UNIVERSITE LOUIS PASTEUR DE STRASBOURG

ECOLE EUROPEENNE DE CHIMIE, POLYMERES ET MATERIAUX

THÈSE

présentée en vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE LOUIS PASTEUR DE STRASBOURG

Par

Pierre-Emmanuel Broutin

Couplage de Suzuki atropo-diastéréosélectif : Application à la synthèse de la partie biarylique de la Vancomycine

Soutenue le 21 janvier 2005 devant la commission d'examen :

Dr. Jean Suffert	Président du Jury, Rapporteur interne
Pr. Yves Fort	Rapporteur externe
Pr. Marc Lemaire	Rapporteur externe
Pr. Françoise Colobert	Directeur de thèse

A Anne-Sophie et à Romain,

Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire de Stéréochimie de l'Ecole Européenne de Chimie, Polymères et Matériaux de Strasbourg dirigé par le Professeur Guy Solladié. Je tiens à lui exprimer toute ma reconnaissance pour m'avoir accueilli dans son équipe. Mes plus vifs remerciements vont également au Professeur Françoise Colobert qui m'a encadrée durant ces trois années. Je la remercie pour l'intérêt qu'elle a porté à ce sujet, pour la confiance qu'elle m'a accordée ainsi que pour les conseils qu'elle a su me prodiguer.

Monsieur Jean Suffert (Directeur de recherche au CNRS, Faculté de pharmacie, Strasbourg) a bien voulu me faire l'honneur de présider le Jury et Messieurs Yves Fort (Professeur à l'université Henry Poincaré, Nancy 1) et Marc Lemaire (Professeur à l'université Claude Bernard, Lyon 1) ont accepté d'être membres du Jury, qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Je remercie la région alsace ainsi que le CNRS pour avoir financé ce projet.

Je voudrais aussi exprimer ma gratitude à toutes les personnes dont l'aide et l'enthousiasme ont permis l'avancement de ce travail, et en particulier Monsieur Michel Schmitt qui a réalisé de nombreux spectres RMN ainsi que Monsieur Didier Boettger pour sa collaboration technique.

Je remercie tous les lecteurs qui ont bien voulu prendre le temps, de corriger les fautes et apporter des observations utiles et constructives.

Enfin, à mes collègues de laboratoire, pour leur disponibilité et en souvenir des moments partagés de travail ou de convivialité ainsi que pour leurs conseils fructueux et leur sens de l'humour, un grand MERCI.

Abréviations

$[\alpha]_D$	pouvoir rotatoire
Ac	acétyle
Aq.	aqueux
Ar.	aromatique
Ac_2O	anhydride acétique
AcOEt	acétate d'éthyle
AIBN	azoisobutyronitrile
atm.	atmosphère
9-BBN	9-borabicyclo-[3.3.1]-nonane
BINAP	2,2'-bis-(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyl
Bn	benzyle
Bz	benzoyle
BuLi	butyllithium
cat.	catalytique
CCM	chromatographie sur couche mince
cf.	confère
s-coll	*sym*-collidine ou 2,4,6-collidine
coll.	collaborateurs
δ	déplacement chimique
$\Delta\upsilon$	non équivalence
dba	dibenzylidèneacétone
DBU	diazabicycloundécène
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DEAD	azodicarboxylate d'éthyle
DIBAL	hydrure de diisobutylaluminium
DMAP	diméthylaminopyridine
DME	diméthoxyéthane
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
DMPU	1,3-diméthyl-3,4,5,6,-tétrahydro-2(1*H*)-pyrimidinone
DPEPhos	bis(2-diphénylphosphinophényl)éther
dppp	1,3-bis(diphénylphosphino)propane
e.d.	excès diastéréomérique
e.e.	excès énantiomérique
éq.	équivalent
Et	éthyle
EtOH	éthanol

Et_2O	éther de diéthyle
dppf	1,1'-ferrocènyl-bis(diphénylphosphine)
g	gramme
GC	chromatographie en phase gazeuse
h	heure
Hex	hexyle
HPLC	chromatographie liquide haute performance
Hz	hertz
i	iso
Pr	propyle
IR	infra-rouge
J	constante de couplage
LDA	diisopropylamidure de lithium
litt.	Littérature
m	masse
m	méta
M	masse molaire en g/mol
m-CPBA	acide *m*-chloroperbenzoïque
Me	méthyle
mg	milligramme
MHz	mégahertz
mL	millilitre
mmol	millimole
min	minute
n	normal
NBS	*N*-bromosuccinimide
n.d.	non déterminé
NIS	*N*-iodosuccinimide
NEt_3	triéthylamine
o	ortho
Ms	méthanesulfonate
Tf	triflate
p	para
p.f.	point de fusion
Ph	phényle
Pc	phthalocyanine
ppm	partie par million
Pr	propyle
p-Tol	*p*-tolyle
pyr.	pyridine
R	chaîne alkyle
r.e.	rapport énantiomérique
r.d.	rapport diastéréomérique

Ni/Ra	nickel de Raney
rdt	rendement
Rf	rapport frontal
RMN	résonance magnétique nucléaire
sat.	Solution saturée
t.a.	température ambiante
TFA	acide trifluoroacétique
TFAA	anhydride trifluoroacétique
Tf_2O	anhydride triflique
THF	tétrahydrofuranne
TMEDA	*N*,*N*,*N*',*N*'–tétraméthyléthylènediamine
UV	ultra-violet

Sommaire

Introduction générale **1**

Chapitre I - Etude bibliographique : Couplages organométalliques catalysés par des métaux de transition **3**

I.A - Introduction 3

I.B - Couplages catalysés par des métaux de transition 4
I.B.1 - Découverte et développement des couplages organométalliques catalysés par des métaux de transition 4
I.B.2 - Cycle catalytique des réactions de couplage organométallique 6
I.B.2.1 - Addition oxydante 6
I.B.2.2 - La transmétallation 8
I.B.2.3 - L'élimination réductrice 8
I.B.3 - Comparaison entre les différentes réactions de couplage organométalliques 10
I.B.3.1 - Réactivité et sélectivité 10
I.B.3.2 - Synthèse des réactifs organométalliques 12
I.B.3.3 - Autres facteurs 14
I.B.4 - Couplage de Suzuki 14
I.B.4.1 - Cycle catalytique 14
I.B.4.2 - Quelques synthèses particulières par couplage de Suzuki 17

I.C - Obtention du motif biarylique 19
I.C.1 - Généralités sur le couplage biarylique 19
I.C.1.1 - Formation de liaisons aryl-aryles avec du cuivre 19
I.C.1.2 - Formation de liaisons aryl-aryles par couplage avec du nickel 21
I.C.1.3 - Formation de biaryles par couplage au palladium 22
I.C.1.3.1 - Généralités sur le couplage biarylique catalysé au palladium 22
I.C.1.3.2 - Synthèse de biaryles par réaction de Suzuki 23
I.C.2 - Synthèse de biaryles encombrés 28
I.C.3 - Obtention du motif biarylique à chiralité axiale 30
I.C.3.1 - Généralités sur les biaryles chiraux 30
I.C.3.1.1 - Rappels sur l'asymétrie 30
I.C.3.1.2 - Nomenclature des atropoisomères 31
I.C.3.2 - Synthèse stéréosélective de biaryles chiraux 33
I.C.3.2.1 - Substitution nucléophile aromatique 34
I.C.3.2.2 - Couplages intramoléculaires atroposélectifs 38

I.C.3.2.3 - Couplage oxydatif utilisant des sels de cuivres et des amines chirales 41
I.C.3.2.4 - Couplage avec un catalyseur ligandé par des phosphines chirales 42

I.D - Conclusion 58

Chapitre II - Couplage de Suzuki atropo-diastéréosélectif avec des iodures aromatiques porteur de β-hydroxysulfoxydes 65

II.A - Introduction 65

II.B - Chimie organométallique mettant en jeu des sulfoxydes chiraux 67
II.B.1 - Généralités sur les sulfoxydes chiraux 67
II.B.2 - Utilisation du groupement sulfoxyde dans la synthèse organométallique au palladium 68
II.B.2.1 - Utilisation du groupement sulfoxyde en tant que ligand 69
II.B.2.2 - Synthèse d'énynyles ou de diényles sulfoxydes énantiopurs par couplage de Stille 71
II.B.2.3 - Couplage diastéréosélectif de Heck 72
II.B.2.4 - Couplage de Suzuki 73

II.C - Couplage atropo-diastéréosélectif de Suzuki avec des iodures aromatiques porteurs de β-cétosulfoxydes 74
II.C.1 - Synthèse des partenaires de couplage 75
II.C.1.1 - Synthèses des iodures aromatiques porteurs de β-cétosulfoxydes énantiomériquement purs 75
II.C.1.1.1 - Synthèse du (+)-(S)-t-butyl méthyl sulfoxyde **II-8** par oxydation du t-butyl disulfure75
II.C.1.1.2 - Synthèse du (+)-(R)-méthyl p-tolyl sulfoxyde **II-9** par substitution du sulfinate de menthyle 77
II.C.1.1.3 - Synthèse du (+)-(R)-o-N,N-diméthylaminophényl-méthyl-sulfoxyde **II-10** par double substitution d'un sulfite 79
II.C.1.1.4 - Synthèse des iodures aromatiques porteurs de β-cétosulfoxydes
II-21, **II-22** et **II-23** 80
II.C.1.2 - Synthèse de l'acide 2-méthoxy-1-naphtylboronique **I-33** 81
II.C.2 - Résultats des couplages de Suzuki 82
II.C.2.1 - Couplage avec l'iodure aromatique substitué par un β-céto-p-tolyl sulfoxyde 82
II.C.2.1.1 - Modification de la base 82
II.C.2.1.2 - Modification du système catalytique 83
II.C.2.1.3 - Modifications du solvant 84
II.C.2.2 - Couplage de Suzuki avec les iodures aromatiques substitués par différents β-céto-alkyl ou aryl-sulfoxydes 86

II.D - Couplage de Suzuki avec des iodures aromatiques substitués par des β-hydroxysulfoxydes 87
II.D.1 - Synthèse des halogénures aromatiques 87
II.D.1.1 - La réduction diastéréosélective des β-cétosulfoxydes 87

II.D.1.1.1 - Réduction par le DIBAL seul 88
II.D.1.1.2 - Réduction par le DIBAL en présence d'un agent chélatant 89
II.D.1.2 - Synthèse d'halogénures aromatiques porteurs du bras β-hydroxysulfoxydes 90
II.D.1.2.1 - Formation de l'iodo et du bromo benzène substitué par un β-hydroxysulfoxyde 90
II.D.1.2.2 - Synthèse d'iodures aromatiques di-ortho-substitués par un β-hydroxy- p-tolylsulfoxyde et un autre groupement 91
II.D.1.3 - Couplage de Suzuki avec les iodures aromatiques porteurs du bras β -hydroxysulfoxyde 93
II.D.1.3.1 - Essais préliminaires de couplage de Suzuki avec l'iodure aromatique **II-30** 93
II.D.1.3.2 - Couplages diastéréosélectifs de Suzuki avec les iodures aromatiques di-ortho-substitués 93
II.D.2 - Attribution de la configuration absolue d'un biaryle 97

II.E - Couplages avec les iodures aromatiques substitués par des β -hydroxysulfoxydes protégés 97
II.E.1 - Couplages avec des acides boroniques 98
II.E.1.1 - Synthèse des partenaires de couplage 98
II.E.1.1.1 - Protection des β -hydroxysulfoxydes synthétisés précédemment **II-30, II-34, II-46** et **II-47** 98
II.E.1.1.2 - Synthèse de nouveaux partenaires de couplage halogénés substitués par des β -méthoxysulfoxydes 100
II.E.1.1.3 - Formation de l'acide 2-méthyl-1-naphtylboronique **II-87** 102
II.E.1.2 - Couplage de Suzuki avec les halogénures aromatiques substitués par des β -hydroxysulfoxydes protégés 103
II.E.1.2.1 - Couplage de Suzuki avec les iodures et bromures aromatiques portant des β -méthoxysulfoxydes 103
II.E.1.2.2 - Résultats des couplages avec les iodures aromatiques substitués par des β -hydroxysulfoxydes différemment protégés 106
II.E.1.2.3 - Essais de couplages complémentaires 107
II.E.2 - Couplage avec des esters boroniques 110
II.E.2.1 - Synthèse des esters boroniques 110
II.E.2.2 - Couplage avec l'iodure aromatique di-ortho-substitué par un méthyl et par un β -méthoxysulfoxyde 111
II.E.2.3 - Couplage avec le bromure naphtalénique substitué par un groupement β -méthoxysulfoxyde 114
II.E.2.4 - Couplage avec l'iodure aromatique di-ortho-substitué par un méthoxy et par un β -méthoxysulfoxyde 116
II.E.2.5 - Synthèse d'un composé tétra-ortho-substitué 117
II.E.3 - Attribution de la configuration absolue du biaryle **II-99** par diffraction des rayons X 117

II.F - Attributions des configurations absolues par étude du spectre NOESY 119
II.F.1 - Etude des spectres NOESY des composés biaryliques **II-88** et **II-99** 119

II.F.1.1 - Etude du spectre NOESY du dérivé phényl-naphthyle (aS)-**II-88** 119
II.F.1.2 - Etude du spectre NOESY du β -méthoxysulfoxyde (aR)-**II-88** 121
II.F.1.3 - Etude du spectre NOESY du biaryle (aS)-**II-99** 122
II.F.2 - Attribution de la configuration absolue de l'axe biarylique des composés biaryliques formés 123

II.G - Conclusion 124

Chapitre III - Aspects mécanistiques du couplage de Suzuki atropo-diastéréosélectif 129

III.A - Introduction 129

III.B - Modification des centres stéréogènes 129
III.B.1 - Modification du degré d'oxydation de l'atome de soufre 129
III.B.2 - Transformation du groupement sulfoxyde 131
III.B.2.1 - Formation du (±)-1-iodophényl-2-(1-méthoxyéthane) 131
III.B.2.2 - Substitution du groupement sulfoxyde par d'autres hétéroatomes 133
III.B.2.2.1 - Formation de composés éthérés 134
III.B.2.2.2 - Formation de composés aminés 135
III.B.2.2.3 - Essais de formation d'un composé porteur d'une β -méthoxy-diphénylphosphine 135
III.B.2.2.4 - Résultats de couplage 136
III.B.3 - Modification du centre stéréogène hydroxylé en position benzylique 139
III.B.3.1 - Synthèse de composés substitués par des hétéro groupes différents en position benzylique 139
III.B.3.2 - Résultats de couplage 141

III.C - Intermédiaire réactionnel et cycle catalytique 143
III.C.1 - Bibliographie sur la liaison sulfoxyde-palladium 143
III.C.2 - Formation d'un palladacycle 145
III.C.2.1 - Structure aux rayons X d'un complexe au palladium 146
III.C.2.2 - Données mécanistiques permettant d'expliquer les configurations absolues des axes biaryliques formés 150
III.C.2.2.1 - Etude mécanistique du couplage avec les halogénures aromatiques non substitués en ortho' de l'halogène 150
III.C.2.2.2 - Etude mécanistique du couplage faisant intervenir des halogénures aromatiques di-ortho-substitués 152

III.D - Conclusion 157

Chapitre IV - Synthèse de la partie biarylique de la Vancomycine par couplage atropo-diastéréosélectif de Suzuki 161

IV.A - Introduction 161

IV.B - Découverte et propriétés biologiques de la Vancomycine 163
IV.B.1.1 - Rapide historique de la Vancomycine et des antibiotiques glycopeptidiques 163
IV.B.1.2 - Mode d'action 165
IV.C - Références bibliographiques sur la synthèse de la Vancomycine 167
IV.C.1 - Généralités sur la synthèse de la Vancomycine 167
IV.C.2 - Synthèse de la partie biarylique de la Vancomycine et de dérivés 168
IV.C.2.1 - Etude d'Evans 169
IV.C.2.2 - Etude de Zhu 171
IV.C.2.3 - Etude de Nicolaou 172
IV.C.2.4 - Etude de Boger 176
IV.C.2.5 - Etude de Lipshutz 177
IV.C.2.6 - Etude de Uemura 179
IV.C.2.7 - Etude de Widdowson 180

IV.D - Synthèse de la partie AB de la Vancomycine par couplage de Suzuki atropo-diastéréosélectif mettant en jeu un β -hydroxysulfoxyde énantiomériquement pur 181
IV.D.1 - Synthèse d'un précurseur de l'acide actinoidinique 182
IV.D.1.1 - Synthèse des réactifs de couplage 182
IV.D.1.1.1 - Synthèse de l'iodure aromatique **IV-48** 182
IV.D.1.1.2 - Synthèse de l'ester glycolboronique **IV-49** 187
IV.D.1.2 - Résultats de couplage 188
IV.D.1.2.1 - Couplage avec l'iodure aromatique **IV-48** 188
IV.D.1.2.2 - Couplage avec l'iodure aromatique porteur du β -hydroxysulfoxyde **IV-53** 190
IV.D.1.2.3 - Couplage avec le bromure aromatique **IV-67** 191
IV.D.1.2.4 - Couplage avec l'iodure aromatique porteur d'un β -acétoxysulfoxyde **IV-68** 192
IV.D.2 - Vers la synthèse du synthon **IV-25** décrit par Nicolaou 193
IV.D.2.1 - Synthèse des esters pinacolboroniques **IV-72** et **IV-73** 193
IV.D.2.2 - Résultats de couplage 195

IV.E - Conclusion 198

Conclusion générale **201**

Annexe **203**
Résumé de Thèse 203
Abstract 204
Publications 205
Communications par affiche 206

Partie expérimentale **207**
Indications générales 207

Chapitre I : Etude bibliographique : Couplages organométalliques catalysés par des métaux de transition 210
Chapitre II : Couplage de Suzuki atropo-diastéréosélectif avec des iodures aromatiques porteur de β-hydroxysulfoxydes 212
Chapitre III : Aspects mécanistiques du couplage de Suzuki atropo-diastéréosélectif 291
Chapitre IV : Synthèse de la partie biarylique de la Vancomycine par couplage atropo-diastéréosélectif de Suzuki 322

Introduction générale

L'atome est « la brique élémentaire » qui constitue le monde, toutes les molécules sont des édifices composés d'atomes liés entre eux par des liaisons chimiques. A l'échelle moléculaire, une réaction chimique se traduit donc par une ou plusieurs ruptures de liaisons entre atomes suivis de la recombinaison des atomes pour former d'autres molécules.

Antoine Laurent de Lavoisier (1743-1793) a ouvert la voie de la chimie organique en mettant au point la méthode d'analyse des corps organiques par combustion. La chimie organique a depuis considérablement évolué et consiste en la synthèse d'une molécule et la compréhension des différentes réactions qui interviennent.

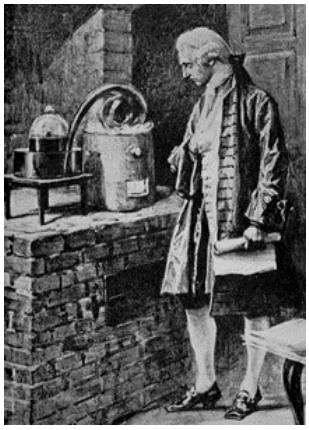


fig. 1 : Antoine Laurent de Lavoisier dans son laboratoire

La synthèse organique est envoûtante par ses perspectives de création sans fin qui concourent à l'élaboration d'un enchaînement carbone-carbone, fonctionnalisé avec toutes les géométries locales souhaitées.

En 1912, *Victor Grignard* (1871-1935) fut récompensé par un prix Nobel pour la découverte des organomagnésiens. Ces réactifs, de même que de nombreux autres organométalliques, ont rapidement été utilisés pour des réactions de formation de liaisons carbone-carbone. Toutefois, le couplage entre carbones sp^2 est resté impossible par ces réactions jusqu'à la découverte des réactions de couplages organométalliques catalysées par des métaux de transition. Les améliorations des conditions réactionnelles et la multiplication des métaux utilisés ont permis de pouvoir réaliser les couplages de façon douce et sélective. Ces réactions sont devenues des outils synthétiques de premier ordre, nous pouvons en particulier penser au couplage de Suzuki.

fig. 2 : Victor Grignard

L'obtention d'un seul énantiomère d'une molécule chirale a été depuis une vingtaine d'années une préoccupation majeure de la synthèse organique, guidée en cela par des préoccupations de connaissance fondamentale aussi bien que par des impératifs socio-économiques. L'impact de la chiralité dans l'industrie est considérable, nous pouvons citer les applications dans des domaines aussi variés que l'agrochimie, l'industrie pharmaceutique, l'industrie cosmétique ainsi que les polymères.

Le travail exposé dans ce mémoire sera consacré à la synthèse asymétrique de biaryles. Dans une première partie bibliographique, nous décrirons les couplages organométalliques et nous nous intéresserons en particulier au couplage de Suzuki et à la formation de biaryles asymétriques. Nous décrirons dans un deuxième temps la méthode que nous avons mise au point de couplage de Suzuki atropo-diastéréosélectif avec un halogénure aromatique portant un β-hydroxysulfoxyde. Nous détaillerons dans une troisième partie les intermédiaires envisagés pour ce couplage et dans une dernière partie nous appliquerons cette méthode à la synthèse de la partie biarylique d'un antibiotique naturel : la Vancomycine.

Chapitre I - Etude bibliographique : Couplages organométalliques catalysés par des métaux de transition

I.A. Introduction

Grâce à la découverte des premiers organométalliques au début du siècle, la chimie organique a connu un grand bouleversement et une grande avancée qui ont été accentués par le développement récent de méthodes catalytiques utilisant des métaux nobles (Pd, Pt, Ru, Rh…). Ces méthodes ont, entre autre, permis de réduire les coûts de production, d'effectuer des réactions plus propres mais surtout d'avoir accès à un certain nombre de nouvelles réactions qui n'étaient pas concevables il y a quelques décennies.

Les dérivés organoborés sont aujourd'hui largement utilisés lors des couplages de Suzuki. Leur compatibilité avec de nombreux groupes fonctionnels, leur stabilité vis-à-vis de l'eau et de l'air, leur faible toxicité et enfin le fait qu'ils soient faciles d'accès sont autant de facteurs expliquant le succès qu'ils rencontrent.

Parallèlement, la synthèse de biaryles connaît depuis longtemps un engouement lié à leur présence dans un grand nombre de produits biologiquement importants comme la Vancomycine (antibiotique), la Stéganone, la Stéganacine (anticancéreux), ou la Korupensamine (antimalarial), dans le squelette de ligands chiraux fréquemment utilisés en catalyse asymétrique (BINAP, MeO-BIPHEP … *etc.*) et aussi en sciences des matériaux avec les cristaux liquides. Etant donné l'importance de cette unité, le couplage carbone-carbone asymétrique permettant d'accéder à des biaryles énantiomériquement purs suscite un fort intérêt.

Nous allons ainsi dans un premier temps détailler les réactions de couplage catalysées par des métaux de transition. Nous nous intéresserons ensuite à la synthèse de biaryles et en particulier à la formation asymétrique de la liaison aryl-aryle.

I.B Couplages catalysés par des métaux de transition

I.B.1 Découverte et développement des couplages organométalliques catalysés par des métaux de transition

Historiquement, le développement des réactions de couplages organométalliques catalysées par des métaux de transition débute en 1972 lorsque les groupes de *Kumada* [1] et de *Corriu* [2] rapportent, indépendamment, que la réaction d'un organomagnésien avec un halogénure d'aryle ou de vinyle peut être efficacement catalysée par des complexes de nickel (cf. *fig. I.1*).

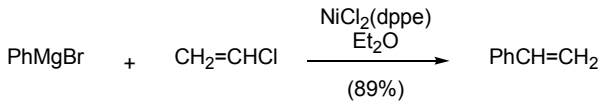


fig. I.1 : Couplage réalisé par Kumada d'un organomagnésien avec un halogénure vinylique

La publication des premiers travaux relatant l'utilisation de complexes palladium-phosphines est apparue pendant les années 1975-1976. Ainsi *Cassar* décrit le couplage d'halogénures aryliques (ou vinyliques) avec des acétylures de sodium générés *in situ* par réaction d'alcynes terminaux avec du MeONa dans le DMF (cf. *fig. I.2*).[3]

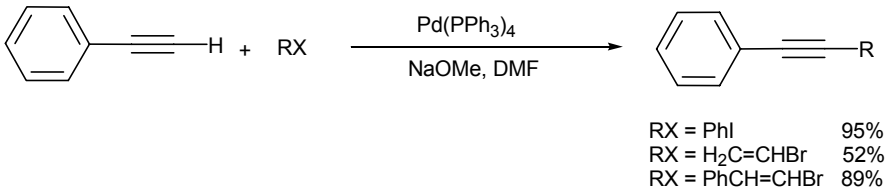


fig. I.2 : Couplage d'un acétylure de sodium et d'un halogénure catalysé par du Pd(0)

La même année, *Sonogashira*[4] publie le couplage d'halogénures d'aryle ou de vinyle avec des alcynes terminaux en présence de CuI comme co-catalyseur dans des solvants de type amine. Désignée sous le nom de couplage de Sonogashira, cette méthode est aujourd'hui largement utilisée pour la construction de systèmes conjugués aryl-alcynes ou ène-ynes (cf. *fig. I.3*).[5]

---

1 Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374.
2 Corriu, R. J. P.; Masse, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144.
3 Cassar, L. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253.
4 Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron. Lett.* **1975**, *16*, 4467.
5 (a) Ratovelomanana, V.; Linstrumelle, G. *Synth. Comm.* **1981**, *11*, 917.
(b) Ratovelomanana, V.; Linstrumelle, G. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 315.
(c) Sonogashira, K. *Metal-Catalysed Cross-Coupling Reactions*; Diederich, F. and Stang, P. J. Ed.; Wiley-VCH : Weinheim, **1998**, pp.203.

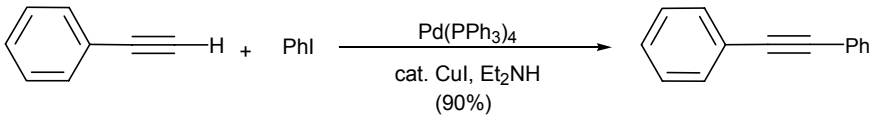


fig. I.3 : Exemple de couplage de Sonogashira

Dans le même temps, *Murahashi* décrit la version catalysée au palladium du couplage de *Kumada-Corriu* à base d'organomagnésiens.[6]

Par ailleurs, en 1977, *Migita*[7] ouvre la voie des réactions de couplage à base d'étain catalysées par du palladium. L'année suivante apparaissent les premières publications de *Stille*[8] dans ce domaine. En raison de l'étendue de son travail sur ce type de réaction, *Stille* a laissé son nom au couplage d'un organostannane avec un halogénure (ou un triflate) (cf. *fig. I.4).*

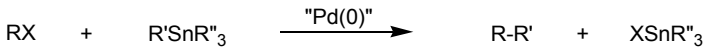


fig. I.4 : Couplage de Stille

De façon similaire, les couplages réalisés avec des organozinciques sont parfois appelés couplages de Negishi (cf. *fig. I.5*).[9]

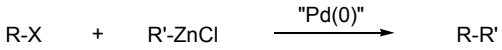


fig. I.5 : Couplage de Negishi

Parallèlement au Zn, *Negishi* a également étudié les réactions de couplage à base de zirconium[10] ou d'aluminium[11].

Après ces découvertes, de nombreux autres réactifs organométalliques se sont révélés efficaces lors de réactions de couplage catalysées par des métaux de transition. Il convient de signaler en particulier le couplage d'un acide ou d'un ester boronique avec un halogénure ou un triflate. Décrit pour la première fois par *Suzuki*[12] en 1981, ce couplage a depuis lors trouvé de nombreuses applications tant à l'échelle du laboratoire qu'au niveau industriel (cf. *fig. I.6*).

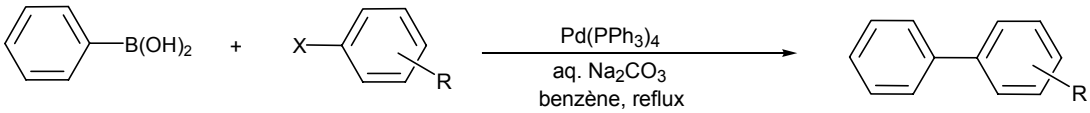


fig. I.6 : Exemple de couplage de Suzuki

---

6 Yamamura, M.; Moritani, I.; Murahashi, S. I. *J. Organomet. Chem* **1975**, *91*, C39.
7 Kosugi, M.; Sasazawa, K.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, 301.
8 Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3637.
9 Negishi, E. - I.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821.
10 Okukado, N.; van Horn, D. E.; Klima, W. L.; Negishi, E. - I. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *12*, 1027.
11 Baba, S.; Negishi, E. - I. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729.
12 Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513.

Les réactifs organométalliques les plus utilisés pour les réactions de couplage sont aujourd'hui le B, le Sn et le Zn. A côté du Mg, de l'Al, du Zr et du Cu déjà mentionnés, l'utilisation d'autres métaux tels que le Na, le Si, le Mn, le Cd, le Hg et l'In… a aussi été décrite dans la littérature.

I.B.2 Cycle catalytique des réactions de couplage organométallique

Le paragraphe précédent nous a permis de mettre en évidence la grande variété des réactifs organométalliques utilisables lors des réactions de couplages catalysées par des métaux de transition. En dépit de la diversité de ces composés, il est généralement admis dans la littérature que le mécanisme des réactions de couplages procède, pour tous ces réactifs selon un même cycle catalytique général comprenant trois étapes principales : (i) l'addition oxydante, (ii) la transmétallation du réactif organométallique, (iii) l'élimination réductrice (cf. *fig. I.7*).

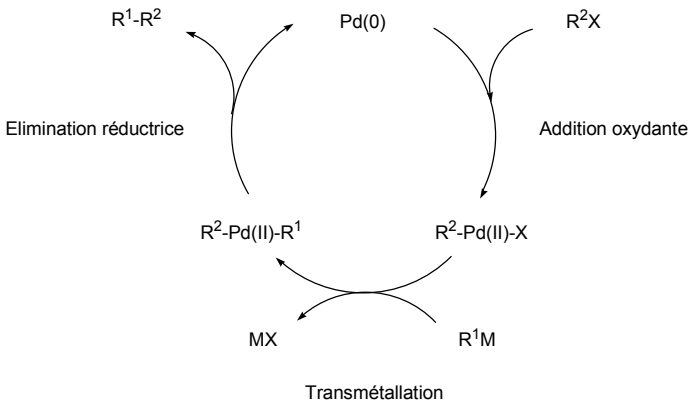


fig. I.7 : Cycle catalytique général classique d'une réaction de couplage organométallique catalysée par du palladium

Des complexes de métal(II) sont bien souvent utilisés comme précurseur catalytique. Leur réduction *in situ* dans le milieu réactionnel génère des complexes de métal(0), espèces catalytiques effectives de la réaction. La spécificité et l'efficacité du catalyseur diffèrent selon la nature du ligand porté par le métal, voire, pour un même ligand, selon la source de métal utilisée. Classiquement, ces réactions sont catalysées par des complexes de Ni ou de Pd, et dans la suite de ce paragraphe, il ne sera fait mention que du Pd, des mécanismes similaires s'appliquant au Ni.

I.B.2.1 Addition oxydante

Les couplages catalysés au palladium commencent par une étape où le palladium(0) réagit avec l'halogénure (ou le triflate) selon une réaction d'addition oxydante. Il a été établi que dans le cas de l'utilisation d'un catalyseur tel que $Pd(PPh_3)_4$ (espèce à 18 électrons, stable car saturée), l'espèce réactive lors de l'addition oxydante est un complexe faiblement ligandé $Pd(0)(PPh_3)_2$ (espèce à 14 électrons) obtenu après décomplexation successive de deux ligands (cf. *fig. I.8*).[13]

[13] (a) Fauvarque, J. F.; Pflüger, F.; Troupel, M. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *208*, 419.
(b) Amatore, C.; Pflüger, F. *Organometallics* **1990**, *9*, 2276.

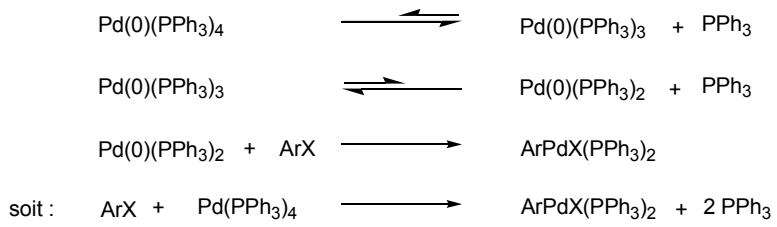


fig. I.8 : Mécanisme d'addition oxydante à partir de $Pd(PPh_3)_4$

Cependant l'espèce majoritaire en solution est $Pd(PPh_3)_3$ et la concentration de l'espèce réactive $Pd(0)(PPh_3)_2$ est très faible. Il est donc apparu intéressant d'utiliser différents systèmes catalytiques tels que « $Pd(0)(dba)_2$ + 2 ligands », « $Pd(OAc)_2$ + 3 ligands » ou « $PdCl_2(PPh_3)_2$ + réducteur ». Dans ce dernier cas, le réducteur peut être un composé organométallique (RMgX, RLi, RZnX…), le réactif nucléophile lui-même ou tout autre réducteur chimique. Cette réduction peut également être effectuée par voie électrochimique. Longtemps, il a été supposé que ces systèmes catalytiques conduisaient à la même espèce catalytique réactive $Pd(0)L_2$ toutefois les travaux de *Amatore* et *Jutand* ont mis en évidence l'intervention d'espèces organométalliques nouvelles dépendant du système catalytique utilisé (par exemple : S=solvant, $SPd(0)L_2$, ou $Pd(0)L_2Cl^-$ ou $SPd(0)L_2(OAc)^-$).[14] A partir de cette entité, l'insertion du Pd dans la liaison C-X de l'halogénure (ou du triflate) génère un complexe *trans*-σ-palladium(II) (cf. *fig. I.9*).

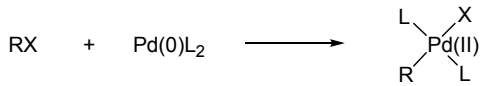


fig. I.9 : Formation du complexe trans-σ-palladium(II) lors de l'addition oxydante

Par ailleurs, les halogénures d'alkyles possédant un hydrogène en position β sont plus difficiles à utiliser car l'étape d'addition oxydante est lente et est en compétition avec la réaction de β-élimination sur le complexe σ-organopalladium(II) (cf. *fig. I.10*).

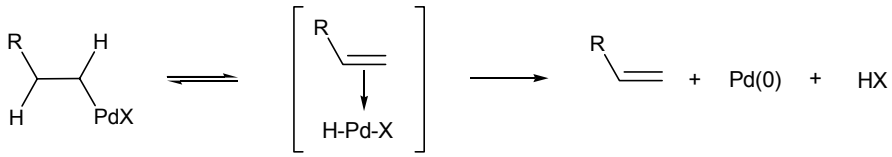


fig. I.10 : Réaction de β-élimination à partir d'un complexe σ-organopalladium(II)

Différents facteurs peuvent influencer la vitesse de la réaction d'addition oxydante, en particulier la nature du groupement X de la molécule R-X. De plus, les halogénures d'aryles ou de vinyles, activés par la présence de groupements électroattracteurs sont plus réactifs que ceux possédant des groupes électrodonneurs.

[14] (a) Amatore, C.; Jutand, A.; M'barki, M. A. *Organometallics* **1992**, *11*, 3009.
(b) Amatore, C.; Jutand, A.; Suarez, A *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9531.
(c) Amatore, C.; Jutand, A.; Khalil, F.; M'barki, M. A.; Mottier, L. *Organometallics* **1993**, *12*, 3168.
(d) Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314.

Par ailleurs, la nature du ligand utilisé a également une incidence sur la facilité avec laquelle l'addition oxydante se produit. Ainsi les phosphines "basiques", suffisamment riches en électrons, favorisent cette réaction et lors de ces cinq dernières années, de nombreux travaux ont été entrepris afin d'élaborer des phosphines qui facilitent la réaction d'addition oxydante avec les chlorures. Certaines d'entre elles seront présentées au *paragraphe I.C.1.3.2*.

I.B.2.2 La transmétallation

La transmétallation est l'étape la « moins connue » du cycle catalytique car son mécanisme dépend du composé organométallique et des conditions réactionnelles mises en œuvre. Cette étape peut être assimilée à une réaction de substitution nucléophile : en effet le composé organométallique M-R' (M = Mg, Zn, B, Al, Sn, Si…) réagit avec le complexe R-Pd-X formé lors de l'addition oxydante et le groupement organique R', polarisé δ^-, est transféré au palladium par échange avec l'anion X (cf. *fig. I.11*).

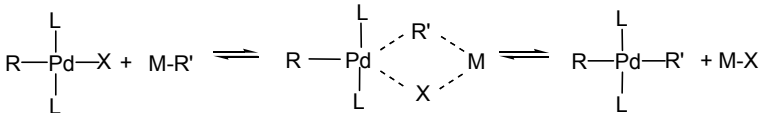


fig. I.11 : Etape de transmétallation

I.B.2.3 L'élimination réductrice

L'élimination réductrice libère le produit de couplage R'-R ainsi que le complexe $Pd(0)L_2$ à partir du complexe R'-Pd-R formé lors de la transmétallation.

La facilité avec laquelle l'élimination réductrice se produit suit le classement suivant : diaryl>(alkyl)aryl>diéthyl>diméthyl-palladium(II). La participation des orbitales π des groupes aryles lors de la formation de la nouvelle liaison est proposée pour expliquer la bonne réactivité de ce groupe (cf. *fig. I.12*).

Cette réaction se produit après l'isomérisation du complexe *trans* R'-Pd-R en complexe *cis* (cf. *fig. I.12* et *fig. I.13*). Des mécanismes différents ont été proposés pour les éliminations réductrices de complexes *cis*-dialcényl- et *cis*-diarylpalladium(II) d'une part et *cis*-dialkylpalladium d'autre part.

Il est en effet admis que les complexes *cis*-dialcényl- et *cis*-diarylpalladium(II) éliminent les deux entités organiques à partir du complexe de palladium tétra-coordiné (mécanisme non dissociatif) (cf. *fig. I.12*).

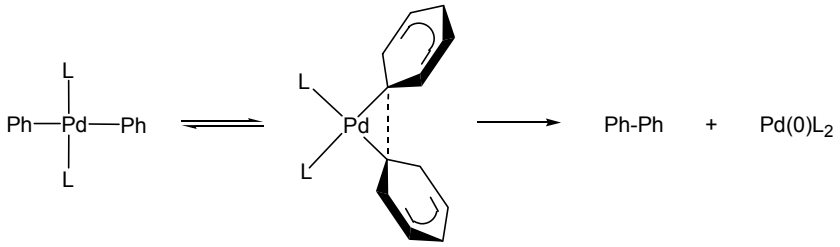


fig. I.12 : Mécanisme non dissociatif lors de l'élimination réductrice de complexes diarylpalladium

Au contraire, l'élimination de R-R' à partir des complexes *cis*-dialkylpalladium(II) est initiée par la dissociation du ligand L, générant ainsi un complexe de palladium tri-coordiné (mécanisme dissociatif) (cf. *fig. I.13*). Les phosphines qui se dissocient le plus facilement sont alors les plus bénéfiques pour l'élimination réductrice et le classement suivant a été établi : dppe << PEt_3 < PEt_2Ph < $PMePh_2$ < $PEtPh_2$ < PPh_3.

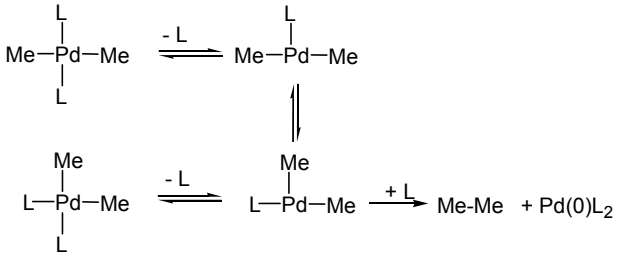


fig. I.13 : Mécanisme dissociatif lors de l'élimination réductrice de composés diméthylpalladium(II)

Finalement le schéma récapitulatif suivant peut être proposé pour le cycle catalytique (cf. *fig. I.14*).

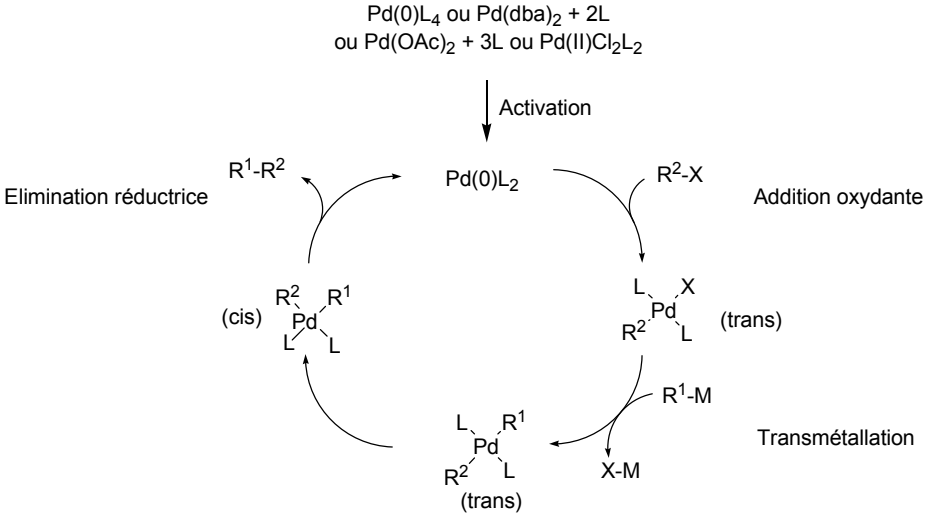


fig. I.14 : Cycle catalytique classique

I.B.3 Comparaison entre les différentes réactions de couplage organométalliques

Bien qu'ils procèdent selon des cycles catalytiques similaires, les composés organométalliques voient leur réactivité et leurs caractéristiques fortement influencées par la nature du dérivé métallique utilisé. Afin d'évaluer les mérites et les inconvénients associés à chacun dentre eux, plusieurs facteurs sont à considérer : (i) leur réactivité, (ii) les chémio-, stéréo- et régiosélectivité, (iii) la facilité avec laquelle ils peuvent être préparés, (iv) ainsi que différents facteurs incluant la simplicité des manipulations mises en œuvre, la toxicité des réactifs et des sous-produits de réaction, le coût…

I.B.3.1 Réactivité et sélectivité

L'électronégativité du métal utilisé a une forte influence sur les propriétés (réactivité, chémiosélectivité…) du réactif organométallique (cf. *fig. I.15*). Ainsi, les organolithiens et organomagnésiens ne peuvent être utilisés lors de couplages réalisés sur des substrats hautement fonctionnalisés en raison de leur caractère fortement électronégatif qui leur confère une forte réactivité vis-à-vis de nombreux groupes.

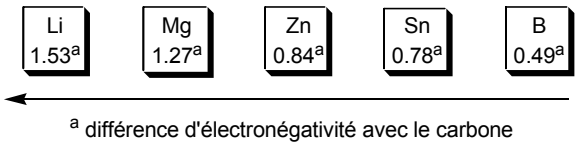


fig. I.15 : Différence d'électronégativité de certains métaux avec le carbone

Par ailleurs, les rendements obtenus avec les organolithiens, lors de nombreuses réactions de couplage, sont inférieurs à ceux des autres réactifs organométalliques tels que Sn, Zn…. De ce fait, les organolithiens ont rarement été utilisés, bien que quelques exemples aient été rapportés dans la littérature.[15] En effet, il a été postulé que les réactifs organolithiés, en raison de leur forte réactivité intrinsèque, réagissent, au moins dans certains cas, selon des réactions parasites, avec des complexes de Pd, inhibant ainsi la réaction de couplage.[16]

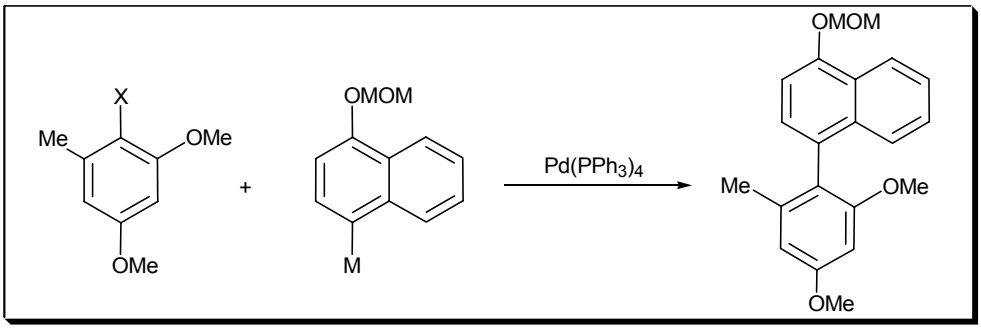
Contrairement aux organomagnésiens et organolithiens, les organoboranes, -stannanes et -zinciques présentent une excellente compatibilité avec la plupart des groupes fonctionnels. Toutefois, alors que les réactifs organométalliques contenant du B ou du Sn sont en majorité stables vis-à-vis de l'eau ou des alcools, les organozinciques ne le sont en général pas. Cela exclut leur utilisation dans des solvants aqueux ou du moins protiques.

Par ailleurs, la gamme de produits accessibles par réaction de couplage ne permet pas de distinguer réellement les organoboranes, -zinciques et -stannanes. En effet, à partir de ces trois métaux, les groupes aryles, alcényles, alcynyles ou alkyles peuvent être transférés. De façon similaire, les halogénures aryliques, vinyliques, allyliques ou benzyliques peuvent être utilisés avec ces trois réactifs organométalliques.[17] En outre, les couplages s'effectuent avec des chémio-, régio- et stéréosélectivité

[15] Murahashi, S. I.; Yamamura, M.; Yanagisawa, K. - I.; Mita, N.; Kondo, K. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2408.
[16] Negishi, E.; Akiyoshi, K.; Takahashi, J. *J. Chem. Soc., Chem., Commun.* **1987**, 477.
[17] Pour des revues sur le couplage de Suzuki, voir (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. (b) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147.

globalement comparables pour les trois métaux. On peut toutefois noter que s'il est souvent nécessaire de chauffer le milieu réactionnel pour réaliser les couplages à base de bore, un grand nombre de réactions utilisant les organozinciques sont effectuées à température ambiante. Par ailleurs, une comparaison directe des trois méthodes de couplage a rarement été réalisée et ces études doivent être considérées avec précaution car dans la plupart des cas les conditions réactionnelles du couplage n'étaient pas totalement optimisées. Ceci rend la comparaison des efficacités respectives de ces trois réactifs peu aisée. Dans le cadre de la synthèse de dérivés de la Korupensamine (un anti-HIV), une étude comparative des réactions de Suzuki, Stille et Negishi pour la synthèse de biaryles encombrés a toutefois été réalisée (cf. *Tableau I.1*).[18]

Tableau I.1 : Réactions de couplage d'un halogénure d'aryle substitué en position 2, 4 et 6 avec un composé organométallique



Entrée	X	M	Méthode[a]	Rendement (%)
1	Br	$SnBu_3$	A	0[b]
2	I	$SnBu_3$	A	0[b]
3	Br	$B(OH)_2$	B	56[c]
4	I	$B(OH)_2$	B	79[c]
5	Br	ZnCl	C	16[b]
6	I	ZnCl	C	50

a) méthode A : ArX, Ar'$SnBu_3$ (2 éq.); $Pd(PPh_3)_4$ (10 mol%), PhMe, 110°C ; méthode B : ArX, Ar'$B(OH)_2$ (2 éq.), $Pd(PPh_3)_4$ (10 mol%), PhMe, $NaHCO_3$ aq., 110°C ; méthode C : Ar'Li et $ZnCl_2$ dans THF (-78°C puis T.A.) ajoutés à ArX, $Pd(PPh_3)_4$ (10 mol%), dans THF, reflux. *b)* déterminé par CPG. *c)* rendement isolé.

Pour le biaryle encombré testé, le couplage de Suzuki se révèle être la méthode de synthèse la plus efficace (cf. entrées 3, 4 *Tableau I.1*).

(c) Suzuki, A. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Diederich, F. and Stang, P. J. Ed.; Wiley-VCH : Weinheim, **1998**, pp.49.
Pour des revues sur le couplage de Stille, voir (d) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508.
(e) *Org. React.* **1997**, *50*, 1.
(f) Mitchell, T. N. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Diederich, F. and Stang, P. J. Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **1998**, pp.167.
Pour des revues sur le couplage de Negishi, voir (g). Negishi, E. - I.; Liu, F. *Metal-Catalyzed Cross-coupling Reactions*; Diederich, F. and Stang, P. J., Ed.; Wiley-VCH : Weinheim, **1998**, pp.1.
(h) Knochel, P. *Metal-Catalyzed Cross-coupling Reactions*; Diederich, F. and Stang, P. J., Ed.; Wiley-VCH : Weinheim, **1998**, pp.387.

[18] Hoye, T. R.; Chen, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7940.

I.B.3.2 Synthèse des réactifs organométalliques

Les méthodes d'obtention de dérivés organométalliques à partir de B, de Sn ou de Zn sont globalement similaires. Il peut s'agir, principalement, de transmétallation, d'hydrométallation, de carbométallation….

La transmétallation, à partir de R-Li ou RMgX est une méthode classique, applicable avec une bonne efficacité au B[19], au Zn[20] et au Sn[21] (cf. *fig. I.16*).

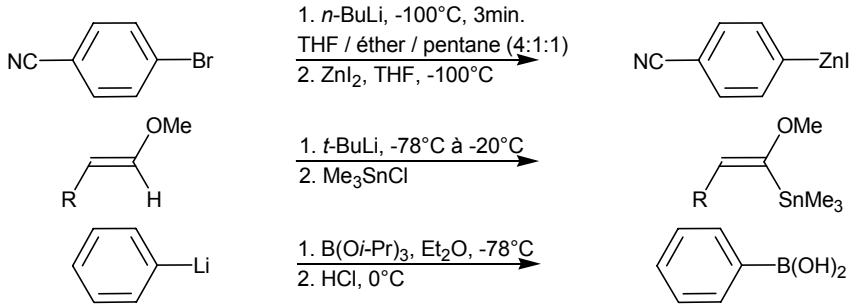


fig. I.16 : Exemples de formation de réactifs organométalliques par transmétallation à partir de RLi ou RMgX

L'hydrométallation se révèle quant à elle particulièrement efficace avec le bore et permet d'obtenir facilement des alcénylboranes[22] ainsi que des dérivés alkylboranes[23] (cf. *fig. I.17*).

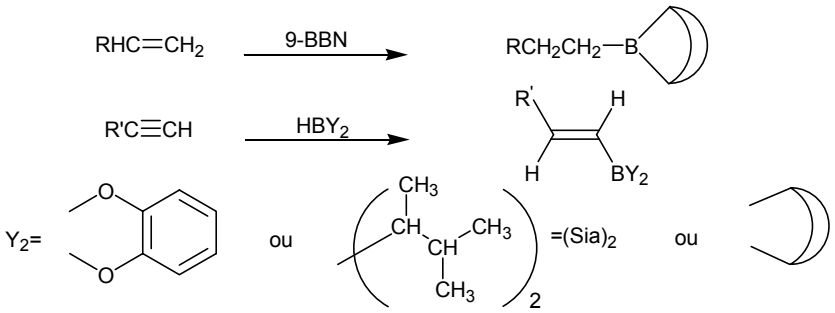


fig. I.17: Exemples d'hydroboration d'alcynes ou d'alcènes

Des variantes à base de Sn ont été décrites mais sont d'un emploi moins fréquent (cf. *fig. I.18*). La réaction de R_3SnH sur un alcène fournit un réactif tétraalkylstannane mixte, à partir duquel le groupe alkyl ajouté ne sera pas nécessairement le seul transféré lors de la réaction de couplage.

---

19 Brown, H. C.; Cole, T. E. *Organometallics* **1983**, *2*, 1316.
20 Tucker, C. E.; Majid, T. N.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3983.
21 Soderquist, J. A.; Hassner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1577.
22 (a) Brown, H. C.; Gupta, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4370.
(b) Brown, H. C.; Imai, T. *Organometallics* **1984**, *3*, 1392.
23 Brown, H. C.; Gupta, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1816.

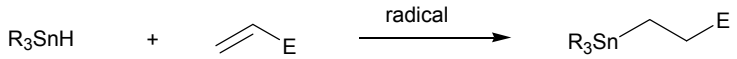


fig. I.18 : Synthèse de tétraalkylstannanes mixtes par action de R_3SnH sur un alcène

De plus, l'addition radicalaire de R_3SnH sur des alcynes monosubstitués présente comme inconvénient de fournir un mélange d'isomères E/Z, ce qui limite l'utilisation de cette méthode de préparation. Afin de pallier à ce problème, une méthode alternative a été développée[24] : elle consiste en l'addition stéréospécifique d'un stannylcuprate sur l'alcyne puis piégeage du produit formé par divers électrophiles (cf. *fig. I.19*).

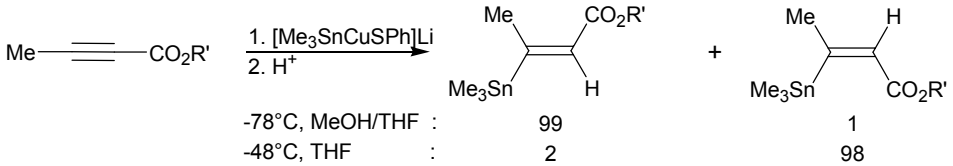


fig. I.19 : Synthèse stéréospécifique d'un stannane par action d'un stannylcuprate

La synthèse de réactifs organométalliques peut également être réalisée *via* des réactions de carbométallation. Ainsi des composés 2,2-diorgano-1-alcénylboranes peuvent être efficacement préparés par bromoboration d'alcynes terminaux, suivie du couplage, catalysé au Pd, du β-bromo-1-alcénylborane avec un organozincique (cf. *fig. I.20*).[25] Le couplage se produit avec rétention de configuration et cette procédure en deux étapes est globalement assimilable à une réaction de carbométallation d'alcynes.[26]

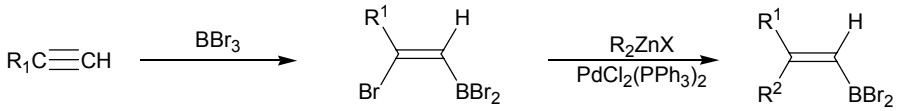


fig. I.20 : Procédure en deux étapes de carboboration d'alcynes

Des exemples de carbozincation intramoléculaire d'alcynes ont également été rapportés dans la littérature. Récemment, *Negishi* a publié le résultat d'études concernant les réactions de carbozincation d'alcènes monosubstitués (cf. *fig. I.21*).[27]

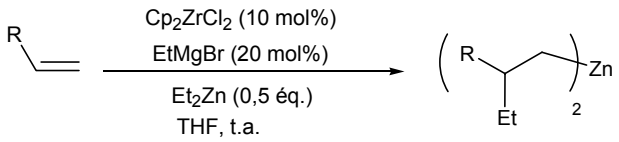


fig. I.21 : Carbozincation d'alcènes monosubstitués

[24] Piers, E.; Chong, J. M.; Morton, H. E. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4905.
[25] Hyuga, S.; Chiba, Y.; Yamashina, N.; Hara, S.; Suzuki, A. *Chem. Lett.* **1987**, 1757.
[26] Satoh, Y.; Serizawa, H.; Miyaura, N.; Hara, S.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1811.
[27] Gagneur, S.; Montchamps, J.-L.; Negishi, E.-I. *Organometallics* **2000**, *19*, 2417.

Enfin, une méthode de stannation d'halogénures organiques catalysée par du Pd a été développée[28] ; une variante au bore est également possible (cf. *fig. I.22*).[29] Cette réaction a donné lieu à des améliorations que nous détaillerons au *chapitre IV*.

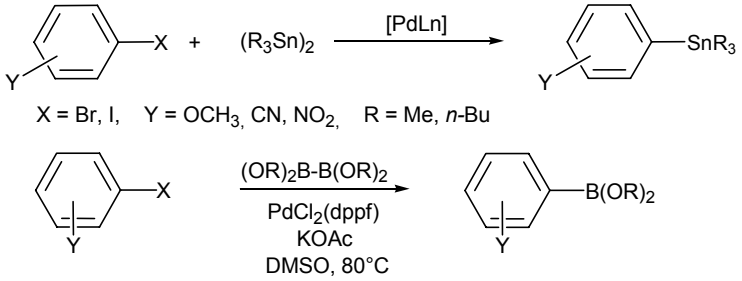


fig. I.22 : Synthèse de stannanes et de dérivés boroniques à partir d'halogénures

I.B.3.3 Autres facteurs

D'autres facteurs permettent de différencier les couplages réalisés avec du B, du Zn ou du Sn. Ainsi les organozinciques sont sensibles à l'humidité et demandent donc une manipulation sous atmosphère inerte. De façon classique, ils sont préparés et utilisés *in situ*. A l'opposé, alors que les di- et triorganylboranes sont relativement sensibles à l'humidité, les acides boroniques sont le plus souvent stables vis-à-vis de l'humidité et de l'oxygène, ce qui autorise leur manipulation sans précaution particulière. De même, les composés organostannanes sont généralement insensibles à l'humidité. Cependant les réactifs et sous-produits (sels d'étain) du couplage de Stille présentent une toxicité certaine, ce qui rend ce couplage moins attrayant que les réactions de Suzuki et Negishi, pour lesquelles la toxicité des produits utilisés est bien moindre.

I.B.4 Couplage de Suzuki

Dans les prochains chapitres de ce mémoire seront évoqués nos principaux résultats concernant le couplage de Suzuki. Afin de mieux cerner le contexte dans lequel s'inscrivent ces études, une présentation plus spécifique du couplage de Suzuki est nécessaire.

I.B.4.1 Cycle catalytique

Le mécanisme des réactions de couplage présenté au *paragraphe I.B.2* est bien entendu valable lors des réactions de couplage de Suzuki. Les intermédiaires R_2-Pd-X et R_2-Pd-R_1 du cycle catalytique de la *fig. I.14* ont d'ailleurs été isolés ou identifiés.[30] Toutefois, contrairement aux autres réactions de couplage, dans l'extrême majorité des couplages de Suzuki, la présence d'une base est indispensable. Ces bases sont le plus généralement des carbonates, des phosphates, des hydroxydes ou des alkoxydes.

[28] Azizian, H.; Eaborn, C.; Pidcock, A. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *215*, 49.
[29] Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508.
[30] Aliprantis, A. O.; Canary, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985.

Plus récemment, des sels de fluor ont été employés avec efficacité lors de couplages. Les bases peuvent être utilisées en solution aqueuse ou en suspension dans des solvants tels que le dioxanne, le DMF ou le DME.

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer le rôle de la base lors du couplage de Suzuki. Ainsi, il a été proposé que les acides boroniques se comportent comme des acides de Lewis avec lesquels une base anionique peut réagir, générant ainsi un « ate-complexe » du bore (cf. *fig. I.23*).

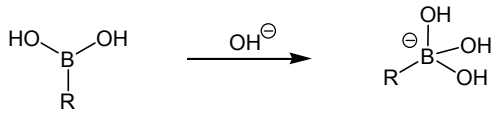


fig. I.23 : Formation d'un « ate-complexe » du bore

La formation du « ate-complexe » permettrait d'augmenter le caractère nucléophile du groupe organique lié à l'atome de bore et faciliterait ainsi la transmétallation.

Avec des bases fluorées, plusieurs « ate-complexes» mono- ou polyfluorés ($RB(OH)_2F^-$, $RB(OH)F_2^-$ ou RBF_3^-) peuvent intervenir en fonction des conditions réactionnelles.[31]

Pour étayer cette hypothèse, diverses études ont montré que les réactions de couplage d'un acide boronique avec un halogénure d'aryle ne se produisent pas à pH = 6,5[32] et sont plus lentes à pH = 7 - 8,5 qu'à pH = 9,5 - 11.[33] Ces valeurs sont à corréler aux pK_A des acides boroniques que l'on peut supposer proches du pK_A de l'acide phénylboronique, à savoir 8,8. Pour pH> pK_A, la formation de l'anion hydroxyboronate est favorisée et permet la transmétallation.

Une autre hypothèse a été avancée pour expliquer le rôle de la base dans la réaction de couplage de Suzuki. Elle se fonde sur l'observation suivante : les réactions de couplage de 1-alcénylborates peuvent se produire, même en l'absence d'une base, lorsque le palladium est substitué par des ligands alkoxy ou acétoxy (cf. *fig. I.24*).[34]

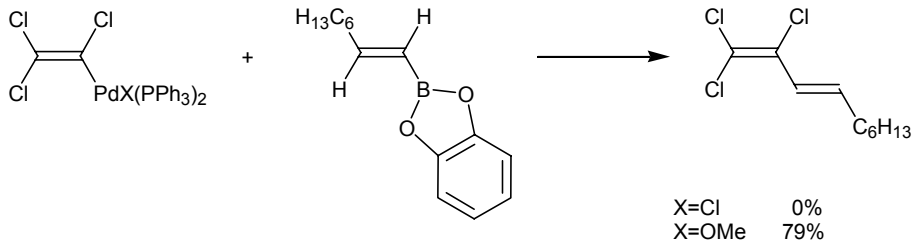


fig. I.24 : Couplage en l'absence de base d'un ester 1-alcénylboronique avec des complexes alkoxy- palladium (II)

[31] Yuchi, A.; Tatebe, A.; Kani, S.; James, T. D. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 509.
[32] Smith, G. B.; Dezeny, G. C.; Hughes, D. L.; King, A. O.; Verhoeven, T. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8151.
[33] Wallow, T. I.; Novak, B. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5034.
[34] (a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suginome, H.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972.
(b) Moriya, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Synlett* **1994**, 149.

De façon similaire, un complexe (hydroxo)palladium décrit par *Alper*[35] permet également d'obtenir le produit de couplage en absence de base[17a] (cf. *fig. I.25*).

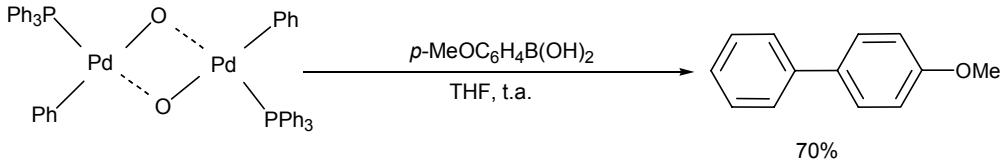


fig. I.25 : Couplage d'un acide boronique aromatique sur un complexe hydroxo palladium(II) en l'absence de base

Or les ligands halogénés des complexes R-Pd(II)-X (X = halogène) sont facilement substitués par les anions alkoxy, hydroxy ou acétoxy.[36] *Suzuki* suggère donc que la base utilisée lors des réactions de couplage sert à générer le complexe R-Pd-OR' sur lequel a lieu la réaction de transmétallation (cf. *fig. I.26*).

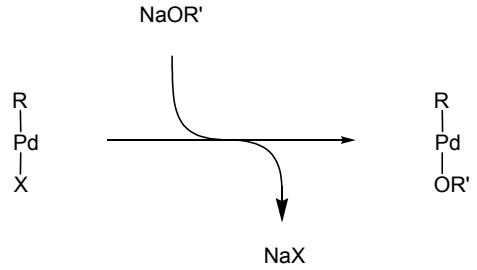


fig. I.26 : Génération d'un complexe R-Pd-OR' par action sur R-Pd-X d'un anion R'O⁻

Il est difficile de trancher entre les deux hypothèses avancées et il est concevable que la base puisse remplir les deux fonctions décrites ci-dessus. Le cycle catalytique simplifié de la réaction de Suzuki peut alors se représenter de la façon suivante (cf. *fig. I.27*).

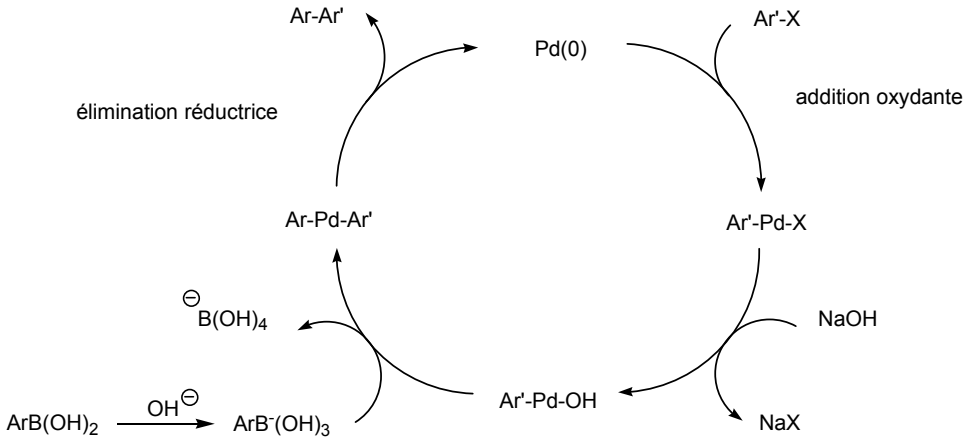


fig. I.27 : Cycle catalytique de la réaction de couplage de Suzuki

[35] Grushin, V. V.; Alper, H. *Organometallics* **1993**, 1890.
[36] Blackburn, T. F.; Schwartz, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 157.

I.B.4.2 Quelques synthèses particulières par couplage de Suzuki

La réaction de couplage de Suzuki a été appliquée à la synthèse de nombreux motifs : des diènes conjugués, des énynes, des cétones, des biaryles …

Nous ne citerons dans ce paragraphe que quelques exemples significatifs.

La réaction de couplage d'un complexe alcénylorganométallique avec un halogénoalcène est une méthode efficace de préparation de diènes conjugués et de polyènes. Bien que ce type de réaction puisse être effectué avec plusieurs familles de composés organométalliques, le couplage de Suzuki présente un attrait certain car les acides (ou esters) alcénylboroniques (de géométrie (E) ou (Z)) sont faciles à synthétiser (cf. *paragraphe I.B.3.2*). Leur couplage avec les 1-halogénoalcènes offre alors une voie d'accès vers une grande variété de diènes ou de polyènes de stéréochimie bien définie. Ce type de couplage s'est révélé efficace pour la synthèse de plusieurs molécules d'intérêt pharmaceutique (Kijanimicine, Rutamycine…) (cf. *fig. I.28*).[37]

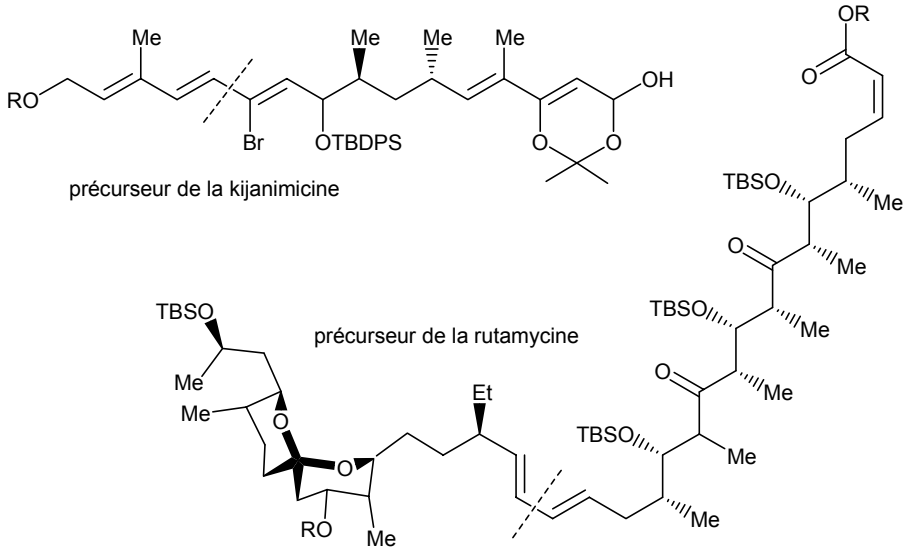


fig. I.28 : Exemples de précurseurs de molécules d'intérêt pharmaceutique dont la structure diénique a été synthétisée par couplage de Suzuki

Les dérivés alkylboroniques peuvent être facilement obtenus par hydroboration d'alcènes et ensuite couplés avec des halogénures d'aryles ou de vinyles. Dans les trialkylboranes, seul un des groupes alkyles primaires peut participer à la réaction de couplage, et la réaction des organoboranes possédant des groupes alkyles secondaires est très lente.[38] C'est pourquoi, les agents d'hydroboration classiques tels que le 9-BBN, le disiamylborane ou le dicyclohexylborane peuvent être utilisés pour cette approche hydroboration-couplage. Cette stratégie utilisant l'hydroboration suivie d'une réaction de couplage a été utilisée dans un grand nombre de synthèses de produits naturels (cf. *fig. I.29*).[39]

[37] (a) Roush, W. R.; Brown, B. B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2162.
(b) Evans, D. A.; Ng, H. P.; Rieger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11446.
[38] Miyaura, N.; Ishiyama, T.; Sasaki, H.; Ishikawa, M.; Satoh, M.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 314.
[39] (a) Uemura, M.; Nishimura, H.; Minami, T.; Hayashi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5402.
(b) Balog, A.; Meng, D.; Kamenecka, T.; Bertinato, P.; Su, D. S.; Sorensen, E. J.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1996**, *35*, 2801.

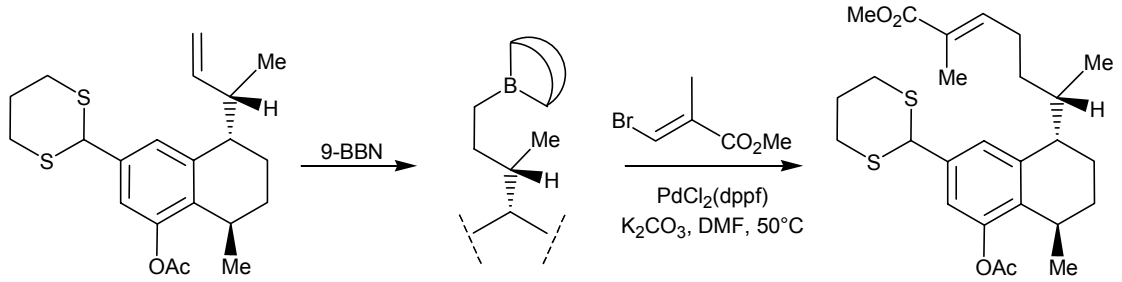


fig. I.29 : Exemple de couplage de dérivés alkylboranes utilisés dans une synthèse de produit naturel (acide dihydroxyserrulatique)

L'emploi des composés alcynylborés lors des réactions de couplage est relativement récent à cause de leur réactivité particulière. En effet, les dérivés alcynylborés sont des acides de Lewis forts et ils sont par conséquent beaucoup plus sensibles.

Ces composés restèrent donc pendant longtemps à l'écart de l'essor du couplage de Suzuki et ce problème fut contourné simultanément en 1995 par les groupes de *Soderquist* [40] et de *Fürstner*[41] qui montrèrent que l'addition de 9-méthoxy-9-BBN à des dérivés métalliques d'alcynes conduit à des complexes méthoxyalcynylborates, substrats à partir desquels il est possible de réaliser une réaction de couplage avec de bons rendements. *Soderquist* a également développé une variante de cette réaction en utilisant le 10-méthoxy-9-oxa-10-bora-[3.3.2]-décane à la place du 9-méthoxy-9-BBN (cf. *fig. I.30*).

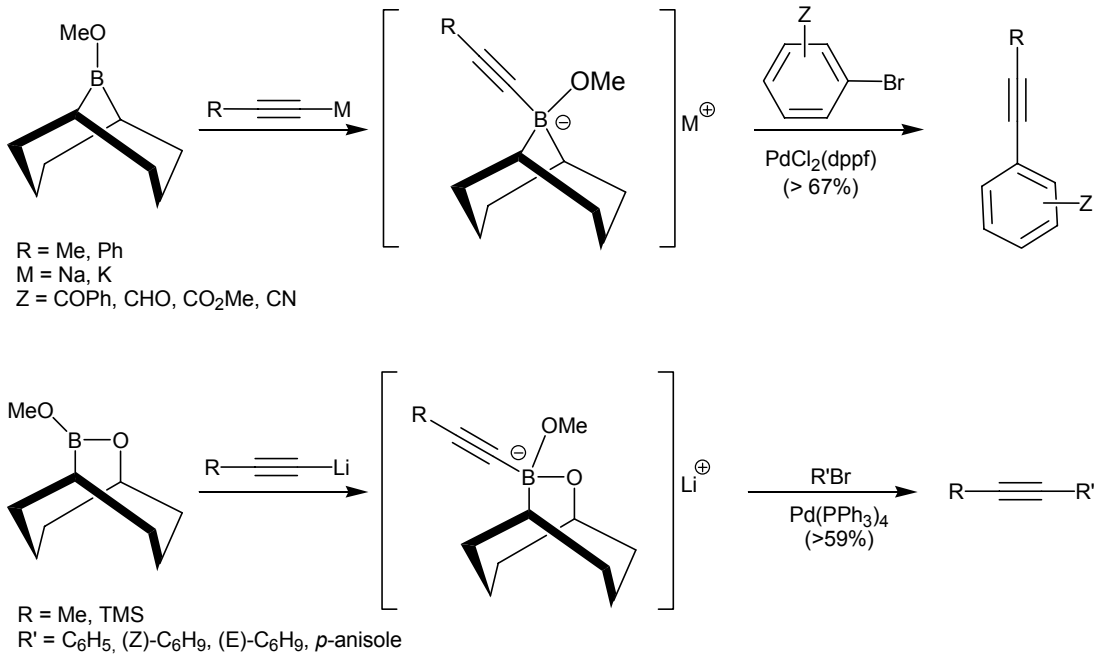


fig. I.30 : Couplage avec des méthoxyalcynylborates ou des méthoxyalcynylborinates

Au laboratoire, a été développé le couplage d'esters alcynylboroniques avec des bromures aromatiques ou vinyliques.[42] Le traitement d'un dérivé alcynyllithié par un trialkoxyborane conduit au

[40] Soderquist, J. A.; Matos, K.; Rane, A.; Ramos, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2401.
[41] Fürstner, A.; Seidel, G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11165.
[42] Castanet, A.-S.; Colobert, F.; Schlama, T. *Organic Lett.* **2000**, *2*, 3559.

dérivé alcynyl(trialkoxy)borate lithié qui subit alors l'étape de transmétallation avec le complexe organopalladé. De bons rendements de couplage sont obtenus avec des halogénures aromatiques désactivés et encombrés (cf. *fig. I.31*).

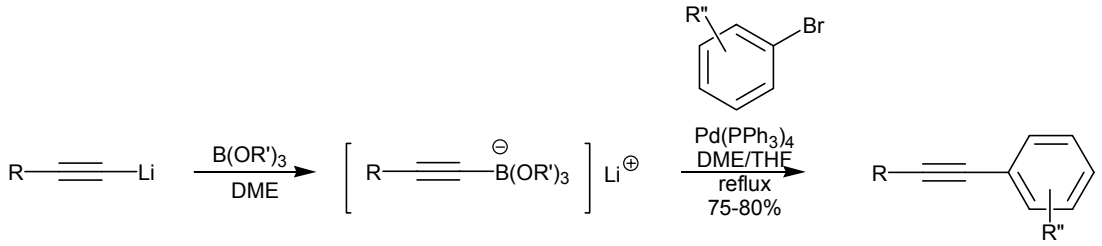


fig. I.31 : Couplage in situ d'alcynyl(trialkoxy)borates lithiés avec des bromures aromatiques

La synthèse de biaryles est le sujet central du travail effectué durant cette thèse. Nous allons donc nous y intéresser particulièrement dans la partie suivante en décrivant les différentes voies d'obtention de biaryles.

I.C Obtention du motif biarylique

I.C.1 Généralités sur le couplage biarylique

Le couplage biarylique est connu depuis plus d'un siècle et fut la première réaction à utiliser des métaux de transition (initialement du cuivre). Il est encore de nos jours une voie de synthèse incontournable en chimie organique.[43] Plus de 700 publications traitant de ce couplage sont ainsi parues au cours des dix dernières années.[44]

Nous verrons dans la suite de cette partie les différentes voies de formation de la liaison aryl-aryle puis nous nous intéresserons à l'obtention de biaryles asymétriques.

I.C.1.1 Formation de liaisons aryl-aryles avec du cuivre

Le premier à avoir effectué un couplage biarylique fut *Ullmann*[45] qui décrivit en 1901 le couplage réducteur d'halogénures aromatiques en présence de cuivre(0). Durant les 70 premières années du 20ème siècle, le cuivre fut pratiquement le seul métal utilisé pour la formation de biaryles, ce métal est encore très utilisé de nos jours.

Traditionnellement le couplage est réalisé vers 200°C afin de former un biaryle et un halogénure de cuivre. Les substituants en *ortho* jouent un grand rôle car comme l'on peut s'y attendre, des groupes générant un encombrement stérique trop important empêchent le couplage. De plus, certains

[43] Sainsbury, M. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 3327.
[44] Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.
[45] Ullmann, F.; Bielecki, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *43*, 2174.

groupements tels que OH, NH_2, NHCOR ou COOH inhibent la réaction. En revanche l'halogénure aromatique est fortement activé par des substituants attracteurs tels que NO_2 ou CHO (cf. *fig. I.32*).[46]

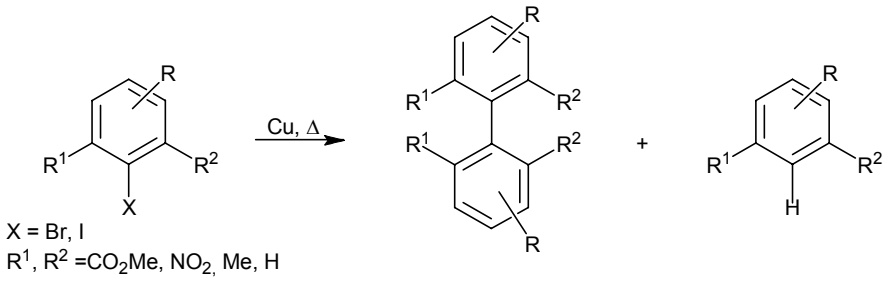


fig. I.32 : Le couplage d'Ullmann classique

Plusieurs voies dérivées ont ensuite été développées. L'étape limitante du couplage classique d'Ullman est l'addition oxydante sur le cuivre, ainsi la formation initiale d'un carbanion arylique permet d'effectuer le couplage dans des conditions plus douces et avec une vitesse de réaction plus élevée. La réaction nécessite une réduction du substrat (formation de carbanion) puis une transmétallation suivi par une élimination réductrice du complexe intermédiaire au cuivre. L'utilisation d'une quantité catalytique de cuivre est possible par cette méthode (cf. *fig. I.33*).[44]

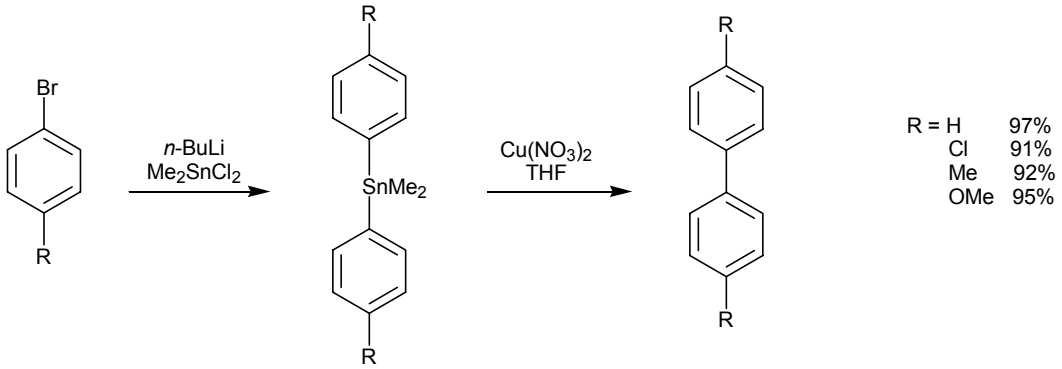


fig. I.33 : Exemple de couplage d'aromatiques à partir de carbanions aryliques

Une autre voie de formation de biaryles passe par un couplage oxydatif catalysé par du Cu(II). Des quantités stoechiométriques ou catalytiques de Cu(II) ont été employées. Cette réaction peut également être réalisée avec du $FeCl_3$ (cf. *fig. I.34*).[47]

[46] (a) Fanta, P. E. *Synthesis* **1974**, *1*,
(b) Fanta, P. E. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 613.
(c) Sainsbury, M. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3327.
(d) Bringmann, G.; Walter, R.; Weirich, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 977.

[47] Rosini, C.; Franzini, L.; Raffaelli, A.; Salvadori, P. *Synthesis* **1992**, 503.

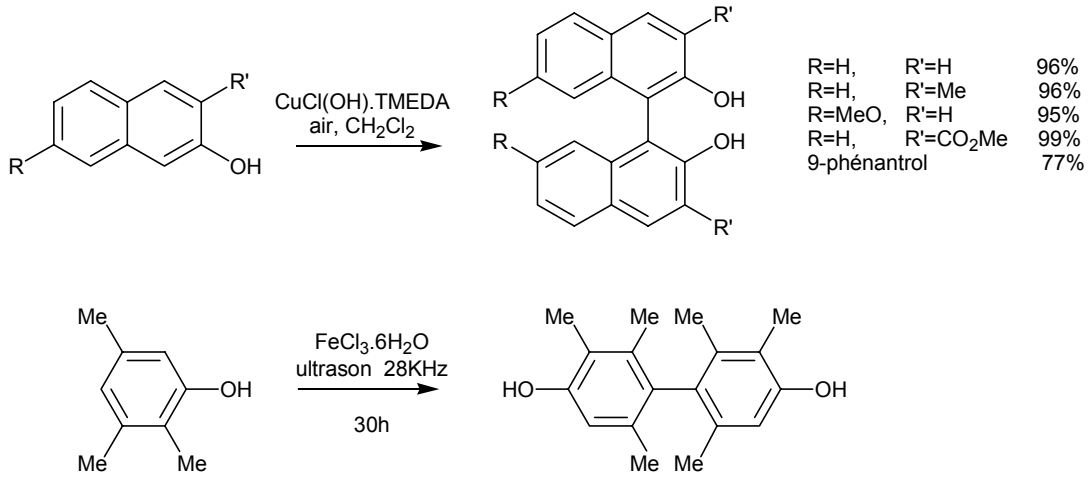


fig. I.34 : Formation de biaryles par couplage oxydatif

Enfin, une dernière voie de formation de biaryles avec du cuivre est la réaction de Pschorr.[48] Cette réaction implique la substitution d'un arène par un radical arylique généré par réduction d'un diazonium en présence de cuivre généralement. Cette réaction qui était connue avant le couplage d'Ullman est limitée par l'obtention du diazonium et par les rendements qui sont généralement modestes (cf. *fig. I.35*).

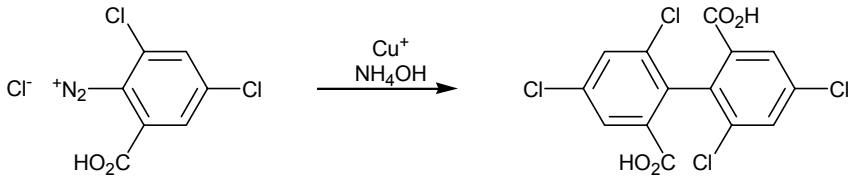


fig. I.35 : Couplage de Pschorr biarylique

Le point faible de ces réactions réside dans le fait qu'elles sont principalement limitées à l'homocouplage. Les couplages dissymétriques sont difficiles par ces méthodes et l'utilisation de nickel ou de palladium a permis de résoudre ce problème.

I.C.1.2 Formation de liaisons aryl-aryles par couplage avec du nickel

La formation de liaisons aryl-aryles par couplage au nickel a tout d'abord été décrite pour l'homocouplage d'halogénures aryliques et s'est avérée très efficace. Initialement, une quantité stoechiométrique de Ni(0) préformée était nécessaire, cette méthodologie fut ensuite étendue à l'utilisation de Ni(II) réduit *in-situ* par un agent réducteur (Zn par exemple) pour donner la forme active de nickel.

Les réactions catalysées au nickel ont été étudiées plus spécifiquement après la découverte par *Kumada* et *Corriu* en 1972 d'une méthode efficace pour la formation de liaisons C-C par couplage de réactifs de Grignard et d'halogénures aromatiques par du nickel en quantité catalytique.[1,2] Le couplage

[48] Pschorr, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ger.* **1896**, *29*, 496.

avec des organomagnésiens a permis de former des biaryles dissymétriques et a donc été utilisé par plusieurs groupes, il a ensuite donné lieu à des modifications.

Negishi reporta ainsi le couplage dissymétrique catalysé par du nickel avec des oganozinciques et des bromures ou iodures aromatiques. Récemment, de gros efforts ont été dirigés vers l'utilisation de cette réaction avec des chlorures aromatiques (cf. *fig. I.36*).[9]

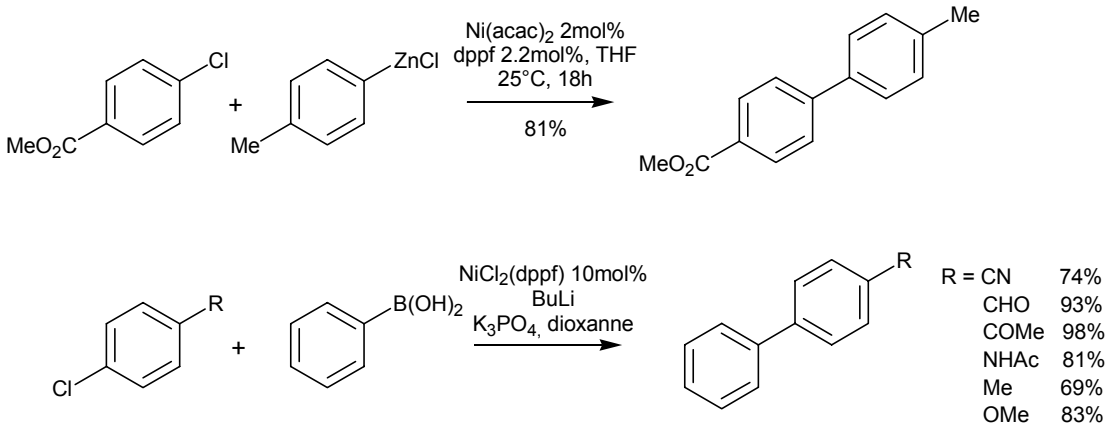


fig. I.36 : Exemples de couplage biarylique avec du nickel

Les réactifs de Grignard et les organozinciques sont les composés offrant la transmétallation la plus aisée, les acides boroniques quant à eux sont moins réactifs. Toutefois, le nickel qui est plus électrophile que le palladium permet le couplage entre des chlorures aromatiques et des acides boroniques avec de bons rendements (cf. *fig. I.36*).[49]

De manière plus marginale des couplages avec des organozirconocènes ont également été décrits.[50]

I.C.1.3 Formation de biaryles par couplage au palladium

I.C.1.3.1 Généralités sur le couplage biarylique catalysé au palladium

L'utilisation du nickel au lieu du cuivre a permis d'augmenter considérablement les possibilités de formation de la liaison aryl-aryle, principalement dû au fait que cette méthode permet la formation de biaryles dissymétriques et qu'elle est compatible avec un grand nombre de groupes fonctionnels. L'utilisation du palladium devrait permettre d'apporter des améliorations supplémentaires.

Dans un premier temps, les résultats des couplages au palladium ont été copiés à partir de ceux obtenus avec le nickel. Les couplages avec des organomagnésiens se sont avérés, dans la plupart des cas, être aussi bons avec le palladium qu'avec le nickel.[51]

[49] Saito, S.; Sakai, M.; Miyaura, N. *Tetrahedron. Lett.* **1996**, *37*, 2993.
[50] Rosa, P.; Mézailles, N.; Mathey, F.; Le Floch, P.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4826.
[51] Minato, A.; Tamao, K.; Hayashi, T.; Suzuki, K.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5319.

Grâce à leur plus grande sélectivité (dû à leur plus faible réactivité), les organozinciques ont été intensément étudiés.[52]

Le succès du palladium pour le couplage biarylique est également dû en grande partie à la possibilité d'utiliser un grand nombre d'autres nucléophiles, principalement des réactifs organométalliques avec des métaux aussi variés tels que du mercure, du silicium, du germanium, du fer, du bismuth, de l'antimoine, du cuivre, du manganèse, du zirconium, de l'étain ou du bore.

Le couplage catalysé au palladium avec les dérivés de l'étain et du bore ont en particulier mené à des méthodes très efficaces et très utilisées. Les réactions respectives de Stille et de Suzuki sont devenues des outils classiques en chimie organique. Nous allons détailler plus précisément les conditions de couplage de Suzuki biarylique.

I.C.1.3.2 Synthèse de biaryles par réaction de Suzuki

Le premier couplage biarylique par réaction de Suzuki a été décrit en 1981 (cf. *fig. I.37*).[12] Depuis cette date, les conditions réactionnelles mises en œuvre ont fait l'objet de nombreuses modifications. L'utilisation de $Pd(PPh_3)_4$ dans le diméthoxyéthane en présence de Na_2CO_3 aqueux correspond actuellement aux conditions réactionnelles les plus courantes.

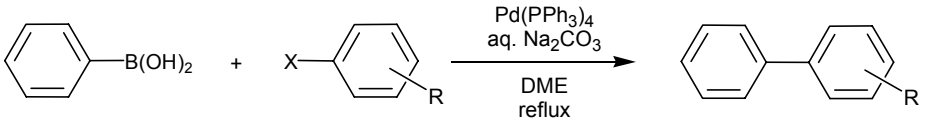


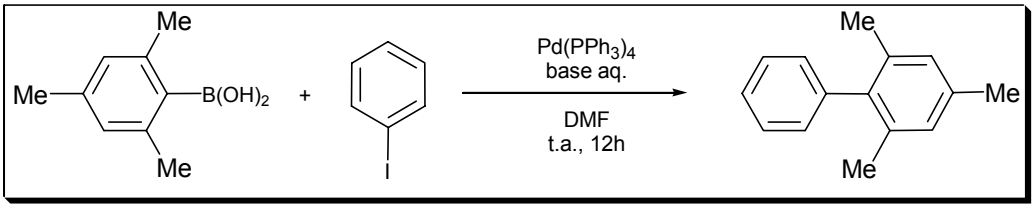
fig. I.37 : Première synthèse de biaryles par couplage de Suzuki

I.C.1.3.2.a Nature de la base utilisée

Des bases aussi variées que Et_3N, $NaHCO_3$, Cs_2CO_3, Tl_2CO_3, K_3PO_4, $Ba(OH)_2$, NaOH, TlOH… ont pu être employées lors de réactions de couplage. Alors que les bases faibles donnent les meilleurs résultats pour le couplage d'acides boroniques peu encombrés, le recours à des bases fortes se révèle favorable au couplage d'acides boroniques encombrés en *ortho*.[53] Ainsi il a été possible d'établir le classement suivant en termes de réactivité[54] : $TlOH > K_3PO_4 > Ba(OH)_2 > NaOH > Cs_2CO_3$ dans l'étude du couplage de l'acide mésitylboronique avec l'iodobenzène (cf. *Tableau I.2*).

[52] Erdik, E.; *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9577.
[53] Watanabe, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Synlett* **1992**, 207.
[54] Anderson, J. C.; Namli, H.; Roberts, C. A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15123.

Tableau I.2 : Comparaison de l'efficacité de différentes bases pour le couplage de l'acide mésitylboronique avec l'iodobenzène



Entrée	Base	Rendement (%)
1	Cs_2CO_3	0
2	K_3PO_4	24
3	$Ba(OH)_2$	10
4	NaOH	5
5	TlOH	68

Par ailleurs, dans certaines occasions, la présence d'une base aqueuse peut se révéler préjudiciable au couplage. Cela peut se produire lorsque le substrat possède des fonctionnalités sensibles aux conditions basiques (par exemple la fonction ester). Dans ce cas, l'emploi de K_2CO_3 en suspension dans le toluène[55] ou d'une base fluorée[56] (CsF, Bu_4NF) permet de limiter les réactions secondaires (telles que la saponification) (cf. *fig. I.38*).

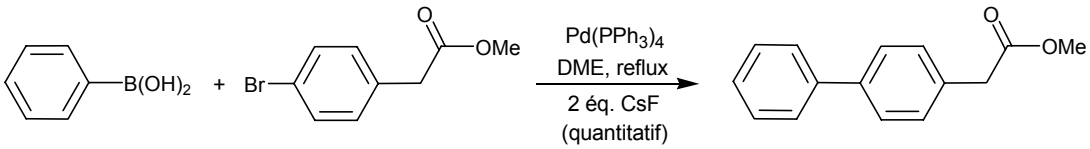
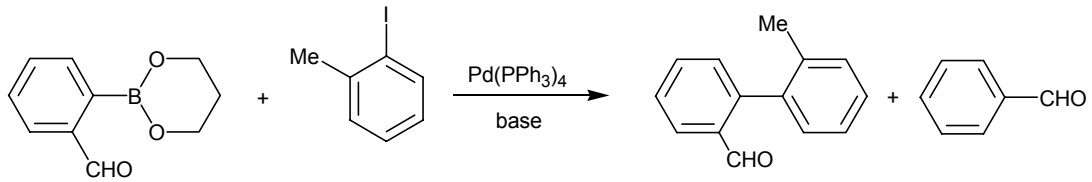


fig. I.38 : Utilisation de sels de fluor dans les réactions de couplage de Suzuki

De même, la présence de certains groupes fonctionnels sur l'acide boronique favorise la réaction de déboronation hydrolytique de l'acide boronique, pénalisant ainsi le couplage. A titre d'exemple, le classement des vitesses de déboronation suivant a été établi (la vitesse de déboronation de l'acide phénylboronique est prise comme référence avec la valeur de (1) : 2,6-diméthoxy (125), 2-F (77), 2-Cl (59), 2-MeO (11), 4-MeO (4,2), 2-Me (2,5), 3-F (2,3), 3-Me (2), 4-F (1,7).[17c,57] La présence d'un groupement formyle en *ortho* est également connue pour accélérer la vitesse de déboronation. Pour de tels substituants, l'utilisation de K_3PO_4 anhydre en suspension dans le DMF constitue une bonne alternative aux bases aqueuses (cf. *fig. I.39*).[17c]

[55] Shieh, W.-C.; Carlson, J. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 379.
[56] Wright, S. W.; Hageman, D. L.; McClure, L. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6095.
[57] (a) Kuivila, H. G.; Nahabedian, K. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2159.
(b) Nahabedian, K. V.; Kuivila, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2167.
(c) Kuivila, H. G.; Reuwer, J. F.; Mangravite, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2666.



Na_2CO_3, DME/H_2O, 80°C	:	54%	39%
K_3PO_4, DMF, 100°C	:	89%	<10%

fig. I.39 : Influence de la base utilisée sur le rendement de couplage d'un ester 2-formylboronique

I.C.1.3.2.b Nature du partenaire de couplage de l'acide boronique

De nombreux substrats peuvent être utilisés comme partenaires de couplage de l'acide boronique. Les plus utilisés sont certainement les iodures et les bromures. Plusieurs couplages avec les triflates ont également été décrits. Le classement des réactivités des halogénures et triflates pour le couplage de Suzuki est le suivant : I>Br>OTf>>Cl. Comme les triflates sont sensibles aux conditions basiques, le couplage a lieu en utilisant des conditions basiques non aqueuses telles que du K_3PO_4 en suspension dans le dioxanne. En outre, le couplage avec les triflates échoue parfois en raison de la décomposition du catalyseur et de la précipitation du palladium au début de la réaction.[58] Il a été suggéré que la triphénylphosphine (ligand du Pd) réagit avec le triflate pour former des sels de phosphonium (cf. *fig. I.40*). L'addition d'un halogénure de lithium (LiBr, LiCl) permet d'éviter cette décomposition.

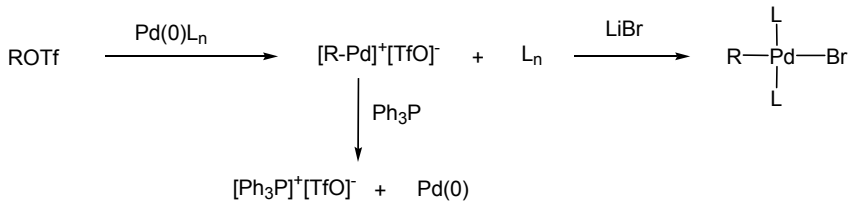


fig. I.40 : Couplage de Suzuki avec les triflates

L'utilisation des chlorures est relativement récente. En effet, l'addition oxydante avec ces substrats est beaucoup plus difficile que celle des iodures et bromures et le recours aux chlorures n'a été possible que grâce au développement de systèmes catalytiques plus performants. Des exemples de systèmes catalytiques développés pour les chlorures sont présentés sur la *figure I.41*.[59]

---

[58] (a) Oh-e, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Synlett* **1990**, 221.
(b) Oh-e, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2201.
(c) Huth, A.; Beetz, I.; Schumann, I. *Tetrahedron* **1989**, 6679.

[59] (a) Beller, M.; Fischer, H.; Herrmann, W. A.; Öfele, K.; Brossmer, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1848.
(b) Gómez Andreu, M.; Zapf, A.; Beller, M. *Chem. Commun.* **2000**, 2475.
(c) Weskamp, T.; Böhm, V. P. W.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *585*, 348.
(d) Bei, X.; Crevier, T.; Guram, A. S.; Jandeleit, B.; Powers, T. S.; Turner, H. W.; Uno, T.; Weinberg, W. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3855.
(e) Old, D. W.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722.
(f) Kwong, F. Y.; Lam, W. H.; Yeung, C. H.; Chan, K. S.; Chan, A. S. C. *Chem. Commun.* **2004**, 1922.
(g) Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020.
(h) Li, G. Y. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 1513.

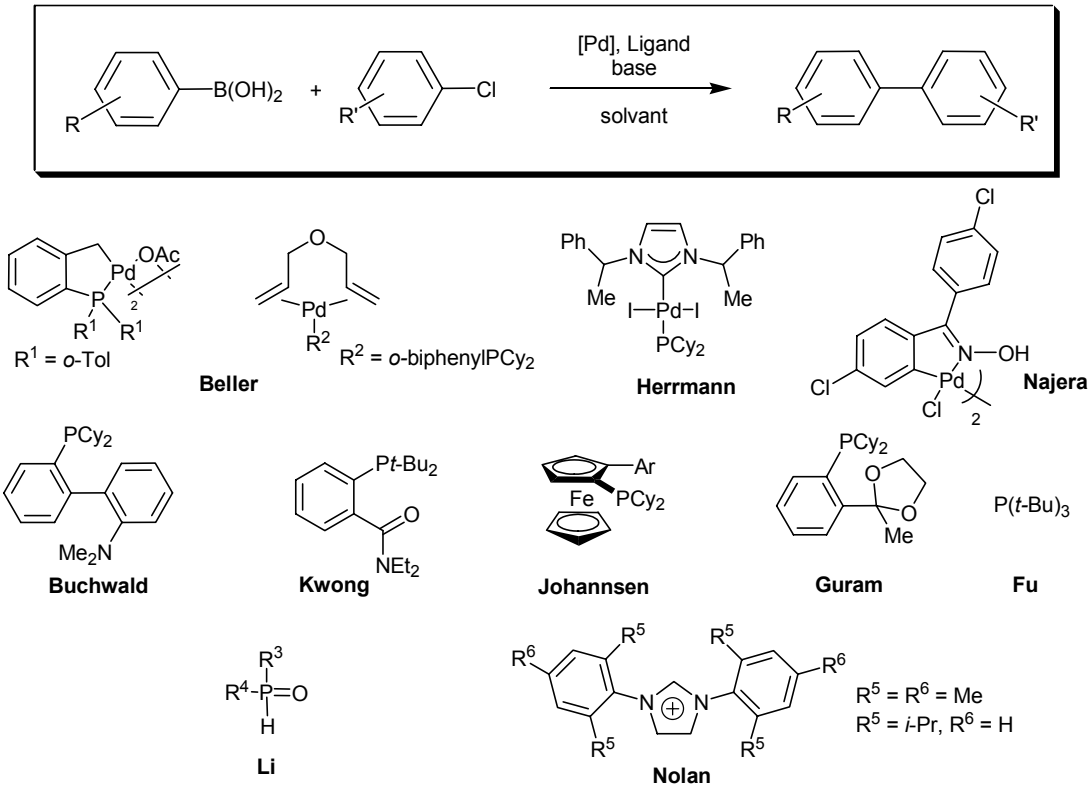


fig. I.41 : Exemples de systèmes catalytiques efficaces pour les couplages avec les chlorures

D'autres fonctionnalités ont pu être utilisées en association avec les dérivés du bore pour le couplage de Suzuki : on peut notamment citer les mésylates[60], les sels d'iodonium[61], les sels de diazonium[62] …

I.C.1.3.2.b Nature du précurseur catalytique

Les catalyseurs basés sur des complexes phosphines-palladium sont les plus utilisés pour le couplage de Suzuki. Dans certains cas, un groupement aryle de la phosphine peut être transféré sur le palladium, il y a alors contamination du produit de couplage attendu par le produit de couplage faisant intervenir le groupe aryle de la phosphine[63] (cf. *fig. I.42*). L'utilisation de ligands tels que la tris(2-méthoxyphényl)phosphine permet de diminuer la formation de ce produit parasite (cf. *fig. I.42*).

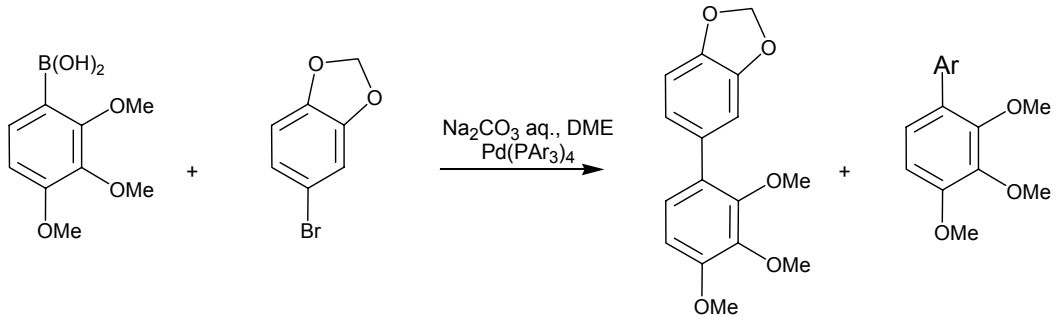
(i) Zhang, C.; Huang, J.; Trudell, M. L.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3804.
(j) Alonso, D. A.; Nájera, C.; Pacheco, M. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5588.

60 Ueda, M.; Saitoh, A.; Oh-tani, S.; Miyaura, N. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13079.

61 Kang, S.-K.; Lee, H.-W.; Jang, S.-B.; Ho, P.-S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4720.

62 Darses, S.; Michaud, G.; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1875.

63 (a) Segelstein, B. E.; Butler, T. W.; Chenard, B. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 12.
(b) Kong, K.-C.; Cheng, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6313.
(c) O'Keefe, D. F.; Dannock, M. C.; Marcuccio, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6679.



Ar = Ph	:	54%	27%
Ar = *o*-$MeOC_6H_5$	:	79%	3%

fig. I.42 : Contamination du produit de couplage par les groupements aryles de la phosphine

Par ailleurs, afin de réaliser les couplages en milieu aqueux, différentes phosphines possédant des substituants hydrosolubles ont été utilisées avec succès lors de réaction de couplage de Suzuki. Parmi ces phosphines, la TTPTS (sodium triphénylphosphino-métatrisulfonate) a certainement été la plus employée.[64] Associée au $Pd(OAc)_2$, elle permet de synthétiser des biaryles avec une excellente efficacité (cf. *fig. I.43*).

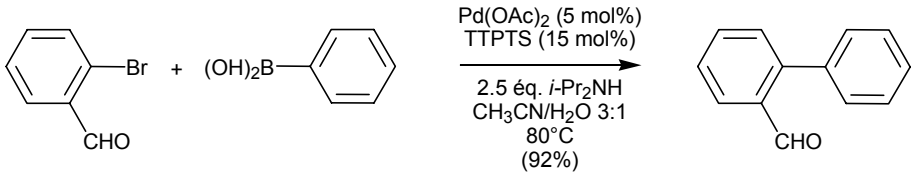
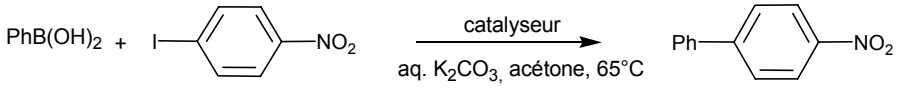


fig. I.43 : Couplage de Suzuki utilisant le système catalytique $Pd(OAc)_2$/TTPTS

En outre de fortes vitesses de réaction ont parfois été observées lors de couplages réalisés à l'aide de catalyseurs au palladium dépourvus de ligands tels que $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2(SEt_2)_2$, $(\eta^3\text{allyl-PdCl})_2$ (cf. *fig. I.44*).[33,65]



$Pd(PPh_3)_4$	8h	23%
$Pd(OAc)_2$	0.75h	98%

fig. I.44 : Couplage au palladium en l'absence de ligand

Des systèmes catalytiques hétérogènes tels que Pd/C[66], Ni/C[67] (sans ajout de ligand) donnent également de bons résultats dans le couplage de Suzuki.

[64] Dupuis, C.; Adiey, K.; Charruault, L.; Michelet, V.; Savignac, M.; Genêt, J. - P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6523.
[65] Zim, D.; Monteiro, A. L.; Dupont, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8199.
[66] Marck, G.; Villiger, A.; Buchecker, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3277.
[67] Lipshutz, B. H.; Sclafani, J. A.; Blomgren, P. A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2139.

Dans le but de synthétiser des biaryles à chiralité axiale, il est nécessaire qu'ils soient substitués sur plusieurs positions *ortho* (généralement au moins trois). Nous allons donc étudier dans la partie suivante la synthèse de ces biaryles encombrés.

I.C.2 Synthèse de biaryles encombrés

Il y a encore peu de temps, la formation des biaryles encombrés restait l'apanage du couplage d'Ullmann.

En 1999, la synthèse d'un biphényle tétra-*ortho*-substitué a été décrite par *Fu*[68] lors de la réaction d'un organozincique avec un chlorure d'aryle en utilisant comme système catalytique $Pd(P(t\text{-}Bu)_3)_2$ (cf. *fig. I.45*).

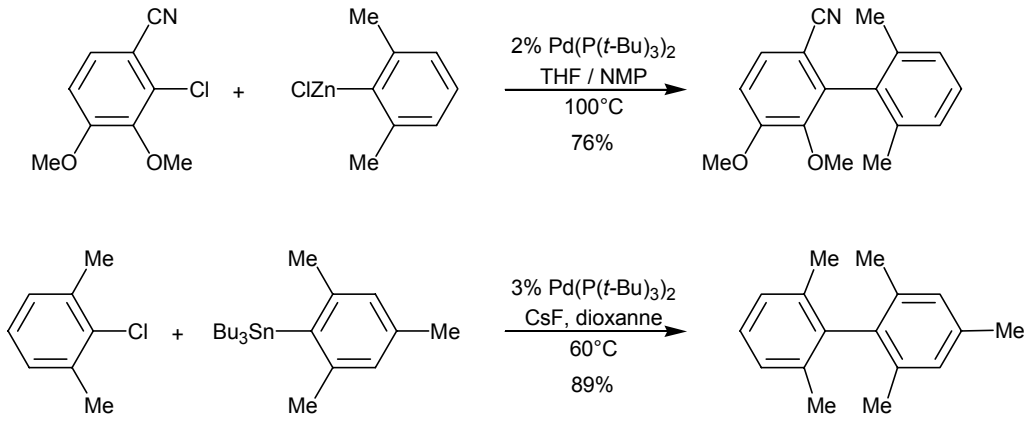


fig. I.45 : Couplages de Negishi et de Stille catalysés par $Pd(P(t\text{-}Bu)_3)_2$

Plus récemment, *Fu*[69] a également appliqué ce système catalytique au couplage de Stille tétra-*ortho*-substitué entre des chlorures d'aryle et des organostannanes (cf. *fig. I.45*).

La plus grande avancée dans le domaine de la synthèse de biaryles encombrés par couplage de Suzuki a été réalisée par *Buchwald*.[70] Plusieurs ligands ont été synthétisés et ce sont les ligands **A** et son analogue diphénylique **B** qui se sont révélés les meilleurs (cf. *fig. I.46*). Un grand nombre de composés biaryliques ont ainsi pu être synthétisés (cf. *fig. I.46*).

De meilleurs résultats ont toutefois été obtenus en utilisant la DPEPhos lors du couplage avec des halogénures aryliques substitués par un groupe attracteur d'électrons en position *ortho* de l'halogène (cf. *fig. I.46*).

[68] Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2719.
[69] Littke, A. F.; Schwartz, L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6343.
[70] Yin, J.; Rainka, M. P.; Zhang, X. X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1162.

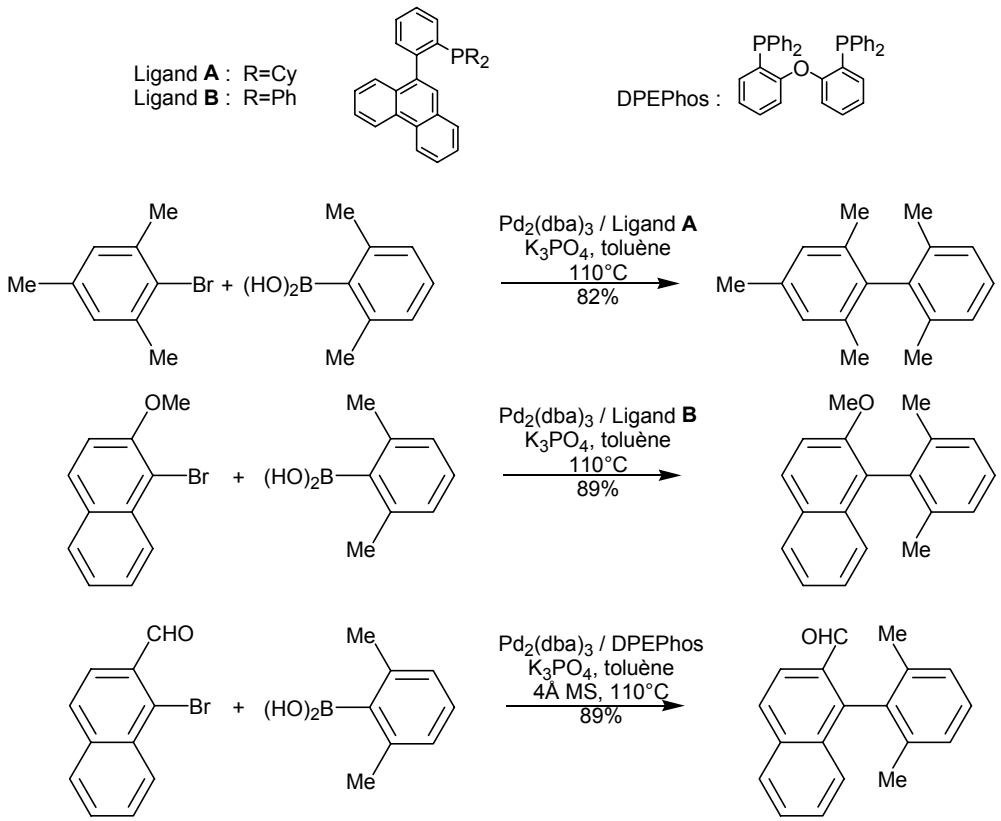


fig. I.46 : Etude de Buchwald sur le couplage de Suzuki de biaryles encombrés

Récemment *Buchwald*[71] a amélioré cette voie de formation de biaryles tétra-*ortho*-substitués en développant le ligand **C** (cf. *fig. I.47*). Des études mécanistiques au sein de son laboratoire avaient permis de montrer que la présence de substituants en *ortho* du cycle ne portant pas de phosphine était importante pour l'activité et la longévité du catalyseur. En effet, la présence de groupes fonctionnels en cette position devrait limiter la formation d'espèces catalytiques moins réactives (palladacycle). De plus, la présence de groupements méthoxy devrait également intervenir en se coordinant avec l'atome de palladium et/ou en augmentant la densité électronique du ligand.

Les couplages réalisés en employant ce ligand **C** ont montré qu'il était très actif et permettait la formation par couplage de Suzuki de biaryles encombrés. Ce ligand **C** a par ailleurs été utilisé dans le cadre de couplages avec des chlorures ou de couplages à température ambiante avec des bromures (cf. *fig. I.47*).

[71] Walker, S. D.; Barder, T. E.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871.

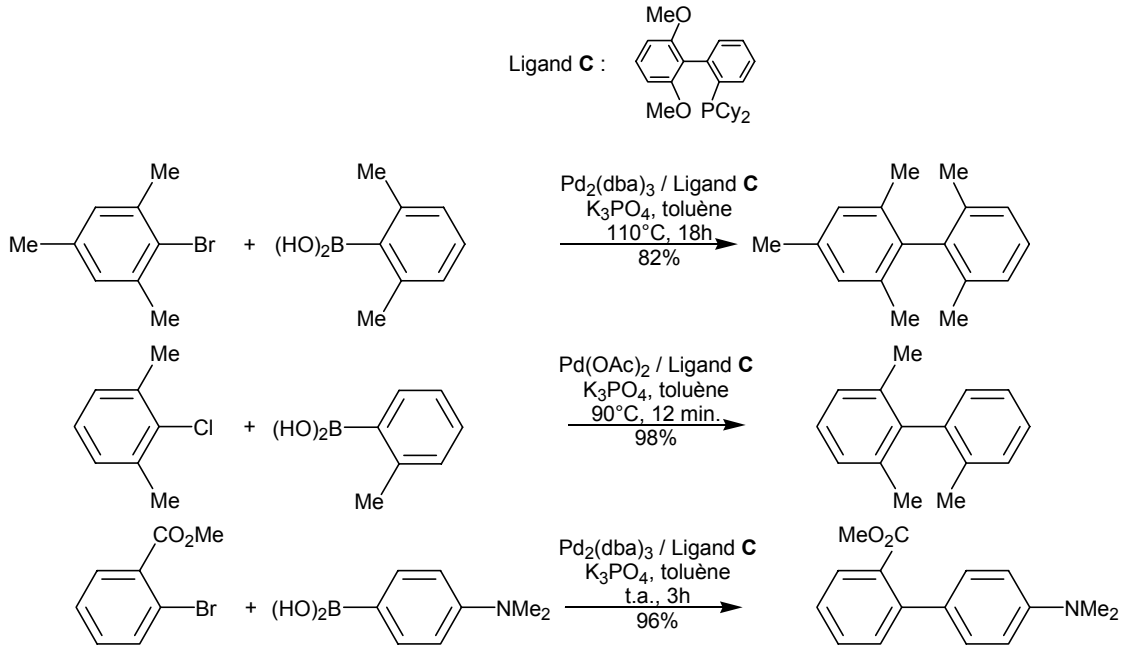


*fig. I.47 : Couplage de Suzuki avec le ligand **C** de Buchwald*

L'obtention de biaryles à chiralité axiale présente un grand intérêt lié à leur présence dans de nombreux composés biologiquement actifs et également dans de nombreux matériaux. Nous nous étions donné comme objectif la formation de tels motifs. Nous allons dans le paragraphe suivant décrire les méthodes employées dans la littérature pour former ces structures.

I.C.3 Obtention du motif biarylique à chiralité axiale

I.C.3.1 Généralités sur les biaryles chiraux

I.C.3.1.1 Rappels sur l'asymétrie

Le phénomène de chiralité se rencontre très souvent dans notre vie quotidienne. Deux objets sont qualifiés de chiraux si, à l'instar de notre main droite et de notre main gauche, ils ne sont pas superposables à leur image dans un miroir. La chiralité (du grec χειρ = main) est également présente au sein des molécules chimiques. Ainsi en est-il de l'acide tartrique dont les deux énantiomères ont été séparés et identifiés pour la première fois par Pasteur en 1848 (cf. *fig. I.48*).

Bien que présentant à première vue de fortes similitudes quant à leur forme, l'objet et son image dans un miroir peuvent, dans la vie quotidienne comme dans le domaine chimique, être cependant très différents. Il suffit pour s'en convaincre d'enfiler successivement la main droite et la main gauche dans un gant droit ! De la même façon que la main droite « reconnaît » son gant droit, l'interaction chimique entre une molécule et un substrat biologique est conditionnée par une reconnaissance de forme

mutuelle. Dans le cas d'une molécule chirale, cette reconnaissance ne peut être vérifiée que pour l'un des deux énantiomères.

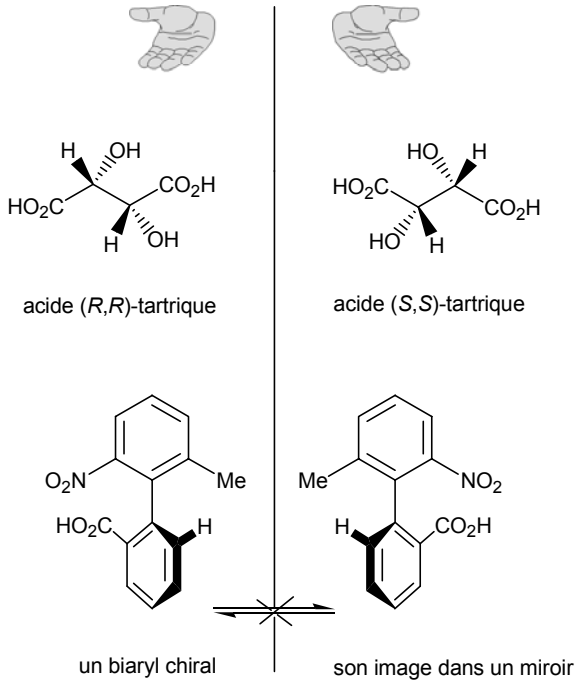


fig. I.48 : Exemples de produits chiraux

La chiralité peut aussi se retrouver parmi les biaryles. Dans le cas le plus fréquent, la barrière de rotation autour de l'axe biarylique est faible. A température ambiante, les deux unités aryliques constituant le biaryle peuvent donc tourner librement l'une par rapport à l'autre autour de l'axe et il n'y a pas de chiralité.

Cependant si les substituants situés en *ortho* de l'axe biarylique génèrent un fort encombrement stérique, la barrière de rotation peut devenir suffisamment élevée pour que les deux unités aryliques se placent dans deux plans différents. Le biaryle est par conséquent chiral, on dit qu'il existe sous la forme de deux atropoisomères (cf. *fig. I.48*). Un minimum de trois substituants est généralement nécessaire pour avoir une barrière à la rotation suffisante à température ambiante.[72]

Avant de présenter plus en détail les différentes voies d'obtention de biaryles chiraux nous allons d'abord rappeler la nomenclature des composés possédant une chiralité axiale.

I.C.3.1.2 Nomenclature des atropoisomères

On définit les atropoisomères comme étant des conformères qui peuvent être isolés sous la forme d'espèces chimiques distinctes et qui ont une rotation restreinte ou bloquée autour d'une liaison simple. Les composés à chiralité axiale ou atropoisomères, sont classés en plusieurs familles

[72] Eliel, E. L.; Wilen, S.H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; John Wiley and Sons : New York, **1994**, pp.1142

principales[73] : les alkylidènecycloalkanes **I-1**, les allènes **I-2**, les biaryles **I-3,** les adamantanes **I-4** et les spiranes **I-5** (cf. *fig. I.49*). La chiralité axiale est par définition la chiralité provenant d'un arrangement non plan de quatre groupements autour d'un axe appelé axe de chiralité, sous condition que A≠B et D≠E.

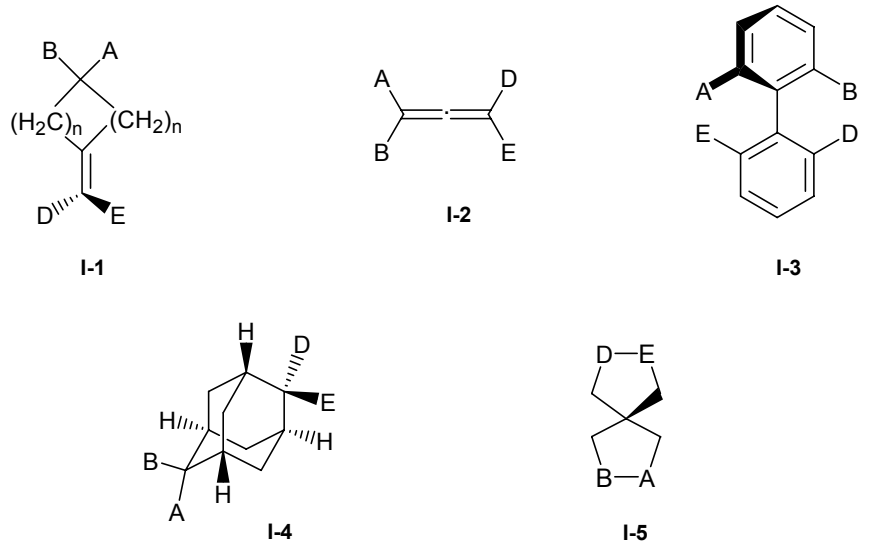


fig. I.49 : Quelques molécules atropoisomères

Pour définir la configuration absolue d'un biphényle[74,72] on utilise la projection de Newman vue de coté. On regarde donc un coté de la molécule selon l'axe biarylique puis on attribue les priorités des substituants en *ortho-ortho'* en suivant les règles de Cahn-Ingold-Prelog. On obtient ainsi sur le cycle le plus proche de l'œil : (1) pour le groupement prioritaire et (2) pour l'autre substituant. De manière identique, on a sur le cycle le plus éloigné de l'œil : (1') pour le groupe prioritaire et (2') pour le second (cf. *fig. I.50*).

Deux nomenclatures ont été développées pour dénommer les biaryles asymétriques. La première est identique à celle utilisée pour décrire les hélices, elle utilise les descripteurs *M* (pour *minus*) et *P* (pour *plus*). Dans cette nomenclature on effectue le trajet le plus court de (1) vers (1'). L'axe biarylique sera noté *P* si on tourne dans le sens des aiguilles d'une montre, il sera noté *M* si on tourne dans le sens inverse (cf. *fig. I.50*).

La deuxième nomenclature utilise les descripteurs (a*R*) et (a*S*) où le « a » signifie axiale. Dans ce cas, la priorité est donnée au cycle le plus proche de l'œil puis on passe au deuxième cycle. On obtient ainsi comme sens de rotation autour de l'axe biarylique : de (1) vers (2) puis (1') et finalement (2'). Si le trajet est effectué dans le sens des aiguilles d'une montre l'axe est noté (a*R*), dans le sens inverse il sera noté (a*S*) (cf. *fig. I.50*).

[73] (a) Oki, M. *Top. Stereochem.* **1983**, *14*, 1.
(b) Krow, G. *Top. Stereochem.* **1970**, *5*, 31.
[74] Cahn, R. S.; Ingold, C.; Prelog, V. *Angew. Chem.* **1966**, *8*, 413.

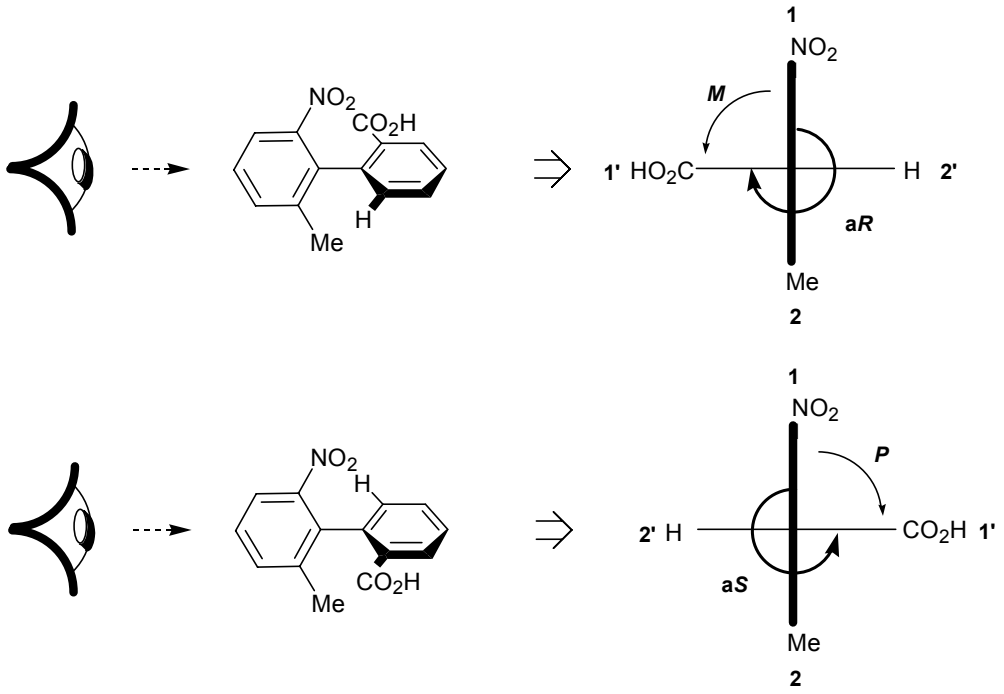


fig. I.50 : Détermination de la configuration absolue

Les correspondances $M \leftrightarrow$ (a*R*) et $P \leftrightarrow$ (a*S*) sont toujours vérifiées. Dans la suite nous n'utiliserons que la nomenclature (a*R*) et (a*S*).

I.C.3.2 Synthèse stéréosélective de biaryles chiraux

Pour toutes les applications précédemment citées, il est essentiel de contrôler la stéréochimie de l'axe biarylique. Historiquement, les premières voies d'obtention de biaryles chiraux ont consisté à synthétiser le racémique puis à dédoubler ce dernier selon différentes méthodes.[75] Ainsi, le premier isolement d'atropoisomères a été réalisé par *Christie* et *Kenner*[76] en 1922. Ils ont décrit une cristallisation diastéréosélective et ont dédoublé les deux énantiomères de l'acide 6,6'-dinitro-dibenzoïque.

Malheureusement, si un seul des deux énantiomères a une application, alors 50% minimum du racémique formé est inutilisable, ce qui constitue l'inconvénient majeur de cette stratégie. Le Gossypol est un très bon exemple de ce concept. Cette molécule, isolée de la graine du gossypium, présente une structure biarylique et en raison de l'encombrement stérique des substituants positionnés en *ortho* sur les unités aryliques, elle peut exister sous la forme de deux énantiomères (cf. *fig. I.51*). L'action biologique de ceux-ci est fort différente : ainsi le (-)-Gossypol freine la production de spermatozoïdes et est à l'étude dans le cadre d'une pilule contraceptive masculine alors que le (+)-Gossypol est toxique.[77] Le

[75] A titre d'exemples, consulter : (a) Kazlauskas, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4953.
(b) Jacques, J.; Fouquay, C. *Org. Synth.* **1988**, *67*, 1.
[76] Christie, G.; Kenner, J. *J. Chem. Soc.* **1922**, *122*, 614.
[77] (a) Wang, N. G.; Zhou, L. F.; Guan, M. H.; Lei, H. P. *J. Ethnopharmacol.* **1987**, *20*, 21.
(b) Waller, D. P.; Bunyapraphatsara, N.; Martin, A.; Vournazos, C. J.; Ahmed Soejarto, D. D.; Cordell, G. A.; Fong, H. H.; Russell, L. D.; Malone, J. P. *J. Androl.* **1983**, *4*, 276.

Gossypol est loin d'être un cas isolé, on peut citer, entre autre, la Vancomycine (antibiotique), que l'on décrira plus en détails au *chapitre IV*, ou la Korupensamine A (anti HIV) (cf. *fig. I.51*).

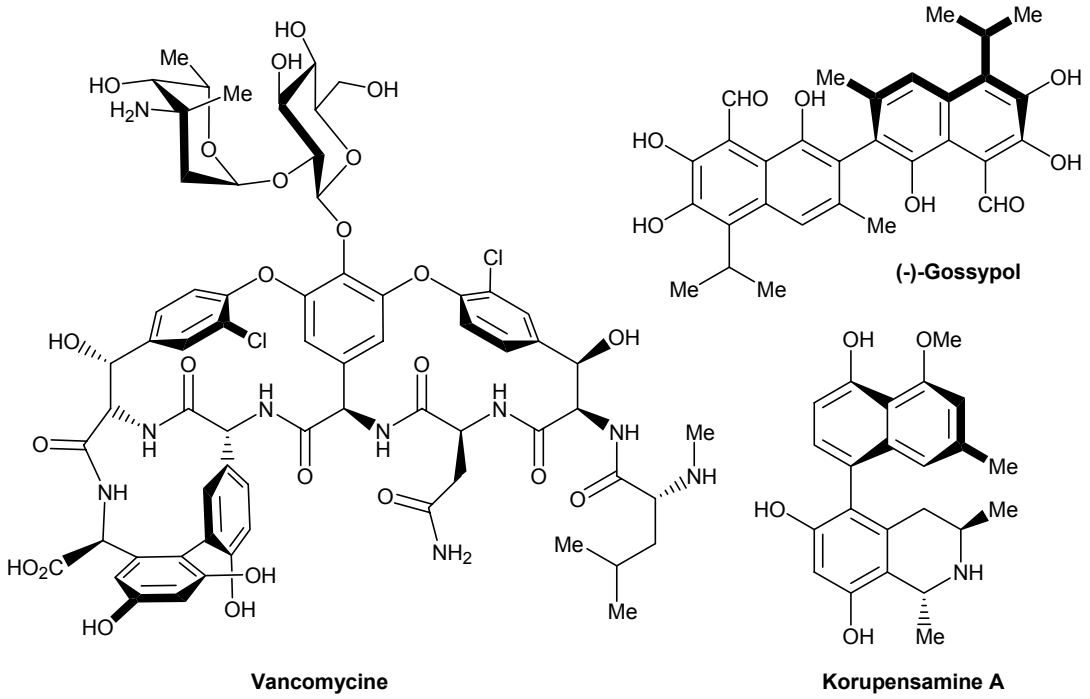


fig. I.51 : Quelques biaryles chiraux d'intérêt pharmaceutique

Pour éviter cet écueil, différentes méthodes de synthèse atropo-stéréosélective ont été développées.[78]

I.C.3.2.1 Substitution nucléophile aromatique

La formation de biaryles chiraux par une réaction stéréosélective a été obtenue pour la première fois par *Meyers* qui a utilisé pour y parvenir une réaction de substitution nucléophile aromatique.

Au cours de cette réaction, initialement développée en série racémique, un arylmagnésien substitue le groupement méthoxy d'un autre aromatique. Afin de faciliter l'addition nucléophile du réactif de Grignard, ce type de réaction nécessite la présence de substituants électroattracteurs en *ortho* du méthoxy. *Meyers* a choisi d'utiliser la fonction oxazoline. En effet outre son caractère fortement électroattracteur, ce groupe fonctionnel présente de nombreux avantages. Ainsi par chélation du Mg, il dirige préférentiellement l'attaque du réactif de Grignard sur le méthoxy situé en *ortho*, générant ainsi une bonne régiosélectivité du couplage lorsque la molécule possède plusieurs fonctions méthoxy (cf. *fig. I.52*). De plus l'oxazoline peut être facilement transformée en d'autres groupements fonctionnels (acide carboxylique, alcool, aldéhyde…).

[78] (a) Bringmann, G.; Breuning, M.; Tasler, S. *Synthesis*, **1999**, 525.
(b) Bringmann, G.; Menche, D. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34,* 615.
(c) Bringmann, G.; Günther, G.; Ochse, M.; Schupp, O.; Tasler, S. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* Herz, W.; Falk, H.; Kirby, G. W.; Moore, R. E.; Tamm, C., Eds; Springer-Verlag : New York, **2001**, Vol.82.

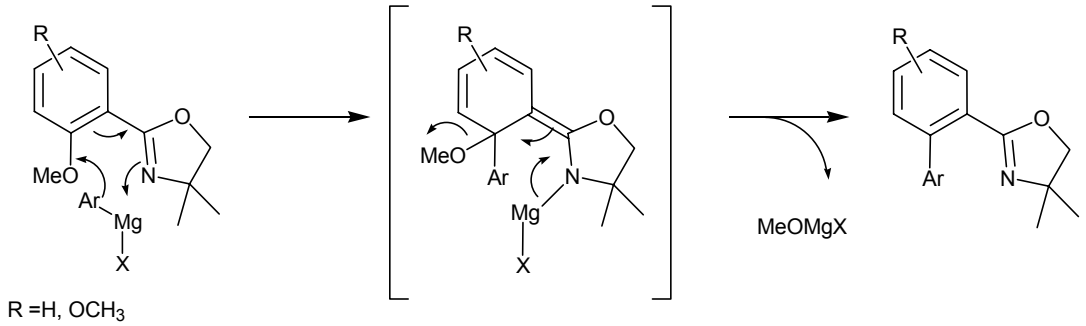


fig. I.52 : Réaction de substitution nucléophile aromatique développée par Meyers

Cette réaction a donné naissance à deux variantes permettant l'obtention stéréosélective de biaryles chiraux.

La première stratégie, décrite par *Meyers*, consiste à utiliser une oxazoline chirale.[79] Elle permet la synthèse de dérivés du binaphtalène avec de bons excès diastéréomériques (cf. *fig. I.53*).

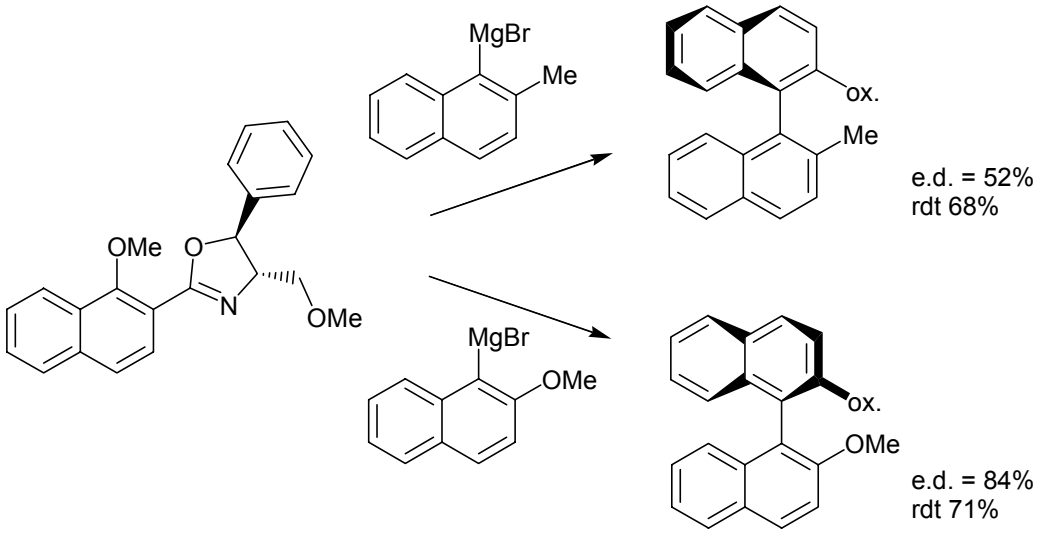


fig. I.53 : Réaction de substitution nucléophile aromatique asymétrique développée par Meyers

Lors de ces réactions, la diastéréosélectivité observée résulte de la combinaison d'effets stériques et électroniques. Ainsi *Meyers* postule la formation des intermédiaires réactionnels suivants (cf. *fig. I.54*).

[79] (a) Meyers, A. I.; Lutomski, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 879.
(b) Meyers, A. I.; Himmelsbach, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 682.

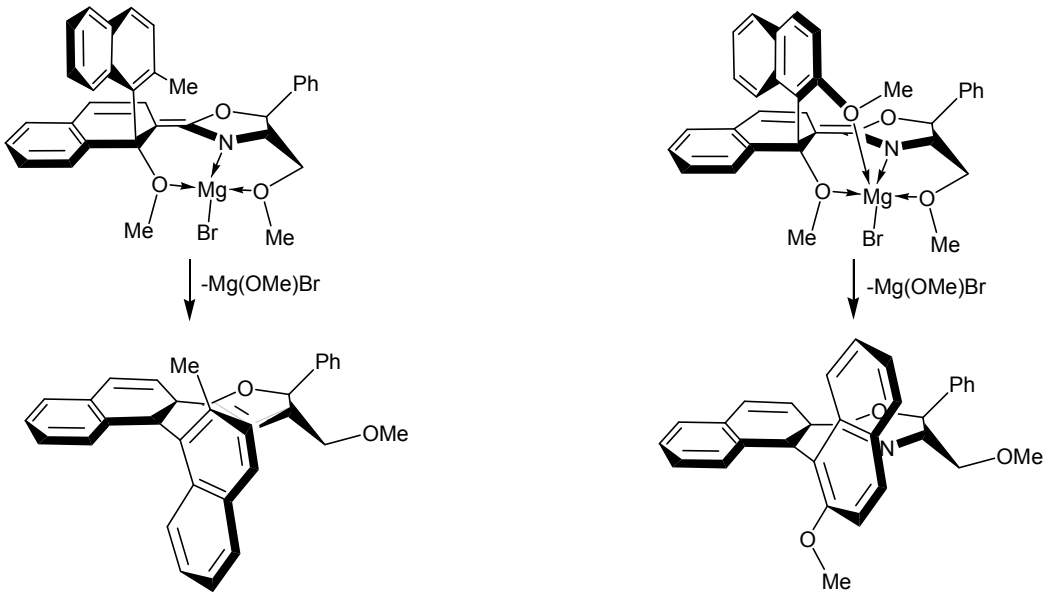
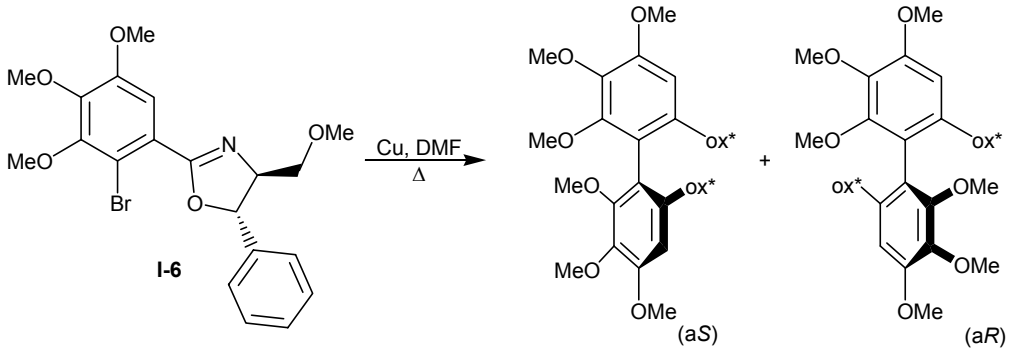


fig. I.54 : Intermédiaires réactionnels proposés par Meyers lors des réactions de SNAr asymétriques

L'ion Mg^{2+} est chélaté par le doublet de l'azote de l'oxazoline et par ceux des groupements méthoxy, ce qui rigidifie la structure de l'intermédiaire réactionnel. Le groupement $-CH_2OMe$ de l'oxazoline protège la face inférieure de l'oxazoline d'une attaque nucléophile. L'attaque nucléophile du magnésien se fait préférentiellement sur la face supérieure de l'aryle oxazoline. Pour le bromure de 2-méthyl-1-naphtylmagnésium, le positionnement du cycle naphtalénique à une distance maximale du phényle en position 5 de l'oxazoline est favorisé. La perte de Mg(OMe)Br à partir de cet intermédiaire réactionnel conduit au produit final observé. Mais lors de l'utilisation du bromure de 2-méthoxy-1-naphtylmagnésium, la chélation du Mg par le méthoxy est plus forte que la répulsion stérique entre le naphtalène et le phényle de l'oxazoline, ce qui conduit à la formation de l'autre diastéréomère.

Dans un cas, *Meyers* a de plus réussi à améliorer l'excès diastéréomérique par chauffage. En effet, il a constaté par analyse RMN que la bromooxazoline **I-6** est entièrement consommée après une heure de réaction. Dans ce cas le rapport (a*S*)/(a*R*) est de 62:38. Par contre si le mélange est maintenu au reflux de la DMF, l'excès diastéréomérique en composé a*S* augmente avec le temps. Ainsi après 40 heures l'équilibre est atteint avec un rapport (a*S*)/(a*R*) de 93:7 (cf. *fig. I.55*).[80]

[80] Nelson, T. D.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3259.



	(aS)	(aR)
t= 1h :	62	38
t=40h :	93	7

fig. I.55 : Enrichissement diastéréomérique par chauffage

Les substituants en *ortho* sont responsables de la stabilité thermique de la conformation du biphényle : plus les interactions stériques de ces groupes sont élevées, plus la racémisation demande un niveau d'énergie élevé. Ainsi, le biphényle étudié par l'équipe de *Meyers* possède en 6,6' des groupes méthoxy avec lesquels il est possible par chauffage de franchir la barrière de rotation autour de l'axe biarylique. De plus, alors que dans la majorité des cas le chauffage engendre une racémisation du biaryle, dans le cas étudié la stéréochimie des oxazolines permet d'obtenir un enrichissement diastéréomérique.

Cram a également développé une version asymétrique de la réaction de substitution nucléophile aromatique.[81] L'induction asymétrique est obtenue en utilisant comme groupe partant des alkoxy chiraux dérivant d'alcools issus de substances naturelles (L-menthol, quininol, quinidinol…) (cf. *fig. I.56*).

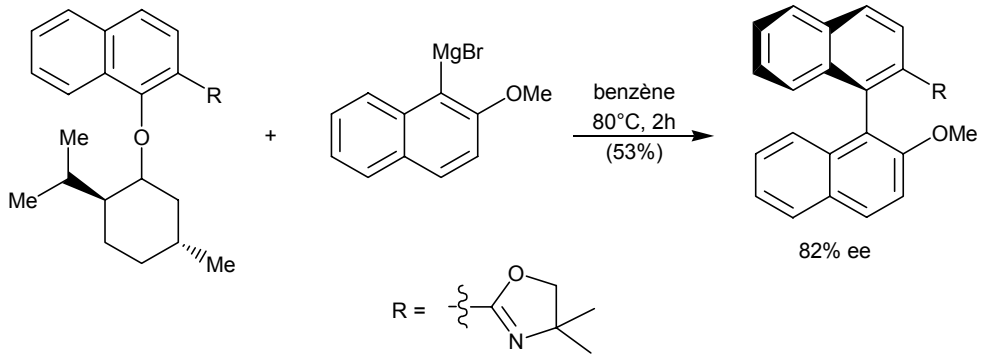


fig. I.56 : Synthèse énantiosélective de dérivés de binaphtalène selon la procédure développée par Cram

Lors de cette réaction, la meilleure efficacité de transfert chiral (définie par *Cram* par la relation (% rdt chimique × % ee) / 100) est obtenue avec le L-menthol.

Comme lors des substitutions nucléophiles aromatiques développées par *Meyers*, la chélation du Mg associée à différents effets stériques est proposée pour expliquer la stéréochimie observée (cf. *fig. I.57*).

[81] (a) Wilson, J. M.; Cram, D. J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4930.
(b) Wilson, J. M.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 881.

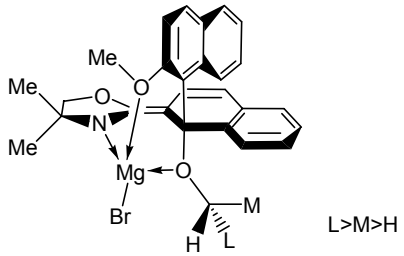


fig. I.57 : Intermédiaire réactionnel postulé par Cram

I.C.3.2.2 Couplages intramoléculaires atroposélectifs

Dans certains couplages biaryliques, la position des deux unités aryliques à coupler peut être dans un premier temps préfixée au moyen d'une « agrafe » reliant les deux entités (cf. *fig. I.58*). Ce procédé présente plusieurs avantages. En effet, lors du couplage, une concurrence sévère peut parfois exister entre la formation du produit de couplage croisé attendu et celle des produits d'homocouplage aryliques. La préfixation des deux aryles permet alors de favoriser le couplage croisé. Par ailleurs, lorsqu'il y a compétition entre plusieurs sites de réaction sur un même aryle, l'introduction d'une agrafe peut permettre d'améliorer la régiosélectivité du couplage.

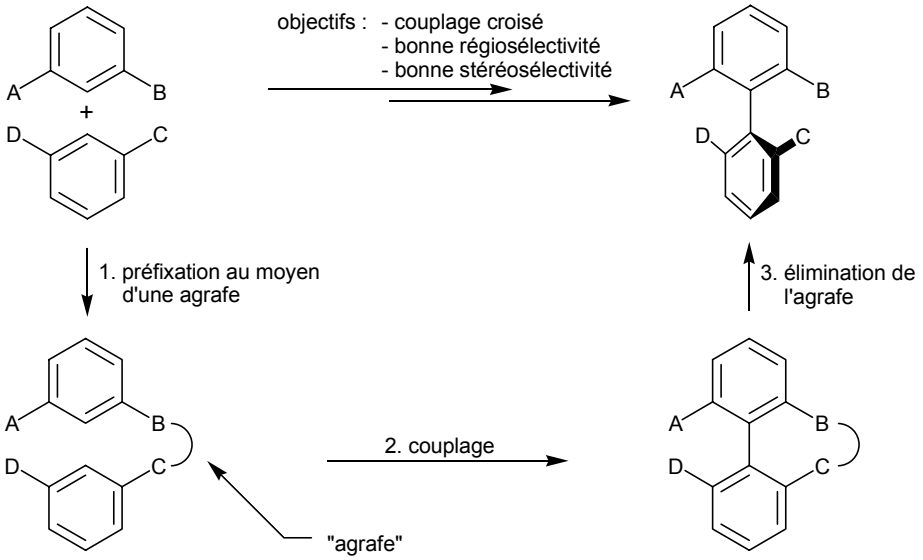


fig. I.58 : Principe du couplage utilisant une agrafe

Mais l'avantage le plus important de « l'agrafe » est de pouvoir influencer le cours stéréochimique de la réaction.

Schématiquement deux cas de figure peuvent se présenter : (i) l'agrafe possède une information chirale, (ii) elle en est dépourvue. Ces deux situations ont été rapportées dans la littérature.

I.C.3.2.2.a Couplage en présence d'une agrafe chirale

Cette stratégie a été appliquée à plusieurs réactions de couplage. Ainsi *Miyano*[82] a synthétisé des biaryles optiquement enrichis en utilisant une agrafe chirale, qui est éliminée à l'issue du couplage. Les aryles à coupler sont reliés par une réaction d'estérification avec un diol chiral. La réaction de couplage est réalisée selon la méthode d'*Ullmann*. L'auxiliaire chiral est récupéré par hydrolyse (cf. *fig. I.59*).

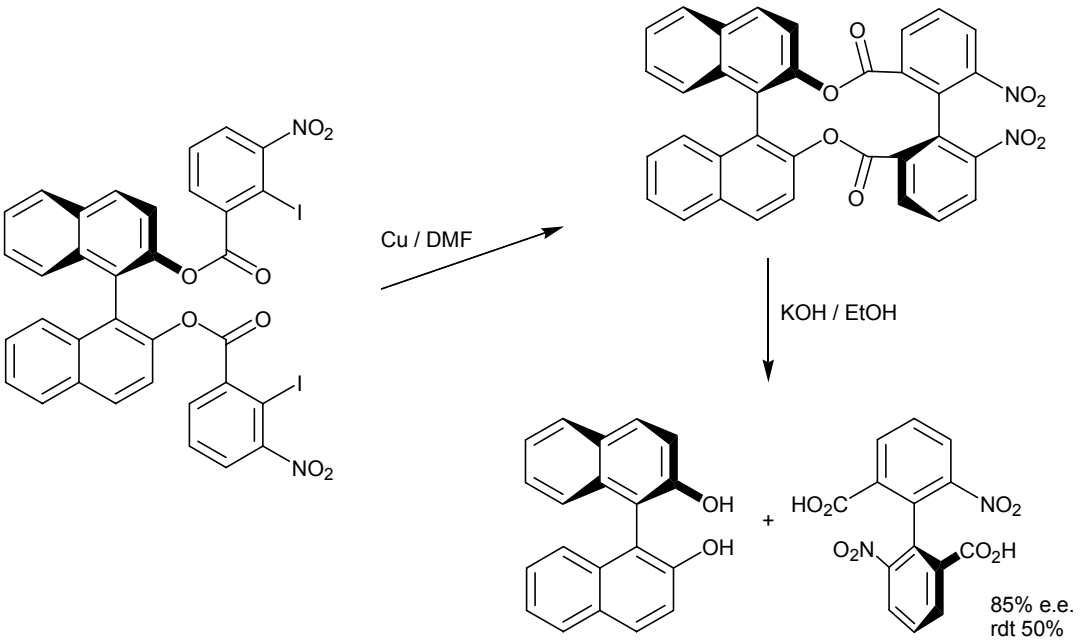


fig. I.59 : Couplage asymétrique d'Ullmann réalisé par Miyano

De nombreux inducteurs de chiralité ont été essayés (1,2-diphényl-1,2-éthanediol, 1,2-bis-(éthoxy-carbonyl)-1,2-éthanediol…), mais le BINOL est le seul qui donne des excès énantiomériques élevés. Les contraintes liées à la formation d'un cycle à 12 éléments comprenant deux unités biaryliques connectées entre elles en position *ortho-ortho*' par un pont -COO- favorise un arrangement en double hélice des entités biaryliques. Cette géométrie conduit au produit de couplage observé. La formation de l'autre diastéréoisomère est défavorisée en raison des fortes répulsions stériques.

Sur le même principe, différentes agrafes chirales ont également été utilisées lors de la formation de biaryles par couplage de type oxydatif réalisé par *Lipshutz* (cf. *fig. I.60*).[83]

---

[82] (a) Miyano, S.; Fukushima, H.; Handa, S.; Ito, H.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 3249.
(b) Miyano, S.; Handa, S.; Shimizu, K.; Tagami, K.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 1943.

[83] (a) Lipshutz, B. H.; Kayser, F.; Liu, Z.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.*.**1994**, *106*, 1962.
(b) Lipshutz, B. H.; Liu, Z.-P.; Kayser, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5567.
(c) Lipshutz, B. H.; James, B. J.; Vance, S.; Carrico, I. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 753.

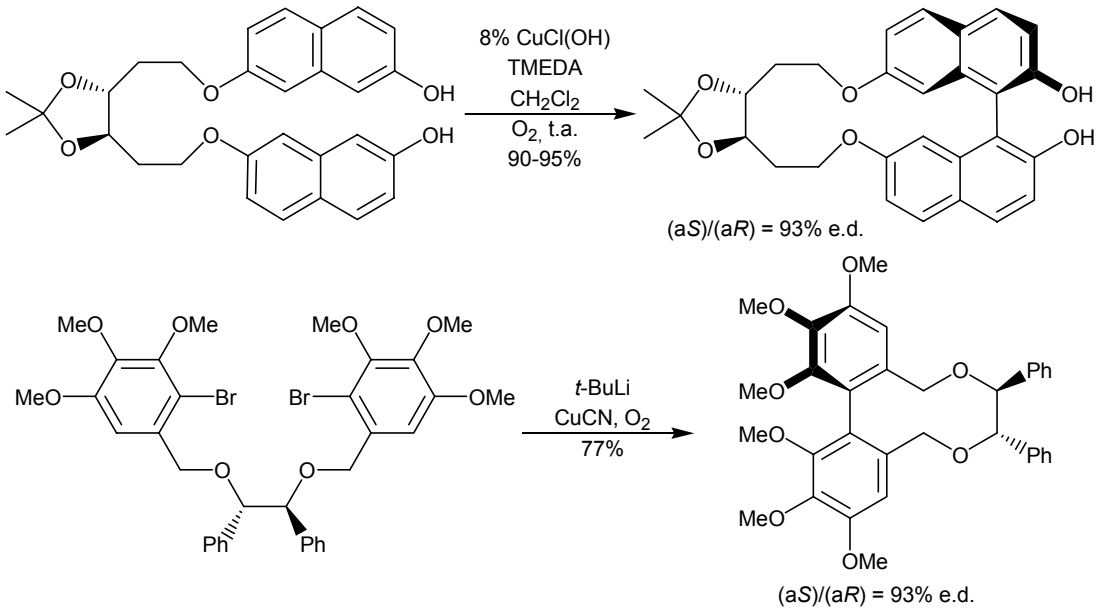


fig. I.60 : Synthèse diastéréosélective de biaryles avec une agrafe chirale

I.C.3.2.2.b Couplage en présence d'une agrafe achirale

Des synthèses énantiosélectives de biaryles chiraux peuvent être réalisées même en l'absence d'information chirale sur l'agrafe. Ainsi *Bringmann* a utilisé comme agrafe une lactone et a montré que le clivage de cette fonction par différents nucléophiles (alcoolates, hydrures…) permettait d'accéder de façon stéréosélective aux biaryles. Dans les études décrites par *Bringmann*,[78] l'induction asymétrique lors du clivage de la lactone peut provenir : (i) soit de centres asymétriques présents sur les entités aryliques permettant alors l'utilisation de nucléophiles achiraux (cf. *fig. I.61*), (ii) soit de l'emploi de nucléophiles chiraux lorsque le biaryle « agrafé » est achiral (cf. *fig. I.62*).

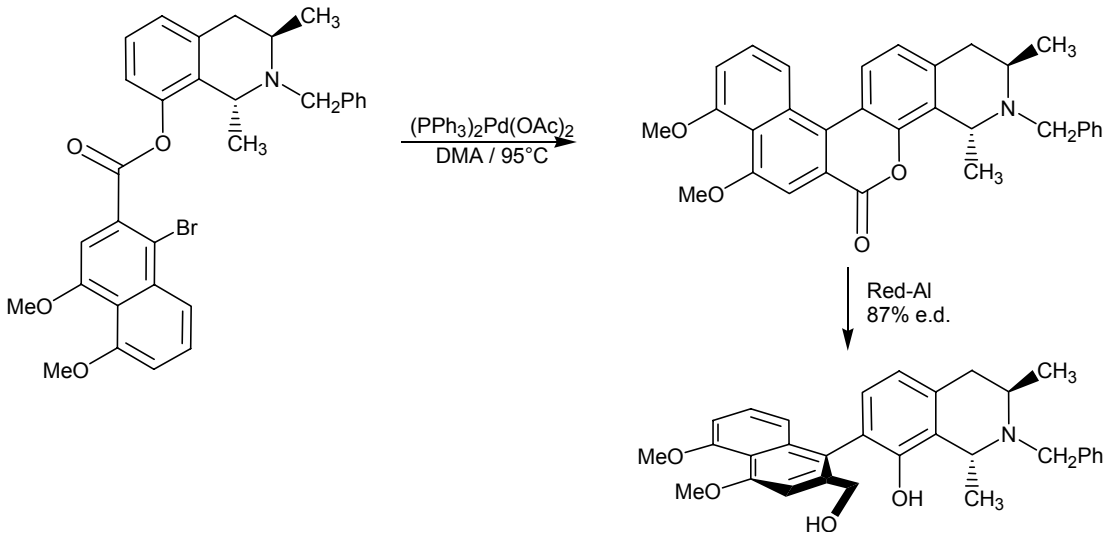
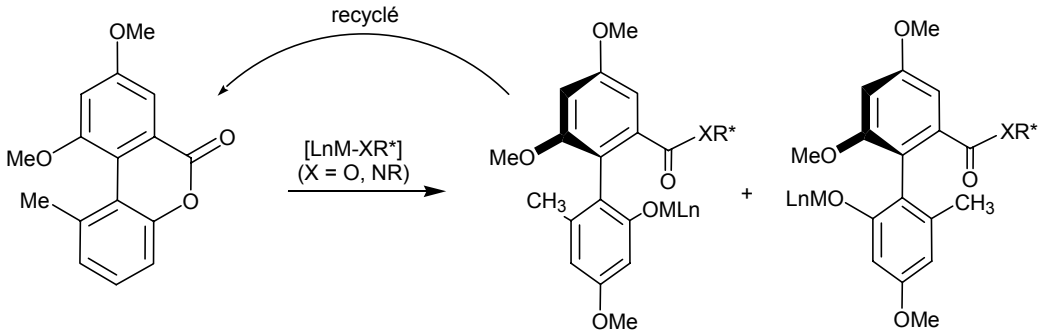


fig. I.61 : Formation de biaryles optiquement enrichis par ouverture d'une lactone au moyen d'un nucléophile achiral

S'il n'y a pas d'autre centre stéréogénique que l'axe biarylique, les molécules existent sous la forme de lactones achirales. L'ouverture de ces substrats par un nucléophile chiral permet la synthèse diastéréosélective des biaryles. L'avantage de former des diastéréoisomères réside dans le fait qu'ils peuvent être séparés. L'atropoisomère non désiré peut être retransformé en lactone initiale, tandis que l'alcoolate chiral est récupéré (cf. *fig. I.62*).



[LnM-XR*] = K-(+)-mentholate	:	26	74
[LnM-XR*] = K-(S)-1-phényléthylamide	:	95	5

fig. I.62 : Formation de biaryles optiquement enrichis par ouverture d'une lactone au moyen d'un nucléophile chiral

I.C.3.2.3 Couplage oxydatif utilisant des sels de cuivres et des amines chirales

Une version asymétrique du couplage oxydatif au cuivre a été développée, pour cela, une amine chirale est ajoutée (la spartéine, des dérivés de la proline). Cette voie de couplage donne de bons rendements (>67%) et de bons excès énantiomériques (>59%) pour la formation de binaphtols (cf. *fig. I.63*).[84]

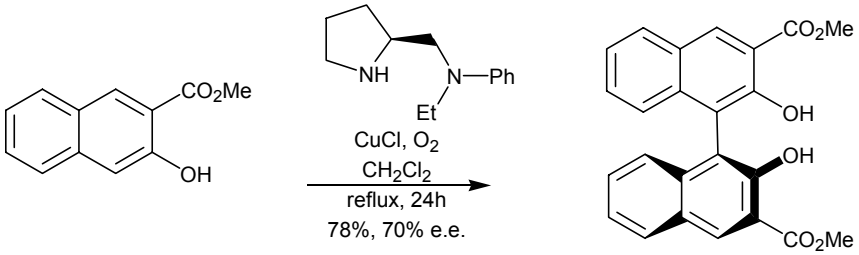


fig. I.63 : Exemple de couplage asymétrique oxydatif avec des sels de cuivre

Toutefois, cette réaction est principalement limitée à l'homocouplage, des couplages dissymétriques ont également été décris mais le rendement chute (45%).[85]

[84] (a) Nakajima, M.; Kanayama, K.; Miyoshi, I.; Hashimoto, S. – I. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9519.
(b) Nakajima, M.; Miyoshi, I.; Kanayama, K.; Hashimoto, S. – I.; Noji, M.; Koga, K *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2264.

[85] Smrcina, M.; Poláková, J.; Vyskocil, S.; Kokovsky, P. *J. Org. Chem.***1993**, *58*, 4534.

I.C.3.2.4 Couplage avec un catalyseur ligandé par des phosphines chirales

Le premier couplage biarylique asymétrique utilisant un catalyseur ligandé par des phosphines chirales a été effectué par réaction d'un magnésien avec un bromure arylique. Plusieurs groupes[86] ont étudié ce couplage asymétrique en testant différents ligands et les inductions asymétriques observées varient très fortement d'une phosphine à l'autre ! (cf. *fig. I.64*)

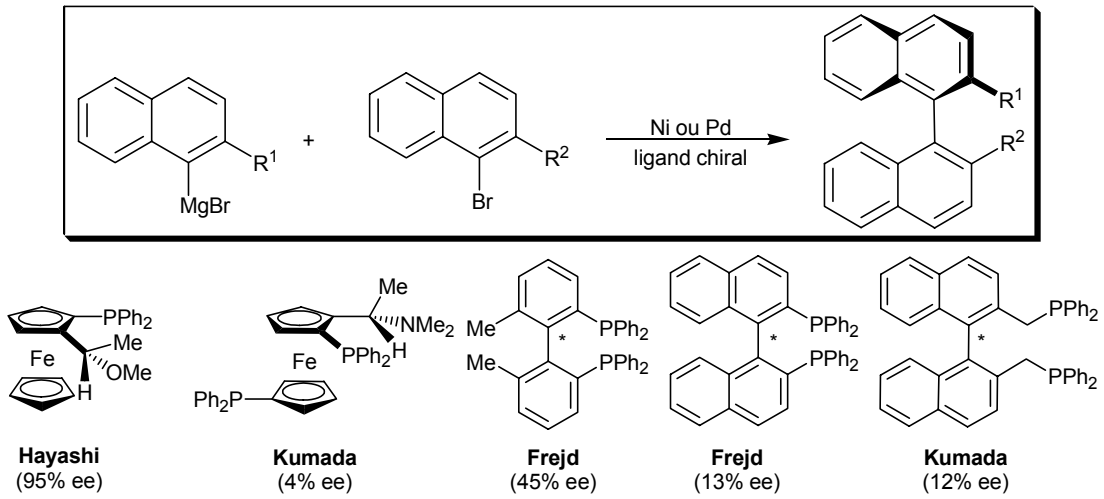
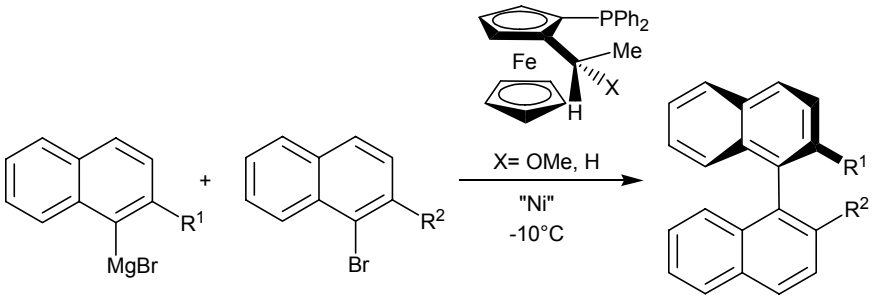


fig. I.64 : Ligands chiraux utilisés lors du couplage asymétrique d'un réactif de Grignard

La meilleure induction asymétrique est obtenue par *Hayashi*[86a] qui utilise comme système catalytique du nickel associé à des phosphines portées par un ferrocène (cf. *Tableau I.3*).

Tableau I.3 : Etude comparative réalisée par Hayashi avec différents ligands ferrocényles



Entrée	R^1	R^2	X	Rendement (%)	ee (%)
1	CH_3	CH_3	OMe	69	95
2	CH_3	H	OMe	84	80
3	H	CH_3	OMe	25	16
4	CH_3	H	H	81	1

[86] (a) Hayashi, T.; Hayashizaki, K.; Kiyoi, T.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *10*, 8153.
(b) Tamao, K.; Yamamoto, H.; Matsumoto, H.; Miyake, N.; Hayashi, T.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1389.
(c) Tamao, K.; Minato, A.; Miyake, N.; Kiso, Y.; Kumada, M. *Chem. Lett.* **1975**, 133.
(d) Frejd, T.; Klingstedt, T. *Acta Chem. Scand.* **1989**, *43*, 670.

La comparaison des excès énantiomériques obtenus pour les entrées 1 et 3 du *Tableau I.3* montre que l'induction asymétrique peut dépendre fortement de la nature du substituant en *ortho* du réactif de Grignard. Par ailleurs, l'utilisation d'un ligand phosphinoferrocényle ne possédant pas de groupement alkoxy sur la chaîne latérale du ferrocényle résulte en la formation d'un binaphtyle racémique (cf. entrée 4 *Tableau I.3*). La présence du groupement alkoxy est donc essentielle pour une bonne induction asymétrique. De plus, *Hayashi* suggère que la coordination du Mg par l'oxygène du groupement méthoxy lors de l'étape de transmétallation mène pour une bonne stéréosélectivité lors du couplage.

I.C.3.2.4.a Couplage asymétrique de Suzuki

Récemment, la synthèse asymétrique de biaryles par couplage de Suzuki a fait l'objet de quelques études rapportées dans la littérature. Plusieurs stratégies de synthèse ont été dans un premier temps basées sur des réactions diastéréosélectives. Dès lors, de nouveaux exemples de couplage énantiosélectif sont parus.

I.C.3.2.4.b Couplage de Suzuki atropo-diastéréosélectif

Plusieurs synthèses diastéréosélectives de biaryles par couplage de Suzuki ont été rapportées. Deux approches ont été mises en œuvre. La première consiste à introduire l'information chirale sur le substrat : cela correspond aux travaux d'*Uemura*, de *Lipshutz* et de *Baudoin*. Dans la deuxième stratégie, l'information chirale est présente sous forme de ligands du Pd (travail de *Nicolaou*) et un des substrats aryliques est chiral. Parmi elles, seule la méthode développée par *Uemura* a été testée sur différents types de substrats biaryliques. Les autres exemples présentés dans la littérature ont été réalisés dans le cadre de synthèses totales de molécules d'intérêt pharmaceutique : la Korupensamine A (*Lipshutz*), la Vancomycine (*Nicolaou*) et la (-)-Stéganacine (*Baudoin*). Les auteurs de ces études n'ont pas tenté de généraliser ces travaux qui ne visaient qu'à préparer le biaryle souhaité.

i-Utilisation de complexes Cr-Carbonyle (étude de *Uemura*)

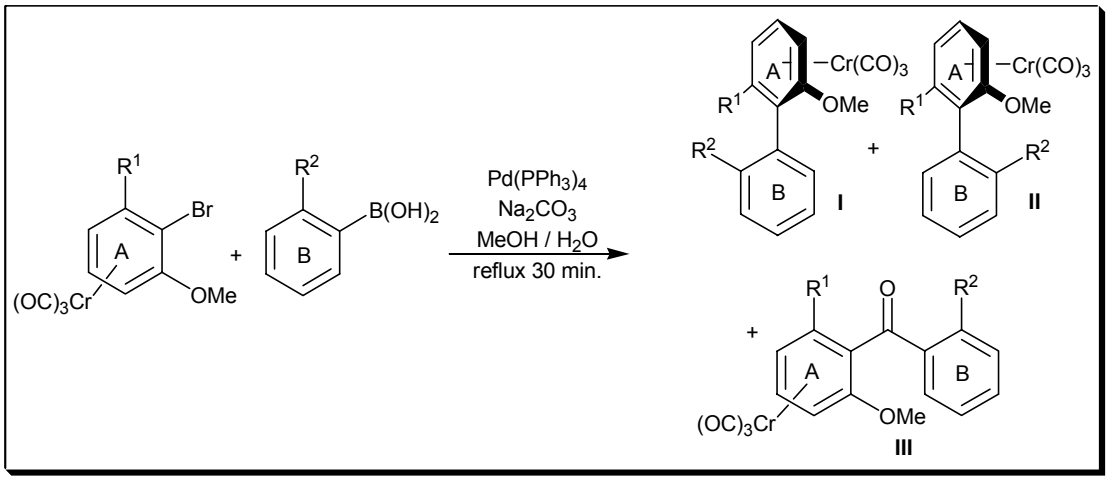
Les complexes (η^6-arène)chrometricarbonyle existent sous la forme de deux énantiomères lorsque le substrat aromatique est substitué en *ortho* ou *méta* par deux groupes fonctionnels différents. Cette propriété, associée au fait que la fonction chrometricarbonyle encombre une face du cycle aromatique, a conduit à l'utilisation de ces complexes en synthèse asymétrique.[87] *Uemura* a en particulier utilisé de tels complexes lors de couplages diastéréosélectifs de Suzuki.[88] Pour réaliser de telles réactions, deux alternatives peuvent être envisagées : (A) le couplage d'un complexe (arylmétal)$Cr(CO)_3$ avec un halogénure d'aryle, (B) le couplage d'un complexe (halogéno)$Cr(CO)_3$ avec un acide boronique.

[87] Solladié-Cavallo, A. *Advances in Metal-Organic Chemistry*; Liebeskind, L. S. Ed.; JAI Press : Greenwich, **1989**, Vol.1.
[88] Kamikawa, K.; Watanabe, T.; Uemura, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1375.

Alors que la voie (A) conduit principalement au complexe (arène)$Cr(CO)_3$ démétallé, la voie (B) permet d'obtenir le produit de couplage avec de bons rendements.

Uemura a montré que la stéréochimie du biaryle formé dépend de la nature des substituants en *ortho* du complexe (arène)$Cr(CO)_3$ (cf. *Tableau I.4*).

Tableau I.4 : Couplage diastéréosélectif de Suzuki réalisé par Uemura



Entrée	R_1	R_2	Rapport I : II : III	Rendement (%)
1	Me	Me	100 : 0 : 0	96
2	CHO	Me	92 : 0 : 8	89
3	CH_2OH	Me	100 : 0 : 0	77
4	Me	CHO	0 : 100 : 0	95
5	CHO	CHO	0 : 100 : 0	43
6	Me	CH_2OH	81 : 0 : 19	68
7	Me	OMe	97 : 3 : 0	94
8	CHO	OMe	4 : 96 : 0	85
9	CH_2OH	OMe	94 : 6 : 0	90

Ainsi l'acide *o*-tolylboronique réagit avec le (2-méthoxy-6-méthyl-1-bromobenzène)$Cr(CO)_3$ pour donner exclusivement le produit de couplage (*S**,*S**)[89] (cf. entrée 1 *Tableau I.4*). Pour ce produit, en dépit de la répulsion stérique, le groupement méthyle sur le cycle B du biaryle est dirigé vers le fragment $Cr(CO)_3$. Testé avec d'autres complexes (halogéno)$Cr(CO)_3$, l'acide *o*-tolylboronique fournit des produits de même chiralité (cf. entrées 2 et 3 *Tableau I.4*). Pour les couplages réalisés avec l'acide 2-méthoxy-phénylboronique, la stéréochimie des produits formés dépend de l'encombrement stérique des substituants en *ortho* du complexe arène-chrome (cf. entrées 7, 8, 9 *Tableau I.4*). Par ailleurs, le couplage de l'acide *o*-formylboronique produit exclusivement le diastéréomère (*S**,*R**) quels que soient les substituants du complexe arène-Cr testé (cf. entrées 4 et *5 Tableau I.4*).

Pour rendre compte de la stéréochimie observée, *Uemura* postule la formation préférentielle de l'intermédiaire réactionnel suivant (cf. *fig. I.65*).

[89] Le premier symbole désigne la configuration de la chiralité plane du complexe (arène)chrome tandis que le second représente la chiralité axiale. Partant de l'halogénure racémique, le symbole * désigne le racémate et pour plus de clarté un seul des deux énantiomères est représenté.

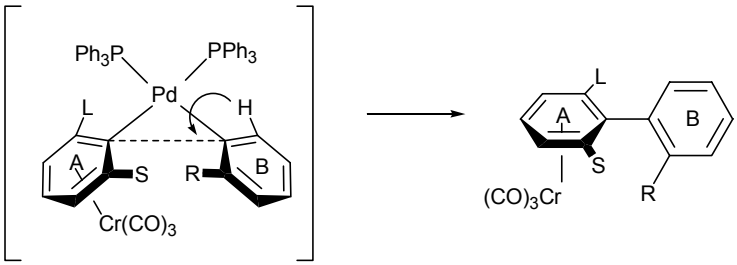


fig. I.65 : Intermédiaire réactionnel proposé par Uemura

Afin de minimiser les répulsions stériques, le groupement $Cr(CO)_3$ se positionne à l'opposé de la triphénylphosphine. Par ailleurs, le substituant R s'oriente en position *syn* par rapport au groupe S, groupe qui génère moins d'encombrement stérique que le groupe L. Lors de l'élimination réductrice, les deux cycles aromatiques sont couplés par recouvrement des orbitales π. Evitant des interactions répulsives avec la triphénylphosphine, le substituant R s'oriente vers la fonction $Cr(CO)_3$, générant ainsi le produit de configuration (*S**,*S**). *Uemura* attribue alors la formation du produit (*S**,*R**) à l'isomérisation axiale (sous contrôle thermodynamique) du produit (*S**,*S**) initialement formé.

A l'issue du couplage, l'élimination du $Cr(CO)_3$ (par action de O_2 + hν) permet d'obtenir le biaryle. *Uemura* a appliqué cette méthode de couplage à la synthèse de produits naturels.[90] Cependant afin d'isoler un seul des deux énantiomères du biaryle, il est nécessaire d'utiliser un complexe (halogéno)$Cr(CO)_3$ optiquement pur. Pour satisfaire ce pré-requis, différentes approches ont été testées : le dédoublement du racémique, le couplage asymétrique catalysé au palladium d'un complexe (arène)chrome *méso*[91] ou l'*ortho*-lithiation diastéréosélective suivie de la bromation d'un complexe (arèneacétal)$Cr(CO)_3$[92] (cf. *fig. I.66*). Cependant l'obtention du complexe (halogéno)$Cr(CO)_3$ optiquement pur constitue une des difficultés et des limites majeures de cette méthode de couplage.

[90] Watanabe, T.; Uemura, M. *Chem. Comm.* **1998**, 871.
[91] Uemura, M.; Nishimura, H.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 107.
[92] Kamikawa, K.; Watanabe, T.; Daimon, A.; Uemura, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2325.

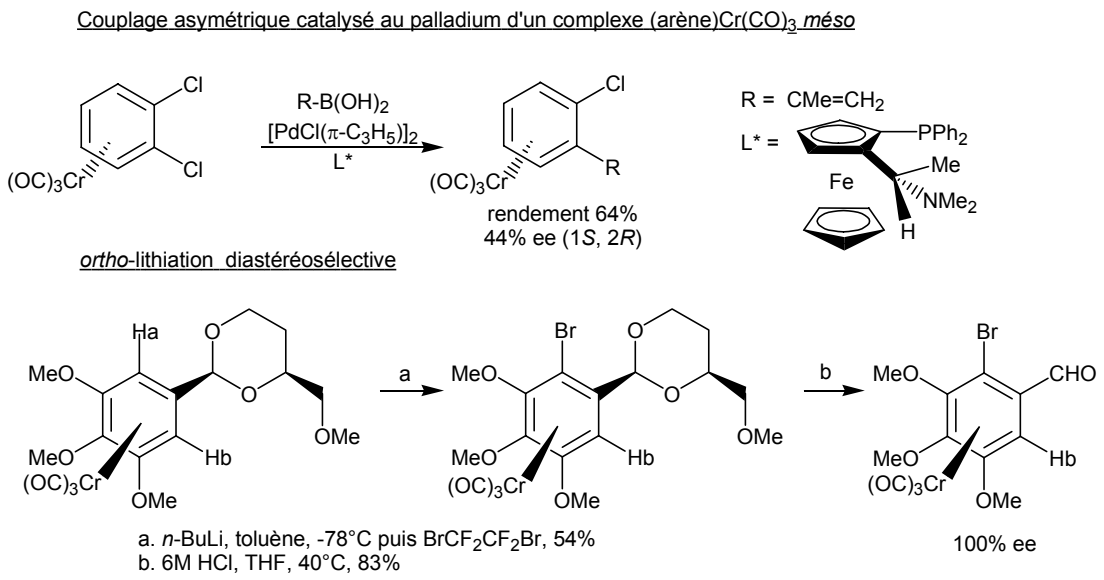


fig. I.66 : Différentes méthodes permettant l'obtention de complexes (halogéno)Cr(CO)$_3$ optiquement purs

ii-Synthèse de la Korupensamine A par *Lipshutz*[93]

La stratégie élaborée par *Lipshutz* pour contrôler la stéréochimie de l'axe biarylique de la Korupensamine A repose sur l'introduction sur chacun des partenaires de couplage d'un bras hydroxylé. L'un d'eux peut générer un encombrement stérique tandis que l'autre de stéréochimie bien définie pourrait être utilisé comme ligand interne du palladium et favoriser ainsi l'un des atropoisomères par rapport à l'autre (cf. *fig. I.67*).

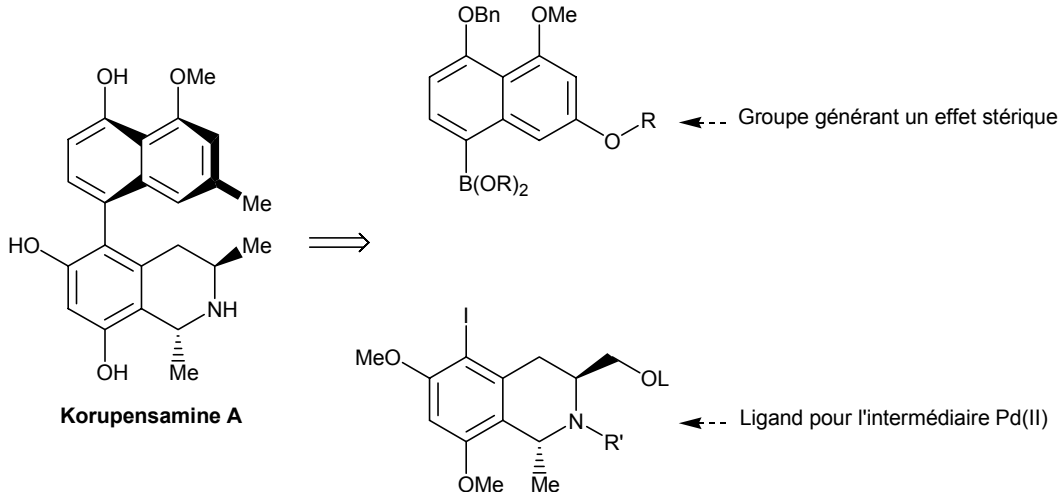


fig. I.67 : Influence possible des groupements introduits sur les bras hydroxylés

Un premier essai a montré que le facteur stérique était insuffisant à lui seul pour obtenir un fort contrôle de la stéréochimie de l'axe biarylique (cf. *fig. I.68*).

[93] Lipshutz, B. H.; Keith, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1999**, *38*, 3530.

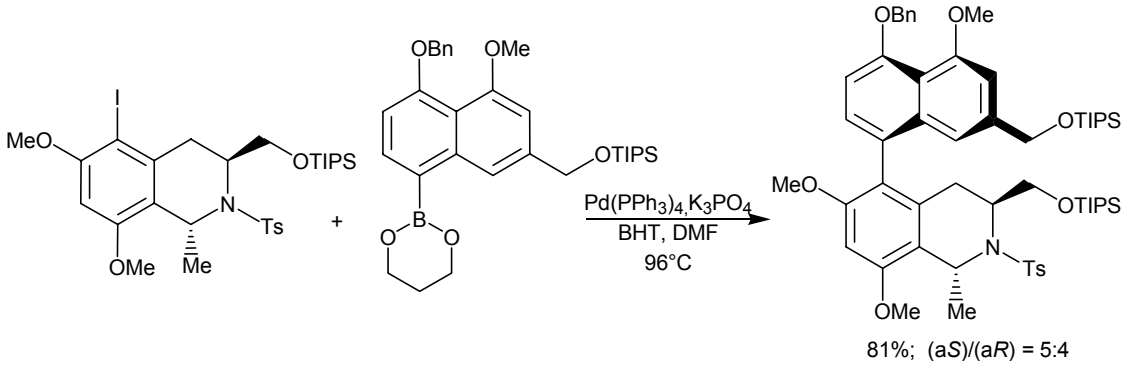


fig. I.68 : Couplage de Suzuki utilisant seulement l'encombrement stérique pour contrôler la stéréochimie de la Korupensamine A

Une diphénylphosphine a donc été introduite sur l'iodure par estérification du bras hydroxylé présent sur la molécule. Lorsque la réaction est effectuée en présence de Pd(dppf)Cl_2, on assiste alors à la formation d'un seul atropoisomère (cf. *fig. I.69*).

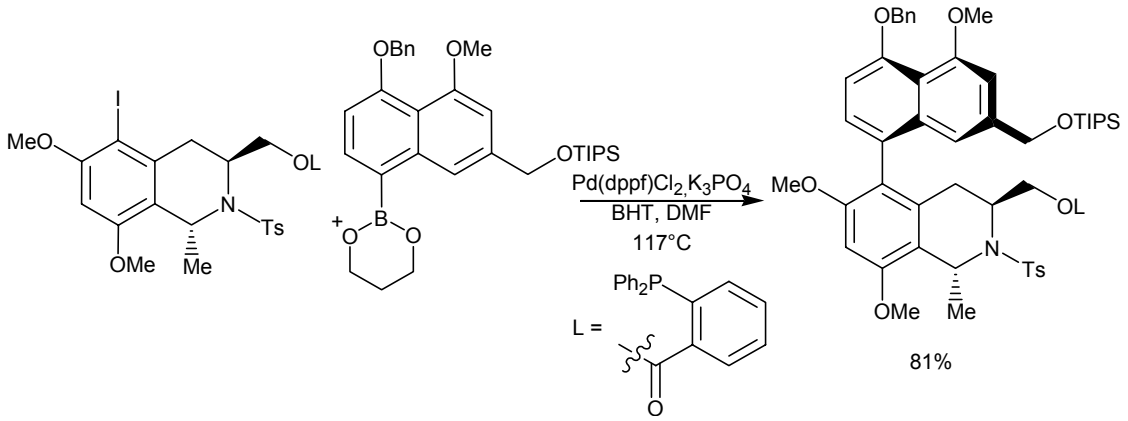


fig. I.69 : Couplage stéréosélectif en présence d'un ligand interne du palladium

En effet la phosphine sert de ligand de coordination pour le Pd et associée à l'encombrement stérique de la dppf, elle favorise l'approche du dérivé boronique par une face plutôt que par l'autre (cf. *fig. I.70*).

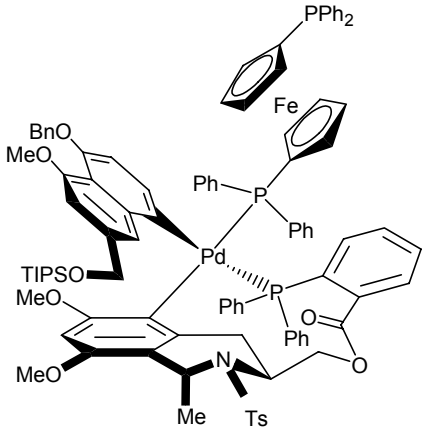


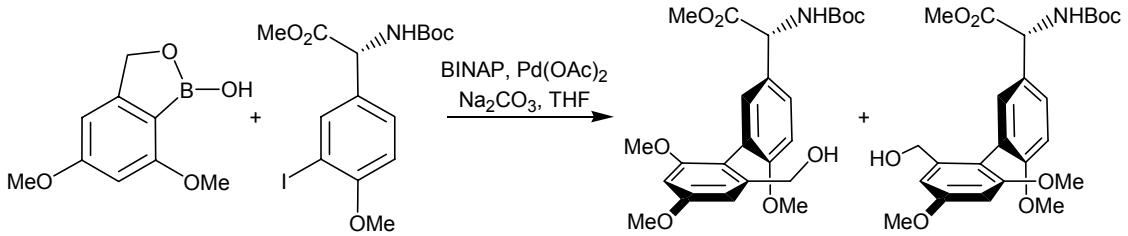
fig. I.70 : Modèle proposé par Lipshutz pour expliquer la stéréochimie observée

iii-Synthèse de la Vancomycine par *Nicolaou*[94]

L'étude menée par le groupe de *Nicolaou* sera décrite en détail au *chapitre IV*. Nous ne citerons donc dans cette partie que les résultats les plus importants.

Dans le cadre de la synthèse totale de la Vancomycine, le groupe de *Nicolaou* a étudié la stéréosélectivité du couplage biarylique de Suzuki en présence de ligands chiraux. L'étude méthodologique a été menée sur des substrats proches de ceux intervenants dans la synthèse de la Vancomycine. Il convient de noter que l'halogénure utilisé possède un centre asymétrique en position benzylique.

Lors de ce couplage, l'association de différentes phosphines chirales au $Pd(OAc)_2$ a été testée dans des solvants variés. Parmi les différents ligands examinés, la BINAP conduit à la meilleure diastéréosélectivité et le meilleur excès diastéréomérique (55%) étant obtenu dans le THF (cf. *fig. I.71*).



(*R*)-BINAP :	1	3,5
(*S*)-BINAP :	3,5	1

fig. I.71 : Etude de Nicolaou sur la synthèse de la Vancomycine

iv-Synthèse d'un précurseur de la (-)-Stéganacine par *Baudoin*[95]

Parallèlement à la publication de notre travail, décrit dans le *chapitre II*, *Baudoin* s'est intéressé à la synthèse de la (-)-Stéganacine (cf. *fig. I.72*), une molécule possédant des propriétés antitumorales et appartenant à la famille des dibenzocyclooctadiènes lignans dont la structure de base se compose d'un biaryle asymétrique. Ce motif biarylique peut être obtenu par couplage de Suzuki des composés **I-7** et **I-8**, le composé **I-7** comportant un centre stéréogène hydroxylé benzylique qui serait à l'origine de l'induction asymétrique lors du couplage (cf. *fig. I.72*).

[94] Nicolaou, K. C.; Li, H.; Boddy, C. N. C.; Ramanjulu, J. M.; Yue, T.-Y.; Natarajam, S.; Chui, X. J.; Bräse, S.; Rübsam, F. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2584.
[95] Baudoin, O.; Décor, A.; Cesario, M.; Guérite, F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2009.

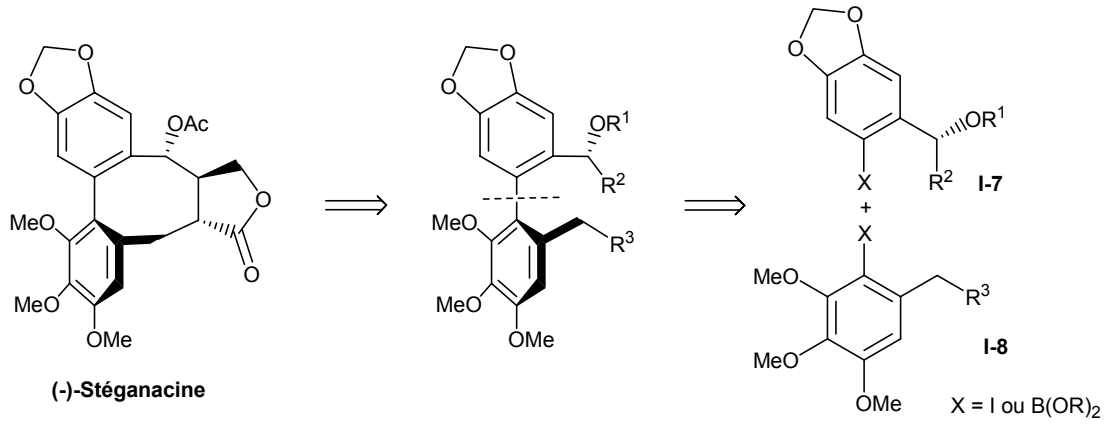
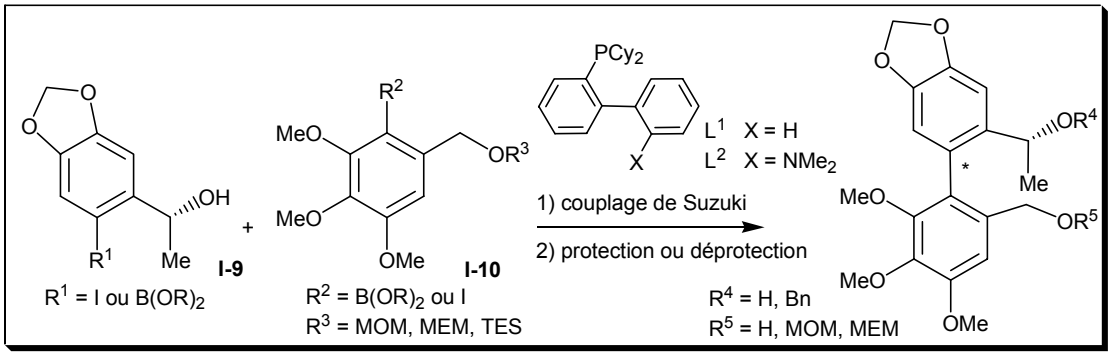


fig. I.72 : Rétrosynthèse de la (-)-Stéganacine par Baudoin

Plusieurs groupes protecteurs ont été utilisés pour étudier l'influence de ceux-ci sur la stéréosélectivité tout en prenant en compte la stabilité des groupes choisis vis-à-vis du couplage de Suzuki. De plus ils ont étudié le meilleur sens de couplage en faisant varier la position de l'ester boronique sur le cycle aromatique **I-7** ou **I-8**.

Les premiers essais de couplage réalisés avec l'ester pinacolboronique **I-9** et l'iodure **I-10** n'ont pas permis d'observer le produit de couplage mais uniquement les produits de déhalogénation ou de déboronation (cf. entrée 1 *Tableau I.5*) et ceci quelque soit les groupements protecteurs utilisés.

Tableau I.5 : Couplages de Suzuki lors de l'étude de Baudoin



Entrée	I-9	I-10		Ligand	Couplage		Rendement	e.d.
	R^1	R^2	R^3		R^4	R^5	(%)[a,b]	(%)[c]
1	B(pin)	I	H	L^1	-	-	0	-
2	I	B(pin)	MOM	L^1	Bn[e]	MOM	38	68
3	I	B(pin)	MOM	L^2	Bn[e]	MOM	53	68
4	I	B(pin)	TES	L^1	H	H[d]	10	>96
5	I	B(pin)	TES	L^2	H	H[d]	31	>96
6	I	B(pin)	MEM	L^2	Bn[e]	MEM	31	70

Conditions réactionnelles : iodure (1 éq.), ester boronique (1.5 éq.), $Pd(OAc)_2$ (5 mol%), L^1 ou L^2 (10mol%), $Ba(OH)_2$ (2 éq.), dioxanne/eau 9:1, 100°C, 1h.
a) produit isolé après 2 étapes. *b)* déterminé par RMN ^{1}H. *c)* protection du OH par NaH, BnBr dans le THF. *d)* déprotection du TES par TBAF dans le THF.

Par contre les couplages mettant en jeu l'iodure aromatique **I-9** et l'ester pinacolboronique **I-10** ont fourni le biaryle souhaité avec des rendements modérés dépendant de la nature des groupements protecteurs et du ligand utilisé (cf. entrées 2 et 6 *Tableau I.5*). Les biaryles obtenus ne purent être isolés directement après couplage et une étape supplémentaire de protection (cf. entrées 2, 3 et 6) ou de déprotection (cf. entrées 4 et 5 *Tableau I.5*) s'avéra nécessaire. De très bons excès atropo-diastéréomériques ont néanmoins été obtenus lorsque l'alcool primaire est protégé sous forme d'éther silylé (cf. entrées 4 et 5 *Tableau I.5*).

Une étude du spectre de diffraction aux rayons X du biaryle obtenu (R^4 = Bn, R^5 = MOM, entrées 2 et 3 *Tableau I.5*) a permis de lui attribuer la configuration absolue de l'axe biarylique (a*S*). *Baudoin* propose alors la formation d'un intermédiaire oxapalladacycle **I-11** sur lequel l'attaque du complexe « ate » **I-12** aurait lieu de façon à minimiser les interactions stériques (cf. *fig. I.73*).

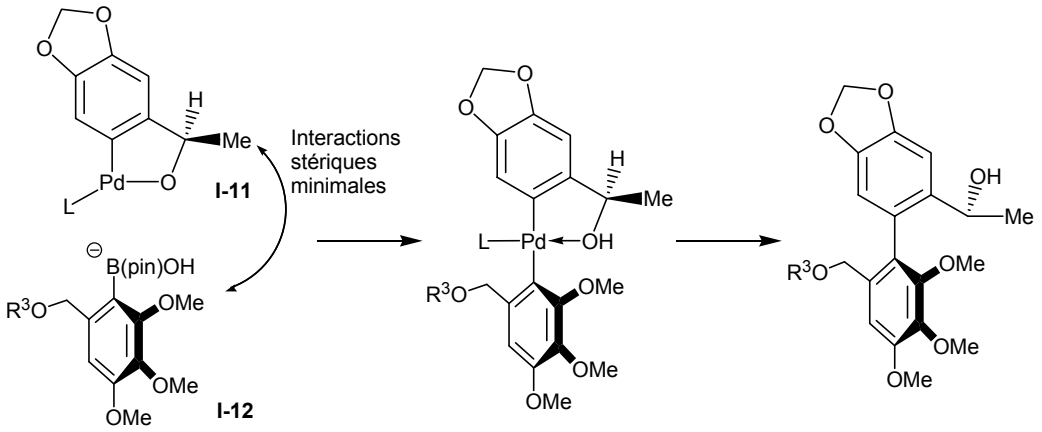


fig. I.73 : Intermédiaire réactionnel proposé

I.C.3.2.4.c Couplage de Suzuki atropo-énantiosélectif

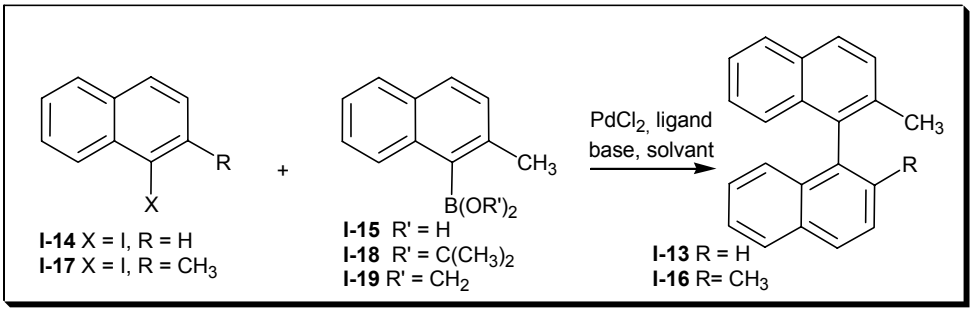
Peu de synthèses atropo-énantiosélectives de biaryles par couplage de Suzuki ont été rapportées dans la littérature. La stratégie adoptée dans ces travaux est souvent identique : il s'agit de l'utilisation de ligands chiraux associés à du palladium.

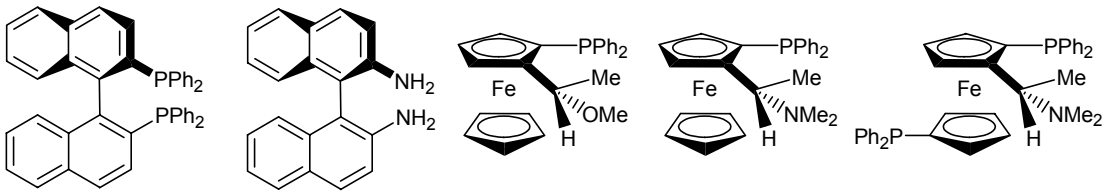
i-Etude de *Cammidge*[96]

Cammidge a étudié la synthèse asymétrique du 2-méthyl-1,1'-binaphtalène **I-13** par couplage entre le 1-iodo-naphtalène **I-14** et l'acide 2-méthyl-1-naphtylboronique **I-15** puis la synthèse du 2,2'-diméthyl-1,1'-binaphtalène **I-16** par couplage entre le 1-iodo-2-méthyl-naphtalène **I-17** et les esters boroniques **I-18** et **I-19**. Pour cette étude, il a utilisé du $PdCl_2$ et a optimisé les conditions réactionnelles en modifiant le ligand chiral, le solvant et la base (cf. *Tableau I.6*).

[96] Cammidge, A. N.; Crépy, K. V. L. *Chem. Comm.* **2000**, 1723.

Tableau I.6 : 'Screening' de ligands et de conditions réactionnelles effectué par Cammidge





I-20 (*R*)-(+)-BINAP | **I-21** (*R*)-(+)-BINAM | **I-22** (*S*)-(*R*)-PFOMe | **I-23** (*S*)-(*R*)-PFNMe | **I-24** (*S*)-(*R*)-DPFNMe

Entrée	Dérivé halogéné	Dérivé boronique	Ligand	Base	Solvant	Temps (h)	Rdt (%)	ee % (énantiomère)
1	**I-14**	**I-15**	**I-20**	$Ba(OH)_2$	DME-H_2O	19	55	25 (+)
2	**I-14**	**I-15**	**I-21**	$Ba(OH)_2$	DME-H_2O	19	73	4 (+)
3	**I-14**	**I-15**	**I-22**	$Ba(OH)_2$	DME-H_2O	19	74	14 (-)
4	**I-14**	**I-15**	**I-23**	$Ba(OH)_2$	DME-H_2O	19	44	63 (-)
5	**I-14**	**I-15**	**I-24**	$Ba(OH)_2$	DME-H_2O	19	9	0
6	**I-14**	**I-15**	**I-20**	$Ba(OH)_2$	Tol-EtOH-H_2O[a]	19	47	8 (+)
7	**I-14**	**I-15**	**I-23**	$Ba(OH)_2$	Tol-EtOH-H_2O[a]	19	45	52 (-)
8	**I-14**	**I-15**	**I-20**	CsF	DME	19	43	21 (+)
9	**I-14**	**I-15**	**I-23**	CsF	DME	19	44	55 (-)
10	**I-17**	**I-18**	**I-20**	CsF	DME	5 jours	21	14 (+)
11	**I-17**	**I-18**	**I-23**	CsF	DME	6 jours	50	85 (-)
12	**I-17**	**I-18**	**I-24**	CsF	DME	9 jours	13	17 (+)
13	**I-17**	**I-19**	**I-20**	CsF	DME	4 jours	17	10 (-)

Conditions réactionnelles : acide boronique (1,1-2 éq.), $PdCl_2$ (3 mol%)/ligand chiral monodenté (6 mol%) ou $PdCl_2$ (3 mol%)/ligand chiral bidenté (3 mol%), reflux.
a) Tol-EtOH-H_2O = Toluène-éthanol-eau

Deux ligands bidentés ont été testés, à savoir la (*R*)-BINAM **I-21** et la (*R*)-BINAP **I-20**. Avec la (*R*)-BINAM **I-21**, le rendement de couplage est très faible et le produit obtenu est racémique (cf. entrée 2 *Tableau I.6*). La (*R*)-BINAP **I-20** conduit pour sa part à des excès énantiomériques modérés (8-25%) (cf. entrées 1, 6, 8, 10 et 13 *Tableau I.6*). Il convient de noter que lors des couplages réalisés avec ce ligand, la nature du dérivé boronique utilisé a une influence sur l'énantiosélectivité. Ainsi l'ester pinacolboronique **I-18** fournit préférentiellement le (-)-2,2'-diméthyl-1,1'-dinaphtalène alors que l'ester boronique **I-19** issu de l'éthylène glycol conduit à l'énantiomère (+) (cf. entrées 10 - 13 *Tableau I.6*).

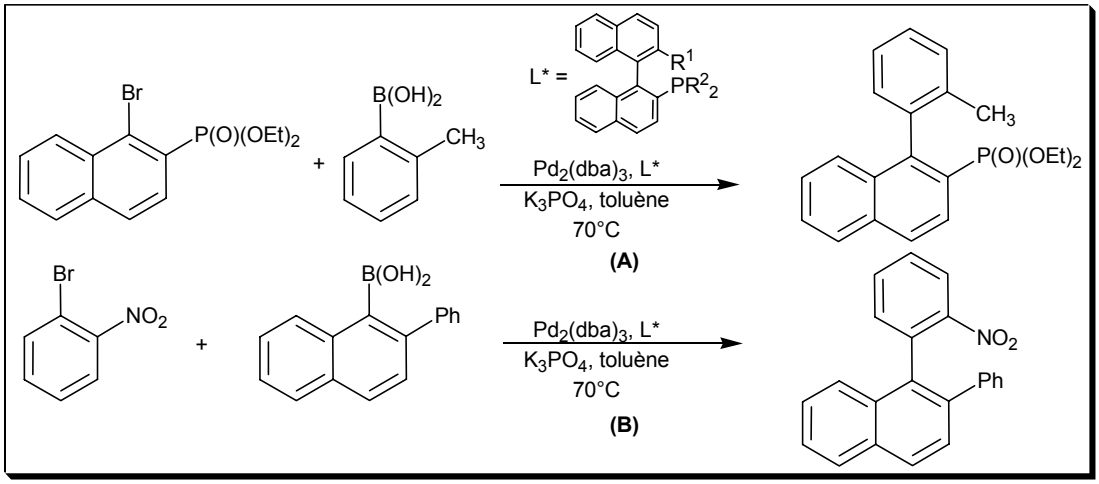
Par ailleurs, une famille de phosphines diastéréomériques issues du ferrocène a été étudiée. Le (*S*)-(*R*)-PFOMe **I-22**, ligand qui fournit l'excès énantiomérique le plus important lors du couplage de *Hayashi* (cf. *paragraphe I.C.3.2.4*), mène à des excès énantiomériques modestes (14%) (cf. entrée 3 *Tableau I.6*). Cependant, l'utilisation du (*S*)-(*R*)-PFNMe **I-23** permet de préparer le (-)-2-méthyl-1,1'-binaphtalène avec un e.e. maximal de 63% (rendement 44%) et le

(-)-2,2'-diméthyl-1,1'-binaphtalène avec un e.e. maximal de 85% (rendement 50%) (cf. entrée 4, 7, 9 et 11 *Tableau I.6*). Pour expliquer la forte induction asymétrique observée dans ce cas, *Cammidge* propose l'existence d'une complexation des atomes d'azote et de bore durant l'étape de transmétallation. L'utilisation de la phosphine bidentée (*S*)-(*R*)-DPFNMe **I-24** a pour conséquence une diminution des excès énantiomériques observés (cf. entrées 5 et 12 *Tableau I.6*).

ii-Etude de *Buchwald*[70]

Buchwald a étudié une version asymétrique du couplage de Suzuki en utilisant comme système catalytique du $Pd_2(dba)_3$ associé à différents ligands possédant un squelette binaphtalénique. Dans un premier temps, une étude systématique de différents ligands a été entreprise sur deux réactions de couplage : **(A)** le couplage du diéthyle 1-bromo-2-naphtylphosphonate avec l'acide *o*-tolylboronique, **(B)** le couplage du 1-bromo-2-nitrobenzène avec l'acide (2-phényl-naphtyl)boronique (cf. *Tableau I.7*).

Tableau I.7 : Etude comparative de ligands effectuée par Buchwald



Entrée	Ligand			Couplage (A)		Couplage (B)	
		R^1	R^2	Conversion[a] (%)	ee[b] (%)	Conversion[a] (%)	ee[b] (%)
1	**I-25**	Bu	Cy	100	54		32
2	**I-26**	$SiMe_3$	Cy	100	23	60	62
3	**I-27**	NMe_2	Cy	100	87[c,d]	81	73
4	**I-28**	NMe_2	*i*-Pr	61	86	92	65
5	**I-29**	NMe_2	Ph	76	75[e]	67	38
6	**I-30**	NMe_2	*t*-Bu	73	81[f]	-	n.d.
7	**I-31**	PPh_2	Ph	40	n.d.[g]	46	22

Conditions réactionnelles : bromure arylique (1,0 éq.), acide boronique (1,5 éq.), $Pd_2(dba)_3$ (1 mol%), ligand (2,4 mol%), K_3PO_4 (2 éq.), toluène, 70°C.
a) déterminé par CPG. *b)* déterminé par HPLC avec une colonne Chiralcel OD. *c)* avec 1% Pd. *d)* avec 3 éq. K_3PO_4. *e)* avec 5% Pd. *f)* produit de couplage et produit de déhalogénation dans un rapport 1/1. *g)* produit de déhalogénation majoritaire, produit de couplage à l'état de traces.

La meilleure induction asymétrique a été obtenue lors de l'utilisation du ligand **I-27** (87% ee). Le remplacement du cyclohexyle par les groupements *i*-propyle, phényle ou *t*-butyle se traduit par une

baisse marquée de la conversion et/ou de l'énantiosélectivité (cf. entrées 4, 5, 6 *Tableau I.7*). Par ailleurs, lors de l'utilisation des groupes $SiMe_3$ ou butyle à la place du groupement NMe_2 , les excès énantiomériques observés sont plus faibles que ceux obtenus avec le ligand **I-27** (cf. entrées 1 et 2 *Tableau I.7*). Cependant, ils ne sont pas nuls, ce qui tend à prouver que la présence, sur le ligand, d'un seul hétéroatome coordinant est nécessaire à l'induction asymétrique. Enfin, on peut remarquer que l'influence d'un ligand peut dépendre nettement du substrat étudié. Ainsi le ligand **I-26** conduit à un e.e. de 62% pour la réaction **(B)** (cf. entrée 2 *Tableau I.7*), valeur relativement proche du e.e. maximal observé pour cette réaction (73%), alors que ce ligand se révèle le moins intéressant pour la réaction **(A)**.

Par ailleurs, *Buchwald* mentionne que l'énantiosélectivité n'est affectée ni par la concentration du bromure arylique, ni par le rapport Pd/ligand.

iii-Etude de *Colobert*[97]

Parallèlement aux travaux de *Cammidge* et *Buchwald*, l'étude de la formation du 2,2'-diméthoxy-1,1'-binaphtalène **I-32** par couplage de Suzuki entre l'acide 2-méthoxy-1-naphtylboronique **I-33** et le 1-iodo-méthoxynaphtalène **I-34** a été réalisée au laboratoire.

Les meilleures conditions de couplage ont été mises au point sur la formation du produit racémique. En utilisant du $Pd(OAc)_2$, de la triphénylphosphine, du CsF dans le DME au reflux, le produit de couplage est obtenu avec un excellent rendement de 99% (cf. *fig. I.74*).

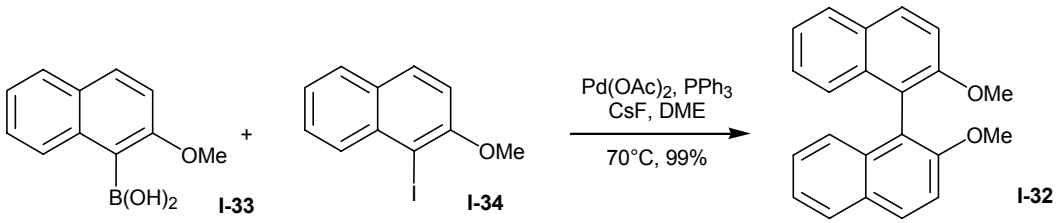


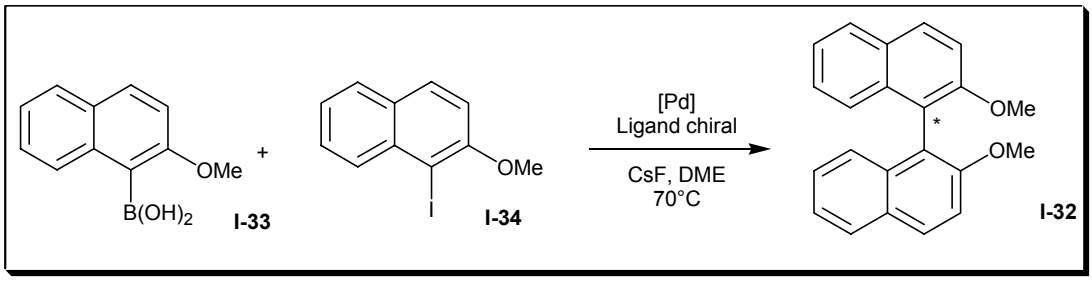
*fig. I.74 : Synthèse du 2,2'-diméthoxy-1,1'-binaphtalène **I-32** racémique*

Ces conditions de couplage ont ensuite été appliquées au couplage asymétrique de Suzuki du 2,2'-diméthoxy-1,1'-binaphtalène **I-32** en utilisant différents ligands chiraux. Le couplage a dans un premier temps été réalisé entre l'acide 2-méthoxy-1-naphtylboronique **I-33** et le 1-iodo-2-méthoxy-naphtalène **I-34** avec du $Pd(OAc)_2$ ou du $(\eta^3\text{allyl-PdCl})_2$ et différentes quantités de (*R*)-BINAP ou (*R*)-TolBINAP dans le DME à 70°C (cf. *Tableau I.8*).

Les résultats font apparaître de bons rendements de couplage avec des énantiosélectivités très modestes.

[97] Castanet, A. S.; Colobert, F.; Broutin, P. - E.; Obringer, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **2002**, *13*, 659.

Tableau I.8 : Couplage avec du Pd(II) en présence de (R)-BINAP ou de (R)-TolBINAP



Entrée	Source de Pd	Ligand	Rapport Ligand/Pd	Temps (h)	Rdt isolé	e.e. (%)[a] (énantiomère)
1	$Pd(OAc)_2$	(*R*)-BINAP	0,53	16	27%	14 (-)
2	$Pd(OAc)_2$	(*R*)-BINAP	0,85	6	84%	22 (-)
3	$Pd(OAc)_2$	(*R*)-BINAP	1,28	6	86%	29 (+)
4	$Pd(OAc)_2$	(*R*)-BINAP	1,55	3.5	85%	24 (+)
5	$Pd(OAc)_2$	(*R*)-BINAP	1,85	4	94%	28 (+)
6	$Pd(OAc)_2$	(*R*)-BINAP	3,10	6	19%	20 (+)
7	$(\eta^3$allyl-PdCl$)_2$	(*R*)-BINAP	1,07	3	85%	22 (-)
8	$(\eta^3$allyl-PdCl$)_2$	(*R*)-BINAP	2,00	3.5	79%	26 (+)
9	$(\eta^3$allyl-PdCl$)_2$	(*R*)-TolBINAP	0,96	16	67%	22 (-)
10	$(\eta^3$allyl-PdCl$)_2$	(*R*)-TolBINAP	1,93	7	50%	24 (+)

Conditions réactionnelles : 1-iodo-2-méthoxy-naphtalène (1 éq.), acide 2-méthoxy-1-naphtylboronique (2 éq.), CsF (6 éq.), DME, [Pd] (10 mol%), Ligand.
a) déterminé par mesure du pouvoir rotatoire et confirmé par la « méthode de Pirkle ».[98]

Par ailleurs, lors de cette étude nous avons observé une grande dépendance du signe de l'atropoisomère majoritaire en fonction du rapport ligand/palladium. Lorsque ce rapport est inférieur à 1, l'énantiomère (-)-**I-32** est formé majoritairement, et s'il est supérieur à 1 c'est l'énantiomère (+)-**I-32** qui est majoritaire (cf. *Tableau I.8*).

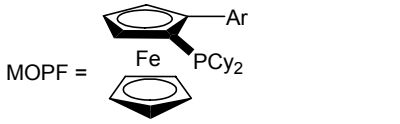
Cet effet d'inversion de la chiralité en fonction du ligand avait été pour la première fois décrit par *Genêt*[99] lors de l'alkylation allylique asymétrique de bases de Schiff par du $Pd_2(dba)_3$ associé à du (+)-NORPHOS ou du (+)-DIOP. *Shimizu*[100] a également observé cet effet lors de l'élimination de carbonates allyliques en présence de $Pd(OAc)_2$ et de (*S*)-BINAP. *Burgess*[101] a décrit un effet similaire du rapport ligand/métal lors de l'alkylation d'acétates allyliques avec le $(\eta^3$allyl-PdCl$)_2$ et une oxazoline phosphorylée comme ligand.

Ce phénomène a été expliqué par une distribution différente des espèces catalytiques telles que des complexes di- ou polynucléaires en fonction du rapport ligand/palladium.

iv-Etude de *Johannsen*[102]

[98] (a) Gottarelli, G.; Spada, G. P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2096.
(b) Parker, D. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441.
[99] Genêt, J. P.; Jugé, S.; Ruiz Montes, J.; Gaudin, J.-M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 718.
[100] Shimizu, I.; Matsumoto, Y.; Shoji, K.; Ono, T.; Satake, A.; Yamamoto, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7115.
[101] Porte, A. M.; Reibenspies, J.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9180.
[102] Jensen, J. F.; Johannsen, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3025.

Pour son étude sur le couplage asymétrique de Suzuki, *Johannsen* a développé des ligands basés sur la symétrie plane du ferrocène (nommés MOPF, cf. *fig. I.75*).

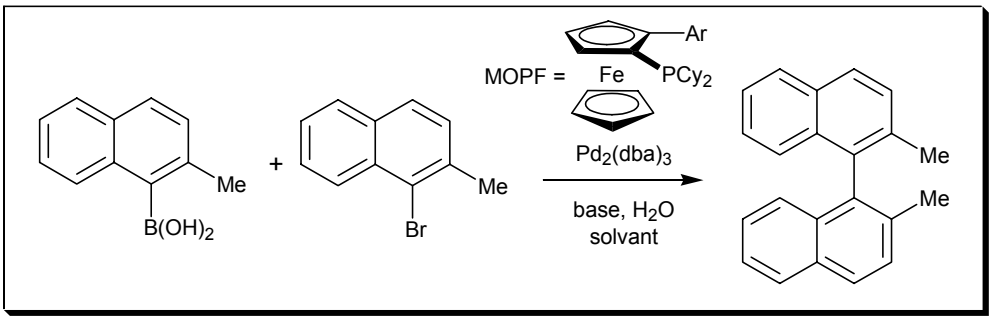


Ar = Ph, *o*-MeO-Ph, 1-Naphtyle, 9-Phénantrènyle

fig. I.75 : Ligands synthétisés par Johannsen

Ces ligands MOPF ont été testés dans le couplage asymétrique de Suzuki entre l'acide 2-méthyl-1-naphtylboronique et le 1-bromo-2-méthyl-naphtalène. Pour cette étude, les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant le $Pd_2(dba)_3$, et le K_3PO_4 comme base dans le toluène à 70°C (cf. entrées 1, 4 et 5 *Tableau I.9*).

Tableau I.9 : Couplage asymétrique de Suzuki avec les ligands MOPF



Entrée	Ar (MOPF)	Base	solvant	Rendement (%)	ee (%)
1	*o*-MeO-Ph	K_3PO_4	toluène	62	43 (*R*)
2	*o*-MeO-Ph	CsF	DME	28	46 (*R*)
3	*o*-MeO-Ph	$Ba(OH)_2$	DME	30	46 (*R*)
4	1-naphtyl	K_3PO_4	toluène	65	54 (*R*)
5	9-phénantryl	K_3PO_4	toluène	<1	n.d.
6	9-phénantryl	K_3PO_4	THF	32	43 (*R*)

Conditions réactionnelles : 1-bromo-2-méthylnaphtalène (1 éq.) (0.07M dans le THF), acide boronique (2 éq.) $Pd(OAc)_2$ (5 mol%), Ligand (6 mol%), K_3PO_4 (3 éq.), H_2O (8 éq.).
a) $Pd(OAc)_2$ (5 mol%), Ligand (6 mol%), 24h à t.a. *b)* déterminé par CPG avec standard interne. *c)* rendement isolé. *d)* $Pd(OAc)_2$ (2 mol%), Ligand (5 mol%), 24h à 60°C.

Les rendements n'ont pas été optimisés, il est toutefois intéressant de noter que les excès énantiomériques observés semblent dépendre des ligands mis en jeu et non des conditions réactionnelles (cf. entrées 1, 2 et 3 *Tableau I.9*).

Les excès obtenus sont néanmoins intéressants, un e.e. de 54% a été obtenu avec le ligand 1-naphtyl-MOPF (cf. entrée 4 *Tableau I.9*).

v-Etude de *Baudoin*[103]

L'étude effectuée par *Baudoin* sur le couplage atropo-énantiosélectif de Suzuki est intéressante à plus d'un titre. En effet, il a appliqué cette étude au cas de la molécule **I-35** un analogue du (-)-Rhazinilam possédant également une activité cytotoxique contre les cellules cancéreuses ainsi que des propriétés antimytotiques. Ces composés ont la particularité d'être di-*ortho*-substitués, formant dans la molécule naturelle un cycle de type lactame et dans l'analogue **I-35** un cycle à neuf chaînons avec une fonction carbamate (cf. *fig. I.76*).

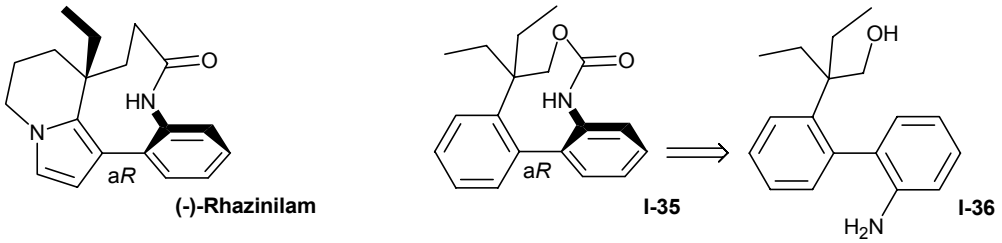


*fig. I.76 : Représentation du (-)-Rhazinilam et de son analogue **I-35***

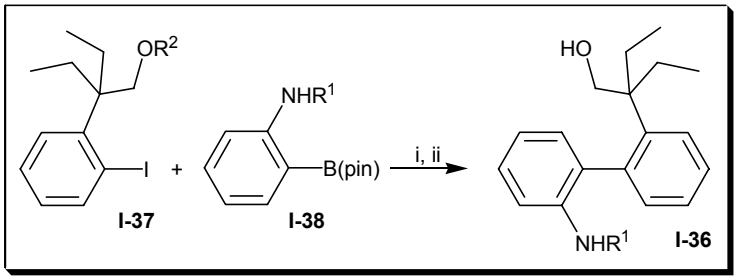
La voie de rétrosynthèse choisie les amène à étudier la formation du biaryle **I-36** di-*ortho*-substitué (cf. *fig. I.76*). Une étude de la stabilité rotationnelle de ce biaryle a montré que l'interconversion de l'atropoisomère (a*R*) vers l'atropoisomère (a*S*) est très lente à température ambiante. Ce résultat est très intéressant car peu de cas relate du phénomène d'atropoisomérie à cette température pour des biaryles di-*ortho*-substitués.

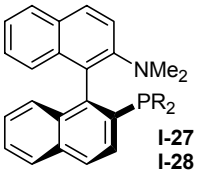
Baudoin étudie alors la synthèse de ce biaryle **I-36** par couplage de Suzuki entre l'iodure aromatique **I-37** et l'ester boronique ou pinacolboronique **I-38** en présence de $Pd_2(dba)_3$, d'hydroxyde de baryum et de divers ligands chiraux comme la (*R*)-BINAP **I-20**, ceux décrits précédemment par *Buchwald*[70] **I-27**, **I-28** et **I-30**, et par *Hayashi*[86] **I-23** (cf. *Tableau I.10*).

Les meilleurs résultats en terme de rendement et d'énantiosélectivité sont obtenus en utilisant les ligands **I-27** et **I-28** décrits par *Buchwald* dans le couplage de l'iodure **I-37** et de l'ester pinacolboronique **I-38** (cf. entrées 1 et 2 *Tableau I.10*). L'utilisation du ligand **I-30** conduit à une faible conversion et un très faible e.e. peut-être dû à l'encombrement stérique généré par le groupe *t*-butyle (cf. entrée 3 *Tableau I.10*). Les ligands de *Hayashi* **I-23** et la (*R*)-BINAP **I-20** n'ont pas permis d'augmenter l'énantiosélectivité (cf. entrées 4 et 5 *Tableau I.10*). La modification des groupements protecteurs R^1 ou R^2 n'apporte pas d'amélioration (cf. entrées 6 - 8 *Tableau I.10*).

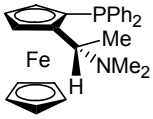
[103] Herrbach, A.; Marinetti, A.; Baudoin, O.; Guénard, D.; Guérrite, F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4897.

Tableau I.10 : Couplage asymétrique de Suzuki avec les ligands MOPF, PFNMe ou BINAP

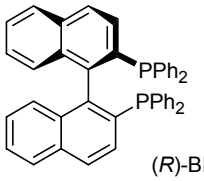




I-27 R=Cy
I-28 R=*i*-Pr
I-30 R=*t*-Bu



(*S*)-(*R*)-PFNMe **I-23**

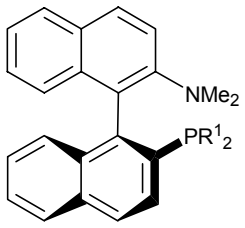


(*R*)-BINAP **I-20**

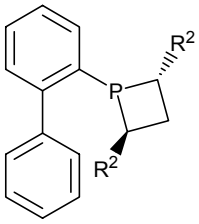
Entrée	I-37		I-38		Ligand	Rendement (%)[a]	ee (%)[a]
	Y	R^2	X	R^1			
1	I	MOM	B(pin)	H	**I-27**	56	40
2	I	MOM	B(pin)	H	**I-28**	49	41
3	I	MOM	B(pin)	H	**I-30**	8	3
4	I	MOM	B(pin)	H	**I-23**	12	0
5	I	MOM	B(pin)	H	**I-20**	38	5
6	I	MOM	B(pin)	*t*-Boc	**I-27**	0	-
7	I	H	B(pin)	H	**I-27**	0	-
8	I	TES	B(pin)	H	**I-27**	0	-

Conditions réactionnelles : i) iodure (1.0 éq.), $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ (2.0 éq.), $Pd_2(dba)_3$ (2.5 mol%), Ligand chiral (6 mol%), acide ou ester boronique (1.5 éq.), dioxanne/eau 9:1, 80°C, 1h. ii) conc. HCl/MeOH 1:4, 35°C, 1h.
a) déterminé par HPLC sur une colonne Chiracel OJ.

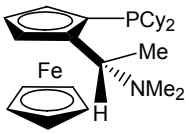
Compte tenu de ces résultats, *Baudoin* a synthétisé de nouveaux ligands en se basant sur l'efficacité des monophosphines dialkylées riches en électrons dans ce type de réaction (cf. *fig. I.77*).



R^1 = Me, Et



R^2 = Me, Cy



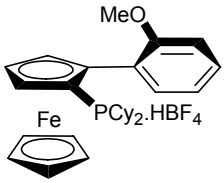


fig. I.77 : Ligands synthétisés par Baudoin

Ces ligands n'ont toutefois pas permis d'améliorer ni les rendements ni les e.e.

Pour expliquer la formation énantiosélective de **I-36** avec un relativement bon e.e., *Baudoin* a proposé la formation des intermédiaires décrits dans la *fig. I.78*. L'obtention de l'atropoisomère majoritaire (a*R*)-**I-36** est favorisé par deux facteurs : premièrement lors de l'addition oxydante par des répulsions stériques entre le groupe R de **I-38** avec la diméthylamine et le groupe cyclohexyle du ligand

I-27. Deuxièmement, lors de la transmétallation, par des interactions stériques entre l'amine de **I-37** et les groupements cyclohexyles de la phosphine **I-27** (cf. *fig. I.78*).

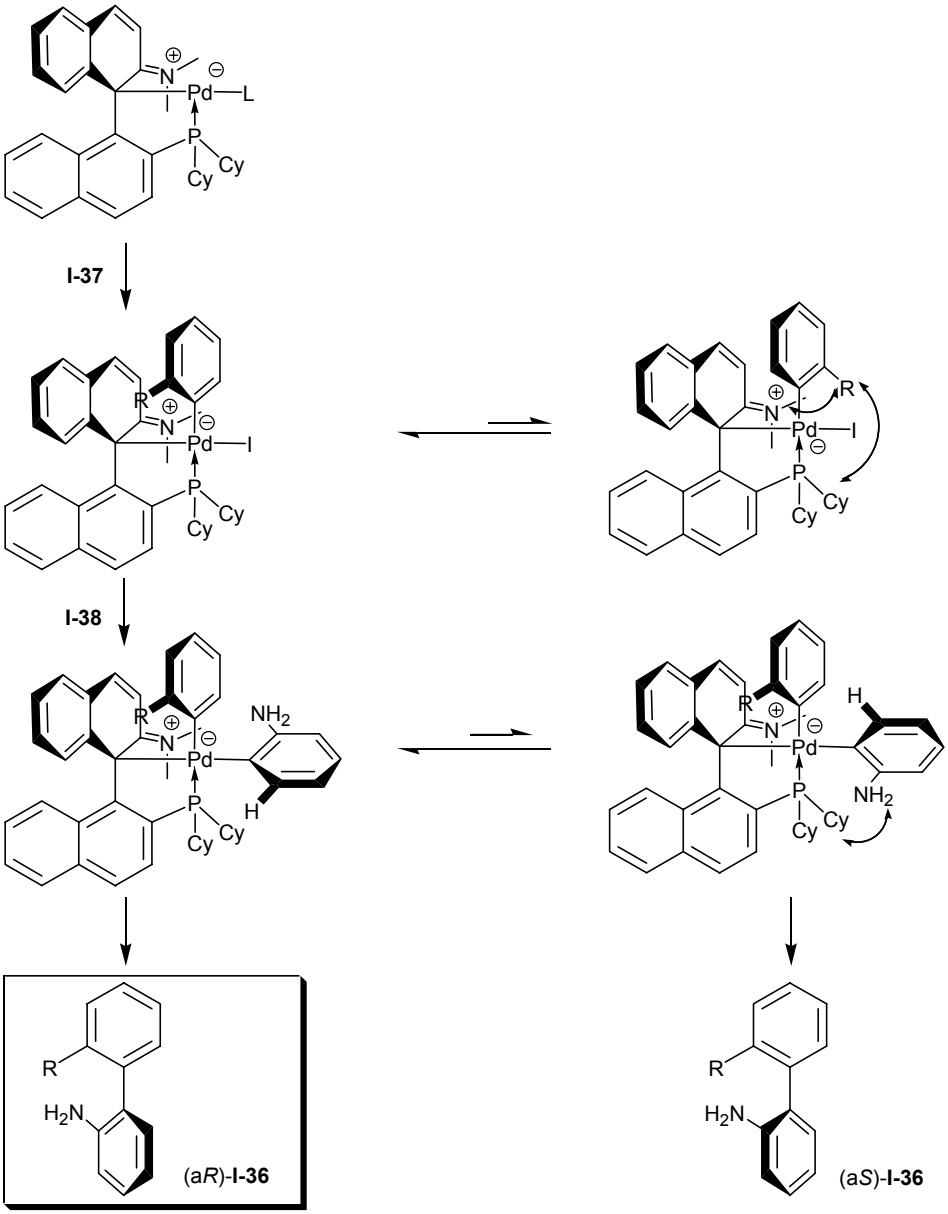


fig. I.78 : Intermédiaires proposés par Baudoin

I.D Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons montré que durant les trente dernières années, un grand nombre de réactions de couplage catalysées par des métaux de transition ont été développées. La plupart d'entre elles se déroulent selon un mécanisme similaire. Les grandes lignes de leur cycle catalytique sont bien connues et impliquent une séquence addition oxydante - transmétallation - élimination réductrice. Divers complexes de Pd ou Ni ont été utilisés, des halogénures ainsi que des triflates d'alkyles ou

d'aryles servant d'électrophiles. Une grande variété de réactifs organométalliques (composés à base de B, de Zn, de Sn, d'Al, de Cu…) peut être employée comme nucléophiles.

Si l'on s'intéresse plus particulièrement au couplage de Suzuki, il est clair que les dérivés organoborés sont aujourd'hui largement utilisés pour les réactions de couplage. Leur compatibilité avec de nombreux groupes fonctionnels, leur stabilité vis-à-vis de l'eau et de l'air, leur très faible toxicité et enfin le fait qu'ils soient faciles d'accès sont autant de facteurs expliquant le succès qu'ils rencontrent. Appliqués dans de nombreuses réactions de couplage, ils ont permis de synthétiser efficacement des structures très variées (diènes conjugués de stéréochimie contrôlée, biaryles, …*etc.*).

D'autre part, les biaryles sont très répandus et la synthèse de ce motif a depuis le début du siècle dernier connu une avancée spectaculaire, en sont pour preuves les différentes méthodes d'accès par voie racémique. Le couplage asymétrique suscite aussi un fort intérêt, toutefois, un très petit nombre de méthodes efficaces sont publiées à ce jour. De plus, les couplages atropo-énantiosélectifs semblent très dépendants du substrat et les couplages atropo-diastéréosélectifs qui ont donné de très bons résultats en terme de rendement et de sélectivité ont souvent été réalisés dans le cadre de synthèse très spécifique.

Nous nous sommes ainsi intéressés à l'obtention asymétrique de biaryles à chiralité axiale par couplage de Suzuki asymétrique. La méthode que nous avons choisie consiste en l'utilisation d'un auxiliaire chiral greffé sur l'un des partenaires de couplage.

Références bibliographiques

1. Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374.
2. Corriu, R. J. P.; Masse, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144.
3. Cassar, L. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253.
4. Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron. Lett.* **1975**, *16*, 4467.
5. (a) Ratovelomanana, V.; Linstrumelle, G. *Synth. Comm.* **1981**, *11*, 917.
   (b) Ratovelomanana, V.; Linstrumelle, G. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 315.
   (c) Sonogashira, K. *Metal-Catalysed Cross-Coupling Reactions*; Diederich, F. and Stang, P. J. Ed.; Wiley-VCH : Weinheim, **1998**, pp.203.
6. Yamamura, M.; Moritani, I.; Murahashi, S. I. *J. Organomet. Chem* **1975**, *91*, C39.
7. Kosugi, M.; Sasazawa, K.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, 301.
8. Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3637.
9. Negishi, E.-I.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821.
10. Okukado, N.; van Horn, D. E.; Klima, W. L.; Negishi, E. - I. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *12*, 1027.
11. Baba, S.; Negishi, E. - I. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729.
12. Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513.
13. (a) Fauvarque, J. F.; Pflüger, F.; Troupel, M. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *208*, 419.
    (b) Amatore, C.; Pflüger, F. *Organometallics* **1990**, *9*, 2276.
14. (a) Amatore, C.; Jutand, A.; M'barki, M. A. *Organometallics* **1992**, *11*, 3009.
    (b) Amatore, C.; Jutand, A.; Suarez, A *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9531.
    (c) Amatore, C.; Jutand, A.; Khalil, F.; M'barki, M. A.; Mottier, L. *Organometallics* **1993**, *12*, 3168.
    (d) Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314.
15. Murahashi, S. I.; Yamamura, M.; Yanagisawa, K. - I.; Mita, N.; Kondo, K. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2408.
16. Negishi, E.; Akiyoshi, K.; Takahashi, J. *J. Chem. Soc., Chem., Commun.* **1987**, 477.
17. Pour des revues sur le couplage de Suzuki, voir (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
    (b) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147.
    (c) Suzuki, A. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Diederich, F. and Stang, P. J. Ed.; Wiley-VCH : Weinheim, **1998**, pp.49.
    Pour des revues sur le couplage de Stille, voir (d) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508.
    (e) *Org. React.* **1997**, *50*, 1.
    (f) Mitchell, T. N. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Diederich, F. and Stang, P. J. Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **1998**, pp.167.
    Pour des revues sur le couplage de Negishi, voir (g). Negishi, E. - I.; Liu, F. *Metal-Catalyzed Cross-coupling Reactions*; Diederich, F. and Stang, P. J., Ed.; Wiley-VCH : Weinheim, **1998**, pp.1.
    (h) Knochel, P. *Metal-Catalyzed Cross-coupling Reactions*; Diederich, F. and Stang, P. J., Ed.; Wiley-VCH : Weinheim, **1998**, pp.387.
18. Hoye, T. R.; Chen, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7940.
19. Brown, H. C.; Cole, T. E. *Organometallics* **1983**, *2*, 1316.
20. Tucker, C. E.; Majid, T. N.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3983.
21. Soderquist, J. A.; Hassner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1577.
22. (a) Brown, H. C.; Gupta, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4370.
    (b) Brown, H. C.; Imai, T. *Organometallics* **1984**, *3*, 1392.

23. Brown, H. C.; Gupta, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1816.
24. Piers, E.; Chong, J. M.; Morton, H. E. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4905.
25. Hyuga, S.; Chiba, Y.; Yamashina, N.; Hara, S.; Suzuki, A. *Chem. Lett.* **1987**, 1757.
26. Satoh, Y.; Serizawa, H.; Miyaura, N.; Hara, S.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1811.
27. Gagneur, S.; Montchamps, J.-L.; Negishi, E.-I. *Organometallics* **2000**, *19*, 2417.
28. Azizian, H.; Eaborn, C.; Pidcock, A. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *215*, 49.
29. Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508.
30. Aliprantis, A. O.; Canary, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985.
31. Yuchi, A.; Tatebe, A.; Kani, S.; James, T. D. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 509.
32. Smith, G. B.; Dezeny, G. C.; Hughes, D. L.; King, A. O.; Verhoeven, T. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8151.
33. Wallow, T. I.; Novak, B. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5034.
34. (a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suginome, H.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972.
    (b) Moriya, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Synlett* **1994**, 149.
35. Grushin, V. V.; Alper, H. *Organometallics* **1993**, 1890.
36. Blackburn, T. F.; Schwartz, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 157.
37. (a) Roush, W. R.; Brown, B. B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2162.
    (b) Evans, D. A.; Ng, H. P.; Rieger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11446.
38. Miyaura, N.; Ishiyama, T.; Sasaki, H.; Ishikawa, M.; Satoh, M.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 314.
39. (a) Uemura, M.; Nishimura, H.; Minami, T.; Hayashi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5402.
    (b) Balog, A.; Meng, D.; Kamenecka, T.; Bertinato, P.; Su, D. S.; Sorensen, E. J.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1996**, *35*, 2801.
40. Soderquist, J. A.; Matos, K.; Rane, A.; Ramos, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2401.
41. Fürstner, A.; Seidel, G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11165.
42. Castanet, A.-S.; Colobert, F.; Schlama, T. *Organic Lett.* **2000**, *2*, 3559.
43. Sainsbury, M. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 3327.
44. Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.
45. Ullmann, F.; Bielecki, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *43*, 2174.
46. (a) Fanta, P. E. *Synthesis* **1974**, *1*,
    (b) Fanta, P. E. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 613.
    (c) Sainsbury, M. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3327.
    (d) Bringmann, G.; Walter, R.; Weirich, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 977.
47. Rosini, C.; Franzini, L.; Raffaelli, A.; Salvadori, P. *Synthesis* **1992**, 503.
48. Pschorr, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ger.* **1896**, *29*, 496.
49. Saito, S.; Sakai, M.; Miyaura, N. *Tetrahedron. Lett.* **1996**, *37*, 2993.
50. Rosa, P.; Mézailles, N.; Mathey, F.; Le Floch, P.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4826.
51. Minato, A.; Tamao, K.; Hayashi, T.; Suzuki, K.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5319.
52. Erdik, E.; *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9577.
53. Watanabe, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Synlett* **1992**, 207.
54. Anderson, J. C.; Namli, H.; Roberts, C. A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15123.
55. Shieh, W.-C.; Carlson, J. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 379.
56. Wright, S. W.; Hageman, D. L.; McClure, L. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6095.
57. (a) Kuivila, H. G.; Nahabedian, K. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2159.
    (b) Nahabedian, K. V.; Kuivila, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2167.
    (c) Kuivila, H. G.; Reuwer, J. F.; Mangravite, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2666.
58. (a) Oh-e, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Synlett* **1990**, 221.
    (b) Oh-e, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2201.
    (c) Huth, A.; Beetz, I.; Schumann, I. *Tetrahedron* **1989**, 6679.

59. (a) Beller, M.; Fischer, H.; Herrmann, W. A.; Öfele, K.; Brossmer, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1848.
(b) Gómez Andreu, M.; Zapf, A.; Beller, M. *Chem. Commun.* **2000**, 2475.
(c) Weskamp, T.; Böhm, V. P. W.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *585*, 348.
(d) Bei, X.; Crevier, T.; Guram, A. S.; Jandeleit, B.; Powers, T. S.; Turner, H. W.; Uno, T.; Weinberg, W. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3855.
(e) Old, D. W.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722.
(f) Kwong, F. Y.; Lam, W. H.; Yeung, C. H.; Chan, K. S.; Chan, A. S. C. *Chem. Commun.* **2004**, 1922.
(g) Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020.
(h) Li, G. Y. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 1513.
(i) Zhang, C.; Huang, J.; Trudell, M. L.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3804.
(j) Alonso, D. A.; Nájera, C.; Pacheco, M. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5588.
60. Ueda, M.; Saitoh, A.; Oh-tani, S.; Miyaura, N. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13079.
61. Kang, S.-K.; Lee, H.-W.; Jang, S.-B.; Ho, P.-S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4720.
62. Darses, S.; Michaud, G.; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1875.
63. (a) Segelstein, B. E.; Butler, T. W.; Chenard, B. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 12.
(b) Kong, K.-C.; Cheng, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6313.
(c) O'Keefe, D. F.; Dannock, M. C.; Marcuccio, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6679.
64. Dupuis, C.; Adiey, K.; Charruault, L.; Michelet, V.; Savignac, M.; Genêt, J. - P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6523.
65. Zim, D.; Monteiro, A. L.; Dupont, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8199.
66. Marck, G.; Villiger, A.; Buchecker, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3277.
67. Lipshutz, B. H.; Sclafani, J. A.; Blomgren, P. A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2139.
68. Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2719.
69. Littke, A. F.; Schwartz, L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6343.
70. Yin, J.; Rainka, M. P.; Zhang, X. X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1162.
71. Walker, S. D.; Barder, T. E.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871.
72. Eliel, E. L.; Wilen, S.H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; John Wiley and Sons : New York, **1994**, pp.1142
73. (a) Oki, M. *Top. Stereochem*. **1983**, *14*, 1.
(b) Krow, G. *Top. Stereochem.* **1970**, *5*, 31.
74. Cahn, R. S.; Ingold, C.; Prelog, V. *Angew. Chem.* **1966**, *8*, 413.
75. A titre d'exemples, consulter : (a) Kazlauskas, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4953.
(b) Jacques, J.; Fouquay, C. *Org. Synth.* **1988**, *67*, 1.
76. Christie, G.; Kenner, J. *J. Chem. Soc.* **1922**, *122*, 614.
77. (a) Wang, N. G.; Zhou, L. F.; Guan, M. H.; Lei, H. P. *J. Ethnopharmacol.* **1987**, *20*, 21.
(b) Waller, D. P.; Bunyapraphatsara, N.; Martin, A.; Vournazos, C. J.; Ahmed Soejarto, D. D.; Cordell, G. A.; Fong, H. H.; Russell, L. D.; Malone, J. P. *J. Androl.* **1983**, *4*, 276.
78. [1] (a) Bringmann, G.; Breuning, M.; Tasler, S. *Synthesis*, **1999**, 525.
(b) Bringmann, G.; Menche, D. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34,* 615.
(c) Bringmann, G.; Günther, G.; Ochse, M.; Schupp, O.; Tasler, S. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* Herz, W.; Falk, H.; Kirby, G. W.; Moore, R. E.; Tamm, C., Eds; Springer-Verlag : New York, **2001**, Vol.82.
79. (a) Meyers, A. I.; Lutomski, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 879.
(b) Meyers, A. I.; Himmelsbach, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 682.
80. Nelson, T. D.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3259.
81. (a) Wilson, J. M.; Cram, D. J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4930.
(b) Wilson, J. M.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 881.
82. (a) Miyano, S.; Fukushima, H.; Handa, S.; Ito, H.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 3249.

(b) Miyano, S.; Handa, S.; Shimizu, K.; Tagami, K.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 1943.

83. (a) Lipshutz, B. H.; Kayser, F.; Liu, Z.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.*.**1994**, *106*, 1962.
(b) Lipshutz, B. H.; Liu, Z.-P.; Kayser, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5567.
(c) Lipshutz, B. H.; James, B. J.; Vance, S.; Carrico, I. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 753.
84. (a) Nakajima, M.; Kanayama, K.; Miyoshi, I.; Hashimoto, S. – I. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9519.
(b) Nakajima, M.; Miyoshi, I.; Kanayama, K.; Hashimoto, S. – I.; Noji, M.; Koga, K *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2264.
85. Smrcina, M.; Poláková, J.; Vyskocil, S.; Kokovsky, P. *J. Org. Chem.***1993**, *58*, 4534.
86. (a) Hayashi, T.; Hayashizaki, K.; Kiyoi, T.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *10*, 8153.
(b) Tamao, K.; Yamamoto, H.; Matsumoto, H.; Miyake, N.; Hayashi, T.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1389.
(c) Tamao, K.; Minato, A.; Miyake, N.; Kiso, Y.; Kumada, M. *Chem. Lett.* **1975**, 133.
(d) Frejd, T.; Klingstedt, T. *Acta Chem. Scand.* **1989**, *43*, 670.
87. Solladié-Cavallo, A. *Advances in Metal-Organic Chemistry*; Liebeskind, L. S. Ed.; JAI Press : Greenwich, **1989**, Vol.1.
88. Kamikawa, K.; Watanabe, T.; Uemura, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1375.
90. Watanabe, T.; Uemura, M. *Chem. Comm.* **1998**, 871.
91. Uemura, M.; Nishimura, H.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 107.
92. Kamikawa, K.; Watanabe, T.; Daimon, A.; Uemura, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2325.
93. Lipshutz, B. H.; Keith, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1999**, *38*, 3530.
94. Nicolaou, K. C.; Li, H.; Boddy, C. N. C.; Ramanjulu, J. M.; Yue, T.-Y.; Natarajam, S.; Chui, X. J.; Bräse, S.; Rübsam, F. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2584.
95. Baudoin, O.; Décor, A.; Cesario, M.; Guérite, F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2009.
96. Cammidge, A. N.; Crépy, K. V. L. *Chem. Comm.* **2000**, 1723.
97. Castanet, A. S.; Colobert, F.; Broutin, P. - E.; Obringer, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **2002**, *13*, 659.
98. (a) Gottarelli, G.; Spada, G. P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2096.
(b) Parker, D. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441.
99. Genêt, J. P.; Jugé, S.; Ruiz Montes, J.; Gaudin, J.-M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 718.
100. Shimizu, I.; Matsumoto, Y.; Shoji, K.; Ono, T.; Satake, A.; Yamamoto, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7115.
101. Porte, A. M.; Reibenspies, J.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9180.
102. Jensen, J. F.; Johannsen, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3025.
103. Herrbach, A.; Marinetti, A.; Baudoin, O.; Guénard, D.; Guérrite, F. *J. Org. Chem*. **2003**, *68*, 4897.

Chapitre II - Couplage de Suzuki atropo-diastéréosélectif avec des iodures aromatiques porteur de β-hydroxysulfoxydes

II.A Introduction

Comme nous l'avons vu dans la première partie, les biaryles trouvent des applications dans de nombreux domaines de la chimie et par conséquent leur synthèse et plus particulièrement leur synthèse asymétrique est un véritable challenge en chimie organique. Pour former la liaison aryl-aryle, parmi les voies envisageables, nous avons choisi d'utiliser le couplage de Suzuki.

Un des objectifs du laboratoire réside dans la synthèse de molécules biologiquement actives possédant un motif biarylique à chiralité axiale. Nous étions plus particulièrement intéressés par le fait que plusieurs de ces produits possèdent un centre hydroxylé en position benzylique d'une des unités aryles (la Vancomycine, antibiotique naturel puissant, la (-)-Stéganacine aux propriétés antitumorales) ou peuvent faire apparaître un tel motif au cours de leur rétrosynthèse (la Korupensamine A, antimalarial et anti-HIV) (cf. *fig. II.1*).

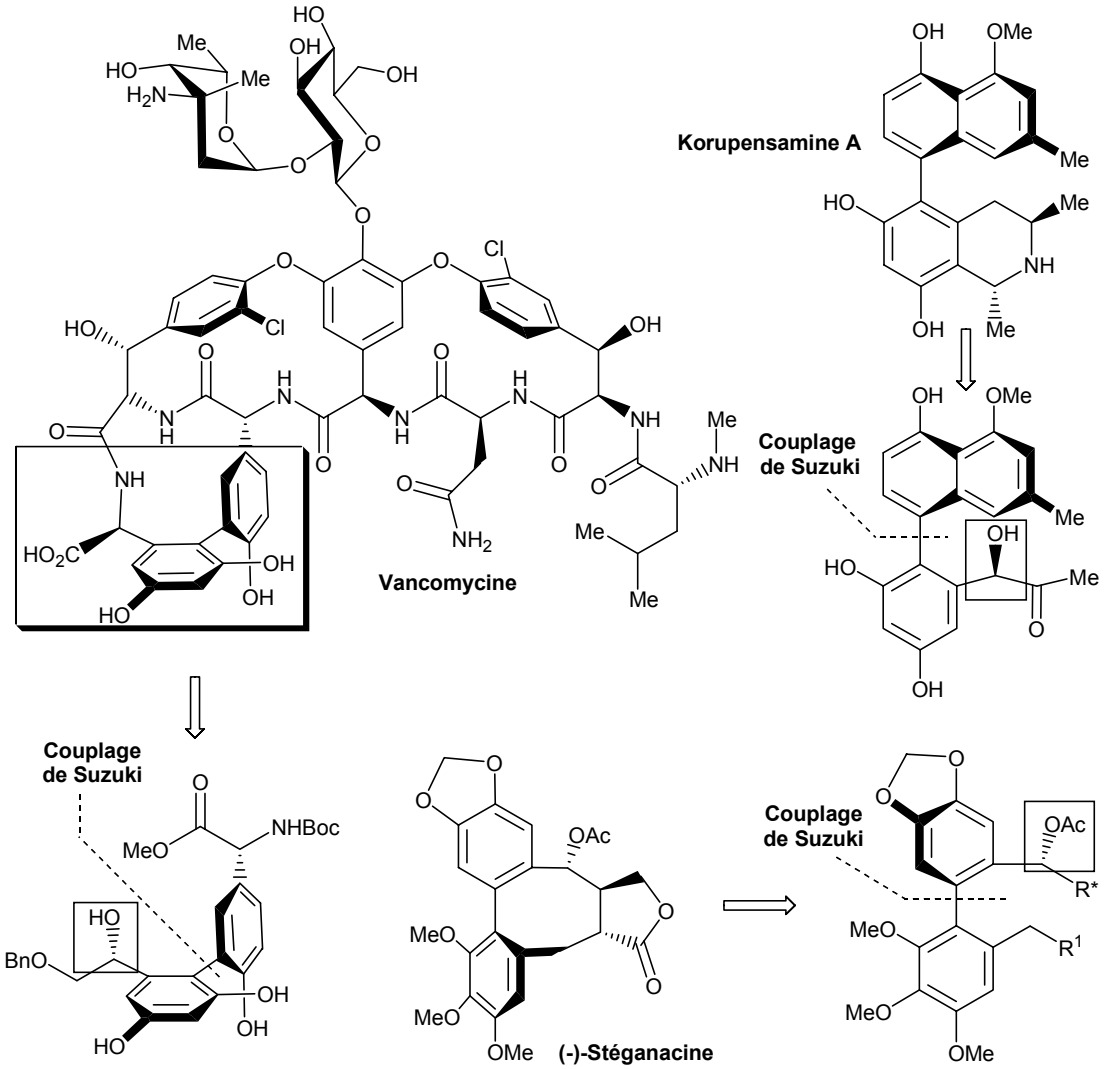


fig. II.1 : Rétrons possibles pour la formation de molécules naturelles

D'autre part, nous avons au laboratoire une grande expérience sur la formation et l'utilisation des sulfoxydes. Ceux-ci ont depuis fort longtemps prouvé leur intérêt en synthèse asymétrique, et nous savons qu'il peuvent aisément fournir des alcools énantiomériquement purs par réduction des β-cétosulfoxydes correspondants.

Nous avons alors choisi d'introduire le centre stéréogène hydroxylé benzylique par réduction d'un β-cétosulfoxyde greffé en position *ortho* de l'halogénure aromatique. Nous espérons ainsi, lors du couplage de Suzuki avec l'acide boronique approprié, générer le biaryle dont la chiralité axiale serait controlée par ce centre stéréogène hydroxylé par induction 1,3 (cf. *fig. II.2*).

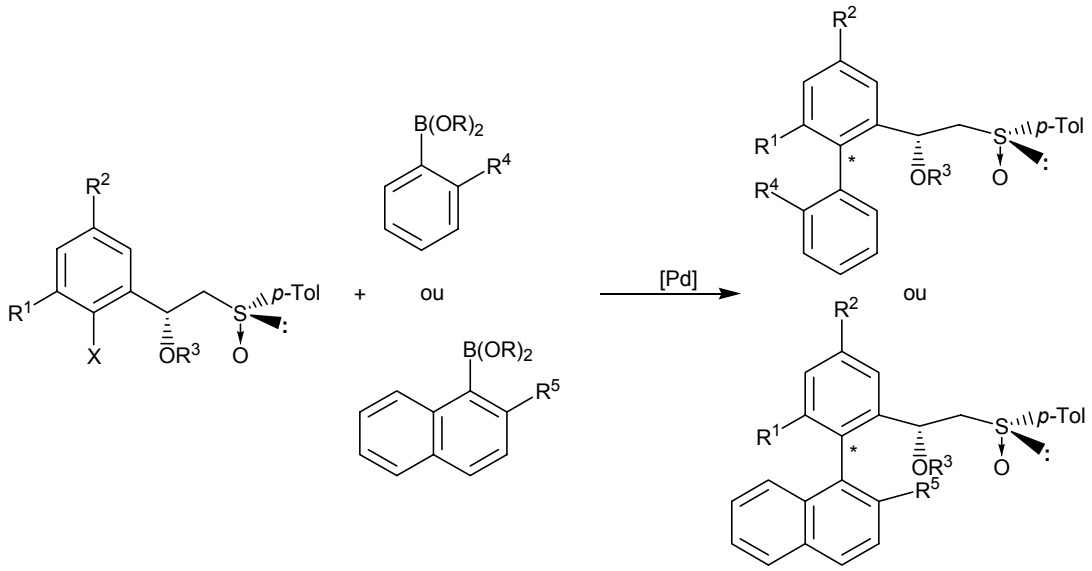


fig. II.2 : Couplage de Suzuki atropo-diastéréosélectif de Suzuki

Nous allons donc dans cette partie nous intéresser à la synthèse des sulfoxydes énantiomériquement purs et à leur utilisation en synthèse pallado-catalysée. Puis nous verrons l'obtention des halogénures aromatiques porteurs de β-cétosulfoxydes et leur utilisation lors du couplage biarylique atroposélectif de Suzuki. Nous détaillerons ensuite les résultats obtenus lors du couplage de Suzuki avec des halogénures aromatiques porteurs de β-hydroxysulfoxydes et nous verrons les améliorations apportées lors de l'utilisation de groupements protecteurs de l'hydroxyle et/ou de l'acide boronique. Finalement, nous détaillerons une méthode d'attribution des configurations absolues des différents biaryles synthétisés.[1]

II.B Chimie organométallique mettant en jeu des sulfoxydes chiraux

II.B.1 Généralités sur les sulfoxydes chiraux

L'utilisation des sulfoxydes énantiomériquement purs comme inducteurs de chiralité en synthèse asymétrique est une méthode qui a fait ses preuves et leur « souplesse synthétique » est sans cesse démontrée. De nombreuses revues attestent de cette expansion.[2]

---

1 (a) Broutin, P. - E.; Colobert, F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3281.
(b) Broutin, P. - E.; Colobert, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, accepté.

2 (a) Fernandez, I.; Khiar, N. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651.
(b) Hanquet, G.; Colobert, F.; Lanners, S.; Solladié G. *Arkivoc* **2003**, 328, ISSN:1424-6376.
(c) Solladié, G. *Heteroatom Chemistry* **2002**, *13*, 443.
(d) Carreño, M. C. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1717.
(e) Walker, A. J. *Tetrahedron : Asymmetry* **1992**, *3*, 961.
(f) Ohno, A. *Heteroatom Chemistry*; E. Block Ed., Wiley-VCH : Weinheim, **1990**, pp.287.
(g) Mikolajczyk, M.; Drabowicz, J.; Kielbasinsky, P. *The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides*; S. Patai, Z. Rappoport, C. J. M Stirling Ed., John Wiley & Sons : Chichester, UK **1988**, chap.7, pp.233.

Parmi les facteurs qui sont à la base du succès du groupe sulfinyle en tant qu'auxiliaire chiral, on peut citer : (i) sa grande stabilité optique, (ii) son efficacité comme porteur de l'information chirale, et (iii) son accessibilité sous ses deux formes énantiomériques.

L'efficacité des sulfoxydes comme auxiliaire chiral dans des réactions diastéréosélectives vient principalement des différences stériques et stéréoélectroniques existant entre les substituants de l'atome de soufre stéréogène : (i) une paire d'électrons libres, (ii) un atome d'oxygène, (iii) deux groupes alkyles ou aryles.

Ces substituants sont capables de rendre très différentes les deux faces diastéréotopiques d'un centre réactionnel proche ou même éloigné.

De part leurs qualités intrinsèques les groupements sulfoxydes ont depuis longtemps prouvé leur rôle de puissants inducteurs de chiralité dans la synthèse asymétrique. Ils ont ainsi été employés dans un grand nombre de réactions stéréosélectives de formation de liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome comme dans les cycloadditions de Diels-Alder, dans les additions de Michael ou dans les additions nucléophiles.[2,3]

Ce groupement, utilisé dans la synthèse de nombreuses molécules biologiquement actives,[4] peut facilement être éliminé par le nickel de Raney activé ou fonctionnalisé par le réarrangement de Pummerer.

Néanmoins, en comparaison, relativement peu d'exemples sont parus concernant l'utilisation des sulfoxydes dans des réactions catalysées par des métaux de transition et plus particulièrement celles au palladium.

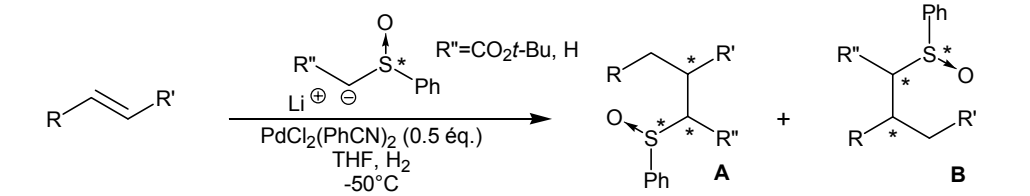
II.B.2 Utilisation du groupement sulfoxyde dans la synthèse organométallique au palladium

La première description d'un sulfoxyde associé à une réaction au palladium est décrite par *Solladié-Cavallo* et *Bäckvall* en 1982.[5] Ils utilisent l'anion lithié en α du sulfoxyde comme nucléophile pour l'alkylation asymétrique d'oléfines (cf. *fig. II.3*).

(h) Posner, G.H. *The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides*; S. Patai, Z. Rappoport, C. J. M Stirling Ed., John Wiley & Sons : Chichester, UK **1988**, chap.16, pp.823.
(i) Andersen, K.K. *The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides*; S. Patai, Z. Rappoport, C. J. M Stirling Ed., John Wiley & Sons : Chichester, UK **1988**, chap.3, pp.55.
(j) Solladié, G. *Synthesis* **1981**, 185.

3 (a) Garcia Ruano, J. L.; Cid de la Plata, B. *Top. Curr. Chem.* **1999**, *204*,1.
(b) Aversa, M. C.; Baratucci, A.; Bonaccorsi, P.; Gianneto, P. *Tetrahedron : Asymmetry* **1997**, *8*, 1339.
(c) Carreño, C. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1717.
(d) Solladié, G.; Carreño, M. C. *Organosulfur Chemistry : Synthetic aspects*; P. C. B. Page Ed., Academic Press : New York, **1995**, pp.1.

4 (a) Chandrakumar, N. S.; Hadju, J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1197.
(b) Mandesclair, M.; Roche, D.; Carpy, A.; Boucherle, A. *Arch. Pharm. : Weinheim* **1982**, *315*, 741.
(c) Kazmer, J. S.; Dadonna, P. E.; Dalke, A.; Kelley, W. N. *Biochem. Pharmacol.* **1976**, *36*, 49.



	rapport **A/B**	induction asymétrique	
R=C_3H_7, R'=CH_3, R"=H	10/90	**A**=30%	**B**=n.d.
R=Ph, R'=Me, R"=H	15/85	**A**=20%	**B**=40%
R=Me, R'=Me, R"=H		pas de réaction	
R=C_4H_9, R'=H, R"=CO_2*t*-Bu	100/0	**A**=20%	
R=Ph, R'=Me, CO_2*t*-Bu	64/36	**A**=20%	**B**=n.d.

fig. II.3 : Alkylation asymétrique d'oléfines

Il faut cependant noter que les rendements de cette réaction sont modestes (20-35%) de même que les inductions asymétriques (<40% pour chaque diastéréomère A ou B formé). De plus la sélectivité **A**/**B** dépend très fortement de l'oléfine et du sulfoxyde utilisé (cf. *fig. II.3*).

La structure du sulfoxyde semble être idéale pour l'obtention de ligands chiraux. Il possède d'une part deux sites de coordination possibles avec le métal : sur l'atome de soufre ou l'atome d'oxygène. D'autre part, le centre de chiralité sur l'atome de soufre est très proche du métal et devrait induire une forte sélectivité.

II.B.2.1 Utilisation du groupement sulfoxyde en tant que ligand

Depuis fort longtemps, il est connu que les sulfoxydes forment des complexes forts avec le Pd(II).[6] En effet, dès 1966, des espèces (π-allyl)palladium(sulfoxydes) ont été caractérisées par RMN.[7]

Les premières utilisations intéressantes du sulfoxyde en termes de sélectivité et de rendement en présence de palladium furent sous la forme de ligands.

L'initiateur de ces réactions fut *Bäckvall* qui décrivit en 1991 la 1,4-diacétoxylation de 1,3-diènes en présence de sulfinyles quinones (cf. *fig. II.4*).[8]

---

5 Solladié-Cavallo, A.; Haesslein, J. L.; Bäckvall, J. - E. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 939.

6 (a) Benett, M. J.; Cotton, F. A.; Weaver, D. L.; Williams, R. J.; Watson, W. H.; *Acta Crystallogr.* **1967**, 23, 788.
(b) Wayland, B. B.; Schramm, R. F. *Inorg. Chem.* **1969**, *8*, 971.
(c) Bancroft, D. P.; Cotton, F. A.; Verbruggen, M. *Acta Crystallogr.* **1989**, *C45*, 1289.

7 (a) Ramey, K. C.; Statton, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4387.
(b) Powell, J. *J. Chem. Soc.* A **1971**, 2233.

8 Grennberg, H.; Gogoll, A.; Bäckvall, J. - E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5808.

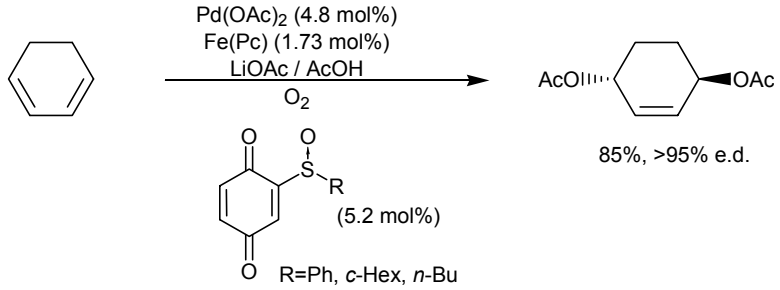


fig. II.4 : 1,4-diacétoxylation de 1,3-diènes

La cinétique de réaction est considérablement accélérée par la présence du sulfoxyde et la présence du groupement sous la forme d'un racémique suffit à l'obtention d'une très bonne trans-diastéréosélectivité. L'utilisation d'un sulfoxyde chiral a été testée sans amélioration du r.d. Une description du cycle catalytique mettant en avant le rôle de la sulfoxyde quinone sera détaillé au *paragraphe III.C.1*.

Depuis, plusieurs groupes ont décrit la présence de groupements sulfoxydes dans des ligands chiraux pour des réactions de substitution allylique catalysées au palladium (cf. *fig. II.5*).

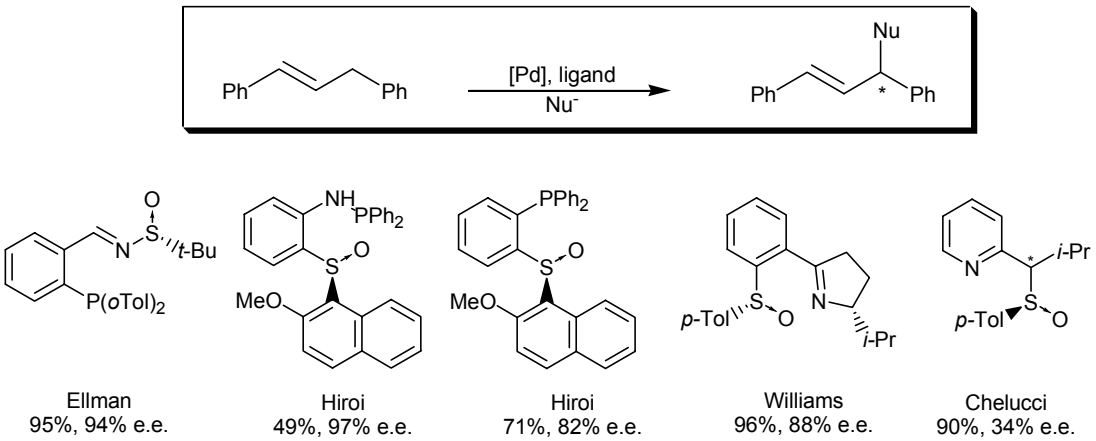


fig. II.5 : Substitution allylique catalysée au palladium

On peut distinguer deux sous groupes de ligands : ceux présentant le sulfoxyde comme unique inducteur de chiralité (*Ellman*[9] et *Hiroi*[10]) et ceux présentant un autre centre stéréogène dans la molécule (*Williams*[11] et *Chelucci*[12]). On obtient avec ces ligands de bons rendements et aussi de bonnes sélectivités, en particulier avec les ligands de *Hiroi*[10c] et de *Williams*[11].

Le groupe sulfoxyde a également été récemment utilisé comme auxiliaire chiral greffé sur l'un des partenaires de couplage.

[9] Schenkel, L. B.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 545.
[10] (a) Hiroi, K.; Suzuki, Y.; Abe, I.; Hasegawa, Y.; Suzuki, K. *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, *9*, 3797.
(b) Hiroi, K.; Suzuki, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6499.
(c) Hiroi, K.; Suzuki, Y.; Kawagishi, R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 715.
[11] Allen, J. V.; Bower, J. F.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron : Asymmetry* **1994**, *5*, 1898.
[12] Chelucci, G.; Berta, D.; Saba, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3843.

II.B.2.2 Synthèse d'énynyles ou de diényles sulfoxydes énantiopurs par couplage de Stille

Il aura fallu attendre plus de 10 ans après l'étude de *Solladié-Cavallo* et *Bäckvall*[5] pour retrouver des travaux où le sulfoxyde est utilisé comme auxiliaire chiral.

Paley a décrit en 1993 la formation de diényles sulfoxydes énantiopurs par couplage de Stille.[13] Des halogéno-vinyl-sulfoxydes sont couplés avec des vinyles-stannanes avec de bons rendements et sans perte de la stéréosélectivité *cis* - *trans* (cf. *fig. II.6*). D'autres diényles sulfoxydes ont ensuite été synthétisés avec le sulfoxyde en position 2 du diényle.[14]

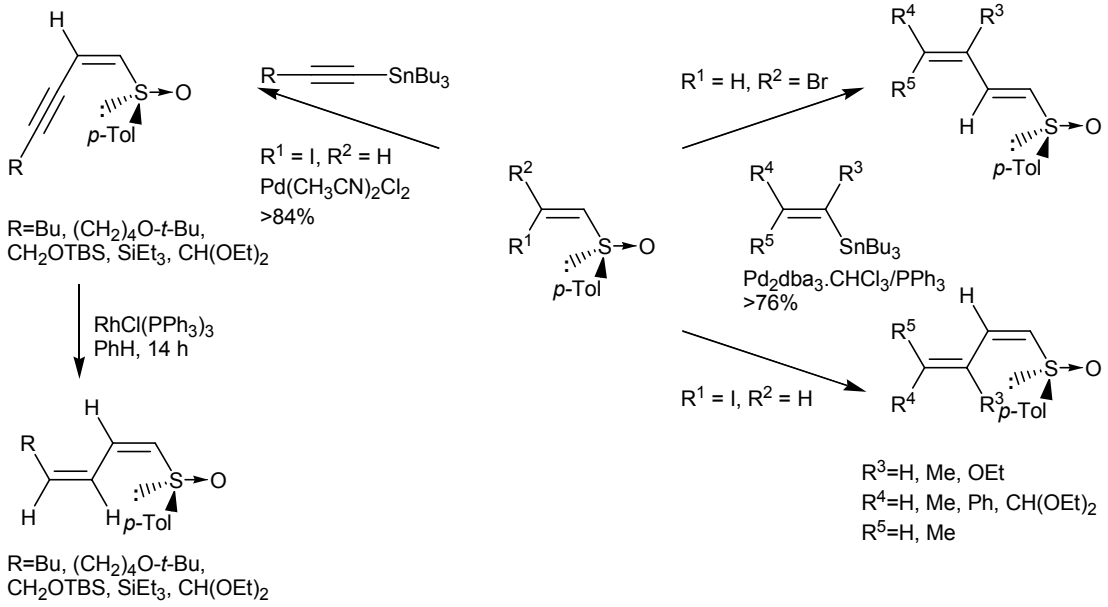


fig. II.6 : Etude de Paley

Paley a appliqué cette méthodologie pour former des énynyles sulfoxydes par couplage d'halogéno-vinyl-sulfoxydes avec des alcynes stannanes (cf. *fig. II.6*).[15]

Les énynyles sulfoxydes ont également pu être obtenu par couplage de Sonogashira. Les vinyles sulfoxydes sont alors couplés avec des alcynes terminaux, les rendements restent bons et les sélectivités également.[15]

Ces énynyles sulfoxydes ont ensuite été convertis en diényles sulfoxydes par réduction de la triple liaison par du rhodium.

Il faut noter que dans ce travail, le sulfoxyde n'intervient pas comme inducteur de chiralité mais les composés diényles sulfoxydes ont ensuite été utilisés comme ligands chiraux du fer tricarbonyl.[16]

---

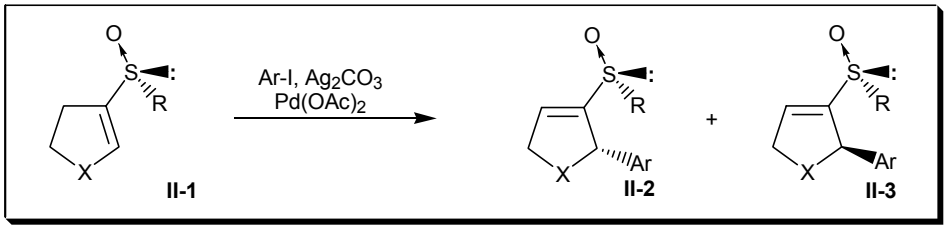
13 Paley, R. S.; Lafontaine, J. A.; Paz Ventura, M.; *Tetrahedron Lett*. **1993**, *34*, 3663.
14 Paley, R. S.; Weers, H. L.; Fernández, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3605.
15 Paley, R. S.; de Dios, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2429.
16 Paley, R. S.; de Dios, A.; Estroff, L. A.; Lafontaine, J. A.; Montero, C.; McCulley, D. J.; Rubio, M. B.; Ventura, M. P.; Weers, H. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6326.

II.B.2.3 Couplage diastéréosélectif de Heck

Carretero[17] fut le premier à utiliser le sulfoxyde comme inducteur de chiralité dans le couplage pallado-catalysé de Heck entre un halogénure d'aryle ou de vinyle avec une oléfine.

Carretero a appliqué cette méthode au couplage asymétrique entre divers iodobenzènes substitués et des dihydrofuranes (ou cyclopentènes) substitués par des aryles sulfoxydes **II-1**. Les meilleurs excès diastéréomériques ainsi que les meilleurs rendements ont été obtenus lorsque le sulfoxyde est substitué par l'*o*-*N*,*N*-diméthylaniline que ce soit avec les dihydrofuranes ou cyclopentènes (cf. entrées 5 - 12 *Tableau II.1*), des résultats un peu plus faibles sont obtenus dans le couplage avec le *p*-iodoanisole (cf. entrées 6 et 11 *Tableau II.1*).

Tableau II.1 : Couplage asymétrique de Heck par Carretero



Entrée	Sulfoxyde II-1 X	Sulfoxyde II-1 R	Ar	Rendement (%)[b]	r.d. II-2/II-3[a]
1	O	Ph	Ph	68	23 : 77
2	O	2,4-Me_2Ph	Ph	80	22 : 78
3	O	1-naphtyl	Ph	43	29 : 71
4	O	*o*-MeOPh	Ph	47	25 : 75
5	O	*o*-NMe_2Ph	Ph	80	94 : 6
6	O	*o*-NMe_2Ph	*p*-MeOPh	55	86 : 14
7	O	*o*-NMe_2Ph	3-MeO-4-MePh	86	85 : 15
8	O	*o*-NMe_2Ph	4-MeO_2CPh	45[c]	93 : 7
9	O	*o*-NMe_2Ph	*p*-NO_2Ph	64	94 : 6
10	CH_2	*o*-NMe_2Ph	Ph	76	92 : 8
11	CH_2	*o*-NMe_2Ph	*p*-MeOPh	77	75 :25
12	CH_2	*o*-NMe_2Ph	*p*-NO_2Ph	83	83 : 12

Conditions réactionnelles : sulfoxyde **II-1** (1 éq.), Ar-I (3 éq.), $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), Ag_2CO_3 (2 éq.), dppp (10 mol%), DMF, 100°C, 2 - 24h.
a) déterminé par RMN-^{1}H du brut réactionnel. *b)* produit isolé après chromatographie. *c)* conversion (50% du sulfoxyde a été récupéré).

Carretero attribue les bons e.e. observés avec l'*o*-*N*,*N*-diméthylaniline sulfoxyde à une coordination du doublet de l'atome d'azote avec le palladium, conduisant à un intermédiaire cyclique, qui lors de l'élimination réductrice conduit au diastéréomère majoritaire **II-2**. Lors de l'utilisation des autres aryl-sulfoxydes un contrôle stérique est proposé (cf. *fig. II.7*).

[17] (a) Díaz Buezo, N.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7129.
(b) de la Rosa, J. C.; Díaz, N.; Carretero, J. C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4107.

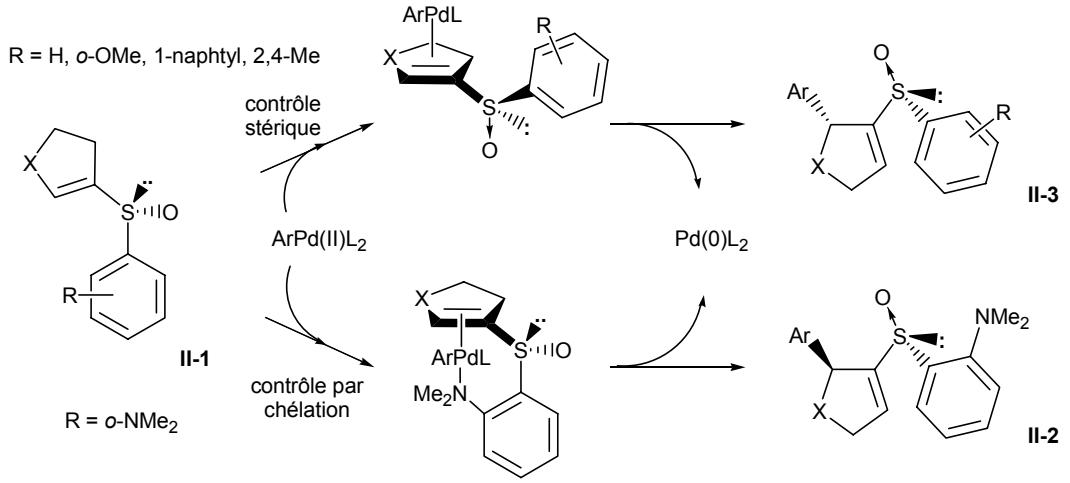


fig. II.7 : Intermédiaire proposé par Carretero

Enfin, *Carretero* a appliqué avec succès cette méthodologie au couplage de Heck intramoléculaire avec toujours de bons rendements et d'excellents excès diastéréomériques[18] (cf. *fig. II.8*).

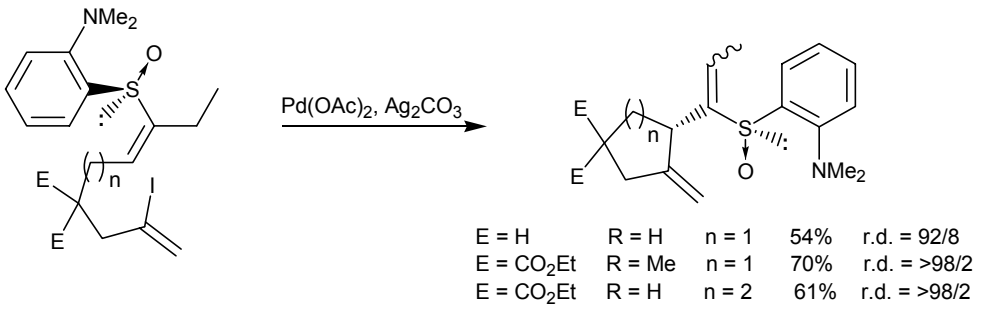


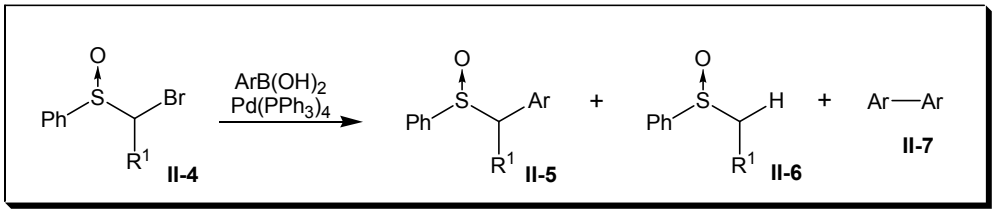
fig. II.8 : Couplage de Heck intramoléculaire par Carretero

II.B.2.4 Couplage de Suzuki

Au moment où nous avons débuté ce travail, personne n'avait encore utilisé les sulfoxydes comme auxiliaires chiraux dans le couplage de Suzuki. Toutefois en 2003, *Medio-Simon* et *Asensio* ont décrit le couplage d'α-bromo sulfoxydes **II-4** avec des acides boroniques, ils obtiennent ainsi les α-arylsulfoxydes **II-5** (cf. *Tableau II.2*).[19]

[18] Díaz Buezo, N.; Mancheño Garcia, O.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1451.
[19] Rodriguez, N.; Cuenca, A.; Ramirez de Arellano, C.; Medio-Simon, M.; Asensio, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1705.

Tableau II.2 : Couplage de Suzuki entre différents α-bromo sulfoxydes et acides boroniques



Entrée	R^1	Acide boronique	conversion[a]	II-5 (%)	II-5/II-6	II-7 (%)
1	H	Ph	100	80	2 : 1	20
2	H	*p*-MeOPh	100	87	2.5 : 1	13
3	H	*o*-MePh	90	76	1.7 : 1	13
4	H	*o*-MeOPh	74	53	1 : 1	21
5	H	*p*-BrPh	100	60	2.3 : 1	40
6	H	3-thienyl	62[b]	25	1 : 2.2	37
7	H	2-thienyl	22	0	0	22
8	H	*m*-NO_2Ph	38	11	1 : 3	27
9	Me	Ph	85	43	2.6 : 1	23[c]
10	Me	*p*-BrPh	72	43	3.0 : 1	29

Conditions réactionnelles : MeOH, Na_2CO_3 2M, $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), 16h.
a) déterminé par ^{1}H-RMN. *b)* 20% de catalyseur. *c)* 19% de vinyle sulfoxyde ont également été isolés.

Nous pouvons noter que le point faible de cette réaction se trouve dans le fait que l'on obtient beaucoup de déhalogénation du produit de départ **II-4** (produit **II-6**) et qu'il peut être obtenu majoritairement (cf. entrées 6 et 8 *Tableau II.2*). Nous avons également rencontré ce problème et nous détaillerons dans la suite les moyens que nous avons employés pour le contourner.

Par ailleurs, cette étude n'utilise pas le caractère chiral du sulfoxyde. Elle confirme toutefois la compatibilité de ce groupement avec les conditions du couplage de Suzuki.

Comme décrit précédemment, nous nous sommes pour notre part intéressés au couplage biarylique de Suzuki mettant en jeu des halogénures aromatiques porteurs en position *ortho* de β-hydroxysulfoxydes facilement obtenus par réduction des β-cétosulfoxydes correspondants. Afin de déterminer l'induction asymétrique du β-cétosulfoxyde sur la chiralité axiale nous avons tout d'abord étudié le couplage de Suzuki mettant en jeu cet auxiliaire chiral.

II.C Couplage atropo-diastéréosélectif de Suzuki avec des iodures aromatiques porteurs de β-cétosulfoxydes

Nous allons étudier le couplage entre les iodures aromatiques dans lesquels le sulfoxyde sera substitué alternativement par un groupement *t*-butyl (**II-8**), *p*-tolyl (**II-9**) ou *o*-*N*,*N*-diméthylaniline (**II-10**)et l'acide 2-méthoxy-1-naphtylboronique **I-33** (cf. *fig. II.9*).

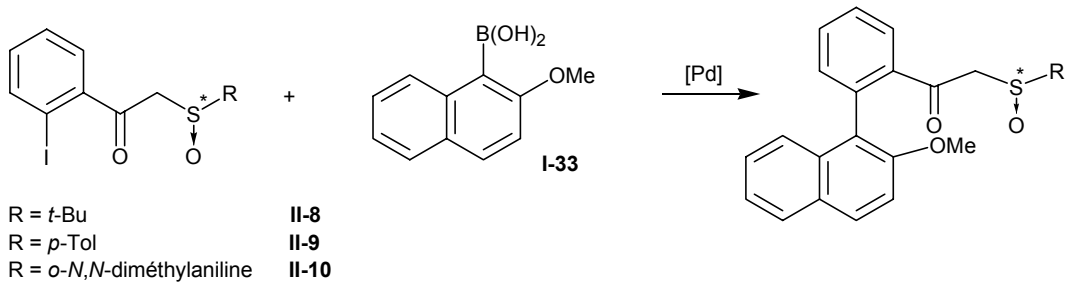


fig. II.9 : Couplage de Suzuki avec des iodures aromatiques substitués par des β-cétosulfoxydes

Le biaryle obtenu trisubstitué peut exister sous forme de deux atropo-diastéréoisomères stables à la température du couplage.

II.C.1 Synthèse des partenaires de couplage

II.C.1.1 Synthèses des iodures aromatiques porteurs de β-cétosulfoxydes énantiomériquement purs

Nous allons tout d'abord présenter les voies d'obtention des sulfoxydes énantiomériquement purs.

II.C.1.1.1 Synthèse du (+)-(S)-t-butyl méthyl sulfoxyde II-8 par oxydation du t-butyl disulfure

Nous pouvons considérer que deux méthodes ont été utilisées pour l'oxydation chimique de sulfures prochiraux : celle basée sur l'oxydation asymétrique catalysée par un complexe métallique chiral (réactif de Sharpless modifié ou Ti(Oi-Pr)$_4$/(+)-(*R*)-binaphtol)[20] et celle basée sur l'utilisation des oxaziridines chirales.[21] Alors que les deux méthodologies mènent à des sulfoxydes spécifiques avec des énantiosélectivités élevées, la deuxième souffre de l'utilisation de l'inducteur chiral en quantité stoechiométrique. Il est également possible d'effectuer des oxydations stéréospécifiques grâce à certaines enzymes.[22]

[20] (a) Pitchen, P.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1049.
(b) Pitchen, P.; Desmukh, M.; Dunach, E.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8188.
(c) Komatsu, N.; Hashizume, M.; Sugita, T.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4529.
(d) Komatsu, N.; Nishibayashi, Y.; Sugita, T.; Uemura, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5391.

[21] Davies, F. A.; Reddy, R. T.; Han, W.; Caroll, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1428.

[22] (a) Osaki, S.; Ortiz de Montellano, P.- R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6666.
(b) Osaki, S.; Ortiz de Montellano, P.- R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4487.
(c) Cashman, J. R.; Olsen, L. D.; Boyd, D. R.; McMordie, R. A. S.; Dulop, R.; Dalton, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8772.
(d) Yamasaki, Y.; Hesse, C.; Okuno, H.; Abraham, W. - R. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1996**, *45*, 595.
(e) Fu, H.; Kondo, H.; Ichikana, Y.; Look, G. C.; Wong C. H. *J. Org. Chem*. **1992**, *57*, 7265.
(f) Colonna, S.; Gaggero, N.; Casella, L.; Carrea, G.; Pasta, P. *Tetrahedron : Asymmetry* **1992**, *3*, 95.

Par ces méthodes, la synthèse du (+)-(*S*)-*t*-butyl méthyl sulfoxyde **II-8** ne s'effectue pas avec de bonnes énantiosélectivités. Nous avons alors choisi d'utiliser la monooxydation énantiosélective catalytique du *t*-butyl disulfure **II-11** décrite par *Ellmann* suivie de l'addition du bromure de méthylmagnésium sur le *t*-butyl *t*-butanethiosulfinate **II-12** formé (cf. *fig. II.10*).[23]

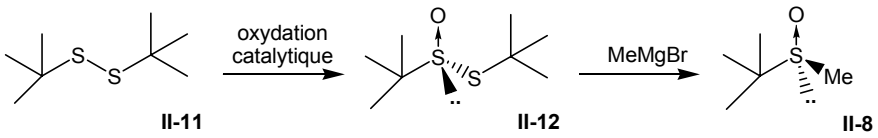


*fig. II.10 : Formation de (+)-(*S*)-*t*-butyl méthyl sulfoxyde **II-8** par Ellman*

Ellman a employé un complexe vanadium - base de Schiff comme système catalytique et de l'eau oxygénée comme oxydant stoechiométrique. Les rendements et la sélectivité sont maximums (98% et 91% respectivement) lorsque la réaction est réalisée à température ambiante avec 0.25 mol% de $VO(acac)_2$ et 0.26 mol% du ligand **II-13** en milieu biphasique eau/chloroforme (cf. *fig. II.11*). Finalement, une recristallisation dans l'hexane du produit **II-12** permet d'obtenir un e.e. >99% avec toutefois un rendement modeste de 52%.

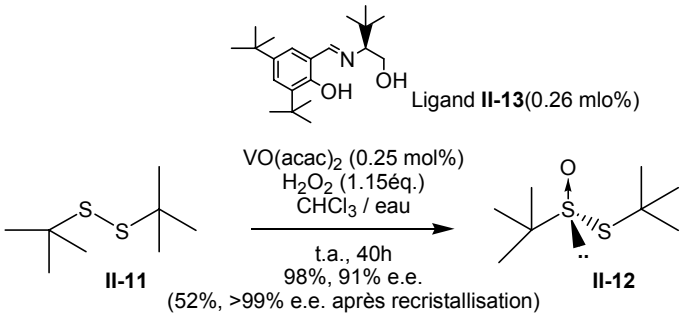


*fig. II.11 : Conditions optimales pour l'oxydation du t-butyl disulfure **II-11***

Nous avons malheureusement rencontré de gros problèmes de reproductibilité lors de cette réaction, les e.e. sont conformes à ce qui est décrit mais les rendements varient énormément d'un essai à l'autre (20-70% avant recristallisation).

Ellman a d'ailleurs fait récemment état de ce problème en notant que cette réaction est très dépendante des conditions réactionnelles, lié au fait que la réaction est biphasique. Il propose ainsi une solution en réalisant l'oxydation du *t*-butyldisulfure dans l'acétone en utilisant comme nouveau ligand la base de Schiff **II-14**. Malheureusement, la sélectivité est plus faible (cf. *fig. II.12*).[24]

[23] Cogan, D. A.; Liu, G.; Kim, K.; Backes, B. J.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8011.
[24] Weix, D. J.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1317.

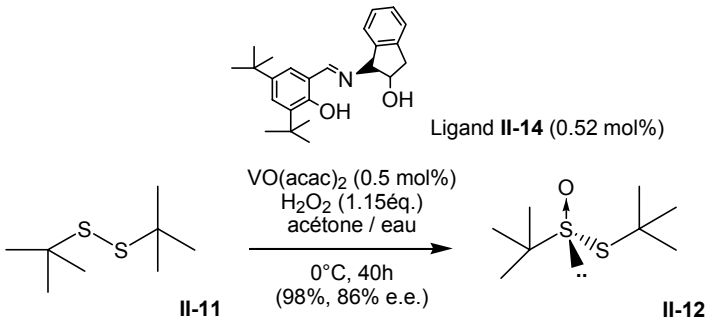


fig. II.12 : Amélioration de l'oxydation du t*-butyl disulfure* ***II-11***

Finalement pour accéder au (+)-(*S*)-*t*-butyl méthyl sulfoxyde **II-8** souhaité, il suffit d'effectuer une addition nucléophile du bromure de méthyl magnésium sur le *t*-butyl *t*-butanethiosulfinate **II-12**. Le rendement est de 91% avec inversion totale de la configuration absolue comme *Ellman* l'avait décrit (cf. *fig. II.13*).

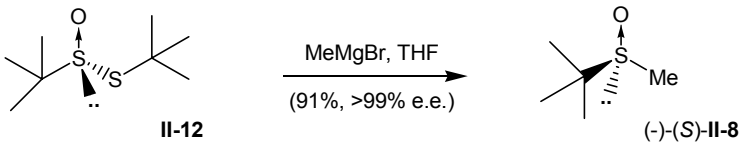


*fig. II.13 : formation du (+)-(*S*)-*t*-butyl méthyl sulfoxyde* ***II-8***

*II.C.1.1.2 Synthèse du (+)-(*R*)-méthyl* p*-tolyl sulfoxyde II-9 par substitution du sulfinate de menthyle*

C'est *Andersen* qui a développé la méthode d'obtention la plus générale de sulfoxydes énantiomériquement purs.[25] Elle est basée sur le déplacement d'un groupe alkoxy d'un sulfinate par un réactif organométallique. Cette substitution est de type SN2, avec inversion totale de la configuration au niveau de l'atome de soufre, comme l'ont démontré par la suite *Mislow*,[26] ainsi que *Mioskowski* et *Solladié*[27] (cf. *fig. II.14*).

fig. II.14 : Inversion de configuration au niveau de l'atome de soufre

[25] (a) Andersen, K. K.; Gaffield, W.; Papanikolaou, N. E.; Foley, J. W.; Perkins, R. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5637.
(b) Andersen, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 93.

[26] (a) Alexrod, M.; Bickert, P.; Jacobus, J.; Green, M.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4835.
(b) Mislow, K.; Ternay, A.; Melillo, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2329.

[27] (a) Mioskowski, C.; Solladié, G. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 227.
(b) Mioskowski, C.; Solladié, G. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 3341.

De nombreux groupes se sont ensuite intéressés à cette méthodologie et ont développé des voies d'obtention diverses et variées de sulfinates ou de sultames énantiomériquement purs.[28]

Une méthodologie mise au point au laboratoire *Solladié* permet d'obtenir des sulfinates de menthyle énantiomériquement purs avec d'excellents rendements chimiques et excès diastéréomériques.[25a,b,29] Nous avons utilisé cette voie pour la synthèse du (+)-(*R*)-méthyl *p*-tolyl sulfoxyde **II-9**.

Le sulfinate de menthyle **II-15** est facilement préparé à partir de l'acide *p*-toluènesulfinique. Le sel de sodium de cet acide est tout d'abord activé par du chlorure de thionyle puis estérifié par du menthol énantiomériquement pur pour aboutir à un mélange de diastéréomères en quantités égales. Par stéréomutation dans l'acétone en présence d'une quantité catalytique d'acide chlorhydrique, il est possible de faire cristalliser sélectivement l'un des deux sulfinates. On obtient ainsi le sulfinate (-)-(*S*)-**II-15** énantiomériquement pur avec un rendement de 90% (cf. *fig. II.15*).

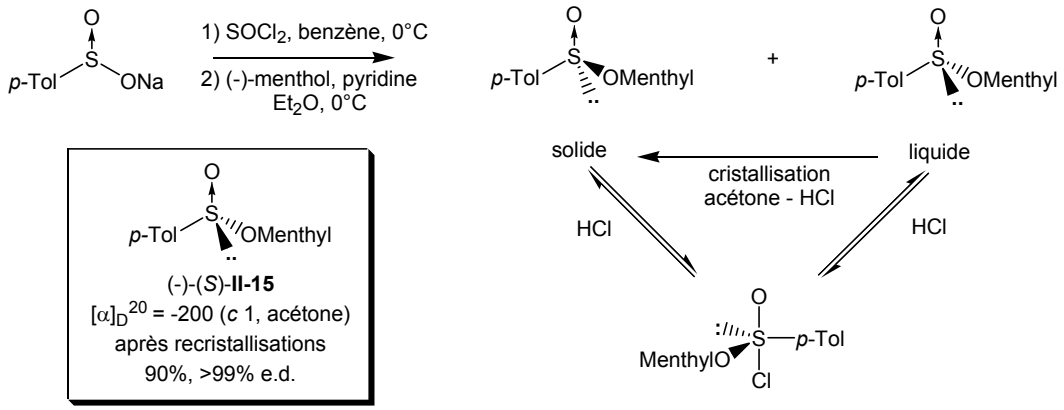


*fig. II.15 : Synthèse du (-)-(*S*)-sulfinate de menthyle* ***II-15*** *énantiomériquement pur*

Le (+)-(*R*)-méthyl *p*-tolylsulfoxyde **II-9** est ensuite obtenu par déplacement nucléophile du groupement menthoxy par l'iodure de méthylmagnésium, avec une inversion de configuration totale au niveau du soufre et un rendement supérieur à 90% (cf. *fig. II.16*).

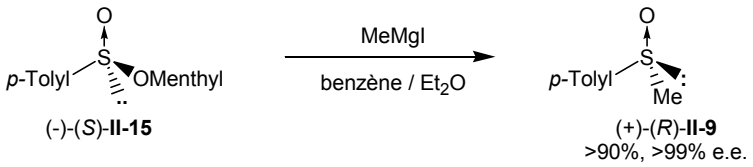


*fig. II.16 : Synthèse du (+)-(*R*)-méthyl* p*-tolylsulfoxyde* ***II-9***

[28] (a) Evans, D. A.; Faul, M. M.; Colombo, L.; Bisaha, J. J.; Clardy, J.; Cherry, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5977.
(b) Fernandez, I.; Khiar, N.; Llera, J. M.; Alcudia, F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6789.
(c) Llera, J. M.; Fernandez, I.; Alcudia, F. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7299.
(d) Oppolzer, W.; Froelich, O.; Zamar, C.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2825.

[29] (a) Solladié, G.; Hutt, J.; Girardin, A. *Synthesis* **1987**, 173.
(b) Solladié, G.; Hutt, J.; Girardin, A. *Synthesis* **1981**, 185.

Bien d'autres procédures, utilisant des agents de transfert de sulfinyle variés, ont ensuite été développées dans le but de donner accès à des sulfoxydes dialkyles ou alkyl-aryles, ne pouvant être obtenus par l'intermédiaire du *p*-toluènesulfinate de menthyle.[2a,d,30]

II.C.1.1.3 Synthèse du (+)-(R)-o-N,N-diméthylaminophényl-méthyl-sulfoxyde II-10 par double substitution d'un sulfite

Les sulfoxydes optiquement actifs peuvent être obtenus par additions successives de deux réactifs organométalliques sur des sulfites chiraux, méthode développée par Kagan pour la synthèse des sulfoxydes énantiomériquement purs.[31]

L'ouverture régiosélective du sulfite cyclique chiral **II-16** issu du diol **II-17**, dérivé du (*S*)-lactate d'éthyle, a permis à *Kagan* d'obtenir une grande variété de dialkyles ou d'aryl-alkyles sulfoxydes (cf. *fig. II.17*).

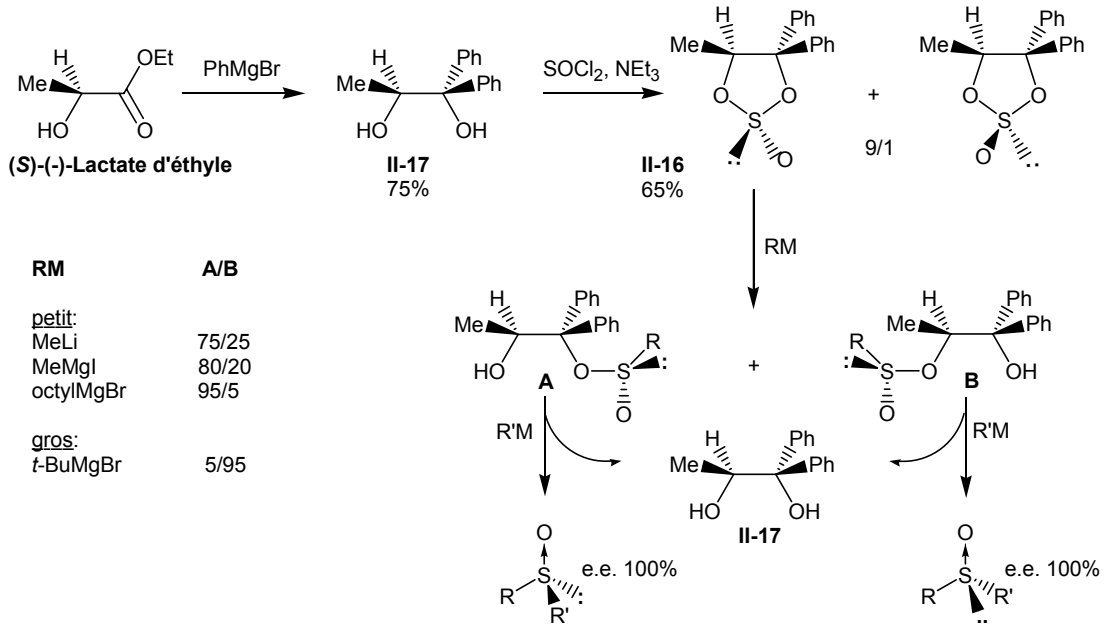


fig. II.17 : Formation de sulfoxydes par la méthode de Kagan

Le sulfite est obtenu énantiomériquement pur par cristallisation dans l'hexane. L'attaque par le premier organométallique permet d'accéder aux esters sulfiniques **A** et **B** dans un rapport dépendant de la taille du réactif. Le composé majoritairement obtenu peut (après purification) subir une nouvelle attaque par un deuxième organométallique, ce qui libère le diol de départ **II-17** et le sulfoxyde avec une inversion totale de la configuration de l'atome de soufre. Cette méthode est très puissante car les deux énantiomères peuvent être accessibles par simple inversion de l'ordre d'addition des organométalliques.

[30] (a) Whitesell, J. K.; Wong, M. - S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 597.
(b) Whitesell, J. K.; Wong, M. - S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4552.
[31] (a) Rebiere, F.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3659.
(b) Kagan, H. B.; Rebiere, F. *Synlett* **1990**, 643.

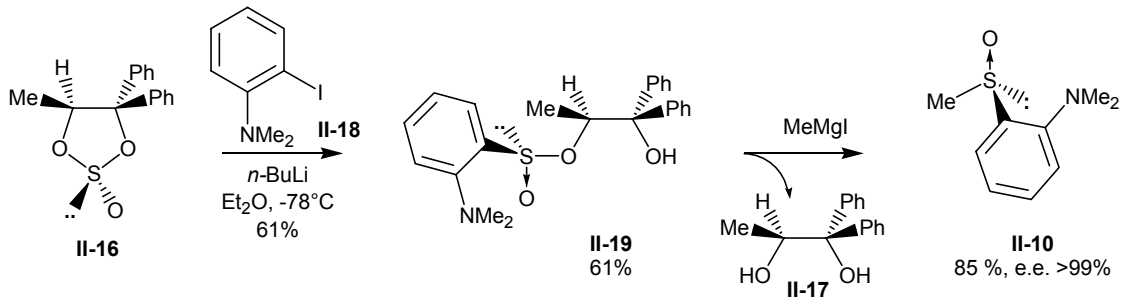


*fig. II.18 : Formation du (+)-(*R*)-*o-N,N-*diméthylaminophényl méthyl sulfoxyde* ***II-10***

A partir du sulfite de Kagan **II-16** l'attaque dans Et_2O/THF 13:1 à -78°C par l'*o-N,N*-diméthylaminophényllithium, généré *in-situ* par traitement de l'iodure **II-18** correspondant avec du *n*-BuLi, nous donne le sulfinate **II-19** avec un rendement de 61% (cf. *fig. II.18*).

Par attaque du sulfinate **II-19** par l'iodure de méthylmagnésium, l'*o-N,N*-diméthylaminophényl méthyl sulfoxyde **II-10** est obtenu avec un rendement de 85% et une inversion totale de configuration.

Pour notre travail, nous devons synthétiser les β-cétosulfoxydes correspondants, nous allons donc aborder leur synthèse dans le paragraphe suivant.

II.C.1.1.4 Synthèse des iodures aromatiques porteurs de β-cétosulfoxydes II-21, II-22 et II-23

La synthèse de β-cétosulfoxydes à partir des sulfoxydes correspondants a été mise au point parallèlement par *Russel* et par *Corey*.[32]

Cette voie met en jeu la condensation de l'anion α-sulfinyl lithié, obtenu par réaction d'échange acido-basique d'un proton en α du sulfoxyde avec de la LDA, sur l'ester ou l'anhydride avec généralement de bons rendements. Cette réaction nécessite l'utilisation de 2 équivalents d'anion α-sulfinyl lithié car le β-cétosulfoxyde obtenu possède en α du sulfoxyde des atomes d'hydrogène plus acides que ceux présents dans le sulfoxyde de départ.

Pour la synthèse des iodures aromatiques porteurs de β-cétosulfoxydes **II-21**, **II-22** et **II-23** l'acide 2-iodobenzoïque a, tout d'abord, été estérifié quantitativement en 2-iodo-benzoate de méthyle **II-20** dans le méthanol au reflux en présence de chlorure de thionyle. (cf. *fig. II.19*).

[32] (a) Schneider, F.; Simon, R. *Synthesis* **1986**, 582.
(b) Corey, E. J.; Chaykowski, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1345.
(c) Becker, H. D.; Mikol, G. J.; Russel, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *86*, 1639.
(d) Corey, E. J.; Chaykowski, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 866.

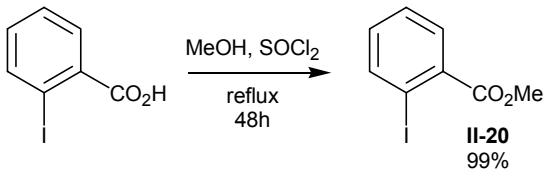
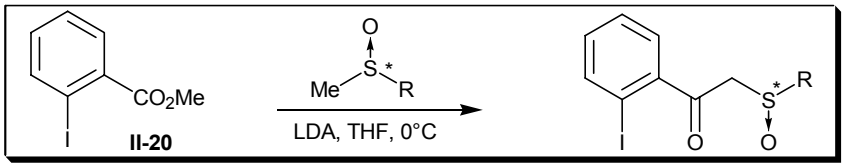


*fig. II.19 : Formation du 2-iodo-benzoate de méthyle **II-20***

Les β-cétosulfoxydes (**II-21**, **II-22** et **II-23**) ont ensuite été synthétisés par condensation des anions lithiés des méthyl aryle ou *t*-butyl sulfoxydes correspondants (**II-8**, **II-9** et **II-10**) sur le 2-iodo-benzoate de méthyl **II-20**. Toutefois, les rendements de condensation sont très variables, il est très bon dans le cas du *p*-tolyl-sulfoxyde **II-21** (89%), bon avec le *t*-butyl-sulfoxyde **II-23** (66%) mais modeste pour l'*o*-*N*,*N*-dyméthylaminophényl-sulfoxyde **II-22** (25%) (cf. *Tableau II.3*).

Tableau II.3 : Formation des iodures aromatiques porteurs des β-cétosulfoxydes



Entrée	Sulfoxydes	R (configuration)	β-cétosulfoxydes	Rdt (%)
1	**II-9**	*p*-Tol (*R*)	**II-21**	89
2	**II-10**	*o*-*N*,*N*-diméthylaniline (*R*)	**II-22**	25
3	**II-8**	*t*-Bu (*S*)	**II-23**	66

II.C.1.2 Synthèse de l'acide 2-méthoxy-1-naphtylboronique I-33

Le 1-bromo-2-méthoxynaphtalène **II-24** a été préparé à partir du 1-bromo-2-naphtol **II-25** avec un rendement de 94% par action du diméthylsulfate dans un système biphasique (CH_2Cl_2/solution aqueuse de NaOH) en présence d'un agent de transfert de phase (aliquat 336) (cf. *fig. II.20*).[33]

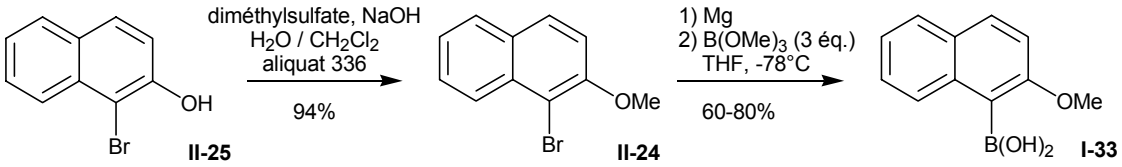


*fig. II.20 : Synthèse de l'acide 2-méthoxy-1-naphtylboronique **I-33***

Pour la synthèse de l'acide 2-méthoxy-1-naphtylboronique **I-33** nous avons suivi une voie de synthèse préalablement décrite dans la littérature.[34] L'organomagnésien issu du 1-bromo-2-méthoxynaphtalène **II-24** est transféré sur le triméthylborate. La réaction est hydrolysée et, après traitement, une recristallisation dans du CH_2Cl_2 du brut obtenu permet d'isoler l'acide boronique

[33] McKillop, A.; Fiaud, J. - C.; Hug, R. P. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1379.
[34] Alcock, N. W.; Brown, J. M.; Hulmes, D. I. *Tetrahedron : Asymmetry* **1993**, *4*, 743.

I-33 avec un rendement compris, selon nos essais, entre 60 et 80%. Ceci est tout à fait comparable au rendement annoncé dans la littérature (72%).

II.C.2 Résultats des couplages de Suzuki

II.C.2.1 Couplage avec l'iodure aromatique substitué par un β-céto-*p*-tolyl sulfoxyde

Notre premier essai de couplage s'est tourné vers l'utilisation de l'iodure aromatique portant le groupement *p*-tolyl sulfoxyde **II-21** qui était le plus facilement accessible. Le couplage a été réalisé avec l'acide 2-méthoxy-1-naphtylboronique **I-33** en utilisant comme catalyseur le $Pd(OAc)_2$ en présence de triphénylphosphine, comme base le fluorure de césium dans le DME au reflux, conditions mises au point précédemment dans les couplages de Suzuki encombrés (cf. *fig. II.21*).[35]

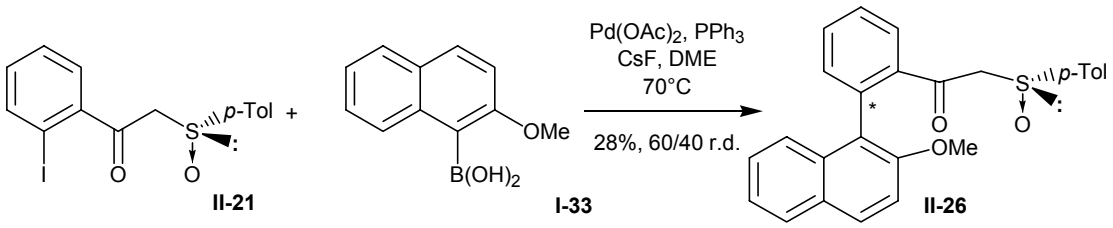


fig. II.21 : Couplage diastéréosélectif de Suzuki avec l'iodure aromatique ***II-21***

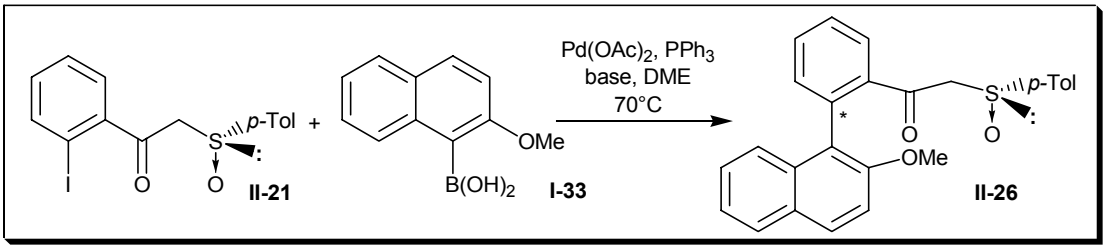
Ce premier résultat de couplage est intéressant car nous obtenons bien le produit de couplage **II-26** non racémique. Toutefois, le rendement est très modeste (28%) et l'excès diastéréomérique également (20% e.d.). Notre objectif fut alors d'optimiser les conditions opérationnelles de ce couplage (base, ligand, source de palladium, solvant) pour tenter d'améliorer la sélectivité et le rendement.

II.C.2.1.1 Modification de la base

Nous avons dans un premier temps choisi de faire varier la base pour tenter d'obtenir une meilleure conversion (cf. *Tableau II.4*).

[35] Castanet, A. S.; Colobert, F.; Broutin, P. - E.; Obringer, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **2002**, *13*, 659.

*Tableau II.4 : Variation de la base lors du couplage de Suzuki de l'iodure aromatique **II-21***



Entrée	Base	Rendement (%)[a]	r.d.[b]
1	CsF	28	60/40
2	Ag_2CO_3	0	-
3	K_3PO_4	0	-

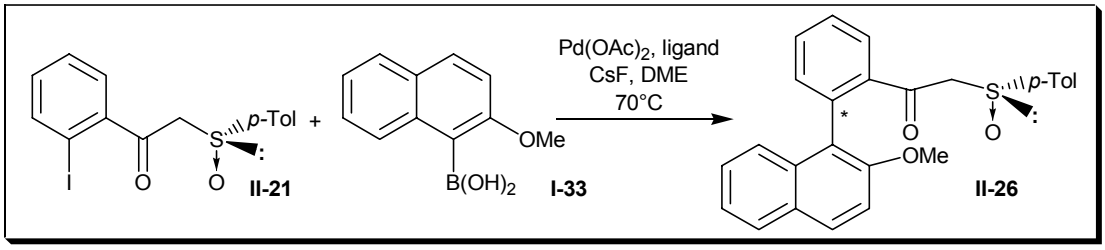
Conditions réactionnelles : iodure aromatique **II-21** (1 éq.), acide boronique **I-33** (1.5 éq.), base (4.5 éq.), $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), PPh_3 (30 mol%), DME, 70°C, 5-24h.
a) déterminé après purification par chromatographie. *b)* déterminé par RMN-^{1}H du brut réactionnel.

Malheureusement les quelques essais effectués avec le phosphate de potassium ou le carbonate d'argent n'ont pas conduit au produit de couplage **II-26**, nous avons donc choisi de garder le CsF et de faire varier d'autres paramètres.

II.C.2.1.2 Modification du système catalytique

Nous nous sommes intéressés dans un deuxième temps au système catalytique, plusieurs ligands ont ainsi été testés (cf. *Tableau II.5*).

*Tableau II.5 : Variation du ligand lors du couplage de Suzuki de l'iodure aromatique **II-21***



Entrée	Ligand	Rendement (%)[a]	r.d.[b]
1	PPh_3	28	60/40
2	dppf	38	60/40
3	BINAP rac.	69	58/42
4	(*R*)-BINAP	58	58/42

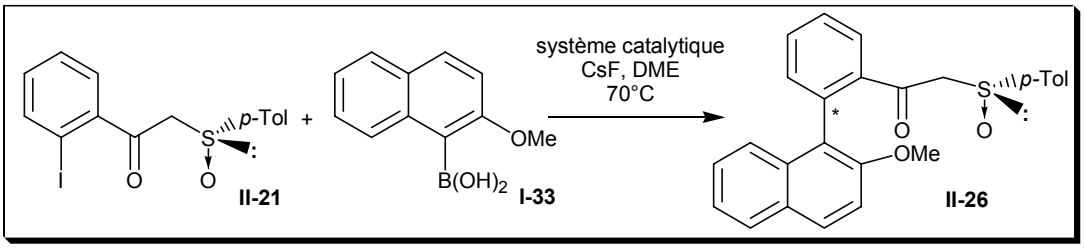
Conditions réactionnelles : iodure aromatique **II-21** (1 éq.), acide boronique **I-33** (1.5 éq.), CsF (4.5 éq.), $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), ligand monodenté (30 mol%) ou ligand bidenté (15 mol%), DME, 70°C, 4-6h.
a) déterminé après purification par chromatographie. *b)* déterminé par RMN-^{1}H du brut réactionnel.

L'utilisation de dppf conduit au produit de couplage avec un rendement légèrement supérieur à celui obtenu avec la triphénylphosphine mais les sélectivités sont identiques. L'utilisation de BINAP racémique et de (*R*)-BINAP donne le produit de couplage avec de meilleurs rendements mais une

sélectivité moindre. Il est par ailleurs intéressant de noter que l'utilisation d'un ligand chiral ne modifie pas par effet "match" ou "mismatch" la sélectivité (cf. entrées 3 et 4 *Tableau II.5*).

Suite à ces résultats, nous avons choisi d'utiliser la dppf comme ligand et nous nous sommes intéressés à la source de palladium utilisée lors du couplage de Suzuki (cf. *Tableau II.6*).

Tableau II.6 : Variation du système catalytique lors du couplage de Suzuki avec l'iodure aromatique ***II-21***



Entrée	Catalyseur	Rendement (%)[a]	r.d.[b]
1	$Pd(OAc)_2$/dppf	38	60/40
2	$PdCl_2$/dppf	0	-
3	$Pd(PPh_3)_4$	0	-
4	$Pd_2(dba)_3$	10	60/40
5	$PdCl_2(PPh_3)_2$	0	-
6	$(\eta^3$allyl $PdCl)_2$	19	60/40

Conditions réactionnelles : iodure aromatique **II-21** (1 éq.), acide boronique **I-33** (1.5 éq.), CsF (4.5 éq.), [Pd] (10 mol% par atome de Pd), dppf (15 mol%), DME, 70°C, 5-40h.
a) déterminé après purification par chromatographie. *b)* déterminé par RMN ^{1}H du brut réactionnel.

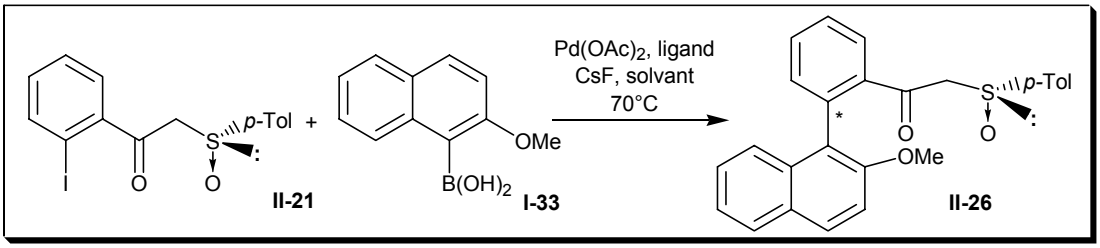
Plusieurs sources de palladium ont été envisagées, le palladium étant au degré d'oxydation 0 ou 2. Les résultats n'ont pas pu être améliorés, le $Pd(OAc)_2$ restant le meilleur catalyseur.

Pour compléter cette étude sur le couplage de Suzuki diastéréosélectif avec l'iodure arylique **II-21** nous avons voulu étudier l'influence du solvant.

II.C.2.1.3 Modifications du solvant

Les résultats font apparaître que les solvants éthérés donnent les meilleurs rendements et en particulier le dioxanne et le THF qui permettent d'obtenir plus de 50% du produit de couplage **II-26** isolé (cf. entrées 1-4 *Tableau II.7*) avec un rapport diastéréomérique légèrement supérieur de 70/30 (cf. entrées 3 et 4 *Tableau II.7*).

*Tableau II.7 : Modifications des conditions de couplage de Suzuki de **II-21***



Entrée	Ligand	Solvant	Temps (h)	Rendement (%)[a]	r.d.[b]
1	dppf	DME	5.5	38	60/40
2	dppf	toluène	20	0	-
3	**dppf**	**dioxanne**	**4**	**54**	**70/30**
4	**dppf**	**THF**	**6**	**55**	**70/30**
5	2-(di-*t*-butylphosphino)-biphényl (cf. *fig. II.22*)	dioxanne	4	56	60/40
6	Imidazolidine **II-27** (cf. *fig. II.22*)	dioxanne	6	57	60/40

Conditions réactionnelles : iodure aromatique **II-21** (1 éq.), acide boronique **I-33** (1.5 éq.), CsF (4.5 éq.), $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), dppf (15 mol%), solvant, 70°C.
a) déterminé après purification par chromatographie. *b)* déterminé par RMN-^{1}H du brut réactionnel.

La réaction dans le dioxanne étant légèrement plus rapide (la température du reflux étant plus élevée) nous avons entrepris quelques essais avec d'autres ligands : le 2-(di-*t*-butylphosphino)-biphényle décrit par *Buchwald*[36] et l'imidazolidine **II-27** décrite par *Arduengo*[37] (cf. *fig. II.22*). Cette dernière a été facilement obtenue par la voie décrite dans la littérature à partir de l'amine correspondante et du glyoxal.[38]

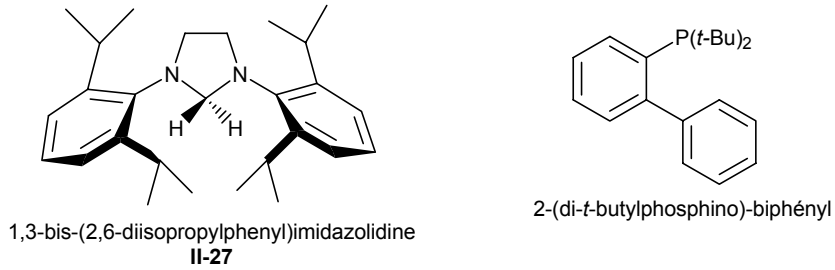


fig. II.22 : Ligands utilisés lors du couplage diastéréosélectif de Suzuki

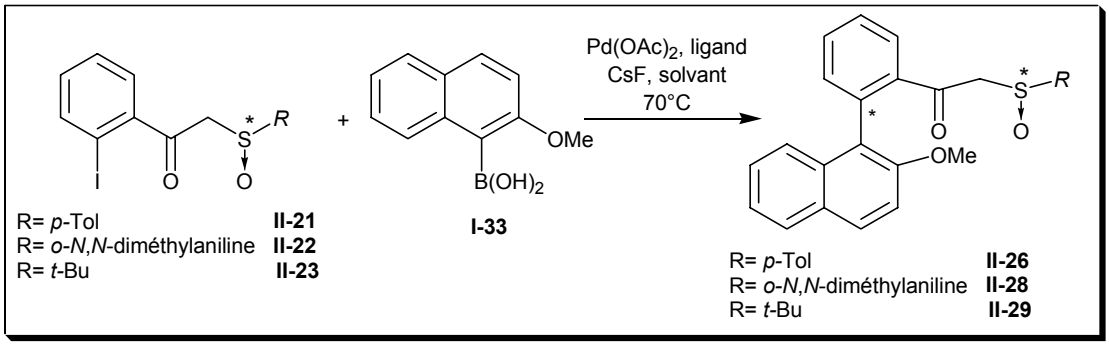
Les résultats n'ont toutefois pas pu être améliorés avec ces ligands, les rendements sont similaires mais les e.d. sont plus faibles que ceux obtenus avec la dppf (cf. entrées 5 et 6 *Tableau II.7*).

Il nous reste désormais à étudier l'influence du substituant du sulfoxyde sur le couplage diastéréosélectif de Suzuki.

[36] Tomori, H.; Fox, J. M.; Buchwald, S. L. *J. Org. Lett.* **2000**, *65*, 5334.
[37] Andrus, M. B.; Song, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3761.
[38] (a) Arduengo III, A. J., Krafczyk, R.; Schmutzler, R.; Craig, H. A.; Goerlich, J. R.; Marshall, W. J.; Unversagt, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14523.
(b) Saba, S.; Brescia, A. M.; Kaloustian, M. K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5031.

II.C.2.2 Couplage de Suzuki avec les iodures aromatiques substitués par différents β-céto-alkyl ou aryl-sulfoxydes

Tableau II.8 : Couplage de Suzuki diastéréosélectif avec les iodures aromatiques substitués par différents β-cétosulfoxydes



Entrée	Iodure aromatique (énantiomère)	Ligand	Solvant	Produit de couplage	Rendement (%)	r.d.
1	**II-21** (*R*)	dppf	DME	**II-26**	28	60/40
2	**II-21 (*R*)**	**dppf**	**dioxanne**	**II-26**	**54**	**70/30**
3	**II-22** (*S*)	dppf	DME	**II-28**	15	60/40
4	**II-22** (*S*)	dppp	DME	**II-28**	0	-
5	**II-23** (*R*)	dppf	DME	**II-29**	33	55/45
6	**II-23** (*R*)	dppf	dioxanne	**II-29**	33	60/40
7	**II-23** (*R*)	BINAP rac.	DME	**II-29**	17	55/45

Conditions réactionnelles : iodure aromatique (1 éq.), acide boronique **I-33** (1.5 - 2 éq.), CsF (4.5 - 6 éq.), $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), ligand (15 mol%), solvant, 70°C, 4-20h.
a) déterminé après purification par chromatographie. *b)* déterminé par RMN-^{1}H du brut réactionnel.

Le remplacement du groupement *p*-tolyle sur le sulfoxyde par un groupement *t*-butyle ou *o-N,N*-diméthylaniline n'a pas permis d'augmenter le rendement du couplage ni la sélectivité et ceci quelque soit le solvant utilisé (cf. entrées 1 – 3, 5 et 6 *Tableau II.8*).

D'autres ligands ont également été testés avec ces sulfoxydes mais sans améliorations notables (cf. entrées 4 et 7 *Tableau II.8*).

Nous venons de définir les meilleures conditions de couplage atropo-diastéréosélectif de Suzuki dans le cas des iodures aromatiques porteurs de β-cétosulfoxydes. Nous obtenons les meilleurs rendements en effectuant le couplage dans le dioxanne avec du CsF comme base, du $Pd(OAc)_2$ comme source de palladium et de la dppf comme ligand. Les meilleurs excès diastéréomériques sont obtenus avec un sulfoxyde substitué par un groupement *p*-tolyle.

Comme prévu précédemment (cf *paragraphe II.A*), afin de créer notre centre stéréogène hydroxylé benzylique, nous allons réduire la cétone de façon stéréosélective et nous allons étudier le couplage de l'iodure porteur du bras β-hydroxysulfoxyde avec un acide boronique.

II.D Couplage de Suzuki avec des iodures aromatiques substitués par des β-hydroxysulfoxydes

Notre première étude porte sur le couplage entre des iodures aromatiques substitués en position 2 par le β-hydroxysulfoxyde et en position 6 par un substituant R^1 et des acides naphtyle ou phényl boroniques. La réduction du β-cétosulfoxyde est effectuée de manière à obtenir le groupement hydroxyle en position *syn* par rapport au groupement encombrant du sulfoxyde ici le *p*-tolyle (cf. *fig. II.23*).

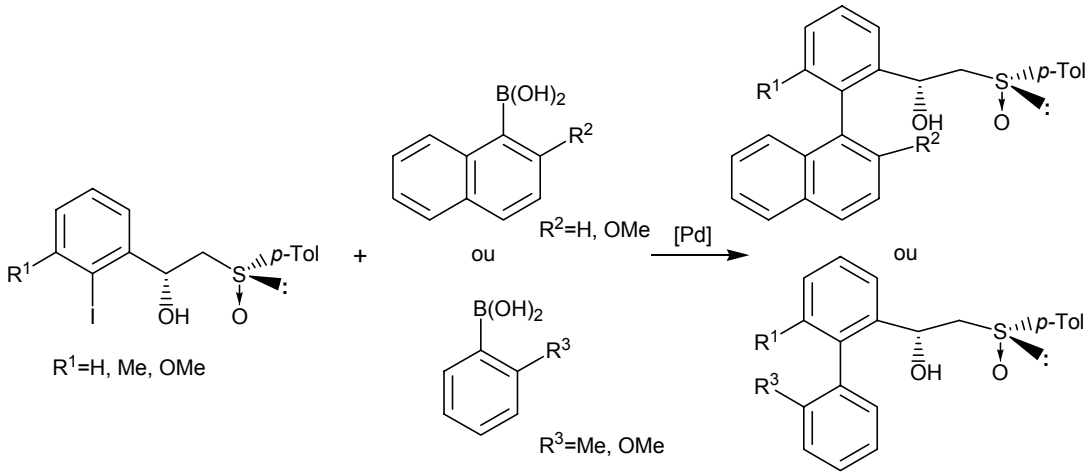


fig. II.23 : Couplage de Suzuki avec des iodures aromatiques porteurs de β*-hydroxysulfoxydes*

II.D.1 Synthèse des halogénures aromatiques

II.D.1.1 La réduction diastéréosélective des β-cétosulfoxydes

La stéréosélectivité de la réduction des β-cétosulfoxydes a été étudiée pour la première fois par *Cinquini* en 1979 avec $NaBH_4$ et $LiAlH_4$.[39] Ce procédé de réduction a ensuite été examiné et étendu à d'autres agents réducteurs par *Solladié*.[40]

Les auteurs constatèrent que, selon le réactif utilisé, DIBAL seul ou DIBAL en présence d'un agent chélatant, l'un ou l'autre des diastéréomères était obtenu avec un excellent excès diastéréomérique (cf. *fig. II.24*).

[39] Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1687.
[40] (a) Solladié, G.; Demailly, G.; Greck, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 435.
(b) Solladié, G.; Demailly, G.; Greck, C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1552.
(c) Solladié, G.; Frechou, C.; Demailly, G. Greck, C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1912.
(d) Solladié, G.; Greck, C.; Demailly, G.; Solladié Cavallo, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5047.

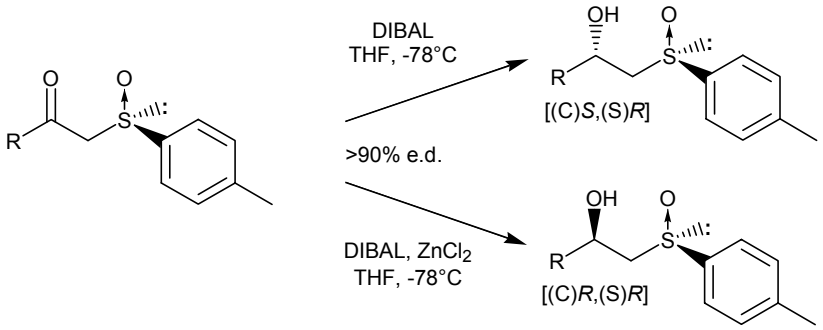


fig. II.24 : Réduction stéréosélective de β-cétosulfoxydes

La stéréosélectivité observée lors de ces réductions est expliquée dans les deux cas en considérant les interactions au niveau des états de transition.[41]

II.D.1.1.1 Réduction par le DIBAL seul

Le caractère acide de Lewis de l'aluminium dans le DIBAL permet d'envisager une chélation avec l'oxygène du sulfoxyde et avec celui du carbonyle, ce qui permet d'apporter l'assistance électrophile nécessaire à la réduction (cf. *fig. II.25*).

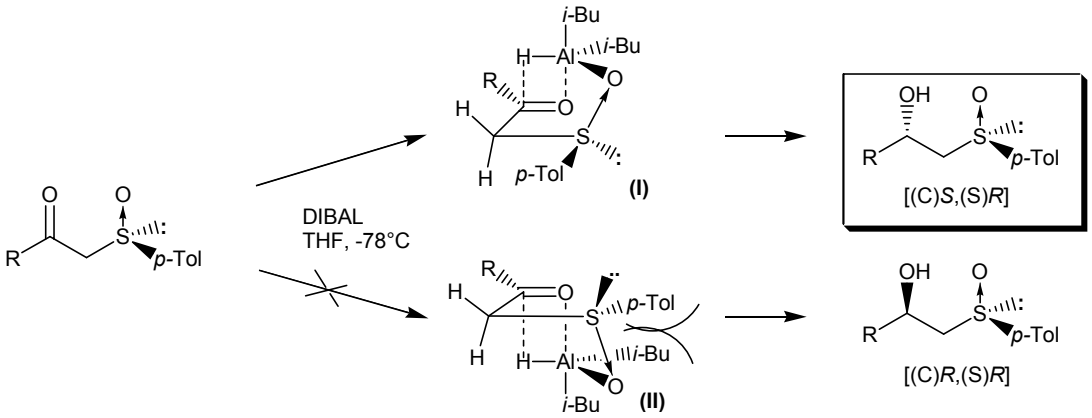


fig. II.25 : Mécanisme de la réduction d'un β-cétosulfoxyde par du DIBAL seul

Nous pouvons ainsi envisager deux modèles d'approche **(I)** et **(II)** dans lesquels l'atome d'aluminium est hybridé dsp^3. Le modèle **(I)** est plus favorable car le groupement *p*-tolyle est en position pseudo-équatoriale, alors que dans **(II)**, il se trouve en position pseudo-axiale, moins favorable du fait de l'encombrement stérique.

Le transfert de l'hydrure s'effectue de façon intramoléculaire et conduit au diastéréomère [C(*S*),S(*R*)].[41a]

[41] (a) Carreño, M. C.; Garcia Ruano, J. L.; Martin, A. M.; Pedregal, C.; Rodriguez, J. M.; Rubio, A.; Sanchez, J.; Solladié, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2120.
(b) Solladié Cavallo, A.; Suffert, J.; Adib, A.; Solladié, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6649.

II.D.1.1.2 Réduction par le DIBAL en présence d'un agent chélatant

En mettant le β-cétosulfoxyde en présence de chlorure de zinc, nous pouvons envisager une chélation de l'atome de zinc entre l'oxygène du sulfoxyde et celui du carbonyle. Nous pouvons ainsi considérer les deux conformations chélatées **(III)** et **(IV)** (cf. *fig. II.26*).

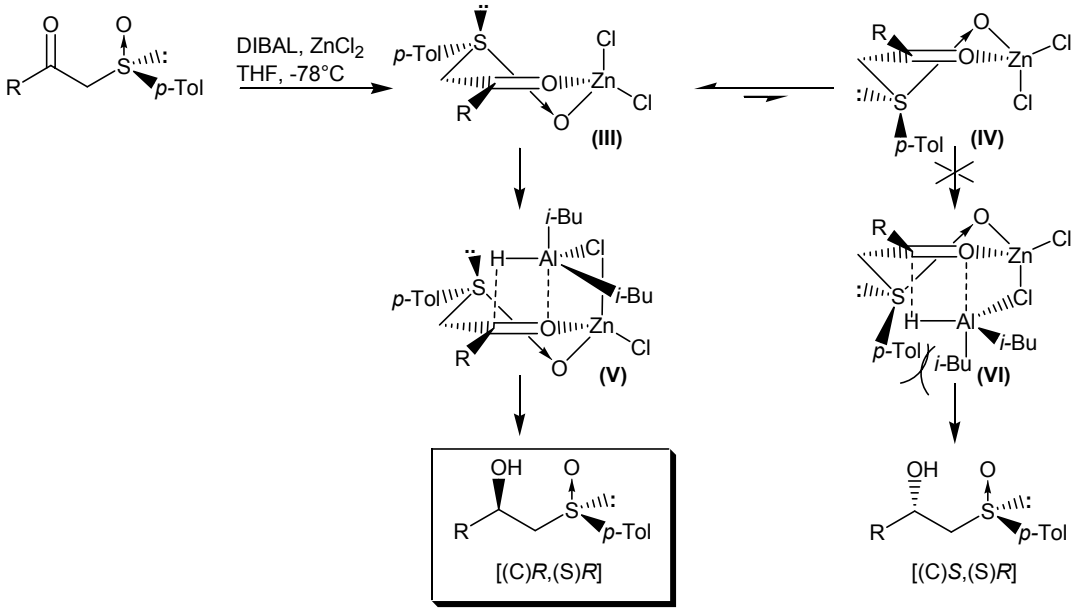


fig. II.26 : Mécanisme de la réduction d'un β-cétosulfoxyde par du DIBAL en présence de $ZnCl_2$

Le chélate **(III)** ayant le groupement *p*-tolyle en position pseudo-équatoriale est plus stable que le chélate **(IV)** où il se trouve en position pseudo-axiale. La considération expérimentale, selon laquelle le chlorure de zinc peut être utilisé en quantité catalytique sans diminuer sensiblement la stéréosélectivité, permet d'envisager une approche du DIBAL par double chélation de l'aluminium entre l'oxygène du carbonyle et un atome de chlore porté par le zinc. L'aluminium hybridé dsp^3 est au centre d'une bipyramide à base trigonale. Le chélate **(V)** présente dans ce cas une conformation plus favorable que le chélate **(VI)** où l'on peut envisager une interaction stérique déstabilisante entre le groupement *p*-tolyle et un groupement *i*-butyle du DIBAL. Le transfert d'hydrure peut ainsi se faire de façon intramoléculaire et mener à l'alcool de configuration [C(*R*),S(*R*)]. Après réduction, le chlorure de zinc est déplacé par l'aluminium et peut effectuer un nouveau cycle catalytique.[41b]

Un autre fait significatif de la réduction diastéréosélective de ces β-cétosulfoxydes est observable en RMN du proton. En effet, à partir des nombreux exemples de réductions de β-cétosulfoxydes reportés dans la littérature,[3d,41,42,44] il est apparu que les non-équivalences observées pour les deux protons méthyléniques en α du sulfoxyde, qui sortent sous la forme d'un système AB d'ABX, sont significativement différentes suivant que l'on considère l'un ou l'autre épimère. Ainsi la non-équivalence

[42] Solladié, G.; Huser, N. *Recl. Tarv. Chim. Pays-Bas* **1995**, *114*, 153.

entre ces deux hydrogènes est plus petite dans le cas du diastéréomère [(C)*S*,(S)*R*] (Δν ~ 30 Hz) que dans le cas du diastéréomère [(C)*R*,(S)*R*] (Δν ~ 70 Hz).[43]

Il ressort donc de cette étude que les β-cétosulfoxydes sont particulièrement souples à l'usage et qu'à partir d'un β-cétosulfoxyde donné, on peut facilement accéder selon le réactif utilisé au β-hydroxysulfoxyde possédant l'une ou l'autre configuration.

Cette particularité a été utilisée avec succès dans de nombreuses synthèses totales de produits naturels.[2,44]

II.D.1.2 Synthèse d'halogénures aromatiques porteurs du bras β-hydroxysulfoxydes

II.D.1.2.1 Formation de l'iodo et du bromo benzène substitué par un β-hydroxysulfoxyde

A la suite de notre travail sur les β-cétosulfoxydes, nous avons défini la nécessité d'effectuer le couplage de Suzuki avec un β-hydroxysulfoxyde où l'hydroxyle et le groupement du sulfoxyde sont en position *syn*. Nous devons pour cela réaliser la réduction du β-cétosulfoxyde **II-21** par du DIBAL en présence d'un agent chélatant.

L'application de cette méthodologie au β-cétosulfoxyde **II-21** en présence de DIBAL et de $ZnBr_2$ permet de synthétiser le β-hydroxysulfoxyde **II-30** avec un très bon rendement de 86% et une excellente diastéréosélectivité, l'autre diastéréomère n'ayant jamais été détecté ni en RMN ^{1}H ni en RMN ^{13}C (cf. *fig. II.27*).

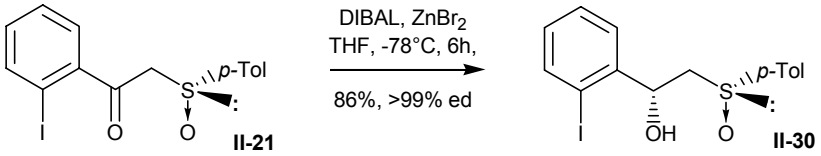


*fig. II.27 : Réduction diastéréosélective du β-cétosulfoxyde **II-21***

La configuration absolue (*R*) du nouveau centre stéréogène au niveau du carbone benzylique est assignée en tenant pour connu le cours stéréochimique du processus, et par déduction du spectre RMN ^{1}H du produit hydroxylé **II-30** (Δυ=70Hz, cf. *paragraphe II.D.1.1.2*).

---

43 Solladié, G.; Huser, N.; Garcia Ruano, J. L.; Adrio, J.; Carreño, M. C.; Tito, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5297.

44 (a) Solladié, G.; Adamy, M.; Colobert, F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4369.
(b) Solladié, G.; Gressot, L.; Colobert, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 357.
(c) Colobert, F.; Des Mazey, R.; Solladié, G. Carreño, M. C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1723.
(d) Carreño, M. C.; Des Mazery, R.; Urbano, A.; Colobert, F.; Solladié, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7779.
(e) Marino, J. P.; Mc Clue, M. S.; Holub, D. P.; Comasseto, J. V.; Tucci, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1664.
(f) Raghavan, S.; Joseph, S. C. *Tetrahedron : Asymmetry* **2003**, *14*, 101.

De la même façon, le bromure correspondant est obtenu à partir de l'acide 2-bromo-benzoïque **II-31** commercial qui a été estérifié quantitativement en benzoate de méthyle **II-32** dans le méthanol en présence de chlorure de thionyle. L'anion lithié du méthyl *p*-tolyl sulfoxyde est ensuite condensé sur l'ester benzoïque **II-32** et finalement la réduction du β-cétosulfoxyde **II-33** est effectuée de façon stéréosélective par du DIBAL en présence de $ZnBr_2$. Le β-hydroxysulfoxyde **II-34** est ainsi obtenu avec un excellent rendement de 97% sur les trois étapes (cf. *fig. II.28*).

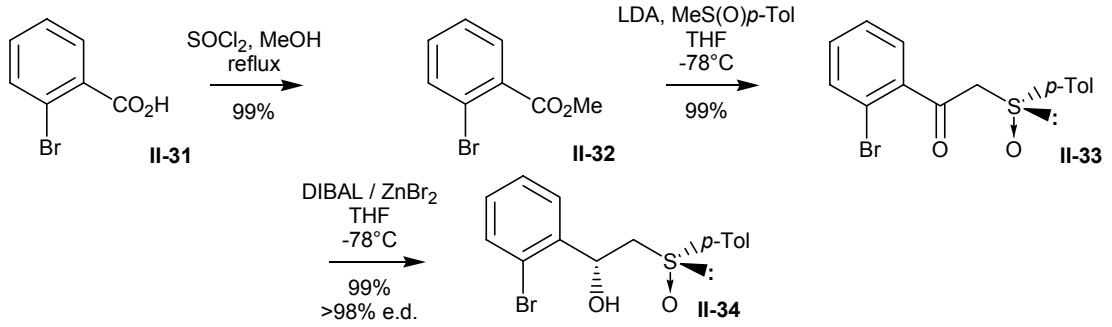


*fig. II.28 : synthèse du 2-bromo-benzoate de méthyle **II-32***

II.D.1.2.2 Synthèse d'iodures aromatiques di-ortho-substitués par un β-hydroxy-p-tolylsulfoxyde et un autre groupement

Ceux-ci sont obtenus comme précédemment par condensation de l'anion lithié du méthyl-*p*-tolylsulfoxyde sur l'ester benzoïque correspondant suivie de la réduction diastéréosélective du β-cétosulfoxyde obtenu (cf. *fig. II.29*).

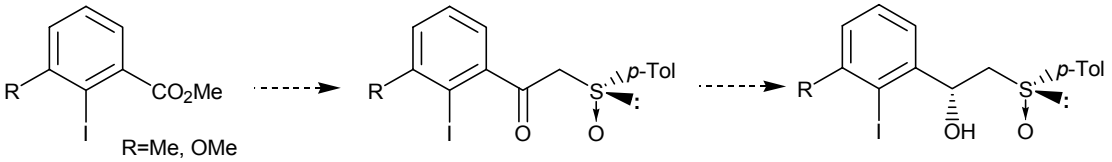


fig. II.29 : Synthèse de β-hydroxysulfoxydes

II.D.1.2.2.a Synthèse des esters benzoïques

Nous avons réalisé la synthèse des esters 2-iodo benzoïques substitués en position 3 par un méthyl (**II-35**) ou un méthoxy (**II-36**) (cf. *fig. II.30*).

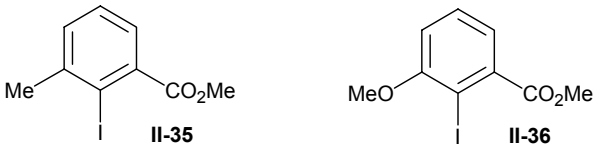


fig. II.30 : Esters benzoïques choisis pour notre étude

La formation de l'acide 2-iodo-3-méthyl -benzoïque **II-37** a été réalisée d'après une voie de synthèse mise au point au laboratoire par *Richard Holtzwarth*.[45] La réduction du groupement nitro de l'acide 3-méthyl-2-nitro-benzoïque **II-38** par du Pd/C sous pression d'hydrogène, suivie d'une réaction de Sandmeyer[46] sur l'amine **II-39** en présence d'iodure de potassium nous a permis d'obtenir l'acide 2-iodo-3-méthyl-benzoïque **II-37** avec de bons rendements (cf. *fig. II.31*).

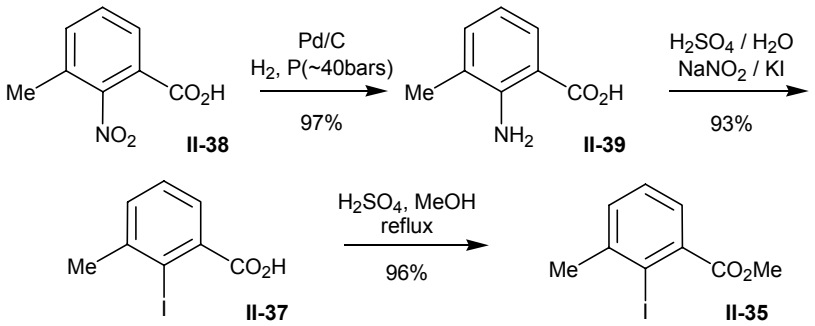


*fig. II.31 : Synthèse du 2-iodo-3-méthyl-benzoate de méthyle **II-35***

Enfin, l'acide benzoïque **II-37** a été estérifié en 2-iodo-3-méthyl-benzoate de méthyle **II-35** dans le méthanol au reflux en présence d'acide sulfurique concentré (cf. *fig. II.31*).

En suivant la méthode utilisée précédemment lors de la formation du 3-méthyl-2-iodo-benzoate de méthyle **II-35**, le groupe nitro de l'acide 3-méthoxy-2-nitro benzoïque **II-40** a été réduit en amine **II-41** par du Pd/C sous pression d'hydrogène. Toutefois la réaction de Sandmeyer sur l'acide **II-41** n'a pas permis d'isoler l'acide 2-iodo-3-méthoxy-benzoïque **II-42** et la formation préalable de l'ester **II-43** s'est avérée plus intéressante pour obtenir finalement l'iodure **II-36** avec un bon rendement global de 82% à partir de l'acide 3-méthoxy-2-nitro-benzoïque **II-40** (cf. *fig. II.32*).

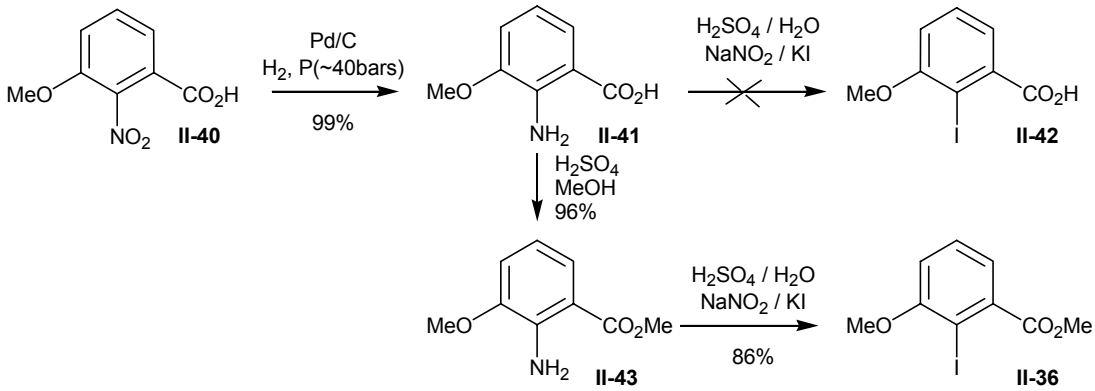


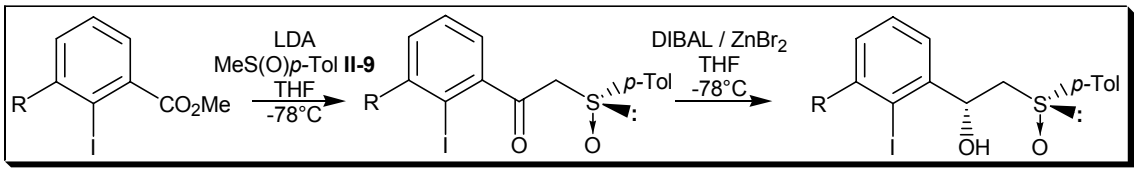
*fig. II.32 : Synthèse du 3-méthoxy-2-iodo-benzoate de méthyle **II-36***

[45] Holtzwarth, R.; thèse de l'Université Louis Pasteur, France, **2002.**
[46] Rewcastle, G. W.; Denny, W. A. *Synthesis* **1985**, *2*, 217.

*II.D.1.2.2.b Synthèse des iodures aromatiques di-*ortho*-substitués par un β–hydroxysulfoxyde et par un autre groupement*

En suivant la même voie de synthèse que celle utilisée pour la formation du β-hydroxysulfoxyde **II-30**, l'anion lithié du méthyl *p*-tolyl sulfoxyde **II-9** a été condensé sur les esters benzoïques précédement synthètisés **II-35** et **II-36** pour fournir respectivement les β-cétosulfoxydes **II-44** et **II-45** avec de bons rendements. Puis, les β-cétosulfoxydes, **II-44** et **II-45** ont été respectivement convertis en β-hydroxysulfoxydes **II-46** et **II-47** par une réduction avec du DIBAL en présence de $ZnBr_2$ avec de bons rendements et une totale diastéréosélectivité (cf. *Tableau II.9*).

Tableau II.9 : Synthèse des β-hydroxysulfoxydes



Entrée	R	Benzoate de méthyl	β-cétosulfoxyde		β-hydroxysulfoxyde		
				Rdt (%)		Rdt (%)	e.d. (%)
1	Me	**II-35**	**II-44**	97	**II-46**	89	>98
2	OMe	**II-36**	**II-45**	90	**II-47**	90	>98

Nous allons maintenant étudier l'atropo-diastéréosélectivité du couplage de Suzuki mettant en jeu ces iodures aromatiques porteurs de β-hydroxysulfoxydes et divers acides boroniques.

II.D.1.3 Couplage de Suzuki avec les iodures aromatiques porteurs du bras β-hydroxysulfoxyde

II.D.1.3.1 Essais préliminaires de couplage de Suzuki avec l'iodure aromatique II-30

Le premier couplage atropo-diastéréosélectif de Suzuki a été réalisé entre le β-hydroxysulfoxyde **II-30** et l'acide 2-méthoxy-1-naphtylboronique **I-33** selon les conditions optimales déterminées au *paragraphe II.C* : $Pd(OAc)_2$ et dppf comme système catalytique dans le dioxanne en présence de CsF comme base (cf. *fig. II.33*).

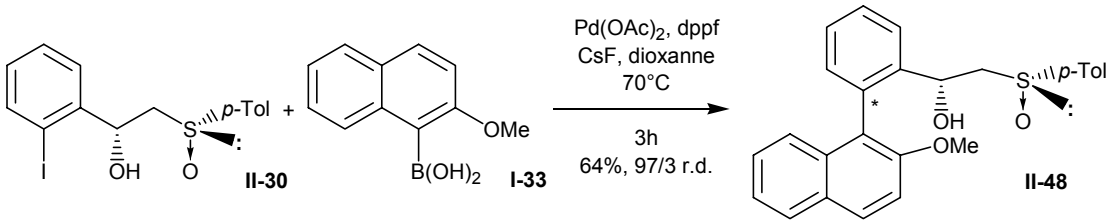
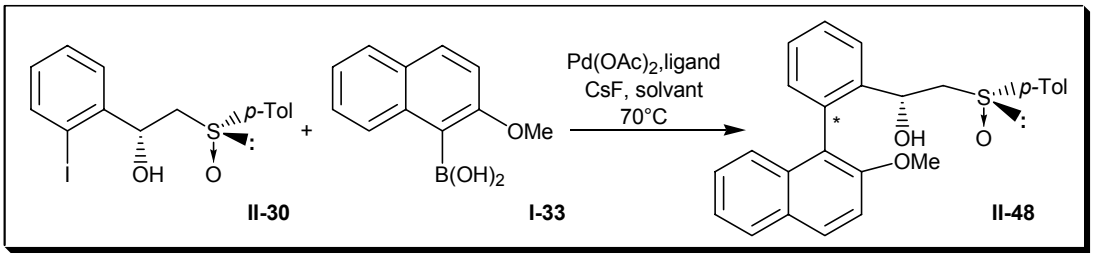


fig. II.33 : Couplage de Suzuki avec le β-hydroxysulfoxyde ***II-30***

Le produit de couplage **II-48** est alors obtenu avec un excellent excès diastéréomérique (e.d. : 94%) et un bon rendement de 64% (cf. *fig. II.33*).

Afin d'améliorer le rendement, voire la sélectivité, nous avons entrepris de modifier les conditions de couplage. Nous avons dans un premier temps modifié le solvant. Le couplage dans le THF s'effectue avec un moins bon rendement et une diastéréosélectivité semblable. Le couplage réalisé dans le DME est beaucoup moins satisfaisant (cf. entrées 2 et 3 *Tableau II.10*).

Tableau II.10 : Résultats des couplages de Suzuki avec l'iodure aromatique ***II-30***



Entrée	Ligand	Solvant	Rendement (%)[a]	r.d.[b]
1	dppf	dioxanne	64	97/3
2	dppf	THF	47	98/2
3	dppf	DME	11	80/20
4	PPh_3	dioxanne	7	96/4
5	DPEPhos (cf. *fig. II.34*)	dioxanne	15	60/40
6	BINAP racémique	dioxanne	0	-
7	2-(di-*t*-butylphosphino)-biphényl (cf. *fig. II.34*)	dioxanne	0	-
8	Imidazolidine **II-27** (cf. *fig. II.34*)	dioxanne	45	15/85
9	Imidazolium **II-49** (cf. *fig. II.34*)	dioxanne	20	15/85

Conditions réactionnelles : iodure aromatique **II-30** (1 éq.), acide boronique **I-33** (2 éq.), CsF (6 éq.), $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), ligand monodenté (30 mol%) ou ligand bidenté (15 mol%), solvant, 70°C, 3-20 heures.
a) déterminé après purification. *b)* déterminé par RMN-^{1}H du brut réactionnel.

Nous avons ensuite modifié le système catalytique et en particulier la nature du ligand, l'utilisation de PPh_3 conduit à une atropo-diatéréosélectivité semblable à celle obtenue avec la dppf mais un rendement de couplage très faible (cf. entrée 4 *Tableau II.10*). Avec la DPEPhos , le rendement et la diastéréosélectivité sont très faibles et aucun produit de couplage n'est obtenu avec la BINAP ou le 2-(di-*t*-butylphosphino)-biphényl (cf. entrées 6 et 7 *Tableau II.10*).

Un point important réside dans le fait qu'avec l'imidazolidine **II-27** ou le sel d'imidazolium **II-49** la diastéréosélectivité est inversée dans un rapport 15/85 mais les rendements en produit de couplage **II-48** sont très modestes (cf. entrées 8 et 9 *Tableau II.10*).

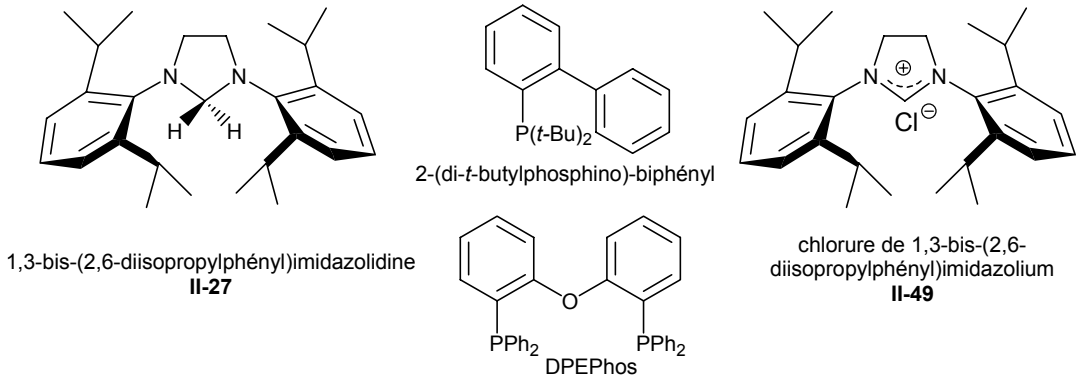
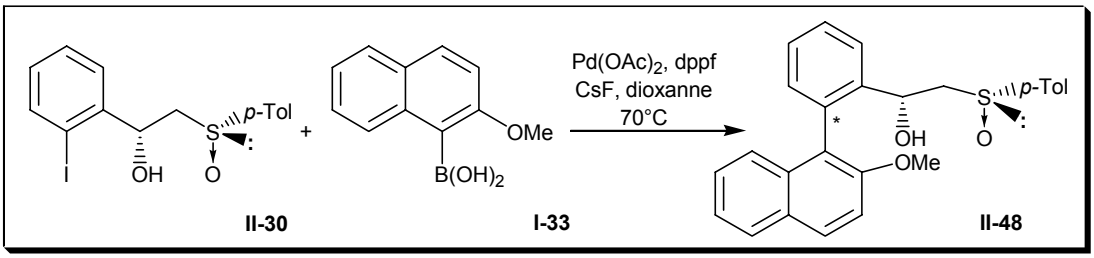


fig. II.34 : Ligands utilisés pour le couplage de Suzuki

Enfin, une étude a été menée dans le but de déterminer le meilleur rapport entre les quantités d'acide boronique et de base. Dans les précédents couplages, le nombre d'équivalents d'acide boronique était de 2 et le rapport entre le nombre d'équivalents de base et d'acide boronique était de 3 (cf. *Tableau II.10*). Nous avons montré qu'il était possible de diminuer le nombre d'équivalents du dérivé boronique à 1,5 et le rapport des équivalents à 1.5 également avec une diminution du rendement mais sans aucune modification de l'excès diastéréomérique (cf. entrées 3 et 4 *Tableau II.11*).

Tableau II.11 : Résultats de couplages de Suzuki avec l'iodure aromatique ***II-30***



Entrée	éq. acide boronique	éq. CsF	Rendement (%)[a]	r.d.[b]
1	2	6	64	97/3
2	2	4	47	97/3
3	1.5	4.5	50	97/3
4	1.5	2.25	50	97/3

Conditions réactionnelles : iodure aromatique **II-30** (1 éq.), acide boronique **I-33,** CsF, $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), dppf (15 mol%), dioxanne, 70°C, 3-20 heures.
a) déterminé après purification. *b)* déterminé par RMN-^{1}H du brut réactionnel.

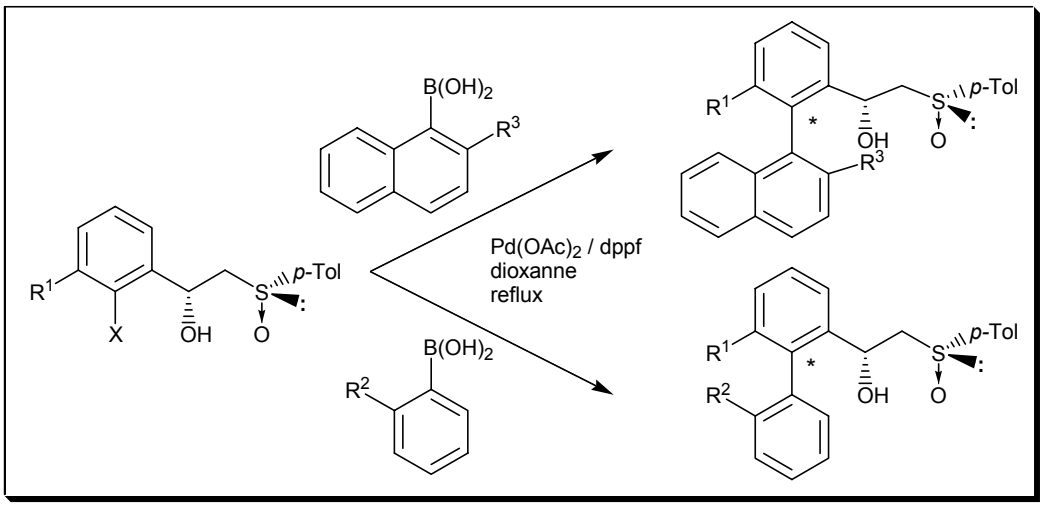
D'autre part, une diminution conjointe de la quantité d'acide boronique et de base, respectivement 1,5 équivalents et 2,25 équivalents par rapport à l'iodure, conduit à un rendement de couplage similaire (cf. entrées 3 et 4 *Tableau II.11*).

A la suite de ces bons résultats nous nous sommes intéressés au couplage des halogénures aromatiques di-*ortho*-substitués.

II.D.1.3.2Couplages diastéréosélectifs de Suzuki avec les iodures aromatiques di-ortho-substitués

Les couplages de Suzuki asymétriques ont été effectués entre les β-hydroxysulfoxydes **II-46** et **II-47** et des acides boroniques commerciaux : l'acide 1-naphtylboronique **II-50**, l'acide 2-méthyl-phénylboronique **II-51** et l'acide 2-méthoxy-phénylboronique **II-52** (cf. *Tableau II.12*).

Tableau II.12 : Résultats des couplages de Suzuki asymétriques avec les iodures aromatiques di-ortho-substitué



Entrée	β-hydroxy sulfoxyde		Acide boronique			Produit de couplage			Réduction de l'halogénure (%)	
		R^1		R^2	R^3		Rdt (%)[a]	r.d.[b]		
1	**II-46**	Me	**II-50**	-	H	**II-53**	0	-	**II-56**	99[a]
2	**II-46**	Me	**II-51**	Me	-	**II-54**	0	-	**II-56**	>90[b]
3	**II-46**	Me	**II-52**	OMe	-	**II-55**	60	70/30	**II-56**	30[a]
4	**II-47**	OMe	**II-50**	-	H	**II-57**	27	90/10	**II-60**	62[a]
5	**II-47**	OMe	**II-51**	Me	-	**II-58**	0	-	**II-60**	88[a]
6	**II-47**	OMe	**II-52**	OMe	-	**II-59**	61	90/10	**II-60**	23[a]

Conditions de couplage : halogénure aromatique (1 éq.), acide boronique (2 éq.), CsF (4 éq.), $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), dppf (15 mol%), dioxanne ou THF, 70°C, 3-6 heures.
a) déterminé par RMN ^{1}H après purification. *b)* déterminé par RMN ^{1}H du brut de réaction.

Dans l'ensemble les résultats obtenus sont décevants, le produit de couplage n'étant dans certains cas pas obtenu (cf. entrées 1, 2 et 5 *Tableau II.12*).

Seul le couplage conduisant au diméthoxy-biphényle **II-59** s'effectue avec un bon rendement et une bonne sélectivité (cf. entrée 6 *Tableau II.12*).

Il est par contre important de noter la formation en quantité parfois très importante du produit de déhalogénation du β-hydroxysulfoxyde utilisé (cf. entrées 1, 2, 4 et 5 *Tableau II.12*).

II.D.2 Attribution de la configuration absolue d'un biaryle

Une structure par diffraction des rayons X a été obtenue à partir du biaryle **II-48** formé par couplage de Suzuki atropo-diastéréosélectif entre le β-hydroxysulfoxyde **II-30** et l'acide boronique **I-33** en présence de l'imidazolidine **II-27** (cf. entrée 8 *Tableau II.10* page 94).

Une cristallisation dans l'éther nous a permis d'obtenir des cristaux incolores de l'atropoisomère majoritaire avec une très bonne sélectivité (r.d. >98/2), mais une perte notable en rendement (rendement après cristallisation de 10%).

L'analyse des cristaux obtenus par diffraction des rayons X nous permet d'attribuer la configuration absolue a*S* de ce composé (cf. *fig. II.35*).

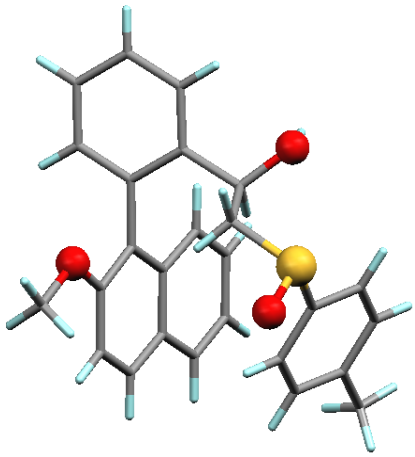


*fig. II.35 : Rayon X du biaryle (aS)-**II-48***

Nous pouvons remarquer dans la structure cristalline du composé (a*S*)-**II-48** que les deux cycles aromatiques du biaryle forment un angle élevé entre eux de 74,9°. De plus, le bras β-hydroxysulfoxyde présente une conformation telle que le groupement *p*-tolyle se situe en face du naphtyle.

Cet atropoisomère qui est obtenu majoritairement avec l'imidazolidine est en fait l'atropoisomère minoritaire lors des couplages avec les ligands tels que PPh_3, dppf. L'atropoisomère majoritaire lors du couplage avec ces derniers ligands est donc de configuration absolue (a*R*).

II.E Couplages avec les iodures aromatiques substitués par des β-hydroxysulfoxydes protégés

A ce stade, nous avons postulé que les protons nécessaires à la réduction de l'halogénure pouvaient provenir soit du groupement hydroxyle libre, soit de l'acide boronique. Notre étude s'est alors portée sur la protection des hydroxyles et/ou des esters boroniques.

Nous avons tout d'abord étudié le couplage entre les iodures aromatiques substitués par des β-hydroxysulfoxydes protégés et des acides boroniques, seront par la suite étudiés les couplages avec les esters boroniques.

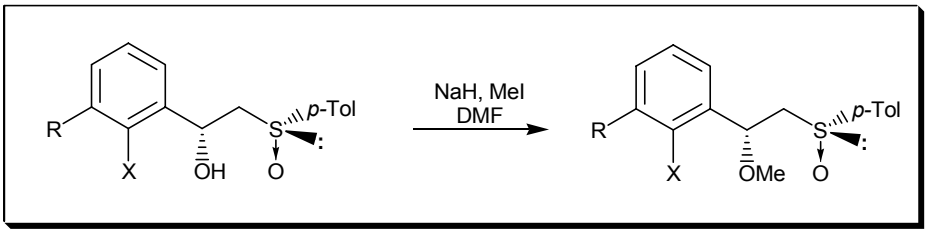
II.E.1 Couplages avec des acides boroniques

II.E.1.1 Synthèse des partenaires de couplage

I.A.1.1.1 - Protection des β-hydroxysulfoxydes synthétisés précédemment II-30, II-34, II-46 et II-47

Nous avons tout d'abord envisagé une protection sous forme d'éther méthylique. Les β-méthoxysulfoxydes ont été synthétisés à partir des β-hydroxysulfoxydes formés au *paragraphe II.D* en les traitant par du NaH et du MeI dans la DMF avec de très bons rendements (> 89%) (cf. *Tableau II.13*).[47]

Tableau II.13 : Formation des β-méthoxysulfoxydes



Entrée	R	X	β-hydroxysulfoxyde	β-méthoxysulfoxyde	Rdt (%)
1	H	I	**II-30**	**II-61**	99
2	H	Br	**II-34**	**II-62**	89
3	Me	I	**II-46**	**II-63**	97
4	OMe	I	**II-47**	**II-64**	97

Plusieurs autres protections ont été envisagées, la base utilisée dans la réaction de Suzuki étant le CsF nous n'avons pas considéré les protections sous forme d'éther silylé.

Dans un premier temps, nous voulions mettre un groupement protecteur générant un encombrement stérique plus important et observer l'influence sur la sélectivité. Malheureusement, les essais de protection par du chlorure de trityle[48] ou par du chlorure de benzoyle[49] n'ont pas conduit aux produits souhaités (cf. *fig. II.36*).

[47] Bravo, P.; Frigerio, M.; Resnati, G. *J.* Org. *Chem.* **1990**, *55*, 4216.
[48] (a) Chaudhary, S. K; Hernandez, O. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 95.
(b) Colin-Messager, S.; Girard, J. P.; Rossi, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2689.
[49] Zhang, Z.; Magnusson, G. *J.* Org. *Chem.* **1996**, *61*, 2383.

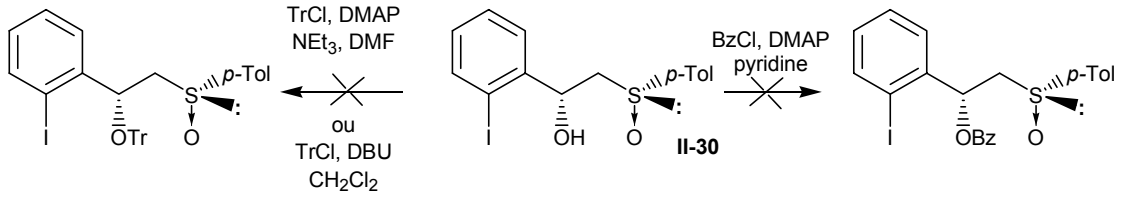


fig. II.36 : Tentatives de protection par du chlorure de trityle et par du chlorure de benzoyle

La protection sous forme d'éther méthylique ayant été réalisée avec de très bons rendements, nous avons donc tenté la protection du β-hydroxysulfoxyde **II-30** sous forme d'éther benzylique **II-65** en utilisant les mêmes conditions réactionnelles. Celui-ci est alors obtenu avec un rendement de 51% et nous avons pu mettre en évidence le produit d'élimination **II-66** avec un rendement de 49% (cf. *fig. II.37*).[47]

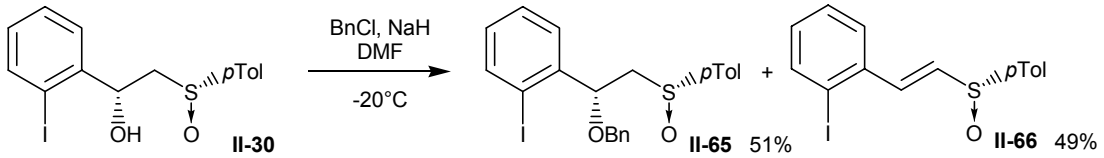


fig. II.37 : Protection par un benzoate

Nous avons également essayé la protection sous forme d'acétate[50] **II-67**. Cette protection a été réalisée dans la pyridine en présence d'anhydride acétique et d'une quantité catalytique de DMAP avec d'excellents rendements (cf. *fig. II.38*).

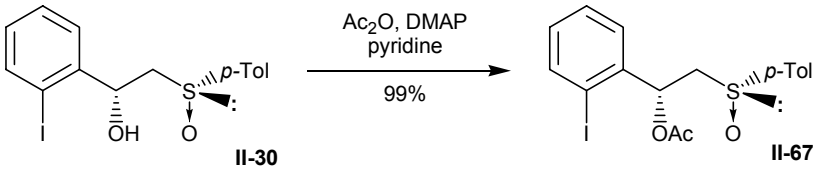


fig. II.38 : Protection par un acétate

De manière identique, nous avons protégé le β-hydroxysulfoxyde **II-46**, portant un méthyl en position *ortho* de l'iode, par un acétate (**II-68**) et par un groupement benzylique (**II-69**). Comme précédemment, nous obtenons beaucoup de produit d'élimination **II-70** lors de la formation de l'éther benzylique **II-69** (cf. *fig. II.39*).

[50] Höfle, G.; Steglich, W.; Vorbrügen, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 569.

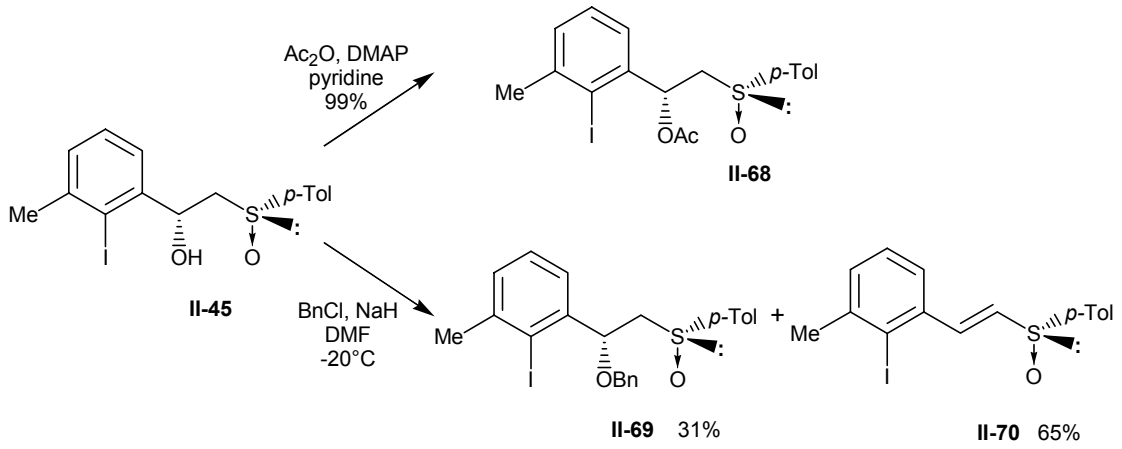


*fig. II.39 : Protection du β-hydroxysulfoxyde **II-46***

Pour compléter ce travail, nous avons décidé de synthétiser de nouveaux halogénures aromatiques.

II.E.1.1.2 Synthèse de nouveaux partenaires de couplage halogénés substitués par des β-méthoxysulfoxydes

Pour commencer, nous nous sommes intéressés, à la synthèse d'un β-méthoxysulfoxyde dérivé du naphtalène qui permettrait de compléter notre étude à la synthèse des binaphtyles et d'avoir ainsi accès à pratiquement tout le spectre des biaryles : biphényles, phényl-naphtyles et binaphtyles.

Pour cela, nous avons synthétisé le 1-bromo-2-naphtoate de méthyle **II-71** à partir du 1-bromo-2-méthylnaphtalène **II-72**.[51] La bromation benzylique par du NBS dans le DMF en présence d'une quantité catalytique d'AIBN nous donne le composé dibromé **II-73**. On obtient ensuite le composé hydroxylé **II-74** par substitution du brome dans un mélange eau/dioxanne avec du carbonate de calcium. L'oxydation par du $KMnO_4$ fournit l'acide 1-bromo-2-naphtoïque **II-75** qui est finalement converti en ester **II-71** dans le méthanol en présence d'acide sulfurique avec un rendement total de 57% pour les 4 étapes (cf. *fig. II.40*).

[51] (a) Smith, J. G.; Dibble, P. W.; Sandborn, R. E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3762.
(b) Seki, M.; Yamada, S. I.; Kuroda, T.; Imashiro, R.; Shimizu, T. *Synthesis* **2000**, *12*, 1677.

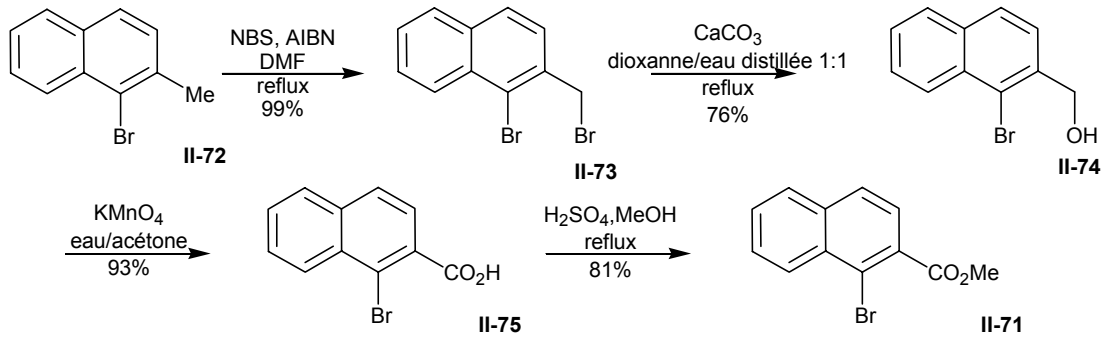


*fig. II.40 : Formation du 1-bromo-2-naphtoate de méthyle **II-71***

La synthèse du β-cétosulfoxyde **II-76** est alors réalisée par condensation de l'anion lithié du (+)-(*R*)-méthyl *p*-tolyl sulfoxyde **II-9** sur l'ester méthylique **II-71**. La réduction diastéréosélective par le DIBAL en présence de $ZnBr_2$ nous donne le β-hydroxysulfoxyde **II-77** qui est finalement converti en β-méthoxysulfoxyde **II-78** en présence de NaH et de MeI dans le DMF avec un excellent rendement global de 80% (cf. *fig. II.41*).

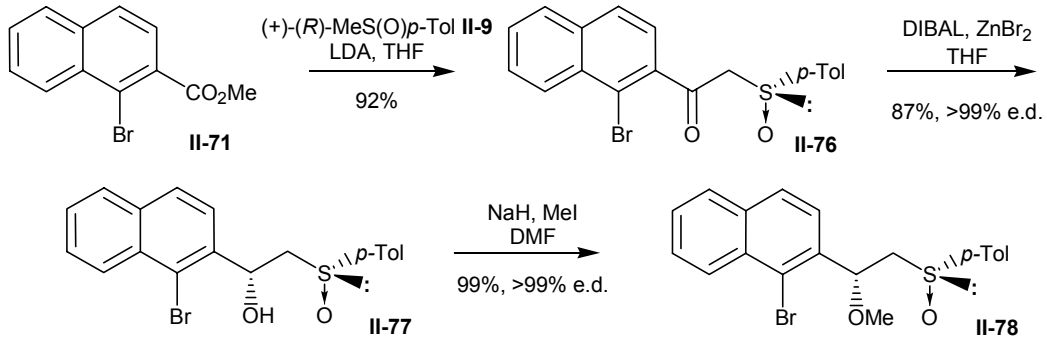


*fig. II.41 : Formation du 2-bromo-naphtalène **II-78** dérivé par un β-méthoxysulfoxyde*

Le bromure aromatique **II-79** activé par un groupement nitro en para et le chlorure aromatique **II-80** sont également synthétisés (cf. *fig. II.42*).

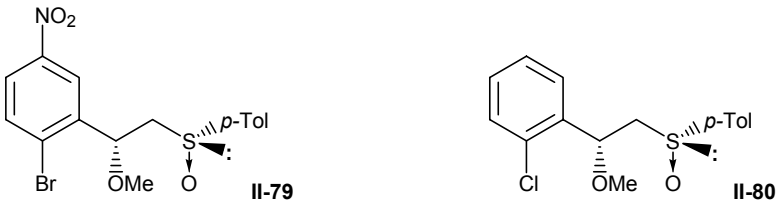
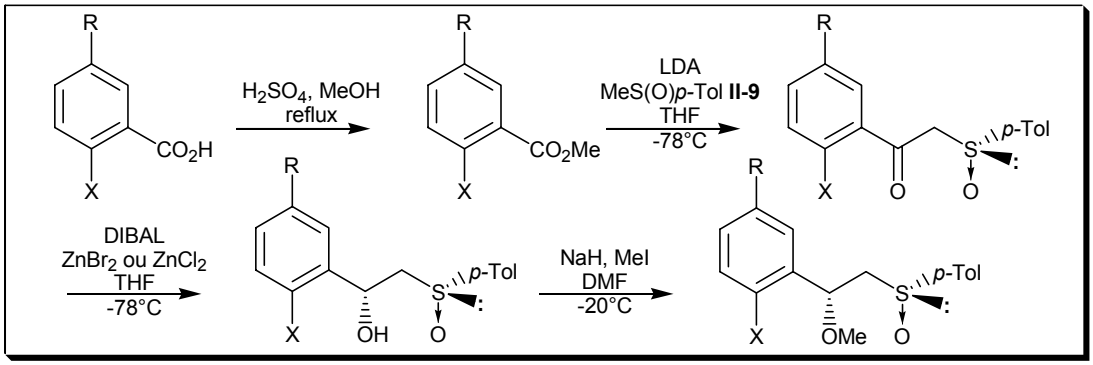


fig. II.42 : Halogénures aromatiques supplémentaires

En suivant la méthodologie utilisée précédemment, les acides benzoïques commerciaux ont été estérifiés dans le méthanol au reflux en présence d'acide sulfurique concentré. L'anion lithié du (+)-(*R*)-méthyl *p*-tolyl sulfoxyde **II-9** a ensuite été condensé sur les esters benzoïques. Les β-hydroxysulfoxydes ont été obtenus par réduction diastéréosélective des β-cétosulfoxydes par du DIBAL en présence de $ZnBr_2$ ou $ZnCl_2$ (cf. *Tableau II.14*).

Tableau II.14 : Formation des β-méthoxysulfoxydes supplémentaires



Entrée	X	R	Benzoate de méthyl		β-cétosulfoxyde		β-hydroxy sulfoxyde			β-méthoxy sulfoxyde		
				Rdt (%)		Rdt (%)		Rdt (%)	e.d. (%)		Rdt (%)	e.d. (%)
1	Br	NO_2	**II-81**	98	**II-82**	71	**II-83**	82[a]	60[a]	**II-79**	93	>96
2	Cl	H	**II-84**	90[2]	**II-85**	82	**II-86**	55[b]	>98	**II-80**	94	>98

a) réduction par DIBAL/$ZnBr_2$, r.d. >98/2 après cristallisation dans l'acétate d'éthyle avec un rendement de 56%. *b)* réduction par DIBAL/$ZnCl_2$, les conditions réactionnelles n'ont pas été optimisées.

La faible sélectivité observée lors de la réduction diastéréosélective du β-cétosulfoxyde **II-82** peut s'expliquer par une chélation du Zn avec le groupement nitro. Il aurait fallu pour confirmer cette hypothèse réaliser la réduction avec une quantité plus importante d'agent chélatant mais nous n'en avons pas eu l'occasion.

Finalement, les β-hydroxysulfoxydes ont été protégés sous forme d'éthers méthyliques dans le DMF en présence de NaH et de MeI avec d'excellents rendements (>95%) (cf. *Tableau II.14*).

Pour compléter notre travail, nous avons également choisi de synthétiser l'acide 2-méthyl-1-naphtylboronique **II-87**.

II.E.1.1.3 Formation de l'acide 2-méthyl-1-naphtylboronique II-87

L'acide 2-méthyl-1-naphtylboronique **II-87** a été synthétisé selon la même procédure que celle utilisée pour la formation de l'acide 2-méthoxy-1-naphtylboronique **I-33.** A partir du 1-bromo-2-méthyl-naphtalène **II-72** commercial, la formation du magnésien et la condensation sur le triméthyl borate donne après hydrolyse l'acide boronique **II-87** souhaité avec de bons rendements (cf. *fig. II.43*).

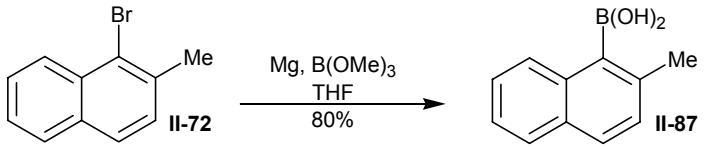


*fig. II.43 : Synthèse de l'acide 2-méthyl-1-naphtylboronique **II-87***

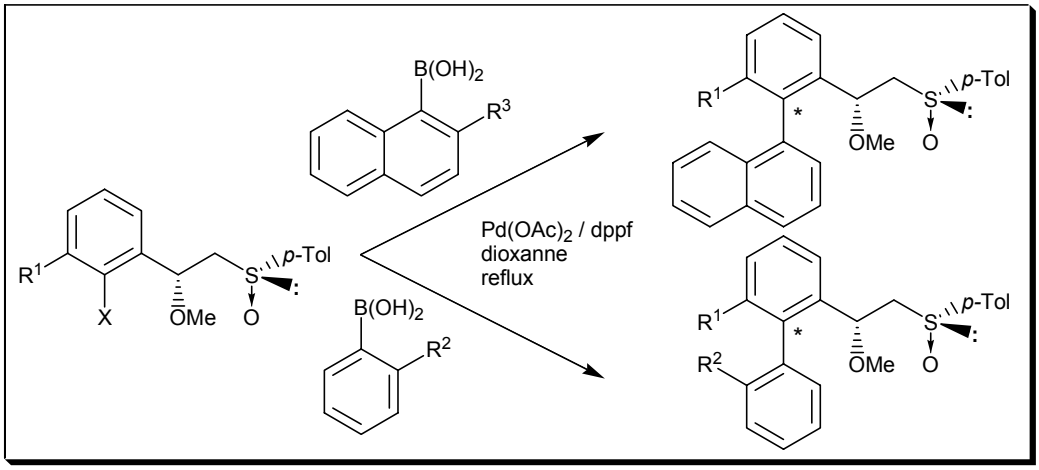
Les différents partenaires de couplage étant synthétisés, nous allons les tester dans le couplage atropo-diastéréosélectif de Suzuki.

II.E.1.2 Couplage de Suzuki avec les halogénures aromatiques substitués par des β-hydroxysulfoxydes protégés

II.E.1.2.1 Couplage de Suzuki avec les iodures et bromures aromatiques portant des β-méthoxysulfoxydes

Les couplages de Suzuki asymétriques ont été réalisés en utilisant les conditions optimales mises au point lors du couplage avec les iodures aromatiques substitués par des β-hydroxysulfoxydes : du $Pd(OAc)_2$ en présence de dppf et du CsF dans le dioxanne. Les réactions sont toutefois portées au reflux pour diminuer les temps de réaction qui sont désormais de l'ordre d'une heure (cf. *Tableau II.15*).

Tableau II.15 : Résultats des couplages de Suzuki asymétriques avec les halogénures aromatiques substitués par des β-méthoxysulfoxydes



Entrée	β-méthoxy sulfoxyde			Acide boronique			Produit de couplage			Réduction de l'halogénure (%)	
		X	R^1		R^2	R^3		Rdt (%)	r.d.		
1	**II-61**	I	H	**I-33**	-	OMe	**II-88**	99	>99/1	-	
2	**II-62**	Br	H	**I-33**	-	OMe	**II-88**	98	>99/1	-	
3	**II-61**	I	H	**II-87**	-	Me	**II-89**	99	>99/1	-	
4	**II-63**	I	Me	**II-50**	-	H	**II-90**	67	85/15[a]	**II-93**	31[a]
5	**II-63**	I	Me	**II-51**	Me	-	**II-91**	0	-	**II-93**	>90[b]
6	**II-63**	I	Me	**II-52**	OMe	-	**II-92**	75	65/35[a]	**II-93**	25[a]
7	**II-64**	I	OMe	**II-50**	-	H	**II-94**	0	-	**II-97**	>80[b]
8	**II-64**	I	OMe	**II-51**	Me	-	**II-95**	0	-	**II-97**	>90[b]
9	**II-64**	I	OMe	**II-52**	OMe	-	**II-96**	25[b]	80/20[b]	**II-97**	75[a]
10	**II-64**	I	OMe	**II-52**	OMe	-	**II-96**	80[c]	85/15[c]	**II-97**	20[b, c]

Conditions de couplage : iodure aromatique (1 éq.), acide boronique (2 éq.), CsF (4 éq.), $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), dppf (15 mol%), dioxanne, rflx, 1-3 heures.
a) déterminé par RMN ^{1}H après purification. *b)* déterminé par RMN ^{1}H du brut de réaction. *c)* réaction effectuée à 70°C, 10 heures.

Le premier couplage effectué entre l'iodure aromatique **II-61** et l'acide boronique **I-33** nous a donné un excellent résultat : une conversion totale et un seul diastéréomère (a*R*)-**II-88** détecté par spectroscopie par RMN ^{1}H et ^{13}C (cf. entrée 1 *Tableau II.15*).

Afin de confirmer ce total contrôle de la chiralité axiale, nous avons synthétisé l'éther méthylique du β-hydroxysulfoxyde (a*S*)-**II-48** (cf. *fig. II.44*) obtenu majoritairement par utilisation du ligand dérivé de l'imidazolidine et qui est donc l'atropoisomère minoritaire lors du couplage avec la dppf (cf. *Tableau II.10* page 94).

*fig. II.44 : Synthèse de l'éther méthylique de l'atropoisomère minoritaire (aS)-**II-48***

Le spectre RMN ^{1}H de l'atropoisomère (a*S*)-**II-88** présente un système ABX bien différent de celui de l'atropoisomère (a*R*)-**II-88**, les dépacements chimiques et les constantes de couplage sont bien différents.

Par ailleurs, il est intéressant de noter que le système du second ordre est formé par le proton H_A en α de l'oxygène et le proton H_B en α du soufre. Le proton H_X également en α du soufre étant bien plus blindé à 2.35 ppm pour l'atropoisomère (a*R*)-**II-88** et à 2.81 ppm pour l'atropoisomère (a*S*)-**II-88** (cf. *fig. II.45*).

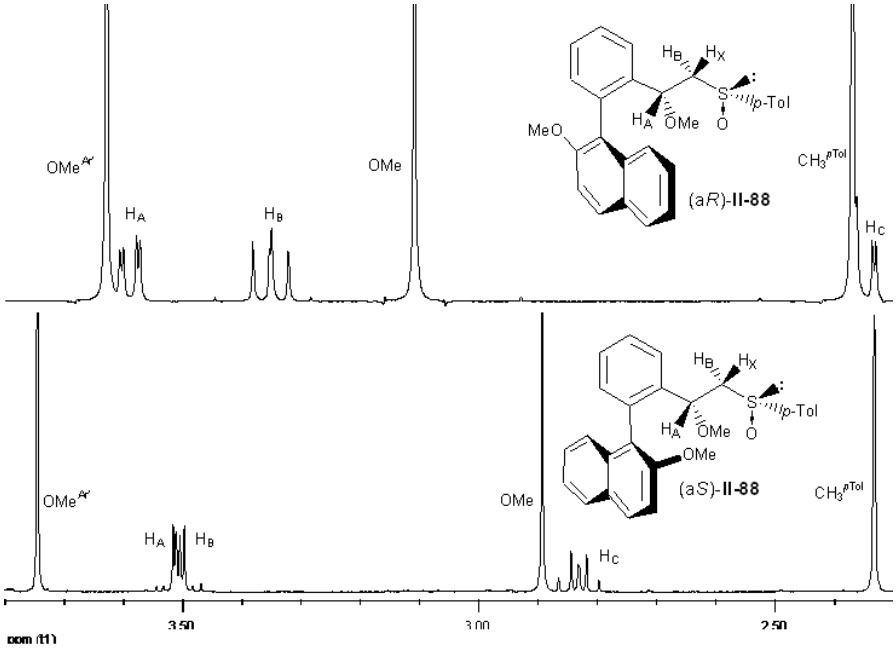


*fig. II.45 : Comparaison des systèmes ABX des spectres RMN ^{1}H des atropoisomères (a*R*)-**II-88** et (a*S*)-**II-88***

Le couplage réalisé entre l'iodure aromatique **II-61** et l'acide 2-méthyl-1-naphthylboronique **II-87** donne également un rendement quantitatif et un seul diastéréomère. Il en est de même pour le couplage entre le bromure aromatique **II-62** et l'acide 2-méthoxy-1-naphtylboronique **I-33** (cf. entrées 2 et 3 *Tableau II.15*).

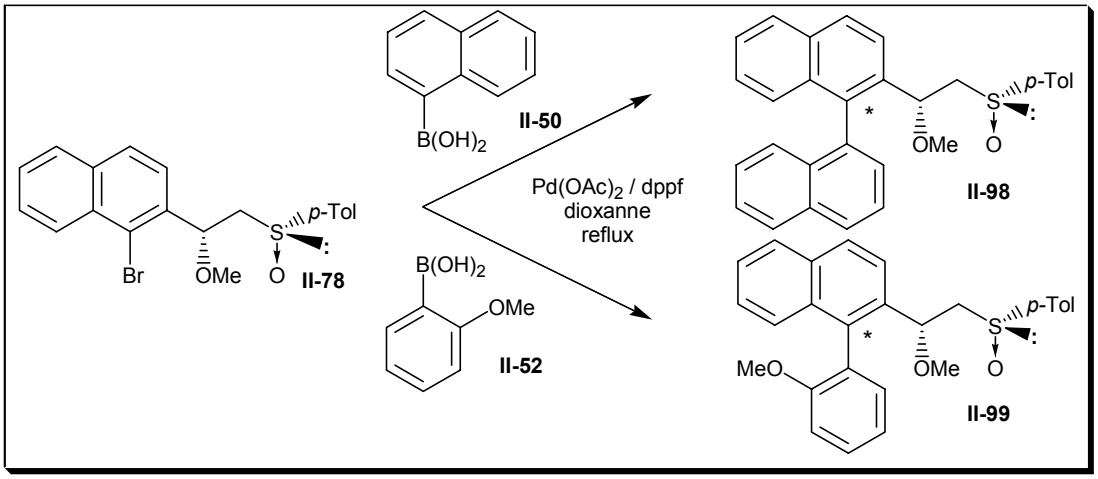
Lors des couplages réalisés avec les iodures aromatiques di-*ortho*-substitués on obtient dans certains cas uniquement le produit de réduction de l'halogénure (cf. entrées 5, 7 et 8 *Tableau II.15*).

Toutefois le couplage entre l'iodure aromatique **II-63** substitué par un méthyle et l'acide naphtylboronique conduit au biaryle **II-90** avec un rendement de 67% et une bonne sélectivité de 85/15 (cf. entrée 4 *Tableau II.15*). Le couplage de ce même iodure avec l'acide 2-méthoxy-1-phénylboronique **II-52** s'effectue également avec un bon rendement mais une sélectivité plus faible de 65/35 (cf. entrée 6 *Tableau II.15*).

Dans le cas du couplage entre le β-méthoxysulfoxyde **II-64** substitué par un groupement méthoxy et l'acide 2-méthoxy-phénylboronique **II-52** une diminution de la température de réaction à 70°C s'est avérée plus intéressante pour la sélectivité (r.d. = 85/15 contre r.d. = 80/20 au reflux). On peut expliquer ce résultat par une plus faible barrière de rotation autour de l'axe biarylique pour ce composé, et on observe donc une légère racémisation lors du chauffage au reflux (cf. entrées 9 et 10 *Tableau II.15*).

Les couplages ont ensuite été réalisés avec le dérivé naphtalénique **II-78** (cf. *Tableau II.16*).

Tableau II.16 : Couplage de Suzuki avec le dérivé naphtalénique



Entrée	Acide boronique	Produit de couplage	Rdt (%)[a]	r.d.[a]	Réduction de l'halogénure II-100 (%)[a]
1	**II-50**	**II-98**	0	-	82
2	**II-52**	**II-99**	56	70/30	37

Conditions de couplage : bromure aromatique **II-78** (1 éq.), acide boronique (2 éq.), CsF (4 éq.), $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), dppf (15 mol%), dioxanne, rflx, 1 heure.
a) déterminé après purification.

Les résultats des couplages avec le dérivé naphtalénique **II-78** n'ont pas été satisfaisants. Seul le couplage avec l'acide 2-méthoxy-phénylboronique **II-52** a permis d'obtenir le produit de couplage avec un rendement (56%) et un e.d. (40%) modestes (cf. entrée 2 *Tableau II.16*). Dans le cas du couplage avec l'acide 1-naphtylboronique **II-50** nous avons uniquement obtenu le produit de réduction **II-100** (cf. entrée 1 *Tableau II.16*).

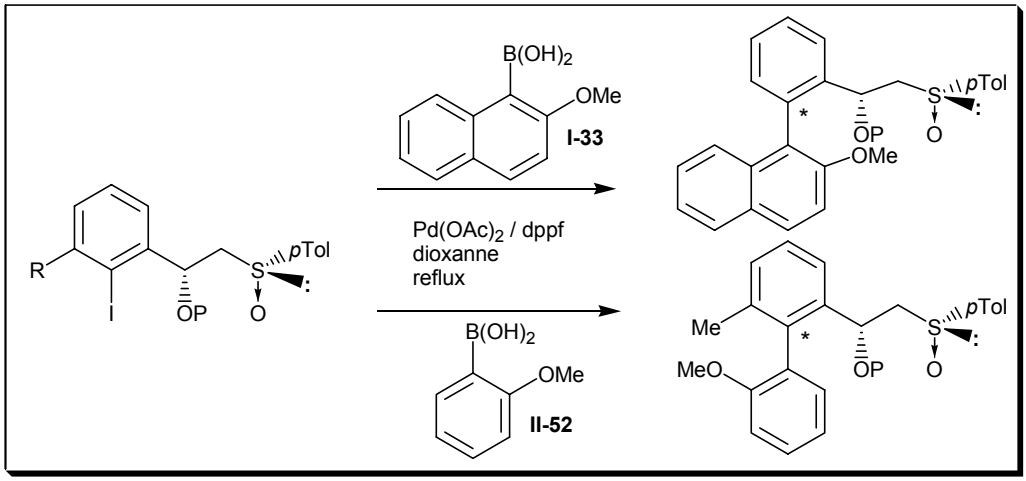
Les résultats du couplage de Suzuki entre les acides boroniques et les iodures ou bromures aromatiques porteurs des β-méthoxysulfoxydes ont été dans certains cas positifs et ont confirmé le rôle du proton de l'hydroxyle dans la réaction de réduction. En effet, les rendements des couplages sont dans ce cas bien meilleurs qu'avec leurs homologues porteurs du bras β-hydroxysulfoxyde.

Nous avons ensuite étudié l'influence d'autres groupes protecteurs de la fonction hydroxyle sur le couplage.

II.E.1.2.2 Résultats des couplages avec les iodures aromatiques substitués par des β-hydroxysulfoxydes différemment protégés

Les couplages ont été réalisés en gardant les conditions optimales précédentes. Pour le composé avec le méthyl en *ortho'*, nous avons choisi d'effectuer les couplages avec l'acide 2-méthoxy-phénylboronique **II-52** car il offrait une sélectivité et un rendement corrects avec le β-méthoxysulfoxyde **II-63**. On devrait ainsi mieux observer l'influence du groupement protecteur (cf. *Tableau II.17*).

Tableau II.17 : Résultats de couplages de Suzuki asymétriques avec des iodures aromatiques portant des β-hydroxysulfoxydes différemment protégés



Entrée	β-hydroxysulfoxyde protégé	R	OP	Acide boronique	Produit de couplage	Rdt[a] (%)	r.d.[a]	Réduction de l'halogénure[a] (%)	
1	**II-61**	H	OMe	**I-33**	**II-88**	99	>99/1	-	
2	**II-65**	H	OBn	**I-33**	**II-101**	97	>99/1	-	
3	**II-67**	H	OAc	**I-33**	**II-102**	99	>99/1	-	
4	**II-63**	Me	OMe	**II-52**	**II-92**	75	65/35	**II-93**	25
5	**II-69**	Me	OBn	**II-52**	**II-103**	69	70/30	**II-104**	25
6	**II-68**	Me	OAc	**II-52**	**II-105**	89	65/35	**II-106**	7

Conditions de couplage : iodure aromatique (1 éq.), acide boronique (2 éq.), CsF (4 éq.), $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), dppf (15 mol%), dioxanne, rflx, 1 heure.
a) déterminé après purification.

Les résultats sont assez semblables quelque soit le groupe protecteur employé.

Dans le cas d'une protection par un acétate, on n'observe pratiquement aucune différence par rapport à la protection par un méthoxy (cf. entrées 3 et 6 *Tableau II.17*).

Les rendements de couplages dans le cas d'une protection sous forme d'éther benzylique sont légèrement plus faibles. Néanmoins on obtient une sélectivité légèrement supérieure dans le cas du composé **II-69**. Cette amélioration peut s'expliquer par un encombrement stérique plus fort du groupement éther benzylique par rapport au groupement éther méthylique ou acétate (cf. entrée 5 *Tableau II.17*).

Compte tenu des bons résultats obtenus, nous avons entrepris de multiplier les exemples et d'appliquer cette méthodologie à d'autres substrats halogénés.

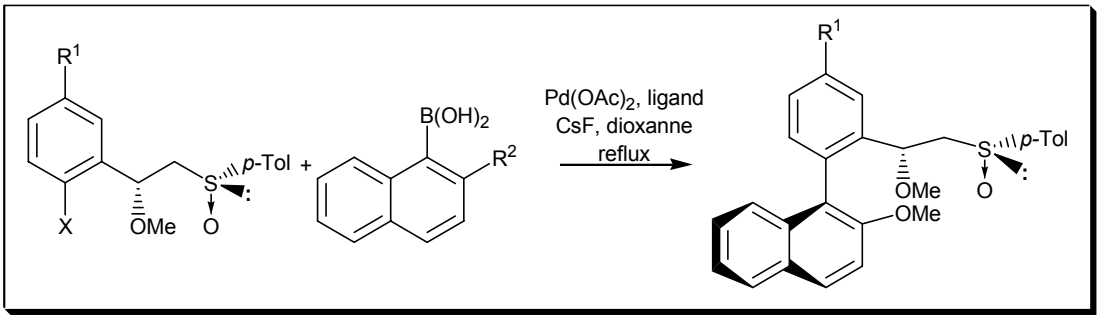
II.E.1.2.3 Essais de couplages complémentaires

Nous avons ensuite effectué des couplages complémentaires entre les halogénures aromatiques non substitués en *ortho*' de l'halogène et les acides 2-méthoxy- ou 2-méthyl-1-naphtylboronique **I-33** ou

II-87 respectivement, ceux ci ayant donné les meilleurs résultats en terme de sélectivité et de rendement (cf. entrée 1 - 3 *Tableau II.15* page 103).

Nous avons ainsi modifier la nature du ligand, la nature de l'halogénure et la substitution en position *para* de l'halogénure (cf. *Tableau II.18*).

Tableau II.18 : Couplage de Suzuki avec des halogénures aromatiques non substitués en ortho' de l'halogène



Entrée	β-méthoxy sulfoxyde	X	R[1]	Acide boronique	R[2]	Ligand	Produit de Couplage	Rdt (%)[a]	e.d.[b]
1	**II-61**	I	H	**I-33**	OMe	dppf	**II-88**	99	>99/1
2	**II-61**	I	H	**I-33**	OMe	PPh_3	**II-88**	93	>99/1
3	**II-61**	I	H	**I-33**	OMe	Imidazolidine **II-27** (cf. *fig. II.34*)	**II-88**	0	-
4	**II-61**	I	H	**I-33**	OMe	-	**II-88**	0	-
5	**II-62**	Br	H	**I-33**	OMe	dppf	**II-88**	97	>99/1
6	**II-79**	Br	NO_2	**I-33**	OMe	PPh_3	**II-107**	93	>99/1
7	**II-79**	Br	NO_2	**II-87**	Me	PPh_3	**II-108**	84	>99/1
8	**II-80**	Cl	H	**I-33**	OMe	dppf	**II-88**	0	-
9	**II-80**	Cl	H	**I-33**	OMe	PPh_3	**II-88**	0	-

Conditions de couplage : iodure aromatique (1 éq.), acide boronique **I-33** (2 éq.), CsF (4 éq.), $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), dppf (15 mol%), dioxanne, rflx, 1 heure.
a) déterminé après purification. *b)* déterminé à partir du brut réactionnel.

Pour ce type de couplage, la triphénylphosphine plus facile d'utilisation et moins chère s'est révélée être un très bon ligand. La sélectivité est toujours excellente et le rendement reste lui aussi très bon (cf. entrée 2 *Tableau II.18*). On a donc choisi d'utiliser la triphénylphosphine dans les futurs couplages avec des β-méthoxysulfoxydes.

L'inversion de sélectivité observée en utilisant comme ligand l'imidazolidine **II-27** lors des couplages avec les iodures aromatiques porteurs de β-hydroxysulfoxyde n'est pas observée avec leurs homologues β-méthoxysulfoxydes puisque dans ce cas le couplage n'a pas lieu (cf. entrée 8 *Tableau II.10* et entrée 3 *Tableau II.18*).

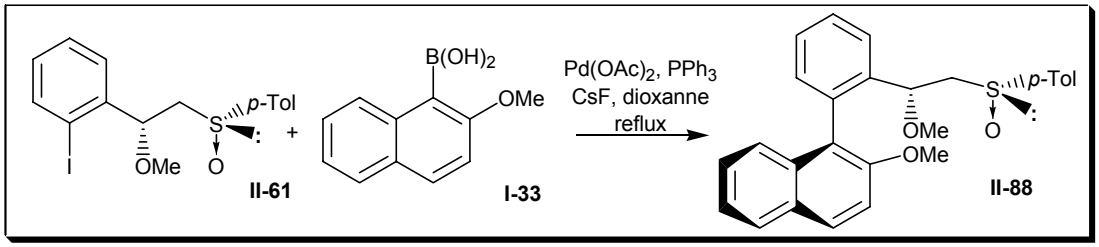
Nous avons également testé ce même couplage sans ligand. Il nous semblait en effet intéressant de voir si ce β-méthoxysulfoxyde pouvait se coordiner avec le palladium et agir comme ligand bidentate, mais le couplage n'a pas eu lieu (cf. entrée 4 *Tableau II.18*).

Une substitution en position *para* de l'halogénure n'affecte pas les résultats. En effet, le couplage avec le dérivé du *p*-nitro-bromo-benzène **II-79**, dans les conditions optimales en utilisant la triphénylphosphine, a donné les produits de couplage avec de bons rendements et un contrôle total de la sélectivité (cf. entrées 6 et 7 *Tableau II.18*).

Compte tenu des très bons résultats obtenus avec l'iodure **II-61** ou les bromures aromatiques **II-62** et **II-79,** il nous a paru intéressant de voir la réactivité d'un chlorure aromatique. Malheureusement, que ce soit avec la triphénylphosphine ou la dppf, les couplages avec le chlorure **II-80** n'ont pas eu lieu (cf. entrées 8 et 9 *Tableau II.18*).

Dans le couplage entre le β-méthoxysulfoxyde **II-61** et l'acide boronique **I-33**, nous avons cherché à diminuer les quantités de palladium et de ligand (PPh_3) utlisées (cf. *Tableau II.19*).

Tableau II.19 : Résultats de l'étude sur la quantité de $Pd(OAc)_2$ pour le couplage de Suzuki asymétrique



Entrée	$Pd(OAc)_2$ (mol%)	PPh_3 (mol%)	Durée (h)	Rendement (%)[a]	r.d.[a]
1	10	30	1	93	>99/1
2	3	9	1	97	>99/1
3	2	6	20	68	>99/1
4	1	3	20	-	-

Conditions de couplage : iodure aromatique **II-61** (1 éq.), acide boronique **I-33** (2 éq.), CsF (4 éq.), $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), dppf (15 mol%), dioxanne, rflx, 1 heure.
a) déterminé après purification.

Il est ainsi possible de diminuer les quantités de $Pd(OAc)_2$ et de PPh_3 à 3 mol% et à 9 mol% respectivement sans perte de rendement ni de sélectivité avec un temps de réaction identique (cf. entrée 2 *Tableau II.19*). Toutefois, une diminution plus importante de la quantité de $Pd(OAc)_2$ et de PPh_3 se traduit par une chute rapide du rendement et un allongement important du temps de réaction (cf. entrées 3 et 4 *Tableau II.19*).

Pour finir, l'une des limitations du couplage réside dans le fait que les protections silylées sont incompatibles avec les conditions réactionnelles du couplage de Suzuki que nous avons mises au point. En effet, le CsF au reflux est une méthode de déprotection possible de ces groupements. Pour contourner ce problème, il nous a semblé intéressant de tester le Cs_2CO_3 comme base (cf. *fig. II.46*).

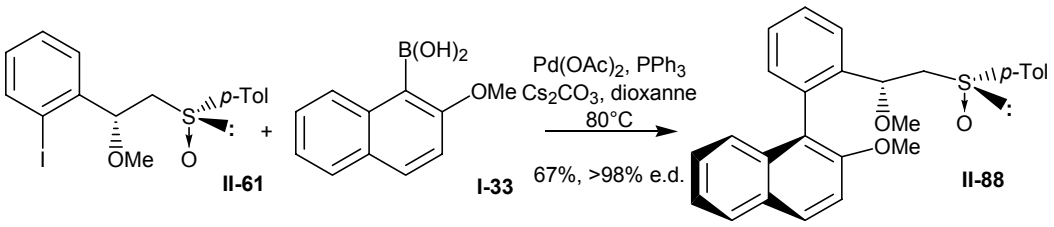


fig. II.46 : Couplage avec du Cs_2CO_3

Malgré une légère chute de rendement, cette base est compatible avec ce couplage puisqu'elle donne également une excellente atropo-diastéréosélectivité (cf. *fig. II.46*).

Nous avons constaté que dans certains couplages, le produit de réduction de l'halogènure était obtenu avec des rendements non négligeables alors que le groupement hydroxyle était protégé. Nous supposons donc que l'acide boronique, porteur de protons acides, pourrait également intervenir lors de la réduction. Nous nous sommes alors intéressés à la synthèse d'esters boroniques.

II.E.2 Couplage avec des esters boroniques

II.E.2.1 Synthèse des esters boroniques

La voie la plus courante de formation d'esters boroniques est une condensation avec l'alcool désiré dans le toluène au reflux d'un Dean-Stark. Cette méthode a comme principal défaut d'être longue (généralement plus de 12 heures) et les rendements sont variables d'une réaction à l'autre. Récemment, la formation d'esters boroniques dérivés de l'acide tartrique a été décrite en présence d'hydrure de calcium au reflux du THF en 1 heure et avec d'excellents rendements.[52]

Compte tenu de la rapidité, de la facilité et des très bons rendements indiqués, nous avons choisi d'utiliser cette méthode pour la formation des esters boroniques que nous voulions utiliser. Parmi le grand choix possible de dérivés de l'éthanediol, nous avons choisi l'éthylène glycol afin de ne pas générer un encombrement stérique trop important (cf. *fig. II.47*).

[52] Suri, J. T.; Vu, T.; Hernandez, A.; Congdon. J.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3649.

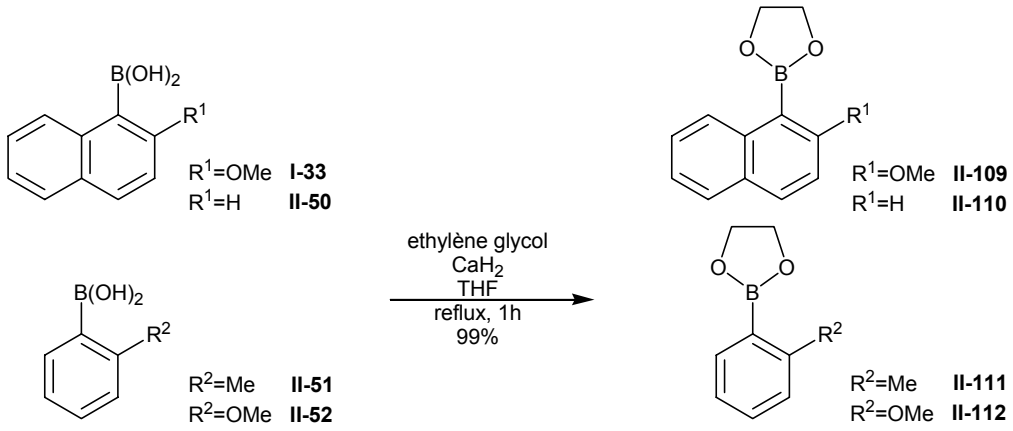


fig. II.47 : Synthèse des esters boroniques

Les esters boroniques synthétisés sont obtenus à partir des acides boroniques commerciaux (**I-33, II-50**, **II-51** et **II-52**) utilisés précédemment dans nos essais de couplage. La méthode utilisant l'éthylène glycol en présence d'hydrure de calcium a permis d'obtenir les esters souhaités (**II-109**, **II-110**, **II-111** et **II-112** respectivement) en 1 heure avec d'excellents rendements (cf. *fig. II.47*).

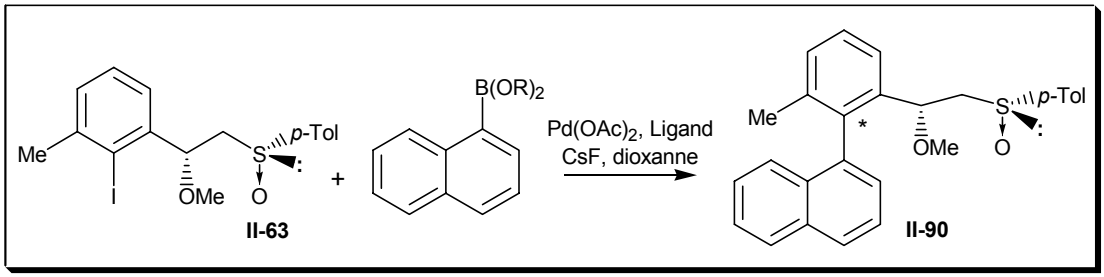
II.E.2.2 Couplage avec l'iodure aromatique di-*ortho*-substitué par un méthyl et par un β-méthoxysulfoxyde

Le premier essai de couplage entre l'acide 1-naphtylboronique **II-50** et l'iodure aromatique **II-63** avait permis d'isoler le produit **II-88** avec un bon rendement et nous voulions voir si l'on observerait une amélioration avec l'ester boronique **II-110** (cf. *Tableau II.20*).

Nous avons choisi d'utiliser initialement les conditions optimales que nous avions définies au *paragraphe II.E.1.2.3* : $Pd(OAc)_2$ (3 mol%) et PPh_3 (9 mol%) dans le dioxanne (cf. *Tableau II.20*).

L'utilisation de l'ester boronique a permis d'obtenir une amélioration du rendement de couplage ainsi qu'une meilleure sélectivité : r.d. = 90/10 (cf. entrées 1 et 2 *Tableau II.20*).

Tableau II.20 : Résultats de couplage



Entrée	Dérivé boronique	R	Ligand	T [°C]	Temps (h)	Produit de couplage II-90 Rdt (%)[c]	r.d.[c]	Réduction de l'halogénure II-93 (%)[c]
1	**II-50**	H	dppf[a]	Rflx	1	67[b]	85/15	31[b]
2	**II-110**	$(CH_2)_2$	PPh_3	Rflx	1	88	90/10	10
3	**II-110**	$(CH_2)_2$	PPh_3	90	2.5	80	90/10	20
4	**II-110**	$(CH_2)_2$	dppf	90	2.5	86	90/10	14
5	**II-110**	$(CH_2)_2$	dppf	80	20	75	90/10	22

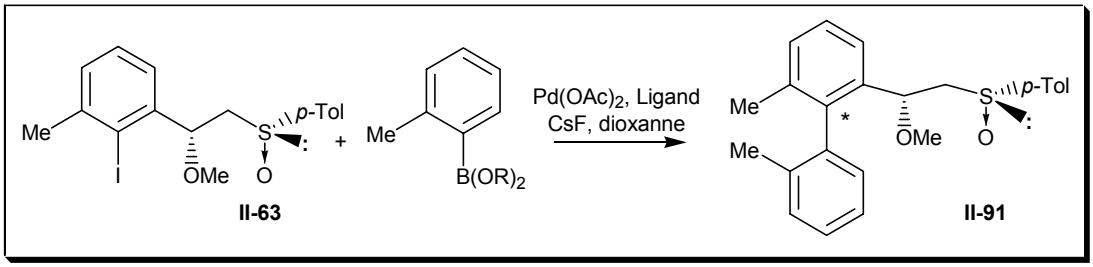
Conditions de couplage : iodure aromatique **II-63** (1 éq.), dérivé boronique (2 éq.), CsF (4 éq.), $Pd(OAc)_2$ (3 mol%), dppf (4,5 mol%), PPh_3 (9 mol%), dioxanne.
a) $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), dppf (15 mol%). *b)* déterminé par RMN ^1H après purification. *c)* déterminé par RMN ^1H du brut de réaction.

Nous avons entrepris d'étudier l'influence de la température sur ce couplage. Il est ainsi possible de faire cette réaction à 90°C sans grande modification des résultats (cf. entrée 3 *Tableau II.20*). Le temps de réaction étant déjà plus que doublé, nous n'avons pas effectué de test à plus basse température avec cet iodure aromatique.

Le premier couplage avait été réalisé avec la dppf. Nous avons ainsi voulu vérifier que l'amélioration du r.d. était due à l'utilisation de l'ester boronique et non à la nature du ligand. En effet, nous n'avons pas observé de différence entre ces deux ligands pour le couplage considéré, si ce n'est une légère amélioration du rendement avec la dppf (cf. entrée 4 *Tableau II.20*). Dès que l'on diminue la température de réaction avec la dppf (80°C), la réaction devient beaucoup plus lente et le rendement diminue (cf. entrée 5 *Tableau II.20*).

A la suite des améliorations observées lors du couplage précédent nous avons voulu étudier l'influence de l'utilisation de l'ester boronique sur le couplage de **II-63** avec l'ester *o*-tolylboronique (cf. *Tableau II.21*).

*Tableau II.21 : Résultats de couplage pour la synthèse du biaryle **II-91***



Entrée	Dérivé boronique	R	Ligand	T [°C]	Temps (h)	Produit de couplage II-91 Rdt (%)[c]	r.d.[c]	Réduction de l'halogénure II-93 (%)[c]
1	**II-51**	H	dppf[a]	Rflx	2	0	-	>90[b]
2	**II-111**	$(CH_2)_2$	PPh_3	Rflx	1	78	75/25	14
3	**II-111**	$(CH_2)_2$	PPh_3	90	1	74	75/25	26
4	**II-111**	$(CH_2)_2$	dppf	90	2	78	71/29	22
5	**II-111**	$(CH_2)_2$	dppp	90	4	61	82/18	39

Conditions de couplage : iodure aromatique **II-63** (1 éq.), dérivé boronique (2 éq.), CsF (4 éq.), $Pd(OAc)_2$ (3 mol%), dppf ou dppp (4,5 mol%), PPh_3 (9 mol%), dioxanne.
a) $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), dppf (15 mol%). *b)* déterminé par RMN ^{1}H après purification. *c)* déterminé par RMN ^{1}H du brut de réaction.

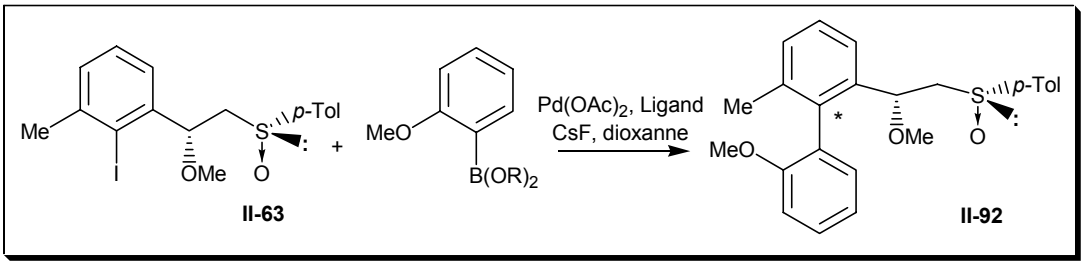
L'amélioration apportée par l'utilisation de l'ester boronique est très forte. Alors que lors du couplage entre l'acide boronique **II-51** et le β-méthoxysulfoxyde **II-63** le produit de couplage n'avait pas été obtenu, l'utilisation de l'ester boronique nous a permis d'obtenir 78% du produit de couplage avec un r.d. de 75/25 (cf. entrée 2 *Tableau II.21*).

Ici encore, le fait de diminuer la température de couplage à 90°C ne modifie pas les résultats (cf. entrée 3 *Tableau II.21*). Par ailleurs, l'utilisation de dppf au lieu de PPh_3 diminue légèrement la sélectivité (cf. entrée 3 *Tableau II.21*).

Nous avons alors testé la dppp qui nous a, *a contrario*, apporté une meilleure sélectivité mais un rendement de couplage plus faible (cf. entrée 5 *Tableau II.21*).

Dans le couplage de **II-63** avec l'ester 2-méthoxy-phénylboronique **II-112**, le rendement et la sélectivité ont été également améliorés par rapport à ceux obtenus avec l'acide boronique correspondant (cf. entrées 1 et 2 *Tableau II.22*).

*Tableau II.22 : Résultats de couplage pour la formation du biaryle **II-92***



Entrée	Dérivé boronique	R	Ligand	T [°C]	Temps (h)	Produit de couplage II-92 Rdt (%)[c]	r.d.[c]	Réduction de l'halogénure II-93 (%)[c]
1	**II-52**	H	dppf[a]	Rflx	3	75[b]	65/35[b]	25[b]
2	**II-112**	$(CH_2)_2$	PPh_3	Rflx	1	89	80/20	8
3	**II-112**	$(CH_2)_2$	PPh_3	80	1.5	75	80/20	25
4	**II-112**	$(CH_2)_2$	dppf	80	2	95	73/27	5
5	**II-112**	$(CH_2)_2$	dppp	80	5	62	80/20	38

Conditions de couplage : iodure aromatique **II-63** (1 éq.), dérivé boronique (2 éq.), CsF (4 éq.), $Pd(OAc)_2$ (3 mol%), dppf ou dppp (4,5 mol%), PPh_3 (9 mol%), dioxanne.
a) $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), dppf (15 mol%). *b)* déterminé par RMN ^1H après purification. *c)* déterminé par RMN ^1H du brut de réaction.

Le fait de diminuer la température de couplage à 80°C ne modifie pas la sélectivité et diminue légèrement le rendement (cf. entrée 3 *Tableau II.22*). Avec la dppf, nous observons une perte de sélectivité et une amélioration du rendement (cf. entrée 4 *Tableau II.22*). L'utilisation de dppp entraîne comme précédemment une baisse du rendement (cf. entrée 5 *Tableau II.22*).

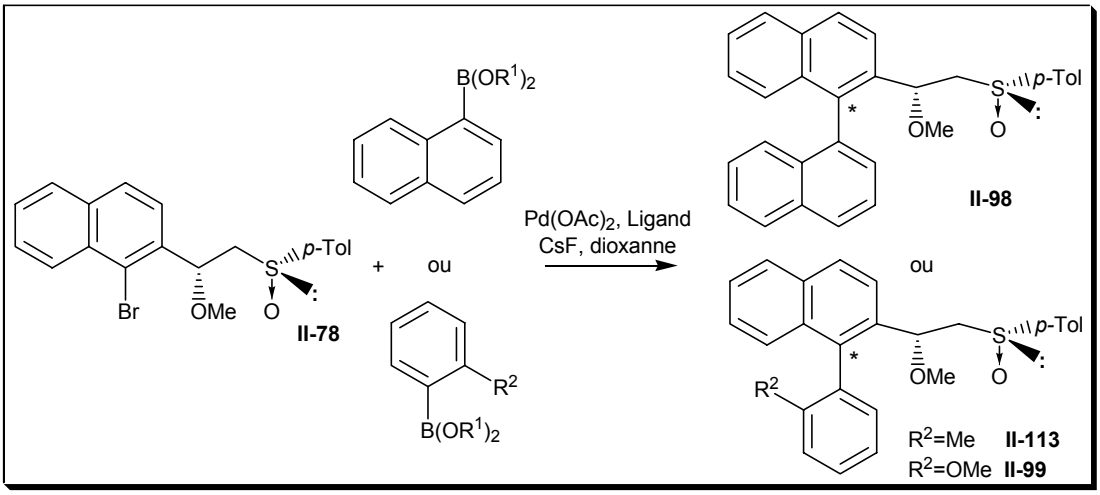
II.E.2.3 Couplage avec le bromure naphtalénique substitué par un groupement β-méthoxysulfoxyde

Alors que nous n'avions pu obtenir le produit de couplage avec l'acide boronique **II-50**, le couplage avec l'ester boronique **II-110** nous a donné un rendement de 87% et une bonne sélectivité de 85/15 (cf. entrées 1 et 2 *Tableau II.23*).

De même pour ce couplage, nous avons pu constater que la réaction peut être réalisée à 90°C avec néanmoins une forte chute de rendement (cf. entrées 2 et 3 *Tableau II.23*).

En ce qui concerne les essais avec différents ligands, on n'observe aucune différence pour la sélectivité, la dppf permet d'obtenir un meilleur rendement de couplage à 90°C, la dppp et la triphénylphosphine donnent des rendements beaucoup plus faibles (cf. entrées 3 - 5 *Tableau II.23*).

*Tableau II.23 : Résultats de couplage avec le bromure aromatique **II-78***



Entrée	Dérivé boronique			Ligand	T [°C]	Temps (h)	Produit de couplage			Réduction de l'halogénure II-100 (%)[b]
		R^1	R^2					Rdt (%)[b]	r.d.[b]	
1	**II-50**	H	-	dppf[a]	Rflx	3	**II-98**	0	-	82[b]
2	**II-110**	$(CH_2)_2$	-	PPh_3	Rflx	1.5	**II-98**	87	85/15	14
3	**II-110**	$(CH_2)_2$	-	PPh_3	90	1	**II-98**	59	85/15	41
4	**II-110**	$(CH_2)_2$	-	dppf	90	2	**II-98**	87	85/15	14
5	**II-110**	$(CH_2)_2$	-	dppp	90	3	**II-98**	58[a]	85/15	42[a]
6	**II-111**	$(CH_2)_2$	Me	PPh_3	Rflx	0.5	**II-113**	70[b]	75/25	11[a]
7	**II-111**	$(CH_2)_2$	Me	PPh_3	90	1.5	**II-113**	76[a]	75/25	24[a]
8	**II-111**	$(CH_2)_2$	Me	dppf	90	1	**II-113**	77[a]	70/30	23[a]
9	**II-111**	$(CH_2)_2$	Me	dppp	90	1	**II-113**	68[a]	60/40	32[a]
10	**II-52**	H	OMe	dppf[a]	Rflx	3	**II-99**	56[b]	70/30	37[b]
11	**II-112**	$(CH_2)_2$	OMe	PPh_3	Rflx	0.5	**II-99**	75	80/20	25
12	**II-112**	$(CH_2)_2$	OMe	PPh_3	80	1	**II-99**	79	80/20	21
13	**II-112**	$(CH_2)_2$	OMe	dppf	80	1	**II-99**	95	70/30	5
14	**II-112**	$(CH_2)_2$	OMe	dppp	80	1	**II-99**	86	70/30	14

Conditions de couplage : iodure aromatique **II-78** (1 éq.), dérivé boronique (2 éq.), CsF (4 éq.), $Pd(OAc)_2$ (3 mol%), dppf ou dppp (4,5 mol%), PPh_3 (9 mol%), dioxanne.
a) $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), dppf (15 mol%). *b)* déterminé par RMN ^1H du brut réactionnel.

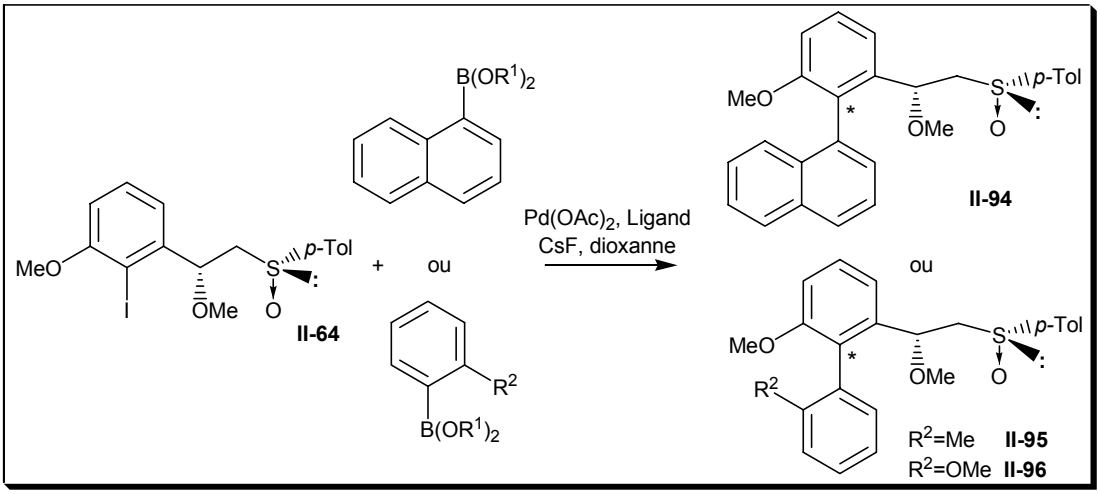
Nous avons ensuite testé le couplage avec l'ester *o*-tolylboronique **II-111** (cf. entrées 6 - 9 *Tableau II.23*).

Quelque soient la température du couplage (90°C ou reflux) et le ligand utilisé (PPh_3, dppf, ou dppp) le produit de couplage **II-113** est obtenu avec un bon rendement et une sélectivité modeste (cf. entrées 7 - 9 *Tableau II.23*).

Avec l'acide 2-méthoxy-phénylboronique **II-112** on observe une amélioration du rendement et de la sélectivité par rapport à ceux obtenus avec l'acide boronique **II-52** (cf. entrées 10 - 14 *Tableau II.23*). A une température de couplage de 80°C l'utilisation de dppf améliore le rendement (cf. entrée 13 *Tableau II.23*).

II.E.2.4 Couplage avec l'iodure aromatique di-*ortho*-substitué par un méthoxy et par un β-méthoxysulfoxyde

*Tableau II.24 : Résultats de couplage avec l'iodure aromatique **II-64***



Entrée	Dérivé boronique	R^1	R^2	Ligand	T [°C]	Temps (h)	Produit de couplage	Rdt (%)[b]	r.d.[b]	Réduction de l'halogénure II-97 (%)[b]
1	**II-50**	H	-	dppf[a]	Rflx	2	**II-94**	0	-	>80
2	**II-110**	$(CH_2)_2$	-	PPh_3	Rflx	1	**II-94**	86	95/5	11
3	**II-110**	$(CH_2)_2$	-	PPh_3	80	1.5	**II-94**	74[a]	95/5	26[a]
4	**II-110**	$(CH_2)_2$	-	dppf	80	1	**II-94**	84[a]	97/3	16[a]
5	**II-110**	$(CH_2)_2$	-	dppp	80	1	**II-94**	69[a]	98/2	31[a]
6	**II-51**	H	Me	dppf[a]	Rflx	1	**II-95**	0	-	90[b]
7	**II-111**	$(CH_2)_2$	Me	PPh_3	Rflx	1	**II-95**	86	90/10	14
8	**II-111**	$(CH_2)_2$	Me	PPh_3	80	1	**II-95**	79[a]	90/10	21[a]
9	**II-111**	$(CH_2)_2$	Me	dppf	80	3	**II-95**	90	85/15	10
10	**II-111**	$(CH_2)_2$	Me	dppp	80	1	**II-95**	69[a]	90/10	31[a]
11	**II-52**	H	OMe	dppf[a]	70	10	**II-96**	80[b]	85/15	20[b]
12	**II-112**	$(CH_2)_2$	OMe	dppf	70	20	**II-96**	94	85/15	6
13	**II-112**	$(CH_2)_2$	OMe	PPh_3	70	5	**II-96**	76	70/30	24
14	**II-112**	$(CH_2)_2$	OMe	dppp	80	5	**II-96**	90	80/20	10

Conditions de couplage : iodure aromatique **II-64** (1 éq.), dérivé boronique (2 éq.), CsF (4 éq.), $Pd(OAc)_2$ (3 mol%), dppf ou dppp (4,5 mol%), PPh_3 (9 mol%), dioxanne.
a) $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), dppf (15 mol%). *b)* déterminé par RMN ^1H du brut réactionnel.

L'utilisation de l'ester 1-naphthylboronique **II-110** lors de ce couplage a été très efficace, il nous a donné un très bon rendement isolé de 86% et aussi un très bon r.d. de 95/5 alors que précédemment nous n'avions aucun produit de couplage (cf. entrées 1 et 2 *Tableau II.24*).

Une diminution de la température de couplage à 80°C et la modification du ligand n'entraînent pas de différences notables dans les résultats (cf. entrées 3 - 5 *Tableau II.24*).

Avec l'ester o-tolylboronique **II-111** nous avons pu faire les mêmes constatations, nous obtenons de très bons rendements et de très bonnes diastéréosélectivités de couplage avec l'ester au lieu de

l'acide, nous n'observons pas de différence significative par l'utilisation de différents ligands à une température de couplage plus basse (cf. entrées 6 - 10).

Pour compléter cette étude, lors du couplage de **II-64** avec l'ester 2-méthoxy-phénylboronique **II-112**, l'utilisation de l'ester n'apporte pas de modification de la sélectivité mais une augmentation notable du rendement et un temps de réaction plus long (cf. entrées 11 et 12 *Tableau II.24*).

L'utilisation de PPh_3 ou de dppp diminue légèrement la sélectivité du couplage (cf. entrées 13 et 14 *Tableau II.24*).

II.E.2.5 Synthèse d'un composé tétra-*ortho*-substitué

Pour terminer cette étude, nous avons entrepris la formation d'un composé tétra-*ortho*-substitué. Nous avons choisi d'effectuer le couplage entre l'ester 2-méthoxy-1-naphthylboronique **II-109** et l'iodure aromatique di-*ortho*-substitué **II-64**.

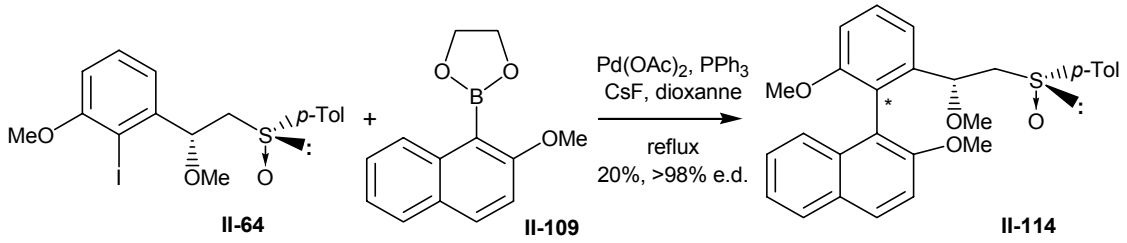


fig. II.48 : Couplage tétra-ortho-substitué

Nous obtenons bien le produit de couplage **II-114** avec une excellente sélectivité, un seul diastéréomère étant observé en RMN ^{1}H et en RMN ^{13}C. Malheureusement le rendement reste modeste et il aurait été intéressant de tester d'autres ligands pour ce couplage (cf. *fig. II.48*).

Le couplage de Suzuki entre des halogénures aromatiques porteurs de β-méthoxysulfoxydes et des esters boroniques a permis de former de nombreux biaryles avec de très bons rendements et de très bonnes sélectivités. Il est également possible de réaliser ce couplage à 90°C voire 80°C sans perte de rendement. L'utilisation du complexe catalytique $Pd(OAc)_2/PPh_3$ donne généralement de bonnes sélectivités mais pour certains couplages, l'atropo-diastéréosélectivité peut être améliorée par l'utilisation de dppp ou de dppf.

II.E.3 Attribution de la configuration absolue du biaryle II-99 par diffraction des rayons X

Une deuxième structure par diffraction des rayons X a été obtenue pour le biaryle **II-99**. Ce composé a été formé par couplage de Suzuki asymétrique entre le bromure aromatique **II-78** dérivé du naphtalène et l'ester 2-méthoxy-phénylboronique **II-112** (cf. *fig. II.33*).

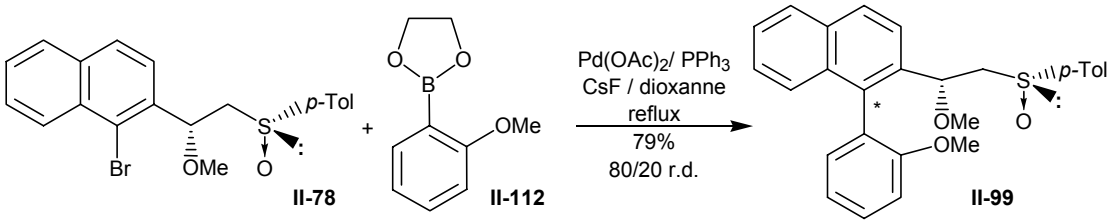


*fig. II.49 : Synthèse du biaryle **II-99***

Une trituration dans l'éther du produit de couplage nous a donné des cristaux incolores de l'atropoisomère majoritaire avec une très bonne sélectivité (r.d. > 98/2).

L'analyse des cristaux par diffraction des rayons X nous a permis d'attribuer la configuration (a*S*) pour ce composé biarylique (cf. *fig. II.50*).

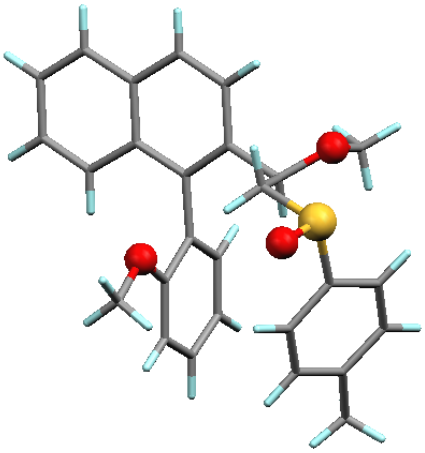


*fig. II.50 : Rayon X du biaryle (aS)-**II-99***

Pour ce composé, les deux cycles aromatiques du biaryle sont pratiquement à angle droit : 87.7°. De plus, tout comme pour le biaryle **II-48** étudié précédemment par diffraction des rayons X, le groupement *p*-tolyle du sulfoxyde est placé en face du groupement méthoxy-phényle issu de l'acide boronique.

Afin de proposer un modèle permettant d'expliquer les excellentes atropo-diastéréosélectivités obtenues de manière générale lors des couplages, il nous fallait connaître la configuration de l'axe biarylique de tous les composés biaryliques synthétisés.

II.F Attributions des configurations absolues par étude du spectre NOESY

L'attribution des configurations absolues en synthèse asymétrique est indispensable. Plusieurs méthodes ont ainsi été mises au point pour atteindre cet objectif : par mesure du pouvoir rotatoire associé à une corrélation de configuration, par la méthode VCD (Vibrational Circular Dichroism), par diffraction des rayons X.

Nous pouvons constater que les deux structures obtenues par diffraction des rayons X ont des caractéristiques communes. Elles présentent toutes les deux une conformation bien particulière du bras β-hydroxysulfoxyde avec le groupement *p*-tolyle du sulfoxyde se situant en face de l'aromatique issu de l'acide ou ester boronique.

Si ces composés biaryliques présentent la même conformation dans le chloroforme deutéré, il nous serait possible de déterminer la configuration absolue de l'axe biarylique par étude des corrélations apportées par le spectre NOESY.

II.F.1 Etude des spectres NOESY des composés biaryliques II-88 et II-99

II.F.1.1 Etude du spectre NOESY du dérivé phényl-naphthyle (a*S*)-II-88

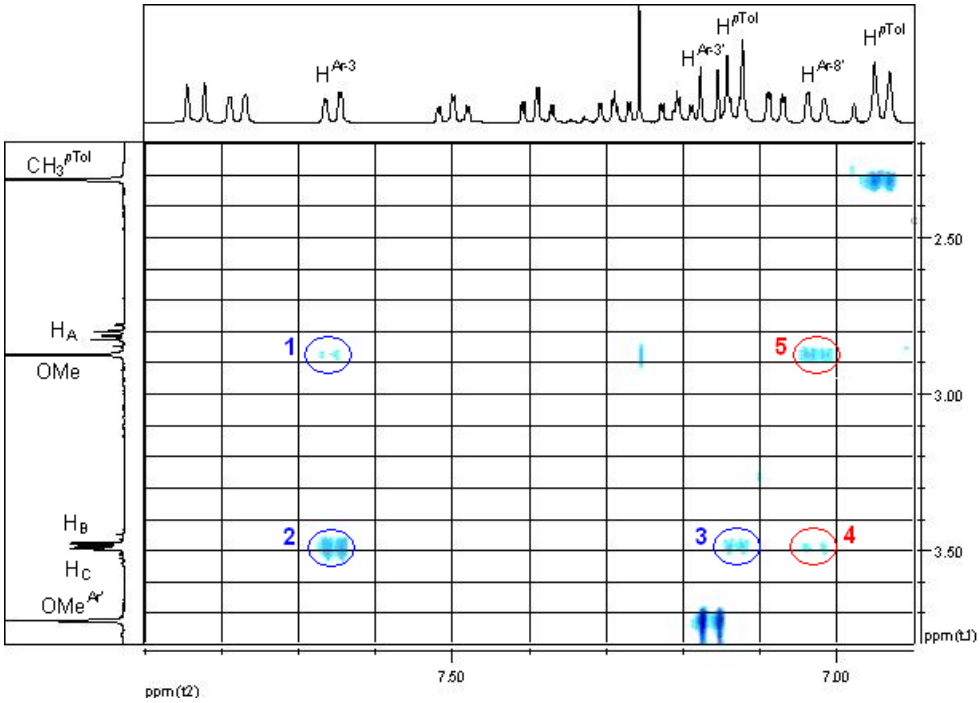


*fig. II.51 : Spectre NOESY du composé (aS)-**II-88***

A partir du spectre NOESY[53] du biaryle (a*S*)-**II-88** nous avons pu déterminer que l'on avait plusieurs taches de corrélation :

- 1 - entre le méthoxy benzylique et le proton H^{Ar-3} de l'aromatique voisin.
- 2 - entre le proton H_B en α du sulfoxyde et le proton H^{Ar-3}.
- 3 - entre le proton H_C benzylique et les protons du cycle aromatique du *p*-tolyl.
- 4 - entre le proton H_C et le proton $H^{Ar-8'}$ du naphtalène.
- 5 - enfin entre le méthoxy benzylique et le proton $H^{Ar-8'}$.

Pour illustrer les interactions NOESY du produit de couplage (a*S*)-**II-88** avec plus de clarté, nous les avons représentées sur le biaryle. Nous avons aussi choisi de ne pas mettre les protons des noyaux aromatiques pour ne pas encombrer le schéma, il faut néanmoins garder à l'esprit que ce sont eux qui interviennent (cf. *fig. II.52*).

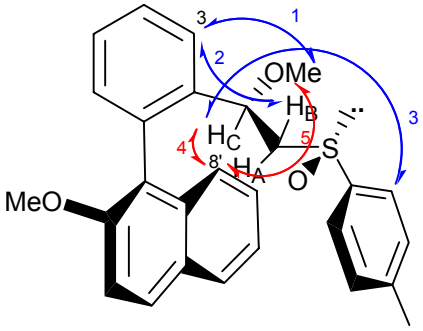


*fig. II.52 : Représentation des interactions NOESY du composé (aS)-**II-88***

Les interactions 1 à 5 confirment la structure spatiale du composé. Par observation de ces corrélations, nous pouvons constater que la conformation préférentielle du biaryle en solution dans le chloroforme deutéré est similaire à celle que nous avions obtenue dans la structure cristalline (cf. *fig. II.35* page 97 cf. *fig. II.52*).

Les interaction 4 et 5 permettent d'attribuer la configuration absolue du biaryle. En effet, nous avons des taches de corrélation entre le proton $H^{Ar-8'}$ du 2-méthoxynaphtalène à la fois avec le méthoxy (5) et le proton H_C (4) en position benzylique. Ces interactions, en accord avec la conformation préférentielle, montrent que le groupement méthoxy de l'unité naphtyle est en avant. Nous avons donc bien la configuration (a*S*) pour ce biaryle.

II.F.1.2 Etude du spectre NOESY du β-méthoxysulfoxyde (a*R*)-II-88

[53] Seule la partie du spectre utile pour l'attribution de configuration est représentée.

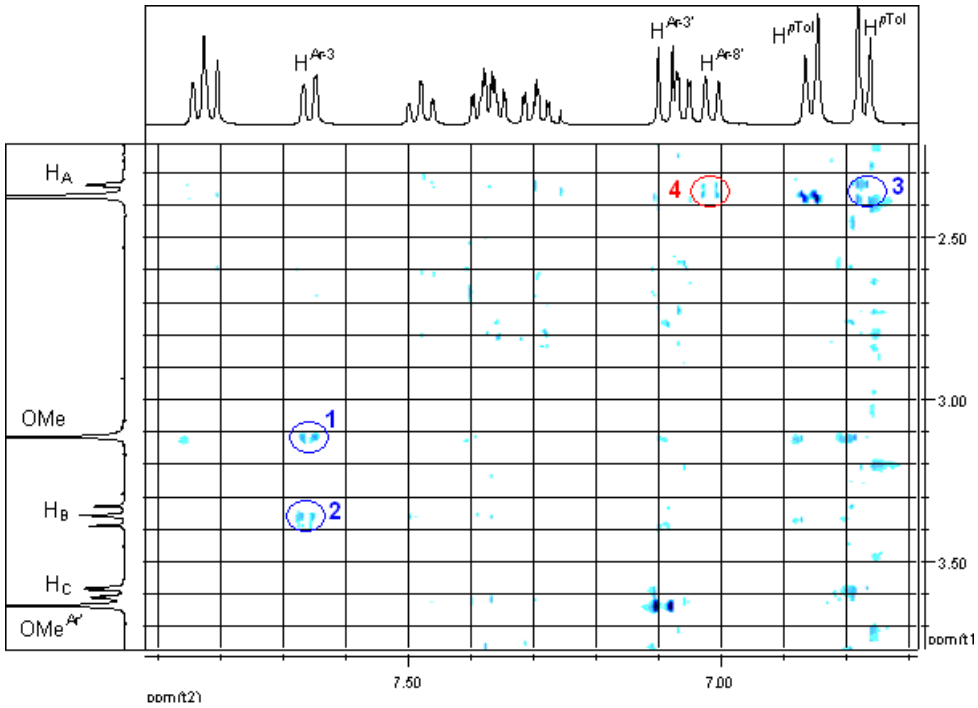


*fig. II.53 : Spectre NOESY du composé (aR)-**II-88***

Nous observons plusieurs taches de corrélation sur le spectre NOESY du biaryle (a*R*)-**II-88**. Nous les avons illustrées en utilisant la même représentation que pour le diastéréomère biarylique précédent (cf. *fig. II.54*).

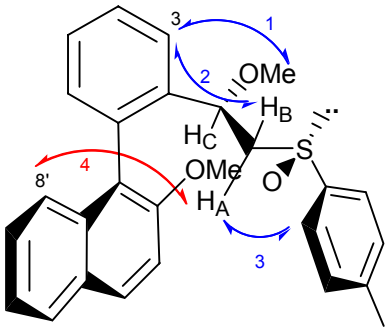


*fig. II.54 : Représentation des interactions NOESY pour le composé (aR)-**II-88***

Nous avons comme dans le cas du β-hydroxysulfoxyde (a*R*)-**II-88** les interactions 1 à 4 qui permettent de confirmer la conformation en solution. L'interaction (4) entre le proton H_A en α du sulfoxyde et le proton $H^{Ar\text{-}8'}$ du 2-méthoxynaphtalène nous permet d'attribuer la configuration (a*R*) pour cet atropoisomère.

II.F.1.3 Etude du spectre NOESY du biaryle (a*S*)-II-99

A la suite des bonnes corrélations obtenues avec les biaryles (a*S*)-**II-88** et (a*R*)-**II-88** nous nous sommes tournés vers l'étude du spectre NOESY du composé (a*S*)-**II-99** (cf. *fig. II.55*) qui nous avait permis d'obtenir la deuxième structure par diffraction des rayons X (cf. *fig. II.50* page 118).

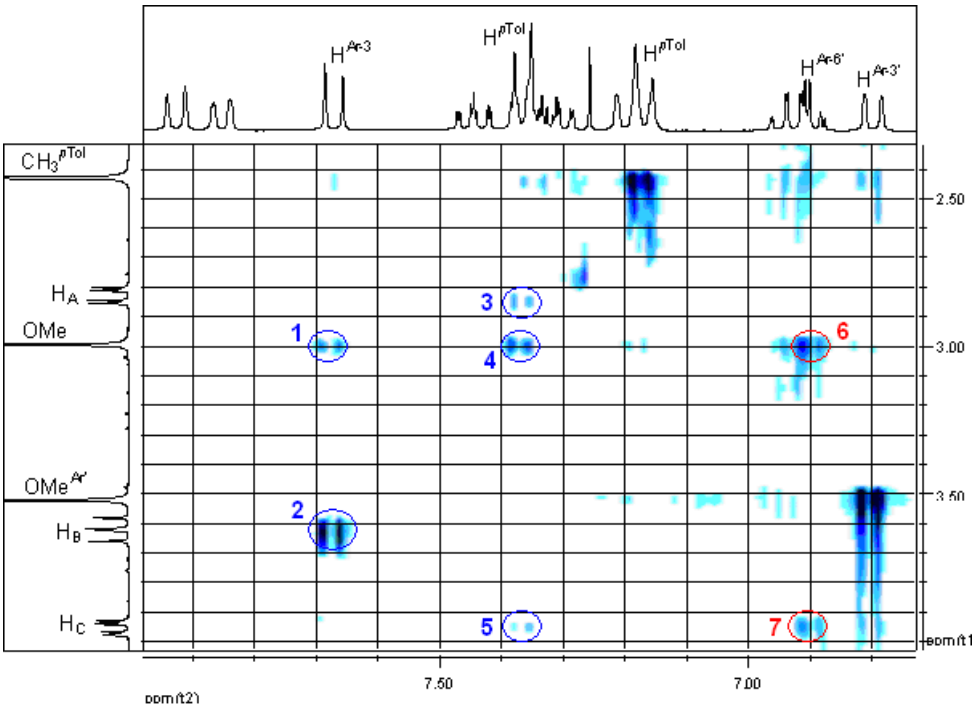


*fig. II.55 : Spectre NOESY du composé (aS)-**II-99***

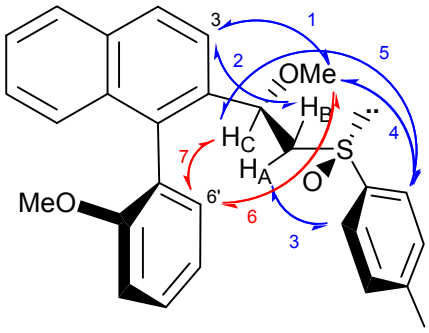


*fig. II.56 : Représentation des interactions NOESY pour le composé (aS)-**II-99***

Nous avons désormais la confirmation que nos premières observations restent valables avec d'autres biaryles. En effet, nous avons les taches de corrélation 1 à 7 qui attestent de la même conformation du biaryle en solution. Les interactions entre le proton $H^{Ar-6'}$ du méthoxy-phényle avec les protons du méthoxy (6) et du proton H_C (7) en α du sulfoxyde, nous permettent d'attribuer la configuration (a*S*) pour ce biaryle.

Nous avons pu à partir des spectres NOESY attribuer les configurations absolues des différents atropoisomères des biaryles **II-88** et **II-99**. Nous avons, dans tous les cas, vérifié qu'il existait une conformation préférentielle en solution similaire à celle des produits cristallisés. Cette conformation

possède le bras β-hydroxysulfoxyde recourbé de manière à avoir le groupement *p*-tolyle du sulfoxyde en face du cycle aromatique issu de l'acide boronique.

Nous avons alors déterminé les configurations absolues de tous les composés biaryliques formés précédemment au *paragraphe II.E* par étude de leurs spectres NOESY.

II.F.2 Attribution de la configuration absolue de l'axe biarylique des composés biaryliques formés

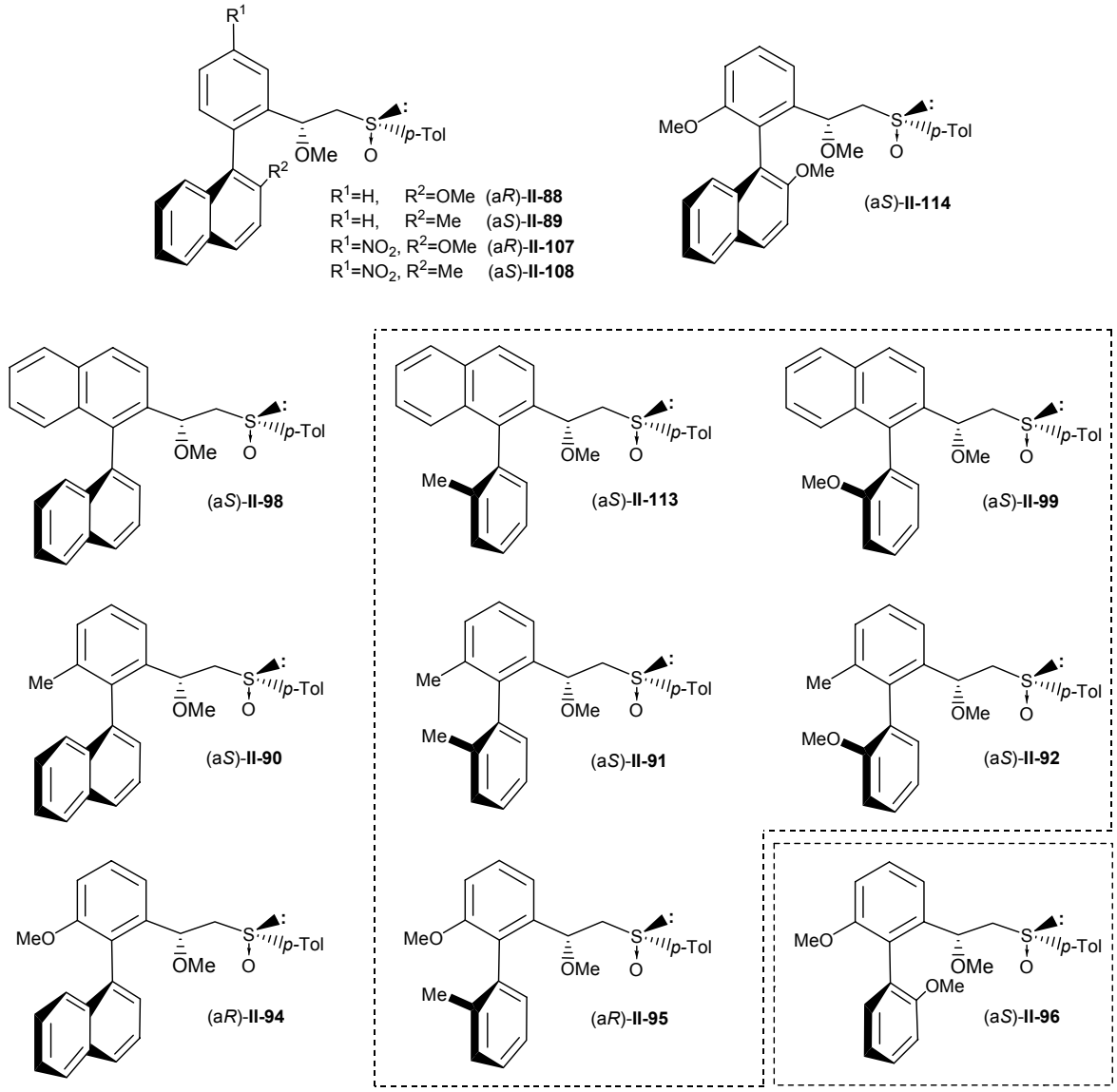


fig. II.57 : Attribution de la configuration absolue de l'axe biarylique des biaryles porteurs de β-méthoxysulfoxydes

L'étude des configurations absolues des divers composés biaryliques formés permet de faire les constatations suivantes : lors du couplage avec les acides naphtylboroniques, le noyau du naphtyle non

substitué pointe vers l'avant, le substituant R^2 (H, OMe ou Me) étant sur l'arrière (biaryles **II-88**, **II-89, II-90, II-94**, **II-98**, **II-107**, **II-108** et **II-114**).

Avec les acides *o*-tolylboronique ou 2-méthoxy-phénylboronique, le substituant méthyl ou méthoxy de l'acide boronique pointe vers l'avant (biaryles **II-91**, **II-92**, **II-95**, **II-99** et **II-113**).

Une seule exception est le cas du composé biarylique (a*S*)-**II-96** ou cette fois-ci le substituant méthoxy provenant de l'acide 2-méthoxy-phénylboronique pointe vers l'arrière.

Dans le *chapitre III*, nous allons proposer des modèles permettant d'expliquer l'obtention préférentielle de ces atropo-diastéréomères.

II.G Conclusion

Notre objectif était de développer une méthode de synthèse de biaryles à chiralité axiale par couplage de Suzuki atropo-diastéréosélectif.

Nous avions de plus choisi pour cible la formation de molécules naturelles biologiquement actives ayant pour précurseurs des motifs biaryliques comportant en position benzylique un centre stéréogène hydroxylé (Vancomycine, Korupensamine A, Stéganacine … *etc.*).

Nous avions alors envisagé l'étude de l'induction 1,3 de ce centre stéréogène benzylique sur la chiralité axiale lors d'un couplage de Suzuki atropo-diastéréosélectif.

Nous avons dans un premier temps étudier l'induction d'un β-cétosulfoxyde énantiomériquement pur sur la chiralité axiale. Cette étude nous a permis de constater une légère induction du sulfoxyde chiral sur la chiralité axiale (e.d. 40%) et de définir les meilleures conditions réactionnelles pour ce couplage.

Nous avons ensuite atteint notre objectif de synthèse en effectuant le couplage avec des iodures aromatiques porteurs de β-hydroxysulfoxyde présentant le groupement *p*-tolyle du sulfoxyde et l'hydroxyle benzylique en position *syn*. Lors des couplages avec divers acides boroniques nous avons obtenu de très bonnes atropo-diastéréosélectivités, mais cette méthodologie ne s'est pas avérée applicable à certains halogénures aromatiques di-*ortho*-substitués. En effet, nous avons obtenu dans quelques cas beaucoup de produit d'hydrodéhalogénation.

Nous avons alors envisagé d'une part la protection de l'hydroxyle libre et d'autre part le couplage de ces dérivés di-*ortho*-substitués avec les esters boroniques.

Nous avons ainsi pu généreraliser cette méthode de couplage atropo-diastéréosélectif donnant accès à des biphényles, binaphtyles ou phényl-naphtyles tri-ortho-substitués avec des sélectivités et des rendements bons, voire excellents.

Nous avons par ailleurs par cette méthode obtenu la synthèse d'un biaryle tétra-*ortho*-substitué avec un excellent contrôle de la chiralité axiale et un rendement modeste qui reste à améliorer.

Au cours de ce travail, nous avons également développé une méthode de détermination des configurations absolues des atropoisomères formés. Cette méthode a été mise en place à partir de l'étude de deux structures de biaryles obtenues par diffraction des rayons X. Leur observation nous a permis de mettre en évidence d'une part, les configurations absolues de l'axe biarylique et des deux

centres stéréogènes carbonés et soufrés et d'autre part, une conformation spécifique du motif β-hydroxysulfoxyde. Des expérimentations NOESY de ces substrats nous ont permis de vérifier que les biaryles adoptent en solution dans le chloroforme deutéré une conformation préférentielle similaire à celle observée au sein de la structure cristalline.

Références bibliographiques

1. (a) Broutin, P. - E.; Colobert, F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3281.
   (b) Broutin, P. - E.; Colobert, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, accepté.
2. (a) Fernandez, I.; Khiar, N. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651.
   (b) Hanquet, G.; Colobert, F.; Lanners, S.; Solladié G. *Arkivoc* **2003**.
   (c) Solladié, G. *Heteroatom Chemistry* **2002**, *13*, 443.
   (d) Carreño, M. C. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1717.
   (e) Walker, A. J. *Tetrahedron : Asymmetry* **1992**, *3*, 961.
   (f) Ohno, A. *Heteroatom Chemistry*; E. Block Ed., Wiley-VCH : Weinheim, **1990**, pp.287.
   (g) Mikolajczyk, M.; Drabowicz, J.; Kielbasinsky, P. *The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides*; S. Patai, Z. Rappoport, C. J. M Stirling Ed., John Wiley & Sons : Chichester, UK **1988**, chap.7, pp.233.
   (h) Posner, G.H. *The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides*; S. Patai, Z. Rappoport, C. J. M Stirling Ed., John Wiley & Sons : Chichester, UK **1988**, chap.16, pp.823.
   (i) Andersen, K.K. *The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides*; S. Patai, Z. Rappoport, C. J. M Stirling Ed., John Wiley & Sons : Chichester, UK **1988**, chap.3, pp.55.
   (j) Solladié, G. *Synthesi*s **1981**, 185.
3. (a) Garcia Ruano, J. L.; Cid de la Plata, B. *Top. Curr. Chem.* **1999**, *204*,1.
   (b) Aversa, M. C.; Baratucci, A.; Bonaccorsi, P.; Gianneto, P. *Tetrahedron : Asymmetry* **1997**, *8*, 1339.
   (c) Carreño, C. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1717.
   (d) Solladié, G.; Carreño, M. C. *Organosulfur Chemistry : Synthetic aspects*; P. C. B. Page Ed., Academic Press : New York, **1995**, pp.1.
4. (a) Chandrakumar, N. S.; Hadju, J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1197.
   (b) Mandesclair, M.; Roche, D.; Carpy, A.; Boucherle, A. *Arch. Pharm. : Weinheim* **1982**, *315*, 741.
   (c) Kazmer, J.S.; Dadonna, P.E.; Dalke, A.; Kelley, W. N. *Biochem. Pharmacol.* **1976**, *36*, 49.
5. Solladié-Cavallo, A.; Haesslein, J. L.; Bäckvall, J. - E. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 939.
6. (a) Benett, M. J.; Cotton, F. A.; Weaver, D. L.; Williams, R. J.; Watson, W. H.; *Acta Crystallogr.* **1967**, 23, 788.
   (b) Wayland, B. B.; Schramm, R. F. *Inorg. Chem.* **1969**, *8*, 971.
   (c) Bancroft, D. P.; Cotton, F. A.; Verbruggen, M. *Acta Crystallogr.* **1989**, *C45*, 1289.
7. (a) Ramey, K. C.; Statton, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4387.
   (b) Powell, J. *J. Chem. Soc.* A **1971**, 2233.
8. Grennberg, H.; Gogoll, A.; Bäckvall, J. - E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5808.
9. Schenkel, L. B.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 545.
10. (a) Hiroi, K.; Suzuki, Y.; Abe, I.; Hasegawa, Y.; Suzuki, K. *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, *9*, 3797.
    (b) Hiroi, K.; Suzuki, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6499.
    (c) Hiroi, K.; Suzuki, Y.; Kawagishi, R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 715.
11. Allen, J. V.; Bower, J. F.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron : Asymmetry* **1994**, *5*, 1898.
12. Chelucci, G.; Berta, D.; Saba, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3843.
13. Paley, R. S.; Lafontaine, J. A.; Paz Ventura, M.; *Tetrahedron Lett*. **1993**, *34*, 3663.
14. Paley, R. S.; Weers, H. L.; Fernández, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3605.
15. Paley, R. S.; de Dios, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2429.

16. Paley, R. S.; de Dios, A.; Estroff, L. A.; Lafontaine, J. A.; Montero, C.; McCulley, D. J.; Rubio, M. B.; Ventura, M. P.; Weers, H. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6326.
17. (a) Díaz Buezo, N.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7129.
(b) de la Rosa, J. C.; Díaz, N.; Carretero, J. C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4107.
18. Díaz Buezo, N.; Mancheño Garcia, O.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1451.
19. Rodriguez, N.; Cuenca, A.; Ramirez de Arellano, C.; Medio-Simon, M.; Asensio, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1705.
20. (a) Pitchen, P.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1049.
(b) Pitchen, P.; Desmukh, M.; Dunach, E.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8188.
(c) Komatsu, N.; Hashizume, M.; Sugita, T.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4529.
(d) Komatsu, N.; Nishibayashi, Y.; Sugita, T.; Uemura, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5391.
21. Davies, F. A.; Reddy, R. T.; Han, W.; Caroll, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1428.
22. (a) Osaki, S.; Ortiz de Montellano, P.- R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6666.
(b) Osaki, S.; Ortiz de Montellano, P.- R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4487.
(c) Cashman, J. R.; Olsen, L. D.; Boyd, D. R.; McMordie, R. A. S.; Dulop, R.; Dalton, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8772.
(d) Yamasaki, Y.; Hesse, C.; Okuno, H.; Abraham, W. - R. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1996**, *45*, 595.
(e) Fu, H.; Kondo, H.; Ichikana, Y.; Look, G. C.; Wong C. H. *J. Org. Chem*. **1992**, *57*, 7265.
(f) Colonna, S.; Gaggero, N.; Casella, L.; Carrea, G.; Pasta, P. *Tetrahedron : Asymmetry* **1992**, *3*, 95.
23. Cogan, D. A.; Liu, G.; Kim, K.; Backes, B. J.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8011.
24. Weix, D. J.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1317.
25. (a) Andersen, K. K.; Gaffield, W.; Papanikolaou, N. E.; Foley, J. W.; Perkins, R. I. *J. Am. Che m. Soc.* **1964**, *86*, 5637.
(b) Andersen, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 93.
26. (a) Alexrod, M.; Bickert, P.; Jacobus, J.; Green, M.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4835.
(b) Mislow, K.; Ternay, A.; Melillo, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2329.
27. (a) Mioskowski, C.; Solladié, G. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 227.
(b) Mioskowski, C.; Solladié, G. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 3341.
28. (a) Evans, D. A.; Faul, M. M.; Colombo, L.; Bisaha, J. J.; Clardy, J.; Cherry, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5977.
(b) Fernandez, I.; Khiar, N.; Llera, J. M.; Alcudia, F. *J. Org. Chem*. **1992**, *57*, 6789.
(c) Llera, J. M.; Fernandez, I.; Alcudia, F. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7299.
(d) Oppolzer, W.; Froelich, O.; Zamar, C.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2825.
29. (a) Solladié, G.; Hutt, J.; Girardin, A. *Synthesis* **1987**, 173.
(b) Solladié, G.; Hutt, J.; Girardin, A. *Synthesis* **1981**, 185.
30. (a) Whitesell, J. K.; Wong, M. - S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 597.
(b) Whitesell, J. K.; Wong, M. - S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4552.
31. (a) Rebiere, F.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3659.
(b) Kagan, H. B.; Rebiere, F. *Synlett* **1990**, 643.
32. (a) Schneider, F.; Simon, R. *Synthesis* **1986**, 582.
(b) Corey, E. J.; Chaykowski, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1345.
(c) Becker, H. D.; Mikol, G. J.; Russel, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *86*, 1639.
(d) Corey, E. J.; Chaykowski, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 866.
33. McKillop, A.; Fiaud, J. - C.; Hug, R. P. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1379.
34. Alcock, N. W.; Brown, J. M.; Hulmes, D. I. *Tetrahedron : Asymmetry* **1993**, *4*, 743.
35. Castanet, A. S.; Colobert, F.; Broutin, P. - E.; Obringer, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **2002**, *13*, 659.

36. Tomori, H.; Fox, J. M.; Buchwald, S. L. *J. Org. Lett.* **2000**, *65*, 5334.
37. Andrus, M. B.; Song, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3761.
38. (a) Arduengo III, A. J., Krafczyk, R.; Schmutzler, R.; Craig, H. A.; Goerlich, J. R.; Marshall, W. J.; Unversagt, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14523.
(b) Saba, S.; Brescia, A. M.; Kaloustian, M. K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5031.
39. Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1687.
40. (a) Solladié, G.; Demailly, G.; Greck, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 435.
(b) Solladié, G.; Demailly, G.; Greck, C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1552.
(c) Solladié, G.; Frechou, C.; Demailly, G. Greck, C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1912.
(d) Solladié, G.; Greck, C.; Demailly, G.; Solladié Cavallo, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5047.
41. (a) Carreño, M. C.; Garcia Ruano, J. L.; Martin, A. M.; Pedregal, C.; Rodriguez, J. M.; Rubio, A.; Sanchez, J.; Solladié, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2120.
(b) Solladié Cavallo, A.; Suffert, J.; Adib, A.; Solladié, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6649.
42. Solladié, G.; Huser, N. *Recl. Tarv. Chim. Pays-Bas* **1995**, *114*, 153.
43. Solladié, G.; Huser, N.; Garcia Ruano, J. L.; Adrio, J.; Carreño, M. C.; Tito, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5297.
44. (a) Solladié, G.; Adamy, M.; Colobert, F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4369.
(b) Solladié, G.; Gressot, L.; Colobert, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 357.
(c) Colobert, F.; Des Mazey, R.; Solladié, G. Carreño, M. C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1723.
(d) Carreño, M. C.; Des Mazery, R.; Urbano, A.; Colobert, F.; Solladié, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7779.
(e) Marino, J. P.; Mc Clue, M. S.; Holub, D. P.; Comasseto, J. V.; Tucci, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1664.
(f) Raghavan, S.; Joseph, S. C. *Tetrahedron : Asymmetry* **2003**, *14*, 101.
45. Holtzwarth, R.; thèse de l'Université Louis Pasteur, France, **2002.**
46. Rewcastle, G. W.; Denny, W. A. *Synthesis* **1985**, *2*, 217.
47. Bravo, P.; Frigerio, M.; Resnati, G. *J.* Org. *Chem.* **1990**, *55*, 4216.
48. (a) Chaudhary, S. K; Hernandez, O. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 95.
(b) Colin-Messager, S.; Girard, J. P.; Rossi, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2689.
49. Zhang, Z.; Magnusson, G. *J.* Org. *Chem.* **1996**, *61*, 2383.
50. Höfle, G.; Steglich, W.; Vorbrügen, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 569.
51. (a) Smith, J. G.; Dibble, P. W.; Sandborn, R. E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3762.
(b) Seki, M.; Yamada, S. I.; Kuroda, T.; Imashiro, R.; Shimizu, T. *Synthesis* **2000**, *12*, 1677.
52. Suri, J. T.; Vu, T.; Hernandez, A.; Congdon. J.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3649.

Chapitre III - Aspects mécanistiques du couplage de Suzuki atropo-diastéréosélectif

III.A Introduction

Le couplage atropo-diastéréosélectif de Suzuki que nous avons développé nous a permis de synthétiser de nombreux biaryles (biphényles, phényl-naphtyles, binaphtyles) avec d'excellentes sélectivités, nous avons de plus attribué la configuration absolue de l'axe biarylique des composés formés. Nous nous sommes alors intéressés à la compréhension de cette excellente sélectivité.

Dans ce but, nous avons entrepris la modification des groupements fonctionnels des deux centres stéréogènes, le centre stéréogène hydroxylé benzylique et le centre stéréogène du sulfoxyde afin de connaître la contribution relative de chacun d'entre eux dans l'induction asymétrique.

III.B Modification des centres stéréogènes

Le couplage choisi comme référence est celui ayant donné les meilleurs résultats, c'est-à-dire entre l'iodure aromatique **II-61** et l'acide 2-méthoxy-1-naphtylboronique **I-33** (cf. *fig. III.1*).

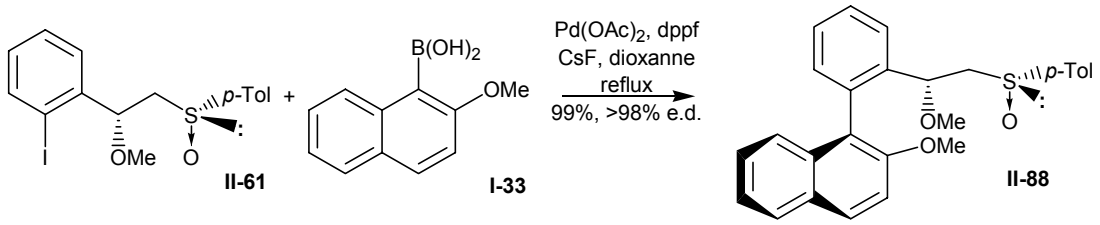


*fig. III.1 : Couplage de Suzuki avec le β-méthoxysulfoxyde **II-61***

II.B.1 Modification du degré d'oxydation de l'atome de soufre

Nous avons tout d'abord modifié le degré d'oxydation du soufre afin de connaître l'influence d'une β-méthoxysulfone ou d'un β-méthoxythioéther sur le rendement ainsi que sur la sélectivité du couplage.

Le β-méthoxysulfoxyde **II-61** a été oxydé quantitativement en sulfone **III-1** par du *m*-CPBA dans le chloroforme. Le thioéther **III-2** a de son côté été synthétisé par réduction du groupement sulfoxyde de **II-61** par NaI et TFAA dans l'acétone avec un rendement de 98% (cf. *fig. III.2*).[1]

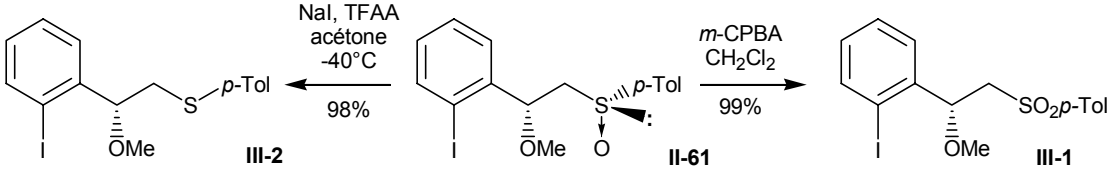


*fig. III.2 : Formation de la sulfone **III-1** et du thioéther **III-2***

Les couplages atropo-diastéréosélectifs de Suzuki de ces composés ont ensuite été réalisés selon les conditions réactionnelles définies ci-dessous (cf. *fig. III.3*).

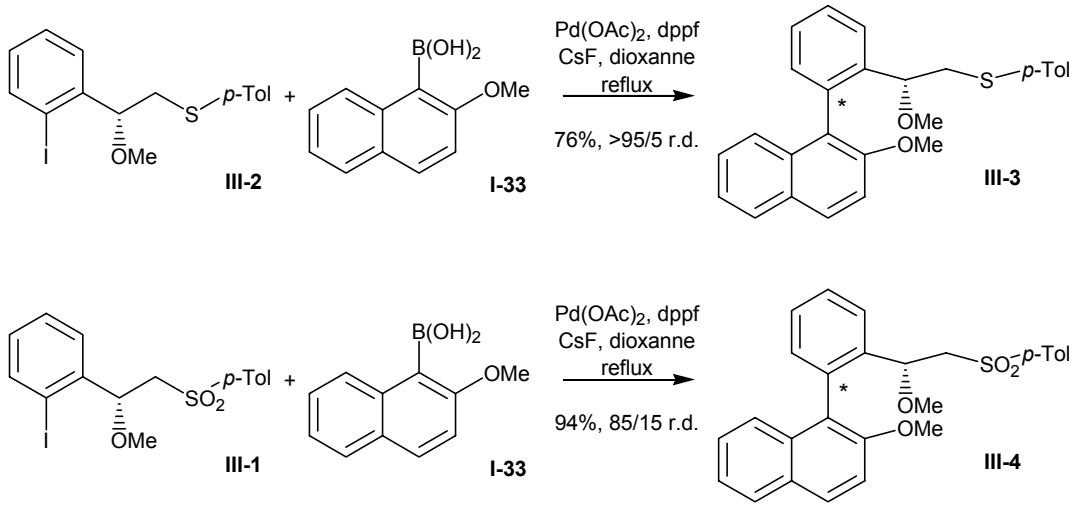


*fig. III.3 : Couplage diastéréosélectif de Suzuki avec la sulfone **III-1** et le thioéther **III-2***

Le couplage réalisé entre le thioéther **III-2** et l'acide 2-méthoxy-1-naphtylboronique **I-33** conduit au produit de couplage avec un bon rendement et une excellente sélectivité de 95/5.

Par contre avec la sulfone **III-1** le produit de couplage est obtenu avec une sélectivité moindre de 85/15.

Ces résultats indiquent que la présence d'un groupement sulfinyl ou thioéther est essentiel pour un total contrôle de la sélectivité.

Par ailleurs la néanmoins bonne sélectivité obtenue lors du couplage en présence de la sulfone **III-1** montre que la diastéréosélectivité est essentiellement controlée par le centre stéréogène benzylique plus proche de l'axe biarylique créé.

Nous avons voulu vérifier que dans ces nouveaux couplages les atropoisomères majoritaires étaient de même configuration absolue. Pour cela, le biaryle (a*R*)-**II-88** a été, tout d'abord, réduit en sulfure (a*R*)-**III-3** par NaI et TFAA dans l'acétone. Le biaryle (a*R*)-**III-4** substitué par la sulfone a été

[1] Arnone, A.; Bravo, P.; Farina, A.; Frigerio, M.; Valdo Meille, S.; Viani, F. *Tetrahedron : Asymmetry* **1995**, *6*, 2695.

formé par oxydation de l'atropoisomère (a*R*)-**II-88** par du *m*-CPBA dans le dichlorométhane avec un bon rendement de 88% (cf. *fig. III.4*).

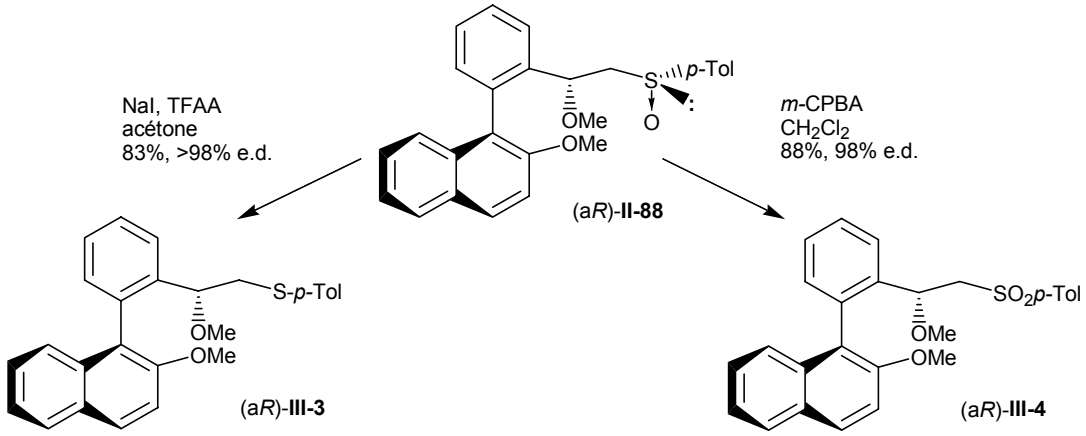


fig. III.4 : Vérification des configurations absolues

Par comparaison des spectres RMN ^{1}H et ^{13}C des composés biaryliques obtenus par couplage de Suzuki (cf. *fig. III.3*) et des composés biaryliques précédemment obtenus (cf. *fig. III.4*), nous pouvons affirmer que les atropo-isomères majoritaires des couplages de la *fig. III.3* sont de configuration absolue (a*R*) comme en présence du sulfoxyde.

III.B.2 Transformation du groupement sulfoxyde

Nous avons dans un deuxième temps décidé de modifier l'ensemble du groupement sulfoxyde et de le remplacer par d'autres hétéro-groupes, ou de l'éliminer (cf. *fig. III.5*).

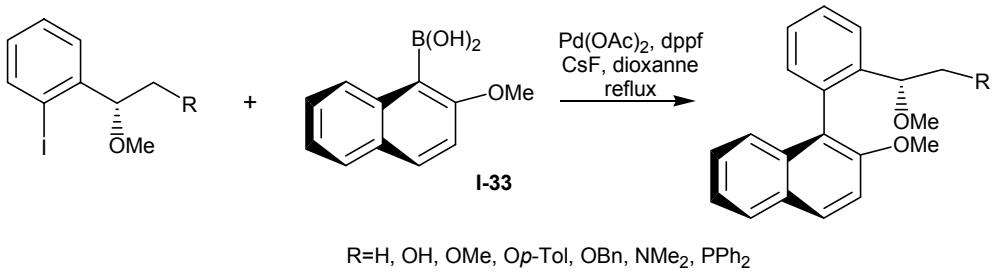


fig. III.5 : Couplage envisagé avec transformation du groupement sulfoxyde par différents hétéro-groupes

III.B.2.1 Formation du (±)-1-iodophényl-2-(1-méthoxyéthane)

Dans un premier temps, nous avons voulu synthétiser le 1-iodophényl-2-(1-méthoxyéthane) **III-5** par désulfuration de la sulfone **III-1**. Pour cela plusieurs méthodes sont à notre disposition : nickel de Raney, amalgame d'aluminium ou amalgame de sodium. De par la présence d'un iodure aromatique, cette voie de formation était délicate car la réduction de l'halogénure était possible dans ces conditions.

En effet, en présence de l'amalgame Al(Hg) le produit déhalogéné **III-6** est obtenu avec un excellent rendement (cf. *fig. III.6*).

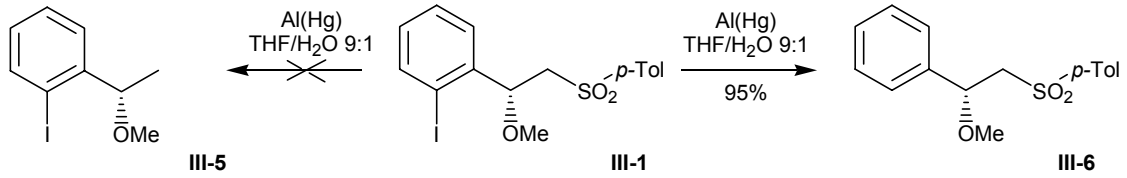


fig. III.6 : Essai de formation du 1-iodophényl-2-(1-méthoxyéthane) ***III-5***

Nous avons alors opté pour une voie de synthèse moins directe et racémique. A partir de l'acétophénone, la réduction de la cétone par du LAH dans le THF en phényl-éthanol, suivie de la synthèse de l'éther méthylique en présence de NaH et de MeI dans le DMF conduit au composé **III-8** avec un rendement moyen de 66% (cf. *fig. III.7*).

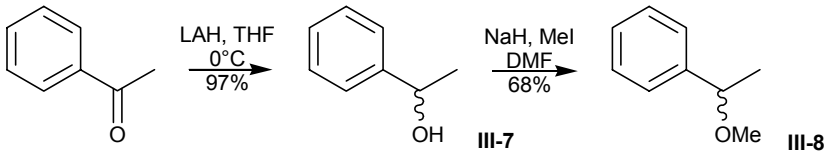


fig. III.7 : Formation du (±)-phényl-(1-méthoxyéthane) ***III-8***

De nombreuses voies de iodation ont alors été testées à partir de l'alcool libre **III-7** ou de l'éther méthylique **III-8**.[2] Le meilleur résultat a été obtenu lors de l'*ortho*-lithiation du phényl-éthanol **III-7** par du *n*-BuLi/TMEDA dans le pentane au reflux suivie de l'ajout d'iode pour obtenir le 2-iodo-phényléthanol **III-9** avec un rendement de 25% (cf. *fig. III.8*).[3] Puis l'éther méthylique **III-5** est obtenu en présence de NaH et de MeI dans le DMF avec un très bon rendement de 95%.

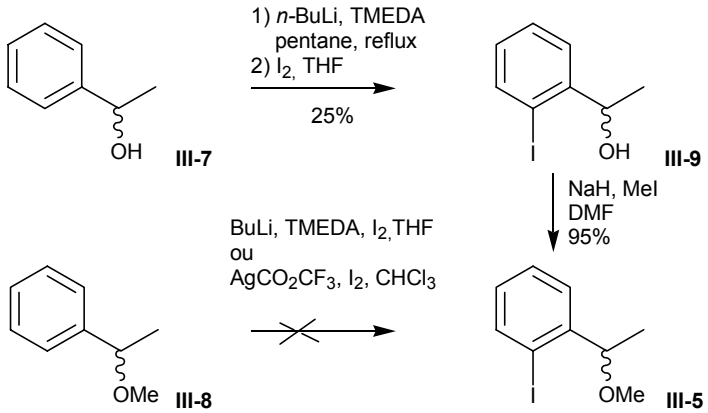


fig. III.8 : Formation du (±)-1-iodo-phényl-2-(1-méthoxyéthane) ***III-5***

[2] (a) Beak, P.; Meyers, A. I. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 356.
(b) Abemann, M. M.; Overmann, L. E., Tran, V. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6959.
(c) Resnick, S. M.; Torok, D. S.; Gibson, D. T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3546.
(d) Qabaja, G.; Jones, G. B. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7187.

[3] Hirth, U. H.; Spingler, B.; Wirth, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7674.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la synthèse des composés ayant à la place des groupements soufrés d'autres hétéroatomes : O, N ou P.

III.B.2.2 Substitution du groupement sulfoxyde par d'autres hétéroatomes

Pour ces synthèses, nous avons synthétisé le produit hydroxylé **III-10** obtenu par une réaction de Pummerer sur le β-méthoxysulfoxyde **II-61** (cf. *fig. III.9*).

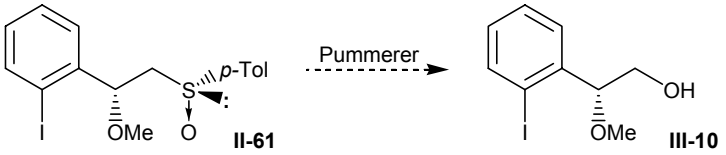


*fig. III.9 : Formation du composé hydroxylé **III-10***

Le réarrangement de Pummerer classique[4] (10 équivalents d'acétate de sodium à reflux de l'anhydride acétique), lorsqu'il est effectué sur un sulfoxyde, conduit à l'acétoxysulfure correspondant (cf. *fig. III.10*).

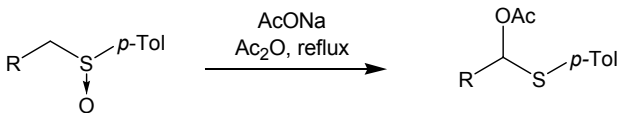


fig. III.10 : Réarrangement classique de Pummerer

Dans le cas des β-hydroxysulfoxydes, la réaction de Pummerer est très utile car elle permet d'introduire une fonctionnalisation en α de l'alcool énantiomériquement pur. En effet, l'acétoxysulfure obtenu peut être réduit par $LiAlH_4$ pour fournir l'alcool primaire correspondant. L'inconvénient majeur de la réaction de Pummerer classique est le risque de dégradation du produit mis à réagir, du fait de la température réactionnelle élevée (reflux de l'acide acétique).

Toutefois, le réarrangement de Pummerer peut s'effectuer dans des conditions plus douces, avec des températures réactionnelles allant de 0°C à température ambiante.[5]

Bravo a utilisé cette variante de la réaction de Pummerer sur des sulfoxydes comportant un centre énantiopur en β.[6,7] Ces conditions permettent la transformation du groupe sulfinyle en aldéhyde ou en alcool suivant les conditions expérimentales. En effet, la réaction de Pummerer, qui fait intervenir

4 Pummerer, R. *Berichte* **1910**, *43*, 1401.

5 (a) Sugihara, H.; Tanikaga, R.; Kaji, A. *Synthesis* **1978**, 881.
(b) Tanikaga, R.; Yabuki, Y.; Ono, N.; Kaji, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 2257.

6 (a) Arroyo-Gomez, Y.; Rodriguez-Amo, J. F.; Santos-Garcia, M.; Sanz-Tejedor, M.A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 789.
(b) Abrate, F.; Bravo, P.; Frigerio, M.; Viani, F.; Zanda, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **1996**, *7*, 581.

7 (a) Bravo, P.; Capelli, S.; Crucianelli, M.; Guidetti, M.; Markovsky, A. L.; Meille, S. V.; Soloshonok, V. A.; Sorochinsky, A. E.; Viani, F.; Zanda, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3025.
(b) Arnone, A.; Bravo, P.; Capelli, S.; Fronza, G.; Meille, S. V.; Zanda, M.; Cavicchio, G.; Crucianelli, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3375

principalement l'anhydride trifluoroacétique (TFAA) et une base telle que la 2,4,6-collidine, permet d'obtenir un aldéhyde. Ce dernier peut éventuellement être réduit *in situ* en alcool par du borohydrure de sodium.

Nous avons ainsi obtenu l'alcool **III-10** par réarrangement de Pummerer du β-méthoxysulfoxyde **II-61** avec un rendement de 97% (cf. *fig. III.11*).

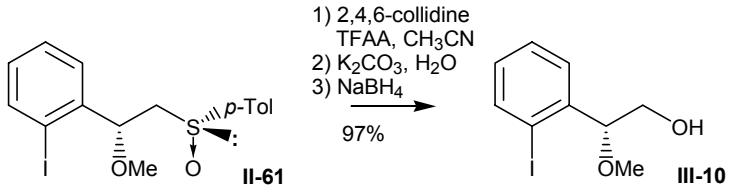


*fig. III.11 : Formation de l'alcool **III-10***

III.B.2.2.1 Formation de composés éthérés

Ayant le composé hydroxylé à notre disposition nous avons formé différents éthers. L'éther méthylique **III-11** et l'éther benzylique **III-12** ont été obtenus en utilisant la même méthode que pour la protection des β-hydroxysulfoxydes au *paragraphe II.E* avec NaH dans le DMF en présence respectivement de MeI ou de BnCl.[8]

Dans le cas du méthoxy, plusieurs essais ont été réalisés sans toutefois améliorer le rendement qui reste modeste (cf. *fig. III.12*).

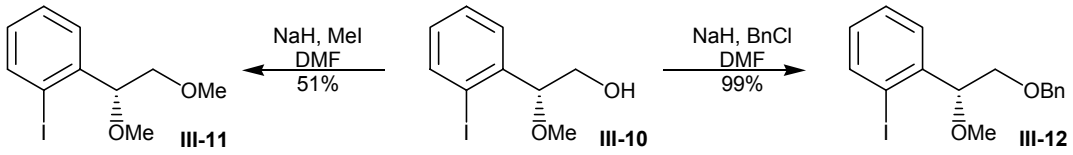


fig. III.12 : Formation des composés éthérés

La protection par un trityle a également été envisagée. Pour cela l'alcool **III-10** a été traité par du chlorure de trityl, de la DMAP en quantité catalytique et de la triéthylamine dans le DMF. Malheureusement nous n'avons pu obtenir le produit protégé **III-13** (cf. *fig. III.13*).[9]

*fig. III.13 : Essai de synthèse du composé protégé par un trityle **III-13***

[8] Bravo, P.; Frigerio, M.; Resnati, G. *J.* Org. *Chem.* **1990**, *55*, 4216.
[9] [0]Chaudhary, S. K; Hernandez, O. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 95.

Enfin, le produit éthéré **III-14** possédant un groupement *p*-tolyle a été obtenu par une réaction de Mitsunobu[10] avec du *p*-méthyl-phénol, de la triphénylphosphine, du DEAD dans le THF avec 85% de rendement (cf. *fig. III.14*).[11]

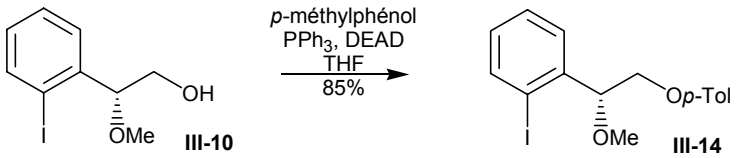


*fig. III.14 : Formation de l'éther **III-14** par une réaction de Mitsunobu*

III.B.2.2.2 Formation de composés aminés

Nous avons ensuite synthétisé des dérivés azotés. Pour cela, nous avons tout d'abord formé l'azide **III-15** par une réaction de Mitsunobu avec l'acide hydrazoïque, de la triphénylphosphine et du DEAD dans le THF (cf. *fig. III.15*).[12]

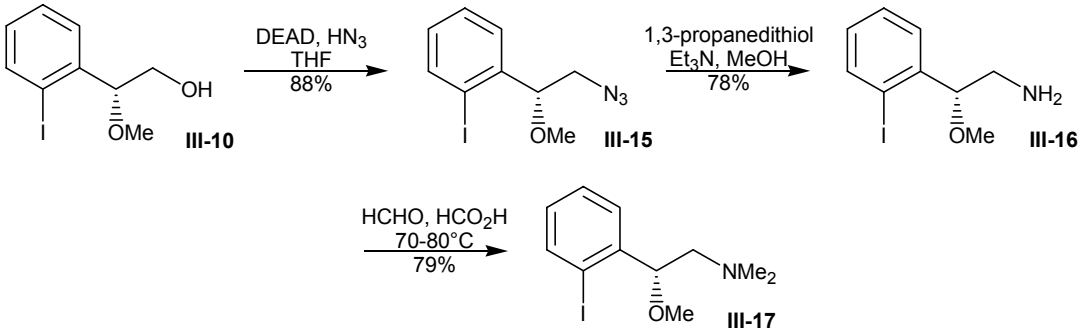


*fig. III.15 : Formation de la diméthylamine **III-17***

Nous avons ensuite synthétisé l'amine **III-16** par réduction de l'azide par du 1,3-propanedithiol, de la triéthylamine dans le méthanol avec un bon rendement de 78%.[13] Cette méthode sélective permet de ne pas observer le produit de déhalogénation. Finalement nous avons formé la diméthylamine **III-17** par traitement de l'amine avec du formaldéhyde et de l'acide formique à 70-80°C.[14] Nous obtenons ainsi l'iodure aromatique portant une β-méthoxydiméthylamine avec un rendement de 54% pour les trois étapes.

III.B.2.2.3 Essais de formation d'un composé porteur d'une β-méthoxy-diphénylphosphine

[10] Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.
[11] Petitou, M.; Duchaussoy, P.; Choay, J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1389.
[12] Hugues, D. L. *Org. React.* **1991**, *42*, 335.
[13] Bayley, H.; Standring, D. N.; Knowles, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3633.
[14] (a) Pine, S. H.; Sánchez, B. L. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 829.
(b) Brunet, E.; Gallego, M. T.; García Ruano, J. L.; Alcudia, F. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1423.

La formation d'un halogénure aromatique **III-18** possédant une diphénylphosphine à la place du groupement sulfoxyde nous est également apparue intéressante pour la compréhension de la sélectivité.

Pour synthétiser ce composé nous avons tout d'abord formé le composé hydroxylé **III-19** par une réaction de pseudo-Pummerer sur le β-hydroxysulfoxyde **II-62**. Une substitution de l'hydroxyle par un iode[15] a ensuite été réalisée par traitement avec de la chlorodiphénylphosphine et de l'iode avec un rendement correct de 55% en produit iodé **III-20** (cf. *fig. III.16*).

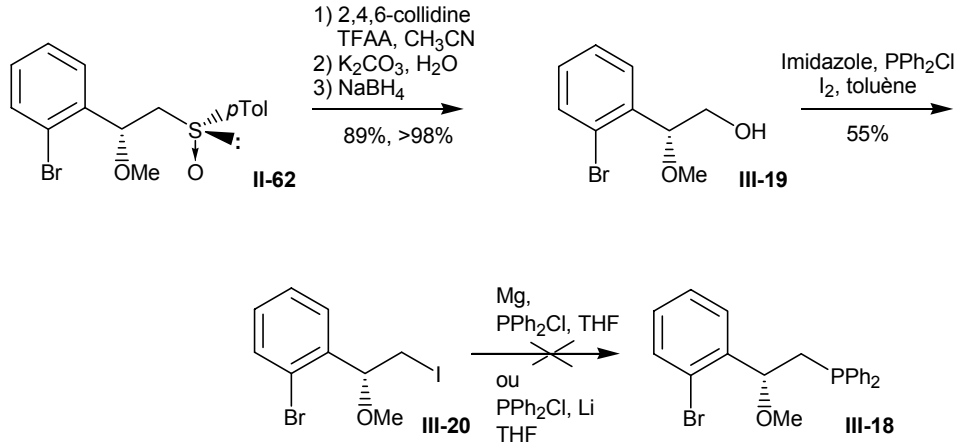


*fig. III.16 : Essai de synthèse du composé **III-18** substitué par une β-méthoxyphosphine*

Malheureusement, la formation du magnésien puis l'attaque de l'organométallique sur de la chloro-diphénylphosphine n'a pas conduit à la phosphine **III-18** attendue (cf. *fig. III.16*).

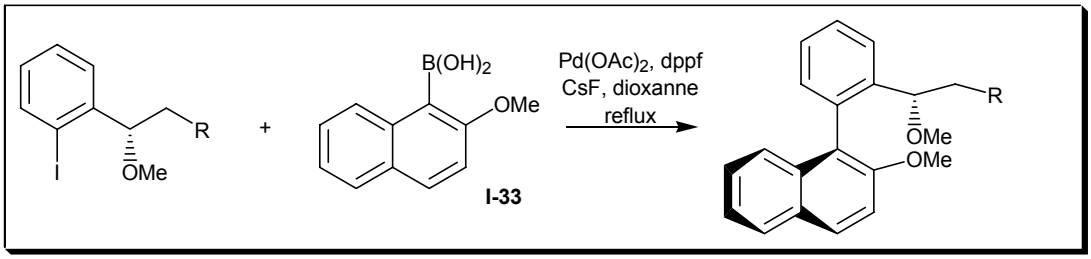
Une deuxième méthode a alors été envisagée avec la formation initiale du diphénylphosphure de lithium à partir de PPh_2Cl et de lithium puis substitution de l'iode mais sans plus de succès (cf. *fig. III.16*).[16]

III.B.2.2.4 Résultats de couplage

Les iodures aromatiques formés précédemment ont ensuite été testés lors du couplage de Suzuki atropo-diastéréosélectif avec l'acide 2-méthoxy-1-naphtylboronique **I-33.**

[15] Classon, B.; Liu, Z.; Samuelson, B. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6129.
[16] Appel, R.; Geisler, K. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *112*, 61.

Tableau III.1 : Couplage avec des iodures aromatiques dont la chaîne latérale est modifiée



Entrée	Halogénure aromatique	R	Temps (h)	Produit de couplage	Rendement (%)[a]	r.d.
1	**II-61**	S(O)*p*-Tol (*R*)	1	**II-88**	99	>99/1
2	**III-5**	H	20	**III-21**	77	60/40
3	**III-11**	OMe	2	**III-22**	91	70/30
4	**III-12**	OBn	1	**III-23**	91	70/30
5	**III-14**	O*p*-Tol	4	**III-24**	79	65/35
6	**III-17**	NMe_2	2	**III-25**	73	>95/5

Conditions réactionnelles : iodure aromatique (1 éq.), acide boronique **I-33** (2 éq.), $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), PPh_3 (15 mol%), CsF (4 éq.), dioxanne, reflux.
a) déterminé après purification. *b)* déterminé par RMN ^1H du brut de réaction.

Le couplage réalisé avec le composé **III-5** dérivé de l'acétophénone donne le rapport diastéréomérique le plus faible (60/40). Les composés éthérés ont donné des rapports diastéréomériques moyens et très semblables entre eux (environ 70/30) avec toujours de bons rendements (>79%) (cf. entrées 2 - 5 *Tableau III.1*).

Le cas de la diméthylamine est très intéressant, car comme avec le thioéther, nous obtenons une très bonne sélectivité (>95/5, cf. entrée 6 *Tableau III.1*).

En conclusion des couplages réalisés entre l'acide 2-méthoxy-1-naphtylboronique **I-33** et les iodures aromatiques porteurs respectivement de β-méthoxysulfoxyde, de β-méthoxysulfone, de β-méthoxythioéther, de β-méthoxyéthers, β-méthoxydiméthylamine et du seul centre stéréogène benzylique non substitué en β, il semble que pour obtenir un total contrôle de la chiralité axiale la présence d'un atome coordinant (c'est-à-dire porteur d'un doublet libre et ayant une affinité pour le palladium) soit nécéssaire, c'est le cas du sulfoxyde (e.d. > 98%), du thioéther (e.d. > 90%) et de la diméthylamine (e.d. > 90%). On peut alors envisager la formation d'un état de transition cyclique, rigide à six centres par coordination de ce ligand L avec le palladium (cf. *fig. III.17*).

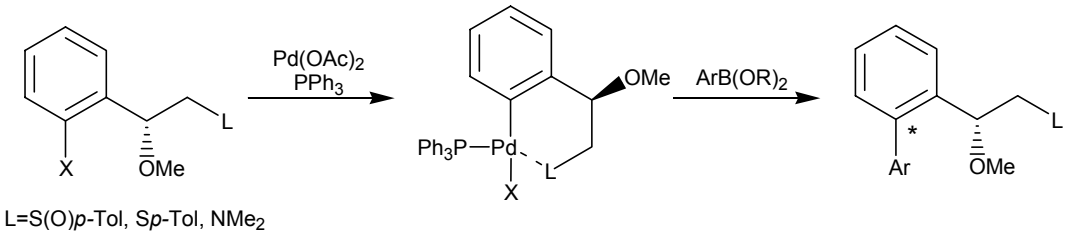


fig. III.17 : Intermédiaire « palladacycle » proposé

Par comparaison des résultats de couplage obtenus avec le seul centre stéréogène benzylique non substitué en β (e.d. = 20%) les β-méthoxyéthers méthylique (e.d. = 40%), benzylique (e.d. = 40%) et

dérivé du *p*-tolyle (e.d. = 30%), la faible augmentation de sélectivité avec les β-méthoxyéthers pourrait s'expliquer par une chiralité plus marquée au niveau du centre stéréogène benzylique. Le groupement CH_2-OP (P=Me, Bn, *p*-Tol) étant d'un encombrement stérique plus grand que le groupement méthyle seul.

La sélectivité obtenue dans le couplage avec l'iodure aromatique porteur de la β-méthoxysulfone (e.d. = 70%) semblerait indiquer une coordination du palladium avec un des oxygènes de la sulfone. Cette coordination donnant lieu à la formation d'un état de tansition à 7 centres moins rigide que celui à 6 centres obtenu avec le sulfoxyde, le thioéther et la diméthylamine et conduisant donc à une atropo-diastéréosélectivité plus faible (cf. *fig. III.18*).

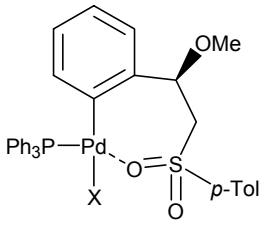


fig. III.18 : Intermédiaire palladacycle proposé lors du couplage avec la β-méthoxysulfone

Nous avons ensuite vérifié les configurations absolues des atropoisomères majoritaires.

Le produit de couplage (a*R*)-**II-88** de configuration absolue connue a été transformé par désulfuration par du nickel de Raney pour donner le produit (a*R*,1*S*)-**III-21**, ou par une réaction de Pummerer pour donner le produit hydroxylé (a*R*)-**III-26**. Celui-ci a alors été protégé sous forme d'éther méthylique (a*R*)-**III-22** oud'éther dérivé du *p*-tolyle (a*R*)-**III-23** (cf. *fig. III.19*).

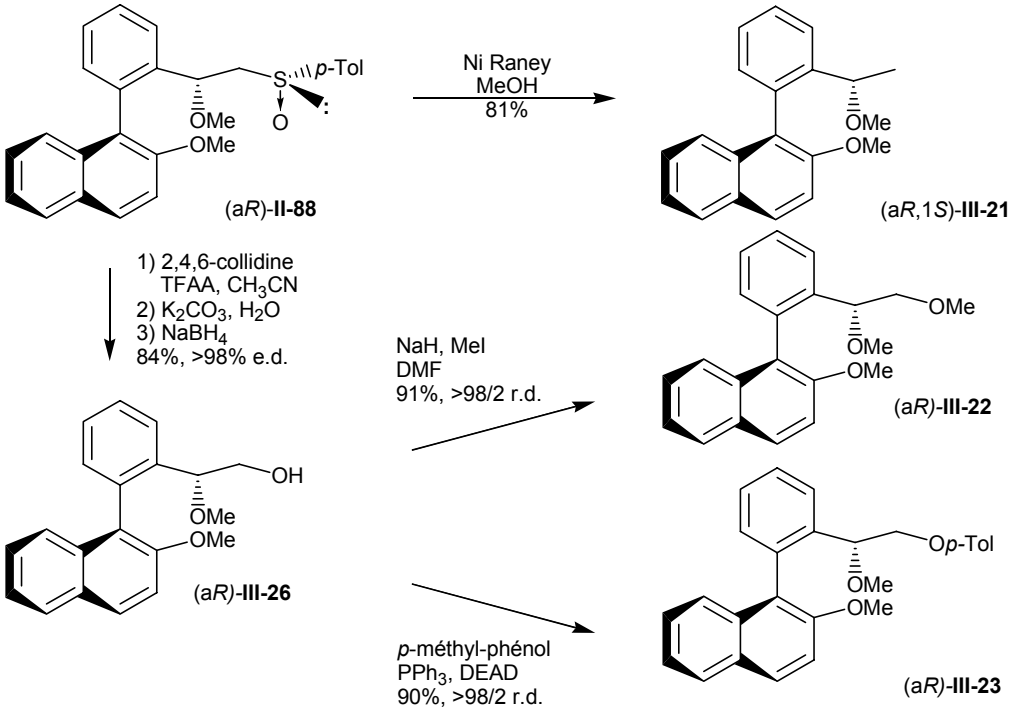


fig. III.19 : Vérification des configurations absolues des biaryles synthétisés

La comparaison des spectres RMN ^{1}H et ^{13}C des produits de couplage de Suzuki (cf. entrées 3 et 5 *Tableau III.1*) et des composés obtenus par transformation du biaryle (a*R*)-**II-88** (cf. *fig. III.19*) nous permet d'affirmer que les atropoisomères majoritaires formés lors du couplage de Suzuki sont de configurations absolues (a*R*) comme ceux obtenus par couplage de l'iodure aromatique portant le groupement sulfoxyde.

Afin de pousser plus loin nos investigations nous avons également modifié la fonctionnalité du centre stéréogène benzylique ainsi que sa stéréochimie.

III.B.3 Modification du centre stéréogène hydroxylé en position benzylique

Nous avons désormais la ferme conviction que l'atome de soufre se coordine avec le palladium grâce à son doublet libre. Il nous reste à étudier l'influence du centre stéréogène benzylique sur la sélectivité, nous avons donc modifié la configuration du centre stéréogène hydroxylé en position benzylique et nous avons substitué ce groupement hydroxylé par d'autres hétéro-groupes (cf. *fig. III.20*).

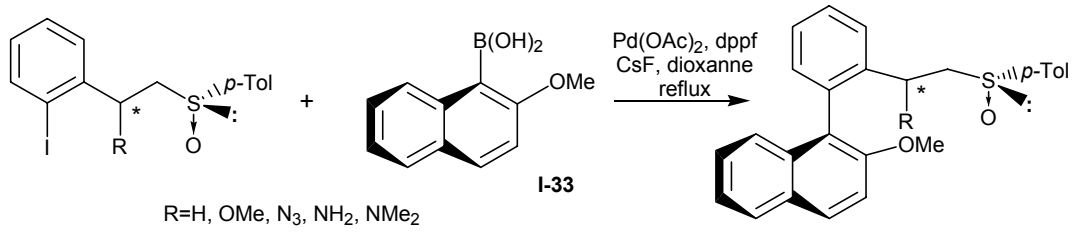


fig. III.20 : Couplage envisagé avec modification du centre stéréogène en position benzylique

III.B.3.1 Synthèse de composés substitués par des hétéro groupes différents en position benzylique

Afin d'obtenir le β-méthoxysulfoxyde épimère du précédent au niveau du centre stéréogène benzylique, nous avons effectué la réduction diastéréosélective du β-cétosulfoxyde **II-21** en présence uniquement de DIBAL dans le THF (cf *paragraphe II.D.1.1*).[17] Nous avons ainsi obtenu le β-hydroxysulfoxyde **III-27**, le groupement hydroxyle et le groupement *p*-tolyle du sulfoxyde étant en position *anti* avec un bon rendement (90%) et une excellente diastéréosélectivité (cf. *fig. III.21*).

[17] (a) Carreño, M. C.; Garcia Ruano, J. L.; Martin, A. M.; Pedregal, C.; Rodriguez, J.M.; Rubio, A.; Sanchez, J.; Solladié, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2120.
(b) Solladié-Cavallo, A.; Suffert, J.; Adib, A.; Solladié, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *46*, 6649.

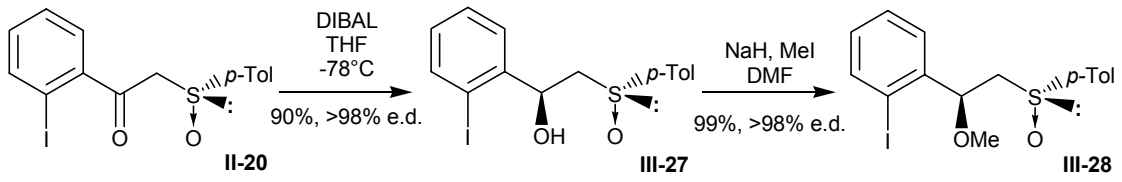


*fig. III.21 : Formation du β-méthoxysulfoxyde **III-28***

Finalement l'éther méthylique **III-28** a été obtenu par traitement de l'alcool par NaH et par MeI dans le DMF avec un rendement quantitatif (cf. *fig. III.21*).

Nous avons également souhaité éliminer totalement ce centre stéréogène hydroxylé. Pour cela, nous avons synthétisé le mésylate **III-29** à partir du β-hydroxysulfoxyde **II-30** par réaction avec du MsCl et de la triéthylamine dans le dichlorométhane avec un bon rendement de 73%.[18] Malheureusement tous nos essais de substitution par un hydrure se sont révélés infructueux. Par cette méthode, des réactions secondaires sont envisageables et nous pensons que les autres produits formés sont dus à la déhalogénation et/ou à la réduction du sulfoxyde (cf. *fig. III.22*).

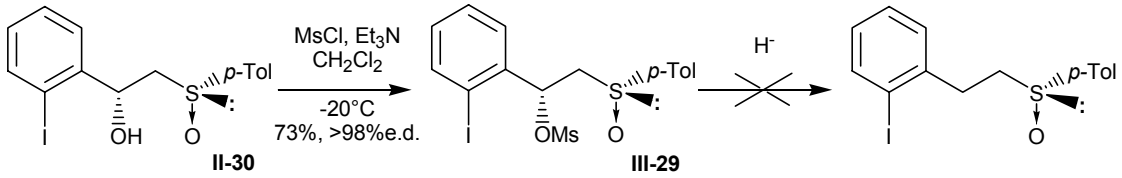


fig. III.22 : Essai de synthèse du composé sans substituant en position benzylique

Nous nous sommes ensuite tournés vers la formation de produits β-aminosulfoxydes. Une réaction de type Mitsunobu sur le β-hydroxysulfoxyde **III-27** en présence de PPH_3 et de NaN_3 dans le DMF nous donne l'azide **III-30** avec un rendement de 65%.[19] Celui ci est ensuite réduit en β-aminosulfoxyde **III-31** par du 1,3-propanedithiol et de la triéthylamine dans le méthanol, cette méthode douce utilisée précédemment nous permet de ne pas observer le produit de déhalogénation et d'avoir un bon rendement de 88% (cf. *fig. III.23*).

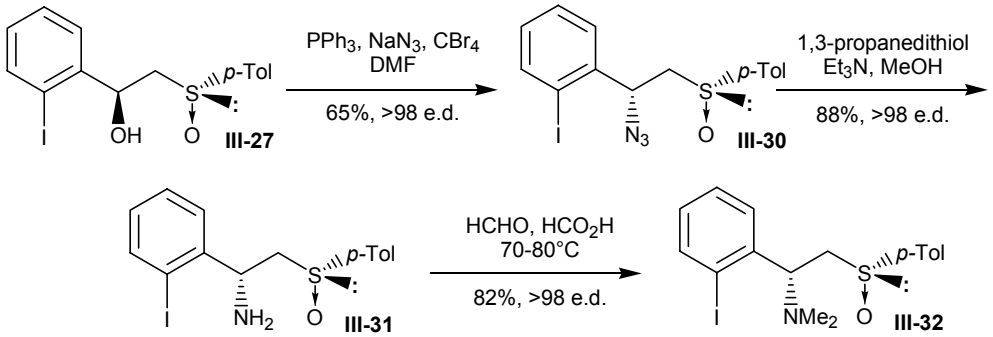


fig. III.23 : Formation de composés β-aminosulfoxydes

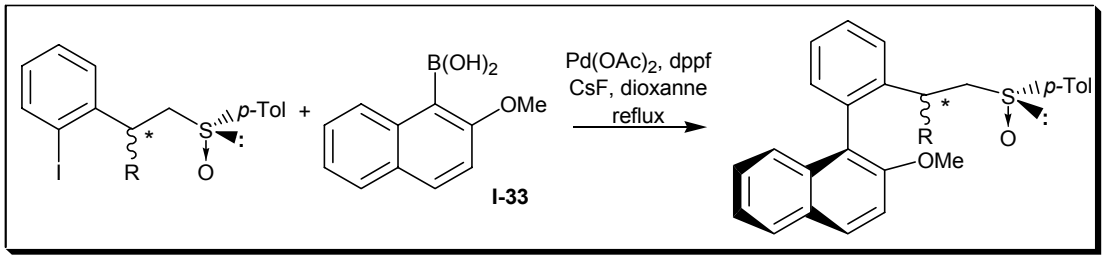
[18] Satoh, T.; Hanaki, N.; Kuramochi, Y.; Inoue, Y.; Hosoya, K.; Sakai, K. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2533.
[19] Bravo, P.; Cavicchio, G.; Crucianelli, M.; Poggiali, A. Zanda, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **1997**, *8*, 2811.

Finalement, le β-aminosulfoxyde a été converti en β-diméthylaminosulfoxyde **III-32** par traitement avec du formaldéhyde et de l'acide formique avec un rendement de 47% sur l'ensemble des 3 étapes (cf. *fig. III.23*).

III.B.3.2 Résultats de couplage

Les composés formés ont ensuite été testés lors du couplage de Suzuki atropo-diastéréosélectif.

Tableau III.2 : Couplage diastéréosélectif de Suzuki avec les iodures aromatiques porteurs de différents substituants R



Entrée	Halogénure aromatique	R (énantiomère)	Temps (h)	Produit de couplage	Rendement (%)[a]	r.d.
1	**II-61**	OMe (*R*)	1	**II-88**	99	>99/1
2	**III-28**	OMe (*S*)	1	**III-33**	89	55/45
3	**III-30**	N_3 (*R*)	1	**III-34**	0	-
4	**III-31**	NH_2 (*R*)	3	**III-35**	0	-
5	**III-32**	NMe_2 (*R*)	4	**III-36**	0	-

Conditions réactionnelles : iodure aromatique (1 éq.), acide boronique **I-33** (2 éq.), $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), PPh_3 (15 mol%), CsF (4 éq.), dioxanne, reflux.
a) déterminé après purification. *b)* déterminé par RMN ^{1}H du brut de réaction.

Le couplage de Suzuki avec l'iodure aromatique portant le β-méthoxysulfoxyde de configuration absolue *S* nous a donné la sélectivité la plus faible de tous les couplages testés. Ce centre semble donc être le plus concerné par l'induction asymétrique du couplage et il est indispensable d'avoir le groupement encombré du sulfoxyde et l'alcool benzylique en position *syn* (cf. *Tableau III.2*).

Nous avons entrepris de vérifier la configuration absolue de l'atropoisomère formé majoritairement par ce couplage. Dans ce but, l'atropoisomère formé majoritairement a été réduit par du nickel de Raney (cf. *fig. III.24*).

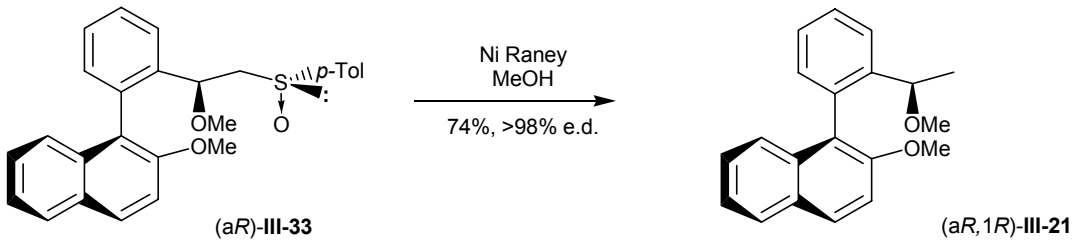


fig. III.24 : Configuration de l'atropoisomère majoritaire lors du couplage avec l'iodure aromatique ***III-28***

La configuration absolue (a*R*) de l'atropoisomére majoritaire du biaryle **III-33** formé lors du couplage de Suzuki a été déterminée par comparaison avec les spectres RMN ^{1}H et ^{13}C du produit **III-21** synthétisé au paragraphe précédent (cf. entrée 2 *Tableau III.1*).

Les essais avec les composés aminés n'ont malheureusement jamais permis d'obtenir les produits de couplage. Malgré ce résultat décevant, nous pouvons raisonnablement penser que la présence en position benzylique d'un groupement amine ou diméthylamine ayant une affinité forte avec le palladium « empoisonne » le catalyseur et inhibe le couplage.

Nous souhaitions également étudier le couplage de l'iodure aromatique possédant un substituant R=H (cf. *fig. III.20*) c'est-à-dire possédant comme seul centre stéréogène le sulfoxyde énantiomériquement pur. Malheureusement nous n'avons pu isoler ce produit (cf. *fig. III.22*) et nous avons alors testé le vinyle sulfoxyde que nous avions obtenu en grande quantité lors de la formation du produit protégé par un benzyle (cf. *paragraphe II.E.1.1.1*) (cf. *fig. III.25*).

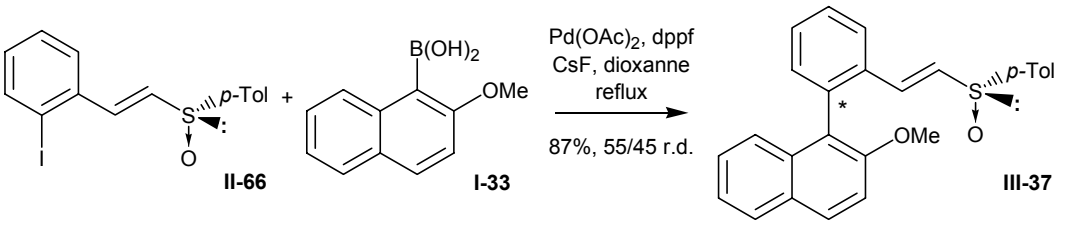


fig. III.25 : Couplage atropo-diastéréosélectif de Suzuki avec l'iodure aromatique ***II-66*** *portant un vinyle sulfoxyde*

Le vinyle sulfoxyde nous a donné un très faible rapport diastéréomérique de 55/45 pour le produit de couplage **III-37**. Ce résultat est intéressant à deux titres car nous n'avons plus le centre stéréogène hydroxylé benzylique en β du sulfoxyde et nous n'avons pas non plus de coordination possible du sulfoxyde à cause de la rigidité apportée par la double liaison. Nous obtenons ainsi comme on pouvait s'y attendre une atropo-sélectivité très faible.

III.C Intermédiaire réactionnel et cycle catalytique

III.C.1 Bibliographie sur la liaison sulfoxyde-palladium

La chélation du palladium(II) par le doublet libre du sulfoxyde a été prouvée dès la fin des années 60 par *Bennet* qui a montré que les sulfoxydes forment des complexes forts avec le Pd(II).[20] Des espèces (π-allyl)palladium(sulfoxyde) ont ensuite été caractérisées par spectroscopie RMN.[21]

Plusieurs groupes ont depuis proposé des mécanismes faisant intervenir le palladium coordiné avec le doublet libre du sulfoxyde.

Le premier groupe à décrire cette liaison coordinante au sein d'un cycle catalytique fut *Bäckvall* pour la réaction de 1,4-diacétoxylation de 1,3-cyclohexadiène en présence d'une quinone substituée par un sulfoxyde (cf. *fig. III.26*).[22]

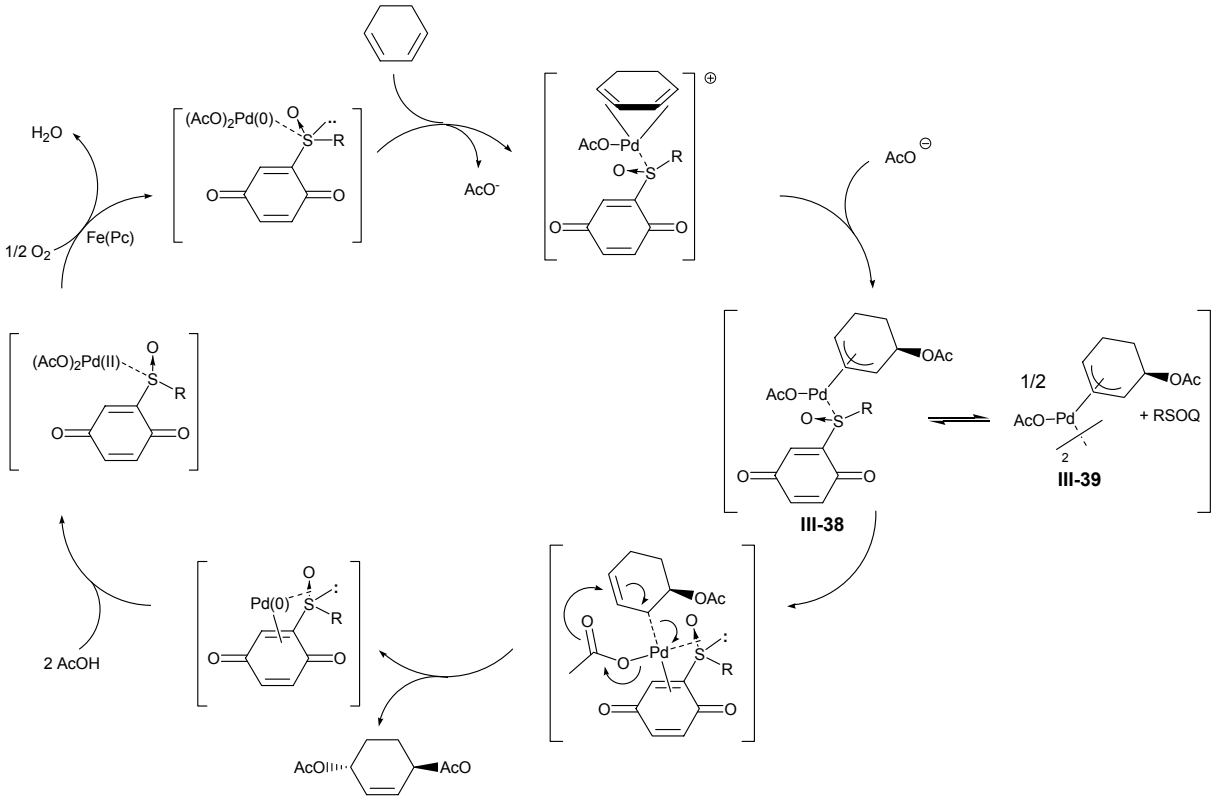


fig. III.26 : Cycle catalytique de la 1,4-diacétoxylation de 1,3-cyclohexadiène

Des travaux préliminaires avaient permis de montrer que l'étape clé de cette réaction est la coordination du sulfoxyde de la quinone avec le complexe (π-allyl)palladium.[23] Plusieurs observations

[20] (a) Bennett, M. J.; Cotton, F. A.; Weaver, D. L.; Williams, R. J.; Watson, W. H. *Acta Crystallogr.* **1967**, *23*, 788.
(b) Wayland, B. B.; Schramm, R. F. *Inorg. Chem.* **1969**, *8*, 971.

[21] (a) Ramey, K. C.; Statton, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4387.
(b) Powell, J. *J. Chem. Soc. A* **1971**, 2233.

[22] Grennberg, H.; Gogoll, A.; Bäckvall, J. - E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5808.

ont ensuite suggéré que le sulfoxyde, en tant que ligand, se coordine avec le palladium dans le complexe (π-allyl)palladium **III-38** et inhibe ainsi la formation du dimère **III-39** moins réactif.

Hiroi a lui aussi mis en évidence dans l'alkylation allylique asymétrique un intermédiaire faisant intervenir une coordination sulfoxyde-palladium (cf. *fig. III.27*).[24]

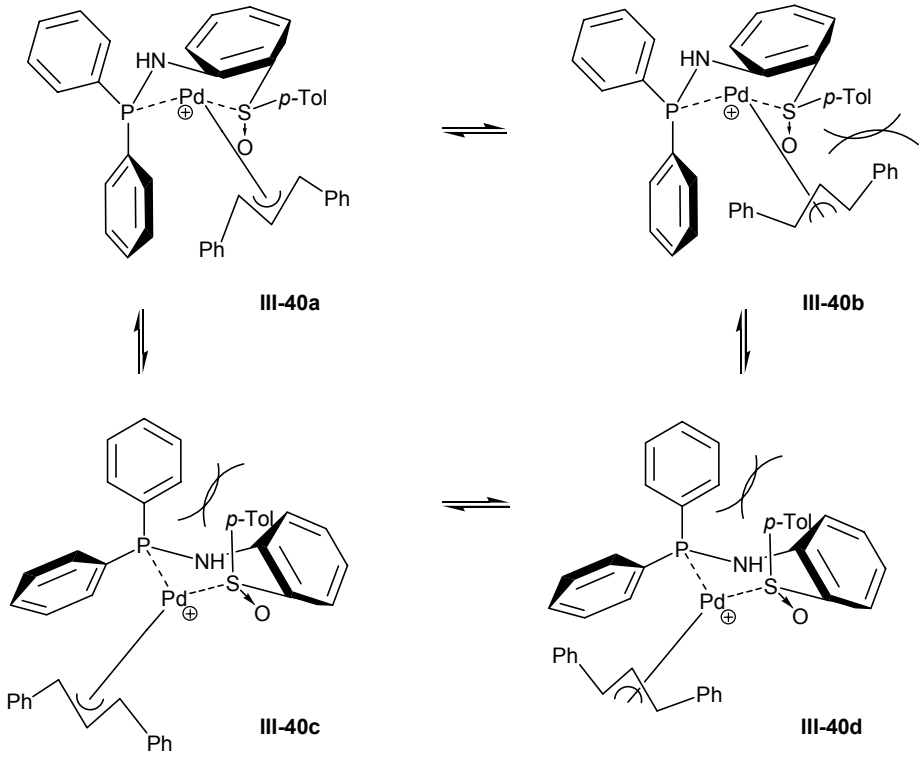


fig. III.27 : Représentation des intermédiaires d'alkylation asymétrique avec le ligand de Hiroi

En effet le ligand qu'il utilise présente deux atomes coordinants, le phosphore et le soufre. Il y a ainsi formation d'intermédiaires π-allyl-palladium à 6 membres par coordination du palladium avec le phosphore et le soufre. Parmi les quatre intermédiaires possibles, le plus favorisé est le **III-40a** à cause de l'existence dans les autres conformations d'interactions défavorables. Il y a en effet au sein des autres intermédiaires proposés des interactions entre le *p*-tolyle et un substituant phénylique du système π-allyl (**III-40b**) ou des interactions 1,3-diaxiales défavorables entre le *p*-tolyle du sulfoxyde et un groupe phényle de la phosphine (**III-40c, d**).

En général, l'attaque nucléophile est préférée sur la partie allylique terminale en position *trans* par rapport au meilleur π-accepteur qui est l'atome de phosphore dans les ligands considérés. Ces considérations aboutissent bien à la formation du composé (*S*)-**III-41** majoritairement (cf. *fig. III.28*).

[23] Bäckvall, J. E.; Gogoll, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2243.
[24] Hiroi, K.; Suzuki, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6499.

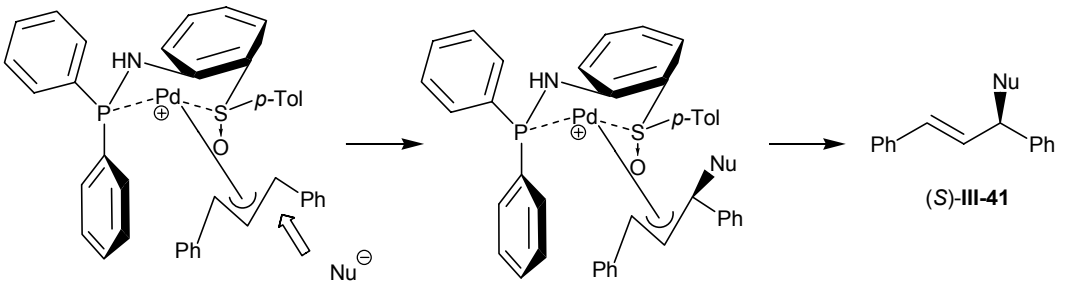


fig. III.28 : Formation du produit d'alkylation allylique majoritaire

Une meilleure sélectivité est obtenue lors de l'utilisation d'un sulfoxyde substitué par un groupement 2-méthoxy-naphtyle à la place du *p*-tolyle parce qu'il génère plus d'encombrement.

Enfin, *Garcia-Ruano* a obtenu une structure cristalline d'un complexe au palladium **III-42** à partir d'un β-cétosulfoxyde.[25] Ce complexe fait apparaître oûtre une complexation du palladium avec le doublet du soufre et l'oxygène du carbonyle, une orthométallation du groupement *p*-tolyle avec un deuxième atome de palladium complexé sur la double liaison de l'énolate de palladium formé. Le complexe obtenu n'a toutefois pas été testé dans des réactions de couplage (cf. *fig. III.29*).

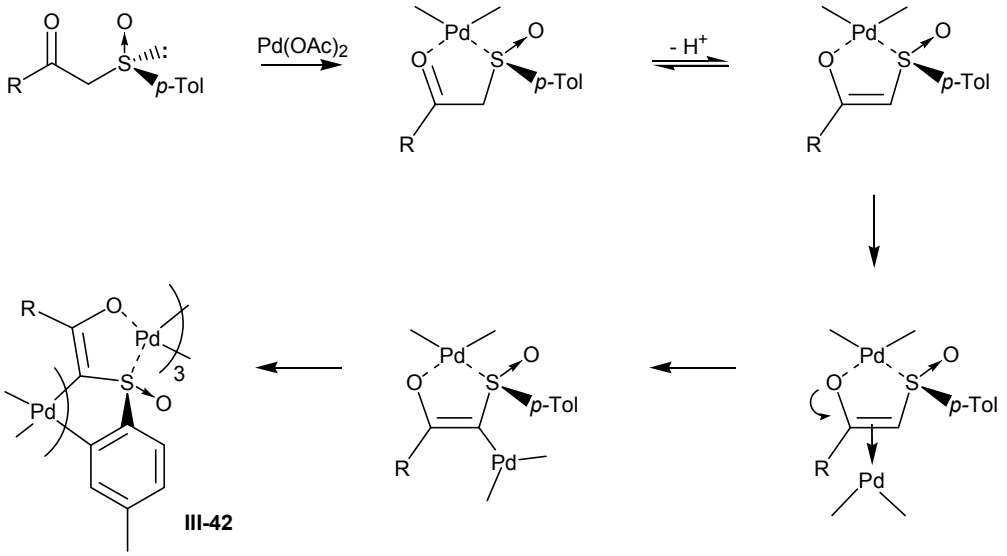


fig. III.29 : Etude de Garcia-Ruano

III.C.2 Formation d'un palladacycle

Compte tenu de l'atroposélectivité des différents couplages réalisés dans le paragraphe précédent *III.B* et des résultats de la littérature attestant de la coordination du palladium avec le soufre, nous pouvons proposer pour expliquer l'excellente atropo-diastéréosélectivité de nos différents couplages

[25] (a) Garcia-Ruano, J. L.; González, A. M.; López-Solera, I., Masaguer, J. R.; Navarro-Ranninger, C.; Raithby, P. R.; Rodríguez, J. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1351.
(b) Garcia-Ruano, J. L.; González, A. M.; Bárcena, A. I.; Camazòn, M. J.; Navarro-Ranninger, C. *Tetrahedron : Asymmetry* **1996**, *7*, 139.

avec les iodures aromatiques porteurs d'un dérivé protégé de β-hydroxysulfoxyde, un intermédiaire « palladacycle » **A** à 6 centres obtenu par coordination du palladium avec le doublet libre du groupement sulfoxyde (cf. *fig. III.30*).

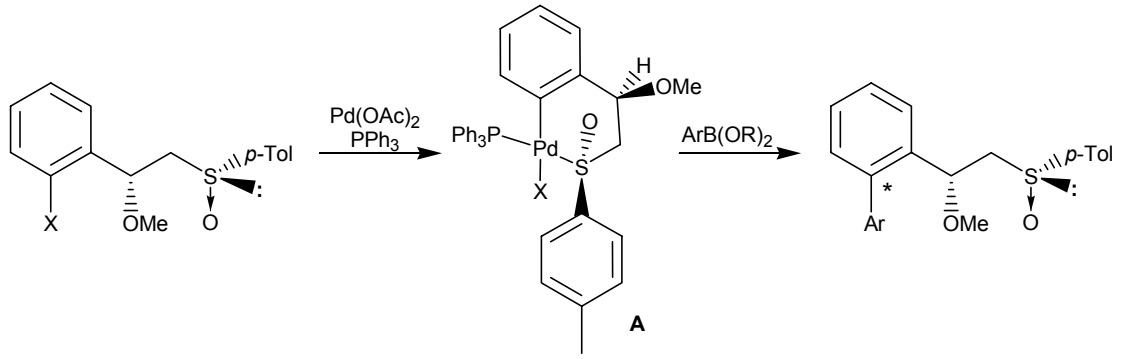


fig. III.30 : Intermédiaire « palladacycle » à 6 membres proposé lors du couplage atropo-diastéréosélectif de Suzuki

L'atropo-diastéréosélectivité des couplages serait alors essentiellement due à la présence du centre stéréogène hydroxylé benzylique par l'intermédiaire d'un état de transition rigide.

III.C.2.1 Structure aux rayons X d'un complexe au palladium

Nous avons alors essayé d'obtenir des monocristaux du palladacycle.

Des essais de cristallisation ont été réalisés avec l'énantiomère de l'iodure aromatique porteur du β-méthoxysulfoxyde [1*S*,(S)*S*]-**II-63** possédant un méthyle en position *ortho* de l'iode. Dans ce but, le composé [1*S*,(S)*S*]-**II-63** a été mis en présence de $Pd(OAc)_2$ et de PPh_3 dans le toluène au reflux puis le mélange est refroidi à température ambiante pour obtenir des cristaux. *Buchwald* avait fait de même pour cristalliser un intermédiaire palladé avec un ligand dérivé du phénanthrène.[26]

Nous n'avons malheureusement pas obtenu de cristaux dans le toluène même à basse température. Par contre, après élimination de la triphénylphosphine en excès, évaporation du solvant et redissolution dans le dioxanne en présence d'une goutte de chloroforme suivi de l'addition et de la diffusion d'hexane, nous avons obtenu des cristaux jaunes d'un complexe au palladium **III-43**.

Le complexe obtenu est en fait un complexe binucléaire du palladium et nous pouvons également remarquer la présence de molécules de chloroforme dans le cristal (cf. *fig. III.31*).

[26] Yin, J.; Rainka, M. P.; Zhang, X. X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1162.

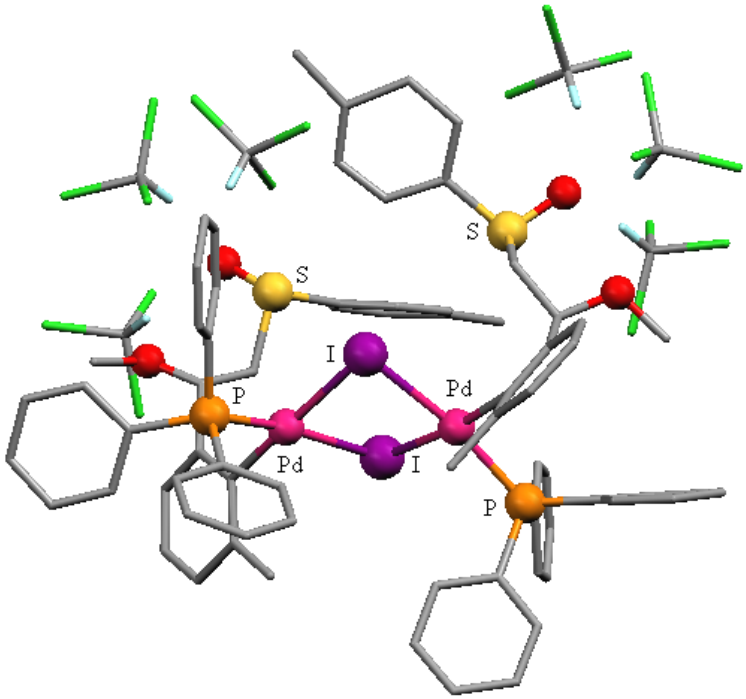


fig. III.31 : Rayon X du dimère ***III-43***

Pour plus de clarté, ce dimère est ensuite présenté sous différents axes (cf. *fig. III.32*, *fig. III.33* et *fig. III.34*).

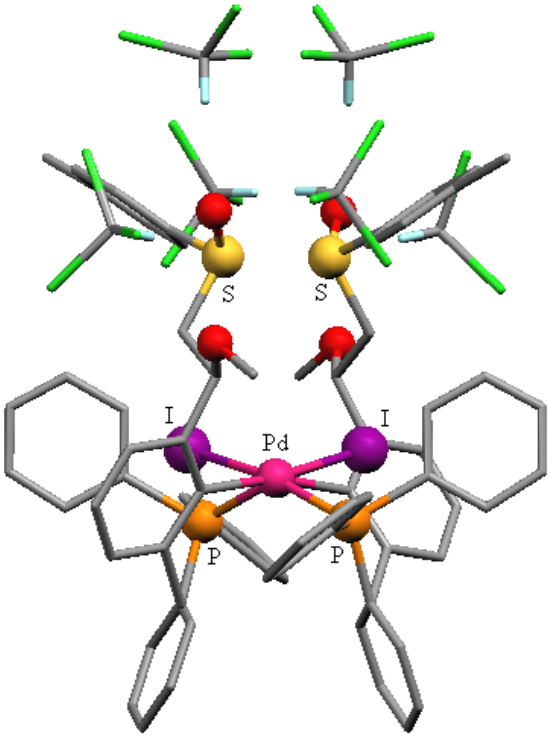


fig. III.32 : Projection du dimère ***III-43*** *selon l'axe formé par les deux atomes de palladium*

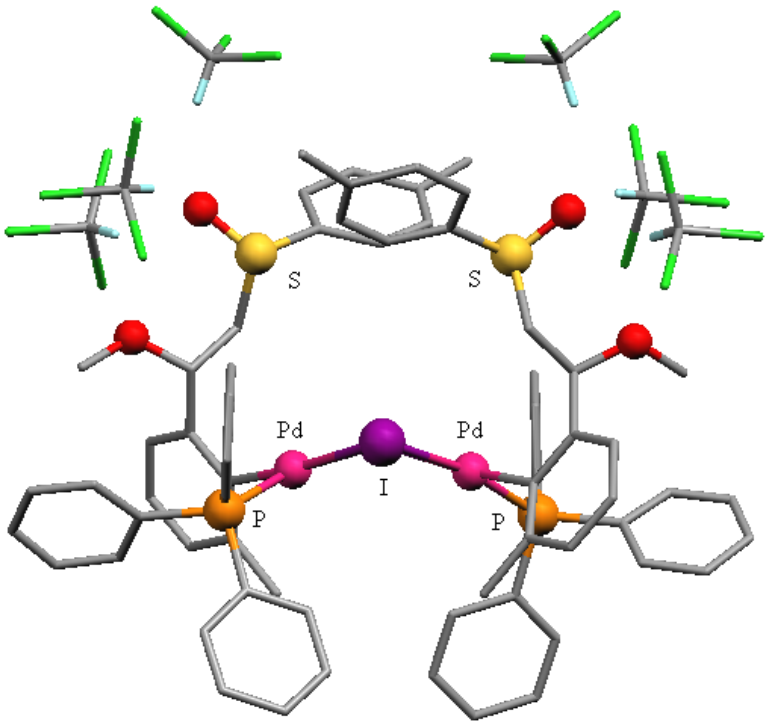


*fig. III.33 : Projection du dimère **III-43** selon l'axe formé par les deux atomes d'iode*

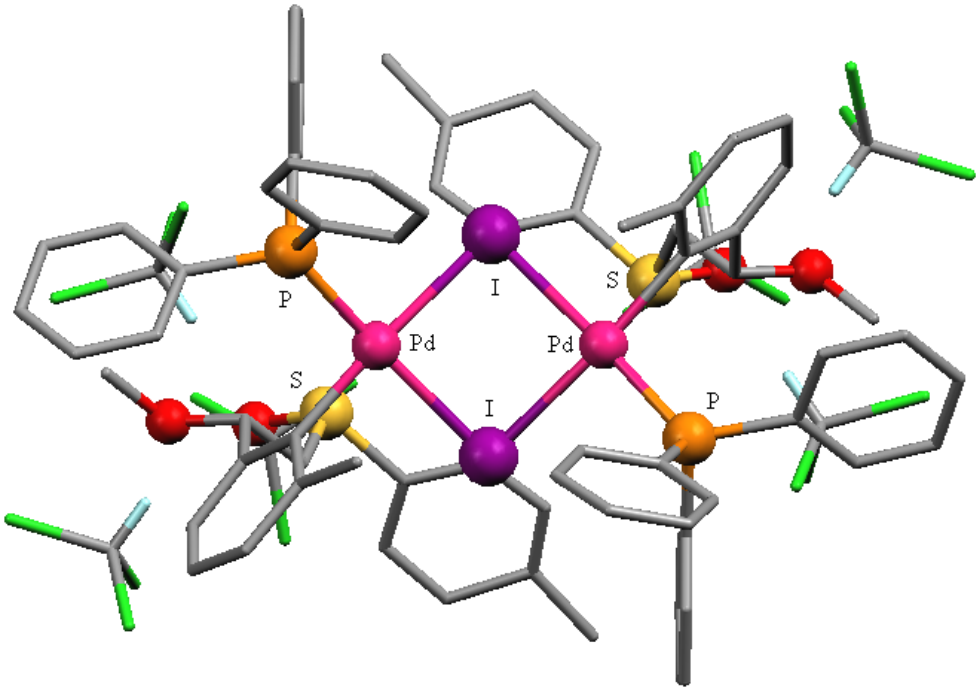


*fig. III.34 : Projection du dimère **III-43** par dessous en se référant à la fig. III.33 ci-dessus*

Finalement, nous avons représenté uniquement le monomère du complexe **III-43**. Nous avons sur cette dernière représentation également montré les distances entre les oxygènes du groupement β-méthoxysulfoxyde et les atomes d'hydrogènes des molécules de chloroforme voisines (cf. *fig. III.35*).

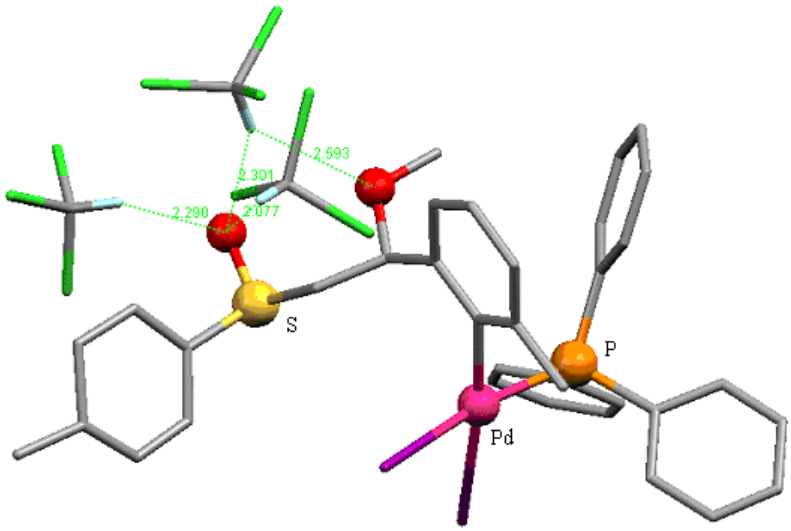


fig. III.35 : Représentation du monomère

Cet intermédiaire a été testé comme source de palladium dans le couplage avec l'ester boronique **II-110** et nous avons obtenu les mêmes résultats en termes de rendement et de r.d. qu'avec le système catalytique classique : $Pd(OAc)_2$, PPh_3 (cf. *fig. III.36*).

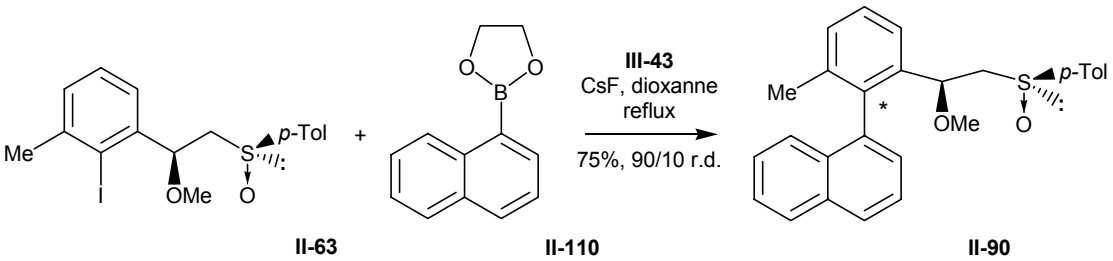


*fig. III.36 : Couplage avec le dimère au palladium **III-43***

Il est dommage que l'on n'ait pas réussi à cristalliser l'intermédiaire « palladacycle » **A** (cf. *fig. III.30* page 146) que nous proposions. La présence du chloroforme au sein de la structure cristalline est sûrement à l'origine de la formation et de la cristallisation du dimère **III-43**. Cependant, dans le dioxanne, il se peut que l'intermédiaire « palladacycle » **A** soit favorisé. L'intermédiaire **III-43** n'est donc pas en désaccord avec l'intervention du « palladacycle » **A** dans le cycle catalytique du couplage de Suzuki. Nous pouvons également rapprocher ces observations du mécanisme de la 1,3-diacétoxylation proposé par *Bäckvall* où le dimère **III-39**, moins réactif, est en équilibre avec la forme **III-38** où le sulfoxyde ligandé au palladium inhibe la formation de ce dernier en solution (cf. *fig. III.26*).[22]

III.C.2.2 Données mécanistiques permettant d'expliquer les configurations absolues des axes biaryliques formés

Dans la représentation du « palladacycle », nous devons tenir compte de la structure plan carrée du palladium préalablement lié au cycle aromatique lors de l'addition oxydante.

Nous aboutissons par conséquent à la formation d'un intermédiaire de conformation « bateau ». Parmi les deux formes bateau possibles, l'une est défavorisée par la présence des deux noyaux aromatiques et de l'hydroxyle protégé (OMe) sur la même face. Nous proposons donc l'intermédiaire **III-44** dans le cycle catalytique (cf. *fig. III.37*).

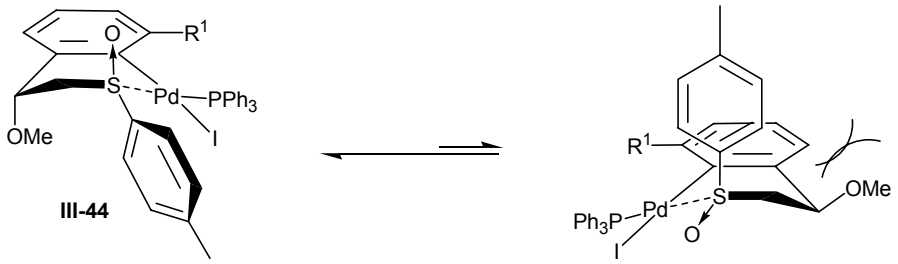


fig. III.37 : Intermédiaires réactionnels

Pour plus de clarté, lors de l'approche d'un dérivé boronate (provenant d'un acide ou d'un ester boronique), nous avons opté pour une autre représentation de l'intermédiaire réactionnel. Nous avons mis le cycle aromatique qui portait l'halogène dans le plan puis le β-méthoxysulfoxyde sur la droite. Cette représentation permettra de mieux rendre compte lors de l'approche du boronate des interactions non liantes avec le méthoxy en position benzylique qui se retrouve ainsi vers l'avant (cf. *fig. III.38*).

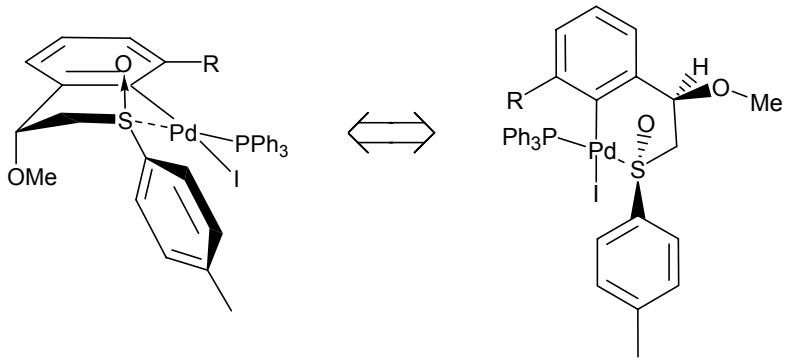


*fig. III.38 : Différentes représentations de l'intermédiaire **III-44***

III.C.2.2.1 Etude mécanistique du couplage avec les halogénures aromatiques non substitués en ortho' de l'halogène

A partir du palladacycle **III-45** l'approche du naphtylboronate se fera par l'arrière (voie B), le substituant R^2 du naphtyl pointant vers l'arrière afin d'éviter les interactions non liantes avec le groupement méthoxy du β-méthoxysulfoxyde. Cette approche conduit préférentiellement à

l'intermédiaire **III-46a** avec le substituant R^2 vers l'arrière. De cette façon les interactions de type π entre le *p*-tolyle et le naphtyle devraient stabiliser cet intermédiaire après la transmétallation. On obtient ainsi l'atropoisomère majoritaire avec l'axe biarylique de configuration absolue (a*R*) (cf. *fig. III.39*).

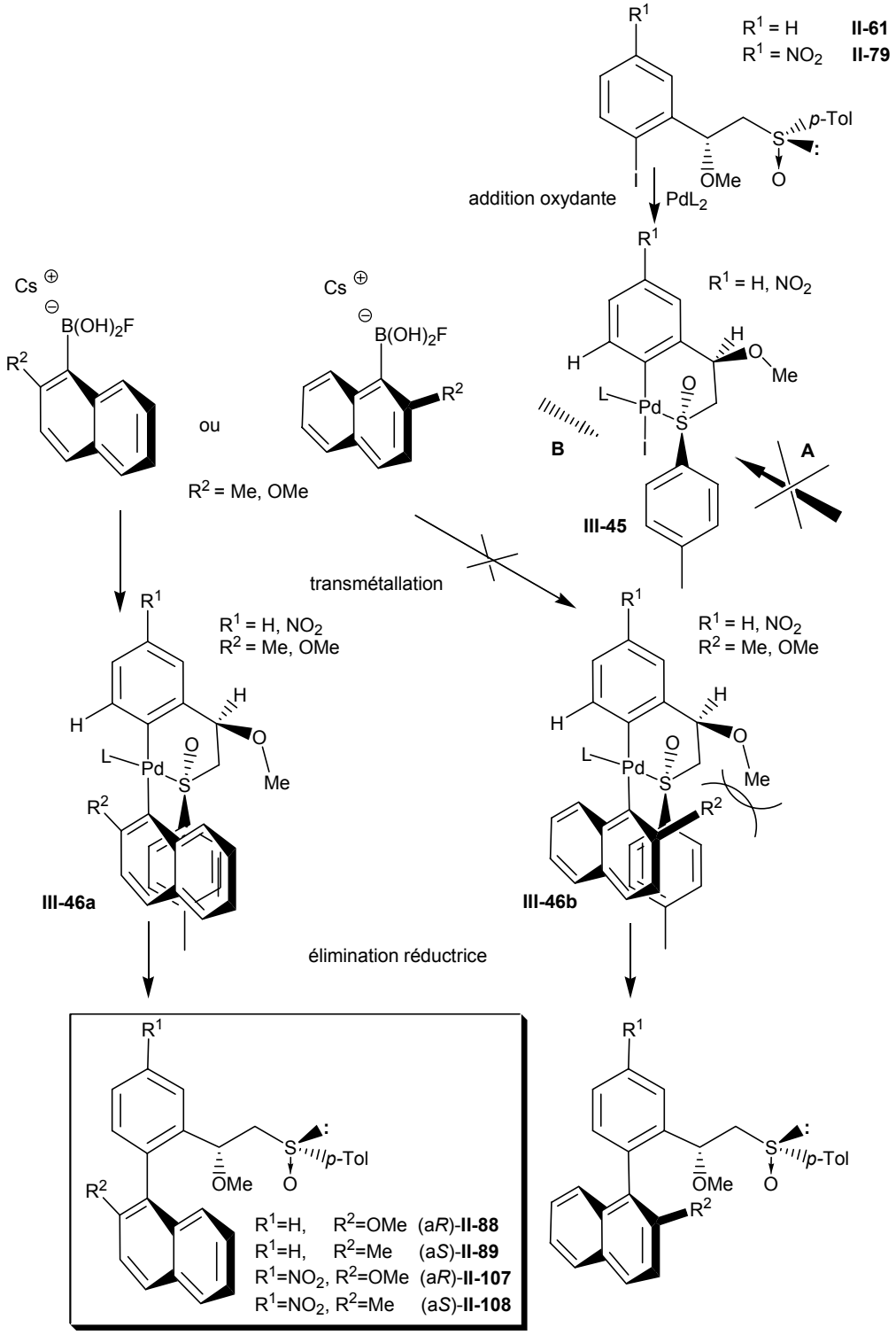


fig. III.39 : Etude mécanistique

III.C.2.2.2 Etude mécanistique du couplage faisant intervenir des halogénures aromatiques di-ortho-substitués

III.C.2.2.2.a Couplage avec un dérivé naphtylboronique

Nous avons choisi d'étudier, dans un premier temps, le couplage entre l'halogénure aromatique **II-63** et l'ester boronique dérivé du naphtalène **II-110** (cf. *fig. III.40*).

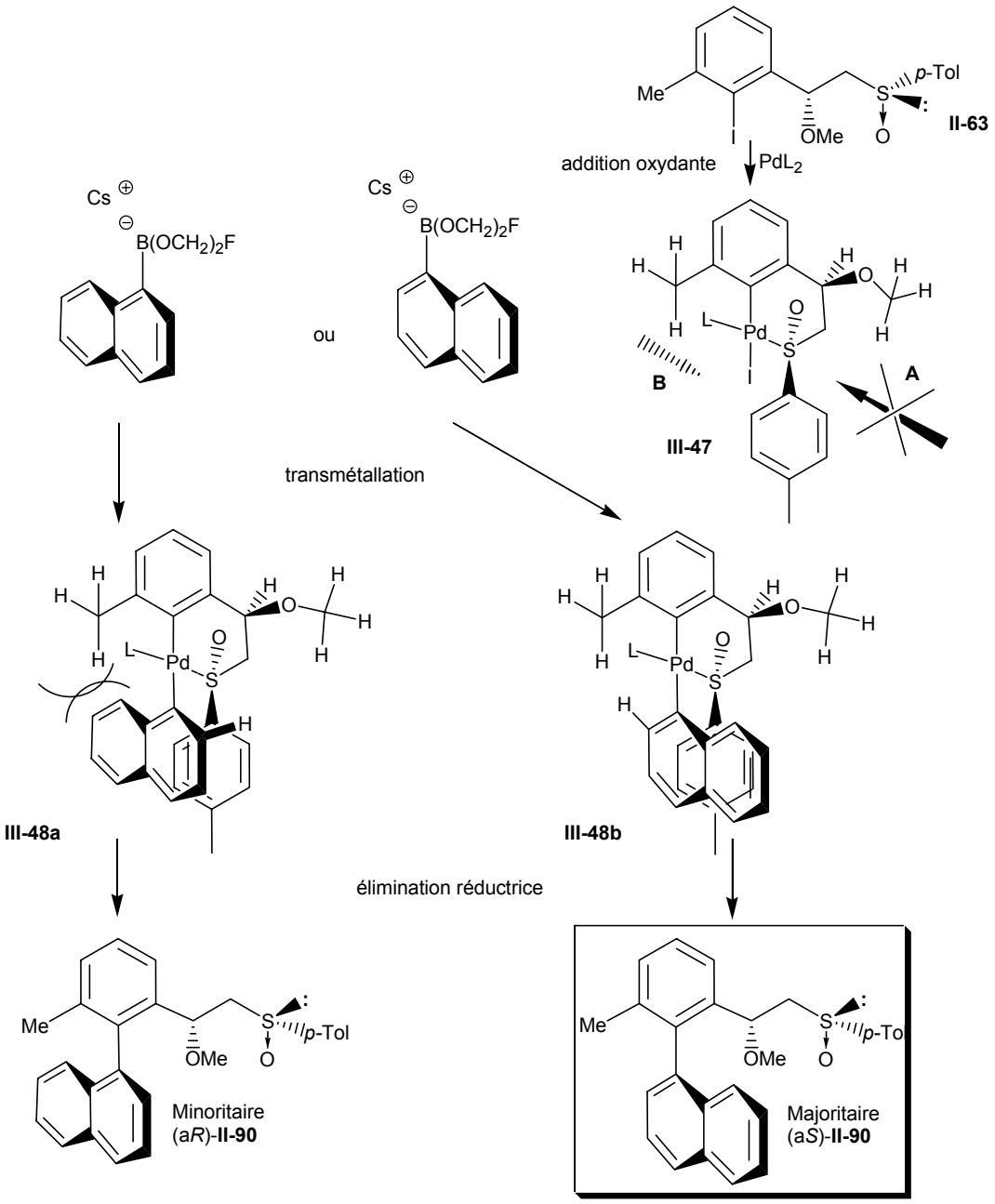


*fig. III.40 : Etude mécanistique pour la formation du biaryle **II-90***

Lors de l'approche par l'arrière du naphtylboronate sur le « palladacycle » **III-47**, le noyau aromatique du naphtyl ne portant pas l'atome de bore pointe vers l'avant afin d'éviter les interactions stériques de celui-ci avec le substituant méthyle de l'iodure aromatique.

On obtient ainsi préférentiellement l'intermédiaire **III-48b** qui conduit lors de l'élimination réductrice à la formation majoritaire de l'atropoisomère **II-90** de configuration absolue (a*S*).

III.C.2.2.2.b Couplage avec un dérivé phényl-boronique

Nous avons ensuite étudié le couplage avec les dérivés phényl-boroniques substitués en *ortho* par un méthyle ou un méthoxy (**II-111** et **II-112** respectivement) (cf. *fig. III.41*).

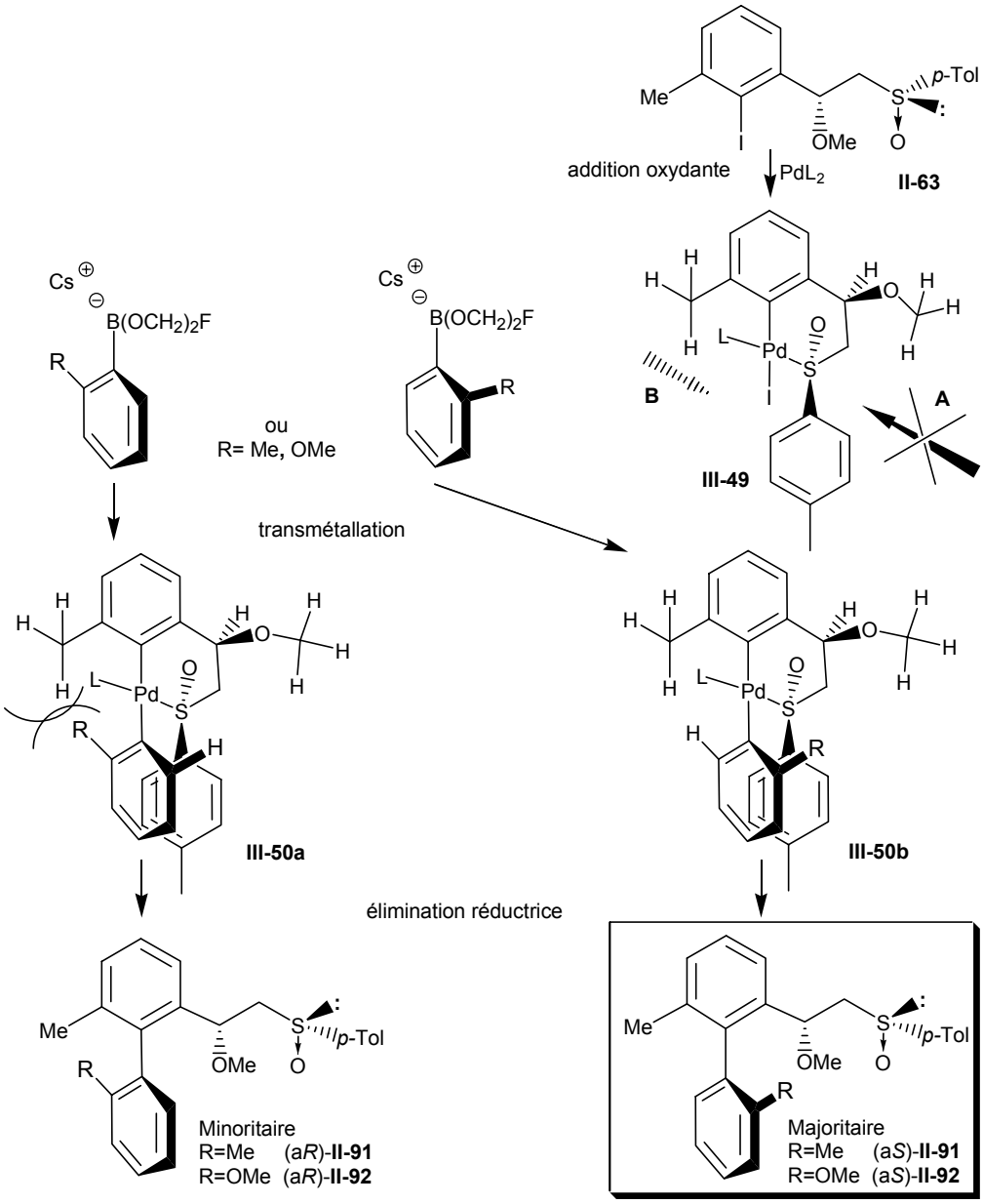


*fig. III.41 : Etude mécanistique pour le couplage entre l'iodure aromatique **II-63** et les ester phénylboroniques **II-111** et **II-112***

D'une façon similaire à la formation du biaryle **II-90,** l'approche du phénylboronate par l'arrière sur le « palladacycle » **III-49** s'effectue de manière à minimiser les interactions non liantes entre le substituant méthyle de l'iodure aromatique et le substituant R (Me ou OMe) du phénylboronate. On obtient ainsi préférentiellement l'intermédiaire **III-50b** qui conduit lors de l'élimination réductrice à la formation majoritaire de l'atropoisomère (**II-91** ou **II-92**) de configuration absolue (a*S*).

Ces considérations mécanistiques sont également valables pour les couplages entre le bromure naphtalénique porteur d'un β-méthoxysulfoxyde **II-78** et les esters boroniques **II-110, II-111** et **II-112**, on obtient ainsi majoritairement les biaryles de configuration absolue (a*S*) (cf. *fig. III.42*).

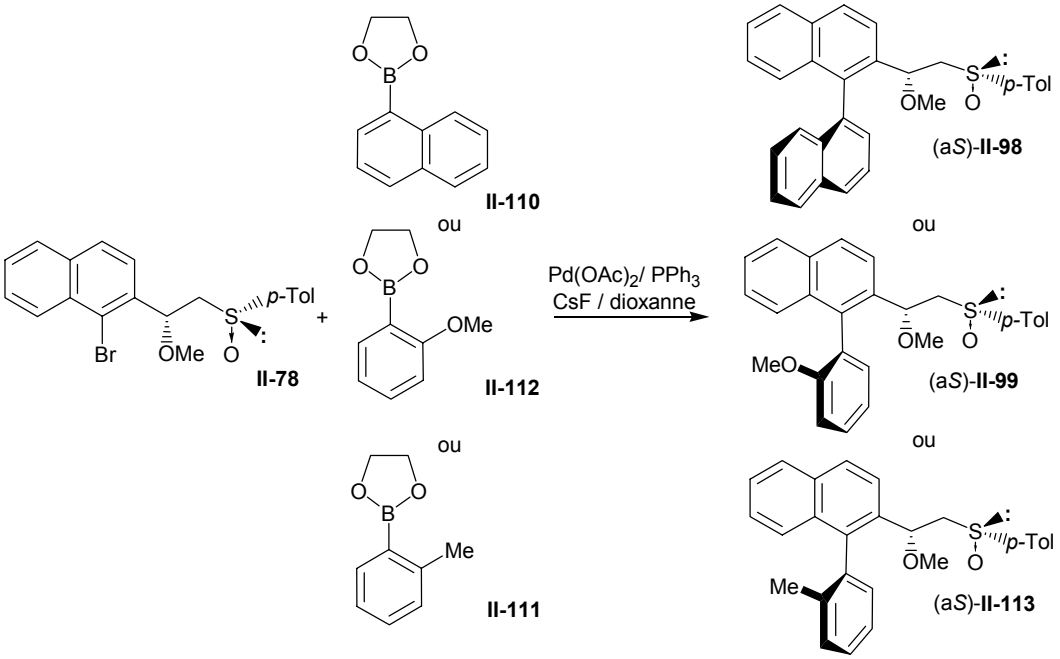


*fig. III.42 : Couplages avec le bromure naphtalénique **II-78***

Elles sont également applicables aux couplages entre l'iodure aromatique **II-64** disubstitué en *ortho* par un groupe méthoxy et par le β-méthoxysulfoxyde, et les esters boroniques **II-110** et **II-111.** On obtient alors les biaryles de configuration absolue (a*R*) majoritairement (cf. *fig. III.43*).

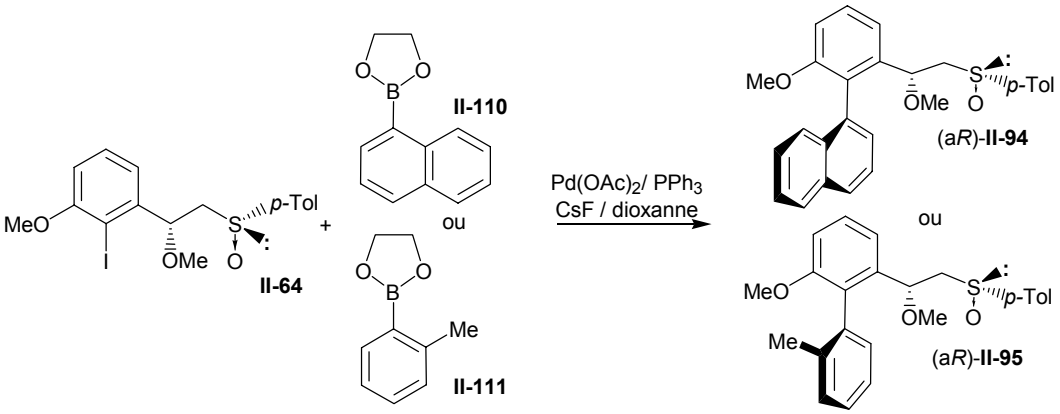


*fig. III.43 : Couplages entre l'iodure aromatique **II-64** et les esters boroniques **II-110** et **II-111***

III.C.2.2.2.c Une exception : le couplage entre le l'iodure aromatique II-64 et l'ester boronique II-112

Ce couplage constitue une exception aux propositions mécanistiques précédemment énoncées. En effet, le biaryle **II-96** est obtenu avec une atroposélectivité inversée. La configuration absolue de l'axe biarylique de l'atropoisomère majoritaire est (a*S*) avec le substituant méthoxy du dérivé boronique vers l'arrière. Ceci a été confirmé par une structure aux rayons X établie dans le cadre de la synthèse de la partie biarylique de la Vancomycine (cf. *chapitre IV*).

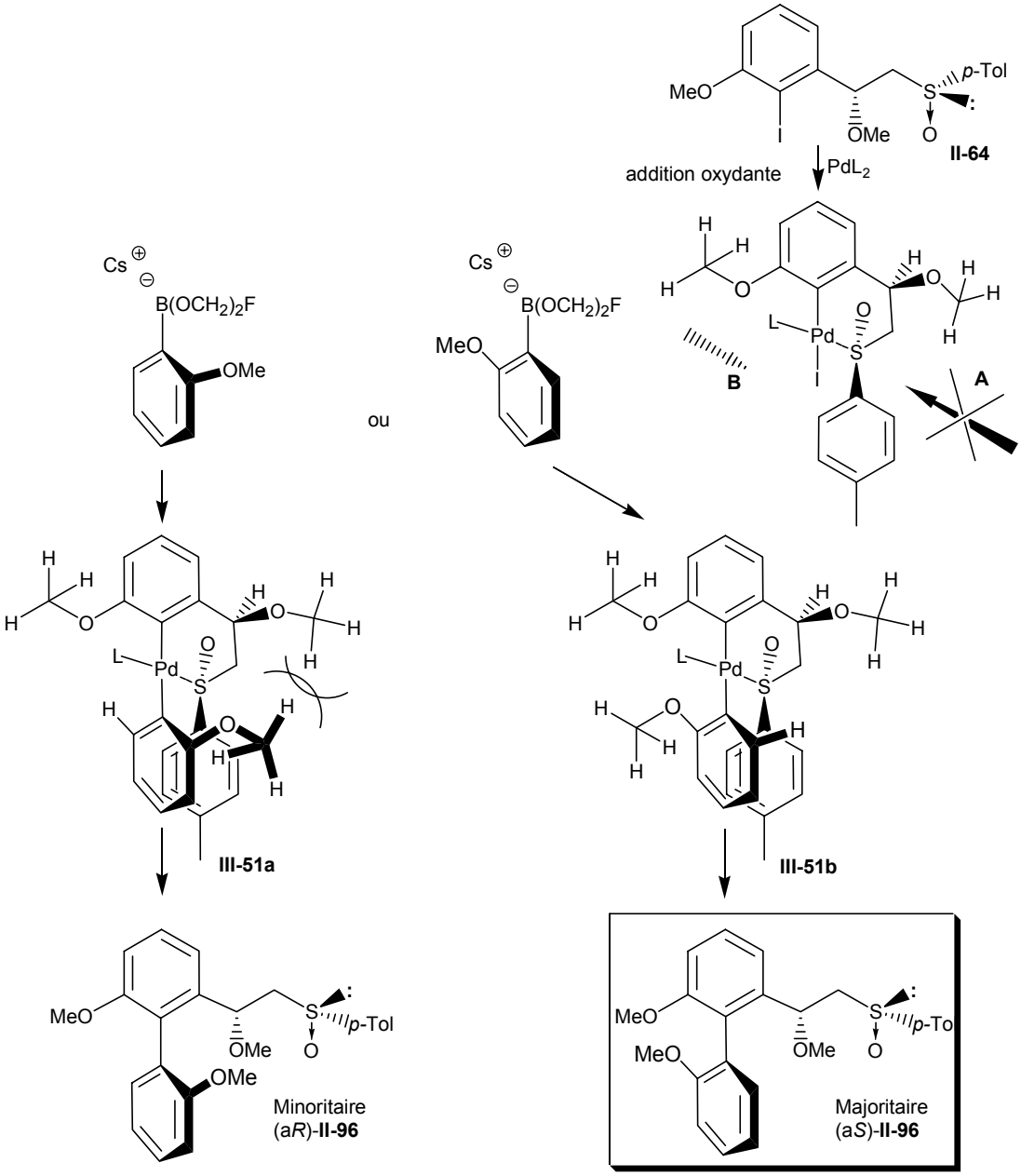


*fig. III.44 : Etude mécanistique pour la formation du biaryle **II-96***

Dans ce cas l'intermédiaire **III-51b** conduisant à l'atropoisomère majoritaire présente des interactions non liantes entre les deux groupements méthoxy. Nous n'avons à ce jour pas d'explication rationnelle à donner pour expliquer cette sélectivité (cf. *fig. III.44*).

I.A.1.1.1.1 - Etude mécanistique du couplage conduisant au biaryle tétra-ortho-substitué

Pour finir, nous nous sommes intéressé au mécanisme de formation du biaryle tétra-*ortho*-substitué **II-114** (cf. *fig. III.45*).

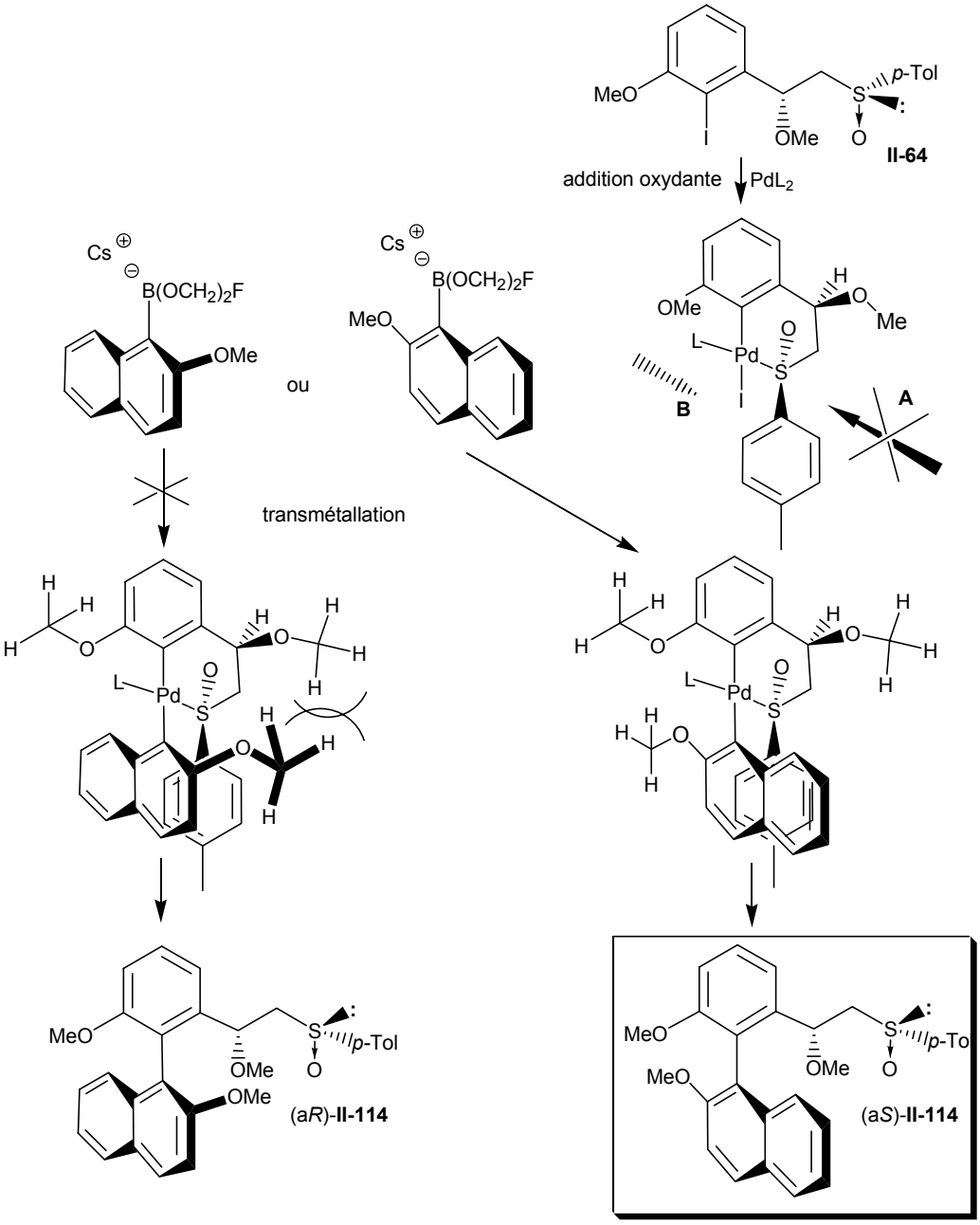


*fig. III.45 : Etude mécanistique pour la formation du biaryle (aS)-**II-114***

Dans ce cas, les interactions non liantes entre le méthoxy naphtylique et le méthoxy du β-méthoxysulfoxyde sont bien plus défavorables que celles entre ce même méthoxy naphtylique et le méthoxy phénylique. Cette sélectivité rejoint celle obtenue précédemment avec également deux substituants méthoxy (cf. *paragraphe III.C.2.2.c*). On obtient ainsi uniquement l'atropoisomère (aS)-**II-114**

III.D Conclusion

Nous nous sommes intéressés dans cette partie à l'étude mécanistique de notre couplage de Suzuki atropo-diastéréosélectif. Afin de déterminer la contribution relative des deux centres stéréogènes carbonés et soufrés, nous avons réalisé divers couplages mettant en jeu des iodures aromatiques porteurs du centre stéréogène hydroxylé benzylique avec en position β divers groupements à la place du sulfoxyde. Nous avons également modifié la fonctionnalité du centre stéréogène benzylique ainsi que sa stéréochimie.

Les résultats de ces différents couplages en terme d'atropo-diastéréosélectivité nous ont permis de proposer l'existence d'un intermédiaire « palladacycle » mettant en évidence une coordination de l'atome de palladium avec le doublet libre du soufre. Nous avons également pu montrer que la sélectivité obtenue lors de la formation du biaryle dépendait essentiellement du centre stéréogène hydroxylé benzylique. Nous avons par ailleurs proposé des modéles permettant d'expliquer le sens des sélectivités obtenues.

Ce travail nous a de plus permis de confirmer le potentiel de cette méthode atroposélective d'obtention de biaryles en synthèse totale. En effet, nous avons à plusieurs reprises modifié le groupement sulfoxyde des biaryles obtenus (désulfuration, réarrangement de Pummerer … *etc.*) sans observer de perte de la chiralité axiale.

Nous allons donc à présent appliquer notre méthode de couplage à la synthèse d'une molécule possédant ce motif : la partie biarylique de la Vancomycine.

Références bibliographiques

1. Arnone, A.; Bravo, P.; Farina, A.; Frigerio, M.; Valdo Meille, S.; Viani, F. *Tetrahedron : Asymmetry* **1995**, *6*, 2695.
2. (a) Beak, P.; Meyers, A. I. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 356.
   (b) Abemann, M. M.; Overmann, L. E., Tran, V. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6959.
   (c) Resnick, S. M.; Torok, D. S.; Gibson, D. T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3546.
   (d) Qabaja, G.; Jones, G. B. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7187.
3. Hirth, U. H.; Spingler, B.; Wirth, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63***,** 7674.
4. Pummerer, R. *Berichte* **1910**, *43*, 1401.
5. (a) Sugihara, H.; Tanikaga, R.; Kaji, A. *Synthesis* **1978**, 881.
   (b) Tanikaga, R.; Yabuki, Y.; Ono, N.; Kaji, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 2257.
6. (a) Arroyo-Gomez, Y.; Rodriguez-Amo, J. F.; Santos-Garcia, M.; Sanz-Tejedor, M.A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 789.
   (b) Abrate, F.; Bravo, P.; Frigerio, M.; Viani, F.; Zanda, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **1996**, *7*, 581.
7. (a) Bravo, P.; Capelli, S.; Crucianelli, M.; Guidetti, M.; Markovsky, A. L.; Meille, S. V.; Soloshonok, V. A.; Sorochinsky, A. E.; Viani, F.; Zanda, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3025.
   (b) Arnone, A.; Bravo, P.; Capelli, S.; Fronza, G.; Meille, S. V.; Zanda, M.; Cavicchio, G.; Crucianelli, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3375
8. Bravo, P.; Frigerio, M.; Resnati, G. *J.* Org. *Chem.* **1990**, *55*, 4216.
9. [0]Chaudhary, S. K; Hernandez, O. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 95.
10. Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.
11. Petitou, M.; Duchaussoy, P.; Choay, J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1389.
12. Hugues, D. L. *Org. React.* **1991**, *42*, 335.
13. Bayley, H.; Standring, D. N.; Knowles, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3633.
14. (a) Pine, S. H.; Sánchez, B. L. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 829.
    (b) Brunet, E.; Gallego, M. T.; García Ruano, J. L.; Alcudia, F. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1423.
15. Classon, B.; Liu, Z.; Samuelson, B. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6129.
16. Appel, R.; Geisler, K. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *112*, 61.
17. (a) Carreño, M. C.; Garcia Ruano, J. L.; Martin, A. M.; Pedregal, C.; Rodriguez, J.M.; Rubio, A.; Sanchez, J.; Solladié, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2120.
    (b) Solladié-Cavallo, A.; Suffert, J.; Adib, A.; Solladié, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *46*, 6649.
18. Satoh, T.; Hanaki, N.; Kuramochi, Y.; Inoue, Y.; Hosoya, K.; Sakai, K. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2533.
19. Bravo, P.; Cavicchio, G.; Crucianelli, M.; Poggiali, A. Zanda, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **1997**, *8*, 2811.
20. (a) Bennett, M. J.; Cotton, F. A.; Weaver, D. L.; Williams, R. J.; Watson, W. H. *Acta Crystallogr.* **1967**, *23*, 788.
    (b) Wayland, B. B.; Schramm, R. F. *Inorg. Chem.* **1969**, *8*, 971.
21. (a) Ramey, K. C.; Statton, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4387.
    (b) Powell, J. *J. Chem. Soc. A* **1971**, 2233.
22. Grennberg, H.; Gogoll, A.; Bäckvall, J. - E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5808.
23. Bäckvall, J. E.; Gogoll, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2243.
24. Hiroi, K.; Suzuki, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6499.

25. (a) Garcia-Ruano, J. L.; González, A. M.; López-Solera, I., Masaguer, J. R.; Navarro-Ranninger, C.; Raithby, P. R.; Rodríguez, J. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1351.
(b) Garcia-Ruano, J. L.; González, A. M.; Bárcena, A. I.; Camazòn, M. J.; Navarro-Ranninger, C. *Tetrahedron : Asymmetry* **1996**, *7*, 139.

26. Yin, J.; Rainka, M. P.; Zhang, X. X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1162.

Chapitre IV - Synthèse de la partie biarylique de la Vancomycine par couplage atropo-diastéréosélectif de Suzuki

IV.A Introduction

Depuis très longtemps, l'homme et les bactéries cohabitent avec des rôles et des intentions différentes qui vont de la symbiose harmonieuse à une guerre meurtrière l'un envers l'autre. Le genre humain a ainsi à faire face à des infections bactériennes sérieuses et la découverte de la Pénicilline (cf. *fig. IV.1*) et son développement en tant qu'agent antimicrobien durant la deuxième guerre mondiale a marqué une victoire significative de l'homme. Cette conquête a été le précurseur d'une nouvelle ère de la médecine.[1]

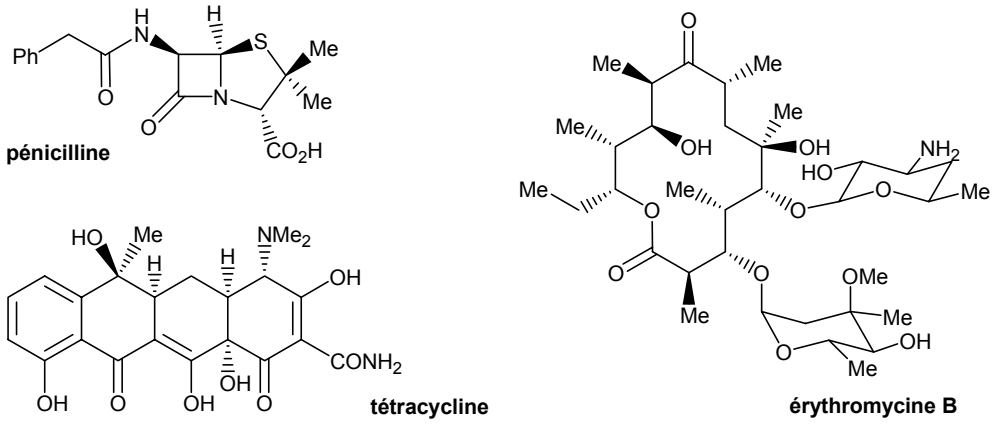


fig. IV.1 : Exemples d'antibiotiques classiques : pénicilline, érythromycine B et tétracycline

L'un des ennemis bactériens les plus coriaces aujourd'hui est le *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*, cf. *fig. IV.2*) car cette espèce échappe à un grand nombre d'antibiotiques classiques[2] tels que la pénicilline, l'érythromycine B et la tétracycline (cf. *fig. IV.1*).[3]

---

1 (a) Flynn, E. H.; McCormick, M. H.; Stamper, M. C.; DeValeria, H.; Godzeski, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4594.
(b) Newton, G. G. F.; Abraham, E. P. *Biochem. J.* **1954**, *58*, 103.
(c) Jensen, S. E.; Westlake, D. W. S.; Bowers, R. J.; Wolfe, S. *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 1351.
(d) Donowitz, G. R.; Mandell, G. L. *N. Engl. J. Med.* **1988**, *318*, 419.
(e) Parry, M. F. *Med. Clin. North Am.* **1987**, *71*, 1093.

2 Levy Antimicrobial *Resistance: A Crisis in Health Care in Advances in Experimental Medicine and Biology*, Jungkind, D. L.; Mortensen, J. E.; Fraimow, H. S.; Calandra, G. B., Plenum, New York, **1995**, pp. 1.

3 (a) Wiley, P. F.; Gerzon, K.; Flynn, E. H.; Sigal Jr., M. V.; Weaver, O.; Quarck, U. C.; Chauvette, R. R.; Monahan, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 6062.

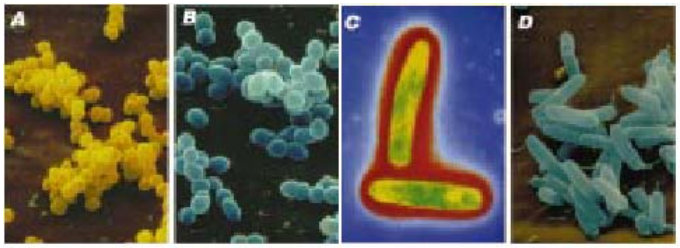


fig. IV.2 : Cultures de S. aureus (A), E. faecalis (B), M. tuberculosis (C), and P. aeruginosa (D).

Fort heureusement, une voie de défense est apparue contre cette menace avec la découverte d'un nouvel antibiotique au milieu des années 50 : la Vancomycine (cf. *fig. IV.3*).[4]

fig. IV.3 : Structure de la Vancomycine

Dans ce chapitre nous décrirons dans un premier temps les propriétés biologiques de la Vancomycine, nous détaillerons ensuite les synthèses de la partie biarylique de la Vancomycine qui ont été publiées. Finalement nous exposerons les travaux que nous avons réalisés pour former cette unité biarylique.

(b) Paterson, I.; Mansuri, M. M. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3569.
(c) Smilack, J. D.; Wilson, W. R.; Cockerill III, F. R. *Mayo Clin. Proc.* **1991**, *66*, 1270.
(d) Brittain, D. C. *Med. Clin. North Am.* **1987**, *71*, 1147.

4 McCormick, M. H.; Stark, W. M.; Pittenger, G. E.; Pittenger, R. C.; McGuire, J. M. *Antibiot. Annu.* **1955 - 1956**, 606.

IV.B Découverte et propriétés biologiques de la Vancomycine

IV.B.1.1 Rapide historique de la Vancomycine et des antibiotiques glycopeptidiques

La Vancomycine a été découverte en 1956 par *Eli Lilly* à partir d'une culture d'*Actinomycete Streptomyces Orientalis* qui a ensuite été reclassée comme étant *Amycolatopsis Orientalis*.[4,5] Cette culture de bactéries a été obtenue à partir d'un échantillon de terre de la jungle de Bornéo. Le produit naturel purifié a montré des propriétés létales contre de nombreuses souches de bactéries Gram-positives et a été nommé Vancomycine de l'anglais « to vanquish » qui signifie vaincre.

De par ses caractéristiques antibactériennes fortes et originales, la FDA (U.S. Food and Drug Administration) a rapidement accepté l'utilisation de la Vancomycine, et dès 1958 elle a été utilisée pour des traitements cliniques.

Les premiers essais d'élucidation de la structure de la Vancomycine ont été réalisés sur des études de dégradation. Bien que ces travaux furent considérablement entravés par la complexité et le haut poids moléculaire de cette molécule, un certain nombre de fragments intéressants furent isolés. Ainsi, dans des conditions acides (TFA) la Vancomycine a donné la Vancomycine aglycone **IV-1** et deux carbohydrates : la L-vancosamine **IV-2** et le glucose **IV-3**.[6] Le fait de soumettre la Vancomycine aglycone **IV-1** à des conditions plus drastiques aboutit à la coupure des liaisons peptidiques et à l'isolement de l'acide actinoidinique **IV-4** et de l'acide Vancomycine **IV-5** (cf. *fig. IV.4*).[7]

---

5 Lechevalier, M. P.; Prauser, H.; Labeda, D. P.; Ruan, J.-S. *Int. J. Sys. Bacteriol.* **1986**, *36*, 29.

6 Nagarajan, R.; Schabel, A. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1306.

7 (a) Smith, K. A.; Williams, D. H.; Smith, G. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 2369.
(b) Smith, G. A.; Smith, K. A.; Williams, D. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 2108.
(c) Harris, C. M.; Kibby, J. J.; Fehlner, J. R.; Raabe, A. B.; Barber, T. A.; Harris, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 437.
(d) Jeffs, P. W.; Chan, G.; Mueller, L.; DeBrosse, C.; Webb, L.; Sitrin, R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4272.

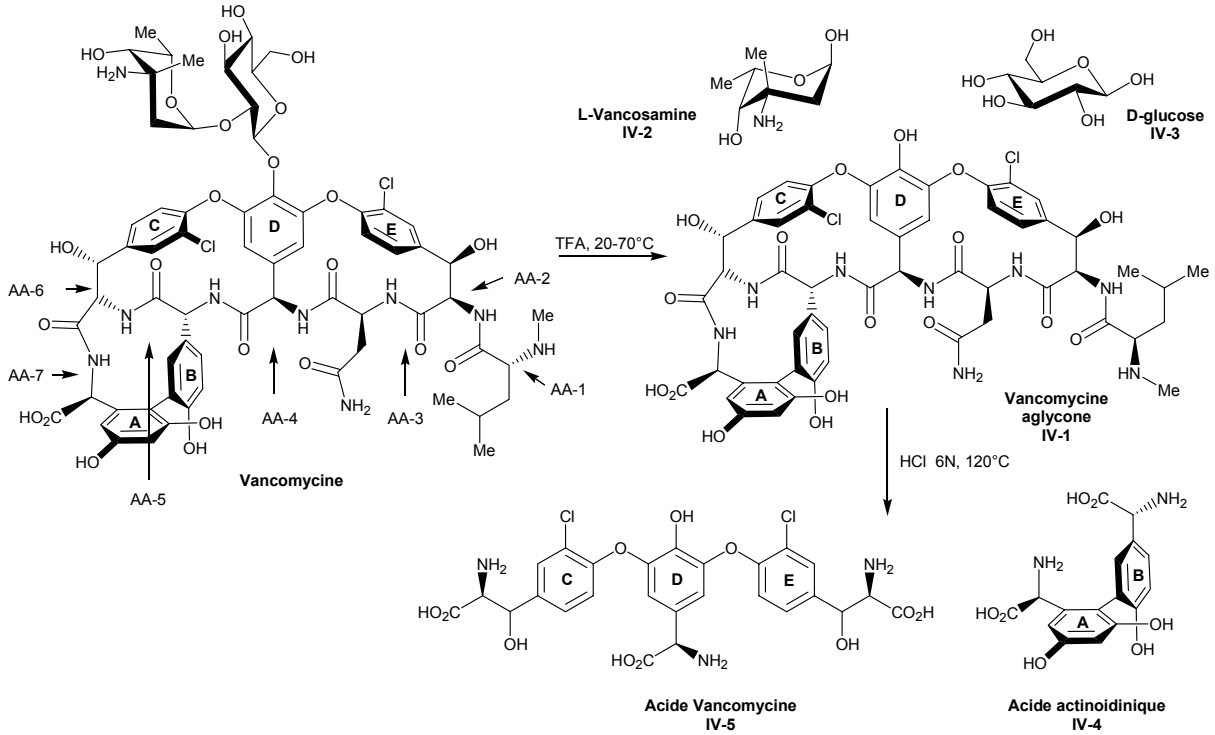


fig. IV.4 : Dégradation acide de la Vancomycine

Des études par spectroscopie RMN[8] et des structures de diffraction par rayons X[9] aboutirent ensuite à l'élucidation totale de la structure de la Vancomycine. Elle est ainsi constituée de 7 acides aminés (AA-1 – AA-7) et de cinq noyaux aromatiques (A – E) (cf. *fig. IV.4*).

Compte tenu de l'efficacité antibiotique de cette molécule, une grande priorité a été apportée à la découverte de nouveaux antibiotiques. Plusieurs centaines de nouveaux produits naturels de structure similaire et bien plus d'analogues semi-synthétiques ont ainsi été découverts (cf. *fig. IV.5*). Cette grande famille de composés forme les antibiotiques glycopeptidiques.[10]

8 Williams, D. H. *Nat. Prod. Rep.* **1996**, *13*, 469.

9 (a) Schäfer, M.; Schneider, T. R.; Sheldrick, G. M. *Structure* **1996**, *4*, 1509.
(b) Loll, P. J.; Bevivino, A. E.; Korty, B. D.; Axelsen, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1516.
(c) Loll, P. J.; Miller, R.; Weeks, C. M.; Axelsen, P. H. *Chem. Biol.* **1998**, *5*, 293.

10 Pour des revues sur les antibiotiques glycopeptidiques voir : (a) *Glycopeptide Antibiotics* Nagarajan, R.; Marcel Dekker, New York, **1994**.
(b) Yao, R. C.; Crandall, L. W. *Drugs Pharm. Sci.* **1994**, *63*, 1.

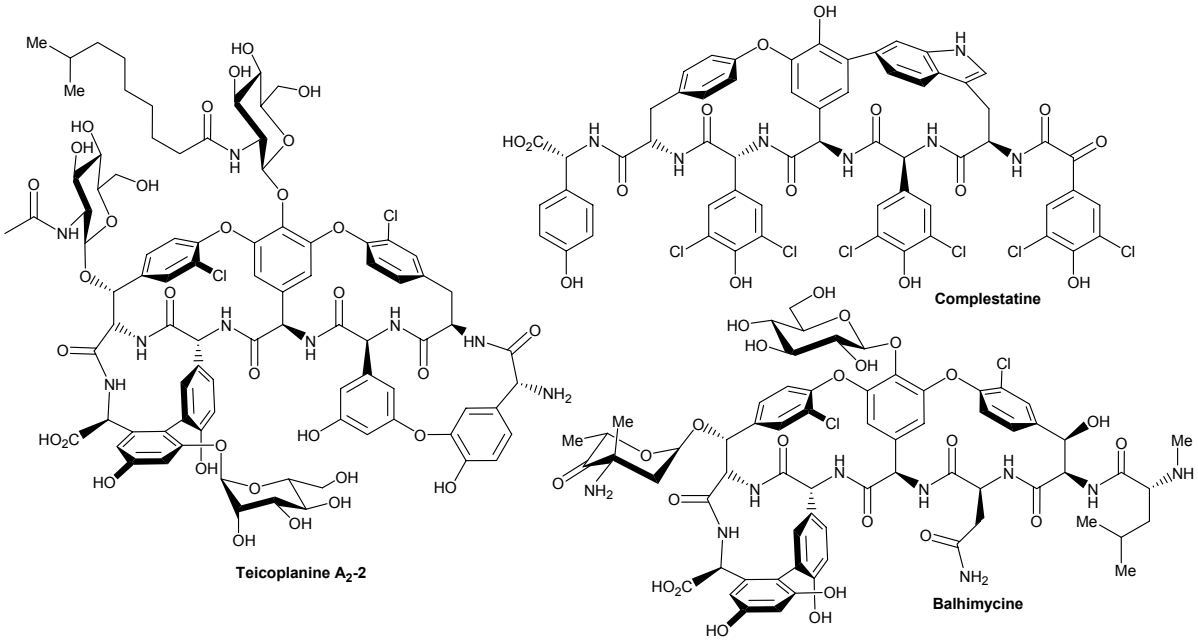


fig. IV.5 : Exemples d'antibiotiques glycopeptidiques naturels

IV.B.1.2 Mode d'action

La liaison de la Vancomycine avec la membrane extérieure de la cellule bactérienne Gram-positive a été déterminée bien avant l'élucidation structurale précise des interactions par spectroscopie RMN et par diffraction des rayons X.[9]

Il est ainsi maintenant clairement prouvé que la Vancomycine diffuse facilement au travers de la membrane peptidoglycane des bactéries Gram-positive et qu'elle atteint l'espace périplastique où la polymérisation du peptidoglycane prend place. Elle se lie alors réversiblement avec le fragment tripeptidique L-Lys-D-Ala-D-Ala du monomère, cette liaison forte étant une conséquence de cinq liaisons hydrogènes bien définies (cf. *fig. IV.6*).[8,9]

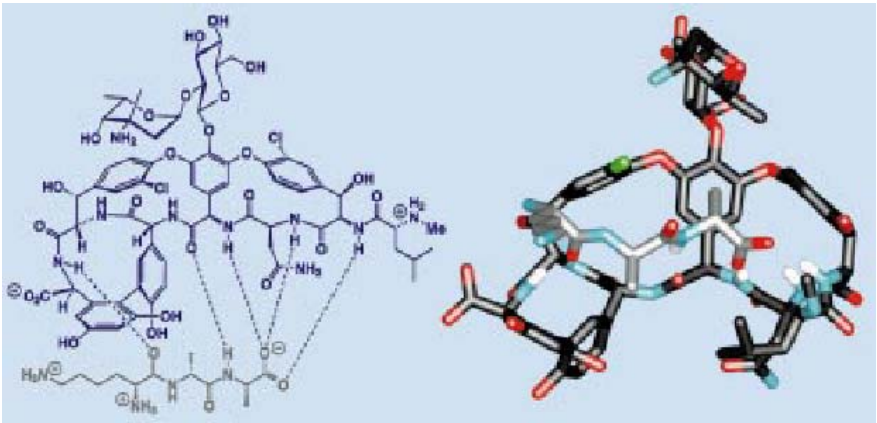


fig. IV.6 : Les liaisons hydrogènes entre la Vancomycine et le tripeptide L-Lys-D-Ala-D-Ala

Cette interaction non-covalente réversible inhibe la transglycosidation ainsi que la transpeptidation, ce qui a pour conséquence la désagrégation du peptidoglycane par déplacement de l'équilibre dynamique vers le désassemblage de la membrane. Ceci aboutit à une mort de la bactérie par lyse de la cellule (cf. *fig. IV.7*).

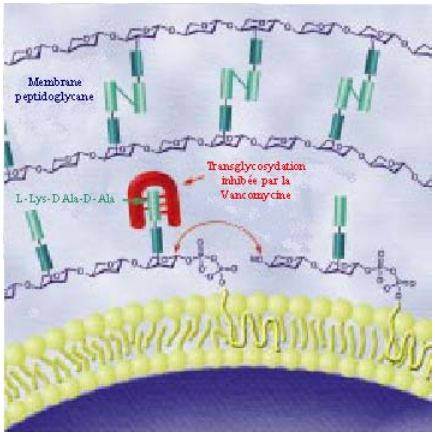


fig. IV.7 : Mécanisme d'action des antibiotiques glycopeptidiques

La Vancomycine est devenue un antibiotique indispensable, très largement utilisé pour le traitement des infections sévères à staphylocoques.

La Vancomycine est devenue de plus en plus populaire à mesure que sa pureté augmentait, et par voie de conséquence, que les effets secondaires s'amenuisaient. En 1997, le chiffre d'affaires de la Vancomycine s'élevait à 417 millions USD.[11]

Mais ceci est également dû au fait de l'augmentation des résistances bactériennes vis-à-vis des autres antibiotiques. En effet, alors que nous venons de rentrer dans le 21^{éme} siècle, il y a des signes clairs et persistants que la victoire contre les bactéries n'est certainement pas totale. Les batailles constantes par des antibiotiques résultent dans l'émergence de souches résistantes qui ont rendu certains antibiotiques inefficaces avec le temps. La guerre contre les infections bactériennes sera donc encore longue.

Par ailleurs, même la famille des antibiotiques glycopeptidiques est actuellement confrontée à des souches résistantes. En 1988, les premières souches résistantes à la Vancomycine furent *Enterococci*.[12] En 1997, les premiers signes de résistance de *S. aureus* (cf. *fig. IV.2*) vis-à-vis de la Vancomycine ont été détectés chez des patients dans trois régions différentes du globe.[13] Etant donné que la Vancomycine était le seul antibiotique actif connu contre cette souche bactérienne, les autorités sanitaires de par le

[11] *Med Ad News* **1998**, *17*, 18.
[12] (a) Leclercq, R.; Derlot, E.; Duval, J.; Courvalin, P. *N. Engl. J. Med.* **1988**, *319*, 157.
(b) Uttley, A. H. C.; Collins, C. H.; Naidoo, J.; George, R. C. *Lancet* **1988**, *1*, 57.
Pour des revues sur les résistances face aux glycopeptides voir : (c) Woodford, N.; Johnson, A. P.; Morrison, D.; Speller, D. C. E. *Clin. Microbiol. Rev.* **1995**, *8*, 585.
(d) Murray, B. E. *Am. J. Med.* **1997**, *102*, 284.
[13] (a) Hiramatsu, K. *Drug Resist. Updates* **1998**, *1*, 135.
(b) Levy, S. B. *Sci. Am.* **1998**, *3*, 46.

monde ont tiré la sirène d'alarme. Les bactéries résistantes n'ont toutefois eu de cesse de se multiplier : *Enterococcus faecalis*, *Mycobacterium tuberculosis*, et *Pseudomonas aeruginosa* (cf. B, C et D respectivement *fig. IV.2*).[14]

IV.C Références bibliographiques sur la synthèse de la Vancomycine

IV.C.1 Généralités sur la synthèse de la Vancomycine

La reconnaissance de l'importance croissante des antibiotiques glycopeptidiques en tant que famille d'antibiotiques unique, l'élucidation de leur structure, leur fascinant mécanisme d'action ainsi que l'émergence de souches bactériennes résistantes ont été autant de facteurs qui les ont rendu très intéressantes en tant que cible de synthèse.

La Vancomycine possède une structure complexe d'un point de vue synthétique, elle contient de nombreux motifs qui sont autant de défis pour le chimiste organicien :

- Les acides aminés qui composent les antibiotiques glycopeptidiques sont intéressants de par leur sensibilité, leur originale stéréochimie et les groupes fonctionnels qu'ils contiennent. Ainsi les aryles glycines (AA-4, AA-5 et AA-7) sont facilement racémisables dans des conditions basiques. De plus, les deux β-hydroxytyrosines qui possèdent deux centres stéréogènes, la première (AA-2) est de configuration *anti*-(*R*,*R*) et la deuxième (AA-6) de configuration *syn*-(*S*,*R*) (cf *fig. IV.8*).

- Comme leur nom le suggère, les antibiotiques glycopeptidiques possèdent également des unités « sucres » (de la L-vancosamine et du D-glucose **IV-3** dans le cas de la Vancomycine) liées au reste de la molécule par des liaisons glycosidiques avec un phénol ou un alcool secondaire. Ces groupements jouent un rôle important car ils favorisent la dimérisation et contribuent à la solubilité de la molécule (cf *fig. IV.8*).

[14] Mitscher, L. A.; Baker, W. R. *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 365.

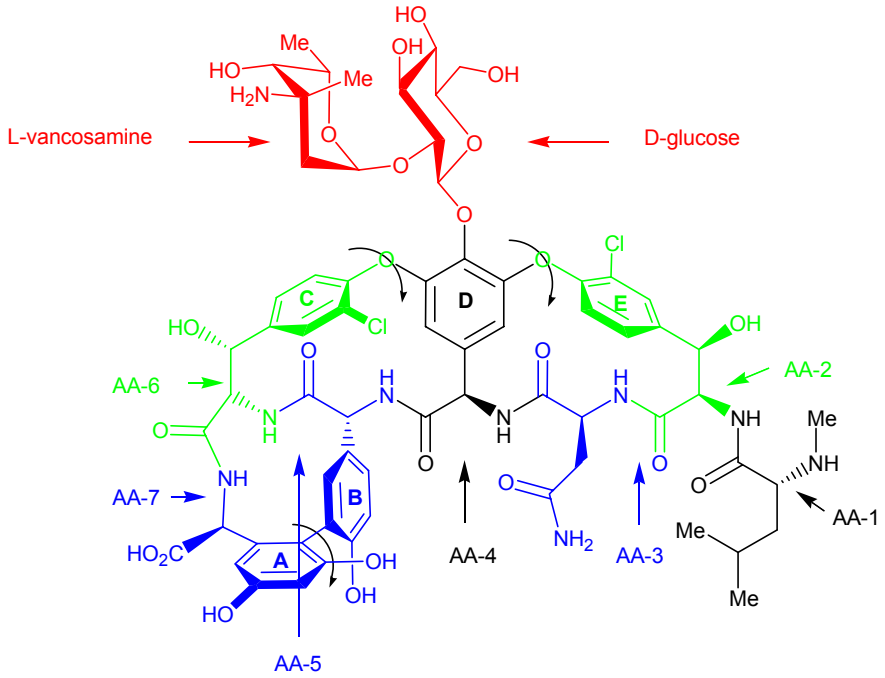


fig. IV.8 : Détails structurels et phénomène d'atropoisomérisme de la Vancomycine

- La Vancomycine possède en plus une structure architecturale bien définie qui repose sur la formation de plusieurs macrocycles. Ces macrocycles contiennent chacun plusieurs cycles aromatiques permettant de les nommer : C-O-D, D-O-E et AB (cf *fig. IV.8*).

- Enfin, la présence des substituants sur les noyaux aromatiques ainsi que la nature figée des macrocycles sont responsables de l'existence de trois sites d'atropoisomérisme dans chacun des cycles. Les deux premiers sont ainsi formés des deux éthers bisaryliques (C-O-D et D-O-E) et le dernier contient le système biarylique (AB). Il est intéressant de noter que pour tous les antibiotiques glycopeptidiques naturels possédant ce motif, le biaryle (AB) existe uniquement sous la forme P = (a*S*) (cf *fig. IV.8*).

La complexité de la structure a fait que les premiers résultats arrivèrent lentement. Mais les efforts furent couronnés de succès et aboutirent au développement de nouvelles méthodologies de synthèse, à la formation de nombreux analogues et finalement aux synthèses totales de la Vancomycine aglycone **IV-1** et de la Vancomycine.[1,15]

IV.C.2 Synthèse de la partie biarylique de la Vancomycine et de dérivés

Dans ce paragraphe, je détaillerai uniquement les synthèses non racémiques de l'unité biarylique, c'est-à-dire celles avec contrôle de la chiralité axiale.

[15] Nicolaou, K. C.; Boddy, C. N. C.; Bräse, S.; Winssinger, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2096.

IV.C.2.1 Etude d'*Evans*

Le groupe d'*Evans* s'est inspiré de la voie biosynthétique[16] proposée qui passe par un couplage oxydatif entre les deux cycles aromatiques déjà inclus dans le cycle ouvert. Cette voie de synthèse rend le couplage plus facile car il devient intramoléculaire.

Sur ce concept, il s'est intéressé à la cyclisation d'un modèle d'étude **IV-6** qui possède un oxygène supplémentaire, en position *para* de l'axe biarylique, nécessaire pour activer le couplage. De nombreux oxydants ont alors été testés ($Tl(TFA)_3$, $FeCl_3$, $VOCl_3$, CoF_3 … *etc*) sans succès. Seule l'utilisation de VOF_3 dans l'acide trifluoroacétique suivi de l'addition de zinc(0) a permis d'obtenir l'atropoisomère (a*R*)-**IV-7** seul et avec de bons rendements. Cet atropoisomère possède malheureusement la mauvaise configuration absolue de l'axe biarylique. Une étude d'atropo-isomérisation par chauffage a alors été réalisée mais l'atropoisomère non-naturel reste majoritaire (cf. *fig. IV.9*).[17]

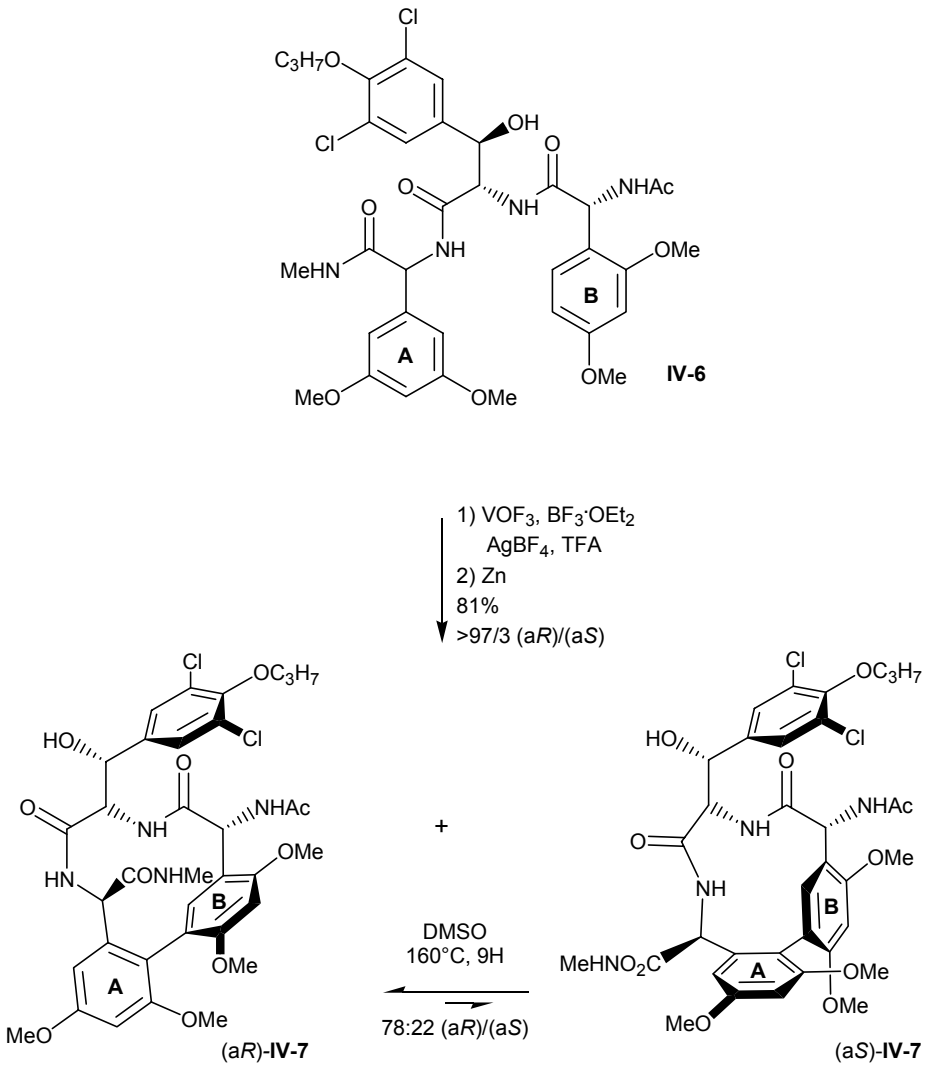


fig. IV.9 : Première étude préliminaire d'Evans

[16] (a) Hammond, S. J.; Williamson, M. P.; Williams, D. H.; Boeck, L. D.; Marconi, G. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 344.
(b) Hammond, S. J.; Williams, D. H.; Nielsen, R. V. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 116.

Evans a attribué cet effet à la présence du groupement hydroxylé supplémentaire du cycle aomatique B et il a donc modifié son modèle d'étude de manière à pouvoir ôter ce groupement avant l'isomérisation. Le couplage du composé **IV-8** donne le biaryle avec un bon rendement de 58% (plus 6% de produit déprotégé) et uniquement l'atropoisomère ayant la mauvaise configuration absolue de l'axe biarylique : (a*R*)-**IV-9** (cf. *fig. IV.10*).[17]

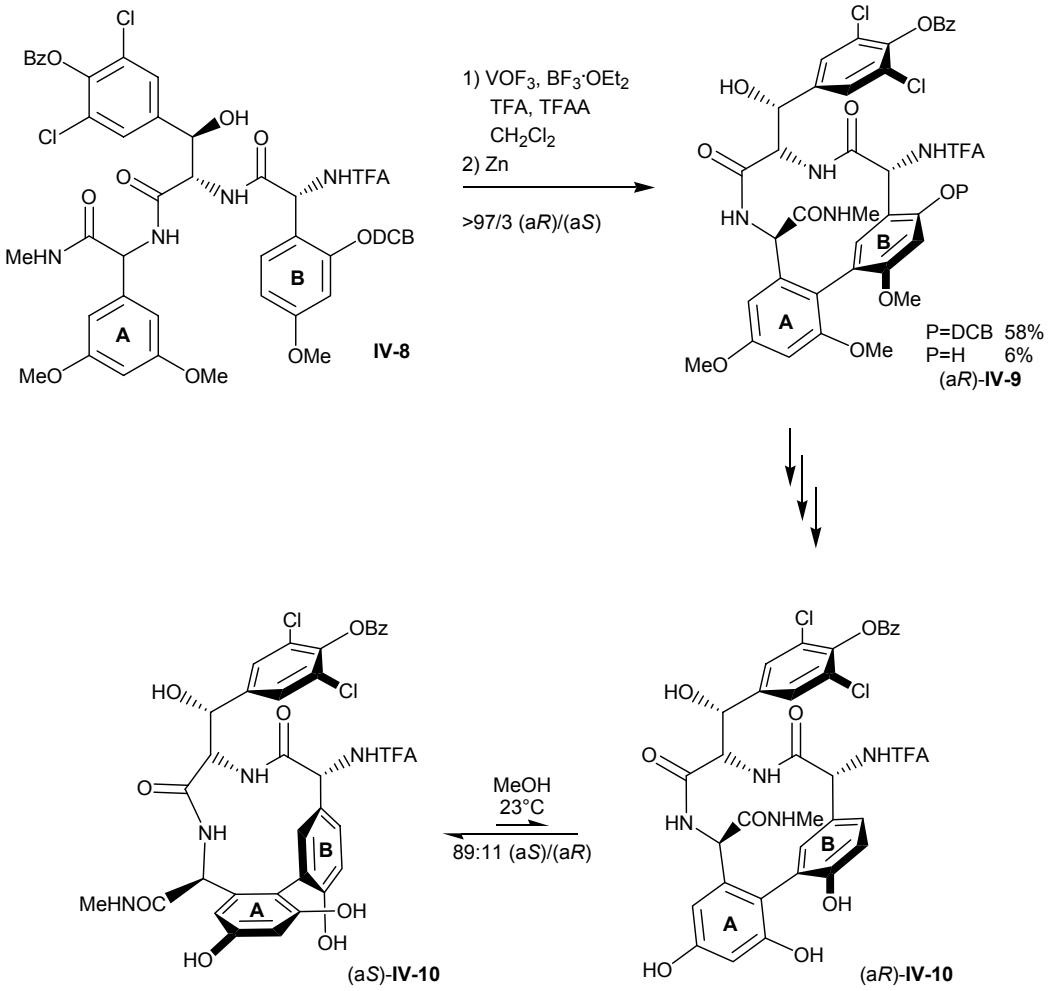


fig. IV.10 : Deuxième étude préliminaire d'Evans

Après le remplacement du groupe hydroxylé supplémentaire par un proton et la déprotection des groupements méthoxy pour obtenir les hydroxyles libres, l'isomérisation a lieu à température ambiante dans le méthanol en faveur de l'atropoisomère ayant la bonne configuration absolue : (a*S*)-**IV-10** (cf. *fig. IV.10*).[17]

Evans a amélioré le rapport diastéréomérique de l'isomérisation (>95/5) en effectuant, suite au couplage biarylique A-B, la synthèse de l'éther bisarylique C-O-D. Il a ensuite continué la synthèse de

[17] (a) Evans, D. A.; Dinsmore, C. J.; Evrard, D. A.; DeVries, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6426.
(b) Evans, D. A.; Dinsmore, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6029.

manière à obtenir la Vancomycine aglycone **IV-1** et il a également appliqué cette méthodologie à la synthèse totale de l'Eremomycine aglycone (Cl = H) (cf. *fig. IV.11*).[18]

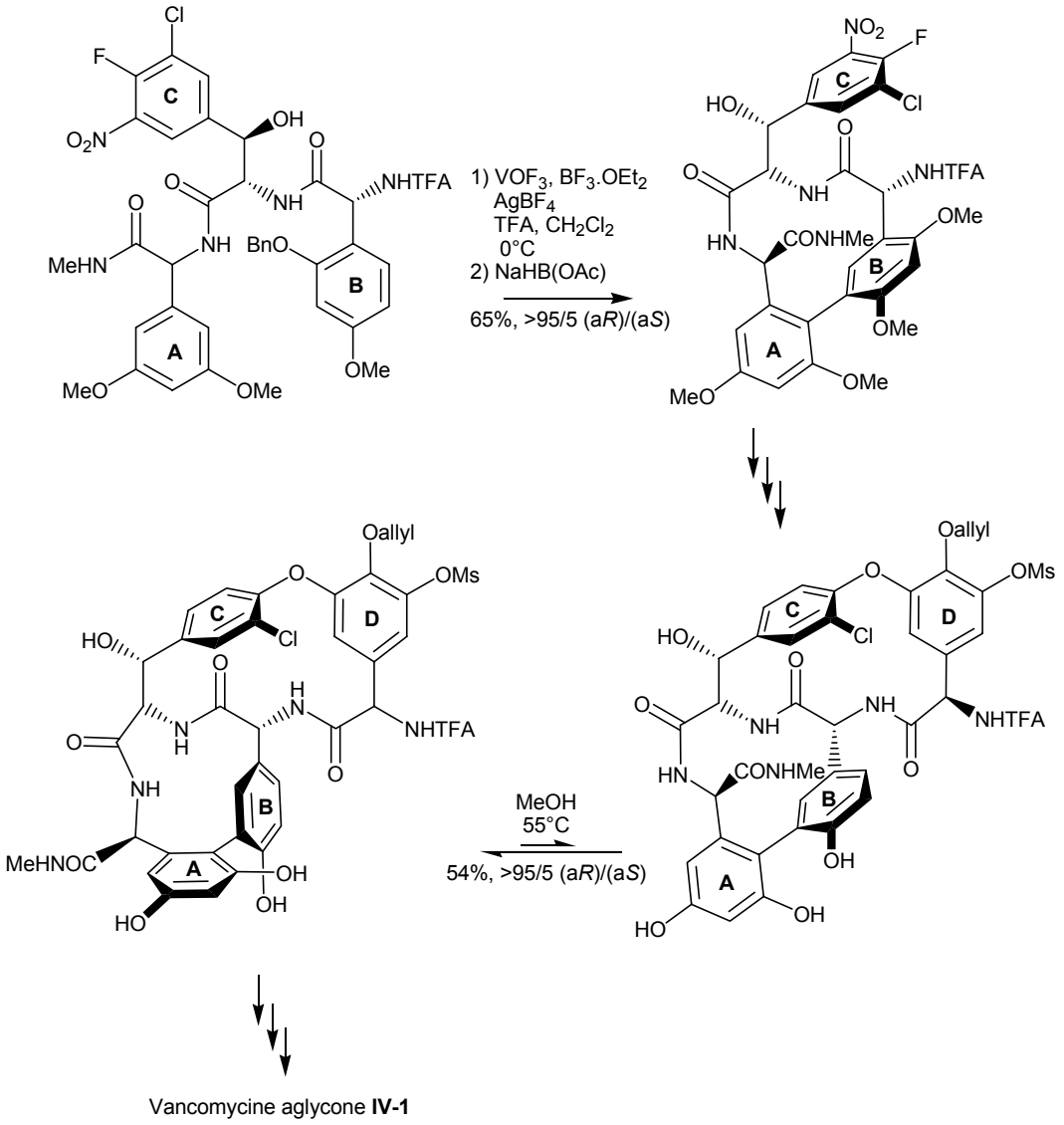


*fig. IV.11 : Etude d'Evans lors de sa synthèse totale de la Vancomycine aglycone **IV-1***

IV.C.2.2 Etude de *Zhu*

Zhu s'est intéressé à la synthèse de l'acide actinoidinique totalement protégé.[19] Il a utilisé pour cela la méthodologie développée par *Meyers* basée sur une substitution nucléophile aromatique entre un arylmagnésien et un aromatique substitué par une oxazoline (cf. *paragraphe I.C.3.2.1*).[20]

[18] Evans, D. A.; Wood, M. R.; Wesley Trotter, B.; Richardson, T. I.; Barrow, J. C.; Katz, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2700.
[19] Neuville, L.; Bois-Choussy, M; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1747.
[20] (a) Meyers, A. I.; Lutomski, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 879.
(b) Meyers, A. I.; Himmelsbach, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 682.

Pour l'approche asymétrique envisagée, l'oxazoline chirale **IV-11** a été obtenue à partir de la *p*-hydroxyphénylglycine **IV-12** en 7 étapes et un rendement total de 65%. Toutefois, l'oxazoline en position *méta* de l'halogénure ne permet aucune induction asymétrique et on obtient le biaryle racémique **IV-13** avec néanmoins un bon rendement de couplage de 87% (cf. *fig. IV.12*). L'acide aminé du cycle aromatique A a ensuite été obtenu par formation de la sulfinyl-imine[21] **IV-14** qui après traitement avec du cyanure de diéthylaluminium en présence d'isopropanol donne l' amino nitrile **IV-15** avec un bon rendement de 91% et une excellente diastéréosélectivité. Seul les deux énantiomères (a*R*)-**IV-15** et (a*S*)-**IV-15** ayant la bonne configuration absolues du centreus stéréogène carboné nouvellement formé ont été obtenus et ont pu être séparés par chromatographie sur gel de silice. Finalement, des modifications des groupements protecteurs donnent accès aux deux atropoisomères de l'acide actinoidinique (a*R*)-**IV-16** et (a*S*)-**IV-16** (seul l'atropoisomère (a*S*)-**IV-16** est représenté, l'atropoisomère (a*R*)-**IV-16** est obtenu avec les mêmes rendements, cf. *fig. IV.12*).

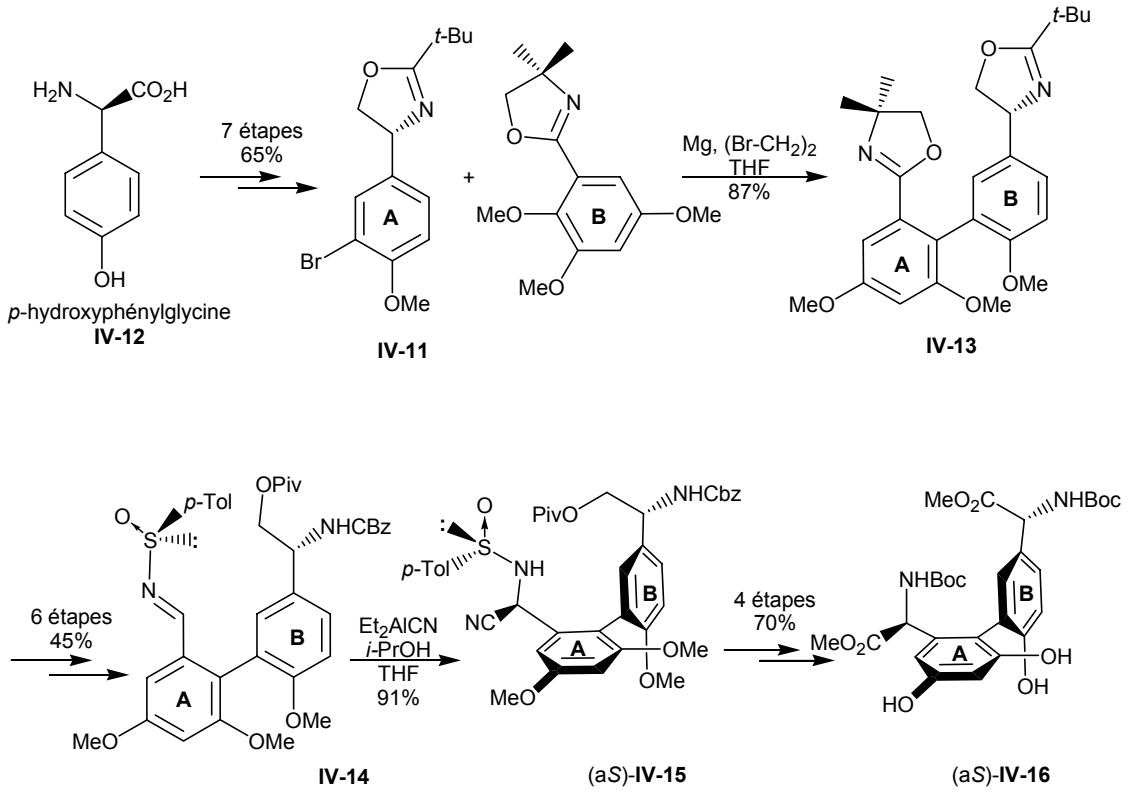


fig. IV.12 : Synthèse asymétrique de l'acide actinoidinique par Zhu

IV.C.2.3 Etude de *Nicolaou*

Nicolaou est le seul à avoir décrit la synthèse totale de la Vancomycine, les synthèses d'*Evans* (cf. *paragraphe IV.C.2.1*) et plus tard de *Boger* (cf. *paragraphe IV.C.2.6*), sont inscrites dans le cadre de la synthèse de la Vancomycine aglycone.

[21] Davis, F. A.; Zhu, P.; Chen, B. C. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 13.

Plusieurs méthodes ont été envisagées pour accéder au motif biarylique. Un modèle d'étude basé sur un couplage intramoléculaire au nickel a tout d'abord été développé. Lors du couplage avec le modèle **IV-17**, le biaryle **IV-18** est obtenu comme seul produit avec un bon rendement de 57%. Cependant, lors du couplage avec le composé **IV-19** plus fonctionnalisé, le biaryle triméthoxylé **IV-20** est obtenu avec un rendement 2 fois plus faible de 26%. Ceci est dû à la formation de sous-produits tels que des dimères et des produits de déhalogénation. Les atropoisomères sont tout de même obtenus avec un bon rapport diastéréomérique de 3:1 en faveur de celui possédant la bonne configuration (a*S*) (cf. *fig. IV.13*).[22]

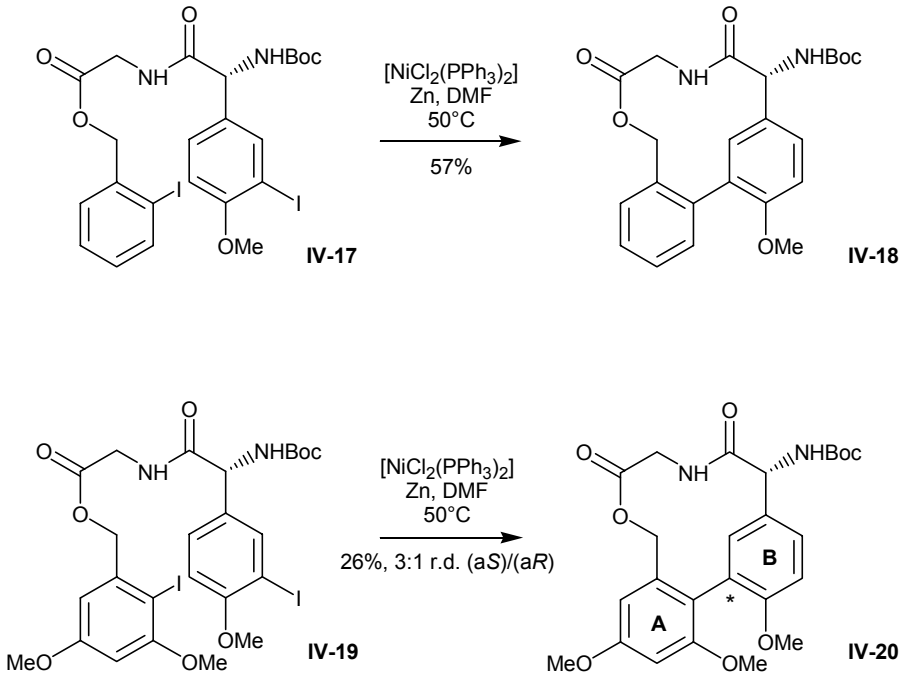


fig. IV.13 : Etude d'un modèle par Nicolaou

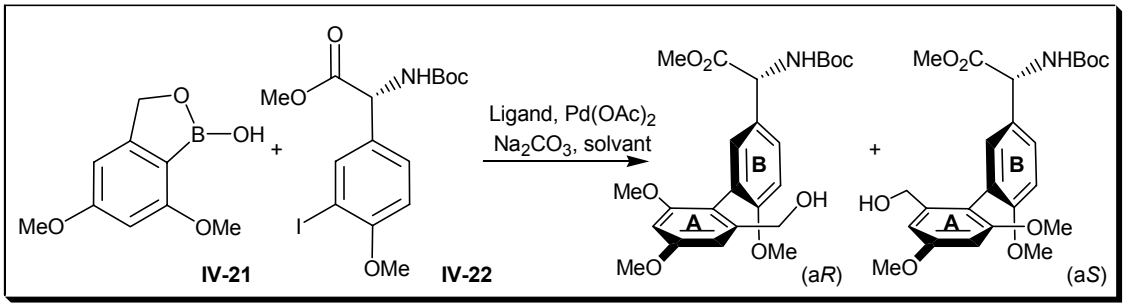
Une deuxième méthode a été testée en envisageant un couplage au palladium. Le couplage au nickel(0) a été abandonné au profit du couplage de Suzuki[23] entre l'acide boronique **IV-21** et l'iodure aromatique **IV-22** obtenu à partir de la *p*-hydroxyphénylglycine **IV-12** en 4 étapes et un rendement global de 78%. Les conditions réactionnelles ont été optimisées en effectuant des variations sur le ligand et le solvant (cf. *Tableau IV.1*).[24]

[22] Nicolaou, K. C.; Chu, X. J.; Ramanjulu, J. M.; Natarajan, S.; Bräse, S.; Rübsam, F.; Boddy, C. N. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1539.

[23] Brown, A. G. ; Crimmin, M. J.; Edwards, P. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 123.

[24] Nicolaou, K. C.; Li, H.; Boddy, C. N. C.; Ramanjulu, J. M.; Yue, T. – Y.; Natarajan, S.; Chu, X. – J.; Bräse, S.; Rübsam, F. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2584.

Tableau IV.1 : Etude comparative des ligands et solvants pour le couplage de Suzuki par Nicolaou



Entrée	Ligand	Solvant	T (°C)	t (h)	Rdt (%)	r.d.[a]
1	PPh_3	toluène	90	2	83	1:1
2	dppp	toluène	90	5	77	1:1
3	(*S*,*S*)-DIOP	toluène	90	7	70	1,5:1
4	(*R*,*R*)-Me-DuPHOS	toluène	90	2	68	1:1,5
5	**(*R*)-BINAP**	**toluène**	**90**	**10**	**80**	**3:1**
6	**(*S*)-BINAP**	**toluène**	**90**	**10**	**80**	**1:3**
7	(*S*)-PPFA	toluène	90	12	53	1:1,2
8	(*S*)-BINAPAs	toluène	90	14	51	1:1,2
9	(*R*)-BINAP	benzène	80	15	40	2:1
10	(*R*)-BINAP	DMSO	90	3	42	1,2:1
11	(*S*)-BINAP	DMF	80	2,5	52	1:2
12	(*R*)-BINAP	DMPU	80	3,5	45	1,2:1
13	(*S*)-BINAP	dioxanne	90	10	70	1:1,2
14	**(*R*)-BINAP**	**THF**	**60**	**2**	**75**	**3,5:1**
15	**(*S*)-BINAP**	**THF**	**60**	**2**	**75**	**1:3,5**

Conditions réactionnelles : iodure aromatique **IV-22** (1 éq.), acide boronique **IV-21** (2 éq.), $Pd(OAc)_2$ (20 mol%), ligand (60 mol%).
a) détermné par RMN 1H.

Malgré la présence d'un centre asymétrique sur l'iodure aromatique, aucune induction asymétrique n'est observée lors de l'utilisation de ligands non chiraux (cf. entrées 1 et 2 *Tableau IV.1*).

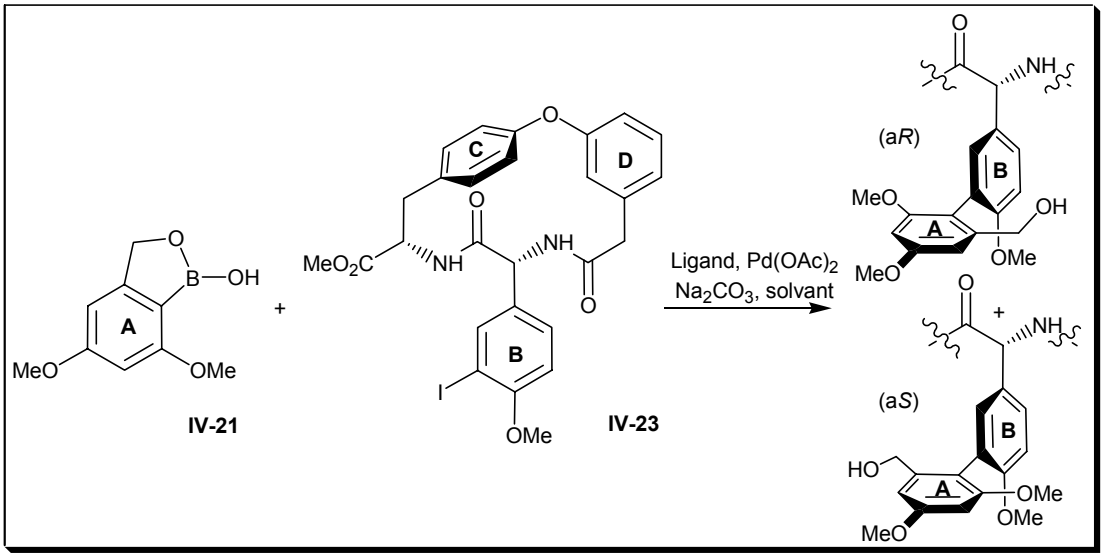
Un certain nombre de ligands chiraux a donc été testé et la BINAP chirale (*R* ou *S*) offre les meilleures sélectivités dans le toluène (cf. entrées 1 - 8 *Tableau IV.1*).

Différents solvants ont ensuite été étudiés lors du couplage atropo-diastéréosélectif de Suzuki avec la BINAP et c'est l'utilisation du THF qui donne les meilleurs excès diastéréomériques avec également de bons rendements (cf. entrées 10 - 15 *Tableau IV.1*).

Une étude d'isomérisation thermique a été réalisée à partir d'un mélange 3:1 (a*R*)/(a*S*), ainsi après 3 heures à 90°C dans le toluène on obtient une racémisation totale (r.d. = 1:1 (a*R*)/(a*S*)). Si on effectue cette étude dans le THF, après 3 heures à 60°C aucune isomérisation n'est observée. Ainsi, la plupart des atropo-diastéréosélectivités obtenues pour cette réaction dans d'autres solvants que le THF devraient être supérieures à celles observées.

Une étude a ensuite été réalisée par *Nicolaou* sur le couplage de Suzuki entre l'acide boronique **IV-21** et l'iodure aromatique **IV-23** substitué par le macrocycle C-O-D. Ce travail a pour intérêt de voir l'influence du macrocycle C-O-D sur le couplage envisagé (cf. *Tableau IV.2*).

Tableau IV.2 : Etude de Nicolaou



Entrée	Ligand	Solvant	Temp (°C)	Temps (h)	Rdt (%)	r.d.
1	PPh_3	toluène	90	2	80	1:1
2	BINAP rac.	toluène	90	12	traces	-
3	BINAP rac.	THF	65	12	traces	-
4	(*S*)-BINAP	DMF	80	8	60	2,3:1
5	(*S*)-BINAP	toluène:THF (1:1)	70	5	40 (70[a])	>95:5[b]
6	(*R*)-BINAP	toluène:THF (1:1)	70	5	40 (70[a])	>5:95[b]

Conditions réactionnelles : iodure aromatique **IV-23** (1 éq.), acide boronique **IV-21** (2éq.), $Pd(OAc)_2$ (20 mol%), ligand (60 mol%).
a) conversion basée sur le produit de départ récupéré. *b)* le deuxième atropoisomère n'a pas été détecté par RMN ^1H (500 MHz).

De manière identique à l'étude précédente, l'utilisation de ligands racémiques ne génère pas d'induction asymétrique (cf. entrée 1 - 3 *Tableau IV.2*).

Par contre l'utilisation de la BINAP chirale (*R* ou *S*) a permis d'obtenir une excellente atropo-diastéréosélectivité (>95/5) dans un mélange toluène/THF 1:1 mais avec un rendement néanmoins plus faible (cf. entrées 4, 5 et 6 *Tableau IV.2*).

Lors de sa synthèse totale de la Vancomycine, *Nicolaou* a réalisé le couplage atropo-diastéréosélectif entre l'iodure aromatique **IV-22** et l'acide boronique **IV-24** portant en plus un centre asymétrique proche de l'atome de bore (cf. *fig. IV.14*).[25]

[25] (a) Nicolaou, K. C.; Natarajan, S.; Li, H.; Jain, N. F.; Hugues, R.; Solomon, M. E.; Ramanjulu, J. M.; Boddy, N. C.; Takayanagi, M *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2708.
(b) Nicolaou, K. C.; Koumbis, A. E., Takayanagi, M.; Natarajan, S.; Jain, N. F.; Bando, T.; Li, H.; Hugues, R. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2622.

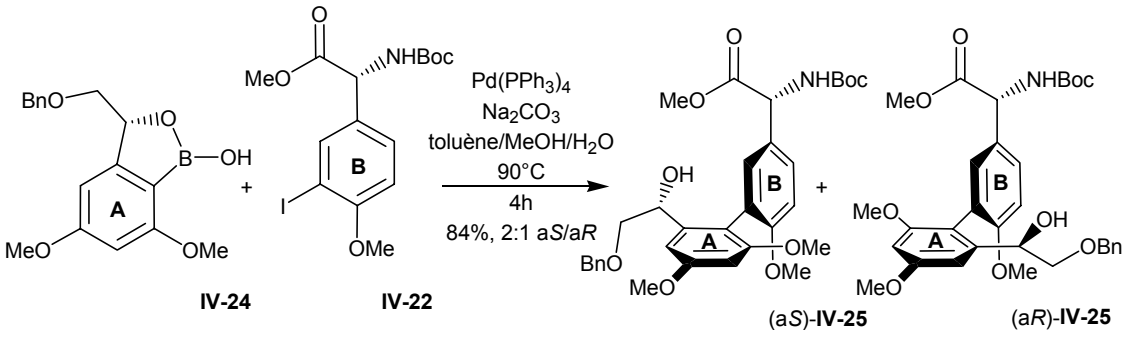


fig. IV.14 : Couplage de Suzuki pour la formation de la Vancomycine

Les conditions de ce couplage donnent un bon rendement de 84% mais *Nicolaou* n'utilise pas de ligand chiral et le rapport atropo-diastéréomérique n'est pas très bon (2:1 en faveur de l'atropoisomère naturel (a*S*)-**IV-25**).

IV.C.2.4 Etude de *Boger*

Boger a effectué une synthèse totale de la Vancomycine aglycone.[26] La synthèse de la partie biarylique est analogue à l'étude du deuxième modèle de *Nicolaou* c'est-à-dire le couplage de Suzuki intermoléculaire entre un acide boronique aromatique (**IV-26**) et un halogénure aromatique comprenant le macrocycle C-O-D (**IV-27**) (cf. *fig. IV.15*).

[26] Boger, D. L.; Miyazaki, S.; Kim, S. H.; Wu, J. H.; Loiseleur, O.; Castle, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3226.

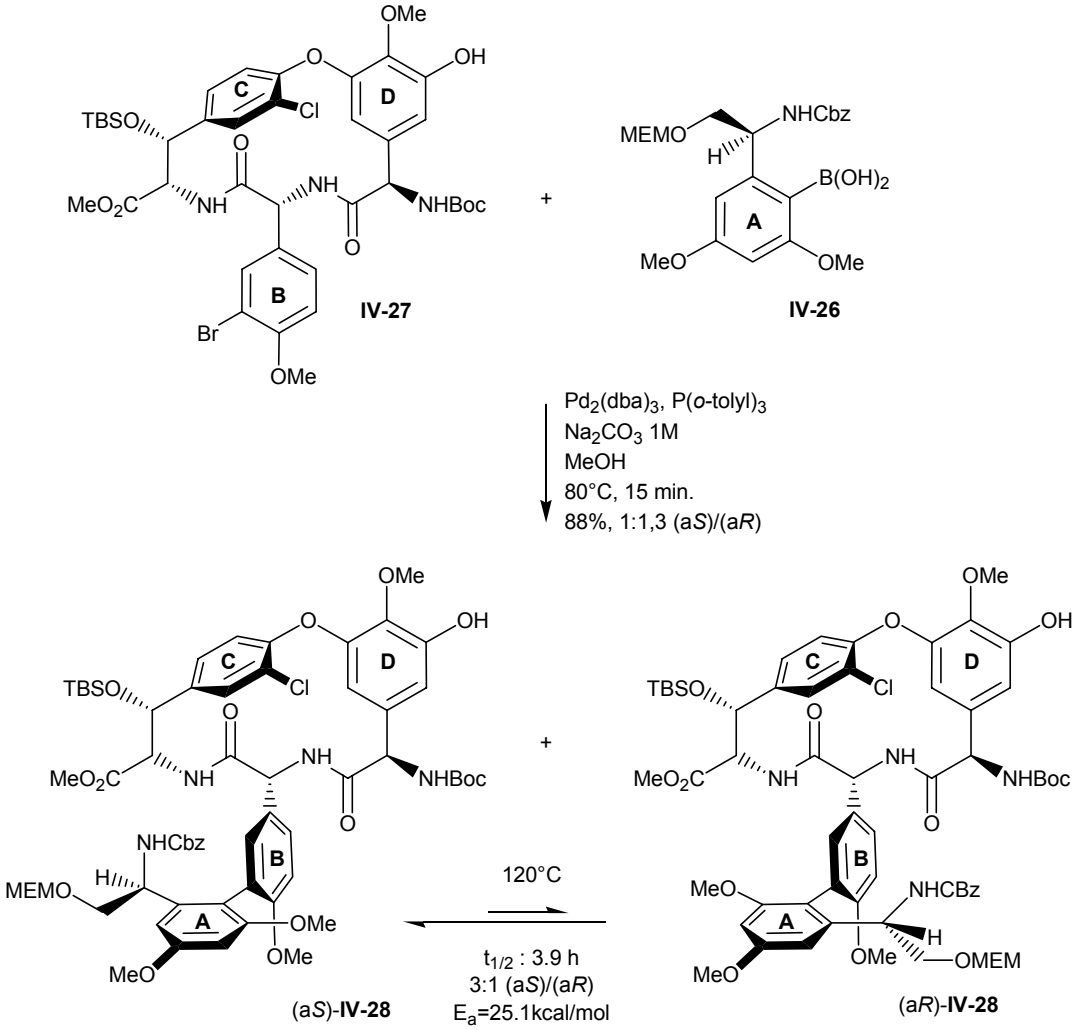


fig. IV.15 : Etude de Boger

Le couplage atropo-diastéréosélectif de Suzuki n'a cependant pas permis d'obtenir une bonne sélectivité, de plus, il est en faveur de l' atropoisomère non-naturel (a*R*)-**IV-28**. Une étude d'équilibration thermique de l'atropoisomérie a été effectuée et l'excès diastéréomérique a pu être amélioré. A 120°C, l'équilibre est lentement atteint ($t_{1/2}$ = 3.9h) et il est en faveur de l'atropoisomère naturel (r.d. = 3:1 (a*S*)/(a*R*)). Les deux biaryles sont séparables et il est possible de recycler l'atropoisomère non naturel. Il est de plus intéressant de noter que par cette méthodologie d'isomérisation du biaryle AB, *Boger* n'observe pas d'isomérisation de la configuration absolue de l'éther bisarylique C-O-D.

IV.C.2.5 Etude de *Lipshutz*

Dans un premier temps, *Lipshutz* a utilisé sa méthode de synthèse asymétrique de biaryles par couplage au nickel avec une agrafe chirale.[27] Ainsi à partir du diéther **IV-29**, le biaryle (a*S*)-**IV-30** est

[27] (a) Lipshutz, B. H.; James, B. J.; Vance, S.; Carrico, I. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 753.
(b) Lipshutz, B. H.; Kayser, F.; Liu, Z.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1842

obtenu comme unique isomère avec un rendement convenable de 50%. Toutefois, pour obtenir ce rendement, il est obligé d'utiliser 2.7 équivalents de $NiCl_2(PPh_3)_2$ (cf. *fig. IV.16*).

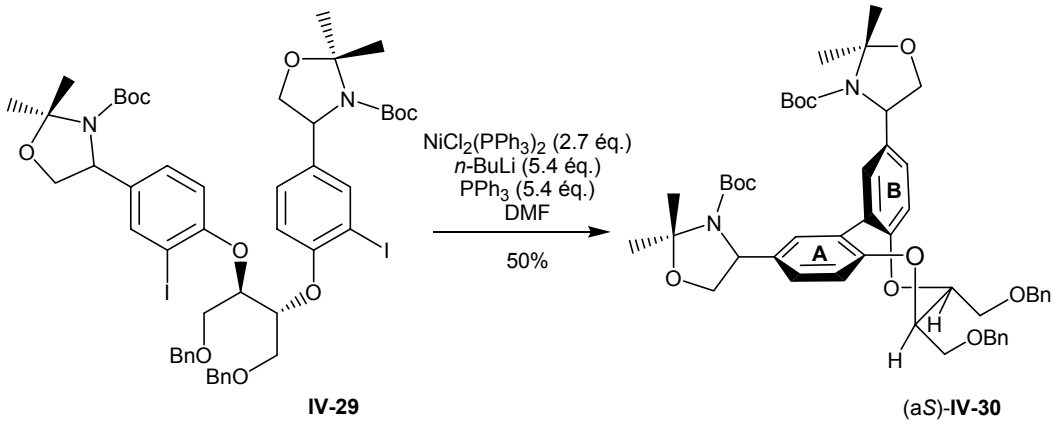


fig. IV.16 : Première étude de Lipshutz

Dans un deuxième temps, une autre méthodologie a été étudiée, elle est basée sur les travaux préliminaires de *Rama Rao* qui utilise la voie développée par *Bringmann*[28] (cf. *paragraphe I.C.3.2.2.b*) passant par la formation initiale d'une liaison ester entre les deux noyaux aromatiques.[29] *Rama Rao* obtenait par cette méthode l'acide actinoidinique racémique totalement protégé. *Lipshutz* s'est intéressé à la formation du biaryle à chiralité axiale par réduction asymétrique de l'ester **IV-31**.

La première réduction asymétrique a été réalisée à partir des conditions de *Noyori*[30] utilisant le dérivé du binaphtol **IV-32**, le rendement est bon (98%) mais l'excès diastéréomérique modeste (69:31). De plus, le biaryle **IV-33** obtenu s'isomérise à température ambiante, ce qui aboutit au mélange racémique en peu de temps. Cet inconvénient est contrecarré par le fait que l'on peut recycler l'atropoisomère minoritaire (a*R*)-**IV-33** ayant la mauvaise configuration absolue par une oxydation pratiquement quantitative en lactone de départ **IV-31** par du MnO_2 (cf. *fig. IV.17*).

[28] Bringmann, G.; Menche, D.; Mühlbacher, J. Reichert, M.; Saito, N.; Pfeiffer, S. S.; Lipshutz, B. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2833.
[29] Ramao Rao, A. V.; Laxma Reddy, K.; Machender Reddy, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5039.
[30] Noyori, R.; Tomino, I.; Tanimoto, Y.; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6709.

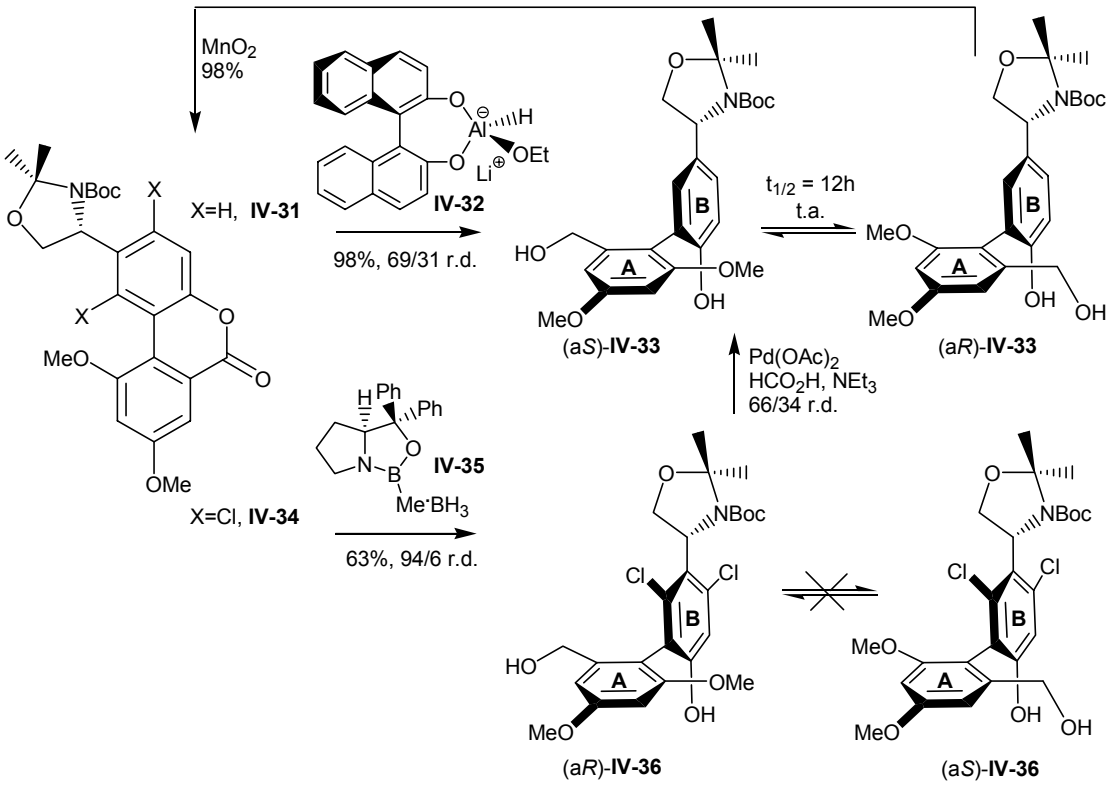


fig. IV.17 : Etude de Lipshutz

Dans le but d'apporter plus d'encombrement sur le biaryle, le composé **IV-34** portant deux atomes de chlore a été testé. L'oxazaborolidine **IV-35**[31], qui avait été testée sans succès avec la lactone **IV-31**, a permis dans le cas de la lactone **IV-34** d'obtenir un très bon excès diastéréomérique de 94/6 et un bon rendement de 63%. Ce biaryle est très stable configurationnellement. La configuration de l'atropoisomère a été vérifiée par conversion du biaryle (a*R*)-**IV-36** en (a*S*)-**IV-33** par du $Pd(OAc)_2$ et de la triéthylamine dans l'acide formique avec toutefois une perte d'atropo-diastéréoisomérie (66/34) (cf. *fig. IV.17*).

IV.C.2.6 Etude de *Uemura*

La synthèse du biaryle **IV-37** décrit par *Nicolaou* a été choisie comme cible par *Uemura* en utilisant les conditions développées lors du couplage atropo-diastéréosélectif de Suzuki par utilisation d'un complexe arène-chrome tricarbonyle chiral (cf. *fig. IV.18*).[32]

[31] Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int Ed.* **1998**, *37*, 1986.
[32] Uemura, M.; Nishimura, H.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 107.

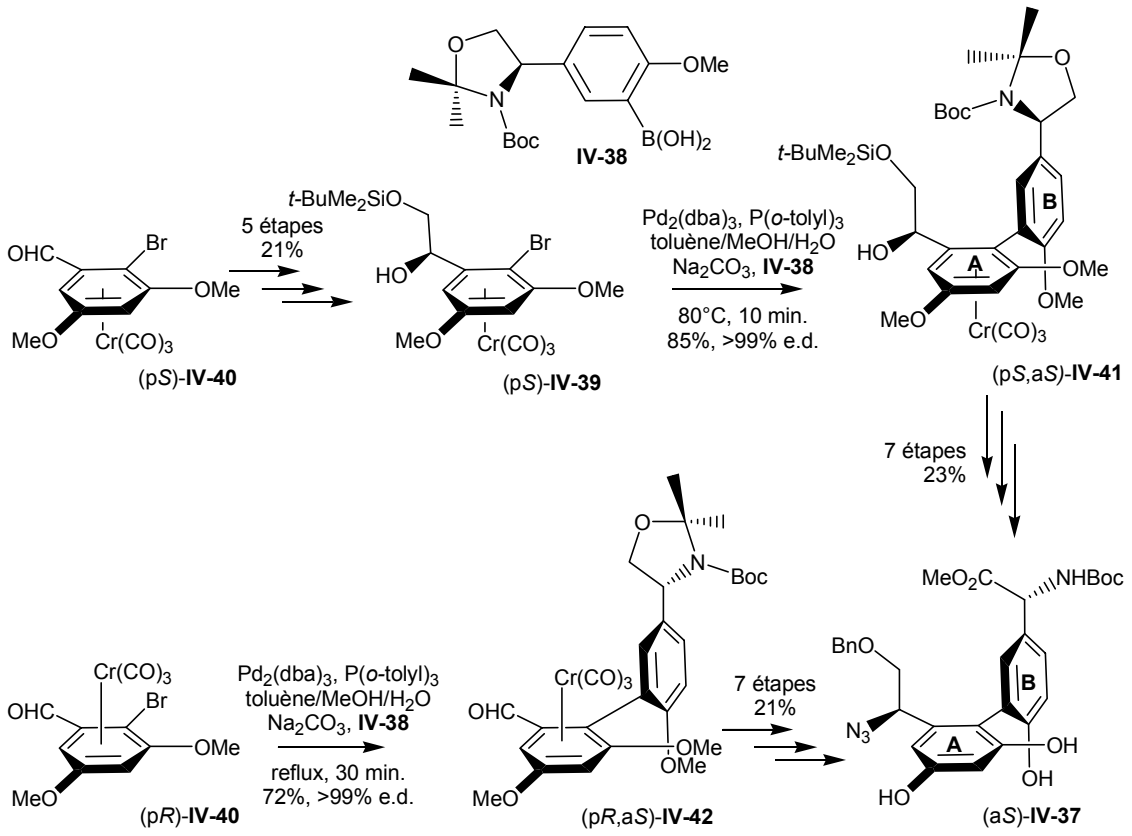


fig. IV.18 : Etude de Uemura

Le couplage atropo-diastéréosélectif de Suzuki entre l'acide boronique **IV-38** et le bromure (p*S*)-**IV-39** obtenu à partir du complexe (p*S*)-**IV-40** est très efficace car *Uemura* observe la formation d'un unique atropoisomère (p*S*,a*S*)-**IV-41** ayant la bonne configuration absolue de l'axe biarylique. Une série de modifications des groupements protecteurs et l'enlèvement du chrome tricarbonyle permettent d'obtenir le synthon (a*S*)-**IV-37** en 7 étapes et avec 23% de rendement (cf. *fig. IV.18*).[33]

Une deuxième voie a également été décrite, à partir de l'arène chrome tricarbonyle de configuration plane inverse (p*R*)-**IV-40**. La modification des conditions de couplage (reflux, 30 minutes) permet à *Uemura* d'obtenir uniquement le produit de couplage thermodynamique (p*R*,a*S*)-**IV-42** avec la bonne configuration absolue de l'axe biarylique. Une série de modifications de l'aldéhyde ainsi que l'enlèvement du chrome tricarbonyle conduit finalement au biaryle (a*S*)-**IV-37** en 7 étapes et avec un rendement de 21% (cf. *fig. IV.18*).

IV.C.2.7 Etude de *Widdowson*

Parallèlement au travail de *Uemura*, une méthodologie basée sur le couplage atropo-diastéréosélectif de Suzuki avec un complexe arène-chrome tricarbonyle halogéné a également été développée par *Widdowson* pour la synthèse de l'acide actinoidinique protégé **IV-43**.[34] Ce couplage est le

[33] Kawikawa. K.; Tachibana, A.; Sugimoto, S.; Uemura, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2033.

[34] (a) Tan, Y. L.; White, A. J. P.; Widdowson, D. A.; Wilhelm, R.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2001**, 2369.
(b) Wihelm, R.; Widdoson, D. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3079.

premier à être réalisé avec un chlorure aromatique (**IV-44**) dans le cadre de la synthèse de la Vancomycine. Tout comme *Uemura*, il obtient par cette méthodologie une excellente atropo-diastéréosélectivité car seul le biaryle (a*S*)-**IV-45** est observé. Cependant, dans cette configuration absolue, le chrome tricarbonyle se trouve en interaction avec le méthoxy de l'aromatique B, et lors de la déprotection de l'acétal il y a une inversion totale de la configuration et on obtient alors uniquement l'atropoisomère (a*R*)**-IV-46** non naturel. Des modifications sur les aldéhydes permettent finalement d'accéder à l'acide actinoidinique non-naturel totalement protégé **IV-43** en 7 étapes et avec 23% de rendement à partir du composé biarylique **IV-46** (cf. *fig. IV.19*).

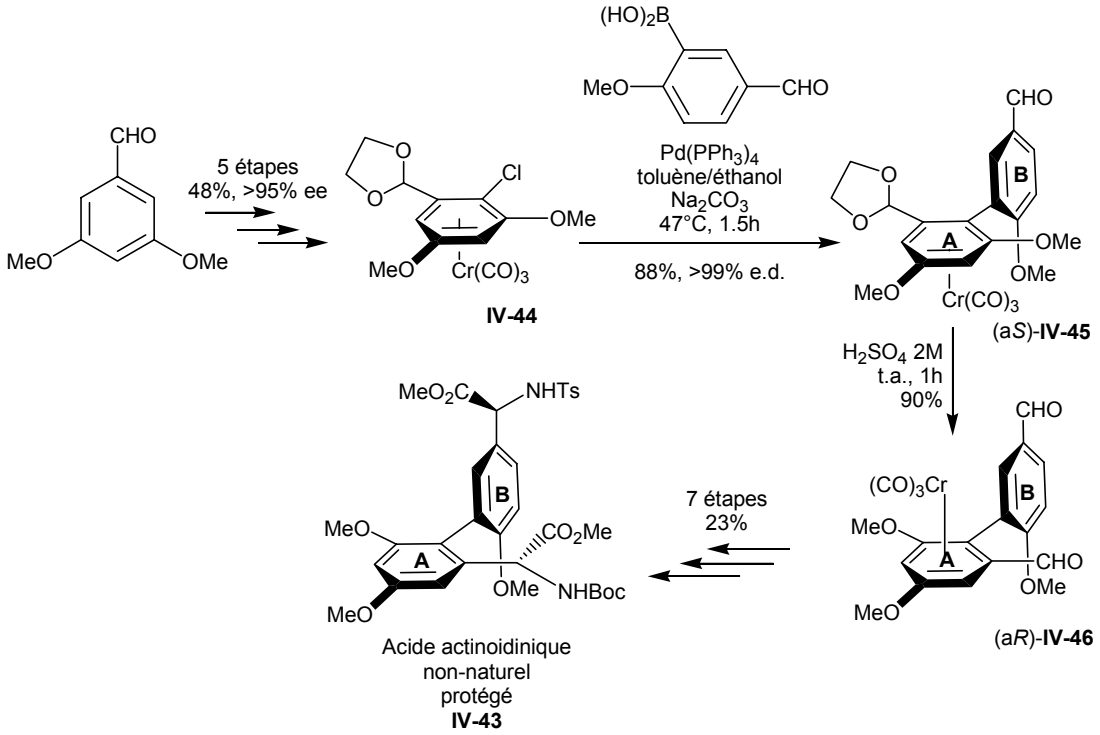


*fig. IV.19 : Etude de Widdowson pour la synthèse de l'acide actinoidinique protégé **IV-43***

IV.D Synthèse de la partie AB de la Vancomycine par couplage de Suzuki atropo-diastéréosélectif mettant en jeu un β-hydroxysulfoxyde énantiomériquement pur

Nous allons appliquer la méthodologie de couplage atropo-diastéréosélectif de Suzuki que nous avons développée dans le *chapitre II* pour la synthèse de l'unité biarylique AB de la Vancomycine.

IV.D.1 Synthèse d'un précurseur de l'acide actinoidinique

Pour commencer ce travail, nous avons choisi de synthétiser le biaryle **IV-47** par couplage atropo-diastéréosélectif entre l'iodure aromatique **IV-48** et l'ester glycolboronique **IV-49**. Le biaryle

ainsi formé pourrait être le précurseur de l'acide actinoidinique **IV-4**. Ce couplage nous permettra de valider nos conditions de couplage avec des partenaires hautement fonctionnalisés (cf. *fig. IV.20*).

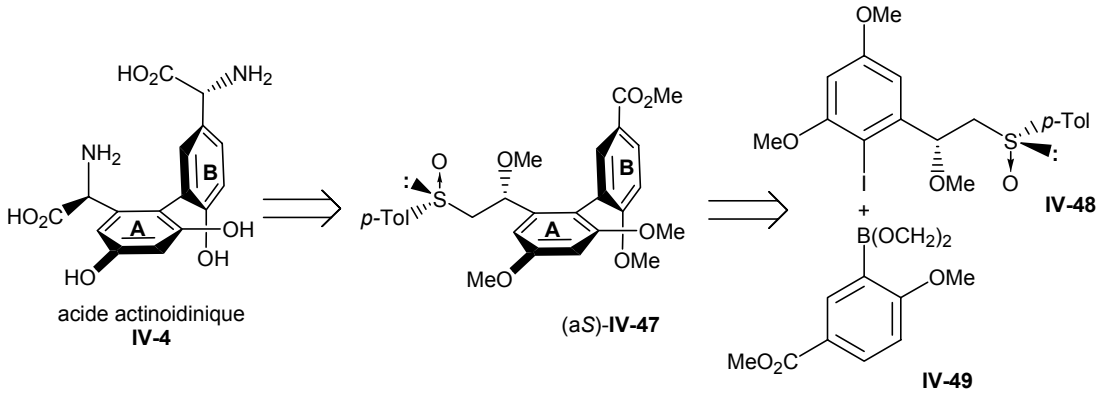


fig. IV.20 : Schéma rétrosynthétique

Ce couplage est à rapprocher du couplage que nous avions effectué pour la synthèse du motif 2,2'-diméthoxy-1,1'-biphénylique **II-96** (cf. *chapitre II.F.5.3*). Pour ce couplage, les meilleures conditions de réaction entre l'halogénure aromatique substitué par un β-méthoxysulfoxyde et l'ester glycolboronique étaient obtenues avec du $Pd(OAc)_2$ (3 mol%), de la dppf (4.5 mol%) et du CsF dans le dioxanne à 80°C (cf. *fig. IV.21*).

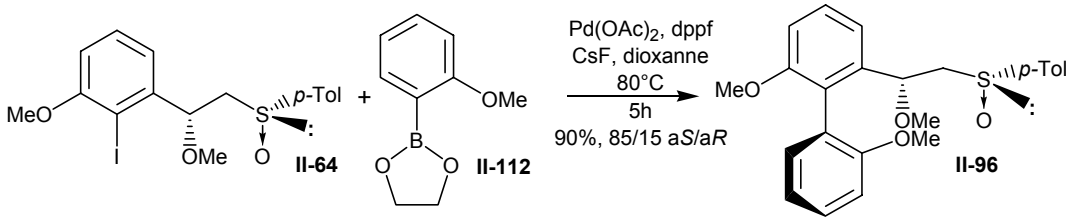


*fig. IV.21 : Rappel de la formation du motif 2,2'-diméthoxy-1,1'-biphénylique **II-96***

IV.D.1.1 Synthèse des réactifs de couplage

IV.D.1.1.1 Synthèse de l'iodure aromatique IV-48

La voie de synthèse de l'iodure aromatique que nous avons choisie passe initialement par la méthylation de l'acide 3,5-diméthoxybenzoïque par du iodométhane et du carbonate de potassium dans l'acétone pour donner le 3,5-diméthoxybenzoate de méthyle **IV-50** avec un très bon rendement de 95% (cf. *fig. IV.22*).

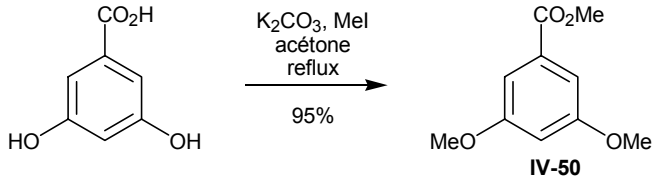


*fig. IV.22 : Formation du 3,5-diméthoxybenzoate de méthyle **IV-50***

L'étape suivante est la iodation et nous avons choisi d'utiliser une méthode qui avait été initiée au laboratoire par *Anne-Sophie Castanet*[35] pour la synthèse du 1-iodo-2-méthoxynaphtalène **I-34**.

IV.D.1.1.1.a Nouvelle méthode d'iodation d'aromatiques

La synthèse du 1-iodo-2-méthoxynaphtalène **I-34** à partir du 2-méthoxynaphtalène a été décrite par *Carreño*.[36] A une solution de 2-méthoxynaphtalène dans l'acétonitrile est ajoutée de la *N*-iodo-succinimide. Après 24h de reflux, les auteurs de ce travail isolent le 1-iodo-2-méthoxynaphtalène **I-34** avec un rendement de 96% (cf. *fig. IV.23*).

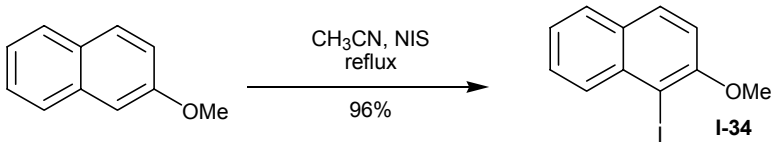


*fig. IV.23 : Synthèse du 1-iodo-2-méthoxynaphtalène **I-34***

Lors de nos essais, on observe que la cinétique de réaction dépend fortement de la quantité de substrat utilisé. Ainsi 18 heures de reflux sont suffisantes pour obtenir une conversion totale en travaillant sur environ 750 mg de 2-méthoxynaphtalène. Mais lorsque la réaction est effectuée sur quelques grammes, quatre jours de reflux furent nécessaires pour atteindre une conversion de l'ordre de 90% à 95%.

Or il a été rapporté dans la littérature[37] que l'association de *N*-iodoamide et d'acide trifluoroacétique en quantité catalytique permettait d'obtenir de bons rendements d'iodation. Dans cette réaction l'agent d'iodation est l'hypoiodite de trifluoroacétyle (cf. *fig. IV.24*).

[35] Castanet Anne-Sophie, thèse de l'université Louis Pasteur de Strasbourg, **2001**.
[36] Carreño, C. M.; García Ruano, J. L.; Sanz, G.; Toledo, M. A.; Urbano, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4081.
[37] Merkushev, E. B. *Synthesis* **1988**, 923.

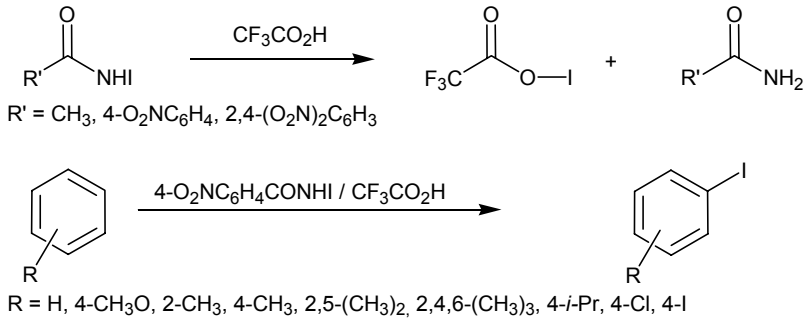


fig. IV.24 : Association d'une N-iodoamide et du TFA pour la iodation d'aromatiques

De façon similaire, *Olah* a utilisé l'association de *N*-iodosuccinimide et d'acide trifluorométhanesulfonique pour réaliser la iodation d'aromatiques désactivés.[38] Pour les substrats testés par *Olah*, 2 à 5 équivalents d'acide triflique sont nécessaires pour obtenir une bonne conversion et l'hypoiodite trifluorométhanesulfonate protoné est proposé comme espèce réactive effective (cf. *fig. IV.25*).

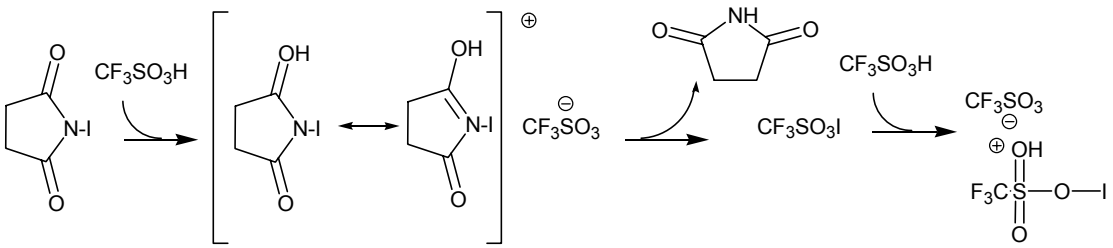
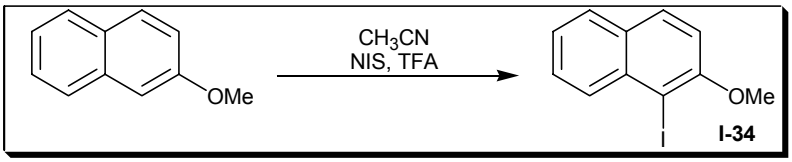


fig. IV.25 : Espèce réactive formée lors de l'association de la NIS et de l'acide triflique

Pour notre part, nous avons testé l'association de NIS et d'acide trifluoroacétique en quantité catalytique (0,3 éq.) (cf. entrées 1 et 2 *Tableau IV.3*).

Tableau IV.3 : Comparaison des vitesses de iodation par NIS en présence ou en absence de TFA



Entrée	NIS (éq.)	TFA (éq.)	Conversion[a] (%)	Température (°C)	Temps (h)
1	1.5	-	93	80	18
2	1.5	0.3	99	80	2[b]
3	1.3	0.3	99	20	0.5
4	**1.1**	**0.3**	**99**	**20**	**0.5**
5	1.1	0.2	99	20	1
6	1.1	0.1	99	20	2

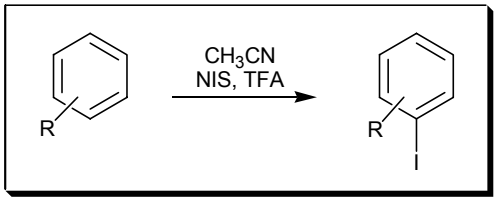
a) déterminée par CPG. *b)* le premier aliquote a été prélevé après 2h de réaction.

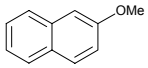
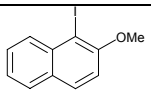
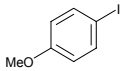
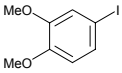
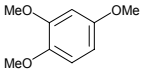
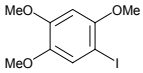
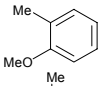
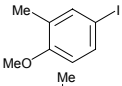
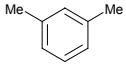
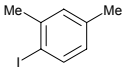
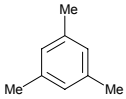
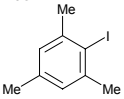
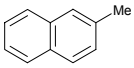
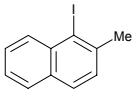
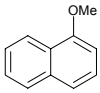
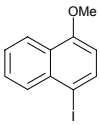
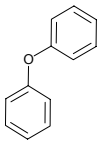
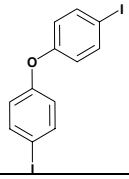
[38] Olah, G. A.; Wang, Q.; Sandford, G.; Surya Prakash, G. K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3194.

L'ajout de TFA a permis d'augmenter de façon significative la vitesse de réaction. En utilisant 0,3 équivalent de TFA, 2 heures de reflux suffisent pour obtenir une conversion totale (cf. entrée 2 *Tableau IV.3*). Ces conditions ont par la suite été améliorées et il est en fait possible d'effectuer la iodation du 2-méthoxynaphtalène avec seulement 1,1 équivalents de NIS en 30 minutes à température ambiante (cf. entrée 4 *Tableau IV.3*). On pourrait utiliser une quantité de TFA inférieure à 0.3 équivalent mais les temps de réaction sont alors plus longs (cf. entrées 5 et 6 *Tableau IV.3*).

Les conditions développées ont été appliquées à plusieurs composés aromatiques porteurs de substituants méthoxy et méthyl. Les produits d'iodation obtenus sont rassemblés dans le *Tableau IV.4*.[39]

Tableau IV.4 : Iodation de cycles porteurs de substituants méthoxy et méthyl par du NIS et du TFA



Entrée	Substrat	T (°C)	t (h)	Produit	Rdt (%)[a]	Entrée	Substrat	T (°C)	t (h)	Produit	Rdt (%)[a]
1		20	0.5		99	6		20	4		92
2		20	4.5		99	7		20	0.1		99
3		20	1.6		81	8		80	4.25		94
4		20	4.5		95	9		80	2.5		86
5		20	0.15		>99	10		80	6		96

Conditions réactionnelles : composé aromatique (1 éq.), NIS (1.1 éq.), CF_3CO_2H (0.3 éq.), CH_3CN.
a) déterminée par CPG à partir du brut de réaction.

La combinaison du NIS (1.1 éq.) et du TFA (0.3 éq.) s'est ainsi révélée être excellente pour la iodation régiosélective d'aromatiques activés. Dans la majorité des cas, la iodation est effectuée rapidement à température ambiante (cf. entrées 1 - 7 *Tableau IV.4*). Dans le cas de certains substrats, il est toutefois nécessaire de chauffer au reflux (cf. entrées 8, 9 et 10 *Tableau IV.4*).

D'un point de vue mécanistique, comme *Olah*[38], nous pensons que l'espèce active de cette iodation est probablement l'hypoiodite de trifluoroacétyle formé *in-situ* qui agit comme un électrophile très réactif rendant possible les iodations des aromatiques riches en électrons à température ambiante (cf. *fig. IV.26*).

[39] Castanet, A. - S.; Colobert, F.; Broutin, P. - E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5047.

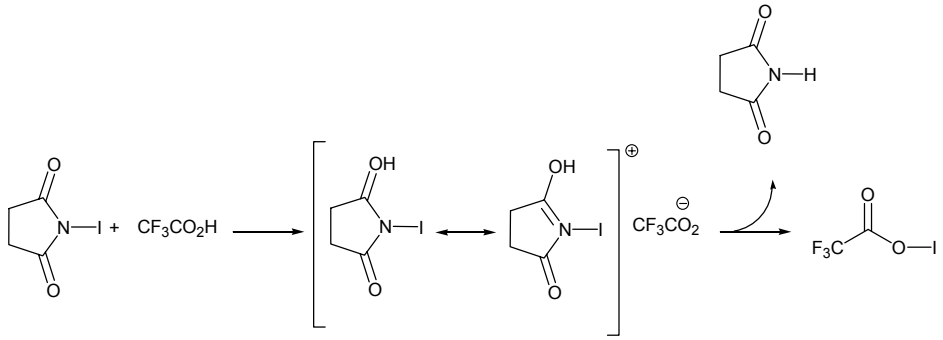


fig. IV.26 : Intermédiaire réactionnel supposé pour la iodation

Cette méthodologie a été appliquée à la formation du composé iodé **IV-51** avec un rendement modeste de 40% (70% basé sur le produit de départ récupéré) (cf. *fig. IV.27*).

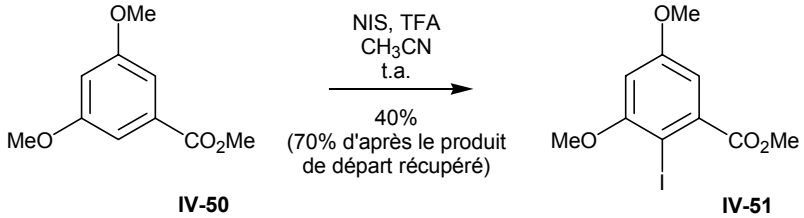


*fig. IV.27 : Formation du composé iodé **IV-51***

IV.D.1.1.1.b Formation de l'iodure aromatique porteur du β-méthoxysulfoxyde protégé IV-48

Le β-cétosulfoxyde **IV-52** est obtenu par condensation de l'anion lithié du (+)-(*R*)-méthyl *p*-tolylsulfoxyde **II-9** sur l'ester aromatique **IV-51**. Le β-hydroxysulfoxyde **IV-53** est ensuite obtenu par réduction diastéréosélective de **IV-52** en présence de DIBAL et de $ZnBr_2$ dans le THF à -78°C. Enfin, le β-méthoxysulfoxyde **IV-48** est formé par traitement du composé **IV-53** avec du NaH et du MeI dans le DMF avec un rendement de 75% pour l'ensemble des 3 étapes (cf. *fig. IV.28*).

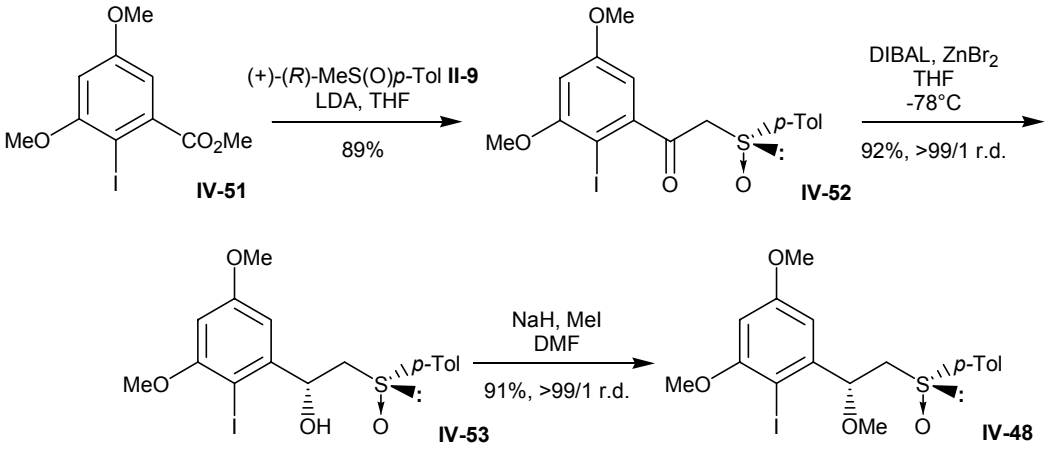


*fig. IV.28 : Formation du β-méthoxysulfoxyde **IV-48***

IV.D.1.1.2 Synthèse de l'ester glycolboronique IV-49

La synthèse de l'ester glycolboronique a été réalisée à partir du *p*-méthylphénol. Celui-ci a été tout d'abord méthylé quantitativement par du diméthylsulfate et du carbonate de potassium dans l'acétone au reflux. Le composé **IV-54** obtenu a ensuite été bromé par du NBS dans l'acétone. La formation de l'acide boronique **IV-55** est réalisée par échange halogéne-lithium du bromure aromatique **IV-56** suivi du piégeage par du triméthylborate avec un rendement modeste de 40% (cf. *fig. IV.29*).

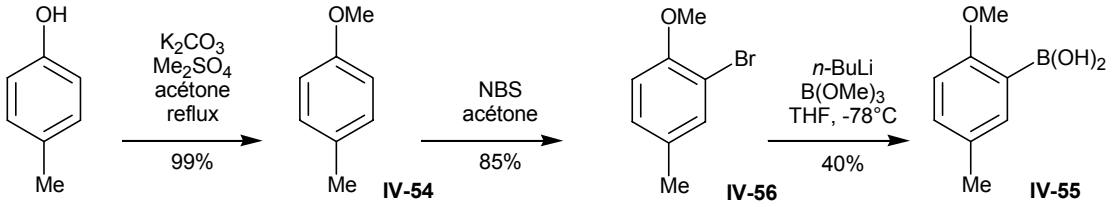


fig. IV.29 : Formation de l'acide boronique

Le composé **IV-55** est ensuite oxydé en acide carboxylique **IV-57** par du $KMnO_4$ avec un rendement non optimisé de 35%.[40] L'estérification en benzoate de méthyle **IV-58** a été réalisée par de l'iodométhane et de l'acide sulfurique dans l'acétone au reflux avec 66% de rendement. Pour finir, l'acide boronique **IV-58** est converti en ester glycolboronique **IV-49** quantitativement en utilisant les mêmes conditions qu'au *chapitre II* : du CaH_2 et de l'éthylène glycol dans le THF au reflux (cf. *fig. IV.30*).[41]

[40] Lamba, J. J. S.; Tour, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11723.
[41] Suri, J. T.; Truong Vu, Hernandez, A.; Congdon. J.; Singaram, B *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3649.

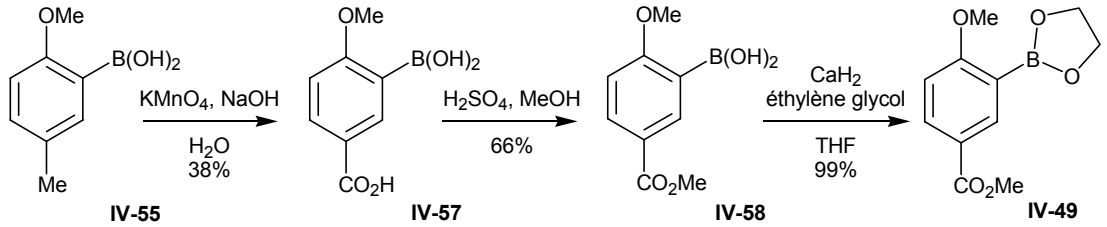


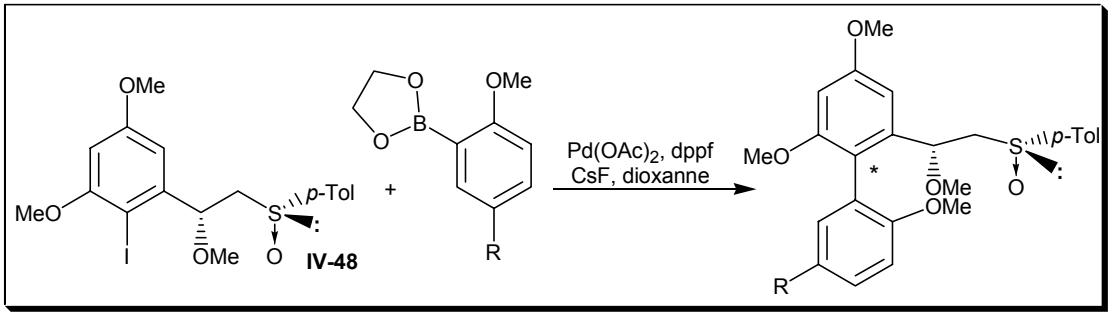
*fig. IV.30 : Synthèse de l'ester glycolboronique **IV-49***

IV.D.1.2 Résultats de couplage

IV.D.1.2.1 Couplage avec l'iodure aromatique IV-48

Comme nous l'avions planifié le couplage diastéréosélectif de Suzuki a été testé entre l'iodure aromatique **IV-48** et l'ester glycolboronique **IV-49** (R=CO_2Me) mais également avec l'ester glycolboronique **II-112** (R=H). Les couplages ont été réalisés en utilisant les conditions optimales rappelées précédemment (cf. *Tableau IV.5*).

*Tableau IV.5 : Couplage atropo-diastéréosélectif de Suzuki avec l'iodure aromatique **IV-48***



Entrée	Ester boronique	R	T (°C)	Temps (h)	Couplage	Rdt (%)[a]	r.d. (a*S*/a*R*)	Réduction IV-59 (%)
1	**II-112**	H	80	1	**IV-60**	61	85/15	39
2	**II-112**	H	70	2	**IV-60**	80[b]	85/15	5
3	**IV-49**	CO_2Me	80	1	**IV-47**	49[b]	85/15	47
4	**IV-49**	CO_2Me	70	4	**IV-47**	75	85/15	25

Conditions réactionnelles : iodure aromatique **IV-48** (1 éq.), ester boronique (2 éq.), CsF (4 éq.), $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), dppf (15 mol%), dioxanne.
a) déterminé par RMN ^{1}H du brut réactionnel. *b)* déterminé après purification.

Le couplage atropo-diastéréosélectif de Suzuki entre l'iodure aromatique **IV-48** et l'ester glycolboronique **II-112** a donné des résultats très similaires à ceux que l'on avait obtenus lors de la formation du biaryle **II-96.** Les excès diastéréomériques obtenus sont identiques (85/15) mais les rendements sont légèrement plus faibles et très dépendants de la température. Ainsi à 70°C on obtient plus de biaryle qu'à une température légèrement supérieure de 80°C (cf. entrées 1 et 2 *Tableau IV.5*).

Les couplages réalisés avec l'ester glycolboronique **IV-49** donnent les mêmes excès diastéréomériques mais des rendements légèrement plus faibles que ce soit à 70°C ou à 80°C (cf. entrées 3 et 4 *Tableau IV.5*).

Ces résultats sont prometteurs car ils confirment que notre méthodologie reste valable avec des partenaires hautement fonctionnalisés et que seuls les groupements en *ortho* de l'axe biarylique interviennent pour l'induction asymétrique.

Nous nous sommes ensuite appliqués à vérifier le sens de l'atropoisomère majoritaire par étude de son spectre NOESY (cf. *fig. IV.31*).

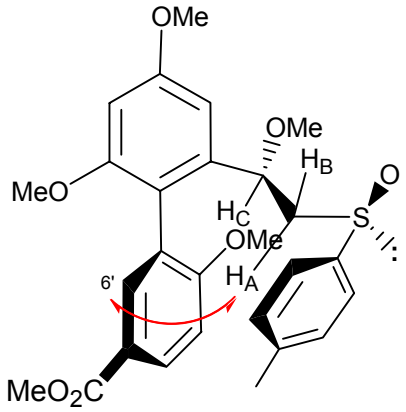


*fig. IV.31 : Représentation des interactions NOESY pour le composé (a*S*)-**IV-47***

Comme pour le biaryle **II-96** la configuration absolue de l'atropoisomère majoritaire est de configuration (a*S*) car nous avons une corrélation entre le proton H_A en α du sulfoxyde et le proton $H^{Ar\text{-}6'}$.

Nous avons également pu confirmer cette configuration absolue par l'obtention de cristaux qui ont été étudié par diffraction des rayons X (cf. *fig. IV.32*).

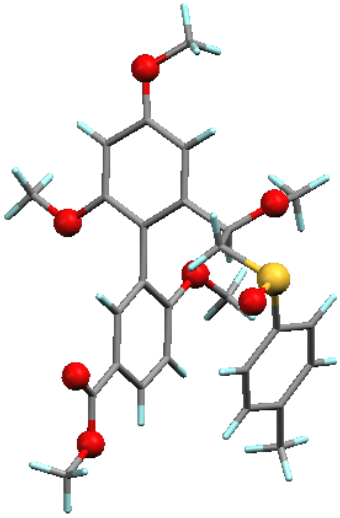
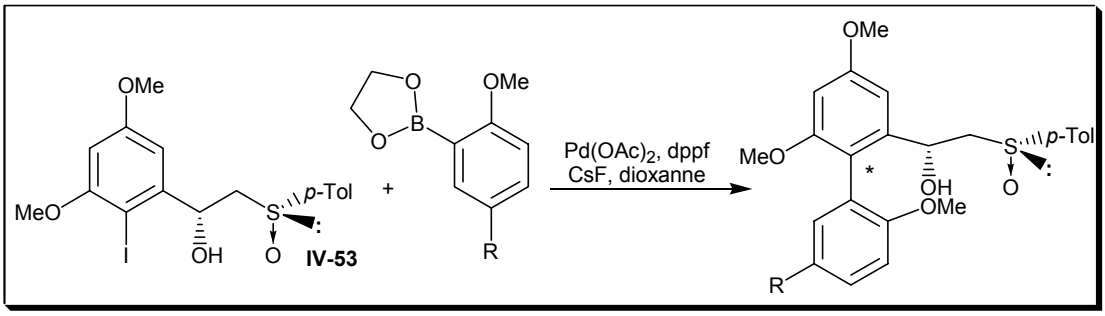


*fig. IV.32 : Rayon X du biaryle (aS)-**IV-47***

IV.D.1.2.2 Couplage avec l'iodure aromatique porteur du β-hydroxysulfoxyde IV-53

Pour la synthèse de la partie biarylique de la Vancomycine, il était intéressant d'avoir accès au biaryle substitué par un β-hydroxysulfoxyde non protégé. Compte tenu du fait que le couplage avec l'iodure aromatique **II-30** substitué par un β-hydroxysulfoxyde avait donné une meilleure sélectivité (90/10) mais un rendement plus faible (61%) lors des essais que nous avions menés au *chapitre II*, il nous semblait intéressant de voir si l'on obtenait également une amélioration du rapport diastéréomérique lors des couplages avec l'iodure aromatique **IV-53** (cf. *Tableau IV.6*).

*Tableau IV.6 : Couplage atropo-diastéréosélectif de Suzuki avec l'iodure aromatique **IV-53***



Entrée	Ester boronique	R	T (°C)	Temps (h)	Couplage	Rdt (%)[a]	r.d. (a*S*/a*R*)	Réduction IV-61 (%)
1	**II-112**	H	80	1	**IV-62**	58	90/10	42
2	**II-112**	H	70	2	**IV-62**	70	90/10	30
3	**IV-49**	CO_2Me	70	20	**IV-63**	25	90/10	75

Conditions réactionnelle : iodure aromatique **IV-53** (1 éq.), ester boronique (2 éq.), CsF (4 éq.), $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), dppf (15 mol%), dioxanne.
a) déterminé par RMN ^{1}H du brut réactionnel.

Comme précédemment, le fait d'avoir plus de fonctionnalités sur le biphényle n'a pas apporté de différence du point de vue de la sélectivité. Par contre, les rendements sont plus faibles car ce couplage est plus sensible à la déhalogénation.

A 70°C, le couplage avec l'ester glycolboronique **II-112** (R=H) a toutefois donné un bon rendement de 70% mais lors du couplage avec l'ester glycolboronique **IV-49** (R=CO_2Me) on n'obtient qu'un rendement très modeste de 25% et le temps de réaction est considérablement allongé (20 heures) (cf. *Tableau IV.6*).

IV.D.1.2.3 Couplage avec le bromure aromatique IV-67

Nous nous sommes alors intéressés au couplage avec un dérivé bromé pour voir la réactivité de celui-ci. Pour cela, le 3,5-diméthoxybenzoate de méthyle **IV-50** a été bromé par du NBS dans l'acétonitrile. Le β-cétosulfoxyde **IV-64** a ensuite été obtenu par condensation de l'anion lithié du (+)-(*R*)-méthyl *p*-tolylsulfoxyde **II-9** sur le benzoate de méthyle **IV-65**. Une réduction diastéréosélective du composé **IV-64** par du DIBAL et du $ZnBr_2$ dans le THF donne uniquement le β-hydroxysulfoxyde **IV-66**. Enfin, la formation du β-méthoxysulfoxyde **IV-67** a été réalisée par du NaH et du MeI dans le DMF avec un rendement de 33% sur l'ensemble des 4 étapes (cf. *fig. IV.33*).

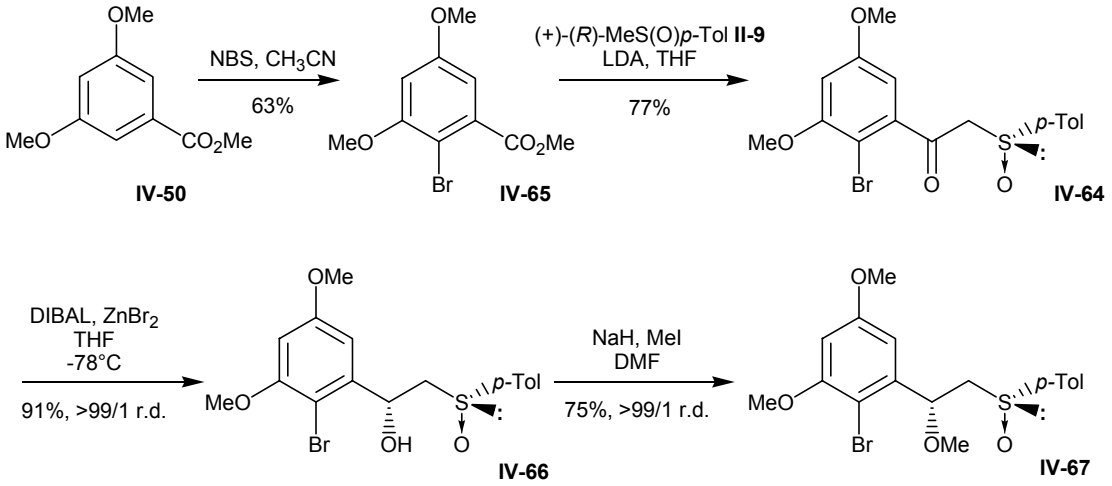


*fig. IV.33 : Synthèse du bromure aromatique **IV-67***

Le couplage de Suzuki a été réalisé dans les conditions optimales précédentes à 70°C. Toutefois, le rendement de ce couplage est bien moins intéressant que celui obtenu lors de l'utilisation de l'iodure aromatique **IV-48** (75%) (cf. *fig. IV.34*).

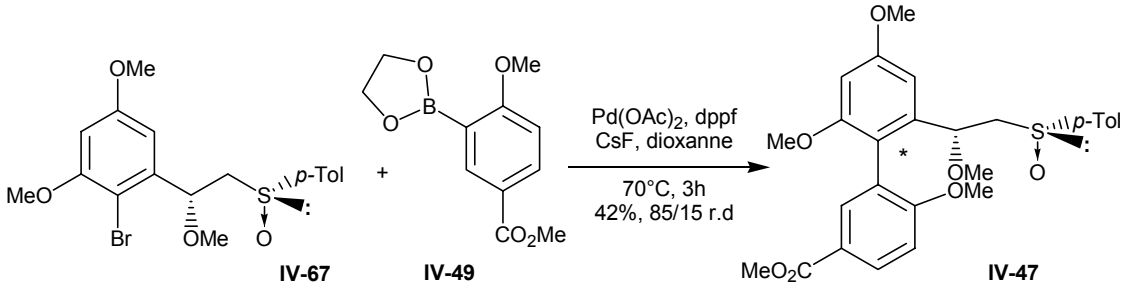


*fig. IV.34 : Couplage atropo-diastéréosélectif de Suzuki avec le bromure aromatique **IV-67***

IV.D.1.2.4 Couplage avec l'iodure aromatique porteur d'un β-acétoxysulfoxyde IV-68

Le couplage avec un iodure aromatique substitué par un β-hydroxysulfoxyde protégé par un groupement plus labile qu'un méthoxy nous a paru intéressant dans le but de poursuivre la synthèse vers la partie biarylique de la Vancomycine. D'après l'expérience que nous avons sur ce couplage, nous nous sommes intéressés à la protection par un acétate qui avait donné, à la fois, de bons rendements de protection et ensuite de couplage sans modification du r.d. (cf. *paragraphe II.E.1.2.2.*).

Le β-hydroxysulfoxyde protégé par un acétate **IV-68** est obtenu par traitement de l'hydroxyle **IV-53** avec de l'anhydride acétique et de la DMAP en quantité catalytique dans la pyridine (cf. *fig. IV.35*).

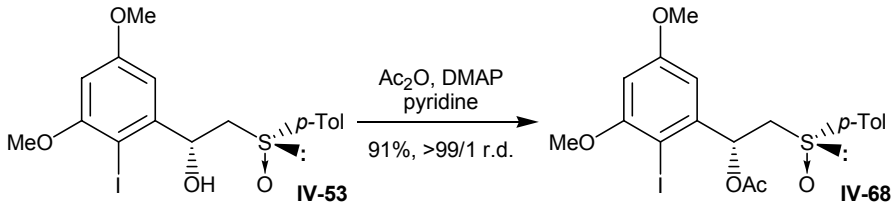


*fig. IV.35 : Synthèse de l'iodure aromatique substitué par un β-acétoxysulfoxyde **IV-68***

Le couplage de Suzuki a été réalisé dans les conditions optimales à 70°C. Cette protection est intéressante car nous obtenons le biaryle **IV-69** avec un excès atropo-diastéréomérique identique à celui obtenu avec le β-hydroxysulfoxyde **IV-53** (90/10), mais le rendement tout en étant supérieur reste modeste (41%) (cf. *fig. IV.36*).

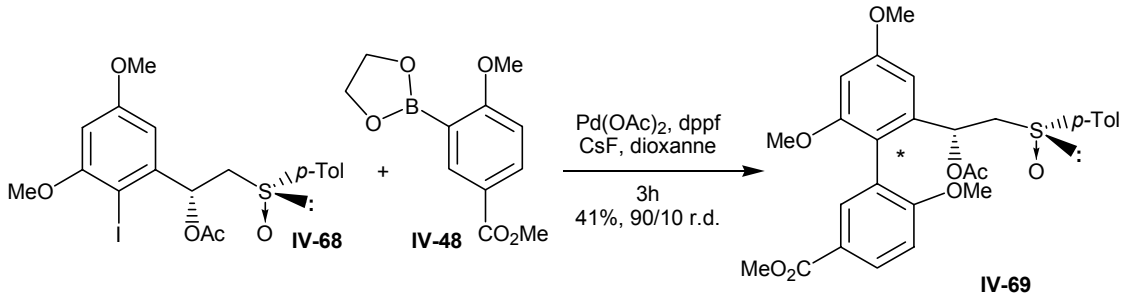


*fig. IV.36 : Couplage atropo-diastéréosélectif de Suzuki avec l'iodure aromatique **IV-68***

La substitution de l'ester boronique par un groupement ester en position *méta* ne semble donc pas intervenir sur la sélectivité, seul le rendement et la cinétique de la réaction sont modifiés.

Notre méthodologie est donc compatible avec le but que nous nous étions donnés de synthétiser la partie biarylique de la Vancomycine, la configuration absolue de l'atropoisomère majoritaire est bonne (a*S*) et la sélectivité de la réaction l'est également.

IV.D.2 Vers la synthèse du synthon IV-25 décrit par *Nicolaou*

Après ces essais préliminaires d'obtention d'un précurseur de la partie biarylique de la Vancomycine, nous avons choisi de prendre comme objectif de synthèse le synthon **IV-25** décrit par le groupe de *Nicolaou* dans le cadre de sa synthèse totale. Pour cela, nous devons coupler le même iodure aromatique que précédemment avec un ester boronique dérivé de la *p*-hydroxyphénylglycine (cf. *fig. IV.37*).

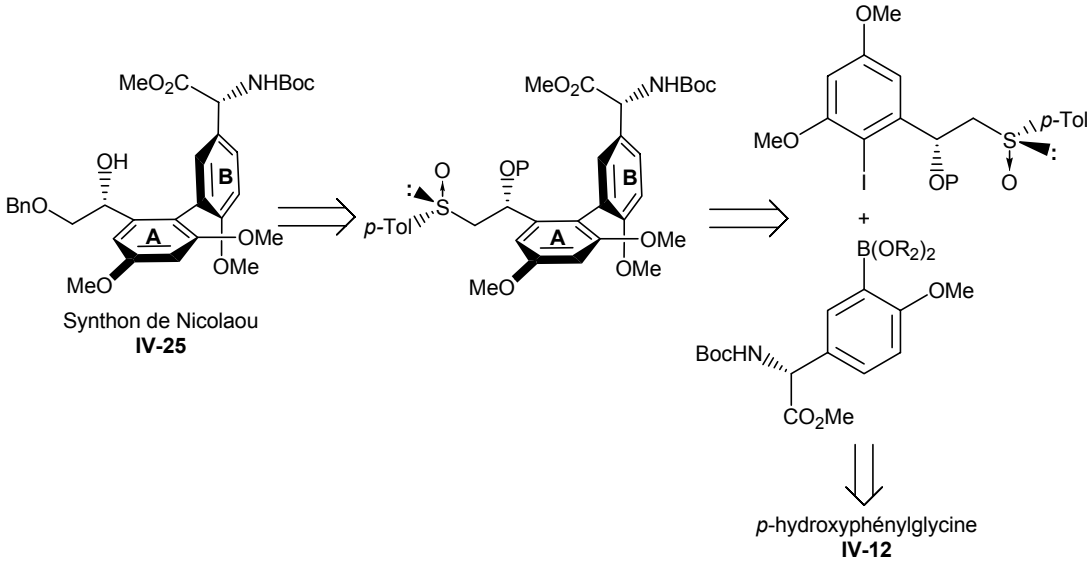


*fig. IV.37 : Rétrosynthèse du synthon **IV-25** de Nicolaou*

IV.D.2.1 Synthèse des esters pinacolboroniques IV-72 et IV-73

De manière identique à plusieurs synthèses décrites dans la littérature, nous avons choisi de débuter la synthèse de l'acide boronique à partir de la *p*-hydroxyphénylglycine **IV-12** qui est commerciale et peu onéreuse (25 g, 31 euros, 207 euros/mol).[Erreur! Signet non défini.,25,26,27,33]

Tout comme pour la synthèse de la Vancomycine par *Nicolaou*, nous avons synthétisé l'iodure aromatique **IV-22**.[25] Une légère modification dans l'ordre des réactions a permis de réaliser la synthèse en trois étapes au lieu de quatre. L'amine de la *p*-hydroxyphénylglycine **IV-12** est tout d'abord protégée par un groupement Boc.[42] Le composé **IV-70** est ensuite méthylé par du MeI en présence de K_2CO_3 dans l'acétone au reflux. Pour terminer, la iodation du noyau aromatique **IV-71** en présence de trifluoroacétate d'argent et d'iode conduit au produit désiré **IV-22** avec un excellent rendement global de 86% (cf. *fig. IV.38*).

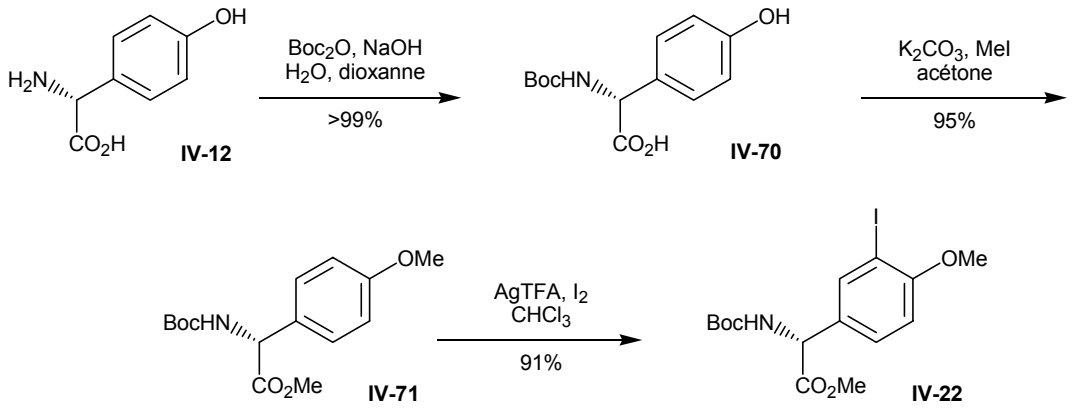


*fig. IV.38 : Synthèse du composé iodé **IV-22***

Toutefois, les groupements fonctionnels de l'acide aminé ne permettent pas d'utiliser les conditions classiques de formation de l'acide boronique *via* un lithien ou un magnésien. Nous avons donc envisagé la formation de l'ester pinacolboronique **IV-72** par une réaction de borylation catalysée par du palladium. Nous avons utilisé pour cette réaction des conditions développées au laboratoire *via* l'utilisation de $Pd(OAc)_2$, de DPEPhos, de pinacolborane et de triéthylamine dans le dioxanne au reflux. Nous avons ainsi isolé l'ester pinacolboronique **IV-72** avec un rendement de 42% (cf. *fig. IV.39*).[43]

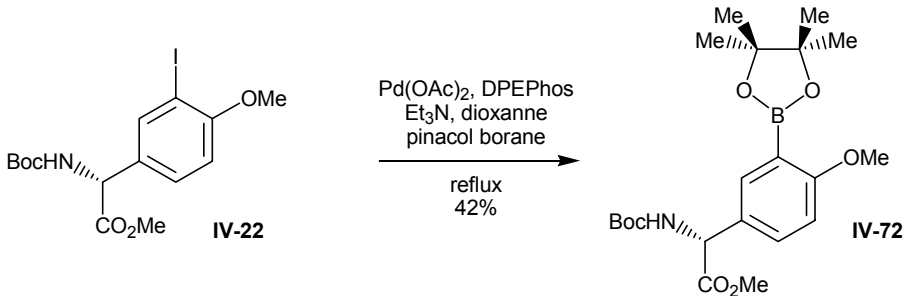


*fig. IV.39 : Synthèse de l'ester pinacolboronique **IV-72***

[42] Salituro, G. M.; Townsend, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 760.
[43] Broutin, P. - E.; Čerňa, I.; Campaniello, M.; Leroux, F.; Colobert, F. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4419.

Afin de connaître l'influence d'un ester boronique encombré par un pinacol sur l'obtention du produit de couplage nous avons également synthétisé l'ester pinacolboronique **IV-73** à partir de l'*o*-iodoanisole. Pour cela, nous avons utilisé les mêmes conditions réactionnelles et nous l'avons obtenu avec un très bon rendement de 82% à partir de l'*o*-iodo-anisole **IV-74** (cf. *fig. IV.40*).

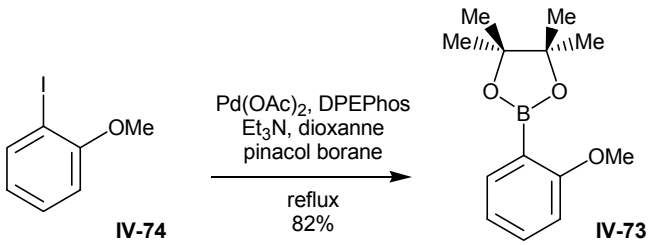
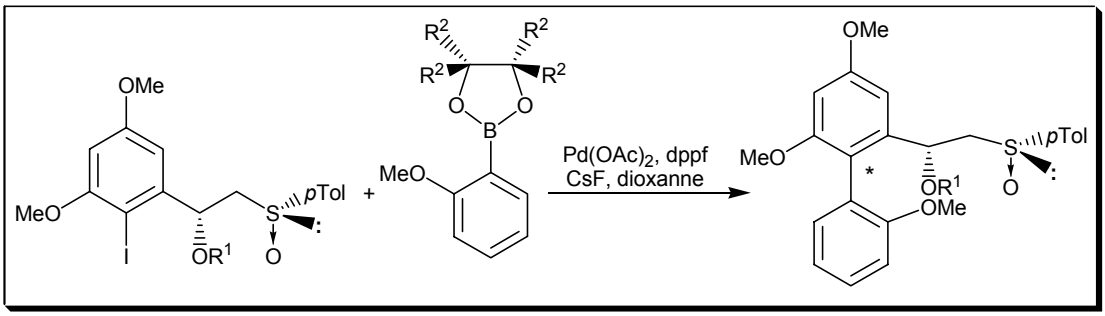


*fig. IV.40 : Synthèse de l'ester pinacolboronique **IV-73***

IV.D.2.2 Résultats de couplage

Nous avons commencé par étudier la réactivité de l'ester pinacolboronique **IV-73** par rapport à l'ester glycolboronique **II-112** dans les conditions de couplage atropo-diastéréosélectif de Suzuki (cf. *Tableau IV.7*).

Tableau IV.7 : Couplage atropo-diastéréosélectif de Suzuki



Entrée	iodure	OR[1]	Ester boronique	R[2]	t (h)	Rdt[a] (%)	Produit de couplage	r.d.[a] (a*S*/a*R*)
1	**IV-53**	OH	**II-112**	H	2	70	**IV-62**	90/10
2	**IV-53**	OH	**IV-73**	Me	20	0	**IV-47**	-
3	**IV-48**	OMe	**II-112**	H	2	80[b]	**IV-62**	85/15
4	**IV-48**	OMe	**IV-73**	Me	20	81	**IV-47**	85/15

Conditions réactionnelles : iodure aromatique (1 éq.), ester boronique (2 éq.), CsF (4 éq.), $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), dppf (15 mol%), dioxanne, 70°C.
a) déterminé par RMN ^{1}H du brut réactionnel. *b)* déterminé après purification.

De façon surprenante, le couplage entre le β-hydroxysulfoxyde **IV-53** et l'ester pinacolboronique **IV-73** n'a donné aucune conversion, le produit de départ ayant été récupéré presque intégralement avec juste des traces du produit de déhalogénation.

Dans le cas du couplage avec le β-méthoxysulfoxyde **IV-48**, la réaction est beaucoup plus lente avec néanmoins un excès diastéréomérique identique (85/15) et un bon rendement de 81% (cf. entrée 4 *Tableau IV.7*).

Nous avons ensuite étudié le couplage précurseur de la partie biarylique de la Vancomycine entre l'iodure aromatique **IV-48** substitué par un β-méthoxysulfoxyde et l'ester pinacolboronique **IV-72** dérivé de la *p*-hydroxyphénylglycine (cf. *fig. IV.35*).

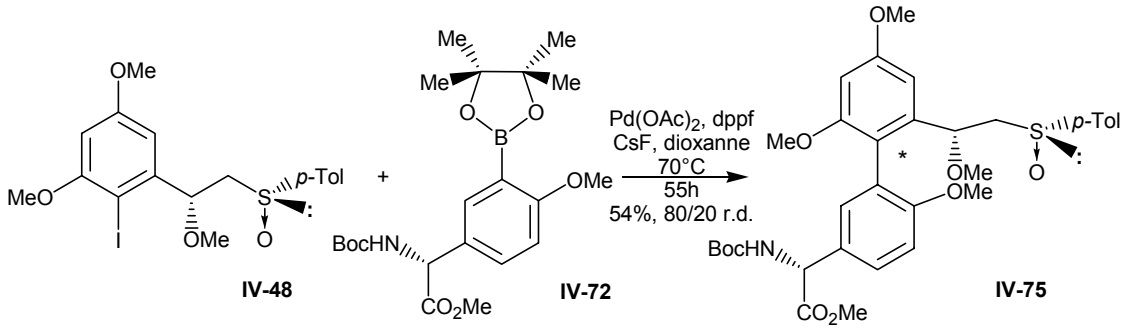


*fig. IV.41 : Couplage atropo-diastéréosélectif de Suzuki pour la formation du biaryle **IV-75***

Les conditions utilisées nous ont effectivement permis d'obtenir le biaryle attendu **IV-75** avec un rendement de 54%. Cependant, la réaction est très lente, il faut 55 heures pour obtenir une conversion totale. De plus, avec une durée de réaction si longue on perd un peu en sélectivité (80/20 au lieu de 85/15 précédemment) et on constate la présence d'une quantité importante de produit de déhalogénation (45%).

Nous avons alors vérifié que l'atropoisomère majoritaire formé avait bien la configuration absolue de l'atropoisomère naturel. Nous avons donc étudié le spectre NOESY de cet atropoisomère (cf. *fig. IV.42*).

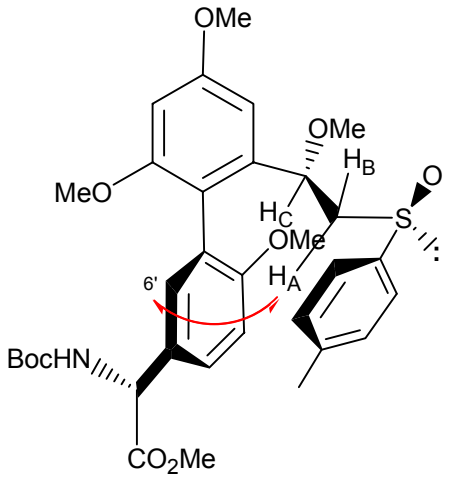


*fig. IV.42 : Représentation des interactions NOESY pour le composé (aS)-**IV-75***

Nous avons toujours une corrélation entre le proton H_A en α du sulfoxyde avec le proton $H^{Ar\text{-}6'}$, ce qui indique que l'atropoisomère majoritaire est de configuration absolue (a*S*).

Nous avons ensuite réalisé le couplage entre l'iodure aromatique substitué par un β-acétoxysulfoxyde **IV-68** et l'ester boronique **IV-72** (cf. *fig. IV.43*).

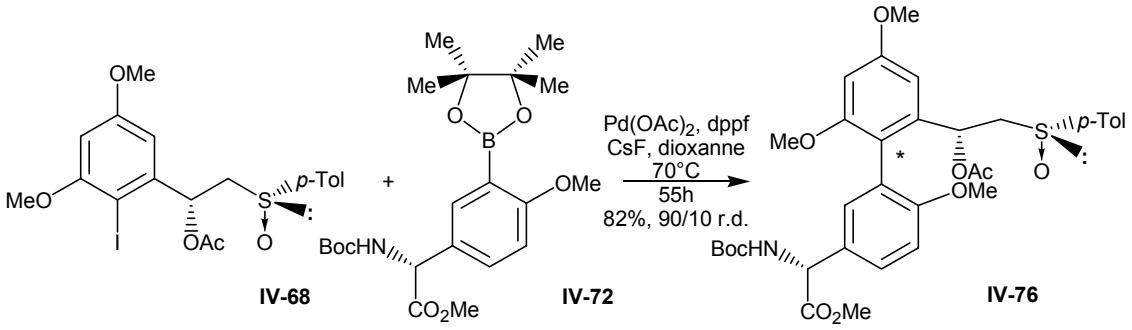


*fig. IV.43 : Couplage atropo-diastéréosélectif de Suzuki pour la formation du biaryle **IV-76***

Le couplage a conduit avec 82% de rendement aux deux atropoisomères dans un rapport de 90/10 séparables par chromatographie sur gel de silice.

Chaque atropoisomère existe sous la forme de deux conformères rotationnels au niveau de l'aminoester, ceci a été confirmé par l'étude des spectres NOESY des deux conformères rotationnels de l'atropoisomère (a*S*)-**IV-76**. Ces deux conformères rotationnels présentent des taches de corrélations sur les spectres NOESY entre le proton H_A en α du sulfoxyde et le proton $H^{Ar\text{-}6'}$ attestant d'une même configuration absolue de l'axe biarylique (cf. *fig. IV.44*). Par ailleurs, les spectres RMN ^{1}H présentent, pour les différents protons, les mêmes signaux avec les mêmes multiplicités mais des déplacements chimiques différents.

La stabilité de ces conformères est lié à des interactions non liantes entre le substituant *p*-tolyle du sulfoxyde et l'aminoester, dans la conformation privilégiée que nous avons déterminée à partir des structures aux rayons X. La liaison $C^{Ar\text{-}5'}$-$C^{7'}$ présente du fait de ces interactions une barrière à la rotation donnant lieu à la formation de ces deux conformères rotationnels (cf. *fig. IV.44*).

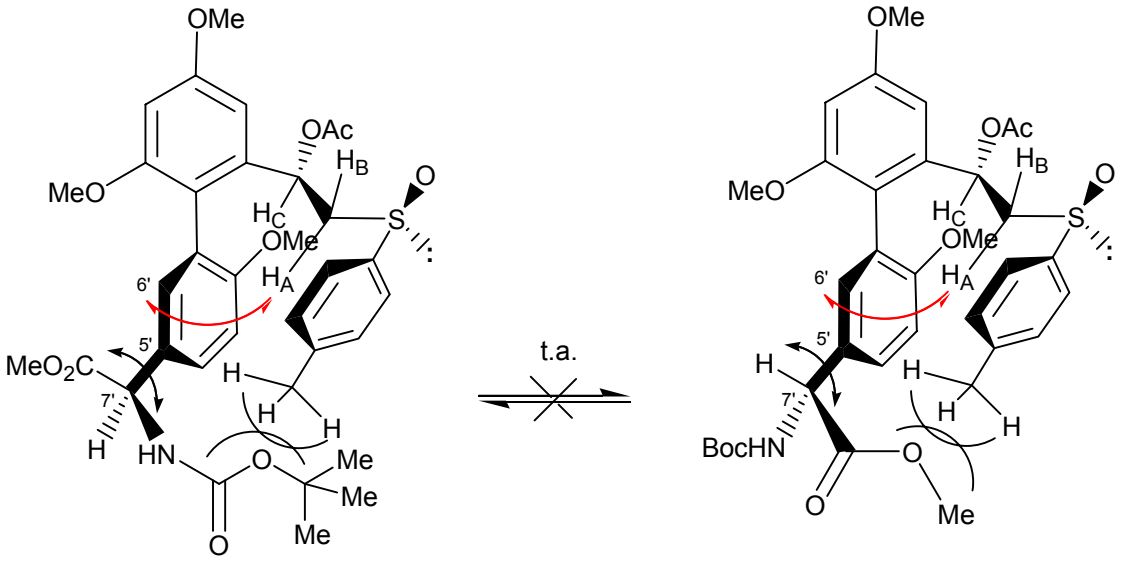


*fig. IV.44 : Représentation des deux conformères rotationnels du composé (aS)-**IV-76***

Cette étape complétée, notre objectif de synthèse **IV-25** sera obtenu par une réaction de Pummerer suivie de la protection de l'alcool primaire sous forme d'éther benzylique. Malheureusement notre premier essai de réaction de Pummerer n'a pas permis d'obtenir le produit hydroxylé **IV-77** (cf. *fig. IV.45*).

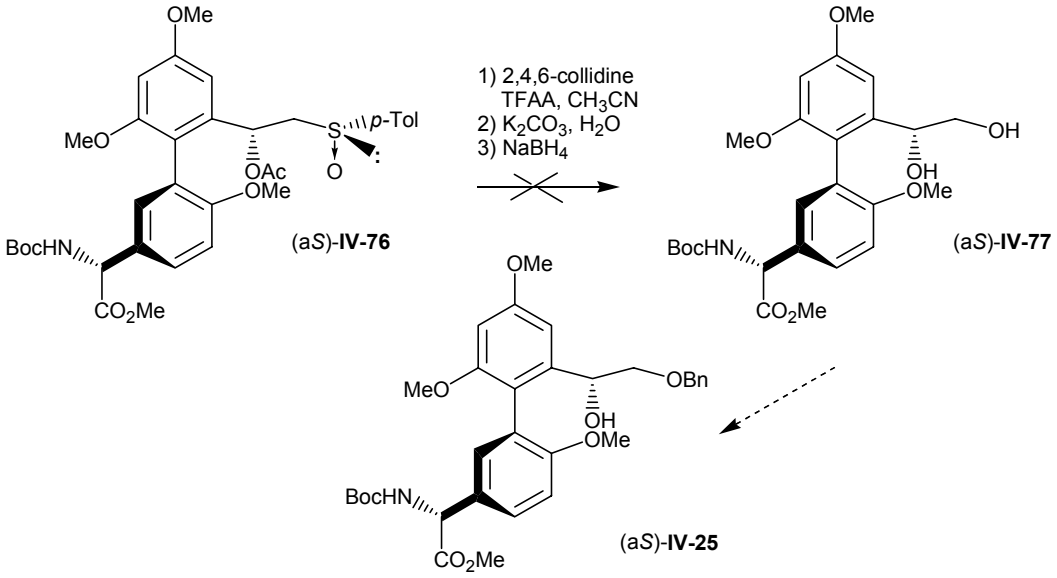


*fig. IV.45 : Essai de réaction de Pummerer sur le biaryle (aS)-**IV-76***

D'autres essais sont actuellement en cours pour synthétiser le composé hydroxylé (a*S*)-**IV-77**.

IV.E Conclusion

Nous avons appliqué le couplage de Suzuki atropo-diastéréosélectif à la formation de la partie biarylique de la Vancomycine. Deux synthèses de biaryles précurseurs ont été envisagées.

Une première nous a permis de valider notre méthodologie pour la formation d'un biaryle hautement fonctionnalisé avec de bons rendements et de bonnes sélectivités. Elle nous a également permis de confirmer la formation de l'atropoisomère naturel de configuration absolue (a*S*) majoritairement.

Nous avons dans un deuxième temps dirigé nos efforts vers la synthèse d'un synthon décrit par *Nicolaou* au cours de la synthèse totale de la Vancomycine qu'il a réalisée. Lors de cette synthèse nous avons eu l'occasion de tester le couplage de Suzuki atropo-diastéréosélectif avec un ester pinacolboronique. Dans ces conditions, le temps de réaction est considérablement allongé (55 heures), mais les rendements et la sélectivité restent bons.

Références bibliographiques

1. (a) Flynn, E. H.; McCormick, M. H.; Stamper, M. C.; DeValeria, H.; Godzeski, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4594.
   (b) Newton, G. G. F.; Abraham, E. P. *Biochem. J.* **1954**, *58*, 103.
   (c) Jensen, S. E.; Westlake, D. W. S.; Bowers, R. J.; Wolfe, S. *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 1351.
   (d) Donowitz, G. R.; Mandell, G. L. *N. Engl. J. Med.* **1988**, *318*, 419.
   (e) Parry, M. F. *Med. Clin. North Am.* **1987**, *71*, 1093.
2. Levy Antimicrobial *Resistance: A Crisis in Health Care in Advances in Experimental Medicine and Biology*, Jungkind, D. L.; Mortensen, J. E.; Fraimow, H. S.; Calandra, G. B., Plenum, New York, **1995**, pp. 1.
3. (a) Wiley, P. F.; Gerzon, K.; Flynn, E. H.; Sigal Jr., M. V.; Weaver, O.; Quarck, U. C.; Chauvette, R. R.; Monahan, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 6062.
   (b) Paterson, I.; Mansuri, M. M. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3569.
   (c) Smilack, J. D.; Wilson, W. R.; Cockerill III, F. R. *Mayo Clin. Proc.* **1991**, *66*, 1270.
   (d) Brittain, D. C. *Med. Clin. North Am.* **1987**, *71*, 1147.
4. McCormick, M. H.; Stark, W. M.; Pittenger, G. E.; Pittenger, R. C.; McGuire, J. M. *Antibiot. Annu.* **1955 - 1956**, 606.
5. Lechevalier, M. P.; Prauser, H.; Labeda, D. P.; Ruan, J.-S. *Int. J. Sys. Bacteriol.* **1986**, *36*, 29.
6. Nagarajan, R.; Schabel, A. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1306.
7. (a) Smith, K. A.; Williams, D. H.; Smith, G. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 2369.
   (b) Smith, G. A.; Smith, K. A.; Williams, D. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 2108.
   (c) Harris, C. M.; Kibby, J. J.; Fehlner, J. R.; Raabe, A. B.; Barber, T. A.; Harris, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 437.
   (d) Jeffs, P. W.; Chan, G.; Mueller, L.; DeBrosse, C.; Webb, L.; Sitrin, R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4272.
8. Williams, D. H. *Nat. Prod. Rep.* **1996**, *13*, 469.
9. (a) Schäfer, M.; Schneider, T. R.; Sheldrick, G. M. *Structure* **1996**, *4*, 1509.
   (b) Loll, P. J.; Bevivino, A. E.; Korty, B. D.; Axelsen, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1516.
   (c) Loll, P. J.; Miller, R.; Weeks, C. M.; Axelsen, P. H. *Chem. Biol.* **1998**, *5*, 293.
10. Pour des revues sur les antibiotiques glycopeptidiques voir : (a) *Glycopeptide Antibiotics* Nagarajan, R.; Marcel Dekker, New York, **1994**.
    (b) Yao, R. C.; Crandall, L. W. *Drugs Pharm. Sci.* **1994**, *63*, 1.
11. *Med Ad News* **1998**, *17*, 18.
12. (a) Leclercq, R.; Derlot, E.; Duval, J.; Courvalin, P. *N. Engl. J. Med.* **1988**, *319*, 157.
    (b) Uttley, A. H. C.; Collins, C. H.; Naidoo, J.; George, R. C. *Lancet* **1988**, *1*, 57.
    Pour des revues sur les résistances face aux glycopeptides voir : (c) Woodford, N.; Johnson, A. P.; Morrison, D.; Speller, D. C. E. *Clin. Microbiol. Rev.* **1995**, *8*, 585.
    (d) Murray, B. E. *Am. J. Med.* **1997**, *102*, 284.
13. (a) Hiramatsu, K. *Drug Resist. Updates* **1998**, *1*, 135.
    (b) Levy, S. B. *Sci. Am.* **1998**, *3*, 46.
14. Mitscher, L. A.; Baker, W. R. *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 365.
15. Nicolaou, K. C.; Boddy, C. N. C.; Bräse, S.; Winssinger, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2096.
16. (a) Hammond, S. J.; Williamson, M. P.; Williams, D. H.; Boeck, L. D.; Marconi, G. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 344.
    (b) Hammond, S. J.; Williams, D. H.; Nielsen, R. V. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 116.

17. (a) Evans, D. A.; Dinsmore, C. J.; Evrard, D. A.; DeVries, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6426.
(b) Evans, D. A.; Dinsmore, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6029.
18. Evans, D. A.; Wood, M. R.; Wesley Trotter, B.; Richardson, T. I.; Barrow, J. C.; Katz, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2700.
19. Neuville, L; Bois-Choussy, M; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1747.
20. (a) Meyers, A. I.; Lutomski, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 879.
(b) Meyers, A. I.; Himmelsbach, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 682.
21. Davis, F. A.; Zhu, P.; Chen, B. C. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 13.
22. Nicolaou, K. C.; Chu, X. J.; Ramanjulu, J. M.; Natarajan, S.; Bräse, S.; Rübsam, F.; Boddy, C. N. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1539.
23. Brown, A. G. ; Crimmin, M. J.; Edwards, P. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 123.
24. Nicolaou, K. C.; Li, H.; Boddy, C. N. C.; Ramanjulu, J. M.; Yue, T. – Y.; Natarajan, S.; Chu, X. - J.; Bräse, S.; Rübsam, F. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2584.
25. (a) Nicolaou, K. C.; Natarajan, S.; Li, H.; Jain, N. F.; Hugues, R.; Solomon, M. E.; Ramanjulu, J. M.; Boddy, N. C.; Takayanagi, M *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2708.
(b) Nicolaou, K. C.; Koumbis, A. E., Takayanagi, M.; Natarajan, S.; Jain, N. F.; Bando, T.; Li, H.; Hugues, R. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2622.
26. Boger, D. L.; Miyazaki, S.; Kim, S. H.; Wu, J. H.; Loiseleur, O.; Castle, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3226.
27. (a) Lipshutz, B. H.; James, B. J.; Vance, S.; Carrico, I. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 753.
(b) Lipshutz, B. H.; Kayser, F.; Liu, Z.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1842
28. Bringmann, G.; Menche, D.; Mühlbacher, J. Reichert, M.; Saito, N.; Pfeiffer, S. S.; Lipshutz, B. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2833.
29. Ramao Rao, A. V.; Laxma Reddy, K.; Machender Reddy, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5039.
30. Noyori, R.; Tomino, I.; Tanimoto, Y.; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6709.
31. Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int Ed.* **1998**, *37*, 1986.
32. Uemura, M.; Nishimura, H.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 107.
33. Kawikawa. K.; Tachibana, A.; Sugimoto, S.; Uemura, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2033.
34. (a) Tan, Y. L.; White, A. J. P.; Widdowson, D. A.; Wilhelm, R.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2001**, 2369.
(b) Wihelm, R.; Widdoson, D. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3079.
35. Castanet Anne-Sophie, thèse de l'université Louis Pasteur de Strasbourg, **2001**.
36. Carreño, C. M.; García Ruano, J. L.; Sanz, G.; Toledo, M. A.; Urbano, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4081.
37. Merkushev, E. B. *Synthesis* **1988**, 923.
38. Olah, G. A.; Wang, Q.; Sandford, G.; Surya Prakash, G. K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3194.
39. Castanet, A. - S.; Colobert, F.; Broutin, P. - E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5047.
40. Lamba, J. J. S.; Tour, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11723.
41. Suri, J. T.; Truong Vu, Hernandez, A.; Congdon. J.; Singaram, B *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3649.
42. Salituro, G. M.; Townsend, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 760.
43. Broutin, P. - E.; Čerňa, I.; Campaniello, M.; Leroux, F.; Colobert, F. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4419.

Conclusion générale

Durant les trentes dernières années, un grand nombre de réactions de couplage catalysées par des métaux de transition ont été développées. Les dérivés organoborés grâce à leurs nombreuses qualités (compatibilité avec de nombreux groupes fonctionnels, stabilité vis-à-vis de l'eau et de l'air, faible toxicité et facile d'accès) sont aujourd'hui largement utilisés lors des couplages de Suzuki.

Parallèlement à ce développement, la synthèse de biaryles est devenue primordiale de part le nombre de domaines dans lesquels ils interviennent. Ainsi, la formation de liaisons aryl-aryles suscite un fort intérêt et en particulier la synthèse de biaryles énantiomériquement purs. Toutefois, malgré l'engouement généré, seul un très petit nombre de méthodes efficaces sont publiées à ce jour.

Nous avions comme objectif la synthèse de composés biologiquement actifs faisant apparaître lors de leur rétrosynthèse un motif biarylique à chiralité axiale comportant un centre stéréogène hydroxylé en position benzylique. Dans ce cadre, nous avons mis au point une méthode de couplage de Suzuki atropo-diastéréosélectif entre un halogénure aromatique porteur d'un β-hydroxysulfoxyde et un acide ou ester boronique en présence de $Pd(OAc)_2$ et de dppf comme système catalytique, de CsF comme base dans le dioxanne au reflux. Ce couplage est très efficace, il nous a permis de synthétiser plusieurs biaryles (biphényles, binaphtyles, phényl-naphtyles) avec de bons rendements et également de bons excès diastéréomériques. Nous avons également mis au point une voie d'attribution de la configuration absolue de l'axe biarylique basée sur l'étude du spectre NOESY.

Compte tenu des excellents résultats de couplage, une étude des intermédiaires réactionnels a été efféctuée. Le groupement sulfoxyde a été transformé en sulfone, en thioéther, en éther (méthoxy, benzyloxy ou dérivé du *p*-tolyle), en diméthylamine ou éliminé. Le centre stéréogène hydroxylé benzylique a également été modifié : synthèse de son épimère ou remplacement par un azide, une amine ou une diméthylamine. Les couplages entre ces iodures aromatiques et l'acide 2-méthoxy-1-naphtylboronique ainsi que l'isolement d'un complexe binucléaire du palladium nous ont conduit à proposer la formation d'un palladacycle à six centres présentant une coordination du doublet libre du soufre avec l'atome de palladium. Nous avons également montré que la sélectivité obtenue dépendait essentiellement du centre stéréogène hydroxylé benzylique.

Finalement, nous nous sommes intéressés à l'application de ce couplage de Suzuki asymétrique pour la synthèse de la partie biarylique de la Vancomycine, un antibiotique naturel. Ce travail a été divisé en deux parties, dans un premier temps, nous avons vérifié la compatibilité du couplage avec des substrats hautement fonctionnalisés. Dans un deuxième temps, nous avons choisi de formé un synthon décrit par le groupe de *Nicolaou* dans le cadre de sa synthèse totale de la Vancomycine. Nous avons pu effectuer le couplage avec un bon rendement (82%) et également une bonne sélectivité (90/10).

De nombreuses autres molécules sont désormais en cours de synthèse par cette voie : Stéganacine, Korupensamine …

Annexe

Résumé de Thèse

Au cours de ce travail, une nouvelle voie de couplage de Suzuki atropo-diastéréosélectif a été mise au point. Elle permet la formation de motifs biaryliques asymétriques portant un centre stéréogène hydroxylé en position benzylique des unités aryles. Ces motifs sont obtenus par couplage entre un halogénure aromatique, substitué en position *ortho* de l'halogène par un β-hydroxysulfoxyde, et un acide ou ester boronique. Les dérivés halogénés sont synthétisés avec de bons rendements par condensation du sulfoxyde énantiomériquement pur sur les esters benzoïques correspondants suivi de la réduction stéréosélective du β-cétosulfoxyde ainsi obtenu par du DIBAL en présence d'un acide de Lewis. Cette méthode de couplage donne accès à de nombreux biaryles (biphényles, phényl-naphtyles et binaphtyles) avec de très bons rendements et de très bonnes sélectivités. Nous avons également développé une voie d'attribution de la configuration absolue de l'axe biarylique basée sur l'étude du spectre NOESY.

L'intermédiaire réactionnel à l'origine de cette très bonne sélectivité est un « palladacycle » à six centres obtenu par coordination du doublet libre du sulfoxyde avec le palladium. L'intervention de cet intermédiaire a été démontrée lors de couplages avec des halogénures modifiés sur le bras β-hydroxysulfoxyde par transformation du groupement sulfoxyde ou du centre stéréogène benzylique.

Enfin, ce couplage de Suzuki atropo-diastéréosélectif a été appliqué avec succès à la formation de la partie biarylique de la Vancomycine, un antibiotique naturel. Deux voies de synthèses ont été envisagées. Dans un premier temps, les conditions de couplage ont été validées dans le cas d'un substrat hautement fonctionnalisé. Dans un deuxième temps, nous avons synthétisé un synthon décrit par *Nicolaou* dans le cadre de la synthèse totale de la Vancomycine. Nous avons obtenu pour le couplage une bonne sélectivité de 90/10 et un bon rendement de 82%.

Mots clés : Couplage de Suzuki, catalyse asymétrique, biaryles chiraux, configuration absolue, palladacycle, Vancomycine

Abstract

In this work, we reported the development of a new atropo-diastereoselective Suzuki coupling. It allows the formation of asymetric biaryls moieties bearing a strereogenic carbinol at the benzylic position. Those structures are obtained by coupling an aryl halide, substituted by a β-hydroxysulfoxide in *ortho* position of the halide, and a boronic acid or ester. The aryl halides are synthesised in good yields by condensation of the enantiopure sulfoxide on the corresponding benzoic esters followed by the stereoselective reduction of the obtained β-ketosulfoxide with DIBAL in the presence of a Lewis acid. This coupling method led to access of numerous biaryls (biphenyls, phenyl-naphtyls and binaphtyls) with good yields and good selectivities. We also developed a way for the attribution of the absolute configuration of the chiral axes based on NOESY spectra analysis.

The proposed intermediary to explain this good selectivity is a six membered palladacycle obtained by coordination of the sulfoxide lone pair with the palladium. The role of this intermediate was proved by coupling modified aryl halides *via* several transformations of the sulfoxide groupment or of the benzylic stereogenic carbinol.

Finally, the atropo-diastereoselective Suzuki coupling was successfully applied to the synthesis of the Vancomicin biaryl moiety. In a first time, we illustrated these coupling conditions for the formation of a highly substituted biaryl moiety. In a second time, we synthesised the biaryl part of Vancomycin with good selectivity (90/10) and good yield (82%).

Key words : Suzuki coupling, asymetric catalysis, chiral biaryls, absolute configuration, palladacycle, Vancomycin

Publications

1- "Asymmetric Biaryl Suzuki Cross-Coupling Reaction: Stereogenic benzylic carbinols as Chiral Auxiliary"
European Journal of Organic Chemistry **2004**, sous presse
Pierre-Emmanuel Broutin, Françoise Colobert

2 - "Palladium-Catalyzed Borylation of Phenyl Bromides and Application in One-Pot Suzuki-Miyaura Biphenyl Synthesis"
Organic Letters **2004**, *6*, 4419.
Pierre-Emmanuel Broutin, Igor Čerňa, Maria Campaniello; Frédéric Leroux, Françoise Colobert

3 - "Enantiopure β–hydroxysulfoxide Derivatives as Novel Chiral Auxiliaries in Asymmetric Biaryl Suzuki Reaction"
Organic Letters **2003**, *5*, 3281
Pierre-Emmanuel Broutin, Françoise Colobert

4 - "Asymmetric Suzuki cross-coupling reaction: chirality reversal depending on the palladium-chiral phosphine ratio"
Tetrahedron: Asymmetry **2002**, *13*, 659
Anne-Sophie Castanet, Françoise Colobert, Pierre-Emmanuel Broutin, Michel Obringer.

5 - "Mild and regioselective iodination of electron-rich aromatics with *N*-iodosuccinimide and catalytic trifluoroacetic acid"
Tetrahedron Letters **2002**, *43*, 5047
Anne-Sophie Castanet, Françoise Colobert, Pierre-Emmanuel Broutin

Communications par affiche

1 - BOSS (Belgian Organic Synthetic Symposium) Louvain la Neuve 12-16 juillet 2004
Enantiopure Benzylic Carbinol Derivatives As Novel Chiral Auxiliaries in Atroposelective Biaryl Suzuki Coupling

Pierre-Emmanuel Broutin, Françoise Colobert
2 - Symposium Sigma-Aldrich Jeunes Chimistes Obernai 21-23 octobre 2003
Sulfoxides as chiral auxiliaries in asymmetric Suzuki coupling.
Pierre-Emmanuel Broutin, Françoise Colobert

3 - IGERT Strasbourg 7 juin 2002
Asymmetric Suzuki coupling New Developments.
Pierre-Emmanuel Broutin, Françoise Colobert, Anne-Sophie Castanet

Partie expérimentale

Indications générales

RMN

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire ^{1}H ont été mesurés à 200 MHz à l'aide d'appareils BRUKER MP-200 SY et BRUKER AC-200L, à 300 MHz à l'aide d'un appareil Bruker Avance 300 ou à 400 MHz à l'aide d'un appareil Bruker Avance 400. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au solvant deutéré pris comme référence interne : le chloroforme à 7.26 ppm. Les constantes de couplage (*J*) et de non-équivalence ($\Delta\nu$) sont exprimées en Hertz.

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire ^{13}C ont été mesurés à 50 MHz sur un appareil BRUKER AC-200L, à 75 MHz à l'aide d'un appareil Bruker Avance 300 ou à 100 MHz sur un appareil Bruker Avance 400. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, le solvant deutéré est pris comme référence interne : le chloroforme 77.0 ppm.

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire ^{31}P ont été enregistrés à 161.97 MHz sur un appareil BRUKER Avance 400. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à de l'acide phosphorique H_3PO_4 à 85 % dans l'eau comme référence.

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire ^{11}B ont été enregistrés à 128.38 MHz sur un appareil BRUKER Avance 400. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au BF_3•OEt pris comme référence à 0 ppm.

Les abréviations s, d, t, q et m désignent la multiplicité des signaux, soit respectivement, singulet, doublet, triplet, quadruplet, et multiplet.

IR

Les spectres Infra-Rouge ont été effectués sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer Spectrum One muni d'un dispositif ATR (Attenuated Transmitted Reflectance).

Pouvoirs rotatoires

Les pouvoirs rotatoires $[\alpha]_D$ ont été mesurés à température ambiante pour la raie D du sodium (λ = 589 nm) à l'aide d'un polarimètre PERKIN-ELMER 241 MC, équipé d'une lampe à onde continue. La concentration (exprimée en g/100ml) et le solvant utilisé sont précisés.

Rayons-X

Les données ont été collectées par un diffractomètre Kappa CCD équipé d'un dispositif Oxford Cryosystem liquid N_2, et utilisant des radiations graphite monochromatique Mo-Kα = 0.71073 Å.

Les données de diffraction ont été corrigées pour l'absorption et analysées en utilisant le OpenMolen package.

Microanalyses

Les microanalyses ont été réalisées au Service Central de Microanalyse du CNRS à l'Institut de Chimie de Strasbourg ou à l'institut Charles Sadron de Strasbourg.

Points de fusion

Les points de fusion (P.f.) ont été mesurés sur un microscope à platine chauffante REICHERT, sans correction de température.

Chromatographie

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées en utilisant la technique de chromatographie éclair de *C. Still.*[1] Du gel de silice Si 60 (40-63 µm) (MERCK) a été utilisé comme phase stationnaire.

Le déroulement des réactions a été suivi par chromatographie sur couche mince (C.C.M.) à l'aide de plaques Kieselgel $60F_{254}$ (MERCK). Les révélations sont faites par UV et à l'aide d'une solution d'acide phosphomolydique : 25 g d'acide phosphomolybdique , 10 g de sulfate de cérium(IV) tétrahydrate, 60 ml d'acide sulfurique et 940 ml d'eau ; ou 20 ml de solution commercial et 60 ml d'éthanol.

[1] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem*. **1978**, *43*, 2923-2925, « Rapid chromatographic technique for preparative separation with moderate resolution ».

Solvants

Les solvants sont séchés avant leur utilisation :

- l'éther diéthylique est distillé sur hydrure d'aluminium lithium
- le tétrahydrofurane est distillé sur sodium en présence de benzophenone
- le DME est distillé sur sodium en présence de benzophenone
- le dioxanne est distillé sur sodium en présence de benzophenone
- le chlorure de méthylène est distillé sur P_2O_5
- le toluène est distillé sur sodium
- l'acétone, le benzène et le diméthylformamide sont séchés sur tamis moléculaire 4 Å

Réactifs utilisés

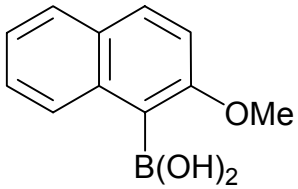
Le *n*-butyllithium en solution dans l'hexane est dosé avant chaque utilisation par la méthode décrite par *J. Suffert* [2]

Le triméthylborate $B(OMe)_3$ et le triisopropylborate $B(O\textit{i}\text{-}Pr)_3$ ont été distillés sur sodium avant utilisation.

[2] Suffert, J *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 509.

Chapitre I : Etude bibliographique : Couplages organométalliques catalysés par des métaux de transition

Acide 2-méthoxy-1-naphtylboronique I-33



$C_{11}H_{11}BO_3$
M.M.= 202.00 g/mol

Procédure:
Au magnésium (1.5 g, 61.6 mmol, 1.15 éq.) préalablement flambé sous vide, mis sous argon et recouvert de THF anhydre (10 mL) sont ajoutés quelques gouttes de 1-bromo-2-méthoxynaphtalène **II-24** (12.7 g, 53.6 mmol, 1 éq.) dissout dans un peu de THF anhydre (10 mL). Lorsque la formation du Grignard a commencé (trouble du milieu réactionnel), la solution de 1-bromo-2-méthoxynaphtalène est diluée par du THF anhydre (80 mL) et cette dernière est ajoutée lentement sur le magnésium.
Le milieu réactionnel est agité pendant 2 heures à t.a. puis il est chauffé à 50°C pendant 1 heure supplémentaire jusqu'à disparition totale du produit de départ. Le milieu est alors refroidi à -78°C et le triméthylborate (19.2 mL, 168.7 mmol, 3.15 éq.) est ajouté goutte à goutte. Le mélange est agité et réchauffé lentement à t.a. pendant 12 heures. Le milieu est hydrolysé lentement avec de l'eau distillée (50 mL) et le THF est éliminé à l'évaporateur rotatif. Le solide jaunâtre obtenu est repris dans un mélange eau/dichlorométhane. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par du CH_2Cl_2. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié par recristallisation dans le chloroforme.
Rendement = 88% (8.1 g; 47.0 mmol).

Caractéristiques:
Solide blanc
P.f.= 149-151°C
R_f (AcOEt/hexane 1:1) = 0.52

RMN ^{11}B ($CDCl_3$; 128,38MHz):
δ 33,4

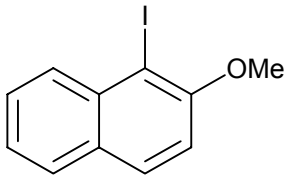
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 4.03 (3H, s, OMe), 6.18 (2H, s, $B(OH)_2$), 7.28 (1H, d, J = 9.1 Hz, H^{Ar}), 7,3-7,41 (1H, m, H^{Ar}), 7,46-7,55 (1H, m, H^{Ar}), 7.78 (1H, d, J = 8.1 Hz, H^{Ar}), 7.95 (1H, d, J = 8.9 Hz, H^{Ar}), 8.84 (1H, d, J = 9.1 Hz, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 56.0 (O-CH_3), 113.6 (CH^{Ar}), 121.7 (C^{Ar}-$B(OH)_2$), 123.0 (CH^{Ar}), 125.8 (CH^{Ar}), 127.3 (CH^{Ar}), 127.8 (CH^{Ar}), 128.4 (C^{Ar}-C^{Ar}), 129.3 (CH^{Ar}), 135.6 (C^{Ar}-C^{Ar}), 158.5 (C^{Ar}-OMe).

IR (neat):
υ 3286, 2988, 2933, 2837, 1620, 1588, 1571, 1507, 1463, 1434, 1389, 1331, 1279, 1241, 1149, 1059, 981, 897, 807, 784, 750, 693, 674.

1-iodo-2-méthoxy-naphtalène I-34

$C_{11}H_9IO$
M.M.= 284.09 g/mol



Procédure générale de iodation par NIS et TFA:
A une solution de 2-méthoxy-naphtalène (158.2 mg; 1 mmol; 1 éq.) et de NIS (337.5 mg; 1.5 mmol; 1.5 éq.) dans l'acétonitrile (4 mL) est ajouté l'acide trifluoroacétique (0.02 mL; 0.3 mmol; 0.3 éq.). Après 30 minutes à t.a. la réaction est hydrolysée par addition d'une solution saturée de NH_4Cl (20 mL) et extraite par Et_2O (20 mL). La phase organique est ensuite lavée par une solution de thiosulfate (20 mL), séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Le brut réactionnel est purifié par filtration sur gel de silice (AcOEt/hexane 95:5).
Rendement = 99% (280.0 mg; 0.99 mmol).

Caractéristiques:
Solide beige-pâle
P.f.= 88°C
R_f (AcOEt/hexane 95:5) = 0.34

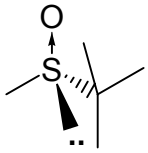
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 4.03 (3H, s, OMe), 7.22 (1H, d, J = 9.0 Hz, H^{Ar}), 7.34-7.42 (1H, m, H^{Ar}), 7.50 (1H, m, H^{Ar}), 7.75 (1H, dd, J = 8.1, 1.3 Hz, H^{Ar}), 7.84 (1H, d, J = 9.0 Hz, H^{Ar}), 8.15 (1H, d, J = 8.6 Hz, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 57.3 (OMe), 87.8 (C^{Ar-1}-I), 113.0 (CH^{Ar}), 124.4 (CH^{Ar}), 128.2 (CH^{Ar}), 128.3 (CH^{Ar}), 130.0 (C^{Ar}), 130.4 (CH^{Ar}), 131.3 (CH^{Ar}), 135.7 (C^{Ar}), 156.7 (C^{Ar-2}-OMe).

IR (neat):
υ 3042, 3006, 2969, 2937, 2838, 1617, 1587, 1551, 1497, 1451, 1423, 1346, 1328, 1263, 1242, 1181, 1153, 1132, 1058, 1021, 9595, 887, 801, 761.

Chapitre II : Couplage de Suzuki atropo-diastéréosélectif avec des iodures aromatiques porteur de β-hydroxysulfoxydes

(+)-(*S*)-*t*-butyl-méthylsulfoxyde II-8



$C_5H_{12}OS$
M.M.= 120.21 g/mol

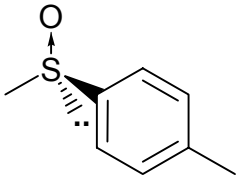
Procédure:
A une solution de *t*-butyl-*t*-butane-thiosulfinate **II-12** (4.5 g; 23.15 mmol; 1 éq.) dans le THF (15 mL) est ajoutée une solution de bromure de méthyle magnésium (3M dans Et_2O; 19.3 mL; 57.9 mmol; 2,5 éq.) à -78°C. Après 3 heures, le milieu réactionnel est réchauffé jusqu'à t.a., hydrolysé par un minimum de NH_4Cl sat. et extrait par AcOEt. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Le brut de la réaction est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/*i*-PrOH 7:3).
Rendement = 75.5% (2.1 g; 17.47 mmol).
e.e. > 99%

Caractéristiques:
Huile incolore
R_f (AcOEt/*i*PrOH) = 0.3
$[\alpha]_D^{20}$ = +8.1 (*c* 1.1; $CHCl_3$) {Lit.[3]: $[\alpha]_D^{20}$ = +7.8 (*c* 1; $CHCl_3$)}

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 1.24 (9H, s, *t*Bu), 2.37 (3H, s, Me).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 22.5 (*t*Bu), 31.6 (Me), 52.5($C(CH_3)_3$)

(+)-(*R*)-méthyl-*p*-tolyl sulfoxyde II-9



$C_8H_{10}OS$
M.M.= 154.23 g/mol

Procédure:
Une solution d'iodure de méthylmagnésien est préparée par addition d'une solution d'iodure de méthyle (14 ml, 0.22 mmol, 1.3 éq.) dans de l'éther anhydre (200 ml) sur du magnésium (5 g, 0.2 mol, 1.2 éq.). La solution d'iodure de méthylmagnésien est additionnée goutte à goutte par canulat à une solution de (-)-(S) *p*-tolyl-sulfinate de menthyle **II-15** (49 g, 0.167 mmol, 1 éq.) dans du toluène à 0°C. Après 4 heures, le milieu réactionnel est hydrolysé par addition d'une solution aqueuse saturée en NH_4Cl (200 ml), les phases sont séparées et la phase aqueuse extraite par Et_2O (2 x 200 ml).

[3] Evans, D. A.; Faul, M. M.; Colombo, L.; Bisaha, J. J.; Clardy, J.; Cherry, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5977.

Les phases organiques sont combinées, lavées avec $NaHSO_3$ (100 mL) et à la saumure (100 mL). Elles sont séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. Le brut de réaction est purifié par chromatographie sur gel de silice (Et_2O pour le menthol puis par AcOEt pour le sulfoxyde).
Rendement = 91.5% (23.5 g; 0.152 mmol).
e.e. >99%

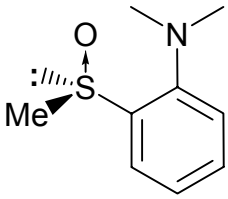
Caractéristiques:
Cristaux blancs
P.f.= 75°C (Lit.[4]: P.f.= 75°C)
R_f (AcOEt) = 0.37
$[\alpha]_D^{20}$ = +188.0 (*c* 1; $CHCl_3$) {Lit.[4]: $[\alpha]_D$: = 192 (*c* 1; $CHCl_3$)}
e.e. >99%

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 2.40 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.72 (3H, s, Me), 7.41 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 7.9 Hz, Δυ = 41 Hz, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 21.5 (Me^{Ar}), 44.1 (Me), 123.6 (CH^{pTol}), 130.1 (CH^{pTol}), 141.6 (C^{pTol-1}), 142.6 (C^{pTol-4}).

(+)-(*R*)-*o*-*N*,*N*-diméthylaminophényl-méthyl-sulfoxyde II-10

$C_9H_{13}NOS$
M.M.= 183.27 g/mol



Procédure:
Le sulfinate **II-19** (495 mg; 1,25 mmol; 1 éq.) est dissout dans le THF (25 mL) puis le MeMgBr (3M dans Et_2O; 1.05 mL; 3.13 mmol; 2,5 éq.) est ajouté au goutte à goutte pendant 5 minutes. La réaction est agitée à t.a. pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est hydrolysé par un minimum de NH_4Cl sat. puis extrait par Et_2O. Les phases organiques combinées sont séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. Le brut de réaction est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexane 9:1).
Rendement = 85.0% (195.0 mg; 1.06 mmol).
e.e. >99%

Caractéristiques:
Huile orange
R_f (AcOEt/hexane 1:1) = 0.1
$[\alpha]_D^{20}$ = +230.1 (*c* 1.1; $CHCl_3$)

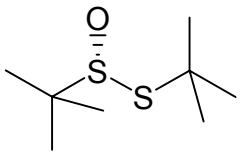
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 2.72 (6H, s, NMe_2), 2.78 (3H, s, Me), 7.15 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz, H^{Ar}), 7.30 (1H, dt, *J* = 7.7, 1.1 Hz, H^{Ar}), 7.44 (1H, dt, *J* = 7.8, 1.8 Hz, H^{Ar}), 7.90 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 41.1 (NMe_2), 43.9 (Me), 119.3 (CH^{Ar}), 123.2 (CH^{Ar}), 123.8 (CH^{Ar}), 130.8 (CH^{Ar}), 139.6 (C^{Ar}), 149.8 (C^{Ar}).

[4] Mioskowski, C.; Solladié, G. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 3341.

(+)-(*R*)-*t*-butyl-*t*-butanethiosulfinate II-12

$C_8H_{18}OS_2$
M.M.= 194.36 g/mol



Procédure:
Dans un erlenmeyer (100 mL) contenant un agitateur magnétique, on ajoute le $VO(acac)_2$ (133,9 mg; 0,51 mmol; 0,01 éq.) et le ligand **II-13** (185,3 mg; 0,56 mmol; 0,011 éq.) puis le chloroforme (22 mL). La solution vert-bleue est agitée 10 min puis le di-*t*-butyl-disulfure (10 mL; 50,5 mmol; 1 éq.) est additionné. L'agitation est réglée de façon à ne pas casser les phases (~150 rpm) et l'eau oxygénée (6,3 mL; 218,7 mmol; 1,3 éq.) est ajoutée lentement le long de la paroi interne de l'erlenmeyer. Après 6 heures d'agitation, la phase organique est devenue marron-foncé et la phase aqueuse est devenue jaune ce qui marque la fin de la réaction. Le milieu réactionnel est alors dilué par addition de saumure, les phases sont séparées. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Le brut réactionnel est chromatographié sur colonne de silice (AcOEt/hexane 1:1), distillé au kugelrohr sous pression réduite (5 mm de Hg) et enfin recristallisé dans l'hexane à -20°C.
Rendement = 40.8% (9.8 g; 50.47 mmol).
e.e. >99%

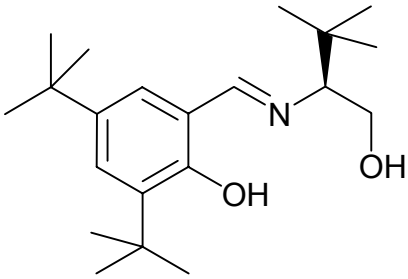
Caractéristiques:
Cristaux incolores
P.f.= 29-32°C (Lit.[5]: P.f.= 29-32°C)
R_f (AcOEt/hexane 1:1) = 0.52
$[\alpha]_D^{20}$ = +150.0 (*c* 0.55; CH_2Cl_2) {Lit.[5]: $[\alpha]_D$: = +150.0 (*c* 0.55; $CHCl_3$)}

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 1.38 (9H, s, *t*Bu-S), 1.56 (9H, s, *t*Bu-S(O)).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 24.1 ($C(CH_3)_3$-S), 32.2 ($C(CH_3)_3$-S(O)), 48.5 ($C(CH_3)_3$-S), 59.3 ($C(CH_3)_3$-S(O)).

(-)-(2*S*)-2-(*N*-3,5-di-*t*-butylsalicylidene)-amino-3,3-diméthyl-1-butanol II-13

$C_{21}H_{35}NO_2$
M.M.= 333.51 g/mol



Procédure:
Une suspension de (*S*)-*t*-leucinol (200 mg; 1,71 mmol; 1 éq.), de 3,5-di-*t*-butyl-2-hydroxybenzaldehyde (400 mg; 1,71 mmol; 1 éq.) et de Na_2SO_4 (1,22 g; 8,53 mmol; 5 éq.) dans le méthanol (2 mL) est agité à t.a. pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est filtré sur célite et lavé par du MeOH. Les eaux mères sont évaporées et le résidu placé sous le vide d'une pompe à palettes. Le brut obtenu est utilisé directement sans purifications supplémentaires.
Rendement = 99% (569.2 mg; 1.71 mmol).
e.e. >99%

[5] Cogan, D. A.; Liu, G.; Kim, K.; Backes, B. J.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8011.

Caractéristiques:
Solide jaune
R_f (AcOEt/hexane 1:1) = 0.56
$[\alpha]_D^{20}$ = -44 (*c* 0.5; $CHCl_3$)

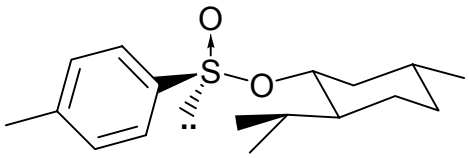
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 0.98 (9H, s, *t*Bu), 1.32 (9H, s, *t*Bu^{Ar-5}), 1.45 (9H, s, *t*Bu^{Ar-3}), 2.93 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 3.2 Hz, J_{BX} = 9.4 Hz, CH), 3.85 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 11 Hz, J_{AX} = 3.2 Hz, J_{BX} = 9.4 Hz, Δυ = 45 Hz, CH_2), 7.14 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, H^{Ar-6}), 7.41 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, H^{Ar-4}), 8.37 (1H, s, OH^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 27.1 ($C(CH_3)_3$), 29.4 ($C(CH_3)_4$), 31.5 ($C(CH_3)_4$), 33.2 ($C(CH_3)_5$), 34.1 ($C(CH_3)_4$), 35.0 ($C(CH_3)_4$), 62.5 (CH_2), 81.4 (CH), 117.6 (CH^{Ar}), 122.2 (CH^{Ar}), 127.1 (C^{Ar}), 136.8 (C^{Ar}), 140.2 (C^{Ar}), 158.1 (CH=N), 167.1 (C^{Ar}-OH).

IR (neat):
υ 3375 (OH liés), 2954, 1629 (CN).

(-)-(*S*)-*p*-tolylsulfinate de menthyle II-15

$C_{17}H_{26}O_2S$
M.M.= 294.45 g/mol



Procédure:
Formation du *p*-toluène sulfinate de sodium
Le *p*-toluène sulfinate de sodium hydraté (200 g) est préalablement séché par distillation azéotropique avec du toluène (500 mL) pendant 24 heures.

Le *p*-toluène sulfinate de sodium séché (100 g, 0.56 mmol, 1 éq.) est ajouté par petites portions à une solution de chlorure de thionyle (100 mL, 1,37 mmol, 2,5 éq.) dans le toluène (200 mL) à 0°C. A la fin de l'addition, on laisse réagir une heure supplémentaire à 0°C. Le volume est réduit de 3/4 par distillation de l'azéotrope $SOCl_2$/toluène. Le résidu huileux est repris dans le diéthyl éther anhydre (250 mL) et la suspension blanche (due à la formation de NaCl) est refroidie à 0°C avant d'y additionner goutte à goutte le (-)-menthol (87.7g, 0.56mmol, 1 éq.) dans la pyridine (100 ml). L'addition terminée, on agite 1,5 heure à t.a. On hydrolyse à 0°C très lentement avec de l'eau (200 mL), on lave la phase éthérée avec HCl 10% (2x100mL) puis à la saumure (100mL). Elle séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Le brut réactionnel est laissé à l'évaporateur rotatif en présence de quelques gouttes d'HCl 12M jusqu'à ce qu'un solide apparaisse. Celui ci est filtré et lavé par de l'hexane froid. Le filtrat est évaporé, repris dans de l'acétone avec deux gouttes d'HCl concentré et mis à recristalliser à -20°C. On répète l'opération jusqu'à épuisement du filtrat.
Rendement = 78.7% (130.0 g; 0.44 mmol).
e.d. >99%

Caractéristiques:
Cristaux blancs
P.f.= 110°C (Lit.[6]: P.f.= 110°C)
R_f (Et_2O) = 0.83
$[\alpha]_D$ = -200.0 (*c* 2; acétone) {Lit.[6]: $[\alpha]_D^{20}$: = -202.0 (*c* 2.1; acétone)}

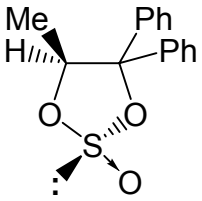
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 0.72 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CH_3^{iPr}), 0.86 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CH_3^{iPr}), 0.82-0.92 (1H, m, H^{4-a}), 0.96 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, Me), 1.04 (1H, dddd, *J* = 15.5, 11, 2.6, 1.1 Hz, $H^{3-éq}$), 1.22 (1H, dt, *J* = 12.1, 11 Hz, H^{6-a}), 1.35 (1H, ddd, *J* = 11.0, 3.2, 2.6 Hz, H^{2-a}), 1.48 (1H, m, H^{5-a}), 1.64-1.74 (2H, m, H^{3-a} + $H^{4-éq}$), 2.13 (1H, sept d, *J* = 6.9, 2.6 Hz, CH^{iPr}), 2.28 (1H, dtd, *J* = 12.1, 4.5, 1.9 Hz, $H^{6-éq}$), 2.40 (3H, s, CH_3^{pTol}), 4.12 (1H, td, *J* = 11.0, 4.5 Hz, H^1), 7.46 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.2 Hz, Δυ = 84 Hz, H^{pTol}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 15.5 (CH_3^{iPr}), 20.8 (CH_3^{iPr}), 21.5 (CH_3^{pTol}), 22.0 (Me), 23.2 (CH^3), 25.2 (CH^{iPr}), 31.7 (CH^5), 34.0 (CH^4), 42.9 (CH^6), 47.9 (CH^2), 80.1 (CH^1), 125.0 (CH^{pTol}), 129.6 (CH^{pTol}), 142.4 (C^{pTol-1}), 143.2 (C^{pTol-4}).

IR (neat):
υ 1135 (SO), 1600.

(-)-[2*R*,5*S*]-*trans*-4,4-diphényl-5-méthyl-1,3,2-dioxathiolane-2-oxyde II-16

$C_{15}H_{14}O_3S$
M.M.= 274.34 g/mol



Procédure:
A une solution du diol dihydroxypropane **II-17** (10 g; 43.8 mmol; 1 éq.) dans le CH_2Cl_2 (65 mL) est ajoutée une solution de $SOCl_2$ (4,57 mL; 62,6 mmol; 1,4 éq.) dans le CH_2Cl_2 (25 mL) à -50°C. L'agitation est maintenue à cette température pendant 1 heure puis la triéthylamine (14,6 mL; 105,1 mmol; 2,4 éq.) en solution dans le CH_2Cl_2 (130 ml) est ajoutée à -50°C goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité à cette température pendant 1 heure. Le milieu est ensuite hydrolysé par H_2O, la phase aqueuse est extraite par CH_2Cl_2. La phase organique est lavée par H_2O, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Le sulfite est obtenu pur après cristallisation dans AcOEt/hexane 1:1.
Rendement = 83.2% (10.0 g; 36.45 mmol).
e.d. >99%

Caractéristiques:
Solide blanc
P.f.= 110°C (Lit.[7]: P.f.= 108-110°C)
R_f (AcOEt/hexane 1:2) = 0.55
$[\alpha]_D^{20}$ = -245.0 (*c* 1; $CHCl_3$) {Lit.: $[\alpha]_D^{20}$ = -247 (*c* 0.7; $CHCl_3$)}

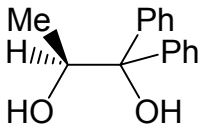
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 1.30 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, Me), 5.72 (1H, q, *J* = 6.4 Hz, CH), 7.45-7.02 (10H, m, H^{Ar}).

[6] Mioskowski, C.; Solladié, G. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 227.
[7] Rebiere, F.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3659.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 16.6 (Me), 80.5 (CH), 95.9 (CPh_2), 126.8 (CH^{Ar}), 127.5 (CH^{Ar}), 128.1 (CH^{Ar}), 128.4 (CH^{Ar}), 128.6 (CH^{Ar}), 128.7 (CH^{Ar}), 138.3 (C^{Ar}), 140.4 (C^{Ar}).

(-)-(2*S*)-1,1-diphényl-1,2-dihydroxypropane II-17

$C_{15}H_{16}O_2$
M.M.= 228.29 g/mol



Procédure:
Une solution de bromobenzène (89,6 mL; 850 mmol; 3,4 éq.) dans le diéthyl éther anhydre (650 mL) est ajoutée goutte à goutte sur du magnésium (19,44 g; 800 mmol; 3,2 éq.) recouvert de diéthyl éther anhydre (50mL). Le milieu réactionnel est agité 1 heure à t.a. puis refroidit à 0°C et une solution de (*S*)-lactate d'éthyl (28,3 mL; 250 mmol; 1 éq.) dans le diéthyl éther (350 mL) est additionnée goutte à goutte au magnésien. Le milieu est agité pendant la nuit. La réaction est hydrolysée par NH_4Cl et extraite par Et_2O. La phase organique est ensuite séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Le produit est obtenu pur par cristallisation à -20°C dans CH_2Cl_2/hexane (1:10).
Rendement = 80.1% (45.7 g; 200.19 mmol).
e.e. >99%

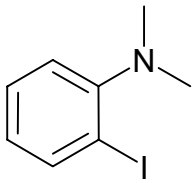
Caractéristiques:
Cristaux blancs
P.f.= 93°C (Lit.[8]: P.f.= 91-93°C)
R_f (AcOEt/hexane 1:2) = 0.06
$[\alpha]_D^{20}$ = -102.0 (*c* 1; MeOH) {Lit.[8]: $[\alpha]_D^{20}$ = -101 (*c* 2.1; MeOH)}

RMN ^1H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 1.11 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, Me), 1.83 (1H, d, *J* = 3.6 Hz, CH(OH)), 2.97 (1H, s, OH), 4.84 (1H, qd, *J* = 6.3, 3.6 Hz, CH), 7.64-7.14 (10H, m, H^{Ar}).

IR (neat):
υ 3568 (OH), 3505 (OH).

2-iodo-*N*,*N*-diméthylaniline II-18

$C_8H_{10}IN$
M.M.= 247.08 g/mol



Procédure:
La 2-iodo-aniline (2.5 g; 11.41 mmol; 1 éq.), l'iodométhane (3.55 mL; 57.07 mmol; 5 éq.) et le K_2CO_3 (3.94 mg; 28.54 mmol; 2.5 éq.) sont agités vigoureusement dans l'acétonitrile (20 mL) à reflux pendant 16 heures. Le milieu réactionnel est refroidi jusqu'à t.a. et hydrolysé par H_2O puis extrait par Et_2O. Les phases organiques combinées sont séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. Le brut de réaction est purifié par filtration sur gel de silice (AcOEt/hexane 1:9).

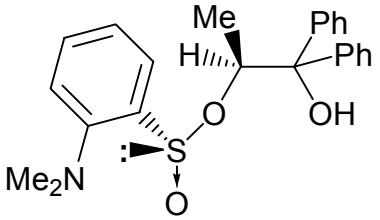
[8] Rebiere, F.; Riant, O.; Kagan, H. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 199.

Rendement = 92.5% (2.6 g; 10.56 mmol).

Caractéristiques:
Huile incolore
R_f (AcOEt/hexane 5/95) = 0.64

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 2.76 (6H, s, NMe_2), 6.77 (1H, ddd, *J* = 7.8, 7.3, 1.6 Hz, H^{Ar}), 7.09 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, H^{Ar}), 7.31 (1H, ddd, *J* = 8.0, 7.3, 1.5 Hz, H^{Ar}), 7.84 (1H, d, *J* = 7.8, 1.5 Hz, H^{Ar}).

(-)-[2*S*,(S)*S*]-1,1-diphényl-1,2-dihydroxypropyl-2-*O*-[2-(*N*,*N*-diméthylamino)-phényl] sulfinate II-19



$C_{23}H_{25}NO_3S$
M.M.= 395.51 g/mol

Procédure:
Le *n*-BuLi (1,6M dans l'hexane; 2.6 mL; 4.16 mmol; 1,2 éq.) est ajouté à une solution de *o*-*N*,*N*-diméthyl-iodoaniline **II-18** (1.03 g; 4.16 mmol; 1.2 éq.) dans le diéthyl éther (70 mL) à -78°C. La solution est agitée 30 minutes à -78°C puis canulée lentement à une solution du sulfite **II-16** (0.95 g; 3.46 mmol; 1 éq.) dissout dans un mélange Et_2O/THF 13:1 (30 mL). Après 4 heures d'agitation à -78°C, le milieu réactionnel est réchauffé jusqu'à 0°C pendant 2 heures. La réaction est hydrolysée par H_2O à 0°C puis les phases sont séparées et la phase aqueuse extraite par Et_2O. Les phases organiques sont ensuite séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. Le brut de réaction est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexane 1:4)
Rendement = 67.9% (930.0 mg; 2.35 mmol).
r.d. >98/1 après purification par chromatographie (5/4 avant).

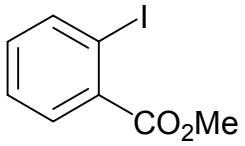
Caractéristiques:
Solide blanc
R_f (AcOEt/hexane 1:2) = 0.4
$[\alpha]_D^{20}$ = -130.2 (*c* 1; $CHCl_3$) {Lit.[9]: $[\alpha]_D^{20}$ = -141.8 (*c* 1; $CHCl_3$)}

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 1.46 (3H, d, *J* = 5.9 Hz, Me), 2.50 (6H, s, NMe_2), 5.15 (1H, q, *J* = 5.9 Hz, CH), 7.08-7.53 (12H, m, H^{Ar}), 7.95 (2H, dd, *J* = 1.6 Hz, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 18.6 (Me), 45.5 (NMe_2), 80.6 (C^{Ar}), 83.6 (CH), 119.9 (CH^{Ar}), 124.5 (CH^{Ar}), 124.6 (CH^{Ar}), 126.8 (CH^{Ar}), 127.2 (CH^{Ar}), 127.3 (CH^{Ph}), 127.7 (CH^{Ph}), 127.8 (CH^{Ph}), 127.9 (CH^{Ph}), 133.1 (CH^{Ar}), 140.0 (C^{Ar}), 143.2 (C^{Ar}), 144.6 (C^{Ar}), 151.9 (C^{Ar}).

2-iodobenzoate de méthyle II-20

$C_8H_7IO_2$
M.M.= 262.04 g/mol



[9] Buezo, N. D.; de la Rosa, J. C.; Priego, J.; Alonso, I; Carretero, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3890.

Procédure:
A une solution d'acide 2-iodobenzoïque (10 g, 40 mmol, 1 éq.) dans le méthanol (60 mL) à 0°C est ajouté le chlorure de thionyle (4,4 mL, 60 mmol, 1,5 éq.) goutte à goutte pendant 15 minutes. Puis le milieu réactionnel est agité pendant 16 heures en laissant remonter la température à t.a., puis il est chauffé à reflux pendant 10 heures. Le méthanol est ensuite évaporé sous vide, le résidu obtenu est dissout dans un mélange eau distillée/AcOEt 1:1 (200 mL). La phase aqueuse est extraite avec AcOEt (2 x 200 mL). Les phases organiques sont combinées et lavées avec une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ (200 mL) puis à la saumure (200 mL), la phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Le brut de réaction est utilisé dans la suite de la synthèse sans purifications supplémentaires.
Rendement = 99% (10.6 g; 40 mmol).

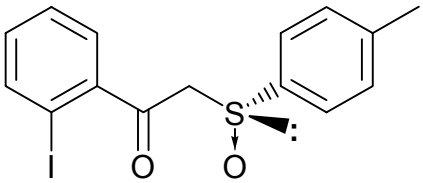
Caractéristiques:
Huile jaunâtre
R_f (Et_2O/hexane 1:1) = 0.57

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 3.93 (3H, s, CH_3), 7.15 (1H, ddd, J = 7.9, 7.3, 1.7 Hz, H^{Ar-4}), 7.40 (1H, ddd, J = 7.7, 7.3, 1.2 Hz, H^{Ar-5}), 7.80 (1H, ddd, J = 7.7, 1.7, 0.4 Hz, H^{Ar-6}), 8.00 (1H, ddd, J = 7.9, 1.2, 0.4 Hz, H^{Ar-3}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 52.5 (CH_3), 94.0 (C^{ar}-I), 127.9 (CH^{Ar-5}), 130.9 (CH^{Ar-6}), 132.6 (CH^{Ar-4}), 135.1 (C^{Ar-1}), 141.3 (CH^{Ar-3}), 166.9 (CO_2Me).

(+)-[(S)*R*]-1-(2-iodophényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone II-21

$C_{15}H_{13}IO_2S$
M.M.= 384.23 g/mol



Procédure:
A une solution de diisopropylamine (5.38 mL, 38.2 mmol, 2 éq.) dans le THF anhydre (65 mL) est additionnée à -15°C une solution de *n*-BuLi (1,6M dans l'hexane) (25.4 mL, 38.2 mmol, 2 éq.), l'anion est maintenu 30 minutes à -15°C puis réchauffé à 0°C. Une solution de (+)-(*R*)-méthyl *p*-tolyl sulfoxyde **II-9** (5.89 g, 38.2 mmol, 2 éq.) dans le THF anhydre (65 mL) est canulée lentement et le milieu est agité à 0°C pendant 30 minutes. La solution réactionnelle est canulée à 0°C sur une solution de l'ester **II-20** (5.00 g, 19.1 mmol, 1 éq.) dans le THF anhydre (65 mL). Le milieu est ensuite réchauffé à t.a. et agité pendant 12 heures. Le milieu est hydrolysé par une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (400 mL), acidifié à pH~2 par addition d'une solution d'H_2SO_4 10% et après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite par AcOEt (2x400 mL). Les phases organiques combinées sont lavées à la saumure (400 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. Le brut de réaction est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexane 1:1).
Rendement = 89% (6.0 g; 15.62 mmol).

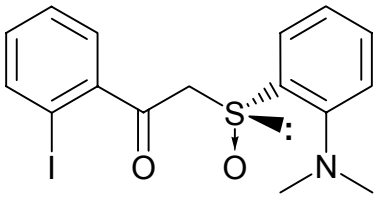
Caractéristiques:
Solide jaune
P.f.= 65-68°C
R_f (AcOEt) = 0.55
$[\alpha]_D^{20}$ = +133.1 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.40 (3H, s, CH_3^{pTol}), 4.46 (2H, AB, J_{AB} = 13.9 Hz, Δυ = 58 Hz, CH_2), 7.14 (1H, ddd, J = 7.9, 6.1, 2.9 Hz, H^{Ar-4}), 7.37-7.44 (2H, m, $H^{Ar-5;6}$), 7.45 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8 Hz, Δυ = 82 Hz, H^{pTol}), 7.91 (1H, bd, J = 7.9 Hz, H^{Ar-3}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.4 (CH_3^{pTol}), 68.0 (CH_2), 91.6 (C^{Ar-2}), 124.4 (CH^{pTol}), 128.2 (CH^{Ar-5}), 129.6 (CH^{Ar-6}), 130.1 (CH^{pTol}), 132.7 (CH^{Ar-4}), 139.9 (C^{pTol-1}), 140.9 (CH^{Ar-3}), 142.3 (C^{pTol-4}), 142.3 (C^{Ar-1}), 194.7 (CO).

IR (neat):
υ 3463, 3053, 2920, 1682 (C=O), 1595, 1579, 1493, 1462, 1426, 1398, 1378, 1284, 1254, 1191, 1117, 1084, 1056, 1016, 984, 812, 757.

(+)-[(S)*R*]-2-(2-*N*,*N*-diméthyl-benzènesulfinyl)-1-(2-iodophényl)-éthanone II-22



$C_{16}H_{16}INO_2S$
M.M.= 413.27 g/mol

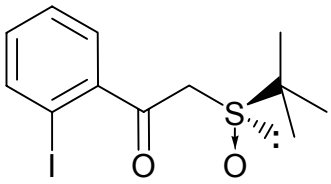
Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du (+)-[(S)*R*]-1-(2-iodophényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-21**.
Purification par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexane 1:1)
Quantités utilisées:
¤ 2-iodobenzoate de méthyle **II-20** (210 mg, 0.801 mmol, 1 éq.)
¤ (+)-(*R*)-*o*-*N*,*N*-diméthylaniline-méthylsulfoxyde **II-10** (294 mg, 1.603 mmol, 2 éq.)
¤ *n*-BuLi (1,6M in hexane) (1.0 mL, 1.603 mmol, 2 éq.)
¤ diisopropylamine (0.23 mL, 1.603 mmol, 2 éq.)
¤ THF (6.5 mL)
Rendement = 25% (80.0 mg; 0.19 mmol).

Caractéristiques:
Huile orangée
R_f (AcOEt/hexane 1:1) = 0.53
$[\alpha]_D^{20}$ = +252.0 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 2.68 (6H, s, NMe_2), 4.53 (2H, AB, J_{AB} = 13.4 Hz, Δυ = 75 Hz, CH_2), 7.06-7.16 (2H, m, H^{Ar}), 7.22-7.52 (4H, m, H^{Ar}), 7.82-7.93 (2H, m, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 44.6 (NMe_2), 64.1 (CH_2), 91.6 (CH^{Ar}), 119.8 (CH^{Ar}), 124.6 (CH^{Ar}), 125.2 (CH^{Ar}), 128.1 (CH^{Ar}), 129.7 (CH^{Ar}), 131.9 (CH^{Ar}), 132.4 (CH^{Ar}), 136.7 (C^{Ar}), 140.7 (C^{Ar}), 142.6 (C^{Ar}), 150.5 (C^{Ar}), 194.7 (CO).

(-)-[(S)*S*]-2-(*t*-butyl-sulfinyl)-1-(2-iodophényl)-1-éthanone II-23



$C_{12}H_{15}IO_2S$
M.M.= 350.22 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du (+)-[(S)*R*]-1-(2-iodophényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-21**.
Purification par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexane 1:1).
Quantités utilisées:
¤ 2-iodobenzoate de méthyle **II-20** (1.19 g, 4.5 mmol, 1 éq.)
¤ (+)-(*S*)-*t*-butyl-méthylsulfoxyde **II-8** (1.00 g, 9.1 mmol, 2 éq.)
¤ diisopropylamine (1.28 mL, 9.1 mmol, 2 éq.)
¤ *n*-BuLi (1,6M in hexane) (5.7 mL, 9.1 mmol, 2 éq.)
¤ THF (75.0 mL)
Rendement = 66% (1.0 g; 3.00 mmol).

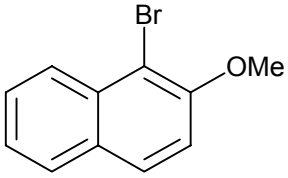
Caractéristiques:
Solide jaune
R_f (AcOEt/hexane 9:1) = 0.32
$[\alpha]_D^{20}$ = -140.2 (*c* 0.94; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 1.32 (9H, s, *t*Bu), 4.07 (2H, s, CH_2), 7.17 (1H, td, *J* = 7.8, 1.6 Hz, H^{Ar}), 7.47 (1H, td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, H^{Ar}), 7.63 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, H^{Ar}), 7.95 (1H, bd, *J* = 7.8 Hz, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 22.8 (*t*Bu), 54.8 ($C(CH_3)_3$), 58.3 (CH_2), 91.5 (C^{Ar-2}), 128.4 (CH^{Ar}), 129.6 (CH^{Ar}), 132.6 (CH^{Ar}), 140.8 (CH^{Ar}), 142.8 (C^{Ar-1}), 196.4 (CO).

IR (neat):
υ 2963, 2868, 1693 (C=O), 1581, 1560, 1462, 1429, 1392, 1362, 1288, 1246, 1189, 1134, 1039, 987, 885, 789, 749.

1-bromo-2-méthoxynaphtalène II-24



$C_{11}H_9BrO$
M.M.= 237.09 g/mol

Procédure:
A une solution de 1-bromo-2-naphtol (12 g, 54 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane sont ajoutés le NaOH (3,55 g, 89 mmol, 1,65 éq.) dissout dans l'eau (200 mL) puis l'aliquat 336 (1.48 mL, 3.2 mmol, 0.06 éq.) et enfin le diméthylsulfate (9.73 mL, 102 mmol, 1.9 éq.). Le milieu est agité à t.a. pendant 2 heures. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse extraite par du CH_2Cl_2 (3 x 200 mL). Les phases organiques combinées sont évaporées et le résidu obtenu repris dans un mélange Et_2O/eau distillée 1:1 (200 mL). Après séparation, la phase organique est lavée avec de l'ammoniaque 2N (5 x 100 mL), avec NaOH 2N (100 mL) et à la saumure (100 mL), puis elle est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Le solide obtenu est purifié par recristallisation dans l'hexane.
Rendement = 99% (12.8 g; 53.79 mmol).

Caractéristiques:
Solide blanc nacré
P.f.= 82-83°C
R_f (AcOEt/hexane 1:9) = 0.34

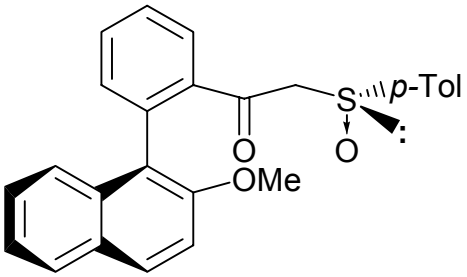
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 4.03 (3H, s, OMe), 7.28 (1H, d, J = 8.6 Hz, H^{Ar}), 7,39-7,53 (1H, m, H^{Ar}), 7,53-7,61 (1H, m, H^{Ar}), 7,76-7,85 (2H, m, H^{Ar}), 8.23 (1H, dd, J = 8.6, 1.1 Hz, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 57.1 (OMe), 105.9 (C^{Ar-1}-Br), 113.7 (CH^{Ar}), 124.4 (CH^{Ar}), 126.2 (CH^{Ar}), 127.8 (CH^{Ar}), 128.2 (CH^{Ar}), 129.1 (CH^{Ar}), 129.9 (C^{Ar}), 133.2 (C^{Ar}), 153.8 (C^{Ar-2}-Br).

IR (neat):
υ 3042, 3006, 2969, 2937, 2838, 1617, 1587, 1551, 1497, 1451, 1423, 1346, 1328, 1263, 1242, 1181, 1153, 1132, 1058, 1021, 959, 887, 801, 761, 743.

[a*R*,(S)*R*]-1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone II-26

$C_{26}H_{22}O_3S$
M.M.= 414.52 g/mol

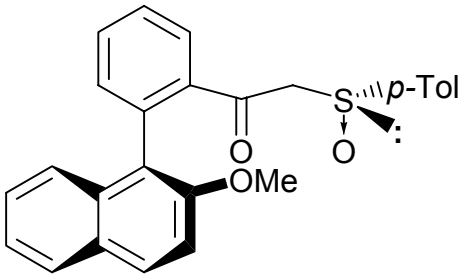


Procédure:
Le CsF (498.0 mg, 3.279 mmol, 6 éq.) est préalablement flambé sous vide dans un bicol et mis sous argon.
L'acide boronique **I-33** (221.0 mg, 1.093 mmol, 2 éq.) est ensuite ajouté au CsF et les réactifs sont mis en suspension dans le dioxanne (5 mL) et agités pendant 30 minutes. Une solution de l'iodure aromatique **II-21** (210.0 mg, 0.547 mmol, 1 éq.), de $Pd(OAc)_2$ (12.3 mg, 0.055 mmol, 0.1 éq.) et de dppf (45.5 mg, 0.082 mmol, 0.15 éq.) dans le dioxanne (5 mL) est agitée à t.a. pendant 1 heure puis elle est canulée sur la suspension de CsF et de l'acide boronique. Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 4 heures. La réaction est ensuite hydrolysée par de l'eau distillée (50 mL) et extraite par du CH_2Cl_2 (30 mL). La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Le brut réactionnel obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexane 1:1).
Rendement = 54% (123.0 mg; 0.30 mmol).
r.d. : 70/30

Caractéristiques:
Pâte orangée
R_f (AcOEt/hexane 1:1) = 0.29

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 2.33 (3H, s, CH_3^{ptol}), 3.54 (2H, AB, J_{AB} = 14.1 Hz, Δυ = 90 Hz, CH_2), 3.75 (3H, s, OMe), 6.88-7.89 (14H, m, H^{Ar}).

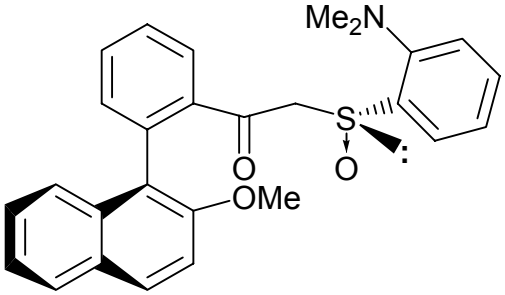
[a*S*,(S)*R*]-1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone II-26



$C_{26}H_{22}O_3S$
M.M.= 414.52 g/mol

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 2.35 (3H, s, CH_3^{ptol}), 3.64 (2H, AB, J_{AB} = 14.5 Hz, Δυ = 24 Hz, CH_2), 3.77 (3H, s, OMe), 6.88-7.89 (14H, m, H^{Ar}).

[a*R*,(S)*R*]-2-(2-diméthylamino-benzènesulfinyl)-1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-éthanone II-28



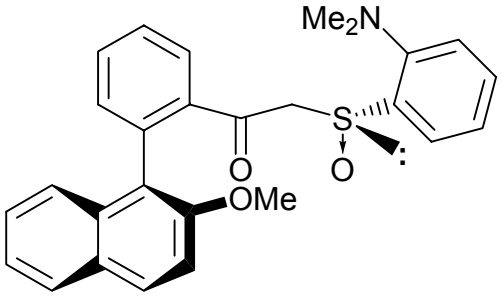
$C_{27}H_{25}NO_3S$
M.M.= 443.56 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée lors de la formation du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
Purification du brut réactionnel par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexane 1:4).
Quantités utilisées:
¤ iodure aromatique **II-22** (40.0 mg, 0.097 mmol, 1 éq.)
¤ acide boronique **I-33** (29.3 mg, 0.145 mmol, 1.5 éq.)
¤ CsF (66.2 mg, 0.436 mmol, 4.5 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (2.2 mg, 0.0097 mmol, 10 mol%)
¤ dppf (8.0 mg, 0.0145 mmol, 15 mol%)
¤ dioxanne (3.0 mL)
70°C, 5 heures
Rendement = 15% (6.5 mg; 0.010 mmol).
r.d. : 60/40

Caractéristiques:
Huile-pâteuse orangée
R_f (AcOEt/Et_2O/hexane 1:2:2) = 0.18

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 2.34 (6H, s, NMe_2), 3.68 (3H, s, OMe), 3.69 (2H, AB, J_{AB} = 14.5 Hz, Δυ = 90 Hz, CH_2), 3.92-7.95 (14H, m, H^{Ar}).

[a*S*,(S)*R*]-2-(2-diméthylamino-benzènesulfinyl)-1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-éthanone II-28

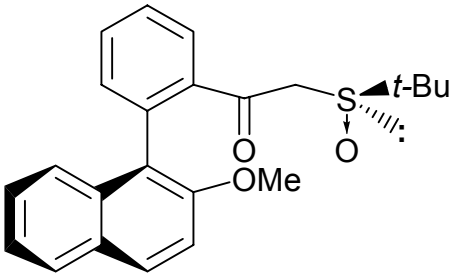


$C_{27}H_{25}NO_3S$
M.M.= 443.56 g/mol

Caractéristiques:
Huile-pâteuse orangée
R_f (AcOEt/Et_2O/hexane 1:2:2) = 0.18

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 2.47 (6H, s, NMe_2), 3.65 (3H, s, OMe), 3.75 (2H, m, CH_2), 3.92-7.95 (14H, m, H^{Ar}).

[a*R*,(S)*S*]-2-(*t*-butylsulfinyl)-1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-éthanone II-29



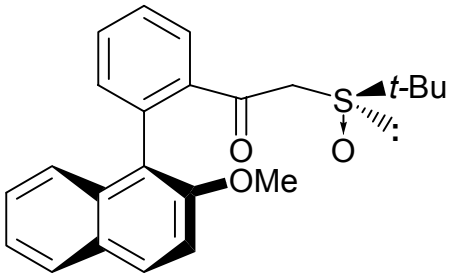
$C_{23}H_{24}O_3S$
M.M.= 380.50 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée lors de la formation du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
Purification du brut réactionnel par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Et_2O 4:1).
Quantités utilisées:
¤ iodure aromatique **II-23** (200.0 mg, 0.571 mmol, 1 éq.)
¤ acide boronique **I-33** (173.0 mg, 0.857 mmol, 1.5 éq.)
¤ CsF (390.4 mg, 2.570 mmol, 4.5 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (12.8 mg, 0.057 mmol, 0.1 éq.)
¤ dppf (47.5 mg, 0.086 mmol, 0.15 éq.)
¤ dioxanne (15.0 mL)
70°C, 6 heures
Rendement = 33% (72.0 mg; 0.189 mmol).
r.d. = 60/40

Caractéristiques:
Huile-pâteuse orangée
R_f (Et_2O/AcOEt 4:1) = 0.33

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 0.74 (9H, s, *t*Bu), 3.17 (2H, AB, J_{AB} = 14.8 Hz, Δυ = 58 Hz, CH_2), 3.83 (3H, s, OMe), 7.1 - 8.0 (10H, m, H^{Ar}).

[a*S*,(S)*S*]-2-(tert-butylsulfinyl)-1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-éthanone II-29

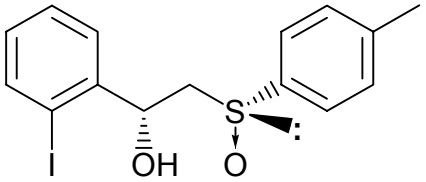


$C_{23}H_{24}O_3S$
M.M.= 380.50 g/mol

Caractéristiques:
Huile-pâteuse orangée
R_f (Et_2O/AcOEt 4:1) = 0.33

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 0.78 (9H, s, *t*Bu), 3.14 (2H, AB, J_{AB} = 15.1 Hz, Δυ = 16 Hz, CH_2), 3.79 (3H, s, OMe), 7.1 - 8.0 (10H, m, H^{Ar}).

(-)-[1*R*,(S)*R*]-(2-iodophényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanol II-30



$C_{15}H_{15}IO_2S$
M.M.= 386.25 g/mol

Procédure:
Le $ZnBr_2$ (7.03 g, 31.2 mmol, 2 éq.) est préalablement flambé sous vide.
Le β–cétosulfoxyde **II-21** (6.00 g, 15.6 mmol, 1 éq.) est dissout dans le THF (300 mL) et canulé sur le $ZnBr_2$ à 0°C. Le milieu réactionnel est agité 15 minutes à 0°C puis 15 minutes à -78°C. Le DIBAL (1M dans le toluène) (31,2 mL; 31,2 mmol; 2 éq.) est ensuite ajouté goutte à goutte à -78°C et le milieu est agité à cette température pendant 5 heures. La réaction est hydrolysée par addition d'une solution saturée de tartrate de disodium et le milieu est agitée jusqu'à obtenir 2 phases distinctes puis il est extrait par de l'AcOEt. La phase organique est ensuite séchée par $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Le brut de réaction est purifié par trituration dans l'Et_2O.
Rendement = 86% (5.2 g; 13.5 mmol).
r.d. >99/1

Caractéristiques:
Solide blanc
P.f.= 169-173°C
R_f (AcOEt/hexane 1:1) = 0.3
$[\alpha]_D^{20}$ = -76.0 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.41 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.02 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.2 Hz, J_{AX} = 10.1 Hz, J_{BX} = 1.6 Hz, Δυ = 70 Hz, CH_2), 4.64 (1H, s large, OH), 5.57 (1H, X d'ABX (d large), J_{AX} = 10.1 Hz, C*H*(OH)), 6.97 (1H, td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, H^{Ar-4}), 7.37 (1H, t large, *J* = 7.8 Hz, H^{Ar-5}), 7.49 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 7.9 Hz, Δυ = 73 Hz, H^{pTol}), 7.61 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, H^{Ar-6}), 7.78 (1H, dd, *J* = 7.8 Hz, H^{Ar-3}).

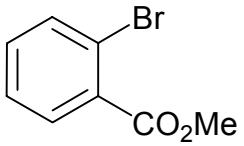
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.4 (CH_3^{pTol}), 62.4 (CH_2), 75.1 (CH(OH)), 96.4 (C^{Ar-2}), 123.9 (CH^{pTol}), 127.5 (CH^{Ar-5}), 128.8 (CH^{Ar-6}), 129.7 (CH^{Ar-4}), 130.2 (CH^{pTol}), 139.3 (CH^{Ar-3}), 140.4 (C^{pTol-1}), 142.2 (C^{Ar-1}), 143.5 (C^{pTol-4}).

IR (neat):
υ 3308 (OH), 2919, 1583, 1596, 1563, 1493, 1459, 1437, 1399, 1338, 1309, 1221, 1195, 1111, 1071, 1083, 1024, 1010, 987, 910, 835, 808, 760, 735.

Analyses élémentaires :

Calculées :	%C=46.64	%H=3.91	%S=8.30
Trouvées :	%C=46.66	%H=3.98	%S=8.40

2-bromobenzoate de méthyle II-32



$C_8H_7BrO_2$
M.M.= 215.04 g/mol

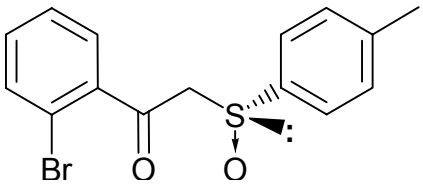
Procédure:
Procédure identique à celle utilisée lors de la synthèse du 2-iodobenzoate de méthyle **II-20**.
Quantités utilisées:
¤ acide 2-bromobenzoïque (5.00 g, 24.9 mmol, 1 éq.)
¤ chlorure de thionyle (2.7 mL, 37.3 mmol, 1.5 éq.)
¤ méthanol (30.0 mL)
Rendement = 99% (5.35 g; 24.9 mmol).

Caractéristiques:
Huile incolore
R_f (AcOEt/hexane 1:1) = 0.64

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 3.93 (3H, s, CO_2CH_3), 7.27-7.41 (2H, m, H^{Ar}), 7.63-7.69 (1H, m, H^{Ar}), 7.76-7.81 (1H, m, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 52.4 (CH_3), 121.6 (CH^{Ar}), 127.1 (CH^{Ar}), 131.3 (CH^{Ar}), 132.5 (CH^{Ar}), 134.3 (C^{Ar-2}), 166.6 (C^{Ar-1}), 187.7 (CO_2CH_3).

(+)-[(S)*R*]-1-(2-bromophényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone II-33



$C_{15}H_{13}BrO_2S$
M.M.= 337.23 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du (+)-[(S)*R*]-1-(2-iodophényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-21**.
Purification du brut réactionnel par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexane 1:1).
Quantités utilisées:
¤ 2-bromobenzoate de méthyle **II-32** (1.00 g, 4.7 mmol, 1 éq.)
¤ (+)-(*R*)-méthyl-*p*-tolyl sulfoxyde **II-9** (1.43 g, 9.3 mmol, 2 éq.)
¤ diisopropylamine (1.31 mL, 9.3 mmol, 2 éq.)
¤ *n*-BuLi (1,6M in toluène) (5.8 mL, 9.3 mmol, 2 éq.)
¤ THF (60.0 mL)
Rendement = 99% (1.6 g; 4.7 mmol).

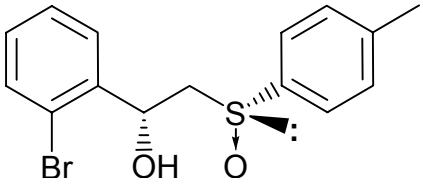
Caractéristiques:
Cristaux jaunes
P.f.= 60-62°C
R_f (AcOEt/hexane 1:1) = 0.29
$[\alpha]_D^{20}$ = +143.0 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 2.41 (3H, s, CH_3^{pTol}), 4.70 (2H, AB, J_{AB} = 14.1 Hz, Δυ = 34 Hz, CH_2), 7.26-7.42 (5H, m, H^{Ar}), 7.52-7.62 (3H, m, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 21.4 (CH_3^{pTol}), 68.8 (CH_2), 119.4 (C^{Ar-2}), 124.3 (CH^{pTol}), 127.6 (CH^{Ar}), 130.0 (CH^{pTol}), 130.0 (CH^{Ar}), 132.8 (CH^{Ar}), 133.8 (CH^{Ar}), 139.6 (C^{pTol-1}), 139.8 (C^{pTol-4}), 142.2 (C^{Ar-1}), 194.3 (CO).

IR : (neat):
υ 3058, 3022, 2976, 2921, 1689 (C=O), 1586, 1492, 1466, 1430, 1399, 1287, 1245, 1083, 1030, 975, 824, 809, 748.

(-)-[1*R*,(S)*R*]-(2-bromophényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanol II-34



$C_{15}H_{15}BrO_2S$
M.M.= 339.25 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la synthèse du (-)-[1*R*,(S)*R*]-(2-iodophényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanol **II-30**.
Purification du brut réactionnel par chromatographie sur gel de silice (CH_2Cl_2/AcOEt 4:1)
Quantités utilisées:
¤ β-cétosulfoxyde **II-33** (830.0 mg, 2.46 mmol, 1 éq.)
¤ DIBAL (1.5M dans le toluène) (3.3 mL, 4.92 mmol, 2 éq.)
¤ $ZnBr_2$ (1.1 g, 4.92 mmol, 2 éq.)
¤ THF (50.0 mL)
Rendement = 99% (830.0 mg; 2.447 mmol).
r.d. >99/1

Caractéristiques:
Solide jaunâtre
P.f.= 140-143°C
R_f (AcOEt/hexane 1:1) = 0.23
$[\alpha]_D^{20}$ = -38.2 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 2.41 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.05 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.18 Hz, J_{AX} = 10 Hz, J_{BX} = 1.7 Hz, Δυ = 47 Hz, CH_2), 4.65 (1H, d, *J* = 1.3 Hz, OH), 5.72 (1H, X d'ABX (bd), J_{AX} = 10 Hz, C*H*(OH)), 7.13 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, H^{Ar-4}), 7.34 (1H, m, H^{Ar-5}), 7.47 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.4 Hz, Δυ = 48 Hz, H^{pTol}), 7.49 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, H^{Ar-6}), 7.68 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, H^{Ar-3}).

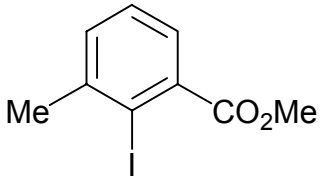
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 21.4 (CH_3^{pTol}), 62.1 (CH_2), 70.7 (CH(OH)), 121.0 (C^{Ar-2}), 123.9 (CH^{pTol}), 127.7 (CH^{Ar-5}), 128.0 (CH^{Ar-4}), 129.3 (CH^{Ar-6}), 130.2 (CH^{pTol}), 132.6 (CH^{Ar-3}), 140.4 (C^{pTol-1}), 140.8 (C^{Ar-1}), 142.2 (C^{pTol-4}).

IR (neat):
υ 3306 (OH), 2920, 1596, 1568, 1493, 1464, 1440, 1399, 1303, 1114, 1083, 1022, 808, 759.

Analyses élémentaires :

Calculées :	%C=53.11	%H=4.46	%S=9.45
Trouvées :	%C=53.35	%H=4.43	%S=9.53

2-iodo-3-méthylbenzoate de méthyle II-35



$C_9H_9IO_2$
M.M.= 276.07 g/mol

Procédure:
A une solution de l'acide benzoïque **II-37** (3.10 g, 11.8 mmol, 1 éq.) dans le méthanol (20 mL) est ajouté lentement l'acide sulfurique concentré (3.1 mL) puis le milieu est porté au reflux pendant 15 heures. La réaction est ensuite refroidi à t.a. et diluée par de l'eau distillée (30 mL) et de l'AcOEt (30 mL). Après séparation des phases, la phase aqueuse est ré-extraite par AcOEt (30 mL) et les phases organiques sont combinées, lavées par de la saumure (50 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. L'huile obtenue est utilisée dans la suite de la synthèse sans purification supplémentaire.
Rendement = 97% (3.2 g; 11.4 mmol).

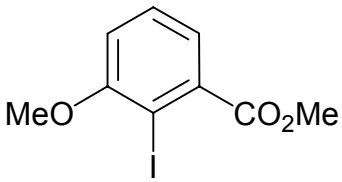
Caractéristiques:
Huile jaune
R_f (AcOEt/hexane 1:1) = 0.65

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 2.15 (3H, s, CH_3), 3.93 (3H, s, CO_2CH_3), 7,22 - 7,39 (3H, m, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 29.6 (CH_3), 52.5 (CO_2CH_3), 99.9 (C^{Ar-2}), 127.0 (CH^{Ar-5}), 127.8 (CH^{Ar-6}), 131.8 (CH^{Ar-4}), 138.3 (C^{Ar-3}), 143.4 (C^{Ar-1}), 168.7 (CO_2Me).

IR (neat):
υ 2985, 2926, 2825, 1634 (C=O), 1596, 1563, 1493, 1461, 1434, 1398, 1352, 1230, 1207, 1152, 1100, 1047, 1013, 981, 854, 809, 760.

2-iodo-3-méthoxy-benzoate de méthyle II-36



$C_9H_9IO_3$
M.M.= 292.07 g/mol

Procédure:
Une solution de H_2SO_4 (50%, 11 mL) est ajoutée lentement à 0°C au dérivé de l'aniline **II-43** (1.00 g, 5.5 mmol, 1 éq.) sous forme de poudre finement broyée. Le mélange est agité à t.a. pendant 30 minutes puis 5 minutes à 60°C. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C, une solution aqueuse (7 mL) de $NaNO_2$ (0.40 g, 5.8 mmol, 1.05 éq.) est ajoutée goutte à goutte et le mélange est agité à cette température pendant 30 minutes. Une spatule d'urée est ajoutée au milieu afin de détruire l'excès de NO_2^-. Une solution aqueuse (10 mL) de KI (1.37 g, 8.3 mmol, 1.5 éq.) est ajoutée rapidement et le milieu est agité à t.a. pendant 1 heure puis à 50°C pendant 3 heures. Le milieu est dilué par $Na_2S_2O_3$, extrait par CH_2Cl_2. La phase organique est lavée par de la saumure et les phase organiques

combinées sont séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (Et_2O/hexane 1:9).
Rendement = 86% (1.4 g; 4.8 mmol).

Caractéristiques:
Solide beige
P.f.= 28-30°C
R_f (AcOEt/hexane 1:4) = 0.38

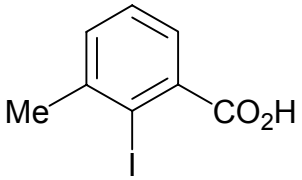
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 3.90 (3H, s, OC*H*$_3$), 3.93 (3H, s, CO_2C*H*$_3$), 6.92 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, H^{Ar-4}), 7.22 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, H^{Ar-6}), 7.34 (1H, dd, *J* = 8.1, 7.7 Hz, H^{Ar-5}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 52.6 (CO_2*C*H$_3$), 56.8 (OMe), 86.5 (C^{Ar-2}), 97.0 (C^{Ar-1}), 113.0 (CH^{Ar}), 122.2 (CH^{Ar}), 129.2 (CH^{Ar}), 158.6 (C^{Ar-3}), 175.6 (*C*O_2Me).

IR (neat):
υ 2950, 1722 (C=O), 1564, 1462, 1431, 1421, 1296, 1263, 1251, 1146, 1050, 1013, 865, 807, 786, 759.

Acide 2-iodo-3-méthylbenzoïque II-37

$C_8H_7IO_2$
M.M.= 262.04 g/mol



Procédure:
L'acide 2-amino-3-méthyl-benzoïque **II-39** (12.2 g; 80.7 mmol; 1 éq.) est mis en suspension dans l'H_2SO_4 25% (80 mL). Après 30 minutes, le milieu réactionnel est refroidi à -5°C et une solution de $NaNO_2$ (5.6 g; 80.7 mmol; 1éq.) dans l'eau (10 mL) est ajoutée lentement en gardant la température de réaction inférieure à 10°C. L'agitation est maintenue à cette température pendant 30 minutes puis quelques cristaux d'urée sont ajoutés pour détruire l'excès d'HNO_2. Une solution aqueuse (10 mL) de KI (27 g; 1.6 mmol; 2 éq.) est introduite rapidement en une fois et la réaction est chauffée à 60°C pendant 1 heure. La température est ensuite laissée revenir à t.a et le milieu est extrait par de l'AcOEt. La phase organique est lavée par une solution saturée de $Na_2S_2O_3$ pour réduire l'iode, lavée par de la saumure, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée à sec. Le solide obtenu a été utilisé dans la suite de la synthèse sans purification supplémentaire.
Rendement = 93% (19.6 g; 74.8 mmol).

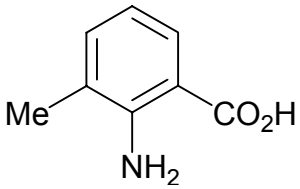
Caractéristiques:
Cristaux beiges
P.f.= 143-144°C
R_f (AcOEt/hexane 1:1) = 0.25

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 2.55 (3H, s, CH_3), 7.31 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, H^{Ar-5}), 7.41 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, H^{Ar-6}), 7.64 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, H^{Ar-4}), 10.80 (1H, s large, CO_2H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 30.1 (CH_3), 100.7 (C^{Ar-2}), 127.8 (CH^{Ar-5}), 128.4 (CH^{Ar-6}), 132.9 (C^{Ar-4}), 136.0 (C^{Ar-3}), 144.0 (C^{Ar-1}), 173.2 (CO_2H).

IR (neat):
υ 3100, 1697, 4671, 1413, 1289, 1262, 1241, 929, 760, 684.

Acide 2-amino-3-méthylbenzoïque II-39



$C_8H_9NO_2$
M.M.= 151.16 g/mol

Procédure:
A une solution d'acide 3-méthyl-2-nitrobenzoïque (10,0 g; 55,2 mmol; 1 éq.) dans du méthanol (20 mL) est ajoutée le palladium sur charbon actif (Pd/C 10 %, 100 mg) et la réaction est agitée pendant 5 heures sous une pression de 40 bar d'hydrogène dans l'autoclave. Le milieu réactionnel est filtré sur célite pour éliminer le Pd/C, celle-ci est lavée plusieurs fois à l'acétone et le solvant est évaporé. Le solide obtenu est utilisé directement dans la suite de la synthèse sans purification supplémentaire.
Rendement = 99% (8.25 g; 54.6 mmol).

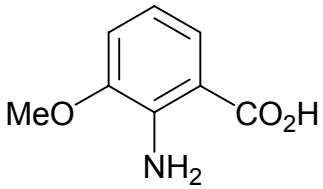
Caractéristiques:
Solide brun-beige
P.f.= 174-175°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 2.18 (3H, s, CH_3), 6.62 (1H, dd, J = 7.8, 7.5 Hz, H^{Ar-5}), 7.24 (1H, d, J = 7.0 Hz, H^{Ar-6}), 7.86 (1H, d, J = 8.1 Hz, H^{Ar-4}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 17.4 (CH_3), 109.1 (C^{Ar-2}), 115.8 (CH^{Ar-5}), 123.0 (C^{Ar-3}), 130.1 (CH^{Ar-6}), 135.7 (CH^{Ar-4}), 149.6 (C^{Ar-1}), 173.6 (CO_2H).

IR (neat):
υ 3507, 3374, 3300, 1671, 1573, 1451, 1322, 1241, 1158, 739.

Acide 2-amino-3-méthoxy benzoïque II-41



$C_8H_9NO_3$
M.M.= 167.16 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée lors de la synthèse de l'acide 2-amino-3-méthylbenzoïque **II-39**.

Quantités utilisées:
¤ acide 3-méthoxy-2-nitrobenzoïque **II-40** (1.50 g, 7.6 mmol, 1 éq.)
¤ Pd/C (10%) (15 mg)
¤ MeOH (30 mL)
Rendement = 99% (1.3 g; 7.6 mmol).

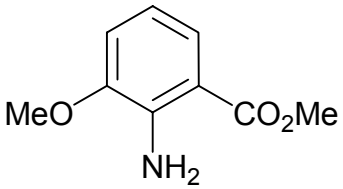
Caractéristiques:
Solide blanc-brun
P.f.= 151-154°C
R_f (AcOEt/hexane 1:1) = 0.34

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 3.88 (3H, s, OMe), 5.30 (2H, s, NH_2), 6.60 (1H, dd, J = 8.3, 7.8 Hz, H^{Ar-5}), 6.88 (1H, dd, J = 7.8, 1.3 Hz, H^{Ar-4}), 7.55 (1H, dd, J = 8.3, 1.3 Hz, H^{Ar-6}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 55.7 (OMe), 108.8 (C^{Ar-1}), 113.5 (CH^{Ar}), 114.7 (CH^{Ar}), 123.2 (CH^{Ar}), 142.5 (C^{Ar-2}), 147.0 (C^{Ar-3}), 173.3 (CO_2H).

IR (neat):
υ 3484 (OH), 3372 (NH), 1661 (C=O), 1546, 1472, 1463, 1417, 1311, 1275, 1214, 1045, 917, 754.

2-amino-3-méthoxy-benzoate de méthyle II-43



$C_9H_{11}NO_3$
M.M.= 181.19 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée lors de la synthèse du 2-iodo-3-méthylbenzoate de méthyle **II-35**.
Quantités utilisées:
¤ acide 2-amino-3-méthoxy benzoïque **II-41** (1.30 g, 7.8 mmol, 1 éq.)
¤ H_2SO_4 cc (1.3 mL)
¤ MeOH (30.0 mL)
Rendement = 96% (1.35 g; 7.45 mmol).

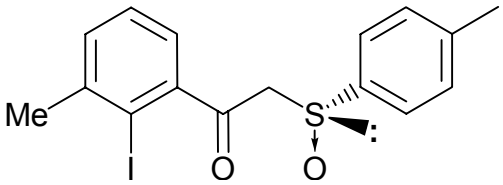
Caractéristiques:
Solide brun-beige
P.f.= 30-32°C
R_f (AcOEt/hexane 1:1) = 0.58

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 3.87 (6H, s, OCH_3 + CO_2CH_3), 6.00 (2H, bs, NH_2), 6.57 (1H, dd, J = 8.3, 7.9 Hz, H^{Ar-5}), 6.84 (1H, dd, J = 7.9, 1.3 Hz, H^{Ar-4}), 7.47 (1H, dd, J = 8.3, 1.3 Hz, H^{Ar-6}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 51.5 (CO_2CH_3), 55.7 (OMe), 110.1 (C^{Ar-1}), 112.8 (CH^{Ar}), 114.6 (CH^{Ar}), 122.4 (CH^{Ar}), 141.7 (C^{Ar-2}), 147.0 (C^{Ar-3}), 168.7 (CO_2Me).

IR (neat):
υ 3495, 3377 (NH), 1693 (C=O), 1614, 1551, 1306, 1274, 1245, 1086, 1053, 746.

(+)-[(S)*R*]-1-(2-iodo-3-méthyl-phényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone II-44



$C_{16}H_{15}IO_2S$
M.M.= 398.26 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du (+)-[(S)*R*]-1-(2-iodophényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-21**.
Purification du brut réactionnel par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexane 1:1)
Quantités utilisées:
¤ (+)-(*R*)-méthyl-*p*-tolyl sulfoxyde **II-9** (3.52 g, 22.8 mmol, 2 éq.)
¤ 2-iodo-3-méthylbenzoate de méthyle **II-35** (3.15 g, 11.4 mmol, 1 éq.)
¤ diisopropylamine (3.22 mL, 22.8 mmol, 2 éq.)
¤ *n*-BuLi (1,6M dans l'hexane), 22.8 mmol, 2 éq.)
¤ THF (190.0 mL)
Rendement = 97% (4.4 g; 11.0 mmol).

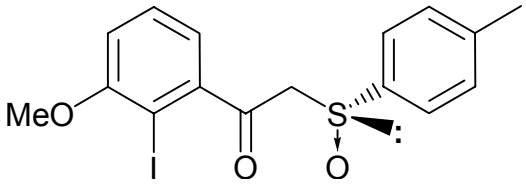
Caractéristiques:
Huile jaune-orange
R_f (AcOEt/hexane 1:1) = 0.32
$[\alpha]_D^{20}$ = +148.7 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 2.41 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.46 (3H, s, CH_3^{Ar}), 4.41 (2H, AB, J_{AB} = 14.2 Hz, Δυ = 36 Hz, CH_2), 7.00 (1H, ddd, *J* = 6.9, 2.5, 0.7 Hz, H^{Ar-4}), 7.28 (2H, m, $H^{Ar-5;6}$), 7.45 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.47 Hz, Δυ = 66 Hz, H^{pTol}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 21.4 (CH_3^{pTol}), 28.9 (CH_3^{Ar}), 68.8 (CH_2), 97.4 (C^{Ar-2}), 124.4 (CH^{pTol}), 125.7 (CH^{Ar}), 128.3 (CH^{Ar}), 130.1 (CH^{pTol}), 131.8 (CH^{Ar}), 140.0 (C^{pTol-1}), 142.3 (C^{pTol-4}), 143.1 (C^{Ar-3}), 145.2 (C^{Ar-1}), 196.8 (CO).

IR (neat):
υ 2920, 1694 (C=O), 1595, 1567, 1494, 1446, 1398, 1281, 1084, 1036, 1014, 992, 810.

(+)-[(S)*R*]-1-(2-iodo-3-méthoxy-phényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone II-45



$C_{16}H_{15}IO_3S$
M.M.= 414.26 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du (+)-[(S)*R*]-1-(2-iodophényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-21**.
Purification du brut réactionnel par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexane 1:1)

Quantités utilisées:
¤ 2-iodo-3-méthoxy-benzoate de méthyle **II-36** (1.57 g, 5.4 mmol, 1 éq.)
¤ (+)-(*R*)-méthyl-*p*-tolyl sulfoxyde **II-9** (1.66 g, 10.8 mmol, 2 éq.)
¤ diisopropylamine (1.09 g, 10.8 mmol, 2 éq.)
¤ *n*-BuLi (1,6M dans l'hexane) (7.2 mL, 10.8 mmol, 2 éq.)
¤ THF (90.0 mL)
Rendement = 90% (2.0 g; 4.83 mmol).

Caractéristiques:
Huile orange
R_f (AcOEt/hexane 1:1) = 0.28
$[\alpha]_D^{20}$ = +150.3 (*c* 1; $CHCl_3$)

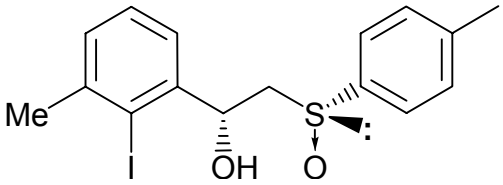
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 2.41 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.90 (3H, s, OCH_3), 4.42 (2H, AB, J_{AB} = 14.1 Hz, Δυ = 32 Hz, CH_2), 6.84 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, H^{Ar-4}), 6.88 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, H^{Ar-6}), 7.33 (1H, dd, *J* = 8.1, 7.2 Hz, H^{Ar-5}), 7.45 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.2 Hz, Δυ = 56 Hz, H^{pTol}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 21.4 (CH_3^{pTol}), 56.7 (OCH_3), 68.6 (CH_2), 83.6 (C^{Ar-2}), 112.9 (CH^{Ar}), 120.8 (CH^{Ar}), 124.4 (CH^{pTol}), 129.9 (CH^{Ar}), 130.1 (CH^{pTol}), 140.0 (C^{pTol-1}), 142.2 (C^{pTol-4}), 145.8 (C^{Ar-1}), 158.2 (C^{Ar-3}), 196.1 (CO).

IR (neat):
υ 2940, 1732, 1704 (C=O), 1595, 1563, 1493, 1463, 1417, 1372, 1298, 1266, 1186, 1085, 1046, 998, 851, 811, 774.

(-)-[1*R*,(S)*R*]-1-(2-iodo-3-méthyl-phényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanol

II-46



$C_{16}H_{17}IO_2S$
M.M.= 400.27 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du (-)-[1*R*,(S)*R*]-(2-iodophényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanol **II-30**.
Purification par trituration du brut réactionnel dans Et_2O.
Quantités utilisées:
¤ β-cétosulfoxyde **II-44** (390.0 mg, 0.979 mmol, 1 éq.)
¤ $ZnBr_2$ (441.0 mg, 1.958 mmol, 2 éq.)
¤ DIBAL (1.5M dans le toluène, 2.4 mL, 1.958 mmol, 2 éq.)
¤ THF (50.0 mL)
Rendement = 89% (350.0 mg; 0.874 mmol).
r.d. > 99/1

Caractéristiques:
Cristaux blancs
P.f.= 151-154°C
R_f (AcOEt/CH_2Cl_2 1:4) = 0.26
$[\alpha]_D^{20}$ = -91.6 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.41 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.45 (3H, s, CH_3^{Ar}), 3.01 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.2 Hz, J_{AX} = 10 Hz, J_{BX} = 1.5 Hz, Δυ = 89 Hz, CH_2), 4.54 (1H, s large, OH), 5.69 (1H, X d'ABX (bd), J_{AX} = 10 Hz, C*H*(OH)), 7.17 (1H, dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, H^{Ar-4}), 7.25 (1H, t, *J* = 7.6 Hz, H^{Ar-5}), 7.43 (1H, dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, H^{Ar-6}), 7.47 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.2 Hz, Δυ = 74 Hz, H^{pTol}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.4 (CH_3^{pTol}), 29.5 (CH_3^{Ar}), 62.5 (CH_2), 75.8 (CH(OH)), 103.8 (C^{Ar-2}), 123.9 (CH^{pTol}), 124.8 (CH^{Ar}), 128.4 (CH^{Ar}), 129.4 (CH^{Ar}), 130.2 (CH^{pTol}), 140.6 (C^{pTol-1}), 142.0 (C^{Ar-1}), 142.1 (C^{pTol-4}), 144.2 (C^{Ar-3}).

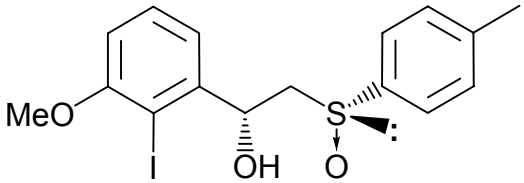
IR (neat):
υ 3227 (OH), 1739, 15985, 1573, 1492, 1436, 1399, 1378, 1299, 1216, 1078, 1020, 1002, 989, 807, 776.

Analyses élémentaires :

Calculées :	%C=48.01	%H=4.28	%S=8.01
Trouvées :	%C=48.19	%H=4.29	%S=8.15

(-)-[1*R*,(S)*R*]-1-(2-iodo-3-méthoxy-phényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanol II-47

$C_{16}H_{17}IO_3S$
M.M.= 416.27 g/mol



Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du (-)-[1*R*,(S)*R*]-(2-iodophényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanol **II-30**.
Purification par trituration du brut réactionnel dans Et_2O.
Quantités utilisées:
¤ β-cétosulfoxyde **II-45** (1.10 g, 2.7 mmol, 1 éq.)
¤ DIBAL (1.5M dans le toluène) (3.5 mL, 5.3 mmol, 2 éq.)
¤ $ZnBr_2$ (1.79 g, 8.0 mmol, 3 éq.)
¤ THF (50.0 mL)
Rendement = 90% (1.0 g; 2.4 mmol).
r.d. >99/1

Caractéristiques:
Solide blanc
P.f.= 144-148°C
R_f (AcOEt/CH_2Cl_2 1:4) = 0.24
$[\alpha]_D^{20}$ = -110.0 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.41 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.03 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.2 Hz, J_{AX} = 10.1 Hz, J_{BX} = 1.6 Hz, Δυ = 79 Hz, CH_2), 3.88 (3H, s, OCH_3), 4.53 (1H, d, J = 1.3 Hz, OH), 5.68 (1H, X d'ABX (d large), J_{AX} = 10.1 Hz, C*H*(OH)), 6.75 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz, H^{Ar-4}), 7.26 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz, H^{Ar-6}), 7.32 (1H, t large, J = 7.9 Hz, H^{Ar-5}), 7.45 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.2 Hz, Δυ = 74 Hz, H^{pTol}).

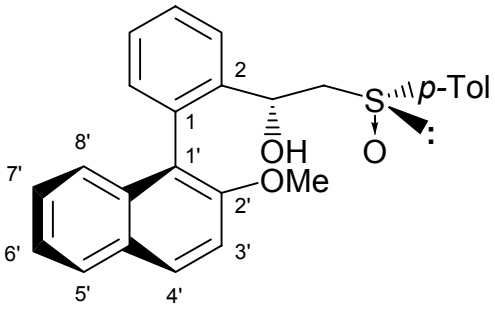
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.4 (CH_3^{pTol}), 56.6 (OCH_3), 62.4 (CH_2), 75.4 (CH(OH)), 89.0 (C^{Ar-2}), 110.4 (CH^{Ar}), 119.9 (CH^{Ar}), 123.9 (CH^{pTol}), 129.7 (CH^{Ar}), 130.2 (CH^{pTol}), 140.5 (C^{pTol-1}), 142.1 (C^{pTol-4}), 145.5 (C^{Ar-1}), 157.7 (C^{Ar-3}).

IR (neat):
υ 3280 (OH), 1585, 1566, 1463, 1420, 1398, 1286, 1263, 1083, 1056, 1007, 993, 804, 772.

Analyses élémentaires :

Calculées :	%C=46.16	%H=4.12	%S=7.69
Trouvées :	%C=46.36	%H=4.13	%S=7.79

(-)-[a*R*,1*R*,(S)*R*]-1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanol II-48



$C_{26}H_{24}O_3S$
M.M.= 416.53 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée lors de la formation du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
Purification du brut réactionnel par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexane 1:1).
Quantités utilisées:
¤ iodure aromatique **II-30** (200.0 mg, 0.518 mmol, 1 éq.)
¤ acide boronique **I-33** (209.2 mg, 1.036 mmol, 2 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (11.6 mg, 0.052 mmol, 10 mol%)
¤ dppf (43.1 mg, 0.078 mmol, 15 mol%)
¤ CsF (472.0 mg, 3.107 mmol, 6 éq.)
¤ dioxanne (15.0 mL)
70°C, 3 heures
Rendement = 64% (138.0 mg; 0.331 mmol).
r.d. : 97/3

Caractéristiques:
Solide orangé
P.f.= 60-64°C
R_f (AcOEt/hexane 1:1) = 0.15
$[\alpha]_D^{20}$ = -101.6 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 2.33 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.71 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.2 Hz, J_{AX} = 10.5 Hz, J_{BX} = 1.9 Hz, Δυ = 191 Hz, CH_2), 3.61 (1H, s large, OH), 3.81 (3H, s, OMe), 4.82 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 10.5 Hz, J_{BX} = 1.9 Hz, C*H*(OH)), 6.88 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.3 Hz, Δυ = 35 Hz, H^{pTol}), 7.09 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, $H^{Ar-8'}$), 7.14 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, H^{Ar-6}), 7.27 (1H, ddd, *J* = 8.3, 5.6, 1.3 Hz, $H^{Ar-7'}$), 7.33 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, $H^{Ar-3'}$), 7.39 (1H, td, *J* = 8.3, 1.1 Hz, $H^{Ar-6'}$), 7.40 (1H, td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, H^{Ar-5}), 7.48 (1H, td, *J* = 7.7, 1.1 Hz, H^{Ar-4}), 7.79 (1H, d large, *J* = 7.8 Hz, H^{Ar-3}), 7.88 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, $H^{Ar-5'}$), 7.92 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, $H^{Ar-4'}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 21.3 (CH_3^{ptol}), 56.4 (OMe), 64.3 (CH_2), 68.3 (CH(OH)), 113.2 ($CH^{Ar-3'}$), 122.1 (C^{Ar}), 123.3 (CH^{pTol}), 123.5 ($CH^{Ar-6'}$), 124.4 ($CH^{Ar-8'}$), 125.4 ($CH^{Ar-5'}$), 126.7 ($CH^{Ar-7'}$), 127.7 ($CH^{Ar-4'}$), 128.0 (CH^{Ar-5}), 128.2 (CH^{Ar-4}), 128.9 (C^{Ar}), 129.4 ($CH^{Ar-5'}$), 129.5 (CH^{pTol}), 130.9 (CH^{Ar-3}), 133.4 (C^{Ar}), 133.7 (C^{Ar}), 139.5 (C^{Ar}), 141.0 (C^{pTol-1}), 141.5 (C^{pTol-4}), 153.0 ($C^{Ar-2'}$).

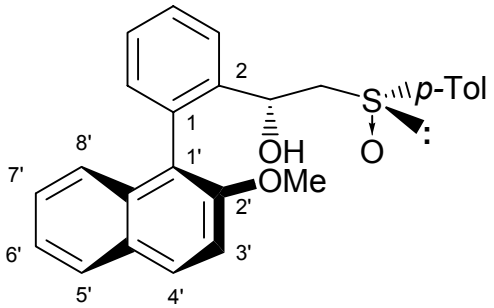
IR (neat):
υ 3244 (OH), 1621, 1593, 1509, 1462, 1254, 1062, 1019, 1010, 802, 759, 746, 729.

Analyses élémentaires :

Calculées :	%C=74.97	%H=5.81	%S=7.70
Trouvées :	%C=74.73	%H=5.79	%S=7.77

(-)-[a*S*,1*R*,(S)*R*]-1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanol II-48

$C_{26}H_{24}O_3S$
M.M.= 416.53 g/mol



Procédure:
Procédure identique à celle utilisée lors de la formation du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
Purification par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexane 1:1). Une trituration dans l'AcOEt permet d'obtenir un r.d. >98/2 pour un rendement de 10%.
Quantités utilisées:
¤ iodure aromatique **II-30** (100.0 mg, 0.259 mmol, 1 éq.)
¤ acide boronique **I-33** (104.6 mg, 0.518 mmol, 2 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (5.8 mg, 0.026 mmol, 0.1 éq.)
¤ imidazolidine **II-17** (33.2 mg, 0.078 mmol, 0.3 éq.)
¤ CsF (236.0 mg, 1.553 mmol, 6 éq.)
¤ dioxanne (7.5 mL)
70°C, 4.5 heures
Rendement = 45% (48.0 mg; 0.115 mmol).
r.d. : 85/15

Caractéristiques:
Cristaux blancs
P.f.= 211-213°C
R_f (AcOEt/hexane 1:1) = 0.15
$[\alpha]_D^{20}$ = -3.8 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 2.39 (3H, s, CH_3^{ptol}), 3.03 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.1 Hz, J_{AX} = 9.8 Hz, J_{BX} = 2.3 Hz, Δυ = 37 Hz, CH_2), 3.77 (3H, s, OMe), 3.78 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, OH), 4.84 (1H, X d'ABX (d large), J_{AX} = 9.8 Hz, C*H*(OH)), 7.1-7.54 (11H, m, H^{Ar}), 7.76-7.96 (3H, m, H^{Ar}).

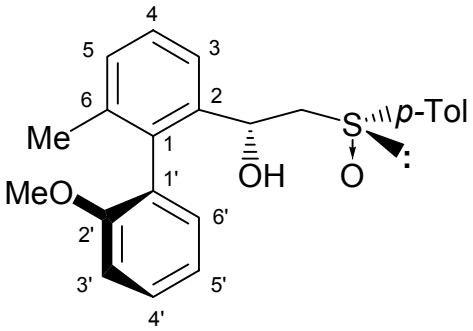
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 21.4 (CH_3^{ptol}), 56.2 (OMe), 63.9 (CH_2), 68.8 (CH(OH)), 112.8 ($CH^{Ar-3'}$), 122.5 (C^{Ar}), 123.6 (CH^{pTol}), 124.0 ($CH^{Ar-6'}$), 124.8 ($CH^{Ar-8'}$), 126.0 (CH^{Ar-3}), 127.0 ($CH^{Ar-7'}$), 127.9 ($CH^{Ar-4'}$), 127.9 (CH^{Ar-4}), 128.4 (CH^{Ar-5}), 129.0 (C^{Ar}), 129.8 ($CH^{Ar-5'}$), 129.9 (CH^{pTol}), 131.0 (CH^{Ar-6}), 133.3 (C^{Ar}), 133.8 (C^{Ar}), 140.4 (C^{Ar}), 141.3 (C^{pTol-1}), 141.7 (C^{pTol-4}), 153.5 ($C^{Ar-2'}$).

Rayons X

Formula :	$C_{26}H_{23}O_3S$
Molecular weight :	415.54
Crystal system :	orthorhombic
Space group :	P 2_1 2_1 2_1
a(Å) :	11.1954(3)
b(Å) :	11.6368(3)
c(Å) :	16.6489(4)
V(Å^3) :	2169.00(9)
Z :	4
Color :	colorless
Crystal dim(mm) :	0.12*0.08*0.06
Dcalc(gcm^{-3}) :	1.27
F000 :	876
μ(mm^{-1}) :	0.174
Trans. min and max :	0.979/0.990
Temperature(K) :	173
Wavelength(Å) :	0.71073
Radiation :	MoKα graphite monochromated
Diffractometer :	KappaCCD
Scan mode :	'phi scans'
hkl limits :	-15,15/-16,16/-23,23
Theta limits(deg) :	2.5/29.98
Number of data meas. :	6311
Number of data with :	3256
I > 3 σ(I)	
Number of variables :	275
R :	0.046
Rw :	0.059
GOF :	1.025
Largest peak in final :	0.678

difference ($eÅ^{-3}$)

[a*S*,1*R*,(S)*R*]-1-(2'-méthoxy-6-méthyl-biphényl-2-yl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanol II-55



$C_{23}H_{24}O_3S$
M.M.= 380.50 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée lors de la formation du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
Purification du brut réactionnel par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexane 1:1).
Quantités utilisées:
¤ iodure aromatique **II-46** (100.0 mg, 0.250 mmol, 1 éq.)
¤ acide boronique **II-52** (75.9 mg, 0.500 mmol, 2 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (5.6 mg, 0.025 mmol, 10 mol%)
¤ dppf (20.8 mg, 0.037 mmol, 15 mol%)
¤ CsF (151.8 mg, 1.00 mmol, 4 éq.)
¤ dioxanne (7.5 mL)
70°C, 5 heures
Rendement = 60% (56.6 mg; 0.149 mmol).
r.d. : 70/30

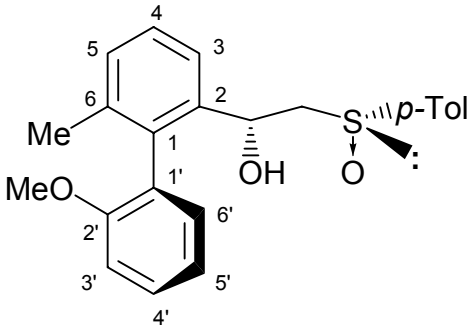
Caractéristiques:
Solide blanc
R_f (AcOEt/hexane 1:1) = 0.14

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 1.94 (3H, s, CH_3^{Ar}), 2.40 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.95 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.2 Hz, J_{AX} = 10.2 Hz, J_{BX} = 1.9 Hz, Δυ = 53 Hz, CH_2), 3.64 (3H, s, OMe), 3.95 (1H, s large, OH), 5.01 (1H, X d'ABX (d large), C*H*(OH)), 6.82-7.53 (11H, m, H^{Ar}).

Analyses élémentaires :

Calculées :	%C=72.60	%H=6.36	%S=8.43
Trouvées :	%C=72.47	%H=6.39	%S=8.46

[a*R*,1*R*,(S)*R*]-1-(2'-méthoxy-6-méthyl-biphényl-2-yl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanol II-55



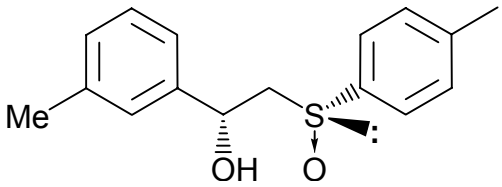
$C_{23}H_{24}O_3S$
M.M.= 380.50 g/mol

Caractéristiques:
Solide blanc
R_f (AcOEt/hexane 1:1) = 0.14

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 1.95 (3H, s, CH_3^{Ar}), 2.40 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.00 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 12.8 Hz, J_{AX} = 10.2 Hz, J_{BX} = 2.3 Hz, Δυ = 101 Hz, CH_2), 3.51 (1H, s large, OH), 3.67 (3H, s, OMe), 4.70 (1H, X d'ABX (d large), C*H*(OH)), 6.82-7.53 (11H, m, H^{Ar}).

(+)-(1*R*)-2-(4-tolylsulfinyl)-1-*m*-tolyl-éthanol II-56

$C_{16}H_{18}O_2S$
M.M.= 274.38 g/mol



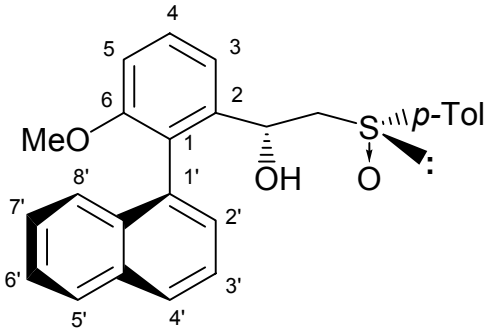
Caractéristiques:
Huile orange
R_f (AcOEt/hexane 1:1) = 0.29
$[\alpha]_D^{20}$ = +61.1 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 2.32 (3H, s, CH_3^{Ar}), 2.40 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.01 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.1 Hz, J_{AX} = 9.7 Hz, J_{BX} = 3.1 Hz, Δυ = 72 Hz, CH_2), 4.47 (1H, s large, OH), 5.21 (1H, X d'ABX (d large, J_{AX} = 9.7 Hz, CH), 7.00-7.26 (4H, m, H^{Ar}), 7.41 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.2 Hz, Δυ = 46 Hz, H^{pTol}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 21.3 (CH_3^{pTol}), 21.3 (OMe^{Ar}), 64.3 (CH_2), 70.8 (CH), 122.7 (CH^{Ar}), 123.9 (CH^{pTol}), 126.3 (CH^{Ar}), 128.4 (CH^{Ar}), 128.7 (CH^{Ar}), 130.0 (CH^{pTol}), 138.2 (C^{Ar}), 140.1 (C^{Ar}), 141.9 (C^{Ar} x2).

[a*R*,1*R*,(S)*R*]-1-[6-méthoxy-1-(1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanol II-57

$C_{26}H_{24}O_3S$
M.M.= 416.53 g/mol



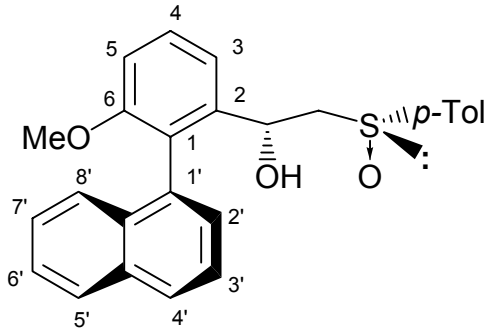
Procédure:
Procédure identique à celle utilisée lors de la formation du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
Purification par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexane 1:1 - 2:1).
Quantités utilisées:
¤ iodure aromatique **II-47** (100.0 mg, 0.240 mmol, 1 éq.)
¤ acide boronique **II-50** (82.6 mg, 0.480 mmol, 2 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (5.4 mg, 0.024 mmol, 10 mol%)
¤ dppf (20.0 mg, 0.036 mmol, 15 mol%)
¤ CsF (146.0 mg, 0.961 mmol, 4 éq.)
¤ THF (7.5 mL)
70°C, 4 heures
Rendement = 27% (27.0 mg; 0.065 mmol).
r.d. : 90/10

Caractéristiques:
Pâte orangée
R_f (AcOEt/hexane 1:1) = 0.18

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 2.33 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.65 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.1 Hz, J_{AX} = 10 Hz, J_{BX} = 1.7 Hz, Δυ = 126 Hz, CH_2), 3.58 (3H, s, OMe), 3.93 (1H, s large, OH), 4.88 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 10 Hz, C*H*(OH)), 6.76-7.94 (14H, m, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.4 (CH_3^{pTol}), 55.8 (OMe), 64.0 (CH_2), 71.3 (CH), 110.2 (CH^{Ar}), 117.9 (CH^{Ar}), 123.1 (CH^{pTol}), 125.4 (CH^{Ar}), 125.6 (CH^{Ar}), 125.9 (CH^{Ar}), 126.1 (CH^{Ar}), 126.5 (C^{Ar}), 127.2 (CH^{Ar}), 128.0 (CH^{Ar}), 129.7 (CH^{pTol}), 129.7 (CH^{Ar}), 129.9 (CH^{Ar}), 132.5 (C^{Ar}), 133.6 (C^{Ar}), 133.8 (C^{Ar}), 141.3 (C^{Ar}), 142.3 (C^{Ar}), 143.7 (C^{Ar}), 157.3 (C^{Ar}).

[a*S*,1*R*,(S)*R*]-1-[6-méthoxy-1-(1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanol II-57

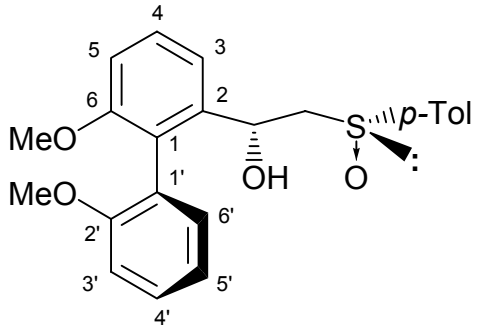


$C_{26}H_{24}O_3S$
M.M.= 416.53 g/mol

Caractéristiques:
Pâte orangée
R_f (AcOEt/hexane 1:1) = 0.18

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 2.37 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.93 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 14 Hz, J_{AX} = 11 Hz, J_{BX} = 1.7 Hz, Δυ = 58 Hz, CH_2), 3.76 (3H, s, OMe), 4.54 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 11 Hz, C*H*(OH)), 6.76-7.94 (14H, m, H^{Ar}).

[a*S*,1*R*,(S)*R*]-1-(6,2'-diméthoxy-biphényl-2-yl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanol II-59



$C_{23}H_{24}O_4S$
M.M.= 396.50 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée lors de la formation du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
Purification par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexane 1:1 - 2:1).

Quantités utilisées:
¤ iodure aromatique **II-47** (100.0 mg, 0.240 mmol, 1 éq.)
¤ acide boronique **II-112** (73.0 mg, 0.480 mmol, 2 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (5.4 mg, 0.0240 mmol, 10 mol%)
¤ dppf (20.0 mg, 0.0360 mmol, 15 mol%)
¤ CsF (146.0 mg, 0.961 mmol, 4 éq.)
¤ THF (7.5 mL)
70°C, 4 heures
Rendement = 62% (59.0 mg; 0.149 mmol).
r.d. : 93/7

Caractéristiques:
Solide orangé
R_f (AcOEt/hexane 1:1) = 0.18

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 2.40 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.70 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 12.9 Hz, J_{AX} = 10.4 Hz, J_{BX} = 2.3 Hz, Δυ = 108 Hz, CH_2), 3.54 (1H, s large, OH), 3.67 (3H, s, OMe), 3.68 (3H, s, OMe), 4.72 (1H, d large, J_{AX} = 10.4 Hz, C*H*(OH)), 6.84-7.42 (11H, m, H^{Ar}).

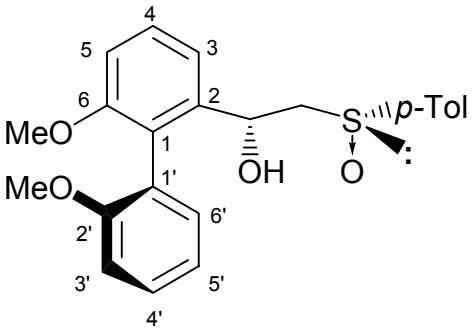
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 21.2 (CH_3^{pTol}), 55.5 (OMe), 55.7 (OMe), 63.7 (CH_2), 68.1 (C*H*(OH)), 110.5 (CH^{Ar}), 111.3 (CH^{Ar}), 117.4 (CH^{Ar}), 120.5 (CH^{Ar}), 123.8 (CH^{pTol}), 124.1 (C^{Ar}), 125.2 (C^{Ar}), 128.9 (CH^{Ar}), 128.9 (CH^{Ar}), 129.7 (CH^{pTol}), 131.8 (CH^{Ar}), 140.1 (C^{Ar}), 141.4 (C^{Ar}), 141.7 (C^{Ar}), 156.0 (C^{Ar}), 156.7 (C^{Ar}).

Analyses élémentaires :

Calculées :	%C=69.67	%H=6.10
Trouvées :	%C=69.19	%H=6.08

[a*R*,1*R*,(S)*R*]-1-(6,2'-diméthoxy-biphényl-2-yl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanol

II-59



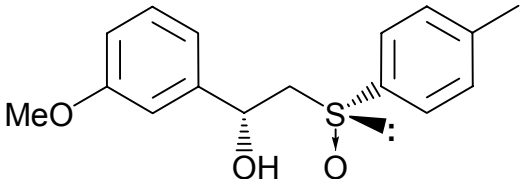
$C_{23}H_{24}O_4S$
M.M.= 396.50 g/mol

aractéristiques:
Solide orangé
R_f (AcOEt/hexane 1:1.) = 0.18

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 2.40 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.96 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.2 Hz, J_{AX} = 10.1 Hz, J_{BX} = 1.9 Hz, Δυ = 52 Hz, CH_2), 3.65 (1H, s, OH), 3.68 (3H, s, OMe), 4.00 (3H, s large, OMe), 5.03 (1H, d large, J_{AX} = 10.1 Hz, C*H*(OH)), 6.84-7.42 (11H, m, H^{Ar}).

(+)-(1*R*)-1-(3-méthoxy-phényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanol II-60

$C_{16}H_{18}O_3S$
M.M.= 290.38 g/mol



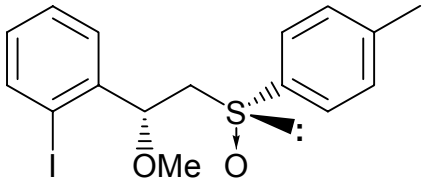
Caractéristiques:
Huile orange
R_f (AcOEt/hexane 1:1) = 0.16
$[\alpha]_D^{20}$ = +69.0 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 2.39 (3H, s, CH_3^{Ar}), 3.04 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.1 Hz, J_{AX} = 9.7 Hz, J_{BX} = 2.9 Hz, Δυ = 93 Hz, CH_2), 3.76 (3H, s, OMe^{Ar}), 4.40 (1H, s large, OH), 5.23 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 9.7 Hz, J_{BX} = 2.9 Hz, CH), 6.79 (1H, ddd, *J* = 8.0, 2.6, 0.8 Hz, H^{Ar}), 6.91 (1H, d large, *J* = 8.0 Hz, H^{Ar}), 6.93 (1H, s large, H^{Ar-2}), 7.21 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, H^{Ar-5}), 7.41 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 7.9 Hz, Δυ = 67 Hz, H^{pTol}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 21.3 (CH_3^{pTol}), 55.1 (CH_3^{Ar}), 64.4 (CH_2), 70.8 (CH), 111.0 (CH^{Ar}), 113.6 (CH^{Ar}), 117.9 (CH^{Ar}), 123.9 (CH^{pTol}), 129.6 (CH^{Ar}), 130.0 (CH^{pTol}), 140.3 (C^{Ar}), 142.0 (C^{Ar}), 143.7 (C^{Ar}), 159.8 (C^{Ar}).

(-)-[1*R*,(S)*R*]-2-iodo-1-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-benzène II-61

$C_{16}H_{17}IO_2S$
M.M.= 400.27 g/mol



Procédure:
Le NaH (60% dans la paraffine; 62,1 mg; 1,55 mmol; 1,2 éq.) est préalablement lavé par de l'hexane et séché sous le vide de la pompe à palettes.
Le β-hydroxysulfoxyde **II-30** (500 mg; 1,29 mmol; 1 éq.) est dissout dans le DMF anhydre (10 mL) et canulé sur le NaH à -20°C, puis après 10 minutes, le MeI (0,16 mL; 2,59 mmol; 2 éq.) est ajouté goutte à goutte et la réaction est agitée à cette température pendant 30 minutes. Le milieu réactionnel est hydrolysé par NH_4Cl puis extrait par Et_2O. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Le brut de réaction est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexane 1:1).
Rendement = 98% (510.0 mg; 1.274 mmol).
r.d. >99/1

Caractéristiques:
Pâte incolore
R_f (AcOEt/hexane 1:1) = 0.32
$[\alpha]_D^{20}$ = -13.7 (*c* 1; $CHCl_3$)

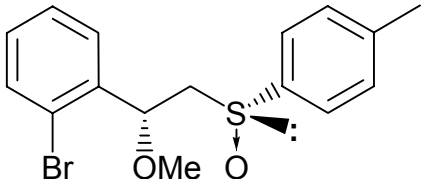
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.44 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.12 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13 Hz, J_{AX} = 3.2 Hz, J_{BX} = 10.2 Hz, Δυ = 86 Hz, CH_2), 3.14 (3H, s, OCH_3), 4.34 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 3.2 Hz, J_{BX} = 10.2 Hz, C*H*(OMe)), 6.99 (1H, td large, *J* = 7.4, 2.07 Hz, H^{Ar-4}), 7.40 (1H, m, H^{Ar-5}), 7.43 (1H, dd, *J* = 7.9, 2.07 Hz, H^{Ar-6}), 7.51 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.3 Hz, Δυ = 90 Hz, H^{pTol}), 7.71 (1H, dd, *J* = 7.9, 0.8 Hz, H^{Ar-3}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.4 (CH_3^{pTol}), 56.7 (OCH_3), 63.5 (CH_2), 82.1 (*C*H(OMe)), 97.6 (C^{Ar-2}), 124.8 (CH^{pTol}), 127.2 (CH^{Ar-5}), 128.8 (CH^{Ar-6}), 129.8 (CH^{pTol}), 129.8 (CH^{Ar-4}), 139.5 (CH^{Ar-3}), 140.0 (C^{pTol-1}), 140.7 (C^{Ar-1}), 141.8 (C^{pTol-4}).

Analyses élémentaires :

Calculées :	%C=48.01	%H=4.28	%S=8.01
Trouvées :	%C=48.11	%H=4.34	%S=8.05

(-)-[1*R*,(S)*R*]-2-bromo-1-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-benzène II-62



$C_{16}H_{17}BrO_2S$
M.M.= 353.27 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la synthèse du (-)-[1*R*,(S)*R*]-2-iodo-1-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-benzène **II-61**.
Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (Et_2O).
Quantités utilisées:
¤ β-hydroxysulfoxyde **II-34** (1.13 g, 3.3 mmol, 1 éq.)
¤ NaH (60% dans la paraffine) (0.10 g, 4.0 mmol, 1.2 éq.)
¤ MeI (0.95 g, 6.7 mmol, 2 éq.)
¤ DMF (30 mL)
Rendement = 89% (1.0 g; 3.0 mmol).
e.d. >99%

Caractéristiques:
Huile incolore
R_f (Et_2O) = 0.49
$[\alpha]_D^{20}$ = -3.0 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.44 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.16 (3H, s, OMe), 3.18 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.1 Hz, J_{AX} = 3.2 Hz, J_{BX} = 9.9 Hz, Δυ = 81 Hz, CH_2), 4.53 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 3.2 Hz, J_{BX} = 9.9 Hz, C*H*(OMe)), 7.15 (1H, dt, *J* = 7.7, 1.6 Hz, H^{Ar-4}), 7.35 (1H, m, H^{Ar-5}), 7.47 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, H^{Ar-6}), 7.47 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, H^{Ar-3}), 7.50 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.3 Hz, Δυ = 86 Hz, H^{pTol}).

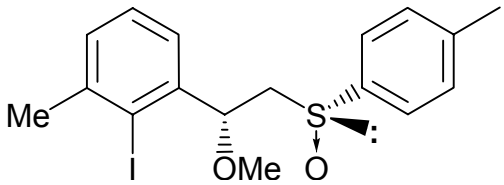
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.5 (CH_3^{pTol}), 56.9 (OCH_3), 63.5 (CH_2), 77.8 (*C*H(OMe)), 122.5 (C^{Ar-2}), 124.9 (CH^{pTol}), 127.5 (CH^{Ar-5}), 128.1 (CH^{Ar-4}), 129.6 (CH^{pTol}), 129.9 (CH^{Ar-6}), 133.0 (CH^{Ar-3}), 138.2 (C^{pTol-1}), 140.3 (C^{Ar-1}), 142.0 (C^{pTol-4}).

IR (neat):
υ 2926, 1595, 1493, 1464, 1436, 1399, 1230, 1207, 1117, 1104, 1086, 1047, 981, 808, 761.

Analyses élémentaires :

Calculées :	%C=54.40	%H=4.85	%S=9.08
Trouvées :	%C=54.20	%H=4.90	%S=8.93

(-)-[1*R*,(S)*R*]-2-iodo-1-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-3-méthyl-benzène II-63



$C_{17}H_{19}IO_2S$
M.M.= 414.30 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du (-)-[1*R*,(S)*R*]-2-iodo-1-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-benzène **II-61**.
Purification par chromatographie sur gel de silice (Et_2O).
Quantités utilisées:
¤ β-hydroxysulfoxyde **II-46** (1.00 g, 2.5 mmol, 1 éq.)
¤ NaH (60% dans la paraffine) (0.12 g, 3.0 mmol, 1.2 éq.)
¤ MeI (0.31 mL, 5.0 mmol, 2 éq.)
¤ DMF (20 mL)
Rendement = 97% (1.0 g; 2.4 mmol).
e.d. >99%

Caractéristiques:
Cristaux blancs
P.f.= 101-105°C
R_f (Et_2O) = 0.4
$[\alpha]_D^{20}$ = -35.1 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.34 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.36 (3H, s, CH_3^{Ar}), 3.07 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13 Hz, J_{AX} = 3 Hz, J_{BX} = 10.2 Hz, Δυ = 66 Hz, CH_2), 3.07 (3H, s, OCH_3), 4.42 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 3 Hz, J_{BX} = 10.2 Hz, C*H*(OMe)), 7,08-7,22 (3H, m, H^{Ar}), 7.44 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.1 Hz, Δυ = 92 Hz, H^{pTol}).

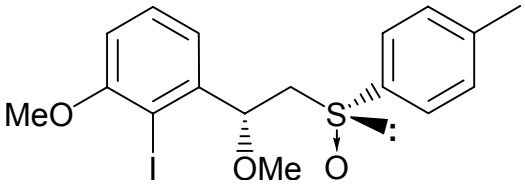
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.5 (CH_3^{pTol}), 29.5 (CH_3^{Ar}), 56.8 (OCH_3), 63.6 (CH_2), 83.1 (*C*H(OMe)), 105.1 (C^{Ar-2}), 124.5 (CH^{Ar}), 125.0 (CH^{pTol}), 128.6 (CH^{Ar}), 129.7 (CH^{Ar}), 129.9 (CH^{pTol}), 140.3 (C^{Ar-1}), 141.6 (C^{Ar-1}), 141.9 (C^{pTol-4}), 142.5 (C^{Ar-3}).

IR (neat):
υ 2920, 1571, 1493, 1443, 1399, 1243, 1204, 1100, 1081, 1032, 1005, 980, 820, 795, 778.

Analyses élémentaires :

Calculées :	%C=49.28	%H=4.62	%S=7.74
Trouvées :	%C=49.31	%H=4.68	%S=7.80

(-)-[1*R*,(S)*R*]-2-iodo-3-méthoxy-1-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-benzène II-64



$C_{17}H_{19}IO_3S$
M.M.= 430.30 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du (-)-[1*R*,(S)*R*]-2-iodo-1-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-benzène **II-61**.
Purification du brut réactionnel par chromatographie sur gel de silice (Et_2O).
Quantités utilisées:
¤ β-hydroxysulfoxyde **II-47** (700.0 mg, 1.682 mmol, 1 éq.)
¤ NaH (60% dans la paraffine) (80.7 mg, 3.363 mmol, 2 éq.)
¤ MeI (0.21 mL, 3.363 mmol, 2 éq.)
¤ DMF (17.0 mL)
Rendement = 97% (704.0 mg; 1.636 mmol).
e.d. >99%

Caractéristiques:
Solide blanc
P.f.= 74-75°C
R_f (Et_2O) = 0.2
$[\alpha]_D^{20}$ = -22.0 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.44 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.15 (3H, s, OCH_3), 3.15 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.2 Hz, J_{AX} = 3 Hz, J_{BX} = 10.2 Hz, Δυ = 74 Hz, CH_2), 3.86 (3H, s, OCH_3^{Ar}), 4.49 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 3 Hz, J_{BX} = 10.2 Hz, C*H*(OMe)), 6.75 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, H^{Ar-4}), 7.07 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, H^{Ar-6}), 7.33 (1H, t large, *J* = 8.0 Hz, H^{Ar-5}), 7.52 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.1 Hz, Δυ = 91 Hz, H^{pTol}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.5 (CH_3^{pTol}), 56.5 (OCH_3), 56.8 (OCH_3^{Ar}), 63.5 (CH_2), 82.6 (*C*H(OMe)), 90.3 (C^{Ar-2}), 110.6 (CH^{Ar}), 119.5 (CH^{Ar}), 125.0 (CH^{pTol}), 129.9 (CH^{Ar}), 130.0 (CH^{pTol}), 140.3 (C^{pTol-1}), 142.0 (C^{pTol-4}), 142.9 (C^{Ar-1}), 158.0 (C^{Ar-3}).

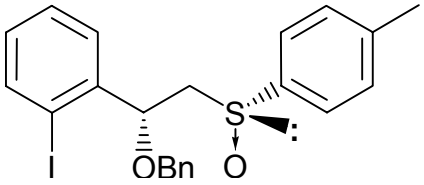
IR (neat):
υ 2935, 1651, 1596, 1585, 1567, 1493, 1463, 1427, 1398, 1286, 1264, 1108, 1084, 1040, 1014, 985, 808, 775.

Analyses élémentaires :

Calculées :	%C=47.45	%H=4.45	%S=7.45
Trouvées :	%C=47.52	%H=4.50	%S=7.56

(-)-[1*R*,(S)*R*]-1-[1-benzyloxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-2-iodobenzène II-65

$C_{22}H_{21}IO_2S$
M.M.= 476.37 g/mol



Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du (-)-[1*R*,(S)*R*]-2-iodo-1-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-benzène **II-61** mais utilisation de BnCl à la place du MeI.
Purification par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexane 1:1 - 4:1).
Quantités utilisées:
¤ β-hydroxysulfoxyde **II-30** (300.0 mg, 0.777 mmol, 1 éq.)
¤ NaH (60% dans la paraffine) (20.5 mg, 0.854 mmol, 1.1 éq.)
¤ BnCl (147.5 mg, 1.165 mmol, 1.5 éq.)
¤ DMF (6.0 mL)
Rendement = 51% (190.0 mg; 0.399 mmol).
r.d. >99/1

Caractéristiques:
Huile incolore
R_f (AcOEt/hexane 2:1) = 0.13
$[\alpha]_D^{20}$ = -42.5 (*c* 1; $CHCl_3$)

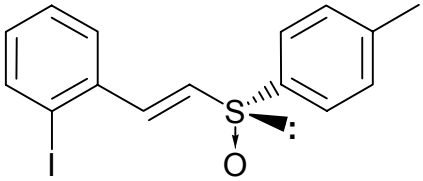
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.39 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.18 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13 Hz, J_{AX} = 2.9 Hz, J_{BX} = 10.2 Hz, Δυ = 100 Hz, CH_2), 4.28 (2H, AB, J_{AB} = 11.9 Hz, Δυ = 93 Hz, OC*H*$_2$Ph), 4.54 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 2.9 Hz, J_{BX} = 10.2 Hz, C*H*(OBn)), 7.00 (1H, td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, H^{Ar-4}), 7.22-7.46 (10H, m, H^{Ar}), 7.53 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, H^{Ar-3}), 7.76 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, H^{Bn}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.5 (CH_3^{pTol}), 64.0 (CH_2), 70.7 (O*C*H$_2$Ph), 79.4 (*C*H(OBn)), 97.6 (C^{Ar-2}), 125.0 (CH^{pTol}), 127.7 (CH^{Ar}), 128.0 (CH^{Ar}), 128.2 ($CH^{Ar(Bn)}$), 128.5 ($CH^{Ar(Bn)}$), 129.0 ($CH^{Ar(Bn)}$), 130.0 (CH^{pTol}), 130.1 (CH^{Ar}), 137.2 ($C^{Ar(Bn)}$), 139.8 (CH^{Ar}), 140.4 (C^{pTol-1}), 141.1 (C^{Ar-1}), 141.8 (C^{pTol-4}).

IR (neat):
υ 3056, 3030, 2920, 2868, 1596, 1584, 1563, 1493, 1455, 1435, 1396, 1346, 1208, 1110, 1084, 1045, 1012, 808, 749, 737, 698.

(+)-[(S)*R*]-1-iodo-2-[2-(4-tolylsulfinyl)-vinyl]-benzène II-66

$C_{15}H_{13}IOS$
M.M.= 368.23 g/mol



Caractéristiques:
Pâte incolore
R_f (AcOEt) = 0.5
$[\alpha]_D^{20}$ = +94.0 (*c* 1; $CHCl_3$)

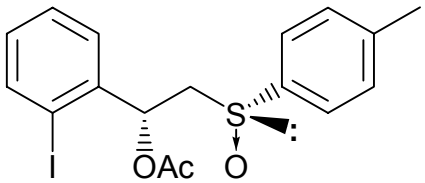
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 2.39 (3H, s, CH_3^{pTol}), 6.71 (1H, d, J = 15.3 Hz, CH=CH), 6.98 (1H, t, J = 7.9 Hz, H^{Ar}), 7.27 (1H, t, J = 7.9 Hz, H^{Ar}), 7.39 (1H, d, J = 7.9 Hz, H^{Ar}), 7.44 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8 Hz, Δυ = 78 Hz, H^{pTol}), 7.56 (1H, d, J = 15.3 Hz, CH=CH), 7.84 (1H, d, J = 7.9 Hz, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 21.4 (CH_3^{pTol}), 100.2 (C^{Ar-1}), 124.8 (CH^{pTol}), 127.4 (CH^{Ar}), 128.4 (CH^{Ar}), 130.1 (CH^{pTol}), 130.7 (CH^{Ar}), 136.7 (CH^{Ar}), 137.2 (C^{Ar-2}), 139.4 (CH=CH), 139.9 (CH=CH), 140.4 (C^{pTol-1}), 141.8 (C^{pTol-4}).

IR (neat):
υ 3051, 2920, 1595, 1580, 1492, 1458, 1432, 1303, 1178, 1083, 1050, 1013, 958, 806.

Acétate de (+)-[1*R*,(S)*R*]-1-(2-iodo-phényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyle II-67

$C_{17}H_{17}IO_3S$
M.M.= 428.28 g/mol



Procédure:
A une solution du β-hydroxysulfoxyde **II-30** (200 mg; 0,52 mmol; 1 éq.) et de DMAP (une pointe de spatule) dans la pyridine (7 mL) est ajouté au goutte à goutte l'anhydride acétique (50 μL; 0,57 mmol; 1,1 éq.). La réaction est agitée pendant 2 heures à t.a, hydrolysée par addition d'une solution saturée de NH_4Cl et extraite par de l'AcOEt. Le brut de réaction est purifié par chromatographie sur gel de silice (Et_2O).
Rendement = 99% (221.8 mg; 0.518 mmol).
r.d. >99/1

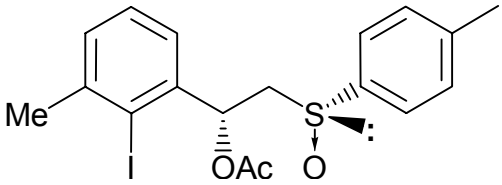
Caractéristiques:
Huile incolore
R_f (Et_2O) = 0.32
$[\alpha]_D^{20}$ = +58.8 (c 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.11 (3H, s, $OC(=O)CH_3$), 2.42 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.26 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.4 Hz, J_{AX} = 3 Hz, J_{BX} = 10.2 Hz, Δυ = 47 Hz, CH_2), 6.08 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 3 Hz, J_{BX} = 10.2 Hz, C*H*(OAc)), 6.98 (1H, ddd, J = 7.9, 6.6, 2.5 Hz, H^{Ar-4}), 7.30-7.40 (2H, m, $H^{Ar-5;6}$), 7.49 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.5 Hz, Δυ = 82 Hz, H^{pTol}), 7.76 (1H, dd large, J = 7.9, 1.5 Hz, H^{Ar-3}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 20.8 ($OC(=O)CH_3$), 21.4 (CH_3^{pTol}), 62.5 (CH_2), 74.0 (*C*H(OAc)), 96.3 (C^{Ar-2}), 124.6 (CH^{pTol}), 126.9 (CH^{Ar-5}), 128.8 (CH^{Ar-6}), 130.1 (CH^{Ar-4}), 130.2 (CH^{pTol}), 139.8 (CH^{Ar-3}), 140.3 (C^{pTol-1}), 140.7 (C^{Ar-1}), 142.1 (C^{pTol-4}), 169.3 (O*C*(=O)CH_3).

IR (neat):
υ 3054, 2922, 1747 (C=O), 1494, 1435, 1372, 1233, 1085, 1041, 1013, 977, 933, 880, 761, 731.

Acétate de (+)-[1*R*,(S)*R*]-1-(2-iodo-3-méthyl-phényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl II-68



$C_{18}H_{19}IO_3S$
M.M.= 442.31 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation de l'acétate de (+)-[1*R*,(S)*R*]-1-(2-iodo-phényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyle **II-67**.
Purification par chromatographie sur gel de silice (Et_2O).
Quantités utilisées:
¤ β-hydroxysulfoxyde **II-46** (300.0 mg, 0.749 mmol, 1 éq.)
¤ Ac_2O (84.2 mg, 0.824 mmol, 1.1 éq.)
¤ DMAP (1 pointe de spatule)
¤ Pyridine (10.0 mL)
Rendement = 99% (331.5 mg; 0.749 mmol).
e.d. >98%

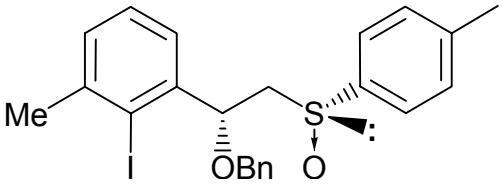
Caractéristiques:
huile incolore
R_f (Et_2O) = 0.33
$[\alpha]_D^{20}$ = +48.5 (*c* 1.1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.11 (3H, s, OAc), 2.41 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.42 (3H, s, CH_3^{Ar}), 3.29 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.6 Hz, J_{AX} = 3 Hz, J_{BX} = 10 Hz, Δυ = 33 Hz, CH_2), 6.21 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 3 Hz, J_{BX} = 10 Hz, C*H*(OAc)), 7,14-7,25 (3H, m, H^{Ar}), 7.50 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 7.9 Hz, Δυ = 83 Hz, H^{pTol}).

RMN ^{13}C : ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 20.9 (OAc), 21.5 (CH_3^{pTol}), 29.6 (CH_3^{Ar}), 62.6 (CH_2), 75.0 (*C*H(OMe)), 103.7 (C^{Ar-2}), 124.0 (CH^{Ar}), 124.7 (CH^{pTol}), 128.5 (CH^{Ar}), 129.8 (CH^{Ar}), 130.1 (CH^{pTol}), 140.4 (C^{pTol-1}), 141.5 (C^{Ar-1}), 142.1 (C^{pTol-4}), 142.7 (C^{Ar-3}), 169.4 (C=O).

IR (neat):
υ 2975, 1747 (C=O), 1494, 1462, 1455, 1435, 1372, 1230, 1085, 1041, 1010, 933, 809, 779.

(-)-[1*R*,(S)*R*]-1-[1-benzyloxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-2-iodo-3-méthyl-benzène II-69



$C_{23}H_{23}IO_2S$
M.M.= 490.40 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du (-)-[1*R*,(S)*R*]-2-iodo-1-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-benzène **II-61** mais utilisation de BnCl à la place du MeI.
Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (Et_2O/hexane).

Quantités utilisées:
¤ β-hydroxysulfoxyde **II-46** (200.0 mg, 0.500 mmol, 1 éq.)
¤ NaH (60%) (24.0 mg, 0.600 mmol, 1.2 éq.)
¤ BnCl (0.07 mL, 0.600 mmol, 1.2 éq.)
¤ DMF (2.5 mL)
Rendement = 31% (76.0 mg; 0.155 mmol).

Caractéristiques:
Huile incolore
R_f (Et_2O/hexane 2:1) = 0.16
$[\alpha]_D^{20}$ = -46.6 (*c* 1; $CHCl_3$)

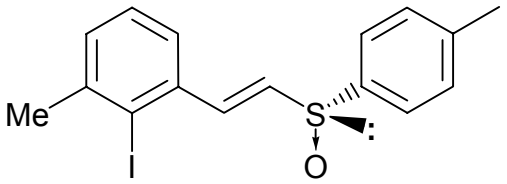
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.39 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.42 (3H, s, CH_3^{Ar}), 3.19 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13 Hz, J_{AX} = 2.7 Hz, J_{BX} = 10 Hz, Δυ = 82 Hz, CH_2), 4.27 (2H, AB, J_{AB} = 11.7 Hz, Δυ = 97 Hz, OC*H*$_2$Ph), 4.69 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 2.7 Hz, J_{BX} = 10 Hz, C*H*(OBn)), 7,16-7,46 (12H, m, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.4 (CH_3^{pTol}), 29.4 (CH_3^{Ar}), 63.8 (CH_2), 70.5 (OCH_2Ph), 80.0 (*C*H(OBn)), 104.8 (C^{Ar-2}), 124.7 (CH^{Ar}), 125.0 (CH^{pTol}), 127.8 (CH^{Bn}), 128.1 (CH^{Bn} x2), 128.4 (CH^{Bn} x2), 128.6 (CH^{Ar}), 129.7 (CH^{Ar}), 129.8 (CH^{pTol}), 137.2 (C^{Bn}-CH_2O), 140.3 (C^{pTol-1}), 141.6 (C^{Ar-1}), 141.7 (C^{pTol-4}), 142.4 (C^{Ar-3}).

IR (neat):
υ 2920, 1596, 1574, 1494, 1455, 1392, 1340, 1209, 1084, 1045, 1007, 807, *779*.

[(S)*R*]-2-iodo-1-méthyl-3-[2-(4-tolylsulfinyl)-vinyl]-benzène II-70

$C_{16}H_{15}IOS$
M.M.= 382.26 g/mol

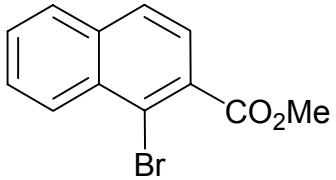


Caractéristiques:
Solide blanc
P.f.= 87-90°C
R_f (Et_2O/hexane 2:1) = 0.24

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 2.41 (3H, s, CH_3^{Ar}), 2.49 (3H, s, CH_3^{pTol}), 6.65 (1H, d, *J* = 15.2 Hz, CH=CH), 7.18-7.39 (3H, m, H^{Ar}), 7.47 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8 Hz, Δυ = 53 Hz, H^{pTol}), 7.73 (1H, d, *J* = 15.2 Hz, CH=CH).

1-bromo-2-naphtoate de méthyle II-71

$C_{12}H_9BrO_2$
M.M.= 265.10 g/mol



Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour de la synthèse du 2-iodo-3-méthylbenzoate de méthyle **II-35**.
Le brut réactionnel est purifié par une rapide filtration sur gel de silice (Et_2O/hexane 1:4).

Quantités utilisées:
¤ acide 1-bromo-2-méthylhydroxy-naphtoïque **II-75** (1.50 g, 5.97 mmol, 1 éq.)
¤ H_2SO_4 95% (1.5 mL)
¤ MeOH (60.0 mL)
Rendement = 81% (1.29 g; 4.87 mmol).

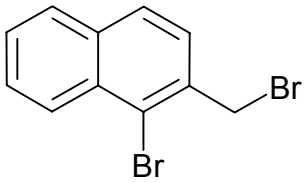
Caractéristiques:
Solide blanc
P.f.= 45-47°C
R_f (Et_2O/hexane 1:4) = 0.35

RMN ^{1}H : ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 4.00 (3H, s, CO_2Me), 7.57-7.70 (3H, m, H^{Ar}), 7.83-7.87 (2H, m, H^{Ar}), 8.44-8.48 (1H, m, H^{Ar}).

IR (neat):
υ 2948, 1716 (C=O), 1595, 1458, 1429, 1264, 1234, 1211, 1153, 1126, 1002, 957, 865, 827, 779, 759.

2-(bromométhyl)-1-bromo-naphtyl II-73

$C_{11}H_8Br_2$
M.M.= 299.99 g/mol



Procédure:
A une solution de 2-bromo-méthyl-naphtalène (2,21 g; 7,59 mmol; 1éq.) dans le CCl_4 (10 mL) est ajouté le NBS (1,49 g; 8,35 mmol; 1,1 éq.) puis une pointe de spatule d'AIBN. La réaction est portée au reflux pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est filtré pour ôter le succinimide puis le filtrat est lavé par une solution saturée de $NaHCO_3$, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexane 1:4).
Rendement = 99% (2.28 g; 7.59 mmol).

Caractéristiques:
Solide beige
R_f (hexane) = 0.21

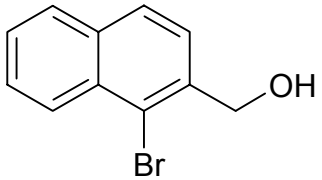
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 4.87 (3H, s, CH_2), 7.52 (1H, d, J = 8.5 Hz, H^{Ar}), 7.55 (1H, td, J = 6.8, 1.3 Hz, H^{Ar}), 7.62 (1H, td, J = 6.8, 1.3 Hz, H^{Ar}), 7.77-7.84 (2H, m, H^{Ar}), 8.32-8.36 (1H, m, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 34.7 (CH_2), 125.0 (CH^{Ar}), 127.2 (CH^{Ar}), 127.6 (CH^{Ar}), 127.7 (CH^{Ar}), 127.8 (CH^{Ar}), 128.2 (CH^{Ar}), 128.3 (C^{Ar}), 132.5 (C^{Ar}), 134.2 (C^{Ar}), 134.9 (C^{Ar}).

IR (neat):
υ 3034, 1687, 1500, 1326, 1203, 1147, 977, 867, 857, 808, 752, 725, 670.

1-bromo-2-(hydroxyméthyl)-naphtyl II-74

$C_{11}H_9BrO$
M.M.= 237.09 g/mol



Procédure:
Une suspension de 2-(bromométhyl)-1-bromo-naphtyl **II-73** (2,2 g; 7,3 mmol; 1 éq.) et de $CaCO_3$ (1,84 g; 18,3 mmol; 2,5 éq.) dans un mélange dioxanne/eau distillée 1:1 (10 mL) est portée au reflux pendant 48 heures. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à t.a. et de l'HCl 10% est ajouté jusqu'à dissolution complète des suspensions solides. Il est ensuite extrait par CH_2Cl_2, la phase organique est lavée par une solution saturée de $NaHCO_3$ et par de la saumure, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Le solide obtenu est utilisé dans la suite de la synthèse sans purification supplémentaire.
Rendement = 76% (1.32 g; 5.57 mmol).

Caractéristiques:
Solide blanc
R_f (AcOEt/hexane 1:4) = 0.25

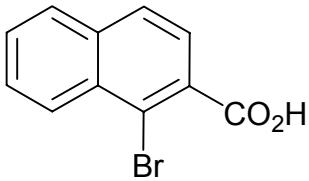
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.01 (1H, s large, OH), 4.99 (2H, s, CH_2), 7.52 (1H, td, J = 6.8, 1.3 Hz, H^{Ar}), 7.60 (1H, td, J = 6.8, 1.3 Hz, H^{Ar}), 7.63 (1H, d, J = 8.3 Hz, H^{Ar}), 7.83 (2H, d large, J = 8.4 Hz, H^{Ar}), 8.29-8.33 (1H, m, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 65.9 (CH_2), 122.4 (C^{Ar}), 126.0 (CH^{Ar}), 126.5 (CH^{Ar}), 126.9 (CH^{Ar}), 127.5 (CH^{Ar}), 128.0 (CH^{Ar}), 128.2 (CH^{Ar}), 132.2 (C^{Ar}), 134.0 (C^{Ar}), 137.7 (C^{Ar}).

IR (neat):
υ 3222 (OH), 1502, 1320, 1250, 1214, 1059, 962, 804, 762, 734.

Acide 1-bromo-2-méthylhydroxy-naphtoïque II-75

$C_{11}H_7BrO_2$
M.M.= 251.08 g/mol



Procédure:
A une solution de 1-bromo-2-(hydroxyméthyl)-naphtyl **II-74** (1,69 g; 7,13 mmol; 1 éq.) dans l'acétone (35 mL) au reflux est ajoutée lentement une solution de $KMnO_4$ (2,3 g; 14,2 mmol; 2 éq.) dans l'eau distillée (50 mL). La réaction est agitée au reflux pendant une heure puis refroidie jusqu'à t.a. et acidifiée par une solution de HCl 10%. Une solution saturée de Na_2SO_3 est ajoutée pour solubiliser le précipité brun. L'acétone est ensuite évaporée et le brut réactionnel filtré pour ôter le MnO_2. Le filtrat est lentement acidifié par ajout d'HCl concentré et extrait par Et_2O. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Le solide obtenu est utilisé dans la suite de la synthèse sans purification supplémentaire.
Rendement = 93% (1.66 g; 6.60 mmol).

Caractéristiques:
Solide blanc-beige

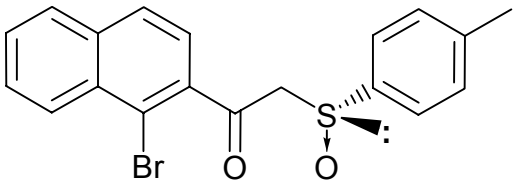
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 5.75 (1H, s large, CO_2H), 7.59-7.65 (3H, m, H^{Ar}), 7.82-7.85 (2H, m, H^{Ar}), 8.45-8.47 (1H, m, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 124.0 (C^{Ar-1}-Br), 126.4 (CH^{Ar}), 127.9 (CH^{Ar}), 128.2 (CH^{Ar} x2), 128.5 (CH^{Ar}), 128.9 (CH^{Ar}), 128.9 (C^{Ar}), 129.6 (C^{Ar}), 132.5 (C^{Ar}), 171.8 (CO_2H).

IR (neat):
υ 2970 (OH), 1694 (C=O), 1619, 1597, 1461, 1401, 1270, 1246, 970, 829, 756.

(+)-[(S)*R*]-1-(2-bromo-naphtyl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone II-76

$C_{19}H_{15}BrO_2S$
M.M.= 387.29 g/mol



Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du (+)-[(S)*R*]-1-(2-iodophényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-21**.
Purification par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexane 1:2 - 1:1)
Quantités utilisées:
¤ acide 1-bromo-2-méthylhydroxy-naphtoïque **II-75** (1.20 g, 4.53 mmol, 1 éq.)
¤ (+)-(*R*)-méthyl-*p*-tolyl sulfoxyde **II-9** (1.40 g, 9.05 mmol, 2 éq.)
¤ diisopropylamine (1.28 mL, 9.05 mmol, 2 éq.)
¤ *n*-BuLi (1,5M dans l'hexane) (6.0 mL, 9.05 mmol, 2 éq.)
¤ THF (75.0 mL)
Rendement = 92% (1.61 g; 4.15 mmol).

Caractéristiques:
Solide blanc
P.f.= 118-120°C
R_f (AcOEt/hexane 1:1) = 0.33
$[\alpha]_D^{20}$ = +191.1 (*c* 1; $CHCl_3$)

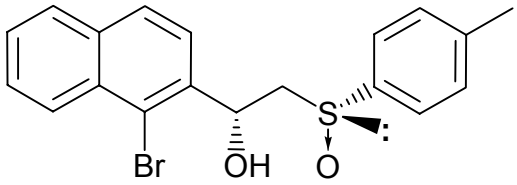
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 2.38 (3H, s, CH_3^{pTol}), 4.58 (2H, AB, J_{AB} = 14 Hz, Δυ = 48 Hz, CH_2), 7.30 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H^{Ar}), 7.44 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.2 Hz, Δυ = 91 Hz, H^{pTol}), 7.56-7.70 (2H, m, H^{Ar}), 7.81 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, H^{Ar}), 7.85 (1H, d large, *J* = 8.5 Hz, H^{Ar}), 8.33 (1H, d large, *J* = 8.2 Hz, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 21.4 (CH_3^{pTol}), 69.5 (CH_2), 120.3 (C^{Ar-1}), 124.4 (CH^{pTol}), 124.6 (CH^{Ar}), 127.8 (CH^{Ar}), 128.3 (CH^{Ar}), 128.4 (CH^{Ar}), 128.4 (CH^{Ar}), 128.5 (CH^{Ar}), 130.1 (CH^{pTol}), 131.7 (C^{Ar}-C^{Ar}), 135.2 (C^{Ar}-C^{Ar}), 138.5 (C^{pTol-1}), 140.0 (C^{pTol-4}), 142.3 (C^{Ar-2}), 196.0 (CO).

IR (neat):
υ 2895, 1698 (C=O), 1593, 1550, 1491, 1457, 1386, 1303, 1270, 1250, 1082, 1061, 1036, 1026, 957, 822, 810, 793, 771.

(-)-[1*R*,(S)*R*]-(2-bromo-naphtyl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanol II-77

$C_{19}H_{17}BrO_2S$
M.M.= 389.31 g/mol



Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du (-)-[1*R*,(S)*R*]-(2-iodophényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanol **II-30**.
Purification par trituration dans Et_2O.
Quantités utilisées:
¤ β-cétosulfoxyde **II-76** (1.00 g, 2.58 mmol, 1 éq.)
¤ DIBAL (1,5M dans le toluène) (3.4 mL, 5.16 mmol, 2 éq.)
¤ $ZnBr_2$ (1.16 g, 5.16 mmol, 2 éq.)
¤ THF (50.0 mL)
Rendement = 87% (0.88 g; 2.25 mmol).
r.d. >99/1

Caractéristiques:
Solide blanc
P.f.= 144-146°C
R_f (AcOEt/CH_2Cl_2 1:4) = 0.18
$[\alpha]_D^{20}$ = -204.5 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 2.40 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.13 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.2 Hz, J_{AX} = 10.1 Hz, J_{BX} = 1.8 Hz, Δυ = 46 Hz, CH_2), 4.65 (1H, d, *J* = 1.2 Hz, OH), 6.06 (1H, X d'ABX (d large), J_{AX} = 10.1 Hz, C*H*(OH)), 7.46 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.1 Hz, Δυ = 78 Hz, H^{pTol}), 7.52 (1H, ddd, *J* = 7.9, 6.9, 1.1 Hz, H^{Ar}), 7.59-7.60 (1H, m, H^{Ar}), 7.78-7.86 (3H, m, H^{Ar}), 8.29 (1H, d, *J* = 9.7 Hz, H^{Ar}).

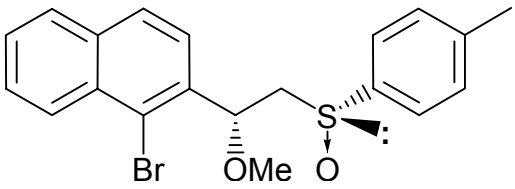
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 21.4 (CH_3^{pTol}), 62.0 (CH_2), 71.5 (CH(OH)), 121.1 (C^{Ar-1}), 123.9 (CH^{pTol}), 124.2 (CH^{Ar}), 126.8 (CH^{Ar}), 127.1 (CH^{Ar}), 127.6 (CH^{Ar}), 128.2 (CH^{Ar}), 128.4 (CH^{Ar}), 130.2 (CH^{pTol}), 132.0 (C^{Ar}-C^{Ar}), 134.3 (C^{Ar}-C^{Ar}), 138.9 (C^{pTol-1}), 140.4 (C^{Ar-2}), 142.2 (C^{pTol-4}).

IR (neat):
υ 3271 (OH), 1594, 1501, 1460, 1401, 1327, 1226, 1143, 1080, 1021, 1007, 987, 963, 866, 810.

Analyses élémentaires :

Calculées :	%C=58.62	%H=4.40	%S=8.24
Trouvées :	%C=58.62	%H=4.42	%S=8.33

(+)-[1*R*,(S)*R*]-2-bromo-1-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-naphtalène **II-78**



$C_{20}H_{19}BrO_2S$
M.M.= 403.33 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du (-)-[1*R*,(S)*R*]-2-iodo-1-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-benzène **II-61**.
Purification par chromatographie sur gel de silice (Et_2O).
Quantités utilisées:
¤ β-hydroxysulfoxyde **II-77** (500.0 mg, 1.284 mmol, 1 éq.)
¤ NaH (60%) (37.0 mg, 1.541 mmol, 1.2 éq.)
¤ MeI (0.16 mL, 2.569 mmol, 2 éq.)
¤ DMF (6.0 mL)
Rendement = 99% (518.0 mg; 1.284 mmol).
r.d. >99/1

Caractéristiques:
Solide blanc
P.f.= 79-81°C
R_f (AcOEt/hexane 1:1) = 0.26
$[\alpha]_D^{20}$ = +1.1 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 2.46 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.18 (3H, s, OCH_3), 3.25 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13 Hz, J_{AX} = 3.2 Hz, J_{BX} = 9.9 Hz, Δυ = 106 Hz, CH_2), 4.87 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 3.2 Hz, J_{BX} = 9.9 Hz, C*H*(OMe)), 7.54 (1H, ddd, *J* = 8.3, 7, 1.3 Hz, H^{Ar}), 7.56 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 9.04 Hz, Δυ = 88 Hz, H^{pTol}), 7.58 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, H^{Ar}), 7.59 (1H, ddd, *J* = 8.5, 7, 1.5 Hz, H^{Ar}), 7.82 (1H, ddd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, H^{Ar}), 7.85 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, H^{Ar}), 8.24 (1H, d large, *J* = 8.5 Hz, H^{Ar}).

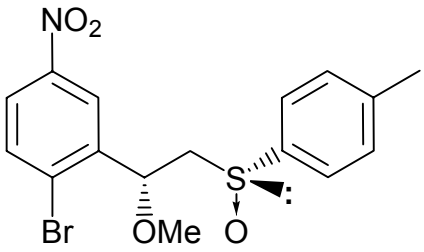
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 21.5 (CH_3^{pTol}), 57.0 (OCH_3), 63.4 (CH_2), 78.5 (*C*H(OMe)), 122.9 (C^{Ar-1}), 123.8 (CH^{Ar}), 124.9 (CH^{pTol}), 127.0 (CH^{Ar}), 127.2 (CH^{Ar}), 127.7 (CH^{Ar}), 128.2 (CH^{Ar}), 128.7 (CH^{Ar}), 130.0 (CH^{pTol}), 132.2 (C^{Ar}-C^{Ar}), 134.4 (C^{Ar}-C^{Ar}), 136.3 (C^{pTol-1}), 140.4 (C^{Ar-2}), 142.0 (C^{pTol-4}).

IR (neat):
υ 3054, 2985, 2927, 1596, 1494, 1455, 1399, 1328, 1303, 1258, 1232, 1107, 1086, 1046, 997, 961, 821, 810, 749.

Analyses élémentaires :

Calculées :	%C=59.56	%H=4.75	%S=7.95
Trouvées :	%C=59.51	%H=7.79	%S=7.94

(+)-[1*R*,(S)*R*]-1-bromo-2-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-4-nitro-benzène II-79



$C_{16}H_{16}BrNO_4S$
M.M.= 398.28 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du (-)-[1*R*,(S)*R*]-2-iodo-1-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-benzène **II-61**.
Purification par chromatographie sur gel de silice (Et_2O).
Quantités utilisées:
¤ β-hydroxysulfoxyde **II-83** (300.0 mg, 0.781 mmol, 1 éq.)
¤ NaH (60% dans la paraffine) (37.5 mg, 0.937 mmol, 1.2 éq.)
¤ MeI (0.10 mL, 1.561 mmol, 2 éq.)
¤ DMF (8.0 mL)
Rendement = 93% (289.0 mg; 0.726 mmol).
r.d. >98/2

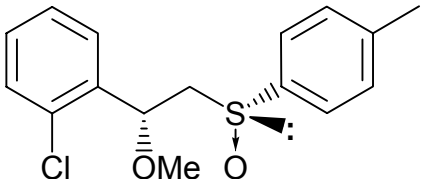
Caractéristiques:
Pâte incolore
R_f (Et_2O) = 0.29
$[\alpha]_D^{20}$ = +17.6 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 2.44 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.18 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.3 Hz, J_{AX} = 3.2 Hz, J_{BX} = 9.3 Hz, Δυ = 60 Hz, CH_2), 3.19 (3H, s, OMe), 3.65 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 3.2 Hz, J_{BX} = 9.2 Hz, C*H*(OMe)), 7.50 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.5 Hz, Δυ = 77 Hz, H^{pTol}), 7.70 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, H^{Ar-3}), 8.01 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, H^{Ar-4}), 8.34 (1H, d, *J* = 2.7 Hz, H^{Ar-6}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 21.5 (CH_3^{pTol}), 57.4 (CH_2), 62.3 (*C*H(OMe)), 122.7 (CH^{Ar}), 124.2 (CH^{Ar}), 124.7 (CH^{pTol}), 129.2 (C^{Ar-1}), 130.0 (CH^{pTol}), 130.0 (C^{Ar-2}), 134.2 (CH^{Ar}), 140.0 (C^{pTol-1}), 140.9 (C^{Ar-4}), 142.1 (C^{pTol-4}), 148.0 (C^{Ar-5}).

IR (neat):
υ 3093, 2928, 1606, 1573, 1525, 1455, 1346, 1106, 1086, 1046, 1031, 982, 813, 741.

(+)-[1*R*,(S)*R*]-2-chloro-1-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-benzène II-80



$C_{16}H_{17}ClO_2S$
M.M.= 308.83 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du (-)-[1*R*,(S)*R*]-2-iodo-1-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-benzène **II-61**.
Purification par chromatographie sur gel de silice (Et_2O).
Quantités utilisées:

¤ β-hydroxysulfoxyde **II-86** (610.0 mg, 2.076 mmol, 1 éq.)
¤ NaH (60% dans la paraffine) (99.7 mg, 2.491 mmol, 1.2 éq.)
¤ MeI (0.26 mL, 4.152 mmol, 2 éq.)
¤ DMF (10.0 mL)
Rendement = 94% (600.0 mg; 1.943 mmol).
r.d. >99/1

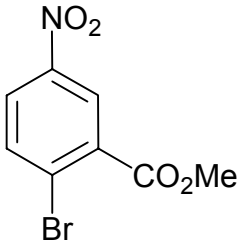
Caractéristiques:
Huile jaunâtre
R_f (Et_2O) = 0.34
$[\alpha]_D$: = +12.5 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 2.44 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.16 (3H, s, OMe), 3.19 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.1 Hz, J_{AX} = 3.4 Hz, J_{BX} = 9.8 Hz, Δυ = 90 Hz, CH_3), 4.59 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 3.4 Hz, J_{BX} = 9.8 Hz, C*H*(OMe)), 7.20-7.35 (3H, m, H^{Ar}), 7.46-7.50 (1H, m, H^{Ar}), 7.49 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.1 Hz, Δυ = 83 Hz, H^{pTol}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 21.5 (CH_3^{pTol}), 57.0 (OMe), 63.4 (CH_2), 75.5 (CH(OMe)), 124.8 (CH^{pTol}), 127.3 (CH^{Ar}), 127.5 (CH^{Ar}), 129.3 (CH^{Ar}), 129.8 (CH^{Ar}), 129.9 (CH^{pTol}), 132.6 (C^{Ar-2}), 136.6 (C^{pTol-1}), 140.4 (C^{pTol-4}), 142.0 (C^{Ar-1}).

2-bromo-5-nitrobenzoate de méthyle II-81

$C_8H_6BrNO_4$
M.M.= 260.04 g/mol



Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour de la synthèse du 2-iodo-3-méthylbenzoate de méthyle **II-35**.
Quantités utilisées:
¤ acide 2-bromo-5-nitrobenzoique (1.04 g, 4.2 mmol, 1 éq.)
¤ H_2SO_4 cc (1.0 mL)
¤ MeOH (5.0 mL)
Rendement = 98% (1.08 g; 4.15 mmol).

Caractéristiques:
Solide brun
P.f.= 77-79°C
R_f (Et_2O) = 0.68

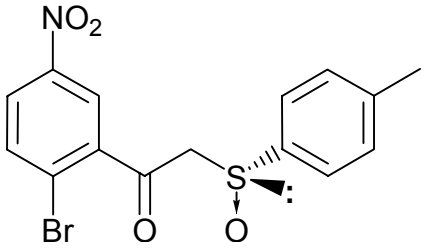
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 4.00 (3H, s large, CO_2CH_3), 7.87 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, H^{Ar-3}), 8.17 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, H^{Ar-4}), 8.66 (1H, d, *J* = 2.8 Hz, H^{Ar-6}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 53.1 (CO_2CH_3), 126.3 (CH^{Ar}), 126.6 (CH^{Ar}), 129.2 (C^{Ar-2}), 133.2 (CH^{Ar}), 135.7 (C^{Ar-1}), 146.8 (C^{Ar-5}), 164.5 (CO_2Me).

IR (neat):
υ 3106, 1729 (C=O), 1603, 1523, 1435, 1343, 1305, 1247, 1124, 1030, 896, 846, 737.

(+)-[(S)*R*]-1-(2-bromo-5-nitro-phényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone

II-82



$C_{15}H_{12}BrNO_4S$
M.M.= 382.23 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du (+)-[(S)*R*]-1-(2-iodophényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-21**.
Purification du brut réactionnel par chromatographie sur gel de silice (Et_2O/hexane 1:1).
Quantités utilisées:
¤ 2-bromo-5-nitrobenzoate de méthyle **II-81** (1.00 g, 3.8 mmol, 1 éq.)
¤ (+)-(*R*)-méthyl-*p*-tolyl sulfoxyde **II-9** (1.19 g, 7.7 mmol, 2 éq.)
¤ diisopropylamine (0.78 g, 7.7 mmol, 2 éq.)
¤ *n*-BuLi (1,5M dans l'hexane) (5.1 mL, 7.7 mmol, 2 éq.)
¤ THF (60.0 mL)
Rendement = 71% (1.05 g; 2.747 mmol).

Caractéristiques:
Solide jaune-orange
P.f.= 96-102°C
R_f (Et_2O) = 0.67
$[\alpha]_D^{20}$ = +167.0 (*c* 1; $CHCl_3$)

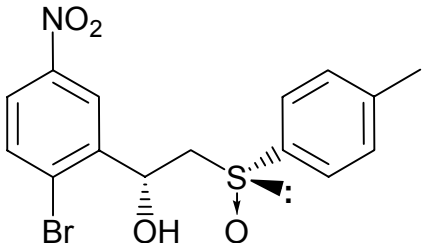
RMN ^{1}H : ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 2.39 (3H, s, CH_3^{pTol}), 4.49 (2H, AB, J_{AB} = 13.6 Hz, Δυ = 30 Hz, CH_2), 7.37 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 7.8 Hz, Δυ = 71 Hz, H^{pTol}), 7.76 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, H^{Ar-3}), 7.97 (1H, d, *J* = 2.7 Hz, H^{Ar-6}), 8.12 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, H^{Ar-4}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 21.4 (CH_3^{pTol}), 67.6 (CH_2), 124.4 (CH^{pTol}), 124.7 (CH^{Ar}), 126.3 (C^{Ar-2}), 126.5 (CH^{Ar}), 130.2 (CH^{pTol}), 134.9 (CH^{Ar}), 139.1 (C^{pTol-1}), 141.1 (C^{pTol-4}), 142.9 (C^{Ar-1}), 148.0 (C^{Ar-5}), 192.2 (CO).

IR (neat):
υ 3106, 1730 (C=O), 1603, 1523 (NO), 1344, 1303, 1247, 1125, 1085, 1031, 897, 846, 811, 737.

(+)-[1*R*,(S)*R*]-1-(2-bromo-5-nitro-phényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanol

II-83



$C_{15}H_{14}BrNO_4S$
M.M.= 384.25 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du (-)-[1*R*,(S)*R*]-(2-iodophényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanol **II-30**.
Purification par chromatographie sur gel de silice (CH_2Cl_2/AcOEt 1:4). Cristallisation dans l'AcOEt pour obtenir un r.d. >98/2 mais un rendement de 56% (534 mg).
Quantités utilisées:
¤ β-cétosulfoxyde **II-82** (950.0 mg, 2.485 mmol, 1 éq.)
¤ $ZnBr_2$ (1119.4 mg, 4.971 mmol, 2 éq.)
¤ DIBAL (0,9M dans le toluène, 5.5 mL, 4.971 mmol, 2 éq.)
¤ THF (130.0 mL)
Rendement = 82% (780.0 mg; 2.030 mmol).
r.d. : 80/20

Caractéristiques:
Solide blanc
P.f.= 120-124°C
R_f (AcOEt/CH_2Cl_2 1:4) = 0.28
$[\alpha]_D^{20}$ = +46.3 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.42 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.05 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.2 Hz, J_{AX} = 10.2 Hz, J_{BX} = 1.5 Hz, Δυ = 73 Hz, CH_2), 5.04 (1H, d, *J* = 1.1 Hz, OH), 5.78 (1H, X d'ABX (bd), J_{AX} = 10.2 Hz, C*H*(OH)), 7.46 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.3 Hz, Δυ = 69 Hz, H^{pTol}), 7.69 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, H^{Ar-3}), 8.00 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.9 Hz, H^{Ar-6}), 8.57 (1H, d, *J* = 2.9 Hz, H^{Ar-4}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.5 (CH_3^{pTol}), 61.0 (CH_2), 70.4 (CH(OH)), 123.3 (CH^{Ar}), 123.8 (CH^{Ar}), 123.9 (CH^{pTol}), 127.8 (C^{Ar-2}), 130.3 (CH^{pTol}), 133.6 (CH^{Ar}), 140.0 (C^{pTol-1}), 142.6 (C^{Ar-1}), 143.1 (C^{pTol-4}), 147.9 (C^{Ar-5}).

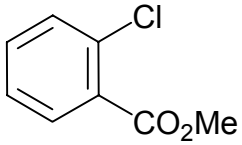
IR (neat):
υ 3217 (OH), 1530 (NO), 1346, 1237, 1079, 1029, 1019, 1005, 993, 980, 916, 808, 742.

Analyses élémentaires :

Calculées :	%C=46.89	%H=3.67	%N=3.65
Trouvées :	%C=46.65	%H=3.93	%N=3.61

2-chlorobenzoate de méthyle II-84

$C_8H_7ClO_2$
M.M.= 170.59 g/mol



Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour de la synthèse du 2-iodo-3-méthylbenzoate de méthyle **II-35**.

Quantités utilisées:
¤ acide 2-chlorobenzoique (3.00 g, 19.16 mmol, 1 éq.)
¤ H_2SO_4 (3.0 mL)
¤ MeOH (15.0 mL)
Rendement = 90% (3.27 g; 19.16 mmol).

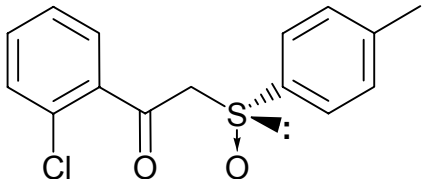
Caractéristiques:
Huile incolore
R_f (Et_2O) = 0.75

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 3.94 (3H, s, CO_2CH_3), 7.31 (1H, ddd, J = 7.7, 7, 1.9 Hz, H^{Ar}), 7.40 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz, H^{Ar}), 7.44 (1H, ddd, J = 8.1, 7, 1.7 Hz, H^{Ar}), 7.82 (1H, dd, J = 7.7, 1.9 Hz, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 52.4 (CO_2CH_3), 126.6 (H^{Ar}), 131.1 (H^{Ar}), 131.4 (H^{Ar}), 132.5 (H^{Ar}), 133.7 (C^{Ar}), 166.2 (C=O).

(+)-[(S)*R*]-1-(2-chloro-phenyl)-2-(4-toluylsulfinyl)-ethanone II-85

$C_{15}H_{13}ClO_2S$
M.M.= 292.78 g/mol



Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du (+)-[(S)*R*]-1-(2-iodophényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-21**.
Purification par chromatographie sur gel de silice (Et_2O).
Quantités utilisées:
¤ ester benzoïque **II-84** (1.15 g, 7.34 mmol, 1 éq.)
¤ (+)-(*R*)-méthyl-*p*-tolyl sulfoxyde **II-9** (2.27 g, 14.69 mmol, 2 éq.)
¤ diisopropylamine (1.49 g, 14.69 mmol, 2 éq.)
¤ *n*-BuLi (1,5M dans l'hexane) (9.8 mL, 14.69 mmol, 2 éq.)
¤ THF (120.0 mL)
Rendement = 82% (1.76 g; 6.01 mmol).

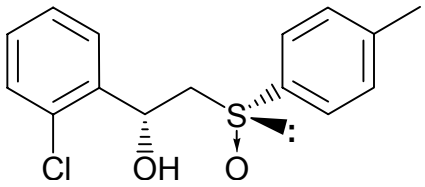
Caractéristiques:
Solide jaune
P.f.= 63-65°C
R_f (AcOEt/hexane 1:2) = 0.29
$[\alpha]_D$: = +176.3 (c 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.40 (3H, s, CH_3^{pTol}), 4.48 (2H, AB, J_{AB} = 14.3 Hz, Δυ = 54 Hz, CH_2), 7.28-7.34 (1H, m, H^{Ar}), 7.38 (1H, ddd, J = 8.1, 2, 0.7 Hz, H^{Ar}), 7.42 (1H, ddd, J = 8.1, 6.8, 1.7 Hz, H^{Ar}), 7.13 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.2 Hz, Δυ = 81 Hz, H^{pTol}), 7.49 (1H, ddd, J = 7.6, 1.7, 0.7 Hz, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.4 (CH_3^{pTol}), 69.4 (CH_2), 124.4 (CH^{pTol}), 127.2 (CH^{Ar}), 130.1 (CH^{pTol}), 130.4 (CH^{Ar}), 130.6 (CH^{Ar}), 131.7 (C^{Ar-2}), 133.0 (CH^{Ar}), 137.5 (C^{pTol-1}), 140.0 (C^{pTol-4}), 142.2 (C^{Ar-1}), 193.5 (CO).

IR (neat):
υ 2970, 1678 (C=O), 1584, 1433, 1365, 1351, 1292, 1217, 1083, 1065, 1033, 1016, 993, 801, 764, 746.

(-)-[1*R*,(S)*R*]-1-(2-chloro-phényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanol II-86



$C_{15}H_{15}ClO_2S$
M.M.= 294.80 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du (+)-[(S)*R*]-1-(2-iodophényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-21**.
Purification par chromatographie sur gel de silice (Et_2O).
Quantités utilisées:
¤ β-cétosulfoxyde **II-85** (1.60 g, 5.46 mmol, 1 éq.)
¤ $ZnCl_2$ (1.49 g, 10.93 mmol, 2 éq.)
¤ DIBAL (1M dans le toluène) (11.0 mL, 10.93 mmol, 2 éq.)
¤ THF (100.0 mL)
Rendement = 55% (0.89 g; 3.02 mmol).
r.d. >99/1

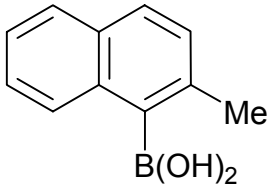
Caractéristiques:
Cristaux blancs
P.f.= 143-148°C
R_f (AcOEt/hexane 1:1) = 0.39
$[\alpha]_D$: = -9.1 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.41 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.02 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.2 Hz, J_{AX} = 1.7 Hz, J_{BX} = 10 Hz, Δυ = 54 Hz, CH_2), 4.64 (1H, d, *J* = 1.0 Hz, OH), 5.79 (1H, X d'ABX (d large), J_{BX} = 10 Hz, C*H*(OH)), 7.17-7.35 (3H, m, H^{Ar}), 7.45 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.2 Hz, Δυ = 72 Hz, H^{pTol}), 7.66-7.71 (1H, m, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.4 (CH_3^{pTol}), 62.0 (CH_2), 68.5 (CH(OH)), 123.9 (CH^{pTol}), 127.4 (CH^{Ar} x2), 129.0 (CH^{Ar}), 129.3 (CH^{Ar}), 130.2 (CH^{pTol}), 131.0 (C^{Ar-2}), 139.3 (C^{pTol-1}), 140.4 (C^{pTol-4}), 142.2 (C^{Ar-1}).

IR (neat):
υ 3304 (OH), 1681, 1436, 1336, 1314, 1219, 1197, 1074, 1022, 1008, 986, 807, 760, 743.

Acide 2-méthyl-1-naphtylboronique II-87



$C_{11}H_{11}BO_2$
M.M.= 186.01 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation de l'acide 2-méthoxy-1-naphtylboronique **I-33**.

Purification par cristallisation dans le chloroforme.

Quantités utilisées:
¤ 1-bromo-2-méthylnaphtalène (5.00 g, 17.2 mmol, 1 éq.)
¤ Mg (0.48 g, 19.8 mmol, 1.15 éq.)
¤ $B(OMe)_3$ (6.14 mL, 54.1 mmol, 3.15 éq.)
¤ THF (35.0 mL)
Rendement = 78% (2.5 g; 13.4 mmol).

Caractéristiques:
Cristaux blancs
P.f.= 122°C
R_f (AcOEt/hexane 7:3) = 0.33

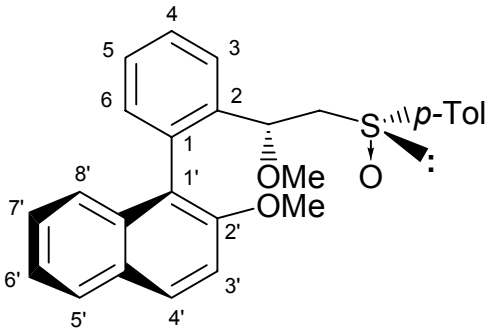
RMN ^{11}B ($CDCl_3$; 128,38MHz):
δ 34,3

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 2.54 (3H, s, CH_3), 5.06 (2H, s, $B(OH)_2$), 7.29 (1H, d, J = 8.5 Hz, H^{Ar}), 7,36-7,50 (2H, m, H^{Ar}), 7,72-7,89 (3H, m, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 22.2 (CH_3), 124.4 (CH^{Ar}), 125.4 (CH^{Ar}), 127.0 (CH^{Ar}), 127.7 (CH^{Ar}), 128.0 (CH^{Ar} x2), 130.7 (C^{Ar}-C^{Ar}), 134.7 (C^{Ar}-Me), 136.2 (C^{Ar}-C^{Ar}).

IR (neat):
υ 3277, 3044, 1618, 1594, 1564, 1508, 1424, 1391, 1329, 1304, 1264, 1216, 1160, 1138, 1062, 1036, 980, 964, 828, 808, 783, 740, 677.

(-)-[a*R*,1*R*,(S)*R*]-2'-méthoxy-1'-{2-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-phényl}-naphthalène II-88



$C_{27}H_{26}O_3S$
M.M.= 430.56 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée lors de la formation du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
La réaction est purifiée par chromatographie sur gel de silice (Et_2O).
Quantités utilisées:
¤ iodure aromatique **II-61** (100.0 mg, 0.250 mmol, 1 éq.)
¤ acide boronique **I-33** (100.9 mg, 0.500 mmol, 2 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (5.6 mg, 0.0250 mmol, 10 mol%)
¤ dppf (20.8 mg, 0.0375 mmol, 15 mol%)
¤ CsF (151.8 mg, 1.00 mmol, 4 éq.)
¤ dioxanne (7.5 mL)
80°C, 2 heures

Rendement = 99% (107.6 mg; 0.250 mmol).
r.d. >99/1

Caractéristiques:
Solide blanc
P.f.= 43-46°C
R_f (Et_2O) = 0.2
$[\alpha]_D^{20}$ = -138.0 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.35 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 12.2 Hz, J_{BX} = 2.4 Hz, CH_2), 2.37 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.11 (3H, s, CH(OC*H*$_3$)), 3.48 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 11.3 Hz, J_{AX} = 12.2 Hz, J_{BX} = 2.4 Hz, Δυ = 78 Hz, CH_2, C*H*(OMe)), 3.63 (3H, s, OCH_3^{Ar}), 6.82 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.1 Hz, Δυ = 24 Hz, H^{pTol}), 7.02 (1H, d large, *J* = 8.2 Hz, $H^{Ar-8'}$), 7.06 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, H^{Ar-6}), 7.09 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, $H^{Ar-3'}$), 7.30 (1H, ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.4 Hz, $H^{Ar-7'}$), 7.37 (1H, ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.4 Hz, $H^{Ar-6'}$), 7.38 (1H, td, *J* = 7.4, 1.4 Hz, H^{Ar-5}), 7.48 (1H, td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, H^{Ar-4}), 7.66 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, H^{Ar-3}), 7.82 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, $H^{Ar-4'}$), 7.84 (1H, d large, *J* = 8.2 Hz, $H^{Ar-5'}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.4 (CH_3^{pTol}), 55.6 (CH(O*C*H$_3$)), 56.2 (O*C*H$_3$), 64.4 (CH_2), 76.1 (*C*H(OMe)), 112.1 ($CH^{Ar-3'}$), 121.4 (C^{Ar}), 123.6 ($CH^{Ar-6'}$), 123.8 (CH^{pTol}), 124.3 ($CH^{Ar-8'}$), 125.4 (CH^{Ar-3}), 126.9 ($CH^{Ar-7'}$), 127.8 ($CH^{Ar-4'}$), 127.9 (CH^{Ar-4}), 128.2 (CH^{Ar-5}), 128.8 (C^{Ar}), 129.3 (CH^{pTol}), 129.3 ($CH^{Ar-5'}$), 131.1 (CH^{Ar-6}), 133.5 (C^{Ar}), 135.2 (C^{Ar}), 138.6 (C^{Ar-2}), 139.2 (C^{pTol-1}), 140.8 (C^{pTol-4}), 152.2 ($C^{Ar-2'}$).

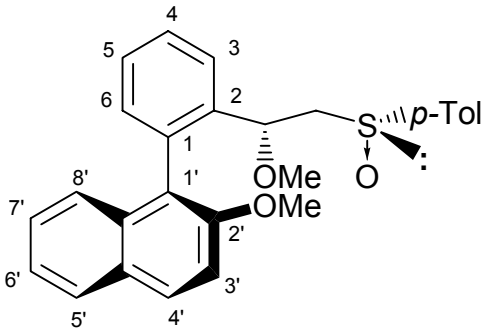
IR (neat):
υ 2934, 1593, 1508, 1463, 1266, 1254, 1085, 1041, 807, 761, 750.

Analyses élémentaires :

Calculées :	%C=75.32	%H=6.09	%S=8.34
Trouvées :	%C=75.55	%H=6.18	%S=8.09

(-)-[a*S*,1*R*,(S)*R*]-2'-méthoxy-1'-{2-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-phényl}-naphthalène II-88

$C_{27}H_{26}O_3S$
M.M.= 430.56 g/mol



Procédure:
Procédure identique à celle utilisée lors de la synthèse du (-)-[1*R*,(S)*R*]-2-iodo-1-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-benzène **II-61**.
Purification du brut réactionnel par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/Et_2O 1:4).
Quantités utilisées:
¤ β-hydroxysulfoxyde **II-48** (20.0 mg, 0.048 mmol, 1 éq.)
¤ NaH (60%) (2.3 mg, 0.058 mmol, 1.2 éq.)
¤ MeI (0.01 mL, 0.096 mmol, 2 éq.)
¤ DMF (1.0 mL)
Rendement = 99% (20.7 mg; 0.048 mmol).

r.d. >97/3

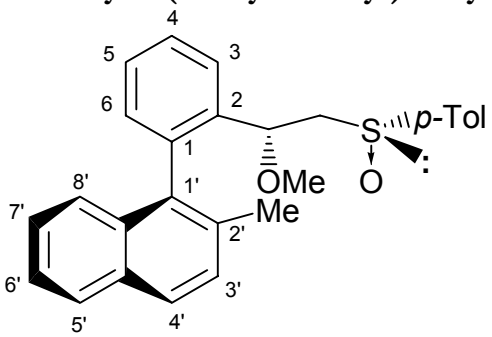
Caractéristiques:
Solide pâteux blanc
R_f (AcOEt/hexane 2:1) = 0.17
$[\alpha]_D^{20}$ = -8.6 (*c* 1; $CHCl_3$)

MN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.31 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.76-2.85 (1H, X d'ABX (m), CH_2), 2.87 (3H, s, CH(OC*H*$_3$)), 3.44-3.53 (2H, AB d'ABX (m), CH_2, C*H*(OMe)), 3.72 (3H, s, OCH_3^{Ar}), 7.03 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 7.9 Hz, Δυ = 57 Hz, H^{pTol}), 7.03 (1H, d large, *J* = 8.4 Hz, $H^{Ar-8'}$), 7.08 (1H, dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, H^{Ar-6}), 7.17 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, $H^{Ar-3'}$), 7.21 (1H, ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.5 Hz, $H^{Ar-7'}$), 7.30 (1H, ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.3 Hz, $H^{Ar-6'}$), 7.39 (1H, td, *J* = 7.4, 1.4 Hz, H^{Ar-5}), 7.50 (1H, td, *J* = 7.4, 1.4 Hz, H^{Ar-4}), 7.66 (1H, dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, H^{Ar-3}), 7.78 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, $H^{Ar-5'}$), 7.83 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, $H^{Ar-4'}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.4 (CH_3^{pTol}), 56.0 (CH(O*C*H$_3$)), 56.2 (O*C*H$_3$), 64.3 (CH_2), 76.0 (*C*H(OMe)), 112.8 ($CH^{Ar-3'}$), 121.6 (C^{Ar}), 123.4 (CH^{Ar-5}), 124.0 (CH^{pTol}), 124.3 (CH^{Ar-3}), 125.7 ($CH^{Ar-8'}$), 126.4 (CH^{Ar-4}), 127.8 ($CH^{Ar-4'}$), 128.0 ($CH^{Ar-7'}$), 128.4 ($CH^{Ar-6'}$), 128.6 (C^{Ar}), 129.2 (CH^{Ar-6}), 129.4 (CH^{pTol}), 131.2 ($CH^{Ar-5'}$), 132.8 (C^{Ar}), 135.4 (C^{Ar}), 138.2 (C^{Ar-2}), 139.3 (C^{pTol-1}), 141.1 (C^{pTol-4}), 153.8 ($C^{Ar-2'}$).

IR (neat):
υ 2927, 1621, 1594, 1509, 1464, 1332, 1255, 1266, 1176, 1111, 1067, 1021, 975, 921, 869, 811, 763.

(-)-[a*S*,1*R*,(S)*R*]-1'-{2-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-phényl}-2'-méthyl-naphthalène II-89



$C_{27}H_{26}O_2S$
M.M.= 414.56 g/mol

Procédure:
Mode opératoire identique à celui utilisé pour la synthèse du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
Purification du brut réactionnel par chromatographie sur gel de silice (Et_2O).
Quantités utilisées:
¤ iodure aromatique **II-61** (100.0 mg, 0.250 mmol, 1 éq.)
¤ acide boronique **II-87** (92.9 mg, 0.500 mmol, 2 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (5.6 mg, 0.025 mmol, 10 mol%)
¤ dppf (20.8 mg, 0.037 mmol, 15 mol%)
¤ CsF (151.8 mg, 0.999 mmol, 4 éq.)
¤ dioxanne (7.5 mL)
Reflux, 3 heures
Rendement = 99% (102.8 mg; 0.248 mmol).
r.d. >99/1

Caractéristiques:
Solide blanc
P.f.= 123-126°C
R_f (Et_2O) = 0.28
$[\alpha]_D^{20}$ = -27.4 (*c* 1; $CHCl_3$)

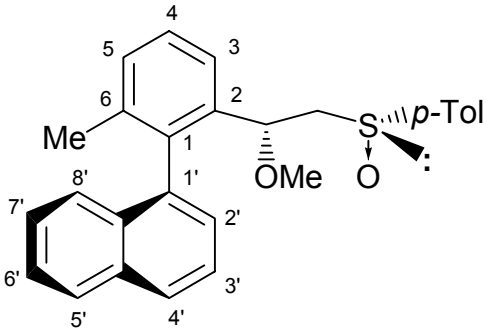
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.02 (3H, s, CH_3^{Ar}), 2.35 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.47 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 12.4 Hz, J_{BX} = 1.9 Hz, CH_2), 3.06 (3H, s, OCH_3^{Ar}), 3.39 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 11.1 Hz, J_{AX} = 12.3 Hz, J_{BX} = 1.9 Hz, Δυ = 36 Hz, CH_2, C*H*(OMe)), 6.78 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.2 Hz, Δυ = 44 Hz, H^{pTol}), 6.96 (1H, d large, *J* = 8.3 Hz, $H^{Ar-8'}$), 7.07 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, H^{Ar-6}), 7.22 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, $H^{Ar-3'}$), 7.30 (1H, ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.3 Hz, $H^{Ar-7'}$), 7.40 (1H, td, *J* = 7.3, 1.4 Hz, H^{Ar-5}), 7.45 (1H, ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1 Hz, $H^{Ar-6'}$), 7.51 (1H, td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, H^{Ar-4}), 7.68 (1H, dd, *J* = 7.3, 1.3 Hz, H^{Ar-3}), 7.71 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, $H^{Ar-4'}$), 7.86 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, $H^{Ar-5'}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 20.2 (CH_3^{Ar}), 21.3 (CH_3^{pTol}), 56.4 (O*C*H_3), 64.5 (CH_2), 76.1 (*C*H(OMe)), 123.6 (CH^{pTol}), 125.0 ($CH^{Ar-6'}$), 125.5 ($CH^{Ar-8'}$), 125.8 (CH^{Ar-3}), 126.3 ($CH^{Ar-7'}$), 127.4 ($CH^{Ar-4'}$), 127.9 ($CH^{Ar-5'}$), 127.9 ($CH^{Ar-3'}$), 128.2 (CH^{Ar-5}), 128.4 (CH^{Ar-4}), 129.4 (CH^{pTol}), 130.5 (CH^{Ar-6}), 131.8 (C^{Ar}), 132.2 (C^{Ar}), 132.6 (C^{Ar}), 134.7 (C^{Ar}), 137.7 (C^{Ar-2}), 138.2 ($C^{Ar-2'}$), 139.0 (C^{pTol-1}), 140.8 (C^{pTol-4}).

Analyses élémentaires :

Calculées :	%C=78.23	%H=6.32	%S=7.73
Trouvées :	%C=78.13	%H=6.37	%S=7.62

[a*S*,1*R*,(S)*R*]-1'-{2-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-6-méthyl-phényl}-naphthalène II-90



$C_{27}H_{26}O_2S$
M.M.= 414.56 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la synthèse du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (Et_2O).
Quantités utilisées:
¤ iodure aromatique **II-63** (75.0 mg, 0.181 mmol, 1 éq.)
¤ ester boronique **II-110** (71.7 mg, 0.362 mmol, 2 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (1.2 mg, 0.005 mmol, 3 mol%)
¤ PPh_3 (4.3 mg, 0.016 mmol, 9 mol%)
¤ CsF (110.0 mg, 0.724 mmol, 4 éq.)
¤ dioxanne (5.4 mL)
90°C, 2.5 heures
Rendement = 86% (64.5 mg; 0.156 mmol).
r.d. : 90/10

Caractéristiques:
Solide orangé
R_f (Et_2O) = 0.24

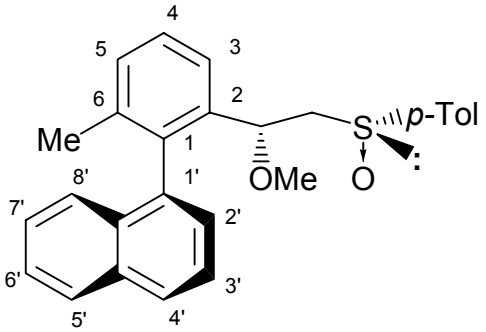
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 1.81 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.36 (3H, s, CH_3^{Ar}), 2.40 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 12.3 Hz, J_{BX} = 1.9 Hz, CH_2), 3.03 (3H, s, OMe), 3.47 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 11.3 Hz, J_{AX} = 12.3 Hz, J_{BX} = 1.9 Hz, Δυ = 34 Hz, CH_2, C*H*(OMe)), 6.79 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.3 Hz, Δυ = 21 Hz, H^{pTol}), 6.99 (1H, dd, *J* = 6.8, 1 Hz, $H^{Ar-2'}$), 7.08 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, $H^{Ar-8'}$), 7.26 (1H, d large, *J* = 6.8 Hz, H^{Ar-5}), 7.35 (1H, dd, *J* = 8.3, 6.8 Hz, $H^{Ar-3'}$), 7.36 (1H, ddd, *J* = 8.0, 6.8, 1.3 Hz, $H^{Ar-7'}$), 7.42 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, H^{Ar-4}), 7.51 (1H, d large, *J* = 7.5 Hz, H^{Ar-3}), 7.53 (1H, ddd, *J* = 8.0, 6.8, 1 Hz, $H^{Ar-6'}$), 7.57 (1H, d large, *J* = 8.3 Hz, $H^{Ar-4'}$), 7.92 (1H, d large, *J* = 8.0 Hz, $H^{Ar-5'}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 20.0 (CH_3^{Ar}), 21.4 (CH_3^{pTol}), 30.2 (OMe), 56.0 (CH_2), 64.8 (CH), 75.6 (CH^{Ar-3}), 123.4 (CH^{pTol}), 123.7 ($CH^{Ar-8'}$), 125.0 ($CH^{Ar-3'}$), 125.1 ($CH^{Ar-2'}$), 125.7 ($CH^{Ar-6'}$), 125.8 ($CH^{Ar-7'}$), 126.0 ($CH^{Ar-4'}$), 126.1 ($CH^{Ar-5'}$), 126.5 (CH^{Ar-4}), 127.4 (CH^{pTol}), 128.3 (CH^{Ar-5}), 129.5 (C^{Ar}), 131.8 (C^{Ar}), 133.5 (C^{Ar}), 136.2 (C^{Ar}), 137.2 (C^{Ar}), 137.6 (C^{Ar}), 138.8 (C^{Ar}), 140.9 (C^{Ar}).

Analyses élémentaires :

Calculées :	%C=78.23	%H=6.32	%S=7.73
Trouvées :	%C=78.11	%H=6.46	%S=7.67

[a*R*,1*R*,(S)*R*]-1'-{2-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-6-méthyl-phényl}-naphthalène II-90

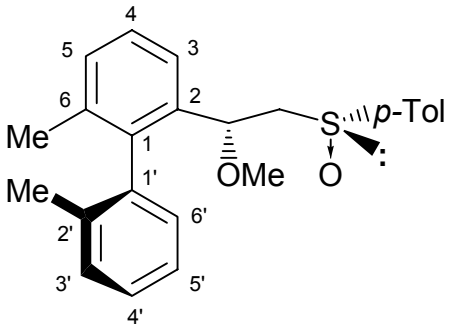


$C_{27}H_{26}O_2S$
M.M.= 414.56 g/mol

Caractéristiques:
Solide orangé
R_f (Et_2O) = 0.24

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 1.83 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.29 (3H, s, CH_3^{Ar}), 2.40 (1H, A d'ABX (m), CH_2), 2.72 (1H, B d'ABX, *J* = 12.8 Hz, CH_2), 2.85 (3H, s, OMe), 3.23 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 10.8 Hz, J_{BX} = 3 Hz, CH), 6.75-7.92 (14H, m, H^{Ar}).

[a*S*,1*R*,(S)*R*]-2-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-6,2'-diméthyl-biphényl II-91



$C_{24}H_{26}O_2S$
M.M.= 378.53 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la synthèse du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
Purification du brut réactionnel par chromatographie sur gel de silice (Et_2O).
Quantités utilisées:
¤ iodure aromatique **II-63** (100.0 mg, 0.241 mmol, 1 éq.)
¤ ester boronique **II-111** (78.2 mg, 0.483 mmol, 2 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (1.6 mg, 0.007 mmol, 3 mol%)
¤ PPh_3 (5.7 mg, 0.022 mmol, 9 mol%)
¤ CsF (146.7 mg, 0.965 mmol, 4 éq.)
¤ dioxanne (7.5 mL)
Reflux, 1 heure
Rendement = 83% (75.4 mg; 0.199 mmol).
r.d. : 75/25

Caractéristiques:
Pâte orange
R_f (Et_2O) = 0.27

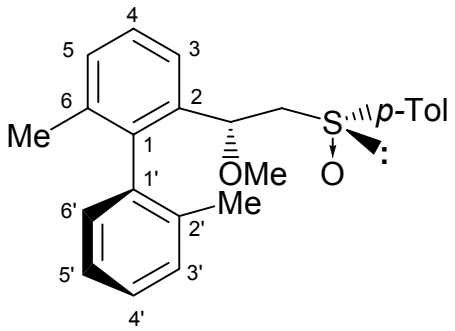
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 1.18 (3H, s, $CH_3^{Ar'}$), 1.86 (3H, s, CH_3^{Ar}), 2.41 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.52 (1H, X d'ABX, CH_2), 2.99 (3H, s, OMe), 3.57 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 10.9 Hz, J_{AX} = 2.69 Hz, J_{BX} = 12.5 Hz, Δυ = 66 Hz, CH_2, C*H*(OMe)), 6.73 (1H, d large, *J* = 7.5 Hz, $H^{Ar-6'}$), 7.04 (1H, t large, *J* = 7.5 Hz, $H^{Ar-5'}$), 7.09 (1H, t large, *J* = 7.5 Hz, $H^{Ar-3'}$), 7.18 (1H, m, $H^{Ar-4'}$), 7.19 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.3 Hz, Δυ = 51 Hz, H^{pTol}), 7.19 (1H, m, H^{Ar-5}), 7.31 (1H, t, *J* = 7.7 Hz, H^{Ar-4}), 7.40 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, H^{Ar-3}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 19.3 ($CH_3^{Ar'}$), 20.0 (CH_3^{Ar}), 21.5 (CH_3^{pTol}), 56.0 (OMe^{Ar}), 64.5 (CH_2), 75.2 (CH), 123.5 ($CH^{Ar-5'}$), 124.2 (CH^{pTol}), 125.7 (C^{Ar}), 127.2 (CH^{Ar-3}), 128.0 ($CH^{Ar-3'}$), 128.4 (CH^{Ar-4}), 129.5 ($CH^{Ar-4'}$), 129.7 (CH^{Ar-5}), 129.8 (CH^{pTol}), 130.3 ($CH^{Ar-6'}$), 135.7 (C^{Ar}), 136.3 (C^{Ar}), 136.4 (C^{Ar}), 137.8 (C^{Ar}), 140.3 (C^{Ar}), 141.5 (C^{Ar}).

Analyses élémentaires :

Calculées :	%C=76.15	%H=6.92	%S=8.47
Trouvées :	%C=75.79	%H=6.88	%S=8.23

[a*R*,1*R*,(S)*R*]-2-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-6,2'-diméthyl-biphényl II-91



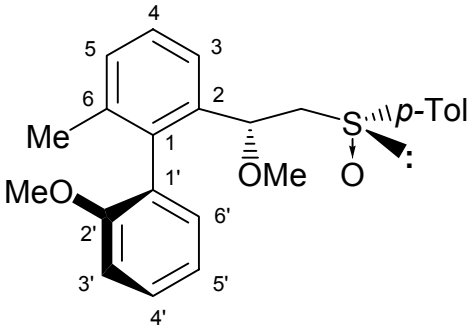
$C_{24}H_{26}O_2S$
M.M.= 378.53 g/mol

Caractéristiques:
Pâte orange
R_f (Et_2O) = 0.27

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 1.80 (3H, s, $CH_3^{Ar'}$), 1.84 (3H, s, CH_3^{Ar}), 2.39 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.75 (1H, m, CH_2), 3.00 (3H, s, OMe), 3.40 (2H, m, CH_2, C*H*(OMe)), 6.72-7.41 (11H, m, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 19.2 ($CH_3^{Ar'}$), 20.0 (CH_3^{Ar}), 21.4 (CH_3^{pTol}), 56.4 (OMe^{Ar}), 64.5 (CH_2), 76.5 (CH), 122.9 ($CH^{Ar-5'}$), 124.4 (CH^{pTol}), 124.5 (C^{Ar}), 126.2 (CH^{Ar-3}), 127.4 ($CH^{Ar-3'}$), 127.9 (CH^{Ar-4}), 129.4 ($CH^{Ar-4'}$), 129.5 (CH^{Ar-5}), 129.9 (CH^{pTol}), 134.5 ($CH^{Ar-6'}$), 136.5 (C^{Ar}), 136.6 (C^{Ar}), 139.3 (C^{Ar}), 139.5 (C^{Ar}), 139.8 (C^{Ar}), 141.3 (C^{Ar}).

(+)-[a*S*,1*R*,(S)*R*]-2'-méthoxy-2-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-6-méthyl-biphényl II-92



$C_{24}H_{26}O_3S$
M.M.= 394.53 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la synthèse du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
Purification par chromatographie sur gel de silice (Et_2O).
Quantités utilisées:
¤ iodure aromatique **II-63** (100.0 mg, 0.241 mmol, 1 éq.)
¤ ester boronique **II-112** (85.9 mg, 0.483 mmol, 2 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (1.6 mg, 0.0072 mmol, 3 mol%)
¤ PPh_3 (5.7 mg, 0.0217 mmol, 9 mol%)
¤ CsF (146.7 mg, 0.965 mmol, 4 éq.)
¤ dioxanne (7.5 mL)
Reflux, 1 heure
Rendement = 89% (85.2 mg; 0.216 mmol).
r.d. : 80/20

Caractéristiques:
Solide jaunâtre
P.f.= 148-150°C
R_f (Et_2O) = 0.18
$[\alpha]_D^{20}$ = +1.8 (*c* 0.6; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 1.90 (3H, s, CH_3^{Ar}), 2.41 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.71 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 2.9 Hz, J_{BX} = 10.9 Hz, CH_2), 3.00 (3H, s, OMe), 3.59 (3H, s, OMe^{Ar}), 3.60 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.1 Hz, J_{AX} = 2.9 Hz, J_{BX} = 10.9 Hz, Δυ = 150 Hz, CH_2, C*H*(OMe)), 6.73 (1H, d large, *J* = 8.3 Hz, $H^{Ar-3'}$), 6.76 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, $H^{Ar-6'}$), 6.85 (1H, td, *J* = 7.5, 1 Hz, $H^{Ar-5'}$), 7.19 (1H, d large, *J* = 7.5 Hz, H^{Ar-5}), 7.22 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 7.8 Hz, Δυ = 63 Hz, H^{pTol}), 7.27 (1H, ddd, *J* = 8.3, 7.5, 1.8 Hz, $H^{Ar-4'}$), 7.32 (1H, td, *J* = 7.5 Hz, H^{Ar-4}), 7.39 (1H, d large, *J* = 7.5 Hz, H^{Ar-3}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 20.2 (CH_3^{Ar}), 21.5 (CH_3^{pTol}), 55.0 (OMe^{Ar}), 56.0 (OMe), 64.6 (CH_2), 75.8 (CH), 110.8 ($CH^{Ar-3'}$), 120.5 ($CH^{Ar-5'}$), 123.0 (CH^{Ar-3}), 124.2 (CH^{pTol}), 127.1 (C^{Ar}), 128.0 (CH^{Ar-4}), 128.6 ($CH^{Ar-4'}$), 129.2 (CH^{Ar-5}), 129.7 (CH^{pTol}), 129.8 ($CH^{Ar-6'}$), 137.0 (C^{Ar}), 137.1 (C^{Ar}), 137.5 (C^{Ar}), 139.9 (C^{Ar}), 141.2 (C^{Ar}), 156.4 (C^{Ar}).

IR (neat):

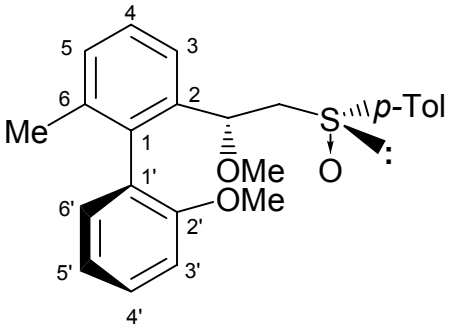
υ 2919, 1596, 1496, 1465, 1436, 1295, 1265, 1243, 1228, 1187, 1101, 1040, 1027, 799, 782.

Analyses élémentaires :

Calculées :	%C=73.06	%H=6.64	%S=8.13
Trouvées :	%C=72.90	%H=6.75	%S=7.95

(-)-[a*R*,1*R*,(S)*R*]-2'-méthoxy-2-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-6-méthyl-biphényl II-92

$C_{24}H_{26}O_3S$
M.M.= 394.53 g/mol



Caractéristiques:
Solide jaune
P.f.= 133-135°C
R_f (Et_2O) = 0.25
$[\alpha]_D^{20}$ = -19.4 (*c* 0.5; $CHCl_3$)

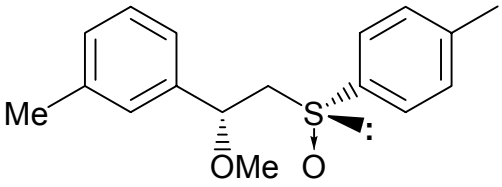
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 1.90 (3H, s, CH_3^{Ar}), 2.42 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.62 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 2.8 Hz, J_{BX} = 12.4 Hz, CH_2), 3.00 (3H, s, OMe), 3.48 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 10.9 Hz, J_{AX} = 2.8 Hz, J_{BX} = 12.4 Hz, Δυ = 42 Hz, C*H*$_2$, C*H*(OMe)), 3.52 (3H, s, OMe^{Ar}), 6.73 (1H, d large, *J* = 8.2, 0.9 Hz, $H^{Ar-3'}$), 6.79 (1H, dd, *J* = 7.4, 1.7 Hz, $H^{Ar-6'}$), 6.92 (1H, td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, $H^{Ar-5'}$), 7.19 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 7.9 Hz, Δυ = 36 Hz, H^{pTol}), 7.19 (1H, d large, *J* = 7.3 Hz, H^{Ar-5}), 7.30 (1H, ddd, *J* = 8.2, 7.4, 1.7 Hz, $H^{Ar-4'}$), 7.31 (1H, t, *J* = 7.3 Hz, H^{Ar-4}), 7.39 (1H, d large, *J* = 7.3 Hz, H^{Ar-3}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 20.3 (CH_3^{Ar}), 21.5 (CH_3^{pTol}), 54.8 (OMe^{Ar}), 56.1 (OMe), 64.4 (CH_2), 76.4 (CH), 110.5 ($CH^{Ar-3'}$), 121.0 ($CH^{Ar-5'}$), 122.7 (CH^{Ar-3}), 124.6 (CH^{pTol}), 126.8 (C^{Ar}), 128.0 (CH^{Ar-4}), 128.8 ($CH^{Ar-4'}$), 129.5 (CH^{Ar-5}), 129.7 (CH^{pTol}), 131.1 ($CH^{Ar-6'}$), 136.9 (C^{Ar}), 137.2 (C^{Ar}), 137.5 (C^{Ar}), 139.5 (C^{Ar}), 141.2 (C^{Ar}), 155.2 (C^{Ar}).

IR (neat):
υ 2929, 1594, 1581, 1500, 1459, 1301, 1263, 1242, 1108, 1042, 1023, 1010, 976, 813, 772.

(+)-(1*R*)-1-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-3-méthyl-benzène II-93

$C_{17}H_{20}O_2S$
M.M.= 288.40 g/mol



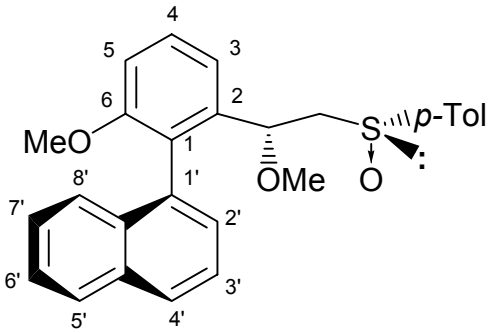
Caractéristiques:
Huile orange
R_f (Et_2O) = 0.3
$[\alpha]_D^{20}$ = +64.2 (*c* 1.1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ 2.33 (3H, s, CH_3^{Ar}), 2.41 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.10 (3H, s, OMe), 3.15 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13 Hz, J_{AX} = 8.1 Hz, J_{BX} = 5.7 Hz, Δυ = 178 Hz, CH_2), 4.25 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 8.1 Hz, J_{BX} = 5.7 Hz, CH), 7.07-7.14 (3H, m, H^{Ar}), 7.25 (1H, t, J = 7.7 Hz, H^{Ar}), 7.44 (4H, A_2B_2, J = 8.5 Hz, H^{pTol}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.4 (CH_3^{pTol}), 21.4 (CH_3^{Ar}), 56.4 (OMe), 65.0 (CH_2), 78.3 (CH), 123.8 (CH^{Ar}), 124.4 (CH^{pTol}), 127.4 (CH^{Ar}), 128.7 (CH^{Ar}), 129.2 (CH^{Ar}), 129.9 (CH^{pTol}), 138.5 (C^{Ar}), 139.1 (C^{Ar}), 140.6 (C^{Ar}), 141.6 (C^{Ar}).

[a*R*,1*R*,(S)*R*]-1'-{2-méthoxy-6-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-phényl}-naphthalène II-94



$C_{27}H_{26}O_3S$
M.M.= 430.56 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la synthèse du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
Purification du brut réactionnel par chromatographie sur gel de silice (Et_2O).
Quantités utilisées:
¤ iodure aromatique **II-64** (100.0 mg, 0.232 mmol, 1 éq.)
¤ ester boronique **II-110** (92.0 mg, 0.465 mmol, 2 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (1.4 mg, 0.0070 mmol, 3 mol%)
¤ PPh_3 (5.5 mg, 0.0209 mmol, 9 mol%)
¤ CsF (141.2 mg, 0.930 mmol, 4 éq.)
¤ dioxanne (7.0 mL)
Reflux, 1 heure
Rendement = 86% (86.1 mg; 0.200 mmol).
r.d. : 95/5

Caractéristiques:
Solide blanc
R_f (Et_2O) = 0.28

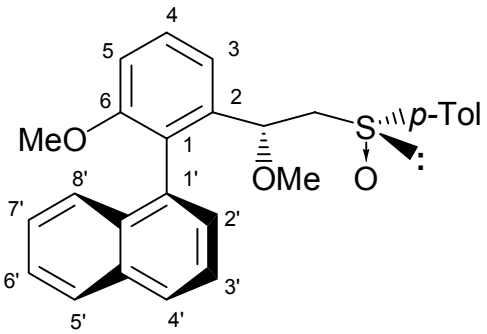
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.36 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.37 (1H, X d'ABX, CH_2), 3.04 (3H, s, OMe), 3.46 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 11 Hz, J_{AX} = 2.3 Hz, J_{BX} = 12.5 Hz, Δυ = 55 Hz, CH_2, C*H*(OMe)), 3.57 (3H, s, OMe^{Ar}), 6.78 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.3 Hz, Δυ = 28 Hz, H^{pTol}), 6.95 (1H, d, J = 8.3 Hz, H^{Ar-5}), 7.01 (1H, dd, J = 7.0, 1.3 Hz, $H^{Ar-2'}$), 7.11 (1H, d, J = 8.3 Hz, $H^{Ar-8'}$), 7.27 (1H, dd, J = 7.8, 1 Hz, H^{Ar-3}), 7.33 (1H, dd, J = 8.3, 7 Hz, $H^{Ar-3'}$), 7.34 (1H, ddd, J = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, $H^{Ar-7'}$), 7.49 (1H, t, J = 8.3 Hz, H^{Ar-4}), 7.52 (1H, m, $H^{Ar-6'}$), 7.76 (1H, d large, J = 8.3 Hz, $H^{Ar-4'}$), 7.90 (1H, d large, J = 8.0 Hz, $H^{Ar-5'}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.5 (CH_3^{pTol}), 55.8 (OMe^{Ar}), 56.2 (OMe), 64.6 (CH_2), 75.4 (CH), 110.3 ($CH^{Ar-2'}$), 118.1 (CH^{Ar-3}), 123.8 (CH^{pTol}), 125.0 ($CH^{Ar-3'}$), 125.3 ($CH^{Ar-8'}$), 126.0 ($CH^{Ar-6'}$), 126.3 ($CH^{Ar-7'}$), 126.4 ($CH^{Ar-2'}$), 127.6 ($CH^{Ar-4'}$), 128.3 ($CH^{Ar-5'}$), 128.5 (C^{Ar}), 129.5 (CH^{pTol}), 129.6 (CH^{Ar-4}), 132.5 (C^{Ar}), 133.5 (C^{Ar}), 133.6 (C^{Ar}), 138.9 (C^{Ar}), 139.3 (C^{Ar}), 141.0 (C^{Ar}), 157.4 (C^{Ar}).

Analyses élémentaires :

Calculées :	%C=75.32	%H=6.09	%S=7.45
Trouvées :	%C=74.84	%H=6.12	%S=7.54

[a*S*,1*R*,(S)*R*]-1'-{2-méthoxy-6-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-phényl}-naphthalène II-94

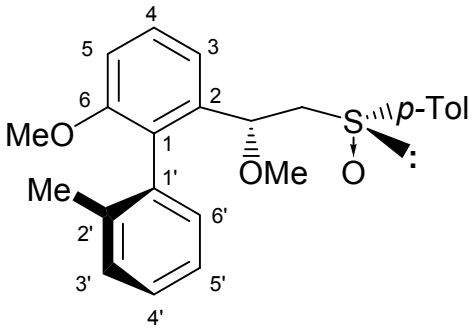


$C_{27}H_{26}O_3S$
M.M.= 430.56 g/mol

Caractéristiques:
Solide blanc
R_f (Et_2O) = 0.28

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.30 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.70 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 12.5 Hz, J_{AX} = 3.1 Hz, J_{BX} = 10 Hz, Δυ = 115 Hz, CH_2), 2.84 (3H, s, OMe), 3.25 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 3.1 Hz, J_{BX} = 10 Hz, CH), 3.59 (3H, s, OMe^{Ar}), 6.50-7.90 (14H, m, H^{Ar}).

[a*R*,1*R*,(S)*R*]-6-méthoxy-2-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-2'-méthyl-biphényl II-95



$C_{24}H_{26}O_3S$
M.M.= 394.53 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la synthèse du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
Purification par chromatographie sur gel de silice (Et_2O).
Quantités utilisées:
¤ iodure aromatique **II-64** (100.0 mg, 0.232 mmol, 1 éq.)
¤ ester boronique **II-111** (75.3 mg, 0.465 mmol, 2 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (1.6 mg, 0.0070 mmol, 3 mol%)
¤ PPh_3 (5.5 mg, 0.0209 mmol, 9 mol%)
¤ CsF (141.2 mg, 0.930 mmol, 4 éq.)
¤ dioxanne (7.5 mL)
Reflux, 1 heure
Rendement = 86% (79.0 mg; 0.200 mmol).
r.d. : 90/10

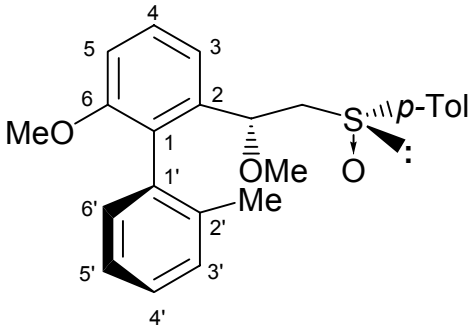
Caractéristiques:
Solide jaune-clair
R_f (Et_2O/CH_2Cl_2 2:1) = 0.41

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ 1.87 (3H, s, $CH_3^{Ar'}$), 2.44 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.98 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 12.6 Hz, J_{AX} = 10.9 Hz, J_{BX} = 2.8 Hz, Δυ = 293 Hz, CH_2), 3.09 (3H, s, OMe), 3.68 (3H, s, OMe^{Ar}), 3.75 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 10.9 Hz, J_{BX} = 2.8 Hz, CH), 6.76 (1H, d, J = 7.5 Hz, $H^{Ar-6'}$), 6.89 (1H, d, J = 7.9 Hz, H^{Ar-5}), 7.04 (1H, t, J = 7.5 Hz, $H^{Ar-5'}$), 7.14 (1H, m, $H^{Ar-3'}$), 7.20 (4H, A_2B_2, J = 8.1 Hz, H^{pTol}), 7.20 (1H, m, $H^{Ar-4'}$), 7.21 (1H, m, H^{Ar-3}), 7.41 (1H, t, J_{AB} = 8.1 Hz, Δυ = 36 Hz, H^{Ar-4}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 19.4 ($CH_3^{Ar'}$), 21.4 (CH_3^{pTol}), 55.5 (OMe), 56.1 ($OMe^{Ar'}$), 64.2 (CH_2), 75.9 (CH), 109.9 (CH^{Ar-5}), 117.8 ($CH^{Ar-4'}$), 124.3 (CH^{pTol}), 125.3 ($CH^{Ar-5'}$), 127.2 (CH^{Ar-3}), 128.9 ($CH^{Ar-6'}$), 129.1 (CH^{Ar-4}), 129.5 (C^{Ar}), 129.8 ($CH^{Ar-3'}$), 129.8 (CH^{pTol}), 134.7 (C^{Ar}), 136.8 (C^{Ar}), 138.0 (C^{Ar}), 139.3 (C^{Ar}), 141.4 (C^{Ar}), 156.5 (C^{Ar}).

[a*S*,1*R*,(S)*R*]-6-méthoxy-2-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-2'-méthyl-biphényl II-95

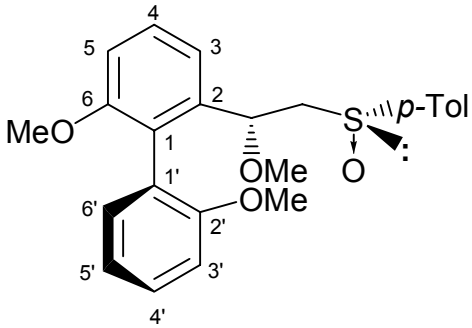


$C_{24}H_{26}O_3S$
M.M.= 394.53 g/mol

Caractéristiques:
Solide jaune-clair
R_f (Et_2O/CH_2Cl_2 2:1) = 0.41

RMN ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 1.88 (3H, s, $CH_3^{Ar'}$), 2.42 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.81 (1H, m, CH_2), 2.99 (3H, s, OMe), 3.44-3.49 (2H, m, CH_2, C*H*(OMe)), 3.68 (3H, s, OMe^{Ar}), 6.76-7.44 (11H, m, H^{Ar}).

(-)-[a*S*,1*R*,(S)*R*]-6,2'-diméthoxy-2-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-biphényl II-96



$C_{24}H_{26}O_4S$
M.M.= 394.53 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la synthèse du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**. Purification par chromatographie sur gel de silice (Et_2O).
Quantités utilisées:
¤ iodure aromatique **II-64** (73.0 mg, 0.170 mmol, 1 éq.)
¤ acide boronique **II-52** (60.4 mg, 0.339 mmol, 2 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (1.1 mg, 0.0051 mmol, 3 mol%)
¤ dppf (4.2 mg, 0.0076 mmol, 4.5 mol%)
¤ CsF (103.1 mg, 0.679 mmol, 4 éq.)
¤ dioxanne (5.0 mL)
70°C, 10 heures
Rendement = 80% (53.5 mg; 0.136 mmol).
r.d. : 85/15

Caractéristiques:
Solide blanc
P.f.= 118-120°C
R_f (Et_2O) = 0.23
$[\alpha]_D^{20}$ = -74.7 (*c* 1.1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.43 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.59 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 12.6 Hz, J_{AX} = 10.9 Hz, J_{BX} = 2.8 Hz, Δυ = 246 Hz, CH_2), 3.04 (3H, s, OMe), 3.50 (3H, s, $OMe^{Ar'}$), 3.58 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 10.9 Hz, J_{BX} = 2.8 Hz, CH), 3.66 (3H, s, OMe^{Ar}), 6.71 (1H, dd, *J* = 8.3, 0.9 Hz, $H^{Ar-3'}$), 6.85 (1H, dd, *J* = 7.2, 1.8 Hz, $H^{Ar-6'}$), 6.89 (1H, dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, H^{Ar-5}), 6.93 (1H, td, *J* = 7.2, 1.1 Hz, $H^{Ar-5'}$), 7.17 (1H, dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, H^{Ar-3}), 7.19 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 7.9 Hz, Δυ = 31 Hz, H^{pTol}), 7.30 (1H, ddd, *J* = 8.3, 7.2, 1.8 Hz, $H^{Ar-4'}$), 7.38 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, H^{Ar-4}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.5 (CH_3^{pTol}), 54.9 (OMe), 55.8 (OMe), 56.2 (OMe), 64.1 (CH_2), 76.2 (CH), 110.5 (CH^{Ar}), 110.6 (CH^{Ar}), 117.3 (CH^{Ar}), 120.8 (CH^{Ar}), 123.8 (C^{Ar}), 124.6 (CH^{pTol}), 126.4 (C^{Ar}), 128.8 (CH^{Ar}), 129.1 (CH^{Ar}), 129.8 (CH^{pTol}), 132.0 (CH^{Ar}), 139.2 (C^{Ar}), 139.5 (C^{Ar}), 141.2 (C^{Ar}), 155.4 (C^{Ar}), 157.0 (C^{Ar}).

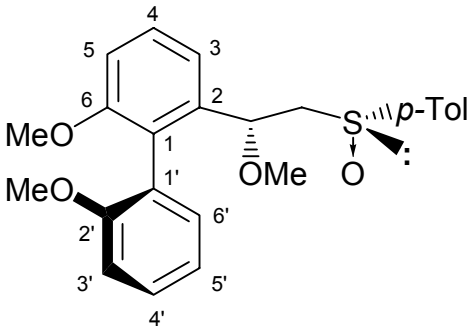
IR (neat):
υ 2941, 2922, 1594, 1581, 1466, 1436, 1293, 1266, 1231, 1250, 1231, 1106, 1070, 1043, 1030, 986, 910, 806, 758, 750.

Analyses élémentaires :

Calculées :	%C=70.22	%H=6.38	%S=7.81
Trouvées :	%C=70.11	%H=6.50	%S=7.46

(+)-[a*R*,1*R*,(S)*R*]-6,2'-diméthoxy-2-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-biphényl II-96

$C_{24}H_{26}O_4S$
M.M.= 394.53 g/mol



Caractéristiques:
Solide jaune-clair
P.f.= 134-137°C
R_f (Et_2O) = 0.13
$[\alpha]_D^{20}$ = +35.5 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.41 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.98 (3H, s, OMe), 3.04 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13 Hz, J_{AX} = 10.9 Hz, J_{BX} = 2.8 Hz, Δυ = 219 Hz, CH_2), 3.58 (3H, s, $OMe^{Ar'}$), 3.66 (3H, s, OMe^{Ar}), 3.77 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 10.9 Hz, J_{BX} = 2.8 Hz, CH), 6.74 (1H, d large, *J* = 8.3 Hz, $H^{Ar-3'}$), 6.81 (1H, dd, *J* = 7.3, 2.3 Hz, $H^{Ar-6'}$), 6.85 (1H, td, *J* = 7.3, 0.9 Hz, $H^{Ar-5'}$), 6.89 (1H, dd, *J* = 8.3, 0.9 Hz, H^{Ar-5}), 7.17 (1H, dd, *J* = 8.3, 0.9 Hz, H^{Ar-3}), 7.23 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 7.7 Hz, Δυ = 48 Hz, H^{pTol}), 7.26 (1H, td, *J* = 7.3, 2.3 Hz, $H^{Ar-4'}$), 7.39 (1H, t, *J* = 8.3 Hz, H^{Ar-4}).

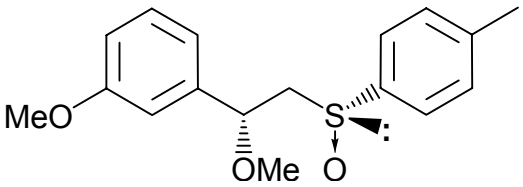
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):

δ 21.5 (CH_3^{pTol}), 55.2 (OMe), 55.9 (OMe), 56.0 (OMe), 64.2 (CH_2), 75.4 (CH), 110.4 (CH^{Ar}), 110.9 (CH^{Ar}), 117.8 (CH^{Ar}), 120.3 (CH^{Ar}), 124.3 (CH^{pTol}), 124.3 (C^{Ar}), 127.2 (C^{Ar}), 128.7 (CH^{Ar}), 129.1 (CH^{Ar}), 129.7 (CH^{pTol}), 130.5 (CH^{Ar}), 138.7 (C^{Ar}), 139.9 (C^{Ar}), 141.3 (C^{Ar}), 157.0 (C^{Ar}), 157.0 (C^{Ar}).

IR (neat):
υ 2921, 1596, 1582, 1496, 1466, 1438, 1292, 1254, 1102, 1068, 1037, 1027, 986, 910, 808, 801, 758, 738.

(+)-[1*R*,(S)*R*]-3-méthoxy-1-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-benzène II-97

$C_{17}H_{20}O_3S$
M.M.= 304.40 g/mol



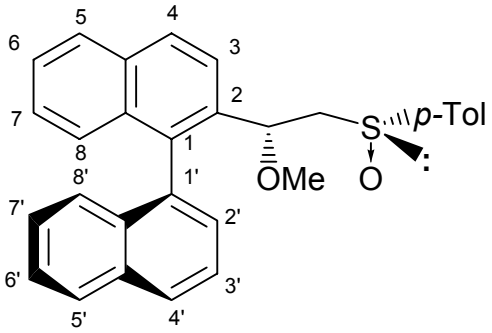
Caractéristiques:
Pâte incolore
R_f (Et_2O) = 0.25
$[\alpha]_D^{20}$ = +0.7 (*c* 2; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.42 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.12 (3H, s, OMe^{Ar}), 3.16 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13 Hz, J_{AX} = 8.1 Hz, J_{BX} = 5.5 Hz, Δυ = 172 Hz, CH_2), 3.80 (3H, s, OMe), 4.28 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 8.1 Hz, J_{BX} = 5.5 Hz, CH), 6.83-6.88 (3H, m, H^{Ar}), 7.27 (1H, dd, *J* = 9.0, 7.3 Hz, H^{Ar}), 7.44 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 7.9 Hz, Δυ = 65 Hz, H^{pTol}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.4 (CH_3^{pTol}), 55.2 (OMe), 56.5 (OMe^{Ar}), 64.9 (CH_2), 78.2 (CH), 111.9 (CH^{Ar}), 113.9 (CH^{Ar}), 119.0 (CH^{Ar}), 124.4 (CH^{Ar}), 125.4 (CH^{pTol}), 129.9 (CH^{pTol}), 140.5 (C^{Ar}), 140.9 (C^{Ar}), 141.7 (C^{Ar}), 160.0 (C^{Ar}).

[a*S*,1*R*,(S)*R*]-2-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-[1,1']-binaphthalényl II-98

$C_{30}H_{26}O_2S$
M.M.= 450.59 g/mol



Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la synthèse du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
Le brut de réaction est purifié par chromatographie sur gel de silice (Et_2O).

Quantités utilisées:
¤ bromure aromatique **II-78** (100.0 mg, 0.248 mmol, 1 éq.)
¤ ester boronique **II-110** (98.2 mg, 0.496 mmol, 2 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (1.7 mg, 0.0074 mmol, 3 mol%)
¤ PPh_3 (5.9 mg, 0.0223 mmol, 9 mol%)

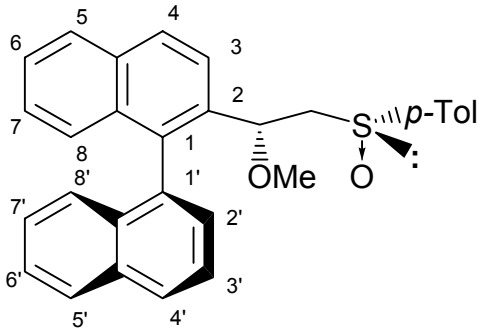
¤ CsF (150.7 mg, 0.992 mmol, 4 éq.)
¤ dioxanne (7.5 mL)
Reflux, 1.5 heures
Rendement = 87% (97.0 mg; 0.215 mmol).
r.d. : 85/15

Caractéristiques:
Solide blanc
R_f (Et_20/AcOEt 4:1) = 0.25

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.38 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.49 (1H, X d'ABX (m), CH_2), 3.04 (3H, s, OMe), 3.58-3.68 (2H, AB d'ABX (m), CH_2, C*H*(OMe)), 6.83 (4H, s, H^{pTol}), 6.94 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, $H^{Ar-8'}$), 7.01 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, H^{Ar-8}), 7.12 (1H, dd, *J* = 7.0, 1.1 Hz, $H^{Ar-2'}$), 7.22 (1H, ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.2 Hz, H^{Ar-7}), 7.27 (1H, ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.2 Hz, $H^{Ar-7'}$), 7.42 (1H, dd, *J* = 8.3, 7 Hz, $H^{Ar-3'}$), 7.46 (1H, ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.2 Hz, H^{Ar-6}), 7.53 (1H, ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.2 Hz, $H^{Ar-6'}$), 7.78 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, H^{Ar-3}), 7.86 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, $H^{Ar-4'}$), 7.91 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, H^{Ar-5}), 7.96 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, $H^{Ar-5'}$), 8.03 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, H^{Ar-4}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.5 (CH_3^{pTol}), 56.1 (OMe), 64.2 (CH_2), 75.8 (CH), 123.0 (CH^{Ar-3}), 123.8 (CH^{pTol}), 125.0 ($CH^{Ar-3'}$), 125.7 ($CH^{Ar-8'}$), 126.2 ($CH^{Ar-6'}$), 126.2 (CH^{Ar-6}), 126.4 (CH^{Ar-7}), 126.6 ($CH^{Ar-7'}$), 126.7 (CH^{Ar-8}), 126.9 ($CH^{Ar-2'}$), 127.8 (CH^{Ar-5}), 127.9 ($CH^{Ar-4'}$), 128.3 ($CH^{Ar-5'}$), 129.1 (CH^{Ar-4}), 129.4 (CH^{pTol}), 132.8 (C^{Ar}), 132.9 (C^{Ar}), 133.0 (C^{Ar}), 133.5 (C^{Ar}), 134.5 (C^{Ar}), 135.0 (C^{Ar}), 136.7 (C^{Ar}), 138.8 (C^{Ar}), 141.0 (C^{Ar}).

[a*R*,1*R*,(S)*R*]-2-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-[1,1']-binaphthalényl II-98



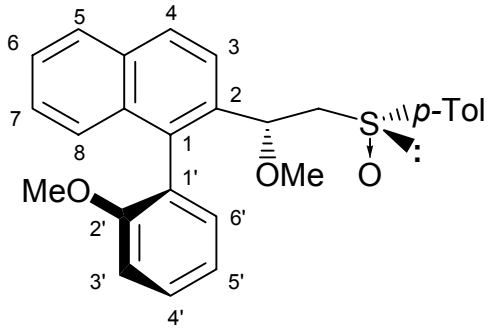
$C_{30}H_{26}O_2S$
M.M.= 450.59 g/mol

Caractéristiques:
Solide blanc
R_f (Et_20/AcOEt 4:1) = 0.25

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.33 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.78 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 12.6 Hz, J_{BX} = 3 Hz, CH_2), 3.04 (3H, s, OMe), 3.46 (1H, B d'ABX, *J* = 10.9, 12.6, 3 Hz, CH_2), 3.58-3.64 (1H, A d'ABX (m), C*H*(OMe)), 6.81-8.82 (17H, m, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 30.3 (CH_3^{pTol}), 56.5 (OMe), 64.4 (CH_2), 76.3 (CH), 122.7 (CH^{Ar-3}), 124.1 (CH^{pTol}), 125.3 ($CH^{Ar-3'}$), 125.4 ($CH^{Ar-8'}$), 125.4 ($CH^{Ar-6'}$), 125.9 (CH^{Ar-6}), 126.0 (CH^{Ar-7}), 126.4 ($CH^{Ar-7'}$), 127.7 (CH^{Ar-8}), 127.8 ($CH^{Ar-2'}$), 128.0 (CH^{Ar-5}), 128.1 ($CH^{Ar-4'}$), 128.4 ($CH^{Ar-5'}$), 129.1 (CH^{Ar-4}), 129.5 (CH^{pTol}), 131.7 (C^{Ar}), 133.1 (C^{Ar}), 133.1 (C^{Ar}), 133.5 (C^{Ar}), 134.6 (C^{Ar}), 134.9 (C^{Ar}), 136.3 (C^{Ar}), 138.9 (C^{Ar}), 141.2 (C^{Ar}).

(+)-[a*S*,1*R*,(S)*R*]-1-(2'-méthoxy-phényl)-2-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-naphtalène II-99



$C_{27}H_{26}O_3S$
M.M.= 430.56 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la synthèse du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (Et_2O).
On obtient le diastéréomère majoritaire diastéréomériquement pur par trituration dans Et_2O (40%, >98/2 r.d.).

Quantités utilisées:
¤ bromure aromatique **II-78** (100.0 mg, 0.248 mmol, 1 éq.)
¤ ester boronique **II-112** (88.3 mg, 0.496 mmol, 2 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (1.7 mg, 0.0074 mmol, 3 mol%)
¤ PPh_3 (5.9 mg, 0.0223 mmol, 9 mol%)
¤ CsF (149.9 mg, 0.992 mmol, 4 éq.)
¤ dioxanne (7.5 mL)
Reflux, 30 minutes
Rendement = 75% (80.3 mg; 0.187 mmol).
r.d. : 80/20

Caractéristiques:
Cristaux blancs
P.f.= 131-133°C
R_f (Et_2O) = 0.2
$[\alpha]_D^{20}$ = +28.4 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.43 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.99 (3H, s, OMe), 3.22 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 12.8 Hz, J_{AX} = 11.1 Hz, J_{BX} = 2.8 Hz, Δυ = 244 Hz, CH_2), 3.52 (3H, s, $OMe^{Ar'}$), 3.95 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 11.1 Hz, J_{BX} = 2.8 Hz, CH), 6.80 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, $H^{Ar-3'}$), 6.90 (1H, dd, *J* = 7.4, 2.2 Hz, $H^{Ar-6'}$), 6.94 (1H, td, *J* = 7.4, 1 Hz, $H^{Ar-5'}$), 7.20 (1H, d large, *J* = 6.8 Hz, H^{Ar-8}), 7.27 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 7.9 Hz, Δυ = 58 Hz, H^{pTol}), 7.31 (1H, ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.3 Hz, H^{Ar-7}), 7.33 (1H, m, $H^{Ar-4'}$), 7.45 (1H, ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.2 Hz, H^{Ar-6}), 7.67 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, H^{Ar-3}), 7.85 (1H, d large, *J* = 8.1 Hz, H^{Ar-5}), 7.93 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, H^{Ar-4}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.5 (CH_3^{pTol}), 55.1 ($OMe^{Ar'}$), 55.9 (OMe), 64.1 (CH_2), 75.8 (CH), 110.9 ($CH^{Ar-3'}$), 120.4 ($CH^{Ar-5'}$), 123.0 (CH^{Ar-3}), 124.3 (CH^{pTol}), 125.8 (C^{Ar}), 126.0 (CH^{Ar-6}), 126.2 (CH^{Ar-7}), 126.3 (CH^{Ar-8}), 127.9 (CH^{Ar-5}), 128.7 (CH^{Ar-4}), 129.0 ($CH^{Ar-4'}$), 129.7 (CH^{pTol}), 130.8 ($CH^{Ar-6'}$), 132.6 (C^{Ar}), 133.1 (C^{Ar}), 133.9 (C^{Ar}), 135.3 (C^{Ar}), 139.9 (C^{Ar}), 141.4 (C^{Ar}), 157.3 ($C^{Ar-2'}$).

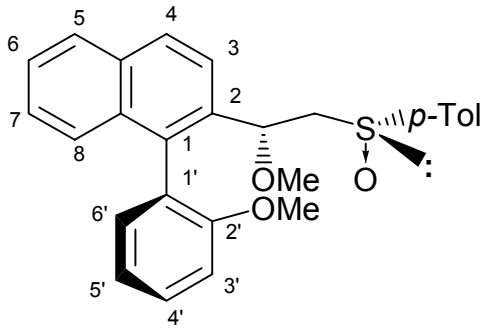
IR (neat):
υ 2922, 1597, 1492, 1448, 1431, 1248, 1231, 1103, 1084, 1044, 1028, 992, 965, 835, 812, 780, 762, 752.

Rayon X : données expérimentales

Formula :	$C_{27}H_{26}O_3S$
Molecular weight :	430.57
Crystal system :	hexagonal
Space group :	$P\ 3_1$
a(Å) :	9.3783(2)
b(Å) :	9.3783(2)
c(Å) :	22.7193(8)
α(deg) :	90
β(deg) :	90
γ(deg) :	120
V($Å^3$) : 1730.49(8)	
Z :	3
Color :	colorless
Crystal dim(mm) :	0.20*0.20*0.04
Dcalc(gcm^{-3}) :	1.24
F000 :	684
μ(mm^{-1}) :	0.166
Temperature(K) :	173
Wavelength(Å) :	0.71073
Radiation :	MoKα graphite monochromated
Diffractometer :	KappaCCD
Scan mode :	'phi scans'
hkl limits :	-12,13/-10,10/-31,21
Theta limits(deg) :	2.5/30.00
Number of data meas. :	5120
Number of data with :	3540
I > 3 σ(I)	
Number of variables :	279
R :	0.045
Rw :	0.060
GOF :	1.058
Largest peak in final :	0.241
difference ($eÅ^{-3}$)	

(-)-[a*R*,1*R*,(S)*R*]-1-(2'-méthoxy-phényl)-2-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-naphtalène II-99

$C_{27}H_{26}O_3S$
M.M.= 430.56 g/mol



Caractéristiques:
Solide jaune
P.f.= 162-165°C
R_f (Et_2O) = 0.3

$[\alpha]_D^{20}$ = -28.1 (*c* 0.21; $CHCl_3$)

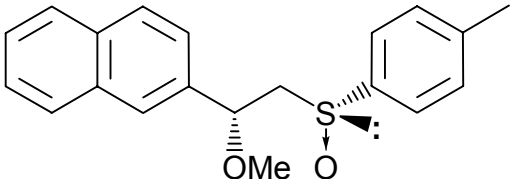
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.44 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.67 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 3.2 Hz, J_{BX} = 12.6 Hz, CH_2), 3.03 (3H, s, OMe), 3.48 (3H, s, $OMe^{Ar'}$), 3.66 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 10.9 Hz, J_{AX} = 3.2 Hz, J_{BX} = 12.6 Hz, Δυ = 67 Hz, CH_2, C*H*(OMe)), 6.81 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, $H^{Ar-3'}$), 6.89 (1H, dd, *J* = 7.3, 1.9 Hz, $H^{Ar-6'}$), 6.98 (1H, td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, $H^{Ar-5'}$), 7.22 (1H, d large, *J* = 8.5 Hz, H^{Ar-8}), 7.23 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.5 Hz, Δυ = 43 Hz, H^{pTol}), 7.30 (1H, ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.5 Hz, H^{Ar-7}), 7.39 (1H, ddd, *J* = 8.3, 7.5, 1.9 Hz, $H^{Ar-4'}$), 7.44 (1H, ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.3 Hz, H^{Ar-6}), 7.68 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, H^{Ar-3}), 7.85 (1H, d large, *J* = 8.3 Hz, H^{Ar-5}), 7.92 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, H^{Ar-4}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.5 (CH_3^{pTol}), 54.9 ($OMe^{Ar'}$), 56.2 (OMe), 64.1 (CH_2), 76.5 (CH), 110.6 ($CH^{Ar-3'}$), 120.9 ($CH^{Ar-5'}$), 122.5 (CH^{Ar-3}), 124.6 (CH^{pTol}), 125.5 (C^{Ar}), 125.9 (CH^{Ar-6}), 126.0 (CH^{Ar-7}), 126.1 (CH^{Ar-8}), 127.9 (CH^{Ar-5}), 128.6 (CH^{Ar-4}), 129.2 ($CH^{Ar-4'}$), 129.8 (CH^{pTol}), 132.1 ($CH^{Ar-6'}$), 132.7 (C^{Ar}), 133.2 (C^{Ar}), 134.5 (C^{Ar}), 134.8 (C^{Ar}), 139.5 (C^{Ar}), 141.3 (C^{Ar}), 155.8 ($C^{Ar-2'}$).

IR (neat):
υ 2932, 1597, 1493, 1465, 1446, 1245, 1234, 1103, 1085, 1043, 1023, 995, 832, 812.

(-)-(1*R*)-2-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-naphthalène II-100

$C_{20}H_{20}O_2S$
M.M.= 324.44 g/mol



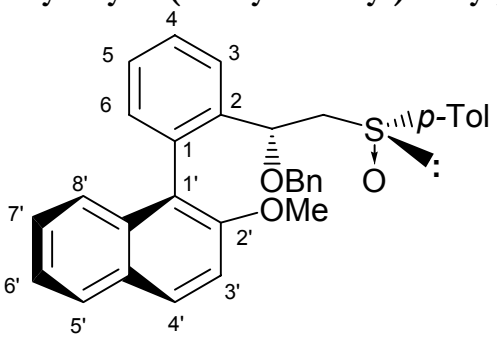
Caractéristiques:
Pâte orange
R_f (Et_2O) = 0.38

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.43 (3H, s, CH_3^{Ar}), 3.16 (3H, s, OMe), 3.28 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13 Hz, J_{AX} = 7.9 Hz, J_{BX} = 5.8 Hz, Δυ = 178 Hz, CH_2), 4.51 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 7.9 Hz, J_{BX} = 5.8 Hz, CH), 7.44 (1H, dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, H^{Ar}), 7.45 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 7.9 Hz, Δυ = 68 Hz, H^{pTol}), 7.47-7.53 (2H, m, H^{Ar}), 7.78 (1H, s large, H^{Ar}), 7.81-7.89 (3H, m, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.4 (CH_3^{pTol}), 56.5 (OMe^{Ar}), 64.8 (CH_2), 78.4 (CH), 123.8 (CH^{Ar}), 124.4 (CH^{pTol}), 126.3 (CH^{Ar}), 126.4 (CH^{Ar}), 127.7 (CH^{Ar}), 127.9 (CH^{Ar}), 128.9 (CH^{Ar}), 129.9 (CH^{pTol}), 133.2 (C^{Ar}), 133.4 (C^{Ar}), 136.4 (C^{Ar}), 140.4 (C^{Ar}), 141.7 (C^{Ar}).

(-)-[a*R*,1*R*,(S)*R*]-1'-{2-[1-benzyloxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-phényl}-2'-méthoxy-naphthalène II-101

$C_{33}H_{30}O_3S$



M.M.= 506.65 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la synthèse du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
Purification du brut réactionnel par chromatographie sur gel de silice (Et_2O).
Quantités utilisées:
¤ iodure aromatique **II-65** (73.0 mg, 0.153 mmol, 1 éq.)
¤ acide boronique **I-33** (61.9 mg, 0.306 mmol, 2 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (3.4 mg, 0.0153 mmol, 10 mol%)
¤ dppf (12.7 mg, 0.0230 mmol, 15 mol%)
¤ CsF (93.1 mg, 0.613 mmol, 4 éq.)
¤ dioxanne (5.0 mL)
Reflux, 1 heure
Rendement = 97% (75.0 mg; 0.148 mmol).
r.d. >99/1

Caractéristiques:
Solide orangé
P.f.= 47-49°C
R_f (Et_2O) = 0.25
$[\alpha]_D^{20}$ = -94.0 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.39 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.46 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 12.8 Hz, J_{BX} = 2.4 Hz, CH_2), 3.68 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 11.2 Hz, J_{AX} = 12.8 Hz, J_{BX} = 2.4 Hz, Δυ = 134 Hz, CH_2, C*H*(OMe)), 3.70 (3H, s, OMe), 4.25 (2H, AB, J_{AB} = 11.8 Hz, Δυ = 135 Hz, CH_2Ph), 6.76 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.2 Hz, Δυ = 33 Hz, H^{pTol}), 7.04 (1H, d large, *J* = 8.1 Hz, $H^{Ar-8'}$), 7.11 (1H, dd, *J* = 7.4, 1.5 Hz, H^{Ar-6}), 7.12 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, $H^{Ar-3'}$), 7.33 (1H, m, $H^{Ar-7'}$), 7.33-7.43 (5H, m, H^{Bn}), 7.40 (1H, m, $H^{Ar-6'}$), 7.44 (1H, td, *J* = 7.4, 1.5 Hz, H^{Ar-5}), 7.53 (1H, td, *J* = 7.4, 1.5 Hz, H^{Ar-4}), 7.79 (1H, dd, *J* = 7.8 Hz, H^{Ar-3}), 8.84 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, $H^{Ar-4'}$), 8.85 (1H, d large, *J* = 7.4 Hz, $H^{Ar-5'}$).

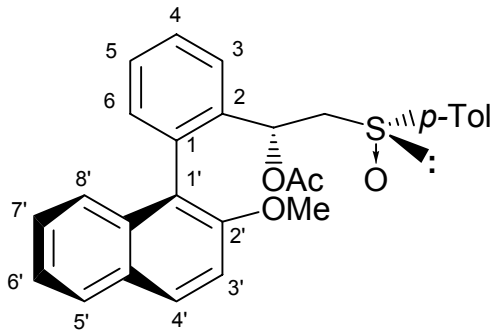
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.5 (CH_3^{ptol}), 55.8 (CH), 70.5 (CH_2), 74.9 (CH_2), 112.2 (CH^{Ar}), 121.6 (C^{Ar}), 123.8 (CH^{Ar}), 124.0 (CH^{pTol}), 124.5 (CH^{Ar}), 125.8 (CH^{Ar}), 127.1 (CH^{Ar}), 127.4 ($CH^{Ar(Bn)}$), 127.6 (CH^{Ar}), 127.9 (CH^{Ar}), 128.1 (CH^{Ar}), 128.4 ($CH^{Ar(Bn)}$), 128.5 (CH^{Ar}), 129.0 (C^{Ar}), 129.4 (CH^{Ar}), 129.4 (CH^{pTol}), 131.2 (CH^{Ar}), 133.6 (C^{Ar}), 135.2 (C^{Ar}), 138.2 (C^{Ar}), 139.0 (C^{Ar}), 140.9 (C^{Ar}), 152.4 (C^{Ar}).

IR (neat):
υ 2922, 1621, 1593, 1508, 1454, 1380, 1332, 1265, 1253, 1068, 1040, 806, 747, 697.

Analyses élémentaires :

Calculées :	%C=78.23	%H=5.97	%S=6.33
Trouvées :	%C=77.76	%H=6.08	%S=6.14

Acétate de (-)-[a*R*,1*R*,(S)*R*])-1-[2-(2'-méthoxy-naphthalèn-1-yl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl II-102



$C_{28}H_{26}O_4S$
M.M.= 458.57 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la synthèse du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
Purification par chromatographie sur gel de silice (Et_2O).

Quantités utilisées:
¤ iodure aromatique **II-67** (100.0 mg, 0.233 mmol, 1 éq.)
¤ acide boronique **I-33** (94.3 mg, 0.467 mmol, 2 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (5.2 mg, 0.0233 mmol, 10 mol%)
¤ dppf (19.4 mg, 0.0350 mmol, 15 mol%)
¤ CsF (141.9 mg, 0.934 mmol, 4 éq.)
¤ dioxanne (7.5 mL)
Reflux, 30 minutes
Rendement = 99% (107.0 mg; 0.233 mmol).
r.d. >99/1

Caractéristiques:
Solide blanc
P.f.= 45-48°C
R_f (AcOEt/hexane 2:1) = 0.32
$[\alpha]_D^{20}$ = -58.4 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.08 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.36 (3H, s, OAc), 2.92 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.4 Hz, J_{AX} = 11.1 Hz, J_{BX} = 2.07 Hz, Δυ = 180 Hz, CH_2), 3.79 (3H, s, OMe^{Ar}), 5.83 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 11.1 Hz, J_{BX} = 2.07 Hz, C*H*(OAc)), 6.87 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.2 Hz, Δυ = 26 Hz, H^{pTol}), 6.99 (1H, d large, *J* = 8.4 Hz, $H^{Ar-8'}$), 7.11 (1H, dd, *J* = 7.4, 1.6 Hz, H^{Ar-6}), 7.23 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, $H^{Ar-3'}$), 7.24 (1H, ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, $H^{Ar-7'}$), 7.33 (1H, ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.2 Hz, $H^{Ar-6'}$), 7.40 (1H, td, *J* = 7.4, 1.5 Hz, H^{Ar-5}), 7.46 (1H, td, *J* = 7.4, 1.5 Hz, H^{Ar-4}), 7.64 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, H^{Ar-3}), 7.80 (1H, d large, *J* = 8.1 Hz, $H^{Ar-5'}$), 7.82 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, $H^{Ar-4'}$).

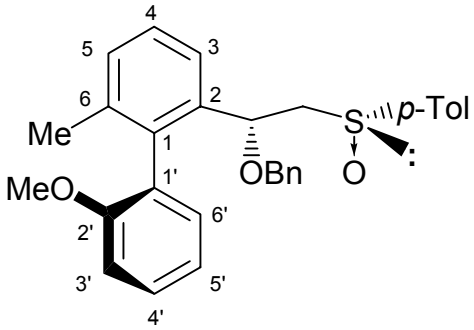
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 20.9 (CH_3^{ptol}), 21.4 (OCO*C*H_3), 56.0 (OMe), 64.0 (CH_2), 68.1 (*C*H(OAc)), 112.6 ($CH^{Ar-3'}$), 120.8 (C^{Ar}), 123.3 ($CH^{Ar-6'}$), 123.4 (CH^{pTol}), 124.0 ($CH^{Ar-8'}$), 125.5 (CH^{Ar-3}), 126.7 ($CH^{Ar-7'}$), 127.9 ($CH^{Ar-4'}$), 128.1 (CH^{Ar-4}), 128.2 (CH^{Ar-5}), 128.6 (C^{Ar}), 129.4 (CH^{pTol}), 129.6 ($CH^{Ar-5'}$), 131.5 (CH^{Ar-6}), 133.3 (C^{Ar}), 134.1 (C^{Ar}), 138.1 (C^{Ar-2}), 139.5 (C^{pTol-1}), 140.9 (C^{pTol-4}), 153.1 ($C^{Ar-2'}$), 169.2 (O*C*OMe).

IR (neat):
υ 2935, 1620 (C=O), 1593, 1508, 1370, 1257, 1224, 1034, 1020, 806.

Analyses élémentaires :

Calculées :	%C=73.34	%H=5.71	%S=6.99
Trouvées :	%C=73.29	%H=5.77	%S=6.89

(+)-[a*S*,1*R*,(S)*R*]-6-[1-benzyloxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-2'-méthoxy-2-méthyl-biphényl II-103



$C_{30}H_{30}O_3S$
M.M.= 470.64 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la synthèse du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
Purification du brut réactionnel par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexane 1:2).

Quantités utilisées:
¤ iodure aromatique **II-69** (100.0 mg, 0.204 mmol, 1 éq.)
¤ acide 2-méthoxy-phénylboronique **II-52** (62.0 mg, 0.408 mmol, 2 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (4.6 mg, 0.0204 mmol, 10 mol%)
¤ dppf (17.0 mg, 0.0306 mmol, 15 mol%)
¤ CsF (123.9 mg, 0.816 mmol, 4 éq.)
¤ dioxanne (7.5 mL)
Rendement = 69% (66.0 mg; 0.14 mmol).
r.d. : 70/30

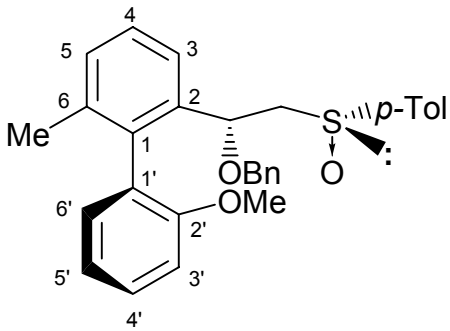
Caractéristiques:
Pâte incolore
R_f (AcOEt/hexane 1:2) = 0.19
$[\alpha]_D^{20}$ = +90.0 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 1.94 (3H, s, Me^{Ar}), 2.42 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.17 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13 Hz, J_{AX} = 11 Hz, J_{BX} = 2.7 Hz, Δυ = 203 Hz, CH_2), 3.59 (3H, s, OMe), 4.08 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 11 Hz, J_{BX} = 2.7 Hz, C*H*(OBn)), 4.19 (2H, AB, J_{AB} = 11.6 Hz, Δυ = 129 Hz, CH_2), 6.72 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, H^{Ar}), 6.83 (1H, dd, *J* = 7.4, 2.2 Hz, H^{Ar}), 6.88 (1H, td, *J* = 7.4, 0.9 Hz, H^{Ar}), 7.21 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 7.5 Hz, Δυ = 22 Hz, H^{pTol}), 7.22-7.39 (8H, m, H^{Ar}), 7.54 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 20.1 (Me^{Ar}), 21.4 (CH_3^{pTol}), 54.9 (OMe), 64.8 (CH_2), 70.0 (CH_2), 73.7 (*C*H(OAc)), 110.8 (CH^{Ar}), 120.5 (CH^{Ar}), 123.2 (CH^{Ar}), 124.2 ($CH^{Ar\ x2}$), 127.0 (C^{Ar}), 127.6 (CH^{Ar}), 127.6 ($CH^{Ar\ x2}$), 128.1 (CH^{Ar}), 128.3 ($CH^{Ar\ x2}$), 128.6 (CH^{Ar}), 129.2 (CH^{Ar}), 129.7 ($CH^{Ar\ x2}$), 129.7 (CH^{Ar}), 137.3 (C^{Ar}), 137.4 (C^{Ar}), 137.8 (C^{Ar}), 140.1 (C^{Ar}), 140.1 (C^{Ar}), 141.0 (C^{Ar}), 156.3 (C^{Ar}).

IR (neat):
υ 2921, 1737, 1597, 1495, 1463, 1378, 1343, 1238, 1179, 1085, 1043, 915, 806.

(+)-[a*R*,1*R*,(S)*R*]-6-[1-benzyloxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-2'-méthoxy-2-méthyl-biphényl II-103



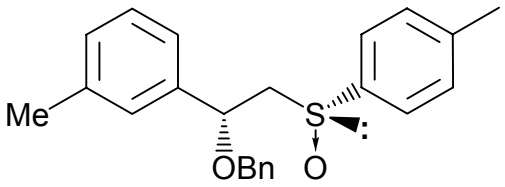
$C_{30}H_{30}O_3S$
M.M.= 470.64 g/mol

Caractéristiques:
Pâte incolore
R_f (AcOEt/hexane 1:2) = 0.25
$[\alpha]_D^{20}$ = +56.0 (*c* 0.8; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 1.93 (3H, s, Me^{Ar}), 2.41 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.13 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 12.7 Hz, J_{AX} = 10.9 Hz, J_{BX} = 3 Hz, Δυ = 240 Hz, CH_2), 3.57 (3H, s, OMe), 3.84 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 10.9 Hz, J_{BX} = 3 Hz, C*H*(OBn)), 4.10 (2H, AB, J_{AB} = 11.7 Hz, Δυ = 146 Hz, CH_2), 6.76 (1H, d, *J* = 7.4 Hz, H^{Ar}), 6.78 (1H, dd, *J* = 7.4, 1.8 Hz, H^{Ar}), 6.89 (1H, td, *J* = 7.4, 0.9 Hz, H^{Ar}), 7.12 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 7.9 Hz, Δυ = 25 Hz, H^{pTol}), 7.21-7.38 (8H, m, H^{Ar}), 7.50 (1H, d large, *J* = 7.7 Hz, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 20.2 (Me^{Ar}), 21.5 (CH_3^{pTol}), 54.9 (OMe), 64.4 (CH_2), 70.2 (CH_2), 74.8 (*C*H(OAc)), 110.5 (CH^{Ar}), 121.1 (CH^{Ar}), 123.0 (CH^{Ar}), 124.7 (CH^{Ar} x2), 126.8 (C^{Ar}), 127.4 (CH^{Ar} x2), 127.6 (CH^{Ar}), 128.1 (CH^{Ar}), 128.4 (CH^{Ar} x2), 128.8 (CH^{Ar}), 129.6 (CH^{Ar}), 129.8 (CH^{Ar} x2), 131.1 (CH^{Ar}), 137.0 (C^{Ar}), 137.2 (C^{Ar}), 137.7 (C^{Ar}), 138.1 (C^{Ar}), 139.6 (C^{Ar}), 141.2 (C^{Ar}), 155.2 (C^{Ar}).

[1R,(S)R]-1-[1-benzyloxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-3-éthyl-benzène II-104



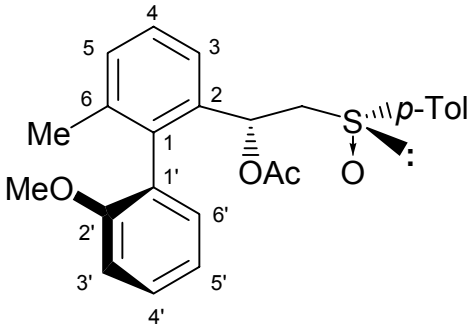
$C_{23}H_{24}O_2S$
M.M.= 364.50 g/mol

Caractéristiques:
Pâte jaune
R_f (AcOEt/hexane 1:4) = 0.2

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.39 (3H, s, Me^{Ar}), 2.42 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.27 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.1 Hz, J_{AX} = 8.1 Hz, J_{BX} = 5.5 Hz, Δυ = 178 Hz, CH_2), 4.29 (2H, AB, J_{AB} = 11.6 Hz, Δυ = 72 Hz, C*H*(OBn)), 4.53 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 8.1 Hz, J_{BX} = 5.5 Hz, CH_2), 7.15-7.48 (13H, m, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.4 (Me^{Ar}), 21.4 (CH_3^{pTol}), 65.2 (CH_2), 70.4 (CH_2), 75.9 (*C*H(OBn)), 123.9 (CH^{Ar}), 124.4 ($CH^{Ar\ x2}$), 127.5 (CH^{Ar}), 127.7 (CH^{Ar}), 127.8 ($CH^{Ar\ x2}$), 128.4 ($CH^{Ar\ x2}$), 128.8 (CH^{Ar}), 129.3 (CH^{Ar}), 129.9 ($CH^{Ar\ x2}$), 130.2 (C^{Ar}), 137.7 (C^{Ar}), 138.6 (C^{Ar}), 139.3 (C^{Ar}), 141.6 (C^{Ar}).

Acétate de [a*S*,1*R*,(S)*R*]-1-(2'-méthoxy-6-méthyl-biphényl-2-yl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl II-105



$C_{25}H_{26}O_4S$
M.M.= 422.54 g/mol

Procédure:

Procédure identique à celle utilisée lors de la formation du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
Purification du brut réactionnel par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexane 1:1).

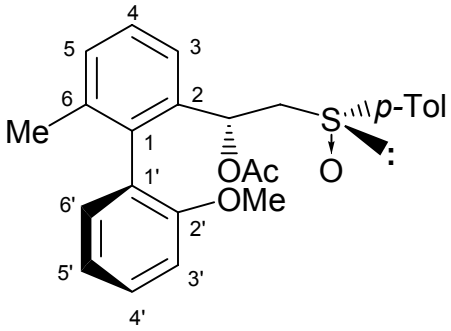
Quantités utilisées:
¤ iodure aromatique **II-68** (100.0 mg, 0.225 mmol, 1 éq.)
¤ acide 2-méthoxy-phénylboronique **II-52** (68.4 mg, 0.450 mmol, 2 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (5.1 mg, 0.0225 mmol, 10 mol%)
¤ dppf (18.7 mg, 0.0338 mmol, 15 mol%)
¤ CsF (136.8 mg, 0.900 mmol, 4 éq.)
¤ dioxanne (7.5 mL)
Rendement = 89% (85.0 mg; 0.201 mmol).
r.d. : 65/35

Caractéristiques:
Pâte jaune
R_f (AcOEt/hexane 1:1) = 0.19

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 1.87 (3H, s, Me^{Ar}), 2.04 (3H, s, OAc), 2.40 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.14 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.4 Hz, J_{AX} = 11.3 Hz, J_{BX} = 2.3 Hz, Δυ = 138 Hz, CH_2), 3.52 (3H, s, OMe), 5.54 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 11.3 Hz, J_{BX} = 2.3 Hz, C*H*(OAc)), 6.68 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, H^{Ar}), 6.94 (1H, td, *J* = 7.5, 0.9 Hz, H^{Ar}), 7.04 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.9 Hz, H^{Ar}), 7.12-7.31 (8H, m, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 20.1 (Me^{Ar}), 20.9 (OAc), 21.5 (CH_3^{pTol}), 54.9 (OMe), 63.4 (CH_2), 68.9 (*C*H(OAc)), 110.5 (CH^{Ar}), 121.0 (CH^{Ar}), 122.3 (CH^{Ar}), 123.9 (CH^{pTol}), 126.4 (C^{Ar}), 128.0 (CH^{Ar}), 128.9 (CH^{Ar}), 129.4 (CH^{Ar}), 130.0 (CH^{pTol}), 130.3 (CH^{Ar}), 136.4 (C^{Ar}), 137.0 (C^{Ar}), 137.4 (C^{Ar}), 140.2 (C^{Ar}), 141.4 (C^{Ar}), 156.1 (C^{Ar}), 169.2 (C=O).

Acétate de [a*R*,1*R*,(S)*R*]-1-(2'-méthoxy-6-méthyl-biphényl-2-yl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl II-105



$C_{25}H_{26}O_4S$
M.M.= 422.54 g/mol

Caractéristiques:
Pâte jaune
R_f (AcOEt/hexane 1:1) = 0.21

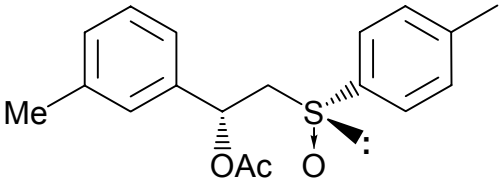
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 1.93 (3H, s, Me^{Ar}), 2.06 (3H, s, OAc),
2.42 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.13 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.2 Hz, J_{AX} = 10.9 Hz, J_{BX} = 2.6 Hz, Δυ = 127 Hz, CH_2), 3.66 (3H, s, OMe), 5.67 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 10.9 Hz, J_{BX} = 2.6 Hz, C*H*(OAc)), 6.72 (1H, dd, *J* = 7.4, 1.9 Hz, H^{Ar}), 6.79 (1H, td, *J* = 7.4, 0.9 Hz, H^{Ar}), 6.87 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, H^{Ar}), 7.24 (4H, A_2B_2, *J* = 8.5 Hz, Δυ = 36 Hz, H^{pTol}), 7.22-7.38 (4H, m, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):

δ 20.3 (Me^{Ar}), 21.0 (OAc), 21.4 (CH_3^{pTol}), 55.3 (OMe), 64.0 (CH_2), 68.4 (*C*H(OAc)), 111.0 (CH^{Ar}), 120.5 (CH^{Ar}), 123.0 (CH^{Ar}), 124.2 (CH^{pTol}), 126.4 (C^{Ar}), 127.9 (CH^{Ar}), 129.0 (CH^{Ar}), 129.8 (CH^{Ar}), 129.9 (CH^{pTol}), 130.7 (CH^{Ar}), 136.4 (C^{Ar}), 136.9 (C^{Ar}), 137.3 (C^{Ar}), 140.1 (C^{Ar}), 141.4 (C^{Ar}), 156.0 (C^{Ar}), 169.1 (C=O).

Acétate de [1*R*,(S)*R*]-2-(4-tolylsulfinyl)-1-*m*-tolyl-éthyl II-106

$C_{18}H_{20}O_3S$
M.M.= 316.41 g/mol



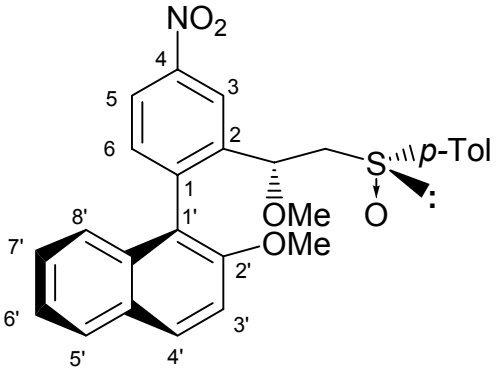
Caractéristiques:
Pâte jaune
R_f (AcOEt/hexane 1:4) = 0.26

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 1.96 (3H, s, Me^{Ar}), 2.33 (3H, s, OAc), 2.42 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.30 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.4 Hz, J_{AX} = 8.9 Hz, J_{BX} = 4.5 Hz, Δυ = 126 Hz, CH_2), 6.01 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 8.9 Hz, J_{BX} = 4.5 Hz, C*H*(OAc)), 7.09 (3H, m, H^{Ar}), 7.22 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, H^{Ar}), 7.44 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 9.2 Hz, Δυ = 65 Hz, H^{pTol}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 20.9 (Me^{Ar}), 21.4 (OAc), 21.4 (CH_3^{pTol}), 63.2 (CH_2), 69.9 (*C*H(OAc)), 123.4 (CH^{Ar}), 124.3 (CH^{pTol}), 127.2 (CH^{Ar}), 128.8 (CH^{Ar}), 129.5 (CH^{Ar}), 130.1 (CH^{pTol}), 138.3 (C^{Ar}), 138.6 (C^{Ar}), 140.3 (C^{Ar}), 141.8 (C^{Ar}), 169.5 (C=O).

(-)-[a*R*,1*R*,(S)*R*]-2-méthoxy-1-{2-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-4-nitro-phényl}-naphthalène II-107

$C_{27}H_{25}NO_5S$
M.M.= 475.56 g/mol



Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la synthèse du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
Purification par chromatographie sur gel de silice (Et_2O).
Quantités utilisées:
¤ bromure aromatique **II-79** (100.0 mg, 0.251 mmol, 1 éq.)
¤ acide boronique **I-33** (101.4 mg, 0.502 mmol, 2 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (1.7 mg, 0.0075 mmol, 3 mol%)
¤ PPh_3 (5.9 mg, 0.0226 mmol, 9 mol%)
¤ CsF (152.6 mg, 1.004 mmol, 4 éq.)
¤ dioxanne (7.5 mL)
Reflux, 2 heures
Rendement = 93% (111.0 mg; 0.233 mmol).
r.d. >99/1

Caractéristiques:
Solide blanc-jaune
P.f.= 72-75°C
R_f (Et_2O) = 0.13
$[\alpha]_D^{20}$ = -80.3 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.39 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.79 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 12.9 Hz, J_{AX} = 11 Hz, J_{BX} = 2.4 Hz, Δυ = 296 Hz, CH_2), 3.15 (3H, s, OMe), 3.67 (3H, s, OMe^{Ar}), 3.73 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 11 Hz, J_{BX} = 2.4 Hz, CH), 6.85 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.1 Hz, Δυ = 35 Hz, H^{pTol}), 6.95 (1H, d large, *J* = 8.7 Hz, $H^{Ar-8'}$), 7.12 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, $H^{Ar-3'}$), 7.27 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, H^{Ar-6}), 7.35 (1H, ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.4 Hz, $H^{Ar-7'}$), 7.43 (1H, ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.5 Hz, $H^{Ar-6'}$), 7.88 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, $H^{Ar-5'}$), 7.90 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, $H^{Ar-4'}$), 8.24 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.5 Hz, H^{Ar-5}), 8.54 (1H, d, *J* = 2.5 Hz, H^{Ar-3}).

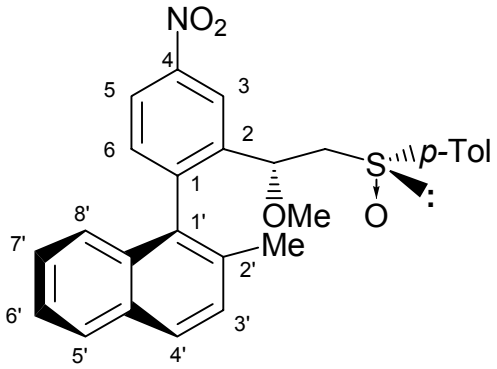
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 21.5 (CH_3^{pTol}), 55.6 (CH(OCH_3)), 56.8 (OCH_3^{Ar}), 63.9 (CH_2), 75.9 (CH), 112.0 ($CH^{Ar-3'}$), 119.2 (C^{Ar}), 121.0 (CH^{Ar-3}), 122.9 (CH^{Ar-5}), 123.6 ($CH^{Ar-8'}$), 123.9 (CH^{pTol}), 124.2 ($CH^{Ar-6'}$), 127.8 ($CH^{Ar-7'}$), 128.3 ($CH^{Ar-5'}$), 128.9 (C^{Ar}), 129.6 (CH^{pTol}), 130.5 ($CH^{Ar-4'}$), 132.7 (C^{Ar}), 132.8 (CH^{Ar-6}), 139.3 (C^{Ar}), 141.2 (C^{Ar-2}), 141.7 (C^{pTol-1}), 142.4 (C^{pTol-4}), 148.4 (C^{Ar-4}), 152.0 ($C^{Ar-2'}$).

IR (neat):
υ 1740, 1730, 1604, 1522 (NO), 1455, 1435, 1344, 1304, 1248, 1125, 1086, 1031, 897, 811, 738.

Analyses élémentaires :

Calculées :	%C=68.19	%H=5.30	%N=2.95	%S=6.74
Trouvées :	%C=67.87	%H=5.53	%N=3.00	%S=6.47

(-)-[a*S*,1*R*,(S)*R*]-1-{2-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-4-nitro-phényl}-2-méthyl-naphthalène II-108



$C_{27}H_{25}NO_4S$
M.M.= 459.56 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la synthèse du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
Purification par chromatographie sur gel de silice (Et_2O)
Quantités utilisées:
¤ bromure aromatique **II-79** (80.0 mg, 0.201 mmol, 1 éq.)
¤ acide boronique **II-87** (74.7 mg, 0.402 mmol, 2 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (45.1 mg, 0.0201 mmol, 10 mol%)
¤ PPh_3 (16.7 mg, 0.0301 mmol, 15 mol%)
¤ CsF (122.1 mg, 0.803 mmol, 4 éq.)
¤ dioxanne (7.5 mL)
Reflux, 3 heures
Rendement = 83% (77.0 mg; 0.168 mmol).
r.d. >99/1

Caractéristiques:
Solide orange clair
P.f.= 187-189°C
R_f (Et_2O) = 0.23
$[\alpha]_D^{20}$ = -16.0 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.02 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.37 (3H, s, CH_3), 2.83 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 12.8 Hz, J_{AX} = 10.7 Hz, J_{BX} = 2.5 Hz, Δυ = 259 Hz, CH_2), 3.13 (3H, s, OMe), 3.58 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 10.7 Hz, J_{BX} = 2.5 Hz, C*H*(OMe)), 6.82 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.2 Hz, Δυ = 52 Hz, H^{pTol}), 6.88 (1H, d large, *J* = 8.3 Hz, $H^{Ar-8'}$), 7.25 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, $H^{Ar-3'}$), 7.30 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, H^{Ar-6}), 7.36 (1H, ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.3 Hz, $H^{Ar-7'}$), 7.50 (1H, ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.3 Hz, $H^{Ar-6'}$), 7.78 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, $H^{Ar-4'}$), 7.90 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, $H^{Ar-5'}$), 8.27 (1H, d, *J* = 8.3, 2.5 Hz, H^{Ar-5}), 8.58 (1H, dd, *J* = 2.5 Hz, H^{Ar-3}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 20.2 (CH_3^{Ar}), 21.5 (CH_3^{pTol}), 57.0 (O*C*H_3), 64.0 (CH_2), 75.9 (CH), 121.5 (CH^{Ar-3}), 123.2 (CH^{Ar-5}), 123.7 (CH^{pTol}), 124.8 ($CH^{Ar-8'}$), 125.7 ($CH^{Ar-6'}$), 127.1 ($CH^{Ar-7'}$), 128.1 ($CH^{Ar-3'}$), 128.3 ($CH^{Ar-5'}$), 128.6 ($CH^{Ar-4'}$), 129.6 (CH^{pTol}), 131.9 (C^{Ar}), 132.0 (C^{Ar}), 132.0 (C^{Ar}), 132.1 (CH^{Ar-6}), 132.6 (C^{Ar}), 139.1 (C^{Ar}), 140.8 ($C^{Ar-2'}$), 141.2 (C^{pTol-1}), 145.3 (C^{pTol-4}), 148.5 (C^{Ar-4}).

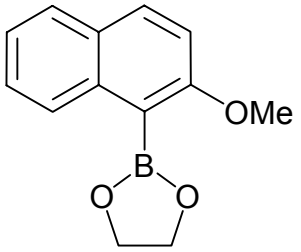
IR (neat):
υ 2948, 1596, 1510 (NO), 1342, 1213, 1097, 1083, 1043, 979, 912, 916, 747.

Analyses élémentaires :

Calculées :	%C=70.57	%H=5.48	%N=3.05	%S=6.98
Trouvées :	%C=70.49	%H=5.61	%N=3.22	%S=6.98

2-(2-méthoxy-naphthalèn-1-yl)-[1,3,2]-dioxaborolane II-109

$C_{13}H_{13}BO_3$
M.M.= 228.05 g/mol



Procédure:
Une suspension d'acide boronique **I-33** (1.0 g, 4.950 mmol, 1 éq.), d'éthylène glycol (0.28 mL, 4.950 mmol, 1 éq.) et de CaH_2 (416.8 mg, 9.901 mmol, 2 éq.) dans le THF (15 mL) est portée au reflux pendant 2 heures. Le brut réactionnel est refroidi et filtré sur en lavant à l'AcOEt p.a. La phase organique est évaporée et le produit obtenu est directement utilisé sans purification supplémentaire.
Rendement = 99% (1129.0 mg; 4.950 mmol).

Caractéristiques:
Solide orangé
P.f.= 69-72°C

RMN ^{11}B ($CDCl_3$, 128,38 MHz):
δ 35.80

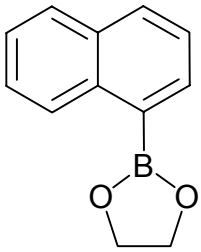
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 3.96 (3H, s, OCH_3), 4.52 (4H, s, CH_2), 7.26 (1H, bd, *J* = 9.0 Hz, H^{Ar}), 7.32 (1H, ddd, *J* = 8.1, 6,8, 1.1 Hz, H^{Ar}), 7.45 (1H, ddd, *J* = 8.5, 6.8, 1.5 Hz, H^{Ar}), 7.77 (1H, bd, *J* = 8.1 Hz, H^{Ar}), 7.90 (1H, bd, *J* = 9.0 Hz, H^{Ar}), 8.08 (1H, bd, *J* = 8.5 Hz, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 56.7 (OCH_3), 65.9 (CH_2), 94.6 (CH^{Ar}), 112.9 (CH^{Ar}), 123.4 (CH^{Ar}), 126.7 (CH^{Ar}), 127.2 (CH^{Ar}), 127.4 (C^{Ar}), 128.2 (C^{Ar}), 128.2 (C^{Ar}), 132.4 (C^{Ar}).

IR (neat):
υ 2917, 1619, 1589, 1575, 1508, 1434, 1391, 1299, 1246, 1207, 1067, 1023, 937, 816, 749.

2-naphthalèn-1-yl-[1,3,2]-dioxaborolane II-110

$C_{12}H_{11}BO_2$
M.M.= 198.03 g/mol



Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du 2-(2-méthoxy-naphthalèn-1-yl)-[1,3,2]-dioxaborolane **II-109**.
Le solide obtenu est utilisé dans les couplages suivants sans purifications supplémentaires.
Quantités utilisées:
¤ acide 1-naphtylboronique **II-50** (200.0 mg, 1.163 mmol, 1 éq.)
¤ CaH_2 (97.9 mg, 2.326 mmol, 2 éq.)
¤ éthylène glycol (0.07 mL, 1.163 mmol, 1 éq.)
¤ THF (3.0 mL)
Rendement = 99% (230.3 mg; 1.163 mmol).

Caractéristiques:
Solide blanc
P.f.= 36-39°C

RMN ^{11}B ($CDCl_3$, 128,38 MHz):
δ 35.17

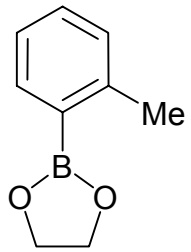
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 4.48 (4H, s, CH_2), 7,48-7,56 (3H, m, H^{Ar}), 7.86 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, H^{Ar}), 7.97 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, H^{Ar}), 8.12 (1H, d, *J* = 6.8 Hz, H^{Ar}), 8.75 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 65.9 (CH_2), 125.0 (CH^{Ar}), 125.6 (CH^{Ar}), 126.4 (CH^{Ar}), 128.2 (CH^{Ar}), 128.4 (CH^{Ar}), 132.0 (CH^{Ar}), 133.2 (C^{Ar}-C^{Ar}), 136.1 (CH^{Ar}), 136.8 (C^{Ar}-C^{Ar}).

IR (neat):
υ 2911, 1572, 1507, 1396, 1315, 1255, 1200, 1135, 1050, 1030, 1015, 938, 803, 779, 747.

2-*o*-tolyl-[1,3,2]-dioxaborolane II-111

$C_9H_{11}BO_2$
M.M.= 161.99 g/mol



Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du 2-(2-méthoxy-naphthalèn-1-yl)-[1,3,2]-dioxaborolane **II-109**.
Le solide obtenu est utilisé dans les couplages suivants sans purifications supplémentaires.
Quantités utilisées:
¤ acide *o*-tolylboronique **II-51** (1.00 g, 7.36 mmol, 1 éq.)
¤ CaH_2 (0.62 g, 14.71 mmol, 2 éq.)
¤ éthylène glycol (0.41 mL, 7.36 mmol, 1 éq.)
¤ THF (15.0 mL)
Rendement = 99% (1.19 g; 7.36 mmol).

Caractéristiques:
Huile incolore

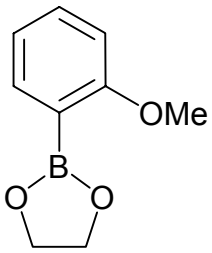
RMN ^{11}B ($CDCl_3$, 128,38MHz):
δ 34.96

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.55 (3H, s, CH_3), 4.37 (4H, s, $(OCH_2)_2$), 7,15-7,21 (2H, m, H^{Ar}), 7.34 (1H, td, J = 7.5, 1.7 Hz, H^{Ar}), 7.81 (1H, dd, J = 7.9, 1.7 Hz, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 22.3 (CH_3), 65.8 ($(OCH_2)_2$), 124.8 (CH^{Ar}), 129.9 (CH^{Ar}), 131.1 (CH^{Ar}), 136.3 (CH^{Ar}), 145.0 (C^{Ar-2}).

2-(2-méthoxy-phényl)-[1,3,2]-dioxaborolane II-112

$C_9H_{11}BO_3$
M.M.= 177.99 g/mol



Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du 2-(2-méthoxy-naphthalèn-1-yl)-[1,3,2]-dioxaborolane **II-109**.
Le solide obtenu est utilisé dans les couplages suivants sans purifications supplémentaires.
Quantités utilisées:
¤ acide 2-méthoxy benzène boronique **II-52** (1000.0 mg, 6.581 mmol, 1 éq.)
¤ CaH_2 (554.1 mg, 13.161 mmol, 2 éq.)
¤ éthylène glycol (0.37 mL, 6.581 mmol, 1 éq.)
¤ THF (15.0 mL)
Rendement = 99% (1170.0 mg; 6.573 mmol).

Caractéristiques:

Solide blanc
P.f.= 29-33°C

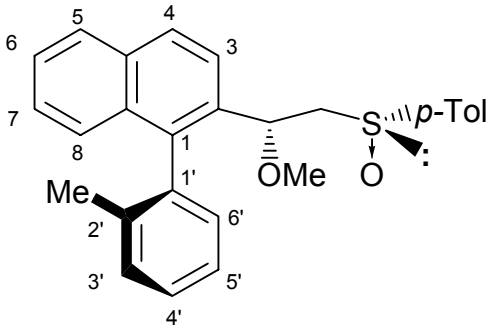
RMN ^{11}B ($CDCl_3$; 128,38MHz):
δ 34.55

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 3.88 (3H, s, OCH_3), 4.38 (4H, s, CH_2), 6.90 (1H, bd, J = 8.3 Hz, H^{Ar}), 6.97 (1H, td, J = 7.4, 0.8 Hz, H^{Ar}), 7.44 (1H, ddd, J = 8.3, 7.4, 1.9 Hz, H^{Ar}), 7.76 (1H, dd, J = 7.2, 1.7 Hz, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 55.6 (OCH_3), 65.8 (CH_2), 110.2 (CH^{Ar}), 120.3 (CH^{Ar}), 133.1 (CH^{Ar}), 127.4 (CH^{Ar}), 164.3 (C^{Ar-2}).

IR (neat):
υ 2968, 1597, 1574, 1489, 1457, 1435, 1385, 1330, 1272, 1244, 1210, 1074, 1022, 943, 767.

[a*S*,1*R*,(S)*R*]-2-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-1-(2'-tolyl)-naphtalène II-113



$C_{27}H_{26}O_2S$
M.M.= 414.56 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée lors de la formation du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
La brut de réaction est purifié par chromatographie sur gel de silice (Et_2O).
Quantités utilisées:
¤ bromure aromatique **II-78** (100.0 mg, 0.248 mmol, 1 éq.)
¤ ester boronique **II-111** (80.3 mg, 0.496 mmol, 2 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (1.7 mg, 0.0074 mmol, 3 mol%)
¤ PPh_3 (5.9 mg, 0.0223 mmol, 9 mol%)
¤ CsF (150.7 mg, 0.992 mmol, 4 éq.)
¤ dioxanne (7.5 mL)
90°C, 30 minutes
Rendement = 70% (72.0 mg; 0.174 mmol).
r.d. : 75/25

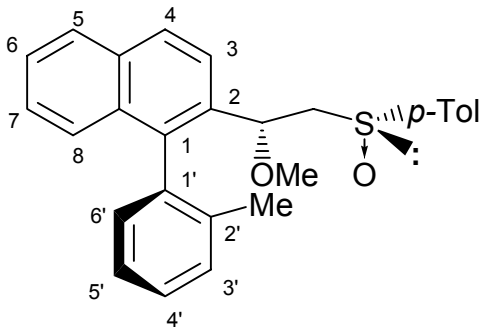
Caractéristiques:
Solide orange
R_f (Et_2O) = 0.29

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 1.70 (3H, s, CH_3^{Ar}), 2.44 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.59 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 2.6 Hz, J_{BX} = 12.6 Hz, CH_2), 3.04 (3H, s, OMe), 3.77 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 11 Hz, J_{AX} = 2.6 Hz, J_{BX} = 12.6 Hz, Δυ = 71 Hz, CH_2, C*H*(OMe)), 6.87 (1H, dd, J = 7.3, 1.3 Hz, $H^{Ar-6'}$), 7.10 (1H, m, $H^{Ar-5'}$), 7.13 (1H, m, H^{Ar-8}), 7.14 (1H, m, $H^{Ar-3'}$), 7.24 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.2 Hz, Δυ = 45 Hz, H^{pTol}), 7.29 (1H, m, H^{Ar-7}), 7.34 (1H, m, $H^{Ar-4'}$), 7.46

(1H, ddd, J = 8.2, 6.9, 1.3 Hz, H^{Ar-6}), 7.68 (1H, d, J = 8.7 Hz, H^{Ar-3}), 7.86 (1H, d, J = 8.1 Hz, H^{Ar-5}), 7.93 (1H, d, J = 8.7 Hz, H^{Ar-4}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 19.6 (Me^{Ar}), 21.5 (CH_3^{pTol}), 56.1 (OMe), 64.2 (CH_2), 75.3 (CH), 123.1 (H^{Ar-3}), 124.3 (CH^{pTol}), 125.7 ($H^{Ar-5'}$), 126.2 (H^{Ar-6}), 126.2 (H^{Ar-8}), 126.4 ($H^{Ar-4'}$), 127.6 (H^{Ar-7}), 128.0 (H^{Ar-5}), 128.7 (H^{Ar-4}), 129.4 ($H^{Ar-6'}$), 129.8 (CH^{pTol}), 129.8 ($H^{Ar-3'}$), 130.3 (C^{Ar}), 132.0 (C^{Ar}), 133.1 (C^{Ar}), 133.3 (C^{Ar}), 136.4 (C^{Ar}), 136.9 (C^{Ar}), 138.1 (C^{Ar}), 141.6 (C^{Ar}).

[a*R*,1*R*,(S)*R*]-2-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-1-(2'-tolyl)-naphtalène II-113

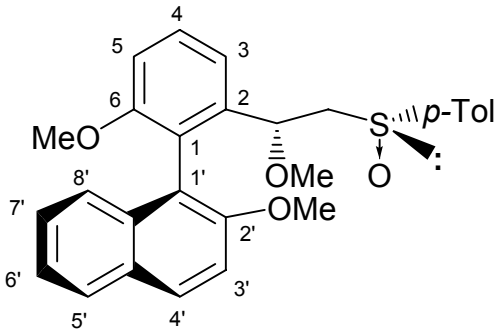


$C_{27}H_{26}O_2S$
M.M.= 414.56 g/mol

Caractéristiques:
Solide orange
R_f (Et_2O) = 0.29

RMN ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 1.78 (3H, s, CH_3^{Ar}), 2.41 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.82 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 2.6 Hz, J_{BX} = 10.8 Hz, CH_2), 3.02 (3H, s, OMe), 3.63 (2H, AB d'ABX (m), CH_2, C*H*(OMe)), 6.83-7.95 (14H, m, H^{Ar}).

(-)-[a*S*,1*R*,(S)*R*]-6-méthoxy-2-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-1-(2'-méthoxy-naphtyl)-phényl II-114



$C_{28}H_{28}O_4S$
M.M.= 460.58 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée lors de la formation du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
Purification par chromatographie sur gel de silice (Et_2O/AcOEt 4:1).
Quantités utilisées:
¤ iodure aromatique **II-64** (100.0 mg, 0.232 mmol, 1 éq.)
¤ ester boronique **II-109** (106.0 mg, 0.465 mmol, 2 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (1.6 mg, 0.007 mmol, 0.03 éq.)
¤ PPh_3 (5.5 mg, 0.021 mmol, 0.09 éq.)
¤ CsF (141.2 mg, 0.930 mmol, 4 éq.)
¤ dioxanne (7.0 mL)
Rendement = 20% (21.0 mg; 0.046 mmol).
r.d. >99/1

Caractéristiques:
Solide blanc
R_f (Et_2O/AcOEt 4:1) = 0.28
$[\alpha]_D^{20}$ = -150.4 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ 2.29 (1H, X d'ABX, CH_2), 2.39 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.08 (3H, s, OMe), 3.40 (2H, AB d'ABX, Δυ = 60 Hz, CH_2, CH(OMe)), 3.56 (3H, s, OMe^{Ar}), 3.65 (3H, s, $OMe^{Ar'}$), 6.81 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.2 Hz, Δυ = 44 Hz, H^{pTol}), 6.96 (1H, d, J = 7.9 Hz, $H^{Ar-8'}$), 6.96 (1H, d, J = 8.1 Hz, H^{Ar-5}), 7.11 (1H, d, J = 9.0 Hz, $H^{Ar-3'}$), 7.27 (1H, dd, J = 8.1, 6.8, 1.3 Hz, H^{Ar-3}), 7.27 (1H, ddd, J = 7.9, 1.1, 0.3 Hz, $H^{Ar-7'}$), 7.36 (1H, ddd, J = 8.1, 6.8, 1.3 Hz, $H^{Ar-6'}$), 7.48 (1H, td, J = 8.1, 0.3 Hz, H^{Ar-4}), 7.80 (1H, d large, J = 9.0 Hz, $H^{Ar-4'}$), 7.83 (1H, d large, J = 8.1 Hz, $H^{Ar-5'}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):

δ 21.5 (CH_3^{pTol}), 55.8 (OMe), 55.9 (OMe^{Ar}), 56.3 ($OMe^{Ar'}$), 64.3 (CH_2), 76.3 (CH), 110.5 (CH^{Ar-5}), 112.6 ($CH^{Ar-3'}$), 117.8 (CH^{Ar-3}), 117.9 (C^{Ar}), 123.7 ($CH^{Ar-6'}$), 123.9 (CH^{pTol}), 124.2 ($CH^{Ar-8'}$), 126.9 ($CH^{Ar-7'}$), 128.0 ($CH^{Ar-5'}$), 129.0 ($CH^{Ar-4'}$), 129.4 (CH^{pTol}), 129.5 (CH^{Ar-4}), 129.5 (C^{Ar}), 133.5 (C^{Ar}), 139.3 (C^{Ar}), 140.2 (C^{Ar}), 140.2 (C^{Ar}), 140.8 (C^{Ar}), 152.7 (C^{Ar}), 157.5 (C^{Ar}).

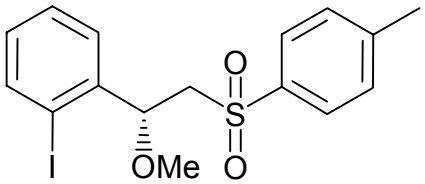
IR (neat):

υ 2927, 1624, 1594, 1581, 1508, 1434, 1377, 1334, 1271, 1252, 1205, 1150, 1107, 1086, 1066, 1041, 1029, 990, 912, 810, 778.

Chapitre III : Aspects mécanistiques du couplage de Suzuki atropo-diastéréosélectif

(-)-(1*R*)-2-iodo-1-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfonyl)-éthyl]-benzène III-1

$C_{16}H_{17}IO_3S$
M.M.= 416.28 g/mol



Procédure:
A une solution du sulfoxyde **II-61** (300 mg; 0.75 mmol; 1éq.) dans le CH_2Cl_2 (15 mL) est ajouté une solution de *m*-CPBA (77%) (370 mg; 1.65 mmol; 2.2 éq.) dans le CH_2Cl_2 (15 mL). Le milieu est agité pendant 6 heures à t.a. La réaction est ensuite hydrolysée par une solution de NaOH 1M et extraite par du CH_2Cl_2. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexane 1:4).
Rendement = 99% (301.5 mg; 0.749 mmol).
e.e. >98%

Caractéristiques:
Huile incolore
R_f (AcOEt/hexane 1:2) = 0.22
$[\alpha]_D^{20}$ = -80.1 (*c* 1; $CHCl_3$)

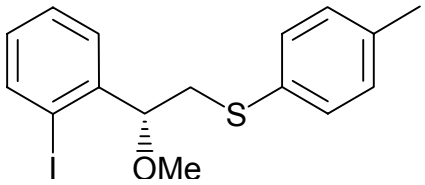
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.46 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.17 (3H, s, OCH_3), 3.36 (2H, AB d'ABX (m), CH_2), 4.94 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 5.6 Hz, J_{BX} = 6.8 Hz, C*H*(OMe)), 6.99 (1H, ddd, *J* = 7.9, 5.6, 3.8 Hz, H^{Ar-4}), 7.30-7.38 (2H, m, $H^{Ar-5;6}$), 7.60 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.3 Hz, Δυ = 157 Hz, H^{pTol}), 7.80 (1H, d large, *J* = 7.9 Hz, H^{Ar-3}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.6 (CH_3^{pTol}), 57.0 (OCH_3), 62.0 (CH_2), 81.7 (*C*H(OMe)), 97.6 (C^{Ar-2}), 127.3 (CH^{Ar}), 128.3 (CH^{pTol}), 128.9 (CH^{Ar}), 129.6 (CH^{pTol}), 130.1 (CH^{Ar}), 137.6 (CH^{Ar}), 139.8 (C^{pTol-1}), 140.6 (C^{Ar-1}), 144.4 (C^{pTol-4}).

IR (neat):
υ 3060, 2984, 2929, 2827, 1733, 1597, 1461, 1434, 1301, 1243, 1159, 1140, 1115, 1103, 1013, 987, 818.

(-)-(1*R*)-2-iodo-1-(1-méthoxy-2-(4-tolylsulfanyl)-éthyl)-benzène III-2

$C_{16}H_{17}IOS$
M.M.= 384.28 g/mol



Procédure:
A une suspension de NaI (224.7 mg; 1.5 mmol; 3 éq.) et de sulfoxyde **II-61** (200 mg; 0.5 mmol; 1 éq.) dans l'acétone (5 mL) à -40°C est ajoutée lentement sous argon une solution de TFAA (0.35 mL; 2.5 mmol; 5 éq.). Après 30 minutes d'agitation, la réaction est hydrolysée par

addition d'une solution de Na_2SO_3 saturée et de $NaHCO_3$ saturée et extraite par AcOEt. La phase organique est ensuite séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (Et_2O/hexane 1:1).
Rendement = 98% (188.4 mg; 0.490 mmol).
r.d. >98/2

Caractéristiques:
Huile orange
R_f (Et_2O/hexane 2:1) = 0.5
$[\alpha]_D^{20}$ = -88.1 (*c* 2; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.31 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.11 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.5 Hz, J_{AX} = 9 Hz, J_{BX} = 3.6 Hz, Δυ = 45 Hz, CH_2), 3.28 (3H, s, OCH_3), 4.56 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 9 Hz, J_{BX} = 3.6 Hz, C*H*(OMe)), 6.99 (1H, ddd, *J* = 7.9, 7.1, 2.1 Hz, H^{Ar-4}), 7.22 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.5 Hz, Δυ = 78 Hz, H^{pTol}), 7.35 (1H, m, H^{Ar-5}), 7.44 (1H, dd, *J* = 7.7, 2.1 Hz, H^{Ar-6}), 7.79 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, H^{Ar-3}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.0 (CH_3^{pTol}), 41.6 (CH_2), 57.3 (OCH_3), 85.3 (*C*H(OMe)), 98.5 (C^{Ar-2}), 127.4 (CH^{Ar}), 128.6 (CH^{Ar}), 129.6 (CH^{pTol}), 129.6 (CH^{Ar}), 131.1 (CH^{pTol}), 132.3 (C^{pTol-1}), 136.5 (C^{Ar-1}), 139.5 (CH^{Ar}), 142.4 (C^{pTol-4}).

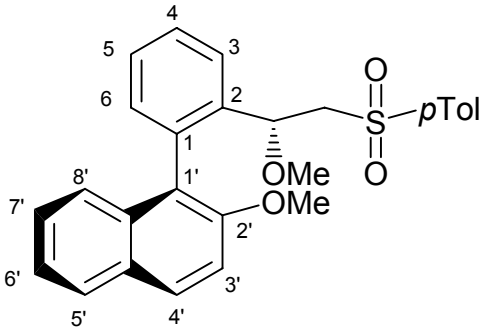
IR (neat):
υ 2923, 1493, 1461, 1434, 1211, 1101, 1113, 1011, 985, 800, 745, 657.

Analyses élémentaires :

Calculées :	%C=50.01	%H=4.46	%S=8.34
Trouvées :	%C=50.62	%H=4.65	%S=8.47

(+)-[a*R*,1*S*]-2'-méthoxy-1'-{2-[1-méthoxy-2-(toluène-4-sulfonyl)-éthyl]-phényl}-naphthalène III-3

$C_{27}H_{26}O_4S$
M.M.= 446.56 g/mol



Procédure N°1:
Procédure identique à celle utilisée lors de la formation du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
Purification par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexane 1:3).
Quantités utilisées:
¤ iodure aromatique **III-1** (100.0 mg, 0.240 mmol, 1 éq.)
¤ acide boronique **I-33** (97.1 mg, 0.480 mmol, 2 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (5.4 mg, 0.024 mmol, 10 mol%)
¤ dppf (20.0 mg, 0.036 mmol, 15 mol%)
¤ CsF (146.0 mg, 0.961 mmol, 4 éq.)
¤ dioxanne (7.5 mL)
Rendement = 82% (88.0 mg; 0.20 mmol).

r.d. : 85/15

Procédure N°2:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation de (-)-(1*R*)-2-iodo-1-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfonyl)-éthyl]-benzène **III-1**
Purification par filtration sur gel de silice (Et_2O).
Quantités utilisées:
¤ sulfoxyde **II-88** (95.0 mg, 0.221 mmol, 1 éq.)
¤ *m*-CPBA (77%) (54.4 mg, 0.243 mmol, 1.1 éq.)
¤ CH_2Cl_2 (10.0 mL)
Rendement = 88% (86.6 mg; 0.194 mmol).
e.d. >98%

Caractéristiques:
Solide brun
P.f.= 159-162°C
R_f (AcOEt/hexane 1:1) = 0.25
$[\alpha]_D^{20}$ = +4.5 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.36 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.77 (3H, s, CH(OC*H*$_3$)), 3.46 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 14.7 Hz, J_{AX} = 9.7 Hz, J_{BX} = 2.2 Hz, Δυ = 29 Hz, CH_2), 3.89 (3H, s, OCH_3^{Ar}), 4.21 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 9.7 Hz, J_{BX} = 2.2 Hz, C*H*(OMe)), 7,13-7,21 (2H, m, H^{Ar}), 7.27 (1H, ddd, *J* = 8.2, 6.7, 1.5 Hz, H^{Ar}), 7.34 (1H, ddd, *J* = 8.1, 6.7, 1.5 Hz, H^{Ar}), 7.35 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.3 Hz, Δυ = 107 Hz, H^{pTol}), 7.41 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, H^{Ar}), 7.42 (1H, td, *J* = 7.3, 1.8 Hz, H^{Ar}), 7.47 (1H, td, *J* = 7.3, 1.5 Hz, H^{Ar}), 7.55 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, H^{Ar}), 7.86 (1H, dd, *J* = 8.9 Hz, H^{Ar}), 7.98 (1H, m, H^{Ar}).

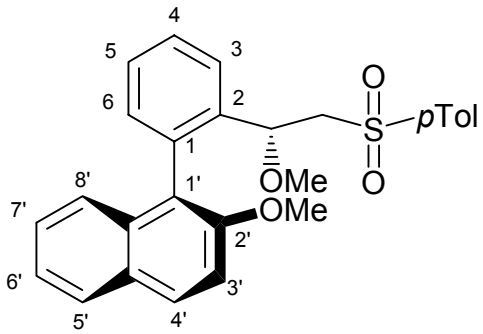
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.5 (CH_3^{pTol}), 56.0 (CH(O*C*H$_3$)), 56.2 (O*C*H$_3$), 63.0 (CH_2), 75.3 (*C*H(OMe)), 112.8 (CH^{Ar}), 121.3 (C^{Ar}), 123.4 (CH^{Ar}), 124.4 (CH^{Ar}), 125.6 (CH^{Ar}), 126.4 (CH^{Ar}), 127.9 (CH^{pTol}), 128.0 (CH^{Ar}), 128.1 (CH^{Ar}), 128.3 (CH^{Ar}), 128.9 (C^{Ar}), 129.2 (CH^{pTol}), 129.9 (CH^{Ar}), 131.3 (CH^{Ar}), 133.2 (C^{Ar}), 135.4 (C^{Ar}), 137.2 (C^{Ar}), 138.5 (C^{Ar}), 143.8 (C^{Ar}), 153.9 (C^{Ar}).

IR (neat):
υ 1594, 1510, 1462, 1301, 1311, 1255, 1247, 1134, 1112, 1084, 1062, 818, 811, 168, 743.

Analyses élémentaires :

Calculées :	%C=72.62	%H=5.87	%S=7.18
Trouvées :	%C=72.81	%H=5.94	%S=7.21

(-)-[a*S*,1*S*]-2'-méthoxy-1'-{2-[1-méthoxy-2-(toluène-4-sulfonyl)-éthyl]-phényl}-naphthalène III-3



$C_{27}H_{26}O_4S$
M.M.= 446.56 g/mol

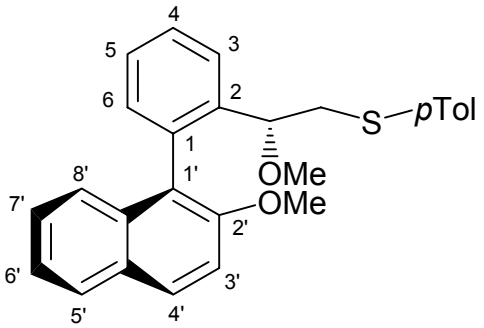
Caractéristiques:
Pâte brune
R_f (AcOEt/hexane 1:1) = 0.13
$[\alpha]_D^{20}$ = -64.4 (*c* 0.22; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.04 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.38 (3H, s, CH(OC*H*$_3$)), 3.97 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 14.4 Hz, J_{AX} = 10.7 Hz, J_{BX} = 1.6 Hz, Δυ = 168 Hz, CH_2), 3.23 (3H, s, OCH_3^{Ar}), 4.37 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 10.7 Hz, J_{BX} = 1.6 Hz, C*H*(OMe)), 7,13-7,99 (14H, m, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.6 (CH_3^{pTol}), 55.9 (CH(O*C*H$_3$)), 56.8 (O*C*H$_3$), 62.5 (CH_2), 75.0 (*C*H(OMe)), 112.7 (CH^{Ar}), 121.3 (C^{Ar}), 123.6 (CH^{Ar}), 124.0 (CH^{Ar}), 125.5 (CH^{Ar}), 127.0 (CH^{Ar}), 127.5 (CH^{pTol}), 128.1 (CH^{Ar}), 128.3 (CH^{Ar}), 128.3 (CH^{Ar}), 129.1 (C^{Ar}), 129.3 (CH^{pTol}), 129.9 (CH^{Ar}), 131.4 (CH^{Ar}), 133.5 (C^{Ar}), 135.1 (C^{Ar}), 136.6 (C^{Ar}), 138.8 (C^{Ar}), 143.6 (C^{Ar}), 152.8 (C^{Ar}).

IR (neat):
υ 2925, 2849, 1621, 1594, 1508, 1448, 1315, 1301, 1256, 1137, 1085, 1067, 1020, 986, 810, 746.

(-)-[a*R*,1*R*]-2'-méthoxy-1'-[2-(1-méthoxy-2-*p*-tolylsulfanyl-éthyl)-phényl]-naphthalène III-4



$C_{27}H_{26}O_2S$
M.M.= 414.56 g/mol

Procédure N°1:
Procédure identique à celle utilisée lors de la formation du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
Purification par chromatographie sur gel de silice (Et_2O/hexane 1:4 - Et_2O)
Quantités utilisées:
¤ iodure aromatique **III-2** (100.0 mg, 0.260 mmol, 1 éq.)
¤ acide boronique **I-33** (105.1 mg, 0.520 mmol, 2 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (5.8 mg, 0.026 mmol, 10 mol%)
¤ dppf (21.6 mg, 0.039 mmol, 15 mol%)
¤ CsF (158.1 mg, 1.041 mmol, 4 éq.)
¤ dioxanne (7.5 mL)
Rendement = 85% (91.7 mg; 0.221 mmol).
r.d. >95/5

Procédure N°2:
Procédure identique à celle utilisée pour la synthèse du (-)-(1*R*)-2-iodo-1-(1-méthoxy-2-(4-tolylsulfanyl)-éthyl)-benzène **III-2**.
Purification par chromatographie du brut réactionnel sur gel de silice (Et_2O/hexane 1:4).
Quantités utilisées:
¤ sulfoxyde **II-88** (50.0 mg, 0.116 mmol, 1 éq.)
¤ NaI (52.2 mg, 0.348 mmol, 3 éq.)
¤ TFAA (0.08 mL, 0.581 mmol, 5 éq.)
¤ acétone (1.0 mL)
Rendement = 85% (40.0 mg; 0.096 mmol).
r.d. >98/2

Caractéristiques:
Cristaux blancs
P.f.= 136-139°C
R_f (Et_2O/hexane 1:2) = 0.37
$[\alpha]_D^{20}$ = -147.7 (*c* 0.42; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.24 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.72 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.9 Hz, J_{AX} = 10.3 Hz, J_{BX} = 2.7 Hz, Δυ = 51 Hz, CH_2), 3.29 (3H, s, CH(OC*H*$_3$)), 3.76 (3H, s, OCH_3^{Ar}), 4.06 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 10.3 Hz, J_{BX} = 2.7 Hz, C*H*(OMe)), 6.54 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.2 Hz, Δυ = 174 Hz, H^{pTol}), 7.13 (1H, dd, *J* = 7.1, 1.1 Hz, H^{Ar}), 7.18 (1H, d large, *J* = 8.1 Hz, H^{Ar}), 7.26 (1H, d, *J* = 9.1 Hz, H^{Ar}), 7,29-7,44 (3H, m, H^{Ar}), 7.49 (1H, td, *J* = 7.4, 1.5 Hz, H^{Ar}), 7.69 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, H^{Ar}), 7.86 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, H^{Ar}), 7.89 (1H, d, *J* = 9.1 Hz, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.0 (CH_3^{pTol}), 41.9 (O*C*H$_3$), 55.8 (CH(O*C*H$_3$)), 57.0 (CH_2), 78.4 (*C*H(OMe)), 112.6 (CH^{Ar}), 122.1 (C^{Ar}), 123.6 (CH^{Ar}), 124.7 (CH^{Ar}), 125.6 (CH^{Ar}), 126.7 (CH^{Ar}), 127.6 (CH^{Ar}), 128.0 (CH^{pTol}), 128.1 (CH^{Ar}), 129.1 (C^{Ar}), 129.3 (CH^{pTol}), 129.5 (CH^{Ar}), 129.8 (CH^{pTol}), 131.2 (CH^{Ar}), 131.8 (C^{Ar}), 134.0 (C^{Ar}), 135.4 (C^{Ar}), 135.4 (C^{Ar}), 140.9 (C^{Ar}), 152.6 (C^{Ar}).

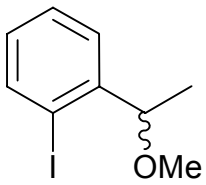
IR (neat):
υ 2936, 1619, 1592, 1506, 1463, 1491, 1450, 1330, 1267, 1256, 1125, 1147, 1107, 1087, 1071, 976, 905, 812.

Analyses élémentaires :

Calculées :	%C=78.23	%H=6.32	%S=7.73
Trouvées :	%C=78.26	%H=6.33	%S=7.67

(±)-1-iodophényl-2-(1-méthoxyéthane) III-5

$C_9H_{11}IO$
M.M.= 262.09 g/mol



Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du (-)-[1*R*,(S)*R*]-2-iodo-1-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-benzène **II-61**.
Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (Et_2O/hexane 1:4).
Quantités utilisées:
¤ (±)-1-(2-iodo-phényl)-éthanol **III-9** (300.0 mg, 1.209 mmol, 1 éq.)
¤ NaH (60%) (96.8 mg, 2.419 mmol, 2 éq.)
¤ MeI (0.15 mL, 2.419 mmol, 2 éq.)
¤ DMF (10.0 mL)
Rendement = 95% (300.0 mg; 1.145 mmol).

Caractéristiques:
Huile incolore
R_f (Et_2O/hexane) = 0.45

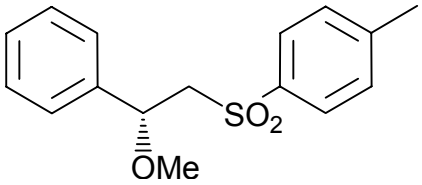
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 1.38 (3H, d, J = 6.4 Hz, Me), 3.25 (3H, s, OMe), 4.53 (1H, q, J = 6.4 Hz, C*H*(OMe)), 6.97 (1H, ddd, J = 7.9, 7, 2.1 Hz, H^{Ar}), 7.36 (1H, tdd, J = 7.7, 1.3, 0.4 Hz, H^{Ar}), 7.43 (1H, dd, J = 7.7, 2.1 Hz, H^{Ar}), 7.80 (1H, ddd, J = 7.9, 1.3, 0.4 Hz, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 22.6 (Me), 56.7 (OMe), 82.8 (C^{Ar-1}), 98.2 (*C*H(OMe)), 126.6 (CH^{Ar}), 128.7 (CH^{Ar}), 129.1 (CH^{Ar}), 139.3 (CH^{Ar}), 145.4 (C^{Ar-2}).

IR (neat):
υ 2978, 2928, 1585, 1564, 1371, 1212, 1112, 1084, 1060, 1009, 865, 755.

(-)-(2*R*)-1-(2-méthoxy-2-phényl-éthanesulfonyl)-4-méthyl-benzène

III-6



$C_{16}H_{18}O_3S$
M.M.= 290.38 g/mol

Procédure:
Préparation de l'amalgame:
Le papier d'aluminium (1.62 g; 27 mmol; 100 éq.) est découpé en petit carrés de 1x1 cm et ceux-ci sont ensuite lavés par une solution d'HCl 10% pendant 5 minutes puis à l'eau distillée jusqu'à obtenir un pH neutre.

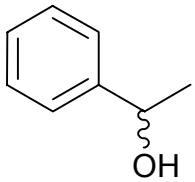
Chaque morceau d'aluminium est ensuite passé successivement dans des solutions de $HgCl_2$ 5% (2.63g pour 50 mL d'eau) puis dans l'éthanol et enfin dans l'éther pendant 10 secondes à chaque fois avant d'être ajouté à une solution de la sulfone **III-1** dans un mélange THF/H_2O 9:1 (50 mL). La réaction devient exothermique et elle est refroidie par un bain de glace. Après 2 heures d'agitation, la réaction est filtrée sur célite puis les eaux-mères sont séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. Le brut de réaction est finalement purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexane 1:4).
Rendement = 97% (169.0 mg; 0.582 mmol).

Caractéristiques:
Solide cristallin incolore
P.f.= 41-43°C
R_f (AcOEt/hexane 1:4) = 0.25
$[\alpha]_D^{20}$ = -77.6 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.45 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.11 (3H, s, OMe), 3.43 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 14.7 Hz, J_{AX} = 9.6 Hz, J_{BX} = 2.8 Hz, Δυ = 113 Hz, CH_2), 4.74 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 9.6 Hz, J_{BX} = 2.8 Hz, CH), 7.22-7.35 (7H, m, H^{Ar}), 7.80 (2H, d, J = 8.3 Hz, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.6 (CH_3^{pTol}), 56.6 (OMe), 63.7 (CH_2), 78.3 (CH), 126.5 (CH^{Ar} x2), 128.1 (CH^{Ar} x2), 128.5 (CH^{Ar}), 128.8 (CH^{Ar} x2), 129.5 (CH^{Ar} x2), 137.7 (C^{Ar}), 138.8 (C^{Ar}), 144.4 (C^{Ar}).

(±)-1-phényl-éthanol III-7



$C_8H_{10}O$
M.M.= 122.16 g/mol

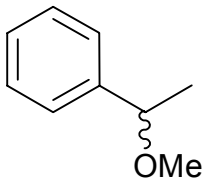
Procédure:
A une suspension de LAH (0.81 mg; 21.22 mmol; 1 éq.) dans l'Et_2O (100 mL) est ajoutée lentement à 0°C l'acétophénone (2.5 mL; 21.22 mmol; 1 éq.). Le milieu réactionnel est agité pendant 1 heure puis il est hydrolysé très lentement à 0°C par NH_4Cl (50 mL) et la réaction est agitée vigoureusement pendant 1 heure supplémentaire à 0°C. La phase organique est ensuite lavée par HCl 10 %, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Le brut de réaction est utilisé dans la suite de la synthèse sans purification supplémentaire.
Rendement = 97% (2.80 g; 20.56 mmol).

Caractéristiques:
Huile incolore
R_f (AcOEt/hexane 1:2) = 0.42

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 1.50 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, CH_3), 1.84 (1H, s large, OH), 4.90 (1H, q, *J* = 6.5 Hz, C*H*(OH)), 7.24-7.41 (5H, m, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 25.1 (Me), 70.4 (CH), 125.4 ($CH^{Ar-3;5}$), 127.5 (CH^{Ar-4}), 128.5 ($CH^{Ar-2;6}$), 145.8 (C^{Ar-1}).

(±)-(1-méthoxy-éthyl)-benzène III-8



$C_9H_{12}O$
M.M.= 136.19 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du (-)-[1*R*,(S)*R*]-2-iodo-1-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-benzène **II-61**.
Purification par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexane 1:4).
Quantités utilisées:
¤ (±)-1-phényl-éthanol **III-7** (370.0 mg, 3.029 mmol, 1 éq.)
¤ NaH (60% dans la paraffine) (145.4 mg, 3.634 mmol, 1.2 éq.)
¤ MeI (0.38 mL, 6.057 mmol, 2 éq.)
¤ THF (20.0 mL)
Rendement = 68% (282.0 mg; 2.071 mmol).

Caractéristiques:
Huile incolore
R_f (AcOEt/hexane 1:4) = 0.55

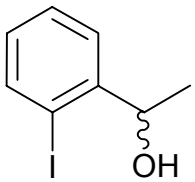
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 1.44 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, CH_3), 3.22 (3H, s, OCH_3), 4.30 (1H, q, *J* = 6.4 Hz, CH), 7.25-7.39 (5H, m, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 23.9 (Me), 56.4 (OMe), 79.6 (CH), 126.2 ($CH^{Ar-3;5}$), 127.4 (CH^{Ar-4}), 128.4 ($CH^{Ar-2;6}$), 143.5 (C^{Ar-1}).

IR (neat):
υ 2978, 1451, 1371, 1217, 1116, 1096, 1067, 760, 700.

(±)-1-(2-iodo-phényl)-éthanol III-9

C_8H_9IO
M.M.= 248.06 g/mol



Procédure:
A une solution de phényléthanol **III-8** (2.00 g, 16.37 mmol, 1 éq.) et de TMEDA (4.94 mL, 32.74 mmol, 2 éq.) à 0°C dans le pentane (33.0 mL) est ajouté lentement le *n*-BuLi (1,45M dans l'hexane) (22.6 mL, 32.74 mmol, 2 éq.) puis le milieu est porté au reflux pendant 16 heures. Le milieu est alors refroidie à 0°C, du THF (environ 16 mL) est ajouté jusqu'à dissolution du précipité. Une solution de I_2 (4.99 g, 19.64 mmol, 1.2 éq.) dans le THF (16mL) est canulé lentement. Le milieu réactionnel est agité pendant 3 heures en laissant la température revenir à l'ambiante. La réaction est hydrolysée par addition d'une solution saturée de $Na_2S_2O_3$ et extraite par Et_2O, la phase organique est ensuite séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (Et_2O/hexane 1:1).
Rendement = 25% (1.01 g; 4.07 mmol).

Caractéristiques:
Huile incolore
R_f (Et_2O/hexane 2:1) = 0.43

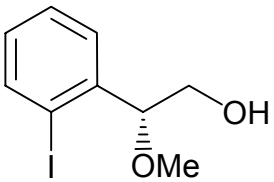
RMN ^1H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 1.46 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, Me), 1.99 (1H, s large, OH), 5.07 (1H, q, *J* = 6.4 Hz, CH(OH)), 6.97 (1H, tdd, *J* = 7.9, 1.9, 0.4 Hz, H^{Ar}), 7.38 (1H, tdd, *J* = 7.9, 1.3, 0.4 Hz, H^{Ar}), 7.57 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.9 Hz, H^{Ar}), 7.80 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 23.7 (Me), 73.7 (*C*H(OH)), 97.2 (C^{Ar-2}), 126.3 (CH^{Ar}), 128.7 (CH^{Ar}), 129.1 (CH^{Ar}), 139.3 (CH^{Ar}), 147.4 (C^{Ar-1}).

IR (neat):
υ 3349 (OH), 2972, 1584, 1563, 1463, 1435, 1367, 1200, 1125, 1088, 1009, 899, 753.

(-)-(2*R*)-2-(2-iodo-phényl)-2-méthoxy-éthanol III-10

$C_9H_{11}IO_2$
M.M.= 278.09 g/mol



Procédure:
L'anhydride trifluoroacétique est ajoutée

lentement à 0°C à une solution du β-méthoxysulfoxyde **II-61** et de 2,4,6-collidine dans l'acétonitrile. Après 30 minutes, une solution saturée de K_2CO_3 (3mL) est ajoutée puis du K_2CO_3 solide jusqu'à obtenir un pH de 7. Un excès de $NaBH_4$ est alors ajouté par portions au milieu réactionnel et celui-ci agité durant 1 heure supplémentaire. La réaction est hydrolysée par addition d'une solution saturée de NH_4Cl et extraite par AcOEt. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Le brut de réaction est purifié par chromatographie sur gel de silice (Et_2O/hexane 2:1).
Rendement = 97% (0.97 g; 3.50 mmol).

Caractéristiques:
Huile incolore
R_f (Et_2O/hexane 2:1) = 0.49
$[\alpha]_D^{20}$ = -97.8 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.29 (1H, Y d'ABXY; J_{AY} = 3.2 Hz, J_{BY} = 9.5 Hz, OH), 3.32 (3H, s, OMe), 3.52 (2H, AB d'ABXY, J_{AB} = 11.7 Hz, J_{AX} = 8.5 Hz, J_{BX} = 3.2 Hz; J_{AY} = 3.2 Hz, J_{BY} = 9.5 Hz, Δυ = 66 Hz, CH_2), 4.59 (1H, X d'ABXY, J_{AX} = 8.5 Hz, J_{BX} = 3.2 Hz, CH(OMe)), 6.97-7.05 (1H, m, H^{Ar}), 7.36-7.40 (2H, m, H^{Ar}), 7.83 (1H, dt, *J* = 7.9, 0.9 Hz, H^{Ar-3}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 57.2 (OMe), 65.8 (CH_2), 87.6 (CH(OMe)), 95.6 (C^{Ar-2}), 127.6 (CH^{Ar-5}), 128.5 (CH^{Ar-6}), 129.8 (CH^{Ar-4}), 139.6 (CH^{Ar-3}), 140.1 (C^{Ar-1}).

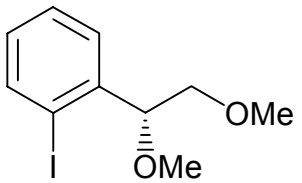
IR (neat):
υ 3445 (OH), 2930, 2347, 1633, 1586, 1563, 1462, 1433, 1354, 1239, 1191, 1117, 1043, 1008, 869, 756.

Analyses élémentaires :

Calculées :	%C=38.87	%H=3.99
Trouvées :	%C=38.86	%H=4.08

(-)-1-(1,2-diméthoxy-éthyl)-2-iodo-benzène III-11

$C_{10}H_{13}IO_2$
M.M.= 292.11 g/mol



Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du (-)-[1*R*,(S)*R*]-2-iodo-1-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-benzène **II-61**.
Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (Et_2O/hexane 2:1).
Quantités utilisées:
¤ alcool **III-10** (150.0 mg, 0.539 mmol, 1 éq.)
¤ NaH (60%) (43.2 mg, 1.079 mmol, 2 éq.)
¤ MeI (0.07 mL, 1.079 mmol, 2 éq.)
¤ DMF (5.0 mL)
Rendement = 51% (80.0 mg; 0.274 mmol).

Caractéristiques:
Huile incolore
R_f (Et_2O/hexane 2:1) = 0.5

$[\alpha]_D^{20}$ = -104.3 (*c* 1; $CHCl_3$)

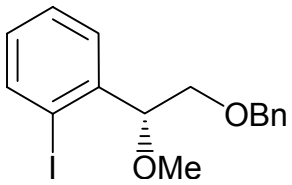
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 3.31 (3H, s, OMe), 3.40-3.46 (5H, m, OMe + CH_2), 4.70 (1H, X d'ABX, *J* = 6.6, 4.1 Hz, CH(OMe)), 7.00 (1H, ddd, *J* = 7.9, 7, 2.1 Hz, H^{Ar-4}), 7.37 (1H, ddd, *J* = 7.7, 7, 1.1 Hz, H^{Ar-5}), 7.42 (1H, dd, *J* = 7.7, 2.1 Hz, H^{Ar-6}), 7.83 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, H^{Ar-3}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 57.3 (OMe), 59.2 (OMe), 75.7 (CH_2), 85.9 (*C*H(OMe)), 98.8 (C^{Ar-2}), 127.8 (CH^{Ar-5}), 128.5 (CH^{Ar-6}), 129.7 (CH^{Ar-4}), 139.5 (CH^{Ar-3}), 140.5 (C^{Ar-1}).

IR (neat):
υ 2927, 1585, 1563, 1462, 1434, 1353, 1197, 1102, 1010, 975, 864, 757.

(+)-(1*R*)-1-iodo-2-(1-méthoxy-2-benzyloxy-éthyl)-benzène III-12

$C_{16}H_{17}IO_2$
M.M.= 368.21 g/mol



Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du (-)-[1*R*,(S)*R*]-2-iodo-1-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-benzène mais avec du BnCl au lieu de MeI **II-61**.
Purification par chromatographie sur gel de silice (Et_2O/hexane 1:4).
Quantités utilisées:
¤ alcool **III-10** (200.0 mg, 0.719 mmol, 1 éq.)
¤ BnCl (0.17 mL, 1.438 mmol, 2 éq.)
¤ NaH (60% dans la paraffine) (57.5 mg, 1.438 mmol, 2 éq.)
¤ DMF (7.0 mL)
Rendement = 99% (264.0 mg; 0.717 mmol).

Caractéristiques:
Huile incolore
R_f (Et_2O/hexane 1:4) = 0.15
$[\alpha]_D^{20}$ = +78.2 (*c* 2; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 3.32 (3H, s, OMe), 4.52 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 10.9 Hz, J_{AX} = 3.2 Hz, J_{BX} = 7.5 Hz, Δυ = 21 Hz, C*H*$_2$OBn), 4.64 (2H, AB, J_{AB} = 12.43 Hz, Δυ = 26 Hz, OC*H*$_2$Ph), 7.73 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 3.2 Hz, J_{BX} = 7.5 Hz, C*H*(OMe)), 6.99 (1H, ddd, *J* = 7.9, 7.2, 2.1 Hz, H^{Ar-4}), 7.24-7.44 (7H, m, H^{Ar}), 7.80 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, H^{Ar-3}).

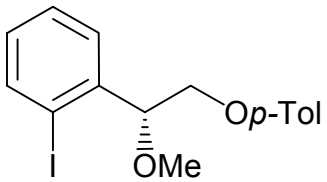
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 57.3 (OMe), 73.2 (*C*H$_2$OBn), 73.3 (O*C*H$_2$Ph), 86.3 (*C*H(OMe)), 98.8 (C^{Ar-2}), 127.5 (CH^{Ar-5}), 127.7 ($CH^{Ar(Bn)}$), 127.9 (CH^{Ar}), 128.3 ($CH^{Ar(Bn)}$), 128.5 (CH^{Ar-6}), 129.6 (CH^{Ar-4}), 138.2 (C^{Ar}), 139.4 (CH^{Ar-3}), 140.6 (C^{Ar}).

IR (neat):

υ 3061, 3029, 2927, 2899, 2356, 1585, 1563, 1496, 1462, 1455, 1434, 1361, 1200, 1101, 1010, 866, 755.

(-)-(1*R*)-2-iodo-1-(1-méthoxy-2-*p*-tolyloxy-éthyl)-benzène III-14

$C_{16}H_{17}IO_2$
M.M.= 368.21 g/mol



Procédure:
A une solution de l'alcool **III-10** (200 mg; 0,72 mmol; 1 éq.), de triphénylphosphine (245 mg; 0,93 mmol; 1 éq.) et de *p*-méthylphénol (233 mg; 2,16 mmol; 3 éq.) dans le THF (7 mL) est ajouté le DEAD (0,15 mL; 0,93 mmol; 1,3 éq.) lentement à t.a. Après 4 heures d'agitation, le THF est évaporé. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (Et_2O).
Rendement = 86% (226.8 mg; 0.616 mmol).

Caractéristiques:
Huile incolore
R_f (Et_2O) = 0.55
$[\alpha]_D^{20}$ = -89.2 (*c* 2.1; $CHCl_3$)

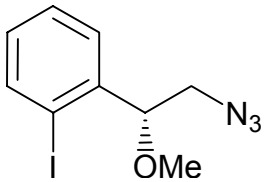
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.27 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.37 (3H, s, OMe), 4.00 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 10.5 Hz, J_{AX} = 3.2 Hz, J_{BX} = 7.7 Hz, Δυ = 25 Hz, CH_2), 4.87 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 3.2 Hz, J_{BX} = 7.7 Hz, C*H*(OMe)), 6.95 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.6 Hz, Δυ = 63 Hz, H^{pTol}), 7.04 (1H, td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, H^{Ar-4}), 7.41 (1H, td, *J* = 7.8, 1.1 Hz, H^{Ar-5}), 7.51 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, H^{Ar-6}), 7.85 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz, H^{Ar-3}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 20.5 (CH_3^{pTol}), 57.4 (OMe), 71.2 (CH_2), 85.4 (*C*H(OMe)), 98.8 (C^{Ar-2}), 114.8 (CH^{pTol}), 128.1 (CH^{Ar-5}), 128.6 (CH^{Ar-6}), 129.8 (CH^{pTol}), 129.9 (CH^{Ar-4}), 130.2 (C^{pTol-4}), 139.6 (CH^{Ar-3}), 140.4 (C^{Ar-1}), 156.6 (C^{pTol-1}).

IR (neat):
υ 3060, 3030, 2984, 2923, 2865, 2825, 1614, 1585, 1515, 1505, 1456, 1291, 1242, 1121, 1037, 1010, 872, 818, 758, 722.

(-)-(1*R*)-1-(2-azido-1-méthoxy-éthyl)-2-iodo-benzène III-15

$C_9H_{10}IN_3O$
M.M.= 303.10 g/mol



Procédure:
Une solution de HN_3 (1M dans le toluène) est préparée en ajoutant lentement à 0°C de l'H_2SO_4 concentré (2,68 mL; 50mmol; 0,5 éq) sur une suspension de NaN_3 (6,5 mg; 100 mmol; 1 éq,) dans 6,5 mL d'eau distillée et 40 mL de toluène sans jamais dépasser 5°C. Après 30 minutes, les phases sont séparées, la phase organique est séchée sur Na_2SO_4 et filtrée. La solution de HN_3 dans le toluène est titrée par dosage acido-basique avec une solution de NaOH 0,1 M.
A une solution de l'alcool **III-10** (400 mg; 44 mmol; 1 éq.), de PPh_3 (453 mg; 1,73 mmol; 1,2 éq.) et de HN_3 (1,02 M dans le toluène) (1,83 mL; 1,87 mmol; 1,3 éq.)) dans le toluène (13 mL) est ajouté lentement le DEAD (0,27 ml; 1,73 mmol; 1,2 éq.) à 0°C et le milieu réactionnel est laissé revenir à t.a

pendant la nuit. La réaction est hydrolysée par une solution saturée de NH_4Cl et extraite par Et_2O. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Le brut de réaction est purifié par une chromatographie sur gel de silice (Et_2O/hexane 1:4).
Rendement = 88% (384.0 mg; 1.267 mmol).

Caractéristiques:
Huile incolore
R_f (Et_2O/hexane 1:2) = 0.5
$[\alpha]_D^{20}$ = -85.0 (*c* 2; $CHCl_3$)

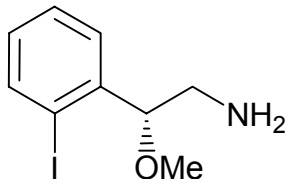
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 3.33 (2H, d, *J* = 5.6 Hz, CH_2), 3.36 (3H, s, OMe), 4.68 (1H, t, *J* = 5.6 Hz, CH), 7.05 (1H, ddd, *J* = 7.8, 6.9, 2.2 Hz, H^{Ar-4}), 7.43 (1H, tdd, *J* = 7.8, 1.2, 0.5 Hz, H^{Ar-5}), 7.47 (1H, dd, *J* = 7.8, 2.2 Hz, H^{Ar-6}), 7.85 (1H, ddd, *J* = 7.8, 1.2, 0.4 Hz, H^{Ar-3}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 55.1 (OMe), 57.3 (CH_2), 86.2 (CH), 98.3 (C^{Ar-2}), 127.6 (CH^{Ar-5}), 128.7 (CH^{Ar-6}), 130.0 (CH^{Ar-4}), 139.7 (CH^{Ar-3}), 140.3 (C^{Ar-1}).

IR (neat):
υ 2987, 2929, 2827, 2102 (N_3), 1584, 1563, 1461, 1434, 1306, 1276, 1246, 1117, 1106, 1010, 756.

(-)-(1*R*)-1-(2-amino-1-méthoxy-éthyl)-2-iodo-benzène III-16

$C_9H_{12}INO$
M.M.= 277.10 g/mol



Procédure:
A l'azide **III-15** (370 mg; 1,22 mmol; 1 éq.) dans le méthanol (6,1 mL) sont ajoutés successivement le 1,3-propanedithiol (0,62 mL; 6,1 mmol; 5 éq.) puis la triéthylamine (0,85 mL; 6,1 mmol; 5 éq.) et le milieu est agité à t.a. pendant la nuit. Le milieu réactionnel est évaporé et le brut réactionnel purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/MeOH 9:1).
Rendement = 78% (264.0 mg; 0.953 mmol).

Caractéristiques:
Huile incolore
R_f (AcOEt) = 0.07
$[\alpha]_D^{20}$ = -89.5 (*c* 2; $CHCl_3$)

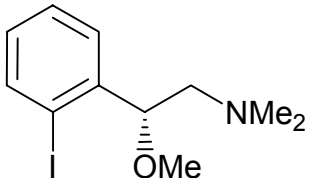
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 1.56 (2H, s, NH_2), 2.82 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.6 Hz, J_{AX} = 3.4 Hz, J_{BX} = 7.7 Hz, Δυ = 41 Hz, CH_2), 3.28 (3H, s, OMe), 4.39 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 3.4 Hz, J_{BX} = 7.7 Hz, CH), 6.94-7.03 (1H, m, H^{Ar}), 7.34-7.38 (2H, m, H^{Ar}), 7.81 (1H, d large, *J* = 7.6 Hz, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 47.6 (CH_2), 57.2 (OMe), 88.7 (CH), 98.7 (C^{Ar-2}), 127.4 (CH^{Ar}), 128.5 (CH^{Ar}), 129.4 (CH^{Ar}), 139.5 (CH^{Ar}), 141.8 (C^{Ar-1}).

IR (neat):
υ 3376 (NH_2), 3303, 3061, 2930, 1580, 1559, 1459, 1433, 1350, 1222, 1152, 1113, 1099, 1079, 1009, 847.

(-)-(2*R*)-[2-(2-iodo-phényl)-2-méthoxy-éthyl]-diméthyl-amine III-17

$C_{11}H_{16}INO$
M.M.= 305.15 g/mol



Procédure:
Le formaldéhyde (0.17 mL, 4.330 mmol, 8 éq.) puis l'acide formique (37% aq. v/v) (48.8 mg, 1.624 mmol, 3 éq.) sont ajoutés sur l'amine **III-17** (150.0 mg, 0.541 mmol, 1 éq.) et le milieu réactionnel est porté à 70-80°C pendant 16 heures. La réaction est acidifiée par HCl 10% et agitée durant 10 minutes. Le milieu est ensuite dilué par H_2O, extrait par le CH_2Cl_2 et la phase organique est lavée par $NaHCO_3$ sat., séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/MeOH 9:1)
Rendement = 79% (130.0 mg; 0.426 mmol).

Caractéristiques:
Huile incolore
R_f (AcOEt/MeOH 95:5) = 0.11
$[\alpha]_D^{20}$ = -134.2 (*c* 1; $CHCl_3$)

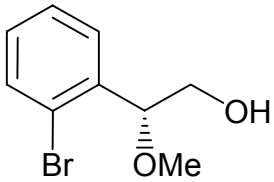
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.40 (6H, s, NMe_2), 2.43 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.5 Hz, J_{AX} = 9.8 Hz, J_{BX} = 2.5 Hz, Δυ = 75 Hz, CH_2), 3.25 (3H, s, OMe), 4.62 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 9.8 Hz, J_{BX} = 2.5 Hz, CH), 6.98 (1H, ddd, *J* = 7.8, 7, 2.1 Hz, H^{Ar}), 7.36 (1H, tdd, *J* = 7.0, 1.3, 0.4 Hz, H^{Ar}), 7.42 (1H, dd, *J* = 7.8, 2.1 Hz, H^{Ar}), 7.80 (1H, ddd, *J* = 7.8, 1.3, 0.4 Hz, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 45.7 (NMe_2), 57.0 (OMe), 64.9 (CH_2), 84.5 (CH), 98.6 (C^{Ar-2}), 127.4 (CH^{Ar}), 128.6 (CH^{Ar}), 129.4 (CH^{Ar}), 139.4 (CH^{Ar}), 142.3 (C^{Ar-1}).

IR (neat):
υ 2936, 2820, 1682, 1585, 1563, 1462, 1433, 1354, 1268, 1152, 1114, 1104, 1030, 1008, 851.

(-)-(2*R*)-2-(2-bromo-phényl)-2-méthoxy-éthanol III-19

$C_9H_{11}BrO_2$
M.M.= 231.09 g/mol



Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du (-)-(2*R*)-2-(2-iodo-phényl)-2-méthoxy-éthanol **III-10**
Purification par chromatographie sur gel de silice (Et_2O/hexane 4:1).
Quantités utilisées:

¤ β-méthoxysulfoxyde **II-62** (800.0 mg, 2.264 mmol, 1 éq.)
¤ TFAA (0.66 mL, 4.755 mmol, 2.1 éq.)
¤ *sym*-collidine (0.63 mL, 4.755 mmol, 2.1 éq.)
¤ $NaBH_4$ (256.9 mg, 6.793 mmol, 3 éq.)
¤ acétonitrile (25.0 mL)
Rendement = 89% (466.0 mg; 2.017 mmol).

Caractéristiques:
Huile incolore
R_f (Et_2O) = 0.54
$[\alpha]_D^{20}$ = -116.8 (*c* 2.05; $CHCl_3$)

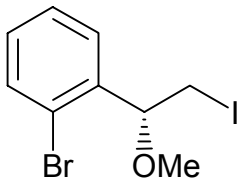
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.29 (1H, X d'ABXY, J_{AX} = 3 Hz, J_{BX} = 9.4 Hz, OH), 3.34 (3H, s, OMe), 3.65 (2H, AB d'ABXY, J_{AB} = 11.5 Hz, J_{AX} = 3 Hz, J_{BX} = 9.4 Hz; J_{AY} = 8.1 Hz, J_{BY} = 3.2 Hz, Δυ = 65 Hz, CH_2), 4.76 (1H, Y d'ABXY; J_{AY} = 8.1 Hz, J_{BY} = 3.2 Hz, CH(OMe)), 7.16 (1H, ddd, *J* = 7.9, 7.7, 1.9 Hz, H^{Ar-4}), 7.34 (1H, td, *J* = 7.7, 1.1 Hz, H^{Ar-5}), 7.43 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.9 Hz, H^{Ar-6}), 7.54 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, H^{Ar-3}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 57.3 (OMe), 65.8 (CH_2), 83.2 (CH), 123.2 (C^{Ar-2}), 127.7 (CH^{Ar-5}), 127.9 (CH^{Ar-4}), 129.4 (CH^{Ar-6}), 132.9 (CH^{Ar-3}), 137.3 (C^{Ar-1}).

IR (neat):
υ 3444 (OH), 2631, 1591, 1568, 1468, 1435, 1355, 1421, 1189, 1110, 1066, 1046, 1018, 860, 756.

(-)-(1*R*)-1-(2-bromo-phényl)-2-iodo-1-méthoxy-éthyl III-20

$C_9H_{10}BrIO$
M.M.= 340.98 g/mol



Procédure:
A une solution de l'hydroxyle **III-19** (465 mg; 2,01 mmol; 1éq.), d'imidazole (178,1 mg; 2,62 mmol; 1,3 éq.) et de PPh_2Cl (0,47 mL; 2,62 mmol; 1,3 éq.) dans le toluène (30 mL) est ajouté l'iode (664 mg; 2,62 mmol; 1,3 éq.) par portions. Après 10 minutes, la réaction est hydrolysée par addition d'une solution de NH_4Cl saturée et agitée vigoureusement pendant 10 minutes. De l'iode est ensuite ajouté au milieu jusqu'à obtention d'une couleur persistante dans la phase organique. Les phases sont séparées et la phase organique lavée par une solution 1M de $Na_2S_2O_3$, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Le brut de réaction est purifié par chromatographie sur gel de silice (hexane).
Rendement = 55% (380.0 mg; 1.114 mmol).

Caractéristiques:
Huile incolore
R_f (hexane) = 0.37
$[\alpha]_D^{20}$ = -57.0 (*c* 2.3; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 3.35 (3H, s, OMe), 3.35 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 10.6 Hz, J_{AX} = 3.4 Hz, J_{BX} = 8.5 Hz; Δυ = 82 Hz, CH_2), 4.65 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 3.4 Hz, J_{BX} = 8.5 Hz, CH(OMe)), 7.19 (1H, td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, H^{Ar-4}),

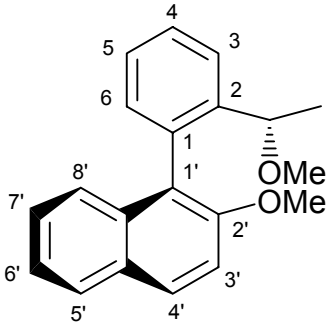
7.36 (1H, td, J = 7.7, 1.2 Hz, H^{Ar-5}), 7.47 (1H, dd, J = 7.7, 1.7 Hz, H^{Ar-6}), 7.55 (1H, dd, J = 7.7, 1.2 Hz, H^{Ar-3}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 8.8 (OMe), 57.6 (CH_2), 81.8 (CH), 123.1 (C^{Ar-2}), 127.4 (CH^{Ar-5}), 127.9 (CH^{Ar-4}), 129.7 (CH^{Ar-6}), 133.0 (CH^{Ar-3}), 138.9 (C^{Ar-1}).

IR (neat):
υ 3062, 2987, 2930, 2825, 1589, 1567, 1463, 1435, 1407, 1222, 1177, 1117, 1027, 958, 755.

(±)-(a*R*,1*R*)-2'-méthoxy-1'-[2-(1-méthoxy-éthyl)-phényl]-naphthalène III-21

$C_{20}H_{20}O_2$
M.M.= 292.37 g/mol



Procédure N°1:
Procédure identique à celle utilisée lors de la formation du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26.**
Purification par chromatogtraphie sur gel de silice (Et_2O/hexane 1:4).
Quantités utilisées:
¤ (±)-1-iodophényl-2-(1-méthoxyéthane) **III-5** (100.0 mg, 0.382 mmol, 1 éq.)
¤ acide boronique **I-33** (154.1 mg, 0.763 mmol, 2 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (8.6 mg, 0.038 mmol, 10 mol%)
¤ dppf (31.7 mg, 0.057 mmol, 15 mol%)
¤ CsF (231.8 mg, 1.526 mmol, 4 éq.)
¤ dioxanne (12.0 mL)
Rendement = 77% (85.9 mg; 0.294 mmol).
r.d. : 60/40

Procédure N°2
Le nickel de Raney est préalablement activé par lavage à l'eau suivi par un lavage à l'Et_2O. Une pointe de spatule est ajoutée au sulfoxyde **II-88** (73 mg; mmol; 1 éq.) en solution dans le méthanol (2 mL). La réaction est agitée à t.a. pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est filtré sur célite et celle-ci lavée par Et_2O. Le brut réactionnel est purifié par filtration sur gel de silice (Et_2O/hexane 1:4).
Rendement = 81% (40.0 mg; 0.137 mmol).
r.d. >98/2

Caractéristiques:
Aiguilles blanches
P.f.= 102-104°C
R_f (Et_2O/hexane 1:4) = 0.24

RMN ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 1.32 (3H, d, J = 6.4 Hz, CH_3), 2.96 (3H, s, OMe), 3.84 (3H, s, OMe^{Ar}), 3.93 (1H, q, J = 6.4 Hz, C*H*(OMe)Me), 7.18 (1H, dd, J = 7.5, 1.8 Hz, H^{Ar}), 7,29-7,35 (3H, m, H^{Ar}), 7.38 (1H, d, J = 9.0 Hz, H^{Ar}), 7.40 (1H, td, J = 7.5, 1.5 Hz, H^{Ar}), 7.52 (1H, td, J = 7.9, 1.3 Hz, H^{Ar}), 7.69 (1H, dd, J = 7.9, 1.3 Hz, H^{Ar}), 7,83-7,87 (1H, m, H^{Ar}), 7.93 (1H, d, J = 9.0 Hz, H^{Ar}).

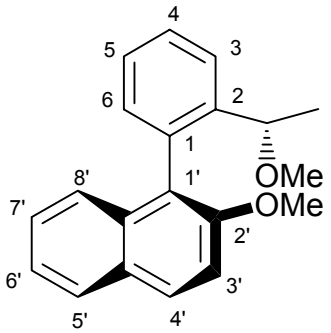
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 23.2 (CH_3), 56.0 (OMe), 56.3 (OMe^{Ar}), 76.6 (*C*H(OMe)Me), 112.9 (CH^{Ar}), 123.0 (C^{Ar}), 123.5 (CH^{Ar}), 125.1 (CH^{Ar}), 125.3 (CH^{Ar}), 126.3 (CH^{Ar}), 127.1 (CH^{Ar}), 127.8 (CH^{Ar}), 128.2 (CH^{Ar}), 128.8 (C^{Ar}), 129.3 (CH^{Ar}), 130.9 (CH^{Ar}), 133.5 (C^{Ar}), 135.0 (C^{Ar}), 143.2 (C^{Ar-2}), 154.2 ($C^{Ar-2'}$).

Analyses élémentaires :

Calculées :	%C=82.16	%H=6.89
Trouvées :	%C=82.22	%H=6.53

(±)-(a*S*,1*R*)-2'-méthoxy-1'-[2-(1-méthoxy-éthyl)-phényl]-naphthalène III-21

$C_{20}H_{20}O_2$
M.M.= 292.37 g/mol



Procédure:
Procédure identique à la procédure N°2 utilisée lors de la formation du (±)-(a*R*,1*R*)-2'-méthoxy-1'-[2-(1-méthoxy-éthyl)-phényl]-naphthalène **III-21**
Purification du brut réactionnelle par chromatographie sur gel de silice (Et_2O/hexane 1:4).
Quantités utilisées:
¤ iodure aromatique **III-33** (20.0 mg, 0.046 mmol, 1 éq.)
¤ Nickel de Raney (une pointe de spatule)
¤ MeOH (1 mL)
Rendement = 74% (10.0 mg; 0.034 mmol).

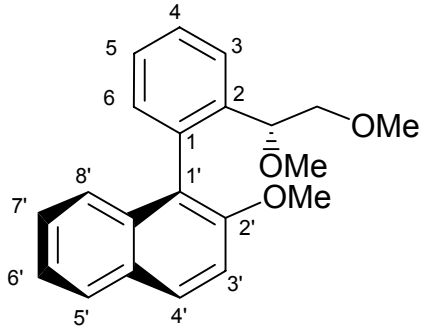
Caractéristiques:
Solide jaune
P.f.= 128-131°C
R_f (Et_2O/hexane 1:4) = 0.22

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 1.06 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, CH_3), 3.23 (3H, s, OMe), 3.84 (3H, s, OMe^{Ar}), 4.08 (1H, q, *J* = 6.4 Hz, C*H*(OMe)Me), 7.16 (1H, dd, *J* = 7.5, 0.9 Hz, H^{Ar}), 7,19-7,25 (1H, m, H^{Ar}), 7,28-7,35 (2H, m, H^{Ar}), 7.37 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, H^{Ar}), 7.39 (1H, td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, H^{Ar}), 7.51 (1H, td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, H^{Ar}), 7.68 (1H, d large, *J* = 7.5 Hz, H^{Ar}), 7,81-7,87 (1H, m, H^{Ar}), 7.92 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 23.8 (CH_3), 55.9 (OMe), 56.3 (OMe^{Ar}), 76.1 (*C*H(OMe)Me), 112.8 (CH^{Ar}), 123.0 (C^{Ar}), 123.5 (CH^{Ar}), 125.1 (CH^{Ar}), 125.1 (CH^{Ar}), 126.3 (CH^{Ar}), 127.0 (CH^{Ar}), 127.8 (CH^{Ar}), 128.1 (CH^{Ar}), 128.9 (C^{Ar}), 129.3 (CH^{Ar}), 130.8 (CH^{Ar}), 134.1 (C^{Ar}), 135.1 (C^{Ar}), 143.5 (C^{Ar-2}), 152.9 ($C^{Ar-2'}$).

(-)-(a*R*,1*R*)-1'-[2-(1,2-diméthoxy-éthyl)-phényl]-2'-méthoxy-naphthalène III-22

$C_{21}H_{22}O_3$
M.M.= 322.40 g/mol



Procédure N°1:
Procédure identique à celle utilisée lors de la formation du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
Purification par chromatographie sur gel de silice (Et_2O/hexane 1:1).
Quantités utilisées:
¤ iodure aromatique **III-11** (100.0 mg, 0.342 mmol, 1 éq.)
¤ acide boronique **I-33** (138.3 mg, 0.685 mmol, 2 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (7.7 mg, 0.034 mmol, 10 mol%)
¤ dppf (28.5 mg, 0.051 mmol, 15 mol%)
¤ CsF (208.0 mg, 1.369 mmol, 4 éq.)
¤ dioxanne (10.0 mL)
Rendement = 91% (99.7 mg; 0.309 mmol).
r.d. : 70/30

Procédure N°2:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du (-)-[1*R*,(S)*R*]-2-iodo-1-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-benzène **II-61**.
Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (Et_2O/ hexane 1:1).
Quantités utilisées:
¤ alcool **III-26** (64.0 mg, 0.208 mmol, 1 éq.)
¤ NaH (60%) (10.0 mg, 0.249 mmol, 1.2 éq.)
¤ MeI (58.9 mg, 0.415 mmol, 2 éq.)
¤ DMF (2.0 mL)
Rendement = 91% (61.0 mg; 0.189 mmol).
r.d. >98/2

Caractéristiques:
Solide blanc
P.f.= 77-79°C
R_f (Et_2O/hexane 1:1) = 0.25
$[\alpha]_D^{20}$ = -155.5 (*c* 1; $CHCl_3$)

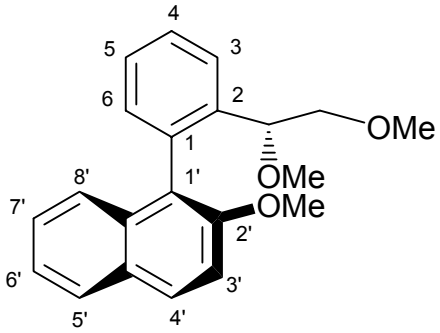
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.87 (3H, s, OMe), 3.15 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 10.7 Hz, J_{AX} = 8.5 Hz, J_{BX} = 2.5 Hz, Δυ = 119 Hz, CH_2), 3.34 (3H, s, OMe), 3.87 (3H, s, OMe), 4.26 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 8.5 Hz, J_{BX} = 2.5 Hz, CH), 7.21-7.24 (2H, m, H^{Ar}), 7.32-7.37 (2H, m, H^{Ar}), 7.39 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, H^{Ar}), 7.45 (1H, td, *J* = 7.3, 1.5 Hz, H^{Ar}), 7.52 (1H, td, *J* = 7.7, 1.5 Hz, H^{Ar}), 7.68 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, H^{Ar}), 7.83-7.87 (1H, m, H^{Ar}), 7.94 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 55.8 (OMe), 56.8 (OMe), 58.4 (OMe), 76.6 (CH_2), 79.3 (CH), 112.6 (CH^{Ar}), 122.3 (C^{Ar}), 123.4 (CH^{Ar}), 124.8 (CH^{Ar}), 126.4 (CH^{Ar}), 126.4 (CH^{Ar}), 127.6 (CH^{Ar}), 127.8 (CH^{Ar}), 127.9 (CH^{Ar}), 129.0 (C^{Ar}), 129.5 (CH^{Ar}), 131.1 (CH^{Ar}), 134.1 (C^{Ar}), 135.8 (C^{Ar}), 138.4 (C^{Ar}), 152.7 (C^{Ar}).

IR (neat):
υ 2966, 2925, 2907, 2828, 1619, 1593, 1507, 1463, 1444, 1332, 1266, 1253, 1125, 1094, 1068, 976, 907, 864, 808, 774, 753.

(-)-(a*S*,1*R*)-1'-[2-(1,2-diméthoxy-éthyl)-phényl]-2'-méthoxy-naphthalène III-22

$C_{21}H_{22}O_3$
M.M.= 322.40 g/mol



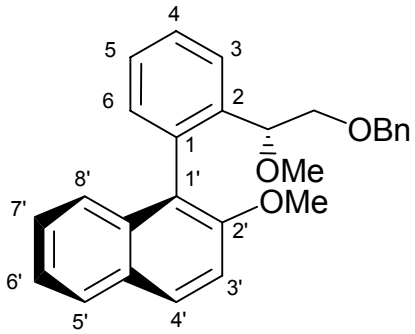
Caractéristiques:
Pâte jaune
R_f (Et_2O/hexane 1:1) = 0.25

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 3.07 (3H, s, OMe), 3.22 (3H, s, OMe), 3.50 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 10.9 Hz, J_{AX} = 8.7 Hz, J_{BX} = 2.3 Hz, Δυ = 42 Hz, CH_2), 3.87 (3H, s, OMe), 4.09 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 8.7 Hz, J_{BX} = 2.3 Hz, CH), 7.22-7.54 (7H, m, H^{Ar}), 7.66-7.71 (1H, m, H^{Ar}), 7.83-7.88 (1H, m, H^{Ar}), 7.94 (1H, d, J = 9.0 Hz, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 55.8 (OMe), 56.7 (OMe), 58.7 (OMe), 76.7 (CH_2), 79.5 (CH), 112.8 (CH^{Ar}), 122.4 (C^{Ar}), 123.5 (CH^{Ar}), 124.7 (CH^{Ar}), 126.3 (CH^{Ar}), 126.4 (CH^{Ar}), 127.7 (CH^{Ar}), 127.9 (CH^{Ar}), 127.9 (CH^{Ar}), 128.8 (C^{Ar}), 129.6 (CH^{Ar}), 131.1 (CH^{Ar}), 135.8 (C^{Ar}), 135.8 (C^{Ar}), 138.1 (C^{Ar}), 154.1 (C^{Ar}).

(-)-(a*R*,1*R*)-1'-[2-(2-benzyloxy-1-méthoxy-éthyl)-phényl]-2'-méthoxy-naphthalène III-23

$C_{27}H_{26}O_3$
M.M.= 398.49 g/mol



Procédure:
Procédure identique à celle utilisée lors de la formation du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
Purification par chromatographie sur gel de silice (Et_2O/hexane 1:2).
Quantités utilisées:
¤ iodure aromatique **III-12** (200.0 mg, 0.543 mmol, 1 éq.)
¤ acide boronique **I-33** (219.4 mg, 1.086 mmol, 2 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (12.2 mg, 0.054 mmol, 10 mol%)
¤ dppf (45.2 mg, 0.081 mmol, 15 mol%)
¤ CsF (330.0 mg, 2.173 mmol, 4 éq.)
¤ dioxanne (16.0 mL)
Rendement = 94% (196.2 mg; 0.510 mmol).
r.d. : 70/30

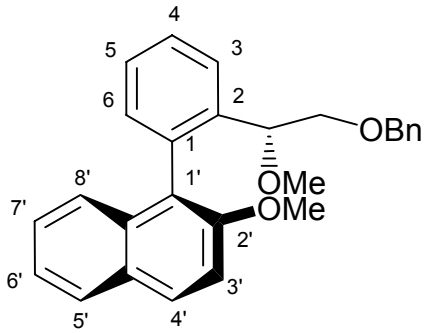
Caractéristiques:
Huile orangée
R_f (Et_2O/hexane 1:2) = 0.13
$[\alpha]_D^{20}$ = -101.4 (*c* 1.04; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 3.16 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 11.1 Hz, J_{AX} = 8.5 Hz, J_{BX} = 2.4 Hz, Δυ = 94 Hz, CH_2), 3.33 (3H, s, OMe), 3.85 (3H, s, OMe^{Ar}),4.05 (2H, s, OCH_2Ph), 4.28 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 8.5 Hz, J_{BX} = 2.4 Hz, CH), 6.88 (2H, m, H^{Ar}), 7,09-7,24 (6H, m, H^{Ar}), 7.34 (1H, ddd, J = 8.2, 6.8, 1.3 Hz, H^{Ar}), 7.38 (1H, d, J = 9.0 Hz, H^{Ar}), 7.43 (1H, td, J = 7.3, 1.5 Hz, H^{Ar}), 7.49 (1H, td, J = 7.3, 1.5 Hz, H^{Ar}), 7.68 (1H, d large, J = 7.7 Hz, H^{Ar}), 7.85 (1H, d, J = 8.2 Hz, H^{Ar}), 7.95 (1H, d, J = 9.0 Hz, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 55.8 (OCH_3), 56.8 (OCH_3^{Ar}), 72.6 (CH_2), 74.3 (CH_2), 79.7 (*C*H(OMe)), 112.6 ($CH^{Ar-3'}$), 122.4 (C^{Ar}), 123.5 (CH^{Ar-4}), 124.8 (CH^{Ar-3}), 126.3 ($CH^{Ar-5'}$), 126.5 (CH^{Ar-6}), 127.1 ($CH^{Ar-7'}$), 127.2 ($CH^{Ar(Bn)}$), 127.6 ($CH^{Ar-6'}$), 127.8 (CH^{Ar-5}), 127.9 ($CH^{Ar-4'}$), 128.0 ($CH^{Ar(Bn)}$), 129.0 (C^{Ar-2}), 129.5 ($CH^{Ar-8'}$), 131.1 ($CH^{Ar(Bn)}$), 134.0 ($C^{Ar-1'}$), 135.8 ($C^{Ar(Bn)}$), 138.1 (C^{Ar-1}), 138.6 (C^{Ar}), 152.7 ($C^{Ar-2'}$).

IR (neat):
υ 3061, 3028, 2930, 2859, 1621, 1594, 1506, 1463, 1455, 1362, 1333, 1258, 1120, 1066, 1021, 965, 908, 867, 810, 764, 733, 968, 625.

(+)-(a*S*,1*R*)-1'-[2-(2-benzyloxy-1-méthoxy-éthyl)-phényl]-2'-méthoxy-naphthalène III-23



$C_{27}H_{26}O_3$
M.M.= 398.49 g/mol

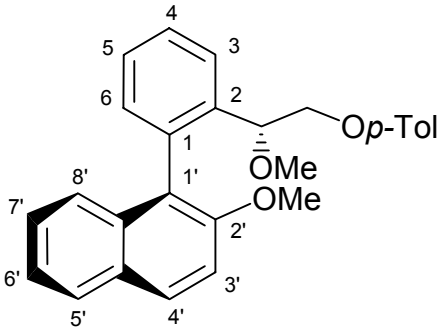
Caractéristiques:
Huile orangée
R_f (Et_2O/hexane 1:2) = 0.29
$[\alpha]_D^{20}$ = +79.0 (*c* 2.02; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 3.07 (3H, s, OMe), 3.53 (3H, s, OMe), 3,48-3,60 (2H, AB d'ABX (m), CH_2), 4.09 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 8.1 Hz, J_{BX} = 2.8 Hz, CH), 4.40 (2H, AB, J_{AB} = 12.6 Hz, Δυ = 66 Hz, OCH_2Ph), 7,14-7,4 (10H, m, H^{Ar}), 7.42 (1H, td, J = 7.3, 1.3 Hz, H^{Ar}), 7.49 (1H, td, J = 7.7, 1.5 Hz, H^{Ar}), 7.67 (1H, dd large, J = 7.7, 0.9 Hz, H^{Ar}), 7,83-7,89 (1H, m, H^{Ar}), 7.93 (1H, d, J = 9.0 Hz, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 55.5 (OCH_3^{Ar}), 56.8 (OCH_3^{Ar}), 72.9 (CH_2), 74.2 (CH_2), 79.8 (*C*H(OMe)), 112.9 ($CH^{Ar-3'}$), 122.3 (C^{Ar}), 123.6 (CH^{Ar-4}), 124.8 (CH^{Ar-3}), 126.4 ($CH^{Ar-5'}$), 126.4 (CH^{Ar-6}), 127.3 ($CH^{Ar-7'}$), 127.5 ($CH^{Ar(Bn)}$ x2), 127.7 ($CH^{Ar-6'}$), 127.9 (CH^{Ar-5}), 127.9 ($CH^{Ar-4'}$), 128.2 ($CH^{Ar(Bn)}$ x2), 128.8 (C^{Ar-2}), 129.4 ($CH^{Ar-8'}$), 131.1 ($CH^{Ar(Bn)}$), 133.3 ($C^{Ar-1'}$), 135.9 ($C^{Ar(Bn)}$), 138.2 (C^{Ar-1}), 138.5 (C^{Ar}), 154.0 ($C^{Ar-2'}$).

IR (neat):
υ 3060, 3028, 2932, 2855, 1621, 1593, 1509, 1463, 1454, 1382, 1363, 1332, 1257, 1200, 1147, 1125, 1091, 1073, 1021, 908, 809, 763, 750.

(-)-(a*R*,1*R*)-2'-méthoxy-1'-[2-(1-méthoxy-2-*p*-tolyloxy-éthyl)-phényl]-naphthalène III-24



$C_{27}H_{26}O_3$
M.M.= 398.49 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée lors de la formation du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
Purification par chromatographie sur gel de silice (Et_2O/hexane 1:2).
Quantités utilisées:
¤ iodure aromatique (100.0 mg, 0.272 mmol, 1 éq.)
¤ acide boronique **I-33** (109.7 mg, 0.543 mmol, 2 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (6.1 mg, 0.027 mmol, 10 mol%)
¤ dppf (22.6 mg, 0.041 mmol, 15 mol%)
¤ CsF (165.0 mg, 1.086 mmol, 4 éq.)
¤ dioxanne (8.0 mL)
Rendement = 79% (85.0 mg; 0.213 mmol).
r.d. : 65/35

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la synthèse du composé (-)-(1*R*)-2-iodo-1-(1-méthoxy-2-*p*-tolyloxy-éthyl)-benzène **III-14.**
Purification chromatographie sur gel de silice (Et_2O/hexane 1:2).
Quantités utilisées:
¤ alcool **III-26** (50.0 mg, 0.162 mmol, 1 éq.)
¤ DEAD (0.03 mL, 0.211 mmol, 1.3 éq.)
¤ PPh_3 (55.3 mg, 0.211 mmol, 1.3 éq.)
¤ *p*-méthylphénol (52.6 mg, 0.486 mmol, 3 éq.)
¤ THF (1.8 mL)
Rendement = 90% (58.0 mg; 0.146 mmol).
r.d. >98/2

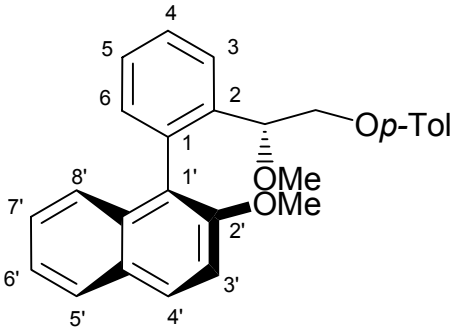
Caractéristiques:
Pâte incolore
R_f (Et_2O/hexane 1:2) = 0.29
$[\alpha]_D^{20}$ = -147.6 (*c* 1.94; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.18 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.33 (3H, s, OMe), 3.74 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 11.5 Hz, J_{AX} = 9 Hz, J_{BX} = 2.7 Hz, Δυ = 74 Hz, CH_2), 3.84 (3H, s, OMe), 4.43 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 9 Hz, J_{BX} = 2.7 Hz, C*H*(OMe)), 6.38 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.7 Hz, Δυ = 200 Hz, H^{pTol}), 7.23 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, H^{Ar}), 7,26-7,38 (3H, m, H^{Ar}), 7.37 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, H^{Ar}), 7.47 (1H, td, *J* = 7.5, 1.7 Hz, H^{Ar}), 7.54 (1H, td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, H^{Ar}), 7.76 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, H^{Ar}), 7,86-7,91 (1H, m, H^{Ar}), 7.98 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 20.3 (CH_3^{pTol}), 55.9 (OMe), 56.9 (OMe), 71.8 (CH_2), 78.4 (*C*H(OMe)), 112.8 (CH^{Ar}), 114.4 (CH^{pTol}), 122.3 (C^{Ar}), 123.8 (CH^{Ar}), 124.7 (CH^{Ar}), 126.5 (CH^{Ar}), 126.8 (CH^{Ar}), 127.9 (CH^{Ar}), 128.0 (CH^{Ar}), 128.0

(CH^{Ar}), 129.2 (C^{Ar}), 129.5 (CH^{pTol}), 129.5 (C^{Ar}), 129.7 (CH^{Ar}), 131.2 (CH^{Ar}), 134.2 (C^{Ar}), 135.9 (C^{Ar}), 138.3 (C^{Ar}), 152.8 (C^{Ar}), 156.0 (C^{Ar}).

(-)-[a*S*,1*R*]-2'-méthoxy-1'-[2-(1-méthoxy-2-*p*-tolyloxy-éthyl)-phényl]-naphthalène III-24



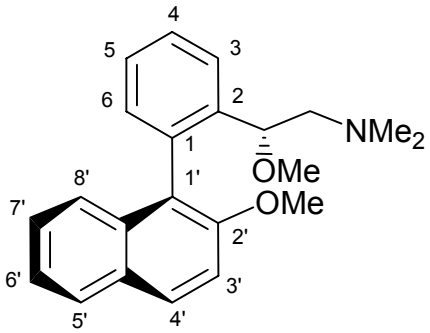
$C_{27}H_{26}O_3$
M.M.= 398.49 g/mol

Caractéristiques:
Pâte incolore
R_f (Et_2O/hexane 1:2) = 0.31
$[\alpha]_D^{20}$ = -209.4 (*c* 1.11; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.25 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.09 (3H, s, OMe), 3.75 (3H, s, OMe), 4,01-4,04 (2H, AB d'ABX (m), CH_2), 4.25 (1H, dd, *J* = 6.0, 5.1 Hz, C*H*(OMe)), 6.77 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.7 Hz, Δυ = 110 Hz, H^{pTol}), 6.23 (1H, dd, *J* = 7.4, 1.3 Hz, H^{Ar}), 6,26-7,37 (4H, m, H^{Ar}), 7.46 (1H, td, *J* = 7.4, 1.5 Hz, H^{Ar}), 7.54 (1H, td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, H^{Ar}), 7.73 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, H^{Ar}), 7,84-7,88 (1H, m, H^{Ar}), 7.94 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 20.4 (CH_3^{pTol}), 56.0 (OMe), 56.9 (OMe), 72.2 (CH_2), 79.0 (*C*H(OMe)), 112.9 (CH^{Ar}), 114.5 (CH^{pTol}), 122.4 (C^{Ar}), 123.7 (CH^{Ar}), 124.8 (CH^{Ar}), 126.5 (CH^{Ar}), 126.6 (CH^{Ar}), 128.0 (CH^{Ar} x2), 128.1 (CH^{Ar}), 128.9 (C^{Ar}), 129.6 (CH^{pTol}), 129.7 (C^{Ar}), 129.7 (CH^{Ar}), 131.3 (CH^{Ar}), 133.4 (C^{Ar}), 135.9 (C^{Ar}), 138.0 (C^{Ar}), 154.2 (C^{Ar}), 156.7 (C^{Ar}).

(a*R*,2*R*)-{2-méthoxy-2-[2-(2'-méthoxy-naphthalèn-1'-yl)-phényl]-éthyl}-diméthyl-amine III-25



$C_{22}H_{25}NO_2$
M.M.= 335.44 g/mol

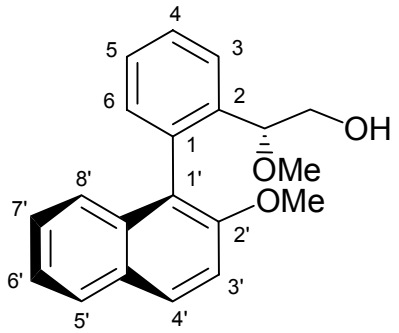
Procédure:
Procédure identique à celle utilisée lors de la formation du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
Purification du brut réactionnel par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/MeOH 9:1).
Quantités utilisées:
¤ iodure aromatique **III-17** (100.0 mg, 0.328 mmol, 1 éq.)
¤ acide boronique **I-33** (132.4 mg, 0.655 mmol, 2 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (7.4 mg, 0.033 mmol, 10 mol%)
¤ dppf (27.3 mg, 0.049 mmol, 15 mol%)
¤ CsF (199.1 mg, 1.311 mmol, 4 éq.)
¤ dioxanne (10.0 mL)
Rendement = 73% (80.0 mg; 0.238 mmol).
r.d. >95/5

Caractéristiques:
Solide noir
R_f (AcOEt/MeOH 9:1) = 0.13

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 1.68 (6H, s, NMe_2), 1.87 (1H, B d'ABX (d large), J = 13.2 Hz, CH_2), 2.56 (1H, A d'ABX (ddd), J = 13.2, 9.7, 2.6 Hz, CH_2), 3.29 (3H, s, OMe), 3.87 (3H, s, OMe), 4.19 (1H, X d'ABX (d large), J_{AX} = 9.7 Hz, CH), 7.19-7.52 (7H, m, H^{Ar}), 7.63 (1H, d, J = 7.3 Hz, H^{Ar}), 7.81 (1H, m, H^{Ar}), 7.92 (1H, d, J = 9.2 Hz, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 44.7 (NMe_2), 56.0 (OMe), 56.7 (OMe), 65.4 (CH_2), 77.6 (CH), 112.7 (CH^{Ar}), 122.2 (C^{Ar}), 123.6 (CH^{Ar}), 124.9 (CH^{Ar}), 125.5 (CH^{Ar}), 126.5 (CH^{Ar}), 127.9 (CH^{Ar}), 128.0 (CH^{Ar}), 129.0 (C^{Ar}), 129.6 (CH^{Ar}), 131.0 (CH^{Ar}), 133.9 (C^{Ar}), 135.4 (C^{Ar}), 139.4 (CH^{Ar}), 139.7 (C^{Ar}), 152.8 (C^{Ar}).

(-)-(a*R*,2*R*)-2-méthoxy-2-[2-(2'-méthoxy-naphthalèn-1'-yl)-phényl]-éthanol III-26



$C_{20}H_{20}O_3$
M.M.= 308.37 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée lors de la formation du (-)-2(*R*)-2-(2-iodo-phényl)-2-méthoxy-éthanol **III-10**.
Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (Et_2O).
Quantités utilisées:
¤ β-méthoxysulfoxyde **II-88** (150.0 mg, 0.348 mmol, 1 éq.)
¤ *sym*-collidine (0.14 mL, 1.045 mmol, 3 éq.)
¤ TFAA (0.24 mL, 1.742 mmol, 5 éq.)
¤ $NaBH_4$ (65.9 mg, 1.742 mmol, 5 éq.)
¤ acétonitrile (3.0 mL)
Rendement = 84% (90.0 mg; 0.292 mmol).
e.d. >98%

Caractéristiques:
Cristaux blancs
P.f.= 126-128°C
R_f (Et_2O) = 0.39
$[\alpha]_D^{20}$ = -132.0 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.06 (1H, Y d'ABXY; J_{AY} = 9.9 Hz, J_{BY} = 2.6 Hz, OH), 3.12 (2H, AB d'ABXY, J_{AB} = 11.6 Hz, J_{AX} = 3.3 Hz, J_{BX} = 9 Hz; J_{AY} = 9.9 Hz, J_{BY7} = 2.6 Hz, Δυ = 83 Hz, CH_2), 3.32 (3H, s, OCH_3), 3.85 (3H, s, OCH_3^{Ar}), 4.13 (1H, X d'ABXY, J_{AX} = 3.3 Hz, J_{BX} = 9 Hz, C*H*(OMe)), 7,12-7,17 (1H, m, $H^{Ar-3'}$), 7.16 (1H, ddd, J = 7.3, 1.6, 0.5 Hz, $H^{Ar-8'}$), 7,27-7,35 (2H, m, $H^{Ar-4;\ 6}$), 7.36 (1H, d, J = 9.1 Hz, $H^{Ar-3'}$), 7.42 (1H, td, J = 7.4 Hz, $H^{Ar-7'}$), 7.49 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz, $H^{Ar-6'}$), 7.61 (1H, dd, J = 7.6, 1.6, $H^{Ar-5'}$), 7.82 (1H, m, H^{Ar-5}), 7.91 (1H, d, J = 9.1 Hz, $H^{Ar-4'}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 55.9 (OCH_3), 56.7 (OCH_3^{Ar}), 66.8 (CH_2), 81.2 (*C*H(OMe)), 112.6 ($CH^{Ar-3'}$), 123.6 (CH^{Ar-4}), 124.7 (CH^{Ar-3}), 126.2 ($CH^{Ar-5'}$), 126.6 (CH^{Ar-6}), 127.8 ($CH^{Ar-7'}$), 127.9 ($CH^{Ar-6'}$), 128.0 (CH^{Ar-5}), 129.1 (C^{Ar}), 129.7 ($CH^{Ar-4'}$), 131.3 ($CH^{Ar-8'}$), 134.2 (C^{Ar-2}), 136.1 ($C^{Ar-1'}$), 138.1 (C^{Ar}), 138.1 (C^{Ar-1}), 152.6 ($C^{Ar-2'}$).

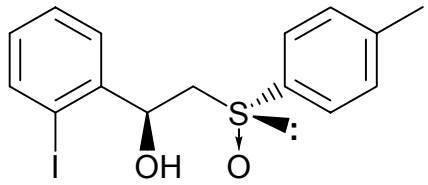
IR (neat):
υ 3447 (OH), 2927, 1618, 1591, 1506, 1459, 1443, 1333, 1256, 1100, 1059, 1043, 1020, 831, 809, 757.

Analyses élémentaires :

Calculées :	%C=77.90	%H=6.54
Trouvées :	%C=77.45	%H=6.50

(+)-[1*S*,(S)*R*]-(2-iodophényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanol III-27

$C_{15}H_{15}IO_2S$
M.M.= 386.25 g/mol



Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du (-)-[1*R*,(S)*R*]-(2-iodophényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanol **II-30** mais sans acide de Lewis
Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexane 1:2).
Quantités utilisées:
¤ β-cétosulfoxyde **II-21** (1.00 g, 2.60 mmol, 1 éq.)
¤ DIBAL (1.1 M dans le toluène) (5.8 mL, 5.21 mmol, 2 éq.)
¤ THF (50.0 mL)
Rendement = 90% (0.90 g; 2.33 mmol).
r.d. >99/1

Caractéristiques:
Solide blanc
P.f.= 127-128°C
R_f (AcOEt/hexane 1:2) = 0.47
$[\alpha]_D^{20}$ = +173.1 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.45 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.00 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.9 Hz, J_{AX} = 1.9 Hz, J_{BX} = 9.8 Hz, Δυ = 126 Hz, CH_2), 5.10 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, OH), 5.33 (1H, X d'ABX (dt large), J_{AX} = 1.9 Hz, J_{BX} = 9.8 Hz, C*H*(OH)), 6.96 (1H, td, *J* = 7.8, 1.8 Hz, H^{Ar-4}), 7.39 (1H, m, H^{Ar-5}), 7.51 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.4 Hz, Δυ = 69 Hz, H^{pTol}), 7.69 (2H, dd large, *J* = 7.8, 1.4 Hz, $H^{Ar-3;6}$).

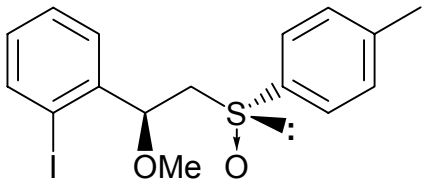
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.5 (CH_3^{pTol}), 57.2 (CH_2), 73.4 (CH(OH)), 95.8 (C^{Ar-2}), 124.7 (CH^{pTol}), 128.1 (CH^{Ar-5}), 128.8 (CH^{Ar-6}), 129.6 (CH^{Ar-4}), 130.2 (CH^{pTol}), 137.9 (C^{pTol-1}), 139.3 (CH^{Ar-3}), 142.0 (C^{pTol-4}), 143.5 (C^{Ar-1}).

IR (neat):
υ 3264 (OH), 1596, 1584, 1563, 1492, 1459, 1436, 1315, 1197, 1110, 1084, 1068, 1028, 1009, 808, 756.

Analyses élémentaires :

Calculées :	%C=46.64	%H=3.91	%S=8.30
Trouvées :	%C=46.80	%H=3.89	%S=8.36

(+)-[1*S*,(S)*R*]-2-iodo-1-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-benzène III-28



$C_{16}H_{17}IO_2S$
M.M.= 400.27 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du (-)-[1*R*,(S)*R*]-2-iodo-1-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-benzène **II-61**.
Purification par chromatographie sur gel de silice (Et_2O).
Quantités utilisées:
¤ β-hydroxysulfoxyde **III-27** (300.00 g, 776.72 mmol, 1 éq.)
¤ NaH (60%) (22.37 g, 932.06 mmol, 1.2 éq.)
¤ MeI (220.50 g, 1553.44 mmol, 2 éq.)
¤ DMF (6.0 mL)
Rendement = 99% (310.90 g; 776.72 mmol).
r.d. >99/1

Caractéristiques:
Solide blanc
P.f.= 79-82°C
R_f (Et_2O) = 0.35
$[\alpha]_D^{20}$ = +26.1 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.38 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.92 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.2 Hz, J_{AX} = 10.9 Hz, J_{BX} = 2.4 Hz, Δυ = 101 Hz, CH_2), 3.39 (3H, s, OCH_3), 5.05 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 10.9 Hz, J_{BX} = 2.4 Hz, C*H*(OMe)), 6.98 (1H, td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, H^{Ar-4}), 7.36 (1H, td, *J* = 7.7, 1.1 Hz, H^{Ar-5}), 7.44 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, H^{Ar-6}), 7.43 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.1 Hz, Δυ = 85 Hz, H^{pTol}), 7.80 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, H^{Ar-3}).

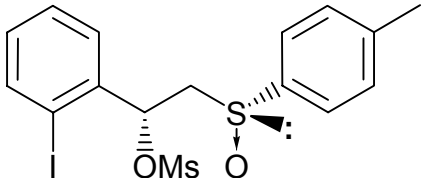
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.3 (CH_3^{pTol}), 57.4 (OCH_3), 64.8 (CH_2), 80.7 (*C*H(OMe)), 97.7 (C^{Ar-2}), 123.9 (CH^{pTol}), 127.2 (CH^{Ar-5}), 128.8 (CH^{Ar-6}), 129.9 (CH^{pTol}), 129.9 (CH^{Ar-4}), 139.9 (CH^{Ar-3}), 141.1 (C^{pTol-1}), 141.4 (C^{Ar-1}), 141.6 (C^{pTol-4}).

IR (neat):
υ 3016, 1561, 1494, 1110, 1098, 1038, 1030, 1018, 1009, 981, 801, 751.

Analyses élémentaires :

Calculées :	%C=48.01	%H=4.28	%S=8.01
Trouvées :	%C=48.17	%H=4.36	%S=8.14

Méthanesulfonate de (+)-[1*R*,(*S*)*R*]-(2-iodo-phényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl III-29



$C_{16}H_{17}IO_4S_2$
M.M.= 464.34 g/mol

Procédure:
A une solution du β-hydroxysulfoxyde **II-30** (500.0 mg, 1.294 mmol, 1 éq.) dans le CH_2Cl_2 (13.0 mL) à -20°C sont ajoutés successivement la triéthylamine (0.36 mL, 2.589 mmol, 2 éq.) et le MsCl (0.20 mL, 2.589 mmol, 2 éq.). Après 2 heures d'agitation à cette température, le milieu est hydrolysé par NH_4Cl aq. et extrait par du CH_2Cl_2. La phase organique est ensuite séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (Et_2O).
Rendement = 73% (440.0 mg; 0.948 mmol).
e.d. >98%

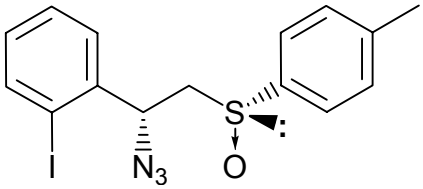
Caractéristiques:
Solide blanc
P.f.= 104-106°C
R_f (Et_2O) = 0.38
$[\alpha]_D^{20}$ = +200.8 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz3):
δ 2.41 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.12 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.8 Hz, J_{AX} = 10.7 Hz, J_{BX} = 2.8 Hz, Δυ = 46 Hz, CH_2), 3.24 (3H, s, OMs), 6.24 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 10.7 Hz, J_{BX} = 2.8 Hz, C*H*(OMs)), 7.03 (1H, ddd, *J* = 7.9, 7.3, 1.7 Hz, H^{Ar-4}), 7.40 (1H, td, *J* = 7.7, 1.1 Hz, H^{Ar-5}), 7.46 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 7.7 Hz, Δυ = 72 Hz, H^{pTol}), 7.58 (1H, bd, *J* = 7.5 Hz, H^{Ar-6}), 7.81 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, H^{Ar-3}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.4 (CH_3^{pTol}), 38.6 (OMs), 62.5 (CH_2), 80.8 (CH), 104.2 (C^{Ar-2}), 124.0 (CH^{pTol}), 127.6 (CH^{Ar}), 129.1 (CH^{Ar}), 130.3 (CH^{pTol}), 130.7 (CH^{Ar}), 138.3 (C^{Ar}), 139.4 (C^{Ar}), 139.9 (CH^{Ar}), 142.4 (C^{Ar}).

IR (neat):
υ 1438, 1362, 1179, 1086, 1043, 1031, 1016, 967, 949, 896, 810, 789, 758, 728.

(+)-[1*R*,(S)*R*]-1-[1-azido-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-2-iodo-benzène III-30



$C_{15}H_{14}IN_3OS$
M.M.= 411.26 g/mol

Procédure:
A une solution de l'hydroxyle **III-27** (620 mg; 1,61 mmol; 1 éq.), de NaN_3 (1,57 g; 24,01mmol; 15 éq.) et de PPh_3 (1,26 g; 4,82 mmol; 3 éq.) dans le DMF (16 mL) est ajouté le CBr_4 (1,60 g; 4,82 mmol; 3 éq.) sous atmosphère d'argon. La réaction est agitée pendant la nuit en laissant la température revenir à l'ambiante. La réaction est hydrolysée par addition d'une solution saturée de NH_4Cl et extraite par de l'Et_2O. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/CH_2Cl_2 1:4).
Rendement = 65% (430.0 mg; 1.046 mmol).

e.d. >98%

Caractéristiques:
Huile orange
R_f (Et_2O) = 0.49
$[\alpha]_D^{20}$ = +5.4 (*c* 1; $CHCl_3$)

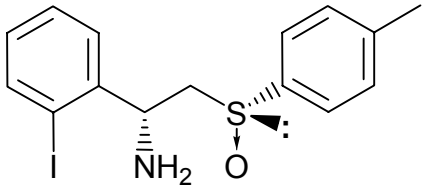
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.44 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.13 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.2 Hz, J_{AX} = 9.6 Hz, J_{BX} = 4.3 Hz, Δυ = 48 Hz, CH_2), 4.99 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 9.6 Hz, J_{BX} = 4.3 Hz, C*H*(N_3)), 7.03 (1H, ddd, *J* = 7.9, 6.4, 2.6 Hz, H^{Ar-4}), 7.39 (2H, m, H^{Ar-5}), 7.51 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.3 Hz, Δυ = 78 Hz, H^{pTol}), 7.69 (1H, dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, $H^{Ar-3;6}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.5 (CH_3^{pTol}), 62.2 (CH_2), 64.4 (*C*H(N_3)), 98.2 (C^{Ar-2}), 124.6 (CH^{pTol}), 127.8 (CH^{Ar-5}), 129.2 (CH^{Ar-6}), 130.2 (CH^{pTol}), 130.5 (CH^{Ar-4}), 139.8 (C^{pTol-1}), 139.8 (C^{Ar-1}), 140.1 (CH^{Ar-3}), 142.3 (C^{pTol-4}).

IR (neat):
υ 3053, 2920, 2109 (N_3), 1595, 1493, 1463, 1436, 1328, 1243, 1085, 1046, 1013, 810, 759, 732.

(+)-[1*R*,(S)*R*]-(2-iodo-phényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthylamine III-31

$C_{15}H_{16}INOS$
M.M.= 385.26 g/mol



Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du (-)-(1*R*)-1-(2-amino-1-méthoxy-éthyl)-2-iodo-benzène **III-16**.
Le résidu obtenu est chromatographié sur gel de silice (AcOEt - AcOEt/MeOH 95:5).
Quantités utilisées:
¤ azide **III-30** (215.0 mg, 0.523 mmol, 1 éq.)
¤ 1,3-propanedithiol (0.26 mL, 2.614 mmol, 5 éq.)
¤ Et_3N (0.36 mL, 2.614 mmol, 5 éq.)
¤ MeOH (2.6 mL)
Rendement = 88% (178.0 mg; 0.462 mmol).
e.d. >98%

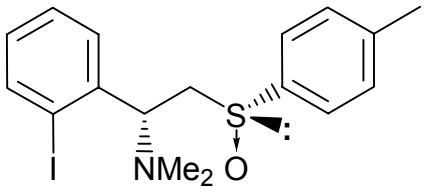
Caractéristiques:
Solide jaunatre
P.f.= 93-97°C
R_f (AcOEt) = 0.23
$[\alpha]_D^{20}$ = +3.8 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 1.96 (2H, bs, NH_2), 2.40 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.96 (2H, d, *J* = 6.1 Hz, CH_2), 4.79 (1H, t, *J* = 6.1 Hz, C*H*(NH_2)), 6.95 (1H, ddd, *J* = 7.9, 7.3, 1.9 Hz, H^{Ar-4}), 7.34 (1H, m, H^{Ar-5}), 7.45 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 7.9 Hz, Δυ = 81 Hz, H^{pTol}), 7.59 (1H, m, H^{Ar-6}), 7.79 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, H^{Ar-3}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.4 (CH_3^{pTol}), 57.2 (*C*H(NH_2)), 64.8 (CH_2), 98.7 (C^{Ar-2}), 124.0 (CH^{pTol}), 127.5 (CH^{Ar-5}), 128.8 (CH^{Ar-6}), 129.4 (CH^{Ar-4}), 130.0 (CH^{pTol}), 139.7 (CH^{Ar-3}), 141.0 (C^{pTol-1}), 141.8 (C^{pTol-4}), 145.3 (C^{Ar-1}).

IR (neat):
υ 3274 (NH), 2921, 1631, 1492, 1456, 1434, 1392, 1264, 1087, 1044, 1017, 1003, 849, 811, 754, 729.

(+)-[1*R*,(S)*R*]-[1-(2-iodo-phényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-diméthyl-amine III-32



$C_{17}H_{20}INOS$
M.M.= 413.32 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du (-)-2(*R*)-[2-(2-iodo-phényl)-2-méthoxy-éthyl]-diméthyl-amine **III-17**.
Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt.).
Quantités utilisées:
¤ amine **III-31** (200.0 mg, 0.519 mmol, 1 éq.)
¤ formaldéhyde (37% v/v) (46.8 mg, 1.557 mmol, 3 éq.)
¤ acide formique (0.16 mL, 4.153 mmol, 8 éq.)
Rendement = 82% (176.0 mg; 0.426 mmol).
e.d. >98%

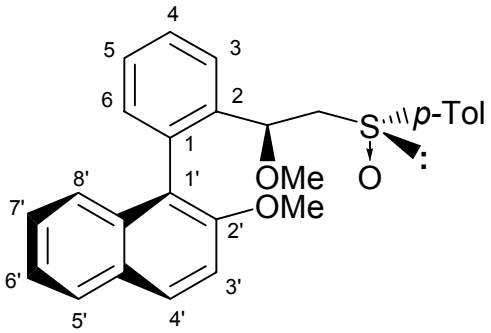
Caractéristiques:
Solide blanc-jaune
P.f.= 72-75°C
R_f (AcOEt) = 0.21
$[\alpha]_D^{20}$ = +75.5 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.28 (6H, s, NMe_2), 2.41 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.26 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13 Hz, J_{AX} = 8.3 Hz, J_{BX} = 7 Hz, Δυ = 169 Hz, CH_2), 4.15 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 8.3 Hz, J_{BX} = 7 Hz, C*H*(NMe_2)), 6.98 (1H, ddd, *J* = 7.9, 7, 1.7 Hz, H^{Ar-4}), 7.26-7.38 (2H, m, H^{Ar}), 7.42 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 7.9 Hz, Δυ = 67 Hz, H^{pTol}), 7.88 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, H^{Ar-3}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.4 (CH_3^{pTol}), 41.8 (NMe_2), 61.9 (CH_2), 67.3 (C*H*(NMe_2)), 102.5 (C^{Ar-2}), 124.4 (CH^{pTol}), 128.2 (CH^{Ar-5}), 128.6 (CH^{Ar-6}), 129.6 (CH^{Ar-4}), 130.0 (CH^{pTol}), 140.4 (CH^{Ar-3}), 141.1 (C^{Ar}), 141.7 (C^{Ar}), 141.7 (C^{Ar}).

IR (neat):
υ 2921, 2778, 1585, 1568, 1469, 1435, 1406, 1351, 1266, 1180, 1153, 1083, 1039, 1024, 1016, 1008, 807, 738.

(+)-[a*R*,1*S*,(S)*R*]-2'-méthoxy-1'-{2-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-phényl}-naphthalène III-33



$C_{27}H_{26}O_3S$
M.M.= 430.56 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée lors de la formation du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
Purification par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexane 1:1).

Quantités utilisées:
¤ iodure aromatique **III-28** (100.0 mg, 0.250 mmol, 1 éq.)
¤ acide boronique **I-33** (100.9 mg, 0.500 mmol, 2 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (5.6 mg, 0.025 mmol, 10 mol%)
¤ dppf (20.8 mg, 0.037 mmol, 15 mol%)
¤ CsF (151.8 mg, 0.999 mmol, 4 éq.)
¤ dioxanne (7.5 mL)
Rendement = 89% (96.2 mg; 0.223 mmol).
r.d. : 55/45

Caractéristiques:
Solide blanc
P.f.= 155-158°C
R_f (AcOEt/hexane 1:1) = 0.3
$[\alpha]_D^{20}$ = +214.4 (*c* 1.2; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.38 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.00 (3H, s, CH(OC*H*$_3$)), 3.01 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.3 Hz, J_{AX} = 10.7 Hz, J_{BX} = 2.1 Hz, Δυ = 50 Hz, CH_2), 3.85 (3H, s, OCH_3^{Ar}), 4.42 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 10.7 Hz, J_{BX} = 2.1 Hz, C*H*(OMe)), 7,18-7,51 (11H, m, H^{Ar}), 7.62 (1H, dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, H^{Ar}), 7.85 (1H, dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, H^{Ar}), 7.97 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, H^{Ar}).

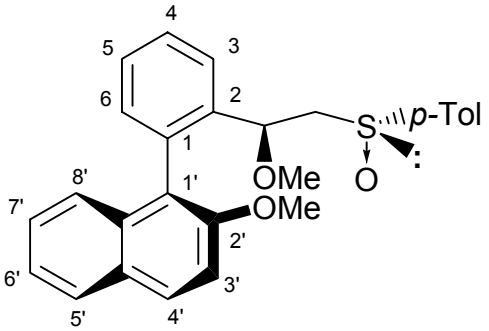
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.3 (CH_3^{pTol}), 55.8 (CH(O*C*H$_3$)), 56.6 (O*C*H$_3$), 66.3 (CH_2), 74.0 (*C*H(OMe)), 121.7 (CH^{Ar}), 121.3 (C^{Ar}), 123.4 (CH^{Ar}), 123.7 (CH^{pTol}), 124.5 (CH^{Ar}), 125.9 (CH^{Ar}), 126.4 (CH^{Ar}), 128.0 (CH^{Ar}), 128.1 (CH^{Ar}), 128.2 (CH^{Ar}), 129.0 (C^{Ar}), 129.7 (CH^{pTol}), 130.0 (CH^{Ar}), 131.3 (CH^{Ar}), 133.4 (C^{Ar}), 135.9 (C^{Ar}), 139.1 (C^{Ar}), 140.9 (C^{Ar}), 142.1 (C^{Ar}), 154.0 (C^{Ar}).

IR (neat):
υ 2923, 1622, 1594, 1510, 1461, 1356, 1333, 1257, 1105, 1067, 1031, 1016, 801, 764, 745.

Analyses élémentaires :

Calculées :	%C=75.32	%H=6.09	%S=7.45
Trouvées :	%C=75.09	%H=6.35	%S=7.37

(+)-[a*S*,1*S*,(S)*R*]-2'-méthoxy-1'-{2-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-phényl}-naphthalène III-33



$C_{27}H_{26}O_3S$
M.M.= 430.56 g/mol

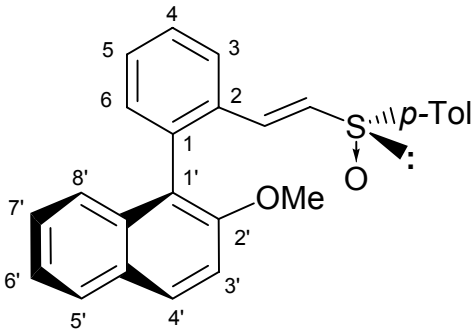
Caractéristiques:
Solide blanc
P.f.= 41-43°C
R_f (AcOEt/hexane 1:1) = 0.1
$[\alpha]_D^{20}$ = +257.8 (*c* 1.9; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.32 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.49 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.3 Hz, J_{AX} = 10.7 Hz, J_{BX} = 2.4 Hz, Δυ = 61 Hz, CH_2), 2.37 (3H, s, CH(OC*H*$_3$)), 2.88 (3H, s, OCH_3^{Ar}), 4.56 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 10.7 Hz, J_{BX} = 2.4 Hz, C*H*(OCH_3)), 6.93 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.1 Hz, Δυ = 69 Hz, H^{pTol}), 7,01-7,04 (1H, m, H^{Ar}), 7,19-7,25 (2H, m, H^{Ar}), 7,32-7,50 (4H, m, H^{Ar}), 6.68 (1H, dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, H^{Ar}), 7.92 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, H^{Ar}), 8.00 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.3 (CH_3^{pTol}), 55.9 (CH(O*C*H$_3$)), 57.0 (O*C*H$_3$), 64.6 (CH_2), 74.2 (*C*H(OMe)), 112.9 (CH^{Ar}), 121.4 (C^{Ar}), 123.3 (CH^{Ar}), 123.9 (CH^{pTol}), 124.3 (CH^{Ar}), 125.5 (CH^{Ar}), 126.5 (CH^{Ar}), 127.8 (CH^{Ar}), 128.1 (CH^{Ar}), 128.4 (CH^{Ar}), 129.2 (C^{Ar}), 129.5 (CH^{pTol}), 130.0 (CH^{Ar}), 131.4 (CH^{Ar}), 133.8 (C^{Ar}), 135.4 (C^{Ar}), 139.4 (C^{Ar}), 141.0 (C^{Ar}), 141.7 (C^{Ar}), 153.0 (C^{Ar}).

IR (neat):
υ 2934, 1620, 1593, 1508, 1463, 1380, 1333, 1265, 1253, 1105, 1086, 1047, 1017, 806, 760, 749.

[a*R*,(S)*R*]-2-méthoxy-1-{2-[2-(4-tolylsulfinyl)-vinyl]-phényl}-naphthalène III-37



$C_{26}H_{22}O_2S$
M.M.= 398.52 g/mol

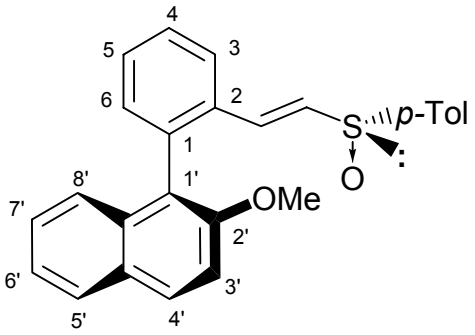
Procédure:
Procédure identique à celle utilisée lors de la formation du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
Purification par chromatographie sur gel de silice (Et_2O).
Quantités utilisées:
¤ iodure aromatique **II-66** (100.0 mg, 0.272 mmol, 1 éq.)
¤ acide boronique **I-33** (109.7 mg, 0.543 mmol, 2 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (6.1 mg, 0.027 mmol, 0.1 éq.)
¤ dppf (22.6 mg, 0.041 mmol, 0.15 éq.)
¤ CsF (165.0 mg, 1.086 mmol, 4 éq.)
¤ dioxanne (8.0 mL)
Rendement = 87% (93.7 mg; 0.235 mmol).
r.d. : 55/45

Caractéristiques:
Pâte jaune
R_f (Et_2O) = 0.35

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.40 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.87 (3H, s, $OMe^{Ar'}$), 6.78 (1H, d, *J* = 15.5 Hz, CH=CH), 6.97 (1H, d, *J* = 15.5 Hz, CH=CH), 7.17-7.53 (11H, m, H^{Ar}), 7.69 (1H, d, *J* = 7.4 Hz, H^{Ar}), 7.89 (1H, d large, *J* = 7.7 Hz, H^{Ar}), 7.97 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.3 (CH_3^{pTol}), 56.4 ($OMe^{Ar'}$), 113.3 (CH), 121.9 (C^{Ar}), 123.5 (CH), 124.4 (CH^{pTol}), 124.8 (CH^{Ar}), 126.6 (CH^{Ar}), 126.7 (CH^{Ar}), 127.8 (CH^{Ar}), 128.0 (CH^{Ar}), 128.9 (C^{Ar}), 129.6 (CH^{Ar}), 129.8 (CH^{pTol}), 129.9 (CH^{Ar}), 131.9 (CH^{Ar}), 133.5 (C^{Ar}), 133.7 (C^{Ar}), 134.4 (CH^{Ar}), 136.4 (CH^{Ar}), 136.9 (C^{Ar}), 140.8 (C^{Ar}), 141.1 (C^{Ar}), 154.0 (C^{Ar}).

[a*S*,(S)*R*]-2-méthoxy-1-{2-[2-(4-tolylsulfinyl)-vinyl]-phényl}-naphthalène III-37



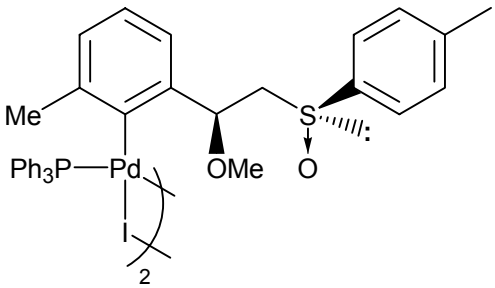
$C_{26}H_{22}O_2S$
M.M.= 398.52 g/mol

Caractéristiques:
Pâte jaune
R_f (Et_2O) = 0.35

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.40 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.81 (3H, s, $OMe^{Ar'}$), 6.63 (1H, d, *J* = 15.5 Hz, CH=CH), 7.00 (1H, d, *J* = 15.5 Hz, CH=CH), 7.17-7.53 (11H, m, H^{Ar}), 7.69 (1H, d, *J* = 7.4 Hz, H^{Ar}), 7.89 (1H, d large, *J* = 7.7 Hz, H^{Ar}), 7.95 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.3 (CH_3^{pTol}), 56.3 ($OMe^{Ar'}$), 113.2 (CH), 122.1 (C^{Ar}), 123.7 (CH), 124.6 (CH^{pTol}), 124.8 (CH^{Ar}), 126.5 (CH^{Ar}), 126.7 (CH^{Ar}), 127.8 (CH^{Ar}), 128.0 (CH^{Ar}), 128.9 (C^{Ar}), 129.4 (CH^{Ar}), 129.8 (CH^{pTol}), 129.9 (CH^{Ar}), 131.9 (CH^{Ar}), 133.5 (C^{Ar}), 133.8 (C^{Ar}), 134.1 (CH^{Ar}), 135.6 (CH^{Ar}), 136.8 (C^{Ar}), 140.7 (C^{Ar}), 141.2 (C^{Ar}), 153.8 (C^{Ar}).

« complexe binucléaire du palladium » III-43



$C_{70}H_{68}I_2O_4P_2Pd_2S_2$
M.M.= 1566.01 g/mol

Procédure:
Une solution de l'iodure aromatique [1*S*,(S)*S*]-**II-63** (100.0 mg, 0.24 mmol, 1 éq.), de $Pd(OAc)_2$ (49 mg, 0.027 mmol, 0.9 éq.) et de PPh_3 (171 mg, 0.65 mmol, 2.7 éq.) est agitée au reflux du toluène (4 mL) pendant 4 heures. La solution jaunâtre obtenue est placée à -20°C pendant 3 semaines. Des cristaux de PPh_3 sont isolés par filtration et lavés par du toluène. Le filtrat est évaporé et plusieurs solvants ont été testés pour cristalliser le

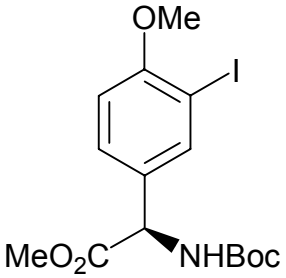
« palladacycle ». Toutefois, seul le mélange dioxanne avec une goutte de chloroforme suivi d'une diffusion lente d'hexane a permis d'obtenir des cristaux jaunes du dimère.
Le spectre RMN ^{1}H n'est pas reporté car on y observe de nombreux signaux correspondants sûrement aux différents complexes au palladium qui sont, en solution, en équilibre avec celui qui a cristallisé. Pour cette même raison, nous n'avons pris ni le spectre RMN ^{13}C, ni le pouvoir rotatoire.

Rayon X : données expérimentales

Formula :	$C_{70}H_{68}I_2O_4P_2Pd_2S_2$
Molecular weight :	1566.01
Crystal system :	orthorhombic
Space group :	P 2_1 2_1 2
a(A) :	19.0458(2)
b(A) :	17.1057(2)
c(A) :	15.0822(4)
a(deg) :	90
b(deg) :	90
g(deg) :	90
V(A^3) :	4913.7(2)
Z :	2
Color :	yellow
Crystal dim(mm) :	0.20*0.10*0.10
Dcalc($g.cm^{-3}$) :	1.39
F000 :	2044
m(mm^{-1}) :	1.435
Temperature(K) :	173
Longueur d'onde(A) :	0.71073
Radiation :	MoKα graphite monochromated
Diffractometer :	KappaCCD
Scan mode :	'p scans'
hkl limits :	-21,21/-24,24/-26,26
Theta limits(deg) :	2.5/30.03
Number of data meas. :	14283
Number of data with : I > 3 s(I)	8329
Number of variables :	464
R :	0.060
Rw :	0.086
GOF :	1.060
Largest peak in final : difference (eA^{-3})	2.220

Chapitre IV : Synthèse de la partie biarylique de la Vancomycine par couplage atropo-diastéréosélectif de Suzuki

Ester méthylique de la *N*-(*tert*-butyloxycarbonyl)-D-(3-iodo-4-méthoxy)-phényl-glycine IV-22



$C_{15}H_{20}INO_5$
M.M.= 421.23 g/mol

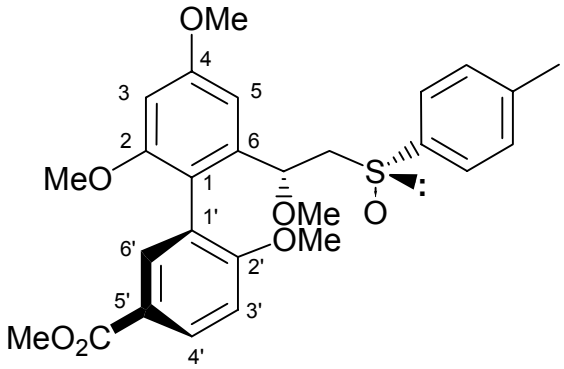
Procédure:
A une solution de l'ester méthylique de la *N*-(*t*-butyloxycarbonyl)-D-(*p*-méthoxy)-phényl-glycine **IV-71** (1 g; 3,39 mmol; 1 éq.) dans le chloroforme (7 mL) est ajouté le trifluoroacétate d'argent (1,65 g; 7,45 mmol; 2,2 éq.) suivi du I_2 (1,03 g; 4,06 mmol; 1,2 éq.). Après 15 heures, la réaction est diluée par Et_2O (7 mL) et agitée pendant 5 minutes. Le mélange est filtrée sur célite et cette dernière lavée par de l'Et_2O. La phase organique est ensuite lavée par une solution saturée de $Na_2S_2O_3$, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice éluée par CH_2Cl_2.
Rendement = 91% (1,30 g; 3.086 mmol).
r.d. >99/1

Caractéristiques:
Solide blanc
P.f.= 91-93°C
R_f (CH_2Cl_2) = 0.36
$[\alpha]_D^{20}$ = -80.5 (*c* 1.6; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 1.42 (9H, s, *t*Bu), 3.72 (3H, s, OMe), 3.86 (3H, s, OMe), 5.20 (1H, d large, *J* = 7.2 Hz, CH), 5.54 (1H, d large, *J* = 7.2 Hz, NH), 6.77 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, H^{Ar-5}), 7.31 (1H, dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, H^{Ar-6}), 7.74 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, H^{Ar-2}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 28.2 (*t*Bu), 52.8 (OMe), 56.3 (CH), 56.4 (CO_2Me), 80.3 (C^{Ar}), 86.3 (C^{Ar}), 110.9 (CH^{Ar}), 128.5 (CH^{Ar}), 131.1 (C^{Ar}), 137.9 (CH^{Ar}), 154.7 (C^{Ar}), 158.2 (C=O), 171.4 (C=O).

(-)-[a*S*,1*R*,(S)*R*]-2,4,2'-triméthoxy-6-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-biphényl-5'-carboxylate de méthyle IV-47



$C_{27}H_{30}O_7S$
M.M.= 498.59 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée lors de la formation du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
Le brut de réaction est purifié par chromatographie sur gel de silice (Et_2O/AcOEt 4.1).
Quantités utilisées:
¤ iodure aromatique **IV-48** (118.0 mg, 0.255 mmol, 1 éq.)
¤ ester glycolboronique **IV-49** (120.5 mg, 0.510 mmol, 2 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (1.7 mg, 0.0077 mmol, 3 mol%)
¤ dppf (6.4 mg, 0.0115 mmol, 4.5 mol%)
¤ CsF (155.1 mg, 1.021 mmol, 4 éq.)
¤ dioxanne (7.5 mL)
Rendement = 75% (95.0 mg; 0.191 mmol).
r.d. : 85/15

Caractéristiques:
Solide blanc
P.f.= 158-161°C
R_f (AcOEt/Et_2O 1:4) = 0.18
$[\alpha]_D^{20}$ = -2.2 (*c* 2.5; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.41 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.59 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 1.9 Hz, J_{BX} = 11.1 Hz, CH_2), 3.07 (3H, s, OMe), 3.45 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13 Hz, J_{AX} = 1.9 Hz, J_{BX} = 11.1 Hz, Δυ = 32 Hz, CH_2, C*H*(OMe)), 3.59 (3H, s, C^{Ar-2}-OMe), 3.61 (3H, s, $C^{Ar-2'}$-OMe), 3.85 (3H, s, CO_2Me), 3.92 (3H, s, C^{Ar-4}-OMe), 6.45 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, H^{Ar-3}), 6.71 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, H^{Ar-5}), 6.72 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, $H^{Ar-3'}$), 7.15 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 7.9 Hz, Δυ = 41 Hz, H^{pTol}), 7.49 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, $H^{Ar-6'}$), 7.97 (1H, dd, *J* = 7.9, 2.2 Hz, $H^{Ar-4'}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.4 (CH_3^{pTol}), 51.9 (OMe), 55.2 (C^{Ar-6}-OMe), 55.4 ($C^{Ar-2'}$-OMe), 55.7 (CO_2Me), 56.3 (C^{Ar-4}-OMe), 64.3 (CH_2), 76.6 (CH), 98.5 (CH^{Ar-5}), 100.8 (CH^{Ar-3}), 110.0 ($CH^{Ar-3'}$), 117.8 (C^{Ar}), 122.6 (C^{Ar}), 123.8 (C^{Ar}), 124.3 (CH^{pTol}), 129.6 (CH^{pTol}), 131.0 ($CH^{Ar-6'}$), 133.8 ($CH^{Ar-4'}$), 139.5 (C^{Ar}), 139.9 (C^{Ar}), 141.4 (C^{Ar}), 158.1 (C^{Ar}), 159.6 (C^{Ar}), 161.0 (C^{Ar}), 166.5 (C^{Ar}).

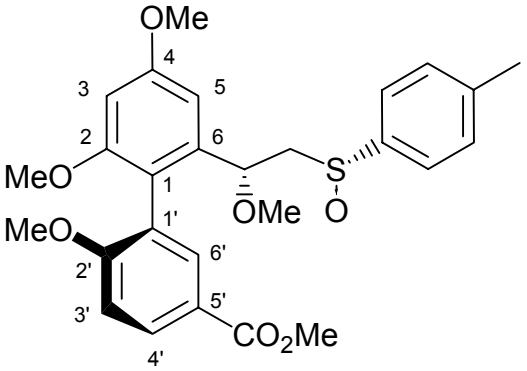
IR (neat):
υ 2923, 1713 (C=O), 1601, 1583, 1463, 1438, 1326, 1292, 1263, 1233, 1217, 1143, 1106, 1059, 1040, 1028, 989, 927, 829, 811, 773, 739.

Rayon X : données expérimentales

Formula :	$C_{27}H_{30}O_7S$
Molecular weight :	498.60
Crystal system :	rhombohedral

Space group :	P 3_2
a(A) :	9.1441(3)
b(A) :	9.1441(3)
c(A) :	26.661(1)
a(deg) :	90
b(deg) :	90
g(deg) :	120
V(A^3) :	1930.6(1)
Z :	3
Color :	colorless
Crystal dim(mm) :	0.20*0.20*0.10
Dcalc(gcm^{-3}) :	1.29
F000 :	792
m(mm^{-1}) :	0.169
Temperature(K) :	173
Wavelength(A) :	0.71073
Radiation :	MoKα graphite monochromated
Diffractometer :	KappaCCD
Scan mode :	'p scans'
hkl limits :	-12,12/-10,10/-37,27
Theta limits(deg) :	2.5/30.00
Number of data meas. :	5446
Number of data with : I > 3 s(I)	3541
Number of variables :	315
R :	0.038
Rw :	0.048
GOF :	1.040
Largest peak in final : difference (eA^{-3})	0.177

(+)-[a*R*,1*R*,(S)*R*]-2,4,2'-triméthoxy-6-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-biphényl-5'-carboxylate de méthyle IV-47



$C_{27}H_{30}O_7S$
M.M.= 498.59 g/mol

Caractéristiques:
Solide jaunâtre
P.f.= 183-186°C
R_f (AcOEt/Et_2O 1:4) = 0.08
$[\alpha]_D^{20}$ = +8.2 (*c* 0.5; $CHCl_3$)

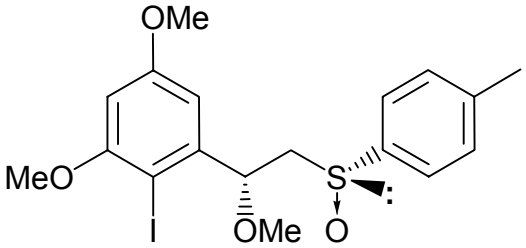
RMN ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.38 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.62 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 2.8 Hz, J_{BX} = 12.8 Hz, CH_2), 3.03 (3H, s, OMe), 3.58 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 11.1 Hz, J_{AX} = 2.8 Hz, J_{BX} = 12.8 Hz, Δυ = 82 Hz, C*H*(OMe), CH_2), 3.62 (3H, s, C^{Ar-2}-OMe), 3.67 (3H, s, $C^{Ar-2'}$-OMe), 3.86 (3H, s, CO_2Me), 3.87 (3H, s, C^{Ar-4}-OMe), 6.44 (1H, d, *J* =

2.5 Hz, H^{Ar-3}), 6.70 (1H, d, J = 2.5 Hz, H^{Ar-5}), 6.78 (1H, d, J = 8.8 Hz, $H^{Ar-3'}$), 7.18 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 7.9 Hz, Δυ = 45 Hz, H^{pTol}), 7.49 (1H, d, J = 2.3 Hz, $H^{Ar-6'}$), 7.97 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz, $H^{Ar-4'}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.4 (CH_3^{pTol}), 51.8 (OMe), 55.5 (C^{Ar-6}-OMe), 55.6 ($C^{Ar-2'}$-OMe), 55.8 (CO_2Me), 56.3 (C^{Ar-4}-OMe), 64.0 (CH_2), 75.4 (CH), 98.5 (CH^{Ar-5}), 100.9 (CH^{Ar-3}), 110.3 ($CH^{Ar-3'}$), 118.6 (C^{Ar}), 122.3 (C^{Ar}), 124.2 (C^{Ar}), 124.3 (CH^{pTol}), 129.7 (CH^{pTol}), 130.9 ($CH^{Ar-6'}$), 132.8 ($CH^{Ar-4'}$), 139.2 (C^{Ar}), 139.5 (C^{Ar}), 141.6 (C^{Ar}), 158.2 (C^{Ar}), 161.0 (C^{Ar}), 161.2 (C^{Ar}), 166.6 (C^{Ar}).

IR (neat):
υ 2927, 1709 (C=O), 1600, 1460.94, 1327, 1294, 1262, 1242, 1221, 1205, 1155, 1144, 1106, 1060, 1031, 987, 814, 775.

(-)-[1*R*,(S)*R*]-3,5-diméthoxy-2-iodo-1-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-benzène IV-48



$C_{18}H_{21}IO_4S$
M.M.= 460.33 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du (-)-[1*R*,(S)*R*]-2-iodo-1-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-benzène **II-61**.
Purification par chromatographie sur gel de silice (Et_2O).
Quantités utilisées:
¤ (-)-[1*R*,(S)*R*]-1-(3,5-diméthoxy-2-iodo-phényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanol **IV-53** (350.0 mg, 0.784 mmol, 1 éq.)
¤ NaH (60% dans la paraffine) (37.6 mg, 0.941 mmol, 1.2 éq.)
¤ MeI (0.10 mL, 1.568 mmol, 2 éq.)
¤ DMF (6.0 mL)
Rendement = 91% (329.0 mg; 0.715 mmol).
r.d. > 98/2

Caractéristiques:
Solide blanc
P.f.= 110-112°C
R_f (Et_2O) = 0.2
$[\alpha]_D^{20}$ = -14.5 (*c* 1; $CHCl_3$)

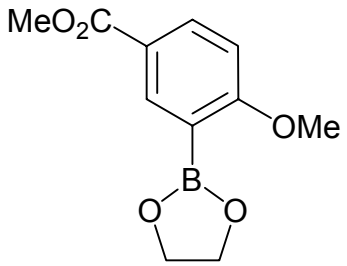
RMN ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.44 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.14 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13 Hz, J_{AX} = 3 Hz, J_{BX} = 10.4 Hz, Δυ = 68 Hz, CH_2), 3.17 (3H, s, OCH_3), 3.81 (3H, s, OCH_3^{Ar-5}), 3.83 (3H, s, OCH_3^{Ar-3}), 4.49 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 3 Hz, J_{BX} = 10.4 Hz, C*H*(OMe)), 6.37 (1H, d, J = 2.7 Hz, H^{Ar-6}), 6.69 (1H, d, J = 2.7 Hz, H^{Ar-4}), 7.42 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 7.9 Hz, Δυ = 91 Hz, H^{pTol}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.5 (CH_3^{pTol}), 55.6 (OCH_3^{Ar-5}), 56.4 (OCH_3^{Ar-3}), 57.0 (OCH_3), 63.5 (CH_2), 79.0 (C^{Ar-2}), 82.5 (*C*H(OMe)), 99.0 (CH^{Ar}), 103.4 (CH^{Ar}), 125.0 (CH^{pTol}), 130.0 (CH^{pTol}), 142.0 (C^{pTol-1}), 143.2 (C^{pTol-4}), 152.9 (C^{Ar-1}), 158.7 (C^{Ar-3}), 161.9 (C^{Ar-5}).

IR (neat):
υ 2940, 1591, 1573, 1456, 1429, 1317, 1218, 1152, 1109, 1069, 1035, 1026, 1010, 979, 930, 859, 807, 765.

3-[1,3,2]-dioxaborolane-4-méthoxy-benzoate de méthyl IV-49

$C_{11}H_{13}BO_5$
M.M.= 236.03 g/mol



Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du 2-(2-méthoxy-naphthalèn-1-yl)-[1,3,2]-dioxaborolane **II-109**.
Le solide obtenu est utilisé dans les couplages suivants sans purifications supplémentaires.
Quantités utilisées:
¤ Acide 2-méthoxy-5-carbométhoxy-boronique **IV-58** (1.00 g, 4.76 mmol, 1 éq.)
¤ CaH_2 (0.40 g, 9.52 mmol, 2 éq.)
¤ éthylène glycol (0.30 g, 4.76 mmol, 1 éq.)
¤ THF (15.0 mL)
Rendement = 97% (1.09 g; 4.60 mmol).

Caractéristiques:
Solide beige
P.f.= 112-115°C

RMN ^{11}B ($CDCl_3$, 128,38 MHz):
δ 34,26

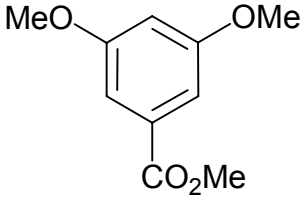
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 3.88 (3H, s, OMe), 3.93 (3H, s, CO_2Me), 4.39 (4H, s large, $B(OCH_2)_2$), 6.92 (1H, d, J = 8.7 Hz, H^{Ar-5}), 8.13 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz, H^{Ar-6}), 8.44 (1H, d, J = 2.3 Hz, H^{Ar-2}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 51.8 (OMe), 55.9 (CO_2Me), 66.0 ($B(OCH_2)_2$), 83.4 (CH^{Ar}), 109.9 (C^{Ar}), 135.1 (CH^{Ar}), 139.3 (CH^{Ar}), 166.7 (C^{Ar}), 167.7 (C=O).

IR (neat):
υ 2963, 2911, 1703 (C=O), 1602, 1494, 1418, 1337, 1309, 1260, 1251, 1188, 1113, 1072, 999, 949, 867, 835, 771.

3,5-diméthoxy-benzoate de méthyle IV-50

$C_{10}H_{12}O_4$
M.M.= 196.20 g/mol



Procédure:

A une solution de l'acide 3,5-dihydroxybenzoïque (8.00 g, 51.91 mmol, 1 éq.) dans l'acétone (300.0 mL) sont ajoutés le K_2CO_3 (23.67 g, 171.30 mmol, 3.3 éq.) et le diméthylsulfate (14.82 mL, 155.72 mmol, 3 éq.). La réaction est portée au reflux pendant 16 heures puis après être revenu à température ambiante le milieu est filtré sur célite et celle-ci lavée par Et_2O. La phase organique est évaporée puis reprise dans du Et_2O, lavée par de la saumure, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Le brut est purifié par une filtration sur gel de silice (AcOEt/hexane 1:4).
Rendement = 95% (9.63 g; 49.08 mmol).

Caractéristiques:
Solide blanc
P.f.= 34-37°C
R_f (AcOEt/hexane 1:4) = 0.32

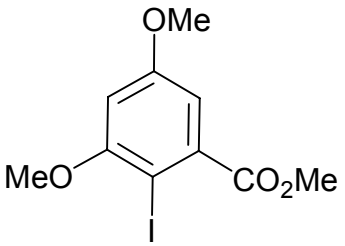
MN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 3.82 (6H, s, OMe), 3.90 (3H, s, CO_2CH_3), 6.64 (1H, t, J = 2.3 Hz, CH^{Ar}), 7.18 (2H, d, J = 2.3 Hz, CH^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 52.2 (OMe), 55.5 (CO_2CH_3), 105.8 (CH^{Ar}), 107.1 (CH^{Ar}), 132.0 (C^{Ar}-OMe), 160.6 (C^{Ar}-CO_2Me), 166.8 (CO_2Me).

IR (neat):
υ 2958, 1716 (C=O), 1594, 1455, 1426, 1349, 1299, 1235, 1204, 1155, 1100, 1062, 1050, 985, 845, 759.

3,5-diméthoxy-2-iodobenzoate de méthyle IV-51

$C_{10}H_{11}IO_4$
M.M.= 322.10 g/mol



Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du 1-iodo-2-méthoxynaphtalène **I-34**.
Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexane 1:4).
Quantités utilisées:
¤ 3,5-diméthoxy-benzoate de méthyle **IV-50** (4.0 mg, 0.020 mmol, 1 éq.)
¤ NIS (5.0 mg, 0.022 mmol, 1.1 éq.)
¤ TFA (0.7 mg, 0.006 mmol, 0.3 éq.)
¤ acétonitrile (80.0 mL)
Rendement = 40% (2.6 mg; 0.008 mmol) (70% basé sur le produit de départ récupéré).

Caractéristiques:
Cristaux blancs
P.f.= 68-72°C
R_f (AcOEt/hexane 1:4) = 0.21

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 3.82 (3H, d, J = 1.1 Hz, OMe), 3.87 (3H, d, J = 1.1 Hz, OMe), 3.93 (3H, d, J = 1.1 Hz, CO_2Me), 6.52 (1H, dd, J = 2.6, 1.1 Hz, H^{Ar}), 6.80 (1H, dd, J = 2.6, 1.1 Hz, H^{Ar}).

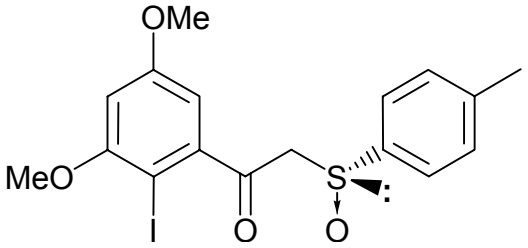
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 52.6 (OCH_3), 55.7 (OCH_3), 56.6 (CO_2CH_3), 75.7 (C^{Ar-2}), 101.3 (CH^{Ar}), 106.6 (CH^{Ar}), 138.9 (C^{Ar-1}), 159.4 (C^{Ar}-OMe), 160.9 (C^{Ar}-OMe), 168.0 (CO_2CH_3).

IR (neat):
υ 2952, 1719 (C=O), 1576, 1453, 1442, 1428, 1330, 1240, 1211, 1150, 1070, 1051, 1012, 881, 848, 816, 781, 754.

(+)-[(S)R]-1-(3,5-diméthoxy-2-iodo-phényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone

IV-52

$C_{17}H_{17}IO_4S$
M.M.= 444.28 g/mol



Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du (+)-[(S)*R*]-1-(2-iodophényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-21**.
Purification du brut réactionnel par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexane 3:2).
Quantités utilisées:
¤ 3,5-diméthoxy-2-iodobenzoate de méthyle **IV-51** (2.45 g, 7.61 mmol, 1 éq.)
¤ diisopropylamine (2.14 mL, 15.21 mmol, 2 éq.)
¤ *n*-BuLi (1.5M dans l'hexane) (10.1 mL, 15.21 mmol, 2 éq.)
¤ (+)-(*R*)-méthyl *p*-tolylsulfoxyde **II-9** (2.35 g, 15.21 mmol, 2 éq.)
¤ THF (120.0 mL)
Rendement = 89% (3.02 g; 6.80 mmol).
r.d. >99/1

Caractéristiques:
Solide orangé
R_f (Et_2O) = 0.33
$[\alpha]_D^{20}$ = +122.0 (*c* 1; $CHCl_3$)

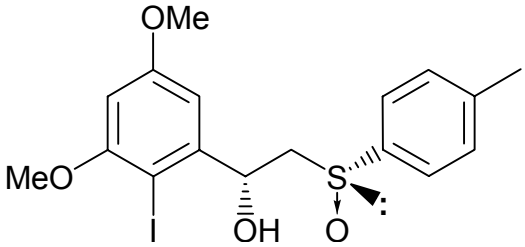
RMN ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.40 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.77 (3H, s, OCH_3^{Ar-5}), 3.85 (3H, s, OCH_3^{Ar-3}), 4.43 (2H, AB, J = 14.1 Hz, Δυ = 43 Hz, CH_2), 6.35 (1H, d, J = 2.6 Hz, H^{Ar-6}), 6.46 (1H, d, J = 2.6 Hz, H^{Ar-4}), 7.45 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8 Hz, Δυ = 83 Hz, H^{pTol}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.4 (CH^{pTol}), 55.7 (OCH_3^{Ar-5}), 56.6 (OCH_3^{Ar-3}), 68.7 (CH_2), 72.3 (C^{Ar-2}), 101.1 (CH^{Ar}), 104.9 (CH^{Ar}), 124.5 (CH^{pTol}), 130.1 (CH^{pTol}), 142.2 (C^{Ar-3}), 142.2 (C^{pTol-1}), 142.2 (C^{pTol-4}), 158.9 (C^{Ar-3}), 161.4 (C^{Ar-5}), 196.3 (CO).

IR (neat):
υ 2948, 1692 (C=O), 1585, 1447, 1411, 1334, 1290, 1205, 1171, 1150, 1076, 1029, 1007, 937, 850, 806, 815, 774.

(-)-[1*R*,(S)*R*]-1-(3,5-diméthoxy-2-iodo-phényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanol IV-53

$C_{17}H_{19}IO_4S$
M.M.= 446.30 g/mol



Procédure :

Procédure identique à celle utilisée pour la formation du (-)-[1*R*,(S)*R*]-(2-iodophényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanol **II-30**.
Purification du brut réactionnel par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/CH_2Cl_2 1:4)
Quantités utilisées:
¤ (+)-[(S)R]-1-(3,5-diméthoxy-2-iodo-phényl)-2-(4-tolylsulfinyl**)-**éthanone **IV-52** (3.02 g, 6.80 mmol, 1 éq.)
¤ DIBAL (1.5M dans le toluène) (9.1 mL, 13.59 mmol, 2 éq.)
¤ $ZnBr_2$ (4.59 g, 20.39 mmol, 3 éq.)
¤ THF (140.0 mL)
Rendement = 92% (2.80 g; 6.27 mmol).
r.d. >99/1

Caractéristiques:
Solide blanc
P.f.= 58-62°C
R_f (Et_2O) = 0.2
$[\alpha]_D^{20}$ = -48.7 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.41 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.01 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.2 Hz, J_{AX} = 10 Hz, J_{BX} = 1.5 Hz, Δυ = 89 Hz, CH_2), 3.81 (3H, s, OCH_3^{Ar-5}), 3.84 (3H, s, OCH_3^{Ar-3}), 5.69 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 10 Hz, J_{BX} = 1.5 Hz, C*H*(OH)), 6.37 (1H, d, *J* = 2.8 Hz, H^{Ar-6}), 6.90 (1H, d, *J* = 2.8 Hz, H^{Ar-4}), 7.45 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.3 Hz, Δυ = 73 Hz, H^{pTol}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.4 (CH_3^{pTol}), 55.6 (OCH_3^{Ar-5}), 56.5 (OCH_3^{Ar-3}), 62.3 (CH_2), 75.2 (CH(OH)), 77.6 (C^{Ar-2}-I), 98.9 (CH^{Ar}), 103.8 (CH^{Ar}), 123.9 (CH^{pTol}), 130.2 (CH^{pTol}), 140.4 (C^{pTol-1}), 142.2 (C^{pTol-4}), 145.8 (C^{Ar-1}), 158.5 (C^{Ar-3}), 161.6 (C^{Ar-5}).

IR (neat):
υ 3270 (OH), 2937, 1578, 1450, 1427, 1413, 1316, 1214, 1197, 1156, 1066, 1008, 989, 807.

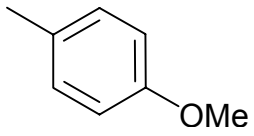
Analyses élémentaires :

Calculées :	%C=45.75	%H=4.29	%S=7.18
Trouvées :	%C=46.04	%H=4.35	%S=7.20

4-méthyl-anisole IV-54

$C_8H_{10}O$

M.M.= 122.16 g/mol



Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du 3,5-diméthoxy-benzoate de méthyle **IV-50**.
Le produit obtenu est utilisé directement dans la suite de la synthèse sans purification supplémentaire.
Quantités utilisées:
¤ *p*-méthyl-phénol (20.00 g, 184.95 mmol, 1 éq.)
¤ K_2CO_3 (28.12 g, 203.44 mmol, 1.1 éq.)
¤ diméthylsulfate (17.61 mL, 184.95 mmol, 1 éq.)
¤ acétone (350.0 mL)
Rendement = 99% (22.50 g; 184.18 mmol).

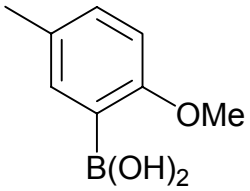
Caractéristiques:
Huile incolore
R_f (AcOEt/hexane 1:4) = 0.52

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.30 (3H, s, Me), 3.79 (3H, s, OMe), 6.96 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.6 Hz, Δυ = 84 Hz, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 20.4 (Me), 55.3 (OMe), 113.7 (CH^{Ar}), 129.8 (C^{Ar-4}), 129.9 (CH^{Ar}), 157.5 (C^{Ar-1}).

Acide 2-méthoxy-5-méthyl-boronique IV-55

$C_8H_{11}BO_3$
M.M.= 165.98 g/mol



Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation de l'acide 2-méthoxy-1-naphtylboronique **I-33**.
Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/hexane 1:4 - 1:2).
Quantités utilisées:
¤ 2-bromo-4-méthyl-anisole **IV-56** (3.00 g, 14.92 mmol, 1 éq.)
¤ *n*-BuLi (1.45M in Hexane) (13.4 mL, 19.40 mmol, 1.3 éq.)
¤ $B(OMe)_3$ (2.54 mL, 22.38 mmol, 1.5 éq.)
¤ THF (22.0 mL)
Rendement = 40% (1.00 g; 6.02 mmol).

Caractéristiques:
Solide blanc-orangé
P.f.= 92-94°C
R_f (AcOEt/hexane 1:4) = 0.25

RMN ^{11}B ($CDCl_3$, 128,38 MHz):
δ 32,28

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.31 (3H, s, CH_3), 3.89 (3H, s, OCH_3), 6.36 (2H, s large, $B(OH)_2$), 6.82 (1H, d, J = 8.3 Hz, H^{Ar-3}), 7.24 (1H, ddd, J = 8.3, 2.3, 0.6 Hz, H^{Ar-4}), 7.66 (1H, d, J = 2.3 Hz, H^{Ar-6}).

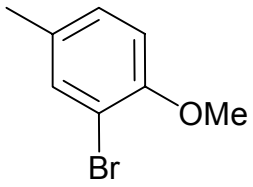
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):

δ 20.3 (Me), 55.6 (OMe), 109.9 (CH^{Ar}), 130.3 (C^{Ar-5}), 133.2 (CH^{Ar}), 137.2 (CH^{Ar}), 162.6 (C^{Ar-2}).

IR (neat):
υ 2948, 1798, 1509, 1343, 1229, 1215, 1097, 1084, 1043, 816, 747, 134.

2-bromo-4-méthyl-anisole IV-56

C_8H_9BrO
M.M.= 201.06 g/mol



Procédure:
A une solution de *p*-méthyl-anisole **IV-54** (20.00 g, 163.71 mmol, 1 éq.) dans l'acétonitrile (500.0 mL) est ajouté le *N*-bromosuccinimide (32.05 g, 180.08 mmol, 1.1 éq.) par portions. La réaction est agitée à t.a. pendant 6 heures. Le solvant est ensuite évaporé, le résidu est repris par CCl_4 et le précipité filtré puis lavé par CCl_4. Finalement, la phase organique est évaporée. Le résidu est purifié par filtration sur gel de silice (AcOEt/hexane 1:4).
Rendement = 85% (28.00 g; 139.26 mmol).

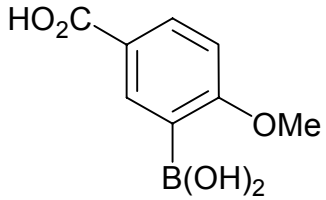
Caractéristiques:
Huile incolore
R_f (AcOEt/hexane 1:4) = 0.45

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 2.27 (3H, s, CH_3), 3.86 (3H, s, OCH_3), 6.79 (1H, d, J = 8.3 Hz, H^{Ar-6}), 7.06 (1H, ddd, J = 8.3, 2.3, 0.8 Hz, H^{Ar-5}), 7.36 (1H, dd, J = 2.3, 0.8 Hz, H^{Ar-3}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 20.1 (CH_3), 56.3 (OCH_3), 111.3 (C^{Ar-2}), 111.9 (CH^{Ar-6}), 128.8 (CH^{Ar-5}), 131.4 (C^{Ar-4}), 133.8 (CH^{Ar-3}), 153.8 (C^{Ar-1}).

Acide 2-méthoxy-5-carbohydroxy-boronique IV-57

$C_9H_{11}BO_5$
M.M.= 209.99 g/mol



Procédure:
A une suspension de l'acide 2-méthoxy-5-méthyl-boronique **IV-55** (1.0 g, 6.024 mmol, 1 éq.) dans la soude (2M) (10.0 mL) à 50°C est ajoutée lentement une solution de $KMnO_4$ (2.38 g, 15.061 mmol, 2.5 éq.) dans l'eau (30 mL). La réaction est agitée 3 heures à 50°C. Le milieu est ensuite filtré sur célite et celle-ci est lavée par H_2O. Le filtrat est ensuite lentement acidifié par HCl cc. Jusqu'à pH~1. Un précipité blanc apparaît, il est filtré et lavé par un minimum d'eau froide puis par un minimum d'Et_2O froid et finalement séché sous le vide de la pompe. Le solide obtenu est utilisé dans la suite de la synthèse sans purification supplémentaire.
Rendement = 38% (450.0 mg; 2.143 mmol).

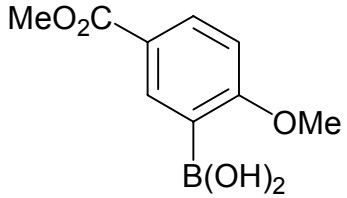
Caractéristiques:
Solide blanc

RMN ^{11}B ($CDCl_3$, 128,38 MHz):
δ 32,15

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 3.75 (3H, s, OCH_3), 6.94 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, CH^{Ar-3}), 7.73 (2H, s large, $B(OH)_2$), 7.85 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, CH^{Ar-4}), 8.02 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, CH^{Ar-6}), 12.44 (1H, s large, CO_2H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 55.5 (OCH_3), 110.0 (CH^{Ar}), 122.3 (C^{Ar-2}), 133.1 (CH^{Ar}), 136.7 (CH^{Ar}), 166.6 (C^{Ar-5}), 167.1 (CO_2H).

Acide 2-méthoxy-5-carbométhoxy-boronique IV-58



$C_9H_{12}BO_5$
M.M.= 211.00 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour de la synthèse du 2-iodo-3-méthylbenzoate de méthyle **II-35**.
Purification par lavage du solide par Et_2O/hexane 1:1.

Quantités utilisées:
¤ Acide 2-méthoxy-5-carbohydroxy-boronique **IV-57** (1.30 g, 6.63 mmol, 1 éq.)
¤ H_2SO_4 (3.0 mL)
¤ MeOH (60.0 mL)
Rendement = 69% (0.96 g; 4.55 mmol).

Caractéristiques:
Solide blanc
P.f.= changement 212-214°C puis >320 °C
R_f (AcOEt/hexane 2:1) = 0.4

RMN ^{11}B ($CDCl_3$, 128,38 MHz):
δ 31,97

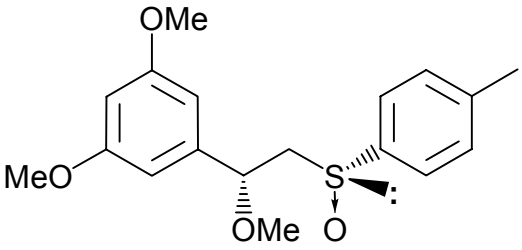
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 3.90 (3H, s, OMe), 3.98 (3H, s, CO_2Me), 5.76 (2H, s large, $B(OH)_2$), 6.95 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, H^{Ar-3}), 8.15 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, H^{Ar-4}), 8.52 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, H^{Ar-6}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 51.9 (OMe), 55.9 (CO_2*Me*), 109.8 (CH^{Ar}), 123.2 (C^{Ar}), 134.8 (CH^{Ar}), 138.7 (CH^{Ar}), 166.7 (C^{Ar}), 167.8 (C=O).

IR (neat):
υ 3388, 1716 (C=O), 1602, 1495, 1417, 1347, 1334, 1288, 1253, 1237, 1185, 1156, 1042, 1013, 971, 769, 723.

1,3-diméthoxy-5-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-benzène IV-59

$C_{18}H_{22}O_4S$
M.M.= 334.43 g/mol

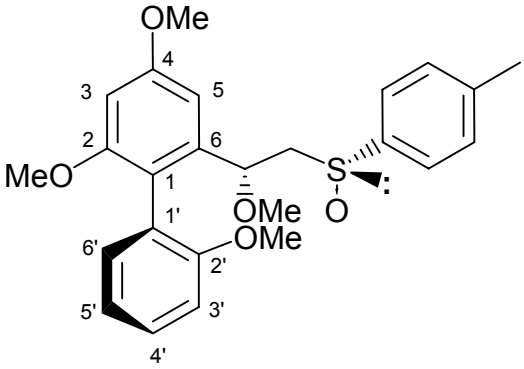


Caractéristiques:
Huile orangée
R_f (AcOEt/Et_2O 1:4) = 0.26

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.43 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.14 (3H, s, OMe), 2.16 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13 Hz, J_{AX} = 8.1 Hz, J_{BX} = 5.4 Hz, Δυ = 165 Hz, CH_2), 3.78 (6H, s, OMe^{Ar}), 4.25 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 8.1 Hz, J_{BX} = 5.4 Hz, CH), 6.40 (1H, t, J = 2.6 Hz, H^{Ar}), 6.45 (2H, d, J = 2.6 Hz, H^{Ar}), 7.44 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.5 Hz, Δυ = 65 Hz, H^{pTol}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 21.4 (CH_3^{pTol}), 55.4 (OMe^{Ar}), 56.6 (OMe), 64.8 (CH_2), 78.2 (CH), 100.3 (CH^{Ar}), 104.5 ($CH^{Ar\ x2}$), 124.4 (CH^{pTol}), 129.9 (CH^{pTol}), 140.5 (C^{Ar}), 141.7 (C^{Ar}), 141.8 (C^{Ar}), 161.2 ($C^{Ar\ x2}$).

(-)-[a*S*,1*R*,(S)*R*]-2,4,2'-triméthoxy-6-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-biphényl IV-60



$C_{25}H_{26}O_5S$
M.M.= 438.54 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée lors de la formation du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
Purification du brut réactionnel par chromatographie sur gel de silice (Et_2O/AcOEt 4:1 – 1:1).
Quantités utilisées:
¤ iodure aromatique **IV-48** (100.0 mg, 0.216 mmol, 1 éq.)
¤ ester glycolboronique **II-112** (77.0 mg, 0.433 mmol, 2 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (1.5 mg, 0.0065 mmol, 3 mol%)
¤ dppf (5.4 mg, 0.0097 mmol, 4.5 mol%)
¤ CsF (131.4 mg, 0.865 mmol, 4 éq.)
¤ dioxanne (7.5 mL)
Rendement = 80% (76.0 mg; 0.173 mmol).
r.d. : 85/15

Caractéristiques:
Solide blanc
P.f.= 125-128°C
R_f (Et_2O/AcOEt 4:1) = 0.33
$[\alpha]_D^{20}$ = -46.5 (*c* 1; $CHCl_3$)

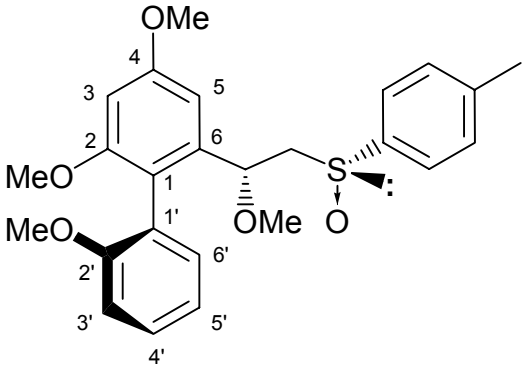
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ 2.42 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.60 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 2.8 Hz, J_{BX} = 12.6 Hz, CH_2), 3.07 (3H, s, OMe), 3.46 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 11.1 Hz, J_{AX} = 2.8 Hz, J_{BX} = 12.6 Hz, Δυ = 65 Hz, CH_2, C*H*(OMe)), 3.49 (3H, s, C^{Ar-2}-OMe), 3.62 (3H, s, $C^{Ar-2'}$-OMe), 3.84 (3H, s, C^{Ar-4}-OMe), 6.46 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, H^{Ar-5}), 6.69 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, $H^{Ar-6'}$), 6.72 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, H^{Ar-3}), 6.84 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.9 Hz, $H^{Ar-3'}$), 6.91 (1H, td, *J* = 7.3, 1.1 Hz, $H^{Ar-4'}$), 7.18 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.1 Hz, Δυ = 29 Hz, H^{pTol}), 7.28 (1H, ddd, *J* = 8.3, 7.3, 1.9 Hz, $H^{Ar-5'}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.4 (CH_3^{pTol}), 54.8 (OMe), 55.3 (C^{Ar-2}-OMe), 55.6 ($C^{Ar-2'}$-OMe), 56.3 (C^{Ar-4}-OMe), 64.0 (CH_2), 76.2 (CH), 98.4 (CH^{Ar-5}), 100.7 (CH^{Ar-3}), 110.6 ($CH^{Ar-3'}$), 118.8 (C^{Ar}), 120.6 ($CH^{Ar-4'}$), 123.6 (C^{Ar}), 124.5 (CH^{pTol}), 128.6 ($CH^{Ar-6'}$), 129.7 (CH^{pTol}), 132.4 ($CH^{Ar-4'}$), 139.4 (C^{Ar}), 139.9 (C^{Ar}), 141.1 (C^{Ar}), 155.6 (C^{Ar}), 158.0 (C^{Ar}), 160.6 (C^{Ar}).

IR (neat):
υ 2934, 1598, 1583, 1461, 1436, 1318, 1254, 1218, 1206, 1151, 1075, 1042, 1028, 988, 808, 753.

(+)-[a*R*,1*R*,(S)*R*]-2,4,2'-triméthoxy-6-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-biphényl IV-60



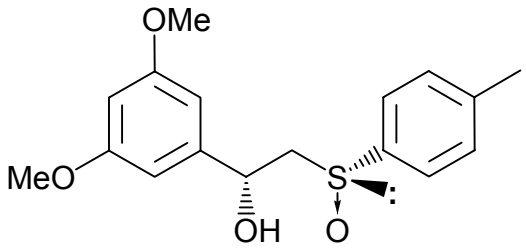
$C_{25}H_{26}O_5S$
M.M.= 438.54 g/mol

Caractéristiques:
Pâte jaunâtre
R_f (Et_2O/AcOEt 4:1) = 0.28
$[\alpha]_D^{20}$ = +36.3 (*c* 0.9; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.40 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.75 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 2.8 Hz, J_{BX} = 13 Hz, CH_2), 3.01 (3H, s, OMe), 3.57 (3H, s, C^{Ar-2}-OMe), 3.62 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 11.1 Hz, J_{AX} = 2.8 Hz, J_{BX} = 13 Hz, Δυ = 110 Hz, CH_2, C*H*(OMe)), 3.63 (3H, s, $C^{Ar-2'}$-OMe), 3.85 (3H, s, C^{Ar-4}-OMe), 6.45 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, H^{Ar-5}), 6.70 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, $H^{Ar-6'}$), 6.74 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, H^{Ar-3}), 6.80 (1H, dd, *J* = 7.3, 2.5 Hz, $H^{Ar-3'}$), 6.84 (1H, td, *J* = 7.3, 0.9 Hz, $H^{Ar-4'}$), 7.22 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.5 Hz, Δυ = 46 Hz, H^{pTol}), 7.25 (1H, ddd, *J* = 8.3, 7.3, 2.5 Hz, $H^{Ar-5'}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.4 (CH_3^{pTol}), 55.2 (OMe), 55.4 (C^{Ar-2}-OMe), 55.8 ($C^{Ar-2'}$-OMe), 56.1 (C^{Ar-4}-OMe), 64.2 (CH_2), 75.6 (CH), 98.6 (CH^{Ar-5}), 100.8 (CH^{Ar-3}), 110.9 ($CH^{Ar-3'}$), 119.8 (C^{Ar}), 120.3 ($CH^{Ar-4'}$), 124.2 (CH^{pTol}), 124.2 (C^{Ar}), 128.6 ($CH^{Ar-6'}$), 129.7 (CH^{pTol}), 131.1 ($CH^{Ar-4'}$), 139.3 (C^{Ar}), 139.8 (C^{Ar}), 141.3 (C^{Ar}), 157.2 (C^{Ar}), 158.1 (C^{Ar}), 160.7 (C^{Ar}).

1-(3,5-diméthoxy-phényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanol IV-61



$C_{17}H_{20}O_4S$
M.M.= 320.40 g/mol

Caractéristiques:
Huile incolore
R_f (Et_2O/AcOEt 4:1) = 0.26

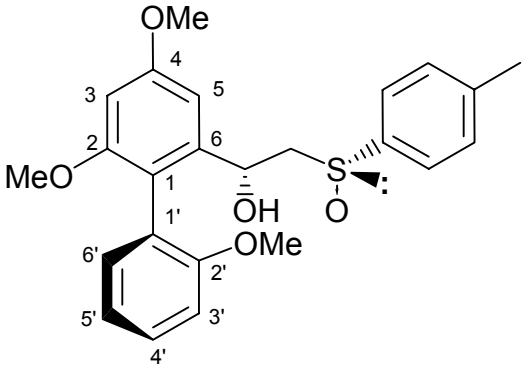
$[\alpha]_D^{20}$ = +68.3 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.42 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.03 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.4 Hz, J_{AX} = 10 Hz, J_{BX} = 2.5 Hz, Δυ = 74 Hz, CH_2), 3.78 (6H, s, OMe^{Ar}), 5.34 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 10 Hz, J_{BX} = 2.5 Hz, CH), 6.37 (1H, t, *J* = 2.3 Hz, H^{Ar}), 6.54 (2H, d, *J* = 2.3 Hz, H^{Ar}), 7.45 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.3 Hz, Δυ = 64 Hz, H^{pTol}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 21.4 (CH_3^{pTol}), 55.4 (OMe^{Ar}), 64.0 (CH_2), 71.4 (CH), 100.1 (CH^{Ar}), 103.6 ($CH^{Ar\ x2}$), 123.9 (CH^{pTol}), 130.2 (CH^{pTol}), 142.2 (C^{Ar}), 144.5 (C^{Ar}), 155.4 (C^{Ar}), 161.0 ($C^{Ar\ x2}$).

[a*S*,1*R*,(S)*R*]-2-(4-tolylsulfinyl)-1-(2,4,2'-triméthoxy-biphényl-6-yl)-éthanol IV-62

$C_{24}H_{26}O_5S$
M.M.= 426.53 g/mol



Procédure:
Procédure identique à celle utilisée lors de la formation du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
La réaction est purifiée par chromatographie sur gel de silice (Et_2O/AcOEt 4:1).
Quantités utilisées:
¤ iodure aromatique **IV-53** (100.0 mg, 0.224 mmol, 1 éq.)
¤ ester glycolboronique **II-112** (79.8 mg, 0.448 mmol, 2 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (1.5 mg, 0.0067 mmol, 3 mol%)
¤ dppf (5.6 mg, 0.0101 mmol, 4.5 mol%)
¤ CsF (136.1 mg, 0.896 mmol, 4 éq.)
¤ dioxanne (7.5 mL)
Rendement = 70% (67.0 mg; 0.157 mmol).
r.d. : 90/10

Caractéristiques:
Cristaux blancs
R_f (Et_2O/AcOEt 4:1) = 0.18

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.39 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.91 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 12.9 Hz, J_{AX} = 10.3 Hz, J_{BX} = 2.1 Hz, Δυ = 181 Hz, CH_2), 3.51 (1H, s large , OH), 3.65 (3H, s, OMe^{Ar-2}), 3.71 (3H, s, $OMe^{Ar-2'}$), 3.85 (3H, s, OMe^{Ar-4}), 4.82 (1H, d large, J_{AX} = 10.3 Hz, C*H*(OH)), 6.47 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, H^{Ar-3}), 6.84 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, H^{Ar-5}), 6.91 (1H, dd, *J* = 7.5, 2 Hz, $H^{Ar-6'}$), 6.95 (1H, t large, *J* = 7.5 Hz, $H^{Ar-4'}$), 6.97 (1H, td, *J* = 7.5 Hz, $H^{Ar-5'}$), 7.27 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8 Hz, Δυ = 49 Hz, H^{pTol}), 7.35 (1H, dd, *J* = 7.5, 2 Hz, $H^{Ar-3'}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):

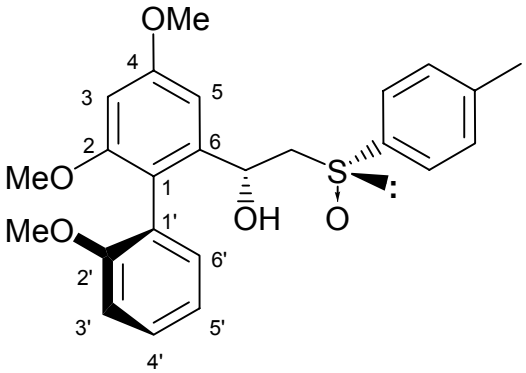
δ 21.5 (CH_3^{pTol}), 55.4 (OMe), 55.7 (OMe), 55.9 (OMe), 63.8 (CH_2), 68.5 (CH(OH)), 98.8 (CH^{Ar}), 101.1 (CH^{Ar}), 111.5 (CH^{Ar}), 117.6 (C^{Ar}), 120.6 (CH^{Ar}), 123.9 (CH^{pTol}), 124.2 (C^{Ar}), 129.0 (CH^{Ar}), 129.9 (CH^{pTol}), 132.6 (CH^{Ar}), 140.2 (C^{Ar}), 141.6 (C^{Ar}), 142.6 (C^{Ar}), 156.4 (C^{Ar}), 158.0 (C^{Ar}), 160.5 (C^{Ar}).

Analyses élémentaires :

Calculées :	%C=67.58	%H=6.14	%S=7.52
Trouvées :	%C=67.75	%H=6.17	%S=7.60

[a*R*,1*R*,(S)*R*]-2-(4-tolylsulfinyl)-1-(2,4,2'-triméthoxy-biphényl-6-yl)-éthanol IV-62

$C_{24}H_{26}O_5S$
M.M.= 426.53 g/mol

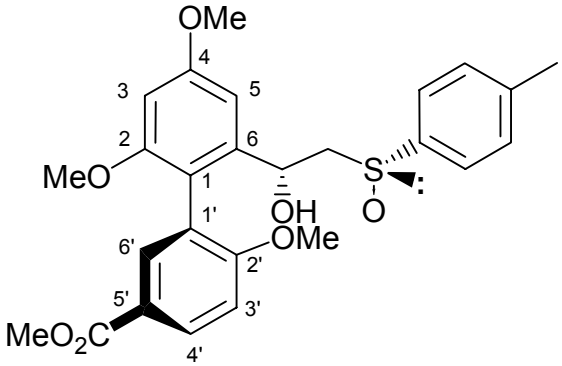


Caractéristiques:
Cristaux blancs
R_f (Et_2O/AcOEt 4:1) = 0.18

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.40 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.91 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.2 Hz, J_{AX} = 10.1 Hz, J_{BX} = 1.8 Hz, Δυ = 66 Hz, CH_2), 3.66 (3H, s, OMe^{Ar-2}), 3.71 (3H, s, $OMe^{Ar-2'}$), 3.84 (3H, s, OMe^{Ar-4}), 3.96 (1H, s large , OH), 4.82 (1H, d large, J_{AX} = 10.1 Hz, C*H*(OH)), 6.46 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, H^{Ar-3}), 6.83 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, H^{Ar-5}), 6,91-7,39 (4H, m, H^{Ar}), 7.33 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8 Hz, Δυ = 38 Hz, H^{pTol}).

(-)-[a*S*,1*R*,(S)*R*]-6-[1-hydroxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-2,4,2'-triméthoxy-biphényl-5'-carboxylate de méthyl IV-63

$C_{26}H_{28}O_7S$
M.M.= 484.56 g/mol



Procédure:
Procédure identique à celle utilisée lors de la formation du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
Le brut de réaction est purifié par chromatographie sur gel de silice éluée par Et_2O/AcOEt 4:1.
Quantités utilisées:
¤ iodure aromatique **IV-53** (100.0 mg, 0.224 mmol, 1 éq.)
¤ 3-[1,3,2]-dioxaborolane-4-méthoxy-benzoate de méthyle **IV-49** (105.8 mg, 448.119 mmol, 2 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (1.5 mg, 6.7218 mmol, 3 mol%)
¤ dppf (5.6 mg, 10.0827 mmol, 4.5 mol%)
¤ CsF (136.1 mg, 896.238 mmol, 4 éq.)
¤ dioxanne (6.5 mL)
Rendement = 23% (25.1 mg; 51.799 mmol).
r.d. : 90/10

Caractéristiques:
Pâte orange
R_f (AcOEt/Et_2O 1:4) = 0.08
$[\alpha]_D^{20}$ = -53.4 (*c* 0.9; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.38 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.92 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13 Hz, J_{AX} = 10.3 Hz, J_{BX} = 1.7 Hz, Δυ = 120 Hz, CH_2), 3.64 (3H, s, C^{Ar-2}-OMe), 3.78 (3H, s, $C^{Ar-2'}$-OMe), 3.84 (3H, s, CO_2Me), 3.90 (3H, s, C^{Ar-4}-OMe), 4.77 (1H, X d'ABX (d large), J_{AX} = 10.3 Hz, C*H*(OH)), 6.46 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, H^{Ar-3}), 6.84 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, H^{Ar-5}), 6.96 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, $H^{Ar-3'}$), 7.27 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.3 Hz, Δυ = 40 Hz, H^{pTol}), 7.62 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, $H^{Ar-6'}$), 8.05 (1H, dd, *J* = 2.3, 8.7 Hz, $H^{Ar-4'}$).

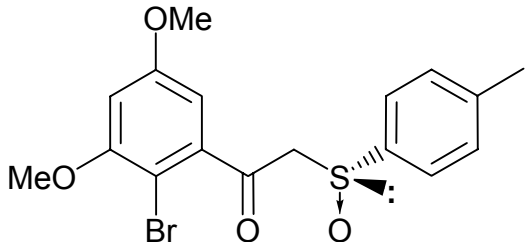
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.4 (CH_3^{pTol}), 51.9 (OMe), 55.4 (OMe), 55.8 (CO_2Me), 55.9 (OMe), 64.0 (CH_2), 68.7 (CH), 98.7 (CH^{Ar-5}), 101.2 (CH^{Ar-3}), 110.7 ($CH^{Ar-3'}$), 116.4 (C^{Ar}), 122.4 (C^{Ar}), 123.8 (CH^{pTol}), 124.4 (C^{Ar}), 129.9 (CH^{pTol}), 131.2 ($CH^{Ar-6'}$), 134.2 ($CH^{Ar-4'}$), 141.5 (C^{Ar}), 141.8 (C^{Ar}), 142.7 (C^{Ar}), 158.0 (C^{Ar}), 160.5 (C^{Ar}), 160.8 (C^{Ar}), 166.7 (C^{Ar}).

IR (neat):
υ 3245 (OH), 1705 (C=O), 1601, 1581, 1504, 1434, 1321, 1296, 1262, 1236, 1215, 1148, 1055, 1006, 985, 810.

(+)-[S(*R*)]-1-(3,5-diméthoxy-2-bromo-phényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone

IV-64

$C_{17}H_{17}BrO_4S$
M.M.= 397.28 g/mol



Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du (+)-[(S)*R*]-1-(2-iodophényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-21**.
Purification par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexane 1:1)
Quantités utilisées:
¤ 3,5-diméthoxy-2-bromobenzoate de méthyle **IV-65** (880.0 mg, 3.199 mmol, 1 éq.)
¤ (+)-(*R*)-MeS(O)*p*-Tol **II-9** (986.6 mg, 6.398 mmol, 2 éq.)
¤ diisopropylamine (0.90 mL, 6.398 mmol, 2 éq.)
¤ *n*-BuLi (1.6M dans hexane) (4.0 mL, 6.398 mmol, 2 éq.)
¤ THF (63.0 mL)
Rendement = 77% (975.0 mg; 2.454 mmol).
r.d. > 99/1

Caractéristiques:
Solide jaunâtre
P.f.= 105-109°C
R_f (AcOEt/hexane 1:1) = 0.15
$[\alpha]_D^{20}$ = +161.1 (*c* 1; $CHCl_3$)

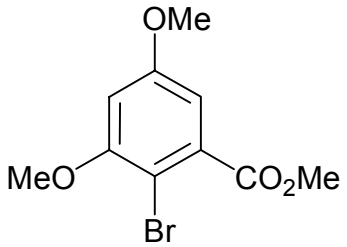
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.40 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.77 (3H, s, OMe), 3.86 (3H, s, OMe), 4.45 (2H, AB, J_{AB} = 14.1 Hz, Δυ = 43 Hz, CH_2), 6.37 (1H, d, J = 2.6 Hz, H^{Ar}), 6.53 (1H, d, J = 2.6 Hz, H^{Ar}), 7.44 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.7 Hz, Δυ = 82 Hz, H^{pTol}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.4 (Me^{pTol}), 55.7 (OMe), 56.5 (OMe), 69.2 (CH_2), 99.6 (C^{Ar-2}), 102.5 (CH^{Ar}), 105.5 (CH^{Ar}), 124.5 (CH^{pTol}), 130.0 (CH^{pTol}), 140.0 (C^{pTol-1}), 142.2 (C^{Ar-1}), 142.2 (C^{pTol-4}), 156.8 (C^{Ar}-OMe), 160.2 (C^{Ar}-OMe), 195.2 (C=O).

IR (neat):
υ 2948, 2879, 1693 (C=O), 1586, 1447, 1411, 1334, 1290, 1205, 1171, 1150, 1076, 1029, 1007, 937, 850, 815, 774, 718.

3,5-diméthoxy-2-bromobenzoate de méthyle IV-65

$C_{10}H_{11}BrO_4$
M.M.= 275.10 g/mol



Procédure:
Une solution de 3,5-diméthoxybenzoate de méthyle (1 g; 5,10 mmol; 1 éq.) et de NBS (1,18 g; 6,63 mmol; 1,3 éq.) dans l'acétonitrile (24 mL) est agitée à t.a. pendant 4 heures. Le milieu est dilué par H_2O distillée et extrait par AcOEt. La phase organique est ensuite séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/hexane 1:4).
Rendement = 63% (881.0 mg; 3.203 mmol).

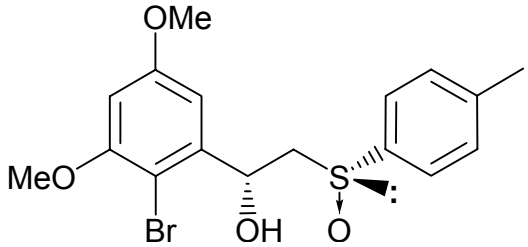
Caractéristiques:
Solide blanc
P.f.= 44-48°C
R_f (AcOEt/hexane 1:4) = 0.25

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 3.82 (3H, s, OMe), 3.88 (3H, s, OMe), 3.93 (3H, s, CO_2Me), 6.58 (1H, d, J = 2.7 Hz, H^{Ar}), 6.80 (1H, d, J = 2.7 Hz, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 52.6 (OMe), 55.7 (OMe), 56.6 (CO_2CH_3), 102.1 (C^{Ar-2}), 102.4 (CH^{Ar}), 106.1 (CH^{Ar}), 157.2 (C^{Ar}), 159.6 (C^{Ar}), 159.6 (C=O).

IR (neat):
υ 2944, 1724 (C=O), 1579, 1456, 1432, 1331, 1237, 1212, 1153, 1053, 1023, 880, 856, 847, 780, 755.

(-)-[1*R*,(S)*R*]-1-(3,5-diméthoxy-2-bromo-phényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanol IV-66



$C_{17}H_{19}BrO_4S$
M.M.= 399.30 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du (-)-[1*R*,(S)*R*]-(2-iodophényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanol **II-30**.
Purification du brut réactionnel par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/CH_2Cl_2).
Quantités utilisées:
¤ β-cétosulfoxyde **IV-64** (950.0 mg, 2.391 mmol, 1 éq.)
¤ DIBAL (1.6M dans toluène) (3.0 mL, 4.782 mmol, 2 éq.)
¤ $ZnBr_2$ (1615.4 mg, 7.174 mmol, 3 éq.)
¤ THF (50.0 mL)
Rendement = 91% (866.0 mg; 2.169 mmol).
r.d. > 99/1

Caractéristiques:
Aiguilles blanches
P.f.= 132-134°C
R_f (AcOEt/CH_2Cl_2 1:4) = 0.15
$[\alpha]_D^{20}$ = -19.9 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.40 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.02 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.2 Hz, J_{AX} = 1.4 Hz, J_{BX} = 10.1 Hz, Δυ = 77 Hz, CH_2), 3.80 (3H, s, OCH_3^{Ar-5}), 3.84 (3H, s, OCH_3^{Ar-3}), 4.65 (1H, s large, OH), 5.75 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 1.4 Hz, J_{BX} = 10.1 Hz, C*H*(OH)), 6.40 (1H, d, *J* = 2.8 Hz, H^{Ar-6}), 6.88 (1H, d, *J* = 2.8 Hz, H^{Ar-4}), 7.44 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8 Hz, Δυ = 71 Hz, H^{pTol}).

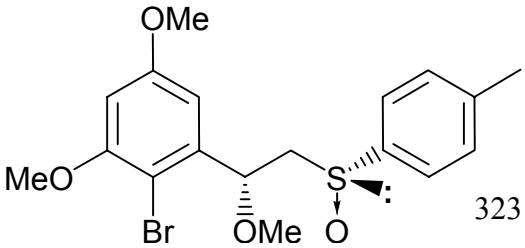
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.4 (CH_3^{pTol}), 55.6 (OCH_3^{Ar-5}), 56.3 (OCH_3^{Ar-3}), 62.1 (CH_2), 70.9 (CH(OH)), 99.5 (CH^{Ar}), 101.2 (C^{Ar-2}), 103.1 (CH^{Ar}), 123.9 (CH^{pTol}), 130.1 (CH^{pTol}), 140.4 (C^{pTol-1}), 142.1 (C^{pTol-4}), 142.8 (C^{Ar-1}), 156.4 (C^{Ar-3}), 160.3 (C^{Ar-5}).

IR (neat):
υ 3326 (OH), 1595, 1581, 1456, 1428, 1322, 1222, 1196, 1151, 1072, 1056, 1022, 1006, 87, 808, 775.

Analyses élémentaires :

Calculées :	%C=51.14	%H=4.80	%S=8.03
Trouvées :	%C=51.18	%H=4.76	%S=8.18

(+)-[1*R*,(S)*R*]-3,5-diméthoxy-2-bromo-1-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-benzène IV-67



$C_{18}H_{21}BrO_4S$
M.M.= 413.33 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du (-)-[1*R*,(S)*R*]-2-iodo-1-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-benzène **II-61**.
Purification par chromatographie sur gel de silice (Et_2O).
Quantités utilisées:
¤ β-hydroxysulfoxyde **IV-66** (400.0 mg, 1.002 mmol, 1 éq.)
¤ NaH (60% dans la paraffine) (48.1 mg, 2.003 mmol, 2 éq.)
¤ MeI (0.12 mL, 2.003 mmol, 2 éq.)
¤ DMF (8.0 mL)
Rendement = 75% (312.7 mg; 0.753 mmol).
r.d. >99/1

Caractéristiques:
Solide blanc
P.f.= 113-114°C
R_f (Et_2O) = 0.2
$[\alpha]_D^{20}$ = +4.3 (*c* 1; $CHCl_3$)

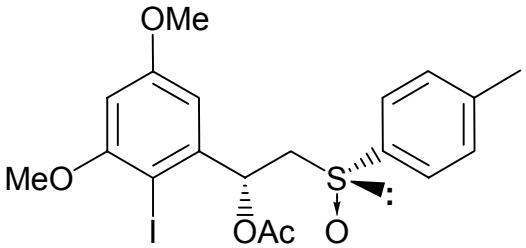
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz):
δ 2.43 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.16 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.2 Hz, J_{AX} = 10 Hz, J_{BX} = 3 Hz, Δυ = 70 Hz, CH_2), 3.18 (3H, s, OMe), 3.80 (3H, s, OMe^{Ar}), 3.83 (3H, s, OMe^{Ar}), 4.59 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 10 Hz, J_{BX} = 3 Hz, C*H*(OMe)), 6.41 (1H, d, *J* = 2.8 Hz, H^{Ar}), 6.66 (1H, d, *J* = 2.8 Hz, H^{Ar}), 7.49 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 7.9 Hz, Δυ = 86 Hz, H^{pTol}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz):
δ 21.5 (CH_3^{pTol}), 55.6 (OMe), 56.3 (OMe^{Ar}), 57.1 (OMe^{Ar}), 63.4 (CH_2), 78.0 (C*H*(OMe)), 99.6 (CH^{Ar}), 102.7 (C^{Ar-2}-Br), 102.8 (CH^{Ar}), 124.9 (CH^{pTol}), 129.9 (CH^{pTol}), 140.31 (C^{pTol}-SO), 140.38 (C^{pTol}-Me), 140.38 (C^{Ar}-CH(OMe)), 156.7 (C^{Ar}-OMe), 160.5 (C^{Ar}-OMe).

IR (neat):
υ 2941, 1596, 1578, 1454, 1432, 1329, 1321, 1220, 1153, 1110, 1068, 1036, 1023, 1013, 979, 952, 932, 859, 809, 768.

Acétate de (+)-[1*R*,(S)*R*]-1-(3,5-diméthoxy-2-iodo-phényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl IV-68

$C_{19}H_{21}IO_5S$
M.M.= 488.34 g/mol



Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation de l'acétate de (+)-[1*R*,(S)*R*]-1-(2-iodo-phényl)-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyle **II-67**.
Purification par chromatographie sur gel de silice (Et_2O/éther de pétrole 4:1).
Quantités utilisées:
¤ composé hydroxylé **IV-53** (500.0 mg, 1.12 mmol, 1 éq.)
¤ Ac_2O (0.12 mL, 1.232 mmol, 1.1 éq.)
¤ DMAP (une pointe de spatule)

¤ pyridine (15.0 mL)
Rendement = 98% (536.0 mg; 1.098 mmol).
r.d. >99/1

Caractéristiques:
Solide blanc
R_f (Et_2O/AcOEt 4:1) = 0.29
$[\alpha]_D^{20}$ = +45.6 (*c* 1.05; $CHCl_3$)

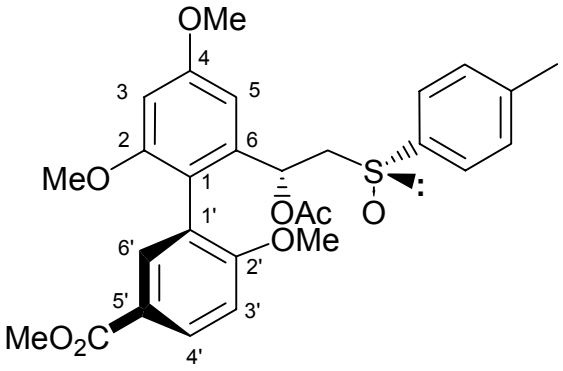
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.13 (3H, s, OAc), 2.42 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.25 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.6 Hz, J_{AX} = 10 Hz, J_{BX} = 3 Hz, Δυ = 30 Hz, CH_2), 3.80 (3H, s, OMe), 3.82 (3H, s, OMe), 6.20 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 10 Hz, J_{BX} = 3 Hz, CH), 6.35 (1H, d, *J* = 2.6 Hz, H^{Ar}), 6.59 (1H, d, *J* = 2.6 Hz, H^{Ar}), 7.49 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.1 Hz, Δυ = 74 Hz, H^{pTol}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 20.9 (OAc), 21.5 (CH_3^{pTol}), 55.6 (OMe), 56.5 (OMe), 62.6 (CH_2), 74.4 (CH), 77.8 (C^{Ar-2}), 98.4 (CH^{Ar-4}), 104.0 (CH^{Ar-6}), 124.6 (CH^{pTol}), 130.1 (CH^{pTol}), 140.4 (C^{pTol-1}), 142.0 (C^{pTol-4}), 142.8 (C^{Ar-1}), 158.9 (C^{Ar-5}), 161.6 (C^{Ar-3}), 169.3 (CO).

IR (neat):
υ 2938, 1743 (C=O), 1579, 1452, 1431, 1371, 1350, 1319, 1221, 1202, 1160, 1079, 1035, 1010, 984, 927, 836, 808.

(+)-[a*S*,1*R*,(S)*R*]-6-[1-acétoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-2,4,2'-triméthoxy-biphényl-5'-carboxylate de méthyle IV-69

$C_{28}H_{30}O_8S$
M.M.= 526.60 g/mol



Procédure:
Procédure identique à celle utilisée lors de la formation du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
Purification par chromatographie sur gel de silice (Et_2O).
Quantités utilisées:
¤ iodure aromatique **IV-68** (100.0 mg, 0.205 mmol, 1 éq.)
¤ 3-[1,3,2]-dioxaborolane-4-méthoxy-benzoate de méthyle **IV-49** (96.7 mg, 0.410 mmol, 2 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (1.4 mg, 0.0061 mmol, 3 mol%)
¤ dppf (5.1 mg, 0.0092 mmol, 4.5 mol%)
¤ CsF (124.4 mg, 0.819 mmol, 4 éq.)
¤ dioxanne (6.0 mL)
Rendement = 41% (44.0 mg; 0.084 mmol).
r.d. : 90/10

Caractéristiques:
Pâte incolore

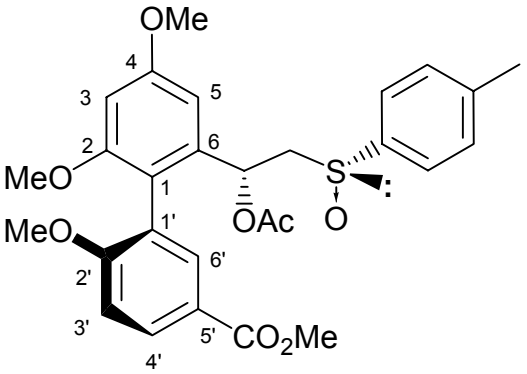
R_f (Et_2O) = 0.12
$[\alpha]_D^{20}$ = +11.0 (*c* 1.5; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.11 (3H, s, Ac), 2.39 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.08 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.3 Hz, J_{AX} = 11.3 Hz, J_{BX} = 2.4 Hz, Δυ = 135 Hz, CH_2), 3.62 (3H, s, OMe), 3.73 (3H, s, OMe), 3.84 (3H, s, CO_2Me), 3.88 (3H, s, OMe), 5.61 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 11.3 Hz, J_{BX} = 2.4 Hz, C*H*(OAc)), 6.46 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, H^{Ar-3}), 6.67 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, H^{Ar-5}), 6.85 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, $H^{Ar-3'}$), 7.17 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8 Hz, Δυ = 38 Hz, H^{pTol}), 7.49 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, $H^{Ar-6'}$), 7.95 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, $H^{Ar-4'}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.0 (OAc), 21.4 (CH_3^{pTol}), 51.7 (OMe), 55.3 (OMe), 55.8 (OMe), 55.8 (OMe), 63.9 (CH_2), 68.1 (CH), 98.5 (CH^{Ar}), 102.0 (CH^{Ar}), 110.4 (CH^{Ar}), 117.0 (C^{Ar}), 122.1 (C^{Ar}), 123.4 (C^{Ar}), 123.9 (CH^{pTol}), 129.8 (CH^{pTol}), 131.3 (CH^{Ar}), 133.8 (CH^{Ar}), 139.1 (C^{Ar}), 139.8 (C^{Ar}), 141.6 (C^{Ar}), 158.2 (C^{Ar}), 160.5 (C^{Ar}), 160.7 (C^{Ar}), 166.4 (C^{Ar}), 169.2 (C^{Ar}).

IR (neat):
υ 2949, 1744 (C=O), 1711 (C=O), 1602, 1583, 1492, 1456, 1434, 1371, 1319, 1297, 1266, 1223, 1156, 1137, 1109, 1083, 1028, 984, 927.

[a*R*,1*R*,(S)*R*]-6-[1-acétoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-2,4,2'-triméthoxy-biphényl-5'-carboxylate de méthyle IV-69

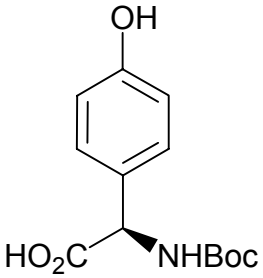


$C_{28}H_{30}O_8S$
M.M.= 526.60 g/mol

Caractéristiques:
Pâte jaune
R_f (Et_2O) = 0.18

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 2.10 (3H, s, Ac), 2.42 (3H, s, CH_3^{pTol}),
3.26 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.6 Hz, J_{AX} = 10 Hz, J_{BX} = 2.9 Hz, Δυ = 38 Hz, CH_2), 3.77 (3H, s, OMe), 3.79 (3H, s, OMe), 3.82 (3H, s, CO_2Me), 3.84 (3H, s, OMe), 6.28 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 10 Hz, J_{BX} = 2.9 Hz, C*H*(OAc)), 6,38-7,64 (9H, m, H^{Ar}).

N-(*t*-butoxycarbonyl)-D-(*p*-hydroxyphényl)-glycine IV-70



$C_{13}H_{17}NO_5$
M.M.= 267.28 g/mol

Procédure:
La D-(*p*-hydroxyphényl)-glycine (3 g; 18 mmol; 1 éq.) est ajoutée à une solution de NaOH (0,72 g; 18 mmol; 1 éq.) dans H_2O/dioxanne 2:1 (54 mL). Après dissolution, le Boc_2O (4,29 g; 19,7 mmol; 1,1 éq.) en solution dans le dioxanne est ajouté rapidement et le milieu réactionnel agité vigoureusement pendant 4 heures. Le dioxanne est évaporé et le résidu aqueux extrait par un peu d'Et_2O pour oter les produits organiques secondaires. La phase aqueuse est ensuite acidifiée par $KHSO_4$ jusqu'à pH~2-3 et extraite

par AcOEt. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Le résidu est dissout dans du chloroforme et le solvant évaporé afin d'obtenir une poudre blanche qui sera utilisée dans la suite de la synthèse sans purifications supplémentaires.

Quantités utilisées:

¤ D-(*p*-hydroxyphényl)-glycine **IV-12** (3.00 g, 17.95 mmol, 1 éq.)
¤ NaOH (0.72 g, 17.95 mmol, 1 éq.)
¤ Boc_2O (4.31 g, 19.74 mmol, 1.1 éq.)
¤ H_2O (36.0 mL)
¤ dioxanne (36.0 mL)

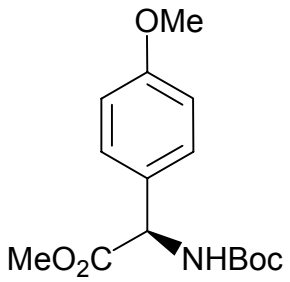
Rendement = 99% (4.80 g; 17.95 mmol).
r.d. >99/1

Caractéristiques:
Solide blanc
P.f.= (la décomposition débute à 190°C) 205°C (Lit.[10]: P.f.= (la décomposition débute à 160°C) 199°C)
R_f (AcOEt/MeOH 95:5) = 0.25
$[\alpha]_D^{20}$ = -130.9 (*c* 1.24; EtOH) {Lit.[10]: $[\alpha]_D^{20}$ = -130.0 (*c* 1.08; EtOH)}

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 1.37 (9H, s, *t*Bu), 6.94 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, C*H*(CO_2H)NHBoc), 6.93 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.5 Hz, Δυ = 140 Hz, H^{Ar}), 7.37 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, N*H*Boc), 9.42 (1H, s large, OH), 12.58 (1H, s large, CO_2H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 28.1 ($CO_2C(CH_3)_3$), 57.0 (*C*H(CO_2H)NHBoc), 79.1 ($CO_2C(CH_3)_3$), 115.0 (CH^{Ar}), 127.4 (C^{Ar-1}), 128.8 (CH^{Ar}), 155.0 (C^{Ar-4}-OH), 156.9 (CO_2H), 172.6 ($CO_2C(CH_3)_3$).

Ester méthylique de la *N*-(*t*-butyloxycarbonyl)-D-(*p*-méthoxy)-phényl-glycine IV-71



$C_{15}H_{21}NO_5$
M.M.= 295.33 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du 3,5-diméthoxy-benzoate de méthyl **IV-50**.
Le brut réactionnel est purifié par une filtration sur gel de silice (Et_2O/hexane 2:1).

Quantités utilisées:

¤ *N*-(*t*-butoxycarbonyl)-D-(*p*-hydroxyphényl)-glycine **IV-70** (8.00 g, 29.93 mmol, 1 éq.)
¤ K_2CO_3 (16.55 g, 119.72 mmol, 4 éq.)
¤ MeI (5.59 mL, 89.79 mmol, 3 éq.)
¤ acétone (150.0 mL)

Rendement = 99% (8.80 g; 29.80 mmol).
r.d. >99/1

Caractéristiques:
Solide blanc

[10] Nicolaou, K. C.; Koumbis, A. E., Takayanagi, M.; Natarajan, S.; Jain, N. F.; Bando, T.; Li, H.; Hugues, R. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2622.

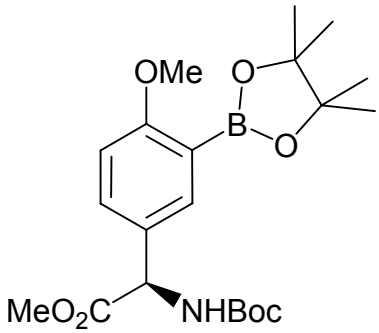
P.f.= 70-75°C
R_f (Et_2O/hexane) = 0.28
$[\alpha]_D^{20}$ = -106.3 (*c* 1.1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 1.34 (9H, s, *t*Bu), 3.63 (3H, s, OMe), 3.71 (3H, s, OMe), 5.17 (1H, d large, *J* = 7.1 Hz, CH), 5.40 (1H, d large, *J* = 7.1 Hz, NH), 6.99 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.7 Hz, Δυ = 121 Hz, H^{Ar}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 28.3 (*t*Bu), 52.6 (OMe), 55.3 (CO_2CH_3), 57.0 (CH), 80.1 ($C(CH_3)_3$), 114.3 (CH^{Ar}), 128.4 (CH^{Ar}), 129.0 (C^{Ar}), 154.8 (C^{Ar}), 159.6 (CO_2Me), 171.9 (CO_2*t*Bu).

IR (neat):
υ 3369 (NH), 2979, 1741 (C=O), 1697(C=O), 1511, 1341, 1250, 1214, 1157, 1052, 1028, 980, 894, 832.

(-)-(1*R*)-*t*-butoxycarbonylamino-[4-méthoxy-3-(4,4,5,5-tétramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phényl]-acétate de méthyl IV-72



$C_{21}H_{32}BNO_7$
M.M.= 421.29 g/mol

Procédure:
A une solution de NEt_3 (0.39 mL, 2.820 mmol, 1.7 éq.) dans le THF (4 mL) est ajouté lentement le pinacolborane (1M dans le THF) (2.5 mL, 2.488 mmol, 1.5 éq.) à t.a. Après 5 minutes, la solution contenant le pinacol est canulée à t.a. sur une solution de $Pd(OAc)_2$ (18.6 mg, 0.083 mmol, 0.05 éq.), de DPEPhos (67.0 mg, 0.124 mmol, 0.075 éq.) et de l'iodure aromatique **IV-71** (700.0 mg, 1.659 mmol, 1 éq.) dans le dioxanne (5 mL) préalablement préparée et agitée pendant 30 minutes. La réaction est portée au reflux et agitée pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est hydrolysé par addition lente à 0°C d'une solution saturée de NH_4Cl et extrait par du CH_2Cl_2. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. La réaction est purifiée par chromatographie sur gel de silice (Et_2O/hexane 1:1 + 5% NEt_3).
Rendement = 43% (300.0 mg; 0.712 mmol).
r.d. >98/2

Caractéristiques:
Solide noirâtre
R_f (Et_2O/hexane 1:1) = 0.39
$[\alpha]_D^{20}$ = -13.9 (*c* 0.7; $CHCl_3$)

RMN ^{11}B ($CDCl_3$, 128,38 MHz):
δ 34,07

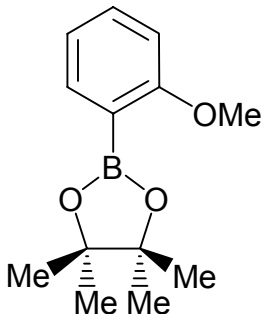
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 1.35 (12H, s, $CH_3^{pinacol}$), 1.43 (9H, s, CH_3^{Boc}), 3.71 (3H, s, OCH_3), 3.82 (3H, s, CO_2CH_3), 5.23 (1H, s large, CH), 5.40 (1H, s large, NH), 6.82 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, H^{Ar-5}), 7.37 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, H^{Ar-6}), 7.62 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, H^{Ar-2}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 24.8 ($CH_3^{pinacol}$), 24.8 ($CH_3^{pinacol}$), 28.3 (CH_3^{Boc}), 52.5 (CO_2CH_3), 55.9 (OCH_3), 57.1 (CH), 74.8 ($C(CH_3)_3^{Boc}$), 83.6 ($C(CH_3)_2^{pinacol}$), 110.8 (CH^{Ar-5}), 128.1 (C^{Ar-1}), 131.4 (CH^{Ar-6}), 135.4 (CH^{Ar-2}), 154.8 (C^{Ar-4}), 164.2 (CO_2*t*Bu), 171.9 (CO_2Me).

IR (neat):
υ 3360 (NH), 2978, 1747 (C=O), 1713 (C=O), 1606, 1495, 1422, 1371, 1349, 1253, 1144, 1074, 1028, 966, 857.

1-(2-méthoxy-phényl)-3,3,4,4-tétraméthyl-borolane IV-73

$C_{13}H_{19}BO_3$
M.M.= 234.11 g/mol



Procédure:
Procédure identique à celle utilisée pour la formation du composé **IV-72**.
Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (Et_2O/hexane 1:4 + 5% d'Et_3N).
Quantités utilisées:
¤ 2-bromoanisole (0.10 mL, 0.803 mmol, 1 éq.)
¤ pinacol borane (1M dans le THF) (1.2 mL, 1.205 mmol, 1.5 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (9.0 mg, 0.040 mmol, 0.05 éq.)
¤ DPEPhos (32.4 mg, 0.060 mmol, 0.075 éq.)
¤ Et_3N (0.10 mL, 1.365 mmol, 1.7 éq.)
¤ dioxanne (4.0 mL)
Rendement = 82% (154.8 mg; 0.661 mmol).

Caractéristiques:
Solide jaune-orange
P.f.= 81-82°C
R_f (Et_2O/hexane 1:4) = 0.38

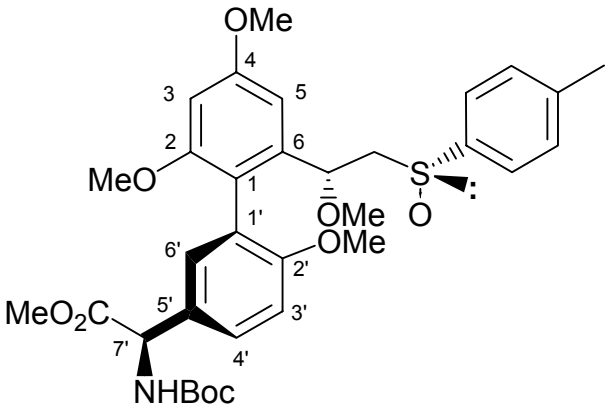
RMN ^{11}B ($CDCl_3$; 128,38MHz):
δ 34,04

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 1.36 (12H, s, Me), 3.83 (3H, s, OMe), 6.85 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, H^{Ar-6}), 6.94 (1H, td, *J* = 7.3, 0.9 Hz, H^{Ar-5}), 7.39 (1H, ddd, *J* = 8.5, 7.3, 1.9 Hz, H^{Ar-4}), 7.67 (1H, dd, *J* = 7.3, 1.9 Hz, H^{Ar-3}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 24.8 (Me), 55.8 (OMe), 83.4 ($(OCMe_2)_2$), 110.5 (CH^{Ar}), 120.2 (CH^{Ar}), 132.4 (CH^{Ar}), 136.7 (CH^{Ar}), 164.2 (C^{Ar-2}).

IR (neat):
υ 2975, 1928, 1598, 1575, 1489, 1460, 1430, 1386, 1349, 1314, 1271, 1246, 1162, 1141, 1126, 1069, 1046, 1024, 962, 861, 828, 773, 755.

(-)-[a*S*,1*R*,7'*R*,(S)*R*]-*t*-butoxycarbonylamino-{2,4,2'-triméthoxy-6-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-biphényl-5'-yl}-acétate de méthyle IV-75



$C_{33}H_{41}NO_9S$
M.M.= 627.74 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée lors de la formation du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
La réaction est purifiée par chromatographie sur gel de silice (Et_2O/AcOEt 4:1).

Quantités utilisées:
¤ iodure aromatique **IV-48** (100.0 mg, 0.217 mmol, 1 éq.)
¤ ester glycolboronique **IV-72** (137.3 mg, 0.326 mmol, 1.5 éq.)
¤ $Pd(OAc)_2$ (1.5 mg, 0.0065 mmol, 3 mol%)
¤ dppf (5.4 mg, 0.0098 mmol, 4.5 mol%)
¤ CsF (74.3 mg, 0.489 mmol, 2.25 éq.)
¤ dioxanne (6.6 mL)
Rendement = 53% (72.8 mg; 0.116 mmol).
r.d. : 85/15

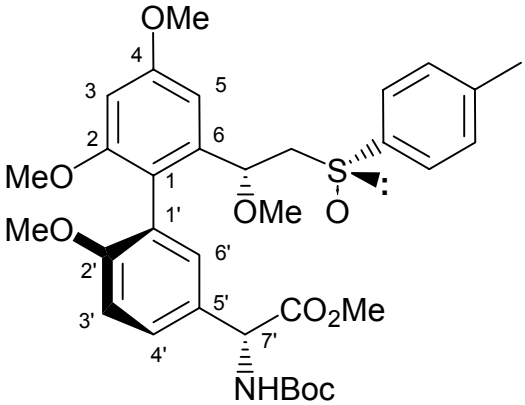
Caractéristiques:
Solide jaune
P.f.= 140-142°C
R_f (Et_2O) = 0.3
$[\alpha]_D^{20}$ = -76.4 (*c* 1; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 1.43 (9H, s, *t*Bu), 2.41 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.05 (3H, s, OMe), 3.30 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 12.6 Hz, J_{AX} = 9.3 Hz, J_{BX} = 4.5 Hz, Δυ = 219 Hz, CH_2), 3.51 (3H, s, OMe), 3.62 (3H, s, OMe), 3.70 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 9.3 Hz, J_{BX} = 4.5 Hz, C*H*(OMe)), 3.76 (3H, s, OMe), 3.84 (3H, s, OMe), 5.26 (1H, d, *J* = 7.0 Hz, C*H*(NHBoc)), 6.22 (1H, d, *J* = 7.0 Hz, NH), 6.46 (1H, d, *J* = 2.5 Hz, H^{Ar-3}), 6.66 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, $H^{Ar-3'}$), 6.68 (1H, d, *J* = 2.5 Hz, H^{Ar-5}), 7.01 (1H, d, *J* = 2.5 Hz, $H^{Ar-6'}$), 7.19 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 7.9 Hz, Δυ = 26 Hz, H^{pTol}), 7.33 (1H, dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, $H^{Ar-4'}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 21.4 (CH_3^{pTol}), 28.3 (C(*C*H_3)$_3$), 52.5 (OMe), 54.9 (OMe), 55.4 (OMe), 55.6 (OMe), 56.2 (OMe), 57.1 (C*H*(NHBoc)CO_2Me), 64.0 (CH_2), 75.5 (*C*H(OMe)), 79.8 (*C*(CH_3)$_3$), 98.5 (CH^{Ar}), 100.9 (CH^{Ar}), 110.6 (CH^{Ar}), 118.6 (C^{Ar}), 124.1 (C^{Ar}), 124.2 (CH^{pTol}), 128.2 (CH^{Ar}), 128.5 (C^{Ar}), 129.7 (CH^{pTol}), 131.7 (CH^{Ar}), 139.4 (C^{Ar}), 140.2 (C^{Ar}), 141.1 (C^{Ar}), 155.2 (C^{Ar}), 155.8 (C^{Ar}), 156.0 (C^{Ar}), 160.8 (C=O), 172.0 (C=O).

IR (neat):
υ 3340 (NH), 2957, 1740 (C=O), 1706 (C=O), 1602, 1523, 1505, 1490, 1463, 1342, 1264, 1201, 1161, 1069, 1054, 1035, 983, 934, 809.

(+)-[a*R*,1*R*,7'*R*,(S)*R*]-*t*-butoxycarbonylamino-{2,4,2'-triméthoxy-6-[1-méthoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-biphényl-5'-yl}-acétate de méthyle IV-75

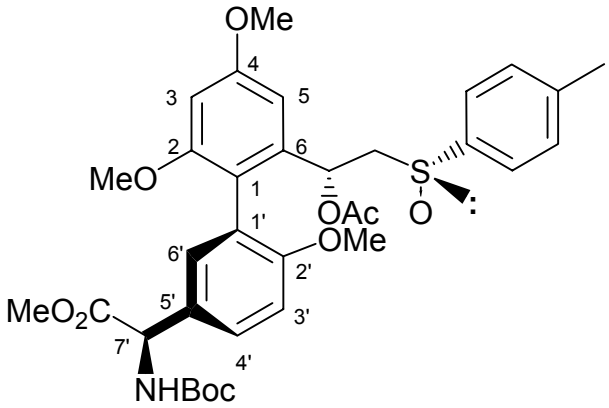


$C_{33}H_{41}NO_9S$
M.M.= 627.74 g/mol

Caractéristiques:
Pâte orange
R_f (Et_2O) = 0.25
$[\alpha]_D^{20}$ = +10.4 (*c* 0.6; $CHCl_3$)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 23):
δ 1.44 (9H, s, *t*Bu), 2.43 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.06 (3H, s, OMe), 3.43 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 10.5, J_{AX} = 3.2, J_{BX} = 12.6 Hz, CH_2), 3.49 (3H, s, OMe), 3.63 (3H, s, OMe), 3.77 (1H, X d'ABX (m), C*H*(OMe)), 3.82 (3H, s, OMe), 3.85 (3H, s, OMe), 5.34 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, C*H*(NHBoc)), 5.59 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, NH), 6.45 (1H, d, *J* = 2.5 Hz, H^{Ar-3}), 6.63 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, $H^{Ar-3'}$), 6.69 (1H, d, *J* = 2.5 Hz, H^{Ar-5}), 6.89 (1H, d, *J* = 2.5 Hz, $H^{Ar-6'}$), 7.20 (4H, A_2B_2, *J* = 8.5 Hz, H^{pTol}), 7.31 (1H, dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, $H^{Ar-4'}$).

[a*S*,1*R*,7'*R*,(S)*R*]-{6-[1-acétoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-2,4,2'-triméthoxy-biphényl-5'-yl}-*t*-butoxycarbonylamino-acétate de méthyle IV-76



$C_{34}H_{41}NO_{10}S$
M.M.= 655.75 g/mol

Procédure:
Procédure identique à celle utilisée lors de la formation du 1-[1-(2'-méthoxy-1'-naphtyl)-phényl]-2-(4-tolylsulfinyl)-éthanone **II-26**.
Purification par chromatographie sur gel de silice (Et_2O/AcOEt 4:1).

Quantités utilisées:
- ¤ iodure aromatique **IV-68** (100.0 mg, 0.205 mmol, 1 éq.)
- ¤ ester glycolboronique **IV-72** (172.5 mg, 0.410 mmol, 2 éq.)
- ¤ $Pd(OAc)_2$ (1.4 mg, 0.0061 mmol, 3 mol%)
- ¤ dppf (5.1 mg, 0.0092 mmol, 4.5 mol%)
- ¤ CsF (124.4 mg, 0.819 mmol, 4 éq.)
- ¤ dioxanne (6.0 mL)

Rendement = 82% (110.0 mg; 0.168 mmol).
r.d. : 90/10

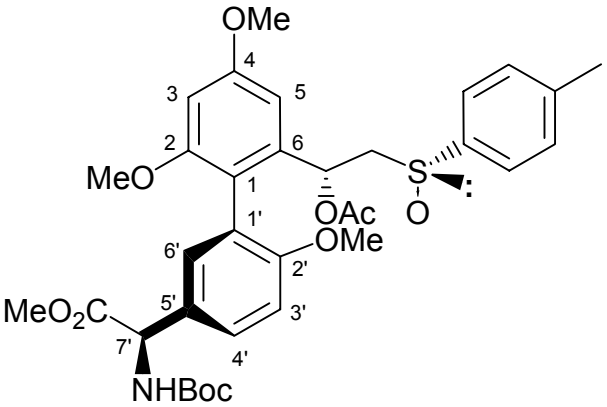
Caractéristiques:
Pâte orange
R_f (Et_2O/AcOEt 4:1) = 0.26

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ 1.42 (9H, s, *t*Bu), 1.96 (3H, s, Ac), 2.40 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.98 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.3 Hz, J_{AX} = 9.3 Hz, J_{BX} = 4.1 Hz, Δυ = 99 Hz, CH_2), 3.64 (3H, s, OMe^{Ar-2}), 3.66 (3H, s, $OMe^{Ar-2'}$), 3.73 (3H, s, CO_2Me), 3.85 (3H, s, OMe^{Ar-4}), 5.21 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, C*H*(NHBoc)), 5.82 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 9.3 Hz, J_{BX} = 4.1 Hz, C*H*(OAc)), 6.13 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, NH), 6.48 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, H^{Ar-3}), 6.63 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, H^{Ar-5}), 6.82 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, $H^{Ar-3'}$), 7.03 (1H, d, *J* = 2.5 Hz, $H^{Ar-6'}$), 7.25 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.1 Hz, Δυ = 28 Hz, H^{pTol}), 7.32 (1H, m, $H^{Ar-4'}$).

[a*S*,1*R*,7'*R*,(S)*R*]-{6-[1-acétoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-2,4,2'-triméthoxy-biphényl-5'-yl}-*t*-butoxycarbonylamino-acétate de méthyle IV-76

$C_{34}H_{41}NO_{10}S$
M.M.= 655.75 g/mol



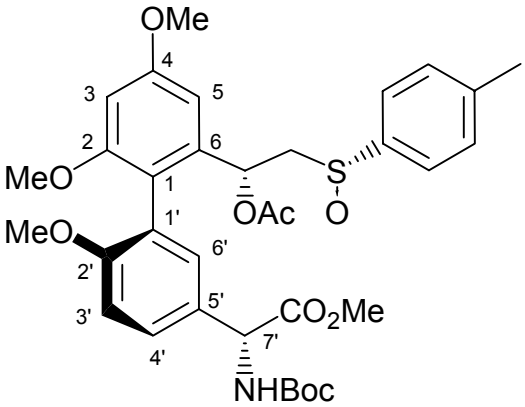
Caractéristiques:
pâte orange
R_f (Et_2O/AcOEt 4:1) = 0.24

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 1.44 (9H, s, *t*Bu), 2.05 (3H, s, Ac), 2.42 (3H, s, CH_3^{pTol}), 2.97 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.4 Hz, J_{AX} = 10.5 Hz, J_{BX} = 3 Hz, Δυ = 129 Hz, CH_2), 3.63 (3H, s, OMe^{Ar-2}), 3.66 (3H, s, $OMe^{Ar-2'}$), 3.77 (3H, s, CO_2Me), 3.84 (3H, s, OMe^{Ar-4}), 5.29 (1H, d, *J* = 7.2 Hz, C*H*(NHBoc)), 5.52 (1H, d, *J* = 7.2 Hz, NH), 5.78 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 10.5 Hz, J_{BX} = 3 Hz, C*H*(OAc)), 6.47 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, H^{Ar-3}), 6.64 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, H^{Ar-5}), 6.79 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, $H^{Ar-3'}$), 6.93 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, $H^{Ar-6'}$), 7.26 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.1 Hz, Δυ = 21 Hz, H^{pTol}), 7.26 (1H, m, $H^{Ar-4'}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz):
δ 20.9 (OAc), 21.4 (CH_3^{pTol}), 28.3 (C(CH_3)$_3$), 52.6 (OMe), 55.3 (OMe), 55.5 (OMe), 55.8 (OMe), 57.0 (C*H*(NHBoc)CO_2Me), 62.9 (CH_2), 68.0 (CH), 80.0 (*C*(CH_3)$_3$), 98.8 (CH^{Ar}), 102.0 (CH^{Ar}), 111.2 (CH^{Ar}), 117.4 (C^{Ar}), 124.1 (CH^{pTol}), 128.1 (CH^{Ar}), 130.0 (CH^{pTol}), 131.4 (CH^{Ar}), 139.4 (C^{Ar}), 140.0 (C^{Ar}), 141.3 (C^{Ar}), 141.3 (C^{Ar}), 155.0 (C^{Ar}), 156.5 (C^{Ar}), 158.2 (C^{Ar}), 159.9 (C^{Ar}), 160.5 (C=O), 169.8 (C=O), 171.9 (C=O).

[a*R*,1*R*,7'*R*,(S)*R*]-{6-[1-acétoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-2,4,2'-triméthoxy-biphényl-5'-yl}-*t*-butoxycarbonylamino-acétate de méthyle IV-76

$C_{34}H_{41}NO_{10}S$
M.M.= 655.75 g/mol



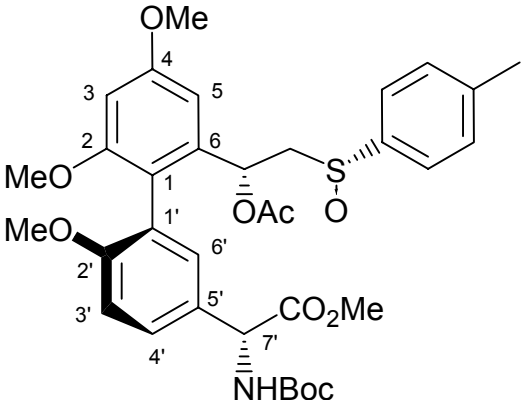
Caractéristiques:
Pâte jaune
R_f (Et_2O/AcOEt 4:1) = 0.15

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 1.44 (9H, s, *t*Bu), 2.06 (3H, s, OAc), 2.44 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.12 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.3 Hz, J_{AX} = 11.3 Hz, J_{BX} = 2.3 Hz, Δυ = 175 Hz,

CH_2), 3.49 (3H, s, OMe^{Ar-2}), 3.61 (3H, s, $OMe^{Ar-2'}$), 3.71 (3H, s, CO_2Me), 3.83 (3H, s, OMe^{Ar-4}), 5.29 (1H, d large, J = 7.0 Hz, C*H*(NHBoc)), 5.44 (1H, d large, J = 7.0 Hz, NH), 5.51 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 11.3 Hz, J_{BX} = 2.3 Hz, C*H*(OAc)), 6.43 (1H, d, J = 2.2 Hz, H^{Ar-3}), 6.58 (1H, d, J = 8.2 Hz, $H^{Ar-3'}$), 6.59 (1H, d, J = 2.2 Hz, H^{Ar-5}), 7.06 (1H, s large, $H^{Ar-6'}$), 7.20 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 8.02 Hz, $\Delta\upsilon$ = 37 Hz, H^{pTol}), 7.53 (1H, m, $H^{Ar-4'}$).

[a*R*,1*R*,7'*R*,(S)*R*]-{6-[1-acétoxy-2-(4-tolylsulfinyl)-éthyl]-2,4,2'-triméthoxy-biphényl-5'-yl}-*t*-butoxycarbonylamino-acétate de méthyle IV-76

$C_{34}H_{41}NO_{10}S$
M.M.= 655.75 g/mol



Caractéristiques:
Pâte jaune
R_f (Et_2O/AcOEt 4:1) = 0.15

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz):
δ 1.47 (9H, s, *t*Bu), 2.03 (3H, s, OAc), 2.42 (3H, s, CH_3^{pTol}), 3.14 (2H, AB d'ABX, J_{AB} = 13.3 Hz, J_{AX} = 11.3 Hz, J_{BX} = 2.3 Hz, $\Delta\upsilon$ = 212 Hz, CH_2), 3.50 (3H, s, OMe^{Ar-2}), 3.61 (3H, s, $OMe^{Ar-2'}$), 3.80 (3H, s, CO_2Me), 3.84 (3H, s, OMe^{Ar-4}), 5.22 (1H, d large, J = 7.0 Hz, C*H*(NHBoc)), 5.50 (1H, d large, J = 7.0 Hz, NH), 5.86 (1H, X d'ABX, J_{AX} = 11.3 Hz, J_{BX} = 2.3 Hz, C*H*(OAc)), 6.43 (1H, d, J = 2.2 Hz, H^{Ar-3}), 6.58 (1H, d, J = 8.2 Hz, $H^{Ar-3'}$), 6.59 (1H, d, J = 2.2 Hz, H^{Ar-5}), 7.00 (1H, s large, $H^{Ar-6'}$), 7.22 (4H, A_2B_2, J_{AB} = 11.7 Hz, $\Delta\upsilon$ = 27 Hz, H^{pTol}), 7.71 (1H, m, $H^{Ar-4'}$).