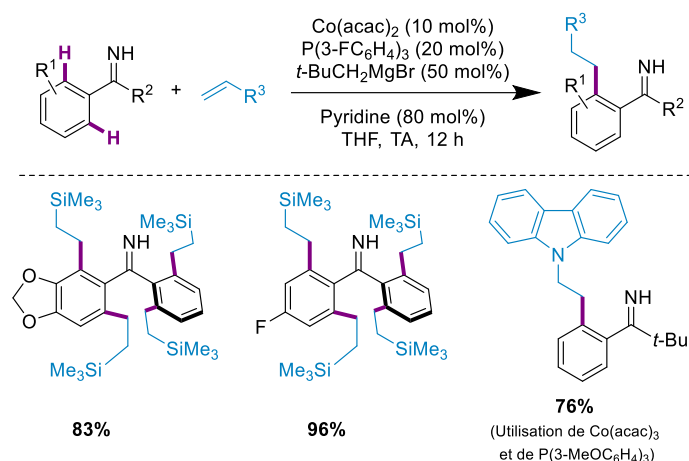


Schéma 50 : Ortho-alkylation des imines dérivées de la pivalophénone avec des oléfines

Par la suite, cette réactivité a été étendue à des versions intramoléculaires. Ainsi, l'hydroarylation intramoléculaire d'un indole N-substitué permet l'accès à la formation sélective d'un dihydropyrroloindole ou d'un tétrahydropyrroloindole en fonction du précurseur de NHC utilisé (Schéma 51).^[142] En fonction des substituants utilisés, le ratio des régioisomères cycle à 5/cycle à 6 est assez variable.

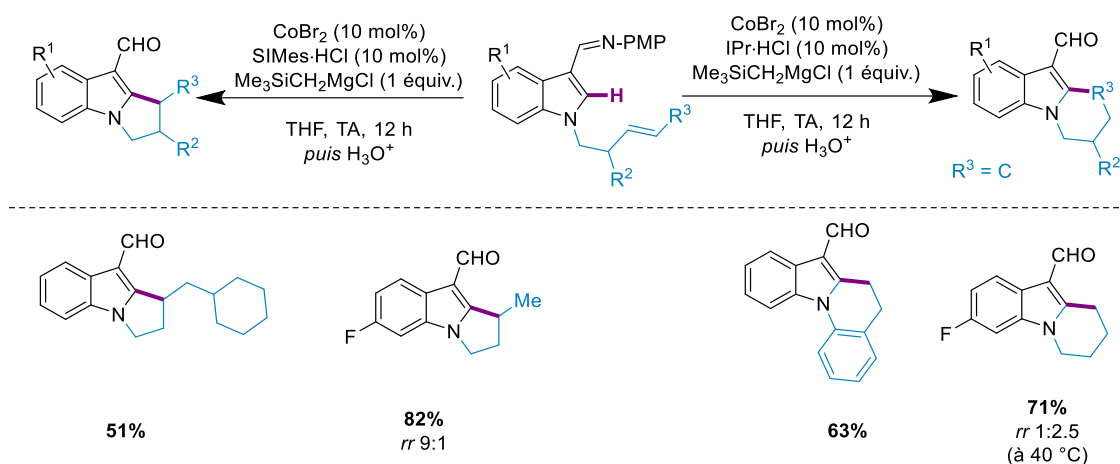


Schéma 51 : Hydroarylation intramoléculaire d'alcènes

Petit a montré que cette réaction peut également être catalysée par une espèce de cobalt bien définie, $\text{Co}(\text{PMe}_3)_4$ (Schéma 52).^[119] Comme dans le cas de l'hydroarylation intermoléculaire des alcènes, cette réaction nécessite une haute température sous irradiations micro-ondes pour être efficace.

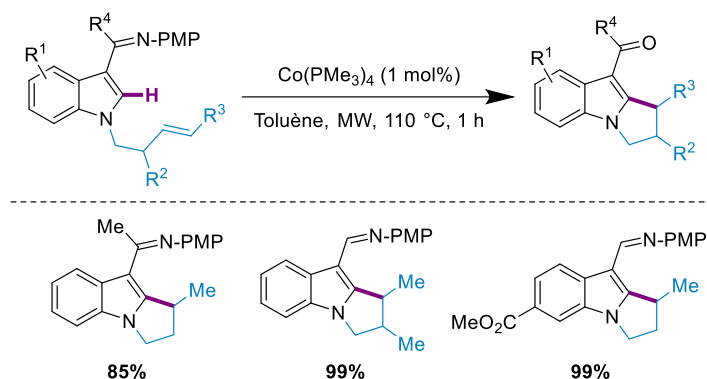


Schéma 52 : Hydroarylation intramoléculaire d'alcènes catalysée par un complexe de cobalt bien défini

Yoshikai a aussi montré qu'un système catalytique ternaire composé d'un sel de cobalt, d'un NHC et d'un réactif de Grignard promeut, grâce à une imine comme groupement directeur, l'alkylation sélective de la position C2 de l'indole avec un alcène non-conjugué à un aryle (Schéma 53).^[143] Des études mécanistiques ont montré que deux phénomènes indépendants se déroulent pendant la réaction : une isomérisation de l'oléfine et l'hydroarylation de l'oléfine. Notons que l'utilisation de l'alcène *Z* permet d'obtenir généralement de meilleurs rendements qu'en utilisant l'alcène *E*.

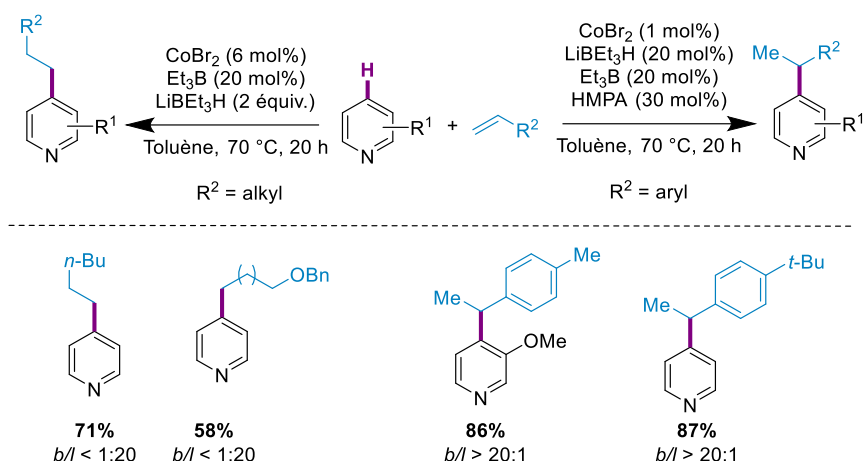


Schéma 55 : C4-alkylation des pyridines avec des oléfines

Plus tard, Matsunaga et Kanai ont étendu cette réaction à la fonctionnalisation sélective de la position C4 des quinolines (Schéma 56).^[146] Notons que lorsque des styrènes *para*-substitués sont utilisés, la régiosélectivité de la réaction est détériorée (davantage de produit de C2-fonctionnalisation). Le produit branché est quant à lui toujours obtenu très majoritairement (b/l > 20:1).

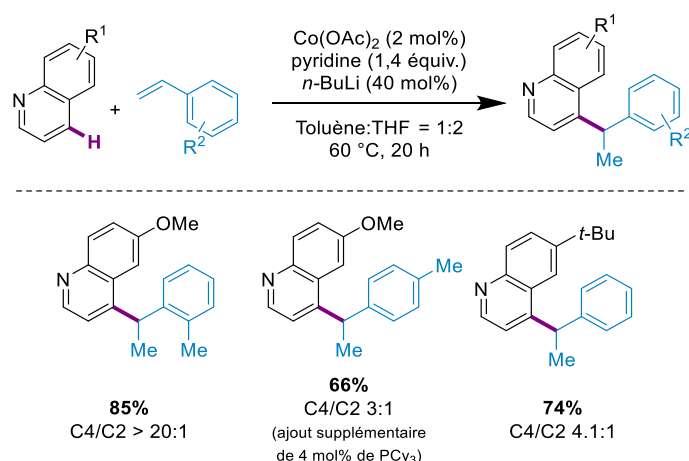


Schéma 56 : C4-alkylation de quinolines avec des styrènes

5. Hydroarylation des liaisons C=N et de leurs dérivés

L'addition catalysée par les métaux de transition de nucléophiles à des liaisons π polaires comme celles des imines, des isocyanates ou des carbonyles est une méthode efficace pour l'introduction d'hétéroatomes dans les molécules organiques.^[147] L'addition de liaisons C-H sur des liaisons π polaires s'est avérée être une approche particulièrement efficace et puissante pour l'accès à de tels composés. En effet, le nucléophile est généré de manière catalytique, sans besoin de pré-fonctionnalisation.

Yoshikai a développé une réaction d'addition de dérivés de la 2-arylpyridine sur des imines en utilisant le système catalytique ternaire comprenant un sel de cobalt, un précurseur de NHC et un réactif de

Grignard (Schéma 57).^[148] Ce système permet d'accéder à des diarylméthylamines avec de bons rendements et dans des conditions assez douces.

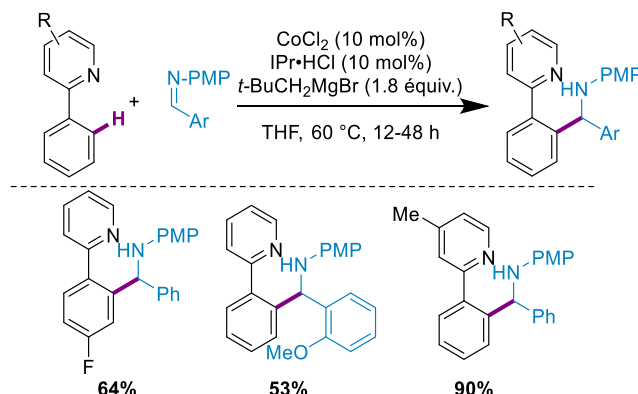


Schéma 57 : Addition de dérivés de 2-arylpyridine sur des aldimes aromatiques

L'un des intérêts de cette transformation réside dans la possibilité d'homocouplage d'une aldimine aromatique pour donner, en fonction des conditions, une isoindolinone ou une indénone (Schéma 58).

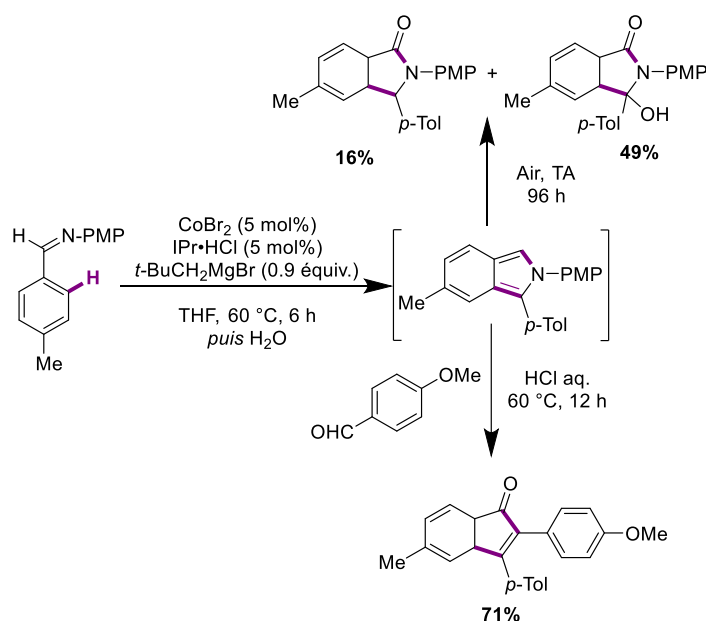


Schéma 58 : Homocouplage d'une aldimine aromatique

Les aziridines, dérivées des imines, sont aussi capables de subir des réactions d'hydroarylation catalysées par le cobalt basse-valence.^[149] Ainsi, l'addition de dérivés des 2-arylpyridines sur des aziridines permet, en présence d'un système catalytique ternaire, d'ouvrir ces dernières pour donner les 1,1-diaryl-2-aminoéthanés correspondantes (Schéma 59). Cette réaction se déroule à température ambiante et donne généralement de bons rendements. Des réactions compétitives ont permis de montrer que l'espèce catalytique active préférentiellement la liaison C-H la plus acide ou la plus électrodéficiente.

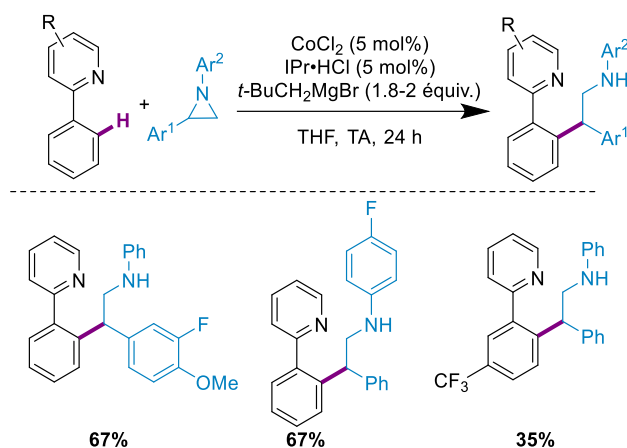


Schéma 59 : Addition de dérivés de 2-phénylpyridine sur des aziridines

6. Hydroacylation

Le couplage métallo-catalysé entre un aldéhyde et des hydrocarbures insaturés est une réaction directe et très économique en atomes. À la suite des premiers résultats obtenus par Brookhart rappelés au début de ce chapitre (Schéma 21),^[108,109] le domaine de l'hydroacylation catalysée par le cobalt basse-valence a été exploré en détails par les groupes de Dong et de Yoshikai.

Le groupe de Dong a notamment travaillé sur l'hydroacylation des 1,3-diènes en présence d'aldéhydes non-coordinants, d'un catalyseur de cobalt et d'un additif à base d'indium qui agit en tant que réducteur (Schéma 60).^[150] L'utilisation d'aldéhydes aromatiques conduit majoritairement au produit d'addition 1,4, alors que l'utilisation d'aldéhydes aliphatiques mène au produit d'1,2-hydroacylation.

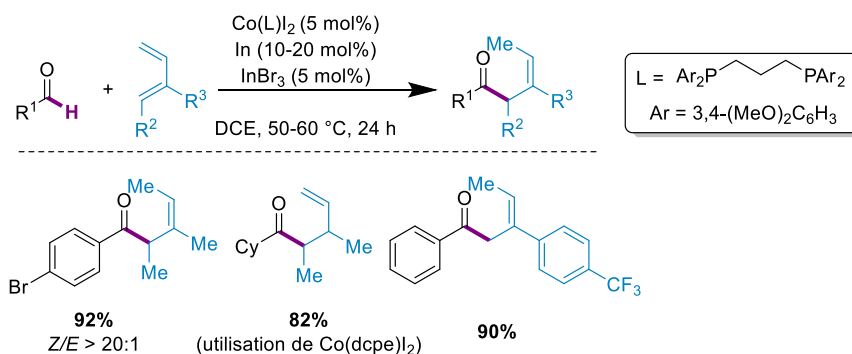


Schéma 60 : Hydroacylation des 1,3-diènes

En 2015, Yoshikai a également développé une réaction d'hydroacylation intermoléculaire d'oléfines grâce à l'utilisation d'un groupement coordinant de type imidoyle, qui peut être hydrolysé *in-situ* (Schéma 61).^[151] Cette réaction est compatible avec une grande diversité d'oléfines, dont les dérivés de styrène, les vinylsilanes et les oléfines aliphatiques. L'un des atouts de cette méthodologie est la température relativement basse (seulement 60 °C) en comparaison avec les méthodes catalysées par des complexes de rhodium.^[152] Le produit linéaire est obtenu très majoritairement et avec un bon rendement.

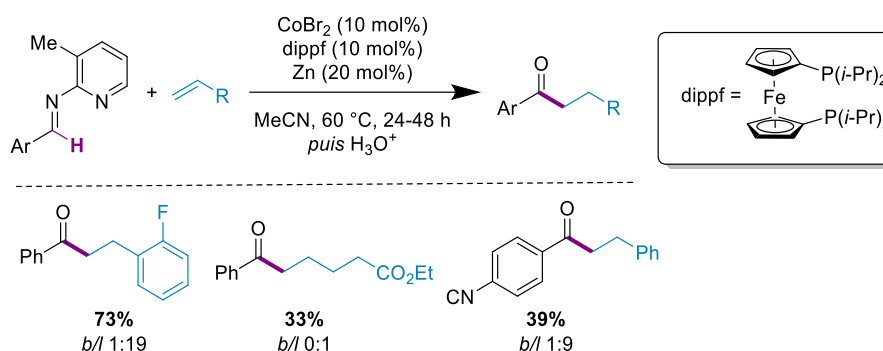


Schéma 61 : Hydroarylation d'oléfines catalysée au cobalt

7. Activation C-H en présence d'électrophiles

a. Alkylation

L'accès à des produits alkylés par la catalyse au cobalt peut se faire comme nous l'avons vu précédemment *via* l'hydroarylation des alcènes. Cependant, en fonction des substrats utilisés, le choix du ligand s'avère déterminant. Une procédure complémentaire qui permet l'alkylation directe en utilisant un électrophile organique tel qu'un halogénure d'alkyle est donc hautement désirable.

Ainsi, en 2011, le groupe de Nakamura a décrit l'*ortho*-alkylation des benzamides secondaires avec un chlorure d'alkyle, en présence d'un système ternaire $\text{Co}(\text{acac})_2$, DMPU et CyMgCl (Schéma 62).^[153] Notons que dans ces conditions réactionnelles, le DMPU joue à la fois le rôle de co-solvant et de ligand. Le réactif de Grignard sert non seulement à réduire *in situ* le sel de cobalt, mais aussi à déprotoner l'amide en plus de faciliter l'insertion du cobalt dans la liaison C-H. Différents sels de cobalt ont été utilisés, mais les résultats varient peu : cela laisse penser que l'espèce de cobalt basse-valence générée est similaire quel que soit le sel de cobalt utilisé. La réaction donne de bons résultats lorsque des chlorures d'alkyle primaires sont utilisés, mais les rendements obtenus sont plus faibles lorsque ce sont des chlorures d'alkyle secondaires. Notons également l'importance d'avoir un benzamide avec un *NH* libre puisque lorsqu'un benzamide tertiaire est utilisé, le produit désiré n'est pas obtenu.

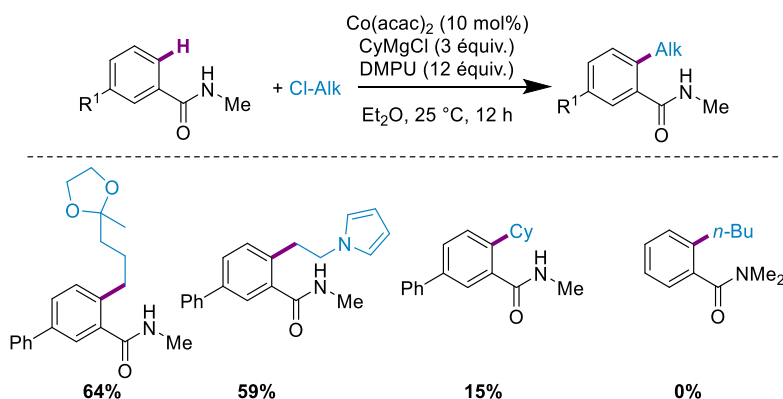


Schéma 62 : Alkylation directe des benzamides avec des chlorures d'alkyle

Le groupe d'Ackermann a également travaillé sur l'activation C-H assistée par chélation grâce au cobalt basse-valence en présence d'halogénures d'alkyle. Il s'est notamment intéressé au couplage entre des substrats de type 2-arylpypidine et *N*-pyri(mi)dylindole et des halogénures d'alkyle (Schéma 63).^[154] Un système catalytique ternaire composé de Co(acac)₃, de IPr•HCl et de CyMgCl rend possible ce couplage à température ambiante. *A contrario* des observations de Nakamura, un ligand de type NHC est nécessaire. Les indoles sont sélectivement fonctionnalisés en position C2 avec de bons à excellents rendements. Des expériences compétitives entre l'indole et l'arylpypidine ont été menées : seul le produit où l'indole est fonctionnalisé est obtenu. Cela peut être rationalisé par l'acidité accrue de la liaison C-H due à l'effet inductif exercé par l'atome d'azote.

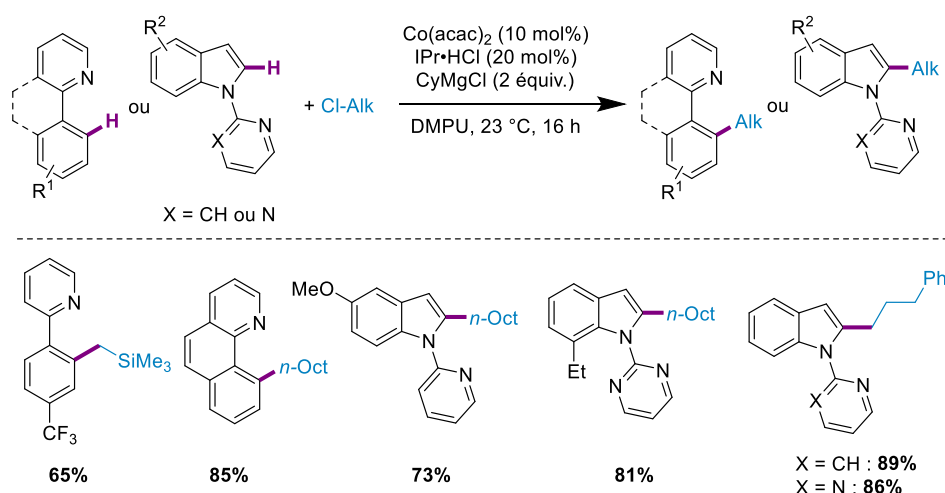


Schéma 63 : Alkylation dirigée d'indoles ou de 2-arylpypidines avec des chlorures d'alkyle

Yoshikai a par la suite étendu les applications de cette réaction en montrant qu'il est aussi possible d'utiliser des halogénures d'alkyle en tant que partenaire de couplage lorsqu'une imine est utilisée comme substrat (Schéma 64).^[155] Il utilise cette fois une cétimine en tant que groupement directeur en combinaison avec le système catalytique ternaire CoBr₂, ligand NHC et *t*-BuCH₂MgBr. Les résultats obtenus sont généralement très bons avec des halogénures d'alkyle primaires. Dans le cas des halogénures secondaires, les rendements sont moyens à bons, et des problèmes de régiosélectivité peuvent survenir avec une isomérisation de l'alkyle secondaire en alkyle primaire.

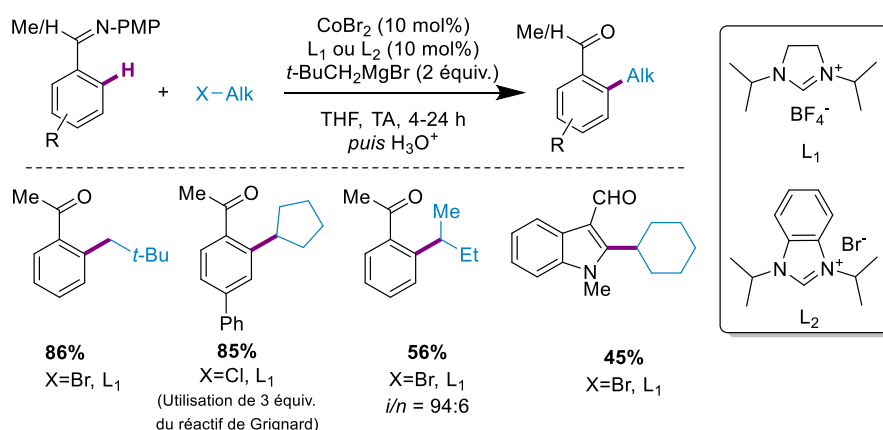


Schéma 64 : Ortho-alkylation des cétimines aromatiques avec des halogénures d'alkyle

Des études ont été menées par les groupes de Yoshikai et d'Ackermann afin de comprendre le mécanisme de cette réaction.^[154,156,157] Lorsque le 1-bromodécane et le 1-chlorooctane sont utilisés de manière compétitive en tant que partenaires de couplage dans les conditions précédentes, c'est principalement le produit de *n*-décylation qui est obtenu. Le même résultat est observé lorsque ce sont des halogénures d'alkyle secondaires qui sont utilisés. D'autres expériences ont montré que le produit racémique (*ee* < 5%) est obtenu à partir d'un partenaire de couplage énantio pur (en l'occurrence, le 2-bromooctane). Par ailleurs, en présence du piègeur de radical TEMPO, une diminution drastique du rendement est observée. Ces observations laissent à penser qu'un mécanisme impliquant un transfert mono-électronique est impliqué dans cette réaction.

Très récemment, le groupe d'Ackermann a réalisé des études mécanistiques supplémentaires pour permettre une meilleure compréhension du mécanisme de cette transformation, en se focalisant sur l'étape de l'activation C-H.^[158] Des calculs DFT ont montré que celle-ci se déroule *via* un transfert d'hydrogène de ligand-à-ligand plutôt que par une addition oxydante grâce à une métathèse de liaison σ , le groupe alkyle du réactif de Grignard jouant alors le rôle de ligand. Alors qu'une activation C-H se faisant par un mécanisme de type addition oxydante implique la formation d'un hydrure de cobalt(III), celle mettant en jeu un transfert d'hydrogène de ligand-à-ligand conduit à une métallation sans changement du degré d'oxydation du centre métallique. Ils ont montré que la substitution du noyau aromatique du substrat exerce une influence considérable. La présence de groupements électroattracteurs favorise le clivage de la liaison C-H. Par ailleurs, la nature des substituants influence également la régiosélectivité de la fonctionnalisation C-H. Ainsi, lorsque l'imine est substituée en *méta* par un groupement électrodonneur, la fonctionnalisation se fait en position *ortho* alors qu'un substituant électroattracteur induit une fonctionnalisation sur la position la moins encombrée, en *ortho'*. Le mécanisme suivant a alors pu être proposé : après coordination du centre métallique à l'atome d'azote du substrat, un transfert d'hydrogène de ligand-à-ligand va permettre de former un complexe organométallique cyclique. Le partenaire de couplage subit ensuite probablement un transfert mono-électronique. Une recombinaison radicalaire, suivie de l'élimination réductrice et d'une étape de transmétallation, conduit finalement au produit de fonctionnalisation C-H et à la régénération du catalyseur (Schéma 65).

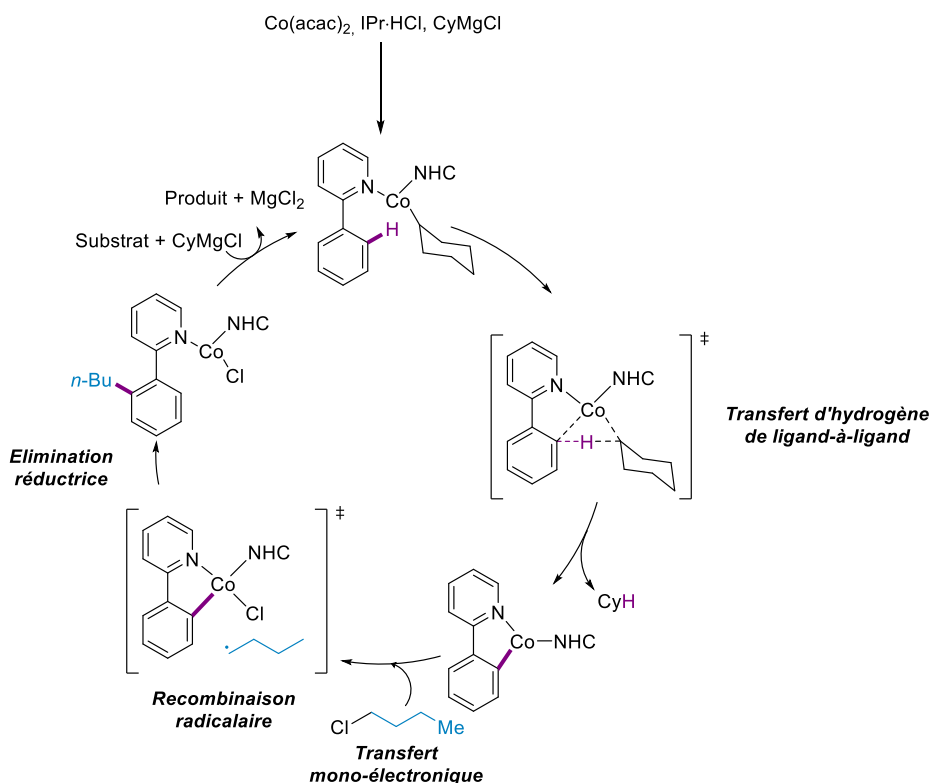


Schéma 65 : Mécanisme proposé pour l'*ortho*-alkylation des 2-arylpyridines

De manière intéressante, Ackermann a montré qu'il est possible d'utiliser des substrats de type oxazolidine en tant que groupement chélatant en combinaison avec un système catalytique ternaire et un chlorure d'alkyle primaire ou secondaire (Schéma 66).^[159]

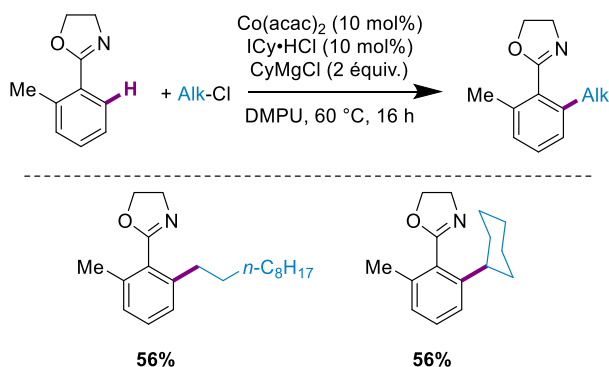


Schéma 66 : Alkylation C-H d'oxazolidines avec des chlorures d'alkyle

En 2017, l'équipe de Yoshikai a étendu le champ d'application de cette réaction grâce à l'utilisation de l'imine formée à partir de la pivalophénone en tant que groupement directeur (Schéma 67).^[160] Les produits d'*ortho*-alkylation sont obtenus avec des rendements généralement bons à température ambiante.

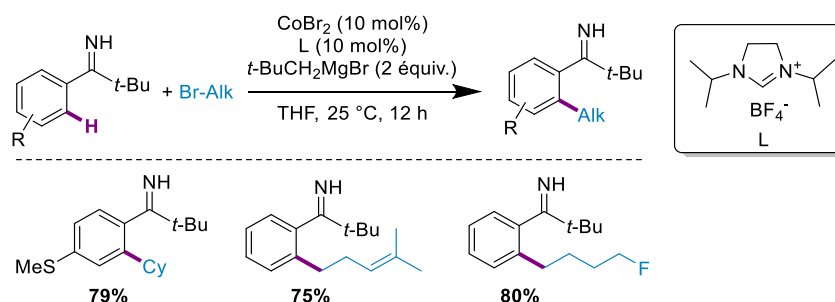


Schéma 67 : Ortho-alkylation d'imines dérivées de la pivalophénone avec des bromures d'alkyle

L'équipe de Yoshikai a récemment développé une méthode pour l'*ortho*-méthylation des imines aromatiques ou des dérivés de la 2-arylpypidine en utilisant un système catalytique ternaire et le tosylate de méthyle comme partenaire de couplage (Schéma 68). Le réactif de Grignard sert non seulement de base pour promouvoir l'activation C-H, mais c'est aussi une source d'ions bromures pour former *in situ* le bromure de méthyle qui est l'agent alkylant de la réaction. La réaction a lieu à température ambiante et permet d'obtenir le produit avec une excellente régiosélectivité et de bons rendements, mais il est parfois difficile d'éviter l'*ortho,ortho'*-diméthylation.^[161]

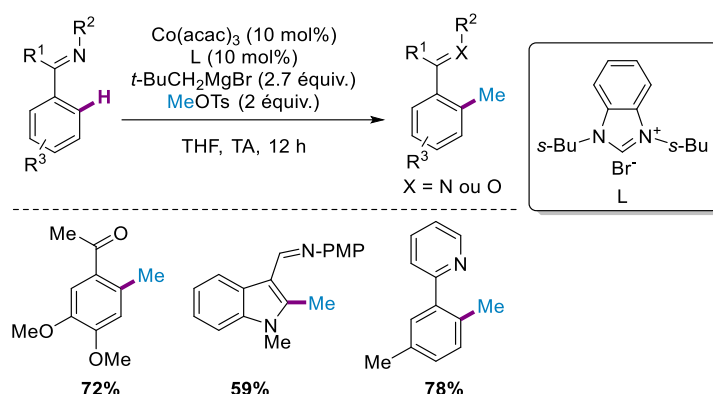


Schéma 68 : Ortho-méthylation d'imines ou d'arylpypidines avec le tosylate de méthyle

Nakamura a quant à lui utilisé le réactif de Grignard à la fois comme agent réducteur et comme partenaire de couplage. Il a ainsi réussi à fonctionnaliser la liaison C-H en *ortho* de différents benzamides secondaires ou arylpyridines grâce à différents organomagnésiens (Schéma 69).^[162] En fonction des substrats, il est parfois difficile d'éviter la dialkylation dans ces conditions réactionnelles, mais l'utilisation de substituants adaptés sur l'atome d'azote de l'amide permet d'obtenir exclusivement le produit de monofonctionnalisation. La présence d'air en tant qu'oxydant est cruciale, puisque sous une atmosphère d'argon, seules des traces du produit désiré sont obtenues.

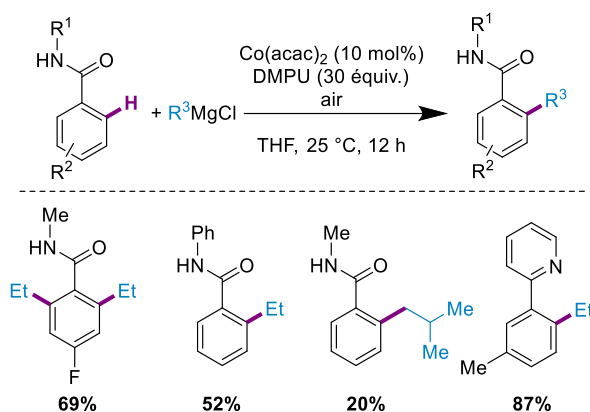


Schéma 69 : Ortho-alkylation des benzamides avec des réactifs de Grignard

Yoshikai a décrit une approche différente pour l'alkylation C-H grâce à un couplage croisé entre des liaisons C(sp²)-H et C(sp³)-H (Schéma 70).^[163] Cette stratégie a été employée pour le couplage entre une amine secondaire protégées par le 2-bromobenzyle et une cétime aromatique pour donner la cétone α -aminoalkylée correspondante avec des rendements généralement bons.

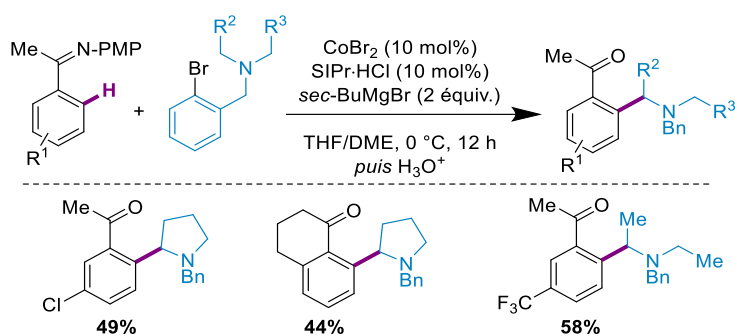


Schéma 70 : Couplage croisé déshydrogénant entre une liaison C(sp²)-H et une liaison C(sp³)-H

D'un point de vue mécanistique, le cobalt réduit par le réactif de Grignard va s'insérer dans la liaison C-H en *ortho* de l'imine pour former un cobaltacycle à 5 chaînons. Puis une rupture homolytique de la liaison C-Br va induire un transfert mono-électronique pour former un radical aryle et un complexe de cobalt lié à un atome de brome. Le radical aryle va ensuite subir un transfert 1,5 d'atome d'hydrogène pour former un radical α -aminé stabilisé. Finalement, une recombinaison radicalaire puis une élimination réductrice conduisent à la formation du produit désiré et à la régénération de l'espèce catalytiquement active grâce à une transmétallation avec l'organomagnésien (Schéma 71).

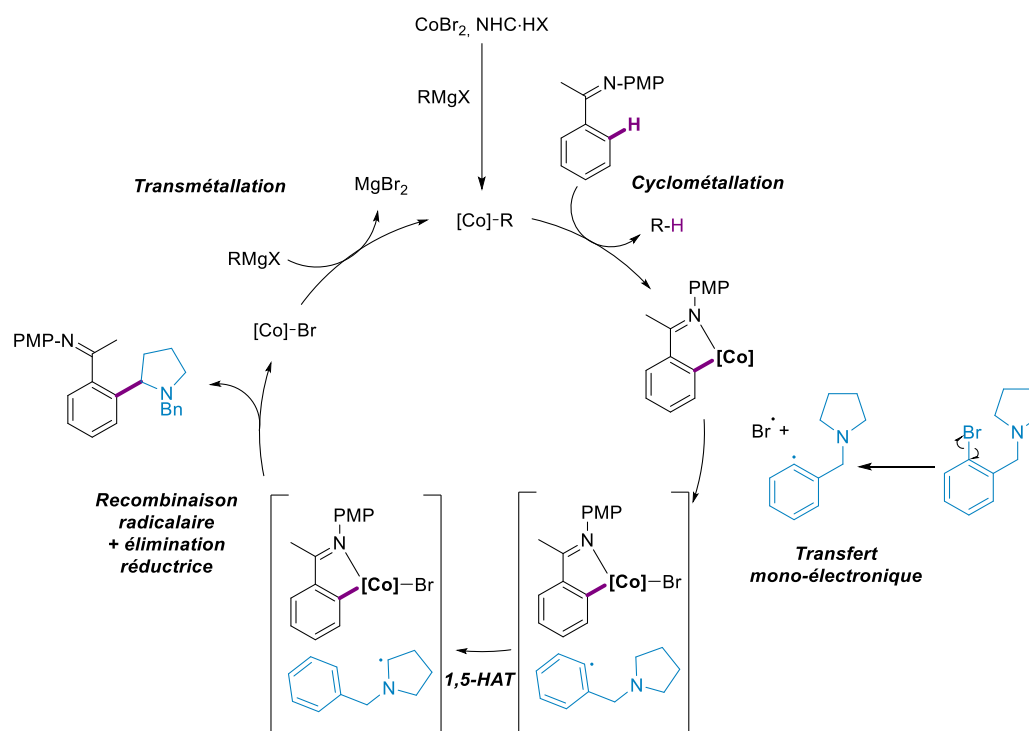


Schéma 71 : Mécanisme proposé pour le couplage croisé déshydrogénant

b. Benzylation

En plus de l'alkylation, le groupe d'Ackermann a décrit de nouvelles conditions pour la réaction de benzylation catalysée au cobalt (Schéma 72).^[164] Ainsi, un système catalytique ternaire composé de $\text{Co}(\text{acac})_2$, $\text{IMes} \cdot \text{HCl}$ et CyMgCl permet la benzylation sélective de la position C2 d'un dérivé de *N*-pyridylindole avec un phosphate de benzyle à température ambiante.

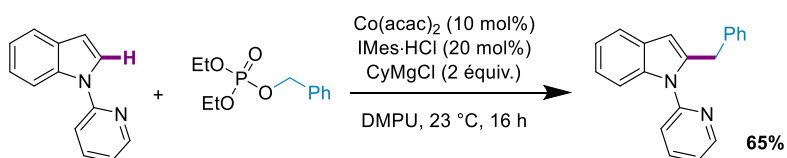


Schéma 72 : Benzylation C-H d'un indole avec un phosphonate

Plus récemment, le groupe de Yoshikai a ouvert de nouveaux horizons pour cette réaction grâce à l'utilisation d'une imine aromatique en tant que groupement directeur (Schéma 73).^[165] L'utilisation d'une monophosphine, la pyphos, à la place du NHC permet d'améliorer considérablement l'efficacité du système catalytique. Cette réaction a ensuite été étendue aux imines formées à partir des dérivés de la pivalophénone.^[166]

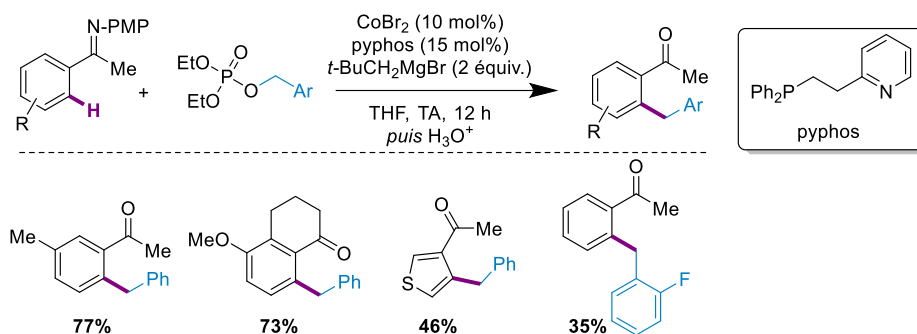


Schéma 73 : Ortho-benzoylation d'imines avec des phosphonates

c. Arylation

En 2012, le groupe d'Ackermann a décrit le premier exemple d'arylation de liaisons C-H catalysée par le cobalt basse-valence grâce à une rupture d'une liaison C-H du substrat et d'une liaison C-O du partenaire de couplage.^[164] Un système catalytique ternaire composé d'un sel de cobalt, d'un précurseur de NHC et d'un réactif de Grignard permet l'arylation sélective des dérivés de la 2-arylpyridine et du *N*-(2-pyridyl)indole dans des conditions douces (Schéma 74). Cette réaction est compatible avec différents partenaires de couplage : les sulfamates, les carbamates et les phosphates. Les rendements obtenus sont généralement très bons.

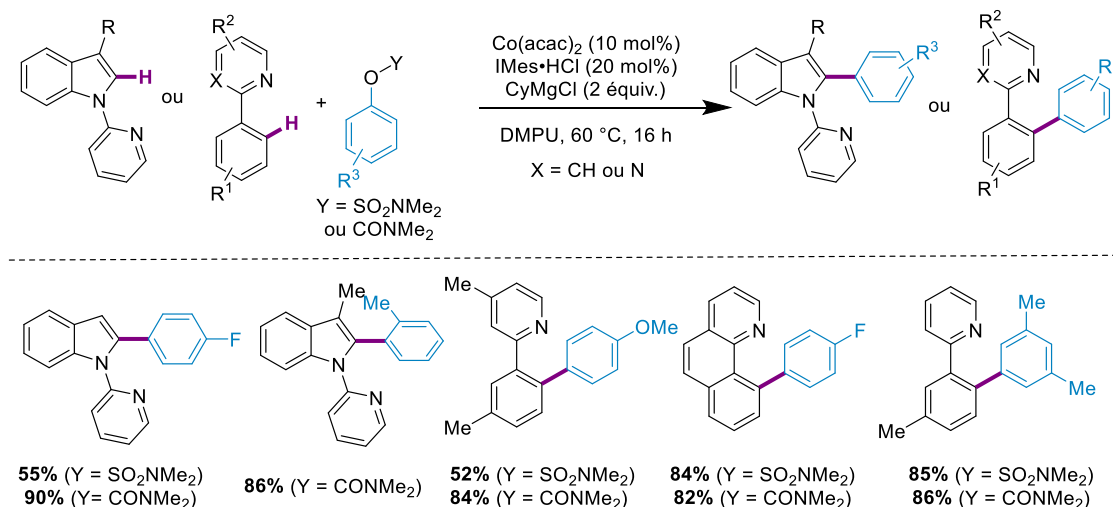


Schéma 74 : Arylation C2 d'indoles ou de 2-arylpyridines avec des sulfamates ou des carbamates

Par ailleurs, des expériences compétitives ont été menées. Ainsi, les carbamates se sont avérés plus réactifs que les sulfamates. L'électrodéficiency est un facteur qui augmente la réactivité du partenaire de couplage et du substrat. Enfin, le substrat de type indole est plus réactif que celui de type 2-arylpyridine, ce qui peut s'expliquer par l'acidité accrue de la liaison C-H de l'indole grâce aux effets électroniques apportés par l'atome d'azote. L'utilisation de TEMPO n'inhibe pas la réaction. Ces observations suggèrent qu'un mécanisme radicalaire est à écarter, de même qu'un mécanisme de type S_EAr .^[39]

Ackermann a par la suite étendu cette réaction d'arylation C-H à de nouveaux partenaires de couplage et à de nouveaux types de substrats. Ainsi, en 2013, il a décrit l'arylation C-H des 2-arylpyridines et des

N-(2-pyridyl)indoles en utilisant des chlorures d'aryle en tant que partenaire de couplage (Schéma 75).^[154] Cette réaction nécessite le système ternaire usuel avec un précurseur de NHC comme ligand. Ces conditions réactionnelles permettent d'obtenir sélectivement le produit d'*ortho*-arylation avec de bons à excellents rendements à température ambiante. Comme précédemment, les substrats et partenaires de couplage électrodéficients permettent l'obtention de meilleurs résultats lorsqu'ils sont utilisés compétitivement avec des analogues électroenrichis. Contrairement à ce qui a été observé avec les carbamates et les sulfamates, l'utilisation de TEMPO inhibe très fortement la réaction, ce qui est en accord avec un mécanisme radicalaire basé sur un transfert mono-électronique. Cette stratégie est plus générale que la précédente dans la mesure où les partenaires de couplage utilisés sont souvent commercialement disponibles. Alors que les rendements obtenus sont comparables, l'utilisation d'un chlorure d'aryle permet de conduire la réaction à température ambiante, ce qui est un autre avantage par rapport à méthodologie précédente.

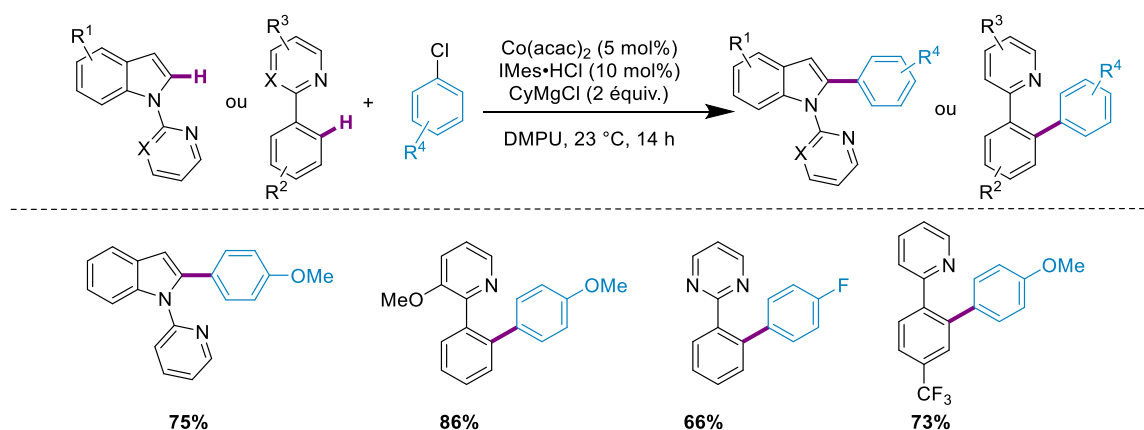


Schéma 75 : Arylation d'indoles ou de 2-arylpyridines avec des chlorures d'aryle

Ackermann s'est ensuite intéressé à l'arylation C-H de groupements peu coordinants comme les amides en présence d'un chlorure d'aryle (Schéma 76).^[167] Le système catalytique ternaire a une nouvelle fois fait ses preuves, avec l'utilisation d'un précurseur de NHC en tant que ligand, puisqu'il permet d'obtenir avec de hautes chimio- et régiosélectivités les produits désirés.

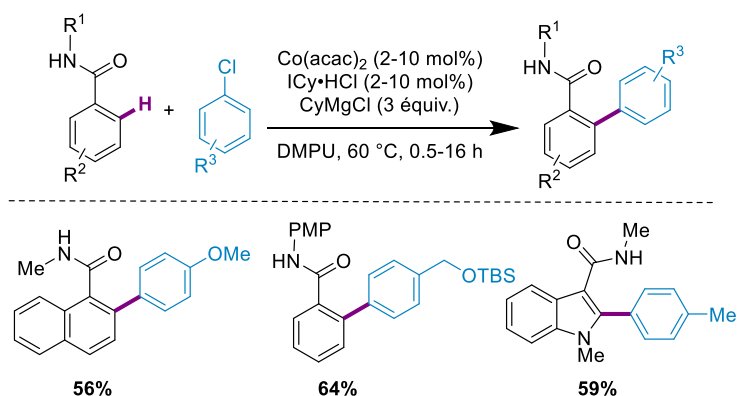


Schéma 76 : *Ortho*-arylation d'amides avec des chlorures d'aryle

En particulier, les squelettes de tétrazoles biaryliques sont très intéressants dans la mesure où leur structure est retrouvée dans de nombreuses molécules qui sont utilisées pour lutter contre l'hypertension, et plus particulièrement dans les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, comme par exemple le Valsartan (Figure 7).

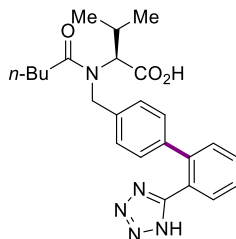


Figure 7 : Structure du Valsartan

Ackermann a montré que ces squelettes peuvent être obtenus directement, *via* une réaction d'arylation C-H effectuée directement sur un tétrazole monoarylé, servant ainsi de groupe chélatant (Schéma 77). Dans ce cas, le système catalytique ternaire doit être utilisé en combinaison avec un carbamate en tant que partenaire de couplage. Les rendements obtenus sont généralement modestes.

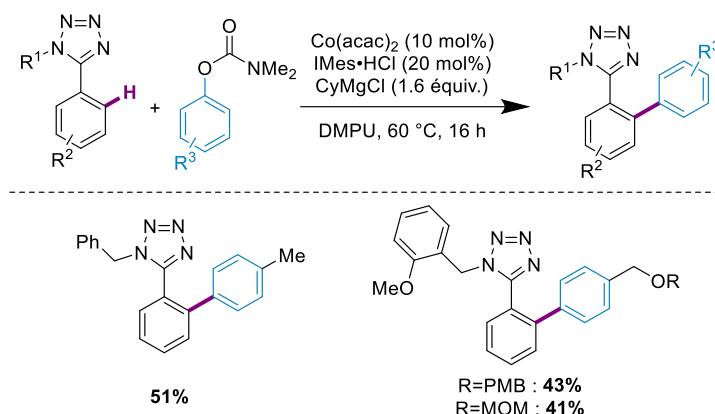


Schéma 77 : Arylation C-H de tétrazoles avec des carbamates

Ackermann a en outre étendu cette réaction d'arylation C-H assistée par chélation à d'autres substrats comme les oxazolidines (Schéma 78).^[159] Une nouvelle fois, le système catalytique ternaire avec un précurseur de NHC en présence d'un chlorure d'aryle permet d'obtenir les produits *ortho*-arylés avec de bons rendements et à température ambiante.

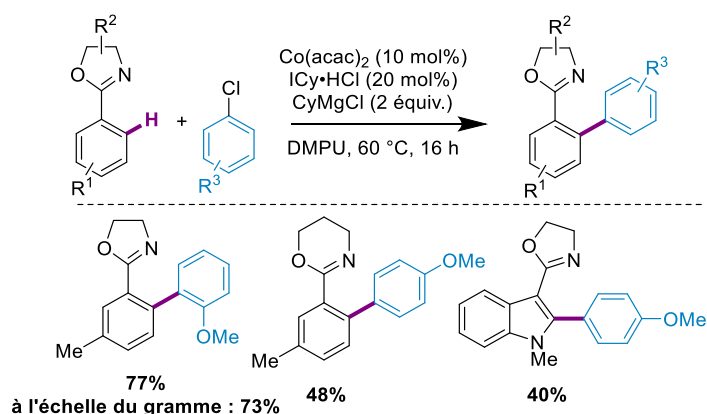


Schéma 78 : Arylation C-H d'oxazolidines avec des chlorures d'aryle

Le groupe de Yoshikai a montré à son tour qu'il était possible d'utiliser des imines aromatiques en tant que groupement directeur pour la réaction d'*ortho*-arylation (Schéma 79).^[168] Un système catalytique ternaire employant soit un précurseur de NHC, soit une monophosphine permet d'obtenir le produit d'*ortho*-arylation à température ambiante.

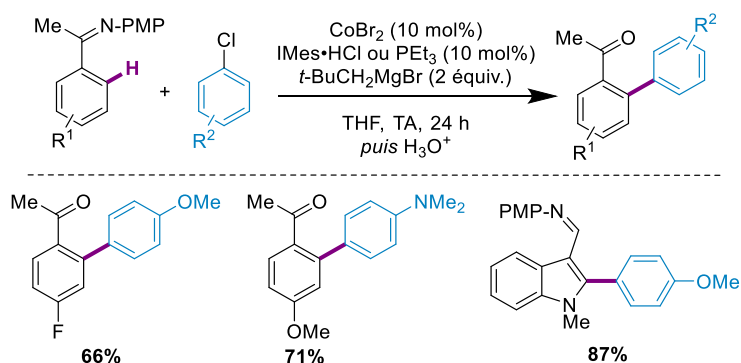


Schéma 79 : Arylation C-H d'imines aromatiques avec des chlorures d'aryle

Cette réaction est également compatible avec des imines synthétisées à partir de la pivalophénone et qui comportent un NH libre comme l'a montré Yoshikai (Schéma 80).^[160] Les produits *ortho*-arylés peuvent ensuite être directement transformés en dérivés de benzonitriles avec de bons rendements sur 2 étapes.

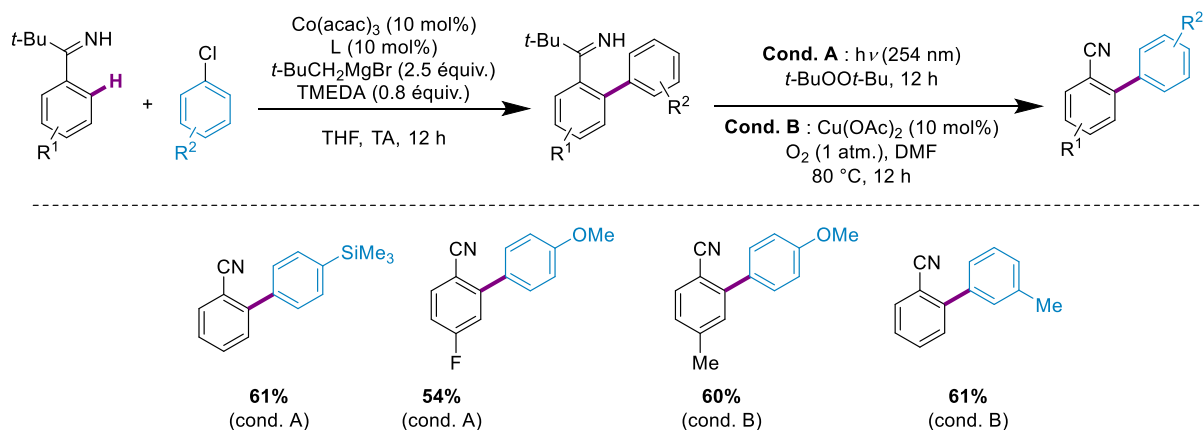


Schéma 80 : Synthèse en 2 étapes de benzonitriles *ortho*-arylés

D'un point de vue mécanistique, cette réaction d'arylation C-H catalysée par le cobalt basse-valence avec des chlorures d'aryle en tant que partenaire de couplage est analogue à celle d'alkylation avec des halogénures d'alkyle (Schéma 65). En effet, des tests effectués avec différents piègeurs de radicaux (TEMPO, BHT ou stilbène) ont montré qu'une étape de transfert mono-électronique est impliquée dans le mécanisme de cette réaction.^[154,159]

d. Alcénylation

C'est en 2015 que le groupe d'Ackermann a développé la première méthodologie utilisant la catalyse au cobalt basse-valence pour l'introduction d'alcènes sur des positions C-H (Schéma 81).^[169] Un système catalytique ternaire comprenant CoI_2 , un précurseur de NHC $\text{IPr}\cdot\text{HCl}$ et le chlorure de cyclohexylmagnésium CyMgCl comme agent réducteur permet la fonctionnalisation C-H de différents hétéroaromatiques (*N*-pyri(mi)dylindoles, pyrroles, etc.). Les partenaires de couplage qui peuvent être utilisés sont variés : acétates, phosphates, carbonates ou carbamates d'alcène cycliques ou acycliques. Les conditions réactionnelles sont particulièrement douces, puisque cette réaction opère à température ambiante et permet l'obtention des produits désirés avec de très bons rendements en général. Notons qu'une réaction similaire catalysée au ruthénium nécessite des conditions bien plus drastiques (120 °C ou reflux du toluène) pour être efficace.^[170,171]

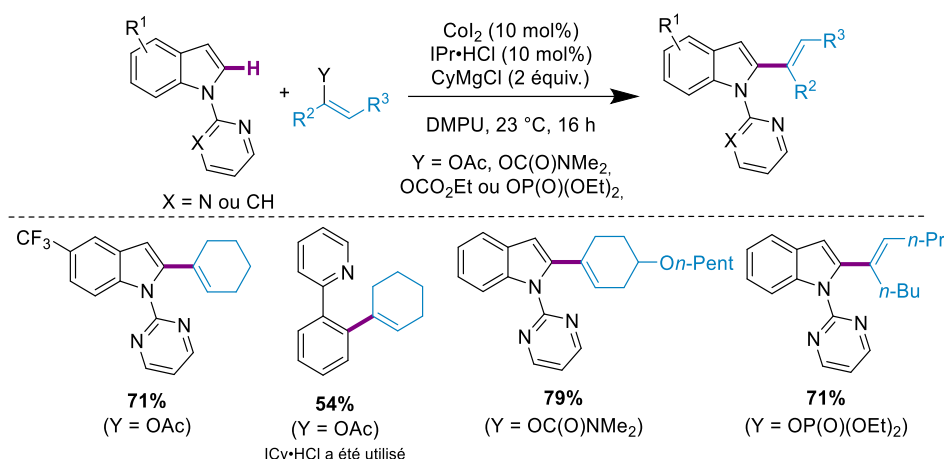


Schéma 81 : Alcénylation C-H de différents hétéroaromatiques

En comparaison aux autres méthodes permettant l'introduction d'alcènes, cette méthodologie s'affranchit des problèmes de régiosélectivité parfois observés lors de l'hydroarylation d'alcynes dissymétriques. Notons également que lorsque des acétates d'énol sont utilisés, seul l'alcène *E* est obtenu quelle que soit la configuration de l'acétate d'énol utilisé ce qui prouve l'existence d'une isomérisation de l'oléfine au cours de la réaction. Plus tard, Ackermann a montré qu'il est possible d'effectuer cette réaction en utilisant un ligand de type triazolyldène, utilisé pour la première fois pour la fonctionnalisation C-H catalysée au cobalt (Schéma 82).^[172] Par ailleurs, les conditions réactionnelles utilisées sont identiques (à l'exception du ligand). De manière remarquable, la diastéréoconvergence observée pour la formation du produit *E* est toujours observée et les rendements obtenus sont comparables à ceux obtenus avec $\text{IPr}\cdot\text{HCl}$.

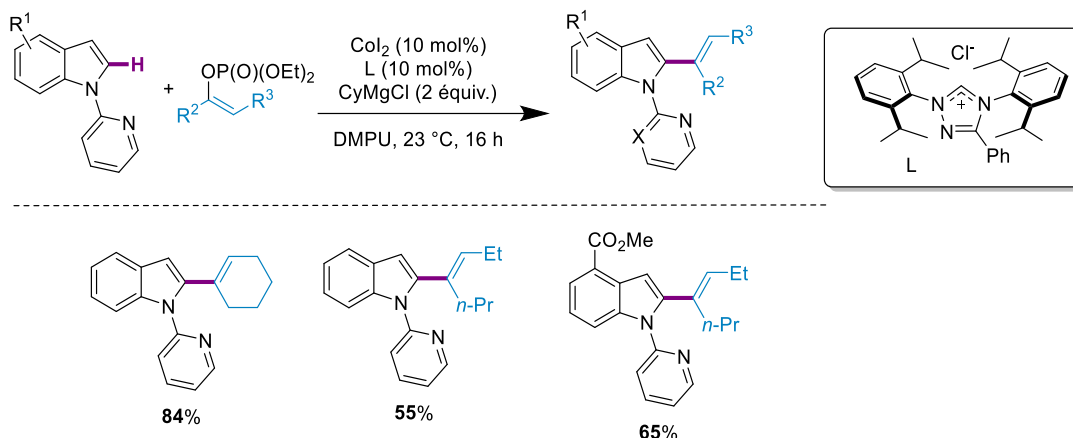


Schéma 82 : Alcénylation C-H d'indoles avec un ligand triazolyldène

Afin de rationaliser la réaction d'alcénylation de liaisons C-H d'une imine ou d'une 2-arylpyridine avec un ester d'énol, le groupe d'Ackermann a proposé un mécanisme,^[81] basé sur des tests mécanistiques (Schéma 83). Il suggère que le cobalt est réduit par le réactif de Grignard. Un métallacycle est ensuite formé. Le dérivé d'énol va ensuite se coordonner à l'atome de cobalt pour former un intermédiaire qui va subir une insertion migratoire. Enfin, une β -élimination permet de relarguer le produit, et une élimination réductrice accompagnée d'une transmétallation régénère l'espèce catalytiquement active.

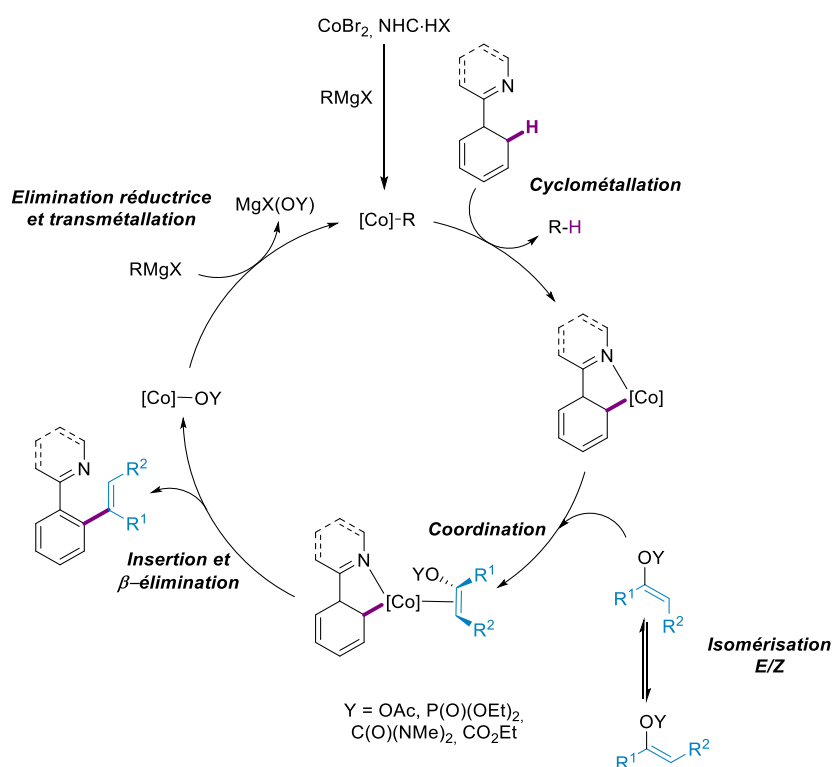


Schéma 83 : Mécanisme proposé pour l'alcénylation des 2-arylpyridines

Le groupe de Yoshikai a ensuite étendu cette réaction aux cétimines aromatiques en utilisant des phosphates d'alcène comme partenaire de couplage (Schéma 84).^[173] Les conditions initialement développées par Ackermann ne permettant pas l'obtention du produit de C-H alcénylation en utilisant les imines, Yoshikai a développé un nouveau précurseur de NHC qui permet l'obtention du produit

désiré. Par ailleurs, l'utilisation de TMEDA comme additif permet d'améliorer sensiblement les rendements obtenus. De manière analogue aux résultats obtenus par Ackermann, le produit *E* est préférentiellement obtenu.

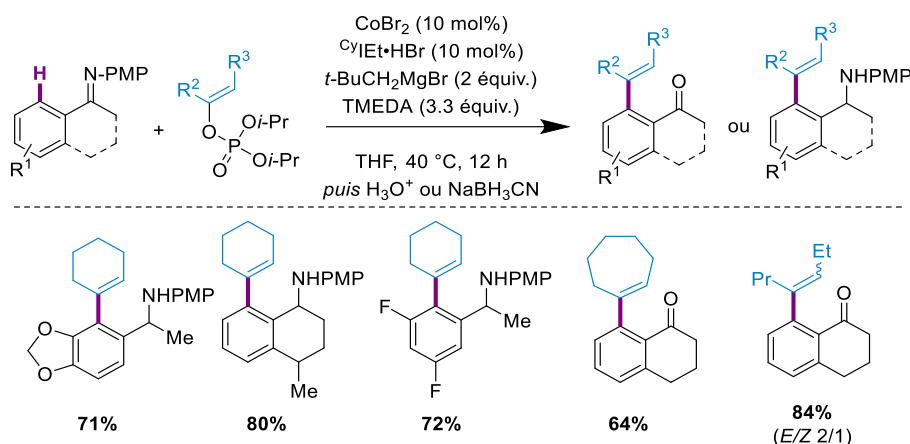


Schéma 84 : Alcénylation de différentes imines aromatiques avec des phosphates d'alcène

Enfin, Yoshikai a également montré qu'il est possible d'utiliser les imines formées à partir de la pivalophénone pour cette réaction d'alcénylation C-H (Schéma 85).^[174] Dans ce cas, un précurseur de NHC est utilisé dans le système catalytique ternaire, et l'ajout de TMEDA n'est pas nécessaire à l'obtention de bons rendements.

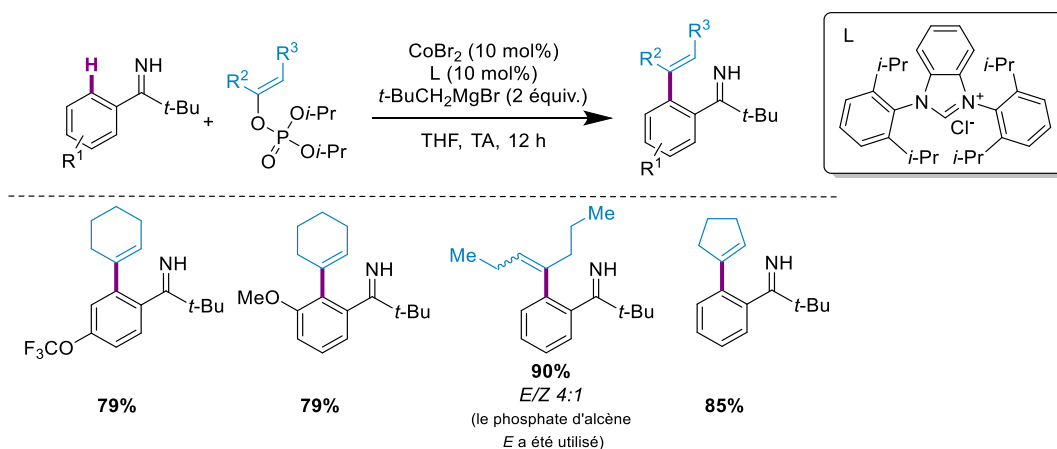


Schéma 85 : Ortho-alcénylation d'imines dérivées de la pivalophénone avec des phosphates

8. Carbonylation de liaisons C-H

Très récemment, le groupe de Pashazzadeh a décrit le premier exemple de carbonylation d'une liaison C(sp²)-H des coumarines (Schéma 86).^[175] Ils proposent d'utiliser du monoxyde de carbone en tant que source de carbonyle. Du manganèse(0) est utilisé pour réduire *in situ* le sel de CoBr₂ en cobalt(0). Cette méthodologie est particulièrement régiosélective pour la position C3 et permet l'obtention de 3-arylcoumarines avec de très bons rendements.

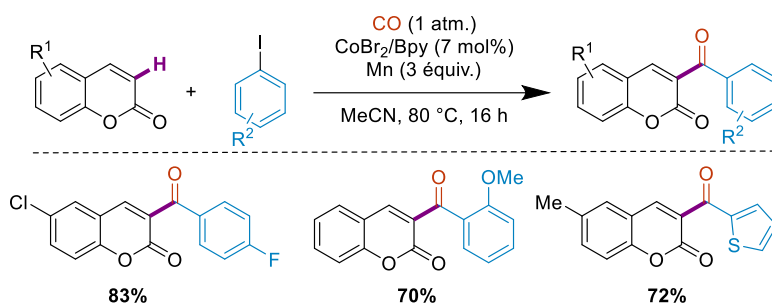


Schéma 86 : Carbonylation de coumarines

9. Conclusion

Au cours de cette première partie, nous avons pu voir que l'activation et la fonctionnalisation de liaisons C-H grâce à la catalyse au cobalt-basse valence a pris un essor considérable depuis les travaux précurseurs du groupe de Yoshikai grâce au développement du système catalytique ternaire. Ainsi, de nombreuses transformations sont possibles grâce à ce système catalytique simple, peu onéreux et qui procède dans des conditions relativement douces.

Nous proposons maintenant au lecteur un résumé graphique des principales réactions possibles en utilisant un système catalytique ternaire au cobalt au départ de différents substrats : 2-arylpypyridines (Schéma 87), imines aromatiques (Schéma 88), *N*-pyri(mi)dylindoles (Schéma 89) et enfin les indoles porteurs d'une imine en position 3 (Schéma 90).

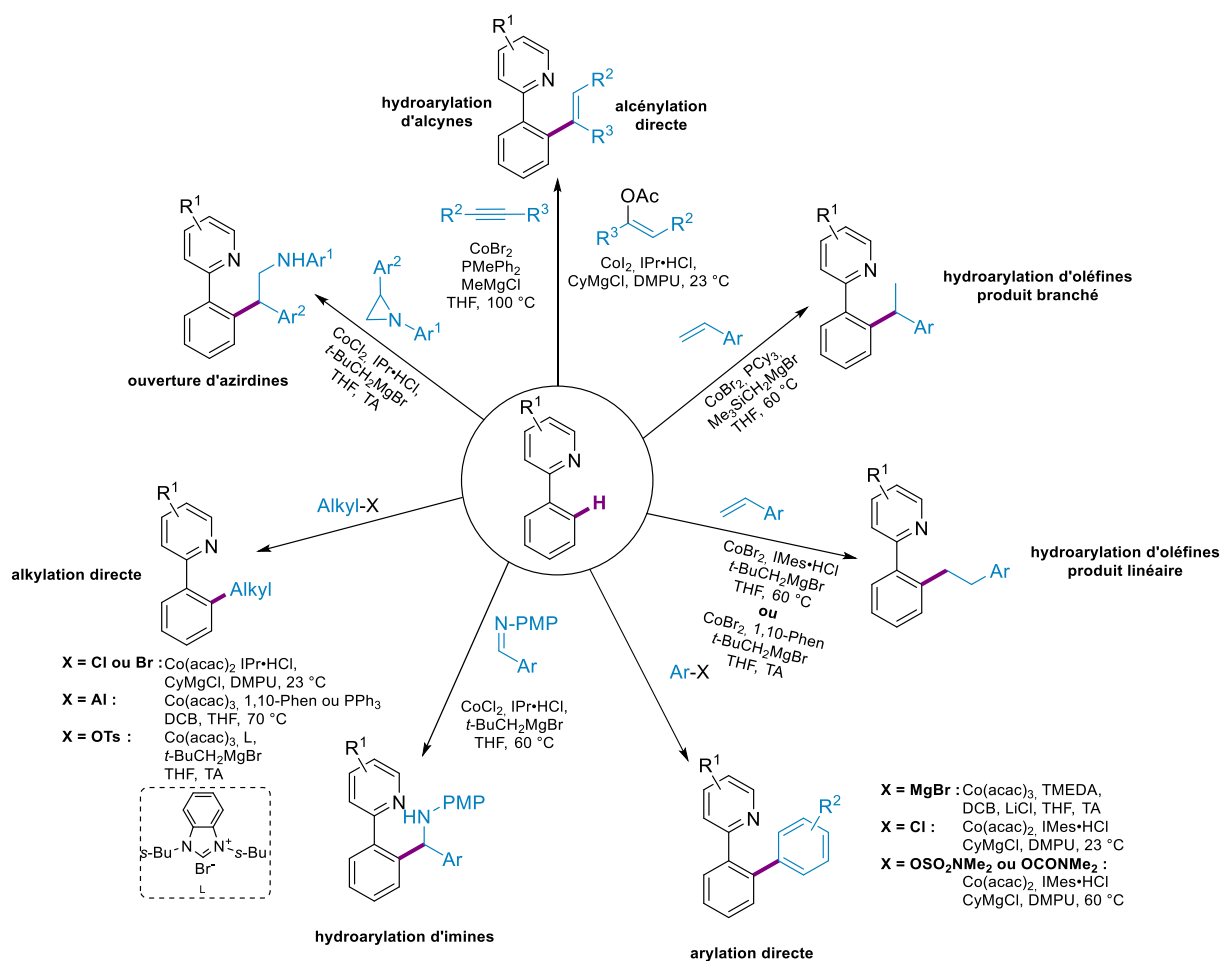


Schéma 87 : Récapitulatif des réactions possibles avec une 2-arylpiridine avec un système catalytique ternaire

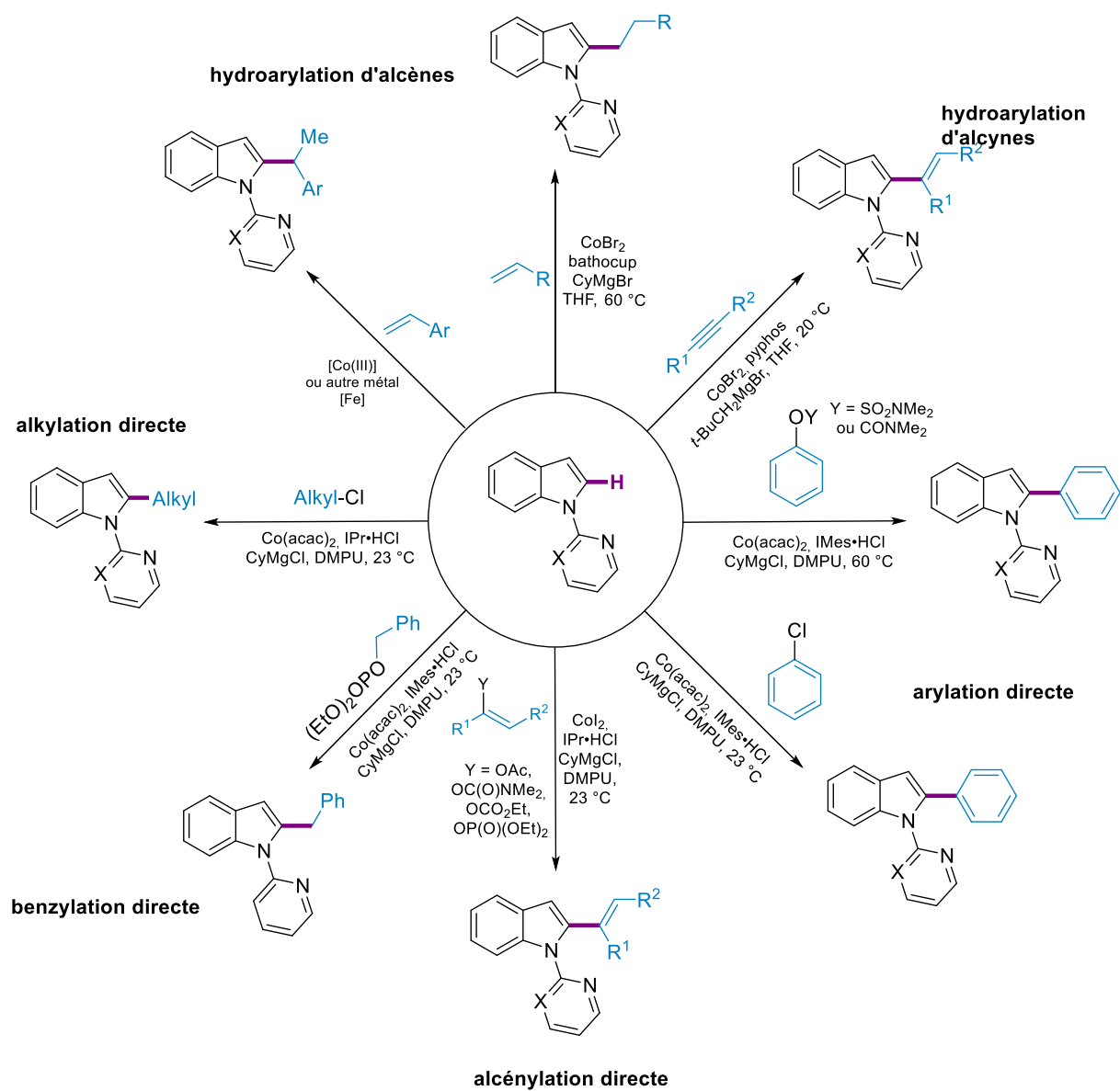


Schéma 89 : Récapitulatif des réactions possibles avec le N-pyri(mi)dyldole avec un système catalytique ternaire

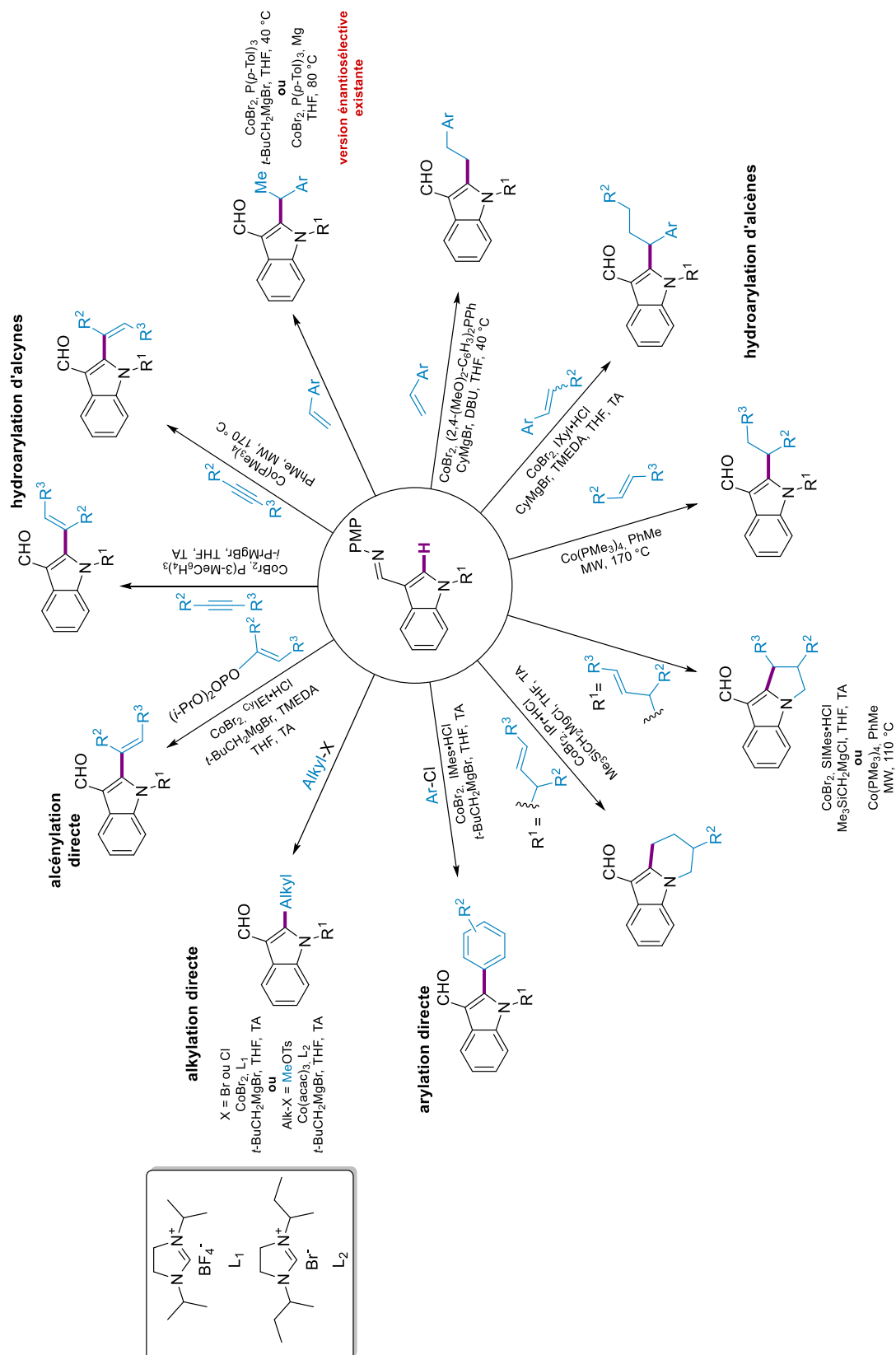


Schéma 90 : Récapitulatif des réactions possibles sur les indoles portant une imine avec un système catalytique ternaire

IV. Activation de liaisons C-H asymétrique catalytique

L'objectif de cette thèse est le développement de réactions d'activation C-H asymétriques catalysées par le cobalt basse-valence. Si les exemples précédents s'effectuent sans le contrôle de la chiralité, il existe tout de même des réactions d'activation C-H asymétriques catalysées au cobalt, que nous nous allons à présent développer. Du fait de leur faible nombre, nous avons fait le choix de présenter ces réactions quel que soit le type de catalyse mis en jeu (basse ou haute valence).^[6,7]

1. Catalyse au cobalt basse-valence

Comme nous l'avons vu précédemment, les réactions d'hydroacylation sont des transformations particulièrement économiques en termes d'atomes pour la synthèse de cétones *via* la formation d'une liaison C-C. Yoshikai et Yang ont ainsi développé en 2014 un système catalytique comprenant un sel de cobalt et une diphosphine chirale pour permettre l'hydroacylation des 2-acylbenzaldéhydes et des 2-alcénylbenzaldéhydes et ainsi générer des phthalides ou des indanones qui constituent d'importants squelettes en synthèse organique (Schéma 91).^[176] Ces produits sont obtenus avec des rendements et énantiosélectivités bons à excellents, démontrant ainsi pour la première fois que le cobalt est capable, *via* la formation d'un complexe organométallique chiral, d'induire de l'énantiosélectivité, ce qui était jusqu'alors réservé aux métaux de transition nobles. D'après leurs expériences mécanistiques basées sur du marquage au deutérium et sur des expériences d'effet isotopique cinétique, les auteurs proposent que l'étape d'activation C-H est plus rapide que l'étape d'élimination réductrice, cette dernière étant cinétiquement déterminante.

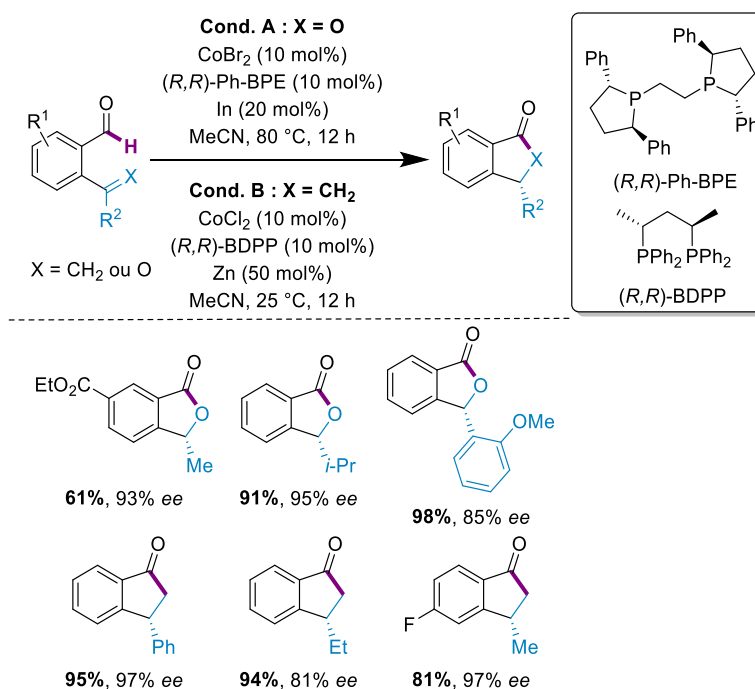


Schéma 91 : Hydroacylation intramoléculaire énantiosélective des 2-acylbenzaldéhydes et des 2-alcénylbenzaldéhydes

Trois ans plus tard, Yoshikai a étendu le champ d'application de cette réaction à l'hydroacylation intramoléculaire d'alcènes trisubstitués, ce qui permet la synthèse d'indanes 2,3-disubstitués (Schéma 92).^[177] Ces produits sont obtenus avec de très bons rendements, compris entre 66 et 99%, des diastéréosélectivités bonnes à excellentes (*r.d.* compris entre 3.1:1 et 20:1) et des énantiosélectivités généralement bonnes aussi (*ee* compris entre 11 et 98%). Il est important de souligner que le ratio *E/Z* du substrat de départ n'a qu'une influence minimale sur l'excès énantiomérique du produit. Les auteurs expliquent cette observation par une probable isomérisation de l'alcène *Z* en alcène *E*.

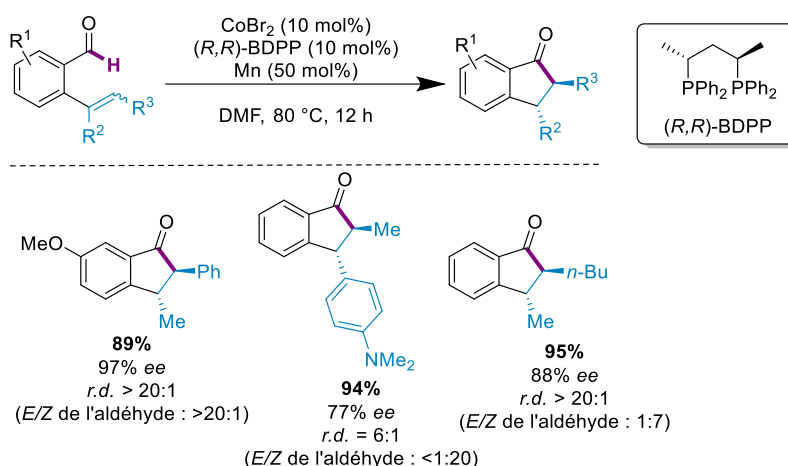


Schéma 92 : Hydroacylation stéréosélective d'alcènes trisubstitués

En 2017, l'équipe de Dong a proposé une réaction d'hydroacylation intramoléculaire d'alcènes énantiosélective pour la formation de dérivés de la cyclobutanone (Schéma 93).^[178] Ainsi, la désymétrisation d'un aldéhyde aliphatique par un complexe de cobalt portant un ligand de type diphosphine chirale permet la synthèse de cycles à 4 chaînons particulièrement contraints plutôt que les cycles à 5 chaînons grâce au choix judicieux du ligand. Ces cyclobutanones peuvent porter des centres quaternaires stéréogéniques et sont obtenus avec de très bons rendements et stéréosélectivités (*r.d.* compris entre 10:1 et 20:1, *ee* compris entre 64 et 96%).

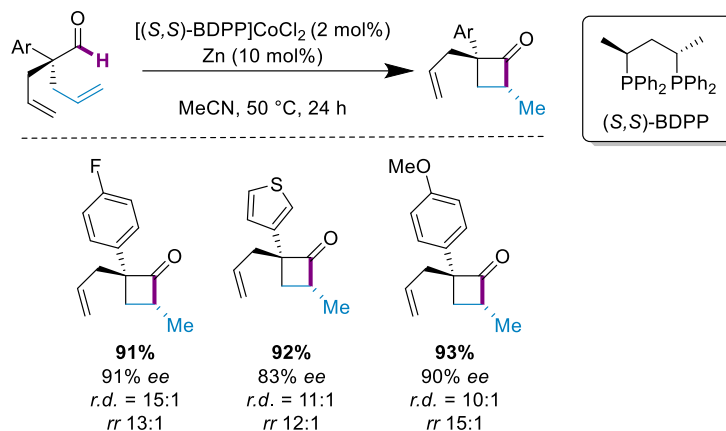


Schéma 93 : Hydroacylation d'alcènes intramoléculaire énantiosélective

En 2020, le groupe de Lautens a développé une réaction d'hydroacylation des 1,6-énynes avec des aldéhydes (Schéma 94).^[179] Une séquence domino permet l'obtention de cétones énantiométriques avec de bons rendements et d'excellentes régio-, diastéréo- et énantiosélectivités.

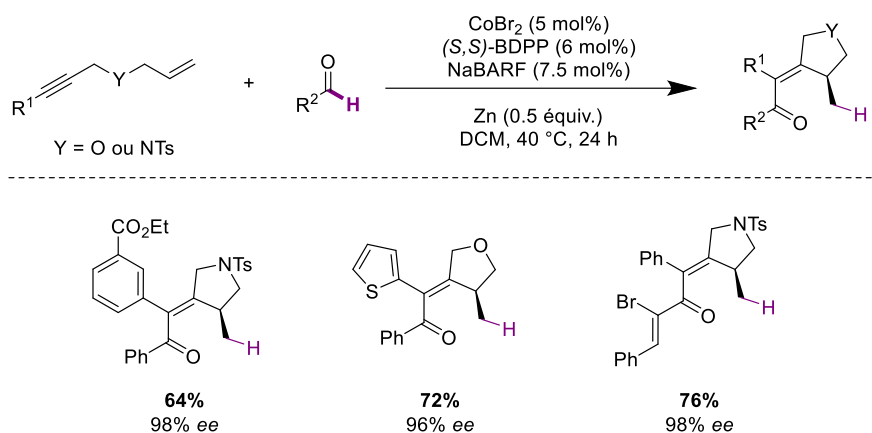


Schéma 94 : Hydroacylation 1,6 d'énynes

Le même groupe s'est ensuite intéressé à l'hydroarylation cyclisante d'1,6-énynes, ce qui permet la création de trois liaisons *via* une réaction domino (Schéma 95).^[180] Les produits sont obtenus avec d'excellents rendements et puretés optiques.

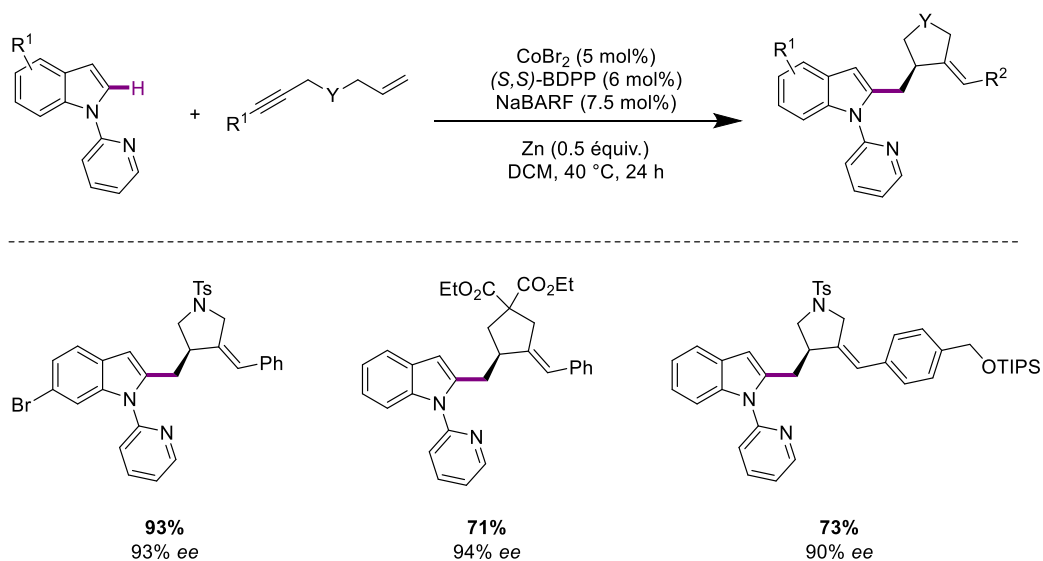


Schéma 95 : Hydroarylation 1,6 d'énynes

En 2015, le groupe de Yoshikai a décrit l'alkylation énantiosélective d'indoles en utilisant des styrènes comme partenaire de couplage (Schéma 96).^[5] Une fine optimisation du ligand a permis de déterminer qu'un phosphoramidite dérivé du BINOL permet l'obtention de bons excès énantiomériques. Par ailleurs, il faut noter l'importance primordiale du substituant porté par l'atome d'azote de l'indole : en fonction de son pouvoir coordinant et de ses propriétés électroniques et stériques, une forte variation du rendement est observée (entre 19 et 90%). Une variation de l'excès énantiomérique est aussi remarquée, mais celle-ci est moins importante (ee compris entre 53 et 83%). Finalement, c'est le substituant -Boc qui permet l'obtention des meilleurs résultats tant en termes de rendement que

d'énantiosélectivité. Il présente par ailleurs l'avantage d'être facilement amovible. Les produits sont généralement obtenus avec des bons rendements, et des énantiosélectivités modestes à bonnes (*ee* compris entre 58 et 86%).

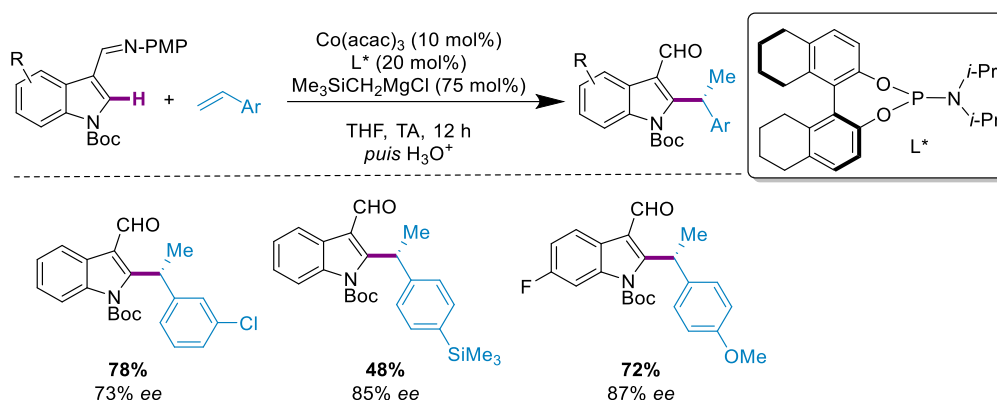


Schéma 96 : Alkylation énantiosélective d'indoles avec des styrènes

Le groupe de Sato a quant à lui développé une méthodologie pour l'activation de liaisons C(sp³)-H allyliques, qui sont additionnées à des cétones.^[181] Les auteurs s'intéressent principalement à la version racémique mais ont néanmoins montré que l'utilisation d'un ligand chiral, le (*R*)-Difluorophos, permet l'obtention de l'alcool homoallylique avec un bon excès énantiomérique (*ee* de 81%), bien que le rendement soit plus modeste (Schéma 97). D'un point de vue mécanistique, les auteurs supposent que l'intermédiaire de cobalt basse-valence allylé a un caractère nucléophile ce qui va favoriser l'addition de l'intermédiaire organométallique sur la cétone.

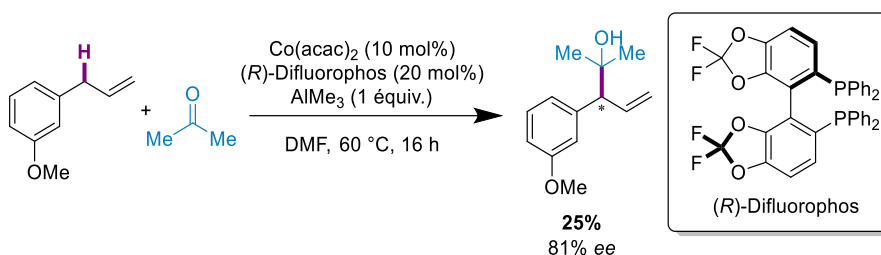


Schéma 97 : Addition énantiosélective d'une liaison allylique à une cétone

À ce jour, seuls quelques exemples d'utilisation du cobalt basse-valence pour des transformations stéréosélectives ont donc été décrits. La réaction d'hydroacylation s'est avérée être une réaction de choix pour illustrer l'efficacité du système catalytique impliquant une diphosphine chirale, et elle a pu être adaptée à différents substrats. Mais il faut noter que l'adaptation du système catalytique ternaire développé par Yoshikai en version énantiosélective ne s'est illustrée qu'avec l'hydroarylation des styrènes, grâce à un ligand énantio-pur de type phosphoramidite. Ainsi, le développement de stratégies générales basées sur l'utilisation du cobalt basse-valence pour l'accès à des composés optiquement actifs serait très utile.

2. Catalyse au cobalt haute-valence énantiosélective

L'un des principaux inconvénients de l'utilisation du cobalt basse-valence pour la catalyse asymétrique est l'utilisation fréquente d'une quantité super-stœchiométrique d'un réactif de Grignard, ce qui implique la génération de déchets et empêche l'utilisation de certains groupes fonctionnels. C'est pourquoi l'utilisation d'un complexe de cobalt(III) stable à l'air représente un grand renouveau dans le domaine de la catalyse asymétrique. Ces catalyseurs peuvent activer des liaisons C-H de deux manières : tout d'abord, *via* un mécanisme de type métallation/déprotonation concertée^[40] et d'un autre côté grâce à une réaction impliquant un transfert mono-électronique intermoléculaire.^[182]

Le mécanisme de métallation/déprotonation concertée implique l'utilisation d'une base en tant que co-catalyseur. C'est pourquoi l'emploi d'une base chirale représente une perspective de choix pour induire de la stéréosélectivité dans ces réactions catalysées au cobalt(III). C'est ce qu'a développé le groupe d'Ackermann ces dernières années : en utilisant un complexe Cp*Co(III) achiral avec une quantité catalytique d'un carboxylate chiral, ils parviennent à alkyler de manière énantiosélective la position C2 des *N*-pyridylindoles avec des arènes allyliques (Schéma 98).^[183] Ces résultats font suite à une première publication parue en 2017 dans laquelle les auteurs explicitent différents facteurs impliqués dans le contrôle de la sélectivité dans cette alkylation C-H basée sur l'hydroarylation.^[48] Grâce à l'ajout d'un carboxylate chiral en tant qu'additif, le régiocontrôle de la réaction est totalement inversé et c'est le produit branché qui est obtenu. En effet, en l'absence de cet acide, c'est le produit *anti*-Markovnikov, c'est-à-dire le produit linéaire, qui est obtenu avec une sélectivité parfaite (> 99:1). Des études mécanistiques, appuyées par des calculs DFT, expliquent ces résultats par une divergence du mécanisme de l'activation C-H en présence ou non du ligand carboxylate. En l'absence de celui-ci, un transfert d'atome d'hydrogène de ligand à ligand permet l'obtention du produit linéaire, alors qu'une substitution électrophile assistée par une base produit le produit branché est favorisée lorsque le carboxylate est impliqué. Dans la version énantiosélective, les rendements obtenus sont moyens à bons, et les énantiosélectivités sont bonnes (*ee* entre 70 et 86%), l'ajout d'Amberlyst 15 étant crucial pour obtenir ces bons rendements. Il faut par ailleurs signaler la présence d'un effet non-linéaire négatif dans la réaction en l'absence d'Amberlyst 15 : cela s'explique par une stabilisation du ligand grâce à des liaisons hydrogène. Enfin, notons la grande tolérance de cette méthodologie à différents groupes fonctionnels sensibles : des esters, des halogénures d'aryle ou des groupements hydroxyles libres.

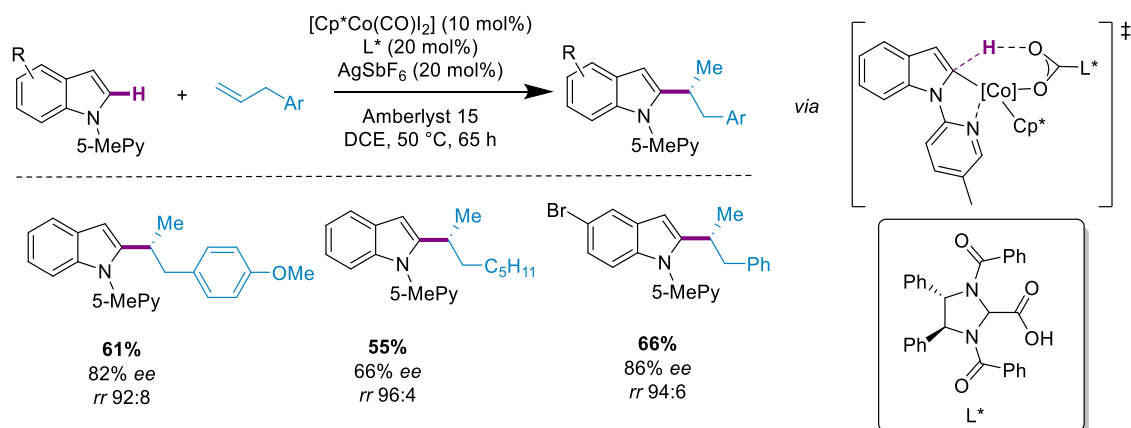


Schéma 98 : Alkylation énantiosélective d'indoles avec des arènes allyliques

Le groupe de Shi a très récemment décrit une extension à ces travaux grâce à l'utilisation d'alcènes non-activés (Schéma 99). Les énantiosélectivités observées sont excellentes (*ee* entre 79 et 92%) grâce à une fine optimisation de la substitution du groupement directeur utilisé et de l'acide carboxylique chiral utilisé afin de promouvoir l'induction asymétrique. Cette méthodologie est compatible avec des indoles, mais aussi des pyrroles et des exemples intramoléculaires ont aussi été décrits. Le ligand chiral utilisé est obtenu grâce à une double réaction d'arylation de liaisons γ -C(sp³)-H catalysée par le palladium(II), mais le rendement pour cette synthèse est assez bas.

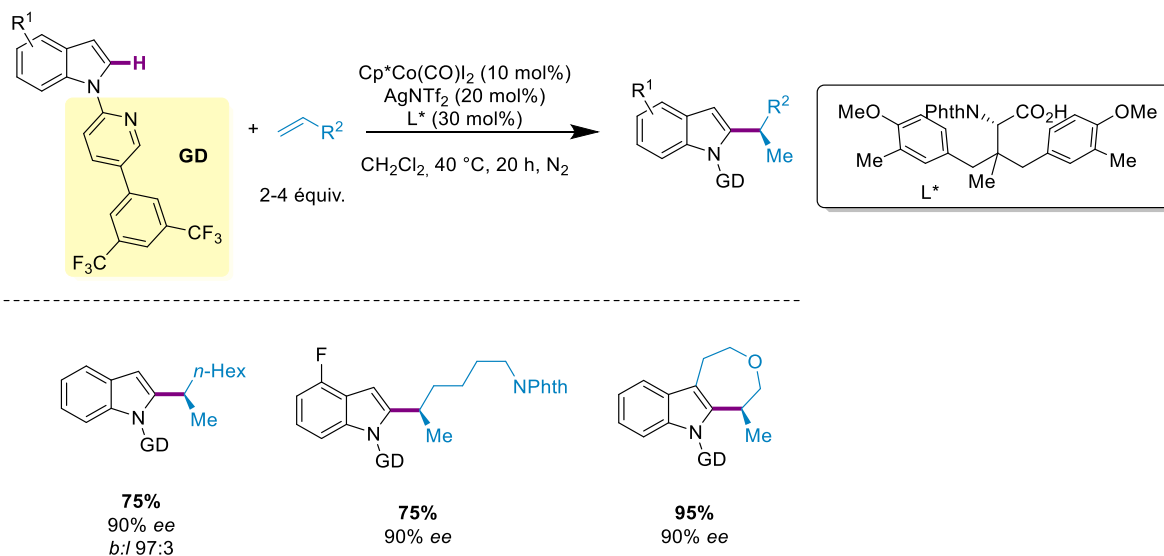


Schéma 99 : Hydroarylation asymétrique d'alcènes non-activés catalysée par le cobalt(III)

Peu de temps après, le groupe de Matsunaga a publié des travaux sur l'amidation énantiosélective d'une liaison C(sp³)-H des dérivés d'un thioamide^[184] en utilisant le même concept d'ajouter un acide chiral (le mécanisme avait été étudié dans une étude précédente qui portait sur la version racémique^[185]) (Schéma 100). L'utilisation d'un nouveau complexe de cobalt(III) a notamment permis d'améliorer les excès énantiomériques (compris entre 78 et 88%) et d'accéder aux produits avec de très bons rendements. L'ajout d'une zéolite (MS13X) permet d'améliorer considérablement les

rendements obtenus. Notons qu'il s'agit du premier exemple de fonctionnalisation d'une liaison C(sp³)-H énantiosélective avec un métal de transition 3d qui est une transformation particulièrement délicate.

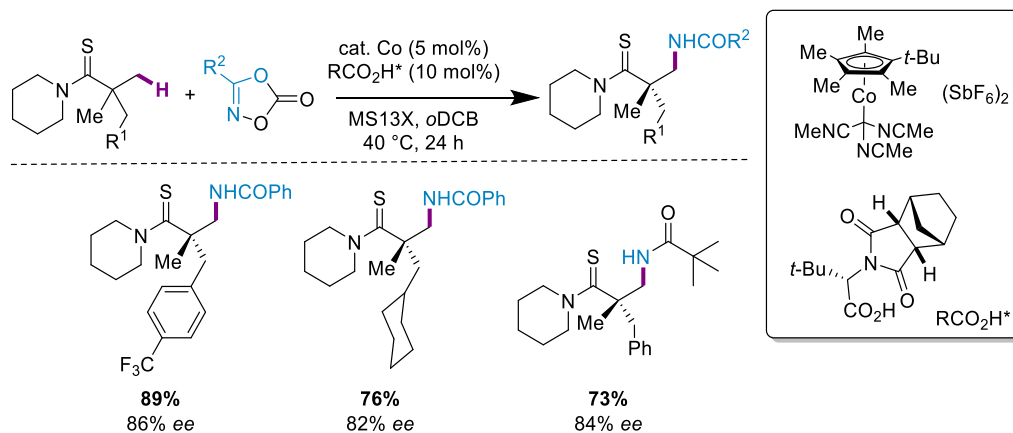


Schéma 100 : Amidation énantiosélective de dérivés de thioamides

Plus récemment, Matsunaga a montré qu'il est possible d'utiliser un acide carboxylique chiral porté par un squelette de type ferrocène pour l'amidation énantiosélective des thioamides *via* l'activation d'une liaison C(sp³)-H (Figure 8).^[186] Les rendements obtenus sont très bons, et les excès énantiomériques sont bons quoiqu'inférieurs (*ee* généralement entre 72% et 74%) à ceux obtenus *via* la méthode précédente utilisant l'acide carboxylique chiral et dont les conditions sont par ailleurs identiques (mis à part la température qui est de 4 °C).

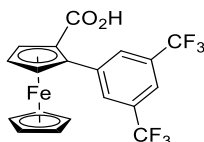


Figure 8 : Structure du ligand utilisé pour l'amidation énantiosélective des thioamides

En 2018, le groupe d'Ackermann a quant à lui décrit la réaction d'amidation racémique des dérivés du ferrocène catalysée au cobalt(III) en utilisant l'aide d'un thioamide.^[187] L'année d'après, le groupe de Shi a développé la version énantiosélective (chiralité planaire) de cette réaction grâce au choix judicieux d'un acide aminé monoprotégé qui permet l'obtention d'excès énantiomériques modérés (jusqu'à 50% *ee*).^[188] Les rendements sont cependant excellents, et les excès énantiomériques peuvent être augmentés par recristallisation (Schéma 101).

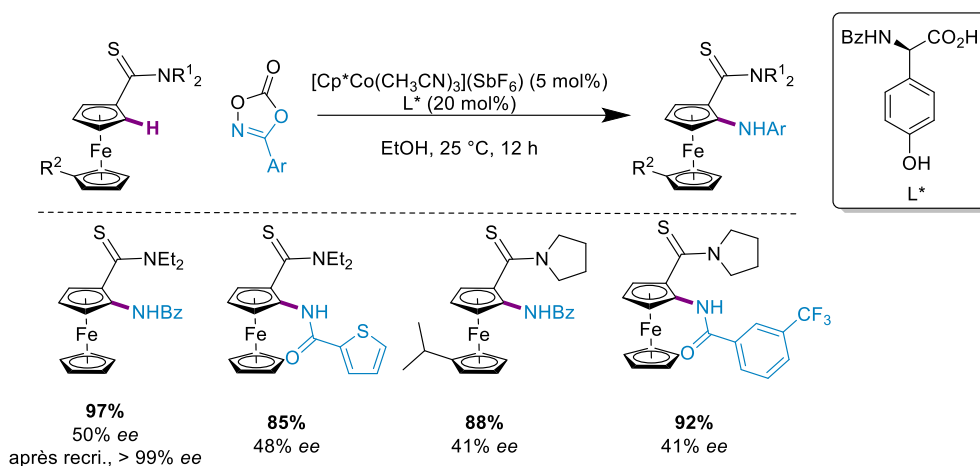


Schéma 101 : Amidation énantiosélective de dérivés de ferrocènes

Matsunaga s'est également intéressé à l'addition 1,4 énantiosélective des indoles sur les maléimides catalysée par un complexe de cobalt(III) en présence d'un acide carboxylique à chiralité axiale (Schéma 102).^[189] Les rendements observés sont généralement très bons, mais les énantiosélectivités sont faibles à modérées (ee compris entre 10% et 62%). D'un point de vue mécanistique, les auteurs proposent une métallation/déprotonation concertée pour l'étape d'activation C-H.

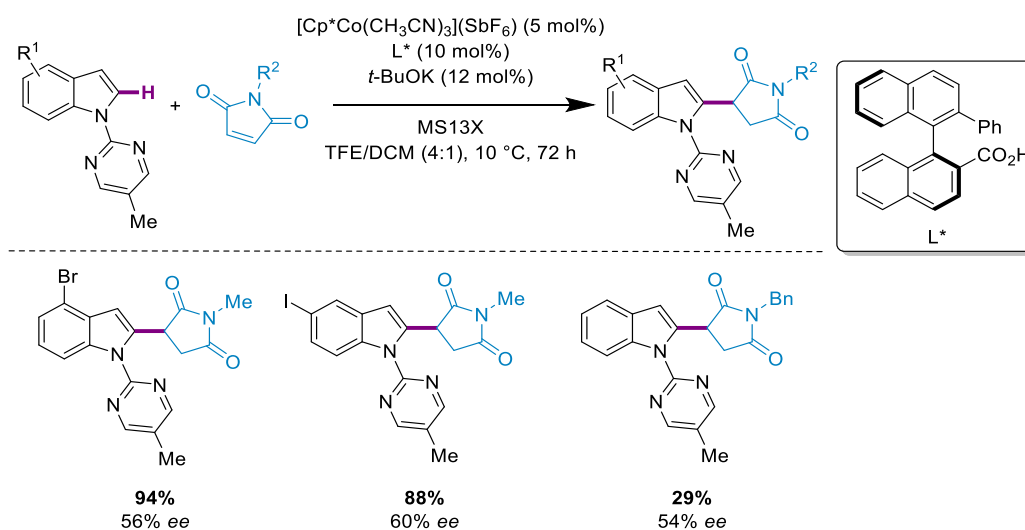


Schéma 102 : Addition 1,4 énantiosélective d'indoles sur des maléimides

De manière similaire, le groupe de Shi a mis au point une synthèse élégante de spirolactames basée sur une réaction d'oléfination C-H suivie d'une spirocyclisation [4+1] en utilisant cette fois une benzamide comme substrat de départ (Schéma 103).^[190] Cette fois, l'utilisation d'un acide phosphorique énantipur dérivé du SPINOL permet l'accès à d'excellentes énantiosélectivités. Le sel d'argent est ici utilisé en tant qu'oxydant afin de faciliter l'étape d'activation C-H.

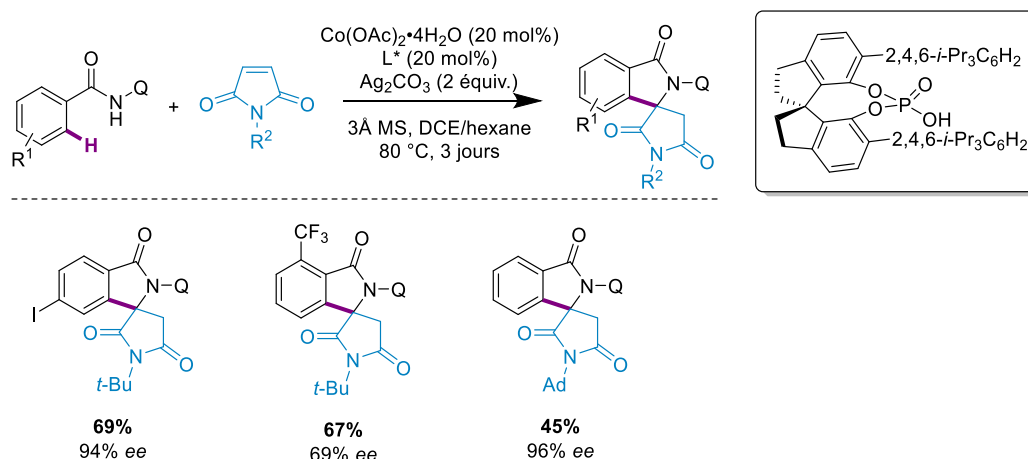


Schéma 103 : Spirocyclisation énantiosélective au cobalt(III)

Très récemment, par analogie avec les complexes chiraux de rhodium, le groupe de Cramer a utilisé une approche différente pour le développement de réactions asymétriques catalysées par des complexes de cobalt(III). En effet, ils se sont penchés sur la synthèse de complexes de cobalt chiraux ; la chiralité est portée par le ligand cyclopentadiène qui est trisubstitué. Des applications à ces nouveaux complexes ont très vite été découvertes. En effet, l'un des catalyseurs développés s'est avéré très efficace pour la synthèse asymétrique de dihydroisoquinolones à partir des *N*-chlorobenzamides et d'alcènes (Schéma 104).^[191] L'introduction d'un motif *tert*-butyle sur le motif cyclopentadiényle, qui modifie les propriétés géométriques du complexe, a été essentielle pour rendre possible la réaction. Une grande diversité d'alcènes est compatible avec cette réaction, conduisant à la formation du produit sous la forme d'un seul régioisomère. Cette méthodologie surpasse celle utilisant des complexes de rhodium(III) tant en termes de régiosélectivité que d'énantiosélectivité.^[192]

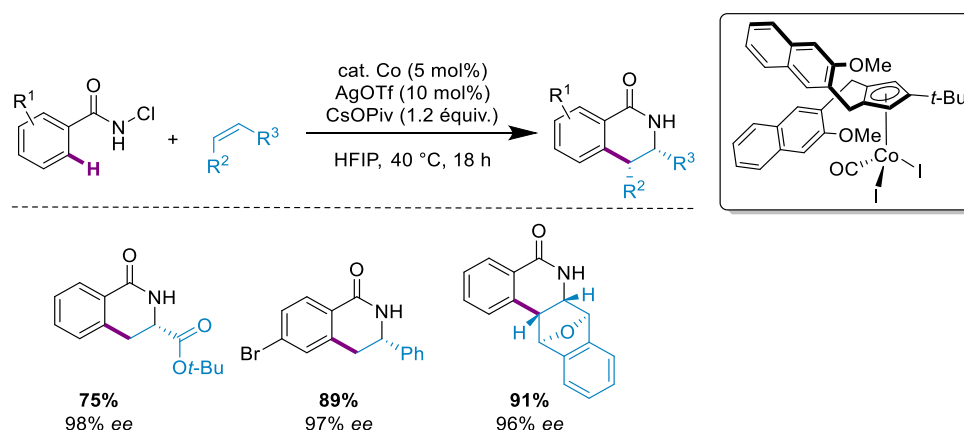


Schéma 104 : Synthèse asymétrique de dihydroisoquinolones à partir de *N*-chlorobenzamides et d'alcènes

D'autres applications à des complexes de cobalt chiraux ont ensuite été développées, principalement par le groupe de Cramer (Schéma 105).^[193] Citons par exemple la carboamination énantiosélective d'alcènes activés ou d'oléfinés bicycliques ce qui permet notamment de synthétiser des dérivés d'acides aminés non-naturels énantio-purs.^[194] Une réaction à trois composants énantio- et diastéréosélective a également été développée : elle met en jeu un *N*-aryl pyrazole, un accepteur de Michael et un électrophile supplémentaire (aldéhyde en l'occurrence) pour former des β -

hydroxycétone avec de bons rendements et diastéréosélectivités et d'excellents excès énantiomériques, le tout avec une économie d'atomes remarquable.

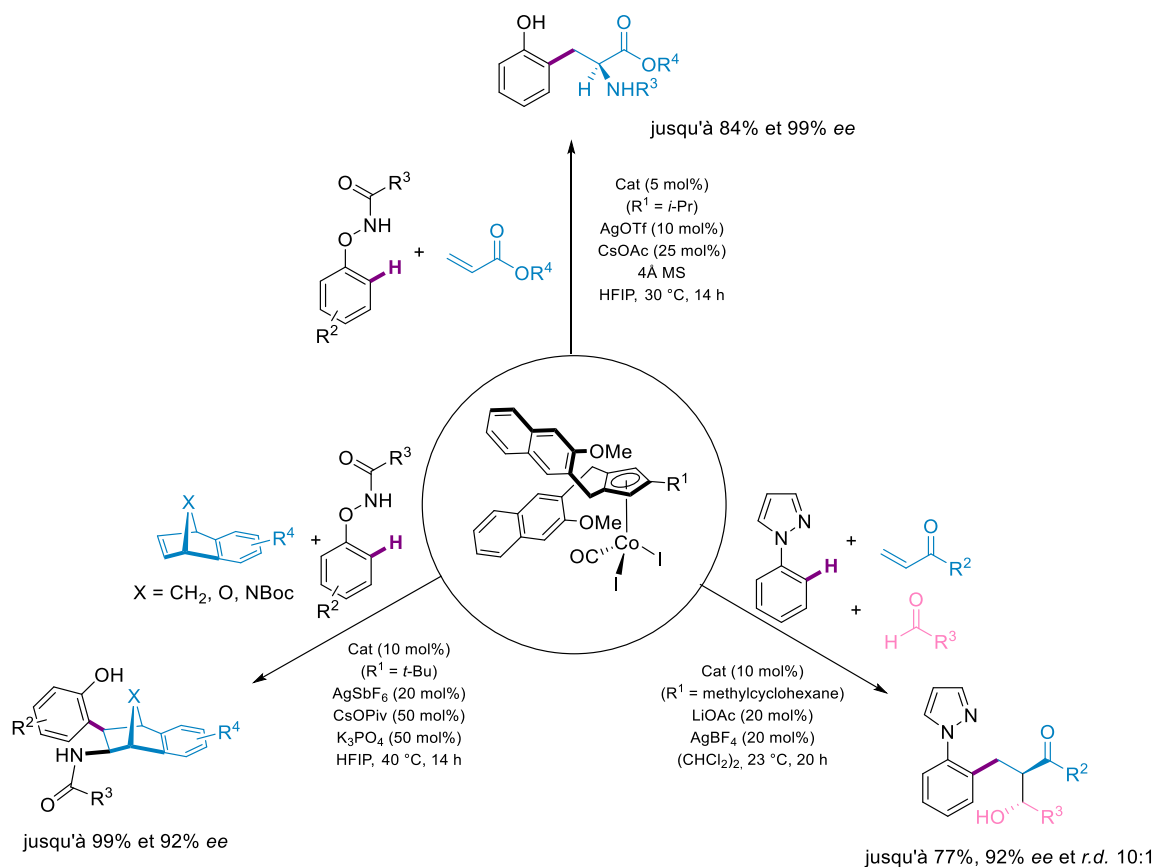


Schéma 105 : Activation C-H catalysée par un complexe de type Cp*Co(III)

Finalement, au contraire de la catalyse asymétrique au cobalt basse-valence, deux stratégies existent pour le développement de réactions stéréosélectives utilisant le cobalt(III). D'un côté, le groupe de Cramer a mis au point des complexes de cobalt chiraux qui sont performants pour de nombreuses transformations. De l'autre, les groupes de Matsunaga et Ackermann ont utilisé un complexe de cobalt(III) achiral en combinaison avec un acide carboxylique énantiopur. Ces deux stratégies s'avèrent complémentaires, et permettent également d'étendre la gamme de transformations possibles grâce à l'utilisation du cobalt en catalyse asymétrique.

V. Objectifs de cette thèse

Les rappels bibliographiques que nous venons de voir mettent clairement en avant la réactivité tout à fait unique du cobalt basse-valence dans le contexte de la fonctionnalisation de liaisons C-H. Mais nous remarquons également que le domaine de la catalyse asymétrique par de tels complexes est encore très largement inexploré, et l'élaboration de transformations stéréosélectives à partir du cobalt basse-valence est très attrayante. En effet, la conception d'un système catalytique chiral efficace et pratique pourrait ouvrir la voie vers des composés chiraux inédits. Citons par exemple des styrènes, des biaryles ou des hétérobiaryles à chiralité axiale, des molécules possédant un carbone stéréogène ou encore

des squelettes à chiralité planaire d'autant plus que certains de ces composés sont difficiles d'accès même avec les méthodes d'activation C-H actuelles. L'utilisation du cobalt basse-valence pour la catalyse asymétrique permettrait potentiellement d'ouvrir la porte vers la synthèse de squelettes à haute valeur ajoutée en utilisant des méthodes modernes et l'utilisation d'un métal abondant et bon marché ce qui revêt un intérêt tout particulier pour les applications industrielles. Par ailleurs, le cobalt basse-valence permet de travailler à température ambiante, ce qui est particulièrement intéressant pour le contrôle de la chiralité axiale.

Le premier objectif de cette thèse sera le développement de versions diastéréosélectives des transformations présentées au cours de ce chapitre. Le groupement directeur imine s'étant révélé particulièrement efficace pour ces réactions, nous proposons d'installer une information chirale sur ce groupement directeur grâce à l'utilisation d'amines chirales aisément accessibles (Schéma 106a). En effet, l'information chirale se retrouverait alors à proximité du centre métallique, permettant alors une induction chirale efficace. De plus, l'amine chirale pourrait être récupérée en fin de synthèse à la suite de l'hydrolyse de l'imine, améliorant ainsi les protocoles en termes d'économie d'atomes puisque le groupement directeur chiral serait alors recyclable. Nous avons vu que les possibilités d'*ortho*-fonctionnalisation d'une imine aromatique par le biais du cobalt basse-valence sont multiples. Il serait alors potentiellement possible d'accéder à des composés biaryles ou à des styrènes à chiralité axiale, mais aussi à des composés portant un centre carboné stéréogène (Schéma 106b). Il est aussi envisageable d'étendre le champ d'application de ces transformations à différents composés hétéroaromatiques, tels que les indoles ou les benzofuranes (Schéma 106c). Les recherches pourront aussi être concentrées sur le développement d'une transformation encore plus ambitieuse, l'activation stéréosélective de liaisons C(sp³)-H (Schéma 106d). Enfin, une perspective pourrait être l'adaptation d'une méthodologie encore plus économique en atomes grâce au développement d'une réaction mettant en jeu un groupement directeur transitoire, grâce à l'utilisation d'une quantité catalytique de l'auxiliaire de chiralité (Schéma 106e).

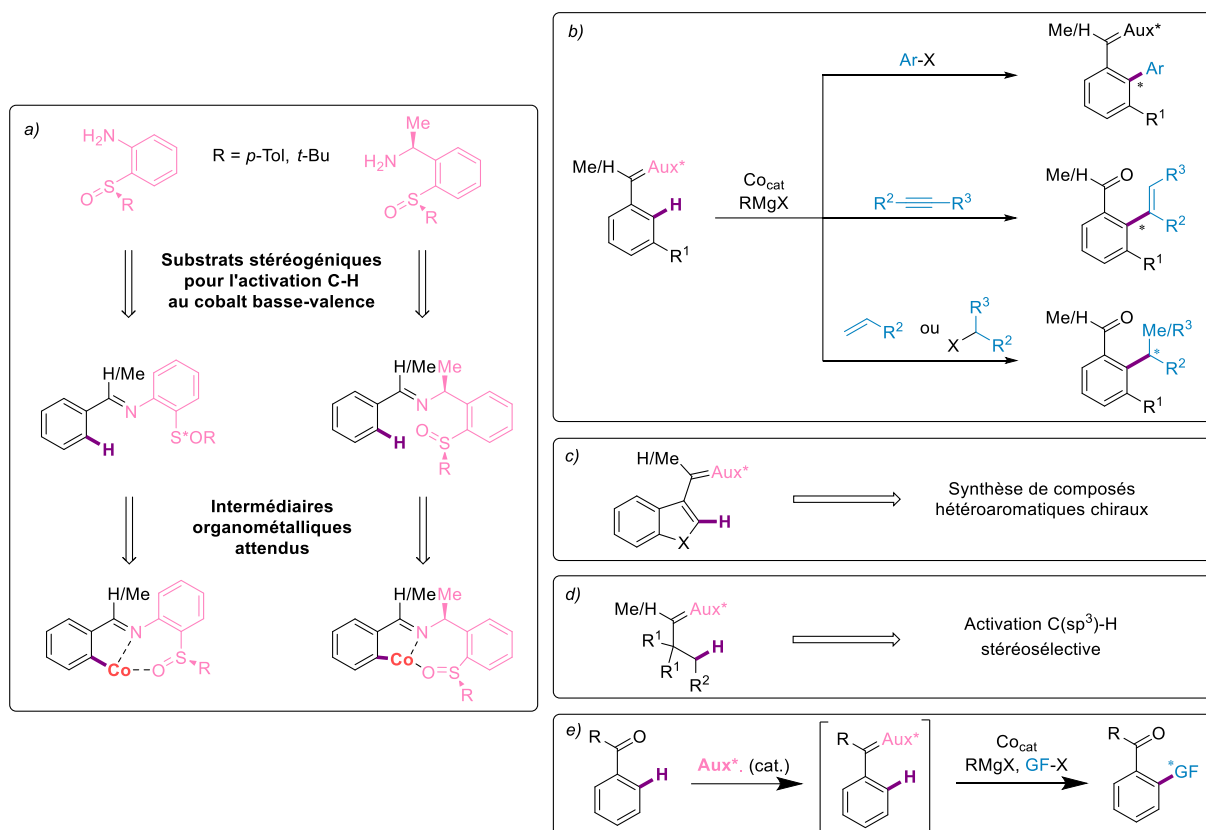


Schéma 106 : Objectifs de l'approche diastéréosélective

Le second objectif de cette thèse concernera le développement de réactions énantiosélectives, dépassant le besoin d'une quantité stœchiométrique de l'auxiliaire chiral. Dans ce but, le choix du ligand sera primordial, et la littérature montre que les phosphines, les précurseurs de NHC et les phosphoramidites sont particulièrement intéressants dans le cadre de la catalyse au cobalt (Figure 9). Mais il ne s'agit pas de la seule classe de ligands qui sera explorée. Citons à titre d'exemple les dérivés coordinants de pyridines. Ces classes de ligands pourront être évaluées pour les différentes transformations décrites dans l'approche diastéréosélective.

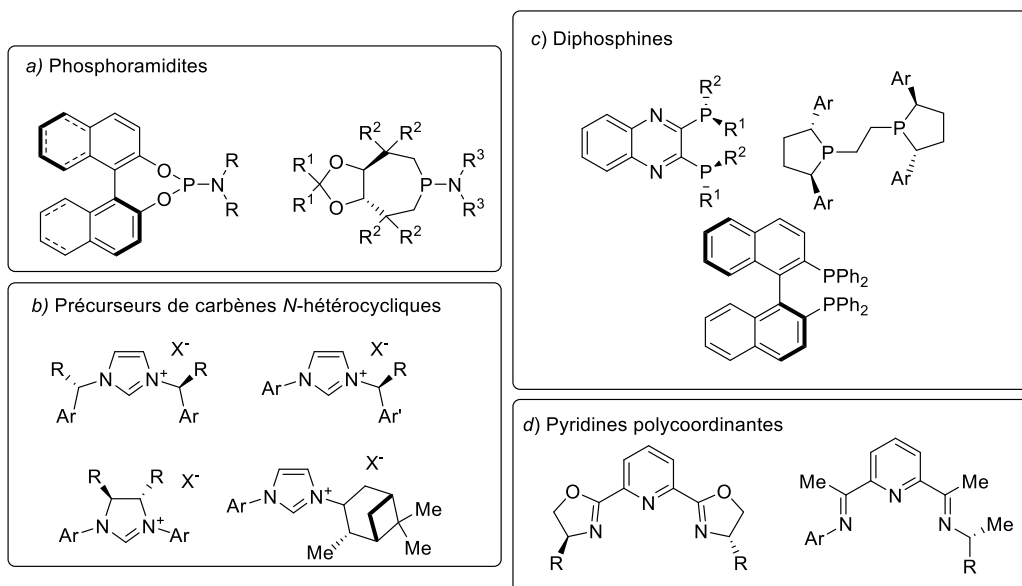


Figure 9 : Exemples de ligands chiraux à tester au cours de l'approche énantiosélective

Dans la suite de ce manuscrit, nos efforts vers des réactions diastéréosélectives et énantiosélectives, catalysées par le cobalt basse-valence, seront détaillés.

Chapitre 2 : Activation diastéréosélective de liaisons C-H catalysée au cobalt

I. Introduction

1. Les imines chirales pour l'activation C-H

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, les imines sont l'un des groupements directeurs parmi les plus utilisés pour l'activation de liaisons C-H et en particulier dans le cadre de la catalyse au cobalt basse-valence. Il est particulièrement facile d'introduire une information chirale sur une imine. En effet, il existe une grande variété de composés aminés chiraux et la condensation de tels composés avec un aldéhyde ou une cétone permet d'accéder aisément à une imine stéréogénique. Deux types de réactions d'activation C-H stéréosélectives utilisant ce concept ont été développés.

La première stratégie concerne la synthèse d'une imine chirale qui est utilisée comme groupement directeur pour une réaction d'activation C-H. Le premier et unique exemple illustrant cette stratégie a été décrit par le groupe d'Ellman pour la synthèse totale de l'acide (+)-lithospermique, un produit naturel avec une activité anti-VIH très intéressante.^[195] Cette approche est basée sur une réaction d'hydroarylation intramoléculaire diastéréosélective d'une oléfine catalysée par un complexe de rhodium. Cette réaction utilise une imine chirale comme groupement directeur et inducteur de chiralité. Cette méthodologie a par la suite été appliquée à une plus grande diversité d'oléfines, permettant l'accès à des dérivés du 2,3-dihydrobenzofurane énantioenrichis.^[196]

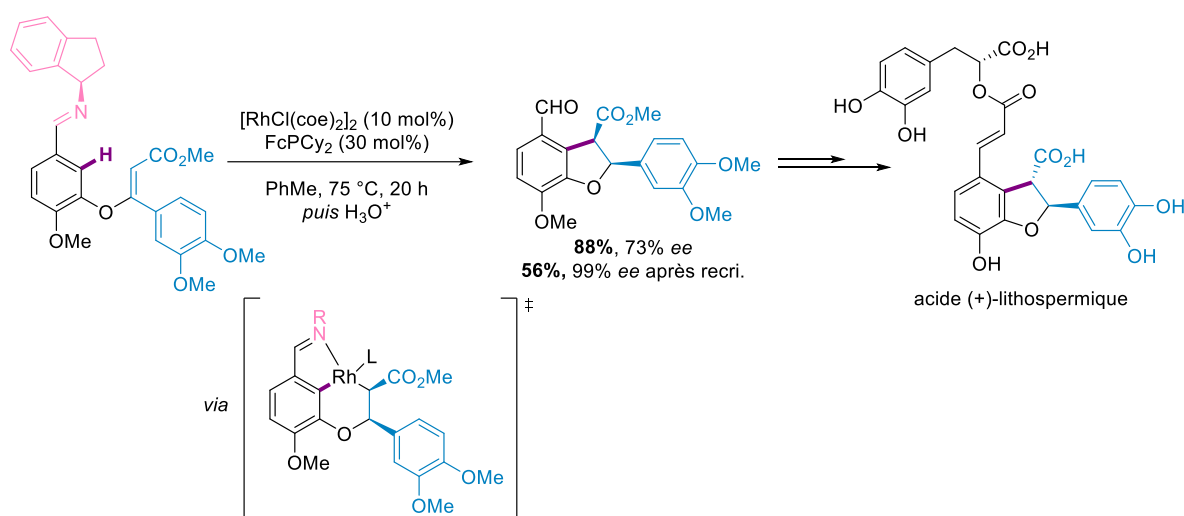


Schéma 107 : Étape-clef de la synthèse totale de l'acide (+)-lithospermique

À ce jour, les travaux d'Ellman sur l'utilisation d'une imine optiquement pure en tant que groupement directeur et inducteur de chiralité sont restés sans suite dans le domaine de la fonctionnalisation C-H asymétrique. Bien qu'une telle stratégie soit très efficace, il est nécessaire de synthétiser puis d'isoler l'imine avant de l'engager dans l'étape d'activation de liaisons C-H. Enfin, il faut également enlever le groupement directeur (ici, grâce à une simple hydrolyse acide). Afin de pallier ce problème, une seconde approche a été développée. Il s'agit d'une approche où l'imine est formée *in situ*, avant l'étape d'activation C-H, grâce à la condensation entre un carbonyle et une amine chirale : il s'agit du concept de groupement directeur transitoire.^[52,197,198] Cette approche a de multiples avantages : cela permet

d'éviter les étapes d'installation puis de coupure du groupement directeur et seule une quantité catalytique du ligand chiral est nécessaire. En particulier, les acides aminés chiraux représentent une classe de ligands particulièrement attrayante en raison de leur disponibilité aisée.

C'est le groupe de Yu qui a publié pour la première fois, en 2016, une réaction de fonctionnalisation C-H asymétrique mettant en jeu une imine chirale formée *in situ* pour l'arylation pallado-catalysée d'une liaison C(sp³)-H benzylique d'aldéhydes (Schéma 108).^[199] L'utilisation de la L-*tert*-leucine permet d'obtenir d'excellents excès énantiomériques (*ee* compris entre 90 et 96%).

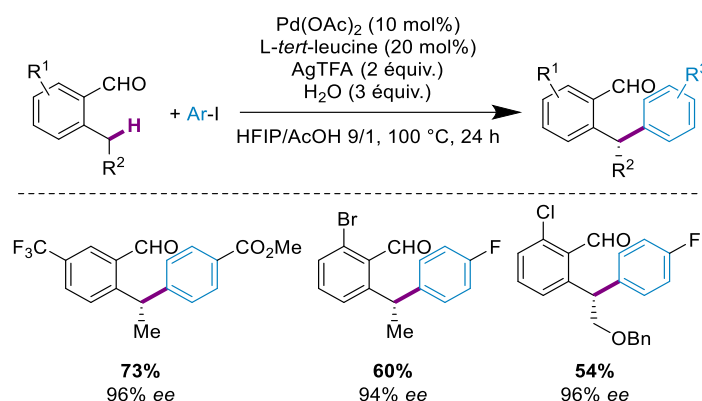


Schéma 108 : Arylation énantiosélective de liaisons C(sp³)-H des benzaldéhydes en utilisant un groupement directeur transitoire

Le groupe de Shi a quant à lui mis au point de nombreuses transformations basées sur ce concept telles que des oléfination, ^[200] des allylations, ^[201] des alkylations, ^[202] des arylations ^[203] ou des alcynylations ^[204] pour synthétiser des composés atropoisomériques. Au cours de la transformation, un intermédiaire de type palladacycle atropoisomérique va être formé et pourra réagir avec une diversité de partenaires de couplage, ce qui va conduire à l'obtention d'aldéhydes atropoisomériques hautement énantioenrichis (Schéma 109). Ces exemples seront davantage explicités dans le chapitre suivant de ce manuscrit. Des versions électrochimiques de ces transformations ont également été développées, principalement par le groupe d'Ackermann. ^[205,206]

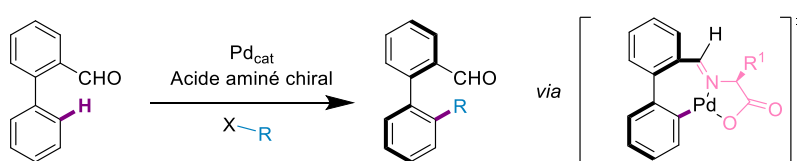


Schéma 109 : Oléfination C-H pour la synthèse atroposélective de biaryles à chiralité axiale

Ces transformations ne sont pas réservées au palladium, puisque de récents exemples de réactions catalysées avec des complexes de rhodium ont été publiés. En 2019, le groupe de Wang a décrit la synthèse asymétrique de phtalides à partir des benzaldéhydes correspondants (Schéma 110).^[207] Une benzylamine énantiopure a été utilisée pour former *in situ* une aldimine chirale, cette dernière permettant l'obtention d'un rhodacycle chiral, où la chiralité est portée par l'atome de rhodium. Les excès énantiomériques sont compris entre 74 et 99%.

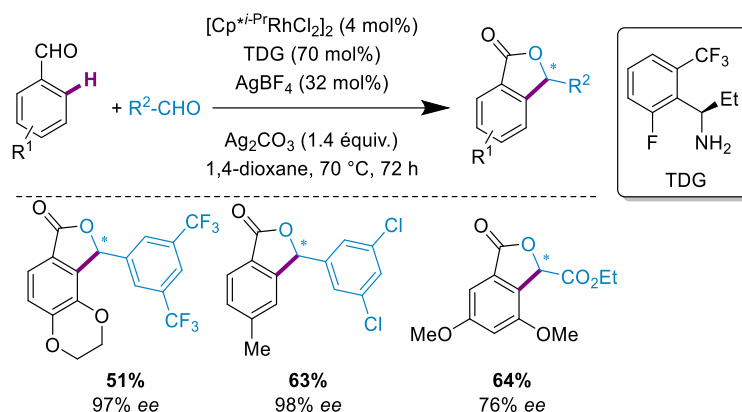


Schéma 110 : Utilisation d'une benzylamine chirale pour la synthèse asymétrique de phthalides

Le ruthénium s'est également avéré efficace dans des stratégies basées sur l'utilisation d'un groupement directeur transitoire. En effet, le groupe de Cui a développé une méthodologie pour l'hydroarylation intramoléculaire des oléfines pour donner des indolines optiquement actives (Schéma 111).^[208] L'utilisation d'une amine chirale bien choisie a permis d'atteindre de très bons excès énantiomériques (ee compris entre 69 et 96%).

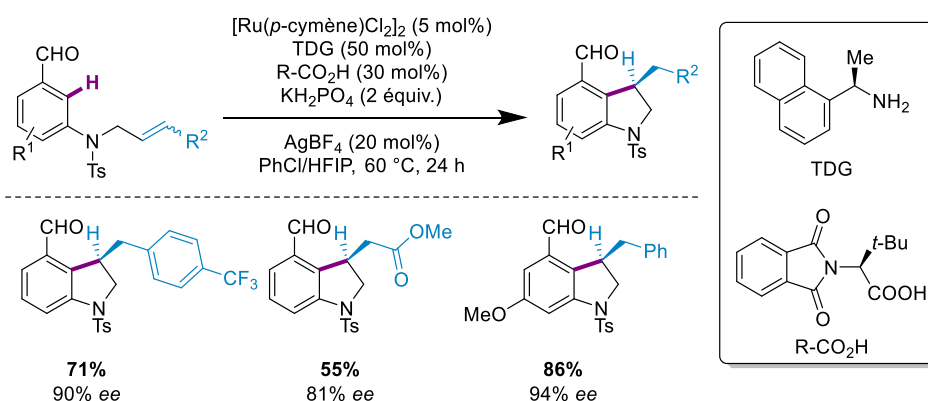


Schéma 111 : Synthèse énantiosélective d'indolines par hydroarylation intramoléculaire d'oléfines

Ce sont donc principalement les métaux 4d qui ont été utilisés en combinaison avec une imine chirale pour le développement de méthodologies d'activation C-H atroposélectives. L'utilisation du cobalt pour une telle transformation sera donc un défi majeur de ce projet.

2. Le sulfoxyde comme inducteur de chiralité : introduction

Fort de l'expérience de notre groupe en catalyse asymétrique, nous avons décidé de développer nos propres imines chirales en utilisant un sulfoxyde comme auxiliaire de chiralité.

Les sulfoxydes, de formule générale R-S(O)-R', possèdent un atome de soufre au degré d'oxydation +IV. Il existe différentes représentations d'un sulfoxyde (Figure 10).

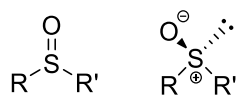


Figure 10 : Représentations des sulfoxydes

La seconde représentation, bien que moins courante, est la plus représentative de la réelle nature du sulfoxyde. En effet, la théorie *Valence Shell Electron Pair Repulsion* (VSEPR) appliquée à l'atome de soufre du sulfoxyde donne le résultat suivant : AX_3E_1 , ce qui impose une géométrie de type pyramidale à base triangulaire. De plus, la liaison S-O est très fortement polarisée ($\Delta(\chi) = 0.86$ avec l'échelle de Pauling) : les électrons π sont délocalisés vers l'atome d'oxygène, qui porte donc la charge négative. Nous comprenons donc pourquoi la seconde représentation est plus représentative des sulfoxydes. Notons enfin que lorsque les deux substituants du sulfoxyde sont différents, le sulfoxyde est chiral. Ainsi, des molécules portant un sulfoxyde énantio pur peuvent être utilisées pour leurs propriétés biologiques, en tant que médicaments par exemple (Figure 11).^[209]

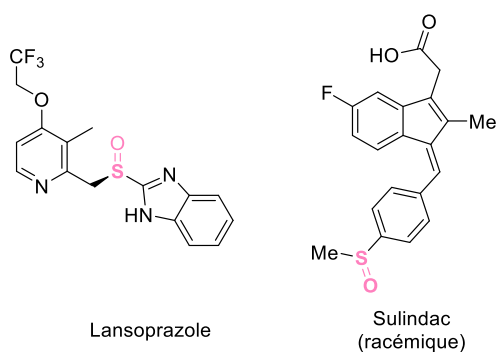


Figure 11 : Structure de sulfoxydes utilisés comme médicaments

Néanmoins, les sulfoxydes chiraux sont surtout utilisés en catalyse asymétrique,^[210–212] pour différentes raisons que nous allons expliciter dans la prochaine partie de ce chapitre.

3. Propriétés des sulfoxydes chiraux

Tout d'abord, les sulfoxydes, *a contrario* de leurs analogues les phosphines, sont très stables face à l'oxydation même s'ils n'ont pas encore rencontré le même succès que leur analogue phosphoré dans le domaine de la catalyse. Par ailleurs, les sulfoxydes sont également très stables d'un point de vue configurationnel (Figure 12). En effet, la barrière d'inversion du sulfoxyde est généralement comprise entre 35 et 42 kcal/mol et il est parfois nécessaire de chauffer à plus de 200 °C pour racémiser un sulfoxyde chiral.^[213–216] Il existe quelques exceptions : les sulfoxydes allyliques et benzyliques ont tendance à racémiser à des températures plus basses (respectivement, entre 130 et 150 °C et entre 50 et 70 °C).

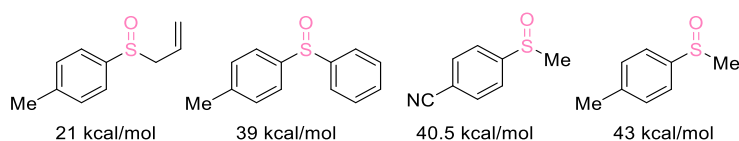


Figure 12 : Énergies d'inversion de quelques sulfoxydes

De plus, les différences stériques et électroniques des substituants du groupement sulfinyl (la paire libre d'électrons, l'atome d'oxygène et les deux groupes alkyles ou aryles) sont très marquées. Cela va permettre la création d'un environnement chiral bien défini autour de l'atome de soufre.^[217,218]

Un point très important de l'utilisation des sulfoxydes en catalyse organométallique réside dans leur possibilité de se coordonner au métal par le biais de l'atome de soufre ou d'oxygène en fonction du métal utilisé et de la géométrie de l'édifice. Cela permet d'accéder à des états de transition rigides qui favorisent un transfert efficace de l'information chirale vers des positions plus ou moins éloignées.^[219]

Enfin, nous avons vu dans le premier chapitre que l'un des inconvénients de l'utilisation de groupements directeurs pour l'activation C-H dirigée est la nécessité d'avoir des étapes supplémentaires pour mettre en place le groupement directeur sur le substrat puis l'enlever. Lors de l'utilisation du sulfoxyde en tant que groupement directeur, ces problèmes sont limités : en effet, de nombreuses méthodes efficaces existent à présent pour introduire facilement un sulfoxyde sur un substrat.^[210,220,221] L'enlever ou le transformer une fois la fonctionnalisation réalisée est aussi aisé ce qui constitue un atout non-négligeable pour l'utilisation du sulfoxyde comme groupement directeur.^[222-224]

4. Synthèse des sulfoxydes énantio purs

Il existe deux grandes approches pour la synthèse des sulfoxydes chiraux : l'oxydation asymétrique d'un thioéther ou l'induction asymétrique en utilisant un auxiliaire chiral.^[209]

a. Utilisation d'un sulfinate énantio pur

Les précurseurs les plus courants pour la synthèse stéréosélective des sulfoxydes sont les sulfinate chiraux, décrits pour la première fois au début des années 1960 par l'équipe d'Andersen.^[225,226] Une fois le sulfinate énantio pur préparé, celui-ci est attaqué par un nucléophile organométallique en suivant un mécanisme de type S_N2 , impliquant donc une inversion de la configuration de l'atome de soufre. Bien qu'historique, cette méthodologie est encore aujourd'hui très efficace pour permettre l'accès à certains sulfoxydes énantio purs mais les limites sont nombreuses. La première concerne l'accès au sulfinate énantio pur.

La voie de synthèse développée par Andersen permet d'accéder *in fine* à un sulfoxyde dont l'un des deux substituants est un *para*-tolyle. À partir du (-)-menthol comme source de chiralité et en présence d'une base et du chlorure de *para*-tolylsulfinyle (généré *in situ* à partir du sel de sodium de l'acide *para*-tolylsulfinique correspondant et de chlorure de thionyle), les deux diastéréomères du *para*-tolylsulfinate de menthyle sont obtenus. Le diastéréomère majoritaire est solide alors que l'autre est liquide, ce qui permet de séparer les deux diastéréomères et d'isoler finalement chacun des deux composés par cristallisation sélective.

L'équipe de Solladié a largement amélioré la méthode d'Andersen en montrant qu'il est possible d'épimériser le soufre stéréogène grâce à l'addition d'acide chlorhydrique concentré (Schéma 112).^[227] L'épimérisation résulte d'après les auteurs de la formation d'un intermédiaire dichloré achiral du fait de sa structure de bipyramide trigonale. Des séquences de séparation des diastéréoisomères (basées

sur des cristallisations puis épimérisations successives) permettent l'accès au *para*-tolylsulfinates de menthyle énantipur avec des rendements de l'ordre de 90%. Néanmoins, cette méthode ne peut être appliquée qu'à de rares cas, ceux où l'un des diastéréomères du sulfinate est cristallin. Enfin, précisons que l'attention doit être portée sur le fait que l'utilisation de réactifs organolithiés sur une molécule possédant un groupement le *para*-tolylsulfinyle peut entraîner une racémisation de l'atome de soufre.

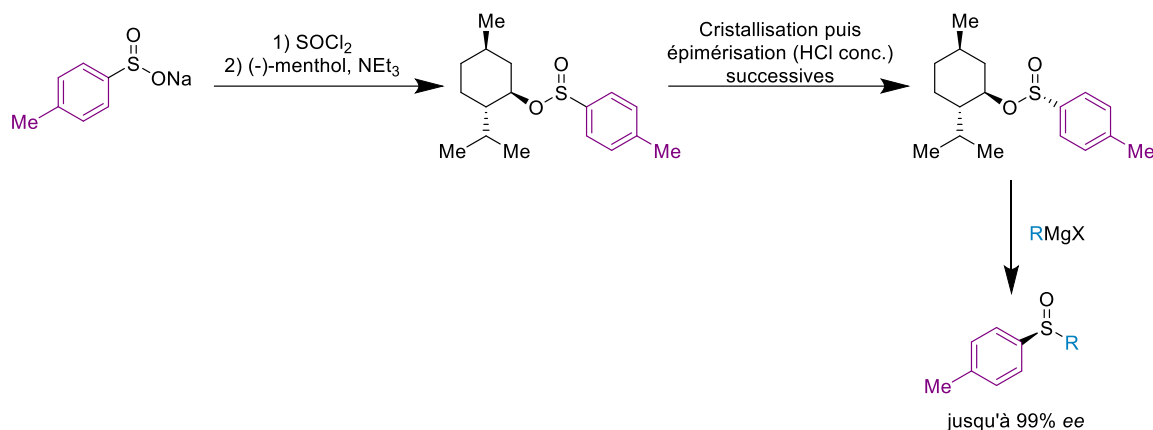


Schéma 112 : Méthode d'Andersen améliorée par Solladié pour l'obtention de sulfoxydes énantipurs

D'autres méthodes de synthèse des sulfonates chiraux ont par la suite été développées. Citons Klunder et Sharpless qui utilisent des chlorures d'arylsulfonyle en tant que partenaire de couplage avec le $(-)$ -menthol.^[228] Le principal intérêt de cette méthodologie est l'accès aisé au chlorure d'arylsulfonyle de départ en comparaison avec le chlorure de l'acide *para*-tolylsulfonique.

L'équipe de Toru a par la suite amélioré cette méthode en utilisant la triphénylphosphine comme agent réducteur, transformant les chlorures de sulfonyle en chlorures de sulfinyle, ces derniers se faisant piéger par l'alcool chiral (Schéma 113).^[229] Les excès diastéréomériques obtenus sont généralement faibles, une cristallisation sélective ou une chromatographie sur colonne est envisageable pour permettre l'accès à des sulfonates diastéréomériquement purs.

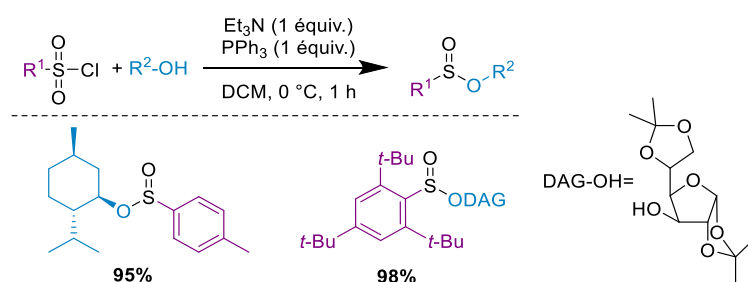


Schéma 113 : Synthèse de sulfonates à partir de chlorures d'arylsulfonyle

Les méthodes auparavant citées ne conviennent pas pour la synthèse de *tert*-butylsulfonates, qui permettent d'accéder au motif *tert*-butylsulfoxyde énantipur, intéressant en raison de son fort encombrement stérique. De tels composés ont pu être obtenus grâce à l'oxydation énantiosélective d'un disulfure ou d'un thioéther.

b. Oxydation énantiosélective d'un disulfure ou d'un thioéther

C'est l'équipe d'Ellman qui a montré que l'oxydation énantiosélective du disulfure de *tert*-butyle grâce à un complexe de vanadium combiné à un ligand chiral dérivé de l'aminoindanol permet d'accéder facilement au thiosulfinate énantiopur correspondant. Celui-ci peut être obtenu grâce à une cristallisation (Schéma 114).^[230,231] Bien que cette méthodologie soit limitée à ce substrat, elle est complémentaire à celle d'Andersen, qui ne permet pas l'accès à de tels *tert*-butylaryl- ou alkylsulfoxydes.

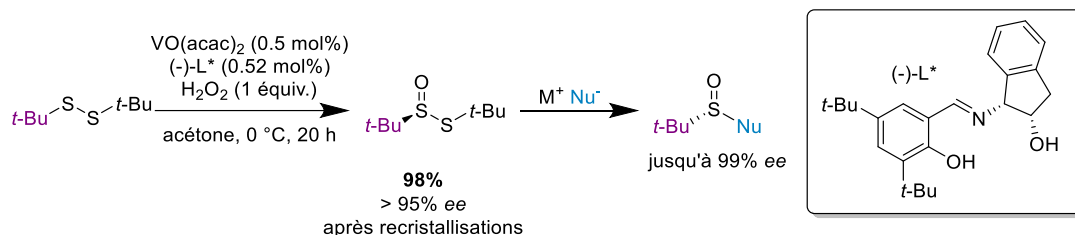


Schéma 114 : Méthode d'Ellman pour la synthèse de sulfoxydes énantipurs

Le principal inconvénient de cette méthodologie est qu'elle est substrat-spécifique, et qu'il n'existe à ce jour pas de méthode générale pour l'oxydation énantiosélective des thioéthers. Le groupe de Kagan a néanmoins décrit une méthodologie basée sur l'utilisation du réactif de l'époxydation asymétrique de Sharpless à base d'un complexe de titane(IV) et d'un diester d'acide tartrique en présence d'un hydroperoxyde. Les excès énantiomériques de cette oxydation asymétrique sont compris entre 75 et 90% en général.^[232] En même temps, de manière indépendante, le groupe de Modena a décrit l'utilisation d'un système similaire pour l'oxydation asymétrique des sulfures, et les excès énantiomériques obtenus sont compris entre 6 et 88%.^[233] En 2005, le groupe de Scettri a considérablement amélioré ces méthodologies grâce à une fine optimisation de l'agent oxydant (Schéma 115).^[234] Il a aussi montré que le complexe de titane peut être utilisé en quantité catalytique, alors qu'il était jusqu'à présent utilisé en quantité stœchiométrique. Les excès énantiomériques obtenus sont généralement compris entre 80 et 95% et peuvent même être améliorés grâce à une résolution cinétique (*via* la suroxydation d'un seul énantiomère du sulfoxyde en sulfone).

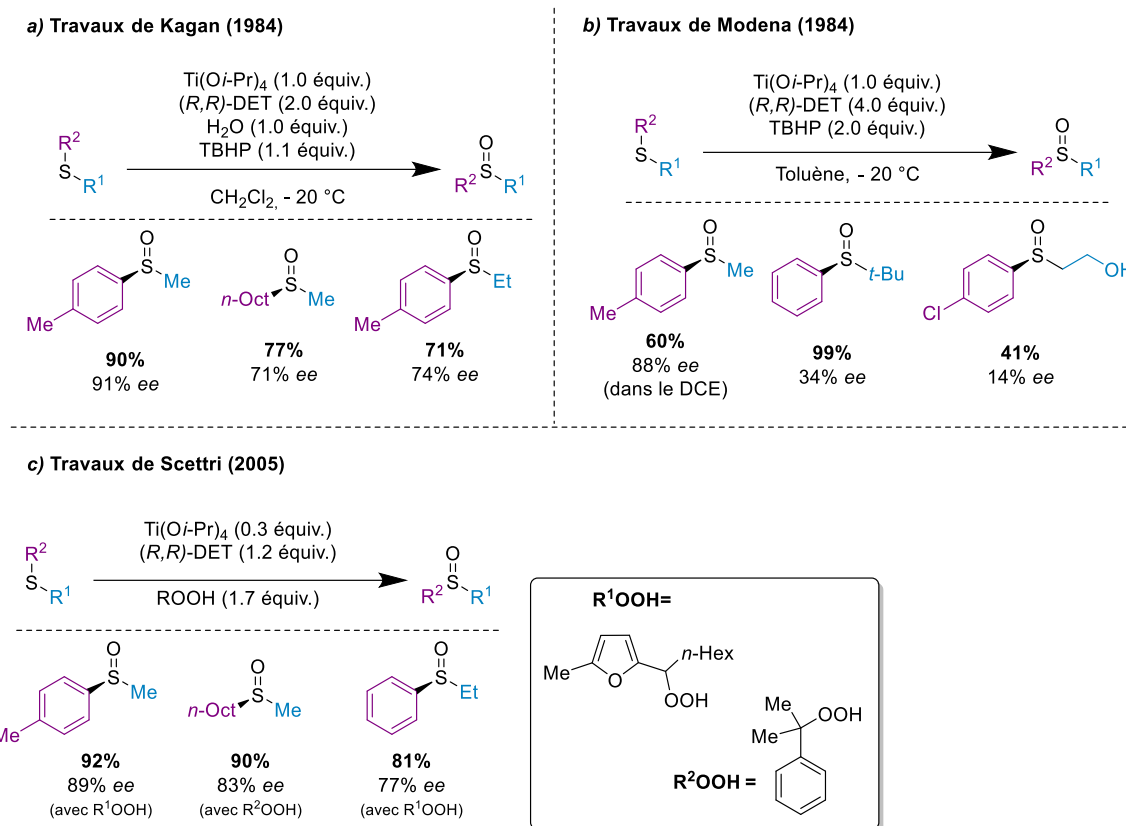


Schéma 115 : Oxydation énantiosélective de thioéthers

D'autres méthodologies, utilisant divers métaux, ont également été décrites.^[235]

5. Utilisation des sulfoxydes énantipurs en synthèse et catalyse asymétriques

Comme nous l'avons rappelé dans l'introduction de ce chapitre, la principale utilisation des sulfoxydes en synthèse organique réside dans leur capacité à coordonner les métaux. Ils peuvent alors être utilisés pour l'induction diastéréosélective^[17,18] ou énantiosélective en tant que ligand d'un métal.^[238–240] Notons qu'un sulfoxyde énantipur peut également être utilisé sans métal, comme organocatalyseur.^[241]

Notre équipe a une grande expertise dans la synthèse et l'utilisation de sulfoxydes énantipurs dans différents domaines de la chimie moléculaire. Nous allons dans la suite de cette partie nous intéresser aux avancées réalisées par notre équipe dans ces domaines. Pour des revues plus exhaustives sur l'utilisation des sulfoxydes, le lecteur pourra consulter les revues citées au début de cette partie.

En 2008, les équipes de Carreño et de Colobert ont utilisé un sulfoxyde énantipur pour coordonner un silane et l'utiliser dans une étape de désoxygénation réductrice diastéréosélective pour la synthèse totale du nébivolol, une molécule utilisée pour traiter l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque (Schéma 116).^[242]

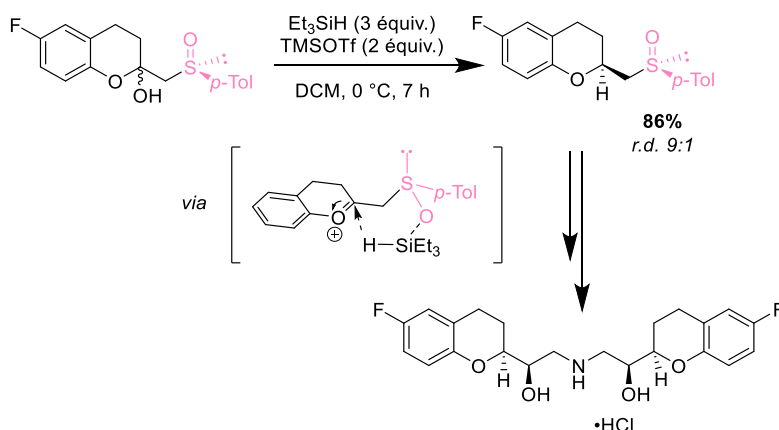


Schéma 116 : Utilisation d'un sulfoxyde chiral pour l'étape-clef de la synthèse du nébivolol

Le sulfoxyde s'est également avéré être efficace dans de nombreuses transformations asymétriques : des cycloadditions,^[243] des réactions de Reformatski^[244] ou des réductions de cétones.^[245,246] L'année 2003 marque un tournant pour le groupe, grâce au développement d'un couplage de Suzuki-Miyaura atropodistéréosélectif (Schéma 117).^[247] L'utilisation d'un β -hydroxysulfoxyde énantio pur, dont l'atome de soufre est substitué par un groupement *para*-tolyle, permet l'obtention d'excellentes diastéréosélectivités pour la synthèse de biaryles.

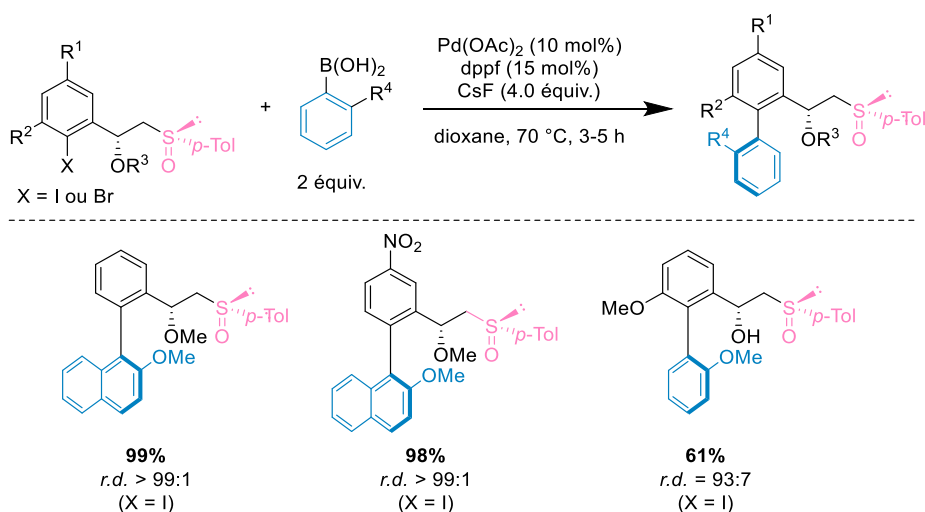


Schéma 117 : Couplage de Suzuki-Miyaura atropodistéréosélectif

Cette méthodologie a ensuite été étendue à une large gamme de substrats,^[248,249] et a même été exploitée pour la synthèse totale de la (-)-stéganone, où l'étape-clef est précisément un couplage de Suzuki-Miyaura diastéréosélectif (Schéma 118).

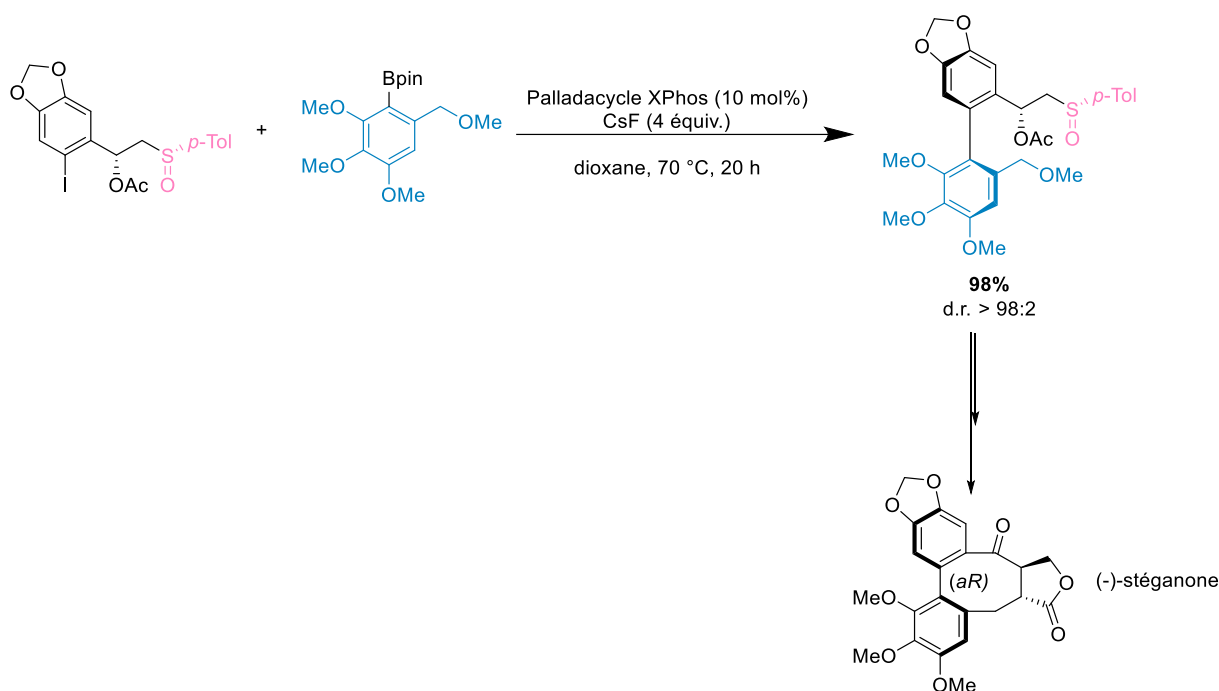


Schéma 118 : Étape-clef de la synthèse de la (-)-stéganone

Mais c'est surtout pour l'activation C-H asymétrique que ces squelettes de type biaryle-sulfoxyde vont être particulièrement intéressants.^[250] Ainsi, de nombreuses recherches vont porter sur la fonctionnalisation en *ortho* de l'axe de chiralité C-C d'un biaryle dont le motif sulfoxyde sert à la fois de groupement directeur et d'inducteur chiral. En effet, l'insertion du métal dans la liaison C-H du biaryle dont l'axe de chiralité n'est pas contrôlé conduit préférentiellement à un métallacycle intermédiaire favorisé par des facteurs stériques, qui est ensuite fonctionnalisé. Enfin, un autre avantage de cette stratégie relève du caractère amovible du sulfoxyde, puisqu'il peut être retiré facilement du produit atropoenrichi avec une rétention du stéréoenrichissement de l'axe de chiralité grâce à un échange sulfoxyde/lithium. L'espèce lithiée formée pourra alors être piégée avec une grande diversité d'électrophiles.

Dans cette optique, les premiers travaux publiés en 2013 portent sur l'oléfination C-H atropodistéréosélective d'un biaryle portant un sulfoxyde énantipur avec des acrylates (Schéma 119).^[251] Une résolution cinétique dynamique permet l'obtention des produits de couplage avec de bons rendements. Dans ces réactions, lorsque du palladium est ajouté à un mélange de diastéréoisomères du substrat biarylique (où l'axe de chiralité n'est pas contrôlé), chaque diastéréoisomère va former un palladacycle. L'un des deux palladacycles formés va alors s'isomériser pour former l'autre palladacycle plus stable en raison de facteurs stériques. Après fonctionnalisation du palladacycle, un biaryle atropoenrichi pourra alors être obtenu. Les conditions réactionnelles ont pu être optimisées de nouveau,^[252] et grâce à l'utilisation de l'hexafluoroisopropanol (HFIP) à la place du dichloroéthane, les rendements et les diastéréosélectivités obtenus ont pu être grandement améliorés. Par ailleurs, la réaction peut se faire à température ambiante (contre 80 °C dans le cas du dichloroéthane) et nécessite seulement 2 équivalents d'acétate d'argent (contre 6 auparavant).

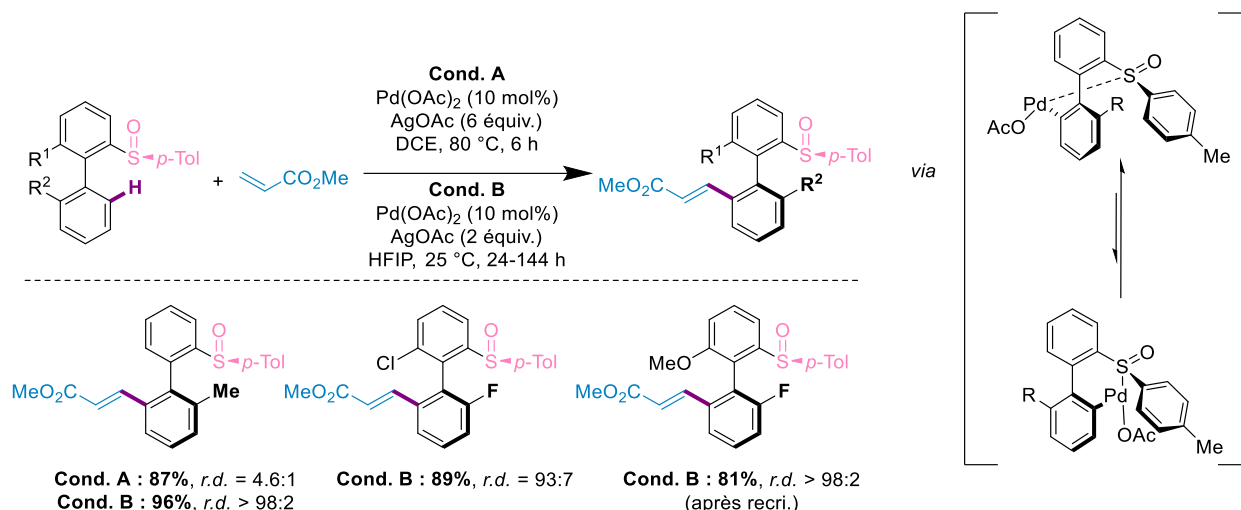


Schéma 119 : Oléfination diastéréosélective d'un squelette biarylique grâce à un sulfoxyde énantio pur

Des études ont été réalisées afin de rationaliser l'influence qu'a le solvant dans cette réaction de fonctionnalisation C-H. Notre équipe a démontré que les rôles de l'HFIP sont multiples : il améliore la réactivité en modifiant les propriétés de coordination du groupement directeur et améliore également l'atroposélectivité de la réaction par l'augmentation de la demande stérique du groupement directeur. Cela s'explique par la formation de liaisons hydrogène entre le solvant et le sulfoxyde, qui vont affaiblir la liaison S-O, modifiant ainsi la vitesse de l'étape d'activation C-H. Le sulfoxyde va ainsi se retrouver au centre d'un réseau de liaisons hydrogène, expliquant ainsi les hautes diastéréosélectivités obtenues.

Ces travaux ont par la suite été étendus à différentes transformations, dont l'acétoxylation (Schéma 120).^[8]

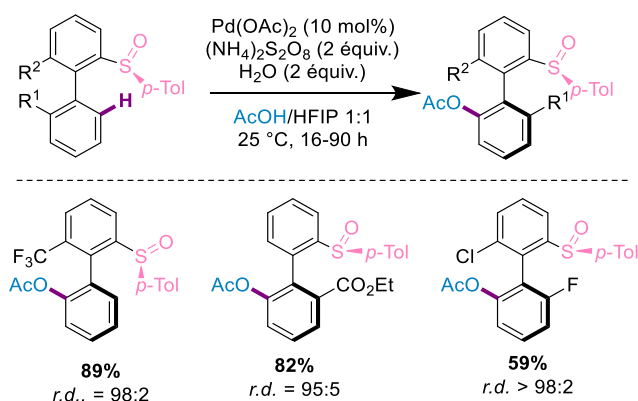


Schéma 120 : Acétoxylation C-H atropodistéréosélective d'un biaryle portant un sulfoxyde énantio pur

Il est également possible de réaliser une iodation de la liaison C-H, permettant l'accès à des biaryles hautement atropoenrichis où de nombreuses post-fonctionnalisations deviennent envisageables grâce à la présence de l'atome d'iode (Schéma 121).

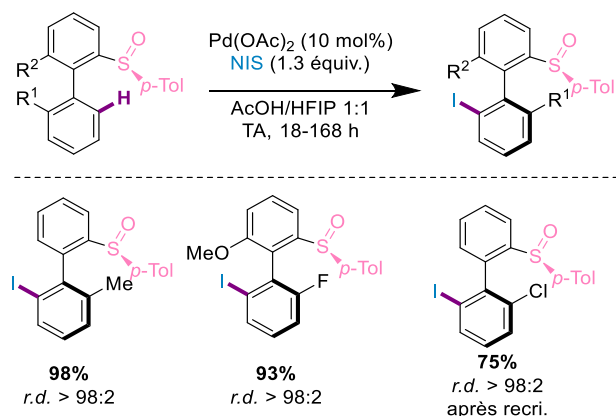


Schéma 121 : Iodination C-H atropodistéréosélective d'un biaryle portant un sulfoxyde énantiopur

Par ailleurs, les auteurs ont montré que le sulfoxyde pouvait aisément être retiré une fois le biaryle chiral obtenu grâce à un échange sulfoxyde/lithium. Le produit obtenu à la suite du piégeage de l'espèce organolithiée conserve l'enrichissement énantiomérique de l'axe : en effet, à très basse température, l'axe du biaryle lithié est stable d'un point de vue configurationnel (Schéma 122).

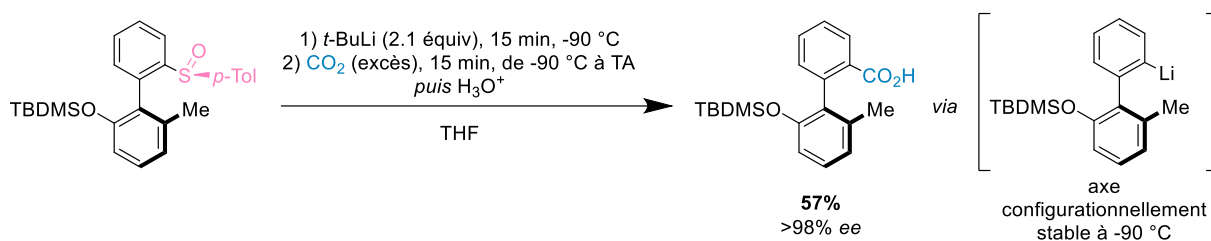


Schéma 122 : Post-fonctionnalisation du sulfoxyde

Cette méthodologie très efficace a permis à notre groupe de mettre au point la synthèse très rapide d'un dérivé d'un produit naturel, la (-)-stéganone (Schéma 123).^[11]

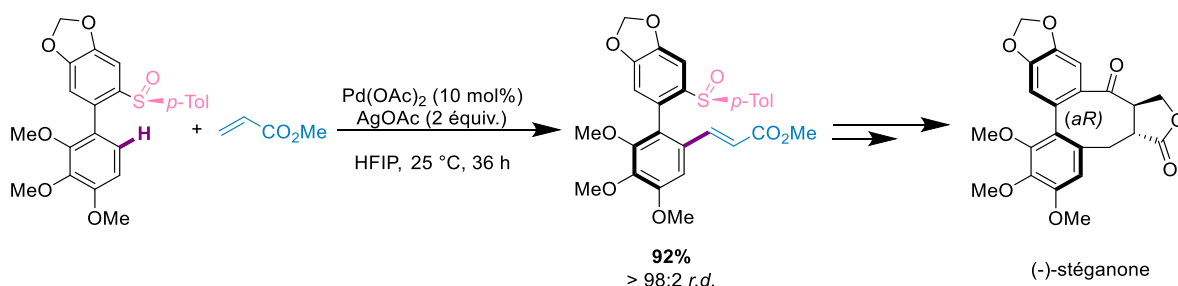


Schéma 123 : Étape-clef de la synthèse de la stéganone

Enfin, notre groupe s'est intéressé à l'arylation de la liaison C-H en *ortho* du squelette biarylique pour permettre la synthèse de squelettes optiquement purs avec deux axes atropoisomériques contigus (Schéma 124).^[10] Le premier axe de chiralité est contrôlé grâce à la fonctionnalisation atroposélective du précurseur biaryle-sulfoxyde alors que le second est généré lors de cette arylation C-H atroposélective. Les deux axes de chiralité sont donc contrôlés en une seule étape. L'accès à de tels terphényles, avec une structure tridimensionnelle unique, permet notamment la construction de ligands originaux. Il s'agit du premier exemple d'arylation C-H atropodistéréosélective.

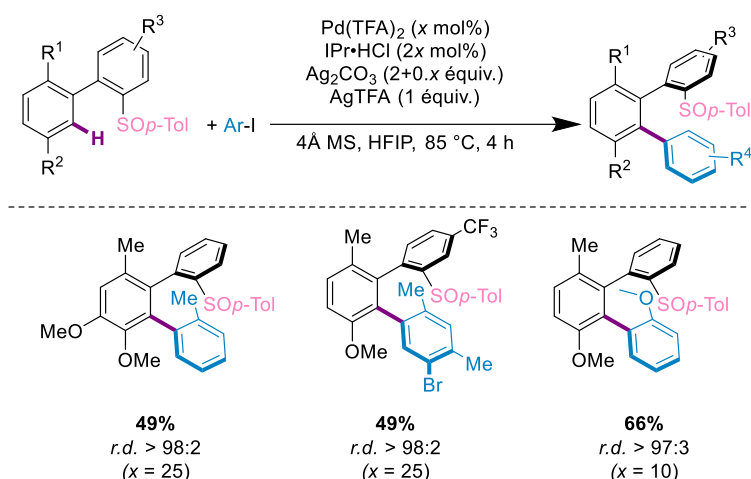


Schéma 124 : Arylation atroposélective de biaryles pour l'obtention de terphényles

Cette réaction fournit dans la majorité des cas un seul diastéréoisomère sur les quatre possibles, et est compatible avec divers groupements fonctionnels, dont les halogènes ce qui permet des post-fonctionnalisations intéressantes dans le but d'accéder à des structures à haute valeur ajoutée, tels que des ligands atropoisomériques. Il est également possible d'utiliser le sulfoxyde pour introduire des motifs coordinants grâce à un échange sulfoxyde-lithium. Cette méthodologie permet l'accès à un large panel de composés atropoisomériques tels que des ligands chiraux (grâce à l'insertion de phosphines). En particulier, le ligand BiaxPhos s'est avéré être très efficace dans des réactions d'hydrogénation de dérivés d'acides aminés ou d'imines (Schéma 125).

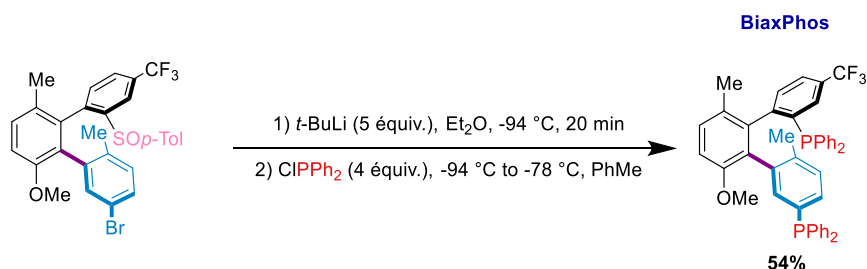


Schéma 125 : Synthèse du ligand BiaxPhos

Par ailleurs, les sulfoxydes se sont montrés prometteurs pour l'activation de liaison $\text{C(sp}^3\text{)}\text{-H}$ en tant que groupement directeur ou que motif présent sur des ligands chiraux. En effet, notre équipe a décrit en 2016 l'arylation diastéréosélective d'une liaison $\text{C(sp}^3\text{)}\text{-H}$ d'un cyclopropane avec un iodure d'aryle dirigée par un auxiliaire chiral APS de type aniline sulfoxyde énantiopur (Schéma 126).^[9] Bien que les diastéréosélectivités obtenues soient modestes, il est possible de séparer les diastéréomères par chromatographie sur colonne et les rendements sont généralement très bons, ce qui permet l'accès à des cyclopropanes trisubstitués. L'auxiliaire chiral peut être recyclé en fin de synthèse sans altération de sa pureté optique.

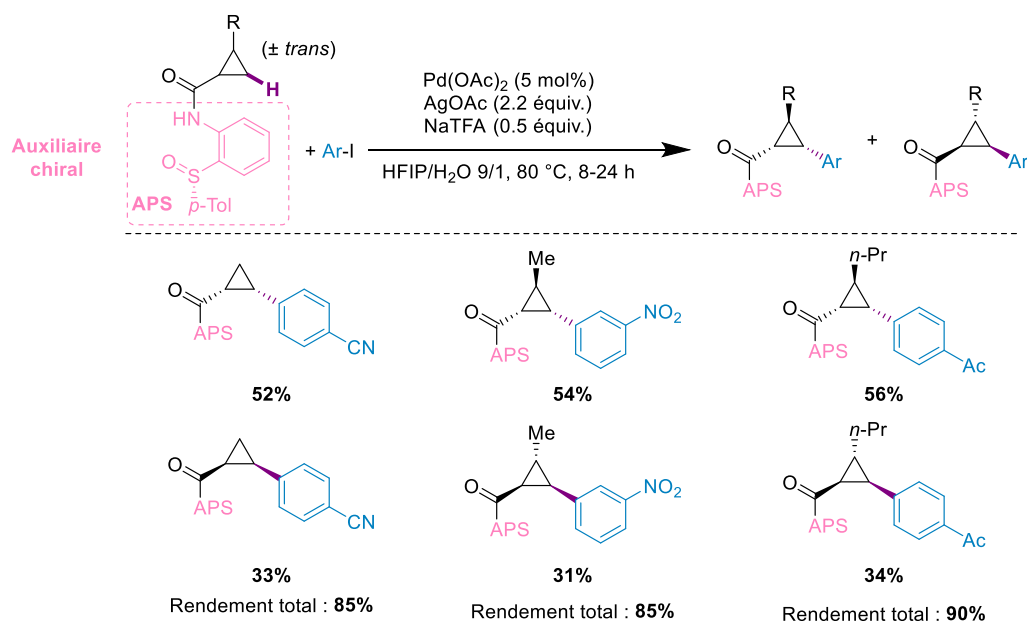


Schéma 126 : Arylation C-H diastéréosélective de cyclopropanes

L'auxiliaire chiral APS s'est également révélé efficace dans d'autres transformations. Citons notamment l'arylation et l'acétoxylation diastéréosélectives des amides aliphatiques.^[12] Le travail d'investigation sur la fonctionnalisation C(sp³)-H des cyclopropanes a été poursuivi. Ainsi, une méthodologie permettant l'oléfination C-H a été développée et appliquée à la synthèse totale de différents produits naturels dont l'hoshinolactame, un cyclopropane aux propriétés biologiques intéressantes (Schéma 127).^[253]

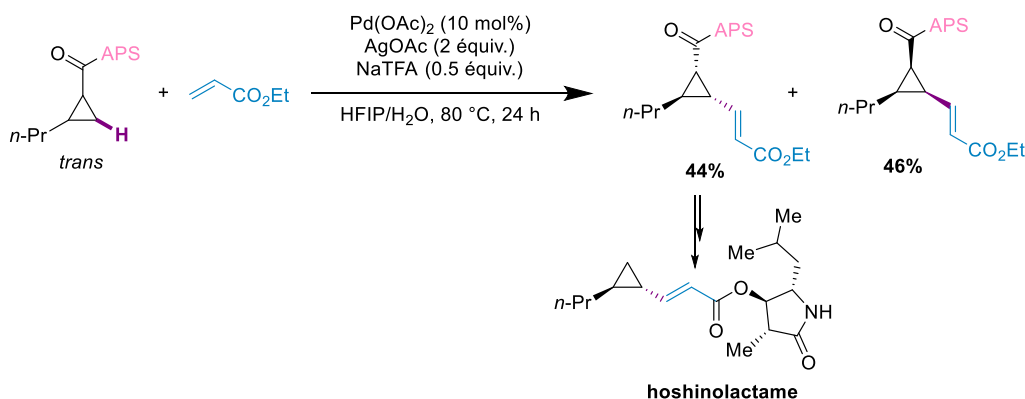


Schéma 127 : Étape-clef de la synthèse totale de l'hoshinolactame : oléfination C-H d'un cyclopropane

Les sulfoxydes se sont également avérés être des motifs intéressants pour la conception de nouveaux ligands chiraux pour la fonctionnalisation de liaisons C(sp³)-H. En effet, notre équipe a décrit en 2019 la fonctionnalisation énantiosélective de liaison C(sp³)-H des cyclopropanes grâce à des ligands chiraux de type aminosulfoxydes *N*-protégés (Schéma 128).^[254] L'auxiliaire chiral APS a été remplacé par la pentafluoroaniline, favorisant ainsi une interaction de type π -stacking entre le noyau aromatique du ligand chiral et celui du substrat. Les auteurs se sont dans un premier temps intéressés à l'arylation des cyclopropanes. Cette réaction tolère une grande diversité de groupements fonctionnels, et permet d'obtenir les produits désirés avec de très bons rendements et énantiosélectivités.

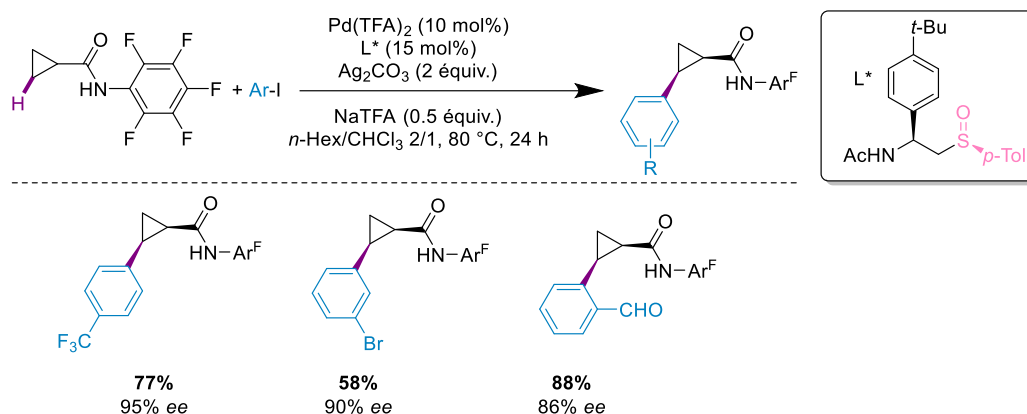


Schéma 128 : Arylation C-H énantiosélective des cyclopropanes avec des iodures d'aryle

Les auteurs se sont ensuite intéressés à l'alcynylation asymétrique des liaisons $\text{C(sp}^3\text{)}\text{-H}$ des cyclopropanes. Une légère optimisation des conditions réactionnelles a été nécessaire pour l'obtention de bons rendements et énantiosélectivités (Schéma 129).

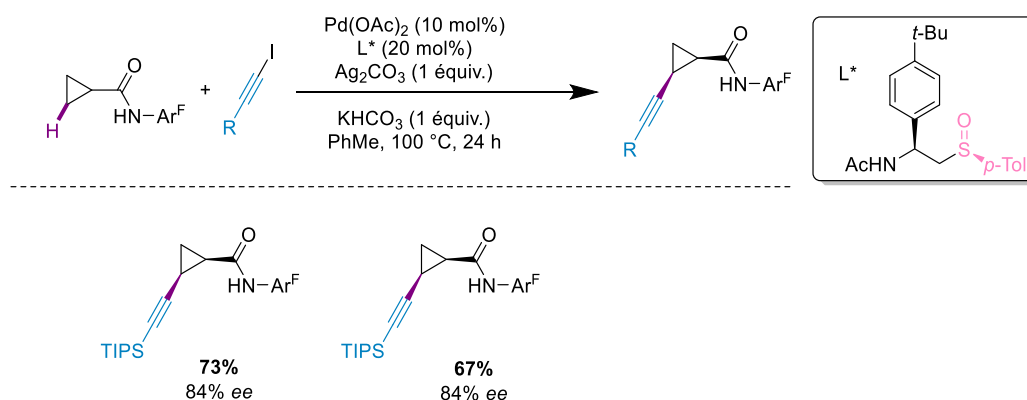


Schéma 129 : Alcynylation C-H énantiosélective de cyclopropanes avec des iodures d'alcyne

Enfin, les sulfoxydes se sont également avérés très efficaces dans d'autres domaines que l'activation C-H. En effet, notre groupe s'est récemment intéressé à la construction de squelettes de type hétérobiaryles à chiralité axiale C-N *via* un couplage catalysé au cuivre entre un iode hypervalent et une indoline (Schéma 130).^[28,255] Le couplage atropodiasélectif a été décrit en utilisant un iode hypervalent portant un sulfoxyde chiral jouant le rôle d'inducteur de chiralité et a permis l'obtention des produits avec d'excellentes stéréosélectivités.

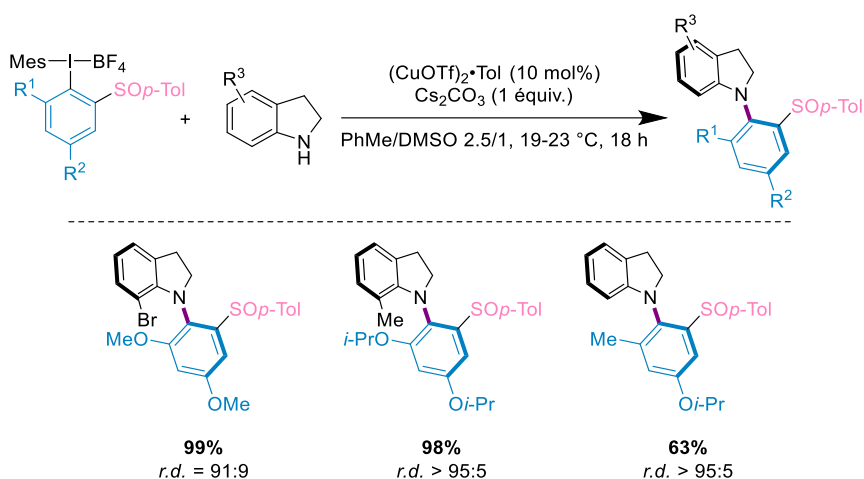


Schéma 130 : Couplage atropodistérosélectif C-N entre un iode hypervalent chiral et une indoline

En conclusion, le sulfoxyde est un motif particulièrement facile à introduire sur une molécule et s'est avéré très efficace pour une grande gamme de transformations diastéréosélectives, dont des réactions d'activation C-H. Néanmoins, le palladium est très largement utilisé en combinaison avec ce motif sulfoxyde. Nous allons maintenant nous intéresser aux complexes de cobalt où l'un des ligands est un sulfoxyde.

6. Utilisation de sulfoxydes en tant que ligand du cobalt

Le sulfoxyde présente deux modes de coordination : une coordination avec l'atome de soufre et un métal mou comme le palladium ou le cuivre à faible degré d'oxydation et une coordination entre l'atome d'oxygène et les métaux durs comme le fer. Le groupe de Calhorda a étudié de manière computationnelle le mode de liaison préférentiel des sulfoxydes vis-à-vis des métaux de transition 3d.^[256] La coordination par l'atome de soufre du sulfoxyde est très rare puisque ce mode de coordination est retrouvé dans seulement 4% des complexes. Il s'agit de complexes à faible degré d'oxydation (entre 0 et +II) dans lesquels le sulfoxyde est au sein d'un macrocycle ou forme un métallacycle lorsqu'il est coordiné au métal. Un seul exemple de coordination par l'atome de soufre à un centre métallique de cobalt(I) a été décrit. En effet, la coordination d'une espèce de cobalt(I) a pu être confirmée expérimentalement grâce aux travaux du groupe de Hapke, qui a réussi à obtenir la structure par diffraction des rayons X d'un complexe de cobalt(I) coordonné à deux molécules de diméthylsulfoxyde, $[\text{CoH}(\text{PPh}_3)_2(\text{DMSO})_2]$ (Figure 13).^[257]

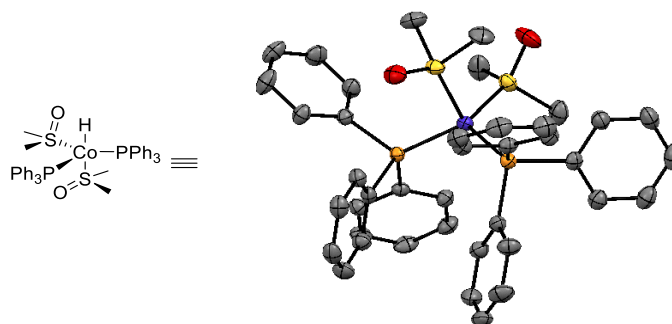


Figure 13 : Structure RX d'un complexe de cobalt(I) complexé à un sulfoxyde

De manière analogue, nous pouvons supposer qu'un complexe de cobalt(III) se coordonnera quant à lui plus facilement par l'atome d'oxygène du sulfoxyde. Notons tout de même que la présence de deux sites de coordination différents pourrait permettre une chélation modulable en fonction du catalyseur utilisé, du degré d'oxydation du métal utilisé et de la géométrie requise.

7. Conclusion et objectifs

Nous avons vu dans le chapitre précédent que les imines aromatiques formées à partir de la *para*-anisidine sont un groupement directeur de choix pour la fonctionnalisation C-H catalysée au cobalt basse-valence. Par ailleurs, les sulfoxydes se sont montrés très efficaces dans des réactions d'activation C-H asymétrique palladocatalysées, notamment dans notre équipe. En particulier, des anilines chirales ont été synthétisées et utilisées avec succès pour différentes fonctionnalisations de liaisons C(sp³)-H. Ces anilines chirales semblent être des précurseurs de choix pour la synthèse d'imines chirales, qui serviraient dans notre cas à la fois de groupement directeur et d'inducteur de chiralité (Schéma 131). Un possible avantage de l'utilisation des sulfoxydes est leur mode de coordination variable : l'atome de soufre peut être coordonné à un métal de transition, mais l'atome d'oxygène peut l'être également en fonction de l'édifice géométrique. Enfin, l'auxiliaire chiral pourrait facilement être hydrolysé en fin de synthèse sans dégradation de son activité optique. Par ailleurs, le cobalt est souvent comparé en termes de réactivité au rhodium. Les sulfoxydes sont reconnus comme étant d'excellents ligands pour l'activation C-H catalysée au rhodium,^[258] nous pouvons espérer une réactivité similaire en utilisant un catalyseur à base de cobalt. Notons finalement qu'à l'instar du groupement 8-aminoquinoline, un intermédiaire bicyclique est formé ce qui pourrait être intéressant dans notre cas.

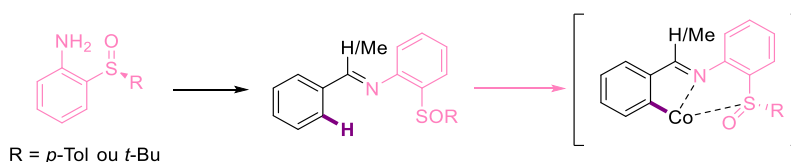


Schéma 131 : Utilisation d'une imine chirale pour l'activation C-H au cobalt

Différentes possibilités peuvent ensuite être envisagées pour la fonctionnalisation du cobaltacycle obtenu en s'inspirant des exemples de la littérature développés en version non-stéréosélective (Schéma 132).

L'utilisation d'halogénures d'aryle pourrait conduire à la synthèse de biaryles. Afin d'obtenir des composés atropostables, il faut que les molécules soient suffisamment encombrées pour bloquer la rotation autour de l'axe de chiralité ce qui est un défi au regard des méthodes actuellement développées pour l'accès à de tels composés.

L'hydroarylation des alcynes peut conduire à des styrènes atropoisomériques, des composés qui suscitent depuis peu un fort engouement.^[259,260]

L'hydroarylation des oléfines peut quant à elle fournir des produits avec des centres carbonés stéréogènes lorsque le produit branché est obtenu. Enfin, l'utilisation d'halogénures d'alkyle secondaires ou tertiaires permet l'accès à des composés similaires (Schéma 132a).

Les mêmes transformations pourront être entreprises en utilisant un substrat hétéroaromatique, comme l'indole qui s'est avéré être un substrat très efficace pour différentes transformations catalysées au cobalt basse-valence (Schéma 132b).

Étant donné que le groupement directeur bicoordinant 8-aminoquinoline est fréquemment utilisé pour des réactions d'activation C(sp³)-H particulièrement difficiles,^[261] il pourrait également être intéressant d'exploiter le caractère bicoordinant de notre groupement directeur pour de telles transformations (Schéma 132c).

Enfin, cette approche diastéréosélective nécessite l'emploi d'une quantité stœchiométrique de l'auxiliaire chiral même s'il peut *a priori* être recyclé. Il sera intéressant de voir si l'utilisation d'une quantité substœchiométrique de l'aniline chirale ajoutée en tant que ligand permettra d'effectuer la réaction, celle-ci jouant alors le rôle de groupe directeur transitoire (Schéma 132d).

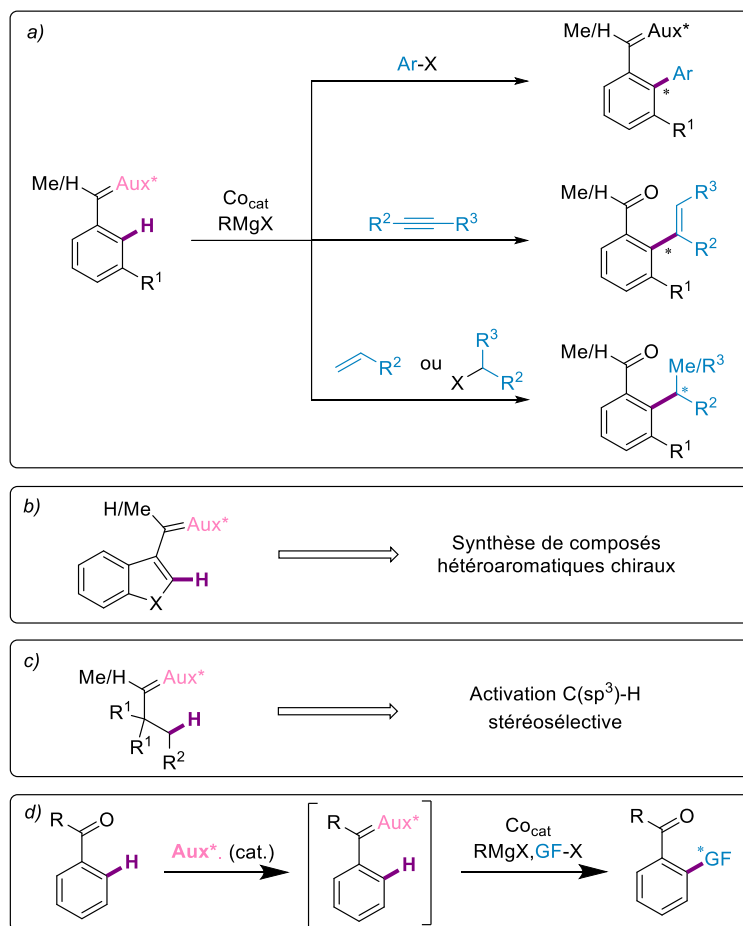


Schéma 132 : Activation C-H diastéréosélective catalysée par le cobalt basse-valence

Les enjeux de ce projet sont multiples : la condensation entre l'aldéhyde et l'aniline chirale se fera-t-elle ? Est-ce que cette nouvelle imine sera un bon groupement directeur, capable de coordonner le cobalt ? Enfin, l'information chirale sera-t-elle transmise ?

II. Résultats et discussions

1. Synthèse des imines chirales

Au regard des propriétés intéressantes du motif sulfoxyde en tant que groupement directeur et auxiliaire de chiralité dans différentes réactions de fonctionnalisation C-H, ce projet consiste en l'introduction d'un motif *para*-tolylsulfinyle sur une aniline puis la condensation de cette dernière avec un aldéhyde ou une cétone afin de former une imine chirale. Pour que l'information chirale puisse être transmise avec succès, l'auxiliaire de chiralité doit être proche du centre métallique : c'est pourquoi nous voulons installer le sulfoxyde énantipur en position *ortho*. L'imine chirale ainsi formée pourra alors être engagée dans différentes réactions d'activation C-H. En fin de synthèse, l'auxiliaire chiral pourrait être enlevé ou modifié afin d'étendre le panel de composés synthétisables par cette méthodologie. De nombreuses méthodologies ont été décrites pour synthétiser des imines à partir de

l'amine et du carbonyle correspondant, cependant, il n'existe pas à notre connaissance d'imines dont la partie aniline est *ortho*-substituée par un sulfoxyde. Néanmoins, une récente publication de l'équipe de He et Chen fait mention de telles anilines qui sont utilisées de manière racémique en tant que groupement directeur transitoire pour l'*ortho*-arylation C-H de dérivés de benzaldéhydes palladocatalysée (Schéma 133).^[262]

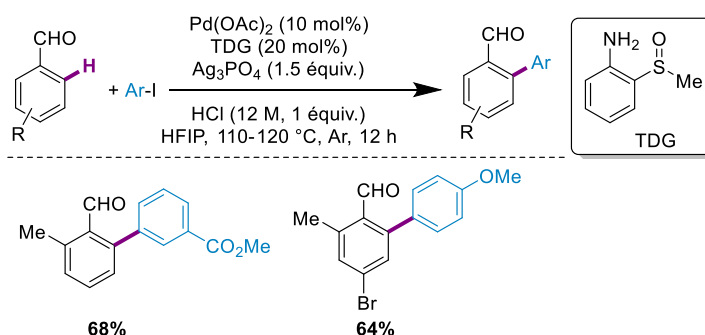


Schéma 133 : Utilisation d'une aniline-sulfoxyde en tant que groupement directeur transitoire pour l'arylation C-H de benzaldéhydes

a. Synthèse des auxiliaires chiraux

Nous avons initialement décidé de préparer différentes amines chirales **II-4** et **II-5**, *ortho*-substituées par un sulfoxyde énantiopur. La substitution de la position *ortho* se justifie par la nécessité du sulfoxyde d'être à proximité du centre métallique pour espérer la transmission de l'information chirale. Pour ce faire, nous avons utilisé la méthode décrite par notre équipe,^[9] qui a permis d'obtenir l'aniline énantiopure **II-4** avec un bon rendement. Le sulfoxyde étant un groupement électro-attracteur, les propriétés électroniques de l'imine que nous souhaitons synthétiser diffèrent de celle utilisée par Yoshikai qui est *para*-substituée par un groupe méthoxy. Afin de limiter ces différences, le même concept a été utilisé pour obtenir une aniline chirale **II-5** avec un groupement méthoxy en position *para* de l'amine. Le produit est synthétisé grâce à un échange brome-lithium à partir de l'*ortho*-bromoacétamide **II-3**. L'espèce organolithiée est ensuite neutralisée grâce à l'addition du sulfinate de menthyle **II-1**, ce qui permet d'accéder au produit énantiopur **II-5** avec un bon rendement et ce à grande échelle (Schéma 134).

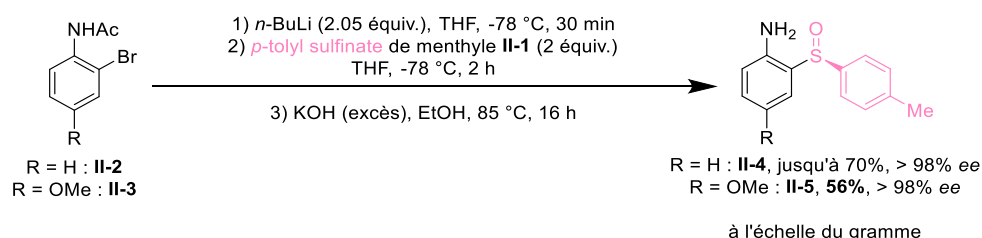


Schéma 134 : Synthèse d'anilines énantiopures par échange halogène/métal

Nous nous sommes également intéressés à la synthèse de dérivés de l' α -méthylbenzylamine *ortho*-substitué par un sulfoxyde énantiopur **II-6** et **II-7** (Figure 14). L'utilisation d'une telle amine pour la fonctionnalisation C-H au cobalt permettrait notamment d'ajouter de la flexibilité au système

catalytique grâce à la formation d'un métallacycle aux propriétés stériques et électroniques différentes.

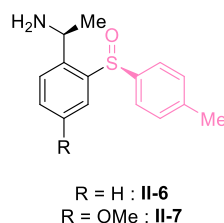


Figure 14 : Squelette d'amine chirale à synthétiser

La première stratégie envisagée pour l'accès à un tel substrat consiste en l'*ortho*-métallation d'un sulfoxyde énantiopur qui est ensuite additionné de manière stéréosélective sur une imine. Cette stratégie s'appuie sur les travaux du groupe de Turck.^[263] Ils ont montré qu'une telle réaction permet l'accès à des benzylamines avec une parfaite induction asymétrique (Schéma 135).

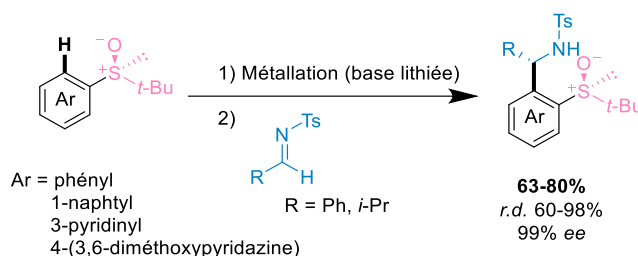


Schéma 135 : Stratégie utilisée par Turck pour l'accès à des benzylamines chirales

Pour appliquer ces conditions, nous avons dû tout d'abord synthétiser le précurseur **II-9**. Après un échange iode-magnésium entre le chlorure d'*isopropylmagnésium* et le 1-bromo-2-iodo-4-méthoxybenzène **II-8**, l'espèce organométallique a été piégée avec du sulfinat de menthyle **II-1** pour conduire au sulfoxyde désiré optiquement pur **II-9**. Plutôt qu'effectuer directement l'*ortho*-métallation d'une liaison C-H, nous avons opté pour la métallation de type échange métal-halogène. Néanmoins, cette stratégie ne nous a pas permis d'obtenir le produit d'addition du sulfoxyde **II-9** sur l'imine **II-10**. Nous avons cependant observé dans le brut réactionnel le produit de départ déshalogéné, ce qui témoigne de l'efficacité de l'échange halogène/métal. Nous avons aussi remarqué que l'échange entre l'atome de brome et le lithium n'est pas total, puisqu'une part non-négligeable du substrat de départ a pu être récupérée (Schéma 136). L'addition de l'espèce organolithiée sur l'imine activée **II-10** est donc également peu efficace. Une hypothèse qui peut expliquer l'absence de formation du produit désiré est la probable dégradation de l'imine utilisée en tant qu'électrophile, puisqu'elle n'est pas retrouvée à l'issue de la réaction. D'autres bases auraient pu être envisagées pour réaliser cette réaction, mais l'obtention simultanée de bons résultats avec une seconde approche nous a poussé à mettre de côté cette stratégie.

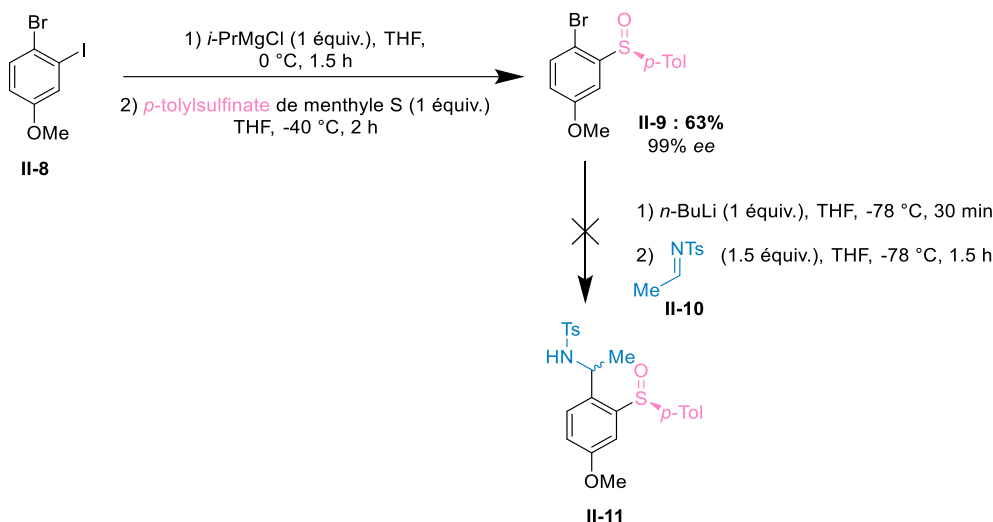


Schéma 136 : Première stratégie envisagée pour l'accès à une benzylamine-sulfoxyde

La seconde approche est basée sur une adaptation des conditions développées par Polniaszek pour la synthèse de la (*S*)-(-)-1-(2,6-dichlorophényl)éthylamine basées sur une *ortho*-lithiation d'une benzylamine monoprotégée.^[264] Dans notre cas, nous avons utilisé la benzylamine **II-12**. Une fois le composé organolithien formé, celui-ci va réagir avec le *para*-tolyle sulfinate de menthyle **II-1** à basse température pour donner le produit **II-6** sous la forme d'un seul diastéréoisomère (Schéma 137).

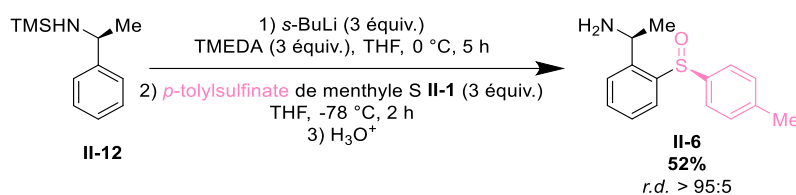


Schéma 137 : Synthèse d'une benzylamine-sulfoxyde

a. Synthèse des imines chirales

Une fois les composés azotés optiquement purs obtenus, nous nous sommes ensuite intéressés à la condensation avec un substrat carbonylé. Dans un premier temps, nous avons utilisé un aldéhyde **II-13**, plus réactif que la cétone correspondante. Tout d'abord, des conditions classiques pour la formation d'une imine ont été employées : reflux du toluène en présence d'un desséchant (*ie* le tamis moléculaire) avec une quantité catalytique d'acide *p*-tolylsulfonique (Schéma 138).^[265]

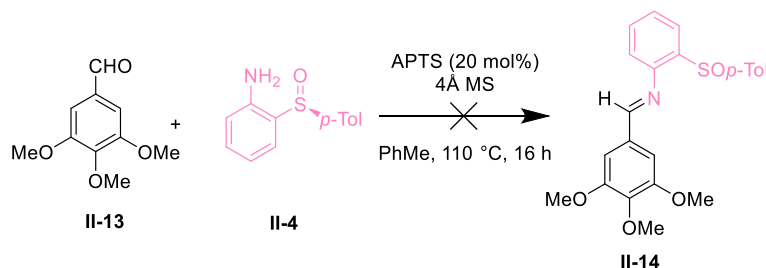


Schéma 138 : Tentative de synthèse d'une imine

De telles conditions réactionnelles n'ont pas permis d'observer la conversion des substrats. Néanmoins, l'utilisation du méthanol à la place de toluène, en l'absence d'APTS et avec un substrat moins substitué, nous a permis pour la première fois d'observer le produit désiré. Il a pu être isolé sans dégradation ni hydrolyse de la fonction imine par chromatographie sur colonne. Grâce à cette méthode, deux aldimines **II-17** et **II-18** optiquement pures ont pu être obtenues (Schéma 139).

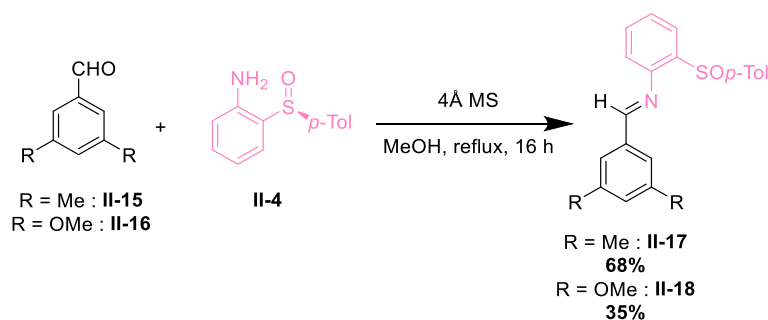


Schéma 139 : Synthèse d'aldimines chirales

Cette méthode souffre néanmoins de plusieurs problèmes : la conversion totale des substrats de départ n'est jamais atteinte et la purification du produit par chromatographie sur colonne est peu aisée. Nous avons alors souhaité améliorer les conditions réactionnelles d'obtention des imines chirales. De nombreuses conditions réactionnelles ont été décrites dans la littérature pour l'obtention d'aldimines, et notamment celles que nous avons utilisées jusqu'à présent. Celles-ci emploient généralement un organocatalyseur ou un acide de Lewis. En 2014, les groupes de Ruano et Cid ont publié une méthode très efficace et générale pour la synthèse d'aldimines variées, grâce à l'utilisation d'une quantité catalytique de pyrrolidine (Schéma 140).^[266]

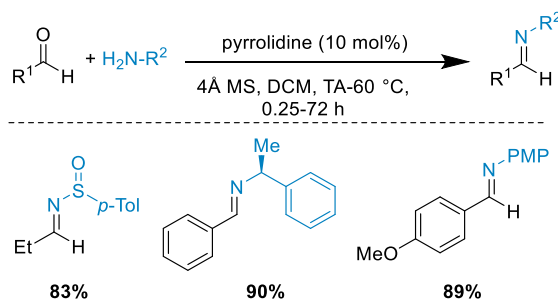


Schéma 140 : Synthèse d'aldimines par organocatalyse

Citons également les travaux du groupe d'Ellman qui s'est intéressé à la synthèse des *tert*-butanesulfinimines et a montré que différents acides de Lewis facilitent la synthèse de ces composés à partir du carbonyle et du *tert*-butanesulfinamide correspondants.^[267] En effet, alors que ni le tamis moléculaire, ni le sulfate de sodium ne permettent d'accéder à ces produits, le sulfate de magnésium, le sulfate de cuivre(II) et surtout le tétraéthoxytane se sont révélés être d'excellents agents desséchants pour la synthèse de tels substrats (Schéma 141).

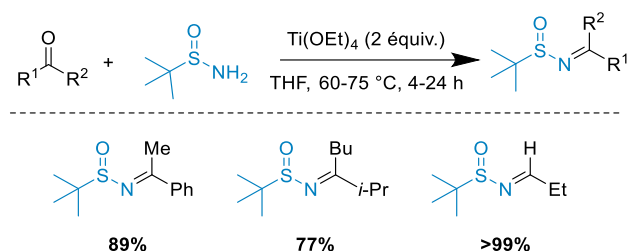


Schéma 141 : Synthèse de tert-butanesulfinimines grâce à un complexe de titane

Nous avons alors décidé d'adapter ces conditions réactionnelles pour la synthèse de nos imines chirales. Le substrat **II-18** a alors pu aisément être synthétisé, améliorant considérablement l'efficacité de la méthode précédente (Schéma 142). Par ailleurs, la conversion complète du substrat de départ est obtenue grâce aux cinq équivalents du complexe de titane(IV), et le produit est accessible grâce à une simple cristallisation avec de l'éther diéthylique. Enfin, cette voie de synthèse est efficace même à l'échelle du gramme.

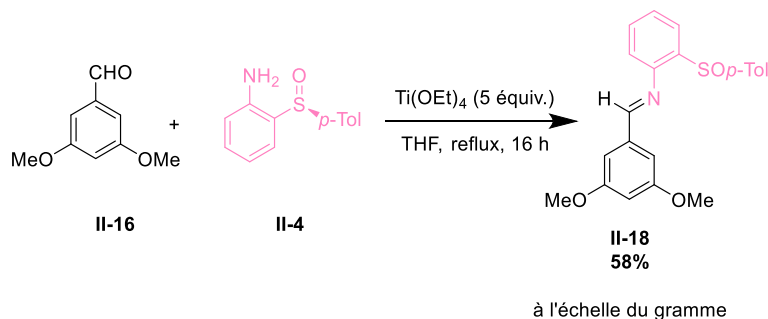


Schéma 142 : Synthèse d'une imine-sulfoxyde

Nous avons également souhaité synthétiser des cétimines chirales portant un sulfoxyde énantiopur et avons débuté nos investigations en utilisant les mêmes conditions que pour les aldimes. En utilisant le *para*-acétyltoluène **II-19** en tant que substrat de départ, nous avons réussi à obtenir le produit désiré **II-20** avec un rendement de 17% (Schéma 143). Par ailleurs, nous avons identifié un sous-produit pouvant expliquer les faibles conversion et rendement observés : il s'agit du produit d'oxydation du sulfoxyde en sulfone **II-21**.

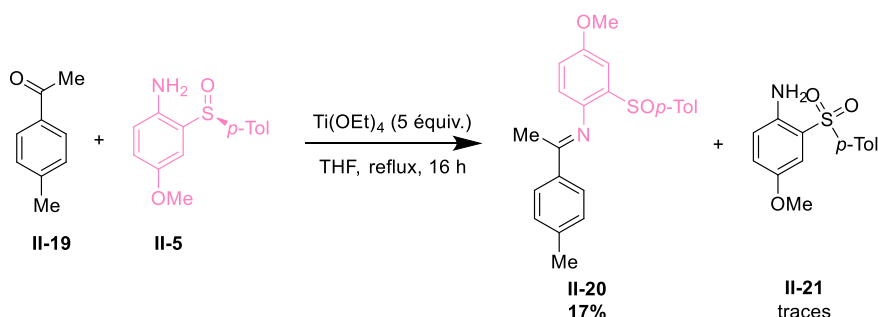


Schéma 143 : Synthèse d'une cétimine chirale

Pour améliorer ces résultats préliminaires qui n'étaient pas satisfaisants, nous avons tenté d'optimiser différents paramètres. Les résultats sont résumés dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Optimisation de la synthèse d'une cétimine

Entrée	Conditions	Solvant	Température	Temps	Rdt 11	Rdt 12
1	Ti(OEt) ₄ (5 équiv.)	THF (0,12 M)	Reflux	16 h	17%	traces
2	4Å MS	MeOH	70 °C	16 h	0%	0%
3	4Å MS, pyrrolidine (10 mol%)	DCM	60 °C	16 h	0%	0%
4	MW, Ti(OEt) ₄ (5 équiv.)	2-MeTHF (0,1 M)	120 °C	2 h	27%	29%
5	MW, Ti(OEt) ₄ (5 équiv.)	2-MeTHF (0,1 M)	120 °C	6 h	37%	16%
6	MW, Ti(OEt) ₄ (5 équiv.)	2-MeTHF (0,1 M)	140 °C	6 h	20%	0%
7	MW, Ti(OEt) ₄ (5 équiv.)	THF (0,1 M)	120 °C	12 h	20%	0%
8	MW, Ti(OEt) ₄ (5 équiv.)	2-MeTHF (0,5 M)	120 °C	6 h	40%	0%
9	MW, Ti(OEt) ₄ (5 équiv.)	PhMe (0,15 M)	140 °C	6 h	37% ^a	0%
10	MW, Ti(O ⁱ Pr) ₄ (5 équiv.)	2-MeTHF (0,5 M)	120 °C	6 h	17%	0%
11	MW, Ti(OEt) ₄ (5 équiv.)	2-MeTHF (0,5 M)	120 °C	8 h	42%	0%
12	MW, Ti(OEt) ₄ (5 équiv.)	/	120 °C	8 h	36%	0%

^aConversion RMN

Les conditions utilisées pour synthétiser les aldimines chirales n'ont pas permis d'obtenir le produit désiré, démontrant que la synthèse de cétimines chirales est d'une plus grande difficulté (**entrée 2**). Les conditions décrites par Garcia et Cid,^[266] avec l'utilisation de la pyrrolidine comme organocatalyseur, n'ont pas non plus mené à la conversion des substrats de départ (**entrée 3**). Nous nous sommes alors appuyés sur une publication du groupe de Guijarro, dans laquelle ils proposent l'utilisation d'un chauffage par voie micro-ondes pour la synthèse d'imines en utilisant un complexe de titane.^[268]

Nous avons effectué une première réaction en utilisant le 2-MeTHF comme solvant en raison de son point d'ébullition plus haut que celui du THF. Cela nous a permis d'obtenir un rendement de 27% du produit désiré, tout en générant une quantité équivalente du sous-produit d'oxydation (**entrée 4**). Nous avons alors décidé de continuer les investigations en utilisant un réacteur micro-ondes pour la synthèse de la cétimine. Le 2-MeTHF s'est avéré être le solvant le plus efficace parmi ceux testés. La concentration du milieu réactionnel semble être un facteur de forte importance pour la formation du sous-produit d'oxydation du substrat de départ. En effet, une forte concentration du milieu réactionnel (0,5 M) semble inhiber la formation de la sulfone (**entrée 8**). De plus, il semble que la conversion du substrat stagne entre 6 et 8 heures de réaction, puisque des rendements de 40 et 42% sont respectivement obtenus (**entrées 8 et 11**). L'absence de solvant permet l'accès au produit sans une grande diminution du rendement, ce qui peut s'avérer utile si l'on souhaite synthétiser l'imine en grande quantité (**entrée 12**). Enfin, nous avons essayé d'utiliser un autre complexe de titane Ti(Oⁱ-Pr)₄ (**entrée 10**), mais celui-ci s'est avéré moins efficace que Ti(OEt)₄. Finalement, nous avons gardé les conditions réactionnelles de l'**entrée 11**, celles-ci nous permettant d'accéder après une purification par colonne chromatographique à une quantité proche du gramme de la cétimine énantiopure **II-20**. Notons par ailleurs que le substrat aniline-sulfoxyde n'ayant pas réagi peut à chaque fois être récupéré sans dégradation de son activité optique.

Cette méthodologie s'est également avérée très efficace pour la synthèse d'une cétimine à partir de la benzylamine optiquement pure **II-6** (Schéma 144). Le produit a effectivement pu être isolé sous la forme d'un seul diastéréomère à l'issue d'une chromatographie sur colonne. Le faible rendement s'explique par l'hydrolyse partielle du produit sur le gel de silice malgré la neutralisation de cette dernière grâce à l'ajout de triéthylamine dans l'éluant.

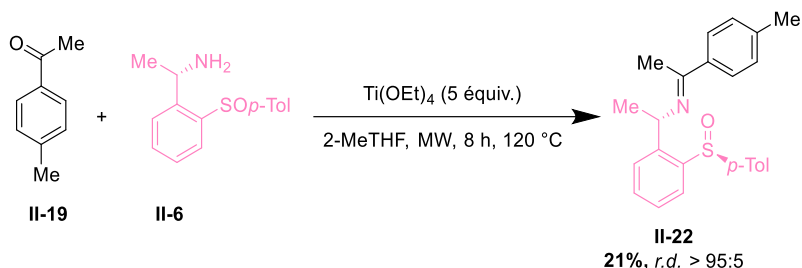


Schéma 144 : Synthèse d'une cétimine chirale à partir d'une benzylamine diastéréopure

b. Conclusion

Notre objectif était la synthèse d'imines chirales, où la chiralité est portée par l'aniline correspondante. Différentes conditions réactionnelles ont été testées, et l'utilisation d'une quantité super-stœchiométrique d'un acide de Lewis, le tétraéthoxytitane, nous a permis d'accéder à des aldimines énantiopures avec de bons rendements et par simple cristallisation, sans purification par colonne. L'obtention de cétimines chirales a quant à elle été plus laborieuse, mais elles ont pu être obtenues à l'issue d'une chromatographie sur colonne. Finalement, quatre imines optiquement pures ont pu être obtenues (Figure 15). Nous pensons par ailleurs que la méthodologie développée peut permettre l'accès à une diversité d'imines plus importante encore. L'imine **II-22** n'a néanmoins pas pu être utilisée dans les tests catalytiques en raison de sa trop importante instabilité.

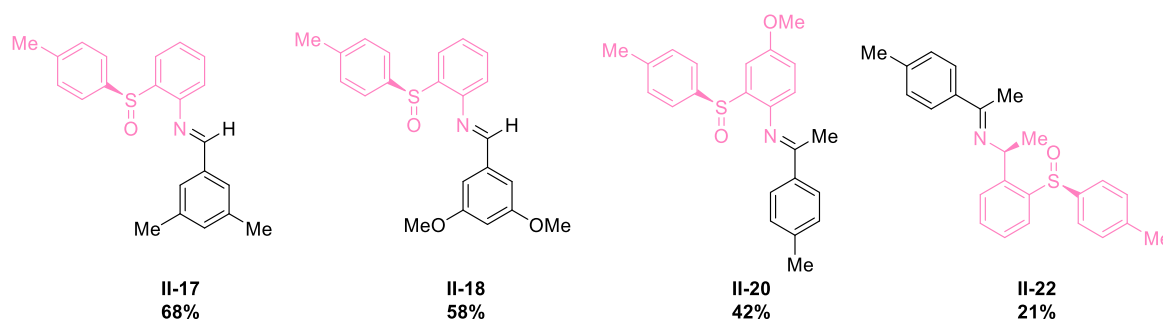


Figure 15 : Imines synthétisées

2. Hydroarylation des alcynes

a. Propos introductifs

Une fois les différentes imines en main, nous nous sommes dans un premier temps intéressés à l'évaluation de leur réactivité dans différentes réactions d'activation C-H catalysées au cobalt. Nous nous sommes tout d'abord concentrés sur la réaction d'hydroarylation des alcynes, pour l'obtention d'oléfines à chiralité axiale atropoenrichies. Les styrènes à chiralité axiale représentent une classe d'atropoisomères qui émane de la rotation restreinte liée à l'encombrement stérique entre un alcène substitué et un noyau aromatique. Ils ont été découverts dans les années 1940 par le groupe d'Adams.^[269–271] Les composés possédant un tel motif peuvent être utilisés comme intermédiaires en synthèse totale^[272,273] ou en tant que ligand chiral pour la catalyse asymétrique (Figure 16).^[274–277]

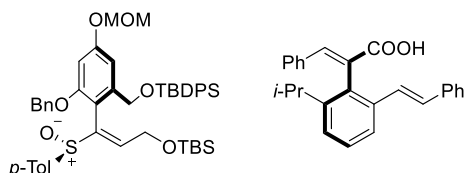


Figure 16 : Exemples de styrènes à chiralité axiale

Le développement de méthodologies efficaces pour l'accès à de tels squelettes est récemment apparu comme un sujet d'intérêt majeur devant leur faible nombre. L'activation C-H asymétrique s'est révélée être une approche puissante pour l'accès rapide à ces composés comme l'a montré le groupe de Shi (Schéma 145).^[260] Une grande diversité de styrènes à chiralité axiale a pu être synthétisée avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques par oléfinatation C-H d'aldéhydes α,β -insaturés. Cette réaction est remarquablement tolérante à l'égard de différentes fonctions chimiques.

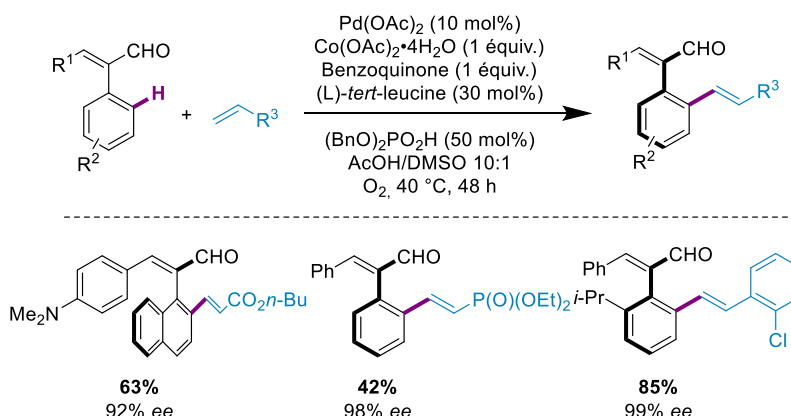


Schéma 145 : Synthèse de styrènes à chiralité axiale par fonctionnalisation C-H asymétrique

Le principal inconvénient de cette méthodologie est qu'elle a recours au palladium, métal rare, onéreux et toxique. Nous avons donc cherché à développer une méthodologie basée sur l'utilisation du cobalt basse-valence pour l'accès à de tels composés *via* l'utilisation de nos imines chirales.

b. Tentative de détermination de la barrière de rotation

Dans un premier temps, nous avons voulu obtenir des informations quant à la barrière de rotation de l'axe de chiralité axiale afin d'évaluer l'atropostabilité du composé **II-23** (Figure 17). Ce squelette est en effet une molécule-cible grâce à une méthodologie d'hydroarylation du diphenylacétylène et il serait intéressant d'évaluer la capacité de l'imine-sulfoxyde à permettre ou non la réaction.

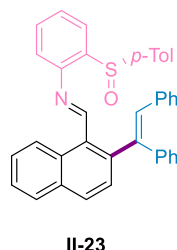


Figure 17 : Structure de la molécule-cible

En effet, peu d'informations sont disponibles dans la littérature sur les valeurs de ces barrières de rotation. Néanmoins, quelques valeurs ont pu être obtenues grâce à des études DFT par les groupes de Tan et de Shi (Figure 18).^[259,260]

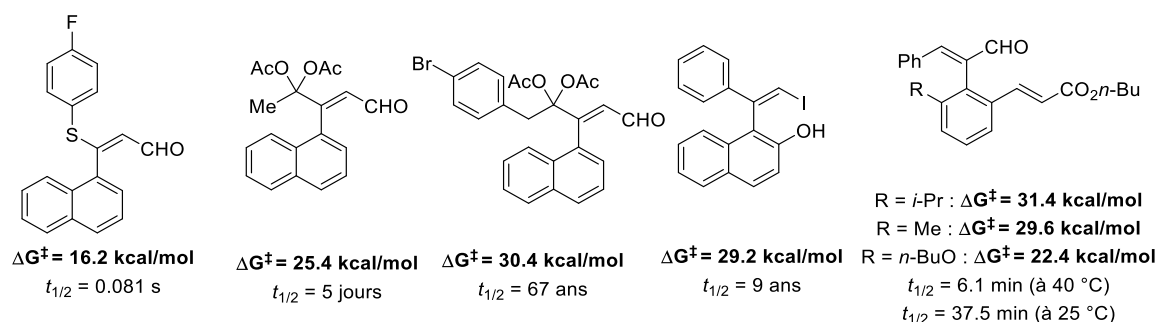


Figure 18 : Barrières de rotation et temps de demie-vie de quelques composés à chiralité axiale

Pour obtenir des informations sur la barrière de rotation du composé **II-23**, la synthèse du composé **II-24** a été entreprise (Figure 19). Il s'agit de former une imine dérivée de la *p*-anisidine puis d'appliquer la méthodologie d'hydroarylation des alcynes développée par Yoshikai en utilisant le diphenylacétylène.^[114] Après hydrolyse de l'imine, une autre aniline sera engagée dans une réaction de condensation avec l'aldéhyde **II-24** pour donner finalement le produit **II-23**. Cette molécule pourrait ensuite être analysée par RMN à différentes températures afin de déterminer la barrière de rotation autour de l'axe de chiralité. En effet, la molécule **II-23** possède potentiellement un centre et un axe de chiralité : le soufre stéréogénique et une potentielle oléfine à chiralité axiale. Nous sommes donc en présence de diastéréoisomères. Si la rotation autour de l'axe de chiralité est permise à température ambiante, des analyses par RMN à plus basse température permettraient probablement de distinguer les deux diastéréomères.

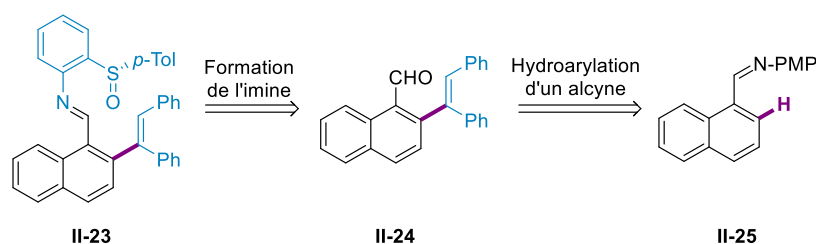


Figure 19 : Rétrosynthèse envisagée pour l'accès au composé 16

La méthodologie de Yoshikai nous a permis d'isoler le produit **II-24** avec un bon rendement et à une échelle proche du gramme à partir de l'imine **II-25** et du diphénylacétylène **II-26** (Schéma 146).

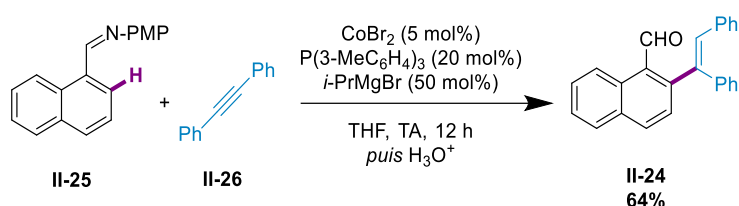
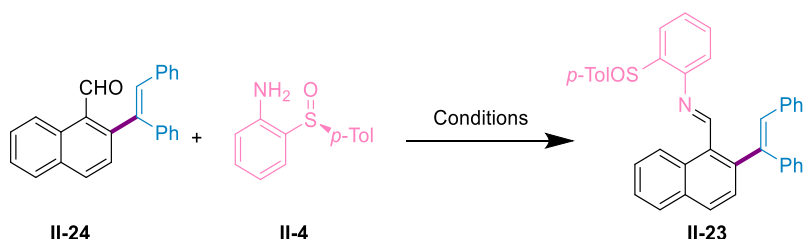


Schéma 146 : Hydroarylation d'un alcyne

Pour la condensation entre l'aniline chirale et le produit de couplage **II-24**, différentes conditions ont été utilisées (Tableau 2). Dans les trois cas, l'aniline chirale n'a pas été convertie. Lorsque le tétraéthoxytitan a été utilisé, nous avons observé une faible quantité d'un sous-produit : il s'agit du produit de réduction de **II-24**, soit l'alcool correspondant. Cependant, les conditions permettant d'obtenir ce sous-produit ne sont pas claires.

Tableau 2 : Conditions utilisées pour la synthèse de **II-23**



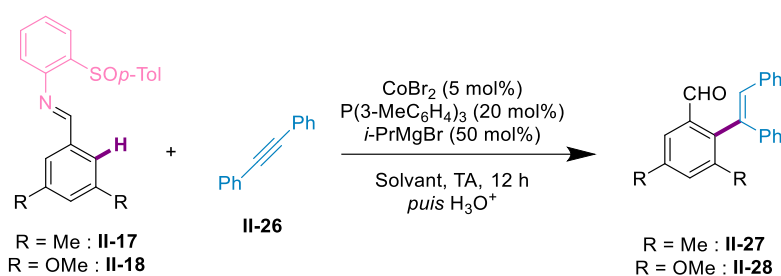
Entrée	Conditions	Rendement
1	4Å MS, MeOH, reflux, 48 h	0%
2	Ti(OEt) ₄ (5 équiv.), THF, reflux, 16 h	0%
3	4Å MS, pyrrolidine (10 mol%), DCM, 60 °C, 16 h	0%

Le composé **II-23** n'a pas pu être synthétisé directement grâce à une condensation entre l'aldéhyde **II-24** et l'aniline énantiopure **II-4**. Nous n'avons donc pas pu déterminer sa barrière de rotation, ce qui était le principal objectif. Il pourrait être intéressant d'estimer, grâce à des calculs DFT, la barrière de rotation du composé. À présent, nous allons tenter de réaliser l'hydroarylation d'un alcyne avec une imine énantiopure.

c. Hydroarylation du diphenylacétylène

Devant nos difficultés à obtenir le composé désiré **II-23**, nous avons utilisé une autre approche, qui consiste à coupler directement une aldimine aromatique chirale avec un alcyne. Nous avons choisi d'utiliser l'imine **II-17** comme substrat-modèle pour deux raisons : la symétrie va limiter les problèmes de régiosélectivité de la réaction et le groupement méthoxy en *mé*ta pourrait être intéressant en raison de sa taille. En effet, il est probablement assez encombrant pour bloquer la rotation autour de l'axe C-C, et est assez petit pour rendre possible le couplage. Il peut aussi jouer le rôle de site de coordination secondaire, facilitant alors le couplage. Différentes conditions ont ainsi été testées en combinaison avec le diphenylacétylène **II-26** (Tableau 3).

Tableau 3 : Conditions utilisées pour la réaction d'hydroarylation de **II-26**



Entrée	R	Ligand	Solvant	Rendement
1	OMe	Oui	THF	0%
2	OMe	Non	THF	0%
3	OMe	Oui	HFIP	0%
4	OMe	Oui	Toluène	0%
5	OMe	Oui	Et ₂ O	0%
6 ^a	Me	Oui	THF	0%

^aL'hydrolyse n'a pas été effectuée

L'utilisation des conditions identiques à celles développées par Yoshikai n'a pas conduit à la formation du produit désiré **II-27** (entrée 1). En revanche, nous avons obtenu un mélange d'imine de départ et du dérivé du benzaldéhyde **II-16**. Il semble donc que l'imine chirale est particulièrement résistante à l'hydrolyse puisqu'au bout d'une heure, seulement 25% de l'imine s'est hydrolysée. De plus, nous n'avons pas observé l'addition du réactif de Grignard au pied de l'imine qui est particulièrement électrophile. Enfin, nous pensons que l'utilisation d'une imine-sulfoxyde n'inhibe pas la réduction du sel de cobalt en espèce de cobalt basse-valence. En effet, lors de l'addition du réactif de Grignard, un changement de couleur, du vert au noir, a été observé et est caractéristique de la réduction du cobalt. Nous nous sommes alors attachés à modifier certains paramètres pour permettre la conversion du substrat. Pour commencer, nous avons utilisé les mêmes conditions que Yoshikai mais en l'absence de ligand. En effet, l'utilisation d'un groupement directeur bicoordinant en plus de l'ajout d'une monophosphine peut saturer les sites de coordination de l'espèce catalytiquement active. Cela va empêcher la formation du métallacycle et donc inhiber totalement la réaction. Néanmoins, nous n'observons pas de conversion des substrats de départ dans ces conditions (entrée 2) et n'obtenons

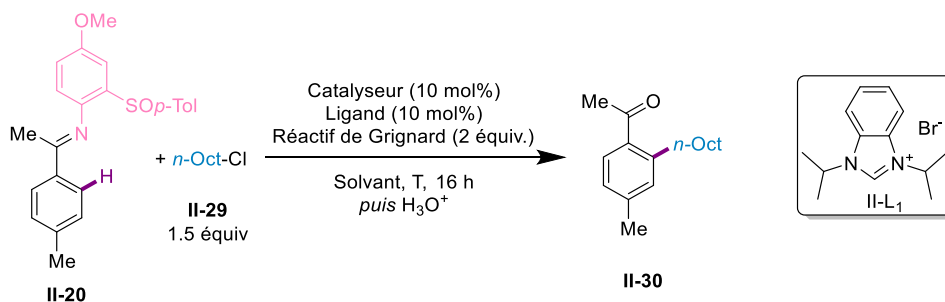
finalement qu'un mélange des différents réactifs, non dégradés. Nous avons ensuite utilisé d'autres solvants pour conduire la réaction. Une attention particulière doit être portée au choix de celui-ci puisque nous utilisons un réactif de Grignard, en solution dans le THF, qui ne doit pas interagir avec celui-ci. L'hexafluoroisopropanol est un solvant de choix pour les réactions d'activation C-H comme nous l'avons rappelé en introduction. Bien que sa compatibilité avec un réactif de Grignard puisse poser question, nous nous sommes toutefois intéressés à son influence sur la réaction chimique. L'utilisation de l'HFIP n'a pas permis de convertir les substrats, qui ont pu être récupérés (**entrée 3**). Par ailleurs, nous n'avons pas observé de dégradation particulière due à la présence du réactif de Grignard dans ce solvant. Nous avons également utilisé l'éther diéthylique et le toluène qui sont deux solvants de choix aux propriétés électroniques différentes. Cependant, ils n'ont pas permis de donner lieu à de la conversion des substrats (**entrées 4 et 5**). Nous avons également utilisé un autre substrat dans les conditions de Yoshikai, remplaçant les groupements méthoxy par des méthyles (substrat **II-18**). Bien que ces derniers soient plus encombrants,^[278] les propriétés électroniques sont différentes ce qui peut potentiellement conduire à une différence de réactivité. Néanmoins, le produit de couplage n'a pas été obtenu, et le substrat a pu être récupéré sans dégradation (**entrée 6**). D'autres paramètres (la source de cobalt, le réactif de Grignard, le ligand, etc.) auraient pu être optimisés. Face à l'absence de résultats prometteurs et aux incertitudes quant à l'atropostabilité du produit, nous avons décidé de changer le partenaire de couplage afin de viser une autre classe de chiralité. Nous nous sommes tournés vers l'*ortho*-alkylation des imines aromatiques en utilisant un halogénure d'alkyle comme partenaire de couplage.

3. *Ortho*-alkylation des imines aromatiques

La construction de centres carbonés chiraux est un défi pour le chimiste organicien. En effet, ils sont trouvés dans un grand nombre de produits naturels aux propriétés bioactives intéressantes.^[279] Par conséquent, de nombreux efforts ont été développés par la communauté scientifique pour la mise au point de tels squelettes grâce à la fonctionnalisation C-H notamment.^[280]

Nous nous sommes intéressés à la version diastéréosélective des travaux publiés par Yoshikai en 2013 sur l'*ortho*-alkylation des cétimines aromatiques avec des halogénures d'alkyle. Nous avons choisi comme réaction-modèle le couplage entre la cétimine énantio pure **II-20** et le *n*-chlorooctane **II-29**. Dans un premier temps, nous avons fait le choix d'utiliser un chlorure d'alkyle primaire comme partenaire de couplage pour évaluer la possibilité d'activer la liaison C-H de nos substrats (Tableau 4). Bien que cela ne permette pas l'obtention d'un centre stéréogène, nous aurons probablement moins de problèmes de régiosélectivité. En effet, d'après Yoshikai, l'utilisation d'halogénures d'alkyle secondaires dissymétriques conduit très généralement à un mélange d'isomères (produits d'alkylation primaire ou secondaire) inséparables.^[155] Enfin, il semble que le couplage soit plus aisé avec un halogénure d'alkyle primaire par rapport à un halogénure d'alkyle secondaire dissymétrique. Une fois les conditions déterminées pour obtenir le produit, nous utiliserons alors un halogénure d'alkyle secondaire ou tertiaire dissymétrique.

Tableau 4 : Conditions utilisées pour l'ortho-alkylation d'une aldimine



Entrée	Catalyseur	Ligand	Réactif de Grignard	Solvant	T	Rendement
1	CoBr ₂	II-L ₁	<i>t</i> -BuCH ₂ MgBr	THF	25 °C	0%
2^a	CoBr ₂	II-L ₁	<i>t</i> -BuCH ₂ MgBr	THF	25 °C	0%
3	CoBr ₂	/	<i>t</i> -BuCH ₂ MgBr	THF	25 °C	0%
4	CoBr ₂	/	<i>t</i> -BuCH ₂ MgBr	THF	80 °C	0%
5	CoBr ₂	/	<i>t</i> -BuCH ₂ MgBr	Toluène	80 °C	0%
6	CoBr ₂	/	<i>t</i> -BuCH ₂ MgBr	Et ₂ O	80 °C	0%
7	CoBr ₂	II-L ₁	<i>t</i> -BuCH ₂ MgBr	THF	80 °C	0%
8	CoBr ₂	II-L ₁	<i>t</i> -BuCH ₂ MgBr	Toluène	80 °C	0%
9	CoBr ₂	II-L ₁	<i>t</i> -BuCH ₂ MgBr	Et ₂ O	80 °C	0%
10	CoBr ₂	P(3-MeC ₆ H ₄) ₃	<i>t</i> -BuCH ₂ MgBr	THF	65 °C	0%
11	CoBr ₂	P(3-MeC ₆ H ₄) ₃	<i>t</i> -BuCH ₂ MgBr	THF	80 °C	0%
12^b	Co(acac) ₂	IPr·HCl	CyMgCl	DMPU	60 °C	0%
13^c	CoBr ₂	PCy ₃	Me ₃ SiCH ₂ MgCl	THF	65 °C	0%
14	CoBr ₂	P(3-MeC ₆ H ₄) ₃	Me ₃ SiCH ₂ MgCl	THF	65 °C	0%
16	CoBr ₂	/	Me ₃ SiCH ₂ MgCl	THF	65 °C	0%
16	CoBr ₂	Phénanthroline	<i>t</i> -BuCH ₂ MgBr	THF	65 °C	0%
17	Co(acac) ₃	P(3-MeC ₆ H ₄) ₃	<i>t</i> -BuCH ₂ MgBr	THF	65 °C	0%
18	Co(OAc) ₂	II-L ₁	CyMgCl ^d	DMPU	65 °C	0%

^aL'hydrolyse n'a pas été effectuée ; ^b20 mol% du ligand ont été utilisées ; ^c5 mol% du ligand et du catalyseur ont été utilisées ; ^d40 mol% du réactif de Grignard ont été utilisées.

Nous avons débuté nos investigations en utilisant des conditions identiques à celles développées par Yoshikai. Dans de telles conditions, le produit de couplage n'a pas été obtenu (**entrée 1**). En revanche, nous avons observé en GC-MS la formation d'un sous-produit **II-31**, qui correspond au produit de réduction du sulfoxyde (Figure 20).

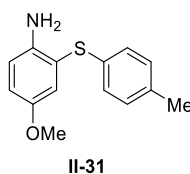


Figure 20 : Structure du sous-produit obtenu

Afin de rationaliser sa formation, nous avons utilisé les mêmes conditions sans réaliser l'hydrolyse acide (**entrée 2**). Dans ces conditions, le brut réactionnel est beaucoup plus propre et différentes observations ont pu être faites. Le substrat imine-sulfoxyde a pu être récupéré sans dégradation et le thioéther **II-31** n'a pas été observé. Cela signifie que la réduction intervient lors de l'hydrolyse acide de l'imine. Comme nous ne récupérons pas l'aniline, nous avons par la suite continué à réaliser l'hydrolyse afin d'éviter d'obtenir un mélange de produits dû à l'hydrolyse partielle de l'imine lors de la purification chromatographique. Différentes conditions ont ensuite été utilisées. Tout d'abord, l'absence du ligand ne permet pas, à température ambiante, l'obtention du produit de fonctionnalisation C-H (**entrée 3**). Nous avons ensuite décidé de conduire la réaction dans différents solvants et à plus haute température. Que ce soit avec ou sans ligand, le produit de couplage n'a jamais été observé (**entrées 4 à 9**). Nous avons vu dans le chapitre précédent que les principaux ligands utilisés dans le système catalytique ternaire sont les précurseurs de NHC et les phosphines. Nous avons donc cherché à exploiter cette seconde catégorie de ligands. Que ce soit à 65 °C ou à 80 °C, ce changement ne permet toujours pas l'obtention du produit de couplage (**entrées 10 et 11**). Devant l'absence de résultats probants, nous nous sommes alors penchés sur le système catalytique ternaire développé par Ackermann, utilisant notamment le DMPU comme solvant (**entrée 12**). Le changement de réactif de Grignard a probablement permis l'obtention de bruts réactionnels beaucoup plus propres, mais le produit désiré n'est toujours pas obtenu. Une faible quantité de l'aniline-sulfoxyde a par ailleurs été réduite (20%). L'utilisation d'autres conditions décrites pour le système ternaire n'a pas non plus permis l'obtention du produit souhaité (**entrées 13 à 18**). Notons que dans le cas de l'**entrée 16**, seules des traces du produit réduit ont été observées.

De nombreuses conditions différentes ont été utilisées pour la fonctionnalisation en *ortho* d'une cétimine aromatique, mais nulle n'a permis d'obtenir le produit souhaité. Néanmoins, nous n'avons jamais observé l'addition du réactif de Grignard sur l'imine. La réduction du sulfoxyde en thioéther a été observée lors de l'hydrolyse de l'imine. Enfin, le substrat de départ peut généralement être récupéré sans dégradation.

L'absence de réactivité observée n'est pas facile à interpréter. Tout d'abord, quel que soit le réactif de Grignard utilisé, nous observons un changement de couleur (généralement du vert vers le noir) du milieu réactionnel. Cela signifie que la réduction du cobalt est probablement effective.

Notons par ailleurs que nous avons tenté, sans succès, d'utiliser les conditions développées par Yoshikai pour l'*ortho*-alkylation d'une aldimine non chirale **II-32**. Néanmoins, ces conditions réactionnelles dégradent le substrat de départ et le produit d'alkylation n'est pas observé (Schéma 147).

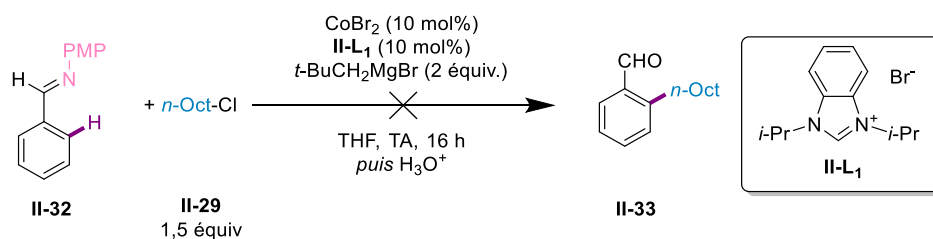


Schéma 147 : *Ortho*-alkylation d'une aldimine aromatique

Face aux résultats obtenus, nous avons décidé de nous concentrer sur une autre catégorie de réactions, à savoir l'*ortho*-arylation de composés aromatiques.

4. *Ortho*-arylation des amides aromatiques

a. Propos introductifs

La chiralité axiale des composés biaryliques a pour origine, à l'instar de la chiralité axiale des styrènes, la rotation restreinte autour de la liaison entre les deux aryles. Cette rotation restreinte résulte de l'arrangement spatial des quatre substituants en *ortho* de l'axe du biaryle. Les composés à chiralité axiale reçoivent depuis plusieurs décennies déjà une grande attention en raison de leur prépondérance dans des molécules naturelles ou à fort intérêt thérapeutique (Figure 21).^[281] De tels squelettes peuvent également être utilisés en tant que ligands chiraux pour la catalyse asymétrique : les célèbres BINAP et BINOL en sont des exemples bien connus.

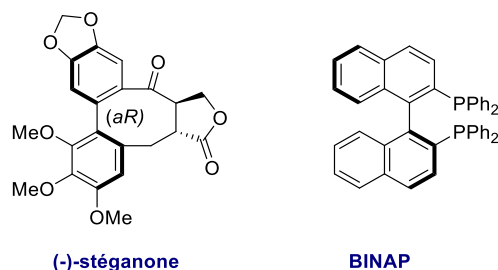


Figure 21 : Exemples de composés à chiralité axiale

Lorsque l'axe de chiralité est stable d'un point de vue configurationnel, des atropoisomères vont être obtenus. La principale caractéristique des atropoisomères est que ces deux stéréoisomères sont distinguables et séparables à température ambiante grâce à une barrière de rotation élevée autour de la liaison biarylique. L'atropostabilité d'une molécule est dépendante à la fois de facteurs stériques et stéréoélectroniques. La température et le temps de demi-vie sont deux facteurs qui permettent d'évaluer l'atropostabilité d'un composé. Ainsi, Ōki a caractérisé les atropoisomères par une barrière de rotation supérieure ou égale à 22 kcal/mol. Cela correspond à un temps de demi-vie de 16.6 min à 27 °C, ce qui est extrêmement court à l'échelle du laboratoire.^[282]

Les différentes stratégies permettant l'accès à des biaryles atropoenrichis seront détaillées dans le chapitre suivant.

b. *Ortho*-arylation des amides aromatiques

i. Utilisation d'un amide en tant que groupement directeur

Étant donné l'absence de résultats positifs obtenus lors de l'alkylation ou de l'alcénylation des imines aromatiques, nous avons abordé une stratégie différente pour l'arylation C-H diastéréosélective grâce à l'utilisation d'un amide comme groupement directeur. Le choix d'utiliser un amide en tant que groupement directeur pour la fonctionnalisation C-H diastéréosélective au cobalt se justifie aisément.

Depuis quelques années, de plus en plus de travaux sont basés sur l'utilisation de ce motif en tant que groupement directeur pour l'activation C-H au cobalt. En particulier, les amides générés à partir de la 8-aminoquinoline forment des groupements directeurs de choix. Les mécanismes impliqués dans ce type de transformations n'utilisent plus une espèce de cobalt basse-valence comme espèce catalytiquement active. Il s'agit ici de mécanismes de type activation C-H oxydante. Le principal avantage de cette approche est que le réactif de Grignard n'est plus nécessaire pour réduire le sel de cobalt permettant ainsi la présence groupements fonctionnels sensibles. La contrepartie est la nécessité d'utiliser un oxydant et de chauffer à une température élevée le milieu réactionnel. Dans ce cas, l'utilisation d'un oxydant combiné à un sel de cobalt permet de générer une espèce de cobalt(III) catalytiquement active.

Citons en particulier les travaux de Tan, qui a décrit pour la première fois l'utilisation de la 8-aminoquinoline en tant que groupement directeur pour l'activation C-H au cobalt (Schéma 148).^[283] Il parvient à aryle de manière sélective la position *ortho* des benzamides en utilisant des acides boroniques comme partenaire de couplage. Les produits sont généralement obtenus avec de bons rendements. Il faut néanmoins noter l'utilisation d'une haute température et surtout l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de sel de cobalt. Remarquons, à ce propos, qu'une version catalytique pour l'arylation sélective de la position C2 des indoles a été développée par l'équipe de Niu et Song.^[284]

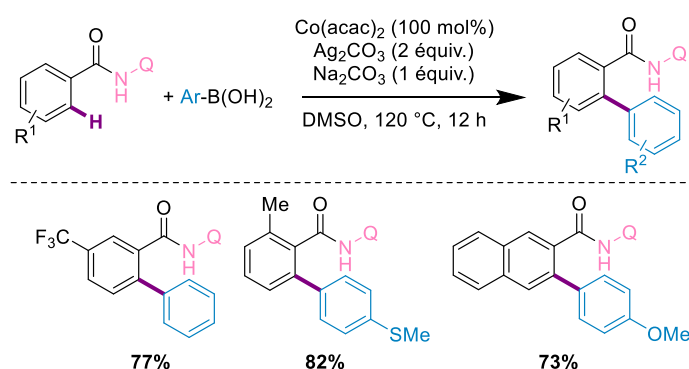


Schéma 148 : Ortho-arylation de benzamides

Différentes expériences menées par le groupe de Tan ont permis de rejeter un mécanisme radicalaire. Les auteurs proposent un mécanisme qui commence par l'oxydation du sel de cobalt(II) en cobalt(III), initiée par le sel d'argent (Schéma 149). Un échange de ligand assisté par une base suivi d'une addition C-H oxydante permet l'obtention d'un métallacycle à 5 chaînons thermodynamiquement favorisé. Une transmétallation avec l'acide boronique puis une élimination réductrice permettent l'obtention du produit ainsi qu'une espèce de cobalt(I) basse-valence.

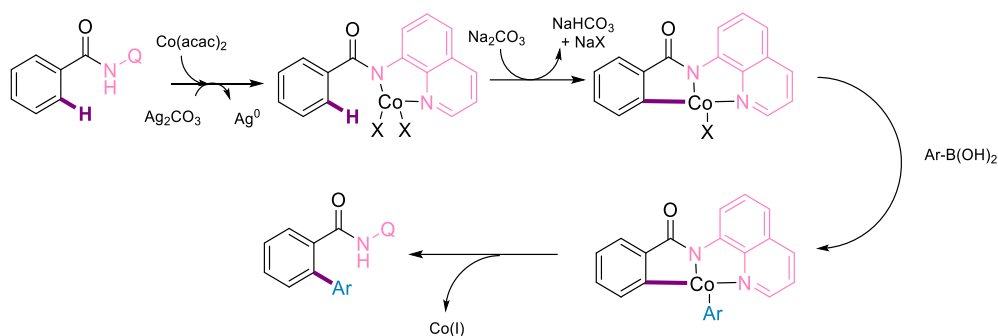


Schéma 149 : Mécanisme proposé pour l'ortho-arylation des benzamides

Le groupe d'Ackermann a quant à lui développé une version catalytique de l'ortho-arylation des benzamides grâce à l'utilisation d'arylsiloxanes comme partenaire de couplage (Schéma 150).^[285] Ce couplage de type Hiyama permet l'accès à une grande diversité de produits, dont des tri-ortho-substitués, avec de bons rendements. Bien qu'une température de 100 °C soit nécessaire, il faut noter l'utilisation possible comme solvant de la γ -valérolactone, issue de la biomasse.

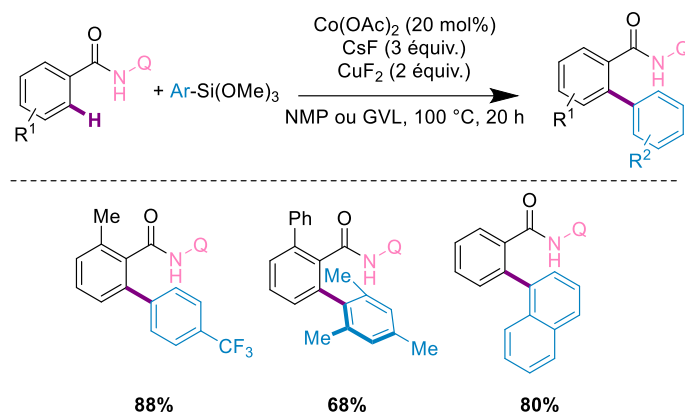


Schéma 150 : Ortho-arylation de benzamides catalysée au cobalt

Nous avons alors souhaité tirer parti de ces résultats, en développant une version asymétrique de ces transformations en utilisant un groupement directeur amide bicoordonnant énantiopur. Pour cela, nous avons utilisé un amide formé à partir de l'auxiliaire chiral APS II-4 en tant que groupement directeur. Le composé II-30 a été obtenu facilement grâce au couplage direct entre l'APS II-4 et le chlorure d'acyle II-34 (Schéma 151).

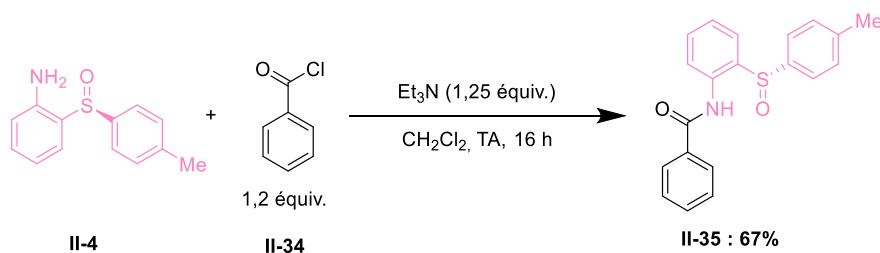


Schéma 151 : Synthèse de l'amide chiral 26

Le benzamide II-35 obtenu présente plusieurs similitudes avec le benzamide dérivé de la 8-aminoquinoline : il est bicoordonnant, permet la formation d'un métallacycle à 5 chaînons et est

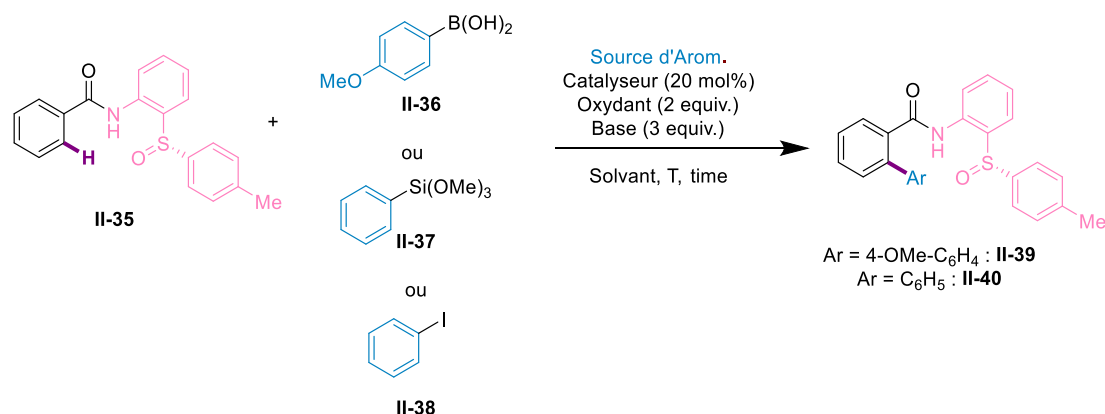
aromatique. Par ailleurs, grâce au sulfoxyde énantio pur, le produit pourra être obtenu sous la forme de deux diastéréoisomères.

ii. Tests catalytiques d'*ortho*-arylation d'un benzamide

Dans la perspective de l'atropoisomérisme, nous avons souhaité évaluer le substrat benzamide **II-35** dans différentes réactions d'*ortho*-arylation. Différents partenaires de couplage ont été utilisés : ils ne permettent pas d'apporter de la chiralité. En effet, le premier objectif n'est pas de voir s'il y a une induction de chiralité effective, mais plutôt de savoir si le couplage est permis.

Un résumé des différentes conditions utilisées se trouve dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Optimisation de la réaction d'*ortho*-arylation d'un benzamide



Entrée	Source d'arom.	Cat.	Oxyd.	Base	Solvant	Temps (h)	Temp. (°C)	Conv.
1	II-36	Co(acac) ₂ ^a	Ag ₂ CO ₃ ^b	Na ₂ CO ₃ ^c	DMSO	12	120	0
2	II-37	Co(OAc) ₂	CuF ₂	CsF	NMP	20	100	0
3	II-37	Co(OAc) ₂	CuF ₂	CsF	HFIP	20	100	0
4	II-37	Co(OAc) ₂	CuF ₂	CsF	PhMe	20	100	0
5 ^d	II-37	Co(OAc) ₂	CuF ₂	CsF	PhMe/HFIP	20	100	0
6 ^d	II-37	Co(OAc) ₂	Ag ₂ CO ₃	CsF	PhMe/HFIP	20	100	0
7 ^d	II-37	Co(OAc) ₂	AgOAc	CsF	PhMe/HFIP	20	100	0
8 ^d	II-38	Co(acac) ₃	Ag ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃ ^c	PhMe/HFIP	20	100	0

^a100 mol% ont été utilisées ; ^b2 équiv. ont été utilisés ; ^c1 équiv. a été utilisé ; ^dmélange PhMe/HFIP 4:1.

Nous avons tout d'abord débuté nos investigations en utilisant un acide boronique comme partenaire de couplage, dans les conditions développées par l'équipe de Tan. Après 12 h de temps de réaction, aucune conversion du substrat n'a été observée (**entrée 1**), et le benzamide a pu être récupéré sans dégradation. Nous nous sommes alors tournés vers un dérivé d'arylsiloxane en tant que partenaire de couplage très stable, robuste et éco-compatible. Les conditions mises au point par le groupe d'Ackermann n'ont pas non plus permis d'observer la formation du produit désiré (**entrée 2**). Nous n'avons pas non plus observé la formation de sous-produits, et le substrat de départ a pu être récupéré une nouvelle fois. Nous avons alors décidé d'effectuer des variations au niveau du solvant utilisé, en remplaçant la NMP par du toluène, de l'HFIP ou un mélange de ces deux solvants (**entrées 3 à 5**). Ces

changements n'ont pas conduit à la conversion du substrat de départ. Différents oxydants dérivés de sels d'argent ont alors été testés (**entrées 6 et 7**), sans succès. Enfin, l'utilisation d'un iodure d'aryle comme partenaire de couplage n'a pas non plus permis de convertir le benzamide chiral (**entrée 8**). D'autres conditions réactionnelles auraient pu être mises en œuvre, mais l'obtention simultanée de résultats prometteurs sur un autre projet nous ont poussé à ne pas poursuivre les investigations.

III. Conclusion

Dans ce chapitre, nous nous sommes tout d'abord intéressés à la synthèse de différentes imines aromatiques (cétimines ou aldimines) chirales. L'optimisation de la synthèse de ces dernières a été réalisée grâce à l'ajout d'un acide de Lewis, le tétraéthoxytitane. Celui-ci a permis d'améliorer considérablement les rendements et les purifications dans le cas des aldimines. En effet, ces dernières peuvent dorénavant s'obtenir sans purification par chromatographie sur colonne avec de bons rendements. Par ailleurs, l'utilisation de cet acide de Lewis a rendu possible la synthèse de cétimines énantiopures qui étaient jusqu'alors inaccessibles.

Une fois une diversité d'imines chirales en main, le but du projet a été d'évaluer ces dernières dans différentes réactions de fonctionnalisation C-H catalysées au cobalt basse-valence. En particulier, différents partenaires de couplage ont été utilisés. Citons les alcynes pour l'obtention d'oléfines à chiralité axiale, les halogénures d'alkyle pour l'obtention de centres carbonés chiraux et enfin différents précurseurs d'aryle pour la formation de composés à chiralité axiale.

Malgré de nombreux efforts engagés afin de permettre l'*ortho*-fonctionnalisation des imines chirales synthétisées, nous n'avons jamais observé la formation d'un produit de couplage. Plusieurs hypothèses peuvent être formulées pour expliquer cette observation. Tout d'abord, une expérience compétitive dans laquelle une imine non-chirale et une imine chirale sont ajoutées ne conduit pas à la formation d'un produit de C-H fonctionnalisation. Il semble donc que la coordination entre le sulfoxyde et le centre métallique (si elle est effective) soit trop forte pour permettre la libération d'un éventuel produit lors de l'élimination réductrice. Il est également possible que l'imine-sulfoxyde se comporte comme un ligand pour le cobalt et empêche l'insertion du métal dans la liaison C-H, inhibant ainsi la réaction. L'utilisation d'un autre groupement chiral est une perspective à envisager. L'adaptation des travaux réalisés par les équipes de Yu et de Shi, grâce à l'utilisation d'acides aminés chiraux pour la formation *in situ* de groupements directeurs transitoires, avec un métal plus abondant que le palladium est également une perspective attrayante. Cependant, l'utilisation d'un groupement transitoire pour la fonctionnalisation C-H au cobalt demeure sans précédent.

Bien que nous n'ayons pas réussi à fonctionnaliser les imines chirales, nous restons convaincus de leur potentiel pour l'activation stéréosélective de liaisons C-H. Il pourrait donc être intéressant de les utiliser dans des réactions d'activation C-H catalysées par d'autres métaux 3d.

Chapitre 3 : Activation énantiosélective de liaisons C-H catalysée au cobalt basse-valence : accès à des indoles C-C atropoisomériques

I. Brève introduction sur l'atropoisomérisme C-C

La chiralité axiale désigne un type de stéréoisomérisie qui résulte de l'arrangement non-planaire de quatre substituants autour d'un axe de chiralité.^[286] Le premier exemple dans la littérature a été décrit par Cain et Micklethwait en 1914, qui expliquent que l'isomérisie entre le 3,3'-dinitro-1,1'-biphényle et le 3,5'-dinitro-1,1'-biphényle est lié à l'absence de rotation entre les cycles benzéniques (Figure 22a). Les représentations s'avèrent néanmoins éloignées de la réalité. Ce n'est qu'en 1923 que la structure correcte d'un couple d'énantiomères sera dévoilée, par Christie et Kenner, grâce à leurs travaux sur la résolution du 2,2'-dinitro-6,6'-dicarboxylate-1,1'-biphényle à l'aide de la brucine (Figure 22b).^[287]

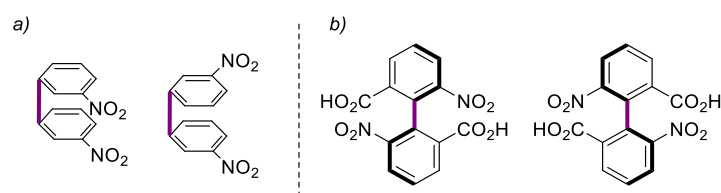


Figure 22 : a) Structures initialement proposées par Cain et Micklethwait b) Structures proposées par Christie et Kenner.

Les biaryles sont les composés à chiralité axiale les plus courants, mais les allènes ou les spiranes en sont d'autres exemples. Deux conventions ont été développées pour la nomenclature des molécules à chiralité axiale : d'un côté, une méthode est basée sur les règles Cahn, Ingold et Prélog avec les stéréodescripteurs (aR) et (aS) alors que l'autre utilise la nomenclature propre aux hélicènes avec les stéréodescripteurs P et M, qui correspondent respectivement à (aS) et à (aR) (Figure 23). La première convention sera utilisée dans la suite de ce manuscrit.

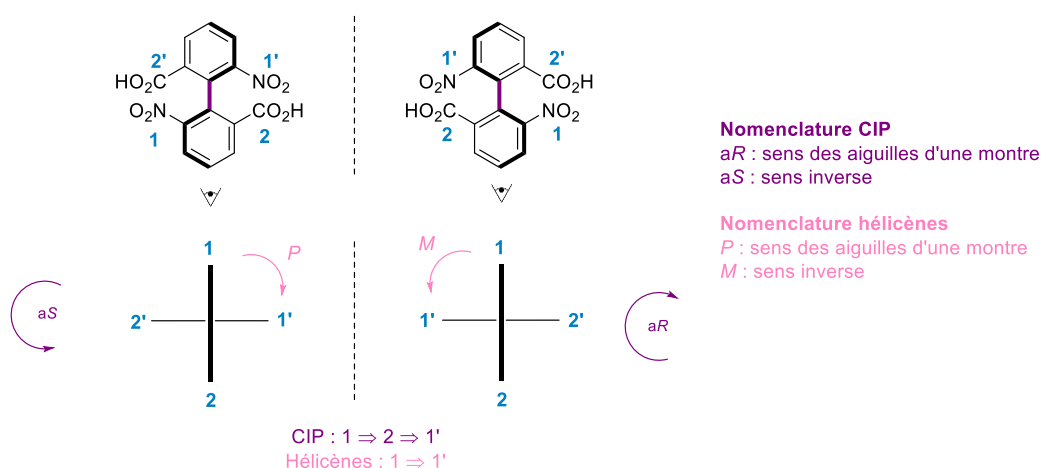


Figure 23 : Nomenclatures pour les composés à chiralité axiale

Lorsque la barrière de rotation autour d'une liaison simple est suffisamment haute, il devient possible d'isoler séparément chacun des conformères. Ces conformères seront appelés atropoisomères (nom donné par Kuhn dès 1933). Selon l'IUPAC, l'atropoisomérisie est une « sous-classe de conformères qui peuvent être séparés en tant qu'espèces chimiques distinctes et qui provient de la rotation restreinte autour d'une liaison simple ».^[286] La notion d'atropoisomérisie (*ie* l'absence de rotation autour d'une

liaison simple) dépend de plusieurs facteurs, tels que le solvant ou la température. Ainsi, une même molécule peut, en fonction des conditions, devenir ou cesser d'être atropoisomérique. En 1983, Oki a donné une valeur arbitraire de barrière de rotation au-delà de laquelle des composés peuvent être considérés comme atropoisomères.^[282] Celle-ci a été fixée à 22 kcal·mol⁻¹ à 27 °C, ce qui correspond à un temps de demi-vie de racémisation de près de 16 minutes. À l'échelle du laboratoire, cette barrière est très faible et la séparation des atropoisomères est impossible.

Le caractère isolable d'un composé atropoisomérique est principalement dépendant de l'encombrement présent autour de l'axe, qui permet de bloquer la libre rotation autour de celui-ci. Afin d'estimer la contribution de chaque substituant à la barrière de rotation d'un biaryle, diverses études mécanistiques et théoriques ont été développées. Le groupe de Sternhell a notamment déterminé, par spectroscopie RMN dynamique, la barrière de rotation de différents composés et a ainsi pu estimer la contribution de différents substituants sur la barrière de rotation.^[288] Le groupe de Schlosser a quant à lui développé les « *B-values* », qui permettent de quantifier l'encombrement d'un substituant en position *ortho* de l'axe biarylique.^[278]

Tableau 6 : Comparaison entre deux méthodes pour l'estimation de l'encombrement de quelques substituants

Substituant	Valeur déterminée par Sternhell (kcal·mol ⁻¹)	Valeur déterminée par Schlosser (kcal·mol ⁻¹)
F	4.6	2.8
OMe	6.4	4.5
Me	9.7	7.1
Br	10.2	8.5
CH(CH₃)₂	12.6	11.1
C(CH₃)₃	18.3	15.6

LaPlante a mis au point une classification des molécules à chiralité axiale en fonction de leur barrière de rotation, distinguant trois différentes catégories (Figure 24). Cela permet *in fine* de déterminer si un composé doit être développé en tant que mélange racémique ou sous forme atropopure dans l'industrie pharmaceutique.^[26,289]

-**classe 1** lorsque $\Delta G \leq 20$ kcal·mol⁻¹: la rotation est rapide et le composé doit être utilisé sous forme racémique.

-**classe 2** lorsque $20 \leq \Delta G \leq 30$ kcal·mol⁻¹: il est possible d'isoler chaque atropoisomère, mais leur stabilité en milieu biologique peut poser problème. Des modifications structurales peuvent être envisagées pour faire passer le composé en classe 1 (en diminuant la barrière de rotation) ou en classe 3. Les limites de cette catégorie étant délicates à définir précisément, il conviendra d'étudier la molécule au cas par cas, ou à défaut, sous la forme du mélange racémique. Néanmoins, lorsque la barrière de rotation est inférieure à 25 kcal·mol⁻¹, le composé devient particulièrement délicat à isoler sous la forme d'un atropoisomère pur.

-**classe 3** lorsque $\Delta G \geq 30$ kcal·mol⁻¹: le composé est configurationnellement stable pour des temps longs, il peut donc être utilisé en tant que pur atropoisomère pour des applications biologiques.

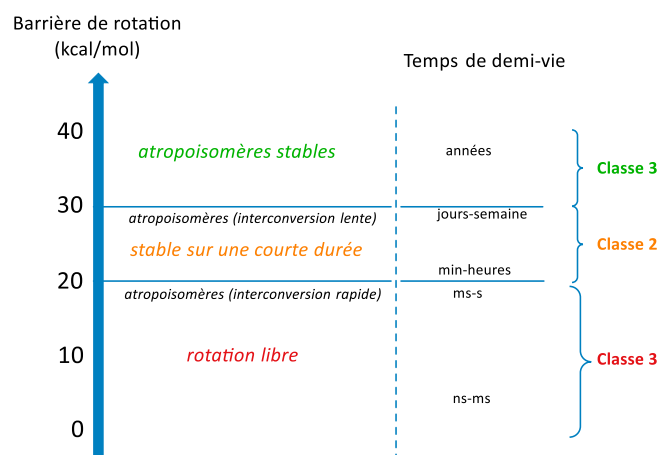


Figure 24 : Classification de LaPlante

La chimie médicinale et la conception de médicaments (drug design) sont des disciplines en recherche constante de nouvelles structures tridimensionnelles, qui peuvent fournir des propriétés biologiques attractives ou des interactions spécifiques avec certains sites biologiques précis.^[290,291] Pendant des décennies, l'introduction de carbones stéréogéniques a été utilisée pour introduire une structure tridimensionnelle dans les structures des candidats-médicaments, ce qui permet des interactions davantage sélectives vis-à-vis des sites enzymatiques notamment.^[292,293] Depuis quelques années, grâce aux développements de nouvelles méthodologies, le regard s'est porté sur l'implémentation d'axes de chiralité dans des candidats-médicaments.^[25,281,294] En effet, la présence d'une unité biarylique à la rotation restreinte permet, sur certains composés, d'améliorer les activités biologiques tout en réduisant les effets indésirables.

Citons à titre d'exemple la vancomycine (utilisée en clinique comme antibiotique de dernier recours) qui, en plus d'un axe de chiralité axiale C-C, possède deux axes de chiralité de type biphenyle éther. Le gossypol, un contraceptif, l'isoplagiochine D, un antibiotique, et la stéganone, un anticancéreux, possèdent également un axe de chiralité C-C, alors que le marinopyrrole, un anticancéreux, possède un axe de chiralité axiale C-N. Dans ces différents exemples, l'activité biologique dépend du contrôle de la chiralité axiale. Notre groupe s'est notamment intéressé à la synthèse totale de composés naturels à chiralité axiale C-C contrôlée, dont le myricanol,^[295] l'isoplagiochine D^[296] ou la stéganone (Figure 25).^[11,297]

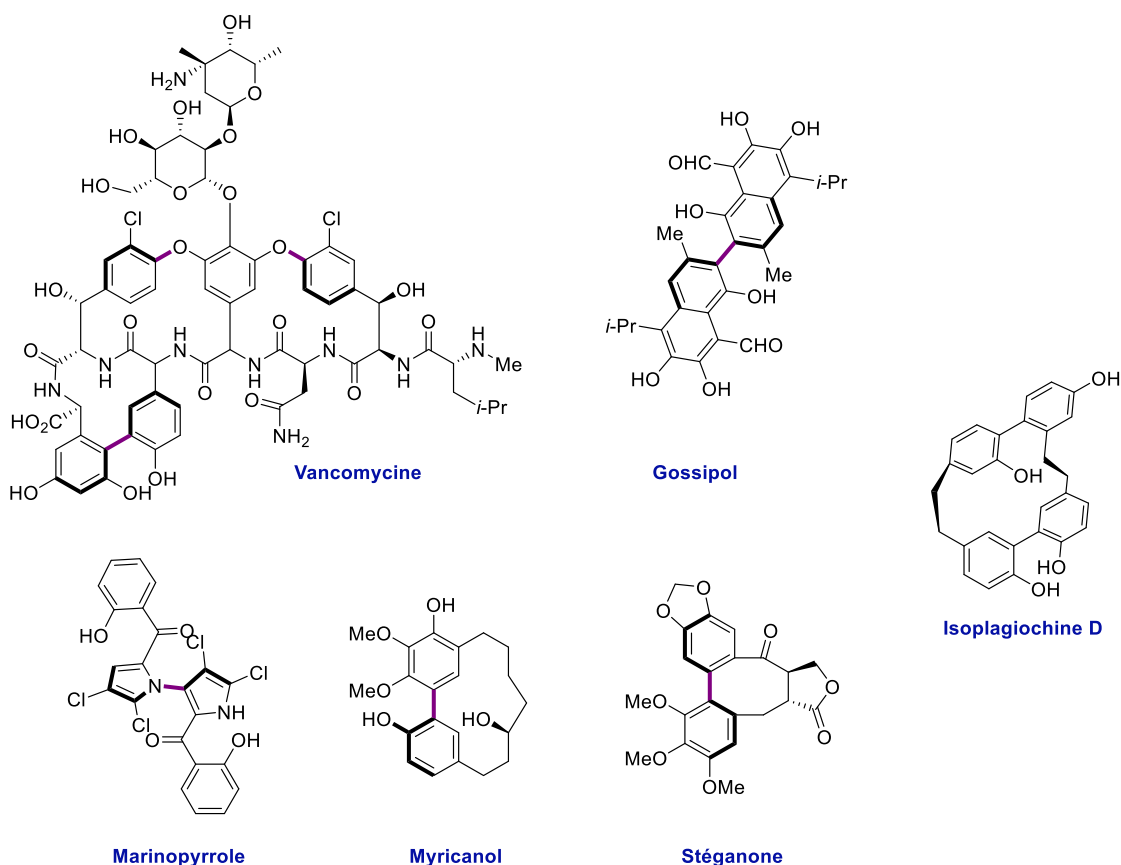


Figure 25 : Exemples de composés atropoisomériques

Nous allons à présent présenter succinctement les différentes voies d'accès à des composés biaryliques C-C atropoenrichis (Schéma 152).

En fonction du niveau d'avancement de la construction de la liaison biarylique qui constituera le futur axe de chiralité, trois catégories peuvent être distinguées pour la synthèse de biaryles atropoenrichis.

- La liaison entre les deux cycles aromatiques existe déjà : il s'agit soit d'un biaryle chiral, soit d'un biaryle prochiral. Deux stratégies de fonctionnalisation atroposélective du biaryle sont alors envisageables : le dédoublement ou la désymétrisation.
- La liaison existe, mais il ne s'agit pas encore d'une liaison biarylique : l'un des cycles aromatiques au moins doit être créé ;
- La liaison biarylique n'existe pas : il s'agit de réaliser le couplage atroposélectif entre les deux fragments aromatiques.

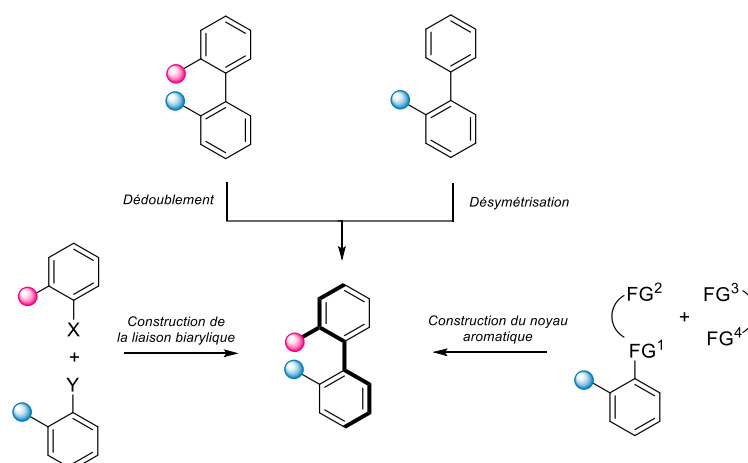


Schéma 152 : Stratégies pour l'accès à des composés atropoisomériques

1. Transformation atroposélective d'un biaryle prostéréogénique ou racémique

Il s'agit, à partir d'un biaryle soit prochiral soit racémique, de fixer la configuration absolue de l'axe de ce biaryle pour accéder à un composé atropoenrichi. Deux possibilités existent : soit *via* l'ajout d'un substituant supplémentaire, soit à travers la modification d'un substituant déjà existant.

Dans le cas d'un biaryle racémique, la stratégie employée est celle du dédoublement. Il en existe différents types.

- D'un côté, le dédoublement simple est basé sur la transformation des deux énantiomères en diastéréoisomères à l'aide d'un auxiliaire de chiralité. Les diastéréoisomères alors formés pourront être isolés séparément. Le rendement maximal théorique de cette stratégie est de 50% (Schéma 153a).
- De l'autre, le dédoublement cinétique désigne la transformation dans laquelle l'un des deux énantiomères va réagir plus rapidement que l'autre. Une fois la réaction stoppée avant que l'autre énantiomère n'ait pu réagir, le produit atropoenrichi pourra alors être séparé du substrat de départ n'ayant réagi. Le rendement maximal est également de 50% (Schéma 153b).

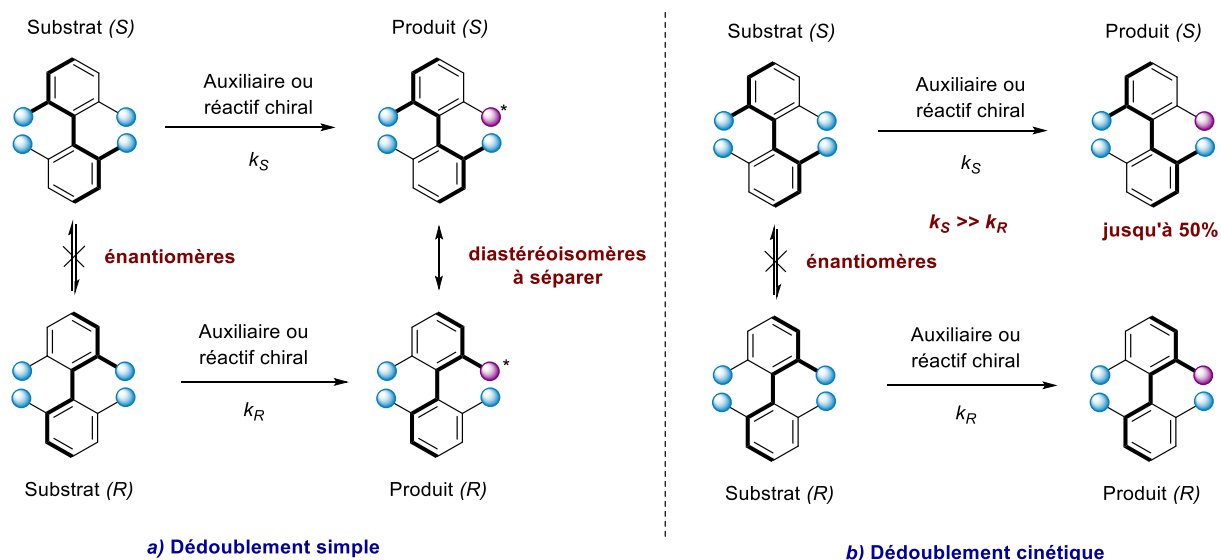


Schéma 153 : Concepts de a) dédoublement et de b) dédoublement cinétique

Les dédoublements cinétiques dynamiques permettent quant à eux l'obtention de rendements allant jusqu'à 100%, là où le rendement théorique maximal d'un dédoublement cinétique est de 50%. Ils permettent également l'utilisation d'une quantité catalytique de l'auxiliaire de chiralité.

- Le dédoublement cinétique dynamique désigne la transformation dans laquelle les deux énantiomères de départ sont en équilibre rapide et peuvent s'interconvertir et où l'un des deux va réagir plus rapidement que l'autre (Schéma 154a).
- Un dédoublement cinétique dynamique par transformation asymétrique implique la transformation des deux énantiomères qui ne sont pas en équilibre en diastéréoisomères grâce à un catalyseur chiral. Alors que les deux diastéréoisomères intermédiaires formés s'interconvertissent, l'un va réagir plus vite que l'autre pour donner le produit atropoenrichi avec un rendement allant jusqu'à 100% (Schéma 154b).

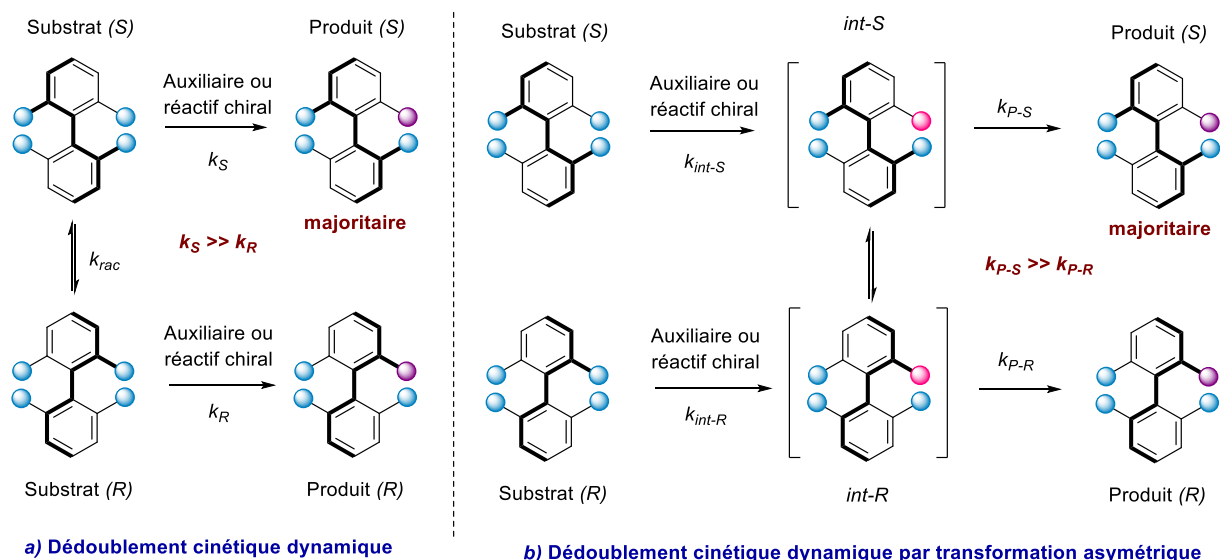


Schéma 154 : Concepts de a) dédoublement cinétique dynamique et de b) dédoublement cinétique dynamique par transformation asymétrique

La stratégie du dédoublement cinétique dynamique est particulièrement efficace lorsqu'elle est combinée à l'activation C-H *via* la fonctionnalisation d'une liaison C-H en *ortho*. Cela va notamment permettre d'augmenter suffisamment la barrière de rotation pour obtenir un produit atropoisomérique.

Le premier exemple remonte à l'an 2000, année où le groupe de Murai a décrit la fonctionnalisation C-H de naphthylpyridines et de naphthylisoquinolines *via* une catalyse au rhodium, en présence d'une monophosphine.^[298] Les produits sont obtenus avec des résultats modestes, tant en termes de rendement que d'induction asymétrique (Schéma 155), ce qui laisse un doute concernant le type de dédoublement impliqué (cinétique simple ou cinétique dynamique).

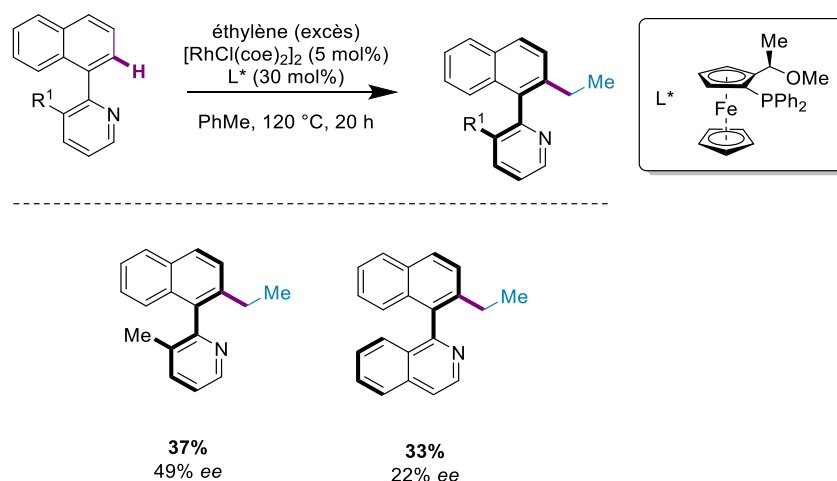


Schéma 155 : Fonctionnalisation C-H atroposélective de composés hétéroaromatiques

Ce n'est que plus de dix ans après que des travaux se basant sur cette stratégie seront publiés. Il s'agit des travaux de notre groupe, déjà présentés dans le chapitre précédent, décrivant la fonctionnalisation C-H atropodistéréosélective de biaryles portant un sulfoxyde énantiopur avec des acrylates.^[251] Un an plus tard, ces résultats ont été étendus à une grande diversité de partenaires de couplage (iodation,

acétoxylation, oléfination et arylation), permettant l'accès à une large librairie de biaryles atropopurs (Schéma 156).^[8]

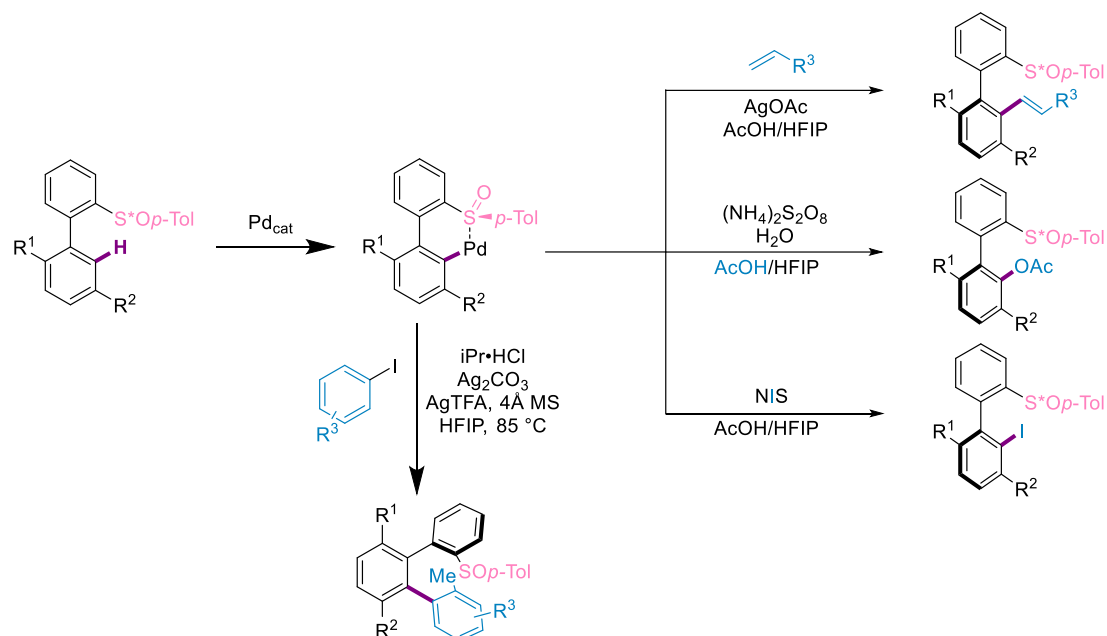


Schéma 156 : Utilisation d'un sulfoxyde énantiopur pour différentes réactions d'activation C-H atropodistéréosélectives

De manière indépendante, le groupe de You a décrit une réaction d'oléfination C-H atroposélective en 2014 (Schéma 157).^[299] Ce couplage énantiosélectif entre un biaryle et une oléfine, catalysé par un complexe de rhodium(III) chiral, permet l'obtention des produits avec d'excellents rendements et des excès énantiomériques moyens à bons.

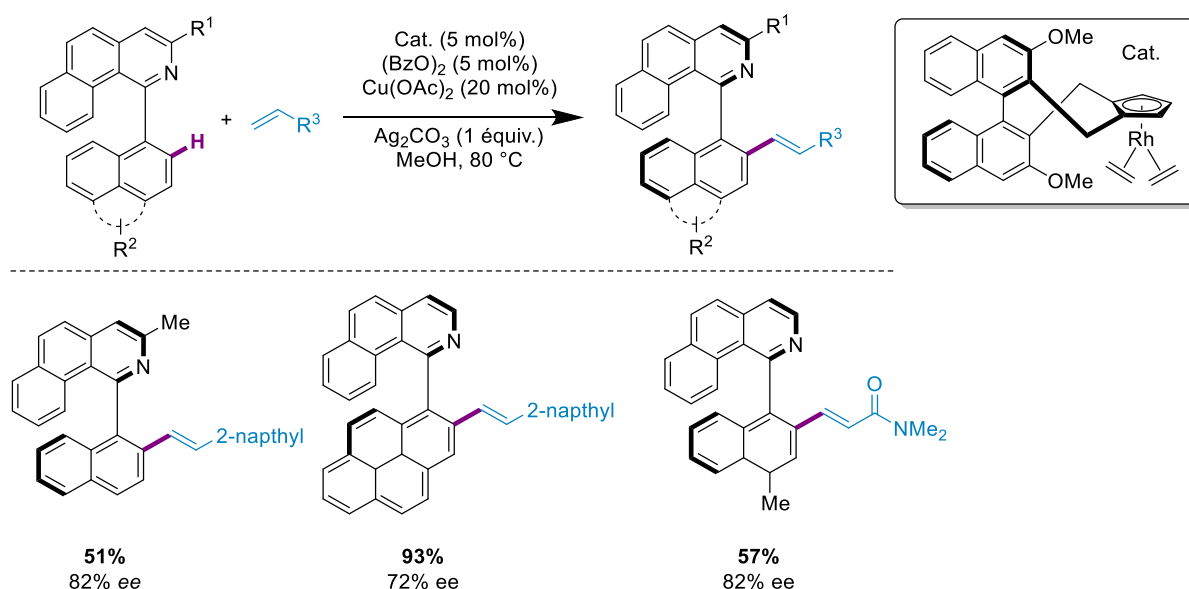


Schéma 157 : Oléfination C-H atroposélective catalysée par du rhodium(III)

Des travaux similaires à ceux de notre groupe, basés sur l'utilisation d'un groupement phosphinate chiral pour différentes réactions d'activation C-H atropodistéréosélectives, ont par la suite été décrits, permettant l'accès à des composés biaryliques avec d'excellentes puretés optiques.^[300] Ces premiers

travaux ont été suivis par un très fort engouement pour l'obtention de biaryles atropoenrichis *via* l'ajout d'un substituant par activation C-H. Dans un souci de concision, nous ne détaillerons pas davantage les méthodologies ayant été développées et qui ont fait l'objet de revues très récentes.^[16,301] Signalons simplement qu'elles peuvent mettre en jeu un auxiliaire chiral (couplage atropodistéréosélectif) ou un catalyseur chiral (couplage atropoénantiosélectif), et que de nombreuses méthodes sont basées sur l'utilisation d'un groupement directeur chiral transitoire grâce à l'utilisation d'acides aminés chiraux (Schéma 158). Précisons, enfin, que ce sont le plus souvent des partenaires de couplage de type alcynes ou oléfines qui sont utilisés. Certains exemples seront détaillés dans le chapitre suivant, consacré à l'obtention de composés disposant d'un axe C-N atropoisomérique.

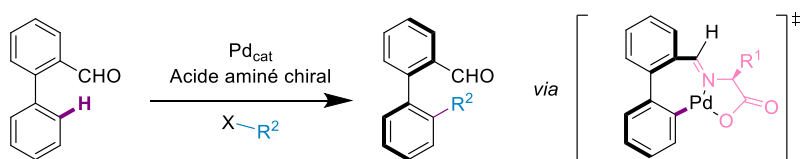


Schéma 158 : Ajout d'un substituant *via* l'activation C-H grâce à un groupement directeur transitoire

Outre l'introduction d'un substituant supplémentaire *via* l'activation C-H, il est également possible d'effectuer la substitution atroposélective d'un groupement à l'aide d'un métal de transition. L'utilisation d'un halogène ou d'un pseudo-halogène représente une voie de choix pour l'accès à des biaryles atropoenrichis, grâce aux méthodes de couplage croisé classiques métallo-catalysées. La source de chiralité utilisée peut venir soit du ligand, soit du catalyseur. Citons à titre d'exemple les travaux du groupe de Lassaletta qui a développé une réaction de phosphination énantiosélective (Schéma 159).^[302] Dans ce cas, la phosphine va substituer un groupement triflate pour permettre l'accès à des ligands *P,N* hautement atropoenrichis. Des calculs DFT ont notamment permis de montrer qu'une transformation asymétrique cinétique dynamique est à l'origine de l'énantiosélectivité dans cette réaction. Notons que cette réaction a par la suite été étendue à l'amidation énantiosélective^[303] puis à l'alcynylation énantiosélective.^[304] Enfin, il convient de mentionner que le groupe de Stoltz a décrit une réaction similaire.^[305]

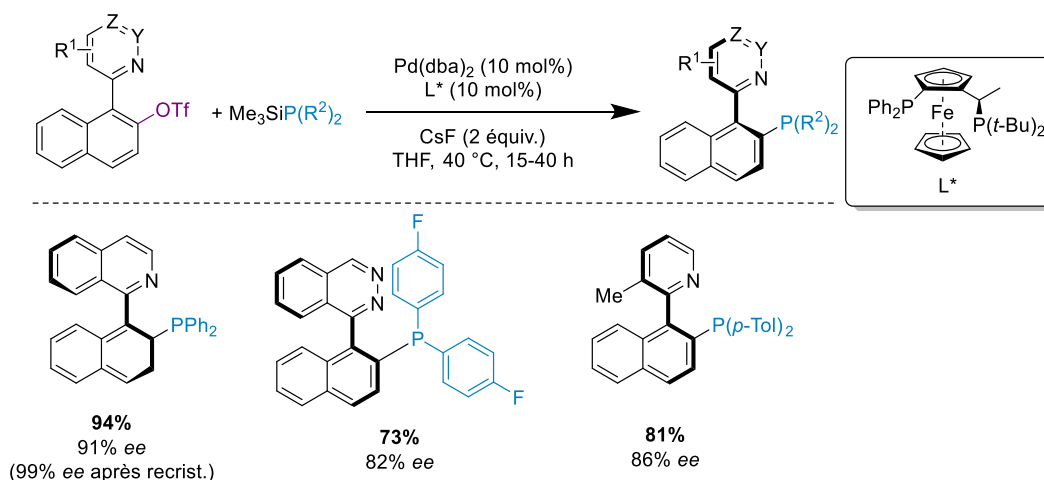


Schéma 159 : Accès à des biaryles atropoenrichis par substitution atroposélective

Une autre stratégie envisageable concerne la modification (et non plus la substitution) d'un substituant déjà existant. Pour ce faire, une première possibilité est la désymétrisation d'un biaryle dont la barrière de rotation est suffisamment élevée avant et après la transformation effectuée. Les réactions enzymatiques en sont un des nombreux exemples.^[306] Bien qu'elles permettent l'accès à des composés avec d'excellentes puretés optiques, elles souffrent d'inconvénients certains : conditions peu pratiques, longs temps de réaction et spécificité des substrats. D'autres transformations de désymétrisation ont été mises au point pour l'accès à des composés atropoisomériques à partir de substrats prochiraux : les désymétrisations organocatalytiques^[307] ou catalysées par un métal de transition^[308] et les échanges halogène/métal asymétriques.^[309]

Il est également possible d'ajouter un substituant sur un substrat prochiral pour accéder à un biaryle atropostable, de manière à désymétriser l'un des cycles. Ainsi, en 2013, le groupe de Akiyama a décrit en 2013 la substitution en *méta* d'un noyau aromatique 2,6-disubstitué pour l'obtention d'un biaryle atropoenrichi (Schéma 160).^[310] Les produits sont obtenus avec d'excellents rendements et excès énantiomériques grâce à une désymétrisation suivie par une résolution cinétique.

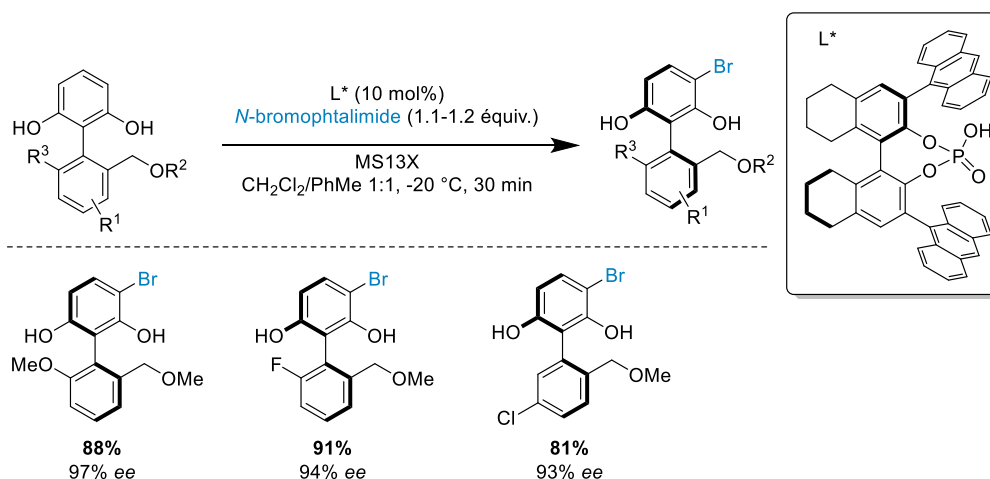


Schéma 160 : Désymétrisation par l'introduction d'un substituant supplémentaire

Il est également possible d'obtenir un biaryle atropopur grâce à la coupure atroposélective d'un pont. L'équipe de Bringmann a mis au point une approche particulièrement intéressante basée sur l'ouverture stéréosélective d'une lactone biarylique en présence de nucléophiles chiraux (Schéma 161).^[311] L'interconversion rapide du biaryle chiral s'explique par la flexibilité du pont et la caractère planaire de la lactone. Ainsi, un mécanisme de type résolution cinétique dynamique permet la construction de biaryles encombrés *via* l'addition atroposélective du nucléophile sur la lactone.

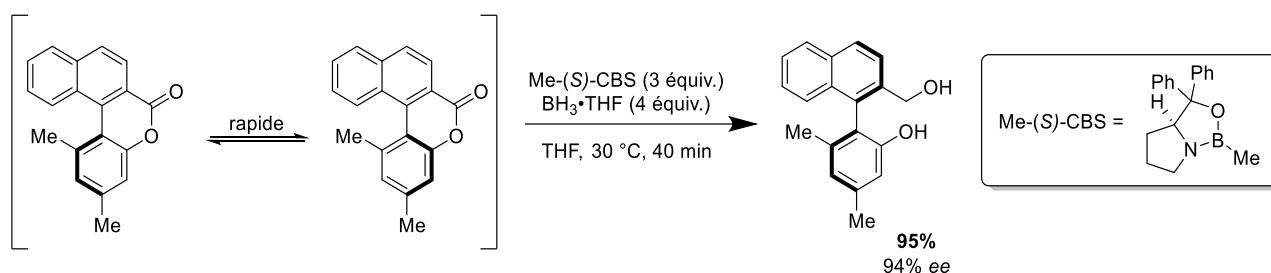


Schéma 161 : Ouverture atroposélective d'une lactone

Notons qu'il est également possible d'effectuer une formation atroposélective d'un pont, ce qui va permettre d'augmenter la barrière de rotation *via* un biais conformationnel lorsque la taille du cycle est judicieusement choisie.

2. Construction atroposélective du cycle aromatique

Deux approches principales ont été développées pour l'accès à des biaryles atropoenrichis *via* la construction directe du cycle aromatique : d'un côté, grâce à une réaction de type cycloaddition [2+2+2] et d'un autre côté par l'aromatisation ou la réaromatisation d'un cycle existant au travers d'un transfert de chiralité.

La cycloaddition [2+2+2] des alcynes représente une approche particulièrement intéressante en termes d'économie d'atomes, et permet généralement l'accès à des produits tétrasubstitués avec de haute atroposélectivités. Néanmoins, la synthèse des substrats de départ et la faible tolérance à des substituants sensibles limitent le champ d'application de cette stratégie.

Citons à titre d'exemple les travaux du groupe de Tanaka, où ils préparent des biaryles atropoenrichis grâce à une cycloaddition de 1,6-di-ynes. Cette réaction est catalysée par un complexe de rhodium, et cette méthodologie permet d'accéder à des biaryles hautement substitués avec d'excellents rendements et excès énantiomériques (Schéma 162).^[312]

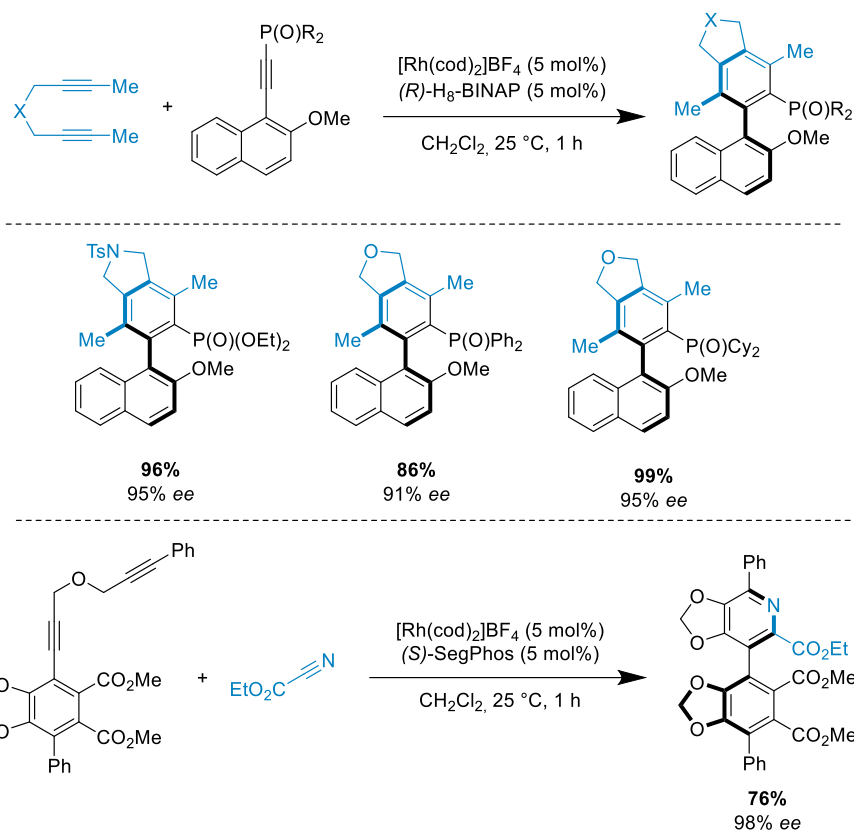


Schéma 162 : Cycloadditions [2+2+2] pour l'accès à des biaryles atropoenrichis

Il est également possible de réaliser des cycloadditions similaires à partir de substrats non aromatiques. Le groupe de Tanaka a ainsi décrit la synthèse de ligands biaryliques (qui peuvent facilement être dérivés en diphosphines atropoenrichies) *via* une cycloaddition intramoléculaire [2+2+2] (Schéma 163).^[313]

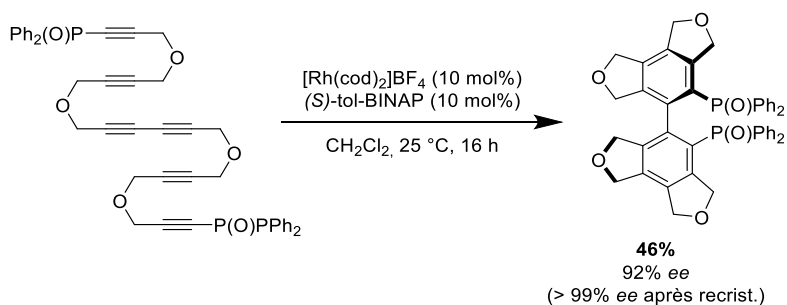


Schéma 163 : Construction d'un biaryl atropoisomérique à partir d'un substrat non aromatique

Une autre stratégie est basée sur l'aromatisation d'un système bicyclique non-aromatique pour donner un biaryl atropoisomérique. Les centres de chiralité doivent nécessairement être présents sur la molécule de départ pour promouvoir le transfert de la chiralité centrale vers la chiralité axiale. Le groupe de Thomson a décrit en 2011 la synthèse énantiosélective de biphénoles à partir de 1,4-dicétones en exploitant ce concept de transfert de la chiralité (Schéma 164).^[314] L'utilisation d'un acide de Lewis permet l'aromatisation du système de cétones symétriques avec un parfait transfert de la chiralité.

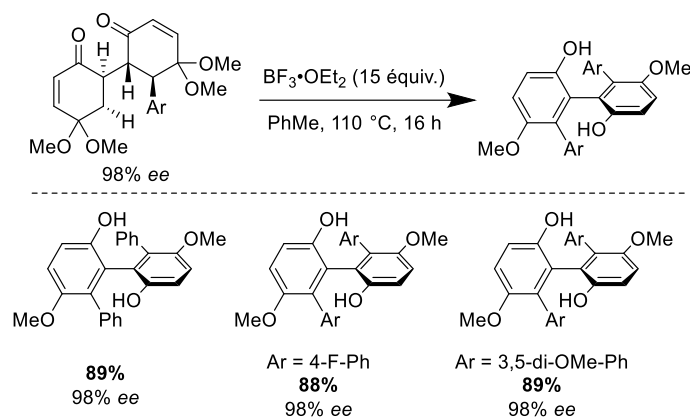


Schéma 164 : Aromatisation et transfert de la chiralité

Le groupe de Bressy, Bugaut et Rodriguez ont décrit une méthode semblable de transfert de chiralité pour l'obtention de pyridines de Hantzsch atropoenrichies (Schéma 165).^[315] Une addition de Michael énantiosélective permet l'obtention des produits à chiralité centrale avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques. Cette chiralité centrale est ensuite convertie en chiralité axiale *via* une oxydation, dont les conditions ont nécessité une fine optimisation. Néanmoins, le transfert de la totalité de l'information chirale demeure rare (pourcentage de conversion de la chiralité compris entre 61% et 100%).

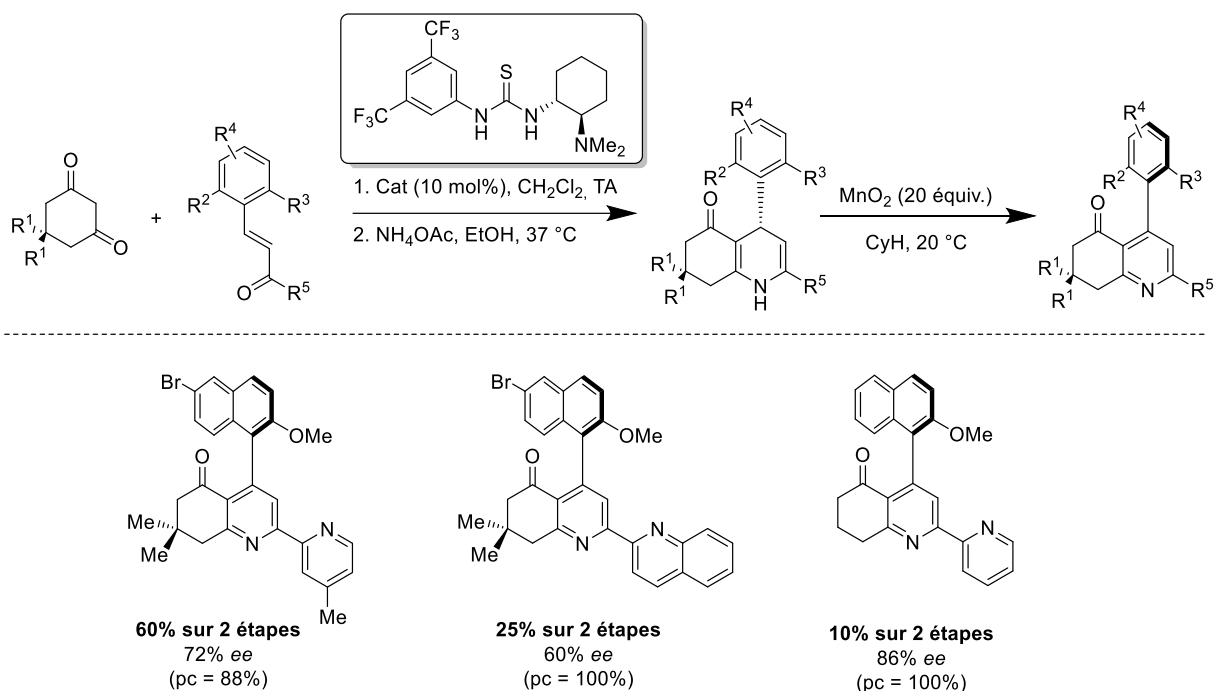


Schéma 165 : Addition de Michael énantiosélective suivie d'une oxydation pour l'accès à des pyridines atropoisomériques.

3. Couplage aryle-aryle atroposélectif

Il s'agit probablement de la voie de synthèse de biaryles atropoenrichis la plus évidente d'un point de vue rétrosynthétique. La construction de l'axe du biaryle et l'induction asymétrique ont lieu

simultanément. Deux approches sont à distinguer : le couplage atropodistéréosélectif et le couplage atropoénantiosélectif. Par ailleurs, ils peuvent être effectués à l'aide de métaux de transition ou d'un organocatalyseur.

a. Couplage aryle-aryle organocatalysé

Les équipes de Kürti et List ont développé de manière indépendante en 2013 les premiers exemples d'accès à des squelettes atropoisomériques grâce à l'organocatalyse.^[316,317] Il s'agit d'un couplage atropoénantiosélectif pour construire le squelette du BINAM (1,1-binaphtalène-2,2-diamine) à partir d'une hydrazine en présence d'un acide phosphorique chiral qui sert d'organocatalyseur (Schéma 166). Un réarrangement [3+3] stéréosélectif permet l'obtention du BINAM avec un bon rendement et une excellente atroposélectivité.

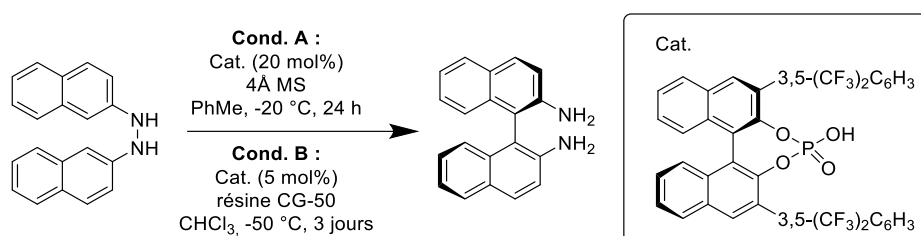


Schéma 166 : Synthèse atroposélective du BINAM catalysée par un acide phosphorique chiral

b. Couplages aryle-aryle métallo-catalysés

De nombreuses méthodologies ont été développées pour l'accès à des biaryles atropoisomériques grâce aux métaux de transition. Trois grandes stratégies basées sur leur utilisation ont été développées : les couplages oxydants intermoléculaires, les couplages métallo-catalysés atroposélectifs et l'arylation C-H atroposélective.

i. Couplages oxydants intermoléculaires

Les couplages oxydants asymétriques, très présents dans les biosynthèses de produits naturels, ont rapidement émergé en tant que stratégie fiable et efficace pour l'accès à des biaryles atropoisomériques à partir de dérivés du phénol. L'utilisation de systèmes catalytiques basés sur le cuivre, le vanadium ou le ruthénium a notamment rendu possible l'homocouplage des naphthols (Schéma 167).^[318] Des complexes chiraux de ces métaux promeuvent avec une grande efficacité l'homocouplage des naphthols, permettant l'accès à des produits atropoenrichis avec de bons rendements (jusqu'à 99%) et d'excellentes énantiosélectivités (*ee* jusqu'à 97%).

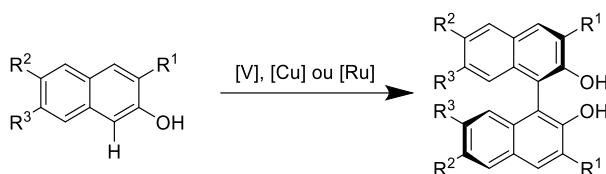


Schéma 167 : Homocouplage de dérivés de phénols

ii. Couplages métallo-catalysés atroposélectifs

En 2010, le prix Nobel de chimie a été attribué à Suzuki, Negishi et Heck pour leurs travaux sur les couplages croisés pallado-catalysés qui permettent l'accès à une grande variété de composés dont les biaryles (*via* le couplage de Suzuki-Miyaura notamment). Des versions stéréosélectives de ces réactions ont été développées, ce qui permet l'accès à des biaryles atropoisomériques. Le couplage de Suzuki-Miyaura est particulièrement intéressant pour l'obtention de tels squelettes puisqu'il peut être réalisé à température ambiante et dans des conditions douces. Deux approches sont envisageables : d'un côté, l'utilisation d'un ligand chiral en quantité catalytique promeut un couplage atropoénantiosélectif. De l'autre côté, il est possible d'utiliser un substrat portant un auxiliaire de chiralité afin de permettre d'induire l'information chirale lors du couplage. À titre d'exemple, en 2010, le groupe de Lipshutz a utilisé un couplage de Suzuki-Miyaura atropodiastéréosélectif pour l'étape-clef de la synthèse totale de la (+)-Korupensamine B, qui a une activité anti-VIH intéressante (Schéma 168).^[319]

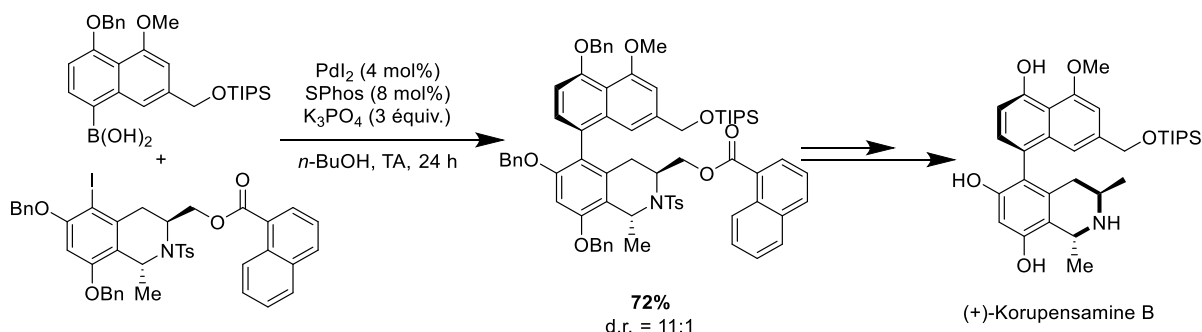


Schéma 168 : Couplage atropodiastéréosélectif de Suzuki-Miyaura

De nombreux exemples de couplages atropoénantiosélectifs ont aussi été développés grâce à la conception et l'élaboration de nouveaux squelettes de ligands chiraux. Par exemple, le groupe de Tang a récemment utilisé le ligand BaryPhos qui porte un atome de phosphore chiral.^[320] Ce ligand permet l'obtention de biaryles tétra-*ortho*-substitués particulièrement délicats à obtenir avec d'excellents rendements et excès énantiomériques. La méthodologie développée a servi à la synthèse totale d'un produit naturel, le (-)-gossypol qui est un biaryl à chiralité axiale avec des activités biologiques variées : antioxydant, antiviral, inhibition du VIH ou effets anticancer. Ils ont en particulier développé une version *one pot* de la réaction grâce à la borylation *in situ* d'un halogénure d'aryle pour l'étape-clef de cette synthèse totale (Schéma 169).

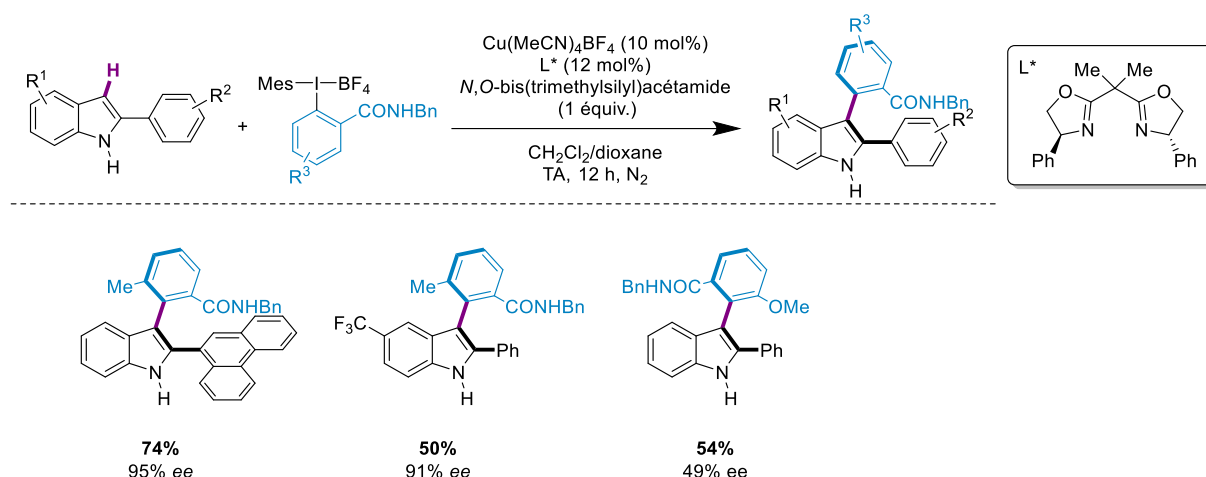


Schéma 170 : Arylation atropoénantiosélective d'indoles catalysée au cuivre

Nous allons à présent faire un état de l'art exhaustif sur les différentes réactions d'arylation C-H atroposélectives qui ont été mises au point jusqu'à ce jour.

c. Arylation C-H atroposélective

Nous avons vu précédemment que l'activation C-H a ouvert de nouvelles possibilités pour la synthèse atroposélective de biaryles, notamment *via* la fonctionnalisation directe d'un précurseur biarylique. Cependant, depuis le début des années 2010, de nombreux efforts ont été entrepris pour permettre de développer des méthodologies basées sur l'arylation C-H atroposélective directe, voie la plus élégante pour l'accès à de tels motifs. Cette stratégie est particulièrement délicate à mettre en œuvre en raison de l'antagonisme existant entre un encombrement nécessaire pour assurer l'atropostabilité du produit et le besoin d'une température souvent assez élevée pour assurer le couplage entre les deux fragments. C'est pourquoi il n'existe qu'un nombre très limité d'exemples basés sur ce principe qui seront tous détaillés dans la suite de ce chapitre.

i. Arylation C-H énantiosélective intermoléculaire

En 2012, les groupes de Yamaguchi et d'Itami ont décrit l'arylation C-H atropoénantiosélective intermoléculaire d'un dérivé du thiophène en utilisant un acide boronique comme partenaire de couplage et un ligand chiral de type bisoxazoline (Schéma 171).^[17] Bien que les excès énantiomériques obtenus demeurent modestes, il s'agit du premier exemple d'arylation C-H atropoénantiosélective.

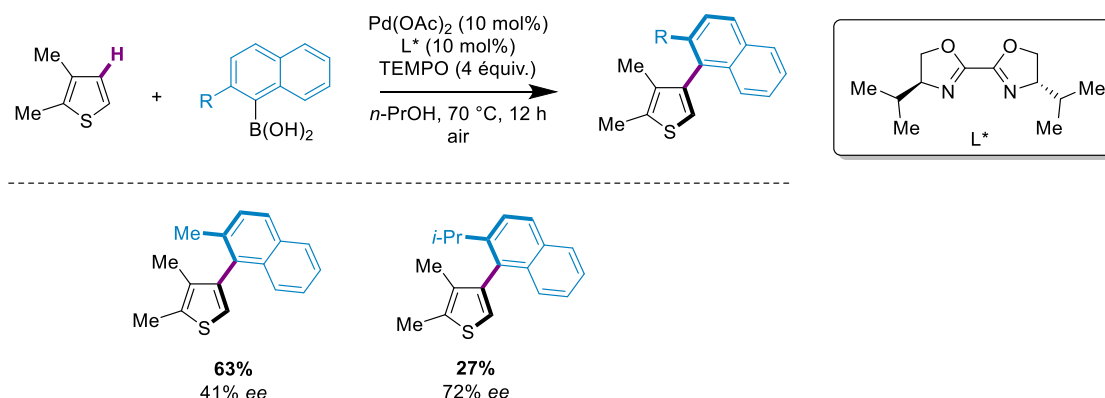


Schéma 171 : Arylation C-H atropoénantiosélective d'un thiophène

Le champ d'application de la réaction met clairement en avant le dilemme existant entre réactivité et énantiosélectivité pour cette réaction : pour obtenir une énantiosélectivité satisfaisante, il est nécessaire d'utiliser un naphthalène portant un substituant *isopropyle* très encombrant. Cet encombrement rend le couplage difficile, ce qui explique les rendements observés.

En 2013, le même groupe a développé un système catalytique similaire, mais utilisant cette fois un ligand sulfoxyde/oxazoline et une quantité catalytique de phtalocyanine de fer (utilisée en tant que co-oxydant).^[18] Cela permet d'améliorer considérablement le rendement, même si une légère érosion de la pureté optique est observée (Schéma 172).

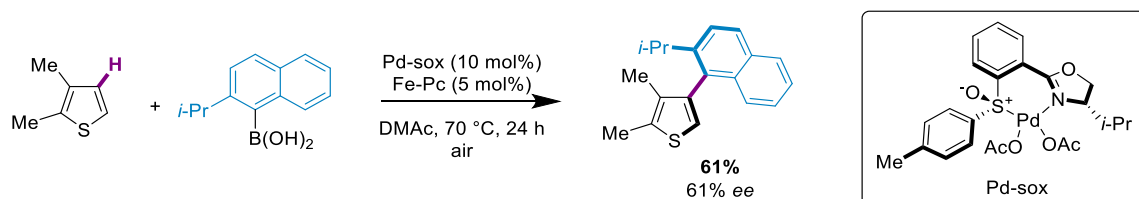


Schéma 172 : Arylation C-H atropoénantiosélective d'un thiophène

En 2020, les groupes de Cramer et Baudoin ont quant à eux décrit l'arylation C-H atropoénantiosélective d'hétéroarènes électro-déficients avec des bromures d'aryle, en présence d'un ligand de type $H_8\text{-BINAPO}$ (Schéma 173).^[19] Cette méthodologie est compatible avec différents hétérocycles azotés d'intérêt biologique tels que les pyrazoles ou les triazoles, qui sont obtenus avec d'excellents rendements et énantiosélectivités. Les résultats obtenus avec des imidazopyridimides sont plus décevants et nécessitent une optimisation du ligand. Les auteurs ont également été capables de réaliser la double arylation du 1,5-dibromonaphtalène, ce qui conduit à l'obtention d'un produit possédant deux axes stéréogéniques parfaitement contrôlés.

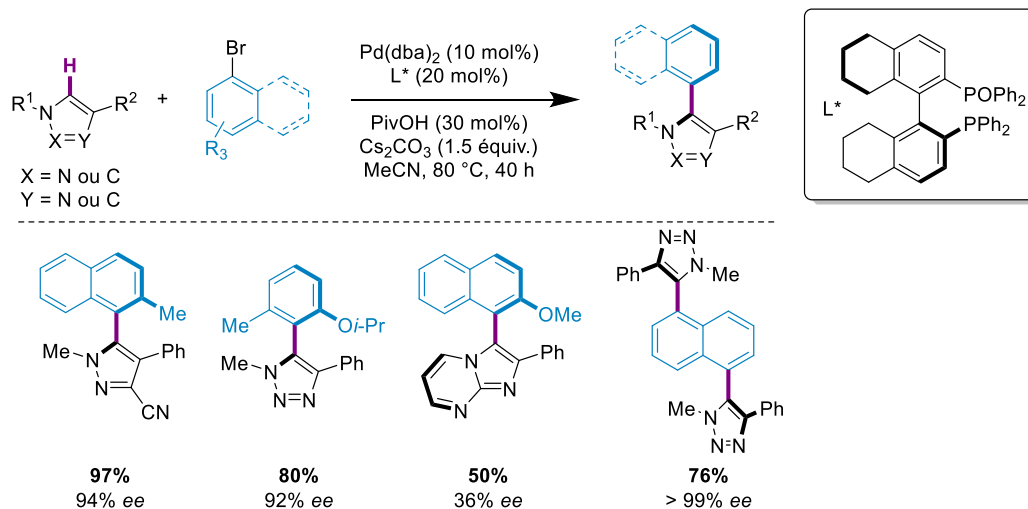


Schéma 173 : Arylation C-H atropoénantiosélective d'hétérocycles aromatiques azotés

Peu après, le groupe de Cramer a décrit l'arylation atropoénantiosélective d'imines aromatiques en utilisant des acides boroniques aromatiques comme partenaire de couplage, *via* l'utilisation d'un complexe chiral d'iridium (Schéma 174).^[22] Le catalyseur permet l'obtention d' α -tétralones avec d'excellents rendements et excès énantiomériques.

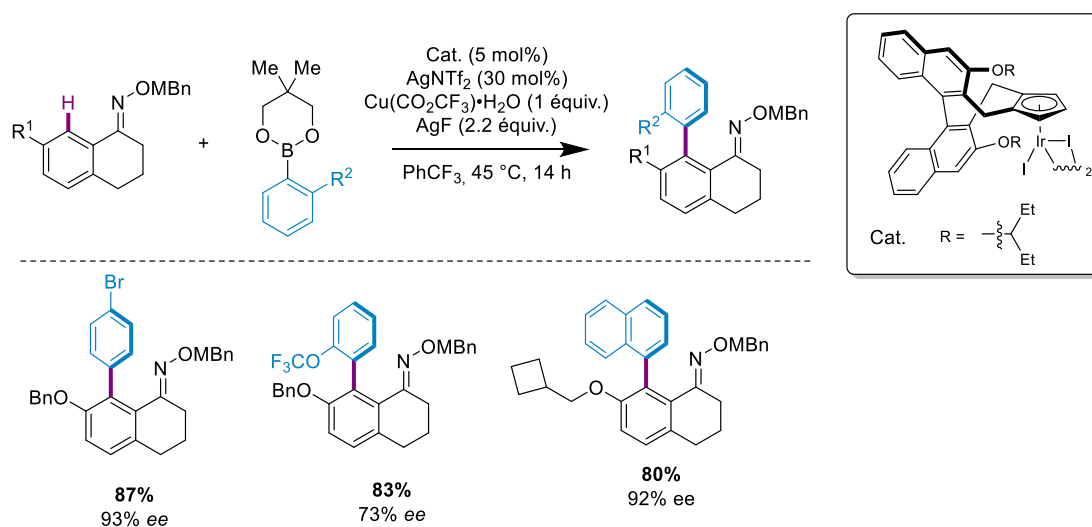


Schéma 174 : Arylation C-H atropoénantiosélective d'imines catalysée à l'iridium

Enfin, le groupe de Zhou a mis au point une version atroposélective de la réaction de Catellani, qui permet l'obtention de biaryles atropoisomériques avec d'excellentes énantiosélectivités.^[322] Cette réaction est une réaction multicomposante impliquant deux halogénures d'aryle et un réactif de terminaison (oléfine, acide boronique, alcyne, etc.) pallado-catalysée et qui est réalisée en présence d'un médiateur chiral de type 2-norbornène. Différentes variantes de cette réaction ont par la suite été développées, ce qui a permis d'accéder à des biaryles atropoisomériques portant un oxyde de phosphine^[323] ou à des squelettes de type terphényle à deux axes de chiralité contrôlés.^[324]

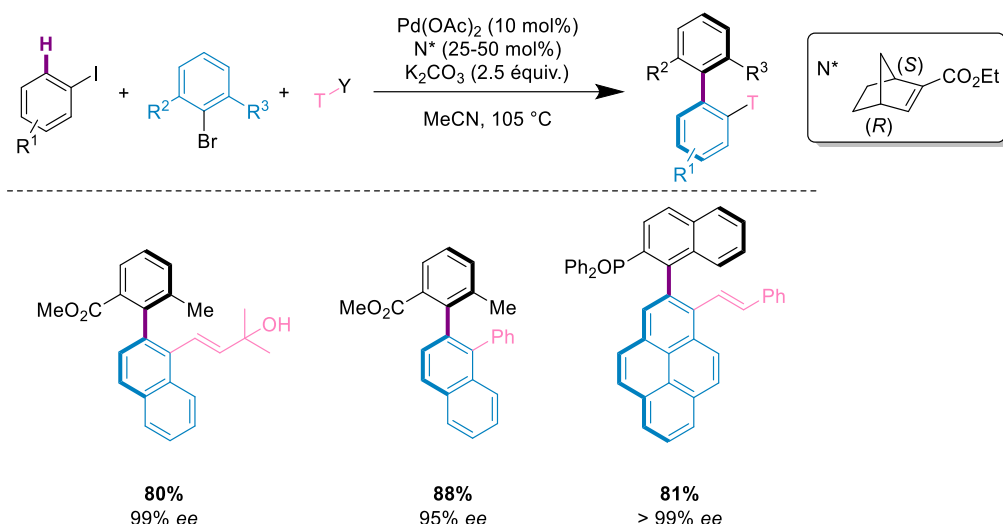


Schéma 175 : Réaction de Catellani énantiosélective

Les quatre exemples présentés sont les seuls exemples d'arylation C-H atropoénantiosélective intermoléculaire basés sur l'utilisation d'halogénures d'aryle ou d'esters boroniques aromatiques comme partenaires de couplage.

Par exemple, Antonchick et Waldmann ont décrit en 2017 le couplage de benzamides *mé*ta-substitués avec des diazonaphtoquinones particulièrement réactives (Schéma 176).^[20] L'utilisation d'un complexe de rhodium(III) portant un ligand cyclopentadiényle permet l'obtention des produits d'arylation avec d'excellentes énantiosélectivités. Cette réaction implique la génération d'un carbène de rhodium qui va conduire un produit qui subira une aromatisation *in-situ*. Notons que des groupements sensibles (iodo, bromo) sont compatibles avec les conditions réactionnelles, ouvrant la porte à un large choix de post-fonctionnalisations. Après l'étape de réaromatisation, le squelette biarylique possède deux substituants en *ortho* de la liaison biarylique, assurant l'atropostabilité de la molécule.

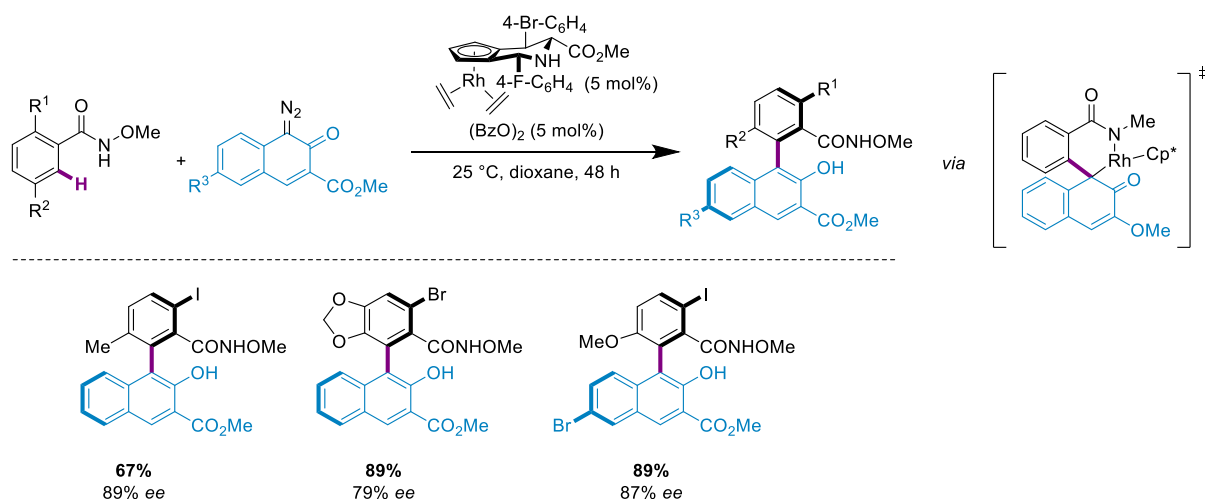


Schéma 176 : Arylation C-H atropoénantiosélective d'amides catalysée au rhodium(I)

Cette méthodologie a été étendue en 2020 à d'autres substrats de type hétéroaromatiques tels que les indoles, les furanes ou les benzothiophènes, ce qui a permis l'accès à une large librairie de molécules atropoisomériques possédant un cycle à 5 atomes.^[325]

La même année, le groupe de Li a développé un couplage similaire. Cependant, les biaryles obtenus ne sont pas isolés puisqu'ils subissent une déaromatisation intramoléculaire pour donner des composés spirocycliques hautement énantioenrichis *via* un transfert de la chiralité axiale du biaryle à une chiralité centrale (Schéma 177).^[326] Cela s'explique par le fait que le biaryle obtenu suite au couplage entre la diazonaphtoquinone et une *N*-phényl nitronne est métastable.

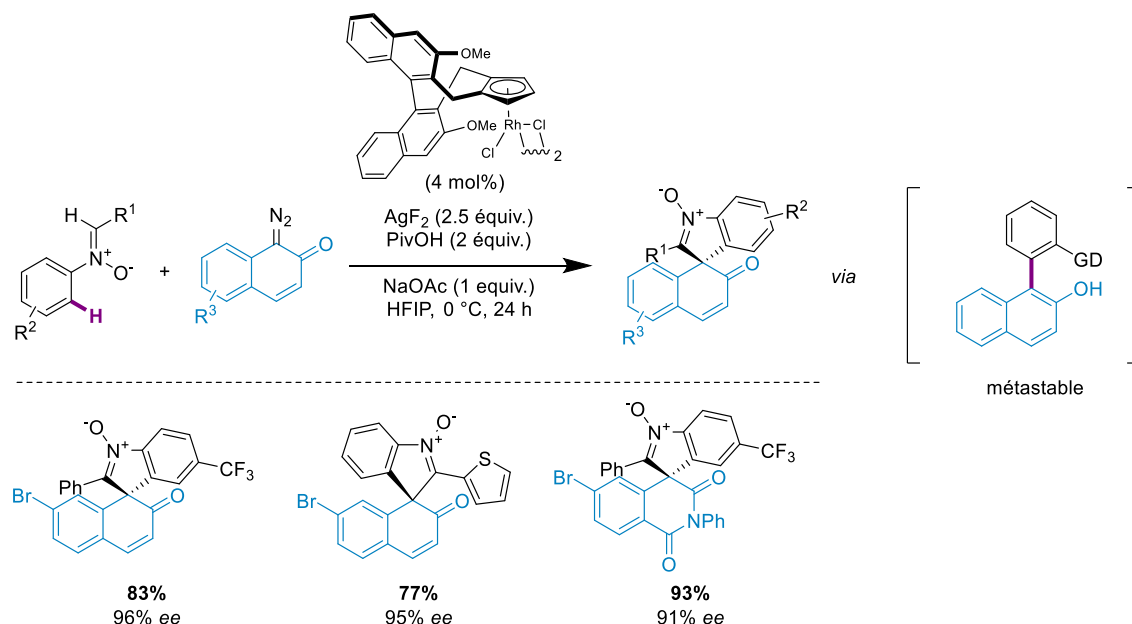


Schéma 177 : Accès à des composés spirocycliques énantioenrichis après déaromatisation

Enfin, avec une approche similaire, le groupe de You a développé de nouveaux complexes chiraux de rhodium(III) qui ont été utilisés avec succès pour l'arylation C-H de benzo[*h*]quinolines en utilisant des 1-diazonaphtoquinones comme partenaire de couplage.^[327] Les produits de couplage sont obtenus avec de très bons rendements et de bonnes énantiosélectivités. Les limites à cette méthodologie sont la préparation complexe du catalyseur, et les temps de réaction assez longs (entre 12 heures et 6 jours).

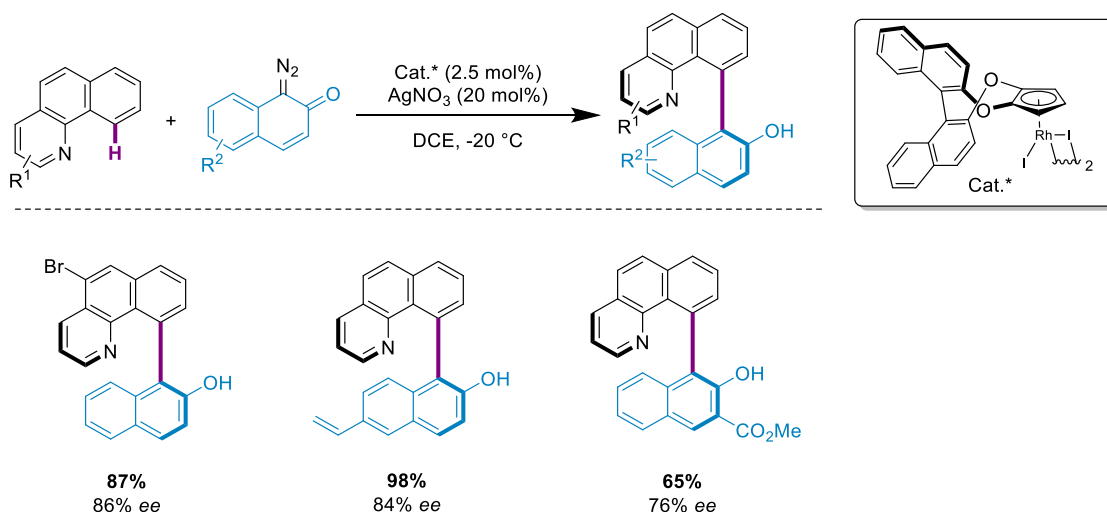


Schéma 178 : Arylation C-H atropéenantiosélective de benzo[*h*]quinolines

ii. Arylation C-H atropoénantiosélective intramoléculaire

En 2017, le groupe de Cramer a publié des travaux portant sur l'arylation C-H atropoénantiosélective d'amides achiraux, pour donner des dibenzazépinones énantiorenrichies (Schéma 179).^[328] Ces composés sont une classe intéressante de produits naturels^[329] dont la synthèse asymétrique n'a jamais été décrite pour les molécules possédant uniquement un axe atropoisomérique. L'utilisation d'un sel de palladium associé à un ligand de type phosphoramidite dérivé du TADDOL a permis l'obtention des produits désirés avec d'excellents rendements et énantiosélectivités, malgré une température de réaction de 80 °C. Des études DFT ont montré que l'induction asymétrique est issue d'une étape de métallation/déprotonation concertée énantio-déterminante.

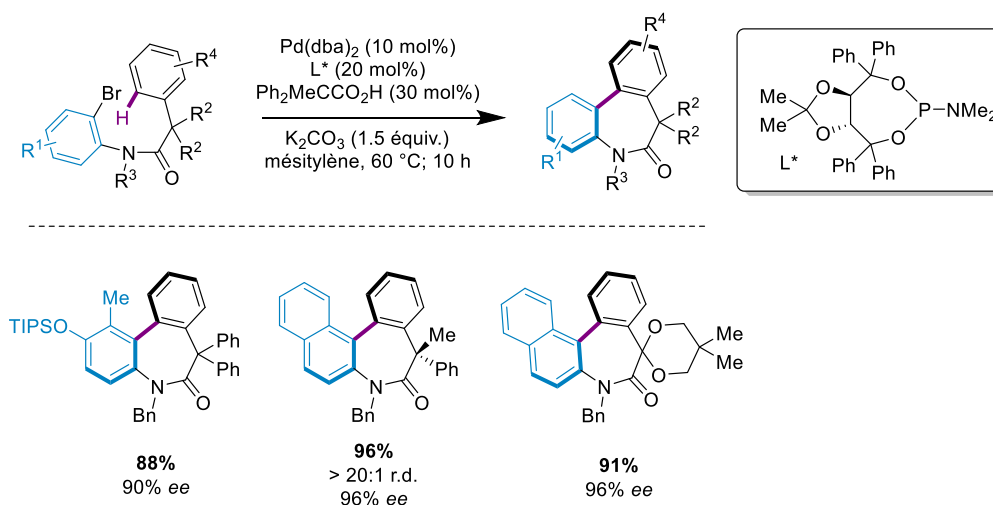


Schéma 179 : Arylation C-H atropoénantiosélective d'amides

iii. Arylation C-H atropodistérosélective

Enfin, rappelons brièvement que notre groupe a quant à lui développé le premier exemple d'arylation C-H atropodistérosélective *via* l'utilisation d'un sulfoxyde énantipur (Schéma 180).^[10]

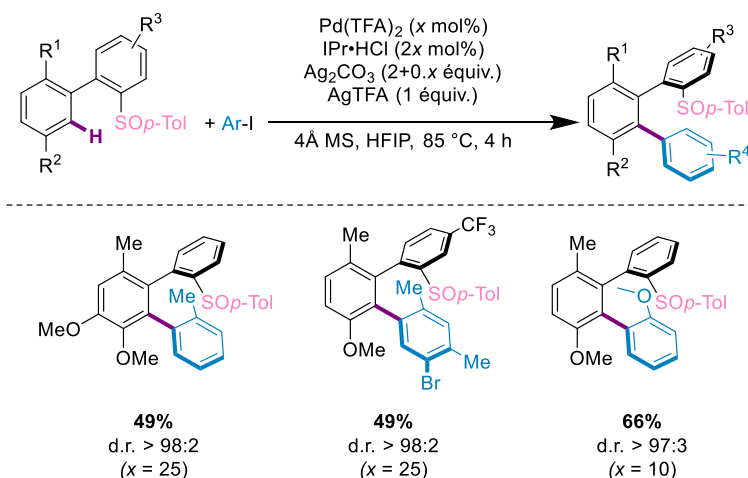


Schéma 180 : Arylation atroposélective de biaryles pour l'obtention de terphényles

Cette méthodologie a été décrite dans le chapitre précédent, et permet l'accès à une variété de terphényles portant deux axes de chiralité contrôlés avec d'excellents rendements et sélectivités.

4. Conclusion

Seules quatre publications traitent de l'arylation C-H stéréosélective intermoléculaire, ce qui souligne le caractère ambitieux de telles réactions, mais aussi leur difficulté. Seuls le palladium, l'iridium et le rhodium, des métaux rares et onéreux, ont été employés dans ces publications. C'est pourquoi le développement de stratégies similaires basées sur les métaux 3d, et le cobalt notamment, demeure hautement désirable.

Les stratégies variées que nous venons de présenter sont des méthodologies efficaces pour l'obtention de biaryles atropoenrichis. La diversité et la richesse de ces méthodes permettent la synthèse d'une très grande variété de tels squelettes. Néanmoins, deux points demeurent problématiques : l'obtention d'excès énantiomériques exceptionnels n'est pas toujours assurée et l'utilisation des métaux de transition tardifs est généralement nécessaire. Nous avons déjà rappelé les problèmes que posent l'utilisation de métaux. C'est pourquoi la synthèse de tels composés *via* les métaux de transition 3d est un sujet d'intérêt majeur. Dans le but d'utiliser la stratégie du couplage aryle-aryle atroposélectif *via* l'activation C-H, l'utilisation du cobalt semble particulièrement prometteuse au vu des différents rappels bibliographiques effectués dans le chapitre précédent.

II. Synthèse d'indoles à chiralité axiale C-C atropoenrichis : résultats et discussion

1. Propos introductifs

Nous avons présenté dans le chapitre introductif de ce manuscrit différentes méthodologies employant un système catalytique ternaire au cobalt basse-valence pour l'arylation d'imines aromatiques ou hétéroaromatiques, de *N*-(2-pyridyl)indoles, de tétrazoles, d'oxazolidines ou encore de benzamides. Nous avons tout d'abord souhaité développer la version énantiosélective d'une méthode permettant l'arylation de dérivés de l'indole. L'indole est en effet un hétérocycle particulièrement courant dans de nombreux produits naturels, dans des médicaments ou dans des produits agrochimiques. En particulier, les indoles à chiralité axiale sont des squelettes qui peuvent être trouvés dans la nature^[330–332] et servent par exemple de ligands chiraux en synthèse asymétrique (Figure 26).^[333–335]

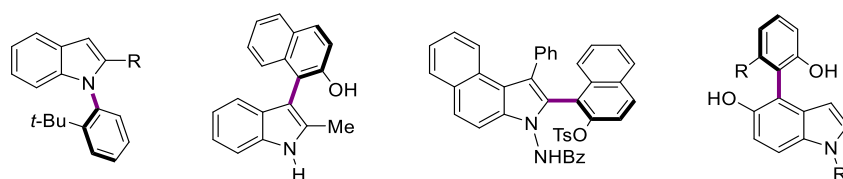


Figure 26 : Exemples d'indoles à chiralité axiale

Il s'agit donc de développer une méthodologie pour l'accès à un hétérobiaryle dont l'un des cycles est à 5 membres (Figure 27). La synthèse de tels composés n'est devenue que récemment un thème de recherches actives pour de nombreuses équipes alors que la synthèse de biaryles ou d'hétérobiaryles avec deux cycles à 6 membres a davantage été décrite. Des progrès ont été réalisés dans ce domaine.^[336–338] Une grande diversité de composés atropoisomériques a pu être synthétisée : des thiophènes,^[17,339] des furanes,^[340] des pyrroles,^[341–345] des benzofuranes^[346] ou encore des indoles à chiralité axiale C-N^[28,347,348] ou C3.^[349–355]

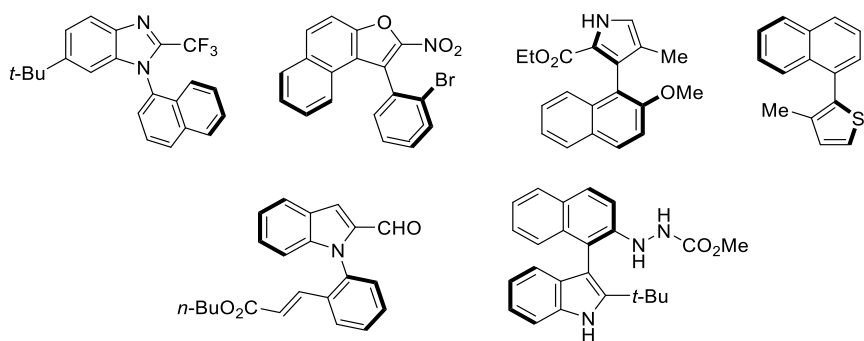


Figure 27 : Exemples de composés hétéroaromatiques atropoisomériques avec un cycle à 5 chaînons

La synthèse atroposélective d'indoles avec un axe de chiralité en position C2 n'est que très récente et peu développée. Le premier exemple de synthèse atroposélective d'un tel squelette remonte seulement à l'année 2019 : le groupe de Zhou a élaboré une stratégie énantiosélective basée sur une cycloaddition [3+2] entre des 1-styrylnaphtols et des azonaphtalènes en présence d'un acide phosphorique chiral (Schéma 181).^[351] Cette réaction permet l'obtention du produit de cycloaddition avec d'excellents rendements et stéréosélectivités. Ces produits à chiralité centrale ont ensuite été facilement convertis en indoles à chiralité axiale C2 grâce à une simple oxydation à l'aide d'une addition lente de DDQ, à condition d'encombrer suffisamment les substituants en *ortho* du futur axe de chiralité. Les rendements obtenus sont généralement excellents, tout comme la conversion de chiralité. Des indoles à double chiralité axiale (C2 et C3) ont même pu être obtenus avec d'excellentes stéréosélectivités. Cette méthodologie est néanmoins limitée par rapport à la structure des produits obtenus.

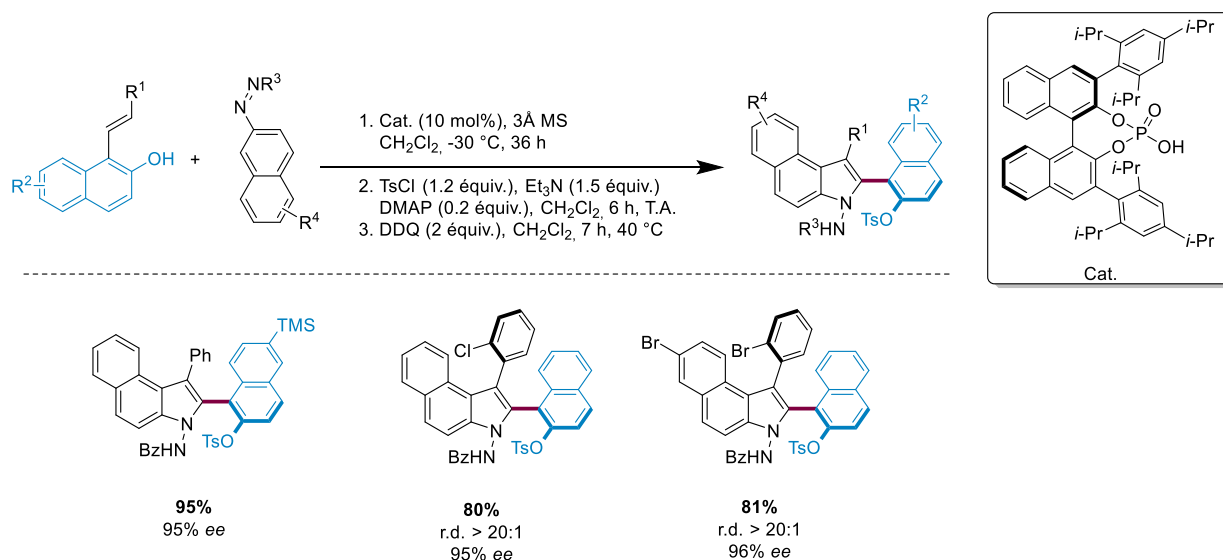


Schéma 181 : Obtention d'indoles C2-atropoisomériques grâce à une cycloaddition organocatalysée

Peu de temps après, le groupe de Yan a utilisé une stratégie de cyclisation asymétrique organocatalysée d'*ortho*-alcynylanilines pour l'accès à des indoles C2-atropoenrichis (Schéma 182).^[356] Les rendements et les excès énantiomériques obtenus sont excellents.

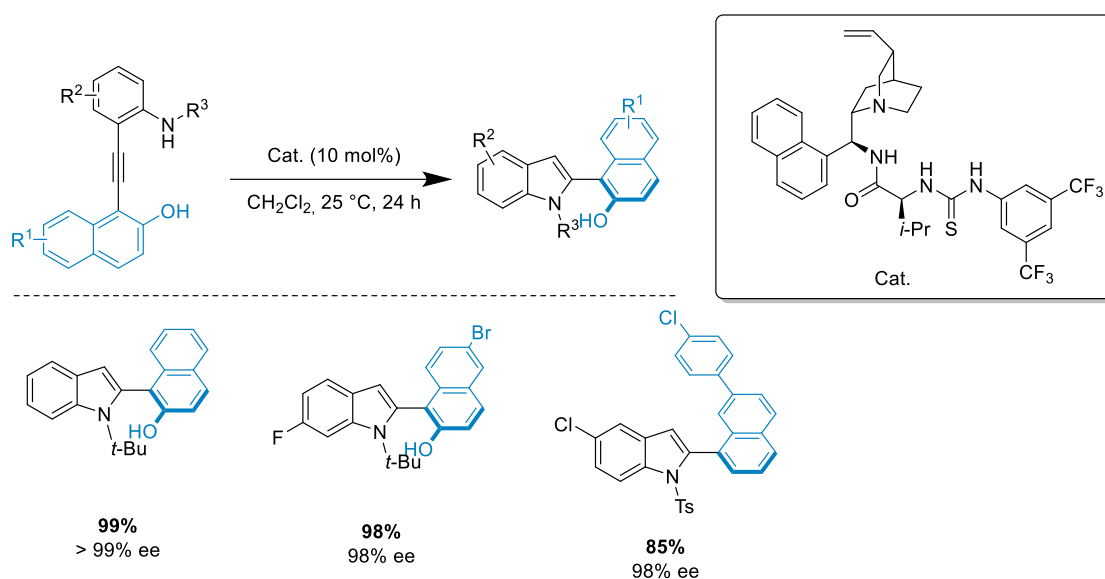


Schéma 182 : Accès à des indoles C2-atropoisomériques par organocatalyse asymétrique

La même année, le groupe de Zhu a élaboré une réaction de Cacchi énantiosélective pour l'accès à des indoles atropoenrichis qui portent un axe de chiralité en position C2 (Schéma 183).^[357] Celle-ci implique la réaction entre des dérivés de la 2-alcynylaniline avec des acides boroniques aromatiques catalysée par du palladium(0). Les indoles C2,C3-disubstitués sont obtenus avec d'excellents rendements. L'utilisation d'une phosphine *P*-stéréogénique, en l'occurrence la (*R,R*)-QuinoxP*, a permis l'obtention d'excellentes énantiosélectivités (*ee* entre 71 et 95%).

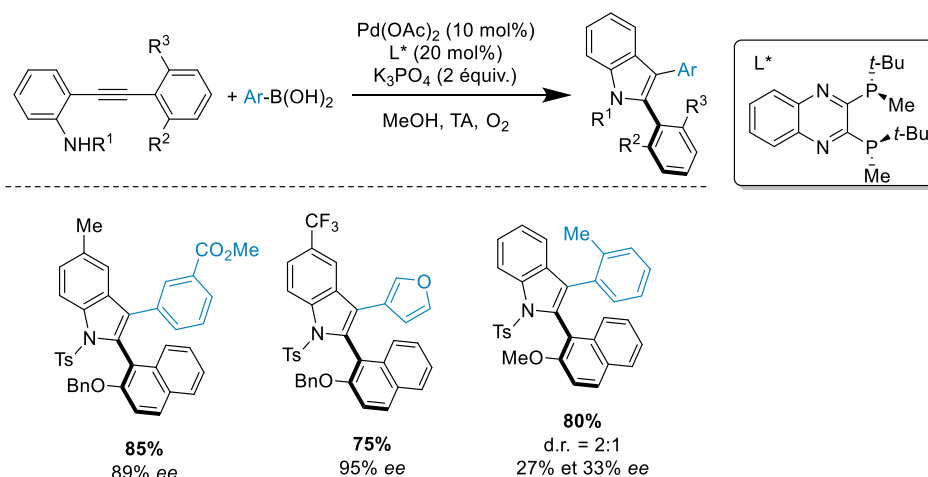


Schéma 183 : Synthèse d'indoles à chiralité axiale C2 grâce à une réaction de Cacchi

Néanmoins, cette réaction ne tolère qu'une variété limitée de groupements aromatiques ou hétéroaromatiques en position C3, nécessaires pour assurer l'encombrement de l'axe de chiralité et bloquer la rotation autour de celui-ci.

Enfin, rappelons la méthodologie développée par Antonchick et Waldmann, qui utilise l'activation C-H pour l'obtention d'indoles à chiralité axiale C2-C atropoisomérique grâce à la catalyse au rhodium(III) (Schéma 184).^[325] Il faut noter que la substitution de la position 3 de l'indole est indispensable pour l'obtention d'un composé atropoenrichi.

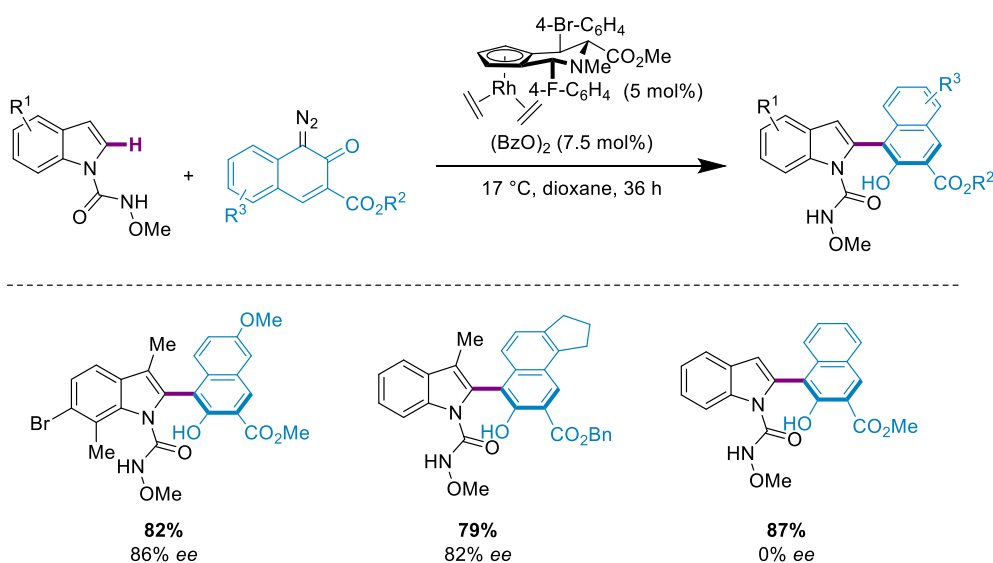


Schéma 184 : Synthèse d'indoles C2-atropoisomériques par activation de liaisons C-H catalysée au rhodium(III)

Les quelques méthodologies développées pour l'accès à des indoles C2-atropoisomériques sont particulièrement efficaces. Cependant, elles requièrent en général un substrat offrant peu de modularité ou un catalyseur particulièrement élaboré, ou l'utilisation d'un métal de transition 4d (rhodium ou palladium). C'est pourquoi une approche nécessitant un métal 3d est souhaitable.

Deux stratégies principales permettent l'accès à de tels composés *via* la catalyse au cobalt basse-valence (Schéma 185). D'un côté, une approche est basée sur l'utilisation d'une imine en tant que

groupement directeur, positionnée en C3 de l'indole alors que l'autre stratégie utilise un groupement directeur lié à l'atome d'azote de l'indole.

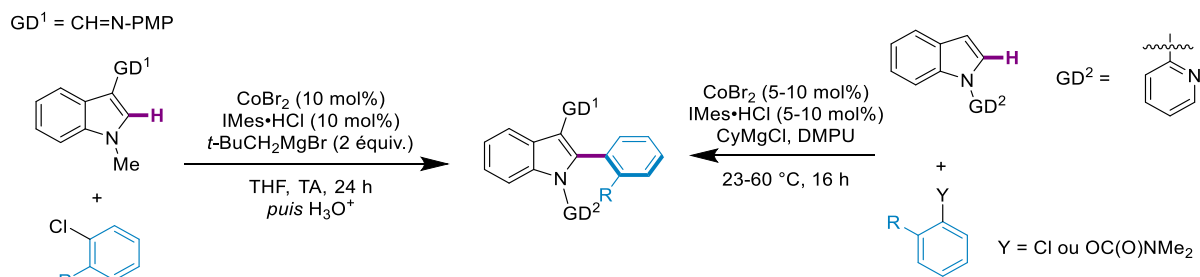


Schéma 185 : Arylation C2-H d'indoles catalysée au cobalt

Nous avons choisi de tenter l'adaptation des travaux de Yoshikai avec une imine protégée comme groupement directeur en version énantiosélective pour différentes raisons. Tout d'abord, la présence de l'imine en position C3 a une utilité double : elle est indispensable en tant que groupement directeur afin de chélater le cobalt basse-valence et est important d'un point de vue stérique. En effet, afin d'obtenir un composé atropostable, la substitution de la position C3 est *a priori* nécessaire. De plus, la réaction a lieu à température ambiante, ce qui est un avantage pour éviter la racémisation du composé. Enfin, le substituant de l'atome d'azote de l'indole apparaît *a priori* comme étant flexible, et nous pourrions moduler le degré d'encombrement de celui-ci afin d'optimiser la réactivité et la stéréosélectivité du système catalytique. Par ailleurs, de tels substrats sont facilement accessibles alors que l'obtention des substrats utilisés par Ackermann est plus délicate. En particulier, l'obtention de composés dérivés du 3-méthylindole est moins directe et peut s'avérer difficile. Nous allons à présent nous intéresser au développement d'une réaction d'arylation énantiosélective C2-H d'indoles, basée le couplage entre un indole portant un groupement directeur simple et modifiable et un chlorure d'aryle, partenaire de couplage simple et commercialement disponible.

2. Choix des substrats – Optimisation préliminaire

Notre principal objectif est de développer une stratégie simple et efficace pour construire des indoles C2-atropoenrichis. Pour cela, nous nous sommes inspirés des travaux de Yoshikai en version énantiosélective. Le défi majeur de ce projet est la mise au point d'un ligand chiral qui sera à l'origine de l'énantiosélectivité de la réaction. Un autre défi, non moins important, concerne la sélection du partenaire de couplage qui devra soigneusement être choisi. En effet, si celui-ci n'est pas assez encombré, l'atropoisomérisation du produit ne sera pas assurée (ou la pureté optique du produit pourrait diminuer au cours de la réaction ou de la purification). D'un autre côté, s'il est trop encombré, le couplage pourrait devenir difficile en raison de facteurs stériques.

Nous avons tout d'abord choisi un substrat **III-1a** de type indole portant une aldimine aromatique en position C3 et un groupement méthyle sur l'atome d'azote (Schéma 186). Ce motif méthyle a été choisi pour son inertie chimique et pour son encombrement, nécessaire pour augmenter la barrière de rotation de l'hétérobiaryle et ainsi permettre l'obtention d'un composé atropostable à température ambiante. Le 2-chlorotoluène **III-2a** a quant à lui été sélectionné dans un premier temps,

principalement en raison de sa grande disponibilité. Les conditions développées par Yoshikai ont été utilisées afin d'avoir une première évaluation de la réaction. En ce qui concerne le choix du ligand chiral, nous nous sommes tout d'abord concentrés sur l'utilisation d'un précurseur de carbène *N*-hétérocyclique chiral **L*1**, développé par le groupe d'Ackermann et utilisé dans une réaction d'hydroarylation énantiosélective de styrènes catalysée au fer.^[23] En premier lieu, nous avons utilisé les conditions développées par Yoshikai pour l'arylation des imines aromatiques : 10 mol% de dibromure de cobalt, 10 mol% du ligand chiral **L*1**, 2 équivalents du partenaire de couplage **III-2a** et 2 équivalents de bromure de néopentylmagnésium. Ce dernier est ajouté au goutte-à-goutte à 0 °C, puis la réaction est agitée pendant 16 heures.

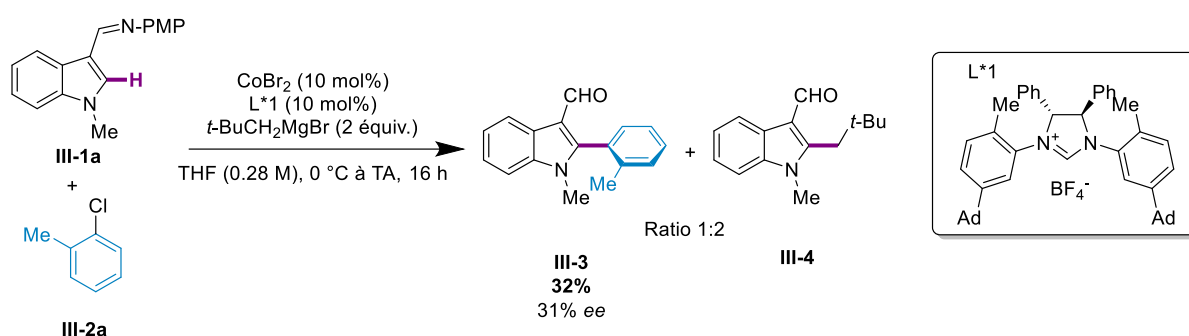
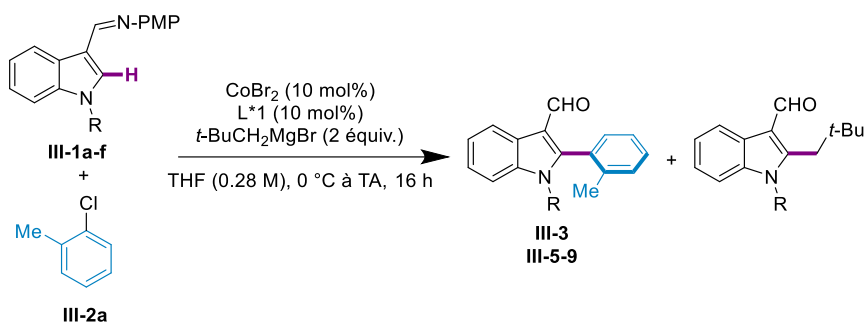


Schéma 186 : Résultat préliminaire pour l'arylation C-H atropoénantiosélective d'un indole catalysée au cobalt

Un résultat prometteur a été obtenu dès le premier essai, puisque le produit désiré **III-3** a pu être obtenu avec un rendement de 32% et un excès énantiomérique de 31%. Le produit s'est avéré atropostable à température ambiante. Le substrat de départ a néanmoins totalement été consommé, pour conduire majoritairement au produit de néopentylation indésirable **III-4** (ratio de 2:1 entre le produit de néopentylation et le produit d'arylation). Nous avons cherché à améliorer ce résultat modeste mais encourageant, en changeant les conditions réactionnelles (Tableau 7).

Tableau 7 : Optimisation des conditions de l'arylation C-H



Entrée	R	Modification par rapport aux conditions standard	Ratio Ar/Np	Rendement	ee (%)
1	Me	/	1:2,5	32%	31%
2	Boc	/	0:1	0%	ND
3	Ts	/	0:1	0%	ND
4	Bn	/	1:4	10%	34%
5	Bn	40 °C	1:2.8	< 25%	20%
6	Bn	-20°C	0:1	0%	ND
7	Bn	1 équiv. RMgX	1:6.7	9%	28%
8	Bn	10 équiv. Ar-Cl	3:7	15%	26%
9	PMB	/	1:4,9	10%	30%
10	4-CF ₃ -Bn	/	1:3,7	12%	34%
11	Me	Et ₂ O	1:14	10%	34%
12	Me	PhMe	1:9	8%	34%
13	Me	DMPU	3:1	30%	10%
14	Me	2-MeTHF	1:1,5	40%	14%
15	Me	MTBE	1:4,8	14%	20%
16	Me	1,4-dioxane	1:1	29%	9%

Dans un premier temps, différents groupements liés à l'atome d'azote de l'indole ont été testés. Alors que des groupements protecteurs tels que le Boc (substrat **III-1b**) et le tosylo (substrat **III-1c**) inhibent la réaction, l'utilisation de dérivés benzyliques (substrats **III-1d**, **III-1e** et **III-1f**) permet d'obtenir des excès énantiomériques de l'ordre de 30%. Cependant, le produit de néopentylation est très majoritairement obtenu. Nous avons cherché à modifier cette chémosélectivité en jouant tout d'abord sur la température du milieu réactionnel. Lorsque la réaction est chauffée à 40 °C, le ratio entre le produit de néopentylation et le produit d'arylation diminue, au détriment de la stéréosélectivité qui passe à 20% d'ee. Lorsque la température est maintenue à -20 °C, seul le produit de néopentylation est obtenu. La cinétique de la réaction de néopentylation semble donc bien plus rapide que celle de l'arylation. L'utilisation d'un seul équivalent du réactif de Grignard conduit à une moins bonne conversion. Environ, lorsque 10 équivalents de 2-chlorotoluène **III-2a** sont utilisés, les résultats ne sont pas significativement améliorés. Différents solvants, compatibles avec la présence d'un réactif de Grignard, ont ensuite été utilisés. L'éther diéthylique et le toluène permettent de garder le même ee au détriment du rendement, alors que l'utilisation de MTBE ou de 1,4-dioxane fait diminuer ces deux

paramètres. Enfin, le DMPU permet d'obtenir le ratio arylation/néopentylation le plus haut mais avec un faible *ee* et le 2-méthylTHF permet d'obtenir le rendement le plus encourageant. Cependant, l'excès énantiomérique est une fois encore considéré affaibli.

Différents ligands ont ensuite été synthétisés puis testés dans cette réaction (Figure 28).

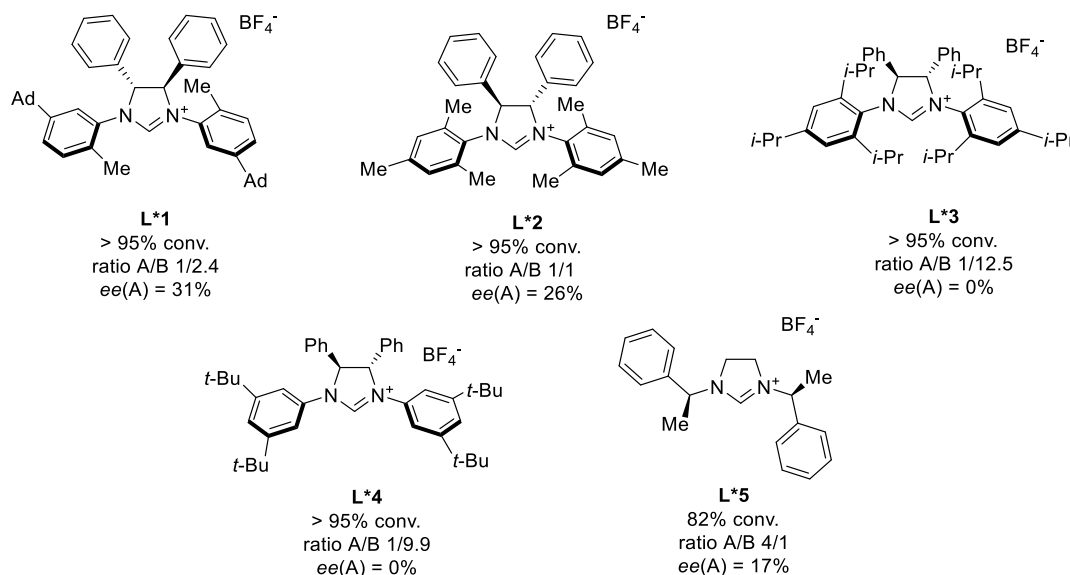


Figure 28 : Optimisation du ligand chiral

Les autres ligands testés n'ont pas permis d'augmenter de manière significative l'excès énantiomérique (ligands **L*2**, **L*3** et **L*4**). L'utilisation d'un squelette imidazolium différent **L*5**, où la chiralité est présente sur les chaînes benzylques latérales plutôt que sur la diamine de départ, permet d'obtenir un bon ratio entre le produit d'arylation et le produit de néopentylation. L'excès énantiomérique est cependant faible.

C'est pourquoi nous avons fait le choix d'utiliser un autre partenaire de couplage que le 2-chlorotoluène **III-1a**. En nous inspirant des travaux portant sur les premières synthèses d'indoles à chiralité axiale C2 atropoenrichis, nous avons décidé d'utiliser le 1-chloronaphtalène **III-2b** comme nouveau partenaire de couplage (Schéma 187).

Ce choix s'est avéré judicieux puisqu'en utilisant les mêmes conditions qu'avec le 2-chlorotoluène, le produit d'arylation C-H **III-10** a pu être obtenu cette fois avec un rendement de 70% et un excès énantiomérique de 86%. Seules des traces du produit de néopentylation ont été obtenues.

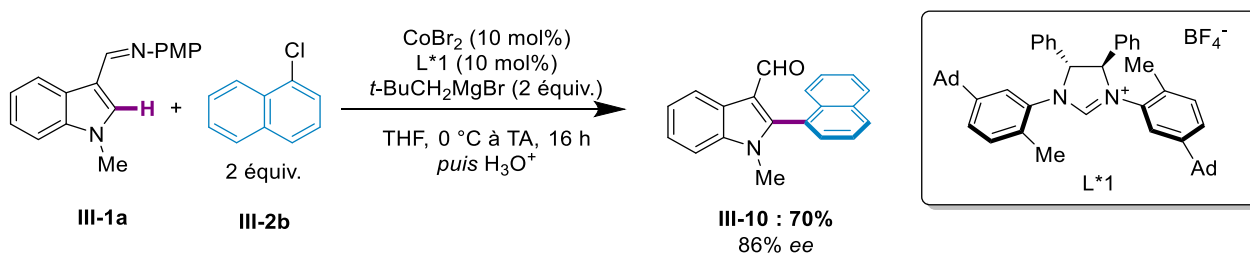


Schéma 187 : Utilisation du 1-chloronaphtalène comme partenaire de couplage

Nous avons alors cherché à améliorer davantage ce très bon résultat, à travers l'optimisation des différents paramètres de cette réaction.

3. Optimisation des conditions réactionnelles

a. Choix du ligand

Le premier ligand que nous avons testé nous a permis d'accéder au produit désiré **III-10** avec un très bon rendement et une excellente énantiosélectivité de 86% *ee*. Cependant, nous avons souhaité voir s'il était possible d'améliorer encore ce résultat, à travers l'utilisation d'un autre ligand chiral.

Dans un premier temps, nous avons synthétisé quelques-uns des précurseurs de NHC chiraux les plus fréquents dans la littérature afin de les évaluer dans cette réaction d'arylation (Figure 29).

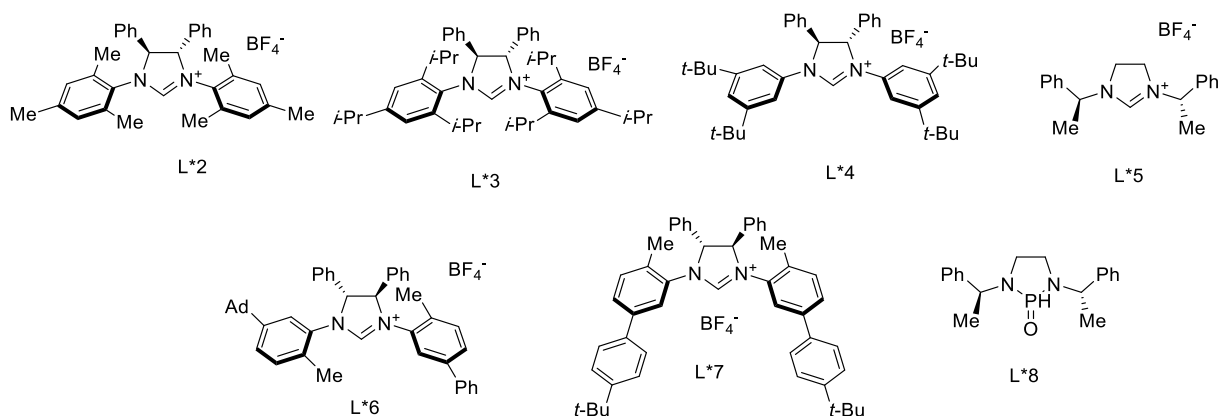
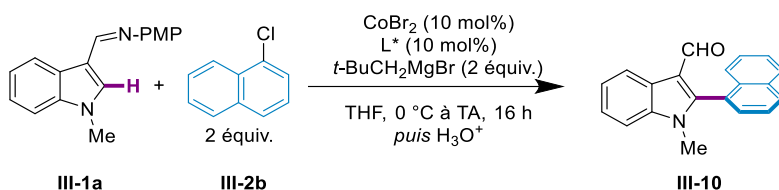


Figure 29 : Ligands de type NHC utilisés

Cependant, les résultats obtenus en utilisant **L*2**, **L*3**, **L*4** ou **L*5** ont été décevants (jusqu'à 14% *ee*). Nous avons ensuite souhaité évaluer des analogues à **L*1**. Dans un premier temps, les ligands **L*6**, **L*7** et **L*8**, fournis par le groupe du Prof. L. Ackermann, ont été testés et n'ont pas permis d'améliorer les résultats obtenus avec **L*1** (jusqu'à 26% *ee*). Le résultat obtenu avec **L*7** semble mettre en avant l'influence déterminante des groupements adamantyles qui encombrement particulièrement les positions *mé*ta. Le ratio entre le produit d'arylation et le produit de néopentylation est également impacté par le choix du ligand : en général, la faible sélectivité s'accompagne d'une faible conversion. En l'absence de ligand, un ratio 1:2 entre le produit d'arylation et le produit de néopentylation est obtenu. L'hypothèse suivante a été formulée : dans le cas de certains ligands, la formation du catalyseur de type Co-NHC est peu efficace et des espèces de cobalt non-coordinées au ligand restent présentes en solution. Ces dernières sont alors capables de promouvoir de façon plus efficace la réaction de néopentylation plutôt que la réaction d'arylation.

Tableau 8 : Optimisation du ligand



Entrée	Ligand	Ratio Ar/Np	Rendement	ee (%)
1	L*1	> 95:5	70%	86%
2	L*2	61:39	51%	18%
3	L*3	31:69	18%	0%
4	L*4	54:46	N.D.	6%
5	L*5	57:43	15%	0%
6	L*6	58:42	25%	20%
7	L*7	62:38	18%	26%
8	L*8	55:45	23%	6%

Afin de développer un ligand plus efficace et de mieux comprendre l'influence des différents substituants sur le squelette de **L*1**, nous avons décidé de synthétiser une librairie de précurseurs de NHC portant ce groupe adamantyl en position *méto*. La structure de ces ligands est hautement modulable et nous avons souhaité étudier l'influence des propriétés stériques et électroniques des substituants sur la réaction d'arylation C-H. Ces précurseurs de carbènes *N*-hétérocycliques sont synthétisés en deux étapes (Schéma 188). La première étape est un double couplage de Buchwald-Hartwig entre une diamine chirale commerciale et un bromure d'aryle. La seconde étape est une étape de cyclisation, en présence d'*ortho*-formiate d'éthyle.

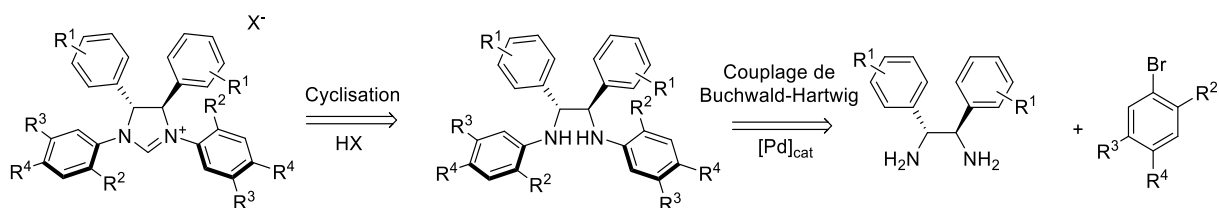


Schéma 188 : Voie rétrosynthétique pour l'accès à des ligands chiraux de type NHC

Deux types de conditions réactionnelles ont été développés pour le couplage de Buchwald-Hartwig. Nous nous sommes aperçus que lorsque le bromure d'aryle est substitué par trois groupements électrodonneurs, la diamine intermédiaire se dégrade à haute température au cours du couplage de Buchwald-Hartwig, ce qui nécessite de suivre avec précaution l'avancement de la réaction et d'effectuer la cyclisation finale à température ambiante.

- Conditions A₁ : Pd₂(dba)₃ (20 mol%), (±)-BINAP (40 mol%), NaOt-Bu (5 équiv.) dans le toluène (0,07 M) à 100 °C pendant 16 h.

- Conditions A₂ : Pd(dba)₂ (10 mol%), IPr^{Me}·HCl (30 mol%), NaOt-Bu (5 équiv.) dans le trifluorotoluène (0,14 M) à 115 °C pendant 2 à 6 heures.

De la même manière, deux conditions différentes ont été mises au point pour l'étape de cyclisation, la seconde permettant d'obtenir les produits cyclisés à température ambiante. Cela permet ainsi d'éviter la dégradation de la diamine diarylée lors de cette étape de cyclisation.

- Conditions B₁ : NH₄BF₄ (1,2 équiv.) dans l'*ortho*-formiate d'éthyle à 120 °C
- Conditions B₂ : HBF₄ (1,2 équiv.) dans l'*ortho*-formiate d'éthyle à température ambiante.

Ces différentes conditions nous ont permis d'accéder à une bibliothèque de ligands différemment substitués (Figure 30).

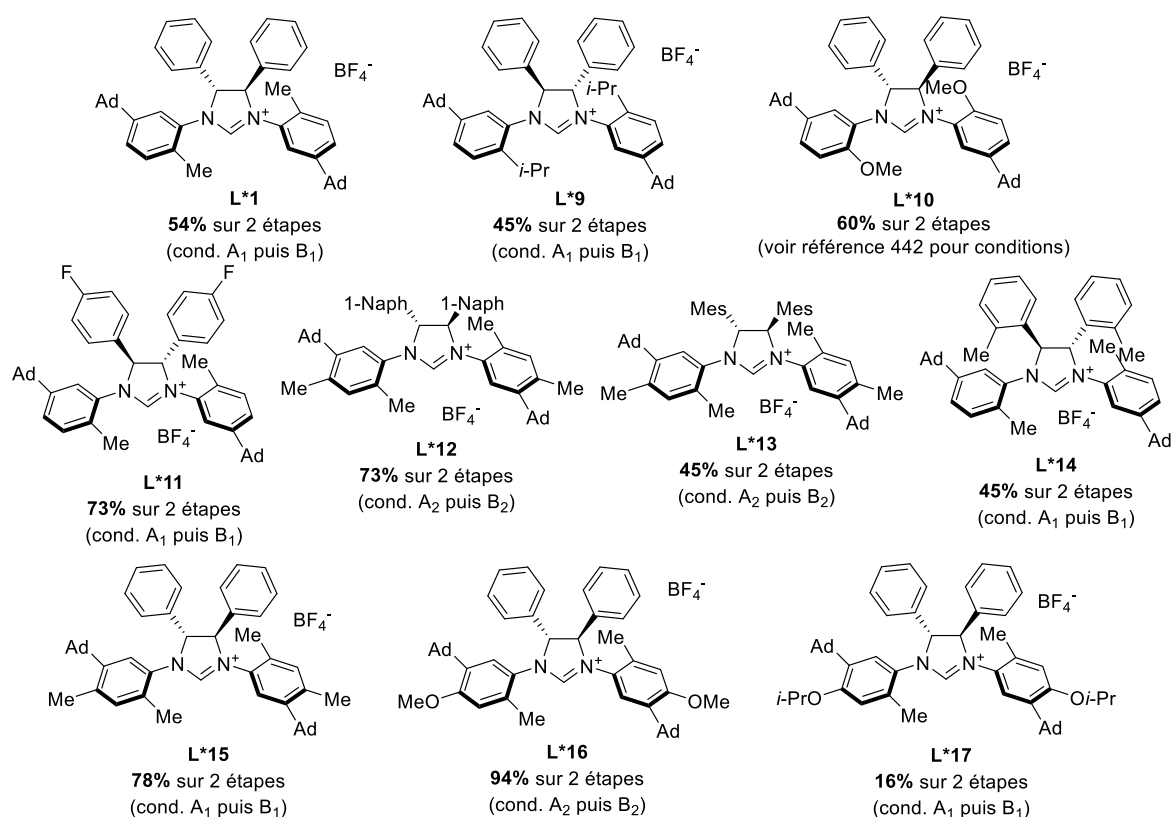
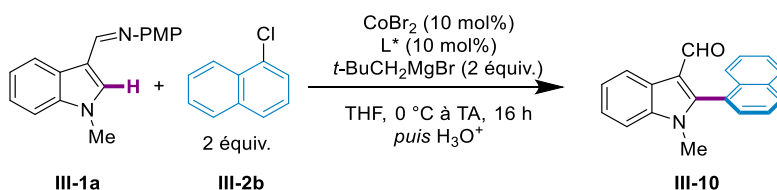


Figure 30 : Bibliothèque de ligands dérivés de L*1

Tout l'abord, l'influence du groupement en position *ortho* a été étudiée. En remplaçant le groupement méthyle par un substituant davantage encombré tel qu'un *isopropyle* (**entrée 2**) ou par un substituant moins encombré (un motif méthoxy, **entrée 3**), une diminution significative de l'excès énantiomérique est observée. La substitution du squelette du noyau imidazolium a ensuite été considérée. Lorsqu'un substituant fluor est ajouté en position *para* du noyau aromatique (L*11), une diminution drastique de l'excès énantiomérique est observée (**entrée 4**). Un résultat similaire est obtenu lorsque le noyau aromatique est cette fois substitué par un groupement méthyle en position *ortho* (L*14, **entrée 7**). *A contrario*, l'utilisation d'un groupement 1-naphtyle conduit à une excellente énantiosélectivité de 94.5:5.5 *e.r* en combinaison avec un rendement de 89% (**entrée 5**). Un résultat décevant est obtenu

lors de l'utilisation d'un groupement mésityle à la place du groupement phényle (**entrée 6**). Un résultat similaire est obtenu lorsqu'un groupement méthyle est ajouté en position *para* des cycles aromatiques connectés aux atomes d'azote du noyau hétéroaromatique (**entrée 8**). Le remplacement de ce groupement méthyle par un groupement *isopropoxy* ne permet pas d'améliorer ces résultats, alors que l'utilisation du ligand **L*16** conduit à un résultat optimal : 99% de rendement et 92% *ee*.

Tableau 9 : Fin de l'optimisation du ligand chiral



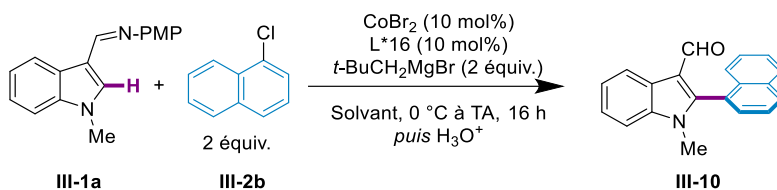
Entrée	Ligand	Ratio Ar/Np	Rendement	<i>ee</i> (%)
1	L*1	> 95:5	70%	86%
2	L*9	80:20	64%	-69%
3	L*10	53:47	42%	44%
4	L*11	66:34	28%	-46%
5	L*12	> 95:5	89%	89%
6	L*13	> 95:5	86%	55%
7	L*14	69:31	32%	-46%
8	L*15	92:8	67%	91%
9	L*16	> 95:5	99%	92%
10	L*17	75:25	61%	70%

Le ligand **L*16** sera donc conservé pour la suite de l'optimisation des conditions réactionnelles.

b. Choix du solvant

L'optimisation des conditions réactionnelles s'est poursuivie en étudiant le choix du solvant (Tableau 10). En raison de la présence d'un réactif de Grignard, seuls des solvants compatibles avec la présence de ce réactif organométallique ont été testés (solvants aprotiques). Le 2-MeTHF, considéré comme une alternative verte au THF car issu de la biomasse, permet d'obtenir le produit de couplage avec une énantiosélectivité inchangée mais une légère baisse du rendement. L'utilisation d'éthers, cycliques ou non, a également une influence négligeable sur le résultat. Enfin, le toluène est également capable de promouvoir la réaction avec d'excellents résultats. Notons que lors de cette optimisation, le réactif de Grignard utilisé a toujours été en solution dans le THF.

Tableau 10 : Optimisation du solvant



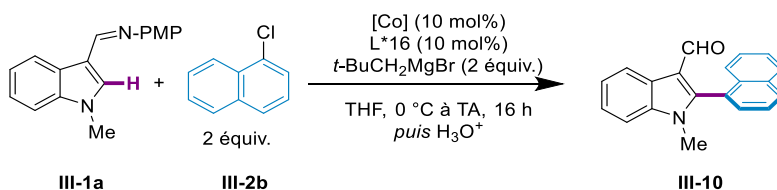
Entrée	Solvant	Ratio Ar/Np	Rendement	ee
1	THF	> 95:5	99%	92%
2	2-MeTHF	88:12	74%	90%
3	Et ₂ O	> 95:5	91%	90%
4	MTBE	94:6	75%	90%
5	CPME	89:11	82%	90%
6	PhMe	89:11	92%	90%

Le THF a donc été conservé pour la suite de l'optimisation.

c. Choix du catalyseur

Différents précurseurs de cobalt(II) ou de cobalt(III) ont été testés et évalués pour cette réaction d'arylation C-H (Tableau 11). Alors que l'utilisation de Co(acac)₃ conduit à une érosion modérée de l'énantiosélectivité et à la formation du produit avec un rendement modeste (**entrée 2**), les sels de cobalt(II) testés sont tous capables de catalyser la réaction, avec toutefois une baisse légère de l'efficacité (rendements et excès énantiomériques, **entrées 3-5**). Cela laisse suggérer que les espèces de cobalt(I) générées à l'issue de la réduction du sel de cobalt par le réactif de Grignard sont similaires quel que soit le précurseur initialement utilisé.

Tableau 11 : Optimisation du catalyseur

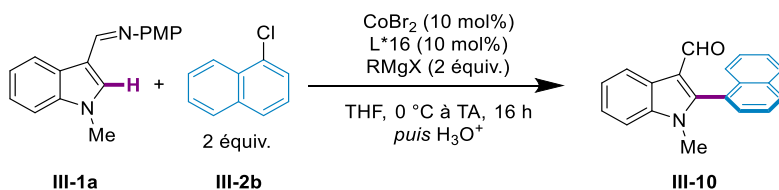


Entrée	Source de Co	Ratio Ar/Np	Rendement	ee
1	CoBr ₂	> 95:5	99%	92%
2	Co(acac) ₃	79:21	48%	71%
3	Co(acac) ₂	> 95:5	91%	89%
4	CoCl ₂	92:8	67%	85%
5	Co(OAc) ₂	> 95:5	90%	86%

d. Choix de l'agent réducteur

Comme nous l'avons vu dans le chapitre introductif de ce manuscrit, seuls quelques réactifs de Grignard se sont avérés efficaces pour la catalyse au cobalt basse-valence. Les raisons de cette spécificité n'ont à ce jour toujours pas été pleinement comprises par la communauté scientifique, ce qui fait du réactif de Grignard l'un des aspects les plus obscurs de la catalyse au cobalt basse-valence. Il faut néanmoins remarquer ce sont principalement des halogénures d'alkyle empêchant une possible β -H élimination (c'est-à-dire, des halogénures d'alkyle qui ne contiennent pas de proton en position β) qui ont été utilisés. En accord avec les résultats obtenus par Yoshikai dans son étude sur l'arylation C-H des imines aromatiques, seul le bromure de néopentylmagnésium s'est avéré efficace pour l'obtention d'un bon rendement et d'une haute énantiosélectivité dans notre cas (Tableau 12). L'utilisation de $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{MgCl}$ ne permet pas l'obtention du produit désiré (**entrée 2**), alors que seules de faibles quantités du produit sont observés lorsque le chlorure de cyclohexylmagnésium ou le bromure d'*isopropyl*magnésium sont utilisés (**entrées 3-4**). Par ailleurs, l'utilisation d'un seul équivalent du réactif de Grignard ne permet pas d'obtenir la conversion complète du substrat de départ, puisque le produit désiré est obtenu avec seulement 47% de rendement, avec une pureté optique inchangée (**entrée 5**).

Tableau 12 : Optimisation du réactif de Grignard



Entrée	Agent réducteur	Ratio Ar/Np	Rendement	ee
1	<i>t</i> -BuCH ₂ MgBr	> 95:5	99%	92%
2	Me ₃ SiCH ₂ MgCl	NA	Traces	ND
3	CyMgCl	ND	11%	88%
4	<i>i</i> -PrMgBr	ND	18%	75%
5	<i>t</i> -BuCH ₂ MgBr (1 équiv.)	92:8	47%	90%

Notons qu'une alternative pour proposer une réaction sans réactif de Grignard, et ainsi augmenter la tolérance de la réaction à des groupements fonctionnels sensibles, aurait pu être employée *via* l'ajout de manganèse(0) en tant qu'agent réducteur. Néanmoins, leur emploi s'accompagne de la nécessité d'utiliser de hautes températures, ce qui n'est pas compatible avec des conditions réactionnelles nécessaires pour garantir l'atropostabilité des produits formés.

e. Expériences de contrôle et autres paramètres

Différentes expériences de contrôle ont été effectuées afin de s'assurer que les différents composants du système catalytique sont nécessaires (Tableau 13). Sans sel de cobalt, seuls le produit de

néopentylation et le substrat de départ sont observés. En l'absence du réactif de Grignard, aucune réaction n'a lieu. Enfin, sans le ligand chiral **L*16**, seules des traces du produit racémique désiré sont observées.

Tableau 13 : Expériences de contrôle

Entrée	Modification	Ratio Ar/Np	Rendement	ee
1	Sans Co	0:100	0%	NA
2	Sans Grignard	NA	0%	NA
3	Sans ligand	33:67	18%	0%

Différents changements par rapport aux conditions standards ont également été effectués. Tout d'abord, l'utilisation de 1-bromonaphtalène **III-2c** à la place du 1-chloronaphtalène **III-2b** conduit à l'obtention du produit désiré **III-10** avec une importante dégradation des résultats (Schéma 189). En effet, le produit est obtenu avec seulement 11% de rendement et un excès énantiomérique de 10%. Jusqu'alors, un mécanisme impliquant un transfert mono-électronique était proposé pour cette réaction. L'énergie de dissociation d'une liaison C-Cl étant significativement plus grande que celle d'une liaison C-Br (97,1 kcal mol⁻¹ contre 84,0 kcal mol⁻¹), et au vu de ce résultat, il est probable qu'un mécanisme plus complexe soit impliqué dans cette réaction.

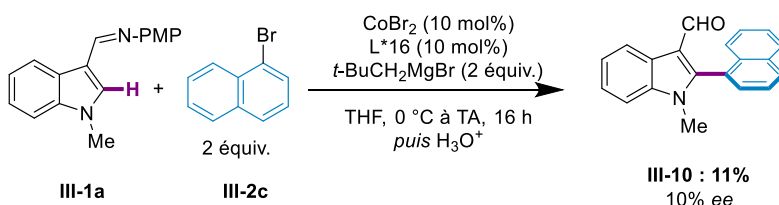


Schéma 189 : Utilisation du 1-bromonaphtalène comme partenaire de couplage

L'influence du ratio catalyseur/ligand a aussi été étudié (Schéma 190). Lorsque deux équivalents de ligand sont utilisés pour un équivalent de catalyseur, le résultat obtenu est presque similaire ce qui laisse penser qu'un complexe métallique monoligandé est mis en jeu dans cette réaction.

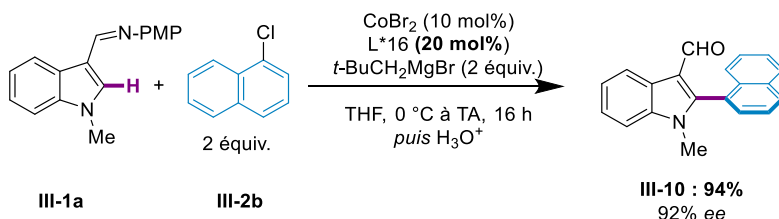


Schéma 190 : Influence de la quantité de ligand

Nous avons également testé l'utilisation de seulement 5 mol% de catalyseur et de ligand. Mais une si faible charge catalytique ne permet pas d'obtenir la conversion complète du substrat de départ et conduit à une baisse considérable du rendement de cette réaction (65% de rendement et 80% d'ee).

L'influence de la température a aussi été examinée. Lorsque le réactif de Grignard est ajouté à 0 °C puis que le milieu réactionnel est chauffé à 40 °C, davantage de produit de néopentylation est obtenu (ratio 93:7 entre le produit d'arylation **III-10** et le produit de néopentylation, 82% de rendement et 85% d'*ee*). Lorsque la température est maintenue à 0 °C, la conversion n'est pas totale et une très légère érosion de l'énantiosélectivité est observée (79% de rendement, 84% d'*ee*).

Enfin, la nature de l'imine utilisée en tant que groupement directeur a également été brièvement étudiée (Schéma 191). En remplaçant le groupement *para*-méthoxyphényle par un groupement 3,4,5-triméthoxyphényle (substrat **III-1g**), seule une légère baisse du rendement est observée. La pureté optique demeure quant à elle inchangée. Dans la suite, le groupement *para*-méthoxyphényle sera conservé en raison du bas coût de l'amine correspondante.

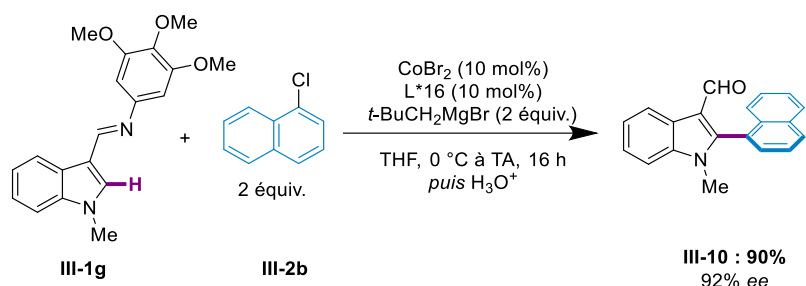


Schéma 191 : Utilisation d'une imine TMP

Pour finir, l'hydrolyse acide finale n'exerce aucune influence sur l'atropostabilité du produit, puisqu'il est obtenu avec le même *ee* que sans hydrolyse (produit **III-11**, Schéma 192). Le rendement légèrement plus faible s'explique par une purification de l'imine sur gel de silice plus délicate, malgré l'emploi de triéthylamine. L'hydrolyse sera systématiquement réalisée afin d'éviter un mélange entre l'imine et l'aldéhyde.

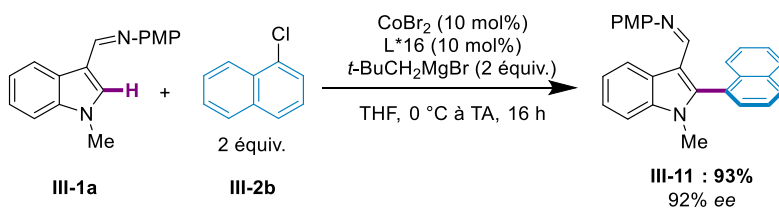


Schéma 192 : Arylation C-H atropoénantiosélective sans hydrolyse finale

4. Champ d'application de la réaction et limites

Une partie de l'étude du champ d'application de la réaction a été réalisée en collaboration avec le Dr Yassir Zaid.

Une fois les conditions de la réaction d'arylation C-H atropoénantiosélective optimisées, nous avons exploré son champ d'application afin d'accéder à de nouveaux indoles à chiralité axiale C-C (Schéma 193). Tout d'abord, nous nous sommes intéressés à la nature du substituant de l'atome d'azote de l'indole. Nous avons ensuite étudié l'influence de la substitution du partenaire de couplage, le 1-

chloronaphtalène. Enfin, des indoles différemment substitués ont été employés comme substrat de départ.

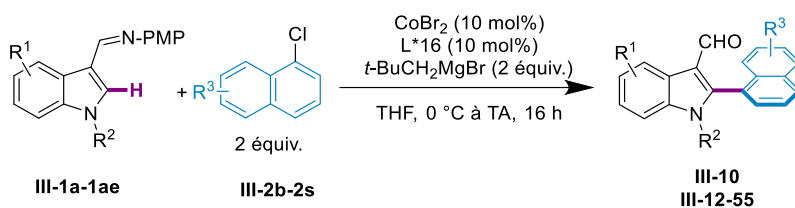


Schéma 193 : Conditions générales pour l'arylation C-H atropoénantiosélective

Tout d'abord, des indoles diversement *N*-substitués ont été évalués dans cette réaction, en utilisant le 1-chloronaphtalène **III-2b** comme partenaire de couplage (Figure 31). Les imines-indoles *N*-protégés par un benzyle (produits **III-12**, **III-13** et **III-14**) ou par un dioxolane (produit **III-15**) réagissent avec des rendements modérés à excellents et avec des énantiosélectivités bonnes à très bonnes. En particulier, l'indole *N*-substitué par un groupement PMB réagit très bien, pour donner le produit de couplage **III-13** avec 92% *ee*, alors qu'une induction chirale très légèrement inférieure est observée lors de l'utilisation d'un motif phényle (produit **III-16**). En revanche, la présence d'un groupement protecteur de type méthoxyméthyle (MOM, produit **III-17**) semble être inadéquate, puisque le produit est obtenu avec seulement 49% d'excès énantiomérique.

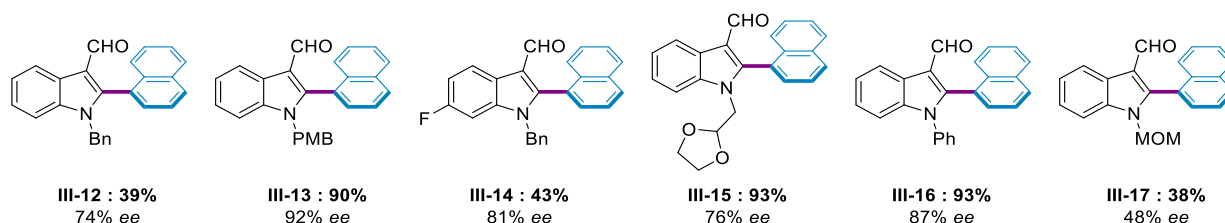


Figure 31 : Champ d'application de la réaction vis-à-vis du substituant de l'atome d'azote de l'indole

Ensuite, la réaction a été conduite en présence de différents 1-chloronaphtalènes, portant des fonctionnalités diverses (Figure 32). La présence de groupements électrodonneurs en position 4 du 1-chloronaphtalène n'impacte que faiblement l'atroposélectivité de ce couplage (produits **III-18**, **III-19** et **III-20**). Le plus haut ratio énantiomérique est obtenu en utilisant un substrat portant un atome de fluor en position 6 **III-2i**, fournissant le produit désiré **III-23** avec 54% de rendement et 98:2 *re*. L'extension du partenaire de couplage polyaromatique au 1-chlorophénanthrène **III-2j** a fourni le produit **III-25** avec un très bon rendement, et 80% d'*ee*. Néanmoins, une diminution conséquente de l'excès énantiomérique a été observée lors de l'utilisation du 1-chloropyrène **III-2k** (produit **III-25**).

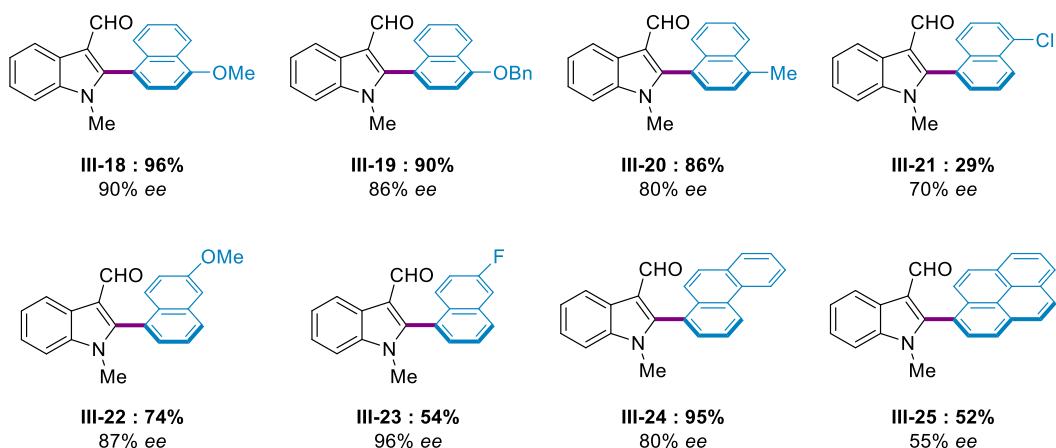


Figure 32 : Champ d'application de la réaction vis-à-vis du partenaire de couplage

Enfin, les performances du système catalytique ont été étudiées lors de l'utilisation d'indoles fonctionnalisés, et celui-ci a montré une très grande compatibilité (Figure 33). Des substituants électrodonneurs ou électroattracteurs variés ont été installés sur le cycle benzénique de l'indole sans impacter l'atroposélectivité de la réaction. De manière intéressante, l'introduction de groupements thioéther (produit **III-31**) et thiophène (produit **III-32**) conduit à l'obtention des produits désirés avec des rendements respectifs de 88% et 82%, et des *ee* de 91% et 86%. Notons également que différents substituants fluorés peuvent être incorporés sans problème : la réaction se montre hautement compatible avec des groupements F, CF₃, OCF₃ ou SF₅ ce qui représente un avantage certain du point de la vue de l'utilisation de tels composés en chimie médicinale ou en agrochimie (produits **III-27**, **III-34**, **III-35**, **III-36** et **III-39**). Enfin, remarquons que l'utilisation d'un substrat de type azaindole conduit à l'obtention du produit d'arylation C-H **III-40** avec d'excellents rendement et énantiosélectivité. Notons finalement que nous avons également pu obtenir le produit **III-26** en utilisant le ligand **L*1**, ce qui a permis une amélioration substantielle des résultats par rapport à ceux obtenus avec **L*16** (augmentation du rendement de 15% et de 8% pour l'excès énantiomérique).

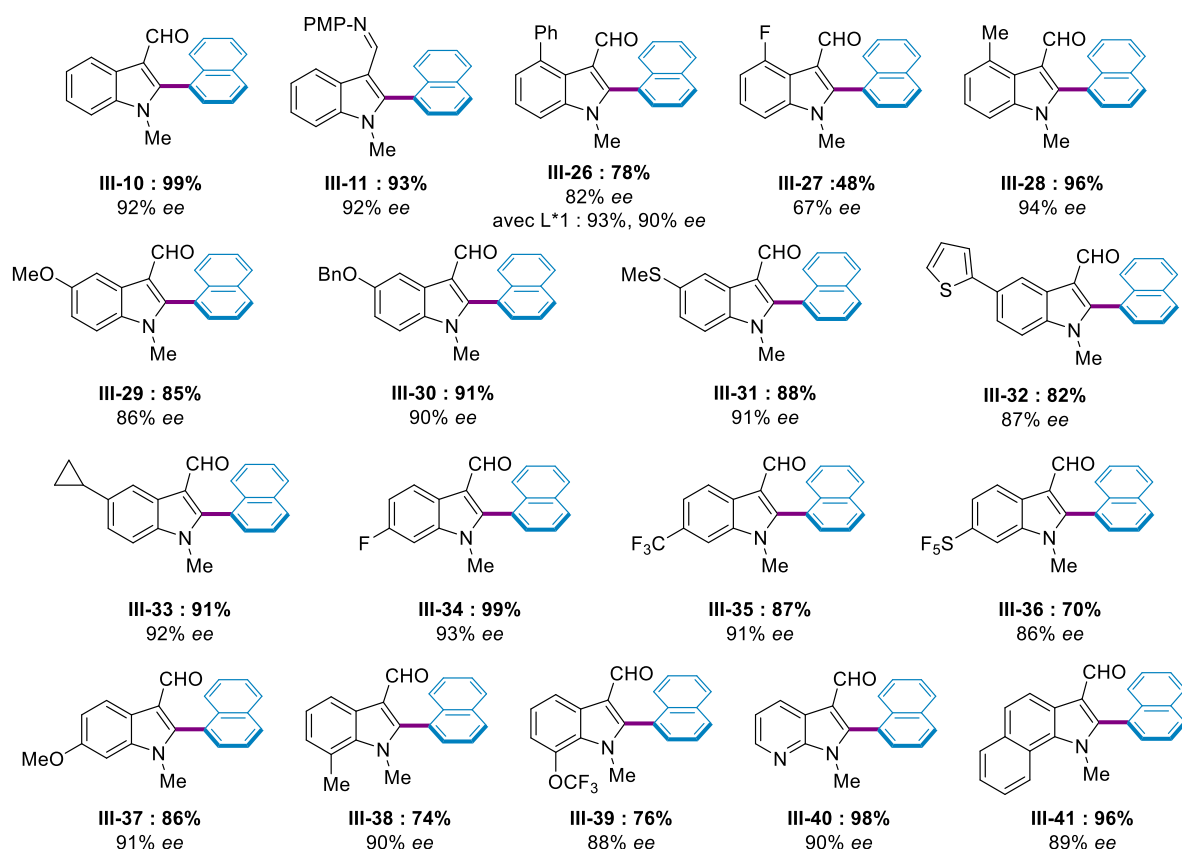


Figure 33 : Champ d'application de la réaction vis-à-vis de l'indole

Cependant, le système catalytique développé souffre de différentes limitations (Figure 34). Tout d'abord, seule l'utilisation d'aldimine est autorisée. En effet, lorsqu'une cétimine **III-1ab** est utilisée, seules des traces du produit désiré **III-42** sont obtenues. De plus, ce couplage n'est pas compatible avec les groupements chloro, cyano et nitro, lorsqu'ils sont introduits sur le noyau benzénique de l'indole. Dans chaque cas, un mélange complexe est obtenu.

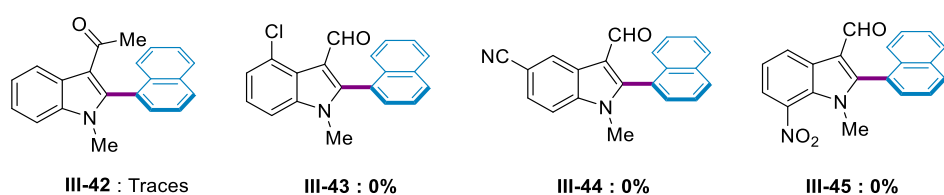


Figure 34 : Limites vis-à-vis de l'indole

Par ailleurs, il n'est pas possible d'introduire un substituant en position 2 du 1-chloronaphtalène (Figure 35). L'introduction d'un substituant méthoxy conduit effectivement à une inhibition totale de la réactivité, ce qui s'explique probablement par des facteurs stériques (encombrement trop important). Même à 60 °C, le couplage n'a pas lieu et les substrats de départ peuvent être isolés sans dégradation. Pour des raisons similaires, l'introduction d'un substituant en position 8 du chloronaphtalène limite considérablement les performances du système catalytique. En présence d'un substituant méthyle, le produit est obtenu avec un rendement de 58% et seulement 50% d'ee alors que l'utilisation d'un groupement méthoxy ne donne que 13% du produit désiré, avec seulement 14% d'ee (produits **III-48** et **III-47**). La présence d'un groupement fortement électrodéficient en position 4

semble aussi être une limite en termes de conversion, puisque la substitution de cette position par un trifluorométhoxy ne mène qu'à 27% du produit d'arylation **III-49**, avec seulement 20% d'*ee*. Enfin, le 2-chlorotoluène a été testé dans les conditions réactionnelles optimisées. Le changement de ligand permet une augmentation substantielle du rendement et de l'excès énantiomérique, bien que ce dernier demeure modeste (produit **III-3**, 54% d'*ee* contre 31% auparavant).

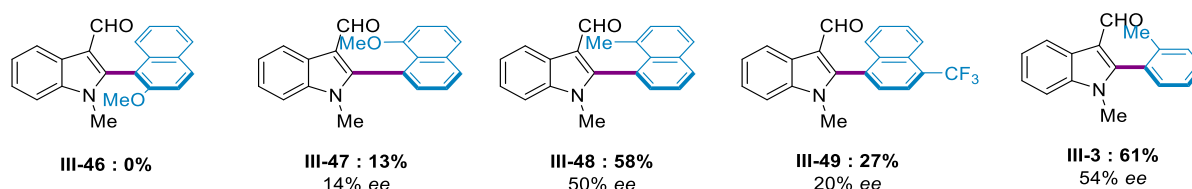


Figure 35 : Limites vis-à-vis du partenaire de couplage

Nous avons également souhaité utiliser des partenaires de couplage hétéroaromatique afin d'évaluer la robustesse du système catalytique (Figure 36).

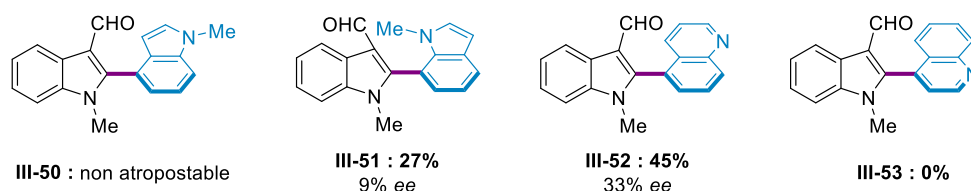


Figure 36 : Utilisation de partenaires de couplage hétéroaromatiques

Lorsque le 4-chloro-*N*-méthylindole est utilisé en tant que partenaire de couplage, le produit d'arylation **III-50** est obtenu mais celui-ci n'est malheureusement pas atropostable. En effet, l'analyse du produit par HPLC chirale conduit à l'obtention du chromatogramme suivant, typique d'un produit à la barrière de rotation trop faible (Figure 37).

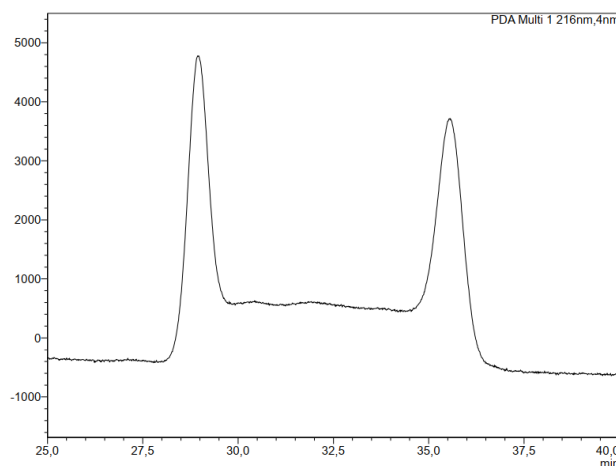


Figure 37 : Chromatogramme HPLC du composé **III-50** racémique

Lorsque l'atome de chlore est placé en position 7, le produit **III-51** est cette fois atropostable. Cependant, il est obtenu avec 27% de rendement et seulement 9% d'*ee*. L'utilisation de la 5-chloroquinoline **III-2r** conduit à l'obtention du produit souhaité **III-52** avec 45% de rendement, mais

une énantiosélectivité de seulement 34% d'*ee*. Enfin, lorsque la 4-chloroquinoline **III-2s** est utilisée, le produit de couplage **III-53** n'est pas observé.

Enfin, des noyaux hétéroaromatiques différents de l'indole ont été évalués pour cette réaction d'arylation C-H (Figure 38). Malheureusement, ni le benzothiophène, ni le thiophène ne semblent compatibles avec ce couplage. Dans les deux cas, la synthèse du produit racémique (utilisation de IMes·HCl à la place du précurseur de NHC chiral) échoue, laissant intact le substrat de départ (absence de conversion).

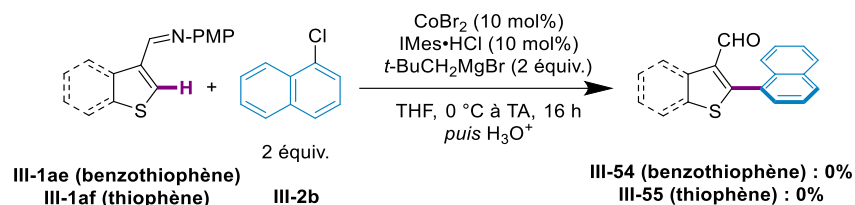


Figure 38 : Utilisation d'autres substrats hétéroaromatiques

Finalement, les structures de différents composés (**III-10**, **III-33** et **III-34**) ont pu être obtenues par analyse de diffraction aux rayons X, permettant de déterminer la configuration absolue *aS* des molécules obtenues (Figure 39). Ces structures montrent notamment que l'angle dièdre entre les plans de l'indole et du noyau naphthyle est compris entre 103.6° (cyclopropyle) et 119° (fluor). Nous avons également été capable d'obtenir des monocristaux des composés **III-15** et **III-41**, cependant, il s'agit du composé racémique qui a été identifié malgré les hauts *ee* des échantillons utilisés lors des recristallisations.

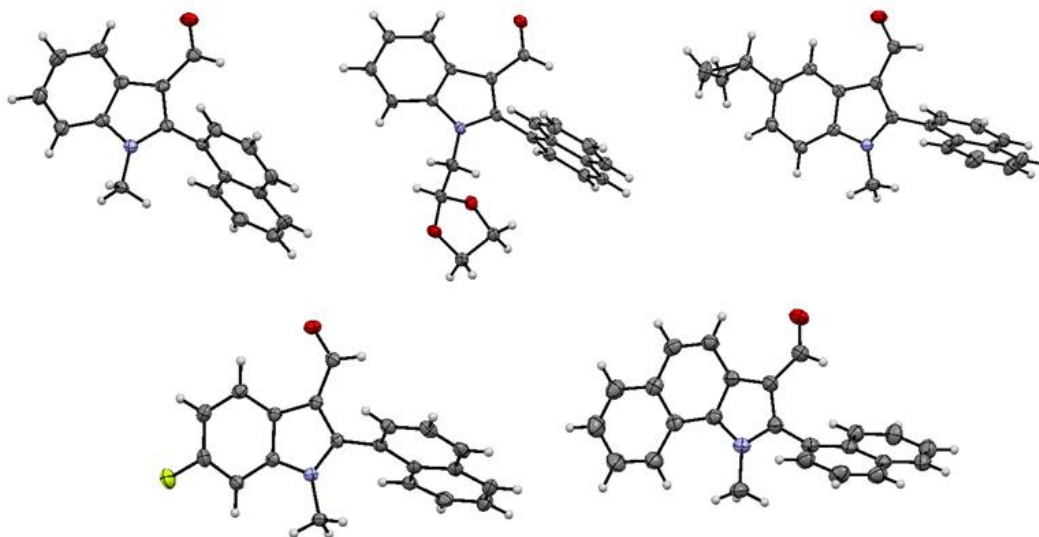


Figure 39 : Structures RX des composés **III-10**, **III-15**, **III-33**, **III-34** et **III-41**

5. Post-fonctionnalisations

Afin de valoriser les produits obtenus, différentes post-fonctionnalisations ont été réalisées, ce qui a permis d'agrandir le panel d'indoles atropoenrichis qui peut être obtenu. Il est important de souligner que celles-ci doivent être effectuées dans des conditions douces afin de conserver l'atropostabilité des produits.

Tout d'abord, le produit d'arylation **III-10** a pu être synthétisé à grande échelle (3 mmol), avec une légère diminution du rendement (81% au lieu de 99%) et une énantiosélectivité inchangée de 90% *ee* (Schéma 194). De manière intéressante, il a été possible d'augmenter l'énantiopureté du produit jusqu'à 99:1 *re* grâce à des recristallisations successives dans l'éther diéthylique chaud (rendement final de 62%).

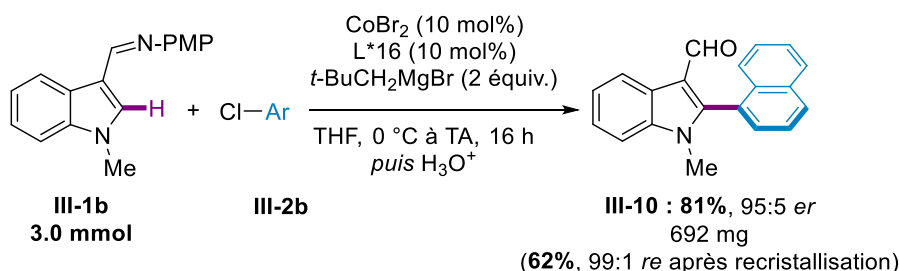


Schéma 194 : Synthèse à large échelle du composé **III-10**

La présence d'un aldéhyde en position 3 de l'indole ouvre la porte à de nombreuses possibilités en termes de transformations (Schéma 195). Tout d'abord, la réduction de l'aldéhyde **III-10** grâce au tétrahydruroborate de sodium fournit l'alcool **III-56** correspondant avec un excellent rendement et sans perte de la pureté optique. De manière similaire, il est possible de réaliser une amination réductrice (produit **III-57**) en utilisant la méthylamine comme partenaire de couplage. Dans ce cas, nous n'avons réussi à séparer les deux énantiomères par HPLC chirale, et l'excès énantiomérique a dû être déterminé par RMN du proton grâce à l'utilisation d'un agent de résolution chirale, l'alcool de Pirkle. Une réaction de Wittig a également permis d'obtenir l'oléfine correspondante **III-58** avec un rendement modeste de 53% sans optimisation. Nous avons ensuite traité l'aldéhyde **III-10** avec différents réactifs de Grignard. Que ce soit avec le bromure de phénylmagnésium ou le chlorure d'*isopropyl*magnésium, la réaction est particulièrement rapide et les diastéréoisomères peuvent être séparés par chromatographie sur colonne sans racémisation de l'axe de chiralité. Malheureusement, l'axe chiral semble n'exercer qu'une faible influence sur la diastéréosélectivité de la réaction. En effet, les diastéréosélectivités observées sont seulement de 53:47 en utilisation le bromure de phénylmagnésium (produit **III-59**) et de 64:36 avec le chlorure d'*isopropyl*magnésium (produit **III-60**). Notons qu'en utilisant le bromure de *mésityl*magnésium, encore plus encombré, une diastéréosélectivité similaire est observée (*r.d.* 63:37).

L'aldéhyde de l'indole **III-10** a finalement été utilisé en tant que groupement directeur peu coordinant pour la fonctionnalisation directe de la liaison C4-H de l'indole avec l'alcool allylique grâce à une catalyse au rhodium(III), qui a permis d'installer une chaîne de type propanal avec un bon rendement.^[358] Cependant, nous n'avons pas été capable de trouver des conditions adéquates pour la séparation des deux énantiomères de **III-61**. L'utilisation de l'alcool de Pirkle ou d'un complexe

d'euprium chiral, $\text{Eu}(\text{hfc})_3$, n'a pas été concluante. Le produit a donc été dérivatisé grâce à une réaction de Wittig, qui fournit le diène **III-63** avec un bon rendement. Ce produit a pu être séparé par HPLC chirale, révélant un excès énantiomérique de 96%. Cela signifie donc que le produit **III-61** issu de la fonctionnalisation de la position C4 de l'indole est également obtenu avec au-moins le même *ee*. Une dernière transformation a été effectuée à partir de ce produit : la cyclisation en milieu basique, *via* une crotonisation. Un produit tricyclique **III-62**, précurseur de produits biologiquement actifs, a ainsi pu être obtenu. Cependant, la contraction créée lors de la cyclisation implique une diminution de l'encombrement stérique ce qui se traduit par un abaissement de la barrière de rotation autour de l'axe C-C. Peu de temps après sa purification, le composé **III-62** a pu être séparé par HPLC chirale et obtenu avec un excès énantiomérique de 60%. Moins de 24 heures après cette première analyse, une seconde analyse a montré la racémisation totale de l'axe biarylique, indiquant clairement que le produit **III-62** n'est pas atropostable à température ambiante.

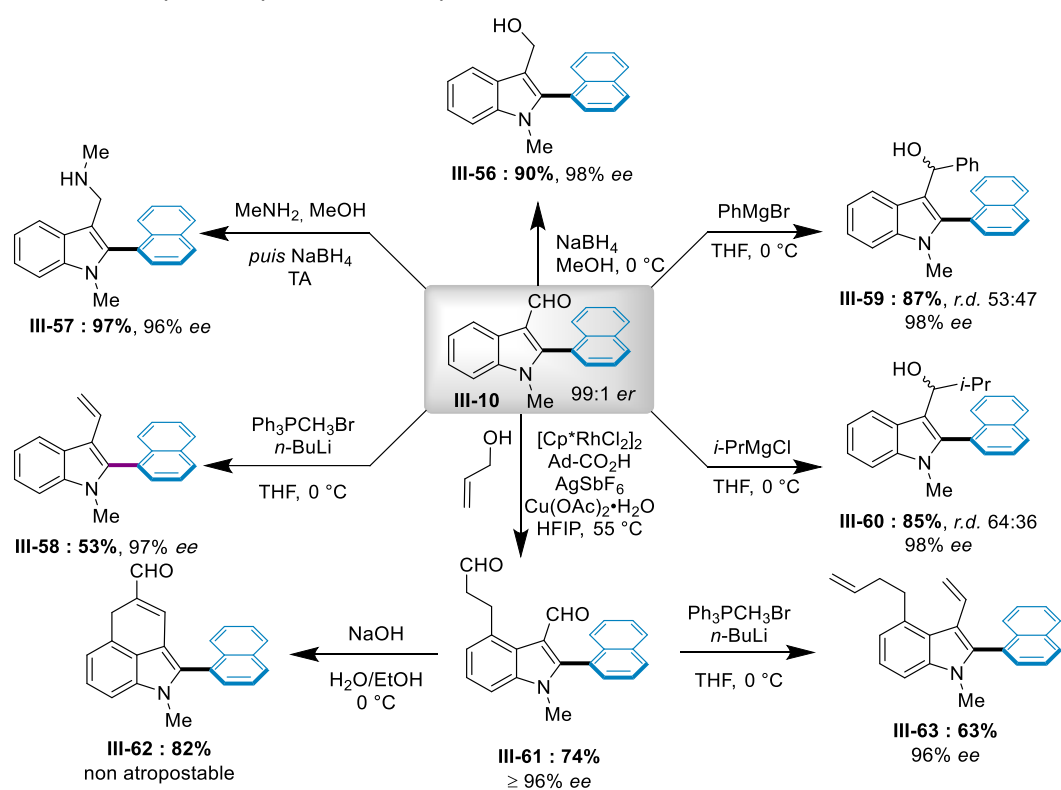


Schéma 195 : Post-fonctionnalisations réalisées à partir de l'aldéhyde **III-10**

Dans le cadre d'une collaboration avec Amélia Messara, doctorante dans l'équipe COHA du Dr F. R. Leroux (Université de Strasbourg), l'indole **III-10** a été utilisé comme électrophile pour une réaction d'aldolisation promue par la superbasse de Schwesinger (Schéma 196). La diastéréosélectivité de la réaction est dans ce cas bien meilleure (85:15). De manière intéressante, les diastéréoisomères de **III-65** sont séparables par simple chromatographie sur gel de silice. Cela pourrait permettre, après rupture de la liaison C-C entre la cétone et le carbone portant les atomes de fluor, d'accéder à des alcools - CHF_2 énantiopurs. La synthèse stéréosélective de tels motifs est actuellement un enjeu fort dans le domaine de la chimie du fluor. En effet, ces motifs peuvent modifier la lipophilicité, la stabilité métabolique, l'acidité ou la préférence configurationnelle des molécules.^[359]

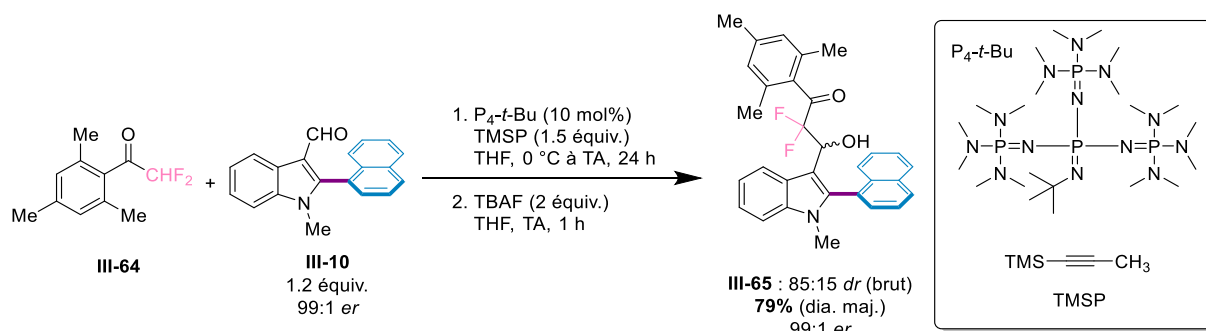


Schéma 196 : Aldolisation diastérosélective

Enfin, différentes transformations ont été tentées à partir de l'imine III-66 (Schéma 197). Tout d'abord, nous avons essayé de traiter cette imine avec un réactif de Grignard. *A contrario* des exemples précédents avec l'aldéhyde, une absence de conversion est observée. Nous avons ensuite essayé d'appliquer les conditions d'activation de liaison C-F développées par Ackermann *via* une catalyse au nickel,^[360] mais une absence de conversion a été notée une nouvelle fois.

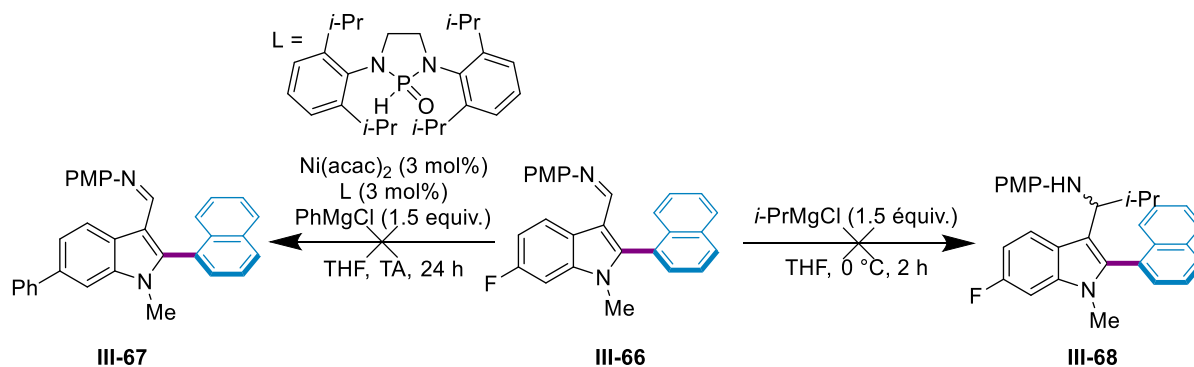


Schéma 197 : Tentatives de fonctionnalisation de l'imine III-67

En conclusion, différentes post-fonctionnalisations ont pu être réalisées à partir de l'aldéhyde III-10 énantio-pur, ce qui a permis d'augmenter la chimiothèque d'indoles à chiralité axiale obtenue. Néanmoins, nous n'avons pas pu transformer directement l'indole lorsque la fonction imine était présente. La faible réactivité de cette imine est à mettre en parallèle avec le fait que l'addition du réactif de Grignard $t-BuCH_2MgBr$ sur l'imine n'a jamais été observée lors des différentes réactions d'arylation C-H atroposélective.

6. Adaptation de la réaction en flux continu

Afin de valoriser la méthodologie développée, nous avons tenté d'adapter la réaction d'arylation C-H atroposélective en flux continu, à l'aide d'un réacteur VapourTech commercial (Figure 40). Les principaux avantages de l'utilisation d'un réacteur en flux sont la facilité pour monter en échelle, des risques réduits et une diminution des temps de réaction.



Figure 40 : Réacteur en flux utilisé

Dans un premier temps, nous avons utilisé deux entrées pour le réacteur en flux (Schéma 198). La première entrée contient un mélange des deux substrats (l'indole **III-1a** et le 1-chloronaphtalène **III-2b**), le sel de cobalt et le ligand chiral dans le THF. La seconde entrée contient une solution de 2 équivalents de bromure de néopentylmagnésium dans le THF. Un réacteur tubulaire d'un volume de 10 mL a été utilisé. Les débits ont été arbitrairement fixés à 0,15 mL/min. Le temps de résidence est donc, dans les présentes conditions, de 33 minutes.

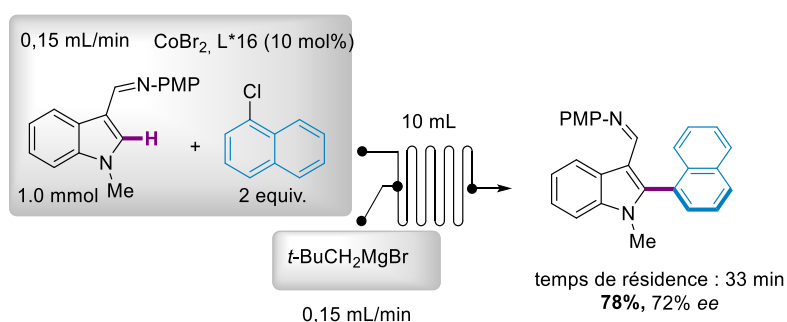


Schéma 198 : Adaptation de la réaction en flux continu

Dans ces conditions, le produit d'arylation C-H **III-10** a été obtenu avec un rendement correct de 78%, mais une érosion de l'énantiosélectivité a été observée. Celle-ci s'explique par le fait qu'au cours de la réaction, le réactif de Grignard a dû être dilué davantage pour éviter sa solidification dans le réacteur. Nous avons alors cherché à optimiser les différents paramètres de manière à améliorer l'énantiosélectivité de la réaction.

Nous avons ensuite essayé d'ajouter séparément les deux partenaires de couplage : le réactif de Grignard est directement ajouté dans le ballon contenant l'indole **III-1a**, le sel de cobalt et le ligand alors que qu'une solution de 1-chloronaphtalène **III-2b** dans le THF est connectée à la seconde entrée. Avec un temps de résidence similaire, une conversion de seulement 55% a été atteinte. Par ailleurs, le ratio entre le produit d'arylation **III-10** et le produit de néopentylation est de 72:28. Il a finalement été possible d'isoler le produit **III-10** avec 30% de rendement, et un excès énantiomérique de 82% a été mesuré.

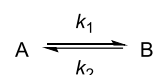
Enfin, nous avons étudié la possibilité de n'utiliser qu'une seule entrée, en ajoutant directement le réactif de Grignard dans une solution contenant les deux substrats, le catalyseur et le ligand. Dans ces conditions, une excellente conversion de 94% a été obtenue. Seulement, en raison de fuites au niveau des joints du réacteur, une partie du mélange réactionnel a été perdue et un rendement de seulement 40% a été obtenu pour le produit **III-10**, avec un excellent *ee* de 88%. Un autre problème a été l'incertitude au niveau du temps de résidence : en effet, l'essai a souffert de problèmes avec le régulateur de contre-pression ce qui a induit un blocage du milieu réactionnel dans le réacteur pour une durée indéterminée.

Des premiers résultats intéressants ont pu être obtenus à l'aide d'un réacteur en flux mais le réactif de Grignard est un problème pour l'adaptation de la réaction puisqu'il a tendance à se solidifier lorsqu'il est utilisé à une importante concentration (proche de 2 M). L'optimisation des conditions réactionnelles reste donc à poursuivre dans le but d'obtenir, à l'aide du réacteur en flux, une reproduction fidèle des résultats obtenus en batch.

7. Barrières de rotation

Les molécules obtenues grâce à la méthodologie développée sont inédites. Nous avons donc souhaité caractériser l'atropostabilité de quelques composés en déterminant leur barrière de rotation, ce qui pourrait permettre d'expliquer certains résultats expérimentaux.

La rotation autour de l'axe C-C peut être considérée comme une réaction réversible du premier ordre.



La barrière de rotation ΔG peut être calculée à partir de l'équation d'Eyring,

$$k = A \cdot \exp\left(\frac{-\Delta G}{RT}\right)$$

Où :

- k est la constante de vitesse
- R est la constante des gaz parfaits
- $A = k_B T / h$
 - k_B est la constante de Boltzmann
 - T est la température
 - h est la constante de Planck.

Nous pouvons donc déduire

$$\Delta G^\ddagger = RT \cdot \ln \left(\frac{k_B T}{h \cdot k_1} \right)$$

k_1 est mesurée expérimentalement en utilisant la loi de vitesse pour un processus réversible du premier ordre $A \rightleftharpoons B$.

$v = v_1 - v_2 = k_1[A] - k_2[B]$, où v_1 est la vitesse de la réaction directe et v_2 la vitesse de la réaction indirecte.

Or, $v = -\frac{d[A]}{dt} = k_1[A]$ et $[B] = [A]_0 - [A]$

De plus,

$$K_{eq} = \frac{k_1}{k_2} = \frac{[B]_{eq}}{[A]_{eq}}$$

La constante de vitesse k_2 peut donc être exprimée comme :

$$k_2 = \frac{k_1[A]_{eq}}{[A]_0 - [A]_{eq}}$$

En remplaçant $[B]$ et k_2 par leurs expressions respectives, la loi de vitesse peut être écrite ainsi.

$$-\frac{d[A]}{dt} = k_1[A]_0 \frac{[A] - [A]_{eq}}{[A]_0 - [A]_{eq}}$$

Soit $x = \frac{[A] - [A]_{eq}}{[A]_0 - [A]_{eq}}$.

Nous avons donc, en dérivant :

$$dx = \frac{d[A]}{[A]_0 - [A]_{eq}}$$

Nous pouvons alors en déduire l'équation suivante.

$$-\frac{([A]_0 - [A]_{eq})dx}{dt} = k_1[A]_{eq}x$$

Cette équation peut ensuite être réécrite sous la forme suivante.

$$\frac{dx}{x} = -\frac{k_1[A]_0}{[A]_0 - [A]_{eq}} dt$$

En intégrant, nous obtenons :

$$\ln \left(\frac{[A] - [A]_{eq}}{[A]_0 - [A]_{eq}} \right) = -(k_1 + k_2)t$$

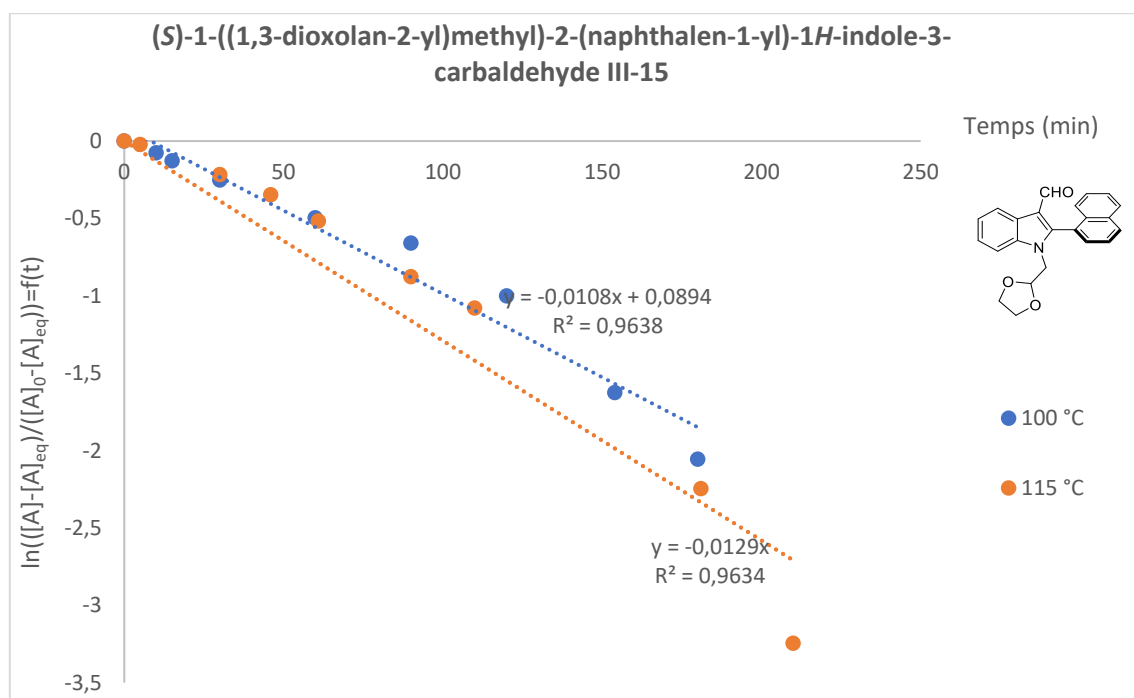
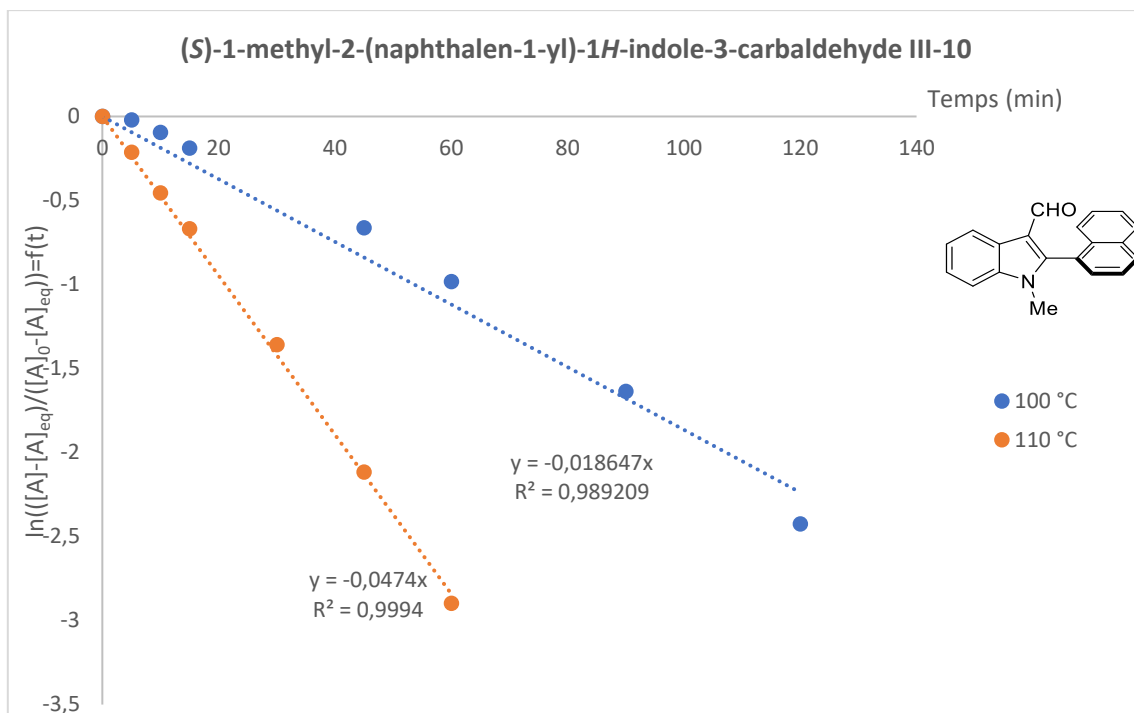
Enfin, la droite $\ln([A] - [A]_0) = f(t)$ est utilisée afin d'obtenir la valeur de $k_1 + k_2$.

Puisque nous sommes face à un processus d'énantiomérisation, $k_1 = k_2$ et le temps de demi-vie $t_{1/2}$ peut facilement être déterminé :

$$t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{k_1 + k_2}$$

Pour déterminer la barrière de rotation d'un composé, il suffit donc de suivre la variation du rapport énantiomérique au cours du temps.

Pour ce faire, une solution du composé énantiomériquement enrichi dans le toluène a été chauffée à différentes températures dans un bain pré-chauffé. Des aliquotes ont été prélevées à des intervalles de temps régulier puis analysés par HPLC chirale pour obtenir le ratio énantiomérique en fonction du temps. La barrière de rotation de chaque composé a été déterminée à deux températures différentes.



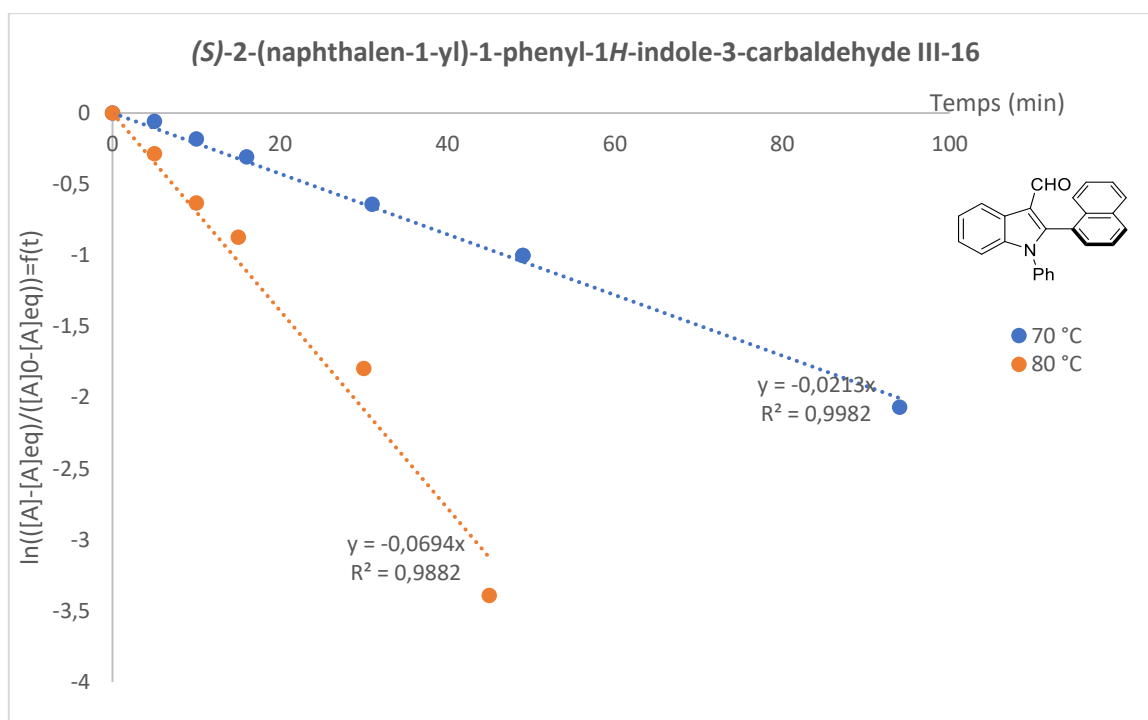


Figure 43 : Détermination de la barrière de rotation du composé **III-16**

Tableau 14 : Barrières de rotation et temps de demi-vie de quelques composés

Composé	Température	$k_1 + k_2$ (s^{-1})	$\Delta G^\ddagger$ (kcal. mol $^{-1}$)	τ (temps de demi-vie à 25 °C)
III-10	100 °C	0,000311	28,5	3 ans
	110 °C	0,00079	28,6	
III-15	100 °C	0,00018	28,9	15,0 ans
	115 °C	0,000215	30,0	
III-16	70 °C	0,000365	26,0	14,9 jours
	80 °C	0,001237	26,0	

Ces résultats montrent l'importance du choix du substituent de l'atome d'azote de l'indole. L'utilisation d'un groupement phényle (produit **III-16**) conduit à une atropostabilité particulièrement faible, si bien que la synthèse de ce composé atropopur serait impossible en utilisant de hautes températures réactionnelles. En effet, à 110 °C, le composé a un temps de demi-vie de seulement 5 minutes. Au contraire, le produit **III-10** a un temps de demi-vie d'environ 3 ans. Sa barrière de rotation a également été calculée grâce à des études DFT, ce qui a permis d'obtenir une valeur de 29.8 kcal.mol $^{-1}$. La faible différence entre les valeurs théorique et expérimentale permet de s'assurer de l'obtention d'une valeur fiable. Cela permet de souligner l'un des avantages considérables de la méthodologie développée, puisque la réaction se déroule entre 0 °C et la température ambiante, évitant la racémisation du produit au cours de la réaction.

8. Études cinétiques et mécanistiques

a. Effet isotopique cinétique

Le terme d'effet isotopique cinétique désigne la variation de la vitesse de la réaction lorsque l'un des atomes d'un substrat est remplacé par l'un de ses isotopes. Il s'agit du rapport de la constante de vitesse concernant l'isotope léger par rapport à la constante de vitesse concernant l'atome lourd. Dans le cadre de l'activation C-H, la détermination d'informations mécanistiques importantes (telles que le KIE) permet de savoir notamment si l'étape d'activation C-H est l'étape cinétiquement déterminante ou non grâce au remplacement de l'atome d'hydrogène de la liaison C-H à activer par un atome de deutérium. En effet, l'énergie de dissociation d'une liaison C-D est plus élevée que celle d'une liaison C-H. Ainsi, dans le cas où la vitesse initiale de la réaction pour le substrat deutéré est similaire à celle du substrat non-deutéié (KIE proche de 1), l'étape d'activation C-H n'est pas l'étape cinétiquement déterminante.

Dans notre cas, le KIE a été déterminé de deux manières différentes. Tout d'abord, une expérience compétitive mettant en jeu 0.5 équivalent du substrat non-deutéié et 0.5 équivalent du substrat deutéré a été conduite (Schéma 199). Afin de limiter les erreurs de reproductibilité, un substrat fluoré a été utilisé afin de suivre l'avancement de la réaction par RMN ^{19}F . Le trifluorotoluène a été utilisé en tant qu'étalon interne de manière à quantifier de manière exacte les proportions de chaque produit. Grâce à la présence des atomes de deutérium (en position C2 et en position C7 où le deutérium est incorporé à hauteur de 65%), il est possible de distinguer les substrats (partiellement) deutérés du substrat non deutéré. Nous avons remarqué que lorsque le ligand **L*16** était utilisé, la vitesse de réaction initiale était particulièrement rapide. C'est pourquoi nous avons opté pour l'utilisation de 5 mol% de catalyseur et de ligand, et pour le remplacement du ligand **L*16** par le ligand **L*1**, ce qui permet d'avoir un suivi plus fiable de la réaction (vitesse initiale plus lente).

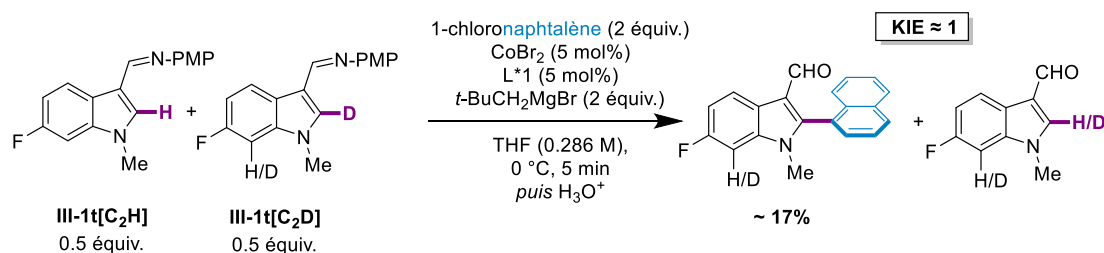


Schéma 199 : Détermination de l'effet isotopique cinétique – expérience compétitive

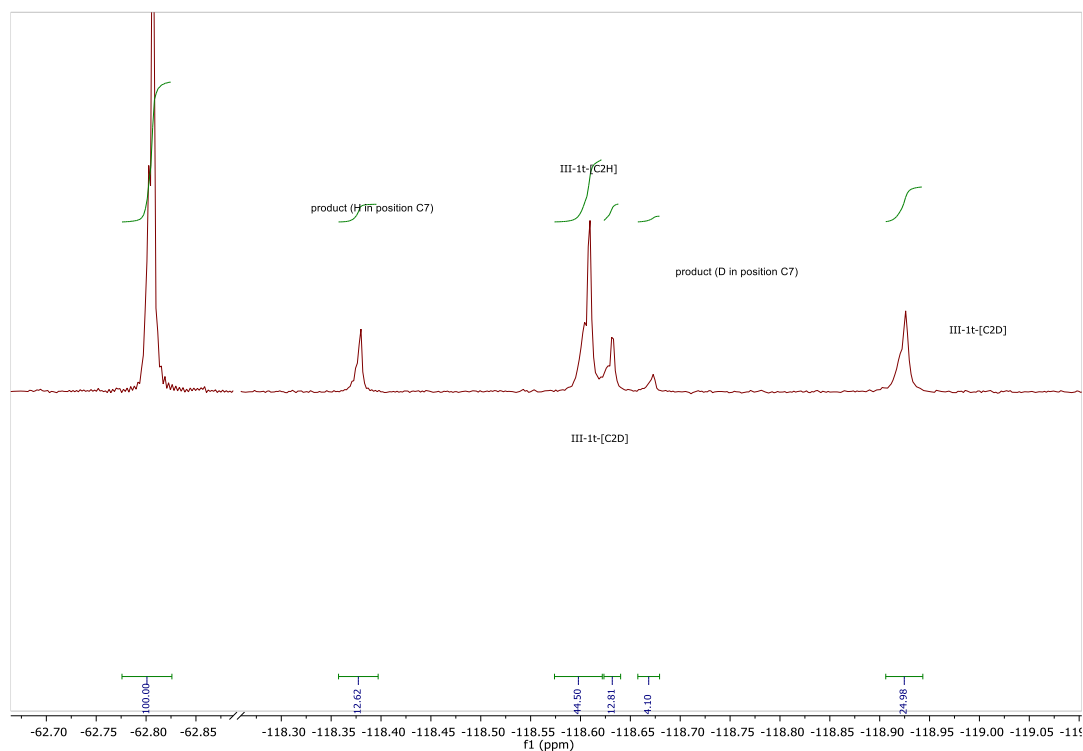


Figure 44 : Spectre RMN du brut réactionnel utile à la détermination du KIE

La valeur de KIE est déterminée grâce à l'équation suivante :

$$KIE = \frac{\log\left(\frac{[1p-C_2[H]]_0}{[1p-C_2[H]]_t}\right)}{\log\left(\frac{[1p-C_2[D]]_0}{[1p-C_2[D]]_t}\right)}$$

Où $[1p-C_2[H]]_0$ est la concentration initiale de **III-1t[C₂H]**

$[1p-C_2[D]]_0$ est la concentration initiale de **III-1t[C₂D]**

$[1p-C_2[H]]_t$ est la concentration finale de **III-1t[C₂H]**

$[1p-C_2[D]]_t$ est la concentration finale de **III-1t[C₂D]**.

Une analyse à $t = 0$ montre que le ratio entre le substrat non-deuté et le substrat deutéré est de 54:46. Les concentrations finales sont déterminées grâce au spectre RMN du milieu réactionnel réalisé 5 minutes après l'ajout du réactif de Grignard. Le KIE a ensuite été déterminé *via* la comparaison des cinétiques initiales entre le substrat non-deuté et le substrat deutéré. Le mélange contient 44.5% de l'indole non-deuté en position C2, et 38% de l'indole deutéré en position C2. Cela permet de déterminer le KIE de cette réaction.

$$KIE = \frac{\log\left(\frac{0.1543}{0.1271}\right)}{\log\left(\frac{0.1314}{0.1086}\right)} \approx 1.0$$

Le KIE a ensuite été déterminé grâce à la comparaison des cinétiques initiales de deux réactions indépendantes : l'une met en jeu le substrat non-deuté alors que l'autre implique l'utilisation du substrat deutéré (Figure 45). Les résultats suivants ont été obtenus.

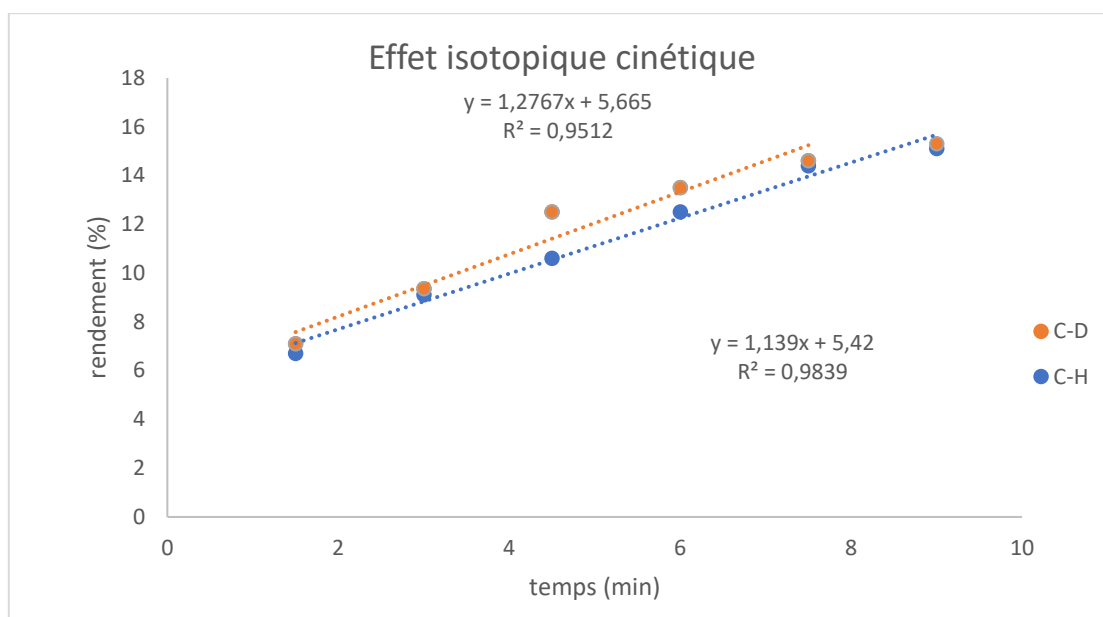


Figure 45 : Détermination du KIE via la comparaison des vitesses initiales

Cela a permis de déterminer une valeur de KIE de 0,9.

Dans les deux cas, une valeur de KIE proche de 1 est obtenue. Cela signifie donc que l'étape d'activation C-H n'est pas l'étape cinétiquement déterminante.

b. Études cinétiques

Afin d'obtenir des informations concernant les cinétiques de la réaction par rapport à chaque composant de la réaction, différentes expériences ont été menées.

Tout d'abord, la réaction a été étudiée par spectroscopie infrarouge *in operando* (Schéma 200). Des bandes caractéristiques appartenant au substrat de départ et au produit ont pu être identifiées, ce qui nous a permis d'obtenir une cinétique qualitative de la réaction, ce qui a permis l'obtention de la Figure 46.

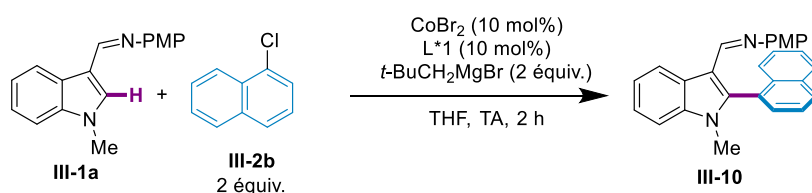


Schéma 200 : Réaction étudiée par React-IR

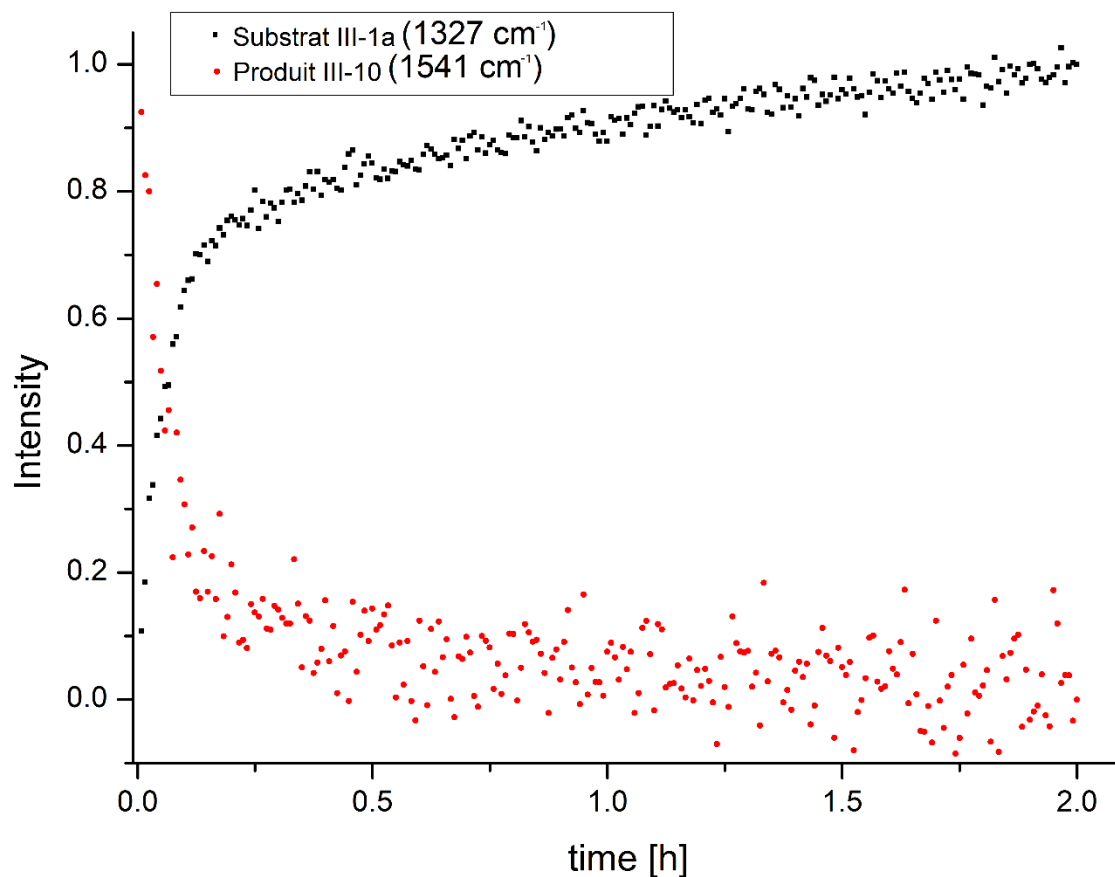


Figure 46 : Suivi réactionnel par React-IR

L'étude cinétique confirme le caractère extrêmement rapide de la réaction au cours de la première demi-heure. Afin de confirmer ce résultat, la réaction, conduite dans les conditions usuelles, a été stoppée au bout de 30 minutes ce qui a permis d'obtenir le produit désiré avec un excellent rendement de 65%, et une énantiosélectivité inchangée.

Malheureusement, la qualité de la séparation (due à la superposition) des pics du produit et du substrat de départ n'était pas suffisante pour conduire des expériences quantitatives.

Nous avons ensuite étudié la cinétique initiale de la réaction en faisant varier différents paramètres dans le but de déterminer l'ordre de la réaction par rapport aux substrats. Pour ce faire, nous avons utilisé la spectroscopie ^{19}F RMN, *via* l'utilisation du trifluorotoluène comme étalon interne.

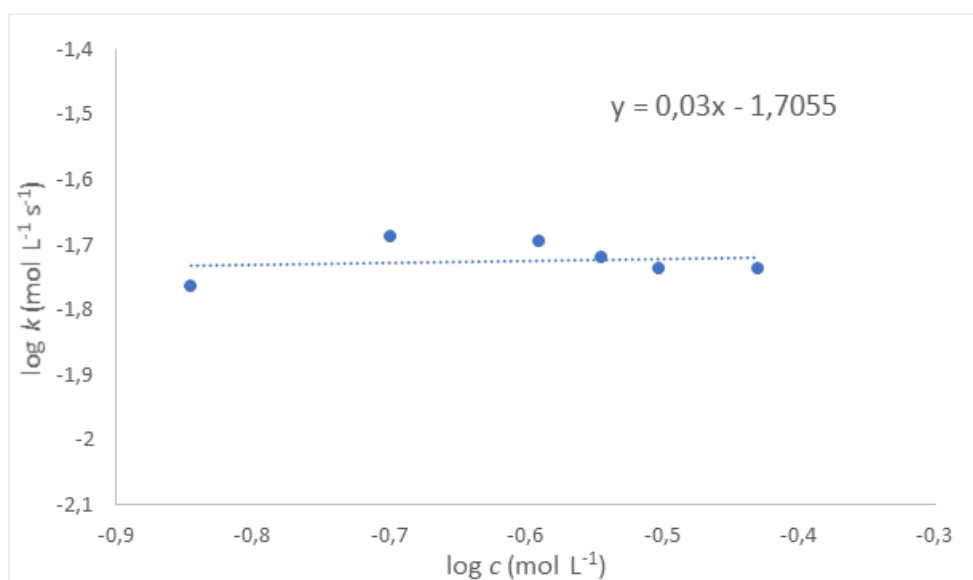
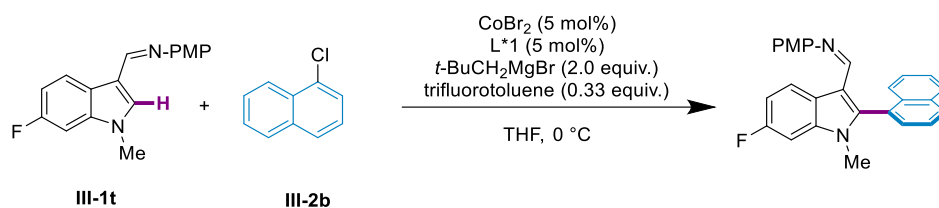


Figure 47 : Ordre de la réaction vis-à-vis de l'indole **III-1t**

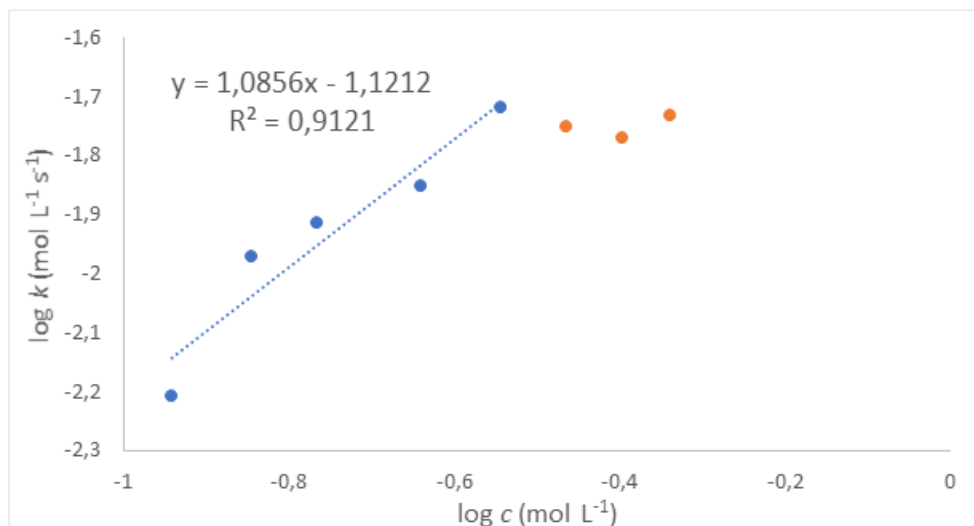
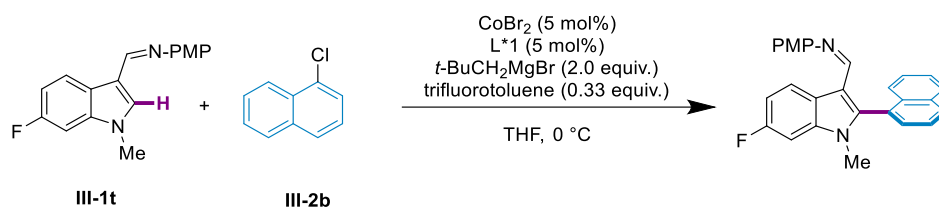


Figure 48 : Ordre de la réaction vis-à-vis du 1-chloronaphtalène III-2b

Finalement, un ordre 0 a été déterminé par rapport à la concentration d'indole III-1t, alors qu'un ordre 1 a été obtenu par rapport à la concentration du 1-chloronaphtalène III-2b. Notons, dans ce dernier, qu'à partir de 2 équivalents, un phénomène de saturation est observé.

c. Études DFT

Dans le cadre d'une collaboration avec le groupe du Prof. L. Ackermann, des études DFT ont été entreprises par le Dr. João C.A. Oliveira, post-doctorant au sein du groupe partenaire, afin d'avoir davantage d'informations quant à l'origine de l'énantiosélectivité dans cette réaction d'arylation C-H atropoénantiosélective.

Grâce à ces calculs DFT, plusieurs points ont pu être mis en avant concernant le mécanisme de la réaction et la nature de l'étape énantio-déterminante.

Tout d'abord, l'étape d'activation C-H est facile, ce qui confirme les résultats obtenus lors de la détermination du KIE de la réaction.

Les résultats DFT ont montré que l'addition oxydante du 1-chloronaphtalène est l'étape cinétiquement déterminante et stéréodéterminante.

Enfin, la stabilisation de l'énantiomère (S) s'explique par l'existence d'interactions attractives. De plus, des interactions CH--- π positives entre le motif adamantyl de la chaîne latérale du ligand et le noyau aromatique du groupement *para*-méthoxyphényle du substrat contribuent à la stabilisation de l'état de transition impliquant l'énantiomère (S) par rapport à l'autre énantiomère.

d. Mécanisme proposé

Sur la base des différents résultats expérimentaux et théoriques obtenus, nous proposons un cycle catalytique plausible dans le schéma suivant (Schéma 201). Tout d'abord, l'espèce de cobalt(I) catalytiquement active est générée *via* la réduction par le réactif de Grignard et va se coordiner à la base de Schiff pour donner l'intermédiaire A. S'en suit une étape de métallation C-H particulièrement rapide, conduisant au métallacycle B. Puis une addition oxydante cinétiquement et énantiodéterminante va mener à l'intermédiaire de cobalt(III) C. Enfin, le produit énantio pur **III-10** est relargué grâce à une élimination réductrice accompagnée d'un échange de ligand promue par le réactif de Grignard.

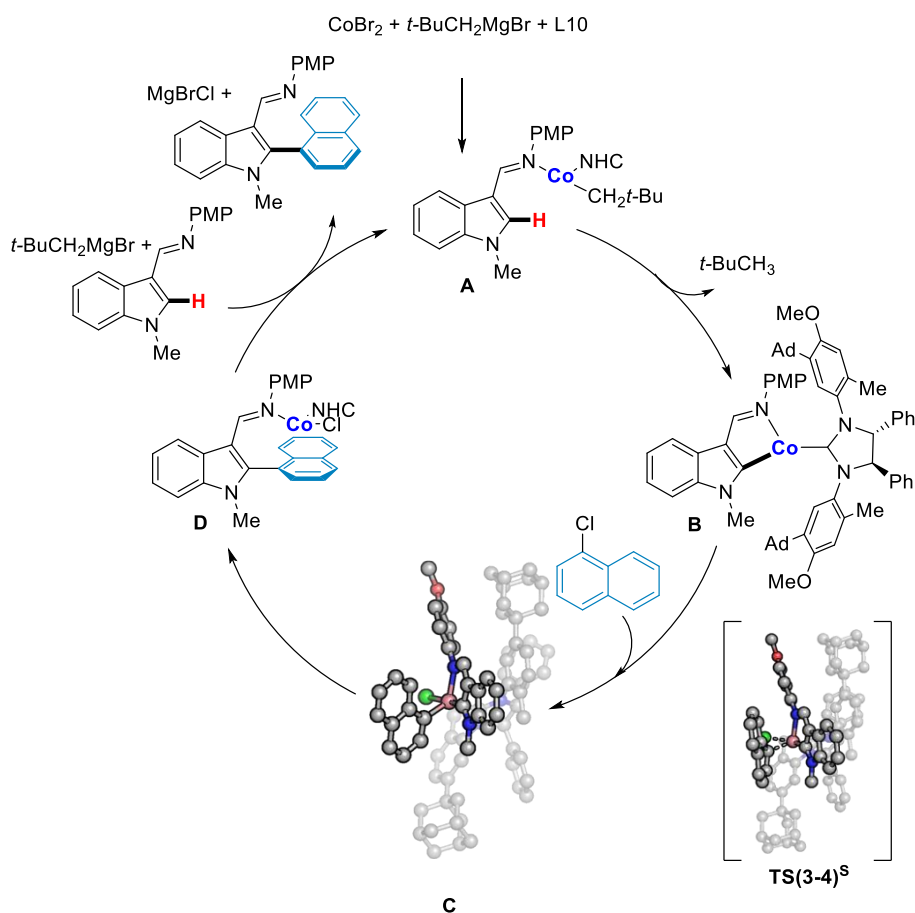
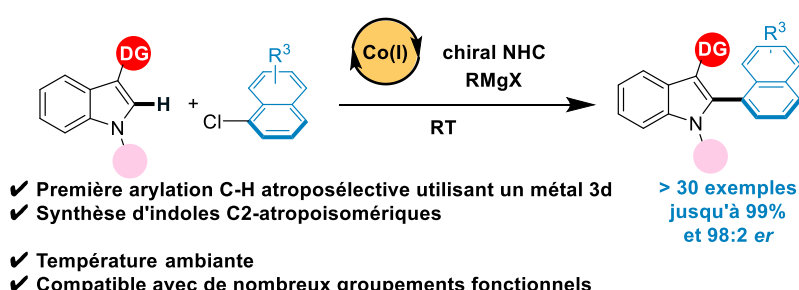


Schéma 201 : Mécanisme proposé

9. Conclusion

Nous avons dans un premier temps travaillé sur une approche diastéréosélective pour l'activation C-H asymétrique catalysée par le cobalt, mettant en jeu une quantité stœchiométrique de l'auxiliaire chiral, le sulfoxyde. Cependant, les différentes conditions testées n'ont jamais permis l'observation des produits de fonctionnalisation C-H.

Une approche énantiosélective a ensuite été menée, en particulier pour l'arylation C2-H des indoles. Le premier défi a été de trouver des partenaires de couplage adéquats pour obtenir un produit atropostable à température ambiante. Le choix d'utiliser des dérivés du 1-chloronaphtalène a été crucial pour obtenir de hauts rendements et énantiosélectivités. Par chance, le ligand chiral le plus à même de promouvoir la réaction a rapidement été trouvé. Notons ici qu'il s'agit de la première réaction d'arylation C-H atropoénantiosélective catalysée par un métal de transition 3d. Il s'agit aussi de la première fois qu'un ligand de type NHC est utilisé pour l'activation de liaisons C-H asymétrique catalysée au cobalt. La méthodologie développée dispose de plusieurs avantages : le sel de cobalt utilisé est un sel de cobalt(II), peu cher et abondant. La réaction a lieu dans des conditions particulièrement douces, entre 0 °C et la température ambiante. Enfin, il faut noter la grande compatibilité avec une large diversité de groupements fonctionnels, en particulier lorsqu'ils sont présents sur le noyau aromatique de l'indole. Ces travaux ont récemment été publiés dans le *Journal of the American Chemical Society*.^[24]



Chapitre 4 : Vers la synthèse d'indoles à chiralité axiale C-N atropoenrichis par activation de liaisons C-H asymétrique catalysée par les métaux 3d

I. L'atropoisomérisme C-N et la synthèse de tels composés

1. Propos introductifs

Le chapitre précédent était consacré au développement de la première méthodologie d'arylation C-H atropoénantiosélective utilisant un métal 3d, pour obtenir des composés C-C atropoisomériques. Bien que celui-ci soit le plus étudié et le plus utilisé, il existe d'autres types de composés atropoisomériques, dont les composés C-N atropoisomériques.

Le premier exemple de composé à chiralité axiale C-N a été décrit par Adams, dès 1931 (Figure 49).^[361,362] Il s'agit d'un *N*-arylpyrrole *ortho,ortho'*-disubstitué, bloquant ainsi la rotation autour de l'axe C-N.

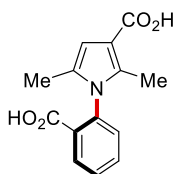


Figure 49 : Structure du premier composé à chiralité axiale C-N décrit

Depuis cette découverte, l'intérêt pour les composés atropoisomériques C-N est resté marginal. Ce n'est qu'au cours de la dernière décennie que différentes méthodologies ont été développées pour l'accès à de tels composés, qui peuvent être retrouvés dans différents domaines de la chimie (Figure 50).^[14,27,363,364]

Tout d'abord, des produits naturels possédant cette spécificité ont été découverts tels que la murrastifoline F, produit naturel de la famille des alcaloïdes.^[332] L'industrie pharmaceutique s'est aussi intéressée récemment à cette classe de composés.^[365] En effet, certaines molécules biologiquement actives dont la rotation autour de l'axe C-N est rapide se fixent de manière spécifique à la cible biologique. Puisque les propriétés biologiques de deux atropoisomères peuvent être différentes, il est nécessaire de les séparer afin d'étudier de manière rigoureuse leurs activités.

À titre d'exemple, citons le (*S*)-métolachlore qui est un désherbant couramment utilisé en agrochimie.^[366,367] Cette molécule possède un carbone asymétrique ainsi qu'un axe de chiralité, et seul le (*S*)-métolachlore est aujourd'hui autorisé. Il faut noter que les activités des deux diastéréoisomères (*S, aS*) et (*S, aR*) sont proches, mais non identiques (96% d'activité relative pour le premier, contre 100% pour le second). La méthaqualone est un exemple de composé atropoisomérique C-N qui a été utilisé dans l'industrie pharmaceutique en tant que sédatif (sous forme racémique néanmoins). Des ligands atropoisomériques C-N ont aussi été développés pour une utilisation en catalyse asymétrique.^[368] Récemment, les composés C-N atropoisomériques ont été mis en évidence comme inhibiteurs de kinases. Dans ce cas, le contrôle de l'axe C-N atropoisomérique est déterminant pour l'activité biologique.^[289,294,369,370]

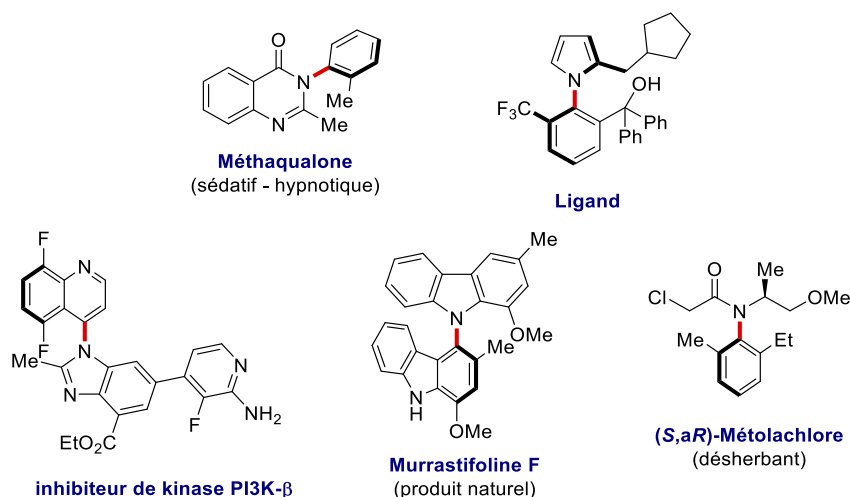


Figure 50 : Structure de différents composés C-N atropoisomériques d'intérêt

De tels motifs à chiralité axiale C-N sont également utilisés en chimie supramoléculaire (Schéma 202). Ainsi, à partir d'une molécule possédant un axe C-N atropostable, la protonation de la molécule peut abaisser la barrière de rotation dudit axe grâce à l'établissement de liaisons hydrogène intramoléculaires, favorisant alors la rotation. La déprotonation va ensuite permettre d'augmenter la barrière de rotation ce qui peut donner naissance à un rotor moléculaire lorsque l'ajout réversible du proton est contrôlé.^[371]

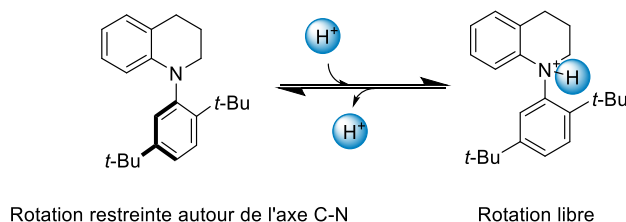


Schéma 202 : Utilisation de composés C-N atropoisomériques en chimie supramoléculaire

Même s'il est encore en pleine expansion, le champ d'applications des molécules atropoisomériques C-N est déjà particulièrement vaste. Cependant, la synthèse de tels composés est moins développée que celle des analogues à chiralité axiale C-C ce qui s'explique probablement par le plus haut degré de liberté accordé à une liaison C-N par comparaison avec une liaison C-C.

Les méthodes développées pour l'accès à des molécules C-N atropoenrichies sont, de manière générale, les mêmes que celles utilisées pour la synthèse de biaryles à chiralité axiale C-C.^[372] Nous retrouvons ainsi

- les dédoublements et désymétrisations
- les cyclisations
- les fonctionnalisations atroposélectives de molécules possédant déjà une liaison C-N
- et enfin, la formation directe de la liaison C-N.

Les méthodes basées sur le dédoublement de diastéréoisomères nécessitent quant à elles une séparation par colonne chromatographique ou par cristallisation sélective et ne seront pas davantage détaillées. Comme dans le cas des composés atropoisomériques C-C, les trois premières catégories,

bien qu'efficaces, sont généralement limitées à un type de substrat et nécessitent souvent l'emploi d'un substrat prostéréogénique. La dernière stratégie, basée sur l'arylation directe d'un substrat aminée, est, au contraire, plus directe et surtout plus générale. Cependant, nous verrons que les exemples basés sur cette stratégie sont très rares.

Bien que les substrats et les conditions réactionnelles soient différents, les principes généraux sont généralement les mêmes que ceux présentés dans l'introduction du chapitre précédent pour la synthèse de biaryles à chiralité axiale C-C atropoenrichis. La stratégie que nous avons abordée au cours de cette thèse est celle de la fonctionnalisation C-H atroposélective de composés où l'axe C-N est déjà formé. Dans un souci d'éviter les redondances avec le chapitre précédent, nous ne présenterons que brièvement des exemples représentatifs des différentes stratégies. Les stratégies basées sur l'activation C-H sont volontairement traitées dans une partie séparée, afin de les regrouper.

2. Construction de l'un des cycles

La fonctionnalisation d'un anilide secondaire achiral pour donner un anilide trisubstitué chiral est une possibilité qui a été largement explorée pour l'obtention de composés C-N atropoenrichis. Cette stratégie a été appliquée avec succès pour construire des cycles *via* des réactions intramoléculaires atroposélectives. Ainsi, en 2008, le groupe de Kitagawa a mis au point une réaction de Buchwald-Hartwig intramoléculaire permettant d'obtenir des anilides ou lactames atropoisomériques (Schéma 203).^[373] Bien que le champ d'application décrit par les auteurs ne soit pas très grand, les excès énantiomériques sont très bons dès que la partie aromatique liée à l'atome d'azote est *méto*-substituée dans le cas de la fonctionnalisation des amides.

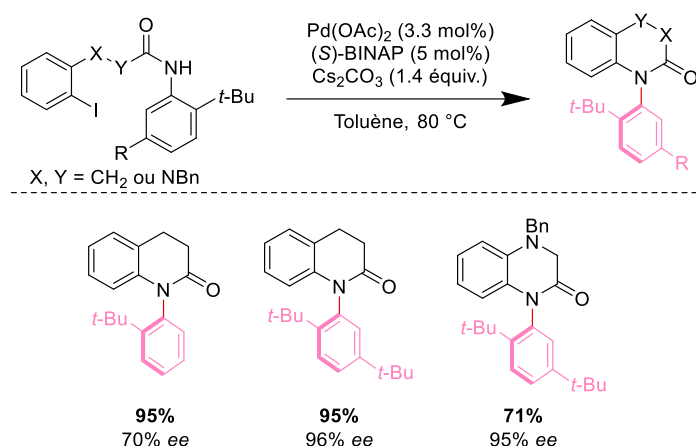


Schéma 203 : Réaction de Buchwald-Hartwig atroposélective intramoléculaire

Cette stratégie de cyclisation a ensuite été étendue à une grande diversité de composés, dont les indoles grâce à une réaction de Larock intramoléculaire^[374] mais aussi des phénanthridin-6-ones ou des quinoline-4-ones.^[375]

Une autre stratégie consiste à former l'un des cycles grâce à une réaction de cycloaddition [2+2+2]. Afin d'obtenir des composés C-N atropoisomériques, des ynamides ou des isocyanates peuvent être

utilisés en tant que substrats. Dès 2006, le groupe de Tanaka a mis au point une réaction de cycloaddition [2+2+2] entre un diyne et un triméthylsilyllynamide grâce à un complexe de rhodium (Schéma 204).^[376] Bien que les rendements obtenus soient généralement modestes à bons, les énantiosélectivités sont très bonnes.

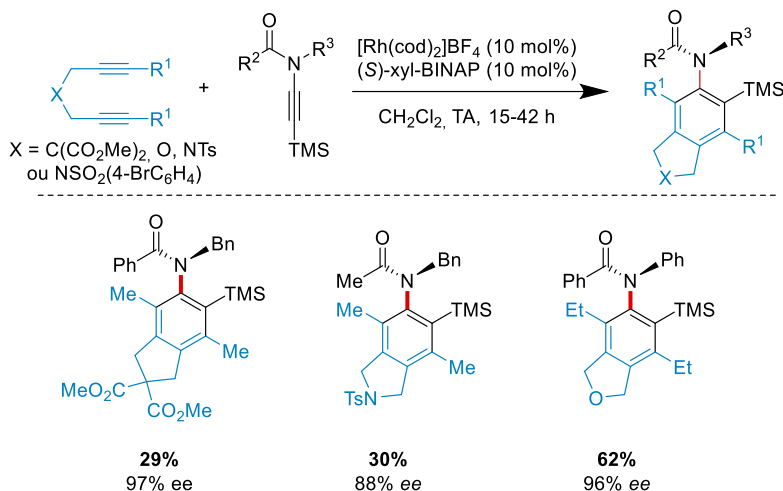


Schéma 204 : Cycloaddition [2+2+2] pour l'accès à des anilides atropoisomériques

De manière similaire, le groupe de Takeuchi a développé une réaction de cycloaddition entre un diyne et un isocyanate catalysée cette fois par un complexe d'iridium, ce qui permet d'accéder à des dérivés de 2-pyridones atropoisomériques avec de bons résultats et une faible charge catalytique (Schéma 205).^[377]

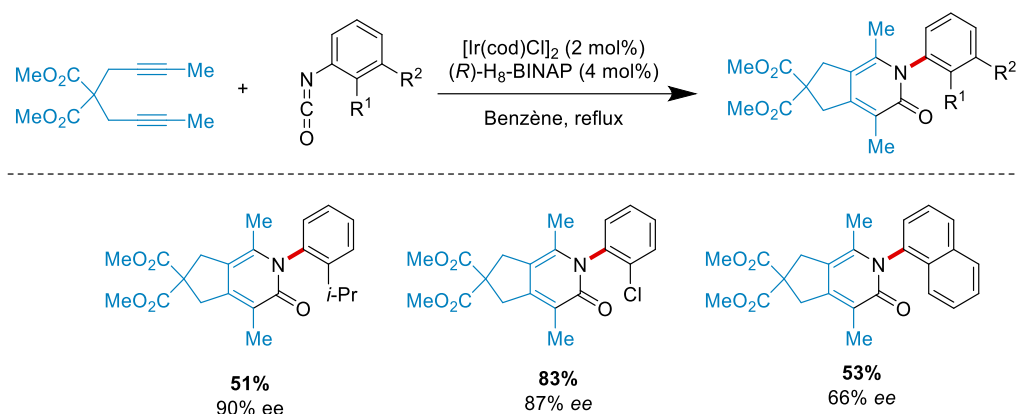


Schéma 205 : Cycloaddition entre un diyne et un isocyanate pour l'accès à des composés C-N atropoisomériques

3. Transformation atroposélective d'un substrat racémique ou prostéréogénique

Les concepts généraux basés sur cette stratégie ont déjà été expliqués dans le chapitre précédent. Seuls quelques exemples représentatifs seront donc décrits dans ce chapitre. Il s'agit ici de molécules où l'axe Ar-N est déjà existant. Deux possibilités pour fonctionnaliser le composé sont possibles : d'un

côté, les cas où la modification est apportée au niveau de la partie hétérocyclique du *N*-arylhétérocycle de la molécule et de l'autre, les cas où c'est la partie aromatique qui subit la transformation.

a. Transformation du cycle aromatique

La fonctionnalisation du cycle aromatique s'est avérée être une stratégie particulièrement efficace pour l'accès à des composés à chiralité axiale C-N atropoenrichis. La fonctionnalisation permet notamment de bloquer la rotation autour de l'axe C-N *via* l'ajout d'un substituant supplémentaire, ce qui conduit à l'obtention d'un produit atropostable. Le groupe de Miller a développé une réaction de bromation atroposélective du cycle aromatique de dérivés de quinazolinones (famille de composés dérivée du mébroqualone qui possède notamment une activité anti-tumorale) en utilisant le *N*-bromosuccinimide (Schéma 206).^[378] Cette méthodologie permet l'accès à un large panel de composés avec d'excellentes énantiosélectivités. L'introduction d'atomes de brome est intéressante dans la mesure où cela permet d'effectuer des post-fonctionnalisations variées, élargissant ainsi la chimiothèque de molécules qui peuvent être synthétisées. L'utilisation d'un motif hydroxy sur le groupement aromatique du substrat permet la formation d'une liaison hydrogène entre celui-ci et le peptide qui sert de catalyseur et d'inducteur de chiralité.

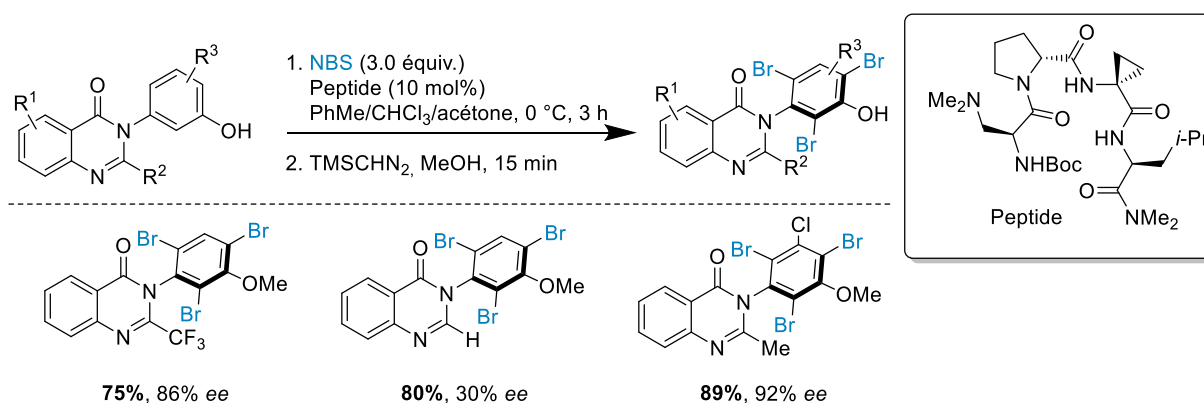


Schéma 206 : Accès à des composés C-N atropoisomériques grâce à l'ajout de substituants à partir d'un substrat non-atropostable

Le concept d'ajouter un substituant *via* la bromation afin d'augmenter la barrière de rotation et ainsi obtenir un composé atropostable a été adapté à d'autres classes de substrats, tels que les dérivés de diarylaminés.^[379] Comme nous le verrons plus tard, l'activation C-H est un moyen qui est particulièrement efficace pour ajouter un substituant et bloquer la rotation autour d'un axe C-N.

Mais il est également possible de partir d'un composé achiral symétrique, et d'enlever la symétrie grâce à une modification structurale. À titre d'exemple, citons les travaux du groupe de Kitagawa qui a développé une synthèse asymétrique de dérivés du mébroqualone grâce à une réaction d'hydrodébromation catalysée au palladium (Schéma 207).^[380] Il est important de souligner que dans cette méthode, l'énantiosélectivité dépend surtout de la nature du substituant situé en position *para* et de la quantité de borohydrure de sodium : ce sont donc les propriétés électroniques du cycle qui ont une importance cruciale sur la stéréosélectivité de la transformation.

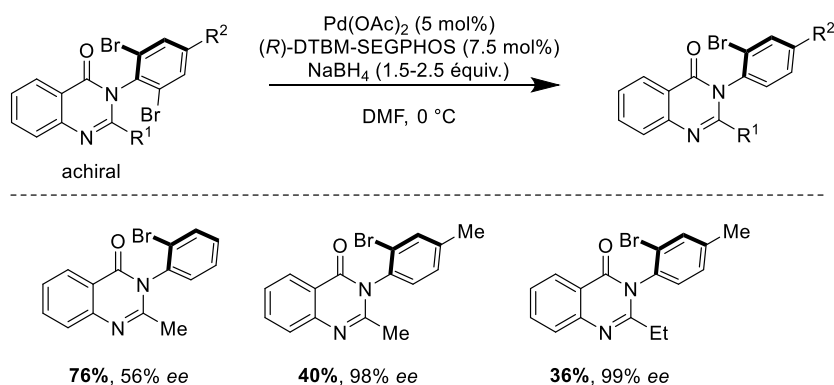


Schéma 207 : Accès à des composés C-N atropoisomériques à partir de composés achiraux

b. Transformation de l'hétérocycle

Ce sont principalement les squelettes de type maléimides qui ont été utilisés au sein de cette catégorie. L'angle entre le plan de l'hétérocycle et celui du cycle aromatique est généralement de 90° lorsque des substituants *tert*-butyle et hydrogène sont respectivement présents en positions *ortho* et *ortho'* du cycle aromatique, afin de limiter les interactions stériques. Dans ce cas, la molécule est symétrique grâce à la présence d'un plan de symétrie.

Différentes transformations de la double liaison de la partie de l'hétérocycle ont été entreprises avec succès, de manière à désymétriser la molécule et la rendre chirale. À titre indicatif, les cycloadditions et les additions 1,4 sont les réactions les plus couramment utilisées sur ces motifs (Schéma 208).

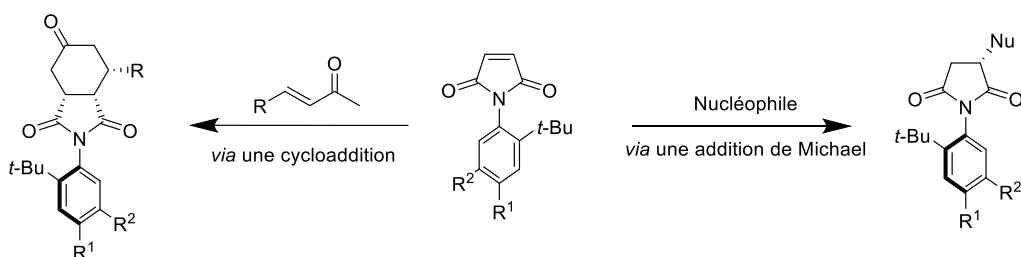


Schéma 208 : Stratégies générales pour l'accès à des composés C-N atropoisomériques via une modification de l'hétérocycle

c. Cas des anilides

Nous avons évoqué le cas de la fonctionnalisation d'anilides secondaires dans la partie consacrée à la construction de l'un des cycles aromatiques, impliquant des réactions intramoléculaires. Mais des réactions intermoléculaires ont également été développées. Dès 2002, le groupe de Kitagawa a travaillé sur la fonctionnalisation atroposélective d'un amide achiral secondaire pour obtenir un amide tertiaire atropoisomérique.^[381] De manière indépendante, Curran a décrit une réaction similaire.^[382] Mais dans ces deux cas, les énantiosélectivités obtenues demeurent modestes. La fonctionnalisation d'un amide secondaire possédant une faible barrière de rotation permet de fournir un amide tertiaire qui peut quant à lui être atropostable. Différents substituants ont pu être ajoutés, mais la méthode la plus efficace à ce jour demeure celle qui implique un couplage de Buchwald-Hartwig atroposélectif.

Cette méthodologie, mise au point par le groupe de Kitagawa en 2006, permet l'obtention d'anilides tertiaires avec de bonnes énantiosélectivités (Schéma 209).^[383] Il faut néanmoins noter que les résultats sont particulièrement dépendants de la nature de l'anilide de départ : plus l'acidité du proton de l'anilide est haute, plus la nucléophilie du carbanion correspondant est basse ce qui se traduit par de moins bons rendements. L'utilisation d'un motif *tert*-butyle très encombrant est essentielle pour l'obtention d'un composé atropoisomérique.

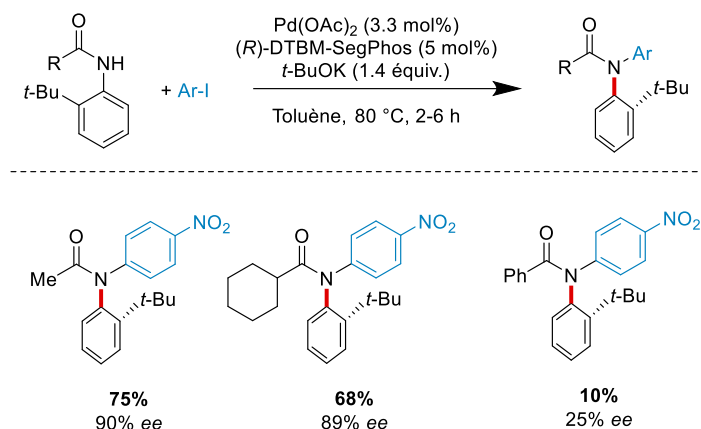


Schéma 209 : Réaction de Buchwald-Hartwig atropoénantiosélective

Mentionnons également le fait que différentes méthodologies organocatalytiques ont été développées pour mettre en place une stratégie identique basée sur la fonctionnalisation énantiosélective d'amides. Cela a permis d'accéder à différents sulfonamides^[384] ou phosphamides^[385] avec de très bonnes énantiosélectivités.

4. Couplage C-N atroposélectif

L'arylation directe d'un substrat azoté est la stratégie la plus directe et potentiellement la plus générale pour l'accès à un composé portant un axe C-N. Cependant, un tel couplage atroposélectif est particulièrement difficile. En effet, différents groupes se sont penchés sur le développement d'outils, impliquant ou non l'utilisation d'un métal, permettant d'obtenir cette réactivité. Dans un premier temps, ce sont des méthodologies basées sur l'utilisation d'un auxiliaire chiral (approche diastéréosélective) qui ont permis l'accès à des composés à chiralité axiale C-N atropoenrichis.

a. Approches diastéréosélectives

Dès 2007, les groupes de Kamikawa et d'Uemura ont été les premiers à mettre au point une réaction utilisant des complexes aromatiques de chrome possédant une chiralité planaire (Schéma 210).^[347] Ces complexes vont subir une substitution nucléophile aromatique par l'indole déprotoné, conduisant ainsi à la formation d'une molécule diastéréoisomériquement pure. De manière intéressante, la substitution de la position 2 de l'indole favorise l'obtention de l'autre diastéréoisomère avec un contrôle de la stéréosélectivité moyen à excellent.

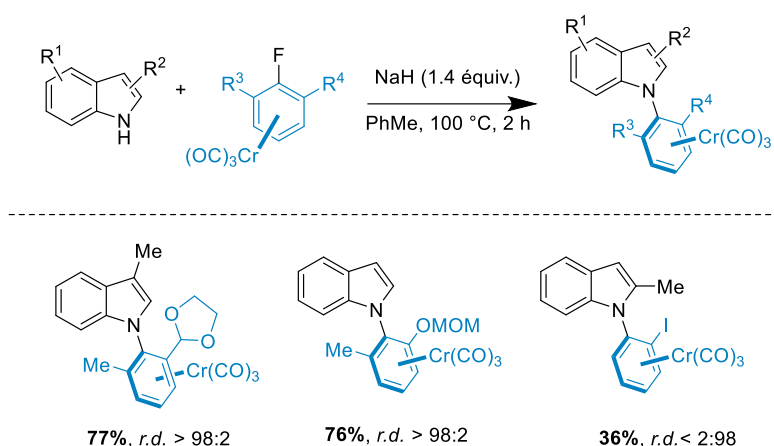


Schéma 210 : Synthèse atropodistérosélective d'indoles à chiralité axiale C-N grâce à un complexe de chrome chiral

Notre groupe s'est aussi penché sur le développement d'une méthodologie diastérosélective permettant le contrôle de l'axe C-N des indolines (Schéma 211).^[255] Nous avons présenté cette stratégie dans le chapitre 2, puisqu'elle met en jeu un sulfoxyde en tant qu'auxiliaire de chiralité.

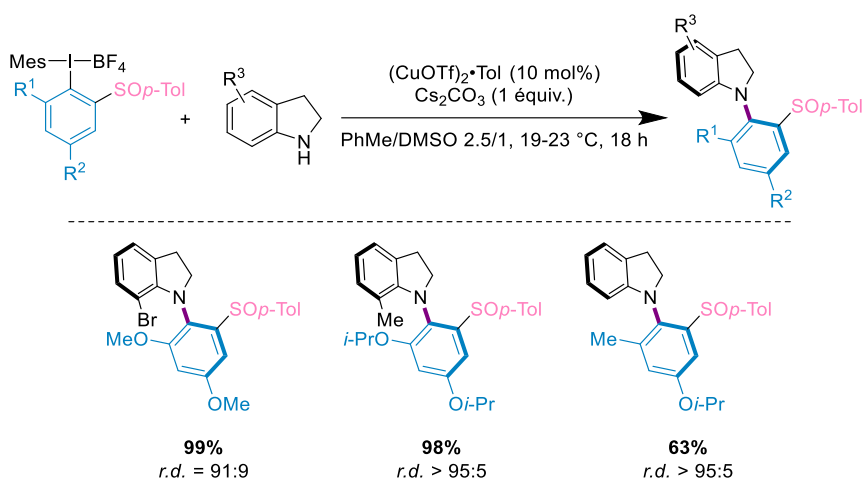


Schéma 211 : Couplage atropodistérosélectif C-N entre un iode hypervalent chiral et une indoline

b. Approches énantiosélectives

Outre les méthodologies organocatalytiques développées par les groupes de Jørgensen et de Zhang,^[342,386] notre groupe a été le premier à mettre au point un couplage atropoénantiosélectif C-N direct métallo-catalysé.^[28] Il s'agit d'une version asymétrique de la réaction de Ullmann (Schéma 212). Le couplage de Ullmann nécessite en général l'utilisation d'un halogénure d'aryle combiné à une haute température lors de la réaction. Cette limite a pu être contournée grâce à l'utilisation d'iodes hypervalents en tant que partenaires de couplage, bien plus réactifs que les iodures d'aryle correspondants. L'utilisation d'un sel de cuivre, en combinaison avec un ligand chiral de type biosoxazolidine, permet l'obtention d'excellentes énantiosélectivités, alors que l'utilisation d'un acide de Lewis permet quant à lui d'augmenter les rendements obtenus. Il faut noter que cette réaction est caractérisée par un effet non-linéaire positif très important.

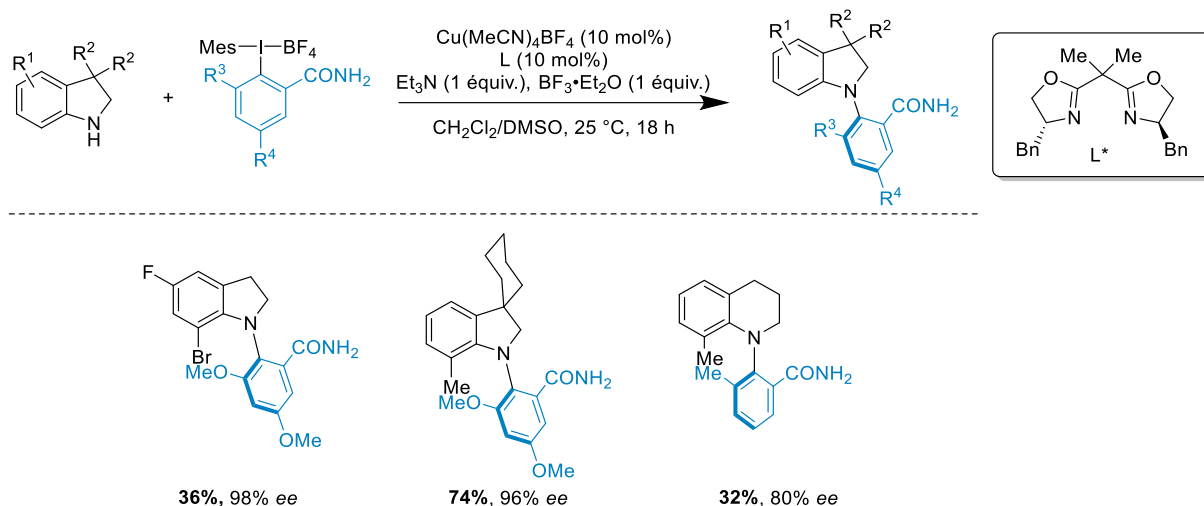


Schéma 212 : Couplage de Ullmann atropoénantiosélectif

5. Utilisation de l'activation de liaisons C-H pour la synthèse de composés C-N atropoenrichis.

L'activation de liaisons C-H asymétrique a pu être mise à profit de deux manières différentes pour l'obtention de composés C-N atropoisomériques. Tout d'abord, la première stratégie consiste à fonctionnaliser la position *ortho* de l'axe C-N d'un hétérobiaryle déjà existant. En fonction de l'encombrement de ce biaryle, et des conditions réactionnelles utilisées (en particulier la température), une désymétrisation, une résolution cinétique ou une résolution cinétique dynamique est mise en jeu. La seconde stratégie est celle basée sur la construction (ou l'agrandissement) de l'un des cycles aromatiques du futur hétérobiaryle.

Le premier exemple d'utilisation de l'activation C-H pour l'obtention de tels composés a été publié au début de l'année 2019, par le groupe du Prof. B.-F. Shi (Schéma 213).^[387] À partir d'un *N*-naphtylpyrrole racémique (la rotation autour de l'axe C-N est restreinte), grâce à l'utilisation d'un aldéhyde en position 2 du pyrrole, une imine chirale va être formée au cours de la réaction et servir de groupement directeur transitoire pour l'alcynylation directe du substrat. L'utilisation d'une température modérée permet de favoriser la rotation autour de l'axe C-N du substrat (ou de l'intermédiaire réactionnel) de manière à mettre en jeu une résolution cinétique dynamique. Cela permet l'obtention des produits avec d'excellentes énantiosélectivités, et le concept a pu être étendu à une large gamme de groupements hétéroaromatiques pentatomiques. Il n'est cependant pas possible d'aryler la position 2 de l'indole à partir d'un composé de type 2-(indol-1-yl)benzaldéhyde.

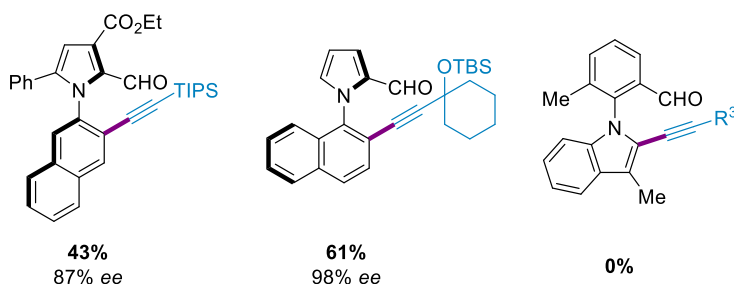
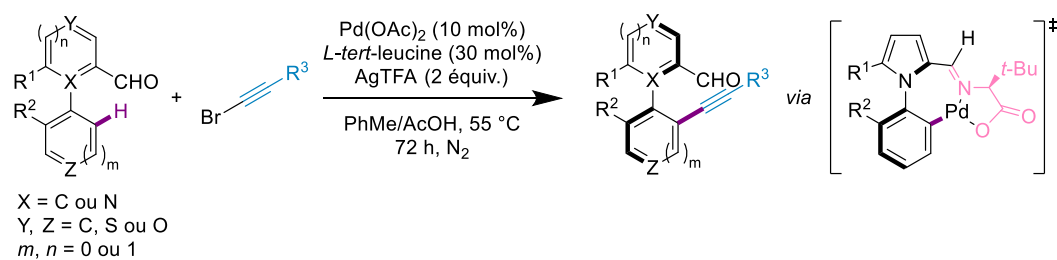


Schéma 213 : Alcylation C-H atropoénantiosélective pour l'accès à des pyrroles C-N atropoisomériques

Le groupe de Xie a mis au point une méthode similaire, mais permettant cette fois l'oléfination C-H atroposélective de *N*-arylindoles, grâce à une réaction de type Fujiwara-Moritani (Schéma 214).^[348] En fonction de la substitution du noyau aromatique lié à l'atome d'azote de l'indole, une désymétrisation, une résolution cinétique voire une résolution cinétique dynamique sont mises en jeu. Les excès énantiomériques obtenus sont généralement très bons, les rendements étant plus modérés.

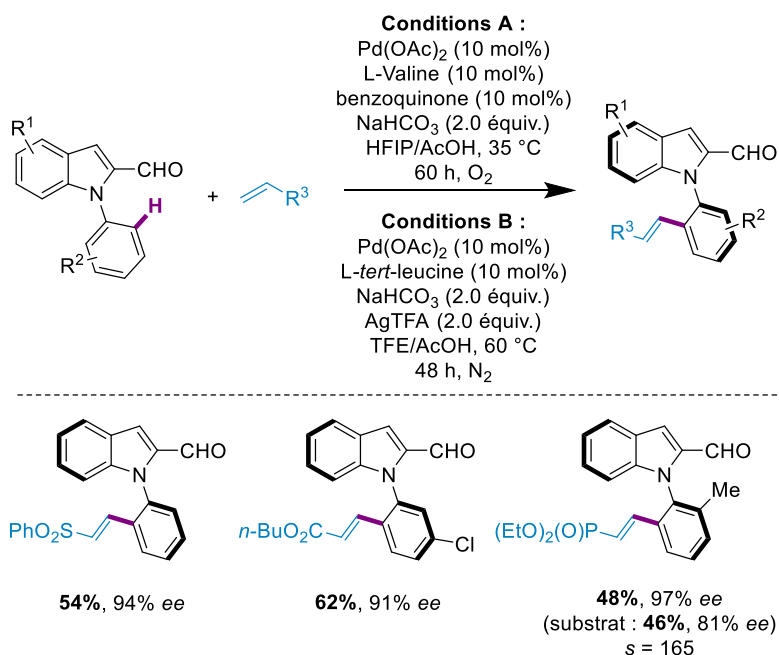


Schéma 214 : Oléfination C-H d'indoles atropoénantiosélective

Le groupe d'Ackermann a quant à lui décrit la version électrochimique de cette réaction, ce qui a l'avantage de remplacer le sel d'argent onéreux par de l'électricité (Schéma 215). Dans un premier temps, la réaction a été réalisée à partir de substrats biaryliques ou de *N*-aryl pyrroles.^[388] Les conditions employées sont particulièrement douces, et permettent d'accéder au produit d'oléfination

C-H avec de bons rendements et d'excellentes énantiosélectivités. De manière notoire, cette méthodologie permet l'accès à des [5]- ou [6]-hélécènes énantiopurs à partir des biaryles obtenus.

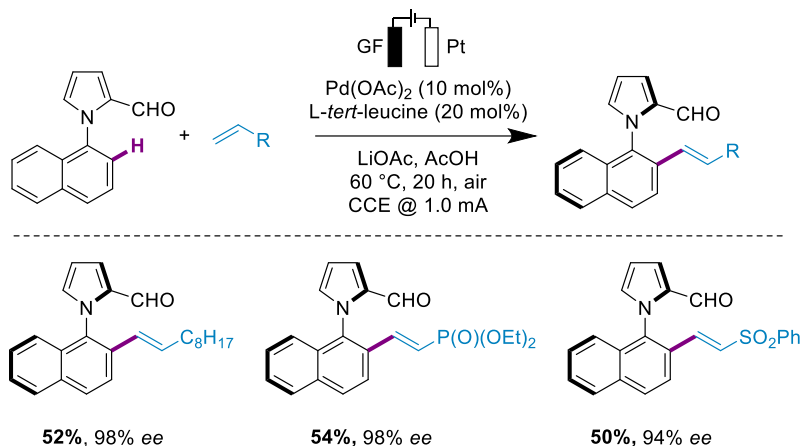


Schéma 215 : Oléfination C-H atropoénantiosélective électrochimique pour l'accès à des pyrroles C-N atropoisomériques

Ackermann a ensuite étendu le champ d'application de cette réaction, en utilisant à présent les *N*-arylindole comme substrats de départ (Schéma 216).^[206] L'un des avantages de cette méthodologie est qu'elle tolère l'utilisation de maléimides comme partenaire de couplage. Les composés de départ étant atropostables, une résolution cinétique est impliquée et permet l'obtention de sélectivités modérées à excellentes.

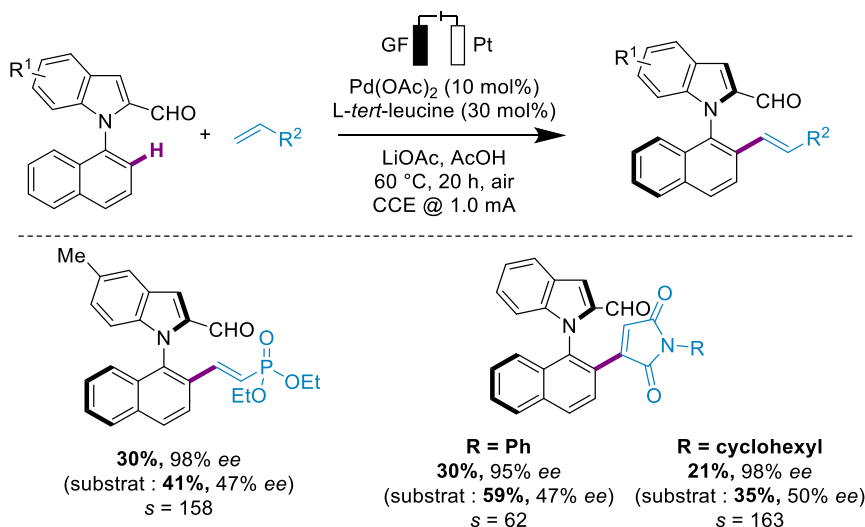


Schéma 216 : Oléfination C-H atropoénantiosélective électrochimique pour l'accès à des indoles C-N atropoenrichis

La fonctionnalisation directe d'une liaison C-H *via* l'utilisation d'un métal de transition s'est également avérée être efficace pour l'accès à des anilides atropoisomériques. Ce type de chiralité axiale C-N est radicalement différent de ceux précédemment présentés puisque les anilides chiraux sont beaucoup plus flexibles que les hétérobiaryles à chiralité axiale C-N. En effet, en plus de la rotation autour de l'axe C-N, la rotation autour de l'axe N-CO est également libre, ce qui confère aux anilides un plus haut degré de liberté. L'énantiocontrôle de tels composés est donc particulièrement délicat. Le groupe de

Shi a mis au point une stratégie basée sur la fonctionnalisation C-H asymétrique *via* une résolution cinétique dynamique pour accéder à cette classe de composés (Schéma 217).^[389]

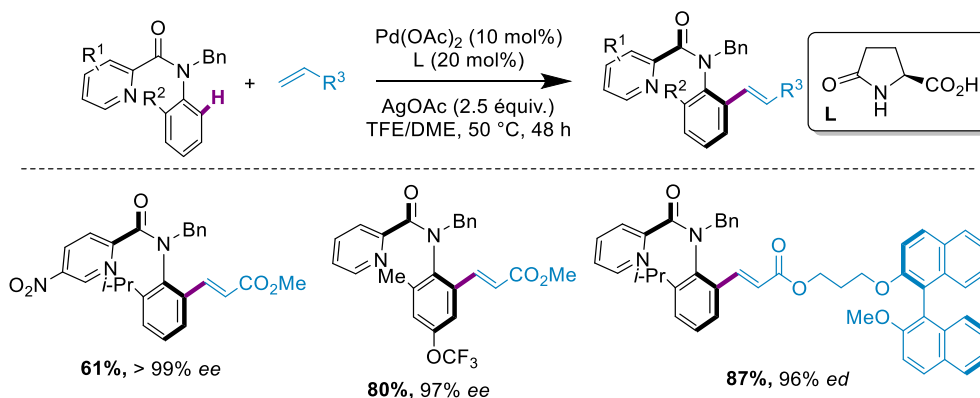


Schéma 217 : Synthèse d'anilides énantiomériquement enrichies grâce à une oléfination C-H atroposélective

Enfin, une autre stratégie utilisée *via* l'activation C-H est la synthèse d'atropoisomères grâce à la construction ou l'agrandissement du noyau aromatique ou hétéroaromatique. Ainsi, le groupe de Wang a développé une réaction de type Satoh-Miaura en version asymétrique permettant l'accès à des oxindoles à chiralité axiale C-N grâce à une catalyse au rhodium(III).^[390] Au cours de cette réaction, deux liaisons C-H (celle en *ortho* de l'axe C-N, puis celle en *méto*) sont successivement activées, permettant l'insertion de deux molécules d'alcyne et l'obtention du produit atropoisomériquement enrichi avec de hautes énantiomériques (Schéma 218).

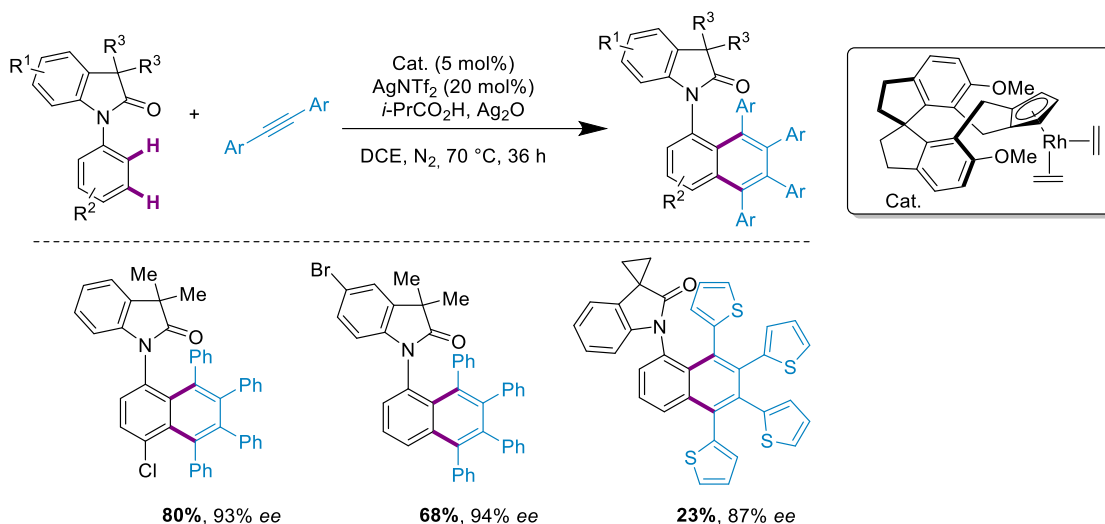


Schéma 218 : Accès à des oxindoles C-N atropoisomériquement enrichies via une double réaction d'activation C-H

Les groupes de Zhang, Wu et Xie ont conjointement utilisé une stratégie similaire pour accéder cette fois à des indoles à chiralité axiale C-N, grâce à une catalyse au palladium et l'utilisation d'un groupement directeur transitoire (Schéma 219).^[391] Bien que les excès énantiomériques obtenus soient excellents, les rendements demeurent modestes.

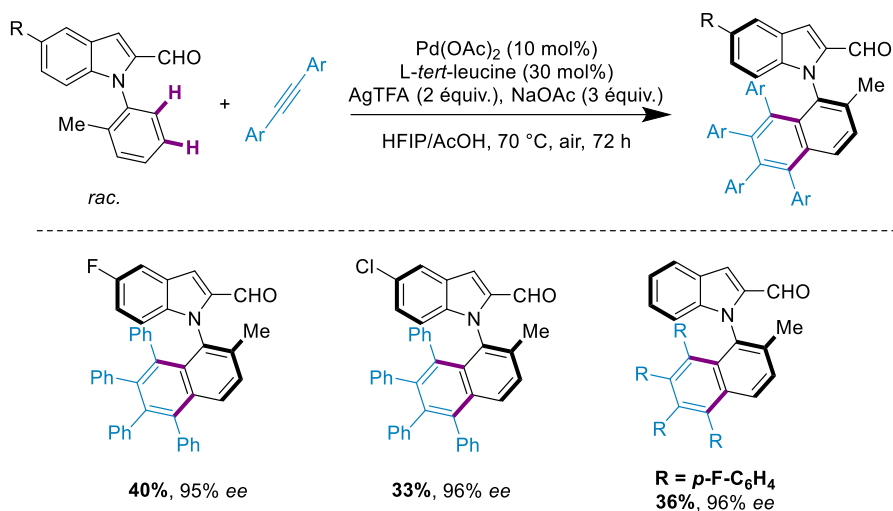


Schéma 219 : Accès à des indoles C-N atropoisomériques via une double activation C-H

Enfin, l'activation de liaisons C-H asymétrique a été utilisée pour la synthèse d'indènes ou d'indénones à chiralité axiale C-N. Le groupe de Li a ainsi décrit une méthodologie basée sur l'annulation asymétrique [3+2] entre des arylnitrones et des alcynes internes catalysée par un complexe de rhodium(III) chiral (Schéma 220).^[392] Le principal intérêt de cette réaction est qu'elle permet de contrôler deux éléments de chiralité non-corrélés en une seule étape. En effet, lorsque le diphenylacétylène est utilisé, seul le contrôle du centre quaternaire est assuré mais dès qu'un motif naphthyle est installé sur l'alcyne, un axe de chiralité C-C est créé et le système catalytique développé par les auteurs permet un excellent stéréocontrôle de celui-ci. Lorsque l'alcyne est cette fois substitué par un noyau indolique, il s'agit dès lors d'un axe de chiralité C-N qui est obtenu, toujours avec un très bon contrôle de la stéréosélectivité.

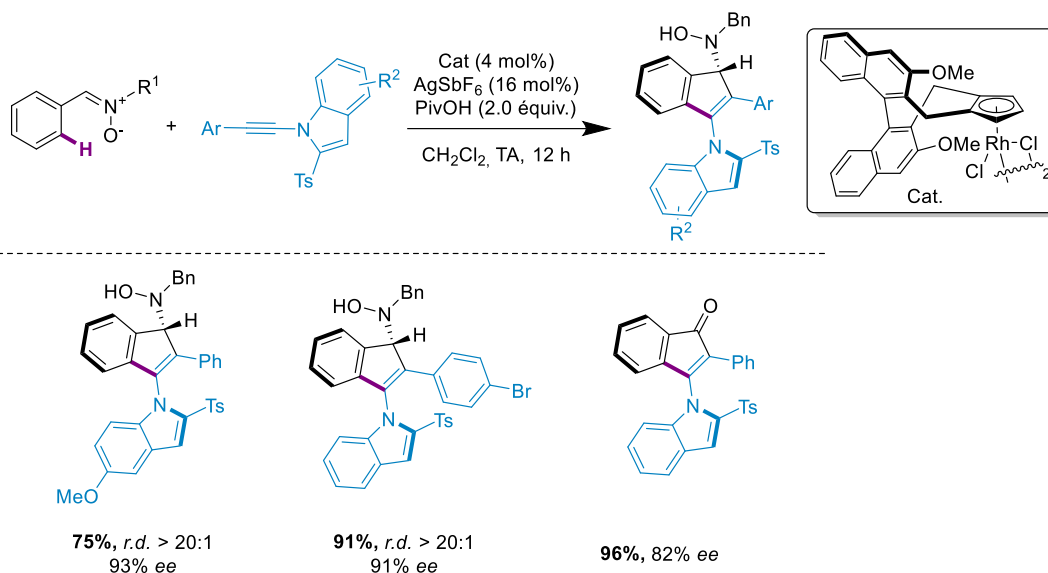


Schéma 220 : Annulation [3+2] asymétrique pour l'accès à des composés C-N atropoisomériques

Enfin, une dernière stratégie particulièrement élégante a été mise au point par le groupe de Zhou pour l'accès à différents composés à chiralité axiale C-N atropoisomériques, tels que des macrolactones ou des molécules avec des axes vicinaux ou distants contrôlés, en utilisant cette fois un substrat de type amide aromatique (Schéma 221).^[393] Cette méthode est basée sur un transfert de chiralité axiale C-C

vers la chiralité axiale C-N, et implique l'insertion du palladium (une fois la carbopalladation du norbornène effectuée) dans la liaison C-H du iodoarène.

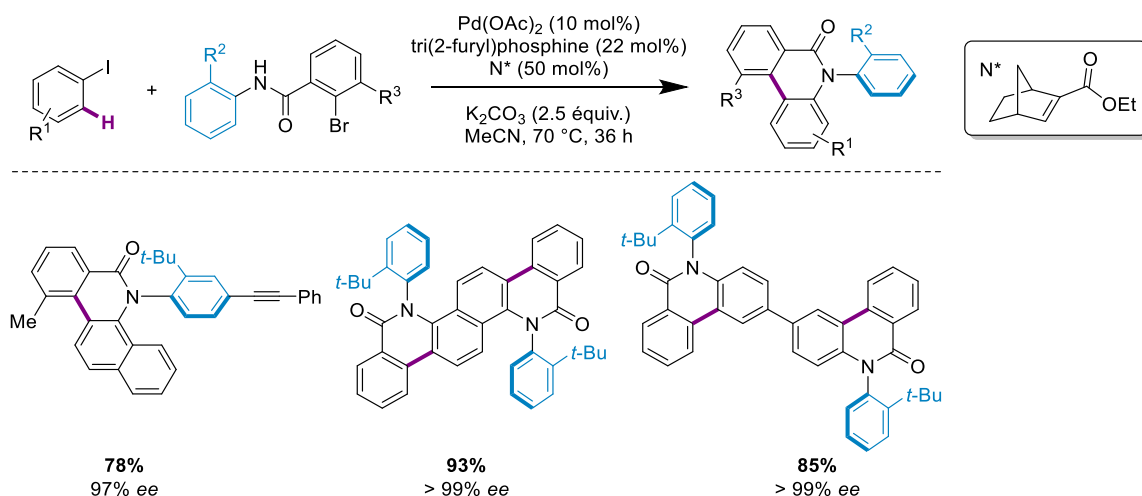


Schéma 221 : Réaction de Catellani énantiosélective pour l'accès à des composés C-N atropoisomériques

L'activation de liaisons C-H asymétrique est donc un outil particulièrement puissant pour l'obtention de composés à chiralité axiale C-N atropoenrichis. Néanmoins, seules quelques méthodologies ont été à ce jour développées, et seuls des alcynes ou des oléfines ont été utilisés comme partenaire de couplage. Par ailleurs, ces stratégies sont basées sur l'utilisation de métaux nobles (palladium ou rhodium). L'enjeu de ce chapitre sera donc le développement d'une stratégie, basée sur la catalyse au cobalt basse-valence, pour accéder à de tels squelettes.

II. Obtention d'indoles à chiralité axiale C-N par activation C-H asymétrique catalysée au cobalt : résultats et discussions

Ces travaux ont été réalisés en collaboration avec Amandine Luc, alors étudiante en stage de Master 2 au laboratoire.

1. Introduction

La réaction d'arylation C-H atropoénantiosélective que nous avons développée dans le chapitre précédent est compatible avec les indoles *N*-substitués par un groupement phényle. Nous avons souhaité étudier l'influence de l'introduction d'un substituant en *ortho* de ce groupement phényle afin de générer un axe C-N atropostable (Schéma 222).

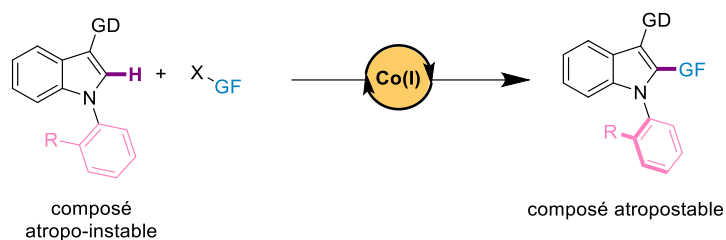


Schéma 222 : Concept imaginé pour l'accès à des indoles C-N atropoisomériques

L'indole de départ possède alors un axe C-N non symétrique et est non-atropoisomérique puisque la rotation autour de l'axe C-N est permise à température ambiante (lorsque le substituant en *ortho* est bien choisi). Le but de ce projet est de voir s'il est possible d'accéder à un composé atropoisomériquement enrichi en introduisant de la gêne stérique en position C2 de l'indole grâce à l'utilisation d'un système catalytique semblable à celui développé dans le chapitre précédent. Ce projet présente différents objectifs. Tout d'abord, il faudra déterminer les partenaires de couplage adéquats. En effet, il est possible d'introduire une large diversité de substituants grâce à la catalyse au cobalt basse-valence, et la nature de ce substituant aura très probablement un impact sur l'induction asymétrique de la réaction et sur l'atropostabilité du produit. La nature du substituant *ortho* sera également un enjeu majeur : celui-ci ne devra pas être trop petit (afin de ne pas avoir une barrière de rotation trop faible) mais il ne devra pas non plus être trop encombrant, au risque d'inhiber la réaction. Le choix de celui-ci sera donc déterminant. Cependant, peu d'informations sont disponibles dans la littérature concernant les barrières de rotation de tels composés. À titre d'exemples, les composés de la Figure 51 sont déjà atropostables.^[348]

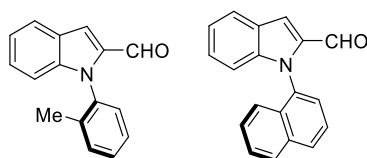


Figure 51 : Structures de composés atropostables à température ambiante

À notre connaissance, il n'existe pas d'informations sur l'estimation de la barrière de rotation de l'axe C-N d'indoles non-substitués en position C2, rendant ce projet plus difficile encore. Enfin, il conviendra de déterminer un système catalytique mettant en jeu un ligand chiral qui permettra d'obtenir de bons excès énantiomériques. Le système catalytique développé pour l'arylation C2-H atropoénantiosélective de l'indole sera dans un premier temps exploité afin d'évaluer ses performances.

2. Résultats et discussion

Les premières expériences réalisées sur ce projet ont été réalisées au cours de la première partie de cette thèse, avant la mise au point de la réaction d'arylation C-H atropoénantiosélective. Nous avons initialement choisi d'installer sur l'atome d'azote de l'indole un noyau de type benzène *ortho*-substitué par un méthyle (substrat **IV-1a**), en combinaison avec le *para*-chloroanisole **II-2a** comme partenaire de couplage. Différentes familles de ligands (Figure 52) ont été utilisées et deux résultats principaux ont

été obtenus. Tout d'abord, un ligand de type NHC **L*5** a permis d'obtenir le produit d'arylation **IV-3** avec un enrichissement de l'axe C-N modeste de 19% ee (Schéma 223).

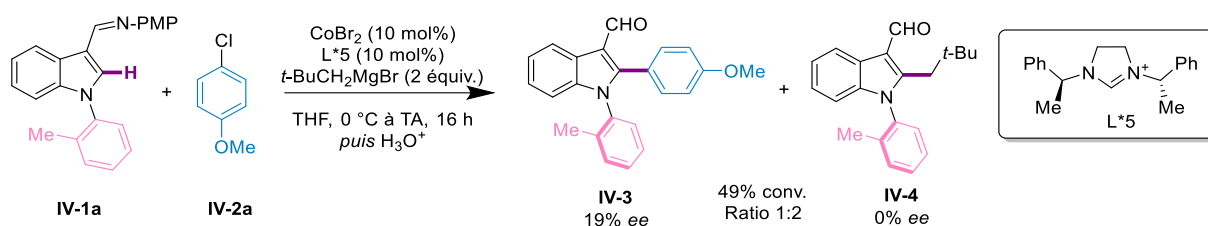


Schéma 223 : Résultat préliminaire obtenu pour l'obtention d'un indole atropénrichi

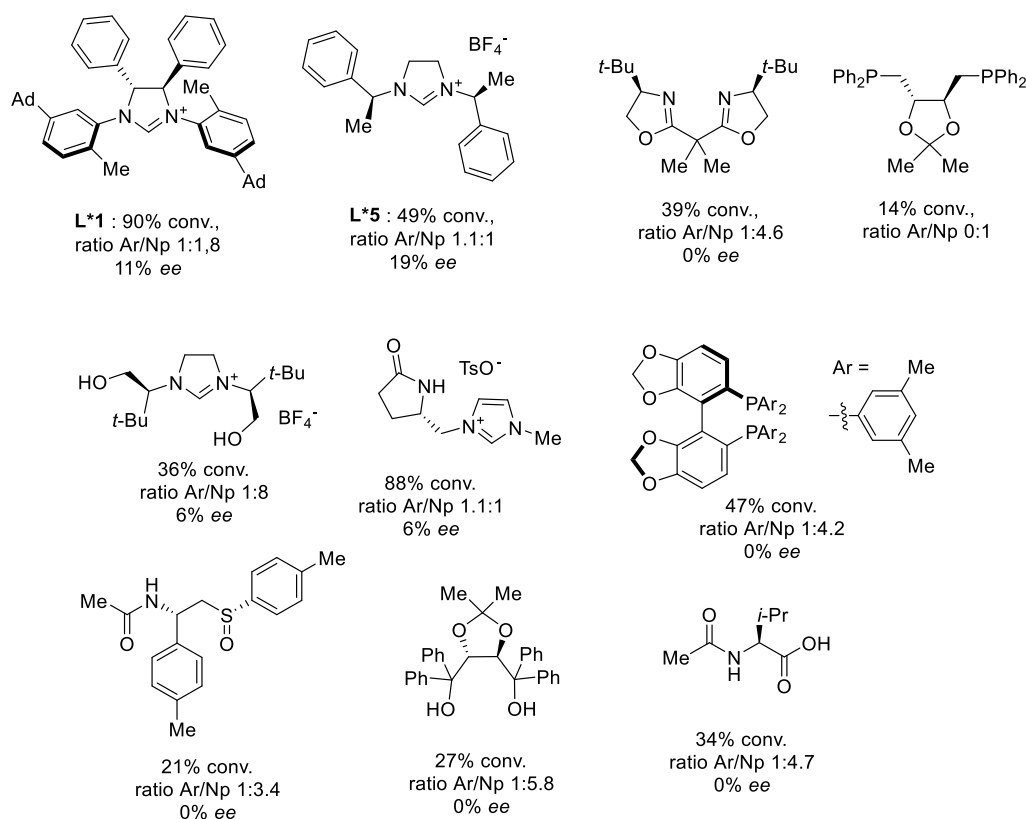


Figure 52 : Criblage préliminaire du ligand chiral

Il faut noter que parmi les différentes familles de ligands chiraux testées (bisoxazolines, diphosphines, dioxolanes, amides chiraux), seuls les NHC ont permis l'obtention d'excès énantiomériques non nuls. Bien qu'il soit faible, le produit désiré **IV-3** a pu être obtenu avec un excès énantiomérique non-nul avec le ligand **L*5**. Cependant, la conversion demeure faible. Plus problématique, le produit de néopentylation **IV-4** est le produit majoritairement formé au cours de cette réaction. L'introduction d'un motif néopentyle, très encombrant, bloque la rotation autour de l'axe C-N et le composé obtenu est également atropostable et a pu être analysé par HPLC chirale. Nous n'avons pas observé de corrélation entre l'excès énantiomérique du produit d'arylation et celui du produit de néopentylation. Étant donné la grande spécificité du réactif de Grignard néopentyle pour cette réaction d'arylation C-H, nous ne nous sommes pas davantage intéressés au produit **IV-4** et à son enrichissement.

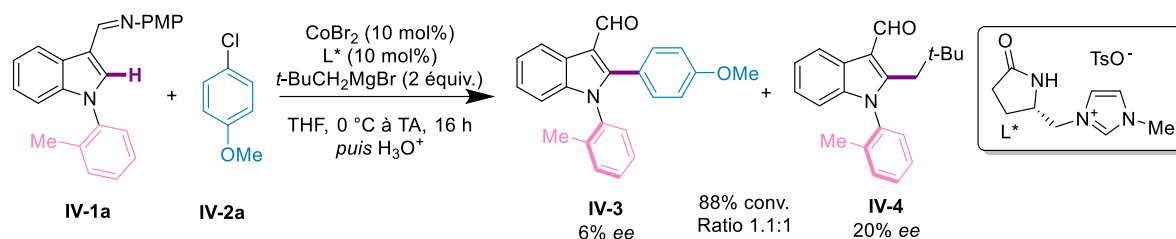


Figure 53 : Résultat obtenu pour l'obtention d'un indole C-N atropoenrichi

Les investigations sur ce projet ont été mises en pause un long moment, le temps de développer la réaction d'arylation C-H atropoénantiosélective. Entre temps, quelques méthodologies permettant l'accès à des composés à chiralité axiale C-N atropoenrichis grâce à l'activation C-H ont été développées dans la littérature. Celles-ci ont montré que le groupement naphtyle était largement utilisé afin de bloquer la rotation autour de l'axe comme nous l'avons montré dans la première partie de ce chapitre. Nous avons donc décidé de commencer nos investigations à partir des substrats **IV-1b** et **IV-1c**.

De nouvelles imines, portant différents substituants en position *ortho* du groupement aromatique lié à l'atome d'azote, ont donc été synthétisées en trois étapes (Schéma 224). La première étape consiste en un couplage de Ullmann pour construire la liaison C-N. La deuxième étape est une réaction de Vilsmeier-Haack, permettant l'installation d'un motif aldéhyde sur la position C3 de l'indole. Enfin, une étape de condensation entre la *para*-anisidine et l'aldéhyde obtenu permettant la formation du substrat de départ. Une petite chimiothèque d'imines a ainsi pu être obtenue.

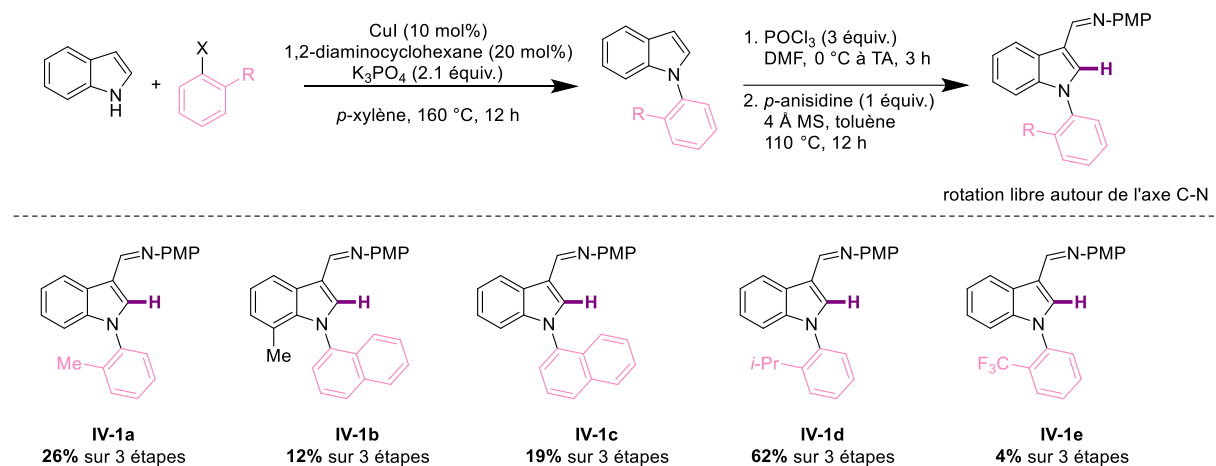


Schéma 224 : Synthèse de différents substrats pour l'obtention d'indoles C-N atropoisomériques

Au vu de l'expérience acquise concernant l'arylation des indoles, nous avons fait le choix de continuer à utiliser un chlorure d'aryle en tant que partenaire de couplage. Cependant, bien qu'évidente, l'utilisation du 1-chloronaphtalène sera dans un premier temps évitée. En effet, cela conduirait à la formation d'un produit portant deux axes de chiralité et donc de diastéréoisomères. Nous souhaitons en effet simplifier le système catalytique au maximum pour accumuler des connaissances sur le contrôle de l'axe C-N seul. Nous avons alors utilisé le 2-chloronaphtalène **IV-2b** plutôt que le groupement chloro-anisole **IV-2a** utilisé auparavant. En effet, il apporte davantage d'encombrement que le motif anisole sans pour autant créer un axe de chiralité C-C atropostable à température

ambiante et les purifications sont plus aisées. Le ligand L*16, optimisé pour l'arylation C-H atropoénantiosélective, a été conservé dans un premier temps. Les différents indoles synthétisés ont donc été évalués pour cette transformation (Tableau 15).

Tableau 15 : Optimisation du substrat

Entrée	R	Substrat	Ratio Ar/Np	Rendement	ee (%)
1	^a	IV-1c	3:1	35%	0%
2	Me	IV-1a	5:1	26%	14%
3	CF ₃	IV-1e	2.6:1	31%	18%
4	<i>i</i> -Pr	IV-1d	2:1	26%	55%
5 ^b	<i>i</i> -Pr	IV-1d	10:1	60%	60%

^aMotif 1-naphtyle directement connecté à l'atome d'azote de l'indole ; ^bchauffage à 50 °C.

Nous avons tout d'abord utilisé le substrat **IV-1b** portant le motif 1-naphtyle sur l'atome d'azote de l'indole et un méthyle en position 7. Cependant, l'analyse par HPLC chirale de ce composé a révélé qu'avant même l'étape d'arylation C-H, ce composé est déjà atropostable. Voulant privilégier la résolution cinétique dynamique par rapport à la résolution cinétique, nous nous sommes alors tournés vers l'utilisation du substrat **IV-1c** en combinaison avec le 2-chloronaphtalène (**entrée 1**). Cela a permis l'obtention du produit désiré avec un rendement modeste. Malheureusement, le produit obtenu est racémique, signifiant que le motif naphtyle n'était probablement pas le plus adapté pour ce projet. Dans le cas d'un groupement *ortho*-tolyle (substrat **IV-1a**, **entrée 2**), le rendement demeure modeste mais l'excès énantiomérique est à présent non nul, et est proche de celui obtenu lorsque le *para*-chloroanisole était utilisé comme partenaire de couplage. En passant d'un substituant *ortho*-méthyle à un substituant *ortho*-trifluorométhyle **IV-1e** plus encombré, une très faible augmentation de l'excès énantiomérique est observée (**entrée 3**). Enfin, en utilisant un motif *isopropyle* **IV-2d**, un excès énantiomérique prometteur de 55% est obtenu, le rendement étant quant à lui modeste (**entrée 4**). Afin d'améliorer la conversion, nous avons chauffé cette réaction pendant toute une nuit à 50 °C. Cela a permis non seulement d'améliorer considérablement la conversion, mais également la chimiosélectivité de la réaction, puisque le produit de néopentylation est maintenant obtenu très minoritairement (**entrée 5**). L'excès énantiomérique reste quant à lui pratiquement inchangé. Nous avons donc décidé de conserver le groupement *isopropyle* pour la suite de l'optimisation des conditions de cette réaction, tout en chauffant systématiquement les mélanges réactionnels à 50 °C. Nous nous sommes ensuite concentrés sur l'optimisation du ligand chiral.

La chimiothèque de ligands synthétisée dans le chapitre précédent a été agrandie afin d'améliorer encore la structure du ligand. En particulier, la substitution du motif éther, situé en *para* a été étudiée :

le méthyle initialement installé a pu être remplacé par un éthyle, par un phényle ou par un benzyle. La position *mé*ta a également pu être modifiée : l'adamantyle initialement installé a pu être remplacé par un proton. La chimiothèque de ligands supplémentaires suivante a finalement pu être obtenue (Figure 54).

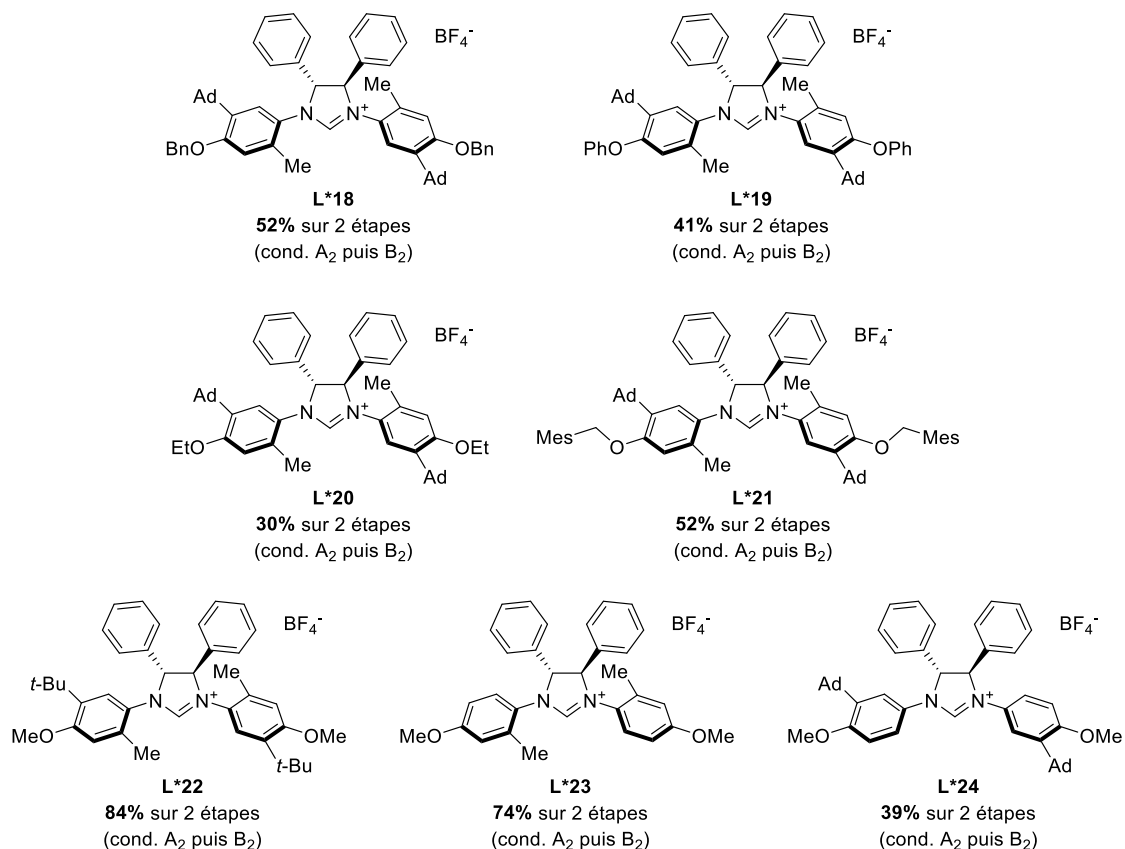
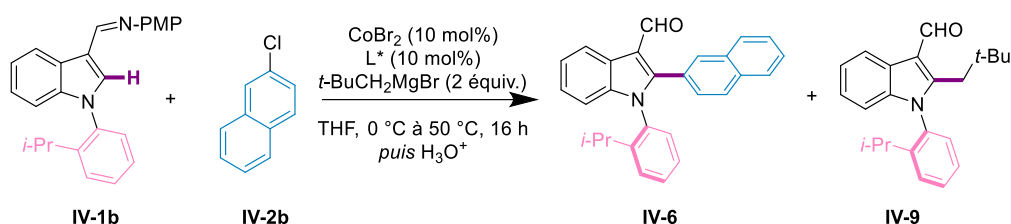


Figure 54 : Nouveaux ligands chiraux de type NHC synthétisés

Ces différents ligands ont ensuite été testés.

Tableau 16 : Optimisation du ligand chiral



Entrée	Ligand	Ratio Ar/Np	Rendement	ee (%)
1	L*16	10:1	60%	60%
2	L*15	3:1	23%	14%
3	L*17	2:1	28%	8%
4	L*18	91:9	51%	36%
5	L*20	94:6	32%	16%
6	L*3	Nd	Traces	Nd
7	L*7	5:1	64%	20%
8	L*12	1:1	41%	10%
9	L*13	2:1	41%	5%
10	L*23	1:1.6	38%	2%
11	L*24	85:15	44%	16%

Tout d'abord, l'influence du substituant en position *ortho* sur les groupements aromatiques liés à l'imidazolium du ligand a été évaluée (**entrées 1-5**). Différents substituants (benzyloxy, éthoxy, méthyle, isopropoxy notamment) ont été testés et les résultats obtenus montrent que la substitution de cette position est très importante. Alors que l'utilisation d'un benzyloxy permet d'obtenir un excès énantiomérique modeste (36%), le motif méthoxy apparaît comme étant le seul vraiment efficace.

Des ligands de type NHC portant des groupes aromatiques variés ont également été testés (**entrées 6 et 7**) mais ils n'égale pas les performances atteintes par le ligand L*16. Des ligands synthétisés à partir d'autres diamines énantio-pures (**entrées 8 et 9**) ont aussi été utilisés, mais les résultats en termes d'énantiosélectivité sont médiocres. Par ailleurs, la présence du substituant adamantyle en position *mé*ta est indispensable pour l'obtention d'un produit atropoenrichi (**entrée 10**). Enfin, l'absence du substituant en *ortho* sur les noyaux aromatiques du ligand chiral conduit à une forte érosion de l'énantiosélectivité de la réaction.

Seul le ligand L*16 permet l'obtention de bonnes énantiomériques. Nous avons alors essayé de reproduire la réaction de manière à confirmer et certifier ce résultat. Cependant, nous avons obtenu un résultat bien en-deçà de celui obtenu originalement : le produit **IV-6** a pu être obtenu avec des rendements similaires, mais avec un excès énantiomérique de 22% ee. De manière à expliquer la raison de cette différence importante, nous avons étudié séparément les différents paramètres de la réaction (temps entre l'ajout du réactif de Grignard et le début de la chauffe, température, nombre d'équivalents du réactif de Grignard...) sans arriver à trouver la cause de ces problèmes de reproductibilité.

Nous avons alors décidé d'évaluer un autre partenaire de couplage pour cette réaction, en utilisant le 3,5-difluorochlorobenzène. Les résultats suivants ont été obtenus (Schéma 225).

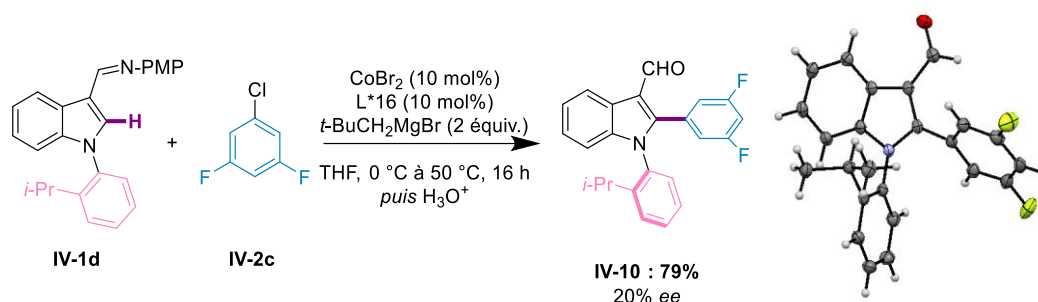


Schéma 225 : Utilisation d'un autre partenaire de couplage

Les résultats obtenus avec le 3,5-difluorochlorobenzène **IV-2c** s'avèrent particulièrement décevants. Bien que le rendement isolé soit très bon, l'excès énantiomérique n'est que de 20%. Nous avons réussi à augmenter cet excès énantiomérique en diluant le milieu réactionnel (concentration finale de 0.1 M au lieu de 0.28 M), pour atteindre 40% ee et 69% de rendement. Une structure RX du produit **IV-10** a pu être obtenue, mais c'est le composé racémique qui a cristallisé, ce qui ne nous a pas permis de déterminer la configuration absolue de l'énantiomère majoritairement obtenu.

Par ailleurs, la difficulté à reproduire l'excès énantiomérique de 60% obtenu avec **L*16** en utilisant le 2-chloronaphtalène **IV-2b** (de nombreux tests ont été entrepris, et les résultats étaient généralement compris entre 20 et 36% d'ee) nous a encouragé à explorer une autre réaction. L'hypothèse selon laquelle ces problèmes de reproductibilité serait liée à des problèmes de préparation de l'échantillon avant l'analyse par HPLC chirale n'est pas à exclure.

3. Conclusion

Nous nous sommes ici intéressés à l'arylation C-H d'un indole portant sur l'atome d'azote un groupement aromatique *ortho*-substitué afin d'obtenir un indole C-N atropoisomérique. Afin de déterminer le substituant le plus efficace, différentes imines ont été synthétisées et testées dans les conditions de l'arylation développée au chapitre précédent (mais en utilisant un partenaire de couplage ne permettant pas d'accéder à un composé C-C atropoisomérique). Le groupement *isopropyle* en position *ortho* du *N*-arylindole s'est avéré être le plus prometteur. Malgré de nombreuses conditions réactionnelles employées, seuls des excès énantiomériques au mieux modestes ont été obtenus et la réaction ayant permis l'obtention du produit avec 60% d'ee s'est avérée non-reproductible.

III. Vers le contrôle de deux axes de chiralité C-C et C-N en une seule étape

1. Propos introductifs

Toujours dans l'objectif de contrôler l'axe atropoisomérique C-N de l'indole, nous nous sommes intéressés à l'utilisation du 1-chloronaphtalène comme partenaire de couplage. Cela pourrait permettre le contrôle de deux axes de chiralité en une seule étape : l'axe C-C formé lors de l'arylation C-H, et l'axe C-N dont la rotation est bloquée suite à l'introduction des noyaux aromatiques en position C2 de l'indole.

La génération de plusieurs axes de chiralité en une seule étape est particulièrement attrayante puisqu'elle permet d'augmenter la complexité moléculaire des composés générés. Les principales stratégies permettant la synthèse de composés biaryliques atropoenrichis (formation d'un cycle aromatique, modification d'un substituant d'un biaryle pré-existant et couplage atroposélectif direct) ont toutes été utilisées au-moins une fois pour le contrôle de plusieurs axes de chiralité en une seule étape.

Dans un souci de concision, et ce sujet ayant fait l'objet d'une revue récente,^[29] nous ne nous focaliserons ici que sur deux points : les méthodologies permettant le contrôle d'un axe C-C et d'un axe C-N en une seule étape et les méthodologies basées sur l'utilisation de l'activation de liaisons C-H. Le groupe de Hsung a, dès 2007, mis au point une méthodologie permettant le contrôle d'un axe C-C et d'un axe C-N en une seule étape (Schéma 226).^[394] Grâce à une réaction de cycloaddition [2+2+2] entre un ynamide et un diyne catalysée par un complexe de rhodium(I), il a été possible d'obtenir des oxazolidinones avec de bonnes diastéréosélectivités et d'excellentes énantiosélectivités.

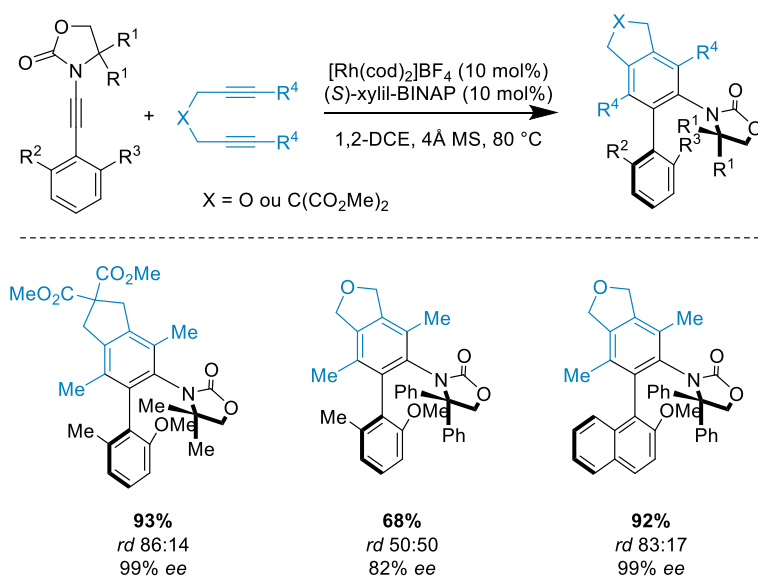


Schéma 226 : Contrôle d'un axe C-C et d'un axe C-N grâce à une cycloaddition [2+2+2]

Très récemment, en 2021, les groupes de Luo et de Zhu ont élaboré une stratégie basée sur le couplage entre un 2-isocyanobenzamide et un iodure d'aryle 2,6-disubstitué pour l'obtention de 2-arylquinazolinones chirales (Schéma 227).^[395] Lorsqu'un l'un des substituants est un groupement aromatique *ortho*-substitué suffisamment encombré, le produit obtenu possède deux axes de chiralité : un axe C-C et un axe C-N. L'utilisation d'un système catalytique comprenant du palladium et un ligand de type phosphoramidite dérivé du SPINOL permet d'accéder au produit désiré avec une diastéréosélectivité modeste, mais avec de bons excès énantiomériques pour chaque diastéréoisomère. Néanmoins, seul un exemple de composé possédant deux axes de chiralité est décrit.

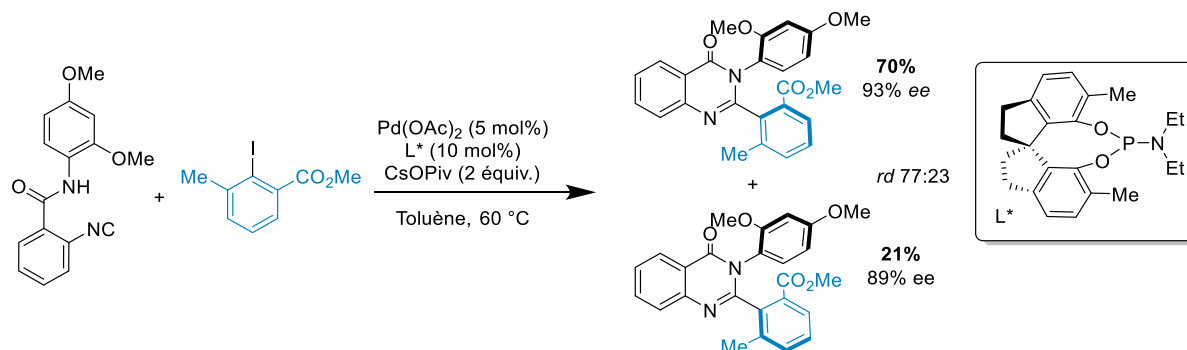


Schéma 227 : Couplage entre un isocyanobenzamide et un iodure d'aryle pour le contrôle d'un axe C-C et d'un axe C-N en une seule étape

Ces deux méthodologies sont, à notre connaissance, les seuls exemples permettant de contrôler un axe C-C et un axe C-N en une seule étape. Celles-ci sont particulièrement spécifiques vis-à-vis des substrats employés et nécessitent du palladium ou du rhodium.

L'activation de liaisons C-H a également contribué au développement de méthodologies permettant le contrôle de plusieurs axes de chiralité en une seule étape, bien qu'elles restent peu nombreuses. Notre groupe a été précurseur dans ce domaine grâce à la mise au point de la réaction d'arylation C-H atropodiasélective contrôlée par un sulfoxyde énantiopur, que nous avons présenté dans un chapitre précédent.^[10] Nous avons également présenté dans le chapitre précédent la méthodologie d'arylation C-H atropoénantiosélective catalysée par du palladium développée par Baudoin et Cramer, qui permet l'obtention d'un produit avec deux axes de chiralité parfaitement contrôlés lorsqu'un partenaire de couplage de type 1,5-dibromonaphtalène est utilisé.^[19] Néanmoins, cet exemple demeure particulièrement substrat-dépendant. Enfin, en 2021, le groupe de Zhou a mis au point une réaction de Catellani stéréosélective qui permet de synthétiser des *ortho*-terphényles atropoisomériques avec d'excellentes diastéreo- et énantiosélectivités malgré la température particulièrement haute (Schéma 228).^[324] Cette réaction, particulièrement élégante, est compatible avec une très large gamme de substituants.

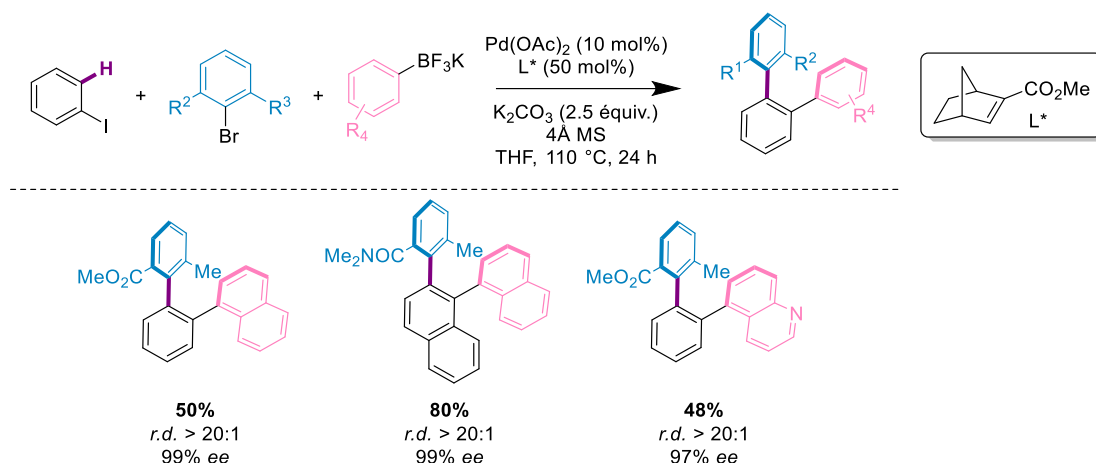


Schéma 228 : Réaction de Catellani énantiosélective pour l'obtention d'ortho-terphényles atropoisomériques

2. Résultats et discussion

Comme nous venons de le voir, il n'existe que quelques méthodes basées sur l'activation de liaisons C-H qui permettent le contrôle de deux axes en une seule étape. Par ailleurs, il n'existe pas de moyen permettant le contrôle d'un axe C-C et d'un axe C-N grâce à l'activation de liaisons C-H. Au laboratoire, nous avons mis au point une méthodologie d'arylation C2-H atropoénantiosélective d'indoles. À présent, nous souhaitons étudier les performances du système catalytique lorsqu'un partenaire de couplage de type 1-chloronaphtalène est utilisé en combinaison avec un indole *N*-substitué par un groupement aromatique *ortho*-substitué. Dans ce cas, le produit formé possède deux axes de chiralité : un axe C-C et un axe C-N.

Comme dans le projet précédent, nous avons débuté l'optimisation par l'étude du substrat de départ (Schéma 229). En particulier, le substituant en position *ortho* va exercer une influence cruciale sur la stéréosélectivité de la réaction et sur l'atropostabilité du produit. Les conditions développées pour l'arylation C-H atropoénantiosélective ont été utilisées et quelques substrats ont pu être évalués, le but étant d'obtenir des inductions diastéréoisomérique et énantiomérique optimales.

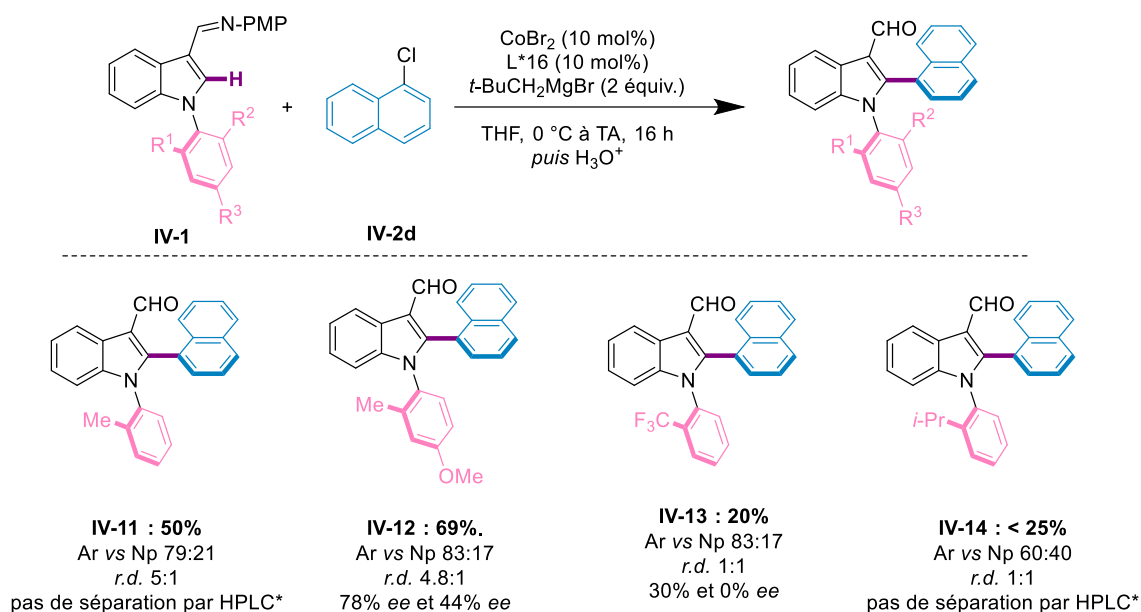
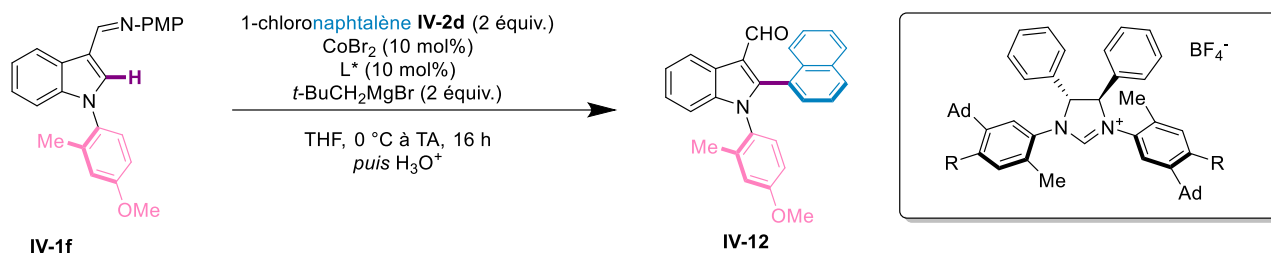


Schéma 229 : Optimisation du substrat pour le contrôle de deux axes de chiralité en une étape

Tout d'abord, le substrat **IV-1a** portant un méthyle en *ortho* a été testé : celui-ci permet d'obtenir une bonne conversion, et un ratio entre le produit d'arylation **IV-11** et le produit de néopentylation **IV-4** correct. Le ratio diastéréoisomérique est par ailleurs encourageant (5:1). Malheureusement, nous n'avons été capables, ni de séparer les diastéréoisomères *via* colonne chromatographique, ni de séparer les différents stéréoisomères par HPLC chirale. Nous avons donc synthétisé le substrat **IV-1f**, similaire au précédent mais qui porte un substituant méthoxy en *para*. Des résultats similaires en termes de diastéréosélectivité et de conversion sont obtenus (produit **IV-12**). Malheureusement, les diastéréoisomères ne peuvent toujours pas être séparés par colonne chromatographique. Il est néanmoins possible de séparer tous les stéréoisomères par HPLC chirale, et des résultats encourageants ont été obtenus. Le diastéréoisomère majoritaire est obtenu avec un excès énantiomérique de 78%, alors que le diastéréoisomère minoritaire est beaucoup moins enrichi, avec seulement 44% ee. Le substrat portant un groupement trifluorométhyle en *ortho* **IV-1e** conduit à un mélange de diastéréoisomères d'environ 1:1 et la conversion est assez faible ce qui explique le faible rendement (produit **IV-13**). Par ailleurs, les excès énantiomériques mesurés sont inexistantes ou faibles. Des résultats similaires sont obtenus en utilisant un substrat de taille similaire **IV-1d** portant un groupement *isopropyle*, et nous n'avons pas été capable dans ce cas de séparer les différents stéréoisomères par HPLC chirale. L'absence de diastéréosélectivité observée ici est à mettre en relation avec les énantiosélectivités modestes obtenues pour le contrôle du seul axe C-N.

Suite à cette première optimisation qui a concerné la nature du groupement aromatique, nous avons poursuivi nos investigations en testant quelques ligands (Tableau 17).

Tableau 17 : Optimisation du ligand chiral



Entrée	Ligand	R	Température	Rendement	<i>r.d.</i>	<i>ee</i> (%)
1	L*16	OMe	0 °C à TA	75%*	4.8:1	78% et 44%
2	L*1	H	0 °C à TA	10%	1:1	Nd
3	L*15	Me	0 °C à TA	57%	83:17	80% et 6%
4	L*17	O <i>i</i> -Pr	0 °C à TA	31%	64:36	56% et 0%
5	L*16	OMe	0 °C	Traces	Nd	Nd

*Obtenu sous la forme d'un mélange avec le produit de néopentylation.

Ces résultats mettent tout d'abord en avant l'importance du substituant en position *para* sur le ligand chiral. En effet, l'absence d'un tel substituant ne permet d'obtenir qu'un faible rendement du produit d'arylation C-H, avec une diastéréosélectivité nulle (**entrée 2**). Lorsque le groupement méthoxy est remplacé par un méthyle, une légère baisse du rendement est observée mais les ratios diastéroisomériques demeurent comparables (**entrée 3**). L'excès énantiomérique du diastéroisomère majoritaire est légèrement amélioré, alors que celui de l'autre diastéroisomère est presque nul. En utilisant un groupement *isopropyloxy*, les performances du système catalytique sont clairement en baisse (**entrée 4**). Enfin, lorsque la température du milieu réactionnel est maintenue à 0 °C pendant 16 heures, seules des traces du produit d'arylation C-H sont obtenues (**entrée 5**).

3. Conclusion

Nous nous sommes ici intéressés à l'utilisation du 1-chloronaphtalène en tant que partenaire de couplage pour l'arylation C-H atropoénantiosélective, avec un substrat possédant un groupement phényle *ortho*-substitué sur l'atome d'azote de l'indole. Cela implique donc que le produit formé possède deux axes de chiralité : un axe C-C et un axe C-N.

Seules quelques expériences ont pu être réalisées sur ce projet, dans la continuité des précédents. Cependant, les stéréosélectivités ainsi que les rendements observés s'avèrent encourageants. Différentes possibilités s'offrent à nous pour améliorer ces résultats. L'un des défis majeurs de ce projet est de trouver le « bon substrat », c'est-à-dire celui qui est assez encombré pour permettre au produit d'être atropoisomérique mais qui ne l'est pas trop pour inhiber la réaction ou la stéréosélectivité de la réaction. Cette difficulté s'explique par le fait que nous n'avons que peu de connaissances sur les barrières de rotation des composés synthétisés. C'est pourquoi il pourrait être intéressant, avant de poursuivre davantage l'optimisation des conditions réactionnelles, de déterminer grâce à des études DFT les barrières de rotation autour des axes C-C et C-N du composé synthétisé. La détermination expérimentale (puis la comparaison avec la valeur calculée) devra

également être réalisée, afin d'obtenir des informations concernant la stabilité configurationnelle des produits générés.

IV. Vers le contrôle d'un axe de chiralité C-N et d'un centre asymétrique en une seule étape

1. Introduction

Outre le contrôle de deux axes de chiralité, il pourrait également être intéressant de contrôler un axe de chiralité et un centre carboné stéréogène en une seule étape.

Avant de présenter et discuter les résultats expérimentaux, nous allons présenter les différentes méthodologies développées permettant le contrôle d'un axe de chiralité et d'un centre chiral en une seule étape grâce à l'activation de liaisons C-H. Notons que les stratégies diastéréosélectives où un élément de chiralité présent sur le produit est également trouvé sur le substrat de départ, ne seront pas traitées.

Le groupe de Cramer a mis au point en 2018 une stratégie où les deux éléments de chiralité sont construits de manière séquentielle, par deux étapes stéréodéterminantes indépendantes (Schéma 230).^[396] La première étape est énantiodéterminante et la seconde est diastéréodéterminante. Il s'agit de l'arylation C-H d'un groupement aromatique porté par un oxyde de phosphine en utilisant un partenaire de couplage de type diazoquinone grâce à un complexe chiral d'iridium(III). Les stéréosélectivités observées sont excellentes grâce à l'utilisation de conditions particulièrement douces.

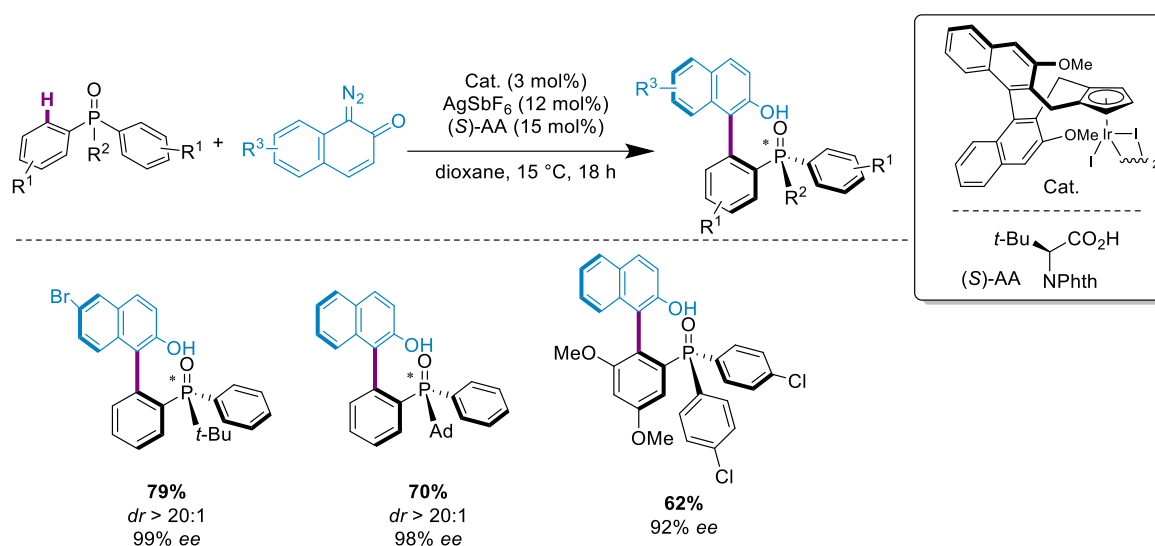


Schéma 230 : Couplage C-H entre un oxyde de phosphine et une diazoquinone pour le contrôle d'un axe et d'un centre phosphoré en une étape

En plus de l'exemple présenté précédemment dans le Schéma 220, le groupe de Li a développé très récemment une stratégie où les deux étapes stéréodéterminantes ne sont en fait qu'une seule étape,

à la fois énantio- et diastéréodéterminante.^[397] Pour ce faire, ils ont mis au point l'alkylation C-H de benzamides en utilisant un *N*-arylmaléimide comme réactif d'alkylation. L'utilisation d'un complexe chiral de rhodium(III) permet d'obtenir d'excellentes stéréosélectivités, en contrôlant notamment un axe de chiralité C-N.

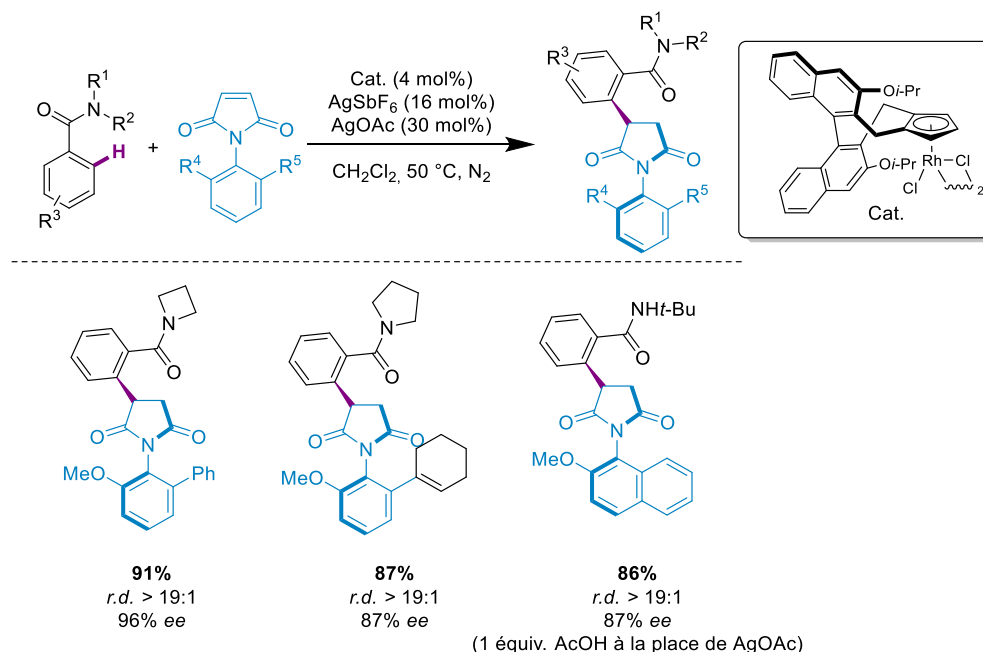


Schéma 231 : Alkylation C-H de benzamides avec un *N*-arylmaléimide pour le contrôle d'un axe

Ainsi, seuls trois exemples de méthodologies basées sur l'activation de liaisons C-H permettent le contrôle d'un axe de chiralité et d'un centre asymétrique en une seule étape. Une fois encore, seuls le rhodium et l'iridium sont utilisés. Il s'agira donc de développer une méthodologie permettant de contrôler ces deux éléments de chiralité en une seule étape grâce à un métal 3d.

Pour donner suite aux travaux précédents, nous nous sommes intéressés au contrôle d'un axe de chiralité axiale C-N et d'un centre asymétrique en une seule étape. Le groupe du Prof. L. Ackermann a décrit en 2017 une réaction d'alkylation C-H énantiosélective des indoles en utilisant des dérivés du styrène comme partenaire de couplage (Schéma 232).^[23] Le produit branché est exclusivement formé au cours de cette réaction, et les énantiosélectivités observées sont très bonnes. Le système catalytique mis en jeu dans cette transformation est un système catalytique ternaire au fer. Il est composé d'un réactif de Grignard et du ligand chiral **L*1** en plus du sel de fer. Bien que le groupe de Yoshikai ait développé une réaction semblable utilisant du cobalt et un ligand chiral de type phosphoramidite,^[5] il nous a semblé plus intéressant dans un premier temps d'adapter les travaux d'Ackermann pour pouvoir contrôler l'axe C-N. En effet, il s'agit ici de remplacer le substituant de l'atome d'azote de l'indole par un groupement phényle *ortho*-substitué, de manière similaire à ce que nous avons fait dans les parties précédentes de ce chapitre. Dans le cas des travaux de Yoshikai, lorsqu'un simple groupement phényle est utilisé à la place du groupement *tert*-butoxycarbonyl, une érosion significative des résultats est observée (passage de 90% de rendement et 83% *ee* à 70% de rendement et 73% *ee*). Dans le cas de la méthodologie développée par Ackermann, le cas de l'indole

substitué par un groupement phényle n'a pas été étudié. Cependant, différents substituants ont pu être utilisés avec succès (citons des groupements benzyles diversement substitués, mais aussi des motifs MOM ou méthyle). Il convient de noter qu'une réaction similaire, mais catalysée par le cobalt(III), a très récemment été décrite par le groupe de Shi.^[398]

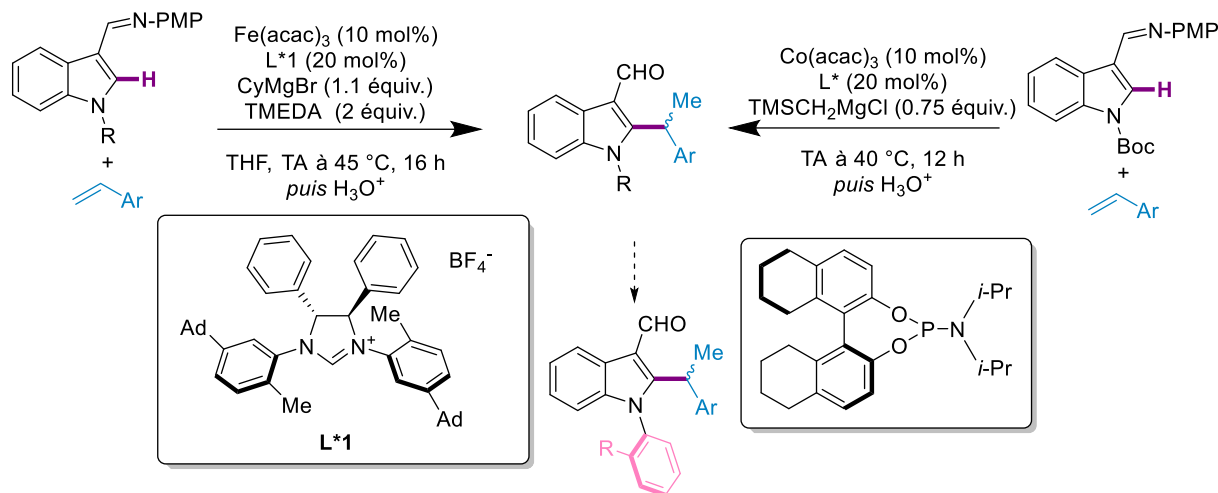


Schéma 232 : Alkylations C-H énantiosélectives d'indoles catalysées au fer et au cobalt

Le mécanisme de la transformation catalysée par le cobalt a été décrit dans le chapitre introductif de ce manuscrit. Détaillons à présent le mécanisme proposé par Ackermann pour la réaction catalysée au fer (Schéma 233). Le cycle catalytique débute avec la formation de l'espèce catalytiquement active de fer, grâce à la réduction du précurseur de fer(III) par le réactif de Grignard, *via* une β -H élimination. Le TMEDA, utilisé en tant qu'additif, sert probablement à casser les agrégats présents dans le réactif de Grignard. Le complexe de fer va se coordonner à l'atome d'azote de l'imine et s'insérer dans la liaison C-H de l'indole pour former un métallacycle. Puis le fer va se coordonner à l'alcène de manière réversible. Une insertion migratoire, facilitée par la coordination au substrat de départ, s'en suit. Enfin, la métallation de la liaison C-H du deuxième indole permet de libérer le premier indole C2-fonctionnalisé. Cette étape se déroule *via* un transfert d'hydrogène de ligand à ligand. Des études cinétiques (détermination de l'ordre de la réaction et du KIE) et mécanistiques approfondies permettent d'appuyer le mécanisme proposé.

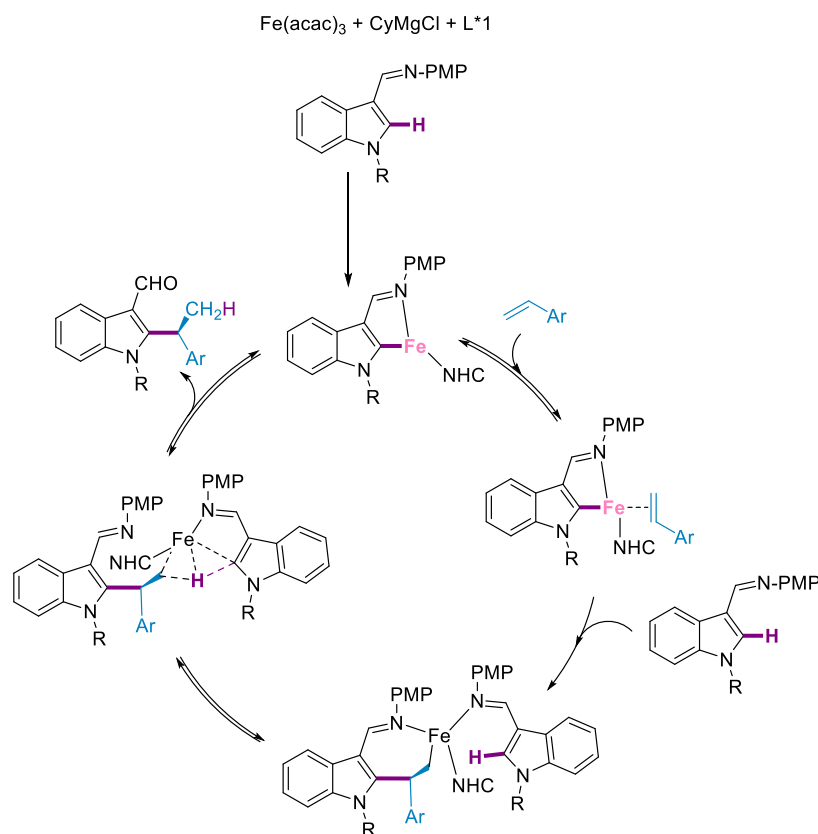


Schéma 233 : Mécanisme de l'alkylation C-H énantiosélective catalysée au fer

2. Résultats et discussion

Seuls quelques expériences préliminaires ont pour le moment été effectuées au laboratoire, mais des résultats déjà très prometteurs ont été obtenus. Nous avons débuté nos investigations avec le substrat portant le motif *isopropyle* en position *ortho* sur le groupement aromatique **IV-1d** (Schéma 234). Nous avons utilisé les conditions développées par Ackermann, en employant le ligand L^*16 à la place du ligand L^*1 .

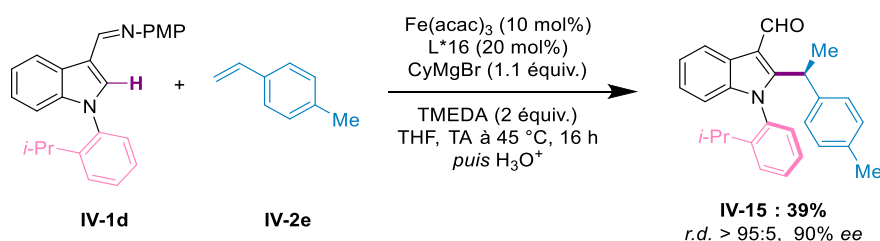


Schéma 234 : Résultat initial pour le contrôle d'un axe et d'un centre carboné grâce à l'activation C-H au fer

Dans des conditions réactionnelles identiques, le produit d'alkylation de liaison C-H **IV-15** a pu être obtenu avec un rendement modeste de 39%. L'analyse du brut réactionnel de la réaction par spectroscopie RMN ^1H montre par ailleurs qu'un excellent ratio diastéréoisomérique est obtenu, de l'ordre de 95:5. Enfin, le produit est hautement énantioenrichi puisque l'analyse par HPLC chirale révèle un excès énantiomérique de 90%.

Nous avons ensuite souhaité améliorer ce résultat grâce à l'optimisation de la structure du ligand. Différents ligands de la chimiothèque que nous avons synthétisée ont donc été évalués dans cette réaction (Figure 55).

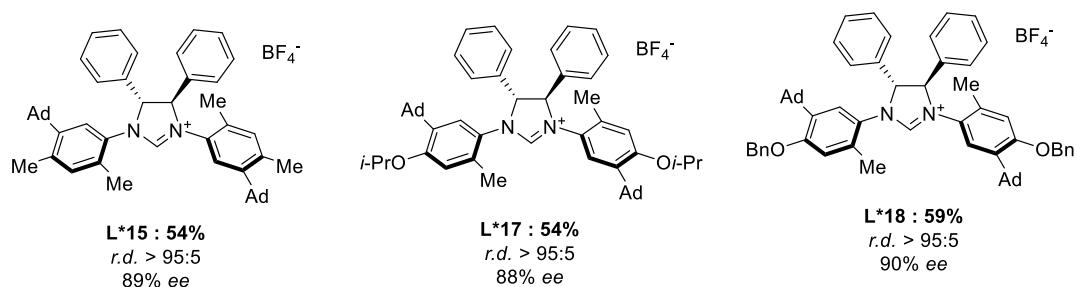


Figure 55 : Optimisation du ligand

La nature du substituant en position *para* sur les groupements aromatiques du ligand ne semble pas avoir d'influence majeure sur la stéréosélectivité. Néanmoins, l'utilisation d'un groupement benzyloxy (ligand L*18) permet d'augmenter le rendement pour atteindre 59%. Il faut noter que ces rendements modérés s'expliquent par le fait que la conversion du substrat de départ n'est pas totale et aucun sous-produit de la réaction n'est observé. Nous avons donc essayé d'augmenter le temps de réaction, pour voir si cela permet de consommer totalement l'indole tout en testant une plus grande diversité de ligands chiraux (Tableau 18).

Tableau 18 : Suite de l'optimisation de la structure du ligand

Entrée	Ligand	R ¹	R ²	R ³	Rendement	r.d.	ee (%)
1	L*16	Me	Ad	OMe	79%	> 95:5	89%
2	L*17	Me	Ad	O <i>i</i> -Pr	86%	> 95:5	88%
3	L*18	Me	Ad	OBn	70%	> 95:5	88%
4	L*21	Me	Ad	OBn ^{Mes}	86%	> 95:5	84%
5	L*22	Me	<i>t</i> -Bu	OMe	18%	> 95:5	89%
6	L*23	Me	H	OMe	24%	> 95:5	38%
7	L*10	OMe	Ad	H	17%	> 95:5	97%

À partir de ces résultats, différentes conclusions ont pu être tirées. Tout d'abord, malgré le temps de réaction prolongé, la stéréosélectivité de la réaction demeure inchangée, ce qui témoigne de la haute barrière de rotation de l'axe C-N du produit formé. La barrière de rotation de l'axe C-N est donc assez haute. Quel que soit le ligand utilisé, les diastéréosélectivités observées sont toujours excellentes. La faible influence de la nature du substituant en position *para* a été prouvée à nouveau : divers

substituants plus ou moins encombrés ont été utilisés, et les excès énantiomériques varient entre 84% et 89% (**entrées 1 à 4**). Par ailleurs, la présence d'un substituant encombré (*tert*-butyle ou adamantyle, **entrées 5 et 6**) en position *mé*ta est indispensable pour l'obtention de hautes énantiosélectivités. Enfin, un ligand portant un groupement méthoxy en position *ortho* du groupement aromatique (ligand L*10, **entrée 7**) a permis l'obtention d'un excellent excès énantiomérique de 97%, avec toutefois un rendement de seulement 17%.

Des résultats prometteurs ont été obtenus sur ce projet. Cependant, la structure du ligand et les conditions réactionnelles peuvent encore être améliorées de manière à augmenter le rendement du produit d'alkylation C-H tout en conservant l'excès énantiomérique de 97%. Pour ce faire, il pourrait être intéressant d'utiliser une autre diamine énantiopure de départ, squelette de base du ligand chiral. Ajouter un substituant en position *para* sur le ligand L*10 est une solution prometteuse pour augmenter le rendement tout en conservant le très bon excès énantiomérique. Enfin, l'optimisation du substituant en position *ortho* du noyau aromatique lié à l'atome d'azote de l'indole est également un aspect qu'il faudra étudier dans la mesure où le substituant situé à cette position a un rôle crucial sur la stéréosélectivité de la réaction.

Nous avons pu obtenir un monocristal du produit d'alkylation C-H **IV-15**, mais celui-ci s'est malheureusement avéré être racémique, ce qui ne nous a pas permis de déterminer les configurations absolues du centre asymétrique et de l'axe C-N (Figure 56).

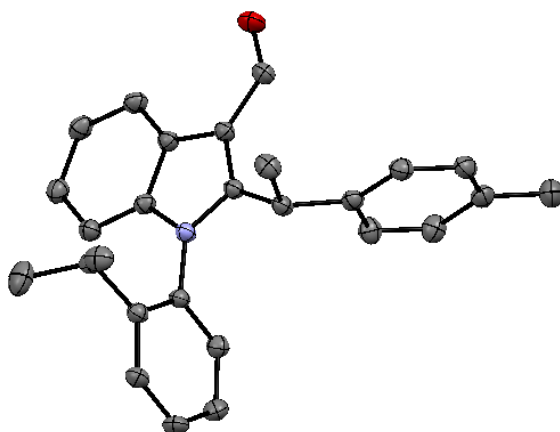


Figure 56 : Structure RX du composé **IV-15**

3. Conclusion

Nous nous sommes intéressés ici à une extension des travaux réalisés par le groupe d'Ackermann, qui a décrit en 2017 l'alkylation C-H énantiosélective des indoles grâce à la catalyse au fer basse-valence. Par analogie à la partie précédente, nous avons souhaité étudier le contrôle, en une seule étape, d'un axe de chiralité C-N en plus du centre stéréogène formé en position C2 de l'indole. Nous nous sommes principalement concentrés sur le choix du ligand. Quelques ligands de la chimiothèque synthétisée au cours de ces trois années de thèse ont été évalués et des résultats très prometteurs ont été obtenus. Grâce à l'utilisation d'un substrat portant un groupement *isopropyle* en position *ortho* du noyau

aromatique lié à l'atome d'azote de l'indole, d'excellentes diastéréosélectivités ont été obtenues (> 95:5). Des excès énantiomériques montant jusqu'à 97% ont été observés. Cependant, il est nécessaire de continuer l'optimisation des conditions réactionnelles afin d'augmenter le rendement, qui n'est que de 17% avec le ligand L*10. Pour ce faire, différentes solutions sont envisageables. Il est tout d'abord possible de modifier le substituant en position *ortho* sur le substrat de départ. La structure du ligand est encore perfectible. Enfin, l'optimisation d'autres facteurs (tels que le solvant, le catalyseur ou la température) n'a pas encore été étudiée.

V. Conclusion

Ce chapitre était consacré à la synthèse de composés C-N atropoénrichis grâce à l'activation C-H asymétrique catalysée par des métaux 3d (le cobalt puis le fer). Nous avons tiré à profit la méthodologie d'arylation C-H développée au cours de cette thèse pour l'appliquer à de nouveaux substrats prochiraux vis-à-vis de l'axe C-N.

Nous nous sommes tout d'abord concentrés sur le contrôle de l'axe C-N seul. Le substituant *isopropyle*, introduit en position *ortho* d'un noyau aromatique connecté à l'atome d'azote de l'indole, s'est avéré être le plus prometteur pour cette transformation. Malheureusement, les meilleurs résultats souffrent de problèmes de reproductibilité et le meilleur excès énantiomérique obtenu et reproductible est de 40%.

L'utilisation d'un partenaire de couplage de type 1-chloronaphtalène avec le même substrat permet de contrôler à la fois l'axe C-C et l'axe C-N de l'indole. Des résultats préliminaires encourageants ont été obtenus. La principale difficulté liée à ce projet est l'absence de connaissances liées aux barrières de rotation des composés synthétisés. Il nous semble donc important, en parallèle de l'optimisation des conditions réactionnelles, de déterminer de manière expérimentale et théorique les barrières de quelques composés.

Enfin, un dernier projet, similaire au précédent, a été entrepris : il vise cette fois à contrôler un axe C-N en plus d'un centre stéréogène. Il s'agit cette fois d'adapter la méthodologie décrite par le groupe d'Ackermann pour l'hydroarylation d'oléfines catalysée au fer avec des substrats permettant l'obtention d'un axe C-N atropoisomérique. L'optimisation des conditions réactionnelles pour cette transformation est bien avancée, puisque d'excellents résultats ont été obtenus. La structure du ligand chiral utilisé peut néanmoins être encore optimisée de manière à maximiser à la fois l'excès énantiomérique et le rendement. Le champ d'application de cette réaction est maintenant à explorer. Ces différentes méthodologies, permettant de contrôler avec plus ou moins de succès l'axe C-N de différents indoles, représentent les premiers exemples de l'utilisation de l'activation C-H asymétrique catalysée par des métaux 3d pour le contrôle d'un axe C-N.

Chapitre 5 : Conclusions et perspectives

I. Conclusions générales

Le XXI^{ème} siècle fait face à de profondes mutations sociales, économiques et environnementales, telles que la croissance de la population et la diminution drastique des ressources naturelles. L'industrie doit se réinventer afin de répondre aux besoins de la société en développant des procédés durables et éco-compatibles. La chimie, et en particulier la chimie organique, doit être au cœur de cette réinvention afin d'établir de nouvelles voies de synthèse innovantes aussi bien pour construire des produits complexes à haute valeur ajoutée que pour produire des matières premières indispensables à différents secteurs industriels. C'est dans cet objectif qu'ont été énoncés les célèbres douze principes de la chimie verte. Ils indiquent qu'il est indispensable de limiter la formation de déchets au cours d'une transformation chimique, que les procédés catalytiques doivent être favorisés ou que l'économie d'atomes doit être maximisée. Depuis maintenant plusieurs dizaines d'années, l'activation de liaisons C-H s'est avérée être un outil particulièrement puissant pour aller vers ces différents objectifs. Les couplages par activation de liaisons C-H présentent différents avantages : ils mettent en jeu des substrats non-préfonctionnalisés, limitent la génération de déchets et nécessitent des quantités catalytiques d'un métal de transition. Néanmoins, ce dernier aspect s'avère être le point le plus problématique de l'utilisation durable et à grande échelle de l'activation de liaisons C-H. En effet, le palladium, l'iridium, le ruthénium et le rhodium, des métaux présents en faible quantité dans la croûte terrestre, demeurent les plus utilisés. Leur faible abondance naturelle implique un prix très élevé pour ces catalyseurs. Enfin, leur toxicité est également un inconvénient majeur à leur utilisation dans des procédés industriels : en effet, la tolérance de ces métaux dans les médicaments est très faible. Afin de proposer une alternative surpassant ces limitations, l'effort est fait par la communauté scientifique d'utiliser des métaux 3d, bien plus abondants, moins onéreux et moins toxiques. En particulier, le cobalt s'est révélé être un métal de choix pour différentes réactions d'activation C-H. Alors que les métaux de transition 4d ou 5d se sont avérés efficace dans la synthèse de nombreux composés chiraux grâce à l'activation de liaisons C-H asymétrique, l'utilisation des métaux 3d n'en est qu'à ses prémices. Les molécules chirales sont retrouvées dans une très large variété d'applications, du principe actif d'un médicament à la science des matériaux, en passant par l'agrochimie ou la catalyse asymétrique *via* la conception de ligands chiraux. Ces domaines sont en quête constante de nouveaux motifs tridimensionnels, permettant par exemple d'exacerber les activités biologiques ou les interactions spécifiques avec les sites biologiques ciblés.

Dans ce contexte, nous avons souhaité mettre au point des méthodologies pour l'accès à un panel de composés optiquement purs grâce à l'activation de liaisons C-H asymétrique par les métaux 3d, et en particulier le cobalt. Nous avons tout d'abord porté notre attention sur l'approche diastéréosélective. En effet, notre équipe a une grande expérience dans le domaine de l'activation C-H diastéréosélective catalysée au palladium. Différentes méthodologies ont été développées pour l'activation stéréosélective de liaisons C(sp²)-H ou C(sp³)-H grâce à l'utilisation d'un sulfoxyde énantiopur qui joue le rôle de groupement directeur et d'inducteur de chiralité. En effet, le sulfoxyde est un motif configurationnellement stable, facile à introduire et peu coûteux. Néanmoins, plusieurs défis sont à relever : ces méthodologies n'ont été utilisées qu'avec du palladium, et la catalyse au cobalt n'a encore

jamais été réalisée avec un sulfoxyde dans le cadre de réactions d'activation de liaisons C-H. Cependant, la modularité du motif sulfoxyde nous paraît intéressante à tester dans ce contexte.

Les groupements coordinants azotés, et en particulier les imines, sont des groupements directeurs de choix pour l'activation de liaisons C-H catalysée au cobalt. Notre laboratoire ayant développé un auxiliaire chiral de type aniline-sulfoxyde, nous avons alors envisagé de préparer des substrats portant une imine chirale en tant que groupement directeur, la chiralité provenant de l'auxiliaire aniline-sulfoxyde. Quatre imines énantiopures ont ainsi pu être synthétisées (Figure 57).

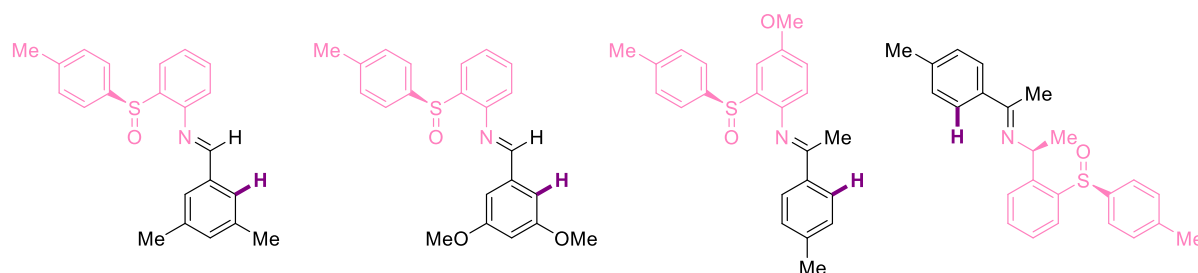


Figure 57 : Chimiothèque d'imines synthétisées

Différents partenaires de couplage ont ensuite été utilisés pour évaluer la réactivité de ces squelettes « imine-sulfoxyde » et leur aptitude à subir une rupture de liaison C-H stéréosélective. Différentes réactions ont été étudiées, en utilisant les alcynes et les halogénures d'alkyle comme partenaires de couplage. Malgré les différentes conditions réactionnelles mises en jeu, le produit de fonctionnalisation C-H n'a jamais pu être observé. Cette absence de réactivité pourrait s'expliquer par une coordination trop importante du centre métallique de cobalt au sulfoxyde, empoisonnant ainsi l'activité catalytique du cobalt.

L'auxiliaire « aniline-sulfoxyde » énantiopur a également été utilisé pour former cette fois un amide énantiopur qui a pu être évalué pour différentes réactions d'arylation C-H dans des conditions oxydantes. Malgré les hautes températures employées et les différents partenaires de couplage utilisés, le produit d'arylation C-H n'a jamais obtenu.

Suite à ces résultats décevants, nous avons tourné notre regard vers une autre approche, plus ambitieuse : la fonctionnalisation C-H énantiosélective. Alors que l'approche diastéréosélective consiste à utiliser une quantité stœchiométrique de l'auxiliaire de chiralité qu'il faut installer sur le substrat, la stratégie énantiosélective n'utilise qu'une quantité catalytique d'un ligand chiral et se veut bien plus générale. Notre équipe ayant un intérêt fort pour le développement de méthodologies permettant l'accès à des composés atropoisomériques, nous avons décidé de nous concentrer sur cet axe de recherche dans un premier temps. Depuis quelques années, une attention particulière a été portée aux composés atropoisomériques dans différents secteurs tels que la conception de médicaments. En effet, la présence d'une unité biarylique dont la rotation autour de l'axe biarylique est contrainte permet fréquemment d'améliorer les activités biologiques, tout en réduisant les effets secondaires. D'autres applications aux composés atropoisomériques existent, telles qu'en agrochimie ou en science des matériaux. Différentes approches pour l'accès à des composés atropoisomériques ont été développées, mais les voies synthétiques basées sur un couplage atroposélectif direct $C_{aryl}-H/C_{aryl}-X$ sont exceptionnellement rares.^[15,16] Cette rareté s'explique par l'antagonisme existant entre l'encombrement stérique essentiel pour garantir l'atropostabilité du produit et les conditions douces

nécessaires pour éviter une racémisation *in situ*. Le palladium et l'iridium sont les deux uniques métaux à avoir été utilisés dans cette approche. Nous avons donc fait le choix d'évaluer le cobalt pour promouvoir une telle réactivité à travers l'arylation atroposélective C2-H d'indoles. Les avantages de l'utilisation d'un système catalytique au cobalt basse-valence sont multiples : outre le fait d'utiliser un métal peu onéreux et abondant, la majorité des transformations l'utilisant sont conduites à température ambiante.

À l'aide d'un ligand chiral de type imidazolium, nous avons ainsi mis au point un couplage atropoénantiosélectif entre un indole portant une imine en position C3 et un chloronaphtalène (Schéma 235). Il faut noter que la substitution du partenaire de couplage a une importance cruciale pour l'obtention de hauts rendements et énantiosélectivités. Il est ainsi nécessaire de privilégier des composés dérivés du 1-chloronaphtalène. La substitution du ligand chiral est quant à elle de la plus haute importance. En effet, des réactivités et énantiosélectivités exceptionnelles ont été obtenues en utilisant un précurseur de carbène *N*-hétérocyclique substitué par un motif adamantyle particulièrement encombrant en position *mé*ta.

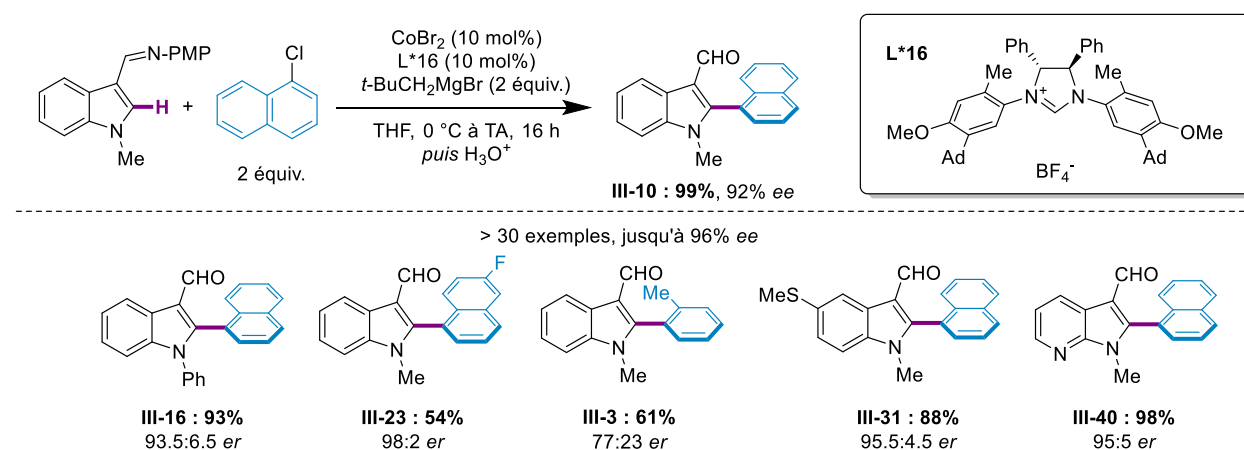


Schéma 235 : Arylation C-H atropoénantiosélective d'indoles

Il s'agit du premier exemple d'arylation C-H atropoénantiosélectif utilisant un métal de transition 3d. Cette méthodologie permet l'accès à un grand nombre d'indoles atropoisomériques, puisque plus de 30 composés ont pu être obtenus avec des rendements allant jusqu'à 99% et des excès énantiomériques allant jusqu'à 96%. La stabilité configurationnelle de quelques squelettes biaryliques a pu être mesurée afin de caractériser au mieux ces nouveaux composés (Figure 58).

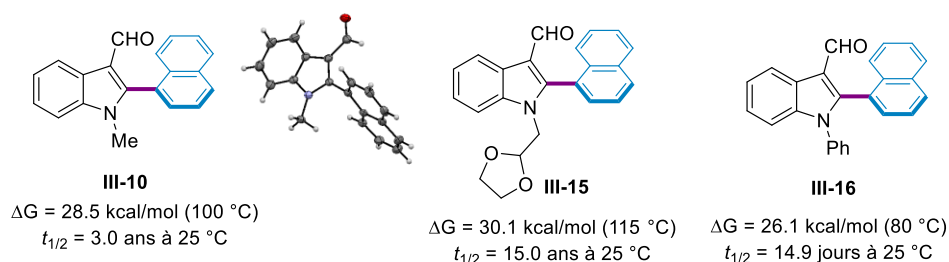


Figure 58 : Caractérisation de quelques composés (barrières de rotation et structure RX)

La présence du motif aldéhyde sur les produits permet d'étendre encore la chimiothèque de produits disponibles grâce aux nombreuses possibilités de post-modifications (Schéma 236).

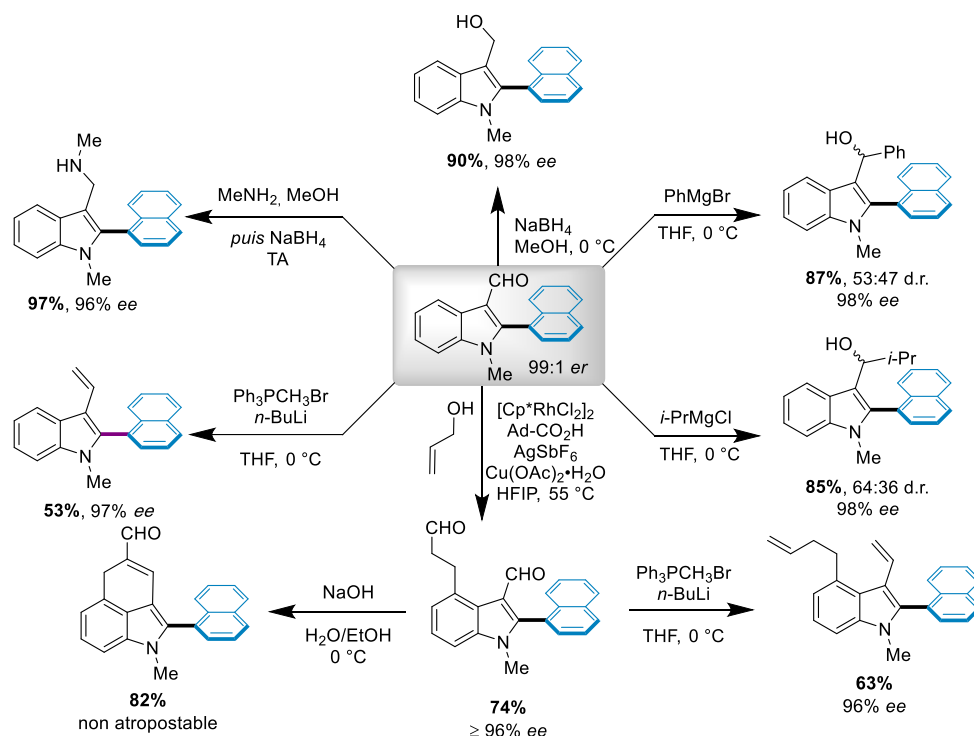


Schéma 236 : Post-modifications d'un indole atropoisomériquement pur

Des études mécanistiques et cinétiques approfondies ont été menées afin de comprendre au mieux le mécanisme de cette transformation et l'origine de l'énantiosélectivité. En particulier, nous avons montré que l'étape d'activation C-H est relativement facile, et n'est pas l'étape cinétiquement déterminante. Par contre, l'étape d'addition oxydante du cobalt dans la liaison chlore-carbone du chloronaphtalène s'avère être l'étape cinétiquement et stéréodéterminante. La stabilisation particulière d'un état de transition s'explique par la présence des substituants adamantyle sur le ligand, qui sont à l'origine d'interactions de dispersion stabilisantes.

Suite à ces travaux, nous avons souhaité nous intéresser à un autre type de chiralité axiale, moins fréquent que la chiralité axiale C-C. Il s'agit de l'atropoisomérisme C-N, qui a montré récemment un fort potentiel dans différents domaines (agrochimie, chimie médicinale ou catalyse asymétrique). Par comparaison avec un axe C-C, un axe C-N possède un plus grand degré de liberté et son contrôle est donc plus délicat, ce qui explique la rareté des méthodes stéréosélectives permettant d'accéder à ces composés. D'importants développements ont néanmoins été réalisés ces dernières années : en particulier, notre équipe a développé le premier couplage d'Ullmann atropoénantiosélectif.

Nous avons souhaité tirer profit de la haute compatibilité de l'arylation C-H atroposélective avec le substrat portant un groupement phényle sur l'atome d'azote de l'indole. En introduisant un substituant en position *ortho* de ce groupement phényle, un indole à chiralité axiale C-N est obtenu (Schéma 237). L'introduction d'un substituant en position 2 de l'indole permet de rendre cet indole atropoisomérique. L'enjeu de ce projet est d'évaluer la capacité du système catalytique développé pour l'arylation C-H à énatioenrichir l'axe C-N atropoisomérique.

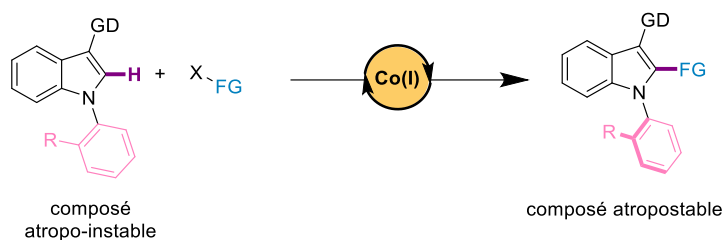


Schéma 237 : Concept imaginé pour l'accès à des indoles à chiralité axiale C-N atropoenrichis

Dans un premier temps, des partenaires de couplage symétriques ou peu encombrés ont été utilisés, de manière à ne pas avoir d'axe de chiralité C-C atropoisomérique. Différents substrats *ortho*-substitués sur le cycle aromatique lié à l'atome d'azote de l'indole ont été évalués dans cette réaction et le motif *isopropyle* s'est avéré être celui donnant les résultats les plus encourageants (Schéma 238). Nous avons pu obtenir de bons à très bons rendements, mais les énantiosélectivités observées se sont montrées modestes (jusqu'à 40% *ee*).

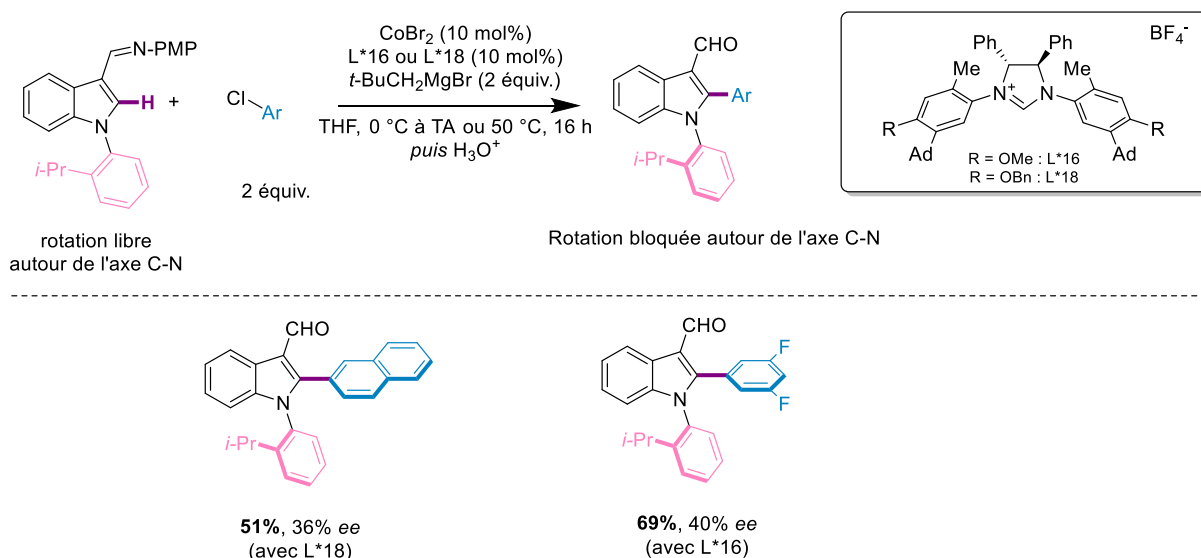
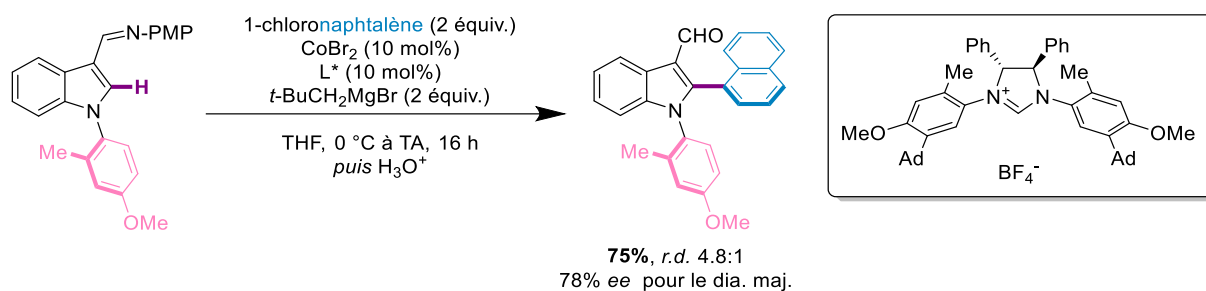
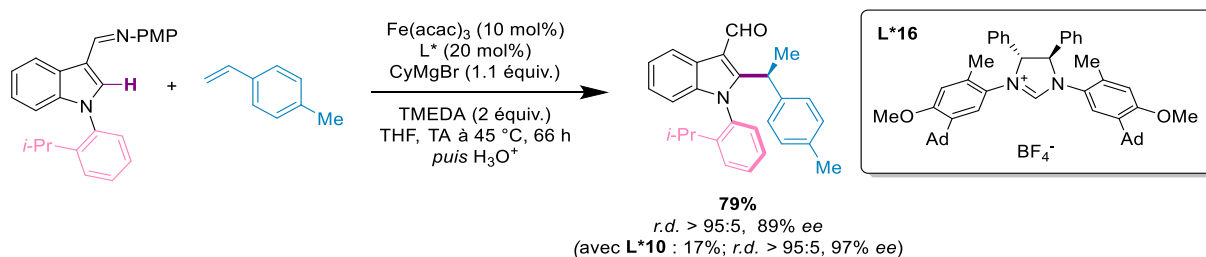


Schéma 238 : Arylation C-H pour l'accès à des indoles à chiralité axiale C-N atropoenrichis

Nous avons ensuite utilisé le 1-chloronaphtalène, de manière à pouvoir contrôler deux axes de chiralité en une seule étape (Schéma 239). Ce projet, au croisement des deux précédents, est particulièrement innovant dans la mesure où de telles méthodologies sont très rares. Grâce à l'utilisation d'un substituant méthyle en position *ortho* du noyau aromatique lié à l'atome d'azote de l'indole, le produit d'arylation C-H a pu être obtenu avec un bon rendement et une diastéréosélectivité encourageante. L'optimisation des conditions de cette réaction est en cours au laboratoire.



Enfin, un dernier axe de recherche a été entrepris, dans la continuité des précédents. À partir des travaux réalisés par le groupe d'Ackermann sur l'alkylation énantiosélective des indoles catalysée au fer *via* l'hydroarylation intermoléculaire de dérivés du styrène, nous avons souhaité étudier les possibilités de contrôle d'un axe C-N. Pour ce faire, un groupement *isopropyle* a été introduit en position *ortho* du cycle aromatique positionné sur l'atome d'azote de l'indole (Schéma 240). L'utilisation d'un ligand de type NHC a permis l'obtention du produit branché d'hydroarylation avec d'excellentes diastéréo- et énantiosélectivités, et un très bon rendement. L'optimisation des conditions réactionnelles est en cours au laboratoire.



II. Perspectives

1. Amélioration de notre compréhension du mécanisme de la réaction d'arylation C2-H des indoles

Bien que d'importantes études cinétiques et mécanistiques aient été menées sur cette réaction, un point noir demeure. Il s'agit de la structure de l'espèce de cobalt catalytiquement active. En effet, après réduction du sel de cobalt par le réactif de Grignard, une espèce de cobalt « mal définie » est obtenue. La caractérisation de cette espèce, qui demeure un enjeu général de la catalyse au cobalt, serait très intéressante afin d'avoir une connaissance pleine du mécanisme mis en jeu lors de cette transformation.

Dans ce but, grâce à une collaboration avec le groupe du Prof. L. Ackermann, la réaction a été analysée par spectroscopie de masse haute-résolution afin d'intercepter les intermédiaires réactifs formés au cours de la transformation. Cependant, ces essais n'ont pour le moment pas permis d'obtenir des résultats probants.

Une autre possibilité afin d'identifier l'espèce catalytiquement active consiste à l'isoler et à la caractériser par diffraction des rayons X. Pour cela, il faudrait obtenir un monocristal du produit issu

de la réduction par le réactif de Grignard. Malheureusement, la grande sensibilité de l'espèce de cobalt basse-valence ne nous a pas encore permis d'obtenir un tel cristal malgré différentes tentatives menées dans le laboratoire du Prof. L. Ackermann.

Une autre solution pourrait être la synthèse de complexes de cobalt basse-valence bien définis, par analogie avec les travaux des groupes de Klein et de Petit. En plus de faciliter la compréhension du mécanisme impliqué dans les réactions d'activation de liaisons C-H, l'usage de tels complexes permet d'outrepasser le besoin d'un agent réducteur habituellement utilisé en large excès. Cependant, différentes difficultés font face à cette perspective. Tout d'abord, seuls quelques exemples de complexes de cobalt(I) chiraux ont été synthétisés jusqu'alors (Figure 59).^[399] Ces molécules sont dérivées de l'indène et portent en général un substituant menthyle, qui apporte la chiralité. De plus, jamais ces complexes n'ont été utilisés pour des réactions d'activation de liaisons C-H. Ainsi, il conviendra tout d'abord d'évaluer leur capacité à promouvoir de telles réactions avant d'étudier leur impact sur la stéréosélectivité de la transformation. Enfin, en cas de résultats décevants, il s'agira de modifier la structure du complexe chiral de manière à optimiser l'induction asymétrique grâce à l'installation de différents auxiliaires de chiralité.

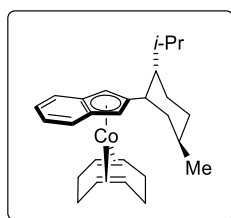


Figure 59 : Exemple de complexe de cobalt(I) chiral isolé

Par ailleurs, l'une des principales limitations du système catalytique ternaire est l'utilisation d'une quantité super-stœchiométrique d'un réactif de Grignard, ce qui restreint les groupements fonctionnels compatibles. Une perspective à ces travaux de thèse pourra être consacrée à la conception de solutions synthétiques pouvant supplanter l'utilisation de ce réactif de Grignard pour générer *in situ* le complexe de cobalt basse-valence dans des conditions plus douces. L'utilisation, par exemple, de la photocatalyse induite par la lumière visible est une piste pour répondre à ce défi (Schéma 241). En effet, la réduction du cobalt se déroulerait dans des conditions douces et respectueuses de l'environnement et le réactif de Grignard ne serait alors plus nécessaire, augmentant ainsi la tolérance du système catalytique. Le point clef de ce projet est de trouver le photocatalyseur qui sera capable de réduire efficacement le cobalt(II) ou (III) en cobalt(I). Des précédents dans la littérature montrent qu'un photocatalyseur à base de ruthénium peut réduire un sel de cobalt en cobalt basse-valence, ce dernier étant ensuite utilisé pour la réduction photocatalytique du dioxyde de carbone.^[400–402] Bien que ce projet soit particulièrement ambitieux, il s'inscrit pleinement dans la dimension renouvelable de cette thèse.

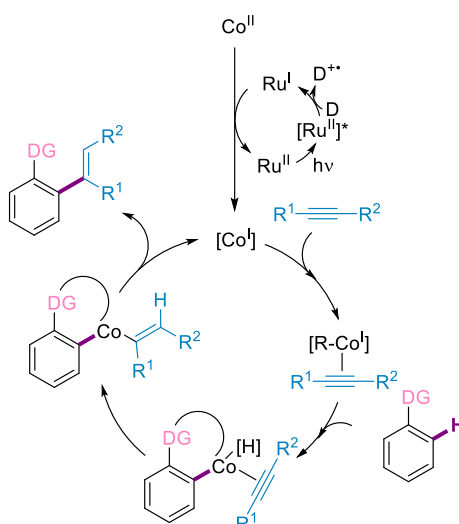


Schéma 241 : Activation C-H au cobalt basse-valence générée in situ par photoréduction

2. Généralisation de la méthodologie d'arylation C-H

La méthodologie d'arylation C-H atropoénantiosélective que nous avons développée est pour le moment limitée à l'utilisation d'indoles ou d'azaindoles en tant que substrats de départ. Afin de rendre ces conditions plus générales, il convient donc de les étendre et de les adapter à de nouveaux partenaires de couplage aromatiques ou hétéroaromatiques (Schéma 242).

Quelques essais préliminaires en utilisant d'autres substrats hétéroaromatiques (benzothiophène, thiophène) ont été réalisés mais ont été non-concluants. Bien que l'atropostabilité des produits obtenus ne soit pas garantie, il pourrait être intéressant d'utiliser des dérivés du benzofurane.

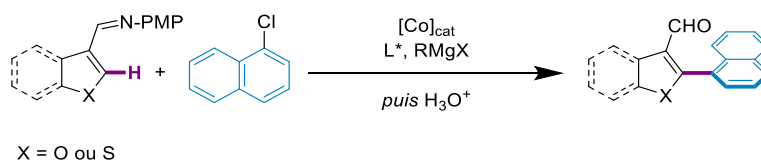


Schéma 242 : Arylation C-H atropoénantiosélective de différents composés hétéroaromatiques

L'utilisation de substrats aromatiques est également une perspective envisageable à court terme, de manière à fournir des aldéhydes ou des cétones aromatiques énantio-pures (Schéma 243).

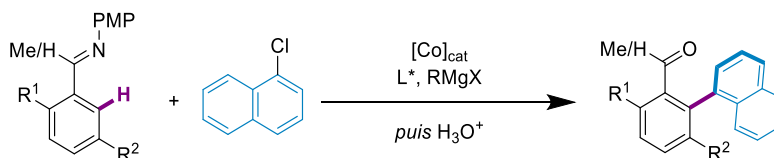


Schéma 243 : Arylation C-H atropoénantiosélective d'imines aromatiques

Par ailleurs, de tout nouveaux substrats pourront être évalués dans cette réaction d'arylation C-H atropoénantiosélective. A titre d'exemples, des substrats dérivés du ferrocène ou du cyclophane portant un groupement directeur imine pourront être testés, afin de conduire à des composés avec un axe de chiralité en plus d'une chiralité planaire (Schéma 244).

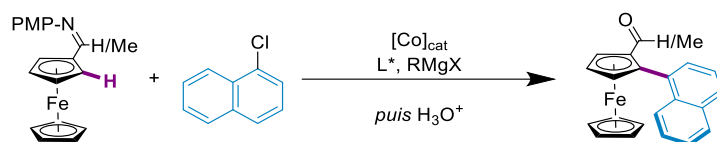


Schéma 244 : Arylation C-H de dérivés du ferrocène

Enfin, le groupement directeur installé jusqu'à présent sur la position C3 de l'indole pourra être déplacé, de manière à aryle de manière atroposélective d'autres positions de l'indole et accéder ainsi à des composés inédits (Figure 60). En particulier, il pourrait être intéressant d'installer le groupement directeur sur la position C2 de l'indole afin de voir s'il est possible d'aryler la position C3 de manière atroposélective. Une autre possibilité concerne l'installation du groupement directeur en position *ortho* d'un noyau aromatique directement lié à l'atome d'azote de l'indole. En fonction des conditions, nous pouvons nous attendre à la fonctionnalisation C2 ou C7 de l'indole. La fonctionnalisation de la position C2 permettrait d'agrandir la chimiothèque d'indoles atropoisomériques en notre possession alors que la fonctionnalisation en position C7 conduirait à l'obtention de produits inédits, dont la première synthèse atroposélective est très récente.

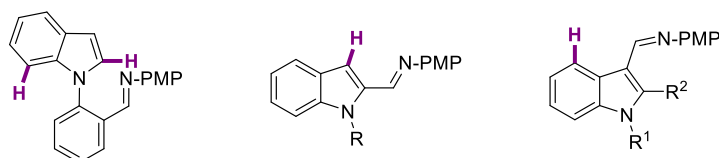


Figure 60 : Exemples de composés portant des groupements directeurs pour la fonctionnalisation C-H de positions inédites

3. Adaptation du système catalytique à d'autres partenaires de couplage

Au cours de cette thèse, nous nous sommes principalement intéressés à l'obtention de composés à chiralité axiale. Le chapitre introductif de ce manuscrit montre que l'activation C-H au cobalt basse-valence permet d'utiliser des partenaires de couplage variés grâce à l'utilisation d'un système catalytique ternaire simple. Pour le moment, seules les réactions d'alkylation (en utilisant l'hydroarylation des styrènes) et l'arylation (réaction développée dans le chapitre 3 de ce manuscrit) catalysées au cobalt basse-valence ont été décrites de manière énantiosélective. Il serait donc intéressant d'évaluer le système catalytique développé pour l'arylation à d'autres partenaires de couplage tels que les styrènes, les halogénures d'alkyle ou les alcynes (Schéma 245). Ainsi, des produits à chiralité centrale ou axiale pourraient être obtenus, élargissant ainsi la librairie de produits chiraux pouvant être obtenu grâce à l'activation C-H au cobalt.

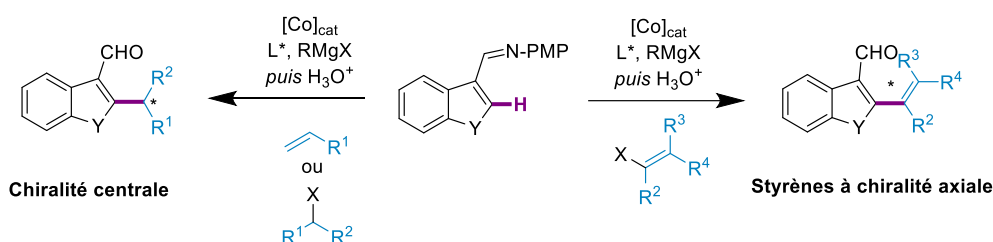


Schéma 245 : Utilisation de nouveaux partenaires de couplage pour l'obtention de composés chiraux inédits via l'activation C-H au cobalt

Par ailleurs, le groupe de Yoshikai a montré qu'il est possible d'utiliser des imines ou des aziridines comme partenaires de couplage (Schéma 246). Les conditions réactionnelles utilisées étant très proches de celles que nous avons employées pour l'arylation C-H atropoénantiosélective, il serait pertinent d'évaluer le ligand chiral mis au point dans cette transformation. Cela permettrait d'accéder à des produits de type benzylamines énantiorenrichies.

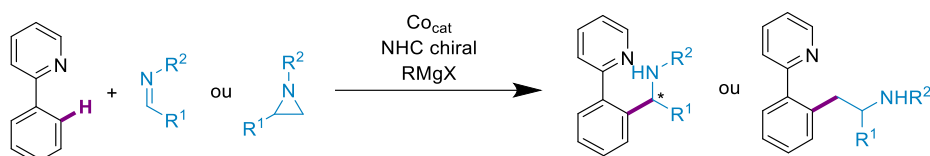


Schéma 246 : Vers l'accès à des benzylamines énantiorenrichies

4. Contrôle de l'axe de chiralité C-N des indoles

Le dernier chapitre de ce manuscrit est consacré à l'obtention d'indoles C-N atropoisomériques. Différents partenaires de couplage ont été utilisés (chlorure d'aryle avec le cobalt, styrène avec le fer) ce qui permet de contrôler un axe C-N seul, ou un axe C-N et un axe C-C ou un axe C-N et un centre asymétrique carboné (Schéma 247).

Lors du contrôle de l'axe C-N seul, des excès énantiomériques médiocres à modestes ont pu être obtenus. Plusieurs possibilités nous sont offertes pour accroître ces excès. Tout d'abord, il pourrait être intéressant de continuer d'optimiser la structure du substrat utilisé, *via* un choix judicieux du substituant en position *ortho*. Par ailleurs, il pourrait être intéressant de déterminer, grâce à des études DFT, la barrière de rotation de quelques composés afin de mieux choisir notre cible. Enfin, un large criblage de ligands pourrait être effectué de manière à améliorer l'induction chirale, sans se restreindre aux précurseurs de carbènes *N*-hétérocycliques.

La méthodologie permettant le contrôle d'un axe C-N et d'un axe C-C en une seule étape grâce à l'utilisation du 1-chloronaphtalène est directement liée à la méthodologie précédente. Là encore, seules des diastéréosélectivités modérées ont été obtenues pour le moment.

De plus, le fer s'est avéré être un métal intéressant pour le contrôle de plusieurs éléments de chiralité en une seule étape. En effet, l'utilisation des conditions développées par Ackermann appliquées au substrat portant le motif *isopropyle* en position *ortho* sur le noyau aromatique lié à l'atome d'azote de l'indole s'est avérée particulièrement prometteuse. Une fois les conditions optimales déterminées, il conviendra d'étudier le champ d'application de la réaction. En particulier, l'utilisation d'alcénylferrocènes en tant que partenaire de couplage sera évaluée, de manière à obtenir des composés hautement diastéro- et énantiorenrichis. Le contrôle du centre asymétrique carboné a fait l'objet d'études mécanistiques dans un précédent rapport. Les diastéréosélectivités observées pour

cette réaction sont bien plus importantes que celles obtenues avec le cobalt pour le contrôle des deux axes. Il serait intéressant, grâce à des études DFT approfondies, de rationaliser ces résultats expérimentaux. Par ailleurs, il serait aussi envisageable d'évaluer notre substrat *isopropyle* avec les conditions développées par le groupe de Yoshikai pour l'alkylation C2-H énantiosélective des indoles catalysée au cobalt. En effet, une comparaison des performances permises par chacun de ces métaux pourrait être intéressante dans l'optique de rationaliser les résultats obtenus par des études DFT. Enfin, une perspective à plus long terme pourrait être l'utilisation d'autres partenaires de couplage de manière à accéder à une plus grande diversité de produits portant un axe C-N atropoisomérique et un autre élément de chiralité. L'utilisation de phosphonates ou d'halogénures d'alkyle est un exemple de stratégie qui pourra être déployée dans un tel projet.

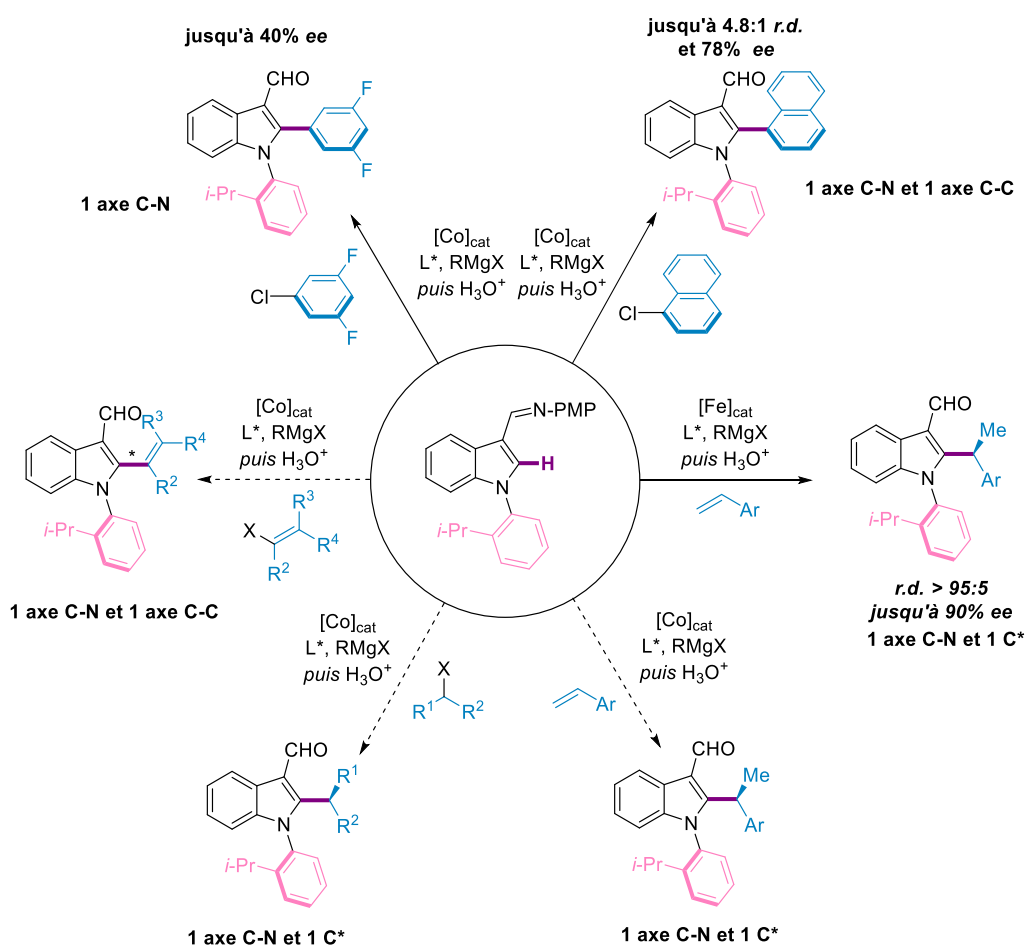


Schéma 247 : Perspectives pour le développement de méthodologies d'accès à des indoles C-N atropoisomériques

5. Valorisation des molécules atropoenrichies obtenues

De nombreuses publications ont étudié les propriétés des indoles : en fonction de leurs substituants, elles s'avèrent très diversifiées (Figure 61).^[403–405] En effet, certains indoles peuvent être utilisés pour le traitement de certaines maladies alors que d'autres jouent un rôle dans la régulation de la croissance des plantes. Certains indoles biologiquement actifs et portant un groupement aromatique en position C2 sont connus comme étant des inhibiteurs de tubuline.

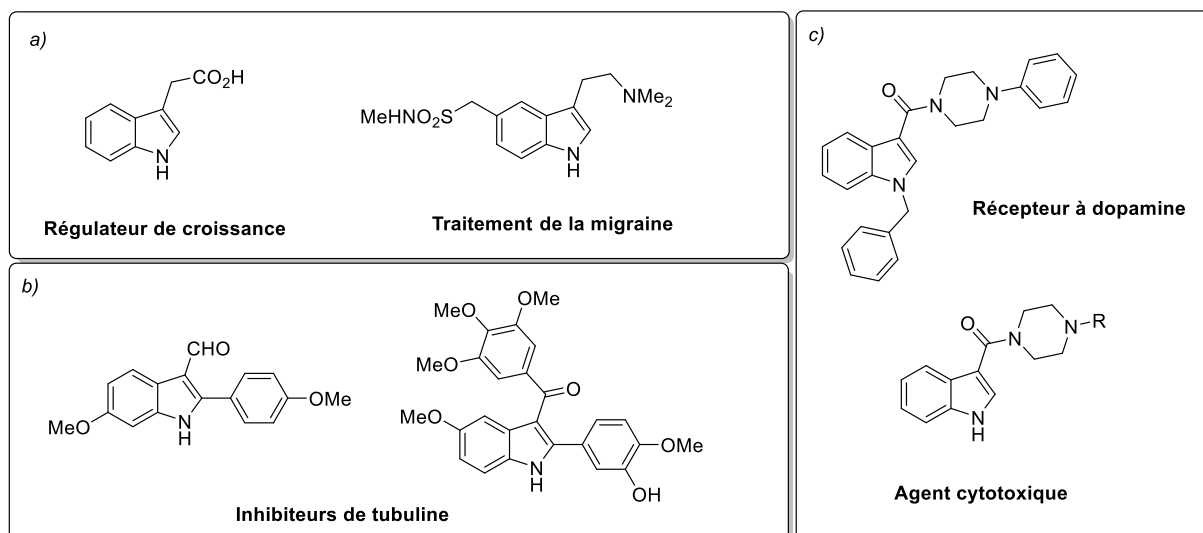


Figure 61 : Exemples d'indoles aux propriétés biologiques intéressantes

Certains indoles biologiquement actifs s'avèrent proches en termes de structure des différents composés atropoisomériques synthétisés au cours de cette thèse (Figure 61b). Par ailleurs, la fonction aldéhyde présente sur les produits synthétisés peut être utilisée pour effectuer des transformations et ainsi accéder à des analogues d'indoles bioactifs (Figure 61c). Il pourrait donc être intéressant de tester ces composés optiquement purs sur différentes cibles.

En effet, tout au long de ce manuscrit, nous avons vanté les mérites de la chiralité axiale dans la chimie médicale et dans la conception de médicaments, qui exacerbe les interactions avec la cible enzymatique.^[406,289,26,407,294] Près de 15% des molécules approuvées par la FDA contiennent un axe atropoisomérique.^[363] Pour la plupart des composés, l'interconversion entre les deux atropoisomères est rapide. Lorsque nous nous intéressons à la classe des inhibiteurs de kinases, ce pourcentage monte à 80%, ce qui illustre l'importance des squelettes à chiralité axiale en chimie médicinale.

Les protéines kinases sont des enzymes qui vont catalyser la réaction de phosphorylation des protéines, permettant de réguler l'activité biologique des cellules (Schéma 248). La mauvaise régulation d'une kinase peut être à l'origine de divers problèmes ou complications d'ordre médical. C'est pour cela que les kinases sont une cible intéressante pour l'industrie pharmaceutique à travers le développement de médicaments (anticancéreux ou anti-inflammatoires).

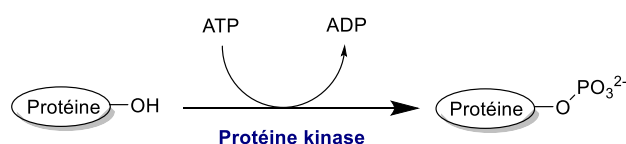


Schéma 248 : Rôle des protéines kinases

Étant donné que ces composés sont généralement trouvés sous forme racémique (à cause de l'interconversion rapide), il serait intéressant d'augmenter leurs barrières de rotation de manière à étudier les propriétés biologiques de chaque atropoisomère. En effet, les deux atropoisomères n'ont pas les mêmes interactions avec les cibles biologiques et il est préférable de n'utiliser que l'atropoisomère apportant la contribution la plus importante vis-à-vis de l'interaction désirée avec la protéine ciblée.^[408] Cela aurait également l'avantage de limiter les éventuels effets secondaires

indésirables dus à l'autre atropoisomère. C'est pour cela qu'il est essentiel d'étudier séparément les propriétés de chaque énantiomère d'un composé atropoisomérique.

À titre d'exemple, les activités de chaque énantiomère de deux inhibiteurs de kinase (tous deux composés atropoisomériques de classe 3) ont été évaluées (Figure 62).^[369,370] Dans le cas du dérivé de la 4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)quinoline, un inhibiteur particulièrement sélectif de la kinase PI3K β , l'énantiomère de configuration absolue (*P*) est près de 300 fois plus actif que l'autre énantiomère.

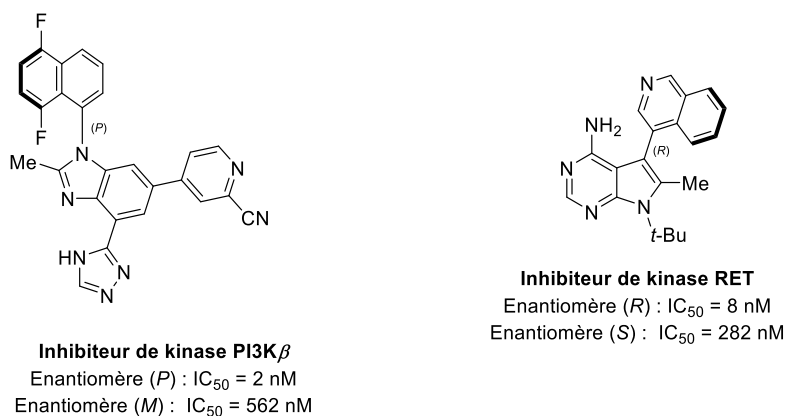


Figure 62 : Activités des deux énantiomères de deux inhibiteurs de kinase

L'évaluation des activités des composés atropoisomériques synthétisés au cours de cette thèse pourrait donc être envisagée. Pour ce faire, différentes options s'offrent à nous, telles qu'un criblage primaire puis la détermination de l'IC₅₀ des molécules les plus prometteuses. Nous ne disposons malheureusement pas des compétences nécessaires pour effectuer ces tests biologiques ; une collaboration avec un laboratoire spécialisée est donc requise.

III. Contributions scientifiques

1. Communication orale

-N. Jacob, L. Ackermann, J. Wencel-Delord, *Cobalt-Catalyzed Atropenantioselective C-H Arylation of Indoles*, **LIMA Fall Meeting** du 16 décembre 2020 – en ligne.

2. Poster

-N. Jacob, Y. Zaid, J. C. A. Oliveira, L. Ackermann, J. Wencel-Delord, *Low-Valent Cobalt Catalysis as Solution for Sustainable Atroposelective C-H Arylation*, **XXIV Conference on Organometallic Chemistry (EuCOMC XXIV)** du 1 au 3 septembre 2021 – en ligne (Universidad de Alcalá, Espagne).

3. Publications

-*Highly Efficient Synthesis of Hindered 3-Azoindoles via Metal-Free C-H Functionalization of Indoles*, N. Jacob, L. Guillemard, J. Wencel-Delord, *Synthesis* **2020**, 52, 574-580, DOI: 10.1055/s-0039-1690048.

-*Cobalt-Catalyzed Enantioselective C-H Arylation of Indoles*, N. Jacob, Y. Zaid. J. C. A. Oliveira, L. Ackermann, J. Wencel-Delord, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 798-806, DOI: 10.1021/jacs.1c09889.

-*Palladium-catalysed asymmetric C(sp²)-H functionalization*, N. Jacob, J. Wencel-Delord, *accepté* (chapitre de livre).

Chapter 6: Experimental Part

General Information

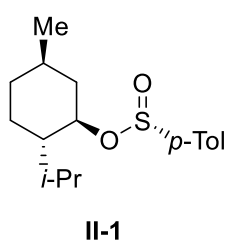
All the reactions were performed in dry glassware under an atmosphere of argon, using Schlenk tubes. **Chemicals** (suppliers: Aldrich, Alfa Aesar, Fluorochem, TCI, Apollo) were directly used without further purification. **THF** was distilled from sodium/benzophenone. **Grignard reagents** were prepared from the corresponding alkyl halides and magnesium turnings in anhydrous THF and titrated before use. **CoBr₂** was purchased from Alfa Aesar and stored in an argon glovebox. **(1*R*,2*R*)-(+)-diphenylethylenediamine** was recrystallized from *n*-hexane before use. Technical grade solvents for purification were used without further purification or distillation. ¹H, ¹¹B, ¹³C and ¹⁹F **NMR spectra** were recorded in CDCl₃, DMSO-*d*₆ or C₆D₆ at room temperature on Bruker Avance III 300 (300 MHz), Avance 400 (400 MHz) or Avance III – HD (500 MHz) spectrometers and FID was processed in MestreNova software. **Chemical shifts** were referenced to residual solvent peaks and reported in ppm (i.e.: CDCl₃ referenced at 7.26 and 77.16 ppm respectively, DMSO-*d*₆ referenced at 2.50 and 39.52 ppm, C₆D₆ referenced at 7.16 and 128.08 ppm respectively). The following abbreviations were used for NMR spectra to represent the signal multiplicity: singlet, broad singlet (br. s), doublet (d), triplet (t), quartet (q), quintet (quint), sextet (sext), septet (sept) and multiplet (m) and their combinations of them as well. The coupling constants were reported in Hertz (Hz). **Thin-layer chromatography (TLC)** were done on precoated aluminium sheets (Merck 60-F254 plates) and the components were visualized by observation under UV light at 254 nm. Products were purified by column chromatography on 40 – 63 mesh silica gel, SiO₂. **HRMS** measurements were carried out by Service de Spectrométrie de Masse de l'Institut de Chimie at the University of Strasbourg. **Infrared spectra** were recorded as evaporated films or neat using a Perkin Elmer UATR Two FT-IR C92778 spectrometer and are reported in wavenumbers (cm⁻¹). The spectra were processed with the program Spectrum (Version 10.03.07, Perkin Elmer). **In-operando IR measurements** were carried out using React-IR15 from Mettler Toledo equipped with a Diamond Probe. **Microwave experiments** were carried out in an InitiatorTM from Biotage, exact parameters are given with the procedures. **Optical rotations** were measured on an Anton Paar Polarimeter MCP 200 and denoted as specific rotations: $[\alpha]_D^{20}$. **Chiral HPLC** measurements were performed on a Shimadzu system with a quaternary low-pressure LC-20AD pump, an automatic SIL-20A HT injector, a CTO-10 AS oven and a SPD-M20 A diode array detector (DAD). The injection volume was 1 μL, the temperature of the oven set to 25 °C and the concentration of the sample around 1 g/L. The chiral columns IA, IB, IC, ID, ODH and ADH were used. The chromatogram of the racemic compound is on the left, the one of the enantiomerically enriched compound is on the right. The **racemic coupling products** were obtained by using IMes·HCl as ligand. **X-Ray** crystallographic experiments were performed by Dr. Lydia Karmazin, Dr. Corinne Bailly and Nathalie Gruber from the Crystallography Service of the University of Strasbourg (Service de Radiocristallographie de la Fédération de Chimie Le Bel FR 2010). The **DFT calculations** were performed using the Gaussian 16, Revision A.03 package.^[409]

Experimental details for Chapter 2

I. Synthesis of chiral imines

1. Synthesis of precursors

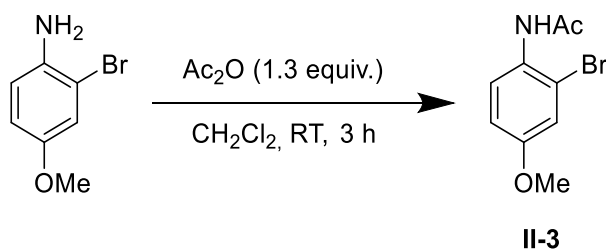
(S)-((1R,2S,5R)-5-methyl-2-(propan-2-yl)cyclohexyl 4-methylbenzene-1-sulfinate) II-1



This compound was prepared according to the literature procedure.^[10] Colorless crystals; **69%** yield (55 g, 0.19 mmol). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.12 (td, *J* = 10.7, 4.5 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.32 – 2.23 (m, 1H), 2.19 – 2.07 (m, 1H), 1.72 – 1.63 (m, 2H), 1.54 – 1.41 (m, 1H), 1.40 – 1.29 (m, 1H), 1.28 – 1.15 (m, 1H), 1.11 – 0.97 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 7.1 Hz, 4H), 0.71 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). [α]_D²⁰ = -200° (*c* = 1, acetone). Other

data are consistent with reported literature values.

N-(2-bromo-4-methoxyphenyl)acetamide II-3



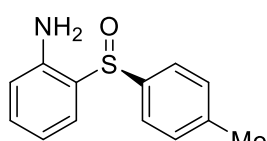
To a stirred solution of 2-bromo-4-methoxyaniline (10.0 g, 49.5 mmol, 1.0 equiv.) in CH₂Cl₂ (0.66 M) under argon, was added acetic anhydride (6.0 mL, 63.9 mmol, 1.3 equiv.). The resulting mixture was stirred 3 h at room temperature. The resulting mixture was quenched with a saturated solution of NaHCO₃. The phases were separated and the aqueous phase was extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic layer was washed with brine and dried over Na₂SO₄. After filtration and evaporation of the solvent, a pink solid was obtained and used without further purification (11.5 g, 47.1 mmol, **95%** yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.38 (br. s, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). Other data are consistent with reported literature values.^[410]

2. Synthesis of chiral aniline-sulfoxide derivatives

General procedure GP-II-A: To a stirred solution of bromoacetanilide derivative (1 equiv.) in freshly distilled THF (0.2 M) at -78 °C was added dropwise a solution of *n*-BuLi (2.06 equiv.). The resulting mixture was stirred 1 h at -78 °C, followed by dropwise addition of a solution of (-)-menthyl (S)-*p*-

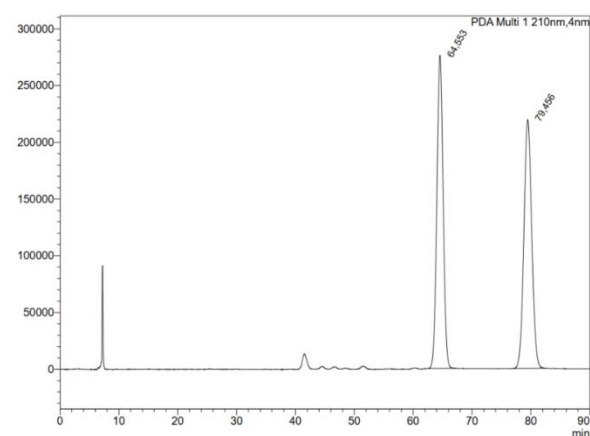
tolylsulfinate **II-1** (2 equiv.) in freshly distilled THF (1 M). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 2 h. After 2 h, few drops of MeOH were added. After warming up to 0 °C, a saturated solution of NH₄Cl and Et₂O were added. The phases were separated, the aqueous layer was extracted three times with Et₂O and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum to give the crude product. The crude product was directly taken up and dissolved in a 1:1 mixture of ethanol and water (0.7 M). Potassium hydroxide (excess) was added. The resulting mixture was stirred at 90 °C overnight. After completion of the reaction, the reaction mixture was cooled to room temperature and solvents were removed under reduced pressure. Diethyl ether and water were added, the phases were separated and the organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum to give the crude product.

(S)-2-(p-tolylsulfinyl)aniline **II-4**



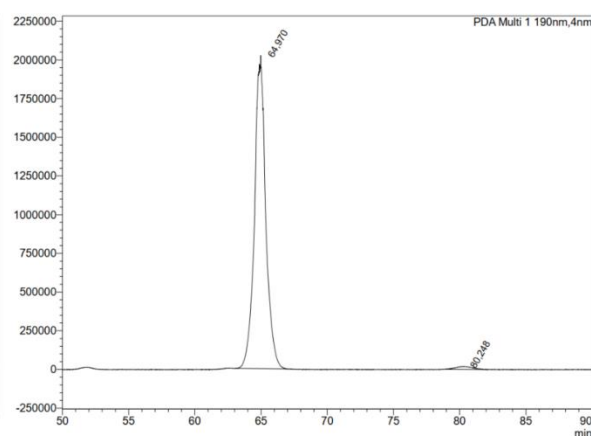
II-4

This compound was prepared according to the general procedure **GP-II-A** starting from 2'-bromoacetanilide **II-2** (5.0 g, 23.4 mmol, 1.0 equiv.). Purification by column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 95:5) yielded **II-4** (3.14 g, 13.6 mmol, **58%** yield) as an orange oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.28 (br. s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). *R*_f (IC column, Hex/IPA 95:5, 0.5 mL/min, 35 °C, 207 nm) = 65.0 min (99%), 80.2 min (1%). Other data are consistent with reported literature values.^[9]



<PDA Chromatogram>

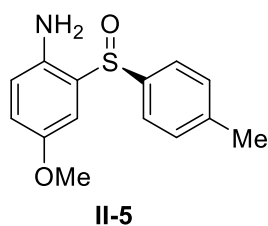
Peak Table						
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%	Capacity Factor(K')	Lambda max.
1	64.553	20301628	275899	49.970	-207/315/488/470/402	
2	79.456	20377651	219763	50.030	0.731 207/315/484/655/574	
Total		40681779	495762	100.000		



<PDA Chromatogram>

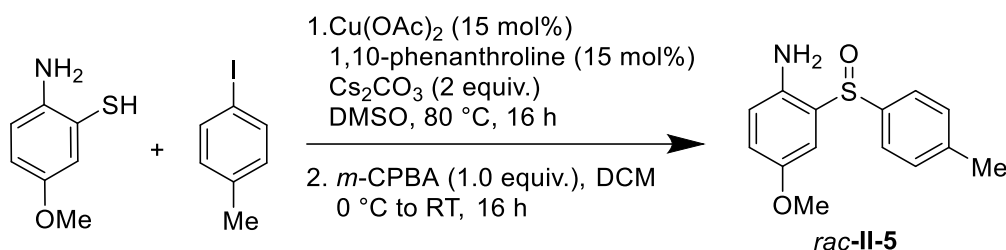
Peak Table						
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%	Capacity Factor(K')	Lambda max.
1	64.970	119171798	2024103	98.636	-208/315/483/656	
2	80.248	1647415	19013	1.364	0.235 208/314/425	
Total		120819213	2043116	100.000		

(S)-4-methoxy-2-(p-tolylsulfinyl)aniline II-5

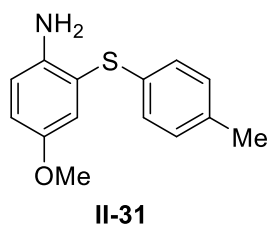


This compound was prepared according to the general procedure **GP-II-A** starting from *N*-(2-bromo-4-methoxyphenyl)acetamide **II-3** (2.0 g, 8.0 mmol, 1.0 equiv.). Purification by column chromatography on silica gel (CyH/EA 90:10) yielded **II-5** (1.2 g, 4.6 mmol, **56%** yield) as a red oil. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.45 (br. s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 151.96, 141.08, 140.97, 140.22, 129.85, 125.26, 125.02, 119.84, 119.16, 112.04, 56.10, 21.48. **IR** ($\nu_{\max}$, thin film/cm⁻¹) 3333, 2924, 1629, 1495, 1236, 1025, 1013, 809. **GC-MS (EI)**: 261.1 (*M*⁺). **HRMS (ESI)**: *m/z* [*M*+Na]⁺ calcd for C₁₄H₁₅NNaO₂S: 284.0716, found 284.0735. $[\alpha]_D^{20} = -45$ (*c* = 0.35, CHCl₃). **R_t** (ODH column, Hex/IPA 80/20, 0.5 mL/min, 35 °C, 207 nm) = 27.5 min (1%), 38.9 min (99%).

The racemic compound was synthesized according to the following 2-steps procedure.



1st step: In a flask, were added 4-iodotoluene (1.4 g, 6.4 mmol, 1.0 equiv.) 1 equiv., 1.4 g, 6.44 mmol), 2-amino-5-methoxybenzene-1-thiol (1 equiv., 1 g, 6.44 mmol), 1,10-phenanthroline (15%, 0.174 g, 0.968 mmol), Cu(OAc)₂ (15%, 0.174 g, 0.968 mmol) and anhydrous DMSO (60 mL). Under stirring, Cs₂CO₃ (2 equiv., 4.2 g, 12.9 mmol) was added to the mixture. The resulting mixture was stirred at room temperature under argon for one hour, then it was stirred at 80 °C overnight. After completion of the reaction, the reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with EtOAc (40 mL), and NH₄Cl (60 mL). The mixture was stirred at room temperature for 1 h. Then, solids were removed by filtration over Célite and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3×50 mL). The combined organic phases were washed with a saturated solution of NH₄Cl (50 mL), brine (4×80 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure to give the crude thioether. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 99:1 to 95:5) to give the desired product **II-31** as a purple oil (996 mg, 3.81 mmol, **59%**).

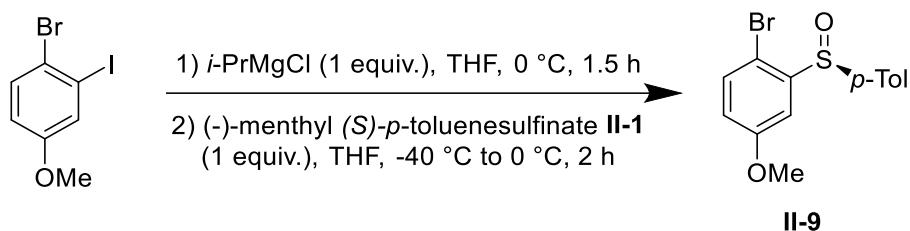


¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.05 (s, 4H), 7.00 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). Other data are consistent with reported literature values.^[411]

2nd step: oxidation. A stirred solution of 4-methoxy-2-(p-tolylthio)aniline (996 mg, 4.1 mmol, 1.0 equiv.) in 60 mL of DCM was cooled to 0 °C. Then, *m*-CPBA (1.0 g, 4.1 mmol, 1.0 equiv.) was added portionwise while maintaining internal temperature below 5 °C. The reaction mixture was then allowed to warm

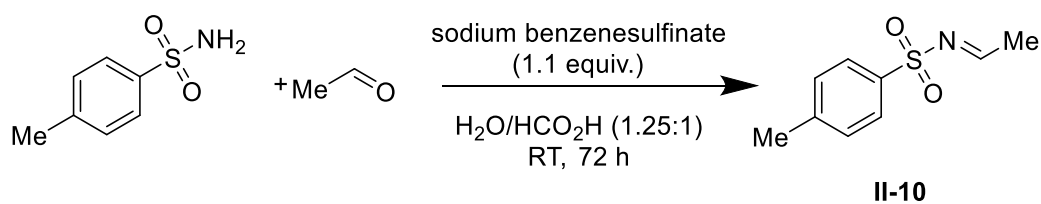
up to room temperature and stirred overnight. After completion of the reaction, 60 mL of a saturated solution of NaHCO_3 were added. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3×50 mL). The combined organic phases were washed with brine (50 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to give the crude product. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 85:15) to give the expected product *rac*-**II-5** as a dark yellow oil (862 mg, 3.3 mmol, **81%** yield). Analytic data are in accordance with previous results.

(*S*)-1-bromo-2-(*p*-tolylsulfinyl)benzene **II-9**



To a solution of 1-bromo-2-iodo-4-methoxybenzene **II-8** (1 equiv., 4.5 g, 14.4 mmol) in THF (16 mL) at 0 °C was added a solution of isopropylmagnesium chloride (1 equiv., 2 M, 7.2 mL, 14.4 mmol). The mixture was stirred at 0 °C for 1.5 h. It was then cannulated into a solution of (-)-menthyl (*S*)-*p*-toluenesulfinate **II-1** (1 equiv., 4.23 g, 14.4 mmol) in THF (68 mL) at -40 °C. While stirring, the temperature was allowed back to 0 °C over 2 h. The reaction mixture was quenched with a saturated solution of NH_4Cl and diluted with Et_2O (100 mL). The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3×50 mL). The combined organic phase was dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated *in vacuo* to give the crude product. Crystallization at -20 °C in Et_2O afforded the desired product **II-9** as colorless crystals (2.95 g, 9.1 mmol, **63%**) with an *ee* > 99%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.56 (ddd, *J* = 7.8, 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 8.0, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H). R_f (ODH column, Hex/IPA 80/20, 0.5 mL/min, 35 °C, 206 nm) = 12.8 min (0.3%), 14.8 min (99.7%). Other data are consistent with reported literature values.^[10]

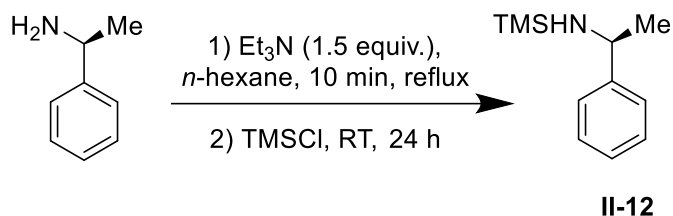
(*E*)-*N*-ethylidene-4-methylbenzenesulfonamide **II-10**



A mixture of acetaldehyde (1.68 mL, 30.0 mmol, 1.0 equiv.), *p*-TSA (5.14 g, 30.0 mmol, 1.0 equiv.) and sodium benzenesulfinate (5.42 g, 33 mmol, 1.1 equiv.) in water (60 mL) and formic acid (45 mL) was stirred for 72 h at room temperature. CH_2Cl_2 (50 mL) was added, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3×40 mL). The combined organic phase was washed with a saturated solution of NaHCO_3 , then with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Then, crystallization of the residue with *n*-hexane/DCM afforded the desired product **II-10** as a white solid (500 mg, 2.5 mmol, **8%**). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (q, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H),

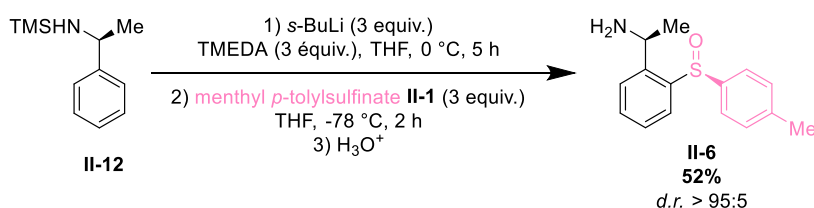
7.34 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.25 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H). Other data are consistent with reported literature values.^[412]

(S)-1,1,1-trimethyl-N-(1-phenylethyl)silanamine II-12



Et₃N (1.5 equiv., 9.54 g, 13.1 mL, 94.3 mmol) was added under stirring to a solution of (L)-(-)-1-phenylethylamine (1 equiv., 7.62 g, 8 mL, 62.8 mmol) in hexane (16 mL). The mixture was refluxed for 10 min and TMSCl (1.5 equiv., 10.2 g, 12 mL, 94.3 mmol) was added. After the mixture was cooled to room temperature, stirring was continued for 24 h. After 24 h, the precipitate was removed by filtration and washed with *n*-hexane. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give a residue which was purified by distillation to give the desired product **II-12** as a light yellow oil (9.41 g, 48.7 mmol, **77%**). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 – 7.10 (m, 5H), 4.03 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.31 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.07 (s, 9H). Other data are consistent with reported literature values.^[413]

(S)-1-(2-((S)-*p*-tolylsulfinyl)phenyl)ethan-1-amine II-6



To a solution of (S)-1,1,1-trimethyl-N-(1-phenylethyl)silanamine **II-12** (1.0 g, 5.2 mmol, 1.0 equiv.) in THF (40 mL) at 0 °C were added TMEDA (2.34 mL, 15.5 mmol, 3.0 equiv.) and *s*-BuLi (11.1 mL, 15.5 mmol, 3 equiv.) dropwise. After 5 hours, the reaction mixture was cooled down to -78 °C and a solution of (-)-menthyl *p*-tolylsulfinate **II-1** (3.17 g, 15.5 mmol, 3.0 equiv.) in THF (40 mL) was added. After 2 h, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and 25 mL of an aqueous solution of HCl (3M) were added. The reaction mixture was stirred overnight. Then, 50 mL of diethyl ether were added and the phases were separated. The aqueous layer was extracted and then carefully basified with pellets of NaOH until pH=10. Then, 100 mL of diethyl ether were added and the organic layer was extracted, washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum to give the crude product. Purification by flash chromatography on silica gel [DCM/MeOH 97:3] yielded **II-6** (698 mg, 2.7 mmol, **52%** yield) as a clear yellow oil with a *dr* > 95:5. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.24 (s, 2H), 4.55 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.39 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 145.50, 142.45, 141.95, 141.78, 131.60, 130.17, 128.16, 126.03, 125.91, 124.83, 46.20, 24.98, 21.44. IR (ν_{max} , thin film/cm⁻¹) 3290, 3056, 2967, 2927, 2869, 1618, 1595, 1492, 1467, 1445, 1375, 1123, 1080, 1055, 1030, 1015, 763, 702, 625.

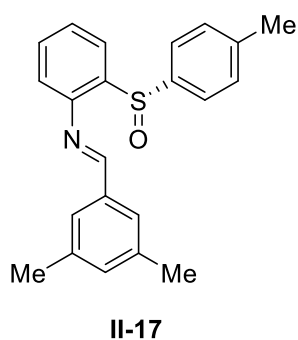
3. Synthesis of chiral imines

General procedure GP-II-B: in a 100 mL round-bottomed flask under argon, were added 4Å molecular sieves (0.4 g/mmol), aniline derivative (1.2 equiv.), carbonyl derivative (1 equiv.) and anhydrous methanol (0.25 M). The reaction mixture was heated at reflux for 16 h. After 16 h, the reaction was cooled to room temperature and filtered over a pad of Célite, eluting with ethyl acetate. Then, the solvent was removed under pressure to give the crude product.

General procedure GP-II-C (batch procedure): In a 250 mL round-bottomed flask equipped with condenser, stirring bar and argon balloon were placed aniline derivative (1 equiv.), carbonyl derivative (1 equiv.), Ti(OEt)₄ (5 equiv.) in THF (0.08 M). The reaction mixture was refluxed for 16 h and monitored by TLC. After completion of the reaction, the reaction mixture was cooled to 0 °C and quenched by addition of water (70 mL). The solution was filtered through a pad of Célite and the filter cake was washed with DCM (3×50 mL). Then, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3×50 mL). The organic phases were combined, washed with brine (100 mL) and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under vacuum to give the crude product.

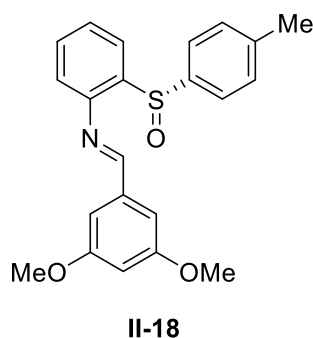
General procedure GP-II-D (microwave procedure): in a 20 mL tube for microwave reactor under argon, were added carbonyl derivative (1 equiv.), amine derivative (1 equiv.), Ti(OEt)₄ (5 equiv.) and 2-methyltetrahydrofuran (0.5 M). The tube was sealed and placed in the microwave reactor for 8 h at 120 °C. After 8 h, the tube was open, and the reaction mixture was quenched with 100 mL of water. 100 mL of DCM were added and the resulting biphasic system was filtered through a pad of silica. Then, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3 × 50 mL). The combined organic phases were combined, washed with 100 mL of brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under vacuum to give the crude product.

(*S,E*)-1-(3,5-dimethylphenyl)-*N*-(2-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl)methanimine II-17



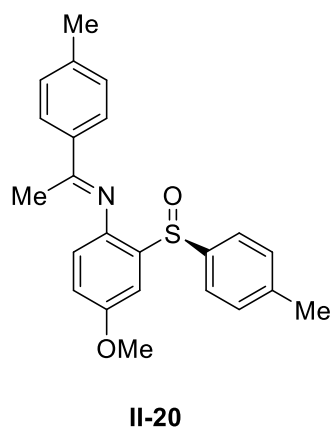
This compound was also prepared according to the general procedure **GP-II-C** starting from 2-[(*S*)-4-methylbenzenesulfinyl]aniline **II-4** (416 mg, 3.1 mmol, 1.0 equiv.). Purification by flash chromatography on silica gel (DCM/MeOH/Et₃N 98:1:1) yielded **II-17** (732 mg, 2.1 mmol, **68%** yield) as a light yellow solid. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.21 (s, 1H), 8.14 – 8.07 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.49 – 7.41 (m, 4H), 7.18 (s, 1H), 7.13 – 7.06 (m, 2H), 7.04 – 6.97 (m, 1H), 2.42 (s, 6H), 2.29 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 161.51, 148.39, 142.78, 141.28, 139.80, 138.66, 135.76, 134.05, 131.67, 129.66, 127.20, 126.97, 126.00, 124.05, 117.67, 21.50, 21.38. **IR** (ν_{max}, thin film/cm⁻¹) 2955, 2920, 2869, 1625, 1598, 1578, 1466, 1033, 809, 766. **GC-MS (EI):** 347.2 (M⁺).

(*S,E*)-1-(3,5-dimethoxyphenyl)-*N*-(2-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl)methanimine II-18

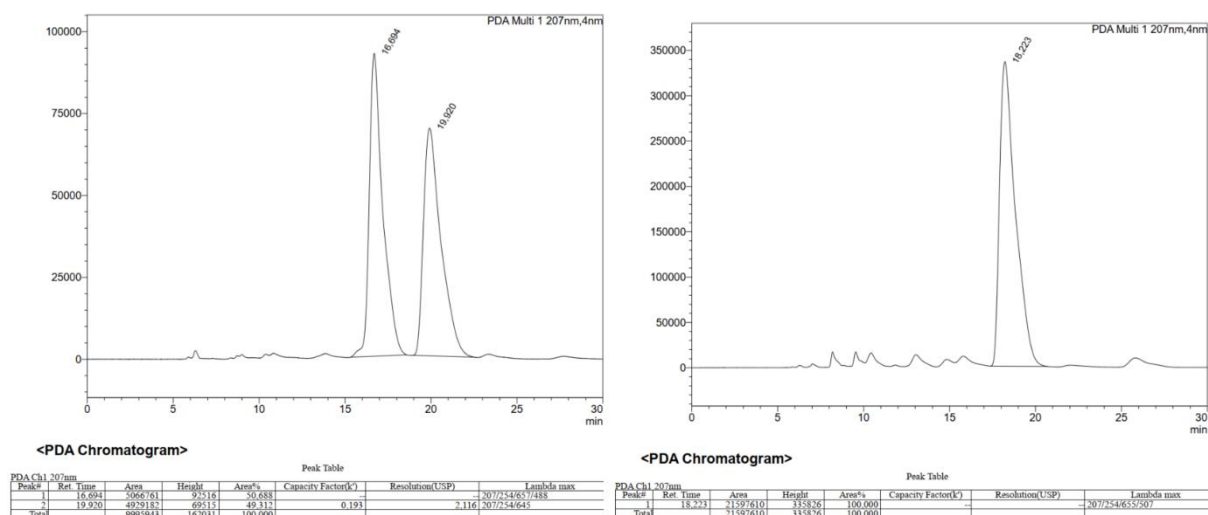


This compound was prepared according to the general procedure **GP-II-B** starting from 3,5-dimethoxybenzaldehyde (215 mg, 1.3 mmol, 1.0 equiv.). Purification by flash chromatography on silica gel (CyH/EtOAc/Et₃N 75:24:1) yielded **II-18** (170 mg, 0.45 mmol, **35%** yield) as a light yellow solid. This compound was also prepared according to the general procedure **GP-II-C** starting from 2-[(*S*)-4-methylbenzenesulfinyl]aniline **II-4** (1.09 g, 4.7 mmol, 1.0 equiv.). Purification by recrystallization from Et₂O yielded **II-18** (1.04 g, 2.7 mmol, **58%** yield) as a light yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (s, 1H), 8.13 – 8.05 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.09 – 7.03 (m, 2H), 7.03 – 6.95 (m, 3H), 6.61 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 6H), 2.24 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 161.07, 160.71, 147.70, 142.63, 141.21, 139.79, 137.52, 131.56, 129.55, 127.09, 125.77, 123.81, 117.49, 106.79, 104.59, 55.52, 21.31. [α]_D²⁰ = -534° (*c* = 0.71, CHCl₃). IR ($\nu_{\max}$, thin film/cm⁻¹) 2927, 1625, 1591, 1461, 1427, 1372, 1317, 1301, 1205, 1155, 1059, 1032, 851, 809, 766. GC-MS (EI): 379.2 (M⁺).

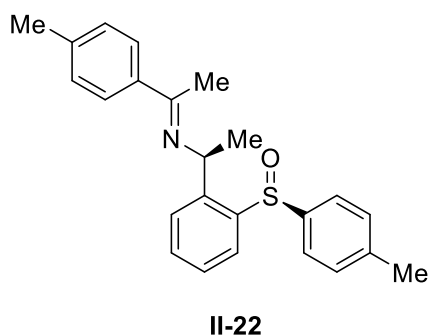
(*S,E*)-*N*-(4-methoxy-2-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl)-1-(*p*-tolyl)ethan-1-imine II-20



This compound was prepared according to the general procedure **GP-II-D** starting from (*S*)-4-methoxy-2-(*p*-tolylsulfinyl)aniline **II-5** (980 mg, 3.75 mmol, 1.0 equiv.). Purification by column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc/Et₃N 88:12:1) yielded **II-20** (623 mg, 1.65 mmol, **44%** yield) as an orange oil. The product could be crystallized as an off-white solid with diethyl ether. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.94 (dd, *J* = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.77 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.80, 156.92, 141.86, 141.54, 141.41, 141.24, 136.35, 135.86, 129.64, 129.20, 127.36, 126.42, 120.83, 118.07, 107.62, 55.93, 21.49, 21.45, 17.31. IR ($\nu_{\max}$, thin film/cm⁻¹) 3333, 2924, 1607, 1496, 1481, 1263, 1027, 810. GC-MS (EI): 377.3 (M⁺). HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₃H₂₃NO₂SNa: 400.1361, found 400.1342. *R*_t (ODH column, Hex/IPA 80/20, 0.5 mL/min, 35 °C, 207 nm) = 18.2 min (100%).



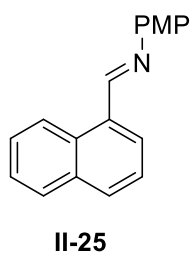
(E)-1-(p-tolyl)-N-((S)-1-(2-((S)-p-tolylsulfinyl)phenyl)ethyl)ethan-1-imine II-22



This compound was prepared according to the general procedure **GP-II-D** starting from (S)-1-(2-((S)-p-tolylsulfinyl)phenyl)ethan-1-amine **II-6** (1.82 g, 7.0 mmol, 1.0 equiv.). Purification by column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc/Et₃N 95:5:1 to 90:10:1) yielded **II-22** (543 mg, 1.45 mmol, **21%** yield) as a yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.92 – 7.86 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.50 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 3H), 7.16 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H), 5.25 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.48 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 163.76, 145.01, 141.87, 141.53, 141.40, 139.78, 138.24, 131.69, 129.95, 128.87, 127.89, 126.77, 126.22, 125.32, 55.38, 24.14, 21.36, 21.30, 15.34 (1C undetected overlapping).

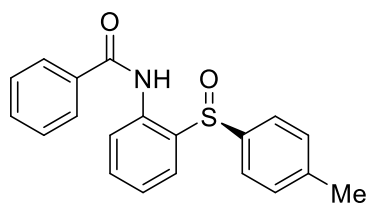
II. Synthesis of other substrates

(E)-N-(4-methoxyphenyl)-1-(naphthalen-1-yl)methanimine II-25



This compound was synthesized according to literature procedure.^[414] Orange solid; **69%** (2.3 g, 8.8 mmol). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.15 (s, 1H), 9.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 7.2, 1.3 Hz, 1H), 8.00 – 7.89 (m, 2H), 7.63 (ddd, *J* = 8.5, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 2H), 7.34 (s, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H). Other data are consistent with reported literature values.

(S)-N-(2-(p-tolylsulfinyl)phenyl)benzamide II-35



II-35

In a 100 mL round-bottomed flask, benzoyl chloride (1.05 mL, 9.1 mmol, 1.2 equiv.) was dissolved in DCM (10.5 mL) under argon. The reaction mixture was cooled to 0 °C and Et₃N (1.32 mL, 9.5 mmol, 1.25 equiv.) was added and followed by the addition of 2-(p-tolylsulfinyl)aniline (1.75 g, 7.58 mmol, 1.0 equiv.). The reaction was stirred at room temperature for 16 h. After completion of the reaction, the reaction mixture was quenched with water (15 mL) and stirred for 10 min. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3×15 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to give the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 80:20) yielded **II-35** (1.70 g, 5.07 mmol, **67%** yield) as an off-white solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.24 (s, 1H), 8.62 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.59 – 7.46 (m, 5H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 165.15, 141.54, 140.77, 139.58, 134.03, 133.09, 132.13, 130.09, 128.83, 128.13, 127.78, 127.46, 124.49, 123.40, 123.06, 21.33. IR (ν_{max}, thin film/cm⁻¹) 3242, 3061, 1679, 1584, 1540, 1435, 1306, 1021, 1010, 705. [α]_D²⁰ = +374° (*c* = 0.94, CHCl₃). GC-MS (EI): 335.2 (M⁺). HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₁₇NO₂SN: 358.0890, found 358.0872.

III. Catalytic tests

General procedure GP-II-E (hydroarylation of alkynes): In a Schlenk tube equipped with a stirrer bar were placed the chiral imine (1 equiv., 0.2 mmol), the ligand (0.2 eq., 0.04 mmol), CoBr₂ (5 %, 2.19 mg, 0.01 mmol) under argon. To the mixture were added the solvent (0.3 M) and a solution of *i*-PrMgBr (0.5 eq., 0.75 M, 133 μL, 0.1 mmol) in THF dropwise at 0 °C. After stirring for 30 min, the alkyne derivative (1.5 eq., 0.3 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 16 h.

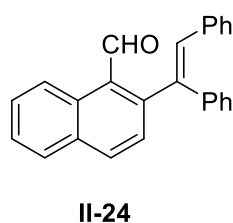
The mixture was diluted with THF (1 mL) and quenched with saturated aqueous solution of NH₄Cl (ca. 1 mL). HCl (1 mL, 3 M) was added and the reaction was stirred for 1h. Then, the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure.

General procedure GP-II-F (ortho-alkylation): In a 10 mL Schlenk tube, were placed the catalyst (10%, 0.03 mmol), the ligand (0.1 equiv., 0.03 mmol), the chiral imine (1 equiv., 0.3 mmol), 1-chlorooctane (1.5 equiv., 77 μL, 0.45 mmol). The reaction mixture was cooled to 0 °C and a solution of the Grignard reagent (2 equiv., 0.6 mmol) was added dropwise. The reaction was stirred at room temperature for 16 h.

After 16 h, the reaction mixture was quenched by the addition of 1 mL of an aqueous solution of HCl (3 M). The resulting mixture was stirred at room temperature for 1-3 h and then extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to give the crude product.

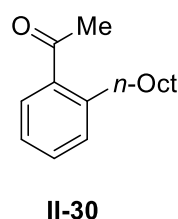
General procedure GP-II-G (*ortho*-arylation): In a Schenk, were added (*S*)-*N*-(2-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl)benzamide (1 equiv., 67.1 mg, 0.2 mmol), the coupling partner (2 equiv., 0.4 mmol), the catalyst, the oxidant, the base and the solvent (0.2 M). The tube was sealed under argon and stirred at the detailed temperature and time. Then, the reaction mixture was transferred to a separation funnel, diluted with DCM (50 mL) and washed with water (3×50 mL). The organic phase was dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to give the crude product.

(*E*)-2-(1,2-diphenylvinyl)-1-naphthaldehyde II-24



This compound was prepared according to general procedure **GP-II-E**. Red solid; **64%** yield (711 mg, 2.13 mmol). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.50 (s, 1H), 9.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.95 – 7.89 (m, 1H), 7.68 (ddd, *J* = 8.6, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.40 – 7.26 (m, 7H), 7.11 – 7.03 (m, 3H), 6.97 – 6.90 (m, 2H). Other data are consistent with reported literature values.^[114]

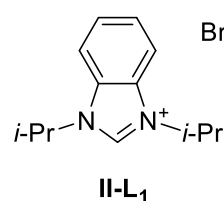
1-(2-octylphenyl)ethan-1-one II-30



This compound was prepared according to general procedure **GP-II-F**. Light yellow oil; **76%** yield (53 mg, 0.228 mmol, 76%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 1H), 7.20 – 7.15 (m, 2H), 2.80 – 2.72 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.52 – 1.42 (m, 3H), 1.33 – 1.16 (m, 10H), 0.84 – 0.75 (m, 3H). Other data are consistent with reported literature values.^[155]

IV. Other products

1,3-bis(propan-2-yl)-1*H*-1,3-benzodiazol-3-ium bromide II-L₁



A mixture of benzimidazole (645 mg, 5.5 mmol, 1.0 equiv.) and K₂CO₃ (831 mg, 6.0 mmol, 1.1 equiv.) was suspended in MeCN (3.3 mL) and stirred at ambient temperature for 1 h. To this suspension, was added isopropyl bromide (1.54 mL, 16.4 mL, 3.0 equiv.). The resulting mixture was refluxed for 24 h, followed by a second addition of isopropyl bromide (1.54 mL, 16.4 mL, 3.0 equiv.). The heating

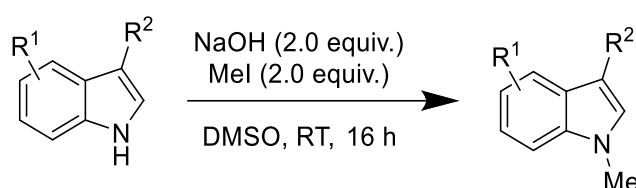
was continued for an additional 72 h. The volatiles were removed under vacuum then DCM (50 mL) was added to the residue and the suspension was filtered over celite. The solvent was then removed and the resulting solid was washed with ethyl acetate to afford **II-L1** (748 mg, 2.64 mmol, **48%** yield) as a white powder. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.46 – 11.16 (m, 1H), 7.85 – 7.76 (m, 2H), 7.67 – 7.58 (m, 2H), 5.24 – 5.14 (m, 2H), 1.88 – 1.78 (m, 12H). Other data are consistent with reported literature values.^[415]

Experimental details for Chapter 3

I. Synthesis of indoles

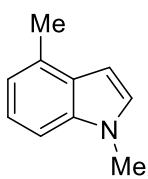
1. Synthesis of *N*-substituted indole derivatives

i. *N*-methyl indoles



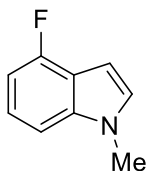
General procedure GP-III-A : to a stirred solution of indole derivative (1.0 equiv.) in DMSO (0.39 M), were added NaOH (2.0 equiv.) and methyl iodide (2.0 equiv.) and the resulting mixture was stirred overnight at room temperature. After completion of the reaction, EtOAc and water were added, the phases were separated and the aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic phase was washed three times with brine and dried over $MgSO_4$ to give the pure *N*-methylated indole which was used without further purification.

4-methyl-1-methyl-1*H*-indole



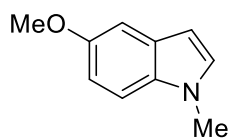
The general procedure **GP-III-A** was followed using 4-methyl-1*H*-indole (1.06 g, 8.08 mmol, 1.0 equiv.). Orange oil (1.05 g, 7.20 mmol, **89%** yield). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 – 7.11 (m, 2H), 7.06 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.96 – 6.90 (m, 1H), 6.51 (dd, J = 3.1, 0.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.58 (s, 3H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[416]

4-fluoro-1-methyl-1*H*-indole



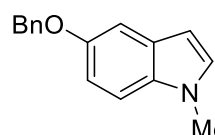
The general procedure **GP-III-A** was followed using 4-fluoro-1*H*-indole (1.00 g, 7.4 mmol, 1.0 equiv.). Light yellow oil (1.10 g, 7.35 mmol, **99%** yield). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19 – 7.08 (m, 2H), 7.03 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.83 – 6.74 (m, 1H), 6.57 (dd, J = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -122.24. The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[417]

5-methoxy-1-methyl-1H-indole



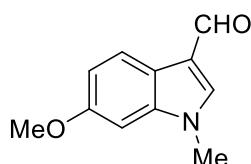
The general procedure **GP-III-A** was followed using 5-methoxy-1H-indole (1.18 g, 8.00 mmol, 1.0 equiv.). Brown solid (1.06 g, 6.61 mmol, **83%** yield). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 3.0, 0.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 3H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[418]

5-benzyloxy-1-methyl-1H-indole



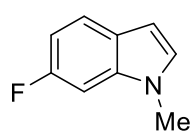
The general procedure **GP-III-A** was followed using 5-benzyloxy-1H-indole (1.12 g, 5.00 mmol, 1.0 equiv.). Light orange solid (1.06 g, 4.44 mmol, **89%** yield). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 3.0, 0.8 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.77 (s, 3H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[416]

6-methoxy-1-methyl-1H-indole



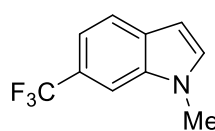
The general procedure **GP-III-A** was followed using 6-methoxy-1H-indole-3-carbaldehyde (1.4 g, 8.0 mmol, 1.0 equiv.). Orange solid (1.4 g, 7.4 mmol, **93%** yield). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 9.86 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[419]

6-fluoro-1-methyl-1H-indole



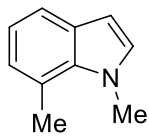
The general procedure **GP-III-A** was followed using 6-fluoro-1H-indole (1.0 g, 7.40 mmol, 1.0 equiv.). Light orange oil (1.10 g, 7.37 mmol, **99%** yield). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.53 (dd, *J* = 8.6, 5.3 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 10.0, 2.3 Hz, 1H), 6.88 (ddd, *J* = 9.6, 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 3.2, 0.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H). **¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃)** δ -121.23. The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[418]

6-trifluoromethyl-1-methyl-1H-indole



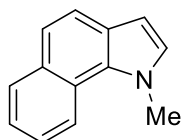
The general procedure **GP-III-A** was followed using 6-(trifluoromethyl)-1H-indole (620 mg, 3.35 mmol, 1.0 equiv.). Orange solid (650 mg, 3.26 mmol, **97%** yield). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.70 (dt, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 3.0, 1.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H). **¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃)** δ -60.42. The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[420]

7-methyl-1-methyl-1H-indole



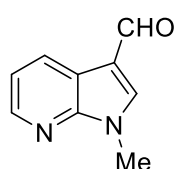
The general procedure **GP-III-A** was followed using 7-methyl-1H-indole (1.00 g, 7.62 mmol, 1.0 equiv.). Light yellow solid (1.06 g, 7.31 mmol, **96%** yield). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.62 (dd, *J* = 7.8, 0.7 Hz, 1H), 7.18 – 7.09 (m, 1H), 7.04 (dt, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.82 (s, 3H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[418]

1-methyl-1H-benzo[*g*]indole



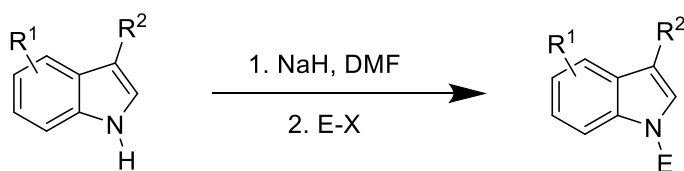
The general procedure **GP-III-A** was followed using 1H-benzo[*g*]indole (510 mg, 3.05 mmol, 1.0 equiv.). Brown solid (772 mg, 3.62 mmol, **91%** yield). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 2H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.31 (s, 3H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[421]

1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-carbaldehyde



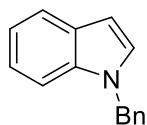
The general procedure **GP-III-A** was followed using 1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-carbaldehyde (1.00 g, 6.84 mmol, 1.0 equiv.). Yellow solid (751 mg, 4.69 mmol, **69%** yield). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 9.97 (s, 1H), 8.55 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 3.97 (s, 3H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[422]

ii. Miscellaneous



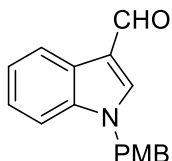
General procedure GP-III-B: A solution of 1H-indole-3-carbaldehyde (1.0 equiv.) in DMF (0.1 M) was cooled to 0 °C. NaH (1.2.0 equiv.) was then added portionwise under ice-cooling. The resulting suspension was stirred at 0 °C for 15 min then allowed to warm up to room temperature and stirred for 1 h. The electrophile (1.2 equiv.) was then added and the resulting mixture was stirred until completion of the reaction. Then, the reaction mixture was cooled to 0 °C and quenched with water. Ethyl acetate was added and the phases were separated. The aqueous layer was extracted 3 times with ethyl acetate. The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated to give the expected product.

1-benzyl-1H-indole



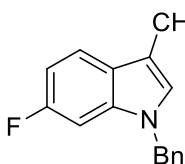
The general procedure **GP-III-B** was followed using 1H-indole (3.51 g, 30 mmol, 1.0 equiv.) and BnBr (5.4 mL, 45 mmol, 1.5 equiv.). Light yellow oil (6.16 g, 29.7 mmol, **99%** yield). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.68 – 7.64 (m, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 4H), 7.17 (ddd, J = 8.3, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.15 – 7.08 (m, 4H), 6.56 (dd, J = 3.2, 0.9 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[423]

1-(4-methoxybenzyl)-1H-indole-3-carbaldehyde



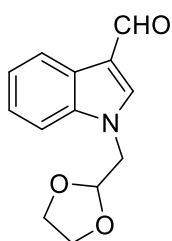
The general procedure **GP-III-B** was followed using 1H-indole-3-carbaldehyde (1.0 g, 6.9 mmol, 1.0 equiv.) and 1-(bromomethyl)-4-methoxybenzene (1.67 g, 8.3 mmol, 1.2 equiv.). Yellow solid (1.81 g, 6.82 mmol, **99%** yield). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 9.99 (s, 1H), 8.35 – 8.28 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 3H), 7.15 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.80 (s, 3H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[424]

1-benzyl-6-fluoro-1H-indole-3-carbaldehyde



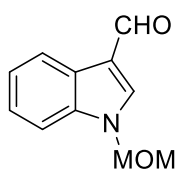
The general procedure **GP-III-B** was followed using 6-fluoro-1H-indole-3-carbaldehyde (600 mg, 3.7 mmol, 1.0 equiv.) and BnBr (530 μ L, 4.4 mmol, 1.2 equiv.). Orange solid (750 mg, 3.0 mmol, 81% yield). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.96 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 3H), 7.18 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 2H), 7.06 (ddd, J = 9.6, 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 184.58, 160.79 (d, J = 241.6 Hz), 139.08 (d, J = 2.7 Hz), 137.82 (d, J = 11.8 Hz), 134.99, 129.34, 128.68, 127.31, 123.45 (d, J = 9.9 Hz), 121.91, 118.66, 111.77 (d, J = 23.9 Hz), 97.31 (d, J = 26.6 Hz), 51.23. **¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃)** δ -116.61. **IR** (ν_{max} , thin film/cm⁻¹) 2791, 1644, 1532, 1495, 1386, 1164, 921, 829, 698. **HRMS (ESI):** m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₁₃FNO: 254.0976, found 254.0978.

1-((1,3-dioxolan-2-yl)methyl)-1H-indole-3-carbaldehyde



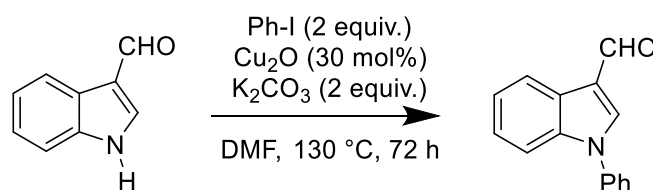
The general procedure **GP-III-B** was followed using 1H-indole-3-carbaldehyde (500 mg, 3.4 mmol, 1.0 equiv.) and 2-bromomethyl-1,3-dioxolane (428 μ L, 4.1 mmol, 1.2 equiv.). The reaction mixture was stirred at 60 °C. Yellow oil (518 mg, 2.24 mmol, **65%** yield). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 10.03 (s, 1H), 8.32 – 8.28 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 5.27 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 3.87 – 3.79 (m, 2H), 3.75 – 3.67 (m, 2H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[23]

1-(methoxymethyl)-1H-indole-3-carbaldehyde



The general procedure **GP-III-B** was followed using 1H-indole-3-carbaldehyde (500 mg, 3.4 mmol, 1.0 equiv.) and bromomethoxymethane (338 μ L, 4.1 mmol, 1.2 equiv.). Brown oil (562 mg, 2.97 mmol, **86%** yield). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 10.05 (s, 1H), 8.34 – 8.27 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 3.30 (s, 3H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[425]

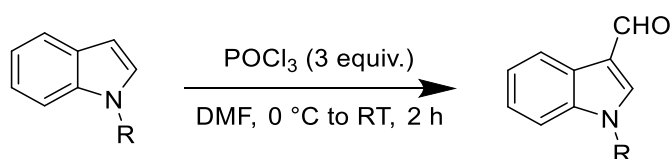
1-phenyl-1H-indole-3-carbaldehyde



A suspension of 1H-indole-3-carbaldehyde (2.90 g, 20 mmol, 1.0 equiv.), iodobenzene (8.20 g, 40 mmol, 2.0 equiv.), Cu₂O (858 mg, 6.0 mmol, 30 mol%) and K₂CO₃ (5.53 g, 40 mmol, 2.0 equiv.) in anhydrous DMF (50 mL) was heated to 130 °C for 72 h. Then, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite (eluting with ethyl acetate) and the solvents were removed under vacuum. The residue was then dissolved in ethyl acetate and was washed 3 times with water then with brine. The solvent was removed to give the crude product, which was purified by flash chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 95:5 to 60:40) to yield the product (2.32 g, 10.5 mmol, **52%** yield) as a white solid. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 10.12 (s, 1H), 8.42 – 8.35 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.63 – 7.55 (m, 2H), 7.55 – 7.45 (m, 4H), 7.42 – 7.30 (m, 2H). Other data are consistent with reported literature values.^[426]

2. Synthesis of N-functionalized-indole-3-carbaldehyde derivatives

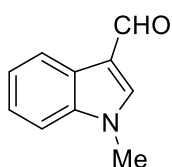
i. General procedure GP3



General procedure GP-III-C: To a stirred solution of indole derivative (1.0 equiv.) in DMF (0.1 M) was added dropwise POCl₃ (3 equiv.) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 2 h at room temperature. After 2 hours, the reaction mixture was carefully quenched with a mixture of ice and water. Then, NaOH pellets were added until reaching pH 8-9. Et₂O was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted 3 times with Et₂O and the combined organic phase was washed 5 times

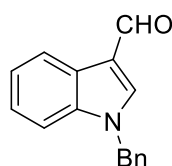
with water, then with brine, dried over Na₂SO₄ to give the expected aldehyde which was used without further purification.

1-methyl-1*H*-indole-3-carbaldehyde



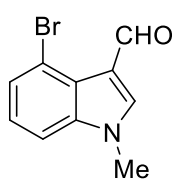
The general procedure **GP-III-C** was followed using 1-methyl-1*H*-indole (5.00 g, 38.1 mmol, 1.0 equiv.). Light orange solid (5.43 g, 34.1 mmol, **89%** yield). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 10.01 (s, 1H), 8.35 – 8.28 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 3H), 3.89 (s, 3H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[422]

1-benzyl-1*H*-indole-3-carbaldehyde



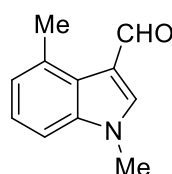
The general procedure **GP-III-C** was followed using 1-benzyl-1*H*-indole (2.48 g, 12.0 mmol, 1.0 equiv.). Light brown solid (2.44 g, 10.4 mmol, **87%** yield). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 10.02 (s, 1H), 8.37 – 8.30 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.41 – 7.28 (m, 6H), 7.20 – 7.18 (m, 2H), 5.37 (s, 2H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[422]

4-bromo-1-methyl-1*H*-indole-3-carbaldehyde



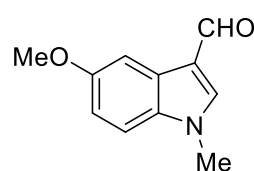
The general procedure **GP-III-C** was followed using 4-bromo-1-methyl-1*H*-indole (1.58 g, 7.52 mmol, 1.0 equiv.). Light brown solid (1.50 g, 6.28 mmol, **84%** yield). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 10.87 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[427]

1,4-dimethyl-1*H*-indole-3-carbaldehyde



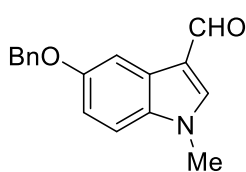
The general procedure **GP-III-C** was followed using 1,4-dimethyl-1*H*-indole (1.05 g, 7.20 mmol, 1.0 equiv.). Light brown solid (1.20 g, 6.90 mmol, **96%** yield). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 10.13 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 2H), 7.14 – 7.06 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.84 (s, 3H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[422]

5-methoxy-1-methyl-1*H*-indole-3-carbaldehyde



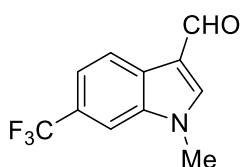
The general procedure **GP-III-C** was followed using 5-methoxy-1-methyl-1*H*-indole (1.00 g, 6.20 mmol, 1.0 equiv.). Brown solid (982 mg, 5.19 mmol, **84%** yield). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 9.95 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[422]

5-(benzyloxy)-1-methyl-1H-indole-3-carbaldehyde



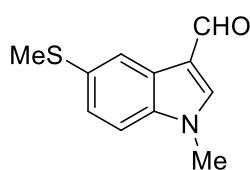
The general procedure **GP-III-C** was followed using 5-benzyloxy-1H-indole (1.06 g, 4.45 mmol, 1.0 equiv.). Light orange solid (700 mg, 2.64 mmol, **59%** yield). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 9.94 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.37 – 7.28 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.82 (s, 3H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[422]

1-methyl-6-(trifluoromethyl)-1H-indole-3-carbaldehyde



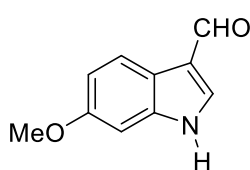
The general procedure **GP-III-C** was followed using 1-methyl-6-(trifluoromethyl)-1H-indole (650 mg, 3.26 mmol, 1.0 equiv.). Light yellow solid (715 mg, 3.15 mmol, **96%** yield). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 10.03 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 184.28, 140.73, 136.97, 127.70, 126.29 (q, *J* = 32.2 Hz), 124.69 (d, *J* = 272.0 Hz), 122.66, 119.65 (q, *J* = 3.5 Hz), 118.07, 107.50 (q, *J* = 4.5 Hz), 33.95. **¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃)** δ -60.98. **IR** (ν_{max} , thin film/cm⁻¹) 1657, 1539, 1389, 1331, 1290, 1103, 1061, 862. **HRMS (ESI):** *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₁H₈F₃NNaO: 250.0450, found 250.0432.

1-methyl-5-(methylthio)-1H-indole-3-carbaldehyde



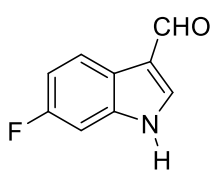
The general procedure **GP-III-C** was followed using 1-methyl-5-(methylthio)-1H-indole (1.22 g, 6.87 mmol, 1.0 equiv.). Orange solid (1.18 g, 5.73 mmol, **83%** yield). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.92 (s, 1H), 8.21 (dd, *J* = 1.9, 0.7 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.55 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 184.36, 139.54, 136.28, 132.77, 126.10, 124.67, 120.51, 117.57, 110.36, 33.88, 17.45. **IR** (ν_{max} , thin film/cm⁻¹) 2919, 1646, 1533, 1363, 1089, 836, 784, 731, 621. **HRMS (ESI):** *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₁H₁₁NNaOS: 228.0454, found 228.0452.

6-methoxy-1H-indole-3-carbaldehyde



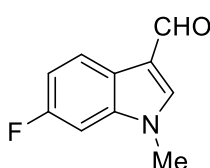
The general procedure **GP-III-C** was followed using 6-methoxy-1H-indole (2.0 g, 13.6 mmol, 1.0 equiv.). Orange solid (1.4 g, 8.0 mmol, **59%** yield). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 9.99 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[428]

6-fluoro-1H-indole-3-carbaldehyde



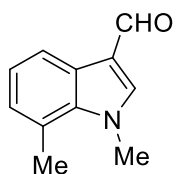
The general procedure **GP-III-C** was followed using 6-fluoro-1H-indole (2.0 g, 14.8 mmol, 1.0 equiv.). Orange solid (1.78 g, 10.9 mmol, **74%** yield). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 10.04 (s, 1H), 8.80 (br. s, 1H), 8.27 (dd, *J* = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.08 (ddd, *J* = 9.6, 8.7, 2.3 Hz, 1H). **¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃)** δ -117.04. The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[429]

6-fluoro-1-methyl-1H-indole-3-carbaldehyde



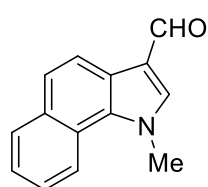
The general procedure **GP-III-C** was followed using 6-fluoro-1-methyl-1H-indole (1.10 g, 7.37 mmol, 1.0 equiv.). Yellow solid (897 mg, 5.06 mmol, **69%** yield). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 9.95 (s, 1H), 8.24 (dd, *J* = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.11 – 6.96 (m, 2H), 3.83 (s, 3H). **¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃)** δ -116.97. The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[422]

1,7-dimethyl-1H-indole-3-carbaldehyde



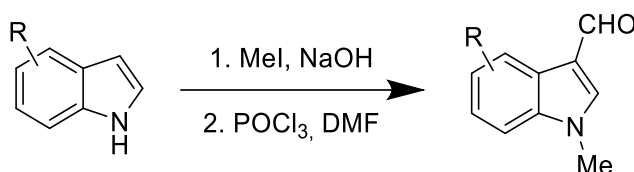
The general procedure **GP-III-C** was followed using 1,7-dimethyl-1H-indole (1.06 g, 7.31 mmol, 1.0 equiv.). Orange solid (1.16 g, 6.70 mmol, **92%** yield). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 9.93 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.74 (s, 3H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[422]

1-methyl-1H-benzo[g]indole-3-carbaldehyde



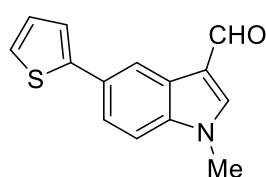
The general procedure **GP-III-C** was followed using 1-methyl-1H-benzo[g]indole (280 mg, 1.54 mmol, 1.0 equiv.). Brown solid (290 mg, 1.39 mmol, **90%** yield). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 10.06 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.02 – 7.95 (m, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.50 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 4.32 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 185.11, 138.58, 132.27, 131.63, 129.61, 126.20, 124.58, 124.46, 123.42, 122.88, 120.73, 120.53, 118.35, 39.59. **IR** (ν_{max} , thin film/cm⁻¹) 2921, 1654, 1620, 1536, 1406, 1382, 1356, 1123, 832, 810, 757, 699. **HRMS (ESI):** *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₄H₁₁NNaO: 232.0747, found 232.0732.

ii. Miscellaneous



General procedure **GP-III-D**: to a solution of indole derivative (1.0 equiv.) in DMSO (0.39 M) were added NaOH (2.0 equiv.) and MeI (2.0 equiv.). The resulting mixture was stirred at room temperature for 12 h. After completion of the reaction, water was added, the phases were separated and the aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layer was washed with brine twice and dried over MgSO₄. The solvents were removed under vacuum and the crude product was dissolved in DMF (0.1 M). The reaction mixture was cooled to 0 °C and POCl₃ (3 equiv.) was added dropwise. The resulting mixture was stirred for 2 h at room temperature. After 2 hours, the reaction mixture was carefully quenched with a mixture of ice and water. Then, NaOH pellets were added until reaching pH 8-9. Et₂O was added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted 3 times with Et₂O and the combined organic phase was washed 5 times with water, then with brine, dried over Na₂SO₄ to give the crude aldehyde.

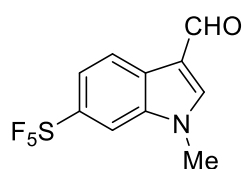
1-methyl-5-(thiophen-2-yl)-1H-indole-3-carbaldehyde



The general procedure **GP-III-D** was followed using 1-methyl-5-(thiophen-2-yl)-1H-indole (772 mg, 3.62 mmol, 1.0 equiv.) and **only one equivalent of POCl₃**. Yellow solid (828 mg, 3.43 mmol, **95% yield**). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.93 (s, 1H), 8.52 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz), 7.35 (dd, *J* = 3.6, 1.2 Hz, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 7.08 (dd, *J* = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H).

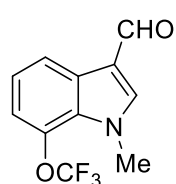
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 184.36, 145.07, 139.93, 137.42, 129.78, 128.12, 125.80, 124.49, 123.02, 122.80, 119.25, 118.28, 110.36, 33.83. IR (ν_{max}, thin film/cm⁻¹) 3104, 1650, 1533, 1481, 1457, 1400, 1369, 1067, 800, 786, 731, 697. HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₄H₁₁NNaOS: 264.0454, found 264.0455.

1-methyl-6-(pentafluorosulfanyl)-1H-indole-3-carbaldehyde



The general procedure **GP-III-D** was followed using 6-(pentafluorosulfanyl)-1H-indole (670 mg, 2.10 mmol, 1.0 equiv.). Recrystallization from Et₂O yielded the desired product (150 mg, 0.53 mmol, **20% yield**) as a light brown solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.02 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 184.29, 151.55 – 149.82 (m), 141.57, 136.39, 127.32, 122.06, 120.98 – 120.26 (m), 117.98, 108.96 – 108.29 (m), 34.14. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ 86.61 – 84.66 (m, 1F), 65.09 (d, *J* = 150.1 Hz, 4F). IR (ν_{max}, thin film/cm⁻¹) 1656, 1388, 1088, 836, 816, 785. HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₀H₉F₅NOS: 286.0320, found 286.0336.

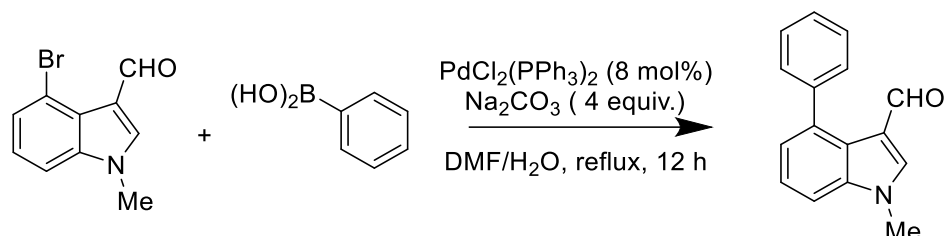
1-methyl-7-(trifluoromethoxy)-1H-indole-3-carbaldehyde



The general procedure **GP-III-D** was followed using 7-trifluoromethoxy-1H-indole (741 mg, 2.76 mmol, 1.0 equiv.). Purification by flash chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 90/10) yielded the desired product (270 mg, 1.11 mmol, **30% yield**) as a dark brown solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.00 (s, 1H), 8.24 (dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz,

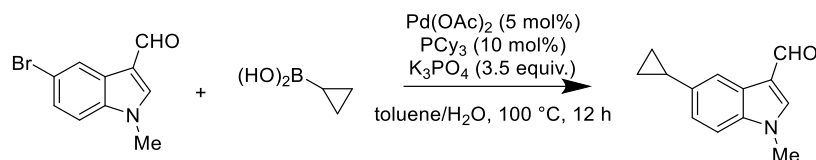
1H), 7.64 (s, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 4.07 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 184.29, 141.01, 135.51, 129.10, 128.88, 123.31, 120.84, 120.73 (q, *J* = 258.3 Hz), 118.12, 115.93, 37.03. **¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃)** δ -57.27. **IR** (*v*_{max}, thin film/cm⁻¹) 1660, 1239, 1209, 1158, 1101, 779, 740. **HRMS (ESI):** *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₉F₃NO₂: 244.0580, found 244.0575.

1-methyl-4-phenyl-1H-indole-3-carbaldehyde



In a flask under argon, 4-bromo-1-methyl-1H-indole-3-carbaldehyde (1.20 g, 5.0 mmol, 1.0 equiv.), phenylboronic acid (923 mg, 7.6 mmol, 1.5 equiv.), Na₂CO₃ (2.1 g, 20.2 mmol, 4.0 equiv.), PdCl₂(PPh₃)₂ (276 mg, 0.39 mmol, 8 mol%) were dissolved in a mixture of DMF (44 mL) and water (10 mL). The resulting mixture was refluxed for 12 h. After that time, water (50 mL) and EtOAc (50 mL) were added, the phases were separated and the aqueous layer was extracted three times with EtOAc (30 mL). The combined organic layer was washed with aqueous LiCl (150 mL, 5%), brine (150 mL) and dried over MgSO₄. Solvents were removed in vacuo and the residue was purified by flash chromatography to yield the desired product (1.08 g, 4.6 mmol, **91%** yield) as a brown solid. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 9.44 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.55 – 7.35 (m, 7H), 7.20 (dd, *J* = 6.0, 2.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[430]

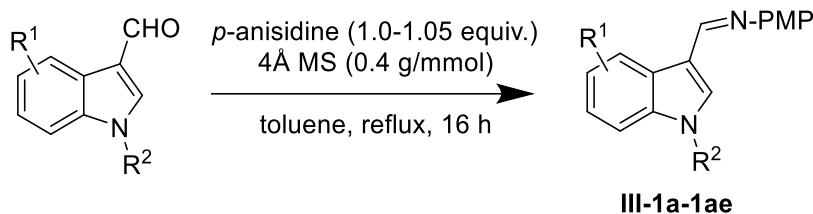
5-cyclopropyl-1-methyl-1H-indole-3-carbaldehyde



Pd(OAc)₂ (70.7 mg, 0.32 mmol, 5 mol%) was added to a solution of 5-bromo-1-methyl-1H-indole (1.5 g, 6.3 mmol, 1.0 equiv.), cyclopropylboronic acid (700 mg, 8.15 mmol, 1.3 equiv.), PCy₃ (176 mg, 0.63 mmol, 0.1 equiv.), K₃PO₄ (4.7 g, 22 mmol, 3.5 equiv.) in toluene (30 mL) and H₂O (1.63 mL) under Ar. The reaction mixture was stirred at 100 °C until completion of the reaction. Then, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite (eluted with ethyl acetate), solvents were removed under vacuum and the crude product was purified by flash chromatography (CyH/EtOAc) to yield the desired product (1.17 g, 5.9 mmol, **93%** yield) as a yellow solid. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.94 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.09 – 2.00 (m, 1H), 1.01 – 0.94 (m, 2H), 0.79 – 0.72 (m, 2H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 184.48, 139.55, 139.05, 136.53, 125.59, 122.88, 118.75, 117.83, 109.67, 33.85, 15.66, 9.26. **IR** (*v*_{max}, thin film/cm⁻¹) 2923, 1648,

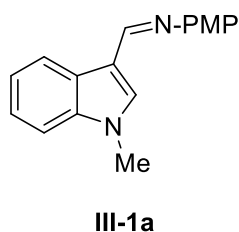
1620, 1532, 1487, 1467, 1399, 1364, 1071, 801, 783, 732. **HRMS (ESI):** m/z $[M+Na]^+$ calcd for $C_{13}H_{13}NNaO$: 222.0887, found 222.0889.

3. Synthesis of imines



General procedure GP-III-E: In a flame-dried round bottom flask under argon, were added aldehyde (1.0 equiv.), *p*-anisidine (1.0-1.05 equiv.) and 4Å molecular sieves (0.4 g/mmol). Then, dry toluene (0.47 M) was added and the reaction mixture was refluxed for 16 h. After completion of the reaction, the reaction mixture was cooled to room temperature, filtered through a pad of Celite (eluted with ethyl acetate) and concentrated in vacuo to give the crude product. The crude product was purified by recrystallization or flash chromatography on silica gel.

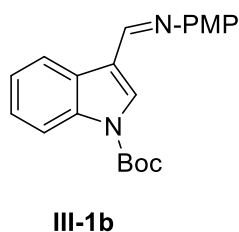
(*E*)-*N*-(4-methoxyphenyl)-1-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)methanimine III-1a



literature values.^[431]

The general procedure **GP-III-E** was followed using 1-methyl-1*H*-indole-3-carbaldehyde (5.43 g, 34.1 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-anisidine (4.41 g, 35.8 mmol, 1.05 equiv.). Recrystallization from Et₂O yielded **III-1a** (7.1 g, 26.7 mmol, **78%** yield) as a light yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H). Other data are consistent with reported

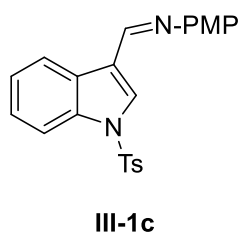
tert-butyl (*E*)-3-(((4-methoxyphenyl)imino)methyl)-1*H*-indole-1-carboxylate III-1b



reported literature values.^[5]

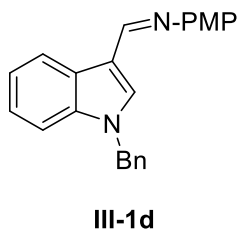
This compound was prepared according to general procedure **GP-III-E** (4.0 mmol scale). The crude product was purified by crystallization from Et₂O to afford the expected product **III-1b** as a light yellow solid (0.65 g, 1.9 mmol, **45%**). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.71 (s, 10H). Other data are consistent with

(*E*)-*N*-(4-methoxyphenyl)-1-(1-(*tosyl*-1*H*-indol-3-yl)methanimine **III-1c**



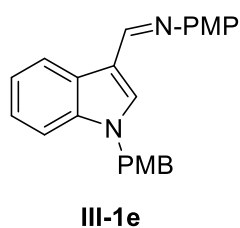
This compound was prepared according to general procedure **GP-III-E** (7.1 mmol scale). The crude product was purified by crystallization from Et₂O to afford the expected product **III-1c** as a light yellow solid (0.48 g, 1.2 mmol, **19%**). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (s, 1H), 8.52 (ddd, *J* = 7.6, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 8.02 – 7.97 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.43 – 7.30 (m, 2H), 7.24 (dd, *J* = 8.9, 6.5 Hz, 7H), 6.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H).

(*E*)-1-(1-benzyl-1*H*-indol-3-yl)-*N*-(4-methoxyphenyl)methanimine **III-1d**



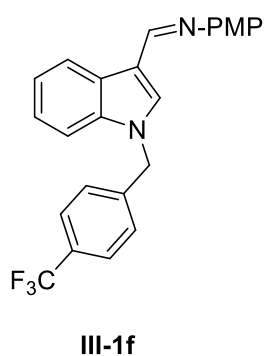
The general procedure **GP-III-E** was followed using 1-benzyl-1*H*-indole-3-carbaldehyde (2.44 g, 10.4 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-anisidine (1.40 g, 11.4 mmol, 1.10 equiv.). Recrystallization from Et₂O yielded **III-1d** (2.8 g, 8.2 mmol, **79%** yield) as an off-white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (s, 1H), 8.53 – 8.46 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.36 – 7.26 (m, 6H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.19 – 7.16 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.83 (s, 3H). Other data are consistent with reported literature values.^[143]

(*E*)-1-(1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-indol-3-yl)-*N*-(4-methoxyphenyl)methanimine **III-1e**



The general procedure **GP-III-E** was followed using 1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-indole-3-carbaldehyde (1.87 g, 7.05 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-anisidine (955 mg, 7.75 mmol, 1.10 equiv.). Recrystallization from *n*-hexane/DCM/*i*-PrOH yielded **III-1e** (1.78 g, 4.81 mmol, **68%** yield) as yellow crystals. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (s, 1H), 8.52 – 8.44 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.28 (dd, *J* = 6.1, 3.2 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[23]

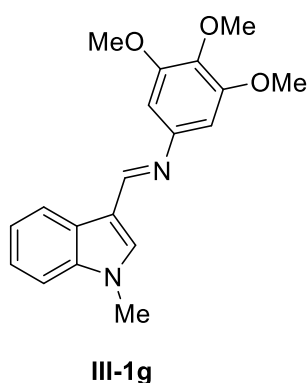
(*E*)-*N*-(4-methoxyphenyl)-1-(1-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-1*H*-indol-3-yl)methanimine **III-1f**



This compound was prepared according to general procedure **GP-III-E** (2.4 mmol scale). The crude product was purified by crystallization from a mixture of *i*-PrOH/CH₂Cl₂ and *n*-hexane to afford the expected product **III-1f** as white needles (0.55 g, 1.3 mmol, **55%**). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (s, 1H), 8.54 – 8.47 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.24 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 5H), 6.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.43 (s, 2H), 3.84 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -62.64. IR (ν_{max}, thin film/cm⁻¹) 2931, 1618, 1501, 1465, 1420, 1324, 1290, 1243, 1166, 1123, 1066, 1034,

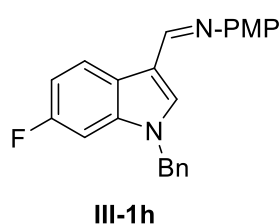
1018, 832, 798, 747. **HRMS (ESI):** m/z $[M+H]^+$ calcd for $C_{24}H_{20}F_3N_2O$: 409.1535, found 409.1522

(E)-1-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanimine III-1g



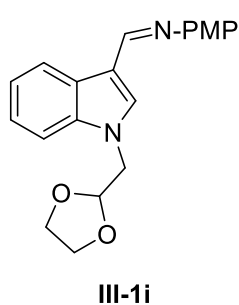
The general procedure **GP-III-E** was followed using 1-methyl-1H-indole-3-carbaldehyde (1.08 g, 6.77 mmol, 1.0 equiv.) and 3,4,5-trimethoxyaniline (876 mg, 7.11 mmol, 1.05 equiv.). The solid obtained was washed with Et_2O to yield **III-1g** (1.70 g, 5.25 mmol, **78%** yield) as an off-white solid. **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** δ 8.63 (s, 1H), 8.47 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.30 (ddd, J = 8.1, 6.3, 1.9 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H). **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 153.78, 153.63, 149.79, 138.01, 135.62, 134.46, 126.05, 123.45, 122.31, 121.77, 114.97, 109.67, 98.18, 61.14, 56.21, 33.42. **IR** (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 2936, 1619, 1583, 1499, 1464, 1227, 1124, 746. **HRMS (ESI):** m/z $[M+H]^+$ calcd for $C_{19}H_{21}N_2O_3$: 325.1547, found 325.1556.

(E)-1-(6-fluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)-N-(4-methoxyphenyl)methanimine III-1h



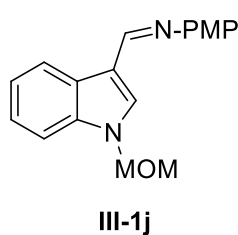
The general procedure **GP-III-E** was followed using 6-fluoro-1-methyl-1H-indole-3-carbaldehyde (886 mg, 5.00 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-anisidine (616 mg, 5.00 mmol, 1.0 equiv.). Recrystallization from *n*-hexane/DCM/*i*-PrOH yielded **III-1h** (1.12 g, 3.98 mmol, **80%** yield) as a white solid. **1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 8.59 (s, 1H), 8.46 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.09 – 6.98 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H). **^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$)** δ -118.51. The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[143]

(E)-1-(1-((1,3-dioxolan-2-yl)methyl)-1H-indol-3-yl)-N-(4-methoxyphenyl)methanimine III-1i



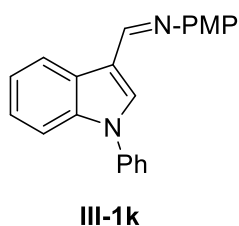
The general procedure **GP-III-E** was followed using 1-[(1,3-dioxolan-2-yl)methyl]-1H-indole-3-carbaldehyde (800 mg, 3.46 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-anisidine (447 mg, 3.63 mmol, 1.05 equiv.). Recrystallization from *n*-hexane/DCM/*i*-PrOH yielded **III-1i** (390 mg, 1.16 mmol, **34%** yield) as an off-white solid. **1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 8.66 (s, 1H), 8.52 – 8.46 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.32 (td, J = 8.1, 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.29 – 7.26 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.27 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.83 – 3.77 (m, 2H), 3.77 – 3.68 (m, 2H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[23]

(E)-1-(1-(methoxymethyl)-1H-indol-3-yl)-N-(4-methoxyphenyl)methanimine III-1j



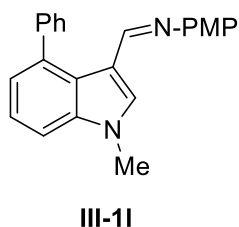
The general procedure **GP-III-E** was followed using 1-(methoxymethyl)-1H-indole-3-carbaldehyde (562 mg, 2.97 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-anisidine (384 mg, 3.12 mmol, 1.05 equiv.). Recrystallization from *n*-hexane/DCM/*i*-PrOH yielded **III-1j** (542 mg, 1.84 mmol, **62%** yield) as light yellow needles. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (s, 1H), 8.55 – 8.48 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.49 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.28 (s, 3H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[23]

(E)-N-(4-methoxyphenyl)-1-(1-phenyl-1H-indol-3-yl)methanimine III-1k



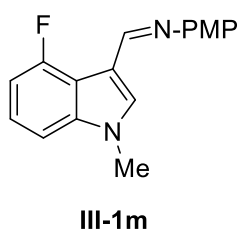
The general procedure **GP-III-E** was followed using 1-phenyl-1H-indole-3-carbaldehyde (2.32 g, 10.5 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-anisidine (1.36 g, 11.0 mmol, 1.05 equiv.). Recrystallization from Et₂O yielded **III-1k** (2.24 g, 6.86 mmol, **65%** yield) as a light yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.00 – 7.65 (m, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 5H), 7.47 – 7.39 (m, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 4H), 6.96 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H). Other data are consistent with reported literature values.^[143]

(E)-N-(4-methoxyphenyl)-1-(1-methyl-4-phenyl-1H-indol-3-yl)methanimine III-1l



The general procedure **GP-III-E** was followed using 1-methyl-4-phenyl-1H-indole-3-carbaldehyde (1.08 g, 4.57 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-anisidine (563 mg, 4.57 mmol, 1.0 equiv.). Recrystallization from Et₂O yielded **III-1l** (908 mg, 2.67 mmol, **58%** yield) as a light orange solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.06 – 8.02 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.45 – 7.41 (m, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 157.47, 153.59, 145.55, 142.04, 137.78, 135.72, 130.48, 129.52, 128.48, 127.52, 125.46, 122.44, 122.21, 122.03, 114.88, 114.25, 109.18, 55.54, 33.57. IR (ν_{max}, thin film/cm⁻¹) 1612, 1501, 1243, 746. HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₃H₂₁N₂O: 341.1648, found 341.1633.

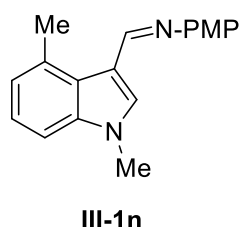
(E)-1-(4-fluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)-N-(4-methoxyphenyl)methanimine III-1m



The general procedure **GP-III-E** was followed using 1-methyl-4-fluoro-1H-indole-3-carbaldehyde (1.20 g, 6.77 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-anisidine (876 mg, 7.11 mmol, 1.05 equiv.). Recrystallization from *n*-hexane/DCM/*i*-PrOH yielded **III-1m** (238 mg, 0.84 mmol, **12%** yield) as an orange solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.21 – 7.16 (m, 1H), 7.15 – 7.12 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.93 – 6.88 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H). ¹³C

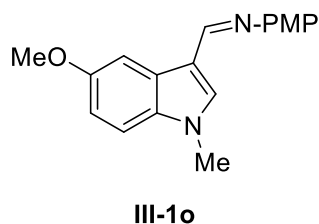
NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 157.74, 157.25 (d, J = 247.3 Hz), 153.08 (d, J = 2.9 Hz), 145.99, 139.82 (d, J = 11.8 Hz), 129.48, 122.88 (d, J = 8.0 Hz), 122.11, 116.08 (d, J = 20.5 Hz), 114.47, 113.62 (d, J = 4.3 Hz), 106.48 (d, J = 19.5 Hz), 106.28 (d, J = 3.6 Hz), 55.61, 33.78. **¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃)** δ -119.58. **IR** ($\nu_{\max}$, thin film/cm⁻¹) 2934, 2834, 1614, 1499, 1238. **HRMS (ESI):** m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₁₆FN₂O: 283.1241, found 283.1255.

(E)-1-(1,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-N-(4-methoxyphenyl)methanimine III-1n



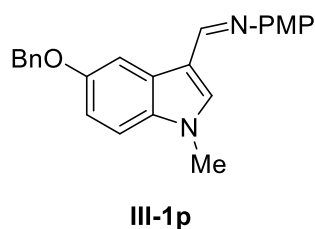
The general procedure **GP-III-E** was followed using 1,4-dimethyl-1H-indole-3-carbaldehyde (1.18 g, 6.81 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-anisidine (839 mg, 6.81 mmol, 1.0 equiv.). Recrystallization from *n*-hexane/DCM/*i*-PrOH yielded **III-1n** (960 mg, 3.45 mmol, **51%** yield) as a light orange solid. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 8.98 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 4H), 7.01 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.78 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 157.57, 154.18, 146.45, 137.65, 131.00, 130.66, 126.09, 123.01, 122.43, 121.99, 116.05, 114.55, 108.03, 55.66, 33.55, 22.20. **IR** ($\nu_{\max}$, thin film/cm⁻¹) 2941, 2834, 1612, 1500, 1242. **HRMS (ESI):** m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₁₉N₂O: 279.1492, found 279.1495.

(E)-1-(5-methoxy-1-methyl-1H-indol-3-yl)-N-(4-methoxyphenyl)methanimine III-1o



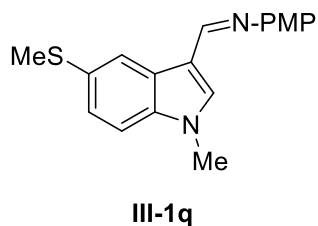
The general procedure **GP-III-E** was followed using 5-methoxy-1-methyl-1H-indole-3-carbaldehyde (852 mg, 4.50 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-anisidine (555 mg, 4.50 mmol, 1.0 equiv.). Recrystallization from *n*-hexane/DCM/*i*-PrOH yielded **III-1o** (1.03 g, 3.51 mmol, **78%** yield) as yellow crystals. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.61 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 3H), 6.97 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[119]

(E)-1-(5-(benzyloxy)-1-methyl-1H-indol-3-yl)-N-(4-methoxyphenyl)methanimine III-1p



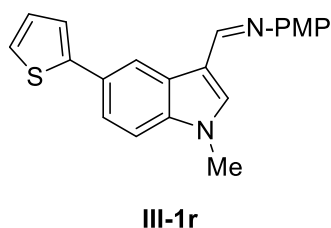
The general procedure **GP-III-E** was followed using 5-(benzyloxy)-1-methyl-1H-indole-3-carbaldehyde (610 mg, 2.64 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-anisidine (325 mg, 2.64 mmol, 1.0 equiv.). Precipitation from Et₂O yielded **III-1p** (705 mg, 1.90 mmol, **72%** yield) as a brown solid. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.61 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 3H), 7.05 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[119]

(*E*)-*N*-(4-methoxyphenyl)-1-(1-methyl-5-(methylthio)-1*H*-indol-3-yl)methanimine III-1q



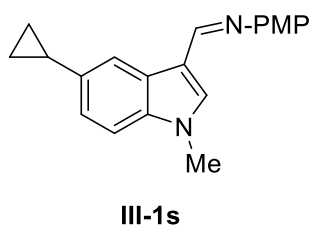
The general procedure **GP-III-E** was followed using 1-methyl-5-(methylsulfanyl)-1*H*-indole-3-carbaldehyde (1.18 g, 5.73 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-anisidine (741 mg, 6.02 mmol, 1.05 equiv.). Recrystallization from *n*-hexane/DCM/*i*-PrOH yielded **III-1q** (1.16 g, 3.72 mmol, **65%** yield) as a yellow solid. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 3H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.59 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 157.52, 152.39, 146.52, 136.54, 134.39, 130.53, 126.81, 124.61, 122.04, 122.01, 114.75, 114.42, 110.10, 55.63, 33.46, 18.27. **IR** (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 2917, 1616, 1500, 1466, 1366, 1241, 1181, 1092, 1032, 830, 790. **HRMS (ESI)**: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OS}$: 311.1213, found 311.1221.

(*E*)-*N*-(4-methoxyphenyl)-1-(1-methyl-5-(thiophen-2-yl)-1*H*-indol-3-yl)methanimine III-1r



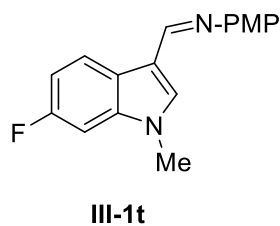
The general procedure **GP-III-E** was followed using 1-methyl-5-(thiophen-2-yl)-1*H*-indole-3-carbaldehyde (738 mg, 3.06 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-anisidine (396 mg, 3.21 mmol, 1.05 equiv.). The solid obtained was washed with hot ether to yield **III-1r** (915 mg, 2.64 mmol, **86%** yield) as a yellow solid. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 3.5, 1.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 3H), 7.11 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 157.54, 152.38, 146.59, 145.90, 137.50, 134.46, 128.38, 128.03, 126.60, 124.06, 122.68, 122.17, 122.05, 119.76, 115.51, 114.43, 109.98, 55.65, 33.45. **IR** (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 1612, 1502, 1239, 1025, 834, 801, 696. **HRMS (ESI)**: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OS}$: 347.1213, found 347.1218.

(*E*)-1-(5-cyclopropyl-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-*N*-(4-methoxyphenyl)methanimine III-1s



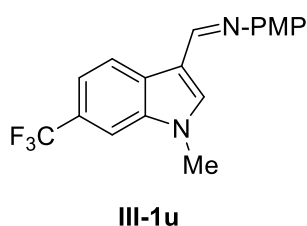
The general procedure **GP-III-E** was followed using 5-cyclopropyl-1-methyl-1*H*-indole-3-carbaldehyde (1.11 g, 5.57 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-anisidine (686 mg, 5.57 mmol, 1.0 equiv.). Recrystallization from *n*-hexane/DCM yielded **III-1s** (1.509 g, 4.96 mmol, **89%** yield) as an off-white solid. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz CDCl_3) δ 8.62 (s, 1H), 8.21 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 3H), 7.07 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.96 – 6.92 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.11 – 2.07 (m, 1H), 1.01 – 0.94 (m, 2H), 0.80 – 0.75 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 157.40, 152.95, 146.93, 137.25, 136.57, 134.02, 126.36, 122.02, 121.88, 119.10, 114.77, 114.42, 109.39, 55.66, 33.43, 15.76, 8.98. **IR** (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 2999, 1614, 1498, 1462, 1385, 1240, 1181, 830, 790. **HRMS (ESI)**: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$: 305.1648, found 305.1648.

(E)-1-(6-fluoro-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-*N*-(4-methoxyphenyl)methanimine III-1t



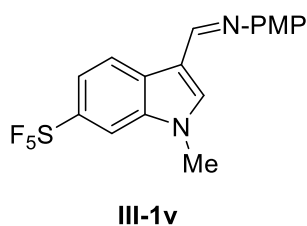
The general procedure **GP-III-E** was followed using 6-fluoro-1-methyl-1*H*-indole-3-carbaldehyde (886 mg, 5.00 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-anisidine (616 mg, 5.00 mmol, 1.0 equiv.). Recrystallization from *n*-hexane/DCM/*i*-PrOH yielded **III-1t** (1.12 g, 3.98 mmol, **80%** yield) as a white solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (s, 1H), 8.46 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.09 – 6.98 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -118.51. The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[143]

(E)-*N*-(4-methoxyphenyl)-1-(1-methyl-6-(trifluoromethyl)-1*H*-indol-3-yl)methanimine III-1u



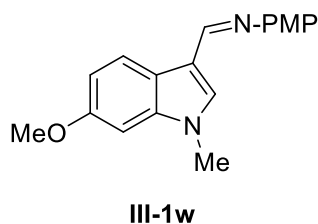
The general procedure **GP-III-E** was followed using 1-methyl-6-(trifluoromethyl)-1*H*-indole-3-carbaldehyde (610 mg, 2.69 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-anisidine (331 mg, 2.69 mmol, 1.0 equiv.). Recrystallization from *n*-hexane/DCM/*i*-PrOH yielded **III-1u** (596 mg, 1.79 mmol, **67%** yield) as light-yellow needles. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (s, 1H), 8.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 157.75, 152.01, 146.24, 136.94, 135.87, 128.40, 125.36 (q, J = 32.0 Hz), 125.14 (q, J = 271.8 Hz), 122.94, 122.02, 118.14 (q, J = 3.5 Hz), 115.41, 114.49, 107.17 (q, J = 4.4 Hz), 55.64, 33.52. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -60.66. IR (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 1619, 1501, 1332, 1286, 1242, 1108, 1058, 876, 827. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$: 333.1209, found 333.1217.

(E)-*N*-(4-methoxyphenyl)-1-(1-methyl-6-(pentafluorosulfanyl)-1*H*-indol-3-yl)methanimine III-1v



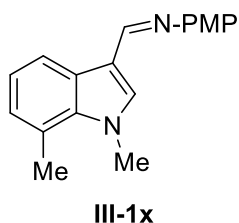
The general procedure **GP-III-E** was followed using 1-methyl-6-(pentafluorosulfanyl)-1*H*-indole-3-carbaldehyde (139 mg, 0.49 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-anisidine (60.0 mg, 0.48 mmol, 1.0 equiv.). Recrystallization from *n*-hexane/DCM/*i*-PrOH yielded **III-1v** (104 mg, 0.27 mmol, **55%** yield) as light brown needles. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (s, 1H), 8.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 157.86, 151.70, 150.44 – 149.38 (m), 146.11, 136.62, 136.23, 127.94, 122.25, 122.04, 119.26 – 118.69 (m), 115.39, 114.52, 108.59 – 108.09 (m), 55.67, 33.67. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ 87.24 – 85.81 (m, 1F), 65.36 (d, J = 149.9 Hz, 4F). IR (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 1621, 1502, 833, 790. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{N}_2\text{OS}$: 391.0898, found 391.0894.

(E)-1-(6-methoxy-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-*N*-(4-methoxyphenyl)methanimine III-1w



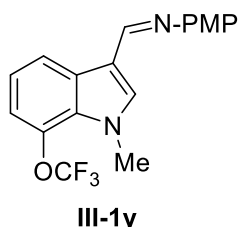
The general procedure **GP-III-E** was followed using 1-methyl-4-methoxy-1*H*-indole (1.4 g, 7.4 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-anisidine (912 mg, 7.4 mmol, 1.0 equiv.). Recrystallization from *n*-hexane/DCM/*i*-PrOH yielded **III-1w** (2.01 g, 6.81 mmol, **92%** yield) as a light orange solid. ¹**H** NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.98 – 6.91 (m, 3H), 6.78 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (s, 3H). ¹³**C** NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 157.39, 157.36, 152.80, 146.78, 138.84, 133.40, 123.23, 121.97, 120.18, 115.34, 114.38, 110.91, 93.29, 55.77, 55.60, 33.29. IR (ν_{max}, thin film/cm⁻¹) 2941, 2835, 1615, 1499, 1241. HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₁₉N₂O₂: 295.1441, found 295.1444.

(E)-1-(1,7-dimethyl-1*H*-indol-3-yl)-*N*-(4-methoxyphenyl)methanimine III-1x



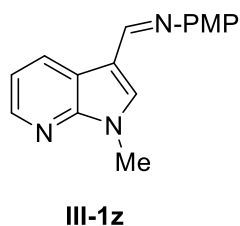
The general procedure **GP-III-E** was followed using 1,7-dimethyl-1*H*-indole-3-carbaldehyde (1.00 g, 5.77 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-anisidine (747 mg, 6.06 mmol, 1.05 equiv.). Recrystallization from *n*-hexane/DCM yielded **III-1x** (953 mg, 3.42 mmol, **59%** yield) as a light yellow solid. ¹**H** NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.17 – 7.09 (m, 1H), 7.01 (dt, *J* = 7.2, 1.1 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.78 (s, 3H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[119]

(E)-*N*-(4-methoxyphenyl)-1-(1-methyl-7-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl)methanimine III-1y



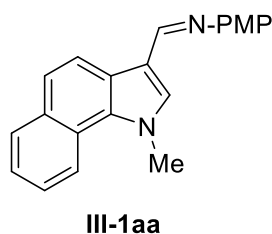
The general procedure **GP-III-E** was followed using 1-methyl-7-(trifluoromethoxy)-1*H*-indole-3-carbaldehyde (216 mg, 0.89 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-anisidine (109 mg, 0.89 mmol, 1.0 equiv.). Recrystallization from *n*-hexane/DCM/*i*-PrOH yielded **III-1y** (220 mg, 0.63 mmol, **71%** yield) as a light grey solid. ¹**H** NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1H), 8.43 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 3H), 7.19 – 7.16 (m, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.84 (s, 3H). ¹³**C** NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 157.71, 152.15, 146.40, 135.96, 135.54, 129.82, 129.23, 122.01, 121.78, 121.24, 120.93 (q, *J* = 257.7 Hz), 115.49, 115.36, 114.49, 55.66, 36.60. ¹⁹**F** NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -57.21. IR (ν_{max}, thin film/cm⁻¹) 1617, 1503, 1380, 1271, 1257, 1226, 1212, 1162, 1107, 796. HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₁₆F₃N₂O₂: 349.1158, found 349.1169.

(E)-N-(4-methoxyphenyl)-1-(1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methanimine III-1z



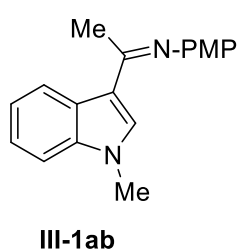
The general procedure **GP-III-E** was followed using 1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldehyde (751 mg, 4.69 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-anisidine (607 mg, 4.92 mmol, 1.05 equiv.). Recrystallization from *n*-hexane/DCM/*i*-PrOH yielded **III-1z** (731 mg, 2.76 mmol, **59%** yield) as a yellow solid. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.76 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.42 (dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.26 – 7.18 (m, 3H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (s, 3H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 157.72, 152.40, 148.93, 146.27, 144.53, 133.80, 131.07, 121.99, 118.47, 117.64, 114.48, 113.84, 55.64, 31.74. **IR** ($\nu_{\max}$, thin film/cm⁻¹) 2945, 1617, 1501, 1456, 1241, 1033, 777. **HRMS (ESI):** *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₁₆N₃O: 266.1288, found 266.1299.

(E)-N-(4-methoxyphenyl)-1-(1-methyl-1H-benzo[g]indol-3-yl)methanimine III-1aa



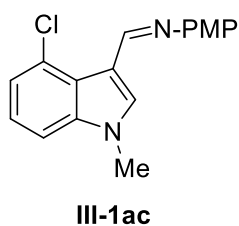
The general procedure **GP-III-E** was followed using 1-methyl-1H-benzo[g]indole-3-carbaldehyde (290 mg, 1.39 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-anisidine (170 mg, 1.39 mmol, 1.0 equiv.). Recrystallization from *n*-hexane/DCM yielded **III-1aa** (366 mg, 1.16 mmol, **84%** yield) as a yellow solid. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 8.70 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.49 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 2H), 6.99 – 6.91 (m, 2H), 4.33 (s, 3H), 3.85 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 157.60, 152.88, 146.65, 133.49, 132.08, 131.39, 129.52, 125.72, 124.06, 123.99, 123.17, 122.94, 122.05, 121.17, 120.69, 115.53, 114.47, 55.66, 39.19. **IR** ($\nu_{\max}$, thin film/cm⁻¹) 2955, 1621, 1500, 1359, 1242. **HRMS (ESI):** *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₁₉N₂O: 315.1486, found 315.1491.

(E)-N-(4-methoxyphenyl)-1-(1-methyl-1H-indol-3-yl)ethan-1-imine III-1ab



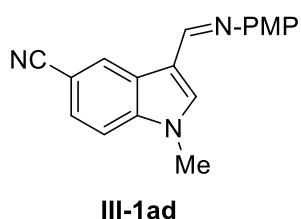
The general procedure **GP-III-E** was followed using 1-(1-methyl-1H-indol-3-yl)ethan-1-one (2.45 g, 14.2 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-anisidine (1.74 g, 14.2 mmol, 1.0 equiv.). Precipitation with DCM yielded **III-1ab** (890 mg, 3.2 mmol, **23%** yield) as a light yellow solid. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.58 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.37 – 7.27 (m, 2H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.25 (s, 3H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[119]

(E)-1-(4-chloro-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-*N*-(4-methoxyphenyl)methanimine III-1ac



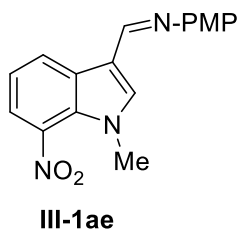
The general procedure **GP-III-E** was followed using 4-chloro-1-methyl-1*H*-indole-3-carbaldehyde (968 mg, 5.0 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-anisidine (616 mg, 5.0 mmol, 1.0 equiv.). Recrystallization from *n*-hexane/DCM/*i*-PrOH yielded **III-1ac** (1.06 g, 3.55 mmol, **71%** yield) as a white solid. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.40 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 3H), 7.20 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 157.73, 153.60, 146.15, 138.67, 130.89, 126.35, 124.46, 122.73, 122.17, 115.17, 114.51, 108.95, 55.64, 33.72.

(E)-3-(((4-methoxyphenyl)imino)methyl)-1-methyl-1*H*-indole-5-carbonitrile III-1ad



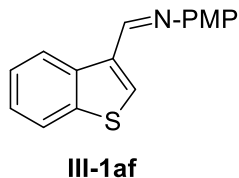
The general procedure **GP-III-E** was followed using 3-formyl-1-methyl-1*H*-indole-5-carbonitrile (560 mg, 3.0 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-anisidine (374 mg, 3.0 mmol, 1.0 equiv.). Recrystallization from *n*-hexane/DCM yielded **III-1ad** (220 mg, 0.76 mmol, **25%** yield) as light grey needles. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** 8.95 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.28 – 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[118]

(E)-*N*-(4-methoxyphenyl)-1-(1-methyl-7-nitro-1*H*-indol-3-yl)methanimine III-1ae



The general procedure **GP-III-E** was followed using 1-methyl-7-nitro-1*H*-indole-3-carbaldehyde (1.00 g, 4.9 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-anisidine (633 mg, 5.1 mmol, 1.05 equiv.). The resulting solid was washed with hot ethanol to yield **III-1ae** (1.24 g, 4.0 mmol, **82%** yield) as an orange solid. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 8.90 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.89 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 157.99, 151.47, 145.89, 138.07, 136.83, 130.54, 128.87, 128.81, 122.03, 121.11, 120.76, 115.86, 114.54, 55.67, 38.14.

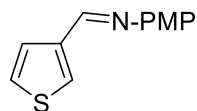
(E)-1-(benzo[*b*]thiophen-3-yl)-*N*-(4-methoxyphenyl)methanimine III-1af



1-benzothiophene-3-carbaldehyde (1.30 g, 8.0 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-anisidine (985 mg, 8.0 mmol, 1.0 equiv.) were stirred in DCM (16 mL) at room temperature for 16 h in presence of MgSO₄ (8 g, 66.5 mmol, 8.3 equiv.). The solids were filtered off, the solvent was removed under vacuum and the resulting solid was recrystallized from diethyl ether to yield **III-1af** (XXX) as yellow needles. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 8.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.95 – 7.87 (m, 2H), 7.51 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H). **¹³C NMR (126**

MHz, CDCl₃) δ 158.34, 153.02, 145.44, 140.90, 136.61, 134.43, 133.95, 125.56, 125.42, 125.34, 122.63, 122.24, 114.56, 55.66. **HRMS (ESI):** m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₁₄NOS: 268.0791, found 268.0783.

(*E*)-*N*-(4-methoxyphenyl)-1-(thiophen-3-yl)methanimine **III-1ag**

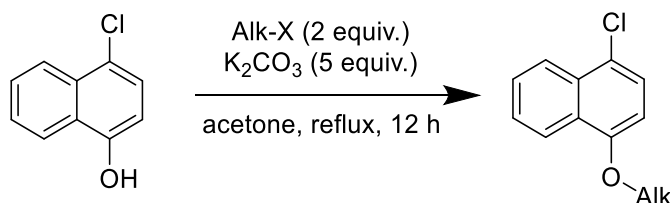


III-1ag

3-thiophenecarboxaldehyde (897 mg, 8.0 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-anisidine (985 mg, 8.0 mmol, 1.0 equiv.) were stirred in DCM (16 mL) at room temperature for 16 h in presence of MgSO₄ (8 g, 66.5 mmol, 8.3 equiv.). The solids were filtered off, the solvent was removed under vacuum and the resulting solid was washed with petroleum ether to yield **III-1ag** (980 mg, 4.5 mmol, **56%** yield) as a beige solid. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.48 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 2.9, 1.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 5.0, 2.9, 0.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[432]

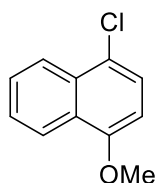
II. Synthesis of the 1-chloronaphthalene derivatives

1-chlorotoluene **III-2a**, 1-chloronaphthalene (> 95%) **III-2b**, 1-bromonaphthalene **III-2c**, 5-chloroquinoline **III-2r**, 4-chloroquinoline **III-2s** and 1-chloropyrene **III-2k** were purchased from commercial suppliers and used as received.



General procedure GP-III-F: To a solution of 4-chloro-1-naphthol (1.0 equiv.) in acetone (0.136 M) were added K₂CO₃ (5.0 equiv.) and the electrophile reagent (2.0 equiv.). The reaction mixture was refluxed overnight. After completion of the reaction, the reaction mixture was filtered and concentrated to give the pure product.

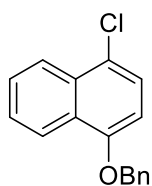
1-chloro-4-methoxynaphthalene **III-2d**



III-2d

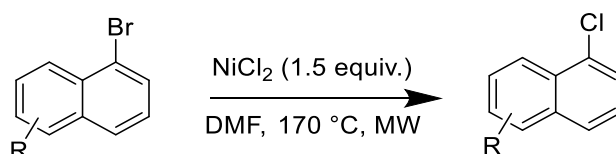
This compound was prepared according to the general procedure **GP-III-F** starting from 4-chloro-1-naphthol (500 mg, 2.80 mmol, 1.0 equiv.) and MeI (348 μ L, 5.60 mmol, 2.0 equiv.). Orange oil (500 mg, 2.60 mmol, **93%** yield). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.29 (ddd, J = 8.3, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 8.21 (ddd, J = 8.3, 1.2, 0.7 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[433]

1-chloro-4-benzyloxynaphthalene III-2e



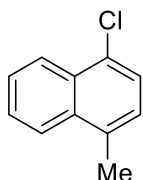
III-2e

This compound was prepared according to the general procedure **GP-III-F** starting from 4-chloro-1-naphthol (322 mg, 1.80 mmol, 1.0 equiv.) and BnBr (431 μ L, 3.61 mmol, 2.0 equiv.). Orange oil (354 mg, 1.32 mmol, **73%** yield). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 3H), 7.49 – 7.38 (m, 4H), 6.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 153.64, 136.77, 131.44, 128.71, 128.14, 127.58, 127.44, 126.84, 126.06, 125.78, 124.30, 123.52, 122.68, 105.30, 70.36. IR (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 3033, 1591, 1454, 1372, 1262, 1240, 1074, 806, 759, 731, 694, 659. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClO}$: 268.0649, found 268.0659.



General procedure GP-III-G:^[434] in a microwave tube, aryl bromide (1.0 equiv.) and NiCl_2 (1.5 equiv.) were dissolved in DMF (1 M). The tube was sealed and heated at 170 $^{\circ}\text{C}$ for 30 minutes under microwave conditions. After 30 minutes, the tube was cooled to room temperature, opened and 10 mL of H_2O and 10 mL of Et_2O were added. The phases were separated and the aqueous layer was extracted three times with Et_2O . The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo* to give the pure product.

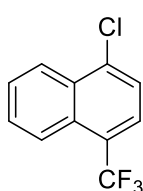
1-chloro-4-methylnaphthalene III-2f



III-2f

This compound was prepared according to the general procedure **GP-III-G** starting from 1-bromo-4-methylnaphthalene. Light yellow oil (159 mg, 0.90 mmol, **90%** yield). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.34 – 8.28 (m, 1H), 8.04 – 7.98 (m, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 2.68 (d, J = 1.0 Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 133.80, 133.77, 130.83, 130.04, 126.77, 126.61, 126.58, 125.90, 125.14, 124.72, 19.42. IR (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 2924, 1381, 922, 820, 754. HRMS (APCI): m/z $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}$: 176.0387, found 176.0378.

1-chloro-4-(trifluoromethyl)naphthalene III-2m

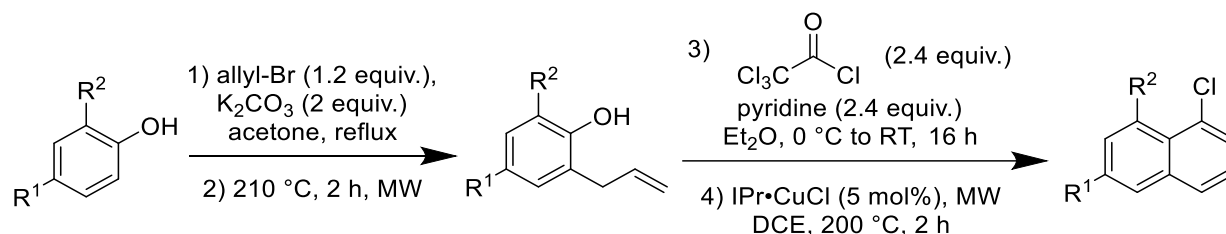


III-2m

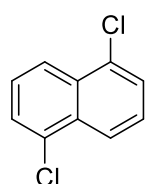
This compound was prepared according to the general procedure **GP-III-G** starting from 1-bromo-4-trifluoromethylnaphthalene. Light yellow oil (168 mg, 0.73 mmol, **84%** yield). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.43 – 8.36 (m, 1H), 8.26 – 8.18 (m, 1H), 7.81 – 7.76 (m, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 2H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 137.04, 131.33, 130.24, 128.58, 127.89, 125.48 (q, J = 30.4 Hz), 125.43, 124.81 (q, J = 2.6 Hz), 124.77, 124.50 (q, J = 275.0 Hz). $^{19}\text{F NMR}$ (377 MHz, CDCl_3) δ -59.50. IR (ν_{max} , thin

film/cm⁻¹) 2927, 1575, 1513, 1333, 1299, 1262, 1188, 1144, 1118, 1099, 986. **HRMS (APCI):** *m/z* [M]⁺ calcd for C₁₁H₆ClF₃: 230.0105, found 230.0126

Other 5-substituted, 6-substituted, 7-substituted or 8-substituted 1-chloronaphthalenes were prepared according to the 4-steps literature procedure.^[435,436]



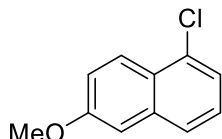
1,5-dichloronaphthalene III-2g



III-2g

White solid (774 mg, **23%** yield over 4 steps). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.64 (dd, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 2H), 7.50 (dd, *J* = 8.5, 7.4 Hz, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 132.44, 132.10, 127.22, 126.88, 123.89. IR (ν_{max}, thin film/cm⁻¹) 1591, 1385, 1994, 777, 742. **HRMS (APCI):** *m/z* [M]⁺ calcd for C₁₀H₆Cl₂: 195.9841, found 195.9845.

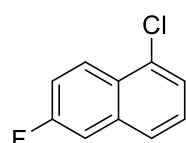
1-chloro-6-methoxynaphthalene III-2h



III-2h

Light yellow oil which solidifies upon standing (383 mg, **39%** yield over 4 steps). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 1H), 7.25 (dd, *J* = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[437]

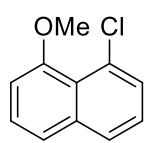
1-chloro-6-fluoronaphthalene III-2i



III-2i

Colorless solid (600 mg, **11%** yield over 4 steps). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (dd, *J* = 9.3, 5.5 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 161.09 (d, *J* = 247.9 Hz), 135.47 (d, *J* = 9.4 Hz), 132.13, 127.89, 127.29 (d, *J* = 9.1 Hz), 126.99, 126.55 (d, *J* = 5.3 Hz), 125.49 (d, *J* = 2.5 Hz), 117.36 (d, *J* = 25.4 Hz), 111.34 (d, *J* = 20.7 Hz). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -113.91. IR (ν_{max}, thin film/cm⁻¹) 3058, 1572, 1355, 1247, 940, 809, 742, 596. **HRMS (APCI):** *m/z* [M]⁺ calcd for C₁₀H₆ClF: 180.0137, found 180.0134.

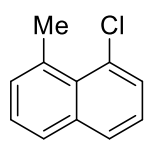
1-chloro-8-methoxynaphthalene III-2n



III-2n

White solid (1.7 g, **22%** yield over 4 steps). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (dd, $J = 8.2$, 1.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.5$, 1.3 Hz, 1H), 7.47 – 7.37 (m, 2H), 7.36 – 7.27 (m, 1H), 6.91 (dd, $J = 7.2$, 1.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 156.45, 137.25, 129.84, 128.97, 127.39, 126.71, 126.07, 123.03, 121.42, 107.35, 56.13.

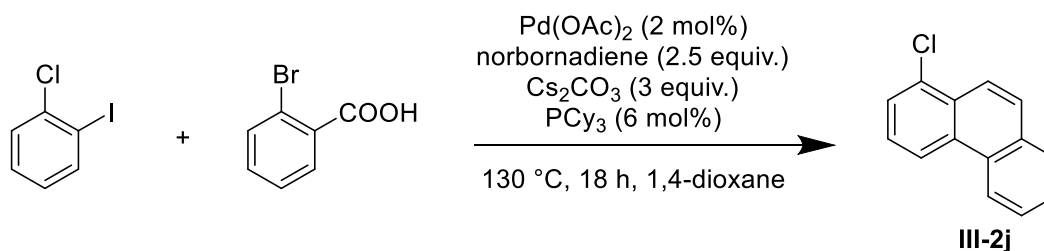
1-chloro-8-methylnaphthalene III-2o



III-2o

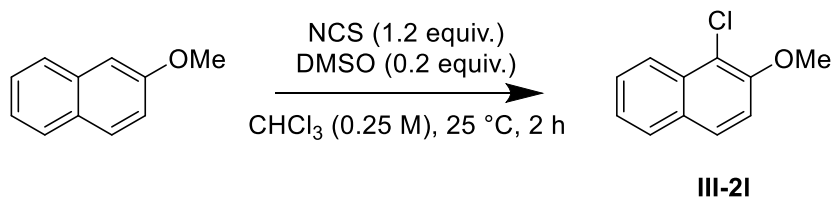
White solid (701 mg, **11%** yield over 4 steps). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (dd, $J = 8.1$, 1.4 Hz, 1H), 7.72 – 7.67 (m, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.4$, 1.3 Hz, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 3H), 3.09 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 136.59, 135.26, 131.91, 130.86, 130.42, 129.17, 128.65, 127.83, 126.18, 125.31, 26.01. IR (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 2973, 1197, 907, 810, 759, 730. HRMS (APCI): m/z $[M]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}$: 176.0387, found 176.0375.

1-chlorophenanthrene III-2j



This compound was prepared according to the literature procedure.^[438] White solid (1.16 g, 5.46 mmol, **78%** yield). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 7.6$, 1.7 Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.60 – 7.64 (m, 3H), 7.56 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[438]

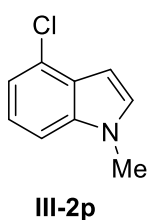
1-chloro-2-methoxynaphthalene III-2l



III-2l

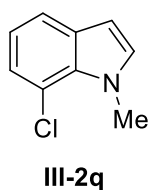
This compound was prepared according to the literature procedure.^[439] White solid (478 mg, 2.48 mmol, **74%** yield). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (dd, $J = 8.6$, 1.0 Hz, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 2H), 7.57 (ddd, $J = 8.4$, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.41 (ddd, $J = 8.1$, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[439]

4-chloro-1-methyl-1H-indole III-2p



The general procedure GP1 was followed using 4-chloro-1H-indole (7.4 mmol, 1.0 equiv.). Yellow oil; **98%** yield (1.20 g, 7.25 mmol)). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (ddd, $J = 6.9, 2.1, 0.8$ Hz, 1H), 7.19 – 7.11 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[440]

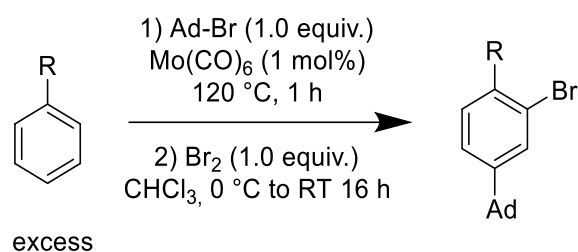
7-chloro-1-methyl-1H-indole III-2q



The general procedure **GP1** was followed using 7-chloro-1H-indole (1.06 g, 7.0 mmol, 1.0 equiv.). Dark red solid (1.06 g, 6.44 mmol, **93%** yield). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.17 (s, 3H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[440]

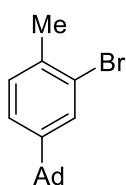
III. Synthesis of the chiral ligands

1. Synthesis of aryl bromide derivatives



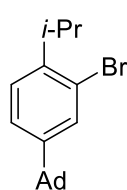
Compounds were prepared using the literature procedures.^[23,441]

1-(3-bromo-4-methylphenyl)adamantane



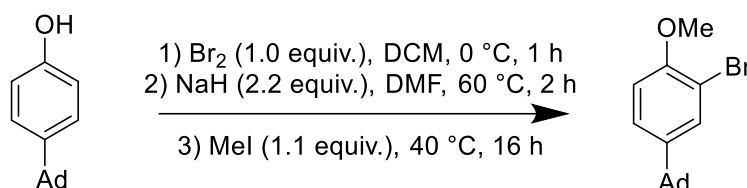
White solid (2.39 g, 7.83 mmol, **49%** yield over 2 steps). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.12 – 2.06 (m, 3H), 1.87 (m, 6H), 1.83 – 1.70 (m, 6H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[23]

1-(3-bromo-4-isopropylphenyl)adamantane



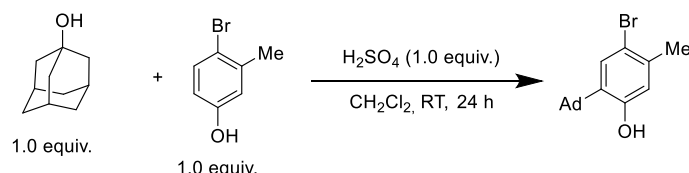
Colorless oil which solidifies upon standing (779 mg, 2.34 mmol, **48%** yield). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.34 (hept, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.13 – 2.08 (m, 3H), 1.95 – 1.88 (m, 6H), 1.84 – 1.71 (m, 6H), 1.25 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 150.93, 144.29, 129.57, 126.33, 124.45, 124.35, 43.21, 36.84, 36.09, 32.62, 29.02, 23.00. **IR** (ν_{max}, thin film/cm⁻¹) 2963, 2899, 2848, 1449, 1025, 833, 809, 673, 611. **HRMS (APCI):** *m/z* [M]⁺ calcd for C₁₉H₂₅⁷⁹Br: 332.1134, found 332.1135.

1-(3-bromo-4-methoxyphenyl)adamantane



This compound was prepared according to the literature procedure.^[442] Off-white solid (1.10 g, 3.43 mmol, **98%** yield over 3 steps). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.52 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.11 – 2.07 (m, 3H), 1.86 (d, *J* = 2.9 Hz, 6H), 1.81 – 1.71 (m, 6H).

2-(adamantan-1-yl)-4-bromo-5-methylphenol



This compound was prepared according to the literature procedure.^[443] White solid (4.74 g, 14.8 mmol, **98%** yield). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.30 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.07 (s, 9H), 1.77 (s, 6H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.

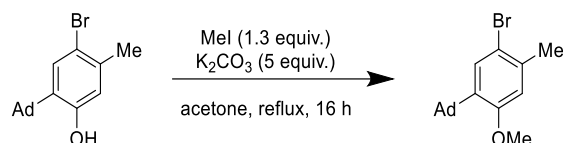
1-(5-bromo-2,4-dimethylphenyl)adamantane



In a flask under argon, 1-adamantanol (3.00 g, 19.7 mmol, 1.0 equiv.) and 2,4-dimethylbromobenzene (3.65 g, 19.7 mmol, 1.0 equiv.) were dissolved in DCM (13.9 mL) and H₂SO₄ (1.09 mL, 18 M, 19.7 mmol, 1.0 equiv.) was then added. The resulting mixture was then stirred at 45 °C for 5 days. The reaction was quenched by addition of a saturated solution of NaHCO₃ (25 mL). The phases were separated and

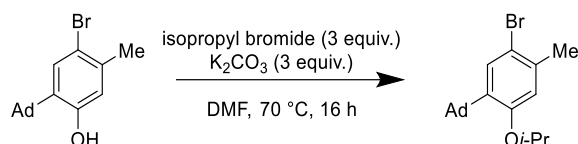
the aqueous layer was extracted with DCM (3 × 25 mL). The combined organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to give a solid. The solid was washed with 50 mL of hot ethanol to give the pure desired product as a brown solid (1.30 g, 4.08 mmol, **21%** yield). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.44 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.13 – 2.09 (m, 3H), 2.08 – 2.02 (m, 6H), 1.82 – 1.73 (m, 6H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 147.61, 135.53, 135.38, 134.81, 130.27, 122.46, 41.35, 37.73, 36.94, 29.20, 22.81, 22.01. **IR** (ν_{max}, thin film/cm⁻¹) 2902, 2849, 1492, 1450, 1034, 952, 906, 875, 732, 620. **HRMS (APCI):** *m/z* [M]⁺ calcd for C₁₈H₂₃⁷⁹Br: 318.0978, found 318.0985.

1-(5-bromo-2-methoxy-4-methylphenyl)adamantane



2-(adamantan-1-yl)-4-bromo-5-methylphenol (3.21 g, 10 mmol, 1.0 equiv.), K₂CO₃ (6.91 g, 50 mmol, 5.0 equiv.) and MeI (0.809 mL, 13 mmol, 1.3 equiv.) were refluxed in acetone (80 mL) for 16 h. After completion of the reaction, the mixture was filtered through a pad of Celite and the solvent was removed under vacuum to give the pure product as a white solid (3.03 g, 9.04 mmol, **90%** yield). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.30 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.09 – 2.02 (m, 9H), 1.78 – 1.73 (m, 6H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 158.01, 138.37, 135.87, 130.43, 115.70, 114.42, 55.36, 40.65, 37.17, 36.89, 29.16, 22.76. **IR** (ν_{max}, thin film/cm⁻¹) 2901, 2847, 1488, 1453, 1373, 1242, 1165, 1047, 1034, 620. **HRMS (APCI):** *m/z* [M]⁺ calcd for C₁₈H₂₃⁷⁹BrO: 334.0927, found 334.0904.

1-[5-bromo-4-methyl-2-(propan-2-yloxy)phenyl]adamantane

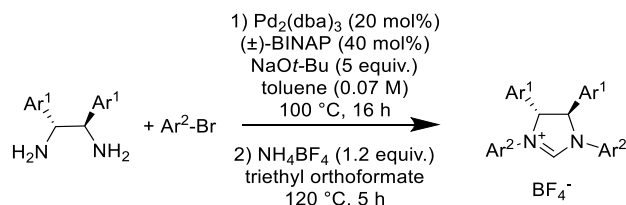


2-(adamantan-1-yl)-4-bromo-5-methylphenol (1.00 g, 3.11 mmol, 1.0 equiv.), isopropyl bromide (0.88 mL, 9.34 mmol, 3.0 equiv.) and K₂CO₃ (1.29 g, 9.34 mmol, 3.0 equiv.) were stirred in DMF (10 mL) at 70 °C for 12 h. After completion of the reaction, water (20 mL) and ethyl acetate (20 mL) were added, the phases were separated and the aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate (3 × 20 mL). The combined organic layer was washed with brine (30 mL) and then dried over MgSO₄ to give the pure desired product as an off-white solid (976 mg, 2.69 mmol, **86%** yield). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.30 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.61 (hept, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.10 – 2.03 (m, 9H), 1.78 – 1.73 (m, 6H), 1.38 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 155.58, 138.51, 135.57, 130.67, 115.07, 114.85, 69.12, 40.59, 37.23, 36.93, 29.21, 22.83, 22.12. **IR** (ν_{max}, thin film/cm⁻¹) 2974, 2902, 2847, 1486, 1452, 1384, 1372, 1240, 1164, 1112. **HRMS (ESI):** *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₂₈⁷⁹BrO: 363.1318, found 363.1295.

2. Synthesis of the chiral ligands

L*6, L*7 and L*8 were provided by the group of Prof. L. Ackermann.

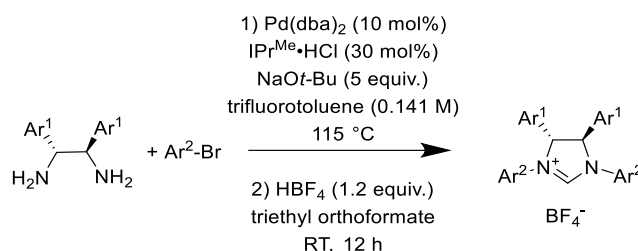
General Procedure GP-III-H: adapted from reference^[23]



In a round-bottomed flask under argon, were added the enantiopure diamine (1.0 equiv.), aryl bromide derivative (2.1 equiv.), NaOt-Bu (5 equiv.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 mol%), $(\pm)$ -BINAP (40 mol%) and toluene (0.06 M). The reaction mixture was degassed and stirred at 100°C for 16 h. After 16 h, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite (eluted with DCM) and the solvents were removed *in vacuo*. The crude product was purified quickly by flash chromatography on silica gel (CyH/DCM).

The crude *N,N'*-diarylated diamine (1.0 equiv.) was then treated with ammonium tetrafluoroborate (1.2 equiv.) and triethyl orthoformate (0.2 M) for 5 h at 120°C . After concentration *in vacuo*, the crude product was purified by flash chromatography to afford the desired compound.

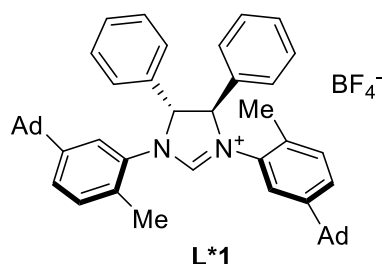
General Procedure GP-III-I: adapted from reference^[444]



A round bottom flask was charged with the chiral diamine (1.0 equiv.), the aryl bromide derivative (2.1.0 equiv.), NaOt-Bu (5 equiv.), $\text{IPr}^{\text{Me}}\cdot\text{HCl}$ (30 mol%), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (10 mol%) and trifluorotoluene (0.141 M). The reaction mixture was degassed and then stirred under argon at 115°C until full conversion of the starting material. Then, the reaction mixture was allowed to cool to room temperature and was filtered through a pad of Celite (eluted with DCM) and the solvents were removed *in vacuo* to give a solid. The solid was washed with methanol or purified by chromatography on silica gel to give the desired *N,N'*-diarylated diamine.

The crude *N,N'*-diarylated diamine (1.0 equiv.) was then treated with aqueous HBF_4 (1.2 equiv., 48%w in water) and triethyl orthoformate (0.2 M) for 12 h at room temperature. After concentration *in vacuo*, the crude product was purified by flash chromatography (DCM/Acetone) to afford the desired compound.

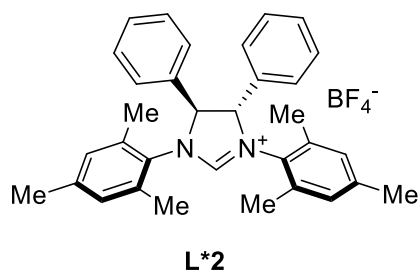
(*R,R*)-1,3-bis(5-adamantan-1-yl)-2-methylphenyl)-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-ium tetrafluoroborate L*1



The **general procedure GP-III-H** was followed using (*R,R*)-diphenylethylenediamine (200 mg, 0.94 mmol, 1.0 equiv.) and 1-(3-bromo-4-methylphenyl)adamantane (604 mg, 2.0 mmol, 2.1 equiv.) as starting material. Short column chromatography (CyH/DCM 95/5 → 85/15) yielded the crude diarylated diamine (387 mg, 0.59 mmol, **62%** yield) as an off-white solid. The crude *N,N'*-diarylated diamine (270 mg, 0.35 mmol, 1.0 equiv.) was then

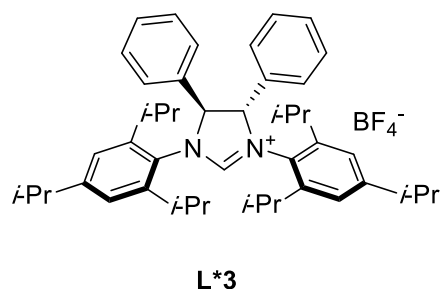
treated with NH_4BF_4 in triethyl orthoformate. Purification by column chromatography on silica gel (DCM/acetone 6/1) yielded **L*1** (269 mg, 0.35 mmol, **87%** yield) as an off-white solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (s, 1H), 7.49–7.34 (m, 10H), 7.28 (d, J = 1.9 Hz, 6H), 7.21 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.80 (s, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.06–2.02 (m, 6H), 1.80–1.68 (m, 24H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[23]

(*S,S*)-1,3-dimesityl-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-ium tetrafluoroborate L*2



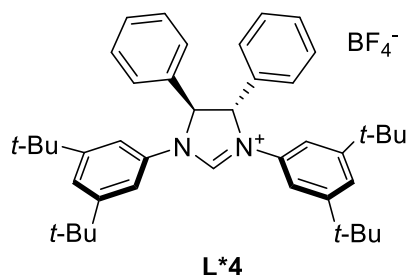
This compound was prepared according to the literature procedure.^[445] Off-white solid (290 mg, 0.53 mmol, **54%** yield over 2 steps). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.68 (s, 1H), 7.44–7.31 (m, 10H), 6.99 (s, 2H), 6.76 (s, 2H), 5.98 (s, 2H), 2.67 (s, 6H), 2.23 (s, 6H), 1.94 (s, 6H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[445]

(*S,S*)-4,5-diphenyl-1,3-bis(2,4,6-triisopropylphenyl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-ium tetrafluoroborate L*3



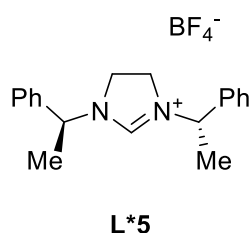
This compound was prepared according to the literature procedure.^[444] Off-white solid (190 mg, 0.27 mmol, **36%** yield over 2 steps). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (s, 1H), 7.43–7.37 (m, 6H), 7.31–7.25 (m, 4H), 7.16 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 5.90 (s, 2H), 3.21 (hept, J = 6.8 Hz, 2H), 2.88 (hept, J = 6.9 Hz, 2H), 2.63 (hept, J = 6.8 Hz, 2H), 1.71 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.27–1.19 (m, 12H), 1.09 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.44 (d, J = 6.8 Hz, 6H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[444]

(*S,S*)-1,3-bis(3,5-di-*tert*-butylphenyl)-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-ium tetrafluoroborate L*4



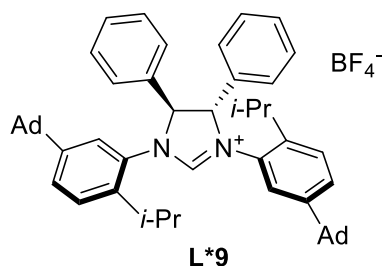
The **general procedure GP-III-H** was followed using (*S,S*)-1,2-diphenylethylenediamine (200 mg, 0.94 mmol, 1.0 equiv.) and 1-bromo-3,5-di-*tert*-butylbenzene (533 mg, 1.98 mmol, 2.1 equiv.) as starting material. Short column chromatography (CyH/DCM 75/25) yielded the crude diarylated diamine (229 mg, 0.39 mmol, **41%** yield) as a white solid. The crude *N,N'*-diarylated diamine (80 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv.) was then treated with NH_4BF_4 in triethyl orthoformate. Precipitation from *n*-hexane/DCM yielded **L*4** (78 mg, 0.11 mmol, **84% yield**) as a light beige solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.36 (s, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 10H), 7.31 (t, J = 1.6 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 1.7 Hz, 4H), 5.72 (s, 2H), 1.22 (s, 36H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 153.38, 153.21, 134.96, 134.10, 130.19, 130.06, 127.51, 122.86, 116.12, 75.40, 35.26, 31.22. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3) δ -0.83. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -150.49, -150.55. IR (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 2957, 1692, 1619, 1584, 1457, 1301, 1056, 757, 701. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}-\text{BF}_4]^+$ calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{55}\text{N}_2$: 599.4360, found 599.4346. $[\alpha]_D^{20}$ = -168.5 (c 0.6, CHCl_3).

1,3-bis((*S*)-1-phenylethyl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-ium tetrafluoroborate L*5



This compound was prepared according to the literature procedure.^[446] Light brown solid (1.2 g, 3.3 mmol, **42%** yield over 3 steps). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (s, 1H), 7.42 – 7.28 (m, 10H), 4.96 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.78 – 3.59 (m, 4H), 1.75 (d, J = 6.9 Hz, 6H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[446]

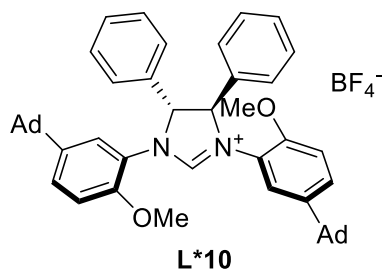
(*S,S*)-1,3-bis(5-(adamantan-1-yl)-2-isopropylphenyl)-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-ium tetrafluoroborate L*9



The **general procedure GP-III-H** was followed using (*S,S*)-diphenylethylenediamine (218 mg, 1.03 mmol, 1.0 equiv.) and 1-(3-bromo-4-(propan-2-yl)-phenyl)adamantane (720 mg, 2.16 mmol, 2.1 equiv.) as starting material. Short column chromatography (CyH/DCM 95/5 $\rightarrow$ 85/15) yielded the crude diarylated diamine (340 mg, 0.47 mmol, **46%** yield) as an off-white solid. The crude *N,N'*-diarylated diamine (302 mg, 0.42 mmol, 1.0 equiv.) was then treated with NH_4BF_4 in triethyl orthoformate. Purification by column chromatography on silica gel (DCM/acetone 6/1) yielded **L*9** (330 mg, 0.41 mmol, **96%** yield) as an orange solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (s, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 6H), 7.43 – 7.32 (m, 6H), 7.30 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.82 (s, 2H), 3.10 (hept, J = 6.7 Hz, 2H), 2.08 – 2.02 (m, 6H), 1.80 – 1.70 (m, 24H), 1.33 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 157.19, 151.46, 141.23, 133.03,

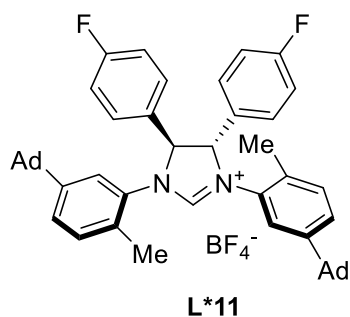
130.79, 130.37, 129.67, 129.05, 127.25, 126.33, 125.51, 76.97, 42.64, 36.71, 36.22, 31.06, 28.93, 28.53, 24.87, 24.27. **¹¹B NMR (160 MHz, CDCl₃)** δ -0.80. **¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃)** δ -150.49, -150.55. **IR** (ν_{max}, thin film/cm⁻¹) 2902, 2848, 1622, 1605, 1455, 1213, 1052, 1036, 909, 728, 699. **HRMS (ESI):** *m/z* [M-BF₄]⁺ calcd for C₅₃H₆₃N₂: 727.4986, found 727.4969. $[\alpha]_D^{20} = -193.0$ (c 0.555, CHCl₃).

(*R,R*)-1,3-bis(5-(adamantan-1-yl)-2-methoxyphenyl)-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-ium tetrafluoroborate L*10



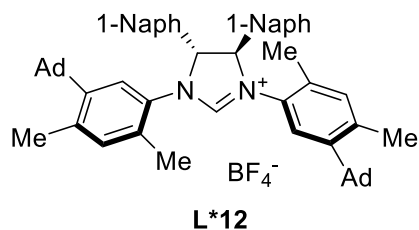
This compound was prepared according to the literature procedure.^[442] Off-white solid (188 mg, 0.24 mmol, **60% yield** over 2 steps). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.93 (s, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 10H), 7.23 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.76 (s, 2H), 3.96 (s, 6H), 2.04 – 1.98 (m, 6H), 1.75 – 1.63 (m, 24H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[442]

(*S,S*)-1,3-bis(5-(adamantan-1-yl)-2-methylphenyl)-4,5-bis(4-fluorophenyl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-ium tetrafluoroborate L*11



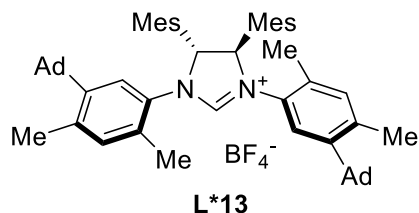
The **general procedure GP-III-H** was followed using (*S,S*)-1,2-bis(4-fluorophenyl)ethane-1,2-diamine dihydrochloride (161 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.) and 1-(3-bromo-4-methylphenyl)adamantane (321 mg, 1.05 mmol, 2.1 equiv.) as starting material. Short column chromatography (CyH/DCM 75/25) yielded the crude diarylated diamine (330 mg, 0.47 mmol, **95% yield**) as a white solid. The crude *N,N'*-diarylated diamine (200 mg, 0.29 mmol, 1.0 equiv.) was then treated with NH₄BF₄ in triethyl orthoformate. Purification by column chromatography on silica gel (DCM/acetone 4/1) yielded **L*11** (175 mg, 0.22 mmol, **77% yield**) as an off-white solid. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 8.34 (s, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 4H), 7.40 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 7.22 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.10 – 7.05 (m, 4H), 5.89 (s, 2H), 2.42 (s, 6H), 2.08 – 2.03 (m, 6H), 1.78 – 1.72 (m, 24H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 163.70 (d, *J* = 251.1 Hz), 162.86, 156.83, 151.92, 132.26, 131.32, 130.69 (d, *J* = 8.7 Hz), 129.52, 128.72 (d, *J* = 3.2 Hz), 126.68, 124.53, 116.81 (d, *J* = 22.0 Hz), 75.38, 42.66, 36.55, 36.15, 28.80, 17.88. **¹¹B NMR (160 MHz, CDCl₃)** δ -0.78. **¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃)** δ -109.73, -150.43, -150.49 (d, *J* = 2.2 Hz). **IR** (ν_{max}, thin film/cm⁻¹) 2902, 2848, 1622, 1607, 1513, 1234, 1214, 1162, 1056, 1036, 755. **HRMS (ESI):** *m/z* [M-BF₄]⁺ calcd for C₄₉H₅₃F₂N₂: 707.4171, found 707.4224. $[\alpha]_D^{20} = -224.9$ (c 1.07, CHCl₃).

(*R,R*)-1,3-bis(5-adamantan-1-yl)-2,4-dimethylphenyl)-4,5-di(naphthalen-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-ium tetrafluoroborate L*12



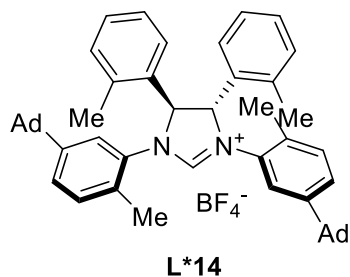
The **general procedure GP-III-I** was followed using (*R,R*)-1,2-bis(naphthalen-1-yl)ethane-1,2-diamine dihydrochloride (100 mg, 0.26 mmol, 1.0 equiv.) and 1-(4-bromo-2,5-dimethylphenyl)adamantane (174 mg, 0.55 mmol, 2.1 equiv.) as starting material. Short column chromatography (CyH/DCM 100/0 → 75/25) yielded the crude diarylated diamine (173 mg, 0.22 mmol, **84% yield**) as a light yellow solid. The crude *N,N'*-diarylated diamine (100 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv.) was then treated with HBF₄ in triethyl orthoformate. Purification by column chromatography on silica gel (DCM/acetone 6/1) and subsequent precipitation from *n*-hexane/DCM yielded **L*12** (98 mg, 0.11 mmol, **87% yield**) as a light brown solid. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.62 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 8.05 – 8.00 (m, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.85 – 7.81 (m, 2H), 7.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.41 – 7.37 (m, 4H), 7.23 (s, 2H), 6.95 (s, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.34 (s, 6H), 1.92 (s, 6H), 1.68 – 1.62 (m, 9H), 1.58 – 1.54 (m, 15H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 157.28, 145.82, 136.40, 135.71, 133.04, 132.02, 131.08, 130.09, 130.05, 128.82, 128.57, 127.15, 126.96, 126.02, 125.47, 122.68, 121.72, 69.18, 40.40, 37.03, 36.06, 28.16, 22.17, 16.89. ¹¹B NMR (160 MHz, DMSO) δ -1.27. ¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO) δ -148.22, -148.27. IR (ν_{max}, thin film/cm⁻¹) 2902, 2847, 1604, 1452, 1220, 1052, 1034, 800, 776. HRMS (ESI): *m/z* [M-BF₄]⁺ calcd for C₅₉H₆₃N₂: 799.4986, found 799.5007. [α]_D²⁰ = +269.2 (c 0.235, CHCl₃).

(*R,R*)-1,3-bis(5-adamantan-1-yl)-2,4-dimethylphenyl)-4,5-dimesityl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-ium tetrafluoroborate L*13



The **general procedure GP-III-I** was followed using (*R,R*)-1,2-bis(2,4,6-trimethylphenyl)ethane-1,2-diamine dihydrochloride (100 mg, 0.27 mmol, 1.0 equiv.) and 1-(4-bromo-2,5-dimethylphenyl)adamantane (182 mg, 0.57 mmol, 2.1 equiv.) as starting material. Short column chromatography (CyH/DCM 100/0 → 75/25) yielded the crude diarylated diamine (143 mg, 0.18 mmol, **68% yield**) as a light yellow solid. The crude *N,N'*-diarylated diamine (100 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv.) was then treated with HBF₄ in triethyl orthoformate. Purification by column chromatography on silica gel (DCM/acetone 6/1) yielded **L*13** (76 mg, 0.087 mmol, **68% yield**) as an off-white solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (s, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.99 (s, 2H), 6.81 (s, 2H), 6.73 (s, 2H), 6.25 (s, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.50 (s, 6H), 2.49 (s, 6H), 2.24 (s, 6H), 2.03 – 1.98 (m, 6H), 1.79 – 1.65 (m, 30H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 158.05, 147.05, 139.99, 138.64, 138.05, 137.21, 136.96, 132.41, 131.25, 130.39, 129.35, 126.67, 123.04, 68.80, 41.01, 37.76, 36.79, 29.07, 22.88, 21.05, 20.94, 20.49, 17.77. ¹¹B NMR (160 MHz, CDCl₃) δ -1.18. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -152.79, -152.84. IR (ν_{max}, thin film/cm⁻¹) 2905, 2850, 1598, 1453, 1270, 1200, 1060, 913, 730. HRMS (ESI): *m/z* [M-BF₄]⁺ calcd for C₅₇H₇₁N₂: 783.5612, found 783.5632. [α]_D²⁰ = + 82.5 (c 0.28, CHCl₃).

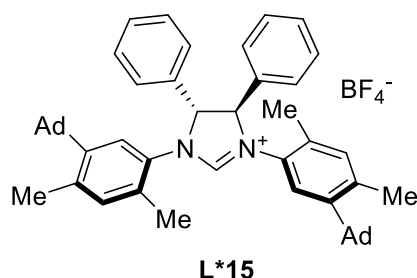
(*S,S*)-1,3-bis(5-adamantan-1-yl)-2-methylphenyl)-4,5-di-*o*-tolyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-ium tetrafluoroborate L*14



The **general procedure GP-III-H** was followed using (*S,S*)-1,2-bis(2-methylphenyl)ethane-1,2-diamine dihydrochloride (200 mg, 0.64 mmol, 1.0 equiv.) and 1-(3-bromo-4-methylphenyl)adamantane (409 mg, 1.34 mmol, 2.1 equiv.) as starting material. Short column chromatography (CyH/DCM 75/25) yielded the crude diarylated diamine (398 mg, 0.58 mmol, **90% yield**) as a white solid. The crude *N,N'*-diarylated diamine (115 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv.) was then

treated with NH_4BF_4 in triethyl orthoformate with one drop of formic acid. Purification by column chromatography on silica gel (DCM/acetone 4/1) followed by recrystallization from *n*-hexane and DCM yielded **L*14** (65 mg, 0.082 mmol, **49% yield**) as an off-white solid. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.43 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.26 – 7.23 (m, 2H), 7.22 (dd, $J = 8.2$, 1.8 Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.21 (s, 2H), 2.49 (s, 6H), 2.04 (s, 6H), 1.88 – 1.79 (m, 6H), 1.75 – 1.69 (m, 24H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 158.01, 151.53, 137.07, 132.73, 132.27, 131.52, 131.18, 129.86, 127.94, 127.54, 126.61, 124.19, 77.36, 71.90, 42.75, 36.70, 36.18, 28.91, 19.01, 17.95. $^{11}\text{B NMR}$ (160 MHz, CDCl_3) δ -0.92. $^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, CDCl_3) δ -151.03, -151.08. IR (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 2901, 2847, 1601, 1567, 1450, 1267, 1207, 1056. HRMS (ESI): m/z $[\text{M-BF}_4]^+$ calcd for $\text{C}_{51}\text{H}_{59}\text{N}_2$: 699.4673, found 699.4667. $[\alpha]_D^{20} = -220.6$ (c 0.275, CHCl_3).

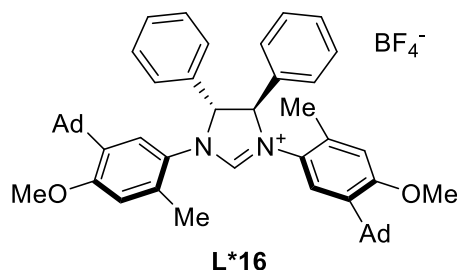
(*R,R*)-1,3-bis(5-(adamantan-1-yl)-2,4-dimethylphenyl)-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-ium tetrafluoroborate L*15



The **general procedure GP-III-H** was followed using (*R,R*)-1,2-diphenylethylenediamine (200 mg, 0.94 mmol, 1.0 equiv.) and 1-(5-bromo-2,4-dimethylphenyl)adamantane (632 mg, 1.98 mmol, 2.1 equiv.) as starting material. Short column chromatography (CyH/EtOAc 100/0 → 95/5) yielded the crude diarylated diamine (606 mg, 0.88 mmol, **93% yield**) as an orange solid. The crude *N,N'*-diarylated diamine (550 mg, 0.80 mmol, 1.0 equiv.) was

then treated with NH_4BF_4 in triethyl orthoformate. Purification by column chromatography on silica gel (DCM/acetone 6/1) yielded **L*15** (530 mg, 0.67 mmol, **84% yield**) as a light beige solid. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (s, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 10H), 7.00 (s, 2H), 6.94 (s, 2H), 5.64 (s, 2H), 2.49 (s, 6H), 2.42 (s, 6H), 2.05 – 2.02 (m, 6H), 1.88 – 1.80 (m, 12H), 1.74 – 1.68 (m, 12H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 157.42, 147.58, 138.64, 136.29, 134.62, 130.42, 130.34, 130.00, 129.85, 128.39, 125.63, 76.31, 40.91, 37.77, 36.81, 29.05, 22.99, 17.52. $^{11}\text{B NMR}$ (160 MHz, CDCl_3) δ -1.00. $^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, CDCl_3) δ -151.65, -151.70. IR (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 2904, 2850, 1623, 1604, 1455, 1217, 1056, 912, 730, 701. HRMS (ESI): m/z $[\text{M-BF}_4]^+$ calcd for $\text{C}_{51}\text{H}_{59}\text{N}_2$: 699.4673, found 699.4698. $[\alpha]_D^{20} = +190.3$ (c 0.97, CHCl_3).

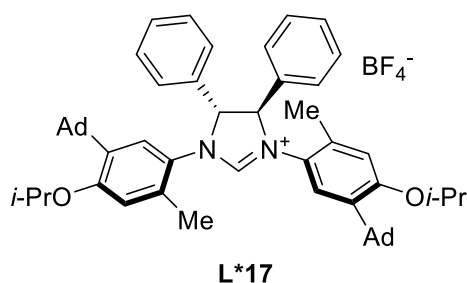
(*R,R*)-1,3-bis(5-adamantan-1-yl)-2,4-dimethylphenyl)-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-ium tetrafluoroborate L*16



The **general procedure GP-III-I** was followed using (*R,R*)-1,2-diphenylethylenediamine (1.00 g, 4.71 mmol, 1.0 equiv.) and 1-(5-bromo-2-methoxy-4-methylphenyl)adamantane (3.31 g, 9.89 mmol, 2.1 equiv.) as starting material (3 h reaction time, **prolonged reaction time leads to degradation**). The solid obtained was washed with methanol to yield the crude diarylated diamine (3.31 g, 4.59 mmol, **97% yield**) as an

orange solid. The crude *N,N'*-diarylated diamine (3.31 g, 4.59 mmol, 1.0 equiv.) was then treated with HBF₄ in triethyl orthoformate. Purification by column chromatography on silica gel (DCM/acetone 6/1) and subsequent precipitation from *n*-hexane/DCM yielded **L*16** (3.66 g, 4.46 mmol, **97% yield**) as an off-white solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.65 – 8.60 (m, 1H), 7.49 – 7.37 (m, 10H), 6.80 (s, 2H), 6.65 (s, 2H), 5.57 (s, 2H), 3.77 (s, 6H), 2.46 (s, 6H), 2.01 – 1.96 (m, 6H), 1.89 – 1.78 (m, 12H), 1.73 – 1.66 (m, 12H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.48, 157.67, 137.76, 134.77, 132.52, 130.40, 129.87, 128.41, 126.08, 125.04, 114.19, 76.36, 55.25, 40.19, 37.05, 36.81, 29.00, 18.08. ¹¹B NMR (160 MHz, CDCl₃) δ -1.01. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -151.91, -151.97. IR (ν_{max}, thin film/cm⁻¹) 2903, 2849, 1619, 1502, 1455, 1245, 1213, 1035, 907, 727, 700. HRMS (ESI): *m/z* [M-BF₄]⁺ calcd for C₅₁H₅₉N₂O₂: 731.4571, found 731.4568. [α]_D²⁰ = 162.7 (c 0.92, CHCl₃).

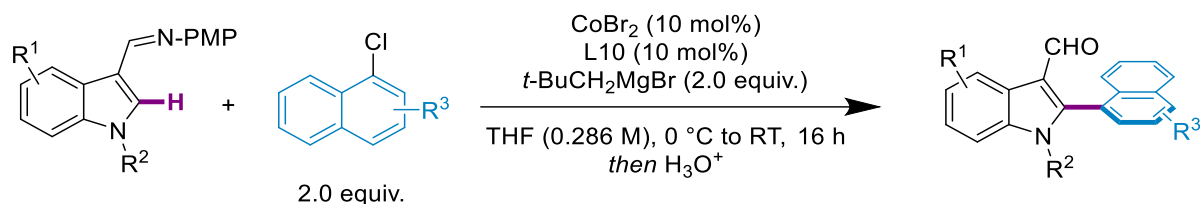
(*R,R*)-1,3-bis(5-(adamantan-1-yl)-4-isopropoxy-2-methylphenyl)-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-ium tetrafluoroborate L*17



The **general procedure GP-III-H** was followed using (*R,R*)-1,2-diphenylethylenediamine (200 mg, 0.94 mmol, 1.0 equiv.) and 1-(5-bromo-2-isopropoxy-4-methylphenyl)adamantane (719 mg, 1.98 mmol, 2.1 equiv.) as starting material. The solid obtained was washed with methanol to yield crude diarylated diamine (410 mg, 0.53 mmol, **56% yield**) as a light yellow solid. The crude *N,N'*-diarylated diamine (300 mg,

0.39 mmol, 1.0 equiv.) was then treated with NH₄BF₄ in triethyl orthoformate. Purification by column chromatography on silica gel (DCM/acetone 9/1) and subsequent precipitation from *n*-hexane/DCM yielded **L*17** (98 mg, 0.11 mmol, **29% yield**) as a light beige solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (s, 1H), 7.49 – 7.37 (m, 10H), 6.78 (s, 2H), 6.62 (s, 2H), 5.55 (s, 2H), 4.58 (hept, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 6H), 1.99 (s, 6H), 1.89 – 1.83 (m, 12H), 1.74 – 1.64 (m, 12H), 1.35 (dd, *J* = 6.0, 1.9 Hz, 12H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 157.79, 157.35, 137.88, 134.97, 132.28, 130.36, 129.87, 128.41, 126.22, 124.49, 114.97, 76.42, 69.66, 40.17, 37.13, 36.84, 29.07, 22.16, 22.08, 18.21. ¹¹B NMR (160 MHz, CDCl₃) δ -0.99. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -152.12, -152.18. IR (ν_{max}, thin film/cm⁻¹) 2904, 2849, 1619, 1499, 1455, 1214, 1111, 1059, 730, 701. HRMS (ESI): *m/z* [M-BF₄]⁺ calcd for C₅₅H₆₇N₂O₂: 787.5197, found 787.5212. [α]_D²⁰ = + 397.8 (c 0.50, CHCl₃).

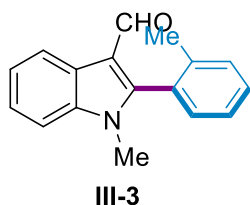
IV. Atropenantioselective C-H arylation of indoles



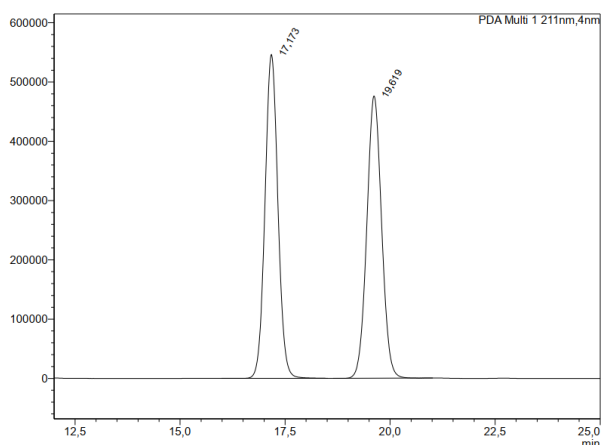
General procedure GP-III-J for the atropenantioselective C-H arylation of indoles

In an argon glovebox, CoBr_2 (10 mol%) was loaded in a 10 mL Schlenk flask. The Schlenk was removed from the glovebox, and imine (1.0 equiv.), L^*16 (10 mol%), 1-chloronaphthalene derivative (2.0 equiv.) and THF (500 μL) were added to the reaction tube. The reaction was cooled to 0 °C and $t\text{-BuCH}_2\text{MgBr}$ (2.0 equiv., 2M in THF) was added dropwise. The reaction mixture was then allowed to warm up to room temperature over 16 h. After 16 h, the reaction mixture was quenched by addition of 2 mL of HCl 1M and 1 mL of THF. The solution was stirred at room temperature for 1 hour. Then, 5 mL of water and 5 mL of EtOAc were added, the phases were separated and the aqueous layer was extracted three times with EtOAc (3×5 mL). The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure to give the crude product. The crude product was then purified by flash chromatography on silica gel.

(S)-1-methyl-2-(*o*-tolyl)-1*H*-indole-3-carbaldehyde III-3



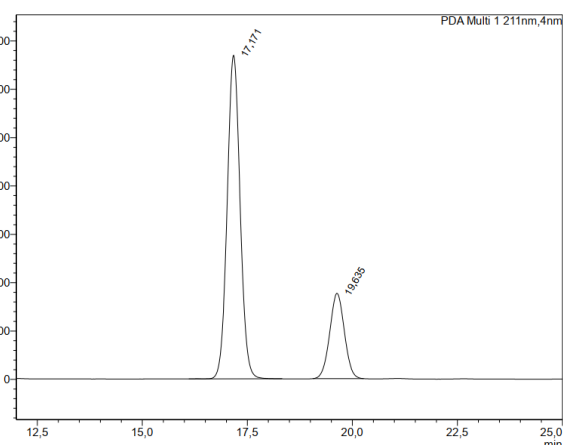
The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **III-1a** (52.9 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and 2-chlorotoluene **III-2a** (47 μL , 0.40 mmol, 2.0 equiv.). The reaction mixture was stirred for 60 h. NMR analysis of the crude reaction mixture showed a ratio 72:38 between the arylation product and the neopentylation product. Purification by column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100/0 $\rightarrow$ 90/10) yielded **III-3** (30.5 mg, 0.122 mmol, **61%** yield) as a light yellow solid, with an enantiomeric ratio of 77:23. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.58 (s, 1H), 8.45 – 8.39 (m, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 1H), 7.44 – 7.30 (m, 6H), 3.53 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 186.29, 151.52, 138.44, 137.44, 131.35, 130.57, 130.33, 128.56, 126.05, 125.29, 123.96, 123.39, 122.34, 115.95, 109.85, 30.56, 20.03. IR (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 2924, 1652, 1465, 1382, 742. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NNaO}$: 272.1046, found 272.1055. $[\alpha]_D^{20} = -16.6$ (c 0.24, CHCl_3 , 54% ee). R_t (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C, 211 nm) = 17.2 min (77%), 19.6 min (23%).



<PDA Chromatogram>

Peak Table

Peak	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	17.173	11699441	546264	59.056
2	19.619	11673495	476148	49.944
Total		23372937	1022412	100.000

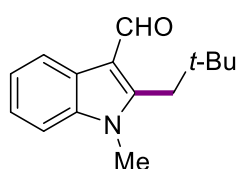


<PDA Chromatogram>

Peak Table

Peak	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	17.171	14332419	669305	77.028
2	19.635	4271418	176396	22.972
Total		18593837	845701	100.000

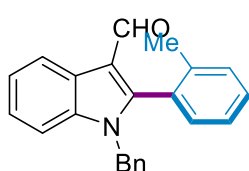
1-methyl-2-neopentyl-1H-indole-3-carbaldehyde III-4



III-4

This product was obtained as a common by-product of the reaction. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 10.12 (s, 1H), 8.37 (ddd, *J* = 6.0, 3.1, 0.9 Hz, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.03 (s, 2H), 1.06 (s, 9H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 185.30, 149.60, 137.53, 125.81, 123.38, 123.11, 121.56, 115.96, 109.65, 37.14, 33.91, 31.08, 30.19. **GC-MS (EI):** 229.1 (*M*⁺). **IR** (*v*_{max}, thin film/cm⁻¹) 2955, 2924, 2853, 1648, 1469, 1391, 1249, 1047, 744.

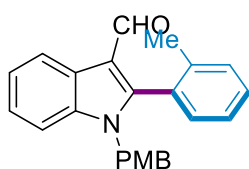
1-benzyl-2-(*o*-tolyl)-1H-indole-3-carbaldehyde III-7



III-7

As this compound was synthesized only during the optimization of the reaction conditions, here is the partial analytical description of the titled compound. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 9.61 (s, 1H), 8.45 (dt, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 1H), 7.38 – 7.26 (m, 6H), 7.23 – 7.19 (m, 3H), 6.92 – 6.88 (m, 2H), 5.19 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H).

1-(4-methoxybenzyl)-2-(*o*-tolyl)-1H-indole-3-carbaldehyde III-8

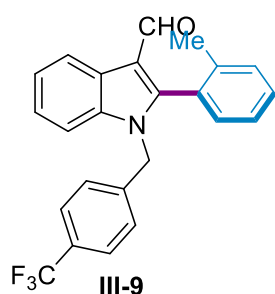


III-8

As this compound was synthesized only during the optimization of the reaction conditions, here is the partial analytical description of the titled compound. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.60 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 6H), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.12 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.05 (s,

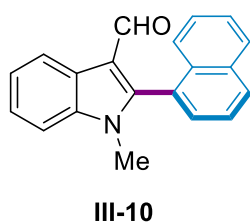
3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 186.44, 159.24, 151.30, 138.61, 136.97, 131.26, 130.56, 130.30, 128.48, 128.13, 128.02, 125.96, 125.49, 124.05, 123.33, 122.32, 116.22, 114.19, 110.91, 55.37, 47.20, 20.06. **GC-MS (EI):** 355.2 (M⁺⁺).

2-(*o*-tolyl)-1-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-1*H*-indole-3-carbaldehyde III-9



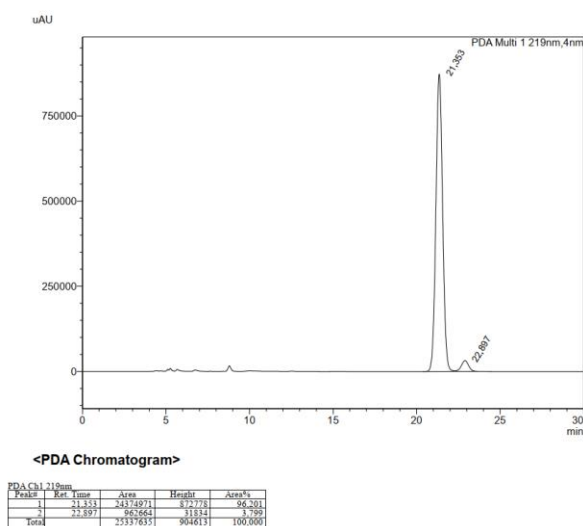
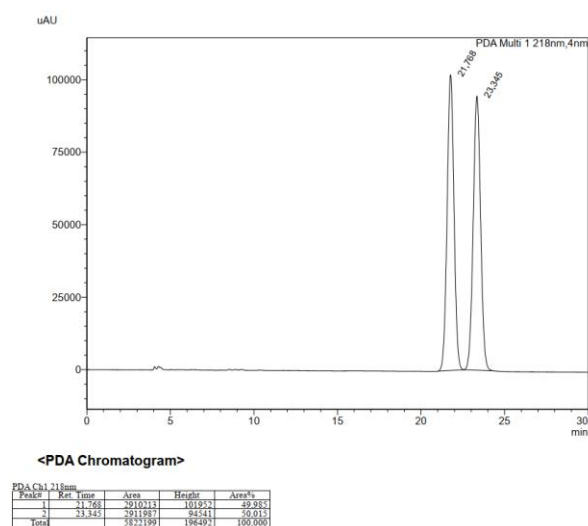
As this compound was synthesized only during the optimization of the reaction conditions, here is the partial analytical description of the titled compound. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.62 (s, 1H), 8.46 (dt, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.51 – 7.47 (m, 2H), 7.44 (td, *J* = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.40 – 7.36 (m, 1H), 7.36 – 7.33 (m, 1H), 7.33 – 7.30 (m, 1H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.26 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 186.45, 151.06, 140.16, 138.53, 136.81, 131.19, 130.75, 130.56, 128.12, 126.87, 126.16, 125.92 (q, *J* = 3.7 Hz), 125.51, 124.39, 123.67, 122.60, 116.57, 110.54, 47.20, 20.08 (the quaternary carbon connected to the fluorine atoms was not visible, and another signal is missing or overlapped). **¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃)** δ -62.66. **IR** (ν_{max}, thin film/cm⁻¹) 2922, 2851, 1657, 1324, 1126, 1067, 744.

(S)-1-methyl-2-(naphthalen-1-yl)-1H-indole-3-carbaldehyde III-10

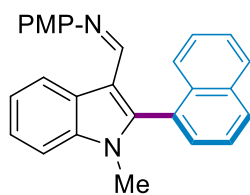


The general procedure **GP-III-J** was followed using **III-1a** (52.9 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and **III-2b** (54 μ L, 0.40 mmol, 2.0 equiv.) for 16 h. NMR analysis of the crude reaction mixture showed a ratio > 99:1 between the arylation product and the neopentylation product. Purification by column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100:0 to 90:10) yielded **III-10** (56.6 mg, 0.198 mmol, **99%** yield) with an enantiomeric ratio of 96:4.

Recrystallization from Et₂O afforded the product with *ee* > 99%. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.60 (s, 1H), 8.53 – 8.48 (m, 1H), 8.08 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 2H), 7.57 (ddd, *J* = 8.1, 5.9, 2.1 Hz, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 5H), 3.49 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 186.46, 150.21, 137.61, 133.54, 132.94, 130.69, 130.24, 128.75, 127.66, 126.80, 126.31, 125.43, 125.36, 125.11, 124.15, 123.44, 122.40, 117.13, 109.89, 31.03. **IR** ($\nu_{\max}$, thin film/cm⁻¹) 1651, 1465, 1382, 1044, 749, 567. **HRMS (ESI):** *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₁₆NO: 286.1226, found 286.1251. $[\alpha]_D^{20} = -42.5$ (*c* 0.505, CHCl₃, > 99% *ee*). ***R_t*** (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C, 218 nm) = 21.4 min (96%), 22.9 min (4%).

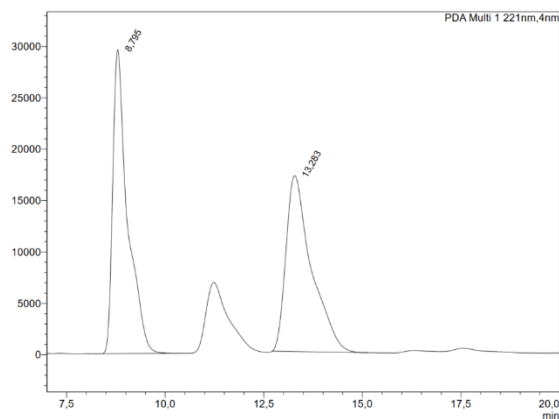


(S)-(E)-N-(4-methoxyphenyl)-1-(1-methyl-2-(naphthalen-1-yl)-1H-indol-3-yl)methanimine III-11



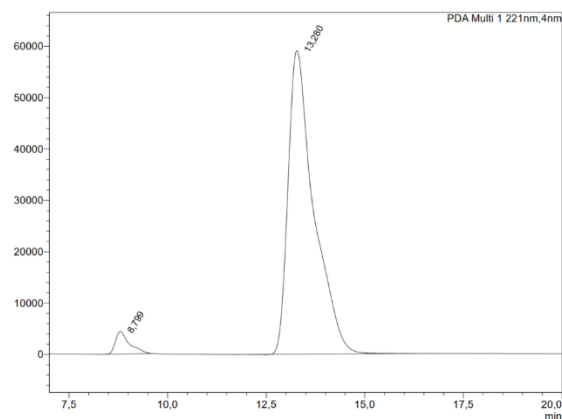
III-11

The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **III-1a** (52.9 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and 1-chloronaphthalene **III-2b** (54 μ L, 0.40 mmol, 2.0 equiv.) without performing the final hydrolysis. NMR analysis of the crude reaction mixture showed a ratio > 99:1 between the arylation product and the neopentylation product. Column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100/0 $\rightarrow$ 90/10 + 1% Et₃N) yielded **III-11** (72.5 mg, 0.186 mmol, **93%** yield) as an orange solid, with an enantiomeric ratio of 96:4. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 8.83 – 8.77 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.01 – 7.95 (m, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.0, 7.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.57 – 7.53 (m, 2H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.44 – 7.38 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.48 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 157.25, 154.17, 147.06, 144.88, 137.96, 133.64, 133.22, 130.17, 130.13, 128.61, 127.78, 127.36, 126.63, 125.88, 125.75, 125.27, 123.49, 123.20, 122.18, 121.96, 114.61, 114.24, 109.51, 55.59, 30.98. **HRMS (ESI):** *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₇H₂₃N₂O: 391.1805, found 391.1813. **IR** (ν_{max} , thin film/cm⁻¹) 3053, 2931, 1615, 1499, 1465, 1371, 1309, 1213, 1035, 821, 787, 749. **$[\alpha]_D^{20}$** = –368.3 (c 0.195, CHCl₃, 92% *ee*). ***R*_t** (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C, 221 nm) = 8.8 min (4%), 13.3 min (96%).



<PDA Chromatogram>

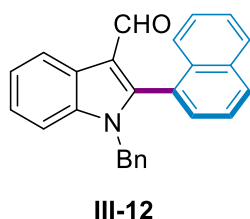
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	8.799	768630	29350	50.050
2	13.283	765790	17124	49.940
Total		1534420	46675	100.000



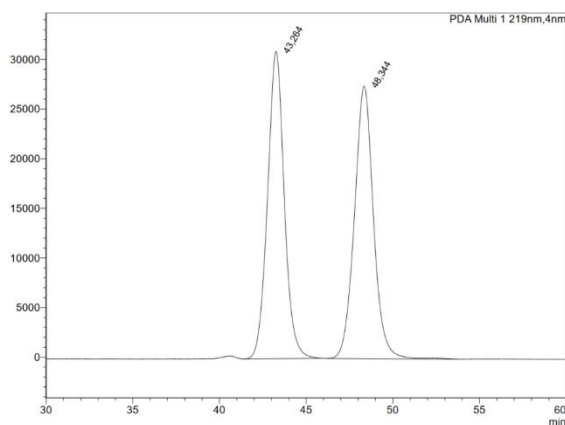
<PDA Chromatogram>

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	8.799	109942	4406	3.898
2	13.280	2767045	59114	96.102
Total		2767045	63521	100.000

(S)-1-benzyl-2-(naphthalen-1-yl)-1*H*-indole-3-carbaldehyde III-12

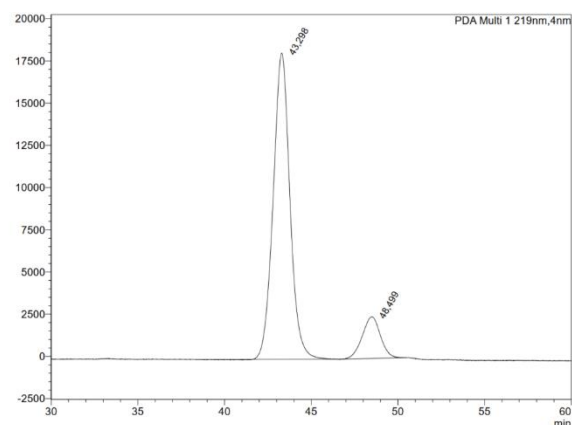


The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **III-1d** (68.1 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and 1-chloronaphthalene **III-2b** (54 μ L, 0.40 mmol, 2.0 equiv.). NMR analysis of the crude reaction mixture showed a ratio 74:26 between the arylation product and the neopentylation product. Column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100/0 $\rightarrow$ 90/10) yielded **III-12** (28.0 mg, 0.078 mmol, **39%** yield) as a light yellow solid, with an enantiomeric ratio of 87:13. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.58 (s, 1H), 8.50 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 8.06 – 7.99 (m, 1H), 7.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 4H), 7.47 – 7.36 (m, 2H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.18 – 7.13 (m, 3H), 6.86 – 6.80 (m, 2H), 5.09 (AB system, $J_{\text{AB}} = 16.3$ Hz, $\nu_{\text{AB}} = 119.7$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 186.72, 150.05, 137.21, 136.24, 133.52, 133.11, 130.74, 130.27, 128.83, 128.67, 127.80, 127.63, 126.82, 126.50, 126.17, 125.62, 125.44, 125.07, 124.33, 123.53, 122.49, 117.55, 110.97, 48.17. IR (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 3057, 2924, 1654, 1459, 1422, 1384, 1042, 776, 748, 729. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{K}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{NO}$: 400.1098, found 400.1109. $[\alpha]_D^{20} = +20.4$ (c 0.07, CHCl_3 , 74% ee). R_t (IA column, Hex/IPA 99/1, 0.8 mL/min, 25 $^\circ\text{C}$, 219 nm) = 43.3 min (87%), 48.5 min (13%).



<PDA Chromatogram>

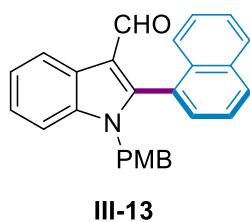
Peak	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	43.364	2077724	30945	49.672
2	48.344	2105207	29458	50.328
Total		4182931	59403	100.000



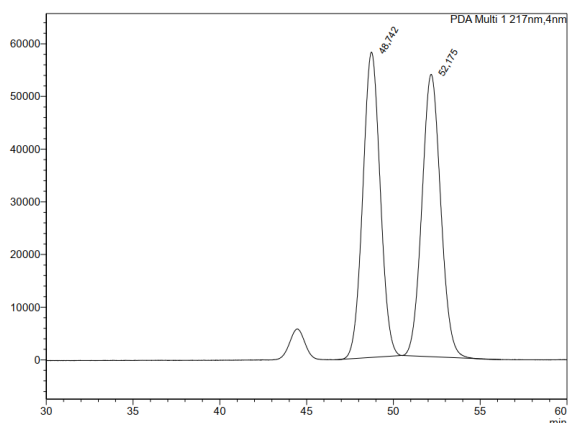
<PDA Chromatogram>

Peak	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	43.298	1218164	18137	87.107
2	48.499	180303	2474	12.893
Total		1398466	20611	100.000

(S)-1-(4-methoxybenzyl)-2-(naphthalen-1-yl)-1*H*-indole-3-carbaldehyde III-13

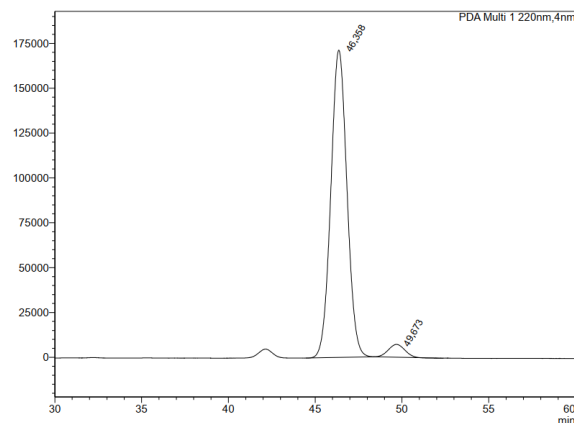


The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **III-1e** (74.1 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and 1-chloronaphthalene **III-2b** (54 μ L, 0.40 mmol, 2.0 equiv.). NMR analysis of the crude reaction mixture showed a ratio 95:5 between the arylation product and the neopentylation product. Column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100/0 $\rightarrow$ 90/10) yielded **III-13** (70.5 mg, 0.180 mmol, **90%** yield) as a light yellow solid, with an enantiomeric ratio of 96:4. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.57 (s, 1H), 8.49 (dt, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 3H), 7.50 – 7.47 (m, 1H), 7.45 – 7.31 (m, 4H), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.04 (AB system, J_{AB} = 16.0 Hz, ν_{AB} = 115.6 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 186.63, 159.11, 149.95, 137.13, 133.46, 133.07, 130.67, 130.20, 128.61, 128.19, 127.86, 127.56, 126.75, 126.23, 125.59, 125.41, 125.02, 124.23, 123.43, 122.40, 117.44, 114.11, 110.98, 55.31, 47.65. **IR** (ν_{max} , thin film/cm⁻¹) 2927, 2838, 1654, 1612, 1513, 1459, 1420, 1384, 1248, 1177, 1040, 811, 776, 748. **HRMS (ESI):** m/z [M+K]⁺ calcd for C₂₇H₂₁KNO₂: 430.1204, found 430.1219. [α]_D²⁰ = + 55.2 (c 0.25, CHCl₃, 92% ee). **R_t** (IC column, Hex/IPA 90/10, 0.8 mL/min, 25 °C, 220 nm) = 46.4 min (96%), 49.7 min (4%).



<PDA Chromatogram>

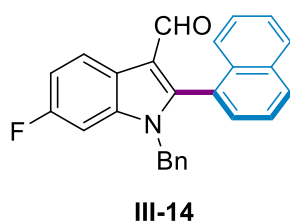
Peak	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	46.142	4643134	57851	50.070
2	49.175	4636311	53609	49.921
Total		8073445	111560	100.000



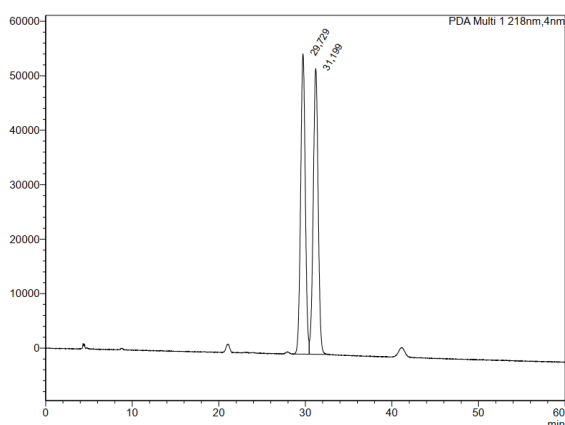
<PDA Chromatogram>

Peak	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	46.358	11000573	111008	95.975
2	49.673	465126	7144	4.025
Total		11555999	118552	100.000

(S)-1-benzyl-6-fluoro-2-(naphthalen-1-yl)-1H-indole-3-carbaldehyde III-14

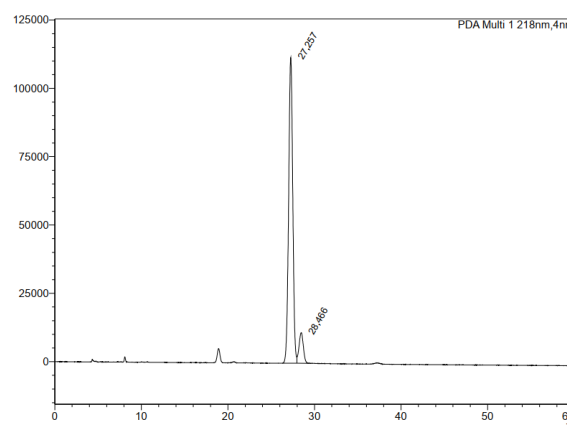


The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **III-1h** (71.7 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and 1-chloronaphthalene **III-2b** (54 μ L, 0.40 mmol, 2.0 equiv.). NMR analysis of the crude reaction mixture showed a ratio 89:11 between the arylation product and the neopentylation product. Column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100/0 $\rightarrow$ 90/10) yielded **III-14** (32.7 mg, 0.086 mmol, **43%** yield) as a light yellow solid, with an enantiomeric ratio of 90.5:9.5. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.56 (s, 1H), 8.43 (dd, J = 8.7, 5.5 Hz, 1H), 8.07 – 8.00 (m, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 3H), 7.52 – 7.48 (m, 1H), 7.45 (ddd, J = 8.4, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 7.21 – 7.16 (m, 3H), 7.13 (ddd, J = 9.6, 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 6.85 – 6.80 (m, 2H), 5.03 (AB system, J_{AB} = 16.3 Hz, ν_{AB} = 94.9 Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 186.59, 160.83 (d, J = 241.4 Hz), 150.48 (d, J = 2.4 Hz), 137.49 (d, J = 11.8 Hz), 135.72, 133.53, 133.06, 130.89, 130.32, 128.94, 128.73, 127.99, 127.73, 126.88, 126.46, 125.80, 125.28, 125.08, 123.56 (d, J = 9.8 Hz), 121.95, 117.39, 111.95 (d, J = 23.8 Hz), 97.84 (d, J = 26.7 Hz), 48.34. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -116.68. IR (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 2904, 1656, 1493, 1381, 792, 766, 702. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{FO}$: 380.1445, found 380.1450. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +26.8 (c 0.255, CHCl_3 , 81% ee). R_t (IC column, Hex/IPA 95/5, 0.8 mL/min, 25 $^\circ\text{C}$, 218 nm) = 27.3 min (90.5%), 9.5 min (9.5%).



<PDA Chromatogram>

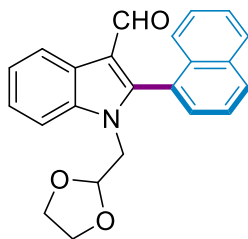
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	29.729	2064137	53112	58.566
2	31.199	2075203	52459	50.134
Total		4139340	107571	100.000



<PDA Chromatogram>

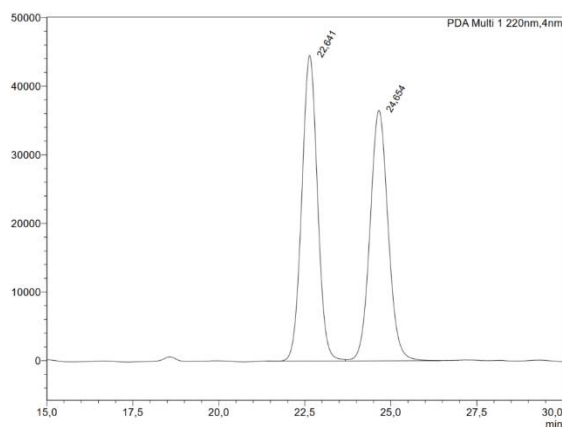
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	27.267	3716170	111839	90.531
2	28.466	389136	11256	9.479
Total		4105306	123095	100.000

(S)-1-((1,3-dioxolan-2-yl)methyl)-2-(naphthalen-1-yl)-1H-indole-3-carbaldehyde **III-15**



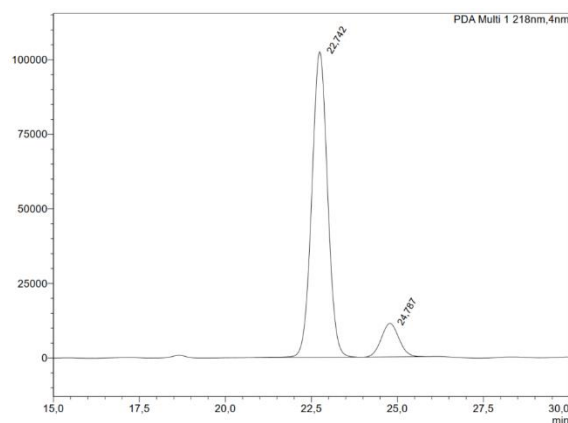
III-15

The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **III-1j** (65.1 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and 1-chloronaphthalene **III-2b** (54 μ L, 0.40 mmol, 2.0 equiv.). NMR analysis of the crude reaction mixture showed a ratio 94:6 between the arylation product and the neopentylation product. Column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100/0 $\rightarrow$ 90/10) yielded **III-15** (66.4 mg, 0.186 mmol, **93%** yield) as an off-white solid, with an enantiomeric ratio of 89:11. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.53 (s, 1H), 8.50 – 8.44 (m, 1H), 8.06 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 2H), 7.54 (ddd, J = 8.1, 5.1, 2.9 Hz, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 2H), 5.04 (X part of an ABX system, t, J = 3.9 Hz, 1H), 4.22 (A part of an ABX system, dd, J = 14.9, 3.6 Hz, 1H), 3.91 (B part of an ABX system, dd, J = 14.9, 4.3 Hz, 1H), 3.70 – 3.62 (m, 2H), 3.63 – 3.52 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 186.80, 150.33, 137.60, 133.44, 133.17, 130.75, 130.64, 128.64, 127.50, 126.71, 126.19, 125.47, 125.35, 124.97, 124.13, 123.44, 122.20, 117.71, 111.18, 101.69, 65.15, 64.93, 47.05. IR (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 2888, 1653, 1458, 1423, 1384, 1139, 1046, 776, 751. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}_3$: 358.1438, found 358.1447. $[\alpha]_D^{20} = -204.9$ (c 0.23, CHCl_3 , 78% ee). R_t (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 $^\circ\text{C}$, 218 nm) = 22.7 min (89%), 24.8 min (11%).



<PDA Chromatogram>

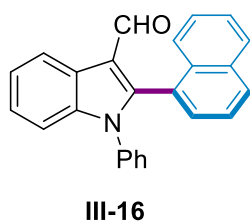
PDA Ch1 220nm					
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%	Height%
1	22.641	1413261	44533	81.432	89.087
2	24.654	1334145	36525	48.578	10.913
Total		2746406	81058	100.000	100.000



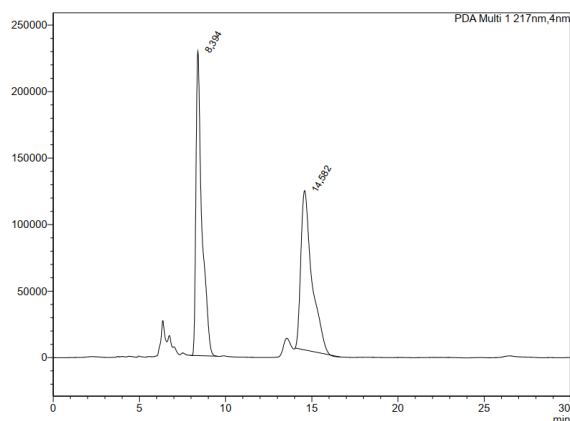
<PDA Chromatogram>

PDA Ch1 218nm					
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%	Height%
1	22.742	3369925	102432	89.087	89.087
2	24.787	400546	11235	10.913	10.913
Total		3870471	113667	100.000	100.000

(S)-2-(naphthalen-1-yl)-1-phenyl-1H-indole-3-carbaldehyde **III-16**

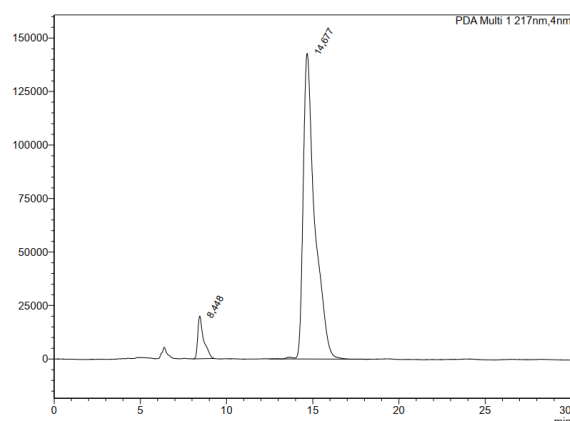


The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **III-1k** (65.3 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and 1-chloronaphthalene **III-2b** (54 μ L, 0.40 mmol, 2.0 equiv.). NMR analysis of the crude reaction mixture showed a ratio 94:6 between the arylation product and the neopentylation product. Column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100/0 $\rightarrow$ 90/10) yielded **III-16** (65.3 mg, 0.188 mmol, **93%** yield) as a white solid, with an enantiomeric ratio of 93.5:6.5. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.67 (s, 1H), 8.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.86 – 7.82 (m, 1H), 7.72 – 7.69 (m, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 3H), 7.36 (ddd, J = 8.3, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 5H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 187.19, 149.50, 138.42, 136.45, 133.25, 133.16, 130.52, 130.30, 129.29, 128.43, 128.40, 127.45, 127.24, 126.55, 126.50, 125.69, 125.28, 124.75, 124.54, 123.82, 122.34, 117.94, 111.16. IR (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 2925, 1656, 1499, 1451, 1417, 1382, 795, 751. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{NNaO}$: 370.1214, found 370.1202. $[\alpha]_D^{20}$ = + 31.7 (c 0.27, CHCl_3 , 87% *ee*). R_t (ODH column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 $^\circ\text{C}$, 217 nm) = 8.4 min (6.5%), 14.6 min (93.5%).



<PDA Chromatogram>

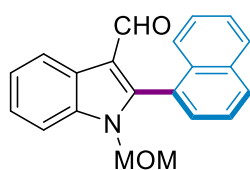
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	8.394	5506280	233912	50.779
2	14.582	5337432	119759	49.221
Total		10843712	348671	100.000



<PDA Chromatogram>

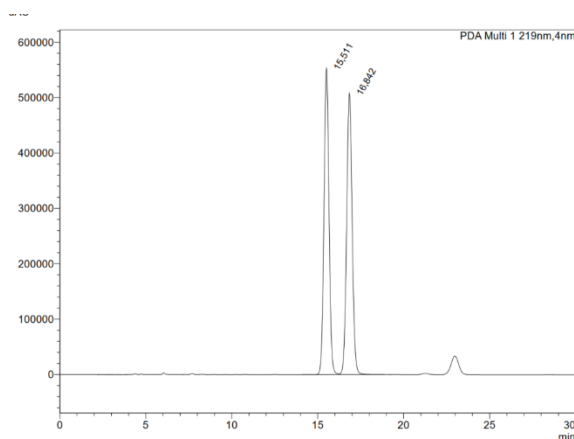
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	8.446	47561	10933	6.665
2	14.607	6660706	142358	93.335
Total		7136267	162818	100.000

(S)-1-(methoxymethyl)-2-(naphthalen-1-yl)-1H-indole-3-carbaldehyde III-17



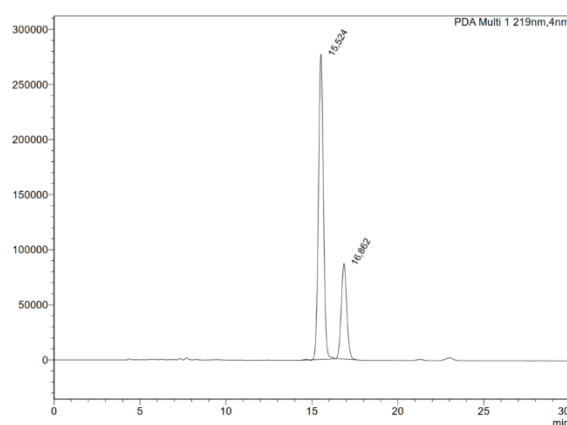
III-17

The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **III-1j** (58.9 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and 1-chloronaphthalene **III-2b** (54 μ L, 0.40 mmol, 2.0 equiv.). NMR analysis of the crude reaction mixture showed a ratio 70:30 between the arylation product and the neopentylation product. Column chromatography on silica gel (*n*-pentane/EtOAc 95/5 $\rightarrow$ 85/15) yielded **III-17** (24.0 mg, 0.076 mmol, **38%** yield) as a light yellow solid, with an enantiomeric ratio of 74.5:25.5. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.59 (s, 1H), 8.52 – 8.45 (m, 1H), 8.08 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 3H), 7.56 (ddd, *J* = 8.1, 6.3, 1.7 Hz, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 3H), 7.44 – 7.40 (m, 1H), 5.21 (AB system, *J*_{AB} = 10.8 Hz, *v*_{AB} = 186 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 187.03, 149.67, 137.06, 133.50, 133.30, 130.91, 130.58, 128.72, 127.72, 126.90, 125.79, 125.55, 125.36, 125.03, 124.66, 123.88, 122.42, 117.97, 111.02, 75.33, 56.32. **IR** (ν _{max}, thin film/cm⁻¹) 2927, 1655, 1464, 1423, 1379, 1110, 1039, 776, 752. **HRMS (ESI):** *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₁H₁₇NNaO₂: 338.1151, found 338.1167. [α]_D²⁰ = –56.8 (*c* 0.120, CHCl₃, 49% *ee*). **R_t** (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C, 219 nm) = 15.5 min (74.5%), 16.9 min (25.5%).



<PDA Chromatogram>

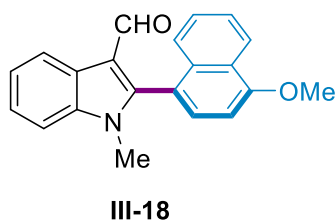
Peak#	Ret. time	Area	Height	Area%
1	15.511	11226525	553068	49.783
2	16.842	11324200	507566	50.217
Total		22550725	1060634	100.000



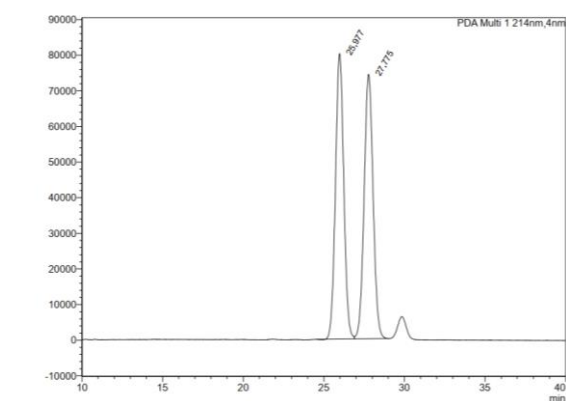
<PDA Chromatogram>

Peak#	Ret. time	Area	Height	Area%
1	15.524	5567697	276846	24.379
2	16.862	1927978	86683	25.721
Total		7495675	363529	100.000

(S)-2-(4-methoxynaphthalen-1-yl)-1-methyl-1H-indole-3-carbaldehyde III-18

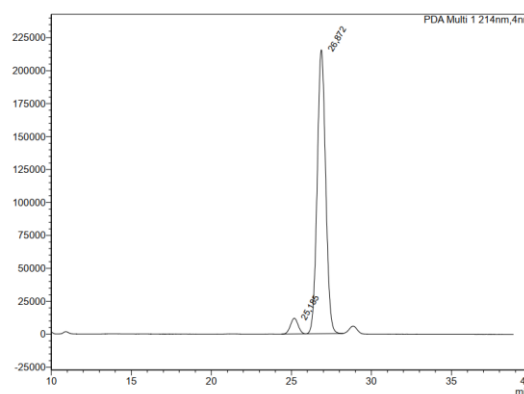


The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **III-1a** (52.9 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and 1-chloro-4-methoxynaphthalene **III-2d** (77.1 mg, 0.40 mmol, 2.0 equiv.). NMR analysis of the crude reaction mixture showed a ratio 96:4 between the arylation product and the neopentylation product. Purification by column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100/0 → 90/10) yielded **III-18** (60.6 mg, 0.192 mmol, **96%** yield) as a yellow solid, with an enantiomeric ratio of 95:5. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.61 (s, 1H), 8.52 – 8.45 (m, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 4H), 6.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.48 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 186.72, 157.36, 150.83, 137.58, 133.88, 130.86, 128.08, 126.05, 125.68, 125.44, 125.23, 124.01, 123.33, 122.82, 122.34, 118.16, 117.16, 109.84, 103.16, 55.92, 30.98. **IR** ($\nu_{\max}$, thin film/cm⁻¹) 1650, 1584, 1463, 1384, 1274, 1083, 751. **HRMS (ESI):** *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₁₈NO₂: 316.1332, found 316.1339. $[\alpha]_D^{20} = -0.52$ (*c* 0.25, CHCl₃, 90% *ee*). ***R_t*** (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C) = 25.2 min (5%), 26.9 min (95%).



<PDA Chromatogram>

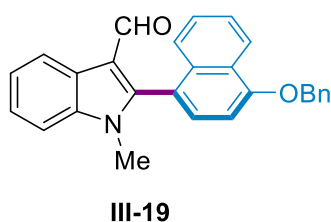
Peak#	Ret. time	Area	Height	Area%
1	26.917	2174032	80161	49.812
2	27.775	2174032	14379	9.943
Total		1749583	154419	100.000



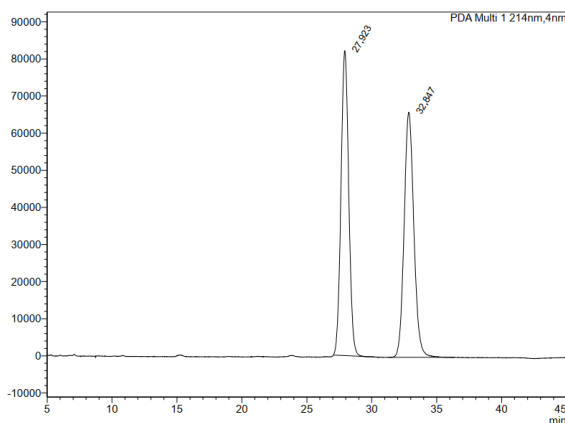
<PDA Chromatogram>

Peak#	Ret. time	Area	Height	Area%
1	26.917	203468	11921	4.832
2	27.775	7946785	115181	95.168
Total		8144433	127133	100.000

(S)-2-(4-(benzyloxy)naphthalen-1-yl)-1-methyl-1H-indole-3-carbaldehyde III-19

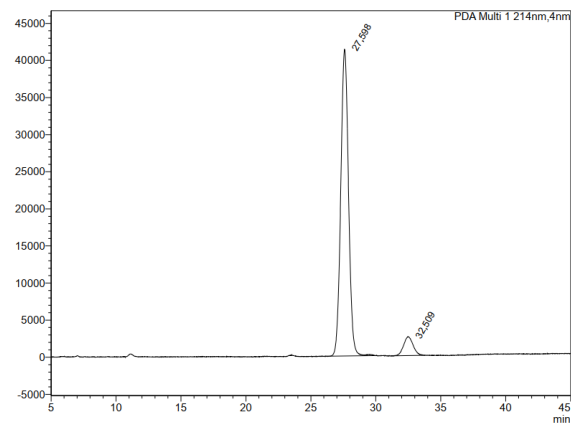


The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **III-1a** (52.9 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and 1-(benzyloxy)-4-chloronaphthalene **III-2e** (107.5 mg, 0.40 mmol, 2.0 equiv.). NMR analysis of the crude reaction mixture showed a ratio > 99:1 between the arylation product and the neopentylation product. Purification by column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100/0 → 90/10) yielded **III-19** (70.5 mg, 0.190 mmol, **90%** yield) as an off-white solid, with an enantiomeric ratio of 93:7. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.61 (s, 1H), 8.52 – 8.45 (m, 2H), 7.61 – 7.57 (m, 2H), 7.55 (ddd, *J* = 8.3, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 7.52 – 7.37 (m, 9H), 7.04 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.49 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 186.74, 156.42, 150.74, 137.59, 136.64, 133.99, 130.82, 128.90, 128.41, 128.16, 127.64, 126.14, 125.85, 125.45, 125.27, 124.04, 123.37, 123.03, 122.37, 118.45, 117.20, 109.85, 104.46, 70.58, 31.02. **IR** (ν_{max} , thin film/cm⁻¹) 1650, 1581, 1465, 1382, 1324, 1274, 1075, 731. **HRMS (ESI):** *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₇H₂₁NNaO₂: 414.1464, found 414.1452. **[α]_D²⁰** = −1.24 (*c* 0.25, CHCl₃, 86% *ee*). ***R*_t** (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C, 214 nm) = 27.6 min (93%), 32.5 min (7%).



<PDA Chromatogram>

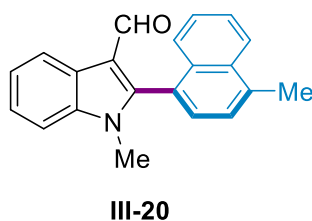
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	27.602	3395940	82155	93.644
2	32.847	344683	66054	10.356
Total		6840575	148309	100.000



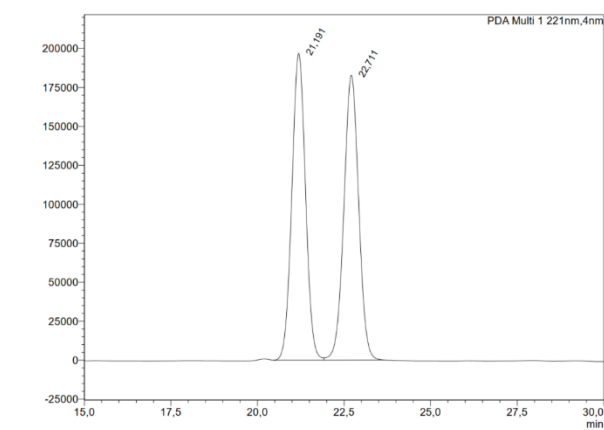
<PDA Chromatogram>

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	27.698	1717390	41348	92.977
2	32.509	130702	3245	7.023
Total		1848092	43893	100.000

(S)-1-methyl-2-(4-methylnaphthalen-1-yl)-1H-indole-3-carbaldehyde III-20

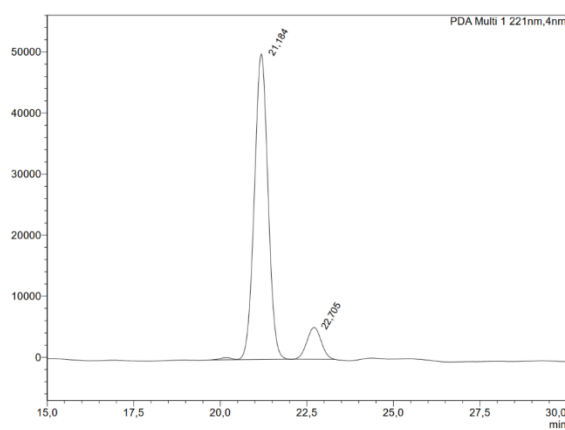


The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **III-1a** (52.9 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and 1-chloro-4-methylnaphthalene **III-2f** (70.7 mg, 0.40 mmol, 2.0 equiv.). NMR analysis of the crude reaction mixture showed a ratio 93:7 between the arylation product and the neopentylation product. Column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100/0 → 90/10) yielded **III-20** (51.2 mg, 0.171 mmol, **86%** yield) as an off-white solid, with an enantiomeric ratio of 90:10. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.59 (s, 1H), 8.52 – 8.45 (m, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (ddd, J = 8.4, 6.0, 2.0 Hz, 1H), 7.51 – 7.38 (m, 7H), 3.48 (s, 3H), 2.83 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 186.62, 150.69, 137.60, 137.54, 133.00, 132.78, 130.03, 127.26, 126.64, 126.11, 125.96, 125.42, 124.93, 124.56, 124.09, 123.41, 122.42, 117.17, 109.85, 31.02, 19.88. IR (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 2924, 1654, 1465, 1439, 1411, 1384, 1046, 826, 751. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NNaO}$: 322.1202, found 322.1206. $[\alpha]_D^{20} = -31.3$ (c 0.28, CHCl_3 , 80% ee) R_t (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C, 221 nm) = 21.2 min (90%), 22.7 min (10%).



<PDA Chromatogram>

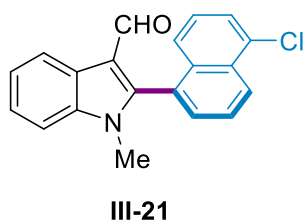
Peak	Ret. time	Area	Height	Area%
1	21.191	5406441	196871	49.849
2	22.711	5439160	182668	50.151
Total		10845601	379539	100.000



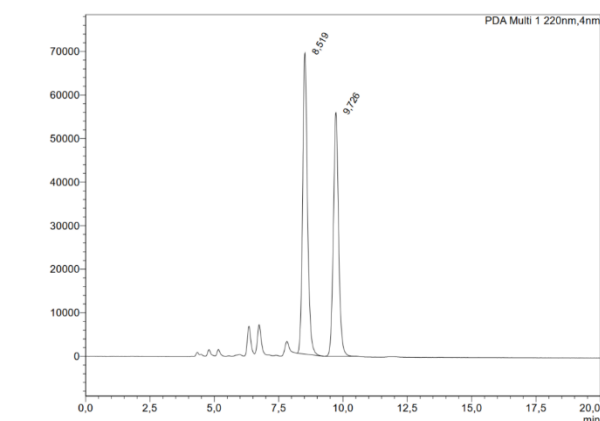
<PDA Chromatogram>

Peak	Ret. time	Area	Height	Area%
1	21.184	1378676	50062	90.186
2	22.705	150027	5202	9.814
Total		1528703	55264	100.000

(S)-2-(5-chloronaphthalen-1-yl)-1-methyl-1H-indole-3-carbaldehyde III-21

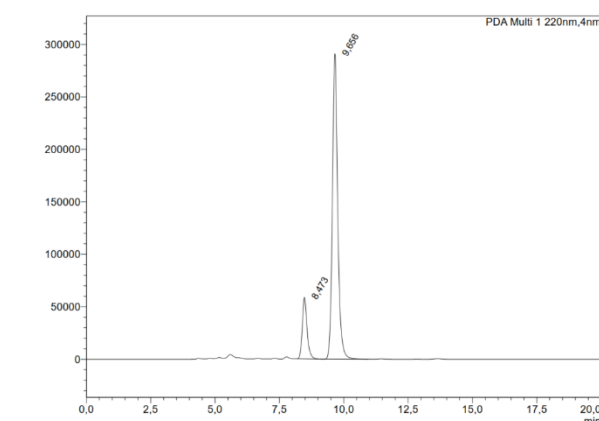


The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **III-1a** (52.9 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and 1,5-dichloronaphthalene **III-2g** (78.8 mg, 0.40 mmol, 2.0 equiv.). NMR analysis of the crude reaction mixture showed a ratio 78:22 between the arylation product and the neopentylation product. Purification by column chromatography on silica gel gel (*n*-pentane/EtOAc 95:5 → 85/15) yielded **III-21** (18.8 mg, 0.059 mmol, **29%** yield) as an orange solid, with an enantiomeric ratio of 85:15. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.57 (s, 1H), 8.54 (dd, *J* = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 8.52 – 8.45 (m, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.6, 7.0 Hz, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 2H), 7.49 – 7.36 (m, 5H), 3.48 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 186.19, 149.36, 137.61, 134.17, 132.94, 131.09, 131.03, 127.47, 127.23, 127.20, 126.88, 126.28, 125.30, 124.69, 124.35, 123.60, 122.46, 117.34, 109.92, 31.04. **IR** (*v*_{max}, thin film/cm⁻¹) 2925, 1654, 1465, 1382, 791, 750. **HRMS (ESI):** *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₁₄ClNNaO: 342.0656, found 342.0659. [α]_D²⁰ = –23.2 (c 0.165, CHCl₃, 70% *ee*). ***R*_t** (IA column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C, 220 nm) = 8.5 min (15%), 9.7 min (85%).



<PDA Chromatogram>

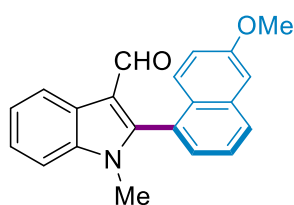
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	8.519	907158	69170	23.439
2	9.726	789307	55896	46.521
Total		1696465	125066	100.000



<PDA Chromatogram>

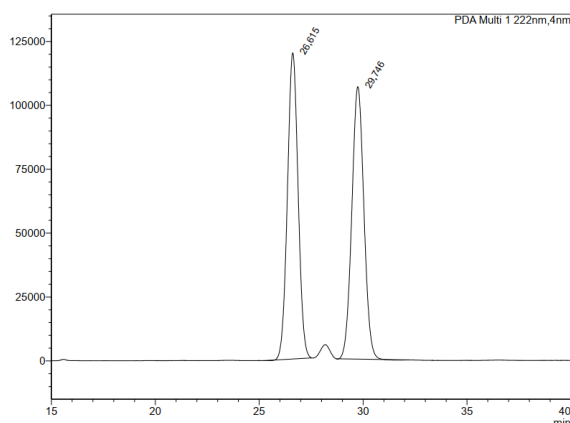
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	8.473	750442	58622	15.237
2	9.556	4168089	290606	84.743
Total		4918531	349228	100.000

(S)-2-(6-methoxynaphthalen-1-yl)-1-methyl-1H-indole-3-carbaldehyde III-22



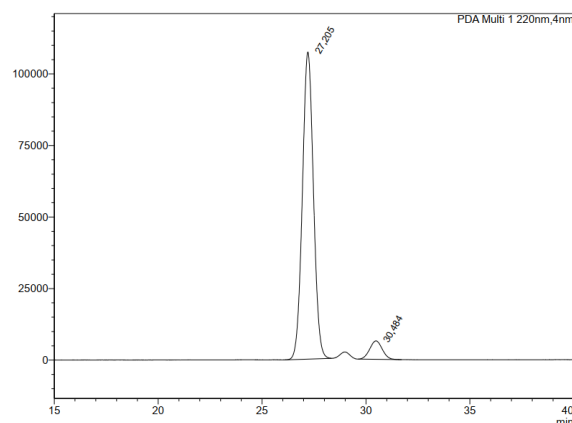
III-22

The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **III-1a** (52.9 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and chloronaphthalene **III-2h** (77.1 mg, 0.40 mmol, 2.0 equiv.). NMR analysis of the crude reaction mixture showed a ratio 95:5 between the arylation product and the neopentylation product. Column chromatography on silica gel (*n*-pentane/EtOAc 100/0 → 90/10) yielded **III-22** (46.5 mg, 0.147 mmol, **74%** yield) as a grey solid, with an enantiomeric ratio of 93.5:6.5. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.59 (s, 1H), 8.51 – 8.46 (m, 1H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 4H), 7.36 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.49 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 186.51, 158.20, 150.41, 137.59, 134.97, 129.45, 128.38, 127.89, 126.97, 126.21, 125.72, 125.35, 124.12, 123.43, 122.38, 120.42, 117.04, 109.88, 106.57, 55.56, 30.99. IR (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 2924, 1647, 1623, 1504, 1465, 1434, 1409, 1381, 1250, 1224, 1046, 1030, 849, 810, 742, 733. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NNaO}_2$: 338.1151, found 338.1130. $[\alpha]_D^{20}$ = -54.2 (c 0.238, CHCl_3 , 87% ee). R_t (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C, 220 nm) = 27.2 min (93.5%), 30.5 min (6.5%).



<PDA Chromatogram>

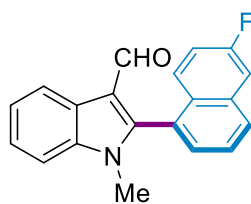
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	26.615	4271129	119501	49.133
2	29.746	4308451	106622	50.867
Total		8579584	226424	100.000



<PDA Chromatogram>

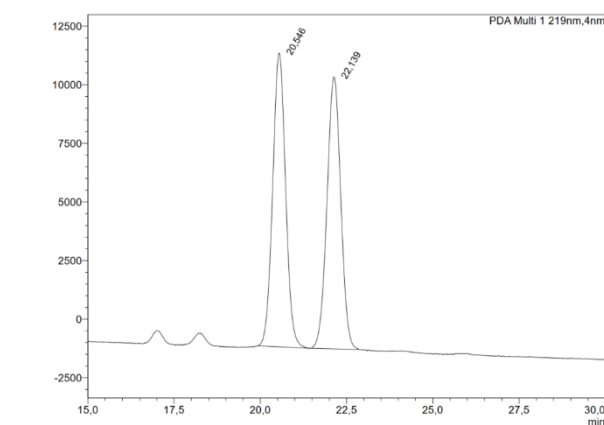
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	27.206	3971124	107389	93.613
2	30.484	4242937	6451	6.387
Total		4242937	113739	100.000

(S)-2-(6-fluoronaphthalen-1-yl)-1-methyl-1H-indole-3-carbaldehyde III-23



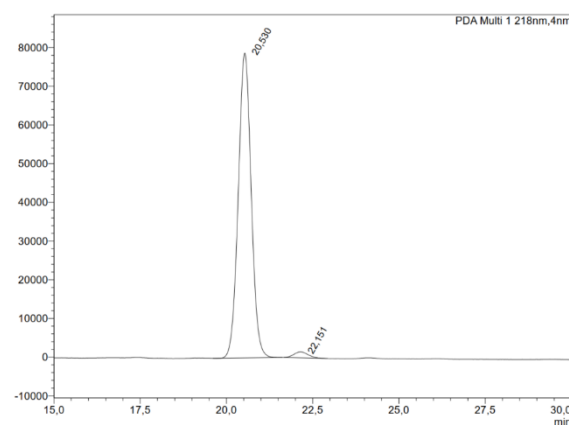
III-23

The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **III-1a** (52.9 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and 1-chloro-6-fluoronaphthalene **III-2i** (72.2 mg, 0.40 mmol, 2.0 equiv.). NMR analysis of the crude reaction mixture showed a ratio 66:34 between the arylation product and the neopentylation product. Purification by column chromatography on silica gel (*n*-pentane/EtOAc 95/5 → 85/15) yielded **III-23** (33.0 mg, 0.109 mmol, **54%** yield) as a grey solid, with an enantiomeric ratio of 98:2. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.58 (s, 1H), 8.49 – 8.43 (m, 1H), 8.12 – 8.06 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 3H), 7.21 – 7.14 (m, 1H), 3.49 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 186.21, 158.40 (d, *J* = 254.3 Hz), 151.88, 137.25, 135.58 (d, *J* = 3.4 Hz), 132.20, 130.59 (d, *J* = 3.4 Hz), 126.98 (d, *J* = 8.7 Hz), 125.91 (d, *J* = 1.7 Hz), 125.35, 125.07 (d, *J* = 4.3 Hz), 123.98, 123.26, 122.84 (d, *J* = 11.4 Hz), 122.35, 122.26, 116.69, 112.48 (d, *J* = 21.6 Hz), 109.66, 30.67 (d, *J* = 2.1 Hz). **¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃)** δ -116.31. **IR** (*v*_{max}, thin film/cm⁻¹) 2924, 2854, 1651, 1467, 1387, 828, 762. **HRMS (ESI):** *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₁₅FO: 304.1132, found 304.1149. **[α]_D²⁰** = -19.6 (c 0.13, CHCl₃, 96% ee). **R_t** (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C, 218 nm) = 20.5 min (98%), 22.2 min (2%).



<PDA Chromatogram>

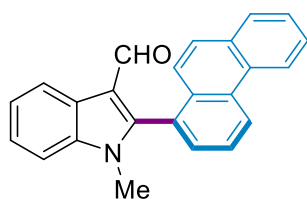
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	20.546	326718	12536	50.287
2	22.139	322990	11604	49.713
Total		649708	24140	100.000



<PDA Chromatogram>

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	20.530	2057068	78791	97.894
2	22.151	44244	1544	2.106
Total		2101311	80335	100.000

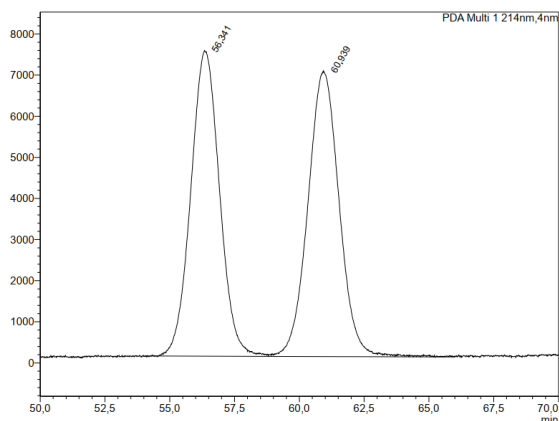
(S)-1-methyl-2-(phenanthren-1-yl)-1H-indole-3-carbaldehyde III-24



III-24

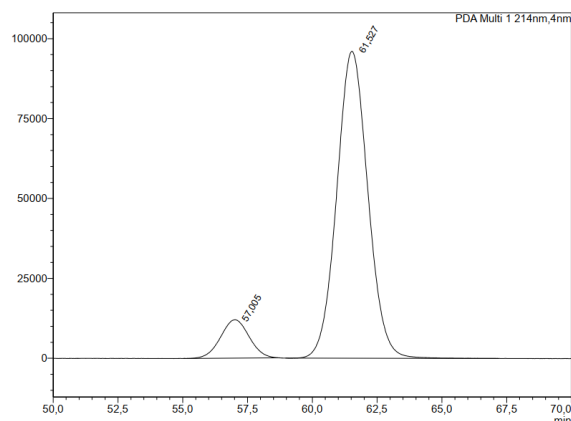
The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **III-1a** (52.9 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and 1-chlorophenanthrene **III-2j** (85.1 mg, 0.40 mmol, 2.0 equiv.). NMR analysis of the crude reaction mixture showed a ratio > 99:1 between the arylation product and the neopentylation product. Column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100/0 → 90/10) yielded **III-24** (63.7 mg, 0.190 mmol, **95%** yield) as an off-white solid

with an enantiomeric ratio of 90:10. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.62 (s, 1H), 8.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.54 – 8.48 (m, 1H), 7.91 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.4, 7.1 Hz, 1H), 7.77 – 7.66 (m, 4H), 7.49 – 7.42 (m, 3H), 7.35 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 186.48, 150.46, 137.63, 131.94, 131.73, 130.84, 130.48, 130.23, 128.96, 128.91, 127.54, 126.94, 125.92, 125.40, 125.17, 124.22, 123.54, 123.45, 123.05, 122.47, 117.24, 109.93, 31.00 (1C missing due to overlapping). IR (ν_{max}, thin film/cm⁻¹) 2925, 1651, 1465, 1407, 1380, 1327, 1256, 1127, 1051, 812, 744. HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₄H₁₈NO: 336.1382, found 336.1391. [α]_D²⁰ = – 57.1 (c 0.25, CHCl₃, 80% ee). *R*_t (IA column, Hex/IPA 99/1, 0.8 mL/min, 25 °C, 214 nm) = 57.0 min (10%), 61.5 min (90%).



<PDA Chromatogram>

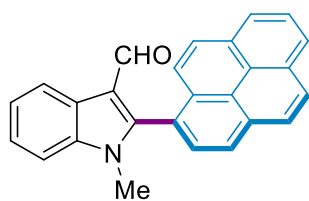
Peak	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	56.341	512286	7432	48.267
2	60.939	583796	6945	50.433
Total		1156582	14377	100.000



<PDA Chromatogram>

Peak	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	57.005	921696	13016	10.372
2	61.527	802037	96033	89.678
Total		894833	109050	100.000

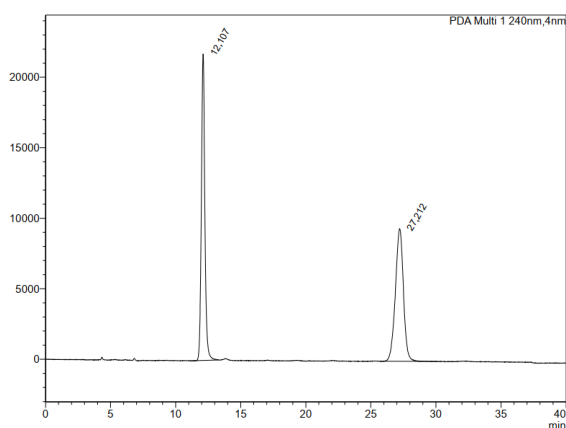
(S)-1-methyl-2-(pyren-4-yl)-1H-indole-3-carbaldehyde III-25



III-25

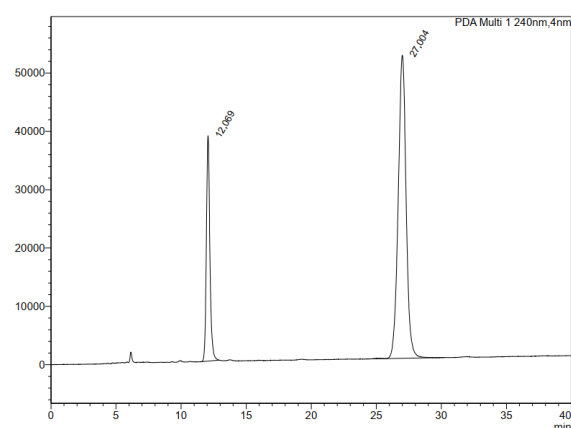
The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **III-1a** (52.9 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and 1-chloropyrene **III-2k** (94.7 mg, 0.40 mmol, 2.0 equiv.). NMR analysis of the crude reaction mixture showed a ratio 84:16 between the arylation product and the neopentylation product. Purification by column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100/0 → 90/10) yielded **III-25** (37.5 mg, 0.104 mmol, **52%** yield) as a yellow solid,

with an enantiomeric ratio of 78:22. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.62 (s, 1H), 8.57 – 8.52 (m, 1H), 8.35 – 8.29 (m, 2H), 8.28 – 8.21 (m, 2H), 8.19 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.13 – 8.06 (m, 3H), 7.74 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 3H), 3.54 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 186.69, 150.61, 137.78, 132.72, 131.41, 131.29, 130.85, 129.46, 129.20, 129.13, 127.36, 126.80, 126.39, 126.17, 125.50, 124.76, 124.49, 124.46, 124.34, 124.25, 123.59, 123.01, 122.48, 117.48, 109.96, 31.11. IR (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 3045, 2811, 2247, 1650, 1464, 1381, 850, 720. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{NO}$: 360.1383, found 360.1410. $[\alpha]_D^{20} = -132.1$ (c 0.25, CHCl_3 , 56% ee). R_t (IA column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C, 240 nm) = 12.1 min (22%), 27.7 min (78%).



<PDA Chromatogram>

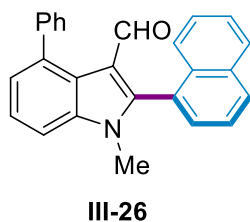
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	12.107	404442	21741	50.015
2	27.212	404200	9412	49.985
Total		808642	31153	100.000



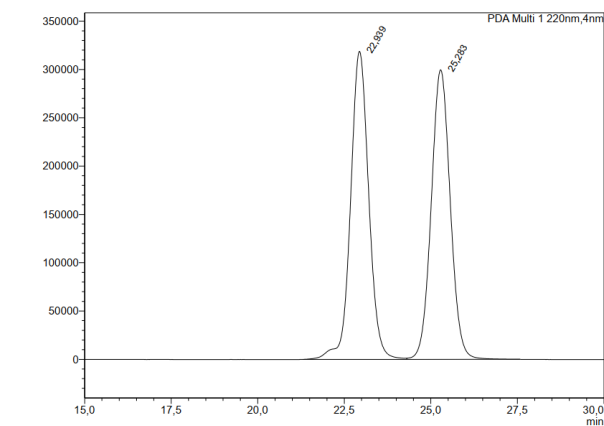
<PDA Chromatogram>

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	12.069	719224	38612	24.620
2	27.004	2302122	11956	75.380
Total		2991346	90567	100.000

(S)-1-methyl-2-(naphthalen-1-yl)-4-phenyl-1H-indole-3-carbaldehyde III-26

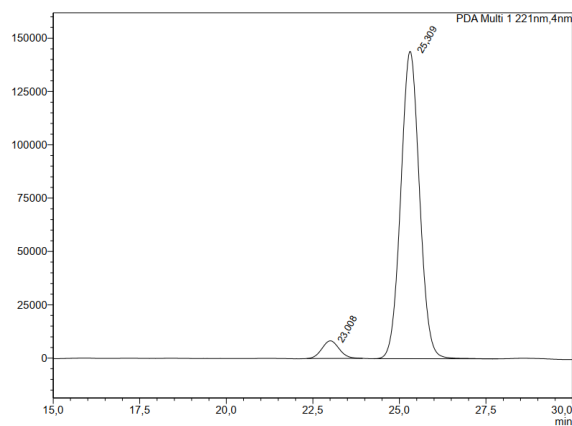


The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **III-1I** (68.1 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and 1-chloronaphthalene **III-2b** (54 μ L, 0.40 mmol, 2.0 equiv.) using **L*1** as chiral ligand (10 mol%). NMR analysis of the crude reaction mixture showed a ratio > 99:1 between the arylation product and the neopentylation product. Column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100/0 $\rightarrow$ 90/10) yielded **III-26** (59.0 mg, 0.186 mmol, **93%** yield) as a white solid, with an enantiomeric ratio of 95:5. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.50 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 4H), 7.51 – 7.44 (m, 5H), 7.43 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.42 – 7.39 (m, 1H), 7.34 (dd, J = 5.8, 2.6 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 185.09, 147.69, 142.47, 138.02, 136.48, 133.53, 132.54, 130.16, 129.25, 129.20, 128.71, 128.17, 127.42, 127.29, 126.51, 125.24, 125.23, 124.83, 124.19, 123.42, 116.82, 109.17, 30.92 (1C_{Ar} missing due to overlapping). **IR** (ν_{max} , thin film/cm⁻¹) 3055, 1660, 1463, 1411, 1390, 1375, 1020, 876, 775, 749, 700. **HRMS (ESI)**: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₆H₂₀NO: 362.1534, found 362.1539. $[\alpha]_D^{20}$ = – 219.9 (c 0.25, CHCl₃, 90% ee). **R_t** (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C, 221 nm) = 23.0 min (5%), 25.3 min (95%). When using **L*16** as chiral ligand, **19** was obtained in 78% yield and 91:9 *er*.



<PDA Chromatogram>

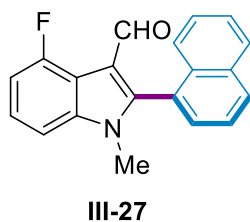
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	22.889	11667554	318769	50.477
2	25.383	11446647	299645	49.523
Total		23114201	618414	100.000



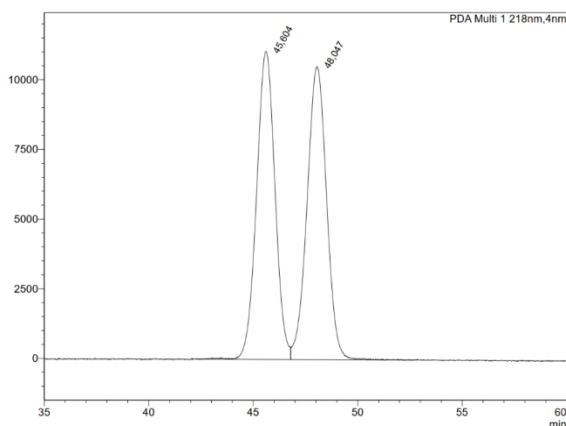
<PDA Chromatogram>

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	22.889	384688	8158	5.018
2	25.309	7411392	144103	94.982
Total		7796080	152261	100.000

(S)-4-fluoro-1-methyl-2-(naphthalen-1-yl)-1H-indole-3-carbaldehyde III-27

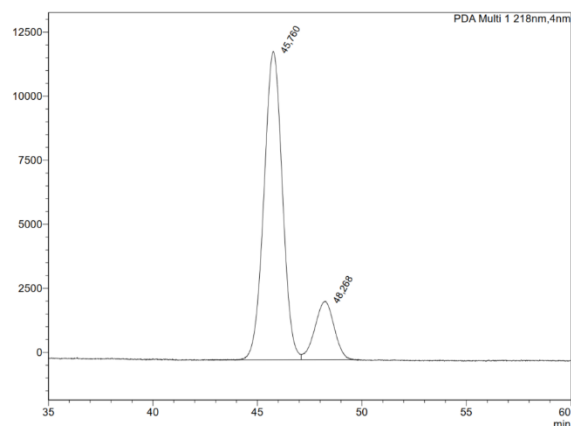


The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **III-1m** (58.9 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and 1-chloronaphthalene **III-2b** (54 μ L, 0.40 mmol, 2.0 equiv.). NMR analysis of the crude reaction mixture showed a ratio 59:41 between the arylation product and the neopentylation product. Column chromatography on silica gel (*n*-pentane/EtOAc 95/5 $\rightarrow$ 85/15) yielded **III-27** (24.0 mg, 0.076 mmol, **38%** yield) as a light yellow solid, with an enantiomeric ratio of 83.5:16.5. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.79 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.1, 7.0 Hz, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 2H), 7.47 (ddd, J = 8.2, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.12 – 7.06 (m, 1H), 3.47 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 184.82, 157.04 (d, J = 252.6 Hz), 149.15, 140.26 (d, J = 11.7 Hz), 133.58, 132.68, 130.73, 129.88, 128.83, 127.67, 126.80, 126.62, 125.18 (d, J = 5.4 Hz), 124.68 (d, J = 7.7 Hz), 115.99 (d, J = 6.3 Hz), 114.01 (d, J = 22.5 Hz), 108.98 (d, J = 20.8 Hz), 106.20 (d, J = 3.9 Hz), 31.30 (1C missing due to overlapping). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -110.02. IR (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 2923, 1665, 1467, 1388, 1245, 774, 734. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FNO}$: 304.1132, found 304.1147. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -21.4 (*c* 0.100, CHCl_3 , 67% *ee*). R_t (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 $^{\circ}\text{C}$, 218 nm) = 45.8 min (83.5%), 48.3 min (16.5%).



<PDA Chromatogram>

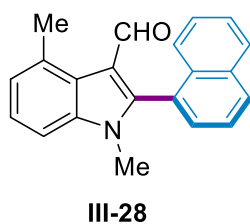
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	45.604	679069	11050	49.840
2	48.047	683424	10512	50.160
Total		1362493	21562	100.000



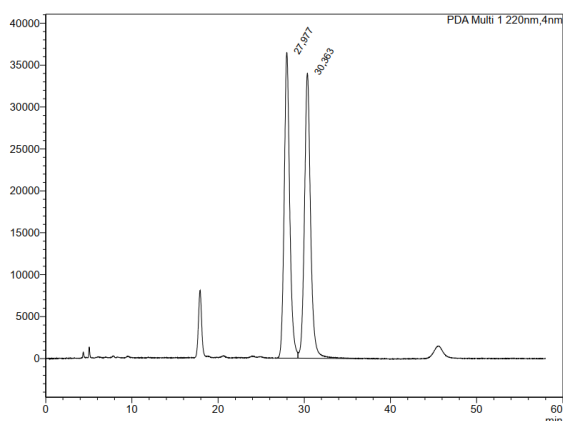
<PDA Chromatogram>

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	45.760	737780	12040	83.469
2	48.268	146319	3279	16.531
Total		884098	14318	100.000

(S)-1,4-dimethyl-2-(naphthalen-1-yl)-1H-indole-3-carbaldehyde **III-28**

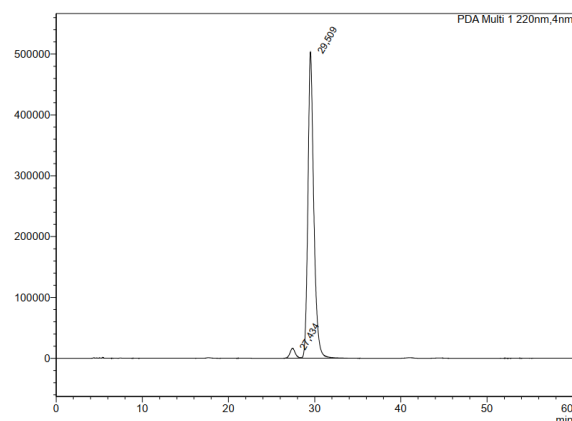


The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **III-1n** (55.7 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and 1-chloronaphthalene **III-2b** (54 μ L, 0.40 mmol, 2.0 equiv.). NMR analysis of the crude reaction mixture showed a ratio > 99:1 between the arylation product and the neopentylation product. Purification by column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100/0 $\rightarrow$ 90/10) yielded **III-28** (57.5 mg, 0.92 mmol, **96%** yield) as a white solid, with an enantiomeric ratio of 97:3. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.58 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.2, 6.9 Hz, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 2H), 7.47 (ddd, J = 7.9, 6.6, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.02 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 185.65, 151.56, 138.40, 133.68, 133.48, 133.00, 130.49, 130.02, 128.69, 127.58, 127.13, 126.75, 125.44, 125.10, 125.06, 124.51, 124.24, 118.37, 107.40, 30.99, 23.20. **IR** ($\nu_{\max}$, thin film/cm⁻¹) 2925, 1661, 1467, 1391, 1381, 774, 749. **HRMS (ESI):** m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₁H₁₇NNaO: 322.1202, found 322.1204. $[\alpha]_D^{20}$ = -86.2 (c 0.25, CHCl₃, 94% ee). **R_t** (IA column, Hex/IPA 99/1, 0.8 mL/min, 25 °C, 220 nm) = 27.4 min (3%), 29.5 min (97%).



<PDA Chromatogram>

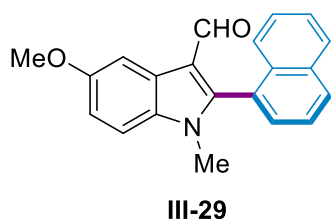
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	27.977	1673231	36450	49.167
2	29.589	1671643	33983	50.838
Total		3299964	70434	100.000



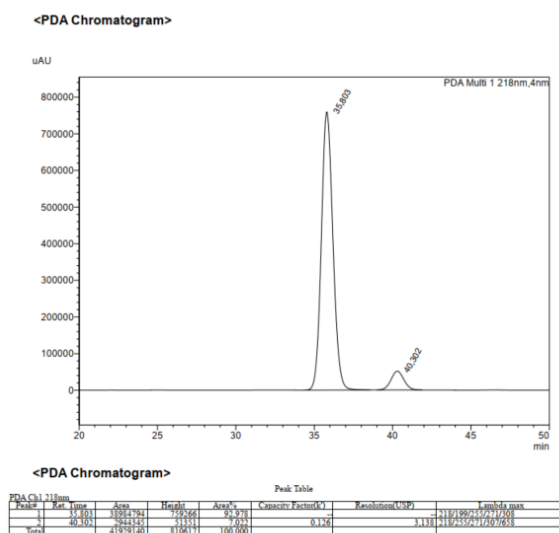
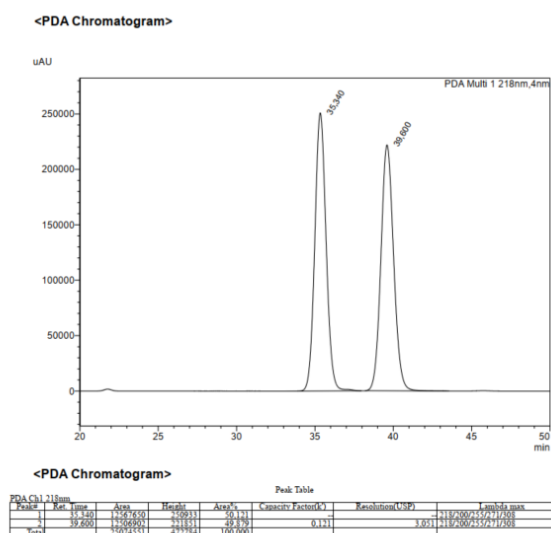
<PDA Chromatogram>

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	27.977	1673231	36450	49.167
2	29.589	1671643	33983	50.838
Total		3299964	70434	100.000

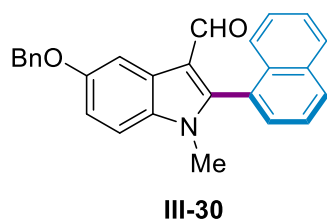
(S)-5-methoxy-1-methyl-2-(naphthalen-1-yl)-1H-indole-3-carbaldehyde III-29



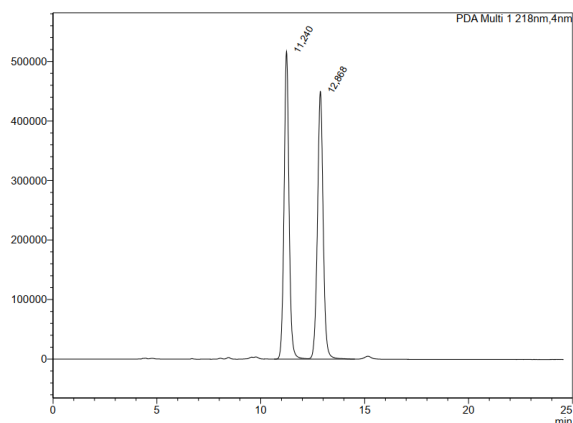
The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **III-1o** (58.9 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and 1-chloronaphthalene **III-2b** (54 μ L, 0.40 mmol, 2.0 equiv.). NMR analysis of the crude reaction mixture showed a ratio 92:8 between the arylation product and the neopentylation product. Purification by column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100/0 $\rightarrow$ 90/10) yielded **III-29** (53.9 mg, 0.171 mmol, **85%** yield) as a yellow solid, with an enantiomeric ratio of 93:7. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.55 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.01 – 7.96 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 8.0, 7.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 8.2, 5.9, 2.1 Hz, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.46 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 186.51, 157.17, 150.09, 133.58, 133.00, 132.54, 130.66, 130.24, 128.76, 127.66, 126.81, 126.45, 126.15, 125.50, 125.13, 117.03, 114.55, 110.78, 103.58, 56.09, 31.19. **IR** ($\nu_{\max}$, thin film/cm⁻¹) 1646, 1476, 1464, 1383, 1258, 1220, 1043, 783, 729. **HRMS (ESI):** m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₁₈NO₂: 316.1332, found 316.1349. $[\alpha]_D^{20}$ = – 79.9 (c 0.41, CHCl₃, 86% ee). ***R*_t** (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C, 218 nm) = 35,8 min (93%), 40,3 min (7%).



(S)-5-(benzyloxy)-1-methyl-2-(naphthalen-1-yl)-1H-indole-3-carbaldehyde III-30

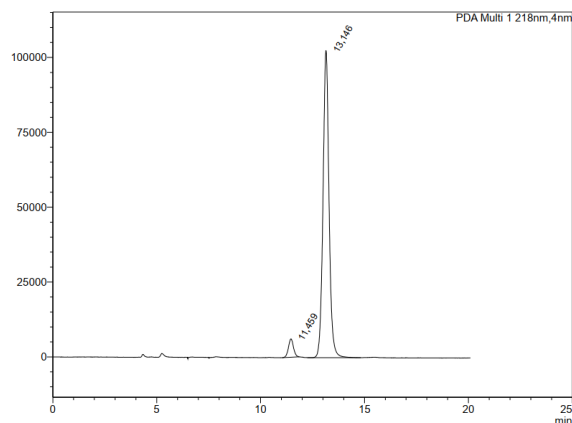


The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **III-1p** (74.1 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and 1-chloronaphthalene **III-2b** (54 μ L, 0.40 mmol, 2.0 equiv.). NMR analysis of the crude reaction mixture showed a ratio > 99:1 between the arylation product and the neopentylolation product. Purification by column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100/0 $\rightarrow$ 90/10) yielded **III-30** (71.0 mg, 0.181 mmol, **91%** yield) as a yellow solid, with an enantiomeric ratio of 95:5. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.55 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 – 7.61 (d, J = 7.9, 7.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (ddd, J = 8.2, 6.0, 2.1 Hz, 1H), 7.55 – 7.52 (m, 2H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.44 – 7.40 (m, 2H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.47 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 186.49, 156.32, 150.15, 137.45, 133.58, 132.99, 132.71, 130.67, 130.24, 128.76, 128.70, 128.03, 127.87, 127.67, 126.82, 126.43, 126.14, 125.50, 125.14, 117.05, 115.09, 110.79, 105.02, 70.84, 31.19. **IR** ($\nu_{\max}$, thin film/cm⁻¹) 1647, 1465, 1384, 1258, 785, 725. **HRMS (ESI):** m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₇H₂₁NNaO₂: 414.1464, found 414.1460. $[\alpha]_D^{20} = -91.9$ (c 0.27, CHCl₃, 90% ee). **R_t** (IA column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C) = 11.5 min (5%), 13.1 min (95%).



<PDA Chromatogram>

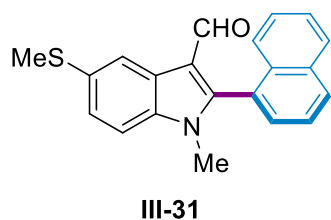
PDA Ch1 218nm				
Peak	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	11.240	5390647	516964	49.207
2	12.868	5621766	449667	50.793
Total		11012414	966631	100.000



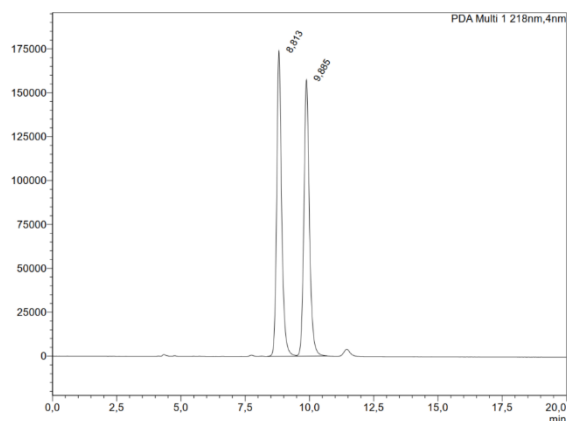
<PDA Chromatogram>

PDA Ch1 218nm				
Peak	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	11.459	103653	6157	4.774
2	13.146	3067591	103516	95.226
Total		3171244	109673	100.000

(S)-1-methyl-5-(methylthio)-2-(naphthalen-1-yl)-1H-indole-3-carbaldehyde III-31

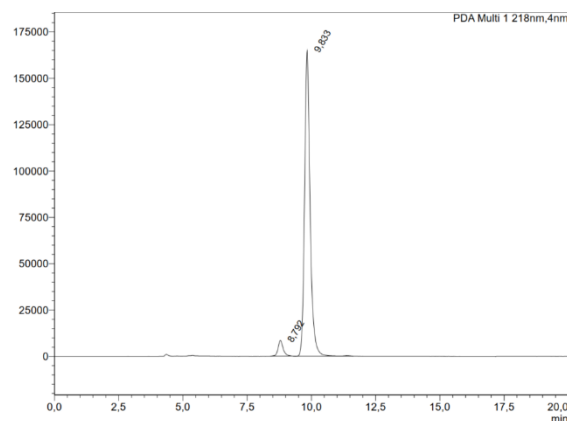


The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **III-1q** (62.1 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.) and 1-chloronaphthalene **III-2b** (54 μ L, 0.40 mmol, 2.0 equiv.). NMR analysis of the crude reaction mixture showed a ratio 96:4 between the arylation product and the neopentylation product. Purification by column chromatography on silica gel gel (CyH/EtOAc 100/0 $\rightarrow$ 90/10) yielded **III-31** (58.4 mg, 0.176 mmol, **88%** yield) as an orange solid, with an enantiomeric ratio of 95.5:4.5. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.56 (s, 1H), 8.43 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.1, 7.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (ddd, J = 8.1, 6.6, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 8.0, 6.6, 1.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.61 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 186.38, 150.36, 135.96, 133.57, 133.21, 132.90, 130.79, 130.24, 128.80, 127.74, 126.86, 126.17, 126.14, 125.36, 125.14, 124.78, 120.75, 116.62, 110.30, 31.15, 17.62. IR (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 2920, 1650, 1463, 1449, 1382, 782. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NNaOS}$: 354.0923, found 354.0929. $[\alpha]_D^{20} = -118.9$ (c 0.125, CHCl_3 , 91% ee). R_t (IA column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 $^\circ\text{C}$, 220 nm) = 8.8 min (4.5%), 9.8 min (95.5%).



<PDA Chromatogram>

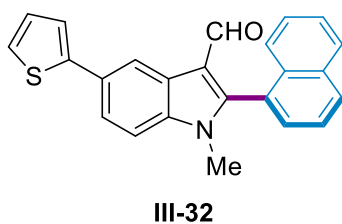
Peak	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	8.813	2154572	173910	40.098
2	9.885	2445329	157519	49.902
Total		4600001	331429	100.000



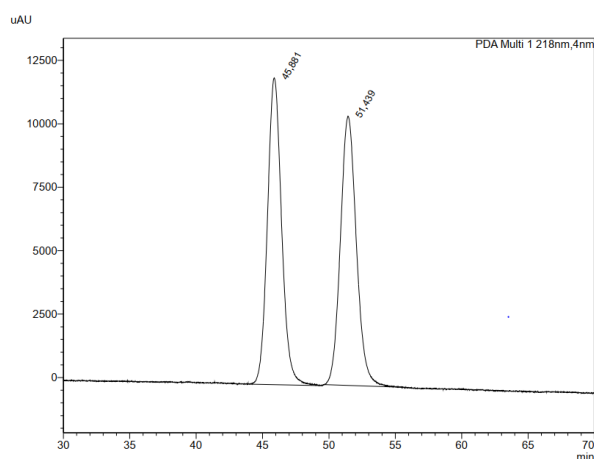
<PDA Chromatogram>

Peak	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	8.792	115838	8455	4.473
2	9.833	2473784	164907	95.527
Total		2589622	173362	100.000

(S)-1-methyl-2-(naphthalen-1-yl)-5-(thiophen-2-yl)-1*H*-indole-3-carbaldehyde III-32

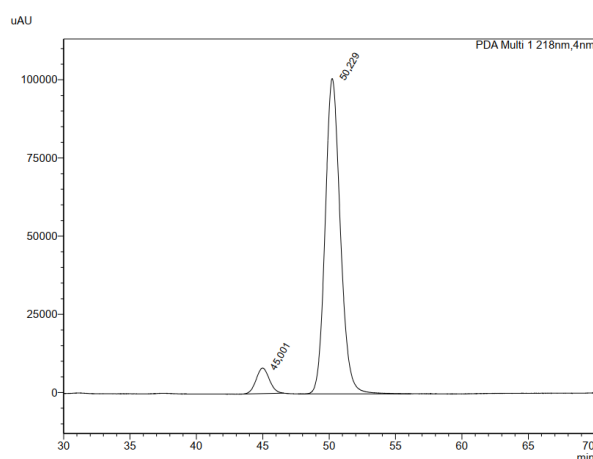


The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **III-1r** (69.3 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and 1-chloronaphthalene **III-2b** (54 μ L, 0.40 mmol, 2.0 equiv.). NMR analysis of the crude reaction mixture showed a ratio 90:10 between the arylation product and the neopentylolation product. Purification by column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100/0 $\rightarrow$ 90/10) yielded **III-32** (60.0 mg, 0.163 mmol, **82%** yield) as a light yellow solid, with an enantiomeric ratio of 93.5:6.5. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.59 (s, 1H), 8.75 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 2H), 7.58 (ddd, J = 8.1, 6.3, 1.7 Hz, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 4H), 7.29 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 186.41, 150.77, 145.32, 137.15, 133.60, 132.92, 130.82, 130.32, 130.27, 128.82, 128.16, 127.77, 126.89, 126.18, 125.92, 125.40, 125.17, 124.55, 123.15, 122.95, 119.63, 117.33, 110.29, 31.18. **IR** ($\nu_{\max}$, thin film/cm⁻¹) 1651, 1475, 1463, 1382, 1036, 780, 730. **HRMS (ESI):** m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₄H₁₇NNaOS: 390.0923, found 390.0919. **$[\alpha]_D^{20}$** = – 125.1 (c 0.425, CHCl₃, 87% ee). **R_t** (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C, 218 nm) = 45.0 min (6.5%), 50.2 min (93.5%).



<PDA Chromatogram>

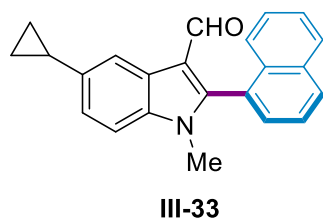
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	45.881	897773	12093	20.287
2	51.439	887518	10610	49.712
Total		1785291	22703	100.000



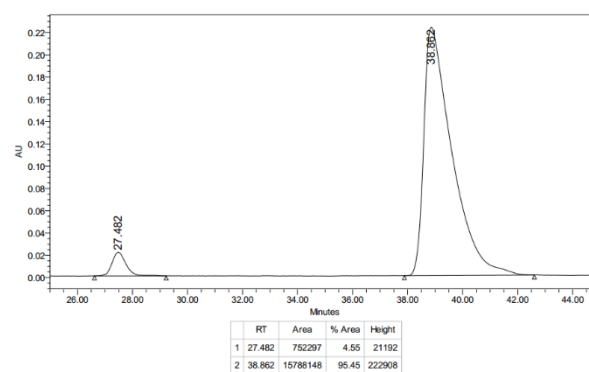
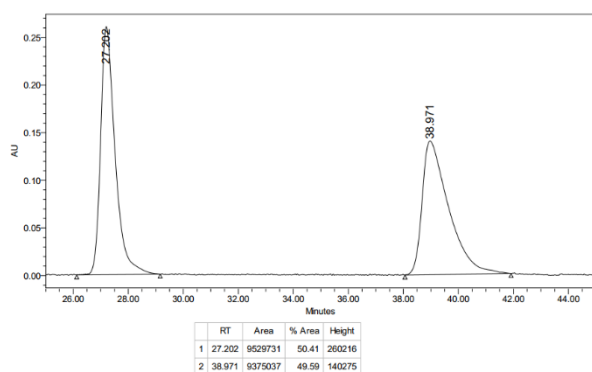
<PDA Chromatogram>

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	45.001	564283	8163	6.583
2	50.229	8007761	100831	93.417
Total		8572049	108994	100.000

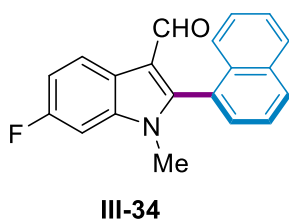
(S)-5-cyclopropyl-1-methyl-2-(naphthalen-1-yl)-1H-indole-3-carbaldehyde **III-33**



The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **III-1s** (60.9 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and 1-chloronaphthalene **III-2b** (54 μ L, 0.40 mmol, 2.0 equiv.). NMR analysis of the crude reaction mixture showed a ratio > 99:1 between the arylation product and the neopentylation product. Column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100/0 $\rightarrow$ 90/10) yielded **III-33** (59.0 mg, 0.181 mmol, **91%** yield) as an off-white solid with an enantiomeric ratio of 95.5:4.5. **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** δ 9.56 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.66 – 7.53 (m, 3H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 1.06 – 0.98 (m, 2H), 0.87 – 0.80 (m, 2H). **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** δ 186.42, 150.29, 139.49, 136.13, 133.52, 132.94, 130.62, 130.18, 128.72, 127.61, 126.76, 126.40, 125.57, 125.43, 125.09, 122.88, 118.90, 116.81, 109.62, 31.05, 15.79, 9.32. **IR** (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 2925, 1651, 1479, 1465, 1414, 1382, 1252, 1034, 842, 780. **HRMS (ESI):** m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}$: 326.1538, found 326.1539. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -86.1$ (c 0.25, CHCl_3 , 91% ee). **R_t** (IB column, Hex/IPA 95/5, 0.5 mL/min, 25 $^\circ\text{C}$, 219 nm) = 27.5 min (4.5%), 38.9 min (95.5%).

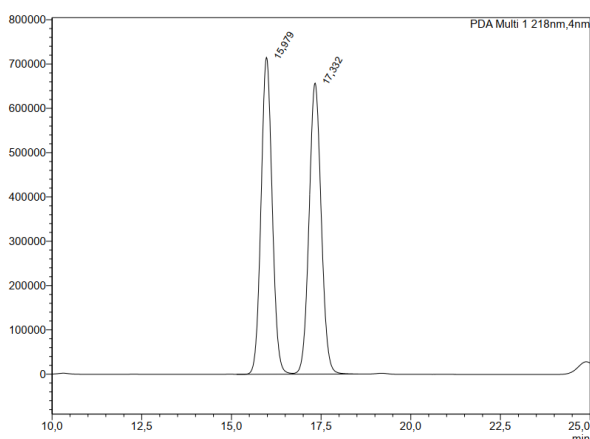


(S)-6-fluoro-1-methyl-2-(naphthalen-1-yl)-1H-indole-3-carbaldehyde **III-34**

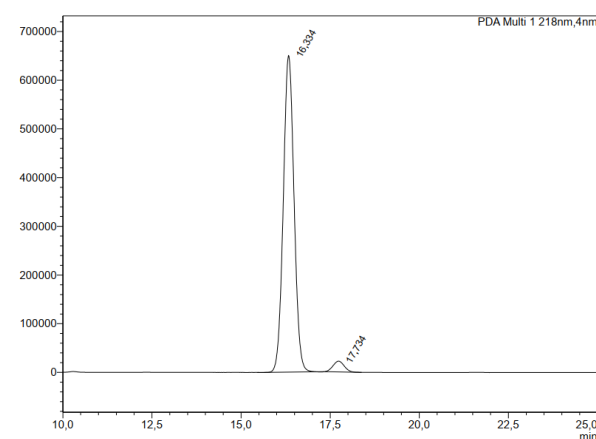


The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **III-1t** (56.5 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and 1-chloronaphthalene **III-2b** (54 μ L, 0.40 mmol, 2.0 equiv.). NMR analysis of the crude reaction mixture showed a ratio > 99:1 between the arylation product and the neopentylation product. Purification by column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100/0 $\rightarrow$ 90/10) yielded **III-34** (60.0 mg, 0.198 mmol, **99%** yield) as an off-white solid, with an enantiomeric ratio of 96.5:3.5. Recrystallization from Et₂O afforded the product with *ee* > 99%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.56 (s, 1H), 8.42 (dd, *J* = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 2H), 7.53 – 7.46 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.19 – 7.10 (m, 2H), 3.44 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 186.38, 160.89 (d, *J* = 241.5 Hz), 150.65, 137.95 (d, *J* = 11.8 Hz), 133.58, 132.91, 130.86, 130.31, 128.82, 127.77, 126.88, 125.97, 125.31, 125.14, 123.50 (d, *J* = 9.7 Hz), 121.68, 117.03, 111.77 (d, *J* = 23.7 Hz), 96.78 (d, *J* = 26.4 Hz), 31.18. **¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃)** δ -116.99. **IR** ($\nu_{\max}$, thin film/cm⁻¹) 1654, 1466, 1383, 1036, 927n 787. **HRMS (ESI):** *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₁₅FNO: 304.1132, found 304.1130. $[\alpha]_D^{20}$ = -47.9 (*c* 0.405, CHCl₃, > 99% *ee*). ***R_t*** (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C, 218 nm) = 16.3 min (96.5%), 17.7 min (3.5%).



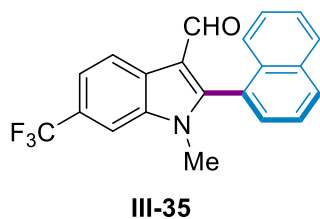
Peak Table					
Peak	Ret. Time	Area	Height	Area%	
1	16.334	13634906	649395	96.571	
2	17.332	12473325	656995	50.090	
Total		30899034	1372281	100.000	



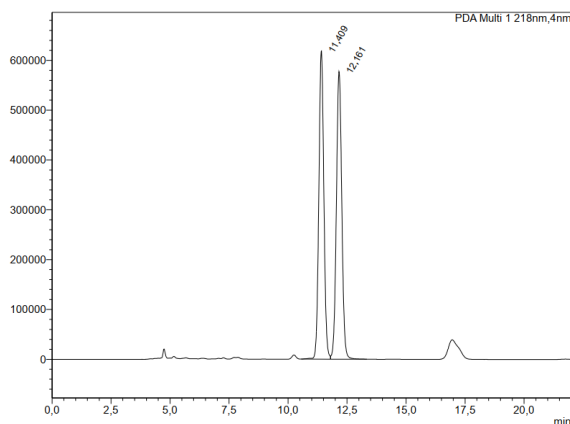
<PDA Chromatogram>

PDA Ch1 218nm					
Peak	Ret. Time	Area	Height	Area%	
1	16.334	13634906	649395	96.571	
2	17.734	484124	27049	3.429	
Total		14119030	671944	100.000	

(S)-1-methyl-2-(naphthalen-1-yl)-6-(trifluoromethyl)-1H-indole-3-carbaldehyde III-35

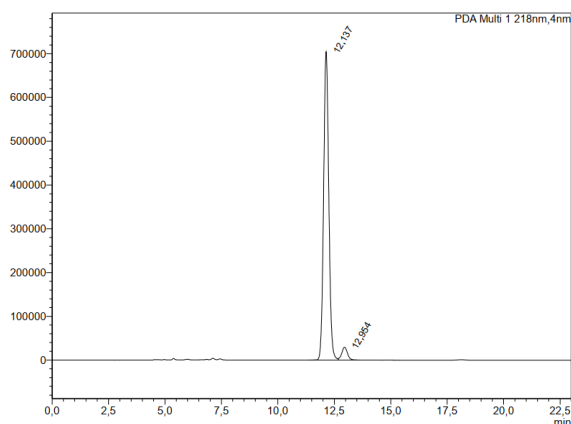


The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **III-1u** (66.5 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and 1-chloronaphthalene **III-2b** (54 μ L, 0.40 mmol, 2.0 equiv.). NMR analysis of the crude reaction mixture showed a ratio > 99:1 between the arylation product and the neopentylation product. Purification by column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100/0 $\rightarrow$ 90/10) yielded **III-35** (61.4 mg, 0.171 mmol, **87%** yield) as a white solid, with an enantiomeric ratio of 95.5:4.5. **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** δ 9.61 (s, 1H), 8.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.69 – 7.64 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4f, 1H), 3.55 (s, 3H). **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** δ 186.32, 152.11, 136.74, 133.59, 132.68, 131.10, 130.21, 128.90, 127.92, 127.75, 126.99, 126.21 (q, J = 32.2 Hz), 125.57, 125.16, 125.09, 124.92 (q, J = 271.8 Hz), 122.81, 120.02 (q, J = 3.4 Hz), 116.96, 107.53 (q, J = 4.2 Hz), 31.23. **^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3)** δ -60.91. **IR** (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 1654, 1459, 1386, 1330, 1283, 1111, 1036, 776, 731. **HRMS (ESI):** m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NNaO}$: 376.0920, found 376.0917. $[\alpha]_D^{20}$ = -3.2 (c 0.452, CHCl_3 , 91% ee). R_t (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 $^\circ\text{C}$, 218 nm) = 12.1 min (95.5%), 12.9 min (4.5%).



<PDA Chromatogram>

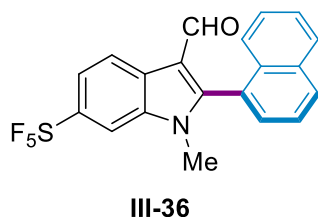
Peak#	Ret. time	Area	Height	Area%
1	11.409	513140	613350	49.837
2	12.161	5179290	576949	50.113
Total		18304335	1195329	100.000



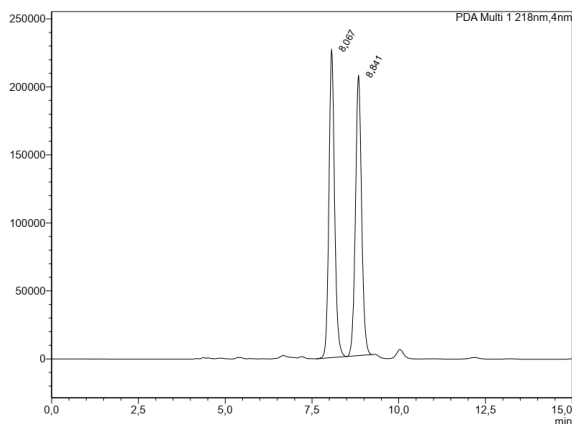
<PDA Chromatogram>

Peak#	Ret. time	Area	Height	Area%
1	12.137	11571850	705549	95.611
2	12.984	516510	39315	4.389
Total		11768196	733864	100.000

(S)-1-methyl-2-(naphthalen-1-yl)-6-(pentafluoro-6-sulfanyl)-1H-indole-3-carbaldehyde III-36

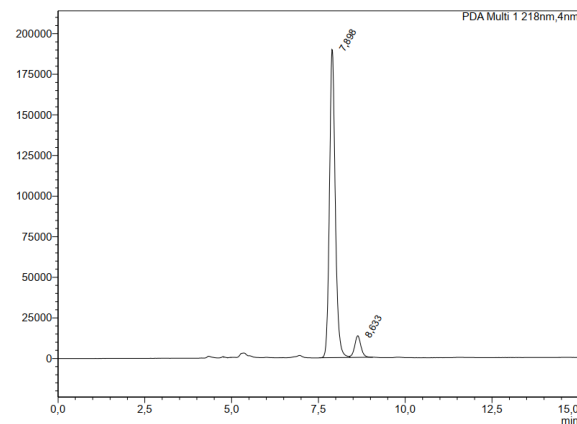


The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **III-1v** (58.6 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.) and 1-chloronaphthalene **III-2b** (41 μ L, 0.30 mmol, 2.0 equiv.). NMR analysis of the crude reaction mixture showed a ratio 85:15 between the arylation product and the neopentylation product. Purification by column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100/0 $\rightarrow$ 90/10) yielded **III-36** (43.3 mg, 0.105 mmol, **70%** yield) as a yellow solid, with an enantiomeric ratio of 93:7. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 9.60 (s, 1H), 8.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 2H), 7.51 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 186.25, 152.89, 150.66 – 150.17 (m), 136.10, 133.63, 132.63, 131.25, 130.21, 128.96, 128.04, 127.31, 127.09, 125.41, 125.19, 125.06, 122.17, 120.98 – 120.66 (m), 116.82, 108.85 – 108.61 (m), 31.34. **¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃)** δ 85.96 (p, J = 150.1, 1F), 65.18 (d, J = 149.9 Hz, 4F). **IR** ($\nu_{\max}$, thin film/cm⁻¹) 1659, 1466, 1385, 840, 811, 789, 786, 774. **HRMS (ESI):** m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₁₅F₅NOS: 412.0789, found 412.0807. $[\alpha]_D^{20}$ = + 17.0 (c 0.355, CHCl₃, 86% *ee*). ***R_t*** (IA column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C, 218 nm) = 7.9 min (93%), 8.6 min (7%).



<PDA Chromatogram>

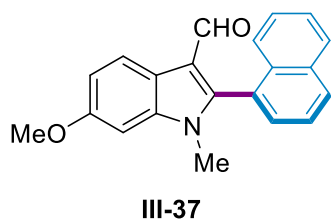
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	8.067	2469181	225953	50.313
2	8.641	2537194	205670	49.687
Total		5106355	431653	100.000



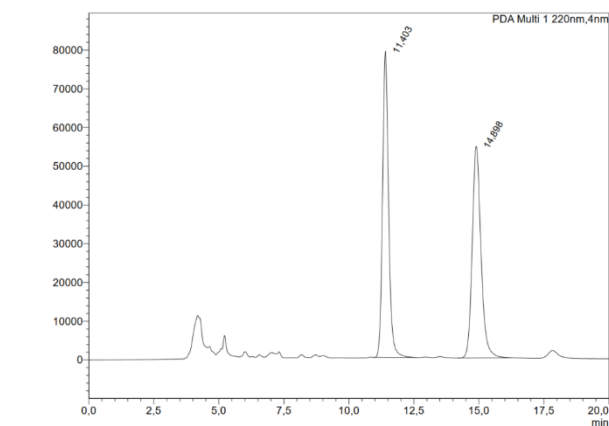
<PDA Chromatogram>

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	7.898	2206030	189389	92.956
2	8.633	167166	15399	7.044
Total		2373196	203107	100.000

(S)-6-methoxy-1-methyl-2-(naphthalen-1-yl)-1H-indole-3-carbaldehyde III-37

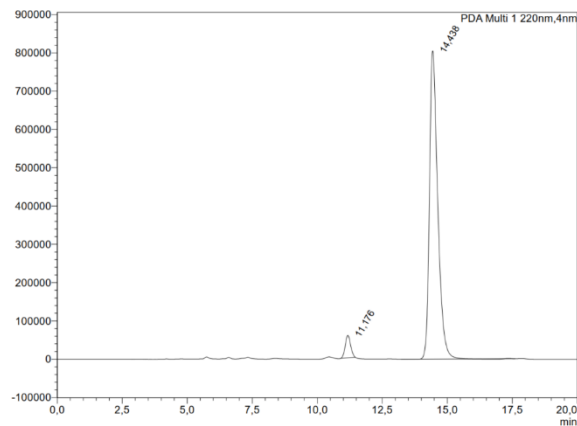


The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **III-1w** (58.9 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and 1-chloronaphthalene **III-2b** (54 μ L, 0.40 mmol, 2.0 equiv.). NMR analysis of the crude reaction mixture showed a ratio > 99:1 between the arylation product and the neopentylation product. Column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100/0 $\rightarrow$ 90/10) yielded **III-37** (54.2 mg, 0.172 mmol, **86%** yield) as a yellow solid, with an enantiomeric ratio of 95.5:4.5. **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** δ 9.54 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.0, 7.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.44 (s, 3H). **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** δ 186.41, 157.85, 149.55, 138.61, 133.55, 133.05, 130.60, 130.32, 128.73, 127.60, 126.76, 126.42, 125.49, 125.11, 123.10, 119.34, 117.14, 112.33, 93.97, 55.92, 31.04. **IR** (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 2942, 1645, 1622, 1578, 1499, 1466, 1437, 1379, 1241, 1222, 1057, 1043, 904, 785, 729, 704. **HRMS (ESI):** m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{NO}$: 616.1329, found 316.1332. $[\alpha]_D^{20} = -15.2$ (c 0.25, CHCl_3 , 91% ee). **R_t** (IB column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 $^\circ\text{C}$, 220 nm) = 11.2 min (4.5%), 14.4 min (95.5%).



<PDA Chromatogram>

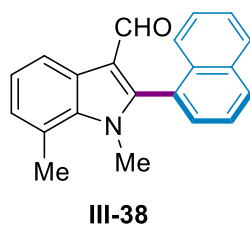
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	11.403	1275595	78947	49.833
2	14.898	1284428	54625	50.167
Total		2560022	133572	100.000



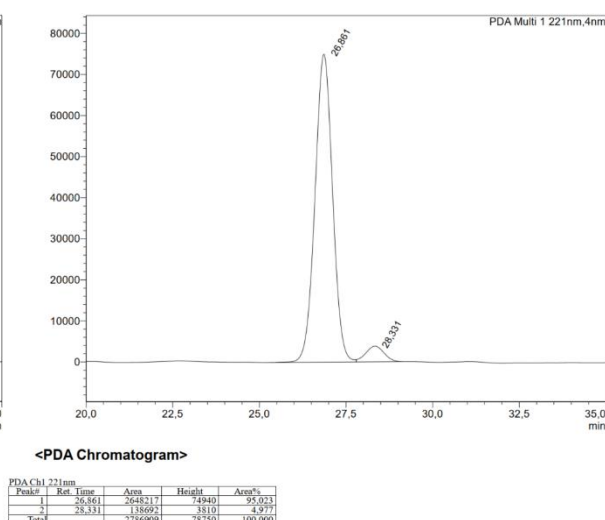
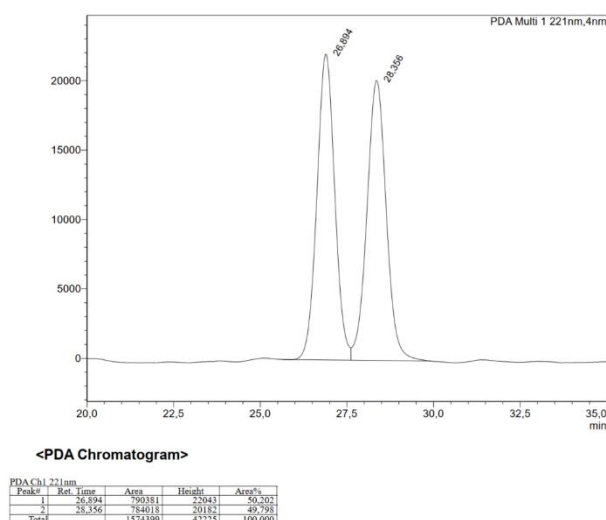
<PDA Chromatogram>

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	11.176	847370	56656	4.544
2	14.438	17800145	804954	95.456
Total		18647515	861610	100.000

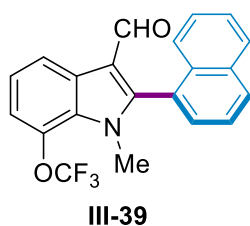
(S)-1,7-dimethyl-2-(naphthalen-1-yl)-1H-indole-3-carbaldehyde III-38



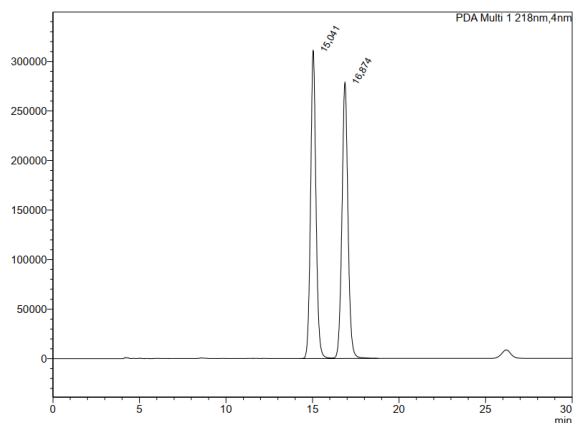
The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **III-1x** (55.7 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and 1-chloronaphthalene **III-2b** (54 μ L, 0.40 mmol, 2.0 equiv.). NMR analysis of the crude reaction mixture showed a ratio 94:6 between the arylation product and the neopentylation product. Purification by column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100/0 $\rightarrow$ 90/10) yielded **III-38** (44.4 mg, 0.148 mmol, **74%** yield) as an off-white solid, with an enantiomeric ratio of 95:5. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.52 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 2H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (dt, J = 7.2, 1.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.84 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 186.59, 151.00, 136.55, 133.53, 133.11, 130.64, 130.35, 128.75, 127.68, 127.24, 126.82, 126.62, 126.31, 125.53, 125.14, 123.49, 121.66, 120.41, 117.04, 34.47, 20.34. **IR** ($\nu_{\max}$, thin film/cm⁻¹) 2928, 1650, 1465, 1449, 1397, 1376, 1100, 796, 780, 751. **HRMS (ESI):** m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₁₈NO: 300.1383, found 300.1409. $[\alpha]_D^{20}$ = + 6.7 (c 0.26, CHCl₃, 90% ee). **R_t** (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C, 221 nm) = 26.9 min (95%), 28.3 min (5%).



(S)-1-methyl-2-(naphthalen-1-yl)-7-(trifluoromethoxy)-1H-indole-3-carbaldehyde III-39

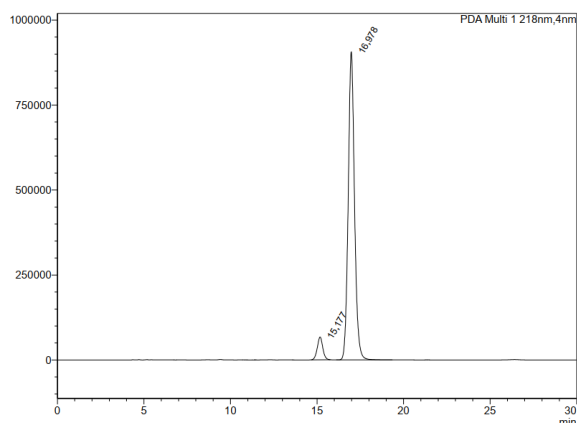


The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **III-1y** (65.0 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and 1-chloronaphthalene **III-2b** (54 μ L, 0.40 mmol, 2.0 equiv.). NMR analysis of the crude reaction mixture showed a ratio > 99:1 between the arylation product and the neopentylation product. Purification by column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100/0 $\rightarrow$ 90/10) yielded **III-39** (56.0 mg, 0.152 mmol, **76%** yield) as a white solid, with an enantiomeric ratio of 94:6. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.56 (s, 1H), 8.43 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.1, 7.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 8.2, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 3.66 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 186.51, 151.72, 135.45, 133.57, 132.89, 131.04, 130.43, 128.99, 128.86, 128.76, 127.94, 126.97, 125.63, 125.20, 125.15, 123.59, 121.10, 120.91 (q, J = 258.2 Hz), 117.23, 116.26, 33.80. **¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃)** δ -57.10. **IR** ($\nu_{\max}$, thin film/cm⁻¹) 1658, 1382, 1241, 1208, 1168, 1102, 796, 773, 781. **HRMS (ESI):** m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₁H₁₄F₃NNaO₂: 392.0869, found 392.0837. **$[\alpha]_D^{20}$** = -71.1 (c 0.6, CHCl₃, 88% ee). **R_t** (IA column, Hex/IPA 99/1, 0.8 mL/min, 25 °C, 218 nm) = 15.2 min (6%), 17.0 min (94%).



<PDA Chromatogram>

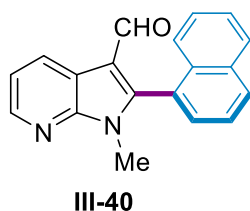
Peak	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	15.041	6734618	330677	48.846
2	16.874	6749055	278440	50.054
Total		13483673	389117	100.000



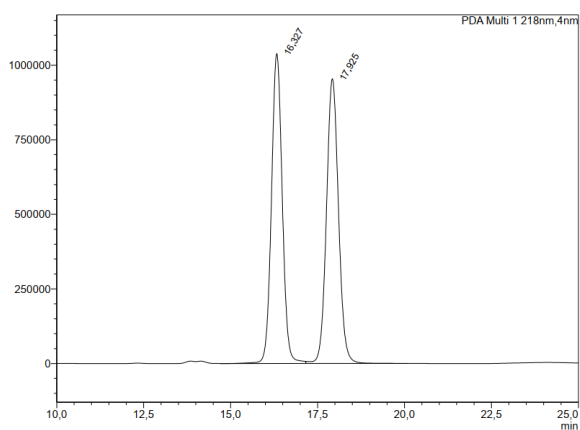
<PDA Chromatogram>

Peak	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	15.177	1475550	67043	6.043
2	16.978	23939409	965918	93.957
Total		24414959	975961	100.000

(S)-1-methyl-2-(naphthalen-1-yl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-carbaldehyde III-40

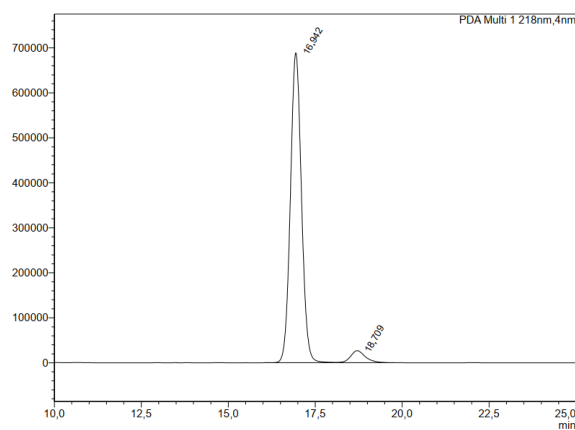


The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **III-1z** (53.1 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and 1-chloronaphthalene **III-2b** (54 μ L, 0.40 mmol, 2.0 equiv.). NMR analysis of the crude reaction mixture showed a ratio > 99:1 between the arylation product and the neopentylation product. Column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100/0 $\rightarrow$ 90/10) yielded **III-40** (56.1 mg, 0.196 mmol, **98%** yield) as a white solid, with an enantiomeric ratio of 95:5. **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** δ 9.60 (s, 1H), 8.71 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.10 – 8.07 (m, 1H), 8.00 (d, J = 8.3, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 2H), 7.58 (ddd, J = 8.2, 6.6, 1.5 Hz, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H). **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** δ 186.36, 150.36, 148.77, 145.07, 133.61, 132.59, 131.01, 130.64, 130.12, 128.86, 127.86, 126.95, 125.79, 125.26, 125.15, 119.38, 118.08, 115.34, 29.72. **IR** (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 2942, 1645, 1622, 1578, 1499, 1466, 1437, 1241, 1222, 1173, 1043, 904, 785, 729, 704. **HRMS (ESI):** m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$: 287.1187, found 287.1178. $[\alpha]_D^{20} = -60.8$ (c 0.34, CHCl_3 , 90% ee). **R_t** (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 218 nm, 25 $^\circ\text{C}$) = 16.9 min (95%), 18.7 min (5%).



<PDA Chromatogram>

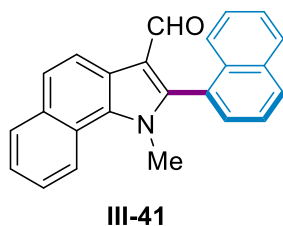
Peak	Ret. time	Area	Height	Area%
1	16.942	22472360	1038817	95.026
2	18.709	22988147	934113	4.974
Total	25470507	1997935		100.000



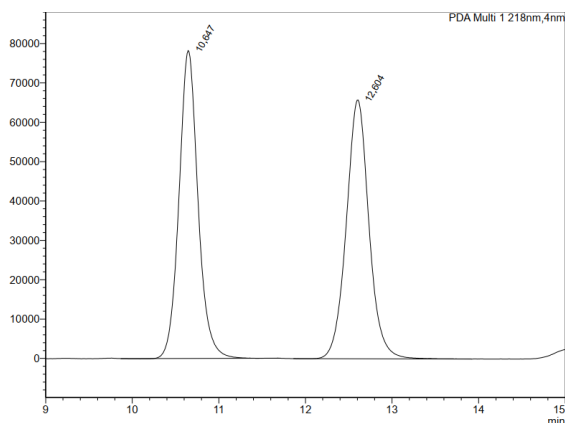
<PDA Chromatogram>

Peak	Ret. time	Area	Height	Area%
1	16.942	15253894	688364	95.026
2	18.709	2974651	28798	4.974
Total	16033359	715362		100.000

(S)-1-methyl-2-(naphthalen-1-yl)-1H-benzo[g]indole-3-carbaldehyde III-41

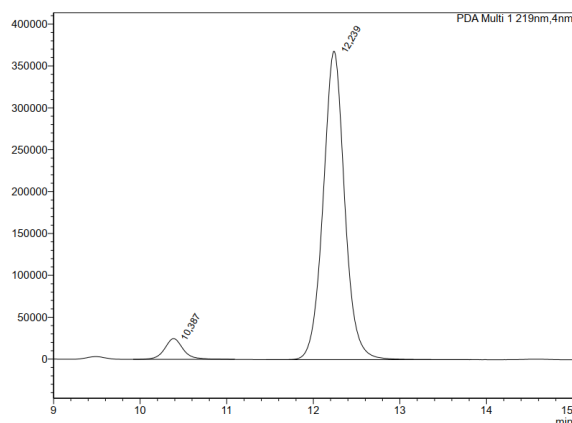


The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **III-1aa** (62.9 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and 1-chloronaphthalene **III-2b** (54 μ L, 0.40 mmol, 2.0 equiv.). NMR analysis of the crude reaction mixture showed a ratio > 99:1 between the arylation product and the neopentylation product. Column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100/0 $\rightarrow$ 90/10) yielded **III-41** (64.4 mg, 0.192 mmol, **96%** yield) as an off-white solid, with an enantiomeric ratio of 94.5:5.5. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.68 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 6.7, 2.9 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.68 – 7.64 (m, 2H), 7.63 – 7.57 (m, 2H), 7.54 (ddd, J = 8.0, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.51 – 7.47 (m, 2H), 3.97 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 187.29, 148.80, 133.57, 133.34, 132.49, 131.52, 130.79, 130.68, 129.74, 128.77, 127.72, 126.81, 126.49, 126.13, 125.48, 125.18, 124.72, 124.48, 123.05, 122.80, 121.06, 120.97, 117.61, 36.07. **IR** ($\nu_{\max}$, thin film/cm⁻¹) 2924, 1654, 1527, 1447, 1416, 1390, 1368, 1128, 794, 786, 748. **HRMS (ESI):** m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₄H₁₇NNaO: 358.1200, found 358.1202. **[α]_D²⁰** = +217.6 (c 0.25, CHCl₃, 89% ee). **R_t** (IA column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C, 219 nm) = 10.4 min (5.5%), 12.2 min (94.5%).



<PDA Chromatogram>

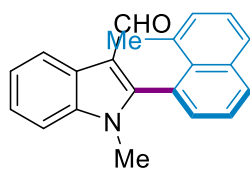
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	10.647	1194688	78320	49.920
2	12.604	1198107	63766	50.080
Total		2392795	142086	100.000



<PDA Chromatogram>

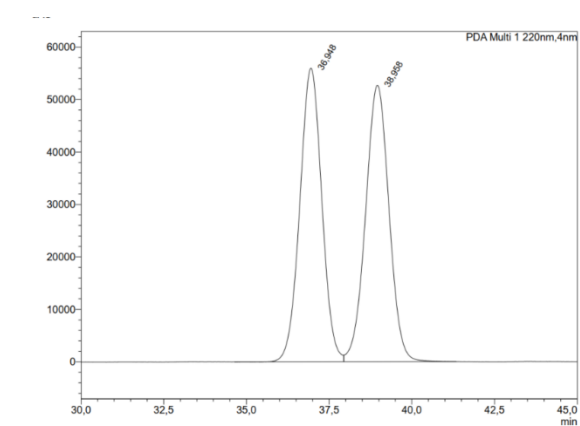
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	10.387	373962	24756	5.543
2	12.239	6355325	368132	94.457
Total		6729287	392888	100.000

(S)-1-methyl-2-(8-methylnaphthalen-1-yl)-1H-indole-3-carbaldehyde III-48



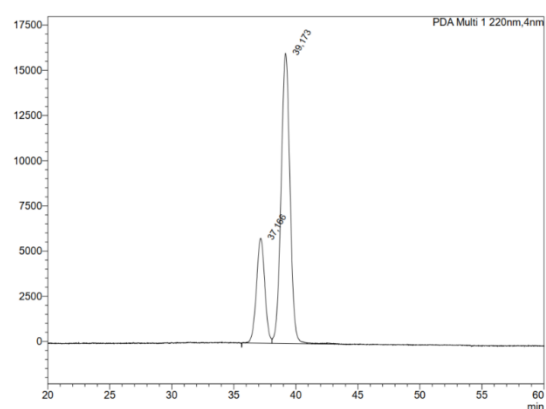
III-48

The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **III-1a** (52.9 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and 1-chloro-8-methylnaphthalene **III-2o** (70.7 mg, 0.40 mmol, 2.0 equiv.). Column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100/0 → 90/10) yielded **III-48** (34.8 mg, 0.116 mmol, **58%** yield) as a yellow solid, with an enantiomeric ratio of 75:25. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.64 (s, 1H), 8.50 – 8.44 (m, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.51 (dd, *J* = 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 4H), 7.35 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 1.97 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 186.50, 153.56, 136.90, 134.89, 134.34, 132.15, 132.09, 131.99, 130.94, 128.09, 126.50, 125.38, 125.17, 124.30, 124.11, 123.56, 122.40, 117.44, 109.81, 30.63, 21.51. **IR** ($\nu_{\max}$, thin film/cm⁻¹) 2930, 1648, 1464, 1441, 1409, 1383, 1327, 1042, 825, 771, 750. **HRMS (ESI):** *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₁H₁₇NNaO: 322.1202, found 322.1203. [α]_D²⁰ = –21.1 (*c* 0.25, CHCl₃, 50% *ee*).



<PDA Chromatogram>

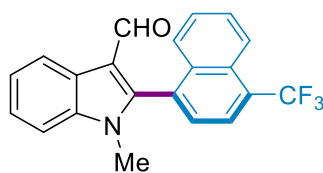
Peak Table									
Peak#	Ret. time	Area	Height	Area%	Capacity Factor(K)	Resolution(USP)	Lambda max		
1	36.898	258612	55923	49.896	-	221/200/29.5/52	221/200/29.5/52		
2	38.898	260075	55692	50.104	0.054	1.397	221/200/29.5/423		
Total		5187140	108645	100.000					



<PDA Chromatogram>

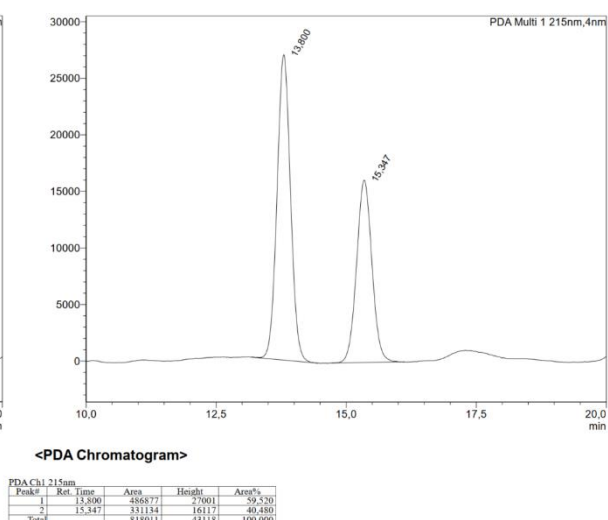
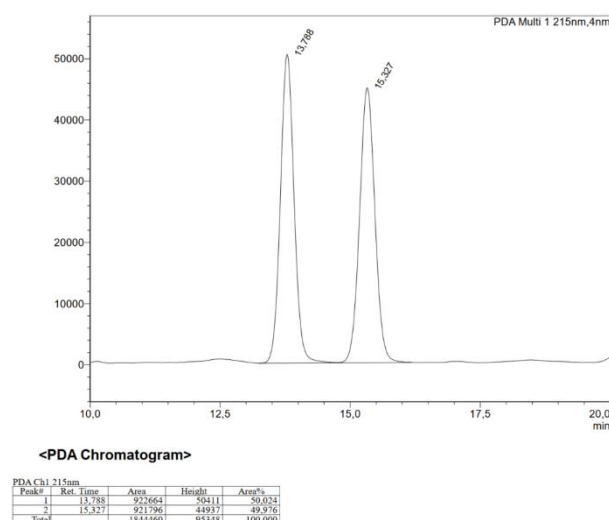
Peak Table									
Peak#	Ret. time	Area	Height	Area%	Capacity Factor(K)	Resolution(USP)	Lambda max		
1	37.186	272485	5897	25.441	-	221/200/29.5/52	221/200/29.5/52		
2	38.175	804078	16040	74.559	0.054	1.571	221/197/29.5/5/486		
Total		1076563	21837	100.000					

(S)-1-methyl-2-(4-(trifluoromethyl)naphthalen-1-yl)-1H-indole-3-carbaldehyde III-49

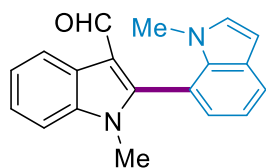


III-49

The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **III-1a** (39.7 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.) and 1-chloro-4-trifluoromethylnaphthalene **III-2m** (69.2 mg, 0.30 mmol, 2.0 equiv.). Column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100/0 → 90/10) yielded **III-49** (14.4 mg, 0.04 mmol, **27%** yield) as an orange solid, with an enantiomeric ratio of 59.5:40.5. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.59 (s, 1H), 8.52 – 8.46 (m, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.72 (ddd, *J* = 8.5, 6.5, 1.7 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 3H), 3.49 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 185.85, 148.23, 137.69, 133.64, 131.45, 129.22, 128.60, 128.41, 126.38, 125.29, 125.13 (q, *J* = 2.9 Hz), 124.57, 124.43 (q, *J* = 273.9 Hz), 123.92 (q, *J* = 6.0 Hz), 123.76, 122.55, 117.52, 109.96, 31.16 (2C missing due to overlapping). **IR** ($\nu_{\max}$, thin film/cm⁻¹) 2919, 1655, 1465, 1385, 1331, 1263, 1150, 1125, 750. **HRMS (ESI):** *m/z* [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₁₅F₃NO: 354.1100, found 354.1102. [α]_D²⁰ = – 13.7 (c 0.03, CHCl₃, 20% ee). **R_t** (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C, 215 nm) = 13.8 min (59.5%), 15.3 min (40.5%).

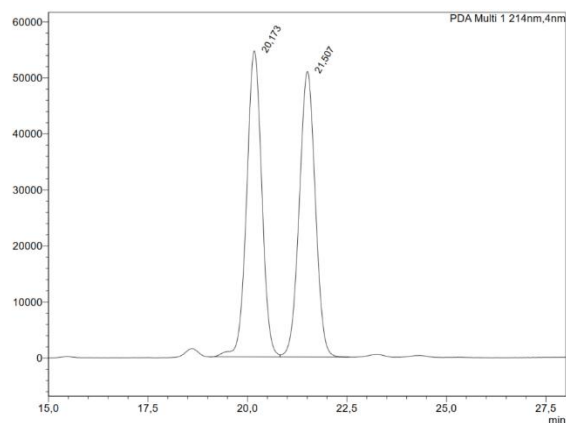


(S)-1,1'-dimethyl-1*H*,1'*H*-[2,7'-biindole]-3-carbaldehyde III-51



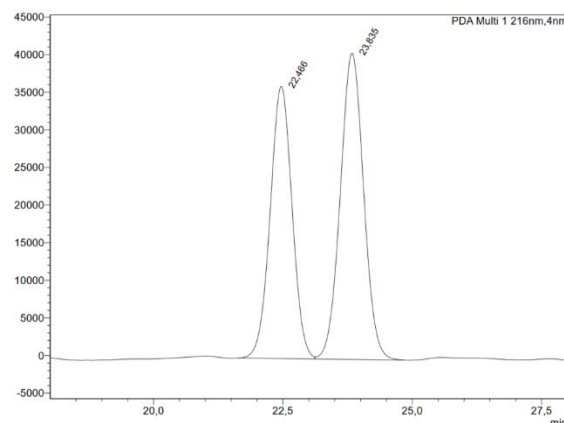
III-51

The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **III-1a** (52.9 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and 7-chloro-1-methyl-1*H*-indole **III-2q** (66.3 mg, 0.40 mmol, 2.0 equiv.). Column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100/0 → 90/10) yielded **III-51** (15.8 mg, 0.04 mmol, **20%** yield) as a yellow solid, with an enantiomeric ratio of 75:25. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.66 (s, 1H), 8.50 – 8.43 (m, 1H), 7.81 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.48 – 7.37 (m, 3H), 7.24 – 7.21 (m, 1H), 7.19 (dd, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.22 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 186.74, 149.63, 137.16, 135.21, 131.42, 130.00, 126.07, 125.25, 124.24, 123.57, 123.41, 122.50, 119.22, 117.89, 111.38, 109.91, 101.99, 34.71, 30.88. **IR** ($\nu_{\max}$, thin film/cm⁻¹) 2925, 1650, 1464, 1378, 1300, 742, 728. **HRMS (ESI):** *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₁₆N₂NaO: 311.1155, found 311.1160. $[\alpha]_D^{20}$ = –0.57 (c 0.035, CHCl₃, 9% ee). ***R_t*** (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C, 215 nm) = 22.5 min (45.5%), 23.8 min (54.5%).



<PDA Chromatogram>

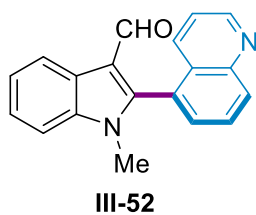
Peak#	Ret. time	Area	Height	Area%
1	20.173	1447144	54640	50.334
2	21.507	1428739	50983	49.666
Total		2875882	105623	100.000



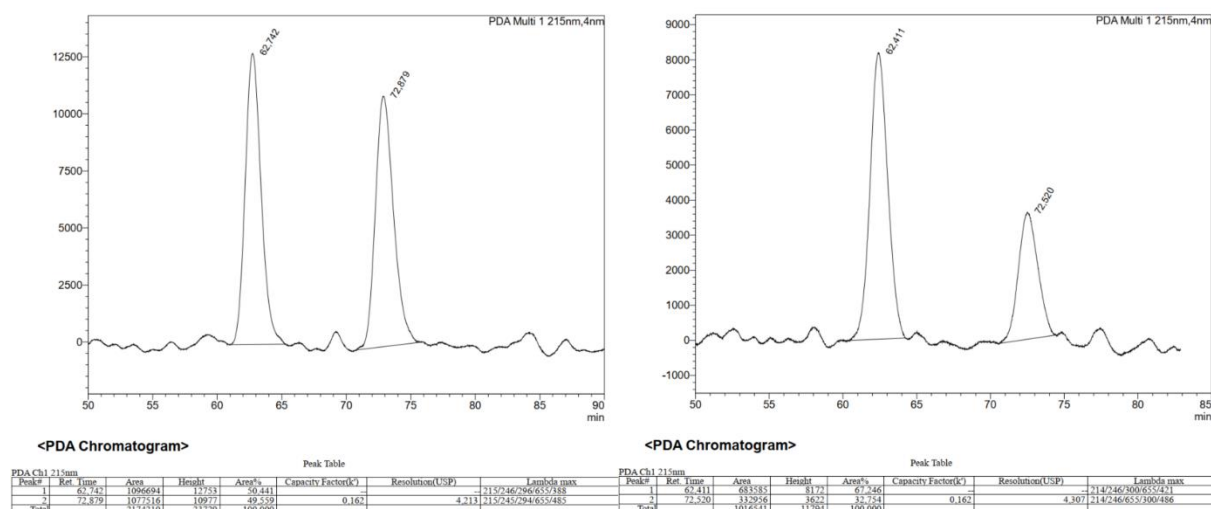
<PDA Chromatogram>

Peak#	Ret. time	Area	Height	Area%
1	22.488	1067680	36213	45.494
2	23.835	1279190	40697	54.506
Total		2346869	76909	100.000

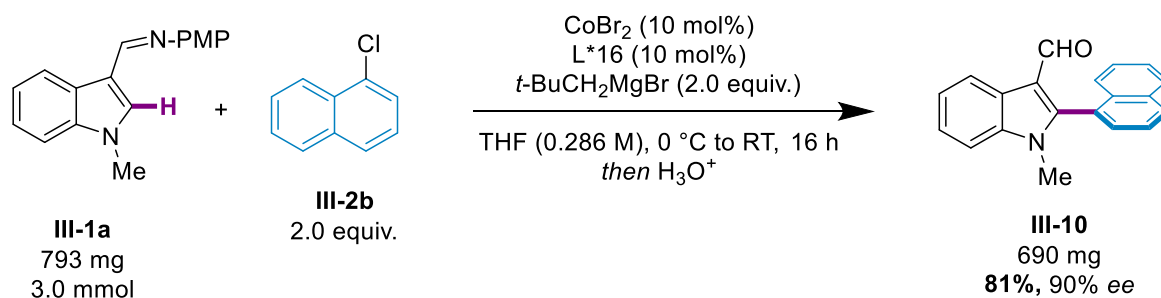
(S)-1-methyl-2-(quinolin-5-yl)-1H-indole-3-carbaldehyde **III-52**



The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **III-1a** (52.9 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and 5-chloroquinoline **III-2r** (65.4 mg, 0.40 mmol, 2.0 equiv.). NMR analysis of the crude reaction mixture showed a ratio 69:31 between the arylation product and the neopentylolation product. Column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100/0 → 50/50) yielded **III-52** (25.8 mg, 0.090 mmol, **45%** yield) as a yellow solid, with an enantiomeric ratio of 67:33. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.57 (s, 1H), 9.01 (dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.49 – 8.46 (m, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.6, 7.0 Hz, 1H), 7.84 (ddd, *J* = 8.5, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.47 – 7.44 (m, 2H), 7.44 – 7.41 (m, 2H), 3.50 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 186.05, 151.34, 148.20, 148.13, 137.67, 133.69, 132.24, 130.66, 128.79, 128.38, 126.70, 125.27, 124.50, 123.72, 122.55, 122.48, 117.57, 109.96, 31.11. **IR** ($\nu_{\max}$, thin film/cm⁻¹) 2926, 1646, 1464, 1379, 1047, 802, 742, 566. **HRMS (ESI):** *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₁₅N₂O: 287.1171, found 287.1178. $[\alpha]_D^{20}$ = +37.5 (c 0.06, CHCl₃, 34% ee). **R_t** (ID column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C, 215 nm) = 62.4 min (67%), 72.5 min (33%).



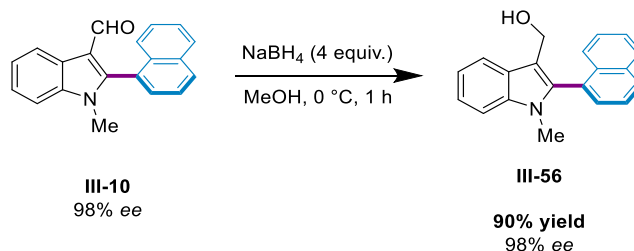
V. Large-scale synthesis



In an argon glovebox, a 25 mL Schlenk tube was filled with CoBr_2 (43.8 mg, 0.2 mmol, 10 mol%). The Schlenk was removed from the glovebox, and indole **III-1a** (793 mg, 3.0 mmol, 1.0 equiv.), **L*16** (163.8 mg, 0.2 mmol, 0.10 equiv.) and 1-chloronaphthalene **III-2b** (817 μL , 6.0 mmol, 2.0 equiv.) and THF (7.5 mL) were added to the Schlenk tube. The reaction was cooled to 0 °C and $t\text{-BuCH}_2\text{MgBr}$ (3.0 mL, 2M in THF, 2.0 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was then allowed to warm up to room temperature over 16 h. After 16 h, the reaction mixture was quenched by addition of 10 mL of HCl 1M and 10 mL of THF. The solution was stirred at room temperature for 1 hour. Then, 20 mL of water and 20 mL of EtOAc were added, the phases were separated and the aqueous layer was extracted three times with EtOAc (3 $\times$ 20 mL). The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure to give the crude product. Purification by flash chromatography on silica gel afforded **III-10** (690 mg, 2.42 mmol, **81%** yield) as an off-white solid, with an enantiomeric ratio of 95:5. Recrystallization from hot diethyl ether afforded a first crop (290 mg) with an *ee* > 99.9%. Finally, 530 mg of **III-10** (**62%** yield) were obtained after successive recrystallizations, with a final enantiomeric ratio of 99:1.

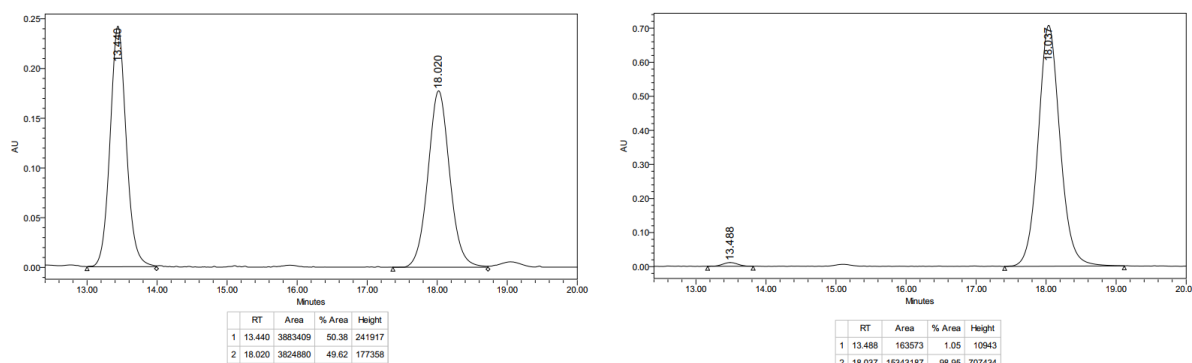
VI. Post-functionalizations

(*S*)-(1-methyl-2-(naphthalen-1-yl)-1*H*-indol-3-yl)methanol **III-56**

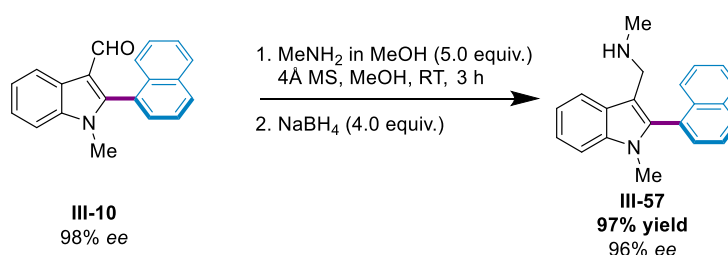


To a solution of **III-10** (57.1 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (2 mL) under argon, was added portionwise NaBH_4 (30.3 mg, 0.80 mmol, 4.0 equiv.) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 1 h and was then quenched by addition of 2 mL of an aqueous solution of NaOH (2 M). The solution was stirred for 10 min and then, 5 mL of DCM were added. The phases were separated, the aqueous layer was extracted three times with DCM (5 mL) and the combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated to yield **III-56** (51.6 mg, 0.180 mmol, **90%** yield) as a white solid with an enantiomeric ratio of 99:1. **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** δ 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.2, 6.9 Hz, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 2H), 7.52 – 7.48 (m, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.40 – 7.33 (m, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 4.68 (AB system, J_{AB} = 12.1 Hz, ν_{AB} = 79.1 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H). **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** δ 137.97, 137.36, 133.65, 133.40, 129.78, 129.60, 128.74, 128.56, 127.25, 127.05, 126.38, 125.76, 125.36, 122.31, 120.17, 119.23, 114.28, 109.61, 56.58, 30.75. **IR** (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 3391, 3051, 2929, 2874, 1468, 1432, 1360, 1337, 978, 800, 778, 742.

HRMS (ESI): m/z $[M+Na]^+$ calcd for $C_{20}H_{17}NNaO$: 310.1202, found 310.1212. $[\alpha]_D^{20} = -38.4$ (c 0.41, $CHCl_3$, 98% *ee*). R_t (IB column, Hex/IPA 80/20, 0.5 mL/min, 25 °C, 220 nm) = 13.4 min (1%), 18.0 min (99%).

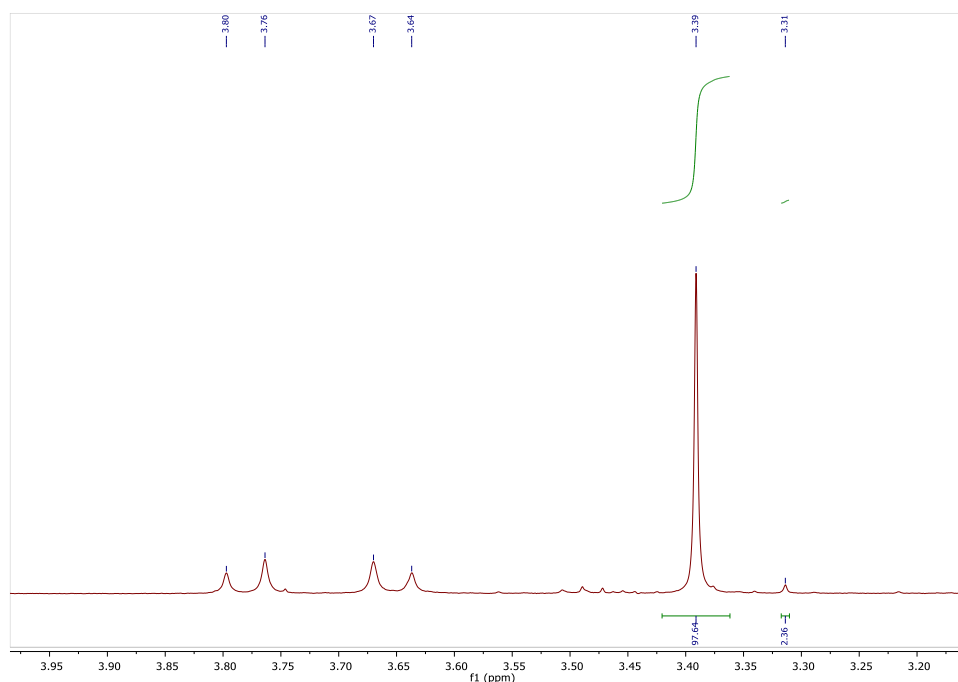


(*S*)-*N*-methyl-1-(1-methyl-2-(naphthalen-1-yl)-1*H*-indol-3-yl)methanamine III-57

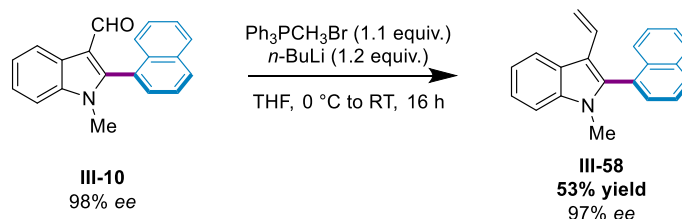


To a solution of (*S*)-1-methyl-2-(naphthalen-1-yl)-1*H*-indole-3-carbaldehyde **III-10** (28.5 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) in dry MeOH (2.5 mL), was added activated 4Å molecular sieves and a solution of $MeNH_2$ in MeOH (65 μ L, 33% in MeOH, 0.50 mmol, 5.0 equiv.) under argon. The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h, then $NaBH_4$ (15.1 mg, 0.40 mmol, 4.0 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h. Then, the reaction mixture was filtered through a short pad of Celite (eluted with dichloromethane). The organic phase was then washed with 3 M HCl (3×10 mL). The aqueous phase was basified using a solution of NaOH (2 M) until reaching pH 10. At this point, the aqueous phase was extracted using dichloromethane (3×10 mL). Finally, the solvents were removed under vacuum to yield **III-57** (29.0 mg, 0.097 mmol, **97%** yield) as a pale yellow solid, with an enantiomeric ratio of 98:2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.3, 6.9 Hz, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 3H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 7.31 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 3.77 (AB system, J_{AB} = 13.3 Hz, ν_{AB} = 70.9 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 137.51, 137.29, 133.69, 133.47, 129.69, 129.44, 129.36, 128.54, 127.86, 126.95, 126.35, 125.89, 125.41, 121.99, 119.78, 119.33, 112.79, 109.49, 45.97, 35.92, 30.71. IR (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 3052, 2928, 1469, 1362, 800, 777, 742. **HRMS (ESI):** m/z $[M+Na]^+$ calcd for $C_{21}H_{20}N_2NaO$: 323.1519, found 323.1502. $[\alpha]_D^{20} = -64.1$ (c 1.45, $CHCl_3$,

96% *ee*). The enantiomeric ratio was determined by ^1H NMR using Pirkle's alcohol to obtain diastereoisomers. A diastereoisomeric ratio of 98:2 was obtained.

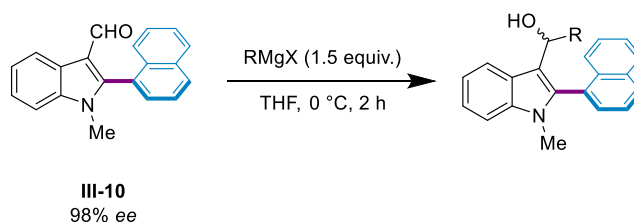
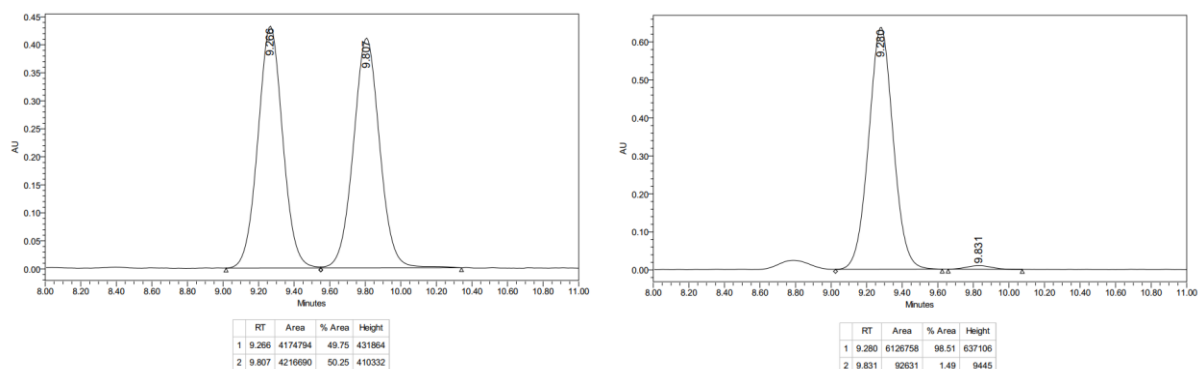


(*S*)-1-methyl-2-(naphthalen-1-yl)-3-vinyl-1*H*-indole **III-58**



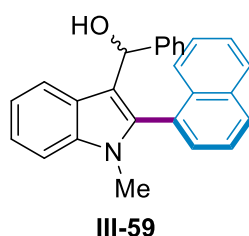
n-BuLi (0.075 mL, 0.12 mmol, 1.2 equiv., 1.6 M in hexane) was added at 0 °C to a solution of methyltriphenylphosphonium bromide (39.3 mg, 0.11 mmol, 1.1 equiv.) in anhydrous THF (0.3 mL). After 1 h, (*S*)-1-methyl-2-(naphthalen-1-yl)-1*H*-indole-3-carbaldehyde **III-10** (28.5 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.) was added and the resulting mixture was allowed to warm up to room temperature overnight. The reaction mixture was quenched by addition of a saturated solution of NH_4Cl (1 mL). Then, diethyl ether (5 mL) and water (5 mL) were added. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 $\times$ 5 mL). The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was then purified by flash chromatography (CyH/EtOAc 99/1) on silica gel to yield **III-58** (15.1 mg, 0.053 mmol, **53%** yield) as a yellow solid, with an enantiomeric ratio of 98.5:1.5. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.3, 6.9 Hz, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 3H), 7.47 – 7.40 (m, 2H),

7.35 (ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.29 (ddd, $J = 8.2, 7.1, 1.1$ Hz, 1H), 6.52 (dd, $J = 17.9, 11.6$ Hz, 1H), 5.64 (dd, $J = 17.9, 1.6$ Hz, 1H), 5.00 (dd, $J = 11.6, 1.6$ Hz, 1H), 3.43 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 138.68, 137.79, 133.69, 133.24, 130.08, 129.99, 129.52, 129.25, 128.47, 127.01, 126.38, 126.13, 125.97, 125.36, 122.30, 120.65, 120.60, 113.50, 110.51, 109.70, 30.76. IR (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 3050, 2926, 1468, 1363, 906, 797, 775, 727. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}$: 284.1434, found 284.1421. $[\alpha]_D^{20} = -119.7$ (c 0.235, CHCl_3 , 97% ee). R_t (IB column, Hex/IPA 95/5, 0.5 mL/min, 25 °C, 219 nm) = 9.3 min (98.5%), 9.8 min (1.5%).



General procedure GP-III-K: To a solution of (*S*)-1-methyl-2-(naphthalen-1-yl)-1*H*-indole-3-carbaldehyde **III-10** (28.5 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.) in THF (2 mL), was added the Grignard reagent (1.5 equiv.) dropwise at 0 °C. After 2 h, the reaction mixture was quenched by the addition of 1 mL of a saturated solution of NH_4Cl . The phases were separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×5 mL). The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was then purified by flash chromatography.

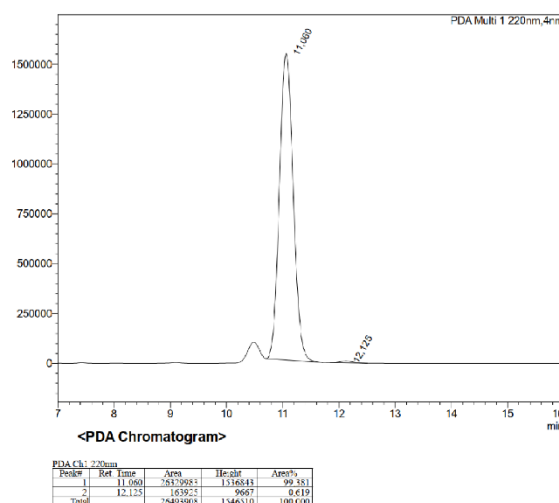
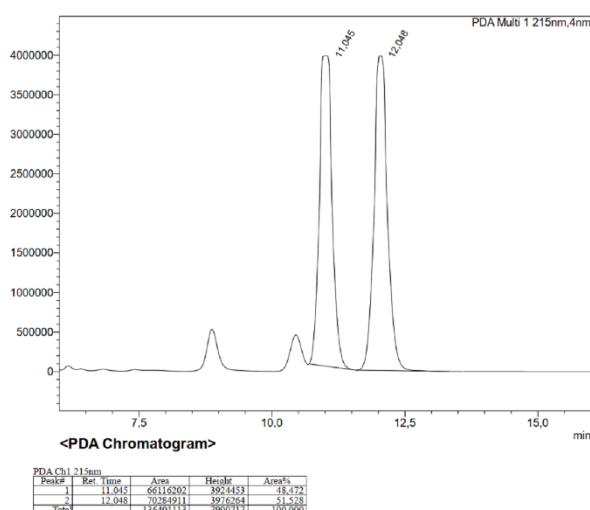
(*S*)-1-methyl-2-(naphthalen-1-yl)-1*H*-indol-3-yl(phenyl)methanol **III-59**



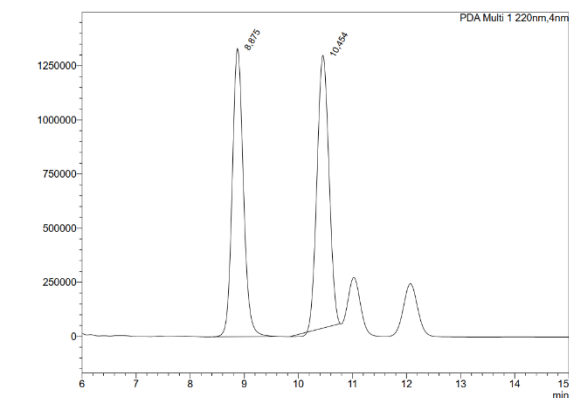
The general procedure **GP-III-K** was followed phenyl magnesium bromide (50 μL , 3 M in Et_2O , 0.15 mmol, 1.5 equiv.). NMR analysis of the crude reaction mixture showed a diastereomeric ratio of 1.1:1. Separation of the diastereoisomers was performed through column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100/0 $\rightarrow$ 90/10); combined yield = **87%**.

Degradation of the compound occurred during HR-MS analysis. Moreover, we observed degradation of the compound in chloroform.

Diastereoisomer 1 (16.3 mg, 0.045 mmol, **45%** yield), white solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 – 7.42 (m, 8H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 7.19 – 7.15 (m, 1H), 7.10 (ddd, J = 8.0, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.02 (d, J = 3.6 Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 143.94, 137.70, 137.50, 133.68, 133.41, 130.01, 129.71, 128.93, 128.58, 128.13, 127.16, 126.77, 126.49, 126.27, 125.77, 125.66, 125.28, 122.16, 120.95, 119.99, 116.76, 109.60, 69.88, 30.70. IR (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 3590, 3054, 2924, 2854, 1467, 736. $[\alpha]_D^{20}$ = -175.7 (c 0.815, CDCl_3 , 99% ee). R_t (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C, 220 nm) = 11.0 min (99.5%), 12.1 min (0.5%).

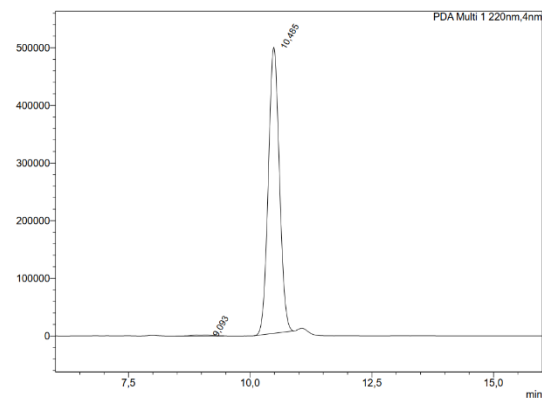


Diastereoisomer 2 (15.2 mg, 0.042 mmol, **42%** yield), white solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (dd, J = 7.3, 2.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.56 – 7.46 (m, 3H), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.33 – 7.26 (m, 3H), 7.20 – 7.15 (m, 2H), 7.15 – 7.10 (m, 1H), 7.07 (ddd, J = 8.1, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.13 (d, J = 4.1 Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 143.76, 138.00, 137.60, 133.67, 133.58, 129.76, 129.73, 128.88, 128.62, 128.01, 127.09, 126.63, 126.44, 126.02, 125.80, 125.53, 125.49, 122.17, 120.79, 119.98, 116.87, 109.54, 69.88, 30.71. IR (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 3589, 3054, 2924, 2854, 1467, 735. $[\alpha]_D^{20}$ = $+3.6$ (c 0.76, CDCl_3 , 99% ee). R_t (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C, 220 nm) = 8.9 min (0.5%), 10.5 min (99.5%).



<PDA Chromatogram>

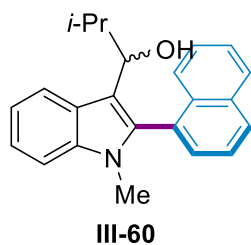
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	8.875	9699103	111087	49.187
2	10.454	9767533	110683	50.813
Total		19466636		100.000



<PDA Chromatogram>

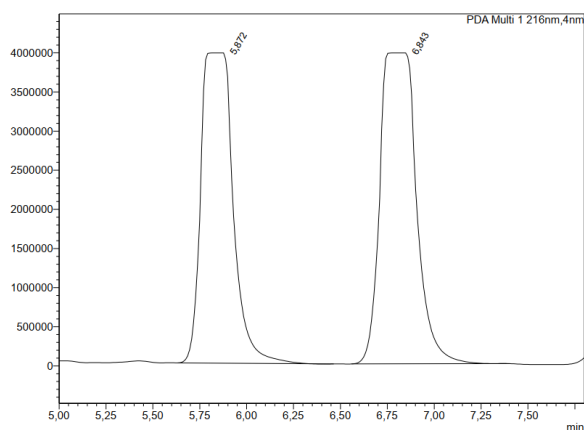
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	9.893	41017	1595	0.584
2	10.455	7567113	496076	99.416
Total		7567130	497671	100.000

(S)-2-methyl-1-(1-methyl-2-(naphthalen-1-yl)-1H-indol-3-yl)propan-1-ol III-60



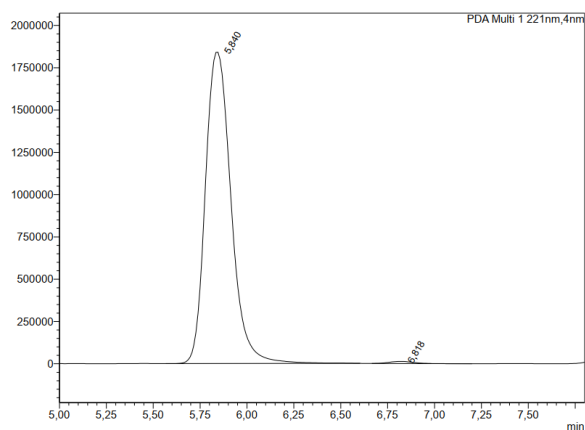
The general procedure **GP-III-K** was followed isopropyl magnesium chloride (50 μ L, 3 M in Et₂O, 0.15 mmol, 1.5 equiv.). NMR analysis of the crude reaction mixture showed a diastereomeric ratio of 1.8:1. Separation of the diastereoisomers was performed through column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100/0 $\rightarrow$ 90/10); combined yield = **87%**.

Degradation of the compound occurred during HR-MS analysis. Moreover, we observed degradation of the compound in chloroform. However, this compound was stable in C₆D₆. Diastereoisomer 1 (11.2 mg, 0.034 mmol, **34%** yield), white solid. **¹H NMR (500 MHz, C₆D₆)** δ 8.22 – 8.16 (m, 1H), 7.68 – 7.64 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 3H), 7.29 – 7.26 (m, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 7.17 – 7.15 (m, 1H), 7.14 – 7.12 (m, 1H), 4.18 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.47 (dhept, J = 9.1, 6.7 Hz, 1H), 1.07 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 6.8 Hz, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, C₆D₆)** δ 138.18, 136.12, 134.02, 133.89, 130.24, 130.16, 129.43, 128.67, 128.35, 127.29, 126.66, 126.54, 126.12, 125.21, 122.26, 121.77, 120.06, 117.74, 109.75, 75.02, 34.96, 29.91, 20.43, 20.04. **IR (v_{max}, thin film/cm⁻¹)** 3589, 3464, 3049, 2954, 2868, 1468, 1361, 794, 780, 743, 500. **$[\alpha]_D^{20}$** = –86.6 (c 0.54, CDCl₃, 99% *ee*). **R_t** (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C, 221 nm) = 5.8 min (99.5%), 6.8 min (0.5%).



<PDA Chromatogram>

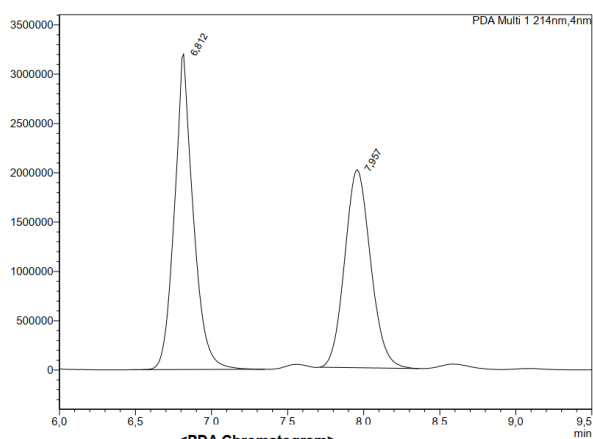
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	5.872	2713320	3964435	46.911
2	6.843	33453907	3973037	53.089
Total		100687427	7937472	100.000



<PDA Chromatogram>

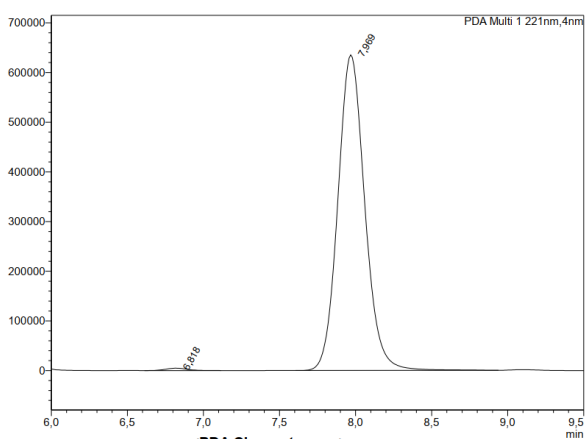
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	5.840	17313606	1939626	99.357
2	6.818	114347	12776	0.643
Total		17647953	1852402	100.000

Diastereoisomer 2 (17.5 mg, 0.053 mmol, **53%** yield), white solid. ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 8.15 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 2H), 7.38 – 7.29 (m, 3H), 7.32 – 7.24 (m, 3H), 7.22 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 8H), 4.28 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.51 (dhept, J = 9.3, 6.7 Hz, 1H), 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.52 (d, J = 6.8 Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, C_6D_6) δ 138.16, 137.31, 133.99, 133.93, 130.03, 129.72, 129.53, 128.72, 128.35, 127.00, 126.58, 126.38, 126.35, 125.61, 122.31, 121.76, 120.05, 117.42, 109.71, 75.46, 34.49, 30.10, 20.07. IR (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 3588, 3055, 2924, 2854, 1467, 736. $[\alpha]_D^{20} = -62.5$ (c 0.87, CDCl_3 , 99% ee). R_t (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C, 220 nm) = 11.0 min (99.5%), 12.1 min (0.5%).



<PDA Chromatogram>

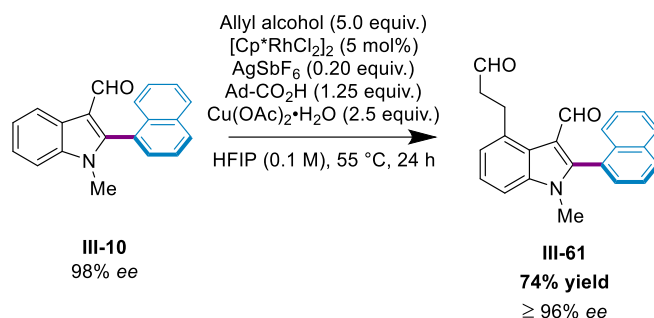
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	6.812	27444401	3128693	53.571
2	7.937	2383312	2008443	46.429
Total		51277523	5207036	100.000



<PDA Chromatogram>

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	6.818	46793	4763	0.588
2	7.989	7822044	635745	99.412
Total		7868837	640508	100.000

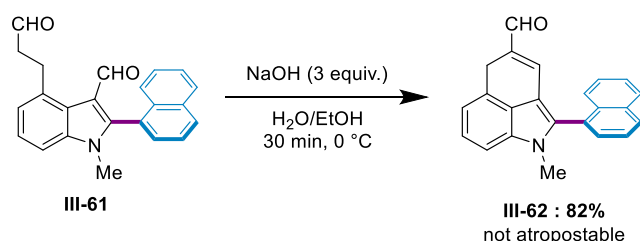
(S)-1-methyl-2-(naphthalen-1-yl)-4-(3-oxopropyl)-1H-indole-3-carbaldehyde III-61



In a 10 mL Schlenk tube, were added (S)-1-methyl-2-(naphthalen-1-yl)-1H-indole-3-carbaldehyde **III-10** (28.5 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.), allyl alcohol (34 μ L, 0.50 mmol, 5.0 equiv.), AgSbF₆ (6.9 mg, 0.020 mmol, 0.20 equiv.), adamantyl carboxylic acid (22.5 mg, 0.125 mmol, 1.25 equiv.), Cu(OAc)₂·H₂O (49.9 mg, 0.250 mmol, 2.5 equiv.), [Cp*RhCl₂]₂ (3.1 mg, 0.0050 mmol, 5 mol%) and HFIP (1 mL) under argon. The tube was sealed and stirred at 55 °C for 24 h. Then, the reaction mixture was filtered through a short pad of Celite (eluted with dichloromethane) and solvents were removed under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (CyH/EtOAc 95:5 to 80:20) on silica gel to yield **III-61** (24.9 mg, 0.073 mmol, **74%** yield) as an orange solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.91 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.2, 6.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 2H), 7.48 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.43 – 7.30 (m, 3H), 7.23 (dd, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 1H), 3.86 – 3.77 (m, 1H), 3.77 – 3.68 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.87 – 2.80 (m, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 203.55, 185.66, 152.95, 138.80, 136.18, 133.53, 133.04, 130.75, 130.26, 128.79, 127.79, 126.91, 126.72, 125.41, 125.13, 124.86, 124.58, 123.64, 117.83, 108.32, 46.82, 31.16, 29.35. IR (ν_{max} , thin film/cm⁻¹) 2929, 2808, 1660, 1572, 1408, 1142, 778, 752. HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₃H₁₉NNaO₂: 364.1308, found 364.1285. $[\alpha]_D^{20}$ = –83.8 (c 0.1, CHCl₃, > 96% ee).

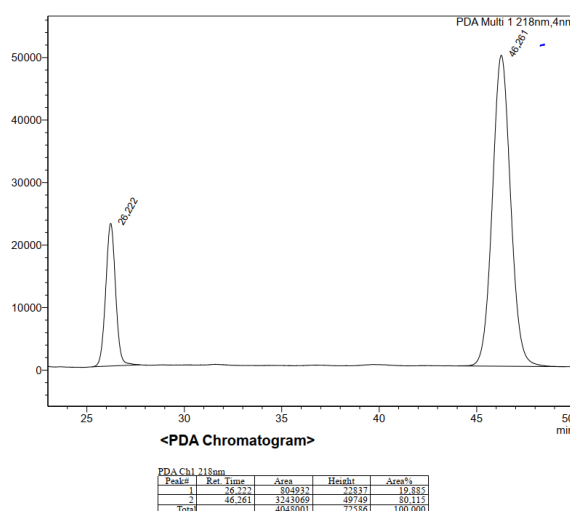
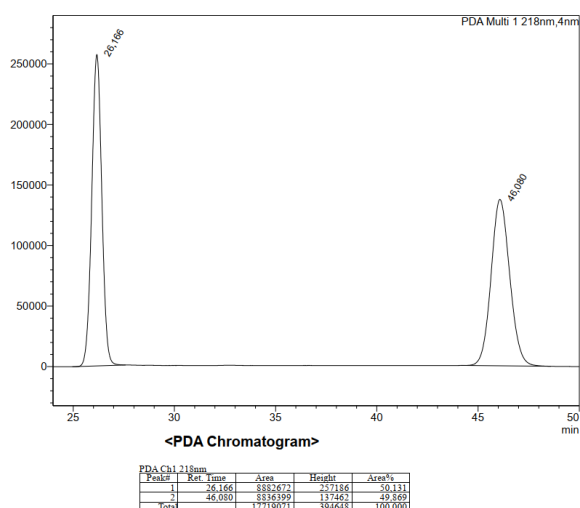
We did not manage to find suitable conditions for the separation of both enantiomers of compound **III-62**, so we performed a Wittig reaction to derivatize this compound (see compound 45).

(S)-1-methyl-2-(naphthalen-1-yl)-1,5-dihydrobenzo[cd]indole-4-carbaldehyde III-62



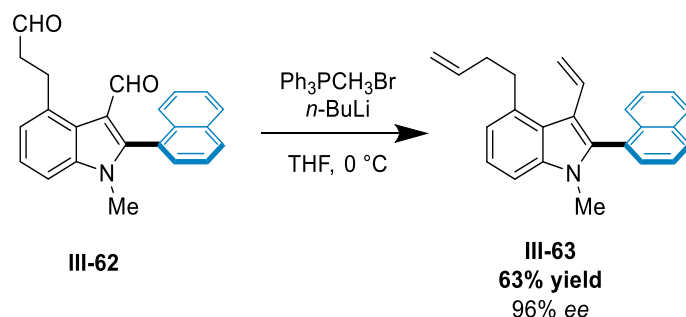
To a solution of (S)-1-methyl-2-(naphthalen-1-yl)-4-(3-oxopropyl)-1H-indole-3-carbaldehyde **III-62** (15.4 mg, 0.045 mmol, 1.0 equiv.) in EtOH (560 μ L) at 0 °C was added an aqueous solution of NaOH (68

μL , 2 M, 0.135 mmol, 3.0 equiv.). The resulting mixture was stirred for 30 min, then ethyl acetate (5 mL) and water (5 mL) were added. The phases were separated and the aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate (3×5 mL). The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo* to yield **III-62** (12.0 mg, 0.037 mmol, **82%** yield) as a deep yellow solid. **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** δ 9.39 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 2H), 7.59 – 7.54 (m, 2H), 7.50 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 8.1, 7.2$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.47 (s, 3H). **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** δ 192.63, 140.74, 137.95, 136.50, 136.06, 133.86, 132.72, 130.08, 129.68, 129.49, 128.73, 127.73, 127.61, 127.37, 126.65, 125.71, 125.44, 125.43, 118.87, 112.69, 107.05, 31.53, 27.36. **IR (ν_{max} , thin film/ cm^{-1})** 2907, 1722, 1661, 1388, 775, 751. **HRMS (ESI):** m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NNaO}$: 346.1202, found 346.1201. **R_t** (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C, 218 nm) = 26.2 min (20%), 46.3 min (80%).



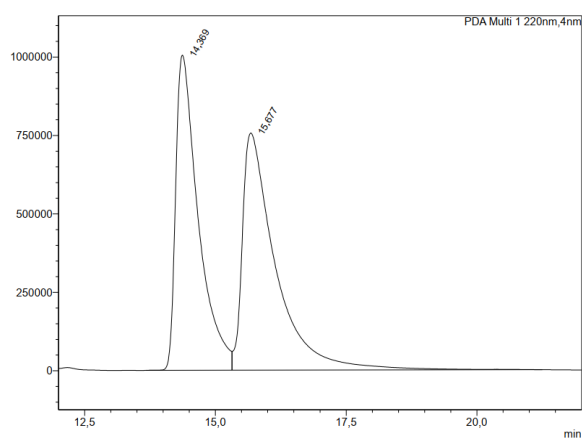
Analysis by chiral HPLC of this compound less than 24 hours after its isolation showed racemic compound, which means that this compound is atropostable but has a low rotation barrier.

(S)-4-(but-3-en-1-yl)-1-methyl-2-(naphthalen-1-yl)-3-vinyl-1H-indole **III-63**

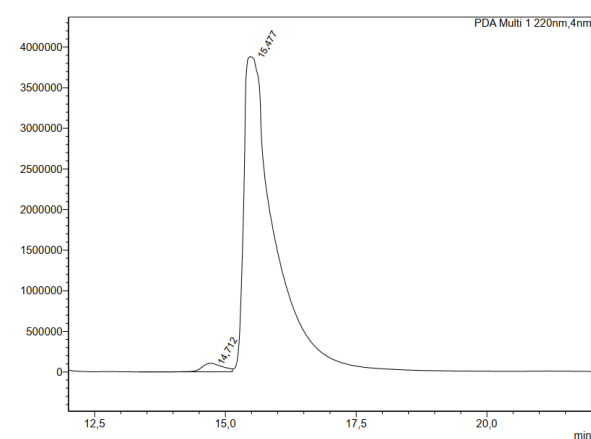


$n\text{-BuLi}$ (127 μL , 0.20 mmol, 2.4 equiv., 1.6 M in hexane) was added at 0 °C to a solution of methyltriphenylphosphonium bromide (67 mg, 0.19 mmol, 1.1 equiv.) in anhydrous THF (0.5 mL).

After 1 h, a solution of (S)-1-methyl-2-(naphthalen-1-yl)-4-(3-oxopropyl)-1*H*-indole-3-carbaldehyde **III-62** (29 mg, 0.084 mmol, 1.0 equiv.) in THF (0.5 mL) was added and the resulting mixture was stirred at this temperature for 2 h. The reaction mixture was quenched by addition of a saturated solution of NH₄Cl (1 mL). Then, diethyl ether (5 mL) and water (5 mL) were added. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 × 5 mL). The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was then purified by flash chromatography (CyH/EtOAc 99/1) on silica gel to yield **III-63** (18.1 mg, 0.053 mmol, **63%** yield) as a yellow oil, with an enantiomeric ratio of 98:2. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 3H), 7.42 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 7.02 (dd, *J* = 17.5, 11.2 Hz, 2H), 7.01 (dd, *J* = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 5.98 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.12 (dq, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H), 5.02 (ddt, *J* = 10.2, 2.3, 1.2 Hz, 1H), 4.78 (dd, *J* = 11.2, 2.0 Hz, 1H), 4.60 (dd, *J* = 17.5, 2.1 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.26 – 3.12 (m, 2H), 2.58 – 2.50 (m, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 138.61, 137.38, 136.23, 135.45, 133.70, 133.32, 130.75, 130.26, 129.69, 129.18, 128.47, 126.88, 126.30, 126.03, 125.55, 125.10, 121.96, 121.06, 115.09, 114.76, 114.33, 107.70, 36.02, 33.83, 30.60. IR (ν_{max}, thin film/cm⁻¹) 2927, 1448, 1418, 1396, 1352, 909, 798, 776, 764. [α]_D²⁰ = −136.9 (c 0.625, CHCl₃, 96% ee). HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₅H₂₄N: 338.1903, found 338.1911. *R*_t (IC column, Hex/IPA 99.9/0.1, 0.5 mL/min, 35 °C, 220 nm) = 14.7 min (2%), 15.5 min (98%).



Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	14.369	20124683	1004514	47.405
2	15.677	33423380	756083	52.595
Total		63547064	1760603	100.000

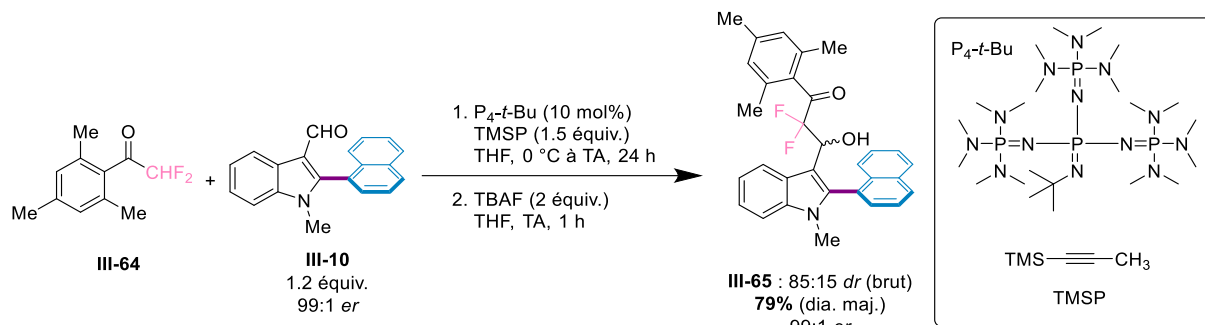


Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	14.712	39345569	103141	1.773
2	15.477	161478403	3380924	98.227
Total		164392972	3380965	100.000

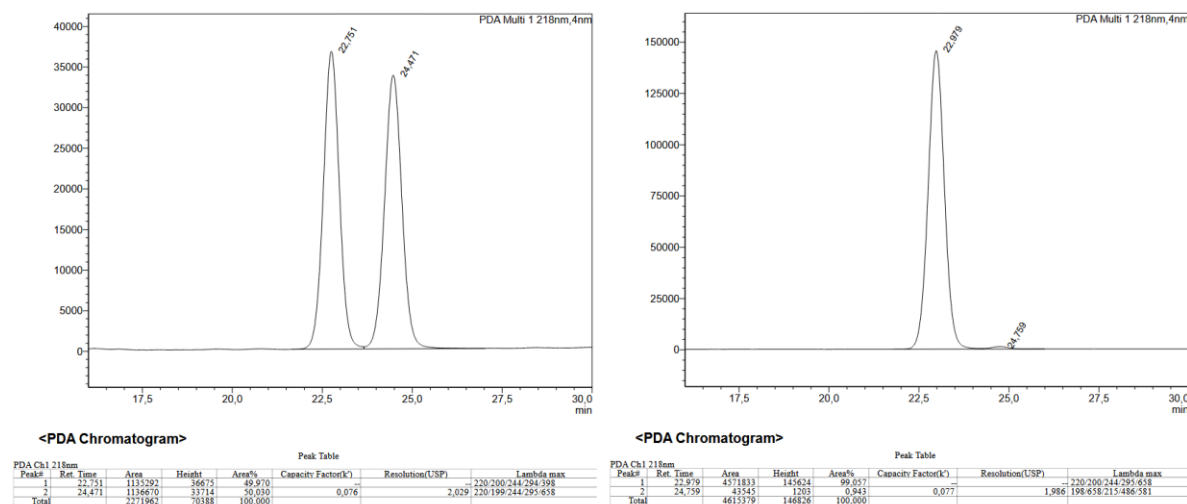
III-63 was isolated with 98:2 *er* so *ee* of compound **III-61** is at least equal to 96%.

(S)-2,2-difluoro-3-hydroxy-1-mesityl-3-(1-methyl-2-(naphthalen-1-yl)-1H-indol-3-yl)propan-1-one
III-65

NB: the product **III-65** was synthesized by Amélia Messara (PhD student in the group of Dr. F. Leroux) as well as the difluoromethylketone **III-64**.

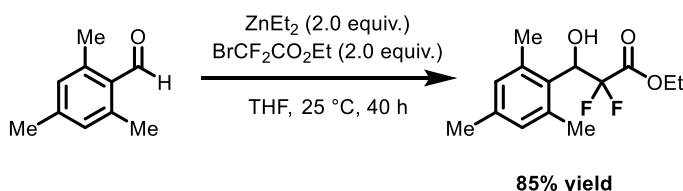


In a Schenk flask under argon, was added (S)-1-methyl-2-(naphthalen-1-yl)-1H-indole-3-carbaldehyde **III-10** (51.8 mg, 0.18 mmol, 1.2 equiv.) in THF (0.23 mL) followed by 2,2-difluoro-1-(2,4,6-trimethylphenyl)ethan-1-one **III-64** (30 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.) and 1-(trimethylsilyl)propyne (34 μL , 0.23 mmol, 1.5 equiv.). To the mixture was added $P_4-t\text{-Bu}$ (19 μL , 0.015 mmol, 10 mol%) dropwise at 0 °C. The reaction mixture was stirred at this temperature for 24 hours and quenched with a saturated solution of NH_4Cl at 0 °C. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The crude silyl ether was treated with TBAF (0.18 mL, 0.18 mmol, 1.2 equiv., 1M solution in THF) in THF (0.9 mL) at room temperature for 1 h. The resulting mixture was concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100:0 to 95:5) yielded **III-65** (58.7 mg, 0.12 mmol, **81%** yield) as a light brown solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 8.00 – 7.96 (m, 2H), 7.64 – 7.57 (m, 2H), 7.54 (ddd, J = 8.1, 5.8, 2.2 Hz, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 3H), 7.32 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J = 8.1, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 2H), 5.26 (ddd, J = 24.7, 4.0, 2.4 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.38 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.20 (s, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 202.4 (dd, J = 38.7, 27.5 Hz), 139.9, 139.8, 137.7, 135.6, 133.8 (d, J = 2.3 Hz), 133.6, 133.2, 130.6, 130.6, 130.0, 128.7, 127.9, 127.2, 126.4, 126.1, 125.5, 125.4, 122.4, 121.8, 121.7, 120.5, 115.8 (dd, J = 266.7, 251.5 Hz), 109.7, 108.8, 68.8 (dd, J = 32.8, 23.1 Hz), 30.8, 21.3, 19.6. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -101.2 (d, J = 277.2 Hz), -122.2 (dd, J = 277.2, 24.9 Hz). IR (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 3559, 2924, 2854, 1714, 1610, 1551, 1505, 1467, 1436, 1381, 1362, 1254, 1215, 1181, 1069, 1023, 987. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{K}]^+$ calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{KNO}_2$: 522.1641, found: 522.1663. $[\alpha]_D^{20}$ = -84.7 (c = 0.48, CHCl_3). R_t (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C, 218 nm) = 23.0 min (99%), 24.8 min (1%).



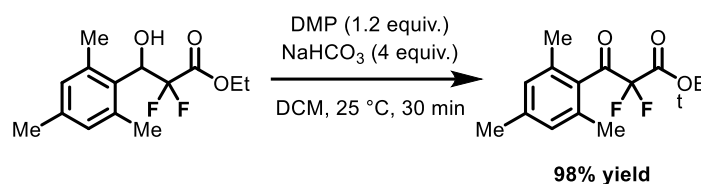
The difluoromethylketone **III-64** was prepared according to the following 3-steps procedure:

Ethyl 2,2-difluoro-3-hydroxy-3-mesitylpropanoate



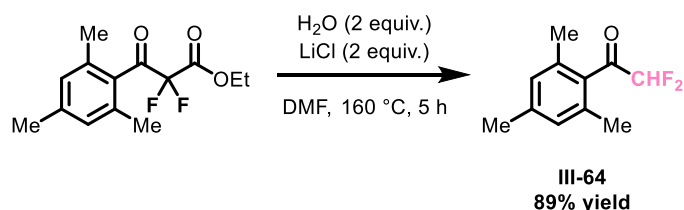
Under argon, a solution of mesitaldehyde (3 mL, 20.24 mmol, 1 equiv.) and ethyl bromodifluoroacetate (5.19 mL, 40.48 mmol, 2 equiv.) in freshly distilled THF (80 mL) was stirred at room temperature. ZnEt_2 (40.48 mL, 40.48 mmol, 1M solution in hexane, 2 equiv.) was added very slowly at 0 °C. Then, the resulting mixture was stirred at room temperature for 40 hours and quenched at 0 °C with a 10% solution of HCl. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The reaction mixture was stirred for 40 h. Purification by flash chromatography on silica gel (CyH/EtOAc) yielded the desired ester (**85% yield**) as a yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.88 (s, 2H), 5.86 – 5.53 (dt, J = 23.3, 6.1 Hz, 1H), 4.36 (qd, J = 7.1, 2.1 Hz, 2H), 2.56 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.44 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H). $^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, CDCl_3) δ -114.0 (ABX system, $J_{\text{AB}} = J_{\text{F-F}} = 261.8$ Hz, $J_{\text{AX}} = J_{\text{H-F}} = 23.4$ Hz, $J_{\text{BX}} = J_{\text{H-F}} = 6.0$ Hz, $\Delta\nu_{\text{AB}} = 4818.8$ Hz, 2F). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 164.4 (dd, J = 33.7, 30.1 Hz), 138.5, 127.6, 115.5 (dd, J = 263.3, 250.9 Hz), 71.4 (dd, J = 30.8, 24.1 Hz), 63.3, 21.2 (t, J = 3.6 Hz), 20.9, 14.0. **HRMS (ESI):** m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{NaO}_3$: 295.1116 found: 295.1128. **IR** (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 3519, 2985, 2925, 2865, 1756, 1611, 1575, 1467, 1148, 1374, 1309, 1189, 1148, 1099, 1078, 1022, 853.

Ethyl 2,2-difluoro-3-mesityl-3-oxopropanoate



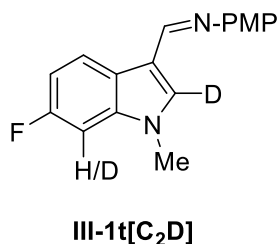
Under argon, DMP (1.2 equiv., 3.55 g, 8.37 mmol) was added to a solution of ethyl 2,2-difluoro-3-mesitylpropanoate (1 equiv., 1.9 g, 6.98 mmol) and NaHCO_3 (4 equiv., 2.34 g, 27.91 mmol) in dry DCM (34 mL). The mixture was stirred for 30 minutes at room temperature and quenched at 0 °C with a saturated solution of NaHCO_3 . The aqueous layer was extracted with DCM and washed with brine. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100/0 to 95/5) yielded the β -ketoester (**98% yield**) as a colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.90 (s, 2H), 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, CDCl_3) δ -110.0 (s, 2F). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 197.6 (t, $J = 30.6$ Hz), 161.8 (t, $J = 30.8$ Hz), 140.7, 135.5, 132.3, 128.8, 108.4 (t, $J = 265.7$ Hz), 63.8, 21.3, 19.5, 14.0. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{NaO}_3$: 293.0960 found: 293.0967. IR (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 2985, 2927, 2862, 1778, 1768, 1610, 1572, 1448, 1372, 1308, 1257, 1175, 1145, 1130, 1087, 1034, 1010, 956.

2,2-difluoro-1-mesitylethan-1-one III-64



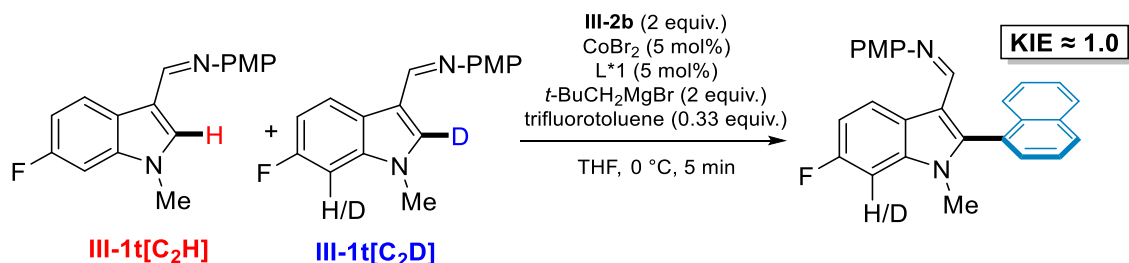
LiCl (0.56 g, 13.32 mmol, 2 equiv.) and H_2O (0.24 mL, 13.32 mmol, 2 equiv.) were added in a round-bottom flask containing a solution of ethyl 2,2-difluoro-3-mesityl-3-oxopropanoate (1.8 g, 6.66 mmol, 1 equiv.) in DMF (55 mL). The flask was equipped with an air condenser and the reaction mixture was stirred for 5 hours at 160 °C. After 5 hours, the mixture was cooled to room temperature and cold water was added. The aqueous phase was extracted three times with EtOAc and the combined organic layers were washed three times with cold water, filtered and concentrated under vacuum. Purification by flash chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100/0 to 90/0) yielded the difluoromethylketone **III-64** (**89% yield**) as a colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.90 (s, 2H), 6.01 (t, $J = 54.1$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.23 (s, 6H). $^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, CDCl_3) δ -126.1 (d, $J = 54.3$ Hz, 2F). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 199.0 (t, $J = 26.0$ Hz), 140.6, 134.9, 133.1, 128.8, 109.5 (t, $J = 253.1$ Hz), 21.3, 19.6. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{O}$: 199.0929 found: 199.0922. IR (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 2973, 2927, 2869, 1723, 1611, 1574, 1454, 1381, 1339, 1298, 1254, 1232, 1165, 1123, 1068, 970, 928, 850.

VII. Kinetic studies

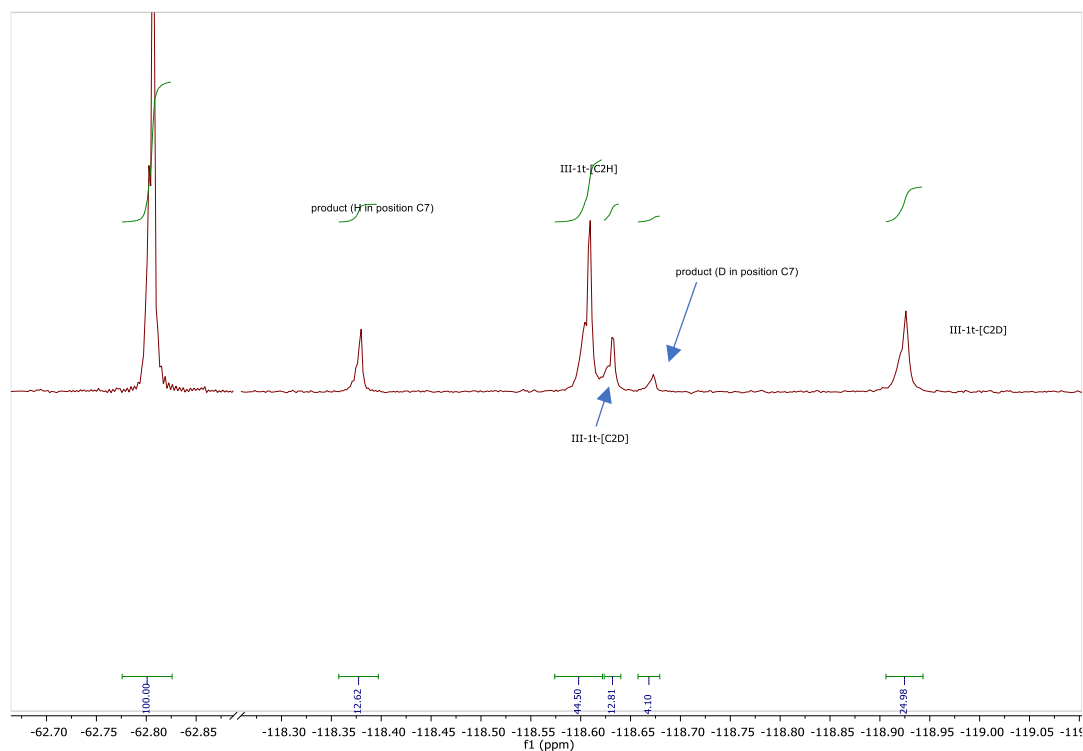


III-1t[C₂D] was synthesized starting from 6-fluoro-1*H*-indole-2-*d*, which was synthesized using reported methodology.^[447] C2-position was deuterated with more than 90% deuterium incorporation. C7-position was also deuterated (around 65% deuterium incorporation). General procedures **GP-III-A** and then **GP-III-C** were then applied to afford 6-fluoro-1-methyl-1*H*-indole-2-*d*-3-carbaldehyde was obtained with 87% yield over 2 steps. **GP-III-E** was finally applied on a 2.64 mmol scale to yield, after recrystallization from *n*-pentane/CH₂Cl₂, **III-1t[C₂D]** (130 mg, 0.46 mmol, **17%** yield) as light yellow crystals. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.45 (dd, *J* = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 0.06H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.07 – 6.99 (m, 1.35H), 6.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 160.68 (d, *J* = 239.9 Hz, C₇[H]), 160.64 (d, *J* = 239.9 Hz, C₇[D]), 157.60, 152.43, 146.51, 138.18 (d, *J* = 11.8 Hz, C₇[H]), 138.13 (d, *J* = 11.9 Hz, C₇[D]), 134.59 – 133.62 (m, C₇[H] and C₇[D]), 123.69 (d, *J* = 9.7 Hz, C₇[H]), 123.66 (d, *J* = 9.9 Hz, C₇[D]), 122.48, 122.00, 115.37, 114.46, 110.14 (d, *J* = 23.9 Hz), 96.22 (d, *J* = 26.3 Hz), 55.66, 33.48. ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -118.54 (0.36F), -118.83 (0.64F).. IR (ν_{max}, thin film/cm⁻¹) 2940, 2837, 1616, 1577, 1497, 1462, 1243, 983, 835. HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₁₄D₂FN₂O: 285.1367, found 285.1371.

1. Determination of the kinetic isotope effect: intermolecular competitive experiment



The general procedure **GP-III-J** was followed using **III-1t[C₂H]** (14.12 mg, 0.5 equiv., 0.050 mmol), **III-1t[C₂D]** (14.17 mg, 0.5 equiv., 0.050 mmol), trifluorotoluene (4 μL, stored as a stock solution in THF) and 1-chloronaphthalene **III-2b** (27 μL, 0.20 mmol, 2.0 equiv.). An aliquot was removed 5 min after the addition of the Grignard reagent, diluted with CDCl₃ and analyzed by ¹⁹F-NMR.



The KIE value is determined using the following equation:

$$KIE = \frac{\log\left(\frac{[1\text{p-C}_2[\text{H}]]_0}{[1\text{p-C}_2[\text{H}]]_t}\right)}{\log\left(\frac{[1\text{p-C}_2[\text{D}]]_0}{[1\text{p-C}_2[\text{D}]]_t}\right)}$$

Where $[1\text{t}[\text{C}_2\text{H}]]_0$ is the starting concentration of **III-1t[C₂H]**

$[1\text{t}[\text{C}_2\text{D}]]_0$ is the starting concentration of **III-1t[C₂D]**

$[1\text{t}[\text{C}_2\text{H}]]_t$ is the final concentration of **III-1t[C₂H]**

$[1\text{t}[\text{C}_2\text{D}]]_t$ is the final concentration of **III-1t[C₂D]**.

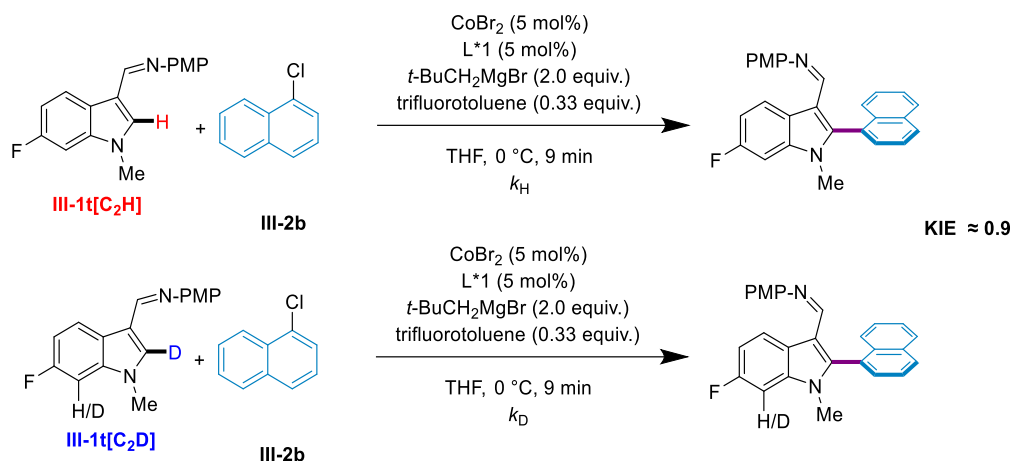
Analysis at $t = 0$, a ratio 54:46 between **III-1t[C₂H]** and **III-1t[C₂D]** was observed by NMR.

The final concentrations are determined using the ^{19}F -NMR spectra after 5 min. The reaction mixture contains 44.5% of **III-1t[C₂H]** and 38% of **III-1t[C₂D]**.

Finally,

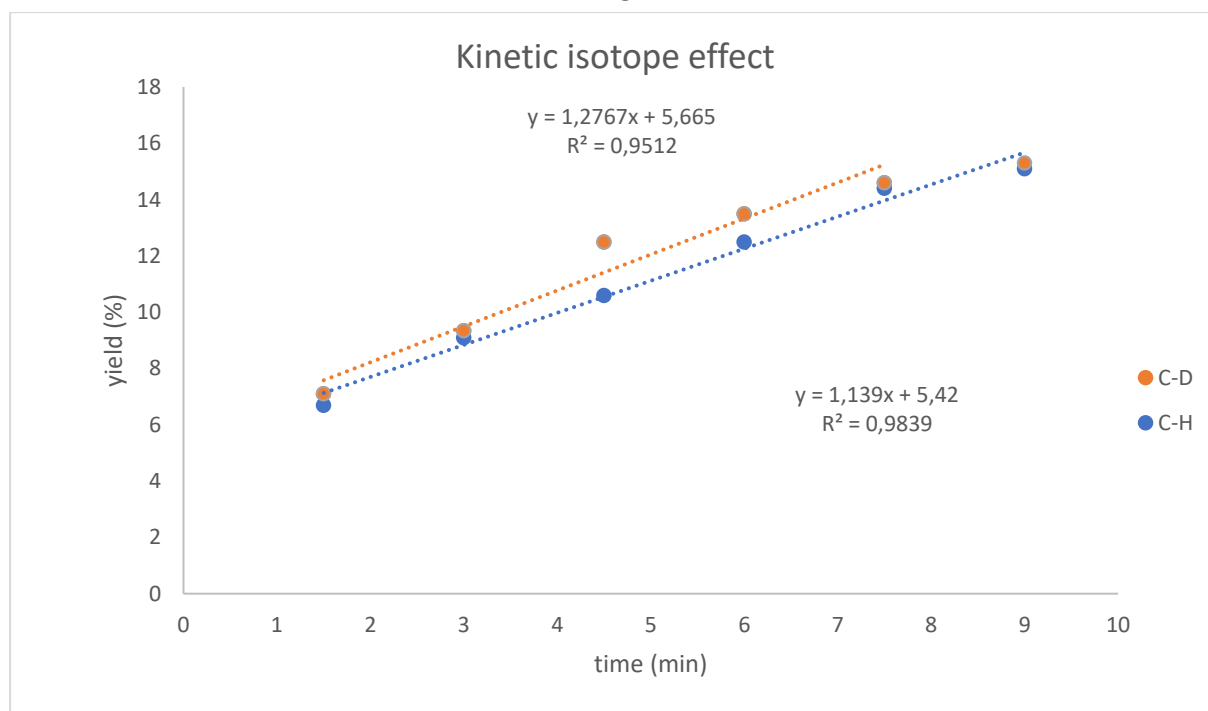
$$KIE = \frac{\log\left(\frac{0.1543}{0.1271}\right)}{\log\left(\frac{0.1314}{0.1086}\right)} \approx 1.0$$

2. Determination of the KIE: comparison of the initial reaction rates



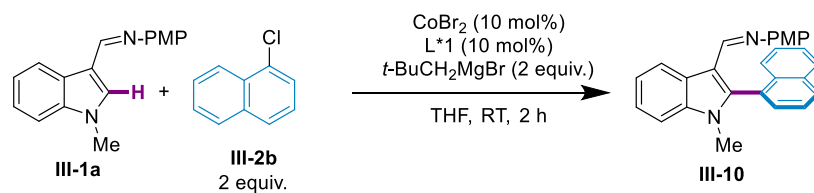
To a suspension of indole **III-1t[C₂H]** (0.50 mmol), CoBr_2 (5.5 mg, 5 mol%), L^*1 (19 mg, 5 mol%), 1-chloronaphthalene **III-2b** (136 μL , 2.0 equiv.) and trifluorotoluene (20.4 μL , 0.33 equiv.) in THF (1.15 mL) at 0 °C was added $t\text{-BuCH}_2\text{MgBr}$ (598 μL , 1.0 mmol, 1.67 M in THF). Aliquots (100 μL) were removed periodically every 2-3 min. The conversion was determined by ^{19}F -NMR using trifluorotoluene as the internal standard.

The same procedure was applied with indole **III-1t[C₂D]** (NB : the last point was not taken into account due to reduction of the reaction rate). The following results were obtained.



$$\text{KIE} = \frac{k_H}{k_D} \approx 0.9$$

3. *In operando* React-IR



A solution of indole **III-1a** (185 mg, 0.70 mmol), 1-chloronaphthalene **III-2b** (190 μL , 1.40 mmol), CoBr_2 (15.3 mg, 10 mol%) and L^*1 (49 mg, 10 mol%) in THF (0.286 M) was fitted with a diamond probe connected to a Mettler Toledo ReactIR. Then, $t\text{-BuCH}_2\text{MgBr}$ was added at room temperature. Every 30 s for 2 h, an IR spectrum was recorded. Peaks at 1541 cm^{-1} and 1327 cm^{-1} were identified to belong to the starting material and the product, respectively.

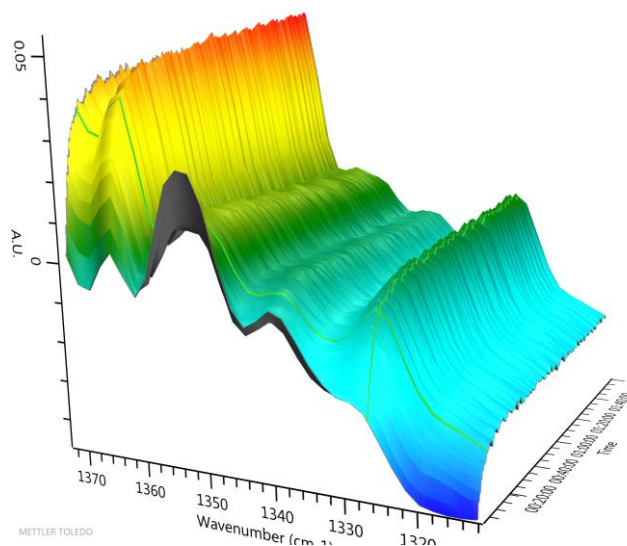


Figure 63 : 3D-surface plot of the observed vibrations at 1327 cm^{-1}

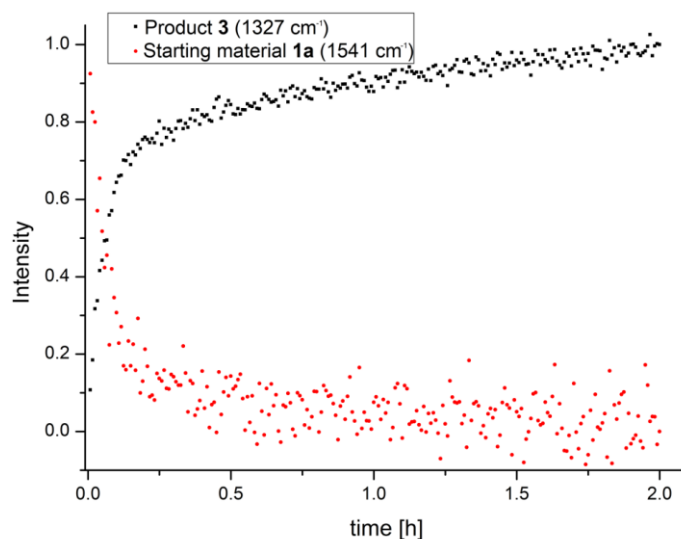
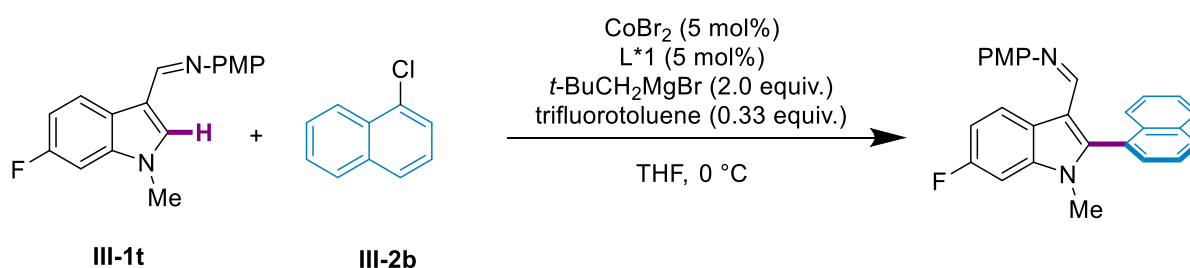


Figure 64 : Plot of the observed vibrations over time

4. Determination of the reaction order with respect to the concentration of indole **III-1t**



The kinetic order was examined by applying the initial rate method. To a suspension of indole **III-1t** (0.25, 0.35, 0.45, 0.50, 0.55 or 0.65 mmol), CoBr₂ (5.5 mg, 5 mol%), L*1 (19 mg, 5 mol%), 1-chloronaphthalene **III-2b** (136 μ L, 2.0 equiv.) and trifluorotoluene (20.4 μ L, 0.33 equiv.) in THF (1.2 mL) at 0 °C was added *t*-BuCH₂MgBr (555 μ L, 1.0 mmol, 1.8 M in THF). Aliquots (100 μ L) were removed periodically every 2-3 min. The conversion was determined by ¹⁹F-NMR using trifluorotoluene as the internal standard.

Table 1 : Order in indole **III-1t**

Entry	$c / \text{mol L}^{-1}$	$\log (c / \text{mol L}^{-1})$	$k / \text{mol L}^{-1} \text{s}^{-1}$	$\log (k / \text{mol L}^{-1} \text{s}^{-1})$
1	0,14285714	-0,84509804	0,0172	-1,764
2	0,2	-0,69897	0,0205	-1,688
3	0,25714286	-0,58982553	0,0202	-1,694
4	0,286	-0,54406804	0,0191	-1,718
5	0,31428571	-0,50267536	0,0183	-1,737
6	0,37142857	-0,43012469	0,0183	-1,737

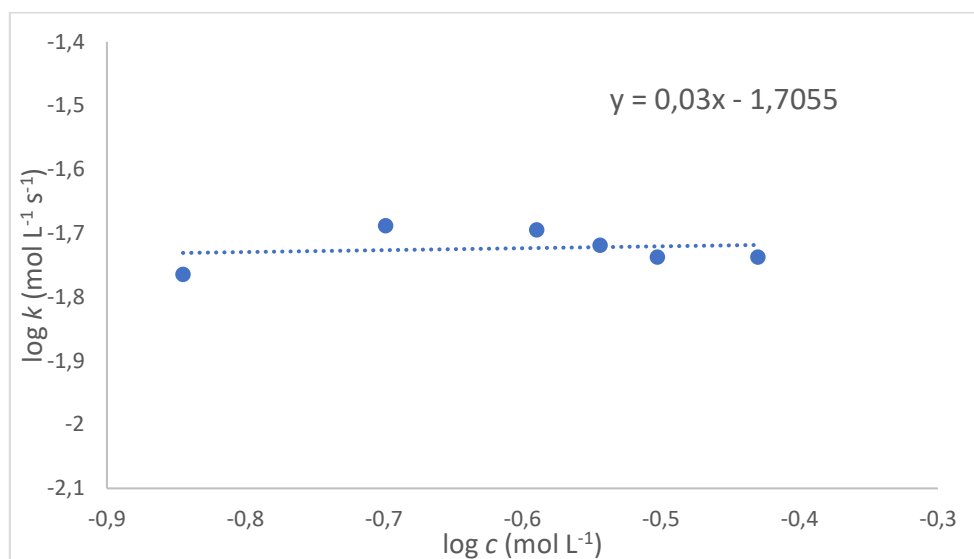
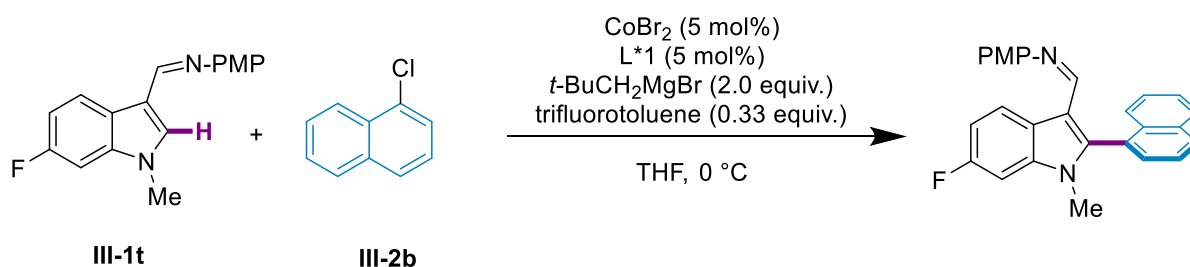


Figure 65 : Order in indole **III-1t**

5. Determination of the reaction order with respect to the concentration of 1-chloronaphthalene **III-2b**



The kinetic order was examined by applying the initial rate method. To a suspension of indole **III-1t** (0.50 mmol), CoBr₂ (5.5 mg, 5 mol%), L*1 (19 mg, 5 mol%), 1-chloronaphthalene **III-2b** (0.8, 1.0, 1.2, 1.6, 2.0, 2.4, 2.8 or 3.2 equiv.) and trifluorotoluene (20.4 μL, 0.33 equiv.) in THF (1.2 mL) at 0 °C was added *t*-BuCH₂MgBr (555 μL, 1.0 mmol, 1.8 M in THF). Aliquots (100 μL) were removed periodically every 2-3 min. The conversion was determined by ¹⁹F-NMR using trifluorotoluene as the internal standard.

Table 2 : Order in 1-chloronaphthalene III-2b

Entry	$c / \text{mol L}^{-1}$	$\log (c / \text{mol L}^{-1})$	$k / \text{mol L}^{-1} \text{s}^{-1}$	$\log (k / \text{mol L}^{-1} \text{s}^{-1})$
1	0,1144	-0,94157398	0,0062	-2,207
2	0,143	-0,84466396	0,0107	-1,970
3	0,1716	-0,76548272	0,0122	-1,913
4	0,2288	-0,64054398	0,0141	-1,850
5	0,286	-0,54363397	0,0191	-1,718
6	0,3432	-0,46445272	0,0177	-1,752
7	0,4004	-0,39750593	0,0170	-1,769
8	0,4576	-0,33951398	0,0185	-1,733

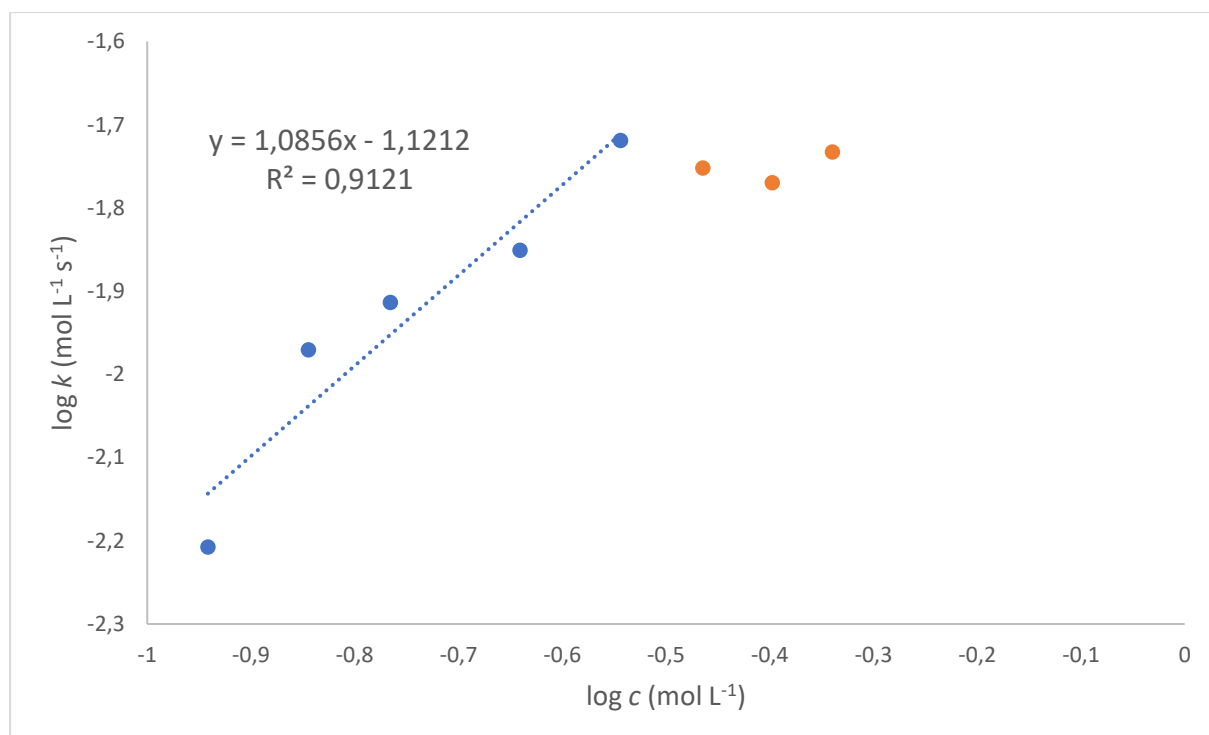


Figure 66 : Order in 1-chloronaphthalene III-2b

VIII. Crystallographic data

X-ray diffraction data collection was carried out on a Bruker PHOTON III DUO CPAD diffractometer equipped with an Oxford Cryosystem liquid N₂ device, using Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073$ Å) or Cu-K α radiation ($\lambda = 1.54178$ Å). The crystal-detector distance was 37mm (Mo radiation) or 40mm (Cu radiation). The cell parameters were determined (APEX3 software)^[448] from reflections taken from 1 set of 180 frames at 1s exposure. The structures were solved using the program SHELXT-2014.^[449] The refinement and all further calculations were carried out using SHELXL-2014 or SHELXL-2018.^[450] The H-atoms were included in calculated positions and treated as riding atoms using SHELXL default parameters. The non-H atoms were refined anisotropically, using weighted full-matrix least-squares on F². A semi-empirical absorption correction was applied using SADABS in APEX3^[448] ; transmission factors: $T_{\min}/T_{\max} = 0.4885/0.7528$; $T_{\min}/T_{\max} = 0.5584/0.7528$; $T_{\min}/T_{\max} = 0.6699/0.7528$; $T_{\min}/T_{\max} = 0.5929/0.7528$ respectively.

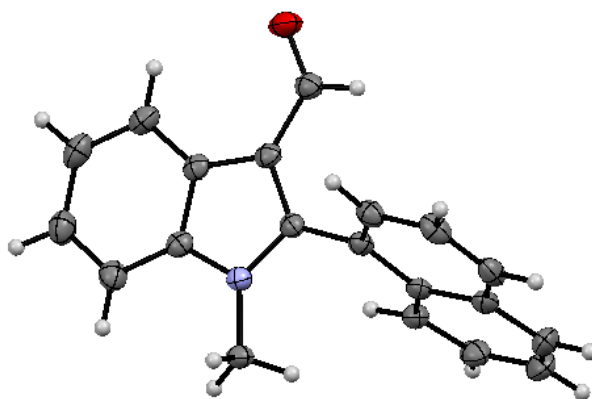


Table 3 : Crystallographic data for III-10

Identification code	2086165
Empirical formula	C ₂₀ H ₁₅ N O
Formula weight	285.33
Temperature	120(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system, space group	Orthorhombic, P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Unit cell dimensions	a = 8.3354(2) Å $\alpha = 90^\circ$ b = 11.1673(3) Å $\beta = 90^\circ$ c = 15.5719(4) Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	1449.49(6) Å ³
Z, calculated density	4, 1.307 mg/m ³
Absorption coefficient	0.631 mm ⁻¹

F(000)	600
Crystal size	0.180 x 0.150 x 0.120 mm
Theta range for data collection	4.873 to 66.592°
Limiting indices	-9<=h<=8, -13<=k<=13, -18<=l<=18
Reflections collected/unique	15075 / 2543 [R(int) = 0.0547]
Completeness to $\theta = 66.592$	99.8 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7528 and 0.4885
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data/restraints/parameters	2543 / 0 / 200
Goodness-of-fit on F^2	1.078
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0349, wR2 = 0.0873
R indices (all data)	R1 = 0.0356, wR2 = 0.0880
Absolute structure parameter	-0.23(12)
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.192 and -0.265 e.Å ⁻³

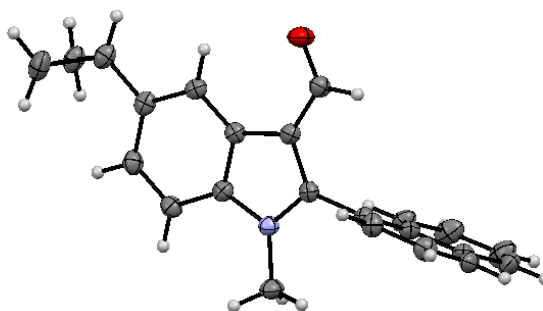


Table 4 : Crystallographic data for III-33

Identification code	2086166
Empirical formula	C ₂₃ H ₁₉ N O
Formula weight	325.39
Temperature	120(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system, space group	Orthorhombic, P 21 21 21
Unit cell dimensions	a = 8.7157(2) Å α = 90° b = 13.5834(4) Å β = 90° c = 14.5624(4) Å γ = 90°
Volume	1724.03(8) Å ³
Z, calculated density	4, 1.254 mg/m ³
Absorption coefficient	0.593 mm ⁻¹
F(000)	688
Crystal size	0.160 x 0.120 x 0.100 mm
Theta range for data collection	4.451 to 66.636°
Limiting indices	-10 ≤ h ≤ 10, -16 ≤ k ≤ 16, -17 ≤ l ≤ 17
Reflections collected/unique	19731 / 3047 [R(int) = 0.0246]
Completeness to θ = 66.592	99.8 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7528 and 0.5929
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data/restraints/parameters	3047 / 0 / 227
Goodness-of-fit on F ²	1.066
Final R indices [I > 2 σ (I)]	R1 = 0.0278, wR2 = 0.0716
R indices (all data)	R1 = 0.0281, wR2 = 0.0719
Absolute structure parameter	-0.01(6)
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.181 and -0.174 e.Å ⁻³

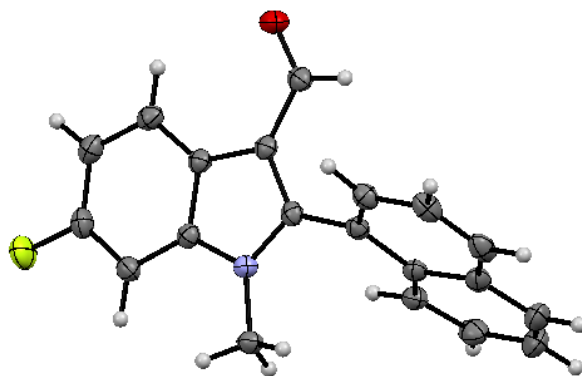


Table 5 : Crystallographic data for III-34

Identification code	2086167
Empirical formula	C ₂₀ H ₁₄ F N O
Formula weight	303.32
Temperature	120(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system, space group	Orthorhombic, P 21 21 21
Unit cell dimensions	a = 8.0242(4) Å α = 90° b = 12.0113(6) Å β = 90° c = 15.3542(7) Å γ = 90°
Volume	1479.85(12) Å ³
Z, calculated density	4, 1.361 mg/m ³
Absorption coefficient	0.752 mm ⁻¹
F(000)	632
Crystal size	0.200 x 0.200 x 0.100 mm
Theta range for data collection	4.674 to 66.596°
Limiting indices	-9<= <i>h</i> <=9, -14<= <i>k</i> <=14, -18<= <i>l</i> <=18
Reflections collected/unique	17773 / 2607 [R(int) = 0.0349]
Completeness to θ = 66.592	99.7 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7528 and 0.5584
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data/restraints/parameters	2607 / 0 / 209
Goodness-of-fit on F ²	1.050
Final R indices [<i>I</i> >2 σ (<i>I</i>)]	R1 = 0.0260, wR2 = 0.0691
R indices (all data)	R1 = 0.0261, wR2 = 0.0692
Absolute structure parameter	0.03(3)
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.117 and -0.166 e.Å ⁻³

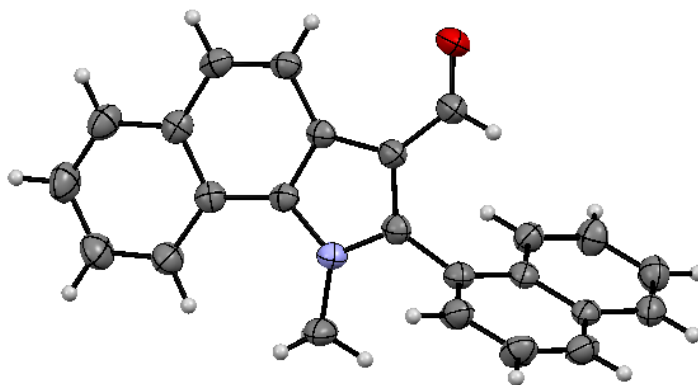


Table 6 : Crystallographic data for III-41

Identification code	III-41
Empirical formula	C ₂₄ H ₇ N O
Formula weight	335.38
Temperature	120(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P 1 21/c 1
Unit cell dimensions	a = 11.2733(4) Å α = 90° b = 15.9538(6) Å β = 114.4280(10)° c = 10.4927(4) Å γ = 90°
Volume	1718.20(11) Å ³
Z, calculated density	4, 1.297 mg/m ³
Absorption coefficient	0.616 mm ⁻¹
F(000)	704
Crystal size	0.100 x 0.100 x 0.150 mm
Theta range for data collection	4.31 to 66.72°
Limiting indices	-13 ≤ h ≤ 13, -19 ≤ k ≤ 19, -12 ≤ l ≤ 12
Reflections collected/unique	81917 / 3036 [R(int) = 0.0401]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7528 and 0.5929
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data/restraints/parameters	3047 / 0 / 227
Goodness-of-fit on F ²	1.082
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0464, wR2 = 0.1219
R indices (all data)	R1 = 0.0467, wR2 = 0.1221
Largest diff. peak and hole	0.3801 and -0.198 e.Å ⁻³

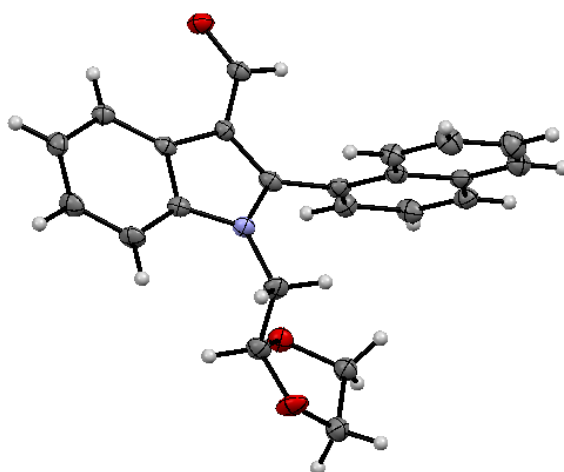


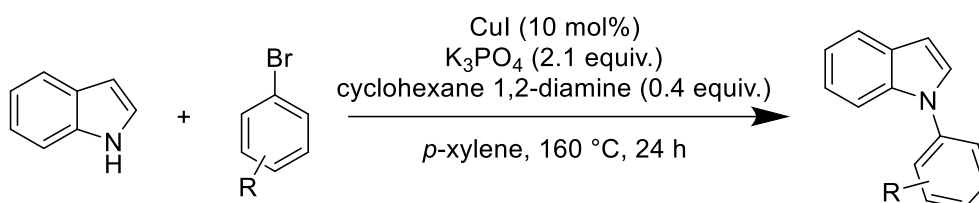
Table 7 : Crystallographic data for III-15

Identification code	III-15
Empirical formula	C ₅₃ H ₄₆ N ₂ O ₆
Formula weight	806.92
Temperature	120(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Triclinic, P-1
Unit cell dimensions	a = 8.7908(3) Å α = 93.820(2)° b = 9.8528(4) Å β = 94.2620(10)° c = 12.0886(5) Å γ = 104.4610(10)°
Volume	1007.12(7) Å ³
Z, calculated density	1, 1.330 mg/m ³
Absorption coefficient	0.087 mm ⁻¹
F(000)	426
Crystal size	0.150 x 0.200 x 0.200 mm
Theta range for data collection	2.14 to 27.89°
Limiting indices	-11 ≤ h ≤ 11, -12 ≤ k ≤ 12, -15 ≤ l ≤ 15
Reflections collected/unique	24084 / 4794 [R(int) = 0.0990]
Max. and min. transmission	0.9840 and 0.9700
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data/restraints/parameters	4794 / 0 / 296
Goodness-of-fit on F ²	1.048
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0443, wR2 = 0.1027
R indices (all data)	R1 = 0.0700, wR2 = 0.1084
Largest diff. peak and hole	0.291 and -0.270 e.Å ⁻³

Experimental details for Chapter 4

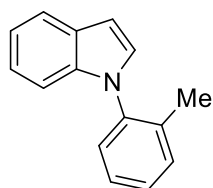
I. Synthesis of the starting materials

1. C-N Coupling



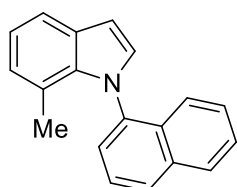
General procedure GP-IV-A: To a sealable argon purged round bottom flask equipped with a magnetic stirring bar indole (1.0 equiv.), CuI (10 mol%), potassium phosphate (2.1 equiv.), and corresponding aryl halide (1.5 equiv.) were added. The flask was evacuated and refilled with argon three times. Subsequently, cyclohexane-1,2-diamine (0.4 equiv.), and *p*-xylene (0.8 M) were added. The mixture was heated to 160 °C and stirred for 1 day. After cooling to 22 °C the mixture was neutralized with aq. sat. NH₄Cl, filtered through elite, extracted with ethyl acetate and washed with brine. The combined organic phases were dried over MgSO₄ and the volatiles were removed *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (CyH/DCM).

1-(*o*-tolyl)-1*H*-indole



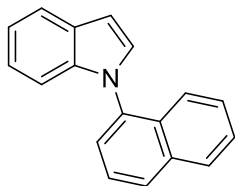
The general procedure **GP-IV-A** was followed using indole (2.93 g, 25.0 mmol, 1.0 equiv.) and 2-iodotoluene (3.83 mL, 30.0 mmol, 1.2 equiv.). Colorless oil (3.70 g, 17.9 mmol, **71%** yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 – 7.67 (m, 1H), 7.42 – 7.28 (m, 4H), 7.20 – 7.11 (m, 3H), 7.08 – 7.01 (m, 1H), 6.68 (dd, *J* = 3.2, 0.9 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.

7-methyl-1-(naphthalen-1-yl)-1*H*-indole



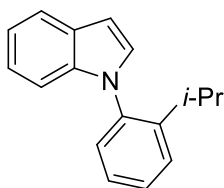
The general procedure **GP-IV-A** was followed using 7-methylindole (3.0 g, 22.9 mmol, 1.0 equiv.) and 1-bromonaphthalene (4.77 mL, 34.3 mmol, 1.5 equiv.). Colorless solid (1.48 g, 5.75 mmol, **25%** yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 – 7.91 (m, 2H), 7.65 – 7.48 (m, 4H), 7.39 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.6, 1.0 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.12 – 7.04 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.

1-(naphthalen-1-yl)-1H-indole



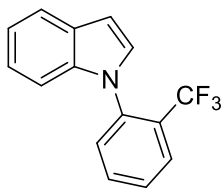
The general procedure **GP-IV-A** was followed using indole (3.0 g, 25.6 mmol, 1.0 equiv.) and 1-bromonaphthalene (5.34 mL, 38.4 mmol, 1.5 equiv.). Colorless solid (5.47 g, 22.5 mmol, **88%** yield). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 – 7.50 (m, 3H), 7.50 – 7.38 (m, 2H), 7.37 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.23 – 7.09 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 3.2 Hz, 1H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.

1-(2-isopropylphenyl)-1H-indole



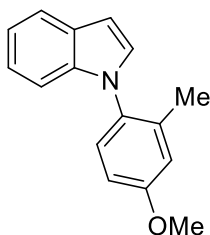
The general procedure **GP-IV-A** was followed using indole (1.96 g, 16.7 mmol, 1.0 equiv.) and 2-bromocumene (3.84 mL, 25.1 mmol, 1.5 equiv.). Light yellow oil (3.35 g, 14.2 mmol, **85%** yield). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 – 7.75 (m, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 2H), 7.44 – 7.37 (m, 1H), 7.37 – 7.33 (m, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 3H), 7.15 – 7.08 (m, 1H), 6.77 (dd, J = 3.2, 0.9 Hz, 1H), 2.75 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.9 Hz, 3H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.

1-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-indole



The general procedure **GP-IV-A** was followed using indole (1.52 g, 13.0 mmol, 1.0 equiv.) and 2-iodobenzotrifluoride (2.81 mL, 19.5 mmol, 1.5 equiv.). Colorless oil (743 mg, 2.84 mmol, **22%** yield). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 2H), 7.65 – 7.56 (m, 1H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 – 7.19 (m, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 7.06 – 6.97 (m, 1H), 6.69 (dd, J = 3.2, 0.9 Hz, 1H). $^{19}\text{F NMR}$ (377 MHz, CDCl_3) δ -60.11. The analytical data are in accordance with these reported in literature.^[451]

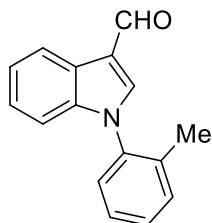
1-(4-methoxy-2-methylphenyl)-1H-indole



The general procedure **GP-IV-A** was followed using indole (1.76 g, 15.0 mmol, 1.0 equiv.) and 2-bromo-5-methoxytoluene (4.97 mL, 22.5 mmol, 1.5 equiv.). Light yellow oil (1:0.45 mixture between the product and the remaining aryl bromide, 2.80 g, 11.8 mmol, **54%** yield). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 – 7.67 (m, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17 – 7.12 (m, 3H), 7.03 – 7.00 (m, 1H), 6.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.87 – 6.82 (m, 1H), 6.65 (dd, J = 3.1, 0.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.01 (s, 3H). **HRMS (ESI):** m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{NO}$ 238.1226 found 238.1228. The product was used without further purification.

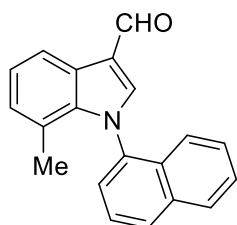
2. C-3 formylation

1-(*o*-tolyl)-1*H*-indole-3-carbaldehyde



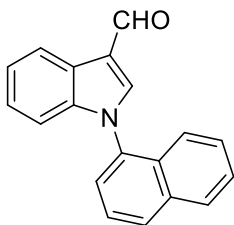
The general procedure **GP-III-C** was followed using 1-(*o*-tolyl)-1*H*-indole (2.68 g, 13.0 mmol, 1 equiv.). Orange oil (1.69 g, 7.20 mmol, **56%** yield). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 10.11 (s, 1H), 8.39 (dt, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.50 – 7.27 (m, 6H), 7.03 (dt, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H). Other data are consistent with reported literature values.

7-methyl-1-(naphthalen-1-yl)-1*H*-indole-3-carbaldehyde



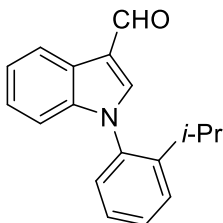
The general procedure **GP-III-C** was followed using 7-methyl-1-(naphthalen-1-yl)-1*H*-indole (1.48 g, 5.76 mmol, 1.0 equiv.). Yellow solid (1.27 g, 4.46 mmol, **78%** yield). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 10.12 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 3H), 7.45 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 185.18, 141.07, 137.99, 136.81, 133.83, 131.85, 130.09, 128.48, 128.12, 127.31, 127.16, 126.13, 125.61, 125.10, 123.64, 122.61, 122.51, 120.29, 119.23, 77.41, 77.16, 76.91, 18.06. IR (ν_{max}, thin film/cm⁻¹) 2925, 1661. **HRMS (ESI):** *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₁₆NO: 286.1226, found 286.1231.

1-(naphthalen-1-yl)-1*H*-indole-3-carbaldehyde



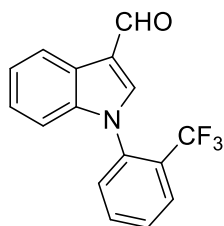
The general procedure **GP-III-C** was followed using 1-(naphthalen-1-yl)-1*H*-indole (1.48 g, 5.76 mmol, 1.0 equiv.). Yellow solid (1.27 g, 4.46 mmol, **78%** yield). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 10.16 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.67 – 7.56 (m, 3H), 7.46 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.40 – 7.36 (m, 2H), 7.26 – 7.23 (ddd, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H). Other data are consistent with reported literature values.

1-(2-isopropylphenyl)-1*H*-indole-3-carbaldehyde



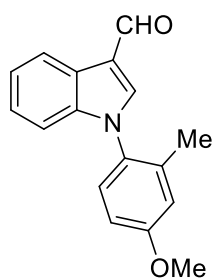
The general procedure **GP-III-C** was followed using 1-(2-isopropylphenyl)-1*H*-indole (3.76 g, 16.0 mmol, 1.0 equiv.). Yellow solid (3.65 g, 13.9 mmol, **87%** yield). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 10.11 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 2H), 7.41 – 7.24 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.59 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). The analytical data are in accordance with these reported in literature.

1-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-indole-3-carbaldehyde



The general procedure **GP-III-C** was followed using 1-(2-trifluoromethylphenyl)-1*H*-indole (743 mg, 2.84 mmol, 1.0 equiv.). Off-white solid (709 mg, 2.45 mmol, **86%** yield). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 10.11 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.80 – 7.67 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H). **¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃)** δ -59.96. The analytical data are in accordance with these reported in literature.

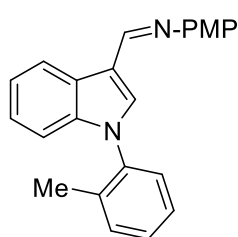
1-(4-methoxy-2-methylphenyl)-1*H*-indole-3-carbaldehyde



The general procedure **GP-III-C** was followed using a mixture of 1-(4-methoxy-2-methylphenyl)-1*H*-indole and the remaining aryl bromide (2.80 g, 11.8 mmol, 1.0 equiv.). The resulting solid was washed with Et₂O to yield the desired product as an off-white solid (1.26 g, 4.75 mmol, **40%** yield over the 2 previous steps). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 10.09 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.34 (ddd, *J* = 8.0, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.28 (ddd, *J* = 8.3, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.03 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 185.02, 160.18, 139.34, 138.88, 137.18, 129.60, 129.01, 124.89, 124.53, 123.26, 122.16, 119.26, 116.54, 112.38, 111.23, 55.70, 17.83. **IR (ν_{max}, thin film/cm⁻¹)** 2967, 1662, 1531, 1508, 1203, 750. **HRMS (ESI):** *m/z* [M+Na]⁺ calcd for C₁₇H₁₅NNaO₂: 288.0995, found 288.0989.

3. Imine synthesis

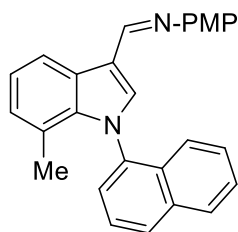
(*E*)-*N*-(4-methoxyphenyl)-1-(1-(*o*-tolyl)-1*H*-indol-3-yl)methanimine **IV-1a**



IV-1a

The general procedure **GP-III-E** was followed using 1-(*o*-tolyl)-1*H*-indole-3-carbaldehyde (1.69 g, 7.20 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-anisidine (975 mg, 7.92 mmol, 1.1 equiv.). Column chromatography on silica gel (*n*-pentane/Et₂O 8:2) yielded the title compound **IV-1a** (1.75 g, 5.14 mmol, **71%** yield) as an off-white solid. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 8.73 (s, 1H), 8.58 (dt, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.42 (dd, *J* = 3.7, 1.2 Hz, 2H), 7.38 – 7.26 (m, 6H), 7.04 (dt, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 157.61, 152.92, 146.74, 138.45, 137.49, 135.87, 133.62, 131.51, 129.04, 128.15, 127.15, 125.81, 123.86, 122.50, 122.06, 122.03, 116.65, 114.47, 110.93, 55.67, 17.74. **IR (ν_{max}, thin film/cm⁻¹)** 1620, 1500, 1462, 1311, 1241, 748. **HRMS (ESI):** *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₃H₂₁N₂O: 341.1648, found 341.1628.

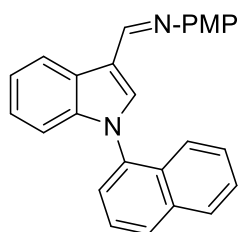
(E)-N-(4-methoxyphenyl)-1-(7-methyl-1-(naphthalen-1-yl)-1H-indol-3-yl)methanimine IV-1b



IV-1b

The general procedure **GP-III-E** was followed using 7-methyl-1-(naphthalen-1-yl)-1H-indole-3-carbaldehyde (1.27 g, 4.46 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-anisidine (577 mg, 4.69 mmol, 1.05 equiv.). Recrystallization from *n*-hexane/DCM/*i*-PrOH yielded the title compound **IV-1b** (1.13 g, 2.89 mmol, **65%** yield) as a salmon solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (s, 1H), 8.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.28 – 7.26 (m, 3H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.68 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 157.62, 152.95, 146.78, 138.03, 137.55, 135.90, 133.82, 132.26, 129.58, 128.35, 127.81, 127.10, 126.54, 126.40, 126.27, 125.12, 122.99, 122.35, 122.23, 122.09, 120.52, 116.44, 114.49, 55.69, 18.32. IR (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 1618, 1500, 1172, 1238, 778, 749. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$: 391.1805, found 391.1793.

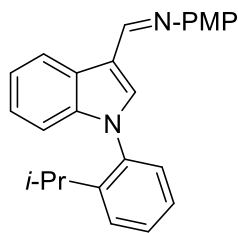
(E)-N-(4-methoxyphenyl)-1-(1-(naphthalen-1-yl)-1H-indol-3-yl)methanimine IV-1c



IV-1c

The general procedure **GP-III-E** was followed using 1-(naphthalen-1-yl)-1H-indole-3-carbaldehyde (5.1 g, 18.7 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-anisidine (2.42 g, 19.6 mmol, 1.05 equiv.). Recrystallization from *n*-hexane/DCM/*i*-PrOH yielded the title compound **IV-1c** (2.00 g, 5.31 mmol, **28%** yield) as a salmon solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.04 – 7.98 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.66 – 7.53 (m, 4H), 7.45 (dd, J = 5.7, 1.4 Hz, 2H), 7.37 – 7.32 (m, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 7.04 – 7.00 (m, 1H), 6.98 – 6.94 (m, 2H), 3.85 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 157.56, 152.77, 146.60, 139.33, 135.10, 134.63, 134.49, 130.28, 129.23, 128.43, 127.36, 126.94, 125.81, 125.52, 125.26, 123.84, 123.05, 122.53, 122.13, 121.99, 116.89, 114.39, 111.12, 55.57. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$: 377.1668 found 377.1648.

(E)-1-(1-(2-isopropylphenyl)-1H-indol-3-yl)-N-(4-methoxyphenyl)methanimine IV-1d

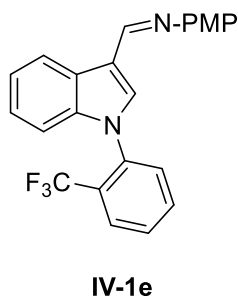


IV-1d

The general procedure **GP-III-E** was followed using 1-(2-isopropylphenyl)-1H-indole-3-carbaldehyde (3.65 g, 13.9 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-anisidine (1.79 g, 14.6 mmol, 1.05 equiv.). Recrystallization from *n*-hexane/DCM/*i*-PrOH yielded the title compound **IV-1d** (3.98 g, 10.8 mmol, **78%** yield) as a white solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (s, 1H), 8.58 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 2H), 7.37 – 7.26 (m, 6H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.68 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 6.9 Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 157.61, 152.98, 146.97, 146.74, 139.39, 136.02, 134.20, 129.71, 128.59, 128.47, 127.09, 126.89, 125.64, 123.89, 122.41, 122.05, 116.51, 114.47, 110.86, 55.66, 27.98, 24.73,

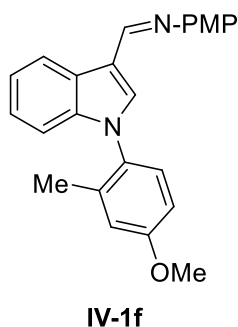
23.67. IR ($\nu_{\max}$, thin film/ cm^{-1}) 2965, 1618, 1496, 1461, 1238, 838, 755, 740. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$: 369.1961, found 369.1961.

(E)-N-(4-methoxyphenyl)-1-(1-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-indol-3-yl)methanimine IV-1e



The general procedure **GP-III-E** was followed using 1-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-indole-3-carbaldehyde (709 mg, 2.45 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-anisidine (317 mg, 2.57 mmol, 1.05 equiv.). Recrystallization from *n*-hexane/DCM/*i*-PrOH at -40 °C yielded the title compound **IV-1e** (198 mg, 0.50 mmol, **20%** yield) as an orange solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (s, 1H), 8.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 3H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 157.69, 152.79, 146.59, 139.88, 136.62 (d, J = 1.5 Hz), 134.64, 133.23, 131.04, 129.47, 128.78 (q, J = 31.2 Hz), 127.73 (q, J = 5.0 Hz), 125.72, 124.11, 123.07 (q, J = 273.7 Hz), 122.67, 122.31, 122.08, 117.33, 114.46, 110.64, 55.65. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -59.91. IR ($\nu_{\max}$, thin film/ cm^{-1}) 1622, 1501, 1316, 1242, 747. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$: 395.1366, found 395.1343.

(E)-1-(1-(4-methoxy-2-methylphenyl)-1H-indol-3-yl)-N-(4-methoxyphenyl)methanimine IV-1f

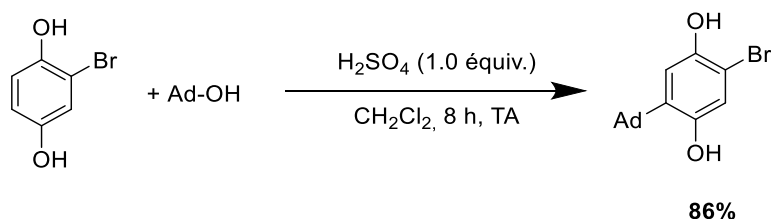


The general procedure **GP-III-E** was followed using 1-(4-methoxy-2-methylphenyl)-1H-indole-3-carbaldehyde (1.13 g, 4.26 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-anisidine (525 mg, 4.26 mmol, 1.0 equiv.). The resulting solid was washed with cold diethyl ether to yield the title compound **IV-1f** (960 mg, 2.60 mmol, **61%** yield) as a yellow solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (s, 1H), 8.58 – 8.53 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.30 (ddd, J = 7.9, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 4H), 7.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.96 – 6.89 (m, 3H), 6.85 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.04 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 159.80, 157.56, 152.95, 146.76, 138.79, 137.37, 134.02, 130.32, 129.18, 125.72, 123.75, 122.40, 122.03, 121.92, 116.38, 114.45, 112.19, 110.88, 55.65, 17.90. IR ($\nu_{\max}$, thin film/ cm^{-1}) 1620, 1501, 1242, 749. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$: 371.1754, found 371.1764.

II. Synthesis of new chiral ligands

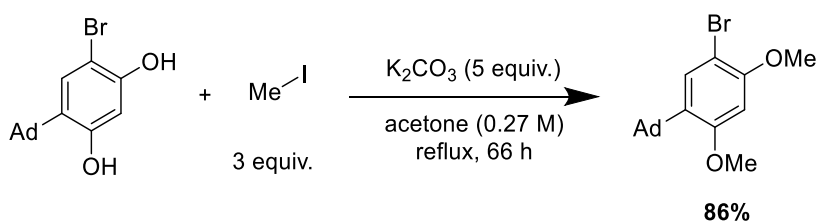
1. Synthesis of the precursors

2-(adamantan-1-yl)-5-bromobenzene-1,4-diol



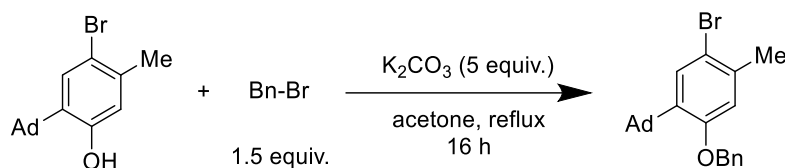
In a flask under argon, 1-adamantanol (1.79 g, 11.8 mmol, 1.0 equiv.) and 4-bromoresorcinol (2.22 g, 11.8 mmol, 1.0 equiv.) were dissolved in DCM (8.3 mL) and H_2SO_4 (0.65 mL, 18 M, 11.8 mmol, 1.0 equiv.) was then added. The resulting mixture was then stirred at room temperature for 8 h. The reaction was quenched by addition of a saturated solution of NaHCO_3 (25 mL). The phases were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 $\times$ 10 mL). The combined organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo* to give the pure desired product as an off-white solid (3.57 g, 11.0 mmol, **94%** yield). ^1H NMR (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 8.35 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 2.11 – 2.06 (m, 6H), 2.05 – 2.00 (m, 3H), 1.78 – 1.73 (m, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 156.77, 152.60, 130.74, 130.68, 105.39, 99.32, 41.04, 37.46, 36.55, 29.64. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}-\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}^{79}\text{BrO}_2$: 321.0496, found 321.0521.

1-(4-bromo-2,5-dimethoxyphenyl)adamantane



4-(adamantan-1-yl)-6-bromobenzene-1,3-diol (3.57 g, 11.0 mmol, 1.0 equiv.), K_2CO_3 (15.3 g, 110.5 mmol, 5.0 equiv.) and methyl iodide (2.1 mL, 33.1 mmol, 3 equiv.) were refluxed in acetone (41 mL) for 12 h. After completion of the reaction, the mixture was filtered through a pad of Celite and the solvent was removed under vacuum to give the title compound (3.34 g, 9.51 mmol, **86%** yield) as a white solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.08 – 2.01 (m, 9H), 1.75 (t, J = 3.0 Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 159.08, 154.52, 132.83, 130.92, 101.76, 97.92, 56.47, 55.50, 40.85, 37.16, 36.59, 29.18. IR (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 2900, 2848, 1599, 1498, 1454, 1283, 1206, 1028, 819. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}^{79}\text{BrO}_2$: 351.0954, found 351.0941.

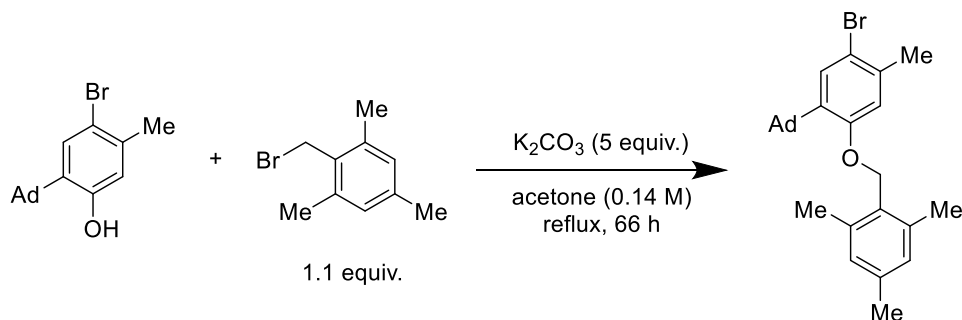
1-(2-(benzyloxy)-4-bromo-5-methoxyphenyl)adamantane



65%

2-(adamantan-1-yl)-4-bromo-5-methylphenol (1.20 g, 3.74 mmol, 1.0 equiv.), K_2CO_3 (2.58 g, 18.7 mmol, 5.0 equiv.) and benzyl bromide (670 μ L, 5.60 mmol, 1.5 equiv.) were refluxed in acetone (27 mL) for 16 h. After completion of the reaction, the mixture was filtered through a pad of Celite and the solvent was removed under vacuum to give the crude product. The crude product was dried under vacuum overnight at 70 °C to yield the title compound (996 mg, 2.42 mmol, **65%** yield) as a white solid. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 – 7.30 (m, 6H), 6.81 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.12 – 2.07 (m, 6H), 2.06 – 2.00 (m, 3H), 1.77 – 1.64 (m, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 157.07, 138.48, 137.18, 135.90, 130.65, 128.66, 127.95, 127.38, 116.02, 115.28, 40.62, 37.12, 36.97, 29.13, 22.78. IR (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 2903, 2846, 1454, 1371, 1363, 1239, 1177, 1166, 1026, 696. HRMS (APCI): m/z $[M]^+$ calcd for $C_{24}H_{27}^{79}BrO$: 410.1240, found 410.1273.

1-(4-bromo-5-methoxy-2-((2,4,6-trimethylbenzyl)oxy)phenyl)adamantane

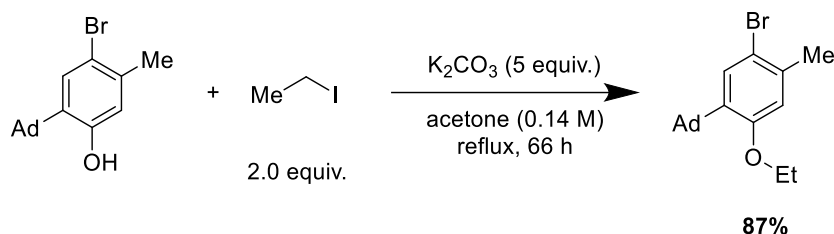


75%

2-(adamantan-1-yl)-4-bromo-5-methylphenol (964 mg, 3.0 mmol, 1.0 equiv.), K_2CO_3 (2.07 g, 15.0 mmol, 5.0 equiv.) and 2-(bromomethyl)-1,3,5-trimethylbenzene (703 mg, 3.3 mmol, 1.1 equiv.) were refluxed in acetone (22 mL) for 66 h. After completion of the reaction, the mixture was filtered through a pad of Celite and the solvent was removed under vacuum to give the crude product. The crude product was purified by column chromatography to yield the title compound (1.02 g, 2.24 mmol, **75%** yield) as a white solid. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 1.96 (d, J = 2.9 Hz, 6H), 1.90 (s, 3H), 1.65 – 1.58 (m, 3H), 1.54 – 1.47 (m, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 157.64, 138.42, 138.08, 137.82, 135.85, 130.48, 130.06, 129.04, 115.58, 114.59, 64.58, 40.44, 37.05, 36.83, 29.04, 22.83, 21.22, 19.63. IR (ν_{max} , thin film/ cm^{-1})

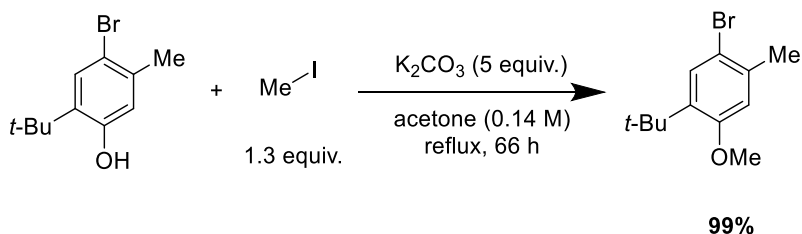
2900, 2847, 1449, 1363, 1237, 1165, 1030, 853, 641. **HRMS (APCI):** m/z $[M]^+$ calcd for $C_{12}H_{17}^{79}BrO$: 256.0457, found 256.0467.

1-(4-bromo-2-ethoxy-5-methoxyphenyl)adamantane



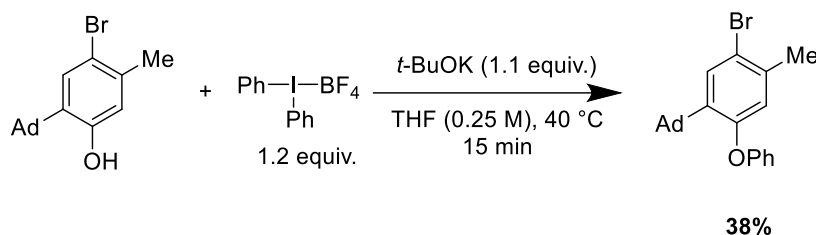
2-(adamantan-1-yl)-4-bromo-5-methylphenol (1.08 g, 3.36 mmol, 1.0 equiv.), K_2CO_3 (2.32 g, 16.8 mmol, 5.0 equiv.) and ethyl iodide (538 μ L, 6.7 mmol, 2.0 equiv.) were refluxed in acetone (27 mL) for 66 h. After completion of the reaction, the mixture was filtered through a pad of Celite and the solvent was removed under vacuum to give the title compound (1.02 g, 2.92 mmol, **87%** yield) as an off-white solid. **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.29 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.01 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.10 – 2.03 (m, 9H), 1.78 – 1.73 (m, 6H), 1.47 (t, J = 7.0 Hz, 3H). **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 157.24, 138.20, 135.75, 130.39, 115.47, 114.91, 63.79, 40.64, 37.21, 36.92, 29.19, 22.74, 15.05. **IR (ν_{max} , thin film/ cm^{-1})** 2908, 2887, 2847, 1448, 1385, 1377, 1246, 1180, 1169, 1034, 877, 823, 640. **HRMS (APCI):** m/z $[M]^+$ calcd for $C_{19}H_{25}^{79}BrO$: 348.1083, found 348.1060.

1-bromo-4-(*tert*-butyl)-2,5-dimethoxybenzene



4-bromo-2-*tert*-butyl-6-methylphenol (748 mg, 3.08 mmol, 1.0 equiv.), K_2CO_3 (2.13 g, 15.4 mmol, 5.0 equiv.) and methyl iodide (249 μ L, 4.0 mmol, 1.3 equiv.) were refluxed in acetone (24 mL) for 66 h. After completion of the reaction, the mixture was filtered through a pad of Celite and the solvent was removed under vacuum to give the title compound (780 mg, 3.03 mmol, **99%** yield) as a light yellow solid. **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.36 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.34 (s, 9H). **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)** δ 157.73, 138.10, 136.09, 130.36, 115.32, 114.27, 55.37, 34.72, 29.72, 22.78. **IR (ν_{max} , thin film/ cm^{-1})** 2948, 1490, 1368, 1093, 838. **HRMS (APCI):** m/z $[M]^+$ calcd for $C_{12}H_{17}^{79}BrO$: 256.0457, found 256.0467.

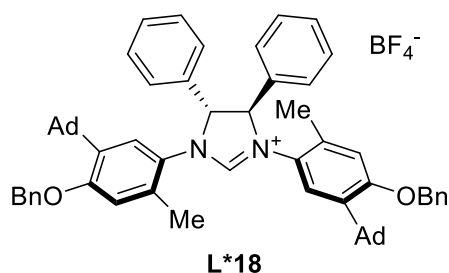
1-(4-bromo-5-methoxy-2-phenoxyphenyl)adamantane



To a suspension of *t*-BuOK (247 mg, 2.2 mmol, 1.1 equiv.) in THF (8.1 mL) was added 2-(adamantan-1-yl)-4-bromo-5-methylphenol (643 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv.) at 0 °C and the reaction was left to stir at this temperature for 15 min. Then, diphenyliodonium tetrafluoroborate (883 mg, 2.4 mmol, 1.2 equiv.) was added in one portion and the reaction was stirred at 40 °C for 15 min. After complete consumption of the phenol, the reaction was quenched with H₂O at 0 °C and an aqueous work-up using dichloromethane was performed. The resulting crude material was purified by flash chromatography (CyH/DCM 98:2) to yield the title compound (300 mg, 0.76 mmol, **38%** yield) as an off-white solid. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.44 (s, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.09 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.09 – 2.06 (m, 6H), 2.06 – 2.02 (m, 3H), 1.76 – 1.71 (m, 6H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 157.79, 155.28, 140.95, 136.48, 131.09, 129.93, 122.97, 122.65, 118.99, 118.85, 41.06, 36.99, 36.82, 29.07, 22.39. **HRMS (APCI):** *m/z* [M]⁺ calcd for C₂₃H₂₅⁷⁹BrO: 396.1083, found 396.1074.

2. Synthesis of the chiral ligands

(4*R*,5*R*)-1,3-bis(5-adamantyl-4-benzyloxy-2-methylphenyl)-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-ium tetrafluoroborate **L*18**

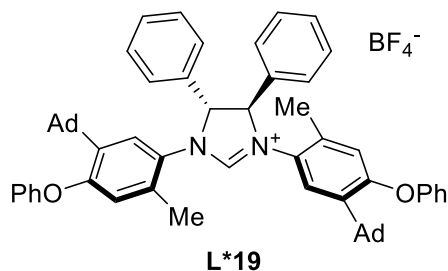


The general procedure **GP-III-I** was followed using (*R,R*)-1,2-diphenylethylenediamine (747 mg, 3.52 mmol, 1.0 equiv.) and 1-(2-(benzyloxy)-5-bromo-4-methylphenyl)adamantane (3.04 g, 7.39 mmol, 2.1 equiv.). The resulting solid was washed with methanol to yield the crude diarylated diamine (2.80 g, 3.21 mmol, **91%** yield) as a light yellow solid. The crude *N,N'*-diarylated diamine (621 mg, 0.71 mmol, 1.0 equiv.) was then

treated with HBF₄ in triethyl orthoformate. Purification by column chromatography on silica gel (DCM → DCM/Acetone 4:1) and subsequent precipitation from *n*-hexane/DCM yielded **L*18** (395 mg, 0.41 mmol, **57%** yield) as an off-white solid. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 8.68 (s, 1H), 7.53 – 7.29 (m, 20H), 6.85 (s, 2H), 6.76 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 5.04 (s, 4H), 2.47 (s, 6H), 1.96 (s, 6H), 1.93 – 1.83 (m, 12H), 1.64 (m, 12H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 158.43, 157.71, 137.80, 136.60, 134.71, 132.44, 130.34, 129.82, 128.59, 128.31, 127.98, 127.46, 126.20, 125.19, 114.91, 76.82, 76.28, 70.40, 40.03, 36.88, 36.79, 28.85,

18.06. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3) δ -1.00. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -151.89, -151.94. IR (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 2903, 1619, 1216, 1026, 697. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}-\text{BF}_4]^+$ calcd for $\text{C}_{63}\text{H}_{67}\text{N}_2\text{O}_2$: 883.5197 found 883.5196. $[\alpha]_D^{20} = +143.8^\circ$ ($c = 0.61$, CHCl_3).

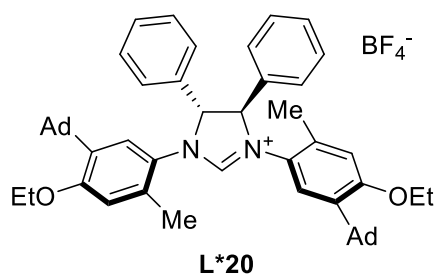
(4*R*,5*R*)-1,3-bis(5-adamantyl-4-phenoxy-2-methylphenyl)-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-ium tetrafluoroborate L*19



The general procedure **GP-III-I** was followed using (*R,R*)-1,2-diphenylethylenediamine (72 mg, 0.34 mmol, 1.0 equiv.) and 1-(4-bromo-5-methyl-2-phenoxyphenyl)adamantane (282 mg, 0.71 mmol, 2.1 equiv.). The resulting solid was washed with methanol to yield the crude diarylated diamine (207 mg, 0.24 mmol, **72%** yield) as a light brown solid. The crude *N,N'*-diarylated diamine (180 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv.) was then

treated with HBF_4 in triethyl orthoformate. Purification by column chromatography on silica gel ($\text{DCM} \rightarrow \text{DCM}/\text{Acetone}$ 4:1) and subsequent precipitation from *n*-hexane/ DCM yielded **L*19** (111 mg, 0.12 mmol, **55%** yield) as a light yellow solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (s, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 10H), 7.36 – 7.33 (m, 4H), 7.11 (tt, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 2H), 7.03 (s, 2H), 6.97 – 6.93 (m, 4H), 6.58 (s, 2H), 5.64 (s, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.01 – 1.97 (m, 6H), 1.95 – 1.87 (m, 12H), 1.71 – 1.65 (m, 12H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 157.86, 157.44, 156.93, 140.37, 134.49, 132.43, 130.52, 130.10, 129.93, 128.44, 127.48, 127.16, 123.62, 122.07, 119.54, 76.34, 40.55, 36.90, 36.84, 28.96, 17.81. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3) δ -0.98. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -151.58, -151.64. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}-\text{BF}_4]^+$ calcd for $\text{C}_{61}\text{H}_{63}\text{N}_2\text{O}_2$: 855.4884, found 855.4828. $[\alpha]_D^{20} = +161.2^\circ$ ($c = 0.065$, CHCl_3).

(4*R*,5*R*)-1,3-bis(5-adamantyl-4-ethoxy-2-methylphenyl)-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-ium tetrafluoroborate L*20

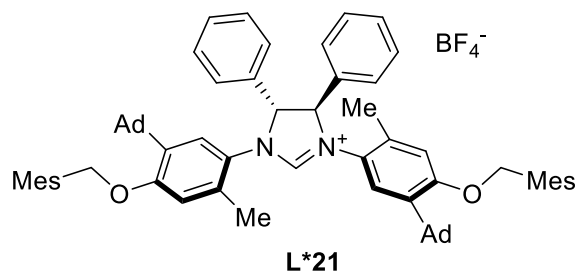


The general procedure **GP-III-I** was followed using (*R,R*)-1,2-diphenylethylenediamine (106 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.) and 1-(5-bromo-2-ethoxy-4-methylphenyl)adamantane (367 mg, 1.05 mmol, 2.1 equiv.). The resulting solid was washed with methanol to yield the crude diarylated diamine (203 mg, 0.26 mmol, **53%** yield) as a light brown solid. The crude *N,N'*-diarylated diamine (190 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv.) was then

treated with HBF_4 in triethyl orthoformate. Purification by column chromatography on silica gel ($\text{DCM} \rightarrow \text{DCM}/\text{Acetone}$ 4:1) and subsequent precipitation from *n*-hexane/ DCM yielded **L*20** (130 mg, 0.15 mmol, **61%** yield) as an off-white solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (s, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 10H), 6.79 (s, 2H), 6.63 (s, 2H), 5.56 (s, 2H), 3.99 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H), 2.44 (s, 6H), 2.02 – 1.97 (m, 6H), 1.91 – 1.80 (m, 12H), 1.75 – 1.66 (m, 12H), 1.44 (t, $J = 6.9$ Hz, 6H). ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3) δ -1.02. ^{19}F NMR

(471 MHz, CDCl₃) δ -152.02, -152.07. IR ($\nu_{\max}$, thin film/cm⁻¹) 2904, 2849, 1619, 1215, 1046, 732. HRMS (ESI): m/z [M-BF₄]⁺ calcd for C₅₃H₆₃N₂O₂: 759.4884, found 759.4918. $[\alpha]_D^{20} = +104.0^\circ$ ($c = 0.173$, CHCl₃).

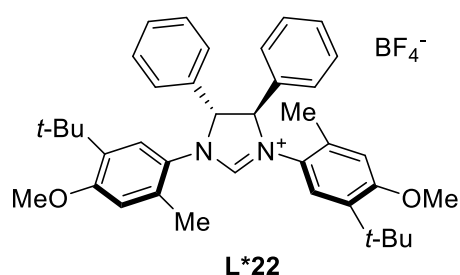
(4*R*,5*R*)-1,3-bis(5-adamantyl-2-methyl-4-((2,4,6-trimethylbenzyl)oxy)phenyl)-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-ium tetrafluoroborate L*21



The general procedure **GP-III-I** was followed using (*R,R*)-1,2-diphenylethylenediamine (127 mg, 0.60 mmol, 1.0 equiv.) and 1-(5-bromo-4-methyl-2-((2,4,6-trimethylbenzyl)oxy)phenyl)adamantane (571 mg, 1.26 mmol, 2.1 equiv.). The resulting solid was washed with methanol to yield the crude diarylated diamine (475 mg, 0.50 mmol, **83%** yield)

as a light brown solid. The crude *N,N'*-diarylated diamine (460 mg, 0.48 mmol, 1.0 equiv.) was then treated with HBF₄ in triethyl orthoformate. Purification by column chromatography on silica gel (DCM → DCM/Acetone 4:1) and subsequent precipitation from *n*-hexane/DCM yielded **L*21** (320 mg, 0.30 mmol, **63%** yield) as an off-white solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (s, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 10H), 6.87 (s, 4H), 6.85 (s, 2H), 6.82 (s, 2H), 5.59 (s, 2H), 4.95 (s, 4H), 2.52 (s, 6H), 2.32 (s, 12H), 2.28 (s, 6H), 1.86 – 1.82 (m, 6H), 1.80 – 1.70 (m, 13H), 1.58 – 1.53 (m, 6H), 1.46 – 1.40 (m, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.19, 157.84, 138.18, 137.94, 137.92, 134.91, 132.50, 130.40, 129.90, 129.66, 129.03, 128.45, 126.11, 125.06, 114.60, 76.50, 64.71, 40.01, 36.95, 36.77, 28.90, 21.20, 19.69, 18.16. ¹¹B NMR (160 MHz, CDCl₃) δ -1.00. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -151.79, -151.84. IR ($\nu_{\max}$, thin film/cm⁻¹) 2904, 1618, 1455, 1217, 1057. HRMS (ESI): m/z [M-BF₄]⁺ calcd for C₆₉H₇₉N₂O₂: 967.6136, found 967.6177. $[\alpha]_D^{20} = +104.2^\circ$ ($c = 0.22$, CHCl₃).

(4*R*,5*R*)-1,3-bis(5-(*tert*-butyl)-4-methoxy-2-methylphenyl)-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-ium tetrafluoroborate L*22

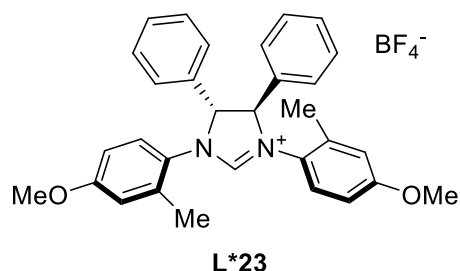


The general procedure **GP-III-I** was followed using (*R,R*)-1,2-diphenylethylenediamine (150 mg, 0.71 mmol, 1.0 equiv.) and 1-bromo-5-*tert*-butyl-4-methoxy-2-methylbenzene (382 mg, 1.48 mmol, 2.1 equiv.). The resulting solid was washed with methanol to yield the crude diarylated diamine (384 mg, 0.68 mmol, **96%** yield) as an orange solid. The crude *N,N'*-diarylated diamine (380 mg, 0.68 mmol, 1.0 equiv.) was then

treated with HBF₄ in triethyl orthoformate. Purification by column chromatography on silica gel (DCM → DCM/Acetone 4:1) and subsequent precipitation from *n*-hexane/DCM yielded **L*22** (390 mg, 0.59 mmol, **87%** yield) as an orange solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (s, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 11H),

6.92 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 3.78 (s, 6H), 2.46 (s, 6H), 1.17 (s, 18H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 159.22, 157.77, 137.65, 134.63, 132.66, 130.44, 129.83, 128.42, 126.38, 124.80, 113.95, 76.40, 55.28, 34.70, 29.35, 18.08. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3) δ -1.02. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -151.88, -151.93. IR (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 2960, 1620, 1214, 1054, 1033, 909, 728. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}-\text{BF}_4]^+$ calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_2$: 575.3632, found 575.3652. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +137.3^\circ$ ($c = 0.52$, CHCl_3).

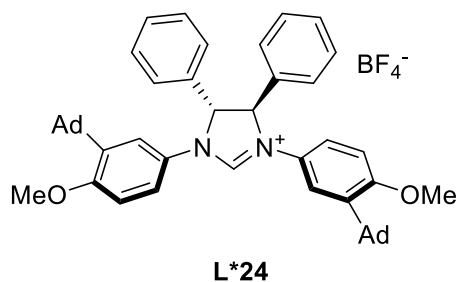
(4*R*,5*R*)-1,3-bis(4-methoxy-2-methylphenyl)-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-ium tetrafluoroborate L*23



The general procedure **GP-III-I** was followed using (*R,R*)-1,2-diphenylethylenediamine (212 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv.) and 2-bromo-5-methoxytoluene (422 mg, 2.1 mmol, 2.1 equiv.). The crude product was directly treated with HBF_4 in triethyl orthoformate. Purification by column chromatography on silica gel ($\text{DCM} \rightarrow \text{DCM}/\text{Acetone}$ 4:1) and subsequent precipitation from *n*-hexane/ DCM yielded **L*23** (410 mg, 0.74

mmol, **74%** yield over two steps) as an orange solid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (s, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 12H), 6.71 – 6.63 (m, 4H), 5.68 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 2.40 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -151.39, -151.44. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}-\text{BF}_4]^+$ calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2$: 463.2380, found 463.2405. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +269.2^\circ$ ($c = 0.39$, CHCl_3).

(4*R*,5*R*)-1,3-bis(5-adamantyl-4-methoxyphenyl)-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-ium tetrafluoroborate L*24



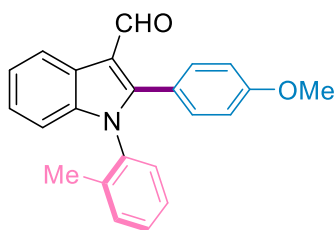
The general procedure **GP-III-I** was followed using (*R,R*)-1,2-diphenylethylenediamine (212 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv.) and 1-(4-bromo-2-methoxybenzene) (675 mg, 2.1 mmol, 2.1 equiv.). The resulting solid was washed with methanol to yield the crude diarylated diamine (630 mg, 0.91 mmol, **91%** yield) as an orange solid. The crude *N,N'*-diarylated diamine (520 mg, 0.74 mmol, 1.0 equiv.) was then treated with HBF_4 in

triethyl orthoformate. Purification by column chromatography on silica gel ($\text{DCM} \rightarrow \text{DCM}/\text{Acetone}$ 4:1) and subsequent precipitation from *n*-hexane/ DCM yielded **L*24** (250 mg, 0.32 mmol, **43%** yield) as an off-white solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.26 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz, 2H), 7.47 – 7.38 (m, 10H), 6.89 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 5.59 (s, 2H), 3.77 (s, 6H), 2.00 – 1.96 (m, 6H), 1.86 – 1.80 (m, 12H), 1.71 – 1.66 (m, 12H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 158.84, 152.80, 139.80, 135.34, 130.23, 130.13, 127.26, 127.17, 121.00, 119.85, 113.00, 75.46, 55.37, 40.14, 37.24, 36.99, 28.96. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3) δ -0.74. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -151.42, -151.47. IR (ν_{max} , thin film/ cm^{-1})

2903, 2849, 1617, 1496, 1456, 1241, 1052, 730. **HRMS (ESI):** m/z $[M-BF_4]^+$ calcd for $C_{49}H_{55}N_2O_2$: 348.1083, found 348.1060. $[\alpha]_D^{20} = +84.5^\circ$ ($c = 0.083$, $CHCl_3$).

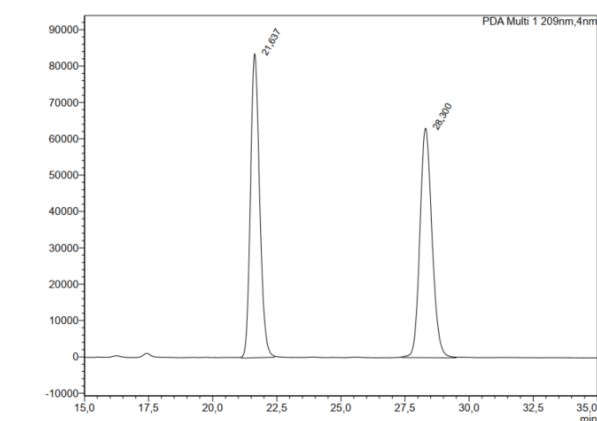
III. Catalytic tests

2-(4-methoxyphenyl)-1-(*o*-tolyl)-1*H*-indole-3-carbaldehyde IV-3



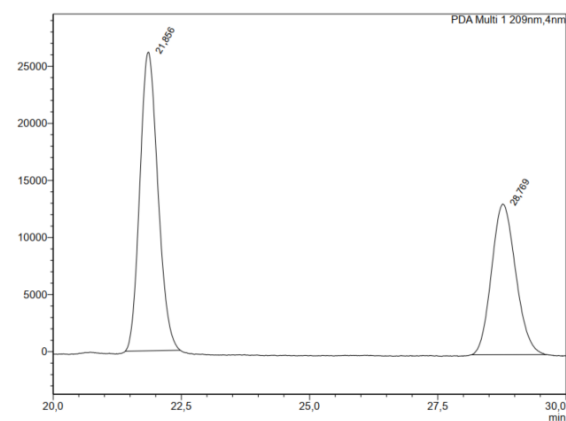
IV-3

This compound was prepared according to the general procedure **GP-III-J**. As this compound was synthesized only during the optimization of the reaction conditions, here is the partial analytical description of the titled compound. **1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 9.94 (s, 1H), 8.49 (dt, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 7.26 – 7.21 (m, 4H), 6.92 (dt, $J = 8.2, 0.9$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.87 (s, 3H). **GC-MS (EI):** 341.2 (M^{+}). R_t (ID column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C, 209 nm) = 21.6 min (59.5%), 28.3 min (40.5%).



<PDA Chromatogram>

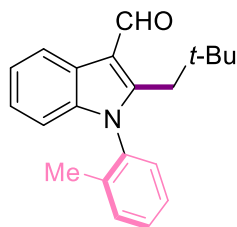
Peak Table						
Peak	Ret. time	Area	Height	Area%	Capacity Factor(k')	Resolution(USP)
1	21.637	5077632	81627	59.075		
2	28.300	3071486	61130	40.925	0.308	8.792
Total						



<PDA Chromatogram>

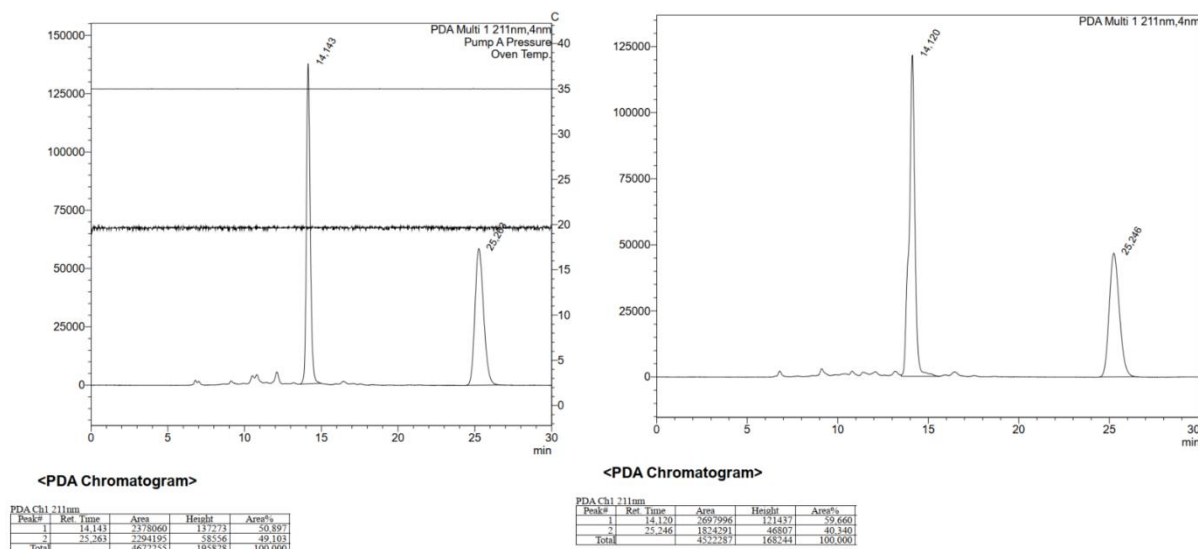
Peak Table						
Peak	Ret. time	Area	Height	Area%	Capacity Factor(k')	Resolution(USP)
1	21.637	6410096	261527	59.696		
2	28.300	4321346	13198	40.304	0.316	9.035
Total						

2-neopentyl-1-(*o*-tolyl)-1*H*-indole-3-carbaldehyde IV-4

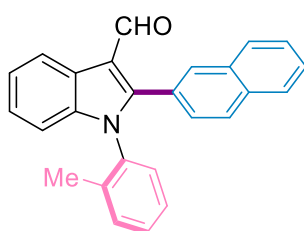


IV-4

This compound was a common by-product of the reaction. **1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 10.22 (s, 1H), 8.43 (dt, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.51 – 7.36 (m, 3H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.19 (ddd, $J = 8.3, 7.1, 1.2$ Hz, 1H), 6.84 (dt, $J = 8.2, 0.9$ Hz, 1H), 2.86 (AB system, $J_{AB} = 14.0$ Hz, $\nu_{AB} = 194.0$ Hz, 2H), 0.87 (s, 9H). **GC-MS (EI):** 305.2 (M^{+}). R_t (ID column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C, 211 nm) = 14.1 min (60%), 25.2 min (40%).

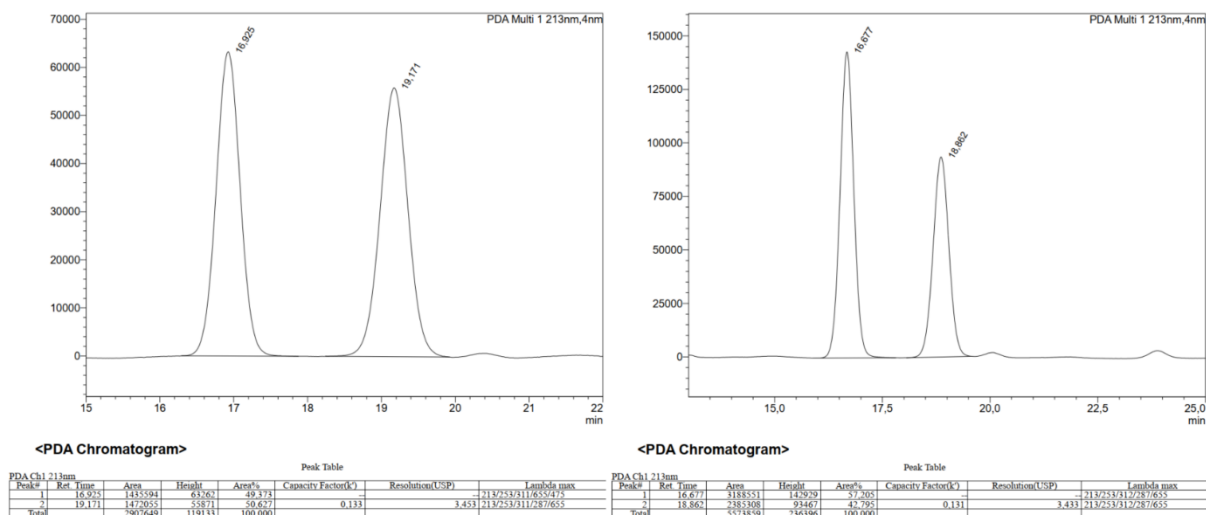


2-(naphthalen-2-yl)-1-(*o*-tolyl)-1*H*-indole-3-carbaldehyde IV-5

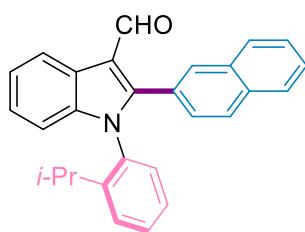


IV-5

The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **IV-1a** (34.1 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.), 2-chloronaphthalene **IV-2b** (32.5 mg, 0.20 mmol, 2.0 equiv.) and **L*16** (8.5 mg, 0.010 mmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel yielded **IV-5** (9.4 mg, 0.026 mmol, **26%** yield) as a yellow solid. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 10.04 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.85 – 7.80 (m, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.36 – 7.32 (m, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 1.93 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 187.52, 150.92, 138.13, 136.51, 135.43, 133.20, 132.58, 131.57, 131.44, 129.46, 129.38, 128.40, 127.97, 127.78, 127.40, 127.20, 127.06, 126.91, 126.16, 125.34, 124.54, 123.63, 122.27, 116.41, 111.03, 17.66. **IR** ($\nu_{\max}$, thin film/cm⁻¹) 2925, 1655, 1386, 751. **HRMS (ESI):** *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₇H₂₂N₂O: 362.1539, found 362.1560. **R_t** (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C, 213 nm) = 16.7 min (57%), 18.9 min (43%).

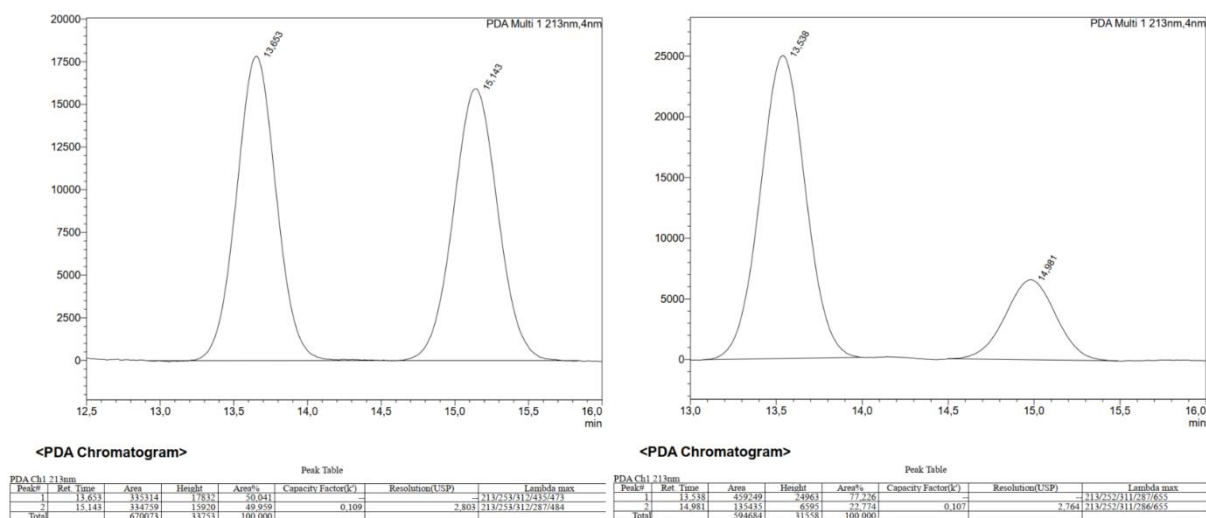


1-(2-isopropylphenyl)-2-(naphthalen-2-yl)-1H-indole-3-carbaldehyde IV-6

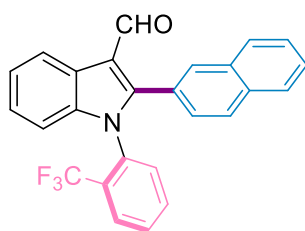


IV-6

The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **IV-1d** (36.9 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), 2-chloronaphthalene **IV-2b** (32.5 mg, 0.20 mmol, 2.0 equiv.) and **L*16** (8.5 mg, 0.010 mmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel yielded **IV-6** (22 mg, 0.056 mmol, **56%** yield) as a yellow solid. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 10.01 (s, 1H), 8.54 (dt, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 – 7.76 (m, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 4H), 7.34 – 7.27 (m, 3H), 6.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.39 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 0.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.66 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 187.51, 151.26, 147.21, 139.11, 133.69, 133.12, 132.51, 131.86, 129.96, 129.70, 128.32, 127.82, 127.74, 127.58, 127.37, 127.29, 126.89, 126.64, 126.01, 125.14, 124.45, 123.59, 122.11, 116.33, 111.12, 27.84, 24.97, 22.57. **IR (ν_{max}, thin film/cm⁻¹)** 2963, 1655, 1454, 1385, 752. **HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺** calcd for C₂₈H₂₄NO: 390.1852, found 390.1834. **R_t** (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C, 213 nm) = 13.5 min (77%), 15.0 min (22%). The ee value was found to be not reproducible.

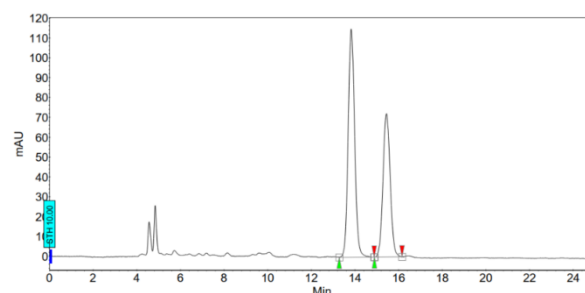
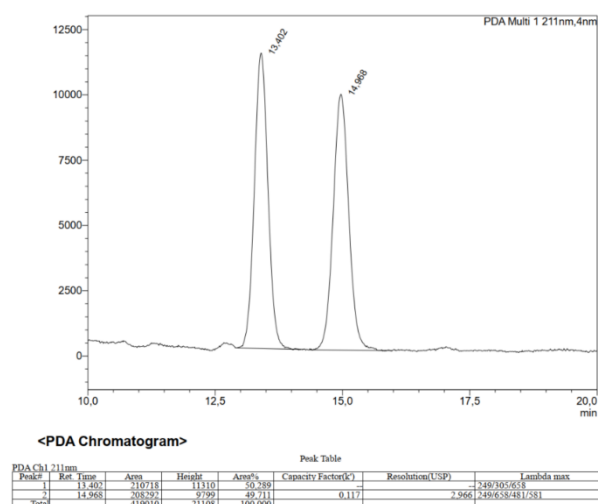


2-(naphthalen-2-yl)-1-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-indole-3-carbaldehyde IV-7



IV-7

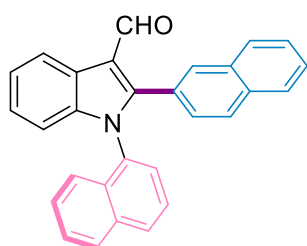
The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **IV-1e** (39.4 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.) and 2-chloronaphthalene **IV-2b** (32.5 mg, 0.20 mmol, 2.0 equiv.). Purification by flash chromatography on silica gel yielded **IV-7** (13 mg, 0.031 mmol, **31%** yield) as a yellow solid with an enantiomeric ratio of 59:41. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.96 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 – 7.78 (m, 2H), 7.78 – 7.73 (m, 2H), 7.67 – 7.62 (m, 1H), 7.57 (ddd, *J* = 8.4, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.54 – 7.51 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 2H), 7.30 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 187.66, 151.71, 139.61, 134.54 – 134.33 (m), 133.31, 133.16, 132.59, 132.53, 132.00, 130.09, 129.58 (q, *J* = 31.4 Hz), 128.51, 128.16 (q, *J* = 5.3 Hz), 128.07, 127.85, 127.57, 127.51, 127.04, 125.79, 125.11, 124.70, 126.49 – 119.46 (q, *J* = 270 Hz), 123.79, 122.24, 117.45, 111.11. ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -60.12. IR (ν_{max}, thin film/cm⁻¹) 2925, 1656, 1457, 1315, 751 HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₆H₁₇F₃NO 416.1257, found 416.1244. *R*_t (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C, 220 nm) = 13.8 min (59%), 15.4 min (41%).



Peak results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mAU]	Area [mAU Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN1	13.83	58.92	115.1	39.5	58.921
2	UNKNOWN1	15.44	41.08	72.3	27.6	41.079
Total			100.00	187.4	67.1	100.000

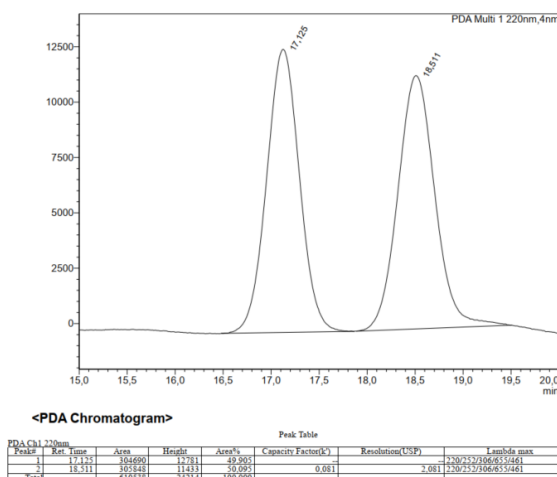
1-(naphthalen-1-yl)-2-(naphthalen-2-yl)-1H-indole-3-carbaldehyde IV-8



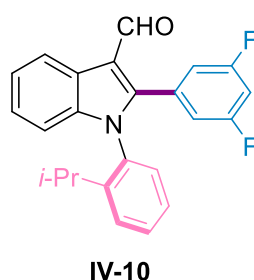
IV-8

The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **IV-1c** (37.6 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.) and 2-chloronaphthalene **IV-2b** (32.5 mg, 0.20 mmol, 2.0 equiv.). Purification by flash chromatography on silica gel yielded **IV-8** (14 mg, 0.035 mmol, **35%** yield) as a yellow solid with no enantiomeric excess. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.05 (s, 1H), 7.93 – 7.89 (m, 3H), 7.74 – 7.70 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 8.2, 6.5, 1.5 Hz, 1H), 7.48 – 7.47 (m, 1H), 7.47 – 7.44 (m, 2H), 7.44 – 7.41 (m, 2H), 7.41 – 7.39 (m, 2H), 7.37 (dd, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 2H). ¹³C

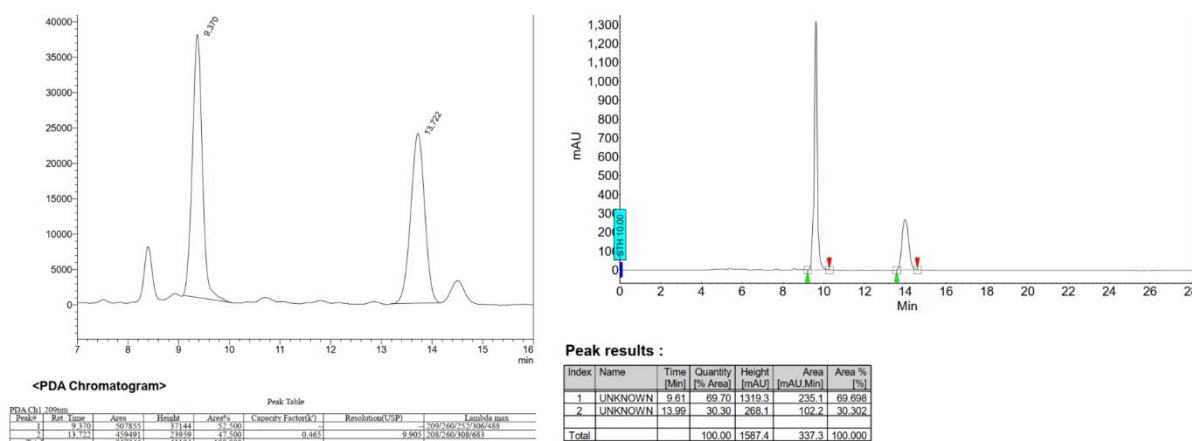
NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 187.61, 151.98, 139.24, 134.25, 133.18, 133.08, 132.47, 131.37, 130.91, 129.68, 128.57, 128.33, 127.87, 127.71, 127.68, 127.39, 127.26, 126.94, 126.87, 126.78, 126.15, 125.40, 125.25, 124.57, 123.70, 122.82, 122.27, 116.77, 111.43. **IR** ($\nu_{\max}$, thin film/cm⁻¹) 2925, 1653, 1406, 750. **HRMS (ESI)**: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₇H₂₂N₂O: 398.1539, found 398.1562. **R_t** (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C, 220 nm) = 17.1 min (50%), 18.5 min (50%).



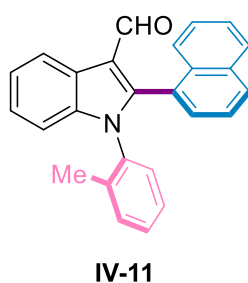
2-(3,5-difluorophenyl)-1-(2-isopropylphenyl)-1H-indole IV-10



The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **IV-1d** (36.9 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), 3,5-difluorochlorobenzene **IV-2c** (22 μ L, 0.20 mmol, 2.0 equiv.) and **L*16** (8.5 mg, 0.010 mmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel yielded **IV-10** (26 mg, 0.07 mmol, **69%** yield) as a yellow solid with an enantiomeric ratio of 70:30. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.99 (s, 1H), 8.50 (dt, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 8.3, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 2H), 7.35 (td, J = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.91 – 6.86 (m, 2H), 6.86 – 6.80 (m, 1H), 2.30 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 186.47, 162.40 (dd, J = 250.9, 12.9 Hz), 147.62 (t, J = 2.4 Hz), 147.11, 139.01, 133.06, 131.69 (t, J = 10.1 Hz), 130.37, 129.46, 127.49, 126.93, 124.98, 124.79, 123.91, 122.26, 116.47, 114.68, 114.32, 111.25, 105.08 (t, J = 24.9 Hz), 27.85, 24.99, 22.61. **¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃)** δ -108.39. **HRMS (ESI)**: m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₄H₂₀F₂NO 376.1507 found 376.1503. **R_t** (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C, 209 nm) = 9.6 min (70%), 14.0 min (30%).

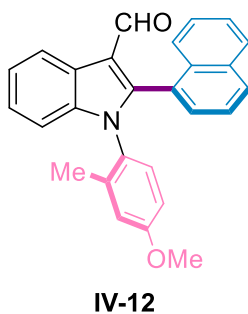


2-(naphthalen-1-yl)-1-(*o*-tolyl)-1*H*-indole IV-11



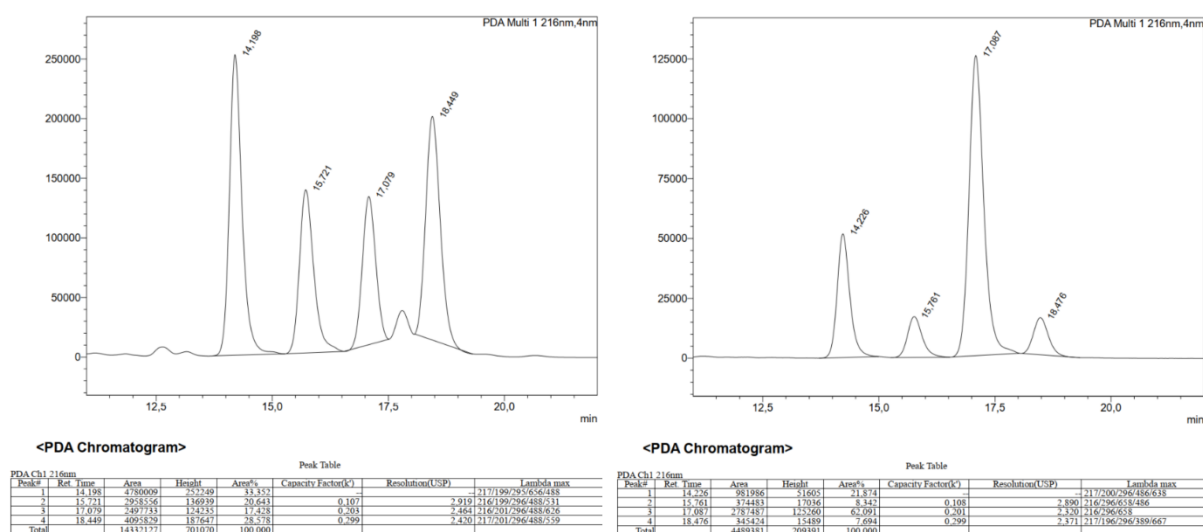
The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **IV-1a** (68.1 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.), 1-chloronaphthalene **IV-2d** (54 μ L, 0.40 mmol, 2.0 equiv.) and **L*16** (8.5 mg, 0.010 mmol, 10 mol%). NMR analysis of the crude reaction mixture showed a diastereoisomeric ratio of 85:15. Purification by flash chromatography on silica gel yielded **IV-11** (36 mg, 0.010 mmol, **50%** yield) as a light yellow solid. Separation of the diastereoisomers was not possible, here are some characteristic data of the major diastereoisomer. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 9.56 (s, 1H), 8.47 (dt, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.13 – 7.09 (m, 2H), 7.04 – 6.99 (m, 1H), 6.91 (dt, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 1.79 (s, 3H). **GC-MS (EI):** 360.1 (M^{+}). Moreover, we did not manage to find suitable conditions for the chiral separation of the four diastereoisomers of **IV-11**.

1-(4-methoxy-2-methylphenyl)-2-(naphthalen-1-yl)-1*H*-indole IV-12

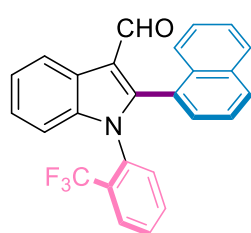


The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **IV-1f** (36.9 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.), 1-chloronaphthalene **IV-2d** (27 μ L, 0.20 mmol, 2.0 equiv.) and **L*16** (8.5 mg, 0.010 mmol, 10 mol%). Purification by flash chromatography on silica gel yielded **IV-12** (26 mg, 0.07 mmol, **69%** yield) as a yellow solid. NMR analysis of the crude reaction mixture showed a diastereoisomeric ratio of 4.8:1. The major diastereoisomer has an *ee* of 78% whereas the minor diastereoisomer has an *ee* of 44%. Characteristic data of the major diastereoisomer: **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.61 (s, 1H), 8.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.90 – 7.82 (m, 3H), 7.51 – 7.38 (m, 5H), 7.32 (ddd, J = 8.3, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.82 (s, 3H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 187.26, 159.59, 149.81, 138.92, 137.79, 133.41, 133.18, 130.89, 130.85, 130.17, 128.53, 127.83, 127.08, 126.44, 126.41, 125.76, 124.94, 124.65, 124.44, 123.67, 122.24, 117.69, 116.14, 112.08, 111.32, 55.43, 18.30. **HRMS (ESI):** m/z [$M+Na$]⁺ calcd for C₂₇H₂₁NNaO₂:

414.1464 found 414.1475. R_t (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C, 216 nm) = major diastereoisomer: 15.8 min (8%), 17.1 min (62%); minor diastereoisomer: 14.2 min (22%), 18.5 min (8%).

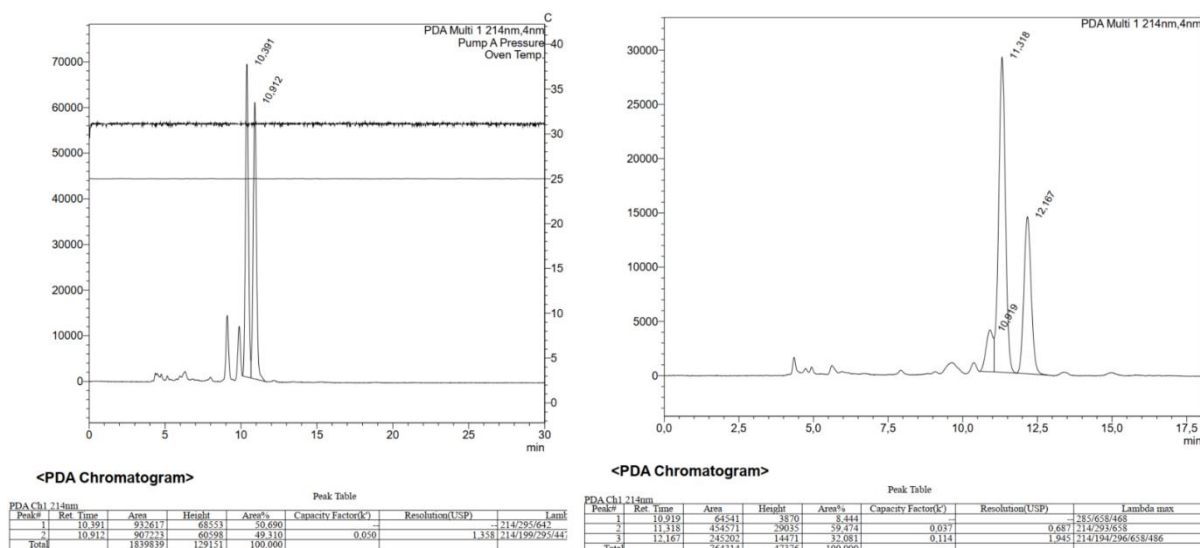


2-(naphthalen-1-yl)-1-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-indole IV-13



IV-13

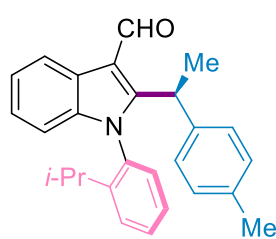
The general procedure **GP-III-J** was followed using indole **IV-1e** (39.4 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.) and 1-chloronaphthalene **IV-2d** (27 μ L, 0.20 mmol, 2.0 equiv.). NMR analysis of the crude reaction mixture showed a diastereoisomeric ratio of 50:50. Purification by flash chromatography on silica gel yielded **IV-13** (8.3 mg, 0.010 mmol, **20%** yield). Partial separation of the diastereoisomers. Characteristic data of diastereoisomer A: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.58 (s, 1H), 8.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.89 – 7.82 (m, 2H), 7.76 – 7.66 (m, 2H), 7.57 – 7.50 (m, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 2H), 7.45 – 7.38 (m, 3H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -59.60. Diastereoisomer B: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.60 (s, 1H), 8.52 (dt, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 8.01 – 7.95 (m, 1H), 7.89 – 7.79 (m, 2H), 7.71 – 7.64 (m, 1H), 7.63 – 7.59 (m, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 1H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -59.44. **HRMS (ESI):** m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NNaO}$: 438.1076 found 438.1078. R_t (IC column, Hex/IPA 80/20, 0.8 mL/min, 25 °C, 216 nm) = major diastereoisomer: 15.8 min (8%), 17.1 min (62%); minor diastereoisomer: 11.3 min (65%), 18.5 min (35%).



General procedure GP-IV-B: Iron-catalyzed C-H alkylation of indoles

In an over-dried 10 mL Schlenk tube, were placed the indole substrate (0.10 mmol, 1.0 equiv.), $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (3.5 mg, 10 mol%) and the chiral ligand (0.020 mmol, 20 mol%). The Schlenk tube was closed with a rubber septum, then evacuated and backfilled with argon 3 times. THF (0.20 mL), TMEDA (30 μL , 0.20 mmol, 2.0 equiv.) and the styrene derivative (0.15 mmol, 1.5 equiv.) were added *via* syringe. CyMgCl in THF (0.11 mmol, 1.1 equiv.) was then added dropwise at ambient temperature and the resulting mixture was stirred at 45 °C for 16-66 h. Then, the reaction mixture was allowed to cool to room temperature, diluted with THF (1 mL) and quenched with HCl (1.5 mL, 1M). The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 1 h. The phases were then separated, the aqueous layer was extracted three times with EtOAc (3 $\times$ 5 mL). The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography to afford the desired product.

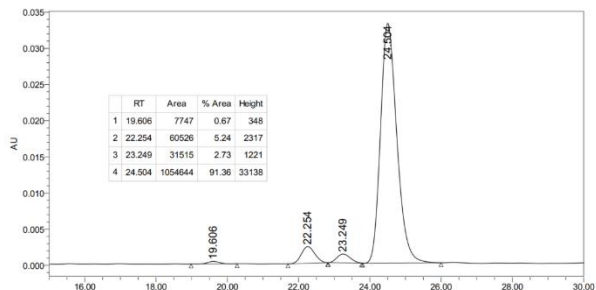
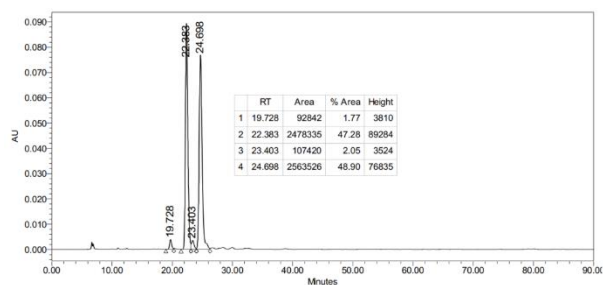
1-(2-isopropylphenyl)-2-(1-(*p*-tolyl)ethyl)-1*H*-indole-3-carbaldehyde IV-15



IV-15

The general procedure **GP-IV-B** was followed using indole **IV-1d** (36.9 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.), 4-methylstyrene (20.0 μL , 0.15 mmol, 1.5 equiv.) and **L*16** (16.4 mg, 0.020 mmol, 20 mol%). NMR analysis of the crude reaction mixture showed a diastereomeric ratio > 95:5. Purification by column chromatography on silica gel (CyH/EtOAc 100/0 $\rightarrow$ 97/3) yielded **IV-15** (29 mg, 0.079 mmol, **79%** yield) as a yellow solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.25 (s, 1H), 8.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 2H), 7.35 – 7.24 (m, 2H), 7.19 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.10 – 7.03 (m, 5H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 2.47 (sept, J = 6.8 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.86 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 186.46, 155.30, 147.95, 139.86, 138.35, 136.48, 133.35, 130.52,

129.41, 127.04, 126.03, 123.72, 123.50, 122.15, 114.78, 111.28, 36.69, 27.92, 27.04, 24.76, 23.79, 22.74, 21.04. **IR** (ν_{max} , thin film/ cm^{-1}) 2964, 2924, 1650, 1456, 1398, 756, 742, 730, 609. **HRMS (ESI):** m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NNaO}$: 404.1985, 404.1965. R_t (IB column, Hex/IPA 95/5, 0.5 mL/min, 25 °C, 254 nm) = major diastereoisomer: 22.3 min (5.3%), 24.5 (91.3%) ; minor diastereoisomer: 19.6 min (0.7%), 23.2 min (2.7%).



IV. Crystallographic data

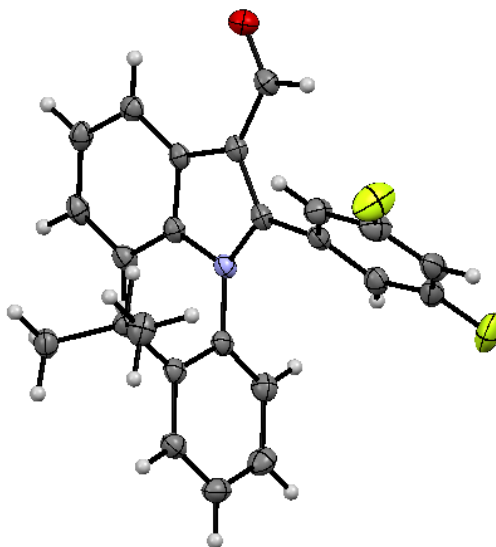


Table 8 : Crystallographic data for IV-9

Identification code	IV-9
Empirical formula	C ₂₄ H ₁₉ F ₂ N O
Formula weight	375.40 g/mol
Temperature	120(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system, space group	Triclinic, P-1
Unit cell dimensions	a = 8.2173(4) Å α = 83.2590(10)° b = 9.4780(4) Å β = 76.082(2)° c = 12.5693(6) Å γ = 79.280(2)°
Volume	930.91(8) Å ³
Z, calculated density	2, 1.339 g/m ³
Absorption coefficient	0.783 mm ⁻¹
F(000)	392
Crystal size	0.150 x 0.200 x 0.200 mm
Theta range for data collection	3.63 to 66.71°
Limiting indices	-9 ≤ h ≤ 8, -11 ≤ k ≤ 11, -14 ≤ l ≤ 14
Reflections collected/unique	40240 / 3292 [R(int) = 0.0274]
Completeness to θ = 66.592	99.8 %

Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7528 and 0.6849
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data/restraints/parameters	3292 / 0 / 255
Goodness-of-fit on F ²	1.038
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0321, wR2 = 0.0819
R indices (all data)	R1 = 0.0325, wR2 = 0.0822
Largest diff. peak and hole	0.217 and -0.201 e.Å ⁻³

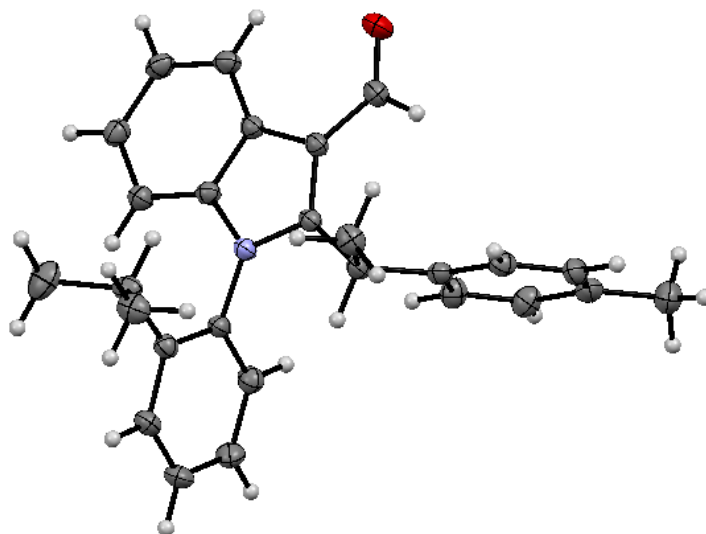


Table 9 : Crystallographic data for IV-15

Identification code	IV-15
Empirical formula	C ₂₇ H ₂₇ N O
Formula weight	381.49
Temperature	120(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P 2 ₁ /c
Unit cell dimensions	a = 7.7599(3) Å α = 90° b = 16.1944(5) Å β = 93.703(2)° c = 16.4046(6) Å γ = 90°
Volume	2057.21(13) Å ³
Z, calculated density	4, 1.232 Mg/m ³

Absorption coefficient	0.074 mm ⁻¹
F(000)	816
Crystal size	0.220 x 0.150 x 0.120 mm
Theta range for data collection	2.488 to 27.930°
Limiting indices	-10<=h<=10, -21<=k<=21, -21<=l<=21
Reflections collected/unique	58576 / 4936 [R(int) = 0.0525]
Completeness to θ = 66.592	100 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7456 and 0.6963
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data/restraints/parameters	4936 / 0 / 266
Goodness-of-fit on F²	1.047
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0452, wR2 = 0.1094
R indices (all data)	R1 = 0.0542, wR2 = 0.1162
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.338 and -0.253 e.A ⁻³

Bibliographie

- [1] T. Rogge, N. Kaplaneris, N. Chatani, J. Kim, S. Chang, B. Punji, L. L. Schafer, D. G. Musaev, J. Wencel-Delord, C. A. Roberts, R. Sarpong, Z. E. Wilson, M. A. Brimble, M. J. Johansson, L. Ackermann, *Nat. Rev. Methods Primer* **2021**, *1*, 1–31.
- [2] P. Gandeepan, T. Müller, D. Zell, G. Cera, S. Warratz, L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2018**, *119*, 2192–2452.
- [3] K. Gao, N. Yoshikai, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1208–1219.
- [4] N. Yoshikai, in *Cobalt Catal. Org. Synth.*, John Wiley & Sons, Ltd, **2019**, pp. 89–161.
- [5] P.-S. Lee, N. Yoshikai, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 22–25.
- [6] J. Loup, U. Dhawa, F. Pesciaoli, J. Wencel-Delord, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2–18.
- [7] Ł. Woźniak, N. Cramer, *Trends Chem.* **2019**, *1*, 471–484.
- [8] C. K. Hazra, Q. Dherbassy, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13871–13875.
- [9] S. Jerhaoui, F. Chahdoura, C. Rose, J.-P. Djukic, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22*, 17397–17406.
- [10] Q. Dherbassy, J.-P. Djukic, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4668–4672.
- [11] Q. Dherbassy, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5238–5245.
- [12] S. Jerhaoui, J.-P. Djukic, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Chem. – Eur. J.* **2017**, *23*, 15594–15600.
- [13] J. Wencel-Delord, A. Panossian, F. R. Leroux, F. Colobert, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3418–3430.
- [14] J. K. Cheng, S.-H. Xiang, S. Li, L. Ye, B. Tan, *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 4805–4902.
- [15] J. Wencel-Delord, F. Colobert, *SynOpen* **2020**, *04*, 107–115.
- [16] C.-X. Liu, W.-W. Zhang, S.-Y. Yin, Q. Gu, S.-L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 14025–14040.
- [17] K. Yamaguchi, J. Yamaguchi, A. Studer, K. Itami, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2165–2169.
- [18] K. Yamaguchi, H. Kondo, J. Yamaguchi, K. Itami, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3753–3757.
- [19] Q.-H. Nguyen, S.-M. Guo, T. Royal, O. Baudoin, N. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2161–2167.
- [20] Z.-J. Jia, C. Merten, R. Gontla, C. G. Daniliuc, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2429–2434.
- [21] Z. Li, Y. Chen, C. Wang, G. Xu, Y. Shao, X. Zhang, S. Tang, J. Sun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 25714–25718.
- [22] Ł. Woźniak, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 18532–18536.
- [23] J. Loup, D. Zell, J. C. A. Oliveira, H. Keil, D. Stalke, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 14197–14201.
- [24] N. Jacob, Y. Zaid, J. C. A. Oliveira, L. Ackermann, J. Wencel-Delord, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 798–806.
- [25] P. W. Glunz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 53–60.
- [26] S. R. LaPlante, P. J. Edwards, L. D. Fader, A. Jakalian, O. Hucke, *ChemMedChem* **2011**, *6*, 505–513.
- [27] I. Takahashi, Y. Suzuki, O. Kitagawa, *Org. Prep. Proced. Int.* **2014**, *46*, 1–23.
- [28] J. Frey, A. Malekafzali, I. Delso, S. Choppin, F. Colobert, J. Wencel-Delord, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 8844–8848.

- [29] X. Bao, J. Rodriguez, D. Bonne, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 12623–12634.
- [30] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford [England]; New York, **1998**.
- [31] J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Nature* **2002**, *417*, 507–514.
- [32] R. H. Crabtree, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2001**, 2437–2450.
- [33] A. R. Dick, M. S. Sanford, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439–2463.
- [34] H. M. L. Davies, R. E. J. Beckwith, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861–2904.
- [35] J. T. Groves, P. Viski, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3628–3634.
- [36] W. Zhang, F. Wang, S. D. McCann, D. Wang, P. Chen, S. S. Stahl, G. Liu, *Science* **2016**, *353*, 1014–1018.
- [37] R. Jazzar, J. Hitce, A. Renaudat, J. Sofack-Kreutzer, O. Baudoin, *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 2654–2672.
- [38] D. Gallego, E. A. Baquero, *Open Chem.* **2018**, *16*, 1001–1058.
- [39] L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315–1345.
- [40] D. Lapointe, K. Fagnou, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1118–1126.
- [41] L.-C. Campeau, M. Parisien, A. Jean, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581–590.
- [42] S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848–10849.
- [43] D. García-Cuadrado, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066–1067.
- [44] Y. Boutadla, D. L. Davies, S. A. Macgregor, A. I. Poblador-Bahamonde, *Dalton Trans.* **2009**, 5820–5831.
- [45] R. A. Alharis, C. L. McMullin, D. L. Davies, K. Singh, S. A. Macgregor, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 8896–8906.
- [46] Y. Boutadla, D. L. Davies, S. A. Macgregor, A. I. Poblador-Bahamonde, *Dalton Trans.* **2009**, 5887–5893.
- [47] J. Oxgaard, W. J. Tenn, R. J. Nielsen, R. A. Periana, W. A. Goddard, *Organometallics* **2007**, *26*, 1565–1567.
- [48] D. Zell, M. Bursch, V. Müller, S. Grimme, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10378–10382.
- [49] S. De Sarkar, W. Liu, S. I. Kozhushkov, L. Ackermann, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1461–1479.
- [50] F. Zhang, D. R. Spring, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 6906–6919.
- [51] W. Ma, P. Gandeepan, J. Li, L. Ackermann, *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1435–1467.
- [52] P. Gandeepan, L. Ackermann, *Chem* **2018**, *4*, 199–222.
- [53] J. Wencel-Delord, T. Dröge, F. Liu, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740–4761.
- [54] J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 369–375.
- [55] L. Guillemard, N. Kaplaneris, L. Ackermann, M. J. Johansson, *Nat. Rev. Chem.* **2021**, *5*, 522–545.
- [56] R. Giri, B.-F. Shi, K. M. Engle, N. Maugel, J.-Q. Yu, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3242–3272.
- [57] D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624–655.
- [58] T. Gensch, M. N. Hopkinson, F. Glorius, J. Wencel-Delord, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2900–2936.
- [59] F. Wang, S. Yu, X. Li, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 6462–6477.
- [60] D. L. Davies, S. A. Macgregor, C. L. McMullin, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8649–8709.
- [61] Z. Dong, Z. Ren, S. J. Thompson, Y. Xu, G. Dong, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9333–9403.
- [62] Y. Wei, P. Hu, M. Zhang, W. Su, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8864–8907.
- [63] Y. Yang, J. Lan, J. You, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8787–8863.
- [64] M. M. Lorion, K. Maindan, A. R. Kapdi, L. Ackermann, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 7399–7420.
- [65] J. C. K. Chu, T. Rovis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 62–101.
- [66] J. Yamaguchi, A. D. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960–9009.
- [67] P. B. Brady, V. Bhat, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 5179–5190.

- [68] R. R. Karimov, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4234–4241.
- [69] S. K. Sinha, G. Zanon, D. Maiti, *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 1178–1192.
- [70] D. J. Abrams, P. A. Provencher, E. J. Sorensen, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 8925–8967.
- [71] D. J. Schipper, K. Fagnou, *Chem. Mater.* **2011**, *23*, 1594–1600.
- [72] J. Zhang, L. J. Kang, T. C. Parker, S. B. Blakey, C. K. Luscombe, S. R. Marder, *Molecules* **2018**, *23*, 922.
- [73] L. Ackermann, *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 260–269.
- [74] M. Seki, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 867–877.
- [75] J. Hubrich, T. Himmler, L. Rodefeld, L. Ackermann, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 4089–4093.
- [76] M. Hapke, G. Hilt, in *Cobalt Catal. Org. Synth.*, John Wiley & Sons, Ltd, **2019**, pp. 1–23.
- [77] M. S. Kharasch, E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2316–2320.
- [78] I. U. Khand, G. R. Knox, P. L. Pauson, W. E. Watts, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 36a–36a.
- [79] I. U. Khand, G. R. Knox, P. L. Pauson, W. E. Watts, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1973**, 975–977.
- [80] K. M. Nicholas, R. Pettit, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 3475–3478.
- [81] M. Moselage, J. Li, L. Ackermann, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 498–525.
- [82] S. Wang, S.-Y. Chen, X.-Q. Yu, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 3165–3180.
- [83] T. Yoshino, S. Matsunaga, *Synlett* **2019**, *30*, 1384–1400.
- [84] Kan. Kanamori, W. E. Broderick, R. F. Jordan, R. D. Willett, J. Ivan. Legg, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7122–7124.
- [85] W. E. Broderick, Kan. Kanamori, R. D. Willett, J. Ivan. Legg, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 3875–3881.
- [86] C. Hu, R. M. Chin, T. D. Nguyen, K. T. Nguyen, P. S. Wagenknecht, L. C. Nathan, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 7602–7607.
- [87] H.-F. Klein, M. Helwig, U. Koch, U. Flörke, H.-J. Haupt, *Z. Für Naturforschung B* **1993**, *48*, 778–784.
- [88] R. Beck, H. Sun, X. Li, S. Camadanli, H.-F. Klein, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, *2008*, 3253–3257.
- [89] H.-F. Klein, S. Camadanli, R. Beck, D. Leukel, U. Flörke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 975–977.
- [90] J. Li, D. Zhang, H. Sun, X. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1897–1907.
- [91] S. Camadanli, R. Beck, U. Flörke, H.-F. Klein, *Dalton Trans.* **2008**, 5701–5704.
- [92] R. Beck, S. Camadanli, U. Flörke, H.-F. Klein, *J. Organomet. Chem.* **2015**, *778*, 47–55.
- [93] H.-F. Klein, R. Beck, U. Flörke, H.-J. Haupt, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, *2003*, 1380–1387.
- [94] N. Liu, X. Li, H. Sun, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 2537–2542.
- [95] G. Xu, H. Sun, X. Li, *Organometallics* **2009**, *28*, 6090–6095.
- [96] J. Xing, H. Sun, B. Xue, X. Li, O. Fuhr, D. Fenske, *Organometallics* **2017**, *36*, 975–980.
- [97] T. Yoshino, H. Ikemoto, S. Matsunaga, M. Kanai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2207–2211.
- [98] L. Ackermann, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8948–8954.
- [99] D. Tilly, G. Dayaker, P. Bachu, *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 2756–2777.
- [100] T. K. Hyster, *Catal. Lett.* **2015**, *145*, 458–467.
- [101] Y. Kommagalla, N. Chatani, *Coord. Chem. Rev.* **2017**, *350*, 117–135.
- [102] G. Pototschnig, N. Maulide, M. Schnürch, *Chem. – Eur. J.* **2017**, *23*, 9206–9232.
- [103] R. Santhoshkumar, C.-H. Cheng, *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 2266–2288.
- [104] A. A. Mishra, D. Subhedar, B. M. Bhanage, *Chem. Rec.* **2019**, *19*, 1829–1857.
- [105] A. Baccalini, S. Vergura, P. Dolui, G. Zanon, D. Maiti, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 10119–10141.
- [106] S. Murahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 6403–6404.
- [107] G. Halbritter, F. Knoch, A. Wolski, H. Kisch, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1603–1605.
- [108] C. P. Lenges, M. Brookhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3165–3166.
- [109] C. P. Lenges, P. S. White, M. Brookhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6965–6979.
- [110] A. D. Bolig, M. Brookhart, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14544–14545.

- [111] F. Kakiuchi, S. Murai, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 826–834.
- [112] K. Gao, P.-S. Lee, T. Fujita, N. Yoshikai, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12249–12251.
- [113] P.-S. Lee, T. Fujita, N. Yoshikai, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17283–17295.
- [114] T. Yamakawa, N. Yoshikai, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4459–4465.
- [115] Z. Ding, N. Yoshikai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4698–4701.
- [116] Z. Ding, N. Yoshikai, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4180–4183.
- [117] Z. Ding, N. Yoshikai, *Synthesis* **2011**, *2011*, 2561–2566.
- [118] B. J. Fallon, E. Derat, M. Amatore, C. Aubert, F. Chemla, F. Ferreira, A. Perez-Luna, M. Petit, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2448–2451.
- [119] B. J. Fallon, E. Derat, M. Amatore, C. Aubert, F. Chemla, F. Ferreira, A. Perez-Luna, M. Petit, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2292–2295.
- [120] B. A. Suslick, T. D. Tilley, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 11203–11218.
- [121] R. Santhoshkumar, S. Mannathan, C.-H. Cheng, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4208–4211.
- [122] R. Santhoshkumar, S. Mannathan, C.-H. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 16116–16120.
- [123] C.-S. Wang, S. Di Monaco, A. N. Thai, Md. S. Rahman, B. P. Pang, C. Wang, N. Yoshikai, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 12878–12889.
- [124] K. Komeyama, T. Kashiwara, K. Takaki, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5659–5662.
- [125] T. Yamakawa, N. Yoshikai, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 196–199.
- [126] B. J. Fallon, J.-B. Garsi, E. Derat, M. Amatore, C. Aubert, M. Petit, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 7493–7497.
- [127] A. R. Hajipour, Z. Khorsandi, *Tetrahedron Lett.* **2019**, 151396.
- [128] M. Rueping, B. J. Nachtsheim, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 6.
- [129] Y. Nakao, N. Kashiwara, K. S. Kanyiva, T. Hiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4451–4454.
- [130] S. Pan, N. Ryu, T. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17474–17477.
- [131] K. Gao, N. Yoshikai, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 400–402.
- [132] Z. Yang, H. Yu, Y. Fu, *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 12093–12103.
- [133] J. Dong, P.-S. Lee, N. Yoshikai, *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 1140–1142.
- [134] P.-S. Lee, N. Yoshikai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1240–1244.
- [135] W. Xu, N. Yoshikai, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1392–1395.
- [136] B. A. Suslick, T. D. Tilley, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1495–1499.
- [137] W. Xu, N. Yoshikai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14166–14170.
- [138] L. Ilies, Q. Chen, X. Zeng, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5221–5223.
- [139] K. Gao, N. Yoshikai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6888–6892.
- [140] Z. Ding, N. Yoshikai, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1536–1542.
- [141] W. Xu, N. Yoshikai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12731–12735.
- [142] Z. Ding, N. Yoshikai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8574–8578.
- [143] T. Yamakawa, N. Yoshikai, *Chem. – Asian J.* **2014**, *9*, 1242–1246.
- [144] W. Xu, J. H. Pek, N. Yoshikai, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2564–2568.
- [145] T. Andou, Y. Saga, H. Komai, S. Matsunaga, M. Kanai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3213–3216.
- [146] S. Yamamoto, Y. Saga, T. Andou, S. Matsunaga, M. Kanai, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 401–405.
- [147] J. R. Hummel, J. A. Boerth, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9163–9227.
- [148] K. Gao, N. Yoshikai, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4305–4307.
- [149] K. Gao, R. Paira, N. Yoshikai, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1486–1490.
- [150] Q.-A. Chen, D. K. Kim, V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3772–3775.
- [151] J. Yang, Y. W. Seto, N. Yoshikai, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3054–3057.
- [152] M. C. Willis, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 725–748.
- [153] Q. Chen, L. Ilies, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 428–429.
- [154] B. Punji, W. Song, G. A. Shevchenko, L. Ackermann, *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 10605–10610.

- [155] K. Gao, N. Yoshikai, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9279–9282.
- [156] K. Gao, T. Yamakawa, N. Yoshikai, *Synthesis* **2014**, *46*, 2024–2039.
- [157] N. Yoshikai, K. Gao, *Pure Appl. Chem.* **2014**, *86*, 419–424.
- [158] J. C. A. Oliveira, U. Dhawa, L. Ackermann, *ACS Catal.* **2021**, *11*, 1505–1515.
- [159] R. Mei, L. Ackermann, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2443–2448.
- [160] W. Xu, N. Yoshikai, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 5299–5304.
- [161] Q. Sun, N. Yoshikai, *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2214–2218.
- [162] Q. Chen, L. Ilies, N. Yoshikai, E. Nakamura, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3232–3234.
- [163] Q. Sun, N. Yoshikai, *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 582–585.
- [164] W. Song, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8251–8254.
- [165] W. Xu, R. Paira, N. Yoshikai, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4192–4195.
- [166] R. A. Laskar, N. Yoshikai, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 13172–13178.
- [167] J. Li, L. Ackermann, *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21*, 5718–5722.
- [168] K. Gao, P.-S. Lee, C. Long, N. Yoshikai, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4234–4237.
- [169] M. Moselage, N. Sauermann, S. C. Richter, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6352–6355.
- [170] Y. Matsuura, M. Tamura, T. Kochi, M. Sato, N. Chatani, F. Kakiuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9858–9859.
- [171] Y. Ogiwara, M. Tamura, T. Kochi, Y. Matsuura, N. Chatani, F. Kakiuchi, *Organometallics* **2014**, *33*, 402–420.
- [172] N. Sauermann, J. Loup, D. Kootz, V. R. Yatham, A. Berkessel, L. Ackermann, *Synthesis* **2017**, *49*, 3476–3484.
- [173] P.-S. Lee, W. Xu, N. Yoshikai, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 4340–4347.
- [174] W. Xu, N. Yoshikai, *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 709–715.
- [175] R. Pashazadeh, S. Rajai-Daryasarei, S. Mirzaei, M. Soheilizad, S. Ansari, M. Shabani, *Synthesis* **2019**, *51*, 3014–3020.
- [176] J. Yang, N. Yoshikai, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16748–16751.
- [177] J. Yang, A. Rérat, Y. J. Lim, C. Gosmini, N. Yoshikai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2449–2453.
- [178] D. K. Kim, J. Riedel, R. S. Kim, V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 10208–10211.
- [179] A. Whyte, J. Bajohr, A. Torelli, M. Lautens, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 16409–16413.
- [180] A. Whyte, A. Torelli, B. Mirabi, L. Prieto, J. F. Rodríguez, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9510–9517.
- [181] T. Mita, S. Hanagata, K. Michigami, Y. Sato, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5876–5879.
- [182] D. Wei, X. Zhu, J.-L. Niu, M.-P. Song, *ChemCatChem* **2016**, *8*, 1242–1263.
- [183] F. Pesciaoli, U. Dhawa, J. C. A. Oliveira, R. Yin, M. John, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15425–15429.
- [184] S. Fukagawa, Y. Kato, R. Tanaka, M. Kojima, T. Yoshino, S. Matsunaga, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1153–1157.
- [185] P. W. Tan, A. M. Mak, M. B. Sullivan, D. J. Dixon, J. Seayad, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 16550–16554.
- [186] D. Sekine, K. Ikeda, S. Fukagawa, M. Kojima, T. Yoshino, S. Matsunaga, *Organometallics* **2019**, *38*, 3921–3926.
- [187] S. R. Yetra, Z. Shen, H. Wang, L. Ackermann, *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 1546–1553.
- [188] Y.-H. Liu, P.-X. Li, Q.-J. Yao, Z.-Z. Zhang, D.-Y. Huang, M. D. Le, H. Song, L. Liu, B.-F. Shi, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1895–1899.
- [189] T. Kurihara, M. Kojima, T. Yoshino, S. Matsunaga, *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 368–371.
- [190] W.-K. Yuan, B.-F. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 23187–23192.
- [191] K. Ozols, Y.-S. Jang, N. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 5675–5680.

- [192] B. Audic, M. D. Wodrich, N. Cramer, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 781–787.
- [193] J. Mas-Roselló, A. G. Herraiz, B. Audic, A. Laverny, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 13198–13224.
- [194] K. Ozols, S. Onodera, Ł. Woźniak, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 655–659.
- [195] S. J. O'Malley, K. L. Tan, A. Watzke, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13496–13497.
- [196] A. Watzke, R. M. Wilson, S. J. O'Malley, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Synlett* **2007**, *2007*, 2383–2389.
- [197] S. S. John-Campbell, J. A. Bull, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4582–4595.
- [198] B. Niu, K. Yang, B. Lawrence, H. Ge, *ChemSusChem* **2019**, *12*, 2955–2969.
- [199] F.-L. Zhang, K. Hong, T.-J. Li, H. Park, J.-Q. Yu, *Science* **2016**, *351*, 252–256.
- [200] Q.-J. Yao, S. Zhang, B.-B. Zhan, B.-F. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 6617–6621.
- [201] G. Liao, B. Li, H.-M. Chen, Q.-J. Yao, Y.-N. Xia, J. Luo, B.-F. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 17151–17155.
- [202] H.-M. Chen, G. Liao, C.-K. Xu, Q.-J. Yao, S. Zhang, B.-F. Shi, *CCS Chem.* **2021**, *3*, 455–465.
- [203] G. Liao, H.-M. Chen, Y.-N. Xia, B. Li, Q.-J. Yao, B.-F. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 11464–11468.
- [204] G. Liao, Q.-J. Yao, Z.-Z. Zhang, Y.-J. Wu, D.-Y. Huang, B.-F. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 3661–3665.
- [205] U. Dhawa, C. Tian, T. Wdowik, J. C. A. Oliveira, J. Hao, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 13451–13457.
- [206] U. Dhawa, T. Wdowik, X. Hou, B. Yuan, J. C. A. Oliveira, L. Ackermann, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 14182–14188.
- [207] G. Li, J. Jiang, H. Xie, J. Wang, *Chem. – Eur. J.* **2019**, *25*, 4688–4694.
- [208] Z.-Y. Li, H. H. C. Lakmal, X. Qian, Z. Zhu, B. Donnadieu, S. J. McClain, X. Xu, X. Cui, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 15730–15736.
- [209] E. Wojaczyńska, J. Wojaczyński, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4303–4356.
- [210] I. Fernández, N. Khier, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651–3706.
- [211] Y. Gnass, F. Glorius, *Synthesis* **2006**, *2006*, 1899–1930.
- [212] B. M. Trost, M. Rao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5026–5043.
- [213] D. R. Rayner, A. J. Gordon, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4854–4860.
- [214] A. Rauk, L. C. Allen, K. Mislow, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1970**, *9*, 400–414.
- [215] G. Solladié, *Synthesis* **1981**, *1981*, 185–196.
- [216] H. Marom, P. U. Biedermann, I. Agranat, *Chirality* **2007**, *19*, 559–569.
- [217] H. Kosugi, H. Konta, H. Uda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 211–213.
- [218] M. C. Carreno, J. L. Garcia Ruano, A. M. Martin, C. Pedregal, J. H. Rodriguez, A. Rubio, J. Sanchez, G. Solladié, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2120–2128.
- [219] G. Solladié, F. Colobert, F. Somny, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1227–1228.
- [220] H. Pellissier, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5559–5601.
- [221] M. C. Carreño, G. Hernández-Torres, M. Ribagorda, A. Urbano, *Chem. Commun.* **2009**, 6129–6144.
- [222] Heinrich. Hauptmann, W. Ferdinand. Walter, *Chem. Rev.* **1962**, *62*, 347–404.
- [223] G. Solladié, C. Greck, G. Demailly, A. Solladié-Cavallo, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5047–5050.
- [224] M. Node, K. Nishide, Y. Shigeta, K. Obata, H. Shiraki, H. Kunishige, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12883–12894.
- [225] K. K. Andersen, *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 93–95.
- [226] K. K. Andersen, William. Gaffield, N. E. Papanikolaou, J. W. Foley, R. I. Perkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5637–5646.

- [227] C. Mioskowski, G. Solladie, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 227–236.
- [228] J. M. Klunder, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2598–2602.
- [229] Y. Watanabe, N. Mase, M. Tateyama, T. Toru, *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 737–745.
- [230] G. Liu, D. A. Cogan, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913–9914.
- [231] D. J. Weix, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1317–1320.
- [232] P. Pitchen, E. Dunach, M. N. Deshmukh, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8188–8193.
- [233] F. D. Furia, G. Modena, R. Seraglia, *Synthesis* **1984**, *1984*, 325–326.
- [234] A. Massa, V. Mazza, A. Scettri, *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 2271–2275.
- [235] G. E. O'Mahony, P. Kelly, S. E. Lawrence, and A. R. Maguire, *Arkivoc* **2011**, *2011*, 1–110.
- [236] J. L. G. Ruano, J. Alemán, M. B. Cid, M. Á. Fernández-Ibáñez, M. C. Maestro, M. R. Martín, A. M. Martín-Castro, in *Organosulfur Chem. Asymmetric Synth.*, John Wiley & Sons, Ltd, **2009**, pp. 55–159.
- [237] A. Volonterio, M. Zanda, in *Organosulfur Chem. Asymmetric Synth.*, John Wiley & Sons, Ltd, **2009**, pp. 351–374.
- [238] I. Fernández, N. Khair, in *Organosulfur Chem. Asymmetric Synth.*, John Wiley & Sons, Ltd, **2009**, pp. 265–290.
- [239] G. Sipos, E. E. Drinkel, R. Dorta, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3834–3860.
- [240] A. P. Pulis, D. J. Procter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9842–9860.
- [241] S. Otocka, M. Kwiatkowska, L. Madalińska, P. Kiełbasiński, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 4147–4181.
- [242] M. C. Carreño, G. Hernández-Torres, A. Urbano, F. Colobert, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 2035–2038.
- [243] M. C. Carreño, J. L. García Ruano, M. A. Toledo, A. Urbano, C. Z. Remor, V. Stefani, J. Fischer, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 503–509.
- [244] F. Colobert, M. Obringer, G. Solladié, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 1455–1467.
- [245] G. Solladié, M. Adamy, F. Colobert, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4369–4373.
- [246] N. Rival, D. Hazelard, G. Hanquet, T. Kreuzer, C. Bensoussan, S. Reymond, J. Cossy, F. Colobert, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9418–9428.
- [247] P.-E. Broutin, F. Colobert, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3281–3284.
- [248] P.-E. Broutin, F. Colobert, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3737–3740.
- [249] P.-E. Broutin, F. Colobert, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 1113–1128.
- [250] Q. Dherbassy, J. Wencel-Delord, F. Colobert, in *C-H Act. Asymmetric Synth.*, John Wiley & Sons, Ltd, **2019**, pp. 151–174.
- [251] T. Wesch, F. R. Leroux, F. Colobert, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2139–2144.
- [252] Q. Dherbassy, G. Schwartz, M. Chessé, C. K. Hazra, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22*, 1735–1743.
- [253] S. Jerhaoui, P. Poutrel, J.-P. Djukic, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 409–414.
- [254] S. Jerhaoui, J.-P. Djukic, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 2532–2542.
- [255] J. Rae, J. Frey, S. Jerhaoui, S. Choppin, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 2805–2809.
- [256] B. de P. Cardoso, B. Royo, M. J. Calhorda, *J. Organomet. Chem.* **2015**, *792*, 167–176.
- [257] M. Hapke, N. Weding, A. Spannenberg, *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online* **2010**, *66*, m1031–m1031.
- [258] K. Nobushige, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1188–1191.
- [259] S.-C. Zheng, S. Wu, Q. Zhou, L. W. Chung, L. Ye, B. Tan, *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 15238.
- [260] H. Song, Y. Li, Q.-J. Yao, L. Jin, L. Liu, Y.-H. Liu, B.-F. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 6576–6580.

- [261] C. Sambaglio, D. Schönbauer, R. Blicek, T. Dao-Huy, G. Pototschnig, P. Schaaf, T. Wiesinger, M. F. Zia, J. Wencel-Delord, T. Besset, B. U. W. Maes, M. Schnürch, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 6603–6743.
- [262] D. Mu, G. He, G. Chen, *Chem. – Asian J.* **2018**, *13*, 2423–2426.
- [263] N. Le Fur, L. Mojovic, N. Plé, A. Turck, V. Reboul, P. Metzner, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2609–2616.
- [264] R. P. Polniaszek, C. F. Lichti, *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 171–178.
- [265] T. Regiani, V. G. Santos, M. N. Godoi, B. G. Vaz, M. N. Eberlin, F. Coelho, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6593–6595.
- [266] S. Morales, F. G. Guijarro, J. L. García Ruano, M. B. Cid, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1082–1089.
- [267] G. Liu, D. A. Cogan, T. D. Owens, T. P. Tang, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1278–1284.
- [268] J. F. Collados, E. Toledano, D. Guijarro, M. Yus, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5744–5750.
- [269] R. Adams, M. W. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 53–56.
- [270] R. Adams, A. W. Anderson, M. W. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 1589–1593.
- [271] R. Adams, J. W. Mecorney, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 798–802.
- [272] K. Mori, K. Ohmori, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5638–5641.
- [273] K. Mori, K. Ohmori, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5633–5637.
- [274] C. Defieber, H. Grützmacher, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4482–4502.
- [275] X. Feng, H. Du, *Asian J. Org. Chem.* **2012**, *1*, 204–213.
- [276] Y. Li, M.-H. Xu, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3771–3782.
- [277] M. Nagamoto, T. Nishimura, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 833–847.
- [278] R. Ruzziconi, S. Spizzichino, L. Lunazzi, A. Mazzanti, M. Schlosser, *Chem. – Eur. J.* **2009**, *15*, 2645–2652.
- [279] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 629–661.
- [280] Y. Li, S. Xu, *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24*, 16218–16245.
- [281] J. E. Smyth, N. M. Butler, P. A. Keller, *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 1562–1583.
- [282] M. Ōki, in *Top. Stereochem.*, John Wiley & Sons, Ltd, **2007**, pp. 1–81.
- [283] L. Hu, Q. Gui, X. Chen, Z. Tan, G. Zhu, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 11070–11075.
- [284] X. Zhu, J.-H. Su, C. Du, Z.-L. Wang, C.-J. Ren, J.-L. Niu, M.-P. Song, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 596–599.
- [285] Q. Bu, E. Gońka, K. Kuciński, L. Ackermann, *Chem. – Eur. J.* **2018**, *25*, 2213–2216.
- [286] G. P. Moss, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2193–2222.
- [287] G. H. Christie, J. Kenner, *J. Chem. Soc. Trans.* **1923**, *123*, 779–785.
- [288] G. Bott, L. D. Field, S. Sternhell, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5618–5626.
- [289] S. R. LaPlante, L. D. Fader, K. R. Fandrick, D. R. Fandrick, O. Hucke, R. Kemper, S. P. F. Miller, P. J. Edwards, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7005–7022.
- [290] F. O. Battiti, S. L. Cemaj, A. M. Guerrero, A. B. Shaik, J. Lam, R. Rais, B. S. Slusher, J. R. Deschamps, G. H. Imler, A. H. Newman, A. Bonifazi, *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 6287–6314.
- [291] W. H. Brooks, W. C. Guida, K. G. Daniel, *Curr. Top. Med. Chem.* **2011**, *11*, 760–770.
- [292] B. S. Sekhon, *J Mod Med Chem* **2013**, 10–36.
- [293] F. Lovering, J. Bikker, C. Humblet, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752–6756.
- [294] S. T. Toenjes, M. Basilaia, J. L. Gustafson, *Future Med. Chem.* **2021**, *13*, 443–446.
- [295] P. Massé, S. Choppin, L. Chiummiento, G. Hanquet, F. Colobert, *Synlett* **2020**, *31*, 559–564.
- [296] D. Meidlinger, L. Marx, C. Bordeianu, S. Choppin, F. Colobert, A. Speicher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 9160–9164.
- [297] B. Yalcouye, S. Choppin, A. Panossian, F. R. Leroux, F. Colobert, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 6285–6294.
- [298] F. Kakiuchi, P. Le Gendre, A. Yamada, H. Ohtaki, S. Murai, *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 2647–2651.
- [299] J. Zheng, S.-L. You, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13244–13247.

- [300] Y.-N. Ma, H.-Y. Zhang, S.-D. Yang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2034–2037.
- [301] G. Liao, T. Zhou, Q.-J. Yao, B.-F. Shi, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 8514–8523.
- [302] P. Ramírez-López, A. Ros, B. Estepa, R. Fernández, B. Fiser, E. Gómez-Bengoa, J. M. Lassaletta, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 3955–3964.
- [303] P. Ramírez-López, A. Ros, A. Romero-Arenas, J. Iglesias-Sigüenza, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12053–12056.
- [304] V. Hornillos, A. Ros, P. Ramírez-López, J. Iglesias-Sigüenza, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 14121–14124.
- [305] S.-J. Han, V. Bhat, B. M. Stoltz, S. C. Virgil, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 441–444.
- [306] S. Staniland, B. Yuan, N. Giménez-Agulló, T. Marcelli, S. C. Willies, D. M. Grainger, N. J. Turner, J. Clayden, *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 13084–13088.
- [307] R. J. Armstrong, M. D. Smith, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12822–12826.
- [308] T. Osako, Y. Uozumi, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5866–5869.
- [309] Q. Perron, A. Alexakis, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2611–2620.
- [310] K. Mori, Y. Ichikawa, M. Kobayashi, Y. Shibata, M. Yamanaka, T. Akiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3964–3970.
- [311] G. Bringmann, T. Hartung, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 761–762.
- [312] K. Tanaka, *Chem. – Asian J.* **2009**, *4*, 508–518.
- [313] F. Mori, N. Fukawa, K. Noguchi, K. Tanaka, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 362–365.
- [314] F. Guo, L. C. Konkol, R. J. Thomson, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18–20.
- [315] O. Quinonero, M. Jean, N. Vanthuyne, C. Roussel, D. Bonne, T. Constantieux, C. Bressy, X. Bugaut, J. Rodriguez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1401–1405.
- [316] G.-Q. Li, H. Gao, C. Keene, M. Devonas, D. H. Ess, L. Kürti, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7414–7417.
- [317] C. K. De, F. Pesciaioli, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9293–9295.
- [318] M. C. Kozłowski, B. J. Morgan, E. C. Linton, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3193–3207.
- [319] S. Huang, T. B. Petersen, B. H. Lipshutz, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14021–14023.
- [320] H. Yang, J. Sun, W. Gu, W. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 8036–8043.
- [321] H. Liang, G. Zhu, X. Pu, L. Qiu, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 9246–9250.
- [322] Z.-S. Liu, Y. Hua, Q. Gao, Y. Ma, H. Tang, Y. Shang, H.-G. Cheng, Q. Zhou, *Nat. Catal.* **2020**, *3*, 727–733.
- [323] Q. Feng, X. Ma, W. Bao, S.-J. Li, Y. Lan, Q. Song, *CCS Chem.* **2021**, *3*, 377–387.
- [324] Q. Gao, C. Wu, S. Deng, L. Li, Z.-S. Liu, Y. Hua, J. Ye, C. Liu, H.-G. Cheng, H. Cong, Y. Jiao, Q. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 7253–7260.
- [325] S. Shaaban, H. Li, F. Otte, C. Strohmann, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 9199–9202.
- [326] L. Kong, X. Han, S. Liu, Y. Zou, Y. Lan, X. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 7188–7192.
- [327] C. Pan, S.-Y. Yin, S.-B. Wang, Q. Gu, S.-L. You, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 15510–15516.
- [328] C. G. Newton, E. Braconi, J. Kuziola, M. D. Wodrich, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11040–11044.
- [329] F. J. B. Mendonça Júnior, L. Scotti, H. Ishiki, S. P. S. Botelho, M. S. Da Silva, M. T. Scotti, *Mini Rev. Med. Chem.* **2015**, *15*, 630–647.
- [330] R. S. Norton, R. J. Wells, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3628–3635.
- [331] C. Ito, Y. Thoyama, M. Omura, I. Kajiura, H. Furukawa, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1993**, *41*, 2096–2100.
- [332] G. Bringmann, S. Tasler, H. Endress, J. Kraus, K. Messer, M. Wohlfarth, W. Lobin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2703–2711.
- [333] T. Baumann, R. Brückner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 4714–4719.

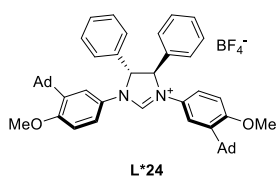
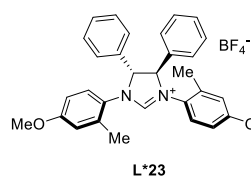
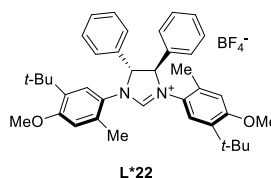
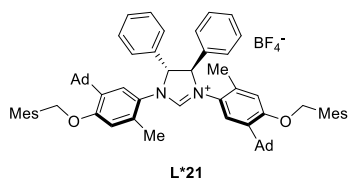
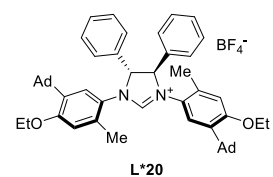
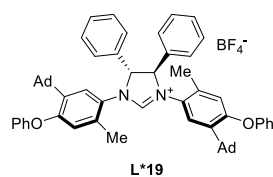
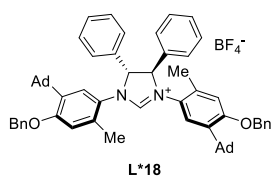
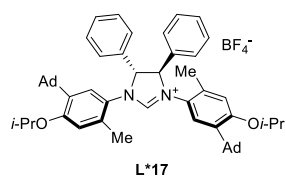
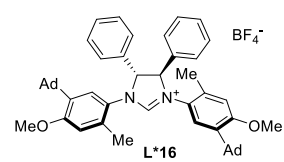
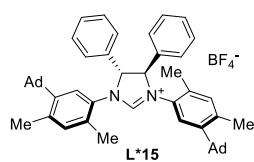
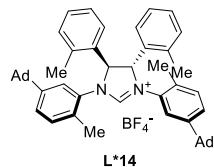
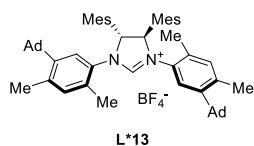
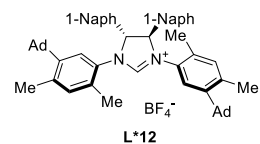
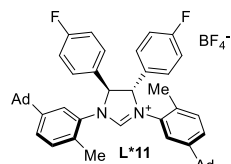
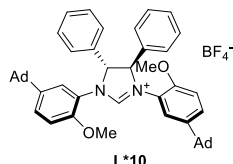
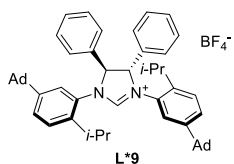
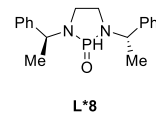
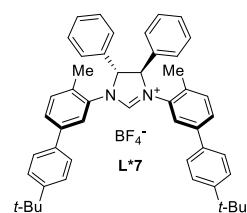
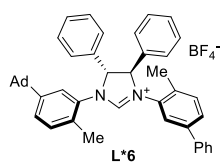
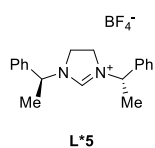
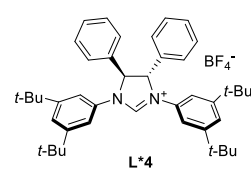
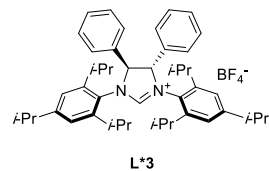
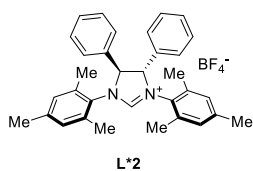
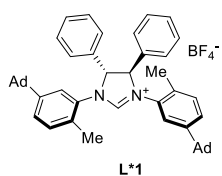
- [334] U. Berens, J. M. Brown, J. Long, R. Selke, *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, *7*, 285–292.
- [335] T. Mino, S. Komatsu, K. Wakui, H. Yamada, H. Saotome, M. Sakamoto, T. Fujita, *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 711–718.
- [336] D. Bonne, J. Rodriguez, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 12385–12393.
- [337] D. Bonne, J. Rodriguez, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 2417–2431.
- [338] Z. Shuo, L. Gang, S. Bingfeng, *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 1522.
- [339] A. Link, C. Sparr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 7136–7139.
- [340] V. S. Raut, M. Jean, N. Vanthuyne, C. Roussel, T. Constantieux, C. Bressy, X. Bugaut, D. Bonne, J. Rodriguez, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2140–2143.
- [341] L. Zhang, J. Zhang, J. Ma, D.-J. Cheng, B. Tan, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1714–1717.
- [342] L. Zhang, S.-H. Xiang, J. (Joelle) Wang, J. Xiao, J.-Q. Wang, B. Tan, *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 1–10.
- [343] Y.-B. Wang, Q.-H. Wu, Z.-P. Zhou, S.-H. Xiang, Y. Cui, P. Yu, B. Tan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 13443–13447.
- [344] S.-C. Zheng, Q. Wang, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1494–1498.
- [345] S.-C. Zheng, Q. Wang, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 9215–9219.
- [346] Y. Kwon, J. Li, J. P. Reid, J. M. Crawford, R. Jacob, M. S. Sigman, F. D. Toste, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 6698–6705.
- [347] K. Kamikawa, S. Kinoshita, M. Furusyo, S. Takemoto, H. Matsuzaka, M. Uemura, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3394–3402.
- [348] J. Zhang, Q. Xu, J. Wu, J. Fan, M. Xie, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6361–6365.
- [349] C. He, M. Hou, Z. Zhu, Z. Gu, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 5316–5320.
- [350] H.-H. Zhang, C.-S. Wang, C. Li, G.-J. Mei, Y. Li, F. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 116–121.
- [351] Y.-L. Hu, Z. Wang, H. Yang, J. Chen, Z.-B. Wu, Y. Lei, L. Zhou, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 6777–6784.
- [352] C. Ma, F. Jiang, F.-T. Sheng, Y. Jiao, G.-J. Mei, F. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3014–3020.
- [353] M. Tian, D. Bai, G. Zheng, J. Chang, X. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9527–9532.
- [354] F. Jiang, K.-W. Chen, P. Wu, Y.-C. Zhang, Y. Jiao, F. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 15104–15110.
- [355] L.-W. Qi, J.-H. Mao, J. Zhang, B. Tan, *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 58–64.
- [356] L. Peng, K. Li, C. Xie, S. Li, D. Xu, W. Qin, H. Yan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 17199–17204.
- [357] Y.-P. He, H. Wu, Q. Wang, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 2105–2109.
- [358] M. S. Sherikar, R. Devarajappa, K. R. Prabhu, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 5516–5524.
- [359] S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330.
- [360] L. Ackermann, R. Born, J. H. Spatz, D. Meyer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7216–7219.
- [361] L. H. Bock, Roger. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 374–376.
- [362] L. H. Bock, Roger. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 3519–3522.
- [363] J. Frey, S. Choppin, F. Colobert, J. Wencel-Delord, *Chim. Int. J. Chem.* **2020**, *74*, 883–889.
- [364] V. Thönnißen, F. W. Patureau, *Chem. – Eur. J.* **2021**, *27*, 7189–7192.
- [365] G. Beutner, R. Carrasquillo, P. Geng, Y. Hsiao, E. C. Huang, J. Janey, K. Katipally, S. Kolotuchin, T. La Porte, A. Lee, P. Lobben, F. Lora-Gonzalez, B. Mack, B. Mudryk, Y. Qiu, X. Qian, A. Ramirez, T. M. Razler, T. Rosner, Z. Shi, E. Simmons, J. Stevens, J. Wang, C. Wei, S. R. Wisniewski, Y. Zhu, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3736–3740.
- [366] A. Mannschreck, E. von Angerer, *J. Chem. Educ.* **2009**, *86*, 1054.
- [367] H.-U. Blaser, B. Pugin, F. Spindler, M. Thommen, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1240–1250.
- [368] F. Faigl, Z. Erdélyi, S. Deák, M. Nyerges, B. Mátravölgyi, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6891–6894.
- [369] S. Perreault, F. Arjmand, J. Chandrasekhar, J. Hao, K. S. Keegan, D. Koditek, E.-I. Lepist, C. K. Matson, M. E. McGrath, L. Patel, K. Sedillo, J. Therrien, N. A. Till, A. Tomkinson, J. Treiberg, Y. Zhrebina, G. Phillips, *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, *11*, 1236–1243.

- [370] S. T. Toenjes, V. Garcia, S. M. Maddox, G. A. Dawson, M. A. Ortiz, F. J. Piedrafita, J. L. Gustafson, *ACS Chem. Biol.* **2019**, *14*, 1930–1939.
- [371] Y. Suzuki, M. Kageyama, R. Morisawa, Y. Dobashi, H. Hasegawa, S. Yokojima, O. Kitagawa, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 11229–11232.
- [372] Y.-J. Wu, G. Liao, B.-F. Shi, *Green Synth. Catal.* **2022**, DOI 10.1016/j.gresc.2021.12.005.
- [373] O. Kitagawa, M. Takahashi, M. Yoshikawa, T. Taguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3676–3677.
- [374] N. Ototake, Y. Morimoto, A. Mokuya, H. Fukaya, Y. Shida, O. Kitagawa, *Chem. - Eur. J.* **2010**, *16*, 6752–6755.
- [375] O. Kitagawa, *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 719–730.
- [376] K. Tanaka, K. Takeishi, K. Noguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4586–4587.
- [377] G. Onodera, M. Suto, R. Takeuchi, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 908–920.
- [378] M. E. Diener, A. J. Metrano, S. Kusano, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12369–12377.
- [379] S. D. Vaidya, S. T. Toenjes, N. Yamamoto, S. M. Maddox, J. L. Gustafson, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2198–2203.
- [380] M. Hirai, S. Terada, H. Yoshida, K. Ebine, T. Hirata, O. Kitagawa, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5700–5703.
- [381] O. Kitagawa, M. Kohriyama, T. Taguchi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8682–8684.
- [382] J. Terauchi, D. P. Curran, *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 587–592.
- [383] O. Kitagawa, M. Yoshikawa, H. Tanabe, T. Morita, M. Takahashi, Y. Dobashi, T. Taguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12923–12931.
- [384] Y. Kikuchi, C. Nakamura, M. Matsuoka, R. Asami, O. Kitagawa, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8112–8120.
- [385] G.-H. Yang, H. Zheng, X. Li, J.-P. Cheng, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 2324–2333.
- [386] S. Brandes, M. Bella, A. Kjærsgaard, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1147–1151.
- [387] S. Zhang, Q.-J. Yao, G. Liao, X. Li, H. Li, H.-M. Chen, X. Hong, B.-F. Shi, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 1956–1961.
- [388] U. Dhawa, C. Tian, T. Wdowik, J. C. A. Oliveira, J. Hao, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 13451–13457.
- [389] Q.-J. Yao, P.-P. Xie, Y.-J. Wu, Y.-L. Feng, M.-Y. Teng, X. Hong, B.-F. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 18266–18276.
- [390] H. Li, X. Yan, J. Zhang, W. Guo, J. Jiang, J. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6732–6736.
- [391] J. Zhang, Q. Xu, J. Fan, L. Zhou, N. Liu, L. Zhu, J. Wu, M. Xie, *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 3404–3412.
- [392] F. Wang, J. Jing, Y. Zhao, X. Zhu, X.-P. Zhang, L. Zhao, P. Hu, W.-Q. Deng, X. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 16628–16633.
- [393] Z.-S. Liu, P.-P. Xie, Y. Hua, C. Wu, Y. Ma, J. Chen, H.-G. Cheng, X. Hong, Q. Zhou, *Chem* **2021**, *7*, 1917–1932.
- [394] J. Oppenheimer, R. P. Hsung, R. Figueroa, W. L. Johnson, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3969–3972.
- [395] F. Teng, T. Yu, Y. Peng, W. Hu, H. Hu, Y. He, S. Luo, Q. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 2722–2728.
- [396] Y.-S. Jang, Ł. Woźniak, J. Pedroni, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12901–12905.
- [397] J. Wang, H. Chen, L. Kong, F. Wang, Y. Lan, X. Li, *ACS Catal.* **2021**, *11*, 9151–9158.
- [398] Y.-H. Liu, P.-P. Xie, L. Liu, J. Fan, Z.-Z. Zhang, X. Hong, B.-F. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 19112–19120.
- [399] A. Gutnov, B. Heller, C. Fischer, H.-J. Drexler, A. Spannenberg, B. Sundermann, C. Sundermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3795–3797.
- [400] B. J. Fisher, R. Eisenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7361–7363.
- [401] J.-M. Lehn, R. Ziessel, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1982**, *79*, 701–704.

- [402] R. Ziessel, J. Hawecker, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1065–1084.
- [403] S. Suzen, P. Bozkaya, T. Coban, D. Nebioğlu, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2006**, *21*, 405–411.
- [404] N. K. Kaushik, N. Kaushik, P. Attri, N. Kumar, C. H. Kim, A. K. Verma, E. H. Choi, *Molecules* **2013**, *18*, 6620–6662.
- [405] M.-Z. Zhang, Q. Chen, G.-F. Yang, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *89*, 421–441.
- [406] J. Clayden, W. J. Moran, P. J. Edwards, S. R. LaPlante, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6398–6401.
- [407] S. T. Toenjes, J. L. Gustafson, *Future Med. Chem.* **2018**, *10*, 409–422.
- [408] M. M. Cardenas, A. D. Nguyen, Z. E. Brown, B. S. Heydari, B. S. Heydari, S. D. Vaidya, J. L. Gustafson, *Arkivoc* **2021**, *2021*, 20–47.
- [409] Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Scalmani, G., Barone, V., Petersson, G. A., Nakatsuji, H., Li, X., Caricato, M., Marenich, A. V., Bloino, J., Janesko, B. G., Gomperts, R., Mennucci, B., Hratchian, H. P., Ortiz, J. V., Izmaylov, A. F., Sonnenberg, J. L., Williams, Ding, F., Lipparini, F., Egidi, F., Goings, J., Peng, B., Petrone, A., Henderson, T., Ranasinghe, D., Zakrzewski, V. G., Gao, J., Rega, N., Zheng, G., Liang, W., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Throssell, K., Montgomery Jr., J. A., Peralta, J. E., Ogliaro, F., Bearpark, M. J., Heyd, J. J., Brothers, E. N., Kudin, K. N., Staroverov, V. N., Keith, T. A., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A. P., Burant, J. C., Iyengar, S. S., Tomasi, J., Cossi, M., Millam, J. M., Klene, M., Adamo, C., Cammi, R., Ochterski, J. W., Martin, R. L., Morokuma, K., Farkas, O., Foresman, J. B., Fox, D. J., *Gaussian 16 Rev. A.03*, Wallingford, CT, **2016**.
- [410] S. Ito, S. Hiroto, H. Shinokubo, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3110–3113.
- [411] Y. Lin, G. Lu, G. Wang, W. Yi, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 4100–4105.
- [412] F. Chemla, V. Hebbe, J.-F. Normant, *Synthesis* **2000**, *2000*, 75–77.
- [413] N. Sewald, K. D. Hiller, M. Körner, M. Findeisen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7263–7274.
- [414] S. Cai, G. Zhu, X. Cen, J. Bi, J. Zhang, X. Tang, K. Chen, K. Cheng, *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 2041–2050.
- [415] H. V. Huynh, Y. Han, J. H. H. Ho, G. K. Tan, *Organometallics* **2006**, *25*, 3267–3274.
- [416] S. M. Bronner, K. B. Bahnck, N. K. Garg, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1007–1010.
- [417] E. A. Collins, P. Garcia-Losada, C. Hamdouchi, P. A. Hipskind, J. Lu, T. Takakuwa, *IMIDAZOPYRIDAZINE COMPOUNDS*, **2006**, WO2006107784A1.
- [418] É. Rochette, V. Desrosiers, Y. Soltani, F.-G. Fontaine, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 12305–12311.
- [419] Y. Choi, H. Ishikawa, J. Velcicky, G. I. Elliott, M. M. Miller, D. L. Boger, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4539–4542.
- [420] R. Acharya, D. a Burnett, M. G. Bursavich, A. S. Cook, B. A. Harrison, A. J. Mcriner, *OXADIAZINE COMPOUNDS AND METHODS OF USE THEREOF*, **2016**, WO2016201168A1.
- [421] B. Zhou, Z. Chen, Y. Yang, W. Ai, H. Tang, Y. Wu, W. Zhu, Y. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12121–12126.
- [422] L. Yang, Z. Liu, Y. Li, N. Lei, Y. Shen, K. Zheng, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7702–7707.
- [423] K. Nemoto, S. Tanaka, M. Konno, S. Onozawa, M. Chiba, Y. Tanaka, Y. Sasaki, R. Okubo, T. Hattori, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 734–745.
- [424] L. Zhang, C. Peng, D. Zhao, Y. Wang, H.-J. Fu, Q. Shen, J.-X. Li, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5928–5930.
- [425] G. Wang, C. Li, L. He, K. Lei, F. Wang, Y. Pu, Z. Yang, D. Cao, L. Ma, J. Chen, Y. Sang, X. Liang, M. Xiang, A. Peng, Y. Wei, L. Chen, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 2060–2079.
- [426] C. Sagnes, G. Fournet, G. Satala, A. J. Bojarski, B. Joseph, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *75*, 159–168.
- [427] H.-D. Xu, K. Xu, Z.-H. Jia, H. Zhou, P. Jiang, X.-L. Lu, Y.-P. Pan, H. Wu, Y. Ding, M.-H. Shen, X.-H. Pan, *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 1154–1158.

- [428] M. Amat, F. Seffar, N. Llor, J. Bosch, *Synthesis* **2001**, 2001, 0267–0275.
- [429] M. E. Muratore, C. A. Holloway, A. W. Pilling, R. I. Storer, G. Trevitt, D. J. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10796–10797.
- [430] N. Thrimurtulu, A. Dey, A. Singh, K. Pal, D. Maiti, C. M. R. Volla, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 1441–1446.
- [431] M. Tobisu, S. Yamaguchi, N. Chatani, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3351–3353.
- [432] C. Coderch, Y. Tang, J. Klett, S.-E. Zhang, Y.-T. Ma, W. Shaorong, R. Matesanz, B. Pera, A. Canales, J. Jiménez-Barbero, A. Morreale, J. F. Díaz, W.-S. Fang, F. Gago, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 3046–3056.
- [433] M. A. B. Mostafa, R. M. Bowley, D. T. Racys, M. C. Henry, A. Sutherland, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 7529–7537.
- [434] R. K. Arvela, N. E. Leadbeater, *Synlett* **2003**, 2003, 1145–1148.
- [435] J. A. Bull, M. G. Hutchings, P. Quayle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1869–1872.
- [436] J. A. Bull, M. G. Hutchings, C. Luján, P. Quayle, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1352–1356.
- [437] C.-Y. Lo, M. P. Kumar, H.-K. Chang, S.-F. Lush, R.-S. Liu, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10482–10487.
- [438] W. C. Fu, Z. Wang, W. T. K. Chan, Z. Lin, F. Y. Kwong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 7166–7170.
- [439] S. Song, X. Li, J. Wei, W. Wang, Y. Zhang, L. Ai, Y. Zhu, X. Shi, X. Zhang, N. Jiao, *Nat. Catal.* **2020**, 3, 107–115.
- [440] J. M. Berman, N. Kaplan, J. D. Mendlein, M. B. Schmid, *Compositions Comprising Multiple Bioactive Agents, and Methods of Using the Same*, **2006**, US2006142265A1.
- [441] R. I. Khusnutdinov, N. A. Shchadneva, L. F. Khisamova, *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 1545–1550.
- [442] M.-A. Abadie, K. MacIntyre, C. Boulho, P. Hoggan, F. Capet, F. Agbossou-Niedercorn, C. Michon, *Organometallics* **2019**, 38, 536–543.
- [443] S. Pérez-Rodríguez, M. A. Ortiz, R. Pereira, F. Rodríguez-Barrios, Á. R. de Lera, F. J. Piedrafita, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 2434–2446.
- [444] H. Wang, G. Lu, G. J. Sormunen, H. A. Malik, P. Liu, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 9317–9324.
- [445] H. Lu, J.-Y. Liu, C.-G. Li, J.-B. Lin, Y.-M. Liang, P.-F. Xu, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 4473–4476.
- [446] F. Grisi, C. Costabile, E. Gallo, A. Mariconda, C. Tedesco, P. Longo, *Organometallics* **2008**, 27, 4649–4656.
- [447] J. Zhang, S. Zhang, T. Gogula, H. Zou, *ACS Catal.* **2020**, 10, 7486–7494.
- [448] Bruker AXS Inc., *M86-EXX229V1 APEX3 User Manual*, Madison, USA, **2016**.
- [449] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. Found. Adv.* **2015**, 71, 3–8.
- [450] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* **2015**, 71, 3–8.
- [451] T. Mino, Y. Harada, H. Shindo, M. Sakamoto, T. Fujita, *Synlett* **2008**, 2008, 614–620.

Liste de ligands synthétisés



Activation de liaisons C-H asymétrique catalysée au cobalt basse-valence.

Application à la synthèse d'indoles atropoisomériques.

Résumé

Dans un contexte où les contraintes sociales et environnementales poussent les chimistes à développer des procédés plus respectueux de l'environnement et où les molécules chirales sont de plus en plus importantes dans de nombreux domaines, l'activation de liaisons C-H asymétrique s'est avérée être une solution particulièrement attrayante pour répondre à ces défis. Cependant, afin de rendre ces procédés encore plus durables et éco-compatibles, il convient de remplacer les métaux onéreux traditionnellement utilisés par les métaux 3d bien plus abondants. L'objectif de ces travaux est le développement de nouvelles méthodologies pour l'activation de liaisons C-H asymétrique catalysée au cobalt. Une approche diastéréosélective a été envisagée, grâce à l'utilisation d'imines optiquement pures en tant que groupement directeur. Cependant, aucune réactivité n'a été observée. L'approche énantiosélective a été davantage fructueuse. La première arylation de liaisons C-H atropoénantiosélective catalysée par un métal 3d, le cobalt, a été développée. Des indoles C2-atropoisomériques ont été obtenus avec d'excellents rendements et excès énantiomériques. L'utilisation d'un ligand NHC chiral particulièrement encombré s'est avérée cruciale pour le succès de ce projet. Par la suite, cette réactivité a été étendue vers le contrôle de l'axe de chiralité C-N des indoles, *via* des transformations permettant le contrôle de cet axe en plus d'un autre élément de chiralité.

Mots-clés : Activation C-H, atropoisomérisme, arylation, carbène *N*-hétérocyclique, catalyse asymétrique, cobalt, imine, indole, ligand, sulfoxyde.

Abstract

In a context of growing social and environmental pressures, the main challenge of the scientific community is to develop more sustainable and environment-friendly processes. Besides, chiral molecules are gaining importance in a broad range of fields. Therefore, asymmetric C-H activation has recently proven to be a very efficient tool to rapidly access optically pure compounds. In order to improve the sustainability of these processes, it is necessary to replace traditionally used expensive and toxic metals by earth-abundant 3d-metals: this is the main objective of this PhD thesis. First, a diastereoselective approach has been explored through the use of optically pure imines acting as directing group. However, no reactivity was observed. The enantioselective approach was more successful. The first 3d-metal-catalyzed atropoenantioselective C-H arylation has been reported using a cobalt catalyst. C2-atropoisomeric indoles were afforded in excellent yields and enantioselectivities. The use of a chiral, hindered NHC ligand was crucial to the success of this project. Subsequently, this reactivity was extended towards the control of the C-N chiral axis of indoles, thanks to the development of reactions allowing the control of this axis in addition to another chiral element.

Keywords: C-H Activation, atropoisomerism, arylation, *N*-heterocyclic carbene, asymmetric catalysis, cobalt, imine, indole, ligand, sulfoxide.