



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



Ecole Doctorale C2MP (Chimie-Mécanique-Matériaux-Physique)

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le 13 Avril 2023 pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LORRAINE

Mention : CHIMIE

Par Alexandre PIERRET

Fonctionnalisation à distance par métallotropie de dérivés benzyliques.

Membres du jury :

Directeur de thèse :	M. Philippe GROS	Directeur de Recherche CNRS, Université de Lorraine, L2CM - UMR CNRS 7053.
Co-directeur de thèse :	M. Alexandre VASSEUR	Chargé de Recherche CNRS, Université de Lorraine, L2CM - UMR CNRS 7053.
Président de jury :	Mme Florence MONGIN	Professeur des Universités, Université Rennes 1, ISCR - UMR CNRS 6226.
Rapporteurs :	Mme Corinne GOSMINI	Directrice de Recherche CNRS, École Polytechnique, LCM - UMR CNRS 9168.
	M. Alejandro PEREZ LUNA	Directeur de Recherche CNRS, Sorbonne Université, IPCM - UMR CNRS 8232.
Examineur :	Mme Francesca INGROSSO	Maître de Conférences, Université de Lorraine, LPCT - UMR CNRS 7019.
Membre Invité :	M. Clément DENHEZ	Maître de Conférences, pharmD, Université de Reims, ICMR - UMR CNRS 7312.

Remerciements

Il est difficile de résumer ces 3 ans de thèse par de simples mots. Ces années ont été remplies de réussites et d'échecs ainsi que de frustrations et d'accomplissements. Ces années ont été une opportunité d'apprendre autant sur le vaste monde de la recherche que sur le plan professionnel et personnel.

Avant d'exposer les travaux qui ont conduit à ce mémoire, je tiens à remercier toutes celles et ceux qui en ont, d'une manière ou d'une autre, permis la concrétisation.

*Je souhaite tout d'abord remercier le Dr. **Corinne Gosmini** et le Dr. **Alejandro Perez Luna** d'avoir accepté de rapporter cette thèse. Je souhaite également remercier le Dr. **Francesca Ingrosso** et le Pr. **Florence Mongin** d'avoir accepté de faire partie de ce jury et d'évaluer les travaux de cette thèse.*

*Je remercie également le Dr. **Florence Dumarçay** et le Dr. **Fabienne Grellepois** d'avoir participé à mon comité de suivi de thèse.*

*Je tiens aussi à remercier le Dr. **Clément Denhez** pour la collaboration fructueuse ayant permis la réalisation de la partie théorique.*

*Je remercie particulièrement le Dr. **Alexandre Vasseur** et le Dr. **Philippe Gros** d'avoir dirigé et encadré ma thèse.*

Enfin, je souhaite remercier l'Agence Nationale de Recherche (ANR-19-CE07-0032) pour le financement de mes travaux, ainsi que le CNRS, l'Université de Lorraine et le laboratoire L2CM pour l'ensemble des éléments mis à ma disposition pour faire de cette thèse une réussite.

*Je voudrais commencer ces remerciements plus personnels par exprimer ma profonde gratitude à mes directeurs de thèse, **Alexandre** et **Philippe**, sans qui ce travail n'aurait jamais eu lieu. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir donné la chance de venir tous les jours dans ce laboratoire pendant 3 ans afin de développer mes compétences et connaissances tant sur le plan chimique que professionnel. Merci de m'avoir accompagné dans mes recherches et toujours orienté afin que ces trois années soient ponctuées par beaucoup plus de succès que d'échecs. J'espère vous avoir rendu la confiance que vous aviez placée en moi.*

***Alexandre**, merci pour la confiance et la patience dont tu as fait preuve à mon égard, merci pour ton encadrement de tous les instants qui a permis d'avoir des solutions sans même avoir besoin de rencontrer les problèmes. Merci pour ta disponibilité sans limite. Je n'oublierai pas non plus toutes ces anecdotes et discussions sur, je pense, absolument tous les sujets d'actualité : politique, économie, faits divers, politique, musique, économie, sport, politique, société, monde, politique et économie qui ont donné lieu, parfois, à quelques débats animés.*

***Philippe**, merci pour tous les conseils que tu as pu me prodiguer tout au long de ces trois années et de m'avoir apporté tes connaissances sur de nombreux domaines. Merci d'avoir toujours répondu présent pour répondre à mes questionnements sur le fonctionnement du laboratoire et de l'université ainsi que pour ces échanges sportifs le temps des repas.*

Je souhaite remercier l'ensemble des membres du laboratoire pour les moments que nous avons partagés. Je ne vais malheureusement pas pouvoir tous les énumérer.

***Andreea, Corinne, Florence** bien que vous soyez toutes les trois totalement différentes de caractère, vous avez finalement joué le même rôle pour moi durant ces 3 années. Merci de m'avoir écouté râler sans limite, de m'avoir fait sourire quand je n'avais pas le moral, de m'avoir défendu et accompagné dans mes critiques même si vous ne le pensiez pas forcément. En bref, merci de m'avoir supporté.*

***François**, merci pour le temps que tu m'as consacré, que ce soit pour mes analyses ou pour répondre à mes questions sur la masse, le fonctionnement des tes appareils ou nos discussions plus légères. **Laurent, Lionel** merci pour ces discussions rafraîchissantes. **Sandrine**, comment oublier ces heures passées sur les énigmes de Zwolle.*

***Élodie, Hiba, Lynda**, le bureau m'aurait paru bien vide sans vous trois. Nous en*

avons passé du temps ensemble, à rire ou à pester. **Élodie** et **Hiba**, vous avez fini depuis quelque temps déjà maintenant et ô que vos éclats de rire et nos discussions ont pu me manquer. **Lynda**, bon courage pour terminer, mais je ne me fais aucun souci, tu y arriveras haut la main.

Emilien, tu caches bien ton jeu derrière ton côté farceur, mais je vois bien que tu es un passionné. Ne perd jamais ta joie de vivre, elle est communicative.

Aixa, Camille, Corentin, Nour, nous avons finalement passé assez peu de temps ensemble, mais je vous apprécie déjà. **Camille** et **Nour**, bon courage, **Aixa** et **Corentin**, j'espère que vous trouverez rapidement un lieu où vous poser. **Corentin**, merci encore pour tout ce que tu as fait pour moi, tes calculs, mais aussi tes explications, nous t'en avons demandé beaucoup mais tu as toujours répondu présent avec le sourire, merci.

Je souhaite également remercier toutes les personnes « extérieures » qui m'ont permis de décompresser le temps d'un weekend, d'une semaine de vacances ou tout au long de ces années.

Les Aixois, quel sera le prochain pays après l'Espagne et l'Italie ? Ces vacances avec vous et même toutes ces années passées à vous connaître ont toujours été superbes. D'abord des pseudos, puis des noms et de voix puis enfin des visages et des rencontres, cela fait maintenant longtemps que nous nous côtoyons par intermittence. J'espère que nous continuerons à nous retrouver pour diverses occasions.

Les faux Toulousains maintenant. Ces trois années d'école m'ont permis de vous découvrir et de passer d'innombrables moments avec vous, des journées, des soirées et bien plus encore. Ces trois années de thèse ont forcément réduit ces plaisirs, mais nous avons continué à nous voir régulièrement dès que possible. J'ai hâte de vous retrouver pour de nouvelles escapades et de découvrir les 50 nouveautés que vous avez pu acheter entre temps. Surtout n'oubliez jamais : Jouer c'est jouer et joué c'est joué.

Seb, merci à toi d'être venu me rendre visite, d'avoir planché avec moi des heures durant sur les énigmes toutes plus tordues de Zwolle. A très bientôt et surtout bon courage pour ta dernière ligne droite.

Terminons notre tour de France par Nantes. **Benjamin, Dorian, Emmanuel** (tu es maintenant Nantais), ces soirées à s'évader, s'imaginer en mage ou en guerrier, ne sont certes pas pour tout le monde (cette liste me semblait plus longue au début), mais sont ô combien salvatrices. Nous allons enfin pouvoir reprendre.

Antoine, j'ai été ravi de te rencontrer et de passer ces quelques soirées à discuter avec toi, j'espère te retrouver très vite de l'autre côté de l'Atlantique afin que tu me fasses découvrir le Texas et qu'on parte à la découverte des autres contrées avoisinantes.

Dimitri, il m'aura finalement fallu attendre ces 5-6 dernières années et être loin de Nantes pour mieux te découvrir alors que nous nous connaissons depuis une bonne quinzaine d'années maintenant. Bien que mes oreilles aient parfois souffert, j'espère continuer à t'entendre et te voir aussi longtemps que possible. Merci également à toute la bande pour ces réveillons passés ensemble, je me sens comme en famille avec vous tous.

Thomas, que dire ? Je ne sais pas par où commencer, nos punitions en latin ? Notre travail d'équipe inégalable pour parler de GAP ? Nos checks chaussures/raquettes au badminton ? Les vendredis en amphi médecine ? Je pense que nous pourrions continuer à énumérer ces moments pendant de longues heures encore donc je vais m'arrêter là. Merci à toi d'être présent absolument tout le temps, merci d'avoir toujours été là pour me redonner confiance et me faire rigoler. Ces 3 années de thèse que nous avons partagées à distance resteront marquées par tellement d'anecdotes et de railleries sur nos labos respectifs. Je vais enfin te rattraper et être de nouveau ton égal. Une pensée pour **Énora** qui a toujours été là pour toi et longtemps présente dans nos discussions comme une blague redondante avant que la rencontre ait enfin lieu. Je sais que ces prochains mois seront certainement les plus difficiles pour toi Énora donc je ne peux que t'encourager et te reconforter en t'assurant que je te rendrai bientôt ta moitié. **Thomas**, j'ai hâte de découvrir nos prochaines aventures en Europe et dans le monde, tu es comme un frère pour moi, un dernier mot : Merci.

Enfin, je remercie toute ma famille. Vous êtes toujours présent lorsque j'ai besoin de vous. Ces Noël en votre compagnie sont toujours magnifiques et magiques. Je sais que même loin les uns des autres, nous sommes toujours proches dans nos pensées et dans notre cœur. Je suis ravi d'avoir une famille aussi soudée, je vous aime toutes et tous.

Une pensée particulière pour toi papy, je sais que tu aurais tellement aimé être présent pour un moment comme celui-là, mais je sais que tu es fier de là-haut.

*Je terminerai par ces quelques mots pour mes parents, **Catalina** et **Jean-Dominique**, merci à vous de m'avoir appuyé tout au long de ma vie. Merci à vous de m'avoir soutenu peu importe mes choix et de m'avoir donné le maximum que vous pouviez. Je sais que je ne suis pas très démonstratif avec vous et que nous avons régulièrement eu des moments peu sympathiques, mais sachez que j'ai conscience de tout ce que vous avez fait et continuez encore à faire pour moi. Je sais la chance que j'ai de vous avoir et je ne pourrai jamais assez vous exprimer toute ma gratitude. **Merci.***

Table des matières

Instrumentation.....	1
Liste des abréviations	3
Introduction générale	9
<i>Chapitre 1 : Fonctionnalisation à distance par métallotropie de dérivés benzyliques aromatiques iodés</i>	31
Introduction.....	31
Propos introductif sur la réactivité des organozincates	38
Partie A : Étude de la portée synthétique	51
A. 1. Substrats et électrophiles sélectionnés.....	51
A. 2. Synthèse des substrats de départ	52
A. 3. Résultats préliminaires	56
A. 4. Optimisation	57
A. 5. Étendue et limitations de la méthode.....	59
A. 6. Limitations	65
A.7. Nouvelles opportunités synthétiques	66
A. 8. Conclusion	67
Partie B : Étude de l'influence du 2-MeTHF	69
B. 1. Étude comparative globale entre THF et 2-MeTHF	70
B. 2. Étude de l'influence du 2-MeTHF sur la migration-1,2 de Bu	72
B. 3. Étude de l'influence du 2-MeTHF sur l'étape d'échange I/Zn	73
B. 4. Étude de l'influence du 2-MeTHF sur la stabilité du benzylyzincique homologué produit après réarrangement.....	74
B. 5. Proposition de mécanisme pour la formation des sous-produits	75
B.6. Conclusion	76
Partie C : Partie expérimentale.....	77
C. 1. Synthèse des dérivés du 4-nitrobenzoate de méthyle I	77
C. 2. Synthèse des dérivés du 4-aminobenzoate de méthyle II	80
C. 3. Synthèse des dérivés du 4-iodobenzoate de méthyle III	84
C. 4. Synthèse des dérivés du 4-iodobenzyle alcool IV	91
C. 5. Synthèse du dérivé du naphthalène	96
C. 6. Synthèse des substrats de départ 1	100
C. 7. Synthèse des produits 3	107
<i>Chapitre 2 : Étude mécanistique de la fonctionnalisation à distance du mésylate de 4-iodo benzyle</i>	139
Introduction.....	139
Généralités méthodologiques préliminaires	144

Modèles chimiques retenus pour l'étude.....	145
Bibliographie.....	145
Résultats	147
Conclusion	151
Partie D : Étude mécanistique de l'échange I/Zn.....	153
D. 1. Bibliographie	153
D. 2. Résultats	160
D. 3. Conclusion	169
Partie E : Étude de l'étape d'homologation	171
E. 1. Bibliographie	171
E. 2. Résultats	177
E. 3. Conclusion	188
Partie F : Étude du réarrangement métallotropique	191
F. 1. Bibliographie	191
F. 2. Résultats	201
F. 3. Conclusion	208
Conclusion	209
Partie G : Partie expérimentale	213
G. 1. Synthèse du benzylsulfoxyde	213
G. 2. Coordonnées cartésiennes.....	215
<i>Chapitre 3 : Fonctionnalisation à distance par métallotropie de dérivés benzyliques thiophénique ..</i>	<i>259</i>
Introduction.....	259
Bibliographie.....	263
Partie H : Étude de la fonctionnalisation à distance de thiophène benzylique.....	271
H. 1. Synthèse des substrats de départ	273
H. 2. Voie 1 : Fonctionnalisation à distance par double réarrangement métallotropique-[1,3].	274
H. 3. Voie 2 : Substitution / Zincation en tandem.....	281
H. 4. Voie 3 : fonctionnalisation à distance par mono-réarrangement métallotropique-[1,3] ...	285
Conclusion	292
Partie I : Partie expérimentale	295
I. 1. Synthèse des produits de départ 15a	295
I. 2. Synthèse des produits 17	300
I. 3. Synthèse des produits 18	312
I. 4. Synthèse des produits 19	315
<i>Conclusion Générale</i>	<i>323</i>
Références	329

Instrumentation

Chromatographies

L'avancement des réactions a été suivi par chromatographie sur couche mince de silice (Merck Art 5554 DC Alufolien Kieselgel 60F-254). La révélation s'effectue sous lampe-UV ($\lambda = 254 \text{ nm}$) ou à l'aide d'une solution d'acide phosphomolybdique suivie par chauffage. La purification des produits se fait par chromatographie sur gel de silice (MERCK Kieselgel 60 ; 0,063-0,200 nm). Le mélange de solvant utilisé est explicité pour chaque molécule dans les parties expérimentales.

Caractérisation des produits :

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton ^1H , du carbone ^{13}C et du fluor ^{19}F ont été enregistrés sur un appareil Bruker Advance III, respectivement à 400, 100,6 et 376,4 MHz, à température ambiante dans CDCl_3 avec le tétraméthylsilane comme référence interne. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, les couplages en hertz et la multiplicité des signaux est symbolisée comme suit : s (singulet), bs (singulet large), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), q (quintuplet), sext (sextuplet), sept (septuplet), m (massif ou multiplet), dd (doublet de doublets), ddd (doublet de doublets de doublets), dddd (doublet de doublets de doublets de doublets), dt (doublet de triplet), dqd (doublet de quadruplets de doublets), td (triplet de doublets), tdd (triplet de doublets de doublets), tt (triplet de triplets).

Les spectres infrarouges (IR) ont été enregistrés sur un appareil Shimadzu IRAffinity-1 équipé d'une technologie ATR PIKE gladiAT (plage : $7500 \text{ cm}^{-1} - 375 \text{ cm}^{-1}$; résolution $< 3 \text{ cm}^{-1}$). Les longueurs d'onde sont données en cm^{-1} .

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Köfler initialement étalonné. Les valeurs sont exprimées en degré Celsius.

Les spectres de masse haute résolution ont été réalisés sur un spectromètre de type QTOF (Bruker MicrOTOFq) équipé de la technologie d'ionisation electrospray (ESI) ou par ionisation chimique (APVCI). Les spectres de masse basse résolution ont été réalisés sur un

appareil Shimadzu QP2010 couplé avec une chromatographie en phase gazeuse équipé d'une colonne DB5-MS UI (longueur : 30 m ; largeur : 0,25 mm ; épaisseur du film : 0,25 μ m).

Matériels et solvants

Toutes les réactions de fonctionnalisation à distance ont été réalisées sous atmosphère d'argon avec des solvants anhydres en utilisant la procédure standard de Schlenk. Tous les solvants et liquides ont été transférés en utilisant des seringues graduées plastiques à usage unique et des aiguilles en acier inoxydables excepté pour les électrophiles **2** transférés par microseringues Hamilton.

L'ensemble des réactifs sans numérotation et la plupart des solvants, proviennent de fournisseurs standards (Sigma-Aldrich, Acros et Alfa Aesar) et ont été utilisés sans purification préalable. Le toluène et le tétrahydrofurane (pureté HPLC, non-stabilisé, BioLab) ont été directement prélevés sur un système de purification de solvant SPS Mbraun 800 et maintenus sous pression d'argon.

Le *n*BuLi (1,6 M dans l'hexane, Acros), *t*BuLi (1,9 M dans le pentane, Sigma-Aldrich), *s*BuLi (1,4 M dans le cyclohexane, Sigma-Aldrich), *i*BuLi (1,6 M dans l'heptane, Acros), *n*HexLi (2,5 M dans l'hexane, Acros), PhLi (1,9 M dans l'éther dibutylique, Sigma-Aldrich), *i*PrLi (0,7 M dans le pentane, Sigma-Aldrich), EtLi (0,5 M dans le benzène, Sigma-Aldrich), MeLi (1,6 M dans l'éther diéthylique, Acros) ont été régulièrement titrés sous atmosphère d'argon par une solution de menthol dans du toluène anhydre avec la 2,2'-bipyridine comme indicateur. Le ZnCl₂ anhydre (pureté > 98 %) et les électrophiles **2** sont disponible commercialement et ont été utilisés sans purification complémentaire. Le 2-MeTHF (pureté > 99 %, stabilisé au BHT), séché sur tamis moléculaire, technologie AcroSeal®, a été acheté chez Acros et utilisé tel quel.

Liste des abréviations

A

Ac : acétyle
AcOEt : acétate d'éthyle
APTS : acide paratoluènesulfonique
Ar : aryle
atm : atmosphère

B

BINAP : (diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
BHT : 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylphénol
Bn : benzyle
Boc : *tert*-butoxycarbonyle
Bu : butyle
***i*Bu** : *iso*-butyle
***n*Bu** : *normal*-butyle
***s*Bu** : *sec*-butyle
***t*Bu** : *tertio*-butyle
BV : Basse Vacante

C

cat : catalyseur / catalytique
CbzCl : chloroformiate de benzyle
cod : cyclooctadiène
CP : *Contact Pair* (Paire de Contact)
CPG-SM : chromatographie en phase gazeuse couplée à une spectrométrie de masse
Cy : cyclohexyle

D

DA : diisopropylamine
DABCO : 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane
dba : dibenzylidèneacétone
DCE : dichloroéthane
DCM : dichlorométhane
DDQ : 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DFT : théorie de la fonctionnelle de la densité
DIBAL-H : hydrure de diisobutylaluminium
DIPEA : *N,N*-diisopropyléthylamine
DMAP : 4-diméthylaminopyridine
DMF : *N,N*-diméthylformamide
DMSO : diméthylsulfoxyde
DOSY : Diffusion-Ordered Spectroscopy

dppm : 1,1-bis(diphénylphosphino)méthane
DRX : Diffraction des Rayons X
ds : diastéréospécificité

E

e.e. : excès énantiomérique
ECC : Courbe de Calibration Externe
EP : éther de pétrole
équiv. : équivalent
Et : éthyle
ex. : excès

F

FAD : Fonctionnalisation à distance

G

GD : groupement directeur
GF : groupement fonctionnel
Gly : glycine
GP : groupement partant

H

Hex : hexyle
HFIP : hexafluoropropan-2-ol
HO : Haute Occupée
hppp : 1,3,4,6,7,8-hexahydro-2*H*-pyrimido[1,2]pyrimidine

I

ICC : Courbe de Calibration Interne
IEFPCM : Modèle du Continuum Polarisable au Formalisme d'Équations Intégrales
IGM : Modèle de Gradient Indépendant (analyse des interactions par modèle)
INT : intermédiaire
IR : Infrarouge
IRC : Coordonnées Intrinsèques de Réaction

L

LiTMP : tétraméthylpipéridure de lithium

M

M : masse molaire
m : méta
Me : méthyle
Mes : 2,4,6-triméthylphényle

MOMCl : chlorométhoxyméthane
Ms : mésyle
MsCl : chlorure de méthanesulfonyle
m/z : rapport masse sur charge

N

NBO : orbitale de liaison naturelle (analyse de la population naturelle par méthode)
nd : non déterminé
NIS : *N*-Iodosuccinimide
NPA : Analyse de Population Naturelle

O

o : ortho
n-Oct : *normal*-octyle
OMs : mésylate
OPiv : pivalate

P

p : para
P_f : Point de fusion
PG : Groupement protecteur
PGSE : *Pulse Gradient Spin Echo*
Ph : phényle
PMDETA : pentaméthyl-diéthylène-triamine
Pr : propyle
iPr : *iso*-propyle
Py : pyridine

R

r.d. : rapport diastéréomérique
Rdt : rendement
r.e. : rapport énantiomérique
R_f : rapport frontal
RMN : Résonnance Magnétique Nucléaire

S

SEGPPOS : (*R*)-(+)-5,5'-Bis(diphénylphosphino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxole
SET : transfert monoélectronique
SMHR : Spectre de Masse Haute Résolution
SM-IES : Spectrométrie de Masse à Source d'Ionisation par Électronébulisation
STQN : méthode Synchronisée Quasi-Newton guidée par Transport

T

t.a. : température ambiante

TBAF : fluorure de tétra-*n*-butylammonium

THF : tétrahydrofurane

THT : tétrahydrothiophène

TMEDA : *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine

TMT : *Trans-Metal-Trapping* (mécanisme en 2 étapes de lithiation/transmétallation)

TS : *Transition State* (État de Transition)

Ts : tosylo

TsCl : chlorure de 4-toluènesulfonylo

U

UV : ultraviolet

Z

zincate-*ma* : zincate monoanionique

zincate-*da* : zincate dianionique

0-9

2-MeTHF : 2-méthyltétrahydrofurane

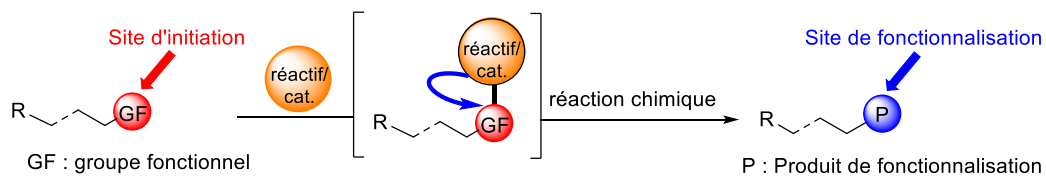
Introduction générale

La plupart des stratégies développées pour fonctionnaliser sélectivement et asymétriquement une molécule organique reposent sur l'interaction chimique d'un réactif ou catalyseur avec le site le plus réactif du substrat (site d'initiation), lequel est ensuite converti en site de fonctionnalisation. Les sites d'initiation et de fonctionnalisation sont donc confondus (Schéma 1a). La compréhension du mécanisme des réactions enzymatiques a été la pierre angulaire de l'élaboration de stratégies alternatives. À titre d'exemple, la stéaryl-CoA 9-désaturase interagit avec la fonction acide carboxylique de l'acide stéarique pour conduire à l'acide oléique après désaturation sur un site distant de 9 atomes du site d'ancrage (Schéma 1b).¹ Autre exemple, la macrolide P450 mono-oxygénase interagit initialement avec un motif *m*-(*N,N*-diméthylaminométhyl)-benzoate d'un substrat pour finalement fonctionnaliser énantiosélectivement une position distante de 8 atomes du site d'initiation (Schéma 1b).² Pour chacun de ces deux exemples, les sites d'initiation et de fonctionnalisation sont alors découplés. Les stratégies de fonctionnalisation biomimétiques inspirées du mode de fonctionnement des enzymes ont été baptisées « fonctionnalisation à distance » (FAD) (en anglais : *remote functionalisation*) par Breslow, qui les a introduites dans l'arsenal synthétique à la fin des années 1960.^{3,4} Ce terme désigne donc toute transformation où l'interaction initiale d'un réactif ou catalyseur avec un groupe fonctionnel d'une molécule conduit à une réaction sélective sur un site distant (Schéma 1c).⁵

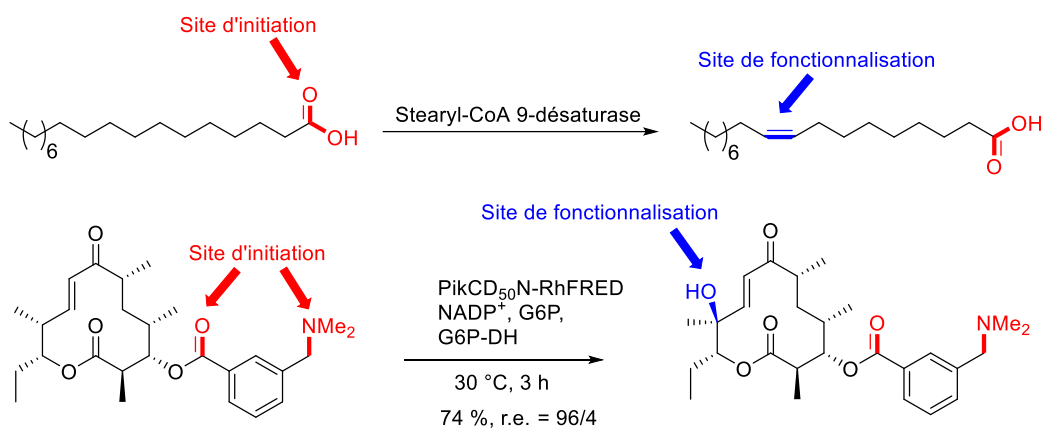
L'étape de fonctionnalisation se déroulant sur un site structuralement distant du site d'initiation, un processus de communication doit s'établir entre les deux sites pour assurer le succès d'une telle opération. Selon les procédés de communication utilisés, les termes de « FAD par induction externe » ou « FAD par induction interne » viennent compléter la définition de ce concept.⁶

Introduction générale

a) Stratégie classique de fonctionnalisation



b) Exemples de fonctionnalisation par voie enzymatique^{1,2}



c) Changement de paradigme par biomimétisme : fonctionnalisation à distance³⁻⁵

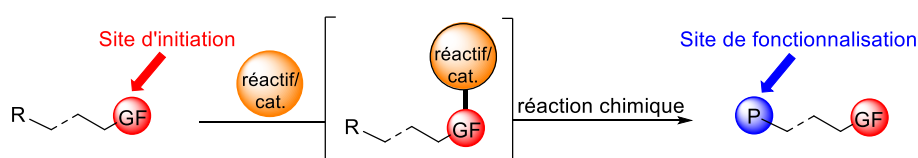
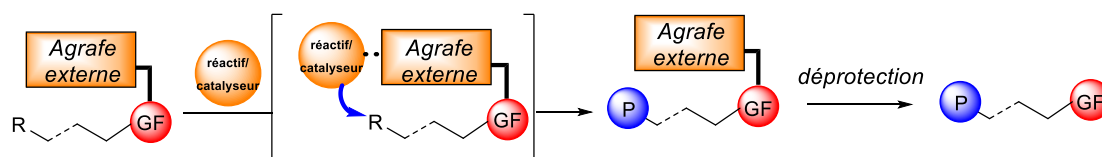


Schéma 1 : Origine et principe de la fonctionnalisation à distance.

Les FAD par induction externe font appel à une agrafe covalente greffée sur le site d'initiation qui servira de matrice directrice d'un réactif ou catalyseur vers un site de fonctionnalisation distant (Schéma 2a). Cette stratégie procure globalement des résultats impressionnants et s'avère particulièrement élégante, notamment lorsqu'elle est couplée avec des méthodes de fonctionnalisation alternatives telles que celles de liaisons C-H. Yu a délivré un exemple spectaculaire d'oléfination à distance pallado-catalysée par activation de liaison C-H de dérivés du toluène avec des rendements satisfaisants à très bons et surtout une très haute sélectivité vis-à-vis de la position *mé*ta (Schéma 2b).⁷ L'agrafe proposée permet de passer outre les effets *ortho*-directeurs et les distorsions stériques et électroniques inhérentes au substrat tandis qu'un mode transversal de coordination du métal au groupe CN par faible interaction permet d'éviter le passage par des pré-états de transition de type cyclophane.

Introduction générale

a) Fonctionnalisation à distance par induction externe



b) Exemples de FAD par induction externe alliant le concept d'activation de liaison C-H⁷⁻⁹

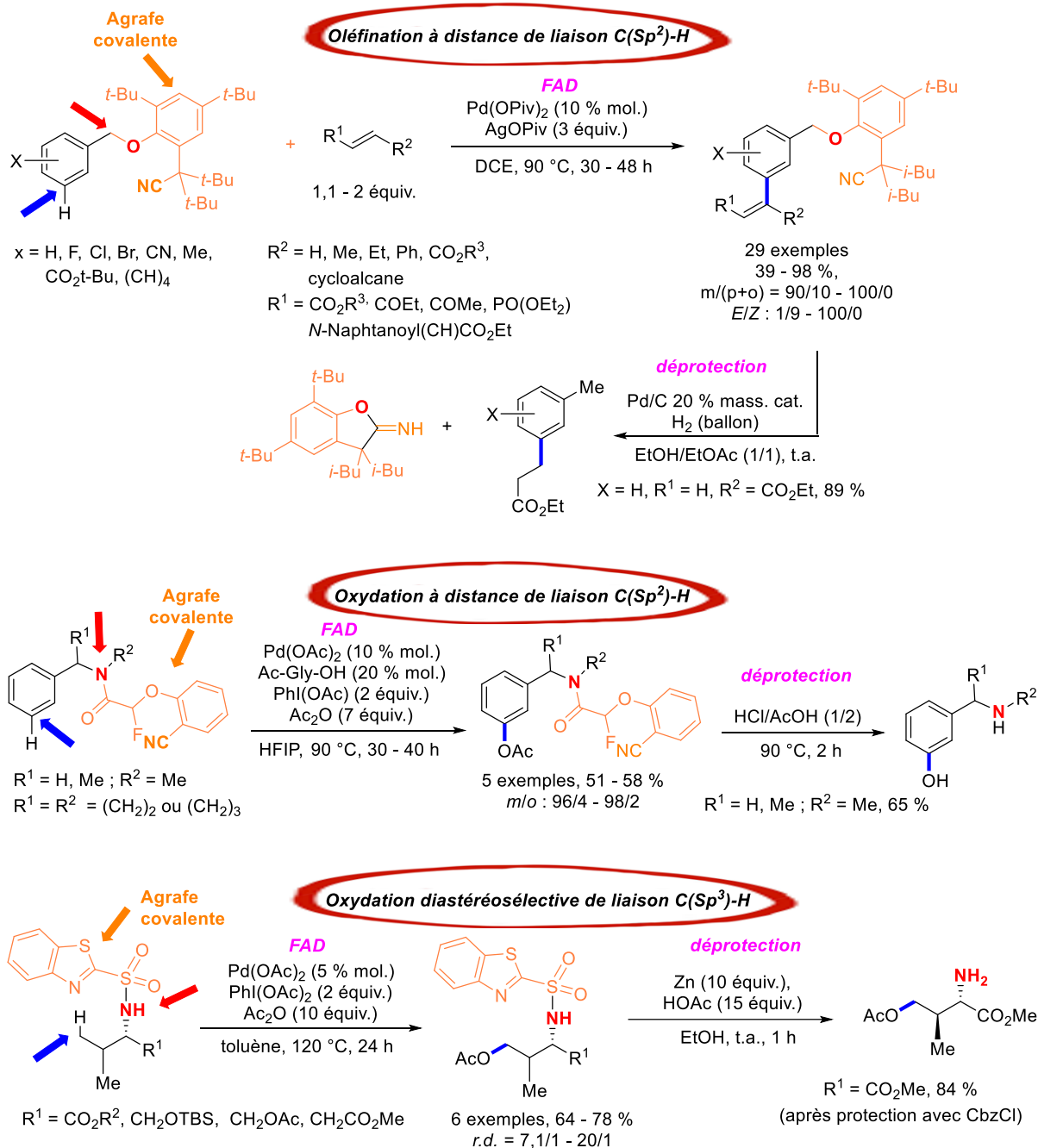


Schéma 2 : FAD par induction externe : principe et exemples. (Flèches rouges : sites d'initiation ; flèches bleues : sites de fonctionnalisation)

Cette stratégie pallado-catalysée s'est également avérée efficace non seulement pour l'oléfination à distance d'une large gamme d'amines aromatiques (non montrée sur le Schéma 2) mais aussi pour l'acétoxylation à distance d'amines benzyliques, là aussi avec une forte sélectivité pour la position *méta* (Schéma 2b).⁸ Les distorsions électroniques qui rendent ces substrats peu enclins à la fonctionnalisation d'une liaison C-H à cette position distante *via* des approches traditionnelles sont contrecarrées par une amplification de petites distorsions conformationnelles générée par la présence d'un ligand amino-acide. Des méthodes de FAD par induction externe sont également rapportées pour mener à bien l'acétoxylation à distance de liaison C(Sp³)-H, notamment pour celle située en position γ d'un site d'initiation (Schéma 2b).⁹ Lorsqu'elle repose sur l'utilisation d'acétate de palladium comme catalyseur et le diacétate d'iodobenzène comme oxydant, l'approche délivre des ratios diastéréomériques (r.d.) satisfaisants à très bons. Toutefois, il convient de souligner que les stratégies de FAD par induction externe présentent généralement l'inconvénient de recourir à une agrafe covalente de masse moléculaire élevée d'une part, et à une étape supplémentaire d'extrusion d'autre part. Ces inconvénients demeurent d'actualité malgré l'émergence prometteuse de tactiques basées sur l'utilisation conjointe de médiateurs covalents éphémères de FAD de type cycloalcène tendu et de ligands à structure hétérocyclique.¹⁰ Ces contraintes ont motivé les chimistes de synthèse à développer des processus de FAD par induction interne.

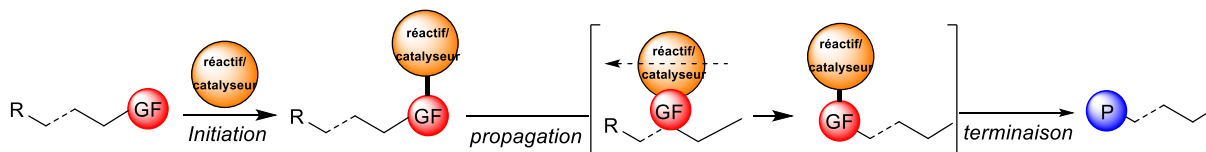
Une FAD par induction interne permet de s'affranchir d'une agrafe pour établir la communication entre les sites d'initiation et de fonctionnalisation par un phénomène de propagation intrinsèque du réactif ou catalyseur suite à son interaction avec le site d'initiation (Schéma 3a).⁶ Pour assurer l'unidirectionnalité de la propagation, une réaction chimique irréversible, faisant office d'étape de terminaison, doit être impérativement incluse au processus. Dans ce contexte, plusieurs types de propagation sont relevés dans la littérature.

Le plus populaire d'entre eux, donc le mieux maîtrisé et *a fortiori* le plus éprouvé, repose sur les possibilités offertes par la plupart des métaux de transition d'induire des migrations positionnelles successives d'une double liaison. Les termes de FAD par « promenade » métallique¹¹ ou « marche métallique »¹² sont fréquemment utilisés pour qualifier ces méthodologies. Ils paraissent en effet plus adaptés que celui de FAD par « marche de chaîne »¹³ (utilisé antérieurement et intensivement par les polyméristes), par relais redox¹⁴ ou par « fermeture éclair d'alcène »¹⁵ (sans doute en référence à la fameuse réaction de

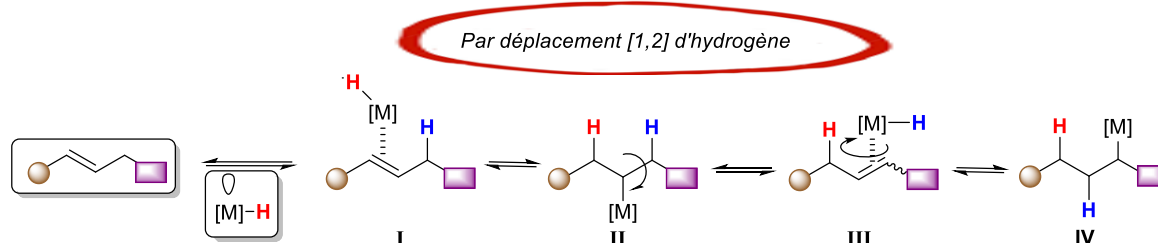
fermeture éclair d'alcyne),¹⁶ ce dernier ayant été employé bien avant pour qualifier un autre mode de propagation (voir ci-après). La migration positionnelle de la double liaison est promue par déplacement, soit $-[1,2]$, soit $-[1,3]$ d'un hydrogène (Schéma 3b). Celle promue par déplacement $[1,2]$ -H requiert un hydrure de métal possédant un site vacant en tant que réactif/catalyseur. Après coordination de celui-ci par une insaturation **I**, une hydrométallation produit l'espèce **II**, laquelle fournit, après élimination β d'un hydrogène en position *syn* du métal, l'espèce **III** dans laquelle l'insaturation initiale a migré d'une position. La rotation de l'hydrure métallique en interaction π avec la double liaison de **III** et une hydrométallation ultérieure délivre finalement l'isomère de position **IV**. Par opposition, la migration positionnelle d'insaturation par déplacement $[1,3]$ -H nécessite un réactif/catalyseur métallique possédant deux orbitales de valence vacantes (espèce à 14 électrons). La coordination de l'insaturation à celui-ci conduit à l'espèce **V**, puis au complexe de métal π -allylique **VI** après activation d'une liaison C-H allylique par interaction agostique. Une rotation autour de la liaison allyl-M puis une réaddition de l'hydrure de métal permet l'obtention de l'alcène isomérisé **VII**. D'autres variantes relatives à ce mécanisme existent mais ne sont volontairement pas présentées dans cette introduction. Les plus beaux exemples, y compris en synthèse asymétrique, ont fait l'objet de deux revues en 2016⁶ et en 2018.¹⁷ D'autres travaux ont été publiés à la suite comme ceux émanant des groupes de Marek et Kochi, très actifs dans ce domaine (Schéma 3c). Marek a proposé une méthode hautement diastérosélective de conversion de cyclopropanes ω -enes en cycloheptadiènes trisubstitués ou bien fusionnés avec des hétérocycles ou cycloalcanes hétérosubstitués.¹⁸ La propagation intrinsèque au substrat du catalyseur cationique d'iridium est assurée par une migration de l'insaturation distante répétée jusqu'à 10 fois et promue par déplacement $[1,3]$ -H. L'étape de terminaison consiste en un réarrangement de Cope engendrant une rupture irréversible de liaison C-C du cyclopropane. Kochi, quant à lui, a publié la synthèse diastérosélective pallado-catalysée de cyclopentanes et d'octahydro-1H-indenes diversement substitués à partir de diènes 1,n acycliques ou contenant un cyclohexène respectivement.¹⁹ L'étape d'initiation est une hydrosilylation tandis que la propagation du catalyseur est cette fois-ci permise par migration positionnelle induite par déplacement $[1,2]$ -H (jusqu'à 6 fois consécutivement). Une cyclisation réductrice terminale garantit l'unidirectionnalité de la promenade métallique.

Introduction générale

a) Fonctionnalisation à distance par induction interne

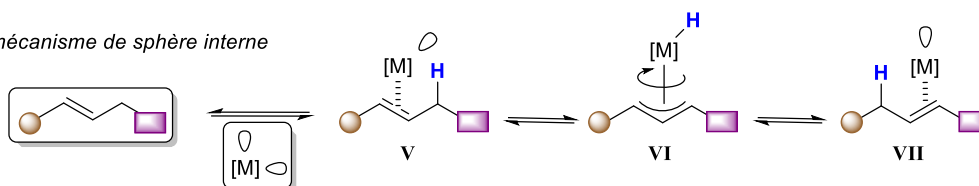


b) Mécanisme de propagation par migration positionnelle successive d'une double liaison^{6,17}



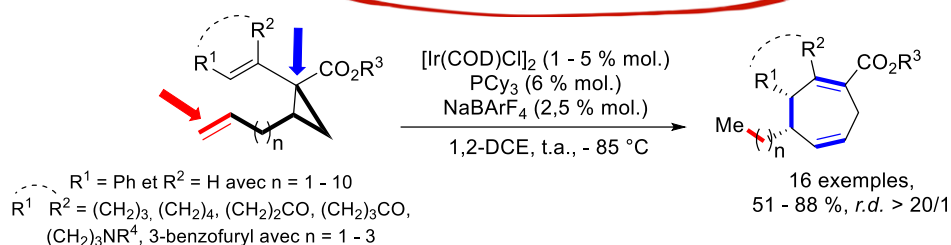
Par déplacement [1,3] d'hydrogène

Exemple de mécanisme de sphère interne



c) Exemples : fermeture de cycle par réarrangement de Cope ou cyclisation de 1,n diènes à distance^{18,19}

Réarrangement de Cope à distance



Cyclisation de 1,n diènes à distance

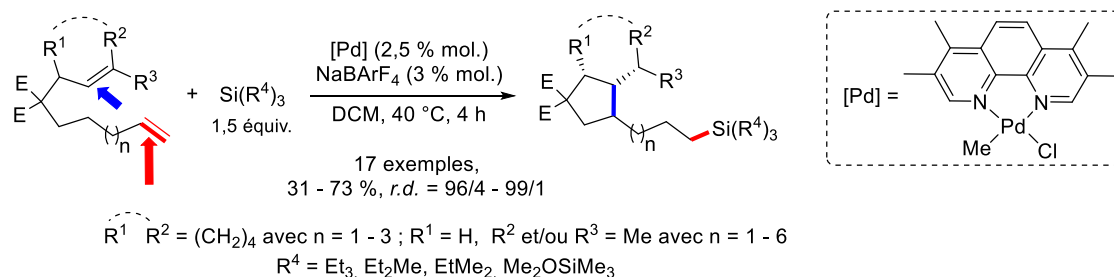
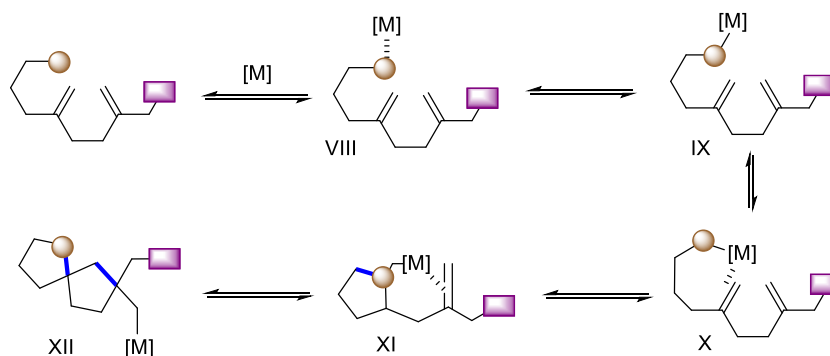


Schéma 3 : FAD par migrations positionnelles d'insaturation : principe et exemples. (Flèches rouges : sites d'initiation ; flèches bleues : sites de fonctionnalisation)

La propagation intrinsèque à un substrat d'un réactif/catalyseur peut également s'effectuer par fermeture d'un motif polyène non conjugué (Schéma 4a). L'interaction chimique initiale d'un métal avec un tel motif conduit alors à l'espèce **VIII** puis **IX** après une étape de métallation (par exemple : hydrométallation, échange halogène-métal, activation de liaison C-H, etc). La coordination d'une double liaison judicieusement placée à une distance de 5 atomes du site d'initiation (espèce **X**) au métal mène à l'espèce **XI** à la suite de son insertion dans la liaison M-C. Une nouvelle coordination de liaison C=C au métal, et insertion ultérieure de celle-ci dans la liaison M-C fournit l'espèce **XII**, dans laquelle le métal s'est propagé sur une distance de 6 atomes par rapport à l'intermédiaire précédent et de 12 atomes par rapport à l'espèce initiale **VIII**. Quoi que spécifique, cette propagation d'un métal par carbométallations intramoléculaires consécutives fait figure de stratégie à la fois élégante et efficace pour la synthèse de polyspiranes à distance comportant jusqu'à sept cycles, comme celle montrée à partir d'un polyényne (Schéma 4b).^{20,21} Dans ce cas, l'étape d'initiation est l'hydropalladation d'une triple liaison d'alcyne réalisée à l'aide d'un catalyseur à base de palladium (0), d'acide acétique pour générer l'hydrure de palladium, et de triphénylphosphine ou de triphénylstibine comme ligand selon que l'alcyne soit terminal ou interne. Les liaisons π sont ensuite « cousues » en liaisons σ lors de la phase de propagation du métal. Enfin, la propagation est stoppée par une élimination β -H, restituant ainsi une double liaison terminale. L'élégance de la méthode s'accroît encore davantage lorsque la formation de spirocycles s'accompagne de bonnes diastéréosélectivités alors même que la réaction pourrait livrer selon les cas jusqu'à 32 diastéréomères. Ces dernières sont dues à des conformations du substrat idéalement induites non seulement par le degré de substitution du substrat, mais aussi par la nature des substituants en eux-mêmes. Notons en outre que les doubles liaisons terminales générées à l'issue de la séquence offrent des poignées chimiques ouvrant la possibilité de fonctionnalisations ultérieures.

a) Mécanisme de propagation par fermeture d'un polyène non conjugué



b) Exemple : synthèse de spirocycles par "fermeture" de polyénynes^{20,21}

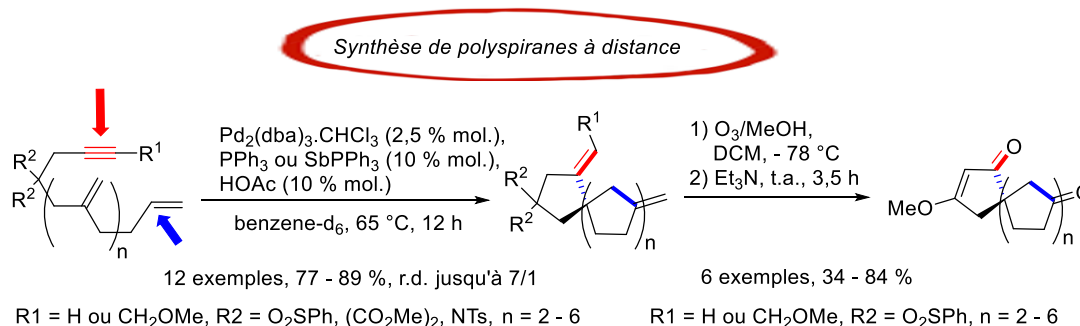
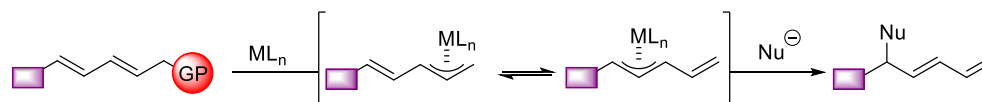


Schéma 4 : Propagation par fermeture d'un polyène : mécanisme et exemple. (Flèches rouges : sites d'initiation ; flèches bleues : sites de fonctionnalisation)

Un troisième type de fonctionnalisation à distance par induction interne repose sur l'interconversion de vinyl (π -allyl)palladium. Il est observé lors de réaction mettant en jeu des dérivés allyliques conjugués avec un catalyseur au palladium (Schéma 5a). Deux types d'isomérisation des complexes de palladium (η^3 -allyl) sont possibles. Le premier est l'isomérisation *syn/anti* qui repose sur le changement de géométrie de l'allyle tandis que le second correspond à l'isomérisation *cis/trans* et modifie la position des substituants par rapport aux ligands du métal.²² Les équilibres en jeu sont la force motrice permettant au métal de se diriger le long de la chaîne carbonée et ainsi de réaliser la fonctionnalisation à distance. Trost a été un des premiers à étudier expérimentalement les conséquences de ce moyen de propagation en chimie de synthèse et y voit là un moyen prometteur de former une liaison carbone-carbone à position distante d'un groupe partant (GP).²³ Dans son étude de 1986, il a démontré que la régiosélectivité de l'attaque nucléophile était gouvernée par des effets stériques. En absence de domination de facteurs stériques en bout de chaîne du système pentadiényle, le catalyseur a tendance à diriger le nucléophile sur le carbone le plus à distance

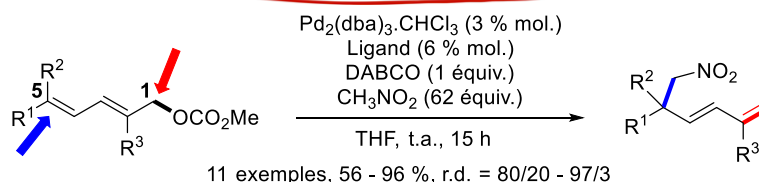
de tout groupement électroattracteur et c'est pourquoi une attaque du nucléophile en position terminale sera être préférée afin de réduire au maximum les interactions. Une étude complémentaire a mis en évidence l'importance du choix de solvant ainsi que des ligands afin de pouvoir moduler cette sélectivité.²⁴ La nature du nucléophile joue également un rôle prépondérant dans cette migration. En effet, il a été constaté que lorsque le nucléophile est sous forme de paires d'ions (par exemple un sel de malonate avec pour contre-ion du césium ou du tétrahexylammonium) la migration du métal s'effectue plus vite que l'addition nucléophile ce qui va avoir tendance à augmenter la régiosélectivité de la réaction sans pour autant complètement résoudre ce problème.²⁵ Des excès énantiomériques conséquents peuvent tout de même être observés en modifiant la nature du contre-ion. Plus récemment, des recherches ont été conduites pour fonctionnaliser régiosélectivement le carbone 5 le plus substitué d'un carbonate de diényle et non le carbone 1 avec un catalyseur au palladium²⁶ (là où précédemment le molybdène était nécessaire²⁷) ainsi que des variantes à partir d'énynes au lieu de diènes allyliques ont été proposées (Schéma 5b).²⁸ Lorsque le triène est substitué par un groupement stériquement encombré, le processus peut conduire exclusivement à un vinylallène conjugué, et ce, avec un bon excès énantiomérique.²⁹ Le groupe de Sun a très récemment capitalisé sur les travaux précédents relatifs à cette propagation et a développé des aminations allyliques mettant en jeu une source d'iridium comme catalyseur.³⁰ Le simple changement des conditions de réaction (solvant ou température) permet un excellent contrôle de la régiosélectivité, de plus, la gamme de substrats peut être étendue à des systèmes allyliques triéniques ou tétraéniques (Schéma 5b). De façon générale, ce phénomène de propagation est encore en cours de développement et demande plus d'investigation pour arriver à mieux maîtriser sa faisabilité ainsi que l'unidirectionnalité, les réactions souffrant encore régulièrement d'un manque de régiosélectivité. De plus, ce type de stratégie de synthèse est essentiellement limité aux systèmes pentadiényles allyliques.

a) Mécanisme de propagation par interconversion vinyl (π -allyl)

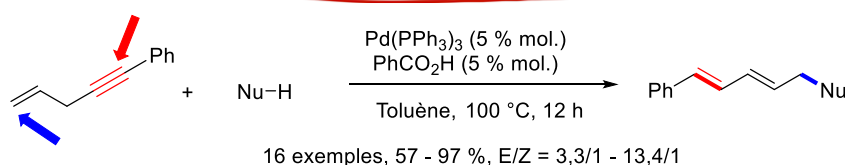


b) Exemples : alkylation et amination allylique de di-, tri-, tétraène^{26,28-30}

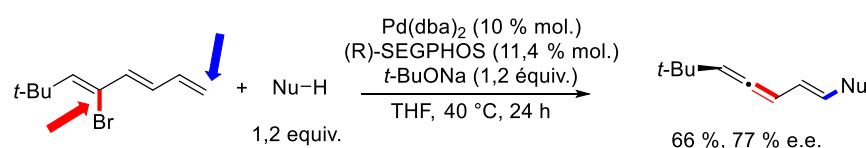
Alkylation allylique régiosélective de diènes



Alkylation allylique d'énynes



Synthèse de vinylallène conjugué



Amination allylique régiosélective

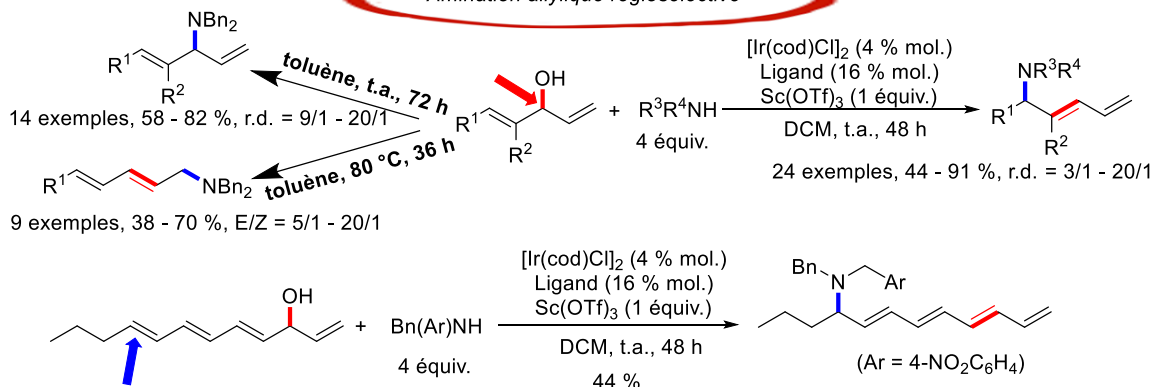
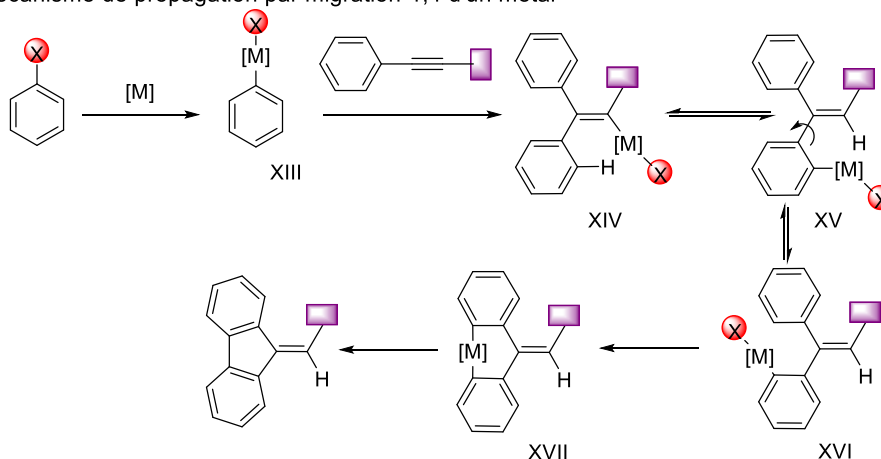


Schéma 5 : Propagation par interconversion vinyl (π -allyl) : mécanisme et exemples. (Flèches rouges : sites d'initiation ; flèches bleues : sites de fonctionnalisation)

Enfin, la propagation par métallotropie est une alternative prometteuse, mais encore peu maîtrisée, pour créer des liaisons C-C à distance d'une liaison C-halogène. Néanmoins, cette stratégie a gagné en popularité pour la synthèse de carbocycles, hétérocycles et

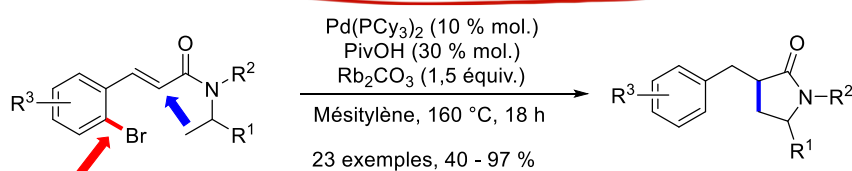
polycycles grâce à l'utilisation de métaux de transition tels que le palladium ou le rhodium dans des réactions de métallotropie 1,4 qui sont généralement les plus courantes (Schéma 6a).^{31–33} Le palladium peut ainsi migrer depuis des positions vinyliques, aryales ou alkyles (benzyliques ou homobenzyliques) vers des aryales, alkyles (benzyliques ou homobenzyliques), acyles ou imidoyles. L'insertion initiale d'un métal dans une liaison carbone-halogène conduit à l'espèce **XIII** puis **XIV** après insertion de l'alcyne dans la liaison Pd-Ar. Le métal en position vinylique effectue alors une migration dans l'espace, rendue possible par l'activation de la liaison aromatique C-H pourtant située à 4 atomes de distance, afin de donner le composé **XV**. Une rotation de liaison alcène-aryle permet d'aboutir à l'intermédiaire **XVI** qui forme l'intermédiaire **XVII** après une seconde activation de liaison C-H. Une élimination réductrice permet finalement d'obtenir le produit cyclisé. La métallotropie-[1,4] est ainsi une méthode de propagation élégante permettant la fermeture de cycle à distance avec pour site d'initiation une liaison C-halogène comme le montre un exemple récent de Baudoin (Schéma 6b).³⁴ Ces migrations-1,4 peuvent se produire deux fois consécutivement,^{35,36} cependant, les enchaînements de migrations de plus de deux fois sont encore inconnus. Les facteurs permettant de contrôler ces enchaînements, ainsi que les raisons de leur faisabilité, sont encore assez obscurs car peu d'études se sont penchées sur ce sujet. Il semble néanmoins ressortir que ce type d'évènement est surtout fonction de l'environnement intrinsèque proche du site de métallation. Bien que plus répandues, les migrations-1,4 ne constituent pas le seul mode de propagation par métallotropies. En effet, Suffert a présenté en 2005 un exemple de métallotropie-[1,5] reposant de nouveau sur la proximité dans l'espace d'une liaison C-H distante de 5 atomes du site d'initiation après avoir préalablement permis la fermeture d'un cycle à 5 par cyclocarbopalladation d'une triple liaison (Schéma 6b).³⁷ En couplant métathèses et métallotropies, il est possible de réaliser une synthèse élégante d'oligoénynes.³⁸ Les stratégies de synthèse de ces molécules impliquent l'alternance de métallotropies-[1,3] de complexes carbéniques d'alkynyle de ruthénium et de métathèses de fermeture de cycle consécutives (Schéma 6b). Bien que les rendements diminuent avec le nombre de métallotropies successives, les résultats rapportés restent très intéressants avec 63 % de rendement pour 3 répétitions métathèse / métallotropie-[1,3] et la possibilité de faire jusqu'à 5 métallotropies-[1,3] consécutives. Récemment, une version avec un catalyseur au ruthénium légèrement modifié a permis l'obtention d'oligoénynes avec une alternance cycle à 5 / cycle à 6 lors de l'étape de métathèse.³⁹

a) Mécanisme de propagation par migration-1,4 d'un métal³¹

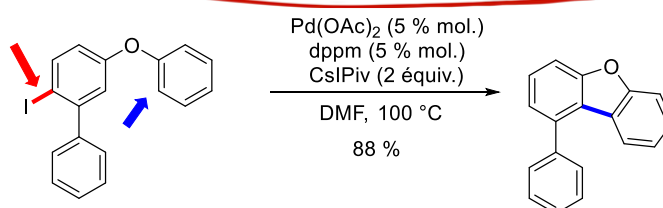


b) Exemples : Fermeture de cycle à distance par métallotropies-[1,4], -[1,5] et -[1,3]³⁴⁻³⁹

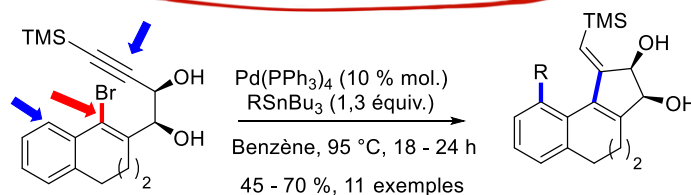
Synthèse de cycle à 5 à distance par métallotropie-[1,4]



Synthèse de cycles fusionnés par métallotropies-[1,4]



Cyclocarbopalladation



Synthèse d'oligoénynes

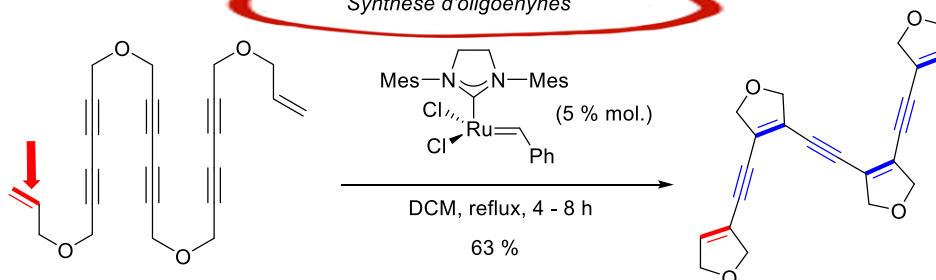
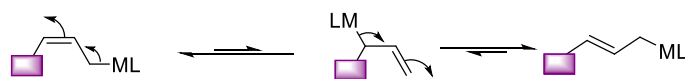


Schéma 6 : Propagation par migration de métal (métallotropie) : mécanisme et exemples. (Flèches rouges : sites d'initiation ; flèches bleues : sites de fonctionnalisation)

La migration de métaux n'est pas limitée aux métaux de transition, ainsi les alcalins, alcalino-terreux et métaux de post-transition sont aussi susceptibles de donner lieu à des métallotropies.⁴⁰ Ces migrations s'observent essentiellement dans le cas de composés allyl-métalliques définis comme des systèmes dynamiques et sont responsables d'interconversion *cis/trans* de la double liaison (Schéma 7a).⁴¹⁻⁴⁵ Il s'agit de migrations-1,3 intra- ou intermoléculaires. Ce type de migrations sera abordé un peu plus en aval. Étant généralement difficiles à contrôler, les réarrangements métallotropiques 1,3 sont souvent considérés comme contreproductifs en synthèse organométallique car ils peuvent affecter la diastéréosélectivité des réactions qui les impliquent. Cependant, des solutions ont été développées pour contourner ce problème, comme l'incorporation d'hétéroatomes sur le fragment allyle afin de permettre un blocage par chélation avec le métal.⁴⁶ L'ajout de substituants stériquement encombrés sur le groupement allylique ou sur l'électrophile permet aussi de favoriser une configuration spécifique.⁴⁷ Il peut aussi s'agir de migrations dans l'espace comme montré par Knochel. En effet, il a démontré que l'utilisation ingénieuse de la réversibilité de la réaction d'allylation pouvait permettre d'obtenir de très bon excès diastéréoisomériques. Ainsi, un alcool tertiaire homoallylique encombré est déprotoné par *n*BuLi puis transmétallé avec ZnCl₂ pour donner l'alkoxyzinc correspondant. Après fragmentation, un halogénure d'allylzinc est généré. Le produit est alors obtenu après réaction S_N2' avec un électrophile (Schéma 7b).^{48,49} Pourtant, exploitées encore plus judicieusement, ces migrations pourraient devenir un outil puissant en synthèse organique pour le développement de fonctionnalisation à distance, à condition d'être parfaitement contrôlées.

a) Mécanisme de réarrangement métallotropique-[1,3] d'un allyl métallique⁴¹



b) Exemple : Synthèse d'alcool homoallylique par métallotropie-[1,3]⁴⁹

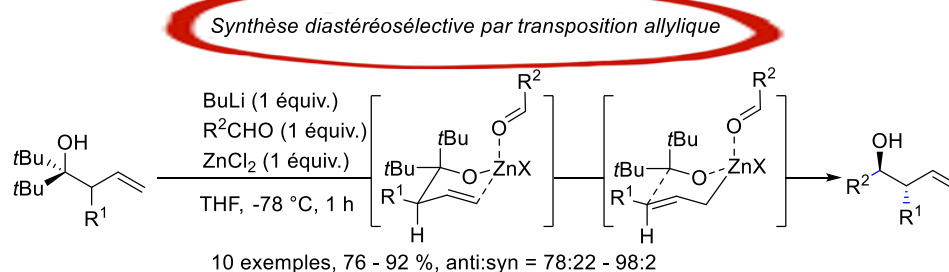


Schéma 7 : Réarrangement par métallotropie-[1,3] d'un allyle : mécanisme et exemple.

Le faible niveau actuel des connaissances au sujet des phénomènes de propagation par métallotropies et en particulier de leur mécanisme impose un travail approfondi pour pouvoir exploiter tout son potentiel. Dans cette thèse, nous allons contribuer à leur compréhension au travers d'une réaction de fonctionnalisation à distance par métallotropie de dérivés benzyliques. L'objectif principal sera de concevoir des méthodes performantes mettant en œuvre ce phénomène de propagation et de proposer des pistes pour la fonctionnalisation à distance de position peu réactives. La compréhension du mécanisme de ces migrations représentera une part importante de ce travail.

Le choix des dérivés benzyliques est basé en grande partie sur 2 critères. Premièrement, bien que les fragments benzyliques soient structuralement proches des groupements allyliques, leur réactivité est sensiblement différente et encore peu étudiée. La possibilité pour les allyles métalliques d'exister sous forme de complexe σ d'haptacité η^1 ou de complexe π d'haptacité η^3 explique la facilité avec laquelle le métal peut s'insérer en position allylique. La formation de ces complexes η^3 pour les benzyles entraînent la perte de l'aromaticité du benzène et un coût énergétique supplémentaire absent dans le système allylique, ils semblent ainsi plus difficilement exploitables.⁵⁰ Malgré cette barrière énergétique plus importante, des complexes η^3 π -benzyl métalliques ont été synthétisés et caractérisés (Figure 1).⁵¹ La formation de tels complexes permet d'expliquer la possibilité qu'ont les dérivés benzyliques à former des produits de façon régiosélective. Les fonctionnalisations à distance

par métallotropie sur ces motifs représentant un défi de taille, nous chercherons donc à mieux comprendre ce phénomène pour réaliser des fonctionnalisations à distance par métallotropie de dérivés benzyliques.

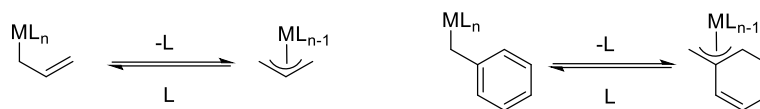


Figure 1 : Inversion d'haptacité η^1 et η^3 pour les complexes métalliques allylique et benzylique.

Deuxièmement, les dérivés benzyliques présentent un intérêt certain dans la synthèse de médicaments et possèdent des activités biologiques et pharmacologiques intéressantes.^{52–54} Par exemple, la Dapagliflozine, développée par Bristol-Myers Squibb ou la Canagliflozine, développée par Johnson & Johnson, qui possèdent un motif benzyle et sont des inhibiteurs sélectifs de la protéine SGLT2 permettant la réabsorption du glucose et sont approuvées pour le traitement du diabète de type 2 (Figure 2).^{55–57} Le Piritrexim est un agent antifolate avec des propriétés antiparasitaires, antitumorales.⁵⁸ Alors que la Triméthoprime est un agent bactériostatique utilisé pour soigner des infections de la vessie.^{59,60} Compte tenu du potentiel de ces motifs en termes d'applications, le développement de nouveaux outils pour leur synthèse s'avère de première importance.

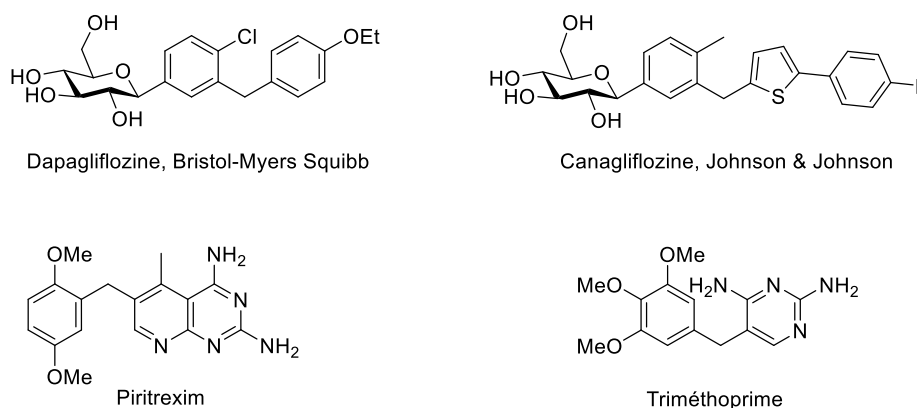


Figure 2 : Exemples de dérivés benzyliques possédant des propriétés pharmacologique.

Pour atteindre cet objectif, nous nous focaliserons dans le cadre du premier chapitre de cette thèse sur le développement d'une méthode à spectre large de fonctionnalisation à distance par métallotropie d'un dérivé 4-iodobenzyle aromatique au moyen d'organozincates de lithium. En particulier, nous étudierons l'impact encore inconnu de la présence de

substituants sur le cycle aromatique sur le phénomène de propagation du métal. De plus, la tolérance fonctionnelle des espèces organométalliques impliquées sera aussi étudiée grâce à une sélection raisonnée d'électrophiles comme partenaires de réaction. La nature des espèces organométalliques présentes en solution sera aussi abordée par l'étude des sous-produits.

Le deuxième chapitre sera consacré à l'étude du mécanisme de cette transformation par une approche expérience-théorie. Les hypothèses mécanistiques pour chaque étape élémentaire de la séquence réactionnelle précédemment développée seront formulées à partir d'une étude détaillée de la littérature et des résultats expérimentaux. Puis elles seront vérifiées par des calculs reposant sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), pour finalement proposer une voie mécanistique complète de la fonctionnalisation à distance par métallotropie d'un dérivé 4-iodobenzyle aromatique.

Les informations collectées au cours de ces deux premiers chapitres constitueront le socle de connaissances nécessaires à l'extension de cette méthodologie à la fonctionnalisation à distance de dérivés benzyliques hétéroaromatiques. Les thiophènes seront utilisés comme substrats de référence pour le troisième chapitre de cette thèse. Dans ce cadre, nous mettrons la polyvalence des réactifs organozincates de lithium à profit pour le développement d'une stratégie globale de fonctionnalisation permettant de fonctionnaliser sélectivement 3 positions différentes.

Références

- (1) Buist, P. Fatty Acid Desaturases: Selecting the Dehydrogenation Channel. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21* (2), 249–262. <https://doi.org/10.1039/B302094K>.
- (2) Negretti, S.; Narayan, A. R. H.; Chiou, K. C.; Kells, P. M.; Stachowski, J. L.; Hansen, D. A.; Podust, L. M.; Montgomery, J.; Sherman, D. H. Directing Group-Controlled Regioselectivity in an Enzymatic C–H Bond Oxygenation. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (13), 4901–4904. <https://doi.org/10.1021/ja5016052>.
- (3) Breslow, R. Centenary Lecture. Biomimetic Chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **1972**, *1* (4), 553–580. <https://doi.org/10.1039/CS9720100553>.
- (4) Breslow, R.; Winnik, M. A. Remote Oxidation of Unactivated Methylene Groups. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91* (11), 3083–3084. <https://doi.org/10.1021/ja01039a043>.
- (5) Czekay, G.; Eller, K.; Schröder, D.; Schwarz, H. Multiple “Remote Functionalization” of Different Sites in Flexible Molecules by “Anchored” Bare Fe Ions. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28* (9), 1277–1278. <https://doi.org/10.1002/anie.198912771>.
- (6) Vasseur, A.; Bruffaerts, J.; Marek, I. Remote Functionalization through Alkene Isomerization. *Nat. Chem.* **2016**, *8* (3), 209–219. <https://doi.org/10.1038/nchem.2445>.
- (7) Leow, D.; Li, G.; Mei, T.-S.; Yu, J.-Q. Activation of Remote Meta-C–H Bonds Assisted by an End-on Template. *Nature* **2012**, *486* (7404), 518–522. <https://doi.org/10.1038/nature11158>.
- (8) Tang, R.-Y.; Li, G.; Yu, J.-Q. Conformation-Induced Remote Meta-C–H Activation of Amines. *Nature* **2014**, *507* (7491), 215–220. <https://doi.org/10.1038/nature12963>.
- (9) Zheng, Y.; Song, W.; Zhu, Y.; Wei, B.; Xuan, L. Pd-Catalyzed Acetoxylation of γ -C(Sp³)–H Bonds of Amines Directed by a Removable Bts-Protecting Group. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (4), 2448–2454. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b02995>.
- (10) Wang, X.-C.; Gong, W.; Fang, L.-Z.; Zhu, R.-Y.; Li, S.; Engle, K. M.; Yu, J.-Q. Ligand-Enabled Meta-C–H Activation Using a Transient Mediator. *Nature* **2015**, *519* (7543), 334–338. <https://doi.org/10.1038/nature14214>.
- (11) Marek, I.; Chinkov, N.; Levin, A. A Zirconium Promenade - An Efficient Tool in Organic Synthesis. *Synlett* **2006**, No. 4, 501–514. <https://doi.org/10.1055/s-2006-932483>.
- (12) Masarwa, A.; Didier, D.; Zabrodski, T.; Schinkel, M.; Ackermann, L.; Marek, I. Merging Allylic Carbon–Hydrogen and Selective Carbon–Carbon Bond Activation. *Nature* **2014**, *505* (7482), 199–203. <https://doi.org/10.1038/nature12761>.
- (13) Kochi, T.; Hamasaki, T.; Aoyama, Y.; Kawasaki, J.; Kakiuchi, F. Chain-Walking Strategy for Organic Synthesis: Catalytic Cycloisomerization of 1,*n*-Dienes. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (40), 16544–16547. <https://doi.org/10.1021/ja308377u>.
- (14) Werner, E. W.; Mei, T.-S.; Burckle, A. J.; Sigman, M. S. Enantioselective Heck Arylations of Acyclic Alkenyl Alcohols Using a Redox-Relay Strategy. *Science* **2012**, *338* (6113), 1455–1458. <https://doi.org/10.1126/science.1229208>.
- (15) Grotjahn, D. B.; Larsen, C. R.; Gustafson, J. L.; Nair, R.; Sharma, A. Extensive Isomerization of Alkenes Using a Bifunctional Catalyst: An Alkene Zipper. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (31), 9592–9593. <https://doi.org/10.1021/ja073457i>.
- (16) Brown, C. A.; Yamashita, A. Saline Hydrides and Superbases in Organic Reactions. IX. Acetylene Zipper. Exceptionally Facile Contrathermodynamic Multipositional Isomerization of Alkynes with Potassium 3-Aminopropylamide. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97* (4), 891–892. <https://doi.org/10.1021/ja00837a034>.
- (17) Sommer, H.; Juliá-Hernández, F.; Martin, R.; Marek, I. Walking Metals for Remote Functionalization. *ACS Cent. Sci.* **2018**, *4* (2), 153–165. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.8b00005>.
- (18) Sommer, H.; Weissbrod, T.; Marek, I. A Tandem Iridium-Catalyzed “Chain-Walking”/Cope Rearrangement Sequence. *ACS Catal.* **2019**, *9* (3), 2400–2406. <https://doi.org/10.1021/acscatal.9b00118>.

- (19) Kochi, T.; Ichinose, K.; Shigekane, M.; Hamasaki, T.; Kakiuchi, F. Metal-Catalyzed Sequential Formation of Distant Bonds in Organic Molecules: Palladium-Catalyzed Hydrosilylation/Cyclization of 1,n-Dienes by Chain Walking. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58* (16), 5261–5265. <https://doi.org/10.1002/anie.201814558>.
- (20) Trost, B. M.; Shi, Y. Palladium-Catalyzed Cyclizations of Polyenyne. A Palladium Zipper. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (21), 9421–9438. <https://doi.org/10.1021/ja00074a008>.
- (21) Trost, B. M.; Shi, Y. A Palladium-Catalyzed Zipper Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (2), 701–703. <https://doi.org/10.1021/ja00002a064>.
- (22) Solin, N.; Szabó, K. J. Mechanism of the H3– η^1 – η^3 Isomerization in Allylpalladium Complexes: Solvent Coordination, Ligand, and Substituent Effects. *Organometallics* **2001**, *20* (25), 5464–5471. <https://doi.org/10.1021/om010793d>.
- (23) Trost, B. M.; Urch, C. J.; Hung, M.-H. Regiochemical Directing Effects in Palladium Catalyzed Alkylations with Polyene Electrophilic Partners. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27* (41), 4949–4952. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)85104-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)85104-7).
- (24) Trost, B. M.; Bunt, R. C. On the Nature of the Ion Pair as a Nucleophile in Pd Catalyzed Alkylations with Dienyl Carboxylates. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (47), 7513–7516. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)60387-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)60387-8).
- (25) Trost, B. M.; Bunt, R. C. On the Effect of the Nature of Ion Pairs as Nucleophiles in a Metal-Catalyzed Substitution Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (1), 70–79. <https://doi.org/10.1021/ja9726522>.
- (26) Yang, X.-F.; Li, X.-H.; Ding, C.-H.; Xu, C.-F.; Dai, L.-X.; Hou, X.-L. Pd-Catalyzed Allylic Alkylation of Dienyl Carbonates with Nitromethane with High C-5 Regioselectivity. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (4), 484–486. <https://doi.org/10.1039/C3CC46574H>.
- (27) Trost, B. M.; Hildbrand, S.; Dogra, K. Regio- and Enantioselective Molybdenum-Catalyzed Alkylations of Polyenyl Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (44), 10416–10417. <https://doi.org/10.1021/ja992602s>.
- (28) Gao, S.; Liu, H.; Yang, C.; Fu, Z.; Yao, H.; Lin, A. Accessing 1,3-Dienes via Palladium-Catalyzed Allylic Alkylation of Pronucleophiles with Skipped Enynes. *Org. Lett.* **2017**, *19* (18), 4710–4713. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b01960>.
- (29) Ogasawara, M.; Fan, L.; Ge, Y.; Takahashi, T. Palladium-Catalyzed Preparation of Vinylallenes from 2-Bromo-1,3,5-Trienes via an Alkylidene- π -Allylpalladium-Mediated Formal SN_2'' Pathway. *Org. Lett.* **2006**, *8* (23), 5409–5412. <https://doi.org/10.1021/ol062309e>.
- (30) Tang, S.; Li, Z.; Shao, Y.; Sun, J. Ir-Catalyzed Regiocontrolled Allylic Amination of Di-/Trienyl Allylic Alcohols with Secondary Amines. *Org. Lett.* **2019**, *21* (18), 7228–7232. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b02435>.
- (31) Tian, Q.; Larock, R. C. Synthesis of 9-Alkylidene-9H-Fluorenes by a Novel Palladium-Catalyzed Rearrangement. *Org. Lett.* **2000**, *2* (21), 3329–3332. <https://doi.org/10.1021/ol000220h>.
- (32) Ma, S.; Gu, Z. 1,4-Migration of Rhodium and Palladium in Catalytic Organometallic Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (46), 7512–7517. <https://doi.org/10.1002/anie.200501298>.
- (33) Shi, F.; Larock, R. C. Remote C–H Activation via Through-Space Palladium and Rhodium Migrations. In *C-H Activation*; Yu, J.-Q., Shi, Z., Eds.; Topics in Current Chemistry; Springer: Berlin, Heidelberg, 2010; pp 123–164. https://doi.org/10.1007/128_2008_46.
- (34) Rocaboy, R.; Baudoin, O. 1,4-Palladium Shift/C(Sp³)–H Activation Strategy for the Remote Construction of Five-Membered Rings. *Org. Lett.* **2019**, *21* (5), 1434–1437. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b00187>.
- (35) Campo, M. A.; Huang, Q.; Yao, T.; Tian, Q.; Larock, R. C. 1,4-Palladium Migration via C–H Activation, Followed by Arylation: Synthesis of Fused Polycycles. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (38), 11506–11507. <https://doi.org/10.1021/ja035121o>.
- (36) Huang, Q.; Campo, M. A.; Yao, T.; Tian, Q.; Larock, R. C. Synthesis of Fused Polycycles by 1,4-Palladium Migration Chemistry. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (24), 8251–8257. <https://doi.org/10.1021/jo048788h>.

- (37) Bour, C.; Suffert, J. Cyclocarbopalladation: Sequential Cyclization and C–H Activation/Stille Cross-Coupling in the Pd-5-Exo-Dig Reaction. *Org. Lett.* **2005**, *7* (4), 653–656. <https://doi.org/10.1021/ol047537s>.
- (38) Kim, M.; Lee, D. Metathesis and Metallotropy: A Versatile Combination for the Synthesis of Oligoenynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (51), 18024–18025. <https://doi.org/10.1021/ja057153c>.
- (39) Kang, C.; Sung, J.-C.; Kim, K.; Hong, S. H.; Choi, T.-L. Synthesis of Conjugated Polyenynes with Alternating Six- and Five-Membered Rings via β -Selective Cascade Metathesis and Metallotropy Polymerization. *ACS Macro Lett.* **2020**, *9* (3), 339–343. <https://doi.org/10.1021/acsmacrolett.9b00986>.
- (40) Yanagisawa, A.; Habaue, S.; Yamamoto, H. Direct Insertion of Alkali (Alkaline Earth) Metals into Allylic Carbon-Halogen Bonds Avoiding Stereorandomization. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (15), 5893–5895. <https://doi.org/10.1021/ja00015a071>.
- (41) Hutchison, D. A.; Beck, K. R.; Benkeser, R. A.; Grutzner, J. B. Structure of Allylic Grignard Reagents. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (21), 7075–7082. <https://doi.org/10.1021/ja00802a031>.
- (42) Nordlander, J. E.; Roberts, J. D. NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE SPECTRA. ALLYLMAGNESIUM BROMIDE1. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81* (7), 1769–1770. <https://doi.org/10.1021/ja01516a066>.
- (43) Nordlander, J. E.; Young, W. G.; Roberts, J. D. NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY. THE STRUCTURE OF BUTENYLMAGNESIUM BROMIDE1. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83* (2), 494–495. <https://doi.org/10.1021/ja01463a062>.
- (44) Whitesides, G. M.; Nordlander, J. Eric.; Roberts, J. D. Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. γ,γ -Dimethylallylmagnesium Bromide. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84* (10), 2010–2011. <https://doi.org/10.1021/ja00869a052>.
- (45) Zieger, H. E.; Roberts, J. D. Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. Low Temperature Studies of Diallylmagnesium. *J. Org. Chem.* **1969**, *34* (6), 1976–1977. <https://doi.org/10.1021/jo01258a104>.
- (46) Normant, J.-F.; Marek, I.; Lefrançois, J.-M. Organobismetallic Zinc Reagents: Their Preparation and Use in Diastereoselective Reactions. *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64* (12), 1857–1864. <https://doi.org/10.1351/pac199264121857>.
- (47) Denmark, S. E.; Almstead, N. G. Allylation of Carbonyls: Methodology and Stereochemistry. In *Modern Carbonyl Chemistry*; John Wiley & Sons, Ltd, 2000; pp 299–401. <https://doi.org/10.1002/9783527613267.ch10>.
- (48) Jones, P.; Knochel, P. Highly Diastereoselective Reactions Using Masked Allylic Zinc Reagents. *Chem. Commun.* **1998**, No. 21, 2407–2408. <https://doi.org/10.1039/A805953E>.
- (49) Jones, P.; Knochel, P. Preparation and Reactions of Masked Allylic Organozinc Reagents. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (1), 186–195. <https://doi.org/10.1021/jo981623m>.
- (50) Trost, B. M.; Czabaniuk, L. C. Structure and Reactivity of Late Transition Metal H₃-Benzyl Complexes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (11), 2826–2851. <https://doi.org/10.1002/anie.201305972>.
- (51) King, R. B.; Fronzaglia, A. Organometallic Chemistry of the Transition Metals. XIII. π -Benzyl Derivative of Molybdenum with a Temperature-Dependent Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectrum1. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88* (4), 709–712. <https://doi.org/10.1021/ja00956a017>.
- (52) Leeson, P. D.; Emmett, J. C.; Shah, V. P.; Showell, G. A.; Novelli, R.; Prain, H. D.; Benson, M. G.; Ellis, D.; Pearce, N. J.; Underwood, A. H. Selective Thyromimetics. Cardiac-Sparing Thyroid Hormone Analogs Containing 3'-Arylmethyl Substituents. *J. Med. Chem.* **1989**, *32* (2), 320–336. <https://doi.org/10.1021/jm00122a009>.
- (53) Yi-Yin, K.; Patel, R. R.; Sawick, D. P. A General, Convenient and Highly Efficient Synthesis of Diarylmethanes by Copper-Catalyzed Reaction. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (12), 1949–1952. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(96\)00176-1](https://doi.org/10.1016/0040-4039(96)00176-1).
- (54) Juteau, H.; Gareau, Y.; Labelle, M.; Sturino, C. F.; Sawyer, N.; Tremblay, N.; Lamontagne, S.; Carrière, M.-C.; Denis, D.; Metters, K. M. Structure–Activity Relationship of Cinnamic

- Acylsulfonamide Analogues on the Human EP3 Prostanoid Receptor. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9 (8), 1977–1984. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(01\)00110-9](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(01)00110-9).
- (55) Meng, W.; Ellsworth, B. A.; Nirschl, A. A.; McCann, P. J.; Patel, M.; Girotra, R. N.; Wu, G.; Sher, P. M.; Morrison, E. P.; Biller, S. A.; Zahler, R.; Deshpande, P. P.; Pullockaran, A.; Hagan, D. L.; Morgan, N.; Taylor, J. R.; Obermeier, M. T.; Humphreys, W. G.; Khanna, A.; Discenza, L.; Robertson, J. G.; Wang, A.; Han, S.; Wetterau, J. R.; Janovitz, E. B.; Flint, O. P.; Whaley, J. M.; Washburn, W. N. Discovery of Dapagliflozin: A Potent, Selective Renal Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes. *J. Med. Chem.* **2008**, 51 (5), 1145–1149. <https://doi.org/10.1021/jm701272q>.
- (56) Nomura, S.; Sakamaki, S.; Hongu, M.; Kawanishi, E.; Koga, Y.; Sakamoto, T.; Yamamoto, Y.; Ueta, K.; Kimata, H.; Nakayama, K.; Tsuda-Tsukimoto, M. Discovery of Canagliflozin, a Novel C-Glucoside with Thiophene Ring, as Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Med. Chem.* **2010**, 53 (17), 6355–6360. <https://doi.org/10.1021/jm100332n>.
- (57) Liu, J. (Jim); Lee, T. Chapter 7 - SGLT2 Inhibitors for Type 2 Diabetes. In *Annual Reports in Medicinal Chemistry*; Macor, J. E., Ed.; Academic Press, 2011; Vol. 46, pp 103–115. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386009-5.00020-5>.
- (58) Rosowsky, A.; Mota, C. E.; Wright, J. E.; Queener, S. F. 2,4-Diamino-5-Chloroquinazoline Analogs of Trimetrexate and Piritrexim: Synthesis and Antifolate Activity. *J. Med. Chem.* **1994**, 37 (26), 4522–4528. <https://doi.org/10.1021/jm00052a011>.
- (59) Brogden, R. N.; Carmine, A. A.; Heel, R. C.; Speight, T. M.; Avery, G. S. Trimethoprim: A Review of Its Antibacterial Activity, Pharmacokinetics and Therapeutic Use in Urinary Tract Infections. *Drugs* **1982**, 23 (6), 405–430. <https://doi.org/10.2165/00003495-198223060-00001>.
- (60) Roth, Barbara.; Falco, E. A.; Hitchings, G. H.; Bushby, S. R. M. 5-Benzyl-2,4-Diaminopyrimidines as Antibacterial Agents. I. Synthesis and Antibacterial Activity in Vitro. *J. Med. Pharm. Chem.* **1962**, 5 (6), 1103–1123. <https://doi.org/10.1021/jm01241a004>.

Chapitre 1 : Fonctionnalisation à distance par métallotropie de dérivés benzyliques aromatiques iodés

Introduction

La création de liaisons carbone-carbone est d'intérêt capital pour la synthèse de nouveaux composés organiques. Ainsi, de nombreuses méthodologies sélectives ont été proposées à cet égard dont certaines ont conduit à l'attribution du prix Nobel de chimie telles que la réaction de Grignard (1912), la réaction de Diels-Alder (1950), la réaction de Wittig (1979), la réaction de métathèse des oléfines développée par Chauvin, Grubbs et Shrock (2005) ou encore les réactions de couplages palladocatalysés de Heck, Suzuki et Negishi (2010). Les réactions de couplage permettent la création d'un très grand nombre de liaisons, mais procèdent par confusion des sites d'initiation et de fonctionnalisation en interaction avec le réactif ou catalyseur. En ce qui concerne les dérivés benzyles, le site d'initiation et de fonctionnalisation est généralement le carbone benzylique. Cependant, l'équipe de Yamamoto a démontré en 2001 la possibilité de réaliser une fonctionnalisation à distance sur ce motif.⁶¹ Ainsi le traitement d'un chlorure de benzyle par un allyltributylstannane avec du palladium permet d'obtenir le produit allylé désaromatisé et non le produit issu de la réaction de couplage de Stille (Schéma 8).

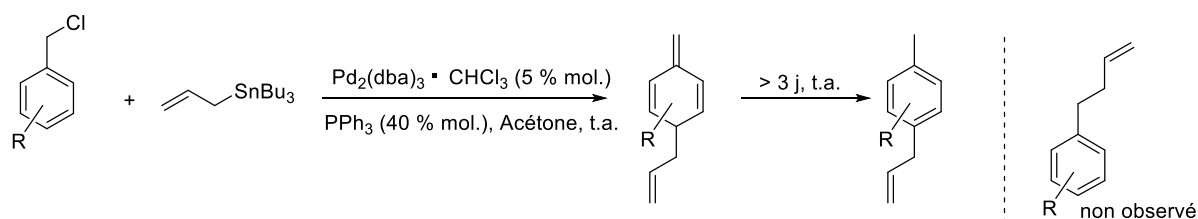


Schéma 8 : Synthèse de dérivés benzyliques désaromatisés stables.

Étonnamment, les produits désaromatisés sont relativement stables puisqu'ils peuvent se conserver à température ambiante pendant quelques jours avant de constater leur réaromatisation. En se basant sur des résultats préliminaires issus de l'allylation d'imines,⁶² la même équipe a proposé un mécanisme pour expliquer la synthèse d'un tel composé désaromatisé (Schéma 9).

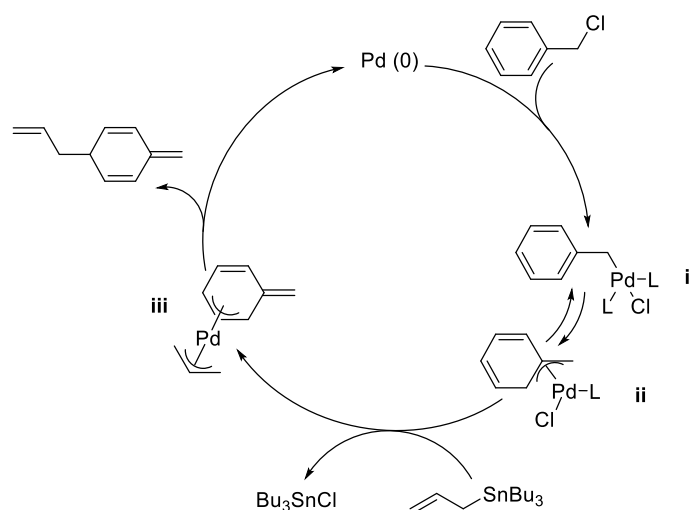


Schéma 9 : Proposition mécanistique originelle pour la formation du 3-allyl-6-méthylèncyclohexa-1,4-diène à partir de chlorure de benzyle.⁶¹

Le chlorure de benzyle réagirait avec du palladium (0) pour former par addition oxydante l'intermédiaire **i** en équilibre avec l'intermédiaire **ii** π -allyl où le carbone benzylique est en état d'hapticité η^3 par rapport au métal. L'allyltributylstannane réagirait alors avec **ii** pour former le bis- π -allylpalladium **iii** susceptible de migrer intrinsèquement dans le cycle aromatique avec réarrangement du mode de coordination η^3 -exo à une coordination η^3 -endo. Enfin, une élimination réductrice livrerait le produit désaromatisé et régénérerait le palladium (0).

Par la suite, Bao a capitalisé sur cette réaction en élargissant sa portée synthétique. Son équipe a démontré la possibilité de réaliser des créations de liaisons $C(sp^2)-C(sp^3)$ au lieu des liaisons $C(sp^3)-C(sp^3)$ attendues. Ainsi lorsqu'un organosilane est mis en réaction avec un dérivé du chlorure de benzyle, le produit issu de l'allylation en *para* est obtenu à la place du produit provenant de la réaction de Hiyama (Schéma 10).⁶³

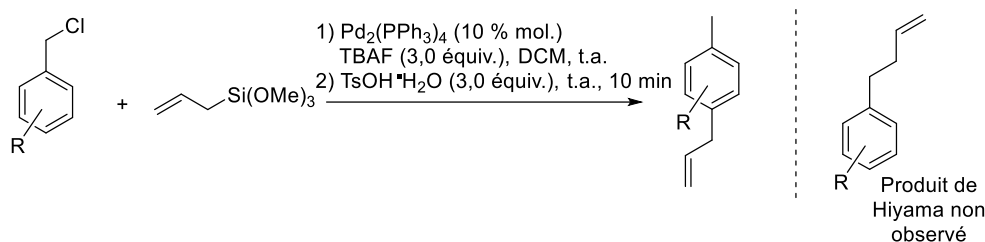


Schéma 10 : Exemples d'allylation à distance en comparaison du couplage de Hiyama.

De même, lorsque l'organosilane est remplacé par un boronate, le produit issu de la réaction de Suzuki-Miyaura n'est pas obtenu et c'est l'allylation en *para* qui est constatée (Schéma 11).⁶⁴

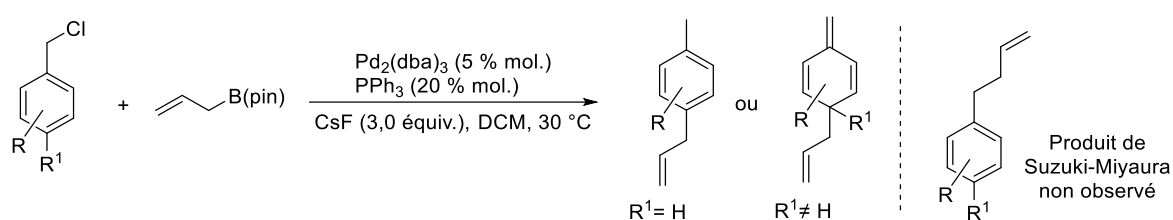


Schéma 11 : Exemples d'allylation à distance en comparaison du couplage de Suzuki-Miyaura.

Enfin, il a été montré que l'allylation n'était pas la seule transformation chimique à distance envisageable. Ainsi, Bao et *al.* ont également réalisé des aminations en *para* de dérivés du 1-(chlorométhyl)naphtalène et du 1-(chlorométhyl)anthracène. Cette amination est différente de la réaction de Buchwald-Hartwig car elle ne nécessite aucun halogène sur le cycle aromatique (Schéma 12).⁶⁵

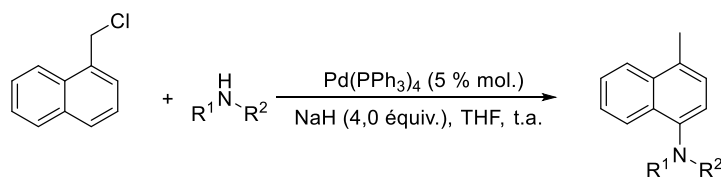
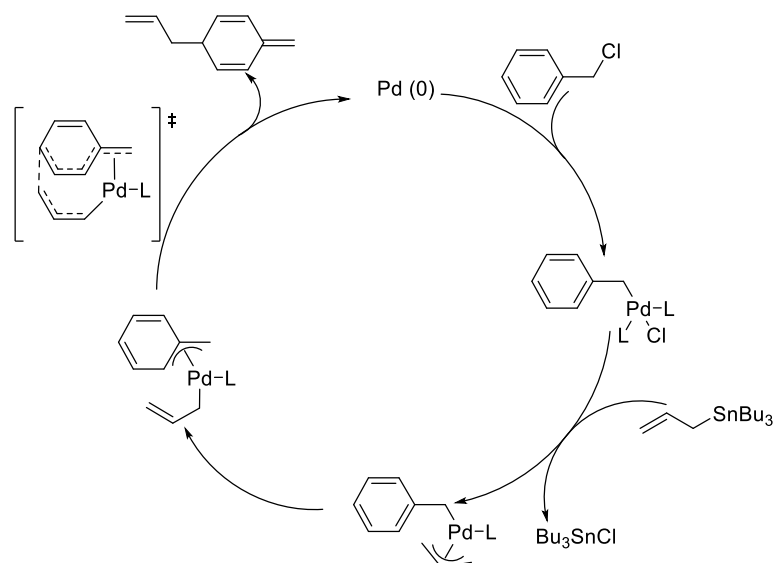


Schéma 12 : Exemples d'amination à distance sur des dérivés benzyliques.

Ultérieurement, le groupe de Lin a infirmé le mécanisme proposé par Yamamoto au moyen de calculs DFT. Dans son étude, Lin montre que la transformation procéderait tout d'abord par une addition oxydante pour donner le complexe $\text{Cl-Pd-}\sigma\text{-C}_{\text{benzyl}}$ en état d'haptacité η^1 . La transmétallation avec l'allystannane générerait ensuite un complexe $\pi\text{-allyl-}\sigma\text{-benzyle}$

de Palladium. Un changement de l'état d'haptacité des ligands vis-à-vis du Pd produirait alors un complexe σ -allyl- π -benzyle de Palladium, à partir duquel le ligand allyle serait transféré en *para* du cycle aromatique par rétroallylation intramoléculaire. Cette étape ferait office d'élimination réductrice régénératrice du Pd (0) et conduirait au produit non aromatisé (Schéma 13a).⁶⁶ Cette voie, qui serait la plus favorable énergétiquement et géométriquement, présenterait une barrière énergétique de 20,7 kcal/mol pour l'isomérisation suivie de l'élimination réductrice ce qui est beaucoup plus favorable que dans le cas du mécanisme de Yamamoto (49,6 kcal/mol). De la même façon, l'équipe de Lin a montré que le mécanisme d'amination en *para* suivrait une voie réactionnelle similaire. Le doublet non liant de l'azote réagirait alors directement sur le carbone en *para* pendant que le carbone benzylique resterait lié au palladium selon une haptacité η^3 (Schéma 13b).⁶⁷

a) Mécanisme proposé pour l'allylation à distance



b) Comparaison de l'étape d'élimination réductive entre l'allylation et l'amination

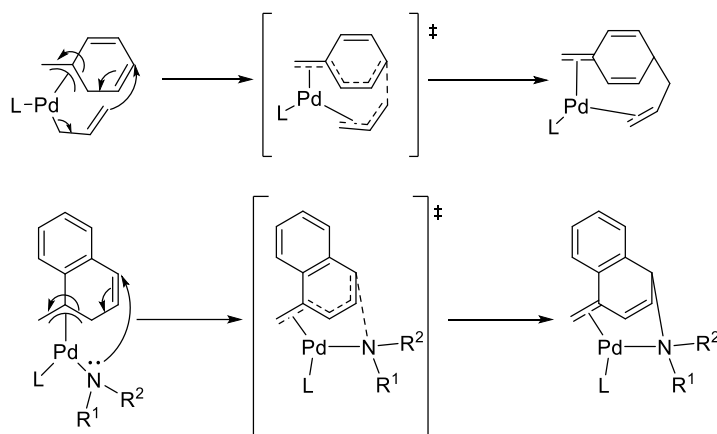
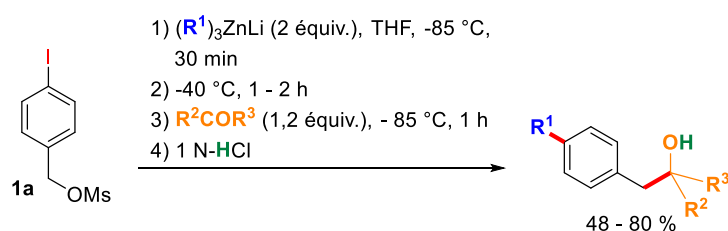


Schéma 13 : Proposition mécanistique pour l'allylation et l'amination à distance de dérivés benzyliques proposé par Lin.

Bien que très élégantes, toutes ces réactions reposent sur une catalyse au palladium, à savoir un métal rare, coûteux et non biocompatible. Cependant, les fonctionnalisations à distance sur motif benzyliques sont possibles dans un contexte d'utilisation de métaux abondants. Notamment, Harada a développé un exemple original de transformation mettant en jeu formellement une métallotropie-[1,5] déclenchée par une succession d'évènements chimiques dont certains sont réversibles.⁶⁸ La réaction repose sur l'utilisation d'un zincate de lithium monoanionique comme unique espèce organométallique et permet la formation d'une liaison C(sp³)-C(sp²) et C(sp³)-C(sp³) sur des sites distants de 5 atomes en une seule

opération (Schéma 14a). Ainsi, le traitement du mésylate de 4-iodobenzyle **1a** par un triorganozincate monoanionique (zincate-*ma*) de lithium conduit à un aryldialkylzincate de lithium après échange I/Zn (Schéma 14b). La coexistence d'un centre métallique formellement chargé négativement et d'un centre potentiellement cationique en position benzylique serait la force motrice permettant la migration-1,2 d'un ligand R associée à une désaromatisation. La perte notable de stabilité aromatique serait ensuite compensée par une réaromatisation conjointe à une métallotropie-[1,5] formelle. L'espèce organozincique résultante de cette séquence serait ensuite susceptible de réagir avec une gamme d'électrophiles, notamment prochiraux. La transformation requiert des quantités stœchiométriques de Zn mais cet inconvénient est très largement compensé par son caractère abondant, peu onéreux et biocompatible.⁶⁹

a) Fonctionnalisation à distance par métallotropie du mésylate de 4-iodobenzyle



b) Mécanisme postulé :

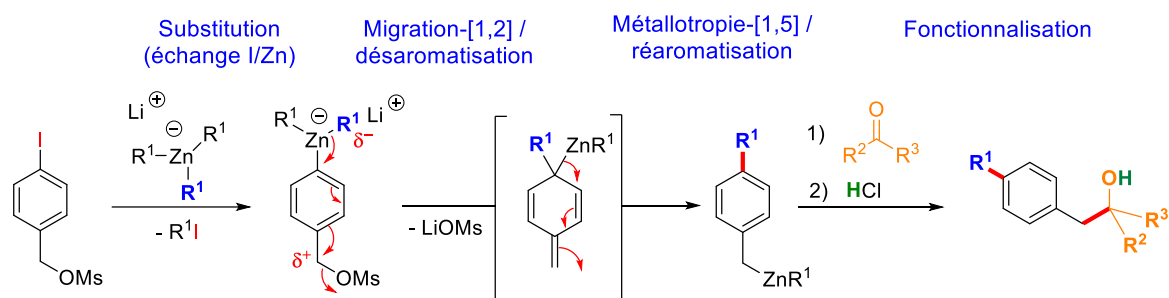


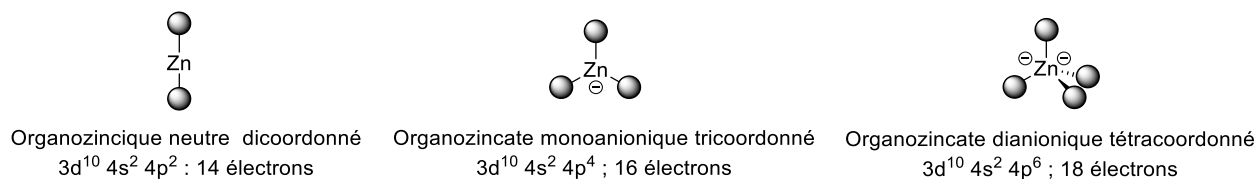
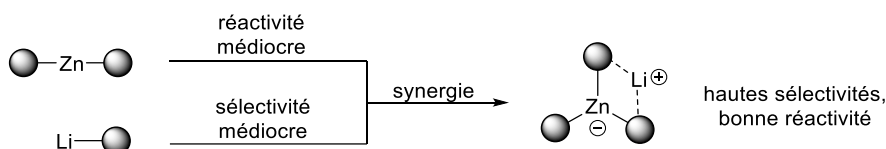
Schéma 14 : Fonctionnalisation à distance par métallotropie du mésylate de 4-iodobenzyle promue par un zincate de lithium.

Étant donné le caractère unique et encore inexploré de cette transformation, les facteurs qui permettent de déclencher et de contrôler la migration-[1,5] formelle du métal d'une part, et la vraie nature des espèces organométalliques intermédiaires générées d'autre part demeurent inconnus. Pourtant, l'accès à ces informations est primordial pour développer de nouveaux procédés de synthèse économes en étapes afin d'atteindre rapidement,

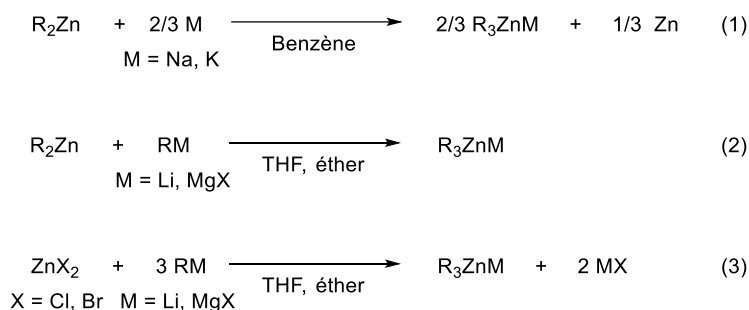
efficacement et de façon éco-responsable une complexité structurale. C'est pourquoi nous nous sommes focalisés dans le cadre du premier chapitre de cette thèse sur l'étude de la portée synthétique de cette réaction pionnière. En particulier, l'étude de la présence de substituants sur le cycle aromatique nous permettra de mieux appréhender les facteurs influant sur l'enchaînement migration-1,2 de ligand R / métallotropie-[1,5]. De plus, la tolérance fonctionnelle ainsi que la nature des espèces organométalliques impliquées seront investiguées grâce à la sélection rigoureuse d'électrophiles comme partenaires de réaction d'une part, et l'étude minutieuse des sous-produits d'autre part.

Propos introductif sur la réactivité des organozincates

Ce travail reposant très largement sur l'utilisation d'organozincates, il nous semble impératif de passer en revue leur réactivité. Les organozincates hybridés sp^2 ou sp^3 sont des agents bimétalliques qui possèdent une réactivité très supérieure à celle de leurs homologues organozinciques neutres monométallique hybridés sp . En effet, les organozinciques neutres R_2Zn montrent souvent des réactivités faibles, y compris pour le transfert de groupes anioniques R tandis que leurs analogues « ates » peuvent agir comme réactifs de métallation, comme bases ou comme nucléophiles.^{70,71} Cette différence s'explique par la structure électronique et l'état d'hybridation des orbitales du métal. La couche électronique externe du métal des composés organozinciques neutres est à 14 électrons avec des orbitales hybridées sp . Cette nature électrodéficiente ainsi que le fort caractère covalent de la liaison $Zn-R$ en font avant tout, de bons acides de Lewis plutôt que de bons donneurs d'anions R (Schéma 15a). La coordination d'un ou deux ligands anioniques supplémentaires à une orbitale vacante du zinc modifie l'état d'hybridation du zinc (passage d'un état d'hybridation sp du zinc dicoordonné à un état d'hybridation sp^2 tricoordonné ou sp^3 tétracoordonné) et mène respectivement à un état favorable à 16 ou 18 électrons, donc à une stabilité thermique accrue tout en réduisant le caractère acide de Lewis. D'autre part, plus les ligands R mis en jeu possèdent un caractère anionique ($-Me$, $-tert-Bu < -Et < -Bu$), plus le caractère électronégatif de l'ensemble du complexe augmente, ce qui facilite le transfert d'anions et favorise le produit le plus cinétiquement favorable. En comparaison, les alkyllithiums RLi présentent une très grande réactivité, mais sont peu sélectifs du fait de réactions secondaires. La synergie entre R_2Zn et RLi au sein d'un organozincate modifie considérablement la réactivité de chacun d'eux pris séparément. En effet, elle permet d'aboutir à des réactifs bimétalliques présentant de hautes sélectivités (en raison de leur stabilité thermodynamique) et une très bonne réactivité (en raison de leur activité cinétique) (Schéma 15b).

a) Structures électroniques des différents types de réactifs organozinciques**b) Synergie entre métaux au sein d'un zincate***Schéma 15 : Généralités sur les réactifs organozincates.*

La première synthèse connue d'un triorganozincate monoanionique remonte à 1858 lorsque Wanklyn a préparé Et_3ZnNa et Et_3ZnK à partir de Et_2Zn et d'un métal alcalin (Schéma 16, Équation 1).^{72,73} Bien que découverts depuis bientôt 2 siècles, les organozincates n'ont connu une utilisation en synthèse qu'à partir de 1977 lorsque Goto *et al.* ont décrit les premières additions-1,2 et 1,4 de trialkylzincates sur des cétones cycliques.⁷⁴ Les triorganozincates peuvent être préparés en faisant réagir des diorganozinciques et des organolithiens (Schéma 16, Équation 2) ainsi que par transmétallation de sels de Zn (II) tels que ZnCl_2 ou ZnBr_2 avec 3 équivalents de réactif organométallique (Schéma 16, Équation 3). Ces méthodes permettent de former une grande variété de zincates avec R = alkyl, alkenyl, aryl, silyl. La formation de zincates hybrides de type $\text{R}^1(\text{R}^2)_2\text{ZnLi}$ découle de l'addition successive de R^2Li (2 équivalents) et de R^1Li (1 équivalent) à ZnX_2 ainsi que de la réaction entre $(\text{R}^2)_2\text{Zn}$ et R^1Li .

*Schéma 16 : Synthèses de triorganozincates.*

Le traitement de Me_3ZnLi par MeLi permet d'obtenir *via* un équilibre le tétraméthylzincate dianionique (zincate-*da*) Me_4ZnLi_2 (Schéma 17, Équation 1).⁷⁵ Des tétraorganozincates mixtes peuvent être obtenus en faisant réagir $(\text{R}^1)_4\text{ZnLi}_2$ avec Me_3SiCN ou $\text{Me}_3\text{Si}(\text{SCN})$ pour donner $\text{Me}_3\text{Zn}(\text{CN})\text{Li}_2$ et $\text{Me}_3\text{Zn}(\text{SCN})\text{Li}_2$ (Schéma 17, Équation 2). Les zincates tétracoordonnés possèdent une plus grande réactivité que leurs homologues tricoordonnés du fait du caractère plus électro-négatif de l'ensemble du complexe.

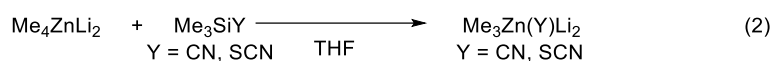
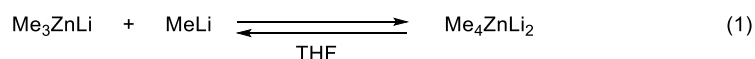


Schéma 17 : Synthèses de tétraorganozincates.

Depuis leur mise en évidence comme outils puissants pour la formation de liaisons C-C en 1977, les organozinciques et organozincates sont couramment utilisés en synthèse organique. Ils permettent d'effectuer un grand nombre de transformations chimiques différentes, et ce, de façon contrôlée, tout en présentant une grande tolérance fonctionnelle *a contrario* des réactifs lithiés. Une des réactions les plus populaires pour les réactifs à base de zinc est celle des couplages croisés de type Negishi.⁷⁶ Il a proposé l'utilisation de zinciques pour réaliser des couplages aryl-aryl dès 1977 avant que de nombreux groupes ne continuent ces recherches et développent des couplages croisés alkyl-alkyl à l'aide de réactifs organozincates (Schéma 18).⁷⁷

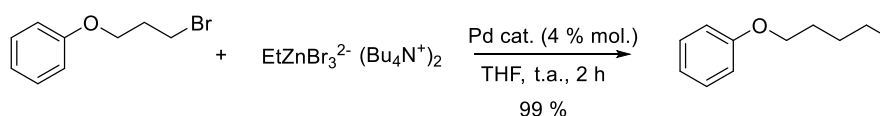


Schéma 18 : Réaction de couplage de type Negishi à l'aide d'un organozincate dianionique.

La bonne réactivité des zincates de lithium permet des réactions d'échanges halogène/zinc.⁷⁸ Ainsi, le traitement des iodoarènes par Me_3ZnLi ou $t\text{Bu}_3\text{ZnLi}$ aboutit aux dialkylarylzincates de lithium correspondants (Schéma 19).^{79,80} Il est intéressant de noter la tolérance vis-à-vis des groupements nitro et ester. Cependant, lorsque l'atome d'iode est remplacé par un brome, l'échange Br/Zn n'a pas lieu.

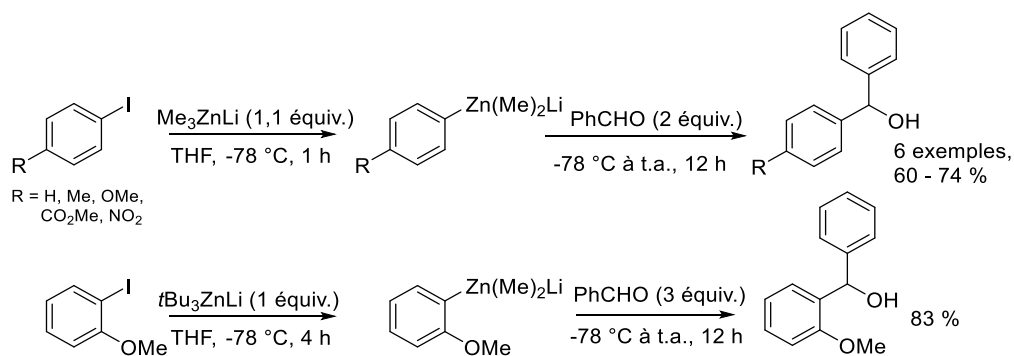


Schéma 19 : Échange I/Zn sur des iodoarènes porteurs de groupements sensibles.

Sakamoto *et al.* ont démontré l'aptitude des tétraalkylzincates de lithium à réaliser l'échange brome/zinc dans le cas du bromobenzène (Schéma 20)^{81,82} Le caractère plus électronégatif des zincates dianioniques contrebalance la plus faible labilité d'un brome par rapport à l'iode. De même que pour les zincates monoanioniques, une grande tolérance fonctionnelle est observée (tolérance aux amides et alcools non protégés par exemple).^{83,84}

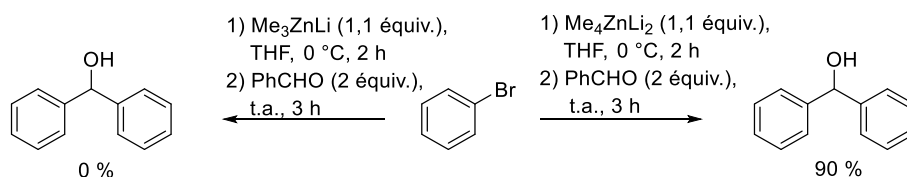
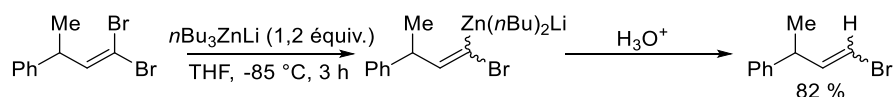


Schéma 20 : Comparaison de réactivité entre les zincates monoanioniques et dianioniques pour l'échange Br/Zn.

L'échange brome/zinc reste néanmoins possible lorsque le substrat est traité par un triorganozincate, mais uniquement dans des cas très spécifiques avec des liaisons carbone-brome particulièrement activées, comme dans le cas des *gem*-dibromoalcènes ou des *gem*-dibromoalcanes.^{85,86} Ainsi, le traitement du 1,1-dibromo-3-phénylbut-1-ène par 1,2 équivalent de tributylzincate dans le THF à -85 °C pendant 3 h conduit, après hydrolyse, à l'alcène monobromé avec un rendement de 82 % (Schéma 21).

Schéma 21 : Échange Br/Zn promu par *n*-Bu₃ZnLi à partir d'un *gem*-dibromoalcène.

Une deuxième possibilité pour initier la formation de liaison carbone-carbone à l'aide d'un organozincate repose sur la déprotonation du substrat. Les trialkylzincates de lithium permettent la déprotonation/zincation d'un alcyne terminal (Schéma 22)^{87,88} tandis que la même opération à partir d'arènes nécessite des *N*-zincates tels que *t*Bu₂(TMP)ZnLi synthétisé par réaction du tétraméthylpipéridure de lithium (LiTMP) avec *t*Bu₂Zn (Schéma 23).⁸⁹

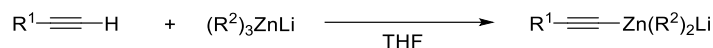


Schéma 22 : Déprotonation d'un alcyne terminal par un trialkylzincate de lithium.

Différents analogues de ce réactif ont été synthétisés à partir de la diisopropylamine par exemple et ont été étudiés par la suite.⁹⁰ Ces *N*-zincates possèdent non seulement une très bonne réactivité pour les métallations *ortho*-dirigés des arènes grâce à la base organique directement incorporée dans leur structure, mais aussi une très forte sélectivité garantissant une compatibilité avec des fonctions esters, amides ou nitriles faisant office de groupements directeurs.^{91–94} La formation des aryldialkylzincates correspondants ouvrent l'accès à de nombreux dérivés d'arènes fonctionnalisés après piégeage électrophile, avec de l'iode moléculaire ou après transmétallation dans le cadre d'une réaction de couplage de Negishi par exemple (Schéma 23).⁹⁵

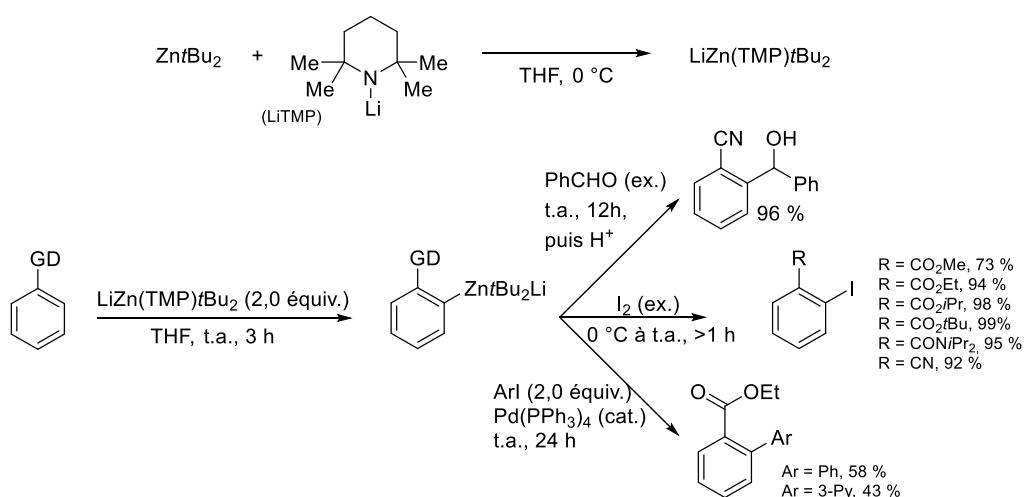


Schéma 23 : Synthèse et réactivité de LiZn(TMP)*t*Bu₂.

La réaction d'une nouvelle liaison C-C peut aussi se faire au moyen d'une migration-1,2 de ligand alkyle.⁹⁶ Oku et Harada ont rapporté que la réaction d'un trialkylzincate de lithium avec un 1,1-dibromoalcène fournissait le produit issu de la migration-1,2 d'un ligand alkyle associé au déplacement du second atome de brome dès lors qu'un échange Br/Zn était initié. La migration-1,2 est promue par remontée en température du milieu réactionnel (Schéma 24).⁸⁵

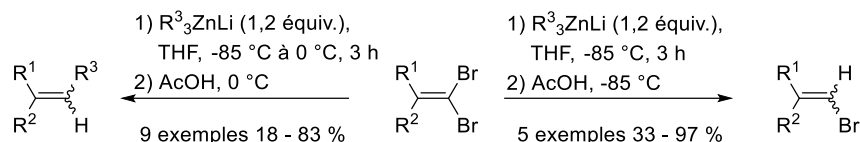


Schéma 24 : Formation de liaison C-C par migration-1,2 d'un ligand alkyle.

De même, les réactions de $n\text{Bu}_3\text{ZnLi}$ (5 équivalents) avec le 1,1-dibromononane dans le THF de -85 °C à -20 °C pendant 3 h et acylation ultérieure ainsi que celle de $s\text{Bu}_3\text{ZnLi}$ (5 équivalents) avec le 3,3-dibromopropylbenzène dans les mêmes conditions suivi d'un couplage de Negishi conduisent respectivement au 2-butyl-1-phényldécan-1-one avec un rendement de 75 % et au 4-méthyl-1,3-diphénylhexane avec un rendement de 62 % (Schéma 25).^{86,95}

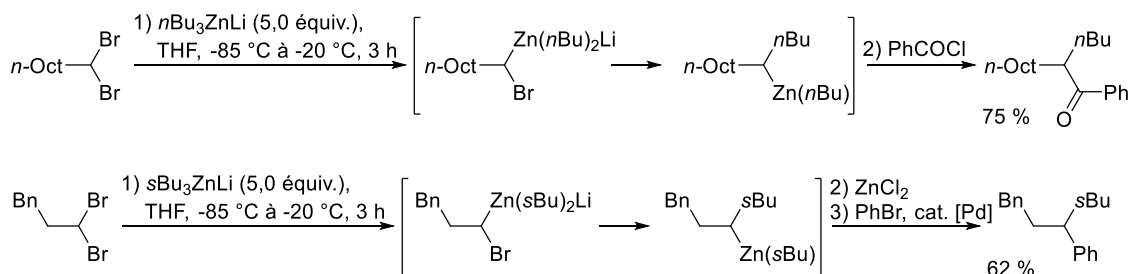


Schéma 25 : Exemples de réactions impliquant une migration-1,2 à partir d'alcane gem-dibromés.

Il est intéressant de noter que le groupe déplacé au cours de la migration-1,2 du ligand alkyle peut être positionné à distance du site de zincation. Il a, en effet, été montré que lorsque le nucléofuge se situe en position 3 d'un substrat propargylique, la migration-1,2 du ligand alkyle livrait un allylzinc qui donne lieu à la production d'un propargylalcool par réaction $\text{S}_{\text{E}}2'$ avec un aldéhyde (Schéma 26).^{87,88} Cette réactivité permet la formation de deux liaisons $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-C}(\text{sp})$ et $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-C}(\text{sp}^3)$ distantes de 3 atomes.

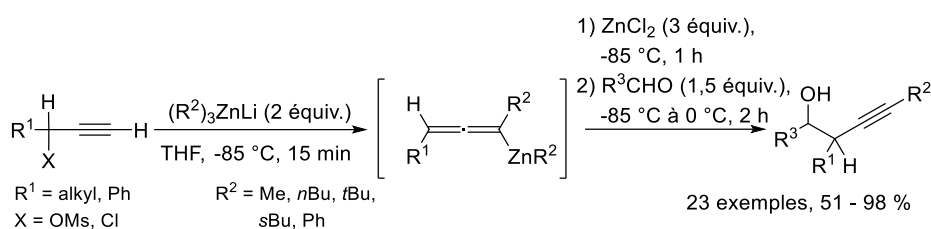


Schéma 26 : Réactivité d'un trialkylzincate de lithium avec un alcyne vrai possédant un groupe partant en γ .

Les triorganozincates ont notamment été utilisés comme réactifs dans des réactions d'addition-1,2 sur des carbonyles⁹⁷ et imines,⁹⁸ ainsi que d'addition-1,4 sur des carbonyles α,β -insaturés.^{99,100} Au début des années 2000, Richey et Musser ont étudié la réactivité de Et_3ZnM ($\text{M} = \text{Li, Na, K}$) avec des aldéhydes et des cétones dans le toluène à température ambiante. Ils ont montré que le traitement de tels substrats par Et_3ZnLi , menait au produit d'addition-1,2 du ligand éthyle sur le carbonyle (Schéma 27a). Le groupe de Savoia s'est quant à lui intéressé à l'addition d'organozincates sur des imines pour proposer une nouvelle voie de synthèse de (S)-1-(2-pyridyle)alkylamines, à savoir des ligands bidentates d'intérêt en synthèse asymétrique (Schéma 27b). Ainsi, l'emploi de zincates hybrides RMe_2ZnM dans le THF pendant 10 min à -78°C conduit au composé amine, précurseur du composé désiré, par addition-1,2 du ligand du R du zinc sur l'imine correspondante.

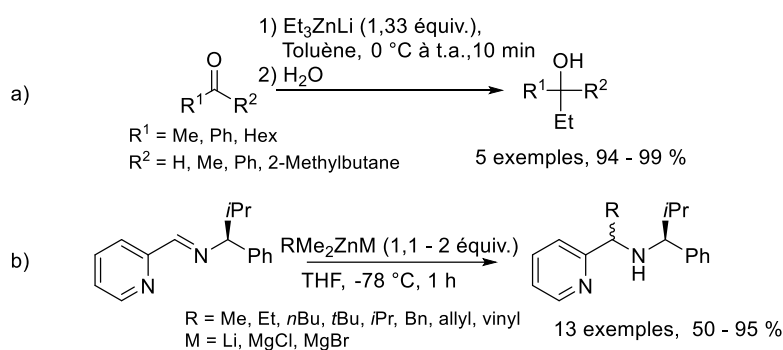
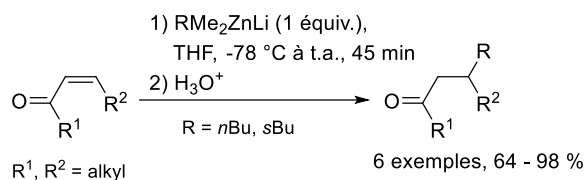
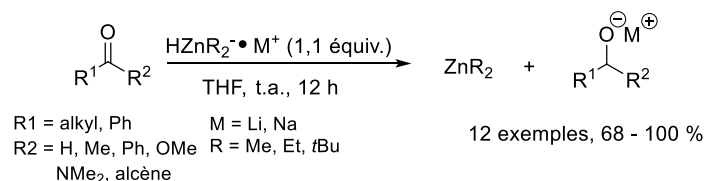


Schéma 27 : Addition-1,2 d'un ligand alkyle sur des carbonyles et des imines.

L'addition-1,4 d'alkyle sur des cétones α,β -insaturés est connue depuis une cinquantaine d'années.⁷⁴ Le groupe de Kjonaas a cherché à approfondir le sujet en mettant en évidence les zincates de lithium hybrides de type RMe_2ZnLi comme des agents efficaces de transfert d'anions R^- (Schéma 28).⁹⁹

Schéma 28 : Addition-1,4 d'un organozincate sur une cétone α,β insaturée.

Les *N*-zincates présentés précédemment, possédant une réactivité différente de celle des trialkylzincates, ne sont pas les seuls zincates mixtes rencontrés en synthèse organique. En effet, d'autres zincates mixtes tels que des *H*-zincates, *O*-zincates ou encore *Si*-zincates ont été synthétisés et possèdent chacun des réactivités spécifiques. Le groupe de Sakamoto a ainsi démontré la performance des *H*-zincates dans la réduction des carbonyles en alcools, mais aussi des acides carboxyliques en aldéhydes.¹⁰¹ L'activation de l'oxygène du carbonyle par le cation métallique favorise le transfert de H^- du complexe « ate » vers le carbone du carbonyle pour donner un alcoolate de lithium ou de sodium puis l'alcool correspondant après hydrolyse (Schéma 29). Les *H*-zincates de lithium possèdent la même réactivité que ceux de sodium mais nécessitent souvent un passage aux ultrasons en amont pour accélérer la formation du réactif.

Schéma 29 : Réduction d'un carbonyle par un *H*-zincate.

L'ajout d'alcoolate de lithium (ROLi) sur le diorganozincique permet de générer un *O*-zincate dianionique et ainsi de promouvoir la migration-1,2 du ligand *n*Bu pour donner le composé cyclopropane et non le phényl-1,2-propadiène (Schéma 30).¹⁰² L'intérêt des ligands alcoxy est qu'ils sont totalement inertes. Les groupements alcoxy liés au zinc ne vont ainsi jamais être transférés et permettent une meilleure sélectivité de transfert ainsi qu'une potentielle économie d'atome ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ peut par exemple remplacer 2 ligands *n*Bu).

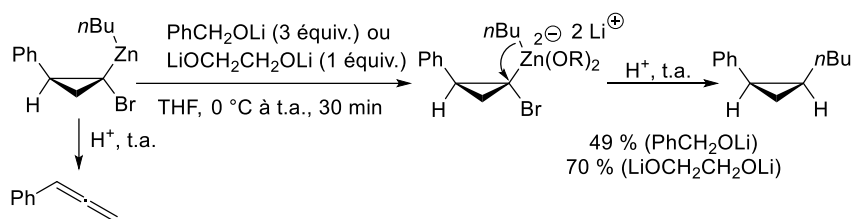
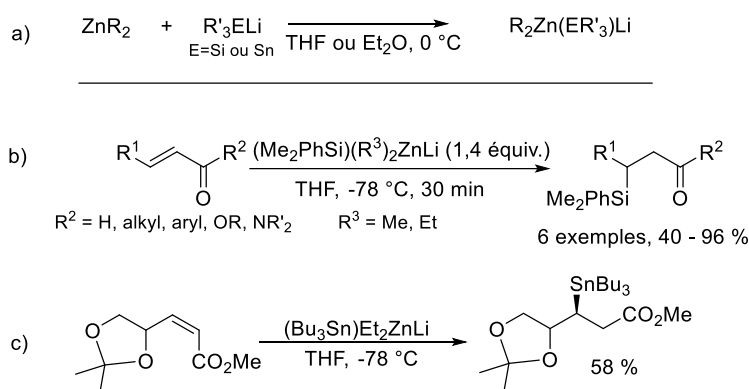


Schéma 30 : Amplification de la réactivité d'un zincique par formation d'un O-zincate.

Les groupes de Oshima¹⁰³ et Krief¹⁰⁴ ont préparé des *Si*-zincates et des *Sn*-Zincates (Schéma 31a) pour la synthèse de composés carbonylés β -silylés (Schéma 31b)¹⁰⁵ ou β -stannylés (Schéma 31c)¹⁰⁴ à partir de carbonyles, esters et amides α,β -insaturés.

Schéma 31 : Silylation et stannation promues par addition-1,4 conjuguée de *Si*-zincates et *Sn*-zincates.

Les silylzincates promeuvent une très grande variété de réactions chimiques sur des liaisons insaturées et ont donc inévitablement fait l'objet d'études approfondies. Ainsi, les *Si*-zincates de la forme $(\text{Me}_2\text{PhSi})_2\text{RZnLi}$ avec $\text{R} = \text{alkyl ou SiPhMe}_2$, réagissent différemment des trialkylzincates traditionnels sur les substrats propargyliques. Au lieu d'une déprotonation de l'alcyne terminal comme déjà évoqué dans le cas d'un trialkylzincate, le silylzincate promeut une réaction d'addition de ligand par $\text{S}_{\text{N}}2'$ délivrant un α -silyllallène, du fait de son caractère moins basique (Schéma 32a). Le mécanisme décrit au Schéma 26 avec les trialkylzincates de lithium ne s'applique que si l'étape de zincation est effectuée par échange Zn/Br à partir d'un mésylate de bromopropargyle (Schéma 32b).⁸⁸



Les additions de *Si*-zincates sur des alcynes et alcènes ont aussi fait l'objet de nombreuses investigations. En 1986, le groupe d'Oshima a démontré l'intérêt des *O*-*Si*-zincates monoanioniques pour l'introduction d'un groupement silyle sur un alcyne vrai ou interne (Schéma 33a).¹⁰⁶ Cette approche nécessite l'utilisation d'un catalyseur au cuivre mais permet un bon contrôle de la régiosélectivité de l'addition en modulant la gêne stérique causée par les ligands sur le zincate ainsi que les groupements présents sur l'alcyne. Ainsi, une gêne stérique importante générée par l'un ou l'autre de ces éléments structuraux favorise la formation d'un alcène linéaire. Une vingtaine d'années plus tard, Uchiyama *et al.* ont développé une voie sans catalyseur à l'aide d'un zincate dianionique mixte (Si, O, alkyl), le SiBNOL-zincate (Schéma 33b).¹⁰⁷ Cependant, la méthode reste limitée aux alcynes terminaux, les alcynes internes donnant lieu à de très faibles rendements, et ce même en chauffant.

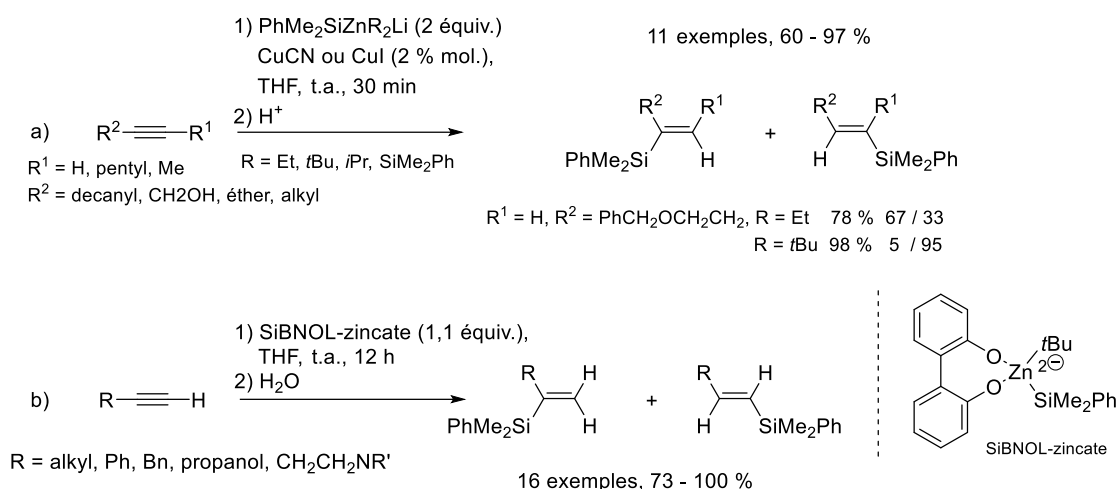


Schéma 33 : Silylation d'alcynes par addition-1,2 de (O-)-Si-Zincates.

A contrario, la silylzincation des alcènes terminaux n'a pas pu être réalisée en utilisant le SiBNOL-zincate ou d'autres zincates mono- ou dianioniques seuls.¹⁰⁸ L'utilisation de catalyseur métallique est nécessaire pour la maîtrise de la régio- et chimiosélectivité de la réaction. Ainsi lorsque le SiSiNOL-zincate réagit avec un alcène terminal en présence d'un catalyseur au titane, le groupement silyle est introduit en position 1 et une élimination β -H se produit en position 3 pour reformer un alcène (Schéma 34a).¹⁰⁹ Lorsque le titane est remplacé par du cuivre, l'étape d'élimination β -H n'a pas lieu et le produit obtenu est alors un alcane (Schéma 34b).¹¹⁰ Cette réaction est de nouveau chimiosélective mais non totalement régiosélective, fournissant le silylalcane linéaire (majoritaire) et ramifié.

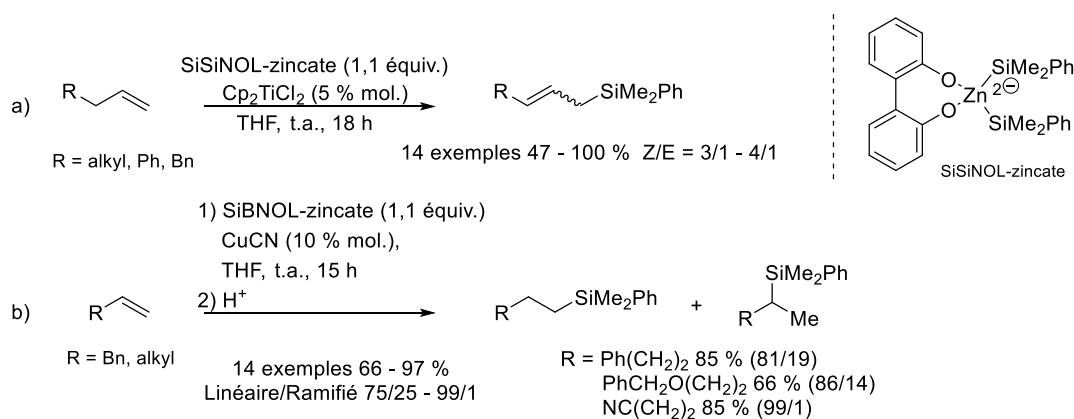


Schéma 34 : Silylation d'alcènes promue par un Si-zincate et un catalyseur.

Enfin, la réactivité des *Si*-zincates en réaction avec des allènes délivre un vinylsilane.¹¹¹ Le type de réactif utilisé change radicalement la structure du produit obtenu. Ainsi, avec un organozincique neutre $\text{MeZn}(\text{SiMe}_2\text{Ph})$, l'exo-vinylsilane est le produit majoritaire obtenu. Cependant, avec le zincate monoanionique $(\text{SiMe}_2\text{Ph})_3\text{ZnLi}$, c'est l'endo-vinylsilane qui est le produit majoritaire. Le zincate dianionique, quant à lui, conduit à une diminution significative du rendement et à une perte de sélectivité (Schéma 35).

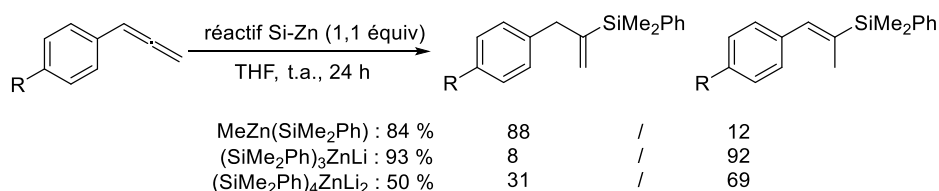


Schéma 35 : Réactivité d'un *Si*-zincique et *Si*-zincate de lithium avec un allène.

En résumé, les organozincates (tri ou tétra coordonnés) sont des outils extrêmement performants en synthèse organique et sont d'intérêt pour réaliser une grande variété de réactions telles que des réactions d'addition-1,2 sur des carbonyles et imines, d'addition-1,4 sur des carbonyles α,β -insaturés, de cyclisation, d'ouverture d'époxydes, d'alkylation après échange halogène/Zn, d'halogénéation, d'alkylation après déprotonation, de couplages croisés pallado-catalysés avec des halogénures d'aryle ou d'alkyle, d'addition sur des alcynes ou des alcènes et de réductions de cétones (Schéma 36).

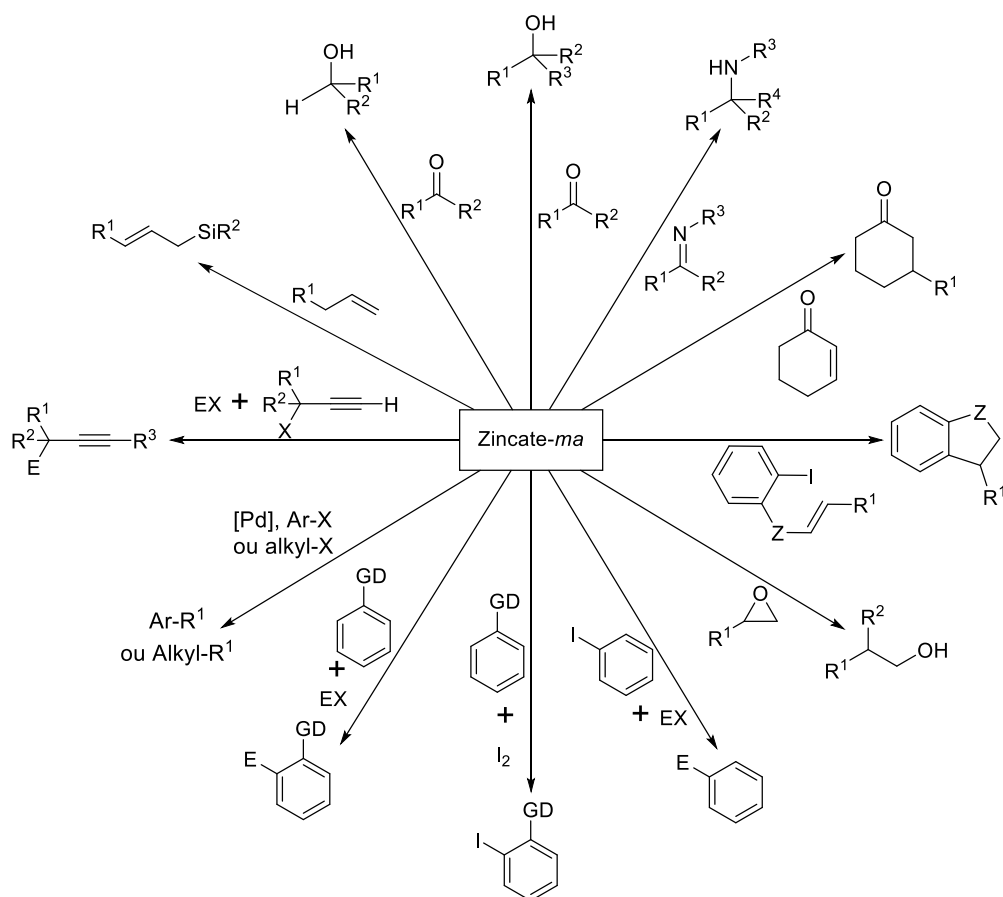


Schéma 36 : Aperçu général de la réactivité d'un organozincate monoanionique.

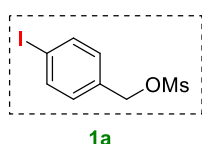
Après cet état des lieux de la réactivité et du potentiel synthétique des, organozincates monoanioniques et dianioniques, nous allons étudier leur aptitude à réaliser une séquence de fonctionnalisation à distance par métallotropie à partir de dérivés du 4-iodobenzyle porteur d'un groupement partant distant de 5 atomes de l'iode. En particulier, nous étudierons l'impact de substituants sur le cycle aromatique pour mieux définir la tolérance fonctionnelle des réactifs et mieux appréhender les facteurs qui influencent l'enchaînement de migration-[1,2] de ligand R / métallotropie-[1,5]. Nous évaluerons également la tolérance fonctionnelle du benzy zinc résultant du réarrangement au travers d'une sélection soignée d'électrophiles partenaires de réaction. Enfin, la nature des espèces organométalliques impliquées sera abordée via une analyse détaillée à partir de la formation de sous-produits.

Partie A : Étude de la portée synthétique

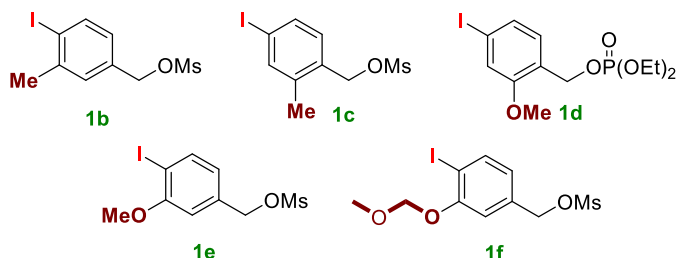
A. 1. Substrats et électrophiles sélectionnés

L'étude pionnière de Harada reposant uniquement sur le mésylate de 4-iodobenzyle,⁶⁸ il est avant tout nécessaire de définir une sélection de substrats et électrophiles pertinents pour amplifier la portée de la réaction. Les substrats et électrophiles retenus pour cette étude sont présentés en Figure 3.

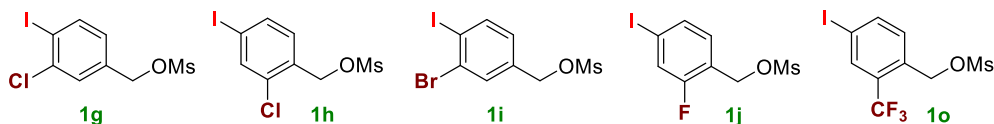
Substrat de référence



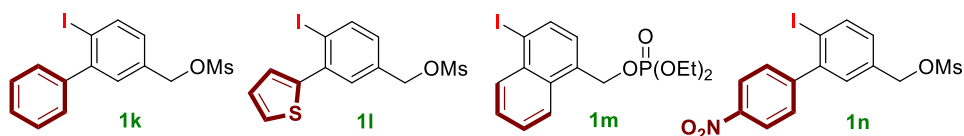
Substrats substitués par un groupement électrodonneur



Substrats substitués par un groupement électroattracteur



Substrats polyaromatiques



Électrophiles sélectionnés

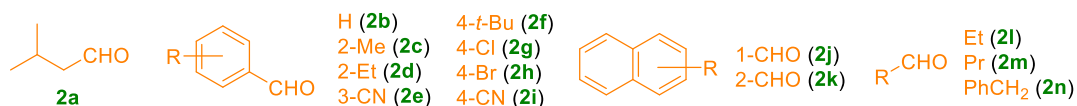


Figure 3 : Gamme de substrats et d'électrophiles sélectionnés.

Outre le substrat de référence **1a**, ceux porteurs d'un groupement électrodonneur en position 3 ou 2 sur le cycle aromatique (**1b-1f**) et modifiant la conjugaison du cycle prendront

une place importante dans l'étude. Il a été montré dans la littérature que les iodoarènes substitués par un chlore réagissent de manière sélective avec les zincates afin d'effectuer l'échange I/Zn et non Cl/Zn.¹¹² Les substrats porteurs d'un halogène en guise de groupe électroattracteur en position 3 ou 2 seront donc également particulièrement étudiés (**1g-1j**, **1o**). Enfin, quatre substrats polyaromatiques (**1k-1n**) dont **1l** qui comprend un hétérocycle et **1m** qui présente deux noyaux aromatiques fusionnés seront examinés. Quant à la gamme d'électrophiles, nous avons choisi d'étudier les aldéhydes énolisables standards, **2a**, **2l** et **2m** ainsi que le très énolisable **2n**, qui peuvent représenter un défi étant donné le caractère basique des zincates.⁸⁸ Puisque nous ne disposons d'aucune information quant à la réactivité d'aldéhydes aromatiques dans cette transformation, nous en avons sélectionné un large éventail (**2b-2j**) pour étudier en outre de façon plus approfondie la tolérance fonctionnelle.

A. 2. Synthèse des substrats de départ

Les substrats sélectionnés n'étant pas disponibles commercialement, nous avons mis au point une stratégie de synthèse globale. Quatre à cinq étapes en moyenne se sont avérées nécessaires pour accéder à chacun d'entre eux.

Prenons l'exemple du composé **1b** dont le point de départ de la stratégie de synthèse fut le 3-méthyl-4-nitrobenzoïque commercialement disponible. Son estérification conduit au produit **Ib**. La réduction du groupement nitro en amine par du chlorure d'étain dihydraté ($\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)¹¹³ a fourni le 4-amino-3-méthylbenzoate de méthyle **IIb**. La conversion de la fonction amine en iode selon une réaction de Sandmeyer mène au composé **IIIb**.¹¹⁴ L'alcool **IVb** a ensuite été synthétisé par réduction de l'ester de **IIIb** à l'aide de l'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL-H).¹¹⁵ Sa mésylation selon une procédure standard^{68,116} donne finalement accès au composé **1b** désiré.

Les composés **1c**, **1d**, **1g**, **1h**, **1i**, **1j** et **1o**, ont été obtenus en suivant la même voie de synthèse à partir de l'acide 4-nitrobenzoïque approprié (Schéma 37).

L'accès aux composés **1k**, **1l** et **1n** a nécessité une première étape de couplage de Suzuki-Miyaura du 4-amino-3-bromobenzoate de méthyle avec l'acide boronique approprié (respectivement l'acide phénylboronique, l'acide 2-thiénylboronique, et l'acide 4-nitrophénylboronique), la suite de la stratégie de synthèse étant identique à celle décrite précédemment (Schéma 38).¹¹⁷

Le 3-hydroxybenzoate de méthyle est le précurseur commercial commun des composés **1e** et **1f**. Sa iodation sélective a fourni le 3-hydroxy-4-iodobenzoate de méthyle **V** en respectant une procédure rapportée récemment.¹¹⁸ Ce dernier a ensuite été traité par du carbonate de potassium et du diméthylsulfate pour conduire au composé méthoxylé **IIIe**¹¹⁹ ou par de la N,N-diisopropyléthylamine (DIPEA) et du chlorométhoxyméthane (MOMCl) pour donner le composé **IIIf** (Schéma 38).¹²⁰

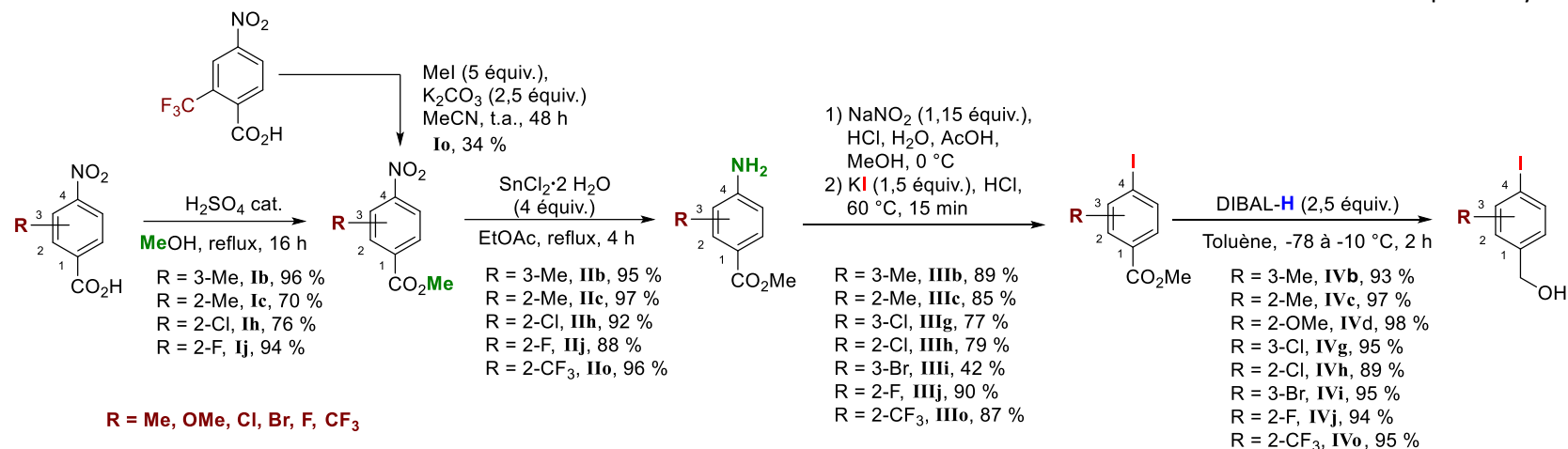


Schéma 37 : Synthèse des substrats de départ (voie principale).

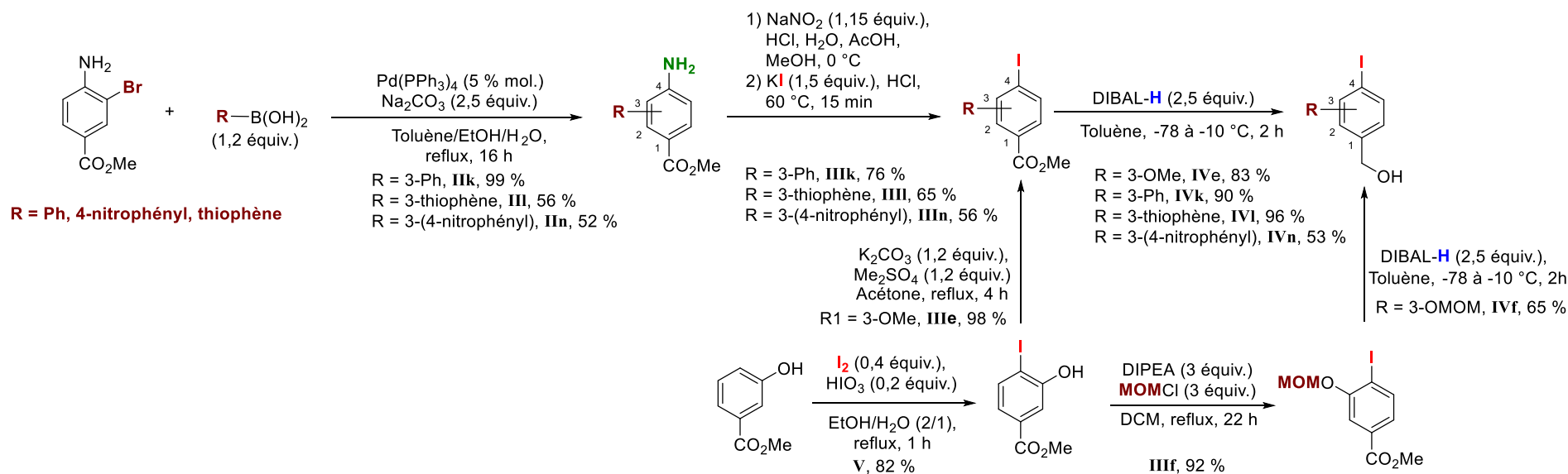


Schéma 38 : Synthèse des substrats de départ (voie alternative).

La synthèse du dérivé du naphthalène **1m**, a d'abord nécessité un couplage de Heck pour donner le 3-(4-aminonaphtalène-1-yl)acrylate de méthyle **VIIm**. La fonction amine a ensuite été convertie en iode par réaction de Sandmeyer de sorte à produire le composé **VIIIm**, puis une coupure oxydante, a livré le 4-iodo-1-naphtaldéhyde **VIIIIm**. La réduction de l'aldéhyde donne l'alcool **IVIm** (Schéma 39).

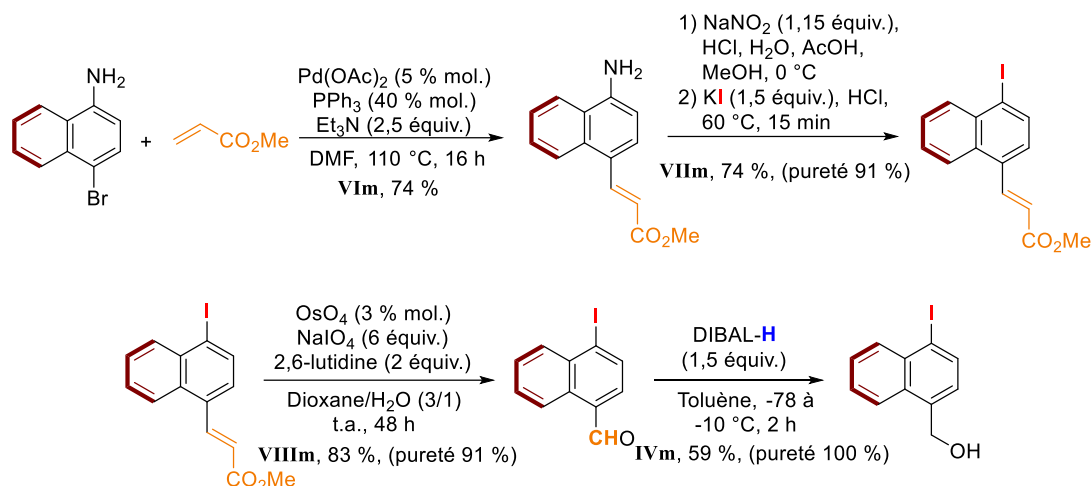


Schéma 39 : Synthèse du dérivé naphthalène du 4-iodonaphtalényméthanol **IVIm**.

Il faut souligner que les composés **1d** et **1m** se dégradent très rapidement voire instantanément lorsque le groupement partant est un mésylate. Nous avons opté pour une synthèse de ces composés avec un groupement phosphate de diéthyle qui est également réputé pour favoriser les migrations-1,2 de ligand alkyle d'un organozincate (Schéma 40).^{68,88,121,122}

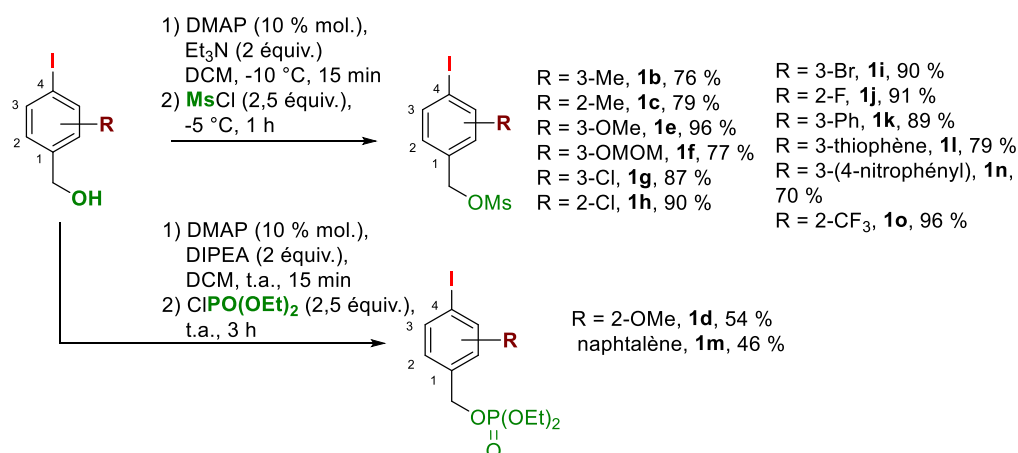


Schéma 40 : Étape finale de la synthèse des substrats de départ dérivés du 4-iodobenzyle.

A. 3. Résultats préliminaires

Le traitement du substrat **1a** par le tributylzincate de lithium dans les conditions standards proposées par Harada, suivi de l'addition de **2a** en guise d'électrophile à -85 °C a conduit au composé **3aa** avec un bon rendement de 72 % en dépit d'une potentielle énolisation de l'isovaléraldéhyde du fait du caractère basique du réactif (Schéma 41a). Nous avons également été ravis de constater que cette réaction était également compatible avec le benzaldéhyde **2b** au lieu de **2a**, le produit **3ab** ayant été obtenu avec un rendement de 66 %.

En revanche, la réaction s'est avérée nettement moins efficace à partir de **1h** ou **1m** et de l'aldéhyde **2a**, les rendements isolés des produits **3ha** et **3ma** n'étant respectivement que de 30 % et 22 % (Schéma 41b). Ces rendements décevants s'expliquent par le fait que l'étape de migration-1,2 de *n*Bu ne se déroule que très partiellement. En effet, les produits **4** et **5** résultants d'un échange I/Zn mais sans migration-1,2 ultérieure de Bu ont été isolés avec des rendements élevés (59 % et 60 % respectivement).

Afin de résoudre cette problématique, notre attention s'est donc portée sur l'optimisation de la réaction de fonctionnalisation à distance par métallotropie du substrat **1h**.

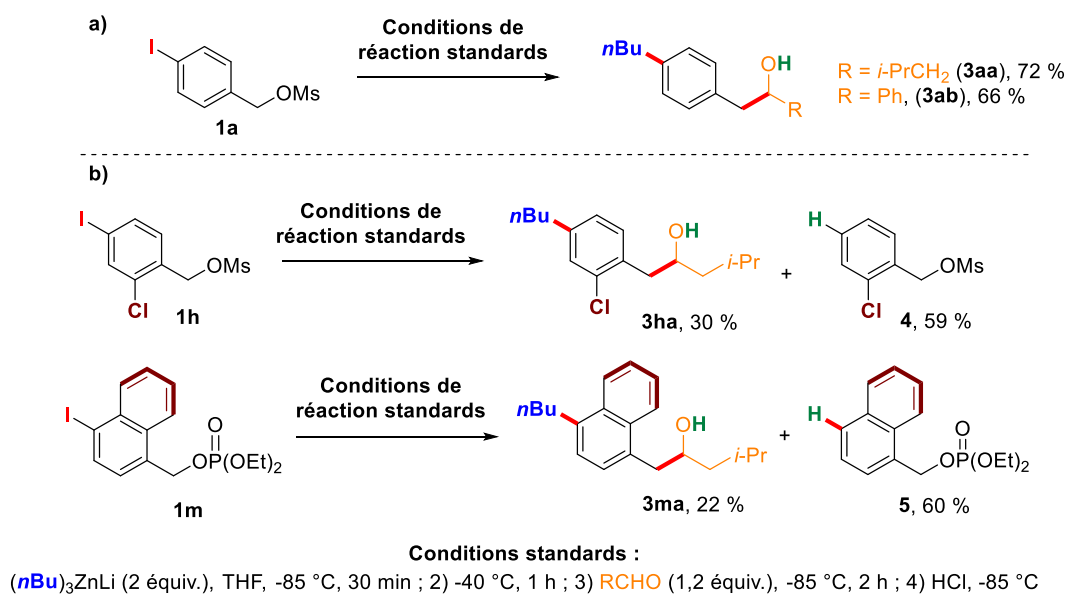


Schéma 41 : Résultats préliminaires.

A. 4. Optimisation

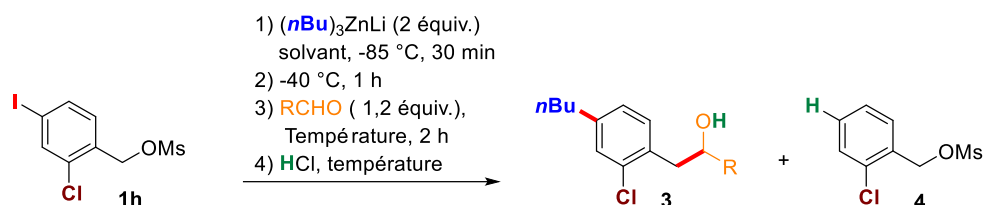
Comme indiqué dans le Schéma 41b, la fonctionnalisation à distance par métallotropie réalisée en conditions standards dans le THF avec l'aldéhyde **2a** ajouté en fin de séquence à -85 °C fournit de façon concomitante le produit **3ha** désiré avec un rendement isolé de 30 % et le produit indésiré en majoritaire **4** avec un rendement isolé de 59 % (Tableau 1, entrée 1). L'utilisation du 1-naphthaldéhyde **2j** en lieu et place de **2a** a donné lieu à la production des composés **3hj** et **4** avec des rendements similaires de 33 % et 59 % respectivement (entrée 2).

La réactivité des complexes organométalliques polaires, y compris les zincates, est notoirement dépendante du solvant.^{123–125} Par conséquent, nous avons recherché si d'éventuels effets de solvant pouvaient promouvoir la réaction étudiée. Le toluène et l'éther diéthylique se sont tous deux révélés inappropriés du fait de la trop faible solubilité du substrat **1** dans ces solvants. Ainsi, les substrats **1h** comme **1a** sont insolubles dans le toluène à des températures négatives et difficilement soluble à 0 °C tandis qu'ils sont totalement insolubles dans l'éther diéthylique même à température ambiante. Le 2-méthyltétrahydrofurane (2-MeTHF) ayant déjà été mis en lumière pour son influence positive sur quelques réactions de chimie organométallique polaire,^{126–128} nous nous sommes tournés vers l'utilisation de ce solvant. Par ailleurs, au-delà des bénéfices qu'il peut apporter en termes de stabilité et de solubilité des espèces organométalliques polaires,¹²⁹ il permet d'exploiter une plage de température plus large d'une part (point de fusion : -136°C) et de répondre aux exigences environnementales (solvant issu de la biomasse et peu mutagène).^{130,131}

La synthèse de **3hj** selon les conditions de l'entrée 2 a donc de nouveau été réalisée en remplaçant le THF par le 2-MeTHF (entrée 3). L'impact du solvant sur le cours de la transformation est spectaculaire puisqu'il se matérialise par la suppression totale du produit **4** et un doublement du rendement isolé de **3hj** (66 %). Cependant, la réaction du substrat **1h**, mais impliquant l'aldéhyde **2a** dans ces mêmes conditions (entrée 4), n'a permis la synthèse de **3ha** qu'avec un rendement de 40 %, probablement en raison des possibilités d'énolisation de l'aldéhyde. La diminution de la température à -100 °C ou -120 °C avant l'addition de **2a** dans le milieu réactionnel et maintien de celle-ci pendant 2 h a toutefois permis une augmentation du rendement de 9 % et 20 % respectivement (entrées 5 et 6). Cette

température de -120 °C n'est en revanche pas optimale lorsque des aldéhydes aromatiques sont mis en jeu puisque le rendement chute de 66 % à 40 % (comparaison entre l'entrée 2 et 7).

Tableau 1 : Optimisation de la fonctionnalisation à distance de **1h** par métallotropie.^a



Entrée	Solvant	T (°C)	R	3^b (%)	4^b (%)
1	THF	-85	<i>i</i> -PrCH ₂	3ha , 30	59
2	THF	-85	1-naphtyl	3hj , 33	59
3	2-MeTHF	-85	1-naphtyl	3hj , 66	0
4	2-MeTHF	-85	<i>i</i> -PrCH ₂	3ha , 40	0
5	2-MeTHF	-100	<i>i</i> -PrCH ₂	3ha , 49	0
6	2-MeTHF	-120	<i>i</i> -PrCH ₂	3ha , 60	0
7	2-MeTHF	-120	1-naphtyl	3hj , 40	0

^aConditions : 1) **1h** (0,6 mmol), (*n*Bu)₃ZnLi (1,2 mmol), -85 °C, 30 min, solvant (10 mL) ; 2) -40 °C, 1 h ; 3) RCHO (0,72 mmol), 2 h ; 4) HCl. ^brendements sur produits isolés.

A. 5. Étendue et limitations de la méthode

A. 5.1. Tolérance fonctionnelle vis-à-vis de **1** et d'un aldéhyde énolisable

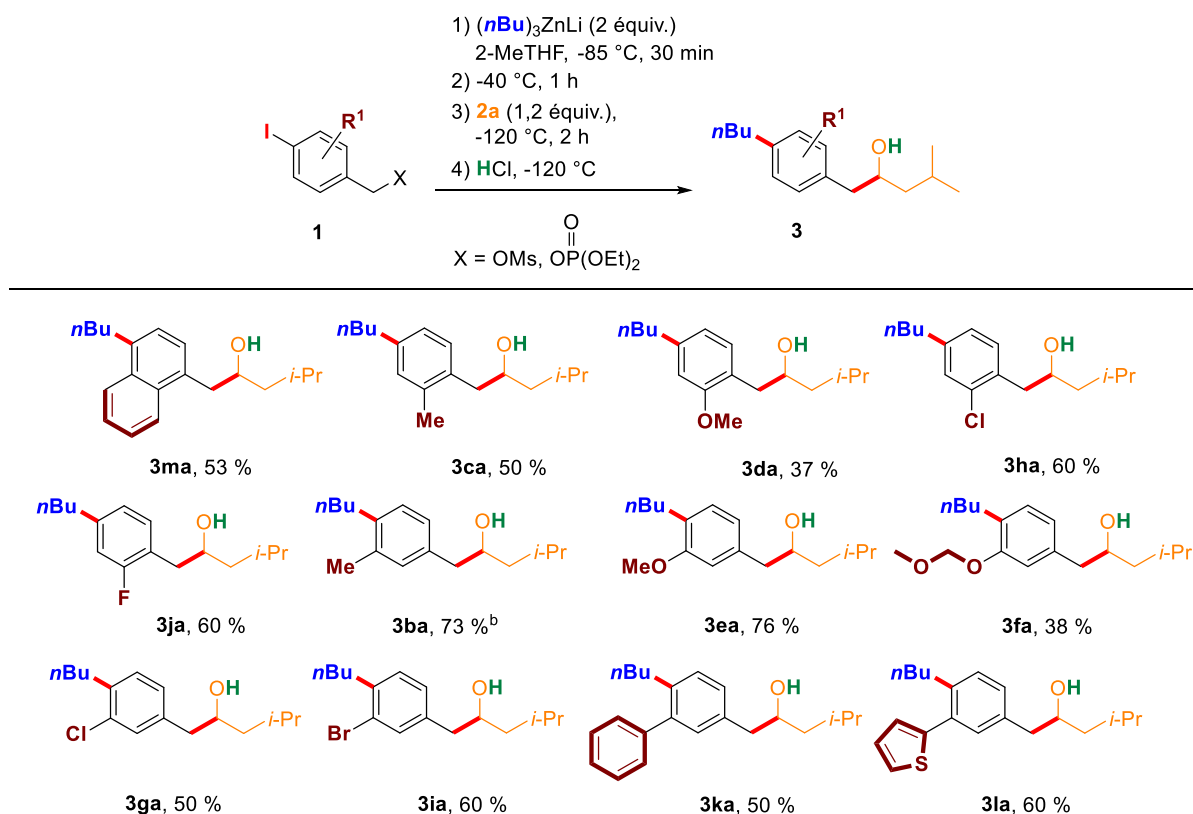
Une première étude a été réalisée en mettant à profit les substrats préalablement synthétisés et exposés en Figure 3. Les différents substrats **1** ont été traités par 2 équivalents de tributylzincate de lithium puis mis en réaction avec l'isovaléraldéhyde **2a** selon les conditions optimisées du Tableau 1, entrée 6. Les résultats sont présentés dans le Schéma 42.

Le rôle de promoteur de migration-1,2 de ligand *n*Bu induit par le 2-MeTHF est confirmé lors de la transformation menée à partir de **1m** puisqu'aucune trace du composé **5** n'a été détectée par chromatographie en phase gazeuse couplée à une spectrométrie de masse (CPG-SM). Lorsque **2a** est impliqué en tant qu'électrophile partenaire de réaction, un rendement satisfaisant de 53 % pour **3ma** a été constaté. Il s'agit d'un exemple rare de fonctionnalisation à distance par métallotropie impliquant un enchaînement désaromatisation/réaromatisation d'un dérivé naphthalène et un exemple unique de multifonctionnalisation par créations de deux liaisons C-C *via* cette stratégie.^{63,65}

Notre séquence réactionnelle en tandem s'est avérée compatible avec tous les substrats **1** porteurs d'un substituant en position 2 sur le cycle aromatique qu'il soit électrodonneur (voir le résultat obtenu pour **3ca**), ou électroattracteur (voir les résultats obtenus pour **3ha** ou **3ja**). Les rendements corrects, compris en 50 % et 60 % semblent indiquer que les étapes élémentaires, y compris la métallotropie, procèdent indifféremment des effets électroniques et/ou stériques générés depuis cette position. Le rendement plus faible observé dans le cas de **3da** pourrait s'expliquer par les possibilités de réactions secondaires du fait du caractère énolisable de **2a** qui pourrait davantage être favorisé lorsque le substrat électroniquement enrichi **1d** est mis en réaction. Il est néanmoins possible de contourner cet obstacle en augmentant la quantité d'aldéhyde additionnée. Ainsi, **3ba** a été obtenu avec un bon rendement de 73 % en utilisant 2,5 équivalents de **2a** alors que les conditions initiales (1,2 équiv.) n'avaient mené qu'à un rendement de 44 %.

Les réactions menées avec des substrats porteurs d'un groupement en position 3 sur le cycle aromatique conduisent également à de bons rendements. Quelle que soit la nature, ou l'effet électronique du substituant, les rendements se situent tous entre 50 et 73 % (**3ba**, **3ea**, **3fa**, **3ga**, **3ia**). Tout comme pour les substrats substitués en position 2 sur le noyau aromatique, la présence de substituants électrodonneurs ou attracteurs en position 3 a peu d'influence sur l'orchestration de l'enchaînement migration-1,2 de Bu / métallotropie. La présence d'un groupement MOM potentiellement chélatant du centre métallique Zn n'a pas non plus d'impact sur la succession d'évènements chimiques composant la séquence réactionnelle (voir **3fa**). Le faible rendement de 38 % pour ce produit peut être rationalisé de la même façon que pour **3da**. En effet, une analyse par CPG-SM du brut réactionnel a confirmé que **1f** était totalement converti en dérivé benzylique homologué comme décrit au Schéma 14 avant l'ajout de **2a**. Il convient de noter que l'intégrité chimique des liaisons C-Br est préservée durant tout le processus réactionnel (**3ia**), montrant clairement que seuls des zincates-*ma* semblent opérer.^{82,132} En effet, aucune trace de composé issu d'un échange Br/Zn n'a été observée.

Les substrats polyaromatiques non fusionnés (**1k** et **1l**) sont tout autant susceptibles de réagir dans ces conditions pour donner les produits **3ka** et **3la** avec des rendements similaires à ceux obtenus à partir des précédents substrats commentés, c'est-à-dire compris entre 50 % et 60 %. Lorsque la structure de ces composés polyaromatiques comprend un thiophène, seules des traces de produit issu de la déprotonation/fonctionnalisation de celui-ci sont observées malgré le caractère basique des espèces organométalliques impliquées.



^aConditions : 1) **1** (0,6 mmol), $(n\text{Bu})_3\text{ZnLi}$ (1,2 mmol), 2-MeTHF (10 mL), -85 °C, 30 min ; 2) -40 °C, 1 h ; 3) **2a** (0,72 mmol), -120 °C, 2 h ; 4) HCl 1M (8 mL), -120 °C ; rendements isolés ; X = OP(O)(OEt)₂ uniquement pour les synthèses de **3da** et **3ma**. ^b2,5 équiv. de **2a** ont été utilisés.

Schéma 42 : Portée synthétique de la méthode vis-à-vis de **1** et d'un électrophile énolisable standard.^a

A. 5.2. Tolérance vis-à-vis d'électrophiles aromatiques diversement substitués

Dans un deuxième temps, la compatibilité de la méthode avec des aldéhydes aromatiques diversement décorés a été étudiée. Ainsi, les différents substrats **1** ont été traités par 2 équivalents de tributylzincate de lithium selon les conditions affichées au Tableau 1 (entrée 3) puis mis en réaction avec ce type d'électrophile **2**. Dans ce premier chapitre, seuls des aldéhydes ont été sélectionnés comme électrophiles. Les résultats sont regroupés dans le Schéma 43. La réaction mettant en jeu le benzaldéhyde **2b** et le substrat référence **1a** a fourni le composé **3ab** à hauteur de 81 %.

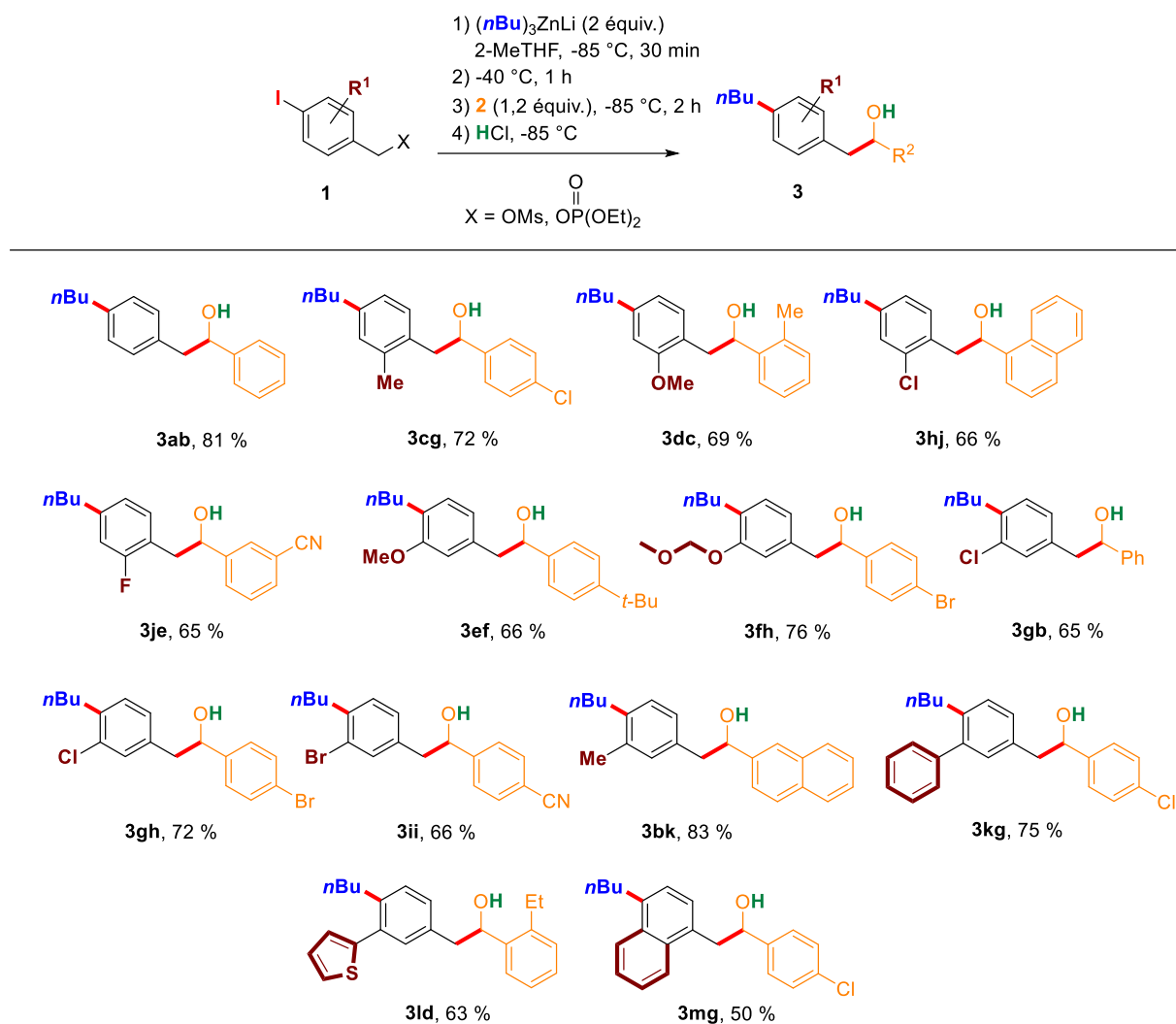
La séquence réactionnelle est compatible avec des aldéhydes aromatiques si les substrats **1** sont porteurs d'un substituant en position 2 sur le cycle aromatique (**3cg**, **3dc**, **3hj**, **3je**). La

nature du substituant n'influe en rien sur les rendements puisqu'ils sont tous compris entre 65 % et 72 %. Il est intéressant de noter que lorsque le substrat électroniquement enrichi **1d** est mis en réaction avec **2c**, **3dc** est obtenu avec un rendement de 69 %. Cela confirme notre hypothèse stipulant que le faible rendement de **3da** soit dû au caractère énolisable de **2a** (comparer le rendement pour **3da** à celui pour **3dc**).

Similairement, les substrats **1** porteurs d'un substituant en position 3 réagissent efficacement avec un large éventail d'aldéhydes aromatiques diversement décorés, **3ef**, **3fh**, **3gb**, **3gh** et **3ii** étant produits avec de bons rendements compris entre 65 % et 76 %, et un maximum à 83 % a même été constaté pour le composé **3bk** impliquant le 2-naphthaldéhyde **2k**. Le très bon rendement de **3fh** confirme à nouveau que la présence du groupement MOM n'empêche pas l'accomplissement du réarrangement métallotropique.

Les substrats polyaromatiques subissent aussi aisément la transformation globale dans ces conditions lorsque des aldéhydes aromatiques sont mis en réaction en fin de séquence, les produits **3kg**, **3ld** et **3mg** affichant des rendements compris entre 50 % et 75 % selon le partenaire de réaction **2** considéré.

Enfin, la réactivité de l'espèce organométallique générée en fin de séquence n'est pas affectée par des groupements nitriles (**3je** et **3ii**) en dépit du fait qu'ils peuvent réagir avec les zincates¹³³ ou bien servir de ligand modulateur de réactivité.⁸¹ Par ailleurs, celle-ci réagit aussi bien avec des dérivés du benzaldéhyde désactivés par un groupement donneur en position *para* ou *ortho* (voir **3dc**, **3ef**, **3ii** et **3ld**) qu'avec des aldéhydes activés en *para* par un groupe électroattracteur (voir **3cg**, **3fh**, **3gh**, **3kg** et **3mg**) ou en *méta* par un groupement électrodonneur (voir **3je**)

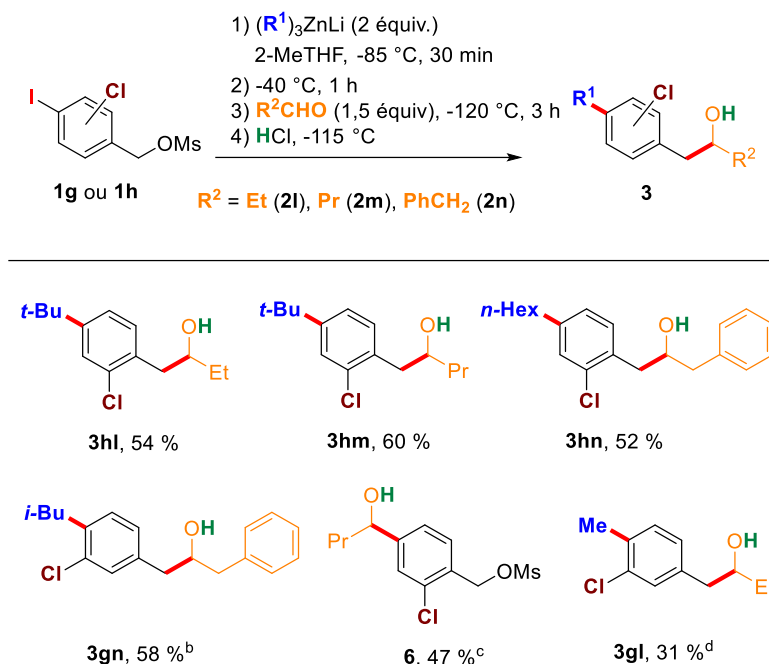


^aConditions : 1) **1** (0,6 mmol), $(n\text{Bu})_3\text{ZnLi}$ (1,2 mmol), 2-MeTHF (10 mL), $-85\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min ; 2) $-40\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h ; 3) **2** (0,72 mmol), $-85\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h ; 4) HCl 1M (8 mL), $-85\text{ }^\circ\text{C}$; rendements isolés ; X = OP(O)(OEt)_2 uniquement pour les synthèses de **3dc** et **3mg**.

Schéma 43 : Portée synthétique de la méthode concernant les aldéhydes aromatiques.^a

A. 5.3. Compatibilité de la méthode avec d'autres trialkylzincates de lithium

La possibilité de transférer des ligands alkyles autres que *n*Bu a finalement été étudiée. Les résultats obtenus sont présentés au Schéma 44.



^aConditions : 1) **1** (0,6 mmol), (R^1)₃ZnLi (1,2 mmol), 2-MeTHF (10 mL), -85 °C, 30 min ; 2) -40 °C, 1 h ; 3) **2** (0,90 mmol), -120 °C, 3 h ; 4) HCl 1M (8 mL), -120 °C ; rendements isolés. ^b**2n** a été ajouté à -85 °C puis la réaction a été agitée à -45 °C pendant 5 h. ^créaction effectuée dans les conditions de Barbier : **2m** a été ajouté à -85 °C après 15 min de traitement de **1h** par Me₃ZnLi puis la réaction a été agitée à -40 °C pendant 1 h ; **4** a été obtenu avec un rendement isolé de 38 %. ^dMe₂(Ph)ZnLi utilisé comme réactif, a été préparé à partir de Me₂Zn 2M dans le toluène (1,2 mmol) et PhLi (1,2 mmol) à -10 °C pendant 20 min.

Schéma 44 : Portée synthétique des réactifs trialkylzincates de lithium.^a

Ainsi, l'enchaînement migration-1,2 de ligand alkyle / métallotropie n'est pas limité au tri *n*-butylzincate de lithium. L'ensemble de la séquence réactionnelle s'effectue aussi aisément avec (*t*-Bu)₃ZnLi, (*i*-Bu)₃ZnLi et (*n*-Hex)₃ZnLi. Les espèces organométalliques benzyliques résultante du réarrangement métallotropique ont pu être capturées par réaction avec le panel d'aldéhydes enolisables **2l-n** incluant le phénylacétaldéhyde (**2n**) réputé hautement énolisable. Les composés **3hl**, **3hm**, **3gn** et **3hn** ont été obtenus avec des rendements compris entre 52 % et 60 %. En revanche, Me₃ZnLi s'est révélé peu disposé à effectuer l'étape élémentaire de migration-1,2 d'un de ses ligands. Ainsi, le traitement de **1h** par (Me)₃ZnLi dans les conditions optimisées et addition ultérieure de **2m** n'a abouti qu'à un mélange complexe

tandis que le composé **6** (47 % de rendement) et **4** (rendement de 38 %) ont pu être isolés en procédant sous conditions de Barbier. Néanmoins, l'utilisation du zincate hybride $\text{Me}_2(\text{Ph})\text{ZnLi}$ rend possible la migration-1,2 du ligand Me. Une explication plausible pourrait être l'effet électrodonneur du ligand Ph sur le métal Zn provoquant un allongement de liaison Zn-Me, d'où une plus grande labilité du ligand Me. Alternativement, le ligand Ph pourrait induire des modifications de paramètres géométriques du complexe résultant de l'échange I/Zn, notamment au niveau l'angle Me-Zn-C_{Ar} de sorte à placer Me davantage à proximité de C_{Ar}. L'emploi de ce réactif et du *n*-propanal **2l** comme électrophile fournit **3gl** avec un rendement isolé prometteur de 31 %. Même si un travail complémentaire d'optimisation reste nécessaire, il n'en demeure pas moins qu'il s'agit ici du premier exemple reproductible d'introduction d'un substituant méthyle par ce type d'enchaînement réactionnel.

A. 6. Limitations

La méthode développée est à spectre large tant du point vu du substrat **1** que de la gamme d'aldéhydes concernée. Cependant, certaines limitations sont à noter. Des chutes sensibles de rendements sont constatées lorsque l'aldéhyde aromatique utilisé est désactivé par un halogène en *méta* comme observé pour **3lo** (rendement de seulement 39 %) ou par un groupe méthoxy en *para* (**3jp**, rendement de seulement 29 %) (Figure 4). Un halogène positionné en *ortho* sur le noyau aromatique de l'aldéhyde entraîne une absence de réactivité de l'espèce organométallique benzylique issue du réarrangement migration-1,2 de Bu / métallotropie (**3hq** et **3jr**). Malgré l'effet mésomère donneur activateur du carbonyle exercé par le groupement méthoxy placé en *méta* sur le cycle, la synthèse mettant en jeu le substrat **1m** et l'électrophile **2s** n'a permis l'obtention de **3ms** qu'avec un rendement très faible de 12 %. La réaction semble ne pas être compatible avec la présence du groupement NO₂, qu'il soit positionné sur le substrat de départ ou l'électrophile (**3lt** et **3na**). Le produit **3na** n'a pas pu être observé tandis que lorsque le groupement nitro est un substituant de l'électrophile, **3lt** est formé et observé en CPG-SM, mais en quantité trop faible pour être isolé. Finalement, **1o** porteur d'un groupe CF₃ en position 2 est enclin à subir facilement l'échange I/Zn mais pas l'enchaînement migration-1,2 de ligand R / métallotropie d'après l'analyse du brut réactionnel par CPG-SM. De plus, la formation du produit **3oa** n'a pas été observée malgré les traces de

benzylzinc homologué formé. Une explication pourrait se trouver dans l'effet très électroattracteur du groupe CF_3 exercé sur le cycle aromatique tendant à diminuer significativement le caractère pseudo-cationique du carbone benzylique.

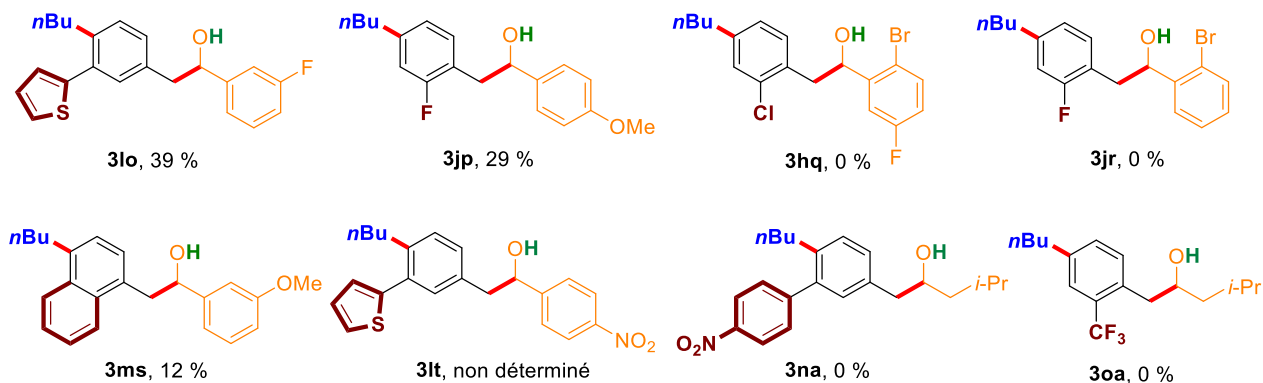


Figure 4 : Limitations de la méthode.

A.7. Nouvelles opportunités synthétiques

De nouvelles opportunités synthétiques sont nées à partir des limitations. En effet, la réaction menée à partir de **1c** comme substrat de départ et impliquant le 1-(4-formylphényl)pyrrolidine **2u** comme partenaire de réaction a fourni l'analogue dissymétrique du stilbène **3cu** avec un rendement de 38 % (Schéma 45). Il s'agit d'un exemple de transformation où deux liaisons $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-C}(\text{sp}^2)$ et $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-C}(\text{sp}^2)$ sont créées sur des sites distants de 5 atomes par emploi d'un seul réactif organométallique et en une seule opération. Une explication plausible pour cette réactivité pourrait provenir d'une déprotonation en position benzylique par l'amine tertiaire conjointe au départ d'un alkoxyzincate de lithium selon un mécanisme E2 figuré au Schéma 45. Si optimisable, cette transformation devrait améliorer considérablement le champ d'application des réactifs à base de zinc dans les réactions d'oléfination d'aldéhyde.¹³⁴

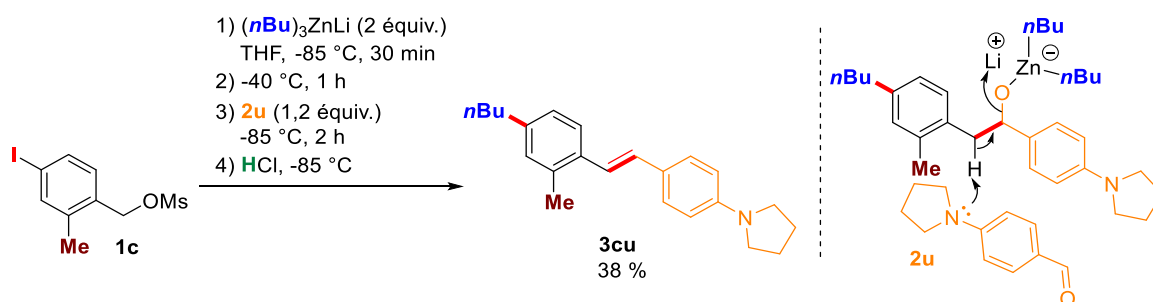


Schéma 45 : Vers une nouvelle méthode d'oléfination à distance par métallotropie et impliquant un réactif à base de zinc.

Ce rendement initial pourrait facilement être amélioré puisque des produits d'homocouplages du substrat sont observés dans cette réaction effectuée dans le THF. Or, l'utilisation de 2-MeTHF à la place de THF devrait inhiber la formation de ces sous-produits comme expliqué en détail dans la partie B qui suit. De plus, seulement 0,24 mmol (0,4 équiv.) d'électrophile a réagi. Un temps de réaction plus long devrait probablement mener à **3cu** dans de plus grandes proportions.

A. 8. Conclusion

Cette première partie a été consacrée au développement d'une méthode de fonctionnalisation à distance par métallotropie à spectre large, tant du point de vue de la gamme de dérivés benzyliques **1** impliqués que de la gamme d'aldéhydes concernés en tant que partenaires électrophiles de réaction. La méthode permet la formation sélective de deux liaisons C(sp³)-C(sp²) et C(sp³)-C(sp³) sur des sites distants de 5 atomes en une seule opération et avec un seul réactif organométallique. Plus particulièrement, elle s'avère compatible avec des aldéhydes aromatiques (activés ou désactivés) ainsi qu'avec des aldéhydes énolisables et n'est pas limitée au seul tributylzincate de lithium comme réactif. 36 exemples provenant de 13 substrats différents et produit avec des rendements isolés généralement compris entre 50 et 75 % (avec un plus haut à 83 % pour **3bk**) viennent illustrer la portée synthétique des conditions réactionnelles proposées. Il convient aussi de noter la première désaromatisation réversible d'un naphtalène conduisant à la formation de deux liaisons carbone-carbone distantes de 5 atomes ainsi que la possibilité d'étendre la transformation à la synthèse d'analogues originaux dissymétriques du stilbène en présence d'une amine tertiaire.

Le 2-MeTHF en tant que solvant biosourcé et peu toxique a été identifié comme un promoteur de l'étape de migration-1,2. Nous allons, dans la suite de ce chapitre, nous intéresser plus en détail à l'influence de ce solvant sur les différentes étapes élémentaires de la séquence réactionnelle.

Partie B : Étude de l'influence du 2-MeTHF

Un examen de la littérature nous permet d'identifier quatre rôles prépondérants pour un solvant en chimie organométallique polaire. Outre le gain de stabilité thermique (en limitant la possibilité de réaction parasite entre le trialkylzincate et par exemple du THF dégradé par ouverture de cycle par un lithien)¹³⁵ et de solubilité des espèces organométalliques¹³⁶ qu'il peut apporter, le solvant peut exercer une influence sur leur réactivité en induisant des changements dans leur état d'agrégation et/ou en exerçant des effets stabilisants/déstabilisants sur les états de transition.¹³⁷⁻¹³⁹ Ces effets sont résumés au sein d'une revue qui met aussi en garde sur les effets placebo.¹⁴⁰

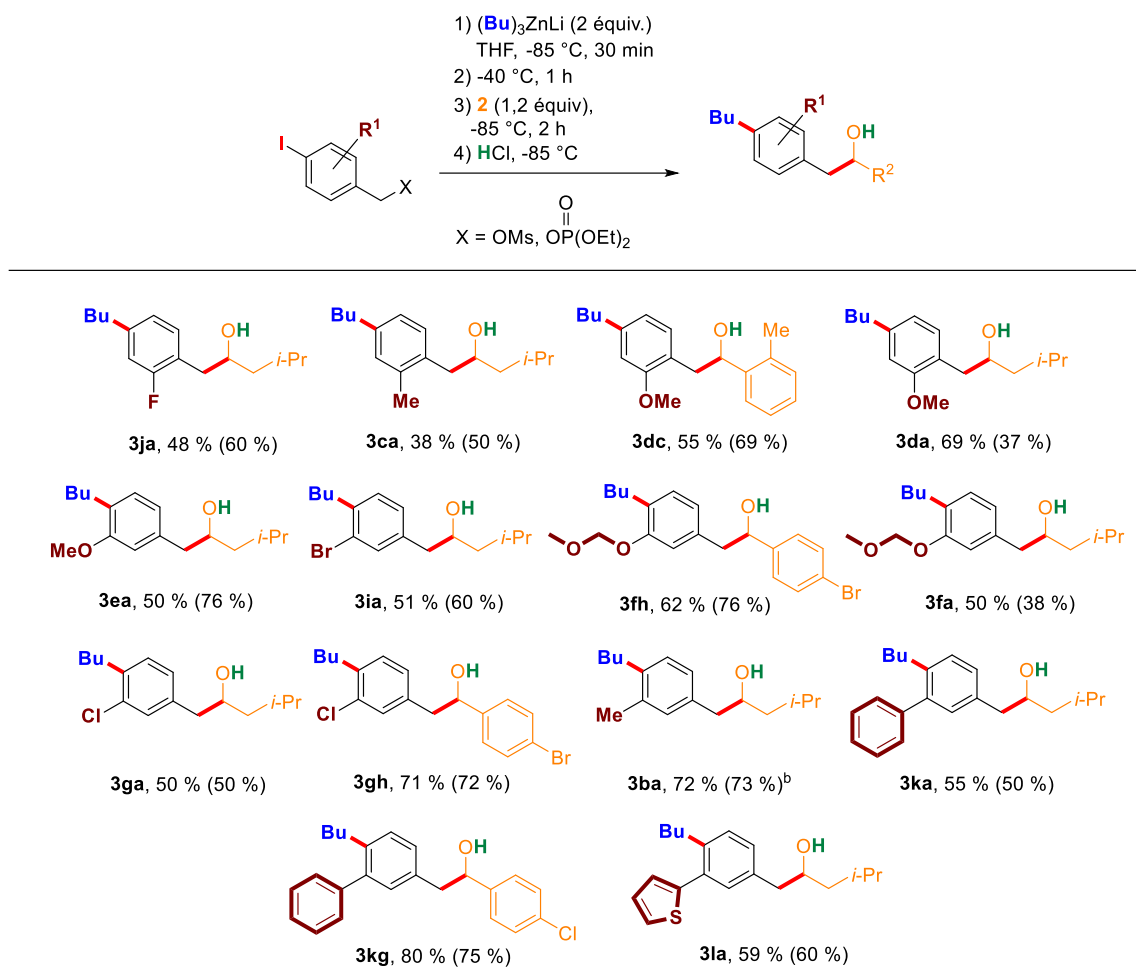
Pour en apprendre davantage sur le rôle joué par le solvant dans chaque étape élémentaire de la séquence réactionnelle, nous avons réalisé des études analytiques par suivi CPG-SM à des moments-clés de la réaction de **1a** avec le tributylzincate de lithium désactivé par ajout d'acide chlorhydrique. L'optimisation présentée au Tableau 1 mettait déjà clairement en évidence un rôle de promoteur de migration-1,2 de Bu du 2-MeTHF dans les séquences réactionnelles effectuées à partir de **1h**, mais cet effet existe-t-il pour les autres substrats ? Notamment, est-il valable pour le substrat de référence **1a** dépourvu de substituant ou de groupe fonctionnel sur son noyau aromatique à l'exception de l'iode et du groupe partant essentiels au bon déroulement de la réaction ? Le 2-MeTHF a-t-il un rôle de promoteur sur d'autres étapes élémentaires de la séquence, notamment sur l'échange I/Zn ou sur la formation du benzylzincique ? Enfin, quelle est l'étape élémentaire cinétiquement déterminante dans cette séquence ? Nous tenterons de répondre à ces questions dans la suite.

B. 1. Étude comparative globale entre THF et 2-MeTHF

Pour mieux interpréter les effets que le 2-MeTHF pourrait exercer, une étude comparative avec le THF a été réalisée pour chacun des douze substrats **1** testés au Schéma 42. Les résultats sont présentés dans le Schéma 46 avec, pour rappel, les rendements obtenus dans le 2-MeTHF entre parenthèses.

Il en ressort que pour chacun des exemples affichés, l'étape de migration-1,2 est complète dans le THF puisqu'aucun produit de type **4** ou **5** n'a été détecté en fin de réaction. À priori, nous n'observons pas d'effet promoteur de migration-1,2 sur ces substrats à ce stade de l'étude, mais nous constatons un effet positif du 2-MeTHF sur les rendements de l'ordre de 12 à 14 % pour les substrats substitués en position 2, qu'ils s'agissent de groupement électroattracteur (**3ja**) ou électrodonneurs (**3ca** et **3dc**).

Pour les substrats substitués en position 3, un effet notable est constaté sur les rendements des produits **3ea** (+26 %), **3fh** (+14 %) et dans une moindre mesure **3ia** (+9 %). Pour tous les autres exemples exposés, les rendements sont similaires. Le 2-MeTHF améliore nettement les rendements dans de nombreux cas ou n'a aucun effet délétère dans les autres, excepté pour les transformations impliquant **1d** et **1f** avec **2a** pour lesquelles des rendements supérieurs sont obtenus dans le THF. Les espèces organométalliques benzyliques générées à partir de ces substrats au cours de la séquence sont donc moins disposées à induire une énoalisation de l'isovaléraldéhyde dans le THF.



^aConditions : 1) **1** (0,6 mmol), (nBu)₃ZnLi (1,2 mmol), 2-MeTHF (10 mL), -85 °C, 30 min ; 2) -40 °C, 1 h ; 3) **2** (0,72 mmol), -85 °C, 2 h ; 4) HCl 1M (8 mL), -85 °C ; rendements isolés ; les rendements entre parenthèses sont ceux obtenus dans le 2-MeTHF ; X = OP(O)(OEt)₂ uniquement pour les synthèses de **3dc** et **3da**. ^b2,5 équiv. de **2a** ont été utilisés.

Schéma 46 : Étude comparative de solvant.^a

Afin de mieux évaluer ces effets de solvant, nous avons procédé à une étude comparative entre le THF et le 2-MeTHF pour chacune des étapes clés de la réaction.

B. 2. Étude de l'influence du 2-MeTHF sur la migration-1,2 de Bu

L'effet promoteur du 2-MeTHF sur la migration-1,2 de Bu semblait jusque-là spécifique aux substrats **1h** et **1m**. Cependant, l'effet promoteur est également réel pour les substrats les moins décorés tel que celui de référence **1a**.

En effet, la mise en réaction de **1a** avec 2 équivalents de $(n\text{Bu})_3\text{ZnLi}$ dans le THF à $-90\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 1 h (Schéma 47) suivie d'une hydrolyse par HCl aqueux, aboutit uniquement au produit **8** issu de l'échange I/Zn avec un rendement estimé par CPG-SM de 54 %. La même réaction dans le 2-MeTHF mène non seulement au composé **8** avec un rendement estimé à 78 %, mais aussi au composé **9** issu de l'échange I/Zn et d'une migration-1,2 de ligand Bu ultérieure avec un rendement estimé à 12 %. Trois conclusions peuvent être tirées de ce résultat. En premier lieu, le 2-MeTHF agit comme un promoteur de la migration-1,2 de Bu, y compris sur les substrats les plus simples comme ceux dépourvus de substituants autres que ceux nécessaires pour effectuer la réaction. Dans un second temps, quel que soit le solvant considéré, cette migration-1,2 de Bu constitue l'étape cinétiquement déterminante de l'ensemble de la transformation. En effet, dans les deux cas, l'échange I/Zn a lieu à $-90\text{ }^\circ\text{C}$ mais la migration-1,2 est totalement bloquée (cas du THF) ou partiellement bloquée (cas du 2-MeTHF) à cette température. Cette donnée explique pourquoi il est indispensable de réchauffer le milieu réactionnel de $50\text{ }^\circ\text{C}$ pour que la réaction de migration-1,2 se fasse (cas du THF) ou soit totale (cas du 2-MeTHF). Enfin, cette étude suggère que le 2-MeTHF joue un rôle de promoteur de l'échange I/Zn puisque **8** est obtenu avec rendement estimé supérieur de 24 % dans le cas du 2-MeTHF à celui obtenu dans le cas du THF, et même de 36 % en considérant **9**, lequel découle directement de l'intermédiaire organométallique à l'origine de la formation de **8**. Cette promotion de l'échange I/Zn est davantage mise en évidence dans le paragraphe qui suit.

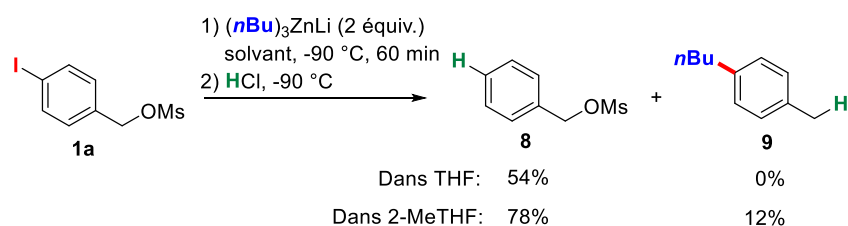
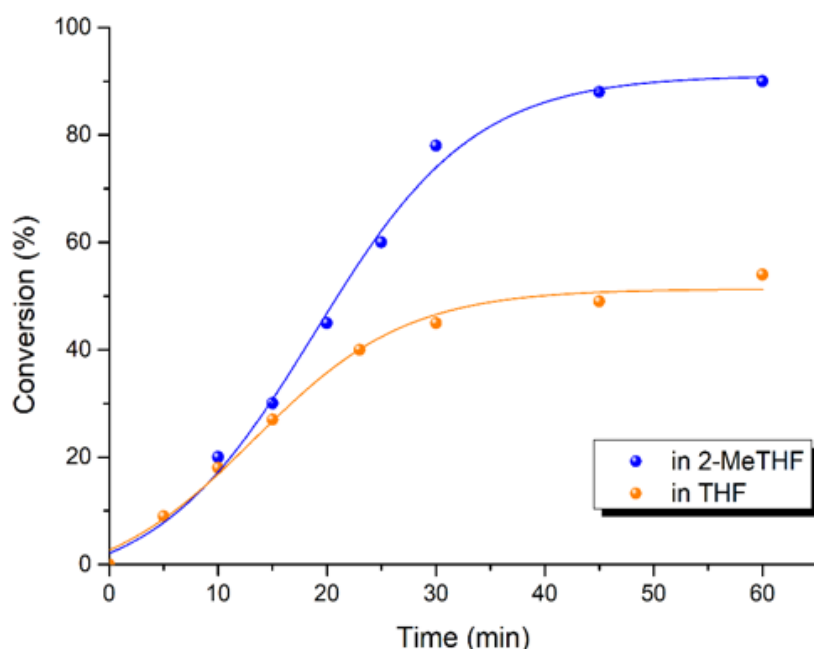


Schéma 47 : Influence du 2-MeTHF sur l'étape de migration-1,2 menée à partir de **1a**.

B. 3. Étude de l'influence du 2-MeTHF sur l'étape d'échange I/Zn

L'étude comparative réalisée par suivi CPG-SM de l'évolution de la conversion en fonction du temps de **1a** en **8** dans le THF à -90 °C d'une part et de **1a** en **8 + 9** dans le 2-MeTHF à la même température d'autre part, confirme le rôle promoteur du 2-MeTHF sur l'étape d'échange I/Zn et livre même des informations supplémentaires (

Figure 5). Notons qu'il n'a pas été possible de suivre cette évolution par prélèvements successifs d'échantillons à intervalle régulier du fait de variations trop importantes de température lors d'une telle opération. Par conséquent, chaque point de la courbe est issu de la moyenne de 3 expériences réalisées indépendamment et séparément les unes des autres. Il découle de cette étude que le solvant n'a pas d'influence sur le stade initial de la réaction d'échange I/Zn mais exerce un effet promoteur important une fois ce stade dépassé. En effet, la conversion de **1a** est de 50 % au bout de 1 h dans le THF alors que ce seuil est atteint en moins de 25 min dans le 2-MeTHF et elle est déjà quasiment complète (90 %) au bout de 1 h. D'après l'état de l'art, cet effet pourrait être attribuable à des changements bénéfiques dans l'état d'agrégation des espèces organométalliques mises en jeu ou à des effets stabilisants/déstabilisant des états de transition impliqués.^{137,138,140,141,142}

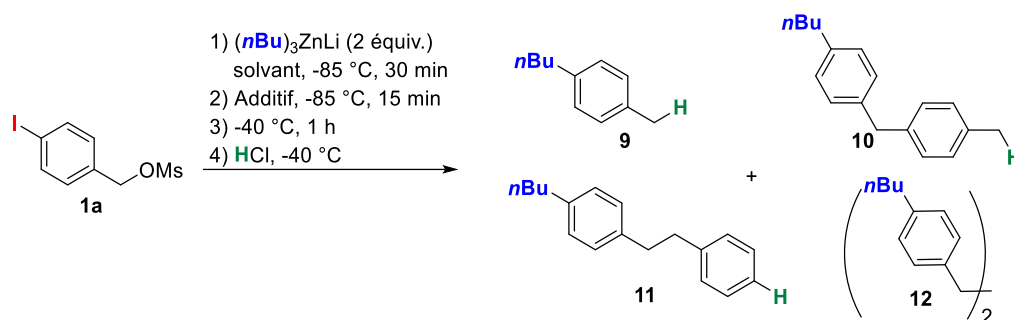


Conditions : **1a** (0,6 mmol), (*n*Bu)₃ZnLi (1,2 mmol), solvant (10 ml), -85 °C, temps ; 2) HCl 1 M (1 mL).

Figure 5 : Profils de la conversion de **1a** en **8** (cas du THF) ou **8 + 9** (cas du 2-MeTHF).

B. 4. Étude de l'influence du 2-MeTHF sur la stabilité du benzylzincique homologué produit après réarrangement

L'effet parfois notable remarqué sur les valeurs de rendements obtenues à partir des substrats autres que **1h** et **1m** (Schéma 46) peut s'expliquer par une meilleure stabilité dans le 2-MeTHF du benzylzincique homologué produit après réarrangement métallotropique. Ainsi, le traitement de **1a** par deux équivalents de $(n\text{Bu})_3\text{ZnLi}$ à $-85\text{ }^\circ\text{C}$ dans le THF pendant 30 min puis à $-40\text{ }^\circ\text{C}$ pendant une heure délivre après hydrolyse les produits **9-12** selon une distribution 73/7/7/13 (Tableau 2, entrée 1). Les produits **10-12** correspondent à des produits d'homocouplage pouvant s'apparenter aux produits d'une réaction de Würtz qui sont typiques des réactions d'addition d'organomagnésiens. L'emploi du 2-MeTHF au lieu du THF permet de diminuer significativement la quantité de ces sous-produits formés (entrée 2). Cet effet avait déjà été observé de façon encore plus remarquable lors de la réaction de l'organomagnésien BnMgCl avec la butan-2-one.¹²⁹ Des changements bénéfiques de l'état d'agrégation du réactif organométallique induits par le 2-MeTHF ont été suspectés comme étant à l'origine de cet effet. Enfin, l'addition de borate de triméthyle dans la réaction conduite dans le THF à $-85\text{ }^\circ\text{C}$ (donc avant que l'étape de migration-1,2 ne commence) afin de piéger le mésylate de lithium libéré lors de la remontée en température à $-40\text{ }^\circ\text{C}$ produit le même effet que celui procuré par le 2-MeTHF (entrée 3). Le LiOMs en solution participerait donc à l'établissement d'un état d'agrégation des espèces organométalliques responsable de la formation des produits d'homocouplage de type Würtz.

Tableau 2 : Influence du 2-MeTHF sur la stabilité du benzylzincique homologué produit à l'issue du réarrangement métallotropique.^a

Entrée	Solvant	Additif	9 (%)	10 (%)	11 (%)	12 (%)
1	THF	-	73	7	7	13
2	2-MeTHF	-	89	1	2	8
3	THF	B(OMe) ₃ (1 équiv.)	89	3	3	5

^aConditions : 1) **1a** (0,6 mmol), (nBu)₃ZnLi (1,2 mmol), 2-MeTHF (10 mL), -85 °C, 30 min ; 2) additif (0 ou 0,6 mmol), -85 °C, 15 min ; 3) -40 °C, 1 h ; 4) HCl 1M (8 mL), -85 °C ; ratio déterminés par CPG-SM.

B. 5. Proposition de mécanisme pour la formation des sous-produits

Les analyses par CPG-SM des bruts des réactions incluses dans le Tableau 2 ont aussi permis d'identifier les composés **13** et **14**, d'où la proposition de mécanisme concernant la formation des sous-produits **10-12** formulée au Schéma 48. Puisque la conversion de **1a** en **8** n'est que de 45 % après 30 min dans le THF et de 75 % dans le 2-MeTHF, la hausse de la température de réaction conduit à l'apparition de l'espèce benzylzincique **A** alors que le substrat **1a** n'a pas encore été (totalement) consommé. Par conséquent **A** réagit réversiblement avec **1a** à -40 °C pour conduire au composé **13** détecté par CPG-SM. **13** peut ensuite former le composé **10** par réaction en cascade avec l'espèce **A**. La réaction de **1a** avec **A** peut aussi conduire à la formation de l'intermédiaire **B** qui après migration-1,2 du ligand benzylique fournit l'espèce organozincique **C** puis le composé **11** après hydrolyse. L'iodure de 4-iodobenzyl **14**, détecté par CPG-SM, pourrait être obtenu par réaction avec l'iodure de lithium généré *in-situ* en présence d'un acide de Lewis de tel que (L)ZnBu, également généré *in-situ*. L'addition de **A** sur la position benzylique de **14** permet ainsi la formation de l'espèce **D** avant qu'un échange I/Zn ne fournisse l'intermédiaire **E** qui aboutit au composé **12** après hydrolyse.

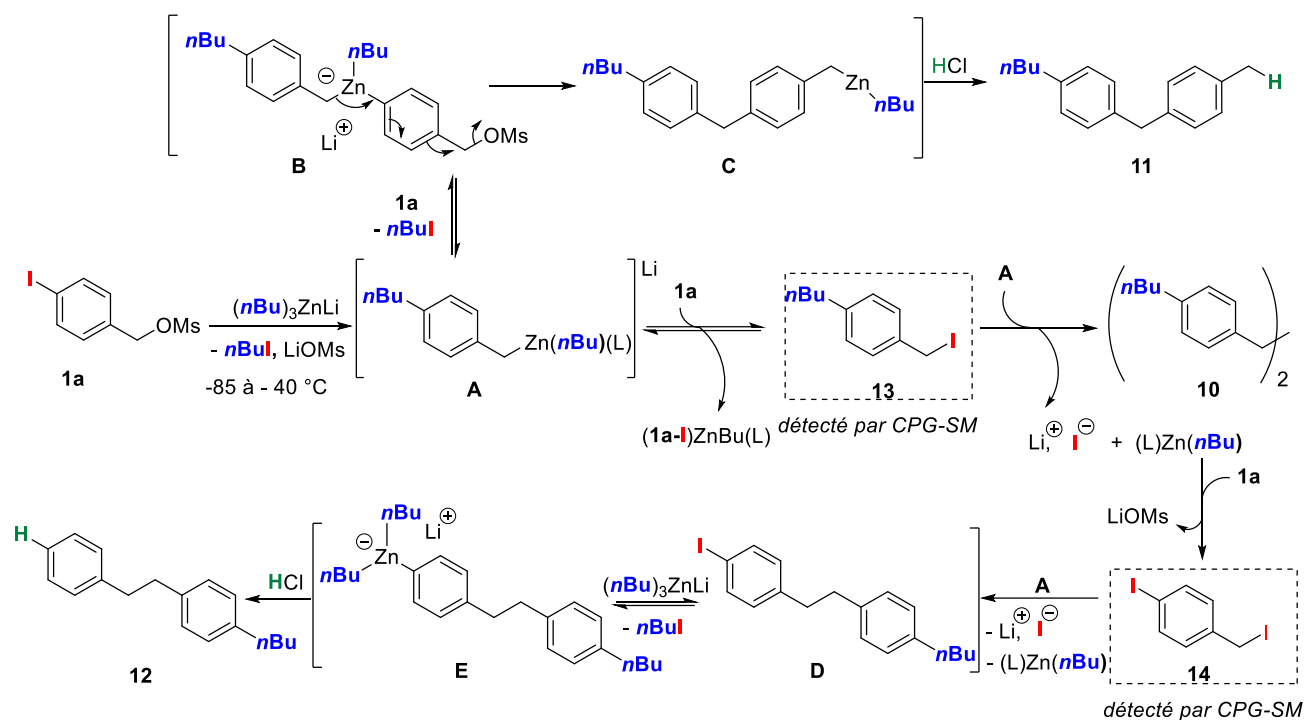


Schéma 48 : Voies mécanistiques proposées pour la formation des produits d'homocouplage.

L'effet booster du 2-MeTHF sur l'échange I/Zn d'une part ainsi que son effet stabilisateur du benzylzincique homologué formé à l'issue du réarrangement métallotrope d'autre part, permettent donc de supprimer ces voies de production de composés indésirables, d'où les meilleurs rendements obtenus dans ce solvant comparé au THF (Schéma 46).

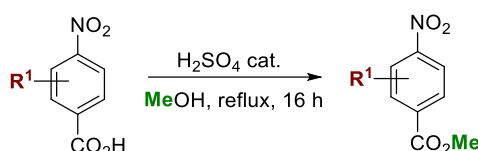
B.6. Conclusion

Au cours de cette section, nous avons montré que le 2-MeTHF en tant que solvant biosourcé ou peu toxique exerçait un impact positif omniprésent puisqu'il exerce un effet booster sur l'étape d'échange I/Zn, l'étape de migration-1,2 de Bu et stabilisateur du benzylzincique homologué formé à l'issue du réarrangement métallotrope. Cette omniprésence positive sur chaque étape élémentaire clé l'érige au rang de solvant multitalentueux pour ce type de transformation. Son mode d'action n'est pas encore clair. Il peut se résumer par son aptitude à induire des changements bénéfiques de l'état d'agrégation des espèces organométalliques intermédiaires, et/ou par des effets stabilisants ou déstabilisants des états de transition impliqués.

Partie C : Partie expérimentale

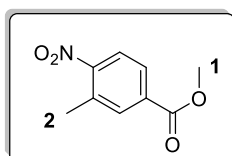
C. 1. Synthèse des dérivés du 4-nitrobenzoate de méthyle I

Procédure générale :



À une solution de dérivé d'acide 4-nitrobenzoïque (30 mmol ; 1,0 équiv.) dans le MeOH (100 mL) est ajoutée H_2SO_4 (6 mmol ; 0,2 équiv.). Le mélange est chauffé à reflux pendant 16 h. 80 mL de saumure sont ajoutés et la phase organique est extraite avec AcOEt (3 x 50 mL). La phase organique est lavée avec de la saumure (100 mL), puis séchée avec MgSO_4 , filtrée sur coton et évaporée sous pression réduite.

Le produit est obtenu par purification sur gel de silice (10 % éther diéthylique dans de l'éther de pétrole).



Formule brute : $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_4$

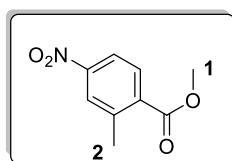
M = 195,17 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

3-méthyl-4-nitrobenzoate de méthyle (Ib).

Solide jaune clair ; R_f (Ether de pétrole/Ether diéthylique (9/1)) = 0,49 ; 96 %.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ = 8,03–8,02 (m, 1H, H_{AR}), 8,00–7,95 (m, 2H, H_{AR}), 3,96, (s, 3H, H_1), 2,62 (s, 3H, H_2) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ = 165,4 (C_{COO}), 151,9, 134,1, 133,8, 133,5, 128,1, 124,6, 52,8 (C_1), 20,1 (C_2) ppm.



Formule brute : $C_9H_9NO_4$

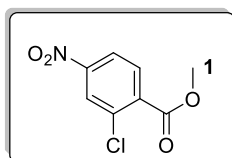
M = 195,17 g.mol⁻¹

2-méthyl-4-nitrobenzoate de méthyle (Ic).

Cristaux jaunes ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (9/1)) = 0,55 ; 70 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 8,12–8,00 (m, 3H), 3,95 (s, 3H, H₁), 2,69 (s, 3H, H₂) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 166,5 (C_{COO}), 149,4, 142,0, 135,3, 131,6, 126,2, 120,7, 52,6 (C₁), 21,7 (C₂) ppm.



Formule brute : $C_8H_6ClNO_4$

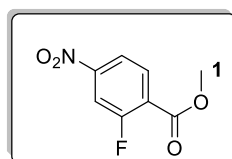
M = 215,59 g.mol⁻¹

2-chloro-4-nitrobenzoate de méthyle (Ih).¹⁴³

Solide blanc ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (9/1)) = 0,5 ; 76 %.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) : δ = 8,31 (s, 1H, H_{AR}), 8,16 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H, H_{AR}), 7,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H, H_{AR}), 3,99 (s, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) : δ = 164,6 (C_{COO}), 149,4, 135,7, 134,8, 132,0, 126,0, 121,4, 53,1 (C₁) ppm.



Formule brute : $C_8H_6FNO_4$

M = 199,14 g.mol⁻¹

2-fluoro-4-nitrobenzoate de méthyle (Ij).

Solide blanc ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (9/1)) = 0,41 ; 94 %.

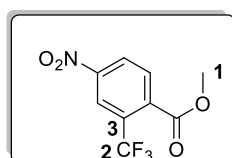
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 8,13 (dd, J = 8,6, 6,6 Hz, 1H, H_{AR}), 8,08 (dd, J = 9,5, 2,1 Hz, 1H, H_{AR}), 8,02 (dd, J = 9,5, 2,1 Hz, 1H, H_{AR}), 3,99 (s, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 163,3 (d, J = 4,0 Hz, C_{COO}), 161,5 (d, J = 265,0 Hz), 151,1 (d, J = 8,0 Hz), 133,4 (d, J = 1,5 Hz), 124,5 (d, J = 10,7 Hz), 119,0 (d, J = 4,3 Hz), 113,0 (d, J = 27,6 Hz), 53,2 (C₁) ppm.

¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) : δ = -104,4 ppm.

Procédure spécifique pour le composé trifluorométhyle **Io**¹⁴⁴ :

Introduire l'acide 2-trifluorométhyl-4-nitrobenzoïque (2,480 g ; 10,5 mmol ; 1,0 équiv.) ainsi que le carbonate de potassium (3,628 g ; 26,2 mmol ; 2,0 équiv.) puis mettre sous argon. Ajouter 45 mL d'acétonitrile comme solvant puis introduire le iodométhane (7,494 g ; 52,5 mmol ; 5,0 équiv.). Laisser agiter 48 h à température ambiante. Le mélange est désactivé par une solution de Na₂S₂O₃ saturée (25 mL). La phase organique est extraite avec AcOEt (3 x 25 mL). La phase organique est lavée avec de l'eau (50 mL) puis de la saumure (50 mL) avant d'être séchée sur Na₂SO₄ puis filtrée sur coton et évaporée sous pression réduite. Ce composé est réengagé sans purification supplémentaire.



Formule brute : C₉H₆F₃NO₄

M = 249,15 g.mol⁻¹

4-nitro-2-(trifluorométhyl)benzoate de méthyle (Io).

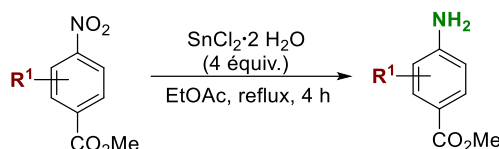
Solide orange brun ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (9/1)) = 0,34 ; 34 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 8,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H, H_{AR}), 8,47 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H, H_{AR}), 7,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H_{AR}), 4,00 (s, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 165,6 (C_{COO}), 149,0, 136,7, 131,8, 130,7 (q, J = 34,3 Hz, C₃), 126,73, 123,6 (q, J = 274,2 Hz, C₂), 122,4 (q, J = 5,4 Hz, C₃), 53,63 (C₁) ppm.

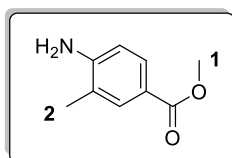
C. 2. Synthèse des dérivés du 4-aminobenzoate de méthyle II

Procédure générale¹¹³ :



À une solution de 4-nitrobenzoate de méthyle I (25 mmol ; 1,0 équiv.) dans l'AcOEt (250 mL) est ajoutée $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (100 mmol ; 5,0 équiv.). Le mélange est chauffé à reflux pendant 4 h. Laisser revenir à température ambiante puis désactiver par une solution saturée de NaHCO_3 (400 mL). Laisser agiter la nuit à température ambiante. La phase organique est extraite avec AcOEt (3 x 250 mL). La phase organique est lavée avec de la saumure (500 mL), puis séchée avec MgSO_4 , filtrée sur coton et évaporée sous pression réduite.

Le produit est obtenu par purification sur gel de silice (20 % acétate d'éthyle dans de l'éther de pétrole).



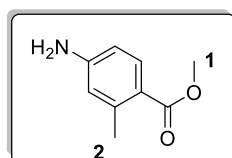
Formule brute : $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$

M = 165,19 g.mol⁻¹

4-amino-3-méthylbenzoate de méthyle (IIb).¹⁴⁵

Solide jaune clair ; R_f (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle (8/2)) = 0,48 ; 95 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7,76 (s, 1H, H_{AR}), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H, H_{AR}), 6,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H, H_{AR}), 4,15 (bs, 2H, H_{NH_2}), 3,85 (s, 3H, H_1), 2,17 (s, 3H, H_2) ppm.



Formule brute : $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$

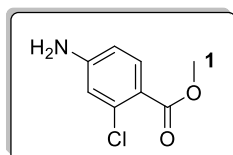
M = 165,19 g.mol⁻¹

4-amino-2-méthylbenzoate de méthyle (IIc).

Solide blanc ; R_f (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle (8/2)) = 0,53 ; 97 %.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7,81 (d, J = 9,1 Hz, 1H, H_{AR}), 6,45 (d, J = 7,1 Hz, 2H, H_{AR}), 4,01 (bs, 2H, H_{NH_2}), 3,81 (s, 3H, H_1), 2,53 (s, 3H, H_2) ppm.

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) : δ = 167,8 (C_{COO}), 150,1, 143,2, 133,3, 119,0, 117,3, 111,7, 51,4 (C_1), 22,5 (C_2) ppm.



Formule brute : $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClNO}_2$

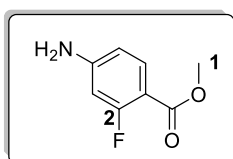
M = 185,61 g.mol $^{-1}$

4-amino-2-chlorobenzoate de méthyle (IIh).¹⁴³

Solide ocre ; **R_f** (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle (8/2)) = 0,5 ; 92 %.

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) : δ = 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H, H_{AR}), 6,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H, H_{AR}), 6,52 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H, H_{AR}), 3,96 (bs, 2H, H_{NH_2}), 3,85 (s, 3H, H_1) ppm.

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) : δ = 165,7 (C_{COO}), 150,5, 136,1, 133,8, 118,0, 116,3, 112,3, 51,8 (C_1) ppm.



Formule brute : $\text{C}_8\text{H}_8\text{FNO}_2$

M = 169,16 g.mol $^{-1}$

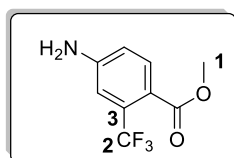
4-amino-2-fluorobenzoate de méthyle (IIj).

Solide rose pâle ; **R_f** (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle (8/2)) = 0,27 ; 88 %.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7,75 (t, J = 8,5 Hz, 1H, H_{AR}), 6,41 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H, H_{AR}), 6,33 (dd, J = 12,9, 2,3 Hz, 1H, H_{AR}), 4,18 (bs, 2H, H_{NH_2}), 3,86 (s, 3H, H_1) ppm.

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) : δ = 165,1 (d, J = 4,2 Hz, C_{COO}), 164,0 (d, J = 258,1 Hz, C_2), 152,8 (d, J = 12,4 Hz), 133,9 (d, J = 2,9 Hz), 110,1 (d, J = 2,4 Hz), 107,6 (d, J = 9,9 Hz), 101,7 (d, J = 26,0 Hz), 51,8 (C_1) ppm.

^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) : δ = -108,0 ppm.



Formule brute : $C_9H_8F_3NO_2$

M = 165,19 g.mol⁻¹

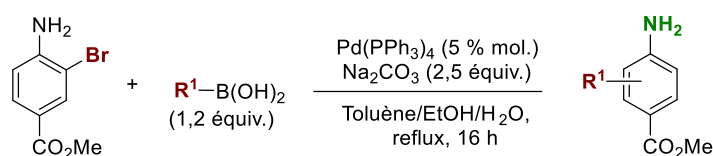
4-amino-2-(trifluorométhyl)benzoate de méthyle (IIo).

Solide beige ; **R_f** (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle (8/2)) = 0,33 ; 96 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H, H_{AR}), 6,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H, H_{AR}), 6,76 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H, H_{AR}), 4,17 (bs, 2H, H_{NH2}), 3,87 (s, 3H, H₁) ppm.

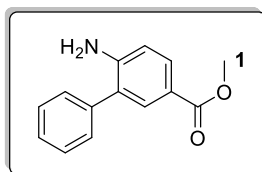
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 166,54 (C_{COO}), 149,67, 133,44, 131,16 (q, J = 32,0 Hz, C₃), 123,5, 123,3 (q, J = 273,6 Hz, C₂), 115,81, 112,75 (q, J = 6,2 Hz), 52,2 (C₁) ppm.

Procédure par couplage de Suzuki-Miyaura¹¹⁷ :



Au bromure d'aryle (20 mmol ; 1,0 équiv.) en solution dans un mélange toluène/éthanol (40 mL / 12 mL), est ajoutée l'acide boronique (24 mmol ; 1,2 équiv.). Ajouter une solution aqueuse de Na₂CO₃ 2 M (25 mL ; 50 mmol ; 2,5 équiv.). Faire buller 20 min avec de l'argon. Ajouter le tétrakis(triphénylphosphine)palladium (1,0 mmol ; 0,05 équiv.) et laisser à reflux pendant 16 h. Laisser revenir à température ambiante et désactiver avec une solution de NH₄Cl saturée (8 mL). La phase organique est extraite avec AcOEt (3 x 30 mL). La phase organique est lavée avec de l'eau (50 mL) puis de la saumure (50 mL) avant d'être séchée sur Na₂SO₄, filtrée sur coton et évaporée sous pression réduite.

Le produit est obtenu par purification sur gel de silice (20 % acétate d'éthyle dans de l'éther de pétrole).



Formule brute : $C_{14}H_{13}NO_2$

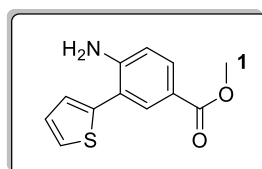
M = 227,26 g.mol⁻¹

4-amino-3-phénylbenzoate de méthyle (IIIk).

Solide blanc ; **R_f** (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle (8/2)) = 0,28 ; 99 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,90–7,81 (m, 2H, H_{AR}), 7,51–7,33 (m, 5H, H_{AR}), 6,74 (d, J = 9,0 Hz, 1H, H_{AR}), 4,22 (bs, 2H, H_{NH2}), 3,86 (s, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 167,3 (C_{COO}), 148,1, 138,4, 132,5, 130,6, 129,0, 129,0, 127,6, 126,5, 119,7, 114,5, 51,7 (C₁) ppm.



Formule brute : $C_{12}H_{11}NO_2S$

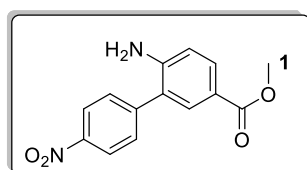
M = 233,29 g.mol⁻¹

4-amino-3-(thiophène-2-yl)benzoate de méthyle (III).

Solide jaune clair ; **R_f** (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle (8/2)) = 0,48 ; 56 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,97 (d, J = 2,1 Hz, 1H, H_{AR}), 7,84 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H, H_{AR}), 7,38 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H, H_{thiophène}), 7,20 (dd, J = 3,5, 1,2 Hz, 1H, H_{thiophène}), 7,12 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H, H_{thiophène}), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H, H_{AR}), 3,87 (s, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 167,1 (C_{COO}), 148,6, 139,8, 133,2, 131,1, 127,8, 126,4, 125,9, 120,0, 119,1, 114,9, 51,9 (C₁) ppm.



Formule brute : $C_{14}H_{12}N_2O_4$

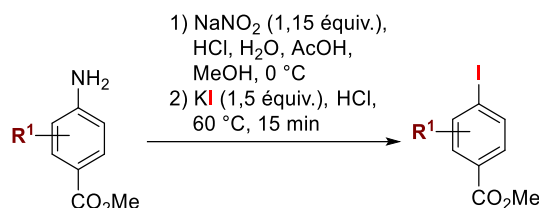
M = 272,26 g.mol⁻¹

4-amino-3-(4-nitrophényl)benzoate de méthyle (IIIn).

Solide orange ; **R_f** (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle (8/2)) = 0,31 ; 52 %.

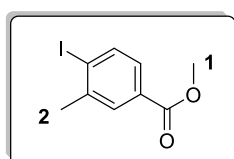
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 8,32 (d, J = 8,8 Hz, 2H, H_{AR}), 7,91 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H, H_{AR}), 7,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H, H_{AR}), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 2H, H_{AR}), 6,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H_{AR}), 3,88 (s, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 166,9 (C_{COO}), 147,4, 145,4, 132,5, 131,7, 130,2, 130,1, 128,5, 124,5, 124,4, 115,5, 52,0 (C₁) ppm.

C. 3. Synthèse des dérivés du 4-iodobenzoate de méthyle **III**Procédure générale¹¹⁴ :

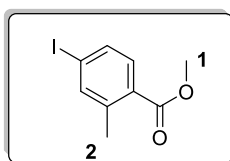
À une solution de 4-aminobenzoate de méthyle **II** (25 mmol ; 1,0 équiv.) dans un mélange eau (8 mL), HCl concentré (9 mL) et MeOH (6,5 mL), est ajoutée de l'acide acétique (2,5 mL) à 0 °C. Le mélange est agité pendant 25 min. Ajouter une solution de NaNO_2 (28,8 mmol ; 1,15 équiv.) dissout dans 6 mL d'eau. Laisser agiter pendant 10 min. Préparer une solution de KI (37,5 mmol ; 1,5 équiv.) dans HCl (15 mL) et l'introduire à 0 °C. Laisser remonter à température ambiante puis chauffer le milieu réactionnel à 60 °C pendant 30 min. Laisser revenir à température ambiante puis extraire la phase organique avec AcOEt (3 x 200 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse de Na_2SO_3 5 % (400 mL), puis séchée avec MgSO_4 , filtrée sur coton et évaporée sous pression réduite.

Le produit est obtenu par purification sur gel de silice (5 % acétate d'éthyle dans de l'éther de pétrole).

Formule brute : $\text{C}_9\text{H}_9\text{IO}_2$ $M = 276,07 \text{ g.mol}^{-1}$ **4-iodo-3-méthylbenzoate de méthyle (IIIb).**Solide blanc ; R_f (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle (95/5)) = 0,58 ; 89 %.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7,92–7,86 (m, 2H, H_{AR}), 7,52–7,48 (m, 1H, H_{AR}), 3,90 (s, 3H, H_1), 2,48 (s, 3H, H_2) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ = 166,8 (C_{COO}), 141,9, 139,3, 130,4, 130,2, 128,2, 107,5, 52,3 (C_1), 28,2 (C_2) ppm.



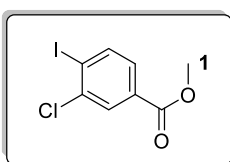
Formule brute : $C_9H_9IO_2$

M = 276,07 g.mol⁻¹

4-iodo-2-méthylbenzoate de méthyle (IIIc).¹⁴⁶

Huile orange clair ; **R_f** (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle (95/5)) = 0,72 ; 85 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,69–7,66 (m, 1H, H_{AR}), 7,64–7,61 (m, 2H, H_{AR}), 3,91 (s, 3H, H₁), 2,57 (s, 3H, H₂) ppm.



Formule brute : $C_8H_6ClIO_2$

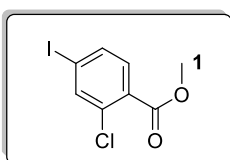
M = 296,49 g.mol⁻¹

3-chloro-4-iodobenzoate de méthyle (IIIg).

Solide rose ; **R_f** (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle (95/5)) = 0,8 ; 77 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 8,08 (d, J = 2,0 Hz, 1H, H_{AR}), 7,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H, H_{AR}), 7,58 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H, H_{AR}), 3,92 (s, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 165,6 (C_{COO}), 140,5, 139,1, 131,8, 130,1, 128,5, 104,6, 52,7 (C₁) ppm.



Formule brute : $C_8H_6ClIO_2$

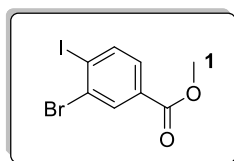
M = 296,49 g.mol⁻¹

2-chloro-4-iodobenzoate de méthyle (IIIh).¹⁴⁷

Huile jaune ; **R_f** (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle (95/5)) = 0,57 ; 79 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,84 (d, J = 1,5 Hz, 1H, H_{AR}), 7,66 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H, H_{AR}), 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H, H_{AR}), 3,92 (s, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 165,5 (C_{COO}), 139,5, 135,8, 134,6, 132,4, 129,3, 98,5, 52,5 (C₁) ppm.



Formule brute : $C_8H_6BrIO_2$

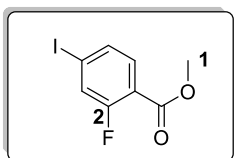
M = 340,94 g.mol⁻¹

3-bromo-4-iodobenzoate de méthyle (IIIi).

Solide rose ; R_f (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle (95/5)) = 0,46 ; 42 %.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) : δ = 8,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H, H_{AR}), 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H, H_{AR}), 7,62 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H, H_{AR}), 3,92 (s, 3H, H_1) ppm.

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) : δ = 165,5 (C_{COO}), 140,6, 133,5, 131,7, 130,2, 129,1, 107,8, 52,9 (C_1) ppm.



Formule brute : $C_8H_6FIO_2$

M = 280,04 g.mol⁻¹

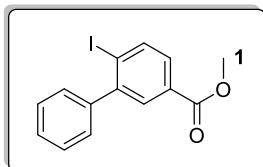
2-fluoro-4-iodobenzoate de méthyle (IIIj).

Cristaux orange ; R_f (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle (95/5)) = 0,46 ; 90 %.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) : δ = 7,67–7,61 (m, 1H, H_{AR}), 7,59–7,52 (m, 2H, H_{AR}), 3,92 (s, 3H, H_1) ppm.

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) : δ = 164,5 (d, J = 3,9 Hz, C_{COO}), 161,2 (d, J = 265,8 Hz, C_2), 133,6 (d, J = 4,0 Hz), 133,2 (d, J = 1,3 Hz), 126,6 (d, J = 25,0 Hz), 118,4 (d, J = 9,9 Hz), 99,8 (d, J = 8,2 Hz, C_1), 52,6 (C_1) ppm.

^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) : δ = -107,2 ppm.



Formule brute : $C_{14}H_{11}IO_2$

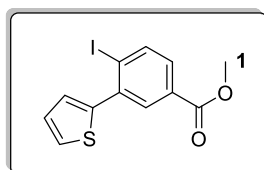
M = 338,14 g.mol⁻¹

4-iodo-3-phénylbenzoate de méthyle (IIIk).

Solide blanc ; R_f (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle (95/5)) = 0,55 ; 76 %.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) : δ = 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H, H_{AR}), 7,86 (d, J = 2,1 Hz, 1H, H_{AR}), 7,58 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H, H_{AR}), 7,39–7,30 (m, 3H, H_{AR}), 7,25 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 2H, H_{AR}), 3,82 (s, 3H, H_1) ppm.

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) : δ = 165,5 (C_{COO}), 146,0, 142,3, 138,8, 129,6, 129,2, 128,3, 128,1, 127,1, 127,0, 103,9, 51,3 (C_1) ppm.



Formule brute : $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{IO}_2\text{S}$

M = 344,17 g.mol $^{-1}$

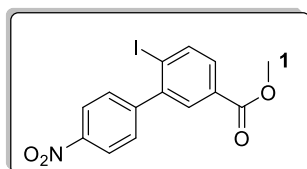
4-iodo-3-(thiophèn-2-yl)benzoate de méthyle (IIIj).

Solide blanc ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (98/2)) = 0,51 ; 65 %.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ = 8,05 (dd, J = 5,2, 3,0 Hz, 2H, H_{AR}), 7,65 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H, H_{AR}), 7,41 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{thiophène}}$), 7,20 (dd, J = 3,5, 1,2 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{thiophène}}$), 7,12 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{thiophène}}$), 3,92 (s, 3H, H_1) ppm.

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) : δ = 166,4 (C_{COO}), 144,0, 140,4, 140,1, 131,9, 130,3, 129,9, 128,2, 127,1, 126,4, 105,9, 52,5 (C_1).

1, 134,1, 133,6, 131,7, 129,6, 127,0, 69,4 (C_6), 46,5 (C_7), 42,0 (C_5), 35,0 (C_4), 33,5 (C_3), 24,9 (C_8), 23,5 (C_{10}), 22,4 (C_9), 22,2 (C_2), 14,0 (C_1) ppm.



Formule brute : $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{INO}_4$

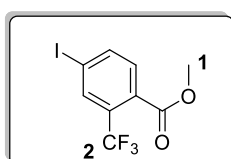
M = 383,14 g.mol $^{-1}$

4-iodo-3-(4-nitrophényl)benzoate de méthyle (IIIk).

Poudre brune ; **R_f** (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle (98/2)) = 0,18 ; 56 %.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ = 8,36–8,27 (m, 2H, H_{AR}), 8,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H, H_{AR}), 7,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H, H_{AR}), 7,74 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H, H_{AR}), 7,58–7,49 (m, 2H, H_{AR}), 3,93 (s, 3H, H_1) ppm.

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) : δ = 166,2 (C_{COO}), 149,6, 147,7, 144,9, 140,3, 130,7, 130,5, 130,5, 130,5, 128,4, 124,5, 123,6, 103,7, 52,6 (C_1) ppm.



Formule brute : $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_3\text{IO}_2$

M = 330,04 g.mol $^{-1}$

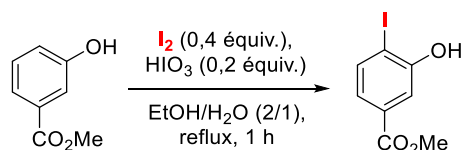
4-iodo-2-(trifluorométhyl)benzoate de méthyle (IIIl).

Liquide rouge ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (95/5)) = 0,59 ; 87 %.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ = 8,08 (d, J = 1,6 Hz, 1H, H_{AR}), 7,97 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H, H_{AR}), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H, H_{AR}), 3,93 (s, 3H, H_1) ppm.

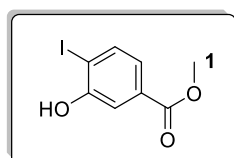
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) : δ = 166,6 (C_{COO}), 141,0, 135,9 (q, J = 5,6 Hz), 131,8, 130,5, 130,2, 122,3 (q, J = 274,3 Hz, C_2), 97,5, 53,1 (C_1).

Procédure spécifique pour la synthèse du composé **V**¹¹⁸ :



À une solution de 3-hydroxybenzoate de méthyle (7,61 g ; 50 mmol ; 1équiv.) dans EtOH (20 mL), est ajouté du diiode (5,08 g ; 20 mmol ; 0,4 équiv.). Mettre le mélange à reflux puis introduire une solution aqueuse de HIO_3 (1,76 ; 10 mmol ; 0,2 équiv.) dans 10 mL d'eau. Laisser agiter à reflux pendant 1 h. Revenir à température ambiante puis désactiver avec H_2O (20 mL).

Obtention d'un précipité. Le 3-hydroxy-4-iodobenzoate de méthyle est obtenu par filtration, lavage à l'eau (10 mL) puis recristallisation à chaud (30 °C) dans de l'eau.



Formule brute : $\text{C}_8\text{H}_7\text{IO}_3$

M = 278,05 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

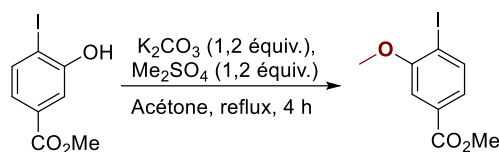
3-hydroxy-4-iodobenzoate de méthyle (V).¹¹⁸

Solide blanc ; 82 %.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H, H_{AR}), 7,47 (d, J = 1,9 Hz, 1H, H_{AR}), 7,24 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H, H_{AR}), 3,88 (s, 3H, H_1) ppm.

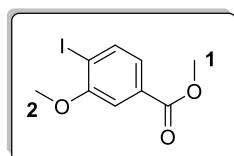
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) : δ = 167,3 (C_{COO}), 156,3, 139,4, 131,8, 122,6, 115,6, 91,5, 52,7 (C_1) ppm.

Procédure spécifique pour la synthèse du composé **IIIe**¹¹⁹ :



À une solution de 3-hydroxy-4-iodobenzoate de méthyle **V** (7,476 mg ; 26,9 mmol ; 1 équiv.) et de carbonate de potassium (4,473 ; 32,4 mmol ; 1,2 équiv.) dans l'acétone (44 mL), le sulfate de diméthyle (3,07 mL ; 32,4 mmol ; 1,2 équiv.) est ajouté au goutte-à-goutte à température ambiante sous atmosphère inerte. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 4 h. Après retour à température ambiante, la réaction est désactivée par ajout d'eau (18 mL) puis l'acétone est évaporée sous pression réduite. Le produit est ensuite extrait avec du DCM (3 x 10 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée sur coton et évaporée sous pression réduite.

Le 4-iodo-3-méthoxybenzoate de méthyle est obtenu par purification sur gel de silice (10 % éther diéthylique dans de l'éther de pétrole).



Formule brute : C₉H₉IO₃

M = 292,07 g.mol⁻¹

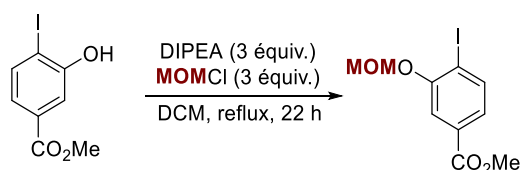
4-iodo-3-méthoxybenzoate de méthyle (**IIIe**).

Solide blanc ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (9/1)) = 0,44 ; 98 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H, H_{AR}), 7,45 (d, J = 1,8 Hz, 1H, H_{AR}), 7,37 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H, H_{AR}), 3,94 (s, 3H, H₂), 3,92 (s, 3H, H₁) ppm.

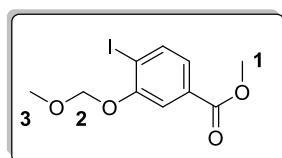
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 166,6 (C_{COO}), 158,2, 139,6, 131,7, 123,4, 111,3, 92,7, 56,6 (C₂), 52,4 (C₁) ppm.

Procédure spécifique pour la synthèse du composé **III^f**¹²⁰ :



À une solution de 3-hydroxy-4-iodobenzoate de méthyle **V** (7,48 g ; 26,9 mmol ; 1,0 équiv.) et de *N,N*-diisopropyléthylamine (14,1 mL ; 80,7 mmol ; 3,0 équiv.) dans du DCM (35 mL) est ajouté au goutte-à-goutte le chlorométhoxyméthane (6,27 mL ; 79,4 mmol ; 3,0 équiv.) à température ambiante sous atmosphère inerte. Le mélange est porté à reflux pendant 22 h puis ramené à température. Le volume formé est réduit de moitié par évaporation sous pression réduite avant d'être lavé avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 M (2 x 45 mL) puis avec de la saumure (2 x 45 mL). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée sur coton et évaporée sous pression réduite.

Le 4-iodo-3-(méthoxyméthoxy)benzoate de méthyle est obtenu par purification sur gel de silice (10 % éther diéthylique dans de l'éther de pétrole).



Formule brute : C₁₀H₁₁IO₄

M = 322,10 g.mol⁻¹

4-iodo-3-(méthoxyméthoxy)benzoate de méthyle (**III^f**).

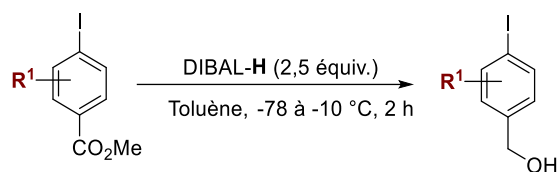
Huile jaune clair ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (9/1)) = 0,3 ; 92 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,85 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H_{AR}), 7,66 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, H_{AR}), 7,41 (dd, *J* = 8,1, 1,8 Hz, 1H, H_{AR}), 5,29 (s, 2H, H₂), 3,90 (s, 3H, H₁), 3,52 (s, 3H, H₃) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 166,4 (C_{COO}), 156,1, 139,6, 131,7, 124,4, 115,1, 95,0 (C₂), 93,8, 56,7 (C₃), 52,4 (C₂) ppm.

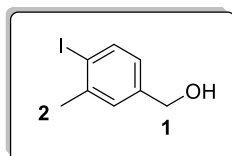
C. 4. Synthèse des dérivés du 4-iodobenzyle alcool **IV**

Procédure générale¹¹⁵ :



Mettre le 4-iodobenzoate de méthyle **III** (15 mmol ; 1,0 équiv.) sous argon puis ajouter 50 mL de toluène. Refroidir à -78 °C puis introduire au goutte-à-goutte le DIBAL-H (37,5 mmol ; 2,5 équiv.) dilué dans du toluène (12 mL). Remonter à -10 °C et laisser sous agitation pendant 2 h. Désactiver la réaction avec HCl 1 M (20 mL) au goutte-à-goutte. Ajouter 20 mL d'eau distillé pour dissoudre les sels de métaux. La phase organique est extraite avec Et₂O (3 x 25 mL). La phase organique est lavée avec de la saumure (50 mL) puis séchée avec MgSO₄, filtrée sur coton et évaporée sous pression réduite.

Le produit est obtenu par purification sur gel de silice (50 % éther diéthylique dans de l'éther de pétrole).



Formule brute : C₈H₉IO

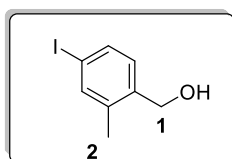
M = 248,06 g.mol⁻¹

4-iodo-3-méthylbenzyl alcool (IVb).

Solide blanc ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (5/5)) = 0,49 ; 93 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H_{AR}), 7,25 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H, H_{AR}), 6,87 (dd, *J* = 8,0, 2,1 Hz, 1H, H_{AR}), 4,62 (s, 2H, H₁), 2,43 (s, 3H, H₂) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 141,6, 141,1, 139,1, 128,4, 126,0, 99,9, 64,6 (C₁), 28,1 (C₂) ppm.



Formule brute : C_8H_9IO

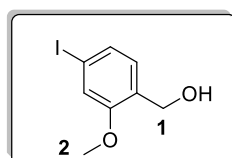
M = 248,06 g.mol⁻¹

4-iodo-2-méthylbenzyl alcool (IVc).

Solide blanc ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (5/5)) = 0,49 ; 97 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,55–7,53 (m, 2H, H_{AR}), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H, H_{AR}), 4,65 (d, J = 5,6 Hz, 2H, H₁), 2,30 (s, 3H, H₂) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 139,1, 135,3, 129,3, 93,4, 63,1 (C₁), 18,4 (C₂) ppm.



Formule brute : $C_8H_9IO_2$

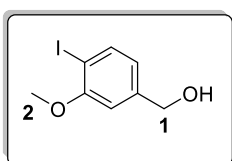
M = 264,06 g.mol⁻¹

4-iodo-2-méthoxybenzyl alcool (IVd).

Poudre blanche ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (5/5)) = 0,57 ; 98 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,30 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H, H_{AR}), 7,18 (d, J = 1,6 Hz, 1H, H_{AR}), 7,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H, H_{AR}), 4,62 (s, 2H, H₁), 3,84 (s, 3H, H₂) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 157,8, 130,1, 130,0, 129,19, 119,7, 93,4, 61,4 (C₁), 55,7 (C₂) ppm.



Formule brute : $C_8H_9IO_2$

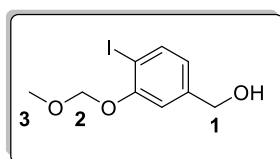
M = 264,06 g.mol⁻¹

4-iodo-3-méthoxybenzyl alcool (IVe).¹⁴⁸

Huile orange clair ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (5/5)) = 0,34 ; 83 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,72 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H_{AR}), 6,86 (d, J = 1,6 Hz, 1H, H_{AR}), 6,69 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H, H_{AR}), 4,65 (s, 2H, H₁), 3,89 (s, 3H, H₂) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 158,3, 142,9, 139,4, 120,7, 109,4, 84,6, 64,8 (C₁), 56,3 (C₂) ppm.



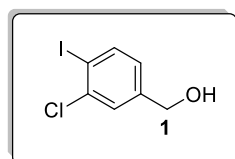
Formule brute : $C_9H_{11}IO_3$

M = 294,09 g.mol⁻¹

4-iodo-3-(méthoxyméthoxy)benzyl alcool (IVf).¹⁴⁹

Huile jaune clair ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (5/5)) = 0,55 ; 65 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,4–6,9 (m, 3H, H_{AR}), 5,3 (s, 2H, H₂), 4,68 (s, 2H, H₁), 3,55 (s, 3H, H₃), 1,98 (bs, 1H, H_{OH}) ppm.



Formule brute : C_7H_6ClIO

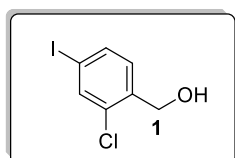
M = 268,48 g.mol⁻¹

3-chloro-4-iodobenzyl alcool (IVg).

Solide blanc ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (5/5)) = 0,47 ; 95 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H, H_{AR}), 7,47 (d, J = 1,9 Hz, 1H, H_{AR}), 6,95 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H, H_{AR}), 4,65 (d, J = 4,4 Hz, 2H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 143,0, 140,4, 138,8, 127,7, 126,4, 96,6, 64,1 (C₁) ppm.



Formule brute : C_7H_6ClIO

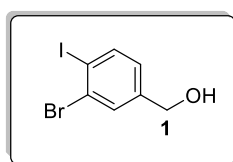
M = 268,48 g.mol⁻¹

2-chloro-4-iodobenzyl alcool (IVh).

Solide blanc ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (6/4)) = 0,53 ; 89 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,62 (s, 1H, H_{AR}), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H, H_{AR}), 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H, H_{AR}), 4,62 (s, 2H, H₁), 2,01 (s, 1H, H_{OH}) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 138,1, 137,5, 136,2, 133,3, 129,88, 92,52, 62,2 (C₁) ppm.



Formule brute : C_7H_6BrIO

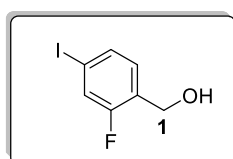
M = 312,93 g.mol⁻¹

3-bromo-4-iodobenzyl alcool (IVi).

Solide blanc ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (6/4)) = 0,3 ; 95 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H, H_{AR}), 7,65 (d, J = 1,6 Hz, 1H, H_{AR}), 7,00 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H, H_{AR}), 4,64 (s, 2H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 142,9, 140,4, 131,1, 130,0, 126,9, 99,7, 64,0 (C₁) ppm.



Formule brute : C_7H_6FIO

M = 252,03 g.mol⁻¹

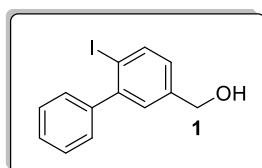
2-fluoro-4-iodobenzyl alcool (IVj).

Solide blanc ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,33 ; 94 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,50 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H, H_{AR}), 7,42 (dd, J = 9,3, 1,6 Hz, 1H, H_{AR}), 7,17 (t, J = 8,0 Hz, 1H, H_{AR}), 4,72 (s, 2H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 160,0 (d, J = 251,2 Hz, C_F), 133,6 (d, J = 3,6 Hz), 130,5 (d, J = 4,8 Hz), 127,7 (d, J = 15,3 Hz), 124,6 (d, J = 23,9 Hz), 92,4 (d, J = 7,5 Hz, C_I), 58,7 (C₁) ppm.

¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) : δ = -117,2 ppm.



Formule brute : $C_{13}H_{11}IO$

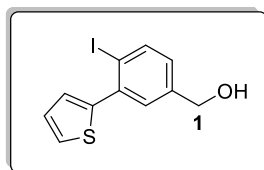
M = 310,13 g.mol⁻¹

4-iodo-3-phénylbenzyl alcool (IVk).

Solide blanc ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (7/3)) = 0,56 ; 90 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H, H_{AR}), 7,46–7,38 (m, 3H, H_{AR}), 7,35–7,30 (m, 3H, H_{AR}), 7,06 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H, H_{AR}), 4,69 (s, 2H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 146,9, 144,1, 141,2, 139,8, 129,3, 128,7, 128,1, 127,8, 127,4, 97,4, 64,7 (C₁) ppm.



Formule brute : $C_{11}H_9IOS$

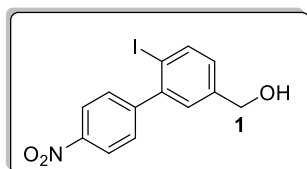
M = 316,16 g.mol⁻¹

4-iodo-3-(thiophen-2-yl)benzyl alcool (IVl).

Solide blanc ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,17 ; 96 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H, H_{AR}), 7,43 (d, J = 2,1 Hz, 1H, H_{AR}), 7,38 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H, H_{thiophène}), 7,18 (dd, J = 3,5, 1,2 Hz, 1H, H_{thiophène}), 7,10 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H, H_{thiophène}), 7,05 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H, H_{AR}), 4,68 (s, 2H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 144,8, 141,2, 140,2, 139,6, 129,8, 127,9, 127,8, 127,0, 126,0, 98,2, 64,4 (C₁) ppm.



Formule brute : $C_{13}H_{10}INO_3$

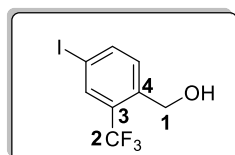
M = 355,13 g.mol⁻¹

4-iodo-3-(4-nitrophényl)benzyl alcool (IVn).

Solide orange ; **R_f** (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle (7/3)) = 0,48 ; 53 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 8,32–8,26 (m, 2H, H_{AR-Nitro}), 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H, H_{AR}), 7,55–7,49 (m, 2H, H_{AR-Nitro}), 7,31 (d, J = 2,2 Hz, 1H, H_{AR}), 7,12 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H, H_{AR}), 4,72 (s, 2H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 150,4, 147,4, 144,6, 141,7, 140,1, 130,5, 128,4, 128,2, 123,5, 95,9, 64,3 (C₁) ppm.



Formule brute : $C_8H_6F_3IO$

M = 302,03 g.mol⁻¹

4-iodo-2-(trifluorométhyl)benzyl alcool (IVo).

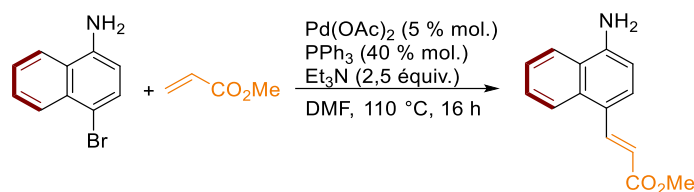
Solide blanc ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,22 ; 95 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,95 (d, J = 1,7 Hz, 1H, H_{AR}), 7,91 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H, H_{AR}), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H, H_{AR}), 4,83 (s, 2H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 141,34, 139,10, 134,7 (q, C₄), 130,47, 128,9 (q, C₃), 123,3 (q, C₂), 92,1, 61,0 (q, C₁) ppm.

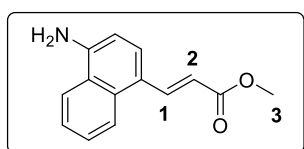
C. 5. Synthèse du dérivé du naphthalène

Procédure spécifique pour la synthèse de **VIm** :



L'acétate de palladium(II) (0,449 g ; 2 mmol ; 5,0 % mol.), la triphénylphosphine (4,197 g ; 16 mmol ; 40 % mol.) et le 1-amino-4-bromonaphthylène (8,884 g ; 40 mmol ; 1,0 équ.) sont dissouts dans le DMF (200 mL) sous atmosphère inerte. Après 10 min d'agitation, la triéthylamine (13,5 mL ; 100 mmol ; 2,5 équ.) et l'acrylate de méthyle (3,62 mL ; 40 mmol ; 1,0 équ.) sont ajoutés et le milieu réactionnel résultant est porté à 110 °C pendant 16 h avant retour à température ambiante. La réaction est désactivée par ajout d'eau (200 mL). La phase organique est extraite avec DCM (3 x 150 mL), lavée à l'eau (3 x 200 mL), séchée sur MgSO_4 , filtrée sur coton et évaporée sous pression réduite.

Le (*E*)-3-(4-aminonaphtalényl)acrylate de méthyle est obtenu par purification sur gel de silice (30 % acétate d'éthyle dans de l'éther de pétrole).



Formule brute : $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2$

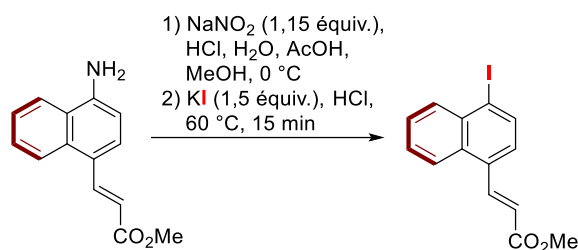
M = 227,26 g.mol⁻¹

(*E*)-3-(4-aminonaphtalényl)acrylate de méthyle (VIm**).**

Solide noir ; R_f (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle (7/3)) = 0,34 ; 74 %.

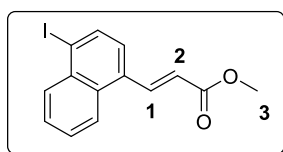
¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ = 8,49 (d, J = 15,6 Hz, 1H, H_1), 8,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H_{AR}), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H_{AR}), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H_{AR}), 7,53 (dddd, J = 28,4, 8,2, 6,8, 1,3 Hz, 2H, H_{AR}), 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H_{AR}), 6,41 (d, J = 15,6 Hz, 1H, H_2), 4,46 (bs, 2H, H_{NH_2}), 3,83 (s, 3H, H_3) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl_3) : δ = 168,2 (C_{COO}), 145,2, 141,8 (C_1), 132,6, 127,0, 126,6, 125,0, 123,7, 122,8, 121,5, 121,4, 115,5 (C_2), 109,1, 51,6 (C_3) ppm.

Procédure spécifique pour la synthèse de **VIIIm** :

À une solution de (*E*)-3-(4-aminonaphtalényl)acrylate de méthyle **VIIm** (8,21 g ; 36,1 mmol ; 1,0 équiv.) dans un mélange eau (11,3 mL), HCl concentré (13,2 mL) et MeOH (9,2 mL), est ajoutée de l'acide acétique (3,75 mL) à 0 °C. Le mélange est agité pendant 25 min. Ajouter une solution de NaNO_2 (2,87 g ; 41,5 mmol ; 1,15 équiv.) dissout dans 8,5 mL d'eau. Laisser agiter pendant 10 min. Préparer une solution de KI (8,99 g ; 54,2 mmol ; 1,5 équiv.) dans HCl (23,5 mL) et l'introduire à 0 °C. Laisser remonter à température ambiante puis chauffer le milieu réactionnel à 60 °C pendant 30 min. Laisser revenir à température ambiante puis extraire la phase organique avec AcOEt (3 x 200 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse de Na_2SO_3 5 % (400 mL), puis séchée avec MgSO_4 , filtrée sur coton et évaporée sous pression réduite.

Le produit est obtenu par purification sur gel de silice (10 % éther diéthylique dans de l'éther de pétrole).



Formule brute : $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{IO}_2$

M = 338,14 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

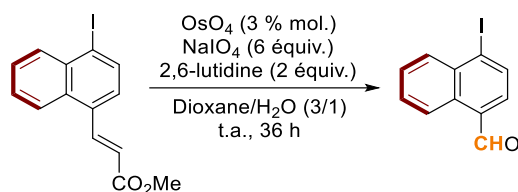
(*E*)-3-(4-iodonaphtalényl)acrylate de méthyle (VIIIm**).**

Solide blanc orangé ; R_f (Ether de pétrole/Ether diéthylique (9/1)) = 0,51 ; 74 % (91 % pureté).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ = 8,46 (d, J = 15,8 Hz, 1H, H_1), 8,20–8,12 (m, 1H, H_{AR}), 8,11 (dt, J = 7,8, 2,1 Hz, 2H, H_{AR}), 7,65–7,57 (m, 1H, H_{AR}), 7,40 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H, H_{AR}), 6,52 (dd, J = 15,8, 1,0 Hz, 1H, H_2), 3,86 (s, 3H, H_3) ppm.

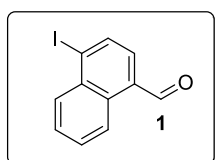
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) : δ = 167,0 (C_{COO}), 141,2 (C_1), 137,2, 134,4, 133,1, 132,8, 131,8, 128,1, 127,7, 125,6, 124,0, 121,3 (C_2), 102,7, 51,9 (C_3) ppm.

Procédure spécifique pour la synthèse de **VIII_m** :



La 2,6-lutidine (3,123 mL ; 27 mmol ; 2,0 équiv.), le tétr oxyde d'osmium (2,5 % mass.) dans du 2-méthylpropanol (5,143 mL ; 0,4 mmol ; 2,5 % mass. ; 3,0 % mol.) et le périodate de sodium (17,325 mL ; 81 mmol ; 6,0 équiv.) sont ajoutés successivement à une solution de (4-iodonaphtalén-1-yl)acrylate de méthyle **VII_m** (4,565 g ; 13,5 mmol ; 1,0 équiv.) dans un mélange 3/1 de dioxane/eau (100 mL). Le mélange réactionnel est agité 36 h à température ambiante. Le milieu est désactivé par ajout d'une solution aqueuse saturée de thiosulfate de sodium (100 mL). Après une période supplémentaire de 2 heures d'agitation, le mélange est dilué avec de l'eau (200 mL) et 100 mL de DCM sont ajoutés. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est réextraite avec du DCM (2 x 100 mL). La phase organique est lavée avec de la saumure (300 mL), séchée sur MgSO_4 , filtrée sur coton et évaporée sous pression réduite.

Le produit est obtenu par purification sur gel de silice (10 % éther diéthylique dans de l'éther de pétrole).



Formule brute : $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{IO}$

M = 282,08 g.mol⁻¹

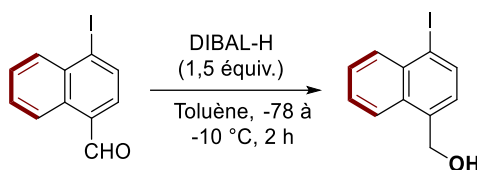
4-iodo-1-naphtaldéhyde (**VIII_m**).

Solide blanc ; R_f (Ether de pétrole/Ether diéthylique (9/1)) = 0,44 ; 83 % (91 % pureté).

¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ = 10,38 (s, 1H, H_1), 9,21 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H, H_{AR}), 8,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H, H_{AR}), 8,22 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H, H_{AR}), 7,70 (dddd, J = 21,5, 8,3, 6,9, 1,4 Hz, 2H, H_{AR}), 7,62 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H_{AR}) ppm.

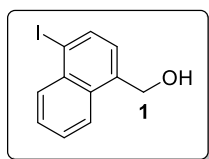
¹³C RMN (100 MHz, CDCl_3) : δ = 192,5 (C_1), 136,8, 135,9, 134,2, 132,7, 131,4, 130,3, 129,6, 128,5, 125,1, 109,6 ppm.

Procédure spécifique pour la synthèse de **IVm** :



Mettre le 4-iodo-1-naphtaldéhyde **VIIIIm** (3,33 g ; 11,8 mmol ; 1,0 équiv.) sous argon puis ajouter 40 mL de toluène. Refroidir à -78 °C puis introduire au goutte-à-goutte le DIBAL-H (14,8 mL ; 14,8 mmol ; 1,5 équiv.) dilué dans du toluène (5 mL). Remonter à -10 °C et laisser sous agitation pendant 2 h. Désactiver la réaction avec HCl 1 M (20 mL) au goutte-à-goutte. Ajouter 20 mL d'eau distillé pour dissoudre les sels de métaux. La phase organique est extraite avec Et₂O (3 x 25 mL). La phase organique est lavée avec de la saumure (50 mL) puis séchée avec MgSO₄, filtrée sur coton et évaporée sous pression réduite.

Le produit est obtenu par purification sur gel de silice (50 % éther diéthylique dans de l'éther de pétrole).



Formule brute : C₁₁H₉IO

M = 284,10 g.mol⁻¹

(4-iodonaphtalèn-1-yl)méthanol (IVm).

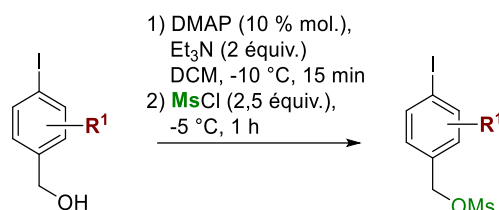
Solide blanc ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (5/5)) = 0,42 ; 59 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 8,19–8,12 (m, 1H, H_{AR}), 8,05 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, H_{AR}), 8,04–8,00 (m, 1H, H_{AR}), 7,66–7,52 (m, 2H, H_{AR}), 7,21 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, H_{AR}), 5,09 (s, 2H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 137,2, 137,1, 134,3, 133,0, 131,8, 127,6, 127,2, 126,0, 124,0, 124,0, 99,9, 62,9 (C₁) ppm.

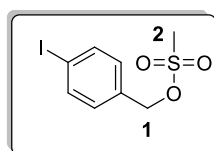
C. 6. Synthèse des substrats de départ 1

Procédure générale de mésylation :



Mettre sous argon l'alcool **IV** (10 mmol ; 1 équiv.) ainsi que la DMAP (1,0 mmol ; 0,1 équiv.). Introduire 50 mL de DCM et mettre le milieu à -10 °C. Ajouter la triéthylamine (20 mmol ; 2,0 équiv.) au goutte-à-goutte et laisser agiter 15 min. Rajouter le chlorure de mésyle (25 mmol ; 2,5 équiv.) à -10 °C au goutte-à-goutte et laisser agiter 1 h. La réaction est désactivée par HCl 1 M (15 mL). La phase organique est extraite avec du DCM (3 x 20 mL). La phase organique est lavée avec de la saumure (50 mL) puis séchée avec MgSO₄, filtrée sur coton et évaporée sous pression réduite.

Le produit est obtenu par purification sur gel de silice (20 % acétate d'éthyle dans de l'éther de pétrole).



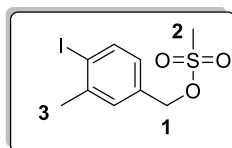
Formule brute : C₈H₉IO₃S

M = 312,12 g.mol⁻¹

Mésylate de 4-iodobenzyle (1a).⁶⁸

Cristaux blancs ; **R_f** (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle (7/3)) = 0,58 ; 82 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,75 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H_{AR}), 7,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H_{AR}), 5,18 (s, 2H, H₁), 2,95 (s, 3H, H₂) ppm.



Formule brute : $C_9H_{11}IO_3S$

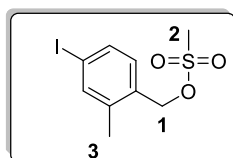
M = 326,15 g.mol⁻¹

Mésylate de 4-iodo-3-méthylbenzyle (1b).

Solide blanc ; **R_f** (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle (8/2)) = 0,44 ; 76 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H, H_{AR}), 7,28 (d, J = 2,1 Hz, 1H, H_{AR}), 6,93 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H, H_{AR}), 5,15 (s, 2H, H₁), 2,95 (s, 3H, H₂), 2,45 (s, 3H, H₃) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 142,3, 139,6, 133,7, 130,0, 127,7, 102,3, 70,7 (C₁), 38,4 (C₂), 28,1 (C₃) ppm.



Formule brute : $C_9H_{11}IO_3S$

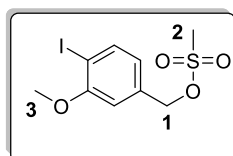
M = 326,15 g.mol⁻¹

Mésylate de 4-iodo-2-méthylbenzyle (1c).

Solide blanc ; **R_f** (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle (8/2)) = 0,43 ; 79 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,62 (d, J = 1,6 Hz, 1H, H_{AR}), 7,58 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H, H_{AR}), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H_{AR}), 5,21 (s, 2H, H₁), 2,93 (s, 3H, H₂), 2,36 (s, 3H, H₃) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 140,0, 139,7, 135,6, 131,8, 131,3, 96,0, 69,2 (C₁), 38,4 (C₂), 18,6 (C₃) ppm.



Formule brute : $C_9H_{11}IO_4S$

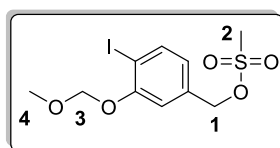
M = 342,15 g.mol⁻¹

Mésylate de 4-iodo-3-méthoxybenzyle (1e).

Solide blanc ; **R_f** (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle (8/2)) = 0,33 ; 96 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H_{AR}), 6,86 (d, J = 1,9 Hz, 1H, H_{AR}), 6,76 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H, H_{AR}), 5,19 (s, 2H, H₁), 3,91 (s, 3H, H₃), 2,95 (s, 3H, H₂) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 158,7, 140,0, 135,4, 122,7, 111,1, 87,4, 70,8 (C₁), 56,6 (C₃), 38,6 (C₂) ppm.



Formule brute : $C_{10}H_{13}IO_5S$

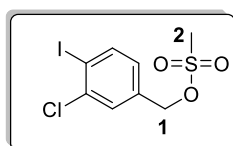
M = 372,17 g.mol⁻¹

Mésylate de 4-iodo-3-(méthoxyméthoxy)benzyle (1f).

Solide blanc ; **R_f** (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle (8/2)) = 0,38 ; 77 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,79 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H, H_{AR}), 7,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H, H_{AR}), 6,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H_{AR}), 5,25 (s, 2H, H₃), 5,16 (s, 2H, H₁), 3,50 (s, 3H, H₄), 2,95 (s, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 156,5, 140,0, 135,3, 123,7, 114,9, 95,1 (C₃), 88,4, 70,7 (C₁), 56,6 (C₄), 38,5 (C₂) ppm.



Formule brute : $C_8H_8ClIO_3S$

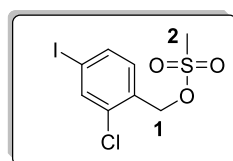
M = 346,56 g.mol⁻¹

Mésylate de 3-chloro-4-iodobenzyle (1g).

Solide blanc ; **R_f** (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle (8/2)) = 0,39 ; 87 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H, H_{AR}), 7,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H, H_{AR}), 7,01 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H, H_{AR}), 5,15 (s, 2H, H₁), 3,00 (s, 3H, H₂) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 140,9, 139,4, 135,6, 129,3, 127,9, 99,3, 69,4 (C₁), 38,5 (C₂) ppm.



Formule brute : $C_8H_8ClIO_3S$

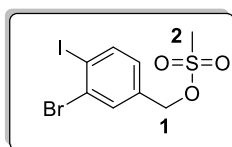
M = 346,56 g.mol⁻¹

Mésylate de 2-chloro-4-iodobenzyle (1h).

Solide blanc ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (6/4)) = 0,42 ; 90 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,80 (d, J = 1,7 Hz, 1H, H_{AR}), 7,66 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H, H_{AR}), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H, H_{AR}), 5,28 (s, 2H, H₁), 3,03 (s, 3H, H₂) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 137,8, 136,3, 134,4, 131,6, 131,0, 95,0, 67,9 (C₁), 37,8 (C₂) ppm.



Formule brute : $C_8H_8BrIO_3S$

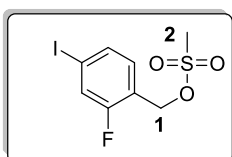
M = 391,02 g.mol⁻¹

Mésylate de 3-bromo-4-iodobenzyle (1i).

Solide blanc ; **R_f** (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle (8/2)) = 0,48 ; 90 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H, H_{AR}), 7,67 (d, J = 2,1 Hz, 1H, H_{AR}), 7,05 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H, H_{AR}), 5,14 (s, 2H, H₁), 3,00 (s, 3H, H₂) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 140,9, 135,5, 132,6, 130,4, 128,5, 102,4, 69,3 (C₁), 38,5 (C₂) ppm.



Formule brute : $C_8H_8FIO_3S$

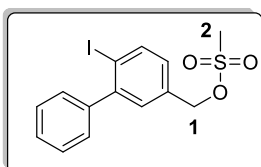
M = 330,11 g.mol⁻¹

Mésylate de 3-fluoro-4-iodobenzyle (1j).

Solide blanc ; **R_f** (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle (9/1)) = 0,24 ; 91 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H, H_{AR}), 7,50 (dd, J = 9,1, 1,5 Hz, 1H, H_{AR}), 7,17 (t, J = 8,1 Hz, 1H, H_{AR}), 5,23 (s, 2H, H₁), 3,01 (s, 3H, H₂) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 160,5 (d, J = 255,4 Hz, C_F), 134,1 (d, J = 3,9 Hz), 132,4 (d, J = 3,5 Hz), 125,3 (d, J = 23,5 Hz), 120,9 (d, J = 14,4 Hz), 95,3 (d, J = 8,0 Hz, C_I), 64,7 (d, J = 4,0 Hz, C₁), 38,1 (C₂) ppm.



Formule brute : $C_{14}H_{13}IO_3S$

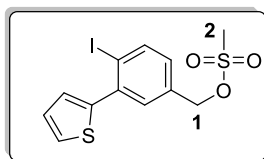
M = 388,22 g.mol⁻¹

Mésylate de 4-iodo-3phénylbenzyle (1k).

Solide blanc ; **R_f** (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle (8/2)) = 0,46 ; 89 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 8,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H, H_{AR}), 7,47–7,40 (m, 3H, H_{AR}), 7,36–7,30 (m, 3H, H_{AR}), 7,09 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H, H_{AR}), 5,21 (s, 2H, H₁), 2,99 (s, 3H, H₂) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 146,3, 142,4, 139,1, 132,7, 129,0, 128,1, 127,8, 127,1, 127,0, 98,6, 69,2 (C₁), 37,2 (C₂) ppm.



Formule brute : $C_{12}H_{11}IO_3S_2$

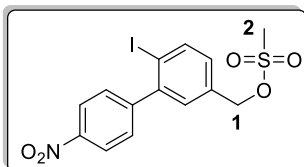
M = 394,24 g.mol⁻¹

Mésylate de 4-iodo-3-(thiophèn-2-yl)benzyle (1l).

Solide blanc ; **R_f** (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle (8/2)) = 0,48 ; 79 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 8,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H, H_{AR}), 7,46 (d, J = 2,2 Hz, 1H, H_{AR}), 7,41 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H, H_{thiophène}), 7,19 (dd, J = 3,6, 1,2 Hz, 1H, H_{thiophène}), 7,11 (dd, J = 5,1, 3,6 Hz, 1H, H_{thiophène}), 7,09 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H, H_{AR}), 5,20 (s, 2H, H₁), 3,00 (s, 3H, H₂) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 144,1, 140,7, 140,4, 133,9, 131,3, 129,4, 128,1, 127,1, 126,4, 100,7, 70,1 (C₁), 38,5 (C₂) ppm.



Formule brute : $C_{14}H_{12}INO_5S$

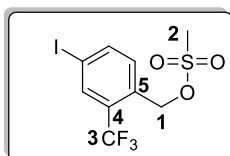
M = 433,22 g.mol⁻¹

Mésylate de 4-iodo-3-(4-nitrophényl)benzyle (1n).

Solide jaune ; **R_f** (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle (8/2)) = 0,18 ; 70 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 8,34–8,27 (m, 2H, H_{AR-Nitro}), 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H, H_{AR}), 7,55–7,49 (m, 2H, H_{AR-Nitro}), 7,33 (d, J = 2,2 Hz, 1H, H_{AR}), 7,16 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H, H_{AR}), 5,22 (s, 2H, H₁), 3,03 (s, 3H, H₂) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 149,7, 147,6, 145,2, 140,6, 134,4, 130,5, 129,9, 129,7, 123,6, 98,5, 69,9 (C₁), 38,4 (C₂) ppm.



Formule brute : $C_9H_8F_3IO_3S$

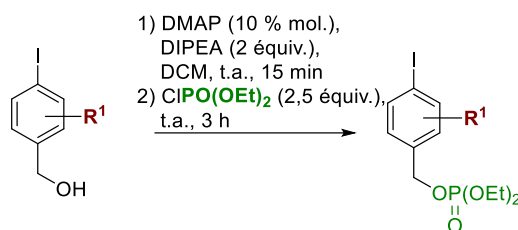
M = 380,12 g.mol⁻¹

Mésylate de 4-iodo-3-(trifluorométhyl)benzyle (1o).

Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle (8/2)) = 0,51 ; 96 %.

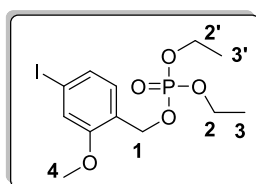
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 8,03 (s, 1H, H_{AR}), 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H, H_{AR}), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 1H, H_{AR}), 5,33 (s, 2H, H₁), 3,05 (s, 3H, H₂) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 141,6, 135,3 (q, C₅), 132,3, 131,6, 129,9 (q, C₄), 122,8 (q, C₃), 94,5, 66,7 (q, C₁), 38,0 (C₂) ppm.

Procédure générale de phosphatation¹²² :

Mettre sous argon l'alcool **IV** (10 mmol ; 1 équiv.) ainsi que la DMAP (1,0 mmol ; 0,1 équiv.). Introduire 25 mL de DCM et rajouter la DIPEA (15 mmol ; 1,5 équiv.). Introduire le chlorophosphate de diéthyle (15 mmol ; 1,5 équiv.) au goutte-à-goutte et laisser agiter 3 h à température ambiante. La réaction est désactivée par de l'eau (25 mL). La phase organique est extraite avec du DCM (3 x 30 mL). La phase organique est lavée avec de la saumure (50 mL) puis séchée avec MgSO₄, filtrée sur coton et évaporée sous pression réduite.

Le produit est obtenu par purification sur gel de silice (40 % acétate d'éthyle dans de l'éther de pétrole).



Formule brute : C₁₂H₁₈IO₅P

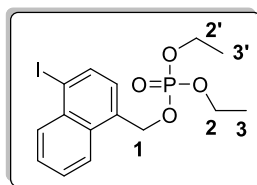
M = 400,15 g.mol⁻¹

(4-iodo-2-méthoxybenzyl)phosphate de diéthyle (1d).

Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle (6/4)) = 0,33 ; 54 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,32 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H, H_{AR}), 7,18 (d, J = 1,6 Hz, 1H, H_{AR}), 7,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H_{AR}), 5,05 (d, J = 7,3 Hz, 2H, H₁), 4,10 (dq, J = 8,4, 7,1, 1,2 Hz, 4H, H₂, H_{2'}), 3,82 (s, 3H, H₄), 1,32 (td, J = 7,1, 1,2 Hz, 6H, H₃, H_{3'}) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 157,5, 130,4, 129,9, 124,7 (d), 119,8, 94,4, 64,1 (d, C₁), 64,0 (d, C₂, C_{2'}), 55,8 (C₄), 16,3 (d, C₃, C_{3'}) ppm.



Formule brute : $C_{15}H_{18}IO_4P$

M = 420,18 g.mol⁻¹

((4-iodonaphthalen-1-yl)méthyl)phosphate de diéthyle (1m).

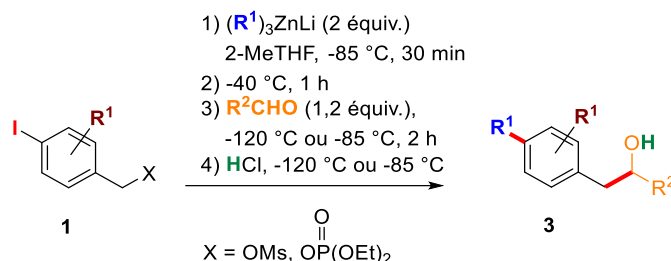
Huile jaune ; **R_f** (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle (6/4)) = 0,22 ; 46 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 8,19–8,14 (m, 1H, H_{AR}), 8,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H_{AR}), 8,06–8,01 (m, 1H, H_{AR}), 7,64–7,58 (m, 2H, H_{AR}), 7,28 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H_{AR}), 5,49 (d, J = 7,7 Hz, 2H, H₁), 4,07 (dq, J = 8,0, 7,1, 2,5 Hz, 4H, H₂, H_{2'}), 1,27 (td, J = 7,1, 1,0 Hz, 6H, H₃, H_{3'}) ppm.

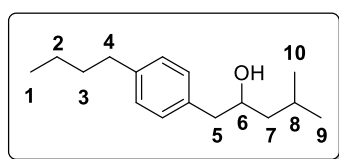
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 137,1, 134,5, 133,2, 132,8 (d), 132,1, 128,0, 127,9, 127,7, 124,2, 101,4, 67,1 (d, C₁), 64,1 (d, C₂, C_{2'}), 16,2 (d, C₃, C_{3'}) ppm.

C. 7. Synthèse des produits 3

Procédure générale :



À une solution de $ZnCl_2$ (164 mg ; 1,2 mmol ; 2,0 équiv) dans le 2-MeTHF (8 mL) à $-10\text{ }^\circ\text{C}$ est ajoutée une solution d'organolithien (3,6 mmol ; 6,0 équiv). Le mélange est laissé sous agitation à $-10\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 15 min. Une solution de **1** (0,6 mmol ; 1,0 équiv) dans du 2-MeTHF (2 mL) est ajoutée à $-85\text{ }^\circ\text{C}$. Après 30 min d'agitation à $-85\text{ }^\circ\text{C}$, le mélange est agité 1 h à $-40\text{ }^\circ\text{C}$. L'électrophile **2** (0,72 mmol ; 1,2 équiv) est ajouté à $-120\text{ }^\circ\text{C}$ (**2a**, **2l**, **2m**) ou $-85\text{ }^\circ\text{C}$ (**2b-2k**, **2n**, **2o**, **2p**) et le mélange est laissé sous agitation pendant 2 h. 8 mL d'une solution de HCl à 1 M sont ajoutés et la phase organique est extraite avec AcOEt (3 x 15 mL). La phase organique est lavée avec de la saumure (30 mL), puis séchée avec $MgSO_4$ et évaporée sous pression réduite. Le produit est obtenu par purification sur gel de silice (20 % éther diéthylique dans de l'éther de pétrole).



Formule brute : $C_{16}H_{26}O$

$M = 234,38\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

1-(4-butylphényl)-4-méthylpentan-2-ol (**3aa**).

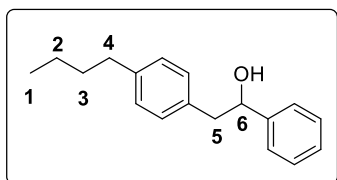
Huile incolore ; R_f (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,37 ; 101 mg ; 0,431 mmol ; 72 %.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) : δ = 7,13 (s, 4H, H_{AR}), 3,88 (tt, J = 8,5, 4,1 Hz, 1H, H_6), 2,79 (dd, J = 13,6, 4,0 Hz, 1H, H_5), 2,63-2,54 (m, 3H, H_4 , H_5), 1,93-1,75 (m, 1H, H_8), 1,65-1,53 (m, 3H, H_7 , H_{OH}), 1,51-1,44 (m, 2H, H_3), 1,41-1,24 (m, 2H, H_2), 0,99-0,87 (m, 9H, H_1 , H_9 , H_{10}) ppm.

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) : δ = 141,0, 135,8, 129,4, 128,6, 70,7 (C_6), 46,1 (C_7), 44,3 (C_5), 35,4 (C_4), 33,8 (C_3), 24,8 (C_8), 23,5 (C_{10}), 22,5 (C_9), 22,1 (C_2), 14,1 (C_1) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3356 (δ O-H), 2953 (ν C-H_{arom}), 2922 (ν C-H_{alkyl}), 2862 (ν C-H_{alkyl}), 1606 (ν C=C), 1504 (ν C=C), 1465 (δ C-H_{alkyl}), 1455 (δ C-H_{alkyl}), 1028 (ν C-O), 821 (δ C-H_{arom}).

SMHR (SM-IES) m/z calculé pour C₁₆H₂₆NaO [M+Na]⁺ 257,1881 ; trouvé 257,1884.



Formule brute : C₁₈H₂₂O

M = 254,37 g.mol⁻¹

2-(4-butylphényl)-1-phényléthan-1-ol (3ab).

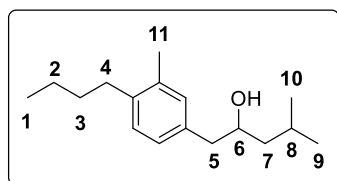
Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,54 ; 123 mg ; 0,484 mmol ; 81 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,40-7,34 (m, 4H, H_{AR}), 7,31-7,27 (m, 1H, H_{AR}), 7,13 (s, 4H, H_{AR}), 4,89 (dd, J = 8,8, 4,5 Hz, 1H, H₆), 3,03 (dd, J = 13,7, 4,5 Hz, 1H, H₅), 2,94 (dd, J = 13,7, 8,8 Hz, 1H, H₅), 2,60 (t, J = 7,7 Hz, 2H, H₄), 1,80 (bs, 1H, H_{OH}), 1,64-1,56 (m, 2H, H₃), 1,41-1,32 (m, 2H, H₂), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 144,0, 141,3, 135,2, 129,4, 128,6, 128,4, 127,6, 125,9, 75,4 (C₆), 45,8 (C₅), 35,3 (C₄), 33,7 (C₃), 22,4 (C₂), 14,0 (C₁) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3356 (δ O-H), 2954 (ν C-H_{arom}), 2924 (ν C-H_{alkyl}), 2854 (ν C-H_{alkyl}), 1602 (ν C=C), 1508 (ν C=C), 1454 (δ C-H_{alkyl}), 1043 (ν C-O), 806 (δ C-H_{arom}), 754 (δ C-H_{arom}), 698 (δ C-H_{arom}).

SMHR (SM-IES) m/z calculé pour C₁₈H₂₂NaO [M+Na]⁺ 277,1563 ; trouvé 277,1602.



Formule brute : C₁₇H₂₈O

M = 248,41 g.mol⁻¹

1-(4-butyl-3-méthylphényl)-4-méthylpentan-2-ol (3ba).

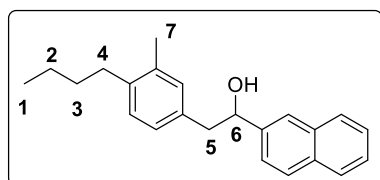
Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,55 ; 108 mg ; 0,435 mmol ; 73 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H, H_{AR}), 6,97 (d, J = 7,6 Hz, 2H, H_{AR}), 3,87 (ddd, J = 12,8, 8,8, 3,9 Hz, 1H, H₆), 2,76 (dd, J = 13,6, 3,9 Hz, 1H, H₅), 2,63-2,47 (m, 3H, H₅, H₄), 2,29 (s, 3H, H₁₁), 1,93-1,76 (m, 1H, H₈), 1,60-1,31 (m, 7H, H₂, H₃, H₇, H_{OH}), 0,97-0,91 (m, 9H, H₁, H₉, H₁₀) ppm.

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) : δ = 139,5, 136,3, 136,1, 131,5, 129,3, 127,1, 70,9 (C_6), 46,4 (C_7), 44,4 (C_5), 33,0 (C_4), 32,8 (C_3), 25,0 (C_8), 23,7 (C_{10}), 23,1 (C_9), 22,4 (C_2), 19,6 (C_{11}), 14,3 (C_1) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3356 (δ O-H), 2953 (ν C-H_{arom}), 2926 (ν C-H_{alkyl}), 2866 (ν C-H_{alkyl}), 1616 (ν C=C), 1506 (ν C=C), 1465 (δ C-H_{alkyl}), 1458 (δ C-H_{alkyl}), 1028 (ν C-O), 819 (δ C-H_{arom}).

SMHR (SM-IES) m/z calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{27}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 231,2107 ; trouvé 231,2107.



Formule brute : $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}$

M = 318,46 g.mol⁻¹

2-(4-butyl-3-méthylphényl)-1-(naphtalène-2-yl)éthan-1-ol (3bk).

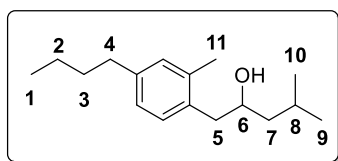
Solide blanc, P_f = 52-54 °C ; R_f (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,37 ; 157 mg ; 0,493 mmol ; 83 %.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7,88–7,80 (m, 4H, H_{AR}), 7,56–7,43 (m, 3H, H_{AR}), 7,12–6,99 (m, 3H, H_{AR}), 5,05 (dd, J = 9,2, 4,1 Hz, 1H, H_6), 3,09 (dd, J = 13,8, 4,1 Hz, 1H, H_5), 2,96 (dd, J = 13,8, 9,2 Hz, 1H, H_5), 2,61–2,54 (m, 2H, H_4), 2,29 (s, 3H, H_7), 1,59–1,51 (m, 2H, H_3), 1,45–1,35 (m, 2H, H_2), 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H, H_1) ppm.

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) : δ = 141,6, 139,7, 136,3, 135,3, 133,5, 133,1, 131,4, 129,3, 128,3, 128,1, 127,8, 127,0, 126,2, 125,9, 124,7, 124,3, 75,5 (C_6), 45,9 (C_5), 32,8 (C_4), 32,6 (C_3), 22,9 (C_2), 19,5 (C_7), 14,2 (C_1) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3290 (δ O-H), 2956 (ν C-H_{arom}), 2920 (ν C-H_{alkyl}), 2870 (ν C-H_{alkyl}), 1597 (ν C=C), 1506 (ν C=C), 1456 (δ C-H_{alkyl}), 1051 (ν C-O), 823 (δ C-H_{arom}), 817 (δ C-H_{arom}), 742 (δ C-H_{arom}).

SMHR (SM-IES) m/z calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{25}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 301,1951 ; trouvé 301,1941.



Formule brute : $C_{17}H_{28}O$

M = 248,41 g.mol⁻¹

1-(4-butyl-2-méthylphényl)-4-méthylpentan-2-ol (3ca).

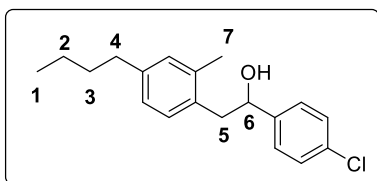
Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,62 ; 74 mg ; 0,298 mmol ; 50 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H, H_{AR}), 7,01–6,95 (m, 2H, H_{AR}), 3,89 (tt, J = 8,9, 3,9 Hz, 1H, H₆), 2,80 (dd, J = 13,8, 3,9 Hz, 1H, H₅), 2,65–2,58 (dd, J = 13,8, 8,9 Hz, 1H, H₅), 2,58–2,52 (m, 2H, H₄), 2,31 (s, 3H, H₁₁), 1,90–1,80 (m, 1H, H₈), 1,64–1,48 (m, 4H, H₃, H₇), 1,40–1,29 (m, 3H, H₂, H_{OH}), 0,98–0,90 (m, 9H, H₁, H₉, H₁₀) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 141,2, 136,5, 134,1, 130,8, 130,2, 126,1, 69,9 (C₆), 46,5 (C₇), 41,6 (C₅), 35,3 (C₄), 33,8 (C₃), 24,9 (C₈), 23,6 (C₁₀), 22,6 (C₉), 22,2 (C₂), 19,8 (C₁₁), 14,1 (C₁) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3354 (δ O-H), 2953 (ν C-H_{arom}), 2924 (ν C-H_{alkyl}), 2868 (ν C-H_{alkyl}), 1616 (ν C=C), 1506 (ν C=C), 1465 (δ C-H_{alkyl}), 1458 (δ C-H_{alkyl}), 1022 (ν C-O), 819 (δ C-H_{arom}).

SMHR (SM-IES) m/z calculé pour C₁₇H₂₇ [M-H₂O+H]⁺ 231,2107 ; trouvé 231,2081.



Formule brute : $C_{19}H_{23}ClO$

M = 302,84 g.mol⁻¹

2-(4-butyl-2-méthylphényl)-1-(4-chlorophényl)éthan-1-ol (3cg).

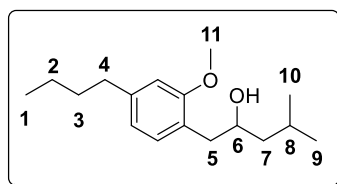
Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,54 ; 123 mg ; 0,484 mmol ; 81 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,30 (m, 4H, H_{AR}), 7,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H, H_{AR}), 7,01–6,94 (m, 2H, H_{AR}), 4,86 (dd, J = 8,8, 4,8 Hz, 1H, H₆), 2,99 (dd, J = 13,8, 4,8 Hz, 1H, H₅), 2,96–2,88 (dd, J = 13,8, 8,8 Hz, 1H, H₅), 2,56 (t, J = 7,8 Hz, 2H, H₄), 2,27 (d, J = 1,6 Hz, 3H, H₇), 1,70 (bs, 1H, H_{OH}), 1,64–1,53 (m, 2H, H₃), 1,36 (m, 2H, H₂), 0,93 (t, J = 7,3, Hz, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 142,7, 141,6, 136,6, 133,2, 133,0, 130,8, 130,3, 128,6, 127,3, 126,2, 73,8 (C₆), 43,2 (C₅), 35,3 (C₄), 33,8 (C₃), 22,6 (C₂), 19,7 (C₇), 14,1 (C₁) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3327 (δ O-H), 2956 (ν C-H_{arom}), 2920 (ν C-H_{alkyl}), 2854 (ν C-H_{alkyl}), 1618 (ν C=C), 1492 (ν C=C), 1442 (δ C-H_{alkyl}), 1051 (ν C-O), 825 (δ C-H_{arom}), 690 (ν C-Cl).

SMHR (SM-IES) m/z calculé pour C₁₉H₂₂Cl [M-H₂O+H]⁺ 285,1405 ; trouvé 285,1409.



Formule brute : $C_{17}H_{28}O_2$

M = 264,41 g.mol⁻¹

1-(4-butyl-2-méthoxyphényl)-4-méthylpentan-2-ol (3da).

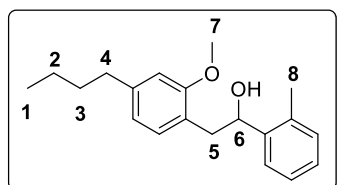
Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,40 ; 58 mg ; 0,219 mmol ; 37 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H_{AR}), 6,74 (dd, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H, H_{AR}), 6,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H, H_{AR}), 3,91 (tdd, J = 8,4, 4,7, 3,5 Hz, 1H, H₆), 3,83 (s, 3H, H₁₁), 2,86 (dd, J = 13,6, 3,5 Hz, 1H, H₅), 2,64–2,57 (m, 3H, H₄, H₅), 1,88–1,79 (m, 1H, H₈), 1,65–1,57 (m, 2H, H₇), 1,50–1,26 (m, 5H, H₂, H₃, H_{OH}), 0,97–0,91 (m, 9H) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 157,6, 143,0, 131,2, 124,5, 120,7, 110,9, 70,1 (C₆), 55,4 (C₁₁), 46,6 (C₇), 39,0 (C₅), 35,9 (C₄), 33,8 (C₃), 24,9 (C₈), 23,4 (C₁₀), 22,6 (C₉), 22,4 (C₂), 14,1 (C₁) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3385 (δ O-H), 2953 (ν C-H_{arom}), 2926 (ν C-H_{alkyl}), 2868 (ν C-H_{alkyl}), 2856 (ν H₃C-O), 1612 (ν C=C), 1508 (ν C=C), 1463 (δ C-H_{alkyl}), 1458 (δ C-H_{alkyl}), 1257 (ν C_{arom}-O), 1130 (ν C-O), 1039 (ν C-O), 815 (δ C-H_{arom}).

SMHR (SM-IES) m/z calculé pour $C_{17}H_{27}O$ [M-H₂O+H]⁺ 247,2056 ; trouvé 247,2097.



Formule brute : $C_{20}H_{26}O_2$

M = 298,43 g.mol⁻¹

2-(4-butyl-2-méthoxyphényl)-1-(o-tolyl)éthan-1-ol (3dc).

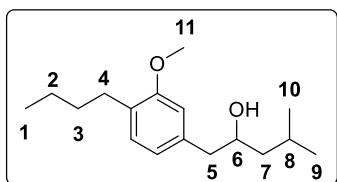
Solide blanc, **P_f** = 80-82 °C ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,44 ; 122 mg ; 0,409 mmol ; 69 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,61–7,55 (m, 1H, H_{AR}), 7,24–7,22 (m, 1H, H_{AR}), 7,19–7,11 (m, 2H, H_{AR}), 7,04 (d, J = 7,4 Hz, 1H, H_{AR}), 6,77–6,69 (m, 2H, H_{AR}), 5,16 (dd, J = 9,3, 3,1 Hz, 1H, H₆), 3,86 (s, 3H, H₇), 3,06 (dd, J = 13,7, 3,1 Hz, 1H, H₅), 2,80 (dd, J = 13,7, 9,3 Hz, 1H, H₅), 2,63–2,57 (m, 2H, H₄), 2,36 (s, 3H, H₈), 1,66–1,56 (m, 3H, H₃, H_{OH}), 1,42–1,33 (m, 2H, H₂), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 157,7, 143,4, 143,0, 134,5, 131,4, 130,3, 127,1, 126,3, 125,2, 124,2, 120,8, 110,9, 70,8 (C₆), 55,4 (C₇), 40,2 (C₅), 35,9 (C₄), 33,8 (C₃), 22,6 (C₂), 19,0 (C₈), 14,1 (C₁) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3346 (δ O-H), 2956 (ν C-H_{arom}), 2926 (ν C-H_{alkyl}), 2873 (ν C-H_{alkyl}), 2854 (ν H₃C-O), 1612 (ν C=C), 1508 (ν C=C), 1456 (δ C-H_{alkyl}), 1257 (ν C_{arom}-O), 1128 (ν C-O), 1039 (ν C-O), 817 (δ C-H_{arom}), 752 (δ C-H_{arom}).

SMHR (SM-IES) m/z calculé pour C₂₀H₂₅O [M-H₂O+H]⁺ 281,1900 ; trouvé 281,1863.



Formule brute : C₁₇H₂₈O₂

M = 264,41 g.mol⁻¹

1-(4-butyl-3-méthoxyphényl)-4-méthylpentan-2-ol (3ea).

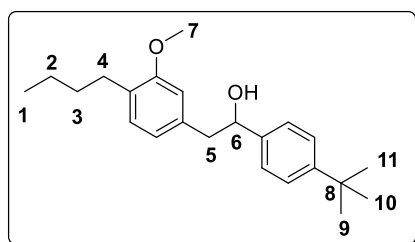
Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,36 ; 100 mg ; 0,378 mmol ; 76 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H_{AR}), 6,74 (dd, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H, H_{AR}), 6,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H, H_{AR}), 3,89 (tt, J = 8,7, 4,0 Hz, 1H, H₆), 3,82 (s, 3H, H₁₁), 2,80 (dd, J = 13,5, 4,0 Hz, 1H, H₅), 2,63–2,54 (m, 3H, H₄, H₅), 1,85 (m, 1H, H₈), 1,62–1,44 (m, 4H, H₃, H₇), 1,42–1,28 (m, 3H, H₂, H₁₀), 1,00–0,90 (m, 9H, H₁, H₉, H₁₀) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 157,6, 137,3, 129,9, 129,5, 121,2, 111,6, 70,7 (C₆), 55,4 (C₁₁), 46,2 (C₇), 44,7 (C₅), 32,2 (C₄), 29,6 (C₃), 24,8 (C₈), 23,6 (C₁₀), 22,8 (C₉), 22,2 (C₂), 14,1 (C₁) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3354 (δ O-H), 2953 (ν C-H_{arom}), 2926 (ν C-H_{alkyl}), 2868 (ν C-H_{alkyl}), 2858 (ν H₃C-O), 1610 (ν C=C), 1506 (ν C=C), 1463 (δ C-H_{alkyl}), 1458 (δ C-H_{alkyl}), 1251 (ν C_{arom}-O), 1134 (ν C-O), 1041 (ν C-O), 813 (δ C-H_{arom}).

SMHR (SM-IES) m/z calculé pour C₁₇H₂₇O [M-H₂O+H]⁺ 247,2056 ; trouvé 247,2009.



Formule brute : $C_{23}H_{32}O_2$

M = 340,51 g.mol⁻¹

1-(4-(*tert*-butyl)phényl)-2-(4-butyl-3-méthoxyphényl)éthan-1-ol (3ef).

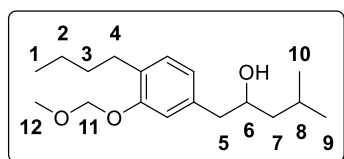
Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,42 ; 135 mg ; 0,396 mmol ; 80 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,41–7,37 (m, 2H, H_{AR}), 7,35–7,30 (m, 2H, H_{AR}), 7,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H_{AR}), 6,78 (dd, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H, H_{AR}), 6,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H, H_{AR}), 4,87 (dd, J = 8,7, 4,5 Hz, 1H, H₆), 3,75 (s, 3H, H₇), 3,03 (dd, J = 13,7, 4,5 Hz, 1H, H₅), 2,94 (dd, J = 13,7, 8,7 Hz, 1H, H₅), 2,58 (t, J = 7,6 Hz, 2H, H₄), 1,86 (bs, 1H, H_{OH}), 1,59–1,51 (m, 2H, H₃), 1,42–1,34 (m, 2H, H₂), 1,33 (s, 9H, H_{t-Bu}), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 157,49, 150,51, 141,08, 136,89, 129,78, 129,61, 125,79, 125,33, 121,34, 111,71, 75,13 (C₆), 55,26 (C₇), 46,12 (C₅), 34,60 (C₈), 32,18 (C₄), 31,48 (C₉, C₁₀, C₁₁), 29,63 (C₃), 22,74 (C₂), 14,13 (C₁) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3361 (δ O-H), 2953 (ν C-H_{arom}), 2926 (ν C-H_{alkyl}), 2868 (ν C-H_{alkyl}), 2860 (ν H₃C-O), 1610 (ν C=C), 1508 (ν C=C), 1458 (δ C-H_{alkyl}), 1253 (ν C_{arom}-O), 1134 (ν C-O), 1041 (ν C-O), 829 (δ C-H_{arom}), 804 (δ C-H_{arom}).

SMHR (SM-IES) m/z calculé pour C₂₃H₃₁O [M-H₂O+H]⁺ 323,2369 ; trouvé 323,2385.



Formule brute : $C_{18}H_{30}O_3$

M = 294,44 g.mol⁻¹

1-(4-butyl-3-(méthoxyméthoxy)phényl)-4-méthylpentan-2-ol (3fa).

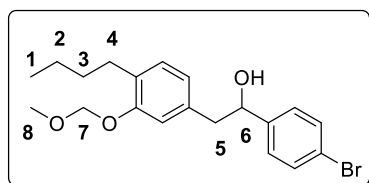
Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,55 ; 108 mg ; 0,435 mmol ; 73 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H, H_{AR}), 6,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H, H_{AR}), 6,80 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H, H_{AR}), 5,23–5,16 (m, 2H, H₁₁), 3,88 (tt, J = 8,5, 4,1 Hz, 1H, H₆), 3,49 (s, 3H, H₁₂), 2,77 (dd, J = 13,6, 4,0 Hz, 1H, H₅), 2,65–2,53 (m, 3H, H₄, H₅), 1,90–1,78 (m, 1H, H₈), 1,70 (bs, 1H, H_{OH}), 1,62–1,54 (m, 2H, H₇), 1,49–1,27 (m, 4H, H₂, H₃), 0,97–0,91 (m, 9H, H₁, H₉, H₁₀) ppm.

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) : δ = 155,3, 137,4, 130,2, 130,1, 122,6, 115,1, 94,5 (C_{11}), 70,7 (C_6), 56,1 (C_{12}), 46,2 (C_7), 44,6 (C_5), 32,4 (C_4), 29,8 (C_3), 24,8 (C_8), 23,6 (C_{10}), 22,7 (C_9), 22,2 (C_2), 14,1 (C_1) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3404 (δ O-H), 2953 (ν C-H_{arom}), 2926 (ν C-H_{alkyl}), 2868 (ν C-H_{alkyl}), 2825 (ν H₃C-O), 1612 (ν C=C), 1506 (ν C=C), 1465 (δ C-H_{alkyl}), 1458 (δ C-H_{alkyl}), 1246 (ν C_{arom}-O), 1153 (ν C-O), 1126 (ν C-O), 1072 (ν C-O), 1010 (ν C-O), 921 (δ C-H_{arom}), 815 (δ C-H_{arom}).

SMHR (SM-IES) m/z calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 317,2087 ; trouvé 317,2072.



Formule brute : $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{BrO}_3$

M = 393,32 g.mol⁻¹

1-(4-bromophényl)-2-(4-butyl-3-(méthoxyméthoxy)phényl)éthan-1-ol (3fh).

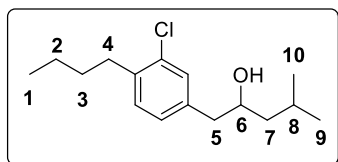
Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,16 ; 178 mg ; 0,453 mmol ; 76 %.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7,49–7,42 (m, 2H, H_{AR}), 7,21 (dt, J = 7,9, 0,7 Hz, 2H, H_{AR}), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H, H_{AR}), 6,83 (d, J = 1,6 Hz, 1H, H_{AR}), 6,77 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H, H_{AR}), 5,14 (s, 2H, H₇), 4,82 (dd, J = 8,3, 4,9 Hz, 1H, H₆), 3,47 (s, 3H, H₈), 2,96 (dd, J = 13,6, 4,9 Hz, 1H, H₅), 2,89 (dd, J = 13,6, 8,3 Hz, 1H, H₅), 2,66–2,58 (m, 2H, H₄), 2,22 (bs, 1H, H_{OH}), 1,62–1,54 (m, 2H, H₃), 1,38 (dt, J = 14,4, 7,3 Hz, 2H, H₂), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H, H₁) ppm.

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) : δ = 155,3, 142,9, 136,2, 131,5, 130,5, 130,1, 127,8, 122,7, 121,3, 115,1, 94,5 (C_7), 74,6 (C_6), 56,1 (C_8), 46,1 (C_5), 32,4 (C_4), 29,7 (C_3), 22,7 (C_2), 14,1 (C_1) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3327 (δ O-H), 2954 (ν C-H_{arom}), 2922 (ν C-H_{alkyl}), 2856 (ν C-H_{alkyl}), 2821 (ν H₃C-O), 1610 (ν C=C), 1506 (ν C=C), 1458 (δ C-H_{alkyl}), 1240 (ν C_{arom}-O), 1151 (ν C-O), 1124 (ν C-O), 1068 (ν C-O), 1004 (ν C-O), 923 (δ C-H_{arom}), 821 (δ C-H_{arom}), 807 (δ C-H_{arom}), 516 (ν C-Br).

SMHR (SM-IES) m/z calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{BrO}_2$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 375,0954 ; trouvé 375,0943.



Formule brute : $C_{16}H_{25}ClO$

M = 268,83 g.mol⁻¹

1-(4-butyl-3-chlorophényl)-4-méthylpentan-2-ol (3ga).

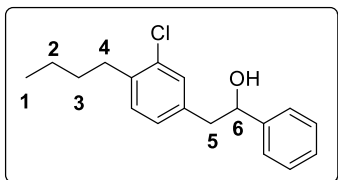
Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,43 ; 80 mg ; 0,298 mmol ; 50 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,20 (d, J = 1,7 Hz, 1H, H_{AR}), 7,15 (d, J = 7,7 Hz, 1H, H_{AR}), 7,03 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H, H_{AR}), 3,87 (tt, J = 8,5, 4,1 Hz, 1H, H₆), 2,77–2,67 (m, 3H, H₅, H₄), 2,57 (dd, J = 13,7, 8,5 Hz, 1H, H₅), 1,87–1,76 (m, 1H, H₈), 1,63–1,55 (m, 2H, H₇), 1,49–1,27 (m, 5H, H₂, H₃, H_{OH}), 0,97–0,90 (m, 9H, H₁, H₉, H₁₀) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 138,5, 138,0, 134,0, 130,4, 130,3, 127,9, 70,6 (C₆), 46,2 (C₇), 43,9 (C₅), 33,1 (C₄), 32,1 (C₃), 24,8 (C₈), 23,5 (C₁₀), 22,6 (C₉), 22,2 (C₂), 14,1 (C₁) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3336 (δ O-H), 2953 (ν C-H_{arom}), 2926 (ν C-H_{alkyl}), 2868 (ν C-H_{alkyl}), 1608 (ν C=C), 1490 (ν C=C), 1465 (δ C-H_{alkyl}), 1458 (δ C-H_{alkyl}), 1047 (ν C-O), 817 (δ C-H_{arom}), 690 (ν C-Cl).

SMHR (SM-IES) m/z calculé pour C₁₆H₂₅ClNaO [M+Na]⁺ 291,1486 ; trouvé 291,1480.



Formule brute : $C_{18}H_{21}ClO$

M = 288,82 g.mol⁻¹

2-(4-butyl-3-chlorophényl)-1-phényléthan-1-ol (3gb).

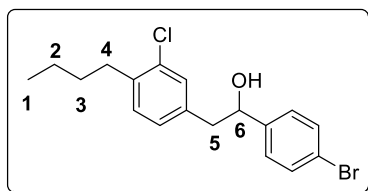
Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,54 ; 111 mg ; 0,384 mmol ; 65 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,36 (d, J = 4,4 Hz, 4H, H_{AR}), 7,33–7,28 (m, 1H, H_{AR}), 7,21 (d, J = 1,8 Hz, 1H, H_{AR}), 7,13 (d, J = 7,7 Hz, 1H, H_{AR}), 7,00 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H, H_{AR}), 4,88 (dd, J = 8,2, 5,0 Hz, 1H, H₆), 3,00–2,90 (m, 2H, H₅), 2,70 (dd, J = 8,6, 7,0 Hz, 2H, H₄), 1,79 (bs, 1H, H_{OH}), 1,63–1,55 (m, 2H, H₃), 1,43–1,34 (m, 2H, H₂), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 143,8, 138,6, 137,4, 133,9, 130,4, 130,3, 128,6, 128,0, 127,8, 126,0, 75,2 (C₆), 45,3 (C₅), 33,1 (C₄), 32,1 (C₃), 22,6 (C₂), 14,1 (C₁) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3356 (δ O-H), 2954 (ν C-H_{arom}), 2926 (ν C-H_{alkyl}), 2860 (ν C-H_{alkyl}), 1606 (ν C=C), 1490 (ν C=C), 1455 (δ C-H_{alkyl}), 1047 (ν C-O), 810 (δ C-H_{arom}), 754 (δ C-H_{arom}), 698 (δ C-H_{arom}), 690 (ν C-Cl).

SMHR (SM-IES) m/z calculé pour C₁₈H₂₀Cl [M-H₂O+H]⁺ 271,1248 ; trouvé 271,1244.



Formule brute : $C_{18}H_{20}BrClO$

M = 367,71 g.mol⁻¹

1-(4-bromophenyl)-2-(4-butyl-3-chlorophenyl)éthan-1-ol (3gh).

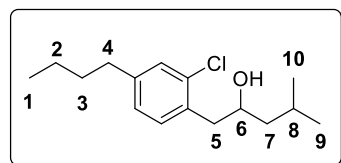
Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,36 ; 158 mg ; 0,430 mmol ; 72 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H, H_{AR}), 7,24–7,18 (m, 3H, H_{AR}), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H, H_{AR}), 6,97 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H, H_{AR}), 4,84 (dd, J = 8,3, 4,9 Hz, 1H, H₆), 2,96–2,84 (m, 2H, H₅), 2,73–2,66 (m, 2H, H₄), 1,83 (bs, 1H, H_{OH}), 1,63–1,55 (m, 2H, H₃), 1,38 (dt, J = 14,6, 7,3 Hz, 2H, H₂), 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 142,7, 138,7, 136,9, 133,9, 131,5, 130,3, 130,3, 127,9, 127,7, 121,5, 74,5 (C₆), 45,1 (C₅), 33,0 (C₄), 32,0 (C₃), 22,6 (C₂), 14,0 (C₁) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3307 (δ O-H), 2958 (ν C-H_{arom}), 2922 (ν C-H_{alkyl}), 2858 (ν C-H_{alkyl}), 1593 (ν C=C), 1489 (ν C=C), 1456 (δ C-H_{alkyl}), 1049 (ν C-O), 821 (δ C-H_{arom}), 690 (ν C-Cl), 594 (ν C-Br).

SMHR (SM-IES) m/z calculé pour C₁₈H₁₉BrCl [M-H₂O+H]⁺ 349,0353 ; trouvé 349,0323.



Formule brute : $C_{16}H_{25}ClO$

M = 268,83 g.mol⁻¹

1-(4-butyl-2-chlorophenyl)-4-méthylpentan-2-ol (3ha).

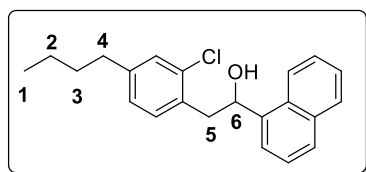
Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,40 ; 96 mg ; 0,357 mmol ; 60 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,19 (d, J = 1,8 Hz, 1H, H_{AR}), 7,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H, H_{AR}), 7,02 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H, H_{AR}), 3,98 (tt, J = 8,7, 4,1 Hz, 1H, H₆), 2,98 (dd, J = 13,7, 3,8 Hz, 1H, H₅), 2,67 (dd, J = 13,7, 8,7 Hz, 1H, H₅), 2,59–2,53 (m, 2H, H₄), 1,91–1,77 (m, 1H, H₈), 1,61–1,31 (m, 7H, H₂, H₃, H₇, H_{OH}), 0,98–0,90 (m, 9H, H₁, H₉, H₁₀) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 143,1, 134,1, 133,6, 131,7, 129,6, 127,0, 69,4 (C₆), 46,5 (C₇), 42,0 (C₅), 35,0 (C₄), 33,5 (C₃), 24,9 (C₈), 23,5 (C₁₀), 22,4 (C₉), 22,2 (C₂), 14,0 (C₁) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3327 (δ O-H), 2953 (ν C-H_{arom}), 2926 (ν C-H_{alkyl}), 2868 (ν C-H_{alkyl}), 1608 (ν C=C), 1490 (ν C=C), 1465 (δ C-H_{alkyl}), 1458 (δ C-H_{alkyl}), 1049 (ν C-O), 819 (δ C-H_{arom}), 690 (ν C-Cl).

SMHR (SM-IES) m/z calculé pour C₁₆H₂₅ClNaO [M+Na]⁺ 291,1486 ; trouvé 291,1477.



Formule brute : $C_{22}H_{23}ClO$

M = 338,88 g.mol⁻¹

2-(4-butyl-2-chlorophényl)-1-(naphtalèn-1-yl)éthan-1-ol (3hj).

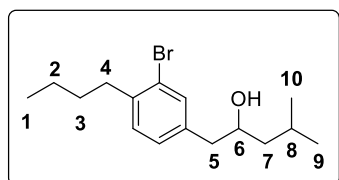
Solide blanc, **P_f** = 76–78 °C ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,60 ; 133 mg ; 0,392 mmol ; 66 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 8,33–8,27 (m, 1H, H_{AR}), 7,92–7,87 (m, 1H, H_{AR}), 7,82–7,75 (m, 2H, H_{AR}), 7,56–7,47 (m, 3H, H_{AR}), 7,26 (d, J = 1,9 Hz, 1H, H_{AR}), 7,20 (d, J = 7,7 Hz, 1H, H_{AR}), 7,01 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H, H_{AR}), 5,79 (dd, J = 9,5, 3,7 Hz, 1H, H₆), 3,45 (dd, J = 14,0, 3,7 Hz, 1H, H₅), 3,12 (dd, J = 14,0, 9,5 Hz, 1H, H₅), 2,61–2,55 (m, 2H, H₄), 1,98 (bs, 1H, H_{OH}), 1,64–1,56 (m, 2H, H₃), 1,41–1,32 (m, 2H, H₂), 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 143,5, 140,0, 134,1, 133,9, 133,2, 132,2, 130,6, 129,6, 129,0, 128,2, 127,1, 126,2, 125,7, 125,7, 123,4, 123,1, 70,3 (C₆), 42,8 (C₅), 35,1 (C₄), 33,5 (C₃), 22,4 (C₂), 14,1 (C₁) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3356 (δ O-H), 2958 (ν C-H_{arom}), 2922 (ν C-H_{alkyl}), 2872 (ν C-H_{alkyl}), 1506 (ν C=C), 1456 (δ C-H_{alkyl}), 1049 (ν C-O), 827 (δ C-H_{arom}), 790 (δ C-H_{arom}), 771 (δ C-H_{arom}), 690 (ν C-Cl).

SMHR (SM-IES) m/z calculé pour $C_{22}H_{22}Cl$ [M-H₂O+H]⁺ 321,1405 ; trouvé 321,1397.



Formule brute : $C_{16}H_{25}BrO$

M = 313,28 g.mol⁻¹

1-(3-bromo-4-butylphényl)-4-méthylpentan-2-ol (3ia).

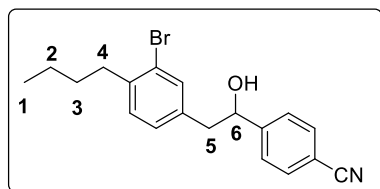
Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,52 ; 112 mg ; 0,358 mmol ; 60 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,40 (d, J = 1,8 Hz, 1H, H_{AR}), 7,15 (d, J = 7,7 Hz, 1H, H_{AR}), 7,08 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H, H_{AR}), 3,87 (tt, J = 8,5, 4,1 Hz, 1H, H₆), 2,77–2,67 (m, 3H, H₄, H₅), 2,56 (dd, J = 13,7, 8,5 Hz, 1H, H₅), 1,87–1,77 (m, 1H, H₈), 1,62–1,55 (m, 2H, H₇), 1,49–1,27 (m, 5H, H₂, H₃, H_{OH}), 0,98–0,90 (m, 9H, H₁, H₉, H₁₀) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 140,2, 138,3, 133,6, 130,4, 128,6, 124,6, 70,7 (C₆), 46,2 (C₇), 43,8 (C₅), 35,6 (C₄), 32,3 (C₃), 24,8 (C₈), 23,6 (C₁₀), 22,6 (C₉), 22,2 (C₂), 14,1 (C₁) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3336 (δ O-H), 2953 (ν C-H_{arom}), 2924 (ν C-H_{alkyl}), 2860 (ν C-H_{alkyl}), 1604 (ν C=C), 1489 (ν C=C), 1465 (δ C-H_{alkyl}), 1458 (δ C-H_{alkyl}), 1037 (ν C-O), 817 (δ C-H_{arom}), 675 (ν C-Br).

SMHR (SM-IES) m/z calculé pour C₁₆H₂₄Br [M-H₂O+H]⁺ 295,1056 ; trouvé 295,1038.



Formule brute : C₁₉H₂₀BrNO

M = 358,28 g.mol⁻¹

4-(2-(3-bromo-4-butylphényl)-1-hydroxyéthyl)benzonitrile (3ii).

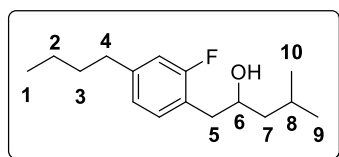
Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (6/4)) = 0,38 ; 167 mg ; 0,466 mmol ; 78 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 2H, H_{AR}), 7,48–7,43 (m, 2H, H_{AR}), 7,37 (d, J = 1,8 Hz, 1H, H_{AR}), 7,14 (d, J = 7,7 Hz, 1H, H_{AR}), 7,00 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H, H_{AR}), 4,94 (dt, J = 8,6, 4,5 Hz, 1H, H₆), 2,96 (dd, J = 13,8, 4,5 Hz, 1H, H₅), 2,87 (dd, J = 13,8, 8,6 Hz, 1H, H₅), 2,74–2,67 (m, 2H, H₄), 2,01 (s, J = 3,2 Hz, 1H, H_{OH}), 1,62–1,54 (m, 2H, H₃), 1,44–1,35 (m, 2H, H₂), 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 148,9, 140,9, 136,5, 133,7, 132,4, 130,5, 128,6, 126,7, 124,7, 118,9, 111,6, 74,5 (C₆), 45,2 (C₅), 35,6 (C₄), 32,2 (C₃), 22,6 (C₂), 14,1 (C₁) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3442 (δ O-H), 2953 (ν C-H_{arom}), 2926 (ν C-H_{alkyl}), 2858 (ν C-H_{alkyl}), 2227 (ν C≡N), 1606 (ν C=C), 1489 (ν C=C), 1400 (δ C-H_{alkyl}), 1037 (ν C-O), 831 (δ C-H_{arom}), 673 (ν C-Br).

SMHR (SM-IES) m/z calculé pour C₁₉H₁₉BrN [M-H₂O+H]⁺ 340,0695 ; trouvé 340,0698.



Formule brute : C₁₆H₂₅FO

M = 252,37 g.mol⁻¹

1-(4-butyl-2-fluorophényl)-4-méthylpentan-2-ol (3ja).

Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,49 ; 90 mg ; 0,357 mmol ; 60 %.

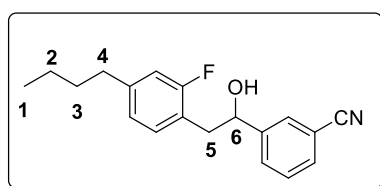
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,12 (t, J = 7,8 Hz, 1H, H_{AR}), 6,92–6,84 (m, 2H, H_{AR}), 3,92 (tt, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H, H₆), 2,85 (dd, J = 13,7, 4,2 Hz, 1H, H₅), 2,66–2,54 (m, 3H, H₄, H₅), 1,83 (dddd, J = 13,3, 12,1, 8,8, 6,6 Hz, 1H, H₈), 1,59 (tt, J = 9,0, 6,9 Hz, 3H, H₇, H_{OH}), 1,49–1,28 (m, 4H, H₂, H₃), 0,97–0,88 (m, 9H, H₁, H₉, H₁₀) ppm.

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) : δ = 161,4 (d, J = 244,4 Hz, C_F), 143,7 (d, J = 7,5 Hz), 131,6 (d, J = 5,5 Hz), 124,1 (d, J = 3,0 Hz), 122,6 (d, J = 16,1 Hz), 115,3 (d, J = 22,0 Hz), 69,9 (C_6), 46,3 (C_7), 37,6 (C_5), 35,2 (C_4), 33,4 (C_3), 24,8 (C_8), 23,5 (C_{10}), 22,4 (C_9), 22,2 (C_2), 14,0 (C_1) ppm.

^{19}F RMN (375 MHz, CDCl_3) : δ = -118,6 ppm.

IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3334 (δ O-H), 2954 (ν C-H_{arom}), 2926 (ν C-H_{alkyl}), 2868 (ν C-H_{alkyl}), 1627 (ν C=C), 1508 (ν C=C), 1465 (δ C-H_{alkyl}), 1458 (δ C-H_{alkyl}), 1118 (ν C-F), 1026 (ν C-O), 819 (δ C-H_{arom}).

SMHR (SM-IES) m/z calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{F}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 235,1857 ; trouvé 235,1876.



Formule brute : $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FNO}$

M = 297,37 g.mol⁻¹

3-(2-(4-butyl-2-fluorophényl)-1-hydroxyéthyl)benzonitrile (3je).

Huile incolore ; R_f (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,16 ; 115 mg ; 0,387 mmol ; 65 %.

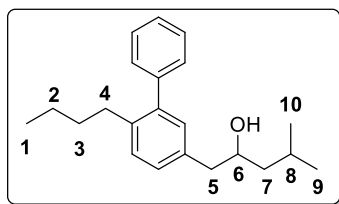
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7,67–7,63 (m, 1H, H_AR), 7,61–7,54 (m, 2H, H_AR), 7,44 (td, J = 7,8, 0,6 Hz, 1H, H_AR), 7,01 (t, J = 7,8 Hz, 1H, H_AR), 6,91–6,84 (m, 2H, H_AR), 4,98 (dd, J = 8,5, 4,8 Hz, 1H, H_6), 3,06 (dd, J = 13,8, 4,8 Hz, 1H, H_5), 2,92 (dd, J = 13,8, 8,5 Hz, 1H, H_5), 2,61–2,55 (m, 2H, H_4), 1,87 (bs, 1H, H_OH), 1,63–1,55 (m, 2H, H_3), 1,39–1,30 (m, 2H, H_2), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H, H_1) ppm.

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) : δ = 161,3 (d, J = 244,8 Hz, C_F), 145,4, 144,5 (d, J = 7,5 Hz), 131,6 (d, J = 5,2 Hz), 131,2, 130,4, 129,6, 129,1, 124,2 (d, J = 3,1 Hz), 121,0 (d, J = 15,8 Hz), 118,9, 115,3 (d, J = 21,6 Hz), 112,3, 73,2 (C_6), 39,3 (C_5), 35,2 (d, J = 1,5 Hz, C_4), 33,3 (C_3), 22,3 (C_2), 14,0 (C_1) ppm.

^{19}F RMN (375 MHz, CDCl_3) : δ = -118,8 ppm.

IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3408 (δ O-H), 2954 (ν C-H_{arom}), 2927 (ν C-H_{alkyl}), 2858 (ν C-H_{alkyl}), 2229 (ν C=C), 1627 (ν C=C), 1508 (ν C=C), 1423 (δ C-H_{alkyl}), 1109 (ν C-F), 1053 (ν C-O), 810 (δ C-H_{arom}), 794 (δ C-H_{arom}).

SMHR (SM-IES) m/z calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FNNaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 320,1421 ; trouvé 320,1431.



Formule brute : $C_{22}H_{30}O$

M = 310,48 g.mol⁻¹

1-(6-butyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-4-méthylpentan-2-ol (3ka).

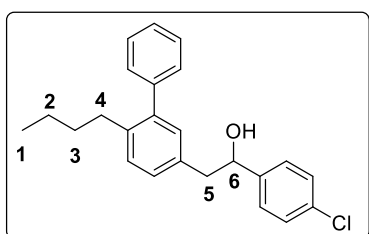
Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,59 ; 92 mg ; 0,296 mmol ; 50 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,45–7,29 (m, 5H, H_{Ph}), 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H, H_{AR}), 7,17 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H, H_{AR}), 7,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H, H_{AR}), 3,93 (tt, J = 8,5, 4,0 Hz, 1H, H₆), 2,83 (dd, J = 13,6, 4,0 Hz, 1H, H₅), 2,66–2,55 (m, 3H, H₄, H₅), 1,86 (dddd, J = 13,4, 12,2, 8,7, 6,6 Hz, 1H, H₈), 1,53–1,44 (m, 3H, H₃, H₇), 1,38–1,31 (m, 1H, H₇), 1,24 (q, J = 7,4 Hz, 2H, H₂), 0,95 (dd, J = 10,7, 6,6 Hz, 6H, H₉, H₁₀), 0,81 (t, J = 7,3 Hz, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 142,0, 142,0, 138,5, 135,7, 131,0, 129,5, 129,2, 128,4, 128,0, 126,7, 70,7 (C₆), 46,2 (C₇), 44,2 (C₅), 33,6 (C₄), 32,3 (C₃), 24,7 (C₈), 23,4 (C₁₀), 22,5 (C₉), 22,1 (C₂), 13,8 (C₁) ppm.

IR (ATR) ν_{max} /cm⁻¹ : 3348 (δ O-H), 2953 (ν C-H_{arom}), 2924 (ν C-H_{alkyl}), 2866 (ν C-H_{alkyl}), 1600 (ν C=C), 1487 (ν C=C), 1458 (δ C-H_{alkyl}), 1022 (ν C-O), 821 (δ C-H_{arom}), 758 (δ C-H_{arom}), 700 (δ C-H_{arom}).

SMHR (SM-IES) m/z calculé pour C₂₂H₂₉ [M-H₂O+H]⁺ 293,2264 ; trouvé 293,2274.



Formule brute : $C_{24}H_{25}ClO$

M = 364,91 g.mol⁻¹

2-(6-butyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1-(4-chlorophényl)éthan-1-ol (3kg).

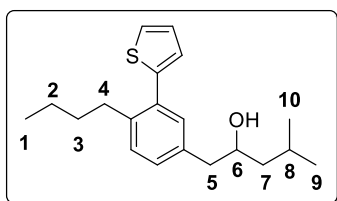
Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,41 ; 164 mg ; 0,449 mmol ; 75 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,47–7,25 (m, 10H, H_{AR}), 7,16 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H, H_{AR}), 7,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H, H_{AR}), 4,92 (dd, J = 8,5, 4,8 Hz, 1H, H₆), 3,03 (dd, J = 13,7, 4,8 Hz, 1H, H₅), 2,96 (dd, J = 13,7, 8,5 Hz, 1H, H₅), 2,63–2,56 (m, 2H, H₄), 2,03 (bs, 1H, H_{OH}), 1,52–1,44 (m, 2H, H₃), 1,29–1,22 (m, 2H, H₂), 0,87–0,81 (m, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 142,5, 142,2, 141,9, 139,0, 134,7, 133,3, 131,3, 129,6, 129,3, 128,6, 128,5, 128,1, 127,4, 126,9, 74,7 (C₆), 45,9 (C₅), 33,7 (C₄), 32,5 (C₃), 22,6 (C₂), 14,0 (C₁) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3340 (δ O-H), 2953 (ν C-H_{arom}), 2924 (ν C-H_{alkyl}), 2858 (ν C-H_{alkyl}), 1598 (ν C=C), 1487 (ν C=C), 1012 (ν C-O), 827 (δ C-H_{arom}), 758 (δ C-H_{arom}), 700 (δ C-H_{arom}), 542 (ν C-Cl).

SMHR (SM-IES) m/z calculé pour C₂₄H₂₄Cl [M-H₂O+H]⁺ 347,1561 ; trouvé 347,1567.



Formule brute : C₂₀H₂₈OS

M = 316,50 g.mol⁻¹

1-(4-butyl-3-(thiophen-2-yl)phényl)-4-méthylpentan-2-ol (3la).

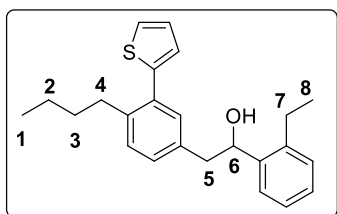
Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,44 ; 114 mg ; 0,360 mmol ; 60 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,36 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H, H_{AR}), 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 2H, H_{Thiophène}), 7,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H, H_{Thiophène}), 7,10 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H, H_{AR}), 7,04 (dd, J = 3,5, 1,2 Hz, 1H, H_{AR}), 3,93 (tt, J = 9,4, 4,7 Hz, 1H, H₆), 2,83 (dd, J = 13,7, 3,9 Hz, 1H, H₅), 2,75–2,68 (m, 2H, H₄), 2,63 (dd, J = 13,7, 8,6 Hz, 1H, H₅), 1,91–1,80 (m, 1H, H₈), 1,58–1,47 (m, 4H, H₃, H₇), 1,39–1,28 (m, 3H, H₂, H_{OH}), 0,96 (dd, J = 10,5, 6,6 Hz, 6H, H₉, H₁₀), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 143,0, 139,6, 136,0, 134,2, 132,1, 130,0, 129,2, 127,1, 126,5, 125,2, 70,7 (C₆), 46,3 (C₇), 44,1 (C₅), 33,9 (C₄), 33,0 (C₃), 24,9 (C₈), 23,6 (C₁₀), 22,8 (C₉), 22,2 (C₂), 14,0 (C₁) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3381 (δ O-H), 2953 (ν C-H_{arom}), 2926 (ν C-H_{alkyl}), 2866 (ν C-H_{alkyl}), 1608 (ν C=C), 1490 (ν C=C), 1465 (δ C-H_{alkyl}), 1438 (δ C-H_{alkyl}), 1028 (ν C-O), 827 (δ C-H_{arom}), 692 (δ C-H_{thio}).

SMHR (SM-IES) m/z calculé pour C₂₀H₂₇S [M-H₂O+H]⁺ 299,1828 ; trouvé 299,1823.



Formule brute : C₂₄H₂₈OS

M = 364,55 g.mol⁻¹

2-(4-butyl-3-(thiophen-2-yl)phényl)-1-(2-éthylphényl)éthan-1-ol (3ld).

Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,45 ; 137 mg ; 0,376 mmol ; 63 %.

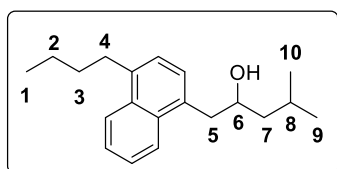
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,58 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 1H, H_{AR}), 7,34 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H, H_{AR}), 7,29–7,23 (m, 2H, H_{Thi}), 7,23–7,20 (m, 2H, H_{AR}, H_{Thi}), 7,18 (ddd, J = 6,5, 3,9, 1,8 Hz,

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7,08 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H, H_{AR}), 6,99 (dd, J = 3,5, 1,2 Hz, 1H, H_{AR}), 5,18 (ddd, J = 7,7, 4,6, 2,9 Hz, 1H, H_6), 3,05–2,91 (m, 2H, H_5), 2,72–2,56 (m, 4H, H_4 , H_7), 1,87 (d, J = 2,9 Hz, 1H, H_{OH}), 1,56–1,47 (m, 2H, H_3), 1,35–1,27 (m, 2H, H_2), 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H, H_8), 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 3H, H_1) ppm.

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) : δ = 143,0, 141,5, 140,7, 139,8, 135,8, 134,1, 132,1, 129,9, 129,2, 128,6, 127,7, 127,0, 126,5, 126,4, 125,7, 125,2, 71,2 (C_6), 45,2 (C_5), 33,9 (C_4), 33,0 (C_3), 25,3 (C_7), 22,7 (C_2), 15,7 (C_8), 14,0 (C_1) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3336 (δ O-H), 2954 (ν C- H_{arom}), 2926 (ν C- H_{alkyl}), 2870 (ν C- H_{alkyl}), 1608 (ν C=C), 1489 (ν C=C), 1456 (δ C- H_{alkyl}), 1037 (ν C-O), 829 (δ C- H_{arom}), 754 (δ C- H_{arom}), 692 (δ C- H_{thio}).

SMHR (SM-IES) m/z calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{KOS}$ $[\text{M}+\text{K}]^+$ 403,1492 ; trouvé 403,1458.



Formule brute : $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}$

$M = 284,44 \text{ g.mol}^{-1}$

1-(4-butyl-1-naphthyl)-4-méthylpentan-2-ol (3ma).

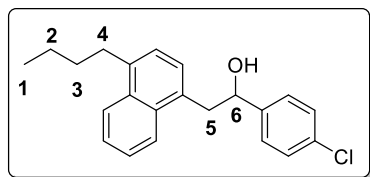
Huile incolore ; R_f (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,47 ; 75 mg ; 0,264 mmol ; 53 %.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ = 8,14–8,03 (m, 2H, H_{AR}), 7,57–7,49 (m, 2H, H_{AR}), 7,31–7,26 (m, 2H, H_{AR}), 4,05 (tt, J = 9,0, 3,8 Hz, 1H, H_6), 3,33 (dd, J = 14,0, 3,8 Hz, 1H, H_5), 3,06 (t, J = 7,8 Hz, 2H, H_4), 2,98 (dd, J = 14,0, 9,0 Hz, 1H, H_5), 1,90 (dddd, J = 13,3, 12,0, 5,9, 3,9 Hz, 1H, H_8), 1,78–1,70 (m, 2H, H_7), 1,65–1,57 (m, 1H), 1,52–1,43 (m, 4H, H_2 , H_3 , H_{OH}), 1,02–0,96 (m, 6H, H_9 , H_{10}), 0,93 (d, J = 6,5 Hz, 3H, H_1) ppm.

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) : δ = 138,2, 132,9, 132,7, 132,6, 127,5, 125,6, 125,5, 125,5, 124,8, 124,6, 70,1 (C_6), 46,7 (C_7), 41,9 (C_5), 33,1 (C_4), 33,0 (C_3), 24,9 (C_8), 23,7 (C_{10}), 23,0 (C_9), 22,2 (C_2), 14,1 (C_1) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3292 (δ O-H), 2953 (ν C- H_{arom}), 2924 (ν C- H_{alkyl}), 2866 (ν C- H_{alkyl}), 1595 (ν C=C), 1508 (ν C=C), 1463 (δ C- H_{alkyl}), 1458 (δ C- H_{alkyl}), 1026 (ν C-O), 817 (δ C- H_{arom}), 748 (δ C- H_{arom}).

SMHR (SM-IES) m/z calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{27}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 267,2107 ; trouvé 267,2118.



Formule brute : $C_{22}H_{23}ClO$

M = 338,88 g.mol⁻¹

2-(4-butyl-1-naphthyl)-1-(4-chlorophenyl)éthan-1-ol (3mg).

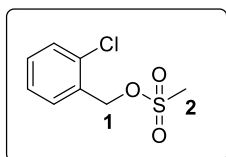
Solide blanc, P_f = 90-92 °C ; R_f (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,50 ; 99 mg ; 0,292 mmol ; 49 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 8,17–8,05 (m, 2H, H_{AR}), 7,61–7,49 (m, 2H, H_{AR}), 7,40–7,30 (m, 4H, H_{AR}), 7,26–7,20 (m, 2H, H_{AR}), 5,04 (dd, J = 9,0, 4,3 Hz, 1H, H₆), 3,49 (dd, J = 14,1, 4,3 Hz, 1H, H₅), 3,30 (dd, J = 14,1, 9,0 Hz, 1H, H₅), 3,06 (t, J = 7,8 Hz, 2H, H₄), 1,92 (bs, 1H, H_{OH}), 1,73 (p, J = 7,8 Hz, 2H, H₃), 1,47 (s, J = 7,4 Hz, 2H, H₂), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 142,7, 138,7, 133,3, 132,6, 132,5, 131,7, 128,7, 127,8, 127,3, 125,8, 125,6, 125,6, 125,0, 124,4, 73,8 (C₆), 43,6 (C₅), 33,1 (C₄), 33,0 (C₃), 23,0 (C₂), 14,1 (C₁) ppm.

IR (ATR) ν_{max}/cm^{-1} : 3365 (δ O-H), 2956 (ν C-H_{arom}), 2920 (ν C-H_{alkyl}), 2854 (ν C-H_{alkyl}), 1492 (ν C=C), 1456 (δ C-H_{alkyl}), 1051 (ν C-O), 827 (δ C-H_{arom}), 777 (δ C-H_{arom}), 540 (ν C-Cl).

SMHR (SM-IES) m/z calculé pour C₂₃H₂₅ [M-H₂O+H]⁺ 321,1405 ; trouvé 321,1396.



Formule brute : $C_8H_9ClO_3S$

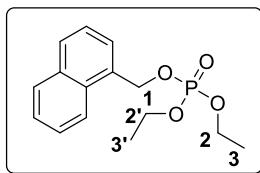
M = 220,67 g.mol⁻¹

Mésylate de 2-chlorobenzyl (4).

Huile incolore ; R_f (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,08 ; 77 mg ; 0,349 mmol ; 59 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,52–7,49 (m, 1H, H_{AR}), 7,45–7,41 (m, 1H, H_{AR}), 7,37–7,30 (m, 2H, H_{AR}), 5,35 (s, 2H, H₁), 3,02 (s, 3H, H₂) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 134,2, 131,3, 130,9, 130,8, 129,9, 127,4, 68,8 (C₁), 38,1 (C₂) ppm.



Formule brute : $C_{15}H_{19}O_4P$

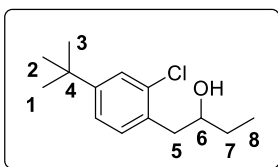
M = 294,29 g.mol⁻¹

(naphthalèn-1-ylméthyl)phosphate de diéthyle (5).

Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,03 ; 106 mg ; 0,359 mmol ; 60 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 8,14–8,09 (m, 1H, H_{AR}), 7,87 (tt, J = 8,4, 1,0 Hz, 2H, H_{AR}), 7,60–7,43 (m, 4H, H_{AR}), 5,53 (d, J = 7,8 Hz, 2H, H₁), 4,06 (dq, J = 7,8, 7,1, 3,1 Hz, 4H, H₂, H_{2'}), 1,26 (td, J = 7,1, 1,0 Hz, 6H, H₃, H_{3'}) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 133,7, 131,6, 131,6, 131,4, 129,6, 128,6, 127,1, 126,6, 126,0, 125,2, 123,5, 67,5 (C₁), 67,5 (C₁), 63,9 (C₂), 63,8 (C₂), 16,1 (C₃), 16,0 (C₃) ppm.



Formule brute : $C_{14}H_{21}ClO$

M = 240,77 g.mol⁻¹

1-(4-(tert-butyl)-2-chlorophényl)butan-2-ol (3hl).

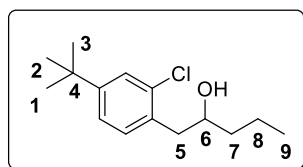
Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,37 ; 77 mg ; 0,320 mmol ; 54 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,37 (d, J = 1,8 Hz, 1H, H_{AR}), 7,22 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H, H_{AR}), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H_{AR}), 3,92–3,76 (m, 1H, H₆), 2,99 (dd, J = 13,7, 4,1 Hz, 1H, H₅), 2,71 (dd, J = 13,7, 8,6 Hz, 1H, H₅), 1,66–1,53 (m, 2H, H₇), 1,52 (bs, 1H, H_{OH}), 1,30 (s, 9H, H₁, H₂, H₃), 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3H, H₈) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 151,5, 134,1, 133,5, 131,4, 126,8, 124,0, 72,7 (C₆), 40,9 (C₇), 34,7 (C₅), 31,3 (C₁, C₂, C₃), 30,0 (C₄), 10,1 (C₈) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3211 (δ O-H), 2954 (ν C-H_{arom}), 2922 (ν C-H_{alkyl}), 2870 (ν C-H_{alkyl}), 1608 (ν C=C), 1489 (ν C=C), 1462 (δ C-H_{alkyl}), 1388 (δ C-H_{t-Bu}), 1361 (δ C-H_{t-Bu}), 1056 (ν C-O), 873 (δ C-H_{arom}), 813 (δ C-H_{arom}), 621 (ν C-Cl).

SMHR (SM-IES) m/z calculé pour $C_{14}H_{21}ClNaO$ [M+Na]⁺ 263,1173 ; trouvé 263,1169.



Formule brute : $C_{15}H_{23}ClO$

M = 254,80 g.mol⁻¹

1-(4-(tert-butyl)-2-chlorophényl)butan-2-ol (3hm).

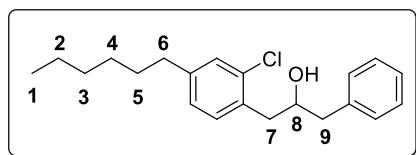
Huile incolore ; R_f (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,45 ; 91 mg ; 0,357 mmol ; 60 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,37 (d, J = 1,8 Hz, 1H, H_{AR}), 7,22 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H, H_{AR}), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H_{AR}), 3,92 (ddd, J = 12,5, 5,1, 3,3 Hz, 1H, H₆), 2,99 (dd, J = 13,7, 3,9 Hz, 1H, H₅), 2,70 (dd, J = 13,7, 8,7 Hz, 1H, H₅), 1,61–1,45 (m, 5H, H₇, H₈, H_{OH}), 1,30 (s, 9H, H₁, H₂, H₃), 0,95 (t, J = 6,9 Hz, 3H, H₉) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 151,5, 134,1, 133,5, 131,5, 126,8, 124,0, 71,1 (C₆), 41,4 (C₇), 39,4 (C₅), 34,7 (C₄), 31,3 (C₁, C₂, C₃), 19,0 (C₈), 14,2 (C₉) ppm.

IR (ATR) ν_{max}/cm^{-1} : 3242 (δ O-H), 2954 (ν C-H_{arom}), 2924 (ν C-H_{alkyl}), 2868 (ν C-H_{alkyl}), 1608 (ν C=C), 1489 (ν C=C), 1462 (δ C-H_{alkyl}), 1388 (δ C-H_{t-Bu}), 1361 (δ C-H_{t-Bu}), 1047 (ν C-O), 875 (δ C-H_{arom}), 813 (δ C-H_{arom}), 623 (ν C-Cl).

SMHR (SM-IES) m/z calculé pour $C_{15}H_{22}Cl$ [M-H₂O+H]⁺ 237,1405 ; trouvé 237,1414.



Formule brute : $C_{21}H_{27}ClO$

M = 330,90 g.mol⁻¹

1-(2-chloro-4-hexylphényl)-3-phénylpropan-2-ol (3hn).

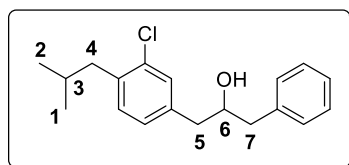
Huile incolore ; R_f (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,33 ; 102 mg ; 0,308 mmol ; 52 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,34–7,28 (m, 2H, H_{AR}), 7,26–7,20 (m, 3H, H_{AR}), 7,20–7,16 (m, 2H, H_{AR}), 7,01 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H, H_{AR}), 4,16 (tt, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H, H₈), 3,03 (dd, J = 13,7, 4,4 Hz, 1H, H₇), 2,90 (dd, J = 13,7, 4,3 Hz, 1H, H₇), 2,81 (ddd, J = 18,2, 13,7, 8,5 Hz, 2H, H₉), 2,59–2,51 (m, 2H, H₆), 1,62–1,55 (m, 3H, H₅, H_{OH}), 1,38–1,22 (m, 6H, H₄, H₃, H₂), 0,92–0,84 (m, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 143,1, 138,4, 134,0, 133,3, 131,5, 129,4, 128,5, 126,9, 126,5, 72,1 (C₈), 43,6 (C₇), 40,7 (C₉), 35,2 (C₆), 31,7 (C₅), 31,2 (C₄), 28,9 (C₃), 22,6 (C₂), 14,1 (C₁) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3385 (δ O-H), 2953 (ν C-H_{arom}), 2924 (ν C-H_{alkyl}), 2854 (ν C-H_{alkyl}), 1604 (ν C=C), 1492 (ν C=C), 1454 (δ C-H_{alkyl}), 1049 (ν C-O), 887 (δ C-H_{arom}), 821 (δ C-H_{arom}), 742 (δ C-H_{arom}), 698 (ν C-Cl).

SMHR (SM-IES) m/z calculé pour C₂₁H₂₇ClNaO [M+Na]⁺ 353,1643 ; trouvé 353,1628.



Formule brute : C₁₉H₂₃ClO

M = 302,84 g.mol⁻¹

1-(3-chloro-4-isobutylphényl)-3-phénylpropan-2-ol (3gn).

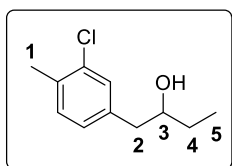
Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,50 ; 105 mg ; 0,347 mmol ; 58 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,36–7,28 (m, 2H, H_{AR}), 7,26–7,21 (m, 4H, H_{AR}), 7,11 (d, J = 7,7 Hz, 1H, H_{AR}), 7,04 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H, H_{AR}), 4,05 (tt, J = 8,2, 4,6 Hz, 1H, H₆), 2,83 (ddd, J = 21,3, 13,7, 4,6 Hz, 2H, H₅), 2,73 (ddd, J = 18,7, 13,7, 8,2 Hz, 2H, H₇), 2,57 (d, J = 7,2 Hz, 2H, H₄), 2,01–1,91 (m, 1H, H₃), 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 6H, H₁, H₂) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 138,4, 137,9, 137,4, 134,3, 131,4, 130,3, 129,5, 128,7, 127,6, 126,7, 73,4 (C₆), 43,6 (C₇), 42,6 (C₅), 42,4 (C₄), 28,9 (C₃), 22,5 (C₁), 22,5 (C₂) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3387 (δ O-H), 2953 (ν C-H_{arom}), 2920 (ν C-H_{alkyl}), 2866 (ν C-H_{alkyl}), 1604 (ν C=C), 1490 (ν C=C), 1402 (δ C-H_{i-Bu}), 1382 (δ C-H_{i-Bu}), 1047 (ν C-O), 885 (δ C-H_{arom}), 833 (δ C-H_{arom}), 744 (δ C-H_{arom}), 698 (ν C-Cl).

SMHR (SM-IES) m/z calculé pour C₁₉H₂₃ClNaO [M+Na]⁺ 325,1330 ; trouvé 325,1321.



Formule brute : C₁₁H₁₅ClO

M = 198,69 g.mol⁻¹

1-(3-chloro-4-méthylphényl)butan-2-ol (3gl).

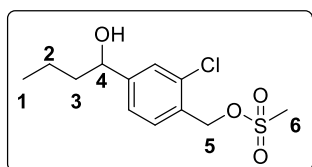
Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (9/1)) = 0,20 ; 36 mg ; 0,181 mmol ; 31 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,21 (d, J = 1,8 Hz, 1H, H_{AR}), 7,16 (dd, J = 7,7, 0,8 Hz, 1H, H_{AR}), 7,01 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H, H_{AR}), 3,73 (ddt, J = 8,3, 7,3, 4,4 Hz, 1H, H₃), 2,77 (dd, J = 13,7, 4,4 Hz, 1H, H₂), 2,60 (dd, J = 13,7, 8,3 Hz, 1H, H₂), 2,34 (s, 3H, H₁), 1,61–1,52 (m, 2H, H₄), 1,51 (bs, 1H, H_{OH}), 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3H, H₅) ppm.

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) : δ = 138,1, 134,4, 134,1, 131,1, 130,0, 127,8, 74,0 (C_3), 42,9 (C_2), 29,8 (C_4), 19,7 (C_1), 10,1 (C_5) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3338 (δ O-H), 2960 (ν C-H_{arom}), 2922 (ν C-H_{alkyl}), 2875 (ν C-H_{alkyl}), 1610 (ν C=C), 1496 (ν C=C), 1442 (δ C-H_{alkyl}), 1049 (ν C-O), 877 (δ C-H_{arom}), 810 (δ C-H_{arom}), 690 (ν C-Cl).

SMHR (SM-IES) m/z calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Cl}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 181,0779 ; trouvé 181,0776.



Formule brute : $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClO}_4\text{S}$

M = 292,77 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Mésylate de 2-chloro-4-(1-hydroxybutyl)benzyle (6).

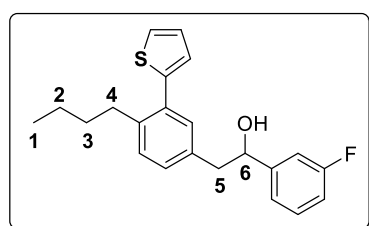
Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,17 ; 82 mg ; 0,280 mmol ; 47 %.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7,48–7,44 (m, 2H, H_{AR}), 7,28 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H, H_{AR}), 5,33 (s, 2H, H_5), 4,71 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H, H_4), 3,02 (s, 3H, H_6), 1,84 (bs, 1H, H_{OH}), 1,80–1,70 (m, 2H, H_3), 1,47–1,39 (m, 2H, H_2), 0,94 (t, 3H, H_1) ppm.

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) : δ = 148,4, 134,3, 131,0, 130,1, 127,3, 124,8, 73,4 (C_4), 68,7 (C_5), 41,3 (C_3), 38,1 (C_6), 18,9 (C_2), 14,0 (C_1) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3356 (δ O-H), 2956 (ν C-H_{arom}), 2931 (ν C-H_{alkyl}), 2870 (ν C-H_{alkyl}), 1608 (ν C=C), 1458 (δ C-H_{alkyl}), 1350 (ν S=O), 1170 (ν S=O), 1053 (ν C-O), 927 (δ C-H_{arom}), 825 (δ C-H_{arom}), 694 (ν C-Cl).

SMHR (SM-IES) m/z calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClNaO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 315,0428 ; trouvé 315,0395.



Formule brute : $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FOS}$

M = 354,48 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

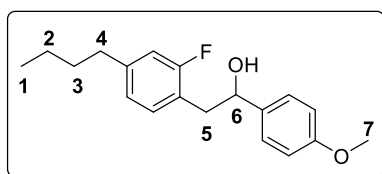
2-(4-butyl-3-(thiophen-2-yl)phényl)-1-(3-fluorophényl)éthan-1-ol (3lo).

Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,42 ; 83 mg ; 0,234 mmol ; 39 %.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7,32 (dd, J = 5,2, 1,1 Hz, 1H, H_{AR}), 7,32–7,25 (m, 1H, H_{AR}), 7,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Thiophène}}$), 7,17 (d, J = 1,9 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Thiophène}}$), 7,12 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Thiophène}}$), 7,11–7,06 (m, 3H, H_{AR}), 6,99 (dd, J = 3,5, 1,2 Hz, 1H, H_{AR}), 6,95 (ddd, J = 8,5, 2,6, 1,1 Hz, 1H, H_{AR}), 4,88 (dd, J = 8,6, 4,6 Hz, 1H, H_6), 3,00 (dd, J = 13,7, 4,6 Hz, 1H, H_5), 2,91 (dd, J =

13,7, 8,6 Hz, 1H, H₅), 2,74–2,65 (m, 2H, H₄), 1,57–1,46 (m, 2H, H₃), 1,31 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H, H₂), 0,87 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : $\delta = 163,0$ (d, $J = 246,0$ Hz), 146,6 (d, $J = 6,8$ Hz), 142,9, 140,0, 134,9, 134,2, 132,2, 130,0, 130,0 (d, $J = 8,0$ Hz), 129,2, 127,0, 126,5, 125,3, 121,6 (d, $J = 2,9$ Hz), 114,5 (d, $J = 21,1$ Hz), 113,0 (d, $J = 22,0$ Hz), 74,7 (d, $J = 1,8$ Hz, C₆), 45,6 (C₅), 33,8 (C₄), 33,0 (C₃), 22,7 (C₂), 14,0 (C₁) ppm.



Formule brute : C₁₉H₂₃FO₂

M = 302,39 g.mol⁻¹

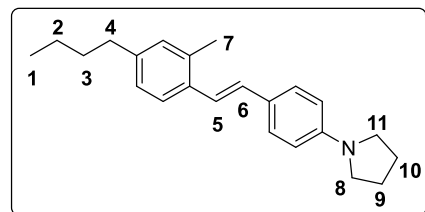
2-(4-butyl-2-fluorophényl)-1-(4-méthoxyphényl)éthan-1-ol (3jp).

Huile jaune ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,26 ; 52 mg ; 0,172 mmol ; 29 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 7,31$ – $7,27$ (m, 2H, H_{AR}), 7,05 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H, H_{AR}), 6,90–6,84 (m, 4H, H_{AR}), 4,89 (dd, $J = 8,4, 5,0$ Hz, 1H, H₆), 3,81 (s, 3H, H₇), 3,03 (dd, $J = 13,8, 5,0$ Hz, 1H, H₅), 2,97 (dd, $J = 13,8, 8,4$ Hz, 1H, H₅), 2,62–2,53 (m, 2H, H₄), 1,92 (bs, 1H, H_{OH}), 1,62–1,54 (m, 2H, H₃), 1,35 (dq, $J = 14,6, 7,3$ Hz, 2H, H₂), 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : $\delta = 161,4$ (d, $J = 244,7$ Hz), 159,2, 143,9 (d, $J = 7,6$ Hz), 136,2, 131,6 (d, $J = 5,3$ Hz), 127,2, 124,1 (d, $J = 3,0$ Hz), 122,3 (d, $J = 15,0$ Hz), 115,2 (d, $J = 21,8$ Hz), 113,9, 73,9 (C₆), 55,4 (C₇), 39,1 (C₅), 35,2 (C₄), 33,4 (C₃), 22,4 (C₂), 14,0 (C₁) ppm.

¹⁹F RMN (375 MHz, CDCl₃) : $\delta = -119,0$ ppm.



Formule brute : C₂₃H₂₉N

M = 319,49 g.mol⁻¹

(E)-1-(4-(4-butyl-2-méthylstyryl)phényl)pyrrolidine (3cu).

Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,94 ; 73 mg ; 0,228 mmol ; 38 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 7,51$ (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, H_{AR}), 7,42 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H_{AR}), 7,19–7,15 (m, 1H, H_{AR}), 7,09 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H, H₅), 7,03 (s, 1H, H_{AR}), 6,92 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H, H₆), 6,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, H_{AR}), 3,38–3,30 (m, 4H, H₈, H₁₁), 2,58 (td, $J = 7,7, 2,4$ Hz, 2H, H₄), 2,41 (s,

3H, H₇), 2,06–1,99 (m, 4H, H₉, H₁₀), 1,61 (p, $J = 7,5$ Hz, 2H, H₃), 1,38 (sext, $J = 7,4$ Hz, 2H, H₂), 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : $\delta = 147,6, 135,7, 134,7, 130,5$ (C₅), 130,4, 127,8, 127,7, 126,3 (C₆), 126,1, 124,9, 121,6, 111,9, 47,7 (C₈, C₁₁), 35,5 (C₄), 33,8 (C₃), 25,6 (C₉, C₁₀), 22,6 (C₂), 20,1 (C₇), 14,1 (C₁) ppm.

Références

- (61) Bao, M.; Nakamura, H.; Yamamoto, Y. Facile Allylative Dearomatization Catalyzed by Palladium. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (4), 759–760. <https://doi.org/10.1021/ja003718n>.
- (62) Nakamura, H.; Iwama, H.; Yamamoto, Y. Palladium- and Platinum-Catalyzed Addition of Aldehydes and Imines with Allylstannanes. Chemoselective Allylation of Imines in the Presence of Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (28), 6641–6647. <https://doi.org/10.1021/ja9608858>.
- (63) Zhang, S.; Cai, J.; Yamamoto, Y.; Bao, M. Palladium-Catalyzed Sp²–Sp³ Coupling of Chloromethylarenes with Allyltrimethoxysilane: Synthesis of Allyl Arenes. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (11), 5974–5980. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b00678>.
- (64) Zhang, S.; Ullah, A.; Yamamoto, Y.; Bao, M. Palladium-Catalyzed Regioselective Allylation of Chloromethyl(Hetero)Arenes with Allyl Pinacolborate. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359* (16), 2723–2728. <https://doi.org/10.1002/adsc.201700350>.
- (65) Zhang, S.; Wang, Y.; Feng, X.; Bao, M. Palladium-Catalyzed Amination of Chloromethylnaphthalene and Chloromethylantracene Derivatives with Various Amines. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (12), 5492–5495. <https://doi.org/10.1021/ja300164d>.
- (66) Ariafard, A.; Lin, Z. DFT Studies on the Mechanism of Allylative Dearomatization Catalyzed by Palladium. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (39), 13010–13016. <https://doi.org/10.1021/ja063944i>.
- (67) Xie, H.; Zhang, H.; Lin, Z. DFT Studies on the Palladium-Catalyzed Dearomatization Reaction between Chloromethylnaphthalene and the Cyclic Amine Morpholine. *Organometallics* **2013**, *32* (8), 2336–2343. <https://doi.org/10.1021/om301215a>.
- (68) Harada, T.; Kaneko, T.; Fujiwara, T.; Oku, A. A New Method for Preparing Benzylzinc Reagents via Homologation of Triorganozincates. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (26), 8966–8967. <https://doi.org/10.1021/jo971615q>.
- (69) Klatt, T.; Markiewicz, J. T.; Sämann, C.; Knochel, P. Strategies To Prepare and Use Functionalized Organometallic Reagents. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (10), 4253–4269. <https://doi.org/10.1021/jo500297r>.
- (70) Uchiyama, M.; Wang, C. New Formulas for Zincate Chemistry: Synergistic Effect and Synthetic Applications of Hetero-Bimetal Ate Complexes. In *Organo-di-Metallic Compounds (or Reagents): Synergistic Effects and Synthetic Applications*; Springer International Publishing, 2014; pp 159–202. https://doi.org/10.1007/3418_2013_72.
- (71) Harada, T. The Chemistry of Organozincate Compounds. In *The Chemistry of Organozinc Compounds*; John Wiley & Sons, Ltd, 2006; pp 685–711. <https://doi.org/10.1002/9780470093399.ch15>.
- (72) Wanklyn, J. A.; Frankland, E. XXII. On Some New Ethyl-Compounds Containing the Alkalimetals. *Proc. R. Soc. Lond.* **1859**, *9*, 341–345. <https://doi.org/10.1098/rspl.1857.0084>.
- (73) Wanklyn, J. A. Ueber einige neue Aethylverbindungen, welche Alkalimetalle enthalten. *Ann. Chem. Pharm.* **1858**, *108* (1), 67–79. <https://doi.org/10.1002/jlac.18581080116>.
- (74) Isobe, M.; Kondo, S.; Nagasawa, N.; Goto, T. Trialkylzinc-lithium [R₃ZnLi] a New Reagent for Conjugate Addition to α,β -Unsaturated Ketones. *Chem. Lett.* **1977**, *6* (6), 679–682. <https://doi.org/10.1246/cl.1977.679>.
- (75) Mobley, T. A.; Berger, S. NMR Spectroscopic Structural Determination of Organozinc Reagents: Evidence for “Highly Coordinated” Zincates. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38* (20), 3070–3072. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19991018\)38:20<3070::AID-ANIE3070>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19991018)38:20<3070::AID-ANIE3070>3.0.CO;2-E).
- (76) Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. Selective Carbon-Carbon Bond Formation via Transition Metal Catalysis. 3. A Highly Selective Synthesis of Unsymmetrical Biaryls and Diarylmethanes by the Nickel- or Palladium-Catalyzed Reaction of Aryl- and Benzylzinc Derivatives with Aryl Halides. *J. Org. Chem.* **1977**, *42* (10), 1821–1823. <https://doi.org/10.1021/jo00430a041>.

- (77) McCann, L. C.; Hunter, H. N.; Clyburne, J. A. C.; Organ, M. G. Higher-Order Zincates as Transmetalators in Alkyl–Alkyl Negishi Cross-Coupling. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (28), 7024–7027. <https://doi.org/10.1002/anie.201203547>.
- (78) Balkenhohl, M.; Knochel, P. Recent Advances of the Halogen–Zinc Exchange Reaction. *Chem. – Eur. J.* **2020**, *26* (17), 3688–3697. <https://doi.org/10.1002/chem.201904794>.
- (79) Kondo, Y.; Takazawa, N.; Yamazaki, C.; Sakamoto, T. Halogen–Zinc Exchange Reaction of Haloaromatics with Lithium Trimethylzincate. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (17), 4717–4718. <https://doi.org/10.1021/jo00096a005>.
- (80) Kondo, Y.; Fujinami, M.; Uchiyama, M.; Sakamoto, T. Lithium Tri-Tert-Butylzincate as a Chemoselective Metallating Reagent for Functionalized Organic Halides. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1997**, No. 6, 799–800. <https://doi.org/10.1039/a608294g>.
- (81) Uchiyama, M.; Kameda, M.; Mishima, O.; Yokoyama, N.; Koike, M.; Kondo, Y.; Sakamoto, T. New Formulas for Organozincate Chemistry. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (20), 4934–4946. <https://doi.org/10.1021/ja973855t>.
- (82) Uchiyama, M.; Koike, M.; Kameda, M.; Kondo, Y.; Sakamoto, T. Unique Reactivities of New Highly Coordinated Ate Complexes of Organozinc Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (36), 8733–8734. <https://doi.org/10.1021/ja961320e>.
- (83) Uchiyama, M.; Furuyama, T.; Kobayashi, M.; Matsumoto, Y.; Tanaka, K. Toward a Protecting-Group-Free Halogen–Metal Exchange Reaction: Practical, Chemoselective Metalation of Functionalized Aromatic Halides Using Dianion-Type Zincate, $t\text{Bu}_4\text{ZnLi}_2$. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (26), 8404–8405. <https://doi.org/10.1021/ja058246x>.
- (84) Furuyama, T.; Yonehara, M.; Arimoto, S.; Kobayashi, M.; Matsumoto, Y.; Uchiyama, M. Development of Highly Chemoselective Bulky Zincate Complex, $t\text{Bu}_4\text{ZnLi}_2$: Design, Structure, and Practical Applications in Small-/Macromolecular Synthesis. *Chem. – Eur. J.* **2008**, *14* (33), 10348–10356. <https://doi.org/10.1002/chem.200800536>.
- (85) Harada, T.; Hara, D.; Hattori, K.; Oku, A. Generation and Alkylation Reaction of 1-Bromoalkenylzincate. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29* (31), 3821–3824. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)82124-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)82124-3).
- (86) Harada, T.; Kotani, Y.; Katsuhira, T.; Oku, A. Novel Method for Generation of Secondary Organozinc Reagent: Application to Tandem Carbon–Carbon Bond Formation Reaction of 1,1-Dibromoalkane. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32* (12), 1573–1576. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)74275-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)74275-4).
- (87) Katsuhira, T.; Harada, T.; Maejima, K.; Osada, A.; Oku, A. Reaction of Propargylic Substrates with Triorganozincates: A Novel Method for the Preparation of Allenic Zinc Reagents Associated with Carbon–Carbon Bond Formation. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (23), 6166–6168. <https://doi.org/10.1021/jo00075a002>.
- (88) Harada, T.; Katsuhira, T.; Osada, A.; Iwazaki, K.; Maejima, K.; Oku, A. General Method for Preparation of Allenic Zinc Reagents by Three-Carbon Homologation of Triorganozincates: Convergent Three-Component Coupling of Propargylic Substrates, Triorganozincates, and Electrophilic Reagents. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (46), 11377–11390. <https://doi.org/10.1021/ja962136w>.
- (89) Kondo, Y.; Shilai, M.; Uchiyama, M.; Sakamoto, T. TMP-Zincate as Highly Chemoselective Base for Directed Ortho Metalation. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (14), 3539–3540. <https://doi.org/10.1021/ja984263t>.
- (90) Imahori, T.; Uchiyama, M.; Sakamoto, T.; Kondo, Y. Regiocontrolled Deprotonative-Zincation of Bromopyridines Using Aminozincates. *Chem. Commun.* **2001**, No. 23, 2450–2451. <https://doi.org/10.1039/b108252n>.
- (91) Uchiyama, M.; Matsumoto, Y.; Nobuto, D.; Furuyama, T.; Yamaguchi, K.; Morokuma, K. Structure and Reaction Pathway of TMP-Zincate: Amido Base or Alkyl Base? *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (27), 8748–8750. <https://doi.org/10.1021/ja060489h>.

- (92) Mulvey, R. E.; Mongin, F.; Uchiyama, M.; Kondo, Y. Deprotonative Metalation Using Ate Compounds: Synergy, Synthesis, and Structure Building. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (21), 3802–3824. <https://doi.org/10.1002/anie.200604369>.
- (93) Clegg, W.; Dale, S. H.; Harrington, R. W.; Hevia, E.; Honeyman, G. W.; Mulvey, R. E. Post-Metalation Structural Insights into the Use of Alkali-Metal-Mediated Zincation for Directed Ortho-Metalation of a Tertiary Aromatic Amide. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (15), 2374–2377. <https://doi.org/10.1002/anie.200503213>.
- (94) Haag, B.; Mosrin, M.; Ila, H.; Malakhov, V.; Knochel, P. Regio- and Chemoselective Metalation of Arenes and Heteroarenes Using Hindered Metal Amide Bases. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (42), 9794–9824. <https://doi.org/10.1002/anie.201101960>.
- (95) Haas, D.; Hammann, J. M.; Greiner, R.; Knochel, P. Recent Developments in Negishi Cross-Coupling Reactions. *ACS Catal.* **2016**, *6* (3), 1540–1552. <https://doi.org/10.1021/acscatal.5b02718>.
- (96) Aggarwal, V. K.; Sommer, K. Rearrangements of Organozinc Compounds. In *The Chemistry of Organozinc Compounds*; John Wiley & Sons, Ltd, 2006; pp 595–639. <https://doi.org/10.1002/9780470093399.ch13>.
- (97) Musser, C. A.; Richey, H. G. Reactions of Et₃ZnLi with Ketones: Electronic and Steric Effects¹. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (23), 7750–7756. <https://doi.org/10.1021/jo000630j>.
- (98) Alvaro, G.; Pacioni, P.; Savoia, D. Addition of Organozincate Reagents to Imines Derived from (S)-1-Phenylethylamine and Ethyl (S)-Valinate—Synthesis of (S)-1-(2-Pyridyl)Alkylamines. *Chem. – Eur. J.* **1997**, *3* (5), 726–731. <https://doi.org/10.1002/chem.19970030512>.
- (99) Watson, R. A.; Kjonas, R. A. Conjugate Addition to α,β -Unsaturated Ketones with Mixed Lithium Triorganozincates. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27* (13), 1437–1440. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)84279-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)84279-3).
- (100) Uchiyama, M.; Nakamura, S.; Furuyama, T.; Nakamura, E.; Morokuma, K. Reaction Pathway of Conjugate Addition of Lithium Organozincates to S-Trans-Enones. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (44), 13360–13361. <https://doi.org/10.1021/ja070123k>.
- (101) Uchiyama, M.; Furumoto, S.; Saito, M.; Kondo, Y.; Sakamoto, T. Design, Reactivities, and Practical Application of Dialkylzinc Hydride Ate Complexes Generated in Situ from Dialkylzinc and Metal Hydride. A New Methodology for Activation of NaH and LiH under Mild Conditions. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (47), 11425–11433. <https://doi.org/10.1021/ja9718477>.
- (102) Harada, T.; Katsuhira, T.; Hattori, K.; Oku, A. Stereoselective Carbon-Carbon Bond-Forming Reaction of 1,1-Dibromocyclopropanes via 1-Halocyclopropylzincates. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (11), 2958–2965. <https://doi.org/10.1021/jo00063a010>.
- (103) Okuda, Y.; Wakamatsu, K.; Tückmantel, W.; Oshima, K.; Nozaki, H. Copper Catalyzed Silylzincation of Acetylenes. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26* (38), 4629–4632. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)98770-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)98770-7).
- (104) Krief, A.; Provins, L.; Dumont, W. Metal-Mediated, Completely Diastereofacial Conjugate Addition of Trialkylstannylmetal Reagents to γ -Alkoxy- α,β -Unsaturated Esters. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38* (13–14), 1946–1948. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19990712\)38:13/14<1946::AID-ANIE1946>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19990712)38:13/14<1946::AID-ANIE1946>3.0.CO;2-9).
- (105) Vaughan, A.; Singer, R. D. Conjugate Addition of Zinc Halide Derived Trialkylsilyl(Dialkyl)Zincate Reagents to α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (32), 5683–5686. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(95\)01123-Y](https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)01123-Y).
- (106) Wakamatsu, K.; Nonaka, T.; Okuda, Y.; Tückmantel, W.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. Transition-Metal Catalyzed Silylzincation and Silylaluminum of Acetylenic Compounds. *Tetrahedron* **1986**, *42* (16), 4427–4436. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)87282-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)87282-3).
- (107) Nakamura, S.; Uchiyama, M.; Ohwada, T. Chemoselective Silylzincation of Functionalized Terminal Alkynes Using Dianion-Type Zincate (SiBNOL-Zn-Ate): Regiocontrolled Synthesis of Vinylsilanes. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (36), 11146–11147. <https://doi.org/10.1021/ja047144o>.

- (108) Nakamura, S.; Yonehara, M.; Uchiyama, M. Silylmatalation of Alkenes. *Chem. – Eur. J.* **2008**, *14* (4), 1068–1078. <https://doi.org/10.1002/chem.200701118>.
- (109) Nakamura, S.; Uchiyama, M.; Ohwada, T. Cp₂TiCl₂-Catalyzed Regio- and Chemoselective One-Step Synthesis of γ -Substituted Allylsilanes from Terminal Alkenes Using Dianion-Type Zincate (SiSiNOL-Zn-Ate). *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (38), 13116–13117. <https://doi.org/10.1021/ja0541074>.
- (110) Nakamura, S.; Uchiyama, M. Regio- and Chemoselective Silylmatalation of Functionalized Terminal Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (1), 28–29. <https://doi.org/10.1021/ja066864n>.
- (111) Yonehara, M.; Nakamura, S.; Muranaka, A.; Uchiyama, M. Regioselective Silylzincation of Phenylallene Derivatives. *Chem. – Asian J.* **2010**, *5* (3), 452–455. <https://doi.org/10.1002/asia.200900452>.
- (112) Uchiyama, M.; Miyoshi, T.; Kajihara, Y.; Sakamoto, T.; Otani, Y.; Ohwada, T.; Kondo, Y. Generation of Functionalized Asymmetric Benzynes with TMP-Zincates. Effects of Ligands on Selectivity and Reactivity of Zincates. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (29), 8514–8515. <https://doi.org/10.1021/ja0202199>.
- (113) Bellamy, F. D.; Ou, K. Selective Reduction of Aromatic Nitro Compounds with Stannous Chloride in Non Acidic and Non Aqueous Medium. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25* (8), 839–842. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)80041-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)80041-1).
- (114) Carrico, D.; Ohkanda, J.; Kendrick, H.; Yokoyama, K.; Blaskovich, M. A.; Bucher, C. J.; Buckner, F. S.; Van Voorhis, W. C.; Chakrabarti, D.; Croft, S. L.; Gelb, M. H.; Sebt, S. M.; Hamilton, A. D. In Vitro and in Vivo Antimalarial Activity of Peptidomimetic Protein Farnesyltransferase Inhibitors with Improved Membrane Permeability. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12* (24), 6517–6526. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.09.020>.
- (115) Cheung, S.-Y.; Chow, H.-F.; Ngai, T.; Wei, X. Synthesis of Organometallic Poly(Dendrimer)s by Macromonomer Polymerization: Effect of Dendrimer Size and Structural Rigidity on the Polymerization Efficiency. *Chem. – Eur. J.* **2009**, *15* (10), 2278–2288. <https://doi.org/10.1002/chem.200802306>.
- (116) Cahiez, G.; Gager, O.; Moyeux, A.; Delacroix, T. Efficient Procedures to Prepare Primary and Secondary Alkyl Halides from Alkanols via the Corresponding Sulfonates under Mild Conditions. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354* (8), 1519–1528. <https://doi.org/10.1002/adsc.201100736>.
- (117) Chauhan, J.; Wang, H.; Yap, J. L.; Sabato, P. E.; Hu, A.; Prochownik, E. V.; Fletcher, S. Discovery of Methyl 4'-Methyl-5-(7-Nitrobenzo[c][1,2,5]Oxadiazol-4-yl)-[1,1'-Biphenyl]-3-Carboxylate, an Improved Small-Molecule Inhibitor of c-Myc–Max Dimerization. *ChemMedChem* **2014**, *9* (10), 2274–2285. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201402189>.
- (118) Green, O.; Eilon, T.; Hananya, N.; Gutkin, S.; Bauer, C. R.; Shabat, D. Opening a Gateway for Chemiluminescence Cell Imaging: Distinctive Methodology for Design of Bright Chemiluminescent Dioxetane Probes. *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3* (4), 349–358. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.7b00058>.
- (119) Rankine, D.; Avellaneda, A.; Hill, M. R.; Doonan, C. J.; Sumbly, C. J. Control of Framework Interpenetration for in Situ Modified Hydroxyl Functionalised IRMOFs. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (83), 10328–10330. <https://doi.org/10.1039/C2CC35565E>.
- (120) Le Bourdonnec, B.; Windh, R. T.; Leister, L. K.; Zhou, Q. J.; Ajello, C. W.; Gu, M.; Chu, G.-H.; Tuthill, P. A.; Barker, W. M.; Koblish, M.; Wiant, D. D.; Graczyk, T. M.; Belanger, S.; Cassel, J. A.; Feschenko, M. S.; Brogdon, B. L.; Smith, S. A.; Derelanko, M. J.; Kutz, S.; Little, P. J.; DeHaven, R. N.; DeHaven-Hudkins, D. L.; Dolle, R. E. Spirocyclic Delta Opioid Receptor Agonists for the Treatment of Pain: Discovery of N,N-Diethyl-3-Hydroxy-4-(Spiro[Chromene-2,4'-Piperidine]-4-yl) Benzamide (ADL5747). *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (18), 5685–5702. <https://doi.org/10.1021/jm900773n>.
- (121) Harada, T.; Kaneko, T.; Fujiwara, T.; Oku, A. A Novel 1,2-Migration of Arylzincates Bearing a Leaving Group at Benzylic Position: Application to a Three-Component Coupling of p-Iodobenzyl Derivatives, Trialkylzincates, and Electrophiles Leading to Functionalized p-Substituted

- Benzenes. *Tetrahedron* **1998**, *54* (32), 9317–9332. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(98\)00569-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(98)00569-9).
- (122) Pahor, J.; Stavber, S.; Čusak, A.; Kosec, G.; Petković, H.; Berke, A. P. Toward the Efficient Synthesis of New Phosphopantothenate Derivatives by Using Chlorophosphate Reagents. *Synthesis* **2016**, *48* (21), 3763–3772. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1562437>.
- (123) Rio, J.; Perrin, L.; Payard, P.-A. Structure–Reactivity Relationship of Organozinc and Organozincate Reagents: Key Elements towards Molecular Understanding. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, No. 44, e202200906. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202200906>.
- (124) Gutmann, V. Solvent Effects on the Reactivities of Organometallic Compounds. *Coord. Chem. Rev.* **1976**, *18* (2), 225–255. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(00\)82045-7](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(00)82045-7).
- (125) García-Álvarez, J.; Hevia, E.; Capriati, V. The Future of Polar Organometallic Chemistry Written in Bio-Based Solvents and Water. *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24* (56), 14854–14863. <https://doi.org/10.1002/chem.201802873>.
- (126) Aycock, D. F. Solvent Applications of 2-Methyltetrahydrofuran in Organometallic and Biphasic Reactions. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11* (1), 156–159. <https://doi.org/10.1021/op060155c>.
- (127) Pace, V.; Hoyos, P.; Castoldi, L.; Domínguez de María, P.; Alcántara, A. R. 2-Methyltetrahydrofuran (2-MeTHF): A Biomass-Derived Solvent with Broad Application in Organic Chemistry. *ChemSusChem* **2012**, *5* (8), 1369–1379. <https://doi.org/10.1002/cssc.201100780>.
- (128) Monticelli, S.; Castoldi, L.; Murgia, I.; Senatore, R.; Mazzeo, E.; Wackerlig, J.; Urban, E.; Langer, T.; Pace, V. Recent Advancements on the Use of 2-Methyltetrahydrofuran in Organometallic Chemistry. *Monatsh. Chem.* **2017**, *148* (1), 37–48. <https://doi.org/10.1007/s00706-016-1879-3>.
- (129) Kadam, A.; Nguyen, M.; Kopach, M.; Richardson, P.; Gallou, F.; Wan, Z.-K.; Zhang, W. Comparative Performance Evaluation and Systematic Screening of Solvents in a Range of Grignard Reactions. *Green Chem.* **2013**, *15* (7), 1880–1888. <https://doi.org/10.1039/C3GC40702K>.
- (130) Huber, G. W.; Iborra, S.; Corma, A. Synthesis of Transportation Fuels from Biomass: Chemistry, Catalysts, and Engineering. *Chem. Rev.* **2006**, *106* (9), 4044–4098. <https://doi.org/10.1021/cr068360d>.
- (131) Palkovits, R. Pentenoic Acid Pathways for Cellulosic Biofuels. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (26), 4336–4338. <https://doi.org/10.1002/anie.201002061>.
- (132) Uchiyama, M.; Kondo, Y.; Miura, T.; Sakamoto, T. First Observation of Zn–CN Bond in “Highly Coordinated” Mixed Organozincates by EXAFS Spectroscopy. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (50), 12372–12373. <https://doi.org/10.1021/ja971502o>.
- (133) Clegg, W.; Dale, S. H.; Hevia, E.; Hogg, L. M.; Honeyman, G. W.; Mulvey, R. E.; O’Hara, C. T.; Russo, L. Structurally Defined Reactions of Sodium TMP–Zincate with Nitrile Compounds: Synthesis of a Salt-Like Sodium Sodiumdizincate and Other Unexpected Ion-Pair Products. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (4), 731–734. <https://doi.org/10.1002/anie.200704341>.
- (134) Fu, Y.; Hu, X.; Chen, Y.; Yang, Y.; Hou, H.; Hu, Y. Cu(Acac)₂-Catalyzed Synthesis of Functionalized Bis(Arylmethyl)Zinc Reagents and Their Olefination Reaction with Aromatic Aldehydes. *Synthesis* **2012**, 1030–1036. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1289723>.
- (135) Bates, R. B.; Kroposki, L. M.; Potter, D. E. Cycloreversions of Anions from Tetrahydrofurans. Convenient Synthesis of Lithium Enolates of Aldehydes. *J. Org. Chem.* **1972**, *37* (4), 560–562. <https://doi.org/10.1021/jo00969a007>.
- (136) Pace, V. 2-Methyltetrahydrofuran: A Versatile Eco-Friendly Alternative to THF in Organometallic Chemistry. *Aust. J. Chem.* **2012**, *65* (3), 301–302. <https://doi.org/10.1071/CH11490>.
- (137) Jedlicka, B.; Crabtree, R. H.; Siegbahn, P. E. M. Origin of Solvent Acceleration in Organolithium Metal–Halogen Exchange Reactions. *Organometallics* **1997**, *16* (26), 6021–6023. <https://doi.org/10.1021/om9705721>.
- (138) Weiss, E. Structures of Organo Alkali Metal Complexes and Related Compounds. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32* (11), 1501–1523. <https://doi.org/10.1002/anie.199315013>.
- (139) Clayden, J. *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, Pergamon.; Elsevier: Amsterdam, 2002.

- (140) Collum, D. B. Is N,N,N',N'-Tetramethylethylenediamine a Good Ligand for Lithium? *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25 (10), 448–454. <https://doi.org/10.1021/ar00022a003>.
- (141) Zeibi Shirejini, S.; Mohammadi, A. Halogen–Lithium Exchange Reaction Using an Integrated Glass Microfluidic Device: An Optimized Synthetic Approach. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, 21 (3), 292–303. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.6b00307>.
- (142) Azzena, U.; Kondrot, F.; Pisano, L.; Pittalis, M. A Green Solvent Approach to the Chemistry of 1,2-Diaryl-1,2-Disodioethanes. *Appl. Organomet. Chem.* **2012**, 26 (4), 180–184. <https://doi.org/10.1002/aoc.2834>.
- (143) Frantz, M.-C.; Rodrigo, J.; Boudier, L.; Durroux, T.; Mouillac, B.; Hibert, M. Subtlety of the Structure–Affinity and Structure–Efficacy Relationships around a Nonpeptide Oxytocin Receptor Agonist. *J. Med. Chem.* **2010**, 53 (4), 1546–1562. <https://doi.org/10.1021/jm901084f>.
- (144) Nakamura, Y.; Inomata, S.; Ebine, M.; Manabe, Y.; Iwakura, I.; Ueda, M. “Click-Made” Biaryl-Linker Improving Efficiency in Protein Labelling for the Membrane Target Protein of a Bioactive Compound. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 9 (1), 83–85. <https://doi.org/10.1039/C0OB00843E>.
- (145) Yang, L.-C.; Zhang, G.-X.; Zou, N.-Z.; Qi, C.-M. Facile Synthesis of Novel Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonists. *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, 40 (6), 1107–1112. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570400623>.
- (146) Degnan, A.; Kumi, G.; Tebben, A.; Huang, A.; Park, P.; Bilder, D.; Cherney, E. Substituted Oxoisoindoline Compounds for the Treatment of Cancer. WO 2021194914 A1, September 30, 2021.
- (147) Liu, Y.; Li, H.; Chiba, S. Photoinduced Cross-Coupling of Aryl Iodides with Alkenes. *Org. Lett.* **2021**, 23 (2), 427–432. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c03935>.
- (148) Speicher, A.; Backes, T.; Hesidens, K.; Kolz, J. Ring Strain and Total Syntheses of Modified Macrocycles of the Isoplagiochin Type. *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, 5 (1), 71. <https://doi.org/10.3762/bjoc.5.71>.
- (149) Ronald, R. C.; Winkle, M. R. Regioselective Metallations of (Methoxymethoxy)Arenes. *Tetrahedron* **1983**, 39 (12), 2031–2042. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)91921-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)91921-0).

Chapitre 2 : Étude mécanistique de la fonctionnalisation à distance du mésylate de 4-iodo benzyle

Introduction

Les réactions impliquant des réactifs hétérobimétalliques, y compris les triorganozincates de lithium, ont fait l'objet d'études mécanistiques dès la mise en évidence du potentiel synthétique de ces réactifs pour la formation de liaisons C-C.¹⁵⁰ Des premières hypothèses ont été émises concernant leur mécanisme d'action mais les espèces organométalliques supposées impliquées étaient mal, voire non identifiées et, par conséquent, leur formulation résultait seulement d'une extrapolation effectuée après désactivation de la réaction et caractérisation du produit final. C'est dans ce contexte que la première proposition de mécanisme pour l'addition-1,4 conjuguée de triorganozincates de lithium sur des cétones α,β -insaturées a été formulée.⁷⁴ Elle était vue comme le résultat d'un transfert sur le carbone β le plus accessible stériquement d'un anion alkyle activé grâce à une interaction primaire du groupe carbonyle de la cétone α,β -insaturée et le centre métallique Zn (Schéma 49). La proposition fait fi d'un possible travail synergique des deux métaux constitutifs du réactif initial R_3ZnLi .

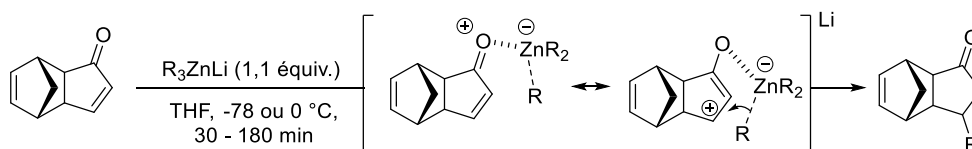


Schéma 49 : Première proposition de mécanisme pour l'addition-1,4 conjuguée de R_3ZnLi .

La constitution puis l'enrichissement de bases de données structurales établies à partir d'analyses à l'état solide des réactifs et intermédiaires hétérobimétalliques^{151–153} a permis d'aboutir à une excellente compréhension du comportement associatif des métaux constituant le réactif (formation d'agrégats ou formation d'adduits). C'est à la lumière de celles-ci qu'une proposition de mécanisme plus plausible, reposant sur des calculs basés sur la méthode de la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT), a été formulée.¹⁰⁰ Ainsi, l'addition-1,4 conjuguée du triméthylzincate de lithium sur une cétone α,β -insaturée telle que la méthylvinylcétone dans l'éther diméthylque se déroule selon un état de transition ouvert

TS_{add-1,4} sans procédé d'oxydoréduction (Schéma 50). D'une façon générale, les systèmes hétérobiméalliques ont une préférence pour la solvation hétérogène. Dès lors, l'oxygène de l'énone et de la molécule de solvant coordonnent tous deux l'atome de lithium de sorte à ce qu'il possède quatre ligands comme montré dans **CP1_{add-1,4}**. L'hétérosolvatation affaiblit la force de liaison H₃C-Li permettant sa rupture et par la même occasion l'état de transition ouvert **TS_{add-1,4}** stabilisé par des interactions acide-base de Lewis entre l'oléfine de l'énone et le centre métallique Zn.

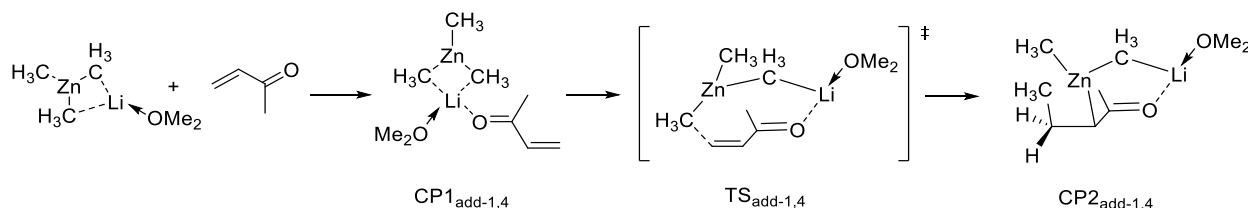


Schéma 50 : Proposition de mécanisme pour l'addition-1,4 conjuguée de R₃ZnLi basée sur des calculs DFT.

Bien que les techniques d'analyse cristallographique de l'état solide ne permettent généralement l'observation d'intermédiaires ou de réactifs hétérobiméalliques que dans leur forme individuelle, les différentes données qu'elles génèrent constituent encore la principale source d'inspiration pour la discussion et donc la prédiction de leur réactivité. Cela signifie que les notions de changement de géométrie, d'état d'agrégation et/ou de solvation par des molécules de solvant externe des espèces organométalliques potentiellement impliquées en solution ne sont pas toujours suffisamment prises en compte. Pourtant, le caractère synergique des réactifs hétérobiméalliques peut être altéré de façon dramatique en solution comme montré pour la première fois lors de la réaction de déprotonation/orthométallation de l'anisole par LiCd(TMP)₃ dans le THF suivie d'une iodation. Les investigations par RMN et calculs théoriques basés sur la DFT suggéraient dès 2012¹⁵⁴ que la transformation procédait selon un mécanisme en deux étapes de lithiation/transmétallation désormais désigné sous l'acronyme TMT (*trans-metal-trapping*) et où l'ortholithiation de l'aromatique était suivie du piégeage du carbanion généré par « l'amidure de cadmium ». Des conclusions similaires ont été émises concernant la réactivité de l'aluminate de lithium LiAl(TMP)(*i*-Bu)₃¹⁵⁵ ainsi qu'avec d'autres éléments situés plus haut dans le groupe 13¹⁵⁶ ou le groupe 12 comme le zincate de lithium (TMP)₃ZnLi¹⁵⁷ pour lequel des études spectroscopiques par RMN diffusionnelle DOSY (*Diffusion-Ordered Spectroscopy*) ont montré qu'ils devaient davantage être vus comme des réactifs turbo amidures de lithium.¹⁵⁸ Ainsi, il pourrait s'écrire selon la formulation

$\text{Li}(\text{TMP}) \cdot 2 \text{LiCl}$ / $\text{Zn}(\text{TMP})_2$ où $\text{Zn}(\text{TMP})_2$ est spectateur des interactions mutuelles existantes entre LiCl et $\text{Li}(\text{TMP})$. Ainsi, l'espèce réellement active dans l'étape d'orthodéprotonation est la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine de lithium TMPLi sous sa forme monomérique comme décrit par l'état de transition TS_{mono} conduisant à $\text{INT2}_{\text{mono}}$ à partir de $\text{INT1}_{\text{mono}}$ (Schéma 51). L'intermédiaire résultant de la déprotonation/métallation $\text{INT2}_{\text{mono}}$ est ensuite stabilisé par piégeage *in situ* avec $\text{Zn}(\text{TMP})_2$ de sorte à fournir $\text{INT3}_{\text{Zn}_1}$ ou $\text{INT3}_{\text{Zn}_2}$.

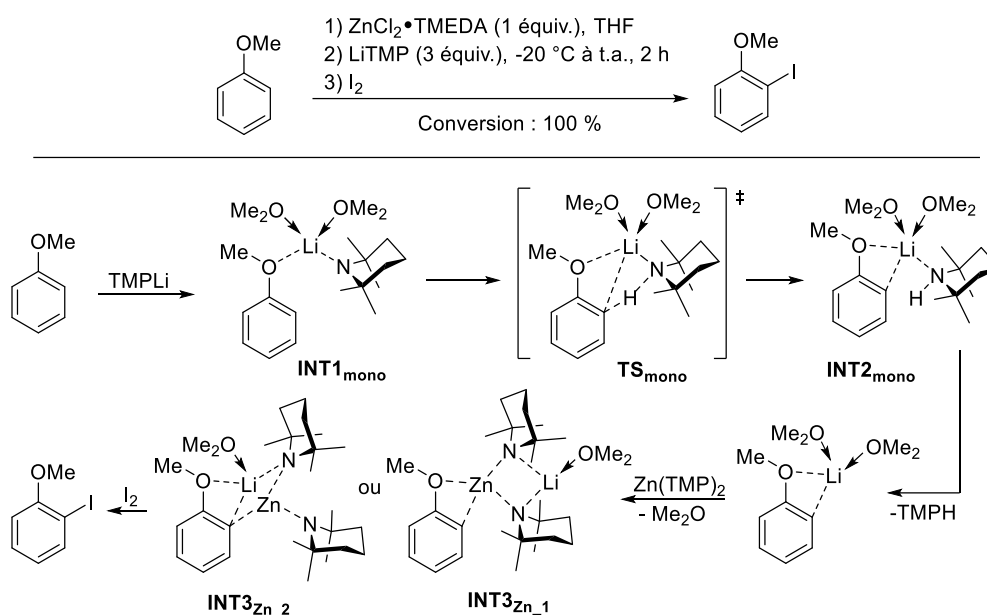


Schéma 51 : Mécanisme de la déprotonation/métallation de l'anisole avec $\text{LiZn}(\text{TMP})_3$ comme réactif.

Ce sont donc bien les développements récents et importants de la spectroscopie par RMN qui ont permis d'établir la corrélation entre les structures de cristaux à l'état solide déterminées par diffraction des rayons X, et les structures en solution en mettant à jour de nouveaux agrégats et, dans quelques cas, des combinaisons de réactifs actives en solution qui ne seraient pas suspectées à la lecture des bases de données des réactifs à l'état solide. De ceux-ci ont découlé de nouvelles propositions mécanistiques plus concordantes avec la réalité.¹⁵⁹ Les plus significatives proviennent de la technique des gradients de champ magnétique PGSE (*Pulse Gradient Spin Echo*) qui permet la déduction d'un rayon hydrodynamique d'une molécule à partir de son coefficient de diffusion.^{160,161} La spectrométrie diffusionnelle DOSY a ensuite permis la discrimination d'espèces avec différents taux de diffusion selon leur taille.¹⁶² L'utilisation de composés de référence internes (RMN DOSY ICC ; ICC pour Courbe de Calibration Interne) a ensuite facilité la compréhension d'agrégats réactifs dans la chimie organométallique du groupe principal, et ce, dès le début des années 2000.^{163,164} L'essor

ultérieur de la RMN DOSY ECC (Courbe de Calibration Externe) qui requière une référence unique (parfois juste le solvant)¹⁶⁵ a permis d'établir des bases de données précises et fiables pour de nombreux réactifs organométalliques en solution,¹⁶⁶ notamment ceux du bloc s, en simplifiant la relation entre le coefficient de diffusion et la masse moléculaire. Cette technique est compatible avec une large gamme de températures, permettant ainsi un suivi en conditions de réaction et l'identification de certains intermédiaires à des températures aussi basses qu'élevées.

Ces avancées analytiques ont joué un rôle crucial en clarifiant à la fois la structure et la réactivité de réactifs hétérobimétalliques en solution dont on sait, notamment dans le cas des organozincates, qu'elles sont particulièrement dictées par le choix des solvants et des sels additifs.¹²³ La séquence réactionnelle exposée au chapitre précédent est une parfaite illustration du caractère multi-talentueux des organozincates en tant qu'agent pour la formation de liaison C-C. Les 4 voire 5 étapes élémentaires qui la composent, dont 4 sont présentées au Schéma 52, ont déjà plus ou moins fait individuellement l'objet d'investigations mécanistiques.

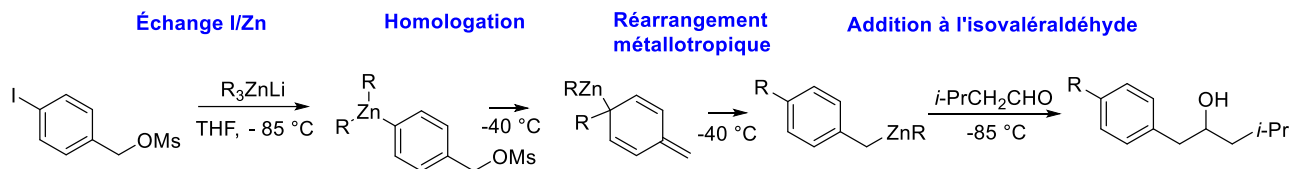


Schéma 52 : Étapes élémentaires composant la séquence réactionnelle étudiée.

Notamment, les réactions d'échange I/Zn et d'addition sur les aldéhydes conduites avec des organozincates ont été étudiées du point de vue théorique il y a 15 et 20 ans respectivement. Étant donné les puissances de calcul beaucoup plus modestes à l'époque, les investigations ont forcément été menées à partir de substrats et de réactifs simplifiés ne permettant pas toujours d'explorer minutieusement la diversité des voies mécanistiques les plus plausibles pour ces étapes. Par ailleurs, le choix du solvant, généralement l'éther diméthylque alors que le THF est le solvant de prédilection pour ces réactions, peut conduire à des conclusions erronées. De plus, les températures de réaction ne sont pas prises en compte. Si les réactions d'homologation promues par des organozincates d'une part et les réarrangements métallotropiques d'organozinciques d'autre part ont fait l'objet d'études mécanistiques par

spectroscopie RMN, certes il y a plus de 30 ans, elles n'ont en revanche jamais été étudiées du point de vue théorique, et en particulier lorsqu'elles se déroulent en présence d'un groupement partant distant. Il existe donc encore un manque de connaissances quant aux forces motrices qui les gouvernent.

Nous avons donc pensé qu'il était de grande importance de mener une étude théorique DFT approfondie de toutes les étapes élémentaires mises en jeu dans le Schéma 52 à la lumière (1) des connaissances actuelles sur le comportement des organozincates en solution, (2) des résultats expérimentaux divulgués dans le chapitre précédent, mais aussi de résultats complémentaires et (3) des conseils récemment donnés dans la littérature pour une bonne prise en compte du solvant et que nous rappellerons ultérieurement.¹²³ Le THF sera choisi comme solvant pour l'étude puisqu'il est réputé comme le plus adapté pour effectuer ces réactions élémentaires individuellement et relativement bien adapté pour les orchestrer dans le cadre de la séquence réactionnelle affichée au Schéma 52. Enfin, nous prendrons en compte les variations de température nécessaires pour mener à bien l'ensemble de la transformation. Dans ce manuscrit, seuls nos travaux relatifs aux trois premières étapes sont présentés. L'étude a été réalisée en collaboration avec le Dr Clément Denhez, Maître de Conférences, Université de Reims, et avec contribution du Dr Corentin Lefebvre, ATER L2CM, Université de Lorraine, pour l'analyse des interactions par méthode IGM et NBO.

Généralités méthodologiques préliminaires

Toutes les structures ont été entièrement optimisées avec la méthode DFT M06-X¹⁶⁷ et la base d'orbitales atomiques cc-pVDZ pour tous les atomes, sauf l'atome d'iode où nous avons opté pour un potentiel de cœur effectif Stuttgart/Desden (SDD). La correction de dispersion de Grimme D3 incluant la fonction d'amortissement originale D3¹⁶⁸ est appliquée pour tous les calculs. La nature de tous les extrema comme les états minimums ou de transition ont été caractérisés par calculs analytiques de fréquences à 298 K, 233 K, 188 K et à 1 atm de pression. Les états de transition sont reliés aux réactants et produits par calculs des coordonnées intrinsèques de réaction (IRC). Les états de transition ont été localisés en utilisant la méthode synchronisée Quasi-Newton guidée par transport (STQN)^{169,170} et entièrement optimisés en utilisant l'algorithme de Berny. Tous les calculs ont été effectués avec « Gaussian 16 révision B.01 ». Toutes les valeurs présentées dans l'étude correspondent à des variations d'enthalpie libre ΔG exprimées en kcal/mol.

Les résultats des calculs en chimie théorique des organozinciques et zincates peuvent être fortement affectés par le modèle de solvant employé.^{171,172} Les effets de solvants (THF avec une constante diélectrique ϵ de 7,4257) ont été pris en compte en utilisant le Modèle du Continuum Polarisable au Formalisme d'Équations Intégrales (IEFPCM).¹⁷³ Cependant, ce modèle s'est révélé plusieurs fois inadéquat pour reproduire la solvation des composés organozinciques.¹⁷⁴ Par conséquent, nous avons opté pour une approche par micro-solvatation qui combine le modèle implicite IEFPCM avec la présence explicite de quelques molécules de solvant. Cette approche est difficile à mettre en œuvre puisque le nombre de molécules de solvant coordonnées aux intermédiaires et aux états de transition ne peut être directement déterminé. Nous avons minutieusement déterminé ce nombre pour chaque intermédiaire étudié au cours de nos investigations.

Les effets entropiques liés au système soluté-solvant n'ont été pour l'instant que grossièrement pris en compte comme c'est généralement le cas pour ce genre d'étude, même si la littérature fait état de corrections sur mesure.^{175–178}

Modèles chimiques retenus pour l'étude

Bibliographie

L'analyse par diffraction des rayons X des monocristaux de triméthylzincate de potassium Me_3ZnK ,¹³⁸ du trinéopentylzincate de potassium $(t\text{-BuCH}_2)_3\text{ZnK}$ ou de sodium $(t\text{-BuCH}_2)_3\text{ZnNa}$ ¹⁷⁹ et du tribenzylzincate de bromure de magnésium Bn_3ZnMgBr ¹⁸⁰ indiquent que ces complexes adoptent approximativement une géométrie trigonale plane centrée sur l'atome de zinc. Aucune donnée structurale relative à des trialkylzincates de lithium à l'état solide ne semble avoir été publiée, excepté le cas particulier du tributylzincate de lithium $t\text{-Bu}_3\text{ZnLi}$ (également trigonal plan pour sa partie anionique) recristallisé avec six molécules de 1,3,4,6,7,8-hexahydro-2H-pyrimido[1,2]pyrimidine (hppp) coordonnées au lithium.¹⁸¹ Cependant, des calculs en phase gazeuse démontrent que le méthyllithium réagit dans le diméthyléther avec le diméthylzinc de façon exothermique (24,2 kcal/mol ; B3LYP/631SVP) pour former le complexe Me_3ZnLi de géométrie trigonale plane similaire à celle Me_3ZnK , avec des longueurs moyennes de liaison Zn-C respectivement de 2,074 Å contre 2,071 Å.¹⁸² La géométrie n'est pas affectée par la coordination d'une molécule de Me_2O . Cette géométrie correspondrait bien à un minimum global puisque l'optimisation de géométrie d'une pyramide créée artificiellement en plaçant l'atome de lithium à 2,40 Å au-dessus du zinc entraîne fatalement la migration de Li sans barrière d'énergie de sorte à restaurer une structure trigonale plane (Schéma 53).

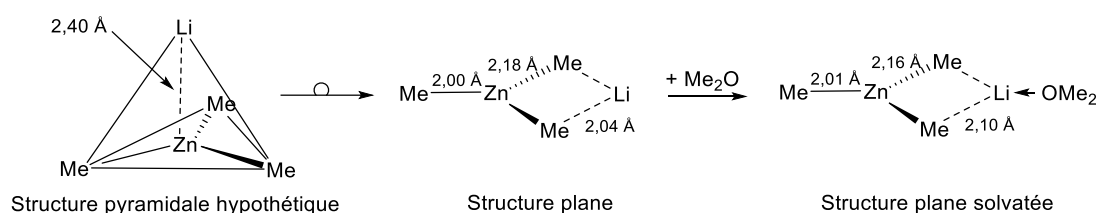


Schéma 53 : Structure plane de Me_3ZnLi confirmée par calculs en phase gazeuse.

Des calculs avec la méthode DFT B3LYP/631SVP ont également révélé que la dissociation de Me_3ZnLi ou $\text{Me}_3\text{ZnLi}\cdot\text{OMe}_2$ en paire d'ions $[\text{Me}_3\text{Zn}]^-$ et Li^+ ou $[\text{Me}_3\text{Zn}]^-$ et $\text{Li}^+\cdot\text{OMe}$ s'effectue avec une endothermie respective de 147,5 kcal/mol ou 127,4 kcal/mol (Schéma 54).¹⁸³ Par conséquent, les mécanismes par voie anionique, impliquant un anion trialkylzincate isolé R_3Zn^- comme suggéré au Schéma 49, semblent très improbables.

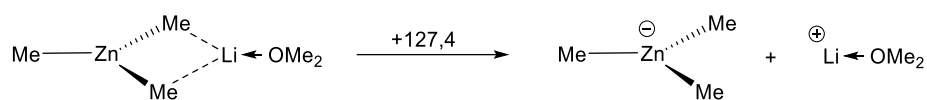


Schéma 54 : Dissociation de $\text{Me}_3\text{ZnLi.OMe}$ (ΔE exprimé en kcal/mol).

Des analyses par RMN à température ambiante ont mis en évidence que la réaction de transmétallation d'un équivalent de diéthylzinc avec un équivalent d'éthyllithium dans le benzène fournissait le triéthylzincate de lithium Et_3ZnLi sous la forme d'un adduit avec un ratio $\text{EtLi/Et}_2\text{Zn}$ de 1/1, suggérant ainsi qu'il existe en tant que monomère en solution dans ce solvant.¹⁸⁴ L'addition de diverses quantités de THF à une solution de Et_3ZnLi dans le benzène mène à des agrégats $\text{EtLi/Et}_2\text{Zn/THF}$ présentant un ratio 1/1/1,7, d'où la conclusion que le complexe monomérique est solvato par deux molécules de THF. Des analyses par spectrométrie de masse à source d'ionisation par électrobulbation en mode anionique (SM-ESI(-)) pour la réaction du butyllithium avec le chlorure de zinc(II) dans le THF à -78°C avec remontée à 0°C avant l'analyse paraissent confirmer que la structure monomérique est conservée dans ce solvant, y compris lorsque les chaînes de carbone des ligands alkyles sont d'une longueur supérieure à deux atomes.¹⁸⁵ La seule donnée disponible concernant les structures à l'état solide d'organozincates de lithium recristallisés dans le THF ne permet pas de conclure si ce solvant peut ou non coordonner le centre Zn. En effet, le seul exemple de caractérisation par DRX rapporté est le tris(2-((diméthylamino)méthyl)phényl)-zincate de lithium, dont la coordination d'un des groupements amino au centre Zn est de nature à empêcher toute coordination du THF.¹⁸⁶ En revanche, la littérature relative aux caractérisations par DRX d'organozincates recristallisés dans le THF est un peu plus abondante lorsque le contre-ion métallique n'est pas un atome de lithium. Dans tous les cas, le THF coordonne le cation métallique, mais jamais le centre anionique Zn,¹⁸⁷⁻¹⁹⁰ à une exception près.¹⁹¹ Par conséquent, la formulation $\text{Et}_3\text{ZnLi} \cdot 2 \text{ THF}$ correspond probablement à un arrangement anionique trigonal plan centré sur l'atome de Zn et où deux molécules de THF coordonnent l'atome de lithium, quand bien même un doute reste permis quant à une structure où une molécule de THF coordonnerait le centre Zn (qui serait alors tétracoordonné avec une géométrie pyramidale à base triangulaire) et une autre le lithium (Schéma 55).

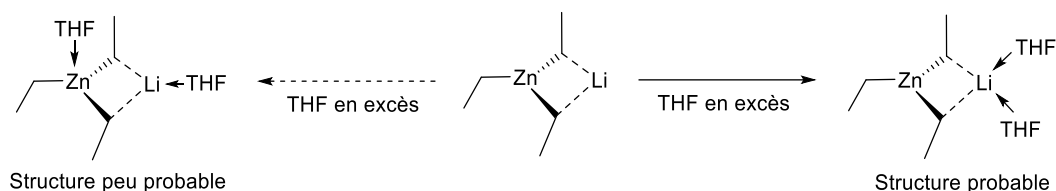


Schéma 55 : Probabilités structurales pour la formulation $\text{Et}_3\text{ZnLi} \cdot 2 \text{ THF}$.

L'état de l'art ne livrant des informations sur le comportement en solution dans le THF que pour le triéthylzincate de lithium. Nous avons donc retenu $\text{Et}_3\text{ZnLi} \cdot 2 \text{ THF}$ comme modèle pour la suite de l'étude. Comparé à Me_3ZnLi , Et_3ZnLi devrait aussi présenter l'avantage d'être plus enclin à effectuer l'étape d'homologation. Les résultats exposés au chapitre précédent ont en effet montré que le premier était peu disposé à réagir dans la séquence étudiée, sauf s'il est envisagé sous la forme mixte Me_2PhZnLi . Aussi, la réactivité des trialkylzincates de lithium est d'autant meilleure que la longueur de chaîne carbonée des ligands alkyles augmente {La réactivité d'un organozincate de lithium R_3ZnLi pour les réactions d'échange Zn/X et d'homologation en tandem décroît dans l'ordre $\text{R} = n\text{-Bu} \approx \text{sec-Bu} > t\text{-Bu} > \text{Me} \gg \text{Ph}$ }.¹⁹² Toutefois, avant d'étudier chacune des étapes élémentaires mentionnées au Schéma 52, il convient de vérifier par calculs que la formulation $\text{Et}_3\text{ZnLi} \cdot 2 \text{ THF}$ est celle qui doit être privilégiée aux températures requises pour la réaction considérée d'une part (-85°C et -40°C), et de lever les doutes liés à la possibilité de coordination du THF au centre Zn évoquée au Schéma 55. Enfin, puisque la littérature révèle que le solvant peut altérer le caractère associatif de Zn et Li, il sera nécessaire de vérifier qu'il est conservé dans le THF et donc d'infirmer ou suggérer l'existence d'agrégats insolites ou encore insoupçonnés du fait d'équilibre si rapide qu'ils ne pourraient être vus par des techniques d'analyse classique en solution ou en phase gazeuse.

Résultats

Les premiers calculs indiquent que le complexe Et_3ZnLi **A** présente bien une géométrie trigonale plane comme attendu (Schéma 56). Globalement, la structure présente les mêmes caractéristiques que les structures cristallographiques de Me_3ZnK ¹³⁸ ou encore $(t\text{-BuCH}_2)_3\text{ZnM}$ ($\text{M} = \text{K}$ ou Na)¹⁷⁹ si ce n'est que la longueur moyenne de liaisons C-Zn calculée est allongée d'un peu plus de 2 % par rapport aux données expérimentales (2,12 Å contre 2,07 Å). La

solvatation de métal alcalin par une ou deux molécules de THF aboutit respectivement aux complexes **B** et **D** avec une énergie de stabilisation de 8,3 kcal/mol pour **B** et 15,9 kcal/mol pour **D** à -85 °C. Ces résultats sont en parfait accord avec la formulation $\text{Et}_3\text{ZnLi} \cdot 2 \text{ THF}$ proposée par Smet sur la base d'analyses par spectroscopie RMN d'une solution de Et_3ZnLi dans le THF.¹⁸⁴ Quelle que soit la température considérée (-85 °C, -40 °C ou t.a.), la stabilité des complexes décroît toujours dans l'ordre **D** > **B** > **A**. La solvation du lithium ne modifie pas substantiellement la géométrie. Bien que les angles C-Zn-C diffèrent parfois sensiblement de la valeur idéale de 120° pour une géométrie trigonale parfaite (on note jusqu'à un écart de 10° pour l'un des angles C-Zn-C dans **D**), la somme de tous ces angles de liaison pour chacun de ces trois complexes est de $360^\circ \pm 0,8$, indiquant ainsi un arrangement planaire parfait autour de l'atome de zinc. La structure **D** est la plus probable pour un complexe de formulation $\text{Et}_3\text{ZnLi} \cdot 2 \text{ THF}$. Au contraire, celle où une molécule de THF coordonne le zinc d'une part et une autre l'alcalin d'autre part, correspondant au complexe **C**, est défavorisée de $4,4 \pm 0,1$ kcal/mol selon la température. Il convient de souligner que la coordination d'une troisième molécule de THF au centre métallique Zn de **D** fournit le complexe **E** légèrement déstabilisé de 0,9 kcal/mol à -40 °C mais légèrement stabilisé de 1,3 kcal/mol à -85 °C par rapport à **D**. L'existence de cette espèce en équilibre rapide avec **D** dans une solution de THF semble en théorie possible. Cependant, l'encombrement important au niveau des orbitales HO (haute occupée) rend celles-ci difficilement accessibles pour des interactions avec les orbitales BV (basse vacante) d'un partenaire de réaction (Schéma 56). Le complexe **E** a donc été écarté dans la suite de notre étude.

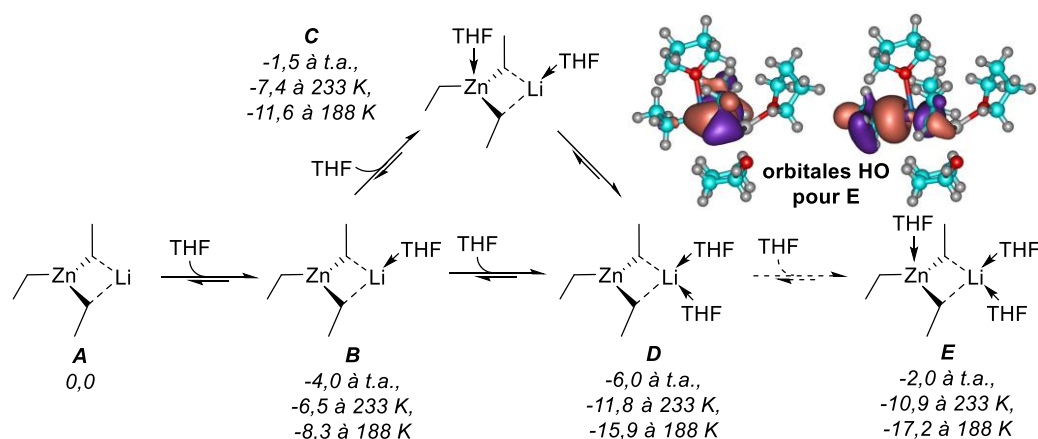


Schéma 56 : Influence de la solvation par le THF sur la géométrie et la stabilité de Et_3ZnLi .

Par ailleurs, l'analyse de variation des charges naturelles indique que les liaisons C-Zn présentent une polarisation augmentée dans l'espèce **D** comparée à celles dans les espèces **B**, **C** et même **E**, d'où une plus grande stabilité pour **D** (Figure 6). La structure de **D** montre aussi une différence de charges naturelles entre Li et Zn plus importante, synonyme d'une interaction plus forte entre ces deux métaux comparée à celles dans les structures **B** et **E**.

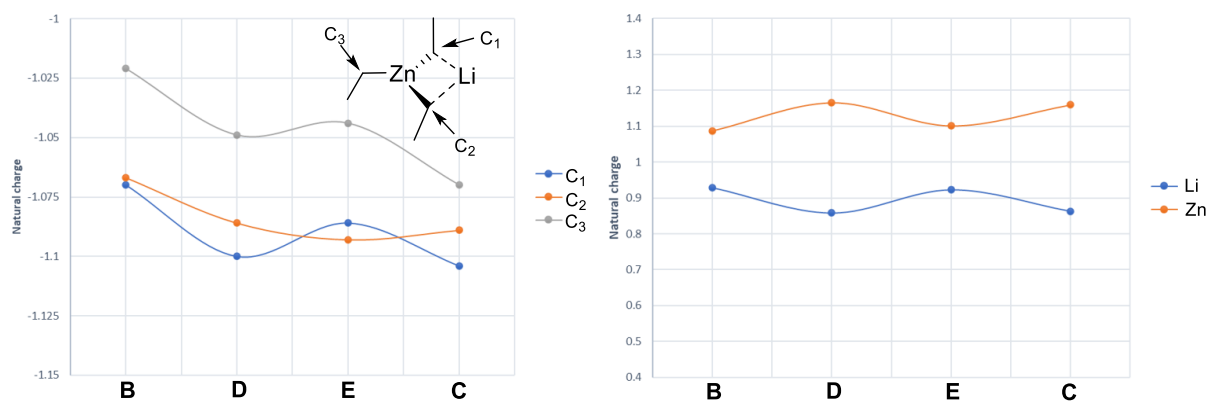


Figure 6 : Évolution des charges naturelles dans les structures **B**, **C**, **D** et **E**.

Des investigations théoriques complémentaires destinées à la recherche d'hypothétiques agrégats insolites dérivant de **D** confirment le maintien du caractère associatif des métaux (Schéma 57). Ainsi, la rupture d'une liaison Et-Li dans **D** s'accompagnant de la perte d'une molécule de THF et délivrant l'agrégat **B'** dans lequel l'oxygène du THF restant coordonne à la fois le zinc et le lithium est endergonique respectivement de 20,4 et 23,0 kcal/mol à -40 et -85 °C. La réaction similaire sans perte de solvant peut conduire à l'agrégat **D'** de façon endergonique de 16 kcal/mol ou à **D''** (environ 14 kcal/mol). Contrairement à la structure **D**, la liaison C-Et-C dans **D'** résultant de la coordination de deux molécules de THF à la fois au centre métallique Zn et Li n'est plus linéaire mais pliée selon un angle allant jusqu'à 157°. Bien que la formation de ces agrégats à partir de **D** soit *a priori* défavorable, nous devons les garder en mémoire car il n'est pas exclu qu'ils puissent intervenir dans les mécanismes des réactions que nous souhaitons étudier.

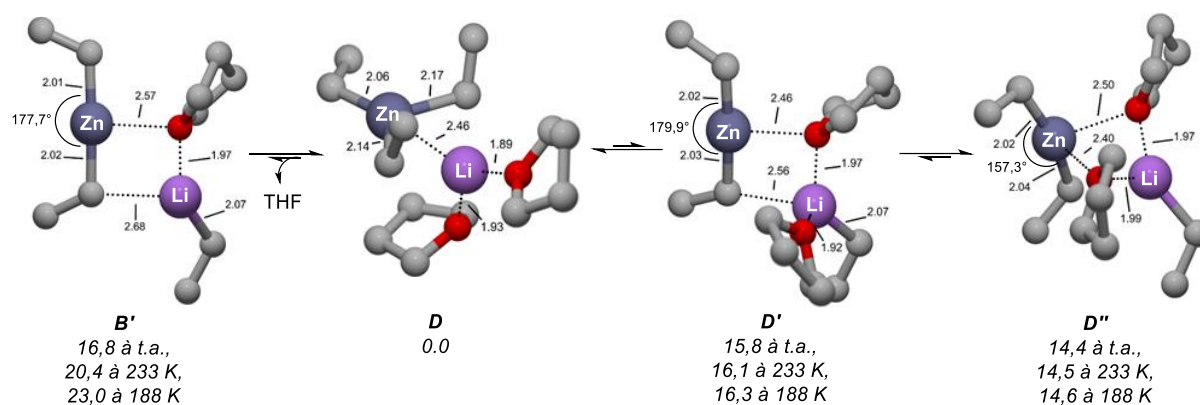
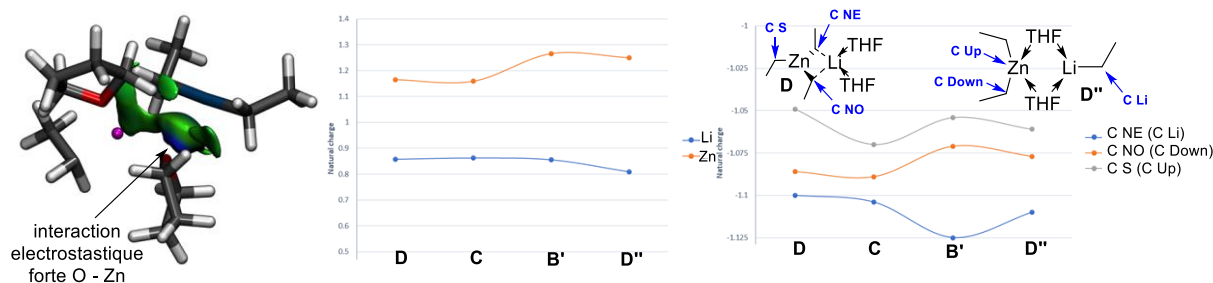


Schéma 57 : Stabilité et paramètres géométriques d'hypothétiques agrégats insolites dérivant de **D**.

Ces espèces peuvent être considérées comme des triorganozincates de lithium puisqu'elles en conservent certaines propriétés importantes. Concernant l'espèce **D''**, l'analyse des interactions par modèle de gradient indépendant (IGM)^{193,194} révèle une interaction électrostatique forte entre l'oxygène du THF et le zinc (Figure 7). Celle-ci, cumulée avec des interactions de dispersion, permet de maintenir une charge naturelle moyenne entre le Zn et Li d'une part et entre les carbones liés aux deux métaux d'autre part, similaire à ce qui est observé dans l'espèce **D**.



Enfin la dissociation de **D** dans le THF en anion $[\text{Et}_3\text{Zn}]^-$ et $\text{Li}^+(\text{THF})_2$ requière plus de 89 kcal/mol à -85 °C (Schéma 58) {Bien que le cation Li^+ puisse être coordonné par un nombre de molécules de THF allant jusqu'à 4 selon une étude en spectrométrie de masse à résonance cyclotronique ionique (FT-ICR) par désorption-ionisation assistée par matrice (MALDI), la prise en compte d'un tel degré de solvation ne devrait pas fondamentalement modifier cette valeur élevée.¹⁹⁵}. Cette valeur élevée exclut l'existence de voies mécanistiques anioniques faisant intervenir l'anion $[\text{Et}_3\text{Zn}]^-$ isolé comme suggéré par exemple au Schéma 49. L'exclusion

de cette voie déjà proclamée dans des études théoriques antérieures effectuées avec Me₂O comme solvant vaut aussi pour le THF.

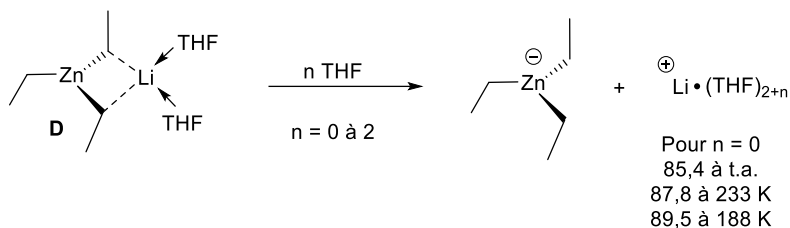


Schéma 58 : Dissociation de **D** en anion $[Et_3Zn]^-$ et en cation Li^+ solvate par le THF.

Conclusion

Nos calculs confirment les résultats de l'étude par spectroscopie RMN de Smet selon laquelle la formulation la plus probable de l'espèce Et_3ZnLi dans le THF est $Et_3ZnLi \cdot 2 THF$.¹⁸⁴ Plus précisément, cette formulation correspond à l'espèce **D** où deux THF sont coordonnés à l'alcalin plutôt qu'à l'espèce **C** où une molécule de THF est coordonnée à Zn et une autre au Li. Nous retiendrons donc l'espèce **D** comme modèle pour la suite de l'étude. Une formulation écrite avec 3 molécules de THF est possible à la température requise pour l'échange I/Zn (-85 °C) mais elle ne sera pas considérée car l'encombrement important au niveau des orbitales HO rendra *a priori* difficile toute interaction avec des orbitales BV d'un partenaire de réaction. Bien que la formation d'agrégats insolites contenant une ou deux molécules de solvant et résultant de la dissociation d'une liaison Et-Li à partir de **D** est endergonique de 14 à 16 kcal/mol, la structure de ces espèces doit être gardée en mémoire car ces valeurs ne permettent pas d'exclure qu'elles puissent être impliquées dans les mécanismes des réactions investiguées ci-après. Enfin, les voies mécanistiques dites anioniques seront exclues dans le THF comme elles l'ont déjà été dans le Me₂O par des études théoriques.

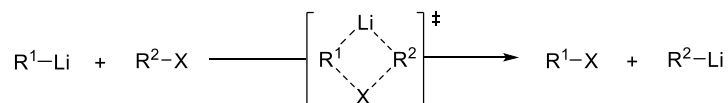
Partie D : Étude mécanistique de l'échange I/Zn

D. 1. Bibliographie

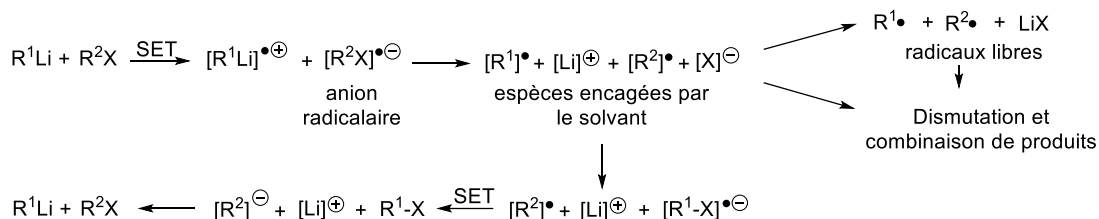
Le mécanisme de la réaction d'échange halogène/métal, notamment Li/Br ou Li/I, a fait l'objet d'un intense débat couvrant plusieurs décennies. Quatre mécanismes ont été proposés, discutés et résumés dans des revues lorsque des complexes homobimétalliques (RLi)_n sont utilisés comme réactifs (Schéma 59).^{196,197} La première proposition, émanant de Wittig, indique que ce type de réaction procède par un état de transition concerté à quatre centres par association tête-à-queue des partenaires d'échange, notamment BnBr et PhLi dans le cas précis étudié (Schéma 59, proposition 1).¹⁹⁸ La deuxième proposition, démontrée la même année par Russel et Fischer via des études spectroscopiques par résonance paramagnétique électronique, met en avant un mécanisme d'échange initié par un transfert monoélectronique (SET) (Schéma 59, proposition 2).^{199,200} Ce mécanisme serait favorisé par des solvants peu coordonnants pour permettre la diffusion de radicaux libres (Et₂O ou cumène par exemple) et la présence de composés amines (par exemple, en présence d'un ligand comme la tétraméthyléthylène-diamine ou TMEDA). Un mécanisme de substitution nucléophile d'ordre 2 impliquant un état de transition concerté a également été proposé par Gilman (Schéma 59, proposition 3).²⁰¹ Dans ses réactions d'échange Li/Br menées avec le *n*-BuLi comme réactif et le 1-methoxy-2-bromonaphtalène comme substrat présentant un groupement directeur du réactif vers l'halogène, Gilman postule que ce mécanisme est favorisé par la coordination du lithium à l'oxygène du groupe méthoxy via l'une de ses paires d'électrons libres. L'organolithien serait alors majoritairement présent sous la forme d'une paire d'ions étroitement liés et hautement polarisés par les molécules de solvant étant donné la faible constante diélectrique du groupe méthoxy. Le déplacement d'une ou plusieurs molécules de solvant par Br permettrait ensuite un rapprochement entre l'anion Bu⁻ et l'halogène. Dans ce contexte, plus l'interaction O-Li est forte, plus ce mécanisme serait privilégié du fait de la diminution des forces d'attraction entre Bu⁻ et Li⁺ et de la plus grande disponibilité de Bu⁻ qui en découle pour une attaque sur l'halogène. La quatrième proposition, révélée par Wittig, est une variante de la troisième. En effet, il s'agit d'un mécanisme de type S_N2 mais faisant intervenir un complexe ate comme intermédiaire (Schéma 59, proposition 4).²⁰² Puisque les mécanismes

correspondants aux propositions 3 et 4 sont en fait les deux faces d'une même pièce, ils peuvent être regroupés sous le terme « mécanisme X-phérique » introduit par Zefirov.²⁰³

Proposition 1 : mécanisme concerté via un état de transition à quatre centres



Proposition 2 : mécanisme initié par un transfert monoélectronique



Propositions 3 et 4 : mécanisme X-phérique

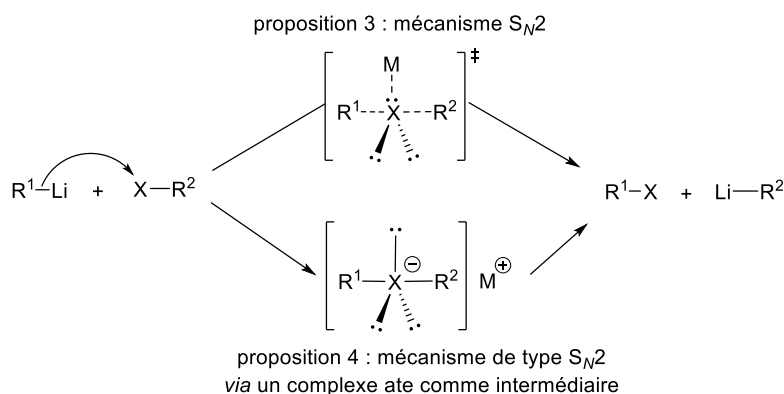


Schéma 59 : Panorama des propositions mécanistiques relatives à l'échange Li/X (X = Br, I).

Des études cinétiques ont tantôt appuyé la proposition 1,²⁰⁴ et tantôt la proposition 3,^{205–207} ou 4.²⁰⁸ Les résultats contradictoires de ces études rappellent à quel point ce type de réaction est sensible à la nature du solvant, des réactifs et des substrats utilisés pour l'étude. Désormais, la première n'est plus considérée comme d'actualité, au moins pour les réactions mettant en jeu des aryles halogénés.²⁰⁹ Aussi, même si des produits de réactions radicalaires sont observés et des radicaux parfois détectés lors des échanges Li/I et Li/Br,^{199,200,210–213} il est clair qu'ils sont le fruit de réactions secondaires lorsqu'un halogénure d'aryle est mis en réaction avec l'organolithien.^{214–217}

Étant donné que quelques complexes ate impliquant des iodes en tant qu'intermédiaires dans des réactions d'échange Li/I ont été caractérisés structuralement²¹⁸ (Schéma 60) et spectroscopiquement,^{219–222} la proposition 4 est celle qui est généralement privilégiée par la communauté des chimistes. Elle est également rendue crédible par un certain nombre d'études théoriques.^{137,223–226} Néanmoins, l'hypothèse d'un mécanisme S_N2 classique (Schéma 59, proposition 3) n'est pas définitivement écartée, et particulièrement pour les échanges Li/Br impliquant des aryles comme substrats.

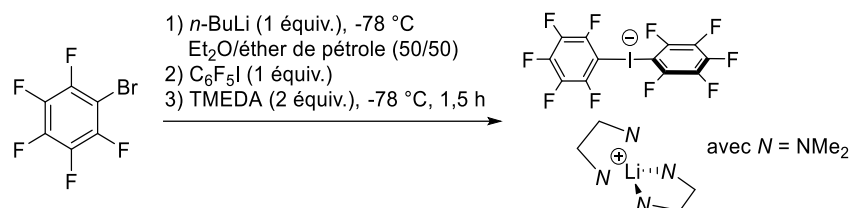


Schéma 60 : Synthèse du bis(pentafluorophényl)iodate de lithium analysé par DRX.

En ce qui concerne les réactifs hétérobimétalliques, des calculs DFT ont d'abord été effectués pour déterminer les intermédiaires de métallation et états de transition de réactions d'échange Br/Mg avec des réactifs turbo-Grignard $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ en considérant l'éther diméthylque comme solvant (niveau de calcul : B3LYP).²²⁷ Ces réactifs constituent une catégorie d'organomagnésiates de lithium puisqu'ils peuvent s'écrire avec la formulation $[i\text{-PrMgX}_2]\text{Li}$.²²⁸ Les résultats corroborent le caractère magnésiate non seulement du réactif, mais aussi des intermédiaires et états de transition localisés, montrant donc que ces derniers présentent des espèces halogénées hypervalentes. Les échanges étudiés procèdent selon deux voies compétitives en fonction des conditions de réaction. Tandis que des températures basses et des solvants donneurs favorisent une voie en 2 étapes via un intermédiaire ate, des températures plus hautes et des solvants faiblement donneurs promeuvent une réaction en une étape avec un état de transition ate (Schéma 61).

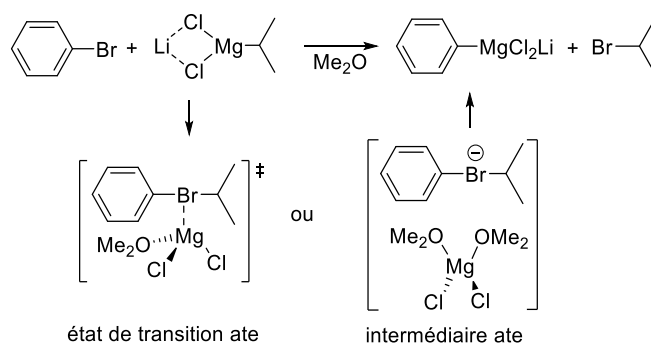


Schéma 61 : Échange Mg/Br selon un état de transition ate ou via un complexe ate intermédiaire.

Les investigations expérimentales complémentaires qui ont consisté en l'ajout d'agents chélatants sélectifs du cation Li^+ pour induire une plus grande séparation de charge au cours d'une réaction avec le 4-bromoanisole dans le THF ont permis de prédire que les hauteurs de barrière d'énergie associées à cette réaction d'échange décroissent à mesure que la densité électronique sur le centre magnésium augmente. Enfin, l'addition de 1,4-dioxane ou d'un éther 15-couronne-5 améliore significativement la transformation, ce qui a été interprété par l'existence d'un équilibre de Schlenk anionique (Schéma 62). La précipitation de MgCl_2 observée lors de ces additions permet de déduire que l'espèce réellement réactive en solution est en fait $[\textit{i}\text{-Pr}_2\text{MgCl}]^-$.

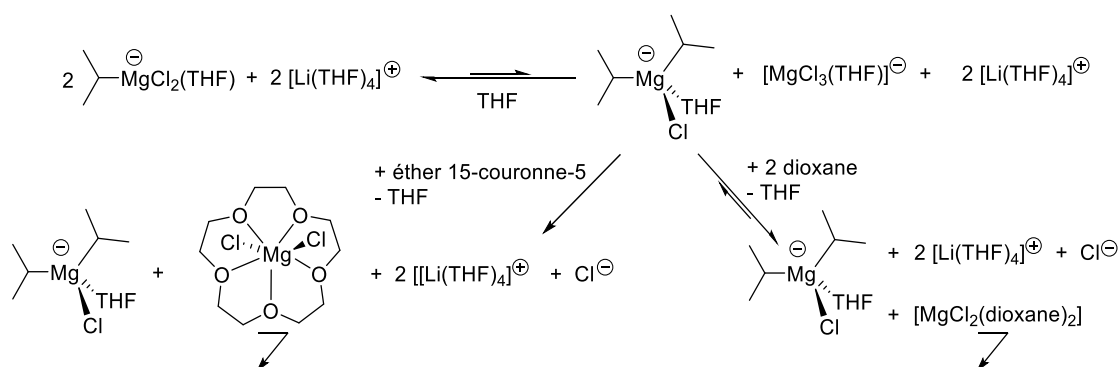


Schéma 62 : Équilibre de Schlenk anionique à l'origine de l'espèce active $[\textit{i}\text{-Pr}_2\text{MgCl}]^-$.

Une étude théorique de l'échange I/Zn a été également divulguée dans le cadre de la réaction du iodoéthane avec le triméthylzincate de lithium Me_3ZnLi dans l'éther diméthylque comme solvant (méthode B3LYP/631SVP).¹⁸³ Elle postule que la coordination de l'atome d'iode à l'atome de lithium du zincate forme le complexe **CPa** dans lequel la longueur de liaison de $\text{CH}_3\text{-Li}$ est allongée de 4 % comparée à celle observée dans les réactants (Schéma 63). Puisqu'il existe deux groupes CH_3 non équivalents dans **CPa**, l'un des deux liés au lithium migrerait aisément le long de la coordonnée intrinsèque de la réaction vers l'atome d'iode avec une énergie d'activation de 34,1 kcal/mol à température ambiante comme indiqué dans l'état de transition **TSa**. L'angle $\text{CH}_3\text{-X-Et}$ constaté dans **TSa** est approximativement de 180° et l'un des doublets libres de l'iode est dirigé vers le zinc et l'atome de lithium pour stabiliser cette structure hypervalente par coordination. Cette donnée, combinée à l'analyse des orbitales de Kohn-Sham, permet d'affirmer que les échanges I/Zn par réaction de Me_3ZnLi avec des iodoalkyles simples, et plus généralement avec des halogénoalkyles simples, procéderaient selon un état de transition à structure de type halogène hypervalent (Schéma 59, proposition

4) et non à structure de type S_N2 (Schéma 59, proposition 3). La barrière d'énergie, plutôt élevée, s'explique par le fait que la formation de la liaison hypervalente C-I-Zn apporte un gain d'énergie plutôt faible au regard de l'énergie nécessaire pour la rupture d'une liaison C-Zn stable. La liaison $\text{CH}_3\text{-I}$ étant plus courte que la liaison Et-I , le groupe Et se lie à l'atome de Zn et la liaison Et-I se rompt pour donner l'adduit **CPb** avec une énergie de stabilisation de 28,4 kcal/mol. La décooordination de l'iode vis-à-vis du Li procure **CPc** stabilisé de 5 kcal/mol.

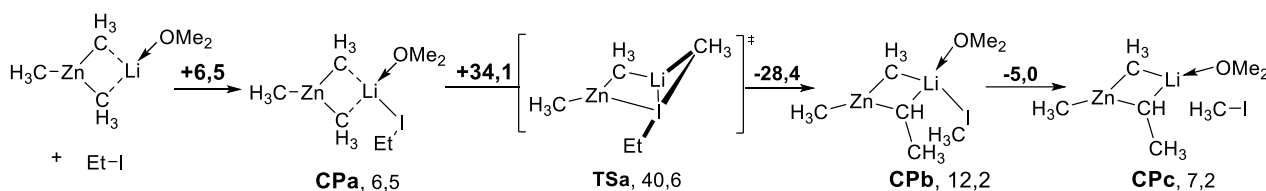


Schéma 63 : Modélisation de la réaction d'échange I/Zn de Me_3ZnLi avec le iodoéthane.

L'énergie d'activation $\Delta G^\ddagger$ varie sensiblement en fonction de la nature du groupement alkyle présent sur le centre métallique Zn d'après des calculs menés pour la réaction d'échange d'un zincate mixte $\text{Me}_2\text{RZnLi-OMe}_2$ et le iodométhane. Plus précisément, pour une telle réaction, $\Delta G^\ddagger$ diminue à mesure que l'encombrement généré par le ligand alkyle R augmente, soit dans l'ordre suivant : $t\text{-Bu}$ ($\Delta G^\ddagger = 17,6$ kcal/mol) < $i\text{-pr}$ ($\Delta G^\ddagger = 20,2$ kcal/mol) < Et ($\Delta G^\ddagger = 28,0$ kcal/mol) < Me ($\Delta G^\ddagger = 31,6$ kcal/mol). D'autres états de transition présentant une structure de type halogène hypervalent ont pu être également localisés avec le iodovinyle, le iodoacétylène, le iodoallyle ou encore le *gem*-chloriodoéthane au lieu du iodoéthane ou iodométhane comme substrat (Schéma 64). Les valeurs d'énergie de Gibbs d'activation calculées par rapport aux réactants sont toutes inférieures à celle trouvée lorsque MeI et EtI étaient considérés comme substrats et varient dans l'ordre suivant : éthyne ($\Delta G^\ddagger = 16,0$ kcal/mol) < *gem*-Cl ($\Delta G^\ddagger = 24,5$ kcal/mol) < allyle ($\Delta G^\ddagger = 27,7$ kcal/mol) < vinyle ($\Delta G^\ddagger = 36,3$ kcal/mol). La valeur plus basse constatée dans **TS-éthynyl** s'explique par une diminution de l'énergie d'interaction. L'analyse de population naturelle (NPA) indique une augmentation de la polarisation de la liaison R-I-Me, ce qui aboutit à une stabilisation de la structure de transition hypervalente.

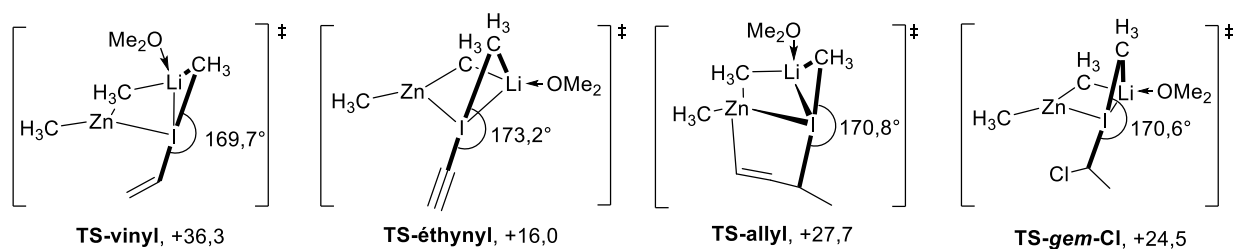


Schéma 64 : Structures des états de transition pour la réaction de $\text{Me}_3\text{ZnLi-OMe}_2$ avec R-I .

Les triorganozincates de magnésium ont une réactivité totalement différente de leurs analogues de lithium probablement en raison de leur différence notable de structure.²²⁹ La réaction d'échange I/Zn se déroule rapidement à température ambiante dans le THF lorsque deux ou trois équivalents de 4-iodoanisole sont en présence de $t\text{-BuMgCl}/t\text{-Bu}_2\text{Zn}$ (1/1) ou $t\text{-BuMgCl}/\text{ZnCl}_2$ (3/1) mais elle est inhibée si les réactifs $t\text{-BuMgCl}$ et ZnCl_2 sont utilisés avec un ratio 1/1. Des analyses par spectroscopie RMN et SM-IES ainsi que des caractérisations structurales par DRX ont permis d'attribuer l'activité observée par la formation d'une paire d'ions $[\text{Mg}_2\text{Cl}_3(\text{THF})_6]^+$, $[(t\text{-Bu})_3\text{Zn}]^-$ séparés par le solvant (Schéma 65). En considérant un mécanisme similaire à celui modélisé pour la réaction de Me_3ZnLi avec le iodoéthane dans lequel une coordination de l'atome d'iode au lithium est requise afin de permettre l'activation de la liaison C-I, il est proposé que le 4-iodoanisole coordonne le centre Mg cationique par son atome d'iode. Celle-ci rend possible la triple réaction de l'anion $[t\text{-Bu}_3\text{Zn}]^-$ avec la liaisons C-I de trois molécules de 4-iodoanisole. La même réaction conduite avec le 2-iodobenzonitrile livre l'intermédiaire $[(\text{THF})_4\text{MgCl}(\text{NC-}o\text{-C}_6\text{H}_4)\text{ZnI}(o\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CN})(\text{THF})]$ résultant de la réaction de seulement deux groupes $t\text{-Bu}$ et dans lequel un pont aryle reliant Mg à Zn produit un effet désactivant pour un troisième échange avec le $t\text{-Bu}$ restant, en considérant que ces échanges I/Zn multiples se déroulent séquentiellement. Il se peut que l'origine de l'effet désactivant soit simplement due au fait que la coordination d'une troisième molécule de substrat au magnésium soit entravée dans cette intermédiaire. Cependant, même si la coordination de l'équivalent restant du substrat au Mg était possible, il est probable que le manque de flexibilité de la structure de cet intermédiaire empêche toute approche suffisante du ligand $t\text{-Bu}$ vis-à-vis de la liaison C-I pour permettre une réaction d'échange.

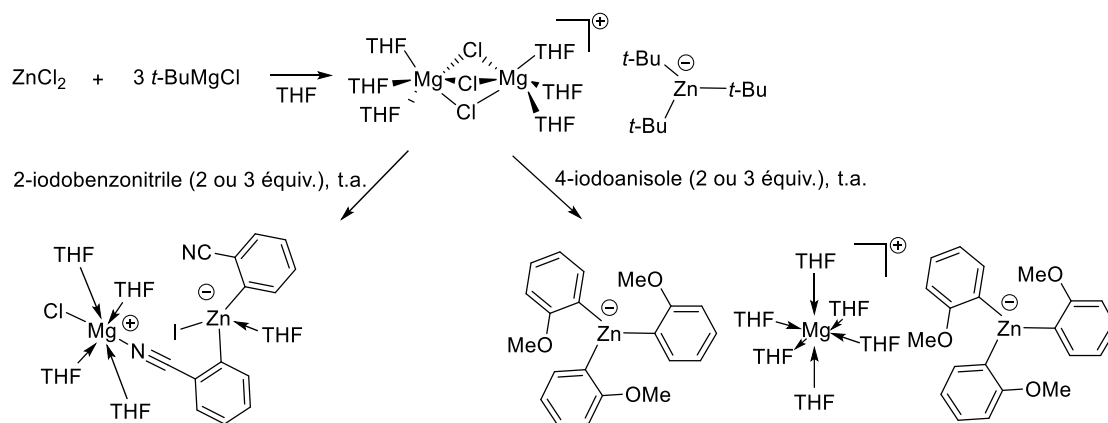


Schéma 65 : Réaction d'échange I/Zn promue par $(t\text{-Bu})_3\text{ZnMgCl}$ avec un iodoaryle comme substrat.

L'état de l'art dressé en amont amène à la conclusion que la réaction d'échange halogène/Zn conduite avec des réactifs homo- ou hétérobimétalliques et des halogénoaryles comme substrats emprunte la voie mécanistique dite « X-philique ». Le passage par un intermédiaire ou état de transition présentant une structure avec un halogène hypervalent est privilégié. Toutefois, le passage par un état transition relatif à une $\text{S}_{\text{N}}2$ classique n'est pas totalement exclu, notamment pour les réactions d'échange Br/Zn. Aussi, la seule étude théorique rapportée pour des réactions d'échange I/Zn promues par un trialkylzincate de lithium a été effectuée en considérant des iodo-alcanes, -vinyles, éthylnyles et le gem-chloroiodo-éthane comme substrats et en absence de tout groupement directeur qui pourrait favoriser un tel mécanisme comme décrit par Gilman. Les iodoaryles porteurs ou non de groupements directeurs n'ont pas été investigués. De plus, l'éther diméthylique, utilisé pour effectuer l'étude, n'est pas le solvant généralement privilégié pour garantir le succès de ces réactions. Puisque les études cinétiques génèrent des conclusions contradictoires par rapport aux voies mécanistiques empruntées, il est possible qu'elles dépendent fortement du solvant et/ou de la nature du substrat d'étude. Les informations disponibles concernant la réactivité de $(t\text{-Bu})_3\text{ZnMgCl}$ permettent de déduire que la différence de réactivité avec son analogue au lithium provient d'une différence notable de structure et le solvant contribue à cette dernière. Enfin, les études théoriques et expérimentales réalisées avec les turbozincates $i\text{-prMgCl}\cdot\text{LiCl}$ montrent que des équilibres peuvent aboutir à la formation d'espèces insoupçonnées qui sont les seules à être réellement actives. Ces investigations n'ont pas été menées par voie théorique en ce qui concerne les trialkylzincates de lithium. Pour toutes ces raisons, il est essentiel de poursuivre les investigations sur le mécanisme d'échange I/Zn par voie théorique lors de la

réaction d'échange I/Zn promue par un trialkylzincate de lithium. À cette fin, nous avons choisi le mésylate de 4-iodobenzyle (**1a**) en guise de substrat pour les raisons suivantes : (1) les dérivés iodoaromatiques n'ont pas encore été étudiés par voie théorique dans les réactions avec R_3ZnLi , (2) le groupe mésylate situé en para de l'iode pourrait servir de groupement directeur pour favoriser un mécanisme X-philique impliquant un état de transition rencontré classiquement dans les réactions de S_N2 (Schéma 59, proposition 3). $Et_3ZnLi \cdot 2 THF$, en tant que réactif, a été retenu comme modèle chimique d'étude comme annoncé dans la section précédente.

D. 2. Résultats

Les tentatives d'optimisation d'une paire de contact mettant en exergue une coordination du lithium de **D** à l'atome d'iode de **1a** ont systématiquement abouti à l'adduit **CP1_{1a}** pour lequel **D** est placé au-dessus d'un plan constitué par le cycle aromatique (Schéma 66). **CP1_{1a}** est stabilisé de 2,8 kcal/mol par rapport aux réactants **D** et **1a**. L'analyse IGM révèle que cette stabilisation est essentiellement le fruit de deux interactions. La première est une interaction de van der Waals entre les ligands alkyles du zinc et le système π du cycle aromatique distants de 3,51 Å en moyenne. La seconde est une interaction de dispersion entre le C-H d'une molécule de THF et l'atome d'iode distant de 3,71 Å. L'analyse de la population naturelle par méthode orbitale de liaison naturelle (NBO) a aussi montré qu'une interaction stabilisante à deux électrons significative entre la π du cycle aromatique et la case vacante de Zn ainsi qu'une interaction entre une paire libre de l'iode et la case vacante de Li de 5,02 kcal/mol, non-visible par la méthode IGM, participaient à la stabilité de cette paire de contact. Un changement de l'état de solvation de **CP1_{1a}** se traduisant par la coordination d'une molécule de THF au zinc tandis que la seconde molécule de solvant reste coordonnée au lithium conduit à **CP1_{1b}** déstabilisé de 4,3 kcal/mol par rapport à **CP1_{1a}**. Cette perte de stabilité s'explique uniquement par l'absence de l'interaction de dispersion entre le C-H d'un THF et l'iode, les interactions de van der Waals entre les ligands alkyles du zinc et le système π de l'aromatique ainsi que celles de transfert de charge π -Zn et I-Li étant maintenues. La dissociation de la molécule de THF du zinc dans **CP1_{1b}** fournit **CP1_{1c}**, moins stable de 3,2 kcal/mol. Dans l'ensemble, la structure de l'espèce hétérobimétallique positionnée au-dessus du cycle aromatique est la même que celle de **D** avec deux ligands éthyliques non-

équivalents par rapport au troisième (distances de liaison C₁-Zn et C₂-Zn allongées de près de 4 % par rapport à C₃-Zn). L'un de ces deux groupes peut migrer facilement vers l'atome d'iode le long de la coordonnée intrinsèque de la réaction, et donc donner **TS1_{1a}**, avec une enthalpie libre d'activation de 25,8 kcal/mol par rapport à **CP1_{1a}**. L'angle C_{Et}-I-C_{Ar} est de 175,7° et l'analyse IGM montre que l'aromatique et le groupe éthyle sont liés à l'iode par liaison covalente avec des longueurs de liaison C_{Ar}-I et I-C_{Ar} identiques. Cette structure est stabilisée par une interaction entre l'iode et le lithium distants de 2,78 Å visible par méthode IGM et correspondant à une interaction stabilisante de près de 26 kcal/mol. Le fait qu'elle soit difficilement visible provient du fait que sa représentation subit un fort écrasement dû à la formation de la liaison covalente C_{Et}-I qui représente de loin la contribution la plus importante à l'interaction moléculaire globale. Contrairement à l'étude théorique concernant les échanges I/Zn ayant pour modèle chimique Me₃ZnLi et des iodoalcane comme substrats dans le Me₂O, (Schéma 63 et Schéma 64), cet état de transition ne fait pas apparaître de liaison de coordination, les paires d'électrons de l'iode restant libres. L'orbitale HO se compose principalement d'une interaction non-liante entre les orbitales 2p_z des groupes C_{Et} et C_{Ar} (Figure 8). L'orbitale BV+8 et HO-9 sont attribuables respectivement aux orbitales antiliantes et liantes d'une liaison à trois centres et 4 électrons. L'ensemble de ces données confirme que cet état de transition présente une structure à iode hypervalent et non une structure de type substitution nucléophile. **TS1_{1a}** est plus favorable énergétiquement que **TS1_{1b}** et **TS1_{1c}** présentant des états de solvation différents. Dans cette structure, la charge négative de C_{Ar} augmente alors que les charges positives du Zn et du Li restent constantes comparées aux charges observées dans **CP1_{1a}** (Figure 9). Par conséquent, un transfert de l'aromatique à l'un des deux métaux peut s'opérer de façon à procurer **INT2_{1a}** avec une énergie de stabilisation de 40,5 kcal/mol. Étant donné que la distance C_{Ar}-Li (4,34 Å) est beaucoup plus courte que celle pour C_{Ar}-Zn (4,87 Å), il est fort probable que l'aromatique soit dans un premier temps transféré au Li. Nous n'avons cependant pas réussi à localiser cet intermédiaire. Si tel est le cas, l'aryllithium résultant réagirait ensuite par transmétallation avec l'entité Et₂Zn pour former le zincate **INT2_{1a}** thermodynamiquement plus stable que ArLi/Et₂Zn. Le changement d'état de solvation de **INT2_{1a}** conduit à des intermédiaires thermodynamiquement moins favorables, notamment lorsqu'il y a dissociation complète d'une molécule de THF comme dans **INT2_{1c}**.

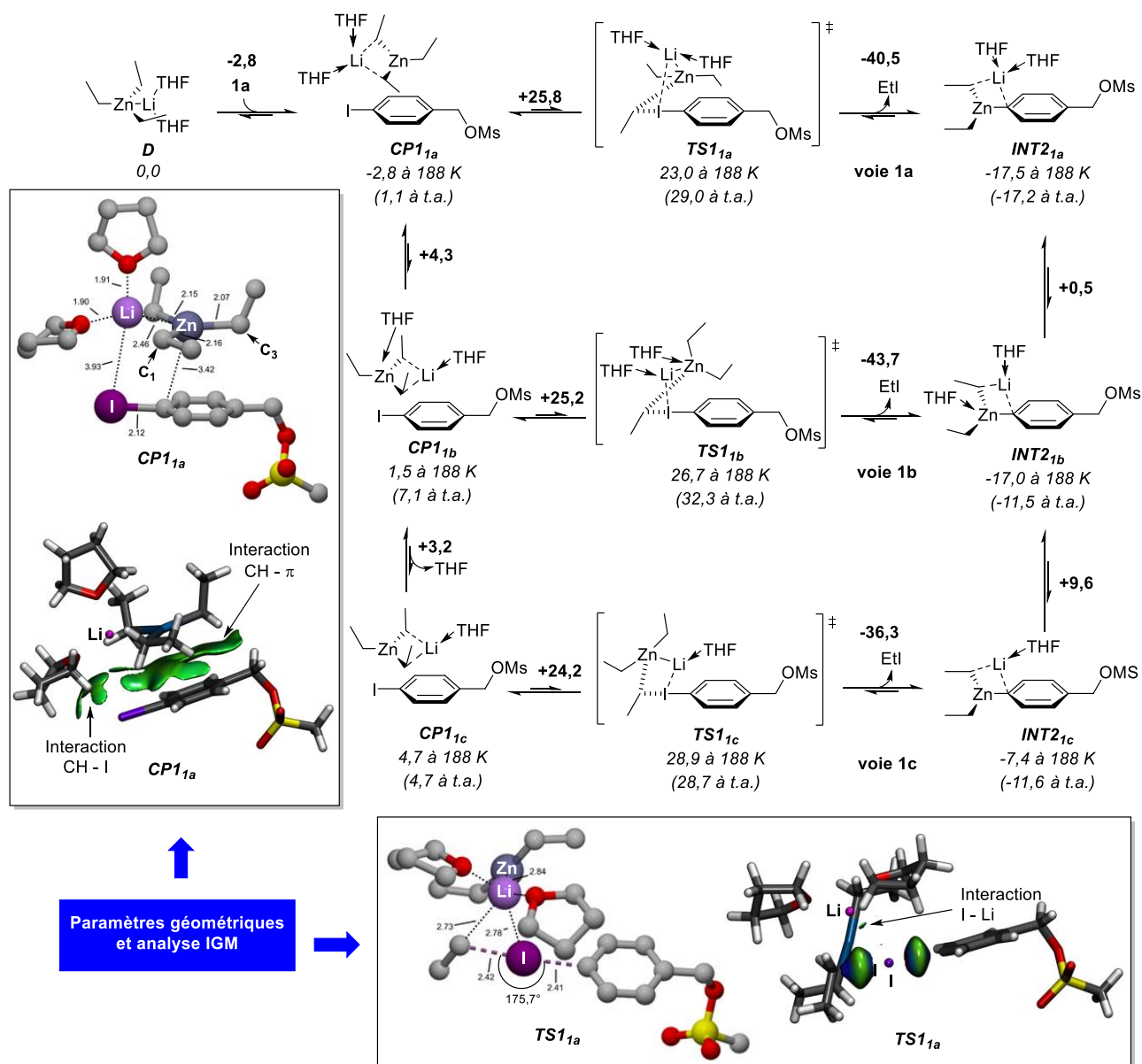
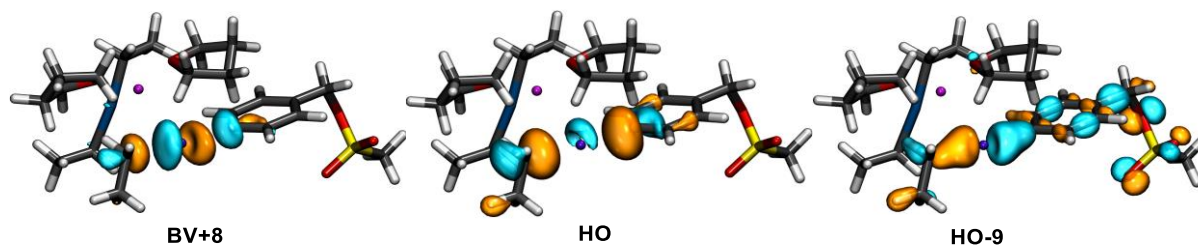


Schéma 66 : Mécanisme X-phile impliquant un état de transition à structure d'halogène hypervalent.

Figure 8 : Orbitales de Kohn-Sham de **TS1_{1a}**.

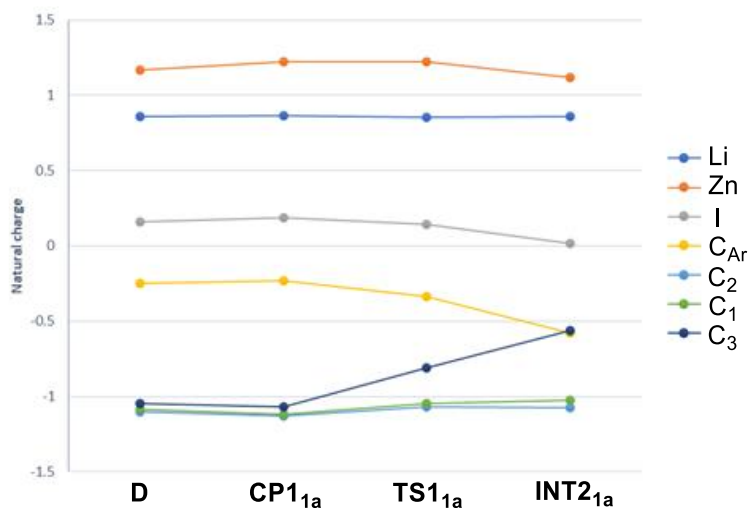
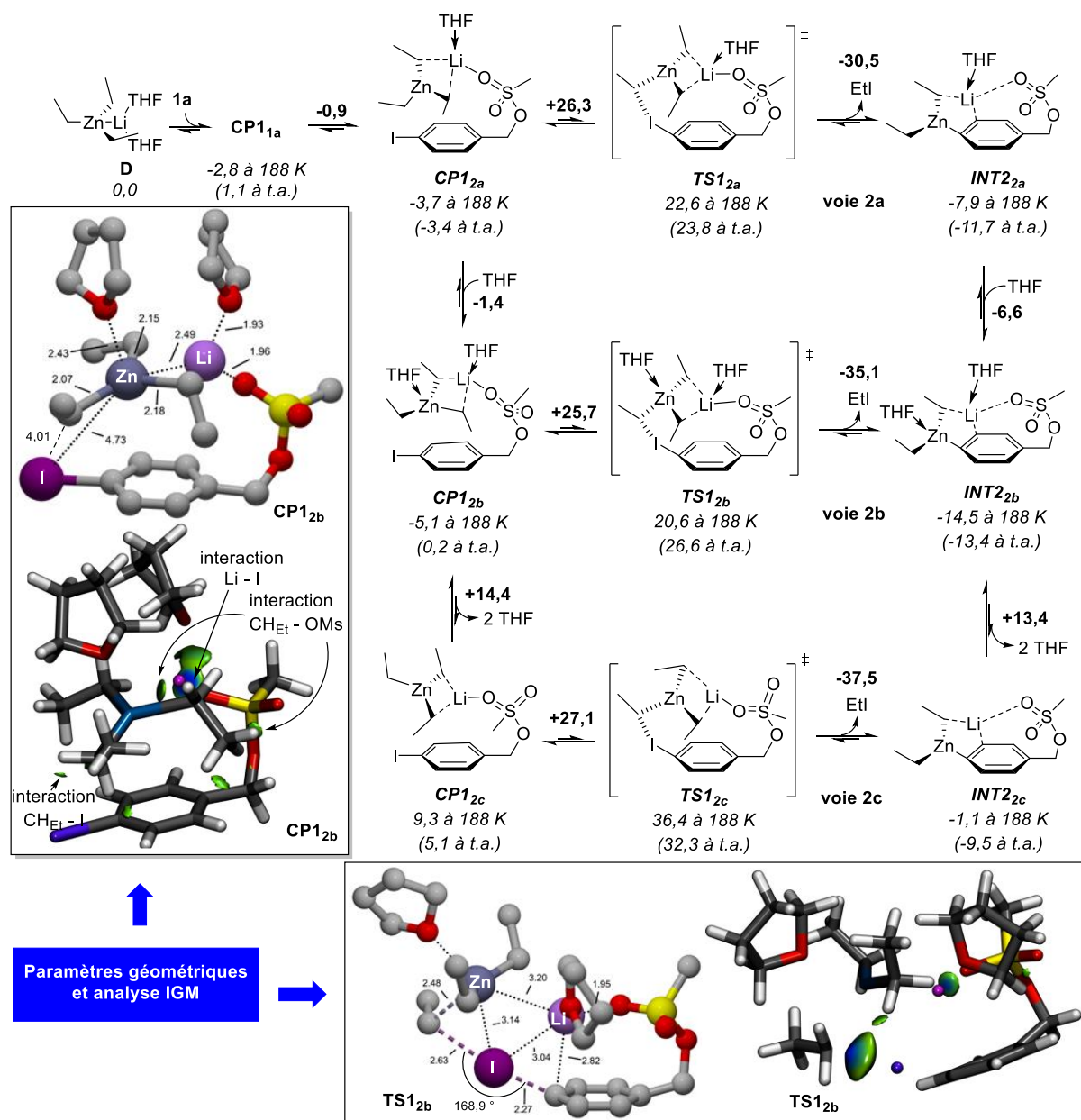
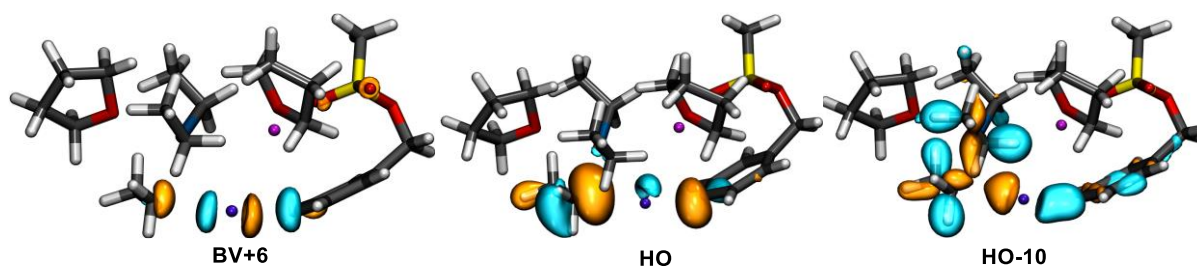


Figure 9 : Évolution des charges naturelles des espèces impliquées dans la voie mécanistique **1a**.

Nous avons émis l'hypothèse dans l'introduction de ce chapitre que le groupe mésylate pourrait être suffisamment volumineux pour faire office de groupement directeur du réactif vis-à-vis de l'atome d'iode. Ainsi, la coordination de **CP1_{1a}** via son atome de lithium à l'un des oxygènes du groupe mésylate s'accompagne nécessairement de la perte d'une molécule de solvant pour des raisons d'encombrement autour de l'alcalin afin de produire **CP1_{2a}** de façon exergonique (0,9 kcal/mol, voir Schéma 67). Cette paire de contact est stabilisée de 1,4 kcal/mol par coordination d'une seconde molécule de THF au centre Zn (**CP1_{2b}**) mais très sensiblement déstabilisée si elle est totalement désolvatée (**CP1_{3b}**). Le gain de stabilité de **CP1_{2b}** par rapport à **CP1_{1a}** provient essentiellement de l'interaction électrostatique forte entre le lithium et l'oxygène du groupe mésylate qui compense très largement la disparition de l'interaction stabilisante à deux électrons entre une paire libre de l'iode et la case vacante du lithium. Des interactions dispersives supplémentaires des CH des ligands alkyles du zinc et du THF avec les oxygènes du groupe mésylate ou avec l'iode contribuent aussi au gain de stabilité. Les paramètres géométriques de l'espèce **D** dans cette paire de contact sont conservés (angles C_{Et}-Zn-C_{Et} et longueurs de liaison C_{Et}-Zn identiques **CP1_{2b}** dans **D**). La coordination du lithium à l'un des oxygènes du groupe OMs a pour impact de diriger l'un des groupes éthyles non-équivalents à une distance de seulement 4,0 Å de l'atome d'iode. Le transfert de ce groupement à l'iode requiert une énergie de Gibbs d'activation de 25,7 kcal/mol et procure **TS1_{2b}** localisé à une énergie relative de 20,6 kcal/mol. Cet état de transition est thermodynamiquement le plus favorable comparé à **TS1_{2a}** et **TS1_{2c}** qui présente des états de solvation différents. **TS1_{2b}** est caractérisé par un angle de liaison C_{Et}-I-Ar d'environ 169°. Les

orbitales de Kohn–Sham présentées en Figure 10 présentent les mêmes caractéristiques que celles décrites pour **TS1_{1a}** (Figure 8). Par conséquent, **TS1_{2b}** présente aussi une structure à iode hypervalent et le groupe mésylate qui joue ici un rôle de groupement directeur n'implique pas un changement fondamental de la voie mécanistique empruntée. Aucune interaction I – Li de nature à stabiliser cette structure n'est visible par analyse IGM, mais l'analyse NBO indique une interaction sous la forme d'une interaction stabilisante à deux électrons estimée à 17,75 kcal/mol. La distance C_{Et}-I (2,63 Å) plus grande de 20 % par rapport à celle I-Ar (2,20 Å) pourrait signifier qu'il s'agit d'un état de transition précoce. L'évolution des charges naturelles des espèces intervenant dans cette voie mécanistique **2b** (Figure 11) est identique à celle des espèces impliquées dans la voie mécanistique **1a** (Figure 9). Ce point commun est un argument supplémentaire allant dans le sens d'un état de transition à iode à structure d'iode hypervalent concernant **TS1_{2b}**.

Schéma 67 : Mécanisme X-phile impliquant un état de transition de type S_N2 .Figure 10 : Orbitales de Kohn-Sham de TS1_{2b}.

Le caractère anionique de C_{Ar} augmente dans **TS1_{2b}** ce qui facilite son transfert à l'un des deux métaux électropositifs intervenant dans la structure (Figure 11). La distance est beaucoup plus courte entre C_{Ar} et le lithium que celle entre C_{Ar} et le Zinc (respectivement de 2,82 Å et 4,79 Å). Cette proximité nettement plus grande de C_{Ar} vis-à-vis du lithium permet d'envisager que l'aromatique est transféré préférentiellement à l'alcalin pour former transitoirement un aryllithium, lequel réagit très rapidement avec le centre Zn par transmétallation pour livrer l'aryléthylzincate de lithium **INT2_{2b}** thermodynamiquement plus stable. **INT2_{2b}** comportant deux molécules de THF dont l'une coordonnée à Zn est nettement plus stable que ses homologues **INT2_{2a}** et **INT2_{2c}** à -85 °C.

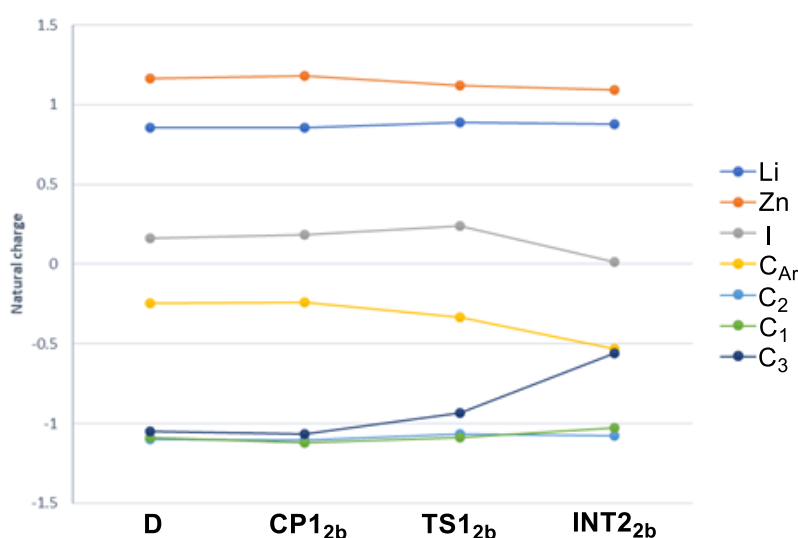


Figure 11 : Évolution des charges naturelles des espèces impliquées dans la voie mécanistique **2b**.

Nous avons précédemment étudié la potentielle existence d'espèces organométalliques insolites en solution dérivant du réactif **D** par rétrotransmétallation et stabilisées par le solvant (Schéma 57). Bien qu'elles soient thermodynamiquement moins favorables que **D**, il n'est pas exclu, à ce stade, qu'elles puissent constituer des intermédiaires dans l'une ou l'autre des voies mécanistiques étudiées ci-avant. En considérant l'espèce **B'** ou **D''** comme intermédiaire, il est aisé d'exclure leur participation à la voie mécanistique faisant intervenir une coordination du lithium au groupe OMs. En effet, la coordination d'un oxygène du mésylate au Li de **CP1_{1a}** s'effectuait dans la voie **2b** avec perte de l'une des deux molécules de THF en raison d'un encombrement trop important au niveau de l'alcalin (Schéma 67). De manière similaire, une telle coordination mettant en jeu **B'** ou **D''** pourrait donc avoir pour conséquence une déstructuration totale de ces espèces avec génération d'éthyllithium libre

qui dégraderait le substrat **1a** {Nous avons vérifié expérimentalement que le traitement de **1a** avec un organolithien suivi d'un piégeage électrophile donne un mélange complexe.}. Aussi, même si tel n'était pas le cas, les angles $C_{Et}-Zn-C_{Et}$ d'environ 177° sont révélateurs d'un état d'hybridation sp du Zn, ce qui éloignerait considérablement les ligands éthyles de l'iode et par la même, les possibilités de réaction avec ce dernier.

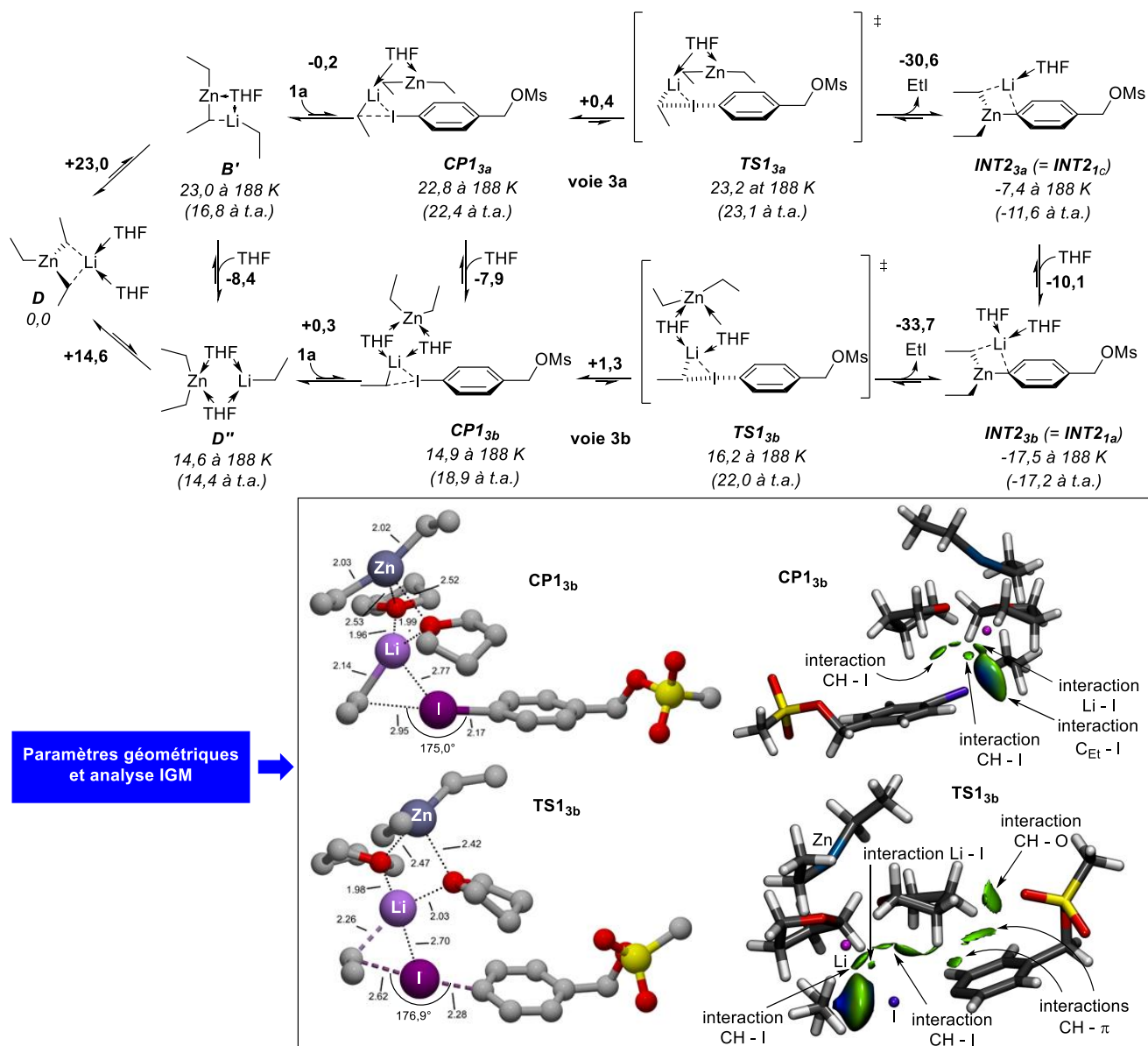


Schéma 68 : Mécanisme X-phérique impliquant des espèces insolites $Et_2Zn/EtLi$ solvatées.

D'', beaucoup plus stable que **B'** à $-85^\circ C$, peut interagir avec l'atome d'iode de **1a** pour donner **CP1_{3b}** (Schéma 68). Cette paire de contact est stabilisée surtout par une interaction électrostatique forte entre C_{Et} et l'atome d'iode et dans une moindre mesure par des interactions de dispersion entre l'atome d'iode et les CH provenant des molécules de THF et

des ligands alkyles et entre l'iode et le lithium. Une interaction stabilisante à deux électrons entre les paires libres d'électrons de l'iode et l'orbitale vacante du lithium est également visible par analyse IGM et a pu être estimée aux environs de 31 kcal/mol par analyse NBO. La dissociation d'une molécule de THF conduit à **CP1_{3a}** déstabilisé de 7,9 kcal/mol par rapport à **CP1_{3b}**. La géométrie optimisée de **CP1_{3b}** fait état d'une distance entre le C_{Et} attaché au lithium et l'atome d'iode de 2,95 Å et d'un angle C_{EtLi}-I-C_{Ar} de 175°. Ces paramètres géométriques sont idéaux pour permettre un échange I/Zn via un état de transition à structure d'iode hypervalent. En effet, le transfert du groupement éthyle à l'atome d'iode ne requiert que 1,3 kcal/mol (**TS1_{3b}**). Cet état de transition présente toutes les caractéristiques d'une structure à iode hypervalent avec une liaison à 3 centres et 4 électrons comme confirmé par les orbitales sélectionnées de Kohn–Sham décrites en Figure 12. De plus, l'évolution des charges naturelles est similaire à celle obtenue pour les voies mécanistiques **1a** et **1b** (Figure 13). Dans **TS1_{3b}**, le carbone du cycle aromatique lié à l'iode C_{Ar} devient légèrement plus électronégatif et la liaison C_{Ar}-I est allongée de près 8 % par rapport à la même liaison dans le substrat **1a**. Un transfert de l'aromatique au Zn peut donc avoir lieu pour donner **INT2_{3b}**, probablement après transfert préalable au lithium situé seulement à une distance de 2,76 Å contre 6,55 Å pour le Zn. Ce transfert est exergonique de 33,7 kcal/mol et aboutit à l'intermédiaire **INT2_{3b}** à partir de laquelle un changement d'état de solvation par dissociation d'une molécule de THF du lithium mène à **INT2_{3a}** thermodynamiquement moins favorable de 10,1 kcal/mol.

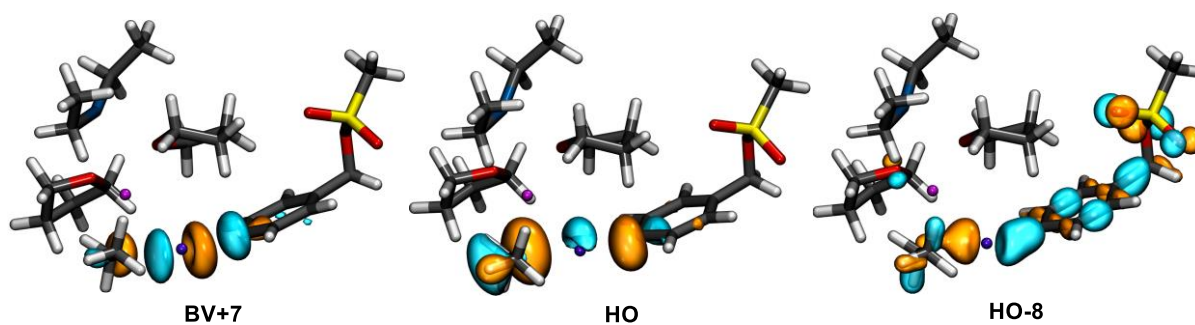


Figure 12 : Orbitales de Kohn–Sham de **TS1_{3b}**.

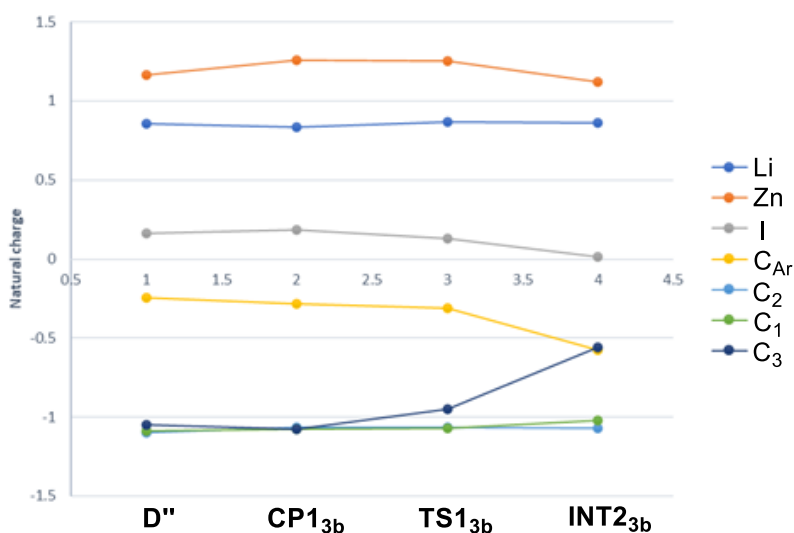


Figure 13 : Évolution des charges naturelles des espèces impliquées dans la voie mécanistique **3b**.

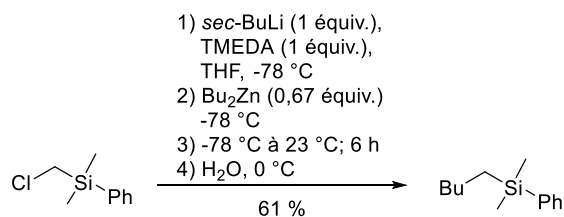
D. 3. Conclusion

Nous avons réalisé la première étude théorique d'une réaction d'échange I/Zn entre un triorganozincate de lithium et un iodoaryle porteur d'un groupement potentiellement directeur. Trois chemins mécanistiques ont été examinés comportant chacun deux à trois sous-voies en fonction de l'état de solvation du réactif hétérobimétallique, soit 8 voies modélisées au total. Les trois voies principales **1**, **2** et **3** font intervenir un état de transition à structure d'iode hypervalent stabilisée entre autres par des interactions stabilisantes à deux électrons entre les paires libres d'électrons de l'iode et l'orbitale vacante du lithium. Contrairement aux données de la littérature, aucune liaison de coordination, ni interaction des paires libres d'électron de l'iode au Li ou au Zn n'est observée dans notre étude. La mise à profit du groupe mésylate en tant que groupement directeur du réactif hétérobimétallique ne favorise pas un état de transition de type S_N2 (voie **2b**, Schéma 67). La voie identifiée comme la plus favorable énergétiquement est celle qui fait intervenir l'espèce insolite **D''** issue d'une rétrotransmétallation de **D** et dans laquelle l'éthyllithium reste en interaction avec Et_2Zn via deux molécules de THF (voie **3b**, Schéma 68). Cette donnée contraste notablement avec l'unique étude théorique rapportée dans la littérature et qui concerne l'échange I/Zn entre Me_3ZnLi et des iodo-alcanes, allyles, vinyles et éthylnyles (Schéma 63 et Schéma 64). La voie qui s'apparente le plus à cette dernière (voie **1a**, Schéma 66) est d'ailleurs la moins favorable d'un point de vue énergétique.

Partie E : Étude de l'étape d'homologation

E. 1. Bibliographie

Les réactions d'homologation mettant en jeu des réactifs organométalliques du groupe principal, incluant les organozincates de lithium sont fréquemment rencontrées dans la littérature.^{96,230} Dans le cadre des triorganozincates, les réactions impliquent la migration d'un ligand R de l'atome de zinc chargé négativement sur le carbone en α avec libération d'un groupement partant et formation d'une espèce organozincique neutre. Le produit d'homologation est ensuite obtenu après hydrolyse. Le plus souvent, elles sont observées dans les cas où le groupement partant est directement positionné sur le carbone α . Le mécanisme de ces réactions a été étudié dans le cadre de l'homologation du (chlorométhyl)diméthyl(phényl)silane traité par du *sec*-BuLi dans le THF à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ préalablement à l'addition de dibutylzinc suivie d'une hydrolyse avant remontée à température ambiante (Schéma 69).²³¹ La réaction conduit au produit d'homologation avec un rendement isolé de 61 %. Formellement, cette transformation peut procéder selon trois voies. La première consiste en la migration-1,2 (ou insertion migratoire) d'un ligand butyle du zinc sur le carbone porteur du groupement partant (proposition 5). La seconde fait intervenir un déplacement du groupement partant par réaction S_N2 de Bu_2Zn sur le carbénoïde (proposition 6). La troisième correspond à une élimination α de LiCl suivie d'une insertion du carbène résultant dans l'une des liaisons Zn-Bu de Bu_2Zn (proposition 7). La proposition 6 est écartée sur la base d'une étude cinétique, la réaction obéissant à une loi cinétique du premier ordre en Bu_2Zn et non d'ordre 2. Puisque l'analyse RMN des intermédiaires en solution a permis d'identifier des intermédiaires ates du type **F**, c'est la proposition 5 qui prévaut très largement sur la proposition 7.



propositions mécanistiques :

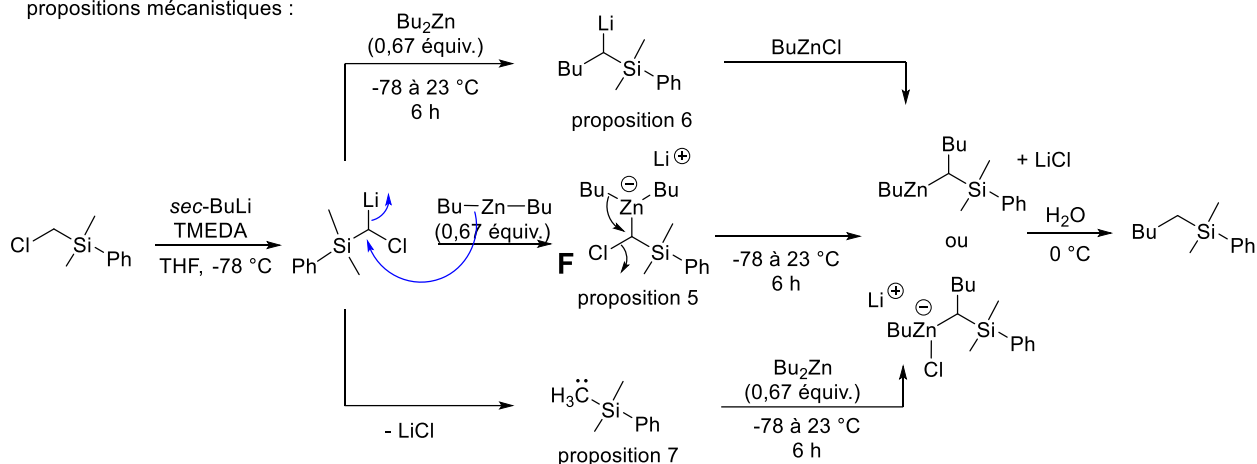


Schéma 69 : Propositions mécanistiques pour la réaction d'homologation.

Lorsque le groupe partant n'est pas positionné directement sur le carbone en α , les réactions d'homologation sont beaucoup moins fréquentes. Elles sont essentiellement rencontrées avec des dérivés propargyliques ou homopropargyliques. Le traitement d'un dérivé propargylique par un triorganozincate de lithium conduit à un produit d'homologation à trois carbones *via* la migration-1,2 d'un ligand R du zinc permettant d'accéder à des dérivés alléniques ou propargyliques fonctionnalisés selon le mode de piégeage électrophile de l'allénylzincique généré (S_E2' ou S_E2). Les dérivés homopropargyliques donnent, eux, accès à des cyclopropènes (Schéma 70). Les mésylates, phosphates, carbamates, brome ou chlore sont généralement des groupements partants de choix pour permettre le déclenchement d'une migration-1,2 à partir de dérivés propargyliques (voie 1, Schéma 70).^{87,88,232,233} Cette migration peut aussi avoir lieu par déplacement d'oxiranes ou d'aziridines lorsque le dialkylalcynylzincate de lithium est préparé par transmétalement du dérivé propargyllithium correspondant avec l'espèce dialkylzincique (voie 2, Schéma 70).^{234,235} En ce qui concerne la réactivité des dérivés homopropargyliques, ce sont les sulfonates qui paraissent être les groupements partants les plus adéquats (voie 3, Schéma 70).²³⁶ La force motrice de la migration-1,2 est décrite comme étant due à la coexistence d'un centre métallique formellement chargé négativement et d'un

centre potentiellement cationique en position γ ou δ . Par ailleurs, elle se déroule selon un mode *anti-S_N2'* par rapport au groupe partant dans le cas des dérivés propargyliques, mais le mode *syn-S_N2'* est favorisé dans le cas des dérivés homopropargyliques.

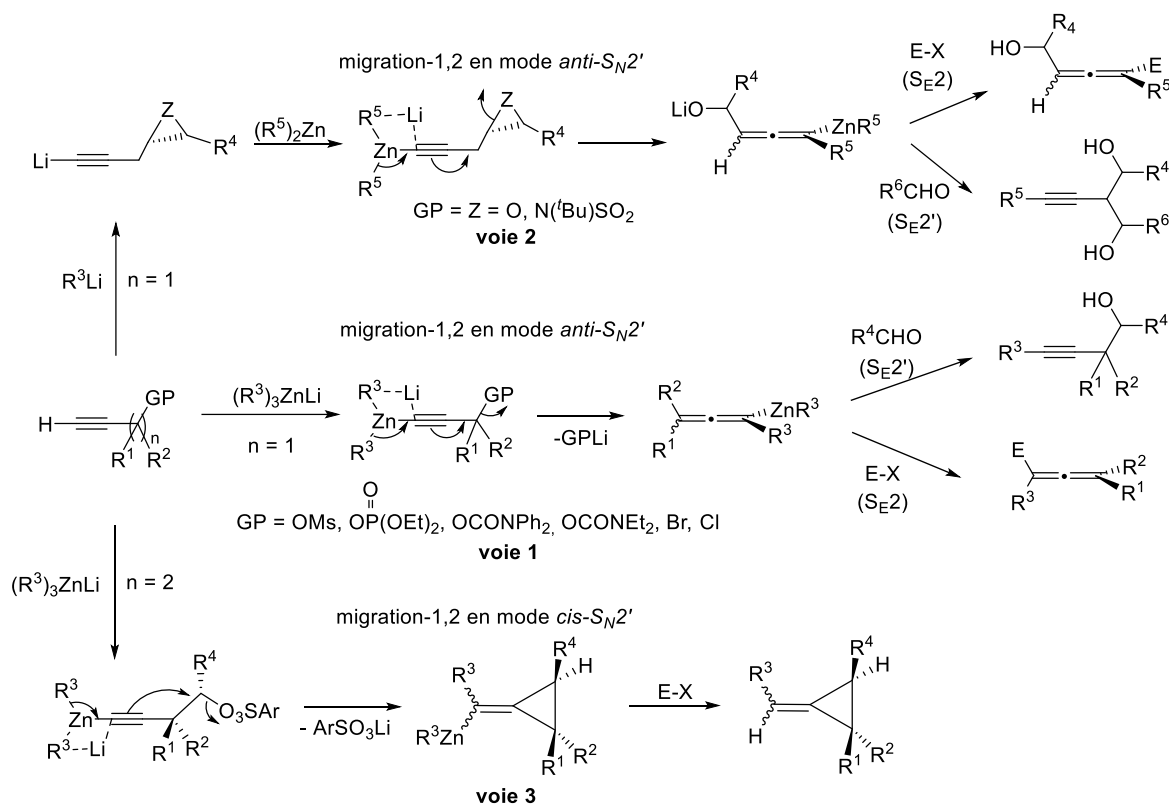


Schéma 70 : Mécanisme des migrations-1,2 à partir de dérivés (homo)propargyliques.

Dans la voie 2, le recours à un procédé en deux étapes (déprotonation/lithiation puis transmétallation Li/Zn) est indispensable lors de la préparation du diorganoalcynylzincate de lithium pour que l'homologation puisse s'opérer par migration-1,2. En effet, le traitement direct d'un dérivé propargylique vrai par un triorganozincate présentant un époxyde ou une aziridine comme groupement partant, livre le produit d'homologation selon une addition d'un ligand du zinc par déplacement direct *anti-S_N2'* du groupement partant ou éventuellement *via* une addition-élimination séquentielle (Schéma 71).^{237–239}

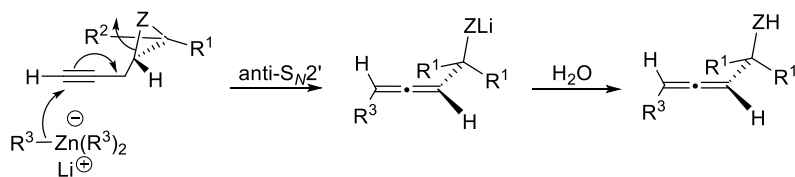


Schéma 71 : Mécanisme pour les dérivés propargyliques vrais porteurs d'un époxyde ou aziridine.

Très rarement, l'homologation par migration-1,2 peut être déclenchée en absence de groupement partant comme dans la réaction résultant du traitement de l'isoquinoline par le *di-tert*-butyl-TMP-zincate de lithium en présence de triméthylborane dans le THF à température ambiante (Schéma 72).²⁴⁰ Les conditions réactionnelles monotopes permettent la production quantitative de la 1-*t*-butylisoquinoline selon un mécanisme en 5 étapes. La réaction de *t*-Bu₂(TMP)ZnLi avec l'isoquinoline forme quantitativement le di-*tert*-butyl(2, 2, 6, 6-tétraméthylpipéridino)zincate de lithium suite à une opération déprotonation / métallation. La coordination de l'azote au triméthylborane ajouté ultérieurement au milieu réactionnel est cruciale puisqu'elle permet d'augmenter le caractère électrophile du carbone en position 1 de l'hétérocycle, ce qui stimule la migration-1,2 du ligand *t*-Bu nucléophile vers cette position laquelle s'accompagne d'une désaromatisation « boronapromue ». La gêne stérique importante entre le ligand *t*-Bu transféré et l'entité Zn-TMP favorise une rupture hydrolytique rapide de la liaison C₁-Zn, d'où un réarrangement métallotropique-[1,3]. Le produit final est obtenu sous sa forme désaromatisée par hydrolyse ou deutérololyse des liaisons C₄-Bore et C₃-Zn. La restauration de l'aromaticité est possible en cas d'hydrolyse douce par simple ventilation du milieu réactionnel.

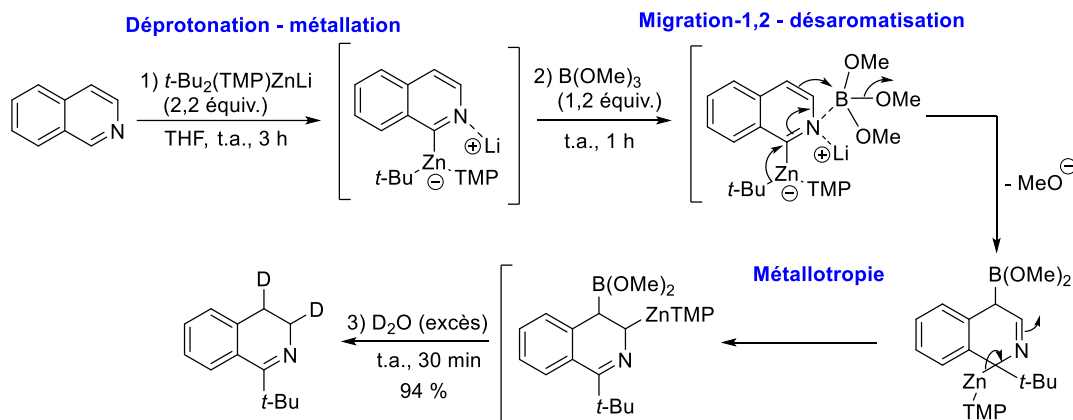


Schéma 72 : Homologation de l'isoquinoline en absence de groupement partant.

Les conditions rapportées au Schéma 72 sont limitées à *t*-Bu₂(TMP)ZnLi comme réactif et l'isoquinoline comme hétérocycle. Cependant, l'ajout de bromure de magnésium étend la portée synthétique de ce type de stratégie à d'autres ligands alkyles (Et, *i*-Pr, hex, cyclohex, cyclopent).²⁴¹ Enfin, la migration-1,2 d'un groupe Me sur la quinoline devient possible si le bromure de magnésium est remplacé par le chlorure de magnésium, de même que pour la migration-1,2 d'un ligand phényle si le triméthylborane est remplacé par du trifluorure de

bore.^{242,243} Ces dernières conditions réactionnelles n'impliquent pas de réarrangement métallotropique après la migration-1,2 du ligand phényle du zinc, mais une élimination β -H après hydrolyse qui restaure l'aromaticité et libérerait (formellement) un hydruure de zinc (Schéma 73).

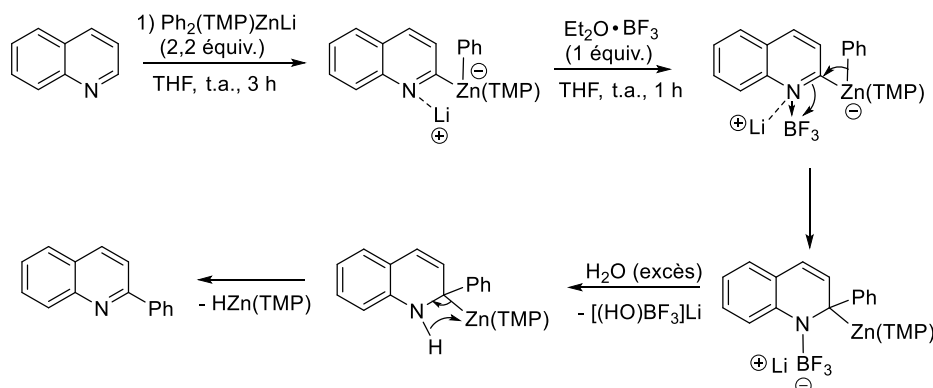


Schéma 73 : Homologation de la quinoline en absence de groupement partant.

La réactivité de $t\text{-Bu}_2(\text{TMP})\text{ZnLi}$ a aussi été explorée pour homologuer la pyrazine (Schéma 74). En l'absence d'additif boré, la réaction menée dans le THF à 0 °C conduit à un intermédiaire hétérotétramétallique issue d'une double métallation par le zinc en position 2 et 5 de l'hétérocycle et ne donnant lieu à aucune réaction d'homologation. La formation de cet intermédiaire a été confirmée par piégeage à l'iode, et sa structure établie par diffraction des rayons X.²⁴⁴ Le transfert d'un ligand $t\text{-Bu}$ est néanmoins possible mais seulement à partir de $t\text{-Bu}_3\text{ZnLi}$ utilisé comme réactif et avec ajout de pentaméthyl-diéthylène-triamine (PMDETA) comme agent chélatant du cation alcalin. Dans ce contexte, la réaction procède *via* une addition-1,2 de $t\text{-Bu}$ sur le carbone en α de l'azote suivie d'une désaromatisation du cycle et non par une migration-1,2 après métallation/déprotonation. La présence de deux azotes dans le cycle aromatique de cette famille particulière d'azahétérocycles π -déficitaires abaisse fortement le niveau énergétique des orbitales BV, ce qui favorise une addition nucléophile au détriment d'une déprotonation/métallation malgré une acidité des protons en α de l'azote plus élevées que pour des hétérocycles π -déficitaires contenant un seul azote. Les réactions de transfert d'un ligand phényle de Ph_3ZnLi au carbone en position 9 de l'acridine réalisées sous microondes à 125 °C pendant 30 min procèdent selon un principe similaire (addition nucléophile sur l'hétérocycle plutôt qu'une métallation suivie d'une migration-1,2 de Ph).²⁴⁵

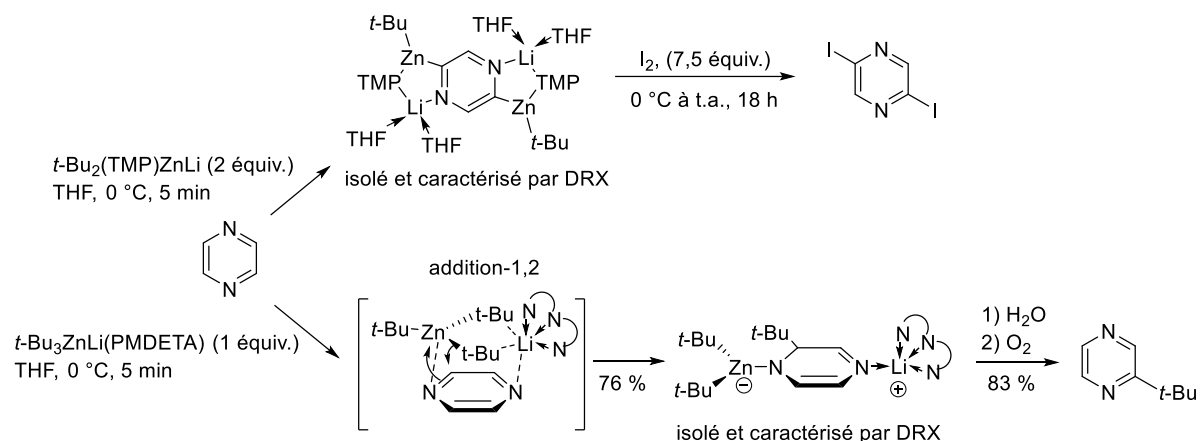


Schéma 74 : Réactivité de la pyrazine vis-à-vis d'un N-dialkylzincate de lithium.

La littérature nous enseigne donc que les réactions d'homologation procèdent selon une migration-1,2 (insertion migratoire) d'un ligand alkyle ou aromatique du zinc avec départ d'un groupement partant suite à une opération de métallation (par échange halogène/Zn, déprotonation ou transmétallation Zn/Li). Le groupement partant (OMs, Cl, Br pour les plus courants) peut être attaché au carbone en position α , γ , δ par rapport au Zn et même en position ε , notamment dans le cadre de la séquence réactionnelle que nous étudions. La force motrice de la réaction est décrite comme la coexistence d'un centre métallique formellement chargé négativement et d'un centre potentiellement cationique distant ou non du centre Zn. Cette condition nécessaire est-elle cependant suffisante, notamment dans la réaction qui nous intéresse ? Une fois l'opération de métallation du substrat achevée, la migration-1,2 d'un ligand du zincate s'effectue selon un mode anti- S_N2' si le groupement partant est en α (cas d'un carbénoïde α -chloré) ou en γ (cas de dérivés propargyliques) du Zn ou bien selon un mode *syn*- S_N2' s'il est en position δ (cas des dérivés homopropargyliques). Qu'en est-il s'il est attaché au carbone ε par rapport au site de métallation (cas des dérivés benzyles) ? L'étude théorique qui suit, étayée par des faits expérimentaux, a pour objectif d'apporter des réponses à ces questions.

E. 2. Résultats

La mise en réaction de **1a** avec Bu_3ZnLi dans le THF à $-85\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 1 heure suivie d'une hydrolyse à $-85\text{ }^\circ\text{C}$ fournit sélectivement le composé **8** résultant uniquement de l'échange I/Zn avec un rendement isolé de 54 % (Schéma 75). Aucune trace de produit d'homologation **9** n'a été détectée lors de l'analyse par chromatographie en phase gazeuse du brut réactionnel. À la suite de l'échange I/Zn, un réchauffement du milieu jusqu'à $-40\text{ }^\circ\text{C}$ permet la formation de **9** avec un rendement estimé à 85 %. L'homologation est donc l'étape cinétiquement déterminante.

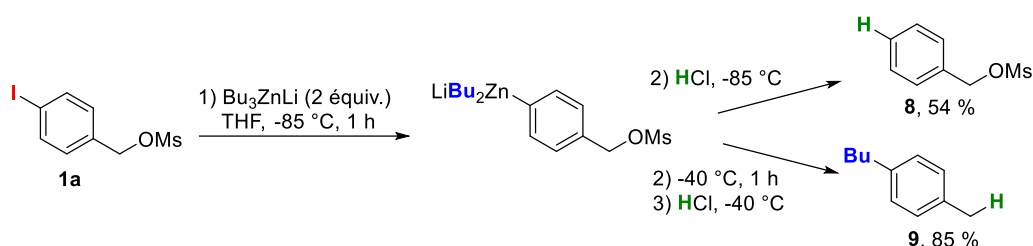


Schéma 75 : Mise en évidence du caractère cinétiquement déterminant de l'étape d'homologation.

Les huit voies mécanistiques explorées pour l'échange I/Zn aboutissent à 6 intermédiaires **INT2** différents par leur état de solvation et/ou l'existence ou non d'une interaction Li-OMs. Il va de soi que ces espèces sont potentiellement en équilibre. Cet équilibre hypothétique est présenté au Schéma 76 où les valeurs d'enthalpie libre correspondent à celles calculées à $-40\text{ }^\circ\text{C}$, température nécessaire pour le déclenchement de la migration-1,2 d'un des ligands éthyle du Zn. L'espèce **INT2_{3b}** dans laquelle deux molécules de THF sont coordonnées au Li est clairement la plus stable thermodynamiquement. À l'opposé, **INT2_{3a}** où une seule molécule de THF est coordonnée au lithium, apparaît comme la moins favorable énergétiquement (déstabilisation de 8,3 kcal/mol par rapport à **INT2_{3b}**). Les intermédiaires **INT2_{2a}** et **INT2_{2b}** laissant transparaître une interaction Li-OMs ont une stabilité intermédiaire comparée à **INT2_{3a}** et **INT2_{3b}**.

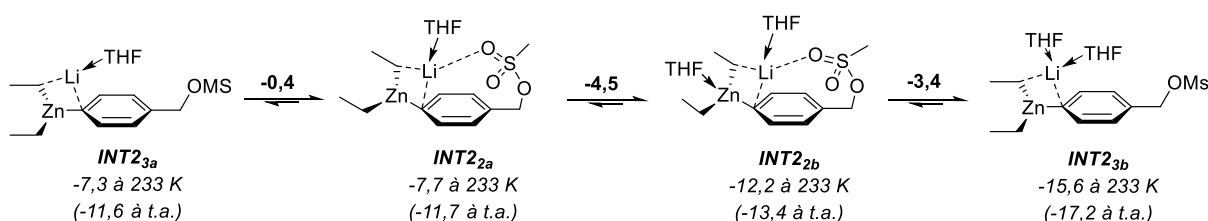
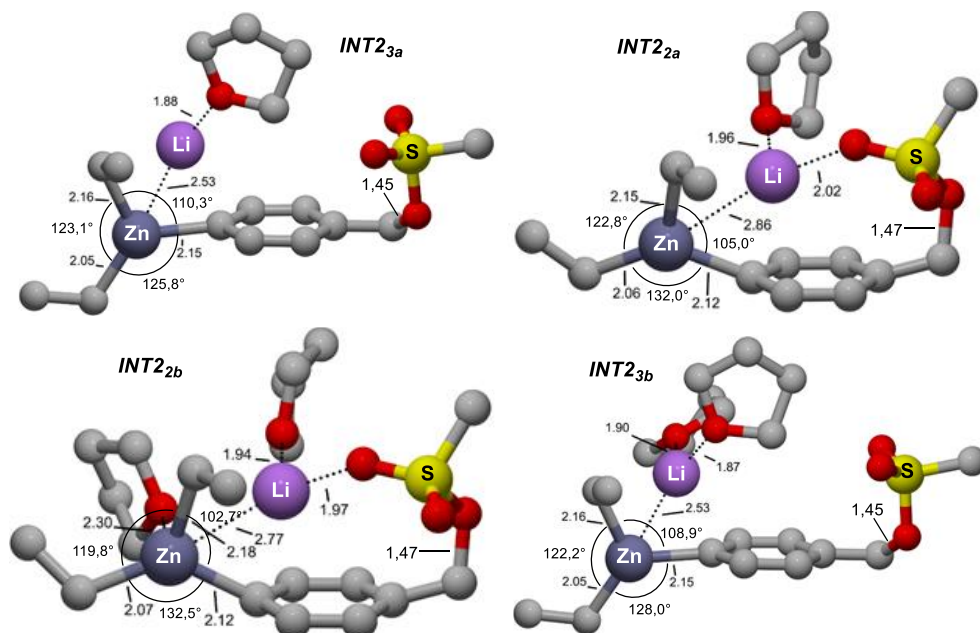


Schéma 76 : Potentiel d'équilibre entre espèces résultant de l'échange I/Zn.

Les calculs des paramètres géométriques (Figure 14a) montrent que **INT2_{3a}** et **INT2_{3b}** présentent des paramètres identiques. La coordination d'une ou deux molécules de THF au Li n'a donc pas d'influence sur leur géométrie. Ces paramètres géométriques sont également à mettre en regard de ceux décrits pour les espèces **B** et **D** (Schéma 57). La longueur moyenne des liaisons C-Zn dans **INT2_{3a}** et **INT2_{3b}** est de 2,12 Å, c'est-à-dire une moyenne identique à celles relevées pour les espèces **B** ou **D**. Un autre point commun important est la valeur des angles C-Zn qui peut varier sensiblement (jusqu'à 10°) d'une valeur idéale de 120° pour une géométrie trigonale parfaite, mais la somme de ceux-ci ($360^\circ \pm 0,9$) est synonyme d'un arrangement planaire parfait autour de l'atome de zinc. Le volume important du groupe OMs permet d'envisager les adduits **INT2_{2a}** et **INT2_{2b}** pour lesquels la courte distance Li-OMs (environ 2,0 Å) confirme l'existence d'une interaction entre l'alcalin et un oxygène du groupe partant. Ces deux adduits sont déstabilisés respectivement de 7,9 et 3,4 kcal/mol par rapport à **INT2_{3b}**. Cette interaction n'a d'influence ni sur la longueur de la liaison C_{Bn}-OMs (1,47 Å dans **INT2_{2b}** contre 1,45 Å dans **INT2_{3b}**) ni sur celle de la liaison S=O (1,47 Å dans tous les cas). Les longueurs de liaisons C-Zn s'inscrivent également dans une moyenne de 2,12 Å. La coordination d'une molécule de THF au Zn a néanmoins un impact sur les angles C-Zn. Contrairement à **INT2_{2a}** où la somme des angles C-Zn est de 360°, celle pour **INT2_{2b}** est de 355°, ce qui sous-entend une altération du caractère trigonal plan. Une conséquence directe de cette modification géométrique est le raccourcissement de 5 % de la distance entre le C_{Et} et le C_{Ar} par rapport à celle dans **INT2_{3b}**, ce dernier constituant le site terminus de la migration-1,2 du C_{Et}. La coordination d'une ou de deux molécules de THF au Li dans **INT2_{3a}** et **INT2_{3b}** n'entraîne pas de variation de charge entre le C_{Ar} et le C_{Et} à proximité, de plus, la charge du carbone benzylique est identique pour les deux espèces (Figure 14b). La différence de charge portée par ces deux atomes n'augmente que de 10 % pour l'espèce **INT2_{2b}** tandis que la charge du carbone benzylique (C_{Bn}) reste identique, ce qui ne permet pas de conclure quant à un impact majeur d'une interaction Li-OMs sur cette propriété chimique. En résumé, l'interaction Li-OMs conjointement à la coordination d'une molécule THF au Zn n'a pour seul effet qu'une altération de la géométrie trigonale plan.

a) Paramètres géométriques



b) Charges naturelles

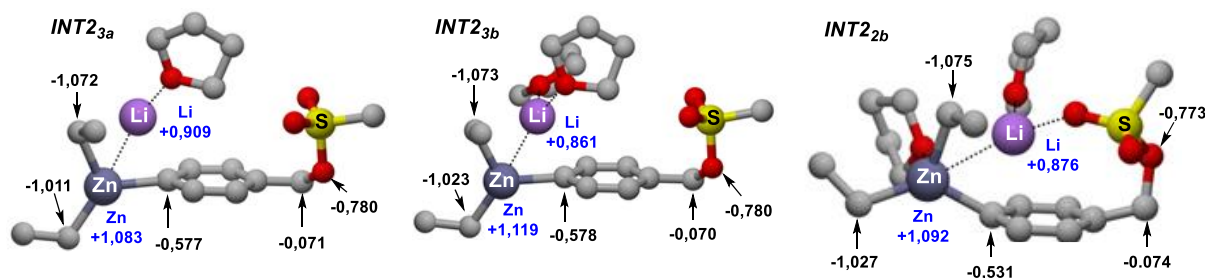
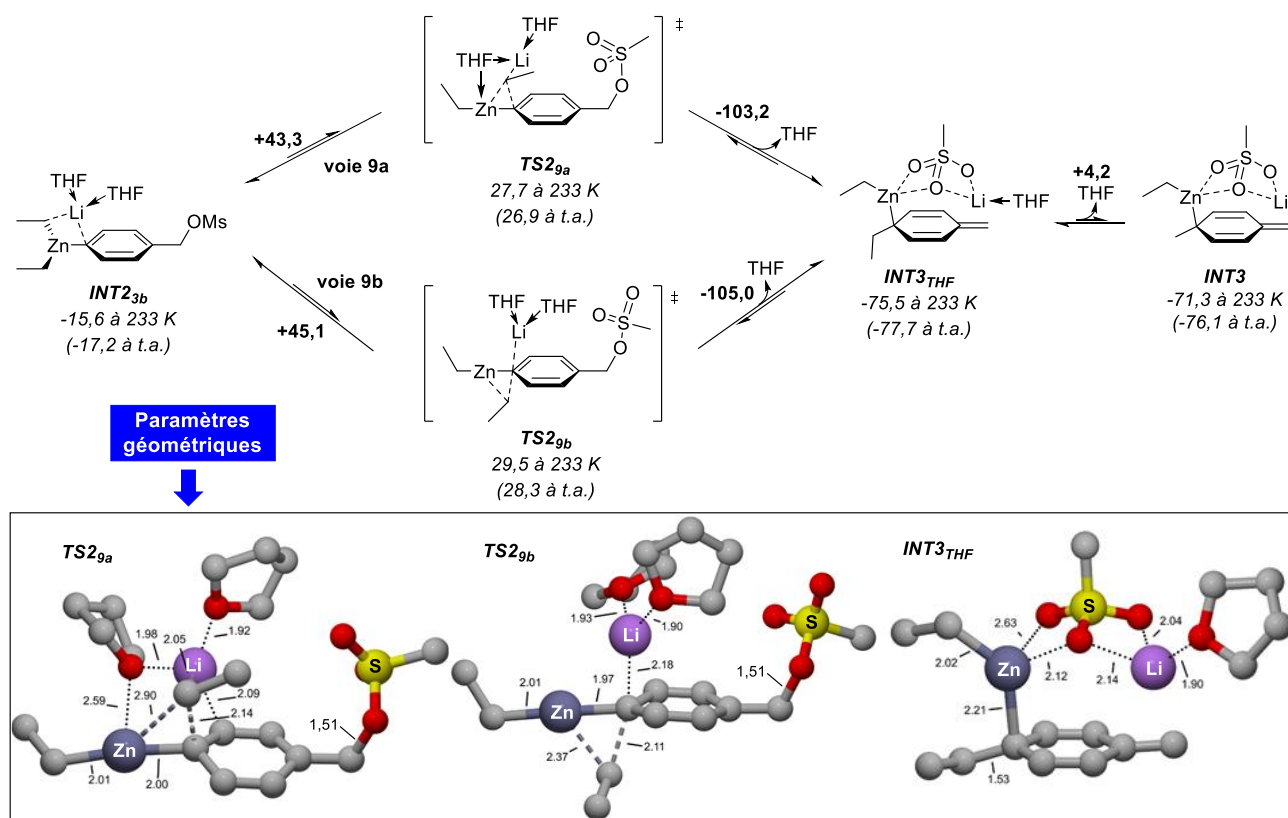


Figure 14 : Paramètres géométriques (a) et charges naturelles (b) des INT2 potentiellement en équilibre.

Gardons à l'esprit que la force motrice pour la migration-1,2 est permise par la coexistence d'un anion éthyle sur le Zn et d'un carbone benzylique « potentiellement cationique ».¹²¹ Pour chaque INT2 considéré en Figure 14b, la valeur de la charge naturelle portée par le C_{Et} attaché au zinc est de 94 % supérieure à celle portée par le carbone benzylique et la charge portée par le C_{Ar} lié au zinc présente une valeur intermédiaire supérieure ou inférieure de 50% par rapport à celle de C_{Et} et C_{Bn} respectivement. Quelle que soit l'espèce considérée, les conditions semblent donc optimales pour la migration-1,2 du groupe éthyle sur C_{Ar} avec désaromatisation concomitante du cycle aromatique et libération du groupe mésylate.

La migration-1,2 d'un des groupements éthyles (non-équivalents) sur le C_{Ar} le long des coordonnées intrinsèques de la réaction requiert une énergie d'activation de 43,1 kcal/mol

lorsqu'elle est envisagée en *syn* du groupement partant (voir **TS2_{9a}**, Schéma 77) et de 45,1 kcal/mol lorsqu'elle se déroule en *anti* (voir **TS2_{9b}**). La migration-1,2 en mode *syn* selon **TS2_{9a}** est plus favorable de 2 kcal/mol sans doute en raison de l'établissement d'une interaction THF - Zn initialement inexistante dans **INT2_{3b}** et absente dans **TS2_{9b}**. L'énergie d'activation élevée quel que soit le mode de migration-1,2 en *syn* ou *anti* considéré s'explique par un coût énergétique important dû à la fois à la rupture de la liaison C_{Et}-Zn et à la perte du caractère associatif des deux métaux qui avait été définie comme très endergonique au Schéma 58. La rupture de la liaison C_{Et}-Zn n'est que très légèrement compensée par l'établissement dans **TS2_{9a}** d'une interaction stabilisante entre deux électrons entre la case vacante de Zn et les paires libres de l'oxygène une molécule de THF quantifiée à 4,3 kcal/mol par analyse NBO, c'est-à-dire une valeur assez faible. En outre, la dissociation du lithium de l'entité anionique du réactif hétérobimétallique n'est pas compensée par le départ de l'entité OMs. En effet, la longueur de liaison C_{Bn} - OMs dans **TS2_{9a}** et **TS_{9b}**, allongée de seulement 3 %, indique que le groupe mésylate reste lié au carbone benzylique dans ces deux états de transition. Toutefois, une augmentation significative de la charge négative du C_{Bn} dans **TS2_{9a}** par rapport à celle calculée dans **INT2_{3b}** peut être révélatrice d'un début de désaromatisation (Figure 15). Par conséquent, le groupe partant reste trop distant du cation Li pour le stabiliser et éventuellement permettre la formation d'un agrégat stabilisant vis-à-vis de l'organozincique neutre en cours de formation. L'analyse NBO indique une interaction stabilisante à deux électrons entre la case vacante de Li et les paires libres de l'oxygène du groupement -OMs quasiment nulle (0,25 kcal/mol). De plus, Li étant en situation excentrée au-dessus du cycle aromatique, sa stabilisation par interaction de type donneur/accepteur depuis le système π est minimisée à 17,5 kcal/mol par analyse NBO. La stabilisation du lithium dans **TS2_{9a}** repose en fait essentiellement sur le solvant *via* une interaction stabilisante à deux électrons avec les oxygènes des deux molécules de THF calculée à 32,0 kcal/mol.

Schéma 77 : Investigation théorique de la migration-1,2 du groupe Et à partir de **INT2_{3b}**.

Un passage par ces états de transition délivre le produit homologué conjugué croisé **INT3_{THF}** après rupture de la liaison C_{Bn} - OM_s et avec une énergie de stabilisation de plus de 103 kcal/mol. **INT3_{THF}** est nettement plus stable que **INT2_{3b}**. L'énergie de stabilisation est très élevée en raison de la formation d'une liaison Li-OM_s. Cette valeur élevée peut s'expliquer par la coordination de l'oxygène du mésylate au zinc (tous deux distants de seulement 2,12 Å) qui contribue à une pyramidalisation de l'organozincique, mais aussi par la probable interaction stabilisante entre le carbone terminal de la double liaison exocyclique chargé négativement et le lithium qui sont distants ici de 2,25 Å. Nous discuterons de ce point plus en aval dans le document. Enfin, la décooordination d'une molécule de THF déstabilise **INT3_{THF}** de 5,4 kcal/mol pour donner **INT3**. L'état de transition le plus favorable **TS2_{9a}** est localisé à 27,7 kcal/mol avec une enthalpie libre d'activation de 43,3 kcal/mol requise à partir de **INT2_{3b}** tandis que **TS1_{3b}** est localisé à 16,2 kcal/mol par rapport aux réactants **D** (Schéma 56) et **1a** pris au référentiel de 0 kcal/mol. Ces valeurs sont en accord avec les résultats expérimentaux d'identification de l'homologation comme l'étape cinétiquement déterminante (Schéma 75). Toutefois, la barrière d'énergie très élevée à franchir semble indiquer que la coexistence d'un métal

donneur d'anions éthyliques et d'un carbone benzylique potentiellement cationique est sans aucun doute une condition nécessaire pour promouvoir l'homologation mais non-suffisante. Cette conclusion nous incite à poursuivre nos investigations pour la recherche de voies alternatives plus favorables.

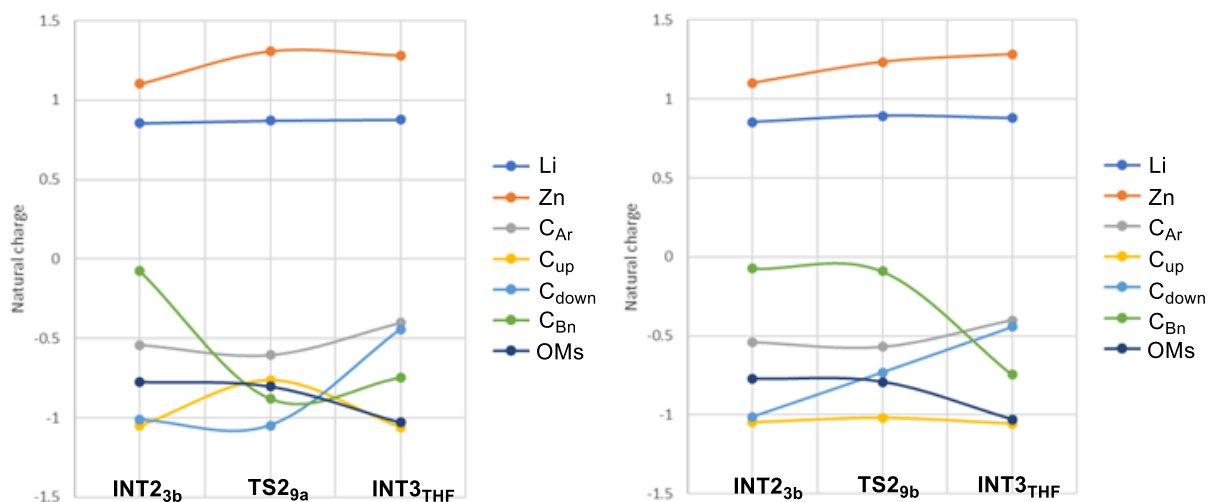


Figure 15 : Évolution des charges naturelles des espèces impliquées dans la voie mécanistique 9.

Harada a montré que le traitement d'un alcyne vrai porteur d'un chlore en position propargylique par deux équivalents de tributylzincate de lithium à -85 °C dans le THF donne quantitativement, après remontée en température à 0 °C et désactivation par ajout d'eau lourde, un dérivé allénique homologué résultant d'une séquence de métallation par déprotonation / migration-1,2 de Bu / deutérololyse (Schéma 78).²³² Les chlores sont décrits comme des groupements partants intermédiaires entre OMs et les carbamates. Dans nos travaux, le 2-(chlorométhyl)-5-iodothiophène est converti quantitativement en 2-butyl-5-méthylthiophène lorsqu'il est traité par le même réactif et dans le même solvant à -85 °C puis -40 °C avant hydrolyse par ajout de HCl. Des conditions similaires appliquées au chlorure ou bromure de 4-iodobenzyle permettent uniquement la formation quantitative du produit d'hydrolyse de l'intermédiaire de métallation par échange I/Zn. Dans les cas du chlorure de propargyle et du dérivé thiophène, les tentatives d'optimisation de géométrie des intermédiaires de métallation des réactions montrent que l'interaction entre l'alcalin du réactif et le groupement partant chlore est si forte qu'elle conduit au départ instantané du chlore et à la formation d'un pont chlorure de lithium. Le chlore reste en interaction avec le carbone propargylique (ou benzylique dans le cas du dérivé thiophène) alors que l'atome de lithium n'est

pas dissocié de l'entité zincate anionique. En revanche, la métallation du chlorure de 4-iodobenzyle délivre un intermédiaire dont la géométrie optimisée met en exergue un lithium distant du chlore de 5,72 Å. Cette valeur est à mettre en regard de la distance Li-OMs calculée à 5,39 Å dans **INT2_{3b}** et à 2,0 Å en moyenne dans **INT2_{2a}** et **INT2_{2b}** (Figure 14). Le volume très réduit du chlore par rapport au groupement partant OMs cumulé à un degré de liberté moins important de la liaison C_{Bn}-Cl par rapport à C_{Bn}-OMs (angle dièdre entre le plan du cycle aromatique et celui de la liaison C_{Bn}-OMs de 145° dans **INT2_{3b}** réductible à 68° dans **INT2_{2b}** contre une valeur immuable de 90° si le GP est un chlore après optimisation) rend impossible toute interaction significative entre le lithium et le chlore. Étant donné que la différence de charge naturelle portée par C_{Et}, C_{Ar} et C_{Bn} ne varie pas significativement comparée à celle observée dans le cas de **INT2_{3b}** ou **INT2_{2a-b}**, nous pouvons conclure que l'interaction Li-GP est déterminante pour le succès de l'étape d'homologation, d'où la nécessité d'approfondir les investigations en considérant l'équilibre **INT2_{3b}** - **INT2_{2a-b}**

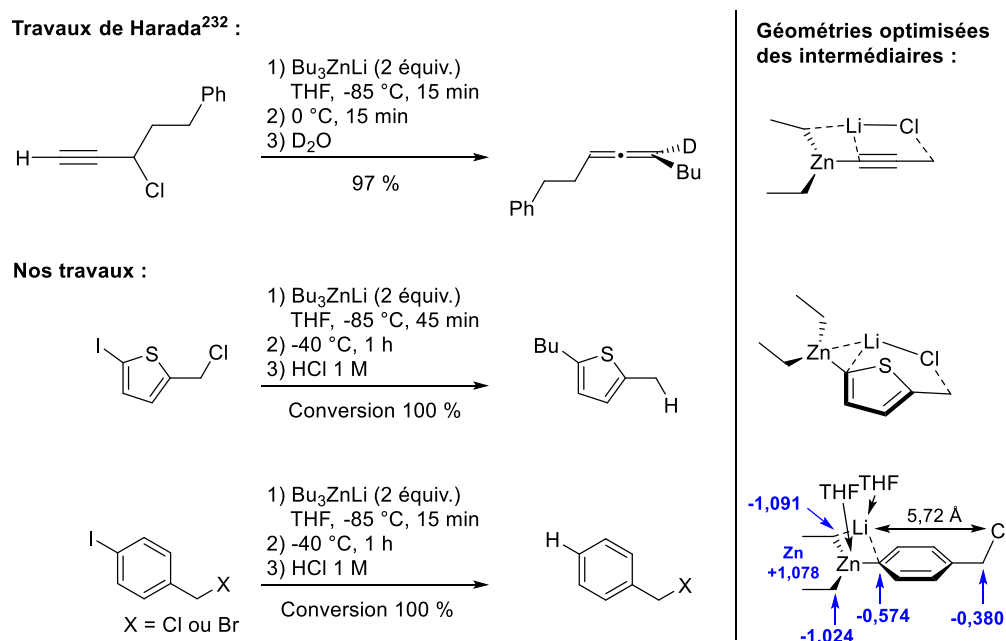


Schéma 78 : Mise en évidence du besoin d'interaction Li-GP pour le déclenchement la migration-1,2. Indication des charges naturelles en bleu sur les atomes.

La voie mécanistique **10** calculée à partir de **INT2_{2b}** et **INT2_{2a}** est présentée au Schéma 79. La possibilité de migration-1,2 selon un mode *syn* (voie **10a** à partir de **INT2_{2b}** et **10c** à partir de **INT2_{2a}**) ou *anti* du groupement OMs (voie **10b** à partir de **INT2_{2b}** et **10d** à partir de **INT2_{2a}**) a été considérée. Comme décrit ci-avant, la coordination du Li à OMs n'a pas d'influence sur les charges naturelles dans **INT2_{2b}** mais peut avoir un impact sur sa géométrie. Ainsi, le

caractère trigonal plan de l'entité anionique de **INT2_{2b}** est quelque peu altéré et les distances C_{Et} – C_{Ar} raccourcies de 5 % par rapport à **INT2_{3b}**. La migration-1,2 d'un des ligands éthyles non-équivalents entre eux sur l'aromatique procède selon l'état de transition **TS2_{10a}** localisé à 24,4 kcal/mol si elle se déroule en *syn* de OM_s ou **TS2_{10b}** localisé à 22,9 kcal/mol si elle a lieu en *anti* (Schéma 79, voie **10**). **TS2_{10a}** et **TS2_{10b}** produisent **INT3_{THF}** suite à la libération de LiOM_s associée à une désaromatisation avec une énergie de stabilisation respective de 99,9 kcal/mol et 98,4 kcal/mol. À référentiel identique (c'est-à-dire en optant pour **INT2_{3b}** comme réactant dans tous les cas), la voie **10** présente une déstabilisation inférieure de 5 kcal/mol par rapport à la voie **9**. Elle est même inférieure de plus de 8 kcal/mol en prenant pour référentiel **INT2_{2b}** pour la voie **10b**. Comme **INT2_{2b}** est probablement en équilibre conformationnel rapide avec **INT2_{3b}**, la voie **10b** est donc nettement à privilégier par rapport à la voie **9a** si l'on tient compte du principe de Curtin-Hammett. Cette voie alternative, ne remet pas en question le caractère cinétiquement déterminant de l'étape d'homologation. Par contre, contrairement à ce qui a été observé pour la voie **9**, la migration-1,2 s'effectuerait préférentiellement en *anti* du groupement partant. Bien que la différence d'enthalpie libre d'activation associée à **TS2_{10a}** et **TS2_{10b}** n'est que de 1,5 kcal/mol et donc faible en apparence, elle est calculée sur la base de la migration-1,2 d'un ligand ne générant que très peu d'encombrement stérique. Il est assez aisé d'imaginer que cette différence d'énergie augmenterait sensiblement si nous avions considéré des ligands de nature à induire plus de contraintes stériques que des ligands éthyles (par exemple : des ligands *t*-Bu). La voie **10d** faisant intervenir **INT2_{2a}** est thermodynamiquement viable et cela d'autant plus que la température du milieu réactionnel augmente, **TS2_{10d}** étant localisé à un niveau d'énergie équivalent à celui de **TS2_{10b}** à température ambiante. La transformation s'effectue également prioritairement selon un mode *anti* par rapport à OM_s dans le cadre de cette dernière voie explorée.

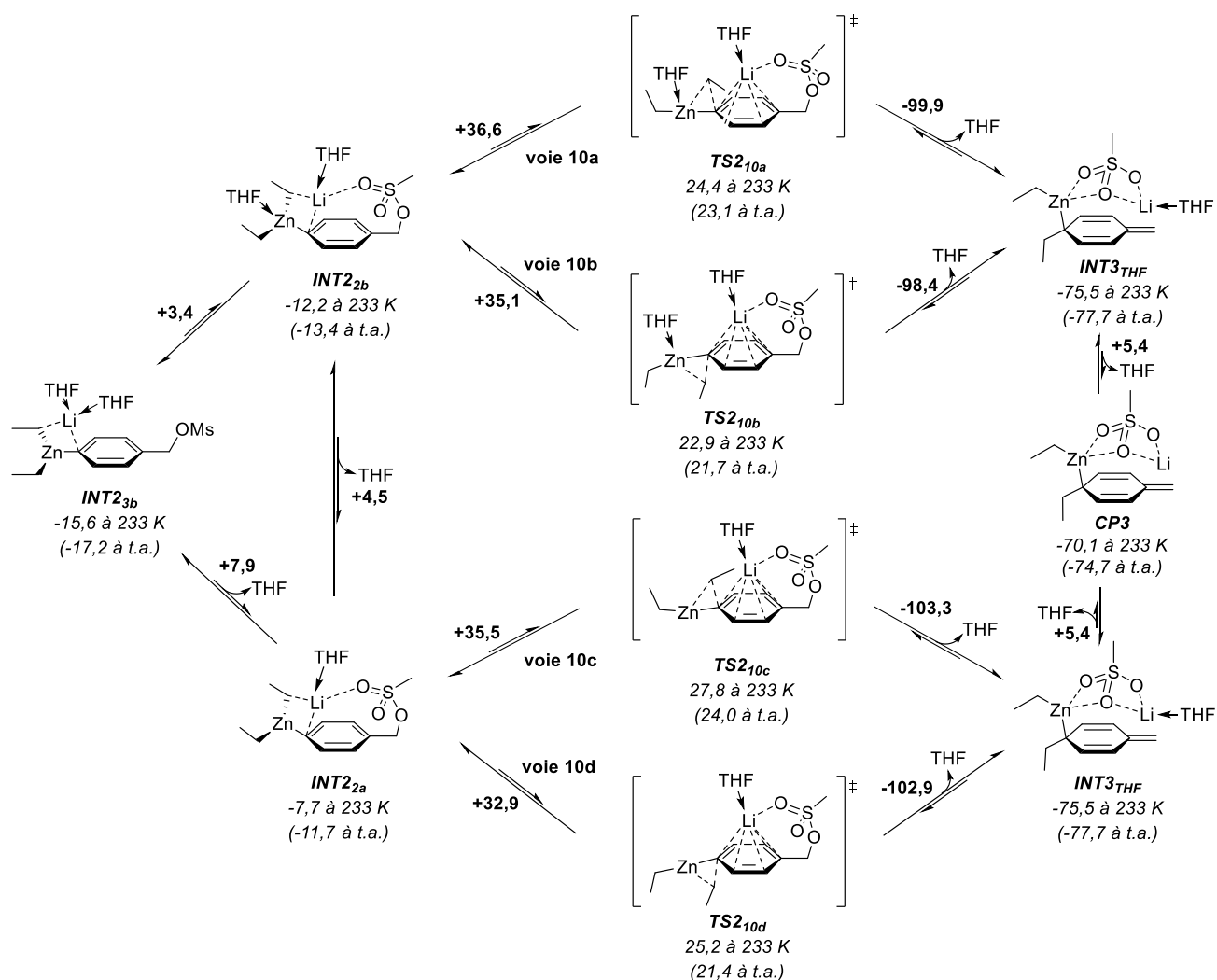


Schéma 79 : Voie mécanistique calculée en considérant une interaction Li-OMs.

Comme remarqué dans les structures modélisées de **TS2_{9a}** et **TS2_{9b}**, la distance C_{Bn}-OMs ne varie que de 3 % dans les quatre états de transition calculés en relation avec **INT2_{3b}**, **INT2_{2a}** et **INT2_{2b}** dans les voies **10a-d** (Figure 16). De plus, la charge naturelle portée par C_{Bn} reste constante (Figure 18). L'entité OMs reste donc bien liée au carbone benzylique. Dans **TS2_{10b}**, le coût énergétique lié à la rupture de la liaison C_{Et} - Zn est compensé par une interaction stabilisante à deux électrons entre l'oxygène du THF et la case vacante du Zn évaluée à 15,2 kcal/mol par analyse NBO, donc supérieure de 10,9 kcal/mol par rapport à celle observée dans **TS2_{9a}**. La perte du caractère associatif des deux métaux constitutifs du zincate de lithium est également mieux compensée par diverses interactions stabilisantes de type donneur/accepteur bénéficiants au lithium et OMs. En fait, l'interaction stabilisante à deux électrons entre la case vacante du lithium et les oxygènes des THF constituant le solvant

diminue de 19,6 kcal/mol par rapport à **TS2_{9a}** puisque le Li n'est coordonné que par une seule molécule de THF dans **TS2_{10a}**. Cependant, cette diminution est plus que compensée par l'existence d'une interaction stabilisante à deux électrons entre la case vacante du Li et les paires libres de l'oxygène chélatant du groupe OMs, évaluée à 20,45 kcal/mol par analyse NBO. De plus, l'atome de soufre contribue aussi à cette compensation par une interaction stabilisante de même nature impliquant les différentes liaisons S-O calculée à 4,3 kcal/mol. De plus, le cation Li positionné au-dessus du cycle aromatique est beaucoup moins excentré dans **TS2_{10a-d}** que dans les états de transition localisés pour la voie **9**, ce qui maximise l'interaction stabilisante à deux électrons à 20,1 kcal/mol (au lieu de 17,6 kcal/mol dans **TS2_{9a}**). Au bilan, le lithium en cours de dissociation de l'entité anionique dans **TS2_{10a}** bénéficie d'une stabilisation globale par interaction stabilisante à deux électrons supérieure de 7,3 kcal/mol par rapport à celle constatée par analyse NBO dans **TS2_{9a}**. La Figure 17 montre un partage de densité électronique entre le lithium et son voisinage beaucoup plus important dans **TS2_{10a}** que dans **TS2_{9a}**.

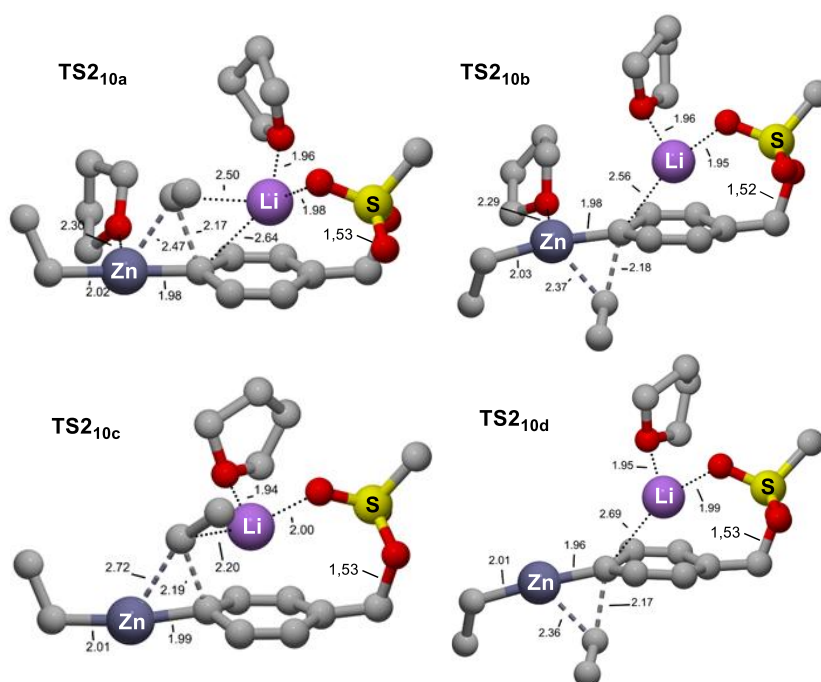


Figure 16 : Paramètres géométriques des états de transition de la voie 10.

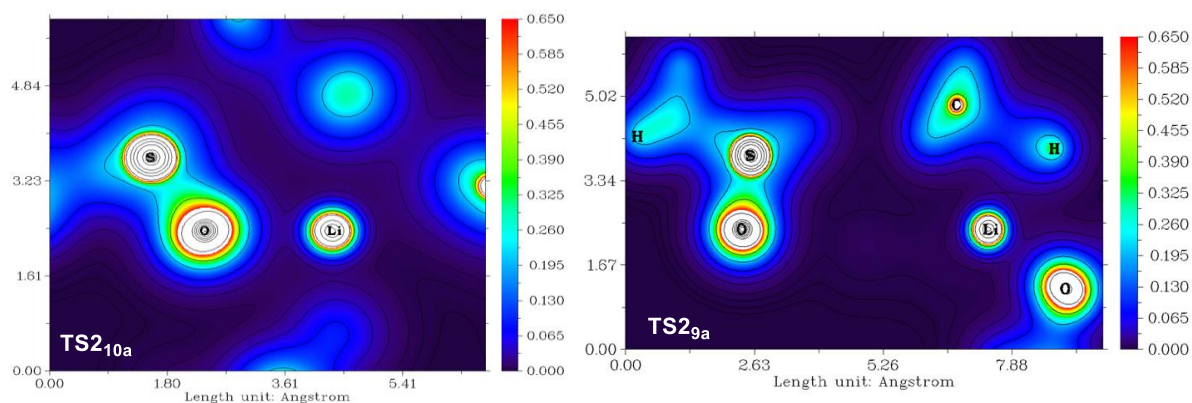


Figure 17 : Cartographie des densités électroniques potentiellement stabilisantes au voisinage du lithium.

Dans la voie **10b**, la charge négative du carbone transféré C_{bas} décroît de -1 vers -0,70 entre **INT2_{3b}** et **TS2_{10b}** tandis que la charge négative de OMs, C_{Bn} et C_{Ar} n'augmente pas significativement (Figure 18). La charge négative du carbone transféré C_{bas} poursuit sa décroissance une fois **TS2_{10b}** formé jusqu'à -0,45 (charge de C_{bas} dans **INT3_{THF}**) et la charge négative de C_{Bn} et OMs augmente brutalement. L'échange d'électrons s'effectue donc entre l'anion C_{bas} d'une part et OMs, C_{Bn} d'autre part une fois l'état de transition formé. Le mécanisme procède donc selon deux évènements primitifs successifs : formation de la liaison $C_{bas} - C_{Ar}$ puis rupture de la liaison $C_{Bn} - OMs$. Puisque le premier évènement n'est pas achevé lorsque le second démarre, nous pouvons conclure que la réaction procède selon un mécanisme concerté asynchrone. Cette observation contraste avec ce qui est connu sur l'addition-1,2 du triméthylzincate de lithium au formaldéhyde décrite comme se déroulant en un seul évènement.¹⁸² Toutefois, ces deux types de réaction conservent comme point commun une relative constance des charges de Li et du Zn, ce qui exclut tout procédé d'oxydo-réduction dans l'une ou l'autre des transformations. L'asynchronisme est davantage marqué pour la voie **10a** passant par l'état de transition **TS2_{10a}**.

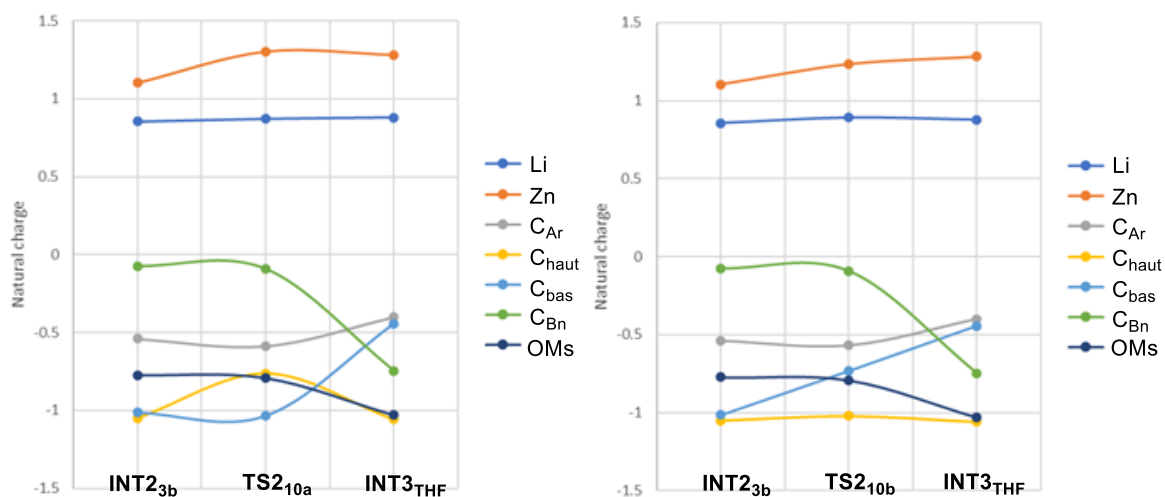


Figure 18 : Évolution des charges naturelles pour les espèces impliquées dans la voie 10.

E. 3. Conclusion

Nous avons modélisé deux voies réactionnelles pour le processus d'homologation :

- La voie **9** qui consistait à prendre en compte la différence de charge entre les ligands éthyles anioniques du zinc d'une part et les carbones aromatiques terminus de migration et benzylique d'autre part, comme unique force motrice de la migration-1,2 (comme supposé dans la littérature).
- La voie **10** qui prenait additionally en compte un équilibre conformationnel permettant une interaction forte Li – GP.

Les calculs combinés aux résultats expérimentaux amènent à conclure que la voie **10** est nettement privilégiée par rapport à la voie **9**. La coexistence d'une différence de charge significative entre l'anion C_{Et} d'une part, et les carbones aromatiques terminus de migration et benzyliques d'autre part est donc une condition nécessaire mais certainement pas suffisante. En effet, nous avons montré qu'une interaction Li – OMs était également indispensable et attribuable à un mécanisme concerté asynchrone (formation de la liaison C_{Et}-C_{Ar} avant la rupture de la liaison C_{Bn}-OMs). Puisque la migration-1,2 du ligand éthyle induit une perte du caractère associatif de Li vis-à-vis de Zn très coûteuse énergétiquement, la stabilisation compensatoire par coordination du cation Li dissocié ne peut se faire que selon une chélation intramoléculaire par un oxygène du mésylate, permettant des interactions stabilisantes à deux électrons (donneur/accepteur) impliquant cet oxygène mais aussi le soufre via les différentes liaisons S-O. De plus, cette chélation intramoléculaire permet de centrer le lithium au-dessus

du cycle aromatique, d'où une amplification de la stabilisation de l'alcalin dissocié par interaction stabilisante de type donneur/accepteur depuis le système π de l'aromatique. Le solvant peut également jouer un rôle non négligeable dans la stabilité des états de transition (par exemple en coordonnant le centre Zn). Dans le cadre de la voie **10**, la migration-1,2 procède préférentiellement selon un mode en *anti* du groupe partant quel que soit l'état de solvation des espèces organométalliques examinées. Enfin, la combinaison théorie / expérience permet d'identifier la migration-1,2 comme étant l'étape cinétiquement déterminante de l'ensemble de la séquence réactionnelle étudiée. Il convient de préciser que deux autres voies ont été modélisées (Schéma 80). L'une est basée sur l'hypothèse d'un adduit **INT2_{11a}** issu d'une rétrotransmétallation à partir de **INT2_{3b}** et dans lequel l'éthyllithium dissocié de l'entité organozincique est coordonné à l'oxygène de OMs via l'alcalin (voie **11a**). L'autre fait intervenir l'espèce insolite **INT2_{11b}** similaire à **D''** (Schéma 68) où l'éthyllithium dissocié de l'entité organozincique reste en association avec elle par effet de solvant (voie **11b**). Ces deux voies sont énergétiquement très nettement défavorisées.

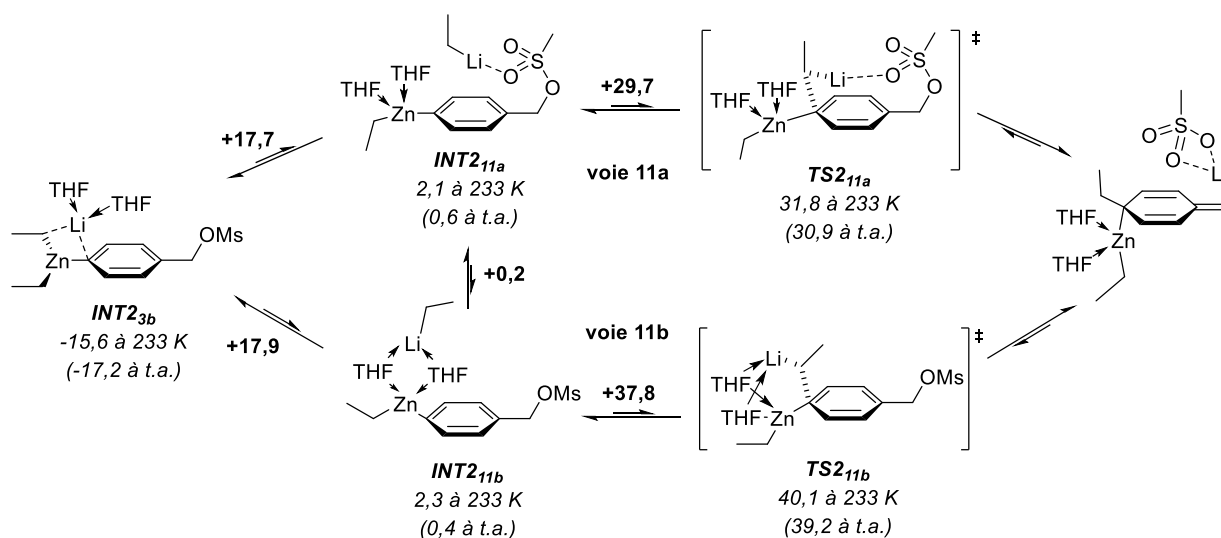


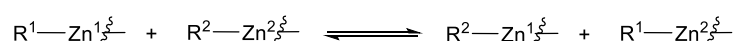
Schéma 80 : Voies complémentaires investiguées et énergétiquement très nettement défavorisées.

Partie F : Étude du réarrangement métallotropique

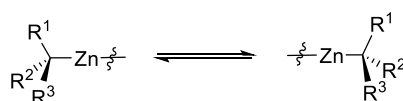
F. 1. Bibliographie

Le comportement des composés organozinciques, réputés être de nature dynamique, peut se résumer à quatre processus indépendants : (a) l'échange de ligand σ alkyle ou d'autres groupes organiques, (b) l'inversion de liaison C-Zn, (c) l'agrégation, (d) l'échange de ligand coordonnant L (Schéma 81).²⁴⁶ Tous ces processus aboutissent à des modifications plus ou moins importantes des liaisons C-Zn initiales. Les changements sont parfois majeurs dans le cas de l'échange ou de l'inversion dans la mesure où ils affectent l'intégrité de la liaison C-Zn initiale, et parfois seulement marginaux dans le cadre de l'échange de ligands coordonnants (avec uniquement un changement au niveau des populations de cette liaison).

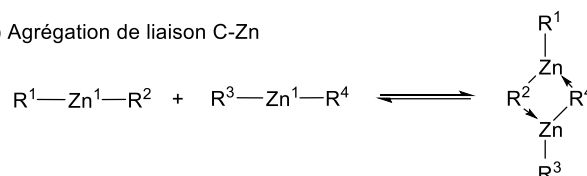
(a) Échange de ligand σ



(b) Inversion de liaison C-Zn



(c) Agrégation de liaison C-Zn



(d) Échange de ligand coordonnant Zn-L

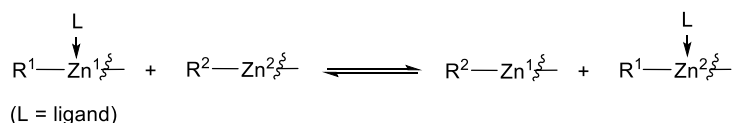


Schéma 81 : Comportement dynamique des composés organozinciques.

Seuls l'échange de ligand σ et l'inversion de liaison C-Zn ont fait l'objet d'études détaillées d'un point de vue dynamique. Les réarrangements métallotropiques (aussi dénommés échanges métallotropiques, déplacements métallotropiques ou simplement métallotropies) forment une classe à part entière de transformation impliquant un échange de ligand σ . Ils sont essentiellement rencontrés dans les composés allylzinciques, 2,4-diénylzinciques et allénylzinciques et impliquent la migration de l'atome de zinc sur le système

hydrocarbure insaturé avec réorganisation conjointe des liaisons correspondantes. En général, l'opération se déroule de manière concertée et avec conservation des règles d'orbitales de symétrie. Il est néanmoins possible qu'elle résulte d'une dissociation du ligand σ du centre métallique Zn, faisant donc intervenir des intermédiaires organométalliques ioniques. Les lignes qui suivent dressent un état des lieux des connaissances relatives à ces trois motifs organométalliques.

Les composés allylzinciques sont des systèmes fluxionnels pour lesquels la migration-1,3 de l'atome de zinc est énergétiquement très favorable. Par commodité, ces composés s'écrivent sous une forme σ -allylzinc en équilibre rapide avec toutes les formes isomères possibles. La composition de l'équilibre final est alors définie par la stabilité relative des espèces constitutives de l'équilibre (Schéma 82).^{46,247} Les autres formes limites imaginables telles que des systèmes π -allylzinc délocalisés ou des anions allyles [$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2^- \leftrightarrow ^-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$] sont en principe exclues en solution sur la base d'analyses infrarouges et Raman et plus précisément sur la base des observations faites dans la zone des vibrations des liaisons C=C.²⁴⁸

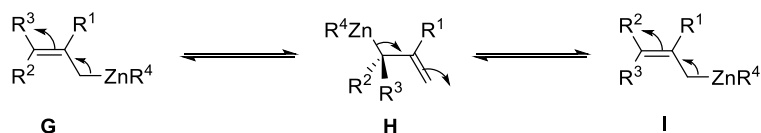


Schéma 82 : Conversion du cis-allylzinc en son isomère trans par réarrangement métallotropique.

La dynamique des diallylzinc, bis(2-méthylallyl)zinc, bis(3-méthylallyl)zinc et bis(3, 3-diméthylallyl)zinc a été étudiée par spectroscopie RMN ^1H sur une plage de température $-125\text{ }^\circ\text{C}$ – $+100\text{ }^\circ\text{C}$ (Figure 19).²⁴⁹

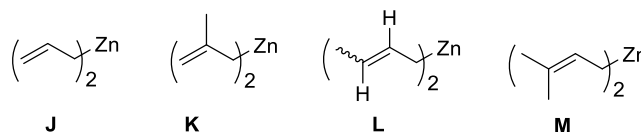


Figure 19 :Systèmes fluxionnels allylzinc étudiés par RMN ^1H d'un point de vue dynamique.

Entre $-40\text{ }^\circ\text{C}$ et $-100\text{ }^\circ\text{C}$, l'espèce **J** est plutôt détectée sous sa forme intermédiaire **H** à mi-chemin entre les formes *trans* et *cis* (**G** et **I**). Les trois formes **G**, **H** et **I** en équilibre dynamique entre elles existent donc en solution. Vers $-120\text{ }^\circ\text{C}$, seules les formes statiques σ -allylzinc **G** et **I** sont présentes en solution. La température de coalescence à partir de laquelle **H** commence à être détecté a été définie à $-75\text{ }^\circ\text{C}$. Les fréquences d'élongation de la liaison $\text{C}=\text{C}$, visualisées par spectroscopie infrarouge dans le THF, confirment aussi que la forme σ -allyle existe en solution à température ambiante. Le composé **K** présente un comportement similaire à celui de **J**. Que ce soit à température ambiante ou à $-90\text{ }^\circ\text{C}$, **L** et **M** n'existent que sous une forme σ -allyle comme représentée en Figure 19, avec un équilibre extrêmement rapide entre les formes *cis* et *trans* de type **G** et **I**. Seules les formes de type **G** et **I** peuvent être considérées comme des composantes de l'équilibre, la forme la plus substituée de type **H** et thermodynamiquement moins stable étant indétectable en RMN.

La cinétique des mécanismes d'échange pour les composés **J** et **K** a été étudiée par spectroscopie infrarouge et Raman.²⁵⁰ Les données cinétiques indiquent que le réarrangement métallotropique correspond à une réaction d'ordre 2, d'où un mécanisme d'échange alkylzinc bimoléculaire de forme « vinylogue » (Schéma 83a) plutôt qu'une voie unimoléculaire au sens d'un vrai réarrangement métallotropique-[1,3] (Schéma 82). Le mécanisme procède selon un processus suprafacial permis par les orbitales de symétrie comme montré dans l'état de transition au Schéma 83b. En revanche, un procédé bimoléculaire suprafacial dans lequel deux réactifs allylzincs sont confondus simultanément n'est pas autorisé par la règle des orbitales de symétrie. Enfin, l'inversion faisant intervenir une voie ionique ne peut pas être exclue lorsque l'environnement du métal est hautement solvatant (Schéma 83c).

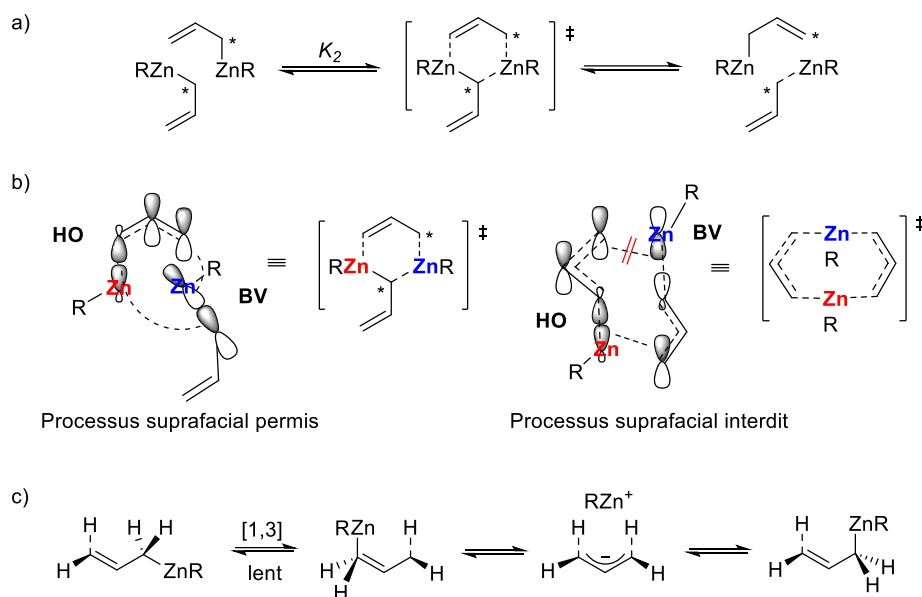


Schéma 83 : Mécanisme de réarrangement métallotropique d'un allylzinc.

Les valeurs des paramètres d'activation rapportés pour les procédés métallotropiques dans **J** et **K** sont nettement inférieures à celles des systèmes saturés comme Me_2Zn .²⁵¹ Les valeurs de paramètres présentées au Tableau 3 sont en lien avec la valeur de constante d'échange K_{exp} à une concentration donnée, donc non corrigées statistiquement ou du point de vue de la concentration selon la molécularité de la réaction. En supposant que le mécanisme du Schéma 83a s'applique, la constante de vitesse réelle K_2 est en fait toujours plus élevée que la constante expérimentale ($K_2 = 4 K_{\text{exp}}/[\text{J}]$). Ceci tend à prouver qu'un seul des quatre groupes allyles dans l'état de transition est en partage entre les deux atomes de zinc. Aussi, la concentration de l'espèce **J** a peu d'influence sur les paramètres d'activation. En effet, en appliquant un facteur de correction statistique et de concentration aux paramètres d'activation en lien avec la constante K_2 , la valeur d'entropie d'activation $\Delta S^\ddagger$ ne serait que légèrement modifiée ($\Delta S^\ddagger_{(K_2)} = \Delta S^\ddagger + R \ln (4/[\text{J}])$ avec $R = 1,987 \text{ cal/mol/K}$) tandis que celle d'enthalpie d'activation $\Delta H^\ddagger$ demeurerait inchangée.

Tableau 3 : Paramètres d'activation expérimentaux pour l'échange de ligand allylique.^a

Composé	Molalité	$\Delta H^\ddagger$	$\Delta S^\ddagger$	$\Delta G^\ddagger_{298}$	Plage de température
J	1,7	$8,8 \pm 0,2$	-3,8	9,9	-30 °C à -90 °C
K	1,5	$8,3 \pm 0,3$	-8,0	10,7	0 °C à -90 °C

^aDéterminés par RMN ^1H 80 MHz dans le THF. $\Delta S^\ddagger$ exprimés en cal/mol/K. $\Delta H^\ddagger$ et $\Delta G^\ddagger_{298}$ exprimées en kcal/mol. Molalité exprimée en mol/Kg de solvant.

Les caractéristiques structurales à l'état solide peuvent s'avérer très différentes de celles en solution. La spectroscopie RMN ^{13}C suggère que d'une part l'espèce allylzinc **J** pourrait exister exclusivement sous forme π -allyle (**N**) (Figure 20) et que d'autre part, la différence d'énergie entre les dérivés allylzinciques dans leur forme σ -allyle telle que **J**, σ -allyle π -complexante (**O**) et leur forme où un ligand allyle serait coordonnée en η^3 au zinc (**N**) est plutôt faible en phase cristalline.²⁵² En solution dans le THF à -100 °C, **O** et **N** conduisent exclusivement à **J**, structure donc à privilégier dans un solvant coordonnant à basse température. Des interactions π -complexantes (forme **P**) ont également été détectées dans la structure cristalline non-solvatée de **K**. **P** présente des interactions π complétant la sphère de coordination du zinc déjà lié en σ avec deux ligands allyles. Cependant, ces données structurales déduites d'analyses RMN ^{13}C à l'état solide n'ont pas pu être toutes confirmées par d'autres analyses plus détaillées. En effet, des investigations structurales plus récentes à l'état solide par DRX associées à des calculs théoriques complémentaires ont été conduites à partir du bis(allyl)zinc. Elles n'ont pas permis d'appuyer l'existence de la forme **N**. À la place, les données cristallographiques prouvent que le bis(allyl)zinc existe à l'état solide sous la forme **O** $\mu_2\text{-}\eta^1\text{:}\eta^2$ et la forme $\mu_2\text{-}\eta^1\text{:}\eta^1$ **Q**.²⁵³ Elles confirment finalement bien les conclusions des études cinétiques qui privilégient un mécanisme de réarrangement métallotropique par voie intermoléculaire (Schéma 83b) plutôt qu'intramoléculaire (Schéma 83c). Enfin, des analyses par RMN ^1H du dipent-4-énylzinc en solution dans le cyclopentane amènent à l'hypothèse de l'existence de complexations π de la double liaison avec le zinc responsables de la conformation affichée par la structure **R**.²⁵⁴

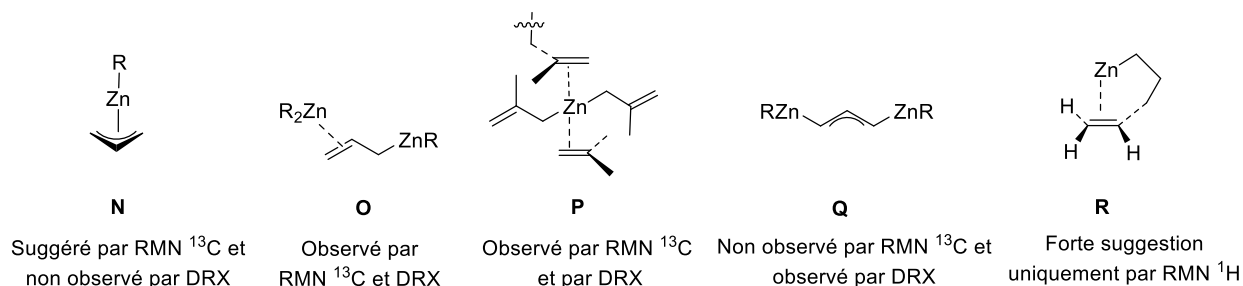


Figure 20 : Structure à l'état solide d'un allylzinc selon les données par RMN ou DRX disponibles.

La dynamique des systèmes penta-2,4-diénylzinc a aussi été étudiée en détail.²⁵⁵ Le bis(2,4-pentadiényl)zinc·TMEDA **S** existe sous la forme σ -allylique η^1 d'un mélange 4/1 d'isomères géométriques (*E*) et (*Z*) en interconversion et visibles séparément par RMN ^1H dans C_6D_6 à 38 °C (Schéma 84). En revanche, seule la forme *E* de l'analogue chloré **T** est présente en solution comme à l'état solide. Il est très fortement probable que (*Z*)-**S** s'interconvertisse en (*E*)-**S** par réarrangement métallotropique-[1,5] du fait de sa géométrie appropriée. Cependant, un tel mécanisme n'a pas pu être confirmé par analyse RMN ^1H dynamique en raison de contraintes expérimentales. En effet, les études ont été faites à 38 °C, à savoir une température à laquelle ce type de réarrangement serait trop lent par rapport à l'échelle de temps en RMN. De plus, la présence du TMEDA réduit la stabilité thermique de l'organozincique, ce qui empêche les analyses à des températures plus élevées qui pourraient valider cette hypothèse.

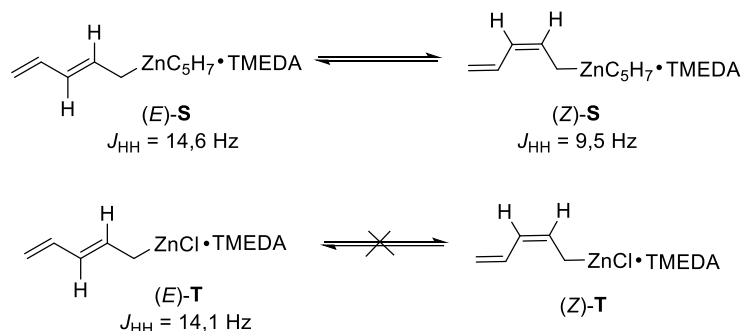


Schéma 84 : Dynamique des systèmes penta-2,4-diénylzinc.

Des investigations similaires avec le bis(2,4-diméthylpenta-2,4-diénylzinc)·TMEDA (*Z*)-**U** conduites à 10 °C dans le même solvant fournissent des spectres révélateurs d'une structure à grande symétrie typique d'un réarrangement métallotropique-[1,5] plus rapide que le temps d'acquisition RMN. Les effets stériques des deux substituants méthyles en positions C2 et C4 facilite l'adoption d'une conformation en U indispensable à la migration-1,5 du métal à l'origine

de l'interconversion $(Z)\text{-U}_1 \rightleftharpoons (Z)\text{-U}_2$ (Schéma 85). À l'inverse, le composé $(E)\text{-U}$ est caractérisé du point de vue de sa structure par un spectre RMN indiquant une symétrie beaucoup moins grande que son analogue Z . Cette donnée structurale permet d'exclure la possibilité d'un réarrangement métallotropique-[1,5]. Cette interdiction s'interprète facilement par une conformation défavorable où les carbones C1 et C5 ne sont pas suffisamment proches l'un de l'autre dans l'espace. Toutefois, la présence de deux jeux de signaux dans les spectres RMN de $(E)\text{-U}$ et $(Z)\text{-U}$ suggère fortement la possibilité d'un réarrangement métallotropique-[1,3]. Puisqu'il ne peut se dérouler que via une migration antarafaciale très complexe de l'atome de zinc, ce processus de réarrangement responsable d'une interconversion $(E)\text{-U} \rightleftharpoons (Z)\text{-U}$ est forcément moins rapide qu'une migration-1,5.

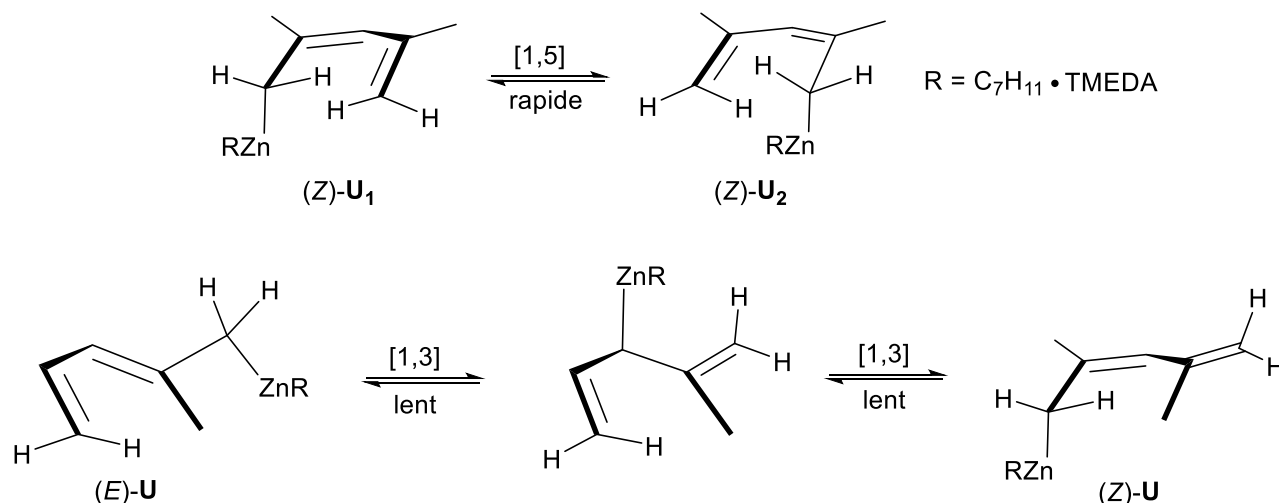


Schéma 85 : Dynamique permise pour le bis(2,4-diméthylpenta-2,4-diényl)zinc·TMEDA.

Dans certains systèmes acycliques comme le bis(cyclohepta-2,4-diényl)zinc·TMEDA **V**, les réarrangements métallotropiques-[1,5] peuvent se dérouler aisément (Schéma 86). L'analyse RMN ^1H à $-20\text{ }^\circ\text{C}$ dans le toluène- d_8 a livré un spectre caractéristique d'une structure symétrique avec seulement cinq signaux ($\text{H}_1 = \text{H}_5$, $\text{H}_2 = \text{H}_4$, H_3 , $\alpha\text{-H}_6 = \alpha\text{-H}_7$ et $\beta\text{-H}_6 = \beta\text{-H}_7$) synonymes d'un réarrangement métallotropique-[1,5] rapide. En considérant la distribution de la densité électronique, le bis(cycloheptadiényl)zinc·TMEDA pourrait adopter préférentiellement la conformation **V**₁. Cependant, les déplacements chimiques pour ce composé suggèrent qu'il est plutôt présent sous la forme **V**₂ à température ambiante. Le 1,3-cycloheptadiène est réputé pour être fluxionnel avec jusqu'à trois conformères possibles en équilibre.²⁵⁶ Dans la conformation tordue **V**₂, l'atome C₁ est suffisamment proche de l'atome

C₅ pour autoriser une métallotropie-[1,5] directe par interaction transannulaire plutôt qu'une séquence de deux migrations-[1,3] du zinc.

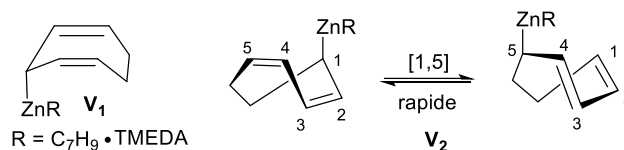


Schéma 86 : Métallotropie-[1,5] permise dans le bis(cyclohepta-2,4-diényl)zinc.

Les systèmes allénylzinc sont également susceptibles de donner lieu à des réarrangements métallotropiques puisque des équilibres propargylzinc – allénylzinc ont été clairement mis en évidence par analyses RMN ¹H et infrarouge de diallénylzincs et d'halogénures d'allénylzinc (Schéma 87).²⁵⁷ L'équilibre a été identifié comme fortement déplacé vers la forme allénique et présente certaines analogies avec l'allényllithium.²⁵⁸ Des calculs *ab initio* et DFT confirment aussi une prédominance de la forme halogénure d'allénylzinc par rapport à la forme halogénure de propargylzinc.²⁵⁹ Cet événement chimique dynamique rend possible l'inversion de configuration mais à un degré moindre par rapport aux systèmes allylzincs. L'inversion de configuration dans la structure allénylzinc est uniquement la conséquence d'un réarrangement métallotropique et non le résultat d'un réarrangement associé à une libre rotation σ sp²-sp³ comme dans le cas d'un allylzinc. Une telle liberté de rotation dans la forme allényle étant exclue, la probabilité de racémisation des réactifs allénylzincs chiraux est considérablement réduite et reste associée à des barrières d'inversion élevées. C'est pourquoi le réactif allénylzinc (*M*)-**W** a été identifié comme configurationnellement stable par test d'Hoffmann²⁶⁰ à basse température (-60 °C) mais aussi à des températures beaucoup plus élevées (jusqu'à -10 °C).^{261,262} L'analogue (*P*)-**W** est également considéré comme stable à -60 °C à une échelle de temps macroscopique (1 à 2 heures). Des tests similaires conduits dans le THF avec le 3-chloro-1-(triméthylsilyl)allénylzinc (*M*)-**X** et (*P*)-**X** démontrent une stabilité conformationnelle du réactif à -80 °C sur 4 heures et une labilité partielle à -20 °C.²⁶³ Le mécanisme relatif au réarrangement métallotropique reste flou puisqu'aucune donnée cinétique (ordres de réaction, constante de vitesse) n'est connue à ce jour. Nous pouvons simplement déduire qu'une voie mécanistique dissociative ionique est exclue lorsque la configuration absolue du système propargyl–allényl est maintenue. Etant donné la bonne stéréosélectivité des réactions de la forme allénique avec des électrophiles prochiraux, le réarrangement métallotropique est ici, du point de vue des orbitales

participantes, exclusivement antarafacial ou suprafacial (pas alternativement antara- et suprafacial). La géométrie du système rend l'hypothèse d'un mécanisme unimoléculaire difficilement envisageable puisque le réarrangement métallotropique conduisant à une stéréochimie antarafaciale s'effectuerait alors selon la représentation d'orbitales moléculaires autorisée antara-supra, la représentation supra-supra étant interdite. Alternativement, la voie mécanistique menant à une stéréochimie suprafaciale avec une inversion de liaison C-Zn (si elle existe) se déroulerait selon la représentation autorisée supra-antara. Un mécanisme biomoléculaire similaire à celui pour les systèmes allylzinciques paraît plus probable, mais avec quelques adaptations dues aux contraintes géométriques plus fortes dans les structures propargylzinc-allénylzinc.

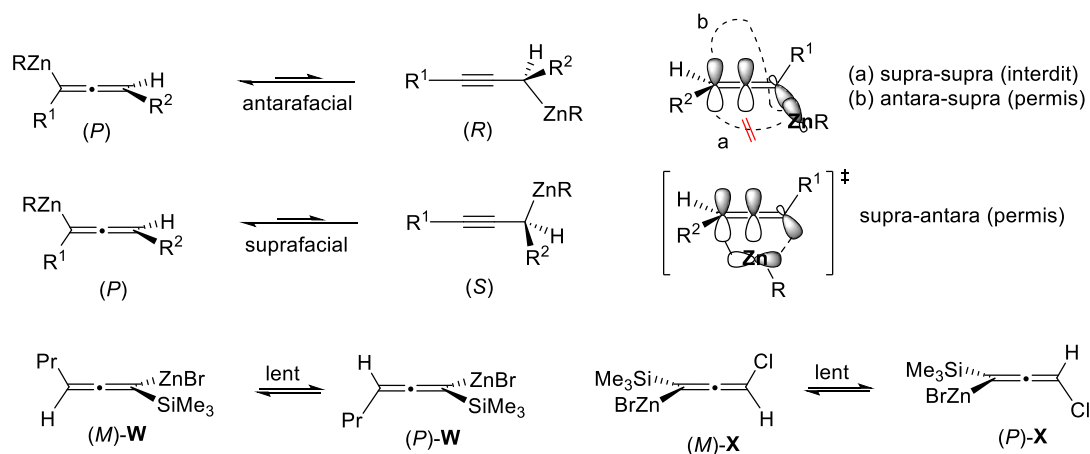


Schéma 87 : Dynamique des systèmes allénylzincs – propargylzincs.

En résumé, les réarrangements métallotropiques dans les systèmes allylzinciques procèdent selon une voie mécanistique bimoléculaire. L'état de transition associé à cette voie fait intervenir deux atomes de Zn σ -liés à deux ligands allyles. Un seul ligand allyle est en partage entre les deux centres métalliques. L'opération se déroule de manière concertée et avec conservation des règles d'orbitales de symétrie (migration suprafaciale). L'alternative d'un réarrangement-[1,3] par voie dissociative intramoléculaire impliquant des espèces organométalliques ioniques est certainement possible en milieu hautement solvato. Ce procédé serait alors beaucoup plus lent que sa version intermoléculaire. Pour les systèmes 2,4-diénylzincs acycliques, les réarrangements métallotropiques peuvent s'effectuer en mode [1,5] à condition qu'ils présentent une géométrie adaptée et une certaine fluxionnalité. Les motifs 2,4-diénylzincs acycliques présentant une double liaison interne Z sont très enclins à subir les réarrangements métallotropiques-[1,5] intramoléculaires (sauf si l'espèce organométallique

considérée est un chloroorganozincique au lieu d'un diorganozincique). Par contre, les réarrangements métallotropiques-[1,5] sont impossibles dans les motifs 2,4-diénylzincs acycliques présentant une double liaison interne *E*. Toutefois, ces motifs donnent quand même lieu à des réarrangements-[1,3] qui procéderaient plus lentement que les réarrangements analogues-[1,5] et *a priori* par voie intramoléculaire. Si le motif 2,4-diénylzinc est cyclique, les métallotropies-[1,5] sont très fortement promues par des interactions transannulaires dès lors que la fluxionnalité conformationnelle est suffisante. Les mécanismes des réarrangements métallotropiques à l'origine de l'interconversion allénylzinc – propargylzinc sont encore flous bien qu'ils aient été mis en évidence il y a déjà plus d'un demi-siècle. Ils sont vraisemblablement le fruit de réactions intermoléculaires avec respect du principe de conservation des orbitales de symétrie comme dans le cas des composés allylzincs. La littérature ne faisant état d'aucune donnée concernant le motif 2,4-diénylorganozincique cycliques conjugué croisé tel que représenté par **INT3** (Schéma 88), il apparaît important de l'étudier en détail afin de pouvoir répondre aux questions fondamentales suivantes concernant le réarrangement métallotropique mis en jeu : (1) se déroule-t-il selon un mode [1,5] intramoléculaire ? (2) selon deux réarrangements-[1,3] consécutifs ? (3) selon un mécanisme intermoléculaire ? (4) quelle est la force motrice de cette promenade métallique ? La section suivante présente la première étude théorique sur ce motif particulier et tente d'apporter des réponses à ces questions.

F. 2. Résultats

Les voies mécanistiques explorées pour l'étape d'homologation aboutissent à l'espèce **INT3_{THF}** (Schéma 88). Cet adduit est potentiellement en équilibre avec **INT3** résultant de la décoordination endergonique de 5,4 kcal/mol d'une molécule de THF vis-à-vis du cation lithium. La libération de l'entité LiOMs de **INT3** produit **INT3'** déstabilisé de 13,2 kcal/mol. Une étude a montré que l'addition de petites quantités de THF à Et₂Zn en solution dans le benzène n'avait pas d'influence sur le spectre RMN ¹H.¹⁸⁴ Cependant, des expériences récentes de suivi par microcalorimétrie de mélanges stœchiométriques de Me₂Zn et de THF ont révélé que la solvation de ce réactif par deux molécules de solvant était exergonique de 7,9 ± 0,2 kcal/mol.²⁶⁴ Les espèces diorganozincs non-solvatées ou monosolvatées étant décrites comme virtuellement non-existantes en solution dans le THF, l'adduit **INT3'_{THF}** a ainsi été considéré. Il résulte de la solvation de **INT3'** par deux molécules de THF qui est exergonique de 7,1 kcal/mol, soit une valeur en parfait accord avec le résultat expérimental. Globalement, l'équilibre considéré est très fortement déplacé vers **INT3_{THF}** respectivement plus stable de 5,4, 18,6 et 11,5 kcal par rapport à **INT3**, **INT3'** et **INT3'_{THF}**.

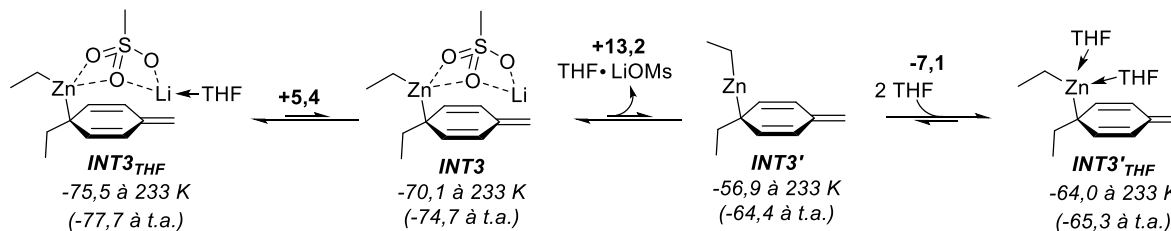


Schéma 88 : Potentiel équilibre entre espèces résultant de l'étape d'homologation.

Le gain de stabilité de **INT3_{THF}** par rapport à **INT3'** ou **INT3'_{THF}** provient de l'interaction forte entre le lithium du groupe LiOMs et le carbone terminal de la double liaison exocyclique (Figure 21) tous deux distants de seulement 2,25 Å. LiOMs agit ainsi comme un agent stabilisant d'un pseudo-anion benzylique, C_{Bn} présentant une charge négative de -0,75 (voir Figure 18). De plus, le diorganozinc est stabilisé par coordination avec un oxygène de OMs distant de 2,12 Å et tout en étant en interaction avec un second oxygène distant, lui, de 2,63 Å. Cette coordination et interaction additionnelle pyramidalise l'entité diorganozincique avec un angle de flexion C_{Et}-Zn-C_{Ar} identique à celui observé dans **INT3'_{THF}** et nettement plus aigu que

celui dans **INT3'** où l'atome de Zn présente un état d'hybridation sp parfait. Comparée à **INT3**, la sphère de coordination du Li dans **INT3_{THF}** est saturée, d'où une stabilisation de 5,4 kcal/mol.

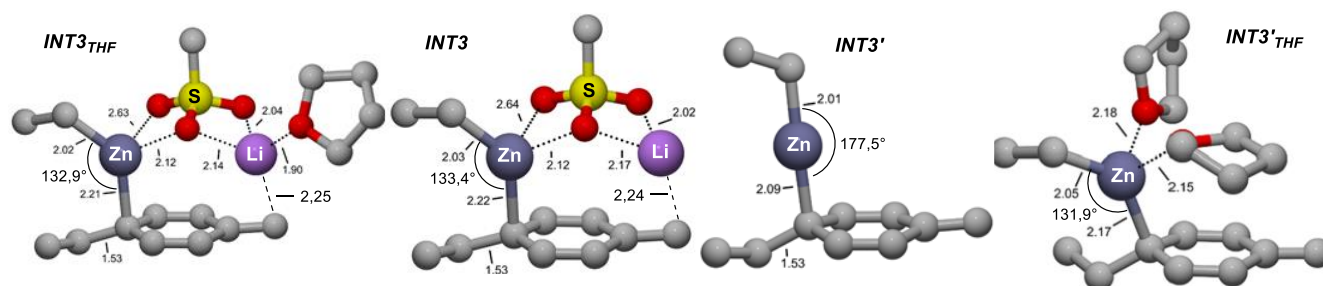


Figure 21 : Paramètres géométriques des espèces en équilibre et résultant de l'étape d'homologation.

Les motifs 2,4-diénylzincs cycliques sont donc sujets à des métallotropies-[1,5] promues par interactions transannulaires à condition que la fluxionnalité conformationnelle soit suffisante. La fluxionnalité du 1,4-dihydrobenzene a été étudiée de façon théorique par des calculs de mécanique moléculaire (MM1 et MM2), semi-empiriques (MINDO/3 et MNDO) et *ab initio* (base 3-21G).²⁶⁵ La structure optimale a été identifiée comme planaire, donc appartenant au groupe ponctuel de symétrie D_{2h} (Schéma 89). Cependant l'énergie requise pour effectuer une distorsion non-planaire vers une conformation bateau à 160° (groupe de symétrie C_{2v}) est évaluée comme très faible (de 0,9 à 1,9 kcal/mol). Cela signifie qu'un tel composé peut présenter une flexibilité conformationnelle²⁶⁶ à grande amplitude de pliage promues vraisemblablement par l'énergie thermique disponible et des contributions entropiques. Le 3,3-diméthyl-6-méthylèncyclohexa-1,4-diène a également fait l'objet d'investigations, notamment par la méthode de diffraction électronique de gaz.²⁶⁷ Il est décrit comme ayant une structure cyclique non-planaire avec un angle dièdre C6-C1-C2-C3 de 8° et une double liaison exocyclique significativement plus longue que celles à l'intérieur du cycle. Cependant, cette affirmation a été contestée à la suite d'un examen plus minutieux par spectroscopie rotationnelle (ou spectroscopie micro-onde) qui conclut sans ambiguïté qu'un tel composé adopte une conformation plane au niveau du cycle sans réelle possibilité de flexibilité conformationnelle.²⁶⁸

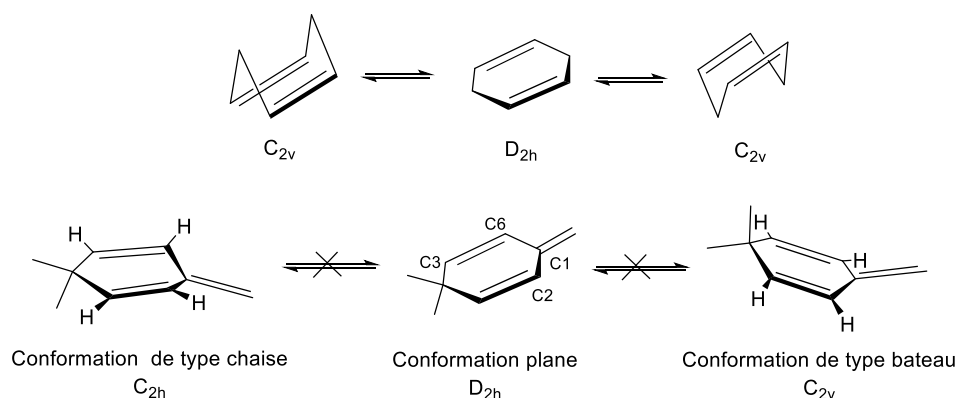


Schéma 89 : Fluxionnalité conformationnelle du cyclohex-1,4-diene et de son dérivé ylidène.

Tous les intermédiaires exposés en Figure 21 affichent une planéité parfaite au niveau du cycle aromatique. Toutes les tentatives d'optimisation de géométrie permettant de montrer une certaine flexibilité conformationnelle ont échoué. Ces observations sont donc en accord avec les conclusions de l'étude par spectroscopie rotationnelle du 4,4-diméthyl-1-méthylène-2,5-cyclohexa-diène. Par conséquent, la condition d'une fluxionnalité conformationnelle suffisante pour autoriser une métallotropie-[1,5] permise par interactions transannulaires n'est donc clairement pas remplie. Un tel procédé peut donc être exclu et d'ailleurs, nos tentatives de modélisation en ce sens sont restées vaines. Si l'on ajoute à l'absence de fluxionnalité du cycle que l'angle dièdre constitué par les plans passant entre la liaison Zn-C_{Ar} d'une part et le cycle aromatique d'autre part est compris entre 84° et 93°, un mécanisme intermoléculaire tel que décrit au Schéma 83 paraît très peu probable sans une gêne stérique importante, y compris dans le cas de **INT3'** où l'environnement du zinc paraît plus dégagé que dans **INT3_{THF}**. Un mécanisme de réarrangement-[1,3] intramoléculaire semble donc bien s'appliquer.

Quatre voies **12a-d** en équilibre calculées à partir de **INT3'**, **INT3'_{THF}**, **INT3** et **INT3_{THF}** ont été considérées (Schéma 90). Dans tous les cas, la migration-1,3 suprafaciale de l'atome de zinc et la réorganisation associée de la double liaison via les états de transition **TS3_{12a-d}** correspondants se révèle peu demandeuse en énergie, l'enthalpie libre d'activation correspondant à ces états de transition étant comprise entre 4,5 kcal/mol (**TS3_{12c}**) et 2,5 kcal/mol (**TS3_{12b}** et **TS3_{12d}**). L'opération conduit donc facilement aux adduits **INT41_{2a-c}** avec une énergie de stabilisation comprise entre 5,8 kcal/mol (**INT41_{2a}**) et 0,9 kcal/mol (**INT41_{2d}**). Le gain très faible, voire inexistant, de stabilité entre **INT41_{2a-d}** et l'adduit initial correspondant

montre que le passage d'un intermédiaire présentant une liaison C-Zn tertiaire à un intermédiaire possédant une liaison C-Zn secondaire n'est pas une force motrice pour la migration. La seconde migration-1,3 conduisant à **INT5**_{12a-d} selon les états de transition localisés **TS4**_{12a-b} est encore moins endergonique que la première. Ce second événement ne requérant que 0,4 kcal/mol (**TS4**_{12d}) à 2,7 kcal/mol (**TS4**_{12c}), le processus aboutit très rapidement et aisément à **INT5**_{12a-d} stabilisé de 20,5 kcal/mol à 29,2 kcal/mol selon la voie considérée. Cette valeur élevée d'énergie de stabilisation associée à la production de **INT5**_{12a-d} par rapport à celle associée à la formation de **INT4**_{12a-d} s'explique non seulement par le fait qu'un organozincique primaire est notoirement plus stable qu'un organozincique tertiaire ou secondaire, mais surtout par le gain d'énergie apporté par la réaromatisation du cycle. Cette dernière assure l'irréversibilité du processus global de migration et donc son unidirectionnalité.

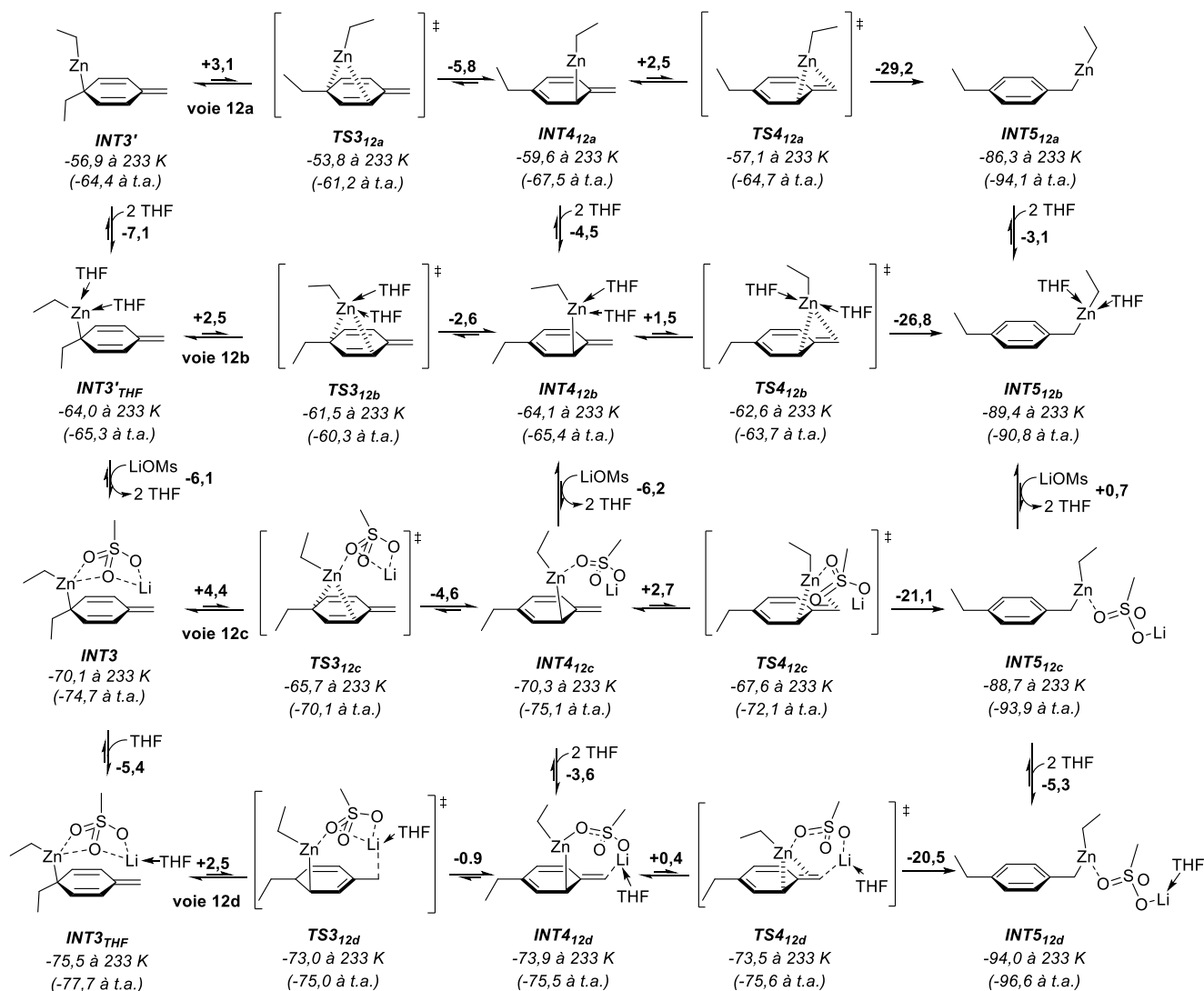


Schéma 90 : Modélisation du réarrangement métallotropique.

La voie **12d** est clairement plus favorable que les voies **12a-c** d'un point de vue thermodynamique (Figure 22). D'une part, l'entité LiOMs solvatée stabilise très significativement le pseudo-anion benzylique dans **INT4**_{12d} et **INT5**_{12d}, et d'autre part, elle permet de stabiliser les états de transition en compensant la rupture d'une liaison C_{Ar}-Zn par une coordination Zn-OMs et de tracter par la même occasion le métal vers son terminus C_{Bn}.

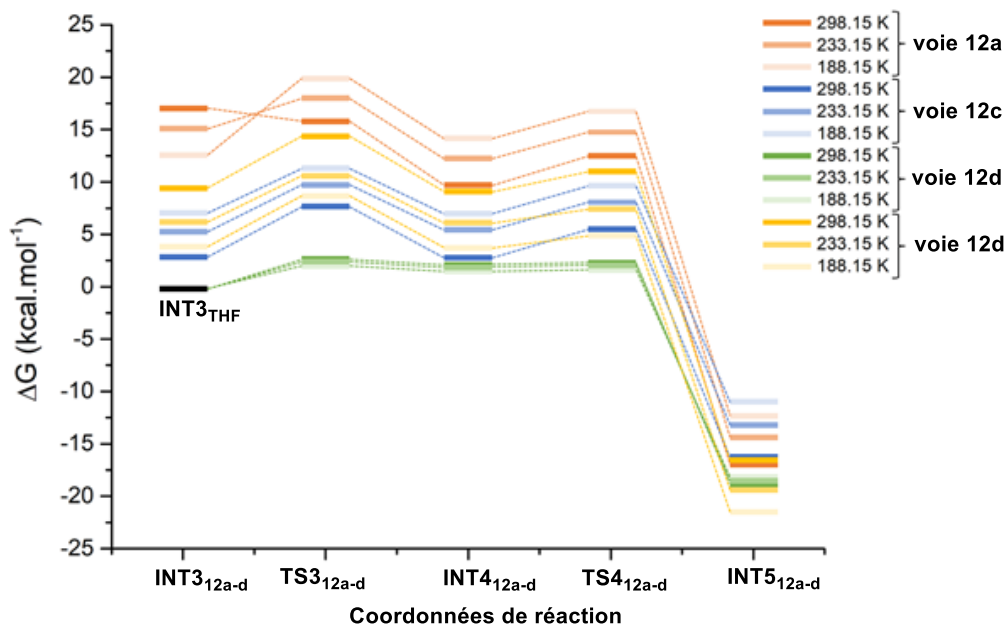


Figure 22 : Profils énergétiques des voies étudiées pour la promenade du zinc.

Les paramètres géométriques des états de transition et adduits calculés pour la voie **12d** permettent de mettre en lumière le rôle de LiOMs comme agent directeur du processus global de migration (Figure 23).

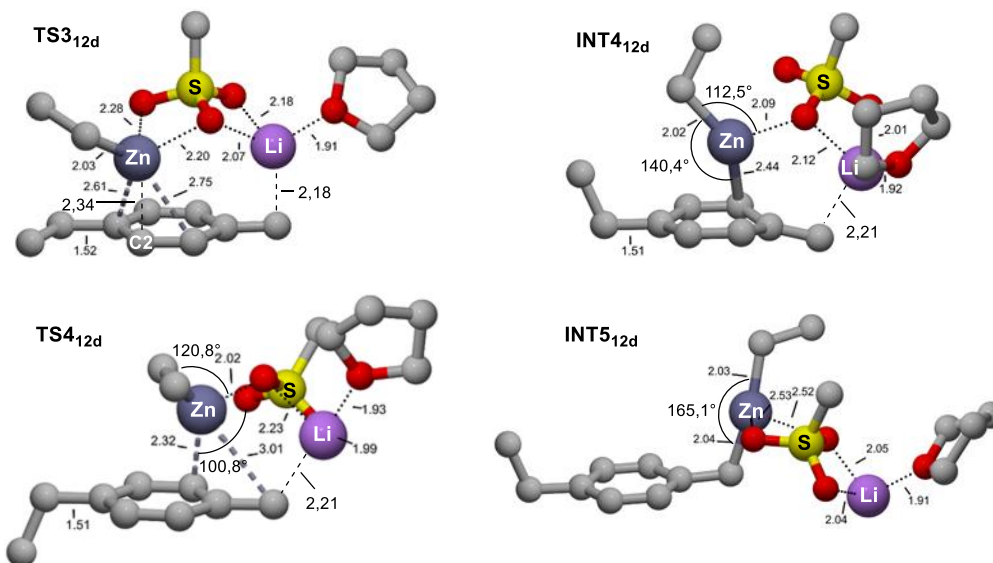


Figure 23 : Paramètres géométriques des états de transition et adduits calculés pour la voie **12d**.

Dans **TS3_{12d}**, l'angle dièdre constitué par le plan du cycle aromatique et celui passant par l'axe Zn-C2 est de 92° et la distance Zn-C2 de 2,34 Å. **TS3_{12d}** peut donc être vu comme une espèce résultant d'une migration-1,2 du zinc à partir de **INT3_{THF}** avec délocalisation électronique de sorte à produire réellement un anion benzylique stabilisé par le lithium distant de 2,18 Å. Le lithium est en partage avec le groupe OMs distant également de 2,18 Å. Aussi, le zinc est coordonné aux deux oxygènes du groupe OMs, ce qui lui confère un état d'hybridation sp^3 selon un tétraèdre distordu. Le mésylate joue donc un rôle d'agent de traction du métal. **TS3_{12d}** livre l'intermédiaire **INT4_{12d}** correspondant au produit de migration-1,3 avec restauration de la double liaison exocyclique. Le zinc se trouve coordonné à un oxygène du mésylate, au carbone C3 du cycle et à un ligand éthyle on obtient alors une géométrie trigonale déformée avec des angles variant de 99° à 140° et non-plane (somme des angles = 351,7°). On observe également que la liaison C3-Zn (2,44 Å) subit un allongement de plus de 10 % par rapport à la liaison C_{Ar}-Zn dans **INT3_{THF}** la plaçant dans un état proche de la rupture, d'où un cycle proche d'un état réaromatisé. À ce stade, le système conjugué croisé perd son caractère plan, l'angle dièdre constitué par le plan du cycle et le plan de la double liaison exocyclique étant de 162,6°. Étant donné la barrière énergétique quasiment nulle à franchir pour atteindre **INT5_{12d}**, **INT4_{12d}** est un « quasi-état de transition ». Le lithium stabilise toujours le pseudo-anion benzylique de la double liaison exocyclique mais se retrouve légèrement déplacé vers l'oxygène lié au Zn du fait de la perte de planéité du système conjugué croisé (distance C_{Bn}-Li de 2,21 Å contre 2,12 Å pour la distance Li-O). L'état de transition **TS4_{10d}**, consiste alors en une restauration de la planéité du système conjugué croisé du fait de la réaromatisation en cours et l'inscription du zinc dans une géométrie trigonale parfaitement plane (somme des angles = 360,0°). Le zinc étant toujours lié au carbone C3 du cycle (distance C3-Zn raccourcie de 2,44 à 2,32 Å) et à l'oxygène du mésylate, il peut à nouveau jouer son rôle d'agent de traction vers le carbone benzylique pour une seconde migration-1,3 délivrant **INT5_{12d}**. Le lithium retrouve son équidistance de l'oxygène lié au Zn et du carbone terminal de la double liaison exocyclique (2,25 vers 2,21 Å) dans cet état de transition.

Des investigations complémentaires ont montré que la présence d'un chlore sur le système conjugué croisé ne modifie pas fondamentalement la voie mécanistique. Il faut toutefois noter que la migration-1,3 du métal se fait préférentiellement sur le carbone porteur du chlore (Schéma 91).

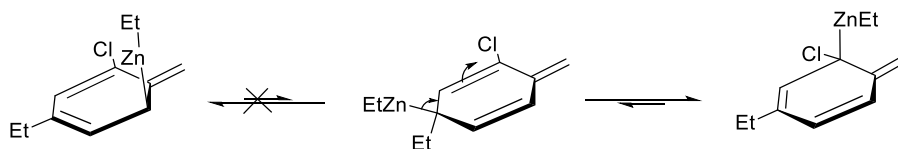


Schéma 91 : Réarrangement-[1,3] sur un système conjugué croisé substitué par un chlore.

La littérature nous a enseigné que les réarrangements métallotropiques respectaient en principe la règle de conservation des orbitales de symétrie. Selon cette règle, les métallotropies-[1,3] sur un tel motif s'effectueraient selon l'approche autorisée antara-supra (du point de vue des orbitales participantes), celle supra-supra étant interdite selon le formalisme de Woodward et Hoffmann (Figure 24). Le recouvrement axial serait donc favorisé par rapport au recouvrement latéral (autorisé pour le réarrangement-1,5).

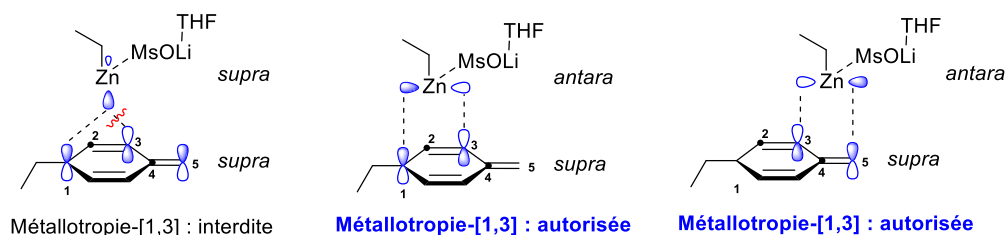


Figure 24 : Respect de la règle de conservation des orbitales de symétrie.

F. 3. Conclusion

Nous avons montré que le réarrangement métallotropique ne se déroulait pas selon un mode [1,5] mais via deux métallotropies-[1,3] consécutives suprafaciales et que la réaction procède par voie intramoléculaire. À notre connaissance, il s'agit de la première étude réalisée sur un système polyénique cyclique démontrant qu'un tel mécanisme peut s'opérer facilement. Contrairement au bis(2,4-diméthylpenta-2,4-diénylzinc)-TMEDA dans sa géométrie *E* pour lequel des réarrangements-[1,3] sont suspectés mais décrits comme des processus lents, ceux-ci peuvent être considérés comme rapides dans un système triénique cyclique conjugué croisé avec double liaison exocyclique, étant donné les très faibles énergies libres d'activation associées aux états de transition localisés. La condition d'une fluxionnalité conformationnelle d'un polyène cyclique n'est donc pas un prérequis indispensable pour que des réarrangements métallotropiques puissent avoir lieu rapidement par voie intramoléculaire. Notre étude a aussi permis d'identifier une force motrice pour la promenade du zinc résultant d'une double action exercée par l'entité LiOMs générée après l'étape de migration-1,2. D'une part, cette entité permet de stabiliser considérablement le pseudo-anion benzylique durant toute la séance de promenade du zinc. D'autre part, elle permet de tracter le métal jusqu'à son terminus (le carbone benzylique) et donc d'assurer une unidirectionnalité de la promenade. L'irréversibilité de la transformation est permise grâce à la réaromatisation du système.

Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons conduit une étude expérience-théorie des trois premières étapes élémentaires composant la séquence réactionnelle étudiée au chapitre 1 (Schéma 92). Étant donné le rôle crucial du solvant en chimie organométallique polaire, nous avons pris soin de prendre en compte le THF de façon implicite et explicite à chaque étape. Nos calculs indiquent que la forme la plus stable du réactif initial en solution dans le THF correspond à la formulation $\text{Et}_3\text{ZnLi} \cdot 2 \text{ THF}$, ce qui est en accord avec les données analytiques tirées de la littérature. Cette formulation a été définie par nos calculs comme renvoyant à un triéthylzincate de lithium où deux THF sont coordonnés au lithium (espèce **D**). La réaction d'échange I/Zn entre un triorganozincate de lithium et un iodoaryle porteur d'un groupement potentiellement directeur (substrat **1a**) a été étudiée pour la première fois dans le THF par voie théorique. Aucune influence majeure du groupe OMs sur le mécanisme n'a pu être mise en lumière, la voie préférentielle faisant intervenir un état de transition à iode hypervalent stabilisé entre autres par une interaction stabilisante à deux électrons entre les paires libres d'électrons de l'iode et l'orbitale vacante du lithium (**TS1_{3b}**). Cela paraît en accord avec la littérature bien qu'aucune liaison de coordination entre les paires libres d'électrons de l'iode et Li ou Zn ne soit observée. Plus étonnant, cette voie fait intervenir l'espèce insolite **D''** issue d'une rétrotransmétallation de **D** et dans laquelle l'éthyllithium reste en interaction avec Et_2Zn via deux molécules de THF, ce qui contraste notablement avec l'unique étude théorique rapportée dans la littérature et qui concerne l'échange I/Zn entre Me_3ZnLi et des iodo-alcanes, -allyles, -vinyles et -éthynyles et réalisée dans Me_2O (Schéma 92). Nous avons également émis l'hypothèse que l'aryle soit d'abord transféré au Li avant d'être transféré au Zn. **INT2_{3b}** a été défini comme le produit d'échange I/Zn le plus stable (**INT2_{3b}**) avec deux molécules de THF coordonnées au Li. L'établissement d'une interaction Li-OMs est indispensable pour que la réaction d'homologation opère (**INT2_{2b}**) s'ajoutant à la nécessité de la coexistence d'une différence de charge significative entre l'anion C_{Et} d'une part, et les carbones aromatiques terminus de migration et benzyliques d'autre part. Cette condition peut être attribuable au fait que le mécanisme soit concerté asynchrone (formation de la liaison $\text{C}_{\text{Et}}\text{-C}_{\text{Ar}}$ avant la rupture de la liaison $\text{C}_{\text{Br}}\text{-OMs}$). De ce fait, la perte du caractère associatif des deux métaux (**TS2_{10b}**) doit être compensée par une stabilisation du cation Li dissocié. La chélation intramoléculaire Li-OMs permet cette stabilisation par différentes interactions stabilisantes à deux électrons :

entre le Li et l'oxygène chélaté, entre le Li et le soufre via ses différentes liaisons S-O et entre le Li et le cycle aromatique du fait de sa position idéale à la verticale du cycle. L'homologation est l'étape cinétiquement déterminante de la séquence et consiste en une migration-1,2 du ligand éthyle du Zn en mode anti- S_N2' conduisant au dérivé conjugué croisé **INT3**_{THF} (Schéma 92). La promenade du zinc s'effectue ensuite selon deux migrations-1,3 suprafaciales et intermoléculaires consécutives, la migration-1,5 directe promue par interactions transannulaires étant normalement exclue du fait de l'absence de fluxionnalité conformationnelle. Puisque les énergies libres d'activations associées aux états de transition impliqués sont très faibles, le processus est rapide (**TS3**_{12d}, **TS4**_{12d}). Il s'agit de la première étude démontrant l'aisance avec laquelle le zinc effectue une promenade sur un système triénique cyclique conjugué croisé via ce mécanisme. Le groupe partant LiOMs, libéré à l'issue de l'étape d'homologation, joue un double rôle. D'abord, il stabilise considérablement l'anion pseudo-benzylique dans **INT3**_{THF} et **INT4**_{12d} par interaction entre le Li et le carbone terminal de la double liaison exocyclique (Schéma 92). Ensuite, il permet de téléguider, par coordination avec ses oxygènes, le métal depuis son point de départ vers son terminus correspondant au carbone benzylique et donc d'assurer une unidirectionnalité de la promenade. La réaromatisation fournissant **INT5**_{12d} est l'évènement responsable de l'irréversibilité de l'ensemble de la séquence étudiée.

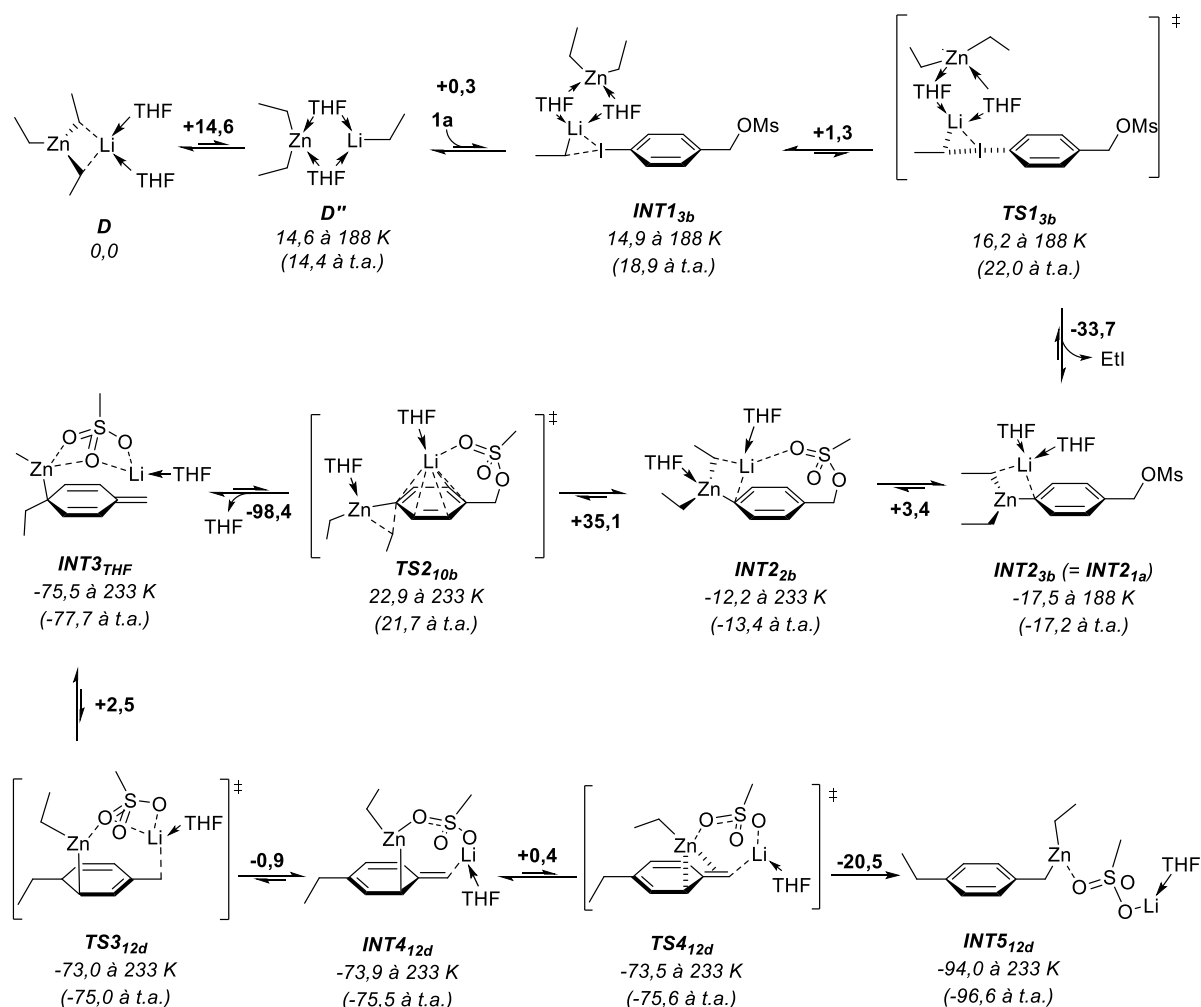


Schéma 92 : Mécanisme de la conversion du mésylate de 4-iodenzyle en benzylzinc homologué.

D'autres étapes sont en cours d'investigation. Il est peu probable qu'une espèce benzylzincique neutre telle que **INT5_{12d}** (Schéma 92) soit celle qui soit réactive vis-à-vis d'un électrophile. En effet, les organozinciques, y compris les benzylzinciques, ont globalement une réactivité très faible avec des électrophiles carbonés du fait du degré élevé de covalence de la liaison carbone – zinc et de la faible polarité de cette liaison.²⁶⁹ Des quantités stœchiométriques d'acide de Lewis et des températures beaucoup plus élevées que celles utilisées dans notre séquence sont généralement indispensables pour une issue favorable de réaction.¹³⁴ Pour appuyer cette supposition, nous nous sommes penchés sur des expériences réalisées avec du cuivre dans la littérature. La réaction cuprocatalysée d'un organozincique avec un sulfoxyde acétylénique délivre un (*E*)-vinylsulfoxyde dans lequel la double liaison C-C est trisubstituée (Schéma 93a).²⁷⁰ Celle de l'organocuprate Bu₂CuMgBr avec le même électrophile conduit à un butylsulfoxyde résultant d'une substitution du motif acétylénique par un des ligands Bu du cuivre (Schéma 93b).²⁷¹ Finalement, lorsque nous utilisons le même

électrophile pour la réaction de fonctionnalisation à distance de **1a**, l'unique produit généré est un benzylsulfoxyde (Schéma 93c). Ceci suggère que l'espèce réactive vis-à-vis de l'électrophile dans nos réactions de fonctionnalisation à distance est un zincate plutôt qu'un zincique. Les rendements similaires constatés lors de la synthèse du butyl- et benzylsulfoxyde nous permettent également de signaler que notre zincate est aussi réactif qu'un cuprate de Normant.

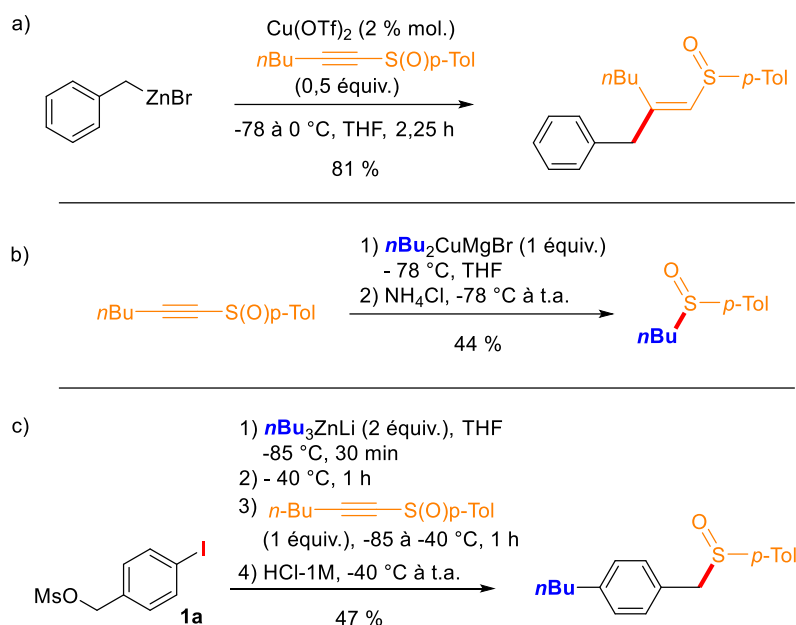


Schéma 93 : Mise en évidence d'un benzylzincate comme espèce réactive.

L'emploi de 2 équivalents de réactifs rend possible l'opération de conversion d'un benzylzincique en benzylzincate. Tandis qu'un équivalent de réactif Bu_3ZnLi permet de réaliser l'enchaînement échange I/Zn, migration-1,2 de Bu / métallotropies-[1,3] / réaromatisation, le second équivalent de réactif permet de convertir le benzylzincique final peu réactif en benzylzincate réactif. Cette conversion peut s'envisager sous forme d'un équilibre (Schéma 94) comme déjà suggéré dans les zincations – homologation d'alcyne vrais porteur d'un groupement partant en position propargylique.⁸⁸ À notre connaissance, un tel équilibre n'a pas encore été modélisé. Bien que déjà très aboutie, notre étude théorique n'a pas été intégrée à ce manuscrit.

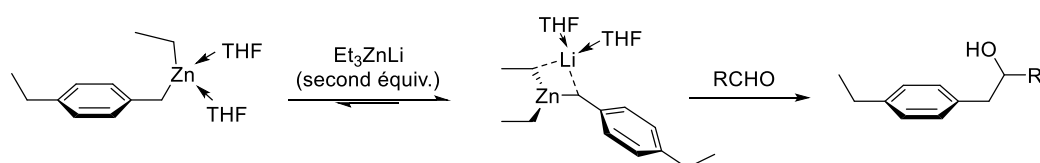


Schéma 94 : Conversion du benzylzinc en benzylzincate de lithium et réaction ultérieure.

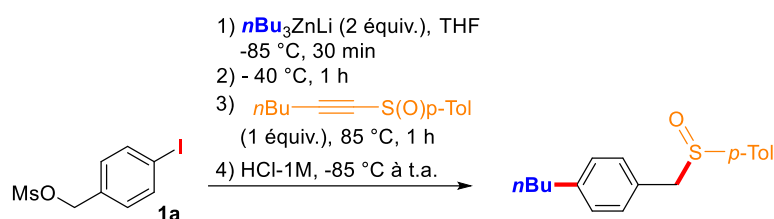
Partie G : Partie expérimentale

La méthodologie employée pour les calculs est détaillée dans la section « **Généralités méthodologiques préliminaires** » du présent chapitre.

G. 1. Synthèse du benzylsulfoxyde

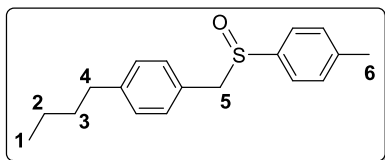
L'électrophile employé a été synthétisé en 2 étapes à partir du *p*-toluène sulfinate de sodium en suivant les procédures standard décrites par Solladié²⁷² et Kosugi.²⁷³ Les intermédiaires obtenus ont été vérifiés par RMN.

Procédure pour la synthèse du 1-butyl-4-((*p*-tolylsulfinyl)méthyl)benzène :



À une solution de ZnCl_2 (180 mg ; 1,32 mmol ; 2,0 équiv) dans le THF (8 mL) à -10 °C est ajoutée une solution de normal-butyllithium (2,5 mL ; 4,0 mmol ; 6,0 équiv). Le mélange est laissé sous agitation à -10 °C pendant 15 min. Une solution de **1a** (0,66 mmol ; 1,0 équiv) dans du THF (2 mL) est ajoutée à -85 °C. Après 30 min d'agitation à -85 °C, le mélange est agité 1 h à -40 °C. L'électrophile (174 mg ; 0,79 mmol ; 1,2 équiv) est ajouté à -85 °C et le mélange est laissé sous agitation pendant 1 h à -40 °C. 8 mL d'une solution de HCl à 1 M sont ajoutés et la phase organique est extraite avec AcOEt (3 x 10 mL). La phase organique est lavée avec de la saumure (30 mL), puis séchée avec MgSO_4 et évaporée sous pression réduite.

Le produit est obtenu par purification sur gel de silice (20 % acétate d'éthyle dans de l'éther de pétrole).



Formule brute : $C_{18}H_{22}OS$

M = 286,43 g.mol⁻¹

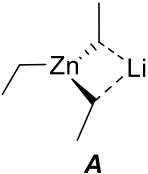
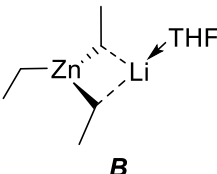
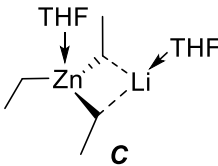
1-butyl-4-((p-tolylsulfinyl)méthyl)benzène.

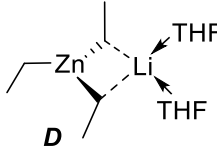
Solide blanc ; **R_f** (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle (8/2)) = 0,22 ; 89 mg ; 0,311 mmol ; 47 %.

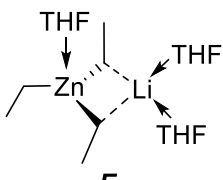
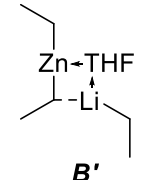
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,28 (d, J = 8,2 Hz, 2H, H_{AR}), 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 2H, H_{AR}), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 2H, H_{AR}), 6,91 (d, J = 8,0 Hz, 2H, H_{AR}), 4,06 (d, J = 12,6 Hz, 1H, H₅), 3,92 (d, J = 12,5 Hz, 1H, H₅), 2,62–2,54 (m, 2H, H₄), 2,39 (s, 3H, H₆), 1,62–1,52 (m, 2H, H₃), 1,33 (sext, J = 7,3 Hz, 2H, H₂), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H, H₁) ppm.

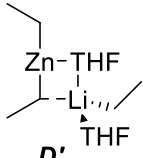
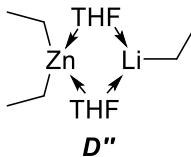
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 143,2, 141,6, 140,0, 130,4, 129,6, 128,7, 126,7, 124,6, 63,8 (C₅), 35,4 (C₄), 33,6 (C₃), 22,4 (C₂), 21,6 (C₆), 14,1 (C₁) ppm.

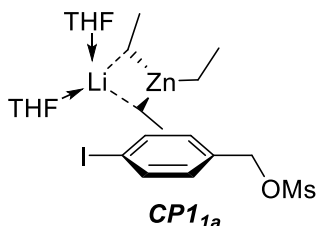
G. 2. Coordonnées cartésiennes

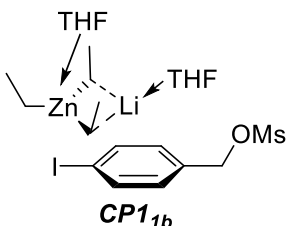
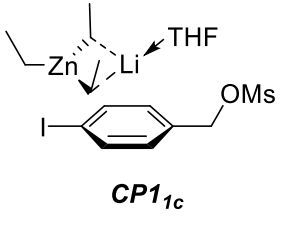
 A							
23							
LiZnC6H15							
Zn	0.124174000	-0.031903000	-0.097930000	C	-0.184537000	-1.698776000	-0.691810000
C	2.194330000	-0.530217000	-0.425240000	H	0.540147000	-1.857150000	-1.522741000
H	2.658260000	-1.542079000	-0.394403000	H	0.457718000	-1.731760000	0.213714000
H	2.252746000	-0.284134000	-1.503677000	C	-3.121056000	-0.168098000	0.724910000
C	-1.204598000	-1.568390000	0.615017000	H	-3.755850000	0.737532000	0.713450000
H	-0.957754000	-2.621087000	0.879403000	H	-3.766410000	-0.978400000	0.334571000
H	-1.609088000	-1.160891000	1.562369000	C	-1.046272000	2.961502000	-0.084324000
C	-0.700493000	1.807251000	-0.511345000	H	-0.421104000	2.807799000	0.812230000
H	0.068752000	2.595408000	-0.615290000	H	-0.890062000	4.008330000	-0.402052000
H	-1.181616000	1.754716000	-1.508242000	H	-2.092843000	2.880146000	0.252136000
C	3.128082000	0.428770000	0.335875000	C	-2.750035000	-0.496515000	2.182160000
H	3.155509000	0.202375000	1.414917000	H	-3.622194000	-0.657288000	2.843803000
H	4.174012000	0.411335000	-0.020003000	H	-2.133124000	-1.410055000	2.246871000
H	2.780407000	1.471370000	0.247908000	H	-2.154165000	0.312101000	2.640559000
C	-1.750433000	2.261790000	0.515437000	C	-1.113862000	-2.924755000	-0.677703000
H	-2.250252000	3.213334000	0.253436000	H	-1.738821000	-2.966347000	-1.585602000
H	-2.548063000	1.509066000	0.639815000	H	-0.583003000	-3.891977000	-0.610976000
H	-1.304359000	2.406015000	1.514311000	H	-1.812060000	-2.880010000	0.174220000
C	-2.350857000	-1.630296000	-0.412905000	Li	0.689553000	0.165780000	-1.726225000
H	-2.020631000	-2.086261000	-1.361388000	O	2.268170000	0.354206000	-0.649195000
H	-3.228814000	-2.207405000	-0.070247000	C	2.119872000	0.953769000	0.656330000
H	-2.711669000	-0.618704000	-0.663837000	C	3.304908000	-0.648832000	-0.616722000
Li	1.033714000	-2.233143000	0.620592000	C	2.918846000	0.066719000	1.601108000
 B							
36							
LiZnC10H23O							
Zn	-1.436589000	0.033672000	-0.439533000				
C	-0.734499000	1.923523000	-1.179444000				
H	0.304647000	2.133607000	-1.521007000				
H	-1.354341000	2.164595000	-2.065842000				
 C							
49							
LiZnC14H31O2							
Li	1.179244000	-2.120022000	-0.022488000				
C	-0.420316000	-1.966698000	-1.663033000				

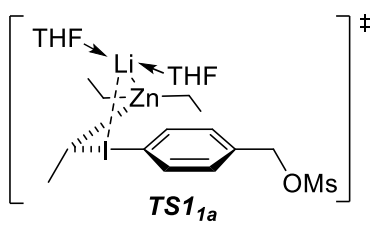
Zn	-1.010076000	-1.012096000	0.190237000				
C	0.268252000	-1.501845000	1.883708000				
C	-2.962087000	-0.407059000	0.534172000				
H	-1.040887000	-2.886203000	-1.625774000				
H	0.594775000	-2.360813000	-1.905029000	49			
H	0.805347000	-2.479376000	1.932959000	LiZnC14H31O2			
H	1.074308000	-0.743366000	1.986263000	Li	-0.623218000	-0.485252000	0.224728000
H	-2.958242000	0.493501000	1.182545000	C	0.492859000	1.016302000	1.523624000
H	-3.455026000	-1.178980000	1.159089000	Zn	1.275765000	0.893731000	-0.496571000
C	-0.613221000	-1.448978000	3.143009000	C	-0.216002000	0.276714000	-1.900744000
H	-1.392610000	-2.228504000	3.114974000	C	3.216086000	1.513120000	-0.786259000
H	-0.060322000	-1.581926000	4.091031000	H	1.353789000	0.751121000	2.168220000
H	-1.148619000	-0.487539000	3.217840000	H	-0.345372000	0.435191000	1.974297000
C	-0.863555000	-1.162727000	-2.898916000	H	0.322968000	0.106281000	-2.850296000
H	-0.224506000	-0.278172000	-3.063685000	H	-0.791527000	-0.668190000	-1.776526000
H	-0.843774000	-1.741175000	-3.840740000	H	3.246334000	2.400331000	-1.447457000
H	-1.892388000	-0.784262000	-2.778485000	H	3.771367000	0.734771000	-1.345872000
C	-3.859736000	-0.134754000	-0.683260000	C	-1.227754000	1.421295000	-2.101887000
H	-3.927597000	-1.018436000	-1.340951000	H	-0.715946000	2.372395000	-2.325662000
H	-4.898685000	0.147305000	-0.425200000	H	-1.950799000	1.251068000	-2.921545000
H	-3.464444000	0.682891000	-1.312337000	H	-1.820246000	1.600053000	-1.186159000
O	2.677775000	-1.058367000	-0.510658000	C	0.173998000	2.509147000	1.739850000
C	2.521833000	0.042117000	-1.425262000	H	-0.680655000	2.839728000	1.123623000
C	3.763877000	-0.733051000	0.360687000	H	-0.062978000	2.777589000	2.785744000
C	3.036359000	1.291216000	-0.684992000	H	1.025834000	3.142197000	1.437214000
H	3.115013000	-0.168324000	-2.328890000	C	3.972359000	1.831711000	0.512104000
H	1.456634000	0.092466000	-1.680436000	H	4.015161000	0.956323000	1.183342000
C	3.560293000	0.745156000	0.656927000	H	5.017308000	2.158271000	0.353579000
H	3.698632000	-1.387657000	1.239039000	H	3.473376000	2.631094000	1.085881000
H	4.718379000	-0.916324000	-0.162370000	O	-2.505986000	-0.404755000	0.414712000
H	2.231227000	2.021167000	-0.534339000	C	-3.170754000	0.628490000	1.171663000
H	3.840444000	1.773008000	-1.256091000	C	-3.405691000	-0.960248000	-0.565025000
H	2.800136000	0.851982000	1.443601000	C	-4.470346000	0.900376000	0.425644000
H	4.481245000	1.237740000	0.992123000	H	-3.357886000	0.247698000	2.187890000
O	-0.067356000	1.137664000	-0.035945000	H	-2.500373000	1.497091000	1.230966000
C	-0.118972000	1.861538000	1.207726000	C	-4.789762000	-0.479392000	-0.152749000
C	-0.705461000	1.904115000	-1.071993000	H	-3.124575000	-0.570316000	-1.557141000
C	-0.634325000	3.254605000	0.859902000	H	-3.288770000	-2.051916000	-0.556036000
H	-0.805887000	1.329992000	1.885835000	H	-4.300088000	1.622248000	-0.387205000
H	0.886653000	1.867335000	1.651237000	H	-5.252846000	1.292762000	1.086102000
C	-1.523834000	2.964208000	-0.349749000	H	-5.487319000	-0.449395000	-0.998366000
H	0.074915000	2.358865000	-1.708739000	H	-5.206355000	-1.134207000	0.626688000
H	-1.308010000	1.216674000	-1.679916000	O	0.215533000	-2.211019000	0.432957000
H	0.199709000	3.911108000	0.568383000	C	0.798480000	-2.911809000	-0.672787000
H	-1.167504000	3.720298000	1.697773000	C	1.161773000	-2.348911000	1.501117000
H	-1.719051000	3.844378000	-0.974769000	C	2.293836000	-2.570479000	-0.625248000
H	-2.483330000	2.533865000	-0.025312000	H	0.628207000	-3.991545000	-0.528155000
				H	0.290065000	-2.582386000	-1.586296000
				C	2.526282000	-2.134158000	0.841973000
				H	0.910339000	-1.610264000	2.271396000

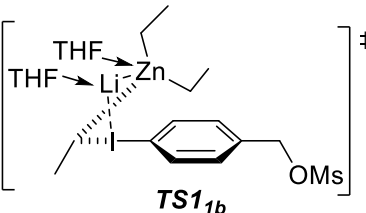
H	1.070773000	-3.364998000	1.920551000	C	-3.571801000	0.808720000	-1.343138000
H	2.527458000	-1.749761000	-1.317528000	C	-3.821504000	0.485659000	0.883539000
H	2.904380000	-3.436870000	-0.908206000	C	-3.823234000	-0.697164000	-1.227438000
H	2.806657000	-1.071322000	0.890478000	H	-4.513810000	1.364836000	-1.486488000
H	3.309866000	-2.717984000	1.340404000	H	-2.859264000	1.089399000	-2.126066000
				C	-4.006536000	-0.916864000	0.293458000
62				H	-3.298199000	0.508757000	1.845866000
LiZnC18H39O3				H	-4.785939000	1.012935000	0.976730000
Li	-1.079446000	1.195236000	0.186536000	H	-2.950400000	-1.256245000	-1.592859000
C	-0.692549000	-0.308649000	1.859770000	H	-4.700274000	-1.002824000	-1.811479000
Zn	-0.298081000	-1.108915000	-0.132134000	H	-3.233280000	-1.598373000	0.675104000
C	-0.230734000	0.330740000	-1.750896000	H	-4.990531000	-1.329866000	0.548241000
C	-0.781560000	-3.113950000	-0.385588000	O	1.969894000	-1.421962000	0.157612000
H	-1.587083000	-0.893453000	2.153416000	C	2.667185000	-2.575069000	-0.307869000
H	-0.976538000	0.735335000	2.134325000	C	2.975567000	-0.490705000	0.543022000
H	-0.706551000	-0.214124000	-2.589783000	C	3.831555000	-2.019175000	-1.133669000
H	-0.786016000	1.295523000	-1.749863000	H	3.035022000	-3.148303000	0.562185000
H	-0.280650000	-3.570415000	-1.263058000	H	1.953420000	-3.188155000	-0.870216000
H	-1.862965000	-3.209272000	-0.612412000	C	4.093735000	-0.631173000	-0.502023000
C	1.216440000	0.659864000	-2.150040000	H	2.509493000	0.502598000	0.577993000
H	1.816179000	-0.257337000	-2.267435000	H	3.340285000	-0.752411000	1.551681000
H	1.311291000	1.230167000	-3.093600000	H	3.537159000	-1.918052000	-2.186820000
H	1.719308000	1.257186000	-1.367777000	H	4.707875000	-2.677586000	-1.089300000
C	0.449251000	-0.716855000	2.807854000	H	4.025644000	0.162442000	-1.257318000
H	1.347423000	-0.093825000	2.662172000	H	5.081650000	-0.567208000	-0.029149000
H	0.188289000	-0.646426000	3.880028000				
H	0.769800000	-1.754319000	2.617596000	36			
C	-0.470426000	-3.956275000	0.861535000	LiZnC10H23O			
H	-0.988628000	-3.556816000	1.751268000	Li	-1.927967000	-0.487525000	0.879139000
H	-0.754884000	-5.023236000	0.779525000	C	-0.991557000	1.907186000	0.121297000
H	0.607218000	-3.935626000	1.103467000	Zn	0.866064000	1.113494000	0.049406000
O	-0.074365000	2.803826000	0.396175000	C	-3.753293000	-0.800108000	-0.046301000
C	0.953297000	2.884469000	1.400406000	C	2.744661000	0.395548000	-0.039702000
C	0.170063000	3.774281000	-0.643114000	H	-1.390097000	1.758775000	1.145770000
C	2.110696000	3.597204000	0.719005000	H	-1.651576000	1.314193000	-0.543150000
H	0.574402000	3.466043000	2.256668000	H	-3.501815000	-0.921576000	-1.126976000
H	1.175606000	1.861783000	1.734404000	H	-4.335949000	-1.719762000	0.183469000
C	1.363924000	4.597398000	-0.166330000	H	2.801888000	-0.294997000	-0.902183000
H	0.397021000	3.227916000	-1.571687000	H	2.925946000	-0.237692000	0.848047000
H	-0.741599000	4.369508000	-0.787026000	C	-4.714943000	0.399566000	0.064729000
H	2.686442000	2.890295000	0.100829000	H	-4.207160000	1.350159000	-0.187748000
H	2.791410000	4.071180000	1.436504000	H	-5.621622000	0.359790000	-0.576083000
H	1.963883000	4.975819000	-1.002644000	H	-5.082680000	0.528191000	1.099440000
H	1.024988000	5.452676000	0.436099000	C	-1.136559000	3.393546000	-0.236531000
O	-3.016359000	1.183946000	-0.075738000	H	-0.788661000	3.596289000	-1.261254000

H	-2.179976000	3.747379000	-0.174171000	C	-1.015865000	-2.427551000	0.304996000
H	-0.539257000	4.031366000	0.433648000	C	-0.447108000	-1.391583000	-1.749417000
C	3.864871000	1.440263000	-0.154908000	C	-0.725905000	-3.518282000	-0.710301000
H	3.873049000	2.124486000	0.708600000	H	-0.494051000	-2.553513000	1.262643000
H	4.869549000	0.986209000	-0.212897000	H	-2.099540000	-2.305040000	0.473484000
H	3.745206000	2.067318000	-1.052787000	C	-1.001875000	-2.787178000	-2.025868000
O	-0.185388000	-1.210794000	0.325148000	H	-1.043304000	-0.592323000	-2.211583000
C	-0.196188000	-1.763031000	-1.019323000	H	0.606146000	-1.288837000	-2.050701000
C	0.556965000	-2.086609000	1.209520000	H	-1.353721000	-4.405573000	-0.564528000
C	0.319956000	-3.186251000	-0.870126000	H	0.332815000	-3.811267000	-0.643523000
H	-1.221788000	-1.686373000	-1.402262000	H	-2.085157000	-2.737394000	-2.209515000
H	0.480836000	-1.156591000	-1.643283000	H	-0.522486000	-3.253427000	-2.895011000
C	1.305395000	-3.040236000	0.290830000	O	1.836679000	0.621805000	-0.637946000
H	1.209935000	-1.461305000	1.832180000	C	1.234114000	1.738154000	-1.293361000
H	-0.162326000	-2.620554000	1.849662000	C	3.229531000	0.932065000	-0.530002000
H	0.783267000	-3.553533000	-1.793513000	C	2.271504000	2.226637000	-2.321570000
H	-0.501644000	-3.862763000	-0.593093000	H	0.289055000	1.393728000	-1.735137000
H	2.240143000	-2.574342000	-0.054769000	H	1.015509000	2.518502000	-0.543518000
H	1.543981000	-3.989798000	0.785672000	C	3.578026000	1.518259000	-1.895287000
				H	3.372150000	1.673939000	0.276481000
49				H	3.752519000	0.004841000	-0.267532000
LiZnC14H31O2				H	2.364229000	3.319089000	-2.285218000
Li	1.163962000	-0.682445000	0.592770000	H	1.983419000	1.946898000	-3.342255000
C	-0.277355000	0.848443000	2.061430000	H	4.435256000	2.200100000	-1.842412000
Zn	-1.654361000	0.765864000	0.575435000	H	3.824190000	0.708652000	-2.594947000
C	2.489511000	-1.976900000	1.521474000				
C	-3.076656000	0.768401000	-0.857313000	49			
H	0.676187000	1.229465000	1.643606000	LiZnC14H31O2			
H	-0.065887000	-0.190106000	2.388639000	Li	0.103020000	1.433617000	-0.075709000
H	2.014321000	-2.878973000	1.971181000	C	-0.034888000	-0.003103000	-2.401685000
H	3.220833000	-2.401294000	0.793830000	Zn	-0.431490000	-1.134295000	-0.775133000
H	-3.269172000	-0.289977000	-1.119042000	C	0.980992000	3.277756000	0.110935000
H	-2.644345000	1.215131000	-1.772784000	C	-0.644316000	-2.806703000	0.302146000
C	3.296373000	-1.274000000	2.630775000	H	0.303686000	1.022163000	-2.164336000
H	2.633336000	-0.889340000	3.428908000	H	-0.960936000	0.154772000	-2.972499000
H	4.066892000	-1.886223000	3.148055000	H	0.248122000	4.091976000	-0.041332000
H	3.832805000	-0.386893000	2.241381000	H	1.341587000	3.440648000	1.144953000
C	-0.633123000	1.683738000	3.299939000	H	-1.339986000	-3.514325000	-0.165415000
H	-1.554259000	1.319473000	3.781243000	H	-1.074872000	-2.606433000	1.293838000
H	0.158998000	1.668972000	4.068132000	C	2.163106000	3.545228000	-0.838913000
H	-0.808772000	2.739088000	3.038271000	H	1.873316000	3.413390000	-1.891543000
C	-4.404400000	1.466597000	-0.532380000	H	2.616542000	4.550111000	-0.773701000
H	-4.256504000	2.534495000	-0.305048000	H	2.990040000	2.839998000	-0.668265000
H	-5.131639000	1.413818000	-1.361655000	C	1.012294000	-0.631377000	-3.336333000
H	-4.892768000	1.021707000	0.349424000	H	0.690473000	-1.618968000	-3.685105000
O	-0.501522000	-1.222694000	-0.309668000	H	1.217384000	-0.027414000	-4.229633000

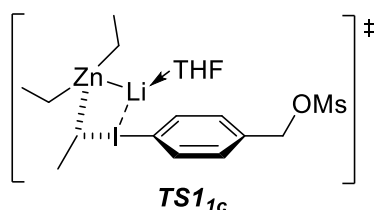
H	1.972713000	-0.780945000	-2.829011000	H	1.715767000	2.838268000	0.484180000
C	0.717004000	-3.498259000	0.484135000	C	-2.214256000	1.866343000	-2.726571000
H	1.454710000	-2.830392000	0.947969000	H	-1.541991000	2.732545000	-2.852635000
H	0.669630000	-4.398890000	1.110716000	H	-2.519962000	1.552506000	-3.741989000
H	1.144771000	-3.803443000	-0.478020000	H	-3.122453000	2.242386000	-2.224549000
O	-1.643404000	0.552854000	0.232541000	C	-0.319229000	1.344037000	2.821456000
C	-2.690071000	1.085250000	-0.628655000	H	-0.456948000	2.438232000	2.858772000
C	-2.138602000	0.420605000	1.589085000	H	-0.546364000	0.957791000	3.832326000
C	-3.806140000	1.507616000	0.316186000	H	0.757577000	1.177887000	2.650440000
H	-2.263666000	1.904092000	-1.212339000	C	0.389053000	4.404668000	-0.210224000
H	-3.004455000	0.284040000	-1.304432000	H	-0.165732000	4.545957000	0.734044000
C	-3.651180000	0.503075000	1.460408000	H	1.151794000	5.205572000	-0.249716000
H	-1.770341000	-0.529061000	1.981608000	H	-0.327645000	4.614082000	-1.023357000
H	-1.737865000	1.249776000	2.182462000	O	-3.935146000	1.656364000	0.138304000
H	-4.783541000	1.469256000	-0.166473000	C	-3.662222000	3.042094000	0.415127000
H	-3.633000000	2.525153000	0.678287000	C	-5.336513000	1.456500000	-0.101364000
H	-4.059752000	-0.470994000	1.174346000	C	-4.966643000	3.777456000	0.123671000
H	-4.126029000	0.825275000	2.387926000	H	-3.362642000	3.131635000	1.471692000
O	1.113654000	-0.144487000	0.564206000	H	-2.827548000	3.368906000	-0.223625000
C	1.194626000	-0.265885000	2.007273000	C	-6.011832000	2.706805000	0.444266000
C	2.443497000	-0.020350000	-0.000432000	H	-5.501282000	1.352189000	-1.187482000
C	2.685609000	-0.316164000	2.328715000	H	-5.634572000	0.525131000	0.398585000
H	0.719340000	0.619708000	2.442684000	H	-5.019084000	4.049393000	-0.941223000
H	0.643617000	-1.163054000	2.301313000	H	-5.071899000	4.689675000	0.723005000
C	3.294185000	0.463474000	1.159307000	H	-6.987267000	2.893234000	-0.021125000
H	2.757503000	-1.007115000	-0.362796000	H	-6.149423000	2.619497000	1.532315000
H	2.381569000	0.680547000	-0.836774000	O	-3.625507000	-1.274507000	0.333095000
H	3.043911000	-1.350210000	2.323143000	C	-3.782321000	-1.862703000	1.637827000
H	2.904890000	0.121568000	3.303454000	C	-4.155028000	-2.149784000	-0.679150000
H	4.356169000	0.263209000	1.010362000	C	-4.771099000	-3.003478000	1.441754000
H	3.141422000	1.539633000	1.292702000	H	-2.799701000	-2.229336000	1.977547000
 CP1_{1a}				H	-4.131918000	-1.079921000	2.325007000
				C	-4.417480000	-3.472841000	0.029333000
71	LiZnC22H40SO5I			H	-5.086508000	-1.707775000	-1.069281000
Li	-2.601357000	0.298033000	0.055655000	H	-3.421404000	-2.221000000	-1.494290000
C	-1.164202000	0.717018000	1.702051000	H	-5.803328000	-2.623312000	1.469783000
Zn	-0.466333000	1.495235000	-0.185939000	H	-4.662404000	-3.784129000	2.204118000
C	-1.541214000	0.756715000	-1.899501000	H	-5.211999000	-4.053367000	-0.454704000
C	0.965767000	2.983323000	-0.318081000	H	-3.501939000	-4.083886000	0.051512000
H	-1.037073000	-0.386753000	1.738761000	I	-0.371550000	-2.907563000	-0.402103000
H	-2.231376000	0.882327000	1.972558000	C	1.205537000	-1.484233000	-0.363690000
H	-0.693578000	0.351523000	-2.485562000	C	1.696714000	-0.980806000	-1.568594000
H	-2.238808000	-0.112407000	-1.861655000	C	1.704817000	-1.054040000	0.863438000
H	1.534664000	2.895362000	-1.264683000	C	2.691002000	-0.006183000	-1.532172000
				H	1.299006000	-1.326039000	-2.522435000
				C	2.709023000	-0.085594000	0.876993000
				H	1.313567000	-1.452054000	1.799571000
				C	3.194040000	0.456314000	-0.313806000
				H	3.066712000	0.410705000	-2.468797000
				H	3.115972000	0.256636000	1.830471000
				C	4.244245000	1.533668000	-0.288797000

H	4.048893000	2.295517000	-1.051893000	H	-4.683098000	0.587878000	-2.615085000
H	4.300011000	2.010766000	0.698516000	H	-6.181281000	1.036063000	-1.780074000
O	5.557713000	1.029927000	-0.643170000	H	-4.813403000	2.161889000	-1.829631000
S	6.235201000	0.005306000	0.438607000	C	3.647650000	-1.638348000	0.627537000
O	5.856889000	0.451088000	1.787795000	H	3.860589000	-1.222266000	1.621661000
O	5.947207000	-1.374713000	0.039260000	H	4.304903000	-2.509060000	0.465620000
C	7.930827000	0.391539000	0.100006000	O	1.450358000	1.146481000	0.125886000
H	8.104675000	0.206203000	-0.964988000	C	2.066399000	1.952190000	-0.900017000
H	8.097395000	1.439208000	0.368083000	C	1.946994000	1.509765000	1.426691000
H	8.528635000	-0.284550000	0.721531000	C	2.738269000	3.101027000	-0.158985000
 CP1_{1b}				H	2.803845000	1.333884000	-1.430163000
71				H	1.274687000	2.273141000	-1.592587000
LiZnC22H40SO5I				C	3.117516000	2.453506000	1.175722000
Li	-0.071440000	0.076480000	-0.127553000	H	1.130894000	2.002466000	1.982247000
C	-1.163052000	0.368054000	-2.050907000	H	2.225587000	0.588689000	1.960282000
Zn	-2.425555000	0.596395000	-0.284431000	H	2.027731000	3.926597000	0.001947000
C	-1.449551000	0.193653000	1.624911000	H	3.608077000	3.481590000	-0.707844000
C	-4.485106000	0.495090000	-0.433083000	H	3.235128000	3.180129000	1.989049000
H	-1.595360000	-0.531700000	-2.534563000	H	4.056066000	1.892482000	1.077832000
H	-0.065832000	0.167894000	-2.100788000	S	5.418044000	-0.001262000	-0.409723000
H	-1.983418000	-0.720733000	1.951891000	O	5.907154000	0.075462000	0.971123000
H	-0.384904000	-0.063266000	1.833425000	O	5.273999000	1.212340000	-1.213285000
H	-4.959402000	0.982828000	0.442695000	O	3.913298000	-0.644709000	-0.380172000
H	-4.804502000	-0.563194000	-0.360082000	C	6.339908000	-1.218220000	-1.314142000
I	-2.481446000	-3.459437000	0.107740000	H	7.361627000	-0.829342000	-1.392866000
C	-0.453654000	-2.869884000	0.284099000	H	6.325722000	-2.156786000	-0.749830000
C	0.171608000	-2.887032000	1.529295000	H	5.874475000	-1.319253000	-2.299625000
C	0.234876000	-2.453769000	-0.857635000	O	-2.232468000	2.891978000	-0.190120000
C	1.499970000	-2.470383000	1.629241000	C	-0.992506000	3.571120000	0.001381000
H	-0.369718000	-3.198377000	2.422178000	C	-3.283071000	3.812621000	0.091757000
C	1.563881000	-2.042376000	-0.742608000	C	-1.260525000	4.699796000	1.019893000
H	-0.256746000	-2.433730000	-1.829986000	H	-0.268851000	2.818273000	0.345518000
C	2.205577000	-2.049111000	0.500145000	H	-0.647476000	3.982286000	-0.963091000
H	1.983538000	-2.466661000	2.608171000	C	-2.774732000	4.605885000	1.290793000
H	2.099340000	-1.700635000	-1.629221000	H	-3.446343000	4.466475000	-0.784333000
C	-1.823871000	1.336220000	2.584527000	H	-4.190435000	3.225498000	0.280910000
H	-2.892766000	1.595954000	2.492756000	H	-0.994207000	5.673505000	0.588432000
H	-1.641345000	1.108747000	3.651203000	H	-0.674076000	4.569771000	1.939232000
H	-1.264553000	2.259863000	2.357652000	H	-3.254050000	5.589102000	1.374832000
C	-1.431998000	1.574912000	-2.967360000	H	-2.968090000	4.042820000	2.213501000
H	-0.977761000	2.496039000	-2.567079000	 CP1_{1c}			
H	-1.053902000	1.449388000	-3.998713000	58			
H	-2.512545000	1.779271000	-3.042918000	LiZnC18H32SO4I			
C	-5.077580000	1.095141000	-1.717767000	Li	-0.125363000	0.851273000	0.192020000

C	-0.859752000	1.865560000	-1.638942000	O	5.136071000	0.858236000	-1.142891000
Zn	-2.410727000	1.586095000	-0.131597000	O	3.353832000	-0.740272000	-0.602001000
C	-1.621739000	1.060608000	1.806375000	C	5.324802000	-1.583958000	-2.170007000
C	-4.348504000	2.124267000	-0.560298000	H	6.399108000	-1.483789000	-2.362615000
H	-1.319384000	1.458002000	-2.559566000	H	5.072714000	-2.616634000	-1.906360000
H	0.163800000	1.421588000	-1.663305000	H	4.732059000	-1.214221000	-3.012682000
H	-2.501478000	0.596327000	2.288214000				
H	-0.819165000	0.310625000	2.001930000				
H	-4.872630000	2.474150000	0.349171000				
H	-4.885535000	1.200133000	-0.851688000				
I	-3.489605000	-2.171247000	0.013208000	71			
C	-1.372093000	-2.070058000	0.066736000	LiZnC22H40SO5I			
C	-0.686078000	-2.538581000	1.185136000	Li	2.568901000	0.728190000	0.370645000
C	-0.685366000	-1.522978000	-1.018315000	C	2.325650000	-0.374153000	2.745548000
C	0.705572000	-2.447401000	1.217125000	Zn	2.431405000	-1.908302000	1.407419000
H	-1.223454000	-2.956779000	2.035660000	C	2.897526000	-0.557408000	-2.013937000
C	0.708968000	-1.444779000	-0.975657000	C	2.714735000	-3.533305000	0.263454000
H	-1.222055000	-1.148099000	-1.890187000	H	2.523422000	0.660018000	2.403985000
C	1.413233000	-1.904591000	0.141716000	H	3.165650000	-0.576577000	3.435163000
H	1.240955000	-2.802153000	2.100238000	H	3.266732000	0.422145000	-2.368942000
H	1.248987000	-1.011571000	-1.818327000	H	3.522373000	-0.858347000	-1.152368000
C	-1.263547000	2.354853000	2.561783000	H	1.991713000	-3.473463000	-0.569121000
H	-2.085629000	3.088087000	2.501968000	H	2.426871000	-4.426221000	0.846332000
H	-1.047073000	2.207758000	3.636112000	C	2.968441000	-1.609604000	-3.110219000
H	-0.377981000	2.848452000	2.122101000	H	2.344242000	-1.323794000	-3.973094000
C	-0.704592000	3.390106000	-1.803403000	H	3.992376000	-1.781276000	-3.491320000
H	-0.254102000	3.852881000	-0.907753000	H	2.591300000	-2.580178000	-2.746779000
H	-0.082901000	3.691990000	-2.666065000	C	1.004163000	-0.390601000	3.534477000
H	-1.687734000	3.871537000	-1.934081000	H	0.822282000	-1.375539000	3.993316000
C	-4.520913000	3.167748000	-1.674566000	H	0.991195000	0.351232000	4.351651000
H	-4.005702000	2.861576000	-2.601450000	H	0.135674000	-0.177367000	2.890212000
H	-5.576222000	3.359387000	-1.945671000	C	4.131314000	-3.724701000	-0.298497000
H	-4.088306000	4.141415000	-1.388740000	H	4.888858000	-3.780882000	0.500540000
C	2.916690000	-1.859748000	0.189067000	H	4.226611000	-4.648274000	-0.896095000
H	3.280134000	-1.746863000	1.220261000	H	4.421068000	-2.891412000	-0.960068000
H	3.336617000	-2.792542000	-0.223263000	O	4.455230000	0.967090000	0.419177000
O	1.541968000	1.382842000	0.835476000	C	5.470040000	-0.046451000	0.554514000
C	2.450788000	2.262868000	0.136640000	C	4.987702000	2.110067000	-0.284700000
C	2.058280000	1.051100000	2.135524000	C	6.551307000	0.341534000	-0.442151000
C	3.529487000	2.629675000	1.150708000	H	5.843417000	-0.034812000	1.590768000
H	2.871187000	1.710263000	-0.713726000	H	5.016449000	-1.025467000	0.340992000
H	1.878847000	3.128192000	-0.225003000	C	6.488931000	1.868180000	-0.376375000
C	3.534841000	1.417307000	2.085953000	H	4.527238000	2.145104000	-1.285640000
H	1.516261000	1.641887000	2.892117000	H	4.712937000	3.014603000	0.273859000
H	1.865290000	-0.016682000	2.315830000	H	6.273401000	-0.009590000	-1.447885000
H	3.246242000	3.535733000	1.705905000	H	7.531797000	-0.072001000	-0.177778000
H	4.497168000	2.794295000	0.662169000	H	6.934078000	2.363659000	-1.247383000
H	3.934646000	1.642908000	3.082254000				
H	4.127389000	0.597283000	1.655664000				
S	4.973151000	-0.547379000	-0.774021000				
O	5.622377000	-1.083261000	0.427361000				

H	6.991642000	2.231455000	0.531794000	H	2.343522000	0.133595000	3.212634000
O	1.807798000	2.468767000	0.633298000	H	3.715107000	-0.073259000	2.118186000
C	0.581157000	2.478446000	1.403098000	H	3.440877000	2.204393000	-1.408482000
C	1.663080000	3.317357000	-0.526777000	H	3.641286000	0.436099000	-1.237497000
C	-0.234286000	3.640964000	0.856009000	H	0.383730000	-2.964452000	-0.607158000
H	0.059321000	1.520940000	1.235875000	H	-0.447121000	-3.052876000	0.938793000
H	0.846889000	2.575501000	2.464319000	I	0.845909000	0.993158000	-1.223989000
C	0.177393000	3.636799000	-0.616838000	C	-1.524504000	0.651902000	-0.483094000
H	2.269964000	4.223266000	-0.370132000	C	-2.122849000	-0.615075000	-0.595870000
H	2.042195000	2.772927000	-1.404894000	C	-2.312675000	1.656257000	0.103930000
H	0.061317000	4.583585000	1.340031000	C	-3.423785000	-0.871600000	-0.155484000
H	-1.310972000	3.487240000	1.002842000	H	-1.555769000	-1.443899000	-1.036775000
H	-0.011901000	4.587691000	-1.129798000	C	-3.616586000	1.420271000	0.551684000
H	-0.347802000	2.828553000	-1.146696000	H	-1.906179000	2.669146000	0.221215000
I	0.596031000	-0.290754000	-1.307713000	C	-4.183601000	0.148550000	0.426084000
C	-1.633936000	0.027557000	-0.443639000	H	-3.859915000	-1.869881000	-0.259080000
C	-2.027934000	-0.630558000	0.731861000	H	-4.204518000	2.226084000	1.002624000
C	-2.545643000	0.937655000	-0.994970000	C	3.309681000	1.108670000	-3.292460000
C	-3.261486000	-0.387788000	1.337743000	H	2.754872000	1.895835000	-3.828996000
H	-1.350628000	-1.356034000	1.200461000	H	4.369640000	1.193042000	-3.593639000
C	-3.790033000	1.186695000	-0.407058000	H	2.938116000	0.141451000	-3.672455000
H	-2.291020000	1.473370000	-1.917185000	C	3.396108000	-1.706524000	3.503336000
C	-4.154178000	0.529724000	0.771980000	H	3.942229000	-2.486757000	2.947419000
H	-3.542323000	-0.912303000	2.256068000	H	4.088312000	-1.315781000	4.268100000
H	-4.495063000	1.884574000	-0.867146000	H	2.577643000	-2.216570000	4.035359000
C	-5.497193000	0.768229000	1.400446000	C	1.135340000	-4.526037000	0.699939000
H	-5.439425000	0.785027000	2.495179000	H	1.254518000	-4.748288000	1.773331000
H	-5.950825000	1.701757000	1.041436000	H	0.509577000	-5.330488000	0.273965000
O	-6.431736000	-0.321451000	1.150365000	H	2.136823000	-4.625683000	0.247390000
S	-6.924203000	-0.494589000	-0.397049000	C	-5.593021000	-0.109061000	0.861151000
O	-7.079825000	0.845196000	-0.983835000	H	-5.746455000	-1.152281000	1.164270000
O	-6.074113000	-1.475545000	-1.076821000	H	-5.882338000	0.560265000	1.686161000
C	-8.508963000	-1.213143000	-0.057309000	O	2.935727000	2.487444000	1.378239000
H	-8.341353000	-2.118075000	0.535730000	C	4.375839000	2.379129000	1.375603000
H	-9.107257000	-0.472860000	0.482377000	C	2.542506000	3.821006000	0.997063000
H	-8.949252000	-1.455733000	-1.030949000	C	4.892828000	3.729407000	0.885883000
 TS1_{1b}				H	4.700395000	2.159459000	2.403766000
				H	4.660777000	1.546063000	0.717403000
71 LiZnC22H40SO5I				C	3.762537000	4.678657000	1.287435000
				H	2.288830000	3.823964000	-0.076356000
Li	1.606259000	1.119901000	1.493510000	H	1.652148000	4.090527000	1.580377000
C	2.856909000	-0.605273000	2.565438000	H	5.006908000	3.720460000	-0.208056000
Zn	1.808564000	-1.673039000	1.136591000	H	5.860316000	3.984697000	1.334437000
C	3.103886000	1.226381000	-1.791618000	H	3.758171000	5.616715000	0.719757000
C	0.551594000	-3.122004000	0.474484000	H	3.815627000	4.912272000	2.361053000
				S	-8.032815000	-0.195701000	-0.121688000
				O	-8.169352000	-1.377169000	0.739257000
				O	-8.559880000	-0.212226000	-1.485602000
				O	-6.454641000	0.161889000	-0.284337000
				C	-8.654871000	1.230327000	0.735398000
				H	-9.733875000	1.076925000	0.852444000

H	-8.166148000	1.290865000	1.714025000
H	-8.443660000	2.108639000	0.116895000
O	3.508769000	-2.062316000	-0.223618000
C	4.914776000	-1.862064000	0.002458000
C	3.260379000	-2.376976000	-1.613048000
C	5.593725000	-2.542680000	-1.175858000
H	5.129885000	-0.779856000	0.016862000
H	5.167279000	-2.292581000	0.979782000
C	4.611485000	-2.232566000	-2.307358000
H	2.873674000	-3.406369000	-1.662746000
H	2.496607000	-1.683413000	-1.995338000
H	5.653623000	-3.627290000	-1.002533000
H	6.604281000	-2.156558000	-1.356217000
H	4.707242000	-2.906020000	-3.167654000
H	4.750959000	-1.198034000	-2.655178000

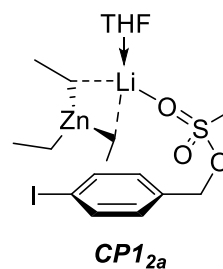


58

LiZnC18H32SO4I

I	-2.255698000	-1.584131000	0.121697000
Zn	-3.412393000	1.912263000	-0.948684000
C	-4.708364000	1.005856000	-2.183931000
C	-2.091904000	2.951449000	0.229031000
Li	-1.650104000	0.908360000	1.060505000
H	-4.346437000	-0.032501000	-2.289474000
H	-4.611954000	1.458855000	-3.186333000
H	-2.026335000	3.859282000	-0.395789000
H	-1.035962000	2.609671000	0.237390000
C	-4.504889000	-1.474705000	0.659911000
H	-4.604968000	-1.804663000	1.706344000
H	-4.784214000	-0.407777000	0.604739000
C	0.218285000	-1.426210000	-0.499920000
C	1.209944000	-2.392934000	-0.256210000
C	0.660533000	-0.249578000	-1.129836000
C	2.552858000	-2.196693000	-0.591944000
H	0.938555000	-3.340200000	0.226408000
C	1.996456000	-0.029000000	-1.476369000
H	-0.065958000	0.542795000	-1.370520000
C	2.958877000	-1.005597000	-1.202618000
H	3.299779000	-2.966330000	-0.374481000
H	2.303074000	0.905347000	-1.957747000
C	4.403898000	-0.745011000	-1.491007000
H	4.999198000	-1.666412000	-1.480066000
H	4.534823000	-0.232015000	-2.456712000
O	4.892683000	0.132699000	-0.432520000
S	6.491016000	0.436449000	-0.400709000

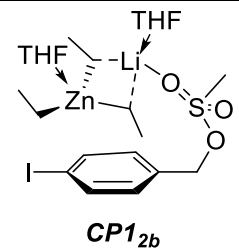
O	7.213180000	-0.763714000	-0.839128000
O	6.736988000	1.004715000	0.924254000
C	6.661484000	1.707053000	-1.630493000
H	7.720812000	1.988489000	-1.640859000
H	6.363782000	1.297061000	-2.601718000
H	6.030271000	2.549318000	-1.329410000
O	-0.255660000	0.995858000	2.313511000
C	-0.161986000	0.059543000	3.396172000
C	1.092422000	1.392023000	2.006063000
C	1.033051000	-0.812673000	3.032050000
H	0.003246000	0.618438000	4.332972000
H	-1.117036000	-0.479049000	3.455978000
C	1.965834000	0.155106000	2.270945000
H	1.110355000	1.722110000	0.959388000
H	1.361536000	2.235014000	2.662345000
H	0.707470000	-1.621487000	2.364027000
H	1.503404000	-1.251429000	3.920747000
H	2.309556000	-0.291646000	1.329804000
H	2.846640000	0.429834000	2.865367000
C	-2.533087000	3.374589000	1.642415000
H	-1.832915000	4.089934000	2.103517000
H	-3.524028000	3.850862000	1.614764000
H	-2.622119000	2.532317000	2.350312000
C	-6.183808000	0.997720000	-1.760749000
H	-6.590507000	2.017554000	-1.670553000
H	-6.822713000	0.459734000	-2.482861000
H	-6.325528000	0.506705000	-0.784659000
C	-5.350673000	-2.315858000	-0.280372000
H	-6.425449000	-2.274653000	-0.030062000
H	-5.243589000	-1.974610000	-1.322935000
H	-5.046038000	-3.374731000	-0.247239000

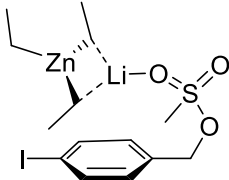
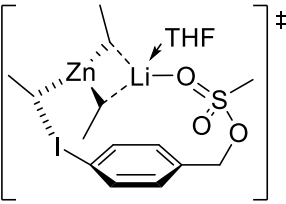


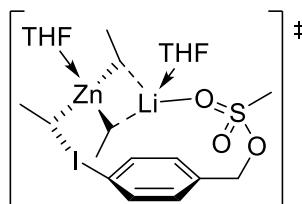
58

LiZnC18H32SO4I

Zn	-0.367679000	1.343246000	0.832216000
C	-1.935932000	2.209566000	1.852450000
C	-0.066294000	1.357782000	-1.283385000
Li	1.676685000	0.375613000	-0.123938000
H	-2.687426000	1.434688000	2.102662000
H	-2.481264000	2.926558000	1.209048000
H	-1.051995000	1.049869000	-1.677166000
H	0.633114000	0.667942000	-1.808842000
C	1.278591000	0.682675000	2.072238000

H	2.301514000	0.382134000	1.755967000	 CP1_{2b}			
H	1.453560000	1.655516000	2.577543000				
O	3.075333000	1.610671000	-0.508506000				
C	3.579237000	1.809344000	-1.842307000				
C	3.420522000	2.726547000	0.331176000				
C	4.101597000	3.242112000	-1.875436000				
H	4.383181000	1.077882000	-2.020971000				
H	2.759962000	1.625937000	-2.552709000				
C	4.522721000	3.459857000	-0.420416000				
H	2.527366000	3.360827000	0.464947000				
H	3.727286000	2.334693000	1.309111000	71			
H	3.292829000	3.937324000	-2.145092000	LiZnC22H40SO5I			
H	4.921732000	3.366837000	-2.592892000	Zn	-0.226956000	-1.150130000	0.640626000
H	4.587251000	4.517640000	-0.138070000	C	1.139340000	-2.501560000	1.416477000
H	5.495281000	2.983368000	-0.227207000	C	-0.639680000	-0.688244000	-1.422510000
C	0.214779000	2.793421000	-1.760509000	Li	-1.434076000	0.938371000	0.013618000
H	0.235760000	2.910443000	-2.860582000	H	2.090752000	-2.011415000	1.699819000
H	-0.554558000	3.488700000	-1.383649000	H	1.433985000	-3.257981000	0.661685000
H	1.181170000	3.168260000	-1.383007000	H	-0.695683000	0.366568000	-1.772965000
C	-1.501432000	2.917932000	3.145225000	H	-1.654365000	-1.092946000	-1.626652000
H	-0.798811000	3.743865000	2.938368000	C	-1.279827000	0.078639000	2.096688000
H	-2.338339000	3.353909000	3.723275000	H	-2.171289000	0.719891000	1.913285000
H	-0.971295000	2.228352000	3.824594000	H	-1.719444000	-0.797273000	2.615421000
C	0.827229000	-0.336582000	3.131041000	O	-3.279209000	0.939943000	-0.545675000
H	1.449929000	-0.339581000	4.044963000	C	-3.600599000	1.344090000	-1.888535000
H	-0.214871000	-0.161508000	3.452027000	C	-4.071350000	-0.205894000	-0.169057000
H	0.865678000	-1.358850000	2.722280000	C	-4.354042000	0.168165000	-2.493966000
O	2.319159000	-1.292956000	-0.839268000	H	-4.232424000	2.246930000	-1.845097000
S	2.818452000	-2.458033000	-0.069231000	H	-2.662707000	1.585602000	-2.406095000
O	1.789112000	-3.698573000	-0.277902000	C	-5.107320000	-0.370961000	-1.276391000
O	3.070931000	-2.268907000	1.360526000	H	-3.394583000	-1.072652000	-0.102592000
C	4.208810000	-3.140532000	-0.919133000	H	-4.511743000	-0.011262000	0.818962000
C	0.668873000	-3.775544000	0.636405000	H	-3.640647000	-0.582619000	-2.866688000
H	4.974075000	-2.356032000	-0.920023000	H	-5.011584000	0.471425000	-3.317944000
H	4.534411000	-4.025117000	-0.363302000	H	-5.433130000	-1.413456000	-1.390894000
H	3.884627000	-3.384991000	-1.935823000	H	-5.993276000	0.247804000	-1.071057000
C	-0.443449000	-2.827028000	0.267061000	C	0.363752000	-1.392688000	-2.349614000
H	1.024533000	-3.603478000	1.662387000	H	0.116167000	-1.319350000	-3.425638000
H	0.349125000	-4.821456000	0.546799000	H	1.377119000	-0.978506000	-2.226185000
C	-1.290892000	-2.336049000	1.261755000	H	0.452275000	-2.468299000	-2.118305000
C	-0.676324000	-2.476763000	-1.065352000	C	0.566029000	-3.225206000	2.644725000
C	-2.358787000	-1.497919000	0.939031000	H	-0.359673000	-3.768055000	2.386951000
H	-1.119535000	-2.598723000	2.306944000	H	1.254191000	-3.961744000	3.103030000
C	-1.736138000	-1.639394000	-1.403843000	H	0.291498000	-2.510427000	3.441093000
H	-0.013367000	-2.848315000	-1.847636000	C	-0.375126000	0.816448000	3.097042000
C	-2.567169000	-1.154500000	-0.394859000	H	-0.861070000	1.050801000	4.063201000
H	-3.005949000	-1.110737000	1.725646000	H	0.530829000	0.228058000	3.326369000
H	-1.900418000	-1.361394000	-2.444517000	H	-0.028416000	1.777107000	2.681056000
I	-4.151913000	0.165440000	-0.895429000	O	-0.988106000	2.708264000	-0.700458000
				S	-0.989321000	3.928449000	0.141618000
				O	0.507937000	4.560598000	0.140672000
				O	-1.463151000	3.790159000	1.521059000
				C	-1.810698000	5.227731000	-0.728944000

C	1.448217000	3.988625000	1.080378000	H	-1.129474000	-0.375522000	2.623400000
H	-2.846699000	4.892322000	-0.854488000	H	0.280978000	0.088415000	3.596262000
H	-1.747776000	6.130614000	-0.113744000	H	-1.062279000	1.223822000	3.367298000
H	-1.307811000	5.346454000	-1.694135000	C	-3.467962000	3.892945000	0.223477000
C	2.041170000	2.688820000	0.596466000	H	-4.486965000	4.284390000	0.403117000
H	0.958918000	3.870843000	2.058372000	H	-2.769240000	4.615337000	0.679099000
H	2.216637000	4.767217000	1.168116000	H	-3.297337000	3.943404000	-0.865950000
C	2.548322000	1.782490000	1.529711000	C	-1.995026000	1.512385000	-2.638057000
C	2.154459000	2.403119000	-0.765550000	H	-2.920458000	1.976541000	-2.258556000
C	3.170924000	0.605861000	1.116326000	H	-1.915417000	1.776564000	-3.707967000
H	2.457344000	1.988784000	2.597583000	H	-2.163503000	0.422479000	-2.589769000
C	2.769453000	1.228336000	-1.195260000	C	0.185692000	-2.425615000	0.894734000
H	1.751452000	3.098989000	-1.501920000	C	0.091802000	-1.358188000	-1.285408000
C	3.276295000	0.340710000	-0.247289000	C	1.580911000	-2.377013000	0.845086000
H	3.559561000	-0.094418000	1.854758000	H	-0.313878000	-2.850052000	1.765009000
H	2.853864000	1.016851000	-2.260959000	C	1.483857000	-1.330287000	-1.326788000
I	4.243191000	-1.438438000	-0.887373000	H	-0.487352000	-0.955334000	-2.116433000
O	-2.001324000	-2.809439000	0.664986000	C	2.237561000	-1.825992000	-0.255075000
C	-3.111174000	-3.142621000	1.493586000	H	2.156812000	-2.771856000	1.684984000
C	-1.986415000	-3.773168000	-0.380140000	H	1.989276000	-0.907172000	-2.197705000
C	-4.202501000	-3.673979000	0.539396000	C	-0.545288000	-1.900355000	-0.165128000
H	-2.803912000	-3.917593000	2.217241000	I	-2.662238000	-1.889718000	-0.071518000
H	-3.397540000	-2.237255000	2.043843000	Li	0.896974000	1.270281000	-0.488186000
C	-3.452509000	-3.885588000	-0.794578000	C	3.742701000	-1.813087000	-0.300851000
H	-1.316294000	-3.404047000	-1.165913000	H	4.122331000	-2.567046000	-1.001644000
H	-1.602323000	-4.735097000	0.007417000	H	4.172436000	-2.022579000	0.688769000
H	-5.026542000	-2.955636000	0.429653000	O	4.312923000	-0.590481000	-0.828010000
H	-4.628876000	-4.610748000	0.920083000	S	4.076432000	0.849373000	-0.115016000
H	-3.691649000	-3.083118000	-1.509427000	O	5.261824000	1.631896000	-0.434989000
H	-3.683723000	-4.846519000	-1.270409000	O	2.775603000	1.387075000	-0.578872000
							
CP1_{2c}				TS1_{2a}			
45				58			
LiZnC14H24SO3I				LiZnC18H32SO4I			
Zn	-1.379501000	1.743899000	0.292559000	Li	-0.463254000	0.241674000	0.683620000
C	0.187361000	1.032098000	1.579576000	C	1.352662000	0.774279000	2.128328000
H	0.855326000	0.233695000	1.183515000	Zn	2.385069000	0.802642000	0.324501000
H	0.877404000	1.853850000	1.867867000	C	3.007177000	1.984677000	-1.213193000
C	-0.782272000	1.944025000	-1.793535000	C	3.977037000	-1.197020000	0.389467000
H	-0.647285000	3.036964000	-1.928291000	H	1.095677000	-0.253238000	2.456016000
H	0.120222000	1.517001000	-2.293615000				
C	-3.243391000	2.470704000	0.764159000				
H	-4.010620000	1.800915000	0.329184000				
H	-3.441914000	2.461490000	1.852091000				
C	-0.450609000	0.462868000	2.856108000				

H	0.396990000	1.343835000	2.123278000	H	-1.036914000	3.312635000	0.681284000
H	3.785195000	1.453332000	-1.791362000				
H	2.162781000	2.109384000	-1.918127000				
H	4.364260000	-0.156684000	0.461468000				
H	4.630564000	-1.666604000	-0.363272000				
I	1.715431000	-1.986385000	-0.554363000	TS1_{2b}			
C	-0.507347000	-2.491684000	-0.944280000				
C	-1.226069000	-1.745130000	-1.885903000	71			
C	-1.224863000	-3.083985000	0.107804000				
C	-2.588386000	-1.485950000	-1.711509000	LiZnC22H40SO5I			
H	-0.704897000	-1.281784000	-2.729400000				
C	-2.586315000	-2.846519000	0.278908000	Li	-1.103220000	0.100207000	0.366722000
H	-0.696505000	-3.685957000	0.853863000	C	1.076240000	0.274435000	1.708371000
C	-3.263919000	-1.994168000	-0.600611000	Zn	2.063979000	0.031295000	-0.111942000
H	-3.118530000	-0.830704000	-2.408053000	C	2.264847000	0.847338000	-1.986947000
H	-3.114521000	-3.263030000	1.140947000	C	2.805101000	-2.337572000	-0.232014000
C	3.533812000	3.372149000	-0.813669000	H	0.696086000	-0.714263000	2.033051000
H	4.415151000	3.297216000	-0.155258000	H	0.184595000	0.939674000	1.653093000
H	3.834100000	3.993527000	-1.677220000	H	2.649683000	0.053229000	-2.655952000
H	2.779642000	3.953582000	-0.254923000	H	1.250139000	1.071620000	-2.369578000
C	2.226630000	1.429384000	3.214068000	H	3.565430000	-1.605100000	-0.573544000
H	2.463006000	2.475419000	2.957498000	H	2.947550000	-3.194767000	-0.910606000
H	1.752785000	1.439818000	4.210873000	I	0.212225000	-2.435959000	-0.684601000
H	3.190135000	0.905601000	3.321297000	C	-2.060591000	-2.344893000	-0.674832000
C	4.086778000	-1.885859000	1.744092000	C	-2.723569000	-1.517263000	-1.587962000
H	3.872268000	-2.963740000	1.658832000	C	-2.738923000	-2.718678000	0.496272000
H	5.084646000	-1.791273000	2.211256000	C	-3.966849000	-0.960346000	-1.276196000
H	3.353748000	-1.476883000	2.461528000	H	-2.231790000	-1.231137000	-2.522342000
C	-4.621517000	-1.473633000	-0.237688000	C	-3.984747000	-2.180357000	0.804369000
H	-5.067171000	-0.881382000	-1.047457000	H	-2.252875000	-3.382094000	1.217477000
H	-5.318962000	-2.255312000	0.083203000	C	-4.574644000	-1.244000000	-0.052667000
O	-0.412655000	1.739162000	-0.513435000	H	-4.433414000	-0.241587000	-1.954821000
C	-0.219985000	3.080708000	-0.022950000	H	-4.465940000	-2.418788000	1.756557000
C	-0.839761000	1.766339000	-1.891673000	C	3.144326000	2.094027000	-2.153008000
C	-0.265949000	3.973222000	-1.255180000	H	4.182661000	1.898714000	-1.834998000
H	0.740573000	3.116294000	0.511239000	H	3.197111000	2.467907000	-3.193175000
C	-1.239338000	3.210563000	-2.154784000	H	2.784623000	2.938789000	-1.537445000
H	0.008644000	1.452019000	-2.521304000	C	1.948038000	0.855907000	2.832579000
H	-1.670803000	1.060739000	-1.997687000	H	2.237619000	1.896409000	2.610458000
H	0.730196000	4.022694000	-1.720250000	H	1.450762000	0.864935000	3.819059000
H	-0.594634000	4.991779000	-1.015119000	H	2.887294000	0.288817000	2.943351000
H	-1.158163000	3.478418000	-3.215234000	C	3.051236000	-2.747972000	1.217465000
H	-2.275205000	3.372674000	-1.822116000	H	2.280356000	-3.457612000	1.564773000
S	-3.550452000	0.648829000	0.913779000	H	4.030382000	-3.235546000	1.390684000
O	-3.579202000	1.258886000	-0.420064000	H	3.003296000	-1.878690000	1.896430000
O	-2.228440000	0.252549000	1.466184000	C	-5.678578000	-0.367276000	0.456409000
O	-4.547647000	-0.625527000	0.961638000	H	-6.107181000	0.263230000	-0.333581000
C	-4.357907000	1.658765000	2.120000000	H	-6.473280000	-0.913711000	0.975978000
H	-3.728750000	2.549007000	2.235858000	O	-0.889489000	1.563802000	-0.840371000
H	-5.349476000	1.909707000	1.730783000	C	-0.205601000	2.782734000	-0.486418000
H	-4.411658000	1.084377000	3.050487000				

C	-1.560210000	1.719305000	-2.107525000	H	4.051788000	1.145416000	-0.901972000
C	-0.267059000	3.659458000	-1.730278000	C	1.812939000	1.969628000	-2.725392000
H	0.819342000	2.527791000	-0.181450000	H	2.192827000	0.940840000	-2.834116000
C	-1.588679000	3.218685000	-2.359150000	H	1.250982000	2.213598000	-3.643649000
H	-0.977778000	1.186305000	-2.877296000	H	2.693007000	2.632115000	-2.699401000
H	-2.559002000	1.278951000	-2.014149000	C	5.043295000	-0.331162000	0.345469000
H	0.573099000	3.420326000	-2.399590000	H	6.072675000	0.003893000	0.115687000
H	-0.230017000	4.727975000	-1.484476000	H	4.776241000	0.099576000	1.324399000
H	-1.670169000	3.460903000	-3.425794000	H	5.085662000	-1.424733000	0.480982000
H	-2.438938000	3.665118000	-1.822611000	C	2.432331000	0.574318000	3.060645000
S	-3.868120000	1.420278000	1.166421000	H	2.978738000	-0.307410000	2.687829000
O	-4.018963000	2.007551000	-0.169851000	H	2.766856000	0.749481000	4.099359000
O	-2.634083000	0.642946000	1.446932000	H	1.370891000	0.276741000	3.113401000
O	-5.165727000	0.512660000	1.516859000	C	-1.163261000	-2.169986000	-1.167085000
C	-4.054035000	2.627900000	2.444510000	C	-0.837405000	-2.004734000	1.205257000
H	-3.184123000	3.289239000	2.358848000	C	-2.541151000	-2.022605000	-0.990146000
H	-4.990811000	3.162970000	2.261435000	H	-0.770357000	-2.264673000	-2.183941000
H	-4.059130000	2.098110000	3.402433000	C	-2.209533000	-1.860153000	1.392185000
O	4.266300000	0.441297000	0.710435000	H	-0.178260000	-1.975896000	2.078947000
C	4.608957000	1.793894000	1.005612000	C	-3.066143000	-1.816776000	0.286812000
C	5.382126000	-0.332749000	1.150820000	H	-3.206339000	-2.025249000	-1.859302000
C	6.066120000	1.922280000	0.562339000	H	-2.619331000	-1.722168000	2.396613000
H	3.905865000	2.444027000	0.469129000	C	-0.283464000	-2.109606000	-0.080316000
H	4.510183000	1.964049000	2.092159000	I	1.855368000	-1.313916000	-0.395267000
C	6.623997000	0.495958000	0.778804000	Li	-0.878407000	2.001567000	0.224582000
H	5.328966000	-1.310090000	0.658525000	C	-4.488182000	-1.393171000	0.477886000
H	6.601789000	2.684270000	1.141916000	H	-4.991206000	-1.933283000	1.287892000
H	6.116234000	2.201443000	-0.498560000	H	-5.085563000	-1.493697000	-0.439506000
H	7.373726000	0.458709000	1.579001000	O	-4.588375000	-0.003895000	0.955505000
H	7.089922000	0.113834000	-0.138016000	S	-4.007260000	1.233679000	0.102397000
H	-0.738015000	3.242263000	0.363570000	O	-4.488334000	2.424696000	0.795137000
H	5.308705000	-0.475245000	2.243905000	O	-2.540185000	1.089990000	-0.071948000

45

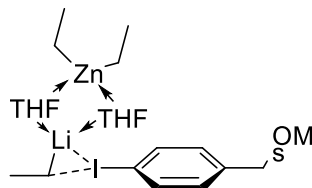
LiZnC14H24SO3I

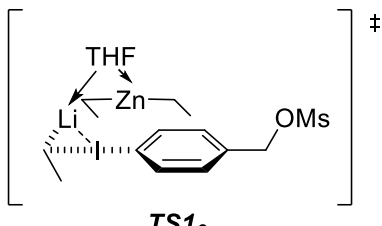
Zn	2.113627000	1.521296000	0.191944000
C	0.971759000	2.111252000	-1.444601000
H	0.078617000	1.464329000	-1.588573000
H	0.601424000	3.155231000	-1.391730000
C	2.636458000	1.791033000	2.145906000
H	3.701445000	2.089500000	2.174920000
H	2.091617000	2.656277000	2.567799000
C	4.022510000	0.046307000	-0.720498000
H	4.283946000	-0.385237000	-1.700813000

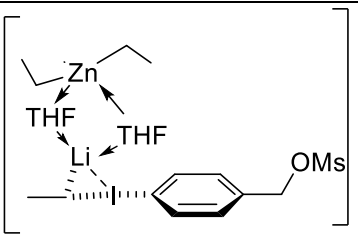
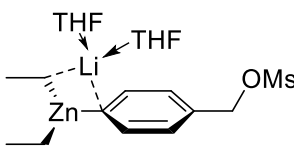
58

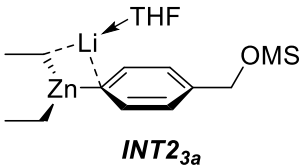
LiZnC18H32SO4I

Li	3.832168000	-0.248115000	0.117929000
C	2.624427000	-1.221160000	2.182727000
Zn	0.986874000	-1.482114000	1.020095000
C	5.072895000	1.424243000	0.454607000
C	-0.657331000	-1.740489000	-0.109878000
H	2.952527000	-0.165803000	2.102323000

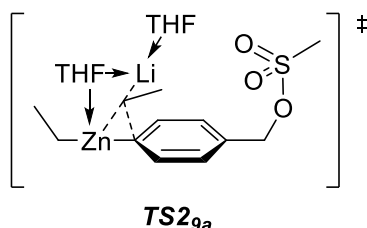
H	3.445645000	-1.836076000	1.760175000	H	-7.780228000	-0.277071000	0.885784000
H	6.021391000	0.929687000	0.140470000	 CP1_{3b}			
H	5.091560000	2.389856000	-0.091567000				
H	-0.469136000	-2.566429000	-0.821834000				
H	-0.772412000	-0.834186000	-0.733251000				
C	5.163674000	1.716186000	1.962415000				
H	5.248351000	0.784590000	2.552794000				
H	6.012912000	2.356877000	2.278980000				
H	4.248669000	2.217456000	2.330477000				
C	2.483753000	-1.560048000	3.674138000				
H	2.201715000	-2.613658000	3.825407000				
H	3.414771000	-1.388540000	4.241076000	71			
H	1.700615000	-0.949825000	4.150364000	LiZnC22H40SO5I			
C	-1.974134000	-2.002078000	0.635586000	Li	2.686585000	-0.736687000	-0.378461000
H	-2.224256000	-1.177952000	1.325072000	C	5.252409000	0.501691000	-0.462592000
H	-2.835798000	-2.105527000	-0.043794000	Zn	3.974514000	1.741527000	0.515113000
H	-1.928947000	-2.921069000	1.242915000	C	3.212555000	-2.552555000	-1.377101000
O	2.833150000	-1.537627000	-0.986277000	C	3.153645000	3.347189000	1.429299000
C	3.343154000	-2.889834000	-1.070421000	H	4.823504000	-0.499484000	-0.665201000
C	2.147189000	-1.192749000	-2.217562000	H	6.085885000	0.289921000	0.233743000
C	3.257143000	-3.260624000	-2.542983000	H	4.130520000	-2.642234000	-0.752929000
H	4.364458000	-2.899603000	-0.666575000	H	2.832038000	-3.589514000	-1.436917000
H	2.705266000	-3.542706000	-0.451595000	H	3.885265000	3.768650000	2.141636000
C	1.999928000	-2.504926000	-2.974260000	H	2.286149000	3.060903000	2.051862000
H	1.189581000	-0.723944000	-1.951709000	C	3.616807000	-2.100768000	-2.789067000
H	2.769847000	-0.469151000	-2.766311000	H	4.162583000	-1.138336000	-2.770176000
H	3.191879000	-4.344903000	-2.692841000	H	4.271594000	-2.803324000	-3.343263000
H	4.136854000	-2.880798000	-3.082928000	H	2.728766000	-1.938684000	-3.428797000
H	1.099038000	-3.038458000	-2.636788000	C	5.833054000	1.056808000	-1.773933000
H	1.931250000	-2.350061000	-4.057622000	H	6.358514000	2.011777000	-1.610950000
I	2.043900000	1.976057000	-0.241070000	H	6.553852000	0.370012000	-2.251294000
C	-0.080288000	1.914605000	-0.520910000	H	5.045016000	1.256221000	-2.518729000
C	-0.910606000	1.790788000	0.595969000	C	2.731237000	4.446152000	0.440154000
C	-0.614061000	1.863564000	-1.807492000	H	1.995785000	4.078188000	-0.295795000
C	-2.278589000	1.602732000	0.420097000	H	2.274523000	5.322095000	0.933548000
H	-0.492200000	1.829100000	1.603342000	H	3.590503000	4.818045000	-0.141109000
C	-1.987969000	1.674453000	-1.972957000	O	2.874049000	-0.307719000	1.522275000
H	0.031847000	1.956543000	-2.681757000	C	3.882236000	-1.134092000	2.162941000
C	-2.825977000	1.536662000	-0.865996000	C	1.768175000	-0.086991000	2.434363000
H	-2.933375000	1.488612000	1.286366000	C	3.185352000	-1.735116000	3.371905000
H	-2.406800000	1.628591000	-2.980411000	H	4.227506000	-1.872306000	1.427332000
C	-4.300417000	1.304249000	-1.046381000	H	4.724126000	-0.485337000	2.453771000
H	-4.876261000	1.935237000	-0.355048000	C	2.252079000	-0.596147000	3.784797000
H	-4.614113000	1.512027000	-2.076425000	H	1.530808000	0.984434000	2.422914000
O	-4.623299000	-0.093012000	-0.812912000	H	0.902820000	-0.661189000	2.067595000
S	-5.477246000	-0.459944000	0.525802000	H	3.894364000	-2.028256000	4.155270000
O	-5.342107000	-1.906975000	0.674688000	H	2.602177000	-2.618139000	3.070789000
O	-5.070895000	0.442859000	1.611851000	H	2.816980000	0.188761000	4.309363000
C	-7.135333000	-0.063346000	0.025858000	H	1.421285000	-0.917984000	4.423964000
H	-7.175229000	1.000275000	-0.234328000	O	1.965991000	1.058916000	-0.838312000
H	-7.382419000	-0.702564000	-0.827664000	C	0.681892000	1.539749000	-0.358047000
				C	2.085826000	1.334847000	-2.254203000

C	-0.030669000	2.128954000	-1.575311000	H	0.345759000	2.439977000	-1.060016000
H	0.140028000	0.678479000	0.058655000	H	0.711239000	0.720981000	-0.928191000
H	0.867293000	2.275944000	0.435764000	C	-5.139049000	-2.063619000	1.786499000
C	0.652108000	1.418026000	-2.746349000	H	-5.038034000	-1.282866000	2.563153000
H	2.619380000	2.291459000	-2.385411000	H	-6.093264000	-2.587167000	1.999969000
H	2.672759000	0.521817000	-2.703081000	H	-4.335634000	-2.794168000	1.991236000
H	0.143863000	3.213037000	-1.637361000	C	-1.981445000	1.535837000	3.801751000
H	-1.113070000	1.955929000	-1.532926000	H	-1.508883000	2.518449000	3.956195000
H	0.566313000	1.962179000	-3.694595000	H	-2.846435000	1.482141000	4.484768000
H	0.245821000	0.403755000	-2.876295000	H	-1.257071000	0.778424000	4.140091000
I	0.376259000	-2.238797000	-0.645308000	C	2.025520000	1.985956000	0.234579000
C	-1.690412000	-1.818121000	-0.117490000	H	2.376727000	1.208025000	0.933379000
C	-2.173352000	-2.144593000	1.149328000	H	2.800971000	2.069114000	-0.544539000
C	-2.517593000	-1.144052000	-1.022130000	H	2.025232000	2.937303000	0.791979000
C	-3.477947000	-1.797418000	1.509572000	O	-2.888521000	1.614639000	-0.822496000
H	-1.535306000	-2.664344000	1.866819000	C	-3.326644000	2.992313000	-0.772011000
C	-3.819241000	-0.805234000	-0.660971000	C	-2.372495000	1.310932000	-2.146012000
H	-2.149089000	-0.883280000	-2.016540000	C	-3.470524000	3.415110000	-2.224751000
C	-4.307801000	-1.129118000	0.609900000	H	-4.259869000	3.034598000	-0.194767000
H	-3.849214000	-2.049986000	2.505302000	H	-2.555699000	3.587477000	-0.254153000
H	-4.467962000	-0.282747000	-1.367807000	C	-2.320182000	2.646673000	-2.876367000
C	-5.713694000	-0.754074000	0.992072000	H	-1.390232000	0.833816000	-2.026773000
H	-6.436461000	-1.201184000	0.295145000	H	-3.066974000	0.604588000	-2.626090000
H	-5.947487000	-1.073584000	2.014919000	H	-3.398809000	4.502170000	-2.349388000
O	-5.858713000	0.689412000	0.974419000	H	-4.436798000	3.074786000	-2.625391000
S	-6.823261000	1.358085000	-0.156880000	H	-1.364161000	3.152528000	-2.676200000
O	-6.386313000	2.749330000	-0.242983000	H	-2.431884000	2.526029000	-3.960475000
O	-6.815404000	0.501881000	-1.351179000	I	-2.087893000	-1.915472000	-0.241877000
C	-8.418327000	1.271081000	0.616441000	C	0.057474000	-1.955413000	-0.489471000
H	-8.657575000	0.216770000	0.794233000	C	0.866128000	-1.756274000	0.633097000
H	-8.364068000	1.841125000	1.549366000	C	0.628218000	-2.018604000	-1.759691000
H	-9.131407000	1.719706000	-0.084623000	C	2.241311000	-1.601792000	0.480875000
 TS1_{3a}				H	0.422033000	-1.705465000	1.629800000
				C	2.008901000	-1.862808000	-1.905073000
58				H	0.003449000	-2.170936000	-2.641416000
LiZnC18H32SO4I				C	2.821796000	-1.644048000	-0.791769000
Li	-3.832978000	0.266347000	0.241940000	H	2.875906000	-1.426370000	1.351973000
C	-2.366885000	1.323910000	2.329682000	H	2.454440000	-1.905009000	-2.901445000
Zn	-0.858529000	1.418670000	0.980086000	C	4.302681000	-1.442578000	-0.954356000
C	-5.008526000	-1.477210000	0.372982000	H	4.853205000	-1.983543000	-0.172108000
C	0.641238000	1.653845000	-0.338826000	H	4.645511000	-1.780384000	-1.939725000
H	-2.870257000	0.337795000	2.249288000	O	4.636577000	-0.028352000	-0.894158000
H	-3.124492000	2.080717000	2.044431000	S	5.426357000	0.508249000	0.425550000
H	-5.865261000	-0.780355000	0.204396000	O	5.307457000	1.963562000	0.375682000
H	-5.173928000	-2.281143000	-0.370173000	O	4.955149000	-0.238122000	1.600677000
				C	7.102507000	0.037544000	0.069218000
				H	7.143917000	-1.052214000	-0.036441000
				H	7.398203000	0.549117000	-0.852340000
				H	7.707078000	0.367980000	0.921468000

				H	0.372177000	1.658407000	1.427525000
				C	-1.011526000	0.955158000	-1.472790000
				H	0.520272000	2.491993000	-1.698019000
				H	0.975950000	0.930755000	-2.459259000
				H	-1.538673000	2.287120000	0.154290000
				H	-2.081194000	0.613530000	0.414240000
				H	-1.697977000	1.506048000	-2.126225000
				H	-1.099707000	-0.120219000	-1.684876000
				I	0.565779000	-2.649188000	-0.389162000
				C	-1.581344000	-2.331931000	0.295053000
				C	-1.869018000	-1.997135000	1.622849000
				C	-2.597879000	-2.195649000	-0.656830000
				C	-3.121943000	-1.495399000	1.981919000
				H	-1.097031000	-2.098070000	2.392527000
				C	-3.852795000	-1.698231000	-0.306430000
				H	-2.402728000	-2.451306000	-1.702816000
				C	-4.116928000	-1.321799000	1.015276000
				H	-3.324617000	-1.216863000	3.019544000
				H	-4.625985000	-1.564007000	-1.067145000
				C	-5.422109000	-0.668954000	1.371202000
				H	-6.259113000	-1.074997000	0.788349000
				H	-5.641207000	-0.756257000	2.441240000
				O	-5.376630000	0.773584000	1.161788000
				S	-5.498449000	1.302068000	-0.378765000
				O	-4.160991000	1.606567000	-0.899325000
				O	-6.352342000	0.365562000	-1.125446000
				C	-6.364695000	2.812421000	-0.048809000
				H	-7.342259000	2.555765000	0.370316000
				H	-5.756632000	3.394094000	0.651563000
				H	-6.459624000	3.326618000	-1.011735000
							
71				63			
LiZnC22H40SO5I				LiZnC20H35SO5			
Li	2.328638000	-0.619188000	-0.636024000	Zn	-3.119848000	-1.093562000	0.366949000
C	3.973265000	1.845478000	-1.742940000	C	-4.674081000	-2.363465000	-0.067534000
Zn	3.061908000	2.276839000	0.025831000	C	-3.325429000	0.687613000	1.562828000
C	3.003141000	-2.652639000	-1.354938000	Li	-1.422657000	0.780307000	0.397274000
C	2.422629000	3.371102000	1.605215000	H	-4.455324000	-3.369958000	0.337713000
H	3.696730000	0.846927000	-2.136620000	H	-4.731663000	-2.514502000	-1.162861000
H	5.062113000	1.770808000	-1.561241000	H	-4.422274000	0.800739000	1.623889000
H	3.833329000	-2.035393000	-0.944719000	H	-2.997592000	1.693641000	1.214845000
H	3.278945000	-3.688907000	-1.104549000	C	-0.134690000	-1.935685000	0.727212000
H	3.272655000	3.947403000	2.013172000	C	-1.063555000	-1.386729000	-0.186233000
H	2.094710000	2.724503000	2.440156000	H	-0.445048000	-2.127975000	1.760550000
C	2.894597000	-2.470583000	-2.868027000	C	0.770454000	-1.442750000	-1.841852000
H	2.565407000	-1.449969000	-3.146265000				
H	3.833011000	-2.654156000	-3.424830000				
H	2.134915000	-3.152280000	-3.286129000				
C	3.726773000	2.877861000	-2.856451000				
H	4.045528000	3.886577000	-2.547523000				
H	4.264499000	2.644045000	-3.791948000				
H	2.657306000	2.951868000	-3.113977000				
C	1.290386000	4.348241000	1.245596000				
H	0.404751000	3.824669000	0.845478000				
H	0.942114000	4.946685000	2.105954000				
H	1.605436000	5.061668000	0.466704000				
O	3.406347000	-0.001451000	0.909643000				
C	4.836269000	-0.242033000	0.915587000				
C	2.851073000	-0.389021000	2.199809000				
C	5.025662000	-1.330925000	1.953703000				
H	5.133681000	-0.513727000	-0.105188000				
H	5.348865000	0.690427000	1.207105000				
C	4.031849000	-0.887714000	3.029288000				
H	2.347764000	0.486313000	2.631012000				
H	2.114438000	-1.185234000	2.013666000				
H	6.059775000	-1.392949000	2.312820000				
H	4.731553000	-2.303738000	1.530548000				
H	4.458490000	-0.066546000	3.622883000				
H	3.737025000	-1.694302000	3.710735000				
O	1.073373000	0.959600000	-0.398922000				
C	0.078331000	0.922433000	0.666736000				
C	0.432281000	1.394252000	-1.624353000				
C	-1.268383000	1.230712000	0.010856000				
H	0.105150000	-0.085808000	1.101200000				

H	1.123977000	-1.226216000	-2.854296000				
C	1.647896000	-2.000540000	-0.910060000				
C	-0.549560000	-1.157671000	-1.480946000				
H	-1.199537000	-0.725909000	-2.250445000				
C	1.183209000	-2.249782000	0.384121000				
H	1.866581000	-2.664346000	1.129212000	50			
C	-6.042962000	-1.897767000	0.450122000	LiZnC16H27SO4			
H	-6.871686000	-2.590600000	0.211282000	Zn	3.387856000	-0.564662000	0.105972000
H	-6.040022000	-1.773663000	1.546525000	C	4.981069000	-1.781239000	-0.329011000
H	-6.321360000	-0.915390000	0.031784000	C	3.505973000	1.587772000	-0.055271000
C	-2.774392000	0.460298000	2.985855000	Li	1.679129000	1.034106000	1.061184000
H	-3.046327000	1.255250000	3.704754000	H	4.715980000	-2.450130000	-1.169972000
H	-3.145751000	-0.488550000	3.408818000	H	5.175356000	-2.466238000	0.518248000
H	-1.671845000	0.391354000	2.990226000	H	4.597229000	1.737101000	-0.124272000
C	3.056869000	-2.342088000	-1.316784000	H	3.215001000	2.319059000	0.733664000
H	3.169141000	-3.413125000	-1.530670000	C	0.548925000	-1.214741000	-0.770679000
H	3.357049000	-1.767926000	-2.203905000	C	1.334598000	-1.128662000	0.402197000
O	4.015697000	-2.130817000	-0.254619000	H	0.979006000	-0.905498000	-1.730406000
S	4.357183000	-0.584540000	0.153841000	C	-0.653029000	-1.971043000	1.603747000
O	3.793718000	0.311293000	-0.866528000	H	-1.125877000	-2.250134000	2.549587000
O	3.987837000	-0.406109000	1.561768000	C	-1.383608000	-2.054662000	0.417300000
C	6.124706000	-0.638665000	0.014813000	C	0.674893000	-1.530718000	1.584651000
H	6.482949000	-1.431037000	0.679832000	H	1.206385000	-1.495449000	2.542398000
H	6.373309000	-0.837688000	-1.032350000	C	-0.767869000	-1.676998000	-0.779460000
H	6.490239000	0.343540000	0.335016000	H	-1.336784000	-1.713828000	-1.710988000
O	-0.000749000	1.553997000	1.342601000	C	6.272107000	-1.024147000	-0.674180000
C	-0.032749000	2.858127000	1.946486000	H	7.124855000	-1.684364000	-0.920173000
C	1.360764000	1.104655000	1.178169000	H	6.129802000	-0.354493000	-1.539609000
C	1.408554000	3.153838000	2.353160000	H	6.600261000	-0.380916000	0.159996000
H	-0.403864000	3.578110000	1.197609000	C	2.861636000	2.032684000	-1.384908000
H	-0.734802000	2.832519000	2.791827000	H	3.094454000	3.074929000	-1.670633000
C	2.205074000	2.361181000	1.313666000	H	3.195031000	1.392989000	-2.219874000
H	1.595557000	0.374928000	1.967372000	H	1.759452000	1.950295000	-1.357605000
H	1.444065000	0.606100000	0.202109000	C	-2.802160000	-2.561535000	0.439693000
H	1.606378000	2.759019000	3.360506000	H	-2.856251000	-3.629357000	0.189885000
H	1.625927000	4.228968000	2.351186000	H	-3.259153000	-2.401809000	1.425821000
H	3.228429000	2.123876000	1.625898000	O	-3.631373000	-1.956121000	-0.578421000
H	2.243176000	2.904439000	0.356816000	S	-3.993086000	-0.370467000	-0.397684000
O	-1.515943000	1.906301000	-1.133401000	O	-3.804465000	-0.004814000	1.013703000
C	-0.296073000	2.377414000	-1.735717000	O	-3.286701000	0.386087000	-1.437702000
C	-2.552490000	1.791092000	-2.126805000	C	-5.718856000	-0.447120000	-0.797267000
C	-0.706985000	2.915869000	-3.099432000	H	-5.805379000	-0.880828000	-1.798726000
H	0.142001000	3.135423000	-1.072738000	H	-6.212312000	-1.062176000	-0.038512000
H	0.403060000	1.528300000	-1.827428000	H	-6.084307000	0.585728000	-0.779520000
C	-1.853043000	1.972210000	-3.469307000	O	0.192560000	2.142856000	0.756338000
H	-3.039470000	0.810809000	-2.010643000	C	0.189326000	3.584708000	0.735841000
H	-3.297559000	2.581186000	-1.945624000	C	-1.050809000	1.635875000	0.221169000
H	0.120683000	2.901492000	-3.818710000	C	-1.128105000	3.984820000	0.074172000
H	-1.076309000	3.947734000	-3.006258000	H	0.249208000	3.939162000	1.776182000
H	-1.451620000	1.012056000	-3.827028000	H	1.076992000	3.930297000	0.185986000
H	-2.525587000	2.375712000	-4.235702000	C	-2.027310000	2.786048000	0.384704000

H	-0.909424000	1.379417000	-0.840504000
H	-1.314878000	0.725914000	0.774972000
H	-0.993684000	4.080692000	-1.013263000
H	-1.509140000	4.937144000	0.462705000
H	-2.881766000	2.687124000	-0.293851000
H	-2.394609000	2.830075000	1.421152000

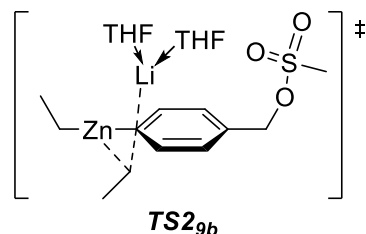


63

LiZnC20H35SO5

Zn	-2.899310000	-1.749917000	0.172683000
C	-4.888258000	-1.643336000	0.464285000
C	-0.815627000	-0.756262000	1.844884000
Li	-0.745495000	0.386878000	0.136798000
H	-5.084698000	-1.218086000	1.465780000
H	-5.299322000	-2.667407000	0.500317000
H	-1.163531000	-1.595316000	2.463080000
H	-1.488915000	0.104031000	2.074496000
C	-0.133308000	-3.030061000	0.498999000
C	-0.911327000	-1.874790000	0.036008000
H	-0.618413000	-3.783578000	1.128303000
C	1.113236000	-1.360598000	-1.356543000
H	1.575285000	-0.784941000	-2.167057000
C	1.895022000	-2.288728000	-0.660506000
C	-0.249411000	-1.218938000	-1.103798000
H	-0.841307000	-0.643767000	-1.825357000
C	1.200771000	-3.173851000	0.219532000
H	1.746260000	-4.028878000	0.635720000
C	-5.640137000	-0.828259000	-0.597938000
H	-6.725463000	-0.764376000	-0.404546000
H	-5.264802000	0.206756000	-0.658017000
H	-5.518553000	-1.262454000	-1.603647000
C	0.639126000	-0.407789000	2.137202000
H	0.807909000	0.015796000	3.144924000
H	1.266693000	-1.306034000	2.043774000
H	1.064038000	0.322021000	1.422444000
C	3.345588000	-2.404174000	-0.897938000
H	3.731805000	-3.413325000	-0.708301000
H	3.642497000	-2.068230000	-1.899943000
O	4.187282000	-1.611006000	0.064483000
S	4.291032000	-0.018952000	-0.161410000
O	3.976710000	0.309402000	-1.563610000
O	3.548564000	0.685487000	0.896795000
C	6.029962000	0.194639000	0.132812000
H	6.247876000	-0.197698000	1.131479000

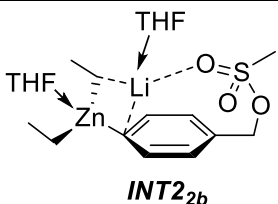
H	6.572083000	-0.350762000	-0.645896000
H	6.224346000	1.271869000	0.079818000
O	-0.011328000	2.157030000	0.069402000
C	0.145006000	2.935886000	1.271212000
C	1.161191000	2.303548000	-0.771447000
C	1.630212000	3.255399000	1.353651000
H	-0.468850000	3.847974000	1.181416000
H	-0.220627000	2.335334000	2.117715000
C	2.003117000	3.396122000	-0.123568000
H	1.698485000	1.344488000	-0.784653000
H	0.820658000	2.552634000	-1.786625000
H	2.175517000	2.406360000	1.788284000
H	1.827471000	4.159316000	1.943202000
H	3.072026000	3.234394000	-0.309511000
H	1.717382000	4.388086000	-0.503882000
O	-2.603880000	0.832289000	-0.374735000
C	-3.272828000	1.645467000	0.620302000
C	-2.653325000	1.500155000	-1.656636000
C	-3.914303000	2.798541000	-0.143142000
H	-3.989515000	1.006987000	1.155880000
H	-2.514275000	2.012160000	1.330420000
C	-2.969252000	2.951503000	-1.335716000
H	-1.682349000	1.362132000	-2.151133000
H	-3.442696000	1.030947000	-2.265512000
H	-3.993105000	3.702299000	0.473278000
H	-4.921966000	2.522312000	-0.487014000
H	-2.046324000	3.466668000	-1.030705000
H	-3.417862000	3.479954000	-2.185480000



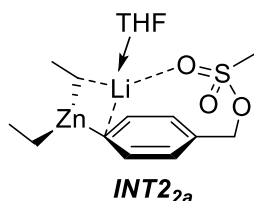
63

LiZnC20H35SO5

Zn	-3.574211000	-0.487762000	0.134853000
C	-2.972589000	-2.708520000	-0.431371000
C	-5.494677000	0.089644000	0.063533000
Li	-0.836672000	0.821184000	0.613105000
H	-2.085223000	-3.187903000	-0.861058000
H	-3.717410000	-2.576652000	-1.241894000
H	-6.050297000	-0.468642000	0.838741000
H	-5.917024000	-0.256184000	-0.897500000
C	-0.943199000	-1.636035000	1.242259000
C	-1.701358000	-1.110656000	0.105675000
H	-1.389303000	-1.627999000	2.240777000
C	0.400481000	-1.465083000	-1.192348000
H	0.972043000	-1.303251000	-2.111930000

C	1.002797000	-2.190373000	-0.139137000	 INT2_{2b}		
C	-0.854946000	-0.905513000	-1.071564000			
H	-1.255685000	-0.351833000	-1.926737000			
C	0.303618000	-2.212167000	1.089050000			
H	0.799072000	-2.642551000	1.967635000			
C	-3.526787000	-3.485277000	0.748481000			
H	-3.687055000	-4.558207000	0.538238000			
H	-2.821770000	-3.436870000	1.598240000			
H	-4.493495000	-3.081969000	1.097703000			
C	-5.759341000	1.593188000	0.228099000			
H	-6.832435000	1.848283000	0.174354000	63	LiZnC20H35SO5	
H	-5.390365000	1.967422000	1.196926000	Zn	1.814293000	-1.620930000 -0.184283000
H	-5.251939000	2.184066000	-0.552098000	C	3.610210000	-2.649176000 -0.254936000
C	2.377677000	-2.714420000	-0.250225000	C	0.860398000	-0.972683000 -2.031395000
H	2.530991000	-3.650283000	0.300922000	Li	-0.447965000	-0.043483000 -0.439443000
H	2.678165000	-2.860469000	-1.298087000	H	3.455450000	-3.665694000 -0.666883000
O	3.422643000	-1.845748000	0.403915000	H	4.015531000	-2.822835000 0.761152000
S	4.144117000	-0.709247000	-0.473668000	H	1.730448000	-1.015612000 -2.713217000
O	3.185234000	-0.101561000	-1.411114000	H	0.490454000	0.066011000 -2.200113000
O	4.841866000	0.145860000	0.493068000	C	-0.851587000	-2.565956000 0.926167000
C	5.348738000	-1.630543000	-1.403641000	C	0.196691000	-1.652824000 1.191037000
H	6.006843000	-2.131343000	-0.686517000	H	-0.636883000	-3.479646000 0.361327000
H	4.825107000	-2.346973000	-2.045690000	C	-1.514315000	-0.257022000 2.308879000
H	5.899029000	-0.900492000	-2.007908000	H	-1.774302000	0.667282000 2.834288000
O	0.475479000	1.391256000	1.870311000	C	-2.531011000	-1.130012000 1.910834000
C	0.578787000	2.704902000	2.447753000	C	-0.188012000	-0.524801000 1.956394000
C	1.777243000	0.769219000	1.791350000	H	0.571230000	0.215777000 2.229555000
C	2.013109000	2.816556000	2.953874000	C	-2.182493000	-2.321094000 1.267019000
H	0.358399000	3.446596000	1.662156000	H	-2.969713000	-3.012242000 0.955948000
H	-0.174001000	2.797132000	3.242336000	C	4.678040000	-1.939296000 -1.100992000
C	2.768886000	1.906537000	1.983945000	H	5.635528000	-2.488690000 -1.183732000
H	1.857197000	0.016141000	2.592126000	H	4.325539000	-1.761205000 -2.132228000
H	1.844617000	0.257589000	0.821029000	H	4.926545000	-0.945673000 -0.686644000
H	2.085360000	2.420424000	3.977550000	C	-0.197990000	-1.970237000 -2.541594000
H	2.372366000	3.852991000	2.955777000	H	-0.525514000	-1.796993000 -3.583806000
H	3.732210000	1.549319000	2.362610000	H	0.186776000	-3.003498000 -2.496796000
H	2.951288000	2.417073000	1.026144000	H	-1.113198000	-1.964006000 -1.921824000
O	-0.680875000	2.273400000	-0.650988000	C	-3.955473000	-0.669244000 1.920758000
C	0.681469000	2.443730000	-1.105524000	H	-4.662847000	-1.486736000 1.728806000
C	-1.591020000	2.430433000	-1.754861000	H	-4.239073000	-0.128772000 2.830566000
C	0.570519000	3.015897000	-2.512944000	O	-4.149628000	0.354957000 0.880906000
H	1.193870000	3.114843000	-0.402831000	S	-3.773567000	-0.070774000 -0.639422000
H	1.182228000	1.460210000	-1.105691000	O	-2.341246000	0.205813000 -0.902973000
C	-0.727090000	2.375205000	-3.007737000	O	-4.269051000	-1.423635000 -0.907392000
H	-2.342640000	1.628049000	-1.697939000	C	-4.722594000	1.159885000 -1.485651000
H	-2.099010000	3.403171000	-1.656871000	H	-5.778197000	0.972518000 -1.266513000
H	1.443427000	2.766147000	-3.128014000	H	-4.393329000	2.140086000 -1.125318000
H	0.466006000	4.110344000	-2.476386000	H	-4.500177000	1.030624000 -2.550942000
H	-0.544047000	1.330014000	-3.298577000	O	-0.071178000	1.857301000 -0.297720000
H	-1.184718000	2.903046000	-3.853295000	C	-0.439938000	2.702755000 -1.402292000
				C	0.271071000	2.656216000 0.848196000
				C	-0.664573000	4.080695000 -0.795026000
				H	0.389542000	2.714359000 -2.129772000
				H	-1.330613000	2.269746000 -1.876051000

C	0.371070000	4.086222000	0.330603000
H	-0.528625000	2.554626000	1.599756000
H	1.208751000	2.263501000	1.262997000
H	-1.680254000	4.151526000	-0.377440000
H	-0.526123000	4.887085000	-1.525210000
H	0.167883000	4.826773000	1.113639000
H	1.375351000	4.277189000	-0.078797000
O	2.612722000	0.447523000	0.443246000
C	3.519658000	0.490231000	1.553612000
C	3.095803000	1.294214000	-0.618530000
C	4.238348000	1.823865000	1.412547000
H	2.927326000	0.390082000	2.473832000
H	4.220332000	-0.359809000	1.484305000
C	4.395781000	1.919527000	-0.107667000
H	3.232135000	0.682812000	-1.522267000
H	2.317765000	2.046635000	-0.818050000
H	5.193035000	1.848614000	1.952211000
H	3.602355000	2.640348000	1.789019000
H	5.262691000	1.326033000	-0.432591000
H	4.528896000	2.947259000	-0.467964000

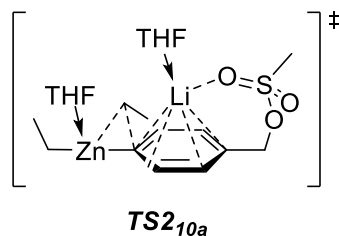


50

LiZnC16H27SO4

Zn	-2.956549000	-0.404823000	-0.084498000
C	-4.930582000	-0.314015000	-0.661161000
C	-2.225872000	0.518690000	1.716470000
Li	-0.224653000	0.293474000	0.377425000
H	-5.341518000	-1.337387000	-0.757395000
H	-5.003515000	0.108771000	-1.682000000
H	-3.133632000	1.047841000	2.060399000
H	-1.479642000	1.341233000	1.686139000
C	-0.621889000	-2.386922000	-0.116778000
C	-1.283641000	-1.410979000	-0.899634000
H	-1.160586000	-2.875239000	0.702138000
C	0.845659000	-1.174505000	-2.132958000
H	1.426234000	-0.676376000	-2.915223000
C	1.483498000	-2.065130000	-1.264774000
C	-0.503857000	-0.864213000	-1.947157000
H	-0.952883000	-0.124853000	-2.619087000
C	0.725694000	-2.713427000	-0.285414000
H	1.214700000	-3.415046000	0.394619000
C	-5.825646000	0.500523000	0.284587000
H	-6.885659000	0.548572000	-0.029302000
H	-5.817547000	0.085183000	1.306956000
H	-5.475008000	1.542810000	0.375984000

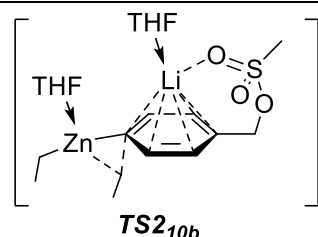
C	-1.817048000	-0.490155000	2.807467000
H	-1.652333000	-0.037312000	3.802557000
H	-2.589116000	-1.267519000	2.936931000
H	-0.887960000	-1.035019000	2.557727000
C	2.979620000	-2.117511000	-1.221099000
H	3.353703000	-2.959169000	-0.623763000
H	3.447650000	-2.118416000	-2.211572000
O	3.499890000	-0.873025000	-0.633758000
S	2.994150000	-0.514267000	0.866327000
O	1.752864000	0.296836000	0.790088000
O	2.970119000	-1.731057000	1.682259000
C	4.320887000	0.561257000	1.326449000
H	5.231174000	-0.044474000	1.373874000
H	4.390559000	1.348516000	0.568694000
H	4.053641000	0.970199000	2.307437000
O	-0.006606000	2.065942000	-0.425845000
C	0.291262000	3.073941000	0.565453000
C	0.877361000	2.220636000	-1.553438000
C	1.565586000	3.760802000	0.090375000
H	-0.560607000	3.769227000	0.614061000
H	0.411568000	2.585078000	1.542790000
C	1.446433000	3.625518000	-1.427213000
H	1.670893000	1.458239000	-1.482426000
H	0.293854000	2.055842000	-2.468289000
H	2.444599000	3.206273000	0.450365000
H	1.634156000	4.797947000	0.439983000
H	2.401602000	3.736620000	-1.954985000
H	0.734755000	4.364366000	-1.824180000



63

LiZnC20H35SO5

Zn	-2.503219000	-1.670655000	0.296595000
C	-4.137639000	-2.081922000	1.414640000
C	-0.789494000	-0.197429000	1.300946000
Li	1.438834000	-0.023927000	0.173438000
H	-3.946099000	-2.898548000	2.133115000
H	-4.950359000	-2.455831000	0.764787000
H	-1.790144000	0.037014000	1.713942000
H	-0.434690000	0.745041000	0.848229000
C	0.427121000	-2.424600000	-0.137856000
C	-0.666176000	-1.493581000	-0.430333000
H	0.247094000	-3.255776000	0.550413000
C	0.925935000	-0.480440000	-2.077465000
H	1.110666000	0.244235000	-2.879259000

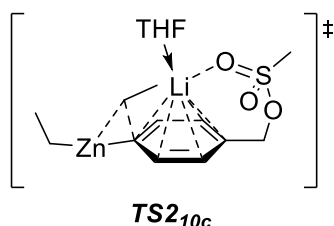
C	2.007567000	-1.302301000	-1.639323000				
C	-0.338351000	-0.592164000	-1.542258000				
H	-1.138424000	0.030160000	-1.956757000				
C	1.685256000	-2.309906000	-0.685617000				
H	2.467911000	-3.016757000	-0.389794000				
C	-4.628530000	-0.840077000	2.174527000				
H	-5.557140000	-1.012043000	2.748368000				
H	-3.873250000	-0.481089000	2.894697000				
H	-4.828125000	0.000893000	1.487274000				
C	0.097959000	-0.744816000	2.404939000				
H	0.402947000	-0.002618000	3.164328000				
H	-0.420289000	-1.557612000	2.939900000				
H	1.028359000	-1.203634000	2.016527000				
C	3.383377000	-1.103758000	-2.108916000				
H	3.994657000	-2.015226000	-2.077509000				
H	3.453008000	-0.625783000	-3.092522000				
O	4.175408000	-0.083749000	-1.282449000				
S	4.406593000	-0.473792000	0.253242000				
O	3.203100000	-0.115231000	1.056473000				
O	4.880039000	-1.859796000	0.361607000				
C	5.691114000	0.677286000	0.653763000				
H	6.566662000	0.418714000	0.050123000				
H	5.320160000	1.682691000	0.429379000				
H	5.887916000	0.552464000	1.724662000				
O	1.524822000	1.934924000	0.075077000				
C	1.802368000	2.579286000	1.337078000				
C	0.654427000	2.764209000	-0.714927000				
C	1.198364000	3.975590000	1.231876000				
H	1.318926000	1.992047000	2.135744000				
H	2.887026000	2.572261000	1.501224000				
C	0.030965000	3.738603000	0.272566000				
H	1.255783000	3.290104000	-1.474413000				
H	-0.064632000	2.105135000	-1.219233000				
H	1.920861000	4.673595000	0.783889000				
H	0.892757000	4.368046000	2.209316000				
H	-0.336636000	4.652202000	-0.210762000				
H	-0.804235000	3.255133000	0.804214000				
O	-3.356379000	0.220148000	-0.701455000				
C	-4.568921000	0.053676000	-1.453862000				
C	-3.181054000	1.598749000	-0.335028000				
C	-4.932844000	1.452773000	-1.929708000				
H	-4.369150000	-0.657736000	-2.266460000				
H	-5.346350000	-0.363553000	-0.790867000				
C	-4.473425000	2.300343000	-0.741941000				
H	-2.973983000	1.655943000	0.742794000				
H	-2.310399000	1.992745000	-0.885735000				
H	-6.001374000	1.555197000	-2.154586000				
H	-4.355127000	1.709575000	-2.830107000				
H	-5.211367000	2.241005000	0.072246000				
H	-4.312419000	3.356639000	-0.989832000				

63

LiZnC20H35SO5

Zn	2.687783000	-0.789348000	-0.723321000
C	2.254722000	-2.496621000	0.867602000
C	4.498129000	-0.887205000	-1.632979000
Li	-1.422668000	-0.043008000	-0.536954000
H	1.541212000	-2.606427000	1.694238000
H	3.218451000	-2.144192000	1.291862000
H	4.818268000	0.130459000	-1.927823000
H	4.436589000	-1.452205000	-2.580725000
C	-0.127256000	-2.034079000	-0.728323000
C	0.847137000	-1.145366000	-0.095781000
H	0.089202000	-2.456899000	-1.713132000
C	-0.911912000	-0.803912000	1.648925000
H	-1.266280000	-0.249802000	2.525650000
C	-1.748239000	-1.822767000	1.099021000
C	0.282242000	-0.448472000	1.062140000
H	0.859587000	0.362833000	1.516542000
C	-1.321753000	-2.398405000	-0.121216000
H	-2.001731000	-3.081335000	-0.641899000
C	2.420514000	-3.775550000	0.071292000
H	2.661518000	-4.663568000	0.684754000
H	1.484960000	-4.013997000	-0.467829000
H	3.217833000	-3.684696000	-0.687651000
C	5.580578000	-1.518519000	-0.742905000
H	6.573153000	-1.571027000	-1.227071000
H	5.715580000	-0.955689000	0.196484000
H	5.313596000	-2.547792000	-0.449677000
C	-3.092748000	-2.081731000	1.649119000
H	-3.541539000	-3.003997000	1.258626000
H	-3.139273000	-2.072199000	2.744012000
O	-4.094421000	-0.978536000	1.354165000
S	-4.372483000	-0.693217000	-0.196528000
O	-3.341864000	0.248450000	-0.722678000
O	-4.550959000	-1.954262000	-0.925752000
C	-5.892686000	0.202733000	-0.059963000
H	-6.641745000	-0.478270000	0.355774000
H	-5.713125000	1.064931000	0.590488000
H	-6.152013000	0.516513000	-1.077583000
O	-1.044857000	1.873111000	-0.693868000
C	-1.610282000	2.559074000	-1.828780000
C	-1.432315000	2.541192000	0.525026000
C	-2.657645000	3.501423000	-1.252564000
H	-0.804062000	3.109881000	-2.338915000

H	-2.024347000	1.806511000	-2.513558000
C	-2.022443000	3.875214000	0.087747000
H	-2.184151000	1.918877000	1.039728000
H	-0.543139000	2.629223000	1.164424000
H	-3.596883000	2.953537000	-1.086902000
H	-2.851833000	4.362190000	-1.904014000
H	-2.737185000	4.271327000	0.819329000
H	-1.223331000	4.616888000	-0.060684000
O	3.006387000	1.058177000	0.590767000
C	4.288194000	1.491745000	1.056188000
C	2.374356000	2.210953000	0.028920000
C	4.094366000	2.949552000	1.523643000
H	4.595840000	0.803533000	1.852984000
H	5.011190000	1.427052000	0.225815000
C	2.668484000	3.303013000	1.049739000
H	2.836912000	2.442512000	-0.949347000
H	1.311695000	1.973987000	-0.119694000
H	4.844968000	3.603737000	1.062068000
H	4.190772000	3.042889000	2.612038000
H	2.595184000	4.310310000	0.621375000
H	1.955416000	3.226679000	1.883104000

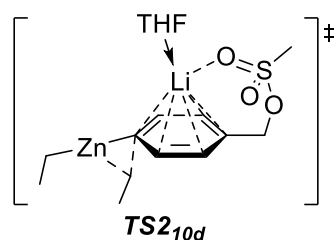


50

LiZnC16H27SO4

Zn	-3.583489000	-0.626914000	-0.290790000
C	-5.417559000	0.198990000	-0.232633000
C	-1.668011000	0.352638000	1.373874000
Li	0.186973000	0.294341000	0.191611000
H	-6.054267000	-0.400605000	0.441615000
H	-5.885545000	0.117636000	-1.229093000
H	-2.615685000	0.007325000	1.820622000
H	-1.830651000	1.388878000	1.019622000
C	-1.221183000	-2.342363000	0.597704000
C	-1.675011000	-1.190008000	-0.180871000
H	-1.896137000	-2.787338000	1.335945000
C	0.468828000	-1.460751000	-1.442599000
H	1.102066000	-1.181325000	-2.292537000
C	0.964214000	-2.390005000	-0.501791000
C	-0.803336000	-0.922479000	-1.332152000
H	-1.151136000	-0.256986000	-2.127897000
C	0.050412000	-2.850000000	0.487922000
H	0.362033000	-3.669608000	1.145539000
C	-5.420435000	1.666246000	0.223229000
H	-6.436201000	2.097448000	0.265496000

H	-4.980598000	1.781905000	1.227212000
H	-4.829903000	2.304022000	-0.454348000
C	-0.581272000	0.255589000	2.443741000
H	0.282291000	0.915703000	2.245495000
H	-0.927635000	0.513646000	3.459137000
H	-0.188278000	-0.779807000	2.498762000
C	2.372376000	-2.804769000	-0.507326000
H	2.548578000	-3.801135000	-0.085788000
H	2.854037000	-2.709599000	-1.489507000
O	3.241252000	-1.978195000	0.437122000
S	3.288855000	-0.410159000	0.133301000
O	3.526046000	-0.174173000	-1.300262000
O	2.112009000	0.278216000	0.730921000
C	4.709000000	0.022416000	1.098309000
H	4.515136000	-0.283927000	2.131214000
H	5.571725000	-0.497212000	0.670070000
H	4.812753000	1.110874000	1.019184000
O	0.209540000	2.100641000	-0.514837000
C	0.287160000	3.245714000	0.337451000
C	1.216471000	2.276942000	-1.523806000
C	1.783501000	3.480710000	0.511188000
H	-0.201438000	4.101340000	-0.160783000
H	-0.253229000	3.013421000	1.264318000
C	2.348003000	3.093950000	-0.870072000
H	1.539023000	1.279178000	-1.848879000
H	0.769182000	2.813622000	-2.375438000
H	2.171389000	2.805171000	1.285496000
H	2.011428000	4.515945000	0.793917000
H	3.265238000	2.497474000	-0.787027000
H	2.578169000	3.982071000	-1.472834000

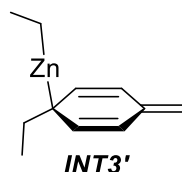


50

LiZnC16H27SO4

Zn	3.536696000	0.604579000	-0.363176000
C	3.305911000	-1.434650000	0.806507000
C	5.408284000	1.253921000	-0.689348000
Li	-0.830458000	0.411314000	-0.449152000
H	2.517233000	-1.893582000	1.416101000
H	4.083252000	-1.037111000	1.489640000
H	5.441566000	2.357400000	-0.676780000
H	5.703912000	0.968161000	-1.715294000
C	1.034754000	-1.058903000	-0.887742000
C	1.759279000	-0.144112000	-0.006178000
H	1.371777000	-1.204911000	-1.917199000

C	-0.090389000	-0.551633000	1.613785000
H	-0.607330000	-0.275923000	2.539785000
C	-0.600972000	-1.635317000	0.841763000
C	0.983266000	0.200065000	1.185914000
H	1.295175000	1.047480000	1.804420000
C	-0.027977000	-1.829404000	-0.438603000
H	-0.503083000	-2.542136000	-1.121305000
C	3.875577000	-2.403761000	-0.213493000
H	4.181736000	-3.377504000	0.211849000
H	3.120991000	-2.630215000	-0.989602000
H	4.760859000	-1.990547000	-0.729122000
C	6.432671000	0.696006000	0.310287000
H	7.466420000	1.020781000	0.095126000
H	6.206417000	1.011809000	1.341919000
H	6.437813000	-0.406682000	0.315450000
C	-1.822221000	-2.357732000	1.259328000
H	-1.951380000	-3.314008000	0.736300000
H	-1.895904000	-2.508428000	2.341967000
O	-3.094361000	-1.579848000	1.019372000
S	-3.428540000	-1.264645000	-0.518787000
O	-2.713180000	-0.025805000	-0.933747000
O	-3.219070000	-2.461673000	-1.340842000
C	-5.147131000	-0.874420000	-0.358448000
H	-5.662240000	-1.784040000	-0.034013000
H	-5.237091000	-0.067205000	0.376290000
H	-5.481953000	-0.552310000	-1.351116000
O	-1.352196000	2.241357000	-0.025086000
C	-2.097721000	2.943492000	-1.039964000
C	-2.081110000	2.259830000	1.219143000
C	-3.491365000	3.142756000	-0.460738000
H	-1.597495000	3.904918000	-1.235707000
H	-2.088545000	2.336887000	-1.955966000
C	-3.183464000	3.293776000	1.029907000
H	-2.503202000	1.254255000	1.392762000
H	-1.376137000	2.497531000	2.026452000
H	-4.095863000	2.241004000	-0.635339000
H	-4.005206000	4.009370000	-0.894361000
H	-4.046891000	3.102874000	1.679192000
H	-2.801578000	4.303387000	1.241565000

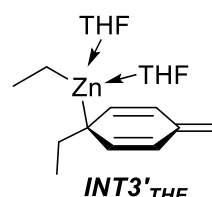


28

ZnC11H16

C	1.130253000	0.823656000	-1.072337000
H	0.742905000	1.383063000	-1.929378000
C	2.262530000	-0.460366000	1.151441000
H	2.753900000	-0.916576000	2.014300000

C	2.748282000	-0.818568000	-0.184349000
C	1.242242000	0.411924000	1.333307000
H	0.934481000	0.663079000	2.354685000
C	2.153137000	-0.040686000	-1.275009000
H	2.563445000	-0.175269000	-2.278911000
C	3.692593000	-1.766440000	-0.391441000
H	4.044768000	-1.997398000	-1.398064000
H	4.127899000	-2.317587000	0.443622000
C	0.478206000	1.024998000	0.232114000
C	-0.048138000	2.434429000	0.524891000
H	-0.498711000	2.436915000	1.531231000
H	0.805831000	3.135956000	0.573996000
Zn	-1.057635000	-0.390848000	0.155635000
C	-2.492140000	-1.802288000	0.137968000
H	-2.115033000	-2.665836000	-0.435305000
H	-2.622462000	-2.160192000	1.173293000
C	-3.839088000	-1.338775000	-0.432809000
H	-3.745657000	-1.001296000	-1.477041000
H	-4.596364000	-2.141492000	-0.420712000
H	-4.257055000	-0.495212000	0.138985000
C	-1.063812000	2.971002000	-0.479648000
H	-1.954865000	2.323705000	-0.537535000
H	-1.399645000	3.978422000	-0.195387000
H	-0.638780000	3.041845000	-1.491606000

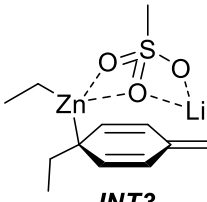


54

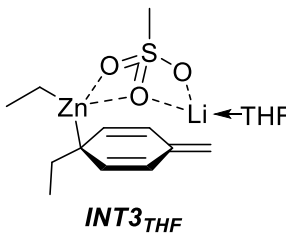
ZnC19H32O2

Zn	0.655283000	-0.237925000	0.678442000
C	0.587981000	-3.131900000	0.229403000
C	2.030406000	-0.058425000	2.181224000
H	0.155055000	-4.090764000	-0.113770000
H	0.595172000	-3.181594000	1.331775000
H	1.787045000	0.838710000	2.782308000
H	3.018142000	0.162024000	1.730442000
C	-0.457612000	-1.708945000	-1.622171000
C	-0.323626000	-1.972608000	-0.195326000
H	0.407788000	-1.900041000	-2.264421000
C	-2.738047000	-1.390769000	-0.034175000
H	-3.642501000	-1.306675000	0.575154000
C	-2.817175000	-0.993276000	-1.439396000
C	-1.591760000	-1.873002000	0.515963000
H	-1.605052000	-2.192872000	1.565816000
C	-1.592532000	-1.236593000	-2.201631000
H	-1.609922000	-1.029402000	-3.275204000
C	2.029097000	-3.046647000	-0.270573000

H	2.612001000	-3.916000000	0.067293000	H	-2.795051000	0.433414000	1.656830000
H	2.078057000	-3.028755000	-1.370064000	H	-1.227781000	-3.030866000	-1.017707000
H	2.535110000	-2.140366000	0.104914000	H	-2.495270000	-2.042129000	-1.729585000
C	2.166013000	-1.268502000	3.116948000	C	-1.014983000	2.103271000	-0.782200000
H	2.910318000	-1.121837000	3.920492000	C	-1.322246000	1.445595000	0.456540000
H	1.208595000	-1.509069000	3.609422000	H	-1.799896000	2.196368000	-1.538238000
H	2.469907000	-2.173918000	2.565078000	C	0.971803000	1.998352000	1.172522000
C	-3.936065000	-0.456066000	-1.994223000	H	1.740842000	1.967480000	1.947922000
H	-3.963762000	-0.182099000	-3.050215000	C	1.315458000	2.568649000	-0.112609000
H	-4.840182000	-0.306712000	-1.401045000	C	-0.268956000	1.478091000	1.430172000
O	1.292944000	1.101689000	-0.924931000	H	-0.474108000	1.063596000	2.422136000
C	1.987390000	2.278249000	-0.456763000	C	0.228521000	2.612285000	-1.065344000
C	1.922160000	0.604741000	-2.128977000	H	0.412281000	3.069037000	-2.040701000
C	3.350766000	2.214490000	-1.124767000	C	-3.796391000	1.046395000	-0.156543000
H	1.422263000	3.168869000	-0.775637000	H	-4.786730000	0.864103000	0.283675000
H	2.018499000	2.235999000	0.639804000	H	-3.886020000	1.922151000	-0.815559000
C	2.985613000	1.635539000	-2.492578000	H	-3.540625000	0.175660000	-0.782509000
H	2.368302000	-0.376726000	-1.900920000	C	-2.873264000	-2.605932000	0.334005000
H	1.145204000	0.477623000	-2.893635000	H	-3.445285000	-3.522173000	0.104299000
H	4.006681000	1.521744000	-0.575628000	H	-2.327941000	-2.793253000	1.273225000
H	3.837704000	3.195564000	-1.179463000	H	-3.610797000	-1.814607000	0.547510000
H	3.834154000	1.182060000	-3.018787000	C	2.601472000	2.993371000	-0.420671000
H	2.555707000	2.419713000	-3.132456000	H	2.792197000	3.521381000	-1.356906000
O	-0.815032000	1.297714000	0.917099000	H	3.351408000	3.066346000	0.370402000
C	-1.534513000	1.905763000	-0.184288000	O	1.223025000	-0.551395000	-0.922326000
C	-1.593765000	1.372107000	2.128667000	S	1.897985000	-1.324005000	0.234174000
C	-2.924701000	2.197065000	0.362013000	O	3.155022000	-0.579613000	0.567571000
H	-0.999816000	2.827020000	-0.463315000	O	0.914758000	-1.534727000	1.325970000
H	-1.532656000	1.206281000	-1.029137000	C	2.359840000	-2.912052000	-0.414357000
C	-2.645215000	2.434246000	1.847655000	H	1.438501000	-3.419085000	-0.720959000
H	-2.055522000	0.387683000	2.308342000	H	3.034785000	-2.750755000	-1.261075000
H	-0.910820000	1.616274000	2.952685000	H	2.858115000	-3.455531000	0.396123000
H	-3.566935000	1.314691000	0.223771000				
H	-3.391958000	3.055039000	-0.137120000				
H	-3.530973000	2.319207000	2.484178000				
H	-2.223868000	3.438068000	2.006703000				



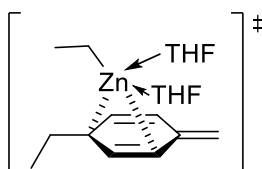
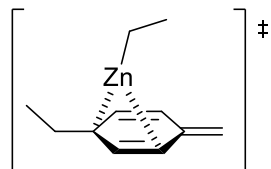
INT3



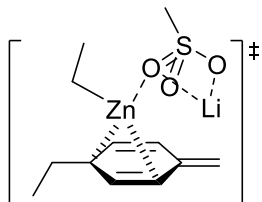
INT3_{THF}

37							
LiZnC12H19SO3							
Zn	-0.823962000	-0.545983000	-0.389482000				
C	-2.760745000	1.272547000	0.941709000				
C	-1.920778000	-2.198635000	-0.799211000				
Li	2.901189000	0.819447000	-0.864452000				
H	-3.051915000	2.168353000	1.518348000				

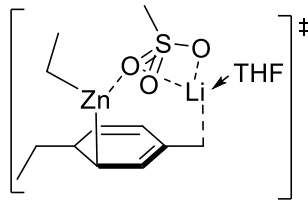
50							
LiZnC16H27SO4							
Zn	-1.864757000	-0.495820000	-0.444719000				
C	-3.936561000	1.529963000	0.115109000				
C	-2.932697000	-2.017502000	-1.242467000				
Li	1.851148000	0.578492000	0.325240000				
H	-4.335779000	2.430004000	0.615980000				
H	-4.325353000	0.672742000	0.690449000				
H	-2.330657000	-2.940214000	-1.159921000				
H	-3.059588000	-1.846230000	-2.326534000				
C	-1.601172000	2.237100000	-0.744419000				

C	-2.411706000	1.540762000	0.216760000	H	1.391833000	0.461419000	2.038326000
H	-2.026124000	2.462237000	-1.726562000	C	-0.437899000	1.716303000	-1.153598000
C	-0.525294000	1.776176000	1.792191000	H	-0.953644000	2.024602000	-2.065222000
H	-0.113768000	1.601446000	2.788986000	C	-1.061220000	2.025076000	0.134660000
C	0.324747000	2.398201000	0.796399000	C	0.797154000	1.105741000	-1.261006000
C	-1.809977000	1.392520000	1.513157000	H	1.217093000	0.945526000	-2.258413000
H	-2.411861000	0.942066000	2.309256000	C	-0.346677000	1.422573000	1.261869000
C	-0.312695000	2.626487000	-0.485419000	H	-0.784961000	1.508894000	2.258065000
H	0.265781000	3.125205000	-1.267058000	C	-2.208176000	2.745347000	0.266172000
C	-4.493961000	1.482608000	-1.305270000	H	-2.646169000	2.923266000	1.248539000
H	-5.589455000	1.396794000	-1.283442000	H	-2.717618000	3.146463000	-0.610279000
H	-4.247530000	2.395487000	-1.866624000	C	1.533418000	0.611913000	-0.133586000
H	-4.099780000	0.622218000	-1.871154000	C	2.946667000	0.092500000	-0.262528000
C	-4.305731000	-2.242397000	-0.593885000	H	3.150587000	-0.085832000	-1.329653000
H	-4.848633000	-3.101267000	-1.026397000	H	3.660183000	0.872505000	0.056548000
H	-4.217194000	-2.429307000	0.488719000	Zn	-0.250016000	-0.755351000	-0.132725000
H	-4.958091000	-1.361461000	-0.711763000	C	-1.395353000	-2.379667000	-0.378475000
C	1.654649000	2.702160000	1.032921000	H	-1.503150000	-2.538889000	-1.464000000
H	2.234619000	3.248549000	0.287173000	H	-0.833939000	-3.248182000	0.003572000
H	2.075179000	2.588695000	2.034010000	C	-2.775012000	-2.305193000	0.286311000
O	0.241407000	-0.667963000	-0.348836000	H	-3.363080000	-1.453967000	-0.090176000
S	0.478490000	-1.561965000	0.888657000	H	-3.369377000	-3.217365000	0.106693000
O	1.624467000	-0.959161000	1.640152000	H	-2.694442000	-2.180988000	1.377284000
O	-0.800845000	-1.739555000	1.620243000	C	3.224371000	-1.186002000	0.526805000
C	0.995133000	-3.146475000	0.271952000	H	2.558393000	-1.999213000	0.195086000
H	0.170333000	-3.546694000	-0.327556000	H	4.264601000	-1.514588000	0.391664000
H	1.895709000	-2.997271000	-0.332503000	H	3.063641000	-1.038185000	1.605286000
H	1.196907000	-3.781739000	1.141512000	 TS3_{12b}			
O	3.509222000	0.246545000	-0.539444000				
C	4.422533000	1.307617000	-0.888801000				
C	4.206071000	-1.012912000	-0.486142000				
C	5.702396000	0.608694000	-1.329534000	 TS3_{12a}			
H	3.957988000	1.918880000	-1.673632000				
H	4.586642000	1.931604000	0.003599000				
C	5.683975000	-0.649802000	-0.460130000				
H	3.860115000	-1.550101000	0.406735000	54	ZnC19H32O2		
H	3.953451000	-1.592644000	-1.389235000	C	-1.618175000	0.029588000	-1.418631000
H	6.589254000	1.235186000	-1.176536000	H	-1.597205000	-0.917330000	-1.969112000
H	5.642995000	0.336750000	-2.393609000	C	-1.689283000	2.456373000	-0.065891000
H	5.998121000	-0.410624000	0.566420000	H	-1.734571000	3.401510000	0.482387000
H	6.317876000	-1.457878000	-0.844412000	C	-0.726409000	2.346062000	-1.153969000
28 ZnC11H16				C	-2.562301000	1.447641000	0.270186000
				H	-3.266213000	1.611526000	1.092570000
				C	-0.701991000	1.026098000	-1.762930000
				H	0.001612000	0.835077000	-2.577180000
C	0.899484000	0.827252000	1.133115000	C	0.088097000	3.383503000	-1.535400000
				H	0.780736000	3.276804000	-2.371997000
				H	0.023533000	4.353406000	-1.039740000
				C	-2.571211000	0.182809000	-0.384485000
				C	-3.609331000	-0.864956000	-0.071464000

H	-3.224274000	-1.859820000	-0.351276000	C	-3.632625000	-0.416244000	0.393895000
H	-3.783820000	-0.895188000	1.017364000	C	-0.669952000	-2.594518000	-0.189969000
Zn	-0.341180000	-0.297193000	0.563065000	Li	2.166069000	2.082809000	0.737024000
C	-0.633672000	-1.000713000	2.451362000	H	-4.427896000	0.029057000	1.013793000
H	0.334529000	-0.992277000	2.986635000	H	-3.267951000	-1.292267000	0.959331000
H	-1.282596000	-0.299849000	3.007459000	H	0.074161000	-3.139321000	-0.795976000
C	-1.238989000	-2.410763000	2.517555000	H	-1.652848000	-2.827042000	-0.633716000
H	-0.616474000	-3.148834000	1.983815000	C	-1.905699000	0.924239000	-0.971638000
H	-1.360654000	-2.785919000	3.549739000	C	-2.510863000	0.591583000	0.256314000
H	-2.233913000	-2.444069000	2.045341000	H	-2.266346000	0.465755000	-1.896362000
C	-4.942186000	-0.618011000	-0.785621000	C	-1.009020000	2.224314000	1.311377000
H	-4.802291000	-0.620880000	-1.877236000	H	-0.691910000	2.737172000	2.223389000
H	-5.686370000	-1.387442000	-0.529863000	C	-0.359811000	2.572898000	0.074588000
H	-5.353294000	0.363701000	-0.504967000	C	-2.011717000	1.279266000	1.390519000
O	0.911388000	-1.752036000	-0.425702000	H	-2.454616000	1.061102000	2.366842000
C	1.950476000	-2.324979000	0.405251000	C	-0.830933000	1.827247000	-1.060818000
C	1.153410000	-2.051402000	-1.816106000	H	-0.408787000	2.042390000	-2.045123000
C	2.992589000	-2.863709000	-0.568422000	C	-4.229487000	-0.894988000	-0.924152000
H	2.326287000	-1.534913000	1.071312000	H	-5.056752000	-1.593447000	-0.739174000
H	1.499303000	-3.124121000	1.011344000	H	-4.619404000	-0.052173000	-1.514690000
C	2.142398000	-3.206387000	-1.793354000	H	-3.481547000	-1.420312000	-1.537363000
H	0.193402000	-2.299182000	-2.284529000	C	-0.624957000	-3.092236000	1.263189000
H	1.577221000	-1.157953000	-2.303243000	H	-0.810348000	-4.177115000	1.350295000
H	3.532198000	-3.724593000	-0.156327000	H	0.353699000	-2.894502000	1.730748000
H	3.727300000	-2.084520000	-0.821478000	H	-1.377023000	-2.585727000	1.890577000
H	1.610484000	-4.156155000	-1.637487000	C	0.679147000	3.516568000	0.002127000
H	2.721843000	-3.274585000	-2.721737000	H	1.001023000	3.867191000	-0.981213000
O	1.398975000	0.948025000	0.622420000	H	0.791214000	4.218828000	0.833563000
C	1.453969000	2.093675000	1.506059000	O	3.584444000	0.913935000	-0.130086000
C	2.415988000	1.049825000	-0.390720000	S	2.695543000	-0.289934000	-0.195766000
C	2.610230000	2.952758000	0.996273000	O	1.412548000	0.100714000	0.585519000
H	0.485101000	2.609695000	1.460613000	O	2.356546000	-0.800887000	-1.540108000
H	1.625613000	1.711988000	2.523548000	C	3.455986000	-1.595044000	0.737417000
C	3.473608000	1.942727000	0.236921000	H	4.385566000	-1.858169000	0.220635000
H	2.767563000	0.034369000	-0.613448000	H	3.650460000	-1.221120000	1.747666000
H	1.976207000	1.509603000	-1.288584000	H	2.757025000	-2.438871000	0.744304000
H	3.143907000	3.451714000	1.814312000				
H	2.223749000	3.707670000	0.299205000				
H	4.096760000	1.359499000	0.931507000				
H	4.123509000	2.408099000	-0.514315000				



TS3_{12c}



TS3_{12d}

37
LiZnC12H19SO3

Zn	-0.301778000	-0.609984000	-0.301202000
----	--------------	--------------	--------------

50
LiZnC16H27SO4

Zn	1.724724000	0.473891000	-0.679213000
C	4.058922000	-1.178693000	1.101966000
C	2.938602000	1.793084000	-1.622182000
Li	-1.920509000	-0.587373000	-0.240850000
H	4.429336000	-1.947931000	1.800557000

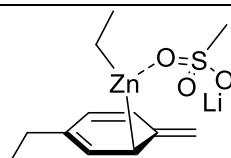
H	4.007472000	-0.246486000	1.691254000
H	2.318335000	2.429140000	-2.278079000
H	3.623159000	1.250623000	-2.297619000
C	2.293617000	-1.791396000	-0.682775000
C	2.659610000	-1.557743000	0.658826000
H	3.047764000	-1.709957000	-1.470980000
C	0.375208000	-2.201698000	1.277825000
H	-0.358973000	-2.374906000	2.068799000
C	-0.047671000	-2.377100000	-0.088957000
C	1.645340000	-1.796423000	1.620075000
H	1.888491000	-1.655736000	2.677268000
C	0.986848000	-2.145068000	-1.055454000
H	0.766965000	-2.303099000	-2.113836000
C	5.067501000	-1.003064000	-0.027409000
H	6.046667000	-0.708261000	0.373953000
H	5.201923000	-1.937361000	-0.592950000
H	4.744991000	-0.223063000	-0.735177000
C	3.744442000	2.676846000	-0.659912000
H	4.387015000	3.405673000	-1.184488000
H	3.084414000	3.250458000	0.010469000
H	4.403184000	2.075441000	-0.011646000
C	-1.375948000	-2.690693000	-0.430824000
H	-1.597962000	-2.997126000	-1.456416000
H	-2.032876000	-3.079325000	0.352841000
O	-0.445630000	0.806007000	-0.646104000
S	-0.485795000	1.344715000	0.794155000
O	-1.510794000	0.579403000	1.555542000
O	0.930127000	1.295427000	1.295635000
C	-0.982269000	3.046604000	0.719195000
H	-0.246969000	3.574441000	0.102484000
H	-1.983273000	3.080595000	0.275760000
H	-0.987237000	3.426054000	1.746995000
O	-3.743688000	-0.097418000	-0.513981000
C	-4.666181000	-1.081805000	-1.029326000
C	-4.461692000	0.939110000	0.180043000
C	-6.058532000	-0.517975000	-0.763253000
H	-4.451720000	-1.237109000	-2.095029000
H	-4.494629000	-2.025420000	-0.488847000
C	-5.823118000	0.333919000	0.485505000
H	-3.876474000	1.211673000	1.067179000
H	-4.555438000	1.814074000	-0.484846000
H	-6.803692000	-1.309898000	-0.620956000
H	-6.380585000	0.119100000	-1.599977000
H	-5.761318000	-0.303386000	1.380089000
H	-6.594221000	1.096973000	0.646879000

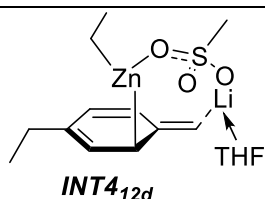
INT4_{12a}

C	-1.153303000	0.501325000	-1.203915000
H	-1.309529000	0.150060000	-2.229629000
C	-0.786077000	1.494744000	1.397391000
H	-0.673727000	1.876468000	2.415516000
C	-0.076387000	2.192586000	0.314489000
C	-1.643150000	0.472580000	1.146795000
H	-2.186649000	0.017537000	1.980480000
C	-0.043145000	1.425514000	-0.955754000
H	0.303232000	1.988484000	-1.829719000
C	0.514433000	3.394863000	0.512981000
H	1.015913000	3.919773000	-0.301946000
H	0.515854000	3.857379000	1.501251000
C	-1.919467000	-0.005625000	-0.198791000
C	-2.962242000	-1.072593000	-0.409622000
H	-3.891501000	-0.792689000	0.114388000
H	-3.208607000	-1.130784000	-1.480857000
Zn	1.358534000	-0.059712000	-0.526569000
C	2.511155000	-1.631943000	-0.043838000
H	2.533550000	-2.316209000	-0.908987000
H	3.546394000	-1.274644000	0.087056000
C	2.050742000	-2.385092000	1.212535000
H	1.031983000	-2.787213000	1.096191000
H	2.708965000	-3.237679000	1.453658000
H	2.034582000	-1.729837000	2.097606000
C	-2.500403000	-2.446111000	0.086975000
H	-2.238940000	-2.410914000	1.156065000
H	-3.284489000	-3.206167000	-0.044062000
H	-1.605988000	-2.773682000	-0.465419000

INT4_{12b}

C	1.770500000	-1.102801000	-1.071490000
H	2.362443000	-0.310608000	-1.539534000
C	0.207220000	-3.134620000	0.040091000
H	-0.379165000	-3.943060000	0.486076000
C	-0.387148000	-2.381977000	-1.069713000
C	1.494723000	-2.933495000	0.438494000
H	1.905983000	-3.561738000	1.235437000

C	0.360809000	-1.158446000	-1.391208000	 INT4_{12c}			
H	0.039313000	-0.603246000	-2.279565000				
C	-1.526578000	-2.799063000	-1.690493000				
H	-1.932993000	-2.264432000	-2.551150000				
H	-2.055970000	-3.687369000	-1.340792000				
C	2.355742000	-1.943078000	-0.159064000				
C	3.793680000	-1.849075000	0.294225000	37			
H	3.814138000	-1.643550000	1.380216000	LiZnC12H19SO3			
H	4.273757000	-2.836095000	0.176132000	C	1.758387000	-0.888988000	-1.275616000
Zn	-0.091957000	0.082444000	0.352352000	H	1.714262000	-0.554342000	-2.316829000
C	0.654797000	0.434729000	2.212707000	C	1.788268000	-1.745842000	1.373094000
H	-0.093458000	0.961457000	2.834950000	H	1.840413000	-2.089993000	2.408809000
H	0.847842000	-0.521597000	2.731789000	C	0.611095000	-2.082705000	0.601278000
C	1.952626000	1.256338000	2.173284000	C	2.879707000	-1.119617000	0.813245000
H	1.798321000	2.236121000	1.686572000	H	3.761172000	-0.948641000	1.439039000
H	2.377767000	1.465392000	3.171856000	C	0.586726000	-1.470452000	-0.710334000
H	2.734697000	0.736885000	1.592800000	H	-0.255131000	-1.691959000	-1.372311000
C	4.628745000	-0.799711000	-0.428449000	C	-0.411839000	-2.898506000	1.096931000
H	4.223297000	0.212488000	-0.273306000	H	-1.078174000	-3.377706000	0.371927000
H	5.664489000	-0.805686000	-0.062071000	H	-0.238221000	-3.434971000	2.032425000
H	4.649654000	-0.987666000	-1.512746000	C	2.920603000	-0.704114000	-0.545314000
O	-0.120494000	2.041146000	-0.629485000	C	4.135953000	-0.017766000	-1.115807000
C	-0.792272000	3.102125000	0.078327000	H	5.043461000	-0.566118000	-0.814626000
C	1.103908000	2.538484000	-1.218595000	H	4.092385000	-0.063453000	-2.214949000
C	-0.275037000	4.374574000	-0.570579000	Zn	0.124977000	0.570945000	0.108448000
H	-1.871200000	2.938764000	-0.027758000	C	0.855202000	2.374219000	0.639137000
H	-0.520348000	3.047117000	1.146698000	H	1.828845000	2.226506000	1.136210000
C	1.190010000	4.012014000	-0.823094000	H	1.072242000	2.955569000	-0.273810000
H	1.947308000	1.944738000	-0.835586000	C	-0.092998000	3.163415000	1.550998000
H	1.028700000	2.399341000	-2.306820000	H	-0.296398000	2.621857000	2.488826000
H	-0.400017000	5.254002000	0.072554000	H	0.310336000	4.152445000	1.830658000
H	-0.799575000	4.552376000	-1.520812000	H	-1.069071000	3.337491000	1.070044000
H	1.770826000	4.125762000	0.103952000	C	4.256439000	1.441896000	-0.669245000
H	1.663298000	4.619447000	-1.603738000	H	4.317800000	1.510023000	0.428085000
O	-2.226612000	0.300340000	0.428052000	H	5.154314000	1.917058000	-1.091452000
C	-2.913964000	-0.330958000	1.524187000	H	3.374051000	2.017654000	-0.987313000
C	-3.021862000	0.162856000	-0.772456000	Li	-2.241591000	-1.685217000	1.395668000
C	-3.658486000	-1.480895000	0.871445000	O	-3.341016000	-1.404761000	-0.337740000
H	-2.154308000	-0.626164000	2.259865000	S	-2.820380000	-0.009224000	-0.509222000
H	-3.602590000	0.398817000	1.981197000	O	-1.875121000	0.235766000	0.689826000
C	-4.137373000	-0.836640000	-0.435203000	O	-2.144955000	0.298125000	-1.788469000
H	-3.409945000	1.153984000	-1.049337000	C	-4.172737000	1.121248000	-0.288183000
H	-2.350976000	-0.204703000	-1.559546000	H	-4.878867000	0.940040000	-1.105862000
H	-4.479595000	-1.860013000	1.492234000	H	-4.628905000	0.917878000	0.685876000
H	-2.954409000	-2.296155000	0.651212000	H	-3.763088000	2.135786000	-0.337681000
H	-5.089302000	-0.310541000	-0.275994000				
H	-4.272675000	-1.571447000	-1.238376000				

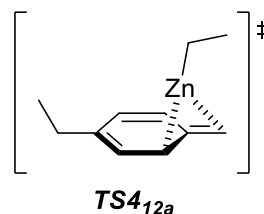


50

LiZnC16H27SO4

C	3.080901000	-0.570945000	-1.287161000
H	3.657939000	0.096841000	-1.933945000
C	1.486656000	-2.099305000	0.382968000
H	0.895696000	-2.714565000	1.065767000
C	1.009098000	-1.919003000	-0.974798000
C	2.784853000	-1.733143000	0.760162000
H	3.125903000	-2.004681000	1.763658000
C	1.787502000	-0.923807000	-1.693198000
H	1.426763000	-0.582325000	-2.666509000
C	-0.104785000	-2.559499000	-1.499647000
H	-0.293649000	-2.498235000	-2.574282000
H	-0.561819000	-3.381149000	-0.944518000
C	3.646602000	-1.015471000	-0.080878000
C	5.036650000	-0.612398000	0.344869000
H	5.402240000	-1.330224000	1.095490000
H	5.718707000	-0.689032000	-0.516835000
Zn	1.061765000	0.377291000	0.241603000
C	1.662223000	1.930167000	1.388841000
H	2.024029000	1.560833000	2.363908000
H	2.526125000	2.421752000	0.912319000
C	0.530591000	2.945971000	1.593072000
H	-0.339497000	2.488123000	2.093932000
H	0.834722000	3.812338000	2.206325000
H	0.177178000	3.342574000	0.626699000
C	5.104258000	0.805232000	0.918652000
H	4.447773000	0.901658000	1.796591000
H	6.129912000	1.065365000	1.219708000
H	4.768619000	1.542182000	0.172704000
Li	-1.822332000	-1.192087000	-1.256053000
O	-2.391341000	0.526430000	-2.131845000
S	-1.590737000	1.387768000	-1.194970000
O	-0.995381000	0.419238000	-0.152434000
O	-0.567912000	2.253671000	-1.812739000
C	-2.735946000	2.413034000	-0.300164000
H	-3.189877000	3.095347000	-1.027579000
H	-3.490000000	1.765008000	0.159563000
H	-2.163636000	2.962369000	0.455434000
O	-3.067126000	-1.741804000	0.099004000
C	-4.361017000	-1.112550000	0.196846000
C	-2.451400000	-1.794733000	1.396877000
C	-4.514224000	-0.671180000	1.656637000
H	-4.369131000	-0.268641000	-0.510472000
H	-5.131402000	-1.833013000	-0.110834000

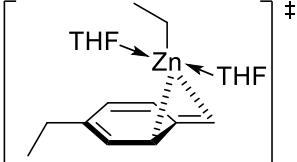
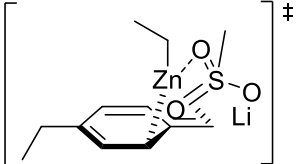
C	-3.067713000	-0.634290000	2.160226000
H	-2.681728000	-2.764002000	1.869268000
H	-1.365538000	-1.705007000	1.251219000
H	-5.090168000	-1.418001000	2.220945000
H	-5.031583000	0.293018000	1.745402000
H	-2.987552000	-0.751912000	3.247845000
H	-2.565598000	0.297840000	1.862063000



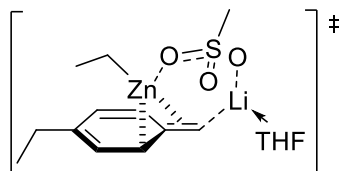
28

ZnC11H16

C	1.500115000	0.138585000	1.258954000
H	1.738125000	-0.380802000	2.192294000
C	0.869214000	1.542576000	-1.084757000
H	0.656972000	2.095987000	-2.002478000
C	-0.090062000	1.653572000	0.014451000
C	2.030351000	0.842763000	-0.963983000
H	2.725269000	0.832950000	-1.809780000
C	0.213768000	0.778215000	1.158921000
H	-0.315022000	0.987756000	2.095933000
C	-1.236855000	2.405642000	-0.096414000
H	-1.914002000	2.524474000	0.751981000
H	-1.443838000	2.966510000	-1.007389000
C	2.407439000	0.138884000	0.237839000
C	3.722169000	-0.595818000	0.297779000
H	4.532370000	0.066699000	-0.050568000
H	3.948928000	-0.844885000	1.345814000
Zn	-1.294494000	-0.360237000	0.181965000
C	-2.801718000	-1.455091000	-0.555027000
H	-2.695773000	-1.459572000	-1.652584000
H	-2.654539000	-2.497784000	-0.229007000
C	-4.202096000	-0.969133000	-0.161126000
H	-4.386016000	0.060497000	-0.504784000
H	-4.995973000	-1.603094000	-0.592124000
H	-4.343982000	-0.973982000	0.930796000
C	3.724597000	-1.874106000	-0.545793000
H	3.498692000	-1.649213000	-1.599700000
H	4.702011000	-2.377290000	-0.509713000
H	2.960072000	-2.577675000	-0.182714000

 TS4_{12b}				C	-3.405669000	-0.933507000	0.491837000
				C	-2.597587000	-0.253839000	-1.635194000
				C	-4.492304000	-1.154351000	-0.554895000
				H	-3.106218000	-1.847857000	1.021734000
				H	-3.681242000	-0.156194000	1.220907000
				C	-4.113197000	-0.140479000	-1.637481000
				H	-2.060649000	0.640313000	-1.978512000
				H	-2.261957000	-1.129983000	-2.214319000
				H	-5.497443000	-1.001534000	-0.144418000
				H	-4.429969000	-2.175765000	-0.957770000
				H	-4.420383000	0.874088000	-1.341567000
				H	-4.546369000	-0.367825000	-2.618848000
				 TS4_{12c}			
54				37			
ZnC19H32O2				LiZnC12H19SO3			
C	2.048638000	-0.661474000	-1.310413000	Zn	-0.212274000	0.798757000	-0.352698000
H	2.096412000	0.091346000	-2.101303000	C	4.091666000	-1.033427000	-1.156579000
C	1.849979000	-2.633771000	0.645661000	C	0.783737000	2.306757000	-1.245723000
H	1.803506000	-3.408442000	1.415118000	Li	-2.401661000	0.671900000	1.856614000
C	0.670447000	-2.430012000	-0.183171000	H	4.517148000	-0.083827000	-1.519783000
C	3.002428000	-1.914239000	0.475935000	H	3.728786000	-1.576319000	-2.042561000
H	3.853929000	-2.131562000	1.129430000	H	0.246934000	2.617404000	-2.158159000
C	0.822028000	-1.352207000	-1.146071000	H	1.751401000	1.896262000	-1.583905000
H	0.041449000	-1.209806000	-1.898916000	C	1.732950000	-1.448201000	-0.311180000
C	-0.518423000	-3.118207000	0.032012000	C	2.929035000	-0.745291000	-0.239463000
H	-1.352599000	-3.013911000	-0.664824000	H	1.608892000	-2.225874000	-1.070023000
H	-0.560877000	-3.914638000	0.775032000	C	1.996681000	0.504292000	1.648642000
C	3.152651000	-0.898076000	-0.516026000	H	2.124618000	1.273622000	2.413738000
C	4.458597000	-0.143620000	-0.623676000	C	0.753302000	-0.205536000	1.603053000
H	4.655673000	0.378702000	0.329969000	C	3.027824000	0.238209000	0.769386000
H	5.285381000	-0.866531000	-0.735091000	H	3.954583000	0.813663000	0.855961000
Zn	-0.342538000	-0.461104000	0.622875000	C	0.658830000	-1.188758000	0.565421000
C	-0.156478000	-0.082076000	2.607728000	H	-0.241877000	-1.804829000	0.497566000
H	-1.139396000	0.189211000	3.036193000	C	5.190213000	-1.848860000	-0.468696000
H	0.133626000	-1.021091000	3.111921000	H	6.034979000	-2.034468000	-1.148001000
C	0.865622000	1.012879000	2.942698000	H	5.573386000	-1.317511000	0.415833000
H	0.599836000	1.973677000	2.469341000	H	4.797035000	-2.819437000	-0.131062000
H	0.960084000	1.211160000	4.025686000	C	1.026726000	3.523541000	-0.343116000
H	1.872032000	0.750411000	2.575033000	H	1.616651000	4.311512000	-0.843862000
C	4.524271000	0.865982000	-1.763203000	H	0.080380000	3.987080000	-0.020856000
H	3.753617000	1.644676000	-1.653240000	H	1.574209000	3.241717000	0.570850000
H	5.503386000	1.363796000	-1.787114000	C	-0.359964000	0.128647000	2.451999000
H	4.367059000	0.377084000	-2.736664000	H	-0.988784000	-0.739792000	2.705883000
O	-0.383935000	1.606981000	-0.288224000	H	-0.092049000	0.723377000	3.333267000
C	-1.405919000	2.473801000	0.236620000				
C	0.849252000	2.340726000	-0.456612000				
C	-0.931249000	3.879908000	-0.095068000				
H	-2.358065000	2.197405000	-0.235433000				
H	-1.485805000	2.313942000	1.326211000				
C	0.581857000	3.742795000	0.086393000				
H	1.649212000	1.804669000	0.075398000				
H	1.086005000	2.356712000	-1.531650000				
H	-1.382270000	4.639029000	0.555376000				
H	-1.173393000	4.121577000	-1.140614000				
H	0.842400000	3.799877000	1.153139000				
H	1.156873000	4.507270000	-0.450115000				
O	-2.260736000	-0.451741000	-0.249126000				

O	-3.455662000	-0.930722000	1.186276000
S	-3.035531000	-0.756804000	-0.243937000
O	-2.229242000	0.567412000	-0.277190000
O	-2.306811000	-1.880993000	-0.858242000
C	-4.487747000	-0.415146000	-1.207775000
H	-5.121026000	-1.307581000	-1.154354000
H	-4.987224000	0.456590000	-0.773270000
H	-4.162150000	-0.224067000	-2.235722000

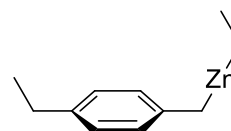
**TS4_{12d}**

50

LiZnC16H27SO4

Zn	0.612401000	-0.222713000	0.666822000
C	5.241477000	-0.085207000	0.670787000
C	0.827491000	-1.841906000	1.851908000
Li	-1.725682000	0.333454000	-1.396708000
H	5.344909000	-1.018477000	1.248010000
H	5.234643000	0.738073000	1.401334000
H	0.040421000	-1.792653000	2.625110000
H	1.785235000	-1.751412000	2.393154000
C	3.088875000	1.006817000	-0.121357000
C	3.930556000	-0.096958000	-0.075539000
H	3.363113000	1.917632000	0.418568000
C	2.339866000	-1.273264000	-1.523226000
H	2.069839000	-2.180427000	-2.068904000
C	1.456165000	-0.143436000	-1.610903000
C	3.514108000	-1.238554000	-0.799340000
H	4.145811000	-2.132091000	-0.782221000
C	1.871963000	0.996191000	-0.839228000
H	1.283525000	1.916347000	-0.893246000
C	6.446226000	0.066751000	-0.262152000
H	7.391201000	0.056692000	0.300476000
H	6.476605000	-0.753485000	-0.995514000
H	6.385234000	1.012527000	-0.821034000
C	0.770309000	-3.198446000	1.136953000
H	0.872624000	-4.047866000	1.834975000
H	-0.181162000	-3.340531000	0.597786000
H	1.573638000	-3.290885000	0.390015000
C	0.216265000	-0.188371000	-2.317589000
H	-0.111777000	0.779290000	-2.722559000
H	0.101165000	-1.023641000	-3.015465000
O	-1.805332000	2.307557000	-1.142890000
S	-1.399421000	2.324021000	0.302921000
O	-1.096724000	0.861514000	0.695229000
O	-0.309433000	3.251756000	0.656613000

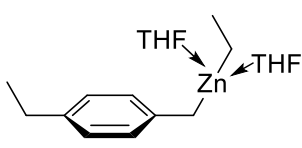
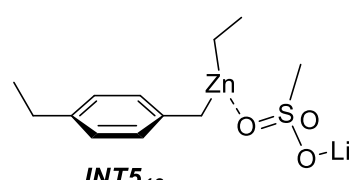
C	-2.848033000	2.711898000	1.256577000
H	-3.162025000	3.723199000	0.975872000
H	-3.610721000	1.968107000	1.000104000
H	-2.573297000	2.661802000	2.315496000
O	-3.266295000	-0.547315000	-0.658054000
C	-4.528626000	-0.842763000	-1.284265000
C	-3.061627000	-1.406662000	0.483101000
C	-5.277513000	-1.714074000	-0.284688000
H	-5.030587000	0.107232000	-1.509648000
H	-4.340369000	-1.383593000	-2.225419000
C	-4.128614000	-2.486096000	0.366670000
H	-2.031987000	-1.791258000	0.447491000
H	-3.179953000	-0.804948000	1.397448000
H	-6.021934000	-2.357339000	-0.769127000
H	-5.786634000	-1.086630000	0.461983000
H	-3.785963000	-3.291995000	-0.299218000
H	-4.386873000	-2.920574000	1.339848000

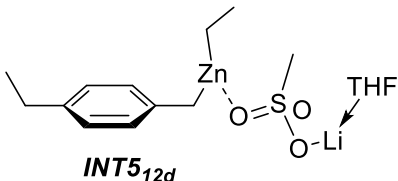
**INT5_{12a}**

28

ZnC11H16

C	-2.326100000	-0.399903000	1.203960000
H	-2.814583000	-0.179558000	2.157271000
C	-1.067475000	-0.987947000	-1.191335000
H	-0.587735000	-1.224000000	-2.145011000
C	-0.379498000	-1.260813000	0.003962000
C	-2.347756000	-0.437878000	-1.187177000
H	-2.853631000	-0.248158000	-2.138012000
C	-1.045808000	-0.949800000	1.202322000
H	-0.548648000	-1.155064000	2.154258000
C	1.003403000	-1.825015000	0.000902000
H	1.171406000	-2.451087000	0.891260000
H	1.166449000	-2.455287000	-0.887290000
C	-3.005193000	-0.132402000	0.009898000
C	-4.371893000	0.508549000	0.011859000
H	-4.945800000	0.150756000	-0.857020000
H	-4.923579000	0.192269000	0.910712000
Zn	2.424526000	-0.372509000	-0.001715000
C	3.836022000	1.064893000	-0.002394000
H	4.483260000	0.907811000	0.878584000
H	4.488555000	0.901253000	-0.878256000
C	3.315715000	2.509718000	-0.009490000
H	2.689816000	2.722546000	0.871596000
H	4.132235000	3.253003000	-0.009876000
H	2.695121000	2.715883000	-0.895892000
C	-4.292777000	2.037496000	-0.025235000

H	-3.763634000	2.375907000	-0.928950000	H	2.257230000	1.019933000	-0.468559000
H	-5.295370000	2.489590000	-0.023515000	H	2.398734000	2.739608000	-0.948745000
H	-3.741470000	2.418020000	0.847950000	O	-2.884121000	-0.238026000	0.740839000
 INT5_{12b}				C	-3.987715000	-1.151346000	0.595426000
54				C	-3.374454000	1.099927000	0.971270000
ZnC ₁₉ H ₃₂ O ₂				C	-5.178375000	-0.429640000	1.207371000
C	3.524628000	-1.384677000	-0.765418000	H	-4.143744000	-1.351210000	-0.479194000
H	4.027895000	-1.570524000	-1.718536000	H	-3.719455000	-2.087984000	1.101829000
C	2.223081000	-0.942797000	1.637291000	C	-4.889404000	1.019053000	0.808587000
H	1.734480000	-0.784269000	2.602880000	H	-3.094424000	1.388977000	1.996505000
C	1.501695000	-1.570374000	0.604817000	H	-2.882964000	1.774040000	0.257342000
C	3.545569000	-0.531823000	1.467819000	H	-5.164854000	-0.537526000	2.301984000
H	4.066092000	-0.043910000	2.297427000	H	-6.136018000	-0.805788000	0.827413000
C	2.201508000	-1.784955000	-0.601086000	H	-5.410777000	1.756367000	1.431112000
H	1.683240000	-2.279039000	-1.428718000	H	-5.173948000	1.186547000	-0.240799000
C	0.071384000	-1.958656000	0.748730000	 INT5_{12c}			
H	-0.072509000	-3.000179000	0.414362000	37			
H	-0.248009000	-1.900324000	1.801528000	LiZnC ₁₂ H ₁₉ SO ₃			
C	4.223646000	-0.737697000	0.262585000	C	-3.518948000	-1.330368000	0.420421000
C	5.624221000	-0.216241000	0.054619000	H	-3.817009000	-2.070651000	1.168715000
H	6.186469000	-0.281729000	0.999246000	C	-2.733175000	0.518634000	-1.484694000
H	6.150113000	-0.850996000	-0.675278000	H	-2.439836000	1.253000000	-2.240239000
Zn	-1.113363000	-0.816624000	-0.511125000	C	-1.776163000	-0.402323000	-1.022349000
C	-1.872121000	-0.611519000	-2.397563000	C	-4.043138000	0.513235000	-1.008772000
H	-1.053289000	-0.570771000	-3.141061000	H	-4.758961000	1.242674000	-1.398164000
H	-2.462053000	-1.503213000	-2.681685000	C	-2.209099000	-1.326432000	-0.052728000
C	-2.748620000	0.639958000	-2.546175000	H	-1.495192000	-2.060846000	0.330129000
H	-2.191515000	1.558310000	-2.291370000	C	-0.364250000	-0.378388000	-1.494537000
H	-3.154790000	0.783728000	-3.564280000	H	0.086606000	-1.381347000	-1.423683000
H	-3.615490000	0.605572000	-1.863343000	H	-0.302420000	-0.045422000	-2.543436000
C	5.623353000	1.234484000	-0.437047000	C	-4.466162000	-0.411858000	-0.047945000
H	5.113826000	1.887022000	0.289073000	C	-5.873208000	-0.391158000	0.499281000
H	6.646641000	1.611329000	-0.581248000	H	-6.552520000	0.033621000	-0.255965000
H	5.085910000	1.317603000	-1.394199000	H	-6.210420000	-1.422994000	0.685805000
O	-0.438265000	1.265900000	-0.135777000	Zn	0.816872000	0.835348000	-0.355286000
C	0.024600000	1.652877000	1.174139000	C	1.549411000	2.350957000	0.769676000
C	0.393932000	1.878105000	-1.133714000	H	0.775411000	3.106328000	0.991354000
C	1.356193000	2.387186000	0.964586000	H	1.816670000	1.920577000	1.753766000
H	-0.737379000	2.292711000	1.643140000	C	2.776025000	3.046266000	0.158972000
H	0.132832000	0.730158000	1.761486000	H	2.508720000	3.592249000	-0.760706000
C	1.752286000	1.997003000	-0.463625000	H	3.246901000	3.779166000	0.839074000
H	0.371371000	1.230247000	-2.020533000	H	3.554853000	2.320862000	-0.129776000
H	-0.021650000	2.866824000	-1.394366000	C	-5.981696000	0.419333000	1.794170000
H	2.107507000	2.086869000	1.706237000	H	-5.676406000	1.462827000	1.624591000
H	1.208040000	3.474130000	1.037919000	H	-7.011300000	0.419381000	2.181164000

H	-5.323114000	-0.000220000	2.569562000	O	0.086292000	-0.789392000	1.156635000
O	2.897074000	-0.213551000	-0.865665000	C	2.523726000	-0.161790000	1.978409000
Li	3.432906000	-1.833472000	-2.000295000	H	2.435360000	-0.847238000	2.828604000
S	3.098497000	-1.035792000	0.410332000	H	3.549990000	-0.127913000	1.594841000
O	3.654281000	-2.363958000	-0.029804000	H	2.157182000	0.839303000	2.234247000
O	1.856437000	-1.087277000	1.221976000	O	4.536852000	-0.862926000	-0.961225000
C	4.346466000	-0.213807000	1.372505000	C	5.102894000	0.459756000	-1.050045000
H	4.509384000	-0.815848000	2.273330000	C	5.348354000	-1.701916000	-0.113152000
H	5.255799000	-0.144529000	0.766661000	C	6.511739000	0.329370000	-0.487505000
H	3.953295000	0.777578000	1.625934000	H	5.073625000	0.778106000	-2.100147000
 INT5_{12d}				H	4.481093000	1.145593000	-0.451277000
				C	6.323444000	-0.754625000	0.575650000
50				H	4.675222000	-2.236201000	0.571482000
LiZnC16H27SO4				H	5.877010000	-2.431610000	-0.745932000
C	-4.496194000	-1.571670000	0.065464000	H	6.887827000	1.277364000	-0.084690000
H	-4.658062000	-2.457201000	0.686925000	H	7.202458000	-0.020124000	-1.268812000
C	-4.052485000	0.654473000	-1.518158000	H	5.875129000	-0.324886000	1.484628000
H	-3.894485000	1.534480000	-2.147804000	H	7.256263000	-1.256889000	0.858801000
C	-2.951907000	-0.164401000	-1.204977000				
C	-5.334072000	0.368741000	-1.051707000				
H	-6.163544000	1.028563000	-1.322400000				
C	-3.213489000	-1.288196000	-0.398449000				
H	-2.384023000	-1.947687000	-0.130875000				
C	-1.571919000	0.167160000	-1.656969000				
H	-0.979159000	-0.747797000	-1.813861000				
H	-1.593293000	0.733371000	-2.601364000				
C	-5.584997000	-0.750245000	-0.249517000				
C	-6.963126000	-1.026762000	0.301262000				
H	-7.722357000	-0.690118000	-0.422024000				
H	-7.098820000	-2.112773000	0.423252000				
Zn	-0.590962000	1.223939000	-0.212547000				
C	0.032242000	2.640620000	1.094027000				
H	-0.730380000	3.428200000	1.226153000				
H	0.120083000	2.158812000	2.086474000				
C	1.372090000	3.289849000	0.714068000				
H	1.286720000	3.864489000	-0.223063000				
H	1.753844000	3.987038000	1.481985000				
H	2.153102000	2.531527000	0.538511000				
C	-7.198337000	-0.331082000	1.645305000				
H	-7.088528000	0.759046000	1.540835000				
H	-8.205639000	-0.540344000	2.034560000				
H	-6.462907000	-0.670812000	2.390238000				
O	1.670068000	0.161741000	-0.511843000				
Li	2.741823000	-1.291315000	-1.472326000				
S	1.493463000	-0.784044000	0.669324000				
O	2.046349000	-2.123110000	0.260520000				

Références

- (150) Wittig, G.; Meyer, F. J.; Lange, G. Über Das Verhalten von Diphenylmetallen Als Komplexbildner. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1951**, 571 (3), 167–201. <https://doi.org/10.1002/jlac.19515710302>.
- (151) Robertson, S. D.; Uzelac, M.; Mulvey, R. E. Alkali-Metal-Mediated Synergistic Effects in Polar Main Group Organometallic Chemistry. *Chem. Rev.* **2019**, 119 (14), 8332–8405. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00047>.
- (152) Harrison-Marchand, A.; Mongin, F. Mixed Aggregate (MAA): A Single Concept for All Dipolar Organometallic Aggregates. 1. Structural Data. *Chem. Rev.* **2013**, 113 (10), 7470–7562. <https://doi.org/10.1021/cr300295w>.
- (153) Davies, R. P. The Structures of Lithium and Magnesium Organocuprates and Related Species. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, 255 (11), 1226–1251. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.01.011>.
- (154) R. Armstrong, D.; R. Kennedy, A.; E. Mulvey, R.; A. Parkinson, J.; D. Robertson, S. Opening the Black Box of Mixed-Metal TMP Metallating Reagents: Direct Cadmation or Lithium–Cadmium Transmetallation? *Chem. Sci.* **2012**, 3 (9), 2700–2707. <https://doi.org/10.1039/C2SC20392H>.
- (155) R. Armstrong, D.; Crosbie, E.; Hevia, E.; E. Mulvey, R.; L. Ramsay, D.; D. Robertson, S. TMP (2,2,6,6-Tetramethylpiperidide)-Aluminate Bases: Lithium-Mediated Alumination or Lithiation–Alkylaluminium-Trapping Reagents? *Chem. Sci.* **2014**, 5 (8), 3031–3045. <https://doi.org/10.1039/C4SC01108B>.
- (156) Uzelac, M.; Kennedy, A. R.; Hevia, E.; Mulvey, R. E. Transforming LiTMP Lithiation of Challenging Diazines through Gallium Alkyl Trans-Metal-Trapping. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55 (42), 13147–13150. <https://doi.org/10.1002/anie.201607284>.
- (157) Akimoto, G.; Otsuka, M.; Takita, R.; Uchiyama, M.; Hedidi, M.; Bentabed-Ababsa, G.; Lassagne, F.; Erb, W.; Mongin, F. Deprotonative Metalation of Methoxy-Substituted Arenes Using Lithium 2,2,6,6-Tetramethylpiperidide: Experimental and Computational Study. *J. Org. Chem.* **2018**, 83 (21), 13498–13506. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b02397>.
- (158) García-Álvarez, P.; Mulvey, R. E.; Parkinson, J. A. “LiZn(TMP)₃”, a Zincate or a Turbo-Lithium Amide Reagent? DOSY NMR Spectroscopic Evidence. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50 (41), 9668–9671. <https://doi.org/10.1002/anie.201104297>.
- (159) Broughton, A. M.; Bole, L. J.; Wheatley, A. E. H.; Hevia, E. Recent Development in the Solution Structural Chemistry of Main Group Organometallics. In *Polar Organometallic Reagents*; John Wiley & Sons, Ltd, 2022; pp 271–316. <https://doi.org/10.1002/9781119448877.ch6>.
- (160) Stejskal, E. O.; Tanner, J. E. Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. *J. Chem. Phys.* **1965**, 42 (1), 288–292. <https://doi.org/10.1063/1.1695690>.
- (161) Tanner, J. E. Pulsed Field Gradients for NMR Spin-Echo Diffusion Measurements. *Rev. Sci. Instrum.* **1965**, 36 (8), 1086–1087. <https://doi.org/10.1063/1.1719808>.
- (162) Morris, K. F.; Johnson, C. S. Jr. Diffusion-Ordered Two-Dimensional Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114 (8), 3139–3141. <https://doi.org/10.1021/ja00034a071>.
- (163) Li, D.; Keresztes, I.; Hopson, R.; Williard, P. G. Characterization of Reactive Intermediates by Multinuclear Diffusion-Ordered NMR Spectroscopy (DOSY). *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42 (2), 270–280. <https://doi.org/10.1021/ar800127e>.
- (164) Li, D.; Kagan, G.; Hopson, R.; Williard, P. G. Formula Weight Prediction by Internal Reference Diffusion-Ordered NMR Spectroscopy (DOSY). *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131 (15), 5627–5634. <https://doi.org/10.1021/ja810154u>.
- (165) Neufeld, R.; Stalke, D. Accurate Molecular Weight Determination of Small Molecules via DOSY-NMR by Using External Calibration Curves with Normalized Diffusion Coefficients. *Chem. Sci.* **2015**, 6 (6), 3354–3364. <https://doi.org/10.1039/C5SC00670H>.

- (166) Kreyenschmidt, A.-K.; Bachmann, S.; Niklas, T.; Stalke, D. Molecular Weight Estimation of Molecules Incorporating Heavier Elements from Van-Der-Waals Corrected ECC-DOSY. *ChemistrySelect* **2017**, 2 (24), 6957–6960. <https://doi.org/10.1002/slct.201701497>.
- (167) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. The M06 Suite of Density Functionals for Main Group Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, Noncovalent Interactions, Excited States, and Transition Elements: Two New Functionals and Systematic Testing of Four M06-Class Functionals and 12 Other Functionals. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, 120 (1), 215–241. <https://doi.org/10.1007/s00214-007-0310-x>.
- (168) Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. A Consistent and Accurate Ab Initio Parametrization of Density Functional Dispersion Correction (DFT-D) for the 94 Elements H-Pu. *J. Chem. Phys.* **2010**, 132 (15), 154104. <https://doi.org/10.1063/1.3382344>.
- (169) Peng, C.; Bernhard Schlegel, H. Combining Synchronous Transit and Quasi-Newton Methods to Find Transition States. *Isr. J. Chem.* **1993**, 33 (4), 449–454. <https://doi.org/10.1002/ijch.199300051>.
- (170) Peng, C.; Ayala, P. Y.; Schlegel, H. B.; Frisch, M. J. Using Redundant Internal Coordinates to Optimize Equilibrium Geometries and Transition States. *J. Comput. Chem.* **1996**, 17 (1), 49–56. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(19960115\)17:1<49::AID-JCC5>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(19960115)17:1<49::AID-JCC5>3.0.CO;2-0).
- (171) Norjmaa, G.; Ujaque, G.; Lledós, A. Beyond Continuum Solvent Models in Computational Homogeneous Catalysis. *Top. Catal.* **2022**, 65 (1), 118–140. <https://doi.org/10.1007/s11244-021-01520-2>.
- (172) Zhang, J.; Zhang, H.; Wu, T.; Wang, Q.; van der Spoel, D. Comparison of Implicit and Explicit Solvent Models for the Calculation of Solvation Free Energy in Organic Solvents. *J. Chem. Theory Comput.* **2017**, 13 (3), 1034–1043. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.7b00169>.
- (173) Cancès, E.; Mennucci, B.; Tomasi, J. A New Integral Equation Formalism for the Polarizable Continuum Model: Theoretical Background and Applications to Isotropic and Anisotropic Dielectrics. *J. Chem. Phys.* **1997**, 107 (8), 3032–3041. <https://doi.org/10.1063/1.474659>.
- (174) Halbert, S.; Gérard, H. Cu(I)-Assisted Addition of Li- or Zn-Organometallics to Carbonyl Compounds: Learning from Analogies and Differences Between Intermediates and Transition States. *Top. Catal.* **2022**, 65 (1), 481–492. <https://doi.org/10.1007/s11244-021-01551-9>.
- (175) Pracht, P.; Grimme, S. Calculation of Absolute Molecular Entropies and Heat Capacities Made Simple. *Chem. Sci.* **2021**, 12 (19), 6551–6568. <https://doi.org/10.1039/D1SC00621E>.
- (176) Garza, A. J. Solvation Entropy Made Simple. *J. Chem. Theory Comput.* **2019**, 15 (5), 3204–3214. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.9b00214>.
- (177) Ardura, D.; López, R.; Sordo, T. L. Relative Gibbs Energies in Solution through Continuum Models: Effect of the Loss of Translational Degrees of Freedom in Bimolecular Reactions on Gibbs Energy Barriers. *J. Phys. Chem. B* **2005**, 109 (49), 23618–23623. <https://doi.org/10.1021/jp0540499>.
- (178) Guthrie, J. P. Use of DFT Methods for the Calculation of the Entropy of Gas Phase Organic Molecules: An Examination of the Quality of Results from a Simple Approach. *J. Phys. Chem. A* **2001**, 105 (37), 8495–8499. <https://doi.org/10.1021/jp010321c>.
- (179) Purdy, A. P.; George, C. F. Synthesis and Structure of Alkali Metal Triorganozincates. *Organometallics* **1992**, 11 (5), 1955–1959. <https://doi.org/10.1021/om00041a030>.
- (180) Rijnberg, E.; Jastrzebski, J. T. B. H.; Boersma, J.; Kooijman, H.; Spek, A. L.; van Koten, G. Synthesis and Structural Characterization of the Homoleptic Magnesium Bis Zinc Ate Complex Mg(Thf)6[Zn(CH2Ph)3]2. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 541 (1), 181–185. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(97\)00050-8](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(97)00050-8).
- (181) Boss, S. R.; Coles, M. P.; Haigh, R.; Hitchcock, P. B.; Snaith, R.; Wheatley, A. E. H. Ligand and Metal Effects on the Formation of Main-Group Polyhedral Clusters. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42 (45), 5593–5596. <https://doi.org/10.1002/anie.200351921>.
- (182) Uchiyama, M.; Nakamura, S.; Ohwada, T.; Nakamura, M.; Nakamura, E. Mechanism and Ligand-Transfer Selectivity of 1,2-Addition of Organozincate Complexes to Aldehyde. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126 (35), 10897–10903. <https://doi.org/10.1021/ja048663u>.

- (183) Nakamura, S.; Liu, C.-Y.; Muranaka, A.; Uchiyama, M. Theoretical Study on the Halogen–Zinc Exchange Reaction by Using Organozincate Compounds. *Chem. – Eur. J.* **2009**, *15* (23), 5686–5694. <https://doi.org/10.1002/chem.200802393>.
- (184) Toppet, S.; Slinckx, G.; Smets, G. NMR Studies of Organometallic Complexes and Their Etherates. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9* (2), 205–213. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)83722-5](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)83722-5).
- (185) Koszinowski, K.; Böhler, P. Aggregation and Reactivity of Organozincate Anions Probed by Electrospray Mass Spectrometry. *Organometallics* **2009**, *28* (1), 100–110. <https://doi.org/10.1021/om8007037>.
- (186) Rijnberg, E.; Jastrzebski, J. T. B. H.; Boersma, J.; Kooijman, H.; Veldman, N.; Spek, A. L.; van Koten, G. 1:1 and 2:1 Lithium Zincates with Intramolecular Coordination. Structures of $\text{Li}(\text{Thf})\text{Zn}(\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{NMe}_2)_3$ and $\text{Li}_2\text{Zn}(\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{NMe}_2)_4$. *Organometallics* **1997**, *16* (11), 2239–2245. <https://doi.org/10.1021/om9610307>.
- (187) Westerhausen, M.; Gückel, C.; Piotrowski, H.; Vogt, M. Metallierung von Triisopropylsilylarsan durch Bis(tetrahydrofuran)calcium-bis[tris(trimethylsilylmethyl)zinkat]. *Z. Für Anorg. Allg. Chem.* **2002**, *628* (4), 735–740. [https://doi.org/10.1002/1521-3749\(200205\)628:4<735::AID-ZAAC735>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1521-3749(200205)628:4<735::AID-ZAAC735>3.0.CO;2-Q).
- (188) Westerhausen, M.; Gückel, C.; Haberer, T.; Vogt, M.; Warchhold, M.; Nöth, H. Synthesis of Strontium and Barium Bis{tris[(Trimethylsilyl)Methyl]Zincates} via the Transmetalation of Bis[(Trimethylsilyl)Methyl]Zinc. *Organometallics* **2001**, *20* (5), 893–899. <https://doi.org/10.1021/om0008272>.
- (189) Krieger, M.; Geiseler, G.; Harms, K.; Merle, J.; Massa, W.; Dehnicke, K. Die Kristallstrukturen Der Triarylzinkate $[\text{Mg}_2\text{Br}_3(\text{THF})_6][\text{ZnPh}_3]$ Und $[\text{MgBr}(\text{THF})_5][\text{ZnMes}_3]$. *Z. Für Anorg. Allg. Chem.* **1998**, *624* (9), 1387–1388. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3749\(199809\)624:9<1387::AID-ZAAC1387>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3749(199809)624:9<1387::AID-ZAAC1387>3.0.CO;2-M).
- (190) Thiele, K.; Görls, H.; Seidel, W. Die Struktur von $[\text{Li}(\text{Tmeda})_2][\text{Zn}(2,4,6\text{-i-Pr}_3\text{C}_6\text{H}_2)_3]$. *Z. Für Anorg. Allg. Chem.* **1998**, *624* (4), 555–556. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3749\(199804\)624:4<555::AID-ZAAC555>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3749(199804)624:4<555::AID-ZAAC555>3.0.CO;2-T).
- (191) Putzer, M. A.; Neumüller, B.; Dehnicke, K. Synthese und Kristallstrukturen der Zinkate $[\text{Na}(12\text{-Krone-4})_2][\text{ZnN}(\text{SiMe}_3)_2]$ und $[\text{Na}(12\text{-Krone-4})_2][\text{Zn}(\text{C}\equiv\text{C-Ph})_3(\text{THF})][\text{Zn}(\text{C}\equiv\text{C-Ph})_3]$. *Z. Für Anorg. Allg. Chem.* **1997**, *623* (1–6), 539–544. <https://doi.org/10.1002/zaac.19976230184>.
- (192) Harada, T.; Katsuhira, T.; Hara, D.; Kotani, Y.; Maejima, K.; Kaji, R.; Oku, A. Reactions of 1,1-Dihaloalkenes with Triorganozincates: A Novel Method for the Preparation of Alkenylzinc Species Associated with Carbon-Carbon Bond Formation. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (18), 4897–4907. <https://doi.org/10.1021/jo00070a027>.
- (193) Lefebvre, C.; Rubez, G.; Khartabil, H.; Boisson, J.-C.; Contreras-García, J.; Hénon, E. Accurately Extracting the Signature of Intermolecular Interactions Present in the NCI Plot of the Reduced Density Gradient versus Electron Density. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, *19* (27), 17928–17936. <https://doi.org/10.1039/C7CP02110K>.
- (194) Lefebvre, C.; Khartabil, H.; Boisson, J.-C.; Contreras-García, J.; Piquemal, J.-P.; Hénon, E. The Independent Gradient Model: A New Approach for Probing Strong and Weak Interactions in Molecules from Wave Function Calculations. *ChemPhysChem* **2018**, *19* (6), 724–735. <https://doi.org/10.1002/cphc.201701325>.
- (195) Jarek, R. L.; Miles, T. D.; Trester, M. L.; Denson, S. C.; Shin, S. K. Solvation of Li^+ by Acetone, THF, and Diethyl Ether in the Gas Phase and the Ion–Molecule Association Mechanism. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104* (11), 2230–2237. <https://doi.org/10.1021/jp9908193>.
- (196) Panossian, A.; Leroux, F. R. The Halogen/Metal Interconversion and Related Processes ($\text{M} = \text{Li}, \text{Mg}$). In *Arene Chemistry*; John Wiley & Sons, Ltd, 2015; pp 813–833. <https://doi.org/10.1002/9781118754887.ch28>.
- (197) Bailey, W. F.; Patricia, J. J. The Mechanism of the Lithium - Halogen Interchange Reaction : A Review of the Literature. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *352* (1), 1–46. [https://doi.org/10.1016/0022-328X\(88\)83017-1](https://doi.org/10.1016/0022-328X(88)83017-1).

- (198) Wittig, G.; Schöllkopf, U. Zum chemismus der Halogen-Lithium-Austauschreaktion. *Tetrahedron* **1958**, 3 (1), 91–93. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)82616-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)82616-8).
- (199) Russell, G. A.; Lamson, D. W. Electron Transfer Processes. X. Free-Radical Intermediates in the Reactions of Organolithium Reagents with Alkyl Halides. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91 (14), 3967–3968. <https://doi.org/10.1021/ja01042a059>.
- (200) Fischer, H. Electron Spin Resonance of Transient Alkyl Radicals during Alkylolithium-Alkyl Halide Reactions. *J. Phys. Chem.* **1969**, 73 (11), 3834–3838. <https://doi.org/10.1021/j100845a044>.
- (201) SUNTHANKAR, S. V.; GILMAN, H. HALOGEN-METAL INTERCONVERSION AND METALATION IN THE NAPHTHALENE SERIES. *J. Org. Chem.* **1951**, 16 (1), 8–16. <https://doi.org/10.1021/jo01141a002>.
- (202) Wittig, G. Komplexbildung und Reaktivität in der metallorganischen Chemie. *Angew. Chem.* **1958**, 70 (3), 65–71. <https://doi.org/10.1002/ange.19580700302>.
- (203) Zefirov, N. S.; Makhon'kov, D. I. X-Philic Reactions. *Chem. Rev.* **1982**, 82 (6), 615–624. <https://doi.org/10.1021/cr00052a004>.
- (204) Rogers, H. R.; Houk, J. Preliminary Studies of the Mechanism of Metal-Halogen Exchange. The Kinetics of Reaction of n-Butyllithium with Substituted Bromobenzenes in Hexane Solution. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104 (2), 522–525. <https://doi.org/10.1021/ja00366a024>.
- (205) Winkler, H. J. S.; Winkler, H. Mechanism of Halogen-Metal Interconversion between Aryl Bromides and Aryllithium Compounds. I. Equilibria. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88 (5), 964–969. <https://doi.org/10.1021/ja00957a019>.
- (206) Winkler, H. J. S.; Winkler, H. Mechanism of Halogen-Metal Interconversion between Aryl Bromides and Aryllithium Compounds. II. Rate Studies. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88 (5), 969–974. <https://doi.org/10.1021/ja00957a020>.
- (207) Applequist, D. E.; O'Brien, D. F. Equilibria in Halogen-Lithium Interconversions. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85 (6), 743–748. <https://doi.org/10.1021/ja00889a021>.
- (208) Reich, H. J.; Phillips, N. H.; Reich, I. L. Lithium-Metalloid Exchange Reactions. Kinetic Evidence for an Intermediate in the Lithium-Iodine Exchange. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107 (13), 4101–4103. <https://doi.org/10.1021/ja00299a070>.
- (209) Reich, H. J. What's Going on with These Lithium Reagents? *J. Org. Chem.* **2012**, 77 (13), 5471–5491. <https://doi.org/10.1021/jo3005155>.
- (210) Ashby, E. C.; Pham, T. N. Single Electron Transfer in Metal Halogen Exchange. The Reaction of Organolithium Compounds with Alkyl Halides. *J. Org. Chem.* **1987**, 52 (7), 1291–1300. <https://doi.org/10.1021/jo00383a023>.
- (211) Bailey, W. F.; Gagnier, R. P.; Patricia, J. J. Reactions of Tert-Butyllithium with .Alpha.,.Omega.-Dihaloalkanes. Evidence for Single-Electron-Transfer-Mediated Metal-Halogen Interchange Involving Alkyl Radical-Halide Ion Adducts. *J. Org. Chem.* **1984**, 49 (12), 2098–2107. <https://doi.org/10.1021/jo00186a004>.
- (212) Ward, H. R. Chemically Induced Dynamic Nuclear Polarization (CIDNP). I. Phenomenon, Examples, and Applications. *Acc. Chem. Res.* **1972**, 5 (1), 18–24. <https://doi.org/10.1021/ar50049a003>.
- (213) Lawler, R. G. Chemically Induced Dynamic Nuclear Polarization (CIDNP). II. Radical-Pair Model. *Acc. Chem. Res.* **1972**, 5 (1), 25–33. <https://doi.org/10.1021/ar50049a004>.
- (214) Reich, H. J. Role of Organolithium Aggregates and Mixed Aggregates in Organolithium Mechanisms. *Chem. Rev.* **2013**, 113 (9), 7130–7178. <https://doi.org/10.1021/cr400187u>.
- (215) Nudelman, N. S.; García, G. V.; Velurtas, S. How the By-Products Hint at Mechanisms and Suggest New Synthetic Routes in Some Organolithium Reactions. *J. Phys. Org. Chem.* **2002**, 15 (12), 903–910. <https://doi.org/10.1002/poc.575>.
- (216) Bodineau, N.; Nudelman, N. S.; García, G. V.; Mattalia, J.-M.; Martins, R.; Arbelot, M.; Chanon, M. When a Very Fast Radical Probe Cyclization Hints at a Carbanionicintermediate Rather than at a Radical One: A Further Proof of a Polarmechanismfor the Aryl Bromide-Alkylolithium Exchange Reaction. *Arkivoc* **2002**, 2002 (5), 139–150.

- (217) Ross, G. A.; Koppang, M. D.; Bartak, D. E.; Woolsey, N. F. Cyclization of 2-(3-Butenyl)Bromobenzene via the Aryllithium Derivative. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107* (23), 6742–6743. <https://doi.org/10.1021/ja00309a071>.
- (218) Farnham, W. B.; Calabrese, J. C. Novel Hypervalent (10-I-2) Iodine Structures. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (9), 2449–2451. <https://doi.org/10.1021/ja00269a055>.
- (219) Reich, H. J.; Whipple, W. L. Mechanism of the Lithium-Iodine Exchange in an Iodothiophene. *Can. J. Chem.* **2005**, *83* (9), 1577–1587. <https://doi.org/10.1139/v05-173>.
- (220) Müller, M.; Stiasny, H.-C.; Brönstrup, M.; Burton, A.; Hoffmann, R. W. Chiral Organometallic Reagents. Part XXIV. 1 Iodine Ate-Complexes as Intermediates in the Iodine–Lithium Exchange Reaction on 1,1-Diiodoalkanes. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, *0* (4), 731–736. <https://doi.org/10.1039/A900121B>.
- (221) Reich, H. J.; Green, D. P.; Phillips, N. H. Lithium-Metalloid Exchange. Dynamics and Equilibrium in the Li/I and Li/Te Exchange in Tetrahydrofuran: Iodine, Tellurium, and Mercury Ate Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (4), 1414–1416. <https://doi.org/10.1021/ja00004a054>.
- (222) Reich, H. J.; Green, D. P.; Phillips, N. H. The Lithium-Metalloid Exchange Reaction. NMR Studies of the Phenyllithium-Iodobenzene Exchange. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (9), 3444–3445. <https://doi.org/10.1021/ja00191a060>.
- (223) Ando, K. Theoretical Study on the Lithium–Halogen Exchange Reaction of 1,1-Dihaloalkenes with Methyllithium and the Nucleophilic Substitution Reaction of the Resulting α -Halo Alkenyllithiums. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (5), 1837–1850. <https://doi.org/10.1021/jo0519662>.
- (224) Wiberg, K. B.; Sklenak, S.; Bailey, W. F. Computational Study of 10-X-2 Ate Complexes Derived from Vinylolithiums and Vinyl Halides. *Organometallics* **2001**, *20* (4), 771–774. <https://doi.org/10.1021/om000820k>.
- (225) Wiberg, K. B.; Sklenak, S.; Bailey, W. F. Solvation and Structural Effects on the Stability of 10-X-2 Ate-Complexes: A Computational Study. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (7), 2014–2021. <https://doi.org/10.1021/jo991511a>.
- (226) Boche, G.; Schimeczek, M.; Cioslowski, J.; Piskorz, P. The Role of Ate Complexes in Halogen(Metalloid)–Metal Exchange Reactions: A Theoretical Study. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, No. 9, 1851–1860. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0690\(199809\)1998:9<1851::AID-EJOC1851>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0690(199809)1998:9<1851::AID-EJOC1851>3.0.CO;2-N).
- (227) Krasovskiy, A.; Straub, B. F.; Knochel, P. Highly Efficient Reagents for Br/Mg Exchange. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (1), 159–162. <https://doi.org/10.1002/anie.200502220>.
- (228) Krasovskiy, A.; Knochel, P. A LiCl-Mediated Br/Mg Exchange Reaction for the Preparation of Functionalized Aryl- and Heteroarylmagnesium Compounds from Organic Bromides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (25), 3333–3336. <https://doi.org/10.1002/anie.200454084>.
- (229) D. Bluemke, T.; Clegg, W.; García-Alvarez, P.; R. Kennedy, A.; Koszinowski, K.; D. McCall, M.; Russo, L.; Hevia, E. Structural and Reactivity Insights in Mg–Zn Hybrid Chemistry: Zn–I Exchange and Pd-Catalysed Cross-Coupling Applications of Aromatic Substrates. *Chem. Sci.* **2014**, *5* (9), 3552–3562. <https://doi.org/10.1039/C4SC01263A>.
- (230) Marek, I. sp^3 Organozinc Carbenoid Homologation in Organic Synthesis. *Tetrahedron* **2002**, *58* (47), 9463–9475. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)01186-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)01186-9).
- (231) Negishi, Eiichi.; Akiyoshi, Kazunari. Novel 1,2-Migration Reactions of Organometals Containing Aluminum, Zinc, and Other Main-Group Metals with α -Haloorganolithiums. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (2), 646–647. <https://doi.org/10.1021/ja00210a081>.
- (232) Harada, T.; Kutsuwa, E. Preparation of Propargyl Hydroperoxides by Regioselective Oxidation of Allenic Zinc Reagents with Molecular Oxygen. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (17), 6716–6719. <https://doi.org/10.1021/jo034743p>.
- (233) Harada, T.; Osada, A.; Oku, A. Generation of 1-(Trimethylsilylmethyl)-1,2-Alkadienylzincs and Their Use in Preparation of Functionalized Propargylsilanes. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (5), 723–724. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(94\)02325-6](https://doi.org/10.1016/0040-4039(94)02325-6).
- (234) Bochatay, V. N.; Debie, L.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Jackowski, O.; Perez-Luna, A. Synthesis of Allenylzinc Reagents by 1,2-Rearrangement of Alkynyl(Disilyl)Zincates Derived from Acetylenic

- Epoxides and Acetylenic Aziridines. *Comptes Rendus Chim.* **2017**, 20 (6), 609–616. <https://doi.org/10.1016/j.crci.2017.02.001>.
- (235) Denichoux, A.; Debien, L.; Cyklinsky, M.; Kaci, M.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Pérez-Luna, A. Three-Carbon Homologation of Diorganozincs with Lithiated Acetylenic Epoxides. *J. Org. Chem.* **2013**, 78 (1), 134–145. <https://doi.org/10.1021/jo302128n>.
- (236) Harada, T.; Wada, H.; Oku, A. Preparation of (1-Cyclopropylidenealkyl)Zinc Reagents by the Reaction of Homopropargylic Sulfonates with Triorganozincates. *J. Org. Chem.* **1995**, 60 (17), 5370–5371. <https://doi.org/10.1021/jo00122a003>.
- (237) Bochatay, V. N.; Neouchy, Z.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Jackowski, O.; Pérez-Luna, A. 4-Amino-1-Allenylsilanes from 4-Aminopropargylic Acetates through a Silylzincation/Elimination Sequence. *Synthesis* **2016**, 3287–3300. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1562429>.
- (238) Bochatay, V. N.; Sanogo, Y.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Jackowski, O.; Pérez-Luna, A. Ring-Opening of N-Tert-Butanesulfinylethynylaziridines with Lithium Tris(Dimethylphenylsilyl)Zincate: Stereoselective Access to 4-Amino-1-Allenylsilanes. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357 (13), 2809–2814. <https://doi.org/10.1002/adsc.201500347>.
- (239) Marshall, J. A.; Bartley, G. S. Observations Regarding the Ag(I)-Catalyzed Conversion of Allenones to Furans. *J. Org. Chem.* **1994**, 59 (23), 7169–7171. <https://doi.org/10.1021/jo00102a056>.
- (240) Seo, H. J.; Yoon, S. J.; Jang, S. H.; Namgoong, S. K. Trimethyl Borate-Induced One-Pot Homologation Reactions of Isoquinoline with Di-Tert-Butyl-TMP Zincate. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52 (29), 3747–3750. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.05.045>.
- (241) Seo, H. J.; Namgoong, S. K. Trimethyl Borate/Magnesium Halide Complex-Induced One-Pot Homologation Reactions of Isoquinoline with Dialkyl-TMP-Zincate. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53 (28), 3594–3598. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.05.002>.
- (242) Jeong, H. J.; Chae, S.; Jeong, K.; Namgoong, S. K. Diverse One-Pot Electrophilic Trapping Reactions of 2-Quinolyl-zincates with Acyl Chlorides and Allyl Iodide. *Synthesis* **2020**, 52 (3), 378–392. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1690036>.
- (243) Jeong, H. J.; Chae, S.; Jeong, K.; Namgoong, S. K. The Diverse One-Pot Reactions of 2-Quinolylzincates: Homologation, Electrophilic Trapping, Hydroxylation, and Arylation Reactions. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, No. 45, 6343–6349. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201801192>.
- (244) Baillie, S. E.; Blair, V. L.; Blakemore, D. C.; Hay, D.; Kennedy, A. R.; Pryde, D. C.; Hevia, E. New Lithium-Zincate Approaches for the Selective Functionalisation of Pyrazine: Direct Dideprotozincation vs. Nucleophilic Alkylation. *Chem. Commun.* **2012**, 48 (14), 1985–1987. <https://doi.org/10.1039/C2CC16959B>.
- (245) Hernán-Gómez, A.; Herd, E.; Uzelac, M.; Cadenbach, T.; Kennedy, A. R.; Borilovic, I.; Aromí, G.; Hevia, E. Zincate-Mediated Arylation Reactions of Acridine: Pre- and Postarylation Structural Insights. *Organometallics* **2015**, 34 (11), 2614–2623. <https://doi.org/10.1021/om501251q>.
- (246) Guijarro, A. Dynamic Behavior of Organozinc Compounds. In *The Chemistry of Organozinc Compounds*; John Wiley & Sons, Ltd, 2006; pp 193–236. <https://doi.org/10.1002/9780470093399.ch6>.
- (247) Boersma, J. Zinc and Cadmium. In *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Wilkinson, G., Stone, F. G. A., Abel, E. W., Eds.; Pergamon: Oxford, 1982; pp 823–862. <https://doi.org/10.1016/B978-008046518-0.00024-6>.
- (248) Thiele, K.-H.; Engelhardt, G.; Köhler, J.; Arnstedt, M. Beitrag zur kenntnis von allyl-zink-verbindingen II. Darstellung und eigenschaften von dimethallylzink und dicrotylzink. *J. Organomet. Chem.* **1967**, 9 (3), 385–393. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)91009-X](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)91009-X).
- (249) Benn, R.; Hoffmann, E. G.; Lehmkuhl, H.; Nehl, H. Structure, Thermal Stability and Decomposition of Bis-Allyl-Zinc Compounds. *J. Organomet. Chem.* **1978**, 146 (2), 103–112. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)91436-0](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)91436-0).

- (250) Hoffmann, E. G.; Nehl, H.; Lehmkuhl, H.; Seevogel, K.; Stempfle, W. Untersuchungen zum strukturdynamischen Verhalten von 2-Alkenylzink-Verbindungen. *Chem. Ber.* **1984**, *117* (4), 1364–1377. <https://doi.org/10.1002/cber.19841170409>.
- (251) McCoy, C. R.; Allred, A. L. Exchange of Methyl Groups in Organometallic Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84* (6), 912–915. <https://doi.org/10.1021/ja00865a007>.
- (252) Benn, R.; Grondey, H.; Lehmkuhl, H.; Nehl, H.; Angermund, K.; Krüger, C. High-Resolution CP-MAS ¹³C-NMR Spectra of Allylzinc Compounds—Structural Similarities and Differences in the Solid State and in Solution. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26* (12), 1279–1280. <https://doi.org/10.1002/anie.198712791>.
- (253) Lichtenberg, C.; Engel, J.; Spaniol, T. P.; Englert, U.; Raabe, G.; Okuda, J. Bis(Allyl)Zinc Revisited: Sigma versus Pi Bonding of Allyl Coordination. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (23), 9805–9811. <https://doi.org/10.1021/ja303480a>.
- (254) Denis, J. St.; Oliver, J. P.; Smart, J. B. Intramolecular Metal—Double Bond Interaction II. The Interaction Observed in Di-4-Pentenylzinc. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *44* (2), C32–C36. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)82894-6](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)82894-6).
- (255) Yasuda, H.; Ohnuma, Y.; Nakamura, A.; Kai, Y.; Yasuoka, N.; Kasai, N. Chemistry of Dienyl Anions. III. Crystalline Bis(2,4-Pentadienyl)Metal Compounds of Be and Zn. Terminally σ -Bonded Structure and Fluxional 1,5-Rearrangement. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53* (4), 1101–1111. <https://doi.org/10.1246/bcsj.53.1101>.
- (256) Saebø, S.; Boggs, J. E. Structure and Conformations of 1,4-Cycloheptadiene, 1,3-Cycloheptadiene and 1,3,5-Cycloheptatriene. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **1982**, *87* (4), 365–373. [https://doi.org/10.1016/0166-1280\(82\)80039-0](https://doi.org/10.1016/0166-1280(82)80039-0).
- (257) Thiele, K.-H.; Gaudig, D. Koordinationschemische Untersuchungen an Zinkdialkylen. X. Über die Darstellung und Eigenschaften einiger Propargylzinkverbindungen. *Z. Für Anorg. Allg. Chem.* **1969**, *365* (5–6), 301–307. <https://doi.org/10.1002/zaac.19693650510>.
- (258) Reich, H. J.; Holladay, J. E.; Walker, T. G.; Thompson, J. L. Solution Structure and Stereochemistry of Alkyl- and Silyl-Substituted Allenyl-Propargyllithium Reagents. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (42), 9769–9780. <https://doi.org/10.1021/ja991719d>.
- (259) Gung, B. W.; Xue, X.; Knatz, N.; Marshall, J. A. Addition of Chiral Allenylzinc Reagent to Acetaldehyde: Diastereotopic Cyclic Transition States with a Tetrahedral Zinc Atom Located by Ab Initio and Density Functional Theory. *Organometallics* **2003**, *22* (15), 3158–3163. <https://doi.org/10.1021/om030220w>.
- (260) Hoffmann, R. W.; Lanz, J.; Metternich, R.; Tarara, G.; Hoppe, D. Estimation of the Configurational Stability of Chiral Organometallic Reagents. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26* (11), 1145–1146. <https://doi.org/10.1002/anie.198711451>.
- (261) Poisson, J.-F.; Chemla, F.; Normant, J. F. Configurational Stability of Propargyl Zinc Reagents. *Synlett* **2001**, No. 2, 305–307. <https://doi.org/10.1055/s-2001-10773>.
- (262) Poisson, J.-F.; Normant, J. F. Kinetic Resolution of an Organozinc Reagent: In Situ Formation of an Enantioenriched Allenylzinc Species. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (19), 4639–4640. <https://doi.org/10.1021/ja015532+>.
- (263) Bejjani, J.; Botuha, C.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Magnus, S.; Pérez-Luna, A. Metallotropic Equilibrium and Configurational Stability of 3-Chloro-1-(Trimethylsilyl)Propargyl and -Allenyl Metals: Comparative Study among Lithium, Titanium, and Zinc. *Organometallics* **2012**, *31* (13), 4876–4885. <https://doi.org/10.1021/om300420q>.
- (264) del Pozo, J.; Pérez-Iglesias, M.; Álvarez, R.; Lledós, A.; Casares, J. A.; Espinet, P. Speciation of ZnMe₂, ZnMeCl, and ZnCl₂ in Tetrahydrofuran (THF), and Its Influence on Mechanism Calculations of Catalytic Processes. *ACS Catal.* **2017**, *7* (5), 3575–3583. <https://doi.org/10.1021/acscatal.6b03636>.
- (265) Lipkowitz, K. B.; Rabideau, P. W.; Raber, D. J.; Schleyer, P. V.; Kos, A. J.; Kahn, R. A.; Hardee, L. E. Structure and Conformation of 1,4-Dihydrobenzene, 1,4-Dihydronaphthalene, and 9,10-Dihydroanthracene. A Theoretical Study. *J. Org. Chem.* **1982**, *47* (6), 1002–1005. <https://doi.org/10.1021/jo00345a021>.

- (266) Shishkin, O. V. Conformational Flexibility of Six-Membered Dihydrocycles. *Russ. Chem. Bull.* **1997**, 46 (12), 1981–1991. <https://doi.org/10.1007/BF02495239>.
- (267) Traetteberg, M.; Bakken, P.; Almenningen, A.; Lu  tke, W.; Janssen, J. Cross-Conjugated Polyenes: Part III. The Molecular Structures of Gaseous Bis(4,4-Dimethyl-2,5-Cyclohexadiene-1-Ylidene) and 4,4-Dimethyl-1-Methylene-2,5-Cyclohexadiene. *J. Mol. Struct.* **1982**, 81 (1), 87–103. [https://doi.org/10.1016/0022-2860\(82\)80081-1](https://doi.org/10.1016/0022-2860(82)80081-1).
- (268) Hutter, W.; Bodenseh, H.-K.; Koch, A. Cross-Conjugated Compounds: Microwave Spectrum and Ring Planarity of 3-Methylene-1,4-Cyclohexadiene. *J. Mol. Struct.* **1994**, 319, 73–83. [https://doi.org/10.1016/0022-2860\(93\)07928-P](https://doi.org/10.1016/0022-2860(93)07928-P).
- (269) Knochel, P.; Leuser, H.; Cong, L.-Z.; Perrone, S.; Kneisel, F. F. Polyfunctional Zinc Organometallics for Organic Synthesis. In *Handbook of Functionalized Organometallics*; John Wiley & Sons, Ltd, 2005; pp 251–346. <https://doi.org/10.1002/9783527619467.ch7>.
- (270) Maezaki, N.; Sawamoto, H.; Yoshigami, R.; Suzuki, T.; Tanaka, T. Geometrically Selective Synthesis of Functionalized β,β -Disubstituted Vinylic Sulfoxides by Cu-Catalyzed Conjugate Addition of Organozinc Reagents to 1-Alkynyl Sulfoxides. *Org. Lett.* **2003**, 5 (8), 1345–1347. <https://doi.org/10.1021/ol034289b>.
- (271) Xu, Q.; Huang, X. Cis-Carbocupration of Acetylenic Sulfoxides and Corresponding Applications in the Regio- and Stereoselective Synthesis of Polysubstituted Vinyl Sulfoxides. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45 (29), 5657–5660. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.05.141>.
- (272) Solladié, G.; Hutt, J.; Girardin, A. Improved Preparation of Optically Active Methyl p-Tolyl Sulfoxide. *Synthesis* **1987**, 1987 (2), 173–173. <https://doi.org/10.1055/s-1987-27877>.
- (273) Kosugi, H.; Kitaoka, M.; Tagami, K.; Takahashi, A.; Uda, H. Simple and Stereocontrolled Preparation of Optically Pure (E)- and (Z)-1-Alkenyl p-Tolyl Sulfoxides via 1-Alkynyl p-Tolyl Sulfoxides. *J. Org. Chem.* **1987**, 52 (6), 1078–1082. <https://doi.org/10.1021/jo00382a019>.

Chapitre 3 : Fonctionnalisation à distance par métallotropie de dérivés benzyliques thiophénique

Introduction

La fonctionnalisation à distance par promenade métallique sur un polyène conjugué hétérocyclique n'a pas encore été rapporté à notre connaissance. L'absence d'un précédent de littérature à cet égard peut sans doute s'expliquer par le fait que les chercheurs anticipent à juste titre, un ralentissement évident, voire un blocage, du processus de migration-1,3 intramoléculaire du métal du fait de probables interactions plus ou moins fortes intra- ou intermoléculaires (par formation d'agrégats) entre le métal et l'hétéroatome défavorables pour permettre la promenade. Cette anticipation pourrait trouver son origine dans les travaux abondants du groupe Normant pour le développement de réarrangement de métalla-claisen diastéréosélectif (Schéma 95a). Les conditions proposées pour effectuer un tel réarrangement, à savoir le traitement d'un dérivé (Z)-vinylolithium par le bromure de crotylmagnésium sous sa forme majoritairement Z suivi de l'ajout de bromure de zinc conduisent à un produit résultant de la réaction du ligand allyle avec le ligand vinyle avec un rendement de 87 %.²⁷⁴ La réaction est diastéréosélective puisque l'intermédiaire clé mis en jeu est un composé organozincique mixte comprenant un ligand vinyle et un ligand allyle à partir duquel la réaction s'opère selon un état de transition de type chaise. La prédiction du diastéréomère produit selon cet état de transition (produit *anti* dans le cas exposé au Schéma 95) se fait aisément dès lors que les stéréochimies des doubles liaisons des substrats et réactifs sont conservées. Cependant, les possibilités de réarrangements-[1,3] métallotropiques par voie intra- ou intermoléculaire sur les motifs allylzincs peuvent être à l'origine d'interconversion *cis/trans* de la double liaison (Schéma 82, Schéma 83, Chapitre 2) et donc assombrir l'issue diastéréosélective du réarrangement de métalla-Claisen. C'est pourquoi une température basse de réaction (-50 °C) s'avère indispensable. En effet, la réaction similaire menée dans le THF à 5 °C pendant 19 h avec le bromure d'octénylzinc majoritairement sous forme Z à la place du bromure de crotylmagnésium conduit à un produit avec un rendement plus faible et une diastéréosélectivité moins bonne (produit *anti* avec un rendement de 68 % et un *r.d.* de 88/12) (Schéma 95b).²⁷⁵ D'une part, l'emploi d'un solvant coordonnant (THF au lieu de Et₂O) ralentit

le transfert du fragment allyle au fragment vinyle, d'où les rendements plus faibles, le besoin d'un temps de réaction plus long et la nécessité d'une température plus élevée. La température de réaction étant plus élevée, la conversion *cis/trans* des doubles liaisons est favorisée, d'où la moins bonne diastéréosélectivité observée pour la formation du produit final. Les effets néfastes de cette interconversion sont même plus flagrants avec un vinylolithium de configuration *E* au lieu de *Z* (produit *syn* obtenu avec un rendement de 47 % et un *r.d.* de 78/22). La réaction menée avec le bromure de crotylzinc est décrite procédant avec une mauvaise diastéréosélectivité (Schéma 95b). En revanche, la présence de groupe chélatant du zinc, par exemple un groupe *O-t*Bu ou OMe, permet des réactions hautement diastéréosélectives puisqu'ils contribuent à maintenir la stéréochimie de la double liaison par inhibition des promenades métalliques à l'origine de l'interconversion *E/Z* (Schéma 95c).²⁷⁴

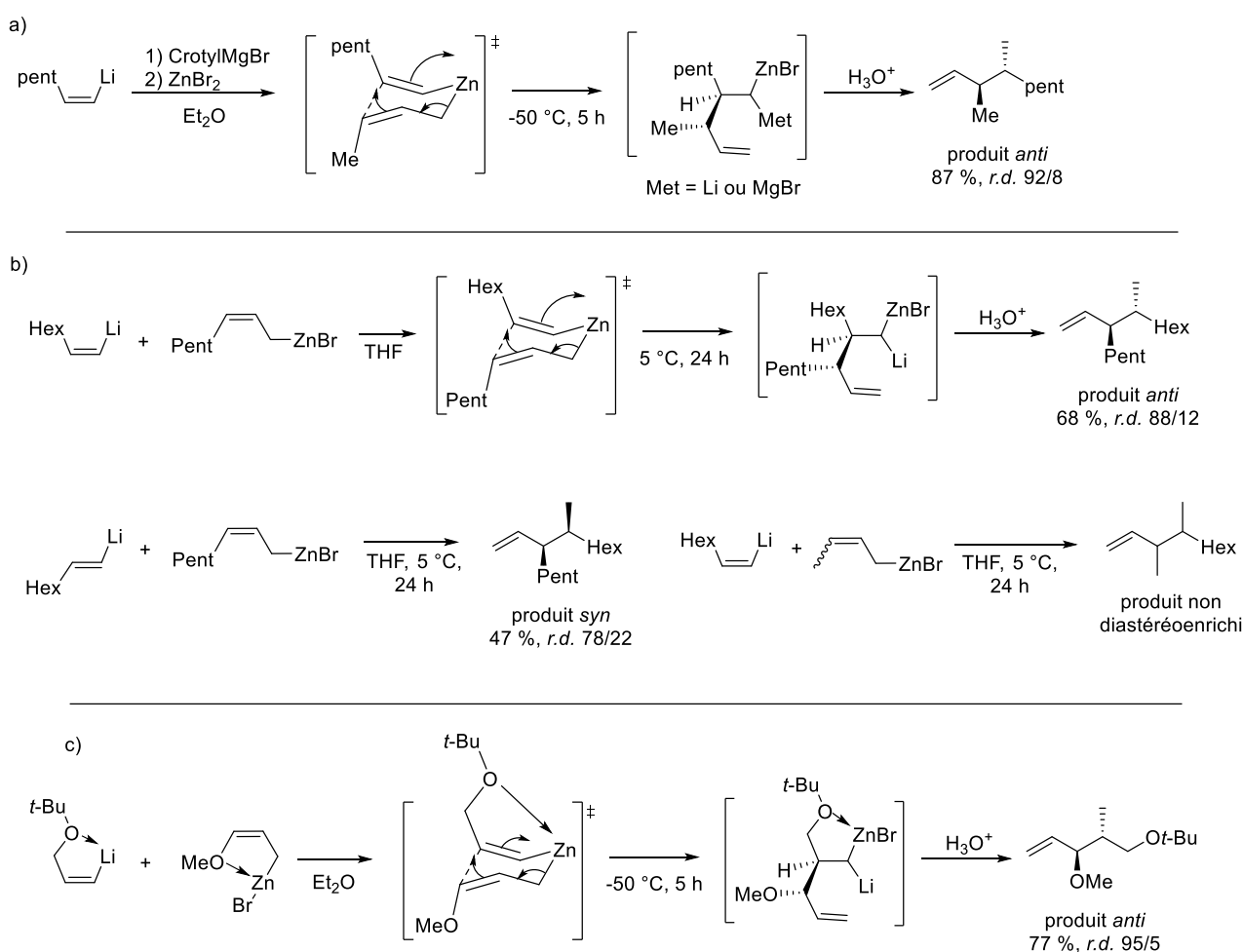


Schéma 95 : Réarrangement de metalla-Claisen diastéréosélectif.

Compte tenu de ces observations, l'extension de la séquence réactionnelle étudiée aux chapitres 1 et 2 à des substrats hétéroaromatiques s'avère être un réel défi. Dans ce contexte, notre attention s'est portée sur les 5-halogénothiophènes porteurs d'un groupe partant en position benzylique pour plusieurs raisons. D'abord, le thiophène est un hétérocycle où la conjugaison est aussi importante que dans le benzène (énergie de stabilisation par résonance = 122 kJ/mol) puisqu'il s'agit d'un cycle insaturé à 5 chaînons où un atome de soufre donne des électrons aux systèmes π , jouant ainsi le rôle de substituant +E activateur du cycle.²⁷⁶ Il possède donc des caractéristiques similaires aux substrats montrés dans le premier chapitre comme enclins à subir la fonctionnalisation à distance par métallotropie selon nos conditions réactionnelles. Ensuite, l'atome de soufre est connu pour avoir un pouvoir chélatant vis-à-vis du centre métallique d'un organozincique, mais plus modéré que l'oxygène et l'azote. En effet, la chélation entre des hétéroatomes et le zinc a été étudiée pour les réactifs bisalkylzinc hétérosubstitués.²⁷⁷ En effet, Il a été montré que les dérivés du type $\text{Zn}[(\text{CH}_2)_3 - \text{NMe}_2]_2$, $\text{Zn}[(\text{CH}_2)_3 - \text{OMe}]_2$ et $\text{Zn}[(\text{CH}_2)_3 - \text{SMe}]_2$, sont monomériques dans le benzène et exhibent en spectroscopie RMN ^{13}C un déblindage du signal correspondant au carbone CH_2 -hétéroatome Z, ce qui est indicatif d'une chélation de l'hétéroatome au Zn. Le déblindage décroît dans l'ordre $\text{CH}_2\text{-NMe}_2 > \text{CH}_2\text{-OMe} > \text{CH}_2\text{-SMe}$. Ce fait a aussi été confirmé par la capacité de ces composés à former des complexes avec la bipyridine qui respectent l'ordre $\text{Zn}[(\text{CH}_2)_3 - \text{NMe}_2] < \text{Zn}[(\text{CH}_2)_3 - \text{OMe}] < \text{Zn}[(\text{CH}_2)_3 - \text{SMe}]$. La structure du composé $\text{Zn}[(\text{CH}_2)_3\text{-SMe}]_2$ adopte donc une forme spiro et l'éventuelle présence d'une double liaison de configuration Z ne devrait pas altérer cette propriété (Figure 25).

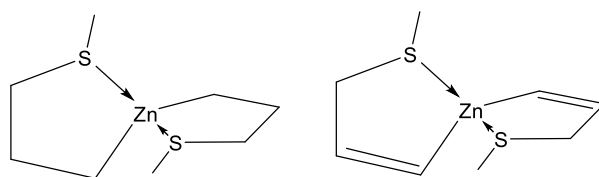


Figure 25 : Structure schématique du composé $\text{Zn}[(\text{CH}_2)_3 - \text{SMe}]_2$.

La présence de cet hétéroatome peut aussi donner lieu à des interactions intermoléculaires Zn-S responsable de la formation d'agrégats pouvant fatalement bloquer la promenade de métal. L'azote et l'oxygène sont bien connus pour contribuer à la formation d'agrégats par interactions intermoléculaires avec le zinc.^{278,279} Ce type d'interaction est beaucoup moins

décrit en ce qui concerne la formation d'agrégat favorisé par la présence de molécules soufrées. Un exemple rare est présenté en Figure 26.²⁸⁰

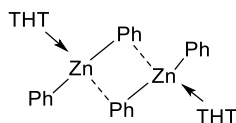


Figure 26 : Etat d'agrégation de Ph_2Zn en présence de tétrahydrothiophène (THT) et vu par DRX.

À la vue de ces deux premiers arguments et du bon compromis bénéfices/risques qu'ils peuvent représenter, les 5-halogénothiophènes porteurs d'un groupe partant en position benzylique apparaissent comme des candidats de choix pour envisager une première extension de la fonctionnalisation à distance par métallotropie sur des dérivés hétéroaromatiques permettant la formation monotopique et sélective de deux liaisons. Enfin, les transformations menées à partir de tels dérivés pourraient aboutir à des intermédiaires d'intérêt, par exemple pour la fabrication de médicaments,^{56,57} de polymères électroluminescents²⁸¹ et de films polymériques semi-conducteurs^{282,283} si la méthode d'oléfinatation à distance (Schéma 45, Chapitre 1) était applicable.

Bibliographie

Les exemples de métallation de substrats hétéroaromatiques par échange halogène / Zn d'hétérocycles promue par des tri- ou tétraalkylzincates lithium, respectivement mono- et dianioniques sont nombreux et concernent une gamme de substrats très variée. Ainsi, le groupe de Sakamoto a montré que le traitement de *N*-sulfonylindoles par le triméthylzincate de lithium permet l'échange I/Zn (Schéma 96). L'intermédiaire résultant de ce traitement réagit aisément avec le benzaldéhyde ou le bromure d'allyle. Aucun impact sur les rendements n'est constaté selon que l'halogène soit en position 2 ou 3 de l'hétérocycle. La présence d'un équivalent de tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) dans le milieu réactionnel permet une augmentation des rendements de 10 %.²⁸⁴

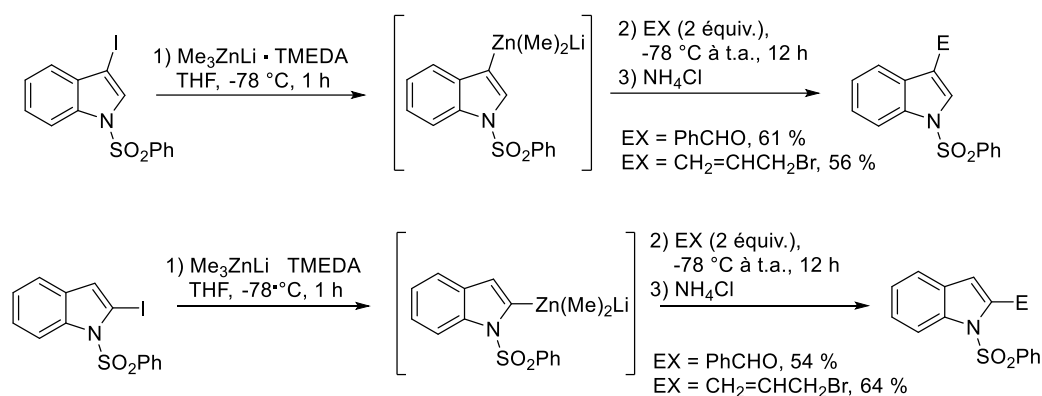


Schéma 96 : Réactions d'échange I/Zn à partir de *N*-sulfonylindoles promues par $\text{Me}_3\text{ZnLi} \cdot \text{TMEDA}$.

Les halogénopyridines appartiennent aussi à une classe de composés hétéroaromatiques sujette à l'échange halogène / Zn. Par exemple, la 3-bromopyridine réagit facilement avec $\text{Bu}_4\text{ZnLi}_2 \cdot \text{TMEDA}$ à température ambiante dans le toluène pour donner le produit de métallation correspondant (Schéma 97) permettant la fonctionnalisation ultérieurement par piégeage électrophile à l'iode.²⁸⁵ L'utilisation de quantités substœchiométriques de réactif (0,33 équivalent par rapport au substrat), montre que 3 des 4 groupements butyles participent à l'échange (cas de la 3-bromopyridine) tandis qu'un seul de ces groupements est impliqué pour des quantités stœchiométriques employées (1 équivalent de réactif utilisé pour deux substituants Br dans le cas de la 3,5-bibromopyridine).

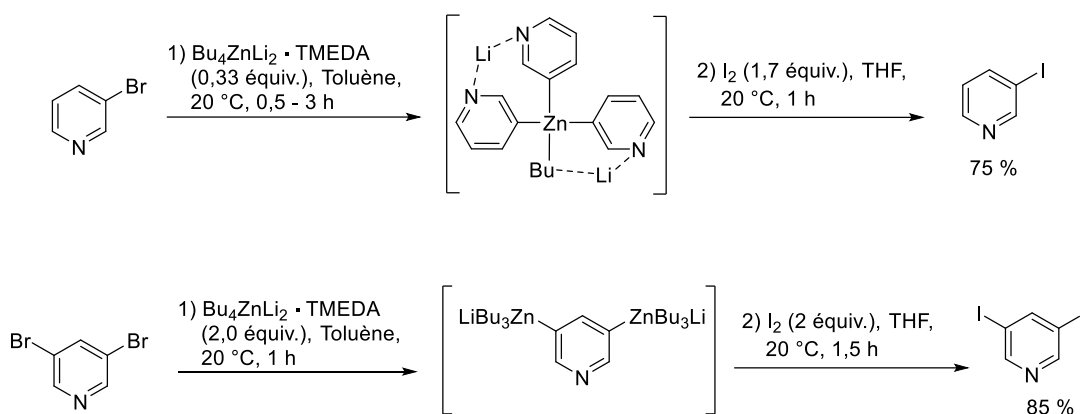


Schéma 97 : Échange Br / Zn sur des bromopyridines promu par $\text{Bu}_4\text{ZnLi}_2 \cdot \text{TMEDA}$.

Les halogénothiophènes semblent avoir reçus moins d'attention que leurs analogues hétéroaromatiques azotés mais ils ont déjà été mis en évidence au moins une fois comme pouvant subir l'échange halogène / Zn s'ils sont mis en réaction avec $t\text{-Bu}_4\text{ZnLi}_2$ à 0 °C dans le THF. En particulier, la réaction du 2-bromo-3-hexyl-5-iodothiophène avec $t\text{-Bu}_4\text{ZnLi}_2$ dans ces conditions durant deux heures donne lieu à un échange I/Zn de façon régiosélective. Cet intermédiaire métallé ouvre l'accès au poly(3-hexylthiophène) après chauffage du milieu réactionnel à 60 °C pendant deux heures en présence d'un catalyseur au nickel (Schéma 98).²⁸⁶

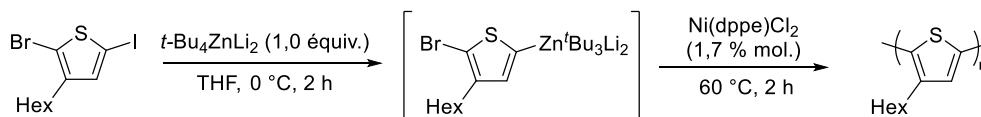


Schéma 98 : Synthèse d'un poly(3-hexylthiophène) suite à un échange I / Zn.

L'échange halogène / métal n'est pas la seule approche pour accomplir la métallation d'un hétérocycle aromatique, les stratégies par déprotonation/métallation promues par des TMP-dialkylzincates de lithium faisant office d'alternative efficace. Les travaux de Kondo et Sakamoto en sont de bonnes illustrations.⁸⁹ L'hydrogène porté par le carbone en position α de l'hétéroatome de la pyridine, quinoline, isoquinoline ainsi que de dérivés du thiophène ou du furane présente une valeur de pK_a adéquate pour autoriser la déprotonation / zincation à température ambiante par assistance de la TMP incorporée dans la structure du zincate mixte $t\text{Bu}_2(\text{TMP})\text{ZnLi}$ utilisé comme réactif à hauteur de deux équivalents pendant trois heures (Schéma 99). La déprotonation / zincation assistée par TMP délivre le di-*tert*-butylhétéroarylzincate et de la TMPH qui réagissent ensemble pour donner un TMP-*tert*-

butylhétéroarylzincate de lithium ouvrant l'accès à la production d'un 2-iodohétéroaryle par réaction avec l'iode (Schéma 99).

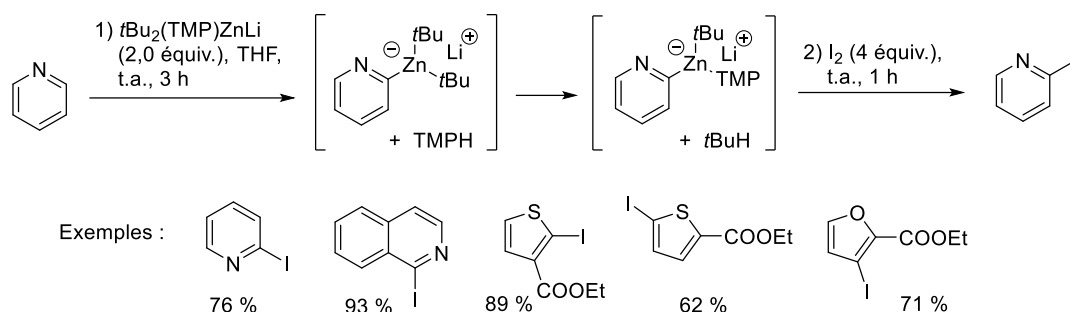


Schéma 99 : Métalement par déprotonation promue par le TMP-zincate.

Dans le cas d'une pyridine non-symétrique, la gêne stérique apportée par un groupement butyle ou hexyle en position 3 rend la déprotonation/métalement/iodation régiosélective de la position en α de l'azote la moins encombrée. Le diéthérate de trifluorure de bore sert ici à activer les positions 2 et 6 de l'hétérocycle (Schéma 100).²⁸⁷

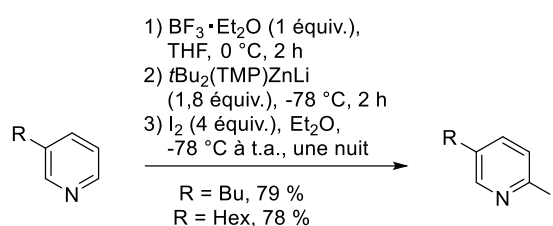


Schéma 100 : Déprotonation/métalement régiosélective d'une pyridine non symétrique.

Il est intéressant de noter qu'une modulation de la régiosélectivité de la déprotonation / métalement de la pyridine est envisageable par simple variation de la température et du temps de réaction. Alors que le traitement de la pyridine par $t\text{Bu}_2(\text{TMP})\text{ZnLi}$ à 25 °C pendant 3 heures fournit exclusivement la 2-iodopyridine après ajout d'iode (Schéma 101a), le raccourcissement du temps de réaction à 1 h et une diminution de 20 °C de température permettent l'obtention sélective de la 4-iodopyridine (Schéma 101b).²⁸⁸ Ceci s'explique par le fait que la 4-iodopyridine est le produit cinétique de la réaction de déprotonation, donc issu de la réaction avec l'hydrogène le plus acide, tandis que la 2-iodopyridine est le produit issu du contrôle thermodynamique de la réaction de déprotonation/métalement, donc celui stabilisé par le doublet non-liant de l'azote.

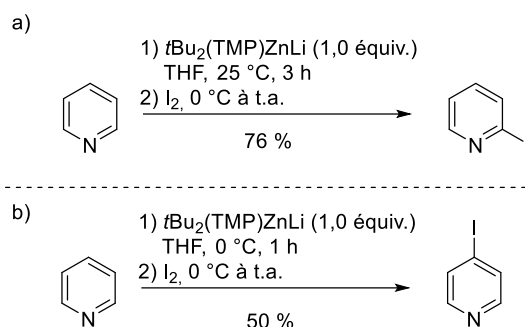


Schéma 101 : Modulation de la régiosélectivité de la déprotonation/métallation promue par le TMP-zincate.

Un changement de la base incorporée dans le réactif zincate mixte, par exemple la diisopropylamine (DA) à la place de la TMP, offre l'opportunité d'atteindre des régiosélectivités différentes.⁹⁰ Ainsi, le traitement de la 2- ou 3-bromopyridine avec $t\text{Bu}_2(\text{TMP})\text{ZnLi}$ à température ambiante dans Et_2O fournit systématiquement l'hétérocycle iodé en α de l'azote après piégeage à l'iode de l'intermédiaire de déprotonation/zincation (Schéma 102). A *contrario*, un traitement des mêmes substrats avec $t\text{Bu}_2(\text{DA})\text{ZnLi}$ à -20 ou 0 °C dans le même solvant mène, après ajout de I_2 , au produit iodé en α du brome et jamais en α .

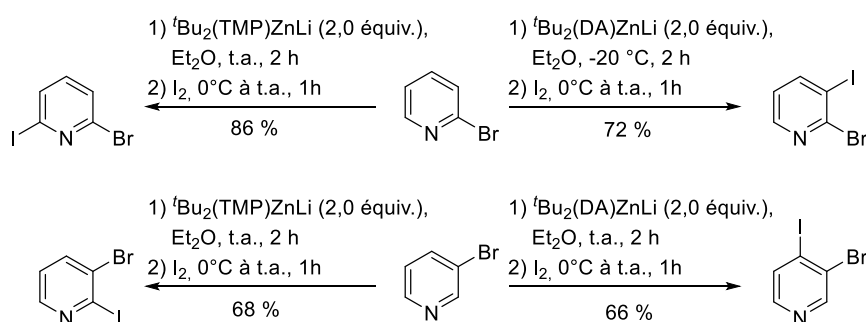


Schéma 102 : Déprotonation sélective par N-zincates : $t\text{Bu}_2(\text{TMP})\text{ZnLi}$ vs $t\text{Bu}_2(\text{DA})\text{ZnLi}$.

Le mélange $\text{LiTMP}/\text{ZnCl}_2$ est également efficace pour la déprotonation/métallation d'hétérocycles aromatiques. Cette approche a déjà fait l'objet d'un commentaire détaillé au chapitre précédent (Schéma 51, Chapitre 2) et est illustrée par de nombreux exemples dans la littérature dont bon nombre d'entre eux ont été développés par le groupe Mongin. La réaction affichée au Schéma 103 est représentative du potentiel synthétique de cette approche.²⁸⁹ La déprotolithiation/zincation de la 9H-thioxanthen-9-one en deux étapes par un tel mélange à -30 °C dans le THF suivi d'une iodation conduit sélectivement au 1-iodo-9H-thioxanthen-9-one

avec un rendement de 80 %. La formation de liaison C-N cuprocatalysée à partir du dérivé iodé précédemment synthétisé fournit ensuite le thiochromeno[4,3,2-de]quinazolin-2-amine aux propriétés inhibitrices d'activité kinase par liaison aux complexes PIM1 et cycline A : Cdk2.

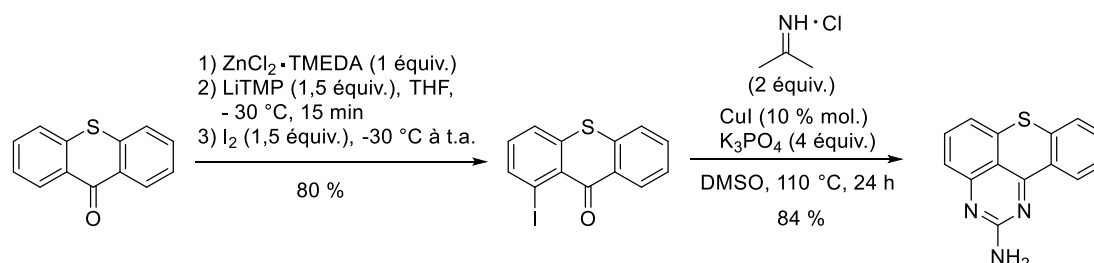


Schéma 103 : Synthèse de la thiochromeno[4,3,2-de]quinazolin-2-amine impliquant une déprotolithation/zincation/iodation.

Le chapitre 2 a mis en lumière et de façon détaillée des possibilités de séquence de déprotonation/zincation/homologation/désaromatisation d'hétérocycles azotés dépourvus de groupe partant (Schéma 72, Schéma 73 et Schéma 74, Chapitre 2).^{240–243,245} Certaines d'entre elles sont données ou rappelées au Schéma 104 et concernent l'isoquinoline, la pyrazine et l'acridine. L'aromaticité est restaurée si un oxydant (par exemple DDQ ou l'oxygène moléculaire) en fin de séquence réactionnelle.

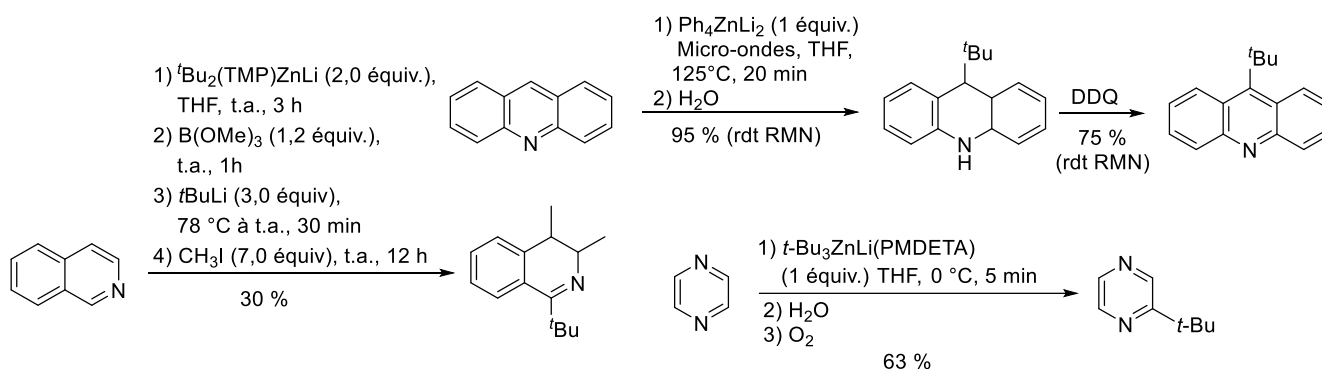


Schéma 104 : Exemples de métallation/homologation/désaromatisation d'hétérocycles azotés.

Bien qu'il n'y ait pas de précédent de littérature au sujet de séquences de zincation/homologation/désaromatisation à partir de dérivés du thiophène, furane, ou pyrrole, certains travaux laissent entendre qu'un tel enchaînement d'événements réactionnels serait envisageable sur ce type de substrat. Plusieurs réactions pallado-catalysées d'allylation

sélective à distance ont été rapportée à partir du 2-(chlorométhyl)thiophène, 2-(chlorométhyl)furane et 2-(chlorométhyl)pyrrole (Schéma 105).¹⁰ La transformation s'effectue en conditions douces (température ambiante) avec l'allyltributylstannane comme réactif et selon un mécanisme impliquant un complexe $(\eta^3\text{-benzyl})(\eta^1\text{-allyl})\text{Pd}(\text{PPh}_3)$ comme intermédiaire donnant lieu à une allylation intramoléculaire à distance et une désaromatisation. L'aromaticité est restaurée par prototropie-[1,5] sauf bien sûr si l'allylation conduit à la formation d'un carbone quaternaire.

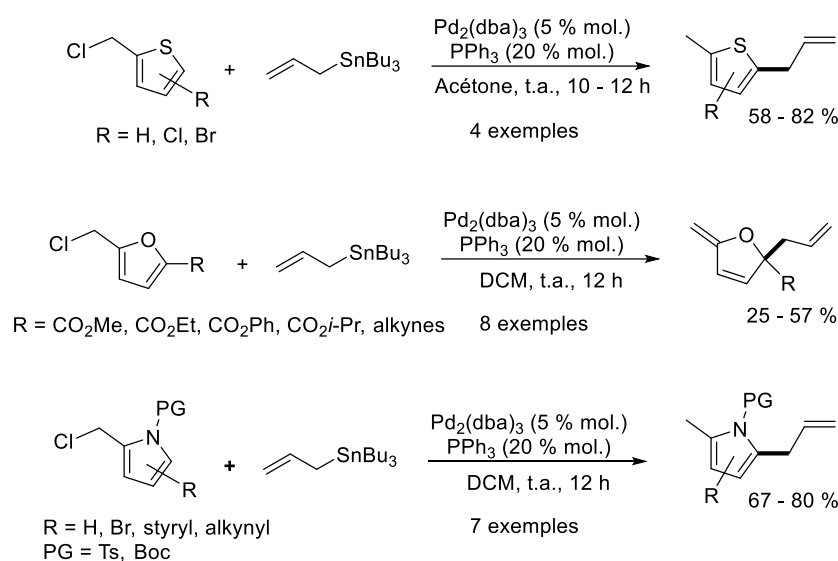


Schéma 105 : Allylation intramoléculaire à distance d'hétérocycles aromatiques à 5 chaînons.

Plusieurs conclusions peuvent être déduites de l'état de l'art sélectif dressé ci-avant. (1) Les bromo- et iodothiéroaryles, y compris les dérivés du iodothiophène (Schéma 98), sont enclins à subir des métallations par échange I/Zn promus par des tri- ou tétraorganozincates de lithium. (2) Des protocoles sont rapportés pour la zincation/homologation/désaromatisation d'hétérocycles azotés promue par des organozincates de lithium mais aucun concernant des dérivés thiophéniques. (3) Cependant, la réaction pallado-cataysée d'allylation intramoléculaire à distance du 2-(chlorométhyl)thiophène faisant intervenir une désaromatisation et une réaromatisation par prototropie pourrait laisser présager, mais sans certitude, que le 5-iodothiophène décoré d'un groupement partant en position benzylique soit disposé à subir un tel enchaînement d'évènements si traité par un triorganozincate de lithium. (4) Toutefois, nous ne disposons vraisemblablement pas de donnée sur la potentielle tolérance de groupe partant en position benzylique vis-à-vis d'un tri- ou tétraorganozincate de lithium.

(5) Enfin, comme énoncé en introduction du chapitre, la littérature ne fait état d'aucune fonctionnalisation à distance sur polyène conjugué hétérocyclique par promenade métallique. Nous avons donc ambitionné de pallier le déficit important d'informations évoqué aux points (3), (4) et (5) susmentionnés.

Partie H : Étude de la fonctionnalisation à distance de thiophène benzylique

Les trois défauts d'information signalés lors du bilan de l'état de l'art nous imposent trois objectifs que nous avons cherché à atteindre selon une approche globale résumée au Schéma 106 au travers de trois voies mécanistiques hypothétiques.

Considérons la plateforme unique correspondant à un dérivé du 5-iodothiophène porteur d'un groupement partant en position benzylique GP (GP = OMs, Cl, OP(O)(OEt)₂, X = I ou Br). Son traitement par deux équivalents de trialkylzincate de lithium au dialkylthiénylzincate de lithium **A** par échange X/Zn conformément aux données de la littérature (voie 1), à moins d'une intolérance du groupement partant en position benzylique vis-à-vis du réactif. La distance plus courte que celle dans **1a** entre le site de métallation et la position occupée par le groupement partant dans **A** (Schéma 78, Chapitre 2) devrait rendre possible une interaction forte Li-GP définie au chapitre 2 comme indispensable pour le déclenchement d'une séquence homologation / désaromatisation / métallotropie [1,3] menant à **B**. Aucun verrou n'est attendu concernant la désaromatisation puisque l'énergie de stabilisation aromatique est proche de celle du motif phényle de **1a**. En l'absence d'interaction S-Zn intramoléculaire (interaction transannulaire permise par une perte hypothétique de planéité du cycle dans **B**) ou intermoléculaire (formation d'un agrégat) inhibitrice de la promenade métallique, un second réarrangement métallotropique-[1,3] fournirait un organozincique converti en organozincate **C** par échange de ligand par réaction avec le deuxième équivalent de réactif initial (R¹)₃ZnLi disponible dans le milieu réactionnel. **C** conduirait enfin au composé **17** par réaction avec un électrophile. **La voie 1 représente donc une fonctionnalisation à distance par double réarrangement métallotropique-[1,3].**

Si le groupement partant n'est pas toléré lors du traitement initial du substrat par deux équivalents de réactif hétérobémétallique, une substitution de type S_N2 d'un premier équivalent du réactif sur la position benzylique pourrait se produire et donner l'intermédiaire homologué **D**. Ce scénario n'est pas à exclure si le réactif utilisé est un zincate monoanionique R₃ZnLi et sûrement très probable s'il s'agit d'un zincate dianionique R₄ZnLi réputé plus réactif (cas évoqué dans la voie 2).^{81,82} Le second équivalent de réactif initial reste disponible pour une métallation par échange X/Zn de **D** conduisant à **E**. Le piégeage électrophile de ce dernier conduirait alors à **18**. Cette voie ne peut mener sélectivement à **18** que si l'addition du réactif sur la position benzylique se fait avant l'échange X/Zn. La compétition possible entre les deux

étapes représente certainement un verrou de taille à lever. **Cette voie 2 consiste en une substitution / zincation en tandem.**

Enfin, si des interactions Zn-S intra- ou intermoléculaires à l'issue de la formation de **B** ralentissent, ou bloquent, la promenade du Zn, il est envisageable que la conversion de l'organozincique en organozincate de lithium, du fait la disponibilité d'un second équivalent de $(R^1)_3ZnLi$ dans le milieu, se fasse plus vite qu'une seconde métallotropie-[1,3] (voie 3). Si tel était le cas, l'organozincate allylique **F** potentiellement stable (Des allylzincates de lithium ont déjà pu être recristallisés et caractérisés par DRX ²⁹⁰) serait produit au lieu de l'organozincate de lithium **C**. **F** donnerait alors accès au composé **19** fonctionnalisé sur une position non-préactivée par réaction avec un électrophile E-X. **La voie 3 peut être définie comme une fonctionnalisation à distance par mono-réarrangement métallotropie-[1,3].**

Selon l'état actuel des connaissances, rien ne nous permet de prédire que les conditions réactionnelles développées au chapitre 1 et appliquées à **16a** (Schéma 107) puissent permettre d'obtenir **17** sélectivement. Si les trois hypothèses venaient à se confirmer, une compétition pourrait livrer à la fois **17**, **18** et **19** à partir de **16** et contribuerait à diminuer fortement l'intérêt synthétique. Le contrôle des trois voies représenterait certes un défi de taille, mais permettrait de répondre intégralement au déficit de la littérature pointé auparavant dans le cadre d'un travail unique.

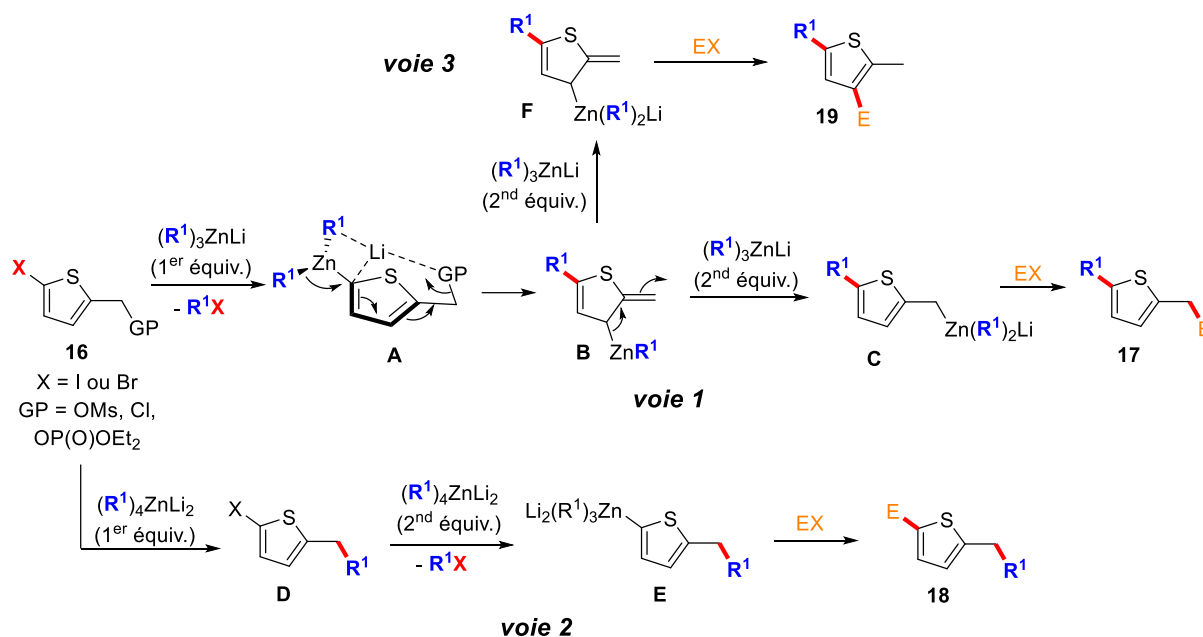
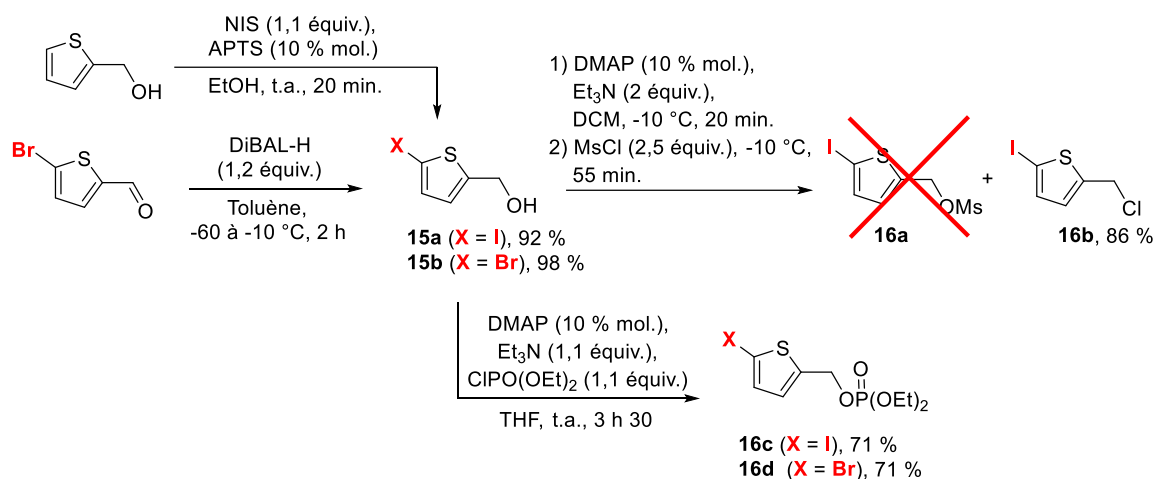


Schéma 106 : Hypothèses et objectifs pour la fonctionnalisation à distance de dérivés 5-halogénothiophènes benzyliques.

H. 1. Synthèse des substrats de départ

La voie de synthèse des composés **16** a été conçue à partir du 2-thiophéneméthanol et du 5-bromo-2-thiophénecarboxaldéhyde, tous deux commercialement disponibles (Schéma 107). La mise en réaction du thiophéneméthanol avec le *N*-Iodosuccinimide (NIS) en présence d'une quantité catalytique d'acide paratoluènesulfonique (APTS) dans l'éthanol pendant 20 min à température ambiante permet la synthèse du 5-iodo-2-thiophéneméthanol **15** avec un rendement isolé de 92 %.²⁹¹ La procédure triviale de mésylation requérant un mélange de DMAP et de triéthylamine avant addition de MsCl à 0 °C n'a conduit au produit attendu **16a** que sous forme de traces. Le groupe OM_s est en effet déplacé *in situ* par les ions chlorures provenant du chlorure de triéthylammonium généré au cours de la réaction, ce qui conduit à la production du composé chloré en position benzylique **16b**, au lieu de **16a**, avec un rendement isolé de 86 %. Le changement de température (-78 °C à la place de 0 °C) n'a pas modifié l'issue de la réaction. Les autres voies de synthèse alternatives testées (NaH/MsCl ; pyridine/Ms₂O) se sont également révélées infructueuses pour l'obtention de **16a**. Le composé **16c** porteur d'un phosphate de diéthyle en position benzylique a pu être obtenu via une procédure standard avec un rendement isolé de 71 %.²⁹² Ce groupement partant devrait être un bon compromis par rapport à OM_s. Sa structure proche de OM_s devrait lui permettre de jouer le même rôle d'agent stabilisateur d'un anion pseudobenzylique (voie **12d**, Schéma 90, Chapitre 2) et d'agent de traction du Zn facilitant la métallotropie-[1,3]. C'est au moins en partie confirmé par le succès des fonctionnalisations à distance réalisées à partir de **1e** et **1m** (Schéma 41, Schéma 42 et Schéma 43, Chapitre 1). Le substrat bromé **16d**, analogue de **16c** a été synthétisé par phosphatation de l'alcool correspondant **15b**, ce dernier ayant été obtenu quantitativement par réduction du 5-bromo-2-thiophénecarboxaldéhyde avec du DIBAL-H dans le toluène pendant 2 heures à -60 °C – -10°C. Ainsi, **16b**, **16c** et **16d** composent notre plateforme commune aux trois voies mécanistiques exposées au Schéma 107 et serviront de matériel de base pour l'étude globale.

Schéma 107 : Synthèse de la plateforme thiophénique de départ **16**.

H. 2. Voie 1 : Fonctionnalisation à distance par double réarrangement métallotropique-[1,3].

H. 2.1. Résultats préliminaires

La fonctionnalisation à distance par double réarrangement métallotropique-[1,3] (voie **1**) des dérivés 5-iodothiophènes **16b** et **16c**, porteurs respectivement des groupes partants chlorure et phosphate de diéthyle (OP(O)(OEt)₂), a été investiguée par analyse par CPG-SM des produits obtenus après hydrolyse des espèces organométalliques générée par un traitement avec deux équivalents de tributylzincate de lithium Bu₃ZnLi à diverses températures dans le THF et le 2-MeTHF (Tableau 4).

Le traitement de **16c** par deux équivalents de Bu₃ZnLi à -85 °C pendant 30 min fournit, après remontée en température à -40 °C pendant 1 h 30 et hydrolyse ultérieure le produit désiré **17a** et des produits d'homocouplage homologués de type Würtz **10'**, **11'** et **12'** (Figure 27) analogues aux composés **10-12** (Tableau 2, Chapitre 1) selon une distribution 20/80 en faveur de **10'-12'** (entrée 1). Ces conditions appliquées au dérivé **16b** porteur d'un groupement partant chlore délivre presque exclusivement **10'-12'**, **17a** n'étant alors détecté qu'à l'état de trace (entrée 2). Le raccourcissement de la distance entre le site de métallation C-I et le site de fonctionnalisation distant C-Cl comparée à celle dans le chlorure de 4-iodobenzyle permet cette fois-ci l'établissement de l'interaction Li-Cl indispensable pour autoriser l'homologation / désaromatisation / réarrangement métallotropique en chaîne.

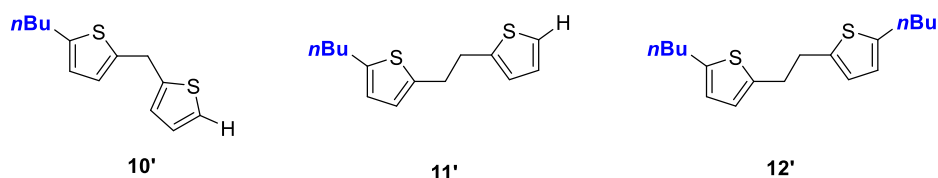


Figure 27 : Produits d'homocouplages type Würtz obtenus à partir de **16c** et **16b**.

Puisque le 2-MeTHF a été identifié précédemment (Chapitre 1, partie B) comme exerçant un rôle d'agent stabilisant du benzylzincate généré en fin de séquence et donc comme un inhibiteur de la formation de produits homologués d'homocouplage de type Würtz, nous avons poursuivi notre étude avec ce solvant. Ainsi, la même réaction à partir de **16b** conduite dans le 2-MeTHF à la place du THF, fournit cette fois-ci **17a** et les produits **10'**–**12'** selon une distribution 67/33 en faveur de **17a** (entrée 3). La distribution en faveur de **17a** est sensiblement améliorée lorsque **16c** est utilisé à la place de **16b** dans ce même solvant (entrée 4, ratio **17a**/**10'**–**12'** = 83/17). Ceci peut s'expliquer par le fait que le LiOP(O)(OEt)_2 généré au cours de la séquence est un meilleur agent stabilisant de l'anion pseudo-benzylique (conformément au rôle démontré par voie théorique pour LiOMs au chapitre 2) que LiCl. Finalement, le traitement de **16b** par deux équivalents de Bu_3ZnLi pendant 2 h à $-85\text{ }^\circ\text{C}$ et sans réchauffement du milieu à $-40\text{ }^\circ\text{C}$ avant hydrolyse fournit **17a** et **10'**–**12'** selon une distribution de 80/20 (entrée 5). Ce ratio est encore amélioré en faveur de **17a** lorsque le groupement partant de **16** est un phosphate (ratio de 90/10, entrée 6). Ces résultats contrastent avec les conditions développées au chapitre 1 à partir du substrat **1**. En effet, dans le cas du substrat **16**, le réchauffement du milieu réactionnel à $-40\text{ }^\circ\text{C}$ avant ajout de l'électrophile est contre-productif alors qu'il s'était toujours avéré nécessaire dans le cas de **1** pour que l'étape de migration-1,2 soit complète.

Tableau 4 : Résultats préliminaires pour la fonctionnalisation à distance par double réarrangement métallotropique-[1,3].^a

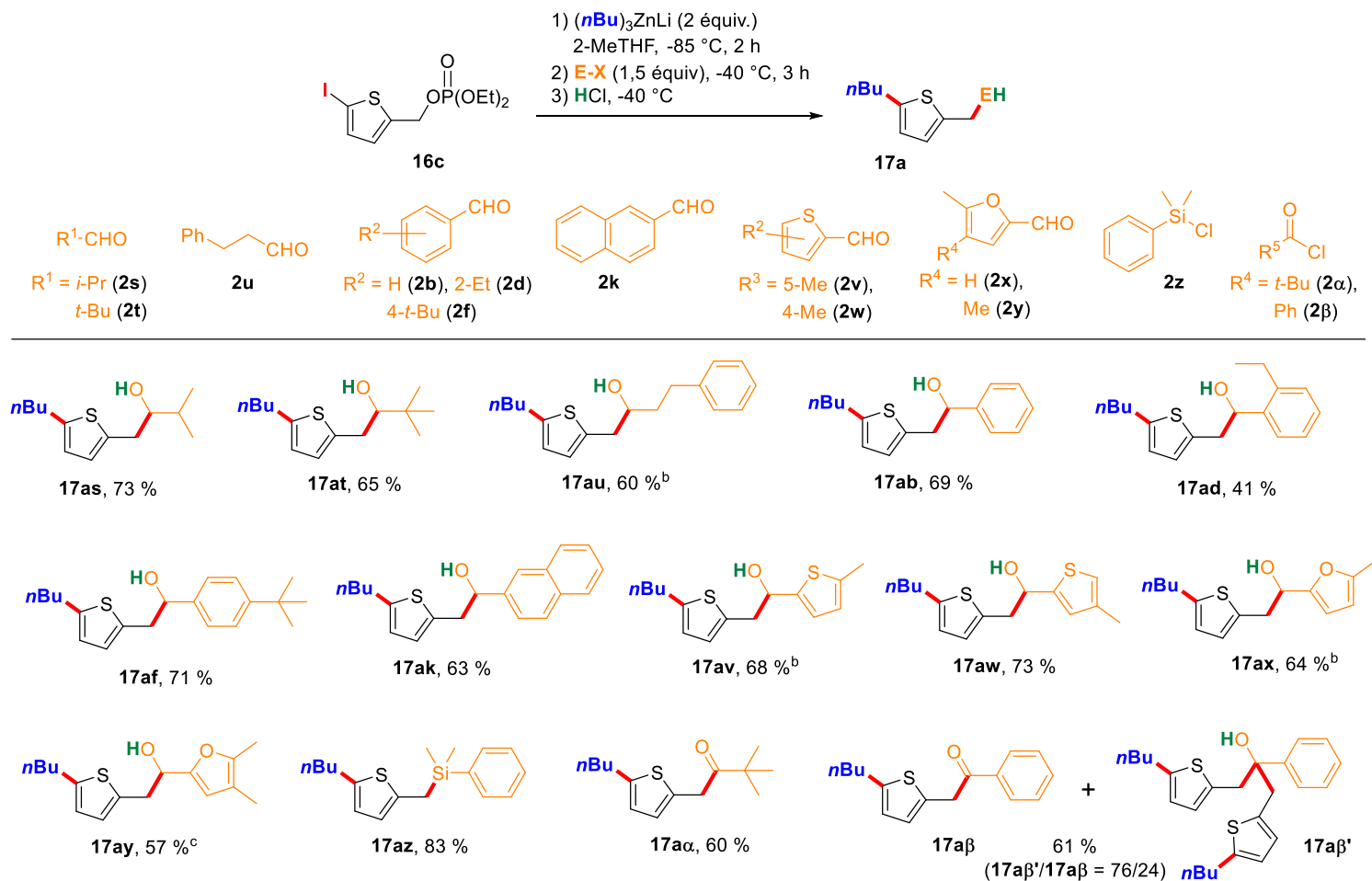
Entrée	Solvant	Température	16	GP	17a^b	10'-12'
1	THF	-40 °C	16c	OP(O)OEt ₂	20	80
2	THF	-40 °C	16b	Cl	Traces	~100
3	2-MeTHF	-40 °C	16b	Cl	67	33
4	2-MeTHF	-40 °C	16c	OP(O)OEt ₂	83	17
5	2-MeTHF	-85 °C	16b	Cl	80	20
6	2-MeTHF	-85 °C	16c	OP(O)OEt ₂	90	10

^aConditions : 1) **16** (0,6 mmol), Bu₃ZnLi (1,2 mmol), -85 °C, 30 min, solvant (10 mL) ; 2) température, 1 h 30 ; 3) HCl. ^bratio déterminé par CPG-SM, valeurs exprimées en %.

H. 2.2. Étude de la portée synthétique

Après quelques légères modifications, la portée synthétique de la méthode mise place a ensuite été logiquement examinée via la mise en réaction d'une gamme variée d'électrophiles avec le substrat **16c** préalablement traité avec *n*Bu₃ZnLi à -85 °C pendant 2 heures (Schéma 108). À l'issue de ce traitement, l'ajout de l'aldéhyde **2s** au milieu réactionnel à la même température conduit sélectivement à la formation de **17as** avec un rendement isolé de 63 %. La même opération reproduite avec une température d'ajout de **2s** à -40 °C puis agitation pendant 3 heures avec maintien de cette température a permis une augmentation du rendement isolé de **17as** de 10 %. L'intermédiaire clé réagissant avec l'électrophile paraît donc moins réactif que celui produit à partir du substrat **1** étudié au chapitre 1 puisqu'il était totalement converti par réaction avec des électrophiles similaires au bout de deux heures de réaction à -110 °C. L'emploi d'autres aldéhydes aliphatiques, soit encombré (**2t**), soit énolisable (**2u**) permet la synthèse des alcools homobenzyliques **17at** et **17au** avec des rendements satisfaisants, respectivement de 65 % et 60 %. Les aldéhydes aromatiques sont également disposés à réagir dans des proportions similaires aux aldéhydes aliphatiques. En effet, la mise en réaction du benzaldéhyde (**2b**), du 4-*t*-Bubenzaldéhyde (**2f**) ou encore du 2-naphtaldéhyde

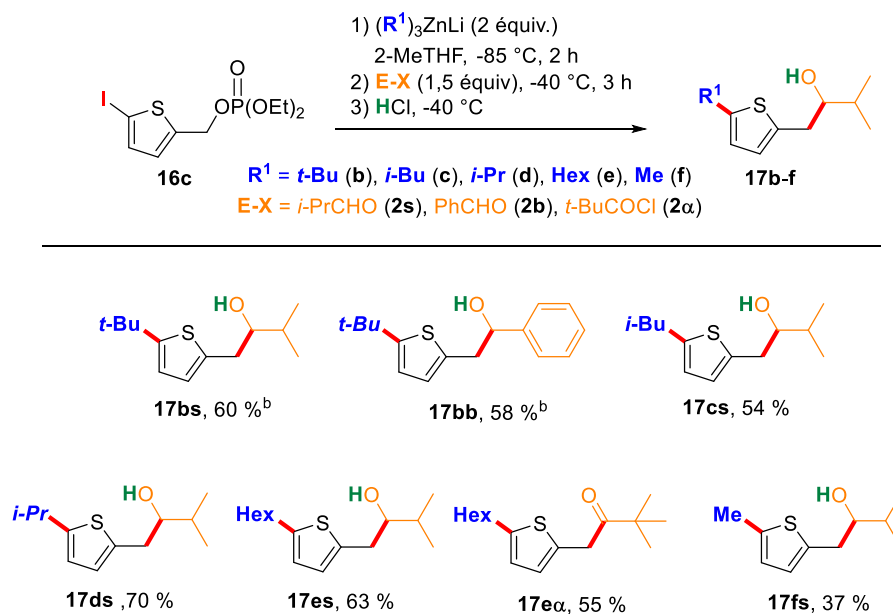
(**2k**) mène respectivement aux produits attendus **17ab**, **17af** et **17ak** avec des rendements avoisinant les 70 %. Toutefois, la présence d'un substituant électrodonneur +I désactivant en position ortho du cycle aromatique de l'aldéhyde tel qu'un groupe éthyle (**2d**) fait chuter le rendement à 41 % (voir **17ad**). Les conditions réactionnelles tolèrent bien les dérivés du formylthiophène (**2v**, **2w**), les produits correspondant **17av** et **17aw** étant eux aussi isolés avec des rendements autour de 70 %. Malgré le fait que les dérivés du furfural tels que **2x** et **2y** peuvent conduire à des dérivés du furfurols réputés fragiles en chimie organométallique (puisque sujet à des réarrangements par ouverture de cycle), les composés **17ax** et **17ay** ont pu être synthétisés avec des rendements satisfaisants à bons (64 et 57 % respectivement) lorsqu'ils sont purifiés sur colonne de silice passivée avec de la triéthylamine. Cette méthode de fonctionnalisation à distance perçue hypothétiquement comme résultant d'un double réarrangement métallotropique-[1,3] n'est pas restreinte aux aldéhydes en guise d'électrophiles puisque le chlorotriorganosilane (**2z**) permet la synthèse de **17az** avec un très bon rendement de 83 %. Les chlorures d'acide sont également susceptibles de réagir. Tandis que la mise en réaction du chlorure d'acide aliphatique encombré **2α** fournit le produit **17aα** avec un bon rendement (60 %), un rendement similaire global de 61 % est obtenu dans le cadre d'un mélange **17aβ'**/**17aβ** dans un ratio 76/24 en faveur du produit de double addition **17aβ'** si le chlorure d'acide aromatique **2β** est mis en jeu.



^aConditions : 1) **16c** (0,6 mmol), (*n*Bu)₃ZnLi (1,2 mmol), 2-MeTHF (10 mL), -85 °C, 2 h ; 2) **E-X** (0,9 mmol), -40 °C, 3 h ; 3) HCl 1M (8 mL), -40 °C ; rendements isolés. ^b**E-X** ajouté à -40 °C et temps d'agitation de 3 h à -20 °C. ^c**E-X** ajouté à -40 °C et temps d'agitation de 16 h à -20 °C.

Schéma 108 : Portée synthétique de l'hypothétique fonctionnalisation à distance à par double réarrangement métallotropique-[1,3].^a

L'étape d'homologation n'est pas restreinte à la migration-1,2 d'un ligand *n*Bu. Les ligands *t*-Bu, *i*-Bu, *i*-Pr ou encore Hex sont également disposés à effectuer ce type de transformation comme montré au Schéma 109. En effet, la réaction d'homologation procède aisément avec *t*-Bu₃ZnLi (**b**), *i*-Bu₃ZnLi (**c**), *i*-Pr₃ZnLi (**d**) et Hex₃ZnLi (**e**) employés comme réactifs, les composés **17b-e** ayant été isolés avec des rendements toujours supérieurs à 54 %. Il convient de noter que les conditions réactionnelles mettant en jeu le réactif **b** et permettant la synthèse de **17bs** et **17bb** avec des respectifs de 60 % et de 58 % nécessitent une température plus élevée (-20 °C au lieu de -40 °C) avant le piégeage électrophile, sous peine d'obtenir un rendement inférieur de 9 %. Par rapport à l'étude menée au chapitre 1, un contraste expérimental notable est à souligner concernant l'aptitude de Me₃ZnLi à promouvoir la migration-1,2 du ligand Me après l'échange I/Zn. Ainsi, alors que le traitement initial de **1g** par Me₃ZnLi et ajout ultérieur de **2l** n'avait conduit qu'à un mélange complexe de produits, la même réaction entre (Me)₃ZnLi et **16c** à -85 °C pendant 2 h suivie du piégeage par **2s** à -40 °C pendant 3 h a abouti à la formation de **17fs** à hauteur de 37 %. Inversement, lorsque (Me)₃ZnLi fut remplacé par le zincate hybride Me₂(Ph)ZnLi dans le cas d'une réaction avec **1g** impliquant **2l** comme électrophile, le produit espéré **3gl** a pu être obtenu avec un rendement de 31 % alors que ce même zincate hybride n'a donné lieu à aucune réaction d'homologation.



^aConditions : 1) **16c** (0,6 mmol), (R¹)₃ZnLi (1,2 mmol), 2-MeTHF (10 mL), -85 °C, 2 h ; 2) E-X (0,9 mmol), -40 °C, 3 h ; 3) HCl 1M (8 mL), -40 °C ; rendements isolés. ^bE-X ajouté à -40 °C et temps d'agitation de 3 h à -20 °C.

Schéma 109 : Portée synthétique des réactifs trialkylzincates de lithium.^a

Bien que la portée synthétique de la méthode paraisse étendue, un certain nombre de limites a été relevé (Schéma 110). Notamment, les aldéhydes aromatiques et hétéroaromatiques halogénés réagissent difficilement. Par exemple, lorsque le *p*-bromobenzaldéhyde **2h** est utilisé comme électrophile, le composé **17ah** n'a pu être isolé qu'avec un rendement 38 %. Son analogue chloré **2g** n'a, quant à lui, donné lieu à aucune réaction. Les aldéhydes hétéroaromatiques halogénés **2γ** et **2δ** n'ont donné accès aux composés espérés **17aγ** et **17aδ** qu'à l'état de trace (rendement estimé inférieur à 7 % par CPG-SM). Enfin, la mise en réaction de **2i** en tant qu'électrophile s'est révélée totalement infructueuse, aucune trace de **17ai** n'ayant été détectée par CPG-SM et chromatographie sur couche mince.

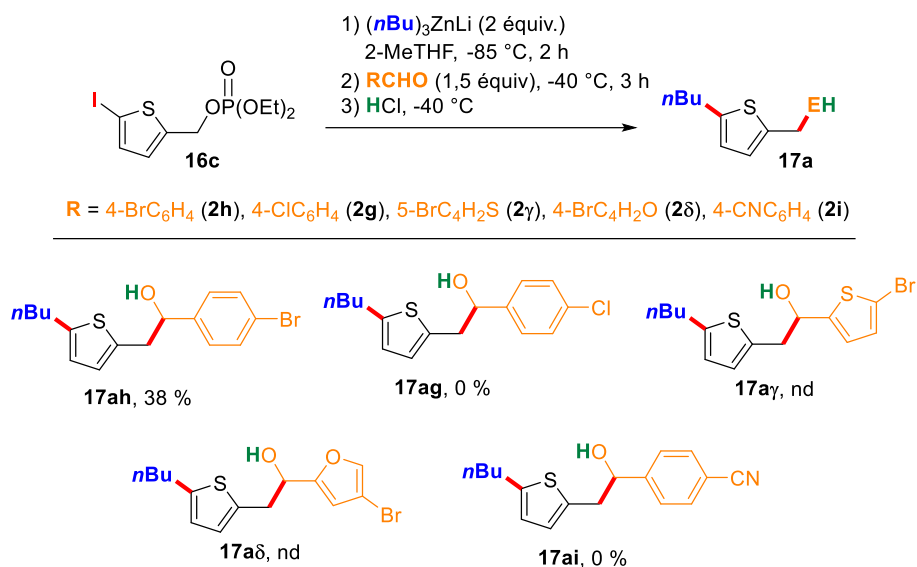


Schéma 110 : Limitation de la fonctionnalisation à distance procédant hypothétiquement par double réarrangement.

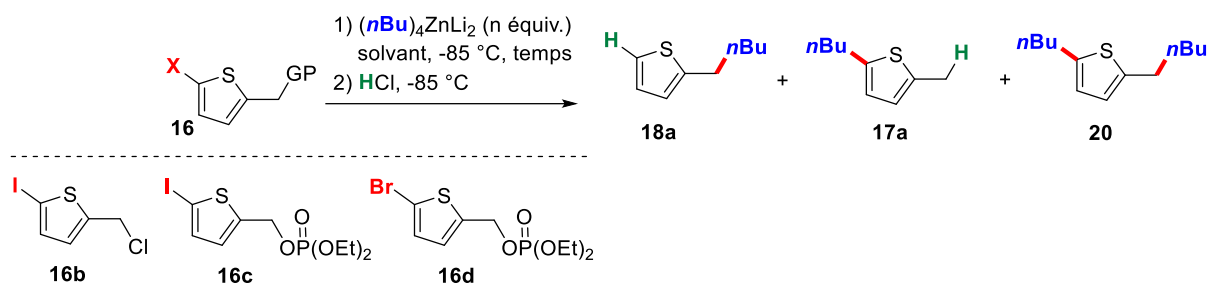
H. 3. Voie 2 : Substitution / Zincation en tandem.

H. 3.1. Résultats préliminaires et optimisation

L'étude expérimentale concernant la voie **1** (Schéma 106) a mis en évidence qu'un organozincate de lithium tricoordonné monoanionique R_3ZnLi était tolérant vis-à-vis d'un groupement partant en position benzylique du thiophène. Qu'en est-il pour son analogue tétracoordonné dianionique R_4ZnLi_2 notoirement plus nucléophile ?

La mise en réaction de **16c** avec deux équivalents de réactif zincate de lithium dianionique Bu_4ZnLi_2 à $-85\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant deux heures dans le 2-MeTHF suivie d'une hydrolyse à cette température donne accès au composé **18a** résultant d'une substitution sur réactif/zincation par échange I/Zn en tandem (voie **2**, Schéma 106) mais aussi au **20** avec une distribution **18a/20** estimée par CPG-SM de 39/61 en faveur de **20** (Tableau 5, entrée 1). La formation de **20** en tant que produit majoritaire indique que les voies **1** et **2** sont clairement en compétition, ce produit étant très probablement le fruit de la réaction de l'intermédiaire de type **C** dans sa version dianionique avec le *n*-BuI généré lors de l'étape d'échange I/Zn. Le 2-MeTHF a été identifié comme un promoteur de l'homologation par migration-1,2 de ligand Bu du zinc. Par extension, il peut être considéré comme un accélérateur de la voie **1** au détriment de la voie **2**. C'est effectivement ce qui est constaté lorsque ce solvant est remplacé par le THF. En effet, l'utilisation du THF au lieu du 2-MeTHF améliore sensiblement le ratio **18a/20** en faveur de **18a** (ratio de 65/35, entrée 2). Par conséquent, le 2-MeTHF promeut une fonctionnalisation à distance procédant par deux hypothétiques réarrangements métallotropiques-[1,3] consécutifs (voie **1**, Schéma 106) lorsqu'un zincate de lithium tétracoordonné dianionique est employé comme réactif alors que le THF promeut une réaction de substitution sur la position benzylique et une zincation par échange I/Zn en tandem. Ni la modification du temps de réaction, ni le changement du groupement partant (GP = Cl au lieu de $OP(O)OEt_2$) n'ont eu d'influence significative sur le ratio **18a/20** en prenant pour solvant le THF (entrées 3 et 4 à comparer avec l'entrée 2). Les réactions menées avec d'autres solvants, à savoir l'éther diéthylique, peu polaire et peu coordonnant (entrée 5) ou le toluène apolaire non coordonnant (entrée 6) se sont révélées infructueuses. Non seulement l'utilisation de ces solvants ne permet pas d'obtenir **18a** de façon majoritaire, mais elle contribue aussi à la formation de sous-produits en quantité importante et que nous n'avons pas réussi à identifier.

Il convient de souligner que ces réactions dans l'éther et le toluène ont permis de piéger et d'identifier **17a** comme produit minoritaire (provenant clairement de la voie **1**), ce qui appuie fortement (1) l'existence d'une compétition voie **1**/ voie **2** (2) le fait que le produit **20** est un produit issu de la voie **1**. Dès lors, la suppression de la voie **1** au bénéfice de la voie **2** dépend de notre capacité à contrôler les cinétiques des deux premières étapes élémentaires constitutives de la voie, à savoir l'échange halogène/métal et l'addition de Bu_4ZnLi_2 sur le carbone benzylique porteur du groupement partant. Autrement dit, la voie **2** ne peut être privilégiée que si l'échange halogène/métal se déroule significativement moins rapidement que l'addition de Bu_4ZnLi_2 sur le carbone benzylique du substrat. Deux options sont possibles pour un tel scénario : soit la variation de la concentration en réactif, soit le remplacement de l'halogène. Les réactions d'échange halogène/Li sont connues de longue date pour être d'ordre 1 en réactif et substrat²⁰⁴ et cette donnée pourrait potentiellement être valable lorsque des organozincates de lithium sont mis en jeu dans de telles réactions. Dans ce contexte, une variation à la hausse ou à la baisse de la concentration de réactif initial Bu_4ZnLi_2 pourrait influencer largement sur la vitesse de l'échange I/Zn. Cependant, ce raisonnement n'a pas permis d'atteindre notre objectif. L'utilisation de quantité moindre de réactif initial (1,1 ou 1,5 équivalent de Bu_4ZnLi_2) livre en effet le trio **18a/17a/20** avec une distribution de l'ordre de 40/45/15 que la réaction soit exécutée dans le THF ou le 2-MeTHF (entrées 7-9) tandis qu'une quantité nettement plus élevée supprime la formation de **17a**, mais délivre toujours **18a** concomitamment à **20** avec une distribution 65/35 (entrée 10). Ce raisonnement contre-productif, basé sur les variations de concentration en réactif, peut s'interpréter par l'implication dans le mécanisme d'agrégats dont la formation et/ou la complexité est évidemment dictée par ce paramètre. Nous avons donc tourné notre attention vers la seconde option : le remplacement de la liaison C-I par C-Br, cette dernière étant notoirement réputée pour être peu sensible aux réactions d'échange Br/Zn avec des zincates de lithium dianionique à -85 °C mais disposée à réagir dans ce type de réaction à des températures plus élevées.⁸¹ Cette option s'est avérée payante puisque la mise en réaction du substrat **16d** (X = Br ; GP = OP(O)OEt₂) avec Bu_4ZnLi_2 à -85 °C dans le THF pendant 2 h suivi d'une hydrolyse livre presque exclusivement le composé **18a** (entrée 11).

Tableau 5 : Optimisation de la voie de substitution de ligand R / zincation en tandem.^a

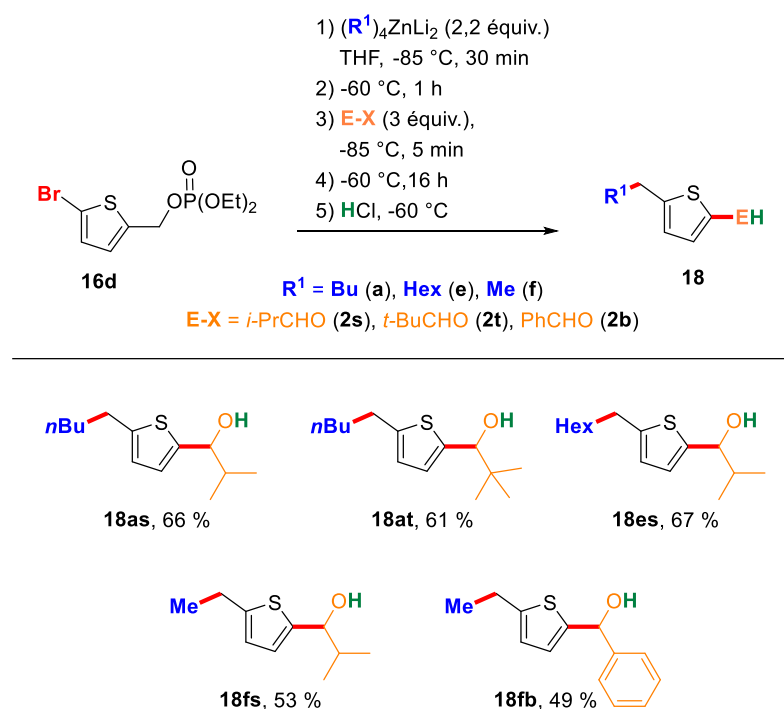
Entrée	16	Solvant	Équiv.	Temps	18a ^b	17a ^b	20 ^b
1	16c	2-MeTHF	2	2 h	39	-	61
2	16c	THF	2	2 h	65	-	35
3	16c	THF	2	5, 10, 30, 60 min	66	-	34
4	16b	THF	2	30 min	60	-	40
5	16c	Et ₂ O	2	10 min	18	8	30 ^c
6	16c	Toluène	2	10 min	53 ^c	6	6 ^c
7	16c	2-MeTHF	1,1	2 h	37	42	21
8	16c	THF	1,1	2 h	40	45	15
9	16c	THF	1,5	2 h	43	38	19
10	16c	THF	3	2 h	65	-	35
11 ^d	16d	THF	2	1 h	83	-	17

^aConditions : 1) **16** (0,6 mmol), Bu₄ZnLi₂, -85 °C, temps, solvant (10 mL) ; 2) HCl (2 mL), -85 °C. ^bratio déterminé par CPG-SM, valeurs exprimées en %. ^cainsi qu'un certain nombre de sous-produits. ^dréaction à -60 °C.

H. 3.2. Examen de la portée synthétique

Les conditions réactionnelles de substitution / zincation en tandem rapportées à l'entrée 11 du Tableau 5 ont ensuite été mis à profit pour la synthèse monotope de thiophènes homologués sur position benzylique et fonctionnalisés sur site aromatique initialement porteur de l'halogène (et non plus en position benzylique préactivée). Après de légères modifications de celles-ci (traitement initial de **16d** par 2,2 équivalents de Bu₄ZnLi₂ à -85 °C pendant 30 min dans le THF puis réchauffement à -60 °C pendant 1 h avant addition de **2s** à -85 °C et agitation à -60 °C pendant 16 h), **18as** a pu être synthétisé avec un rendement isolé de 66 % (Schéma 111). Les mêmes conditions, mais avec un traitement initial à -60 °C au lieu

de -85 °C n'ont conduit qu'à **18as** avec un rendement de 46 % et à des rendements similaires à ce dernier si la température de réaction après ajout de l'aldéhyde était de -40 °C. Ce résultat contraste avec la donnée de la littérature selon laquelle la liaison Zn-C_{n-Bu} serait plus labile qu'une liaison Zn-C_{Ar}. Même s'il y a bien une compétition de transfert de ligand hetAr *versus* n-Bu sur l'électrophile, ce résultat montre que le thiophène est transféré prioritairement. Ainsi, lorsque la réaction est conduite avec **2t** à la place de **2s**, le composé **18at** est produit avec un rendement du même ordre de grandeur que celui constaté pour **18as** (65 %). Cette séquence substitution / zincation en tandem est compatible avec d'autres tétraalkylzincates de lithium. Ainsi, la réaction mettant en jeu Hex₄ZnLi₂ en tant que réactif et **2s** en guise d'électrophile donne accès à l'alcool benzylique homologué **18es** avec un bon rendement de 67 %. Des résultats prometteurs ont aussi été obtenus avec le réactif Me₄ZnLi₂ lorsque **2s** ou l'aldéhyde aromatique **2b** sont impliqués dans la réaction, les produits correspondant **18fs** et **18fb** étant obtenus avec un rendement avoisinant 50 % et des marges de manœuvre existent pour une optimisation. L'étude la portée synthétique est toujours en cours de développement.



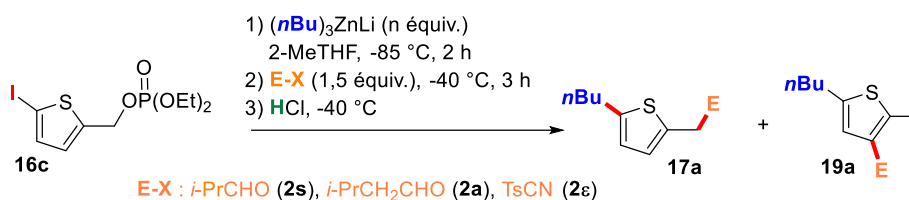
^aConditions : 1) **16d** (0,6 mmol), (R¹)₄ZnLi₂ (1,32 mmol), THF (10 mL), -85 °C, 30 min ; 2) -60 °C, 1 h ; 3) E-X (1,8 mmol), -85 °C, 5 min ; 4) -60 °C, 16 h ; 5) HCl 1M (8 mL), -60 °C ; rendements isolés.

Schéma 111 : Portée synthétique en cours de développement pour la substitution de ligand / zincation en tandem.^a

H. 4. Voie **3** : fonctionnalisation à distance par mono-réarrangement métallotropique-[1,3]

H. 4.1. Résultats préliminaires et optimisation

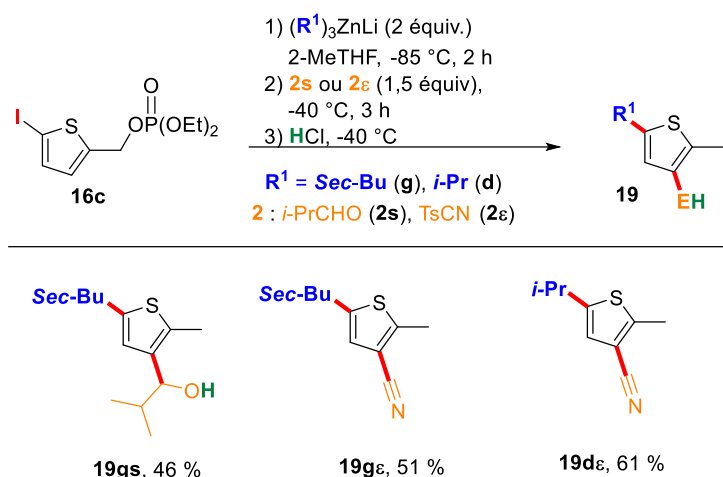
Pour mémoire, le traitement de **16c** par deux équivalents de Bu₃ZnLi à -85 °C pendant 2 heures, suivi de l'addition de **2s** à -40 °C conduisait, après agitation pendant trois heures à cette température, à la formation du produit **17as** avec un rendement isolé de 73 % (Schéma 108). Néanmoins, une trace de composé **19as** a pu être détectée par CPG-SM (Tableau 6, entrée 1). La formation de ce dernier peut être rationalisé par l'existence en solution d'un intermédiaire allylzincate de type **F** (Schéma 106) réagissant avec **2s**. Ce résultat confirme que la voie de fonctionnalisation à distance par mono-réarrangement métallotropique-[1,3] (voie **3**, Schéma 106) existe et serait en compétition avec la voie **1**, mais avec un très net avantage de la voie **1**. La même réaction réalisée avec une quantité inférieure en réactif pour un volume de solvant identique (1,3 équiv. de Bu₃ZnLi au lieu de 2 équivalents pour 10 mL de solvant) a permis d'obtenir le composé **19as** avec un rendement isolé de 23 % et le composé **17as** cette fois-ci sous forme de traces (entrée 2). La réaction avec des quantités similaires de réactifs, mais réalisée avec un électrophile moins encombré (**2a** au lieu de **2s**) produit à la fois **17aa** et **19aa** à hauteur de 20 % et 37 % respectivement (entrée 3) tandis qu'un retour à 2 équivalents de réactif et utilisation d'électrophile peu encombré TsCN (**2e**) aboutit à la synthèse sélective de **19ae** avec un rendement isolé de 25 % (entrée 4). L'ensemble de ces résultats préliminaires montre que non seulement l'intermédiaire allylzincate de type **F** (Schéma 106) est présent en solution, mais aussi que sa réactivité dépend de facteurs stériques et de concentrations en réactif. Ces deux facteurs permettent de déduire qu'il existe en solution sous la forme d'un agrégat plus ou moins complexe.

Tableau 6 : Résultats préliminaires pour la fonctionnalisation à distance par mono-réarrangement métallotropique-[1,3].^a

Entrée	2	Bu ₃ ZnLi	17a , % ^b	19a , % ^b
1	2s	2 équiv.	17as , 73 %	traces
2	2s	1,3 equiv.	17as , traces	19as , 23 %
3	2a	1,5 équiv.	17aa , 20 %	19aa , 37 %
4	2ε	2 équiv.	-	19aε , 25 %

^aConditions : 1) **16c** (0,6 mmol), Bu₃ZnLi (*n* équiv.), -85 °C, 2 h, 2-MeTHF (10 mL) ; 2) E-X (0,9 mmol), -40 °C, 3 h ; 3) HCl (8 mL), -40 °C. ^bRendements isolés.

Puisque la formation et/ou la réactivité de cet agrégat dépendent de facteurs stériques, nous avons poursuivi notre étude dans le cadre de réactions faisant intervenir des trialkylzincates avec des ligands pouvant induire une gêne stérique plus forte que celle qui pouvait être causée par le ligand *n*-Bu. Ainsi, la même réaction qui permettait la synthèse sélective de **17as** (Schéma 108 et Tableau 6, entrée 1) avec 2 équiv. de (*n*-Bu)₃ZnLi, livre sélectivement **19gs** sans qu'aucune trace de **17** ne soit visible dans le brut réactionnel si 2 équivalents de (*Sec*-Bu)₃ZnLi sont employés (Schéma 112). L'utilisation de TsCN au lieu de *i*-PrCHO en tant qu'électrophile donne sélectivement accès au composé **19gε** avec un rendement isolé de 51 %. Enfin, le recours à *i*-Pr₃ZnLi comme réactif à la place de (*Sec*-Bu)₃ZnLi améliore le rendement, le produit **19dε** étant obtenu un rendement supérieur de 10 % à celui obtenu pour la synthèse de **19gε**. Cette réactivité, encore non décrite dans la littérature à notre connaissance, doit encore faire l'objet d'investigations plus approfondies afin de proposer à la communauté des chimistes de synthèse une méthode à portée synthétique à spectre plus large. Des efforts de recherche seront poursuivis en ce sens.



^aConditions : 1) **16c** (0,6 mmol), $(R^1)_3ZnLi$ (1,2 mmol), $-85\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, 2-MeTHF (10 mL) ; 2) **2** (0,9 mmol), $-40\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h ; 3) HCl (8 mL), $-85\text{ }^\circ\text{C}$; rendements isolés.

Schéma 112 : résultats consolidés pour la fonctionnalisation à distance par mono-réarrangement métallotropique-[1,3].^a

H. 4.2. Rationalisation mécanistique

Bien que le mécanisme relatif à cette réactivité reste encore flou à nos yeux, les premiers résultats affichés au Tableau 6 et au Schéma 112 permettent de tirer quelques conclusions. Le traitement de **16c** par deux équivalents de $i\text{-Pr}_3ZnLi$ à $-85\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 2 heures dans le 2-MeTHF peut délivrer sélectivement le produit **17ds** fonctionnalisé à distance en position benzylique par ajout de l'aldéhyde **2s** ou bien le produit **19ds** fonctionnalisé à distance sur la position 3 du cycle aromatique non-préactivée et dans des rendements similaires (Schéma 113a). Puisque **17ds** et **19ds** sont obtenus à partir d'un traitement identique (seule la nature de l'électrophile change), ils proviennent de la réaction d'un même intermédiaire et seul le mécanisme d'addition électrophile change. Nous proposons que cet intermédiaire soit l'allylzincate de lithium **F**. Sa réaction avec TsCN s'effectue selon une S_E2 (réaction directe de la liaison $C_{\text{hetAr}}\text{-Zn}$ avec l'électrophile) tandis qu'elle s'effectue de façon privilégiée selon une S_E2' avec un électrophile carbonylé. Les organozinciques sont connus pour réagir directement avec TsCN sans recours à des transmétalements d'une part²⁹³ tandis que des allénylzincates de lithium ont déjà été signalés comme pouvant réagir selon une S_E2' avec des électrophiles carbonylés.⁸⁸ La présence de l'intermédiaire **C**, normalement plus stable thermodynamiquement que **F**, n'est pas exclue. Cependant, **C** est minoritaire puisqu'il ne peut

être à l'origine de la production de **19ds**, la conversion de **F** en **C** étant irréversible (Schéma 113b).

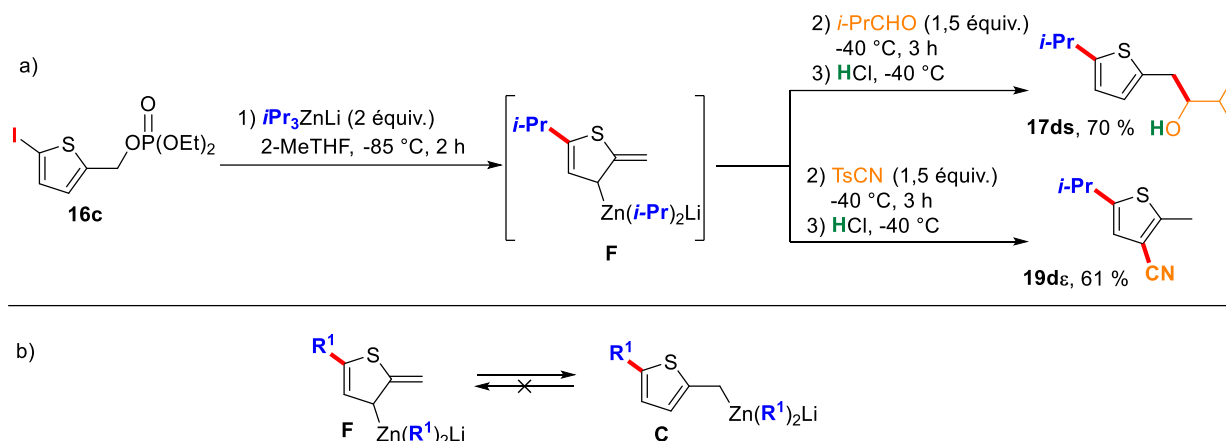


Schéma 113 : Identification de l'intermédiaire commun aux voies **1** et **3**.

L'intermédiaire de type **F** résulte d'une séquence réactionnelle n'impliquant qu'un seul réarrangement métallotropique-[1,3] donnant **B**. Par rapport aux dérivés mésylate ou diéthylphosphate de 4-iobenzyle, la promenade du Zn est ici bloquée ou fortement inhibée de sorte que la conversion zincique **B** – zincate **F** grâce à la disponibilité d'un deuxième équivalent de réactif R_3ZnLi dans le milieu puisse s'effectuer plus vite qu'un deuxième réarrangement métallotropique-[1,3] (Schéma 114).

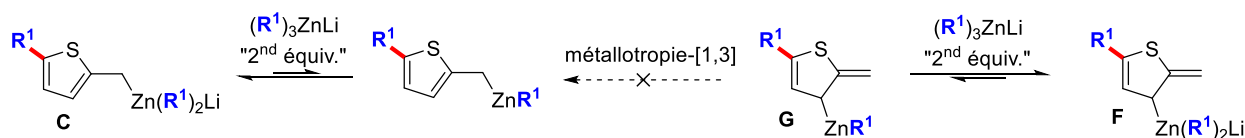


Schéma 114 : Conversion zincique – zincate plus rapide que le réarrangement métallotropique.

Nous avons émis l'hypothèse que ce blocage, s'il existait, pouvait être le fait d'interactions Zn-S intramoléculaires ou intermoléculaires (via la formation d'agrégats plus ou moins complexes). L'hypothèse d'une interaction intramoléculaire inhibitrice de promenade implique nécessairement une perte de planéité du cycle hétéroaromatique de sorte à positionner le soufre au voisinage du zinc, tel qu'une conformation enveloppe pourrait le permettre. La géométrie optimisée de l'intermédiaire **G** (**B** avec $R^1 = i\text{-Pr}$) montre une perte de planéité comparable à celle observée pour **INT412d** (Figure 23, Chapitre 2) et donc insuffisante pour permettre une telle interaction (Figure 28). Nous proposons donc que des interactions

moléculaires Zn-S seraient à l'origine d'un état d'agrégation des espèces ralentissant la seconde migration-1,3 du métal.

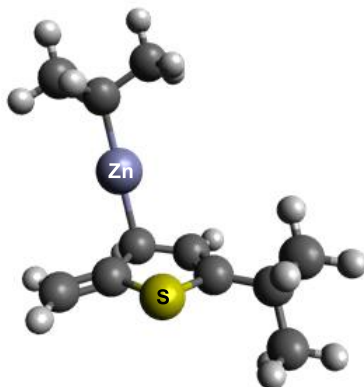


Figure 28 : Géométrie optimisée de l'intermédiaire **G**.

Les données structurales disponibles à l'état solide d'un allylzincate de lithium ou de potassium **G** pourrait trouver une certaine stabilité du fait d'interactions alcalin – double liaison allylique de type π -cation (cas du $[(TMS)_2C_3H_3]_3ZnK$) ou de nature covalente (cas du $[(TMS)_2C_3H_3]_3ZnLi$) (Figure 29).⁸ La nature de l'interaction ne dépend pas du type d'alcalin mis en jeu, mais de paramètres purement géométriques. Dans sa « version lithium », bien que la distance Zn – Li soit de 3,51 Å, les deux métaux restent en interaction et l'intégrité du zincate est maintenue (conservation d'un caractère associatif des deux métaux).

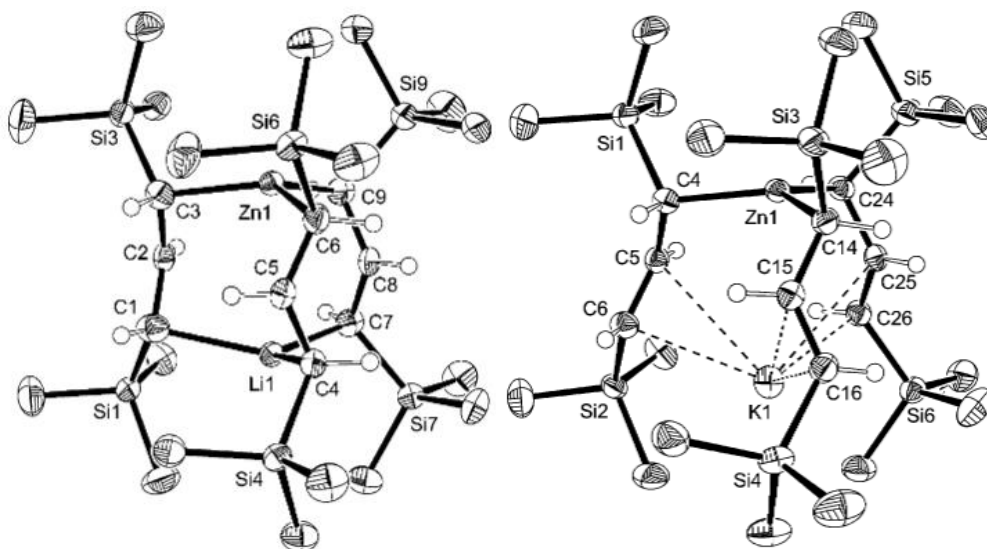


Figure 29 : Représentation ORTEP d'un complexe allylzincate de lithium (à gauche) et de potassium (à droite).²⁹⁰

Nous proposons donc que des interactions similaires participent à la stabilité de l'intermédiaire **F**. Nous le représentons sous une forme (très probablement) simplifiée au

Schéma 115. TsCN réagirait avec cet intermédiaire selon un mode S_E2 pour donner le composé **19**. En fonction des facteurs stériques liés à l'encombrement généré surtout par le ligand R¹ du zincate et éventuellement de l'aldéhyde, la réactivité de **F** peut fournir **17** selon un mécanisme S_E2' ou **19** s'il y a assistance du lithium en interaction avec la double liaison exocyclique.

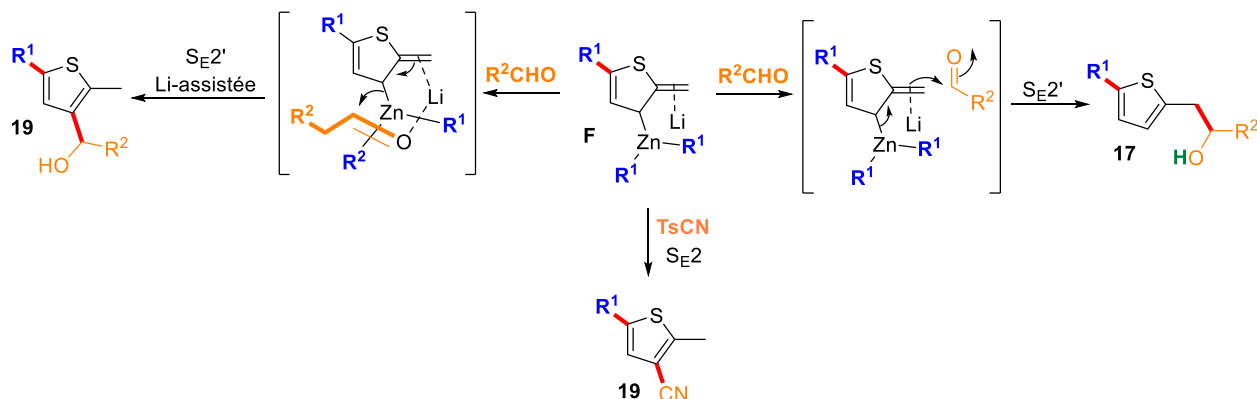


Schéma 115 : Hypothèse de structure simplifiée de **F** et réactivité.

Une alternative à cette proposition de rationalisation mécanistique pour la formation du produit **19** pourrait consister à définir le benzylzincate de type **C** résultant de deux réarrangements métallotropiques-[1,3] comme l'espèce majoritaire en solution. Dans ce cas, le mécanisme procéderait selon une réaction dite « anormale »²⁹⁴ par attaque électrophile sur le cycle aromatique du carbonyle probablement activé par le lithium (Schéma 116).

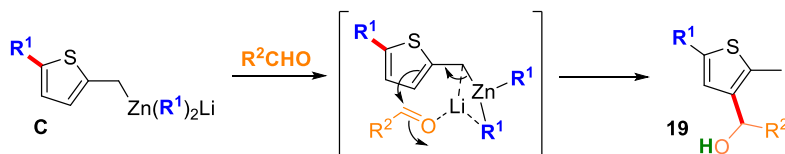


Schéma 116 : Hypothèse de mécanisme alternatif, voie anormale.

Les réactions anormales du chlorure de benzylmagnésium avec certains électrophiles fournissant les dérivés du toluène *ortho*-substitués correspondants sont connues de longues dates.²⁹⁵ Elles sont régiosélectives vis-à-vis de la position *ortho* surtout avec le formaldéhyde²⁹⁶ ou le cyanogène²⁹⁷ utilisés comme partenaires de réaction (Schéma 117a). Avec d'autres aldéhydes, notamment aliphatiques, la réaction donne un mélange d'alcool homobenzyle et d'alcools homobenzyles substitués en *ortho* dont les proportions varient selon le pouvoir hyperconjuguant du groupe alkyle et leurs effets stériques (Schéma 117b). L'*ortho*-tolucarbinol n'est jamais observé. Aussi, il convient de noter que la réaction du iodure de benzylzinc avec TsCN mène sélectivement à un produit anormal, à savoir l'*ortho*-tolunitrile (Schéma 117c).²⁹³

Ceci étant dit, nous n'avons jamais observé d'alcool homobenzylique substitués en *ortho*, ni à partir des substrats **1** (Chapitre 1), ni à partir du substrats **17c**. De plus, l'étude pionnière de Harada⁶⁸ révèle que la réaction du benzylzincate homologué dérivant de **1a** (par traitement avec Bu_3ZnLi) avec le TsCN livrait le 2-phénylacétonitrile homologué sans faire état de la formation d'un produit anormal (Schéma 117d). Par conséquent, même si cette hypothèse mécanistique n'est pas à exclure, elle ne semble pas valable dans le cadre de la chimie des benzylzincates. Et dans le cas contraire, sa contribution dans la formation du produit **19** est probablement marginale.

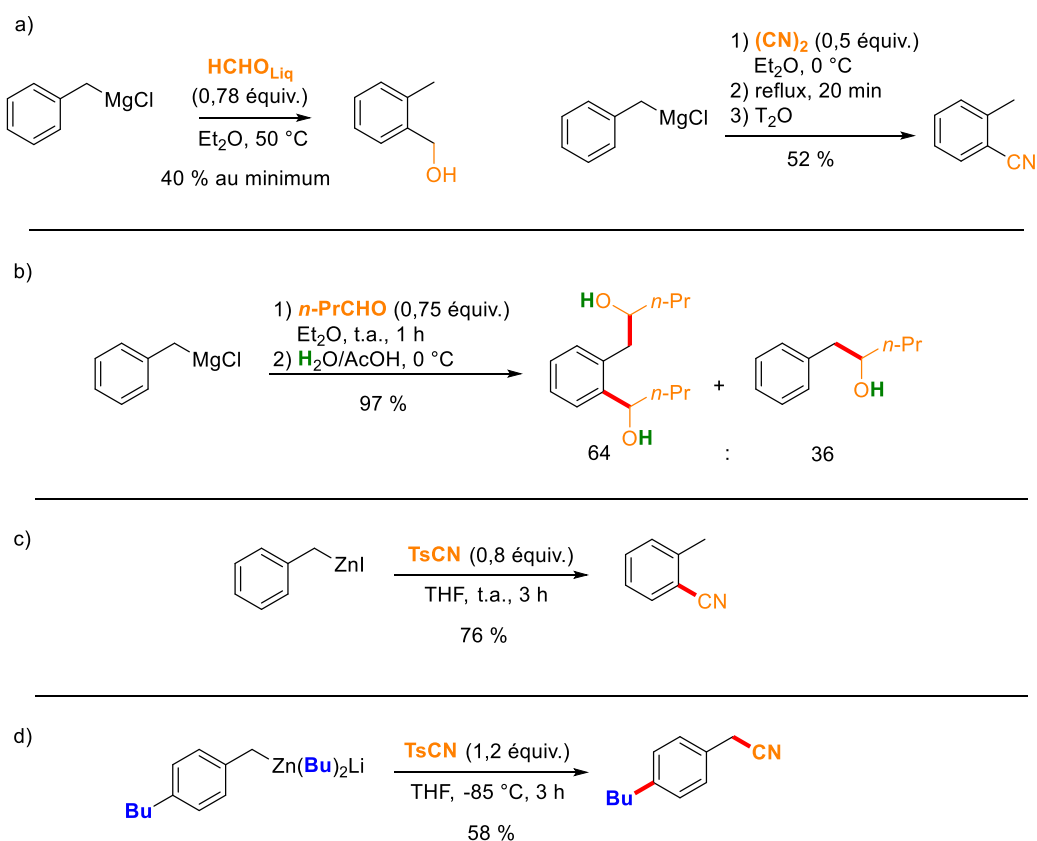


Schéma 117 : Halogénures de benzylmétalliques versus benzylzincate de lithium.

Conclusion

Nous avons démontré au cours de ce chapitre que les organozincates de lithium présentaient un très haut degré de polyvalence pouvant être mis à profit pour la fonctionnalisation à distance régiocontrôlée d'une plateforme halogénée en position 5 et possédant un phosphate en guise de groupe partant en position benzylique. Le bénéfice tiré de cette polyvalence est résumé au Schéma 118. La réaction de ce type de plateforme avec un trialkylzincate de lithium permet la formation du dérivé **17** homologué en position 5 et fonctionnalisé en position benzylique après introduction dans le milieu d'un électrophile. Cette réaction de fonctionnalisation distance par promenade métallique intrinsèque au substrat est illustrée par 21 exemples et constitue à ce jour la première étude du genre menée sur un substrat hétéroaromatique avec succès. Un simple changement du degré de coordination du réactif (utilisation de R_4ZnLi_2 dianionique au lieu de son analogue R_3ZnLi monoanionique) permet une réaction d'addition du ligand R sur la position benzylique / zincation sur position halogénée en tandem, conduisant alors au produit **18** homologué en position benzylique initialement substituée par le groupe partant et fonctionnalisé en position préactivée 5 du cycle aromatique. Le contrôle cinétique des événements chimiques en tandem impliqués a permis de produire 5 exemples et d'autres sont en cours de développement. Enfin, la mise en réaction de R_3ZnLi présentant un ligand R encombré avec la plateforme thiophénique peut conduire sélectivement au produit **19** homologué en position 5, mais fonctionnalisé cette fois-ci sur position non-préactivée 3 du cycle aromatique à la suite de l'ajout d'un électrophile après traitement initial par le réactif. Quatre exemples sont fournis dans ce chapitre et d'autres devraient venir enrichir ces premiers résultats. Le mécanisme à l'origine de la synthèse de **17** et **19** est discuté sur la base de nos résultats expérimentaux et de ceux tirés de l'état de l'art. Les deux hypothèses formulées convergent vers le fait que **17** et **19** sont le fruit de la réaction d'un même intermédiaire organométallique avec l'électrophile. Cet intermédiaire commun peut potentiellement être un allylzincate de lithium (stabilisé par interaction de nature covalente ou π -cation avec la double liaison exocyclique) ne résultant que d'un seul réarrangement métallotropique-[1,3] après la séquence échange I/Zn et homologation. Dans ce cas, **17** serait produit par réaction S_E2' tandis que **19** serait formé par réaction S_E2 (avec assistance, ou non, du lithium selon la nature de l'électrophile engagé). Alternativement, l'intermédiaire commun pourrait être un benzylzincate de lithium thiophénique issu de deux

réarrangements-[1,3] métallotropiques consécutifs après la séquence de zincation par échange I/Zn – homologation. Si tel est le cas, **17** est délivré par transfert-1,2 du ligand benzyle à l'électrophile activé par le lithium,¹⁸² alors que **19** serait le fruit d'une réaction dite anormale. À ce stade, nous ne privilégions pas cette dernière hypothèse, mais elle n'est pas exclue.

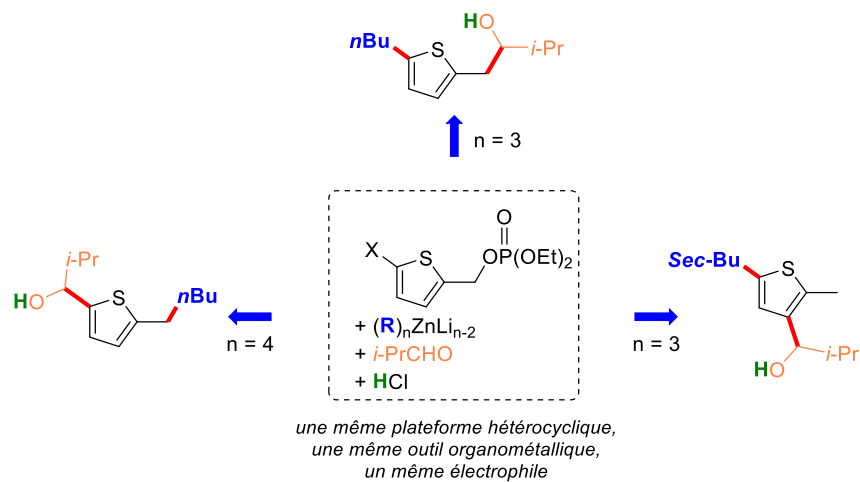
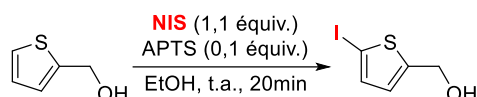


Schéma 118 : Polyvalence des organozincates au service des stratégies de fonctionnalisation à distance.

Partie I : Partie expérimentale

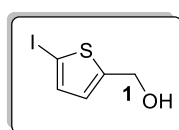
I. 1. Synthèse des produits de départ **15a**

Procédure spécifique pour la synthèse du composé **15a** :²⁹¹



Une solution de 2-méthanolthiophène (2,283 g ; 20 mmol ; 1 équiv.) et de *N*-iodosuccinimide (4,950 g ; 22 mmol ; 1,1 équiv.) dans de l'éthanol (40 mL) est agité 10 min à température ambiante. Au mélange est ajouté l'acide paratoluènesulfonique (40 mg ; 0,2 mmol ; 0,1 équiv.). Le milieu est laissé sous agitation 10 min à température ambiante puis désactivé par 20 mL de solution saturée de Na₂S₂O₃. La phase organique est extraite avec du AcOEt (3 x 30 mL) puis lavée par une solution de Na₂CO₃ à 1 M (30 mL) puis de la saumure (30 mL) avant d'être séchée avec MgSO₄, filtrée sur coton et évaporée sous pression réduite.

Le (5-iodothiophèn-2-yl)méthanol (**15a**) est obtenu par purification sur gel de silice (20 % éther diéthylique dans de l'éther de pétrole).



Formule brute : C₅H₅IOS

M = 240,06 g.mol⁻¹

(5-iodothiophèn-2-yl)méthanol (15a).

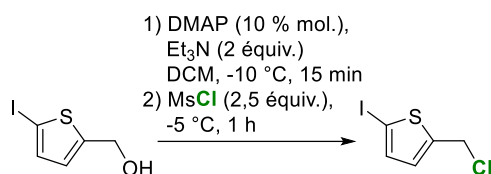
Huile jaune pâle ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,31 ; 4,486 g ; 18,69 mmol ; 94 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,11 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H, H_{thio}), 6,69 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H, H_{thio}), 4,80 (s, 2H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 150,3, 136,8, 127,1, 73,5, 60,0 (C₁) ppm.

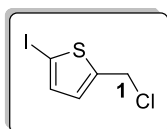
SMHR (ESI-MS) *m/z* calculé pour C₅H₄IS [M-H₂O+H]⁺ 222,9073 ; trouvé 222,9083.

Procédure spécifique pour la synthèse du composé **16b** :



Mettre sous argon l'alcool **15a** (720 mg ; 3 mmol ; 1 équiv.) ainsi que la DMAP (37 mg ; 0,1 équiv.). Introduire 15 mL de DCM et mettre le milieu à -10 °C. Ajouter la triéthylamine (810 μ L ; 6 mmol ; 2,0 équiv.) au goutte-à-goutte et laisser agiter 20 min. Rajouter le chlorure de mésyle (580 μ L ; 7,5 mmol ; 2,5 équiv.) à -10 °C au goutte-à-goutte et laisser agiter 1 h. La réaction est désactivée par HCl 1 M (10 mL). La phase organique est extraite avec du DCM (3 x 10 mL). La phase organique est lavée avec de la saumure (30 mL) puis séchée avec MgSO₄, filtrée sur coton et évaporée sous pression réduite.

Le produit est obtenu par purification sur gel de silice (5 % éther diéthylique dans de l'éther de pétrole).



Formule brute : C₅H₄ClIS

M = 258,50 g.mol⁻¹

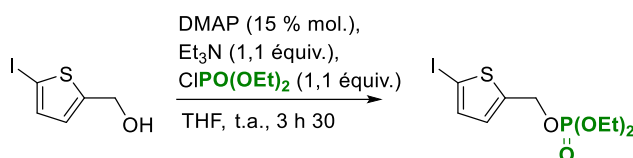
2-(chlorométhyl)-5-iodothiophène (**16b**).

Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (95/5)) = front éluant ; 667 mg ; 2,58 mmol ; 86 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,10 (d, J = 3,6 Hz, 1H, H_{thio}), 6,76 (d, J = 3,6 Hz, 1H, H_{thio}), 4,75 (s, 2H, H₁) ppm.

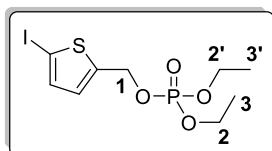
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 146,2, 136,9, 129,2, 75,1, 39,9 (C₁) ppm.

Procédure spécifique pour la synthèse du composé **16c** :²⁹²



Mettre sous argon l'alcool **15a** (4,144 g ; 17,26 mmol ; 1 équiv.) ainsi que la DMAP (320 mg ; 2,6 mmol ; 0,15 équiv.). Introduire 100 mL de THF et rajouter la triéthylamine (2,56 mL ; 19 mmol ; 1,1 équiv.). Introduire le chlorophosphate de diéthyle (2,79 mL ; 19 mmol ; 1,1 équiv.) au goutte-à-goutte et laisser agiter 3 h 30 à température ambiante. La réaction est désactivée par une solution saturée de NH_4Cl (50 mL). La phase organique est extraite avec Et_2O (3 x 50 mL). La phase organique est lavée avec de la saumure (100 mL) puis séchée avec MgSO_4 , filtrée sur coton et évaporée sous pression réduite.

Le produit est obtenu par purification sur gel de silice désactivée par 10 % massique de triéthylamine (gradient d'éluant de 98/2 à 50/50 d'acétate d'éthyle dans de l'éther de pétrole).



Formule brute : $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{IO}_4\text{PS}$

M = 376,15 g.mol⁻¹

((5-iodothiophen-2-yl)méthyl)phosphate de diéthyle (16c).

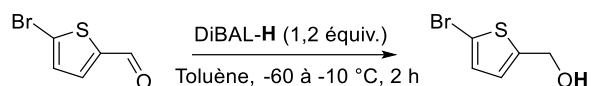
Huile jaune ; R_f (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle (8/2)) = 0,09 ; 4,601 g ; 12,25 mmol ; 71 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7,13 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H_{thio}), 6,79 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H_{thio}), 5,15 (d, J = 8,9 Hz, 2H, H_1), 4,13–4,04 (m, 4H, H_2 , H_2'), 1,31 (td, J = 7,1, 0,9 Hz, 6H, H_3 , H_3') ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl_3) : δ = 144,6 (d, J = 6,9 Hz), 136,8, 129,6, 75,3, 64,1 (d, J = 5,9 Hz, C_2 , C_2'), 63,1 (d, J = 5,3 Hz, C_1), 16,2 (d, J = 6,8 Hz, C_3 , C_3') ppm.

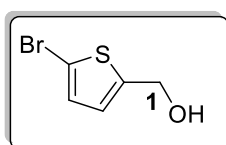
SMHR (ESI-MS) m/z calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{I}[\text{NaO}_4\text{PS}]$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 398,9287 ; trouvé 398,9294.

Procédure spécifique pour la synthèse du composé **16d** à partir de **15b** :



Mettre sous argon le 5-bromothiophène-2-carbaldéhyde (2,38 mL ; 20 mmol ; 1 équiv.) puis ajouter 50 mL de toluène. Refroidir à -60 °C puis introduire au goutte-à-goutte le DIBAL-H (24 mL ; 24,0 mmol ; 1,2 équiv.) dilué dans du toluène (15 mL). Remonter à -10 °C et laisser sous agitation pendant 2 h. Désactiver la réaction avec HCl 1 M (20 mL) au goutte-à-goutte. Ajouter 20 mL d'eau distillé pour dissoudre les sels de métaux. La phase organique est extraite avec Et₂O (3 x 30 mL). La phase organique est lavée avec de la saumure (50 mL) puis séchée avec MgSO₄, filtrée sur coton et évaporée sous pression réduite.

Le produit est obtenu par purification sur gel de silice (20 % éther diéthylique dans de l'éther de pétrole).



Formule brute : C₅H₅BrOS

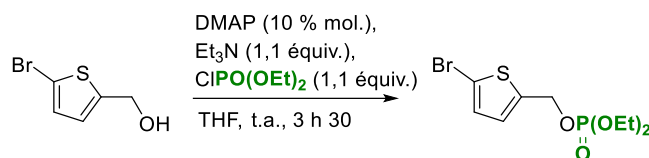
M = 193,06 g.mol⁻¹

(5-bromothiophèn-2-yl)méthanol (15b).

Huile brune ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (8/2)) = 0,19 ; 3,762 g ; 19,49 mmol ; 98 %.

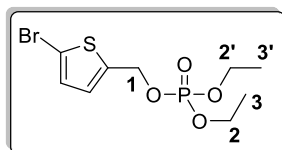
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 6,92 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H, H_{thio}), 6,78–6,73 (m, 1H, H_{thio}), 4,74 (s, 2H, H₁), 1,80 (bs, 1H, H_{OH}) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 145,7, 129,7, 125,8, 112,3, 60,1 (C₁) ppm.



Mettre sous argon l'alcool **15b** (1,930 g ; 10,0 mmol ; 1 équiv.) ainsi que la DMAP (122 mg ; 1,0 mmol ; 0,1 équiv.). Introduire 60 mL de THF et rajouter goutte à goutte la triéthylamine (1,49 mL ; 11 mmol ; 1,1 équiv.). Introduire le chlorophosphate de diéthyle (1,59 mL ; 11 mmol ; 1,1 équiv.) au goutte-à-goutte et laisser agiter 3 h 30 à température ambiante. La réaction est désactivée par une solution saturée de NH_4Cl (30 mL). La phase organique est extraite avec Et_2O (3 x 30 mL). La phase organique est lavée avec de la saumure (80 mL) puis séchée avec MgSO_4 , filtrée sur coton et évaporée sous pression réduite.

Le produit est obtenu par purification sur gel de silice (20 % d'acétate d'éthyle dans de l'éther de pétrole).



Formule brute : $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{BrO}_4\text{PS}$

M = 329,14 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

((5-bromothiophen-2-yl)méthyl)phosphate de diéthyle (16d).

Huile brunâtre ; R_f (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle (8/2)) = 0,24 ; 2,629 g ; 7,986 mmol ; 80 %.

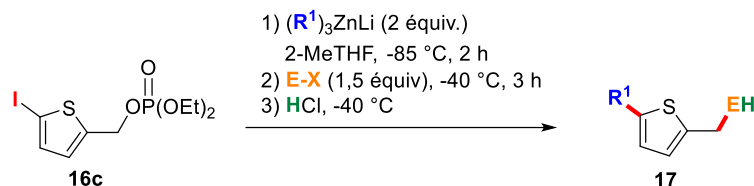
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ = 6,93 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H_{thio}), 6,86 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H_{thio}), 5,11 (d, J = 9,0 Hz, 2H, H_1), 4,12–4,04 (m, 4H, H_2 , $\text{H}_{2'}$), 1,31 (td, J = 7,1, 0,9 Hz, 6H, H_3 , $\text{H}_{3'}$) ppm.

$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ = 140,1 (d, J = 6,9 Hz), 129,7, 128,4, 114,0, 64,1 (d, J = 6,0 Hz, C_2 , $\text{C}_{2'}$), 63,4 (d, J = 5,2 Hz, C_1), 16,2 (d, J = 6,9 Hz, C_3 , $\text{C}_{3'}$) ppm.

SMHR (ESI-MS) m/z calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{BrNaO}_4\text{PS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 350,9426 ; trouvé 350,9428.

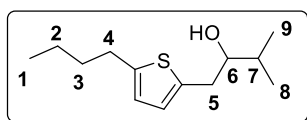
I. 2. Synthèse des produits 17

Procédure générale :



À une solution de $ZnCl_2$ (164 mg ; 1,2 mmol ; 2,0 équiv) dans le 2-MeTHF (8 mL) à $-10\text{ }^\circ\text{C}$ est ajoutée une solution d'organolithien (3,6 mmol ; 6,0 équiv). Le mélange est laissé sous agitation à $-10\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 15 min. Une solution de **16c** (226 mg ; 0,6 mmol ; 1,0 équiv) dans du 2-MeTHF (2 mL) est ajoutée à $-85\text{ }^\circ\text{C}$. Le mélange est agité 2 h à $-85\text{ }^\circ\text{C}$. L'électrophile $E-X$ (0,9 mmol ; 1,5 équiv) est ajouté à $-40\text{ }^\circ\text{C}$ et le mélange est laissé sous agitation pendant 3 h. 8 mL d'une solution de HCl à 1 M sont ajoutés et la phase organique est extraite avec $AcOEt$ (3 x 15 mL). La phase organique est lavée avec de la saumure (30 mL), puis séchée avec $MgSO_4$ et évaporée sous pression réduite.

Le produit est obtenu par purification sur gel de silice (10 % éther diéthylique dans de l'éther de pétrole).



Formule brute : $C_{13}H_{22}OS$

M = $226,38\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

1-(5-butylthiophen-2-yl)-3-méthylbutan-2-ol (17as).

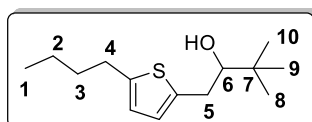
Huile incolore ; R_f (Ether de pétrole/Ether diéthylique (9/1)) = 0,3 ; 98 mg ; 0,433 mmol ; 73 %.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) : δ = 6,66 (d, J = 3,3 Hz, 1H, H_{thio}), 6,60 (d, J = 3,3 Hz, 1H, H_{thio}), 3,54 (ddt, J = 9,1, 5,5, 3,5 Hz, 1H, H_6), 2,97 (dd, J = 14,7, 3,5 Hz, 1H, H_5), 2,82–2,73 (m, 3H, H_4 , H_5), 1,75 (pd, J = 6,8, 5,5 Hz, 1H, H_7), 1,68–1,60 (m, 3H, H_{OH} , H_3), 1,38 (dt, J = 14,7, 7,4 Hz, 2H, H_2), 0,99 (d, J = 6,8 Hz, 6H, H_8 , H_9), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H, H_1) ppm.

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) : δ = 144,9, 138,6, 125,6, 123,8, 77,3 (C_6), 35,4 (C_5), 33,9 (C_7), 33,0 (C_4), 30,0 (C_3), 22,4 (C_2), 19,0 (C_9), 17,7 (C_8), 14,0 (C_1) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3381 (ν O-H), 2954 (ν C-H_{thiophène}), 2927 (ν C-H_{alkyl}), 2870 (ν C-H_{alkyl}), 1633 (ν C=C), 1464 (δ C-H_{alkyl}), 1039 (ν C-O), 993 (δ C-H_{thiophène}), 790 (δ C-H_{thiophène}).

SMHR (ESI-MS) m/z calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NaOS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 249,1284 ; trouvé 249,1274.



Formule brute : $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{OS}$

M = 240,40 g.mol⁻¹

1-(5-butylthiophen-2-yl)-3,3-diméthylbutan-2-ol (17at).

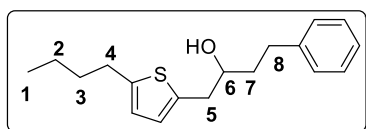
Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (9/1)) = 0,77 ; 93 mg ; 0,387 mmol ; 65 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ = 6,66 (d, J = 3,3 Hz, 1H, H_{thio}), 6,60 (d, J = 3,3 Hz, 1H, H_{thio}), 3,41 (dd, J = 10,7, 2,0 Hz, 1H, H₆), 3,01 (d, J = 14,7 Hz, 1H, H₅), 2,76 (t, J = 7,6 Hz, 2H, H₄), 2,67 (dd, J = 14,7, 10,7 Hz, 1H, H₅), 1,67–1,60 (m, 3H, H₃, H_{OH}), 1,43–1,34 (m, 2H, H₂), 0,98 (s, 9H, H₈, H₉, H₁₀), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl_3) : δ = 144,9, 139,7, 125,5, 123,8, 80,4 (C₆), 34,9 (C₇), 33,9 (C₅), 33,2 (C₄), 30,0 (C₃), 26,0 (C₈, C₉, C₁₀), 22,3 (C₂), 14,0 (C₁) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3481 (ν O-H), 2953, 2927, 2868, 1477, 1458, 1361, 1066, 1006, 798, 777.

SMHR (ESI-MS) m/z calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NaOS}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 263,1440 ; trouvé 263,1415.



Formule brute : $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{OS}$

M = 288,45 g.mol⁻¹

1-(5-butylthiophen-2-yl)-4-phénylbutan-2-ol (17au).

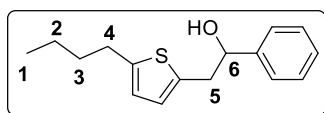
Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (9/1)) = 0,25 ; 98 mg ; 0,340 mmol ; 57 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7,31–7,26 (m, 2H, H_{AR}), 7,23–7,16 (m, 3H, H_{AR}), 6,64 (d, J = 3,3 Hz, 1H, H_{thio}), 6,60 (d, J = 3,3 Hz, 1H, H_{thio}), 3,80 (tt, J = 8,2, 4,3 Hz, 1H, H₆), 2,98 (dd, J = 14,7, 3,9 Hz, 1H, H₅), 2,87–2,68 (m, 5H, H₄, H₅, H₈), 1,84 (dddd, J = 9,4, 7,5, 5,4, 3,8 Hz, 2H, H₇), 1,67–1,62 (m, 3H, H₃, H_{OH}), 1,38 (dt, J = 14,6, 7,4 Hz, 2H, H₂), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl_3) : δ = 145,1, 142,1, 137,7, 128,6, 128,5, 126,0, 125,8, 123,9, 71,7 (C₆), 38,5 (C₅), 38,2 (C₇), 33,9 (C₄), 32,2 (C₈), 30,0 (C₃), 22,3 (C₂), 14,0 (C₁) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3354 (ν O-H), 2926, 2854, 1494, 1454, 1049, 796, 744, 696.

SMHR (ESI-MS) m/z calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 271,1515 ; trouvé 271,1515.



Formule brute : $C_{16}H_{20}OS$

M = 260,39 g.mol⁻¹

2-(5-butylthiophen-2-yl)-1-phényléthan-1-ol (17ab).

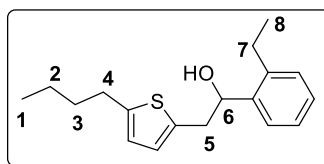
Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (9/1)) = 0,36 ; 107 mg ; 0,411 mmol ; 69 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,41–7,33 (m, 4H, H_{AR}), 7,31–7,28 (m, 1H, H_{AR}), 6,68–6,62 (m, 1H, H_{thio}), 6,60 (dt, J = 3,4, 1,0 Hz, 1H, H_{thio}), 4,87 (dd, J = 8,4, 4,6 Hz, 1H, H₆), 3,20–3,09 (m, 2H, H₅), 2,76 (t, J = 7,6 Hz, 2H, H₄), 1,67–1,60 (m, 3H, H₃, H_{OH}), 1,42–1,36 (m, 2H, H₂), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 145,2, 143,5, 137,5, 128,6, 127,8, 126,0, 126,0, 123,8, 75,1 (C₆), 40,6 (C₅), 33,9 (C₄), 30,0 (C₃), 22,3 (C₂), 14,0 (C₁) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3365 (ν O-H), 2954, 2926, 2854, 1452, 1043, 1026, 794, 756, 698.

SMHR (ESI-MS) m/z calculé pour C₁₆H₁₉S [M-H₂O+H]⁺ 243,1202 ; trouvé 243,1213.



Formule brute : $C_{18}H_{24}OS$

M = 288,45 g.mol⁻¹

2-(5-butylthiophen-2-yl)-1-(2-éthylphényl)éthan-1-ol (17ad).

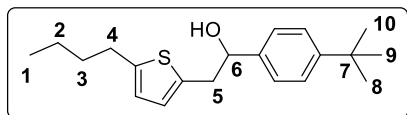
Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (9/1)) = 0,33 ; 70 mg ; 0,243 mmol ; 41 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,59–7,53 (m, 1H, H_{AR}), 7,26–7,17 (m, 3H, H_{AR}), 6,68 (d, J = 3,3 Hz, 1H, H_{thio}), 6,61 (d, J = 3,3 Hz, 1H, H_{thio}), 5,13 (dd, J = 7,4, 5,3 Hz, 1H, H₆), 3,15–3,07 (m, 2H, H₅), 2,80–2,74 (m, 2H, H₄), 2,73–2,63 (m, 2H, H₇), 2,08 (bs, 1H, H_{OH}), 1,65 (p, J = 7,5 Hz, 2H, H₃), 1,44–1,36 (m, 2H, H₂), 1,24 (t, J = 7,6 Hz, 3H, H₈), 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 145,2, 141,0, 140,8, 138,1, 128,7, 127,8, 126,5, 125,8, 125,6, 123,9, 71,2 (C₆), 40,2, 33,9 (C₄), 30,0 (C₃), 25,4 (C₇), 22,3 (C₂), 15,8 (C₈), 14,0 (C₁) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3360 (ν O-H), 2956, 2926, 2856, 1456, 1028, 794, 752.

SMHR (ESI-MS) m/z calculé pour C₁₈H₂₃S [M-H₂O+H]⁺ 271,1515 ; trouvé 271,1530.



Formule brute : $C_{20}H_{28}OS$

M = 316,50 g.mol⁻¹

1-(4-(tert-butyl)phényl)-2-(5-butylthiophène-2-yl)éthan-1-ol (17af).

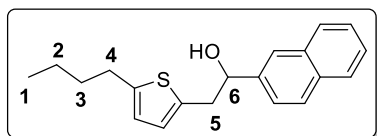
Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (9/1)) = 0,33 ; 134 mg ; 0,423 mmol ; 71 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,42–7,38 (m, 2H, H_{AR}), 7,36–7,32 (m, 2H, H_{AR}), 6,69 (d, J = 3,4 Hz, 1H, H_{thio}), 6,62 (t, J = 4,1 Hz, 1H, H_{thio}), 4,85 (dd, J = 8,3, 4,6 Hz, 1H, H₆), 3,21–3,09 (m, 2H, H₅), 2,78 (q, J = 6,6, 5,8 Hz, 2H, H₄), 2,17 (bs, 1H, H_{OH}), 1,69–1,62 (m, 2H, H₃), 1,46–1,37 (m, 2H, H₂), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 9H, H₈, H₉, H₁₀), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 150,8, 145,1, 140,6, 137,9, 125,9, 125,7, 125,5, 123,8, 74,9 (C₆), 40,5 (C₅), 34,7 (C₇), 33,9 (C₄), 31,5 (C₈, C₉, C₁₀), 30,0 (C₃), 22,3 (C₂), 14,0 (C₁) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3354 (ν O-H), 2954, 2927, 2868, 1508, 1458, 1361, 1267, 1107, 1045, 1016, 831, 794, 574.

SMHR (ESI-MS) m/z calculé pour $C_{20}H_{27}S$ [M-H₂O+H]⁺ 299,1828 ; trouvé 299,1848.



Formule brute : $C_{20}H_{22}OS$

M = 310,45 g.mol⁻¹

2-(5-butylthiophène-2-yl)-1-(naphthalène-2-yl)éthan-1-ol (17ak).

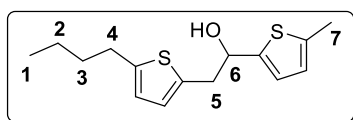
Huile jaunâtre ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (9/1)) = 0,27 ; 116 mg ; 0,374 mmol ; 63 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,86–7,80 (m, 4H, H_{AR}), 7,54–7,45 (m, 3H, H_{AR}), 6,67 (d, J = 3,4 Hz, 1H, H_{thio}), 6,60 (d, J = 3,4 Hz, 1H, H_{thio}), 5,05 (dd, J = 8,5, 4,5 Hz, 1H, H₆), 3,27 (dd, J = 14,8, 4,4 Hz, 1H, H₅), 3,20 (dd, J = 14,8, 8,5 Hz, 1H, H₅), 2,76 (t, J = 7,6 Hz, 2H, H₄), 1,68–1,59 (m, 3H, H₃, H_{OH}), 1,42–1,35 (m, 2H, H₂), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 145,3, 140,9, 137,4, 133,4, 133,2, 128,4, 128,1, 127,8, 126,3, 126,1, 126,0, 124,8, 124,1, 123,9, 75,2 (C₆), 40,5 (C₅), 33,9 (C₄), 30,0 (C₃), 22,3 (C₂), 14,0 (C₁) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3550 (ν O-H), 2954, 2926, 2868, 2854, 1055, 864, 817, 808, 779, 738, 472.

SMHR (ESI-MS) m/z calculé pour $C_{20}H_{22}NaOS$ [M+Na]⁺ 333,1284 ; trouvé 333,1285.



Formule brute : $C_{15}H_{20}OS_2$

M = 280,44 g.mol⁻¹

2-(5-butylthiophen-2-yl)-1-(5-méthylthiophen-2-yl)éthan-1-ol (17av).

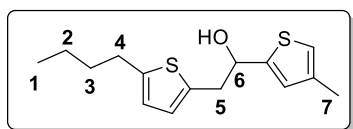
Huile jaunâtre ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (9/1)) = 0,38 ; 113 mg ; 0,403 mmol ; 68 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 6,77 (d, J = 3,5 Hz, 1H, H_{thio}), 6,67 (d, J = 3,3 Hz, 1H, H_{thio}), 6,60 (td, J = 3,5, 3,0, 1,8 Hz, 2H, H_{thio}), 5,02 (dd, J = 7,8, 5,0 Hz, 1H, H₆), 3,28–3,18 (m, 2H, H₅), 2,75 (t, J = 7,6 Hz, 2H, H₄), 2,47 (d, J = 1,1 Hz, 3H, H₇), 1,65–1,60 (m, 2H, H₃), 1,41–1,35 (m, 2H, H₂), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 145,3, 144,7, 139,5, 137,0, 126,2, 124,8, 124,1, 123,8, 71,2 (C₆), 40,4 (C₅), 33,9 (C₄), 30,0 (C₃), 22,3 (C₂), 15,5 (C₇), 14,0 (C₁) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3365 (ν O-H), 2953, 2922, 2854, 1456, 1436, 1028, 794, 532.

SMHR (ESI-MS) m/z calculé pour $C_{15}H_{19}S_2$ [M-H₂O+H]⁺ 263,0923 ; trouvé 263,0915.



Formule brute : $C_{15}H_{20}OS_2$

M = 280,44 g.mol⁻¹

2-(5-butylthiophen-2-yl)-1-(4-méthylthiophen-2-yl)éthan-1-ol (17aw).

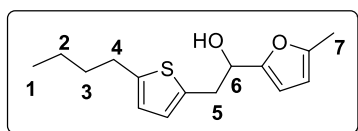
Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (9/1)) = 0,43 ; 122 mg ; 0,435 mmol ; 73 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 6,82 (dd, J = 6,3, 1,3 Hz, 2H, H_{thio}), 6,68 (d, J = 3,4 Hz, 1H, H_{thio}), 6,61 (d, J = 3,4 Hz, 1H, H_{thio}), 5,05 (dd, J = 8,1, 4,7 Hz, 1H, H₆), 3,27 (dd, J = 14,8, 4,7 Hz, 1H, H₅), 3,21 (dd, J = 14,7, 8,2 Hz, 1H, H₅), 2,76 (t, J = 7,6 Hz, 2H, H₄), 2,23 (d, J = 0,8 Hz, 3H, H₇), 1,63 (tt, J = 7,7, 6,4 Hz, 2H, H₃), 1,42–1,35 (m, 2H, H₂), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 146,9, 145,4, 137,4, 136,9, 126,5, 126,2, 123,8, 120,0, 71,1 (C₆), 40,5 (C₅), 33,9 (C₄), 30,0 (C₃), 22,3 (C₂), 15,9 (C₇), 14,0 (C₁) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3360 (ν O-H), 2953, 2924, 2856, 1458, 1436, 1028, 796, 731, 594.

SMHR (ESI-MS) m/z calculé pour $C_{15}H_{19}S_2$ [M-H₂O+H]⁺ 263,0923 ; trouvé 263,0920.



Formule brute : $C_{15}H_{20}O_2S$

M = 264,38 g.mol⁻¹

2-(5-butylthiophen-2-yl)-1-(5-méthylfuran-2-yl)éthan-1-ol (17ax).

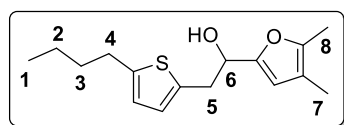
Liquide jaune ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (9/1)) = 0,29 ; 102 mg ; 0,386 mmol ; 65 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 6,66 (d, J = 3,4 Hz, 1H, H_{thio}), 6,59 (d, J = 3,4 Hz, 1H, H_{thio}), 6,14 (d, J = 3,1 Hz, 1H, H_{fur}), 5,91 (dd, J = 3,1, 1,1 Hz, 1H, H_{fur}), 4,82 (dd, J = 7,6, 5,5 Hz, 1H, H₆), 3,32–3,22 (m, 2H, H₅), 2,75 (t, J = 7,6 Hz, 2H, H₄), 2,30 (s, 3H, H₇), 1,65–1,59 (m, 2H, H₃), 1,41–1,34 (m, 2H, H₂), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 153,6, 152,0, 145,2, 137,0, 126,1, 123,8, 107,6, 106,3, 68,6 (C₆), 36,8 (C₅), 33,9 (C₄), 30,0 (C₃), 22,3 (C₂), 14,0 (C₁), 13,7 (C₇) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3419 (ν O-H), 2954, 2924, 2856, 1558, 1456, 1219, 1056, 1018, 781.

SMHR (ESI-MS) m/z calculé pour C₁₅H₁₉OS [M-H₂O+H]⁺ 247,1151 ; trouvé 247,1143.



Formule brute : $C_{16}H_{22}O_2S$

M = 278,41 g.mol⁻¹

2-(5-butylthiophen-2-yl)-1-(4,5-diméthylfuran-2-yl)éthan-1-ol (17ay).

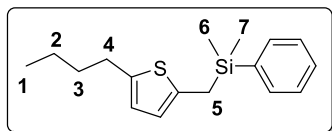
Huile jaune ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (9/1)) = 0,31 ; 95 mg ; 0,341 mmol ; 57 %.

¹H RMN (400 MHz, Toluène-D₈) : δ = 6,55–6,49 (m, 1H, H_{thio}), 6,46–6,42 (m, 1H, H_{thio}), 5,82 (s, 1H, H_{fur}), 4,66 (dd, J = 7,4, 5,5 Hz, 1H, H₆), 3,20 (dd, J = 14,7, 5,4 Hz, 1H, H₅), 3,14 (dd, J = 14,8, 7,5 Hz, 1H, H₅), 2,55 (t, J = 7,6 Hz, 2H, H₄), 1,98 (s, 3H, H₈), 1,73 (s, 3H, H₇), 1,52–1,44 (m, 2H, H₃), 1,21 (dq, J = 14,6, 7,4 Hz, 2H, H₂), 0,81 (t, J = 7,4 Hz, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 152,4, 147,1, 145,1, 137,1, 126,0, 123,8, 114,6, 110,0, 68,6 (C₆), 36,7 (C₅), 33,9 (C₄), 29,9 (C₃), 22,3 (C₂), 13,9 (C₁), 11,5 (C₈), 10,0 (C₇) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3365 (ν O-H), 2954, 2922, 2856, 1456, 1436, 1220, 1029, 796.

SMHR (ESI-MS) m/z calculé pour C₁₆H₂₁OS [M-H₂O+H]⁺ 261,1308 ; trouvé 261,1320.



Formule brute : $C_{17}H_{24}SSi$

M = 288,52 g.mol⁻¹

((5-butylthiophen-2-yl)méthyl)diméthyl(phényl)silane (17az).

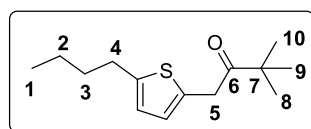
Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole) = 0,72 ; 143 mg ; 0,496 mmol ; 83 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,52–7,46 (m, 2H, H_{AR}), 7,36 (tt, J = 4,1, 2,6 Hz, 3H, H_{AR}), 6,51–6,47 (m, 1H, H_{thio}), 6,32 (d, J = 3,3 Hz, 1H, H_{thio}), 2,70 (t, J = 7,6 Hz, 2H, H₄), 2,43 (s, 2H, H₅), 1,63–1,57 (m, 2H, H₃), 1,39–1,33 (m, 2H, H₂), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H, H₁), 0,31 (s, 6H, H₆, H₇) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 142,1, 138,9, 138,4 133,8, 129,2, 127,9, 123,7, 123,2, 34,0 (C₄), 29,9 (C₃), 22,3 (C₂), 19,8 (C₅), 14,0 (C₁), -3,2 (C₆, C₇) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2954, 2926, 2856, 1425, 1247, 1112, 1066, 829, 813, 794, 725, 696, 464.

SMHR (ESI-MS) m/z calculé pour $C_{17}H_{25}SSi$ [M+H]⁺ 289,1441 ; trouvé 289,1430.



Formule brute : $C_{14}H_{22}OS$

M = 238,39 g.mol⁻¹

1-(5-butylthiophen-2-yl)-3,3-diméthylbutan-2-one (17aα).

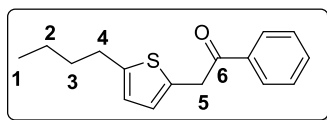
Huile blanchâtre ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (98/2)) = 0,55 ; 85 mg ; 0,357 mmol ; 60 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 6,66–6,62 (m, 1H, H_{thio}), 6,60 (dt, J = 3,3, 1,0 Hz, 1H, H_{thio}), 3,93 (s, 2H, H₅), 2,76 (t, J = 7,6 Hz, 2H, H₄), 1,67–1,60 (m, 2H, H₃), 1,42–1,35 (m, 2H, H₂), 1,20 (s, 9H, H₈, H₉, H₁₀), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 211,7 (C₆), 145,5, 133,5, 126,1, 123,5, 44,7 (C₇), 37,6 (C₅), 33,8 (C₄), 29,9 (C₃), 26,5 (C₈, C₉, C₁₀), 22,3 (C₂), 13,9 (C₁) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2956, 2927, 2870, 1712 (ν C=O), 1647, 1477, 1458, 1365, 1058, 999, 804, 781.

SMHR (ESI-MS) m/z calculé pour $C_{14}H_{21}S$ [M-H₂O+H]⁺ 221,1358 ; trouvé 221,1351.



Formule brute : $C_{16}H_{18}OS$

M = 258,38 g.mol⁻¹

2-(5-butylthiophen-2-yl)-1-phényléthan-1-one (17aβ).

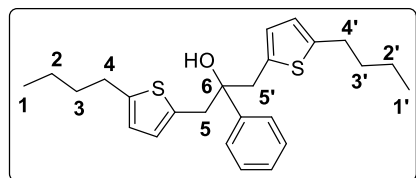
Huile incolore ; R_f (Ether de pétrole/Ether diéthylique (98/2)) = 0,42 ; 22 mg ; 0,085 mmol ; 15 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 8,07–8,02 (m, 2H, H_{AR}), 7,65–7,56 (m, 1H, H_{AR}), 7,54–7,45 (m, 2H, H_{AR}), 6,74 (d, J = 3,4 Hz, 1H, H_{thio}), 6,64 (d, J = 3,4 Hz, 1H, H_{thio}), 4,43 (s, 2H, H₅), 2,78 (t, J = 7,6 Hz, 2H, H₄), 1,65 (q, J = 7,7 Hz, 2H, H₃), 1,44–1,36 (m, 2H, H₂), 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 196,4 (C₆), 145,9, 136,3, 133,4, 132,9, 128,8, 128,8, 126,5, 123,9, 39,8 (C₅), 33,8 (C₄), 29,9 (C₃), 22,3 (C₂), 14,0 (C₁) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: non réalisée

SMHR (ESI-MS) m/z calculé pour $C_{16}H_{17}OS$ $[M-H_2+H]^+$ 257,0995 ; trouvé 257,0986.



Formule brute : $C_{25}H_{32}OS_2$

M = 412,65 g.mol⁻¹

1,3-bis(5-butylthiophen-2-yl)-2-phénylpropan-2-ol (17aβ').

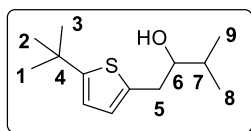
Huile incolore ; R_f (Ether de pétrole/Ether diéthylique (9/1)) = 0,42 ; 57 mg ; 0,138 mmol ; 46 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,40–7,26 (m, 5H, H_{AR}), 6,54–6,49 (m, 2H, H_{thio}, H_{thio'}), 6,47 (d, J = 3,4 Hz, 2H, H_{thio}, H_{thio'}), 3,41–3,19 (m, 4H, H₅, H_{5'}), 2,72–2,63 (m, 4H, H₄, H_{4'}), 1,61–1,52 (m, 4H, H₃, H_{3'}), 1,33 (dt, J = 14,8, 7,4 Hz, 4H, H₂, H_{2'}), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 6H, H₁, H_{1'}) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 145,5, 145,1, 135,4, 128,1, 127,4, 127,0, 125,9, 123,4, 76,1 (C₆), 42,9 (C₅), 33,8 (C₄), 29,8 (C₃), 22,3 (C₂), 13,9 (C₁) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: non réalisée

SMHR (ESI-MS) m/z calculé pour $C_{25}H_{32}NaOS_2$ $[M+Na]^+$ 435,1787 ; trouvé 435,1796.



Formule brute : $C_{13}H_{22}OS$

M = 226,38 g.mol⁻¹

1-(5-(*tert*-butyl)thiophèn-2-yl)-3-méthylbutan-2-ol (17bs).

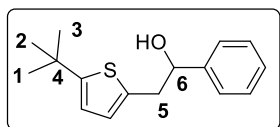
Huile incolore ; R_f (Ether de pétrole/Ether diéthylique (9/1)) = 0,5 ; 81 mg ; 0,358 mmol ; 60 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 6,67–6,63 (m, 2H, H_{thio}), 3,55 (ddd, J = 9,1, 5,5, 3,3 Hz, 1H, H₆), 2,97 (dd, J = 14,7, 3,3 Hz, 1H, H₅), 2,78 (dd, J = 14,7, 9,1 Hz, 1H, H₅), 1,75 (ddd, J = 13,6, 6,8, 5,5 Hz, 1H, H₇), 1,67 (bs, 1H, H_{OH}), 1,36 (s, 9H, H₁, H₂, H₃), 0,99 (d, J = 6,8 Hz, 6H, H₈, H₉) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 156,5, 138,2, 125,3, 121,1, 77,3 (C₆), 35,4 (C₅), 34,6 (C₇), 33,1 (C₄), 32,6 (C₁, C₂, C₃), 19,0 (C₉), 17,7 (C₈) ppm.

IR (ATR) ν_{max}/cm^{-1} : 3385 (ν O-H), 2957, 2868, 1460, 1363, 1257, 1043, 993, 794.

SMHR (ESI-MS) m/z calculé pour C₁₃H₂₂NaOS [M+Na]⁺ 249,1284 ; trouvé 249,1277.



Formule brute : $C_{16}H_{20}OS$

M = 260,39 g.mol⁻¹

2-(5-(*tert*-butyl)thiophèn-2-yl)-1-phényléthan-1-ol (17bb).

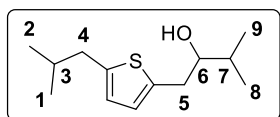
Huile incolore ; R_f (Ether de pétrole/Ether diéthylique (9/1)) = 0,36 ; 90 mg ; 0,346 mmol ; 58 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,41–7,34 (m, 5H, H_{AR}), 6,66 (d, J = 0,9 Hz, 2H, H_{thio}), 4,88 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H, H₆), 3,20–3,14 (m, 1H, H₅), 3,11 (dd, J = 14,9, 8,8 Hz, 1H, H₅), 2,22 (s, 1H, H_{OH}), 1,37 (s, 9H, H₁, H₂, H₃) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 156,9, 143,6, 137,2, 128,6, 127,8, 126,0, 125,7, 121,1, 75,1 (C₆), 40,7 (C₅), 34,6 (C₄), 32,6 (C₁, C₂, C₃) ppm.

IR (ATR) ν_{max}/cm^{-1} : 3394 (ν O-H), 2958, 2900, 2864, 1489, 1456, 1361, 1255, 1043, 1024, 794, 698.

SMHR (ESI-MS) m/z calculé pour C₁₆H₁₉S [M-H₂O+H]⁺ 243,1202 ; trouvé 243,1216.



Formule brute : $C_{13}H_{22}OS$

M = 226,38 g.mol⁻¹

1-(5-isobutylthiophen-2-yl)-3-méthylbutan-2-ol (17cs).

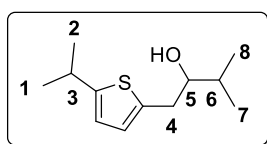
Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (9/1)) = 0,5 ; 73 mg ; 0,322 mmol ; 54 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 6,66 (d, J = 3,3 Hz, 1H, H_{thio}), 6,58 (d, J = 3,3 Hz, 1H, H_{thio}), 3,54 (ddd, J = 8,9, 5,5, 3,4 Hz, 1H, H₆), 2,97 (dd, J = 14,7, 3,1 Hz, 1H, H₅), 2,79 (dd, J = 14,7, 9,1 Hz, 1H, H₅), 2,62 (d, J = 7,0 Hz, 2H, H₄), 1,86 (dt, J = 13,5, 6,8 Hz, 1H, H₃), 1,75 (pd, J = 6,8, 5,5 Hz, 1H, H₇), 1,65 (bs, 1H, H_{OH}), 0,99 (d, J = 6,8 Hz, 6H, H₈, H₉), 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 6H, H₁, H₂) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 143,5, 138,9, 125,6, 124,8, 77,3 (C₆), 39,6 (C₄), 35,5 (C₅), 33,1 (C₇), 30,7 (C₃), 22,4 (C₁, C₂), 19,0 (C₉), 17,7 (C₈) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3381 (ν O-H), 2955, 2868, 1463, 1382, 1365, 1039, 993, 790.

SMHR (ESI-MS) m/z calculé pour $C_{13}H_{22}NaOS$ [M+Na]⁺ 249,1284 ; trouvé 249,1262.



Formule brute : $C_{12}H_{20}OS$

M = 212,35 g.mol⁻¹

1-(5-isopropylthiophen-2-yl)-3-méthylbutan-2-ol (17ds).

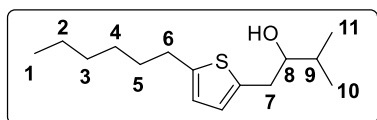
Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (9/1)) = 0,48 ; 88 mg ; 0,414 mmol ; 70 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 6,66 (d, J = 3,3 Hz, 1H, H_{thio}), 6,63 (dd, J = 3,4, 1,0 Hz, 1H, H_{thio}), 3,55 (ddd, J = 9,0, 5,5, 3,3 Hz, 1H, H₅), 3,11 (hept, J = 6,8 Hz, 1H, H₃), 2,97 (dd, J = 14,7, 3,2 Hz, 1H, H₄), 2,79 (dd, J = 14,7, 9,1 Hz, 1H, H₄), 1,80–1,72 (m, 1H, H₆), 1,71 (bs, J = 9,1 Hz, 1H, H_{OH}), 1,31 (d, J = 6,9 Hz, 6H, H₁, H₂), 0,99 (d, J = 6,8 Hz, 6H, H₇, H₈) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 152,4, 138,2, 125,4, 121,7, 77,3 (C₅), 35,4 (C₄), 33,1 (C₆), 30,1 (C₃), 24,8 (C₁), 24,8 (C₂), 19,0 (C₈), 17,6 (C₇) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3385 (ν O-H), 2958, 2870, 1460, 1382, 1363, 1039, 993, 794.

SMHR (ESI-MS) m/z calculé pour $C_{12}H_{19}S$ [M-H₂O+H]⁺ 195,1202 ; trouvé 195,1206.



Formule brute : $C_{15}H_{26}OS$

M = 254,43 g.mol⁻¹

1-(5-hexylthiophen-2-yl)-3-méthylbutan-2-ol (17es).

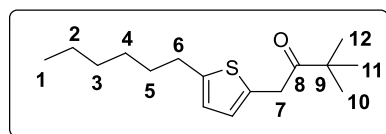
Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (9/1)) = 0,55 ; 95 mg ; 0,374 mmol ; 63 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 6,66 (d, J = 3,3 Hz, 1H, H_{thio}), 6,60 (d, J = 3,3 Hz, 1H, H_{thio}), 3,54 (ddd, J = 9,0, 5,5, 3,4 Hz, 1H, H₈), 2,97 (dd, J = 14,7, 3,2 Hz, 1H, H₇), 2,82–2,73 (m, 3H, H₆, H₇), 1,80–1,71 (m, 1H, H₉), 1,64 (dd, J = 13,3, 5,5 Hz, 3H, H₅, H_{OH}), 1,38–1,28 (m, 6H, H₂, H₃, H₄), 0,99 (d, J = 6,8 Hz, 6H, H₁₀, H₁₁), 0,92–0,86 (m, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 145,0, 138,6, 125,6, 123,8, 77,3 (C₈), 35,4 (C₇), 33,0 (C₉), 31,8 (C₆), 31,7 (C₅), 30,3 (C₄), 29,0 (C₃), 22,7 (C₂), 19,0 (C₉), 17,7 (C₁₀), 14,2 (C₁) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3387 (ν O-H), 2955, 2924, 2854, 1465, 1379, 1365, 1041, 993, 792.

SMHR (ESI-MS) m/z calculé pour $C_{15}H_{25}S$ [M-H₂O+H]⁺ 237,1671 ; trouvé 237,1649.



Formule brute : $C_{16}H_{26}OS$

M = 266,44 g.mol⁻¹

1-(5-hexylthiophen-2-yl)-3,3-diméthylbutan-2-one (17eα).

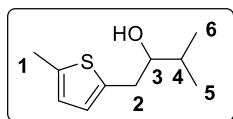
Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (98/2)) = 0,62 ; 91 mg ; 0,325 mmol ; 55 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 6,64 (d, J = 3,3 Hz, 1H, H_{thio}), 6,59 (d, J = 3,4 Hz, 1H, H_{thio}), 3,93 (s, 2H, H₇), 2,75 (t, J = 7,7 Hz, 2H, H₆), 1,64 (p, J = 7,4 Hz, 2H, H₅), 1,38–1,27 (m, 6H, H₂, H₃, H₄), 1,20 (s, 9H, H₁₀, H₁₁, H₁₂), 0,90–0,86 (m, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 211,7 (C₈), 145,6, 133,5, 126,1, 123,5, 44,7 (C₉), 37,6 (C₇), 31,7 (C₅, C₆), 30,2 (C₄), 28,9 (C₃), 26,5 (C₁₀, C₁₁, C₁₂), 22,7 (C₂), 14,2 (C₁) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2954, 2926, 2854, 1714 (ν C=O), 1475, 1458, 1363, 1058, 999, 781.

SMHR (ESI-MS) m/z calculé pour $C_{16}H_{27}OS$ [M+H]⁺ 267,1777 ; trouvé 267,1795.



Formule brute : $C_{16}H_{26}O$

M = 184,29 g.mol⁻¹

3-méthyl-1-(5-méthylthiophèn-2-yl)butan-2-ol (17fs).

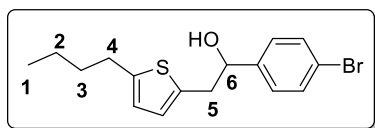
Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (9/1)) = 0,43 ; 40 mg ; 0,217 mmol ; 37 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 6,64 (d, J = 3,3 Hz, 1H, H_{thio}), 6,60–6,57 (m, 1H, H_{thio}), 3,53 (ddd, J = 9,0, 5,5, 3,5 Hz, 1H, H₃), 2,96 (dd, J = 14,7, 3,5 Hz, 1H, H₂), 2,78 (dd, J = 14,7, 9,0 Hz, 1H, H₂), 2,44 (s, 3H, H₁), 1,79–1,71 (m, 1H, H₄), 0,98 (d, J = 6,8 Hz, 6H, H₅, H₆) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 139,0, 138,7, 125,9, 125,0, 77,3 (C₃), 35,4 (C₂), 33,0 (C₄), 19,0 (C₆), 17,6 (C₅), 15,4 (C₁) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3385 (ν O-H), 2956, 2918, 2870, 1465, 1365, 1238, 1045, 993, 790.

SMHR (ESI-MS) m/z calculé pour C₁₀H₁₆NaOS [M+Na]⁺ 207,0814 ; trouvé 207,0821.



Formule brute : $C_{16}H_{19}BrOS$

M = 339,29 g.mol⁻¹

1-(4-bromophényl)-2-(5-butylthiophèn-2-yl)éthan-1-ol (17ah).

Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (9/1)) = 0,47 ; 76 mg ; 0,224 mmol ; 38 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7,49–7,46 (m, 2H, H_{AR}), 7,25 (d, J = 6,4 Hz, 2H, H_{AR}), 6,62 (d, J = 3,4 Hz, 1H, H_{thio}), 6,60 (dt, J = 3,4, 1,0 Hz, 1H, H_{thio}), 4,83 (dd, J = 8,3, 4,6 Hz, 1H, H₆), 3,14 (ddd, J = 14,8, 4,6, 0,8 Hz, 1H, H₅), 3,10–3,04 (m, 1H, H₅), 2,78–2,73 (m, 2H, H₄), 2,22 (d, J = 11,0 Hz, 1H, H_{OH}), 1,67–1,59 (m, 2H, H₃), 1,41–1,34 (m, 2H, H₂), 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3H, H₁) ppm.

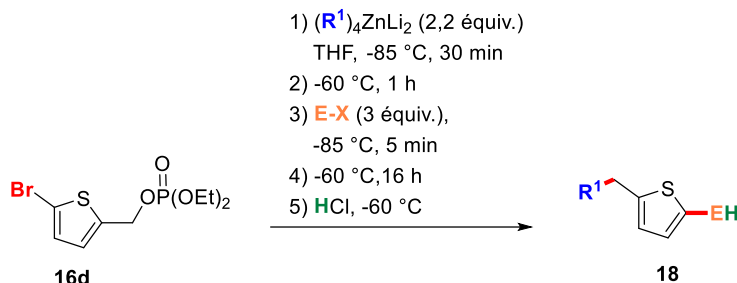
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 145,5, 142,4, 136,9, 131,6, 131,6, 127,9, 127,7, 126,2, 123,9, 121,6, 74,4 (C₆), 40,5 (C₅), 33,9 (C₄), 30,0 (C₃), 22,3 (C₂), 14,0 (C₁) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3336 (ν O-H), 2954, 2926, 2856, 1487, 1068, 1008, 819, 796, 536.

SMHR (ESI-MS) m/z calculé pour C₁₆H₁₈BrS [M-H₂O+H]⁺ 321,0307 ; trouvé 321,0285.

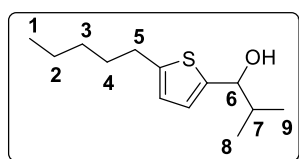
I. 3. Synthèse des produits **18**

Procédure générale :



À une solution de $ZnCl_2$ (180 mg ; 1,32 mmol ; 2,2 équiv) dans le 2-MeTHF (8 mL) à -10 °C est ajoutée une solution d'organolithien (5,28 mmol ; 8,8 équiv). Le mélange est laissé sous agitation à -10 °C pendant 15 min. Une solution de **16d** (197 mg ; 0,6 mmol ; 1,0 équiv) dans du 2-MeTHF (2 mL) est ajoutée à -85 °C. Après 30 min d'agitation à -85 °C, le mélange est agité 1 h à -60 °C. L'électrophile $E-X$ (1,8 mmol ; 3,0 équiv) est ajouté à -85 °C et le mélange est laissé sous agitation pendant 16 h à -60 °C. 8 mL d'une solution de HCl à 1 M sont ajoutés et la phase organique est extraite avec $AcOEt$ (3 x 15 mL). La phase organique est lavée avec de la saumure (30 mL), puis séchée avec $MgSO_4$ et évaporée sous pression réduite.

Le produit est obtenu par purification sur gel de silice (10 % éther diéthylique dans de l'éther de pétrole).



Formule brute : $C_{13}H_{22}OS$

M = 226,38 g.mol⁻¹

2-méthyl-1-(5-pentylthiophène-2-yl)propan-1-ol (18as).

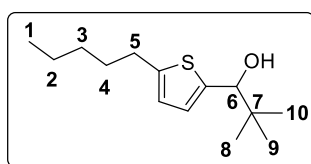
Huile incolore ; R_f (Ether de pétrole/Ether diéthylique (9/1)) = 0,42 ; 89 mg ; 0,393 mmol ; 66 %.

¹H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) : δ = 6,74 (dd, J = 3,4, 0,7 Hz, 1H, H_{thio}), 6,61 (dt, J = 3,4, 1,0 Hz, 1H, H_{thio}), 4,51 (d, J = 7,1 Hz, 1H, H_6), 2,79–2,74 (m, 2H, H_5), 1,97 (dq, J = 13,6, 6,8 Hz, 1H, H_7), 1,70–1,62 (m, 2H, H_4), 1,34 (hept, J = 3,7, 3,2 Hz, 4H, H_2 , H_3), 1,04 (d, J = 6,6 Hz, 3H, H_9), 0,92–0,85 (m, 6H, H_1 , H_8) ppm.

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) : δ = 145,4, 144,9, 124,2, 123,3, 76,4 (C_6), 35,9 (C_7), 31,5 (C_4), 30,3 (C_3), 22,5 (C_2), 19,2 (C_9), 18,6 (C_8), 14,1 (C_1) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3354 (ν O-H), 2954, 2926, 2856, 1458, 1004, 796.

SMHR (ESI-MS) m/z calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 209,1358 ; trouvé 209,1369.



Formule brute : $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{OS}$

M = 240,40 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

2,2-diméthyl-1-(5-pentylthiophen-2-yl)propan-1-ol (18at).

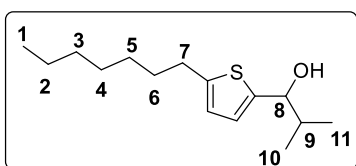
Huile incolore ; R_f (Ether de pétrole/Ether diéthylique (9/1)) = 0,37 ; 87 mg ; 0,362 mmol ; 61 %.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ = 6,73 (d, J = 3,4 Hz, 1H, H_{thio}), 6,62 (d, J = 3,4 Hz, 1H, H_{thio}), 4,56 (s, 1H, H_6), 2,76 (t, J = 7,7 Hz, 2H, H_5), 1,66 (p, J = 7,4 Hz, 2H, H_4), 1,34 (dq, J = 7,2, 3,7 Hz, 4H, H_3 , H_2), 0,98 (s, 9H, H_8 , H_9 , H_{10}), 0,92–0,88 (m, 3H, H_1) ppm.

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) : δ = 145,0, 143,0, 125,1, 123,0, 79,3 (C_6), 35,7 (C_7), 31,5 (C_5), 31,4 (C_4), 30,2 (C_3), 26,1 (C_8 , C_9 , C_{10}), 22,5 (C_2), 14,1 (C_1) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3429 (ν O-H), 2953, 2926, 2856, 1477, 1458, 1361, 1045, 1001, 800, 759.

SMHR (ESI-MS) m/z calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 223,1515 ; trouvé 223,1523.



Formule brute : $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{OS}$

M = 254,43 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

1-(5-heptylthiophen-2-yl)-2-méthylpropan-1-ol (18es).

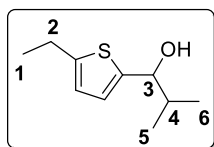
Huile incolore ; R_f (Ether de pétrole/Ether diéthylique (9/1)) = 0,54 ; 102 mg ; 0,402 mmol ; 67 %.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ = 6,74 (d, J = 3,4 Hz, 1H, H_{thio}), 6,61 (d, J = 3,4 Hz, 1H, H_{thio}), 4,51 (d, J = 7,2 Hz, 1H, H_8), 2,76 (t, J = 7,6 Hz, 2H, H_7), 1,97 (dq, J = 13,5, 6,8 Hz, 1H, H_9), 1,65 (p, J = 7,7 Hz, 2H, H_6), 1,35–1,26 (m, 8H, H_2 , H_3 , H_4 , H_5), 1,04 (d, J = 6,7 Hz, 3H, H_{11}), 0,90–0,85 (m, 6H, H_1 , H_{10}) ppm.

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) : δ = 145,4, 144,9, 124,2, 123,3, 76,4 (C_8), 35,9 (C_9), 31,9 (C_7), 31,8 (C_6), 30,3 (C_5), 29,2 (C_4), 29,2 (C_3), 22,8 (C_2), 19,2 (C_{11}), 18,6 (C_{10}), 14,2 (C_1) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3385 (ν O-H), 2954, 2922, 2852, 1465, 1458, 1049, 1022, 794.

SMHR (ESI-MS) m/z calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 237,1671 ; trouvé 237,1685.



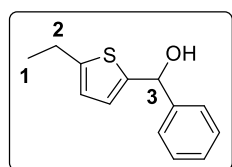
Formule brute : $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{OS}$

M = 184,30 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

1-(5-éthylthiophèn-2-yl)-2-méthylpropan-1-ol (18fs).

Huile incolore ; R_f (Ether de pétrole/Ether diéthylique (9/1)) = 0,32 ; 58 mg ; 0,315 mmol ; 53 %.

IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3365 (ν O-H), 2960, 2926, 2872, 1456, 1018, 1002, 800, 698.



Formule brute : $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{OS}$

M = 218,31 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

(5-éthylthiophèn-2-yl)(phényl)méthanol (18fb).

Huile incolore ; R_f (Ether de pétrole/Ether diéthylique (9/1)) = 0,35 ; 64 mg ; 0,293 mmol ; 49 %.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7,48–7,43 (m, 2H, H_{AR}), 7,40–7,28 (m, 3H, H_{AR}), 6,70 (d, J = 3,3 Hz, 1H, H_{thio}), 6,61 (d, J = 3,5 Hz, 1H, H_{thio}), 5,99 (s, 1H, H_3), 2,79 (q, J = 7,5 Hz, 2H, H_2), 1,27 (t, J = 7,5 Hz, 3H, H_1) ppm.

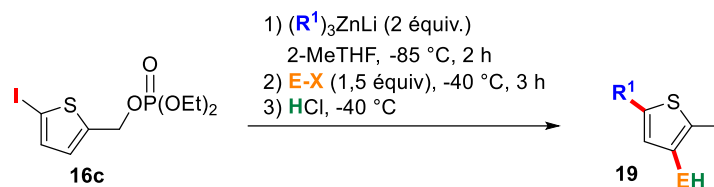
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) : δ = 148,0, 145,3, 143,3, 128,6, 128,0, 126,3, 124,9, 122,8, 72,6 (C_3), 23,6 (C_2), 15,9 (C_1) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3392 (ν O-H), 2962, 2924, 1490, 1450, 1024, 906, 796, 729, 696.

SMHR (ESI-MS) m/z calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 201,0732 ; trouvé 201,0746.

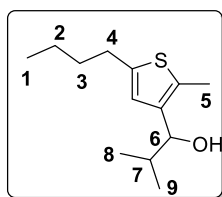
I. 4. Synthèse des produits 19

Procédure générale :



À une solution de $ZnCl_2$ (164 mg ; 1,2 mmol ; 2,0 équiv) dans le 2-MeTHF (8 mL) à $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ est ajoutée une solution d'organolithien (3,6 mmol ; 6,0 équiv). Le mélange est laissé sous agitation à $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 15 min. Une solution de **16c** (226 mg ; 0,6 mmol ; 1,0 équiv) dans du 2-MeTHF (2 mL) est ajoutée à $-85\text{ }^{\circ}\text{C}$. Le mélange est agité 2 h à $-85\text{ }^{\circ}\text{C}$. L'électrophile $E-X$ (0,9 mmol ; 1,5 équiv) est ajouté à $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ et le mélange est laissé sous agitation pendant 3 h. 8 mL d'une solution de HCl à 1 M sont ajoutés et la phase organique est extraite avec $AcOEt$ (3 x 15 mL). La phase organique est lavée avec de la saumure (30 mL), puis séchée avec $MgSO_4$ et évaporée sous pression réduite.

Le produit est obtenu par purification sur gel de silice (10 % éther diéthylique dans de l'éther de pétrole).



Formule brute : $C_{13}H_{22}OS$

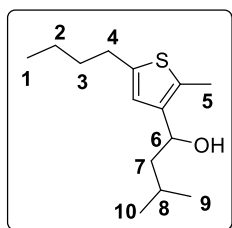
M = $226,38\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

1-(5-butyl-2-méthylthiophen-3-yl)-2-méthylpropan-1-ol (19as).

Huile incolore ; R_f (Ether de pétrole/Ether diéthylique (9/1)) = 0,34 ; 30 mg ; 0,133 mmol ; 23 %.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) : δ = 6,63 (s, 1H, H_{thio}), 4,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H_6), 2,71 (t, J = 7,6 Hz, 2H, H_4), 2,34 (s, 3H, H_5), 1,93 (dp, J = 8,1, 6,7 Hz, 1H, H_7), 1,65–1,61 (m, 2H, H_3), 1,37 (dq, J = 14,5, 7,3 Hz, 2H, H_2), 1,06 (d, J = 6,6 Hz, 3H, H_9), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H, H_1), 0,76 (d, J = 6,8 Hz, 3H, H_8) ppm.

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) : δ = 142,1, 139,3, 132,0, 123,0, 74,3 (C_6), 35,3 (C_7), 33,8 (C_4), 29,9 (C_3), 22,3 (C_2), 19,2 (C_9), 19,0 (C_8), 14,0 (C_1), 13,2 (C_5) ppm.



Formule brute : $C_{14}H_{24}OS$

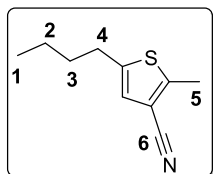
M = 240,41 g.mol⁻¹

1-(5-butyl-2-méthylthiophèn-3-yl)-3-méthylbutan-1-ol (19aa).

Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (9/1)) = 0,3 ; 53 mg ; 0,220 mmol ; 37 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 6,66 (s, 1H, H_{thio}), 4,78 (t, J = 6,9 Hz, 1H, H₆), 2,71 (t, J = 7,7 Hz, 2H, H₄), 2,36 (s, 3H, H₅), 1,74 (dd, J = 13,3, 7,2 Hz, 1H, H₈), 1,65–1,59 (m, 2H, H₃), 1,48 (dt, J = 13,0, 6,7 Hz, 2H, H₇), 1,38 (q, J = 7,4 Hz, 2H, H₂), 0,95–0,91 (m, 9H, H₁, H₉, H₁₀) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 142,3, 140,4, 131,6, 122,6, 66,7 (C₆), 47,1 (C₇), 33,8 (C₄), 29,9 (C₃), 25,0 (C₈), 23,2 (C₉), 22,5 (C₁₀), 22,3 (C₂), 13,9 (C₁), 12,9 (C₅) ppm.



Formule brute : $C_{10}H_{13}NS$

M = 179,28 g.mol⁻¹

5-butyl-2-méthylthiophène-3-carbonitrile (19ae).

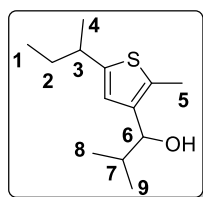
Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (98/2)) = 0,59 ; 27 mg ; 0,156 mmol ; 25 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 6,74 (s, 1H, H_{thio}), 2,72 (t, J = 7,6 Hz, 2H, H₄), 2,58 (s, 3H, H₅), 1,61 (dtd, J = 8,6, 7,8, 6,3 Hz, 2H, H₃), 1,37 (dq, J = 14,6, 7,3 Hz, 2H, H₂), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 149,4, 144,7, 124,5, 115,4 (C₆), 108,3, 33,4 (C₄), 29,5 (C₃), 22,1 (C₂), 14,8 (C₅), 13,8 (C₁) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2956, 2927, 2856, 2220 (ν C $\equiv$ N), 1456, 1436, 825, 640, 455.

SMHR (ESI-MS) m/z calculé pour $C_{10}H_{14}NS$ [M+H]⁺ 180,0841 ; trouvé 180,0837.



Formule brute : $C_{13}H_{22}OS$

M = 226,38 g.mol⁻¹

1-(5-(*sec*-butyl)-2-méthylthiophèn-3-yl)-2-méthylpropan-1-ol (19gs).

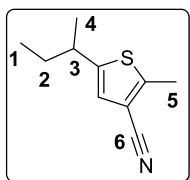
Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (9/1)) = 0,42 ; 62 mg ; 0,274 mmol ; 46 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 6,64 (s, 1H, H_{thio}), 4,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H₆), 2,80 (h, J = 6,8 Hz, 1H, H₃), 2,35 (s, 3H, H₅), 1,94 (ddt, J = 13,4, 8,0, 6,8 Hz, 1H, H₇), 1,65–1,53 (m, 2H, H₂), 1,26 (dd, J = 6,9, 1,1 Hz, 3H, H₄), 1,06 (d, J = 6,5 Hz, 3H, H₉), 0,97–0,94 (m, 1H), 0,92–0,84 (m, 3H, H₁), 0,76 (d, J = 6,8 Hz, 3H, H₈) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 148,1, 139,0, 131,6, 121,8, 74,4 (C₆), 37,2 (C₃), 35,3 (C₇), 32,1 (C₂), 22,4 (C₄), 19,2 (C₉), 19,0 (C₈), 13,2 (C₅), 12,0 (C₁) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3361 (ν O-H), 2956, 2920, 2870, 1456, 1377, 1168, 1004, 833, 586.

SMHR (ESI-MS) m/z calculé pour $C_{13}H_{21}S$ [M-H₂O+H]⁺ 209,1358 ; trouvé 209,1374.



Formule brute : $C_{10}H_{13}NS$

M = 179,28 g.mol⁻¹

5-(*sec*-butyl)-2-méthylthiophène-3-carbonitrile (19gε).

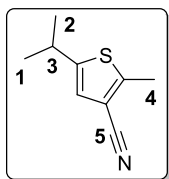
Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (96/4)) = 0,83 ; 54 mg ; 0,305 mmol ; 51 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 6,74 (s, 1H, H_{thio}), 2,82 (sext, J = 6,9 Hz, 1H, H₃), 2,59 (s, 3H, H₅), 1,60 (p, J = 7,3 Hz, 2H, H₂), 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 3H, H₄), 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3H, H₁) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 150,7, 149,0, 123,3, 115,5 (C₆), 108,1, 37,1 (C₃), 31,8 (C₂), 22,3 (C₄), 14,9 (C₅), 11,8 (C₁) ppm.

IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2962, 2924, 2873, 2222 (ν C≡N), 1456, 1379, 825, 640, 457.

SMHR (ESI-MS) m/z calculé pour $C_{10}H_{14}NS$ [M+H]⁺ 180,0841 ; trouvé 180,0835.



Formule brute : $C_9H_{11}NS$

M = 165,25 g.mol⁻¹

5-isopropyl-2-méthylthiophène-3-carbonitrile (19dε).

Huile incolore ; **R_f** (Ether de pétrole/Ether diéthylique (98/2)) = 0,54 ; 60 mg ; 0,363 mmol ; 61 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 6,75 (s, 1H, H_{thio}), 3,06 (sept, J = 6,8 Hz, 1H, H₃), 2,58 (s, 3H, H₄), 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 6H, H₁, H₂) ppm.

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 152,1, 149,0, 122,6, 115,5 (C₅), 108,1, 30,0 (C₃), 24,5 (C₁, C₂), 14,9 (C₄) ppm.

Références

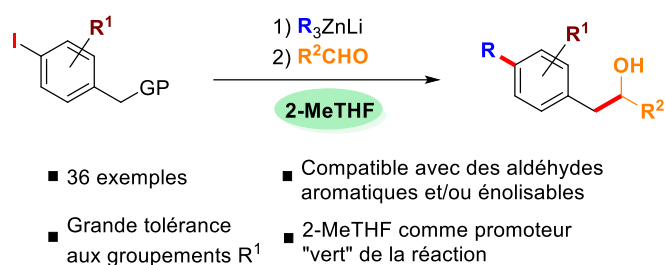
- (274) Marek, I.; Lefrançois, J.-M.; Normant, J.-F. Acyclic Stereocontrol via Organogembismetallic Reagents; Part III.1. *Synlett* **1992**, No. 8, 633–635. <https://doi.org/10.1055/s-1992-21437>.
- (275) Knochel, P.; Normant, J. F. Diastereoselective Addition of Functionalized Allylic Zinc Bromides to Alkenyl Organometallics. Part 5. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27 (47), 5727–5730. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)85311-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)85311-3).
- (276) Joule, J. A.; Mills, K. Structures of Heteroaromatic Compounds. In *Heterocyclic Chemistry at a Glance*; John Wiley & Sons, Ltd, 2012; pp 4–8. <https://doi.org/10.1002/9781118380208.ch2>.
- (277) Hofstee, H. K.; Boersma, J.; van der Meulen, J. D.; van der Kerk, G. J. M. Synthesis and Coordination Properties of ω -Functionally-Substituted Dialkylzinc Compounds. *J. Organomet. Chem.* **1978**, 153 (3), 245–252. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)92046-1](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)92046-1).
- (278) Xiaoying Huang; Hongsui Sun; Ximeng Wang; Yongi Jiang Liu; Xiaozeng You; Xiangzhen Sun. PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF AMINE ADDUCTS OF ORGANOZINC AND CADMIUM COMPOUNDS. X-RAY CRYSTAL STRUCTURE OF DIETHYL(1,4-DIAZABICYCLO[2,2,2]OCTANE)ZINC(II). *Main Group Met. Chem.* **1996**, 19 (3), 161–166. <https://doi.org/10.1515/MGMC.1996.19.3.161>.
- (279) Goedheijt, M. S.; Nijbacker, T.; Akkerman, O. S.; Bickelhaupt, F.; Veldman, N.; Spek, A. L. Synthesis and Structure of Ortho-Phenylenezinc. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35 (13–14), 1550–1552. <https://doi.org/10.1002/anie.199615501>.
- (280) Hecht, E. Synthesis, Characterisation, and Molecular Structures of New Ferrocenyl Schiff Bases and Their Aluminium and Zinc Complexes. *Z. Für Anorg. Allg. Chem.* **2001**, 627 (10), 2351–2358. [https://doi.org/10.1002/1521-3749\(200110\)627:10<2351::AID-ZAAC2351>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/1521-3749(200110)627:10<2351::AID-ZAAC2351>3.0.CO;2-R).
- (281) Heun, S.; Bad, S.; Ludemann, A.; Anémian, R. M.; Schulte, N. DE 10 2008 044 868 A1.
- (282) Videlot-Ackermann, C.; Ackermann, J.; Brisset, H.; Kawamura, K.; Yoshimoto, N.; Raynal, P.; El Kassmi, A.; Fages, F. α,ω -Distyryl Oligothiophenes: High Mobility Semiconductors for Environmentally Stable Organic Thin Film Transistors. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (47), 16346–16347. <https://doi.org/10.1021/ja054358c>.
- (283) Smith, J. R.; Ratcliffe, N. M.; Campbell, S. A. Polyheterocycles Containing Alkene Spacer Linkages Part II. Synthesis and Polymerization of (E)-2-Styrylthiophenes and (E)-2-Styrylpyrrole. *Synth. Met.* **1995**, 73 (2), 171–182. [https://doi.org/10.1016/0379-6779\(95\)03318-1](https://doi.org/10.1016/0379-6779(95)03318-1).
- (284) Kondo, Y.; Takazawa, N.; Yoshida, A.; Sakamoto, T. Preparation and Reactions of Lithium Indolyl(Dimethyl)Zincates. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1995**, No. 10, 1207–1208. <https://doi.org/10.1039/P19950001207>.
- (285) Chau, N. T. T.; Meyer, M.; Komagawa, S.; Chevallier, F.; Fort, Y.; Uchiyama, M.; Mongin, F.; Gros, P. C. Homoleptic Zincate-Promoted Room-Temperature Halogen–Metal Exchange of Bromopyridines. *Chem. – Eur. J.* **2010**, 16 (41), 12425–12433. <https://doi.org/10.1002/chem.201001664>.
- (286) Higashihara, T.; Goto, E.; Ueda, M. Purification-Free and Protection-Free Synthesis of Regioregular Poly(3-Hexylthiophene) and Poly(3-(6-Hydroxyhexyl)Thiophene) Using a Zincate Complex of $\text{TBu}_4\text{ZnLi}_2$. *ACS Macro Lett.* **2012**, 1 (1), 167–170. <https://doi.org/10.1021/mz200128d>.
- (287) Schwab, P. F. H.; Fleischer, F.; Michl, J. Preparation of 5-Brominated and 5,5'-Dibrominated 2,2'-Bipyridines and 2,2'-Bipyrimidines. *J. Org. Chem.* **2002**, 67 (2), 443–449. <https://doi.org/10.1021/jo010707j>.
- (288) Blair, V. L.; Blakemore, D. C.; Hay, D.; Hevia, E.; Pryde, D. C. Alkali-Metal Mediated Zincation of N-Heterocyclic Substrates Using the Lithium Zincate Complex, $(\text{THF})\text{Li}(\text{TMP})\text{Zn}(\text{TBu})_2$ and Applications in in Situ Cross Coupling Reactions. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52 (36), 4590–4594. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.06.090>.
- (289) Hedidi, M.; Maillard, J.; Erb, W.; Lassagne, F.; Halauko, Y. S.; Ivashkevich, O. A.; Matulis, V. E.; Roisnel, T.; Dorcet, V.; Hamzé, M.; Fajloun, Z.; Baratte, B.; Ruchaud, S.; Bach, S.; Bentabed-

- Ababsa, G.; Mongin, F. Fused Systems Based on 2-Aminopyrimidines: Synthesis Combining Deprotolithiation-in Situ Zincation with N-Arylation Reactions and Biological Properties. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, No. 39, 5903–5915. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201701004>.
- (290) Gren, C. K.; Hanusa, T. P.; Rheingold, A. L. Threefold Cation- π Bonding in Trimethylsilylated Allyl Complexes. *Organometallics* **2007**, 26 (7), 1643–1649. <https://doi.org/10.1021/om061174d>.
- (291) Grolleau, J.; Frère, P.; Gohier, F. Clean and Efficient Iodination of Thiophene Derivatives. *Synthesis* **2015**, 47 (24), 3901–3906. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1560480>.
- (292) Kofink, C. C.; Knochel, P. Synthesis of Functionalized Diarylmethanes via a Copper-Catalyzed Cross-Coupling of Arylmagnesium Reagents with Benzylic Phosphates. *Org. Lett.* **2006**, 8 (18), 4121–4124. <https://doi.org/10.1021/ol0616790>.
- (293) Klement, I.; Lennick, K.; Tucker, C. E.; Knochel, P. Preparation of Polyfunctional Nitriles by the Cyanation of Functionalized Organozinc Halides with P-Toluenesulfonyl Cyanide. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34 (29), 4623–4626. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)60640-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)60640-8).
- (294) Austin, P. R.; Johnson, J. R. ABNORMAL REACTIONS OF BENZYL MAGNESIUM CHLORIDE. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, 54 (2), 647–660. <https://doi.org/10.1021/ja01341a031>.
- (295) Tiffeneau, M.; Delange, R. Fixation anormale du trioxyméthylène sur certains dérivés organomagnésiens aromatiques. *Comptes Rendus Chim.* **1903**, 137 (15), 573–575.
- (296) Siegel, S.; Boyer, W. M.; Jay, R. R. The Reaction of Benzylmagnesium Chloride with Aliphatic Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73 (7), 3237–3240. <https://doi.org/10.1021/ja01151a070>.
- (297) Raaen, V. F.; Eastham, J. F. The Reaction of Cyanogen with Arylmethylmagnesium Halides. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82 (6), 1349–1352. <https://doi.org/10.1021/ja01491a017>.

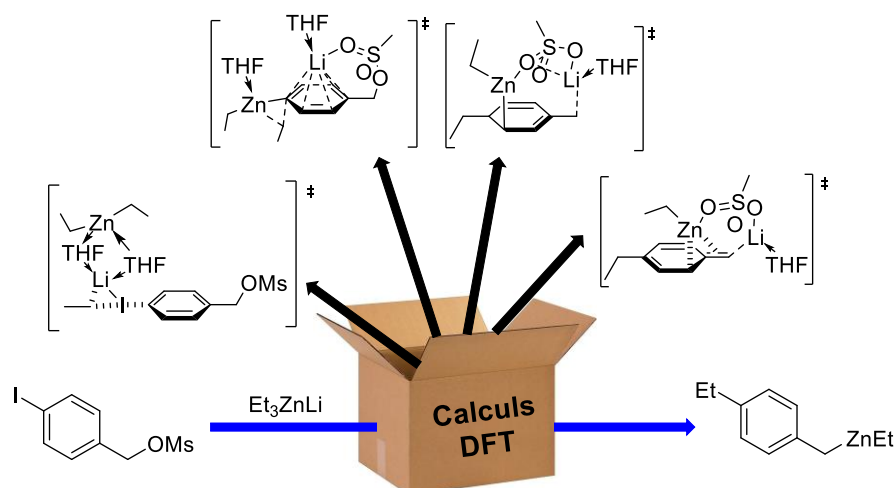
Conclusion Générale

Depuis les travaux pionniers de Breslow sur les réactions de fonctionnalisation à distance ouvrant la voie à des modifications structurales sur un site *a priori* peu réactif distant d'un site d'initiation en interaction avec un réactif, de nombreux progrès ont été réalisés. Alors que ces réactions ont longtemps été considérées comme nécessitant la synthèse d'agrafe externe covalente pour diriger le réactif ou le catalyseur depuis son site d'initiation jusqu'au site de fonctionnalisation, une partie de la communauté des chimistes organiciens de synthèse s'est orientée vers d'autres moyens de communication entre le site d'initiation et le site de fonctionnalisation, notamment *via* l'exploitation de différents phénomènes de propagation intrinsèques du réactif. Les travaux concernant cette approche donnent lieu à un nombre de publications en croissance exponentielle, peut-être parce que cette tactique permet de s'affranchir de la synthèse de l'agrafe (parfois coûteuse en temps et argent) et de mieux respecter le principe d'économie d'étapes. Dans ce contexte, la stratégie de fonctionnalisation à distance par isomérisation d'alcènes, soit au moyen d'un hydrure métallique (par déplacement 1,2-H), soit à l'aide de métaux de transition disposé à faire des activations de liaison C-H allylique (donc par déplacement 1,3-H), est désormais fort documentée. Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés à un procédé de communication encore peu exploité en synthèse et donc moins connu, les réarrangements métallotropique sur cycle aromatique. Nos travaux avaient pour point de départ l'étude pionnière, restée unique jusqu'à ce jour, de Harada menée sur le mésylate de 4-iodobenzyle. Il s'agit d'une séquence élégante faisant intervenir ce procédé de communication et permettant la formation d'une liaison C(sp³)-C(sp²) et C(sp³)-C(sp³) sur des sites distants de 5 atomes en une seule opération et avec un seul réactif à base de métal abondant. Le caractère unique et encore inexploré de cette transformation a été une source de motivation pour ces travaux de thèse.

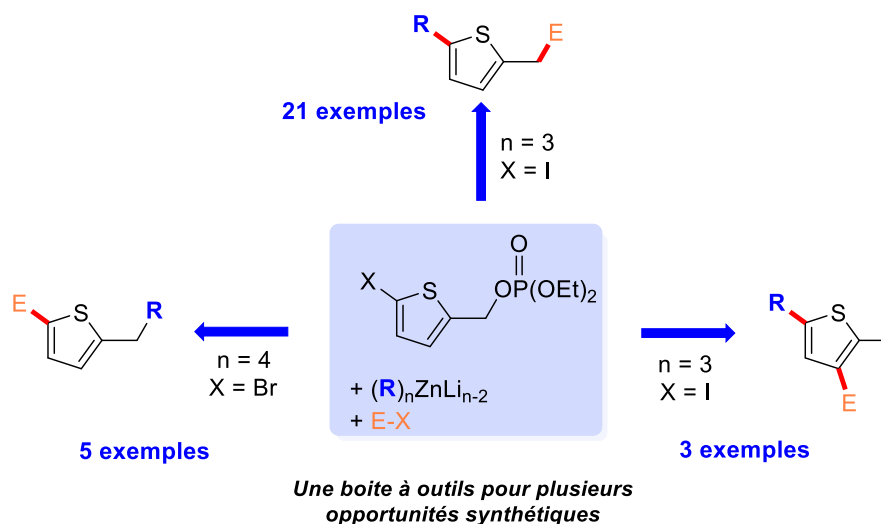
Dans un premier temps, nous avons développé des conditions réactionnelles visant à amplifier l'étude préliminaire de Harada de façon à proposer à la communauté des chimiste une méthode à spectre large compatible avec tout type de dérivés du 4-iodobenzyle. Les conditions opératoires inédites que nous rapportons sont basées sur l'utilisation d'un solvant biosourcé, le 2-MeTHF, ayant un effet promoteur de toutes les étapes élémentaires composant la séquence réactionnelle. La portée synthétique de la méthode est sans précédent avec pas moins de 36 exemples produits, incluant un dérivé du naphthalène.



Le mécanisme des trois premières étapes élémentaires de cette transformation, à savoir (1) un échange halogène/métal, (2) une migration-1,2 de ligand, (3) un réarrangement métallotropique, a été étudié par calculs DFT sur la base de nos résultats expérimentaux et de l'état de l'art disponible. Étant donné l'importance du solvant en chimie organométallique polaire, celui-ci a été minutieusement pris en compte, de façon implicite et explicite. Selon cette approche, nous avons revisité le mécanisme d'échange I/Zn promu par un trialkylzincate dans son solvant de prédilection, le THF, alors qu'un tel mécanisme n'avait été investigué par voie théorique que dans le Me_2O . Cette approche a abouti à des conclusions originales selon lesquelles des espèces organométalliques insolites promues par effet de solvant conduisaient plus facilement à l'état de transition présentant un iode hypervalent. Au-delà de la prise en compte du THF, il s'agit aussi de la première étude théorique sur un mécanisme d'échange I/Zn entre un zincate de lithium et un aromatique halogéné. L'homologation par migration-1,2 d'un ligand avec groupement partant distant a été étudié pour la première fois. Nous avons proposé une voie préférentielle selon laquelle cette opération se déroule selon un mode anti- S_N2' et qu'une interaction Li-Groupe Partant intramoléculaire était indispensable. Enfin, nous avons montré que le réarrangement métallotropique était en fait une succession de deux réarrangements métallotropiques-[1,3] suprafaciaux assisté par le mésylate de lithium. Ce dernier a pu être identifié comme un agent stabilisant des intermédiaires par interaction Li – double liaison exocyclique et comme un groupe directeur permettant de guider le métal vers son terminus benzylique. C'est la première étude théorique du genre menée sur un système conjugué croisé et *a fortiori* la première avec prise en compte minutieuse du solvant. Au bilan, une voie préférentielle pour la séquence menant du mésylate de 4-iodobenzyle au benzylzincique a pu être définie sur la base de 12 scénarios et la localisation de 24 états de transition.



Nous avons étendu cette méthodologie de fonctionnalisation à distance à un dérivé hétéroaromatique, le thiophène halogéné en position 5 et porteur d'un phosphate de diéthyle en position benzylique. Nous sommes parvenus à la création de deux liaisons carbone-carbone sur sites distants de 5 atomes en une seule opération et avec un seul réactif mis en jeu. 21 exemples sont fournis en guise d'illustration. En tirant profit du degré élevé de polyvalence d'un trialkylzincate, nous avons développés une stratégie bi-site d'addition-1,2 de ligand R / zincation conduisant à des produits homologués sur position benzylique et fonctionnalisé sur site aromatique initialement porteur de l'halogène en utilisant des alkylzincates tétracoordonnés dianioniques. 5 exemples viennent appuyer cette stratégie à ce jour. Nous avons enfin relevé le défi d'effectuer une fonctionnalisation à distance sur site non-préactivé (4 exemples). Bien que la méthode semble encore limitée à des organozincates possédant des ligands encombrés, nous mettons en lumière ici une réactivité inédite. Au bilan, 30 exemples illustrent cette approche globale de fonctionnalisation à distance sur thiophène benzylique.



Parmi les nombreuses perspectives qui s'offrent à nous, celle de pouvoir créer séquentiellement une liaison C(sp³) C(sp²) et C(sp³) C(sp³) sur des sites distants de 5 atomes avec génération concomitante d'un centre asymétrique a été abordée, mais reste encore au stade exploratoire. Des premiers essais pour le développement d'une fonctionnalisation diastéréosélective à partir de **1a** ont été conduit avec des électrophiles porteurs de sulfoxydes chiraux en guise d'inducteur. Ainsi, la fonctionnalisation à distance par métallotropie de **1a** impliquant le (*R*)-2-(*p*-tolylsulfinyl)acétaldéhyde (*r.e.* = 88/12) **2ζ** comme électrophile et Bu₃ZnLi comme électrophile mène au composé **3aζ** avec une diastéréospécificité intéressante de 90/10 (Schéma 119). Ce résultat est encourageant malgré des rendements faibles.

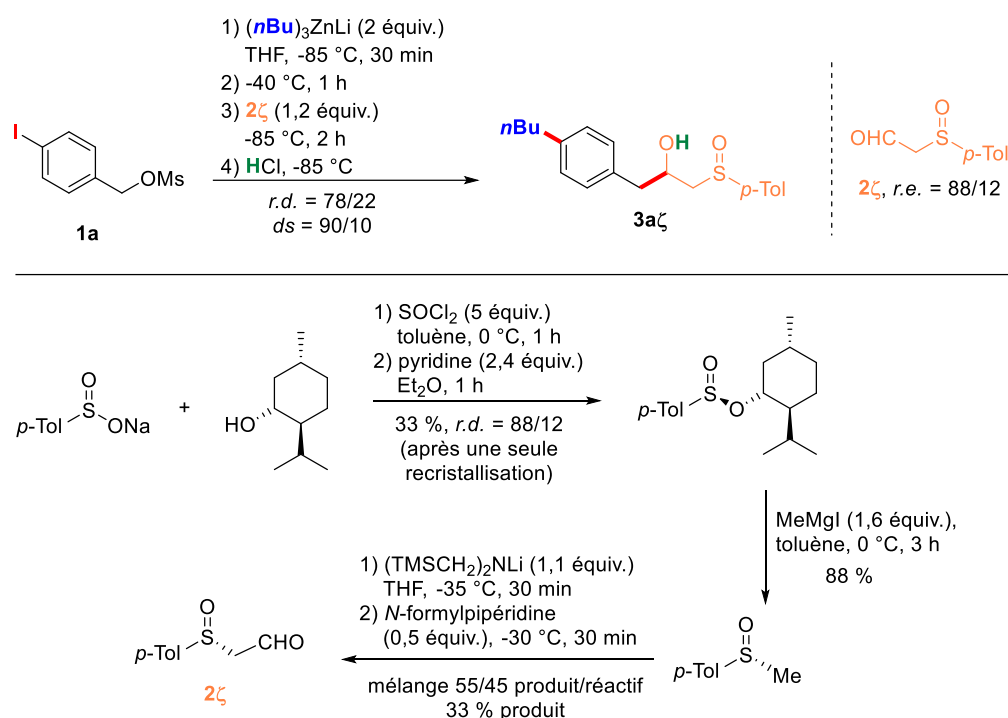


Schéma 119 : Fonctionnalisation diastéréosélective par métallotropie à distance en utilisant le (*R*)-sulfinylacétaldéhyde comme électrophile.

Lorsque le (*S*)-sulfinamide chiral **2η** est employé comme électrophile, les composés **3aη** et **21** sont obtenus avec un ratio 78/22. L'analyse RMN indique que **21** présente un *r.d.* de 98/2 (Schéma 120). Bien que le *r.d.* soit bon, le benzylzincate de lithium semble peu disposé à réagir avec cet électrophile, le rendement obtenu ayant été faible en plus des problèmes de sélectivité.

Conclusion Générale

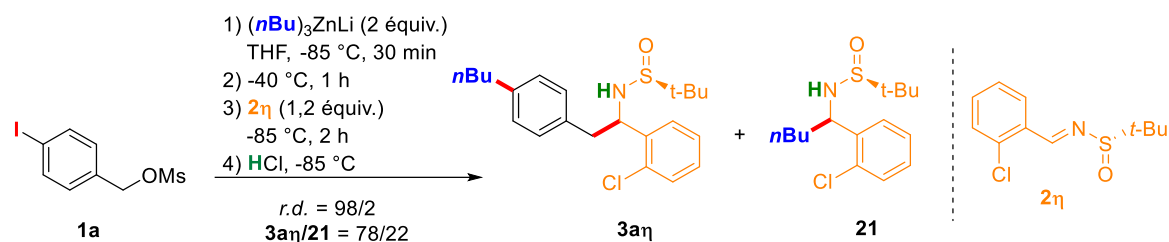


Schéma 120 : Fonctionnalisation à distance en utilisant un sulfonamide chiral comme électrophile.

Lorsque le centre électrophile est activé par un groupement CF₃, seul le composé **3a θ** est obtenu avec un rendement prometteur de 50 % (Schéma 121). L'analyse RMN indique également un excellent *r.d.* de 98/2. Ce rendement moyen peut être expliqué par le fait que le (S)-sulfonamide **2 θ** a été utilisé sans purification. Il ne nous a pas été possible de le purifier par colonne ou par distillation une fois sa synthèse achevée.

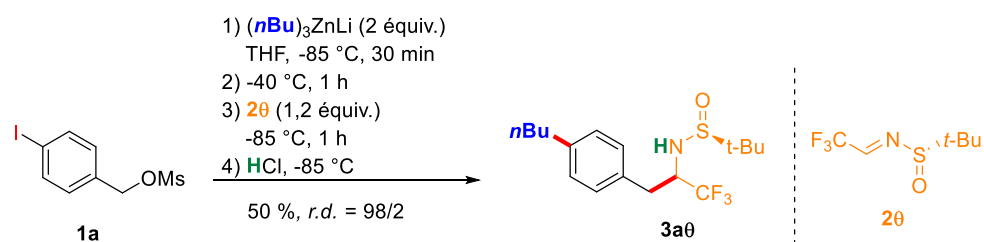


Schéma 121 : Fonctionnalisation à distance en utilisant un sulfonamide chiral activé par CF₃.

Références

- (1) Buist, P. Fatty Acid Desaturases: Selecting the Dehydrogenation Channel. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21* (2), 249–262. <https://doi.org/10.1039/B302094K>.
- (2) Negretti, S.; Narayan, A. R. H.; Chiou, K. C.; Kells, P. M.; Stachowski, J. L.; Hansen, D. A.; Podust, L. M.; Montgomery, J.; Sherman, D. H. Directing Group-Controlled Regioselectivity in an Enzymatic C–H Bond Oxygenation. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (13), 4901–4904. <https://doi.org/10.1021/ja5016052>.
- (3) Breslow, R. Centenary Lecture. Biomimetic Chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **1972**, *1* (4), 553–580. <https://doi.org/10.1039/CS9720100553>.
- (4) Breslow, R.; Winnik, M. A. Remote Oxidation of Unactivated Methylene Groups. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91* (11), 3083–3084. <https://doi.org/10.1021/ja01039a043>.
- (5) Czekay, G.; Eller, K.; Schröder, D.; Schwarz, H. Multiple “Remote Functionalization” of Different Sites in Flexible Molecules by “Anchored” Bare Fe Ions. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28* (9), 1277–1278. <https://doi.org/10.1002/anie.198912771>.
- (6) Vasseur, A.; Bruffaerts, J.; Marek, I. Remote Functionalization through Alkene Isomerization. *Nat. Chem.* **2016**, *8* (3), 209–219. <https://doi.org/10.1038/nchem.2445>.
- (7) Leow, D.; Li, G.; Mei, T.-S.; Yu, J.-Q. Activation of Remote Meta-C–H Bonds Assisted by an End-on Template. *Nature* **2012**, *486* (7404), 518–522. <https://doi.org/10.1038/nature11158>.
- (8) Tang, R.-Y.; Li, G.; Yu, J.-Q. Conformation-Induced Remote Meta-C–H Activation of Amines. *Nature* **2014**, *507* (7491), 215–220. <https://doi.org/10.1038/nature12963>.
- (9) Zheng, Y.; Song, W.; Zhu, Y.; Wei, B.; Xuan, L. Pd-Catalyzed Acetoxylation of γ -C(Sp³)–H Bonds of Amines Directed by a Removable Bts-Protecting Group. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (4), 2448–2454. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b02995>.
- (10) Wang, X.-C.; Gong, W.; Fang, L.-Z.; Zhu, R.-Y.; Li, S.; Engle, K. M.; Yu, J.-Q. Ligand-Enabled Meta-C–H Activation Using a Transient Mediator. *Nature* **2015**, *519* (7543), 334–338. <https://doi.org/10.1038/nature14214>.
- (11) Marek, I.; Chinkov, N.; Levin, A. A Zirconium Promenade - An Efficient Tool in Organic Synthesis. *Synlett* **2006**, No. 4, 501–514. <https://doi.org/10.1055/s-2006-932483>.
- (12) Masarwa, A.; Didier, D.; Zabrodski, T.; Schinkel, M.; Ackermann, L.; Marek, I. Merging Allylic Carbon–Hydrogen and Selective Carbon–Carbon Bond Activation. *Nature* **2014**, *505* (7482), 199–203. <https://doi.org/10.1038/nature12761>.
- (13) Kochi, T.; Hamasaki, T.; Aoyama, Y.; Kawasaki, J.; Kakiuchi, F. Chain-Walking Strategy for Organic Synthesis: Catalytic Cycloisomerization of 1,*n*-Dienes. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (40), 16544–16547. <https://doi.org/10.1021/ja308377u>.
- (14) Werner, E. W.; Mei, T.-S.; Burckle, A. J.; Sigman, M. S. Enantioselective Heck Arylations of Acyclic Alkenyl Alcohols Using a Redox-Relay Strategy. *Science* **2012**, *338* (6113), 1455–1458. <https://doi.org/10.1126/science.1229208>.
- (15) Grotjahn, D. B.; Larsen, C. R.; Gustafson, J. L.; Nair, R.; Sharma, A. Extensive Isomerization of Alkenes Using a Bifunctional Catalyst: An Alkene Zipper. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (31), 9592–9593. <https://doi.org/10.1021/ja073457i>.
- (16) Brown, C. A.; Yamashita, A. Saline Hydrides and Superbases in Organic Reactions. IX. Acetylene Zipper. Exceptionally Facile Contrathermodynamic Multipositional Isomerization of Alkynes with Potassium 3-Aminopropylamide. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97* (4), 891–892. <https://doi.org/10.1021/ja00837a034>.
- (17) Sommer, H.; Juliá-Hernández, F.; Martin, R.; Marek, I. Walking Metals for Remote Functionalization. *ACS Cent. Sci.* **2018**, *4* (2), 153–165. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.8b00005>.

- (18) Sommer, H.; Weissbrod, T.; Marek, I. A Tandem Iridium-Catalyzed "Chain-Walking"/Cope Rearrangement Sequence. *ACS Catal.* **2019**, *9* (3), 2400–2406. <https://doi.org/10.1021/acscatal.9b00118>.
- (19) Kochi, T.; Ichinose, K.; Shigekane, M.; Hamasaki, T.; Kakiuchi, F. Metal-Catalyzed Sequential Formation of Distant Bonds in Organic Molecules: Palladium-Catalyzed Hydrosilylation/Cyclization of 1,*n*-Dienes by Chain Walking. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58* (16), 5261–5265. <https://doi.org/10.1002/anie.201814558>.
- (20) Trost, B. M.; Shi, Y. Palladium-Catalyzed Cyclizations of Polyenyne. A Palladium Zipper. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (21), 9421–9438. <https://doi.org/10.1021/ja00074a008>.
- (21) Trost, B. M.; Shi, Y. A Palladium-Catalyzed Zipper Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (2), 701–703. <https://doi.org/10.1021/ja00002a064>.
- (22) Solin, N.; Szabó, K. J. Mechanism of the H3– η 1– η 3 Isomerization in Allylpalladium Complexes: Solvent Coordination, Ligand, and Substituent Effects. *Organometallics* **2001**, *20* (25), 5464–5471. <https://doi.org/10.1021/om010793d>.
- (23) Trost, B. M.; Urch, C. J.; Hung, M.-H. Regiochemical Directing Effects in Palladium Catalyzed Alkylations with Polyene Electrophilic Partners. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27* (41), 4949–4952. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)85104-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)85104-7).
- (24) Trost, B. M.; Bunt, R. C. On the Nature of the Ion Pair as a Nucleophile in Pd Catalyzed Alkylations with Dienyl Carboxylates. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (47), 7513–7516. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)60387-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)60387-8).
- (25) Trost, B. M.; Bunt, R. C. On the Effect of the Nature of Ion Pairs as Nucleophiles in a Metal-Catalyzed Substitution Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (1), 70–79. <https://doi.org/10.1021/ja9726522>.
- (26) Yang, X.-F.; Li, X.-H.; Ding, C.-H.; Xu, C.-F.; Dai, L.-X.; Hou, X.-L. Pd-Catalyzed Allylic Alkylation of Dienyl Carbonates with Nitromethane with High C-5 Regioselectivity. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (4), 484–486. <https://doi.org/10.1039/C3CC46574H>.
- (27) Trost, B. M.; Hildbrand, S.; Dogra, K. Regio- and Enantioselective Molybdenum-Catalyzed Alkylations of Polyenyl Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (44), 10416–10417. <https://doi.org/10.1021/ja992602s>.
- (28) Gao, S.; Liu, H.; Yang, C.; Fu, Z.; Yao, H.; Lin, A. Accessing 1,3-Dienes via Palladium-Catalyzed Allylic Alkylation of Pronucleophiles with Skipped Enynes. *Org. Lett.* **2017**, *19* (18), 4710–4713. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b01960>.
- (29) Ogasawara, M.; Fan, L.; Ge, Y.; Takahashi, T. Palladium-Catalyzed Preparation of Vinylallenes from 2-Bromo-1,3,5-Trienes via an Alkylidene- π -Allylpalladium-Mediated Formal SN2'' Pathway. *Org. Lett.* **2006**, *8* (23), 5409–5412. <https://doi.org/10.1021/ol062309e>.
- (30) Tang, S.; Li, Z.; Shao, Y.; Sun, J. Ir-Catalyzed Regiocontrolled Allylic Amination of Di-/Trienyl Allylic Alcohols with Secondary Amines. *Org. Lett.* **2019**, *21* (18), 7228–7232. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b02435>.
- (31) Tian, Q.; Larock, R. C. Synthesis of 9-Alkylidene-9H-Fluorenes by a Novel Palladium-Catalyzed Rearrangement. *Org. Lett.* **2000**, *2* (21), 3329–3332. <https://doi.org/10.1021/ol000220h>.
- (32) Ma, S.; Gu, Z. 1,4-Migration of Rhodium and Palladium in Catalytic Organometallic Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (46), 7512–7517. <https://doi.org/10.1002/anie.200501298>.
- (33) Shi, F.; Larock, R. C. Remote C–H Activation via Through-Space Palladium and Rhodium Migrations. In *C–H Activation*; Yu, J.-Q., Shi, Z., Eds.; Topics in Current Chemistry; Springer: Berlin, Heidelberg, 2010; pp 123–164. https://doi.org/10.1007/128_2008_46.
- (34) Rocaboy, R.; Baudoin, O. 1,4-Palladium Shift/C(Sp³)–H Activation Strategy for the Remote Construction of Five-Membered Rings. *Org. Lett.* **2019**, *21* (5), 1434–1437. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b00187>.
- (35) Campo, M. A.; Huang, Q.; Yao, T.; Tian, Q.; Larock, R. C. 1,4-Palladium Migration via C–H Activation, Followed by Arylation: Synthesis of Fused Polycycles. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (38), 11506–11507. <https://doi.org/10.1021/ja035121o>.

- (36) Huang, Q.; Campo, M. A.; Yao, T.; Tian, Q.; Larock, R. C. Synthesis of Fused Polycycles by 1,4-Palladium Migration Chemistry. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (24), 8251–8257. <https://doi.org/10.1021/jo048788h>.
- (37) Bour, C.; Suffert, J. Cyclocarbopalladation: Sequential Cyclization and C–H Activation/Stille Cross-Coupling in the Pd-5-Exo-Dig Reaction. *Org. Lett.* **2005**, *7* (4), 653–656. <https://doi.org/10.1021/ol047537s>.
- (38) Kim, M.; Lee, D. Metathesis and Metallotropy: A Versatile Combination for the Synthesis of Oligoenynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (51), 18024–18025. <https://doi.org/10.1021/ja057153c>.
- (39) Kang, C.; Sung, J.-C.; Kim, K.; Hong, S. H.; Choi, T.-L. Synthesis of Conjugated Polyenynes with Alternating Six- and Five-Membered Rings via β -Selective Cascade Metathesis and Metallotropy Polymerization. *ACS Macro Lett.* **2020**, *9* (3), 339–343. <https://doi.org/10.1021/acsmacrolett.9b00986>.
- (40) Yanagisawa, A.; Habaue, S.; Yamamoto, H. Direct Insertion of Alkali (Alkaline Earth) Metals into Allylic Carbon-Halogen Bonds Avoiding Stereorandomization. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (15), 5893–5895. <https://doi.org/10.1021/ja00015a071>.
- (41) Hutchison, D. A.; Beck, K. R.; Benkeser, R. A.; Grutzner, J. B. Structure of Allylic Grignard Reagents. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (21), 7075–7082. <https://doi.org/10.1021/ja00802a031>.
- (42) Nordlander, J. E.; Roberts, J. D. NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE SPECTRA. ALLYLMAGNESIUM BROMIDE1. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81* (7), 1769–1770. <https://doi.org/10.1021/ja01516a066>.
- (43) Nordlander, J. E.; Young, W. G.; Roberts, J. D. NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY. THE STRUCTURE OF BUTENYLMAGNESIUM BROMIDE1. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83* (2), 494–495. <https://doi.org/10.1021/ja01463a062>.
- (44) Whitesides, G. M.; Nordlander, J. E.; Roberts, J. D. Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. γ,γ -Dimethylallylmagnesium Bromide. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84* (10), 2010–2011. <https://doi.org/10.1021/ja00869a052>.
- (45) Zieger, H. E.; Roberts, J. D. Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. Low Temperature Studies of Diallylmagnesium. *J. Org. Chem.* **1969**, *34* (6), 1976–1977. <https://doi.org/10.1021/jo01258a104>.
- (46) Normant, J.-F.; Marek, I.; Lefrançois, J.-M. Organobismetallic Zinc Reagents: Their Preparation and Use in Diastereoselective Reactions. *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64* (12), 1857–1864. <https://doi.org/10.1351/pac199264121857>.
- (47) Denmark, S. E.; Almstead, N. G. Allylation of Carbonyls: Methodology and Stereochemistry. In *Modern Carbonyl Chemistry*; John Wiley & Sons, Ltd, 2000; pp 299–401. <https://doi.org/10.1002/9783527613267.ch10>.
- (48) Jones, P.; Knochel, P. Highly Diastereoselective Reactions Using Masked Allylic Zinc Reagents. *Chem. Commun.* **1998**, No. 21, 2407–2408. <https://doi.org/10.1039/A805953E>.
- (49) Jones, P.; Knochel, P. Preparation and Reactions of Masked Allylic Organozinc Reagents. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (1), 186–195. <https://doi.org/10.1021/jo981623m>.
- (50) Trost, B. M.; Czabaniuk, L. C. Structure and Reactivity of Late Transition Metal H₃-Benzyl Complexes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (11), 2826–2851. <https://doi.org/10.1002/anie.201305972>.
- (51) King, R. B.; Fronzaglia, A. Organometallic Chemistry of the Transition Metals. XIII. η^3 -Benzyl Derivative of Molybdenum with a Temperature-Dependent Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectrum1. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88* (4), 709–712. <https://doi.org/10.1021/ja00956a017>.
- (52) Leeson, P. D.; Emmett, J. C.; Shah, V. P.; Showell, G. A.; Novelli, R.; Prain, H. D.; Benson, M. G.; Ellis, D.; Pearce, N. J.; Underwood, A. H. Selective Thyromimetics. Cardiac-Sparing Thyroid Hormone Analogs Containing 3'-Arylmethyl Substituents. *J. Med. Chem.* **1989**, *32* (2), 320–336. <https://doi.org/10.1021/jm00122a009>.

- (53) Yi-Yin, K.; Patel, R. R.; Sawick, D. P. A General, Convenient and Highly Efficient Synthesis of Diarylmethanes by Copper-Catalyzed Reaction. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37 (12), 1949–1952. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(96\)00176-1](https://doi.org/10.1016/0040-4039(96)00176-1).
- (54) Juteau, H.; Gareau, Y.; Labelle, M.; Sturino, C. F.; Sawyer, N.; Tremblay, N.; Lamontagne, S.; Carrière, M.-C.; Denis, D.; Metters, K. M. Structure–Activity Relationship of Cinnamic Acylsulfonamide Analogues on the Human EP3 Prostanoid Receptor. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9 (8), 1977–1984. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(01\)00110-9](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(01)00110-9).
- (55) Meng, W.; Ellsworth, B. A.; Nirschl, A. A.; McCann, P. J.; Patel, M.; Girotra, R. N.; Wu, G.; Sher, P. M.; Morrison, E. P.; Biller, S. A.; Zahler, R.; Deshpande, P. P.; Pullockaran, A.; Hagan, D. L.; Morgan, N.; Taylor, J. R.; Obermeier, M. T.; Humphreys, W. G.; Khanna, A.; Discenza, L.; Robertson, J. G.; Wang, A.; Han, S.; Wetterau, J. R.; Janovitz, E. B.; Flint, O. P.; Whaley, J. M.; Washburn, W. N. Discovery of Dapagliflozin: A Potent, Selective Renal Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes. *J. Med. Chem.* **2008**, 51 (5), 1145–1149. <https://doi.org/10.1021/jm701272q>.
- (56) Nomura, S.; Sakamaki, S.; Hongu, M.; Kawanishi, E.; Koga, Y.; Sakamoto, T.; Yamamoto, Y.; Ueta, K.; Kimata, H.; Nakayama, K.; Tsuda-Tsukimoto, M. Discovery of Canagliflozin, a Novel C-Glucoside with Thiophene Ring, as Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Med. Chem.* **2010**, 53 (17), 6355–6360. <https://doi.org/10.1021/jm100332n>.
- (57) Liu, J. (Jim); Lee, T. Chapter 7 - SGLT2 Inhibitors for Type 2 Diabetes. In *Annual Reports in Medicinal Chemistry*; Macor, J. E., Ed.; Academic Press, 2011; Vol. 46, pp 103–115. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386009-5.00020-5>.
- (58) Rosowsky, A.; Mota, C. E.; Wright, J. E.; Queener, S. F. 2,4-Diamino-5-Chloroquinazoline Analogs of Trimetrexate and Piritrexim: Synthesis and Antifolate Activity. *J. Med. Chem.* **1994**, 37 (26), 4522–4528. <https://doi.org/10.1021/jm00052a011>.
- (59) Brogden, R. N.; Carmine, A. A.; Heel, R. C.; Speight, T. M.; Avery, G. S. Trimethoprim: A Review of Its Antibacterial Activity, Pharmacokinetics and Therapeutic Use in Urinary Tract Infections. *Drugs* **1982**, 23 (6), 405–430. <https://doi.org/10.2165/00003495-198223060-00001>.
- (60) Roth, Barbara.; Falco, E. A.; Hitchings, G. H.; Bushby, S. R. M. 5-Benzyl-2,4-Diaminopyrimidines as Antibacterial Agents. I. Synthesis and Antibacterial Activity in Vitro. *J. Med. Pharm. Chem.* **1962**, 5 (6), 1103–1123. <https://doi.org/10.1021/jm01241a004>.
- (61) Bao, M.; Nakamura, H.; Yamamoto, Y. Facile Allylative Dearomatization Catalyzed by Palladium. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123 (4), 759–760. <https://doi.org/10.1021/ja003718n>.
- (62) Nakamura, H.; Iwama, H.; Yamamoto, Y. Palladium- and Platinum-Catalyzed Addition of Aldehydes and Imines with Allylstannanes. Chemoselective Allylation of Imines in the Presence of Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118 (28), 6641–6647. <https://doi.org/10.1021/ja9608858>.
- (63) Zhang, S.; Cai, J.; Yamamoto, Y.; Bao, M. Palladium-Catalyzed Sp²–Sp³ Coupling of Chloromethylarenes with Allyltrimethoxysilane: Synthesis of Allyl Arenes. *J. Org. Chem.* **2017**, 82 (11), 5974–5980. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b00678>.
- (64) Zhang, S.; Ullah, A.; Yamamoto, Y.; Bao, M. Palladium-Catalyzed Regioselective Allylation of Chloromethyl(Hetero)Arenes with Allyl Pinacolborate. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359 (16), 2723–2728. <https://doi.org/10.1002/adsc.201700350>.
- (65) Zhang, S.; Wang, Y.; Feng, X.; Bao, M. Palladium-Catalyzed Amination of Chloromethylnaphthalene and Chloromethylantracene Derivatives with Various Amines. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134 (12), 5492–5495. <https://doi.org/10.1021/ja300164d>.
- (66) Ariafard, A.; Lin, Z. DFT Studies on the Mechanism of Allylative Dearomatization Catalyzed by Palladium. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128 (39), 13010–13016. <https://doi.org/10.1021/ja063944i>.
- (67) Xie, H.; Zhang, H.; Lin, Z. DFT Studies on the Palladium-Catalyzed Dearomatization Reaction between Chloromethylnaphthalene and the Cyclic Amine Morpholine. *Organometallics* **2013**, 32 (8), 2336–2343. <https://doi.org/10.1021/om301215a>.

- (68) Harada, T.; Kaneko, T.; Fujiwara, T.; Oku, A. A New Method for Preparing Benzylzinc Reagents via Homologation of Triorganozincates. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (26), 8966–8967. <https://doi.org/10.1021/jo971615q>.
- (69) Klatt, T.; Markiewicz, J. T.; Sämann, C.; Knochel, P. Strategies To Prepare and Use Functionalized Organometallic Reagents. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (10), 4253–4269. <https://doi.org/10.1021/jo500297r>.
- (70) Uchiyama, M.; Wang, C. New Formulas for Zincate Chemistry: Synergistic Effect and Synthetic Applications of Hetero-Bimetal Ate Complexes. In *Organo-di-Metallic Compounds (or Reagents): Synergistic Effects and Synthetic Applications*; Springer International Publishing, 2014; pp 159–202. https://doi.org/10.1007/3418_2013_72.
- (71) Harada, T. The Chemistry of Organozincate Compounds. In *The Chemistry of Organozinc Compounds*; John Wiley & Sons, Ltd, 2006; pp 685–711. <https://doi.org/10.1002/9780470093399.ch15>.
- (72) Wanklyn, J. A.; Frankland, E. XXII. On Some New Ethyl-Compounds Containing the Alkalimetals. *Proc. R. Soc. Lond.* **1859**, *9*, 341–345. <https://doi.org/10.1098/rspl.1857.0084>.
- (73) Wanklyn, J. A. Ueber einige neue Aethylverbindungen, welche Alkalimetalle enthalten. *Ann. Chem. Pharm.* **1858**, *108* (1), 67–79. <https://doi.org/10.1002/jlac.18581080116>.
- (74) Isobe, M.; Kondo, S.; Nagasawa, N.; Goto, T. Trialkylzinc-lithium [R_3ZnLi] a New Reagent for Conjugate Addition to α,β -Unsaturated Ketones. *Chem. Lett.* **1977**, *6* (6), 679–682. <https://doi.org/10.1246/cl.1977.679>.
- (75) Mobley, T. A.; Berger, S. NMR Spectroscopic Structural Determination of Organozinc Reagents: Evidence for “Highly Coordinated” Zincates. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38* (20), 3070–3072. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19991018\)38:20<3070::AID-ANIE3070>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19991018)38:20<3070::AID-ANIE3070>3.0.CO;2-E).
- (76) Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. Selective Carbon-Carbon Bond Formation via Transition Metal Catalysis. 3. A Highly Selective Synthesis of Unsymmetrical Biaryls and Diarylmethanes by the Nickel- or Palladium-Catalyzed Reaction of Aryl- and Benzylzinc Derivatives with Aryl Halides. *J. Org. Chem.* **1977**, *42* (10), 1821–1823. <https://doi.org/10.1021/jo00430a041>.
- (77) McCann, L. C.; Hunter, H. N.; Clyburne, J. A. C.; Organ, M. G. Higher-Order Zincates as Transmetalators in Alkyl-Alkyl Negishi Cross-Coupling. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (28), 7024–7027. <https://doi.org/10.1002/anie.201203547>.
- (78) Balkenhohl, M.; Knochel, P. Recent Advances of the Halogen–Zinc Exchange Reaction. *Chem. – Eur. J.* **2020**, *26* (17), 3688–3697. <https://doi.org/10.1002/chem.201904794>.
- (79) Kondo, Y.; Takazawa, N.; Yamazaki, C.; Sakamoto, T. Halogen-Zinc Exchange Reaction of Haloaromatics with Lithium Trimethylzincate. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (17), 4717–4718. <https://doi.org/10.1021/jo00096a005>.
- (80) Kondo, Y.; Fujinami, M.; Uchiyama, M.; Sakamoto, T. Lithium Tri-Tert-Butylzincate as a Chemoselective Metallating Reagent for Functionalized Organic Halides. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1997**, No. 6, 799–800. <https://doi.org/10.1039/a608294g>.
- (81) Uchiyama, M.; Kameda, M.; Mishima, O.; Yokoyama, N.; Koike, M.; Kondo, Y.; Sakamoto, T. New Formulas for Organozincate Chemistry. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (20), 4934–4946. <https://doi.org/10.1021/ja973855t>.
- (82) Uchiyama, M.; Koike, M.; Kameda, M.; Kondo, Y.; Sakamoto, T. Unique Reactivities of New Highly Coordinated Ate Complexes of Organozinc Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (36), 8733–8734. <https://doi.org/10.1021/ja961320e>.
- (83) Uchiyama, M.; Furuyama, T.; Kobayashi, M.; Matsumoto, Y.; Tanaka, K. Toward a Protecting-Group-Free Halogen–Metal Exchange Reaction: Practical, Chemoselective Metalation of Functionalized Aromatic Halides Using Dianion-Type Zincate, tBu_4ZnLi_2 . *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (26), 8404–8405. <https://doi.org/10.1021/ja058246x>.
- (84) Furuyama, T.; Yonehara, M.; Arimoto, S.; Kobayashi, M.; Matsumoto, Y.; Uchiyama, M. Development of Highly Chemoselective Bulky Zincate Complex, tBu_4ZnLi_2 : Design, Structure, and Practical Applications in Small-/Macromolecular Synthesis. *Chem. – Eur. J.* **2008**, *14* (33), 10348–10356. <https://doi.org/10.1002/chem.200800536>.

- (85) Harada, T.; Hara, D.; Hattori, K.; Oku, A. Generation and Alkylation Reaction of 1-Bromoalkenylzincate. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29 (31), 3821–3824. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)82124-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)82124-3).
- (86) Harada, T.; Kotani, Y.; Katsuhira, T.; Oku, A. Novel Method for Generation of Secondary Organozinc Reagent: Application to Tandem Carbon-Carbon Bond Formation Reaction of 1,1-Dibromoalkane. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32 (12), 1573–1576. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)74275-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)74275-4).
- (87) Katsuhira, T.; Harada, T.; Maejima, K.; Osada, A.; Oku, A. Reaction of Propargylic Substrates with Triorganozincates: A Novel Method for the Preparation of Allenic Zinc Reagents Associated with Carbon-Carbon Bond Formation. *J. Org. Chem.* **1993**, 58 (23), 6166–6168. <https://doi.org/10.1021/jo00075a002>.
- (88) Harada, T.; Katsuhira, T.; Osada, A.; Iwazaki, K.; Maejima, K.; Oku, A. General Method for Preparation of Allenic Zinc Reagents by Three-Carbon Homologation of Triorganozincates: Convergent Three-Component Coupling of Propargylic Substrates, Triorganozincates, and Electrophilic Reagents. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118 (46), 11377–11390. <https://doi.org/10.1021/ja962136w>.
- (89) Kondo, Y.; Shilai, M.; Uchiyama, M.; Sakamoto, T. TMP-Zincate as Highly Chemoselective Base for Directed Ortho Metalation. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121 (14), 3539–3540. <https://doi.org/10.1021/ja984263t>.
- (90) Imahori, T.; Uchiyama, M.; Sakamoto, T.; Kondo, Y. Regiocontrolled Deprotonative-Zincation of Bromopyridines Using Amino zincates. *Chem. Commun.* **2001**, No. 23, 2450–2451. <https://doi.org/10.1039/b108252n>.
- (91) Uchiyama, M.; Matsumoto, Y.; Nobuto, D.; Furuyama, T.; Yamaguchi, K.; Morokuma, K. Structure and Reaction Pathway of TMP-Zincate: Amido Base or Alkyl Base? *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128 (27), 8748–8750. <https://doi.org/10.1021/ja060489h>.
- (92) Mulvey, R. E.; Mongin, F.; Uchiyama, M.; Kondo, Y. Deprotonative Metalation Using Ate Compounds: Synergy, Synthesis, and Structure Building. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46 (21), 3802–3824. <https://doi.org/10.1002/anie.200604369>.
- (93) Clegg, W.; Dale, S. H.; Harrington, R. W.; Hevia, E.; Honeyman, G. W.; Mulvey, R. E. Post-Metalation Structural Insights into the Use of Alkali-Metal-Mediated Zincation for Directed Ortho-Metalation of a Tertiary Aromatic Amide. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45 (15), 2374–2377. <https://doi.org/10.1002/anie.200503213>.
- (94) Haag, B.; Mosrin, M.; Ila, H.; Malakhov, V.; Knochel, P. Regio- and Chemoselective Metalation of Arenes and Heteroarenes Using Hindered Metal Amide Bases. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50 (42), 9794–9824. <https://doi.org/10.1002/anie.201101960>.
- (95) Haas, D.; Hamann, J. M.; Greiner, R.; Knochel, P. Recent Developments in Negishi Cross-Coupling Reactions. *ACS Catal.* **2016**, 6 (3), 1540–1552. <https://doi.org/10.1021/acscatal.5b02718>.
- (96) Aggarwal, V. K.; Sommer, K. Rearrangements of Organozinc Compounds. In *The Chemistry of Organozinc Compounds*; John Wiley & Sons, Ltd, 2006; pp 595–639. <https://doi.org/10.1002/9780470093399.ch13>.
- (97) Musser, C. A.; Richey, H. G. Reactions of Et₃ZnLi with Ketones: Electronic and Steric Effects¹. *J. Org. Chem.* **2000**, 65 (23), 7750–7756. <https://doi.org/10.1021/jo000630j>.
- (98) Alvaro, G.; Pacioni, P.; Savoia, D. Addition of Organozincate Reagents to Imines Derived from (S)-1-Phenylethylamine and Ethyl (S)-Valinate—Synthesis of (S)-1-(2-Pyridyl)Alkylamines. *Chem. – Eur. J.* **1997**, 3 (5), 726–731. <https://doi.org/10.1002/chem.19970030512>.
- (99) Watson, R. A.; Kjønaas, R. A. Conjugate Addition to α,β -Unsaturated Ketones with Mixed Lithium Triorganozincates. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27 (13), 1437–1440. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)84279-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)84279-3).
- (100) Uchiyama, M.; Nakamura, S.; Furuyama, T.; Nakamura, E.; Morokuma, K. Reaction Pathway of Conjugate Addition of Lithium Organozincates to S-Trans-Enones. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129 (44), 13360–13361. <https://doi.org/10.1021/ja070123k>.

- (101) Uchiyama, M.; Furumoto, S.; Saito, M.; Kondo, Y.; Sakamoto, T. Design, Reactivities, and Practical Application of Dialkylzinc Hydride Ate Complexes Generated in Situ from Dialkylzinc and Metal Hydride. A New Methodology for Activation of NaH and LiH under Mild Conditions. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (47), 11425–11433. <https://doi.org/10.1021/ja9718477>.
- (102) Harada, T.; Katsuhira, T.; Hattori, K.; Oku, A. Stereoselective Carbon-Carbon Bond-Forming Reaction of 1,1-Dibromocyclopropanes via 1-Halocyclopropylzincates. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (11), 2958–2965. <https://doi.org/10.1021/jo00063a010>.
- (103) Okuda, Y.; Wakamatsu, K.; Tückmantel, W.; Oshima, K.; Nozaki, H. Copper Catalyzed Silylzincation of Acetylenes. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26* (38), 4629–4632. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)98770-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)98770-7).
- (104) Krief, A.; Provins, L.; Dumont, W. Metal-Mediated, Completely Diastereofacial Conjugate Addition of Trialkylstannylmetal Reagents to γ -Alkoxy- α,β -Unsaturated Esters. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38* (13–14), 1946–1948. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19990712\)38:13/14<1946::AID-ANIE1946>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19990712)38:13/14<1946::AID-ANIE1946>3.0.CO;2-9).
- (105) Vaughan, A.; Singer, R. D. Conjugate Addition of Zinc Halide Derived Trialkylsilyl(Dialkyl)Zincate Reagents to α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (32), 5683–5686. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(95\)01123-Y](https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)01123-Y).
- (106) Wakamatsu, K.; Nonaka, T.; Okuda, Y.; Tückmantel, W.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. Transition-Metal Catalyzed Silylzincation and Silylaluminum of Acetylenic Compounds. *Tetrahedron* **1986**, *42* (16), 4427–4436. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)87282-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)87282-3).
- (107) Nakamura, S.; Uchiyama, M.; Ohwada, T. Chemoselective Silylzincation of Functionalized Terminal Alkynes Using Dianion-Type Zincate (SiBNOL-Zn-Ate): Regiocontrolled Synthesis of Vinylsilanes. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (36), 11146–11147. <https://doi.org/10.1021/ja047144o>.
- (108) Nakamura, S.; Yonehara, M.; Uchiyama, M. Silylmatalation of Alkenes. *Chem. – Eur. J.* **2008**, *14* (4), 1068–1078. <https://doi.org/10.1002/chem.200701118>.
- (109) Nakamura, S.; Uchiyama, M.; Ohwada, T. Cp₂TiCl₂-Catalyzed Regio- and Chemoselective One-Step Synthesis of γ -Substituted Allylsilanes from Terminal Alkenes Using Dianion-Type Zincate (SiSiNOL-Zn-Ate). *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (38), 13116–13117. <https://doi.org/10.1021/ja0541074>.
- (110) Nakamura, S.; Uchiyama, M. Regio- and Chemoselective Silylmatalation of Functionalized Terminal Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (1), 28–29. <https://doi.org/10.1021/ja066864n>.
- (111) Yonehara, M.; Nakamura, S.; Muranaka, A.; Uchiyama, M. Regioselective Silylzincation of Phenylallene Derivatives. *Chem. – Asian J.* **2010**, *5* (3), 452–455. <https://doi.org/10.1002/asia.200900452>.
- (112) Uchiyama, M.; Miyoshi, T.; Kajihara, Y.; Sakamoto, T.; Otani, Y.; Ohwada, T.; Kondo, Y. Generation of Functionalized Asymmetric Benzynes with TMP-Zincates. Effects of Ligands on Selectivity and Reactivity of Zincates. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (29), 8514–8515. <https://doi.org/10.1021/ja0202199>.
- (113) Bellamy, F. D.; Ou, K. Selective Reduction of Aromatic Nitro Compounds with Stannous Chloride in Non Acidic and Non Aqueous Medium. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25* (8), 839–842. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)80041-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)80041-1).
- (114) Carrico, D.; Ohkanda, J.; Kendrick, H.; Yokoyama, K.; Blaskovich, M. A.; Bucher, C. J.; Buckner, F. S.; Van Voorhis, W. C.; Chakrabarti, D.; Croft, S. L.; Gelb, M. H.; Sebt, S. M.; Hamilton, A. D. In Vitro and in Vivo Antimalarial Activity of Peptidomimetic Protein Farnesyltransferase Inhibitors with Improved Membrane Permeability. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12* (24), 6517–6526. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.09.020>.
- (115) Cheung, S.-Y.; Chow, H.-F.; Ngai, T.; Wei, X. Synthesis of Organometallic Poly(Dendrimer)s by Macromonomer Polymerization: Effect of Dendrimer Size and Structural Rigidity on the Polymerization Efficiency. *Chem. – Eur. J.* **2009**, *15* (10), 2278–2288. <https://doi.org/10.1002/chem.200802306>.

- (116) Cahiez, G.; Gager, O.; Moyeux, A.; Delacroix, T. Efficient Procedures to Prepare Primary and Secondary Alkyl Halides from Alkanols via the Corresponding Sulfonates under Mild Conditions. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354* (8), 1519–1528. <https://doi.org/10.1002/adsc.201100736>.
- (117) Chauhan, J.; Wang, H.; Yap, J. L.; Sabato, P. E.; Hu, A.; Prochownik, E. V.; Fletcher, S. Discovery of Methyl 4'-Methyl-5-(7-Nitrobenzo[c][1,2,5]Oxadiazol-4-yl)-[1,1'-Biphenyl]-3-Carboxylate, an Improved Small-Molecule Inhibitor of c-Myc–Max Dimerization. *ChemMedChem* **2014**, *9* (10), 2274–2285. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201402189>.
- (118) Green, O.; Eilon, T.; Hananya, N.; Gutkin, S.; Bauer, C. R.; Shabat, D. Opening a Gateway for Chemiluminescence Cell Imaging: Distinctive Methodology for Design of Bright Chemiluminescent Dioxetane Probes. *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3* (4), 349–358. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.7b00058>.
- (119) Rankine, D.; Avellaneda, A.; Hill, M. R.; Doonan, C. J.; Sumby, C. J. Control of Framework Interpenetration for in Situ Modified Hydroxyl Functionalised IRMOFs. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (83), 10328–10330. <https://doi.org/10.1039/C2CC35565E>.
- (120) Le Bourdonnec, B.; Windh, R. T.; Leister, L. K.; Zhou, Q. J.; Ajello, C. W.; Gu, M.; Chu, G.-H.; Tuthill, P. A.; Barker, W. M.; Koblish, M.; Wiant, D. D.; Graczyk, T. M.; Belanger, S.; Cassel, J. A.; Feschenko, M. S.; Brogdon, B. L.; Smith, S. A.; Derelanko, M. J.; Kutz, S.; Little, P. J.; DeHaven, R. N.; DeHaven-Hudkins, D. L.; Dolle, R. E. Spirocyclic Delta Opioid Receptor Agonists for the Treatment of Pain: Discovery of N,N-Diethyl-3-Hydroxy-4-(Spiro[Chromene-2,4'-Piperidine]-4-yl) Benzamide (ADL5747). *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (18), 5685–5702. <https://doi.org/10.1021/jm900773n>.
- (121) Harada, T.; Kaneko, T.; Fujiwara, T.; Oku, A. A Novel 1,2-Migration of Arylzincates Bearing a Leaving Group at Benzylic Position: Application to a Three-Component Coupling of p-Iodobenzyl Derivatives, Trialkylzincates, and Electrophiles Leading to Functionalized p-Substituted Benzenes. *Tetrahedron* **1998**, *54* (32), 9317–9332. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(98\)00569-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(98)00569-9).
- (122) Pahor, J.; Stavber, S.; Čusak, A.; Kosec, G.; Petković, H.; Berke, A. P. Toward the Efficient Synthesis of New Phosphopantothenate Derivatives by Using Chlorophosphate Reagents. *Synthesis* **2016**, *48* (21), 3763–3772. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1562437>.
- (123) Rio, J.; Perrin, L.; Payard, P.-A. Structure–Reactivity Relationship of Organozinc and Organozincate Reagents: Key Elements towards Molecular Understanding. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, No. 44, e202200906. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202200906>.
- (124) Gutmann, V. Solvent Effects on the Reactivities of Organometallic Compounds. *Coord. Chem. Rev.* **1976**, *18* (2), 225–255. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(00\)82045-7](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(00)82045-7).
- (125) García-Álvarez, J.; Hevia, E.; Capriati, V. The Future of Polar Organometallic Chemistry Written in Bio-Based Solvents and Water. *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24* (56), 14854–14863. <https://doi.org/10.1002/chem.201802873>.
- (126) Aycock, D. F. Solvent Applications of 2-Methyltetrahydrofuran in Organometallic and Biphasic Reactions. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11* (1), 156–159. <https://doi.org/10.1021/op060155c>.
- (127) Pace, V.; Hoyos, P.; Castoldi, L.; Domínguez de María, P.; Alcántara, A. R. 2-Methyltetrahydrofuran (2-MeTHF): A Biomass-Derived Solvent with Broad Application in Organic Chemistry. *ChemSusChem* **2012**, *5* (8), 1369–1379. <https://doi.org/10.1002/cssc.201100780>.
- (128) Monticelli, S.; Castoldi, L.; Murgia, I.; Senatore, R.; Mazzeo, E.; Wackerlig, J.; Urban, E.; Langer, T.; Pace, V. Recent Advancements on the Use of 2-Methyltetrahydrofuran in Organometallic Chemistry. *Monatsh. Chem.* **2017**, *148* (1), 37–48. <https://doi.org/10.1007/s00706-016-1879-3>.
- (129) Kadam, A.; Nguyen, M.; Kopach, M.; Richardson, P.; Gallou, F.; Wan, Z.-K.; Zhang, W. Comparative Performance Evaluation and Systematic Screening of Solvents in a Range of Grignard Reactions. *Green Chem.* **2013**, *15* (7), 1880–1888. <https://doi.org/10.1039/C3GC40702K>.

- (130) Huber, G. W.; Iborra, S.; Corma, A. Synthesis of Transportation Fuels from Biomass: Chemistry, Catalysts, and Engineering. *Chem. Rev.* **2006**, *106* (9), 4044–4098. <https://doi.org/10.1021/cr068360d>.
- (131) Palkovits, R. Pentenoic Acid Pathways for Cellulosic Biofuels. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (26), 4336–4338. <https://doi.org/10.1002/anie.201002061>.
- (132) Uchiyama, M.; Kondo, Y.; Miura, T.; Sakamoto, T. First Observation of Zn–CN Bond in “Highly Coordinated” Mixed Organozincates by EXAFS Spectroscopy. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (50), 12372–12373. <https://doi.org/10.1021/ja971502o>.
- (133) Clegg, W.; Dale, S. H.; Hevia, E.; Hogg, L. M.; Honeyman, G. W.; Mulvey, R. E.; O’Hara, C. T.; Russo, L. Structurally Defined Reactions of Sodium TMP–Zincate with Nitrile Compounds: Synthesis of a Salt-Like Sodium Sodiumdizincate and Other Unexpected Ion-Pair Products. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (4), 731–734. <https://doi.org/10.1002/anie.200704341>.
- (134) Fu, Y.; Hu, X.; Chen, Y.; Yang, Y.; Hou, H.; Hu, Y. Cu(Acac)₂-Catalyzed Synthesis of Functionalized Bis(Arylmethyl)Zinc Reagents and Their Olefination Reaction with Aromatic Aldehydes. *Synthesis* **2012**, 1030–1036. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1289723>.
- (135) Bates, R. B.; Kroposki, L. M.; Potter, D. E. Cycloreversions of Anions from Tetrahydrofurans. Convenient Synthesis of Lithium Enolates of Aldehydes. *J. Org. Chem.* **1972**, *37* (4), 560–562. <https://doi.org/10.1021/jo00969a007>.
- (136) Pace, V. 2-Methyltetrahydrofuran: A Versatile Eco-Friendly Alternative to THF in Organometallic Chemistry. *Aust. J. Chem.* **2012**, *65* (3), 301–302. <https://doi.org/10.1071/CH11490>.
- (137) Jedlicka, B.; Crabtree, R. H.; Siegbahn, P. E. M. Origin of Solvent Acceleration in Organolithium Metal–Halogen Exchange Reactions. *Organometallics* **1997**, *16* (26), 6021–6023. <https://doi.org/10.1021/om9705721>.
- (138) Weiss, E. Structures of Organo Alkali Metal Complexes and Related Compounds. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32* (11), 1501–1523. <https://doi.org/10.1002/anie.199315013>.
- (139) Clayden, J. *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, Pergamon.; Elsevier: Amsterdam, 2002.
- (140) Collum, D. B. Is N,N,N’,N’-Tetramethylethylenediamine a Good Ligand for Lithium? *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25* (10), 448–454. <https://doi.org/10.1021/ar00022a003>.
- (141) Zeibi Shirejini, S.; Mohammadi, A. Halogen–Lithium Exchange Reaction Using an Integrated Glass Microfluidic Device: An Optimized Synthetic Approach. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21* (3), 292–303. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.6b00307>.
- (142) Azzena, U.; Kondrot, F.; Pisano, L.; Pittalis, M. A Green Solvent Approach to the Chemistry of 1,2-Diaryl-1,2-Disodioethanes. *Appl. Organomet. Chem.* **2012**, *26* (4), 180–184. <https://doi.org/10.1002/aoc.2834>.
- (143) Frantz, M.-C.; Rodrigo, J.; Boudier, L.; Durroux, T.; Mouillac, B.; Hibert, M. Subtlety of the Structure–Affinity and Structure–Efficacy Relationships around a Nonpeptide Oxytocin Receptor Agonist. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (4), 1546–1562. <https://doi.org/10.1021/jm901084f>.
- (144) Nakamura, Y.; Inomata, S.; Ebine, M.; Manabe, Y.; Iwakura, I.; Ueda, M. “Click-Made” Biaryl-Linker Improving Efficiency in Protein Labelling for the Membrane Target Protein of a Bioactive Compound. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *9* (1), 83–85. <https://doi.org/10.1039/C0OB00843E>.
- (145) Yang, L.-C.; Zhang, G.-X.; Zou, N.-Z.; Qi, C.-M. Facile Synthesis of Novel Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonists. *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *40* (6), 1107–1112. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570400623>.
- (146) Degnan, A.; Kumi, G.; Tebben, A.; Huang, A.; Park, P.; Bilder, D.; Cherney, E. Substituted Oxoisoindoline Compounds for the Treatment of Cancer. WO 2021194914 A1, September 30, 2021.
- (147) Liu, Y.; Li, H.; Chiba, S. Photoinduced Cross-Coupling of Aryl Iodides with Alkenes. *Org. Lett.* **2021**, *23* (2), 427–432. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c03935>.
- (148) Speicher, A.; Backes, T.; Hesidens, K.; Kolz, J. Ring Strain and Total Syntheses of Modified Macrocycles of the Isoplagiochin Type. *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5* (1), 71. <https://doi.org/10.3762/bjoc.5.71>.

- (149) Ronald, R. C.; Winkle, M. R. Regioselective Metallations of (Methoxymethoxy)Arenes. *Tetrahedron* **1983**, 39 (12), 2031–2042. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)91921-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)91921-0).
- (150) Wittig, G.; Meyer, F. J.; Lange, G. Über Das Verhalten von Diphenylmetallen Als Komplexbildner. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1951**, 571 (3), 167–201. <https://doi.org/10.1002/jlac.19515710302>.
- (151) Robertson, S. D.; Uzelac, M.; Mulvey, R. E. Alkali-Metal-Mediated Synergistic Effects in Polar Main Group Organometallic Chemistry. *Chem. Rev.* **2019**, 119 (14), 8332–8405. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00047>.
- (152) Harrison-Marchand, A.; Mongin, F. Mixed AggregAtE (MAA): A Single Concept for All Dipolar Organometallic Aggregates. 1. Structural Data. *Chem. Rev.* **2013**, 113 (10), 7470–7562. <https://doi.org/10.1021/cr300295w>.
- (153) Davies, R. P. The Structures of Lithium and Magnesium Organocuprates and Related Species. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, 255 (11), 1226–1251. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.01.011>.
- (154) R. Armstrong, D.; R. Kennedy, A.; E. Mulvey, R.; A. Parkinson, J.; D. Robertson, S. Opening the Black Box of Mixed-Metal TMP Metallating Reagents: Direct Cadmation or Lithium–Cadmium Transmetallation? *Chem. Sci.* **2012**, 3 (9), 2700–2707. <https://doi.org/10.1039/C2SC20392H>.
- (155) R. Armstrong, D.; Crosbie, E.; Hevia, E.; E. Mulvey, R.; L. Ramsay, D.; D. Robertson, S. TMP (2,2,6,6-Tetramethylpiperidide)-Aluminate Bases: Lithium-Mediated Alumination or Lithiation–Alkylaluminium-Trapping Reagents? *Chem. Sci.* **2014**, 5 (8), 3031–3045. <https://doi.org/10.1039/C4SC01108B>.
- (156) Uzelac, M.; Kennedy, A. R.; Hevia, E.; Mulvey, R. E. Transforming LiTMP Lithiation of Challenging Diazines through Gallium Alkyl Trans-Metal-Trapping. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55 (42), 13147–13150. <https://doi.org/10.1002/anie.201607284>.
- (157) Akimoto, G.; Otsuka, M.; Takita, R.; Uchiyama, M.; Hedidi, M.; Bentabed-Ababsa, G.; Lassagne, F.; Erb, W.; Mongin, F. Deprotonative Metalation of Methoxy-Substituted Arenes Using Lithium 2,2,6,6-Tetramethylpiperidide: Experimental and Computational Study. *J. Org. Chem.* **2018**, 83 (21), 13498–13506. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b02397>.
- (158) García-Álvarez, P.; Mulvey, R. E.; Parkinson, J. A. “LiZn(TMP)₃”, a Zincate or a Turbo-Lithium Amide Reagent? DOSY NMR Spectroscopic Evidence. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50 (41), 9668–9671. <https://doi.org/10.1002/anie.201104297>.
- (159) Broughton, A. M.; Bole, L. J.; Wheatley, A. E. H.; Hevia, E. Recent Development in the Solution Structural Chemistry of Main Group Organometallics. In *Polar Organometallic Reagents*; John Wiley & Sons, Ltd, 2022; pp 271–316. <https://doi.org/10.1002/9781119448877.ch6>.
- (160) Stejskal, E. O.; Tanner, J. E. Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. *J. Chem. Phys.* **1965**, 42 (1), 288–292. <https://doi.org/10.1063/1.1695690>.
- (161) Tanner, J. E. Pulsed Field Gradients for NMR Spin-Echo Diffusion Measurements. *Rev. Sci. Instrum.* **1965**, 36 (8), 1086–1087. <https://doi.org/10.1063/1.1719808>.
- (162) Morris, K. F.; Johnson, C. S. Jr. Diffusion-Ordered Two-Dimensional Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114 (8), 3139–3141. <https://doi.org/10.1021/ja00034a071>.
- (163) Li, D.; Keresztes, I.; Hopson, R.; Williard, P. G. Characterization of Reactive Intermediates by Multinuclear Diffusion-Ordered NMR Spectroscopy (DOSY). *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42 (2), 270–280. <https://doi.org/10.1021/ar800127e>.
- (164) Li, D.; Kagan, G.; Hopson, R.; Williard, P. G. Formula Weight Prediction by Internal Reference Diffusion-Ordered NMR Spectroscopy (DOSY). *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131 (15), 5627–5634. <https://doi.org/10.1021/ja810154u>.
- (165) Neufeld, R.; Stalke, D. Accurate Molecular Weight Determination of Small Molecules via DOSY-NMR by Using External Calibration Curves with Normalized Diffusion Coefficients. *Chem. Sci.* **2015**, 6 (6), 3354–3364. <https://doi.org/10.1039/C5SC00670H>.
- (166) Kreyenschmidt, A.-K.; Bachmann, S.; Niklas, T.; Stalke, D. Molecular Weight Estimation of Molecules Incorporating Heavier Elements from Van-Der-Waals Corrected ECC-DOSY. *ChemistrySelect* **2017**, 2 (24), 6957–6960. <https://doi.org/10.1002/slct.201701497>.

- (167) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. The M06 Suite of Density Functionals for Main Group Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, Noncovalent Interactions, Excited States, and Transition Elements: Two New Functionals and Systematic Testing of Four M06-Class Functionals and 12 Other Functionals. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120* (1), 215–241. <https://doi.org/10.1007/s00214-007-0310-x>.
- (168) Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. A Consistent and Accurate Ab Initio Parametrization of Density Functional Dispersion Correction (DFT-D) for the 94 Elements H-Pu. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132* (15), 154104. <https://doi.org/10.1063/1.3382344>.
- (169) Peng, C.; Bernhard Schlegel, H. Combining Synchronous Transit and Quasi-Newton Methods to Find Transition States. *Isr. J. Chem.* **1993**, *33* (4), 449–454. <https://doi.org/10.1002/ijch.199300051>.
- (170) Peng, C.; Ayala, P. Y.; Schlegel, H. B.; Frisch, M. J. Using Redundant Internal Coordinates to Optimize Equilibrium Geometries and Transition States. *J. Comput. Chem.* **1996**, *17* (1), 49–56. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(19960115\)17:1<49::AID-JCC5>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(19960115)17:1<49::AID-JCC5>3.0.CO;2-0).
- (171) Norjmaa, G.; Ujaque, G.; Lledós, A. Beyond Continuum Solvent Models in Computational Homogeneous Catalysis. *Top. Catal.* **2022**, *65* (1), 118–140. <https://doi.org/10.1007/s11244-021-01520-2>.
- (172) Zhang, J.; Zhang, H.; Wu, T.; Wang, Q.; van der Spoel, D. Comparison of Implicit and Explicit Solvent Models for the Calculation of Solvation Free Energy in Organic Solvents. *J. Chem. Theory Comput.* **2017**, *13* (3), 1034–1043. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.7b00169>.
- (173) Cancès, E.; Mennucci, B.; Tomasi, J. A New Integral Equation Formalism for the Polarizable Continuum Model: Theoretical Background and Applications to Isotropic and Anisotropic Dielectrics. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107* (8), 3032–3041. <https://doi.org/10.1063/1.474659>.
- (174) Halbert, S.; Gérard, H. Cu(I)-Assisted Addition of Li- or Zn-Organometallics to Carbonyl Compounds: Learning from Analogies and Differences Between Intermediates and Transition States. *Top. Catal.* **2022**, *65* (1), 481–492. <https://doi.org/10.1007/s11244-021-01551-9>.
- (175) Pracht, P.; Grimme, S. Calculation of Absolute Molecular Entropies and Heat Capacities Made Simple. *Chem. Sci.* **2021**, *12* (19), 6551–6568. <https://doi.org/10.1039/D1SC00621E>.
- (176) Garza, A. J. Solvation Entropy Made Simple. *J. Chem. Theory Comput.* **2019**, *15* (5), 3204–3214. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.9b00214>.
- (177) Ardura, D.; López, R.; Sordo, T. L. Relative Gibbs Energies in Solution through Continuum Models: Effect of the Loss of Translational Degrees of Freedom in Bimolecular Reactions on Gibbs Energy Barriers. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109* (49), 23618–23623. <https://doi.org/10.1021/jp0540499>.
- (178) Guthrie, J. P. Use of DFT Methods for the Calculation of the Entropy of Gas Phase Organic Molecules: An Examination of the Quality of Results from a Simple Approach. *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105* (37), 8495–8499. <https://doi.org/10.1021/jp010321c>.
- (179) Purdy, A. P.; George, C. F. Synthesis and Structure of Alkali Metal Triorganozincates. *Organometallics* **1992**, *11* (5), 1955–1959. <https://doi.org/10.1021/om00041a030>.
- (180) Rijnberg, E.; Jastrzebski, J. T. B. H.; Boersma, J.; Kooijman, H.; Spek, A. L.; van Koten, G. Synthesis and Structural Characterization of the Homoleptic Magnesium Bis Zinc Ate Complex Mg(Thf)₆[Zn(CH₂Ph)₃]₂. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *541* (1), 181–185. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(97\)00050-8](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(97)00050-8).
- (181) Boss, S. R.; Coles, M. P.; Haigh, R.; Hitchcock, P. B.; Snaith, R.; Wheatley, A. E. H. Ligand and Metal Effects on the Formation of Main-Group Polyhedral Clusters. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42* (45), 5593–5596. <https://doi.org/10.1002/anie.200351921>.
- (182) Uchiyama, M.; Nakamura, S.; Ohwada, T.; Nakamura, M.; Nakamura, E. Mechanism and Ligand-Transfer Selectivity of 1,2-Addition of Organozincate Complexes to Aldehyde. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (35), 10897–10903. <https://doi.org/10.1021/ja048663u>.
- (183) Nakamura, S.; Liu, C.-Y.; Muranaka, A.; Uchiyama, M. Theoretical Study on the Halogen–Zinc Exchange Reaction by Using Organozincate Compounds. *Chem. – Eur. J.* **2009**, *15* (23), 5686–5694. <https://doi.org/10.1002/chem.200802393>.

- (184) Toppet, S.; Slinckx, G.; Smets, G. NMR Studies of Organometallic Complexes and Their Etherates. *J. Organomet. Chem.* **1967**, 9 (2), 205–213. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)83722-5](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)83722-5).
- (185) Koszinowski, K.; Böhrer, P. Aggregation and Reactivity of Organozincate Anions Probed by Electrospray Mass Spectrometry. *Organometallics* **2009**, 28 (1), 100–110. <https://doi.org/10.1021/om8007037>.
- (186) Rijnberg, E.; Jastrzebski, J. T. B. H.; Boersma, J.; Kooijman, H.; Veldman, N.; Spek, A. L.; van Koten, G. 1:1 and 2:1 Lithium Zincates with Intramolecular Coordination. Structures of Li(Thf)Zn(C₆H₄CH₂NMe₂-2)₃ and Li₂Zn(C₆H₄CH₂NMe₂-2)₄. *Organometallics* **1997**, 16 (11), 2239–2245. <https://doi.org/10.1021/om9610307>.
- (187) Westerhausen, M.; Gückel, C.; Piotrowski, H.; Vogt, M. Metallierung von Triisopropylsilylarsan durch Bis(tetrahydrofuran)calcium-bis[tris(trimethylsilylmethyl)zinkat]. *Z. Für Anorg. Allg. Chem.* **2002**, 628 (4), 735–740. [https://doi.org/10.1002/1521-3749\(200205\)628:4<735::AID-ZAAC735>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1521-3749(200205)628:4<735::AID-ZAAC735>3.0.CO;2-Q).
- (188) Westerhausen, M.; Gückel, C.; Habereeder, T.; Vogt, M.; Warchhold, M.; Nöth, H. Synthesis of Strontium and Barium Bis{tris[(Trimethylsilyl)Methyl]Zincates} via the Transmetalation of Bis[(Trimethylsilyl)Methyl]Zinc. *Organometallics* **2001**, 20 (5), 893–899. <https://doi.org/10.1021/om0008272>.
- (189) Krieger, M.; Geiseler, G.; Harms, K.; Merle, J.; Massa, W.; Dehnicke, K. Die Kristallstrukturen Der Triarylzinkate [Mg₂Br₃(THF)₆][ZnPh₃] Und [MgBr(THF)₅][ZnMes₃]. *Z. Für Anorg. Allg. Chem.* **1998**, 624 (9), 1387–1388. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3749\(199809\)624:9<1387::AID-ZAAC1387>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3749(199809)624:9<1387::AID-ZAAC1387>3.0.CO;2-M).
- (190) Thiele, K.; Görls, H.; Seidel, W. Die Struktur von [Li(Tmeda)₂][Zn(2,4,6-i-Pr₃C₆H₂)₃]. *Z. Für Anorg. Allg. Chem.* **1998**, 624 (4), 555–556. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3749\(199804\)624:4<555::AID-ZAAC555>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3749(199804)624:4<555::AID-ZAAC555>3.0.CO;2-T).
- (191) Putzer, M. A.; Neumüller, B.; Dehnicke, K. Synthese und Kristallstrukturen der Zinkate [Na(12-Krone-4)₂][ZnN(SiMe₃)₂]₃ und [Na(12-Krone-4)₂][Zn(C≡C-Ph)₃(THF)][Zn(C≡C-Ph)₃]. *Z. Für Anorg. Allg. Chem.* **1997**, 623 (1–6), 539–544. <https://doi.org/10.1002/zaac.19976230184>.
- (192) Harada, T.; Katsuhira, T.; Hara, D.; Kotani, Y.; Maejima, K.; Kaji, R.; Oku, A. Reactions of 1,1-Dihaloalkenes with Triorganozincates: A Novel Method for the Preparation of Alkenylzinc Species Associated with Carbon-Carbon Bond Formation. *J. Org. Chem.* **1993**, 58 (18), 4897–4907. <https://doi.org/10.1021/jo00070a027>.
- (193) Lefebvre, C.; Rubez, G.; Khartabil, H.; Boisson, J.-C.; Contreras-García, J.; Hénon, E. Accurately Extracting the Signature of Intermolecular Interactions Present in the NCI Plot of the Reduced Density Gradient versus Electron Density. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, 19 (27), 17928–17936. <https://doi.org/10.1039/C7CP02110K>.
- (194) Lefebvre, C.; Khartabil, H.; Boisson, J.-C.; Contreras-García, J.; Piquemal, J.-P.; Hénon, E. The Independent Gradient Model: A New Approach for Probing Strong and Weak Interactions in Molecules from Wave Function Calculations. *ChemPhysChem* **2018**, 19 (6), 724–735. <https://doi.org/10.1002/cphc.201701325>.
- (195) Jarek, R. L.; Miles, T. D.; Trester, M. L.; Denson, S. C.; Shin, S. K. Solvation of Li⁺ by Acetone, THF, and Diethyl Ether in the Gas Phase and the Ion–Molecule Association Mechanism. *J. Phys. Chem. A* **2000**, 104 (11), 2230–2237. <https://doi.org/10.1021/jp9908193>.
- (196) Panossian, A.; Leroux, F. R. The Halogen/Metal Interconversion and Related Processes (M = Li, Mg). In *Arene Chemistry*; John Wiley & Sons, Ltd, 2015; pp 813–833. <https://doi.org/10.1002/9781118754887.ch28>.
- (197) Bailey, W. F.; Patricia, J. J. The Mechanism of the Lithium - Halogen Interchange Reaction : A Review of the Literature. *J. Organomet. Chem.* **1988**, 352 (1), 1–46. [https://doi.org/10.1016/0022-328X\(88\)83017-1](https://doi.org/10.1016/0022-328X(88)83017-1).
- (198) Wittig, G.; Schöllkopf, U. Zum chemismus der Halogen-Lithium-Austauschreaktion. *Tetrahedron* **1958**, 3 (1), 91–93. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)82616-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)82616-8).

- (199) Russell, G. A.; Lamson, D. W. Electron Transfer Processes. X. Free-Radical Intermediates in the Reactions of Organolithium Reagents with Alkyl Halides. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91* (14), 3967–3968. <https://doi.org/10.1021/ja01042a059>.
- (200) Fischer, H. Electron Spin Resonance of Transient Alkyl Radicals during Alkylolithium-Alkyl Halide Reactions. *J. Phys. Chem.* **1969**, *73* (11), 3834–3838. <https://doi.org/10.1021/j100845a044>.
- (201) SUNTHANKAR, S. V.; GILMAN, H. HALOGEN-METAL INTERCONVERSION AND METALATION IN THE NAPHTHALENE SERIES. *J. Org. Chem.* **1951**, *16* (1), 8–16. <https://doi.org/10.1021/jo01141a002>.
- (202) Wittig, G. Komplexbildung und Reaktivität in der metallorganischen Chemie. *Angew. Chem.* **1958**, *70* (3), 65–71. <https://doi.org/10.1002/ange.19580700302>.
- (203) Zefirov, N. S.; Makhon'kov, D. I. X-Phylic Reactions. *Chem. Rev.* **1982**, *82* (6), 615–624. <https://doi.org/10.1021/cr00052a004>.
- (204) Rogers, H. R.; Houk, J. Preliminary Studies of the Mechanism of Metal-Halogen Exchange. The Kinetics of Reaction of n-Butyllithium with Substituted Bromobenzenes in Hexane Solution. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104* (2), 522–525. <https://doi.org/10.1021/ja00366a024>.
- (205) Winkler, H. J. S.; Winkler, H. Mechanism of Halogen-Metal Interconversion between Aryl Bromides and Aryllithium Compounds. I. Equilibria. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88* (5), 964–969. <https://doi.org/10.1021/ja00957a019>.
- (206) Winkler, H. J. S.; Winkler, H. Mechanism of Halogen-Metal Interconversion between Aryl Bromides and Aryllithium Compounds. II. Rate Studies. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88* (5), 969–974. <https://doi.org/10.1021/ja00957a020>.
- (207) Applequist, D. E.; O'Brien, D. F. Equilibria in Halogen-Lithium Interconversions. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85* (6), 743–748. <https://doi.org/10.1021/ja00889a021>.
- (208) Reich, H. J.; Phillips, N. H.; Reich, I. L. Lithium-Metalloid Exchange Reactions. Kinetic Evidence for an Intermediate in the Lithium-Iodine Exchange. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107* (13), 4101–4103. <https://doi.org/10.1021/ja00299a070>.
- (209) Reich, H. J. What's Going on with These Lithium Reagents? *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (13), 5471–5491. <https://doi.org/10.1021/jo3005155>.
- (210) Ashby, E. C.; Pham, T. N. Single Electron Transfer in Metal Halogen Exchange. The Reaction of Organolithium Compounds with Alkyl Halides. *J. Org. Chem.* **1987**, *52* (7), 1291–1300. <https://doi.org/10.1021/jo00383a023>.
- (211) Bailey, W. F.; Gagnier, R. P.; Patricia, J. J. Reactions of Tert-Butyllithium with .Alpha.,.Omega.-Dihaloalkanes. Evidence for Single-Electron-Transfer-Mediated Metal-Halogen Interchange Involving Alkyl Radical-Halide Ion Adducts. *J. Org. Chem.* **1984**, *49* (12), 2098–2107. <https://doi.org/10.1021/jo00186a004>.
- (212) Ward, H. R. Chemically Induced Dynamic Nuclear Polarization (CIDNP). I. Phenomenon, Examples, and Applications. *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5* (1), 18–24. <https://doi.org/10.1021/ar50049a003>.
- (213) Lawler, R. G. Chemically Induced Dynamic Nuclear Polarization (CIDNP). II. Radical-Pair Model. *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5* (1), 25–33. <https://doi.org/10.1021/ar50049a004>.
- (214) Reich, H. J. Role of Organolithium Aggregates and Mixed Aggregates in Organolithium Mechanisms. *Chem. Rev.* **2013**, *113* (9), 7130–7178. <https://doi.org/10.1021/cr400187u>.
- (215) Nudelman, N. S.; García, G. V.; Velurtas, S. How the By-Products Hint at Mechanisms and Suggest New Synthetic Routes in Some Organolithium Reactions. *J. Phys. Org. Chem.* **2002**, *15* (12), 903–910. <https://doi.org/10.1002/poc.575>.
- (216) Bodineau, N.; Nudelman, N. S.; García, G. V.; Mattalia, J.-M.; Martins, R.; Arbelot, M.; Chanon, M. When a Very Fast Radical Probe Cyclization Hints at a Carbanionicintermediate Rather than at a Radical One: A Further Proof of a Polarmechanismfor the Aryl Bromide-Alkylolithium Exchange Reaction. *Arkivoc* **2002**, *2002* (5), 139–150.
- (217) Ross, G. A.; Koppang, M. D.; Bartak, D. E.; Woolsey, N. F. Cyclization of 2-(3-Butenyl)Bromobenzene via the Aryllithium Derivative. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107* (23), 6742–6743. <https://doi.org/10.1021/ja00309a071>.

- (218) Farnham, W. B.; Calabrese, J. C. Novel Hypervalent (10-I-2) Iodine Structures. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (9), 2449–2451. <https://doi.org/10.1021/ja00269a055>.
- (219) Reich, H. J.; Whipple, W. L. Mechanism of the Lithium-Iodine Exchange in an Iodothiophene. *Can. J. Chem.* **2005**, *83* (9), 1577–1587. <https://doi.org/10.1139/v05-173>.
- (220) Müller, M.; Stiasny, H.-C.; Brönstrup, M.; Burton, A.; Hoffmann, R. W. Chiral Organometallic Reagents. Part XXIV. 1 Iodine Ate-Complexes as Intermediates in the Iodine–Lithium Exchange Reaction on 1,1-Diiodoalkanes. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, *0* (4), 731–736. <https://doi.org/10.1039/A900121B>.
- (221) Reich, H. J.; Green, D. P.; Phillips, N. H. Lithium-Metalloid Exchange. Dynamics and Equilibrium in the Li/I and Li/Te Exchange in Tetrahydrofuran: Iodine, Tellurium, and Mercury Ate Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (4), 1414–1416. <https://doi.org/10.1021/ja00004a054>.
- (222) Reich, H. J.; Green, D. P.; Phillips, N. H. The Lithium-Metalloid Exchange Reaction. NMR Studies of the Phenyllithium-Iodobenzene Exchange. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (9), 3444–3445. <https://doi.org/10.1021/ja00191a060>.
- (223) Ando, K. Theoretical Study on the Lithium–Halogen Exchange Reaction of 1,1-Dihaloalkenes with Methyllithium and the Nucleophilic Substitution Reaction of the Resulting α -Halo Alkenyllithiums. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (5), 1837–1850. <https://doi.org/10.1021/jo0519662>.
- (224) Wiberg, K. B.; Sklenak, S.; Bailey, W. F. Computational Study of 10-X-2 Ate Complexes Derived from Vinylolithiums and Vinyl Halides. *Organometallics* **2001**, *20* (4), 771–774. <https://doi.org/10.1021/om000820k>.
- (225) Wiberg, K. B.; Sklenak, S.; Bailey, W. F. Solvation and Structural Effects on the Stability of 10-X-2 Ate-Complexes: A Computational Study. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (7), 2014–2021. <https://doi.org/10.1021/jo991511a>.
- (226) Boche, G.; Schimeczek, M.; Cioslowski, J.; Piskorz, P. The Role of Ate Complexes in Halogen(Metalloid)–Metal Exchange Reactions: A Theoretical Study. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, No. 9, 1851–1860. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0690\(199809\)1998:9<1851::AID-EJOC1851>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0690(199809)1998:9<1851::AID-EJOC1851>3.0.CO;2-N).
- (227) Krasovskiy, A.; Straub, B. F.; Knochel, P. Highly Efficient Reagents for Br/Mg Exchange. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (1), 159–162. <https://doi.org/10.1002/anie.200502220>.
- (228) Krasovskiy, A.; Knochel, P. A LiCl-Mediated Br/Mg Exchange Reaction for the Preparation of Functionalized Aryl- and Heteroaryl Magnesium Compounds from Organic Bromides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (25), 3333–3336. <https://doi.org/10.1002/anie.200454084>.
- (229) D. Bluemke, T.; Clegg, W.; García-Alvarez, P.; R. Kennedy, A.; Koszinowski, K.; D. McCall, M.; Russo, L.; Hevia, E. Structural and Reactivity Insights in Mg–Zn Hybrid Chemistry: Zn–I Exchange and Pd-Catalysed Cross-Coupling Applications of Aromatic Substrates. *Chem. Sci.* **2014**, *5* (9), 3552–3562. <https://doi.org/10.1039/C4SC01263A>.
- (230) Marek, I. Sp³ Organozinc Carbenoid Homologation in Organic Synthesis. *Tetrahedron* **2002**, *58* (47), 9463–9475. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)01186-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)01186-9).
- (231) Negishi, Eiichi.; Akiyoshi, Kazunari. Novel 1,2-Migration Reactions of Organometals Containing Aluminum, Zinc, and Other Main-Group Metals with α -Haloorganolithiums. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (2), 646–647. <https://doi.org/10.1021/ja00210a081>.
- (232) Harada, T.; Kutsuwa, E. Preparation of Propargyl Hydroperoxides by Regioselective Oxidation of Allenic Zinc Reagents with Molecular Oxygen. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (17), 6716–6719. <https://doi.org/10.1021/jo034743p>.
- (233) Harada, T.; Osada, A.; Oku, A. Generation of 1-(Trimethylsilylmethyl)-1,2-Alkadienylzincs and Their Use in Preparation of Functionalized Propargylsilanes. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (5), 723–724. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(94\)02325-6](https://doi.org/10.1016/0040-4039(94)02325-6).
- (234) Bochatay, V. N.; Debien, L.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Jackowski, O.; Perez-Luna, A. Synthesis of Allenylzinc Reagents by 1,2-Rearrangement of Alkynyl(Disilyl)Zincates Derived from Acetylenic Epoxides and Acetylenic Aziridines. *Comptes Rendus Chim.* **2017**, *20* (6), 609–616. <https://doi.org/10.1016/j.crci.2017.02.001>.

- (235) Denichoux, A.; Debien, L.; Cyklinsky, M.; Kaci, M.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Pérez-Luna, A. Three-Carbon Homologation of Diorganozincs with Lithiated Acetylenic Epoxides. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (1), 134–145. <https://doi.org/10.1021/jo302128n>.
- (236) Harada, T.; Wada, H.; Oku, A. Preparation of (1-Cyclopropylidenealkyl)Zinc Reagents by the Reaction of Homopropargylic Sulfonates with Triorganozincates. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (17), 5370–5371. <https://doi.org/10.1021/jo00122a003>.
- (237) Bochatay, V. N.; Neouchy, Z.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Jackowski, O.; Pérez-Luna, A. 4-Amino-1-Allenylsilanes from 4-Aminopropargylic Acetates through a Silylzincation/Elimination Sequence. *Synthesis* **2016**, 3287–3300. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1562429>.
- (238) Bochatay, V. N.; Sanogo, Y.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Jackowski, O.; Pérez-Luna, A. Ring-Opening of N-Tert-Butanesulfinylethynylaziridines with Lithium Tris(Dimethylphenylsilyl)Zincate: Stereoselective Access to 4-Amino-1-Allenylsilanes. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357* (13), 2809–2814. <https://doi.org/10.1002/adsc.201500347>.
- (239) Marshall, J. A.; Bartley, G. S. Observations Regarding the Ag(I)-Catalyzed Conversion of Allenones to Furans. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (23), 7169–7171. <https://doi.org/10.1021/jo00102a056>.
- (240) Seo, H. J.; Yoon, S. J.; Jang, S. H.; Namgoong, S. K. Trimethyl Borate-Induced One-Pot Homologation Reactions of Isoquinoline with Di-Tert-Butyl-TMP Zincate. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (29), 3747–3750. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.05.045>.
- (241) Seo, H. J.; Namgoong, S. K. Trimethyl Borate/Magnesium Halide Complex-Induced One-Pot Homologation Reactions of Isoquinoline with Dialkyl-TMP-Zincate. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (28), 3594–3598. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.05.002>.
- (242) Jeong, H. J.; Chae, S.; Jeong, K.; Namgoong, S. K. Diverse One-Pot Electrophilic Trapping Reactions of 2-Quinolyl-zincates with Acyl Chlorides and Allyl Iodide. *Synthesis* **2020**, *52* (3), 378–392. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1690036>.
- (243) Jeong, H. J.; Chae, S.; Jeong, K.; Namgoong, S. K. The Diverse One-Pot Reactions of 2-Quinolylzincates: Homologation, Electrophilic Trapping, Hydroxylation, and Arylation Reactions. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, No. 45, 6343–6349. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201801192>.
- (244) Baillie, S. E.; Blair, V. L.; Blakemore, D. C.; Hay, D.; Kennedy, A. R.; Pryde, D. C.; Hevia, E. New Lithium-Zincate Approaches for the Selective Functionalisation of Pyrazine: Direct Dideprotozincation vs. Nucleophilic Alkylation. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (14), 1985–1987. <https://doi.org/10.1039/C2CC16959B>.
- (245) Hernán-Gómez, A.; Herd, E.; Uzelac, M.; Cadenbach, T.; Kennedy, A. R.; Borilovic, I.; Aromí, G.; Hevia, E. Zincate-Mediated Arylation Reactions of Acridine: Pre- and Postarylation Structural Insights. *Organometallics* **2015**, *34* (11), 2614–2623. <https://doi.org/10.1021/om501251q>.
- (246) Guijarro, A. Dynamic Behavior of Organozinc Compounds. In *The Chemistry of Organozinc Compounds*; John Wiley & Sons, Ltd, 2006; pp 193–236. <https://doi.org/10.1002/9780470093399.ch6>.
- (247) Boersma, J. Zinc and Cadmium. In *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Wilkinson, G., Stone, F. G. A., Abel, E. W., Eds.; Pergamon: Oxford, 1982; pp 823–862. <https://doi.org/10.1016/B978-008046518-0.00024-6>.
- (248) Thiele, K.-H.; Engelhardt, G.; Köhler, J.; Arnstedt, M. Beitrag zur kenntnis von allyl-zink-verbindingen II. Darstellung und eigenschaften von dimethallylzink und dicrotylzink. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9* (3), 385–393. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)91009-X](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)91009-X).
- (249) Benn, R.; Hoffmann, E. G.; Lehmkuhl, H.; Nehl, H. Structure, Thermal Stability and Decomposition of Bis-Allyl-Zinc Compounds. *J. Organomet. Chem.* **1978**, *146* (2), 103–112. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)91436-0](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)91436-0).
- (250) Hoffmann, E. G.; Nehl, H.; Lehmkuhl, H.; Seevogel, K.; Stempfle, W. Untersuchungen zum strukturdynamischen Verhalten von 2-Alkenylzink-Verbindungen. *Chem. Ber.* **1984**, *117* (4), 1364–1377. <https://doi.org/10.1002/cber.19841170409>.

- (251) McCoy, C. R.; Allred, A. L. Exchange of Methyl Groups in Organometallic Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84* (6), 912–915. <https://doi.org/10.1021/ja00865a007>.
- (252) Benn, R.; Grondey, H.; Lehmkuhl, H.; Nehl, H.; Angermund, K.; Krüger, C. High-Resolution CP-MAS ¹³C-NMR Spectra of Allylzinc Compounds—Structural Similarities and Differences in the Solid State and in Solution. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26* (12), 1279–1280. <https://doi.org/10.1002/anie.198712791>.
- (253) Lichtenberg, C.; Engel, J.; Spaniol, T. P.; Englert, U.; Raabe, G.; Okuda, J. Bis(Allyl)Zinc Revisited: Sigma versus Pi Bonding of Allyl Coordination. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (23), 9805–9811. <https://doi.org/10.1021/ja303480a>.
- (254) Denis, J. St.; Oliver, J. P.; Smart, J. B. Intramolecular Metal—Double Bond Interaction II. The Interaction Observed in Di-4-Pentenylzinc. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *44* (2), C32–C36. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)82894-6](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)82894-6).
- (255) Yasuda, H.; Ohnuma, Y.; Nakamura, A.; Kai, Y.; Yasuoka, N.; Kasai, N. Chemistry of Dienyl Anions. III. Crystalline Bis(2,4-Pentadienyl)Metal Compounds of Be and Zn. Terminally σ -Bonded Structure and Fluxional 1,5-Rearrangement. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53* (4), 1101–1111. <https://doi.org/10.1246/bcsj.53.1101>.
- (256) Saebø, S.; Boggs, J. E. Structure and Conformations of 1,4-Cycloheptadiene, 1,3-Cycloheptadiene and 1,3,5-Cycloheptatriene. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **1982**, *87* (4), 365–373. [https://doi.org/10.1016/0166-1280\(82\)80039-0](https://doi.org/10.1016/0166-1280(82)80039-0).
- (257) Thiele, K.-H.; Gaudig, D. Koordinationschemische Untersuchungen an Zinkdialkylen. X. Über die Darstellung und Eigenschaften einiger Propargylzinkverbindungen. *Z. Für Anorg. Allg. Chem.* **1969**, *365* (5–6), 301–307. <https://doi.org/10.1002/zaac.19693650510>.
- (258) Reich, H. J.; Holladay, J. E.; Walker, T. G.; Thompson, J. L. Solution Structure and Stereochemistry of Alkyl- and Silyl-Substituted Allenyl-Propargyllithium Reagents. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (42), 9769–9780. <https://doi.org/10.1021/ja991719d>.
- (259) Gung, B. W.; Xue, X.; Knatz, N.; Marshall, J. A. Addition of Chiral Allenylzinc Reagent to Acetaldehyde: Diastereotopic Cyclic Transition States with a Tetrahedral Zinc Atom Located by Ab Initio and Density Functional Theory. *Organometallics* **2003**, *22* (15), 3158–3163. <https://doi.org/10.1021/om030220w>.
- (260) Hoffmann, R. W.; Lanz, J.; Metternich, R.; Tarara, G.; Hoppe, D. Estimation of the Configurational Stability of Chiral Organometallic Reagents. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26* (11), 1145–1146. <https://doi.org/10.1002/anie.198711451>.
- (261) Poisson, J.-F.; Chemla, F.; Normant, J. F. Configurational Stability of Propargyl Zinc Reagents. *Synlett* **2001**, No. 2, 305–307. <https://doi.org/10.1055/s-2001-10773>.
- (262) Poisson, J.-F.; Normant, J. F. Kinetic Resolution of an Organozinc Reagent: In Situ Formation of an Enantioenriched Allenylzinc Species. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (19), 4639–4640. <https://doi.org/10.1021/ja015532+>.
- (263) Bejjani, J.; Botuha, C.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Magnus, S.; Pérez-Luna, A. Metallotropic Equilibrium and Configurational Stability of 3-Chloro-1-(Trimethylsilyl)Propargyl and -Allenyl Metals: Comparative Study among Lithium, Titanium, and Zinc. *Organometallics* **2012**, *31* (13), 4876–4885. <https://doi.org/10.1021/om300420q>.
- (264) del Pozo, J.; Pérez-Iglesias, M.; Álvarez, R.; Lledós, A.; Casares, J. A.; Espinet, P. Speciation of ZnMe₂, ZnMeCl, and ZnCl₂ in Tetrahydrofuran (THF), and Its Influence on Mechanism Calculations of Catalytic Processes. *ACS Catal.* **2017**, *7* (5), 3575–3583. <https://doi.org/10.1021/acscatal.6b03636>.
- (265) Lipkowitz, K. B.; Rabideau, P. W.; Raber, D. J.; Schleyer, P. V.; Kos, A. J.; Kahn, R. A.; Hardee, L. E. Structure and Conformation of 1,4-Dihydrobenzene, 1,4-Dihydronaphthalene, and 9,10-Dihydroanthracene. A Theoretical Study. *J. Org. Chem.* **1982**, *47* (6), 1002–1005. <https://doi.org/10.1021/jo00345a021>.
- (266) Shishkin, O. V. Conformational Flexibility of Six-Membered Dihydrocycles. *Russ. Chem. Bull.* **1997**, *46* (12), 1981–1991. <https://doi.org/10.1007/BF02495239>.

- (267) Traetteberg, M.; Bakken, P.; Almenningen, A.; Lüttke, W.; Janssen, J. Cross-Conjugated Polyenes: Part III. The Molecular Structures of Gaseous Bis(4,4-Dimethyl-2,5-Cyclohexadiene-1-Ylidene) and 4,4-Dimethyl-1-Methylene-2,5-Cyclohexadiene. *J. Mol. Struct.* **1982**, *81* (1), 87–103. [https://doi.org/10.1016/0022-2860\(82\)80081-1](https://doi.org/10.1016/0022-2860(82)80081-1).
- (268) Hutter, W.; Bodenseh, H.-K.; Koch, A. Cross-Conjugated Compounds: Microwave Spectrum and Ring Planarity of 3-Methylene-1,4-Cyclohexadiene. *J. Mol. Struct.* **1994**, *319*, 73–83. [https://doi.org/10.1016/0022-2860\(93\)07928-P](https://doi.org/10.1016/0022-2860(93)07928-P).
- (269) Knochel, P.; Leuser, H.; Cong, L.-Z.; Perrone, S.; Kneisel, F. F. Polyfunctional Zinc Organometallics for Organic Synthesis. In *Handbook of Functionalized Organometallics*; John Wiley & Sons, Ltd, 2005; pp 251–346. <https://doi.org/10.1002/9783527619467.ch7>.
- (270) Maezaki, N.; Sawamoto, H.; Yoshigami, R.; Suzuki, T.; Tanaka, T. Geometrically Selective Synthesis of Functionalized β,β -Disubstituted Vinylic Sulfoxides by Cu-Catalyzed Conjugate Addition of Organozinc Reagents to 1-Alkynyl Sulfoxides. *Org. Lett.* **2003**, *5* (8), 1345–1347. <https://doi.org/10.1021/ol034289b>.
- (271) Xu, Q.; Huang, X. Cis-Carbocuperation of Acetylenic Sulfoxides and Corresponding Applications in the Regio- and Stereoselective Synthesis of Polysubstituted Vinyl Sulfoxides. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (29), 5657–5660. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.05.141>.
- (272) Solladié, G.; Hutt, J.; Girardin, A. Improved Preparation of Optically Active Methyl p-Tolyl Sulfoxide. *Synthesis* **1987**, *1987* (2), 173–173. <https://doi.org/10.1055/s-1987-27877>.
- (273) Kosugi, H.; Kitaoka, M.; Tagami, K.; Takahashi, A.; Uda, H. Simple and Stereocontrolled Preparation of Optically Pure (E)- and (Z)-1-Alkenyl p-Tolyl Sulfoxides via 1-Alkynyl p-Tolyl Sulfoxides. *J. Org. Chem.* **1987**, *52* (6), 1078–1082. <https://doi.org/10.1021/jo00382a019>.
- (274) Marek, I.; Lefrançois, J.-M.; Normant, J.-F. Acyclic Stereocontrol via Organogembismetallic Reagents; Part III.1. *Synlett* **1992**, No. 8, 633–635. <https://doi.org/10.1055/s-1992-21437>.
- (275) Knochel, P.; Normant, J. F. Diastereoselective Addition of Functionalized Allylic Zinc Bromides to Alkenyl Organometallics. Part 5. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27* (47), 5727–5730. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)85311-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)85311-3).
- (276) Joule, J. A.; Mills, K. Structures of Heteroaromatic Compounds. In *Heterocyclic Chemistry at a Glance*; John Wiley & Sons, Ltd, 2012; pp 4–8. <https://doi.org/10.1002/9781118380208.ch2>.
- (277) Hofstee, H. K.; Boersma, J.; van der Meulen, J. D.; van der Kerk, G. J. M. Synthesis and Coordination Properties of ω -Functionally-Substituted Dialkylzinc Compounds. *J. Organomet. Chem.* **1978**, *153* (3), 245–252. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)92046-1](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)92046-1).
- (278) Xiaoying Huang; Hongsui Sun; Ximeng Wang; Yongji Jiang Liu; Xiaozeng You; Xiangzhen Sun. PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF AMINE ADDUCTS OF ORGANOZINC AND CADMIUM COMPOUNDS. X-RAY CRYSTAL STRUCTURE OF DIETHYL(1,4-DIAZABICYCLO[2,2,2]OCTANE)ZINC(II). *Main Group Met. Chem.* **1996**, *19* (3), 161–166. <https://doi.org/10.1515/MGMC.1996.19.3.161>.
- (279) Goedheijt, M. S.; Nijbacker, T.; Akkerman, O. S.; Bickelhaupt, F.; Veldman, N.; Spek, A. L. Synthesis and Structure of Ortho-Phenylenezinc. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35* (13–14), 1550–1552. <https://doi.org/10.1002/anie.199615501>.
- (280) Hecht, E. Synthesis, Characterisation, and Molecular Structures of New Ferrocenyl Schiff Bases and Their Aluminium and Zinc Complexes. *Z. Für Anorg. Allg. Chem.* **2001**, *627* (10), 2351–2358. [https://doi.org/10.1002/1521-3749\(200110\)627:10<2351::AID-ZAAC2351>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/1521-3749(200110)627:10<2351::AID-ZAAC2351>3.0.CO;2-R).
- (281) Heun, S.; Bad, S.; Ludemann, A.; Anémian, R. M.; Schulte, N. DE 10 2008 044 868 A1.
- (282) Videlot-Ackermann, C.; Ackermann, J.; Brisset, H.; Kawamura, K.; Yoshimoto, N.; Raynal, P.; El Kassmi, A.; Fages, F. α,ω -Distyryl Oligothiophenes: High Mobility Semiconductors for Environmentally Stable Organic Thin Film Transistors. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (47), 16346–16347. <https://doi.org/10.1021/ja054358c>.
- (283) Smith, J. R.; Ratcliffe, N. M.; Campbell, S. A. Polyheterocycles Containing Alkene Spacer Linkages Part II. Synthesis and Polymerization of (E)-2-Styrylthiophenes and (E)-2-Styrylpyrrole. *Synth. Met.* **1995**, *73* (2), 171–182. [https://doi.org/10.1016/0379-6779\(95\)03318-1](https://doi.org/10.1016/0379-6779(95)03318-1).

- (284) Kondo, Y.; Takazawa, N.; Yoshida, A.; Sakamoto, T. Preparation and Reactions of Lithium Indolyl(Dimethyl)Zincates. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1995**, No. 10, 1207–1208. <https://doi.org/10.1039/P19950001207>.
- (285) Chau, N. T. T.; Meyer, M.; Komagawa, S.; Chevallier, F.; Fort, Y.; Uchiyama, M.; Mongin, F.; Gros, P. C. Homoleptic Zincate-Promoted Room-Temperature Halogen–Metal Exchange of Bromopyridines. *Chem. – Eur. J.* **2010**, 16 (41), 12425–12433. <https://doi.org/10.1002/chem.201001664>.
- (286) Higashihara, T.; Goto, E.; Ueda, M. Purification-Free and Protection-Free Synthesis of Regioregular Poly(3-Hexylthiophene) and Poly(3-(6-Hydroxyhexyl)Thiophene) Using a Zincate Complex of TBu₄ZnLi₂. *ACS Macro Lett.* **2012**, 1 (1), 167–170. <https://doi.org/10.1021/mz200128d>.
- (287) Schwab, P. F. H.; Fleischer, F.; Michl, J. Preparation of 5-Brominated and 5,5'-Dibrominated 2,2'-Bipyridines and 2,2'-Bipyrimidines. *J. Org. Chem.* **2002**, 67 (2), 443–449. <https://doi.org/10.1021/jo010707j>.
- (288) Blair, V. L.; Blakemore, D. C.; Hay, D.; Hevia, E.; Pryde, D. C. Alkali-Metal Mediated Zincation of N-Heterocyclic Substrates Using the Lithium Zincate Complex, (THF)Li(TMP)Zn(TBu)₂ and Applications in in Situ Cross Coupling Reactions. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52 (36), 4590–4594. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.06.090>.
- (289) Hedidi, M.; Maillard, J.; Erb, W.; Lassagne, F.; Halauko, Y. S.; Ivashkevich, O. A.; Matulis, V. E.; Roisnel, T.; Dorcet, V.; Hamzé, M.; Fajloun, Z.; Baratte, B.; Ruchaud, S.; Bach, S.; Bentabed-Ababsa, G.; Mongin, F. Fused Systems Based on 2-Aminopyrimidines: Synthesis Combining Deprotolithiation-in Situ Zincation with N-Arylation Reactions and Biological Properties. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, No. 39, 5903–5915. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201701004>.
- (290) Gren, C. K.; Hanusa, T. P.; Rheingold, A. L. Threefold Cation– π Bonding in Trimethylsilylated Allyl Complexes. *Organometallics* **2007**, 26 (7), 1643–1649. <https://doi.org/10.1021/om061174d>.
- (291) Grolleau, J.; Frère, P.; Gohier, F. Clean and Efficient Iodination of Thiophene Derivatives. *Synthesis* **2015**, 47 (24), 3901–3906. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1560480>.
- (292) Kofink, C. C.; Knochel, P. Synthesis of Functionalized Diarylmethanes via a Copper-Catalyzed Cross-Coupling of Arylmagnesium Reagents with Benzylic Phosphates. *Org. Lett.* **2006**, 8 (18), 4121–4124. <https://doi.org/10.1021/ol0616790>.
- (293) Klement, I.; Lennick, K.; Tucker, C. E.; Knochel, P. Preparation of Polyfunctional Nitriles by the Cyanation of Functionalized Organozinc Halides with P-Toluenesulfonyl Cyanide. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34 (29), 4623–4626. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)60640-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)60640-8).
- (294) Austin, P. R.; Johnson, J. R. ABNORMAL REACTIONS OF BENZYL MAGNESIUM CHLORIDE1. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, 54 (2), 647–660. <https://doi.org/10.1021/ja01341a031>.
- (295) Tiffeneau, M.; Delange, R. Fixation anormale du trioxyméthylène sur certains dérivés organomagnésiens aromatiques. *Comptes Rendus Chim.* **1903**, 137 (15), 573–575.
- (296) Siegel, S.; Boyer, W. M.; Jay, R. R. The Reaction of Benzylmagnesium Chloride with Aliphatic Aldehydes1. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73 (7), 3237–3240. <https://doi.org/10.1021/ja01151a070>.
- (297) Raaen, V. F.; Eastham, J. F. The Reaction of Cyanogen with Arylmethylmagnesium Halides1. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82 (6), 1349–1352. <https://doi.org/10.1021/ja01491a017>.

Résumé

Ce mémoire présente un développement de la réaction de fonctionnalisation à distance par réarrangement métallotropique sur des dérivés benzyliques. Le travail repose sur l'utilisation d'un unique réactif métallique, un triorganozincate de lithium, lequel permet la formation de deux liaisons $C(sp^3)-C(sp^2)$ et $C(sp^3)-C(sp^3)$ sur des sites distants de 5 atomes en une seule opération.

Le premier chapitre se focalise sur les dérivés benzyliques iodés en position 4 du cycle aromatique. Des conditions réactionnelles inédites basées sur l'utilisation d'un solvant biosourcé sont proposées. Elles permettent d'atteindre une portée synthétique sans précédent pour une telle réaction à partir de ces substrats. L'influence du solvant est discutée.

Le deuxième chapitre est consacré à l'étude mécanistique par DFT de chacune des étapes composant la séquence réactionnelle étudiée précédemment. Ainsi, l'échange halogène/métal, la migration-1,2 de ligand ou encore le réarrangement métallotropique sont investigués avec prise en compte minutieuse du solvant de prédilection de la réaction. Un apport expérimental vient compléter cette étude.

Enfin, l'extension de cette transformation aux dérivés hétéroaromatiques benzyliques, en particulier les thiophènes, est l'objet de l'ultime chapitre de ce manuscrit. Les travaux rapportés définissent une approche de fonctionnalisation à distance où une même boîte à outils, composée d'une plateforme unique (thiophène halogéné porteur d'un phosphate benzylique) et d'un réactif organométallique de même nature (organozincate de lithium), offre plusieurs opportunités synthétiques selon les désirs de l'expérimentateur.

Abstract

This thesis presents a development of the remote functionalization reaction by metallotropic rearrangement on benzyl derivatives. The work is based on the use of a single metal reagent, a lithium triorganozincate, which allows the formation of two bonds $C(sp^3)-C(sp^2)$ and $C(sp^3)-C(sp^3)$ on sites 5 atoms apart in a single operation.

The first chapter focuses on benzyl derivatives with an iodine in position 4 of the aromatic ring. Novel reaction conditions based on the use of a bio-based solvent are proposed. They allow to reach an unprecedented synthetic scope for such a reaction from these substrates. The influence of the solvent is also discussed.

The second chapter is devoted to the mechanistic study by DFT of each step composing the reaction sequence studied previously. Thus, the halogen/metal exchange, the 1,2-migration of ligand or the metallotropic rearrangement are investigated with careful consideration of the solvent of the reaction. An experimental contribution completes this study.

Finally, the extension of this transformation to benzylic heteroaromatic derivatives, in particular thiophenes, is the subject of the last chapter of this manuscript. The reported work defines an approach of remote functionalization where a same toolbox, composed of a unique platform (halogenated thiophene bearing a benzyl phosphate) and an organometallic reagent of the same nature (lithium organozincate), offers several synthetic opportunities according to the experimenter's desires.